

5-Amino-4-trifluormethylthiazole und 5-Aminomethyl-4-trifluormethyl-1,3-azole: Nützliche Ausgangssubstanzen für Wirkstoff-Synthesen

Klaus Burger*, Eva Höß, Klaus Geith

Institut für Organische Chemie der Technischen Universität München, Lichtenbergstraße 4, D-8046 Garching bei München, Federal Republic of Germany

5-Amino-4-trifluormethylthiazoles and 5-Aminomethyl-4-trifluoromethyl-1,3-azoles: Useful Starting Materials for the Synthesis of Biologically Active Compounds

The title compounds are obtained from 5-fluoro-4-trifluoromethyl-1,3-azoles. Introduction of various side chains of potential biological interest at C-5 can be achieved with electrophiles by reaction of the amino group.

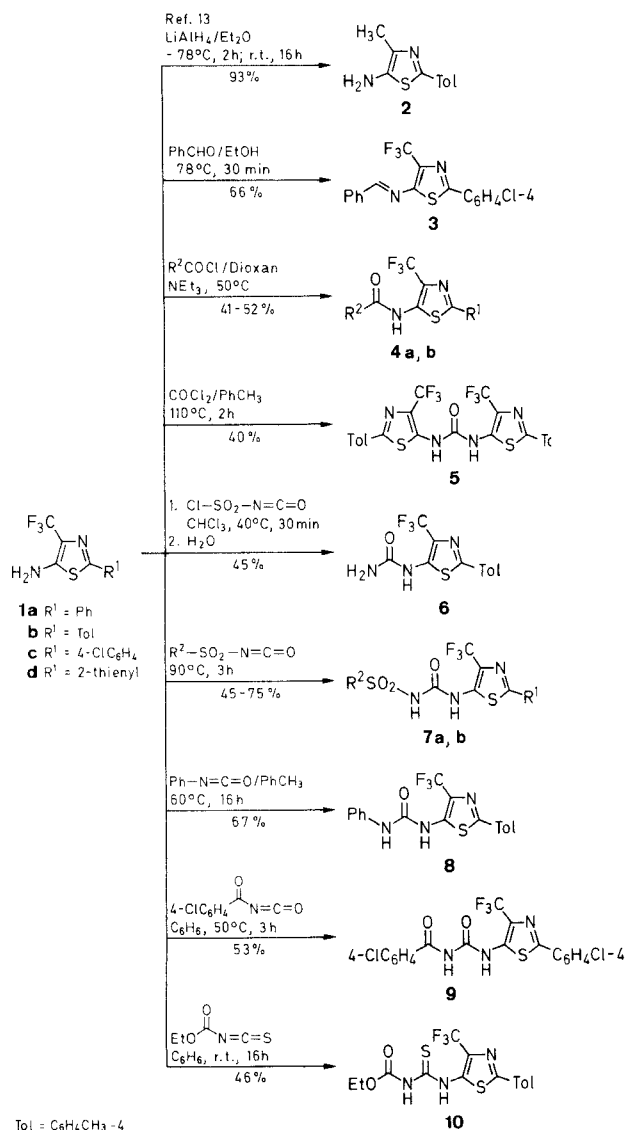
Die biologische Aktivität fluorierter Verbindungen scheint oftmals mehr von den hydrophoben und hydrophilen Moleküleigenschaften als vom Fluorierungsgrad selbst abhängig zu sein¹. Die Balance zwischen Lipophilie² und Hydrophilie ist von entscheidendem Einfluß auf die Transportraten von Wirkstoffen in Biosystemen^{3–5}. Aus diesem Grunde scheinen Substanzklassen besonders interessant, die einerseits Aromaten, Heteroaromaten bzw. Heterocyclen, die kurze fluorierte Seitenketten (CF₃, CF₂H, CFH₂, CH₂CF₃ etc.) tragen^{6,7}, und andererseits polare etablierte Wirkfunktionen⁸ als Partialstrukturen besitzen^{1,3–5,9–12}. 5-Amino-4-trifluormethylthiazole **1**¹³ und die nachfolgend beschriebenen 5-Aminomethyl-4-trifluormethyl-1,3-azole **13–15** sollten unter diesen Gesichtspunkten interessante Ausgangsverbindungen für Wirkstoffsynthesen darstellen. Wir berichten nun über einige Aspekte ihres Synthesepotentials.

Die Trifluormethylgruppe selbst ist eine der lipophilsten Gruppen überhaupt. Ihre Präsenz in Nachbarstellung zu einer Aminofunktion in **1** vermindert jedoch deren nucleophile Kapazität¹⁴. So gelang bisher weder eine *N*-Alkylierung der endständigen Aminofunktion noch die Quartärnierung am Ring-N-Atom mit Alkylhalogeniden. Die Synthese von Sulfonamiden durch Umsetzung

mit 4-Acetamido-phenylsulfonylchlorid¹⁵ sowie Versuche die Thioharnstoff-Derivate durch Reaktion von **1** mit Phenylisothiocyanat zu synthetisieren schlugen bislang ebenfalls fehl¹⁶. Darüberhinaus ist bei der Wahl der Reaktionsbedingungen, speziell im alkalischen Milieu, die ausgeprägte Tendenz von **1** zu 1,4-HF-Eliminierungen¹⁷ zu berücksichtigen. Ein kompletter Fluor/Wasserstoffaustausch erfolgt bei den Verbindungen **1** bereits mit Lithiumaluminiumhydrid (**1** → **2**)¹³. Ansonsten zeigen die Verbindungen **1** viele der klassischen Amin-Reaktionen¹⁸ (Schema A).

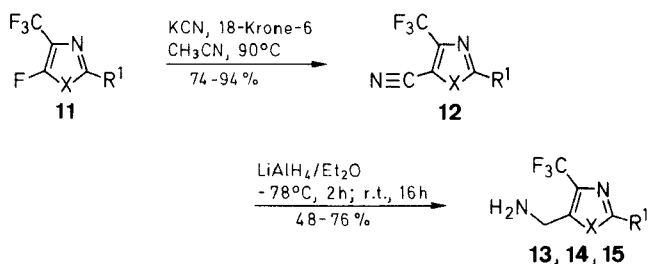
Mit elektrophilen Reaktionspartnern bietet sich damit ein sehr variabler Zugang zu einer Vielzahl von Verbindungsklassen mit interessantem Substituentenmuster, z. B. zu Amiden¹⁸ **4**, Urethanen¹⁸, Harnstoffderivaten^{19,20} **5**, **6**, **8** Sulfonylharnstoffen^{21–23} **7**, Acylharnstoffen²⁴ **9** und Acylthioharnstoffen²⁵ **10**. Letztere sind leicht in Thioharnstoffe überführbar²⁵. Beim Umsatz von **1** mit Phosgen und Diphosgen^{26,27} können, selbst bei einem Molverhältnis von 1 : 3, nur die symmetrischen *N,N'*-disubstituierten Harnstoffe **5** und nicht die als Zwischenstufe durchlaufenen Isocyanate isoliert werden. Aldehyde liefern mit **1** in guten Ausbeuten die Schiff'schen Basen²⁸ **3**.

