

**Synthese von dipolaren Heterocyclen als
Acetylcholin-Mimetika und deren Aktivität am
nikotinergeren Acetylcholin-Rezeptor im Insekt**

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung des Doktorgrades der
Mathematisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät
der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

verlegt von

Piet Christian Sauer

aus Düsseldorf

Düsseldorf 2001

Gedruckt mit der Genehmigung der Mathematisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

Referent : Univ.-Prof. Dr. H.-D. Martin

Koreferent : Univ.-Prof. Dr. M. Braun

Tag der mündlichen Prüfung : 07.06.2001

Für Ellen und Zoé

Herrn Dr. P. Jeschke, Herrn Dr. W. Krämer und Herrn Dr. D. Wollweber von der Bayer AG danke ich für die wohlwollende Förderung dieser Arbeit, die konstruktive Kooperation sowie ihre stete Diskussions- und Hilfsbereitschaft.

Herrn Prof. Dr. H.-D. Martin danke ich für die Vergabe des Themas, den mir für diese Arbeit gewährten Freiraum zur Bearbeitung des Themengebietes sowie für seine Anregungen und stete Diskussionsbereitschaft.

Abkürzungen und Symbole

Das Abkürzungsverzeichnis enthält alle in dieser Arbeit mehrmals verwendeten Abkürzungen, außer den physikalischen Einheiten nach IUPAC.

α -BGT	: α -Bungarotoxin	exp.	: experimentell
ACh	: Acetylcholin	FAB	: Fast Atom Bombardment MS
ACh-E	: ACh-Esterase	Gaba	: γ -Aminobuttersäure
ACh-R	: ACh-Rezeptor	Gaba-R	: Gaba-Rezeptor
Abb.	: Abbildung	Glg.	: Gleichung
abs.	: absolut	IR	: Infrarotspektroskopie
arom.	: aromatisch	nJ	: NMR-Kopplungskonstante über n Bindungen
ber.	: berechnet	k	: Geschwindigkeitskonstante
br	: breit	Lit.	: Literatur
BSA	: Rinderserum Albumin	Lsg.	: Lösung
bzw.	: beziehungsweise	μ	: Dipolmoment
ca.	: zirka	M	: Molekulargewicht
CCMP	: 2-Chlor-5-chlormethylpyridin	Me	: Methyl
CMP	: 2-Chlor-5-methylpyridin bzw. 6-Chlor-3-pyridylmethyl	MTP	: Mikrotiterplatten
ΔG_A^\ddagger	: freie Aktivierungsenergie	MS	: Massenspektrometrie
ΔH_f	: Standardbildungsenthalpie	n-ACh-R	: nikotinischer ACh-R
d	: Dublett	m-ACh-R	: muskarinischer ACh-R
DC	: Dünnschichtchromatographie	NMR	: Nuclear Magnetic Resonance
d.h.	: das heißt	NT	: Neurotransmitter
DABCO	: Diazabicyclo[2.2.2]octan	R_f	: Retentionsfaktor
DBU	: 1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec -7-en	OP	: Organophosphate
DMF	: Dimethylformamid	org.	: organisch
DMSO	: Dimethylsulfoxid	PNS	: peripheres Nervensystem
d. Th.	: der Theorie	ppm	: pars per million
erw.	: erwartet	Pr	: <i>n</i> -Propyl
Et	: Ethyl	${}^i\text{Pr}$: <i>iso</i> -Propyl
		prim.	: primär

Abkürzungsverzeichnis

q	: Quartett
qui	: Quintett
s	: Singulett
s. / s.a.	: siehe (auch)
S.	: Seite
Sdp.	: Siedepunkt
sec.	: sekundär
sept	: Septett
sext	: Sextett
Smp.	: Schmelzpunkt
Std.	: Standard
$\Sigma\mu$: Gesamtdipolmoment
$\Sigma\mu(\text{ber.})$: berechnetes $\Sigma\mu$
$\Sigma\mu(\text{erw.})$: korrigiertes, erwartetes $\Sigma\mu$
t	: Triplett
Tab.	: Tabelle
T_C	: Koaleszenztemperatur
THF	: Tetrahydrofuran
TMS	: Tetramethylsilan
Tosyl	: <i>p</i> -Toluolsulfonyl
u.a.	: unter anderem, und andere
V	: Versuch
verd.	: verdünnt
z.B.	: zum Beispiel
Zers.	: Zersetzung
ZNS	: Zentralnervensystem

Inhaltsverzeichnis	Seite
1. Einleitung	1
1.1 Pflanzenschutz heute	1
1.2 Wirkweise verschiedener Insektizide	3
1.3 Das Insektizid Imidacloprid und seine Wirkung	6
2. Problemstellung	12
3. Hauptteil	14
3.1 Wertung der Zielstrukturen	14
3.1.1 Das Dipolmoment	14
3.1.2 Quantenmechanische Rechnungen zur Geometrieoptimierung und Dipolbestimmung; Korrelation berechneter und gemessener Dipole	16
3.1.3 Quantenmechanische Rechnungen an Imidacloprid und Analoga Vergleich der Konformeren, Vergleich mit Analoga	20
3.1.4 Quantenmechanische Rechnungen der Thiazole, Tautomere, Struktur - Dipolmoment - Beziehung, Zielverbindungen	22
3.2 Synthese und Charakterisierung der Zielverbindungen	27
3.2.1 Thiazole, Syntheseplanung	27
3.2.2 2,3-Dihydrothiazoline ohne CMP-Substituent Allgemeines, Stabilität, Tautomere	27
3.2.3 2,5-Dihydrothiazoline ohne CMP-Substituent Allgemeines, Dynamische NMR Spektroskopie	37
3.2.4 2,3-Dihydrothiazoline mit CMP-Substituent Verschiedene Synthesemöglichkeiten	45
3.2.5 2,5-Dihydrothiazoline mit CMP-Substituent Dynamische Moleküle	57
3.2.6 Imidazole, Syntheseplanung	63
3.2.7 2,5-Dihydroimidazoline ohne CMP-Substituent 2 <i>H</i> -Azirine als Syntheseequivalent	63
3.2.8 2,5-Dihydroimidazoline mit CMP-Substituent <i>N</i> -Methyl- <i>N</i> -CMP-2 <i>H</i> -azirin als Syntheseequivalent	70

3.3	Tests zur Festellung der insektiziden Wirksamkeit der Verbindungen	73
3.3.1	Rezeptor-Bindungs Test	73
3.3.2	Biologische Tests	75
3.4	Dipol(Struktur)-Wirkungs-Beziehung	79
4.	Zusammenfassung	93
5.	Experimenteller Teil	98
5.1	Allgemeines	98
5.2	Versuchsbeschreibung	100
6.	Literaturverzeichnis	174
7.	Anhang	182
A	Tabellarische Auflistung der berechneten Standardbildungsenergien und Dipolmomente zur Prüfung der Methode	182
B	Tabellarische Auflistung der berechneten Standardbildungsenergien und Dipolmomente der Thiazole	184
C	Tabellarische Auflistung der berechneten Standardbildungsenergien und Dipolmomente verschiedener Isomere von Heterocyclen mit CMP-Substituent	192

1. Einleitung

1.1 Pflanzenschutz heute

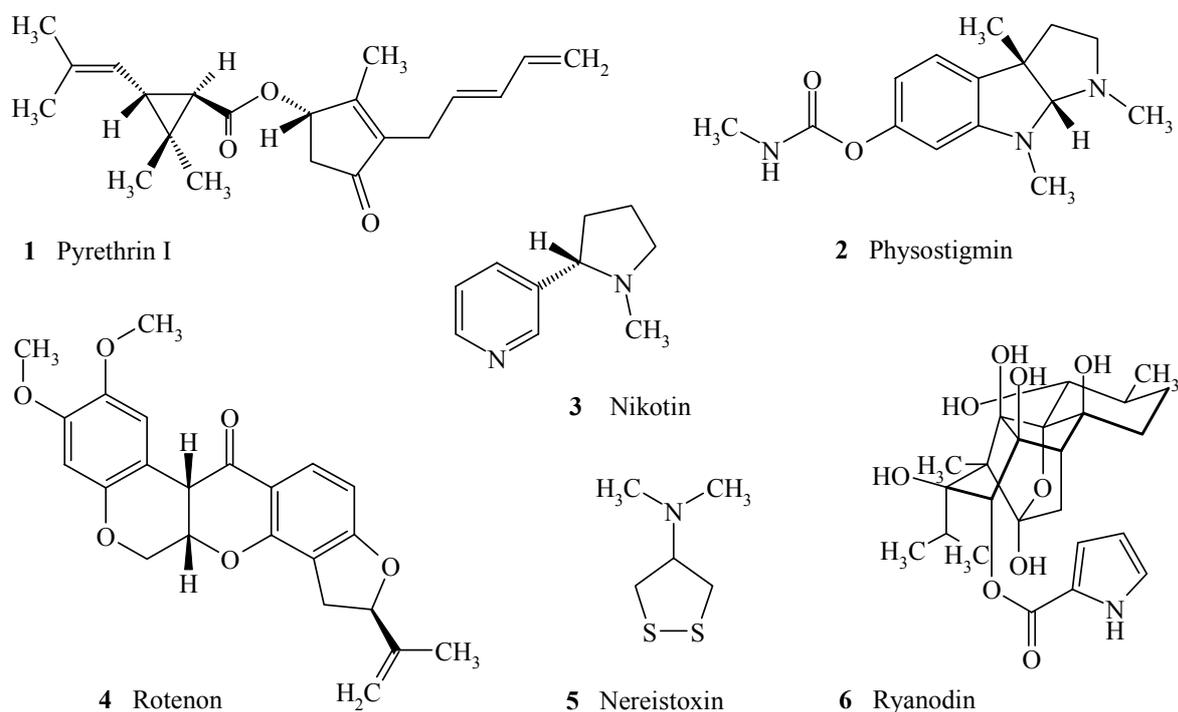
Das Anliegen, Ernteerträge in der Landwirtschaft zu steigern, Vorräte und Kulturpflanzen vor der Vernichtung durch Schädlinge zu bewahren oder ihren Verderb durch Krankheiten zu verhindern, reicht bis in die Frühzeit der Menschheitsgeschichte zurück. So wurde bereits im Altertum versucht, diejenigen Naturkräfte zu nutzen und zu fördern, die das Wachstum der Kulturpflanzen begünstigen und jene zurückzudrängen, die dieses Wachstum behindern [1,2]. Der moderne Pflanzenschutz bietet spezielle Verfahren Pflanzen allgemein und Kulturpflanzen im besonderen, vor Krankheiten und Schädlingen zu bewahren. Im Konzept des integrierten Pflanzenschutzes finden dabei alle wirtschaftlich und ökologisch vertretbaren Methoden ihre Anwendung. Hierbei werden mechanische, physikalische, agrikulturtechnische, biologische, gentechnische und chemische Verfahren sinnvoll miteinander verbunden und auf jede im speziellen zu schützende Kulturart, den Schaderreger und das Anbausystem abgestimmt [2]. Der chemische Pflanzenschutz ist damit nur eine Säule in diesem System.

Die Anforderungen an den chemischen Pflanzenschutz und damit an die Pflanzenschutzmittel sind im Laufe der Zeit immer höher geworden. So ist die Forderung nach einer hohen Wirksamkeit und langer Wirkdauer bei einer geringen Aufwandmenge und geringer Umweltbelastung verknüpft mit dem Problem der Spezifität, der Toxizität und des Rückstandsrisikos. In diesem komplexen Sachverhalt von hoher Wirksamkeit, ökologischer Unbedenklichkeit und Wirtschaftlichkeit gilt es, neue intelligente Lösungen zu finden. Bei diesen Lösungen kann es sich im chemische Pflanzenschutz um Substanzen handeln, die hinsichtlich ihrer Wirkung bestens verstanden und in ihrer Verträglichkeit mit Mensch und Umwelt als unbedenklich eingestuft werden können.

Eine der Methoden in der Wirkstoffforschung, die auf der Suche nach solchen neuen Substanzen angewandt wird, ist die der Variation einer Leitstruktur. Die Leitstruktur ist eine definierte Substanz aus der Synthese oder dem Naturstoffpool, die in relevanten biologischen Tests eine verfolgenswerte Wirkung aufweist [3]. Ein Beispiel für die Entwicklung einer Palette von Pflanzenschutzmitteln für den landwirtschaftlichen Gebrauch aus einer Leitstruktur, ist die Wirkstoffklasse der Pyrethroide [4]. Diese

Wirkstoffklasse ist zudem auch das bekannteste Beispiel dafür, daß die Wirksamkeit einer Substanz durch Zugabe einer zweiten Komponente, die keine direkt gegen den Schaderreger gerichtete Wirkung aufweist, gesteigert werden kann [4d]. Diese Synergisten (z.B. Piperonylbutoxid) greifen meist in den enzymatischen Entgiftungsmechanismus im Insekt ein und erhöhen somit die Konzentration an Wirkstoff im Insekt.

Die industrielle Wirkstoffsuche hat als Leitmotiv auch heutzutage die Natur weiterhin im Blickfeld. Das Ziel, die Synthese einfacher Strukturen mit möglichst besserer Wirksamkeit, breiterem biologischen Wirkspektrum und geringere Toxizität gegenüber Warmblütern und Nützlingen, ausgehend von Pflanzeninhaltsstoffen oder aus Tieren isolierten Stoffen, wurde z.B. im Fall der Insektizide Physostigmin **2** (Kalabarbohne, *Physostigma venenosum*), Nikotin **3** (Tabakpflanze, *Nicotiana tabacum*), Rotenon **4** (*Derris elleptica*), Annonin (*Annona squamosa*), Nereistoxin **5** (mariner Wurm; *Lumbriconereis heteropoda*), Pipericin (*Piper nigrum*) und Ryanodin **6** (*Ryania speciosa*) verfolgt. Von diesen Stoffen erwiesen sich einige als nicht optimierbar, d.h. diese erwiesen sich als schlechte Leitstruktur [5].



In den letzten Jahren hat sich aber auch ein neuer Trend im Pflanzenschutz etabliert. Hierbei werden die toxischen Eigenschaften eines Wirkstoffes, der von einem Bakterium z.B. *Bacillus thuringiensis* produziert wird, ausgenutzt. Diese Präparate sind sehr selektiv und

wirken nur bei wenigen Spezies. Der Nachteil der mangelnden Langzeitwirkung in Blättern und im Boden wird dadurch behoben, daß die für Warmblüter ungiftigen Kristallproteine direkt in den Kulturpflanzen, die durch transgene Pflanzenzucht modifiziert worden sind, als Sekundärmetabolit produziert werden. Mit Hilfe dieser gentechnischen Methode sind vor allem herbizide und insektizide Kulturpflanzen wie Mais, Baumwolle, Soja, Kartoffeln und Tomaten hervorgegangen [3].

1.2 Wirkweise verschiedener Insektizide

Um einen gezielten Eingriff gegen tierische Schaderreger zu starten, ist es unerlässlich diese in ihren Veranlagungen, Verhalten und Morphologie zu verstehen und sie nach der Art des Schadens, den sie anrichten, oder nach den Schädlingen selbst zu unterteilen [6,7]. Neben den Insekten, als tierische Schaderreger, auf die im Fortgang der Ausführungen besonders eingegangen werden soll, seien die - hinsichtlich der von ihnen angerichteten Schäden - nicht weniger harmlosen Milben, Nematoden und Schnecken genannt. Die Zahl der phytosugen (saugenden) und den phytophagen (beißenden) Insekten wird weltweit auf ca. 750000 Arten geschätzt, von denen wiederum ca. 7500 Arten, also nur ein Prozent, an den 400 wichtigsten Kulturpflanzen im Weltmaßstab als bedeutsame Schädlinge in Erscheinung treten [7]. Speziell gegen diese sollten also geeignete Methoden gefunden werden, um deren Bestand so niedrig wie möglich zu halten. Im integrierten Pflanzenschutz sind hierbei etliche Ansätze erfolgreich.

Eine Unterteilung der Insektizide erfolgt durch die Art und Weise der Aufnahme der Wirkstoffe. So kann der Wirkstoff über die Atmungsorgane, die Tracheen, als Atemgift, über die Nahrungsaufnahme, durch Fressen oder Saugen, als Fraßgift oder durch Berührung, über bestimmte Eintrittspforten wie z.B. die Fühler, als Kontaktgift in den insektiziden Stoffwechselkreislauf gelangen. Ist das Insektizid in den Insektenkörper gelangt, kann es seine eigentliche, für das Insekt toxische Wirkung entfalten. Diese Wirkung kann wiederum unterschiedliche Ursachen besitzen. Im Pflanzenschutz wird deshalb in Bezug auf die Art und Weise bzw. den Ort, an dem eine Substanz wirkt, in Target's unterteilt.

Da Insektizide eine rasche Wirkung besitzen sollten, ist das Zentralnervensystem (ZNS) der Insekten als Angriffspunkt von enormer Bedeutung. Das ZNS ist eine Netzwerk-

verknüpfung von Nervenzellen (Neuronen), dessen Aufgabe darin besteht eine Reiz- bzw. Impulsweiterleitung untereinander oder zu anderen erregbaren Strukturen, wie Muskeln oder Drüsenorgane zu gewährleisten. Hierzu wird der Erregungsimpuls mit Hilfe eines selektiven Konzentrationsgefälles - aus Natrium- und Kaliumionen durch die Neuronenmembran - als elektrische Potentialwelle (Aktionspotential) entlang der Neuronen geleitet. Die Übertragung des Impulses auf z.B. andere Neuronen erfolgt an Kontaktstellen (Synapsen) zwischen Neuron und Empfänger. Hier unterscheiden sich die elektrischen Synapsen, die einen direkten Kontakt, die sogenannten *gap junctions*, zum Empfänger besitzen, von den chemischen Synapsen, die einen Spalt von ungefähr 20-30 nm zum Empfänger besitzen. Bei den zuletzt genannten findet zur Reizweiterleitung an der präsynaptischen Membran eine durch Calciumionen ausgelöste Ausschüttung von chemischen Substanzen sogenannten Neurotransmittern (NT) in den synaptischen Spalt statt. Diese NT diffundieren in den synaptischen Spalt, binden an einem postsynaptischen Rezeptor und bewirken damit das Öffnen von Ionenkanälen, wodurch die spezifische Membranleitfähigkeit geändert und die postsynaptische Zelle depolarisiert wird. Somit tritt im Empfänger ein neues Konzentrationsgefälle auf, das ein neues Aktionspotential auslöst. Hierzu ist noch anzumerken, daß nicht alle Rezeptoren im ZNS ionotrop d.h. direkt gesteuerte Ionenkanalrezeptoren sind, sondern, daß es auch Rezeptoren gibt, die Ionenkanäle indirekt über G-Proteine oder Rezeptortyrosinkinasen steuern [8]. Als NT, zur Aktivierung verschiedener Rezeptoren mit unterschiedlichen Aufgaben sind im Insekt u.a. das Acetylcholin (ACh), γ -Aminobuttersäure (Gaba), Oktopamin, Glutamat, Serotonin oder Poptolin bekannt [9].

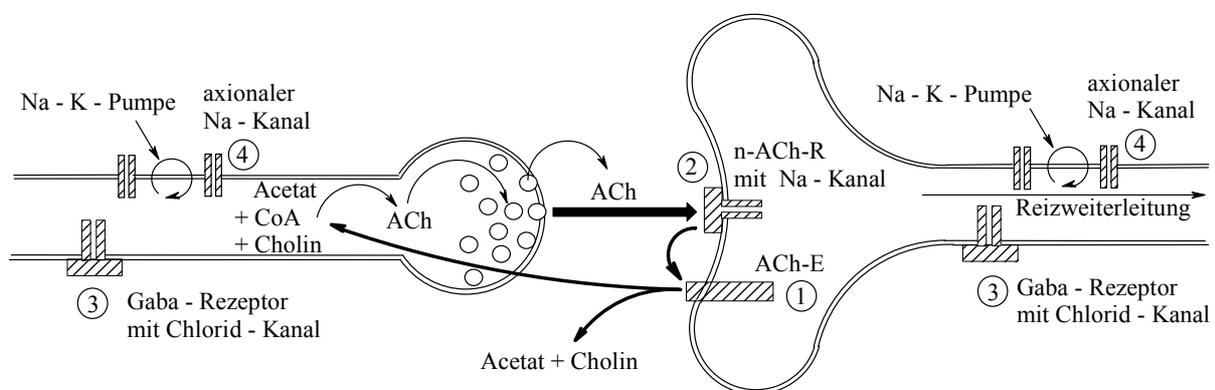


Abbildung 1: Schematische Darstellung der Aktionen zur Reizweiterleitung im ZNS am synaptischen Spalt mit verschiedenen Target's

Ein Eingriff in das ZNS der Insekten kann nun an unterschiedlichen Stellen im Prozeß der Reizweiterleitung erfolgen [10]. Hierbei stellen die Bindungsstellen (Wirkorte) der Insektizide die Target's dar. An dieser Stelle soll jedoch nur auf die Target's eingegangen werden, an denen ACh beteiligt ist.

- Target 1: Die Acetylcholin-Esterrase (ACh-E); ein Enzym im synaptischen Spalt, daß zum Abbau des ACh in Cholin und Acetat im Reizweiterleitungsmechanismus benötigt wird, dient als Angriffsort der Phosphorsäureester und Carbamate.

Die Organophosphate (OP) sind in den dreißiger Jahren von *G. Schrader* hinsichtlich ihrer insektiziden Wirkung entdeckt worden und in den folgenden Jahren hinsichtlich ihrer Struktur vielfältig variiert worden. In der Literatur wird die von ihm aufgestellte "Schrader'sche Acylformel" als ersten Versuch zur Aufstellung einer Struktur-Wirkungs-Beziehung angesehen. Mit dieser Struktur-Wirkungs-Beziehung ist der Grundgedanke des Pharmakophors eng verknüpft. Dieser bezeichnet - in einer chemischen / pharmakologischen Betrachtungsweise - den Teil einer Struktur, der für eine Wirkung verantwortlich ist, d.h. das sich die für eine Bindung an einem Target verantwortlichen Bindungsatome in einem Wirkstoff in einer genau durch die Bindungsstellen vorgegebenen geometrischen Anordnung wiederfinden müssen. Damit sind die übrigen Atome eines Wirkstoffes ausschließlich zur Raumerfüllung innerhalb des Moleküls notwendig.

Die Carbamate, als zweite an der ACh-E aktive Funktionsklasse, binden, im Gegensatz zu den OP, die die ACh-E irreversibel phosphorylieren, reversibel an dieser [11]. Beide Substanzklassen sind jedoch für Warmblüter als nicht bedenkenlos einzustufen.

- Target 2: Der nikotinsche Acetylcholin-Rezeptor (n-ACh-R); gehört zu den ligandengesteuerten Ionenkanälen, die auf einen chemischen Reiz in der postsynaptischen Zelle ein neues Aktionspotential ermöglichen. Der n-ACh-R ist somit ein excitatorischer (aktivierender) Rezeptor, der direkt an der Reizweiterleitung beteiligt ist. Im Unterschied zum muscarinischen ACh-R (m-ACh-R), der über ein G-Protein (Guanosintriphosphat bindendes Membranprotein) gekoppelt einen Ionenkanal öffnet, ist der n-ACh-R ein ionotroper Rezeptor. Man unterscheidet, hinsichtlich der Art und Weise ihrer Wirkung, drei Arten von Neurotoxinen am n-ACh-R:

a) Agonisten: Diese wirken im Sinne des physiologischen Liganden ACh. Sie binden also an dessen Bindungsstellen und aktivieren den Ionenkanal (z.B. Nikotin **3**).

- b) competitive Antagonisten: Diese verdrängen den physiologischen Liganden und blockieren dessen Bindungsstellen ohne eine Wirkung hervorzurufen d.h. verhindern die Öffnung des Ionenkanals (z.B. α -Bungarotoxin (α -BGT), ein Polypeptid aus dem Schlangengift der *Bungarus multicinctus*).
- c) incompetitive Antagonisten: Diese verhindern den Ionenstrom ebenfalls, jedoch ohne den physiologischen Liganden zu verdrängen, verstopfen also den Ionenkanal oder binden direkt in diesem (z.B. Chlorpromazin).

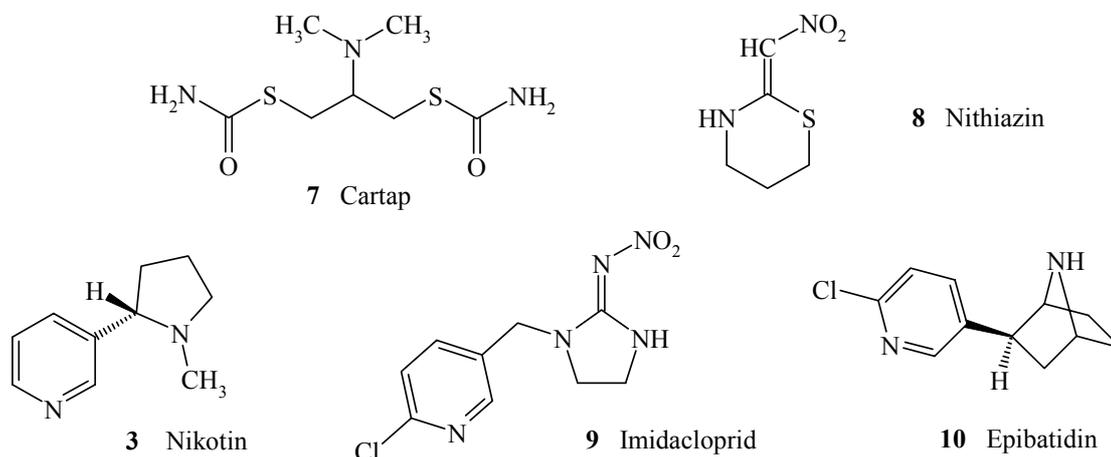
Mit der Substanzklasse der Neonikotinyne ist eine am n-ACh-R agonistisch wirkende insektizide Wirkstoffgeneration mit hoher Spezifität und breiter Anwendbarkeit gefunden worden [12].

1.3 Das Insektizid Imidacloprid und seine Wirkung

Viele der heute kommerziell erhältlichen Insektizide sind von Strukturen abgeleitet, die in der Natur zu finden sind. Nikotin **3** ist eins der ältesten bekannten am ACh-R aktiven Insektizide [13]. Wegen seiner hohen Toxizität für Warmblüter und seiner geringen Aktivität bei Insekten findet es im modernen Pflanzenschutz keine Anwendung mehr. Auch als Leitstruktur sind keine nennenswerten Modifikationen aus diesem Naturprodukt hervorgegangen. Ein weiterer Naturstoff - das Nereistoxin **5** - diente als Leitstruktur für Cartap **7**, einen Wirkstoff, der als kompetitiver Antagonist am n-ACh-R aktiv ist und somit das erste, gezielt für dieses Target entwickelte Insektizid darstellt [14]. Cartap **7** ist darüber hinaus der erste insektizide Wirkstoff, der aus einem Naturstoff hervorging, welcher bis dahin nicht als Insektizid verwendet worden ist [15]. Wirtschaftlich hat diese Entdeckung jedoch nur geringe Erfolge erzielen können.

Die Entwicklung vom Imidacloprid **9**, einem am n-ACh-R hoch aktiven und wirtschaftlich bedeutendem Insektizid entstammt einem völlig verschiedenen Ansatz. Aus der Struktur der Nitromethylene wie Nithiazin **8**, einem als wirksam erkannten, letztlich aber nicht vermarkteten Strukturtyp [16], sind Mitte der 80er Jahre durch vielfache Variationen, die Neonikotinyne mit Imidacloprid **9** hervorgegangen [17]. Die Einführung des Chlornikotinylrestes und die Verknüpfung mit der Nitroguanidin-Grundstruktur ergab ein hochwirksames, lichtstabiles, mindertoxisches, breit einsetzbares und systemisch

wirkendes Insektizid, das neue Maßstäbe setzte. Erst nachdem die insektizide Wirksamkeit von Imidacloprid festgestellt worden war, wurde mit der Entdeckung des Epibatidins **10**, einer aus der Haut des südamerikanischen Baumfrosches (*Epipedobates tricolor*) isolierten Verbindung, der Chlornikotinylnsubstituent in einem Naturstoff gefunden [18].



Gerade die oben erwähnte mindertoxische Eigenschaft von Imidacloprid für Vertebraten ist hier hervorzuheben. Diese ist in der Spezifität des Target's selbst begründet und eng mit der Diversität der ACh-R'en in Insekten und in Vertebraten verbunden.

Die meisten Informationen liegen über den vertebraten n-ACh-R vor. Dieser ist in verschiedenen Regionen, wie dem ZNS, den autonomen Ganglien des peripheren Nervensystems (PNS) oder an den motorischen Endplatten zu finden und dort bei verschiedenen Abläufen involviert [19]. Der an motorischen Endplatten angesiedelte n-ACh-R ist analog dem des elektrischen Organs im Zitterrochen (*Torpedo californica*) aufgebaut und hinsichtlich seines Aufbaus Gegenstand intensiver aktueller Untersuchungen [19]. Er besitzt fünf Proteinuntereinheiten (zwei α_1 und jeweils ein β_1 , $\gamma(\epsilon)$, δ), die den zentralen Ionenkanal umgeben. Die Bindungsstellen für das ACh sind auf den α -Untereinheiten auszumachen.

Die im neuronalen Gewebe angesiedelten n-ACh-R'en sind wie die muskulären ebenfalls aus fünf Untereinheiten aufgebaut, unterscheiden sich jedoch in der Kombination dieser Untereinheiten. Die Stöchiometrie *in vivo* ist heute bis auf wenige Ausnahmen nicht bekannt. *In vitro* sind 12 Untereinheiten gefunden worden: neun α (α_1 - α_9), diese besitzen eine Schwefelbrücke zwischen Cys₁₉₂-Cys₁₉₃ analog derjenigen im Zitterrochen, und drei

β (β_2 - β_4), diese besitzen keine Schwefelbrücke an der genannten Stelle. Diese Untereinheiten sind Teil verschiedener neuronalen n-ACh-R'en in Vertebraten. Sie werden pharmakologisch unterschieden in α -BGT insensitive Subtypen, die hauptsächlich aus Kombinationen von α_2 - α_6 , und β_2 - β_4 Untereinheiten gebildet werden, und α -BGT bindende neuronale n-ACh-R'en, die hauptsächlich aus α_7 , α_8 und α_9 Untereinheiten gebildet werden. Die Hauptvertreter der beiden genannten Subtypen sind der $\alpha_4\beta_2$ -Rezeptor und der α_7 -Rezeptor [19].

Im Gegensatz zu den Vorgenannten ist der insektizide n-ACh-R nur auf das ZNS der Insekten beschränkt [21]. Es wird angenommen, daß der Aufbau des insektiziden n-ACh-R *in vivo* dem des muskulären oder neuronalen in Vertebraten gleicht, also aus fünf Untereinheiten (zwei α und drei β) aufgebaut ist [22]. *In vitro* konnten bereits einige Untereinheiten von der Blattlaus *Myzus persicae*, Fruchtfliege *Drosophila melanogaster*, Heuschrecke *Locusta migratoria* und *Schistocerca gregaria* identifiziert werden [23]. Aus diesen verhältnismäßig vielen Untereinheiten sind jedoch nur wenige pharmakologisch verschiedene Rezeptoren, durch Expression in *Xenopus oocyten* zu Homooligomeren oder durch Co-Expression mit anderen z.B. neuronalen β_2 Untereinheiten aus Hühnern in *Xenopus oocyten*, hervorgegangen [23,24]. Durch Vergleich der vorliegenden Sequenzanalysen aller bekannten vertebraten, insektiziden und nematoden n-ACh-R'en Untereinheiten, konnte die grundsätzliche Verschiedenheit der Rezeptoren in einem phylogenetischer Stammbaum ihrer Untereinheiten deutlich hervorgehoben werden [22,23].

Die Entwicklung von Imidacloprid **9** hat im hohen Maße zum Verständnis des n-ACh-R beigetragen. Durch Bindungsstudien mit Radioliganden (s.a. Kap. 3.4) und elektrophysiologischen Untersuchungen konnte gezeigt werden, daß das primäre Target der Neonikotinyne der n-ACh-R im Insekt ist [9,25]. Erst mit Hilfe von [³H]-Imidacloprid [26] konnte ein Imidacloprid bindender Subtyp des n-ACh-R, der vom α -BGT bindenden verschieden ist, entdeckt werden [27,28]. In elektrophysiologische Studien wurden zwei verschiedene ACh-R'en, nämlich ein α -BGT bindender n-ACh-R mit gemischter nikotinischer / muskarinischer Pharmakologie und ein n-ACh-R, der α -BGT nicht bindet, festgestellt [29]. Die Existenz solcher Subtypen erklärt die verschiedenen Aktivitäten von verschiedenen Neurotoxinen am insektiziden n-ACh-R und darüber hinaus am vertebraten n-ACh-R. Imidacloprid wirkt im Rattenmuskel 1000 mal schlechter als im Insekt [30].

Darüber hinaus wirken kommerzielle Neonikotinyne wie z.B. Imidacloprid **9**, Nitenpyram **14** und Acetamiprid **15** (s. S. 11) entweder gar nicht an muskulären vertebraten n-ACh-R oder nur schwach an neuronalen $\alpha_4\beta_2$ -Rezeptoren und an α_7 -Rezeptoren [31]. Insgesamt ist jedoch die Struktur und Funktion der n-ACh-R'en im Insekt nicht so gut bekannt und verstanden, wie die der Vertebraten. Trotz dieses Mangels und aufgrund der Verschiedenartigkeit der Rezeptoren, wird das pharmakologische Interesse in Hinsicht auf neue Target's im Bereich des Pflanzenschutzes und der Pharma weiter vorrangetrieben.

Über das Verständnis der Wirksamkeit auf molekularer Ebene sind vielfach Überlegungen angestrengt worden. Eine Vorstellung über die geometrische Anordnung von Agonisten am n-ACh-R gaben erstmals *Beers* und *Reich* [13]. Sie zeigten, daß für eine spezifische Bindung zwei Elemente in einem Molekül vereinigt sein müssen: a) zur Ausbildung einer Coulombwechselwirkung eine positive Ladung (Nikotin ist unter physiologischen Bedingungen zu 90 % am Pyrrolidin (N) protoniert), und b) zur Ausbildung einer Wasserstoffbrückenbindung eine Akzeptorfunktion, die 5.9 Å vom kationischen Zentrum entfernt ist (im Nikotin der Pyridin (N)) (s. Abb. 2). *Tomizawa* und *Yamamoto* hoben hervor, daß für eine Wirkung eine positive Partialladung, wie sie im Imidacloprid am Imidazolin (N) durch den Elektronenzug des Nitroiminosubstituenten vorhanden ist, ausreicht [32]. Demnach ist im Imidacloprid der Pharmakophor des Nikotins an den selben Punkten wie im Nikotin zu finden (s. Abb. 2 Modell 1). Nachdem durch Kristallstrukturanalyse die atomaren Abstände von Imidacloprid im festen Zustand bestimmt wurden, stellte *Kagabu* eine alternatives Bindungsmodell vor [33]. Hiernach ist die von *Beers* und *Reich* als notwendig erachtete Distanz zweimal in Imidacloprid vorhanden. Einmal im Abstand - der im Modell 1 gezeigt ist - zwischen Pyridyl (N) und Imidazolin (N2) und andererseits im Abstand Imidazolin (N2) und Nitro (O) des Nitroiminosubstituenten (s. Abb. 2 Modell 2). In diesem Modell dient der Sauerstoff der Nitrogruppe anstelle des Pyridin (N) als Wasserstoffakzeptor. Der Nitrosubstituent übernimmt also die Aufgabe einer stark elektronenziehenden Gruppe mit Wasserstoffakzeptorfunktion. Der Pyridylring soll demnach die Lipophilie des Gesamtmoleküls erhöhen. Modell 2 erklärt zudem die Wirksamkeit - auch wenn diese teils geringer ist, als die von Imidacloprid - von Nithiazin oder Molekülen, in denen der Nikotinylrest durch biosterische Substituenten z.B. 4-Chlorphenyl oder 2-Chlorthiazolyl ersetzt wird. Weiterhin nimmt der Autor an, daß eine Aktivitätssteigerung durch

Einführung des Pyridylrestes, in einer nicht näher bestimmten Bindung des Pyridylringes mit einer hydrophoben Umgebung, auszumachen ist. Die vereinfachte Darstellung des Zweipunkt-Modelles ist in diesem Gedankengang in ein Dreipunktmodell auszudehnen.

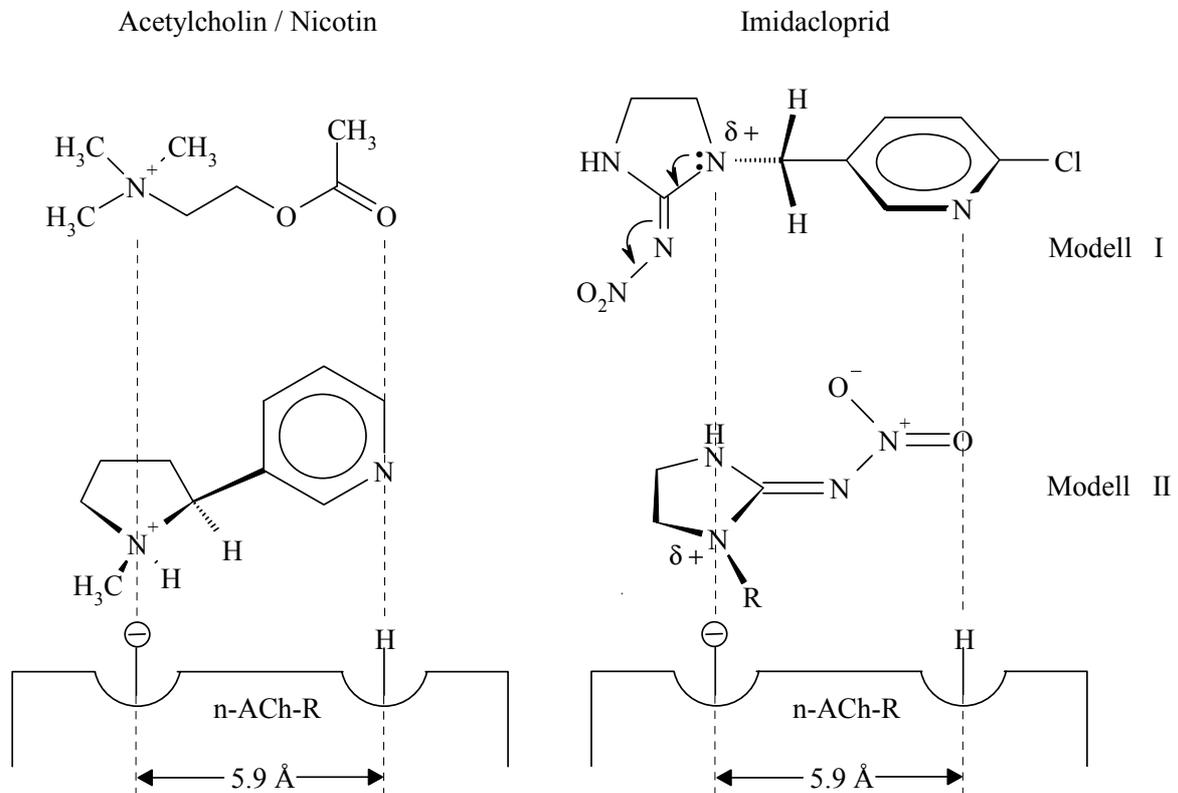


Abbildung 2 : Bindungsmodelle Wirkstoff / Rezeptor von Acetylcholin, Nikotin **3** und Imidacloprid **9** [33]

Die im Laufe der Entwicklung von Imidacloprid angestellten Überlegungen haben - teilweise auch in parallelen Entwicklungen - zu einer Reihe von heute auf dem Markt oder in der Entwicklung befindlichen insektiziden Wirkstoffe geführt, die am n-ACh-R aktiv sind. Diese unterscheiden sich: erstens, in der Art der eingeführten Heterocyclen (Het-cycl), zweitens, im letztlich erkannten Pharmakophor (-N-C(Z)=X-Y; s.a. Modell 2) und drittens, hinsichtlich der Reste R^1 und R^2 , d.h. ob es sich um cyclische oder offenkettige Analoga handelt [22]. Eine wahllose Variationen dieser Strukturparameter ist jedoch nicht möglich, da schon bei kleinen Veränderungen der ähnliche Aufbau der insektiziden und vertebraten n-ACh-R'en deutlich wird und sich dadurch die Toxikologie und die Aktivität der Substanzen an vertebraten Rezeptoren dramatisch ändern kann [31].

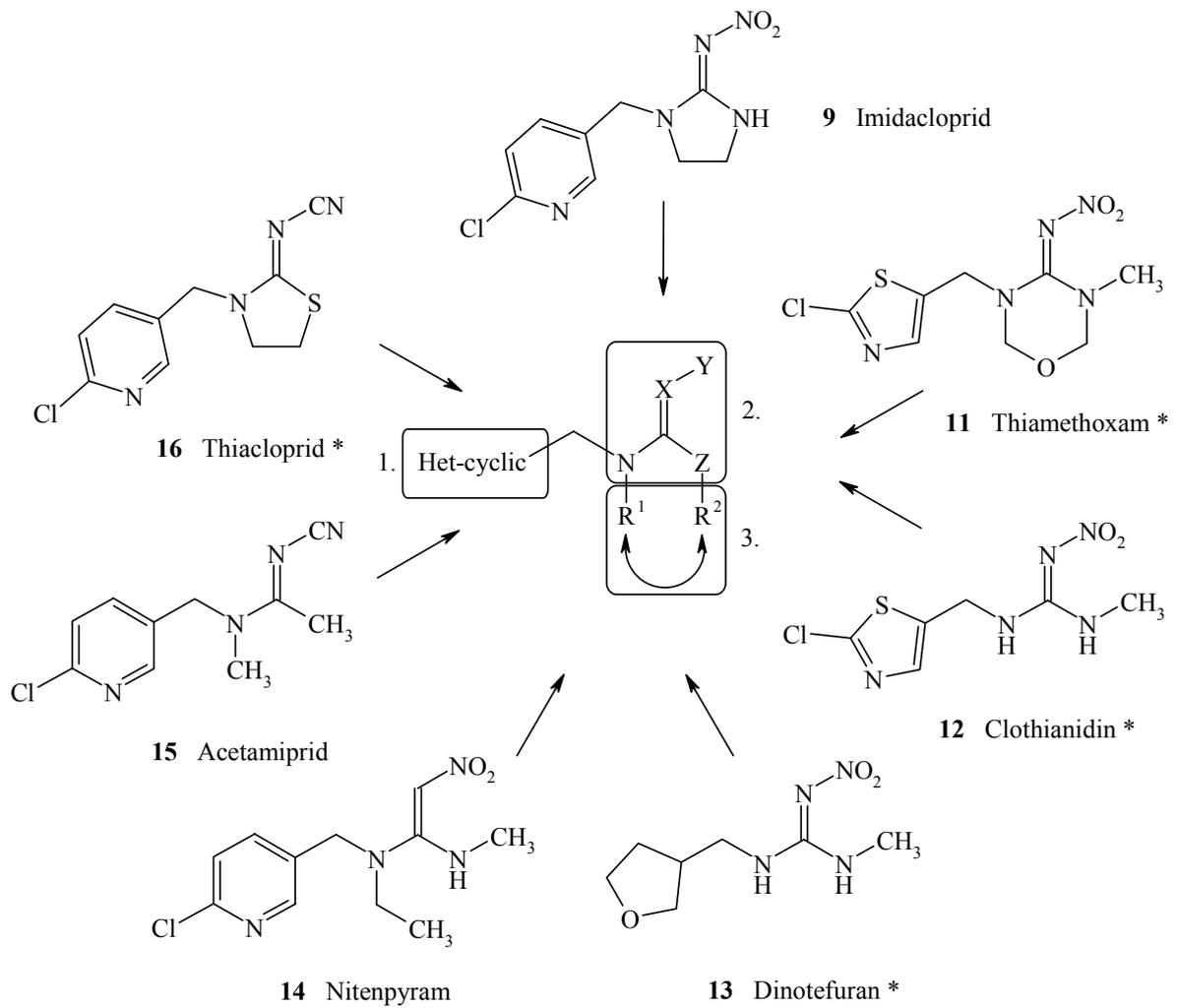


Abbildung 3: Handels- und Entwicklungsprodukte, die am insektiziden n-ACh-R wirksam sind [22] (* vorgeschlagener common name)

2. Ziel der Dissertation

Aufgrund der im vorangegangenen Kapitel erläuterten Eigenschaften und Aufgaben, der im Pflanzenschutz eingesetzten Wirkstoffe, ist es erstrebenswert, Substanzen mit einer hohen Selektivität am Target und damit gleichzeitig verbunden, guter Umweltverträglichkeit, herzustellen. Als grundsätzliche Voraussetzung ist diese Forderung am Target des n-ACh-R der Insekten aufgrund der Diversität von vertebriertem und insektizidem n-ACh-R erfüllt.

Anknüpfend an die Bindungsmodelle von *Tomizawa und Yamamoto* einerseits und *Kagabu* andererseits ist das Ziel dieser Arbeit, neue Strukturen, ausgehend von bekannten Agonisten des n-ACh-R der Insekten, zu finden. Hierzu soll die Struktur von Imidacloprid als Leitstruktur derart modifiziert werden, daß :

- ⇒ 1. der als prägnante Strukturteil erkannte Chlorpyridylsubstituent beibehalten wird,
- ⇒ 2. der 2-Imino-Stickstoff gegen einen Methylen-Kohlenstoff und die Nitrogruppe gegen ein Brückenglied ausgetauscht wird und
- ⇒ 3. der Imidazolring gespalten wird.

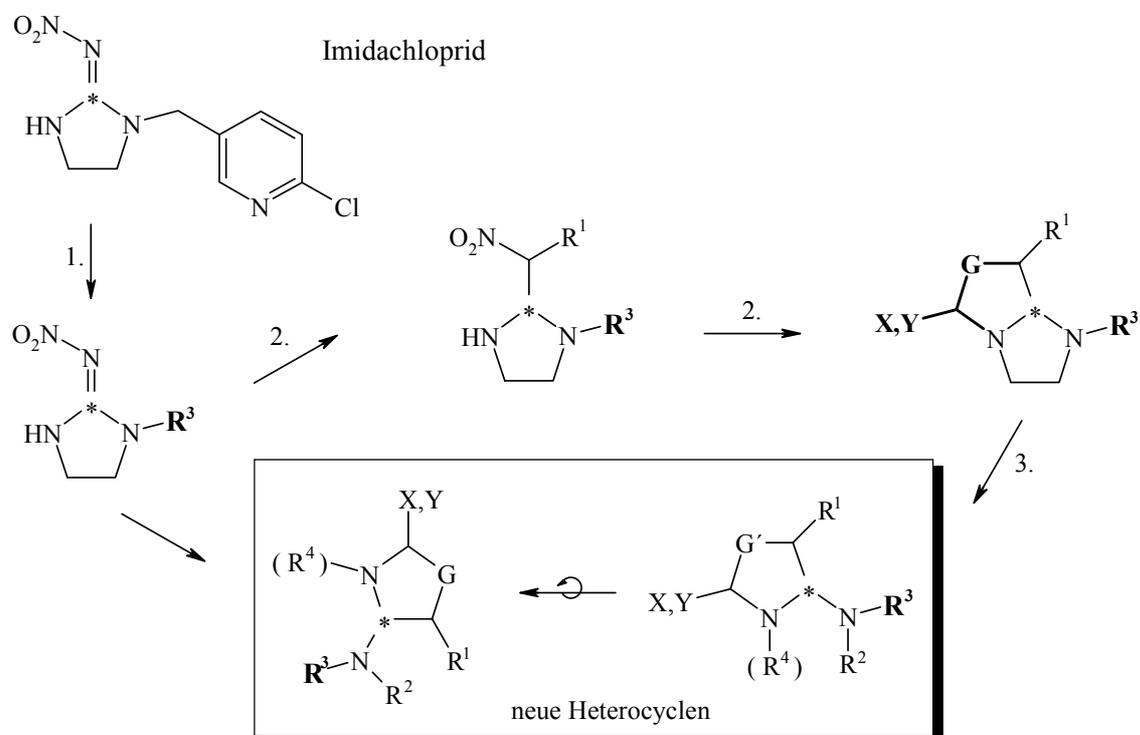


Abbildung 4: Variation der Leitstruktur Imidacloprid

Als weitere Randbedingung zur Auswahl der zu synthetisierenden potentiellen Wirkstoffe, soll die in Abb. 4 gezeigte allgemeine Struktur, die aus der Variation der Leitstruktur hervorgegangen ist, ein hohes Dipolmoment besitzen. Zur Einschränkung der Vielzahl an möglichen Verbindungen sollen dazu die Dipolmomente der in Abb. 5 ausgewählten Strukturen mit Hilfe eines einfachen Modells vorhergesagt werden.

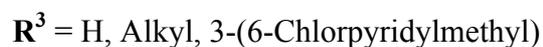
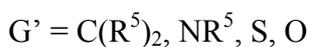
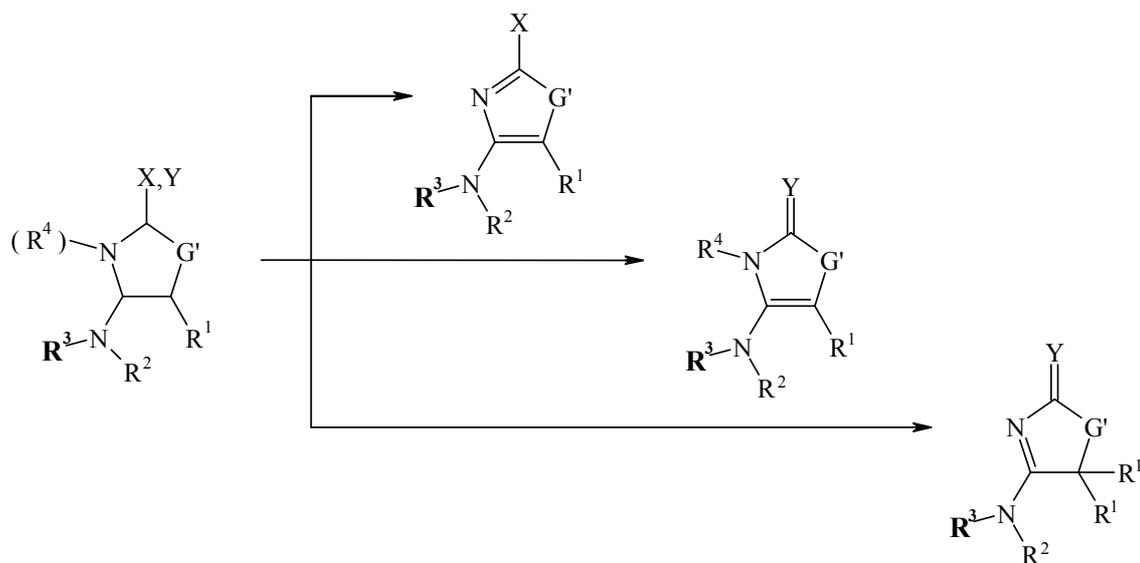


Abbildung 5: Bestimmung der Strukturen

Letztendlich soll, nach der Synthese von derartig ausgewählten dipolaren Modellverbindungen, durch Rezeptortests am n-ACh-R der Insekten, deren Aktivität überprüft werden. Mit Hilfe der Ergebnisse dieser Tests soll festgestellt werden, ob die zur Auswahl gewählte Vorgehensweise gerechtfertigt ist.

3. Hauptteil

3.1 Wertung der Zielstrukturen

3.1.1 Das Dipolmoment

Die Messung des Dipolmomentes von org. Molekülen repräsentiert eine der ältesten Methoden in der organischen Chemie [34,35]. Das Dipolmoment ermöglichte Aussagen über die Struktur von org. Molekülen, als es noch keine - für heutige Verhältnisse als Standardmethoden genutzte - Analytik zur Strukturaufklärung, wie die NMR-Spektroskopie mit ihren verschiedenen Anwendungen gab. Die ersten Erfolge von Dipolmessungen dienten daher zugleich der Strukturaufklärung. Der große Vorteil dieser Anwendung liegt in der Einfachheit des theoretischen Konzeptes, das ohne empirische Korrelationen oder andere Modelle auskommt. Bis zur heutigen Zeit hat diese Methode hinsichtlich der theoretischen Betrachtung sowie der experimentellen Bestimmung, wenn man von der Entwicklung der Mikrowellenspektroskopie absieht, die eine eigene Disziplin in der physikalischen Chemie darstellt, keine großen Entwicklungen durchlaufen. Aus diesen Gründen ist die Dipolmomentmessung anderen Methoden immer noch überlegen - in Bezug auf ihre Simplizität - aber auch ein wenig veraltet und wenig effektiv - in Bezug auf die erforderliche Zeit und / oder die große Menge an benötigter Substanz.

Das elektrische Dipolmoment μ ist ein direktes Maß für die Elektronenverteilung in einem Molekül mit bekannter Geometrie. Diese physikalische Größe kann experimentell bestimmt oder berechnet werden.

Definiert ist das Dipolmoment μ , das eine vektorielle Größe ist, auf folgende Weise:

$$\vec{\mu} = q \left(\vec{R}^+ - \vec{R}^- \right) \equiv q \vec{l} \quad \text{mit} \quad \vec{l} = \vec{R}^+ - \vec{R}^-$$

Hierin ist \vec{l} der Radiusvektor mit der Richtung vom Schwerpunkt der negativen Ladung zum Schwerpunkt der positiven Ladung und \vec{R}^+ bzw. \vec{R}^- sind die Radiivektoren der Zentren der negativen bzw. positiven Ladung.

Oder anders ausgedrückt: In einem Molekül mit Atomen unterschiedlicher Elektronegativität sind die Elektronen nicht gleichmäßig auf das gesamte Molekül verteilt. Damit gibt es ein Zentrum mit positiver Ladungsdichte und ein Zentrum mit negativer

Ladungsdichte. Falls diese beiden Zentren räumlich voneinander getrennt sind, besitzt ein Molekül, das nach außen neutral ist, ein permanentes Dipolmoment $\vec{\mu}$ mit der Größe :

$$\vec{\mu} = \int \vec{r} \rho(\vec{r}) \, d\tau \quad \text{mit} \quad \rho(\vec{r}) = \rho_n(\vec{r}) + \rho_{el}(\vec{r})$$

Das Dipolmoment ist somit das Integral über dem Produkt der Ladungsdichte $\rho(\vec{r})$ und des Abstandes \vec{r} . Hierbei setzt sich die Ladungsdichte $\rho(\vec{r})$ des Moleküls aus der Dichteverteilung der positiven Ladung $\rho_n(\vec{r})$ und der Dichteverteilung der negativen Ladung $\rho_{el}(\vec{r})$ zusammen. Da die Ladung in einem neutralen Molekül Null ist gilt:

$$\int \rho_n(\vec{r}) \, d\tau = - \int \rho_{el}(\vec{r}) \, d\tau = en \quad \text{mit } n : \text{Anzahl der Elektronen}$$

e : Elementarladung

Somit gilt für die Radiivektoren wenn $en = q$:

$$\vec{R}^+ = \frac{1}{q} \int \vec{r} \rho_n(\vec{r}) \, d\tau = \frac{1}{q} \sum e_a \vec{r}_a \quad \text{mit} \quad e_a : \text{Kernladung eines jeden Atoms } a$$

\vec{r}_a : Radiusvektor eines jeden Atoms a

$$\vec{R}^- = \frac{1}{q} \int \vec{r} \rho_{el}(\vec{r}) \, d\tau .$$

Die Größe von Dipolmomenten wird im allgemeinen in der alten Einheit Debye D angegeben, so auch in dieser Arbeit. Die entsprechende SI-Einheit ist das Coulombmeter Cm, wobei $1 \text{ D} = 3.336 \cdot 10^{-30} \text{ C m}$ entspricht. Anschaulich bedeutet dies, falls die Ladung q einer Elementarladung ($e = 1.6022 \cdot 10^{-19} \text{ C}$) entspricht und der Abstand in der Größenordnung atomarer Dimensionen liegt (ca. 100 pm), so beträgt das Dipolmoment $1.6 \cdot 10^{-29} \text{ Cm}$ oder 4.8 D. Typische Größen für Dipolmomente in org. Molekülen reichen von 0-12 D, aber sie können im Fall von Polymethinfarbstoffen auch bis über 20 D erreichen.

Es gibt verschiedenste Methoden zur Messung von Dipolmomenten, auf die an dieser Stelle nicht weiter eingegangen werden soll. Genannt seien die von *P. Debye* entwickelten Messungen von Dielektrizitätskonstanten in der Gasphase und in Lösung mit unterschiedlichen Auswertverfahren [36]. Weitere wertvolle Methoden sind die Mikrowellenspektroskopie [37] mit der Stark-Effekt Methode [38] sowie eingeschränkt Molekularstrahl Methoden [39] und die Elektronenspektroskopie [40].

3.1.2 Quantenmechanische Rechnungen zur Geometrieoptimierung und Dipolbestimmung Korrelation berechneter und gemessener Dipole

Aus den eingangs angestellten Überlegungen zum Dipolmoment, erschließt sich der Wunsch das Dipolmoment ohne aufwendige und zeitraubende Bestimmung vorhersagen zu können. Hierzu können zwei Verfahren angewandt werden. Neben der vektoriellen Addition von Bindungs- und/oder Gruppenmomenten [34,35], ist die quantenmechanische Berechnung von Dipolmomenten, mit der Berücksichtigung der gesamten Ladungsverteilung in einem Molekül, die heute praktizierte Methode [41]. Hierbei wird eine mögliche bzw. erwartete Struktur oder Konformation einer gegebenen Verbindung durch ihre inherente Wellenfunktion Ψ und ihre inherente Elektronenverteilung charakterisiert, wobei das Dipolmoment definiert wird durch die Gleichung [34]:

$$\vec{\mu} = -e \int \sum_i \vec{r}_i [\Psi(1,2,3,\dots,n)]^2 dV_1 dV_2 dV_3 \dots dV_n + e \sum_j z_j \vec{r}_j.$$

e : Elementarladung

\vec{r}_i : Radiusvektor des i -ten Elektrons

z_j bzw. \vec{r}_j : Ladung bzw. Radiusvektor des j -ten Atomkerns

Im Prinzip können alle Molekülorbital-Methoden (MO) Anwendung finden. Im Vergleich mit experimentellen Daten, stellt sich jedoch heraus, daß die empirischen Methoden, wie die Hückel-MO-Methode (HMO) nicht geeignet sind. Auch die schon verbesserte Extended Hückel Theorie (EHT), die im Gegensatz zu der HMO-Methode die π - und σ -Elektronen betrachtet, führt zu übertriebenen Werten für das Dipolmoment [42].

Im Vergleich zu den empirischen Methoden zeigen die semiempirischen Gesamtvalenzelektronen-Methoden, wie die Complete Neglect of Differential Overlap (CNDO)-, Intermediate Neglect of Differential Overlap (INDO)- oder Modified Intermediate Neglect of Differential Overlap (MINDO)-Methoden gute bis sehr gute Korrelationen mit experimentell bestimmten Werten. Mit der CNDO-Methode wurden vor allem heterocyclische Strukturen, wie Indole [43], Purine [44] u.a. untersucht.

Bei einem Vergleich der semiempirischen CNDO-Methode zu *ab initio* Methoden, die ungleich mehr Rechenkapazität und Zeit erfordern, zeigen die *ab initio* Methoden keine bessere Übereinstimmung mit den experimentellen Werten [41]. Zur Berechnung von Dipolmomenten sind diese beiden Methoden also als gleichwertig anzusehen.

Ein weiterer Vergleich der im MOPAC (Molecular Orbital Package) [45] enthaltenen semiempirischen MNDO (Modified Neglect of Differential Overlap), AM1 (Austin Model 1) und der PM3 (Parametric Method Number 3) Methode zeigt, daß auch bei der Berechnung der molekularen Eigenschaften wie Standardbildungsenthalpie, erstes Ionisationspotential und dem Dipolmoment mit diesen Methoden gute bis sehr gute Übereinstimmungen mit experimentellen Daten gefunden werden. Ein kleiner Vorzug ist jedoch der AM1-Methode vorbehalten [46]. Untersucht wurden Serien substituierter Alkane und Benzole, nichtaromatische cyclische Kohlenwasserstoffe und ungesättigte Heterocyclen. In der genannten Literatur werden im Gegensatz zu anderen Autoren [45d,47] keine absoluten, sondern relative Fehler genannt. Bei der Auswertung fällt auf, daß mit keiner der genannten Methoden die carbocyclischen Verbindungen befriedigend berechnet werden. Dagegen werden für substituierte Alkane und Benzole sowie für die heterocyclischen Verbindungen gute Übereinstimmungen gefunden. Relevante Teile der Ergebnisse d.h. die Korrelationen für die Dipolmomente verschiedener Substanzen, die mit der AM1-Methode bestimmt wurden, sind in Tab. 1 wiedergegeben.

Tabelle 1: Korrelation experimentell bestimmter und berechneter Dipolmomente (AM1)
 $\mu (\text{exp.}) = b \mu (\text{ber.})$ [46]

Verbindungen	Anzahl	b	r
CH ₃ X, n-C ₅ H ₁₁ X, C ₆ H ₅ X	60	0.8901 ± 0.0465	0.9490
nichtarom. cycl. Kohlenwasserstoffe	30	0.8879 ± 0.2158	0.7483
unges. Heterocyclen	109	1.0051 ± 0.0278	0.9602
alle Verbindungen	199	0.9986 ± 0.0221	0.9677

Zu diesen Berechnungen ist anzumerken, daß nicht aufgezeigt wird, mit welcher Methode die einzelnen Dipole bestimmt wurden, d.h. da das Dipolmoment eine Funktion von der Temperatur, des Lösungsmittels und der Messfrequenz ist, tritt ein Fehler auf, falls die Dipole nicht unter identischen Messbedingungen bestimmt werden. Ferner haben die Autoren zur Korrelation eine Ursprungsgerade vorgegeben. Sie rechtfertigen diese Einschränkung damit, daß lediglich kleine Achsenabschitte gefunden würden, deren Fehler in der Größenordnung des Wertes selbst liegen.

Um nun eine sichere Aussage zur Genauigkeit der AM1-Methode auf die Vorhersage von Dipolmomenten unbekannter mehrfach substituierter fünfgliedriger Heterocyclen, wie

Thiazole, Imidazole, Oxazole, Pyrrole, treffen zu können, was für die hier zu bearbeitende Fragestellung von entscheidender Bedeutung ist, wurden bekannte substituierte Benzole **17**, Donator-Akzeptor-substituierte Benzole **18** und **19** und substituierte Pyridine **20-22** (siehe Abb. 6) berechnet und mit experimentellen Werten, die unter identischen Bedingungen gemessen wurden, verglichen.

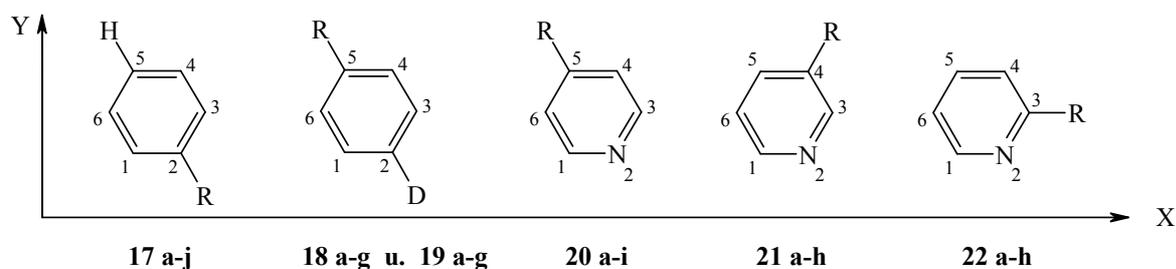


Abbildung 6: Geometrieoptimierte Benzole und Pyridine (AM1) sowie deren Atomnumerierung und Koordinatenlage (z-Achse steht senkrecht zur Papierebene).

Hierzu wurden die in Abb. 6 gezeigten Verbindungen mit der im MOPAC enthaltenen AM1-Methode und dem EF (Eigenvector Following Routine) [48] geometrieoptimiert. Die berechneten Dipole wurden der energetisch stabilsten Konformation entnommen. Die zur Korrelation verwendeten experimentellen Daten sind der Literatur [49] entnommen und so gewählt, daß alle nach der selben Methode - Dielektrizitätskonstante, Benzol, 25 °C - bestimmt wurden. Die Ergebnisse sind tabellarisch im Anhang A sowie graphisch in Abb. 7 wiedergegeben.

An dieser Stelle soll noch auf eine Eigenschaft des Dipolmomentes aufmerksam gemacht werden. Da das Dipolmoment eine vektorielle Größe ist, ist es richtungsabhängig. Diese Richtungsabhängigkeit ist aber nur in speziellen Fällen experimentell bestimmbar:

- a) falls als Bestimmungsmethode die Stark-Methode in der Mikrowellenspektroskopie verwendet wird oder
- b) falls das Molekül eine Symmetrieachse hat, also den Symmetriegruppen C_n oder C_{nv} angehört.

D.h. mit herkömmlichen experimentellen Bestimmungsmethoden wird ausschließlich der Absolutwert des Dipolmomentes ermittelt ohne Aussage über seine Richtung. Im Gegensatz dazu wird das Gesamtdipolmoment in quantenmechanischen Rechnungen aus den

Einzelkomponenten μ_x , μ_y und μ_z zusammengesetzt. Mit den geometrieoptimierten Strukturen lassen sich also “detailliertere“ Aussagen treffen, als mit experimentell bestimmten Dipolen.

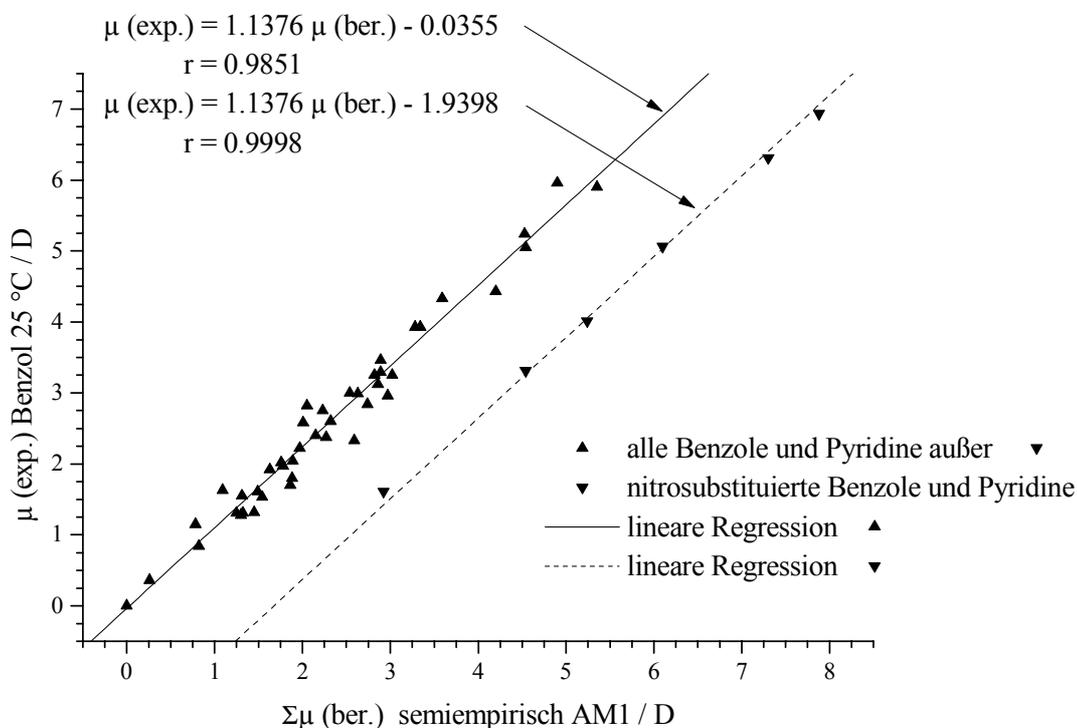


Abbildung 7: Korrelation experimentell bestimmter Dipolmomente $\mu (\text{exp.})$ mit berechneten Dipolmomente $\Sigma\mu (\text{ber.})$ (AM1-Methode)

Der Abb. 7 ist nun zu entnehmen, daß die berechneten Dipolmomente von mono- und Donator-Akzeptor-substituierten Benzolen, aber auch von verschiedenartig substituierten Pyridinen gut mit experimentellen Werten korrelieren. Hierbei fällt auf, daß das Dipolmoment tendenziell zu niedrig berechnet wird; die Steigung der Ausgleichsgeraden ist größer als Eins. Bei den nitrosubstituierten Verbindungen führt ein zusätzlicher systematischer Fehler offensichtlich dazu, daß deren Dipolmoment signifikant zu hoch berechnet werden. Hierbei handelt es sich jedoch um einen additiven Term, da die Korrelation für Nitroverbindungen (▼) gegen die für alle anderen Verbindungen (▲) lediglich parallelverschoben liegt. Diese Korrelationen sollen im Weiteren zur Korrektur der berechneten Dipolmomente genutzt werden $\Sigma\mu (\text{ber.}) \Rightarrow \Sigma\mu (\text{erw.})$.

Abschließend ist auf einen systematischen Fehler der Methode hinzuweisen. Diese Art der

quantenmechanischen Berechnung von Moleküleigenschaften wird als Gasphasenrechnung durchgeführt, bei der keine Art von intermolekularer Wechselwirkung berücksichtigt wird. Desweiteren werden atomare Schwingungen, interne Rotationen und wahrscheinlich viel ausschlaggebender die Möglichkeit von gleichzeitig vorhandenen Konformeren nicht berücksichtigt. Trotzdem zeigt Abb. 7 die gute Anwendbarkeit der Methode.

3.1.3 Quantenmechanische Rechnungen zur Geometrieoptimierung und Dipolbestimmung an Imidacloprid und aktiven Derivaten; Vergleich der Konformeren

Mit Hilfe der oben gefundenen Ergebnisse wird nun das Maß, nach dem potentielle Wirkstoffe ausgewählt werden sollen, bestimmt. Die Basishypothese der vorliegenden Arbeit lautet, daß für eine insektizide Wirkung eine Substanz mit hohem Dipolmoment nötig ist. Da auch für die insektiziden Neonikotinyne keine experimentellen Daten vorliegen, werden die berechneten Dipolmomente als Auswahlkriterium genommen. Als Ausgangspunkt wird der in der Einleitung vorgestellte Wirkstoff Imidacloprid **9** und dessen aktive Derivate mit der geschilderten Methode berechnet und mit den aufgezeigten linearen Zusammenhängen korrigiert. In der folgenden Abb. 8 sind die energieminierten Konformere von Imidacloprid **9** zu sehen. Diese Konformere, die sich energetisch kaum unterscheiden, sind aufgrund der freien Drehbarkeit des Pyridylsubstituenten möglich ($\Delta\Delta H_f = 0.9 \text{ kcal / mol}$).

Ein Vergleich der Dipolmomente der jeweiligen diastereomeren Rotamere zeigt jedoch einen großen Unterschied, der allein durch den Teildipol des Pyridylrestes verursacht wird. Im Falle der Rotamere I u. II leistet dieser Teildipol einen substraktiven Beitrag zum Gesamtdipol und im Falle der Rotamere III u. IV einen additiven Beitrag (s. Abb. 8). Diese Annahme wird durch die Tatsache gestützt, daß der Wert der berechneten und korrigierten Differenz in der Größenordnung mit dem experimentell bestimmten Wert für 2 Chlor-5-methylpyridin übereinstimmt.

$$\begin{aligned} \Delta \Sigma\mu (\text{ber.}) &= 9.71 \text{ D} - 6.27 \text{ D} = 3.44 \text{ D} & \Delta \Sigma\mu (\text{erw.}) &= 9.15 \text{ D} - 5.22 \text{ D} = \underline{3.93 \text{ D}} \\ 2 \text{ Chlor-5-methyl-pyridin} : \Sigma\mu (\text{ber.}) &= 3.07 \text{ D} & \Sigma\mu (\text{erw.}) &= \underline{3.46 \text{ D}} \\ \mu (\text{exp.}) &= 3.25 \text{ D (Ethanol, Mikrowellenabsorbtion)} \quad [56a] \end{aligned}$$

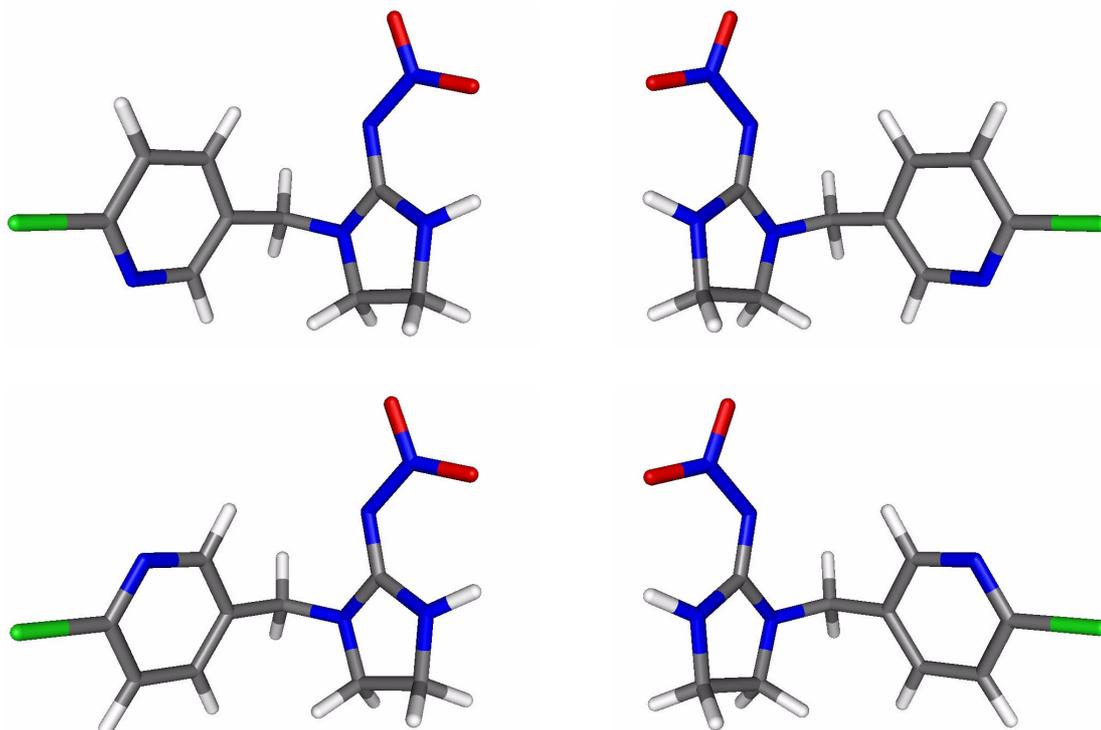


Abbildung 8: AM1-geometrieoptimierte Struktur von Imidacloprid **9**

oben Rotamer I (links) u. II (rechts) : $\Delta H_f = 84.3124$ kcal/mol u. $\Sigma\mu$ (erw.) = 5.22 D

unten Rotamer III (links) u. IV (rechts): $\Delta H_f = 85.1958$ kcal/mol u. $\Sigma\mu$ (erw.) = 9.15 D

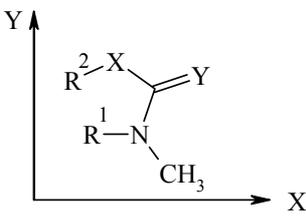
In der weiteren Diskussion zur Auswahl von Zielverbindungen werden deshalb die mit dem Pyridylrest zu substituierenden Heterocyclen alleine betrachtet. Hierdurch wird zudem in erheblichen Umfang Rechenzeit gespart. Als Platzhalter für diesen Substituenten wird stellvertretend eine Methylgruppe verwendet. Die Beträge der Gesamtdipolmomente μ (ber.) und μ (erw.) dieser Heterocyclen und offenen Strukturen ohne Pyridylrest von einigen aktiven Derivate des Imidacloprids sind in Tab. 2 aufgezeigt.

Diesen berechneten Werten ist nun zu entnehmen, daß bei allen aktiven Substanzen die berechneten Dipole ähnlich groß sind. Damit verbunden ist also die Annahme gerechtfertigt, daß ein hoher Dipol für eine Aktivität am n-ACh-R im Insekt ausschlaggebend ist. In Hinsicht auf die zum Vergleich herangezogenen Imidacloprid-Analoga **23 - 26** sollte demnach ein Gesamtdipolmoment von:

$$\Sigma\mu \text{ (erw.)} > 6.5 \text{ D}$$

für eine ähnlich gute Wirkung erreicht werden. Dieser Betrag wird im folgenden Kapitel als Auswahlkriterium für Syntheseziele verwendet.

Tabelle 2: Berechnete Dipolmomente von Imidacloprid-Analoga ohne Pyridyl-Substituent

Struktur	$\Sigma\mu$ (ber.) / D	$\Sigma\mu$ (erw.) / D	
	$R^1, R^2 = -CH_2-CH_2-$ 23		
	X = NH Y = NNO ₂ 23 a	8.34	7.58
	X = NH Y = NCN 23 b	6.44	7.29
	X = S Y = NNO ₂ 23 c	8.39	7.64
	X = S Y = NCN 23 d	6.75	7.64
$R^1 = H$ $R^2 = CH_3$ X = NH Y = NNO ₂ 24	8.76	8.06	
$R^1 = C_2H_5$ $R^2 = CH_3$ X = NH Y = CHNO ₂ 25	7.31	6.41	
$R^1 = CH_3$ $R^2 = H$ X = CH ₂ Y = NCN 26	6.15	6.96	

3.1.4 Quantenmechanische Rechnungen zur Geometrieoptimierung und Dipolbestimmung der Thiazole und Tautomere; Zielverbindungen

Aus der im Kap. 2 hervorgegangenen Bestimmung der Strukturen sind in der Substanzklasse der Thiazole (s. Abb. 5, $G^2=S$), aufgrund der unterschiedlichen Lage der Doppelbindungen, drei verschiedenartige Strukturen zu betrachten, nämlich die aromatischen Thiazole **27**, die teilhydrierten 2,3-Dihydrothiazoline **28** sowie die teilhydrierten 2,5-Dihydrothiazoline **29** (Abb. 9). Anhand dieser Klassen soll nun eine systematische Untersuchung zur Berechnung der Dipolmomente in Abhängigkeit von der Lage der Doppelbindung und der Art der Substituenten angestellt werden. Die Einzelergebnisse sind tabellarisch im Anhang B wiedergegeben.

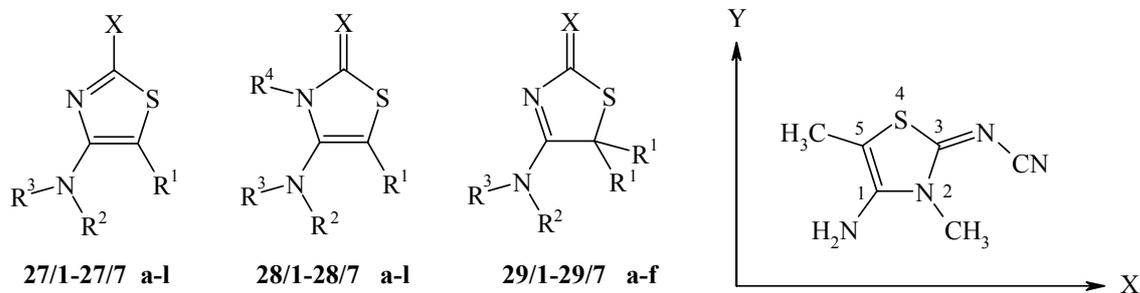


Abbildung 9: AM1-geometrieoptimierte Thiazole, sowie deren Atomnumerierung (entgegen IUPAC) und Koordinatenlage (z-Achse steht senkrecht zur Papierebene) am Beispiel von 4-Amino-3,5-dimethyl-2-cyanimino-2,3-dihydrothiazolin **29/6 g**.

Für eine schlüssige Aussage zum Dipolmoment muß ein weiterer Aspekt, nämlich die Fähigkeit von Thiazolen zur Tautomerisierung beachtet werden. Frühere Untersuchungen haben gezeigt, das gerade bei Aminothiazolonen **30 a-c** und 2,4-Diaminotiazolonen **31 a-c** die Heteroaromatisierung nicht bevorzugt ist und eher eine Ausnahme darstellt [50]. Abb. 10 zeigt einige der wenigen bekannten tatsächlich beobachteten Tautomere.

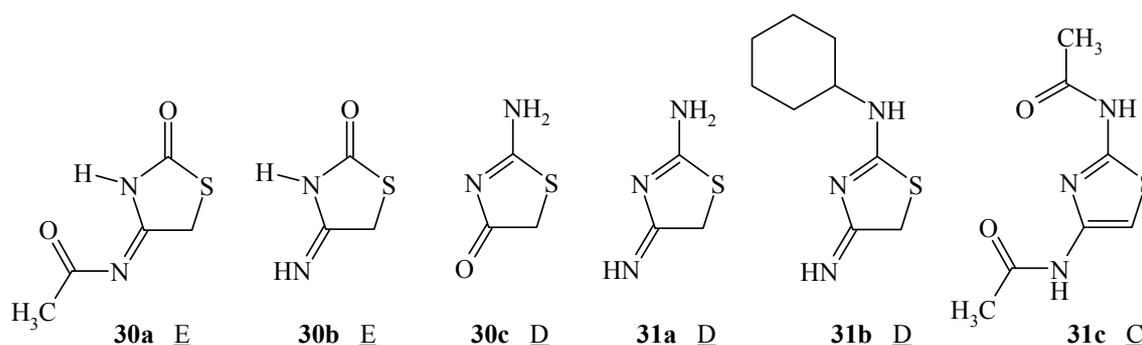


Abbildung 10: Experimentell bewiesene Strukturen

Bei genauerer Betrachtung der geometrieoptimierten Strukturen hinsichtlich der Anordnung der Substituenten R^1 , R^2 , R^3 und R^4 fällt auf, daß sich einige Strukturen Tautomer zueinander verhalten. Abb. 11 zeigt alle möglichen tautomeren Formen A - E der Thiazole. In Tab. 3 sind dazu die berechneten Standardbildungsenergien ΔH_f und Gesamtdipolmomente $\Sigma\mu$ vergleichend gegenübergestellt. Als Tautomere sind hierbei wieder die Heterocyclen gegenübergestellt, die als Platzhalter eine Methylgruppe anstelle des Chlorpyridylrestes tragen. Hierbei entspricht die Tautomere Form A den berechneten 2,5-Dihydrothiazolen **29**, Form B den 2,3-Dihydrothiazolen **28** und Form C den aromatischen Thiazolen **27**. Ergänzend sind die Formen D und E hinzugefügt.

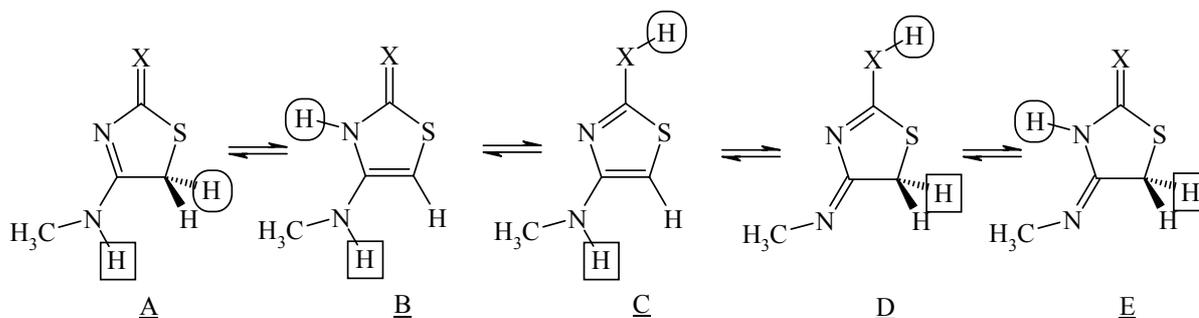


Abbildung 11: Tautomere Formen der Thiazole

Tabelle 3: Standardbildungsenergie ΔH_f und Gesamtdipolmomente $\Sigma\mu$ bzw. ($\Sigma\mu_{\text{erw.}}$) der tautomeren Thiazole A - E

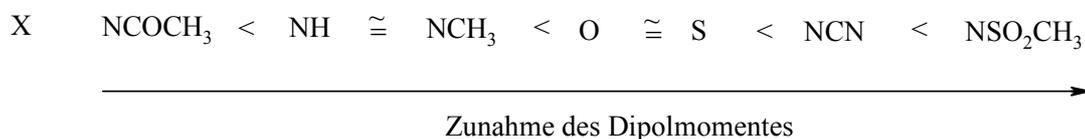
Tautomer	<u>A</u>	<u>B</u>	<u>C</u>	<u>D</u>	<u>E</u>
Substituent	$\Delta H_f / \text{kcal/mol}$ $\Sigma\mu (\Sigma\mu_{\text{erw.}}) / \text{D}$				
X = NCOCH ₃	15.1270 5.97 (6.76)	6.5293 3.42 (3.86)	5.8230 3.26 (3.67)	9.2012 1.56 (1.74)	5.0882 0.94 (1.03)
X = NH	48.3083 5.35 (6.05)	48.0848 4.33 (4.89)	42.0059 0.42 (0.44)	45.1838 2.51 (2.82)	44.7078 2.61 (2.93)
X = NCH ₃	48.0615 4.97 (5.62)	47.2819 4.16 (4.70)	44.7983 0.57 (0.61)	47.6327 2.74 (3.08)	43.9262 2.59 (2.91)
X = O	0.0231 7.08 (8.02)	-5.3464 4.84 (5.47)	2.0930 1.39 (1.55)	5.8511 0.47 (0.50)	-8.5747 2.74 (3.08)
X = S	49.8880 6.91 (7.83)	45.1413 5.84 (6.61)	42.1674 1.37 (1.52)	47.3215 0.85 (0.93)	43.5629 3.00 (3.38)
X = NCN	86.9621 8.82 (10.00)	83.4011 6.66 (7.54)	86.6053 4.29 (4.85)	91.9117 3.02 (3.40)	81.7121 4.29 (4.85)
X = NSO ₂ CH ₃	-15.5013 11.55 (13.11)	-21.3653 6.20 (7.02)	-21.2444 3.96 (4.47)	-17.1436 3.46 (3.90)	-22.1278 5.16 (5.84)

Ein Vergleich der berechneten Standardbildungsenergien ΔH_f der Tautomeren A - E des 4-Methylaminothiazol-2-ons (X = O; B) mit der experimentell bestimmten Struktur **30b** (s. Abb. 11), bestätigen noch einmal die gute Anwendbarkeit der Methode. Diese Energiewerte zeichnen die tautomere Form E, die mit der durch IR- und NMR-spektroskopische Untersuchungen bewiesene Struktur **30b** übereinstimmt, als stabilste Form für ein Thiazol mit einem Sauerstoff in 2-Position aus. Dieser Sachverhalt, das ein Sauerstoff in 2-Position als Carbonylfunktion vorliegt, sollte auf die Schwefelanaloga (X = S) übertragbar sein, obwohl die berechneten Energien ΔH_f für die arom. Form C und die tautomere Form E fast gleich sind. Eine nicht so gute Übereinstimmung ist bei den experimentell belegten Strukturen **31a** und **31b** mit der berechneten Standardbildungsenergien ΔH_f der Tautomeren A - E der Thiazole mit X = NH bzw. X = NCH₃ in 2-Position zu finden. Ein Vergleich dieser Bildungswärmen weist dem arom. Tautomer C die stabilste Form zu, obwohl in beiden Fällen spektroskopisch eine 4-Iminofunktion also Tautomer D bewiesen ist.

