

# Heterocyclische Bindungssysteme aus 4-Hydroxysemicarbaziden und 4-Hydroxythiosemicarbaziden

Ein Beitrag zu Synthese, Reaktivität und  
biologischen Eigenschaften

## **Dissertation**

zur Erlangung des Doktorgrades  
der Universität Hamburg  
Fachbereich Chemie

vorgelegt von

**Sandra Zilz**

aus Hamburg

Hamburg 2000

Gutachter: Prof. Dr. D. Geffken  
Prof. Dr. H.-J.- Duchstein

Tag der mündlichen Prüfung: 30.11.2000

**Für meine Eltern**



Die vorliegende Arbeit entstand in der Zeit von April 1997 bis September 2000 im Institut für Pharmazie der Universität Hamburg auf Anregung und unter Leitung von

Herrn Prof. Dr. D. Geffken,

dem ich für die Überlassung des Themas, seine zahlreichen Anregungen, stete Diskussionsbereitschaft und engagierte Betreuung herzlich danke.

Herrn Prof. Dr. H.-J. Duchstein

möchte ich für die Übernahme des Korreferats danken.

Ferner gilt mein herzlicher Dank Frau Dr. Martina Köthemann, Frau Klaudia Beck, Frau Claudia Wackendorff, Frau Ulrike Gumm, Herrn Thomas Meyer, Herrn Matthias Wriedt und allen anderen, die zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen haben.

## Abkürzungsverzeichnis

AAV	Allgemeine Arbeitsvorschrift
Ar	Aryl
Abb.	Abbildung
aromat.	aromatisch
Ber.	Berechnet
Cbz	Benzyloxycarbonyl
CDCl <sub>3</sub>	deuteriertes Chloroform
CDI	1,1'-Carbonyldiimidazol
d	Dublett
δ	chemische Verschiebung
DC	Dünnschichtchromatographie
DMSO-d <sub>6</sub>	deuteriertes Dimethylsulfoxid
Et	Ethyl
Gef.	Gefunden
Hz	Hertz
Hrsg.	Herausgeber
IR	Infrarot
IUPAC	International Union of Pure and Applied Chemistry
<i>J</i>	Kopplungskonstante
Lit.	Literaturzitat
m	Multiplett
Me	Methyl
NMR	Nuclear Magnetic Resonance
Ph	Phenyl
q	Quartett
quart.	quartär
quint.	Quintett
R <sub>f</sub>	Retentionsfaktor
s	Singulett
s.	siehe
S.	Seite
sept.	Septett
Smp.	Schmelzpunkt
t	Triplett
TEA	Triethylamin
TCDI	1,1'-Thiocarbonyldiimidazol
THF	Tetrahydrofuran
tert.	tertiär

# Inhaltsverzeichnis

<b>1</b>	<b>Einleitung und Problemstellung .....</b>	<b>4</b>
<b>2</b>	<b>4-Aminosubstituierte 1,2,4-Oxadiazolidin-3,5-dione ...</b>	<b>11</b>
<b>2.1</b>	<b>1,2,4-Oxadiazolidin-3,5-dione .....</b>	<b>11</b>
2.1.1	Biologische Eigenschaften der 1,2,4-Oxadiazolidin-3,5-dione .....	11
2.1.2	Chemische Eigenschaften der 1,2,4-Oxadiazolidin-3,5-dione .....	13
2.1.3	Synthese von 4-unsubstituierten, 4-alkyl-oder -aryl-substituierten 1,2,4-Oxadiazolidin-3,5-dionen .....	15
<b>2.2</b>	<b>Syntheseplanung zur Darstellung von 4-Amino-1,2,4-oxadiazolidin-3,5-dionen und ihren Thioxoderivaten .....</b>	<b>19</b>
<b>2.3</b>	<b>Struktur, Eigenschaften und Synthese von 4-Hydroxysemicarbaziden .....</b>	<b>22</b>
2.3.1	Struktur und Eigenschaften .....	22
2.3.2	Synthese von 4-Hydroxysemicarbaziden .....	24
2.3.2.1	Literaturübersicht .....	24
2.3.2.2	Synthese von 4-Hydroxysemicarbazid-Derivaten aus 1,1'-Carbonyldiimidazol, N-oder O-substituierten Hydroxylaminen und substituierten Hydrazinen .....	28
2.3.2.3	Synthese von 4-Hydroxysemicarbaziden mit ansonsten unsubstituiertem Stickstoff an Position 4 .....	35
<b>2.4</b>	<b>Synthese von 4-Amino-1,2,4-oxadiazolidin-3,5-dionen .....</b>	<b>40</b>
2.4.1	Synthese von 1,2,4-Oxadiazolidin-3,5-dionen mit monosubstituierter 4-Aminofunktion .....	44
2.4.1.1	Acylierungsreaktionen an 1-monosubstituierten 4-Hydroxysemicarbaziden .....	44
2.4.1.2	Umsetzung von 4-Hydroxy-1-phenylsemicarbaziden mit Phosgenderivaten .....	49
2.4.1.3	Synthese von 1,2,4-Oxadiazolidin-3,5-dionen mit einfach phenylsubstituierter 4-Aminofunktion unter Verwendung von N-Schutzfunktionen .....	54
2.4.2	Synthese von 2-unsubstituierten 4-Amino-1,2,4-oxadiazolidin-3,5-dionen .....	56
2.4.2.1	Acylierungsmöglichkeiten 1-disubstituierter 4-Hydroxysemicarbazide .....	57

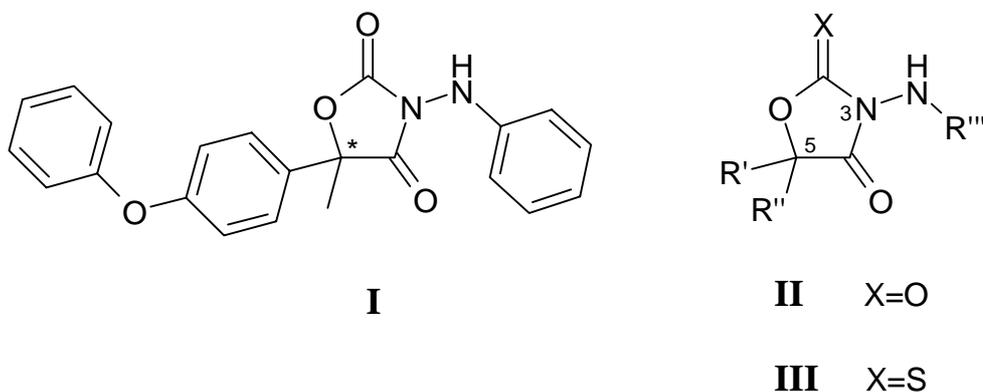
2.4.2.2	Verwendung von Schutzgruppen bei der Synthese von 2-unsubstituierten 4-Amino-1,2,4-oxadiazolidin-3,5-dionen .....	62
<b>3</b>	<b>Synthese der 4-Amino-5-thioxo-1,2,4-oxadiazolidin- 3-one .....</b>	<b>70</b>
<b>3.1</b>	<b>5-Thioxo-1,2,4-oxadiazolidin-3-one .....</b>	<b>70</b>
3.1.1	Literaturübersicht .....	70
<b>3.2</b>	<b>4-Amino-5-thioxo-1,2,4-oxadiazolidin-3-one.....</b>	<b>71</b>
3.2.1	Synthese von 5-Thioxo-1,2,4-oxadiazolidin-3-onen mit disubstituierter 4-Aminofunktion .....	71
3.2.2	Synthese von 5-Thioxo-1,2,4-oxadiazolidin-3-onen mit einfach phenylsubstituierter 4-Aminofunktion .....	73
3.2.3	Zersetzungsreaktionen von 4-Amino-5-thioxo-1,2,4-oxa- diazolidin-3-onen und 4-Amino-1,2,4-oxadiazolidin- 3,5-dionen mit 2-Benzylsubstituenten .....	74
<b>4</b>	<b>Synthese der 4-Amino-3-thioxo-1,2,4-oxadiazolidin- 5-one .....</b>	<b>84</b>
<b>4.1</b>	<b>3-Thioxo-1,2,4-oxadiazolidin-5-one .....</b>	<b>84</b>
<b>4.2</b>	<b>4-Amino-3-thioxo-1,2,4-oxadiazolidin-5-one.....</b>	<b>84</b>
4.2.1	Synthese der 4-Hydroxythiosemicarbazide.....	85
4.2.1.1	Literaturübersicht .....	85
4.2.1.2	Synthese von N-Hydroxythiosemicarbaziden unter Verwendung von 1,1'-Thiocarbonyldiimidazol.....	87
4.2.1.3	Verhalten von Thioharnstoffderivaten gegenüber Säure- chloriden und Vorüberlegung zur Umsetzung von 4-Hydroxythiosemicarbaziden mit 1,1'-Carbonyldiimidazol.....	89
<b>4.3</b>	<b>4-Amino-3-thioxo-1,2,4-oxadiazolidin-5-one.....</b>	<b>91</b>
4.3.1	Strukturbeweis der 4-Amino-3-thioxo-1,2,4-oxadiazolidin-5-one .	93

<b>5</b>	<b>4-Amino-1,2,4-oxadiazolidin-3,5-dithione .....</b>	<b>97</b>
<b>5.1</b>	<b>1,2,4-Oxadiazolidin-3,5-dithione .....</b>	<b>97</b>
5.1.1	Literaturübersicht.....	97
<b>5.2</b>	<b>Synthese der 4-Amino-1,2,4-oxadiazolidin-3,5-dithione .....</b>	<b>97</b>
<b>6</b>	<b>Ergebnisse der biologischen Testung.....</b>	<b>99</b>
<b>6.1</b>	<b>Biologische Testung der 4-Hydroxysemicarbazid-Derivate.....</b>	<b>99</b>
6.1.1	Bestimmung der fungiziden Aktivität.....	100
6.1.2	Bestimmung der insektiziden Aktivität .....	101
<b>6.2</b>	<b>Biologische Testung der 4-Amino-1,2,4-oxadiazolidin- 3,5-dione und 1,2,4,5-Oxatriazinan-3,6-dione.....</b>	<b>101</b>
6.2.1	Bestimmung der fungiziden Aktivität.....	102
6.2.2	Bestimmungen der insektiziden und acariziden Aktivität .....	103
6.2.3	Bestimmung der herbiziden Wirkung.....	104
<b>7</b>	<b>Zusammenfassung .....</b>	<b>106</b>
<b>8</b>	<b>Summary .....</b>	<b>111</b>
<b>9</b>	<b>Experimenteller Teil .....</b>	<b>116</b>
<b>9.1</b>	<b>Allgemeines .....</b>	<b>116</b>
<b>9.2</b>	<b>Allgemeine Arbeitsvorschriften.....</b>	<b>118</b>
<b>9.3</b>	<b>Analytische Daten der synthetisierten Verbindungen.....</b>	<b>124</b>
	<b>Literaturverzeichnis.....</b>	<b>242</b>
	<b>Anhang: Gefahrstoffe.....</b>	<b>248</b>

# 1 Einleitung und Problemstellung

Die Entdeckung biologisch aktiver Substanzen mit neuartigem Wirkmechanismus oder verändertem Angriffsort gewinnt in der Wirkstoffforschung aufgrund des vermehrten Auftretens von Resistenzen und Anpassungsmechanismen der Zielstrukturen zunehmend an Bedeutung.

So gelang es durch Zusammenarbeit von Prof. Dr. D. Geffken (Universität Hamburg) und der Firma DuPont de Nemours, das Pflanzenfungizid Famoxadon **I** zu entwickeln, das seine Wirksamkeit gegen phytopathogene Pilze aufgrund eines im Bereich des Pflanzenschutzes neuartigen, interessanten Wirkmechanismus entfaltet und hinsichtlich seiner Potenz bei gleichzeitig sehr geringer Toxizität höchst bemerkenswert ist.<sup>1-4</sup>



Nach umfassenden Untersuchungen der Struktur-Wirkungsbeziehungen stellt die Markteinführung von Famoxadon den vorläufigen Endpunkt einer systematischen Optimierung der 1981 von *Geffken*<sup>5</sup> synthetisierten 2,4-Oxazolidindione **II** und 2-Thioxo-4-oxazolidinone **III** dar:<sup>a</sup>

<sup>a</sup> *Geffken* konnte die 3-Amino-2,4-oxadiazolidindione **II** und 3-Amino-2-thioxo-oxazolidin-4-one **III** darstellen, indem er  $\alpha$ -Hydroxy- *N*-methyl-hydroxamsäuren **IV** mit 1,1'-Carbonyldiimidazol (CDI) oder Phosgen einerseits, mit 1,1'-Thiocarbonyldiimidazol (TCDI) andererseits zu 1,3,4-Dioxazinan-2,5-dionen bzw. 2-Thioxo-1,3,4-dioxazinan-5-onen **IVa** umsetzte und diese mit Hydrazinen reagieren ließ. Dabei entstanden unter Ringverengung die gewünschten Oxazolidinderivate **II** und **III** (s. Schema: Synthese von 3-Amino-2,4-oxadiazolidindionen und 2-Thioxoderivaten, folgende Seite).

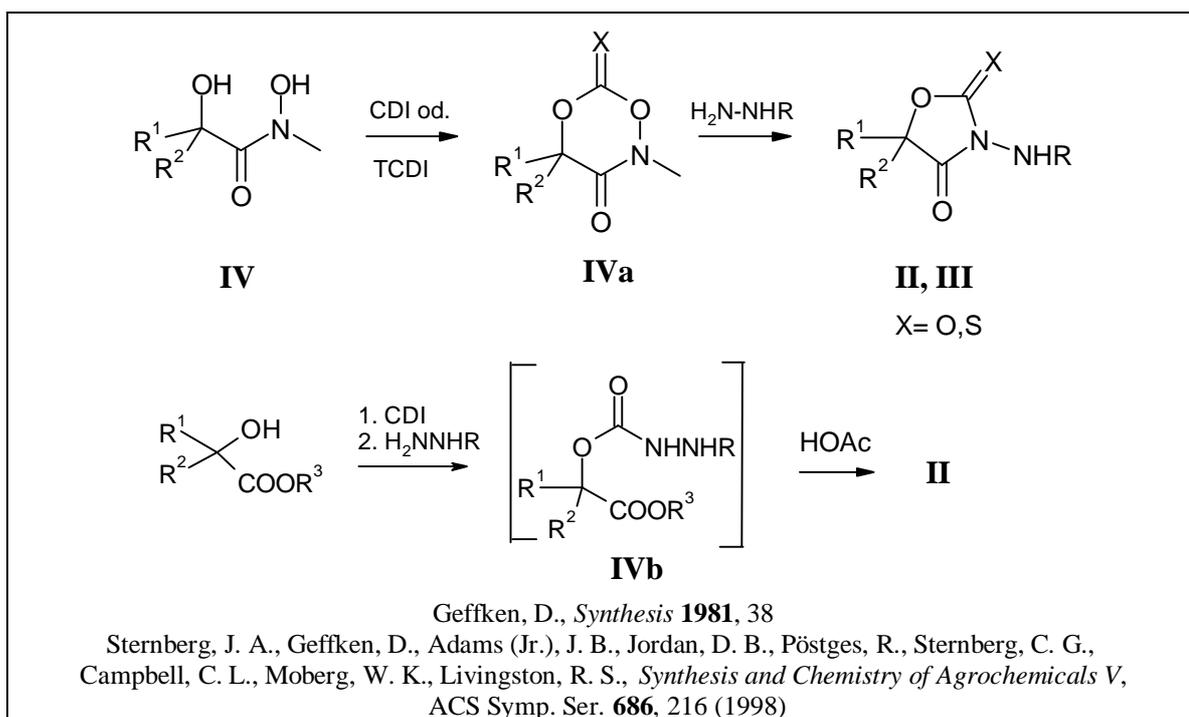
In einem alternativen Syntheseweg für die Oxoderivate **II** werden  $\alpha$ -Hydroxyester zunächst mit CDI und anschließend mit dem Hydrazinderivat zum Carbazinsäureester **IVb** umgesetzt, der bei Zusatz von Essigsäure zum 3-Amino-2,4-oxadiazolidindion **II** reagiert:

Die Verbindung **I** ist den 3-Amino-1,3-oxazolidin-2,4-dionen zuzuordnen, wobei sich der 3-Anilinoest als optimal für die Wirkung erwiesen hat. Die Methylgruppe an Ringposition 5 ist für die fungizide Wirkung essentiell. Ein räumlich anspruchsvoller, lipophiler Rest wie im Falle des Famoxadons der Phenoxyphenylrest ist als zweiter Substituent in 5-Stellung unverzichtbar. Die fungizide Wirkung wird sowohl bei den 2-Oxo-, als auch bei den 2-Thioxoderivaten gefunden. Famoxadon ist als Racemat im Handel, jedoch ist nur das *S*-(-)-Enantiomer für die Wirkung verantwortlich.<sup>6</sup>

Famoxadon ist ein hochwirksames, sowohl präventiv als auch kurativ einsetzbares Pflanzenpharmakon mit einem breiten Wirkspektrum gegen phytopathogene Pilze, das als Monopräparat (Famoxate®) oder in Kombination mit Flusilazol (Charisma® für die Anwendung im Getreideanbau) oder Cymoxanil (Tanos® im Gemüseanbau, Equation Pro® im Obstanbau) im Handel ist.

Die Kombination mit dem Triazolfungizid Flusilazol<sup>7</sup> bzw. dem Harnstoffderivat Cymoxanil<sup>8, 9</sup> folgt der allgemeinen Strategie, durch Zusatz von Wirkstoffen mit anderen Angriffsorten das Auftreten von Resistenzen

**Schema: Synthese von 3-Amino-2,4-oxadiazolidindionen und 2-Thioxo-derivaten:**



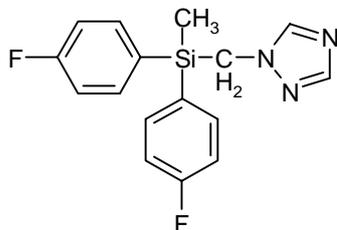
bei den Zielpathogenen zu verhindern.<sup>a</sup> Weiterhin ergaben sich durch diese Formulierungen Erweiterungen des Wirkspektrums.

Bei der Kombination von Famoxadon mit Flusilazol konnte eine synergistische Wirkung nachgewiesen werden: Letzteres greift in die Ergosterol, und damit in die Zellwandbiosynthese der Pilze ein, indem es - wie auch die arzneilich genutzten Triazolantimykotika - die Lanosterol-C<sup>14</sup>-Demethylase hemmt. Die Wirkung zielt daher vor allem auf das Myzelwachstum der Pilzstrukturen. Famoxadon zeigt ebenfalls diesen Effekt; der Schwerpunkt der Wirkung liegt aber auf der Verhinderung der Bildung von Zoosporen und der Einschränkung der Beweglichkeit vorhandener Zoosporen.