Die aus 5-Fluor-4-trifluormethyl-1,3-azolen **11** über die Cyanoverbindungen **12** gut zugänglichen 5-Aminomethyl-4-trifluormethyl-1,3-azole **13–15** zeigen, wie erwartet, das normale Reaktionsverhalten von Aminen (Schema B). 1,4-HF-Eliminierungen werden nicht beobachtet. Neben den für **1** gefundenen Reaktionen gelingt nun auch die Synthese der Sulfonamide^{29,30} **18** und Thioharnstoff-Derivate³¹ **21** glatt.

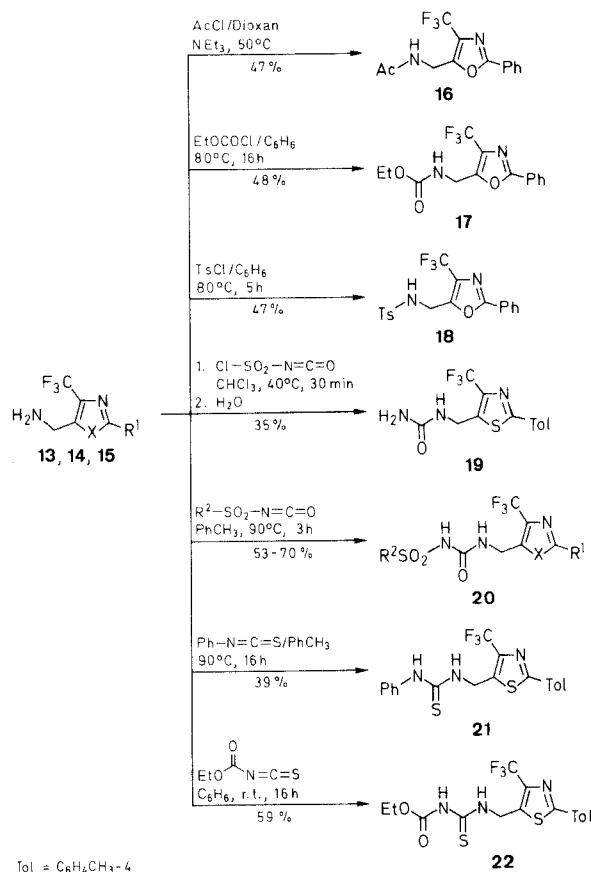


4	R ¹	R ²	7	R ¹	R ²
a	4-CH ₃ C ₆ H ₄	CH ₂ =C(CH ₃) 2-furyl	a	4-CH ₃ C ₆ H ₄	4-CH ₃ C ₆ H ₄
b	Ph		b	2-thienyl	2-ClC ₆ H ₄

Schema A



11, 12	X	R
a	O	Ph
b	S	4-CH ₃ C ₆ H ₄
c	2,6-Et ₂ C ₆ H ₃ -N	Ph



	X	R ¹	R ²
a	O	Ph	4-ClC ₆ H ₄
b	S	4-CH ₃ C ₆ H ₄	4-CH ₃ C ₆ H ₄

Schema B

Mps.: Schmelzpunktapparat nach Tottoli (Fa. Büchi). Säulenchromatographie an Kieselgel (Fa. Merck: Korngröße 0.063-0.2 mm). Die IR-Spektren wurden mit einem Perkin-Elmer-Gerät 157G bzw. 257, die ¹H-NMR-Spektren mit einem Bruker-Gerät AM 360 (360 MHz), TMS als interner Standard, die ¹⁹F-NMR-Spektren mit einem Jeol-Gerät FX 90 (84.3 MHz), Trifluoressigsäure als externer Standard, die ¹³C-NMR-Spektren mit einem Bruker-Gerät AM 360 (90 MHz) aufgenommen. Als Massenspektrometer wurde ein Varian MAT CH 5-Gerät mit einer Ionisationsenergie von 70 eV verwendet.

2-Aryl-5-cyano-4-trifluormethyl-1,3-azole **12**; allgemeine Arbeitsvorschrift:

Eine Lösung aus **11** (10 mmol) in wasserfreiem Acetonitril (50 mL) wird nach Zugabe von Kaliumcyanid (0.65 g, 15 mmol) und Dibenzo-18-krone-6 (0.36 g, 1 mmol) 16 h bis 14 d unter Rückfluß erhitzt. Der Reaktionsverlauf wird ¹⁹F-NMR-spektroskopisch kontrolliert. Anschließend filtriert man vom Ungelösten, destilliert das Lösungsmittel im Vakuum ab und extrahiert den Rückstand dreimal mit Wasser/Ether. Die organische Phase wird getrocknet (MgSO₄) und säulenchromatographisch gereinigt (Eluent: Hexan/CHCl₃ 1:1 bzw. CHCl₃). Die Umkristallisation erfolgt aus Hexan.

5-Cyano-2-phenyl-4-trifluormethyloxazol (**12a**); Ausb.: 1.76 g (74%); mp.: 98°C.

C₁₁H₅F₃N₂O ber. C 55.47 H 2.12 N 11.76 (238.2) gef. 55.53 2.21 11.91

IR (KBr): ν = 2242, 1610, 1550, 1480, 1390, 1170 cm⁻¹.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 7.63 (m, 3 H_{arom}), 8.17 (m, 2 H_{arom}).

¹⁹F-NMR (CDCl₃): δ = 14.2 (s, CF₃).

^{13}C -NMR (CDCl_3): δ = 107.2 (CN), 118.9 (q, J = 270 Hz, CF_3), 122.8 (br, C-5 Oxazol), 124.4, 127.8, 129.4, 133.4 (C_{arom}), 141.3 (q, J = 41 Hz, C-4 Oxazol), 165.4 (C-2 Oxazol).

5-Cyano-2-(4-methylphenyl)-4-trifluormethylthiazol (12b); Ausb.: 2.62 g (92%); mp.: 109°C.

$\text{C}_{12}\text{H}_7\text{F}_3\text{N}_2\text{S}$ ber. C 53.73 H 2.63 N 10.44
(268.7) gef. 54.02 2.75 10.68

IR (KBr): ν = 2215, 1615, 1460 cm^{-1} .

^1H -NMR (CDCl_3): δ = 2.43 (s, CH_3), 7.27 (m, 2 H_{arom}), 7.87 (m, 2 H_{arom}).

^{19}F -NMR (CDCl_3): δ = 15.6 (s, CF_3).

^{13}C -NMR (CDCl_3): δ = 21.5 (CH_3), 105.3 (q, J = 2 Hz, C-5 Thiazol), 109.1 (CN), 119.1 (q, J = 273 Hz, CF_3), 127.2, 128.3, 130.1, 143.9 (C_{arom}), 151.4 (q, J = 38 Hz, C-4 Thiazol), 173.9 (C-2 Thiazol).

5-Cyano-1-(2,6-diethylphenyl)-2-phenyl-4-trifluoromethylimidazol (12c); Ausb.: 3.47 (94%); mp.: 76°C.