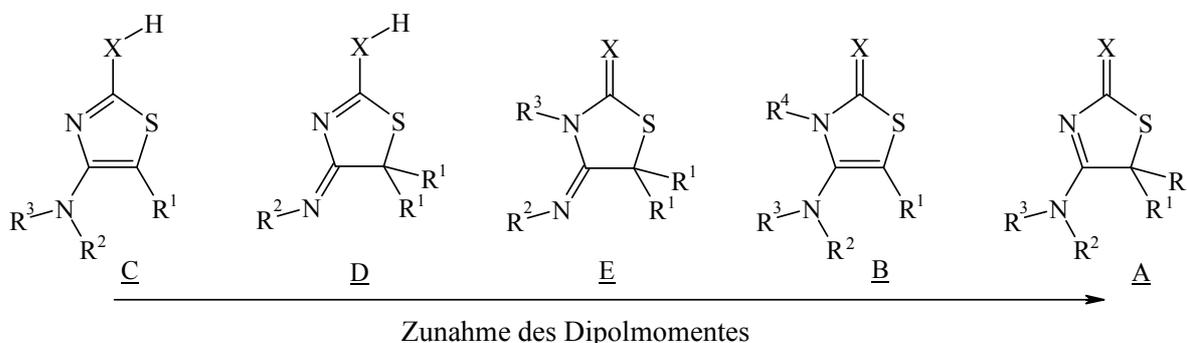
Desweiteren werden für elektronenziehende Substituenten in 2-Position im Thiazolgrundgerüst z.B. X = NCN die Tautomere B und E als stabilste Form ausgewiesen.

Insgesamt werden alle 2,5-Dihydrothiazoline E als sehr energiereiche Verbindungen berechnet. Zur Vorhersage der tautomeren Formen aller 2-Amino- und 2-Iminothiazole sollte ein Unterschied von ca. 4 kcal/mol für eine eindeutige Bevorzugung eines Tautomers sprechen, so daß ein energetisch ungünstigeres "Tautomer" erst durch Substitution des Wasserstoffs gegen einen org. Rest zu synthetisieren ist.

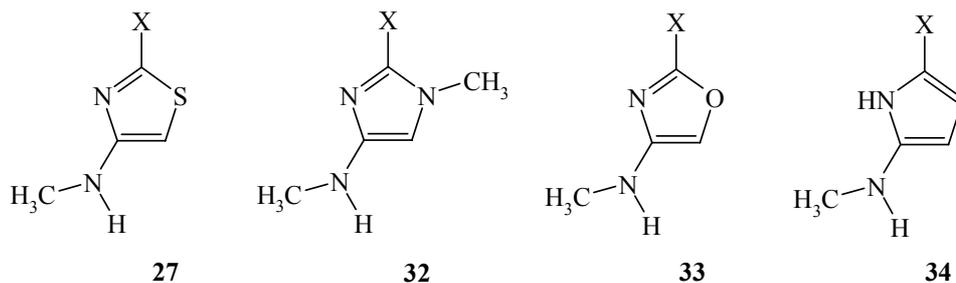
Unter Beachtung aller berechneten Strukturen, läßt sich eine qualitative Aussage zu einer Struktur-Dipolmoment-Beziehung in Abhängigkeit von der Art des Substituenten X aufstellen. Die Elektronenakzeptorfähigkeit des Substituenten X nimmt bei den 4-Amino-, 4-Methylamino- oder 4-Dimethylaminothiazolen in der folgenden Weise zu:



Desweiteren läßt sich eine Struktur-Dipolmoment-Beziehung in Abhängigkeit von der Lage der Doppelbindungen aufstellen. Das Dipolmoment nimmt bei gleichem Substituenten X in der Reihe der 4-Amino-, 4-Methylamino- oder 4-Dimethylaminothiazolen in der folgenden Weise zu:



Eine Überprüfung der aufgestellten Beziehungen in den Klassen der entsprechenden Imidazole, Oxazole und Pyrrole bestätigt die oben geschilderten Abhängigkeiten. Beim Vergleich der unterschiedlichen Substanzklassen fällt auf, daß die Absolutwerte der berechneten Gesamtdipolmomente innerhalb einer tautomeren Form lediglich bis ± 1.0 D voneinander abweichen. Dabei entsprechen die Dipole der Imidazole denen der Thiazole. Die Pyrrole hingegen weisen kleinere Werte und die Oxazole größere Werte gegenüber den Thiazolen auf. In Tab. 4 sind exemplarisch die 2-Cyanimino- bzw. 2-Cyanaminothiazole den entsprechenden 1-Methyl-imidazolen, Oxazolen und Pyrrolen gegenüber gestellt.

Abbildung 12: Berechnete fünfgliedrige Heterocyclen in der aromatischen Form CTabelle 4: Standardbildungsenergie ΔH_f und Gesamtdipolmomente $\Sigma\mu$ bzw. ($\Sigma\mu_{\text{erw.}}$) der tautomeren Thiazole, Imidazole, Oxazole, Pyrrole A - E

Tautomer	<u>A</u>	<u>B</u>	<u>C</u>	<u>D</u>	<u>E</u>
Substituent	ΔH_f / kcal/mol $\Sigma\mu$ ($\Sigma\mu_{\text{erw.}}$) / D	ΔH_f / kcal/mol $\Sigma\mu$ ($\Sigma\mu_{\text{erw.}}$) / D	ΔH_f / kcal/mol $\Sigma\mu$ ($\Sigma\mu_{\text{erw.}}$) / D	ΔH_f / kcal/mol $\Sigma\mu$ ($\Sigma\mu_{\text{erw.}}$) / D	ΔH_f / kcal/mol $\Sigma\mu$ ($\Sigma\mu_{\text{erw.}}$) / D
Thiazol 27	86.9621	83.4011	86.6053	91.9117	81.7121
X = NCN	8.82 (10.00)	6.66 (7.54)	4.29 (4.85)	3.02 (3.40)	4.29 (4.85)
Imidazol 32	102.8081	104.4560	104.5943	106.0419	96.0756
X = NCN	8.87 (10.06)	6.43 (7.28)	2.21 (2.48)	1.46 (1.63)	4.20 (4.74)
Oxazol 33	57.1100	64.2000	65.3852	57.8200	50.1963
X = NCN	9.43 (10.69)	7.61 (8.62)	3.31 (3.73)	2.84 (3.20)	5.69 (6.44)
Pyrrol 34	76.2192	80.5545	91.9959	81.8112	68.5972
X = NCN	8.52 (9.66)	5.71 (6.46)	3.87 (4.37)	4.53 (5.12)	3.61 (4.07)

⇒ Zielmoleküle:

Unter Berücksichtigung der oben angestellten Überlegungen und des im Kap. 3.1.3 festgelegten Auswahlkriteriums eines $\Sigma\mu$ (erw.) > 6.5 D läßt sich folgende allgemeine Struktur für potentielle insektizide Wirkstoffe angeben.

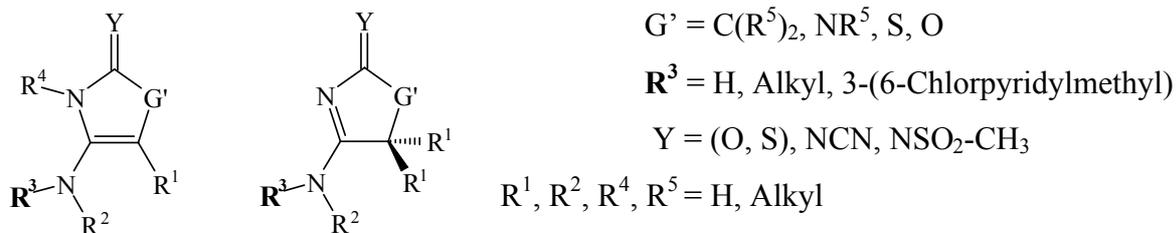
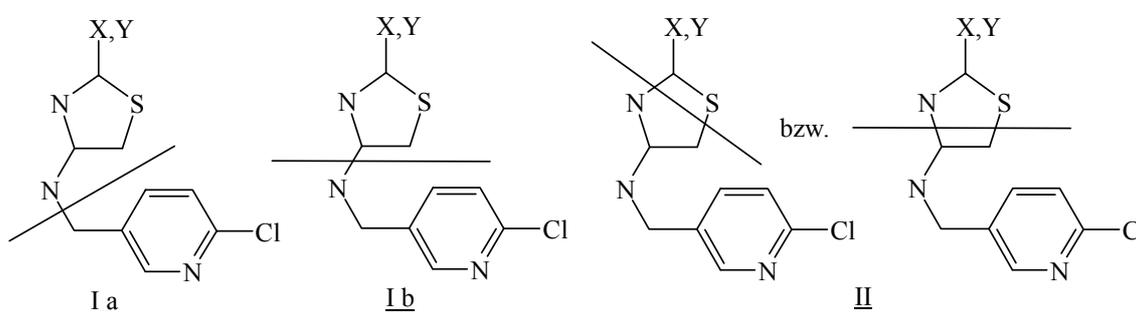


Abbildung 13: Allgemeine Struktur fünfgliedriger Heterocyclen mit großem Dipolmoment als potentielle insektizide Wirkstoffe

3.2 Synthese und Charakterisierung der Zielverbindungen

3.2.1 Synthesemöglichkeiten der Thiazole

Die Synthese von Thiazolen hat eine lange Tradition in der organischen Chemie. Es sind eine große Anzahl an verschiedenen Synthesen bekannt [51]. In der vorliegenden Aufgabenstellung sind nun verschiedenartige 4-Amino-substituierte Thiazole herzustellen. Diese können in einem retrosynthetischem Ansatz prinzipiell auf drei verschiedenen Wegen verwirklicht werden:



Eine Möglichkeit besteht in der nachträglichen Substitution eines bereits vollständig substituierten Thiazols mit dem 2-Chlor-3-pyridylmethyl-Substituenten (CMP). Hierfür sollte im Weg Ia die 4-Aminofunktion im Thiazol bereits enthalten sein und im Weg Ib in einer Substitutionsreaktion mit dem CMP eingebracht werden. Dieser Weg ist dem nachfolgenden vorzuziehen, da hierbei ohne weitere Synthesen CMP freie Derivate anfallen, mit denen der Einfluß des CMP-Substituenten untersucht werden kann. Im zweiten prinzipiellen Weg II erfolgt eine selektive Aufbaureaktion an einem Synthon mit CMP.

4.2.2 2,3-Dihydrothiazoline ohne CMP-Substituent

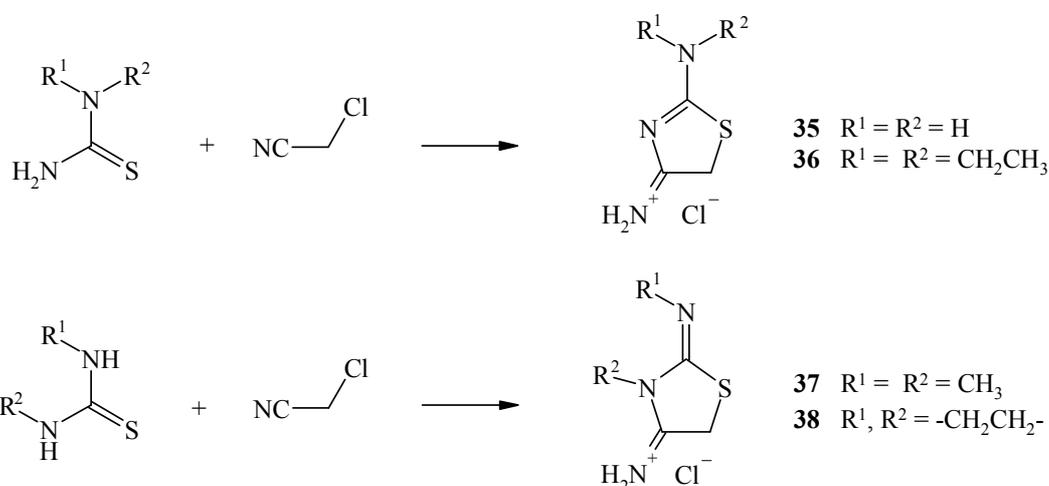
In der Literatur sind einige Synthesen zur Herstellung von 2,3-Dihydrothiazolinen (Δ^4 -Thiazoline)* zu finden. Der Aufbau der Cyclen erfolgt immer durch Ringschlußreaktionen - meist durch Kondensation aber auch durch Cycloaddition - da eine nachträgliche Hydrierung von arom. Thiazolen z.B. mit Raneynickel / H_2 zu einer Ringspaltung führt [51].

* UPAC Delta-Konvention

Im Gegensatz zur *Cook-Heilbron-Synthese* [52], die ausgehend von α -Aminonitrilen und Dithiocarbonsäureester, Schwefelkohlenstoff oder Isothiocyanaten unter milden Bedingungen problemlos zu 5-Aminothiazolen führt, ist die Synthese von 4-Aminothiazolen mit einigen Hindernissen verbunden. Eine der ältesten Methoden zur Darstellung von Thiazolen, die auf einer S-Acylmethylierung von Thioamiden und Ringschluß durch N-3 und C-4 Bindungsknüpfung gründet, ist die *Hantzsch-Synthese* [53]. Bei dieser vielfältig variierten Synthese stellt eine Modifikation der Thioamide d.h. der C-2-Substituenten am Thiazolgerüst keine großes Probleme dar. Die Variation der α -Halogen-carbonyle hingegen zeigt die Grenzen dieser Reaktion auf [54]. Wird Chloracetonitril als α -Halogen-carbonylanalogon mit Thioharnstoffen umgesetzt, so gelangt man zu 2,4-Diaminotiazoliumsalzen [55]. Die bei dieser Umsetzung im zweiten Reaktionsschritt erfolgende nucleophile Addition an eine Nitrilgruppe (*5-exo-dig*-Ringschluß)[†] ist eine der wichtigsten Methoden zur Synthese von C-Amino-substituierten Heterocyclen. Das primäre Cyclisierungsprodukt ist der iminosubstituierte Cyclus, der sich in eine Aminoverbindung umlagern kann. Falls die hierfür benötigte Protonenverschiebung nicht stattfindet, wird häufig bei der Aufarbeitung der entsprechenden Produkte eine Hydrolyse der Iminofunktion zu einer Carbonylfunktion beobachtet [56].

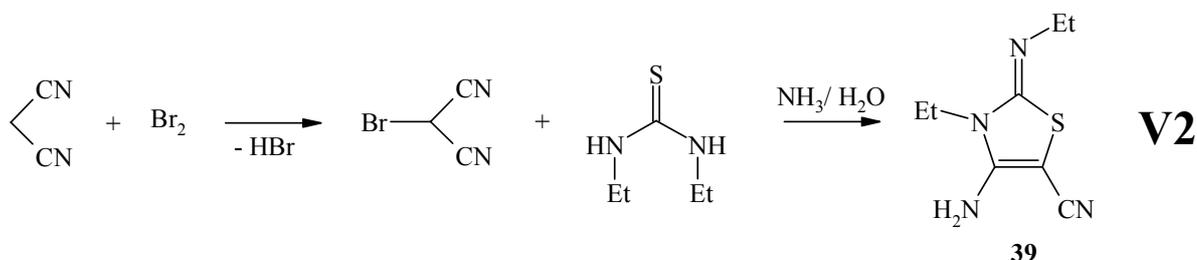
Im vorliegenden Fall werden die Quartärsalze der Thiazole **35** - **38** isoliert. Hierbei ist die Lage der Doppelbindungen eindeutig exocyclisch, d.h. es erfolgt keine Protonenwanderung. Die freien Basen dieser Salze sind sehr instabil und oxidationsempfindlich. Sie konnten in weiteren Kopplungsversuchen nicht erfolgreich umgesetzt werden.

V1

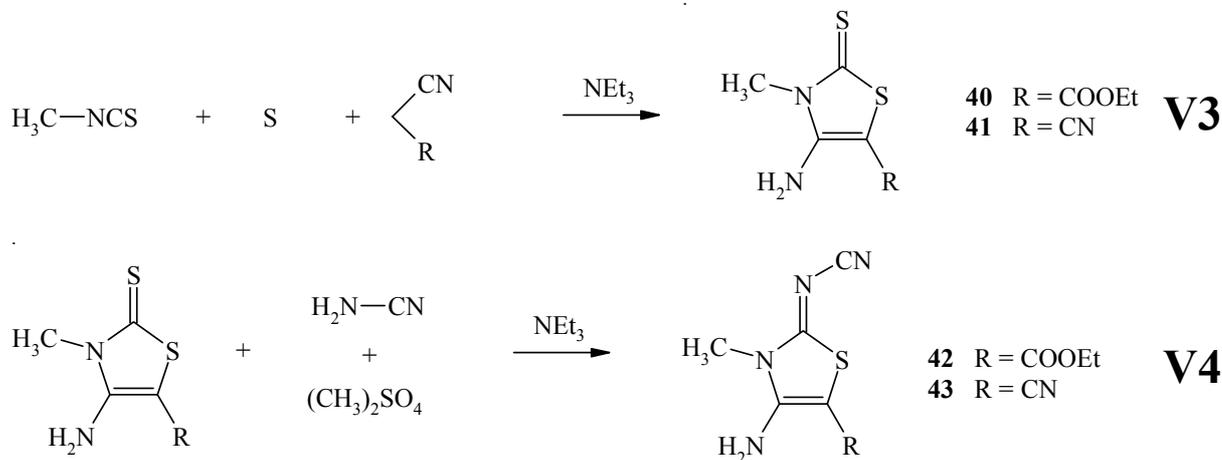


[†] Ringschlußregel nach Baldwin

Eine Stabilisierung des Thiazolgerüsts erfolgt durch Substitution an C-5. Diese Thiazoline z.B. 4-Amino-5-cyano-2-ethylimino-3-ethyl-2,3-dihydro-[1,3]-thiazolin **39** sind relativ stabil und wenig oxidationsempfindlich. Die Darstellung des genannten Beispiels gelingt durch eine Synthese aus Brommalondinitril und einem *N, N'*-Dialkylthioharnstoff. Die Base **39** läßt sich direkt mit Ammoniak freisetzen [57].

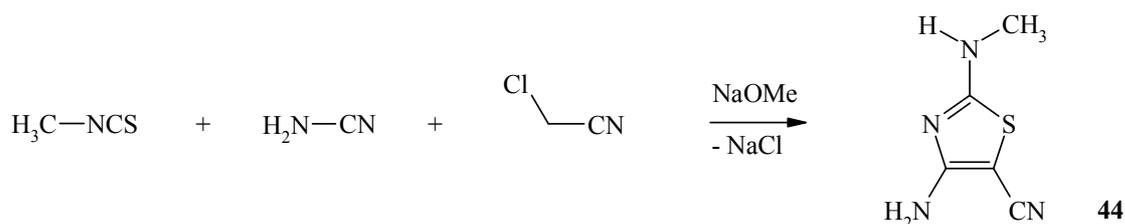


In einer anders verlaufenden Dreikomponentensynthese aus Methylisothiocyanat, Schwefel und einem methylenaktivierten Nitril erfolgt unter Zugabe von Triethylamin der Ringschluß zu einem am C-5 substituierten 2,3-Dihydrothiazolin-2-thion [58]. Diese erstmals von *Gewald* beschriebene Reaktion führt nur zum gewünschten Produkt, wenn zuerst das methylenaktivierte Nitril mit Schwefel und Triethylamin umgesetzt und anschließend das Methylisothiocyanat zugegeben wird. In einem zweiten Schritt wird die Thionfunktion zuerst methyliert, um anschließend mit Cyanamid gegen einen Cyaniminofunktion ausgetauscht zu werden. Diese Reaktion erfolgt ausschließlich mit methylenaktivierten Nitrilen wie z.B. Malondinitril und nicht mit Acetonitril. Die somit erhaltenen Thiazole **40 - 43** sind stabile Feststoffe. Die eingeführte Ethoxycarbonylgruppe (im Fall von **40** und **42**) läßt sich jedoch nicht reduktiv entfernen.

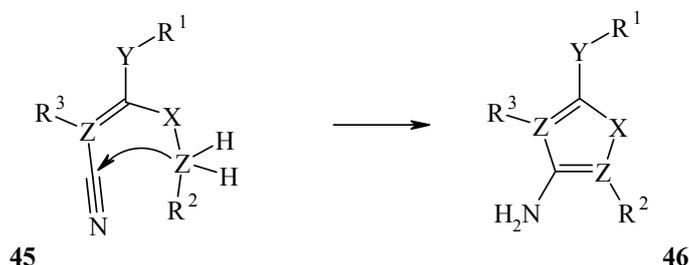


Um nun 2,3-Dihydrothiazoline mit dem gewünschten Substitutionsmuster herzustellen, sollte ausgehend von equimolaren Mengen Methylisothiocyanat, Cyanamid und Chloracetonitril unter Verwendung von ebenfalls equimolaren Mengen Natriummethanolat als Base die Synthese in einem Eintopfverfahren gelingen. Bei dieser Reaktionsfolge erfolgt der Ringschluß jedoch nicht wie gewünscht über die Nitrilfunktion des Chloracetonitrils, sondern über die Cyaniminogruppe des intermediär gebildeten Thioharnstoffsalzes. Das Thiazol **44** konnte mittels Sublimation aus dem erhaltenen Produktgemisch isoliert werden.

V5

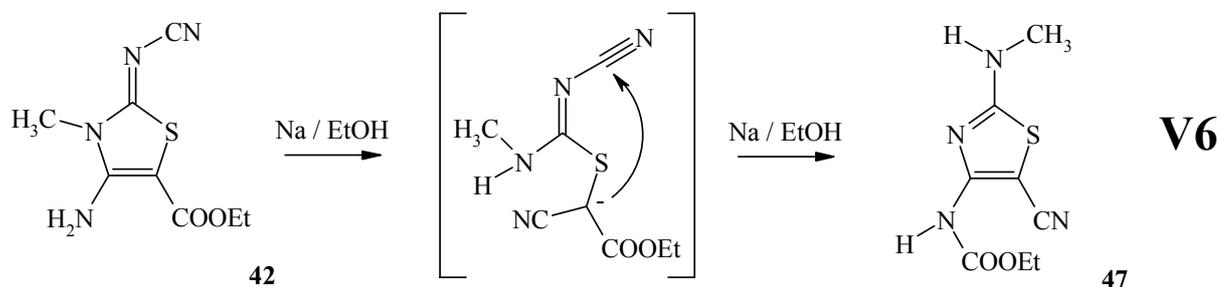


Dieser Reaktionstyp läßt sich in einem allgemeinen Reaktionsschema wiedergeben: Alle Verbindungen der Struktur **45**, in denen X und Y Schwefel oder Stickstoff bedeutet, Z für einen Kohlenstoff oder Stickstoff einer Gruppe mit einem aciden Wasserstoff und Z' für einen Stickstoff oder Kohlenstoff mit einer elektronenziehenden Gruppe steht, cyclisieren spontan oder basenkatalysiert zu heterocyclischen Systemen der allgemeinen Formel **46**. Hierbei wird die Ringschlußreaktion durch den nucleophilen Angriff von Z am positiven Kohlenstoff der Cyanogruppe eingeleitet. Auf diesem Weg sind eine Reihe an Heterocyclen synthetisiert worden z.B. Thiophene [58], Thiazole [59], Imidazole [60] oder 1,2,4-Thiadiazole [61].

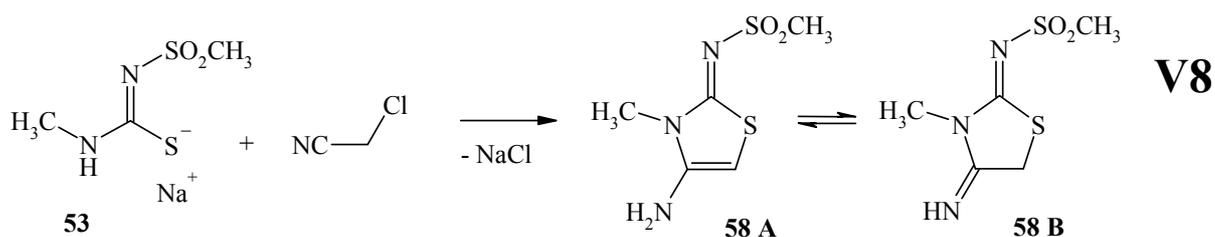
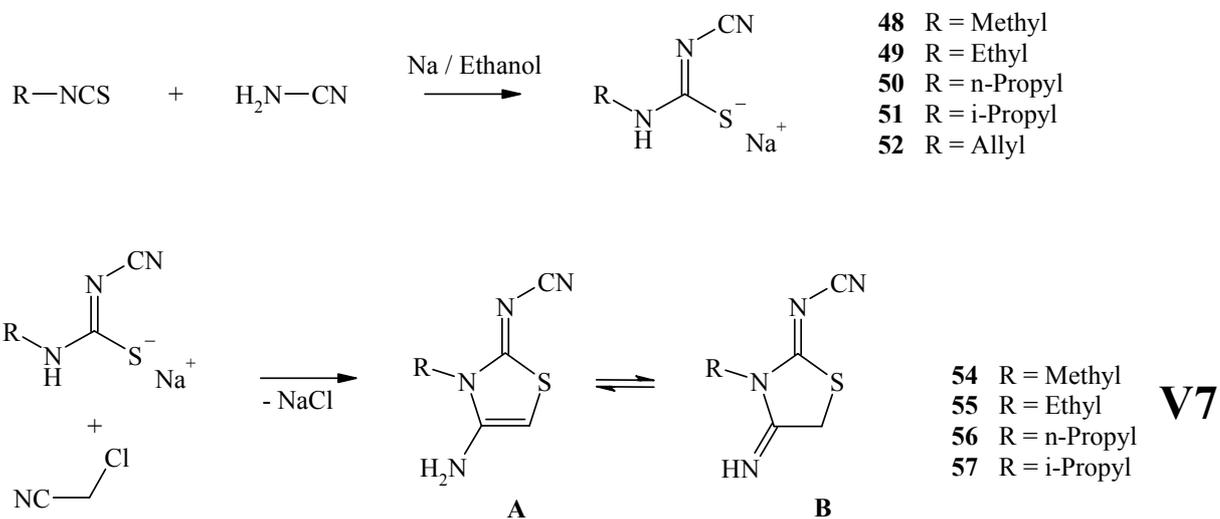


Ein Beispiel für eine basische Ringöffnung mit erneutem Ringschluß, über eine intermediär gebildete Verbindung **45**, zeigt das 2,3-Dihydrothiazolin **42**. Nach der Deprotonierung der Aminogruppe wird die ursprüngliche Nitrilfunktion wiederhergestellt. Anschließend erfolgt eine *Thorpe-Cyclisierung*, worauf die Ethoxycarbonylgruppe alkoholtyisch als

Kohlensäureester abgespalten wird. Erfolgt die Reaktion mit mehr als equimolaren Mengen Base, wird das Diethylcarbonat auf die neu gebildete Aminogruppe übertragen^[58].



Werden abweichend von **V5** die Natrium-*N*-cyanimino-*N*-alkylaminomethanthiolate **48 - 51** isoliert, die Reaktion bei Raumtemperatur durchgeführt und sichergestellt, daß bei der Umsetzung mit Chloracetonitril keine Base zugegen ist, lassen sich die gewünschten 2,3-Dihydrothiazoline **54 - 57** isolieren und charakterisieren. In einer analogen Reaktionsführung wird ausgehend von **53** das gewünschte 3-Methyl-2-methylsulfonylimino-2,3-dihydrothiazolin **58** isoliert.



- 48** R = Methyl
- 49** R = Ethyl
- 50** R = n-Propyl
- 51** R = i-Propyl
- 52** R = Allyl

- 54** R = Methyl
- 55** R = Ethyl
- 56** R = n-Propyl
- 57** R = i-Propyl

53
58 A
58 B

Die Verbindungen **54** - **58** liegen, wie im Kap. 3.1 aufgrund der berechneten Bildungswärmen vorhergesagt, auch laut $^1\text{H-NMR}$ in Lösung in einem 4-Amino : 4-Imino tautomeren Gleichgewicht vor. Exemplarisch ist das Protonenresonanzspektrum von 4-Amino-2-cyanimino-3-ethyl-2,3-dihydro-[1,3]-thiazolin **55** in Abb. 14 gezeigt. Den Integralen der zugeordneten Signale ist ein Verhältnis von ca. 3:2 des 4-Amino- zum 4-Imino-Tautomer zu entnehmen.

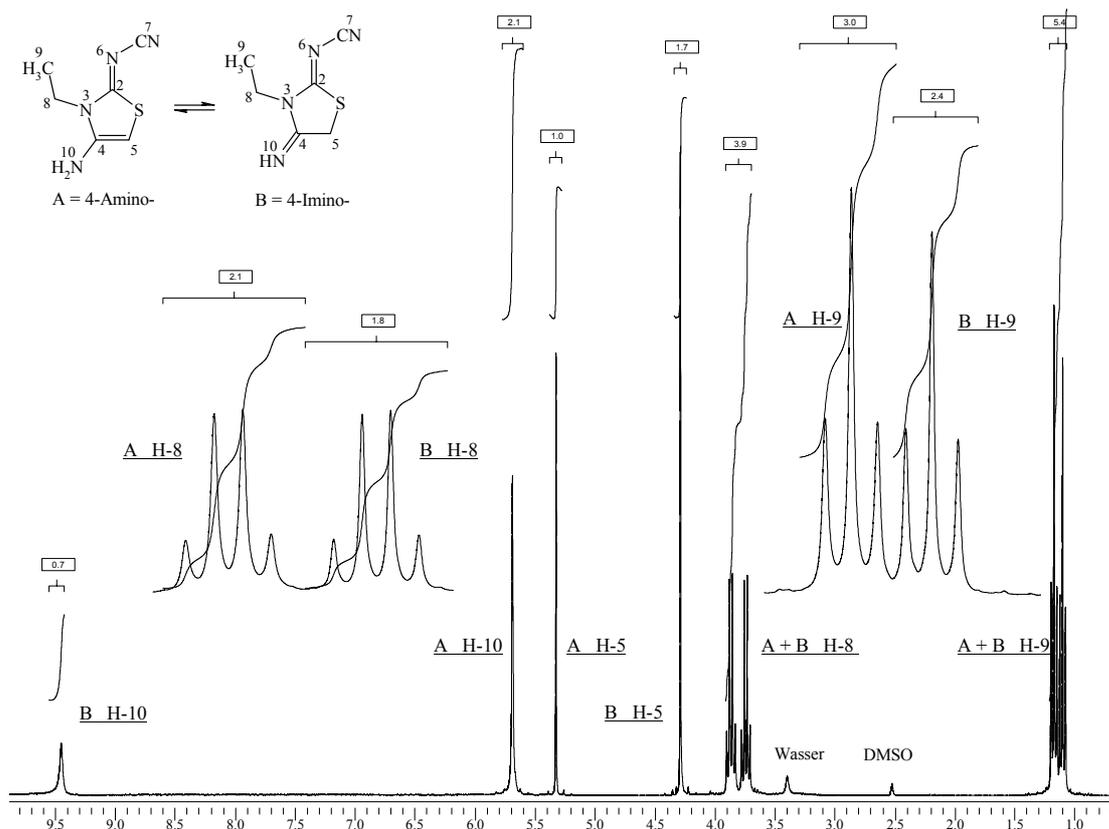
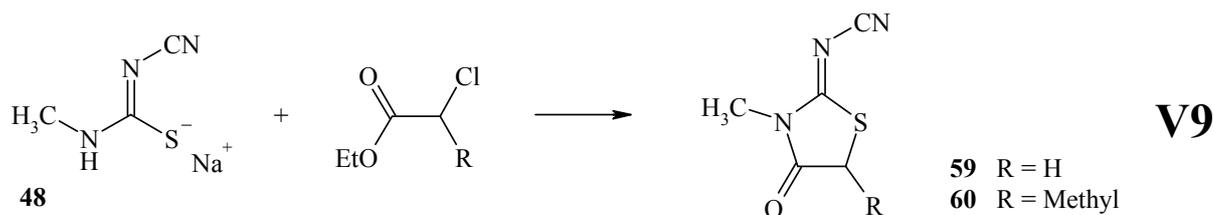


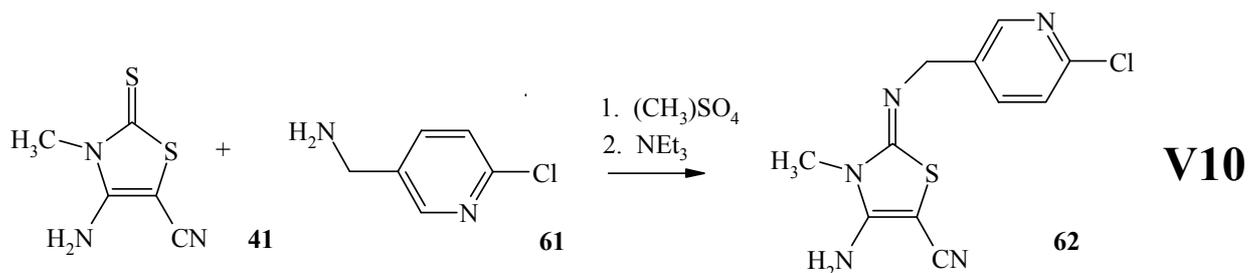
Abbildung 14: $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz) von 4-Amino-2-cyanimino-3-ethyl-2,3-dihydro-[1,3]-thiazolin **55** **A** und dem Tautomer 2-Cyanimino-3-ethyl-4-imino-[1,3]-thiazolidin **55** **B** in DMSO- d_6 / TMS

Wird anstelle des Chloracetonitrils ein α -Halogen-carbonsäureester mit dem Natriumsalz des Thioharnstoffes **48** umgesetzt, gelangt man zu Thiazolidin-4-onen **59** u. **60**. Hierbei sind α -Chloressigsäureethylester und α -Chlorpropionsäureethylester erfolgreich umgesetzt worden. Bei dem Versuch einen zweiten Substituenten an C-5 im Thiazolgerüst einzubringen ist, ausgehend von 2-Chlor- bzw. 2-Brom-2-methylpropionsäureethylester - auch durch mehrstündiges Erhitzen unter Rückfluß - kein Erfolg erzielt worden.



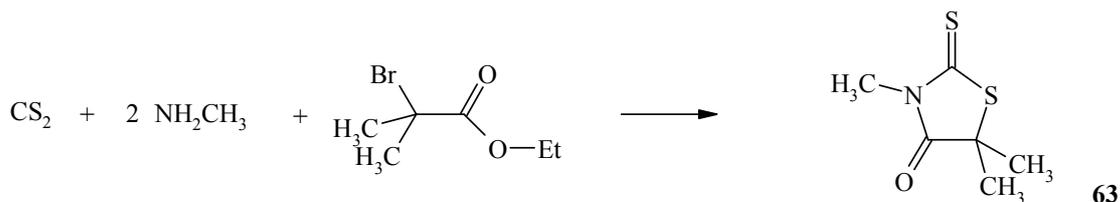
Da eine Kopplung der 2,3-Dihydrothiazoline **54** - **58** mit dem CMP-Substituenten, aufgrund der Basenlabilität der Verbindungen und / oder des vorliegenden tautomeren Gleichgewichtes, nicht möglich ist, wird die alternative Route I b zur Kopplung beschriftet.

Wie bereits in **V4** gezeigt, läßt sich eine Aminokomponente an C-2 z.B. durch Substitution einer Alkylmercaptofunktion im Thiazoliumgerüst einführen. Anstelle von Cyanamid wird hier das *N*-(6-Chlor-3-pyridyl-methyl)amin **61** zur Synthese von 2,3-Dihydrothiazolin **62** eingesetzt. Der Reaktionsverlauf erfolgt analog des in **V4** genannten.

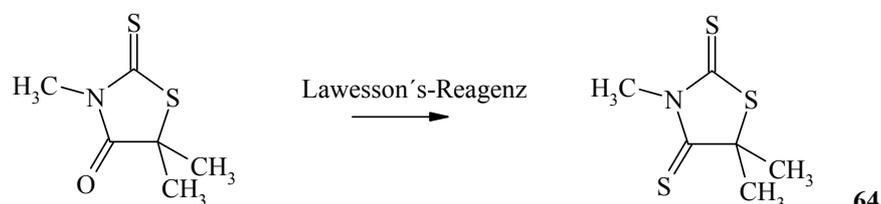


Diese Substitutionsreaktion sollte prinzipiell auch an C-4 im Thiazol möglich sein. Hierzu sollte die Carboxygruppe des 2-Cyanimino-3-methylthiazolidin-4-on **59** in eine Thio-carboxygruppe umfunktionalisiert werden. Eine probate Methode hierzu ist die Behandlung der Carbonylkomponente mit Lawesson's-Reagenz [62] oder mit dem unter milderen Bedingungen zu verwendende Belleau's-Reagenz [63]. Aus den jeweils erhaltenen multiplen Produktgemischen konnte das gewünschte Produkt jedoch nicht isoliert werden. Da die Thionierung in Gegenwart von der Cyaniminofunktion mit Hindernissen verbunden ist, bleibt als Ausweg die sukzessive Substitution eines Rodanins bzw. Dithiorhodanins. Die Thionierung des Rodanins **63** [64] erfolgte mit Lawesson's-Reagenz. Bei der anschließenden zu **V4** analogen Umsetzung mit Cyanamid hat sich jedoch herausgestellt, das die Positionen C-2 und C-4 im Thiazolidingerüst equivalent sind. Das erhaltene Produktgemisch aus 50 Teilen 2-Cyanimino- und 50 Teilen 4-Cyaniminothiazolidin konnte nicht aufgetrennt werden, so daß der hier kurz skizzierte Reaktionsweg nicht weiter verfolgt wurde.

V11

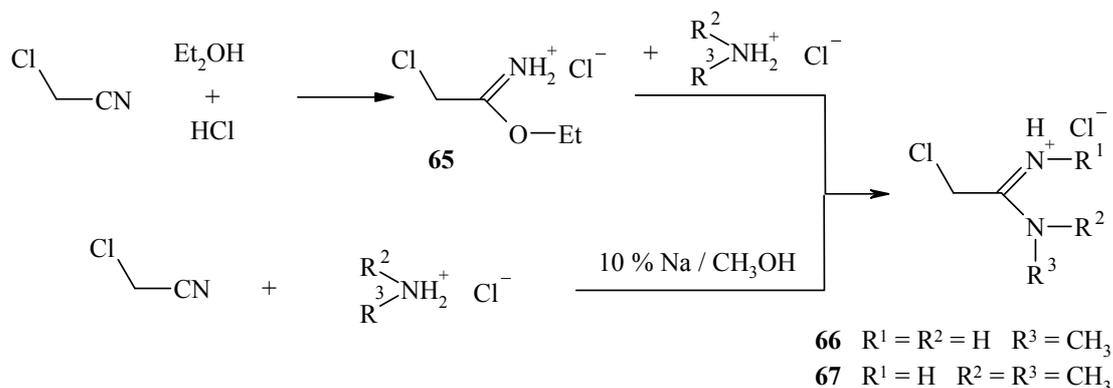


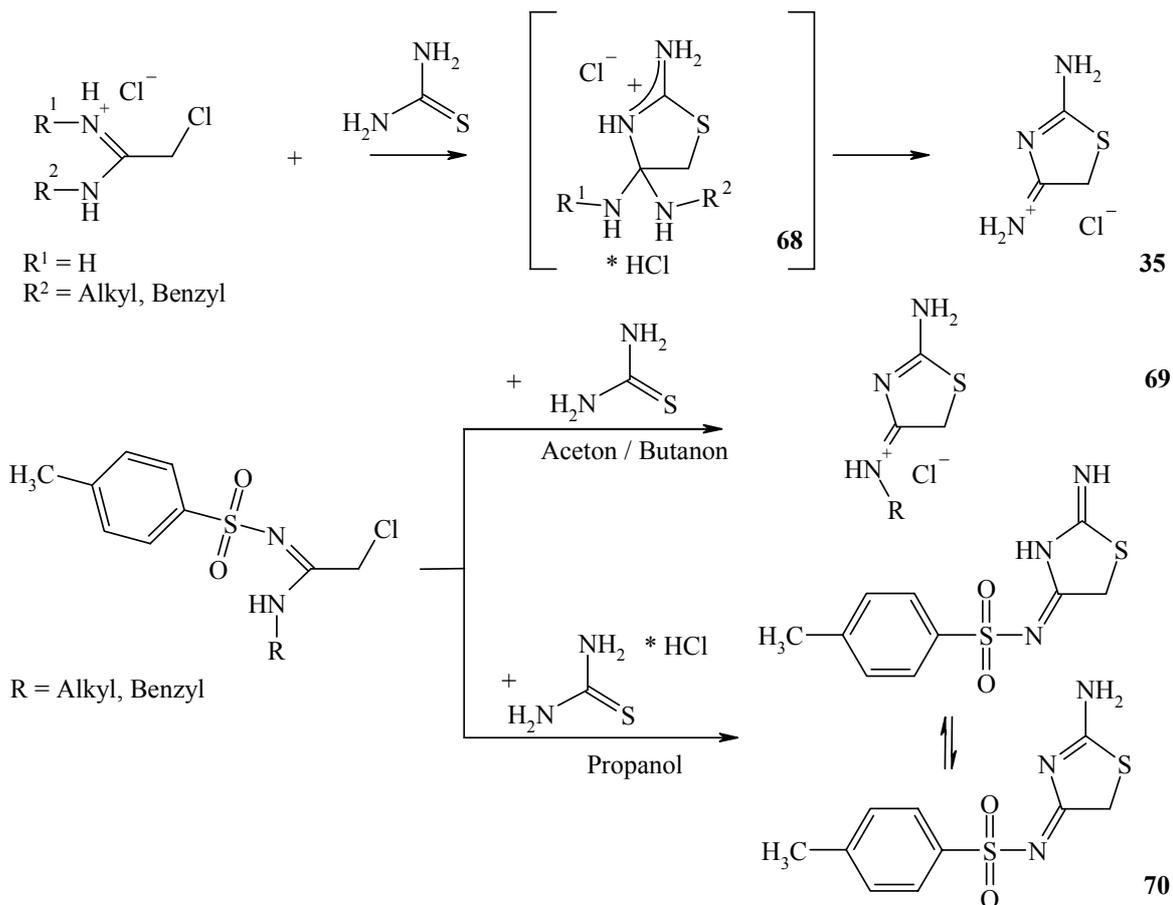
V12



Um einen Heterocyclus gemäß dem am Anfang des Kapitels geschilderten Weg II aufzubauen, wird ein bifunktionelles C²-Synthon bzw. C³-Synthon [65] benötigt. Aufgrund des vorgegebenen Substitutionsmusters können diese aus α -Halogenamiden, -imidoylchloriden, -imidaten oder -amidinen erhalten werden. Hier soll auf die Umsetzung von Amidinen als C²- und/oder C³-Synthon zur Synthese von Thiazolen eingegangen werden.

Amidine (Imidamide) können in Abhängigkeit der Substituenten an den Stickstoffatomen N¹ und N² auf verschiedenen Wegen verwirklicht werden [66]. So werden z.B. aus N-Alkylamiden und N,N-Dialkylcarbamoylchloriden verschiedene N,N,N'-trisubstituierte Alkylamidine synthetisiert [67]. Weitere Möglichkeiten bestehen in der Anwendung von Lewisäuren wie z.B. Eisen(III)chlorid auf Nitrile oder von Meerweinsalz auf Amide [68] mit anschließender Einwirkung von Aminen. Eine wertvolle Alternative zur etablierten *Pinner-Reaktion* [69] stellt bei der Darstellung von N,N-disubstituierten α -Chloramidinen die basenkatalysierte Umsetzung von α -Chlornitrilen mit prim. und sek. Aminhydrochloriden dar [70].

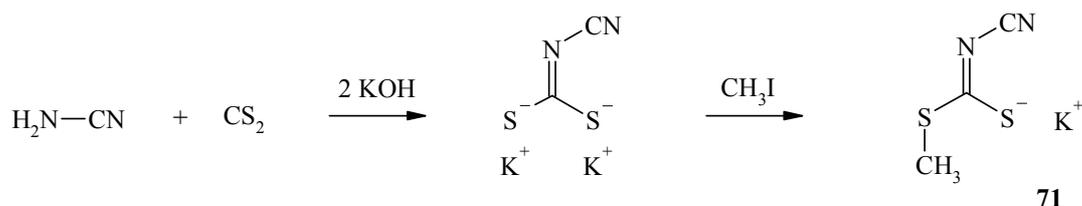




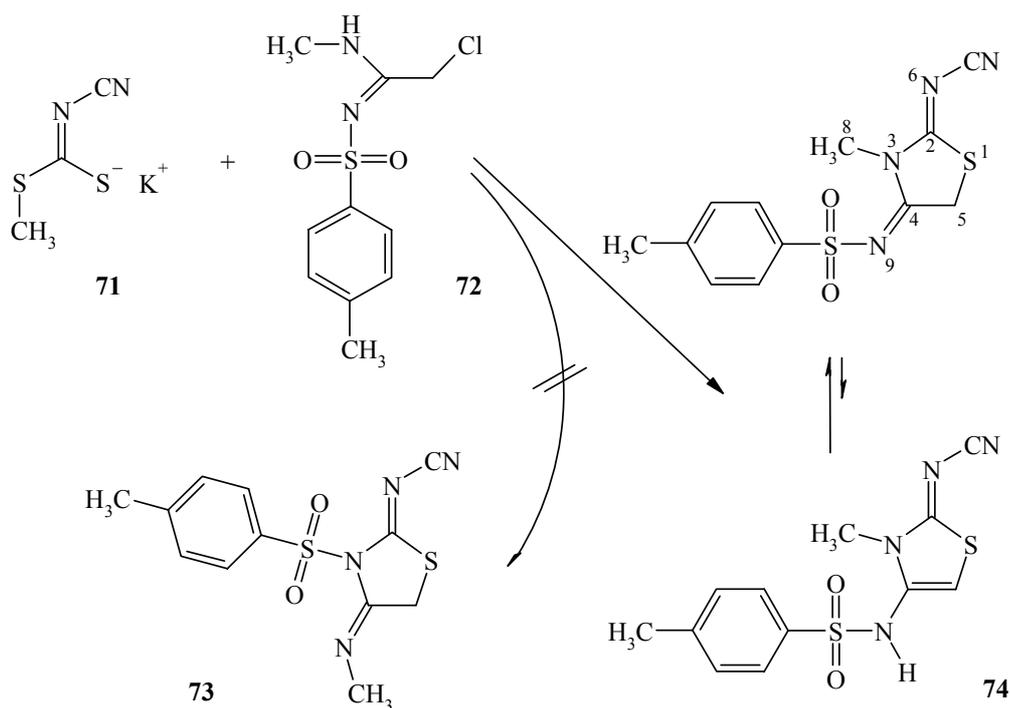
Die Reaktionen von Amidinen als C²-Synthon zur Synthese von Thiazolen verlaufen in sehr verschiedener Art und Weise. Werden α -Chloramidinhydrochloride - z.B. *N*-Alkyl- bzw. *N*-Benzylchloracetamidinhydrochlorid - zur Synthese mit Thioharnstoff umgesetzt, so wird das bekannte 2,4-Diaminotiazolhydrochlorid **35** erhalten. Dagegen liefern *N*-Alkyl- bzw. *N*-Benzyl-*N'*-tosyl- α -chloracetamide, die in einer *Schotten-Baumann-Acylierung* mit *p*-Toluolsulfonylchlorid aus den α -Chloramidinhydrochloriden darzustellen sind, mit Thioharnstoff je nach Reaktionsbedingung das 4-Tosyliminothiazol **70** bzw. 4-Alkylimino- oder 4-Benzyliminothiazol **69** [71]. Dieses unterschiedliche Reaktionsverhalten ist auf die Tendenz der betreffenden Gruppen als Abgangsgruppe zu fungieren zurückzuführen. Wird bei der Umsetzung vom *N*-Methyl- α -chloramidinhydrochloride **66** das Thiazol **35** erhalten, so wird aus dem cyclischen hypothetischen Zwischenprodukt **68** mit R¹ = H - ein cyclisches Hemiorthoaminal - das stärker basische prim. Amin und nicht Ammoniak abgespalten. Dieser Sachverhalt wurde ausführlich durch die basenkatalysierte Hydrolyse von Amidinen zu Amiden untersucht [72]. Der Einsatz von neutralen *N*-Tosylamidinen

bedingt bei der Umsetzung mit Thioharnstoff ein monokationisches Zwischenprodukt **68** mit $R^1 = \text{Tosyl}$, aus dem zur Bildung des Thiazoliumchlorid **69** das acide mesomeriestabilisierte Tosylaminanion abgespalten wird. Dagegen liefert die Umsetzung von Thioharnstoffhydrochlorid mit den *N*-Tosylamidinen das 4-Tosyliminothiazol **70**. Hierbei ist das Zwischenprodukt wie bei der Umsetzung der Amidinhydrochlorid ein Dikation **68** mit $R^1 = \text{Tosyl}$, aus dem das entsprechend basischere Aminhydrochlorid abgespalten wird.

In dem oben geschilderten Zusammenhang ist eine Umsetzung von *N*-Tosylamidinen als C^3 -Synthon mit dem Kaliumsalz des Dithiocarbaminsäureesters **71** sinnvoll. Dieses Kaliumsalz wird durch Einwirkung von Schwefelkohlenstoff auf Cyanamid in Gegenwart von Kaliumhydroxid in Ethanol und anschließender Alkylierung mit einem Equivalent Methyljodid in Aceton hergestellt^[73].



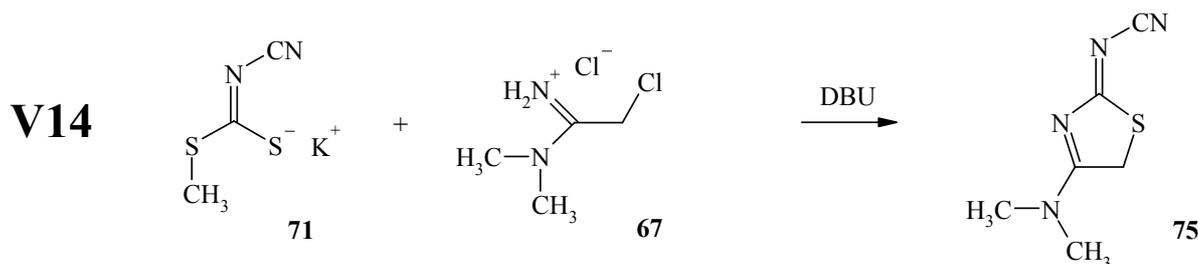
Bei der Umsetzung vom *N*²-Methyl-*N*¹-tosylchloracetamidin **72**^[71] mit dem Kaliumsalz **71** wird in der Tat ein Thiazol gebildet. Wie bei der Reaktion mit Thioharnstoff wird das primär gebildete Addukt, das durch die Substitution des Chlors durch den Schwefel gebildet wird, nicht gefaßt. In situ wird im zweiten Schritt die Methylmercaptofunktion durch einen Amidinstickstoff substituiert und somit der Thiazolring geschlossen. Die Konstitution des gebildeten Thiazols läßt sich durch ¹H/¹⁵N-NMR spektroskopische Untersuchungen belegen. Mit Hilfe der entsprechenden Kopplung des Tosylimino-Stickstoffs N-9 in DMSO-d₆ bei -131.0 ppm mit den Methylenprotonen H-5 und des Thiazol-Stickstoffs N-3 bei -224.9 ppm mit den Methylprotonen H-8 kann gezeigt werden, daß nicht das 2,3-Dihydrothiazol **73** sondern das 2,3-Dihydrothiazol **74** vorliegt. Dieses Thiazol liegt ebenfalls - gleich den unsubstituierten 4-Amino-2,3-dihydrothiazolen **54** - **58** - im Gleichgewicht mit der 4-Imino-Tautomer vor. Das Gleichgewichtsverhältnis liegt hier jedoch bei 1:5 für 4-Amino- zu 4-Imino-Form. Ein elektronenziehender Substituent verschiebt also das Gleichgewicht zugunsten der exocyclischen Doppelbindung.



4.2.3 2,5-Dihydrothiazoline ohne CMP-Substituent

Die ersten Vertreter in der Klasse der 2,5-Dihydrothiazoline (Δ^3 -Thiazoline) sind von *Asinger* beschrieben worden [74]. Die von dem Autor ausführlich untersuchte Reaktion von elementarem Schwefel und gasförmigen Ammoniak mit einer geeigneten Carbonylkomponente wie z.B. Isobutylaldehyd wird in einem Verfahren zur Herstellung von Penicillin angewendet. Das im ersten Schritt gebildete 2-Isopropyl-5,5-dimethyl-2,5-dihydrothiazolin wird hierbei hydrolytisch mit Blausäure zu D(-)-Penicillamin gespalten [75]. Hiernach sind noch einige andere Synthesen von Δ^3 -Thiazolinen bekannt geworden wie z.B. die Umsetzung von Aza-1,3-diene mit elementarem Schwefel [76].

Wird - wie bei der Synthese des 2,3-Dihydrothiazols **74** - das Kaliumsalz **71** und das Amidinohydrochlorid **67** als C^3 -Synthon verwendet, so wird unter Einfluß von DBU als Base ein zum genannten Thiazol **74** analoger Rinschluß zum 2-Cyanimino-4-(*N,N*-dimethylamino)-2,3-dihydrothiazolin **75** durchgeführt.



Die Charakterisierung dieses 2,5-Dihydrothiazolins **75** erfolgt durch eingehende dynamische Hoch- und Tieftemperatur NMR spektroskopische Untersuchungen, da bei Raumtemperatur in DMSO- d_6 im ^{13}C -NMR nur mit sehr großer Mühe Signale zu registrieren sind. Darüber hinaus zeigte das ^1H -NMR sowohl scharfe, als auch stark verbreiterte und doppelte Signale, die auf eine Dynamik im Molekül schließen lassen. Weitere Hinweise auf die vorliegende Struktur gibt die massenspektrometrische Untersuchung, der die entsprechende Molekülmasse mit vernünftiger Fragmentierung zu entnehmen ist. Ferner zeigt das IR-Spektrum eine vorhandene Cyaniminofunktion an.

Die Tieftemperatur NMR wurden in Pyridin- d_5 über einen Bereich von $-35\text{ }^\circ\text{C}$ bis $+34\text{ }^\circ\text{C}$ durchgeführt. Bei $-35\text{ }^\circ\text{C}$ ist im ^1H -NMR eine vollständige Aufspaltung der Methylprotonen H-9 u. H-10 in vier Singulets und der Methylenprotonen H-5 in zwei Singulets zu erkennen. Diese Aufspaltung der Signale bei tiefen Temperaturen ist allein auf eine Inversion bzw. Rotation der Cyanogruppe am Stickstoff N-6 zurückzuführen (s. Abb. 15 und Tab. 5). Die Hochtemperaturmessungen wurden in DMSO- d_6 über einen Bereich von 25 bis $150\text{ }^\circ\text{C}$ durchgeführt. Diese zeigen, daß selbst bei $150\text{ }^\circ\text{C}$ die Rotation der exocyclische Bindung C-4 - N-8 noch eingeschränkt ist. Die Signale der Methylprotonen H-9 u. H-10 werden bei dieser Temperatur weiterhin bei unterschiedlichen Frequenzen beobachtet d.h., daß der Koaleszenzpunkt bzw. die Koaleszenztemperatur selbst bei $150\text{ }^\circ\text{C}$ noch nicht erreicht ist. Dieser Bindung muß somit ein ausgeprägter Doppelbindungscharakter zugeschrieben werden.

Aufgrund der Signalintensitäten, die proportional zum jeweiligen Besetzungszustand der Isomere **Z 75** und **E 75** und der mit Hilfe von AM1-optimierten Molekülgeometrien und den somit erhaltenen Standardbildungsenthalpien, läßt sich dem Isomer **A** die E-Konfiguration (größerer Besetzungszustand) und dem Isomer **B** die Z-Konfiguration (kleinerer Besetzungszustand) zuschreiben.

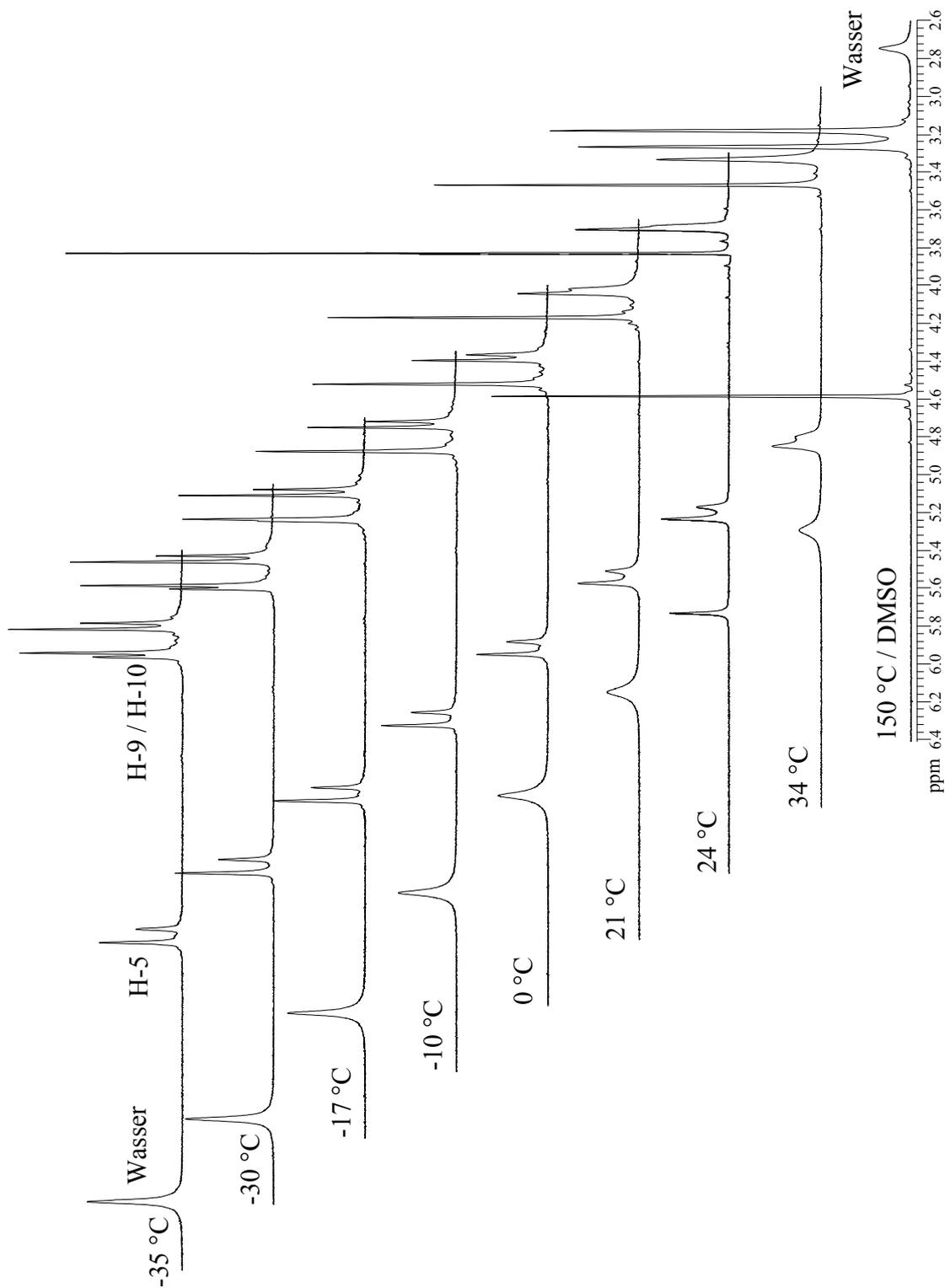


Abbildung 15: Temperaturabhängige $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz) von 2-Cyanimino-4-(*N,N*-dimethylamino)-2,5-dihydro-[1,3]-thiazolin **75** in Pyridin- d_5 / TMS von $-35\text{ }^\circ\text{C}$ bis $34\text{ }^\circ\text{C}$ und in DMSO-d_6 / TMS bei $150\text{ }^\circ\text{C}$

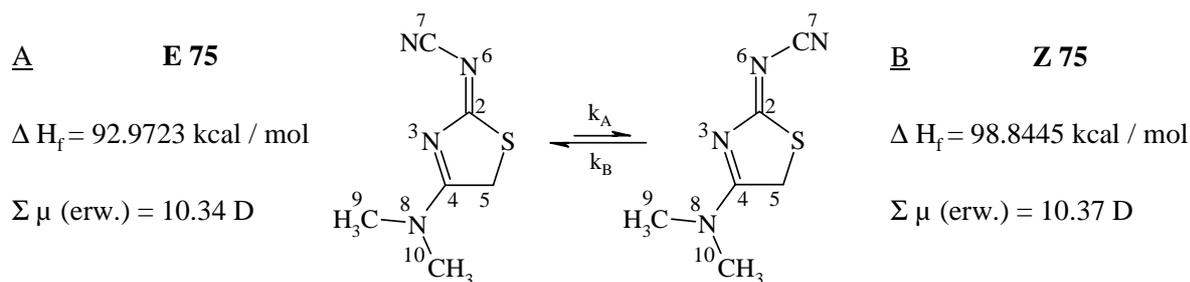


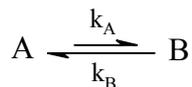
Tabelle 5: $^1\text{H-NMR}$ und $^{13}\text{C-NMR}$ bei $-30 \text{ }^\circ\text{C}$ und $24 \text{ }^\circ\text{C}$ von 2-Cyanimino-4-(*N,N*-dimethylamino)-2,5-dihydro-[1,3]-thiazolin **75**

Zuordnung	$^1\text{H-NMR}$		$^{13}\text{C-NMR}$		Zuordnung
	$24 \text{ }^\circ\text{C}$ δ / ppm^*	$-30 \text{ }^\circ\text{C}$ δ / ppm^*	$-30 \text{ }^\circ\text{C}$ δ / ppm^*	$24 \text{ }^\circ\text{C}$ $\delta / \text{ppm}^\#$	
			191.57	190.14	C-2 B
			190.52		C-2 A
			180.99	180.13	C-4 A
			178.48	178.35 ^{!!}	C-4 B
			119.26	118.50	C-7 A
			117.04	116.48 ^{!!}	C-7 B
H-10 B	3.13	3.14	40.57	40.63	C-10 A
H-10 A		3.16	40.52		C-10 B
H-9 A	3.00	3.02	39.08	39.09	C-9 A
H-9 B		2.99	38.98		C-9 B
H-5 A	4.53	4.66	40.53	40.32	C-5 A
H-5 B		4.59	39.76		C-5 B

* Pyridin- d_5 / TMS; [#] DMSO- d_6 / TMS; ^{!!} sehr kleine Signale

Die quantitative Auswertung der Tieftemperatur $^1\text{H-NMR}$ geschieht letztendlich nach *H. Shanan-Atidi* und *K. H. Bar-Eli* [77]. Im Unterschied zu *H. S. Gutowsky* und *C. H. Holm* [78], deren Auswertungsverfahren nur auf Prozesse angewendet werden können, an denen Spezies gleicher Energie beteiligt sind, geben die zuerst genannten Autoren ein graphische Methode zur Bestimmung der Geschwindigkeitskonstanten k_A bzw. k_B und der freien Aktivierungsenthalpie ΔG_A^\ddagger bzw. ΔG_B^\ddagger für dynamische Prozesse an denen Spezies unterschiedlicher Energie und damit unterschiedlicher Besetzungsdichte beteiligt sind.

Hiernach gelten folgende Gleichungen für das Gleichgewicht:



$$P_A - P_B = \Delta P = \left(\frac{X^2 - 2}{3} \right)^{\frac{1}{2}} \frac{1}{X} \quad \text{mit } X = 2\pi \cdot \delta\nu \cdot \tau \quad (\text{I})$$

P_A, P_B : rel. Konzentration der Spezies A und B

$\delta\nu$: Aufspaltung der Signale

τ : mittlere Lebensdauer mit $\frac{1}{\tau} = \left(\frac{1}{\tau_A}\right) + \left(\frac{1}{\tau_B}\right)$ und $k_A = \tau_A^{-1}$ $k_B = \tau_B^{-1}$

$$k_A = \frac{1}{2\tau} \cdot (1 - \Delta P) \quad k_B = \frac{1}{2\tau} \cdot (1 + \Delta P) \quad (\text{II})$$

$$\Delta G_A^\ddagger = RT_C \cdot \ln \left[\frac{k}{h\pi} \left(\frac{T_C}{\delta\nu} \right) \left(\frac{X}{1 - \Delta P} \right) \right] \quad \Delta G_B^\ddagger = RT_C \cdot \ln \left[\frac{k}{h\pi} \left(\frac{T_C}{\delta\nu} \right) \left(\frac{X}{1 + \Delta P} \right) \right] \quad (\text{III})$$

h : Planksches Wirkungsquantum

R : Gaskonstante

T_c : Koaleszenztemperatur

k : Boltzmann-Konstante

Zur Auswertung wurden die Signale der Methylprotonen H-9 und die Methylenprotonen H-5 herangezogen. Für die zweite Methylgruppe mit den Protonen H-10 ($T_c = 256$ K) stehen zu wenig Messpunkte zur Verfügung.

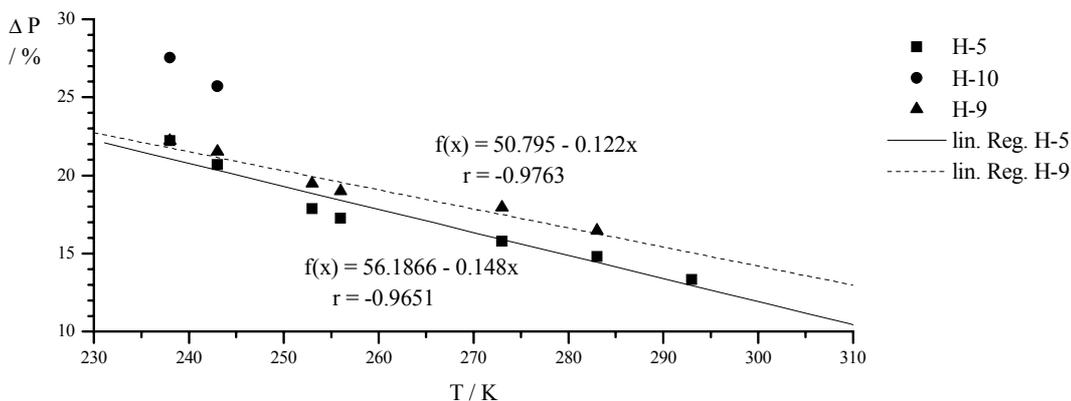


Abbildung 16: Rel. Besetzungsunterschied ΔP der Isomeren A und B in Abhängigkeit von der Temperatur T

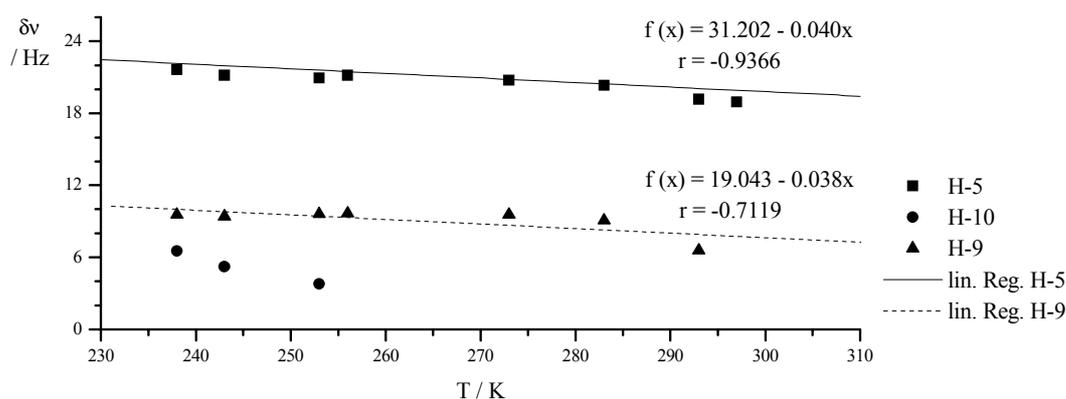


Abbildung 17: Aufspaltung $\delta\nu$ der Doublets der Methylprotonen H-9 u. H-10 sowie der Methylenprotonen H-5 in Abhängigkeit von der Temperatur T

Der im vorliegenden Fall betrachtete dynamische Vorgang ist der einfache Fall einer Reaktion 1. Ordnung. Die Geschwindigkeitskonstanten für die Hinreaktion k_A bzw. für die Rückreaktion k_B werden nach Glg. (II) über den rel. Konzentrationsunterschied ΔP der Isomeren A und B bestimmt. Dieser Besetzungs- bzw. Konzentrationsunterschied ΔP ist proportional den zugehörigen Integralen der Signale von A und B. ΔP wird gegen die abs. Temperatur aufgetragen und durch Extrapolation auf die Koaleszenztemperatur T_C bestimmt (s. Abb. 16). Die Koaleszenztemperatur ist die Temperatur, bei der die vorher getrennten Signale zu einem Signal zusammenfallen. Die mit Glg. (III) - eine modifizierte Eyring-Glg. - bestimmten freien Aktivierungsenthalpien ΔG_A^\ddagger bzw. ΔG_B^\ddagger gelten ebenfalls, wie die Geschwindigkeitskonstanten, nur für die Temperatur, bei der sie bestimmt werden. Durch Extrapolation der Aufspaltung $\delta\nu$ der einzelnen Signale wird die Aufspaltung bei der Koaleszenztemperatur T_C bestimmt (s. Abb. 17). Die fehlenden Werte für τ werden der Literatur entnommen [77].

Die so bestimmten Werte für die Geschwindigkeitskonstanten und die freien Aktivierungsenergien sind im Vergleich mit ähnlichen in der Literatur beschriebenen Systemen als vernünftig anzusehen (vergl. Tab. 7) [79]. Der Unterschied der freien Aktivierungsenergie ΔG_A^\ddagger zur freien Aktivierungsenergie ΔG_B^\ddagger bei einer Temperatur - sie sollten gleich groß sein - liegt im Rahmen der Meßgenauigkeit. *D. Kost et al.* [80] geben eine Fehleranalyse

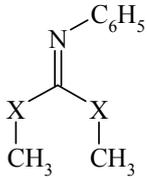
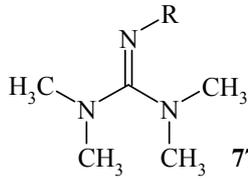
des oben angewendeten Verfahrens. Damit wirkt sich ein Fehlerbalken von 25 % für die Geschwindigkeitskonstante k_A bzw. k_B mit ± 0.1 kcal / mol und eine Messungenauigkeit der Temperatur von ± 2 °C (falls T_C in der Nähe von 300 K liegt) mit ebenfalls ± 0.1 kcal auf die freie Aktivierungsenergie aus. Daß die bei unterschiedlichen Temperaturen bestimmten freien Aktivierungsenthalpien vom Wert verschieden sind, liegt in der Tatsache, das die Aktivierungsentropie negative Werte für unimolekulare Reaktionen einnehmen kann [81]. Dies ist besonders dann der Fall, wenn der Übergangszustand "kompakter" als sein Ausgangssystem ist, d.h. die Bewegungsmöglichkeiten der einzelnen Atomgruppen werden relativ eingeschränkt. Diese Einschränkung der Bewegungsfreiheitsgrade kann auch durch Solvationsänderungen hervorgerufen werden, d.h. ein polares Lösungsmittel solvatisiert einen polarere Übergangszustand noch besser. Somit geht ein Entropiegewinn einher.

Tabelle 6: Gemessene und berechnete Größen der Tieftemperatur NMR-Spektroskopie von 2-Cyanimino-4-(*N,N*-dimethylamino)-2,5-dihydro-[1,3]-thiazolin **75**

	T_C / °C	T_C / K	$\Delta\nu$ / Hz	ΔP / %	k_A / s ⁻¹	k_B / s ⁻¹	ΔG_A^{\ddagger} / kcal / mol	ΔG_B^{\ddagger} / kcal / mol
H-10	-17	256	-	-	-	-	-	-
H-9	20	293	7.95	15.05	192	220	14.6	14.5
H-5	34	307	6.76	10.75	122	147	15.4	15.3

Für ähnliche Substanzen wie verschiedene Kohlen säurederivate **76** und Guanidine **77** werden in der Literatur zwei unterschiedliche Mechanismen der *syn-anti*- bzw. *cis-trans*-Isomerisierung von C=N-Doppelbindungen diskutiert [82]. Auf der einen Seite ist dies die Rotation. Bei diesem Vorgang beschreibt ein Substituent R am Stickstoff der C-N-Bindung eine Kreisbahn um die Achse der C-N-Bindung. Diese Reaktion wird durch Polarisation begünstigt, wobei die sp²-Hybridisierung des Stickstoffs und damit der Bindungswinkel erhalten bleibt. Im zweiten möglichen Fall erfolgt eine Isomerisierung durch Inversion. Hierbei vergrößert sich der C-N-R-Bindungswinkel im Übergangszustand auf 180°, wobei die C-N-Doppelbindung in erster Näherung unbeeinflusst bleibt.

Tabelle 7: Freie Aktivierungsenthalpie ΔG^\ddagger für verschiedene Kohlendioxidderivate **76** und Guanidine **77** im jeweils verwendeten Lösungsmittel

				ΔG^\ddagger	T_C					ΔG^\ddagger	T_C
76	/ kcal / mol	/ K	77	/ kcal / mol	/ K						
76a X = CO (Quinolin)	19.4	378	77a R = C ₆ H ₅ (CS ₂)	12.1	238						
76b X = O (Aceton-d ₆)	14.4	274	77b R = CH ₃ (CDCl ₃)	18.7	346						
76c X = S (Aceton-d ₆)	13.8	251	77c R = NO ₂ (CS ₂)	10.9	208						
76d X = NCH ₃ (CS ₂)	12.1	238	77d R = CN (CS ₂)	9.2	178						
			77e R = C ₆ H ₄ NO ₂ (CS ₂)	>8.7	178						

Im vorliegenden Fall deuten die Ergebnisse auf eine *cis-trans*-Isomerisierung über eine Inversion am Stickstoff hin. Der Wert der freien Aktivierungsenergie bei höherer Temperatur (15.4 kcal/mol) ist größer als der Wert, der bei tieferen Temperaturen (14.6 kcal/mol) bestimmt wurde. Somit ist bei höherer Temperatur der Übergangszustand besser solvatisiert und die Energiebarriere erhöht. Dieses Verhalten entspricht einer besseren Solvation eines polaren Übergangszustandes durch polare Lösungsmittel und ist durch eine Inversion am Stickstoff zu erklären. Weiterhin zeigt die Nichtequivalenz der Methylprotonen H-9 und H-10 auch bei hohen Temperaturen eine ausgeprägte Konjugation, weshalb, wie bei den Kohlendioxidderivaten **76**, auf eine Inversion via Elektronendelokalisation zu schließen ist [83]. Die negative Partialladung ist in diesem Modell über die exocyclische Cyaniminofunktion verteilt.

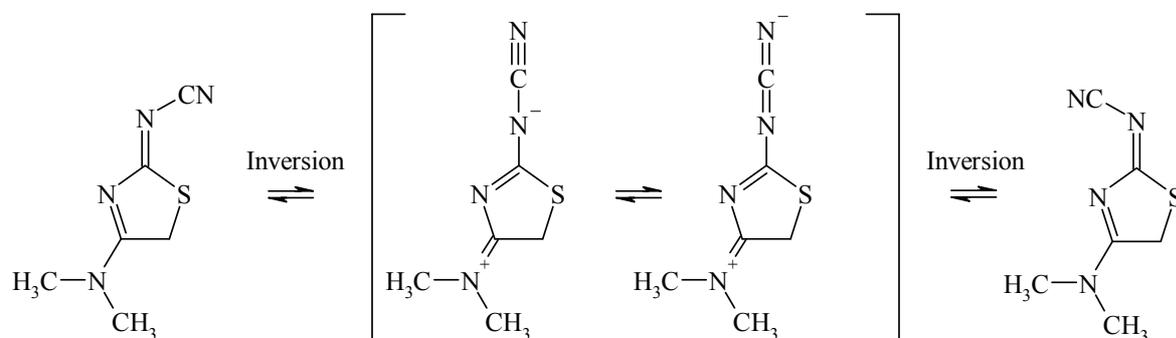
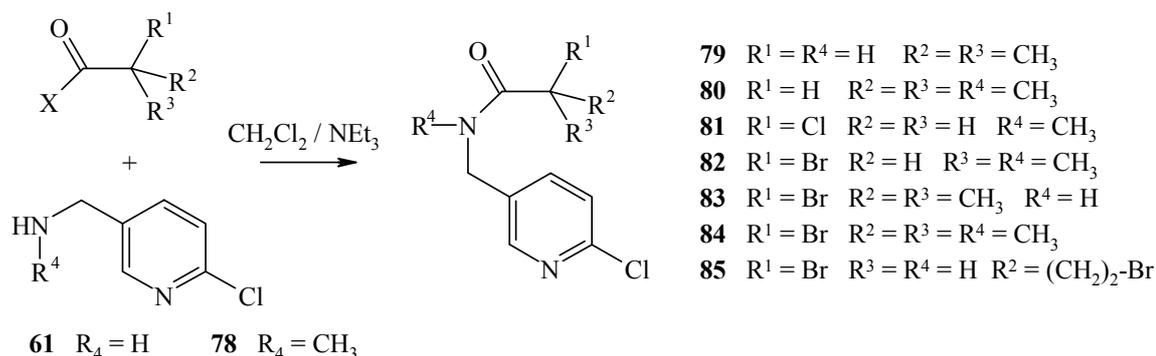


Abbildung 18: Cis-trans-Isomerisierung von **75** über Inversion am Stickstoff

3.2.4 2,3-Dihydrothiazoline mit CMP-Substituent

Wie in den vorangegangenen Kapiteln ausführlich erläutert, stellt ein Syntheseweg über bifunktionelle C²-Synthons bzw. C³-Synthons einen erfolgversprechende Route zur Darstellung von 2,3-Dihydrothiazolen dar. Hierzu werden nun, um die Chlorpyridylmethyl-(CMP)-substituierten Zielmoleküle zu synthetisieren, entsprechende α -Halogenamide, -imidoylchloride, -imidate oder -amidine benötigt. Im Folgenden soll auf die Herstellung der drei zuerst genannten Edukte und deren Umsetzung zu Thiazolen eingegangen werden, um anschließend über die möglichen Ringschlüsse von Amidinen und einer alternativen Route zu berichten.

Die Darstellung der angesprochenen α -Halogenamide **79** - **85** gelingt in guten Ausbeuten durch Umsetzung von α -Halogensäurechloriden mit dem entsprechenden Amin **61** bzw. **78** in Gegenwart von Triethylamin als Base. Diese Umsetzung ist besonders schonend, wenn mit großen Verdünnungen und niedrigen Temperaturen gearbeitet wird^[84,85].

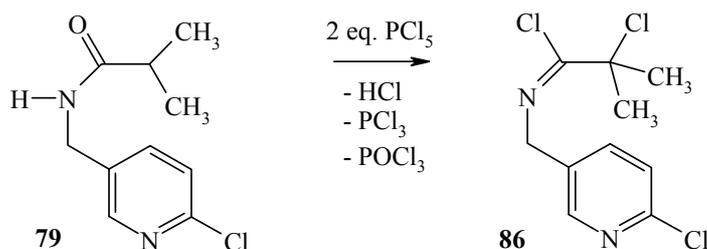


V15

Auch bei den Amidinen sind teilweise doppelte Signalsätze in den ¹H-NMR- u. ¹³C-NMR-Spektren zu finden, z.B. bei **80**, **81**, **82**. Die hier beobachteten Stereoisomere sind aufgrund der eingeschränkten Drehbarkeit der C-N Amidbindung möglich und können wegen des partiellen Doppelbindungscharakters und der damit verbundenen erhöhten Rotationsbarriere dieser Bindung schon bei Raumtemperatur spektroskopisch nachgewiesen werden (Amidresonanz). Dieser Sachverhalt gilt genauso für die später vorzustellenden Thioamide und Amidine (s. Abb. 19). In der Stoffklasse der Thioamide gelang es wegen der großen Rotationsbarriere sogar die beiden möglichen *E/Z*-Rotationsisomere des *N*-Benzyl-*N*-methylthioformamids und des *N*-Methyl-thioformamids ($\Delta G^\ddagger = 23.2$ kcal/mol bei 298 K) zu isolieren^[86].

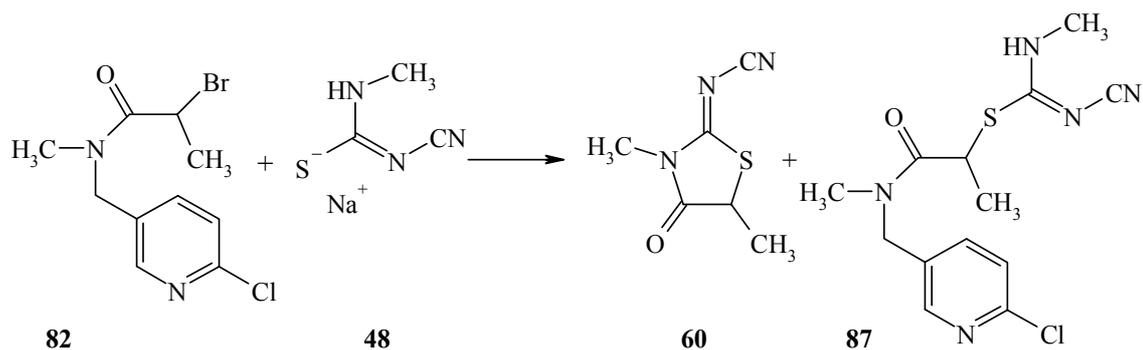
Als hochreaktiver Synthesebaustein sollte das α -Chlorimidoylchlorid **86** aus dem Amid **79** dargestellt werden. Für diese Art der Darstellung von Imidoylchloriden sind Thionylchlorid, Phosgen oder Phosphorpentachlorid als Chlorierungsreagenz bekannt [87]. Bei der durchgeführten Reaktion mit Phosphorpentachlorid wird pro Equivalent Chlorierungsreagenz ein Equivalent Chlorwasserstoff frei. Wird die Reaktion nur mit einem Equivalent Phosphorpentachlorid durchgeführt, so gelangt man ausschließlich zu α -Halogenamiden [87c]. Das durch fraktionierte Destillation im Hochvakuum erhaltene Produkt ist unter Feuchtigkeitsausschluß aufzubewahren, da ansonsten eine Rückreaktion zum Amid erfolgt. Diese Umsetzung zeigt außerdem, daß der Chlorpyridylsubstituent gegenüber harten Mineralsäuren inert ist. Die Basizität des Pyridylstickstoffes (Pyrridin ist eine schwache Base $pK_a = 5.2$) ist durch den Chlorsubstituenten (-I-Effekt) in 2-Position am Pyridin noch weiter herabgesetzt, so daß dieser Stickstoff nicht protoniert wird.

V16

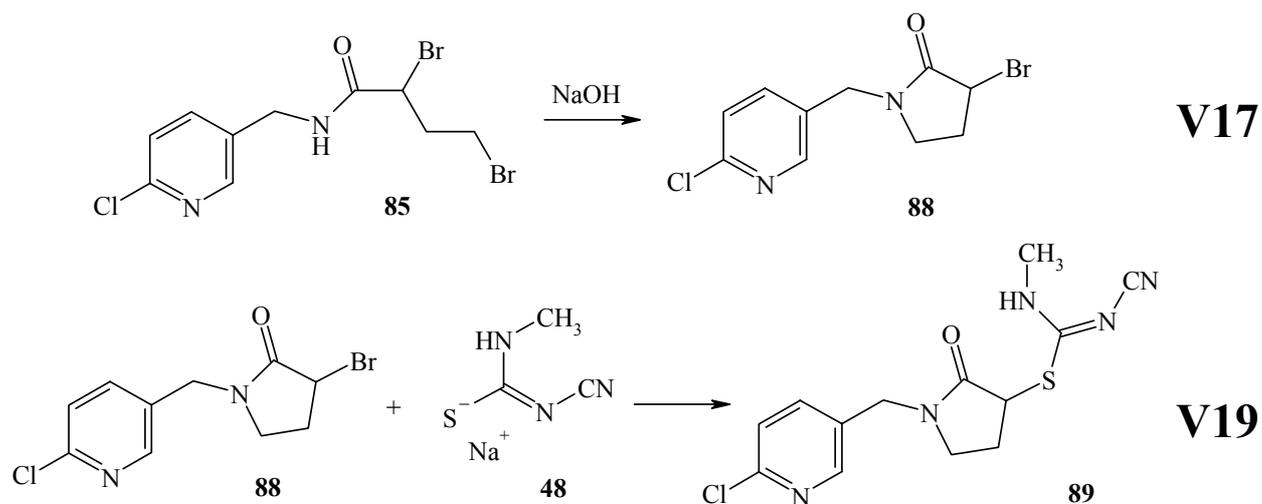


Die Umsetzung von α -Chlorimidoylchlorid **86** führt weder via Imidat, also durch vorherige Behandlung mit einem Alkoholat, noch durch direkte Umsetzung mit dem Natriumsalz des *N*-Cyanthioharnstoffes **48** zu den gewünschten Thiazolen oder Thiazoliumchloriden. Aus keinem der Reaktionsansätze konnte ein Produkt isoliert werden.