Die für die Mobilität und Vermehrung der Zoosporen notwendige Energiegewinnung aus Adenosintriphosphat (ATP) kann bei Zusatz von Famoxadon nicht mehr stattfinden, weil die oxidative Phosphorylierung an der inneren Mitochondrienmembran verhindert wird und die Pilzzelle somit an ATP verarmt. Der Famoxadonwirkung liegt eine direkte Enzymhemmung zugrunde: Der für die ATP-Bildung notwendige Elektronentransport wird durch die Hemmung des Enzyms Ubichinon Cytochrom c Oxidoreduktase blockiert. Famoxadon bindet kompetitiv an der Q<sub>0</sub>-Domäne des Enzymkomplexes III und unterbindet damit den Übergang der Elektronen von Cytochrom b auf Cytochrom c<sub>1,2, 6, 10</sub>

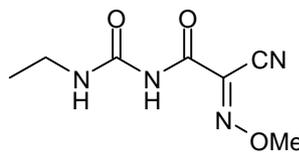
Es ist bemerkenswert, daß Famoxadon im Vergleich zu den als Standard benutzten Strobilurinfungiziden<sup>b</sup> einen wesentlich potenteren Enzymhemmer darstellt (IC<sub>50</sub>(Famoxadon) = 4,5ppb, IC<sub>50</sub>(Strobilurinfungizide) = 75-3500 ppb, je nach Wirkstoff).

Der Wirkmechanismus von Famoxadon wird auch bei anderen in den Pflanzenschutz eingeführten, chemisch völlig andersartigen Fungiziden



a

Flusilazol



Cymoxanil

<sup>b</sup> Strobilurinfungizide (Strobilurine) weisen eine (*E*)- $\beta$ -Methoxyacrylatstruktur auf und stellen ebenfalls wirksame Inhibitoren der Ubichinon Cytochrom c Oxidoreduktase dar. Erstmals im Kiefernzapfenrüssling *Strobilurus tenacellus* gefunden, wurde diese neue Wirkstoffklasse mehrfach synthetisch abgewandelt, so daß heute eine Vielzahl von Strobilurin-Abkömmlingen bekannt ist.

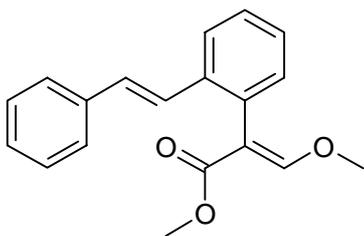
gefunden. So binden Myxothiazol und die Strobilurinanaloga<sup>a</sup> Azoxystrobin<sup>11</sup>, Metominostrobin<sup>12</sup> und Kresoxim-Methyl<sup>13</sup> auch an dem Cytochrom bc<sub>1</sub>-Komplex. Betrachtet man die Struktur des Cytochrom bc<sub>1</sub>-Komplexes, so treten sowohl diese Fungizide, als auch Famoxadon nahe den Hämgruppen niederen Potentials mit dem Enzym in Wechselwirkung. Nach den bisherigen Untersuchungen muß aber davon ausgegangen werden, daß sich die genauen Bindungsstellen und damit auch die Art und Weise des Wirkprinzips bei Famoxadon und den Strobilurinen unterscheiden.<sup>6</sup>

Es gibt daher Grund zur Hoffnung, daß es unter diesen Substanzgruppen nicht zu Kreuzresistenzen kommen wird.

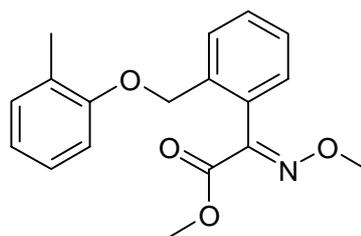
Bisher sind darüber hinaus für Famoxate® keine sekundär resistenten oder vermindert sensitiven Pilzstämme gefunden worden.

---

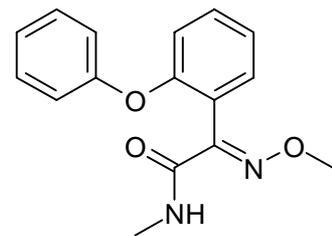
a



Azoxystrobin



Kresoxim-Methyl

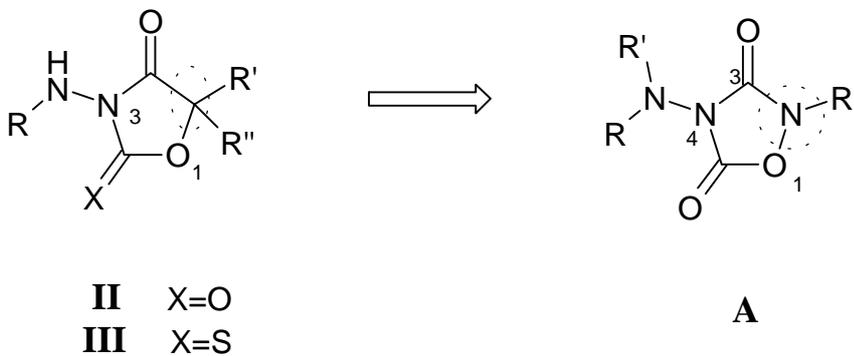


Metominostrobin

## Problemstellung

Die Synthese und die Struktur-Wirkungsbeziehungen der 3-Amino-1,3-oxazolidin-2,4-dione **II** und 3-Amino-2-thioxo-1,3-oxazolidin-3-one **III** wurden im Vorfeld der Markteinführung von Famoxadon sehr genau untersucht. Dagegen sind Verbindungen, die sich formal durch Austausch des C<sup>5</sup>-Ringatoms gegen ein Stickstoffatom ableiten lassen, bisher nicht literaturbekannt.

Daher widmet sich die vorliegende Arbeit der Entwicklung eines Syntheseweges der Heterocyclen vom Typ der 4-Amino-1,2,4-oxadiazolidin-3,5-dione **A** und deren 3- und/oder 5-Thioxoderivate.



Berücksichtigt man das von *Hansch* entwickelte Isosterieprinzip, so sind die biologischen Eigenschaften der Verbindungen **A** von Interesse: Nach der Definition von *Hansch* gelten chemische Strukturen dann als bioisoster, wenn sie dieselbe biologische Aktivität besitzen.<sup>14</sup> Daher sollten die synthetisierten Substanzen auf fungizide Eigenschaften getestet werden.

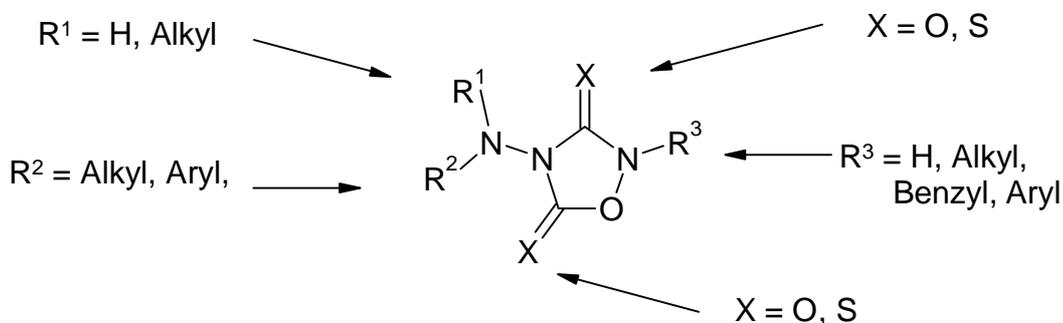
Die Verbindungen der Grundstruktur **A** erfordern einen von Famoxadon abweichenden Syntheseweg (s. Fußnote a, Seite 4), da das C<sup>3</sup>-Carbonyl der 4-Amino-1,2,4-oxadiazolidin-3,5-dione **A** einen Kohlensäureabkömmling darstellt und nicht wie bei den Strukturen **II** und **III** ein  $\alpha$ -Hydroxycarbonsäure-Derivat.

Durch den Wegfall des (potentiell) chiralen C<sup>2</sup>-Kohlenstoffatoms der 3-Amino-2,4-oxazolidindione **II** sind bei der Synthese der abgewandelten Verbindungen **A** keine Enantiomergemische zu erwarten.<sup>a</sup>

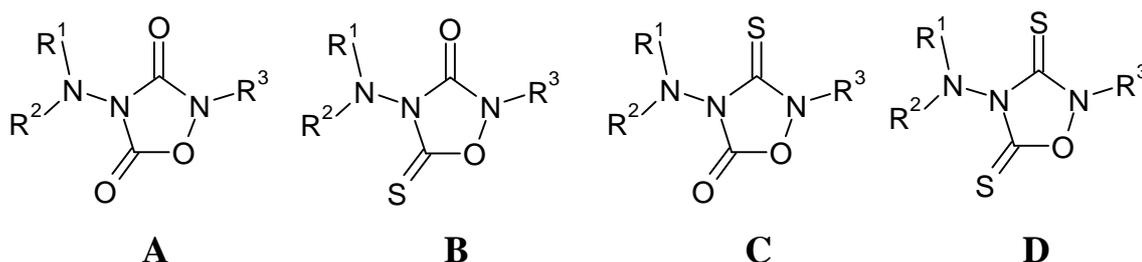
<sup>a</sup> Bei einigen stickstoffhaltigen, *N*-substituierten Ringsystemen ist das Auftreten von stabilen und isolierbaren Konfigurationsisomeren bekannt. Das Stickstoffatom trägt in diesen Ringsystemen drei Substituenten und als vierten Substituenten das freie Elektronenpaar. Damit ist die Voraussetzung eines chiralen Zentrums gegeben. Allerdings kommt es in den meisten Fällen bei den in ein Ringsystem eingebundenen tertiären Aminen rasch zur Äquilibration der beiden Konfigurationen, da die Energiebarriere der Konfigurationsinversion nicht sehr hoch ist (sog. konfigurative Labilität des

Folgende Variationen der Grundstruktur waren für diese Arbeit von Interesse:

**Schema 1: Angestrebte Strukturvariationen:**



- (a) verschiedene primäre oder sekundäre Hydrazinteilstrukturen, d.h. die Substituenten  $R^1$  und  $R^2$  sollten H, Alkyl, Aryl (substituiert), Heteroaryl sein
- (b) der Stickstoff in Position 2 sollte unterschiedlich substituiert werden ( $R^3 = \text{H, Alkyl, Benzyl, Aryl}$ )
- (c) durch Ersatz der Ringcarbonyle in Ringposition 3 und/oder 5 gegen Thiocarbonyle sollten 4-Amino-1,2,4-oxadiazolidindione **A**, 4-Amino-5-thioxo-oxadiazolidin-3-one **B**, 4-Amino-3-thioxo-1,2,4-oxadiazolidin-5-one **C** sowie 4-Amino-1,2,4-oxadiazolidin-3,5-dithione **D** erschlossen werden:



Die angestrebten, in 4-Stellung aminosubstituierten Grundstrukturen **A-D** sind bisher nicht beschrieben worden, jedoch sind die 4-unsubstituierten,

Stickstoffes). Diese Energiebarriere kann aber - z.B. bei *N*-substituierten Oxaziridinen - so groß sein, daß die beiden unterschiedlich konfigurierten Isomere isoliert werden können (vergl. Lit. <sup>15</sup>).

Für Oxadiazolidindione sind keine solchen Effekte beschrieben worden und für  $\gamma$ -(3,5-Dioxo-1,2,4-oxadiazolidin)-2-yl-alanin (=Quisqualinsäure) konnte gezeigt werden, daß am  $N^2$ -Ringatom rasch Äquilibrierung stattfindet.<sup>16</sup>

4-alkyl- oder 4-arylsubstituierten Derivate literaturbekannt. Diese weisen z.T. bemerkenswerte biologische Eigenschaften auf. Deshalb ist den einzelnen Kapiteln zu Synthese und Eigenschaften der Verbindungen **A-D** jeweils kurz ein Überblick über die Literatur der *in Position 4 nicht aminosubstituierten* Strukturen vorangestellt.

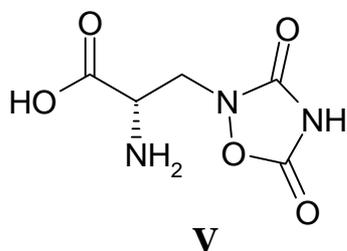
## 2 4-Aminosubstituierte 1,2,4-Oxadiazolidin-3,5-dione

### 2.1 1,2,4-Oxadiazolidin-3,5-dione

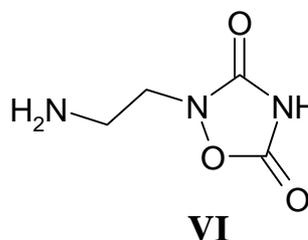
Während die im Rahmen dieser Arbeit angestrebten 4-Amino-1,2,4-oxadiazolidin-3,5-dione in der Literatur bisher nicht beschrieben sind, wurden die 4-unsubstituierten und 4-alkyl- oder 4-arylsubstituierten Verbindungen in den letzten Jahrzehnten intensiv untersucht. Viele von diesen Verbindungen zeigen biologische Aktivitäten, die im Folgenden kurz skizziert werden sollen.

#### 2.1.1 Biologische Eigenschaften der 1,2,4-Oxadiazolidin-3,5-dione

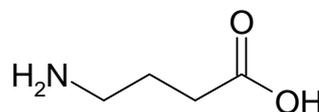
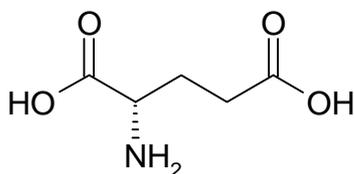
*Takemoto und Mitarbeiter*<sup>17</sup> fanden 1972 das erste natürlich vorkommende und bis heute vielfach untersuchte 1,2,4-Oxadiazolidin-3,5-dion-Derivat. Es handelte sich dabei um Quisqualinsäure<sup>a</sup> **V**, die aus den Samen der in Südostasien heimischen Pflanze *Quisqualis indica* (Combretaceae) isoliert werden konnte. Das in der Natur vorkommende (*S*)-Enantiomer besitzt interessante physiologische Wirkungen.



(*S*)- Quisqualinsäure



Quisqualamin



<sup>a</sup> Quisqualinsäure wird nach IUPAC als  $\gamma$ -(3,5-Dioxo-1,2,4-oxadiazolidin)-2-yl-alanin bezeichnet.

Da das unsubstituierte 1,2,4-Oxadiazolidin-3,5-dion als bioisoster<sup>a</sup> zur Carboxyfunktion angesehen werden kann, ist es nicht verwunderlich, daß die Quisqualinsäure im zentralen und peripheren Nervensystem von Säugetieren ähnliche Effekte wie der Neurotransmitter (S)-Glutaminsäure zeigt. Quisqualinsäure zeigt agonistische Wirkung an den glutaminergen Rezeptorsubtypen AMPA- und Kainat-Rezeptor sowie an metabotropen Rezeptoren.<sup>20-22</sup>

Für das Decarboxylierungsprodukt Quisqualamin **VI** wurden Wirkungen ähnlich der  $\gamma$ -Aminobuttersäure (= GABA) nachgewiesen<sup>23</sup>.

Quisqualamin ist ein potenter Agonist der inhibitorischen GABA-ergen Neuronen, wobei es nur am Rezeptorsubtyp A zu binden vermag.<sup>24</sup>

In der Literatur finden sich ebenso zahlreiche Darstellungsmöglichkeiten für das Quisqualamin<sup>25</sup>, als auch - teilweise mittels enantioselektiver Synthesen - für die Quisqualinsäure.<sup>b</sup>

Zahlreiche synthetisch hergestellte 1,2,4-Oxadiazolidin-3,5-dione wurden auch auf andere pharmakologische Eigenschaften untersucht. Beispielhaft sollen hier nur die in den letzten Jahren eingehend untersuchten, sogenannten „Insulin-Sensitivity-Enhancers“ erwähnt werden. Bei der Therapie des nicht Insulin-pflichtigen Diabetes mellitus können diese eingesetzt werden, um die biologische Aktivität endogenen Insulins zu erhöhen. Der Wirkmechanismus der „Insulin-Sensitivity-Enhancers“ ist noch nicht vollständig geklärt, sicher ist, daß dieser Effekt über die Bindung an einen im Zellkern lokalisierten Rezeptor vermittelt wird.

Der Prototyp der Insulin-Sensitizer ist das 1,3-Thiazolidin-2,4-dion Ciglitazon.<sup>29</sup> Es folgten viele Abwandlungen des Alkylether-Restes, Rigidisierungen der Phenoetherstruktur, Veränderungen in der Länge und Art der Methylenbrücke zwischen Heterocyclus und Phenylring etc.<sup>c</sup>

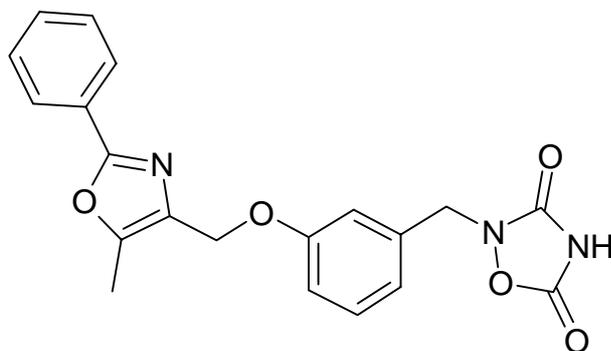
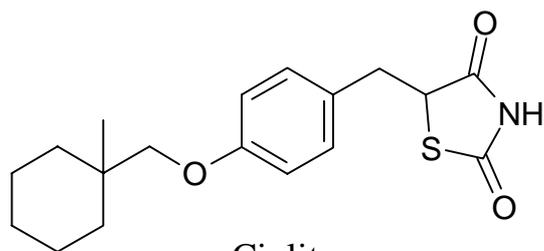
Viele durch Austausch des Thiazolidindionringes gegen das 1,2,4-Oxadiazolidin-3,5-dion erhaltene Derivate wie z.B. **VII** zeigen ebenfalls blutzuckersenkende Effekte, z.T. stärkere als das Ciglitazon.<sup>30, 31, 32</sup>

---

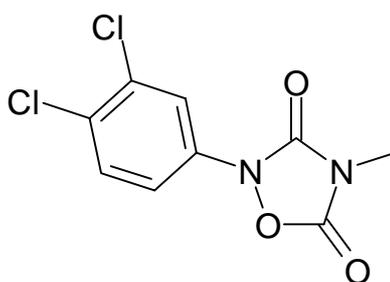
<sup>a</sup> *Hansch* untersuchte den Zusammenhang sterischer, elektronischer und hydrophober Eigenschaften chemischer Substanzen einerseits und deren biologischer Aktivität andererseits. Nach seiner Definition sind chemische Strukturen dann als bioisoster anzusehen, wenn sie in einem Testsystem dieselben biologischen (d.h. biochemischen oder pharmakologischen) Eigenschaften zeigen (vergl. S. 8).<sup>14</sup> *Kraus* stellte bei Hemmstoffen der Succinyl-semialdehyd-Dehydrogenase fest, daß die Carboxylfunktion, die Tetrazol- und die 3,5-Dioxo-1,2,4-oxadiazolidin-Gruppe als bioisoster anzusehen sind.<sup>18, 19</sup>

<sup>b</sup> Die Synthesemöglichkeiten für 1,2,4-Oxadiazolidin-3,5-dione werden im folgenden Kapitel eingehend besprochen. Chemisch interessante asymmetrische Synthesen zur Gewinnung der (S)-konfigurierten Verbindung sind in Lit.<sup>26, 27, 28</sup> beschrieben.