$\text{C}_{21}\text{H}_{18}\text{F}_3\text{N}_3$ ber. C 68.28 H 4.91 N 11.38
(369.4) gef. 68.28 4.99 11.23

IR (KBr): ν = 2995, 2250, 1580, 1470, 1455, 1415 cm^{-1} .

^1H -NMR (CDCl_3): δ = 1.07 (t, J = 7.5 Hz, 2 CH_3), 2.26 (dq, J = 7.5 Hz, 7.5 Hz, 2 CH_2), 7.24 (m, 2 H_{arom}), 7.32 (m, 3 H_{arom}), 7.48 (m, 3 H_{arom}).

^{19}F -NMR (CDCl_3): δ = 15.2 (s, CF_3).

^{13}C -NMR (CDCl_3): δ = 13.5 (CH_3), 23.6 (CH_2), 107.2 (q, J = 2 Hz, C-5 Imidazol), 108.3 (CN), 120.0 (q, J = 270 Hz, CF_3), 127.4, 127.6, 128.6, 127.4, 130.7, 131.4, 131.8, 140.9 (C_{arom}), 139.8 (q, J = 40 Hz, C-4 Imidazol), 150.2 (C-2 Imidazol).

5-Aminomethyl-2-aryl-4-trifluormethyl-1,3-azole 13–15; allgemeine Arbeitsvorschrift:

Zu einer Suspension von LiAlH_4 (0.57 g, 15 mmol) in wasserfreiem Ether (25 mL) tropft man langsam bei -78°C das entsprechende Nitril **12** (10 mmol) in Ether (25 mL). Das Reaktionsgemisch wird langsam auf Raumtemperatur erwärmt und weitere 16 h gerührt. Anschließend hydrolysiert man vorsichtig durch Zugabe von Eiswasser (20 mL) nicht verbrauchtes LiAlH_4 , filtriert vom gebildeten Niederschlag und trennt die Ether-Phase ab. Die Wasser-Phase wird noch zweimal mit Ether extrahiert und die vereinigten organischen Phasen getrocknet (MgSO_4). Nach dem Abdestillieren des Lösungsmittels wird das Rohprodukt durch Säulenchromatographie (Eluent: Hexan/ CHCl_3 1:1) gereinigt.

5-Aminomethyl-2-phenyl-4-trifluormethyloxazol (13); Ausbeute: 1.16 g (48%); mp 79°C.

$\text{C}_{11}\text{H}_9\text{F}_3\text{N}_2\text{O}$ ber. C 54.55 H 3.75 N 11.57
(242.2) gef. 54.60 3.96 11.32

IR (CHCl_3): ν = 2990, 1640, 1610, 1565, 1490, 1455 cm^{-1} .

^1H -NMR (CDCl_3): δ = 1.63 (br s, NH_2), 4.10 (s, CH_2), 7.47 (m, 3 H_{arom}), 8.00 (m, 2 H_{arom}).

^{19}F -NMR (CDCl_3): δ = 16.2 (s, CF_3).

^{13}C -NMR (CDCl_3): δ = 36.4 (CH_2), 122.8 (q, J = 269 Hz, CF_3), 126.9 (q, J = 39 Hz, C-4 Oxazol), 126.7, 128.5, 128.9, 131.2 (C_{arom}), 152.6 (q, J = 3 Hz, C-5 Oxazol), 161.0 (C-2 Oxazol).

5-Aminomethyl-2-(4-methylphenyl)-4-trifluormethylthiazol (14); Ausbeute: 1.61 g (59%); mp 127°C.

$\text{C}_{12}\text{H}_{11}\text{F}_3\text{N}_2\text{S}$ ber. C 52.94 H 4.07 N 10.29
(272.3) gef. 52.68 3.96 10.25

IR (KBr): ν = 3415, 3350, 2940, 1615, 1460, 1380 cm^{-1} .

^1H -NMR (CDCl_3): δ = 1.70 (br s, NH_2), 2.37 (s, CH_3), 4.19 (s, CH_2), 7.22 (m, 2 H_{arom}), 7.79 (m, 2 H_{arom}).

^{19}F -NMR (CDCl_3): δ = 17.8 (s, CF_3).

^{13}C -NMR (CDCl_3): δ = 21.3 (CH_3), 37.8 (CH_2), 121.2 (q, J = 272 Hz, CF_3), 126.3, 129.6, 130.3, 140.9 (C_{arom}), 138.6 (q, J = 36 Hz, C-4 Thiazol), 145.0 (q, J = 2 Hz, C-5 Thiazol), 160.8 (C-2 Thiazol).

5-Aminomethyl-1-(2,6-diethylphenyl)-2-phenyl-4-trifluormethylimidazol (15); Ausbeute: 2.84 g (76%); mp 49°C.

$\text{C}_{21}\text{H}_{22}\text{F}_3\text{N}_3$ ber. C 67.55 H 5.94 N 11.25
(373.4) gef. 67.52 5.89 10.82

IR (Film): ν = 3400, 3320, 2980, 1600, 1470, 1410, 1385 cm^{-1} .

^1H -NMR (CDCl_3): δ = 1.03 (t, J = 7.5 Hz, 2 CH_2CH_3), 1.20 (br s, NH_2), 2.18 (m, 2 CH_2CH_3), 3.60 (s, CH_2), 7.19 (m, 3 H_{arom}), 7.29 (m, 2 H_{arom}), 7.36 (m, 2 H_{arom}), 7.48 (m, 1 H_{arom}).

^{19}F -NMR (CDCl_3): δ = 18.0 (s, CF_3).

^{13}C -NMR (CDCl_3): δ = 13.3 (CH_3), 23.6/24.6 (CH_2CH_3), 34.6 (CH_2), 122.5 (q, J = 268 Hz, CF_3), 126.7, 127.2, 128.2, 129.3, 130.4, 132.8, 141.2 (C_{arom}), 128.5 (q, J = 37.6 Hz, C-4 Imidazol), 135.1 (q, J = 2 Hz, C-5 Imidazol), 146.2 (C-2 Imidazol).

2-(4-Chlorphenyl)-4-trifluormethyl-5-benzylidenaminothiazol (3):

5-Amino-2-(4-chlorphenyl)-4-trifluormethylthiazol (1.39 g, 5 mmol) wird mit Benzaldehyd (0.53 g, 5 mmol) 30 min in EtOH (20 mL) zum Sieden erhitzt. Nach dem Abkühlen des Reaktionsgemisches destilliert man das Lösungsmittel im Vakuum ab und kristallisiert den Rückstand aus CHCl_3 um; Ausbeute: 1.21 g (66%); mp 163°C.

$\text{C}_{17}\text{H}_{10}\text{ClF}_3\text{N}_2\text{S}$ ber. C 55.67 H 2.75 N 7.64
(366.8) gef. 55.41 2.69 7.56

IR (KBr): ν = 1615, 1585, 1540 cm^{-1} .

^1H -NMR (Aceton- d_6): δ = 7.56 (m, 5 H_{arom}), 8.00 (m, 4 H_{arom}), 8.69 (s, $\text{CH}=\text{N}$).