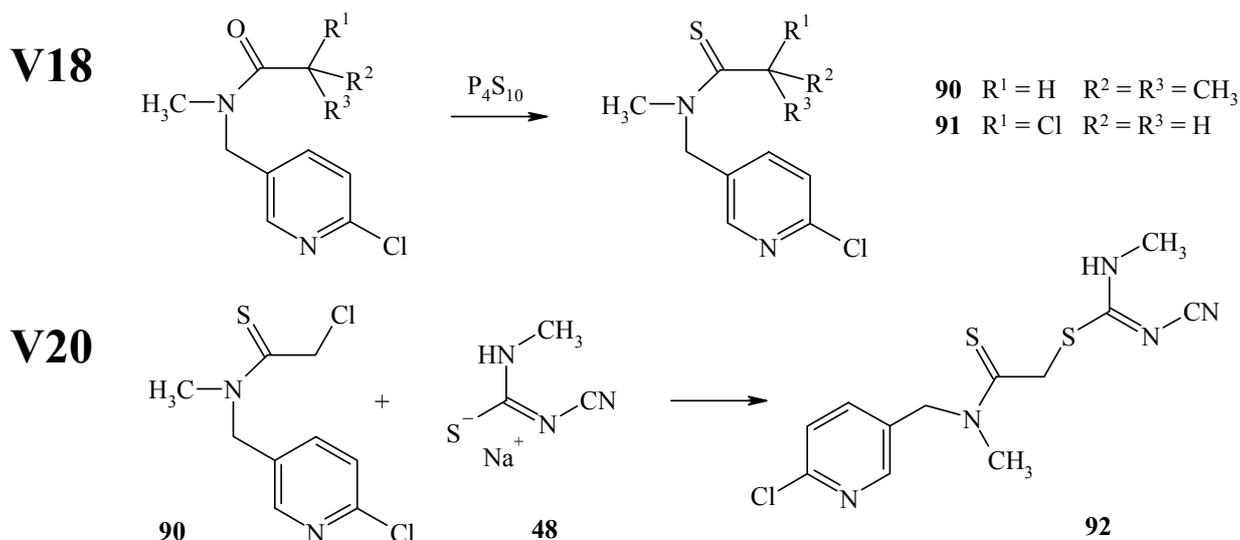
Wird in einer *Hantzsch-Thiazol-Synthese* das Amid **82** mit dem Natriumsalz des *N*-Cyan-*N'*-methylthioharnstoffes **48** umgesetzt, um das im ersten Schritt dieser Synthese gebildete Amid **87** zu isolieren, so wird das Thiazolon **60** als Hauptprodukt isoliert. Selbst bei Raumtemperatur wird das Amid **87** nur in mäßigen Ausbeuten und zusammen mit **60** erhalten. Diese Beobachtung, daß die *Hantzsch-Synthese* nicht auf der Zwischenstufe angehalten werden kann, schließt sich an vorherige in der Literatur beschriebene an. Der Autor schildert weiterhin bei der Umsetzung von α -Chlor-*N,N*-dipropylacetamid mit Thioharnstoff den im Anschluß an die Bildung von Isothioriumsalzen folgenden Ringschluß zu Thiazolonen [88].



In einer weiteren Synthese sollte anstelle des Propionamids **82** das cyclische Amid **88** - ein Pyrrolidon -, das durch einen basischen Ringschluß aus dem prim. Amid **85** hergestellt wird, in der selben Art und Weise umgesetzt werden. In diesem Fall kann das Substitutionsprodukt **89** isoliert und charakterisiert werden. In Verbindung **89** ist per se - ohne Spaltung des Pyrrolidonringes - keine Abspaltung des CMP-Amins **78** zur Bildung des Thiazolons **60** möglich.



Eine andere Möglichkeit zur Isolierung des Zwischenproduktes einer *Hantzsch-Synthese* besteht im Einsatz von Thioamiden anstelle von Amiden. Die Thioamide können generell durch Austausch des Sauerstoffs der Amide durch Schwefel mit Lawesson's-Reagenz oder direkt mit Tetraphosphordecasulfid erhalten werden [62]. In der nachfolgenden Synthese fällt das Substitutionsprodukt **92** nach der Aufarbeitung als sehr feines Pulver an, das in DMSO nur schlecht und in DMF mäßig löslich ist. Eine Aufarbeitung des Rohproduktes und Entfernung des entstandenen Natriumbromids gelingt durch einfaches Umfällen mit Wasser aus DMSO.



Das Thioamid **90** zeigt eine stärkere Amidbindung als das entsprechende Amid **80**, da Thioamide sich gegenüber Amiden wegen einer schlechteren Überlappung der 2p-3p-Orbitale der C-N-Amidbindung durch einen größeren Anteil der ionischen Grenzstruktur **B** auszeichnen. Aus diesem Grund werden auch für Thioamide größere Rotationsbarrieren der partiellen C-N-Doppelbindung beobachtet (s.a. S. 45).

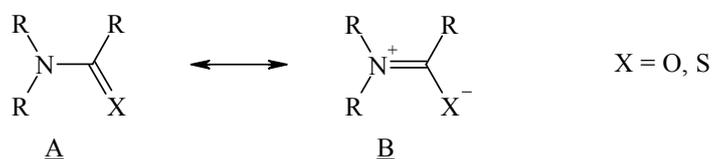
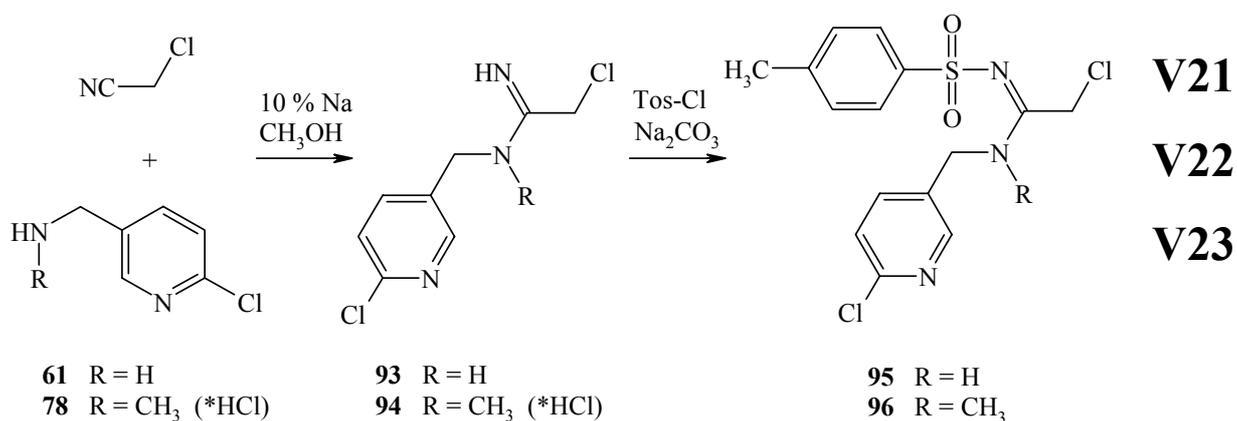


Abbildung 19: Amidresonanz aufgrund der mesomeren Formen in Amiden u. Thioamiden

Der ausstehende Ringschluß des Amids **89** sollte, wegen der Anhäufung von Funktionalitäten unter milden Bedingungen geschehen. Bis-(trimethylsilyl)-acetamid als Dehydratisierungsreagenz ist hier das Mittel der Wahl [89], da sich konventionelle Reagenzien wie Phosgen, Phosphortrichlorid, Titan-tetrachlorid oder Meerweinsalz zur Bildung reaktiver Intermediate bei der Ketenaminalsynthese, denn ein solches Strukturelement soll hier gebildet werden, zu reaktiv gegenüber einer Kohlenstoff-Schwefel-Bindungen oder Cyanamidfunktion verhalten. Ohne Interpretation der Ergebnisse im Einzelnen kann jedoch gesagt werden, daß der Reaktionspfad dieser Umsetzung nicht zum gewünschten Produkt führt und nicht geeignet ist, da mehrfach silylierte Produkte entstehen, die sich nach der Hydrolyse zersetzen.

Der Ringschluß des Thioamids **92** sollte aufgrund der höheren Nucleophilie des Schwefels gegenüber dem Sauerstoff im Amid mit Dimethylsulfat oder Methyljodid über das reaktive Intermediat eines Imidiniumthioesters zum Thiazol führen. In allen Umsetzungen konnte jedoch ausschließlich das Edukt oder Zersetzungsprodukte isoliert werden. So stellen Amide, Thioamide und Imidoylechloride aus den verschiedensten hier angesprochenen Gründen eine schlechte Wahl als C²-Synthon dar.

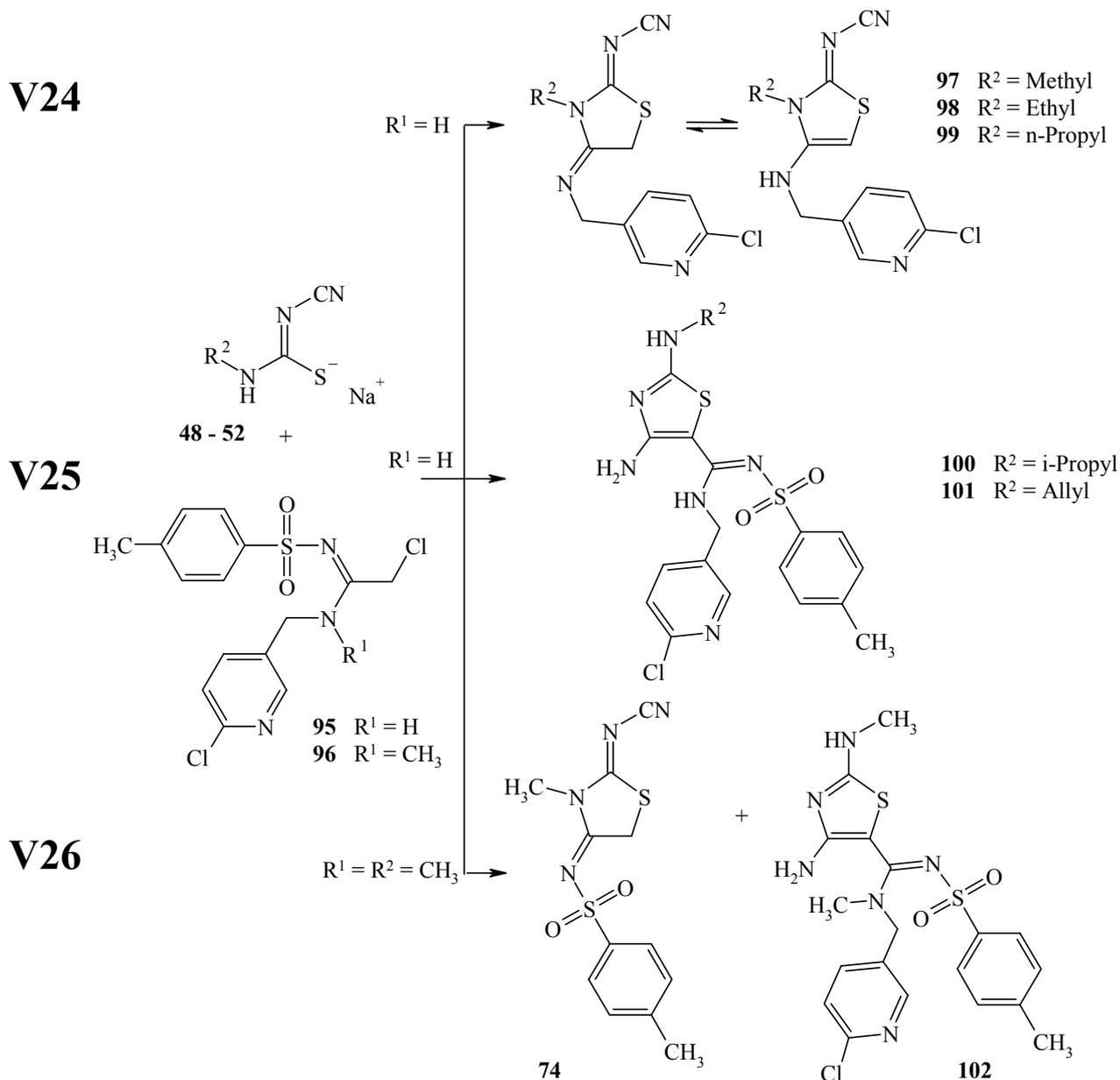
Im folgenden soll auf die Synthese und die Umsetzung von CMP-substituierten Amidinen eingegangen werden. Wie bereits im Kap. 3.2.2. erläutert, können α -Halogenacetamide in einer basenkatalysierten Reaktion aus Chloracetonitril mit *prim.* oder *sec.* Aminen bzw. Aminhydrochloriden synthetisiert werden. So gelingt die Darstellung und Charakterisierung des freien Amidins **93** aus dem Amin **61** und Chloracetonitril in guten Ausbeuten. Dieses Amidin **93** ist wie die meisten freien Amidine thermisch sehr instabil und sollte direkt weiter verarbeitet werden. In der nachfolgenden *Schotten-Baumann-Acylierung* mit *p*-Toluolsulfonsäurechlorid wird das Tosylamidin **95** erhalten. Das Derivat **96** wird in analoger Weise hergestellt, jedoch mit dem Unterschied, daß das Amin **78** als Hydrochlorid eingesetzt wird und daß das Amidinhydrochlorid **94** nicht isoliert wird.



Die Amidine **95** u. **96** liegen in einer eindeutig definierten Form vor. Prinzipiell besteht bei der Bildung von Verbindung **95** die Möglichkeit zweier Regioisomere, die sich durch die Stellung des Tosylrestes unterscheiden. Weiterhin könnten zwei tautomerer Formen der Verbindung **95** vorliegen. Laut ¹H-NMR-Spektroskopie liegt in Lösung jedoch ausschließlich das *N*²-(6-Chlor-3-pyridylmethyl)-*N*¹-tosyl-2-chlorethansäureimidamid **95** vor,

also das Regioisomer, in dem beide Substituenten an verschiedenen Stickstoffatomen gebunden sind und das Tautomer, in dem das Proton an dem einfach gebundenen Stickstoff lokalisiert ist. Im Amidin **96** sind diese Möglichkeiten der Regioisomere und der Tautomerie nicht gegeben, so daß nur die im Formelschema gezeigte Struktur vorliegen kann.

Die Umsetzungen der Tosylamidine **95** u. **96** mit den Natriumsalzen der *N*-Cyanimino-*N*-alkylaminomethanthiolaten **48** - **52** zu den Thiazolen **74** u. **97** - **102** ist in dem nachfolgenden Reaktionsschema zusammengefaßt. Die Thioharnstoffsalze sind wie in **V7** isoliert und so aufgearbeitet, daß keine Rückstände an Base vorhanden sind.



Unter gleichen Reaktionsbedingungen sind hier verschiedene Reaktionswege möglich. Aufgrund der gefundenen und belegten Strukturen (s. Kap. 5.2) wird in allen Fällen im ersten Schritt die nucleophile Substitution des Chlors durch das Schwefelanion des Thioharnstoffsalzes angenommen. Der im weiteren Reaktionsverlauf stattfindende Ringschluß unterscheidet sich aufgrund der unterschiedlichen Substituenten R^1 bzw. R^2 (s. Abb. 20) in der Art und/oder der Abspaltung verschiedener Abgangsgruppen.

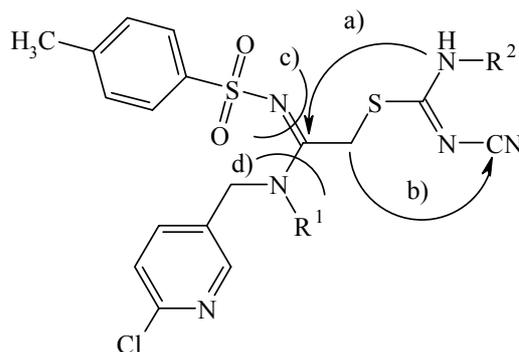
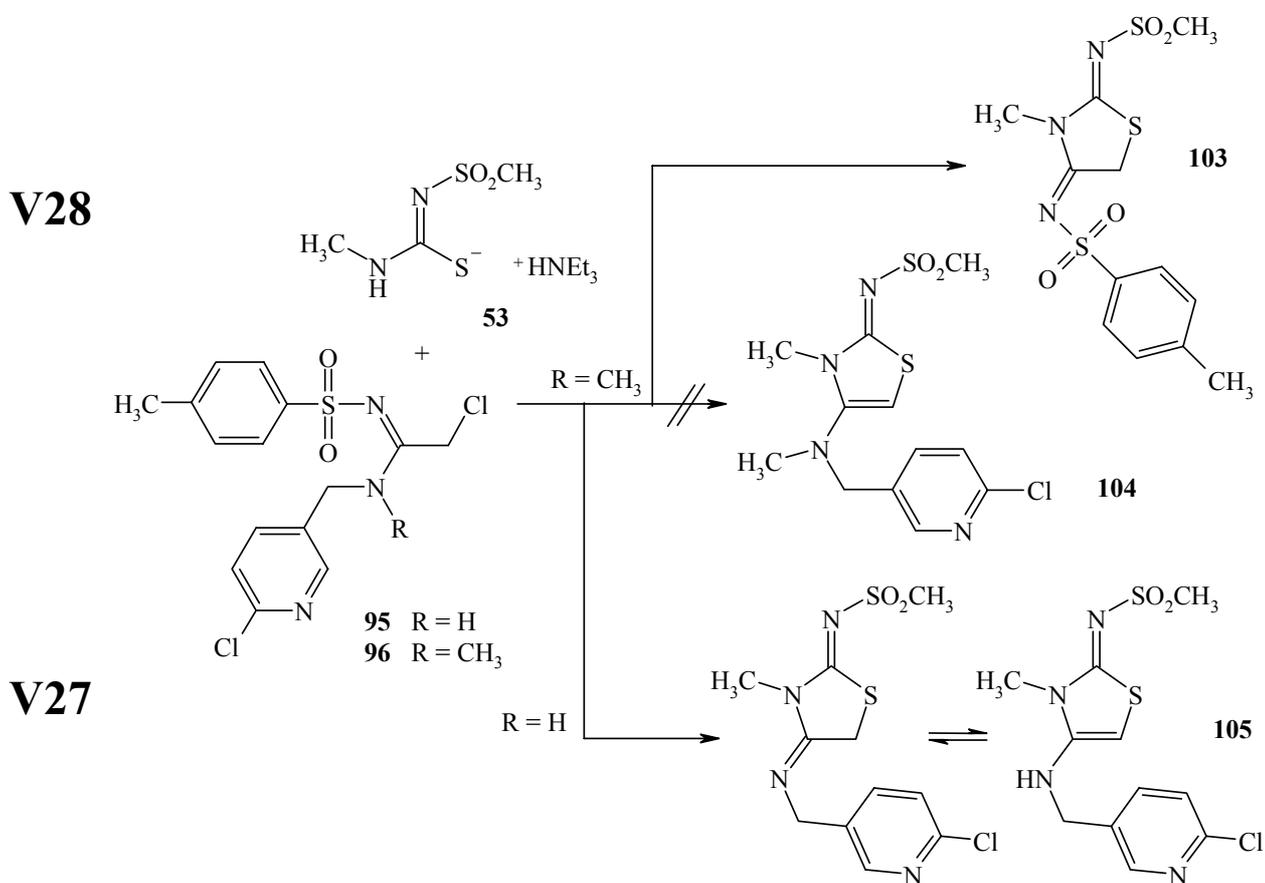


Abbildung 20: Verschiedene Reaktionswege a) - d) aus dem hypothetischen Zwischenprodukt der Reaktionen **V24** - **V26**

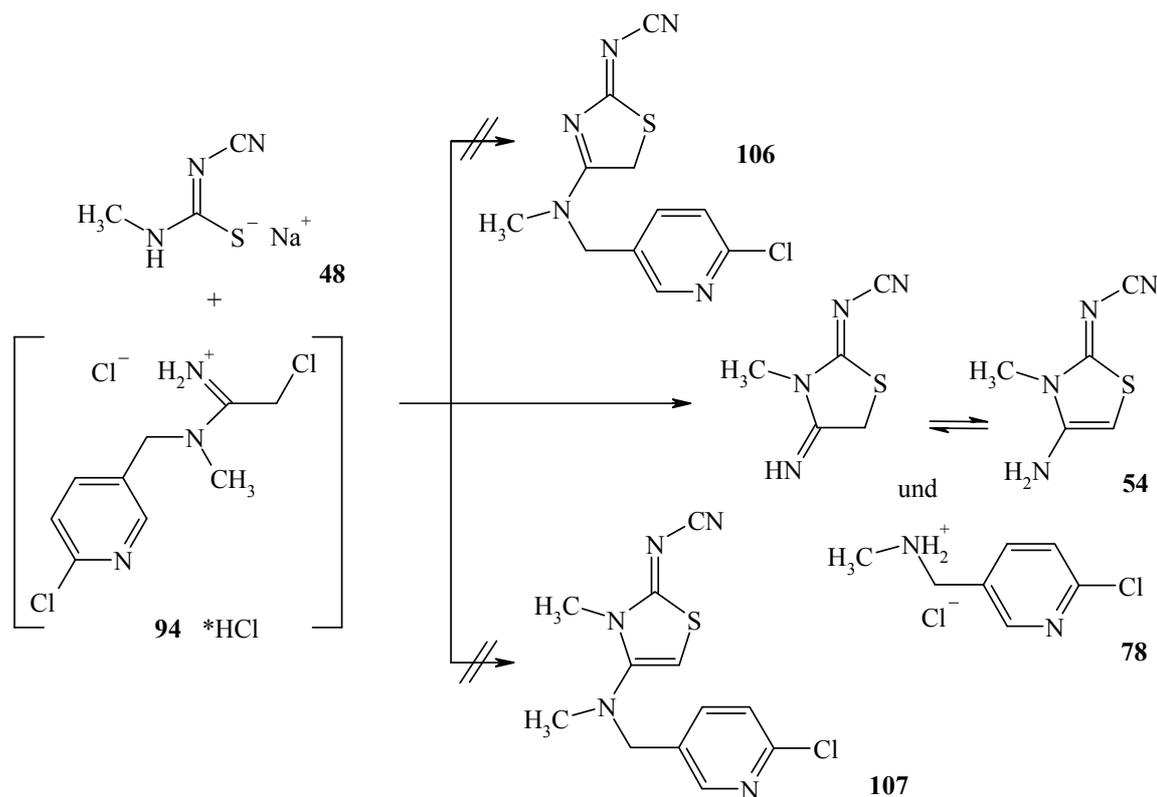
1. Die in **V24** zusammengefassten Reaktionen des Amidins **95** ($R^1 = H$) mit den Thioharnstoffsalzen **48** - **50** ($R^2 = \text{Methyl, Ethyl, } n\text{-Propyl}$) verlaufen in einer weiteren nucleophilen Substitution am Amidinkohlenstoff. Der somit stattfindende Ringschluß zu den 2,3-Dihydrothiazolen **97** - **99** findet unter Abspaltung von Tosylamin statt, d.h. der Reaktionsweg aus dem Zwischenprodukt ist a)+c). Das Tosylamidin reagiert in gewünschter Weise als bifunktionelles C^2 -Synthon. Die gesamte Reaktion ist als *Hantzsche Thiazol-Synthese* zu bezeichnen.
2. Die in **V25** zusammengefassten Reaktionen des Amidins **95** ($R^1 = H$) mit den Thioharnstoffsalzen **51** u. **52** ($R^2 = i\text{-Propyl, Allyl}$) verlaufen in einer anderen Art und Weise als die unter 1. genannten Reaktionen. Hierbei erfolgt im Anschluß an die erste Substitution ein nucleophiler Angriff auf die Nitrilfunktion der Cyaniminogruppe. Dieser Reaktionsverlauf wird wahrscheinlich durch die Abspaltung eines Protons der aciden, in Nachbarstellung zum Schwefel gelegenen Methylenprotonen, intermolekular initiiert. Damit verläuft der Reaktionsweg b) aus dem Zwischenprodukt und entspricht dem allgemein verfaßten Ringschluß auf S. 30 von **45** zu **46**. Das Tosylamidin reagiert als C^1 -Synthon.

3. Der Reaktionsweg der in **V26** genannte Reaktion des Tosylamidins **96** mit dem Thioharnstoffsalz **48** ($R^1 = \text{Methyl}$) entspricht dem unter 1. genannten, mit dem Unterschied, daß nicht Tosylamin sondern das *sec.* Amin **78** abgespalten wird, d.h. der Reaktionsverlauf aus dem Zwischenprodukt ist a)+d). Damit entsteht als Hauptprodukt das 2,3-Dihydrothiazolin **74**, das auch durch Reaktion des *N*-Methyl-*N'*-tosylamidins mit dem Kaliumsalz der Dithiocarbaminsäureesters **71** erhalten wurde. Das Tosylamidin reagiert als C^2 -Synthon. Ein weiteres Produkt **102**, das aus einem Ringschluß analog 2. hervorgeht, konnte als Nebenprodukt isoliert werden. Hierbei reagiert das Tosylamidin wieder als C^1 -Synthon.

Das gleiche Verhalten der Tosylamide **95** u. **96** zeigt sich bei der Umsetzung mit dem Thioharnstoffsalz **53**, mit dem Unterschied, daß hier kein Ringschluß möglich ist, in dem die Tosylamide als C^1 -Synthon reagieren. So reagiert das Amidin **95** in der gewünschten Art und Weise zum 2,3-Dihydrothiazol **105**. Das Amidin **96** hingegen reagiert unter Abspaltung des *sec.* Amin **78** zum 2,3-Dihydrothiazol **103**, d.h. entsprechend der Reaktionsfolge a)+d) in Abb. 20.



Um ein erweitertes Bild von der Reaktionsweise von Amidinen zur Thiazolsynthese im Hinblick auf die Darstellung von 2,3-Dihydrothiazolen mit disubstituierter Aminofunktion in 4-Position am Thiazolgerüst zu bekommen, wurde das Amidinhydrochlorid **94** mit dem Thioharnstoffsalz **48** umgesetzt. Hierbei zeigt sich nun wieder die leichte Abspaltbarkeit des Amins **78** (hier als Hydrochlorid). Es wird weder das 2,5-Dihydrothiazol **106** noch das 2,3-Dihydrothiazol **107** gebildet, sondern ausschließlich das unsubstituierte 2,3-Dihydrothiazol **54**.



Zusammenfassend kann über die Reaktivität der Amidine gesagt werden, dass die Synthese von monosubstituierten 4-Amino-2,3-dihydrothiazolen via Tosylamidinen eine mögliche Methode darstellt. Hierbei reagiert das Tosylamidin **95** aufgrund des weniger basischen Charakters des Tosyliminostickstoffs und der gegenüber Methylthiolat (aus dem Kalium-*N*-cyaniminomethylsulfanylmethanthiolat **71**) schlechteren Abgangsgruppe des Alkylamins (aus den Thioharnstoffsalzen **48** - **53**) als C^2 -Synthon a) und nicht als C^3 -Synthon b) (s. 1. Abb. 21). Des Weiteren geben geringe sterische Unterschiede und/oder Unterschiede in der Basizität, die durch die Reste R^2 hervorgerufen werden, den Ausschlag, ob das Tosylamidin **95** als C^1 -Synthon a) oder als C^2 -Synthon b) reagiert (s. 2. Abb. 21). Bei der

Reaktion vom *N*-disubstituierten Amidinhydrochlorid **94** oder des Tosylamidin **96** wird in jedem Fall das Amin **78** als Abgangsgruppe aus dem Zwischenprodukt abgespalten (s. 3. Abb. 21).

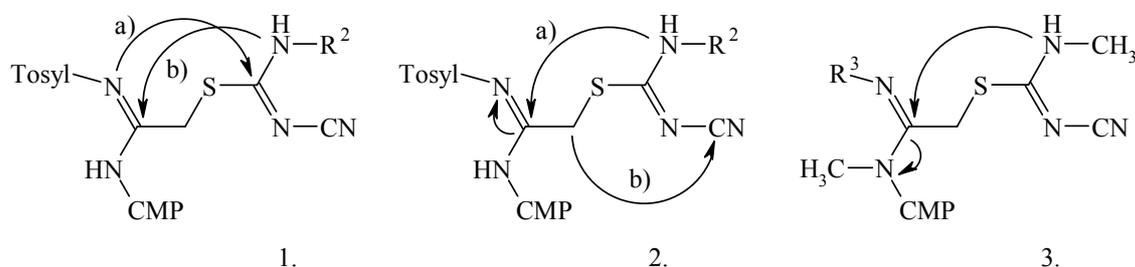
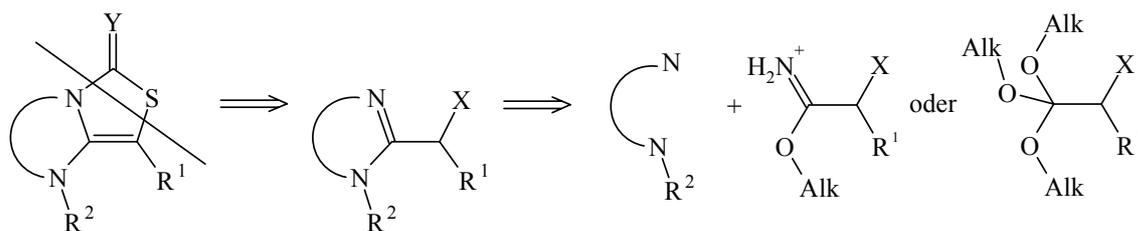


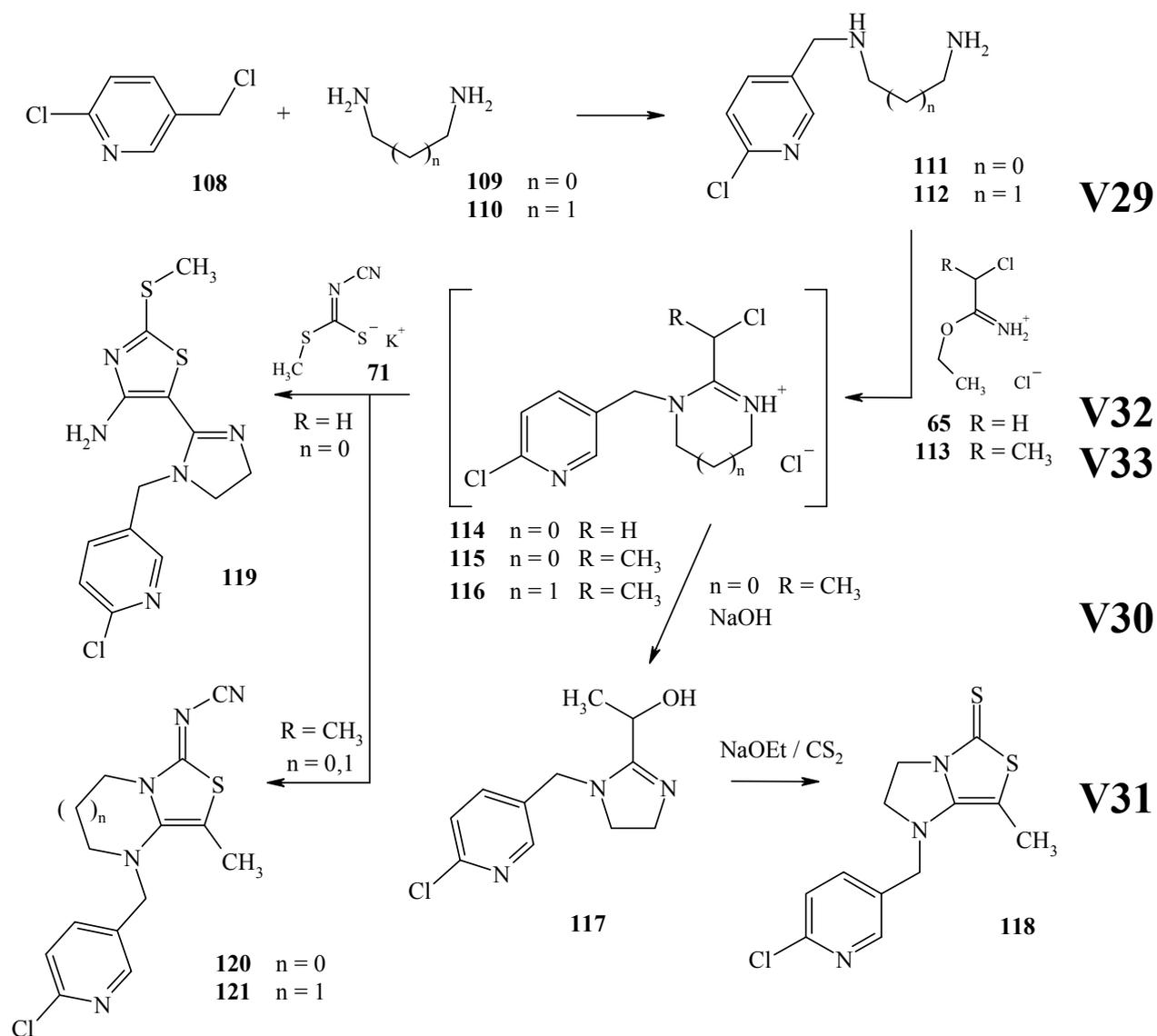
Abbildung 21: Zusammenfassung der Reaktionen der Amidine mit Natrium-*N*-cyanimino-*N*-alkylaminomethanthiolaten

Da alle an der 4-Aminofunktion **mono**substituierten 4-Amino-2,3-dihydrothiazole im Gleichgewicht mit ihren 4-Imino-Tautomeren stehen, sollten für einen direkten Vergleich 2,3-Dihydrothiazole mit einer **dis**substituierten 4-Aminofunktion dargestellt werden. Mit der Einführung eines weiteren Substituenten wird das Tautomerengleichgewicht zugunsten der Aminofunktion unterbunden. Wie die oben ausführlich geschilderte Umsetzung der Amidine zu Thiazolen gezeigt hat, sind diese 2,3-Dihydrothiazole nicht über die genannten Amidine erhältlich. Aufgrund des bevorzugten 4-Imino-Tautomers und der damit herabgesetzten Basizität des zu substituierenden Stickstoffs ist ein weiterer Substituent auch nicht nachträglich in ein bestehendes Thiazol einzubringen. Um einen Ausweg zu schaffen, soll an dieser Stelle über eine neue Syntheseroute berichtet werden. Die Idee hierzu besteht in der Fixierung der Alkylsubstituenten R^1 / R^2 durch einen Ring. Durch diese Fixierung gelangt man je nach Größe des kondensierten Ringes in die Klasse der (5,5), (6,5) oder (7,5) bicyclischen Imidazo-, Pyrimidino- oder Diazepinothiazole. Der retrosynthetische Ansatz zu diesen neuen Systemen sieht wie folgt aus:



Hierbei ist die Verwendung von Orthoestern bzw. Carbonsäureesteriminiumchloriden als Edukt erforderlich, da bei der Synthese von Aldehyden bzw. Acetalen mit Ethylen- oder Propylendiaminen die Ringschlußreaktion auf der Stufe des cyclischen Aminals durch intramolekularer Ringerweiterung zu Pyrazinen oder Diazepinen führen würde [91]. Die Verwendung von Carbonsäureesteriminiumchloriden, die bei der klassischen Amidinsynthese nach *Pinner* als Zwischenprodukt auftreten, wurden zur Darstellung von Imidazoliumhydrochloriden erstmals von *Klarer u. Urech* durchgeführt [92]. Die Grundgerüste der bicyclischen Imidazolothiazoline und Pyrimidinothiazoline sind in der Patentliteratur als Hydrochloride beschrieben [93].

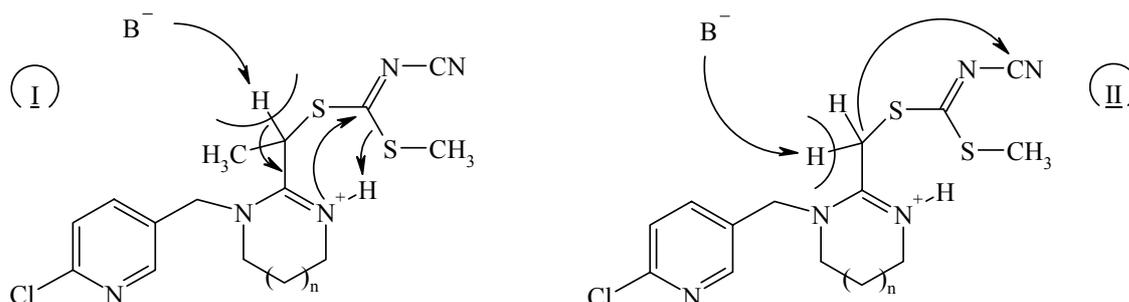
Nachfolgend ist das vollständige Reaktionsschema der Reaktionen, die zu den genannten bicyclischen Systemen führen, beschrieben.



Ausgangspunkt sind die in der technischen Synthese verwendeten Diamine **111** u. **112** [94]. Die Synthese dieser monosubstituierten Diamine muß in einer relativ großen Verdünnung mit einem Verhältnis von 1:4 bis 1:3 von Diamin zu Alkylierungsmittel durchgeführt werden, um eine gute Ausbeute zu erreichen. Werden die Reaktionsbedingungen hinsichtlich der Verdünnung unterschritten oder das Verhältnis unter- oder überschritten, werden vermehrt disubstituierte Diamine erhalten [95].

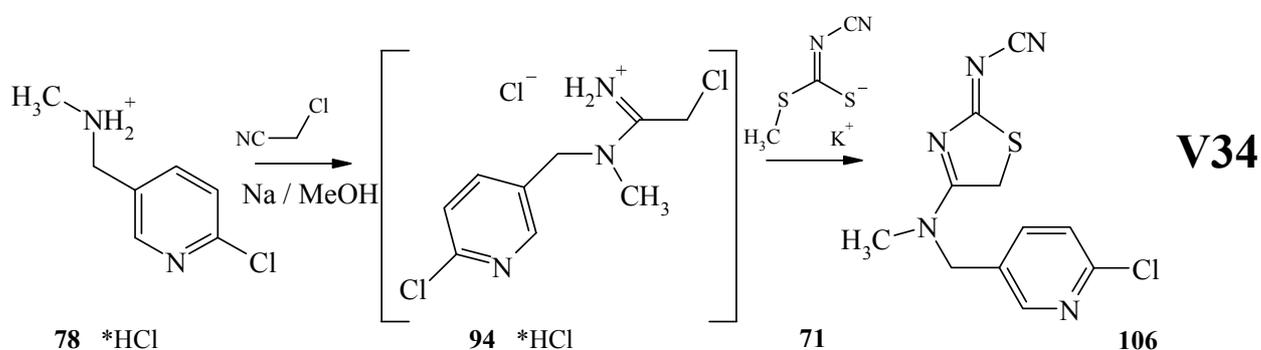
In der weiterführenden Reaktion der Diamine mit den Carbonsäureesteriminiumchloriden **65** und **113** hat sich herausgestellt, daß nicht wie erwartet Ammoniumchlorid gebildet, sondern daß Ammoniak freigesetzt wird. Das gebildete Imidazol **114** u. **115** ($n = 0$) bzw. das Pyrimidin **116** ($n = 1$) ist also basischer als Ammoniak. Wird das - in der weiteren Synthese als nicht isoliertes Zwischenprodukt verwendete - Imidazol **115** ($n = 0$, $R = \text{CH}_3$) mit einem Überschuß 10 % -iger Natronlauge versetzt, so kann das neutrale Imidazol **117** isoliert werden. Dieses Imidazol **117** wiederum dient als Zwischenprodukt bei der Umsetzung mit dem in situ hergestelltem Xanthogenat (aus Schwefelkohlenstoff und Natriumethanolat) zur Synthese des bicyclischen 1-(6-Chlor-3-pyridylmethyl)-7-methyl-[1,3]-diazolano-[1,2-*c*]-4,5-dihydro-[1,3]-thiazolin-4-thions **118**.

Zur Synthese der Thiazole **119** - **121** ist die Isolierung der Zwischenprodukte **114** - **116** nicht notwendig. Diese können bei Raumtemperatur direkt mit dem Kalium-*N*-cyanimino-methylsulfonylmethanthiolat **71** versetzt und anschließend unter Rückfluß erhitzt werden. Bei gleicher Reaktionsführung ist jedoch der Reaktionspfad in Abhängigkeit des Restes R verschieden. So reagiert das Imidazol **114** ($R = \text{H}$) mit dem Kaliumsalz **71** zum arom. Thiazol **119** und das Imidazol **115** ($R = \text{CH}_3$) sowie das Pyrimidin **116** ($R = \text{CH}_3$) zu den gewünschten Bicyclen **120** bzw. **121**. Die Methylgruppe destabilisiert das für den nucleophilen Angriff auf die Cyaniminofunktion notwendige Anion (s. Weg II), so daß ausschließlich der Weg über die Abspaltung der Methylmercaptogruppe stattfindet (s. Weg I).



3.2.5 2,5-Dihydrothiazoline mit CMP-Substituent

Wie aus der Synthese des Tosylamidins **96** ersichtlich ist, wird das Amidinhydrochlorid **94** tatsächlich gebildet und kann auch ohne Isolierung als Zwischenprodukt eingesetzt werden; somit auch zur Synthese von 2,5-Dihydrothiazolen. Analog der Darstellung des 2,5-Dihydrothiazols **75** erfolgt die Umsetzung des Amidinhydrochlorids **94** mit dem Kaliumsalz des Dithiocarbaminsäuremonoesters **71**. Nach zweimaliger Umkristallisation des erhaltenen Rohproduktes aus Ethanol konnte das 2-Cyanimino-4-(*N*-methyl-*N*-(3-pyridylmethyl))-2,5-dihydro-[1,3]-thiazolin **106** in mäßiger Ausbeute erhalten werden.



Erste Hinweise, wie die Bestätigung der Masse von $280 [M + 1]^+$ für das Molekülkation mit Hilfe der massenspektrometrischen FAB-Methode, erhärten die aufgezeigte Struktur des Produktes. Eine eindeutige Charakterisierung ist aber nur durch ausführliche NMR-spektroskopische Untersuchungen möglich. Hierbei ist ein Vergleich mit dem strukturanalogen 2,5-Dihydrothiazol **75** hilfreich (s. Kap. 3.2.3).

Da auch in Verbindung **106** ein dynamisches Molekül mit intramolekularen Reaktionen, die zur Zeitskala der NMR-Spektroskopie relativ langsam ablaufen, vorliegt, erfolgt eine Aufklärung dieser Reaktionen und damit der Struktur durch dynamische Hoch- und Tieftemperaturmessungen. Entgegen dem Thiazol **75**, das in 4-Position im Thiazolgrundgerüst eine Dimethylaminofunktion trägt, sind im 2,5-Dihydrothiazolin **106** zwei unterschiedliche Substituenten an dieser Aminofunktion gebunden. Wegen dieses Unterschiedes und der freien Drehbarkeit des Pyridylsubstituenten, sind anstelle der, durch die Inversion der Cyanogruppe entstehenden, zwei Diastereomeren bei Thiazolin **75**, bei Thiazol **106** acht diastereomere Enantiomerenpaare zu erwarten.

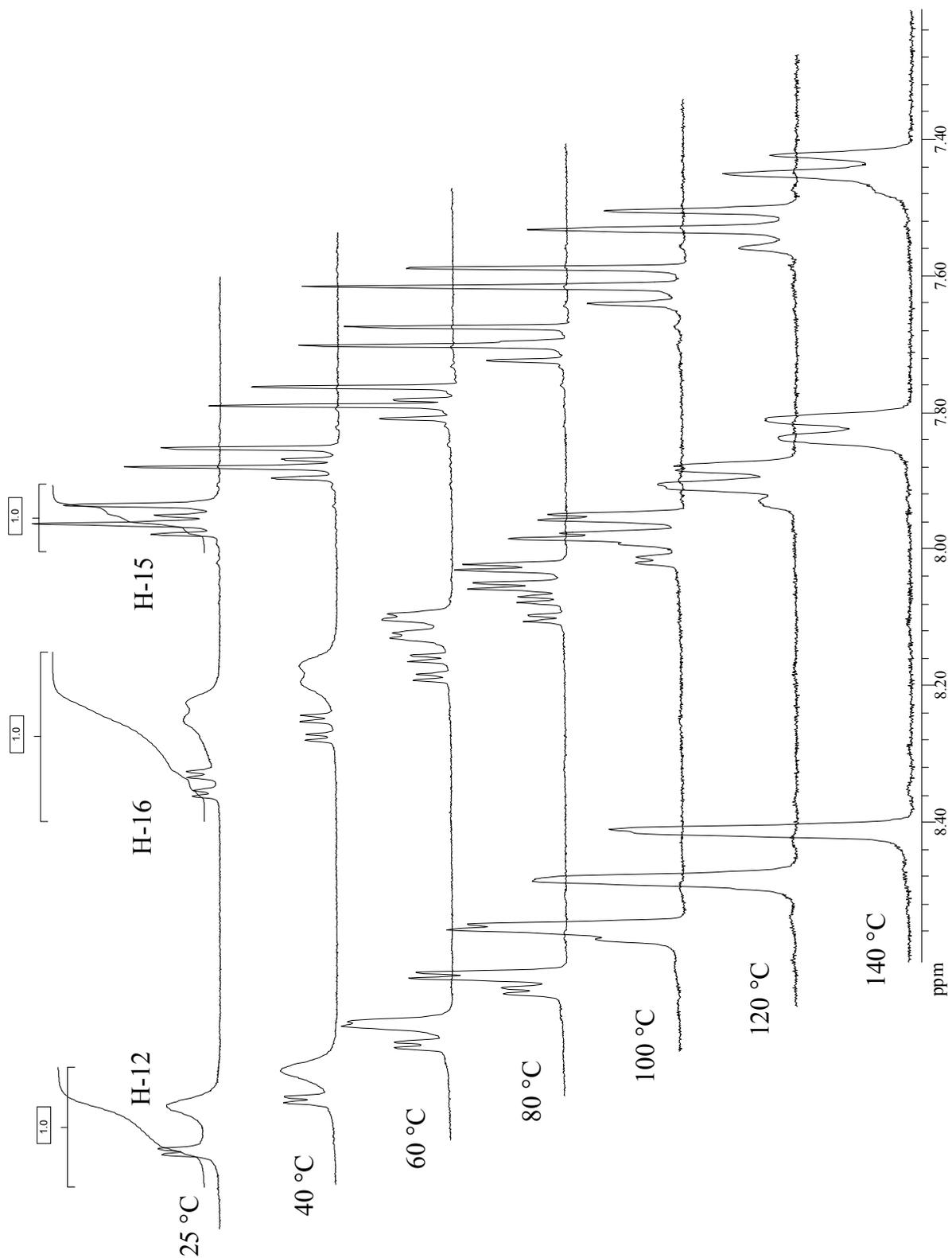


Abbildung 22: Temperaturabhängige $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz) von 4-(*N*-(6-Chlor-3-pyridylmethyl)-*N*-methyl)amino-2-cyanimino-2,5-dihydro-[1,3]-thiazolin **106** in DMSO-d_6 / TMS von 25 °C bis 140 °C (AMX-Teil des Pyridins)

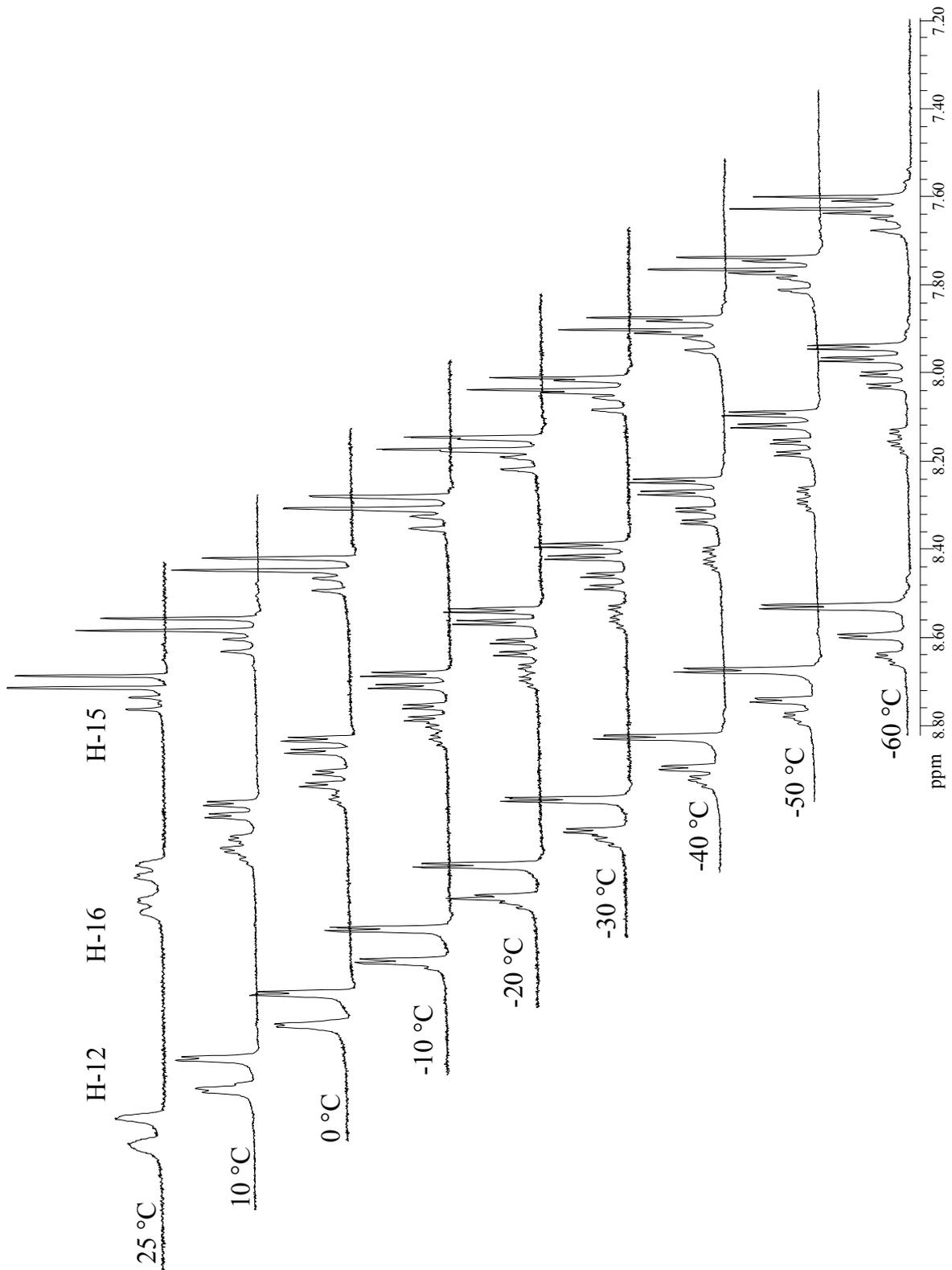


Abbildung 23: Temperaturabhängige ¹H-NMR (300 MHz) von 4-(*N*-(6-Chlor-3-pyridylmethyl)-*N*-methyl)amino-2-cyanimino-2,5-dihydro-[1,3]-thiazolin **106** in Aceton-d₆ / TMS von 25 °C bis -60 °C (AMX-Teil des Pyridins)

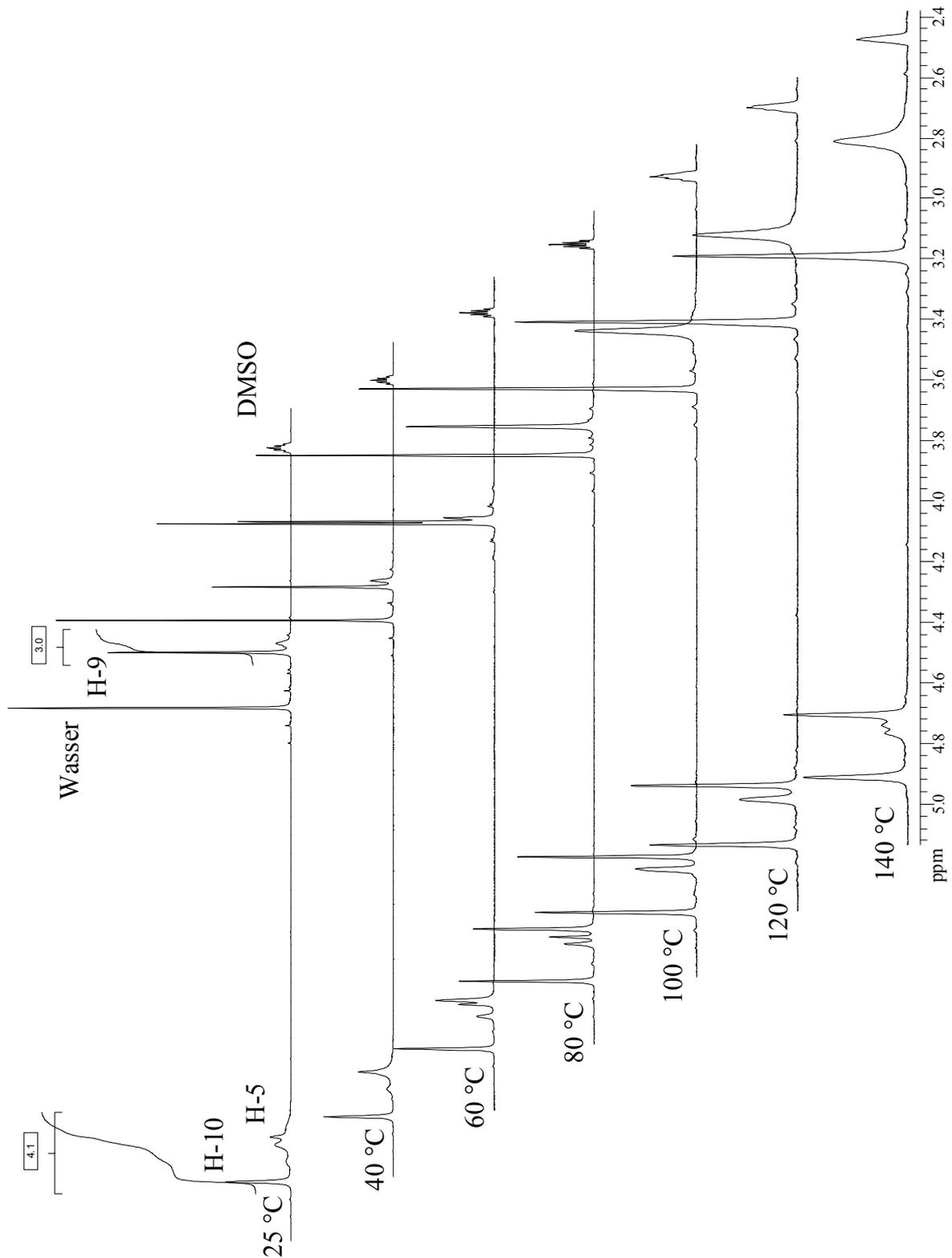


Abbildung 24: Temperaturabhängige $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz) von 4-(*N*-(6-Chlor-3-pyridylmethyl)-*N*-methyl)amino-2-cyanimino-2,5-dihydro-[1,3]-thiazolin **106** in DMSO-d_6 / TMS von 25 °C bis 140 °C ($\text{A}_2\text{M}_2\text{X}_3$ -Teil des Thiazols)

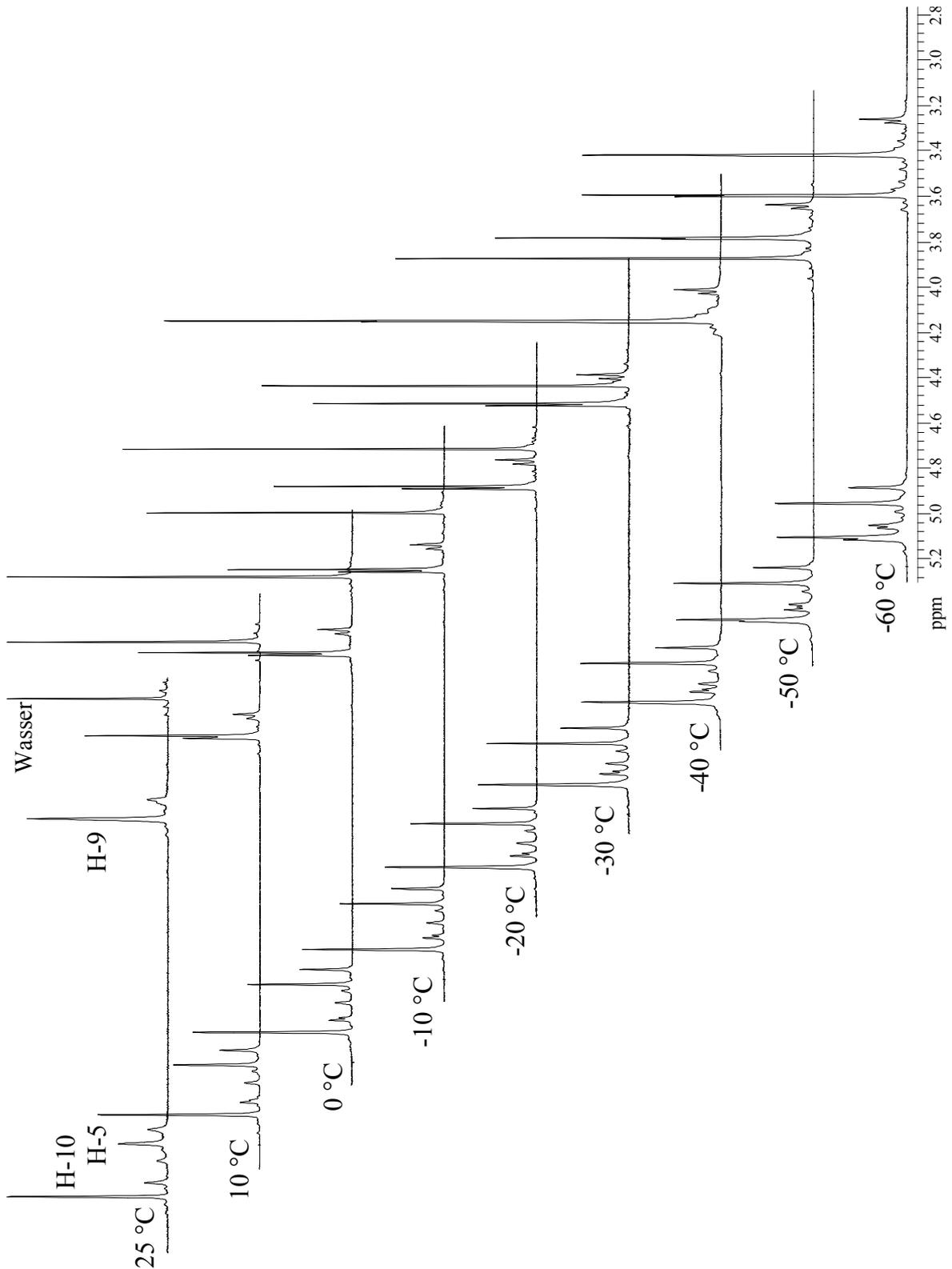


Abbildung 25: Temperaturabhängige $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz) von 4-(*N*-(6-Chlor-3-pyridylmethyl)-*N*-methyl)amino-2-cyanimino-2,5-dihydro-[1,3]-thiazolin **106** in Aceton-d_6 / TMS von 25 °C bis -60 °C ($\text{A}_2\text{M}_2\text{X}_3$ -Teil des Thiazols)

Die Tieftemperaturmessungen wurden in Aceton- d_6 über einen Bereich von 25 °C bis -60 °C durchgeführt (s. Abb. 23 u. Abb. 25). Hierbei sind lediglich vier der acht möglichen Diastereomere zu beobachten (Abb. 26). Die Aufspaltung der Signalgruppen bei tiefen Temperaturen ist allein auf eine Inversion der Cyanogruppe an N-6 zurückzuführen, da der dritte dynamische Vorgang - die Drehung des Pyridylrestes - erst bei deutlich tieferen Temperaturen zu beobachten sein sollte. Die Hochtemperaturmessungen wurden in DMSO- d_6 über einen Bereich von 25 °C bis 140 °C durchgeführt (s. Abb. 22 u. Abb. 24). Diese zeigen, daß selbst bei >80 °C die Rotation um die Bindung C-4 - N-8 noch eingeschränkt ist. Die Signale der am Stickstoff N-8 gebundenen Methylenprotonen H-10 und Methylprotonen H-9 werden auch bei dieser Temperatur weiterhin als jeweils zwei Signale beobachtet, das heißt, daß die thermisch zugeführte Energie noch nicht ausreicht, um die Rotation zu ermöglichen und daß dieser Bindung ein deutlicher Doppelbindungscharakter zuzuschreiben ist. Auffällig ist außerdem, daß die in Aceton bei Raumtemperatur schon getrennten Signale in DMSO bei Raumtemperatur teilweise noch als breite Signale vorliegen. Dieses Phänomen deutet wieder darauf hin, daß bei der beobachteten Reaktion - das Umklappen der Cyanogruppe - ein durch das polarere Lösungsmittel besser stabilisierter Übergangszustand - wie bei einer Inversion - durchlaufen wird. Eine Zuordnung der jeweiligen Signalgruppen zu den vier Isomeren A - D und damit eine quantitative Auswertung der Reaktion ist leider nicht möglich, da für ein NOE-Experiment (bei tiefen Temperaturen) nicht genügend Substanz in Aceton löslich ist und somit die Meßzeiten zu lang wären.

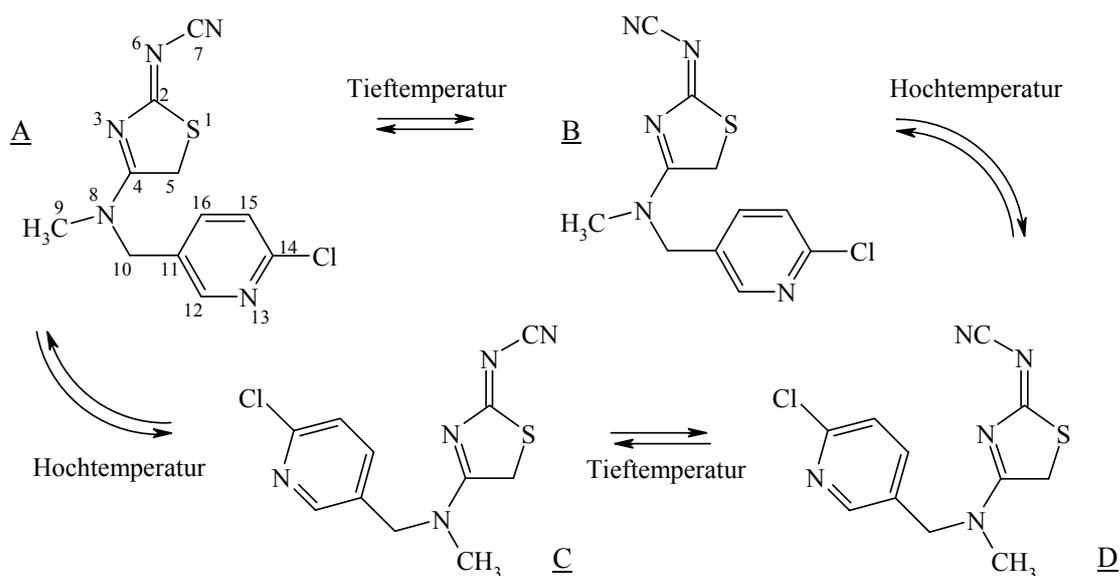
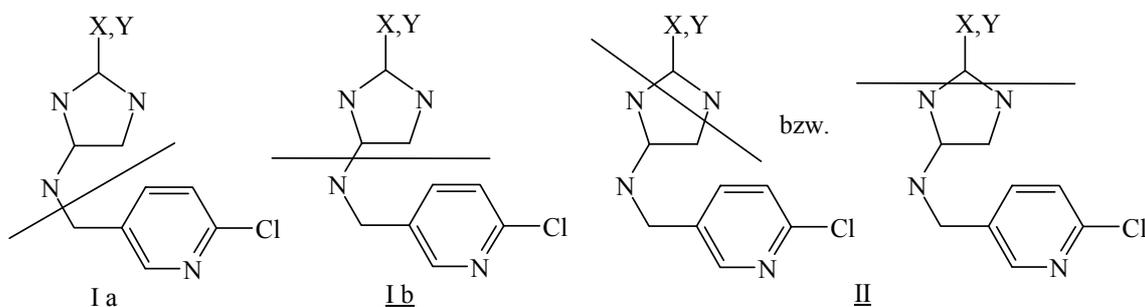


Abbildung 26: Konformere des 2,5-Dihydrothiazols 106

3.2.6 Synthesemöglichkeiten der Imidazole

Im Kontrast zu den ebenfalls zwei Stickstoffatome enthaltenden fünfgliedrigen Pyrazolen, gibt es - bis auf wenige Ausnahmen - keine allgemeinen Synthesewege für Imidazole [96]. So muß entsprechend einem gewünschten Substitutionsmuster für jedes Imidazol eine praktikable Synthese entwickelt werden. In dem vorliegenden Fall sind, aufgrund desselben Substitutionsmusters wie bei den in den vorangegangenen Kapiteln genannten Thiazolen, die selben prinzipiellen Synthesemöglichkeiten gegeben. Entgegen den Thiazolen soll hier direkt die selektive Aufbaureaktion (Syntheseweg II) den Substitutionsreaktionen (Syntheseweg I) vorgezogen werden. Die hierfür benötigten Synthesebausteine sind wieder Amidine bzw. α -aminosubstituierte Amidine.



3.2.7 2,5-Dihydroimidazoline ohne CMP-Substituent

Als besonders erfolgversprechendes Syntheseequivalent zur Darstellung von dipolaren Imidazolen sollten die 3-Amino-2*H*-azirine **124** zum Einsatz kommen. Bei diesen Verbindungen handelt es sich, wie bei den isomeren 2-Iminoaziridinen **123** [97] und im Gegensatz zu den 2*H*-Azirinen **122**, die als cyclische Imine aufzufassen sind, um cyclische Amidine. Viele Untersuchungen haben gezeigt, daß durch die Kombination einer Amidin-Funktion in einem gespannten kleinen Ring hochreaktive Verbindungen vorliegen, die mit Elektrophilen, Nucleophilen sowie OH- und NH-aziden Verbindungen leicht Ringöffnungen und Ringerweiterungsreaktionen eingehen [98a].

Wie bei den 2*H*-Azirinen **122** [99] sind - je nach Reaktionsbedingungen - verschiedene Ringöffnungsreaktionen der 3-Amino-2*H*-azirine **124** bekannt. So erfolgt eine C-2/C-3-Ringöffnung, die photochemisch induziert ist ($\lambda = 254$ nm), zu Nitril-Yliden **125** oder

thermisch bei 340-400 °C zu 2-Azabuta-1,3-dienen **126** [98b]. Wird dagegen ein Elektrophil mit einem 3-Amino-2*H*-azirin **124** zur Reaktion gebracht, so erfolgt eine N-1/C-2-Ringöffnung zum 1-Azallylkation **127** [98c], oder in Gegenwart von Nucleophilen eine N-1/C-3-Ringöffnung. Gerade diese zuletzt genannte N-1/C-3-Ringöffnung ist bei der Synthese von α,α -disubstituierten Oligopeptiden **128** von Bedeutung [98d].

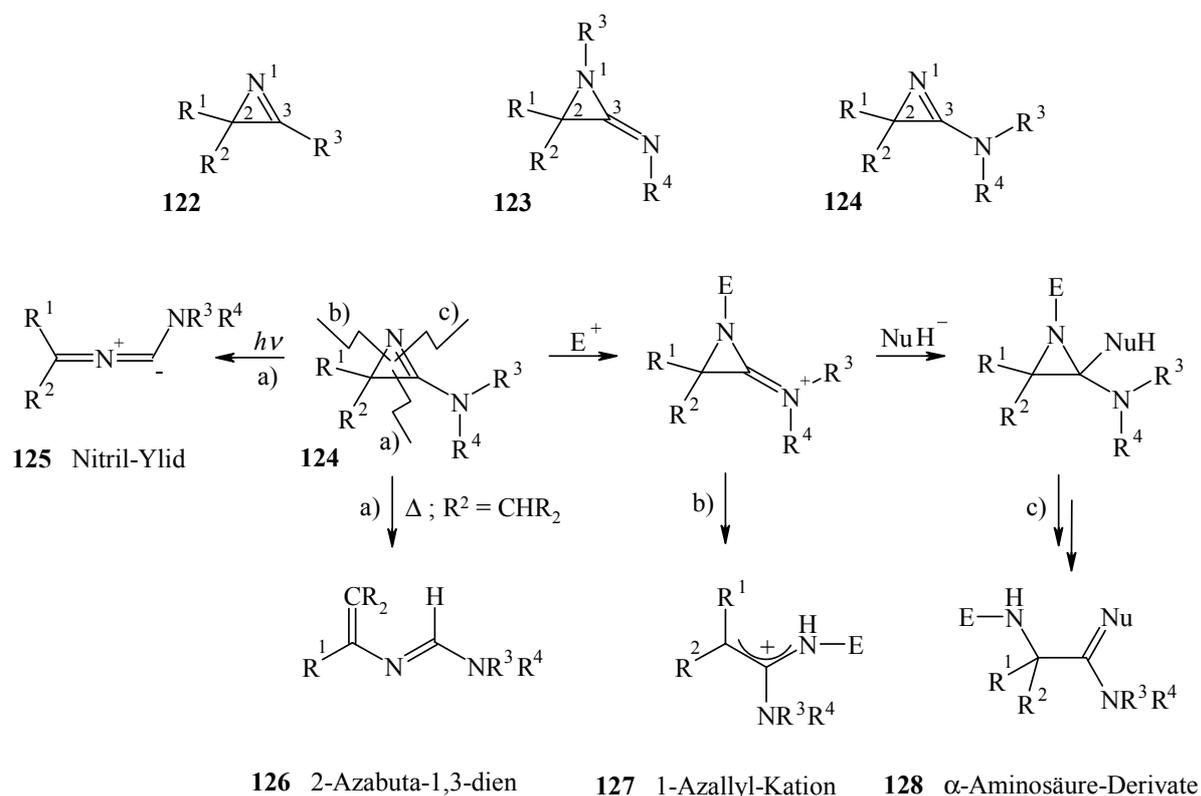
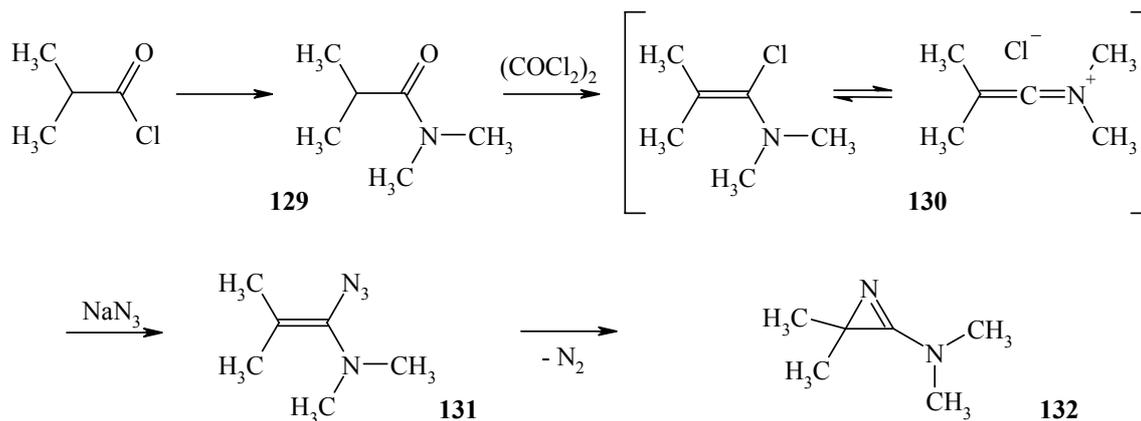
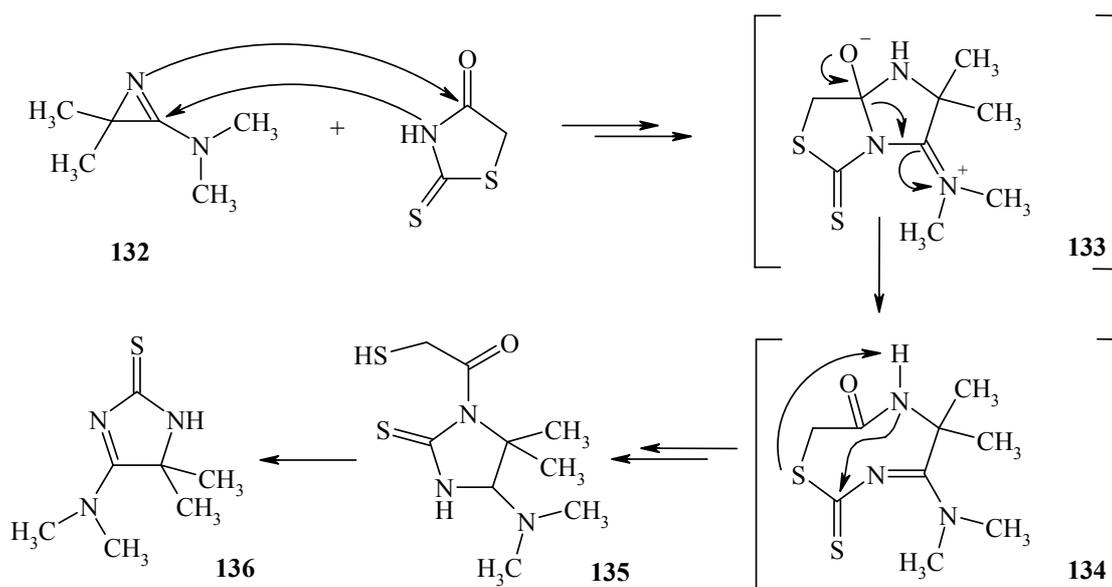


Abbildung 27: 3-Amino-2*H*-azirine als Syntheseequivalent

Die Verbindungsklasse der 3-Amino-2*H*-azirine wurde erstmals von *Renz* und *Ghoses* beschrieben [100a]. Hiernach wird in einer einfachen Reaktionsfolge aus *N,N*-Dimethylisobutylamid **129** [87b] via α -Chlorenamin **130** [100b] bzw. α -Azidoenamin **131** unter Stickstoffabspaltung das 2,2-Dimethyl-3-dimethylamino-2*H*-azirin **132** als Stammvertreter hergestellt. Mit Hilfe dieses Verfahrens sind eine Reihe von verschiedenartig substituierten 3-Amino-2*H*-azirinen hergestellt worden [98a]. In einem neueren, leicht modifizierten Verfahren konnten auch an C-2 monosubstituierte 3-Amino-2*H*-azirine synthetisiert werden. Hierbei erfolgt ein analoger Ringschluß eines Azidoenamins, das jedoch aus Lithiumenolaten mit Hilfe von Diphenylphosphorazidat (DPPA) als Azidüberträger hergestellt wurde [101].

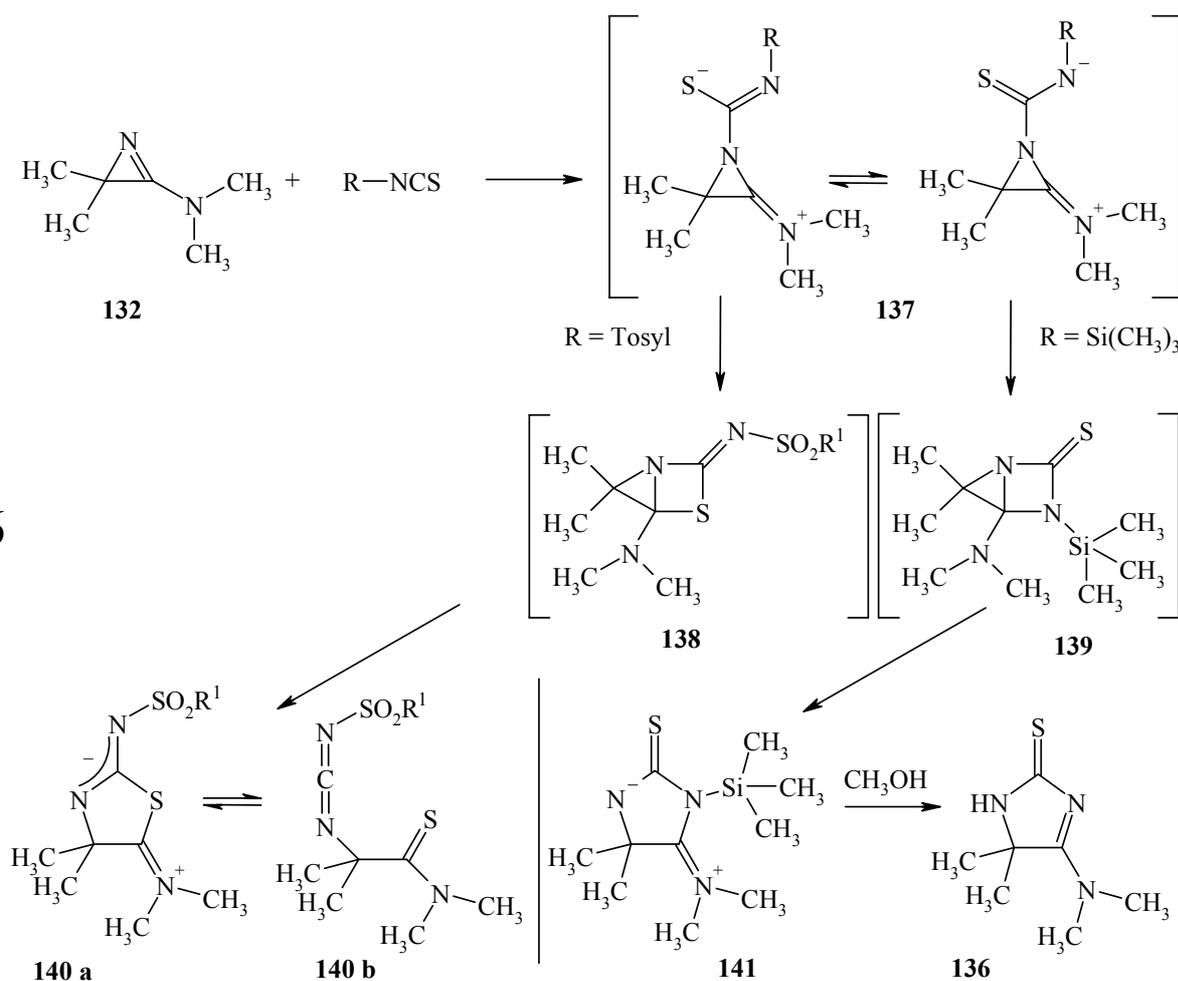


Wie bereits oben erwähnt zeichnet sich auch das 2,2-Dimethyl-3-dimethylamino-2*H*-azirin **132** dadurch aus, daß bereits bei Raumtemperatur Reaktionen mit NH-Aziden Verbindungen zu beobachten sind. So reagiert das Azirin **132** auch bei Raumtemperatur in einer exothermen Reaktion mit Rhodanin. In Analogie zu den Reaktionen mit 1,3-Thiazolidin-2,4-dion oder mit 1,3-Oxazolidin-2,4-dion werden dabei die Zwischenstufen **133** und **134** durchlaufen [102]. Als Produkt wird in der angeführten Synthese jedoch nur das 2,5-Dihydroimidazolin-2-thion **136** zusammen mit dem Imidazolidin **135** isoliert. Da eine vollständige Umsetzung mit Hilfe von DBU zum Imidazolin **136** jedoch nicht erreicht wird und eine Auftrennung des Produktgemisches zu aufwendig ist, wird reines Imidazolin **136** auf anderem Wege, der nachfolgend beschrieben wird, hergestellt.



Die Umsetzung von Azirinen mit verschiedenen Heterokumulenen, im besonderen Isothiocyanaten wie Alkyl-, Phenyl-, Benzoyl- und Alkyl- oder Arylsulfonylisothiocyanaten, sind seit längerer Zeit bekannt und Ziel einiger Untersuchungen gewesen. Vergleicht man nun die Reaktion von 2,2-Dimethyl-3-dimethylamino-2*H*-azirin **132** und Arylsulfonylisothiocyanat ^[103] mit der Umsetzung mit Trimethylsilylisothiocyanat ^[104], so werden in Abhängigkeit vom Isothiocyanat verschiedene Produkte gebildet.

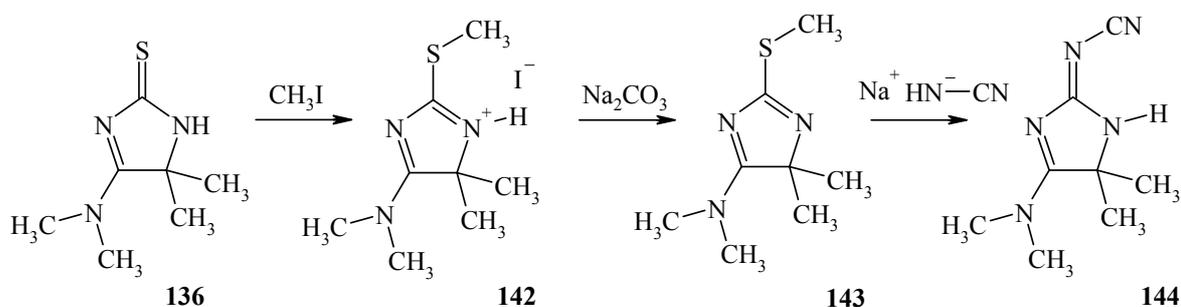
V36



Eine Erklärung zur Bildung dieser verschiedenen Produkte läßt folgende Reaktionswege als vernünftig erscheinen. In beiden Fällen sollte der primäre Reaktionsschritt der nucleophile Angriff des Azirins auf das positivierte Kohlenstoffatom der Isothiocyanatfunktion sein. In dem so entstehenden nicht isolierten dipolaren Zwischenprodukt **137** ist nun eine Stabilisierung der negativen Ladung und damit die Möglichkeit für einen weiteren nucleophilen Angriff auf den Amidinium-Kohlenstoff in

zwei Varianten gegeben. Bei einem stark elektronenziehenden Sulfonylrest sollte die negative Ladung am Schwefel lokalisiert sein, wogegen der elektronenschiebende Silylrest die negative Ladung am Stickstoff begünstigt. In jedem Fall erfolgt jedoch - wie anfangs geschildert - eine durch nucleophile Reagentien induzierte N-1/C-3-Ringöffnung des Azirinringes. Somit liefert die Umsetzung von Alkyl- oder Arylsulfonylisothiocyanat mit dem Dreiring die mesoionische Verbindung **140a** die in Lösung mit der offenen Carbodiimidstruktur **140b** im Gleichgewicht steht und die Umsetzung von Trimethylsilylisothiocyanat das gewünschte 2,5-Dihydroimidazolin **136**. Genaue Untersuchungen über die Umsetzung von Kohlenstoffdisulfid mit dem Azirin **132** belegen im Feststoff eine zur Verbindung **136a** analoge mesoionische Ringstruktur, wogegen in Lösung eine offenkettige Struktur angegeben wird^[105].

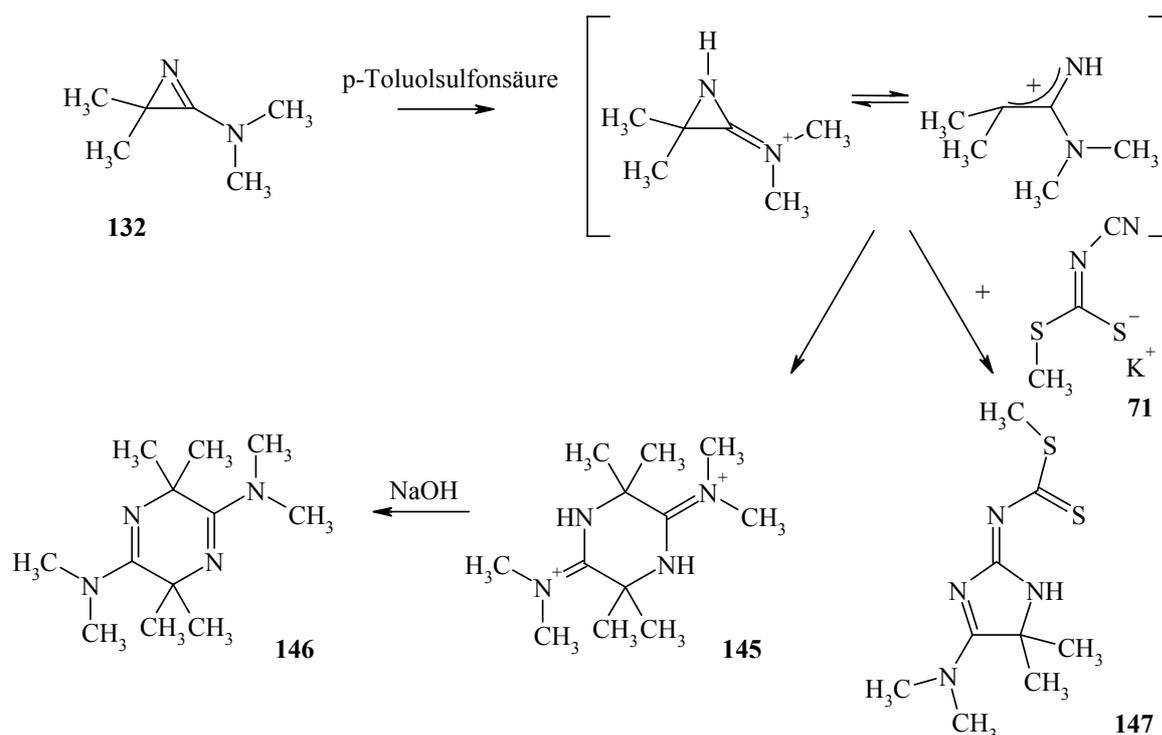
Um das - aus der Reaktion von Trimethylsilylisothiocyanat und dem Azirin **132** hervorgegangene - 2,5-Dihydroimidazolin **136** mit einer stark elektronenziehenden Akzeptorfunktion, wie der Cyaniminofunktion zu substituieren, wird eine schon bei den 2,3-Dihydrothiazolen praktizierte Reaktionsfolge angewendet. Dazu wird die Thio-carbonylfunktion von **136** zuerst alkyliert, das entstandene Thiazoliumsalz **142** anschließend mit Natriumcarbonat behandelt und das 4*H*-Imidazolin **143** isoliert. Erste Versuche hatten gezeigt das eine direkte Umsetzung des Thiazoliumsalzes **142** mit Cyanamid in Gegenwart von Triethylamin als Base nur zu Zersetzungsprodukten führt. Das über Verbindung **142** erhaltene 4*H*-Imidazolin **143** wird nun mit dem mono-Natriumsalz des Cyanamids^[106] umgesetzt und das gewünschte 2-Cyanimino-5,5-dimethyl-4-dimethylamino-2,5-dihydro-1*H*-imidazolin **144** erhalten.