<sup>c</sup> Kürzlich wurde das Derivat Rosiglitazon (Avandia®) in den Markt eingeführt.



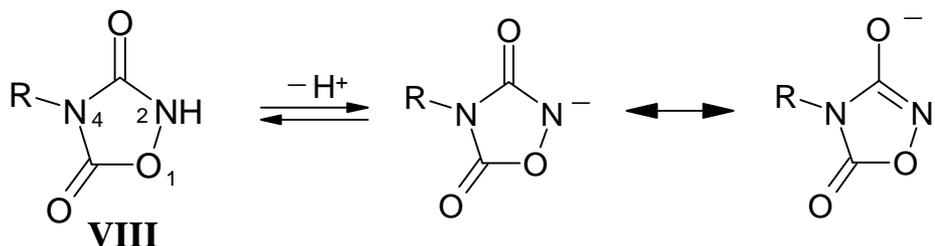
Auch im Pflanzenschutz werden 1,2,4-Oxadiazolidin-3,5-dione wegen ihrer teilweise deutlich herbiziden Eigenschaften eingesetzt. Methazol wurde vor fast 30 Jahren in den Markt eingeführt.<sup>33</sup> Daneben sind insektizide Wirkungen für *N*<sup>4</sup>-acylierte Verbindungen beschrieben worden.<sup>34</sup> Aus diesem Grund wurden auch einige im Rahmen dieser Arbeit synthetisierten Verbindungen auf herbizide und insektizide Eigenschaften getestet.



### 2.1.2 Chemische Eigenschaften der 1,2,4-Oxadiazolidin-3,5-dione

Die bisher aufgeführten 1,2,4-Oxazolidin-3,5-dione sind von *N*-substituierten Hydroxylaminen abgeleitet und somit an der Ringposition 2 alkyliert oder aryliert. Die vollständig unsubstituierte Verbindung ist im Hinblick auf ihre chemischen Eigenschaften interessant. Beide Stickstoffe sind NH-acide, die

stärkere Säure ist wahrscheinlich die an Position 2. *Zinner, Menzel, Sunderdiek und Fischer* fanden für unterschiedlich  $N^4$ -substituierte Derivate **VIII** folgende  $pK_a$ -Werte:<sup>35</sup>

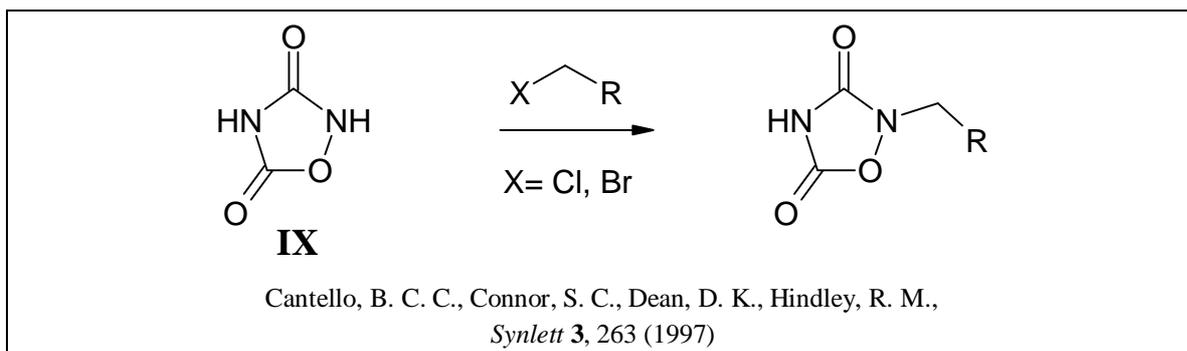


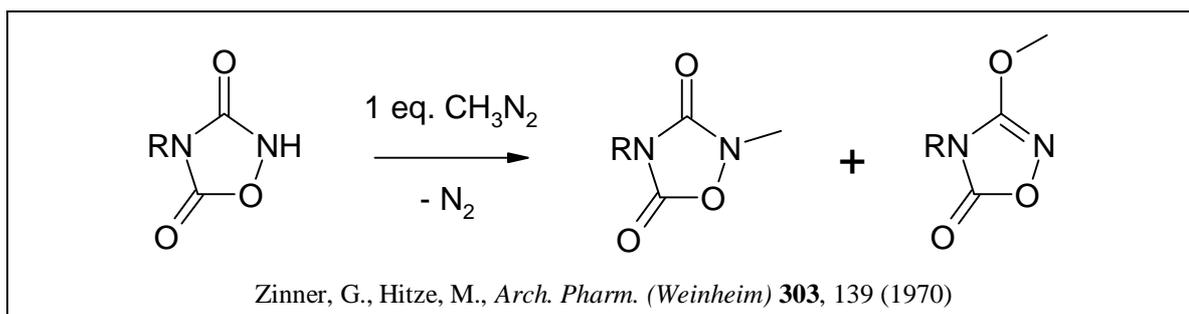
$$pK_a = 4,03 \text{ (R= -CH}_3\text{)}, 3,04 \text{ (R= Phenyl)}$$

Zur Abschätzung der Acidität des unsubstituierten 1,2,4-Oxadiazolidin-3,5-dions an Position 4 läßt sich der Vergleich z.B. mit den Hydantoinen [ $pK_a$  (je nach Substitution an  $C^5$ ) ~ 8-9] heranziehen. Da die Oxadiazolidindione jedoch eine höhere positive Polarisierung der Carbonylkohlenstoffe aufweisen, ist eine höhere Säurestärke als die der Hydantoine anzunehmen.

Neben der NH-Acidität an  $N^2$  oder  $N^4$  sind diese Positionen auch von elektrophilen Reaktionspartnern angreifbar. Ist eine von ihnen substituiert, läßt sich die freie Position z.B. mit Alkylhalogeniden umsetzen. Das vollständig unsubstituierte Derivat **IX** reagiert aber bevorzugt am  $N^2$ . Erst bei Zusatz von zwei Äquivalenten Alkylierungsmittel entsteht die disubstituierte Verbindung (s. Schema 2, Seite 14).<sup>36</sup> Die von *Zinner und Stoffel* beschriebene Reaktion mit zwei Äquivalenten Diazomethan ergibt ebenfalls das  $N^2, N^4$ -dimethylierte Derivat<sup>37</sup>, wohingegen *Zinner und Weber* bei der Umsetzung von 4-Phenyl-1,2,4-oxadiazolidin-3,5-dion mit Diazomethan lediglich die Alkylierung der an  $C^3$  tautomer vorliegenden Hydroxygruppe nachweisen konnten. Dagegen findet bei  $N^4$ -Alkyl- oder Benzylresten die Umsetzung im Verhältnis von 4:1 an  $N^2$  und am Sauerstoff statt (s. Schema 2):<sup>38, 39</sup>

**Schema 2:** Alkylierungsreaktionen am unsubstituierten 1,2,4-Oxadiazolidin-3,5-dion





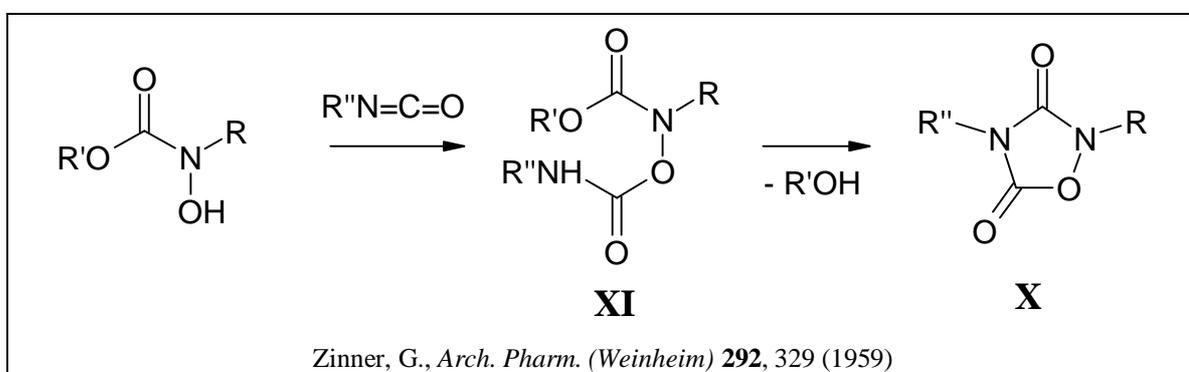
### 2.1.3 Synthese von 4-unsubstituierten, 4-alkyl- oder -arylsubstituierten 1,2,4-Oxadiazolidin-3,5-dionen

Retrosynthetisch betrachtet, können 1,2,4-Oxadiazolidin-3,5-dione **X** (s. Schema 3) in die Komponenten Amin, Hydroxylamin und zweimal Kohlensäure zerlegt und daher auch aus entsprechenden Derivaten hergestellt werden. Die in der Literatur beschriebenen Synthesen unterscheiden sich in der Reihenfolge, in der die Komponenten miteinander umgesetzt werden, und auch in der Art der eingesetzten Kohlensäurederivate. Die Möglichkeiten der Darstellung lassen sich wie folgt unterteilen:

#### a) Reaktion von Isocyanaten mit *N*-Hydroxy-carbamat

1,2,4-Oxadiazolidin-3,5-dione wurden erstmals von *Zinner* auf diese Weise gewonnen. Im ersten Schritt kam es dabei zum nukleophilen Angriff der *N*-Hydroxygruppe am Isocyanat-Kohlenstoff, und die entstehende *O*-Carbamoyl-Verbindung **XI** reagierte unter Alkoholabspaltung zum Heterocyclus weiter (s. Schema 3).<sup>40</sup>

#### **Schema 3**

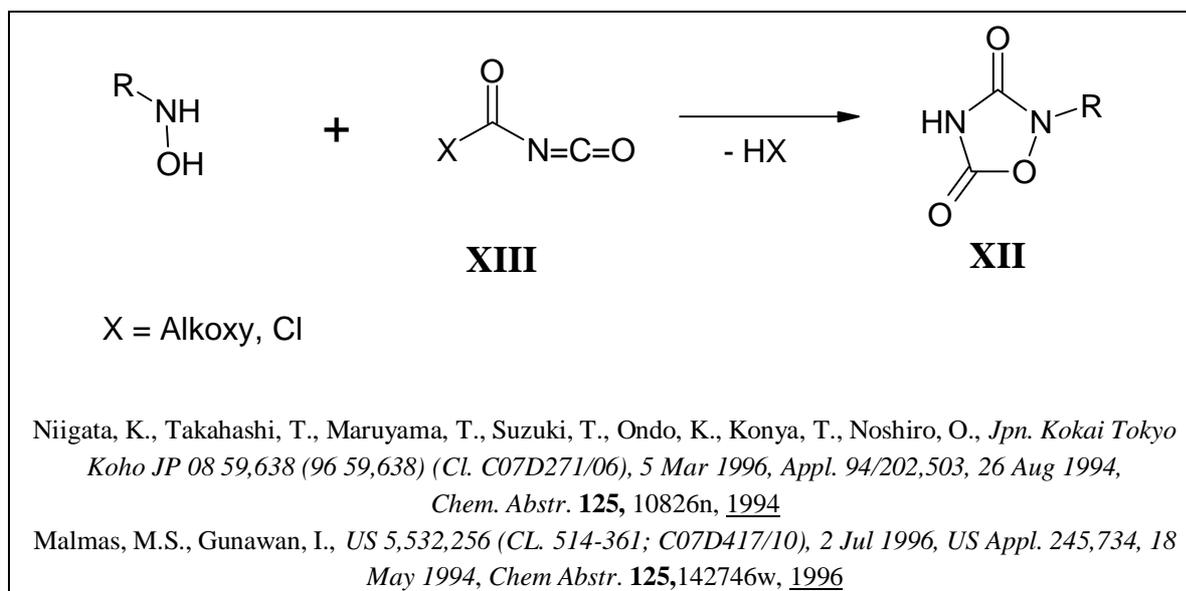


Rozhkova, Baskakov und Zhegulova führten analoge Reaktionen durch, wählten aber als Ausgangssubstanz die *N*-Hydroxy-thiocarbamin-*S*-säureester ( $R'S(CO)NROH$ ), so daß im letzten Schritt als bessere Abgangsgruppe ein Thiol abgespalten wurde.<sup>41</sup>

b) Reaktion eines Hydroxylamins mit *N*-(Alkoxycarbonyl)-isocyanat oder *N*-(Chlorocarbonyl)-isocyanat

Die in der neueren Literatur am häufigsten verwendete Methode zur Synthese von 4-unsubstituierten 1,2,4-Oxadiazolidin-3,5-dionen **XII** ist die einstufige Umsetzung der entsprechenden Hydroxylaminderivate mit *N*-(Alkoxycarbonyl)- oder *N*-(Chlorocarbonyl)-isocyanaten **XIII** <sup>42, 31, 37</sup>(s. Schema 4).

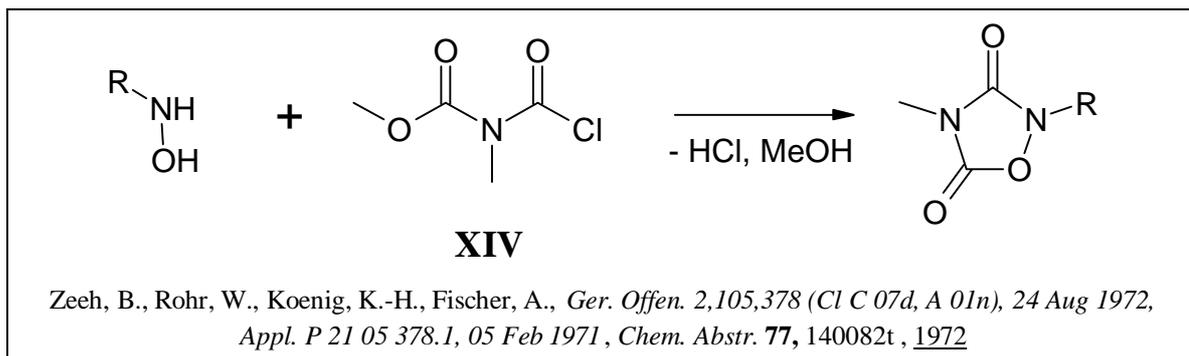
**Schema 4**



c) Reaktion eines Hydroxylamins mit *N*-Alkyl-*N*-(chlorocarbonyl)-carbaminsäureestern **XIV**

Diese Umsetzung führten Zeeh, Rohr, Koenig und Fischer ohne Isolierung einer Zwischenstufe durch; es ist aber anzunehmen, daß die Reaktion über den 1-Ethoxycarbonyl-3-hydroxyharnstoff verläuft (s. Schema 5).<sup>43</sup>

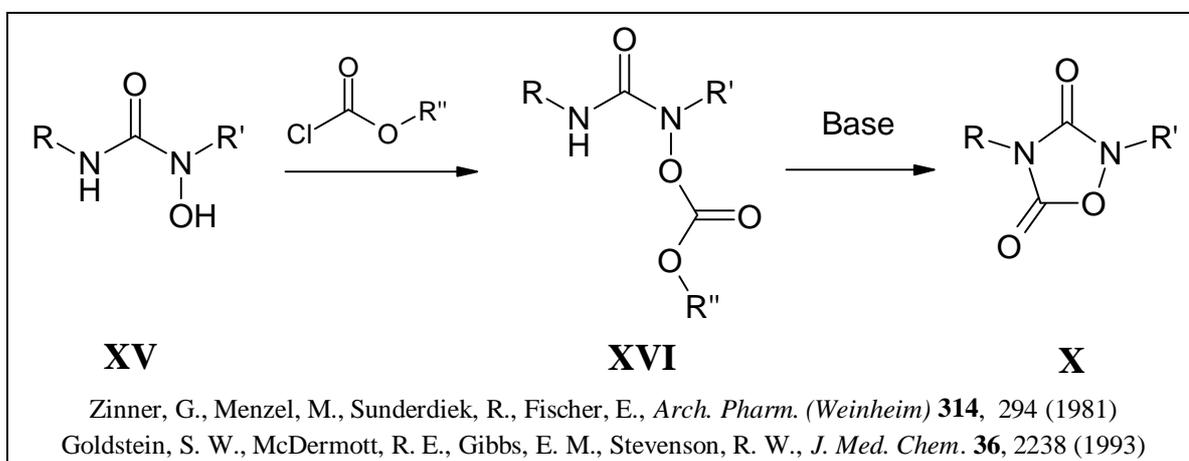
### Schema 5



### d) Reaktion von N-Hydroxyharnstoffen mit Chlorameisensäureestern oder deren Derivaten

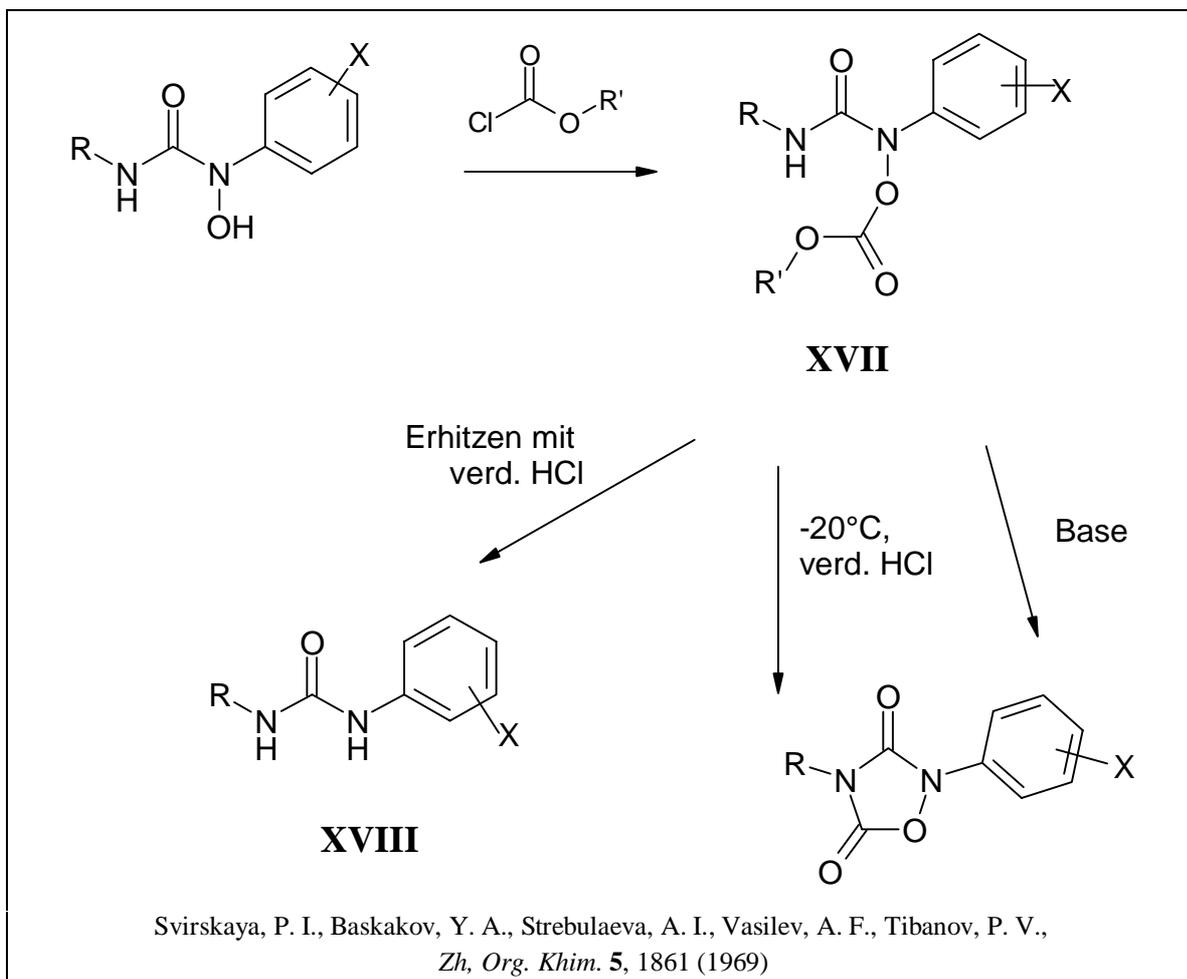
N-Hydroxyharnstoffe **XV**, die z.B. durch die Umsetzung von Isocyanaten mit Hydroxylaminen leicht zugänglich sind, lassen sich mit Chlorameisensäureestern an der 3-Hydroxyfunktion acylieren und bei anschließender Aminolyse durch den Stickstoff an Position 1 zu den gewünschten Oxadiazolidindionen **X** ringschließen. Hierbei können sowohl 1-substituierte, als auch 1-unsubstituierte 3-Hydroxyharnstoffe eingesetzt werden. Auf diese Weise sind 4-substituierte oder -unsubstituierte Heterocyclen zugänglich (s. Schema 6).<sup>35, 30</sup>