^{19}F -NMR (Aceton- d_6): δ = 17.1 (s, CF_3).

^{13}C -NMR (Aceton- d_6): δ = 122.0 (q, J = 272 Hz, CF_3), 128.7, 129.9, 130.3, 130.5, 132.4, 133.8, 136.1, 137.4 (C_{arom}), 138.0 (q, J = 35 Hz, C-4 Thiazol), 152.5 (C-5 Thiazol), 161.71 (C-2 Thiazol), 165.0 ($\text{CH}=\text{N}$).

Herstellung der Säureamide 4, 16; allgemeine Arbeitsvorschrift:

Zu einer Lösung von **1**, **13**, **14** oder **15** (5 mmol) in wasserfreiem Dioxan (30 mL) gibt man frisch destilliertes Säurechlorid (5 mmol) und Triethylamin (0.51 g, 5 mmol). Bei 50°C wird solange gerührt, bis die ^{19}F -NMR-Analyse vollständige Umsetzung anzeigt. Anschließend destilliert man das Lösungsmittel im Vakuum ab und reinigt den Rückstand durch Säulenchromatographie (Eluent: CHCl_3).

2-Methylpropensäure-N-[2-(4-methylphenyl)-4-trifluormethylthiazol-5-yl]-amid (4a); Ausbeute: 0.85 g (52%); mp 118–120°C.

$\text{C}_{15}\text{H}_{13}\text{F}_3\text{N}_2\text{OS}$ ber. C 55.21 H 4.02 N 8.58
(326.3) gef. 54.52 4.59 7.98

IR (KBr): ν = 3475, 1690, 1635, 1565 cm^{-1} .

^1H -NMR (CDCl_3): δ = 2.11 (s, 3 H, $\text{CH}_3\text{C}=\text{CH}_2$), 2.39 (s, 3 H, CH_3Ar), 5.66 (s, 1 H, $\text{CH}_2=\text{C}$), 5.98 (s, 1 H, $\text{CH}_2=\text{C}$), 7.24 (m, 2 H_{arom}), 7.81 (m, 2 H_{arom}), 8.69 (s, 1 H, NH).

^{19}F -NMR (CDCl_3): δ = 19.0 ppm (s, CF_3).

^{13}C -NMR (CDCl_3): δ = 18.2 ($\text{CH}_3\text{C}=\text{CH}_2$), 21.4 (CH_3Ar), 122.2 (q, J = 270 Hz, CF_3), 123.2 ($\text{CH}_2=\text{C}$), 127.1 (q, J = 35 Hz, C-4 Thiazol), 126.2, 129.7, 130.1, 140.7 (C_{arom}), 135.0 (br, C-5 Thiazol), 137.8 ($\text{CH}_2=\text{C}$), 161.1 (C-2 Thiazol), 164.0 (C=O).

2-Furancarbonsäure-N-(2-phenyl-4-trifluormethylthiazol-5-yl)-amid (4b); Ausbeute: 0.69 g (41%); mp 132°C.

$\text{C}_{15}\text{H}_9\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$ ber. C 53.26 H 2.68 N 8.28
(338.3) gef. 53.09 2.87 8.30

IR (KBr): ν = 3440, 1690, 1600, 1570, 1410 cm^{-1} .

^1H -NMR (CDCl_3): δ = 6.60 (dd, J = 2 Hz, 4 Hz, 1 H Furan), 7.32 (d, J = 4 Hz, 1 H Furan), 7.40 (m, 3 H_{arom}), 7.58 (d, J = 2 Hz, 1 H, Furan), 7.90 (m, 2 H_{arom}), 9.16 (br s, NH).

^{19}F -NMR (CDCl_3): δ = 18.4 (s, CF_3).

^{13}C -NMR (CDCl_3): δ = 113.1, 117.6 (C Furan), 122.0 (q, J = 270 Hz, CF_3), 127.4 (q, J = 35 Hz, C-4 Thiazol), 125.7, 126.2, 129.0, 130.3 (C_{arom}), 134.7 (C-5 Thiazol), 145.4, 145.7 (C Furan), 154.0 (C-2 Thiazol), 160.9 (C=O).

5-Acetaminomethyl-2-phenyl-4-trifluormethyloxazol (16); Ausbeute: 0.67 g (47%); mp 139°C.

$\text{C}_{13}\text{H}_{11}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_2$ ber. C 54.93 H 3.90 N 9.86
(284.2) gef. 55.72 4.01 9.65

IR (KBr): ν = 3310, 1660, 1550, 1495, 1460, 1400 cm^{-1} .

¹H-NMR (Aceton-*d*₆): δ = 1.95 (s, CH₃), 4.68 (dd, *J* = 6 Hz, 1 H, CH₂), 7.57 (m, 3 H_{arom}), 7.83 (br s, NH), 8.02 (m, 2 H_{arom}).

¹⁹F-NMR (Aceton-*d*₆): δ = 16.4 ppm (s, CF₃).

¹³C-NMR (Aceton-*d*₆): δ = 22.6 (CH₃), 34.2 (CH₂), 122.3 (q, *J* = 267 Hz, CF₃), 127.1, 127.3, 130.0, 132.3 (C_{arom}), 128.7 (q, *J* = 37 Hz, C-4 Thiazol), 151.0 (q, *J* = 3 Hz, C-5 Thiazol), 162.0 (C-2 Thiazol), 170.2 (C=O).

***N,N'*-Bis-[2-(4-methylphenyl)-4-trifluormethylthiazol-5-yl]-harnstoff (5):**

5-Amino-2-(4-methylphenyl)-4-trifluormethylthiazol **1b** (1.29 g, 5 mmol) werden in Toluol (20 mL) gelöst und langsam zu einer gut gerührten 1.5 M Lösung von Phosgen in Toluol (10 mL) getropft. Schon während des Zutropfens bildet sich ein gelber Niederschlag. Zur vollständigen Umsetzung erhitzt man das Reaktionsgemisch noch 2 h auf 110 °C. Nach dem Abkühlen trennt man das ausgefallene Produkt ab und kristallisiert aus Aceton um; Ausbeute: 1.08 g (40 %); mp 258 °C.

C₂₃H₁₆F₆N₄OS₂ ber. C 50.92 H 2.97 N 10.33 (542.5) gef. 49.72 3.26 9.50

IR (KBr): ν = 3220, 1740, 1575, 1480, 1410 cm⁻¹.

¹H-NMR (Aceton-*d*₆/CD₃OD): δ = 2.34 (s, 2 CH₃), 7.27 (m, 4 H_{arom}), 7.79 (m, 4 H_{arom}), NH tauscht unter den Aufnahmebedingungen aus.

¹⁹F-NMR (Aceton-*d*₆/CD₃OD): δ = 16.7 ppm (s, 2 CF₃).

¹³C-NMR (Aceton-*d*₆/CD₃OD): δ = 21.0 (CH₃), 122.5 (q, *J* = 269 Hz, CF₃), 126.3, 130.3, 130.7, 141.2 (C_{arom}), 126.4 (q, *J* = 35 Hz, C-4 Thiazol), 137.7 (br, C-5 Thiazol), 151.0 (C-2 Thiazol), 160.3 (C=O).