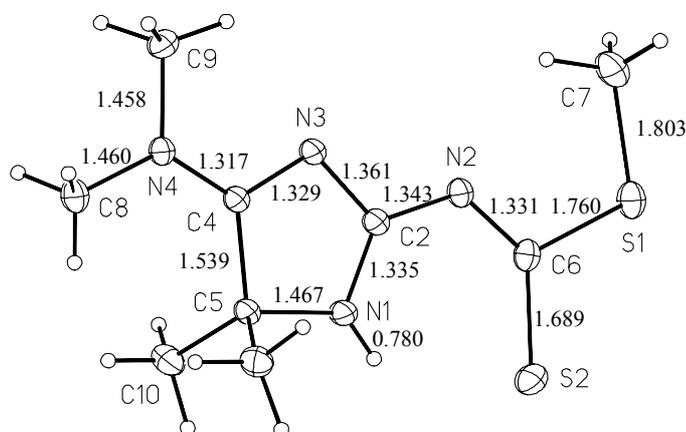
In einer anders verlaufenden Reaktion des 2,2-Dimethyl-3-dimethylamino-2*H*-azirin **132** mit dem bereits mehrfach genannten Kalium-*N*-cyaniminomethylsulfanylmethanthiolat **71** wird erstaunlicherweise das Imidazolin **147** als Produkt einer Cycloaddition gebildet. Aufgrund des gefundenen Produktes und der Tatsache, daß die Reaktion mit Hilfe von *p*-Toluolsulfonsäure ausgeführt wird, ist der folgende Mechanismus plausibel. Dabei wird im ersten Schritt die eingangs geschilderte, durch elektrophile Reagentien initiierte N-1/C-2-Ringöffnung stattfinden, worauf im zweiten Schritt dann die Addition der Nitrilfunktion an das Azallylkation erfolgt. Als Nebenprodukt wird das Kaliumsulfonat gebildet.

Ein weiterer Beleg dafür, daß es sich um eine Cycloaddition in der genannten Weise handelt, ist die Tatsache, daß das Imidazolin nur in Anwesenheit der Säure gebildet wird, d.h. ohne *p*-Toluolsulfonsäure findet keine Umsetzung statt. Dieses Reaktionsverhalten des 2,2-Dimethyl-3-dimethylamino-2*H*-azirins **132** erfolgt damit in Analogie zum 2,3-Diphenyl-2*H*-azirin oder zum 2,2-Dimethyl-3-phenyl-2*H*-azirin. Diese 2*H*-Azirine reagieren ebenfalls mit Säuren und z.B. Acetonitril unter Spaltung der N-1/C-2-Azirinbindung in einer Cycloaddition zu Imidazolen [106]. Wird das Azirin **132** ohne ein weiteres Nucleophil mit *p*-Toluolsulfonsäure umgesetzt, so erfolgt eine Dimerisierung des Azallylkations zum 3,3,6,6-Tetramethylpiperazin-2,5-bis-dimethyliminiumsulfonat **145**, das durch Behandlung mit Natronlauge in das 3,6-Dihydropyrazin **146** überführt werden kann [98c].

V37



Die Struktur des gebildeten 2,5-Dihydroimidazolins **147** konnte röntgenspektroskopisch durch eine Einkristallanalyse bestätigt werden. Diese Analyse gibt nun weitgehend Auskunft über die Geometrie des Moleküls im Festkörper. Danach liegen alle C- und N-Atome in einer Ebene, aus der nur die Atome C-10 herausragen. Somit sind die Gruppen C-8, N-4, C-4, N-3, C-5 und S-2, C-6, N-2, C-2, N-1, H-1 exakt planar (Bindungswinkel s. Kap 5.2). Werden die Bindungslängen des Imidazolins **147** betrachtet um eine Aussage über die Elektronenverteilung zu machen, so zeigen diese, daß erstens die 4-Aminofunktion in einem für Einfachbindungen relativ kurzen Abstand von 1.32 Å an das Imidazolingerüst gebunden ist und somit die C-4-N-4-Bindung einen hohen Doppelbindungscharakter hat (s.a. 2,5-Dihydrothiazolin **75**). Zweitens, sind die Bindungslängen im Amidin-Teil (N-4/C-4/N3) etwas kürzer als in dem Elektronenakzeptor-Teil; insgesamt betrachtet ist aus den Bindungslängen des Donator-Akzeptor-Systemes jedoch kein Bindungsausgleich über das π -System abzulesen, da die Bindungslängen N-3/C-2 mit 1.36 Å eher für eine Einfachbindung spricht und somit eine Grenze innerhalb des Donator-Akzeptor-Systems darstellt.



Kristallographie:

Gitterkonstanten: $a = 2105.1(2)$ pm, $b = 703.4(1)$ pm, $c = 805.8(1)$ pm.

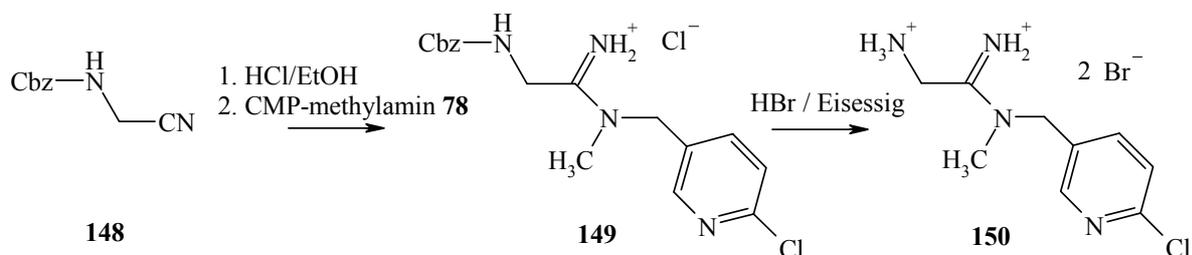
Kristallsystem : (ortho)rhombisch.

Raumgruppe : Pnma; $Z = 4$ (d.h. 4 Moleküle pro Elementarzelle).

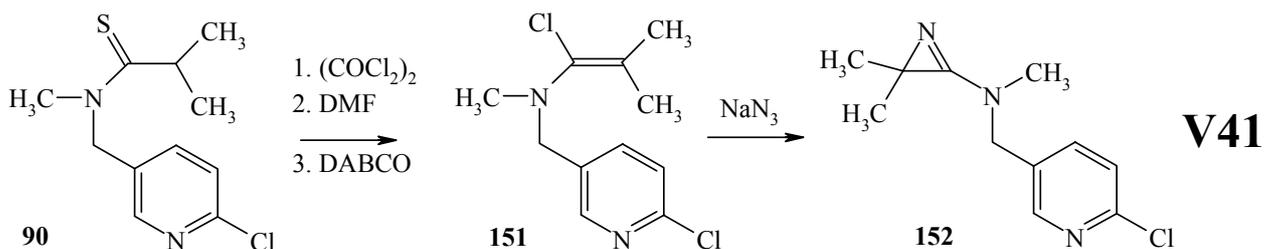
Abbildung 28: Kristallstruktur vom 2,5-Dihydroimidazolins **147** mit Bindungslängen / Å

3.2.8 2,5-Dihydroimidazoline mit CMP-Substituent

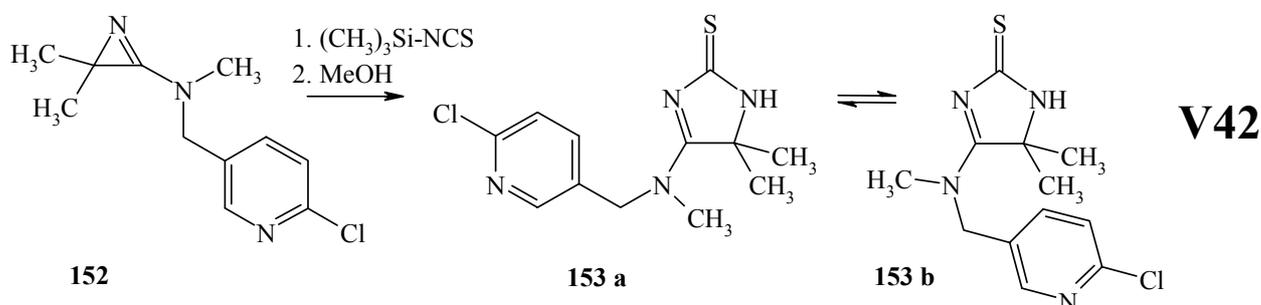
Um nun entsprechend CMP-substituierte 2,5-Dihydroimidazoline herzustellen, sind in ersten Versuchen, die auf die erfolgreiche Synthese der 2,5-Dihydrothiazole zurückgehen, α -aminosubstituierte Amidine wie **150** als Ausgangsstoffe eingesetzt worden. Diese lassen sich relativ einfach aus Benzoxycarbonyl- (Cbz)-geschützten Aminonitrilen ^[108] herstellen. Das bemerkenswerte an dieser Synthese ist die Tatsache, dass bei der Amidinsynthese nach *Pinner* die Aminofunktion geschützt bleibt und der Cbz-Rest erst durch die viel drastischere Methode mit Bromwasserstoff in Eisessig abgespalten wird. In mehreren Versuchen gelang es jedoch nicht das Amidindikation **150** erfolgreich zu Imidazolen umzusetzen.



Wie sich bei der Synthese des 2,5-Dihydroimidazol **144** gezeigt hat, war es daher erstrebenswert ein 3-Amino-2*H*-azirin mit CMP-Substituent als potentiellen Precursor für die entsprechend substituierten 2,5-Dihydrothiazole herzustellen. Dazu wurde in einem ersten Versuch das Amid **80** mit Diphosgen in einer - zur Darstellung des α -Chlorenamin **130** analogen Reaktionsführung - umgesetzt. Hierbei konnte jedoch lediglich das Amid **80** zurückgewonnen werden. Für die Unreaktivität des Amids **80** gegenüber Diphosgen kann die für einen nucleophilen Angriff auf das Diphosgen nicht ausreichende Basizität des Stickstoffs verantwortlich gemacht werden. Somit bietet hier der Einsatz des basischeren Thioamids **90** anstelle des Amids **80** einen Ausweg. Weiterhin ist die Beigabe von katalytischen Mengen DMF als Initialbase zur Spaltung des Diphosgen in Phosgen notwendig. So konnte ohne Isolierung des α -Chlorenamins **151** in guten Ausbeuten das 2-Chlor-5-(*N*-(2,2-dimethyl-2*H*-azirin-3-yl)-*N*-methyl)-aminomethylpyridin **152** als hochviskoses Öl isoliert und charakterisiert werden.



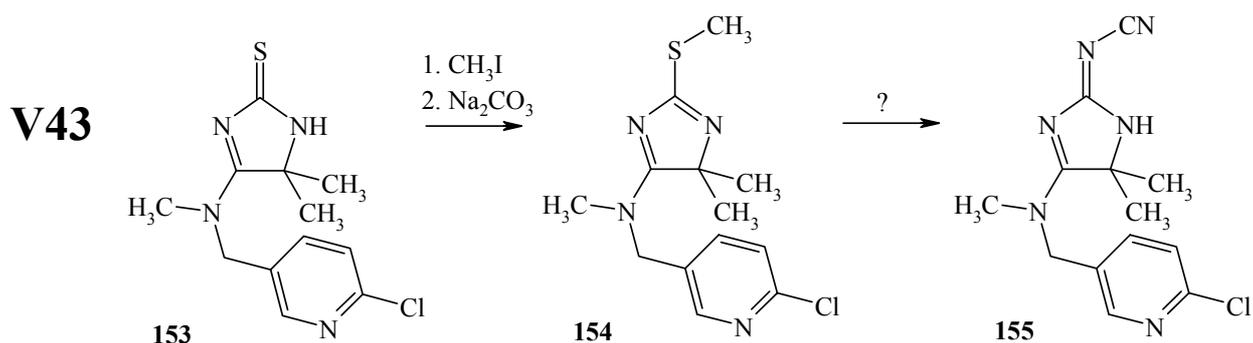
In Analogie zu der beschriebenen Reaktion zum Imidazolin **146** ist es gelungen eine 1,3-Ringöffnung des Azirins **152** mit Trimethylsilylisothiocyanat zum Imidazolderivat **153** durchzuführen. Auch hier zeigen dynamische NMR-Untersuchungen wieder, daß in Lösung (DMSO- d_6) nur eine gehinderte Rotation der Substituenten an der Aminogruppe um die quasi Doppelbindung möglich ist. Die Gleichgewichtslage liegt hier mit einem Verhältnis von 4:5 für die beiden Konformere ähnlich wie bei dem vergleichbaren 2,5-Dihydrothiazol **106**. Auch hier ist eine Zuordnung der NMR-Signale zu den entsprechenden Rotameren **153a** und **153b** aufgrund einer schlechten Löslichkeit in Lösungsmittel mit niedrigem Schmelzpunkt, und der deswegen fehlenden NOE-Experimente bei tieferen Temperaturen, nicht möglich.



Im nachfolgenden Reaktionsschritt sollte nun zur Erhöhung des Dipolcharakters die Cyaniminofunktion in 2-Position in das Imidazolgerüst eingebracht werden. Hierzu hatte sich in den Versuchen **V38** - **V40** die Variante der Einführung über das Natriumsalz des Cyanamids in das 4*H*-Imidazol als günstig erwiesen. Somit wurde das 4*H*-Imidazol **154** aus dem 2,5-Dihydroimidazolin **153** durch Alkylierung mit Methyljodid und anschließender Behandlung mit festen Natriumcarbonat in Aceton in guten Ausbeuten dargestellt. Im nachfolgenden Schritt, bei der Umsetzung mit dem Natriumsalz des Cyanamids, wurden jedoch nicht zu identifizierende Zersetzungsprodukte gefunden. Auch eine direkte

Umsetzung des 2,5-Dihydroimidazolin-2-thions **153** mit Cyanamid und Triethylamin oder mit Quecksilbersalzen waren erfolglos. Die Umsetzung mit *m*-Chlorperbenzoesäure als Oxidationsmittel brachte eine positive Umsetzung. Hier konnte jedoch nicht wie gewünscht eine Oxidation zum 2-Methylsulfonyl-4*H*-imidazolin erreicht werden, sondern ausschließlich das 2,5-Dihydroimidazolin-2-on isoliert werden.

Aus Zeitmangel wurde deshalb die Synthese des Imidazolins **155** im Rahmen dieser Arbeit nicht weiter verfolgt.



3.3 Tests zur Feststellung der insektiziden Wirksamkeit

3.3.1 Rezeptor-Bindungs Test

Der hier durchgeführte Rezeptor-Bindungs Test wird an nicht vollständig isolierten n-ACh-R durchgeführt. Da der insektizide n-ACh-R ausschließlich in den Neuronen im Kopf der Insekten lokalisiert ist, wird ein Fliegenkopfhomogenat mit [³H]-Imidachlopid behandelt und davon ausgegangen, daß alle Bindungsstellen, die für eine Aktivierung der n-ACh-R notwendig sind, mit dieser radioaktiv markierten Verbindung besetzt werden. Nach Zugabe der zu untersuchenden Substanzen wird die durch Verdrängung freigesetzte Menge [³H]-Imidachlopid bestimmt. Der durch diese Untersuchung ermittelte Aktivitäts- und Vergleichswert, ist der pI₅₀. Dieser Wert ist der negative dekadische Logarithmus der Konzentration, bei der 50 % [³H]-Imidachlopid durch den neuen Wirkstoff verdrängt wird, d.h. dieser Wert repräsentiert die Konzentration eines Wirkstoffes, bei der 50 % der Rezeptorstellen am n-ACh-R durch die zu untersuchende Substanz belegt sind. Durch diese Art der Bestimmung wird die zu untersuchende Substanz in Bezug auf ihre Wirksamkeit am primären Target untersucht. Der Vorteil dieser Methode liegt darin, daß dabei alle Bindungsstellen, an denen Imidachlopid bindet, erfaßt werden und somit neue Stoffe gefunden werden können, die in analoger Art und Weise zu Imidachlopid wirken. Die Bestimmung des pI₅₀-Wertes erfolgt an Köpfen der Hausfliege (*Musca domestica*) im Mikrotiterformat und wird mit geringen Abweichungen in der Durchführung nach einem Verfahren von *Liu und Casida* [32a] vorgenommen.

Versuchsdurchführung *

– Versuchsvorbereitung

a) Herstellung der Verdünnungsreihen

Hierzu werden 6.36 mg Imidachlopid (Kontrollsubstanz) in 0.5 ml DMSO gelöst (entspricht einer $5 \cdot 10^{-2}$ M Stammlsg.). Mit dieser Stammlsg. und einem 0.5 % BSA-Puffer (500 mg Rinderserum Albumin in Kaliumhydrogenphosphat / Kaliumdihydrogenphosphat Puffer mit pH = 7.4) wird eine Verdünnungsreihe von 10^{-5} - 10^{-12} M Lsg. angesetzt (zusätzlich eine $10^{-8.5}$ M und $10^{-9.5}$ M Lsg.). In analoger Weise wird eine $5 \cdot 10^{-2}$ M

* Von der Bayer AG durchgeführt

Stammlsg. der zu testenden Substanz in DMSO und mit Hilfe von einem 0.5 % BSA-Puffer eine Verdünnungsreihe von 10^{-5} - 10^{-10} M Lsg. hergestellt.

– b) Herstellung der [^3H]-Imidacloprid-Lsg.

Die Urllsg. - 49.95 MBq / 597 μl Ethanol mit einer spezifischen Aktivität von 1406 MBq / mmol - wird mit Ethanol und bidestilliertem Wasser auf eine Konzentration von 7.4 kBq / ml verdünnt.

– c) Herstellung des Fliegenkopfhomogenat

Die Präparation der Fliegenköpfe erfolgt nach einer hier nicht näher zu erläuternden Bayer-eigenen Arbeitsanweisung. Zur Homogenatherstellung werden 4 g dieser Fliegenköpfe in 200 ml 0 °C kaltem 95 mM Saccharosepuffer (3.24 g Saccharose in 100 ml Puffer) im Ultra Turrax homogenisiert. Danach wird 10 Minuten bei 2800 upm bei 4 °C in einer Hettrichzentrifuge Rotina 48R (=1200g) zentrifugiert und der Überstand durch fünf Lagen Mull filtriert. Bei allen Arbeitsvorgängen ist darauf zu achten, kühl und zügig zu arbeiten.

– Durchführung der Messung

In einem Testansatz werden 96-Mikrotiterplatten (96er MTP) in folgender Reihenfolge befüllt:

25 ml [^3H]-Imidacloprid (7.4 kBq / ml \Rightarrow 6000 cpm / 25 ml)

200 ml Fliegenkopfhomogenat

25 ml Substanzlsg. versch. Konzentrationen (10^{-5} - 10^{-10} M)

Die Kontrollsubstanz (Std = Imidacloprid) wird in die Reihen A/B gefüllt und jede zu bestimmende Substanz (S2 - S7) durch Doppelbestimmung untersucht (s. Abb. 30 Pipettierschema). Die Konzentrationen der Kontrollsubstanz und der zu bestimmenden Substanzen entsprechen den oben angegebenen Verdünnungsreihen. Nachdem die Mikrotiterplatte befüllt ist, wird sie kurz auf den Schüttler (MTS 2) gestellt und zur Inkubation eine Stunde bei Raumtemperatur im Abzug belassen. Nach der Inkubation wird ein Unifilter-96 GF/C (Packard) mit frischem Puffer konditioniert, die Proben mit Hilfe des Harvesters (Absaugeinheit für 96er MTP) abgesaugt und dreimal mit ca. dem dreifachen Volumen auf 20 °C temperierten Puffer nachgespült. Die Filterplatten werden über Nacht im Abzug getrocknet. Die getrocknete Filterplatte wird mit der mitgelieferten Folie auf der Unterseite abgeklebt und mit 25 μl pro Well mit Micoscint-0-Filtercount gefüllt, anschließend mit Klarsichtfolie (Top Seal-A-96er) abgeklebt und im Topcount Assay 1 (zwei Minuten pro Well) gezählt.

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
A	Ko	Std -5	Std -6	Std -7	Std -8	Std -8.5	Std -5	Std -9.5	Std -10	Std -11	Std -12	Ko
B	Ko	Std -5	Std -6	Std -7	Std -8	Std -8.5	Std -5	Std -9.5	Std -10	Std -11	Std -12	Ko
C	S2 -10	S2 -10	S3 -10	S3 -10	S4 -10	S4 -10	S5 -10	S5 -10	S6 -10	S6 -10	S7 -10	S7 -10
D	S2 -9	S2 -9	S3 -9	S3 -9	S4 -9	S4 -9	S5 -9	S5 -9	S6 -9	S6 -9	S7 -9	S7 -9
E	S2 -8	S2 -8	S3 -8	S3 -8	S4 -8	S4 -8	S5 -8	S5 -8	S6 -8	S6 -8	S7 -8	S7 -8
F	S2 -7	S2 -7	S3 -7	S3 -7	S4 -7	S4 -7	S5 -7	S5 -7	S6 -7	S6 -7	S7 -7	S7 -7
G	S2 -6	S2 -6	S3 -6	S3 -6	S4 -6	S4 -6	S5 -6	S5 -6	S6 -6	S6 -6	S7 -6	S7 -6
H	S2 -5	S2 -5	S3 -5	S3 -5	S4 -5	S4 -5	S5 -5	S5 -5	S6 -5	S6 -5	S7 -5	S7 -5

Abbildung 29: Pipettierschema der Mikrotiterplatten (MTP)

– Auswertung

Die gemittelten Werte werden in das Auswertprogramm GraFit (Erithacus Software Ltd.) kopiert und der pI_{50} -Wert ermittelt.

Die relevanten Ergebnisse dieser Rezeptor-Bindungs-Testungen zur Aufstellung einer Dipol(Struktur)-Wirkungs-Beziehung werden im Kap. 3.4 aufgezeigt und diskutiert.

3.3.1 Biologische Tests

Die biologischen Tests geben erste Hinweise darauf, inwieweit sich potentielle Wirkstoffe auch als Insektizide eignen. Entgegen dem oben erläuterten Rezeptor-Bindungs Test, in dem ausschließlich die Wirkung am Target, den n-ACh-R, beobachtet wird, werden in den biologischen Tests alle Umwelteinflüsse, der Metabolismus im Insekt und Resistenzen mit erfaßt. Durch das Aufzeichnen der Abtötungsraten und des Verhaltens der Insekten sowie die Wirkung auf die Testpflanzen gelangt man zu ersten detaillierten Informationen über den Gebrauch eines Stoffes als Insektizid. In einem speziellen Test wird geprüft, ob die Präparate systemisch wirken, d.h. ob diese Stoffe im Xylem und/oder im Phloem [6,12] der Pflanze transportiert werden und somit in alle Pflanzenteile gelangen können. Durch genaue Beobachtung der für diese Tests herangezogenen Insekten und Aufzeichnung ihres Verhaltens, bei Anwendung der zu testenden Substanzen entweder durch normale

Auftragung wie Tauchen bzw. Gießen oder in Tests zur systemischen Wirkung, können weiterhin Aussagen über das Zielinsekt gewonnen werden. So stellt z.B. die Pfirsichblattlaus (*Myzus persicae*) bei der Anwendung von Imidacloprid einige Tage bevor sie abgetötet wird ihre Nahrungsaufnahme ein.

Vor den Testungen in biologischen Systemen müssen die Wirkstoffe jedoch einige Mindestanforderungen erfüllen. Um den Einfluß der Umwelt auf die erhoffte Wirkung so gering wie möglich zu halten, sollte die Stabilität der zu untersuchenden Substanzen sehr hoch sein, da ansonsten der Wirkstoff, bevor er in das Insekt gelangen kann, z.B. durch Hydrolyse abgebaut wird. Weiterhin sollte ein potentiell Insektizid in einem Maß hydrophil sein, daß die Löslichkeit in einem polaren Lösungsmittel, wie z.B. Wasser, gewährleistet ist und andererseits lipophil sein, damit der Wirkstoff auch in den Stoffwechselkreislauf der Insekten gelangen kann.

Bei der Auswertung der Testergebnisse sind nun verschiedene Fälle zu unterscheiden. Im ersten eindeutigen Fall wird das Ergebnis des Rezeptor-Bindungs Test bestätigt und eine diesem Ergebnis entsprechende Wirkung an Insekten festgestellt. In einem weiteren möglichen Fall, wird eine biologische Wirkung festgestellt, obwohl der Rezeptor-Bindungs Test negativ ausgefallen ist. In diesem Fall ist ein anderer Wirkungsmechanismus anzunehmen und eine gesonderte Untersuchung vorzunehmen. Im umgekehrten Fall einer biologisch minderwirksamen Substanz, die sich im Rezeptor-Bindungs Test als wirksame Struktur erwiesen hat, sind die Gründe in den oben angedeuteten miterfaßten Aspekten wie z.B. dem Metabolismus, Bioverfügbarkeit, Biokinetik, Transportverhalten etc. im Insekt zu suchen.

Als Vergleichswert und damit als Beweis ihrer Wirkung wird in den biologischen Tests der LC_{95} (LC_{90}) für jede untersuchte Substanz bestimmt. Dieser Wert gibt die Konzentration einer Wirkstoffzubereitung an, bei der 95 % (90 %) der Insekten getötet wird, d.h. je kleiner der LC-Wert ist, desto wirksamer ist die Verbindung. Für effiziente Insektizide liegt die Konzentration zwischen 30 - 0.3 ppm.

Durchführung der Tests *

Zur Herstellung einer zweckmäßigen Wirkstoffzubereitung vermischt man ein Gewichtsteil Wirkstoff mit sieben Gewichtsteilen DMF und einem Gewichtsteil Emulgator (Alkylaryl-polyglykolether) und verdünnt das Konzentrat mit emulgatorhaltigem Wasser auf eine gewünschte Konzentration. In den aufgeführten Tests werden so hergestellte Verdünnungsreihen angewendet.

1) Phaedon-Larven-Test

Kohlblätter (*Brassica oleracea*) werden durch Tauchen in die Wirkstoffzubereitung der gewünschten Konzentration behandelt und mit Meerrettichblattkäfer-Larven (*Phaedon cochlearia*) besetzt, solange die Blätter noch feucht sind. Nach einer definierten Zeit (sieben Tage) wird die prozentuale Abtötung bestimmt. Dabei bedeutet 100 %, daß alle Käferlarven abgetötet wurden; 0 % bedeutet, daß keine Larven abgetötet wurden.

2) Spodoptera-Test

Kohlblätter (*Brassica oleracea*) werden durch Tauchen in die Wirkstoffzubereitung der gewünschten Konzentration behandelt und mit Raupen des Eulenfalters (*Spodoptera frugiperda*) besetzt, solange die Blätter noch feucht sind. Nach einer definierten Zeit (sieben Tage) wird die prozentuale Abtötung bestimmt.

3) Myzus-Test

Kohlblätter (*Brassica oleracea*), die stark von der Pfirsichblattlaus (*Myzus persicae*) befallen sind, werden durch Tauchen in die Wirkstoffzubereitung der gewünschten Konzentration behandelt. Nach einer definierten Zeit (sechs Tage) wird die prozentuale Abtötung bestimmt.

4) Meloidogyne-Test

Die Wirkstoffzubereitung wird innig mit einem Boden vermischt, der mit Testnematoden stark durchsetzt ist. Dabei spielt die Konzentration des Wirkstoffes in der Zubereitung praktisch keine Rolle, entscheidend ist allein die Wirkstoffgewichtsmenge pro Volumeneinheit Boden, welche in ppm (= mg/l) angegeben wird. Man füllt den behandelten Boden in Töpfe, pflanzt Salat ein und hält die Töpfe bei einer Gewächshaus temperatur von 18 °C. Nach 14 Tagen werden die Salatwurzeln auf Zysten

* Von der Bayer AG durchgeführt

untersucht und der Wirkungsgrad des Wirkstoffs bestimmt. Der Wirkungsgrad ist 100 %, falls der Befall vollständig vermieden wird; er ist 0 %, falls der Befall genau so hoch ist wie bei Kontrollpflanzen in unbehandeltem, aber in gleicher Weise besiedeltem Boden.

5) Plutella-Test

Kohlblätter (*Brassica oleracea*) werden durch Tauchen in die Wirkstoffzubereitung der gewünschten Konzentration behandelt und mit Raupen der Kohlschabe (*Plutella maculipennis*) besetzt, solange die Blätter noch feucht sind. Nach einer definierten Zeit (sieben Tage) wird die prozentuale Abtötung bestimmt.

6) Tetranychus-Test

Bohnenpflanzen (*Phaseolus vulgaris*), die stark von der gemeinen Spinnmilbe (*Tetranychus urticae*) in allen Wachstumsstadien befallen sind, werden in eine Wirkstoffzubereitung der gewünschten Konzentration getaucht. Nach einer definierten Zeit (sieben Tage) wird prozentuale Abtötung bestimmt.

7) Aphis-Test (systemische Wirkung)

Die Wirkstoffzubereitung wird innig mit dem Boden vermischt. Dabei spielt die Konzentration des Wirkstoffes in der Zubereitung praktisch keine Rolle, entscheidend ist allein die Wirkstoffgewichtsmenge pro Volumeneinheit Boden, welche in ppm (= mg/l) angegeben wird. Man füllt den behandelten Boden in Töpfe und bepflanzt diese mit vorgekeimten Dicken Bohnen. Der Wirkstoff kann so von den Pflanzenwurzeln aus dem Boden aufgenommen und in die Blätter transportiert werden. Für den Nachweis eines wurzelsystemischen Effektes werden nach sieben Tagen die Blätter mit den Testtieren (*Aphis fabae*) besetzt. Nach weiteren zwei Tagen erfolgt die Auswertung durch Zählen oder Schätzen der toten Tiere. Aus der prozentualen Abtötung wird die wurzelsystemische Wirkung des Wirkstoffes abgeleitet. Sie ist 100 %, wenn alle Testtiere abgetötet sind und 0 %, wenn noch genau so viele Testinsekten leben, wie bei der unbehandelten Kontrolle.

Die Informationen, die durch diese Tests erhalten werden, sind vielfältig, so daß im Rahmen dieser Arbeit lediglich folgender allgemeiner Zusammenhang der Ergebnisse der biologischen Testungen gegeben werden soll: Den hier hergestellten neuen insektiziden Wirkstoffen kann eine mittlere bis gute Wirksamkeit zugeschrieben werden.

3.4 Dipol(Struktur)-Wirkungs-Beziehung

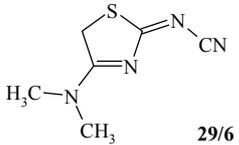
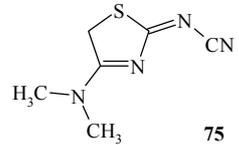
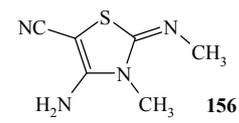
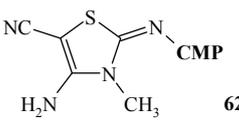
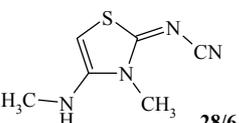
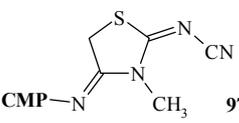
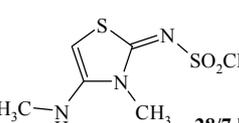
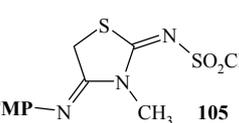
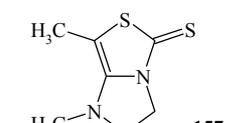
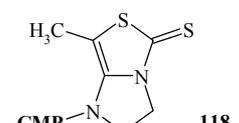
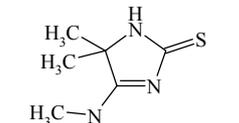
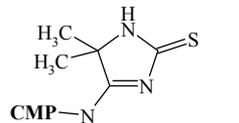
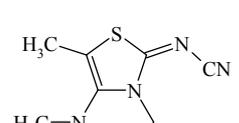
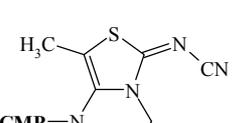
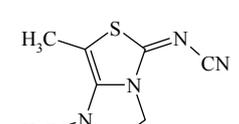
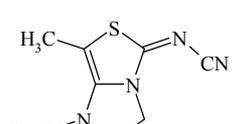
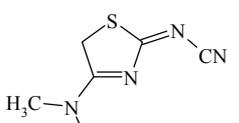
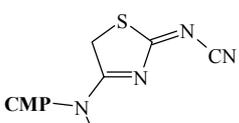
Das vorrangige Ziel dieser Arbeit lautet, neuartige Strukturen aufzufinden, die am n-ACh-R der Insekten wirksam sind. Daher werden die Ergebnisse der Rezeptor-Bindungs Tests eingehend analysiert und diskutiert. Die in diesem Test bestimmten Aktivitätswerte pI_{50} sind die negativen dekadischen Logarithmen der Wirkstoffkonzentration, die ausreicht um 50 % der zur Verfügung stehenden Rezeptorbindungsstellen zu besetzen. Je größer dieser Wert ist, desto kleiner ist die notwendige Konzentration und desto spezifischer ist die Bindung am Rezeptor.

Um einen Einblick in die Größenordnung der Zahlenwerte zu geben, sollen diese anhand einiger Beispiele verdeutlicht werden. Das Maß, an dem alle neuen Strukturen zu messen sind, ist der pI_{50} -Wert von Imidacloprid **9**. Dieser beträgt 9.3 (s.a. Tab. 9 S. 84), d.h. das die Konzentration von $10^{-9.3}$ M $\hat{=}$ ca. 500 pmol/l ausreicht, um die Hälfte der im Test zur Verfügung stehenden Rezeptorbindungsstellen zu besetzen. Im Vergleich dazu liegt der Aktivitätswert von Nithiazin **8** ($pI_{50} = 6.8$; ca. 150 nmol/l) im nanomolaren Bereich. Die Wirksamkeit ist also um den Faktor 1000 geringer. Da nun als vorrangige Eigenschaft eines potentiellen Insektizids erreicht werden soll, daß es eine große Spezifität am Target besitzt, liegt die unterste akzeptable Konzentration für Wirkstoffe im mikromolaren Bereich ($pI_{50} = 5$; ca. 10 μ mol/l).

Nach dem hier gewählten Hypothese zur Auswahl der potentiellen Wirkstoffe, sollten diese, neben einigen anderen Kriterien, die hier nicht näher zu erläutern sind, ein hohes Dipolmoment besitzen. Hierzu wurden die aus der Variation von Imidacloprid **9** denkbaren Strukturen hinsichtlich ihres Dipolmomentes untersucht und Einschränkungen getroffen (s Kap. 3.1). Als Synthesziele wurden solche Verbindungen gewählt, die ein hohes Dipolmoment $\Sigma\mu$ (erw.) besitzen. Zur Überprüfung der so gewählten Auswahl soll nun im Folgenden untersucht werden, ob ein Dipol(Struktur)-Wirkungs-Zusammenhang besteht. Dazu sind in den folgenden Tab. 8 und Tab. 9 die für die Aufstellung einer Dipol(Struktur)-Wirkungs-Beziehung untersuchten Substanzen aufgelistet. Eine graphische Darstellung der Zahlen- und Aktivitätswerte ist in Abb. 30 wiedergegeben.

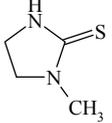
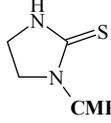
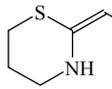
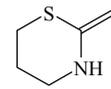
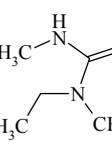
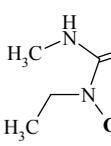
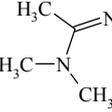
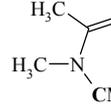
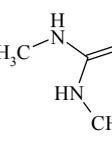
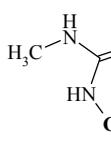
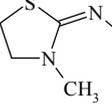
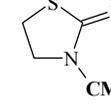
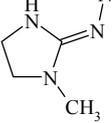
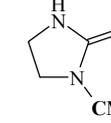
\Rightarrow Im Vergleich der Aktivitätswerte pI_{50} mit den Dipolmomenten $\Sigma\mu_{\text{erw.}}$ ist auf dem ersten Blick kein signifikanter Zusammenhang zu erkennen.

Tabelle 8: Dipole und pI₅₀-Werte der neuen Heterocyclen

Struktur (ber.)	Dipole μ / D				pI ₅₀	getestete Verbindung
	μ_x	μ_y	μ_z	$\Sigma\mu$ ($\Sigma\mu_{\text{erw.}}$)		
 29/6 c	-8.86	-2.04	0.56	9.12 (10.34)	<5	 75
 156	2.80	-5.46	0.35	6.15 (6.96)	<5	 62
 28/6 h	-6.26 [†] -4.14 [*]	-2.93 [†] -1.95 [*]	0.66 [†] 1.14 [*]	6.70 (7.59) [†] 4.71 (5.36) [*]	<5	 97
 28/7 h	-6.88 [†] -4.59 [*]	-2.24 [†] -0.98 [*]	-3.75 [†] -2.69 [*]	8.16 (9.28) [†] 5.41 (6.11) [*]	<5	 105
 157	-3.78 ~ -5.04	-4.03 ~ -2.90	-0.74 ~ 0.28	5.57 (6.30) ~ 5.82 (6.59)	<5	 118
 136	-7.65	-1.22	-0.22	7.75 (8.78)	5.4	 153
 158	-6.97 [‡] -5.71	-2.17 [‡] -3.37	0.33 [‡] 0.81	7.30 (8.37) [‡] 6.63 (7.51)	7.0	 121
 159	-6.97 [‡] -5.66	-2.17 [‡] -3.11	0.33 [‡] 0.68	7.30 (8.37) [‡] 6.49 (7.35)	7.5	 120
 29/6 c	-8.86	-2.04	0.56	9.12 (10.34)	8.4	 106

[†] 4-Amino-Tautomer, ^{*} 4-Imino-Tautomer, ~ Thiazol 28/4 I, [‡] Thiazol 28/6 I

Tabelle 9: Dipole und pI₅₀-Werte am n-ACh-R aktiver Strukturen

Struktur (ber.)	Dipole μ / D				pI ₅₀	getestete Verbindung
	μ_x	μ_y	μ_z	$\Sigma\mu$ ($\Sigma\mu_{\text{erw.}}$)		
 160	-4.88	-1.71	-0.18	5.18 (5.86)	6.3	 161
 8	-8.07	2.27	0.58	8.40 (7.65)	6.8	 8
 25	-4.69	-4.65	3.14	7.31 (6.41)	8.6	 14
 26	-6.14	-0.20	-0.16	6.15 (6.96)	8.7	 15
 24	-7.96	-3.36	-1.46	8.76 (8.06)	9.2	 12
 23d	-6.44	-2.01	-0.08	6.75 (7.64)	9.2	 16
 23a	-7.02	-4.50	0.31	8.34 (7.58)	9.3	 9

Da kein eindeutiger, allgemeiner Zusammenhang zwischen dem Dipolmoment und der Wirksamkeit aufzustellen ist, bleibt im Fortgang der Diskussion zu klären, worin die Ursachen hierfür zu suchen sind.

In einer Fehleranalyse der Vorgehensweise könnte eine Ursache in einem systematischen Fehler bei der Berechnung der Dipolmomente liegen. Ein solcher Fehler kann jedoch nicht in der zur Berechnung zugrunde gelegten semiempirischen Methode liegen, da durch Korrelation von berechneten und experimentell bestimmten Dipolmomenten gezeigt wurde, daß diese Methode gut geeignet ist, um Dipolmomente vorherzusagen.

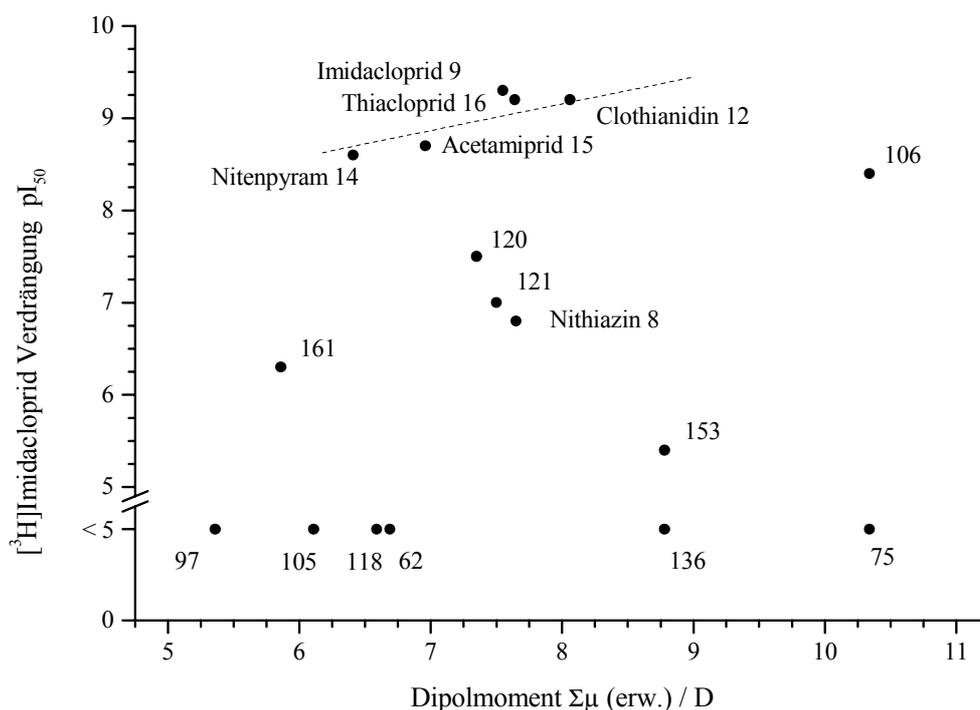


Abbildung 30: Dipol(Struktur)-Wirkungs-Beziehung auf der Grundlage der erwarteten Dipole der Heterocyclen ohne CMP-Substituent

Somit könnten in dem gewählten Ansatz zu grobe Vereinfachungen vorgenommen worden sein. Die größte dieser Vereinfachungen war, daß der Teildipol des CMP-Substituenten bei der Auswahl der Heterocyclen nicht berücksichtigt wurde. Diese Vereinfachung ist jedoch berechtigt, wie folgende Ausführungen belegen werden.

Wenn man die berechneten Dipole ausgewählter Heterocyclen ohne CMP-Substituenten mit den Dipolen der entsprechenden pyridylsubstituierten Verbindungen vergleicht, so sieht man - in erster Näherung - den additiven bzw. subtraktiven Anteil des Pyridyl-Substituenten am Gesamtdipolmoment der Verbindungen mit CMP (s. Abb. 31; eingezeichnet sind hier die mittleren Dipole der Heterocyclen mit CMP-Substituent). Der additive und subtraktive Anteil des Pyridylsubstituenten am Gesamtdipolmoment aller betrachteten Verbindungen entspricht der Bandbreite des Einflusses den der Pyridylsubstituent zum Gesamtdipolmoment beiträgt. Dieser Einfluß ist mit $\Sigma\mu$ (erw.) Het. mit CMP = $\Sigma\mu$ (erw.) Het. ohne CMP \pm 1.58 D anzugeben. Da jedoch die Bandbreite des Dipolmomentes aller wirksamen Verbindungen in der selben Größenordnung anzugeben

ist, $\Sigma \mu$ (erw.) Het. ohne CMP = $7.65 \pm 1.40 \text{ D}$, ist auch mit den Dipolen der Heterocyclen mit CMP-Substituent keine Aussage über einen Dipol(Struktur)-Wirkungs-Zusammenhang möglich.

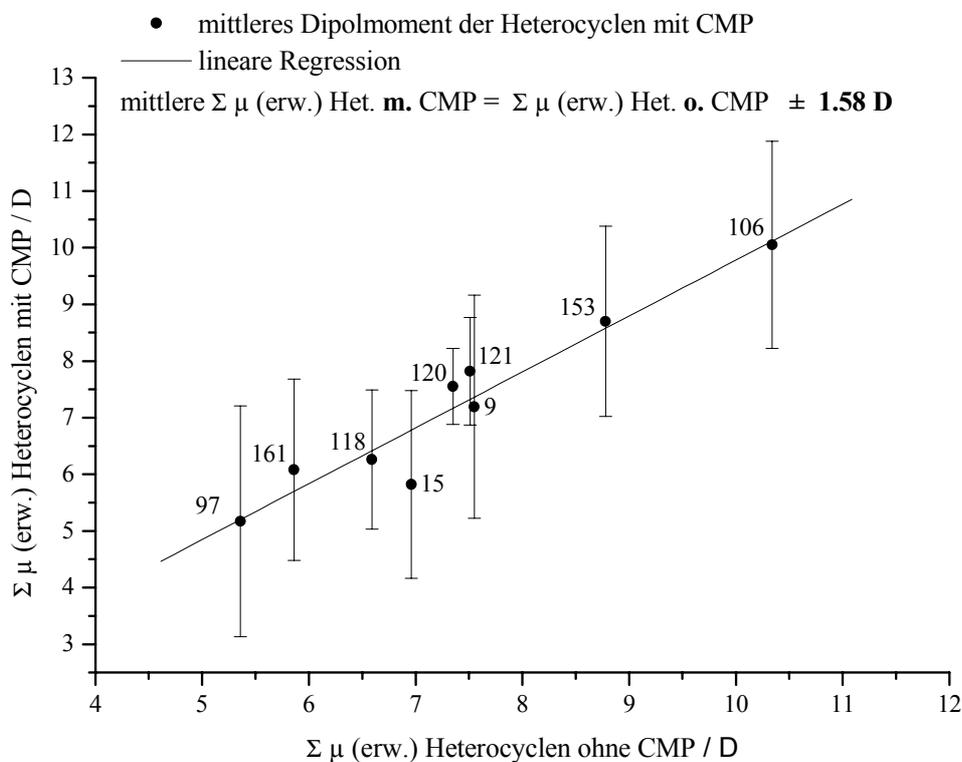


Abbildung 31: Vergleich der erwarteten Dipole von pyridylsubstituierten Heterocyclen mit Dipolen der entsprechenden Heterocyclen ohne CMP-Substituent

Berücksichtigt man weiterhin die Berechnung literaturbekannter Verbindungen, so stellt man fest, daß das Gesamtdipolmoment der Heterocyclen mit Pyridylsubstituenten nicht für eine Erklärung der Wirksamkeit herangezogen werden kann. In einem Vergleich von 2-Nitromethylenimidazolinen **162 b-e**, die in 3-Position mit verschiedenen gleichsubstituierten Hetaryl-methyl-Resten (Het-CH₂-) verknüpft sind, hat sich gezeigt, daß alle Verbindungen dieselbe hohe Wirksamkeit aufweisen [17]. Die Dipole dieser verschiedenen biosteren Cyclen sind jedoch von der Richtung sehr verschieden. Damit ist auch ihr additiver/substraktiver Anteil am Gesamtdipolmoment sehr verschieden. Der Winkel der beiden Teilsysteme zueinander in diesen Verbindungen **162 b-e**, ist dem der beiden Teilsysteme in Imidacloprid **9** gleich. Falls also das Dipolmoment einer Verbindung einen

Einfluß auf die Wirksamkeit haben sollte, hat der Teildipol des Pyridyl-Substituenten oder eines bioosteren Substituenten keine Bedeutung für die Wirksamkeit der Verbindungen in der aktiven Konformation.

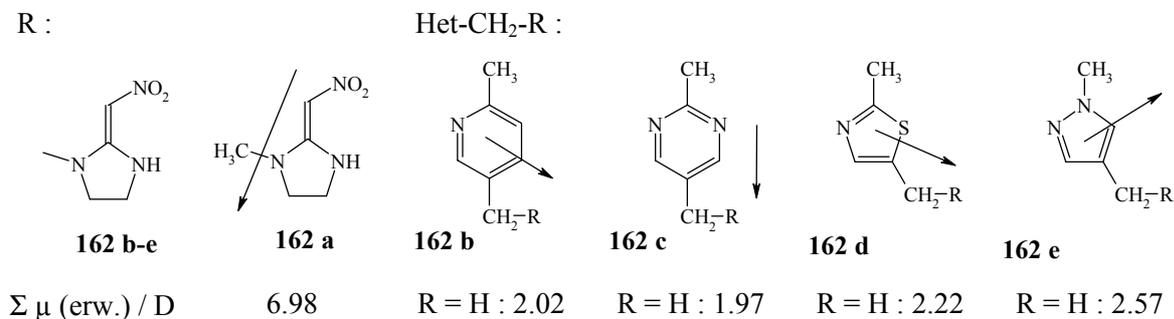


Abbildung 32: Vergleich der Teildipole von verschiedenen bioosteren Heterocyclen in Bezug auf ihre Größe und Richtung (die Vektoren sind nur qualitativ zur Verdeutlichung ihrer Richtung wiedergegeben).

Ein weiteres Argument dafür, daß die gewählte Vorgehensweise gerechtfertigt ist, belegt eine kürzlich erschienene dreidimensionale QSAR-Analyse von *Atsushi Okazawa et al.* [109]. In dieser Analyse zeigen die Autoren, daß der Stellung des Pyridylsubstituenten eine große Bedeutung zukommt. Die Autoren fanden mit dem Bindungsmodell 1 von *Tomizawa* und *Yamamoto* bessere Korrelationen in einem Struktur-Wirkungs-Zusammenhang von Nikotin-Derivaten und weiteren Neonikotinylen als mit dem Modell 2 von *Kagabu* (s.a. Abb. 2 S. 13). In ihrer Analyse identifizieren sie weiterhin das Rotamer II von Imidacloprid **9** (s. Kap. 3.1.3 Abb. 8) als die Struktur der am Rezeptor aktiven Komponente. Dieses Rotamer, wie auch das enantiomere Rotamer I, besitzt im Vergleich zu den Rotameren III und IV ein signifikant kleineres Dipolmoment.

Dieses Ergebnis bestätigt somit vollständig das Bindungsmodell von *Tomizawa* und *Yamamoto*, in dem erstens Imidacloprid die selben Bindungsstellen zugewiesen werden wie Nikotin und zweitens die ausgesprochen hohe Wirksamkeit von Imidacloprid gegenüber Nikotin durch den elektronenziehenden Charakter der Nitroiminofunktion und damit die Positivierung des Imidazolstickstoffs verantwortlich gemacht wird. D.h. zur Beschreibung der hohen Wirkung von Imidacloprid wird neben den genannten Bindungsstellen ausschließlich das Dipolmoment des Nitroiminoimidazols im Imidacloprid genutzt. Hierzu ist anzumerken, daß dieser Analyse lediglich Neonikotinyne zugrunde liegen, die sich in der

Art des Substituenten in 3-Position im 2-Cyanimino-, 2-Nitroimino- oder 2-Nitromethylenimidazols unterscheiden, also keine Aussage über die Größe des Dipols zulassen.

Diese Überlegungen belegen nochmals, daß der gewählte Ansatz nicht unvernünftig war, einzig die Heterocyclen ohne CMP-Substituenten zu berechnen und deren Dipole als Auswahlparameter zu nutzen. Daß die berechneten Dipolmomente einen vernünftigen Auswahlparameter darstellen, ist mit den synthetisierten Verbindungen, die ein hohes Dipolmoment besitzen und dem hohen Anteil an wirksamen Verbindungen mit hohem Dipolmoment zu sehen. Für eine detailliertere Beschreibung der Wirksamkeit jedoch, ist die Dipolthese alleine nicht geeignet. Damit ist das Dipolmoment weiterhin ein notwendiges aber kein hinreichendes Kriterium für die Wirksamkeit von neuen Strukturen. Außerdem ist gezeigt, daß kein systematischer Fehler in der getroffenen Auswahl der Heterocyclen und damit der aufgestellten Dipol(Struktur)-Wirkungs-Beziehung zu Grunde liegt.

Somit sollen die in der Grafik (Abb. 30) zur Abhängigkeit der pI_{50} -Werte von den Dipolmomenten auffallen Punkte mit Hilfe von strukturellen Unterschieden herausgearbeitet werden. Folgende Punkte sind besonders auffallend:

- warum weisen die Verbindungen **62**, **97** und **105**, obwohl sie im Vergleich zum Imidazolidin-2-thion **161** oder Nitenpyram **14** ein ähnliches Dipolmoment aufweisen, keine vergleichbare Aktivität auf ?
- warum ist der Bicyclus **118** im Vergleich zu den Bicyclen **120** u. **121** nicht im selben Maße am Rezeptor aktiv, obwohl wiederum ähnlich große Dipole berechnet worden sind ?
- mit der zweiten Frage verbunden: worin liegt die Ursache für einen geringeren Aktivitätswert der Bicyclen **120** u. **121** gegenüber Imidacloprid **9** ?
- was macht letztendlich die hohe Aktivität des 2,5-Dihydrothiazolin **106** aus ?

Zur Untersuchung dieser strukturellen Parameter werden die bei der Berechnung der Dipolmomente erhaltenen AM1-optimierten Molekülstrukturen mit der von Imidacloprid berechneten Struktur verglichen. Wie sich gezeigt hat ^[109], werden mit dem Bindungsmodell von *Yamamoto* und *Tomizawa* und dem Rotamer II von Imidacloprid die besten Ergebnisse in einer Struktur-Aktivitäts-Beziehung erzielt. Gemäß diesem Modell soll im

Folgenden die strukturellen Unterschiede herausgearbeitet werden und damit ein Erklärungsansatz der Aktivitäten der aufgeführten Strukturen gegeben werden. Hierzu ist noch anzumerken, das die Wahl für das zum Vergleich herangezogene 2-Punkt-Bindungsmodell vernünftig ist aufgrund der oben genannten Literaturanalyse, aber ohne genaue Kenntnis über den Aufbau des n-ACh-R der Insekten immer noch ein hypothetisches Modell bleibt.

Für diesen Vergleich sind nun die in Abb. 33 gezeigten, grau unterlegten Atome als Ankerpunkte bei Imidacloprid - im Rotamer II - zu wählen. Beim Strukturvergleich werden nun die Molekülstrukturen der zu untersuchenden Substanz und von Imidacloprid an den Ankerpunkten übereinandergelegt und die Übereinstimmung der Strukturen betrachtet. Eine Substanz sollte um so wirksamer sein, je besser ihre Molekülstruktur mit der von Imidacloprid zur Deckung gebracht werden kann.

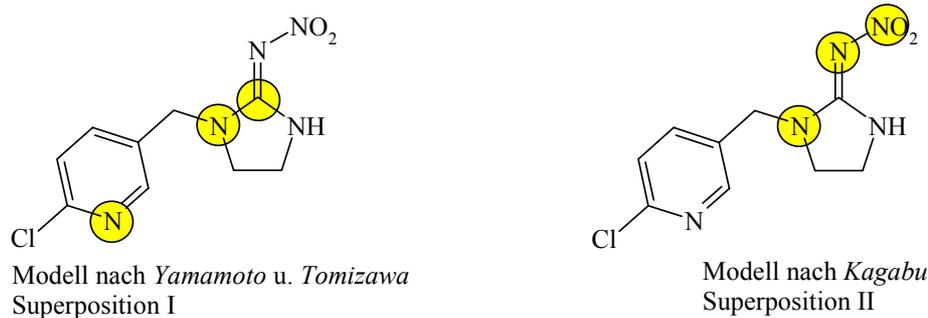


Abbildung 33: Superpositionen von Imidacloprid **9** entsprechend den vorgeschlagenen Modellen.

Der erste auffallende strukturelle Unterschied, den die Verbindungen **62**, **97** und **105** gegenüber allen anderen zum Vergleich herangezogenen Verbindungen zeigen, ist der sp^2 -hybridisierte Stickstoff, an dem der Pyridylsubstituent in diesen Verbindungen gebunden ist. Genau diesem Stickstoffatom wird in beiden Bindungsmodellen eine Bindungsstelle zugeschrieben. In einem direkten Vergleich von zwei möglichen *E/Z*-Isomeren der als Beispiel verwendeten Struktur **97** mit Imidacloprid (Rotamer II) fällt weiterhin auf, daß die Pyridylsubstituenten nicht so gut zur Deckung gebracht werden und daß in keiner Konformation eine Übereinstimmung der Iminofunktion von Imidacloprid mit einem entsprechenden Strukturelement von **97** gefunden wird (s. Abb. 34). Wie im Vergleich mit den bicyclischen Systemen noch zu zeigen sein wird, ist der Raumanpruch der

N-Methylgruppe des Thiazolidins in diesem Zusammenhang zu vernachlässigen. Die räumliche Nähe der Cyaniminofunktion von **97** und der Nitroiminofunktion von **9** ist ebenfalls ohne Bedeutung, so daß im Vergleich der Verbindungen **62**, **97** und **105** mit Imidacloprid **9** herauszustellen ist, daß die genannte sp^2 -Hybridisierung der aktivitätsvermindernde Faktor ist.

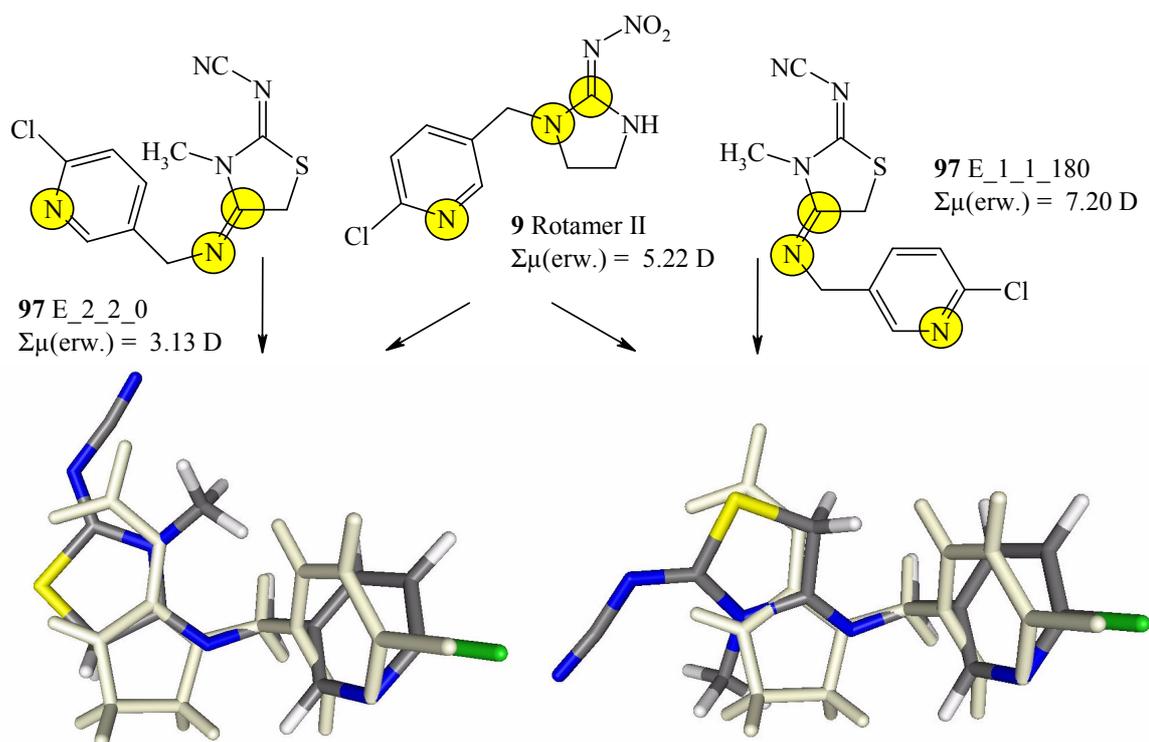


Abbildung 34: Vergleich der AM1-geometrieoptimierten Strukturen von Imidacloprid **9** (Rotamer II, einfarbig) und Diastereomeren des Thiazolidins **97**.

Um die Aktivitätsunterschiede der Bicyclen **118**, **120** u. **121** zu verstehen und damit zusammenhängend die voraussichtlichen aktiven Strukturmerkmale herauszustellen, soll zuerst ein Vergleich der Bicyclen **120** u. **121** mit Imidacloprid **9** vorgenommen werden. Verbindung **120** zeigt von den genannten Substanzen die höchste Aktivität am Rezeptor, wogegen bei Verbindung **118** keine signifikante Aktivität zu verzeichnen ist.

Der direkte Vergleich der Verbindungen **120** u. **121** mit Imidacloprid (Rotamer II) ist in Abb. 35 wiedergegeben. Hierin ist zu sehen, daß der Pyridylsubstituent von **120** bzw. **121** recht gut mit dem von Imidacloprid zur Deckung gebracht werden kann. Weiterhin kommt die dem Pharmakophor von Imidacloprid **9** zugeschriebene CN-Imino-Bindung mit der CC-Doppelbindung des 2,3-Dihydrothiazolins ebenfalls gut zur Deckung.

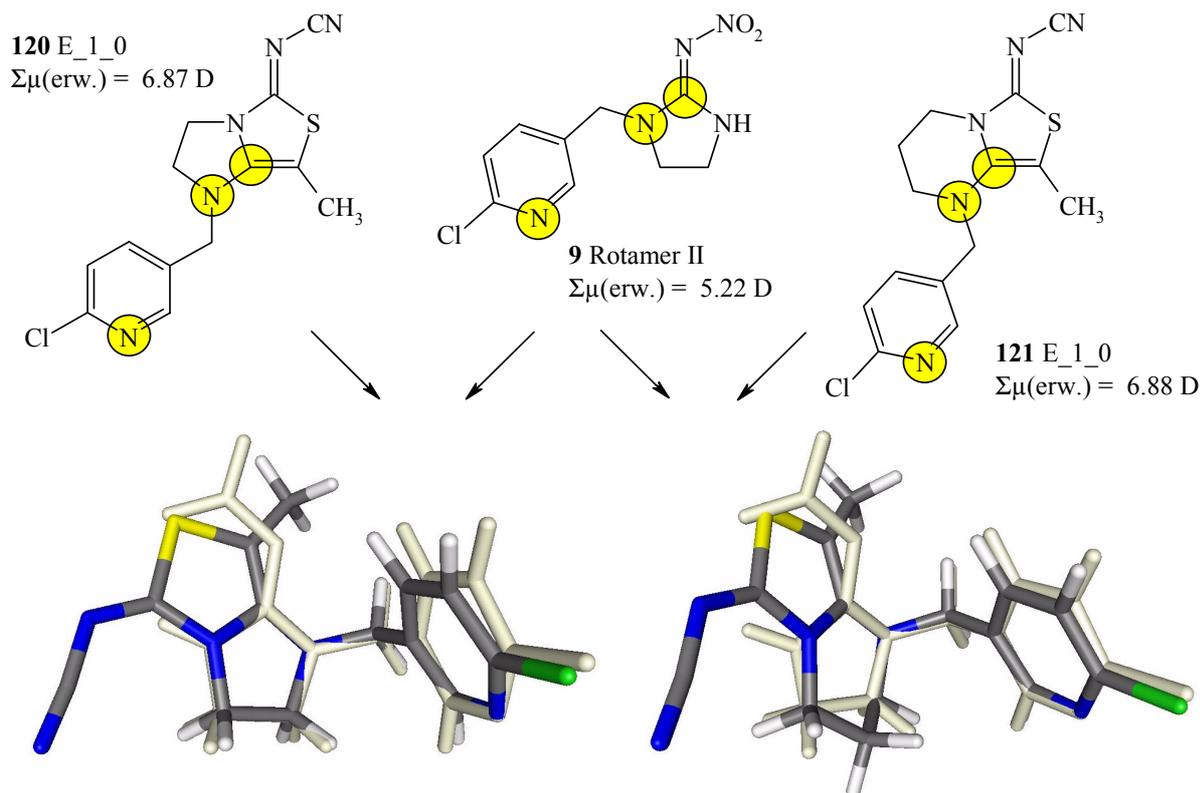


Abbildung 35: Vergleich der AM1-geometrieoptimierten Strukturen von Imidacloprid **9** (Rotamer II, einfarbig) und den Bicyclen **120** und **121**.

Der Vergleich des Bicyclus **118** bzw. **121** mit dem Bicyclus **120**, bestätigt den oben erläuterten Zusammenhang. Die graphischen Darstellungen dazu sind in Abb. 36 gezeigt. Hierin ist einerseits zu sehen, daß durch die Aufweitung des pyridylsubstituierten Imidazolringes im Bicyclus **121** der sterische Anspruch in diesem Teil des Moleküls vergrößert wird und dadurch die Doppelbindung mit der von **120** nicht mehr so gut zur Deckung gebracht werden kann. Da sich aber in anderen Untersuchungen herausgestellt hat, daß eine Substitution eines Protons durch eine Hydroxygruppe im Imidazolring in 4- und/oder 5-Position von Imidacloprid eine signifikante Abschwächung der Wirksamkeit nach sich zieht [22], ist der ausschlaggebende Faktor für die Abschwächung der Wirksamkeit von **121** gegenüber **120** in dem sterischen Anspruch der zusätzlichen Methyleneinheit zu sehen.

Andererseits sollte die geringere Aktivität dieser Bicyclen **120** u. **121** gegenüber Imidacloprid **9** in einem weiteren Vergleich mit dem Bicyclus **118** erörtert werden. Der Darstellung in Abb. 36 links ist zu entnehmen, daß die Strukturen von **120** und **118** perfekt

zur Deckung gebracht werden. Diese beiden Verbindungen zeigen jedoch signifikante Aktivitätsunterschiede. Der Dipolthese zufolge, ist der Wirkungsverlust des Bicyclus **118** durch die im Vergleich zum Bicyclus **120** fehlende Cyanofunktion nicht zu erklären, da für beide Verbindungen **118** u. **120** ähnliche Dipole berechnet wurden ($\Delta \Sigma\mu$ (erw.) = 0.76 D). Im Pharmakophormodell jedoch kann der Cyaniminofunktion im Bicyclus **120** eine Bindungsstelle zugewiesen werden und somit die Wirksamkeit von **120** bzw. die schwache Wirkung von **118** erklärt werden. Somit ist der Aktivitätsunterschied der Bicyclen **120** u. **121** gegenüber Imidacloprid **9** erstens auf den sterischen Anspruch der Methylgruppe und zweitens auf der ungünstigen Überlagerung des Thiazolschwefels der Bicylen mit der Nitrogruppe des Imidazols zurückzuführen. Ein weiterer Unterschied von **120** bzw. **121** zu Imidacloprid **9** liegt in der verschiedenen Anknüpfung der Akzeptorfunktion an die Doppelbindung. In **120** bzw. **121** ist diese Akzeptorfunktion nicht direkt an eine Doppelbindung gebunden, sondern über eine Schwefelbrücke. Damit beansprucht die Akzeptorfunktion der Bicyclen einen Raum, der bis dahin noch von keiner wirksamen Substanz ausgefüllt wurde.

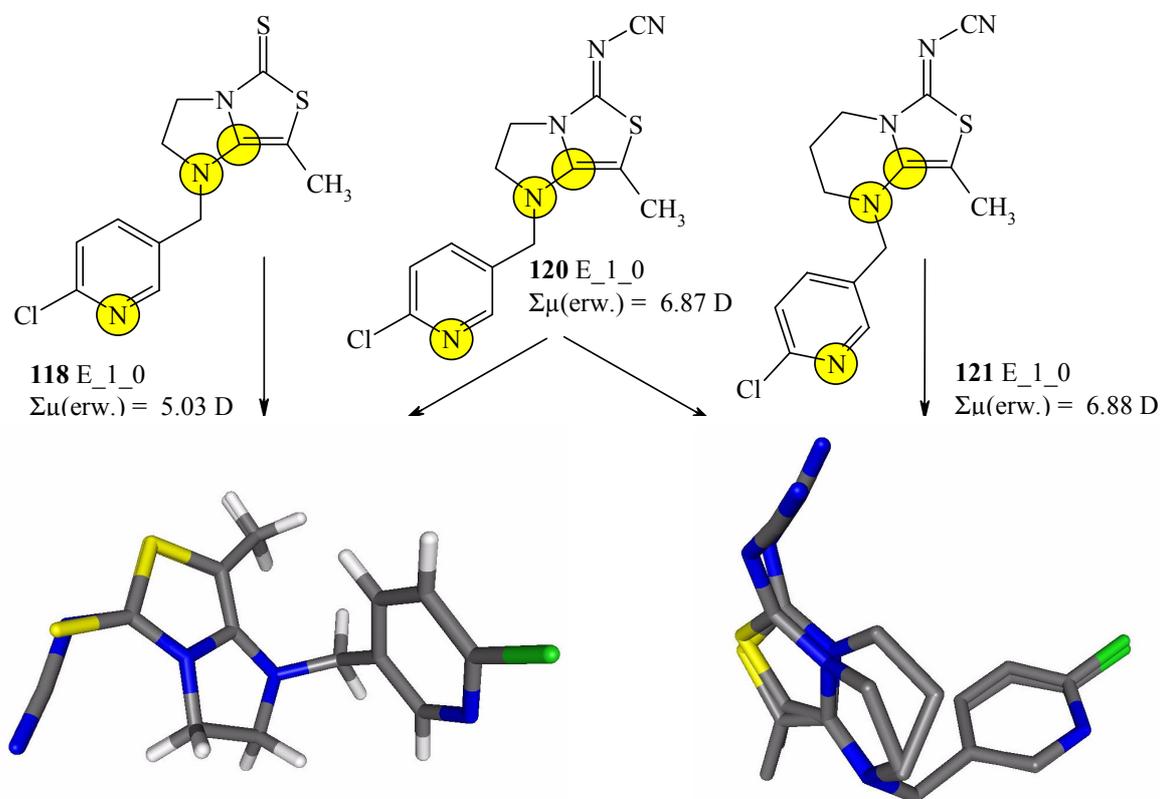


Abbildung 36: Vergleich der AM1-geometrieoptimierten Strukturen des Bicyclus **120** mit den Bicyclen **118** und **121**.

Um die letzte der auf S. 85 gestellten Fragen zu beantworten, wird noch einmal auf Abb. 30 verwiesen. In dieser Graphik zur Abhängigkeit der pI_{50} -Werte von den Dipolmomenten sind nun zwei Punkte besonders auffällig, nämlich die Korrelationen der Dipole von Verbindungen **75** und **136** mit ihren pI_{50} -Werten. Diese monoheterocyclischen Substanzen besitzen keinen CMP-Substituenten, haben ein hohes Dipolmoment und sind nicht aktiv am n-ACh-R der Insekten. Bei Verbindung **75** ist dies besonders erstaunlich, da sie mit $\Sigma\mu$ (erw.) = 9.12 D erstens einen sehr hohen Dipol besitzt und zweitens die entsprechende CMP-substituierte Verbindung **106** eine gute Wirkung aufweist pI_{50} (112) - pI_{50} (81) = $\Delta pI_{50} > 3.4$. Werden die Verbindungen **75** u. **106** mit Nithiazin **8** und Nitenpyram **14** verglichen (dies sind zueinander analoge Strukturen einmal mit CMP-Substituenten und einmal ohne; $\Delta pI_{50} = 1.8$), so sollte doch eine deutliche Aktivität für **75** zu erwarten sein.

Um wieder die strukturellen Parameter zu untersuchen, werden die AM1-optimierten Strukturen verglichen. Da die zuerst zu vergleichenden Substanzen (Nithiazin **8** u. **75**) keinen CMP-Substituenten besitzen, kann hier ausschließlich das Bindungsmodell 2 von *Kagabu* angewendet werden.

Der Abb. 37 rechts (**9/75 B**) ist zu entnehmen, daß die selben Strukturmerkmale in Nithiazin **8** wie auch im 2,5-Dihydrothiazolin **75** enthalten sind und sehr gut in Abständen und Winkeln übereinstimmen. Dem Bindungsmodell von *Kagabu* zufolge - in dem genau diese Strukturmerkmale als Bindungsstellen vorgesehen sind - liegen die Akzeptorfunktion und der positivierte Stickstoff in beiden Verbindungen exakt gleich. Wenn man von dem sterischen Anspruch der Dimethylaminogruppe absieht, ist aus dieser Darstellung nicht ersichtlich, wieso nicht bei beiden Verbindungen dieselbe Aktivität zu verzeichnen ist.

Als Erklärung für die Aktivitätsunterschiede dient dennoch die Dimethylaminogruppe, denn diese steht in direkter Konjugation zur Cyaniminofunktion und wird somit positiviert (s.a. Kap. 3.2.3). Dadurch ist der Dimethylamino-Stickstoff von **75** eher mit dem Thiazin-Stickstoff des Nithiazins **8** vergleichbar und beide Strukturen in der in Abb. 36 links (**8/75 A**) gezeigten Verankerung zu vergleichen. In dieser Darstellung sind nun die Akzeptorfunktionen des Nithiazins **8** und die Akzeptorfunktion des Thiazols **75** räumlich soweit voneinander getrennt, daß die nicht vorhandene Aktivität des Thiazols **75** verständlich wird. Eine *cis/trans*-Isomerie einer C=C-Doppelbindung erfordert erheblich mehr Energie als eine Isomerisierung einer C=N-Doppelbindung. Damit kann davon ausgegangen

werden, das auch die gezeigte Konformation von Nithiazin **8** am Rezeptor vorliegt. Der selbe Sachverhalt gilt für das 2,5-Dihydro-1*H*-imidazolin-2-thion **136**.

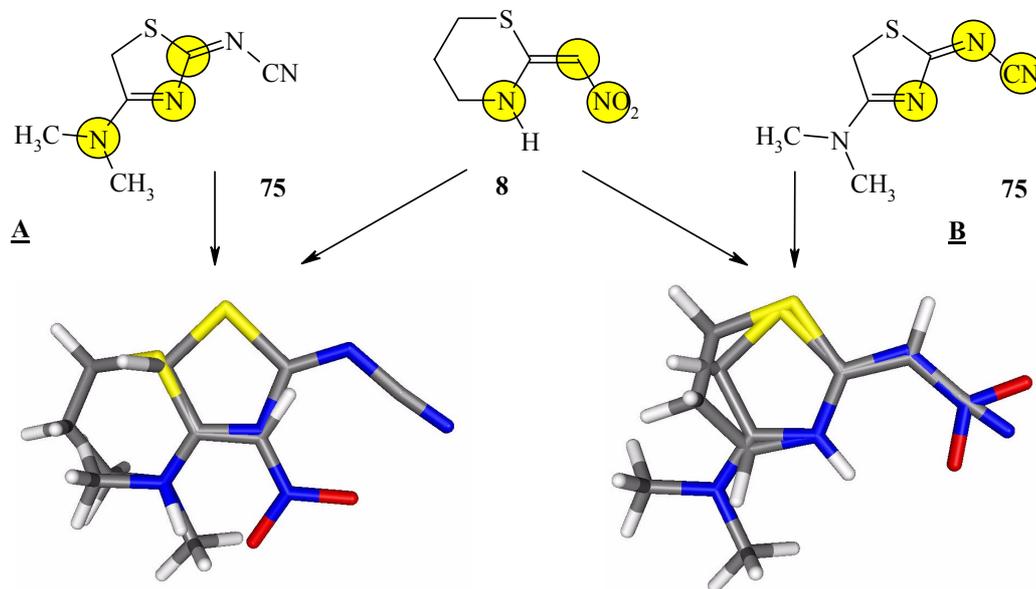


Abbildung 37: Vergleich der AM1-geometrieoptimierten Strukturen von Nithiazin **8** mit 2,5-Dihydrothiazolin **75**.

Wie bereits oben erwähnt, zeichnet sich das 2,5-Dihydrothiazolin **106** entsprechend der vorrausgegangenen Dipolbestimmung durch einen $pI_{50} = 8.4$ und einer guten Wirkung im Insekt aus. Diese Tatsache unterstreicht noch einmal, daß der Chlorpyridylsubstituent als wichtiges Strukturmerkmal für eine gute Wirkung vorhanden sein sollte.

Um die weiteren strukturellen Merkmale, die für diese Aktivität verantwortlich sind, hervorzuheben, werden alle Konformere dieser Verbindung mit den Rotameren von Imidacloprid **9** verglichen. Eine besondere Bedeutung muß dabei der Stellung des Pyridylsubstituenten beigemessen werden, da in Verbindung **106** bei Raumtemperatur und auch noch bei höheren Temperaturen aufgrund der quasi Doppelbindung der CN-Aminobindung zwei Diastereomere beobachtet werden (s. Kap. 3.2.5). Die beste Übereinstimmung der Atome im Vergleich mit dem Rotamer II von Imidacloprid **9** ist in Abb. 38 rechts gezeigt. Hieraus wird ersichtlich, daß die erhöhte Affinität zum Rezeptor von **106** aus einer Verlängerung des Pharmakophors von Acetamiprid **15** resultieren könnte. Der Aktivitätsunterschied zu Imidacloprid kann durch die nicht quantitative Verschiebung des Diastereomerengleichgewichtes zur Seite des aktiven Konformers erklärt werden.

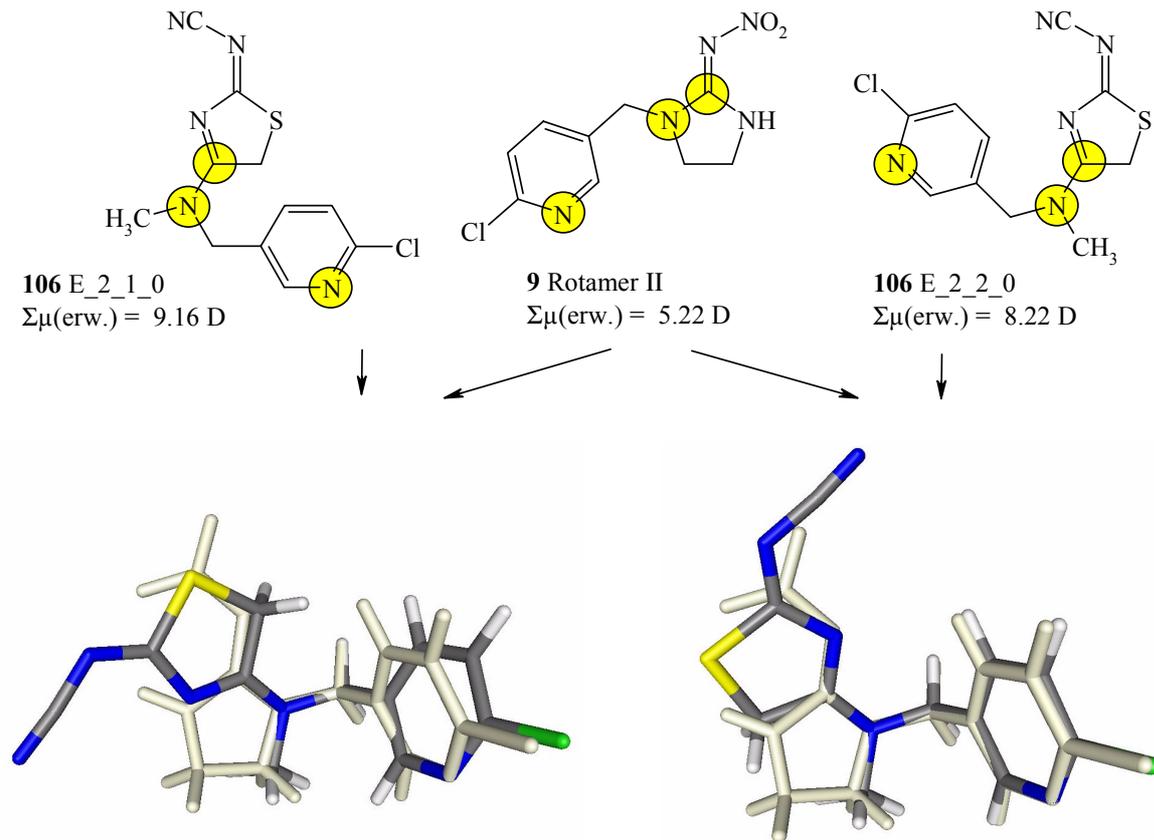


Abbildung 38: Vergleich der AM1-geometrieoptimierten Strukturen von Imidacloprid **9** (Rotamer II, einfarbig) mit Diastereomeren des 2,5-Dihydrothiazolins **106**.

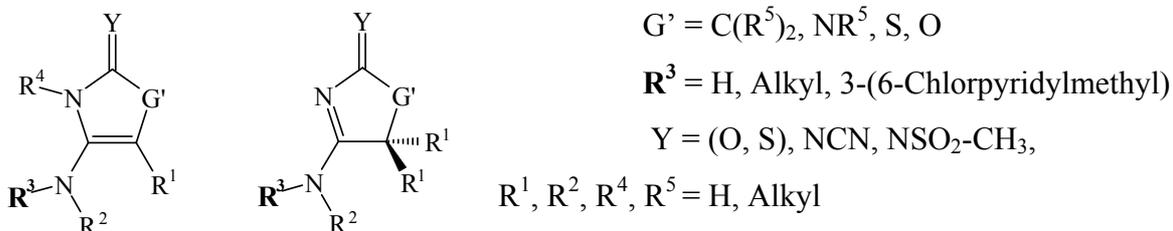
Zusammenfassend kann gesagt werden, daß es sich bei den aus der Variation von Imidacloprid **9** hervorgegangenen neuen, am n-ACh-R der Insekten aktiven Heterocyclen, um Substanzen handelt, die die selben Strukturmerkmale enthalten wie Nitenpyram **14** bzw. Acetamiprid **15**.

Dazu wurde festgestellt, daß einerseits der Raum, der im Imidacloprid durch den Imidazolring beansprucht wird, nicht wichtig für eine Bindung am Rezeptor ist (vergleichsweise sind genau so viele offenkettige wie cyclische Strukturen aktiv am Rezeptor), sowie, daß der durch die Überbrückung der Nitroiminokomponente im Imidacloprid vergrößerte Raumanspruch tatsächlich am Rezeptor zur Verfügung steht und hinsichtlich neuer Strukturen mit in die Syntheseplanung aufgenommen werden kann.

4. Zusammenfassung

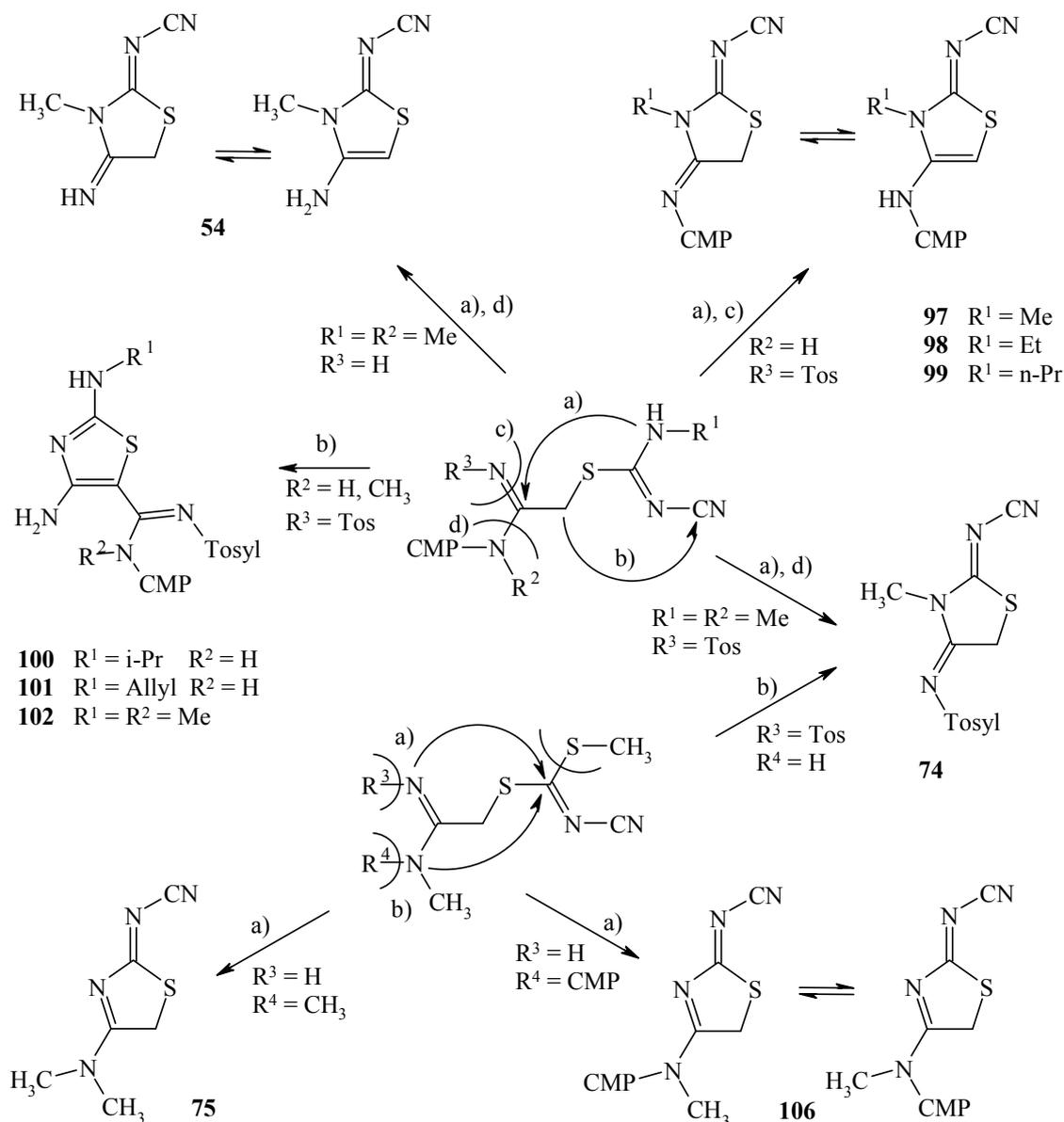
Ziel dieser Arbeit war es, neue dipolare Heterocyclen als Acetylcholin-Mimetika für den Einsatz im Pflanzenschutz herzustellen. Hierzu sollte ausgehend von Imidacloprid **9**, einer am n-ACh-R der Insekten agonistisch wirkenden Substanz, eine Variation dieser Leitstruktur vorgenommen werden.