### Schema 6



Die O-Alkoxycarbonylderivate **XVI** sind isolierbar und einige Zeit beständig; ihr Ringschluß wird in der Regel unter Zusatz von Base durchgeführt. *Svirskaya, Baskakov, Strebulaeva, Vasilev und Tibanov* untersuchten die Reaktionsprodukte beim Behandeln der 3-Aryl-3-(ethoxycarbonyloxy)-harnstoffe **XVII** mit Base oder Säure.<sup>44</sup> Danach ist der Ringschluß sowohl im alkalischen, als auch im leicht sauren Milieu möglich; beim Erhitzen mit verdünnter Säure kommt es aber zur Zersetzung unter Bildung des Harnstoffes **XVIII** (s. Schema 7).

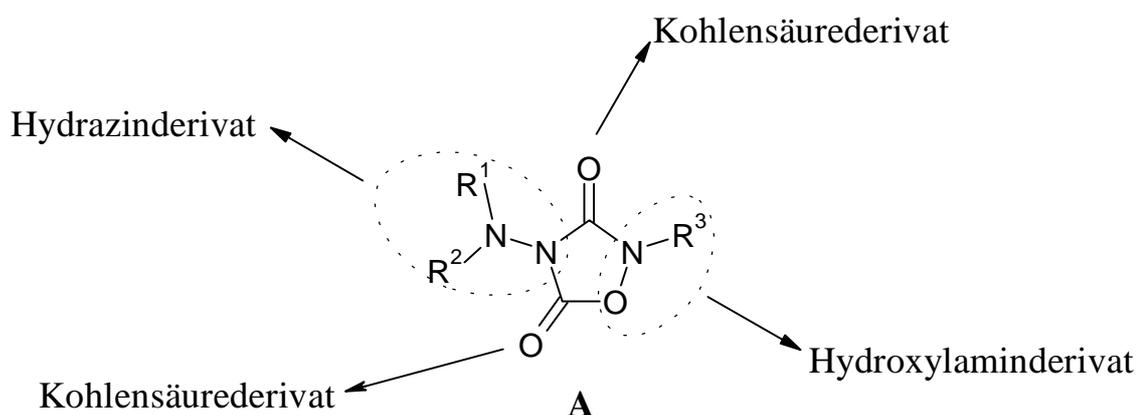
**Schema 7:** Umsetzung von *O*-Alkoxy-carbonyl-derivaten mit Chlorameisen-säureestern



Auf die Besonderheiten bei der Darstellung von 2-unsubstituierten Oxadiazolidindionen wird in Kapitel 2.4.2.2, S. 62 eingegangen.

## 2.2 Syntheseplanung zur Darstellung von 4-Amino-1,2,4-oxadiazolidin-3,5-dionen und ihren Thioxoderivaten

Retrosynthetisch betrachtet, lassen sich die gewünschten 4-aminosubstituierten 1,2,4-Oxadiazolidin-3,5-dione **A** in folgende vier Komponenten aufspalten:



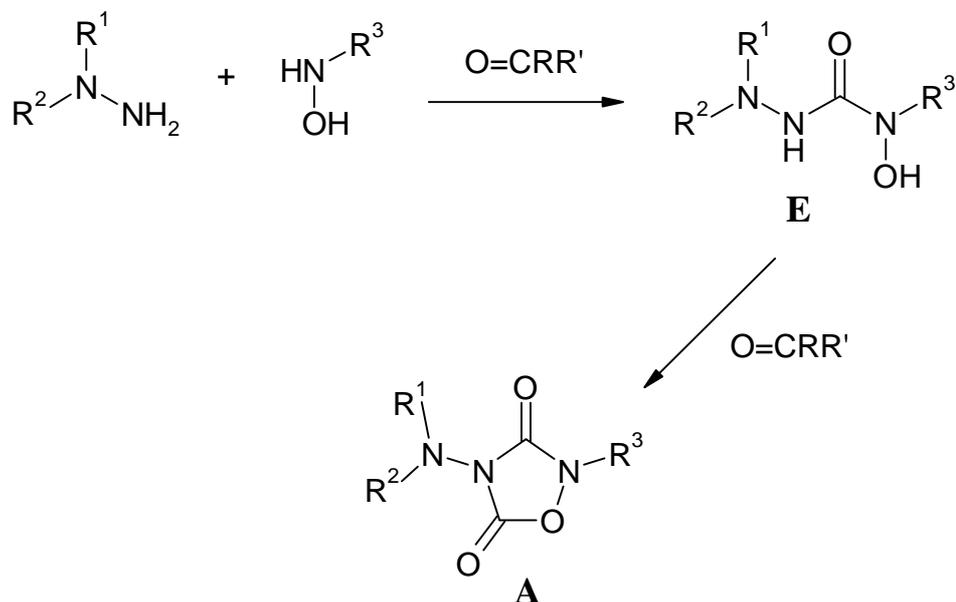
Die 3-Thioxo-, 5-Thioxoderivate und 3,5-Dithione sind entsprechende Derivate von Thiokohlensäuren.

Durch stufenweise Umsetzung der nach retrosynthetischer Betrachtung enthaltenen Teilstrukturen sollten somit die angestrebten Verbindungen zugänglich sein.

In Analogie zu der unter Kapitel 2.1.3 d), Seite 17, beschriebenen Darstellung von 1,2,4-Oxadiazolidin-3,5-dionen durch Umsetzung von *N*-Hydroxyharnstoffen mit Chlorameisensäureestern sollte der Einsatz entsprechender 4-Hydroxysemicarbazide **E** bei dieser Reaktion zu den 4-Aminoderivaten **A** führen.

Die 4-Hydroxysemicarbazide **E** sind ebenfalls Derivate der Kohlensäure und können aus Hydrazin-, Hydroxylamin- und einer Carbonylkomponente O=CRR' aufgebaut werden. Somit ergibt sich zur Syntheseplanung folgendes Schema 8:

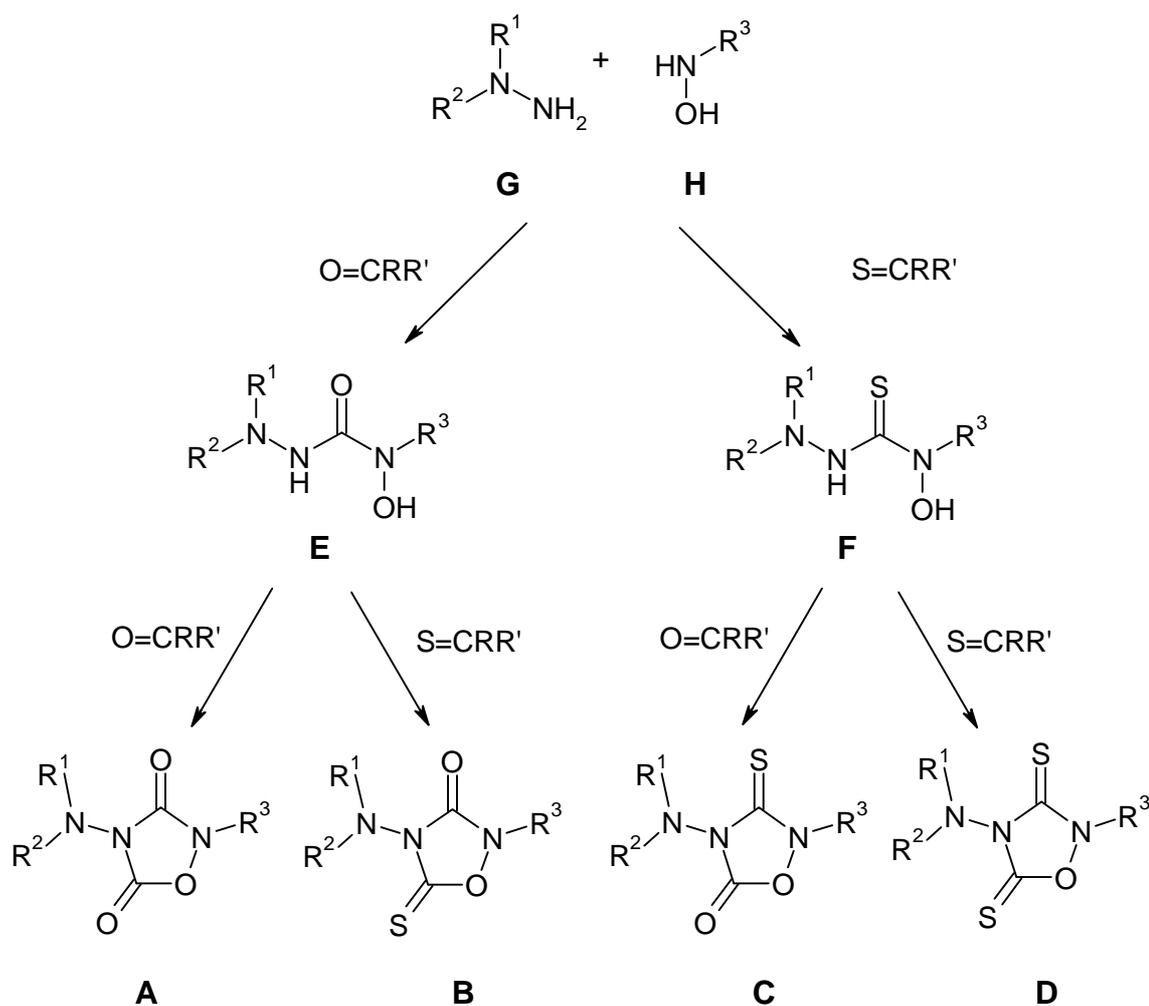
**Schema 8:** Syntheseplanung zur Darstellung 4-aminosubstituierter 1,2,4-Oxadiazolidin-3,5-dione



Andere, von dem vorangestellten Schema abweichende Syntheseführungen sind in Abwandlung der in Kapitel 2.3, (Seite 22ff.) vorgestellten Synthesen von 4-alkyl- oder 4-arylsubstituierten Oxadiazolidin-3,5-dionen denkbar. Die Umsetzung über die Zwischenstufe der 4-Hydroxysemicarbazide **E** wurde aber aus folgenden Überlegungen gewählt: Die Hydroxysemicarbazide stellen in der Regel kristalline Verbindungen dar und sind damit leicht isolierbare Zwischenprodukte. Außerdem stellen sie nicht nur die Edukte für die Synthese der 4-Amino-1,2,4-oxadiazolidin-3,5-dione **A**, sondern auch der 5-Thioxoderivate **B** dar (s. Schema 9). Letztere sollten durch Umsetzung der Hydroxysemicarbazide mit Thiokohlensäurederivaten ( $S=CRR'$ ) zugänglich sein.

In ähnlicher Weise war die Synthese der 3-Thioxoderivate **C** und der 4-Amino-1,2,4-oxadiazolidin-3,5-dithione **D** über die Zwischenstufe der 4-Hydroxythiosemicarbazide **F** geplant. Diese konnten aus Hydrazin-, Hydroxylamin- (**G** und **H**) und Thiokohlensäurederivaten dargestellt werden. Anschließende Umsetzung von **F** mit Kohlensäure- oder Thiokohlensäurederivaten würde zu den Thioxoderivaten **C** oder **D** führen.

### Schema 9: Syntheseplanung



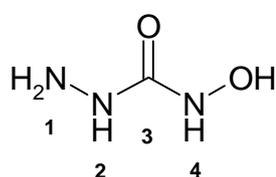
- A:** 4-Amino-1,2,4-oxadiazolidin-3,5-dione  
**B:** 4-Amino-5-thio-1,2,4-oxadiazolidin-3-one  
**C:** 4-Amino-3-thio-1,2,4-oxadiazolidin-5-one  
**D:** 4-Amino-1,2,4-oxadiazolidin-3,5-dithione

Die Wahl der Kohlensäure- und Thio Kohlensäurederivate sowie der im Rahmen dieser Arbeit notwendig gewordene Einsatz von *N*-Schutzgruppen wird an späterer Stelle erläutert.

## 2.3 Struktur, Eigenschaften und Synthese von 4-Hydroxysemicarbaziden

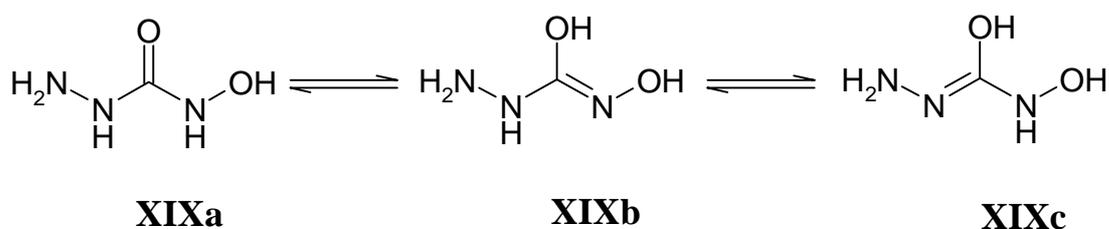
### 2.3.1 Struktur und Eigenschaften

Die bisher in der Literatur nur wenig beschriebenen 4-Hydroxysemicarbazide vereinen die Strukturelemente der Semicarbazide und der *N*-Hydroxyharnstoffe. Die vielfältigen Substitutionsmöglichkeiten der funktionellen Gruppen führen zu einer großen Variationsbreite. Von den möglichen Derivaten waren für die vorliegende Arbeit vor allem die *N*<sup>1</sup>- und *N*<sup>4</sup>-Alkyl- oder Aryl-substituierten Verbindungen von Bedeutung.



**XIX**

Das Gleichgewicht der drei tautomeren Formen **XIXa-c** des 4-Hydroxysemicarbazids liegt in Lösung überwiegend auf Seiten der energetisch günstigeren Form **XIXa**.



**XIXa**

**XIXb**

**XIXc**

Die Existenz der anderen Tautomeren zeigt sich jedoch daran, daß 4-Hydroxysemicarbazid-Derivate bei entsprechender Substitution Acylierungsreaktionen an z.B. der tautomeren Hydroxyiminofunktion der Struktur **XIXc** eingehen können.<sup>45</sup>

Als Hydrazide der *N*-Hydroxycarbaminsäure besitzen die *O*-unsubstituierten 4-Hydroxysemicarbazide geringe Acidität, die mit der von *N*-Hydroxyharnstoffen (Lit.<sup>46,47</sup>:  $pK_a(\text{H}_2\text{N}(\text{CO})\text{NHOH}) = 10,5 - 10,6$ ) vergleichbar ist. Sie zeichnen sich darüber hinaus durch amphotere Eigenschaften aus, denn der Stickstoff in Position 1 reagiert in Übereinstimmung mit der *N*<sup>1</sup>H-Funktion der Semicarbazide schwach basisch

( $pK_b(H_2N-NH(CO)NH_2) = 10,5$ , vergl. Lit.<sup>48</sup>). Erwähnenswert ist in diesem Zusammenhang, daß Semicarbazide in Position 2 deprotoniert werden können und somit z.B. das unsubstituierte Semicarbazid eine sehr schwache Säure darstellt.<sup>a</sup>

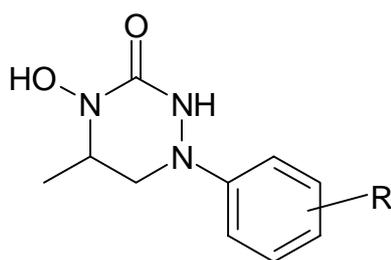
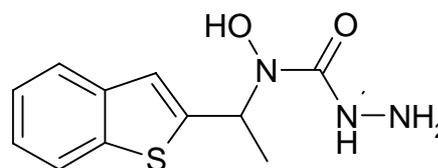
Die sauren und basischen Eigenschaften der 4-Hydroxysemicarbazide stehen in engem Zusammenhang mit ihrem Verhalten gegenüber acylierenden Reagenzien, welches in Kapitel 2.4.1.1 ff., Seite 44, beschrieben wird.

Charakteristisch für 4-Hydroxysemicarbazide mit unsubstituierter Hydroxylfunktion ist die in Analogie zu den Hydroxamsäuren stehende Ausbildung von blau bis violett gefärbten Komplexen mit Eisen(III)-Ionen in ethanolischer Lösung.

Diese Eigenschaft war in der Vergangenheit Grund zur Annahme, daß Verbindungen mit 4-Hydroxysemicarbazidstruktur - wie auch viele der strukturverwandten Hydroxamsäuren und *N*-Hydroxyharnstoffe - das zentrale, dreiwertige Eisenion der 5-Lipoxygenase komplexieren und so eine hemmende Wirkung auf dieses Schlüsselenzym der Leukotrienbiosynthese<sup>b</sup> haben. So konnte gezeigt werden, daß ringgeschlossene 4-Hydroxysemicarbazide der Struktur **XX** eine deutliche Hemmung der 5-Lipoxygenase aufweisen.<sup>51</sup>

*Stewart, Bhatia und Martin*<sup>52</sup> untersuchten Strukturanaloga des 5-Lipoxygenasehemmstoffes Zileuton<sup>53, 54</sup> (*(R/S)*-1-(Benzo[*b*]thien-2-yl-ethyl)-1-hydroxyharnstoff<sup>c</sup>), der in den USA unter dem Handelsnamen Zyflo® zur Dauerbehandlung von Asthma bronchiale zugelassen ist.