MS: *m/z* = 542 (M⁺).

Herstellung der *N*-substituierten Harnstoffe (6) und (19); allgemeine Arbeitsvorschrift:

Eine Lösung von 5-Amino-2-(4-methylphenyl)-4-trifluormethylthiazol **1b** (0.77 g, 3 mmol) bzw. 5-Aminomethyl-2-(4-methylphenyl)-4-trifluormethylthiazol **14** (0.82 g, 3 mmol) in wasserfreiem CHCl₃ (10 mL) wird unter Stickstoff-Atmosphäre mit Chlorsulfonylisocyanat (0.49 g, 3.5 mmol) versetzt und 30 min bei 40 °C gerührt. Nach dem Entfernen des Lösungsmittels wird der Rückstand in Aceton aufgenommen, mit H₂O versetzt und diese Lösung zur Trockene eingedampft. Der isolierte Feststoff wird nacheinander mit Hexan und CHCl₃ gewaschen und aus Hexan/Ether umkristallisiert.

N-[2-(4-Methylphenyl)-4-trifluormethylthiazol-5-yl]-harnstoff (**6**); Ausbeute: 0.41 g (45 %); mp 229 °C (Zers.).

C₁₂H₁₀F₃N₃OS ber. C 47.84 H 3.35 N 13.95 (301.3) gef. 47.38 3.44 14.10

IR (KBr): ν = 3455, 3340, 3285, 1677, 1611, 1575 cm⁻¹.

¹H-NMR (Aceton-*d*₆): δ = 2.36 (s, CH₃), 6.22 (s br, NH₂), 7.28 (m, 2 H_{arom}), 7.79 (m, 2 H_{arom}), 8.90 (br s, NH).

¹⁹F-NMR (Aceton-*d*₆): δ = 16.9 (s, CF₃).

¹³C-NMR (Aceton-*d*₆): δ = 21.3 (CH₃), 123.2 (q, *J* = 269 Hz, CF₃), 124.5 (q, *J* = 35 Hz, C-4 Thiazol), 126.5, 130.5, 131.4, 140.9 (C_{arom}), 139.9 (q, *J* = 2 Hz, C-5 Thiazol), 155.0 (C-2 Thiazol), 159.4 (C=O).

N-{[2-(4-Methylphenyl)-4-trifluormethylthiazol-5-yl]-methyl}-harnstoff (**19**); Ausbeute: 0.33 g (35 %); mp 206 °C.

C₁₃H₁₂F₃N₃OS ber. C 49.52 H 3.84 N 13.33 (315.3) gef. 48.30 3.87 12.59

IR (KBr): ν = 3560, 3370, 3340, 1660, 1596, 1575, 1480, 1440, 1390, 1360 cm⁻¹.

¹H-NMR (Aceton-*d*₆/CD₃OD): δ = 2.33 (s, CH₃), 4.60 (s, CH₂), 7.24 (m, 2 H_{arom}), 7.75 (m, 2 H_{arom}), NH tauscht unter den Aufnahmebedingungen aus.

¹⁹F-NMR (Aceton-*d*₆/CD₃OD): δ = 16.0 (s, CF₃).

¹³C-NMR (Aceton-*d*₆/CD₃OD): δ = 21.3 (CH₃), 36.2 (CH₂), 122.5 (q, *J* = 271 Hz, CF₃), 127.1, 130.7, 131.0, 142.3 (C_{arom}), 139.5 (q, *J* = 36 Hz, C-4 Thiazol), 143.9 (q, *J* = 2 Hz, C-5 Thiazol), 160.6 (C-2 Thiazol), 168.1 (C=O).

Herstellung der Sulfonylharnstoffe 7, 20; allgemeine Arbeitsvorschrift:

Eine Lösung von **1**, **13**, **14** oder **15** (2 mmol) in wasserfreiem Toluol (20 mL) wird mit Arylsulfonylisocyanat (2.2 mmol) versetzt und 3 h bei 90 °C gerührt. Der beim Abkühlen ausfallende Feststoff wird abfiltriert, mehrmals mit Toluol gewaschen und aus Essigester umkristallisiert.

N-[2-(4-Methylphenyl)-4-trifluormethylthiazol-5-yl]-*N'*-tosylharnstoff (**7a**); Ausbeute: 0.68 g (75 %); mp 192 °C.

C₁₉H₁₆F₃N₃O₃S₂ ber. C 50.10 H 3.54 N 9.23 (455.5) gef. 49.80 3.51 9.44

IR (KBr): ν = 3315, 3140, 3055, 1694, 1574 cm⁻¹.

¹H-NMR (Aceton-*d*₆): δ = 2.36 (s, 3 H, CH₃), 2.43 (s, 3 H, CH₃), 7.16–8.07 (m, 8 H_{arom}), 9.27 (br, NH).

¹⁹F-NMR (Aceton-*d*₆): δ = 16.8 (s, CF₃).

¹³C-NMR (Aceton-*d*₆): δ = 21.3 (CH₃), 21.5 (CH₃), 122.8 (q, *J* = 270 Hz, CF₃), 126.7, 128.7, 130.6, 130.9, 137.5, 141.6, 146.0 (C_{arom}), 127.2 (q, *J* = 35 Hz, C-4 Thiazol), 137.1 (q, *J* = 2 Hz, C-5 Thiazol), 149.1 (C-2 Thiazol), 161.0 (C=O).

N-[2-(2-Thienyl)-4-trifluormethylthiazol-5-yl]-*N'*-(2-chlorbenzosulfonyl)-harnstoff (**7b**); Ausbeute: 0.42 g (45 %); mp 187–189 °C.

C₁₅H₉ClF₃N₃O₃S₃ ber. C 38.51 H 1.94 N 8.98 (467.8) gef. 38.29 2.04 8.71

IR (KBr): ν = 3340, 1700, 1585, 1520, 1370 cm⁻¹.

¹H-NMR (Aceton-*d*₆): δ = 7.14 (dd, *J* = 3.8 Hz u. 5.0 Hz, 1 H_{arom}), 7.60 (m, 2 H_{arom}), 7.69 (m, 2 H_{arom}), 7.76 (m, 1 H_{arom}), 8.30 (m, 1 H_{arom}), 9.34 (s br, NH), 10.90 (br s, NH).

¹⁹F-NMR (Aceton-*d*₆): δ = 17.1 (s, CF₃).

¹³C-NMR (Aceton-*d*₆): δ = 122.6 (q, *J* = 270 Hz, CF₃), 126.7 (q, *J* = 36 Hz, C-4 Thiazol), 128.0, 128.6, 129.1, 129.5, 132.5, 132.9, 133.4, 136.3, 136.8, 137.3 (C_{arom}, Thiophen), 136.7 (q, *J* = 1 Hz, C-5 Thiazol), 148.9 (C-2 Thiazol), 155.3 (C=O).