In einem neuen Ansatz zur Auswahl der zu synthetisierenden Substanzen, sollten diese zudem ein hohes Dipolmoment besitzen. Hierzu wurden mit Hilfe von quantenmechanischen Rechnungen ausführliche Untersuchungen durchgeführt. Durch Vergleich von experimentell ermittelten und semiempirisch berechneten Dipolmomenten von bekannten mono- und Donator-Akzeptor-substituierten Benzolen und Pyridinen, wurde gezeigt, daß mit der AM1-Methode eine Berechnung von Dipolmomenten legitim ist. Auf der Basis von so berechneten Dipolmomenten wurde eine Auswahl, der Synthesziele vorgenommen, die sich aus der Variation der Leitstruktur ergeben haben. Demnach sollten teilhydrierte Donator-Akzeptor-substituierte fünfgliedrige Heterocyclen als potentielle Wirkstoffe am n-ACh-R der Insekten aktiv sein.



Unter der Hypothese, daß das Dipolmoment als ausschlaggebende physikalische Größe für eine Aktivität am n-ACh-R der Insekten verantwortlich ist, wurde die Substanzklasse der Thiazole besonders bearbeitet. Somit galt es 4-Amino-2,3-dihydrothiazoline sowie 4-Amino-2,5-dihydrothiazoline mit einer Akzeptorfunktion in 2-Position im Thiazolgrundgerüst herzustellen. In einer selektiven Aufbaureaktion an α -Halogenamidinen konnte eine Palette von Zielverbindungen dargestellt werden. In Abhängigkeit von den Substituenten der hierbei als Edukte eingesetzten Amidine und Thioharnstoff-Derivate wurde ein umfangreiches Reaktionsschema bearbeitet, in dem verschiedene Reaktionswege

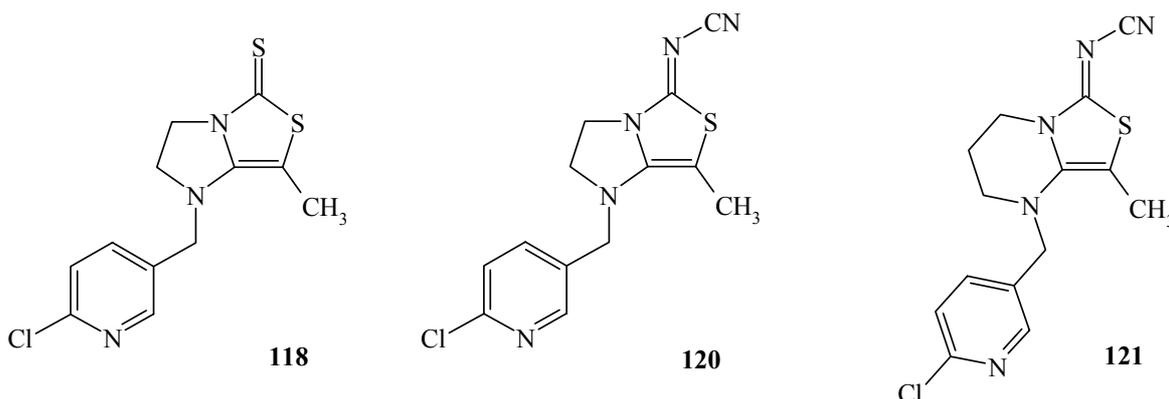
aufgezeigt werden konnten. Demnach reagieren Amidine **67**, **94** - **96** entweder als C¹-, C²- oder C³-Synthon mit den Thiolaten **48-53**, **71** zu arom. Thiazolen **100** - **102**, zu 2,3-Dihydrothiazolinen **54**, **74**, **97** - **99** oder zu 2,5-Dihydrothiazolinen **75** und **106**.



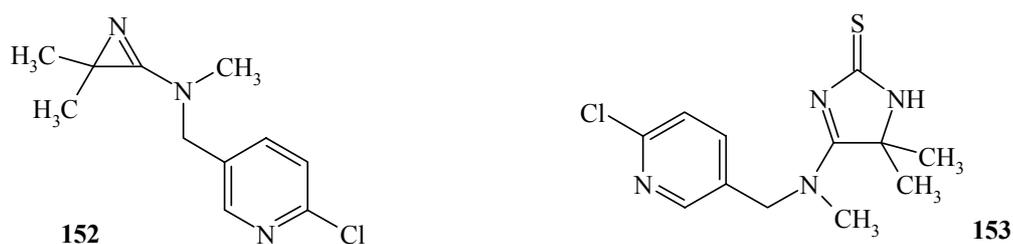
Durch spektroskopische Untersuchungen wurde gezeigt, daß die 4-Amino-2,3-dihydrothiazoline **54** - **58**, **74**, **97** - **99**, **103** u. **105**, wie mit den Rechnungen vorhergesagt, mit ihren 4-Imino-Tautomeren im Gleichgewicht stehen. Es wurde gezeigt, daß die Gleichgewichtslage, die bei Verbindung **54** noch mit 3:2 (4-Amino- zu 4-Imino-Tautomer) nahezu gleiche Anteile für beide Tautomere liefert, bei den Verbindungen **74**, **97** - **99**, **103** u. **105**, durch den Substituenten am 4-Aminostickstoff weitgehend zur Seite des 4-Imino-Tautomers

verschoben wird. Weiterhin wurden die Verbindungen **75** und **106** durch dynamische NMR-Experimente näher untersucht. Hierdurch konnte gezeigt werden, daß es sich bei der zu beobachtenden Isomerisierung des CN-Substituenten um die Inversion der Cyaniminofunktion handelt und, daß die Rotation um die 4-Amino CN-Bindung stark eingeschränkt ist, wodurch diese eher als Doppelbindung aufzufassen ist. Bei +60 °C liegen aufgrund der eingeschränkten Rotation in Verbindung **106** immer noch zwei Diastereomere im Verhältnis von 1:3 vor.

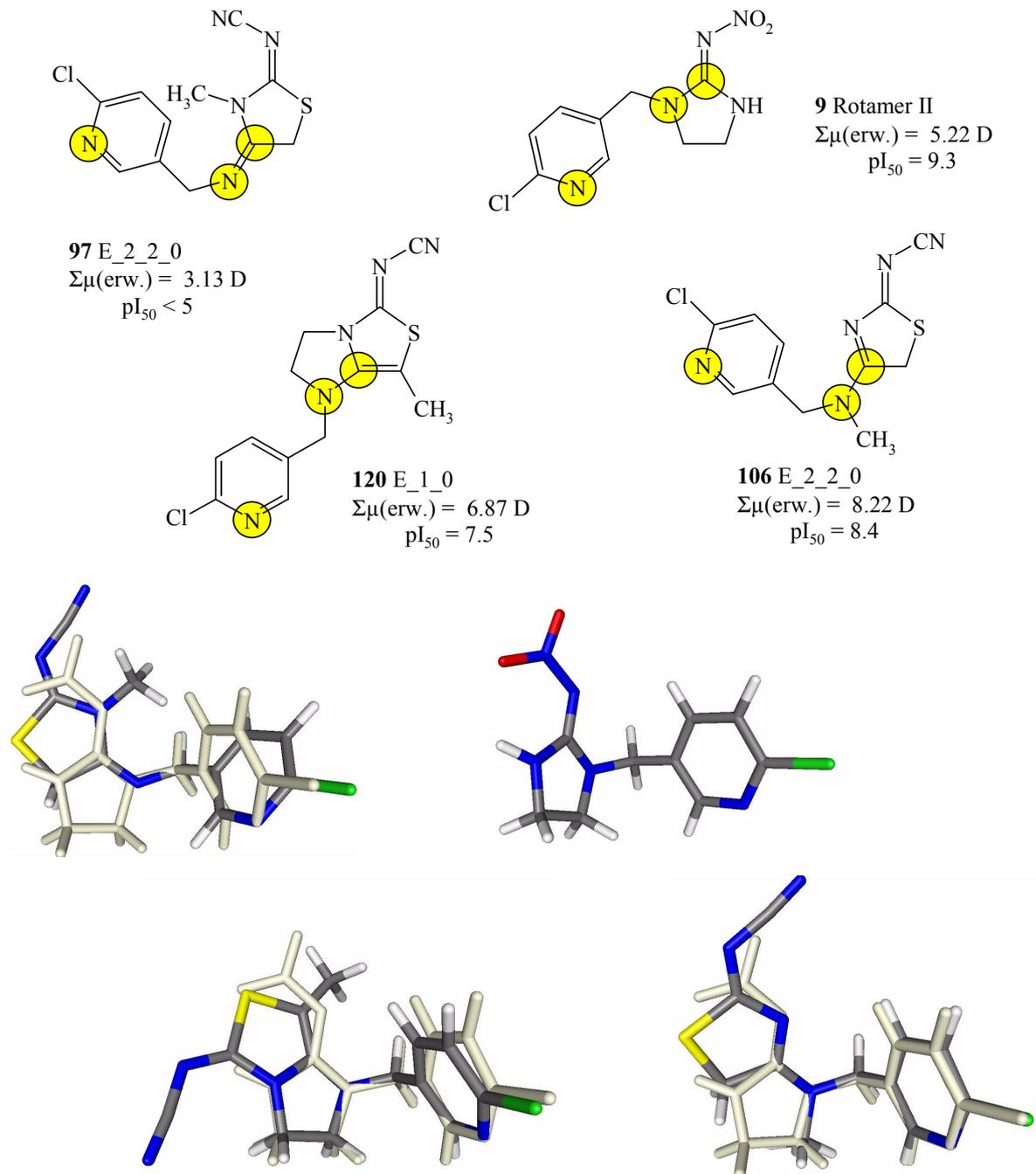
Aufgrund der Tatsache, daß in Verbindung **97** das 4-Amino-Tautomer nur zu geringen Teilen vorliegt und damit nicht das für die 2,3-Dihydrothiazole entsprechend große Dipolmoment, sondern nur das kleinere Dipolmoment des 4-Imino-Tautomeren, ausschlaggebend ist, war es erstrebenswert, die Tautomerie durch einen Alkylsubstituenten zu unterbinden. Diese Alkylierung wurde durch eine Annelierung in den neuen bicyclischen Verbindungen **118**, **120** und **121** verwirklicht.



In der Substanzklasse der Imidazole wurde aufgrund der hier erarbeiteten Ergebnisse in der Substanzklasse der Thiazole ausschließlich die 2,5-Dihydroimidazoline bearbeitet. Hierbei konnte ausgehend von dem, hinsichtlich seines Synthesepotentials für weitere Verbindungen hinreichend stabile und stark reaktive, 3-Amino-2*H*-azirins **152**, in einer Ringerweiterungsreaktion das 2,5-Dihydroimidazolin **153** hergestellt werden.



Letztendlich wurde in einer Dipol(Struktur)-Wirkungs-Beziehung die primäre Arbeitshypothese, daß das Dipolmoment einen Einfluß auf die Wirksamkeit einer Substanz ausübt, überprüft.



Für die im Rahmen dieser Arbeit erstmals hergestellten, am n-ACh-R der Insekten aktiven Heterocyclen wurde stets ein mindestens genau so hohes Dipolmoment berechnet, wie für die zum Vergleich herangezogenen Handels- bzw. Entwicklungsprodukte. Trotzdem weisen die neuen Verbindungen gegenüber diesen Produkten eine niedrigere Affinität am

n-ACh-R der Insekten auf. Durch eingehende Betrachtungen konnte gezeigt werden, daß das Dipolmoment allein für eine Erklärung der Affinität nicht ausreicht. Durch weitere Vergleiche der energieoptimierten Strukturen, denen auch die Dipolmomente entnommen sind, konnten die strukturellen Parameter, die einerseits für eine gute Wirkung verantwortlich sind und andererseits auch die Unterschiede zu Imidacloprid bedingen, herausgearbeitet werden. Hierbei wurde festgestellt:

- ↗ daß der CMP-Substituent einen wichtigen Einfluß auf die Wirkung am n-ACh-R der Insekten ausübt.
- ↗ daß das Stickstoffatom, an dem der CMP-Substituent gebunden ist, sp^3 -hybridisiert sein muß.
- ↗ daß die Akzeptorfunktion eine potentielle Bindungsstelle darstellt.
- ↗ daß der Raum, der im Imidacloprid von dem Imidazolring abgedeckt wird, nicht ohne Aktivitätseinbuße vergrößert werden darf.
- ↗ daß der Raum, der bei der Variation der Leitstruktur mit einem Brückenglied ausgefüllt wurde, in folgenden Synthesepfanungen mit einbezogen werden kann.

Mit den aufgeführten Ergebnissen konnte gezeigt werden, daß das Dipolmoment als zusätzliches Entscheidungskriterium für die Synthese neuer Verbindungen, die am n-ACh-R der Insekten aktiv sein sollen, ein wichtiger Parameter ist, für eine detailliertere Erklärung von *in vivo* Aktivitätsunterschieden jedoch nur eine unzureichende Größe darstellt. Damit sind anderen Parameter wie der Metabolismus, die Bioverfügbarkeit, die Biokinetik, das Transportverhalten etc. im Insekt von entscheidender Bedeutung für die Wirksamkeit eines Stoffes als Insektizid. Das Dipolmoment ist somit ein notwendiges, aber kein hinreichendes Kriterium für die Wirksamkeit von neuen Strukturen am n-ACh-R der Insekten.

5 Experimenteller Teil

5.1 Allgemeines

Folgende Materialien, Geräte und Hilfsmittel wurden zur Reaktionskontrolle, Darstellung und der Charakterisierung der Produkte verwendet.

Schmelzpunkte (unkorrigiert):	Reichert Thermovar, Büchi 510
FT-IR - Spektroskopie:	Bruker Vektor 22
¹ H - NMR - Spektroskopie:	300 MHz, Varian VXR 300 500 MHz Bruker AM 500
¹³ C - NMR - Spektroskopie:	75 MHz, Varian VXR 300
UV / VIS - Spektroskopie:	Perkin Elmer Lambda 19
Massenspektrometrie:	Varian MAT 311 A, 70 eV, 100 mA,
Dünnschichtchromatographie	Merck DC-Folien, Kieselgel 60 auf Aluminium, UV-Indikator F ₂₅₄ (0.2 mm)
Säulenchromatographie	Merck Kieselgel 60, Korngröße 0.040-0.063 mm

Die Intensität der Signale in der Massenspektrometrie sind als relative Intensitäten angegeben. In der Auflistung sind nur solche Signale genannt, deren relative Intensität mehr als 10 % betragen mit der Ausnahme der Signale, deren Intensität geringer ist, aber aufgrund einer besondere Bedeutung trotzdem genannt werden z.B. Isotopenpeaks.

Literaturbekannte Edukte sind nach den dort beschriebenen Methoden hergestellt. Im Handel zu erwerbende Chemikalien wurden über die Firmen Fluka und Aldrich bezogen oder wurden von der Bayer AG Monheim zur Verfügung gestellt: CCMP **108**, CMP-amin **61** und CMP-methylamin **78**.

Die Tests zur Feststellung der insektiziden Wirksamkeit der Substanzen (Rezeptor-Bindungs-Tests sowie die biologischen Tests) wurden von der Bayer AG Landwirtschaftszentrum Mohnheim durchgeführt.

An dieser Stelle möchte ich folgenden Damen und Herren für die mir im Laufe dieser Arbeit zuteil gewordene Unterstützung ganz herzlich danken:

- * Herrn Dr. S. Beutner für seine stetige Diskussionsbereitschaft und kritische Durchsicht dieser Arbeit.
- * Herrn Dr. B. Mayer für die fruchtbaren Diskussionen sowie der Hilfe bei den quantenmechanischen Rechnungen.
- * Frau M. Beuer, Herrn Dr. A. Steigel und Herrn Behm für die etlichen kernresonanzspektroskopischen Untersuchungen.
- * Herren R. Bürgel u. Dr. P. Tommes für die Aufnahmen der MS- u. FAB-MS-Spektren.
- * Herrn Dr. Wunderlich für die kristallographische Untersuchung des Imidazolin **146**.
- * Frau I. Menzel für die Aufnahme der UV / VIS und FT-IR-Spektren.
- * Frau R. Reinhartz und Frau H. Webers für die freundliche Unterstützung bei allen Sekretariatsangelgenheiten.
- * Herrn E. Schönstein für die prompte Bereitstellung der Laborgeräte und Stickstoffbomben.
- * Herrn Dr. K. Schaper für die vielen Ratschläge und gute Labornachbarschaft.
- * Herrn Dipl.-Chem. J. Schmitz und Herrn Dipl.-Chem. M. Dornbusch für die freundschaftliche Unterstützung auch in kritischen Momenten.
- * Den Labornachbarn und geschätzten Kollegen Dipl.-Chem. S. Frixel, Dipl.-Chem. A. Madani, Dipl.-Chem. I. Hernandez-Blanco, Dipl.-Chem. F. Blei für die Gespräche vor, nach und während den Pausen.
- * Dem "Büro" für so mancherlei Spaß neben und bei der Arbeit.

Meinen besonderen Dank gilt allen ehemaligen und jetzigen Mitarbeitern / Innen und Angestellten des Fachbereiches Chemie für die freundliche Aufnahme im Arbeitskreis und die angenehme Arbeitsatmosphäre.

6.2 Versuchsbeschreibungen

Versuch 1

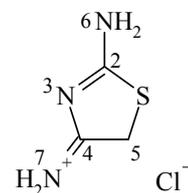
Allgemeine Vorschrift zur Darstellung der Thiazol-Hydrochloride

50.0 mmol des Thioharnstoff-Derivates X werden in 40 ml Ethanol vorgelegt und mit 3.78 g (50.0 mmol) Chloracetonitril bei Raumtemperatur tropfenweise versetzt. Anschließend wird das Reaktionsgemisch eine Stunde unter Rückfluß erhitzt, abgekühlt und der angefallene Feststoff filtriert. Das Rohprodukt wird aus Ethanol umkristallisiert.

a) 2-Amino-4-imino-4,5-dihydro-[1,3]-thiazoliniumchlorid 35

X : Thioharnstoff (3.81 g)

Smp. : > 360 °C (Lit. [62a]: >360 °C)



Ausbeute : 6.57 g (87 % d. Th.) (Lit. [62a]: 89 %) C₃H₆ClN₃S (M = 151.62 g / mol)

MS (EI / 70 eV)

m / z (%) = 117 (4), 116 (4), 115 (100) [M⁺ - HCl], 73 (36), 46 (34), 45 (23), 43 (59), 38 (15), 36 (48).

¹H - NMR₃₀₀ (DMSO-d₆ / TMS)

δ / ppm = 4.60 (s, 2 H, H-5), 10.06 u. 10.36 (br, 4 H, H-6 u. H-7).

¹³C - NMR₇₅ (DMSO-d₆ / TMS)

δ / ppm = 40.02 (C-5), 182.77 u. 186.15 (C-4 u. C-2).

IR (fest in KBr)

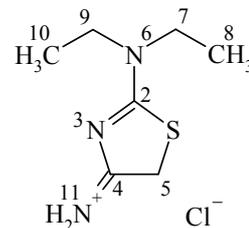
$\tilde{\nu}$ / cm⁻¹ = 3292, 3160, 3038 (N-H_{prim.} u. N-H_{iminium}), 1661 (-NH₂), 1496, (C=N),

1337 (=NH₂[⊕]), 1147, 1034.

b) 2-(*N,N*-Diethylamino)-4-imino-4,5-dihydro-[1,3]-thiazoliniumchlorid **36**X : *N,N*-Diethylthioharnstoff [55b] (6.62 g)

Smp. : 199 °C (Lit. [54]: 199-201 °C)

Ausbeute : 7.68 g (74 % d. Th.) (Lit. [54]: 92 %)

 $C_7H_{14}ClN_3S$ (M = 207.73 g / mol)

MS (EI / 70 eV)

m / z (%) = 173 (7), 172 (15), 171 (100) [$M^+ - HCl$], 156 (44), 142 (34), 128 (57), 115 (7), 114 (10), 101 (13), 99 (14), 74 (9), 73 (12), 72 (10), 71 (35), 70 (3), 69 (9), 68 (10), 56 (11), 46 (13), 45 (17), 44 (10), 43 (66), 42 (10), 41 (7), 37 (17).

 1H - NMR₃₀₀ (DMSO- d_6 / TMS)

δ / ppm = 1.22 u. 1.27 (2 x t, 6 H, H-8 u. H-10, $^3J = 7.2$ Hz), 3.57 u. 3.77 (2 x q, 4 H, H-7 u. H-9, $^3J = 7.2$ Hz), 4.76 (s, 2 H, H-5), 10.22 u. 10.57 (2 x s/br, 2 H, H-11).

 ^{13}C - NMR₇₅ (DMSO- d_6 / TMS)

δ / ppm = 12.46 u. 12.79 (C-8 u. C-10), 40.88 (C-5), 46.65 u. 48.11 (C-7 u. C-9), 181.77 u. 183.08 (C-2 u. C-4).

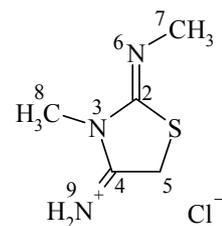
IR (fest in KBr)

$\tilde{\nu}$ / cm^{-1} = 3425 u. 3114 (N-H), 2974 u. 2906 (C-H_{alkyl}), 1583 (C=N), 1541 (C-N), 1441 u. 1396 (C-H), 1358 (=NH₂[⊕]), 1208, 1097, 1078, 873, 789.

c) 4-Imino-3-methyl-2-methylimino-[1,3]-thiazolidiniumchlorid **37**X : *N,N'*-Dimethylthioharnstoff (5.21 g)

Smp. : >190 °C / Zersetzung

Ausbeute : 6.21 g (69 % d. Th.)

 $C_5H_{10}ClN_3S$ (M = 179.67 g / mol)

MS (IE)

m/z (%) = 145 (4), 144 (7), 143 (96) [$M^+ - HCl$], 111 (24), 93 (17), 87 (22), 74 (11), 73 (13), 72 (5), 71 (100), 70 (11), 69 (16), 57 (10), 46 (17), 45 (11), 44 (11), 42 (52), 41 (13).

1H - NMR $_{300}$ (DMSO- d_6 / TMS)

δ / ppm = 3.10 u. 3.32 (2 x s, 6 H, H-7 u. H-8), 4.51 (s, 2 H, H-5), 10.88 (br, 2 H, H-9).

^{13}C - NMR $_{75}$ (DMSO- d_6 / TMS)

δ / ppm = 31.04 u. 39.34 (C-7 u. C-8), 31.94 (C-5), 155.05 (C-4), 168.20 (C-2).

IR (fest in KBr)

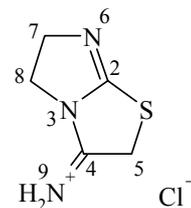
$\tilde{\nu}$ / cm^{-1} = 3449 (N-H), 2916 (C-H), 1664, 1609 (C=N), 1403, 1292, 1082, 1040.

d) 3-Imino-5,6-dihydroimidazolino-[1,2-*b*]-[1,3]-thiazolidiniumchlorid **38**

X : Imidazolidin-2-thion (5.11 g)

Smp. : >190 °C / Zersetzung

Ausbeute : 7.91 g (89 % d. Th.) $C_5H_8ClN_3S$ (M = 177.66 g / mol)



MS (EI / 70 eV)

m/z (%) = 143 (5), 142 (10), 141 (100) [$M^+ - HCl$], 101 (5), 100 (12), 74 (8), 73 (4), 72 (36), 71 (1), 70 (12), 69 (17), 68 (6), 42 (20), 41 (15), 37 (24).

1H - NMR $_{300}$ (DMSO- d_6 / TMS)

δ / ppm = 3.81 u. 4.34 (2 x t, 4 H, H-7 u. H-8), 4.81 (s, 2 H, H-5), 10.55 (br, 2 H, H-9).

^{13}C - NMR $_{75}$ (DMSO- d_6 / TMS)

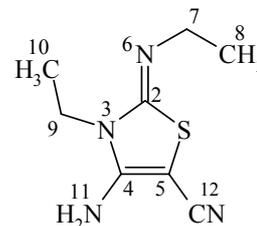
δ / ppm = 40.11 (C-5), 44.18 u. 63.04 (C-7 u. C-8), 161.17 u. 162.17 (C-2 u. C-4).

IR (fest in KBr)

$\tilde{\nu}$ / cm^{-1} = 3122 u. 2959 (N-H), 1688 (C=N), 1643, 1617 (C-N), 1459, 1239, 1204, 1180, 787, 762, 745.

Versuch 2**4-Amino-5-cyano-2-ethylimino-3-ethyl-2,3-dihydro-[1,3]-thiazolin 39**

3.30 g (50.0 mmol) Malonsäuredinitril werden in 25 ml dest. Wasser gelöst und filtriert. Zu diesem Filtrat werden bei Raumtemperatur innerhalb von 30 Minuten 7.99 g (50.0 mmol) Brom zugegeben und weitere 30 Minuten gerührt. Das entstandene Öl



wird separiert und als Rohprodukt in 20 ml Aceton gelöst. Zu dieser Lösung werden 3.30 g (25 mmol) *N,N'*-Diethylthioharnstoff [62b] in 30 ml Aceton zugegeben und 30 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Zur Vervollständigung der Reaktion wird fünf Minuten unter Rückfluß erhitzt. Die Lösung wird abgekühlt, der entstandene Feststoff filtriert und in 50 ml dest. Wasser gelöst. Unter kräftigen Rühren wird mit 25 % -iger Ammoniak-Lsg. das Produkt gefällt. Das Rohprodukt wird aus wenig Ethanol umkristallisiert.

Smp. : 115 °C

Ausbeute : 2.14 g (22 % d. Th.)

$C_8H_{12}N_4S$ (M = 196.28 g / mol)

MS (EI / 70 eV)

m / z (%) = 198 (4), 197 (9), 196 (77) [M^+], 195 (4), 182 (6), 181 (62), 169 (4), 168 (48), 167 (15), 153 (25), 140 (7), 139 (10), 126 (16), 125 (10), 99 (11), 98 (7), 72 (8), 71 (35), 70 (11), 69 (20), 68 (10), 55 (16), 44 (15), 43 (100), 42 (11).

1H - NMR₃₀₀ (CDCl₃ / TMS)

δ / ppm = 1.24 u. 1.25 (2 x t, 6 H, H-8 u. H-10, $^3J = 7.2$ Hz), 3.09 u. 3.81 (2 x q, 4 H, H-7 u. H-9, $^3J = 7.2$ Hz), 5.14 (s/br, 2 H, H-11).

^{13}C - NMR₇₅ (CDCl₃ / TMS)

δ / ppm = 12.73 u. 15.52 (C-8 u. C-10), 38.40 u. 48.42 (C-7 u. C-9), 51.38 (C-5), 117 (C-12), 152.11 u. 153.00 (C-2 u. C-4).

IR (fest in KBr)

$\tilde{\nu}$ / cm⁻¹ = 3343 u. 3225 u. 2187 (N-H), 2977 u. 2934 u. 2904 (C-H), 2185 (C≡N), 1660 (-NH₂), 1610 (C=C), 1576, 1488 u. 1475 u. 1447 (C-H), 1329, 1160, 1091.

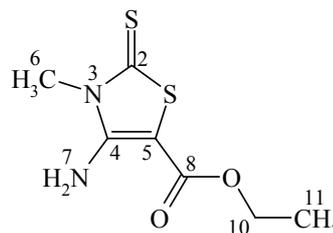
Versuch 3

Allgemeine Vorschrift zur Synthese der 5-substituierten 4-Amino-3-methyl-2,3-dihydro-[1,3]-thiazolin-2-thione

50.0 mmol methylenaktiviertes Nitril X und 1.60 g (50.0 mmol) Schwefel werden in 10 ml DMF vorgelegt und mit 6.0 ml Triethylamin versetzt. Das Reaktionsgemisch wird solange bei Raumtemperatur gerührt, bis der Schwefel vollständig gelöst ist. Hiernach werden 3.66 g (50.0 mmol) Methylisothiocyanat in 5 ml DMF so zugetropft, daß die Innentemperatur 50 °C nicht überschreitet. Nach beendeter Zugabe wird weitere 45 Minuten bei 50 °C gerührt und das warme Gemisch auf 200 ml dest. Wasser geschüttet, wobei nach einiger Zeit das Produkt kristallisiert. Das Rohprodukt wird aus Ethanol umkristallisiert.

a) 4-Amino-5-ethoxycarbonyl-3-methyl-2,3-dihydro-[1,3]-thiazolin-2-thion **40**

X : Cyanessigsäureethylester (5.67 g)
 Smp. : 172 °C (Lit. [58a]: 173 °C)
 Ausbeute : 2.98 g (27 % d. Th.) (Lit. [58a]: 35 %)
 $C_7H_{10}N_2O_2S_2$ (M = 218.30 g / mol)



MS (EI / 70 eV)

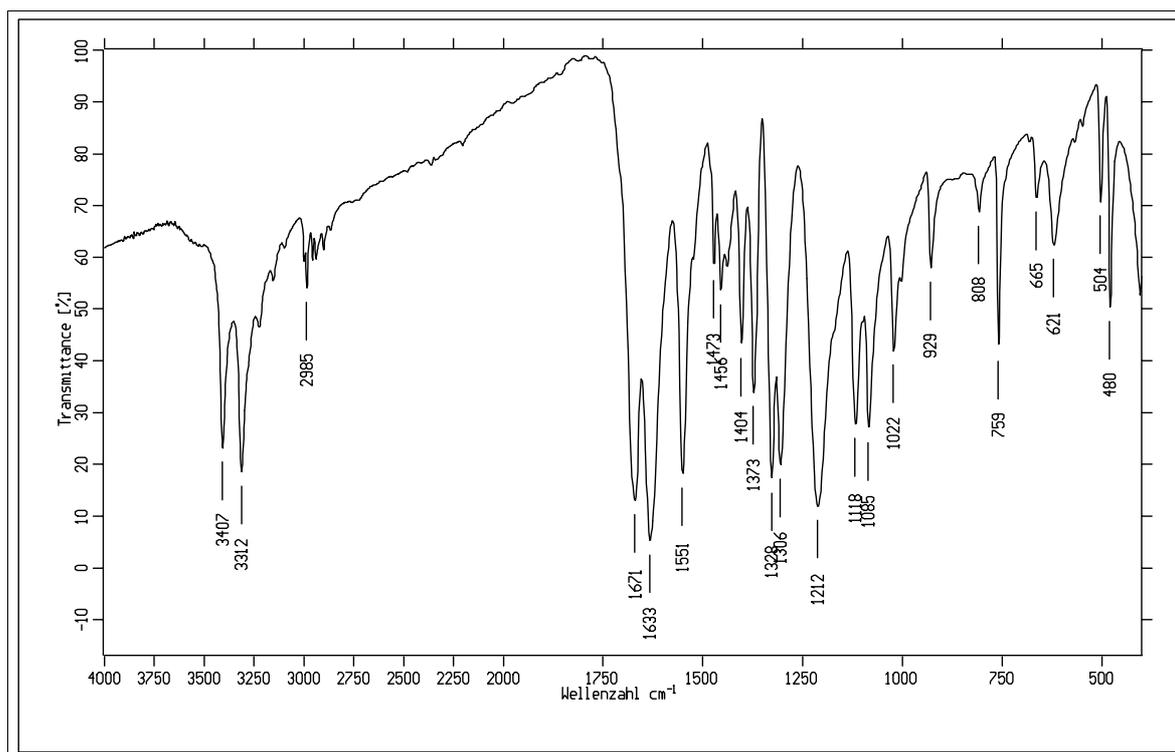
m / z (%) = 220 (8), 219 (9), 218 (93) [M⁺], 190 (20), 173 (10), 172 (21), 113 (13), 99 (26), 75 (4), 74 (100), 73 (7), 72 (36), 71 (17), 57 (12), 45 (20).

¹H - NMR₃₀₀ (DMSO-d₆ / TMS)

δ / ppm = 1.23 (t, 3 H, H-11, ³J = 7.1 Hz), 3.55 (s, 3 H, H-6), 4.18 (q, 2 H, H-10, ³J = 7.1 Hz), 7.44 (s/br, 2 H, H-7).

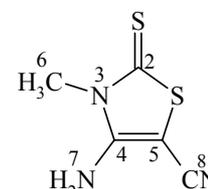
¹³C - NMR₇₅ (DMSO-d₆ / TMS)

δ / ppm = 14.74 (C-11), 33.36 (C-6), 60.21 (C-10), 79.56 (C-5), 153.19 (C-4), 161.48 (C-8), 186.15 (C-2).

Abbildung 39: IR - Spektrum (KBr) der Verbindung **40**b) 4-Amino-5-cyano-3-methyl-2,3-dihydro-[1,3]-thiazolin-2-thion **41**

X : Malonsäuredinitril (3.30 g)

Smp. : 232 °C

Ausbeute : 2.48 g (29 % d. Th.) C₅H₅N₃S₂ (M = 171.24 g / mol)

MS (EI / 70 eV)

m / z (%) = 173 (9), 172 (7), 171 (100) [M⁺], 156 (5), 138 (7), 98 (30), 76 (8), 74 (69), 72 (22), 71 (22), 70 (38), 59 (18), 56 (16), 45 (18), 42 (13).

¹H - NMR₃₀₀ (DMSO-d₆ / TMS)

δ / ppm = 3.52 (s, 3 H, H-6), 7.66 (s, 2 H, H-7).

¹³C - NMR₇₅ (DMSO-d₆ / TMS)

δ / ppm = 33.31 (C-6), 57.56 (C-5), 113.47 (C-8), 154.65 (C-4), 185.42 (C-2).

IR (fest in KBr)

$\tilde{\nu} / \text{cm}^{-1} = 3421 \text{ u. } 3329 \text{ u. } 3242 \text{ u. } 3201 \text{ (N-H), } 2207 \text{ u. } 2178 \text{ (C}\equiv\text{N), } 1638 \text{ (-NH}_2\text{), } 1580 \text{ (C=C), } 1463, 1400, 1307, 1282, 1105 \text{ (C=S).}$

Versuch 4

Allgemeine Vorschrift zur Synthese der 5-substituierten 4-Amino-2-cyanimino-3-methyl-2,3-dihydro-[1,3]-thiazoline

5.0 mmol 5-substituiertes 4-Amino-3-methyl-2,3-dihydro-[1,3]-thiazolin-2-thion X und 0.95 g (7.5 mmol) Dimethylsulfat werden in 8 ml Acetonitril 30 Minuten unter Rückfluß erhitzt und auf Raumtemperatur abgekühlt. Der ausgefallene Feststoff wird durch Zusatz von Methanol wieder in Lösung gebracht. Anschließend werden erst 0.32 g (7.5 mmol) Cyanamid in 2 ml Acetonitril und danach 2.0 ml Triethylamin langsam zugetropft. Das Reaktionsgemisch wird 30 Minuten auf 90 °C gebracht, auf Raumtemperatur abgekühlt und auf 50 ml dest. Wasser geschüttet, wobei das Produkt auskristallisiert. Das Rohprodukt wird aus Ethanol umkristallisiert.

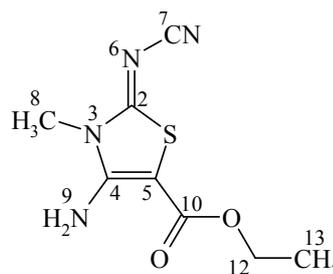
a) 4-Amino-2-cyanimino-5-ethoxycarbonyl-3-methyl-2,3-dihydro-[1,3]-thiazolin **42**

X : 4-Amino-5-ethoxycarbonyl-3-methyl-2,3-dihydro-
[1,3]-thiazolin-2-thion **40** (1.09 g)

Smp. : 235 °C / Zersetzung

Ausbeute : 0.52 g (46 % d. Th.)

$\text{C}_8\text{H}_{10}\text{N}_4\text{O}_2\text{S}$ (M = 226.26 g / mol)



MS (EI / 70 eV)

m / z (%) = 228 (6), 227 (14), 226 (100) $[\text{M}^+]$, 198 (43), 181 (14), 180 (47), 154 (6), 153 (6), 152 (12), 99 (13), 82 (41), 72 (12), 71 (10), 57 (13), 45 (7).

^1H - NMR $_{300}$ (DMSO- d_6 / TMS)

$\delta / \text{ppm} = 1.27$ (t, 3 H, H-13, $^3J = 7.1$ Hz), 3.32 (s, 3 H, H-8), 4.21 (q, 2 H, H-12, $^3J = 7.1$ Hz), 6.48 (br, 2 H, H-9).

^{13}C - NMR $_{75}$ (DMSO- d_6 / TMS)

δ / ppm = 14.32 (C-13), 30.95 (C-8), 59.84 (C-12), 73.96 (C-5), 115.88 (C-7), 151.16 (C-4), 161.77 (C-2), 170.41 (C-10).

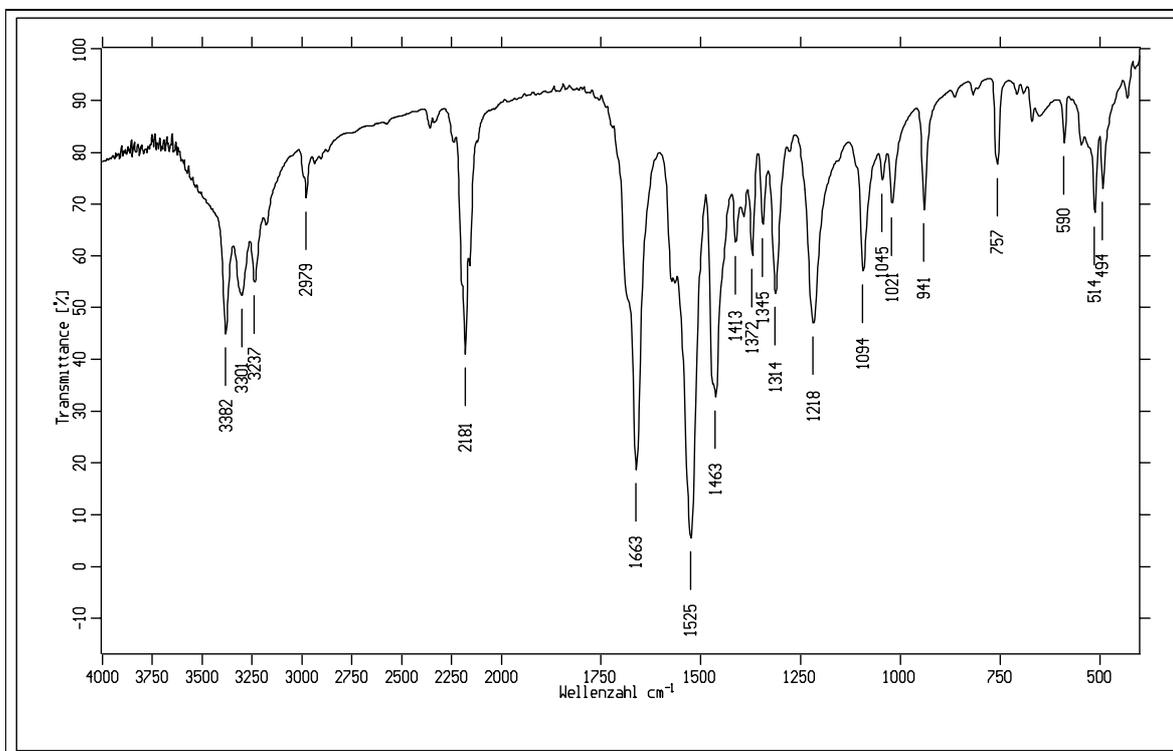


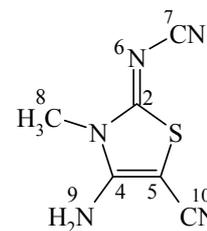
Abbildung 40: IR - Spektrum (KBr) der Verbindung **42**

b) 4-Amino-2-cyanimino-5-cyano-3-methyl-2,3-dihydro-[1,3]-thiazolin **43**

X : 4-Amino-5-cyano-3-methyl-2,3-dihydro-
[1,3]-thiazolin-2-thion **41** (0.86 g)

Smp. : > 240 °C / Zersetzung

Ausbeute : 0.36 g (40 % d. Th.) $\text{C}_6\text{H}_5\text{N}_5\text{S}$ (M = 179.20 g / mol)



MS (EI / 70 eV)

m/z (%) = 181 (4), 180 (7), 179 (100) [M^+], 152 (5), 139 (6), 126 (5), 98 (18), 82 (46), 74 (11), 73 (7), 72 (14), 71 (27), 70 (51), 68 (17), 57 (38), 55 (22), 53 (11), 45 (16), 44 (38), 43 (18), 42 (15), 41 (38), 40 (21).

^1H - NMR $_{300}$ (DMSO- d_6 / TMS)

δ / ppm = 3.52 (s, 3 H, H-8), 7.66 (s, 2 H, H-9).

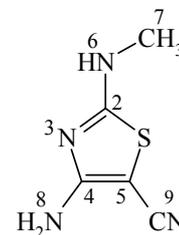
^{13}C - NMR $_{75}$ (DMSO- d_6 / TMS)

δ / ppm = 31.40 (C-8), 53.24 (C-5), 114.07 u. 115.62 (C-7 u. C-10), 153.44, (C-4), 170.26 (C-2).

Versuch 5

4-Amino-5-cyano-2-methylamino-[1,3]-thiazol 44

2.10 g (50.0 mmol) Cyanamid und 3.66 g (50.0 mmol) Methylisothiocyanat werden in 10 ml Methanol vorgelegt und langsam mit 1.15 g (50.0 mmol) Natrium in 25 ml Methanol versetzt. Nach beendeter Zugabe wird 30 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend werden 3.78 g (50.0 mmol) Chloracetonitril in 5 ml Methanol so zugetropft, daß die Innentemperatur 30 °C nicht übersteigt und drei Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wird in die dreifache Menge dest. Wasser eingerührt, wobei ein schwarzer Feststoff ausfällt. Dieser schwarze Feststoff wird aus Ethanol umkristallisiert und anschließend bei 180 °C im Ölpumpenvakuum sublimiert.



Smp. : >170 °C / Sublimation

Ausbeute : 0.37 g (5 % d. Th.)

$\text{C}_5\text{H}_6\text{N}_4\text{S}$ (M = 154.19 g / mol)

MS (EI / 70 eV)

m / z (%) = 156 (4), 155 (9), 154 (88) [M^+], 127 (6), 126 (7), 98 (6), 83 (7), 82 (6), 72 (4), 71 (10), 70 (17), 57 (100), 43 (20), 42 (13).

^1H - NMR $_{300}$ (DMSO- d_6 / TMS)

δ / ppm = 2.80 (d, 3 H, H-7, $^3J = 4.8$ Hz), 6.70 (s, 2 H, H-8), 8.30 (q/br, 1 H, H-6).

^{13}C - NMR $_{75}$ (DMSO- d_6 / TMS)

δ / ppm = 30.50 (C-7), 55.18 (C-5), 116.97 (C-9), 165.11 (C-4), 169.68 (C-2).

IR (fest in KBr)

$\tilde{\nu} / \text{cm}^{-1} = 3457$ u. 3334 (N-H_{prim.}), 3221 (N-H_{sec.}), 2984 u. 2916 (C-H), 2174 (C=N), 1640
 1614 (-NH₂), 1538 (Ringschw.), 1424 , 1404 , 1103 , 1060 , 1011 .

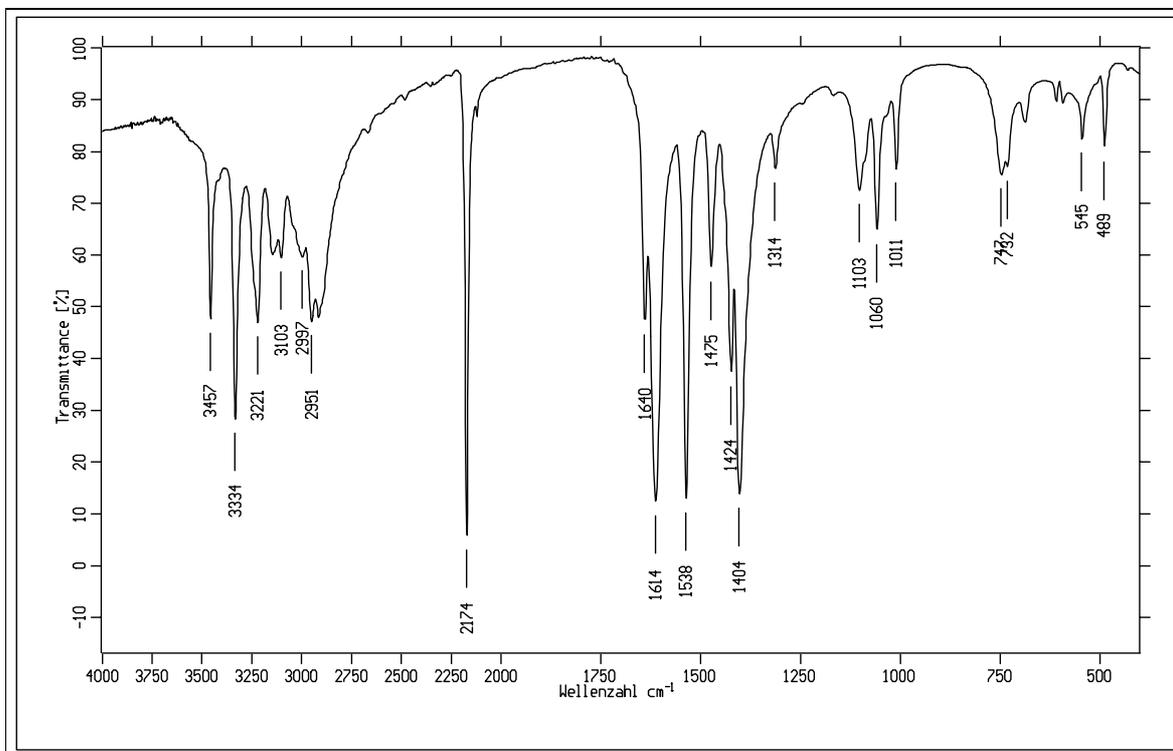
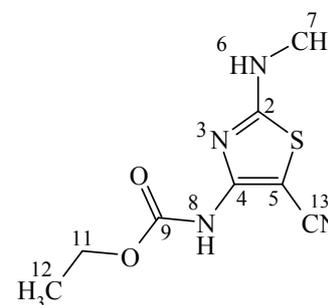


Abbildung 41: IR - Spektrum (KBr) der Verbindung **44**

Versuch 6

5-Cyano-4-ethoxycarbonylamino-2-methylamino-[1,3]-thiazol **47**

1.13 g (5.0 mmol) 4-Amino-2-cyanimino-5-ethoxycarbonyl-3-methyl-2,3-dihydro-[1,3]-thiazolin **42** werden in 10 ml abs. Ethanol suspendiert, mit einer Lösung aus 0.12 g Natrium in 15 ml abs. Ethanol versetzt und eine Stunde auf $100\text{ }^{\circ}\text{C}$ erhitzt. Nach dem Erkalten rührt man in 30 ml dest. Wasser ein, neutralisiert mit verd. Salzsäure auf dem Eisbad und filtriert den entstandenen Feststoff. Das Rohprodukt wird aus Ethanol umkristallisiert.



Smp. : $> 180\text{ }^{\circ}\text{C}$ / Zersetzung

Ausbeute : 0.51 g (45 % d. Th.)

$\text{C}_8\text{H}_{10}\text{N}_4\text{O}_2\text{S}$ (M = 226.26 g / mol)

MS (EI / 70 eV)

m/z (%) = 228 (1), 227 (3), 226 (21) [M^+], 181 (5), 180 (7), 154 (35), 126 (13), 99 (7), 98 (8), 82 (7), 71 (10), 69 (17), 68 (6), 57 (100), 56 (7), 55 (7).

^1H - NMR $_{300}$ (DMSO- d_6 / TMS)

δ / ppm = 1.23 (t, 3 H, H-12, $^3J = 7.1$ Hz), 2.84 (d, 3 H, H-7, $^3J = 4.8$ Hz), 4.13 (q, 2 H, H-11, $^3J = 7.1$ Hz), 8.62 (q/br, 1 H, H-6), 10.36 (s, 1 H, H-8).

^{13}C - NMR $_{75}$ (DMSO- d_6 / TMS)

δ / ppm = 14.28 (C-12), 30.74 (C-7), 60.96 (C-11), 73.77 (C-5), 113.60 (C-13), 152.60 (C-4), 153.12 (C-9), 169.01 (C-2).

IR (fest in KBr)

$\tilde{\nu}$ / cm^{-1} = 3240 u. 3159 (N-H), 2984 (C-H), 2198 ($\text{C}\equiv\text{N}$), 1713 (C=O), 1601 (C=C), 1554 (NH), 1467, 1407, 1376, 1336, 1223, 1101, 1080, 807, 735, 567.

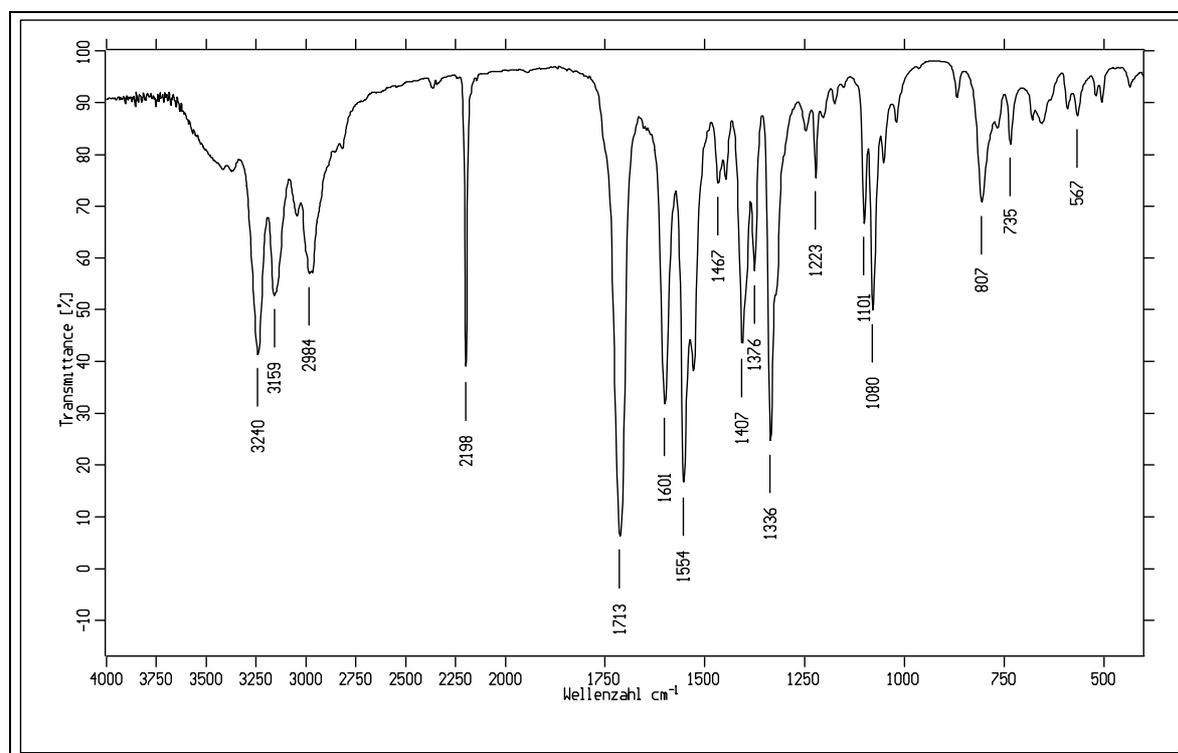


Abbildung 42: IR - Spektrum (KBr) der Verbindung 47

Versuch 7

Allgemeine Vorschrift zur Darstellung der 3-Alkyl-4-amino-2-cyanimino-2,3-dihydro-[1,3]-thiazoline

25.0 mmol Natrium-*N*-cyanimino-*N*-alkylaminomethanthiolat X werden auf dem Eisbad in 25 ml Ethanol vorgelegt und mit 1.89 g (25.0 mmol) Chloracetonitril in 5 ml Ethanol versetzt. Nach beendeter Zugabe wird das Reaktionsgemisch 15 Minuten auf dem Eisbad und drei Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Das Produkt wird auf dem Eisbad ausgefällt, filtriert und das Rohprodukt aus wäßrigen Ethanol umkristallisiert.

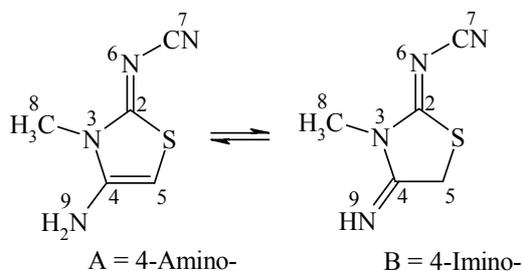
a) 4-Amino-2-cyanimino-3-methyl-2,3-dihydro-[1,3]-thiazolin **54**

X : Natrium-*N*-cyanimino-*N*-methylaminomethanthiolat **48** (3.42 g)

Smp. : >160 °C / Zersetzung

Ausbeute : 2.26 g (59 % d. Th.)

C₅H₆N₄S (M = 154.19 g / mol)



MS (EI / 70 eV)

m / z (%) = 156 (1), 155 (2), 154 (34) [M⁺], 95 (11), 83 (33), 82 (82), 73 (40), 72 (16), 70 (5), 68 (25), 57 (9), 56 (13), 55 (33), 53 (8), 46 (100), 45 (39), 42 (21), 41 (49), 40 (12).

¹H - NMR₃₀₀ (DMSO-d₆ / TMS)

Tautomer A : Tautomer B = 3 : 2

Tautomer A : δ / ppm = 3.28 (s, 3 H, H-8), 5.32 (s, 1 H, H-5), 5.67 (s/br, 2 H, H-9).

Tautomer B : δ / ppm = 3.11 (s, 2.1 H, H-8), 4.28 (s, 1.4 H, H-5), 9.45 (s/br, 0.7 H, H-9).

¹³C - NMR₇₅ (DMSO-d₆ / TMS)

Tautomer A : δ / ppm = 30.58 (C-8), 73.11 (C-5), 117.62 (C-7), 142.81 (C-4),
170.62 (C-2).

Tautomer B : δ / ppm = 29.71 (C-8), 33.22 (C-5), 114.91 (C-7), 162.30 (C-4),
177.79 (C-2).

IR (fest in KBr)

$\tilde{\nu} / \text{cm}^{-1} = 3251$ (NH), 2193 u. 2155 ($\text{C}\equiv\text{N}$), 1668 ($\text{C}=\text{C}$), 1549 ($\text{C}=\text{N}$), 1438, 1230, 1083, 1056, 922, 880.

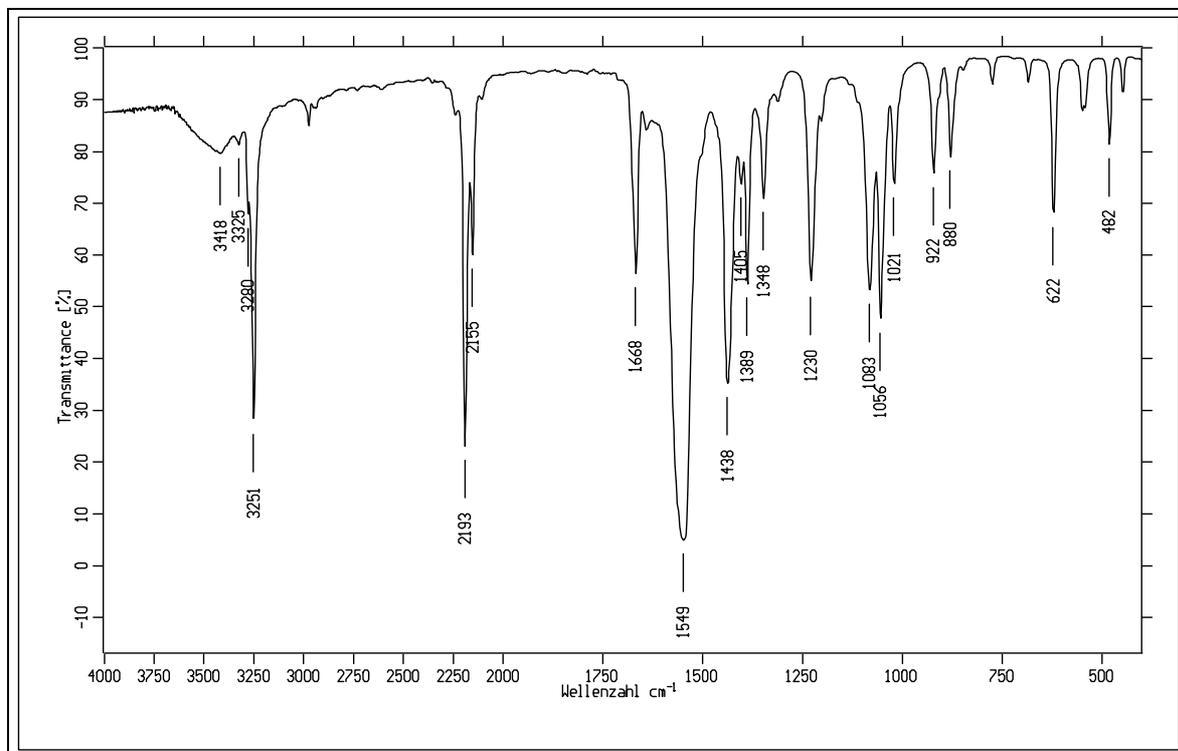


Abbildung 43: IR - Spektrum (KBr) der Verbindung **54**

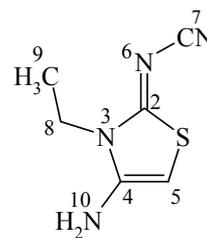
b) 4-Amino-2-cyanimino-3-ethyl-2,3-dihydro-[1,3]-thiazolin **55**

X : Natrium-*N*-cyanimino-*N*-ethylamino
methanthiolat **49** (3.78 g)

Smp. : 105 °C

Ausbeute : 2.23 g (53 % d. Th.)

$\text{C}_6\text{H}_8\text{N}_4\text{S}$ (M = 168.22 g / mol)



^1H - NMR₃₀₀ (DMSO- d_6 / TMS) Tautomer A : Tautomer B = 3 : 2 (s. Abb. V 7a)

Tautomer A : δ / ppm = 1.17 (t, 3 H, H-9, $^3J = 7.1$ Hz), 3.86 (q, 2 H, H-8, $^3J = 7.1$ Hz),
5.32 (s, 1 H, H-5), 5.69 (s/br, 2 H, H-10).

Tautomer B : δ / ppm = 1.10 (t, 2.4 H, H-9, $^3J = 7.1$ Hz), 3.74 (q, 1.8 H, H-8, $^3J = 7.1$ Hz),
4.29 (s, 1.7 H, H-5), 9.20 (s/br, 0.7 H, H-10).

^{13}C - NMR $_{75}$ (DMSO- d_6 / TMS)

Tautomer A : δ / ppm = 12.59 (C-9), 38.80 (C-8), 73.31 (C-5), 117.67 (C-7), 142.25 (C-4),
170.37 (C-2).

Tautomer B : δ / ppm = 11.46 (C-9), 33.18 (C-5), 38.11 (C-8), 114.95 (C-7), 161.53 (C-4),
177.34 (C-2).

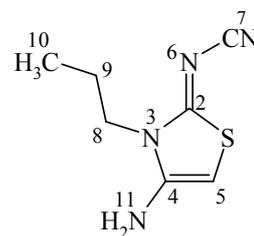
c) 4-Amino-2-cyanimino-3-propyl-2,3-dihydro-[1,3]-thiazolin **56**

X : Natrium-*N*-cyanimino-*N*-propylamino-
methanthiolat **50** (4.13 g)

Smp. : 83 °C

Ausbeute : 2.67 g (59 % d. Th.)

$\text{C}_7\text{H}_{10}\text{N}_4\text{S}$ (M = 182.25 g / mol)



MS (EI / 70 eV)

m/z (%) = 182 (6) [M^+], 142 (15), 141 (29), 140 (30), 129 (5), 128 (11), 115 (15), 86 (13),
85 (10), 74 (10), 73 (26), 72 (12), 69 (9), 68 (100), 55 (18), 46 (50), 45 (18), 43 (67), 42
(32), 41 (92), 39 (14).

^1H - NMR $_{300}$ (DMSO- d_6 / TMS)

* = Signalüberlagerung beider Tautomere

Tautomer A : δ / ppm = 0.85 (t, 3 H, H-10, $^3J = 7.4$ Hz), 3.86 (m, 3.4 H, H-9)*, 3.65 (m,
2 H, H-8), 5.30 (s, 1 H, H-5), 5.69 (s/br, 2 H, H-10).

Tautomer B : δ / ppm = 0.84 (t, 2.1 H, H-10, $^3J = 7.5$ Hz), 3.86 (m, 3.4 H, H-9)*, 3.76 (m,
1.4 H, H-8), 4.29 (s, 1.4 H, H-5), 9.47 (s/br, 0.7 H, H-10).

^{13}C - NMR $_{75}$ (DMSO- d_6 / TMS)

Tautomer A : Tautomer B = 3 : 2 (s. Abb. V 7a)

Tautomer A : δ / ppm = 11.10 (C-10), 20.71 (C-9), 45.34 (C-8), 73.46 (C-5), 118.01 (C-7),
142.90 (C-4), 171.12 (C-2).

Tautomer B : δ / ppm = 11.34 (C-10), 19.76 (C-9), 33.45 (C-5), 44.89 (C-8), 115.32 (C-7),
162.35 (C-4), 177.34 (C-2).

IR (fest in KBr)

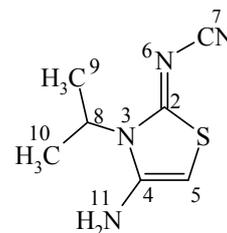
$\tilde{\nu} / \text{cm}^{-1} = 3259$ (NH), 2965 (C-H), 2194 (C \equiv N), 2164 (C \equiv N), 1670 (C=C), 1544 (C=N), 1436, 1407, 1364, 1221, 1196, 1051.

d) 4-Amino-2-cyanimino-3-methylethyl-2,3-dihydro-[1,3]-thiazolin **57**

X : Natrium-*N*-cyanimino-*N*-methylethylamino
methanthiolat **51** (4.13 g)

Smp. : >160 °C / Zersetzung

Ausbeute : 2.81 g (62 % d. Th.) C₇H₁₀N₄S (M = 182.25 g / mol)



MS (EI / 70 eV)

m/z (%) = 184 (2), 183 (3), 182 (21) [M^+], 167 (8), 153 (5), 142 (27), 141 (45), 140 (74), 129 (13), 128 (76), 115 (32), 100 (21), 98 (11), 94 (10), 73 (11), 72 (31), 69 (17), 68 (100), 57 (17).

¹H - NMR₃₀₀ (DMSO-*d*₆ / TMS) Tautomer A : Tautomer B = 3 : 5 (s. Abb. V 7a)

Tautomer A : δ / ppm = 1.44 (d, 3.6 H, H-9 u. H-10, ³*J* = 6.9 Hz), 3.86 (br, 0.6 H, H-8),
5.40 (s, 0.6 H, H-5), 5.50 (s/br, 1.2 H, H-11).

Tautomer B : δ / ppm = 1.37 (d, 6 H, H-9 u. H-10, ³*J* = 6.9 Hz), 4.29 (d, 2 H, H-5,
⁴*J* = 1.7 Hz), 3.74 (sept, 1 H, H-8, ³*J* = 6.9 Hz), 9.51 (s/br, 1 H, H-11).

¹³C - NMR₇₅ (DMSO-*d*₆ / TMS)

Tautomer A : δ / ppm = 18.89 (C-9 u. C-10), 49.26 (C-8), 76.14 (C-5), 117.76 (C-7),
142.96 (C-4), 171.43 (C-2).

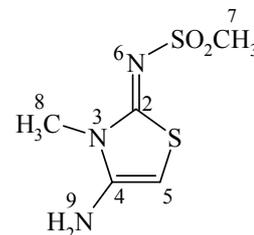
Tautomer B : δ / ppm = 18.24 (C-9 u. C-10), 33.02 (C-5), 48.35 (C-8), 115.22 (C-7),
162.62 (C-4), 178.07 (C-2).

IR (fest in KBr)

$\tilde{\nu} / \text{cm}^{-1} = 3275$ (NH), 2976 u. 2939 (C-H), 2181 u. 2156 (C \equiv N), 1673 (C=C), 1541 (C=N), 1397, 1190, 1085, 1042.

Versuch 8**4-Amino-2-methylsulfonylimino-3-methyl-2,3-dihydro-[1,3]-thiazolin 58**

4.76 g (50.0 mmol) Methylsulfonamid und 3.66 g (50.0 mmol) Methylisothiocyanat werden in 50 ml Ethanol vorgelegt und langsam mit 1.15 g (50.0 mmol) Natrium in 25 ml Ethanol versetzt. Nach beendeter Zugabe wird eine Stunde bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend werden 3.78 g (50.0 mmol)



Chloracetonitril in 5 ml Ethanol so zugetropft, daß die Innentemperatur 30 °C nicht übersteigt und zwei Stunden nachgerührt. Auf dem Eisbad fällt ein beiger Feststoff, der filtriert und aus wäßrigen Ethanol umkristallisiert wird.

Smp. : 121 °C

Ausbeute : 2.86 g (28 % d. Th.)

C₅H₉N₃S₂O₂ (M = 207.28 g / mol)

MS (EI / 70 eV)

m / z (%) = 209 (1), 208 (1), 207 (10) [M⁺], 128 (21), 101 (11), 87 (6), 82 (5), 79 (23), 73 (16), 72 (10), 71 (7), 70 (17), 57 (100), 56 (7), 55 (15), 46 (43), 45 (18), 42 (23), 41 (16).

¹H - NMR₃₀₀ (DMSO-d₆ / TMS) Tautomer A : Tautomer B = 2 : 1 (s. Abb. V 7a)

Tautomer A : δ / ppm = 2.87 (s, 3 H, H-7), 3.31 (s, 3 H, H-8), 5.28 (s, 1 H, H-5),
5.55 (s/br, 2 H, H-9).

Tautomer B : δ / ppm = 3.05 (s, 1.5 H, H-7), 3.13 (s, 1.5 H, H-8), 4.07 (s, 1 H, H-5),
9.20 (s/br, 0.5 H, H-9).

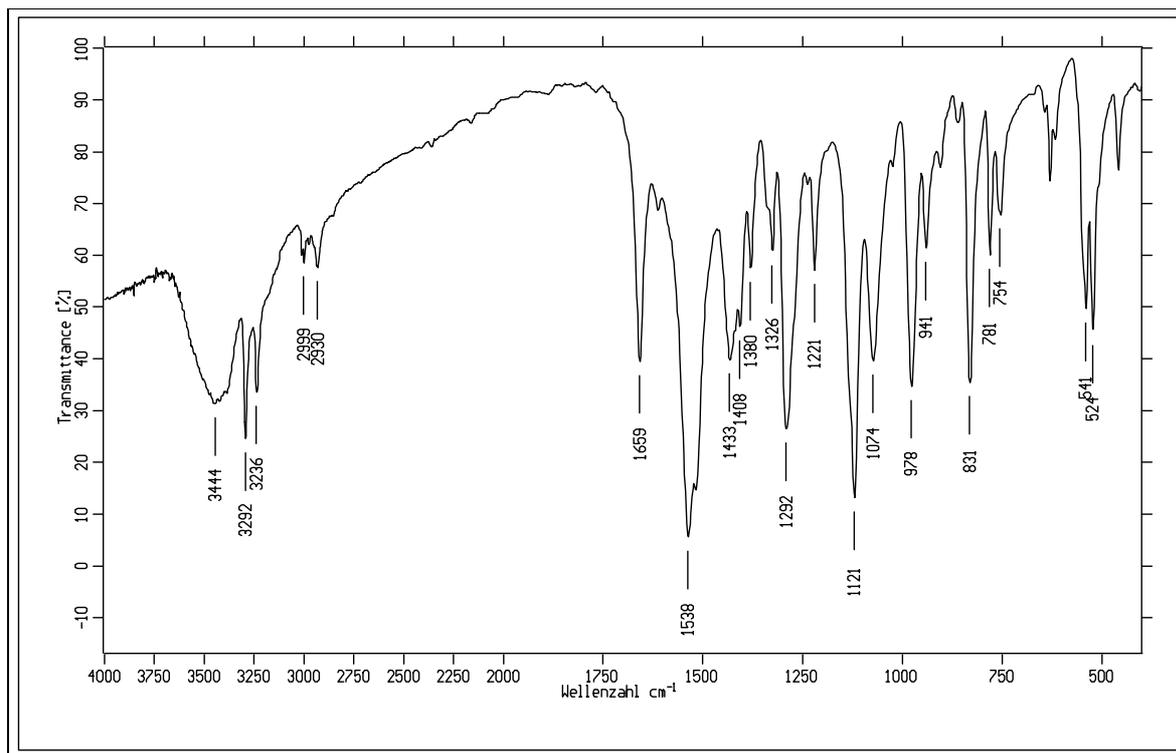
¹³C - NMR₇₅ (DMSO-d₆ / TMS)

Tautomer A : δ / ppm = 31.03 (C-8), 39.97 (C-7), 74.25 (C-5), 141.71 (C-4), 164.89 (C-2).

Tautomer B : δ / ppm = 30.24 (C-8), 31.79 (C-5), 41.30 (C-7), 161.54 (C-4), 169.99 (C-2).

IR (fest in KBr)

$\tilde{\nu}$ / cm⁻¹ = 3292 u. 3236 (N-H), 2999 u. 2930 (C-H), 1659 (-NH₂), 1538 (C=N), 1433, 1292 u. 1121 (SO₂), 1074, 978, 831, 541, 524.

Abbildung 44: IR - Spektrum (KBr) der Verbindung **58****Versuch 9**

Allgemeine Darstellung der 2-Cyanimino-3-methyl-[1,3]-thiazolidin-4-one

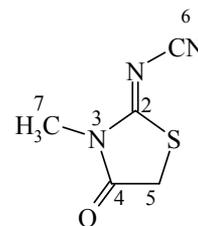
25.0 mmol α -Halogen-carbonsäureester X in 5 ml Methanol werden bei Raumtemperatur zu einer Lösung aus 3.42 g (25.0 mmol) Natrium-*N*-cyanimino-*N*-methylaminomethanthiolat **48** in 25 ml Methanol getropft. Nach beendeter Zugabe wird das Reaktionsgemisch 30 Minuten unter Rückfluß erhitzt. Das Reaktionsgemisch wird heiß filtriert, am Rotationsverdampfer unter vermindertem Druck eingengt, wobei das Produkt ausgefällt. Das Rohprodukt wird filtriert und aus Ethanol umkristallisiert.

a) 2-Cyanimino-3-methyl-[1,3]-thiazolidin-4-on **59**

X : Chloressigsäureethylester (3.06 g)

Smp. : 77 °C

Ausbeute : 2.96 g (76 % d. Th.)

 $C_5H_5N_3OS$ (M = 155.18 g / mol)

MS (EI / 70 eV)

m/z (%) = 157 (3), 156 (5), 155 (63) [M^+], 113 (4), 82 (100), 74 (12), 73 (4), 72 (6), 46 (52), 45 (11), 42 (13).

^1H - NMR₃₀₀ (DMSO- d_6 / TMS)

δ / ppm = 3.05 (s, 3 H, H-7), 4.30 (s, 2 H, H-5).

^{13}C - NMR₇₅ (DMSO- d_6 / TMS)

δ / ppm = 29.08 (C-7), 35.51 (C-5), 113.72 (C-6), 172.39 u. 179.18 (C-2 u. C-4).

IR (fest in KBr)

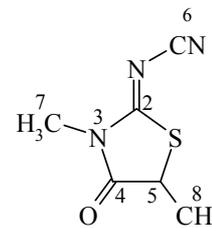
$\tilde{\nu}$ / cm^{-1} = 2993 u. 2947 (C-H), 2198 (C \equiv N), 1750 (C=O), 1561 (C=N), 1428 (C-H), 1327 (C-H), 1300, 1104.

b) 2-Cyanimino-3,5-dimethyl-[1,3]-thiazolidin-4-on **60**

X : 2-Brompropansäureethylester (3.41 g)

Smp. : 130 °C

Ausbeute : 2.59 g (61 % d. Th.)



$\text{C}_6\text{H}_7\text{N}_3\text{OS}$ (M = 169.21 g / mol)

MS (EI / 70 eV)

m/z (%) = 169 (10) [M^+], 82 (49), 60 (100), 59 (33), 58 (9), 56 (11), 55 (13), 45 (21), 42 (6).

^1H - NMR₃₀₀ (CDCl_3 / TMS)

δ / ppm = 1.75 (d, 3 H, H-8, $^3J = 7.6$ Hz), 3.24 (s, 3 H, H-7), 4.35 (q, 1 H, H-5, $^3J = 7.6$ Hz).

^{13}C - NMR₇₅ (CDCl_3 / TMS)

δ / ppm = 18.51 (C-8), 29.81 (C-7), 45.08 (C-5), 113.05 (C-6), 174.89 u. 175.74 (C-2 u. C-4).

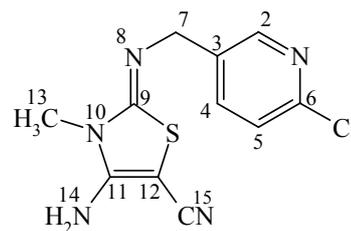
IR (fest in KBr)

$\tilde{\nu} / \text{cm}^{-1} = 2984$ u. 2937 (C-H), 2198 u. 2152 (C \equiv N), 1740 (C=O), 1561 (C=N), 1433 u. 1312 (C-H), 1212 , 1121 , 1050 , 968 .

Versuch 10

4-Amino-5-cyano-2-(6-chlor-3-pyridylmethyl)imino-3-methyl-2,3-dihydro-[1,3]-thiazolin 62

0.86 g (5.0 mmol) 4-Amino-5-cyano-3-methyl-2,3-dihydro-[1,3]-thiazolin-2-thion **41** und 0.95 g (7.5 mmol) Dimethylsulfat werden in 8 ml Acetonitril 30 Minuten unter Rückfluß erhitzt und auf Raumtemperatur abgekühlt. Anschließend werden erst 1.07 g (7.5 mmol)



N-(6-Chlor-3-pyridylmethyl)amin **61** in 2 ml Methanol und danach 2.0 ml Triethylamin in 2 ml Methanol langsam zugetropft. Das Reaktionsgemisch wird 45 Minuten auf 90 °C gebracht, auf Raumtemperatur abgekühlt und filtriert. Das Rohprodukt wird in Ethanol ausgekocht.

Smp. : > 230 °C / Zersetzung

Ausbeute : 0.62 g (44 % d. Th.)

$\text{C}_{11}\text{H}_{10}\text{ClN}_5\text{S}$ (M = 279.75 g / mol)

MS (EI / 70 eV)

m/z (%) = 281 (5), 280 (34), 279 (17) [M^+], 278 (82), 277 (9), 168 (9), 167 (12), 153 (19), 141 (5), 139 (14), 129 (14), 128 (38), 127 (38), 126 (100), 101 (6), 99 (23), 91 (10), 90 (16), 74 (7), 73 (19), 72 (6), 57 (52), 44 (51), 42 (12), 41 (10).

^1H - NMR $_{300}$ (DMSO- d_6 / TMS)

δ / ppm = 3.26 (s, 3 H, H-13), 4.20 (s, 2 H, H-7), 7.31 (s/br, 2 H, H-14), 7.47 (d, 1 H, H-5, $J = 8.2$ Hz), 7.83 (dd, 1 H, H-4, $J = 8.2$ Hz, $J = 2.5$ Hz), 8.41 (d, 1 H, H-2, $J = 2.5$ Hz).

^{13}C - NMR $_{75}$ (DMSO- d_6 / TMS)

δ / ppm = 30.09 (C-13), 46.67 (C-9), 52.38 (C-7), 116.59 (C-15), 123.75 (C-5), 135.08 (C-3), 138.78 (C-4), 148.38 (C-6), 148.69 (C-2), 154.22 u. 154.46 (C-11 u. C-12).

IR (fest in KBr)

$\tilde{\nu} / \text{cm}^{-1} = 3349$ u. 3212 (N-H), 2192 ($\text{C}\equiv\text{N}$), 1672 ($-\text{NH}_2$), 1627 ($\text{C}=\text{N}$), 1584 u. 1570 u. 1496 , u. 1465 (Ringschw.), 1337 , 1310 , 1102 ($\text{C}_{\text{aryl}}-\text{Cl}$), 1031 , 942 , 815 .

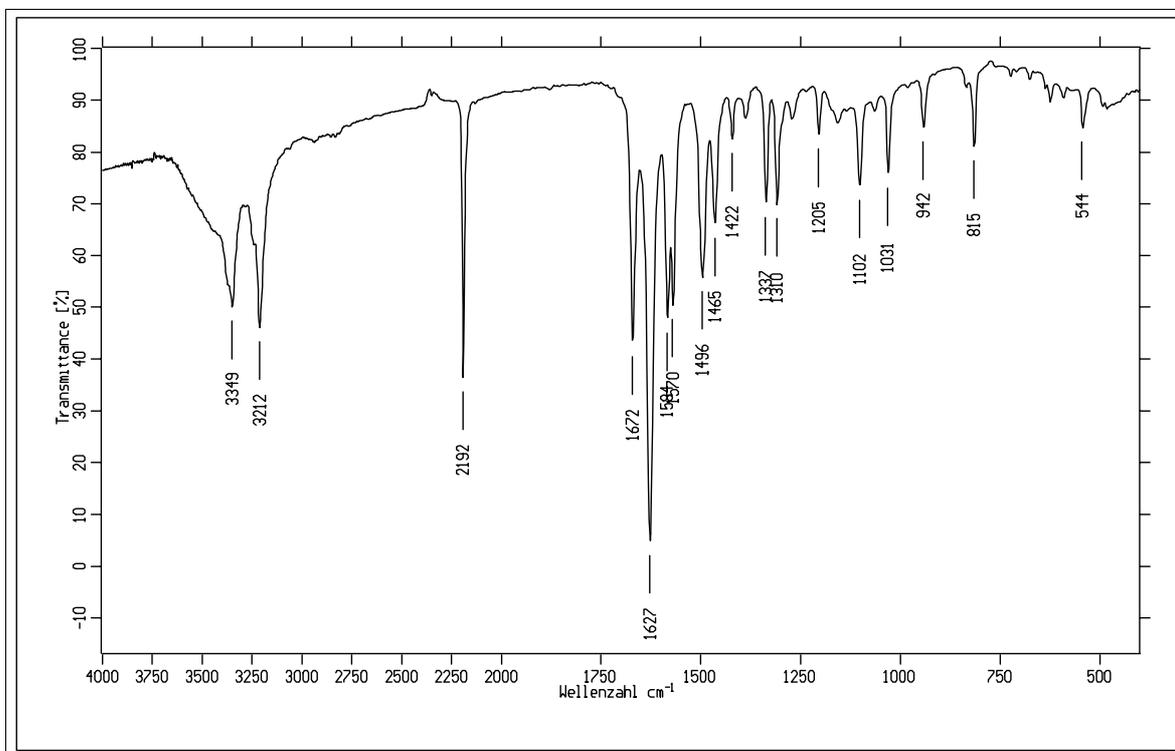
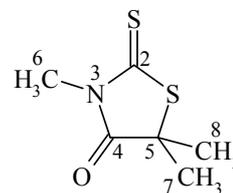


Abbildung 45: IR - Spektrum (KBr) der Verbindung **62**

Versuch 11

3,5,5-Trimethyl-[1,3]-thiazolidin-4-on-2-thion **63**

8.2 g (0.26 mol) Methylamin werden in 70 ml abs. Ethanol gelöst und bei 0 - 5 °C mit 10.1 g (0.13 mol) Schwefelkohlenstoff in 15 ml Abs. Ethanol tropfenweise versetzt. Nach beendeter Zugabe wird 15 Minuten bei dieser Temperatur gerührt, wobei ein weißer Feststoff ausfällt. Anschließend werden 25.8 g (0.13 mol) 2-Brom-2-methylpropylsäure-ethylester zugetropft, das Gemisch auf Raumtemperatur gebracht und drei Stunden unter Rückfluß erhitzt. Der Ansatz wird weitere 16 Stunden bei Raumtemperatur gerührt, das Ethanol vollständig unter vermindertem Druck am Rotationsverdampfer entfernt und der angefallene Feststoff mit Wasser gewaschen. Das Rohprodukt wird aus Ethanol umkristallisiert.



Smp. : 94 °C (Lit. [64]: 96 °C)

Ausbeute : 15.9 g (70 % d. Th.)

C₆H₉NOS₂ (M = 175.27 g / mol)

MS (EI / 70 eV)

m / z (%) = 175 (10) [M⁺], 75 (11), 74 (100), 73 (15), 72 (17), 70 (42), 69 (24), 63 (12), 59 (92), 45 (22), 42 (48), 41 (96), 40 (8), 39 (38).

¹H - NMR₃₀₀ (CDCl₃ / TMS)

δ / ppm = 1.69 (s, 6 H, H-7 u. H-8), 3.41 (s, 3 H, H-6).

¹³C - NMR₇₅ (CDCl₃ / TMS)

δ / ppm = 27.16 (C-7 u. C-8), 31.53 (C-6), 54.91 (C-5), 179.80 (C-4), 199.87 (C-2).

IR (fest in KBr)

$\tilde{\nu}$ / cm⁻¹ = 2978 u. 2928 (C-H), 1736 (C=O), 1459 u. 1421 (C-H), 1299 (C=S), 1120, 1047, 980.

Versuch 12

3,5,5-Trimethyl-[1,3]-thiazolidin-2,4-dithion 64

7.01 g (40.0 mmol) 3,5,5-Trimethyl-[1,3]-thiazolidin-4-on-2-thion

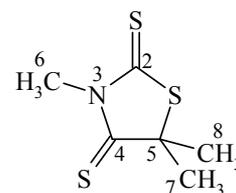
63 werden in 30 ml Toluol mit 8.90 g (22.0 mmol) Lawesson's-

Reagenz neun Stunden unter Rückfluß erhitzt. Das erkaltete

Reaktionsgemisch wird filtriert, das Lösungsmittel vollständig

unter vermindertem Druck am Rotationsverdampfer entfernt und das Produkt mit

Dichlormethan über Kieselgel (R_f = 0.8) eluiert.



Smp. : 83 °C (Lit. [64]: 90 °C)

Ausbeute : 4.95 g (65 % d. Th.)

C₆H₉NS₃ (M = 191.34 g / mol)

MS (EI / 70 eV)

m/z (%) = 193 (9), 192 (5), 191 (70) $[M^+]$, 158 (8), 127 (11), 103 (10), 86 (100), 85 (36), 83 (15), 82 (72), 76 (15), 75 (10), 74 (66), 73 (17), 72 (14), 71 (44), 70 (13), 69 (6), 68 (12), 59 (93), 58 (13), 53 (15), 47 (10), 45 (46), 42 (73), 41 (60), 39 (43).

^1H - NMR $_{300}$ (CDCl_3 / TMS)

δ / ppm = 1.80 (s, 6 H, H-7 u. H-8), 3.83 (s, 3 H, H-6).

^{13}C - NMR $_{75}$ (CDCl_3 / TMS)

δ / ppm = 31.66 (C-7 u. C-8), 36.91 (C-6), 64.11 (C-5), 201.91 (C-2), 214.39 (C-4).

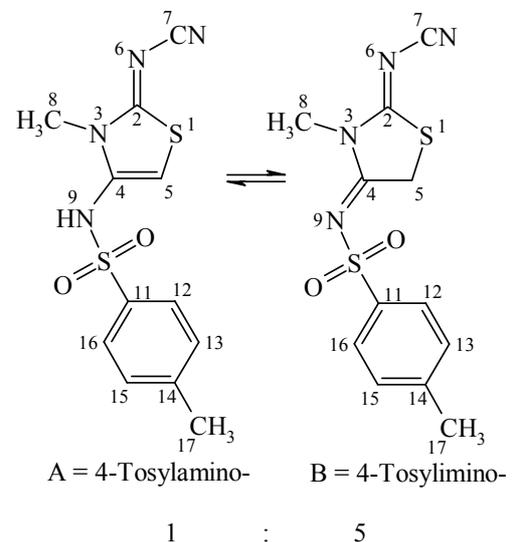
IR (fest in KBr)

$\tilde{\nu}$ / cm^{-1} = 2980 u. 2926 (C-H), 1460 u. 1412 (C-H), 1293 (C=S), 1190, 1084 (C=S), 970.