Sie konnten für das 4-Hydroxysemicarbazid **XXI** *in vitro* eine hohe Aktivität feststellen, *in vivo* waren die Ergebnisse allerdings enttäuschend.

**XX****XXI**

<sup>a</sup> Die Angaben zur Säurestärke des Semicarbazids schwanken in der Literatur. Lit.<sup>48</sup> gibt einen  $pK_a = 10,8$  an; *Corwin und Reinheimer* kommen im Rahmen von Aciditätsbestimmungen in flüssigem Ammoniak zum Schluß, daß Semicarbazid etwas schwächer sauer ist als Fluoren (2,2'-Methylenbiphenyl).<sup>49</sup>

<sup>b</sup> Leukotriene wirken stark bronchokonstriktorisch und sind damit an der Auslösung von Asthma beteiligt, vergl. Lit.<sup>50</sup>

<sup>c</sup> Die Struktur von Zileuton entspricht dem Hydroxyharnstoff-Analogen zu Verbindung **XXI**.

## 2.3.2 Synthese von 4-Hydroxysemicarbaziden

### 2.3.2.1 *Literaturübersicht*

4-Hydroxysemicarbazide wurden erstmalig 1932 von *Quilico* beschrieben.<sup>55, 56</sup> Bei seinen Untersuchungen zu Zersetzungsprodukten von 2-Aryltrinitromethyl Diazenen **XXII** fand er beim Erhitzen derselben in Eisessig Verbindungen der Summenformel  $R-CN_3O_2$  (R = entsprechender Arylrest).

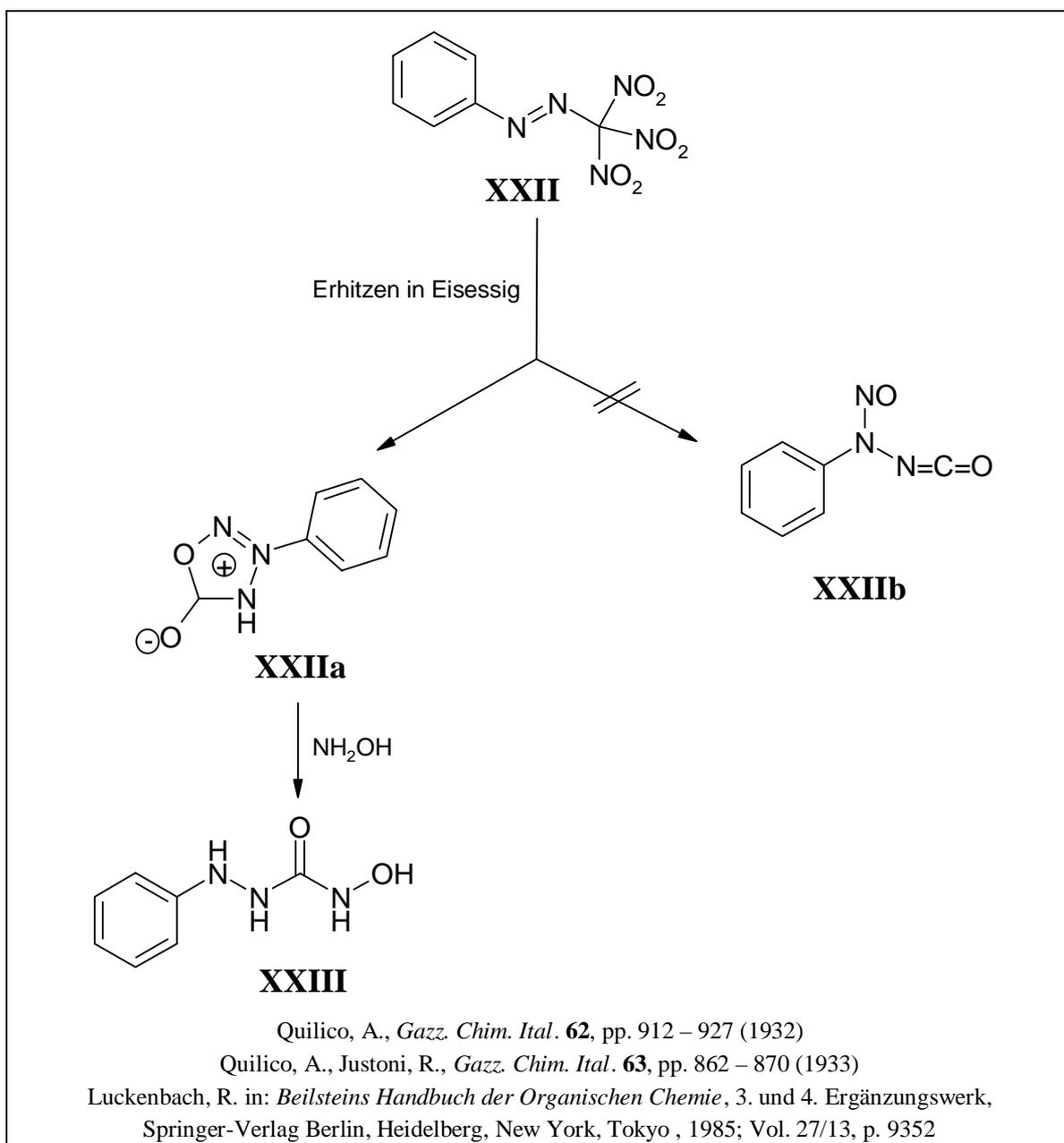
Aufgrund weiterer von ihm durchgeführter Reaktionen zur Strukturaufklärung folgerte er, daß es sich um *N*-Amino-isocyanate mit Nitrososubstituenten am Amino-Stickstoff **XXIIa** handle (s. Schema 10, Seite 25). Diese wiederum konnte er mit Hydroxylamin - wenn auch wegen sich anschließender Zersetzungsreaktionen nur in geringen Ausbeuten - zu 1-Aryl-4-hydroxysemicarbaziden **XXIII** umsetzen. Später stellte sich heraus, daß zwar die Umsetzung zu den Hydroxysemicarbaziden stattfand<sup>a</sup>, es sich jedoch bei der von *Quilico* gefundenen Verbindung mit der Summenformel  $R-CN_3O_2$  nicht um das Nitrosoderivat des Aminoisocyanates **XXIIa** handelte, sondern um 3-Aryl-5-oxo-4,5-dihydro-(1,2,3,4)-oxatriazoliumbetain (3-Aryl-(1,2,3,4)-oxatriazolium-5-olat) **XXIIb**.<sup>57</sup>

Diese Reaktion ist wegen niedriger Ausbeuten, uneinheitlichen Reaktionsverlaufs, geringer Stabilität der Zwischenprodukte und nicht zuletzt wegen der Explosionsgefahr der 2-Aryltrinitromethyl Diazene nur wenig geeignet für die präparative Herstellung von 4-Hydroxysemicarbaziden.

---

<sup>a</sup> Das Entstehen der Hydroxysemicarbazide aus den Aryl-5-oxo-4,5-dihydro-(1,2,3,4)-oxatriazoliumbetainen wurde in der späteren Literatur nicht bezweifelt und die von *Quilico* angegebenen Schmelzpunkte stimmen mit den entsprechenden, auf anderem Wege von mir synthetisierten Verbindungen überein. Auch die in der vorliegenden Arbeit an anderer Stelle erwähnte Zersetzung des 4-Hydroxy-1-phenylhydrazins in Acetanhydrid, bei dem nach *Quilico* das Azofornamid entsteht, konnte durch Nacharbeiten bestätigt werden (vergl. Kapitel 2.4.1.1, S. 44), so daß die Darstellung des Hydroxysemicarbazid-Derivates aus dem Betain nicht anzuzweifeln ist.

**Schema 10** : Synthese von 4-Hydroxy-1-arylsemicarbaziden aus 2-Aryl-trinitromethyldiazenen

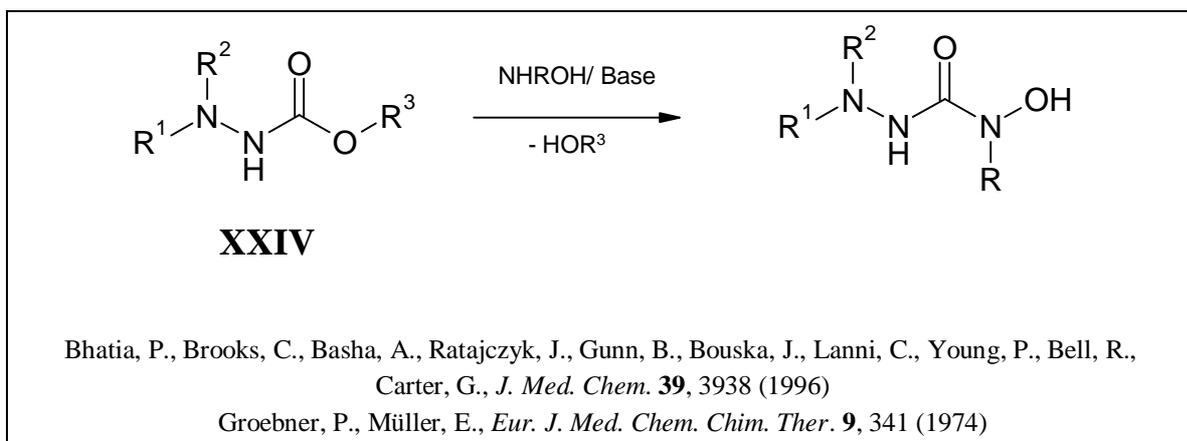


Die angestrebten 4-Hydroxysemicarbazide können sowohl als Derivate der *Carbazinsäure* als auch der *N-Hydroxycarbaminsäure* aufgefaßt und dementsprechend präparativ durch Umsetzung deren Ester mit Hydroxylaminen bzw. Hydrazinen gewonnen werden.

Erstmals beschrieben wurde die Darstellung des unsubstituierten 4-Hydroxysemicarbazids aus Carbazinsäureethylster<sup>a</sup> und Hydroxylamin 1968 von *Zinner*.<sup>58</sup>

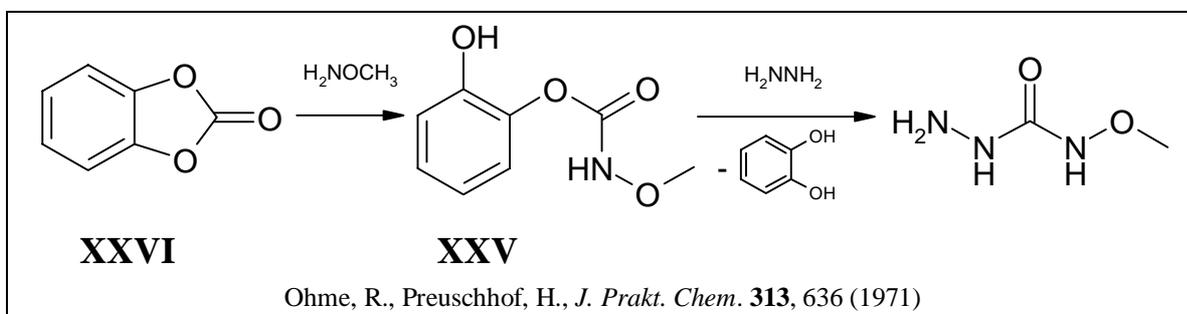
*Groebner und Müller*<sup>59</sup> gingen wie *Bhatia, Brooks, Basha und Mitarbeiter*<sup>51</sup> von 3-unsubstituiertem oder disubstituiertem Carbazinsäureester **XXIV** aus und brachten diesen wahlweise mit Hydroxylamin oder seinen *N*-Alkylderivaten zur Reaktion.

**Schema 11:** Synthese von 4-Hydroxysemicarbaziden aus Carbazinsäureestern



Die Darstellung der 4-Hydroxysemicarbazid-Derivate über Hydrazinolyse von Hydroxycarbamoylestern beschrieb *Ohme*.<sup>60</sup> Er verwendete den *N*-Methoxycarbaminsäureester des Brenzcatechins **XXV**, den er durch Umsetzung von *O*-Methylhydroxylamin mit Brenzcatechincarbonat **XXVI** gewinnen konnte. Der Vorteil dieses Verfahrens liegt darin, daß das Zwischenprodukt **XXV** kristallin ist und relativ rein isoliert werden konnte.

**Schema 12:** Synthese von 4-Hydroxysemicarbaziden unter Verwendung von Brenzcatechincarbonat als Carbonylreagenz



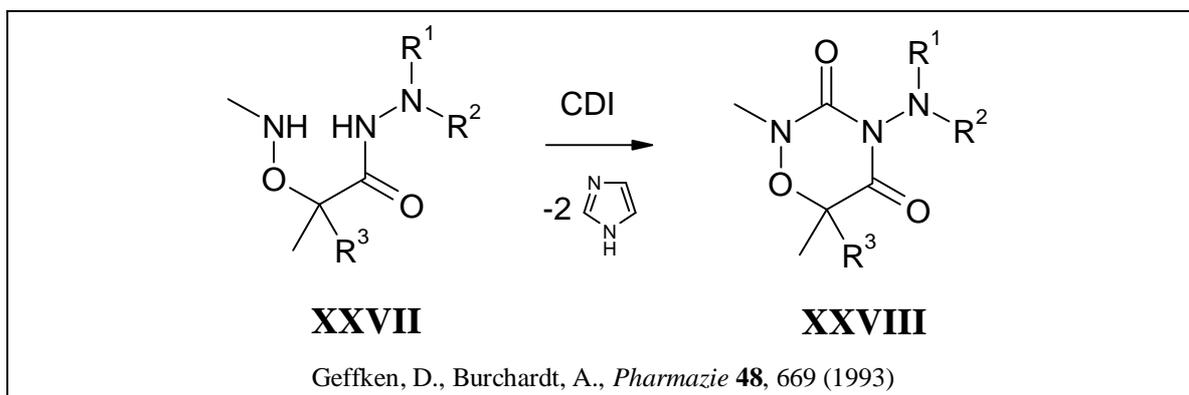
<sup>a</sup> Carbazinsäureethylster wird gerade in der älteren Literatur meist als Ethoxycarbonylhydrazin bezeichnet.

4-Hydroxysemicarbazide lassen sich auch durch aufeinanderfolgende Umsetzung von Hydroxylaminderivat, entsprechendem Hydrazin und anderen Kohlensäurederivaten gewinnen. Als Carbonylreagenzien wurden vor allem Chlorameisensäureester<sup>59</sup>, Phosgen<sup>52, 61</sup> und 1,1'-Carbonyldiimidazol<sup>62</sup> verwendet.

Die im Rahmen dieser Arbeit bevorzugte Synthese mit 1,1'-Carbonyldiimidazol ermöglicht die Darstellung von 4-Hydroxysemicarbaziden mit unterschiedlichem Substitutionsmuster. Sie lassen sich entweder in einer Eintopfreaktion, oder in vielen Fällen in einer Mehrstufenreaktion mit der Möglichkeit zur Isolierung der Imidazolid-Zwischenprodukte herstellen.

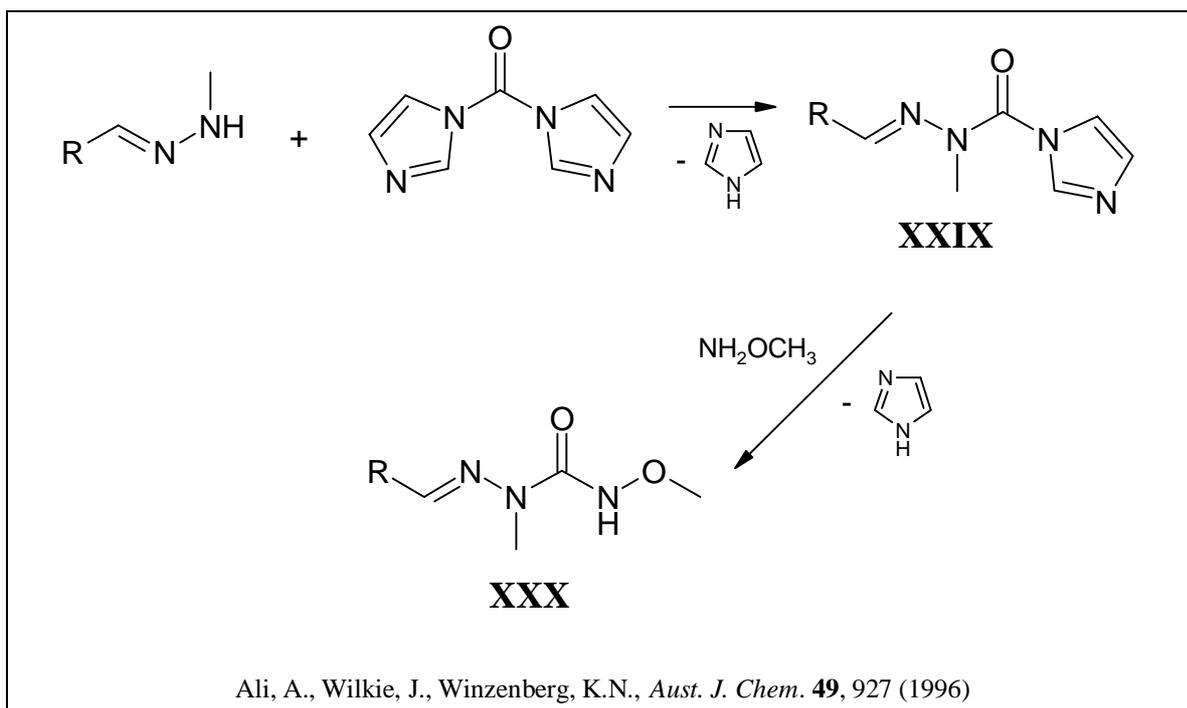
*Geffken und Burchardt* synthetisierten mit diesem Reagenz erstmals Hydroxysemicarbazid-Derivate:  $\alpha$ -Aminooxycarbonylhydrazide **XXVII** konnten mit CDI zu 1,2,4-Oxadiazinan-3,5-dionen **XXVIII** ringgeschlossen werden (s. Schema 13).<sup>62</sup>

**Schema 13:** Synthese von 4-Hydroxysemicarbazid-Derivaten unter Verwendung von CDI



*Ali, Wilkie und Winzenberg*<sup>63</sup> setzten Hydrazone mit CDI um, isolierten die 3-Alkylidencarbazinsäureimidazole **XXIX** und konnten durch Hydroxylaminolyse mit *O*-Methylhydroxylamin die 4-Methoxysemicarbazone **XXX** erhalten (s. Schema 14).