N-[(2-Phenyl-4-trifluormethyloxazol-5-yl)-methyl]-*N'*-(4-chlorbenzosulfonyl)-harnstoff (**20a**); Ausbeute: 0.64 g (70 %); mp 184 °C.

C₁₈H₁₃ClF₃N₃O₄S ber. C 47.02 H 2.85 N 9.14 (459.8) gef. 47.05 2.80 9.05

IR (KBr): ν = 3350, 1670, 1600, 1550, 1490, 1400, 1360 cm⁻¹.

¹H-NMR (Aceton-*d*₆): δ = 4.69 (d, *J* = 6 Hz, CH₂), 7.15 (t, *J* = 6 Hz, NH), 7.53 (m, 5 H_{arom}), 7.89 (m, 2 H_{arom}), 8.00 (m, 2 H_{arom}), SO₂-NH tauscht unter den Aufnahmebedingungen aus.

¹⁹F-NMR (Aceton-*d*₆): δ = 15.2 (s, CF₃).

¹³C-NMR (Aceton-*d*₆): δ = 34.9 (CH₂), 122.1 (q, *J* = 267 Hz, CF₃), 126.8, 127.1, 129.9, 130.0, 130.2, 132.3, 139.8, 140.0 (C_{arom}), 128.3 (q, *J* = 39 Hz, C-4 Oxazol), 150.2 (q, *J* = 3 Hz, C-5 Oxazol), 152.0 (C-2 Oxazol), 161.9 (C=O).

N-{[2-(4-Methylphenyl)-4-trifluormethylthiazol-5-yl]-methyl}-*N'*-tosylharnstoff (**20b**); Ausbeute: 0.50 g (53 %); mp 237 °C.

C₂₀H₁₈F₃N₃O₃S₂ ber. C 51.17 H 3.86 N 8.95 (469.5) gef. 51.04 3.90 8.89

IR (KBr): ν = 3310, 3250, 1705, 1605, 1540, 1465 cm⁻¹.

¹H-NMR (DMSO-*d*₆): δ = 2.32 (s, CH₃), 2.35 (s, CH₃), 4.62 (d, *J* = 5 Hz, CH₂), 7.41 (m, 2 H_{arom}), 7.49 (m, 2 H_{arom}), 7.56 (t, *J* = 5 Hz, NHCH₂), 7.74 (m, 2 H_{arom}), 7.91 (m, 2 H_{arom}), SO₂-NH tauscht unter den Aufnahmebedingungen aus.

¹⁹F-NMR (DMSO-*d*₆): δ = 19.0 (s, CF₃).

¹³C-NMR (DMSO-*d*₆): δ = 21.0 (CH₃), 21.1 (CH₃), 121.2 (q, *J* = 271 Hz, CF₃), 126.1, 127.4, 129.2, 129.5, 130.0, 137.3, 141.2, 143.9 (C_{arom}), 137.6 (q, *J* = 35 Hz, C-4 Thiazol), 142.4 (q, *J* = 2 Hz, C-5 Thiazol), 151.8 (C-2 Thiazol), 166.4 (C=O).

***N*-[2-(4-Methylphenyl)-4-trifluormethylthiazol-5-yl]-*N'*-phenylharnstoff (8):**

5-Amino-2-(4-methylphenyl)-4-trifluormethylthiazol **1b** (1.29 g, 5 mmol), in Toluol (40 mL) gelöst, wird mit Phenylisocyanat (0.60 g, 5 mmol) versetzt und 16 h bei 60 °C gerührt. Der nach dem

Abkühlen ausfallende Niederschlag wird abfiltriert und aus CHCl_3 umkristallisiert; Ausbeute: 1.26 g (67%); mp 211 °C.

$\text{C}_{18}\text{H}_{14}\text{F}_3\text{N}_3\text{OS}$ ber. C 57.29 H 3.74 N 11.14
(377.4) gef. 57.45 3.93 10.96

IR (KBr): $\nu = 3300, 1642, 1600, 1555, 1475, 1470, 1390 \text{ cm}^{-1}$.

^1H -NMR (Aceton- d_6): $\delta = 2.42$ (s, CH_3), 7.07 (m, 1 H_{arom}), 7.31 (m, 4 H_{arom}), 7.54 (m, 2 H_{arom}), 7.81 (m, 2 H_{arom}), 8.93 (s br, NH), 9.00 (s br, NH).

^{19}F -NMR (Aceton- d_6): $\delta = 17.0$ (s, CF_3).

^{13}C -NMR (Aceton- d_6): $\delta = 21.3$ (CH_3), 123.2 (q, $J = 269 \text{ Hz}$, CF_3), 119.7, 124.1, 126.4, 129.8, 130.5, 131.3, 139.6, 141.0 (C_{arom}), 125.1 (q, $J = 35 \text{ Hz}$, C-4 Thiazol), 139.1 (br, C-5 Thiazol), 151.8 (C-2 Thiazol), 159.7 (C=O).

N-[2-(4-Chlorphenyl)-4-trifluormethylthiazol-5-yl]-*N'*-(4-chlorbenzoyl)-harnstoff (9):

5-Amino-2-(4-chlorphenyl)-4-trifluormethylthiazol **1c** (0.56 g, 2 mmol) werden in Benzol (30 mL) gelöst, mit 4-Chlorbenzoylisocyanat (0.36 g, 2 mmol) versetzt und anschließend 3 h bei 50 °C gerührt. Der sich bildende Niederschlag wird abgetrennt und mit Benzol gewaschen; Ausbeute: 0.49 g (53%); mp > 250 °C.

$\text{C}_{18}\text{H}_{10}\text{Cl}_2\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_2\text{S}$ ber. C 46.98 H 2.19 N 9.13
(460.2) gef. 47.08 2.25 9.33

IR (KBr): $\nu = 3280, 1793, 1570, 1500, 1470, 1408 \text{ cm}^{-1}$.

Aufnahme von NMR-Spektren wegen zu geringer Löslichkeit nicht möglich.

MS.: $m/z = 463/461/459$ (M), 306/304 (M- $\text{C}_7\text{H}_5\text{ClNO}$), 280/278 (M- $\text{C}_8\text{H}_4\text{ClNO}_2$), 183/181 ($\text{C}_8\text{H}_4\text{ClNO}_2$), 157/155 ($\text{C}_7\text{H}_4\text{ClS}$), 141/139 ($\text{C}_7\text{H}_4\text{ClO}$), 113/111 ($\text{C}_6\text{H}_4\text{Cl}$).

Darstellung der Ethoxycarbonylthioharnstoffe 10 und 22; allgemeine Arbeitsvorschrift:

5-Amino-2-(4-methylphenyl)-4-trifluormethylthiazol **1b** (0.52 g, 2 mmol) bzw. 5-Aminomethyl-2-(4-methylphenyl)-4-trifluormethylthiazol **14** (0.54 g, 2 mmol) werden in Benzol (20 mL) durch leichtes Erwärmen gelöst und unter Rühren mit Ethoxycarbonylthioisocyanat (0.26 g, 2 mmol) versetzt. Nach 16 h trennt man den Niederschlag ab und wäscht gründlich mit Benzol nach.