Versuch 13

2-Cyanimino-3-methyl-4-tosylimino-[1,3]-thiazolidin 74

Zu 0.68 g (4.0 mmol) Kalium-*N*-cyanimino-methylsulfanylmethanthiolat **71** [73] in 30 ml abs. Ethanol werden 1.04 g (4.0 mmol) *N*²-Methyl, *N*¹-tosyl-chlorethanimidamid **72** [71] portionsweise zugegeben und 36 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Der entstandene voluminöse Niederschlag wird filtriert und aus Ethanol umkristallisiert.



Smp. : 186 °C

Ausbeute : 0.90 g (73 % d. Th.)

$\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{N}_4\text{O}_2\text{S}_2$ (M = 308.38 g / mol)

MS (FAB, NBA-Matrix)

m/z (%) = 311 (10), 310 (18), 309 (100) $[M + 1]^+$, 308 (3).

^1H - NMR $_{300}$ (DMSO- d_6 / TMS) * = Signalüberlagerung beider Tautomere

Tautomer A : δ / ppm = 2.41 (s, 3.6 H, H-17)*, 3.21 (s, 0.6 H, H-8), 6.23 (s, 0.2 H, H-5), 7.46 (d, 0.4 H, H-13 u. H-15, $J = 8.2$ Hz), 7.70 (d, 0.4 H, H-12 u. H-16, $J = 8.2$ Hz), 10.00 - 11.00 (br, 0.2 H, H-9).

Tautomer B : δ / ppm = 2.41 (s, 3.6 H, H-17)*, 3.01 (s, 3 H, H-8), 4.86 (s, 2 H, H-5), 7.43 (d, 2 H, H-13 u. H-15, $J = 8.3$ Hz), 7.84 (d, 2 H, H-12 u. H-16, $J = 8.3$ Hz).

^{13}C - NMR $_{75}$ (DMSO- d_6 / TMS) * = Signalüberlagerung beider Tautomere

Tautomer A : δ / ppm = 20.97 (C-17)*, 51.51 (C-8), 101.03 (C-5), 116.69 (C-7), 126.91 (C-12 u. C-16), 129.90 (C-13 u. C-15), 130.92 (C-4), 135.55 (C-14), 144.06 (C-11), 170.15 (C-2).

Tautomer B : δ / ppm = 20.97 (C-17)*, 31.13 (C-8), 36.00 (C-5), 113.85 (C-7), 126.55 (C-12 u. C-16), 129.62 (C-13 u. C-15), 137.55 (C-14), 143.76 (C-11), 168.44 (C-4), 179.87 (C-2).

IR (fest in KBr)

$\tilde{\nu}$ / cm^{-1} = 2977 u. 2939 (C-H), 2209 (C \equiv N), 1638 (-NH $_2$), 1561 (C=N und Ringschw.), 1277 u. 1142 (SO $_2$), 1095, 947, 818, 780.

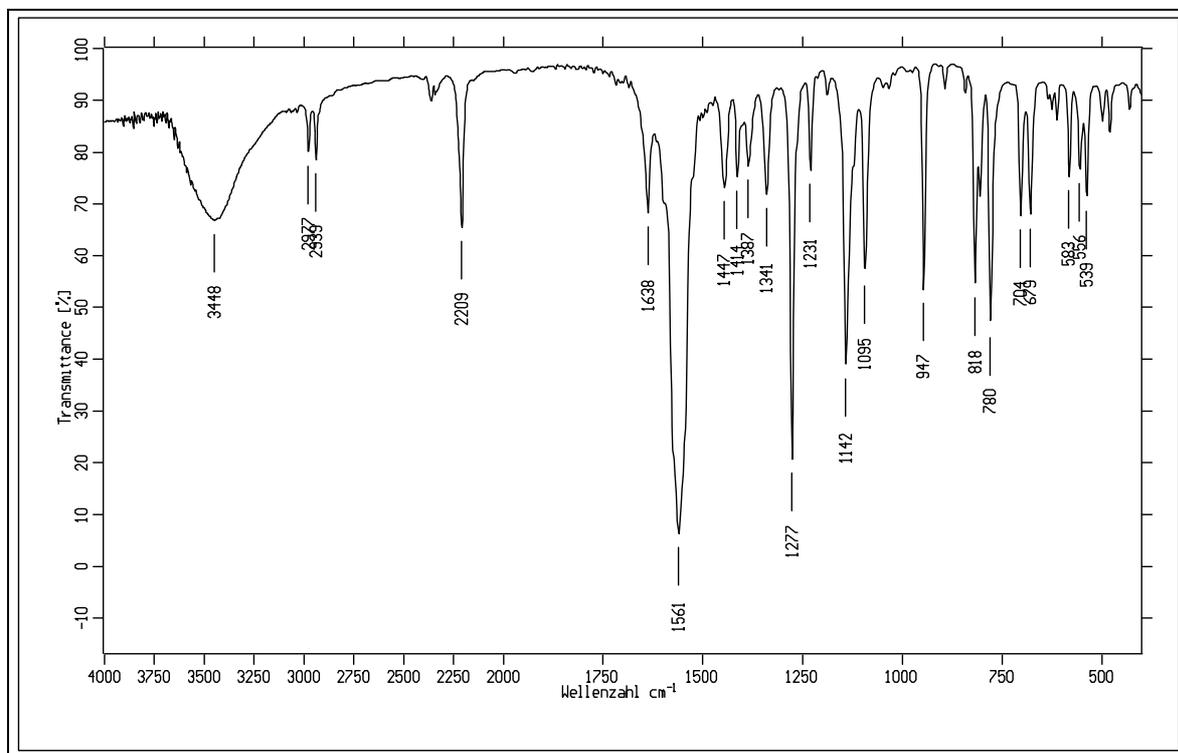
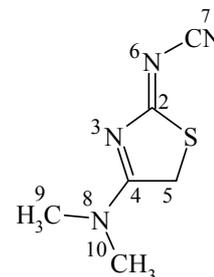


Abbildung 46: IR - Spektrum (KBr) der Verbindung 74

Versuch 142-Cyanimino-4-(*N,N*-dimethylamino)-2,5-dihydro-[1,3]-thiazolin 75

Zu 5.11 g (30.0 mmol) Kalium-*N*-cyaniminomethylsulfanylmethanthiolat **71** [73] in 44 ml Ethanol / dest. Wasser 10 / 1 werden mit 4.71 g (30.0 mmol) *N,N*-Dimethylchloroethanamidimidiumchlorid **67** [71] in 4 ml dest. Wasser bei Raumtemperatur zugetropft. Nach beendeter Zugabe wird eine Stunde gerührt, das entstandene Salz filtriert und das Filtrat mit 4.57 g (30.0 mmol) DBU sehr langsam versetzt. Das Reaktionsgemisch wird nun vier Stunden bei Raumtemperatur gerührt, filtriert, das Filtrat unter vermindertem Druck am Rotationsverdampfer eingengt und nochmals filtriert. Aus dem verbliebenen Filtrat kristallisiert in der Kälte das Rohprodukt, das aus 2-Methylpropanol umkristallisiert wird.



Smp. : 180 - 182 °C

Ausbeute : 0.83 g (16 % d. Th.)

C₆H₈N₄S (M = 168.22 g / mol)

MS (EI / 70 eV)

m / z (%) = 170 (6), 169 (8), 168 (100) [M⁺], 153 (12), 136 (29), 107 (13), 72 (10), 71 (13), 70 (13), 55 (11), 44 (45), 43 (10), 42 (36).

¹H - NMR₃₀₀ (Pyridin-d₅ / TMS bei 243 K) s.a. Abb. 15 S. 42

δ / ppm = 2.99 u. 3.02 (2 x s, H, H-9), 3.14 u. 3.16 (2 x s, H, H-10), 4.59 u. 4.66 (2 x s / br, H, H-5).

¹³C - NMR₇₅ (Pyridin-d₅ / TMS bei 243 K)

δ / ppm = 38.98 u. 39.08 (C-9), 40.52 u. 40.57 (C-10), 39.76 u. 40.53 (C-5), 117.04 u. 119.07 (C-7), 178.84 u. 180.99 (C-4), 190.52 u. 191.57 (C-2).

IR (fest in KBr)

$\tilde{\nu}$ / cm⁻¹ = 2977 (C-H), 2180 u. 2147 (C≡N), 1639 (C=N), 1532 u. 1514 (C=N), 1420, 1379, 1316, 1088, 1048.

Versuch 15

Allgemeine Vorschrift zur Darstellung der Amide

Auf dem Eisbad wird eine Lösung des entsprechendenamins X (30.0 mmol) in 60 ml abs. Dichlormethan mit 3.85 ml abs. Triethylamin versetzt. Anschließend wird eine Lösung des Säurechlorids Y (30.0 mmol) in 15 ml abs. Dichlormethan so zugetropft, daß die Innentemperatur 5 °C nicht übersteigt. Nach beendeter Zugabe wird eine Stunde in der Kälte und 12 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Hiernach wird das Reaktionsgemisch viermal mit 10 ml dest. Wasser ausgeschüttelt, die org. Phase über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck am Rotationsverdampfer entfernt. Der erhaltene Rückstand wird säulenchromatographisch über Kieselgel eluiert oder im Hochvakuum fraktioniert destilliert.

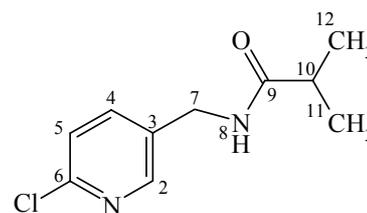
a) N-(6-Chlor-3-pyridylmethyl)-2-methylpropanamid **79**X : N-(6-Chlor-3-pyridylmethyl)amin **61** (4.23 g)

Y : 2-Methylpropanoylchlorid (3.20 g)

Säule : CH₂Cl₂ / Et₂O = 10 / 3 R_f = 0.3

Smp. : 109 °C

Ausbeute : 5.88 g (92 % d. Th.)

C₁₀H₁₃ClN₂O (M = 212.68 g / mol)

MS (EI / 70 eV)

m / z (%) = 214 (4), 213 (1), 212 (11) [M⁺], 178 (16), 129 (2), 128 (6), 127 (6), 126 (15), 108 (80), 86 (15), 71 (15), 43 (100).

¹H - NMR₃₀₀ (CDCl₃ / TMS)

δ / ppm = 1.14 (d, 6 H, H-11 u. H-12, ³J = 6.9 Hz), 2.43 (sept, 1 H, H-10, ³J = 6.9 Hz), 4.37 (d, 2 H, H-7, ³J = 6.0 Hz), 6.81 (t/br, 1 H, H-8), 7.26 (d, 1 H, H-5, J = 8.2 Hz), 7.58 (dd, 1 H, H-4, J = 8.2 Hz, J = 2.5 Hz), 8.22 (d, 1 H, H-2, J = 2.4 Hz).

¹³C - NMR₇₅ (CDCl₃ / TMS)

δ / ppm = 19.55 (C-11 u. C-12), 35.36 (C-10), 40.01 (C-7), 124.24 (C-5), 133.64 (C-3), 138.45 (C-4), 148.66 (C-2), 150.23 (C-6), 177.53 (C-9).

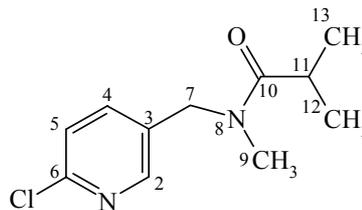
b) *N*-(6-Chlor-3-pyridylmethyl)-*N*-methyl-2-methylpropanamid **80**X : *N*-(6-Chlor-3-pyridylmethyl)-*N*-methylamin **78** (4.70 g)

Y : 2-Methylpropanoylchlorid (3.20 g)

Säule : CH₂Cl₂ / Et₂O = 10 / 3 R_f = 0.4

Sdp. : 128-129 °C / 0.1 mbar

Ausbeute : 5.92 g (87 % d. Th.)

C₁₁H₁₅ClN₂O (M = 226.71 g / mol)

MS (EI / 70 eV)

m / z (%) = 228 (15), 226 (59) [M⁺], 158 (10), 157 (9), 156 (15), 155 (17), 128 (21), 127 (23), 126 (59), 101 (9), 100 (7), 99 (7), 71 (46), 58 (20), 57 (12), 44 (25), 43 (100).

¹H - NMR₃₀₀ (CDCl₃ / TMS)

* = doppelter Signalsatz aufgrund Amidresonanz

δ / ppm = 1.16 (d, 7.2 H, H-12 u. H-13, ³J = 6.7 Hz), 2.86 (sept, 1.2 H, H-11, ³J = 6.7 Hz), 2.97 (s, 0.6 H, H-9)*, 3.02 (s, 3 H, H-9), 4.57 (s, 2 H, H-7), 4.61 (s, 0.4 H, H-7)*, 7.30 (d, 1 H, H-5, J = 8.2 Hz), 7.36 (d, 0.2 H, H-5, J = 8.2 Hz)*, 7.50 (dd, 0.2 H, H-4, J = 8.2 Hz, J = 2.5 Hz)*, 7.60 (dd, 1 H, H-4, J = 8.2 Hz, J = 2.5 Hz), 8.27 (d, 1.2 H, H-2, J = 2.2).

¹³C - NMR₇₅ (CDCl₃ / TMS)

* = doppelter Signalsatz aufgrund Amidresonanz

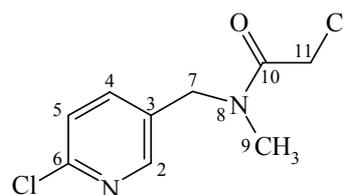
δ / ppm = 11.18 (C-12 u. C-13), 19.78 (C-12 u. C-13)*, 30.33 (C-11), 33.96 (C-9)*, 34.91 (C-9), 47.98 (C-7), 50.17 (C-7)*, 124.38 (C-5), 124.55 (C-5)*, 131.57 (C-3)*, 132.42 (C-3), 136.88 (C-4)*, 138.79 (C-4), 148.01 (C-2)*, 149.05 (C-2), 150.48 (C-6), 150.98 (C-6)*, 177.34 (C-10).

c) *N*-(6-Chlor-3-pyridylmethyl)-*N*-methyl-2-chlorethanamid **81**X : *N*-(6-Chlor-3-pyridylmethyl)-*N*-methylamin **78** (4.70 g)

Y : Chlorethanoylchlorid (3.39 g)

Säule : CH₂Cl₂ / Et₂O = 10 / 3 R_f = 0.5

Ausbeute : 6.29 g (90 % d. Th.)

C₉H₁₀Cl₂N₂O (M = 233.10 g / mol)

MS (EI / 70 eV)

m/z (%) = 236 (3), 235 (1), 234 (16), 133 (2), 332 (27) [M^+], 200 (3), 199 (34), 198 (12), 197 (100), 155 (13), 142 (15), 141 (14), 140 (28), 129 (2), 128 (31), 127 (9), 126 (91), 101 (7), 99 (21), 91 (12), 90 (22), 58 (59), 56 (34), 44 (43), 42 (44).

^1H - NMR₃₀₀ (CDCl_3 / TMS) * = doppelter Signalsatz aufgrund Amidresonanz
 δ / ppm = 2.93 (s, 1.2 H, H-9)*, 3.07 (s, 3 H, H-9), 4.16 (s, 2.8 H, H-11), 4.58 (s, 2 H, H-7), 4.65 (s, 0.8 H, H-7)*, 7.32 (d, 1 H, H-5, $J = 8.2$ Hz), 7.41 (d, 0.4 H, H-5, $J = 8.2$ Hz)*, 7.58 (dd, 0.4 H, H-4, $J = 8.2$ Hz, $J = 2.5$ Hz)*, 7.63 (dd, 1 H, H-4, $J = 8.2$ Hz, $J = 2.5$ Hz), 8.30 (d, 1.4 H, H-2, $J = 2.2$).

^{13}C - NMR₇₅ (CDCl_3 / TMS) * = doppelter Signalsatz aufgrund Amidresonanz
 δ / ppm = 33.89 (C-9)*, 35.38 (C-9), 40.91 (C-11)*, 41.23 (C-11), 48.37 (C-7), 50.73 (C-7)*, 124.54 (C-5), 124.67 (C-5)*, 130.46 (C-3)*, 131.26 (C-3), 137.26 (C-4)*, 138.82 (C-4), 148.35 (C-2)*, 149.11 (C-2), 150.53 (C-6), 151.28 (C-6)*, 166.80 (C-10)*, 166.96 (C-10).

IR (Film)

$\tilde{\nu}$ / cm^{-1} = 3090 u. 3044 (C-H_{aryl}), 2930 (C-H_{alkyl}), 1651 (C=O), 1588 u. 1568 u. 1462 (Ringschw.), 1411, 1389, 1271, 1103 (C_{aryl}-Cl), 818.

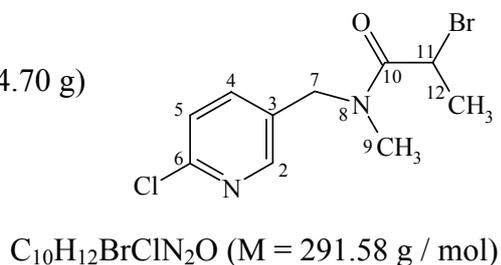
d) *N*-(6-Chlor-3-pyridylmethyl)-*N*-methyl-2-brompropanamid **82**

X : *N*-(6-Chlor-3-pyridylmethyl)-*N*-methylamin **78** (4.70 g)

Y : 2-Brompropanoylchlorid (4.14 g)

Säule : CH_2Cl_2 / $\text{Et}_2\text{O} = 10 / 3$ $R_f = 0.6$

Ausbeute : 8.18 g (94 % d. Th.)



MS (EI / 70 eV)

m/z (%) = 214 (4), 213 (34), 212 (12), 211 (100) [$M^+ - \text{Br}$], 157 (3), 156 (6), 155 (9), 154 (14), 153 (3), 129 (2), 128 (22), 127 (7), 126 (64), 101 (3), 99 (9), 70 (20), 58 (26), 44 (13), 42 (13).

^1H - NMR $_{300}$ (CDCl_3 / TMS) * = doppelter Signalsatz aufgrund Amidresonanz
 δ / ppm = 1.69 (d, 0.6 H, H-12, $^3J = 6.5$ Hz)*, 1.86 (d, 3 H, H-12, $^3J = 6.5$ Hz), 2.95 (s, 0.6 H, H-9)*, 3.08 (s, 3 H, H-9), 4.35 (d, 1 H, H-7, $^2J = 15.0$ Hz), 4.45 (d, 0.2 H, H-7, $^2J = 15.0$ Hz)*, 4.58 (q, 0.2 H, H-11)*, 4.63 (q, 1 H, H-11, $^3J = 6.5$ Hz), 4.75 (d, 0.2 H, H-7, $^2J = 15.0$ Hz)*, 4.85 (d, 1 H, H-7, $^2J = 15.0$ Hz), 7.33 (d, 1 H, H-5, $J = 8.2$ Hz), 7.38 (d, 0.2 H, H-5, $J = 8.2$ Hz)*, 7.58 (dd, 0.2 H, H-4, $J = 8.2$ Hz, $J = 2.5$ Hz)*, 7.63 (dd, 1 H, H-4, $J = 8.2$ Hz, $J = 2.5$ Hz), 8.30 (d, 1.2 H, H-2, $J = 2.5$ Hz).

^{13}C - NMR $_{75}$ (CDCl_3 / TMS) * = doppelter Signalsatz aufgrund Amidresonanz
 δ / ppm = 21.47 (C-12), 21.85 (C-12)*, 34.37 (C-9)*, 35.36 (C-9), 37.85 (C-11)*, 38.22 (C-11), 48.55 (C-7), 50.49 (C-7)*, 124.57 (C-5), 124.34 (C-5)*, 130.73 (C-3)*, 131.56 (C-3), 137.26 (C-4)*, 138.77 (C-4), 148.13 (C-2)*, 148.85 (C-2), 148.96 (C-6)*, 150.62 (C-6), 169.46 (C-10)*, 169.68 (C-10).

IR (Film)

$\tilde{\nu}$ / cm^{-1} = 3088 u. 3049 (C-H_{aryl}), 2929 (C-H_{alkyl}), 1651 (C=O), 1588 u. 1568 u. 1462 (Ringschw.), 1411, 1389, 1103 (C_{aryl}-Cl), 818 (m).

e) *N*-(6-Chlor-3-pyridylmethyl)-*N*-methyl-2-brom-2-methylpropanamid **84**

X : *N*-(6-Chlor-3-pyridylmethyl)-*N*-methylamin **78** (4.70 g)

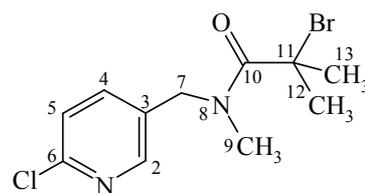
Y : 2-Brom-2-methylpropanoylbromid (6.90 g)

Säule : CH_2Cl_2 / $\text{Et}_2\text{O} = 10 / 3$ $R_f = 0.8$

Smp. : 82 °C

Ausbeute : 8.16 g (89 % d. Th.)

$\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{BrClN}_2\text{O}$ (M = 305.60 g / mol)



MS (EI / 70 eV)

m/z (%) = 228 (4), 227 (34), 226 (13), 225 (100) [$\text{M}^+ - \text{Br}$], 170 (5), 168 (15), 155 (6), 129 (4), 128 (22), 127 (13), 126 (68), 101 (2), 99 (6), 70 (13), 58 (10), 42 (19), 41 (24).

^{13}C - NMR $_{75}$ (CDCl_3 / TMS)

δ / ppm = 32.41 (C-12 u. C-13), 37.54 (C-9), 50.67 (C-7), 55.56 (C-11), 124.46 (C-5), 131.61 (C-3), 138.24 (C-4), 148.81 (C-2), 150.67 (C-6), 170.72 (C-10).

^1H - NMR $_{300}$ (CDCl_3 / TMS)

δ / ppm = 2.01 (s, 6 H, H-12 u. H-13), 3.23 (s/br, 3 H, H-10), 4.67 (s/br, 2 H, H-7), 7.33 (d, 1 H, H-5, $J = 8.2$ Hz), 7.59 (dd, 1 H, H-4, $J = 8.2$ Hz, $J = 2.5$ Hz), 8.29 (d, 1 H, H-2, $J = 2.5$ Hz).

IR (Film) (C-H_{ali.}),

$\tilde{\nu}$ / cm^{-1} = 3052 u. 3012 (C-H_{aryl}), 2980 u. 2929 (C-H_{alkyl}), 1642 (C=O), 1591 u. 1567 u. 1460 (Ringschw.), 1392, 1369, 1113 (C_{aryl}-Cl), 1099, 827, 816.

f) N-(6-Chlor-3-pyridylmethyl)-2-brom-2-methylpropanamid **83**

X : N-(6-Chlor-3-pyridylmethyl)amin **61** (4.23 g)

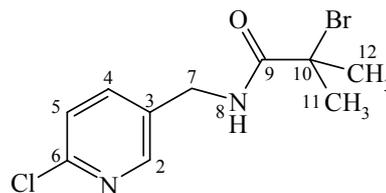
Y : 2-Brom-2-methylpropanoylbromid (6.90 g)

Säule : CH_2Cl_2 / $\text{Et}_2\text{O} = 10 / 3$ $R_f = 0.6$

Smp. : 112 °C

Ausbeute : 7.99 g (91 % d. Th.)

$\text{C}_{10}\text{H}_{12}\text{BrClN}_2\text{O}$ (M = 291.58 g / mol)



MS (EI / 70 eV)

m/z (%) = 214 (4), 213 (34), 212 (12), 211 (100) [$\text{M}^+ - \text{Br}$], 129 (7), 128 (22), 127 (23), 126 (60), 123 (12), 121 (12), 101 (2), 99 (6), 70 (11), 42 (13), 41 (28).

^1H - NMR $_{300}$ (CDCl_3 / TMS)

δ / ppm = 1.97 (s, 6 H, H-11 u. H-12), 4.45 (d, 2 H, H-7, $^3J = 6.0$ Hz), 7.29 (br, 1 H, H-8), 7.31 (d, 1 H, H-5, $J = 8.2$ Hz), 7.62 (dd, 1 H, H-4, $J = 8.2$ Hz, $J = 2.5$ Hz), 8.30 (d, 1 H, H-2, $J = 2.0$ Hz).

^{13}C - NMR $_{75}$ (CDCl_3 / TMS)

δ / ppm = 32.36 (C-11 u. C-12), 41.00 (C-7), 62.00 (C-10), 124.35 (C-5), 132.69 (C-3), 138.24 (C-4), 148.73 (C-2), 150.62 (C-6), 172.37 (C-9).

IR (fest in KBr)

$\tilde{\nu} / \text{cm}^{-1} = 3276$ (N-H), 3083 u. 3049 (C-H_{aryl}), 2932 (C-H_{alkyl}), 1666 (C=O), 1586 u. 1464 (Ringschw.), 1538 (C=O, Amid II), 1390, 1287, 1192, 1107 (C_{aryl}-Cl), 1035, 857.

g) N-(6-Chlor-3-pyridylmethyl)-2,4-dibrombutanamid **85**

X : 4.23 g N-(6-Chlor-3-pyridylmethyl)amin **61**

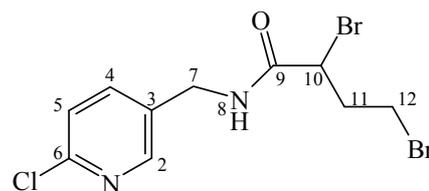
Y : 2,4-Dibrombutanoylchlorid [85] (7.93 g)

Säule : CH₂Cl₂ / Et₂O = 10 / 3 $R_f = 0.3$

Smp. : 58 °C

Ausbeute : 7.26 g (65 % d. Th.)

C₁₀H₁₁Br₂ClN₂O (M = 370.47 g / mol)



MS (EI / 70 eV)

m / z (%) = 294 (3), 293 (23), 292 (11), 291 (94), 290 (9), 289 (80) [$M^+ - \text{Br}$], 211 (2), 210 (2), 209 (8), 171 (3), 169 (10), 144 (5), 143 (7), 142 (17), 141 (20), 129 (3), 128 (39), 127 (11), 126 (100), 101 (5), 99 (17), 90 (15), 78 (10), 73 (14), 55 (29), 41 (32).

¹H - NMR₃₀₀ (CDCl₃ / TMS)

$\delta / \text{ppm} = 2.42 - 2.53$ (m, 1 H, H-11), 2.58 - 2.69 (m, 1 H, H-11), 3.53 - 3.59 (m, 2 H, H-12), 4.42 (m, 1 H, H-7), 4.52 (m, 1 H, H-7), 4.59 (dd, 1 H, H-10, $J = 8.9$ Hz, $J = 5.0$ Hz), 7.24 (t/br, 1 H, H-8), 7.31 (d, 1 H, H-5, $J = 8.2$ Hz), 7.63 (dd, 1 H, H-4, $J = 8.2$ Hz, $J = 2.5$ Hz), 8.30 (d, 1 H, H-2, $J = 2.2$ Hz).

¹³C - NMR₇₅ (CDCl₃ / TMS)

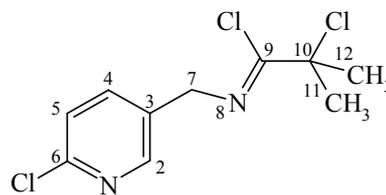
$\delta / \text{ppm} = 30.41$ (C-12), 37.30 (C-11), 40.79 (C-7), 47.47 (C-10), 124.46(C-5), 132.38 (C-3), 138.47 (C-4), 148.77 (C-2), 150.74 (C-6), 168.38 (C-9).

IR (fest in KBr)

$\tilde{\nu} / \text{cm}^{-1} = 3270$ (N-H), 3038 (C-H_{aryl}), 1670 (C=O), 1638 (C=O, Amid II), 1568 u. 1544 u. 1458 (Ringschw.), 1392, 1241, 1200, 1110 (C_{aryl}-Cl), 1026, 857, 835.

Versuch 16*N*-(6-Chlor-3-pyridylmethyl)-2-chlor-2-methylpropanimidoylchlorid **86**

In einem 250 ml Kolben mit 80 ml Benzol werden 6.38 g (30.0 mmol) *N*-(6-Chlor-3-pyridylmethyl)-2-methylpropanamid **79** gelöst und 12.49 g (60.0 mmol) Phosphor-



pentachlorid suspendiert. Das Reaktionsgemisch wird drei Stunden - bis eine klare Lösung entsteht - unter sehr starkem Rühren auf 80 °C erhitzt. Der während der Reaktion entstehende Chlorwasserstoff wird über verd. Natronlauge abgefangen. Das gewünschte Produkt wird durch fraktionierte Destillation zunächst bei Normaldruck vom Lösungsmittel, Phosphortrichlorid und Phosphoroxdtrichlorid und hiernach im Hochvakuum von Zersetzungsprodukten getrennt. Das so erhaltene Produkt wird erneut mit 40 ml Benzol versetzt und fraktioniert destilliert.

Sdp. : 105-107 °C / 0.01 mbar

Ausbeute : 6.91 g (87 % d. Th.)

C₁₀H₁₁Cl₃N₂ (M = 265.57 g / mol)

MS (EI / 70 eV)

m / z (%) = 264 (1) [M⁺], 231 (5), 229 (8), 189 (2), 187 (4), 143 (3), 141 (9), 129 (4), 128 (31), 127 (14), 126 (100), 99 (10), 86 (13), 84 (22), 79 (3), 77 (11), 38 (10), 36 (30).

¹H - NMR₃₀₀ (CDCl₃ / TMS)

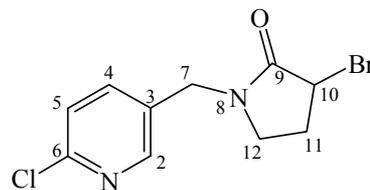
δ / ppm = 1.89 (s, 6 H, H-11 u. H-12), 4.71 (s, 2 H, H-7), 7.36 (d, 1 H, H-5, J = 8.2 Hz), 7.71 (dd, 1 H, H-4, J = 8.2 Hz, J = 2.5 Hz), 8.41 (d, 1 H, H-2, J = 2.4 Hz),

¹³C - NMR₇₅ (CDCl₃ / TMS)

δ / ppm = 31.05 (C-11 u. C-12), 53.62 (C-7), 70.49 (C-10), 124.39 (C-5), 132.75 (C-3), 138.72 (C-4), 148.23 (C-2), 149.73 (C-9), 150.32 (C-6).

Versuch 17**6-Chlor-3-[N-(3-brompyrrolidin-2-onyl)methyl]pyridin 88**

7.41 g (20.0 mmol) *N*-(6-Chlor-3-pyridylmethyl)-2,4-dibrombutanamid **85** werden in 25 ml Dichlormethan gelöst, mit 12 ml 10 % Natronlauge versetzt und 48



Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Danach wird die org. Phase separiert, mit 10 ml dest. Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und unter vermindertem Druck am Rotationsverdampfer vom Lösungsmittel befreit. Das Rohprodukt wird mit Dichlormethan / Diethylether 10 / 4 über Kieselgel eluiert.

Smp. : 67 °C

Ausbeute : 2.57 g (44 % d. Th.)

C₁₀H₁₀BrClN₂O (M = 289.56 g / mol)

MS (EI / 70 eV)

m / z (%) = 290 (1) [M⁺ +2], 212 (3), 211 (30), 210 (11), 209 (100) [M⁺ - Br], 129 (1), 128 (14), 127 (5), 126 (34), 101 (2), 99 (7), 69 (14), 49 (13).

¹H - NMR₃₀₀ (CDCl₃ / TMS)

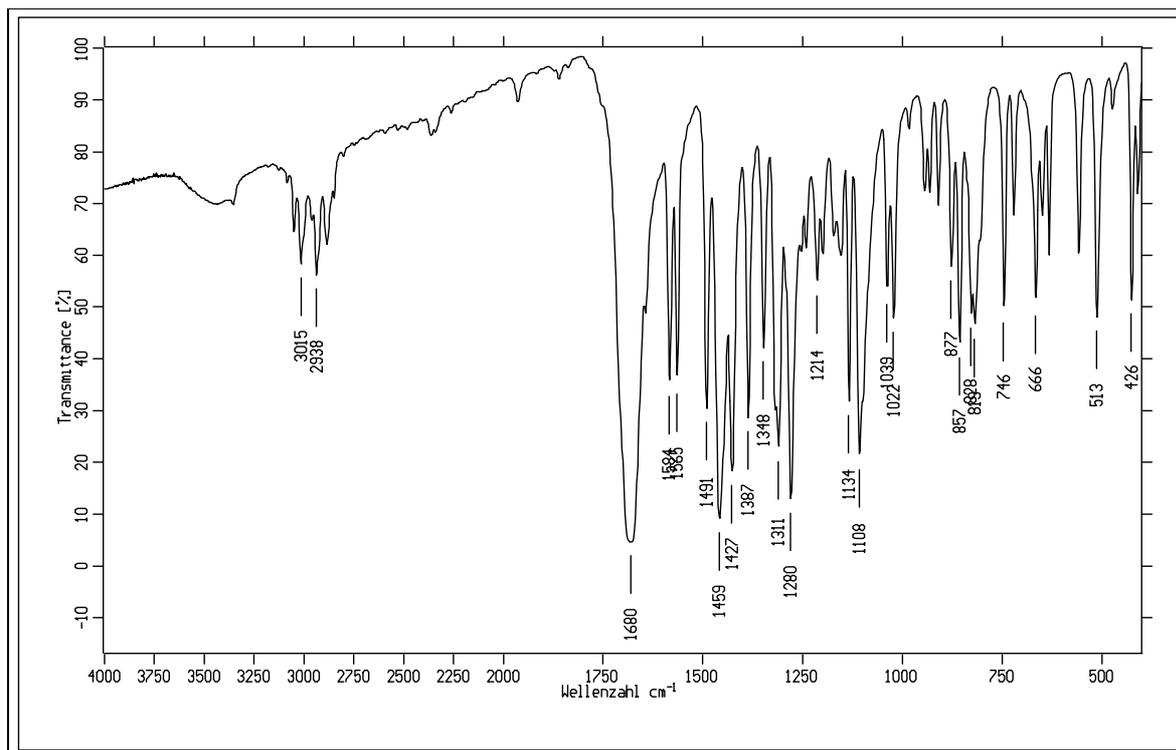
δ / ppm = 2.33 (ddt, 1 H, H-11, ²J = 14.6 Hz, ³J = 6.7 Hz, ³J = 2.4 Hz), 2.61 (m, 1 H, H-11), 3.26 (ddd, 1 H, H-12, ²J = 10.0 Hz, ³J = 7.8 Hz, ³J = 2.2 Hz), 3.46 (ddd, 1 H, H-12, ²J = 9.9 Hz, ³J = 7.8 Hz, ³J = 6.7 Hz), 4.39 (d, 1 H, H-7, ²J = 15.1 Hz), 4.47 (dd, 1 H, H-10, ³J = 7.1 Hz, ³J = 2.5 Hz), 4.52 (d, 1 H, H-7, ²J = 15.1 Hz), 7.34 (d, 1 H, H-5, J = 8.2 Hz), 7.62 (dd, 1 H, H-4, J = 8.2 Hz, J = 2.5 Hz), 8.31 (d, 1 H, H-2, J = 2.2 Hz).

¹³C - NMR₇₅ (CDCl₃ / TMS)

δ / ppm = 30.15 (C-11), 43.64 (C-10), 43.85 (C-7), 44.69 (C-12), 124.68 (C-5), 130.45 (C-3), 138.71 (C-4), 149.10 (C-2), 151.22 (C-6), 171.02 (C-9).

IR (fest in KBr)

$\tilde{\nu}$ / cm⁻¹ = 3050 u. 3015 (C-H_{aryl}), 2938 (C-H_{alkyl}), 2885 (N-CH₂), 1680 (C=O), 1584 u. 1565 u. 1491 u. 1459 (Ringschw.), 1108 (C_{aryl}-Cl), 1038, 1022, 857, 815.

Abbildung 47: IR - Spektrum (KBr) der Verbindung **88****Versuch 18**

Allgemeine Vorschrift zur Darstellung der Thioamide

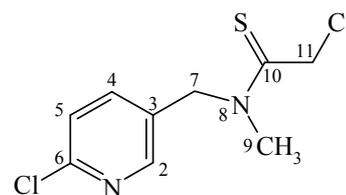
In einem 250 ml Zweihalskolben werden (30.0 mmol) Amid X in 120 ml Benzol gelöst, mit 1.47 g (3.3 mmol) Phosphorpentasulfid versetzt und 1.5 Stunden zum Rückfluß erhitzt. Nach dieser Zeit wird auf Raumtemperatur abgekühlt, filtriert und das Filtrat unter vermindertem Druck am Rotationsverdampfer eingengt. Zur Steigerung der Ausbeute sollte das Produkt noch am selben Tag säulenchromatographisch mit Dichlormethan / Diethylether 10 / 3 über Kieselgel eluiert werden; $R_f = 0.8$ für a) und b).

a) *N*-(6-Chlorpyridin-3-ylmethyl)-*N*-methyl-2-chlorethanthioamid **91**

X : *N*-(6-Chlor-3-pyridylmethyl)-*N*-methyl-
2-chlorethanamid **81** (6.99 g)

Smp. : 52 °C

Ausbeute : 5.14 g (69 % d. Th.)

 $C_9H_{10}Cl_2N_2S$ ($M = 249.16$ g / mol)

MS (EI / 70 eV)

m/z (%) = 252 (8), 251 (5), 250 (43), 249 (8), 248 (63) [M^+], 217 (5), 216 (4), 215 (42), 214 (12), 213 (100), 160 (11), 158 (29), 129 (6), 128 (22), 127 (17), 126 (68), 101 (6), 99 (15), 93 (13), 92 (6), 91 (8), 90 (27), 74 (37), 73 (12), 56 (33), 42 (17).

^1H - NMR₃₀₀ (CDCl_3 / TMS)

* = doppelter Signalsatz aufgrund Amidresonanz

δ / ppm = 3.33 (s, 0.9 H, H-9)*, 3.37 (s, 3 H, H-9), 4.58 (s, 2 H, H-11), 4.61 (s, 0.6 H, H-11)*, 4.97 (s, 0.6 H, H-7)*, 5.25 (s, 2 H, H-7), 7.33 (d, 1 H, H-5, $J = 8.2$ Hz), 7.39 (d, 0.3 H, H-5, $J = 8.0$ Hz)*, 7.54 (dd, 0.3 H, H-4, $J = 8.2$ Hz, $J = 2.6$ Hz)*, 7.71 (dd, 1 H, H-4, $J = 8.2$ Hz, $J = 2.5$ Hz), 8.30 (d, 0.3 H, H-2, $J = 2.6$)*, 8.34 (d, 1 H, H-2, $J = 2.5$ Hz).

^{13}C - NMR₇₅ (CDCl_3 / TMS)

* = doppelter Signalsatz aufgrund Amidresonanz

δ / ppm = 39.78 (C-9), 42.55 (C-9)*, 48.64 (C-11)*, 48.83 (C-11), 54.90 (C-7)*, 55.47 (C-7), 124.60 (C-5), 124.82 (C-5)*, 129.41 (C-3)*, 129.65 (C-3), 137.35 (C-4)*, 138.32 (C-4), 148.33 (C-2)*, 148.94 (C-2), 151.17 (C-6), 151.65 (C-6)*, 195.91 (C-10)*, 196.60 (C-10).

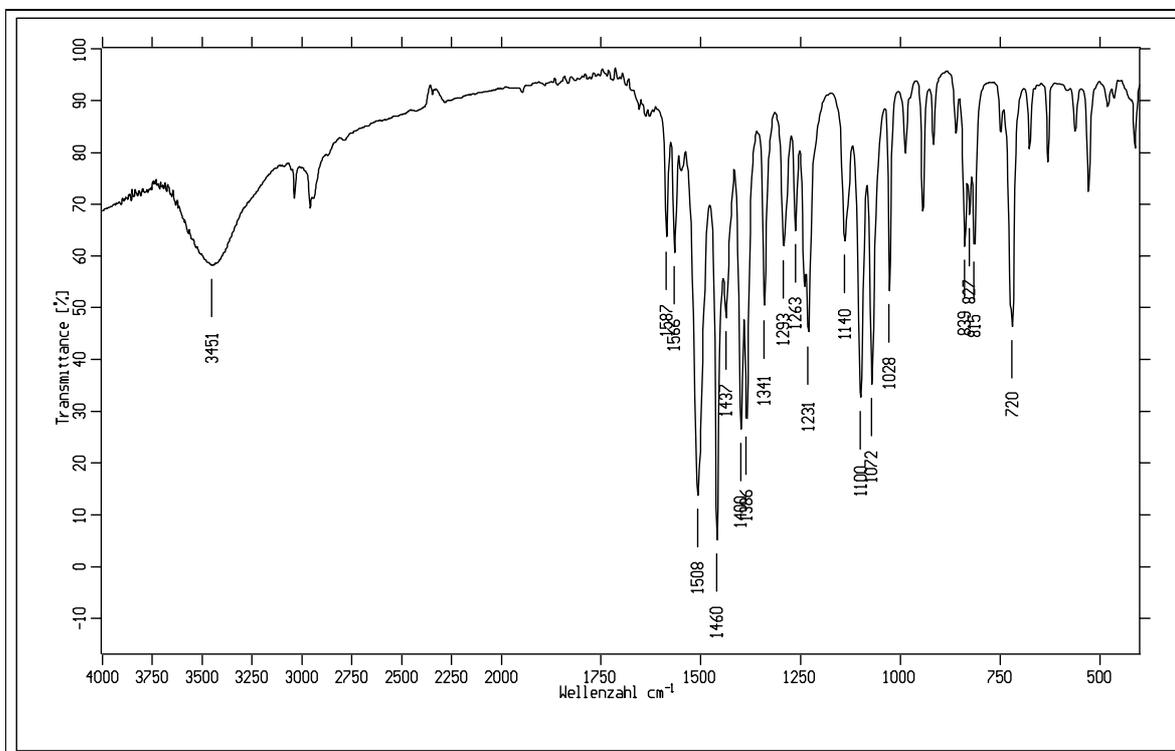
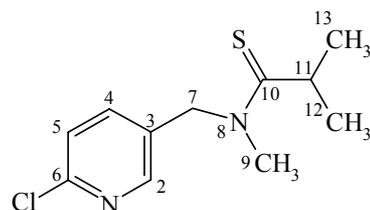


Abbildung 48: IR - Spektrum (KBr) der Verbindung **91**

b) N-(6-Chlor-3-pyridylmethyl)-N-methyl-2-methylpropanthioamid 90

X : N-(6-Chlor-3-pyridylmethyl)-N-methyl-
2-methylpropanamid **80** (6.80 g)



Smp. : 56 °C

Ausbeute : 5.16 g (71 % d. Th.)

C₁₁H₁₅ClN₂S (M = 242.77 g / mol)

MS (EI / 70 eV)

m / z (%) = 245 (5), 244 (38), 243 (16), 242 (100) [M⁺], 211 (15), 210 (6), 209 (51), 170 (7), 169 (4), 168 (10), 167 (8), 129 (6), 128 (23), 127 (18), 126 (67), 116 (32), 103 (8), 101 (5), 99 (13), 98 (28), 90 (13), 88 (16), 87 (56), 84 (22), 83 (39), 82 (13), 75 (12), 74 (16), 73 (13), 70 (22), 45 (14), 43 (14), 42 (44), 41 (13).

¹H - NMR₃₀₀ (CDCl₃ / TMS) * = doppelter Signalsatz aufgrund Amidresonanz
 δ / ppm = 1.25 (d, 1.2 H, H-12 u. H-13, ³J = 6.5 Hz)*, 1.26 (d, 6 H, H-12 u. H-13, ³J = 6.5 Hz), 3.14 (sept, 0.2 H, H-11, ³J = 6.5 Hz)*, 3.21 (sept, 1 H, H-11, ³J = 6.5 Hz), 3.29 (s, 0.6 H, H-9), 3.47 (s, 3 H, H-9)*, 4.93 (s, 0.4 H, H-7)*, 5.37 (s, 2 H, H-7), 7.31 (d, 1 H, H-5, J = 8.2 Hz), 7.36 (d, 0.2 H, H-5, J = 8.2 Hz)*, 7.43 (dd, 0.2 H, H-4, J = 8.2 Hz, J = 2.5 Hz)*, 7.71 (dd, 1 H, H-4, J = 8.2 Hz, J = 2.5 Hz), 8.24 (d, 0.2 H, H-2, J = 2.5 Hz)*, 8.32 (d, 1 H, H-2, J = 2.4 Hz).

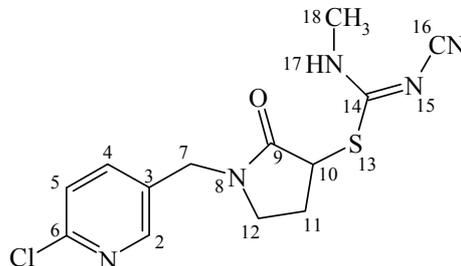
¹³C - NMR₇₅ (CDCl₃ / TMS) * = doppelter Signalsatz aufgrund Amidresonanz
 δ / ppm = 22.99 (C-12 u. C-13), 23.68 (C-12 u. C-13)*, 36.98 (C-11), 37.10 (C-11)*, 38.47 (C-9), 43.24 (C-9)*, 53.45 (C-7)*, 55.15 (C-7), 124.45 (C-5), 124.74 (C-5)*, 130.23 (C-3)*, 132.65 (C-3), 136.61 (C-4)*, 138.41 (C-4), 147.79 (C-2)*, 148.87 (C-2), 150.77 (C-6), 151.25 (C-6)*, 212.67 (C-10)*, 213.17 (C-10).

IR (fest in KBr)

$\tilde{\nu}$ / cm⁻¹ = 2969 u. 2925 (C-H_{alkyl}), 1584 u. 1566 u. 1493 (Ringschw.), 1459 (C=S), 1402, 1384, 1219, 1089 (C_{aryl}-Cl), 1011, 836, 810.

Versuch 19**3-Cyano-1-methyl-2-[N-(6-chlor-3-pyridylmethyl)pyrrolidin-2-on-3-yl]-isothioharnstoff⁸⁹**

0.87 g (3.0 mmol) 6-Chlor-3-[N-(3-brompyrrolidin-2-onyl)methyl]pyridin **88** und 0.44 g (3.2 mmol) Thioharnstoffsalz **48** werden 4 Stunden - bis alles Amid reagiert hat (DC-Kontrolle) - in 30 ml abs. Methanol bei Raumtemperatur gerührt. Das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck am



Rotationsverdampfer entfernt, der Rückstand dreimal in 20 ml Dichlormethan aufgenommen und die ausfallenden Salze über Kieselgel filtriert. Das letztendlich erhaltene sehr hygroskopische Öl wird bei Raumtemperatur im Hochvakuum 48 Stunden getrocknet, wobei es als voluminöser und sehr hygroskopischer Feststoff isoliert werden kann.

Ausbeute : 0.82 mg (84 % d. Th.)

$C_{13}H_{14}ClN_5OS$ (M = 323.81 g / mol)

MS (FAB / NBA-Matrix)

m / z (%) = 327 (8), 326 (41), 325 (20), 324 (100) $[M + 1]^+$, 323 (3).

1H - NMR $_{300}$ ($CDCl_3$ / TMS)

δ / ppm = 1.96 - 2.07 (m, 1 H, H-11), 2.61 - 2.74 (m, 1 H, H-11), 2.98 (d, 3 H, H-18, $^3J = 4.6$ Hz), 3.39 - 3.54 (m, 2 H, H-12), 4.23 (dd, 1 H, H-10, $^3J = 5.6$ Hz, $^3J = 9.8$ Hz), 4.52 (s, 2 H, H-7), 7.37 (d, 1 H, H-5, $J = 8.2$ Hz), 7.61 (dd, 1 H, H-4, $J = 8.2$ Hz, $J = 2.5$ Hz), 8.33 (d, 1 H, H-2, $J = 2.5$ Hz), 9.56 (q/br 1 H, H-17).

^{13}C - NMR $_{75}$ ($CDCl_3$ / TMS)

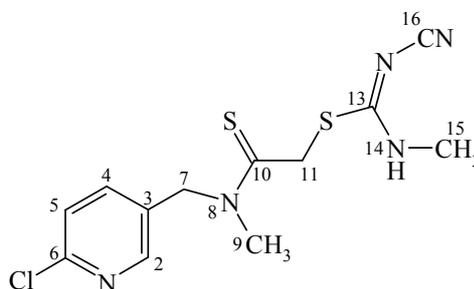
δ / ppm = 24.25 (C-11), 30.49 (C-18), 44.05 (C-10), 44.24 (C-7), 45.54 (C-12), 116.06 (C-16), 124.82 (C-5), 129.60 (C-3), 138.78 (C-4), 149.33 (C-2), 151.56 (C-6), 167.79 (C-14), 173.90 (C-9).

IR (fest in KBr)

$\tilde{\nu}$ / cm^{-1} = 3237 (N-H), 3040 (C-H_{aryl}), 2983 (C-H_{alkyl}), 2179 (C \equiv N), 1672 (C=O), 1589 (C=N), 1552 u. 1491 u. 1459 (Ringschw.), 1282, 1106 (C_{aryl}-Cl).

Versuch 20*N*-(6-Chlor-3-pyridylmethyl)-*N*-methyl-2-(3-cyano-1-methyl-2-isoureido)-ethanthioamid **92**

Zu einer Lösung aus 2.99 g (12.0 mmol) *N*-(6-Chlor-3-pyridylmethyl)-*N*-methyl-2-chlorethanthioamid **90** in 50 ml Aceton werden bei Raumtemperatur eine Suspension aus 1.65 g (12.0 mmol) Thioharnstoffsalz **48** in 60 ml Aceton getropft. Das Reaktionsgemisch wird



16 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Der anfallende Feststoff wird filtriert, in DMSO gelöst, mit Wasser wieder ausgefällt und mit Aceton gewaschen. Das erhaltene Produkt wird im Hochvakuum bei 45 °C getrocknet.

Smp : >160 °C / Zersetzung

Ausbeute : 3.80 g (97 % d. Th.)

C₁₂H₁₄ClN₅S₂ (M = 327.86 g / mol)

MS (EI / 70 eV)

m / z (%) = 330 (1), 329 (4), 328 (2), 327 (7) [M⁺], 295 (4), 294 (2), 293 (11), 174 (2), 173 (9), 172 (15), 171 (25), 158 (10), 157 (13), 156 (25), 155 (39), 129 (11), 128 (21), 127 (13), 126 (67), 116 (15), 114 (38), 101 (4), 99 (12), 78 (21), 63 (27), 45 (15), 44 (100).

¹H - NMR₃₀₀ (CDCl₃ / TMS)

δ / ppm = 2.78 (d, 0.9 H, H-15, ³J = 4.4 Hz)*, 2.81 (d, 3 H, H-15, ³J = 4.2 Hz), 3.28 (s, 0.9 H, H-9)*, 3.42 (s, 3-H, H-9), 4.38 (s, 2 H, H-11), 4.86 (s, 0.6 H, H-11)*, 5.19 (s, 0.6 H, H-7)*, 5.27 (s, 2 H, H-7), 7.52 (d, 1 H, H-5, J = 8.2 Hz), 7.57 (d, 0.3 H, H-5, J = 8.2 Hz)*, 7.80 (dd, 0.3 H, H-4, J = 8.2 Hz, J = 2.5 Hz)*, 7.81 (dd, 1 H, H-4, J = 8.2 Hz, J = 2.5 Hz), 8.38 (d, 0.3 H, H-2, J = 2.5 Hz)*, 8.40 (d, 1 H, H-2, J = 2.5 Hz), 8.99 (br, 1.3 H, H-14).

¹³C - NMR₇₅ (CDCl₃ / TMS)

δ / ppm = 30.04 (C-15)*, 30.08 (C-15), 42.02 (C-9), 42.87 (C-11)*, 43.07 (C-11), 53.71 (C-7)*, 54.91 (C-7), 115.71 (C-16)*, 115.78 (C-16), 124.07 (C-5), 124.41 (C-5)*, 130.60 (C-3), 138.80 (C-4), 148.92 (C-2), 149.20 (C-6), 149.70 (C-6)*, 168.00 (C-13), 168.17 (C-13)*, 194.23 (C-10)*, 195.13 (C-10).

IR (fest in KBr)

$\tilde{\nu} / \text{cm}^{-1} = 3272$ (N-H), 3077 (C-H_{aryl}), 3004 u. 2936 (C-H_{alkyl}), 2169 (C≡N), 1569 (C=N), 1498 (C=S), 1461 (Ringschw.), 1393, 1311, 1204, 1107 (C_{aryl}-Cl), 1059.

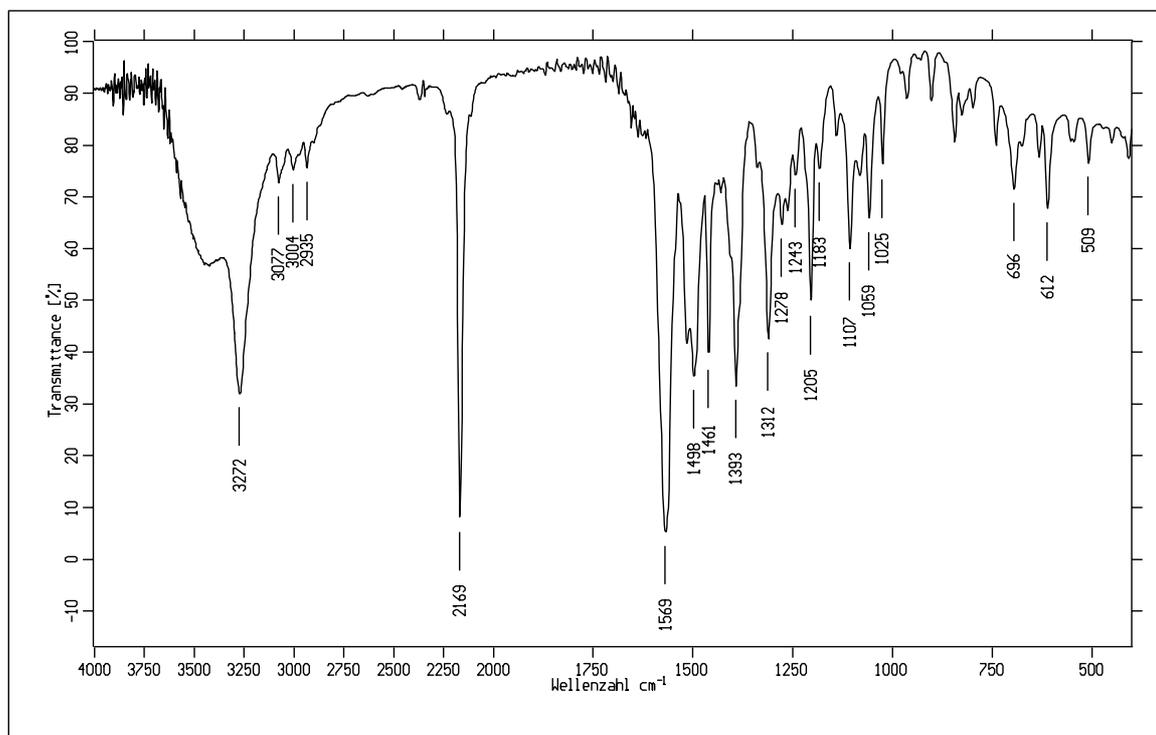
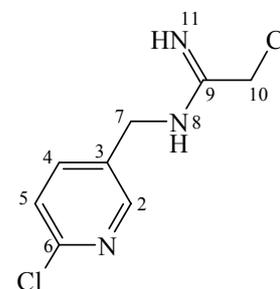


Abbildung 49: IR - Spektrum (KBr) der Verbindung **92**

Versuch 21

N-(6-Chlor-3-pyridylmethyl)-2-chlorethansäureimidamid **93**

3.78 g (50.0 mmol) Chloracetonitril werden in eine auf 5 °C gekühlte Lösung von 0.12 g (5.2 mmol) Natrium in 40 ml abs. Methanol getropft. Nach beendeter Zugabe wird eine Stunde bei dieser Temperatur unter Feuchtigkeitsausschluß gerührt. Zu dieser Lösung werden 7.13 g (50.0 mmol) N-(6-Chlor-3-pyridylmethyl)amin **61** in 25 ml abs. Methanol getropft, das Reaktionsgemisch auf Raumtemperatur gebracht und 20 Stunden gerührt. Unter vermindertem Druck wird das Reaktionsgemisch bei Raumtemperatur am Rotationsverdampfer eingengt, wobei das Produkt kristallisiert. Zur vollständigen



Kristallisation wird der Kolben über Nacht im Kühlschrank aufbewahrt. Das Rückstand wird filtriert, zweimal mit kaltem Methanol gewaschen und im Hochvakuum getrocknet.

Ausbeute : 8.80 g (81 % d. Th.)

$C_8H_9Cl_2N_3$ (M = 218.09 g / mol)

MS (EI / 70 eV)

m / z (%) = 219 (1), 218 (2), 217 (2) [M^+], 216 (2), 184 (2), 182 (6), 170 (4), 168 (11), 143 (3), 141 (11), 128 (5), 127 (2), 126 (17), 99 (34), 78 (4), 77 (5), 76 (5), 57 (17), 43 (10), 42 (14), 41 (13), 32 (100), 31 (100).

1H - NMR $_{300}$ (DMSO- d_6 / TMS)

δ / ppm = 4.09 (s, 2 H, H-7), 4.19 (s, 2 H, H-10), 4.80 - 6.50 (br, 2 H, H-8 u. H-11), 7.45 (d, 1 H, H-5, J = 8.2 Hz), 7.78 (dd, 1 H, H-4, J = 8.2 Hz, J = 2.5 Hz), 8.35 (d, 1 H, H-2, J = 2.5 Hz).

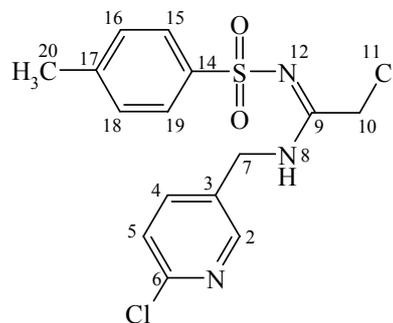
^{13}C - NMR $_{75}$ (DMSO- d_6 / TMS)

δ / ppm = 45.18 u. 45.81 (C-7 u. C-10), 123.66 (C-5), 136.12 (C-3), 138.95 (C-4), 148.09 (C-6), 148.83 (C-2), 156.39 (C-9).

Versuch 22

N^2 -(6-Chlor-3-pyridylmethyl)- N^1 -tosyl-2-chlorethansäureimidamid **95**

6.54 g (30.0 mmol) N -(6-chlor-3-pyridylmethyl)-2-chlorethansäureimidamid **93** werden auf dem Eisbad in 100 ml Aceton vorgelegt und mit 5.72 g (30.0 mmol) p -Toluolsulfonsäurechlorid versetzt. Anschließend wird fünf Minuten unter Eiskühlung und 30 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Im nächsten Schritt wird dem Reaktionsgemisch 75 ml 10 % Natriumcarbonat-Lsg. zügig zugegeben und nach weiteren zehn Minuten mit 150 ml dest. Wasser verdünnt. Nach einer Stunde wird das Produkt filtriert, das Rohprodukt im Hochvakuum getrocknet und aus Ethanol umkristallisiert.



Smp. : 190°C

Ausbeute : 4.08 g (37 % d. Th.)

$C_{15}H_{15}Cl_2N_3O_2S$ (M = 372.28 g / mol)

MS (EI / 70 eV)

m / z (%) = 375 (2), 374 (2), 373 (9), 372 (3), 371 (13) [M^+], 220 (6), 219 (4), 218 (39), 217 (7), 216 (64), 143 (32), 142 (8), 141 (100), 128 (4), 126 (12), 91 (58), 65 (17).

1H - NMR $_{300}$ (DMSO- d_6 / TMS)

δ / ppm = 2.36 (s, 3 H, H-20), 4.41 (d, 2 H, H-7, $^3J = 5.6$ Hz), 4.71 (s, 2 H, H-10), 7.28 (d, 2 H, H-16 u. H-18, $J = 8.0$ Hz), 7.41 (d, 1 H, H-5, $J = 8.2$ Hz), 7.59 (d, 2 H, H-15 u. H-19, $J = 8.0$ Hz), 7.65 (dd, 1 H, H-4, $J = 8.2$ Hz, $J = 2.5$ Hz), 8.26 (d, 1 H, H-2, $J = 2.5$ Hz), 9.58 (t, 1 H, H-8, $^3J = 5.6$ Hz).

^{13}C - NMR $_{75}$ (DMSO- d_6 / TMS)

δ / ppm = 20.85 (C-20), 38.61 (C-10), 41.64 (C-7), 123.80 (C-5), 125.58 (C-15 u. C-19), 129.07 (C-16 u. C-18), 132.38 (C-3), 138.89 (C-4), 140.33 (C-14), 141.86 (C-17), 148.94 (C-6), 148.99 (C-2), 161.41 (C-9).

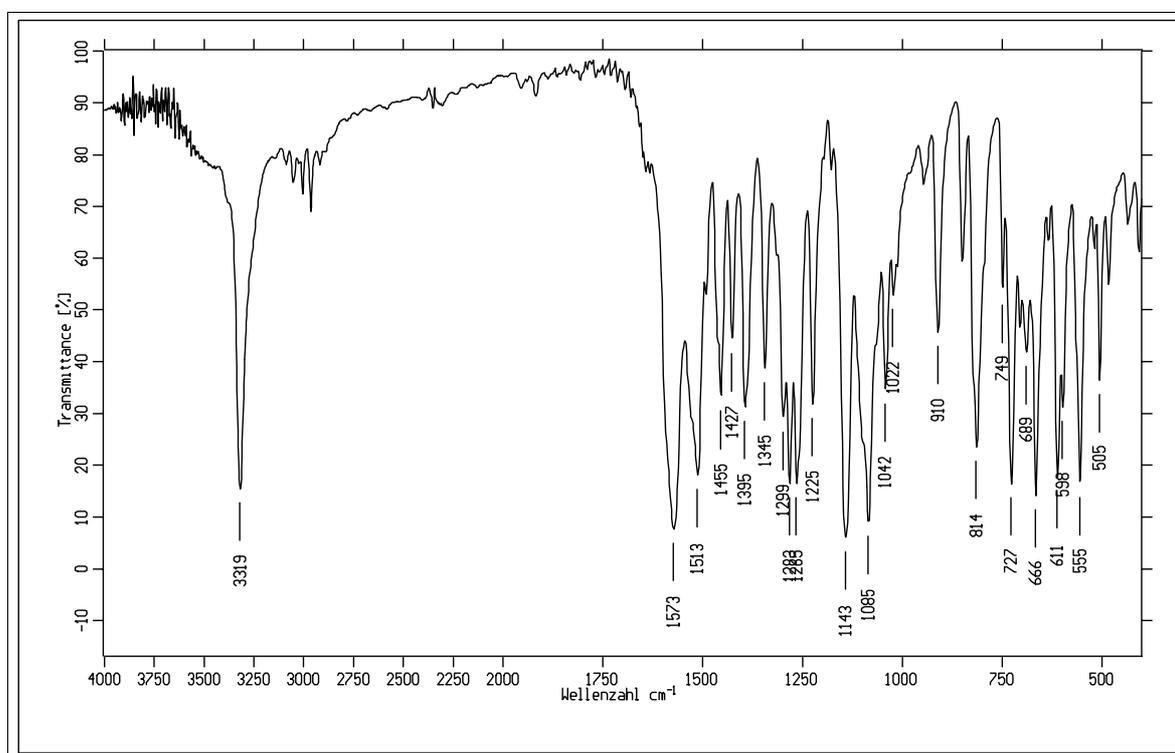
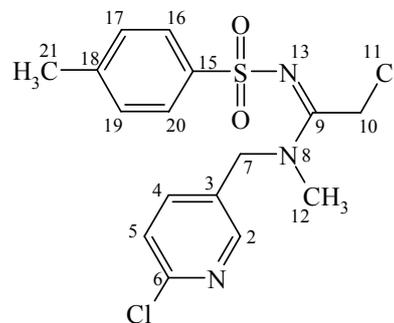


Abbildung 50: IR - Spektrum (KBr) der Verbindung **95**

Versuch 23*N*²-(6-Chlor-3-pyridylmethyl)-*N*²-methyl-*N*¹-tosyl-2-chlorethansäureimidamid **96**

3.78 g (50.0 mmol) Chloracetonitril werden in eine auf 5 °C gekühlte Lösung von 0.12 g (5.2 mmol) Natrium in 40 ml abs. Methanol getropft. Nach beendeter Zugabe wird eine Stunde bei dieser Temperatur unter Feuchtigkeitsausschluß gerührt. Zu dieser Lösung werden 9.65 g (50.0 mmol) *N*-(6-Chlor-



3-pyridylmethyl)amin-hydrochlorid **78** in 60 ml abs. Methanol innerhalb von drei Stunden getropft, das Reaktionsgemisch auf Raumtemperatur gebracht und 20 Stunden gerührt. Unter vermindertem Druck wird das Lösungsmittel bei Raumtemperatur am Rotationsverdampfer vollständig entfernt. Der ölige Rückstand wird ohne weitere Aufarbeitung in 100 ml Aceton gelöst und auf dem Eisbad mit 9.53 g (50.0 mmol) *p*-Toluolsulfonsäurechlorid versetzt. Hiernach wird fünf Minuten unter Eiskühlung und 30 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Im nächsten Schritt wird dem Reaktionsgemisch 75 ml 10 % Natriumcarbonat-Lsg. zügig zugegeben. Nach weiteren 20 Minuten wird das Reaktionsgemisch auf 200 ml dest. Wasser gegeben, worauf sich ein braunes Öl abscheidet. Die wäßrige Phase wird von diesem Öl dekantiert, das Öl mit wenig Aceton versetzt und zur vollständigen Kristallisation in den Kühlschrank gestellt. Das Rohprodukt wird mehrmals aus Isopropanol umkristallisiert.

Smp. : 132 °C

Ausbeute : 3.71 g (19 % d. Th.)

C₁₆H₁₇Cl₂N₃O₂S (M = 386.30 g / mol)

¹H - NMR₃₀₀ (DMSO-d₆ / TMS)

* = doppelter Signalsatz aufgrund Amidresonanz

δ / ppm = 2.36 (s, 3.3 H, H-21), 2.86 (s, 0.9 H, H-12)*, 3.26 (s, 3 H, H-12), 4.68 (s, 2 H, H-7), 4.83 (s, 0.6 H, H-7)*, 4.91 (s, 2 H, H-10), 5.02 (s, 0.6 H, H-10)*, 7.29 (d, 2 H, H-17 u. H-19, *J* = 8.0 Hz), 7.36 (d, 0.6 H, H-17 u. H-19, *J* = 8.0 Hz)*, 7.42 (d, 1 H, H-5, *J* = 8.2 Hz), 7.55 (d, 0.3 H, H-5, *J* = 8.2 Hz)*, 7.59 (d, 2 H, H-16 u. H-20, *J* = 8.0 Hz), 7.61 (dd, 1 H, H-4, *J* = 8.2 Hz, *J* = 2.5 Hz), 7.78 (d, 0.6 H, H-16 u. H-20, *J* = 8.0 Hz)*, 7.80 (dd, 0.3 H, H-4, *J* = 8.2 Hz, *J* = 2.5 Hz)*, 8.23 (d, 1 H, H-2, *J* = 2.5 Hz), 8.38 (d, 0.3 H, H-2, *J* = 2.5 Hz)*.

^{13}C - NMR $_{75}$ (DMSO- d_6 / TMS) * = doppelter Signalsatz aufgrund Amidresonanz
 δ / ppm = 20.85 (C-20), 34.66 (C-10), 36.50 (C-12)*, 37.07 (C-12), 50.36 (C-7)*, 50.58 (C-7), 123.94 (C-5), 124.22 (C-5)*, 125.57 (C-16 u. C-20), 125.76 (C-16 u. C-20)*, 129.16 (C-17 u. C-19), 129.25 (C-17 u. C-19)*, 130.84 (C-3)*, 131.11 (C-3), 138.68 (C-4), 139.04 (C-4)*, 140.29 (C-15), 140.58 (C-15)*, 141.96 (C-18), 142.00 (C-18)*, 148.84 (C-2), 149.14 (C-2)*, 149.16 (C-6), 149.64 (C-6)*, 161.61 (C-9), 161.72 (C-9)*.

MS (FAB / NBA - Matrix)

m/z (%) = 389 (11), 388 (51), 387 (16), 386 (75) $[\text{M} + 1]^+$.

IR (fest in KBr)

$\tilde{\nu}$ / cm^{-1} = 3075 (C-H_{aryl}), 2971 (C-H_{alkyl}), 1561 (C=N und Ringschw.), 1497 u. 1466

Versuch 24

Allgemeine Darstellung der 4-[(*N*-(6-Chlor-3-pyridylmethyl)imino)-2-cyanimino-3-alkyl-[1,3]-thiazolidine

1.12 g (3.0 mmol) *N*²-(6-Chlor-3-pyridylmethyl)-*N*¹-tosyl-2-chlorethansäureimidamid **95** werden in 25 ml Methanol suspendiert und mit 3.0 mmol des Natriumsalzes vom *N*-Alkyl-*N*¹-cyanothioharnstoff X in 15 ml Methanol versetzt. Anschließend wird das Reaktionsgemisch zwei Stunden unter Rückfluß erhitzt, abgekühlt und am Rotationsverdampfer unter vermindertem Druck eingeeengt, wobei das Produkt kristallisiert. Das Rohprodukt wird so aus Ethanol umkristallisiert, daß der gesättigten Lsg. in der Siedehitze ein bis zwei ml dest. Wasser zugegeben wird.

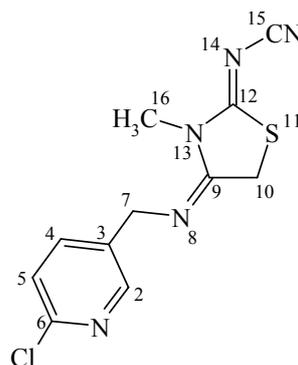
a) 4-[(*N*-(6-Chlor-3-pyridylmethyl)imino)-2-cyanimino-3-methyl-[1,3]-thiazolidin **97**

X : Natrium-*N*-cyanimino-*N*-methylamino-methanthiolat **48** (0.41 g)

Smp. : 137 °C

Ausbeute : 0.46 g (55 % d. Th.)

$\text{C}_{11}\text{H}_{10}\text{ClN}_5\text{S}$ (M = 279.75 g / mol)



MS (EI / 70 eV)

m/z (%) = 281 (2), 280 (13), 279 (5), 278 (33) [$M^+ - 1$], 200 (7), 198 (21), 129 (4), 128 (30), 127 (10), 126 (100), 101 (3), 99 (11), 91 (5), 90 (9), 87 (4), 86 (3), 75 (2), 73 (8), 55 (11), 42 (12).

^1H - NMR₃₀₀ (DMSO- d_6 / TMS)

* = Tautomer A (s. Abb. V6a)

δ / ppm = 3.17 (s, 3 H, H-16), 3.38 (s, 0.3 H, H-16)*, 4.27 (d, 0.2 H, H-7)*, 4.53 (s, 2 H, H-10), 4.57 (s, 2 H, H-7), 5.24 (s, 0.1 H, H-10)*, 6.91 (t/br, 0.1 H, H-8)*, 7.51 (d, 1.1 H, H-5, $J = 8.2$ Hz), 7.87 (dd, 1.1 H, H-4, $J = 8.2$ Hz, $J = 2.5$ Hz), 8.43 (d, 1.1 H, H-2, $J = 2.0$ Hz).

^{13}C - NMR₇₅ (DMSO- d_6 / TMS)

* = Tautomer A (s. Abb. V6a)

δ / ppm = 30.26 (C-16), 30.97 (C-16)*, 31.24 (C-10), 43.66 (C-7)*, 49.42 (C-7), 71.87 (C-10)*, 115.04 (C-15), 117.40 (C-15)*, 123.83 (C-5), 123.96 (C-5)*, 133.40 (C-3)*, 134.99 (C-3), 138.89 (C-4), 138.96 (C-4)*, 142.90 (C-9)*, 148.51 (C-6), 148.75 (C-2), 148.90 (C-6)*, 149.06 (C-2)*, 157.48 (C-9), 170.89 (C-12)*, 177.38 (C-12).

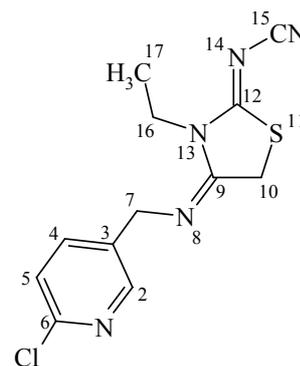
b) 4-[(*N*-(6-Chlor-3-pyridylmethyl)imino]-2-cyanimino-3-ethyl-[1,3]-thiazolidin **98**

X : Natrium-*N*-cyanimino-*N*-ethylamino-
methanthiolat **49** (0.45 g)

Smp. : 132 °C

Ausbeute : 0.46 g (52 % d. Th.)

$\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{ClN}_5\text{S}$ ($M = 293.78$ g / mol)



MS (EI / 70 eV)

m/z (%) = 296 (3), 295 (16), 294 (8), 293 (44) [M^+], 265 (6), 207 (6), 200 (4), 198 (8), 169 (3), 167 (20), 129 (7), 128 (31), 127 (14), 126 (100), 101 (7), 100 (4), 99 (17), 90 (22), 82 (11), 73 (11).

^1H - NMR $_{300}$ (DMSO- d_6 / TMS)

δ / ppm = 1.12 (t, 3 H, H-17, $^3J = 7.1$ Hz), 3.81 (q, 2 H, H-16, $^3J = 7.1$ Hz), 4.52 (s, 2 H, H-10), 4.57 (s, 2 H, H-7), 7.51 (d, 1 H, H-5, $J = 8.2$ Hz), 7.87 (dd, 1 H, H-4, $J = 8.2$ Hz, $J = 2.5$ Hz), 8.43 (d, 1 H, H-2, $J = 2.5$ Hz).

^{13}C - NMR $_{75}$ (DMSO- d_6 / TMS)

δ / ppm = 11.49 (C-17), 31.16 (C-10), 38.62 (C-16), 49.47 (C-7), 115.09 (C-15), 123.88 (C-5), 135.06 (C-3), 138.81 (C-4), 148.52 (C-6), 148.69 (C-2), 156.73 (C-9), 176.94 (C-12).

IR (fest in KBr)

$\tilde{\nu}$ / cm^{-1} = 3062 (C-H_{aryl}), 2972 u. 2930 (C-H_{alkyl}), 2876 (N-CH₂), 2192 u. 2156 (C \equiv N), 1682 (C=C), 1558 (C=N), 1452 u. 1437 (Ringschw.), 1381 (CH₂), 1096 (C_{aryl}-Cl).

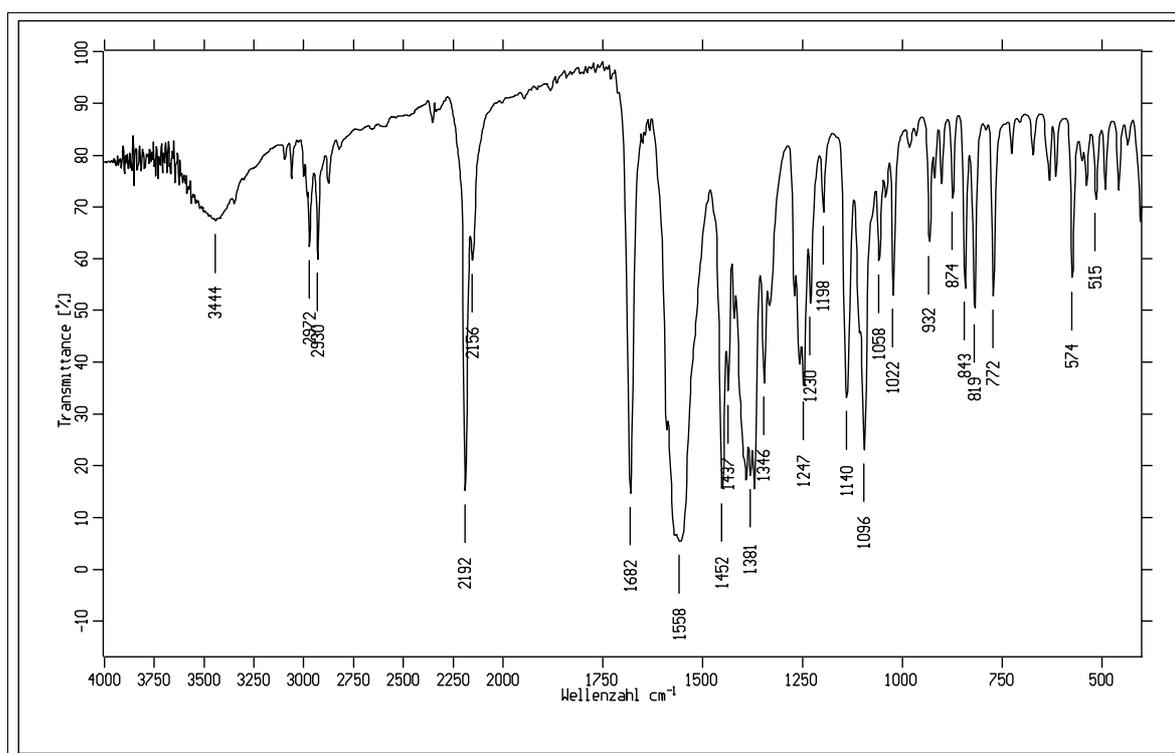


Abbildung 51: IR - Spektrum (KBr) der Verbindung **98**

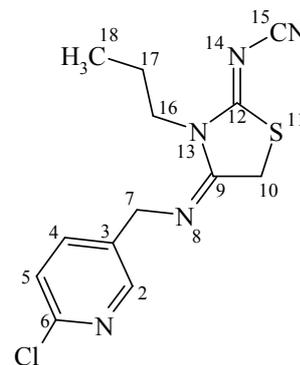
c) 4-[(*N*-(6-Chlor-3-pyridylmethyl)imino]-2-cyanimino-3-propyl-[1,3]-thiazolidin **99**

X : Natrium-*N*-cyanimino-*N*-propylamino-
methanthiolat **50** (0.50 g)

Smp. : 122 °C

Ausbeute : 0.47 g (51 % d. Th.)

$C_{13}H_{14}ClN_5S$ (M = 307.81 g / mol)



MS (EI / 70 eV)

m/z (%) = 310 (3), 309 (24), 308 (9), 307 (62) [M^+], 276 (5), 274 (22), 269 (23), 268 (14), 267 (77), 266 (24), 265 (70), 264 (12), 255 (9), 253 (28), 198 (10), 181 (18), 129 (5), 128 (29), 127 (13), 126 (100), 101 (6), 99 (18), 91 (11), 90 (17), 86 (8), 73 (20), 69 (14), 57 (18), 55 (12), 44 (39), 41 (28), 40 (57).

1H - NMR $_{300}$ (DMSO- d_6 / TMS)

* = Tautomer A (s. Abb. V6a)

δ / ppm = 0.85 (t, 3 H, H-18, $^3J = 7.4$ Hz), 0.91 (t, 0.3 H, H-18, $^3J = 7.4$ Hz)*, 1.60 (sext, 2.2 H, H-17, $^3J = 7.4$ Hz), 3.74 (t, 2 H, H-16, $^3J = 7.4$ Hz), 3.84 (t, 0.2 H, H-16, $^3J = 7.4$ Hz)*, 4.28 (d, 0.2 H, H-7)*, 4.53 (s, 2 H, H-10), 4.57 (s, 2 H, H-7), 5.23 (s, 0.1 H, H-10)*, 6.78 (t/br, 0.1 H, H-8)*, 7.51 (d, 1.1 H, H-5, $J = 8.2$ Hz), 7.87 (dd, 1.1 H, H-4, $J = 8.2$ Hz, $J = 2.5$ Hz), 8.43 (d, 1.1 H, H-2, $J = 2.5$ Hz).

^{13}C - NMR $_{75}$ (DMSO- d_6 / TMS)

* = Tautomer A (s. Abb. V6a)

δ / ppm = 10.73 (C-18)*, 11.04 (C-18), 19.45 (C-17), 20.36 (C-17)*, 31.06 (C-10), 43.67 (C-7)*, 44.92 (C-16), 45.13 (C-16)*, 49.49 (C-7), 71.68 (C-10)*, 115.07 (C-15), 117.40 (C-17)*, 123.89 (C-5), 123.96 (C-5)*, 133.50 (C-3)*, 135.05 (C-3), 138.76 (C-4), 138.82 (C-4)*, 142.31 (C-9)*, 148.51 (C-6), 148.65 (C-2), 148.94 (C-6)*, 148.98 (C-2)*, 157.12 (C-9), 170.99 (C-12)*, 177.30 (C-12).

IR (fest in KBr)

$\tilde{\nu}$ / cm^{-1} = 3067 (C-H_{aryl}), 2965 u. 2931 (C-H_{ali.}), 2871 (N-CH₂), 2193 u. 2159 (C \equiv N), 1681 (C=C), 1542 (C=N), 1459 u. 1433 (Ringschw.), 1396 (CH₂), 1236, 1147, 1099 (C_{arom.}-Cl), 845, 745, 580.

Versuch 25

1.12 g (3.0 mmol) *N*²-(6-Chlor-3-pyridylmethyl)-*N*¹-tosyl-2-chlorethansäureimidamid **95** werden in 25 ml Methanol suspendiert und mit 3.0 mmol des Natriumsalzes vom *N*-Alkyl-*N*¹-cyanthioharnstoff X in 15 ml Methanol versetzt. Anschließend wird das Reaktionsgemisch vier Stunden unter Rückfluß erhitzt und abgekühlt, wobei das Produkt kristallisiert. Das Rohprodukt wird aus Ethanol umkristallisiert.

a) *N*²-(6-Chlor-3-pyridylmethyl)-*N*¹-tosyl-2-{5-(4-amino-2-methylethylamino-[1,3]-thiazolyl)}ethansäureimidamid **100**

X : Natrium-*N*-cyanimino-*N*-methylethylaminomethanthiolat **51** (0.50 g)

Smp. : 157 °C

Ausbeute : 1.01 g (70 % d. Th.)

$C_{20}H_{23}ClN_6O_2S_2$ (M = 479.03 g / mol)

MS (FAB / NBA)

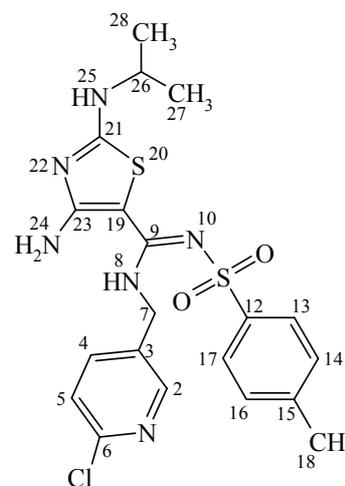
m/z (%) = 482 (4), 481 (13), 480 (10), 479 (31) $[M + 1]^+$, 478 (5).

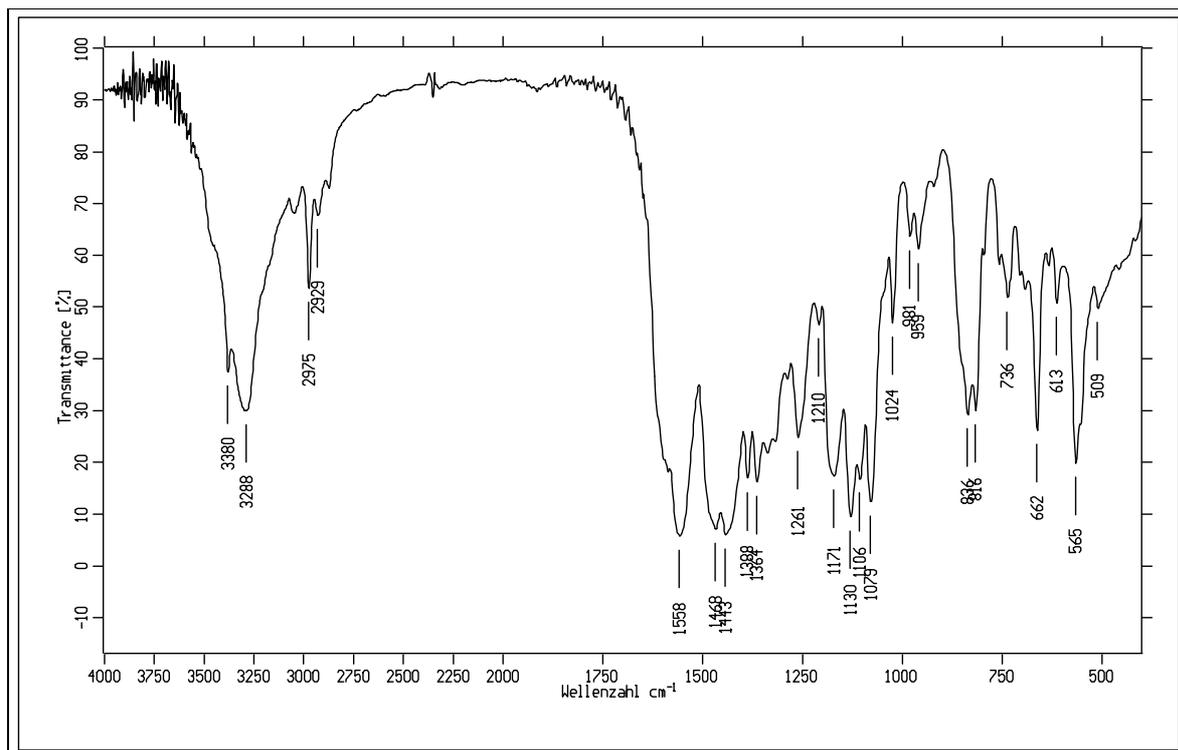
¹H - NMR₃₀₀ (DMSO-d₆ / TMS)

δ / ppm = 1.14 (d, 6 H, H-27 u. H-28, ³*J* = 6.5 Hz), 2.37 (s, 3 H, H-18), 3.81 (br, 1 H, H-26), 4.59 (d, 2 H, H-7, ³*J* = 6.0 Hz), 7.28 (d, 2 H, H-14 u. H-16, *J* = 8.0 Hz), 7.39 (d, 1 H, H-5, *J* = 8.2 Hz), 7.46 (dd, 1 H, H-5, *J* = 8.2 Hz, *J* = 2.5 Hz), 7.63 - 7.68 (m, 3 H, H-13 u. H-17 u. H-8), 7.94 (s, 2 H, H-24), 8.14 (d, 1 H, H-2, *J* = 2.5 Hz), 8.57 (d, 1 H, H-25, *J* = 7.1 Hz).