**Schema 14:** Synthese von 4-Methoxysemicarbazonen unter Verwendung von CDI



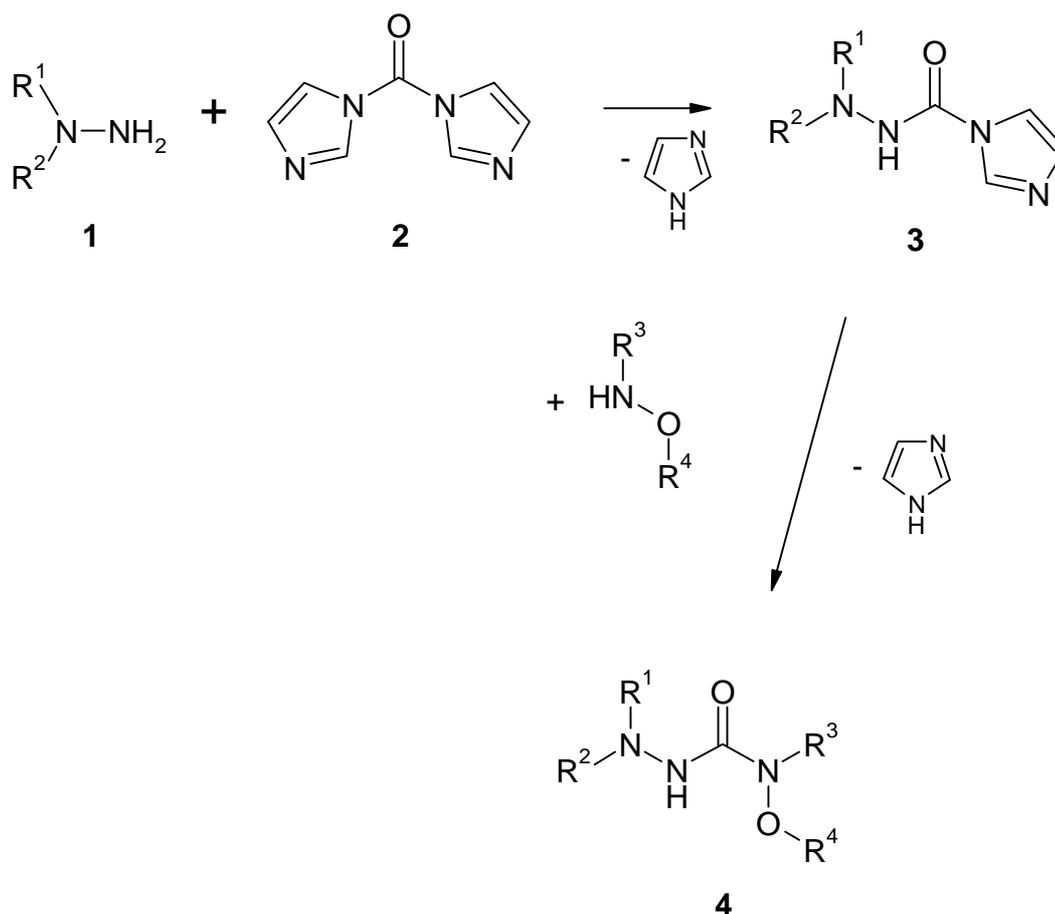
Die bisher erwähnten Synthesen folgen dem Umsetzungstyp Hydrazin, Hydroxylamin und Carbonylreagenz. Es sind in der Literatur auch andere Darstellungsmöglichkeiten beschrieben, die aber für die vorliegende Arbeit ohne Bedeutung waren.<sup>a</sup>

*2.3.2.2 Synthese von 4-Hydroxysemicarbazid-Derivaten aus 1,1'-Carbonyldiimidazol, N-oder O-substituierten Hydroxylaminen und substituierten Hydrazinen*

In Analogie zu der unter 2.3.2.1, Seite 28, beschriebenen Synthese von *Ali, Wilkie und Winzenberg*<sup>63</sup> wurde 1,1'-Carbonyldiimidazol **2** mit dem entsprechenden Hydrazin **1** zum Carbazinsäureimidazolid **3** umgesetzt und ohne weitere Aufarbeitung mit dem Hydroxylamin zur Reaktion gebracht.

<sup>a</sup> Es sind Synthesewege beschrieben worden, bei denen die Hydroxysemicarbazide z.B. durch Reduktion von 1-Hydroxy-3-nitroharnstoffen gewonnen wurden (vergl. Lit.<sup>64</sup>).

### Schema 15

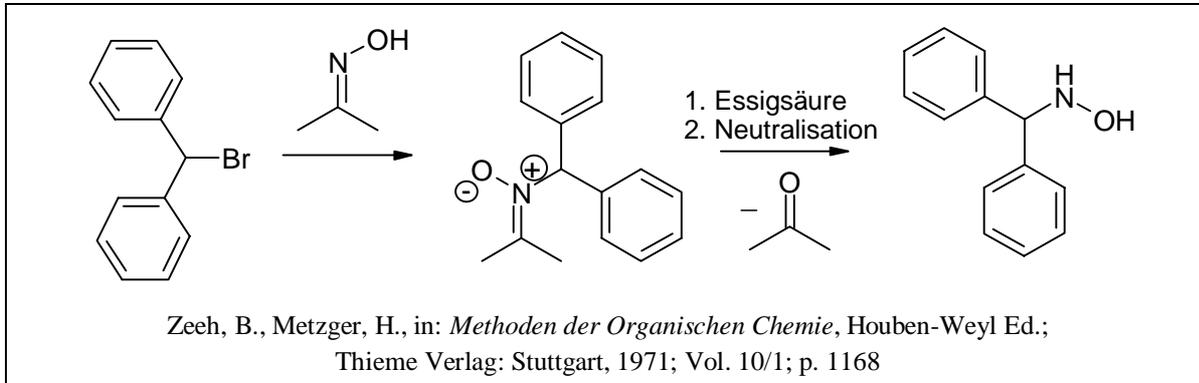


Es wurden überwiegend käufliche mono- und *N,N*-disubstituierte Hydrazine und *N*-substituierte, *O*-substituierte- oder *N,O*-disubstituierte Hydroxylamine verwendet. Soweit der Kauf der Hydroxylamine nicht möglich war (*N*-(2-Phenylethyl)-, *N*-(1-Phenylethyl)-, *N*-Diphenylmethyl-, *N*-(2-Propyl)-, *N*-(2-Trifluormethylphenyl)-, *N*-(2-Fluorphenyl)-hydroxylamin), wurden diese nach bekannten Methoden hergestellt. Zur Anwendung kamen die folgenden Verfahren:

- Reduktion der aus Hydroxylamin und entsprechendem Aldehyd/Keton hergestellten Oxime mit Pyridin-Boran-Komplex (bei *N*-(2-Phenylethyl)- und *N*-(1-Phenylethyl)-hydroxylamin)<sup>65, 66</sup>,
- Reduktion der Nitroalkane bzw. Nitrobenzolderivate mit Zinkstaub im schwach sauren Milieu (*N*-(2-Propyl)-, *N*-(2-Trifluormethylphenyl)-, *N*-(2-Fluorphenyl)-hydroxylamin)<sup>67, 68</sup>,

- Alkylierung von Acetonoxim und anschließende Nitronspaltung mit Essigsäure zum alkylierten Hydroxylamin<sup>135</sup> (*N*-Diphenylmethyl-hydroxylamin), s. Schema 16.

### Schema 16



- Alkylierung von *N*-Hydroxyphthalimid und anschließende Hydrazinolyse unter Freisetzung des *O*-substituierten Hydroxylamins (*O*-(2,4-Dichlorbenzyl)hydroxylamin, 2-(Aminoxy)essigsäureethylester, *O*-(1-Methoxy-1-methylethyl)hydroxylamin<sup>69, 70</sup>, vergl. Seite 36)

Während die Acylierung *N,N*-disubstituierter Hydrazine mit CDI nur an der freien *N'*-Position stattfinden kann, ist eine Reaktion bei einfach substituierten Hydrazinen an beiden Stickstoffen möglich. Es reagiert in der Regel der stärker basische Stickstoff; gerade bei Alkylhydrazinen kommt es jedoch meist zu Produktgemischen.<sup>71-73</sup> Außerdem spielen bei räumlich anspruchsvollen Resten sterische Gründe eine Rolle.

Bei den angegebenen Synthesen wurden als einfach substituierte Hydrazine lediglich Phenylhydrazin und *tert*-Butylhydrazin verwandt, bei denen die Reaktion am unsubstituierten Stickstoff stattfindet. Im Falle des Phenylhydrazins ist der  $\alpha$ -Effekt des Phenylkerns mit seinem negativ mesomeren Effekt der Grund für die stärkere Basizität des  $\beta$ -Stickstoffes, bei *tert*-Butylhydrazin ist die  $\alpha$ -Position durch den räumlich anspruchsvollen Rest für eine Reaktion zu stark abgeschirmt.

Für die Reaktion *N'*-unsubstituierter Hydrazine **1** ist anzunehmen, daß ähnlich der Umsetzung von primären Aminen mit CDI<sup>74</sup>, zunächst das Imidazolid **3** entsteht, dieses aber unter Abspaltung von Imidazol zum *N*-Amino-Isocyanat **3a** weiterreagieren kann und sich erst dann die Reaktion mit Hydroxylamin anschließt (s. Schema 17, Seite 31).

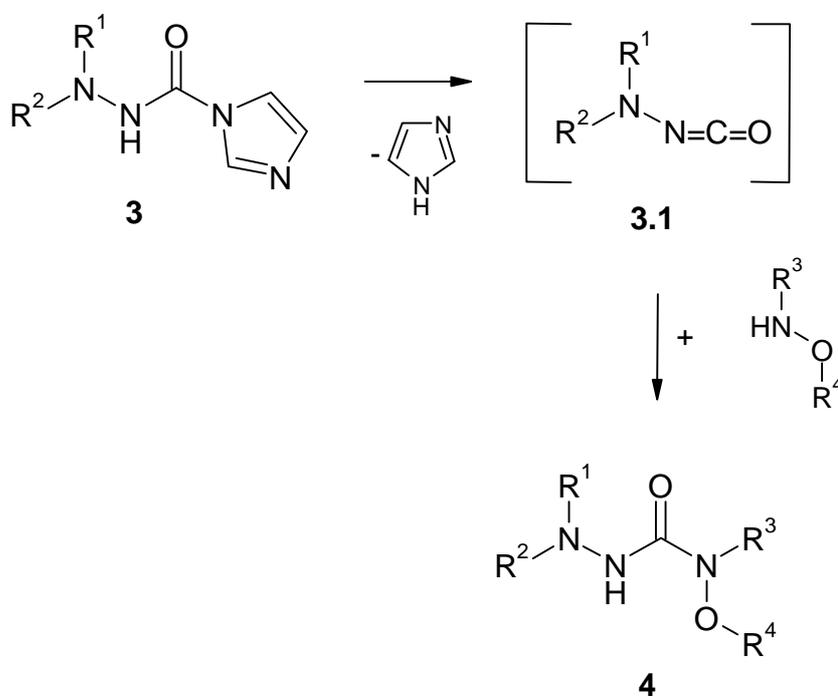
Die Zugabe des Hydrazins zu einer Lösung des 1,1'-Carbonyldiimidazols, gefolgt von dem Zutropfen des Hydroxylamins nach einer halben Stunde

erschien gerade bei *N*-substituierten Hydroxylaminen sinnvoller als die umgekehrte Reihenfolge Hydroxylamin-Hydrazin, da die Reaktion durch die wahrscheinlich durchlaufene Zwischenstufe des Aminoisocyanates **3.1** erleichtert wird.

So läuft z.B. die Synthese unsymmetrischer Harnstoffe aus einem primären Amin, einem sekundären Amin und CDI erheblich langsamer und nur unter Energiezufuhr ab, wenn zuerst das sekundäre und anschließend das primäre Amin mit CDI zur Reaktion gebracht wird. *Staab, Bauer und Schneider*<sup>74</sup> erklären diese Tatsache damit, daß es bei dieser Reihenfolge nicht zu einer Ausbildung des Isocyanates als Zwischenstufe kommen kann und der Angriff eines Nucleophils (entsprechendes Amin) nur direkt am Carbonyl-Kohlenstoff des aus sekundärem Amin und CDI gebildeten Carbaminsäureimidazolides möglich ist. Dieser Angriff ist erheblich schwieriger als die Reaktion mit einem Isocyanat, das als Zwischenprodukt aus zunächst zugesetztem primärem Amin und 1,1'-Carbonyldiimidazol entsteht.

Übertragen auf die Darstellung der Hydroxysemicarbazide **4** aus Hydrazin und *N*-substituiertem Hydroxylamin bedeutet dies, daß bei Zugabe zunächst des *N*-alkylierten oder -arylierten Hydroxylamins, bei dem wegen der Substitution am Stickstoff keine isocyanatanaloge Verbindung als Zwischenstufe möglich ist, eine weniger leichte Umsetzung mit dem Hydrazin zu erwarten ist.

### Schema 17



Die Reaktion wurde so geführt, daß zunächst sehr langsam das Hydrazin unter Eiskühlung zu einer Lösung des 1,1'-Carbonyldiimidazols getropft wurde und nach ca. einer halben Stunde Rühren bei Raumtemperatur die Hydroxylaminzugabe erfolgte. Der Ansatz wurde anschließend unter IR-Kontrolle bis zur vollständigen Umsetzung rühren gelassen. Bei diesem Vorgehen wurde nur selten das Entstehen der ungewünschten Kohlensäuredihydrazide oder der 1,3-Dihydroxyharnstoff-Derivate beobachtet, die durch Angriff von je zwei Molekülen Hydrazin oder Hydroxylamin am CDI entstehen.

Im Infrarotspektrum ließ sich der Reaktionsablauf sehr leicht nachvollziehen. Als Film vermessene Proben zeigten nach Hydrazinzugabe neben den für Imidazol sehr typischen NH-Schwingungen bei  $3200\text{ cm}^{-1}$  -  $2600\text{ cm}^{-1}$  eine zunehmende Carbonylabsorption bei  $1720\text{ cm}^{-1}$  -  $1730\text{ cm}^{-1}$ , die durch das Carbazinsäureimidazolid **3** hervorgerufen wurde. Kam es vor Zugabe des Hydroxylamins zur Ausbildung eines Peaks zwischen  $1630\text{ cm}^{-1}$  -  $1650\text{ cm}^{-1}$ , war bereits unerwünschtes Carbodihydrazid entstanden.<sup>a</sup> Nach Zugabe des Hydroxylamins verschob sich die Absorption bathochrom zu  $1640\text{ cm}^{-1}$  -  $1680\text{ cm}^{-1}$ . Dies zeigte das zunehmende Entstehen der gewünschten 4-Hydroxysemicarbazide **4** an.

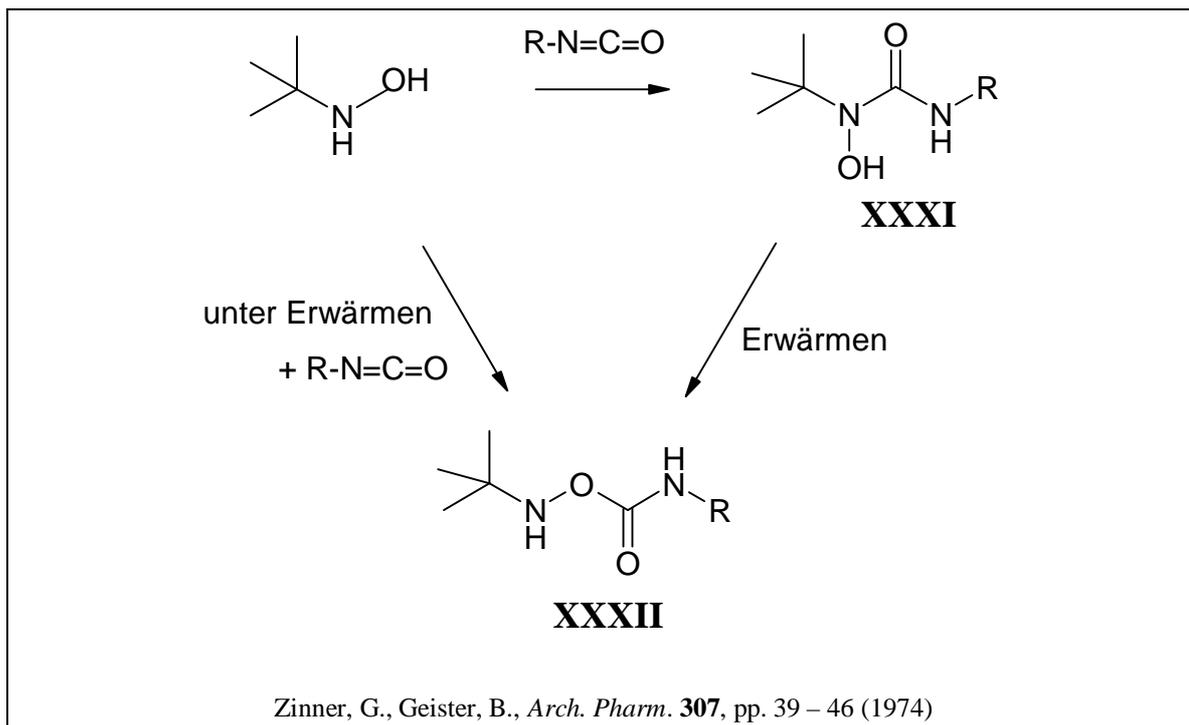
Die Reaktion war abgeschlossen, wenn der Peak bei  $1730\text{ cm}^{-1}$  vollständig verschwunden ist. Die Aufarbeitung erfolgte säulenchromatographisch.

Im Infrarotspektrum konnte bei keiner Synthese der angegebenen Verbindungen nach Zugabe des Hydroxylamins eine Acylierung des Hydroxylaminsauerstoffs beobachtet werden. *O*-Carbamoylverbindungen weisen Absorptionsmaxima bei wesentlich höheren Wellenzahlen (Lit.<sup>75</sup>:  $\sim 1710\text{ cm}^{-1}$ ) auf als die Hydroxysemicarbazide.

In der Regel findet unabhängig vom Acylierungsreagenz eine Acylierung von Hydroxylamin am Stickstoff statt. *Zinner und Geister* sowie *Zinner und Schmidt* beschreiben jedoch die *O*-Carbamoylierung von *N*-substituierten Hydroxylaminen mit tertiärem C-Atom am Hydroxylamin-Stickstoff.<sup>75, 76</sup> Sie beobachteten beim Erwärmen verschiedener 1-Hydroxyharnstoffe **XXXI**, die aus den entsprechenden Isocyanaten und entweder *N-tert*-Butyl- oder *N*-Adamantylhydroxylaminen gewonnen wurden, eine *N-O*-Umacylierung zu Carbamoyloxyaminen **XXXII** (s. Schema 18). Diese waren im Vergleich zu den 1-Hydroxyharnstoffen durch Verschiebung der Carbonylabsorption nach höheren Wellenzahlen und dem negativen Ausfall der Eisen(III)-Reaktion gekennzeichnet. Die Carbamoyloxyamine konnten auch direkt aus Hydroxylamin und den Isocyanaten erhalten werden, wenn der Ansatz erwärmt wurde.