N-[2-(4-Methylphenyl)-4-trifluormethylthiazol-5-yl]-*N'*-ethoxycarbonylthioharnstoff (10); Ausbeute: 0.36 g (46%); mp 211 °C.

$\text{C}_{15}\text{H}_{14}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_2\text{S}_2$ ber. C 46.27 H 3.62 N 10.79
(389.4) gef. 46.29 3.69 11.03

IR (KBr): $\nu = 3200, 3040, 1722, 1580, 1535, 1475, 1400 \text{ cm}^{-1}$.

^1H -NMR (Aceton- d_6): $\delta = 1.31$ (t, $J = 7 \text{ Hz}$, CH_3CH_2), 2.39 (s, CH_3), 4.35 (q, $J = 7 \text{ Hz}$, OCH_2CH_3), 7.33 (m, 2 H_{arom}), 7.86 (m, 2 H_{arom}), 10.76 (s, NH), 13.19 (s, NH).

^{19}F -NMR (Aceton- d_6): $\delta = 17.0$ (s, CF_3).

^{13}C -NMR (Aceton- d_6): $\delta = 14.4$ (CH_3CH_2), 21.4 (CH_3), 64.0 (OCH_2CH_3), 122.7 (q, $J = 270 \text{ Hz}$, CF_3), 127.0, 130.7, 131.0, 141.7 (C_{arom}), 131.1 (q, $J = 35 \text{ Hz}$, C-4 Thiazol), 138.1 (br, C-5 Thiazol), 155.1 (C-2 Thiazol), 160.1 (C=O), 177.5 (C=S).

N-[2-(4-Methylphenyl)-4-trifluormethylthiazol-5-yl]-methyl-*N'*-ethoxycarbonylthioharnstoff (22); Ausbeute: 0.48 g (59%); mp 158 °C.

$\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_2\text{S}_2$ ber. C 47.64 H 4.00 N 10.42
(403.4) gef. 47.70 3.96 10.28

IR (KBr): $\nu = 3240, 3180, 3040, 1740, 1565, 1537, 1470 \text{ cm}^{-1}$.

^1H -NMR (Aceton- d_6): $\delta = 1.27$ (t, $J = 7.1 \text{ Hz}$, CH_2CH_3), 2.38 (s, CH_3), 4.23 (q, $J = 7.1 \text{ Hz}$, OCH_2CH_3), 5.34 (m, CH_2NH), 7.32 (m, 2 H_{arom}), 7.85 (m, 2 H_{arom}), NH tauschen unter den Aufnahmebedingungen aus.

^{19}F -NMR (Aceton- d_6): $\delta = 16.9$ (s, CF_3).

^{13}C -NMR (Aceton- d_6): $\delta = 14.4$ (CH_2CH_3), 21.4 (CH_3), 40.7 (br, CH_2NH), 63.2 (OCH_2CH_3), 122.4 (q, $J = 271 \text{ Hz}$, CF_3), 127.2, 130.7, 130.8, 142.3 (C_{arom}), 139.6 (br, C-5 Thiazol), 140.7 (q, $J = 36 \text{ Hz}$, C-4 Thiazol), 154.3 (C=O), 168.0 (C-2 Thiazol), 181.0 (C=S).

N-[(2-Phenyl-4-trifluormethyloxazol-5-yl)-methyl]-ethylurethan (17):

Zu einer Lösung von 5-Aminomethyl-2-phenyl-4-trifluormethylthiazol **13** (1.21 g, 5 mmol) in wasserfreiem Benzol (30 mL) tropft man langsam Chlorameisensäureethylester (0.54 g, 10 mmol). Nach 16-stündigem Rühren bei 80 °C entfernt man das Lösungsmittel sowie überschüssigen Chlorameisensäureethylester und kristallisiert den Rückstand aus CHCl_3 /Hexan 1:2 um. Ausbeute: 0.75 g (48%); mp 102 °C.

$\text{C}_{14}\text{H}_{13}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_3$ ber. C 53.51 H 4.17 N 8.91
(314.3) gef. 53.17 4.24 8.69

IR (KBr): $\nu = 3320, 1680, 1530, 1480, 1455 \text{ cm}^{-1}$.

^1H -NMR (Aceton- d_6): $\delta = 1.19$ (t, $J = 7.0 \text{ Hz}$, CH_3CH_2), 4.08 (q, $J = 7.0 \text{ Hz}$, OCH_2CH_3), 4.64 (d, $J = 5.6 \text{ Hz}$, NHCH_2), 7.00 (br s, NH), 7.56 (m, 3 H_{arom}), 8.04 (m, 2 H_{arom}).

^{19}F -NMR (Aceton- d_6): $\delta = 15.1$ (s, CF_3).

^{13}C -NMR (Aceton- d_6): $\delta = 15.0$ (CH_3CH_2), 35.9 (NHCH_2), 61.3 (OCH_2CH_3), 122.2 (q, $J = 267 \text{ Hz}$, CF_3), 127.0, 127.3, 130.0, 132.3 (C_{arom}), 128.4 (q, $J = 40 \text{ Hz}$, C-4 Oxazol), 151.0 (q, $J = 2 \text{ Hz}$, C-5 Oxazol), 157.2 (C=O), 162.0 (C-2 Oxazol).

N-[(2-Phenyl-4-trifluormethyloxazol-5-yl)-methyl]-tosylamid (18):

Zu einer Lösung von 5-Aminomethyl-2-phenyl-4-trifluormethylthiazol **13** (1.21 g, 5 mmol) in wasserfreiem Benzol (30 mL) gibt man 4-Methylphenylsulfonfylchlorid (0.95 g, 5 mmol) und rührt bei 50 °C solange, bis die ^{19}F -NMR-Analyse vollständigen Umsatz anzeigt. Nach dem Abkühlen trennt man das ausgefallene Produkt ab und kristallisiert aus MeOH um. Ausbeute: 0.93 g (47%); mp 156 °C.

$\text{C}_{18}\text{H}_{15}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$ ber. C 54.55 H 3.81 N 7.07
(396.4) gef. 54.55 3.91 7.10

IR (KBr): $\nu = 3180, 1655, 1610, 1560, 1490, 1400, 1350 \text{ cm}^{-1}$.

^1H -NMR (CD_3OD): $\delta = 2.07$ (s, CH_3), 4.45 (s, CH_2), 7.10 (m, 2 H_{arom}), 7.54 (m, 5 H_{arom}), 7.82 (m, 2 H_{arom}), NH tauscht aus.

^{19}F -NMR (CD_3OD , Standard in CDCl_3): $\delta = 17.1$ (s, CF_3).

^{13}C -NMR (CD_3OD): $\delta = 21.2$ (CH_3), 37.7 (CH_2NH), 122.3 (q, $J = 269 \text{ Hz}$, CF_3), 126.8, 127.6, 127.7, 130.0, 130.6, 132.7, 139.1, 144.6 (C_{arom}), 128.2 (q, $J = 39 \text{ Hz}$, C-4 Oxazol), 149.0 (q, $J = 3 \text{ Hz}$, C-5 Oxazol), 163.0 (C-2 Oxazol).