¹³C - NMR₇₅ (DMSO-d₆ / TMS)

δ / ppm = 20.83 (C-18), 21.95 (C-27 u. C-28), 44.24 (C-7), 46.17 (C-26), 80.04 (C-19), 123.85 (C-5), 125.70 (C-13 u. C-17), 129.15 (C-14 u. C-16), 133.83 (C-3), 138.03 (C-4), 141.17 (C-12), 141.36 (C-15), 148.33 (C-2), 148.83 (C-6), 157.51 (C-9), 166.39 (C-23), 168.66 (C-21).



Abbildung 52: IR - Spektrum (KBr) der Verbindung **100**

b) *N*²-(6-Chlor-3-pyridylmethyl)-*N*¹-tosyl-2- $\{5$ -(4-amino-2-allylamino-[1,3]-thiazolyl) $\}$ ethansäureimidamid **101**

X : Natrium-*N*-cyanimino-*N*-allylamino-
methanthiolat **52** (0.49 g)

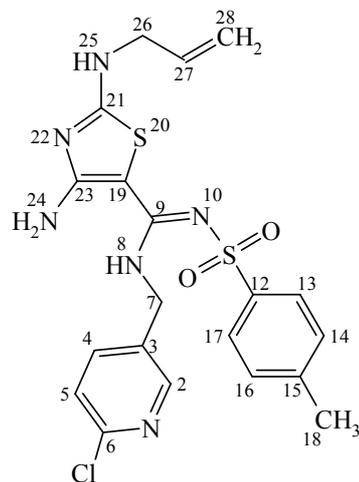
Smp. : 122 °C

Ausbeute : 0.96 g (67 % d. Th.)

$C_{20}H_{21}ClN_6O_2S_2$ (M = 477.01 g / mol)

MS (FAB / NBA-Matrix)

m/z (%) = 479 (2), 478 (2), 477 (5) $[M + 1]^+$, 476 (1).



IR (fest in KBr)

$\tilde{\nu}$ / cm^{-1} = 3300 (N-H prim. u. sec.), 1558 (C=N u. Ringschw.), 1480 u. 1453 (Ringschw.), 1330 u. 1131 (SO₂), 1253, 1180, 1078 (C_{aryl}-Cl), 840, 814, 665, 567.

^1H - NMR $_{300}$ (DMSO- d_6 / TMS)

δ / ppm = 2.36 (s, 3 H, H-18), 3.87 (br, 2 H, H-26), 4.58 (br, 2 H, H-7), 5.13 (m, 2 H, H-28), 5.81 (m, 1 H, H-27), 7.28 (d, 2 H, H-14 u. H-16, $J = 8.0$ Hz), 7.39 (d, 1 H, H-5, $J = 8.2$ Hz), 7.45 (dd, 1 H, H-4, $J = 8.2$ Hz, $J = 2.5$ Hz), 7.63 (d, 2 H, H-13 u. H-17, $J = 8.0$ Hz), 7.68 (br, 1 H, H-8), 7.89 (s, 2 H, H-24), 8.13 (d, 1 H, H-2, $J = 2.5$ Hz), 8.78 (br, 1 H, H-25).

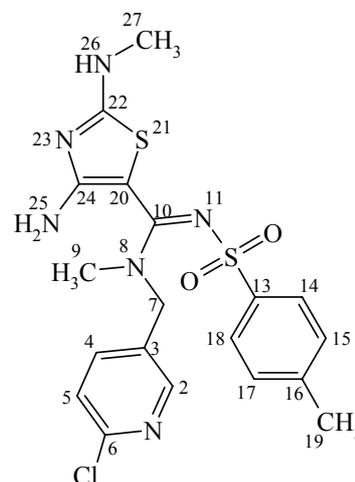
^{13}C - NMR $_{75}$ (DMSO- d_6 / TMS)

δ / ppm = 20.84 (C-18), 44.27 (C-7), 45.81 (C-26), 80.52 (C-19), 116.26 (C-28), 123.85 (C-5), 125.71 (C-13 u. C-17), 129.17 (C-14 u. C-16), 133.66 (C-27), 133.75 (C-3), 138.09 (C-4), 141.14 (C-12), 141.71 (C-15), 148.38 (C-2), 148.88 (C-6), 157.54 (C-9), 166.02 (C-23), 168.72 (C-21).

Versuch 26

N^2 -(6-Chlor-3-pyridylmethyl)- N^2 -methyl- N^1 -tosyl-2-{5-(4-amino-2-methylamino-[1,3]-thiazolyl)}ethansäureimidamid **102**

1.12 g (3.0 mmol) N^2 -(6-Chlor-3-pyridylmethyl)- N^2 -methyl- N^1 -tosyl-2-chlorethansäureimidamid **96** werden in 25 ml Methanol suspendiert und mit 0.41 g (3.0 mmol) Natrium- N -cyanimino- N -methylaminomethanthiolat **48** in 15 ml Methanol versetzt. Anschließend wird das Reaktionsgemisch zwei Stunden unter Rückfluß erhitzt, abgekühlt, am Rotationsverdampfer unter vermindertem Druck vollständig eingeeengt und mit wenig Isopropanol versetzt, wobei ein rosafarbener Feststoff kristallisiert. Dieser Feststoff entspricht dem Produkt aus **V13** (0.43g / 46 % d. Th.). Das Filtrat wird wieder eingeeengt, mit wenig Ethanol versetzt und in der Kälte aufbewahrt, wobei langsam ein beiger Feststoff kristallisiert. Das Produkt wird filtriert und mit kaltem Ethanol gewaschen.



Smp. : 198 °C

Ausbeute : 0.14 g (10 % d. Th.)

$C_{19}H_{21}ClN_6O_2S_2$ (M = 465.00 g / mol)

MS (FAB, NBA-Matrix)

m / z (%) = 468 (5), 467 (20), 466 (15), 465 (50) [M + 1]⁺, 464 (8), 463 (6).

¹H - NMR₃₀₀ (DMSO-d₆ / TMS)

δ / ppm = 2.34 (s, 3 H, H-19), 2.98 (d, 3 H, H-27, ³J = 4.8 Hz), 3.06 (s, 3 H, H-9), 4.75 (s, 2 H, H-7), 7.31 (d, 2 H, H-15 u. H-17, J = 8.0 Hz), 7.51 (d, 1 H, H-5, J = 8.2 Hz), 7.51 (br, 1 H, H-26), 7.70 (m, 2 H, H-14 u. H-18), 7.77 (dd, 1 H, H-4, J = 8.2 Hz, J = 2.5 Hz), 8.38 (d, 1 H, H-2, J = 2.5 Hz).

¹³C - NMR₇₅ (DMSO-d₆ / TMS)

δ / ppm = 20.79 (C-19), 31.84 (C-27), 37.86 (C-9), 51.34 (C-7), 82.20 (C-20), 124.25 (C-5), 125.59 (C-14 u. C-18), 129.16 (C-15 u. C-17), 131.50 (C-3), 138.93 (C-4), 141.26 (C-13), 141.42 (C-16), 149.07 (C-2), 149.40 (C-6), 158.55 (C-10), 165.05 (C-24), 170.41 (C-22).

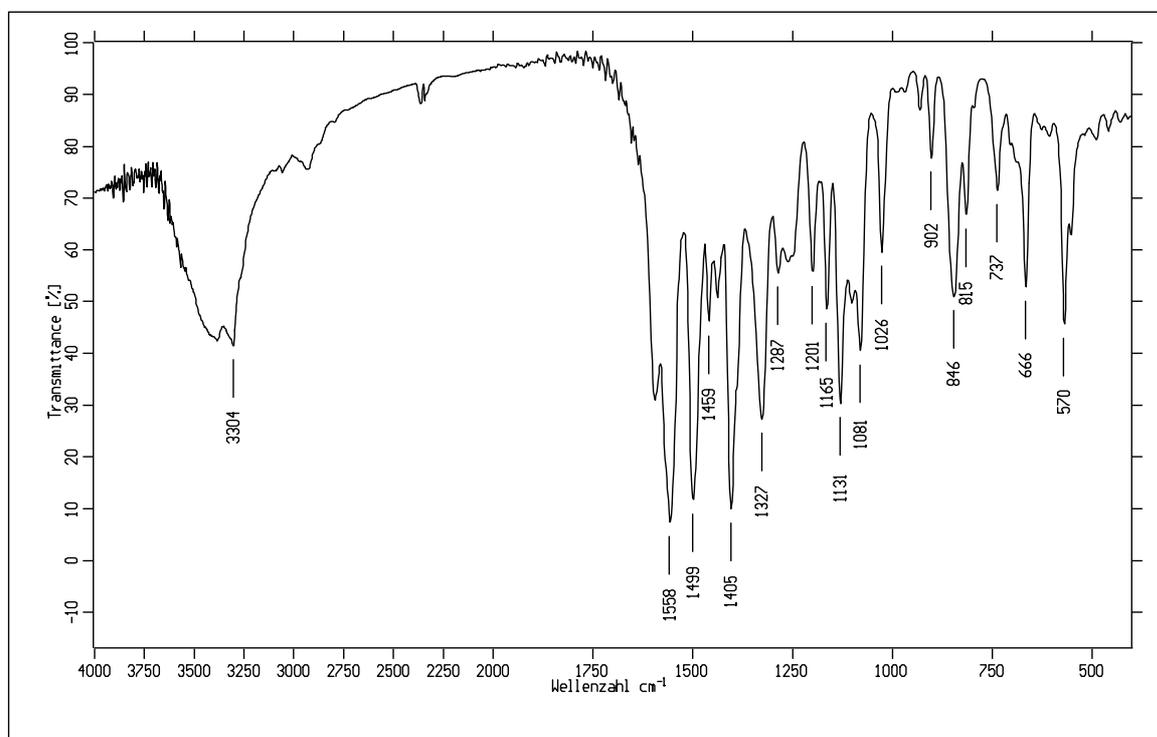
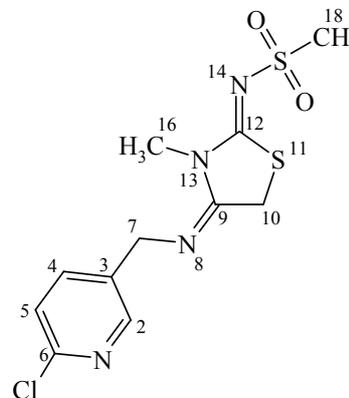


Abbildung 53: IR - Spektrum (KBr) der Verbindung **102**

Versuch 27

4-[(N-(6-Chlor-3-pyridylmethyl)imino]-3-methyl-2-methylsulfonylimino-[1,3]-thiazolidin 105

0.50 g (3.0 mmol) *N*-Methyl-*N'*-methylsulfonylthioharnstoff [90] werden in 30 ml Methanol gelöst, bei Raumtemperatur mit 0.30 g (3.0 mmol) Triethylamin versetzt und 30 Minuten gerührt. Anschließend werden 1.12 g (3.0 mmol) *N*²-(6-Chlor-3-pyridylmethyl)-*N*¹-tosyl-2-chlorethansäureimidamid **95** fest zugegeben und zwei Stunden unter Rückfluß erhitzt. Das abgekühlte Reaktionsgemisch wird filtriert und der Feststoff so umkristallisiert, daß die gesättigte heiße Lsg. in das doppelte Volumen Wasser filtriert wird.



Smp. : 145 °C

Ausbeute : 0.62 g (62 % d. Th.)

C₁₁H₁₃ClN₄S₂O₂ (M = 332.83 g / mol)

MS (EI / 70 eV)

m / z (%) = 335 (2), 334 (14), 333 (6), 332 (33) [M⁺], 200 (7), 198 (21), 129 (4), 128 (34), 127 (10), 126 (100), 101 (5), 99 (12), 91 (11), 90 (17), 86 (5), 79 (8), 73 (8), 55 (31).

¹H - NMR₃₀₀ (DMSO-d₆ / TMS)

* = Tautomer A (s. Abb. V6a)

δ / ppm = 2.88 (s, 0.6 H, H-18)*, 3.07 (s, 3 H, H-18), 3.20 (s, 3 H, H-16), 3.40 (s, 0.6 H, H-16)*, 4.25 (d, 0.4 H, H-7)*, 4.30 (s, 2 H, H-10), 4.54 (s, 2 H, H-7), 5.22 (s, 0.2 H, H-10)*, 6.61 (t/br, 0.2 H, H-8)*, 7.51 (d, 1.2 H, H-5, J = 8.2 Hz), 7.87 (dd, 1.2 H, H-4, J = 8.2 Hz, J = 2.5 Hz), 8.43 (d, 1.2 H, H-2, J = 2.5 Hz).

¹³C - NMR₇₅ (DMSO-d₆ / TMS)

* = Tautomer A (s. Abb. V6a)

δ / ppm = 29.52 (C-10), 30.85 (C-16), 31.32 (C-16)*, 40.11 (C-18)*, 41.32 (C-18), 43.86 (C-7)*, 49.71 (C-7), 73.27 (C-10)*, 123.82 (C-5), 123.85 (C-5)*, 133.55 (C-3)*, 135.24 (C-3), 138.88 (C-4), 138.92 (C-4)*, 141.87 (C-9)*, 148.42 (C-6), 148.74 (C-2), 148.85 (C-6)*, 149.05 (C-2)*, 157.11 (C-9), 165.16 (C-12)*, 169.72 (C-12).

IR (fest in KBr)

$\tilde{\nu} / \text{cm}^{-1} = 3003$ (C-H_{aryl}), 2974 u. 2923 (C-H_{alkyl}), 2855 (N-CH₂), 1679 (C=C), 1531 (C=N), 1456 u 1420 (Ringschw.), 1397 (CH₂), 1293 u. 1124 (SO₂), 1107 (C_{aryl}-Cl), 983, 825, 572.

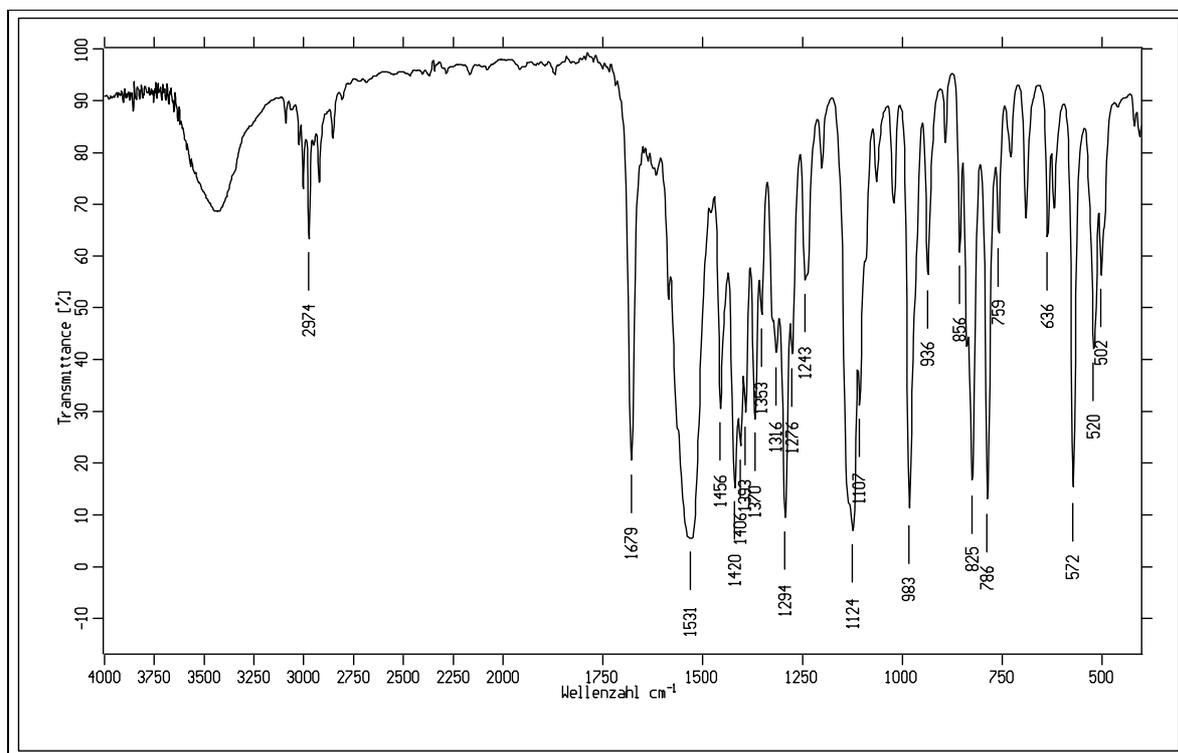
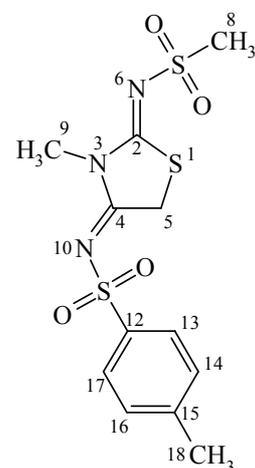


Abbildung 54: IR - Spektrum (KBr) der Verbindung **103**

Versuch 28

3-Methyl-2-methylsulfonylimino-4-tosylimino-[1,3]-thiazolidin **103**

0.34 g (2.0 mmol) *N*-Methyl-*N'*-methylsulfonylthioharnstoff [90] werden in 10 ml Methanol gelöst, bei Raumtemperatur mit 0.20 g (2.0 mmol) Triethylamin in 2 ml Methanol versetzt und 30 Minuten gerührt. Anschließend werden 0.77 g (2.0 mmol) *N*²-(6-Chlor-3-pyridylmethyl)-*N*²-methyl-*N*¹-tosyl-2-chlorethansäureimidamid **96** in 10 ml abs. Methanol zugetropft und 16 Stunden gerührt. Der entstandene voluminöse Niederschlag wird filtriert mit dest. Wasser gewaschen und aus Ethanol umkristallisiert.



Smp. : 160 °C / Zersetzung

Ausbeute : 0.45 g (62 % d. Th.)

$C_{12}H_{15}N_3O_4S_3$ (M = 361.46 g / mol)

MS (EI, 70 eV)

m / z (%) = 364 (1), 363 (4), 362 (5), 361 (30) [M^+], 206 (27), 155 (21), 135 (25), 92 (9), 91 (100), 86 (24), 79 (11), 65 (16), 57 (10), 44 (15).

1H - NMR $_{300}$ (DMSO- d_6 / TMS)

* = Signalüberlagerung beider Tautomere

Tautomer A : δ / ppm = 2.41 (t, 3.6 H, H-18)*, 2.93 (s, 0.6 H, H-8), 3.24 (s, 0.6 H, H-9), 6.10 (s, 0.2 H, H-5), 7.44 (d, 0.4 H, H-14 u. H-16, $J = 8.2$ Hz), 7.69 (d, 0.4 H, H-13 u. H-17, $J = 8.2$ Hz), 10.00 - 11.00 (br, 0.2 H, H-10).

Tautomer B : δ / ppm = 2.41 (t, 3.6 H, H-18)*, 3.12 (s, 3 H, H-8), 3.13 (s, 3 H, H-9), 4.66 (s, 2 H, H-5), 7.43 (d, 2 H, H-14 u. H-16, $J = 8.3$ Hz), 7.83 (d, 2 H, H-13 u. H-17, $J = 8.3$ Hz).

^{13}C - NMR $_{75}$ (DMSO- d_6 / TMS)

* = Signalüberlagerung beider Tautomere

Tautomer A : δ / ppm = 20.93 (C-17)*, 32.03 (C-9), 40.65 (C-8), 101.03 (C-5), 126.83 (C-13 u. C-17), 129.81 (C-14 u. C-16), 136.10 (C-15), 143.77 (C-12), 147.15 (C-4), 164.23 (C-2).

Tautomer B : δ / ppm = 20.93 (C-17)*, 31.67 (C-9), 34.49 (C-5), 41.16 (C-8), 126.45 (C-13 u. C-17), 129.55 (C-14 u. C-16), 137.87 (C-15), 143.49 (C-12), 168.00 (C-4), 170.76 (C-2).

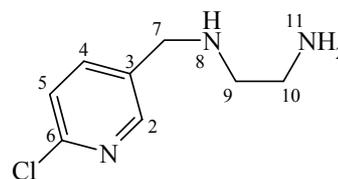
IR (fest in KBr)

$\tilde{\nu}$ / cm^{-1} = 1619 (C=C), 1524 (C=N u. Ringschw.), 1438, 1376, 1303 u. 1123 (SO_2), 1156 (SO_2), 1091 (SO_2), 970, 769, 732, 687, 615.

Versuch 29

Allgemeine Vorschrift zur Darstellung der monosubstituierten Diamine

In 100 ml abs. Acetonitril werden 0.06 mol Diamin X bei Raumtemperatur mit 2.6 ml abs. Triethylamin versetzt. Innerhalb von 2 Stunden werden 3.24 g (0.02 mol) CCMP **130** in 100 ml abs. Acetonitril sehr langsam zugetropft und 20 Stunden gerührt. Hiernach wird das Reaktionsgemisch filtriert, unter vermindertem Druck am Rotationsverdampfer vom Lösungsmittel befreit und im Hochvakuum fraktioniert destilliert.

a) N-(6-Chlor-3-pyridylmethyl)ethan-1,2-diamin **111**

X : Ethan-1,2-diamin (3.61 g)

Sdp. : 120 °C / 0.05 mbar

Ausbeute : 2.43 g (65 % d. Th.) (Lit. [26b]: 92 %) $C_8H_{12}ClN_3$ (M = 185.66 g / mol)

MS (EI / 70 eV)

m/z (%) = 187 (1), 185 (2) [M^+], 158 (2), 157 (7), 156 (7), 155 (23), 129 (12), 128 (27), 127 (35), 126 (76), 101 (5), 99 (12), 91 (15), 90 (12), 73 (12), 65 (6), 64 (7), 63 (10), 44 (17), 42 (10), 39 (12), 32 (33), 30 (100).

1H - NMR $_{300}$ ($CDCl_3$ / TMS)

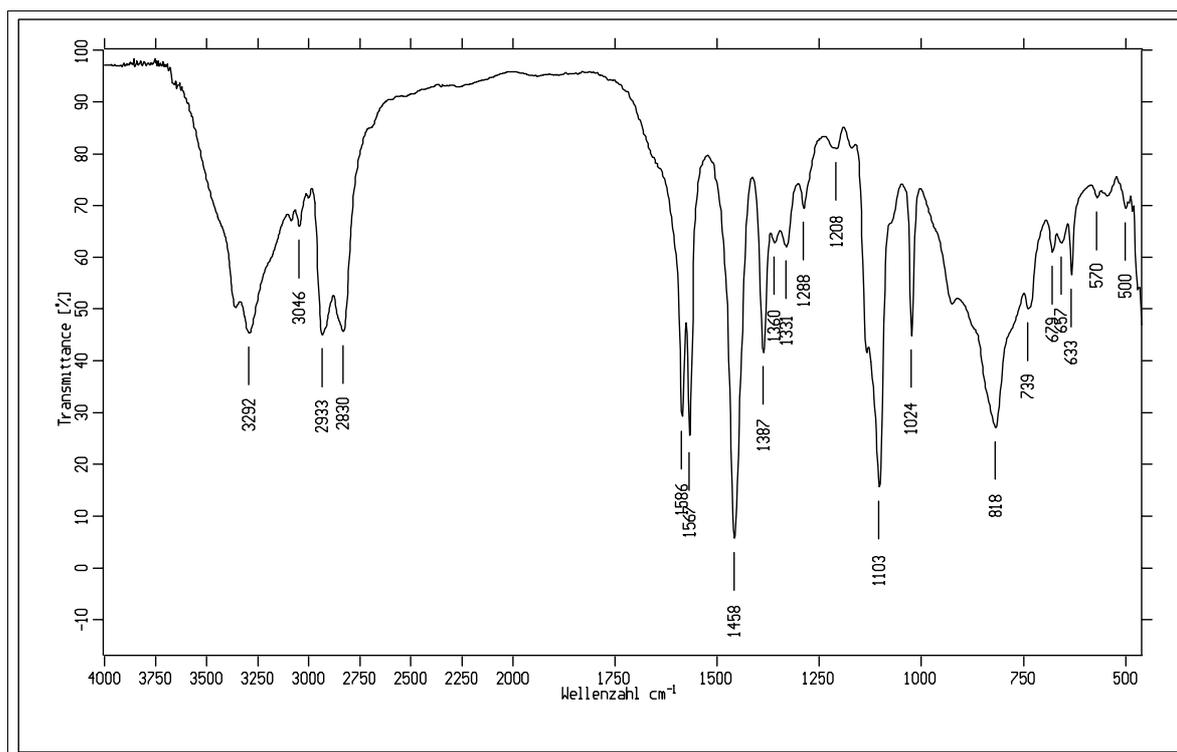
δ / ppm = 1.41 (br, 3 H, H-8 u. H-11), 2.68 (m, 2 H, H-10), 2.83 (m, 2 H, H-9), 3.80 (s, 2 H, H-7), 7.29 (d, 1 H, H-5, $J = 8.1$ Hz), 7.68 (dd, 1 H, H-4, $J = 8.1$ Hz, $J = 2.5$ Hz), 8.34 (d, 1 H, H-2, $J = 2.5$ Hz).

^{13}C - NMR $_{75}$ ($CDCl_3$ / TMS)

δ / ppm = 41.60 (C-10), 50.31 (C-9), 51.86 (C-7), 129.97 (C-5), 134.96 (C-3), 138.73 (C-4), 149.28 (C-2), 149.89 (C-6).

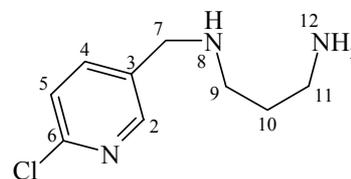
IR (Film)

$\tilde{\nu}$ / cm^{-1} = 3292 (N-H), 3046 ($C-H_{aryl}$), 2933 ($C_{alkyl}-H$), 2830 (N- CH_2), 1586 u. 1567 u. 1458 (Ringschw.), 1387, 1103 ($C_{aryl}-Cl$), 818.

Abbildung 55: IR - Spektrum (Film) der Verbindung **111**b) *N*-(6-Chlor-3-pyridylmethyl)propan-1,2-diamin **112**

X : Propan-1,2-diamin (4.45 g)

Sdp. : 125 °C / 0.05 mbar

Ausbeute : 2.48 g (62 % d. Th.) (Lit. [31]: 19 %) C₉H₁₄ClN₃ (M = 199.69 g / mol)

MS (EI / 70 eV)

m/z (%) = 202 (1), 201 (4), 200 (4), 199 (12) [M⁺], 184 (3), 182 (9), 169 (9), 167 (10), 157 (5), 155 (18), 143 (18), 141 (22), 129 (10), 128 (34), 127 (31), 126 (100), 101 (5), 99 (14), 91 (11), 90 (17), 78 (8), 73 (39), 59 (10), 57 (23), 56 (19).

¹H - NMR₃₀₀ (CDCl₃ / TMS)

δ / ppm = 1.38 (br, 3 H, H-8 u. H-12), 1.65 (qui, 2 H, H-10, ³*J* = 6.8 Hz), 2.69 (t, 2 H, H-11, ³*J* = 6.8 Hz), 2.78 (t, 2 H, H-9, ³*J* = 6.8 Hz), 3.79 (s, 2 H, H-7), 7.29 (d, 1 H, H-5, *J* = 8.1 Hz), 7.68 (dd, 1 H, H-4, *J* = 8.1 Hz, *J* = 2.4 Hz), 8.34 (d, 1 H, H-2, *J* = 2.4 Hz).

^{13}C - NMR $_{75}$ (CDCl_3 / TMS)

δ / ppm = 33.56 (C-10), 40.47 (C-11), 47.39 (C-9), 50.54 (C-7), 123.98 (C-5), 134.91 (C-3), 138.72 (C-4), 149.28 (C-2), 149.88 (C-6).

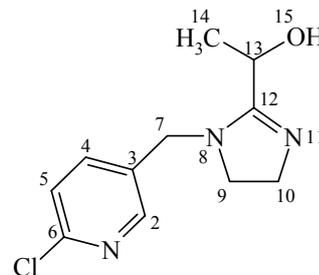
IR (Film)

$\tilde{\nu}$ / cm^{-1} = 3287 (N-H), 3046 (C-H_{aryl}), 2931 ($\text{C}_{\text{alkyl}}\text{-H}$), 2852 (N- CH_2), 1587 u. 1568 u. 1457 (Ringschw.), 1386, 1105 ($\text{C}_{\text{aryl}}\text{-Cl}$), 819.

Versuch 30

1-(6-Chlor-3-pyridylmethyl)-2-(1-hydroxyethyl)-4,5-dihydro-1H-imidazolin 117

In 25 ml abs. Ethanol werden 1.86 g (10.0 mmol) *N*-(6-Chlor-3-pyridylmethyl)-ethan-1,2-diamin **111** gelöst und bei Raumtemperatur mit einer Lösung aus 1.89 g (11.0 mmol) 2-Chlorpropanethylesteriminiumchlorid **113** [69b] in 20 ml abs. Ethanol tropfenweise versetzt. Nach beendeter Zugabe wird eine Stunde bei Raumtemperatur gerührt. Zum



Austreiben des entstandenen Ammoniaks wird unter kräftigem Rühren vier Stunden ein mäßiger Stickstoffstrom durch das Reaktionsgemisch geleitet, filtriert und unter vermindertem Druck das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Der ölige Rückstand wird in 25 ml Ethanol aufgenommen, auf dem Eisbad mit 4.0 ml 10 % Natronlauge versetzt und eine Stunde bei Raumtemperatur gerührt. Zur Isolierung des Produktes wird filtriert, das Lösungsmittel entfernt und der ölige Rückstand mit Ethylacetat / Methanol = 2 / 1 ($R_f = 0.2$) über Kieselgel eluiert.

Ausbeute : 1.69 g (71 % d. Th.)

$\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{ClN}_3\text{O}$ ($M = 239.71$ g / mol)

MS (EI / 70 eV)

m/z (%) = 241 (11), 240 (6), 239 (33) [M^+], 198 (4), 196 (13), 157 (10), 156 (5), 155 (31), 154 (7), 128 (20), 126 (53), 114 (13), 113 (60), 71 (31), 70 (29), 69 (13), 68 (4), 58 (34), 57 (47), 56 (41), 55 (10), 32 (70), 31 (100).

^1H - NMR $_{300}$ (CDCl_3 / TMS)

δ / ppm = 1.22 (d, 3 H, H-14, $^3J = 6.9$ Hz), 2.83 (ddd, 1 H, H-9, $^2J = 12.8$ Hz, $^3J = 9.8$ Hz, $^3J = 4.3$ Hz), 2.99 (ddd, 1 H, H-9, $^2J = 12.8$ Hz, $^3J = 4.7$ Hz, $^3J = 3.3$ Hz), 3.15 (dt, 1 H, H-10, $^2J = 11.4$ Hz, $^3J = 4.0$ Hz), 3.31 (ddd, 1 H, H-10, $^2J = 11.4$ Hz, $^3J = 9.8$ Hz, $^3J = 4.7$ Hz), 4.51 (m, 2 H, H-7), 7.50 (d, 1 H, H-5, $J = 8.2$ Hz), 7.73 (dd, 1 H, H-4, $J = 8.2$ Hz, $J = 2.5$ Hz), 8.32 (d, 1 H, H-2, $J = 2.5$ Hz).

^{13}C - NMR $_{75}$ (CDCl_3 / TMS)

δ / ppm = 18.09 (C-14), 41.27 (C-9), 46.19 (C-7), 48.05 (C-10), 54.49 (C-13), 124.12 (C-5), 132.78 (C-3), 139.05 (C-4), 148.99 (C-6), 149.05 (C-2), 170.83 (C-12).

IR (Film)

$\tilde{\nu}$ / cm^{-1} = 3287 (O-H), 3046 (C-H_{aryl}), 2931 (C_{alkyl}-H), 2852 (N-CH₂), 1587 u. 1568 u. 1457 (Ringschw.), 1386, 1105 (C_{aryl}-Cl), 819.

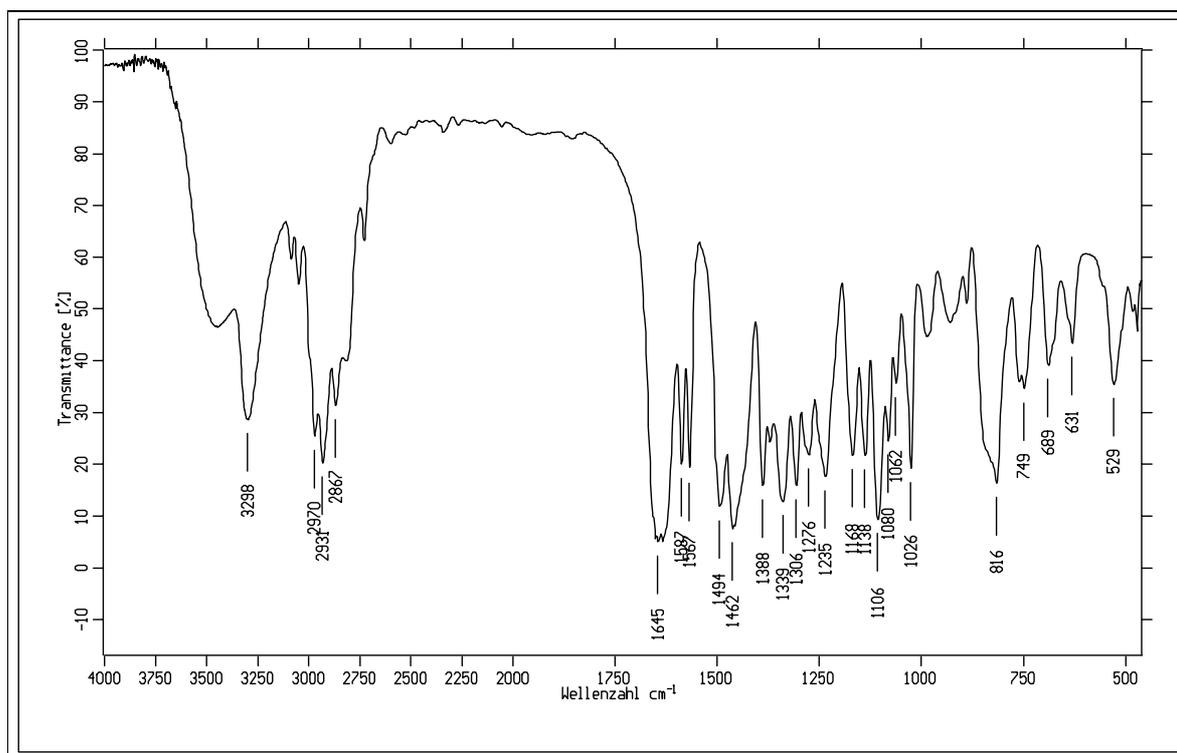
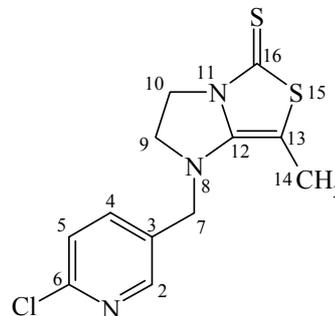


Abbildung 56: IR - Spektrum (Film) der Verbindung **117**

Versuch 31**1-(6-Chlor-3-pyridylmethyl)-7-methyl-[1,3]-diazolano-[1,2-c]-4,5-dihydro-[1,3]-thiazolin-4-thion 118**

0.76 g (10.0 mmol) Schwefelkohlenstoff in 10 ml abs. Ethanol werden auf dem Eisbad mit einer Lösung aus 0.23 g (10.0 mmol) Natrium in 5 ml abs. Ethanol tropfenweise versetzt und nach beendeter Zugabe 30 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Diese Lösung wird auf dem Eisbad in das, laut Versuch 38, beschriebene Rohprodukt, das in 25 ml Ethanol gelöst ist, getropft, langsam auf Raumtemperatur gebracht und 90 Minuten unter Rückfluß erhitzt. Anschließend wird heiß filtriert und das Filtrat eingengt. Das Produkt fällt in Form blaß gelber Kristalle an. Zur Reinigung wird aus Ethanol umkristallisiert.



Smp. : 126 °C

Ausbeute : 1.36 g (46 % d. Th. bezogen auf **111**) C₁₂H₁₂ClN₃S₂ (M = 297.83 g / mol)

MS (EI / 70 eV)

m / z (%) = 300 (4), 299 (21), 298 (8), 297 (51) [M⁺], 171 (57), 128 (5), 127 (5), 126 (13), 86 (6), 60 (7), 59 (100), 32 (15).

¹H - NMR₃₀₀ (DMSO-d₆ / TMS)

δ / ppm = 2.01 (s, 3 H, H-14), 3.72 (m, 2 H, H-9), 3.88 (m, 2 H, H-10), 4.47 (s, 2 H, H-7), 7.55 (d, 1 H, H-5, J = 8.2 Hz), 7.88 (dd, 1 H, H-4, J = 8.2 Hz, J = 2.5 Hz), 8.44 (d, 1 H, H-2, J = 2.5 Hz).

¹³C - NMR₇₅ (DMSO-d₆ / TMS)

δ / ppm = 9.39 (C-14), 44.20 (C-10), 48.68 (C-7), 54.32 (C-9), 86.72 (C-13), 124.15 (C-5), 132.43 (C-3), 139.22 (C-4), 143.33 (C-12), 149.16 (C-2), 149.34 (C-6), 177.43 (C-16).

IR (fest in KBr)

$\tilde{\nu} / \text{cm}^{-1} = 2946$ (C-H_{alkyl}), 1636 (C=C), 1580 u. 1565 u. 1458 (Ringschw.), 1416, 1278, 1147, 1105 (C_{aryl}-Cl), 1093 (C=S), 1024, 951, 841, 746.

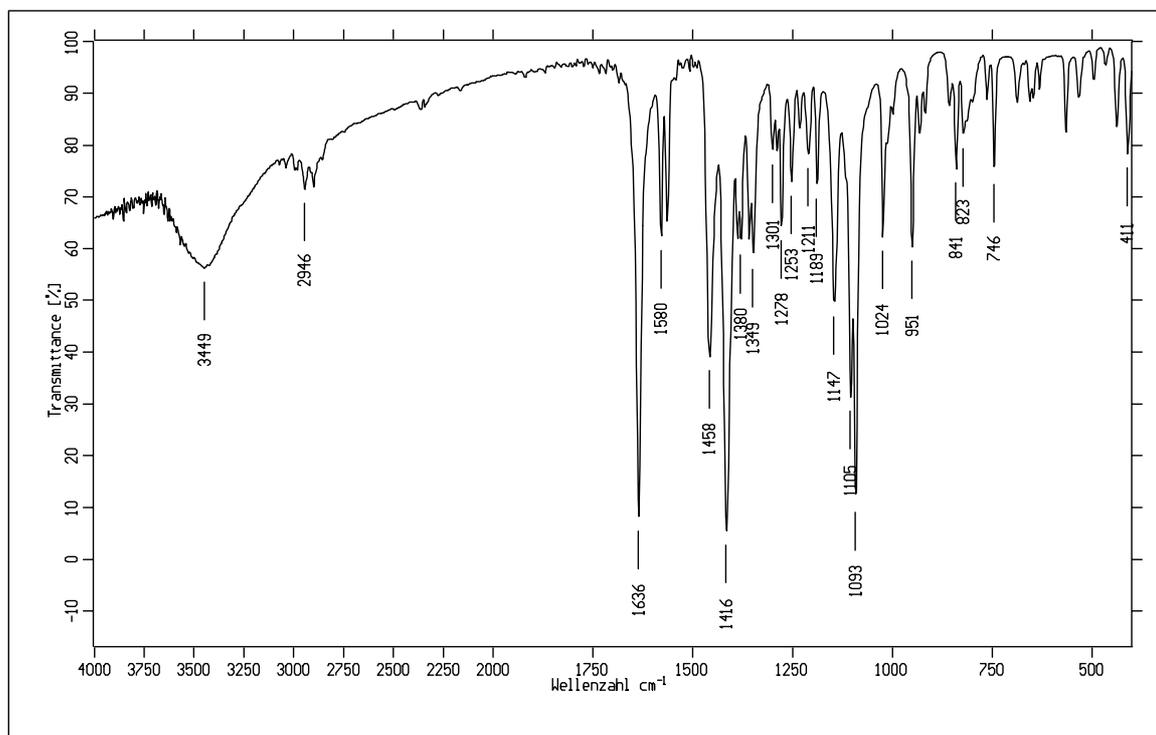


Abbildung 57: IR - Spektrum (KBr) der Verbindung **118**

Versuch 32

In einem 100 ml Zweihalskolben werden 10.0 mmol X in 25 ml abs. Ethanol vorgelegt und bei Raumtemperatur 1.89 g (11.0 mmol) 2-Chlorpropanethylesteriminiumchlorid **113** [69b] in 20 ml abs. Ethanol zugetropft. Nach beendeter Zugabe wird eine Stunde bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend werden 1.70 g (10.0 mmol) Kalium-*N*-cyanimino-methylsulfanylmethanthiolat **71** [73] portionsweise unter kräftigem Rühren zugegeben, eine Stunde bei Raumtemperatur gerührt und 90 Minuten unter Rückfluß erhitzt. Das Reaktionsgemisch wird heiß - direkt in 60 ml Wasser - filtriert. Das Filtrat wird über Nacht im Kühlschrank aufbewahrt, wobei die Produkte kristallisieren oder als Öl anfallen. In beiden Fällen wird der Niederschlag aus Ethanol umkristallisiert.

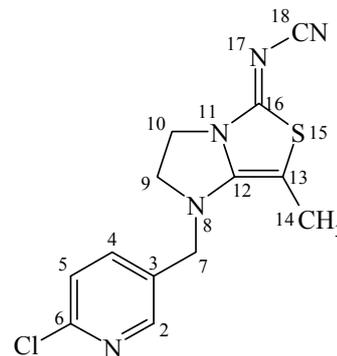
a) 1-[6-Chlor-3-pyridylmethyl]-5-cyanimino-7-methyl-[1,3]-diazolano-[1,2-c]-4,5-dihydro-[1,3]-thiazolin **120**

X : *N*-(6-Chlor-3-pyridylmethyl)ethan-
1,2-diamin **111** (1.86 g)

Smp. : 130 °C

Ausbeute : 0.82 g (27 % d. Th.)

C₁₃H₁₂ClN₅S (M = 305.79 g / mol)



¹H - NMR₃₀₀ (DMSO-d₆ / TMS)

δ / ppm = 2.04 (s, 3 H, H-14), 3.71 (m, 2 H, H-9), 3.87 (m, 2 H, H-10), 4.49 (s, 2 H, H-7), 7.56 (d, 1 H, H-5, *J* = 8.2 Hz), 7.87 (dd, 1 H, H-4, *J* = 8.2 Hz, *J* = 2.5 Hz), 8.43 (d, 1 H, H-2, *J* = 2.5 Hz).

¹³C - NMR₇₅ (DMSO-d₆ / TMS)

δ / ppm = 9.48 (C-14), 42.33 (C-10), 48.33 (C-7), 54.23 (C-9), 80.23 (C-13), 117.29 (C-18), 124.18 (C-5), 132.32 (C-3), 139.16 (C-4), 140.39 (C-12), 149.10 (C-2), 149.37 (C-6), 162.12 (C-16).

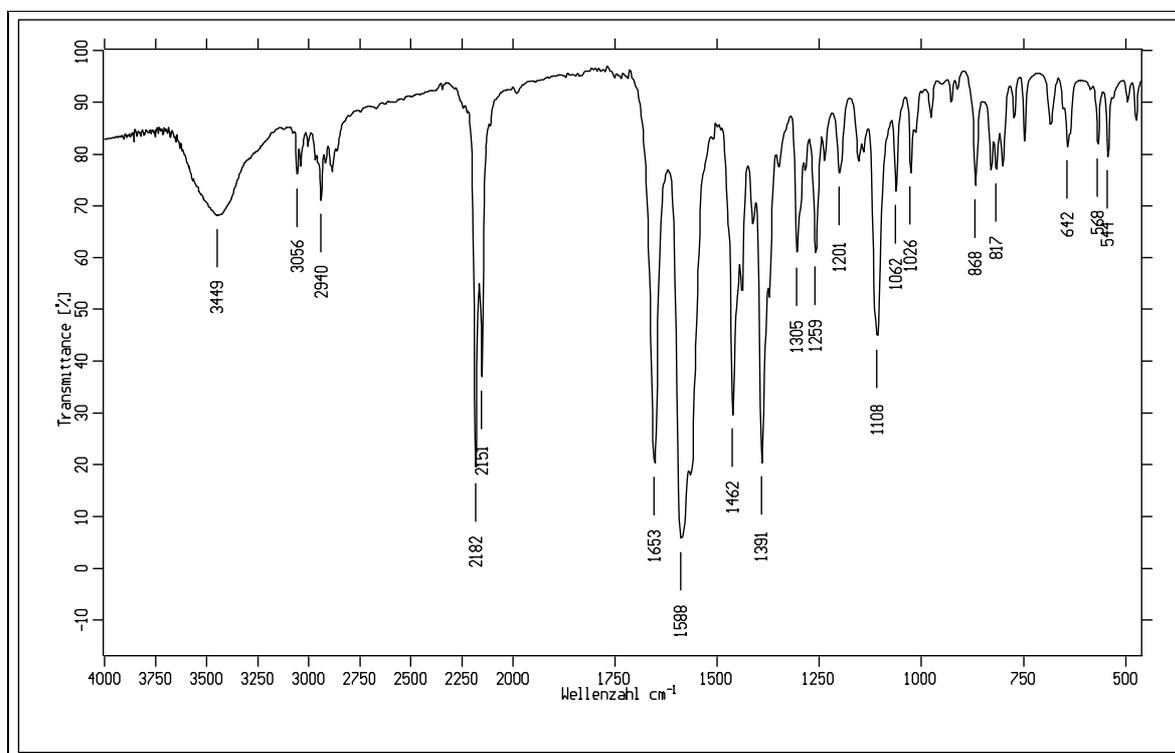


Abbildung 58: IR - Spektrum (KBr) der Verbindung **120**

MS (EI / 70 eV)

m/z (%) = 308 (2), 307 (12), 306 (6), 305 (32) [M^+], 179 (20), 129 (5), 128 (34), 127 (15), 126 (100), 101 (6), 99 (14), 91 (8), 90 (15), 69 (21), 59 (88), 48 (20), 47 (23), 45 (17), 32 (100).

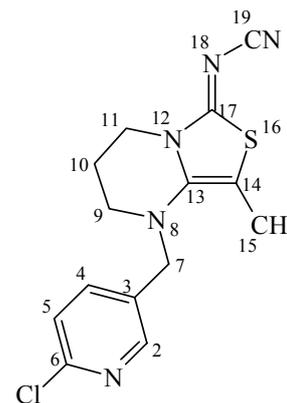
b) 1-[6-Chlor-3-pyridylmethyl]-6-cyanimino-8-methyl-[1,3]-diazinano-[1,2-c]-5,6-dihydro-[1,3]-thiazolin 121

X : *N*-(6-Chlor-3-pyridylmethyl)-propan-1,2-diamin **112** (2.00 g)

Smp. : 153 °C

Ausbeute : 1.09 g (34 % d. Th.)

$C_{14}H_{14}ClN_5S$ ($M = 319.82$ g / mol)



MS (EI / 70 eV)

m/z (%) = 322 (6), 321 (21), 320 (14), 319 (54) [M^+], 318 (6), 195 (5), 194 (11), 193 (100), 165 (5), 135 (14), 128 (7), 127 (7), 126 (20), 101 (1), 99 (4), 90 (7), 59 (28).

1H - NMR₃₀₀ (DMSO- d_6 / TMS)

δ / ppm = 1.92 (qui, 2 H, H-10, $^3J = 5.9$ Hz), 2.06 (s, 3 H, H-15), 3.05 (t, 2 H, H-9, $^3J = 5.6$ Hz), 3.77 (t, 2 H, H-11, $^3J = 6.3$ Hz), 4.40 (s, 2 H, H-7), 7.55 (d, 1 H, H-5, $J = 8.2$ Hz), 7.88 (dd, 1 H, H-4, $J = 8.2$ Hz, $J = 2.5$ Hz), 8.41 (d, 1 H, H-2, $J = 2.5$ Hz).

^{13}C - NMR₇₅ (DMSO- d_6 / TMS)

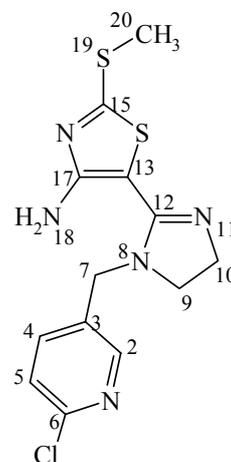
δ / ppm = 11.29 (C-15), 18.26 (C-10), 43.69 (C-11), 45.05 (C-9), 53.41 (C-7), 90.20 (C-14), 117.55 (C-19), 124.18 (C-5), 133.24 (C-3), 136.75 (C-13), 138.83 (C-4), 148.86 (C-2), 149.17 (C-6), 167.40 (C-17).

IR (fest in KBr)

$\tilde{\nu}$ / cm^{-1} = 3045 (C-H_{aryl}), 2941 (C-H_{ali.}), 2888 (N-CH₂), 2179 u. 2159 (C \equiv N), 1631 (C=C), 1541 (C=N), 1558 u. 1567 u. 1461 (Ringschw.), 1404, 1355, 1138, 1104 (C_{aryl}-Cl), 1024, 951, 850, 600.

Versuch 33**4-Amino-5-[(1-(6-Chlor-3-pyridylmethyl))-2-(4,5-dihydroimidazoliny)]-2-methylsulfanyl-[1,3]-thiazol 119**

In einem 100 ml Zweihalskolben werden 10.0 mmol *N*-(6-Chlor-3-pyridylmethyl)ethan-1,2-diamin **111** in 25 ml abs. Ethanol vorgelegt und bei Raumtemperatur mit 1.89 g (11.0 mmol) 2-Chlorethan-ethylesteriminiumchlorid **65** [69b] in 20 ml abs. Ethanol versetzt. Nach beendeter Zugabe wird eine Stunde bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend werden 1.70 g (10.0 mmol) des Kalium-*N*-cyaniminomethylsulfanylmethanthiolat **71** [73] portionsweise unter kräftigem Rühren zugegeben, eine Stunde bei Raumtemperatur gerührt und 90 Minuten unter Rückfluß erhitzt. Das Reaktionsgemisch wird heiß - direkt in 60 ml Wasser - filtriert. Das Filtrat wird über Nacht im Kühlschrank aufbewahrt, wobei das Produkt als hell gelber kristalliner Feststoff anfällt. Zur Reinigung wird aus Ethanol umkristallisiert.



Smp. : 177 °C

Ausbeute : 1.63 g (48 % d. Th.)

$C_{13}H_{14}ClN_5S_2$ (M = 339.87 g / mol)

MS-Spektrum (EI / 70 eV)

m/z (%) = 343 (4), 342 (8), 341 (42), 340 (16), 339 (97) [M^+], 269 (5), 268 (37), 267 (16), 266 (100), 265 (8), 241 (15), 240 (8), 239 (41), 238 (21), 235 (10), 233 (42), 199 (46), 198 (11), 197 (56), 142 (8), 141 (16), 140 (76), 139 (16), 138 (19), 129 (21), 128 (40), 127 (71), 126 (87), 101 (10), 99 (26), 91 (20), 90 (28), 86 (16), 85 (70), 74 (24), 73 (21), 72 (15), 56 (20), 44 (43).

1H - NMR $_{300}$ (DMSO- d_6 / TMS)

δ / ppm = 2.62 (s, 3 H, H-20), 3.26 (t, 2 H, H-9, $J = 9.5$ Hz), 3.77 (t, 2 H, H-10, $J = 9.5$ Hz), 4.53 (s, 2 H, H-7), 7.22 (s, 1 H, H-18), 7.53 (d, 1 H, H-5, $J = 8.2$ Hz), 7.74 (dd, 1 H, H-4, $J = 8.2$ Hz, $J = 2.5$ Hz), 8.34 (d, 1 H, H-2, $J = 2.5$ Hz).

^{13}C - NMR $_{75}$ (DMSO- d_6 / TMS)

δ / ppm = 15.41 (C-20), 49.38 (C-7), 50.57 (C-9), 52.57 (C-10), 87.50 (C-13), 124.18 (C-5), 133.37 (C-3), 138.61 (C-4), 148.67 (C-2), 149.03 (C-6), 159.92 (C-17), 161.18 (C-12), 165.75 (C-15).

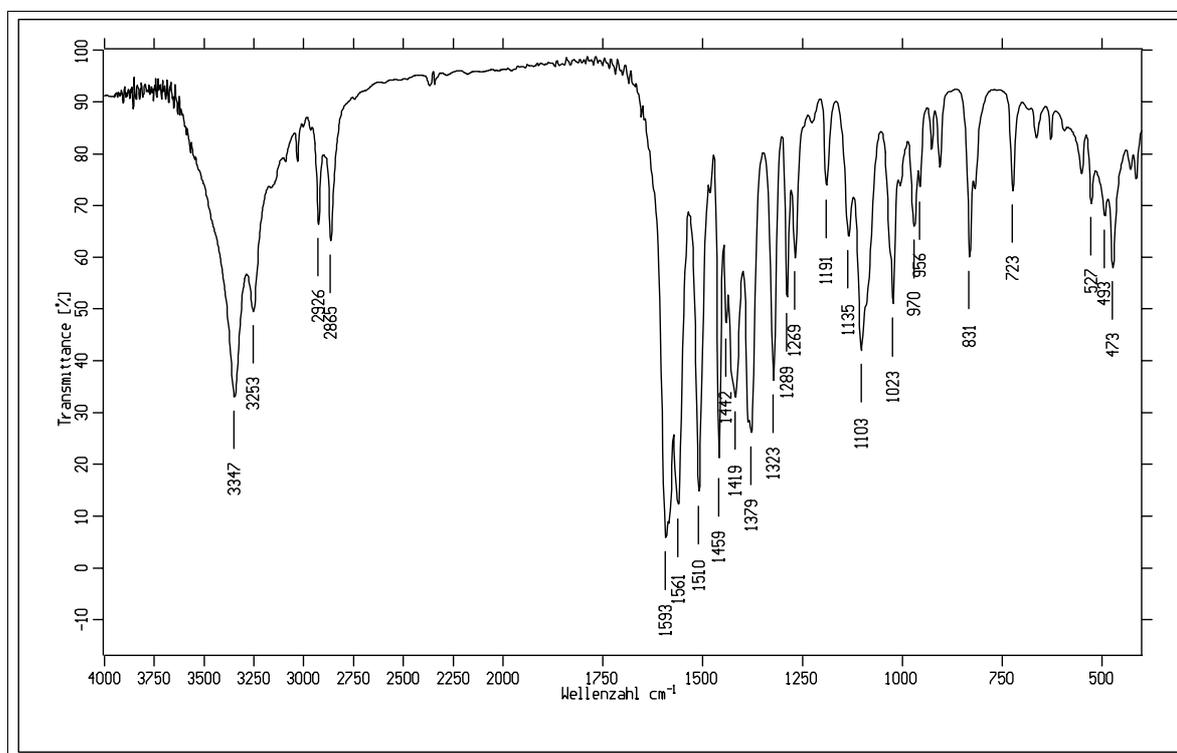
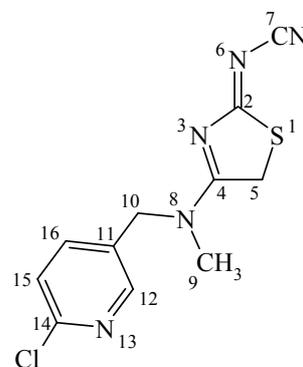


Abbildung 59: IR - Spektrum (KBr) der Verbindung **119**

Versuch 34

4-(*N*-(6-Chlor-3-pyridylmethyl)-*N*-methyl)amino-2-cyanimino-2,5-dihydro-[1,3]-thiazolin **106**

0.75 g (10.0 mmol) Chloracetonitril werden in eine auf 5 °C gekühlte Lösung von 0.03 g (1.3 mmol) Natrium in 20 ml abs. Methanol getropft. Nach beendeter Zugabe wird eine Stunde bei dieser Temperatur unter Feuchtigkeitsausschluß gerührt. Zu dieser Lösung werden 1.93 g (10.0 mmol) *N*-(6-Chlor-3-pyridylmethyl)-*N*-methylaminhydrochlorid **78** in 60 ml abs. Methanol innerhalb von einer Stunde getropft, das



Reaktionsgemisch auf Raumtemperatur gebracht und 20 Stunden gerührt. Unter vermindertem Druck wird das Lösungsmittel bei Raumtemperatur am Rotationsverdampfer

vollständig entfernt. Der ölige Rückstand wird ohne weitere Aufarbeitung in 40 ml Aceton gelöst, mit 1.70 g (10.0 mmol) Kalium-*N*-cyaniminomethylsulfanylmethanthiolat **71** [73] versetzt und fünf Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wird am Rotationsverdampfer eingengt, wobei bereits das Rohprodukt anfällt. Das in der Kälte vollständig auskristallisierte Rohprodukt wird filtriert und aus Ethanol umkristallisiert.

Smp. : 167 °C

Ausbeute : 0.42 g (15 % d. Th. bezogen auf **78**) $C_{11}H_{10}ClN_5S$ ($M = 279.75$ g / mol)

MS (FAB / NBA-Matrix)

m/z (%) = 283 (5), 282 (31), 281 (15), 280 (80) $[M + 1]^+$, 279 (7).

1H -NMR $_{300}$ siehe Kapitel 3.2.5 (S. 58 ff)

IR (fest in KBr)

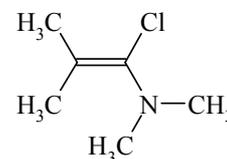
$\tilde{\nu} / cm^{-1} = 2971$ (C-H_{alkyl}), 2180 (C≡N), 1625 (C=N), 1588 u. 1566 u. 1458 (Ringschw.), 1500 (C=N), 1407, 1381, 1300, 1264, 1221, 1097 (C_{aryl}-Cl), 879, 835.

Versuch 35

2,2-Dimethyl-3-dimethylamino-2*H*-azirin **132**

a) 1-Chlor-*N,N*,2-trimethyl-1-propenylamin **130**

In einem 250 ml Dreihalskolben mit Tropftrichter, Trockeneiskühler und Innenthermometer werden unter Stickstoff 17.8 g (0.09 mol) Diphosgen in 30 ml abs. Dichlormethan auf 0 °C gekühlt und innerhalb von 20 Minuten 17.3 g (0.15 mol) frisch destilliertes *N,N*,2-Trimethylpropylamid **129** [110] in 30 ml abs. Dichlormethan zugetropft. Anschließend wird das Reaktionsgemisch innerhalb einer Stunde auf Raumtemperatur gebracht (Vorsicht Phosgen siedet !!!) und 18 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Danach wird das überschüssige Phosgen und der größte Teil des Dichlormethan über eine Kühlfalle im Wasserstrahlvakuum entfernt, der zurückgebliebene weiße Feststoff in 30 ml abs. Dichlormethan suspendiert und der Kolben im Stickstoffgegenstrom mit einem



Rückflußkühler und KPG-Rührer bestückt. Die Suspension wird auf dem Eisbad unter kräftigem Rühren sehr langsam mit 21.1 g (0.21 mol) abs. Triethylamin in 20 ml abs. Dichlormethan versetzt, nach beendeter Zugabe zwei weitere Stunden bei Raumtemperatur gerührt und anschließend mit 40 ml abs. Pentan versetzt. Das entstandene Triethylammoniumchlorid wird inert filtriert, mit abs. Pentan gewaschen und die verbliebene Lösung unter Stickstoff fraktioniert destilliert.

Sdp. : 32 °C / 26 mbar

(Lit. [100b]: 125-134 °C / 760 torr)

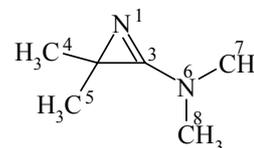
Ausbeute : 12.5 g (62 % d. Th.)

(Lit. [100b]: 78%)

$C_6H_{12}NCl$ (M = 133.62 g / mol)

b) 2,2-Dimethyl-3-dimethylamino-2H-azirin **132**

Das unter a) frisch destillierte 12.5 g (0.09 mol) 1-Chlor-*N,N*,2-trimethyl-1-propenylamin **130** wird in 90 ml abs. Diethylether gelöst und bei Raumtemperatur in einer Stickstoffatmosphäre zu einer Suspension aus 6.5 g (0.10 mol) Natriumazid getropft, 48 Stunden gerührt und anschließend fraktioniert destilliert.



Sdp. : 56 °C / 24 mbar

(Lit. [100c]: 45 °C / 7 torr)

Ausbeute : 6.4 g (63 % d. Th.)

(Lit. [100d]: 68%)

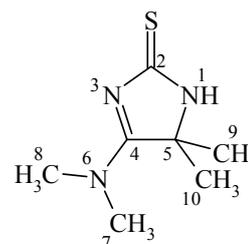
$C_6H_{12}N_2$ (M = 112.18 g / mol)

Die spektroskopischen Daten stimmen mit den in der Literatur [100d] angegebenen überein.

Versuch 36

5,5-Dimethyl-4-(*N,N*-dimethylamino)-2,5-dihydro-1H-imidazolin-2-thion **136**

Zu einer Lösung aus 1.12 g (10.0 mmol) 2,2-Dimethyl-3-(*N,N*-dimethylamino)-2H-azirin **132** in 20 ml abs. Diethylether werden in einer Stickstoffatmosphäre bei Raumtemperatur 1.31 g (10.0 mmol) Trimethylsilylisothiocyanat in 10 ml abs. Diethylether getropft. Nach beendeter Zugabe wird 20 Minuten gerührt und anschließend 1 ml Methanol in 5 ml Diethylether zugetropft, wobei das Produkt als weißer



Feststoff anfällt. Das Reaktionsgemisch wird weitere 45 Minuten gerührt, das Rohprodukt filtriert und aus Ethanol umkristallisiert.

Smp. : 275-279 °C (Lit. [104]: 277-284 °C)

Ausbeute : 1.47 g (89 % d. Th.) (Lit. [104]: 80 %) $C_7H_{13}N_3S$ (M = 171.27 g / mol)

MS (EI / 70 eV)

m / z (%) = 173 (5), 172, (13), 171 (100) $[M^+]$, 156 (29), 115 (30), 114 (10), 100 (12), 99 (34), 97 (15), 71 (12), 56 (12), 44 (12), 42 (23), 41 (14).

1H - NMR $_{300}$ (DMSO- d_6 / TMS)

δ / ppm = 1.46 (s, 6 H, H-9 u. H-10), 3.09 u. 3.18 (2 x s, 6 H, H-7 u. H-8), 9.42 (br, 1 H, H-1).

^{13}C - NMR $_{75}$ (DMSO- d_6 / TMS)

δ / ppm = 23.05 (C-9 u. C-10), 38.07 u. 39.56 (C-7 u. C-8), 64.93 (C-5), 181.38 (C-4), 192.27 (C-2).

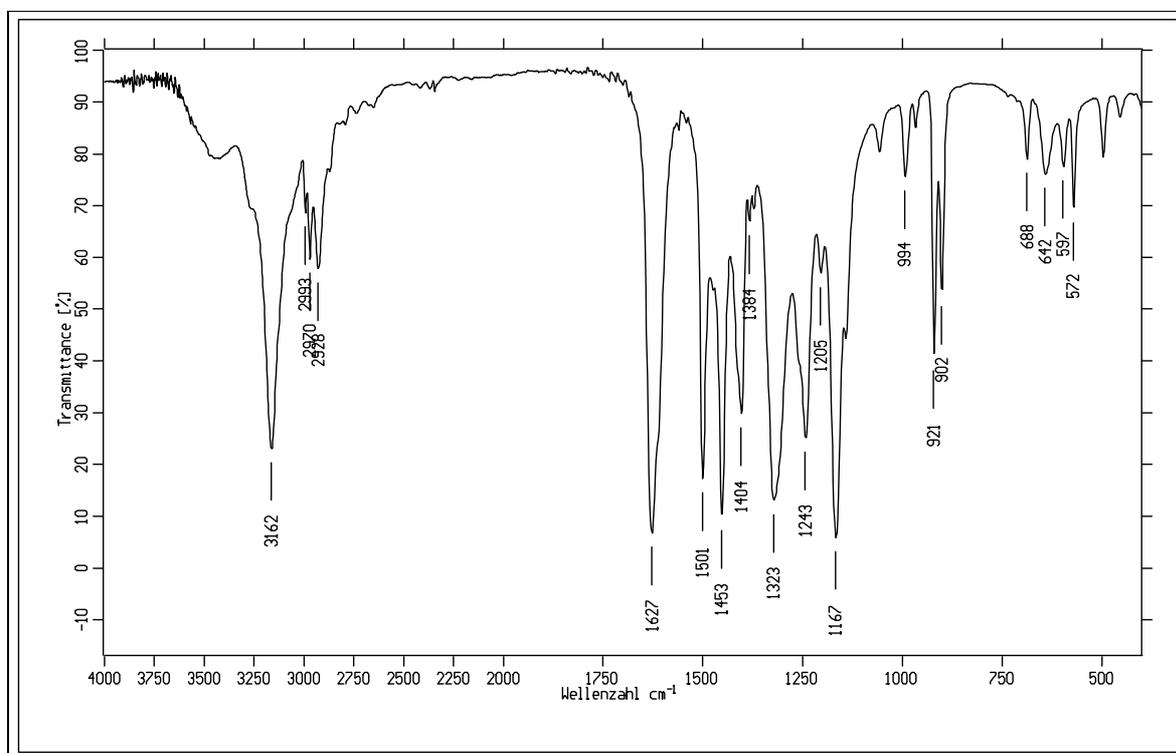


Abbildung 60: IR - Spektrum (KBr) der Verbindung **136**

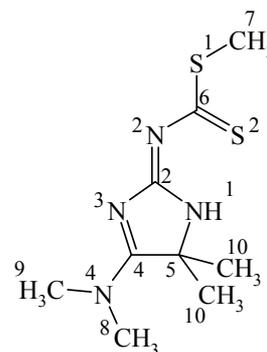
IR (fest in KBr)

$\tilde{\nu} / \text{cm}^{-1} = 3162$ (N-H), 2993 u. 2970 u. 2928 (C-H), 1627 (C=N), 1501 (C-N), 1453, 1404 (C(CH₃)₂), 1323, 1243, 1167 (C=S), 918, 890.

Versuch 37

5,5-Dimethyl-4-(*N,N*-dimethylamino)-2-methylthiothiocarbonylimino-2,5-dihydro-1*H*-imidazolin 147

Zu einer Lösung aus 2.24 g (20.0 mmol) 2,2-Dimethyl-3-(*N,N*-dimethylamino)-2*H*-azirin **132** in 20 ml abs. Methanol werden 3.80 g (22.0 mmol) *p*-Toluolsulfonsäure-Monohydrat in 15 ml abs. Methanol bei 5 °C langsam zugetropft und nach beendeter Zugabe 20 Minuten gerührt. Anschließend werden 3.41 g (20.0



mmol) Kalium-*N*-cyaniminomethylsulfanylmethanthiolat **71** [73] in 20 ml abs. Methanol zugetropft, weitere drei Stunden bei Raumtemperatur gerührt, filtriert und das Filtrat unter vermindertem Druck am Rotationsverdampfer vollständig eingengt. Das viskose Öl wird in Acetonitril aufgenommen, worauf in der Kälte das Produkt und weiteres Kaliumtoluolsulfonat fällt. Das Rohprodukt wird mehrmals aus Acetonitril umkristallisiert.

Smp. : 185 °C

Ausbeute : 0.82 g (17 % d. Th.)

C₉H₁₆N₄S₂ (M = 244.38 g / mol)

MS (EI / 70 eV)

m / z (%) = 244 (4) [M⁺], 198 (6), 197 (21), 196 (100), 181 (28), 126 (82), 85 (34), 68 (41), 56 (15), 48 (33), 47 (36), 46 (5), 45 (20), 42 (24), 41 (27).

¹H - NMR₃₀₀ (CDCl₃ / TMS)

$\delta / \text{ppm} = 1.70$ (s, 6 H, H-10), 2.56 (s, 3 H, H-7), 3.31 (s, 6 H, H-8 u. H-9), 11.20 (s/br, 1 H, H-1).

¹³C - NMR₇₅ (CDCl₃ / TMS)

$\delta / \text{ppm} = 18.93$ (C-7), 24.40 (C-10), 38.83 u. 40.79 (C-8 u. C-9), 64.60 (C-5), 167.32 (C-4), 181.77 (C-2), 216.68 (C-6).

IR (fest in KBr)

$\tilde{\nu} / \text{cm}^{-1} = 3148$ (N-H), 2919 (C-H), 1638, 1520 (C=N), 1436, 1405 u. 1387 (C(CH₃)₂), 1336 (C=S), 1267, 1246, 1167, 916.

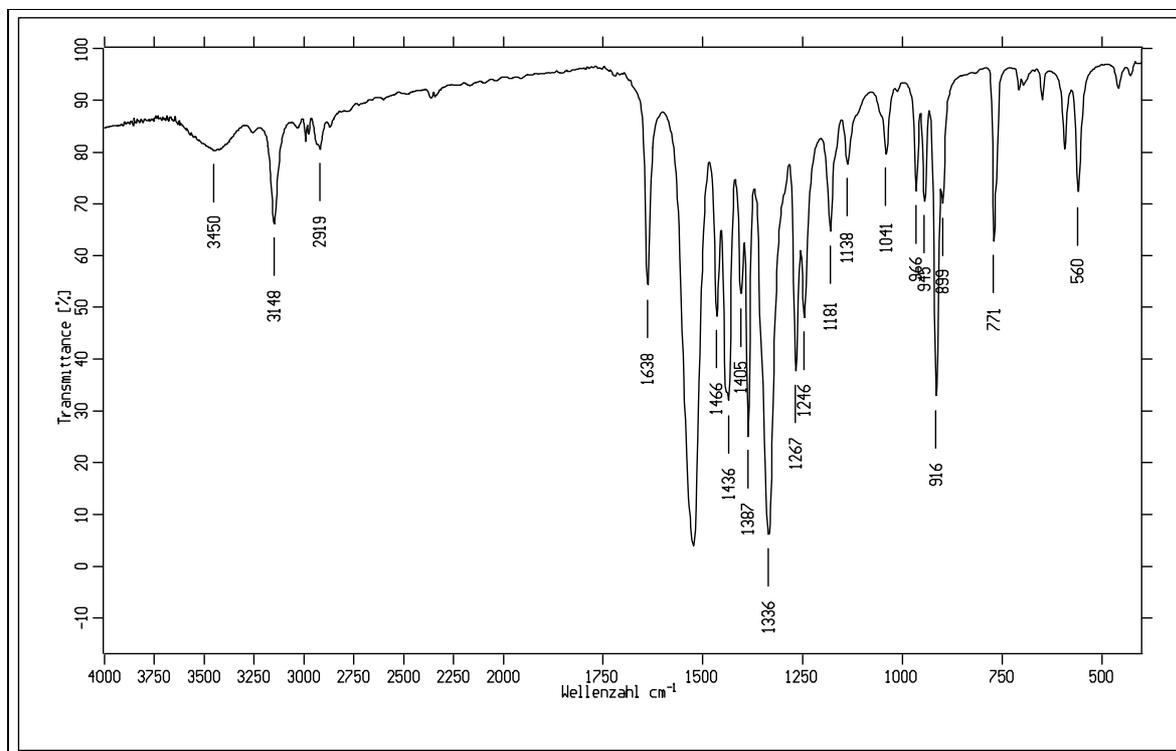


Abbildung 61: IR - Spektrum (KBr) der Verbindung **147**

Kristallographie:

Gitterkonstanten: $a = 2105.1(2)$ pm, $b = 703.4(1)$ pm, $c = 805.8(1)$ pm.

Kristallsystem : (ortho)rhombisch.

Raumgruppe : Pnma; $Z = 4$ (d.h. 4 Moleküle pro Elementarzelle).

Tabelle 10: Bindungslängen / Å (Standardabweichungen) des Imidazols **147**

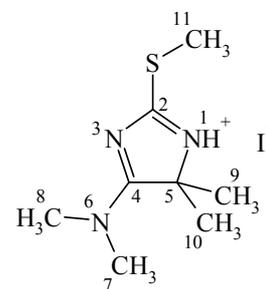
Bindung	Abstand	Bindung	Abstand	Bindung	Abstand
S1 - C6	1.760 (18)	N3 - C2	1.361 (2)	C7 - H7(2)	1.010 (5)
S1 - C7	1.803 (3)	N3 - C4	1.329 (19)	C8 - H8(1)	0.924 (18)
S2 - C6	1.689 (2)	N4 - C4	1.317 (2)	C8 - H8 (2)	0.910 (3)
N1 - C2	1.335 (2)	N4 - C8	1.458 (2)	C9 - H9(1)	0.940 (2)
N1 - C5	1.467 (2)	N4 - C9	1.460 (2)	C9 - H9(2)	1.010 (3)
N1 - H1	0.780 (3)	C4 - C5	1.539 (2)	C10 - H10(1)	0.970 (2)
N2 - C2	1.343 (2)	C5 - C10	1.530 (16)	C10 - H10(2)	0.987 (18)
N2 - C6	1.331 (2)	C7 - H7(1)	0.890 (2)	C10 - H10(3)	0.926 (18)

Tabelle 11: Bindungswinkel /° (Standardabweichung) des Imidazols **147**

Bindungen	Winkel	Bindungen	Winkel	Bindungen	Winkel
C2 N1 C5	111.1 (14)	N1 C5 C4	97.0 (12)	N4 C9 H9(2)	108.0 (2)
C2 N1 H1	120.9 (18)	N1 C5 C10	109.9 (9)	H9(1) C9 H9(2)	120.2 (19)
C4 N3 C2	106.4 (13)	N2 C2 N3	118.4 (14)	S1 C7 H7(1)	111.6 (14)
C4 N4 C8	125.7 (15)	N2 C6 S2	132.2 (14)	S1 C7 H7(2)	107.0 (3)
C4 N4 C9	119.3 (14)	N2 C6 S1	115.0 (14)	H7(1) C7 H7(2)	108.8 (19)
C5 N1 H1	127.9 (18)	N3 C4 C5	112.8 (13)	C5 C10 H10(1)	111.8 (11)
C6 N2 C2	123.1 (15)	N4 C4 N3	121.2 (15)	C5 C10 H10(2)	110.5 (12)
C6 S1 C7	105.7 (10)	N4 C4 C5	113.3 (9)	C5 C10 H10(3)	109.1 (11)
C8 N4 C9	115.0 (15)	S2 C6 S1	112.8 (10)	H10(1) C10 H10(2)	107.4 (17)
C10 C5 C4	113.3 (9)	N4 C8 H8(1)	109.8 (11)	H10(1) C10 H10(3)	108.1 (14)
C10 C5 C10	112.4 (15)	N4 C8 H8(2)	114.6 (16)	H10(2) C10 H10(3)	109.90 (13)
N1 C2 N2	129.0 (15)	H8(1) C8 H8(2)	109.4 (14)		
N1 C2 N3	112.7 (14)	N4 C9 H9(1)	107.1 (13)		

Versuch 38**5,5-Dimethyl-4-(*N,N*-dimethylamino)-2-methylsulfanyl-4*H*-imidazoliumchlorid **142****

In 50 ml abs. Ethanol werden 0.86 g (5.0 mmol) 5,5-Dimethyl-4-(*N,N*-dimethylamino)-2,5-dihydro-1*H*-imidazolin-2-thion **136** und 0.78 g (5.5 mmol) Methyljodid zwei Stunden unter Rückfluß erhitzt. Das erkaltete Reaktionsgemisch wird filtriert und das Filtrat unter vermindertem Druck am Rotationsverdampfer eingeengt, wobei weiteres Produkt fällt. Das vereinigte Rohprodukt wird aus Ethanol umkristallisiert.



Smp. : > 220 °C / Zersetzung

Ausbeute : 1.18 g (75 % d. Th.)

$C_8H_{16}IN_3S$ (M = 313.21 g / mol)

MS (FAB / NBA-Matrix)

m / z (%) = 188 (5), 187 (11), 186 (100) [M - I]⁺, 185 (4).

¹H - NMR₃₀₀ (DMSO-d₆ / TMS)

δ / ppm = 1.67 (s, 6 H, H-9 u. H-10), 2.68 (s, 3 H, H-11), 3.29 u. 3.40 (2 x s, 6 H, H-8 u. H-9), 11.28 (br, 1 H, H-1).

^{13}C - NMR $_{75}$ (DMSO- d_6 / TMS)

δ / ppm = 13.78 (C-10), 22.08 (C-9 u. C-10), 26.14 u. 40.25 (C-7 u. C-8), 68.26 (C-5), 179.79 (C-4), 182.06 (C-2).

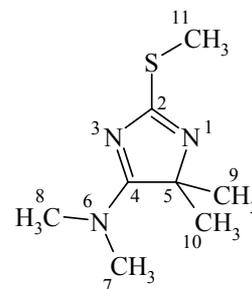
IR (fest in KBr)

$\tilde{\nu}$ / cm^{-1} = 3098 (N-H), 2974 u. 2932 u. 2914 (C-H), 1658 (C=N), 1511 (C-N), 1460, 1379, (C(CH $_3$) $_2$), 1239, 918, 890, 613, 573.

Versuch 39

5,5-Dimethyl-4-(*N,N*-dimethylamino)-2-methylsulfanyl-4*H*-imidazol **143**

0.94 g (3 mmol) 5,5-Dimethyl-4-(*N,N*-dimethylamino)-2-methylsulfanyl-4*H*-imidazoliumchlorid **142** werden in 20 ml Ethanol gelöst und mit 0.44 g (3 mmol) Kaliumcarbonat in 10 ml dest. Wasser versetzt. Das Reaktionsgemisch wird 20 Minuten gerührt und am Rotationsverdampfer vollständig von den Lösungsmitteln befreit. Der verbliebene Rückstand wird dreimal in wenig abs. Ethanol aufgenommen, wobei Kaliumhydrogencarbonat und verbliebenes Edukt kristallisiert und das Produkt in Lösung bleibt. Zur Isolierung wird vollständig vom Lösungsmittel befreit. Das Produkt fällt als gallertartige Substanz an.



Ausbeute : 0.31 g (56 % d. Th.)

$\text{C}_8\text{H}_{15}\text{N}_3\text{S}$ (M = 185.29 g / mol)

MS (EI / 70 eV)

m/z (%) = 187 (2), 186 (4), 185 (39) [M^+], 170 (29), 115 (20), 102 (4), 101 (6), 100 (100), 82 (5), 74 (7), 72 (5), 71 (7), 56 (15), 42 (13), 41 (20).

^1H - NMR $_{300}$ (CDCl_3 / TMS)

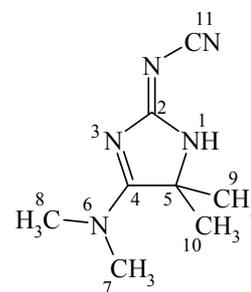
δ / ppm = 1.51 (s, 6 H, H-9 u. H-10), 2.46 (s, 3 H, H-11), 3.20 - 3.00 (br, 6 H, H-7 u. H-8).

^{13}C - NMR $_{75}$ (CDCl_3 / TMS)

δ / ppm = 13.69 (C-11), 23.31 (C-9 u. C-10), 39.10 u. 40.05 (br., C-7 u. C-8), 74.25 (C-5), 172.40 (C-4), 187.57 (C-2).

Versuch 40**2-Cyanimino-5,5-dimethyl-4-(*N,N*-dimethylamino)-2,5-dihydro-1*H*-imidazolin 144**

0.56 g (3 mmol) 5,5-Dimethyl-4-(*N,N*-dimethylamino)-2-methylsulfanyl-4*H*-imidazol **143** werden in 10 ml Methanol gelöst und mit 0.19g (3 mmol) Natriumcyanamid [106] in 10ml abs. Methanol versetzt und eine Stunde unter Rückfluß erhitzt. Das erkaltete Reaktionsgemisch wird am Rotationsverdampfer vollständig vom Lösungsmittel befreit, in Essigester aufgenommen. In der Kälte kristallisiert das Rohprodukt, das erneut aus Essigester umkristallisiert wird.



Smp. : > 250 °C

Ausbeute : 0.24 g (47 % d. Th.)

$C_8H_{13}N_5$ (M = 179.23 g / mol)

MS (EI / 70 eV)

m / z (%) = 180 (16), 179 (100) [M^+], 178 (16), 164 (69), 142 (16), 139 (17), 123 (30), 107 (18), 82 (23), 73 (48), 72 (28), 71 (53), 70 (23), 69 (11), 68 (16), 57 (14).

1H - NMR $_{300}$ ($CDCl_3$ / TMS)

δ / ppm = 1.50 (s, 6 H, H-9 u. H-10), 3.12 u. 3.22 (2 x s, 6 H, H-7 u. H-8), 8.70 (br., 1 H, H-1).

^{13}C - NMR $_{75}$ ($CDCl_3$ / TMS)

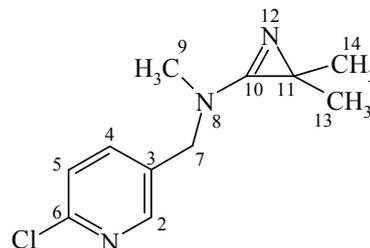
δ / ppm = 23.56 (C-9 u. C-10), 38.27 u. 39.66 (C-7 u. C-8), 63.76 (C-5), 118.53 (C-11), 170.23 (C-4), 181.56 (C-2).

IR (fest in KBr)

$\tilde{\nu}$ / cm^{-1} = 3235 (N-H), 3003 u. 2974 (C-H), 2179 u. 2154 ($C\equiv N$), 1640 (C=N), 1560 (C=N), 1395 u. 1377 ($C(CH_3)_2$), 1342, 1239, 1199, 1149, 926, 906.

Versuch 41**6-Chlor-3-(*N*-(2,2-dimethyl-2*H*-azirin-3-yl)-*N*-methyl)-aminomethylpyridin 152**

In einem 250 ml Dreihalskolben mit Tropftrichter, Trockeneiskühler und Innenthermometer werden unter Stickstoff 1.78 g (9.0 mmol) Diphosgen in 20 ml abs. Dichlormethan auf 0 °C gekühlt und innerhalb von 20 Minuten 3.63 g (15.0 mmol) Thioamid **90** in 10 ml abs.



Dichlormethan zugetropft. Anschließend werden vier

Tropfen abs. DMF zugegeben, das Reaktionsgemisch langsam auf Raumtemperatur gebracht und vier Stunden gerührt. Hiernach wird das überschüssige Phosgen und das Lösungsmittel im Wasserstrahlvakuum über eine Kühlfalle vollständig entfernt. Der zurückbleibende Feststoff wird unter Stickstoff in 60 ml abs. THF gelöst, auf 0-5 °C gebracht und unter kräftigem Rühren mit 1.68 g (15.0 mmol) DABCO versetzt. Anschließend wird das Reaktionsgemisch auf Raumtemperatur gebracht, 45 Minuten gerührt, der entstandene voluminöse Niederschlag inert filtriert und zweimal mit abs. THF gewaschen. Die so erhaltene klare Lösung wird unter Stickstoff ohne weitere Aufarbeitung mit 1.95 g (30 mmol) festem Natriumazid versetzt und 48 Stunden gerührt. Zur Isolierung des Produktes werden die anorganischen Salze filtriert, das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt und der erhaltene Rückstand säulenchromatographisch mit Ethylacetat / Methanol = 10 / 2 ($R_f = 0.2$) eluiert.

Ausbeute : 1.92 g (57 % d. Th.)

$C_{11}H_{14}ClN_3$ (M = 223.71 g / mol)

MS (EI / 70 eV)

m/z (%) = 224 (6), 222 (13) [$M^+ - 1$], 178 (17), 128 (3), 126 (10), 99 (5), 97 (100), 70 (11), 68 (14), 57 (10), 56 (17), 44 (10), 43 (16), 42 (15), 41 (19), 40 (19), 39 (7).

1H -NMR₃₀₀ (DMSO- d_6 / TMS) bei 373K

δ / ppm = 1.22 (s, 6 H, H-13 u. H-14), 2.90 (s, 3 H, H-9), 4.44 (s, 2 H, H-7), 7.47 (dd, 1 H, H-5, $J = 8.2$ Hz, $J < 1$ Hz), 7.73 (ddt, 1 H, H-4, $J = 8.2$ Hz, $J = 2.5$ Hz, $J < 1$ Hz), 8.33 (dd, 1 H, H-2, $J = 2.5$ Hz, $J < 1$ Hz).

^{13}C - NMR $_{75}$ (DMSO- d_6 / TMS) bei 373 K

δ / ppm = 25.02 (C-13 u. C-14), 35.10 (C-9), 39.30 (C-11), 50.86 (C-7), 124.19 (C-5), 132.20 (C-3), 139.22 (C-4), 149.35 (C-2), 149.74 (C-6), 167.43 (C-10).