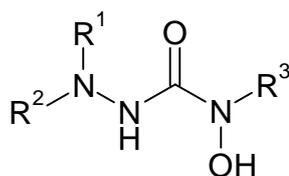
<sup>a</sup> Dies führte in der Regel zu sehr schlechten Ausbeuten, da sich das Carbodihydrazid säulenchromatographisch nur schwer vom 4-Hydroxysemicarbazid abtrennen ließ.

**Schema 18:** *N/O*-Umacylierung bei 1-*tert*-Butyl-1-hydroxyharnstoffen



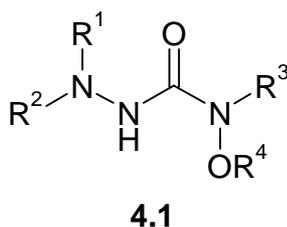
Bei den im Rahmen dieser Arbeit synthetisierten 4-Hydroxysemicarbaziden **4d** und **4k** (s. Tabelle 1, Seite 34) konnten unter Verwendung von *N-tert*-Butylhydroxylamin auch nach Erwärmen beim Entfernen des Lösemittels im Vakuum keine *O*-Acylierungsderivate nachgewiesen werden.

Bei den Hydroxylaminderivaten, die als Hydrochlorid eingesetzt wurden, war es zur Verhinderung der *O*-Acylierung jedoch notwendig, die Hydroxylamin-Base vor Zugabe zum Reaktionsansatz freizusetzen, da bei dem protoniert vorliegenden Stickstoff des Hydroxylamin-hydrochlorids der Sauerstoff nukleophiler ist und bevorzugt reagiert.

**Tabelle 1: 4-Hydroxysemicarbazide mit unsubstituierter OH-Funktion**

4

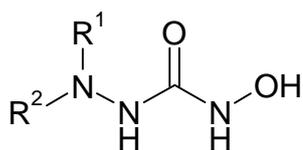
4	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>
a	-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -		CH <sub>3</sub>
b			CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>
c			CH <sub>2</sub> -Ph
d			C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>
e			CH(Ph) <sub>2</sub>
f			2-F-Ph
g			2-CF <sub>3</sub> -Ph
h			-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -O-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -
i	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>		
j	CH <sub>2</sub> -Ph		
k	C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>		
l	CH(Ph) <sub>2</sub>		
m	CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -Ph		
n	2-F-Ph		
o	2-CF <sub>3</sub> -Ph		
p	Ph	-CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>
q			CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>
r			CH <sub>2</sub> -Ph
s			CH(Ph) <sub>2</sub>
t			CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -Ph
u			CH(CH <sub>3</sub> )Ph
v			Ph
w	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>		
x	CH <sub>2</sub> -Ph		
y	CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -Ph		
z	2-F-Ph		

**Tabelle 2: 4-Hydroxysemicarbazide**

<b>4.1</b>	<b>R<sup>1</sup></b>	<b>R<sup>2</sup></b>	<b>R<sup>3</sup></b>	<b>R<sup>4</sup></b>
<b>a</b>	C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	H
<b>b</b>	Ph	H	H	CH <sub>3</sub>
<b>c</b>	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -O-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -		H	CH <sub>3</sub>
<b>d</b>	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -O-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -		CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>
<b>e</b>	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -O-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -		H	CH <sub>2</sub> -2,4-Cl-Ph
<b>f</b>	Ph	CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>2</sub> COOEt

### 2.3.2.3 Synthese von 4-Hydroxysemicarbaziden mit unsubstituiertem Stickstoff an Position 4

Die Darstellung der Verbindung **5** mit 1,1'-Carbonyldiimidazol war nicht direkt aus der freien Hydroxylamin-Base oder nach Freisetzen aus dem Hydrochlorid möglich, da die säulenchromatographische Trennung und Reinigung des Produktes mit den zur Verfügung stehenden Möglichkeiten zu keinem Ergebnis führte. Insbesondere die Abtrennung von Imidazol war wegen ähnlicher R<sub>f</sub>-Werte wie die angestrebte Verbindung **5** nicht durchführbar (stationäre Phase: aktives Kieselgel). Mit zunehmender Polarität und insbesondere mit kleiner werdendem Alkylsubstituenten am N<sup>4</sup>-Atom wurde die säulenchromatographische Trennung erschwert und die Ausbeute (nach dem Säulen) erniedrigt. Z.B. war bei der Trennung der 4-Methyl derivative schon ein relativ polares Laufmittelgemisch mit mindestens 70% Tetrahydrofuran notwendig, um das Produkt zu eluieren. Es kommt dabei nur zu einer unvollständigen Trennung von Produkt und Imidazol, so daß die aufgefangenen Fraktionen nur wenig später nach dem Hydroxysemicarbazid schon Imidazol enthielten. (Im Infrarotspektrum sind die imidazolhaltigen Fraktionen durch eine Bande bei 2600 cm<sup>-1</sup> gekennzeichnet.)

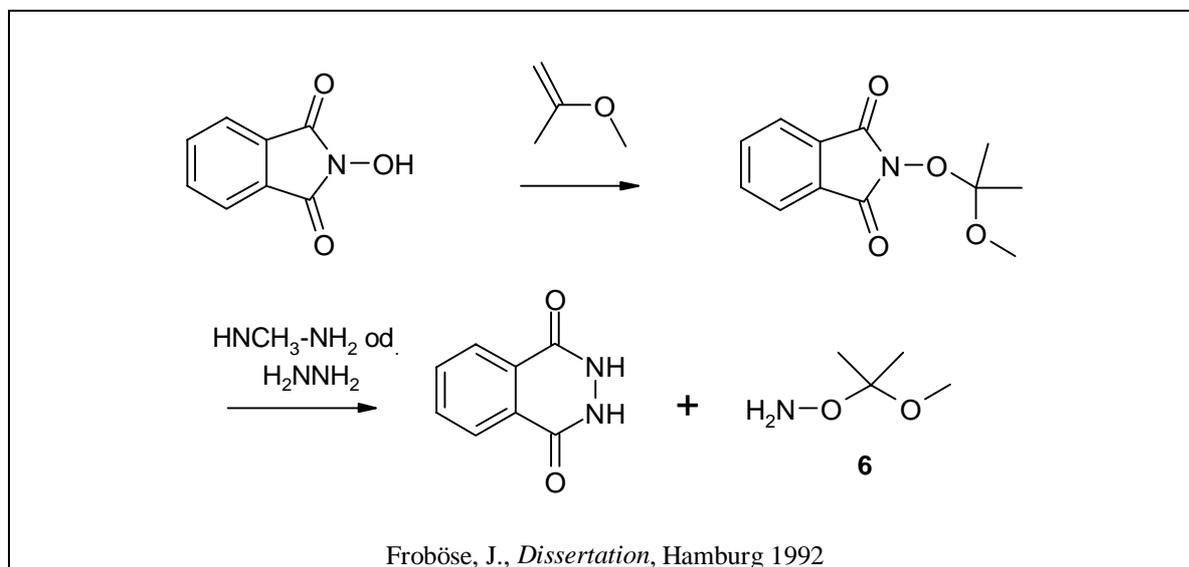


## 5

Die Darstellung der gewünschten Verbindungen erfolgte deshalb über die Stufe eines *O*-geschützten Hydroxylamins. Als Schutzgruppe diente die 1-Methoxy-1-methylethylgruppe, die als Ketal des Acetons leicht hydrolytisch abspaltbar ist (s. Schema 19). Die mit dem ketalisch geschützten Hydroxylamin **6**<sup>a</sup> hergestellten 4-Alkoxysemicarbazide **7** haben weiterhin den Vorteil, daß sie säulenchromatographisch leicht zu reinigen sind. Da sie einen wesentlich größeren *R<sub>f</sub>*-Wert besitzen als vergleichbare Verbindungen mit freier Hydroxylfunktion, können zur Elution Dichlormethan-Ether- oder Dichlormethan-Ethylacetat-Petrolether-Gemische verwendet werden, bei denen eine Abtrennung gerade des Imidazols wesentlich leichter möglich ist.<sup>b</sup>

<sup>a</sup> Die Synthese des *O*-(1-Methoxy-1-methyl)ethylhydroxylamins erfolgte nach der zur Gewinnung *O*-substituierter Hydroxylamine häufig angewendeten Methode über das *N*-Alkoxyphthalimid.<sup>77</sup> In Anlehnung an die Vorschrift von *Froböse* wurde *N*-Hydroxyphthalimid mit 2-Methoxypropen zum *N*-(1-Methoxy-1-methyl)ethoxyphthalimid umgesetzt und durch Hydrazinolyse mit Hydrazinhydrat das Hydroxylamin **6** erhalten<sup>69</sup>:

**Schema: Synthese des *O*-(1-Methoxy-1-methyl)ethylhydroxylamins**

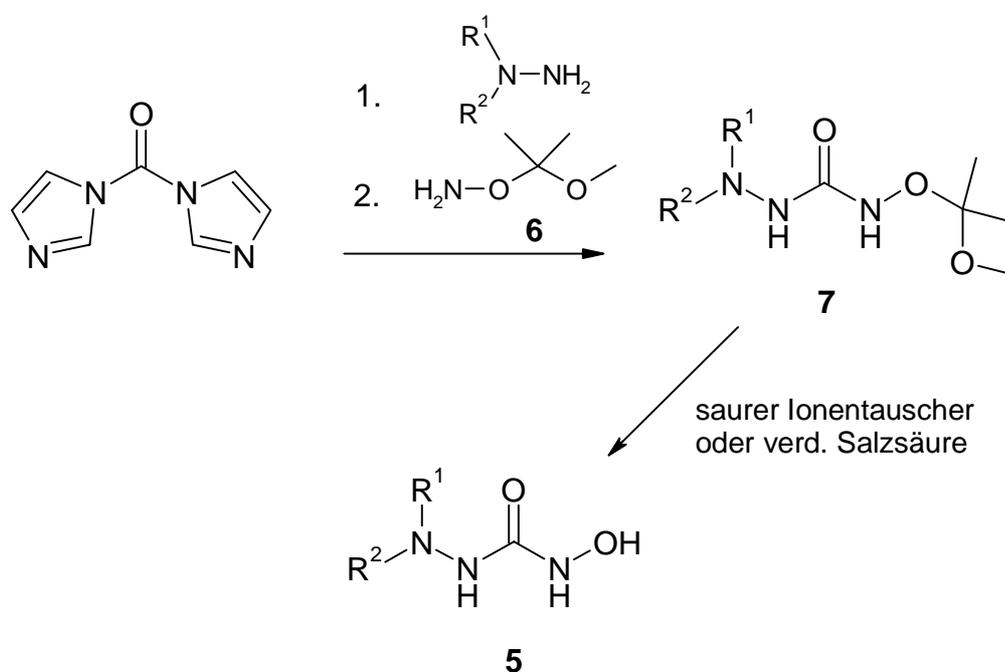


<sup>b</sup> Es wurde auch versucht, das Imidazol aus der organischen Phase durch Ausschütteln mit Wasser zu entfernen. Dabei zeigte sich, daß die *O*-(1-Methoxy-1-methyl)ethyl-substituierten Derivate **7** in Anwesenheit von Imidazol in die wäßrige Phase übergehen. Der Grund für dies zunächst erstaunliche Lösungsverhalten liegt in der NH-Acidität in Position 2 (vergleiche dazu Seite 23). Mit Imidazol kommt es zur Salzbildung und damit zur Löslichkeit der in Wasser sonst wenig löslichen *O*-substituierten Verbindungen.

Nach der Synthese der ketalisch geschützten 4-Alkoxysemicarbazide **7** wurden die Derivate sauer hydrolysiert und somit die gewünschten 4-Hydroxysemicarbazide **5** erhalten.

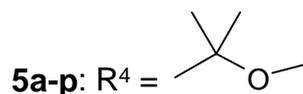
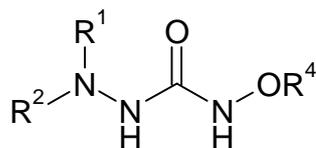
Die Hydrolyse fand an einem sauren Ionentauscher (Lewatit SPC 118, stark sauer, Bayer) in Methanol bei Raumtemperatur oder unter leichtem Erwärmen statt, so daß nach Abfiltrieren des Lewatits **5** gewonnen werden konnte. Bei 4-Hydroxysemicarbaziden, die stark basische Reste trugen, wurde das Produkt am Ionentauscher als protonierte Form gebunden<sup>a</sup> und konnte mit verdünnter Salzsäure abgelöst werden. In solchen Fällen bot es sich an, das Ketal nicht am Ionentauscher, sondern gleich mit verdünnter Salzsäure zu hydrolysieren.

**Schema 19:** Synthese von 4-Hydroxysemicarbaziden mit unsubstituierter NH-OH -Funktion



<sup>a</sup> Dies betrifft v.a. die Verbindungen mit partieller Amidinstruktur, d.h. **7m – o**. Bei allen anderen, auch bei **7a** mit der noch deutlich basischen Piperidinteilstruktur, konnte das 4-Hydroxysemicarbazid aus dem Filtrat gewonnen werden, wenn der Ionentauscher mehrmals mit einer größeren Menge Methanol ausgezogen wurde.

**Tabelle 3: Synthese von 4-Hydroxysemicarbaziden mit unsubstituierter NH-OH -Funktion**



<b>5 / 7</b>	<b>R<sup>1</sup></b>	<b>R<sup>2</sup></b>
<b>a</b>	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> -	
<b>b</b>	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -O-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	
<b>c</b>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>
<b>d</b>	Ph	CH <sub>3</sub>
<b>e</b>	Ph	H
<b>f</b>	4-Tolyl	H
<b>g</b>	4-Methoxyphenyl	H
<b>h</b>	4-Cl-Ph	H
<b>i</b>	3-Cl-Ph	H
<b>j</b>	3,4-Cl-Ph	H
<b>k</b>	2,4-F-Ph	H
<b>l</b>	4- <i>tert</i> -Butyl-Ph	H
<b>m</b>	2-Pyridyl	H
<b>n</b>	Phthalazin-1-yl	H
<b>o</b>	6-Cl-Pyridazin-3-yl	H
<b>p<sup>a</sup></b>	CH <sub>2</sub> -COOEt	H

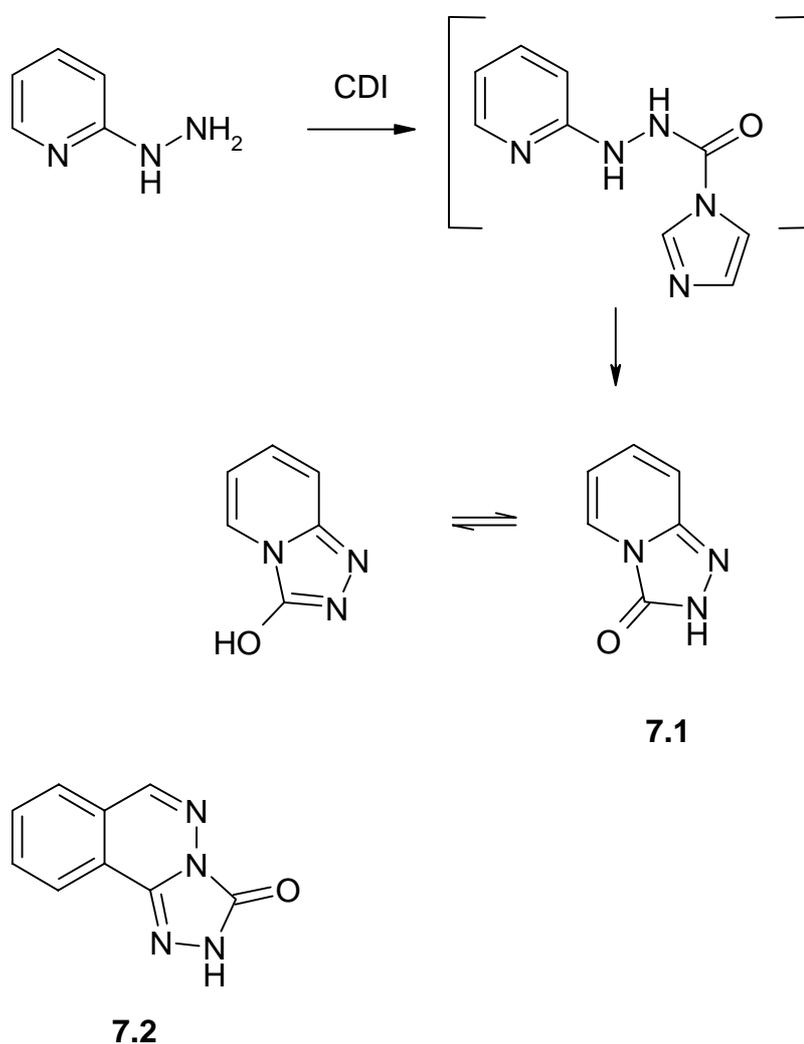
Bei der Synthese der Verbindungen **5m - o** mußte die Reihenfolge der Hydrazin- und Hydroxylamin-Zugabe umgekehrt werden, da die entsprechenden Hydrazine aufgrund ihrer partiellen Amidinstruktur innerhalb von Minuten mit CDI cyclisieren. So entstand aus 2-Hydrazinopyridin und CDI das 3-Hydroxy-[1,2,4]-triazolo-[4,3-a]pyridin **7.1** und mit 1-Hydrazinophthalazin und CDI konnte

<sup>a</sup> **5p** wurde nicht zu **7p** hydrolysiert

3-Hydroxy-[1,2,4]-triazolo[3,4-a]phthalazin **7.2** isoliert werden (s. Schema 20).

In der Literatur ist die Synthese dieser Derivate aus den jeweiligen Hydrazinen und Chlorameisensäureestern<sup>78</sup> oder Harnstoff<sup>79, 80</sup> (bei letzteren durch starkes Erhitzen) bekannt. Dabei wird vermutlich im ersten Schritt nicht der basischere Pyridinstickstoff (Phthalazin-N<sup>2</sup>) acyliert, sondern zunächst die  $\beta$ -Aminofunktion des Hydrazins. Erst im zweiten Schritt wird unter Aufhebung des aromatischen Pyridinsystems (Phthalazins) der Triazolring gebildet (vergl. Lit.<sup>81</sup>).