N-[2-(4-Methylphenyl)-4-trifluormethylthiazol-5-yl]-methyl-*N'*-phenylthioharnstoff (21):

5-Aminomethyl-2-(4-methylphenyl)-4-trifluormethylthiazol **14** (0.54 g, 2 mmol) werden in wasserfreiem Toluol (25 mL) gelöst, mit Phenylisothiocyanat (0.30 g, 2.2 mmol) versetzt und 16 h bei 90 °C gerührt. Der sich beim Abkühlen bildende Niederschlag wird abgetrennt und gründlich mit Toluol nachgewaschen; Ausbeute: 0.31 g (39%); mp 179 °C.

$\text{C}_{18}\text{H}_{16}\text{F}_3\text{N}_3\text{S}_2$ ber. C 56.01 H 3.96 N 10.31
(407.4) gef. 56.51 4.18 9.90

IR (KBr): $\nu = 3360, 3230, 1595, 1550, 1510, 1510, 1472 \text{ cm}^{-1}$.

^1H -NMR (Aceton- d_6): $\delta = 2.39$ (s, CH_3), 5.29 (m, CH_2NH), 7.15–7.50 (m, 7 H_{arom}), 7.86 (m, 2 H_{arom}), 7.95 (t, $J = 5.5 \text{ Hz}$, CH_2NH), 9.20 (s, NH).

^{19}F -NMR (Aceton- d_6): $\delta = 17.0$ (s, CF_3).

^{13}C -NMR (Aceton- d_6): $\delta = 21.4$ (CH_3), 40.7 (q, $J = 3 \text{ Hz}$, CH_2NH), 122.4 (q, $J = 271 \text{ Hz}$, CF_3), 125.4, 126.6, 127.1, 130.1, 130.6, 130.9, 139.0, 142.1 (C_{arom}), 139.9 (q, $J = 35 \text{ Hz}$, C-4 Thiazol), 142.2 (q, $J = 2 \text{ Hz}$, C-5 Thiazol), 167.7 (C-2 Thiazol), 182.8 (C=S).

Wir danken der Deutschen Forschungsgemeinschaft und dem Fonds der Chemischen Industrie für finanzielle Förderung dieser Untersuchungen. Der Firma Hoechst AG, Frankfurt/Main, sind wir für Chemikalien-Spenden zu Dank verpflichtet.

Received: 26 May 1989; revised: 7 August 1989

- (1) Fokin, A. V.; Kolomiyets, A. F. *J. Fluorine Chem.* **1988**, *40*, 247.
- (2) Goldman, P. *Science* **1969**, *164*, 1123.

- (3) Filler, R., in: *Organofluorine Chemicals and their Industrial Applications*, Banks, R.E. (ed.), Ellis Horwood, Chichester, 1979, S. 123 ff. und dort zitierte Lit.
- (4) Filler, R.; Naqvi, S.M., in: *Biomedical Aspects of Fluorine Chemistry*, Filler, R., Kobayashi, Y. (eds.), Kodansha LTD, Elsevier Biomedical Amsterdam, 1982, S. 1 ff. und dort zitierte Lit.
- (5) Filler, R., in: *Fluorine, The First Hundred Years (1886–1986)*, Banks, R.E., Sharp, D.W.A., Tatlow, J.C. (eds.), Elsevier Sequoia, Lausanne 1986, S. 361 ff. und dort zitierte Lit.
- (6) Rhône Poulenc Conference: *Synthesis of Aromatic and Heterocyclic Compounds Substituted by a Limited Number of Fluorine Atoms or Short-Chain Fluorinated Groups*, Lyon, September 1986; Abstracts siehe: *L'actualité chimique*, Mai 1987.
- (7) Burger, K.; Geith, K.; Hübl, D. *Synthesis* **1988**, 189.
- (8) Schröder, E.; Rufer, C.; Schmiechen, R. *Arzneimittelchemie I–III*, Thieme, Stuttgart, 1976.
- (9) Burger, K.; Hübl, D.; Geith, K. *Synthesis* **1988**, 194.
- (10) Hübl, D.; Ganzer, M.; Arndt, F.; Rees, R. *Ger. Offen.* 3641 229 (1988); *C.A.* **1988**, 109, 124145.
- (11) Burger, K.; Gaa, K.; Geith, K.; Schierlinger, C. *Synthesis*, **1989**, 850 und frühere Arbeiten dieser Reihe.
- (12) Elliott, A.J. in (3b), S. 55 ff. und dort zitierte Lit.
- (13) Burger, K.; Höß, E.; Geith, K. *Synthesis* **1990**, 357, voranstehend.
- (14) Chambers, R.D. *Fluorine in Organic Chemistry*, Wiley & Sons, New York, 1973, S. 241 ff.
- (15) Geith, K. *Dissertation*, Technische Universität, München, 1988.
- (16) Höß, E. *Dissertation*, in Vorbereitung.
- (17) Burger, K.; Höß, E.; Geith, K. *Synthesis* **1990**, 357, voranstehend.
- (18) Challis, B.C.; Butler, R., in: *The Chemistry of the Amino Group*, Patai, E. (ed.), Interscience Publishers, New York, 1968, S. 277 ff.
- (19) Graf, R. *Angew. Chem.* **1968**, 80, 179; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1968**, 7, 172.
- (20) Szabo, W.A. *Aldrichimica Acta* **1977**, 10, 23.
- (21) Roth, H.J.; Kleemann, A. *Arzneistoffsynthese*, Thieme, Stuttgart, 1982, 334 ff.
- (22) *Eur. Pat. Appl.* 125 864 (1985), E.I. du Pont de Nemours; *C.A.* **1985**, 102, 149284.
- (23) *Eur. Pat. Appl.* 128 274 (1985), Schering AG; *C.A.* **1985**, 102, 149285.
- (24) Richter, R.; Ulrich, H., in: *The Chemistry of Cyanates and their Thioderivatives*, Patai, S. (ed.), Wiley & Sons, New York, 1977, S. 619 ff.
- (25) Esmail, R.; Kurzer, F. *Synthesis* **1975**, 301.
- (26) Kurita, K.; Matsumura, T.; Iwakura, Y. *J. Org. Chem.* **1976**, 41, 2070.
- (27) Kurita, K.; Iwakura, Y. *Org. Synth.* **1979**, 59, 195.
- (28) Gatterman, L.; Wieland, T. *Die Praxis des Org. Chemikers*, 43. Auflage, Walter de Gruyter Verlag, Berlin, 1982, S. 344.
- (29) Muth, F., in: *Houben-Weyl*, Band IX, Thieme, Stuttgart, 1955, S. 609 ff.
- (30) Roth, H.J.; Kleemann, A. *Arzneistoffsynthese*, Thieme, Stuttgart, 1982, S. 137 ff.
- (31) Drobnica, L.; Kristián, P.; Augustin, J., in: *The Chemistry of Cyanates and their Thioderivatives*, Patai, S. (ed.), Wiley & Sons, New York, 1977, S. 1003 ff.