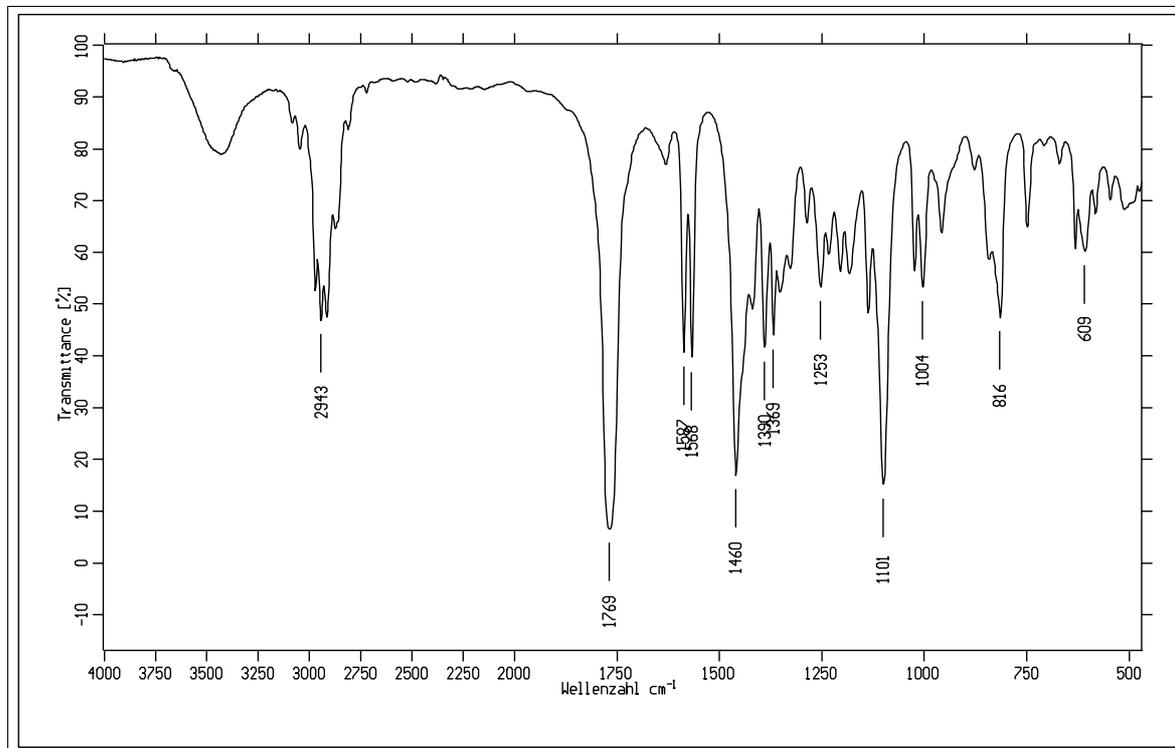


Abbildung 62: IR - Spektrum (KBr) der Verbindung **152**

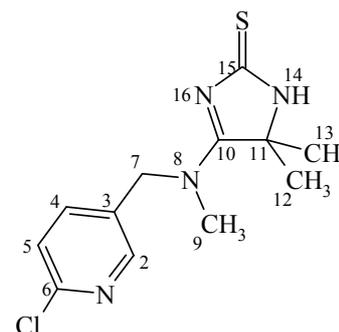
IR (Film)

$\tilde{\nu}$ / cm^{-1} = 3047 ($\text{C}_{\text{aryl}}\text{-H}$), 2970 u. 2943 u. 2915 ($\text{C}_{\text{alkyl}}\text{-H}$), 1769 ($\text{C}=\text{N}$), 1587 u. 1568 u. 1460 (Ringschw.), 1101 ($\text{C}_{\text{aryl}}\text{-Cl}$), 816.

Versuch 42

4-(N-(6-Chlor-3-pyridylmethyl)-N-methylamino)-5,5-dimethyl-2,5-dihydro-1H-imidazol-2-thion **153**

In 30 ml abs. Diethylether werden bei Raumtemperatur 2.24 g (10.0 mmol) 6-Chlor-3-(N-(2,2-dimethyl-2H-azirin-3-yl)-N-methyl)-aminomethylpyridin **152** in einer Stickstoffatmosphäre mit 1.31 g (10.0 mmol) Trimethylsilyl-isothiocyanat in 10 ml abs. Diethylether tropfenweise



versetzt. Nach beendeter Zugabe wird das Reaktionsgemisch 20 Minuten gerührt und zur Hydrolyse mit 4 ml abs. Methanol in 8 ml abs. Diethylether versetzt. Der erhaltene Feststoff wird filtriert, zwei Stunden in Methanol gerührt und wieder filtriert.

Smp. : > 115 °C / Zersetzung

Ausbeute : 2.69 g (95 % d. Th.) $C_{12}H_{15}ClN_4S$ (M = 282.80 g / mol)

MS (EI / 70 eV)

m / z (%) = 284 (34), 283 (18), 282 (93) [M^+], 281 (12), 269 (8), 267 (20), 247 (14), 156 (18), 128 (23), 127 (14), 126 (55), 101 (9), 100 (29), 99 (100), 83 (10), 72 (11), 58 (17), 42 (74), 41 (25).

IR (fest in KBr)

$\tilde{\nu} / \text{cm}^{-1}$ = 3192 (N-H), 2981 ($C_{\text{alkyl}}\text{-H}$), 1670 (C=N), 1591 u. 1567 u. 1489 (Ringschw.), 1451, 1315, 1246 u. 1234 ($C(\text{CH}_3)_2$), 1152 (C=S), 1107 ($C_{\text{aryl}}\text{-Cl}$), 892.

^1H - NMR₃₀₀ (DMSO- d_6 / TMS)

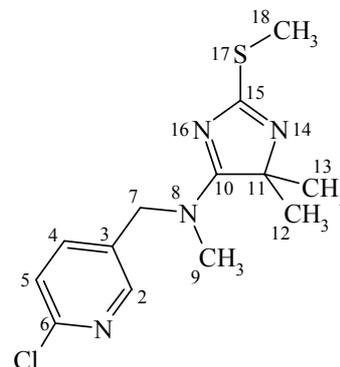
δ / ppm = 1.59 (s, 6 H, H-12 u. H-13), 1.65 (s, 4.8 H, H-12 u. H-13)*, 3.18 (s, 2.4 H, H-9)*, 3.23 (s, 3 H, H-9), 4.85 (s, 2 H, H-7), 5.01 (s, 1.6 H, H-7)*, 7.58 (t, 3.8 H, H-5, $J = 8.8$ Hz), 7.84 (dd, 1 H, H-4, $J = 7.8$ Hz, $J < 1$ Hz), 7.93 (dd, 0.8 H, H-4, $J = 8.1$ Hz, $J < 1$ Hz)*, 8.42 (d, 1 H, H-2, $J < 1$ Hz), 8.47 (d, 0.8 H, H-2, $J < 1$ Hz)*, 10.09 (br, 1 H, H-14), 10.70 (br, 0.8 H, H-14)*.

^{13}C - NMR₇₅ (DMSO- d_6 / TMS)

δ / ppm = 22.84 (C-12 u. C-13), 23.28 (C-12 u. C-13)*, 36.85 (C-9), 39.32 (C-9)*, 52.14 (C-7)*, 52.37 (C-7), 65.81 (C-11), 65.95 (C-11)*, 124.26 (C-5)*, 124.34 (C-5), 129.58 (C-3)*, 130.36 (C-3), 138.84 (C-4)*, 139.20 (C-4), 149.08 (C-2)*, 149.25 (C-2), 149.66 (C-6), 149.92 (C-6)*, 175.41 (C-10)*, 179.36 (C-10), 181.20 (C-15)*, 187.62 (C-15).

Versuch 43**5-(N-(6-Chlor-3-pyridylmethyl)-N-methylamino)-4,4-dimethyl-2-methylsulfanyl-4H-imidazol 154**

In 80 ml abs. Aceton werden 2.26 g (8.0 mmol) 4-(N-(6-Chlor-3-pyridylmethyl)-N-methylamino)-5,5-dimethyl-2,5-dihydro-1H-imidazol-2-thion **153** gelöst, mit 3.40 g (24.0 mmol) Iodmethan in 10 ml abs. Aceton versetzt und vier Stunden bei Raumtemperatur gerührt - bis das Thion abreagiert ist (DC-Kontrolle). Anschließend wird das



Reaktionsgemisch am Rotationsverdampfer eingeengt, das verbliebene Öl in 60 ml Aceton aufgenommen und 14 Stunden bei Raumtemperatur über festem Natriumcarbonat gerührt. Zur Isolierung des Produktes wird filtriert, das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt und mit Ethylacetat / Methanol 2 / 1 ($R_f = 0.2$) über Kieselgel eluiert. Die freie Base fällt als sehr viskoses Öl an.

Ausbeute : 1.93 g (81 % d. Th.)

$C_{13}H_{17}ClN_4S$ ($M = 296.82$ g / mol)

MS (EI / 70 eV)

m/z (%) = 298 (13), 297 (7), 296 (35) [M^+], 283 (5), 281 (13), 224 (8), 170 (24), 128 (11), 126 (33), 115 (24), 100 (100), 99 (10), 89 (16), 82 (15), 74 (14), 58 (30), 56 (11).43 (96).

1H - NMR₃₀₀ (DMSO- d_6 / TMS) bei 343 K

δ / ppm = 1.41 (s, 6 H, H-12 u. -13), 2.36 (s, 3 H, H-18), 3.12 (s, 3 H, H-9), 4.73 (s, 2 H, H-7), 7.48 (d, 1 H, H-5, $J = 8.2$ Hz), 7.72 (dd, 1 H, H-4, $J = 8.2$ Hz, $J = 2.5$ Hz), 8.32 (d, 1 H, H-2, $J = 2.5$ Hz).

^{13}C - NMR₇₅ (DMSO- d_6 / TMS) bei 343 K

δ / ppm = 12.95 (C-18), 23.14 (C-12 u. C-13), 36.62 (C-9), 51.70 (C-7), 74.19 (C-11), 124.19 (C-5), 132.08 (C-3), 138.77 (C-4), 148.97 (C-2), 149.38 (C-6), 170.59 (C-10), 188.01 (C-15).

IR (fest in KBr)

$\tilde{\nu}$ / cm^{-1} = 2980 u. 2933 ($C_{alkyl}-H$), 1579 ($C=N$), 1565 u. 1536 u. 1460 (Ringschw.), 1409, 1237, 1208, 1179, 1104 ($C_{aryl}-Cl$), 947, 752.

6. Literaturverzeichnis

- [1] K. Mayer, *4500 Jahre Pflanzenschutz*, Verlag Eugen Ulmer, Stuttgart **1959**.
- [2] V. Hopp, *Grundlagen der Life Sciences*, Wiley-VCH Verlags GmbH, Weinheim **2000**.
- [3] J. Stetter, F. Lieb, *Angew. Chem.* **2000**, *112*, 1792-1812; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 1724-1744.
- [4] [4a] H. Staudinger, L. Ruzicka, *Helv. Chim. Acta* **1924**, *7*, 177-259. - [4b] H. Staudinger, L. Ruzicka, *Helv. Chim. Acta* **1924**, *7*, 448-458. - [4c] J. F. B. La Forge, W. F. Barthel, *J. Org. Chem.* **1947**, *12*, 199-202. - [4d] R. A. Fuchs, R. Schröder in *Pflanzenschutz und Schädlingsbekämpfung* (Hrsg.: K. H. Büchel), G. Thieme Verlag, Stuttgart **1977**, S. 5-10.
- [5] [5a] B. Fugman, F. Lieb, H. Moeschler, K. Naumann, U. Wachendorff, *Chem. Unserer Zeit* **1991**, *25*, 317-330. - [5b] B. Fugman, F. Lieb, H. Moeschler, K. Naumann, U. Wachendorff, *Chem. Unserer Zeit* **1992**, *26*, 35-41.
- [6] B. Hock, *Schadwirkung auf Pflanzen*, 3. Aufl., Spektrum Akademischer Verlag GmbH, Heidelberg **1995**.
- [7] T. Wetzel, *Pflanzenschädlinge*, Aulis Verlag Deubner & Co KG, Köln **1984**.
- [8] E. R. Kandel, J. H. Schwarz, T. N. Jessel, *Neurowissenschaften*, Spektrum Akademischer Verlag GmbH, Heidelberg **1996**, S. 1-322.
- [9] J. Abbink, *Pflanzenschutz-Nachr. Bayer* **1991**, *44*, 183-194.
- [10] K. Naumann, *Nachr. Chem. Tech. Lab.* **1994**, *42*, 255-262.
- [11] [11a] C. Fest, K. J. Schmidt in *Pflanzenschutz und Schädlingsbekämpfung* (Hrsg.: K. H. Büchel), G. Thieme Verlag, Stuttgart **1977**, S. 22-59. - [11b] W. Draber in *Pflanzenschutz und Schädlingsbekämpfung* (Hrsg.: K. H. Büchel), G. Thieme Verlag, Stuttgart **1977**, S. 60-75.
- [12] A. Elbert, R. Nauen, W. Leicht in *Insecticides with Novel Modes of Aktion* (Hrsg.: I. Ishaaya, D. Degheele) Springer Verlag **1998**, S. 50-74.
- [13] [13a] W. H. Beers, E. Reich, *Nature* **1970**, *228*, 917-922. - [13b] W. H. Beers, E. Reich, *Nature* **1971**, *232*, 422-423.
- [14] [14a] A. T. Eldefrawi in *Insecticide Biochemistry and Physiology* (Hrsg.: C. F. Wilkinson), Plenum Press **1976**, S. 297-326. - [14b] A. T. Eldefrawi, N. M. Bakry, M. E. Eldefrawi, M.-C. Tsai, E. X. Alberquerque, *Molec. Pharmacol.* **1980**, *17*, 172-179.

- [15] J. R. Corbett, K. Wright, A. C. Baillie, *The Biochemical Action of Pesticides*, Academic Press **1984**, S. 159-162.
- [16] S. B. Soloway, A. C. Henry, W. D. Kollmayer, W. M. Padgett, J. E. Powell, S. A. Roman, C. H. Tiemann, R. A. Corey, C. A. Horne in *Advances in Pesticide Science, Band 2* (Hrsg.: H. Geissbühler, G. T. Brooks, P. C. Kearney), Pergamon, Oxford **1979**, S. 206-217.
- [17] S. Kagabu, *Rev. Toxicol.* **1997**, *1*, 75-129.
- [18] W. Leicht, *Pflanzenschutz-Nachr. Bayer* **1996**, *49*, 71-86.
- [19] ^[19a] M. W. Holladay, M. J. Dart, J. K. Lynch, *J. Med. Chem.* **1997**, *40*, 4169-4194. - ^[19b] J. M. Lindstrom in *Handbook of Receptors and Channels* (Hrsg.: R. A. North), CRC Press, Boca Raton **1995**, S. 153-175.
- [20] A. Miyazawa, Y. Fujiyoshi, M. Stowell, N. Unwin, *J. Mol. Biol.* **1999**, *288*, 765-786.
- [21] H. Breer, D. B. Sattelle, *J. Insect Physiol.* **1987**, *33*, 771-790.
- [22] R. Nauen, U. Ebbinghaus-Kintscher, A. Elbert, P. Jeschke, K. Tietjen in *Biochemical Sites Important in Insecticide Action and Resistance* (Hrsg.: I. Ishaaya, D. Degheele), Springer Verlag, New York **2001**, S. 77-105.
- [23] Y. Huang, M. S. Williamson, A. L. Devonshire, J. D. Windass, S. J. Landsdell, N. S. Millar, *J. Neurochem.* **1999**, *73*, 380-389.
- [24] ^[24a] M. Amar, P. Thomas, S. Wonnacott, G. G. Lund, *Neurosci. Lett.* **1995**, *199*, 107-110. - ^[24b] F. Sgard, S. P. Fraser, M. J. Katkowska, M. B. A. Djamgoz, S. J. Dunbar, D. J. Windass, *J. Neurochem.* **1998**, *71*, 903-912.
- [25] ^[25a] D. Bai, S. C. R. Lummis, W. Leicht, H. Breer, D. B. Sattelle, *Pestic. Sci.* **1991**, *33*, 197-204. - ^[25b] R. Zwart, M. Oortgiesen, H. P. Vijverberg, *Eur. J. Pharmacol.* **1992**, *228*, 165-169.
- [26] ^[26a] B. Latli, J. E. Casida, *J. Labelled Compds. Radiopharm.* **1992**, *31*, 609-613. - ^[26b] B. Latli, C. Than, H. Morimoto, P. G. Williams, J. E. Casida, *J. Labelled Compds. Radiopharm.* **1996**, *38*, 971-978.
- [27] ^[27a] M.-Y. Liu, J. E. Casisa, *Pestic. Biochem. Physiol.* **1993**, *46*, 40-46. - ^[27b] M.-Y. Liu, J. Lanford, J. E. Casisa, *Pestic. Biochem. Physiol.* **1993**, *46*, 200-206. - ^[27c] M.-Y. Liu, B. Latli, J. E. Casisa, *Pestic. Biochem. Physiol.* **1994**, *50*, 171-182.
- [28] D. Wollweber, K. Tietjen in *Nicotinoid Insecticides and the Nicotinic Acetylcholin Receptor* (Hrsg.: I. Yamamoto, J. E. Casida), Springer Verlag **1999**, S.109-125.

- [29] S. D. Buckingham, B. Lapied, H. Le Corronc, F. Grolleau, D. B. Sattelle, *J. Exp. Biol.* **1997**, *200*, 2685-2692.
- [30] ^[30a] C. Methfessel, *Pflanzenschutz-Nach. Bayer* **1992**, *45*, 369-380. - ^[30b] R. Zwart, M. Oortgiesen, H. P. Vijverberg, *Pestic. Biochem. Physiol.* **1994**, *50*, 171-182.
- [31] M. Tomizawa, J. E. Casida, *Br. J. Pharmacol.* **1999**, *127*, 115-122.
- [32] M. Tomizawa, I. Yamamoto, *J. Pestic. Sci.* **1993**, *18*, 91-98.
- [33] S. Kagabu, H. Matsuno, *J. Agric. Food Chem.* **1997**, *45*, 276-281.
- [34] V. I. Minkin, O. A. Osipov, Y. A. Zhdanov, *Dipol Moments in Organic Chemistry*, English translation, Plenum Press, New York **1970**.
- [35] O. Exner, *Dipol Moments in Organic Chemistry*, G. Thieme Verlag, Stuttgart **1975**.
- [36] ^[36a] P. Debye, *Polar Molecules*, Chemical Catalog Co., New York **1929**. - ^[36b] I. F. Halverstadt, W. D. Kummler, *J. Am. Chem. Soc.* **1942**, *64*, 2988-2992. - ^[36c] G. Hedestrand, *Z. Phys. Chem.* **1929**, *B2*, 428-444. - ^[36d] E. A. Guggenheim, *Trans. Faraday Soc.* **1949**, *45*, 714-720. - ^[36e] E. A. Guggenheim, *Trans. Faraday Soc.* **1951**, *47*, 573-576. - ^[36f] J. W. Smith, *Trans. Faraday Soc.* **1950**, *46*, 394-399.
- [37] J. E. Wollrab, *Rotational Spektren and Molecular Structure*, Academic Press, New York, **1967**.
- [38] S. Walker, H. Straw, *Atomic, Microwave and Radiofrequency Spectroscopy*, Chapman and Hall, London **1961**.
- [39] N. F. Ramsey, *Molecular Beams*, Clarendon, Oxford **1956**.
- [40] ^[40a] N. G. Bakhshief, *Opt. Spektrosk.* **1961**, *10*, 379-384. - ^[40b] N. G. Bakhshief, *Opt. Spektrosk.* **1962**, *13*, 24-29. - ^[40c] N. G. Bakhshief, *Opt. Spektrosk.* **1962**, *13*, 104-108.
- [41] C. Párkányi, J. J. Aaron in *Theoretical Organic Chemistry, Band 5* (Hrsg.: C. Párkányi), Elsevier Science B. V., Amsterdam **1998**, S. 233-258.
- [42] ^[42a] R. Hoffmann, *J. Chem. Phys.* **1963**, *39*, 1397-1412. - ^[42b] W. Adam, A. Grimison, *Theor. Chim. Acta* **1967**, *7*, 342-351.
- [43] C. Párkányi, S. R. Oruganti, A. O. Abdelhamid, L von Szentpaly, B. Ngom, J. J. Aaron, *J. Mol. Struct.(Theochem)* **1986**, *135*, 105-116.
- [44] J. J. Aaron, M. D. Gay, C. Párkányi, N. S. Cho, L von Szentpaly, *J. Mol. Struct.* **1986**, *156*, 119-135.
- [45] ^[45a] J. J. P. Stewart, *Mopac93-Manual Revision Number 2*, Fujitsu Limited, **1994**. - ^[45b] J. J. P. Stewart, *J. Computer-Aided Molecular Design* **1990**, *4*, 1-105.

- [45c] M. J. S. Dewar, Y-C. Yuan, *Inorg. Chem.* **1990**, *29*, 3881-3890. - [45d] M. J. S. Dewar, E. G. Zoebisch, E. F. Healy, J. P. Stewart, *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 3902-3909. - [45e] J T. Clark, *A Handbook of Computational Chemistry*, Wiley, New York **1985**.
- [46] [46a] A. N. Pankratov, A. E. Shchavlev, *J. Mol. Struct. (Theochem)* **1997**, *392*, 137-140. - [46b] A. N. Pankratov, *J. Mol. Struct. (Theochem)* **1998**, *453*, 7-15.
- [47] A. M. J. S. Dewar, C. Jie, J. Yu, *Tetrahedron* **1993**, *49*, 5003-5038.
- [48] J. Baker, *J. Comp. Chem.* **1986**, *7*, 385-395.
- [49] [49a] A. Puszko, *J. Crystallogr. Spectrosc. Res.* **1993**, *23*, 23-31. - [49b] J. J. P. Stewart, *J. Computer-Aided Molecular Design* **1990**, *4*, 93-96. - [49c] A. V. I. Minkin, O. A. Osipov, Y. A. Zhdanov, *Dipol Moments in Organic Chemistry*, English translation, Plenum Press, New York, **1970**, S. 209-211. - [49d] A. A. Potapov, S. A. Livantsova, *J. Phys. Chem. (Engl. Transl.)* **1989**, *63*, 50-53. - [49e] O. Exner, *Dipol Moments in Organic Chemistry*, G. Thieme Verlag, Stuttgart, **1975**, S. 48. - [49f] J. W. Smith, S. M. Walshaw, *J. Chem. Soc.* **1957**, 3217-3222. - [49g] J. W. Williams, J. M. Fogelberg, *J. Am. Chem. Soc.* **1930**, *52*, 1356-1363. - [49h] H. Lumbroso, R. Passerini, *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1957**, 311-319. - [49i] C. Curran, G. K. Estok, *J. Am. Chem. Soc.* **1950**, *72*, 4575-4576. - [49j] Ch. W. N. Cumper, A. Singleton, *J. Chem. Soc. B* **1967**, 1096-1099. - [49k] E. Hertel, E. Dumont, *Z. Phys. Chem. Abt. B.* **1935**, *30*, 139-147. - [49l] V. Baliah, M. Uma, *Tetrahedron* **1963**, *19*, 455-464. - [49m] Ch. W. N. Cumper, A. I. Vogel, *J. Chem. Soc.* **1960**, *4*, 4723-4728. - [49n] Ch. W. N. Cumper, A. I. Vogel, G. H. Walter *J. Chem. Soc.* **1956**, *3*, 3621-3628. - [49o] A. Albert, J. N. Phillips, *J. Chem. Soc.* **1956**, *2*, 1294-1304. - [49p] J. Barassin, H. Lumbroso, *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1959**, 1947-1952. - [49q] M. T. Rogers, *J. Phys. Chem.* **1956**, *60*, 125-126. - [49r] L. Sobczyk, *Rocz. Chem.* **1959**, *33*, 743-749.
- [50] [50a] N. Valls, V. M. Segarra, E. Alcalde, A. Marin, *J. Prakt. Chem.* **1985**, *327*, 251-260. - [50b] O. Ceder, B. Beijer, *Tetrahedron* **1975**, *31*, 963-967. - [50c] L. Forlani, *J. Heterocyclic Chem.* **1992**, *29*, 1461-1464.
- [51] J. V. Metzger in *Comprehensive Heterocyclic Chemistry, Vol 6* (Hrgs.: K. T. Potts, A. R. Katritzky, C. W. Rees), Pergamon Press Ltd, New York **1984**, S.236-330.
- [52] [52a] I. Heilbron, A. H. Cook, A. L. Levy, *J. Chem. Soc.* **1947**, 1594-1609. - [52b] I. Heilbron, A. H. Cook, A. L. Levy, *J. Chem. Soc.* **1948**, 201-206.

- [52c] A. H. Cook, J. D. Downer, I. Heilbron *J. Chem. Soc.* **1948**, 1262-1267. - [52d] C. W. Capp, R. Chatterjee, A. H. Cook, I. Heilbron, A. L. Levy, *J. Chem. Soc.* **1948**, 1337-1345. - [52e] A. H. Cook, J. D. Downer, I. Heilbron, E. S. Stern, *J. Chem. Soc.* **1948**, 2028-2033.
- [53] J. M. Spargue, A. H. Land in *Heterocyclic Compounds, Vol 5* (Hrsg.: R. C. Elderfield), Wiley, New York **1957**, S. 484-722.
- [54] R. Flaig, H. Hartmann, *Heterocycles* **1997**, *45*, 875-888.
- [55] [55a] W. Davies, J. A. Maclaren, L. R. Wilkinson, *J. Chem. Soc.* **1950**, 3491-3494. - [55b] H. Hartmann, I. Reuter, *J. Prakt. Chem.* **1973**, *315*, 144-148. - [55c] L. Forlani, M. Magagni, P. E. Todesco, *Gazz. Chim. Ital.* **1979**, *109*, 377.
- [56] Th. L. Gilchrist, *Heterocyclenchemie* (Übers. u. Hrsg.: H. Neunhoffer), VCH Verlags GmbH, Weinheim **1995**, S.77.
- [57] [57a] A. Singh, A. S. Uppal, *Aust. J. Chem.* **1975**, *28*, 1049-1052. - [57b] D. Lloyd, R. W. Millar, *Tetrahedron* **1980**, *36*, 2675-2679.
- [58] [58a] K. Gewald, *J. Prakt. Chem.* **1966**, *32*, 26-30. - [58b] K. Gewald, P. Blauschmidt, R. Mayer, *J. Prakt. Chem.* **1967**, *35*, 97-104. - [58c] K. Gewald, M. Hentschel, *J. Prakt. Chem.* **1976**, *318*, 343-346. - [58d] K. Gewald, U. Hain, P. Hartung, *Monatsh. Chem.* **1981**, *112*, 1393-1404. - [58e] K. Gewald, U. Hain, R. Schindler, M. Gruner, *Monatsh. Chem.* **1994**, *125*, 1129-1143.
- [59] [59a] D. Wobig, *Liebigs Ann. Chem.* **1972**, *764*, 125-130. - [59b] D. Wobig, *Liebigs Ann. Chem.* **1978**, 1118-1122.
- [60] R. Gompper, M. Gäng, F. Saygin, *Tetrahedron Lett.* **1966**, *17*, 1885-1889.
- [61] [61a] W. Walek, M. Pallas, M. Augustin, *Tetrahedron* **1976**, *32*, 623-627. - [61b] Toshio Fuchigami, Keijiro Odo, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1976**, *49*, 3165-3169.
- [62] [62a] N. M. Yousif, U. Pedersen, B. Yde, S. O. Lawesson, *Tetrahedron* **1984**, *40*, 2663-2670. - [62b] I. Thomsen, K. Klausen, S. Scheiby, S. O. Lawesson, *Org. Synth.* **1984**, *62*, 158-164.
- [63] [63a] B. Belleau, G. Lajoie, F. Lépine, L. Maziak, *Tetrahedron Lett.* **1983**, *32*, 3815-1818. - [63b] G. Sauve, V. S. Rao, G. Lajoie, B. Belleau, *Can. J. Chem.* **1985**, *63*, 3089-3101.
- [64] Nazim Punja (Imperial Chemical Industries Ltd.), US-Patent 3904759, **1975**, [*Chem. Abstr.* **1973**, *78*, P58401h].

- [65] D. Seebach, *Angew. Chem.* **1979**, *91*, 259-278; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1979**, *18*, 239-258.
- [66] C. Ferri, *Reaktionen in der Organischen Synthese*, Thieme Verlag, Stuttgart **1978**, S. 565-568.
- [67] E. Haug, W. Kantlehner, *Synthesis* **1983**, 35-37.
- [68] [68a] R. Fuks, B. Caillaux, M. Hanocq, M. Van den Bril, *Syn. Comm.* **1983**, *13*, 265-268. - [68b] R. D. Westland, L. Bauer *et al.*, *J. Med. Chem.* **1972**, *15*, 1313-1321.
- [69] [69a] A. Pinner, *Die Imidoäther und ihre Derivate*, Oppenheim, Berlin **1892**, S. 1-85. - [69b] W. Dox, F. C. Whitmoe, *Org. Synthesis Coll. Vol. 1*, 2. Aufl., Wiley, New York **1967**, S. 5.
- [70] [70a] F. C. Schäfer, G. A. Peters, *J. Amer. Chem Soc.* **1961**, *26*, 412-418. - [70b] W. A. Bolhofer, C. N. Habecker, A. M. Pietruszkiewicz, *J. Med. Chem.* **1979**, *22*, 295-301. - [70c] L. Bauer, C. L. Bell, K. R. Sandberg, A. P. Parulkar, *J. Med. Chem.* **1966**, *32*, 376-379. - [70d] L. Bauer, K. R. Sandberg, *J. Med. Chem.* **1964**, *7*, 766-768. - [70e] L. Bauer, T. L. Welsh, *J. Org. Chem.* **1962**, *27*, 4382-4385.
- [71] S. M. Abdelaal, L. Bauer, *J. Heterocyclic Chem.* **1988**, *25*, 1849-1856.
- [72] C. L. Perrin, O. Nunez, *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 522-527.
- [73] [73a] R. J. Timmons, L. S. Wittenbrook, *J. Org. Chem.* **1967**, *32*, 1566-1572. - [73b] L. S. Wittenbrook, G. L. Smith, R. J. Timmons, *J. Org. Chem.* **1973**, *38*, 465-471.
- [74] F. Asinger, M. Thiel, *Angew. Chem.* **1958**, *70*, 667-683.
- [75] W. M. Weigert, H. Offermanns, B. Scherberisch, *Angew. Chem.* **1975**, *87*, 372-378; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1975**, *14*, 330-336.
- [76] J. Barluenga, R. P. Carlon, E. Peléaz, J. Joglar, F. L. Ortiz, *Tetrahedron* **1992**, 9745-9752.
- [77] Shanan-Atidi, K. H. Bar-Eli, *J. Phys. Chem.* **1970**, *74*, 961-963.
- [78] H. S. Gutowsky, C. H. Holm, *J. Chem. Phys.* **1956**, *25*, 1228-1234.
- [79] Michinori Oki in *Methods in Stereochemical Analysis*, Band 4, *Applications of Dynamic NMR Spectroscopy to Organic Chemistry* (Hrsg.: A. P. Marchand), VCH Verlags GmbH, Weinheim **1985**, S.356-363.
- [80] D. Kost, *Chem. Comm.* **1977**, 656-657.
- [81] R. W. Hoffmann, *Aufklärung von Reaktionsmechanismen*, Thieme Verlag Stuttgart **1976**.
- [82] H. Kessler, *Angew. Chem.* **1970**, *82*, 237-253, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1970**, *9*, 219-235.
- [83] [83a] H. Kessler, D. Leibfritz, *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1970**, *737*, 53-60. -

- [83b] H. Kessler, D. Leibfritz, *Tetrahedron* **1970**, *26*, 1805-1820.
- [84] [84a] J. Speziale, P. C. Hamm, *J. Amer. Chem. Soc.* **1956**, *78*, 2556-2559. - [84b] C. J. Aquino, E. Sugg *et al.*, *J. Med. Chem.* **1996**, *39*, 562-569.
- [85] [85a] H. Ikuta, H. Shirota, S. Kobayashi, Y. Yamagishi, K. Yamada, I. Yamatsu, K. Katayama, *J. Med. Chem.* **1987**, *30*, 1995-1998. - [85b] I. Heinze-Krauss *et al.*, *J. Med. Chem.* **1996**, *39*, 1864-1871. - [85c] T. Okawara, T. Matsuda, M. Furukawa, *Chem. Pharm. Bull.* **1982**, *30*, 1225-1233.
- [86] Michinori Oki in *Methods in Stereochemical Analysis, Band 4, Applications of Dynamic NMR Spectroscopy to Organic Chemistry*, (Hrsg.: A. P. Marchand), VCH Verlags GmbH, Weinheim **1985**, S.41-105.
- [87] [87a] H. Ulrich, *The Chemistry of Imidoyl Halides*, 1. Aufl. Kap.3, Plenum Press, New York **1968**. - [87b] S. M. McElvain, C. L. Stevens, *J. Amer. Chem. Soc.* **1947**, *69*, 2667-2670. - [87c] J. von Braun, *Liebigs Ann. Chem.* **1927**, *453*, 113-147.
- [88] A. J. Speziale, *J. Org. Chem.* **1958**, *23*, 1231-1232.
- [89] M. Furukawa, M. Sato, K. Higashi, *Chem. Pharm. Bull.* **1986**, *34*, 4927-4932.
- [90] H. Ulrich, B. Tucker, A. A. R. Sayigh, *Tetrahedron* **1966**, *22*, 1565-1573.
- [91] K. Rossen, J. Sager, L. M. DiMichele, *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 3183-3186.
- [92] W. Klarer, E. Urech, *Helv. Chim. Acta* **1944**, *27*, 1762-1776.
- [93] [93a] R. E. Manning (Sandoz-Wander), US-Patent 3555039, **1971**, [*Chem. Abstr.* **1971**, *74*, P100057v]. - [93b] R. E. Manning (Sandoz-Wander), US-Patent 3578666, **1971**, [*Chem. Abstr.* **1971**, *75*, P88612h].
- [94] B. Latli, J. E. Casida, *J. Med. Chem.* **1999**, *42*, 2227-2234.
- [95] persönliche Mitteilung, Dr. D. Wollweber.
- [96] M. R. Grimmett in *Comprehensiv Heterocyclic Chemistry Vol5* (Hrsg.: K. T. Potts, A. R. Katritzky, C. W. Rees), Pergamon Press Ltd., New York 1984, S. 457-499.
- [97] [97a] H. H. Quast, S. Aldenkortt, B. Freudenreich, P. Schäfer, E. M. Peters, K. Peters, H. P. von Schnering, E.-U. Würthwein, *Liebigs Ann.* **1996**, 87-98. - [97b] H. Quast, S. Aldenkortt, E. Heller, P. Schäfer, E. Schmitt, *Chem. Ber.* **1994**, *127*, 1699-1706. - [97c] H. Quast, L. Bieber, G. Meichsner, B. Seiferling, D. Regnat, *Chem. Ber.* **1988**, *121*, 1285-1290.
- [98] [98a] H. Heimgartner, *Angew. Chem.* **1991**, *103*, 271-297; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1991**, *30*, 238-264. - [98b] K. Dietliker, H. Heimgartner, *Helv. Chim. Acta* **1983**, *66*, 262-295. -

- [98c] B. P. Chandrasekhar, U. Schmid, R. Schmid, H. Heimgartner, H. Schmid, *Helv. Chim. Acta* **1975**, *58*, 1191-1200. - [98d] C. B. Bucher, H. Heimgartner, *Helv. Chim. Acta* **1996**, *79*, 1903-1915.
- [99] [99a] A. Pradwa, N. Kamigata, *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, *99*, 1871-1880. - [99b] H. Bader, H.-J. Hansen, *Helv. Chim. Acta* **1978**, *61*, 286-304. - [99c] V. Nair, *J. Org. Chem.* **1972**, *37*, 802-804. - [99d] A. Inada, H. Heimgartner, *Helv. Chim. Acta* **1982**, *65*, 1489-1498. - [99d] P. Claus, P. Gilgen, H.-J. Hansen, H. Heimgartner, B. Jackson, H. Schmid, *Helv. Chim. Acta* **1974**, *57*, 2173-2192.
- [100] [100a] M. Rens, L. Ghosez, *Tetrahedron Lett.* **1970**, 3765-3768. - [100b] B. Haveaux, A. Dekoker, M. Rens, A. R. Sidani, J. Toye, L. Ghosez, *Organic Syntheses Coll. Vol. 6*, S. 282-288. - [100c] E. Schaumann, E. Kausch, W. Walter, *Chem. Ber.* **1974**, *107*, 3574- 3588. - [100d] S. M. Ametamey, R. Höllenstein, H. Heimgartner, *Helv. Chim. Acta* **1988**, *71*, 521-530.
- [101] J. M. Villalgorido, A. Enderli, A. Linden, H. Heimgartner, *Helv. Chim. Acta* **1995**, *78*, 1983-1998.
- [102] S. M. Ametamey, H. Heimgartner, *Helv. Chim. Acta* **1990**, *73*, 1314-1328.
- [103] E. Schaumann, E. Kausch, W. Walter, *Chem. Ber.* **1977**, *110*, 820-832.
- [104] I. Handke, E. Schaumann, *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 5298-5300.
- [105] St. Chaloupka, H. Heimgartner, H. Schmid, H. Link, P. Schönholzer, K. Bernauer, *Helv. Chim. Acta* **1976**, *59*, 2566-2591.
- [106] St. Weiss, H. Krommer, *Angew. Chem.* **1974**, *86*, 590.
- [107] N. J. Leonard, B. Zwanenburg, *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, *89*, 4456-4465.
- [108] M. Mengelberg, *Chem. Ber.* **1956**, *89*, 1185-1138.
- [109] A. Okazawa, M. Akamatsu, A. Ohoka, H. Nishiwaki, W.-J. Cho, Y. Nakagawa, K. Nishimura, T. Ueno, *Pestic. Sci.* **1998**, *54*, 134-144.

7. Anhang

A Auflistung der berechneten Standardbildungsenergien und Dipolmomente zur Prüfung der Methode

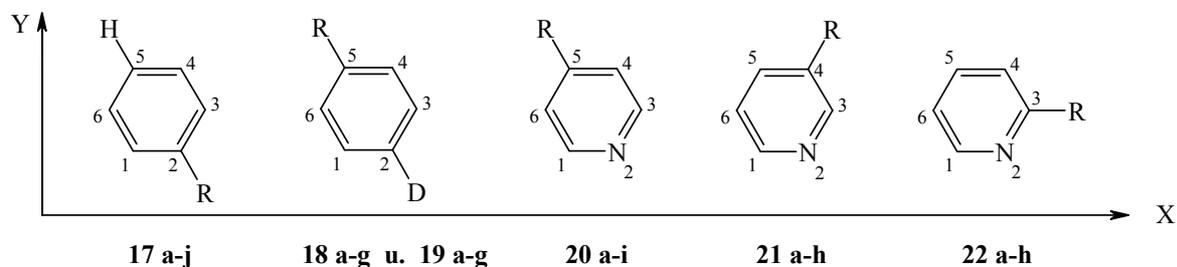


Tabelle 12: Standardbildungsenergien und Dipolmomente der Benzolderivate und Pyridine

Standard- bildungsenergie / kcal/mol	μ (x) / D	μ (y) / D	μ (z) / D	$\Sigma \mu$ / D	μ^* (exp.) / D	Verbindung	Nr.
17							
21.9544	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00 [49b]	R = H	17 a
14.3383	0.19	-0.21	0.00	0.26	0.36 [49b]	R = CH ₃	17 b
22.5041	1.02	0.72	0.00	1.25	1.31 [49c]	R = SCH ₃	17 c
-13.2461	1.18	0.54	0.00	1.30	1.28 [49c]	R = OCH ₃	17 d
14.7175	-0.65	1.14	0.00	1.31	1.55 [49d]	R = Cl	17 e
30.9806	0.61	-1.02	0.90	1.49	1.61 [49c]	R = N(CH ₃) ₂	17 f
20.4115	0.40	-0.67	1.33	1.54	1.53 [49c]	R = NH ₂	17 g
-15.1176	-2.92	0.52	0.00	2.97	2.96 [49c]	R = COCH ₃	17 h
53.2889	-1.67	2.89	0.00	3.34	3.93 [49e]	R = CN	17 i
25.1756	-2.58	4.56	0.00	5.24	4.01 [49c]	R = NO ₂	17 j
18 D = NH₂							
12.8583	-0.27	0.50	-1.33	1.45	1.32 [49f]	R = CH ₃	18 a
-16.6669	0.73	1.15	-1.31	1.88	1.80 [49g]	R = OCH ₃	18 b
19.5331	0.47	1.45	-1.29	2.01	2.58 [49h]	R = SCH ₃	18 c
12.9902	-1.15	1.99	-1.28	2.63	2.99 [49c]	R = Cl	18 d
-17.8929	-3.68	1.74	-1.05	4.20	4.43 [49c]	R = COCH ₃	18 e
50.6646	-2.40	4.12	-1.15	4.90	5.96 [49i]	R = CN	18 f
21.4227	-3.61	6.28	-0.86	7.30	6.61 [49c]	R = NO ₂	18 g
19 D = N(CH₃)₂							
23.4125	-0.48	0.85	-0.88	1.32	1.31 [49j]	R = CH ₃	19 a
-6.1250	0.55	1.53	-0.89	1.86	1.70 [49k]	R = OCH ₃	19 b

Tabelle 12: Fortsetzung

Standard- bildungsenergie	μ (x)	μ (y)	μ (z)	$\Sigma \mu$	μ^* (exp.)	Verbindung	Nr.
/ kcal/mol	/ D	/ D	/ D	/ D	/ D		
30.0312	0.23	1.85	-0.86	2.05	2.82 [49l]	R = SCH ₃	19 c
23.4615	-1.39	2.40	-0.84	2.89	3.29 [49c]	R = Cl	19 d
-7.4406	-3.93	2.17	0.64	4.54	5.05 [49c]	R = COCH ₃	19 e
61.0696	-2.68	4.57	-0.71	5.45	5.90 [49c]	R = CN	19 f
31.6662	-3.94	6.81	-0.43	7.88	6.93 [49c]	R = NO ₂	19 g
20							
25.2383	-0.43	0.70	0.00	0.82	0.84 [49m]	R = Cl	20 a
64.7657	0.57	-0.93	0.00	1.09	1.63 [49m]	R = CN	20 b
31.9688	-1.03	1.69	0.00	1.97	2.22 [49b]	R = H	20 c
-3.9573	1.74	1.45	-0.02	2.27	2.37 [49p]	R = COCH ₃	20 d
24.0793	-1.24	1.97	0.00	2.32	2.60 [49n]	R = CH ₃	20 e
-6.6223	-0.01	2.54	0.00	2.54	3.00 [49o]	R = OCH ₃	20 f
37.8524	1.51	-2.49	0.00	2.92	1.61 [49q]	R = NO ₂	20 g
28.9834	-1.61	2.61	-1.16	3.28	3.93 [49j]	R = NH ₂	20 h
39.2204	-1.85	2.98	-0.74	3.59	4.33 [49j]	R = N(CH ₃) ₂	20 i
21							
25.2020	-1.62	0.68	0.00	1.76	2.02 [49m]	R = Cl	21 a
24.0033	-0.89	1.95	0.00	2.15	2.40 [49n]	R = CH ₃	21 b
-5.5625	0.17	1.22	0.00	2.23	2.75 [49o]	R = OCH ₃	21 c
-5.2935	0.03	-1.09	0.00	2.59	2.33 [49p]	R = COCH ₃	21 d
29.9934	-0.55	2.49	1.30	2.86	3.12 [49j]	R = NH ₂	21 e
63.8552	-2.67	-1.12	0.00	2.89	3.46 [49m]	R = CN	21 f
40.1141	-0.30	2.88	0.87	3.02	3.25 [49j]	R = N(CH ₃) ₂	21 g
36.4987	-3.60	-2.77	0.00	4.54	3.31 [49f]	R = NO ₂	21 h
22							
-5.7970	-0.75	0.24	0.00	0.78	1.15 [49o]	R = OCH ₃	22 a
43.0413	0.40	1.33	0.86	1.63	1.92 [49j]	R = N(CH ₃) ₂	22 b
25.6092	-0.62	1.66	0.00	1.78	1.97 [49n]	R = CH ₃	22 c
32.8964	0.07	1.42	1.24	1.89	2.04 [49j]	R = NH ₂	22 d
-3.5556	-2.63	-0.68	-0.40	2.74	2.84 [49p]	R = COCH ₃	22 e
26.2226	-2.23	1.73	0.00	2.82	3.25 [49m]	R = Cl	22 f
67.8608	-4.21	1.67	0.00	4.53	5.24 [49m]	R = CN	22 g
42.5875	-5.91	1.52	-0.09	6.10	5.06 [49q]	R = NO ₂	22 h

* [Lit.] bestimmt aus der Dielektrizitätskonstanten, gemessen in Benzol bei 25 °C

B Auflistung der berechneten Standardbildungsenergien und Dipolmomente der Thiazole

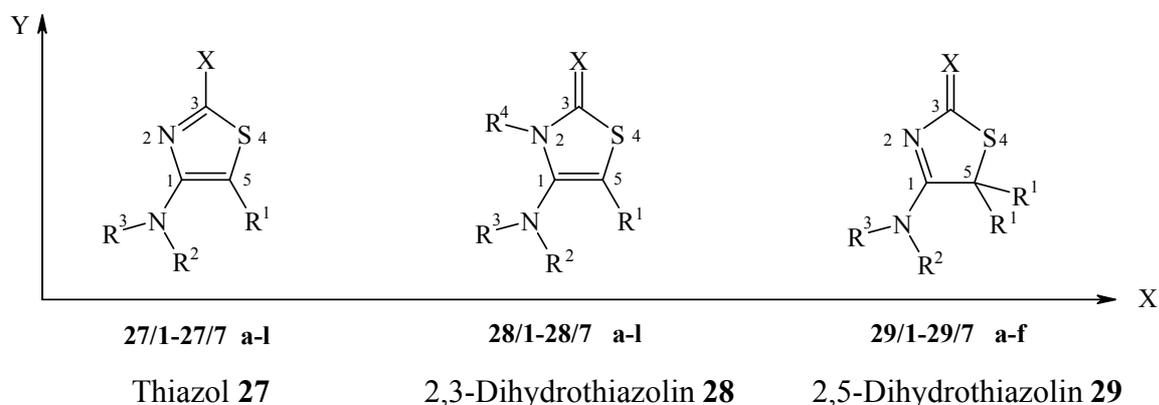


Tabelle 13: Standardbildungsenergien und Dipolmomente des Thiazols 27

Standard- bildungsenergie	μ (x)	μ (y)	μ (z)	$\Sigma \mu$	$\Sigma \mu$ (erw.)	Verbindung	Nr.
/ kcal/mol	/ D	/ D	/ D	/ D	/ D		
						X = NH ₂	
38.8654	0.62	0.14	-0.12	0.65	0.70	R ¹ = R ² = R ³ = H	27/1 a
42.0059	0.38	0.14	0.10	0.42	0.44	R ¹ = R ² = H R ³ = CH ₃	27/1 b
48.0790	0.39	0.28	0.31	0.57	0.61	R ¹ = H R ² = R ³ = CH ₃	27/1 c
31.0887	0.62	-0.12	-0.09	0.64	0.69	R ¹ = CH ₃ R ² = R ³ = H	27/1 d
34.2209	0.38	-0.11	0.13	0.41	0.43	R ¹ = R ² = CH ₃ R ³ = H	27/1 e
41.0795	0.47	0.27	0.55	0.77	0.84	R ¹ = R ² = R ³ = CH ₃	27/1 f
						X = NHCH ₃	
41.6450	0.58	0.44	-0.35	0.79	0.86	R ¹ = R ² = R ³ = H	27/1 g
44.7983	0.33	0.44	-0.12	0.57	0.61	R ¹ = R ² = H R ³ = CH ₃	27/1 h
50.8686	0.36	0.60	0.81	0.70	0.76	R ¹ = H R ² = R ³ = CH ₃	27/1 i
33.8819	0.57	0.20	-0.32	0.68	0.74	R ¹ = CH ₃ R ² = R ³ = H	27/1 j
37.0272	0.34	0.22	-0.10	0.41	0.43	R ¹ = R ² = CH ₃ R ³ = H	27/1 k
43.8724	0.56	0.59	0.33	0.81	0.89	R ¹ = R ² = R ³ = CH ₃	27/1 l
						X = N(CH ₃) ₂	
47.0524	0.80	0.57	-0.44	1.08	1.19	R ¹ = R ² = R ³ = H	27/2 a
50.2118	0.55	0.55	-0.21	0.81	0.89	R ¹ = R ² = H R ³ = CH ₃	27/2 b
56.2412	0.55	0.67	0.00	0.88	0.97	R ¹ = H R ² = R ³ = CH ₃	27/2 c
39.2907	0.77	0.32	-0.41	0.94	1.03	R ¹ = CH ₃ R ² = R ³ = H	27/2 d
42.4313	0.55	0.32	-0.19	0.66	0.72	R ¹ = R ² = CH ₃ R ³ = H	27/2 e
49.2204	0.61	0.65	0.26	0.93	1.02	R ¹ = R ² = R ³ = CH ₃	27/2 f

Tabelle 13: Fortsetzung

Standard- bildungsenergie	μ (x)	μ (y)	μ (z)	$\Sigma \mu$	$\Sigma \mu$ (erw.)	Verbindung	Nr.
/ kcal/mol	/ D	/ D	/ D	/ D	/ D		
						X = OH	
-0.9977	-0.79	-0.22	1.31	1.54	1.72	R ¹ = R ² = R ³ = H	27/3 a
2.0930	-0.77	-0.44	1.08	1.39	1.55	R ¹ = R ² = H R ³ = CH ₃	27/3 b
8.3178	-1.03	-0.53	-0.92	1.48	1.65	R ¹ = H R ² = R ³ = CH ₃	27/3 c
-8.8347	-1.02	-0.19	1.28	1.65	1.84	R ¹ = CH ₃ R ² = R ³ = H	27/3 d
-5.7488	-0.98	-0.41	1.06	1.50	1.67	R ¹ = R ² = CH ₃ R ³ = H	27/3 e
1.2476	-0.57	-0.22	0.69	0.92	1.01	R ¹ = R ² = R ³ = CH ₃	27/3 f
						X = OCH ₃	
4.2402	-0.13	-0.35	1.30	1.35	1.50	R ¹ = R ² = R ³ = H	27/3 g
7.3584	-0.12	-0.56	1.07	1.21	1.34	R ¹ = R ² = H R ³ = CH ₃	27/3 h
13.5970	-0.38	-0.65	-0.90	1.17	1.30	R ¹ = H R ² = R ³ = CH ₃	27/3 i
-3.5801	-0.36	-0.32	1.26	1.35	1.50	R ¹ = CH ₃ R ² = R ³ = H	27/3 j
-0.4672	-0.33	-0.53	1.04	1.21	1.34	R ¹ = R ² = CH ₃ R ³ = H	27/3 k
6.4890	0.09	-0.32	0.66	0.74	0.81	R ¹ = R ² = R ³ = CH ₃	27/3 l
						X = SH	
39.1120	-0.78	-0.07	1.32	1.54	1.72	R ¹ = R ² = R ³ = H	27/4 a
42.1674	-0.77	-0.29	1.09	1.37	1.52	R ¹ = R ² = H R ³ = CH ₃	27/4 b
48.1745	-0.59	-0.23	-0.92	1.11	1.23	R ¹ = H R ² = R ³ = CH ₃	27/4 c
31.1990	-1.06	-0.03	1.29	1.67	1.86	R ¹ = CH ₃ R ² = R ³ = H	27/4 d
34.2475	-1.04	-0.26	1.06	1.50	1.67	R ¹ = R ² = CH ₃ R ³ = H	27/4 e
41.0100	-0.58	-0.08	0.62	0.85	0.93	R ¹ = R ² = R ³ = CH ₃	27/4 f
						X = SCH ₃	
33.7693	-0.07	-0.26	1.31	1.33	1.48	R ¹ = R ² = R ³ = H	27/4 g
36.8593	-0.07	-0.46	1.08	1.18	1.31	R ¹ = R ² = H R ³ = CH ₃	27/4 h
42.8697	0.12	-0.41	-0.91	1.00	1.10	R ¹ = H R ² = R ³ = CH ₃	27/4 i
25.8812	-0.34	-0.23	1.27	1.33	1.48	R ¹ = CH ₃ R ² = R ³ = H	27/4 j
28.9635	-0.33	-0.44	1.05	1.18	1.31	R ¹ = R ² = CH ₃ R ³ = H	27/4 k
35.7204	0.13	-0.26	0.62	0.68	0.74	R ¹ = R ² = R ³ = CH ₃	27/4 l
						X = NHCOCH ₃	
2.6840	-2.95	-0.68	1.27	3.28	3.70	R ¹ = R ² = R ³ = H	27/5 a
5.8230	-2.95	-0.90	1.05	3.26	3.67	R ¹ = R ² = H R ³ = CH ₃	27/5 b
12.0552	-3.26	-0.99	-0.89	3.52	3.97	R ¹ = H R ² = R ³ = CH ₃	27/5 c
-5.1104	-3.22	-0.63	1.24	3.50	3.95	R ¹ = CH ₃ R ² = R ³ = H	27/5 d
-1.9741	-3.21	-0.86	1.02	3.47	3.91	R ¹ = R ² = CH ₃ R ³ = H	27/5 e
4.9184	-2.78	-0.64	0.66	2.93	3.30	R ¹ = R ² = R ³ = CH ₃	27/5 f

Tabelle 13: Fortsetzung

Standard- bildungsenergie	μ (x)	μ (y)	μ (z)	$\Sigma \mu$	$\Sigma \mu$ (erw.)	Verbindung	Nr.
/ kcal/mol	/ D	/ D	/ D	/ D	/ D		
						X = NCH ₃ COCH ₃	
10.2427	-2.68	0.03	1.11	2.90	3.26	R ¹ = R ² = R ³ = H	27/5 g
13.3982	-2.69	-0.18	0.88	2.84	3.20	R ¹ = R ² = H R ³ = CH ₃	27/5 h
19.5317	-3.15	0.12	-0.98	3.30	3.72	R ¹ = H R ² = R ³ = CH ₃	27/5 i
2.4574	-2.95	0.10	1.05	3.14	3.54	R ¹ = CH ₃ R ² = R ³ = H	27/5 j
5.6100	-2.96	-0.12	0.83	3.07	3.46	R ¹ = R ² = CH ₃ R ³ = H	27/5 k
12.4054	-3.27	0.15	0.59	3.33	3.75	R ¹ = R ² = R ³ = CH ₃	27/5 l
						X = NHCN	
83.6469	-2.68	-0.42	3.44	4.38	4.95	R ¹ = R ² = R ³ = H	27/6 a
86.6053	-2.72	-0.55	3.28	4.29	4.84	R ¹ = R ² = H R ³ = CH ₃	27/6 b
92.4487	-2.66	-0.18	1.40	3.01	3.39	R ¹ = H R ² = R ³ = CH ₃	27/6 c
75.7209	-3.02	-0.33	3.46	4.60	5.20	R ¹ = CH ₃ R ² = R ³ = H	27/6 d
78.6762	-3.04	-0.47	3.29	4.50	5.08	R ¹ = R ² = CH ₃ R ³ = H	27/6 e
85.3123	-2.55	-0.23	2.78	3.78	4.26	R ¹ = R ² = R ³ = CH ₃	27/6 f
						X = NCH ₃ CN	
88.8040	-2.25	-0.30	4.03	4.63	5.23	R ¹ = R ² = R ³ = H	27/6 g
91.7702	-2.28	-0.44	3.83	4.48	5.06	R ¹ = R ² = H R ³ = CH ₃	27/6 h
97.5649	-2.18	-0.17	1.89	2.89	3.25	R ¹ = H R ² = R ³ = CH ₃	27/6 i
80.8926	-2.58	-0.22	4.03	4.79	5.41	R ¹ = CH ₃ R ² = R ³ = H	27/6 j
83.8560	-2.59	-0.37	3.82	4.63	5.23	R ¹ = R ² = CH ₃ R ³ = H	27/6 k
90.4565	-2.08	-0.16	3.28	3.88	4.38	R ¹ = R ² = R ³ = CH ₃	27/6 l
						X = NHSO ₂ CH ₃	
-24.3914	-3.45	0.51	-1.73	3.89	4.39	R ¹ = R ² = R ³ = H	27/7 a
-21.2444	-3.47	0.26	-1.90	3.96	4.47	R ¹ = R ² = H R ³ = CH ₃	27/7 b
-15.0542	-3.29	0.23	-2.11	3.91	4.41	R ¹ = H R ² = R ³ = CH ₃	27/7 c
-32.2337	-3.74	0.55	-1.75	4.12	4.65	R ¹ = CH ₃ R ² = R ³ = H	27/7 d
-29.0913	-3.75	0.30	-1.91	4.22	4.77	R ¹ = R ² = CH ₃ R ³ = H	27/7 e
-22.9726	-3.25	0.32	-2.38	4.04	4.56	R ¹ = R ² = R ³ = CH ₃	27/7 f
						X = NCH ₃ SO ₂ CH ₃	
-18.0861	-3.14	1.21	-1.76	3.80	4.29	R ¹ = R ² = R ³ = H	27/7 g
-14.9226	-3.16	0.98	-1.93	3.83	4.32	R ¹ = R ² = H R ³ = CH ₃	27/7 h
-8.6664	-3.49	0.91	-2.06	4.15	4.69	R ¹ = H R ² = R ³ = CH ₃	27/7 i
-25.9154	-3.41	1.26	-1.79	4.05	4.57	R ¹ = CH ₃ R ² = R ³ = H	27/7 j
-22.7566	-3.42	1.02	-1.95	4.06	4.58	R ¹ = R ² = CH ₃ R ³ = H	27/7 k
-15.6338	-2.85	1.10	-3.67	4.77	5.39	R ¹ = R ² = R ³ = CH ₃	27/7 l

Tabelle 14: Dipolmomente und Standardbildungsenergien des 2,3-Dihydrothiazolins **28**

Standard- bildungsenergie	μ (x)	μ (y)	μ (z)	$\Sigma \mu$	$\Sigma \mu$ (erw.)	Verbindung	Nr.
/ kcal/mol	/ D	/ D	/ D	/ D	/ D		
						X = NH R ⁴ = H	
45.2182	-1.61	-3.65	0.27	4.00	4.51	R ¹ = R ² = R ³ = H	28/1 a
48.0848	-1.57	-4.04	0.17	4.33	4.89	R ¹ = R ² = H R ³ = CH ₃	28/1 b
54.1431	-2.13	-3.68	-0.07	4.25	4.80	R ¹ = H R ² = R ³ = CH ₃	28/1 c
37.3943	-1.80	-3.58	0.27	4.01	4.53	R ¹ = CH ₃ R ² = R ³ = H	28/1 d
40.2657	-1.74	-3.98	0.17	4.34	4.90	R ¹ = R ² = CH ₃ R ³ = H	28/1 e
47.0931	-1.30	-3.88	0.28	4.10	4.63	R ¹ = R ² = R ³ = CH ₃	28/1 f
						X = NH R ⁴ = CH ₃	
49.9812	-1.28	-3.98	0.31	4.19	4.73	R ¹ = R ² = R ³ = H	28/1 g
53.7450	-1.75	-3.66	0.31	4.08	4.61	R ¹ = R ² = H R ³ = CH ₃	28/1 h
59.9315	-2.05	-3.63	0.00	4.17	4.71	R ¹ = H R ² = R ³ = CH ₃	28/1 i
42.1951	-1.46	-3.91	0.31	4.18	4.72	R ¹ = CH ₃ R ² = R ³ = H	28/1 j
46.5958	-1.95	-3.57	0.31	4.08	4.61	R ¹ = R ² = CH ₃ R ³ = H	28/1 k
53.9567	-2.33	-3.28	0.27	4.03	4.55	R ¹ = R ² = R ³ = CH ₃	28/1 l
						X = NCH ₃ R ⁴ = H	
44.4044	-1.32	-3.58	0.27	3.83	4.32	R ¹ = R ² = R ³ = H	28/2 a
47.2819	-1.30	-3.95	0.16	4.16	4.70	R ¹ = R ² = H R ³ = CH ₃	28/2 b
53.3506	-1.86	-3.61	-0.07	4.06	4.58	R ¹ = H R ² = R ³ = CH ₃	28/2 c
36.5811	-1.51	-3.51	0.27	3.83	4.32	R ¹ = CH ₃ R ² = R ³ = H	28/2 d
39.4629	-1.47	-3.90	0.15	4.17	4.71	R ¹ = R ² = CH ₃ R ³ = H	28/2 e
46.2741	-1.06	-3.79	-0.30	3.94	4.45	R ¹ = R ² = R ³ = CH ₃	28/2 f
						X = NCH ₃ R ⁴ = CH ₃	
51.0994	-0.69	-3.72	0.26	3.79	4.28	R ¹ = R ² = R ³ = H	28/2 g
54.6615	-1.07	-3.79	0.08	3.94	4.45	R ¹ = R ² = H R ³ = CH ₃	28/2 h
61.4140	-0.26	-4.03	0.62	4.08	4.61	R ¹ = H R ² = R ³ = CH ₃	28/2 i
43.3486	-0.89	-3.67	0.30	3.79	4.28	R ¹ = CH ₃ R ² = R ³ = H	28/2 j
48.7990	-0.30	-3.79	-1.08	3.95	4.46	R ¹ = R ² = CH ₃ R ³ = H	28/2 k
54.3082	-0.57	-3.91	0.91	4.05	4.57	R ¹ = R ² = R ³ = CH ₃	28/2 l
						X = O R ⁴ = H	
-8.7269	-3.26	-2.96	1.21	4.57	5.16	R ¹ = R ² = R ³ = H	28/3 a
-5.3464	-3.64	-3.03	0.98	4.84	5.47	R ¹ = R ² = H R ³ = CH ₃	28/3 b
-0.0674	-3.67	-3.25	0.90	4.98	5.63	R ¹ = H R ² = R ³ = CH ₃	28/3 c
-16.6561	-3.46	-2.86	1.20	4.65	5.25	R ¹ = CH ₃ R ² = R ³ = H	28/3 d
-14.0483	-3.37	-3.28	1.09	4.82	5.45	R ¹ = R ² = CH ₃ R ³ = H	28/3 e
-7.3278	-2.93	-3.17	-0.56	4.35	4.91	R ¹ = R ² = R ³ = CH ₃	28/3 f

Tabelle 14: Fortsetzung

Standard- bildungsenergie	μ (x)	μ (y)	μ (z)	$\Sigma \mu$	$\Sigma \mu$ (erw.)	Verbindung	Nr.
/ kcal/mol	/ D	/ D	/ D	/ D	/ D		
						X = O R ⁴ = CH ₃	
-4.3343	-2.81	-3.30	1.09	4.47	5.05	R ¹ = R ² = R ³ = H	28/3 g
-0.8865	-3.20	-3.37	0.90	4.73	5.35	R ¹ = R ² = H R ³ = CH ₃	28/3 h
5.8654	-3.55	-2.79	0.45	4.54	5.13	R ¹ = H R ² = R ³ = CH ₃	28/3 i
-12.2363	-3.00	-3.21	1.09	4.52	5.11	R ¹ = CH ₃ R ² = R ³ = H	28/3 j
-7.5233	-3.52	-2.75	0.79	4.53	5.12	R ¹ = R ² = CH ₃ R ³ = H	28/3 k
-0.6265	-3.90	-2.44	0.29	4.61	5.21	R ¹ = R ² = R ³ = CH ₃	28/3 l
						X = S R ⁴ = H	
41.8130	-4.33	-3.19	1.17	5.50	6.22	R ¹ = R ² = R ³ = H	28/4 a
45.1413	-4.75	-3.27	0.94	5.84	6.61	R ¹ = R ² = H R ³ = CH ₃	28/4 b
50.3192	-4.90	-3.21	0.79	5.91	6.69	R ¹ = H R ² = R ³ = CH ₃	28/4 c
33.8079	-4.55	-3.09	1.16	5.62	6.36	R ¹ = CH ₃ R ² = R ³ = H	28/4 d
36.3261	-4.51	-3.54	1.06	5.83	6.60	R ¹ = R ² = CH ₃ R ³ = H	28/4 e
42.9150	-4.03	-3.46	-0.52	5.34	6.04	R ¹ = R ² = R ³ = CH ₃	28/4 f
						X = S R ⁴ = CH ₃	
46.3932	-3.96	-3.69	1.17	5.54	6.27	R ¹ = R ² = R ³ = H	28/4 g
49.7804	-4.39	-3.77	0.96	5.86	6.63	R ¹ = R ² = H R ³ = CH ₃	28/4 h
56.2672	-4.68	-3.24	0.49	5.71	6.46	R ¹ = H R ² = R ³ = CH ₃	28/4 i
38.4260	-4.18	-3.59	1.16	5.63	6.37	R ¹ = CH ₃ R ² = R ³ = H	28/4 j
42.9040	-4.68	-3.14	0.82	5.69	6.44	R ¹ = R ² = CH ₃ R ³ = H	28/4 k
49.6000	-5.04	-2.90	0.28	5.82	6.59	R ¹ = R ² = R ³ = CH ₃	28/4 l
						X = NCOCH ₃ R ⁴ = H	
4.0291	-2.99	0.97-	1.17	3.36	3.79	R ¹ = R ² = R ³ = H	28/5 a
6.5293	-2.96	-1.36	1.05	3.42	3.86	R ¹ = R ² = H R ³ = CH ₃	28/5 b
12.6081	-3.42	-1.36	0.88	3.79	4.28	R ¹ = H R ² = R ³ = CH ₃	28/5 c
-3.8436	-3.20	-0.88	1.16	3.52	3.97	R ¹ = CH ₃ R ² = R ³ = H	28/5 d
-1.1402	-3.17	-1.27	1.04	3.57	4.03	R ¹ = R ² = CH ₃ R ³ = H	28/5 e
7.0431	-4.02	-0.33	-0.47	4.06	4.58	R ¹ = R ² = R ³ = CH ₃	28/5 f
						X = NCOCH ₃ R ⁴ = CH ₃	
14.3537	-2.81	-1.95	2.79	4.41	4.98	R ¹ = R ² = R ³ = H	28/5 g
18.2372	-1.83	-1.82	1.28	2.88	3.24	R ¹ = R ² = H R ³ = CH ₃	28/5 h
23.7060	-2.18	-1.98	1.83	3.49	3.93	R ¹ = H R ² = R ³ = CH ₃	28/5 i
6.5285	-2.99	-1.88	2.78	4.50	5.08	R ¹ = CH ₃ R ² = R ³ = H	28/5 j
10.9963	-2.22	-1.76	1.28	3.11	3.50	R ¹ = R ² = CH ₃ R ³ = H	28/5 k
17.4270	-3.88	-1.23	1.27	4.26	4.81	R ¹ = R ² = R ³ = CH ₃	28/5 l

Tabelle 14: Fortsetzung

Standard- bildungsenergie	μ (x)	μ (y)	μ (z)	$\Sigma \mu$	$\Sigma \mu$ (erw.)	Verbindung	Nr.
/ kcal/mol	/ D	/ D	/ D	/ D	/ D		
						X = NCN R ⁴ = H	
80.8652	-5.99	-2.35	1.06	6.52	7.38	R ¹ = R ² = R ³ = H	28/6 a
83.4011	-5.97	-2.79	0.99	6.66	7.54	R ¹ = R ² = H R ³ = CH ₃	28/6 b
89.4008	-6.49	-2.70	0.83	7.06	8.00	R ¹ = H R ² = R ³ = CH ₃	28/6 c
72.9547	-6.22	-2.23	1.07	6.70	7.59	R ¹ = CH ₃ R ² = R ³ = H	28/6 d
75.4946	-6.20	-2.67	0.99	6.82	7.72	R ¹ = R ² = CH ₃ R ³ = H	28/6 e
83.4773	-7.08	-1.64	0.45	7.29	8.26	R ¹ = R ² = R ³ = CH ₃	28/6 f
						X = NCN R ⁴ = CH ₃	
86.9462	-5.84	-2.86	0.91	6.57	7.44	R ¹ = R ² = R ³ = H	28/6 g
90.3806	-6.29	-2.93	0.66	6.70	7.59	R ¹ = R ² = H R ³ = CH ₃	28/6 h
96.2771	-6.53	-2.55	0.30	7.01	7.94	R ¹ = H R ² = R ³ = CH ₃	28/6 i
79.0858	-6.07	-2.75	0.90	6.27	7.10	R ¹ = CH ₃ R ² = R ³ = H	28/6 j
83.0794	-6.48	-2.39	0.50	6.93	7.85	R ¹ = R ² = CH ₃ R ³ = H	28/6 k
90.0598	-6.97	-2.17	0.33	7.30	8.27	R ¹ = R ² = R ³ = CH ₃	28/6 l
						X = NSO ₂ CH ₃ R ⁴ = H	
-23.7737	-5.87	-0.88	-1.49	6.12	6.93	R ¹ = R ² = R ³ = H	28/7 a
-21.3653	-5.84	-1.31	-1.62	6.20	7.02	R ¹ = R ² = H R ³ = CH ₃	28/7 b
-15.3334	-6.33	-1.35	-1.78	6.71	7.60	R ¹ = H R ² = R ³ = CH ₃	28/7 c
-31.7073	-6.12	-0.78	-1.49	6.35	7.19	R ¹ = CH ₃ R ² = R ³ = H	28/7 d
-29.2109	-6.41	-1.35	-1.55	6.73	7.62	R ¹ = R ² = CH ₃ R ³ = H	28/7 e
-22.4792	-5.66	-1.28	-3.45	6.75	7.64	R ¹ = R ² = R ³ = CH ₃	28/7 f
						X = NSO ₂ CH ₃ R ⁴ = CH ₃	
-19.8912	-6.37	-2.02	-1.40	6.83	7.73	R ¹ = R ² = R ³ = H	28/7 g
-15.0036	-6.88	-2.24	-3.75	8.16	9.25	R ¹ = R ² = H R ³ = CH ₃	28/7 h
-9.4848	-7.19	-2.22	-3.38	8.24	9.34	R ¹ = H R ² = R ³ = CH ₃	28/7 i
-27.8102	-6.63	-1.93	-1.41	7.05	7.98	R ¹ = CH ₃ R ² = R ³ = H	28/7 j
-22.7974	-7.19	-2.13	-3.73	8.37	9.49	R ¹ = R ² = CH ₃ R ³ = H	28/7 k
-16.0727	-7.60	-1.36	-2.90	8.24	9.34	R ¹ = R ² = R ³ = CH ₃	28/7 l

Tabelle 15: Standardbildungsenergien und Dipolmomente des 2,5-Dihydrothiazols **29**

Standard- bildungsenergie	μ (x)	μ (y)	μ (z)	$\Sigma \mu$	$\Sigma \mu$ (erw.)	Verbindung	Nr.
/ kcal/mol	/ D	/ D	/ D	/ D	/ D		
						X = NH	
45.6219	-4.37	-2.96	0.85	5.34	6.04	R ¹ = R ² = R ³ = H	29/1 a
48.3083	-4.20	-3.24	0.75	5.35	6.05	R ¹ = R ² = H R ³ = CH ₃	29/1 b
54.4478	-4.44	-3.33	0.66	5.59	6.32	R ¹ = H R ² = R ³ = CH ₃	29/1 c
38.2552	-4.69	-2.80	0.80	5.52	6.24	R ¹ = CH ₃ R ² = R ³ = H	29/1 d
41.0162	-4.52	-3.08	0.72	5.51	6.23	R ¹ = R ² = CH ₃ R ³ = H	29/1 e
50.6615	-4.41	-3.14	0.67	5.46	6.18	R ¹ = R ² = R ³ = CH ₃	29/1 f
						X = NCH ₃	
45.3672	-3.83	-2.97	0.89	4.93	5.57	R ¹ = R ² = R ³ = H	29/2 a
48.0615	-3.68	-3.25	0.77	4.97	5.62	R ¹ = R ² = H R ³ = CH ₃	29/2 b
54.2062	-3.93	-3.34	0.68	5.20	5.88	R ¹ = H R ² = R ³ = CH ₃	29/2 c
38.0204	-4.17	-2.89	0.84	5.10	5.77	R ¹ = CH ₃ R ² = R ³ = H	29/2 d
40.7874	-4.01	-3.10	-0.74	5.12	5.79	R ¹ = R ² = CH ₃ R ³ = H	29/2 e
50.4047	-3.89	-3.18	0.68	5.07	5.73	R ¹ = R ² = R ³ = CH ₃	29/2 f
						X = O	
-3.1141	-6.47	-2.85	0.00	7.07	8.01	R ¹ = R ² = R ³ = H	29/3 a
0.0231	-6.32	-3.21	0.00	7.08	8.02	R ¹ = R ² = H R ³ = CH ₃	29/3 b
5.7087	-6.49	-3.24	0.46	7.27	8.23	R ¹ = H R ² = R ³ = CH ₃	29/3 c
-10.4896	-6.75	-2.62	0.00	7.24	8.20	R ¹ = CH ₃ R ² = R ³ = H	29/3 d
-7.7014	-6.55	-2.95	0.38	7.19	8.14	R ¹ = R ² = CH ₃ R ³ = H	29/3 e
2.2530	-6.45	-2.85	-0.54	7.07	8.01	R ¹ = R ² = R ³ = CH ₃	29/3 f
						X = S	
47.1708	-6.40	-2.66	0.00	6.93	7.85	R ¹ = R ² = R ³ = H	29/4 a
49.8880	-6.22	-3.00	0.38	6.91	7.83	R ¹ = R ² = H R ³ = CH ₃	29/4 b
55.9482	-6.51	-3.07	0.42	7.21	8.17	R ¹ = H R ² = R ³ = CH ₃	29/4 c
39.6159	-6.68	-2.47	0.00	7.12	8.06	R ¹ = CH ₃ R ² = R ³ = H	29/4 d
42.4018	-6.54	-2.83	0.31	7.13	8.08	R ¹ = R ² = CH ₃ R ³ = H	29/4 e
52.2473	-6.47	-2.72	-0.49	7.04	7.97	R ¹ = R ² = R ³ = CH ₃	29/4 f
						X = NCOCH ₃	
12.4897	-5.63	-1.47	-1.67	6.05	6.85	R ¹ = R ² = R ³ = H	29/5 a
15.1270	-5.45	-1.77	-1.68	5.97	6.76	R ¹ = R ² = H R ³ = CH ₃	29/5 b
21.2270	-5.73	-1.85	-1.72	6.26	7.09	R ¹ = H R ² = R ³ = CH ₃	29/5 c
4.9914	-5.99	-1.33	-1.71	6.37	7.21	R ¹ = CH ₃ R ² = R ³ = H	29/5 d
7.7046	-5.80	-1.62	-1.70	6.26	7.09	R ¹ = R ² = CH ₃ R ³ = H	29/5 e
17.3849	-5.66	-1.62	-1.69	6.13	6.94	R ¹ = R ² = R ³ = CH ₃	29/5 f

Tabelle 15: Fortsetzung

Standart- bildungsenergie	μ (x)	μ (y)	μ (z)	$\Sigma \mu$	$\Sigma \mu$ (erw.)	Verbindung	Nr.
/ kcal/mol	/ D	/ D	/ D	/ D	/ D		
						X = NCN	
84.3720	-8.85	-1.63	0.01	9.00	10.20	R ¹ = R ² = R ³ = H	29/6 a
86.9621	-8.58	-1.95	0.54	8.82	10.00	R ¹ = R ² = H R ³ = CH ₃	29/6 b
92.9724	-8.86	-2.04	0.56	9.12	10.34	R ¹ = H R ² = R ³ = CH ₃	29/6 c
76.6845	-9.19	-1.41	0.00	9.30	10.54	R ¹ = CH ₃ R ² = R ³ = H	29/6 d
79.3563	-8.96	-1.74	0.49	9.14	10.36	R ¹ = R ² = CH ₃ R ³ = H	29/6 e
88.9994	-8.82	-1.68	-0.62	9.00	10.20	R ¹ = R ² = R ³ = CH ₃	29/6 f
						X = NSO ₂ CH ₃	
-18.1781	-9.67	-5.99	-0.20	11.38	12.91	R ¹ = R ² = R ³ = H	29/7 a
-15.50.3	-9.64	-6.34	-0.32	11.55	13.11	R ¹ = R ² = H R ³ = CH ₃	29/7 b
-9.4508	-10.03	-6.41	-0.28	11.91	13.51	R ¹ = H R ² = R ³ = CH ₃	29/7 c
-25.7305	-10.20	-5.67	-0.38	11.67	13.24	R ¹ = CH ₃ R ² = R ³ = H	29/7 d
-22.9847	-10.20	-6.06	-0.47	11.87	13.47	R ¹ = R ² = CH ₃ R ³ = H	29/7 e
-12.9959	-10.26	-5.80	-0.24	11.79	13.38	R ¹ = R ² = R ³ = CH ₃	29/7 f

C Auflistung der berechneten Standardbildungsenergien und Dipolmomente verschiedener Isomere von Heterocyclen mit CMP-Substituent

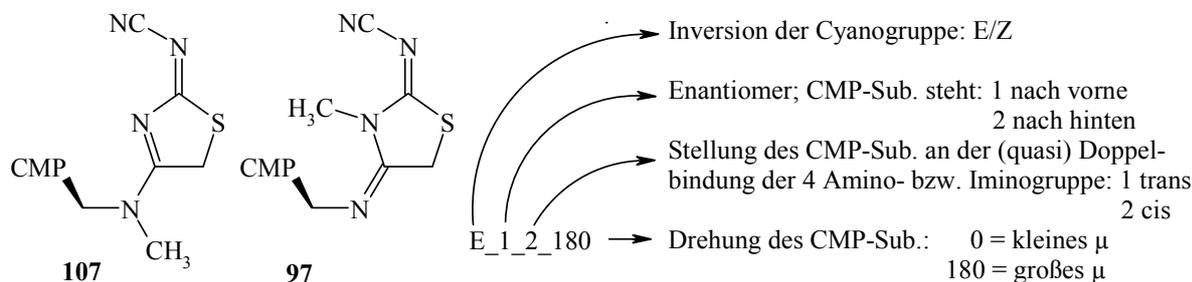


Tabelle 16: Standardbildungsenergien und Dipolmomente der Isomeren von Heterocyclen mit CMP-Substituent **9**, **97**, **107**, **153**.

Standard- bildungsenergie	μ (x)	μ (y)	μ (z)	$\Sigma \mu$	$\Sigma \mu$ (erw.)	Verbindung	Nr.
/ kcal/mol	/ D	/ D	/ D	/ D	/ D		
						Imidacloprid	9
84.3124	-5.17	-3.27	1.35	6.27	5.22	Rotamer I	
84.3124	-5.17	-3.27	-1.35	6.27	5.22	Rotamer II	
85.1958	-8.05	-5.24	1.41	9.71	9.15	Rotamer III	
85.1985	-8.05	-5.24	-1.41	9.71	9.15	Rotamer IV	
						Thiazolidin	97
123.2728	-4.07	-1.94	0.74	4.57	5.16	E_1_1_0	
123.2728	-4.07	-1.94	-0.74	4.57	5.16	E_2_1_0	
123.3534	-5.83	0.73	2.43	6.36	7.20	E_1_1_180	
123.5334	-5.83	0.73	-2.43	6.36	7.20	E_2_1_180	
121.8537	-2.47	-1.00	-0.81	2.78	3.13	E_1_2_0	
121.8537	-2.47	-1.00	0.81	2.78	3.13	E_2_2_0	
121.9015	-5.54	0.45	0.35	5.56	6.29	E_1_2_180	
121.9015	-5.54	0.45	-0.35	5.56	6.29	E_2_2_180	
127.2395	-3.31	-3.97	0.53	5.19	5.89	Z_1_1_0	
127.2395	-3.31	-3.97	-0.53	5.19	5.89	Z_2_1_0	
127.4530	-5.02	-1.57	2.66	5.90	6.68	Z_1_1_180	
127.4530	-5.02	-1.57	-2.66	5.90	6.68	Z_2_1_180	
125.8601	-1.99	-3.08	1.64	4.02	4.54	Z_1_2_0	
125.8601	-1.99	-3.08	-1.64	4.02	4.54	Z_2_2_0	
125.8142	-4.90	-1.51	0.17	5.13	5.80	Z_1_2_180	
125.8142	-4.90	-1.51	-0.17	5.13	5.80	Z_2_2_180	

Tabelle 16: Fortsetzung

Standart- bildungsenergie	μ (x)	μ (y)	μ (z)	$\Sigma \mu$	$\Sigma \mu$ (erw.)	Verbindung	Nr.
/ kcal/mol	/ D	/ D	/ D	/ D	/ D		
						2,5-Dihydrothiazolin	107
125.4578	-7.24	-3.57	0.46	8.08	9.16	E_1_1_0	
125.4578	-7.24	-3.57	-0.46	8.08	9.16	E_2_1_0	
125.6567	-9.04	-0.47	1.09	9.12	10.34	E_1_1_180	
125.6567	-9.04	-0.47	-1.09	9.12	10.34	E_2_1_180	
124.1117	-7.10	-0.61	1.35	7.26	8.22	E_1_2_0	
124.1117	-7.10	-1.61	-1.35	7.26	8.22	E_2_2_0	
125.0780	-10.27	-1.75	1.04	10.47	11.88	E_1_2_180	
125.0780	-10.27	-1.75	-1.04	10.47	11.88	E_2_2_180	
131.8899	-6.49	-5.66	0.50	8.62	9.77	Z_1_1_0	
131.8899	-6.49	-5.66	-0.50	8.62	9.77	Z_2_1_0	
131.5168	-8.35	-2.56	1.10	8.80	9.98	Z_1_1_180	
131.5168	-8.35	-2.56	-1.10	8.80	9.98	Z_2_1_180	
129.9698	-6.36	-2.62	1.32	7.01	7.94	Z_1_2_0	
129.9698	-6.36	-2.62	-1.32	7.01	7.94	Z_2_2_0	
130.7980	-9.59	-3.80	0.98	10.36	11.75	Z_1_2_180	
130.7980	-9.59	-3.80	-0.98	10.36	11.75	Z_2_2_180	
						2,5-Dihydroimidazolinthion	153
93.7965	-6.37	-2.04	0.98	6.77	7.67	E_1_1_0	
93.7965	-6.37	-2.04	-0.98	6.77	7.67	E_2_1_0	
93.9937	-7.43	1.31	0.41	7.56	8.56	E_1_1_180	
93.9937	-7.43	1.31	-0.41	7.56	8.56	E_2_1_180	
91.2029	-6.12	0.80	0.63	6.20	7.02	E_1_2_0	
91.2029	-6.12	0.80	-0.63	6.20	7.02	E_2_2_0	
92.1064	-9.13	-0.58	0.29	9.15	10.37	E_1_2_180	
92.1064	-9.13	-0.58	-0.29	9.15	10.37	E_2_2_180	

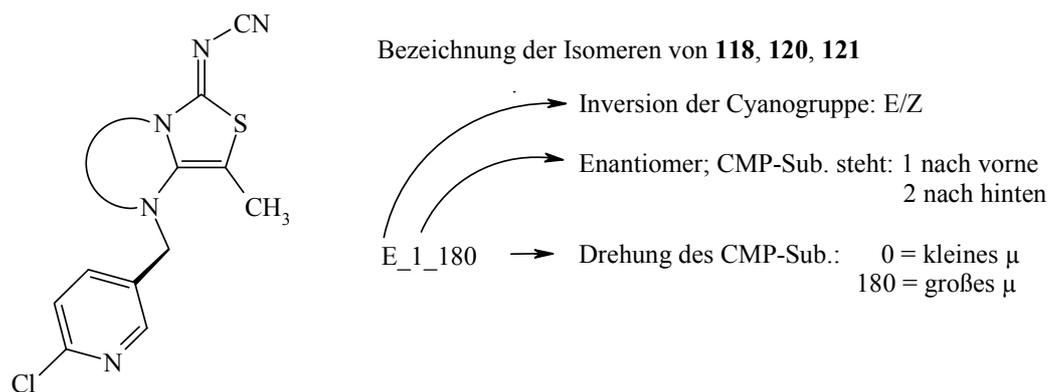


Tabelle 17: Standardbildungsenergien und Dipolmomente der Isomeren von Heterocyclen mit CMP **118, 120, 121**.

Standart- bildungsenergie	μ (x)	μ (y)	μ (z)	$\Sigma \mu$	$\Sigma \mu$ (erw.)	Verbindung	Nr.
/ kcal/mol	/ D	/ D	/ D	/ D	/ D		
						Bicyclus	120
132.2087	-6.02	-0.74	0.30	6.07	6.87	E_1_0	
132.2087	-6.02	-0.74	-0.30	6.07	6.87	E_2_0	
132.5022	-5.81	-4.11	1.49	7.27	8.23	E_1_180	
132.5022	-5.81	-4.11	-1.49	7.27	8.23	E_2_180	
136.5056	-5.25	-2.79	0.60	5.97	6.76	Z_1_0	
136.5056	-5.25	-2.79	-0.60	5.97	6.76	Z_2_0	
136.8733	-5.02	-6.10	1.98	8.14	9.22	Z_1_180	
136.8733	-5.02	-6.10	-1.98	8.14	9.22	Z_2_180	
						Bicyclus	121
117.8116	-5.99	-0.99	0.28	6.08	6.88	E_1_0	
117.8116	-5.99	-0.99	-0.28	6.08	6.88	E_2_0	
118.2303	-6.22	-4.36	1.49	7.74	8.77	E_1_180	
118.2303	-6.22	-4.36	-1.49	7.74	8.77	E_2_180	
121.8608	-5.14	-3.05	0.55	6.00	6.79	Z_1_0	
121.8608	-5.14	-3.05	-0.55	6.00	6.79	Z_2_0	
122.3570	-5.41	-6.38	1.82	8.56	9.70	Z_1_180	
122.3570	-5.41	-6.38	-1.82	8.56	9.70	Z_2_180	
						Bicyclus	118
92.8786	-4.07	-1.70	0.59	4.45	5.03	E_1_0	
92.8786	-4.07	-1.70	-0.59	4.45	5.03	E_2_0	
93.2764	-3.88	-5.16	1.41	6.61	7.48	E_1_180	
93.2764	-3.88	-5.16	-1.41	6.61	7.48	E_2_180	