**Schema 20:** Reaktion von 2-Hydrazinopyridin und 1-Hydrazinophthalazin mit CDI



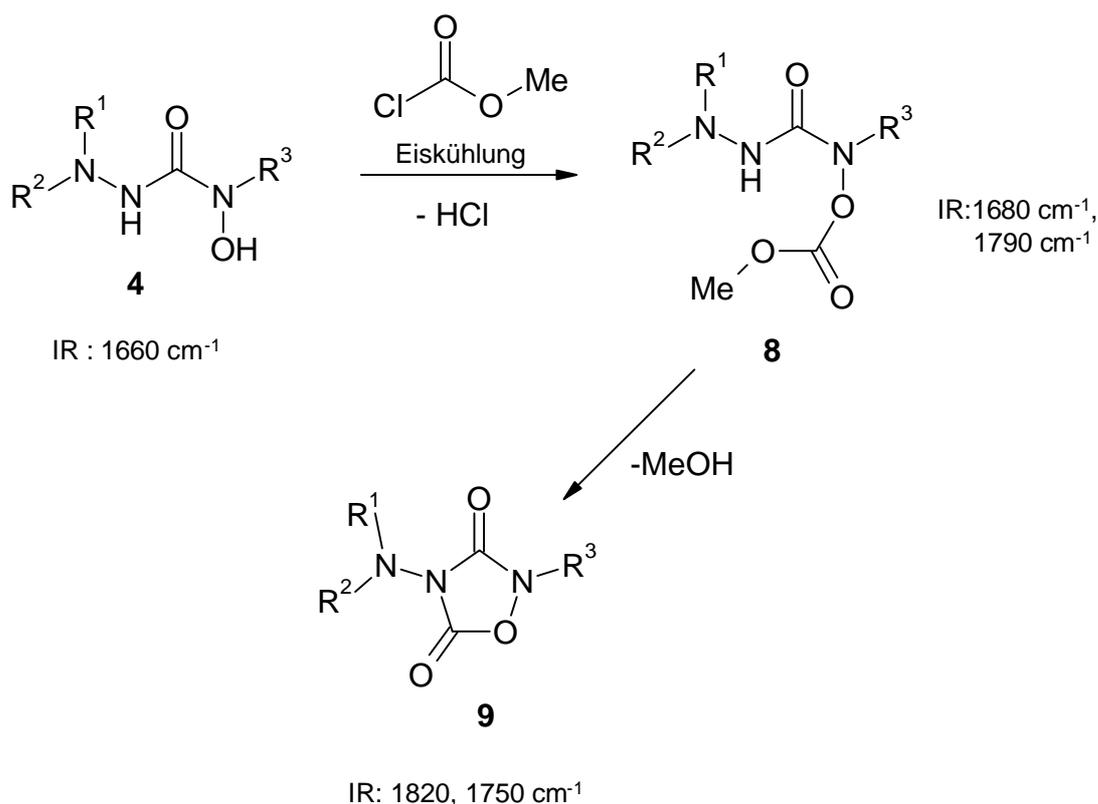
## 2.4 Synthese von 4-Amino-1,2,4-oxadiazolidin-3,5-dionen

Die Synthese der 4-aminosubstituierten 1,2,4-Oxadiazolidin-3,5-dione **9** erfolgte durch Umsetzung von 4-Hydroxysemicarbaziden **4** mit Kohlensäurederivaten, insbesondere mit Chlorameisensäurealkylestern und dem schon bei der Synthese der Hydroxysemicarbazide eingesetzten 1,1'-Carbonyldiimidazol (s. [Schema 21](#)).

Die Reaktion verlief analog zu der in Kapitel 2.1.3, Seite 17 beschriebenen Umsetzung von Hydroxyharnstoffen mit Chlorameisensäureestern.<sup>35, 30</sup>

Zuerst wurden an Position 1 disubstituierte 4-Hydroxysemicarbazide verwendet, die ebenfalls am N<sup>4</sup>-Atom einen Rest trugen, da bei diesen Verbindungen nur Acylierungen an den gewünschten freien N<sup>2</sup>H/OH-Gruppen stattfinden konnten.

**Schema 21:** Synthese von 4-Amino-1,2,4-oxadiazolidin-3,5-dionen unter Verwendung von Chlorameisensäureestern



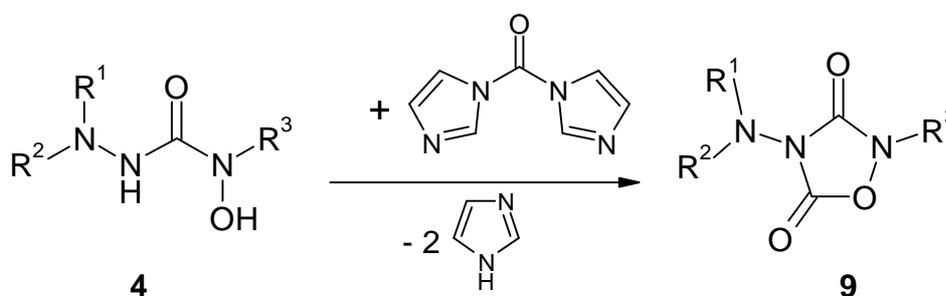
Das Fortschreiten der Reaktion von 4-Hydroxysemicarbaziden **4** mit Chlorameisensäureestern ließ sich durch die Aufnahme von Infrarotspektren aus dem Ansatz verfolgen.

Die in einem inerten Lösemittel (meist Dichlormethan oder Tetrahydrofuran) gelösten 4-Hydroxysemicarbazide zeigten ein Maximum für die Carbonylabsorption bei 1650-1680  $\text{cm}^{-1}$ . (Dies konnte sich beim Zusatz des zum Abfangen der freiwerdenden Salzsäure zugegebenen Triethylamins leicht verschieben.) Nach Zutropfen des Chlorameisensäuremethylesters unter Eiskühlung war diese Bande schon nach wenigen Minuten leicht hypsochrom (1680  $\text{cm}^{-1}$ -1700  $\text{cm}^{-1}$ ) verschoben, und ein neues Signal bei  $\sim 1790 \text{ cm}^{-1}$  für das *O*-Acylierungsprodukt des Hydroxysemicarbazids **8** kam hinzu. Die Eisen(III)-Reaktion fiel bei vollständiger *O*-Acylierung negativ aus. Diese Zwischenstufe konnte isoliert werden, zeigte aber hohe Ringschlußtendenz zum 4-Amino-1,2,4-oxadiazolidin-3,5-dion **9**. Sein Entstehen ging mit einem Rückgang der Absorption der *O*-Acylgruppe einher. Zweckmäßigerweise gab man dafür noch einige Tropfen Triethylamin hinzu und erwärmte auf 40°C. Die Reaktion war abgeschlossen, wenn das Infrarotspektrum eine sehr intensive Absorption bei 1750  $\text{cm}^{-1}$  und eine im Vergleich sehr kleine bei 1820-1830  $\text{cm}^{-1}$  aufwies. Die Lage und die unterschiedliche Intensität der Carbonylbanden ist sehr charakteristisch für die 1,2,4-Oxadiazolidin-3,5-dione und konnte bei den im Rahmen dieser Arbeit untersuchten 4-Aminoderivaten unabhängig von einer Substitution an Position 2 oder an der 4-Aminofunktion beobachtet werden. Die Reinigung erfolgte säulenchromatographisch an Kieselgel und erwies sich als relativ einfach, da die  $R_f$ -Werte von Edukt und Produkt bei geeignetem Fließmittel (z.B. Dichlormethan mit 20% Ethylacetat) stark differieren ( $R_f$  (Edukt) <  $R_f$  (Produkt)).

Während die Reaktion mit den Chlorameisensäureestern ( $R^3 = \text{Alkyl}$ ) etwa zwei Stunden dauerte, war sie bei Verwendung von 1,1'-Carbonyldiimidazol nach etwa 15 Minuten abgeschlossen.

Eine Zwischenstufe wie sie bei den Chlorameisensäureestern auftritt, konnte mit CDI weder im Infrarotspektrum beobachtet, noch isoliert werden.

Setzte die Reaktion nur zögernd ein, konnte sie durch Zusatz weniger Tropfen Triethylamin beschleunigt werden.



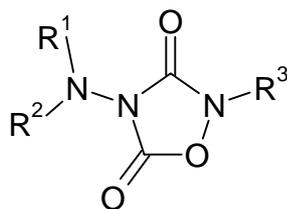
Bei den 2-benzylisch substituierten Oxadiazolidindionen ( $R^3 = \text{Benzyl}$ , 1-Phenylethyl, Diphenylmethyl) wurde zur Verhinderung von

Zersetzungsreaktionen (siehe auch Kapitel 3.2.3, S.74) das Imidazol vor der Säulenchromatographie durch Ausschütteln mit Wasser entfernt und eine Erwärmung über 40°C vermieden.

Bei der Synthese der in 2-Position arylsubstituierten Derivate **9f**, **9g**, **9n**, **9o** wurde auch bei Verwendung von CDI eine Reaktionszeit von bis zu acht Stunden beobachtet.

Inwieweit sterische Hinderung dabei eine Rolle spielt, ist nicht ersichtlich, denn sogar 4-Hydroxysemicarbazide mit räumlich sehr anspruchsvollem *tert*-Butylrest an Position 4 des Hydroxysemicarbazids reagieren zügig mit CDI. Dies steht in Einklang mit den Untersuchungen von *Zinner und Geister* bzw. *Zinner und Dybowski*, denen bei 1-Hydroxyharnstoffen mit 1-*tert*-Butyl- bzw. 1-Adamantylrest der Ringschluß mit Chlorameisensäureester zum Oxadiazolidinderivat gelang.<sup>75, 82</sup> Gerade bei den sterisch anspruchsvollen *tert*-Butyl-Derivaten sollte aber eine zu starke Erwärmung vermieden werden, da diese Hydroxyharnstoffe bei höheren Temperaturen Umacylierungsreaktionen zum *O*-Carbamoyl-hydroxylamin eingehen (s. Schema 18, Seite 33).<sup>75</sup>

**Tabelle 4: Vollständig substituierte 4-Amino-1,2,4-oxadiazolidin-3,5-dione**



9

9	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>
a	-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -		CH <sub>3</sub>
b			CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>
c			CH <sub>2</sub> -Ph
d			C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>
e			CH(Ph) <sub>2</sub>
f			2-F-Ph
g			2-CF <sub>3</sub> -Ph
h	-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -O-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -		CH <sub>3</sub>
i			CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>
j			CH <sub>2</sub> -Ph
k			C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>
l			CH(Ph) <sub>2</sub>
m			CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -Ph
n			2-F-Ph
o	2-CF <sub>3</sub> -Ph		
p	Ph	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>
q			CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>
r			CH <sub>2</sub> -Ph
s			CH(Ph) <sub>2</sub>
t			CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -Ph
u			CH(CH <sub>3</sub> )Ph

### 2.4.1 Synthese von 1,2,4-Oxadiazolidin-3,5-dionen mit monosubstituierter 4-Aminofunktion

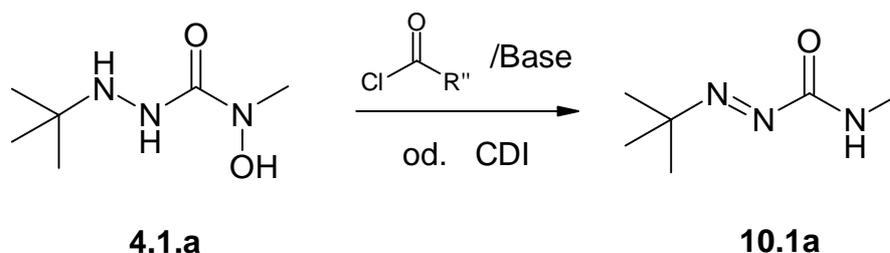
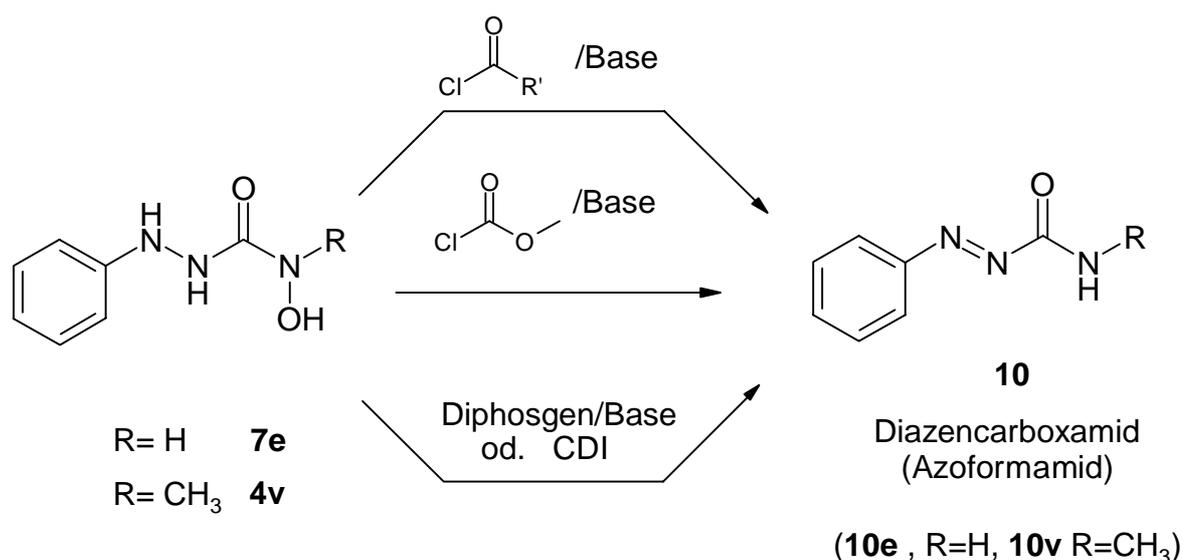
Im Hinblick auf die im Rahmen dieser Arbeit angestrebten Famoxadon-isosteren Verbindungen waren die Oxadiazolidindione mit Phenylhydrazinpartialstruktur von Interesse. Daher war besonders die Synthese von 1,2,4-Oxadiazolidin-3,5-dionen mit einfach phenyl-substituierter 4-Aminofunktion von Bedeutung.

#### *2.4.1.1 Acylierungsreaktionen an 1-monosubstituierten 4-Hydroxysemicarbaziden*

Der Versuch, 4-Hydroxy-1-phenylsemicarbazid im Verhältnis 1:1 mit CDI oder Chlorameisensäureester und Base zum gewünschten Oxadiazolidindion umzusetzen, führte überraschend zur Bildung von Phenylazoformamid **10** (s. Schema 22). Diese Reaktion trat unabhängig von einer Substitution an N<sup>4</sup>-Position ein, denn auch das 4-Methylderivat zeigte diese Reaktion. Ebenso wenig bedeutend für die Zersetzungsreaktion erwies sich die N<sup>1</sup>-Substitution, denn sowohl das 1-Phenyl- als auch das 1-*tert*-Butyl-Derivat des 4-Hydroxy-4-methylsemicarbazids **4.1a** reagierten zu Azoformamiden.

Diese Reaktion blieb ebenfalls nicht auf Kohlensäurederivate wie Chlorameisensäureester, CDI oder Diphosgen beschränkt, sondern trat auch bei Verwendung von Carbonsäurechloriden (z.B. Benzoylchlorid oder Acetylchlorid) ein.

## Schema 22: Bildung von Azoformamiden

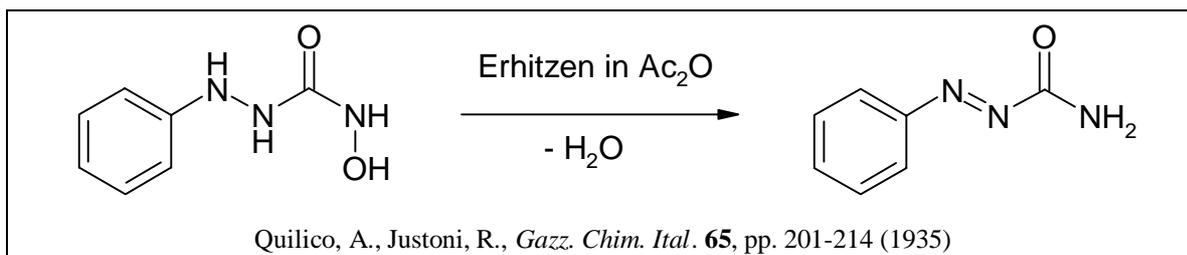


Dieser Befund war erstaunlich, denn Azoformamide werden in der Regel unter Einwirkung von Oxidationsmitteln wie  $\text{FeCl}_3/\text{H}_2\text{SO}_4$  oder  $\text{KMnO}_4/\text{H}_2\text{SO}_4$  aus Semicarbaziden hergestellt<sup>133,134</sup>; auch die Oxidation von Hydroxysemicarbaziden mit Wasserstoffperoxid zu Azoformamiden ist beschrieben.<sup>55</sup> Hier aber entstanden sie sofort bei Zutropfen des Acylierungsreagenzes zu dem in THF gelösten und mit Base<sup>a</sup> versetzten Hydroxysemicarbazid. Erkennbar wurde das sofortige Auftreten dieser Zersetzungsprodukte u.a. daran, daß die Lösung unmittelbar bei Zugabe der Acylierungsreagenzien die orangerote Farbe der Azoformamide annahm und zusätzlich daran, daß die Eisen(III)-Reaktion ausblieb und das Infrarotspektrum eine Verschiebung der Carbonylabsorption zu  $1720\text{ cm}^{-1}$  zeigte. Es wurde zwar nicht unter Schutzgasatmosphäre gearbeitet, aber die Geschwindigkeit der Reaktion sprach nicht für eine Oxidation durch Luftsauerstoff, sondern eher für eine intramolekulare (oder intermolekulare) Redoxreaktion.

<sup>a</sup> Bei der Verwendung von CDI wurde keine Base zugesetzt.

In der Literatur ist eine ähnliche Zersetzungsreaktion des 4-Hydroxy-1-phenylsemicarbazids **7e** zum Phenylazoformamid beschrieben: *Quilico und Justoni* fanden diese Reaktion beim Erhitzen in Acetanhydrid<sup>83</sup> (s. Schema 23). Beim Nacharbeiten der Vorschrift stellte sich heraus, daß diese Reaktion tatsächlich erst beim Erhitzen eintritt; beim Stehenlassen des Hydroxysemicarbazids in überschüssigem Acetanhydrid kommt es zu keiner Umsetzung.

### Schema 23



Es zeigte sich, daß die Zersetzungsreaktion ebenfalls ausblieb, wenn 4-Hydroxy-1-phenylsemicarbazid **7e** und Benzoylchlorid in THF ohne Basenzusatz stengelassen wurden. Nach zwei Tagen konnte aus dem Ansatz eine Verbindung isoliert werden, die eine positive Eisen(III)-Reaktion aufwies und im Infrarotspektrum Carbonylbanden bei  $1680\text{ cm}^{-1}$  und  $1630\text{ cm}^{-1}$  zeigte. Aus Elementaranalyse und  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum ging hervor, daß ein Molekül 4-Hydroxy-1-phenylsemicarbazid mit einem Molekül Benzoylchlorid reagiert haben mußte. Die Signale der Phenylprotonen waren im Vergleich zum Edukt ins tiefere Feld verschoben (von 6.7-7.1 ppm zu 7.2-7.6 ppm). Die analytischen Daten sprachen somit für eine Benzoylierung an Position 1 (s. Schema 24, Seite 47).

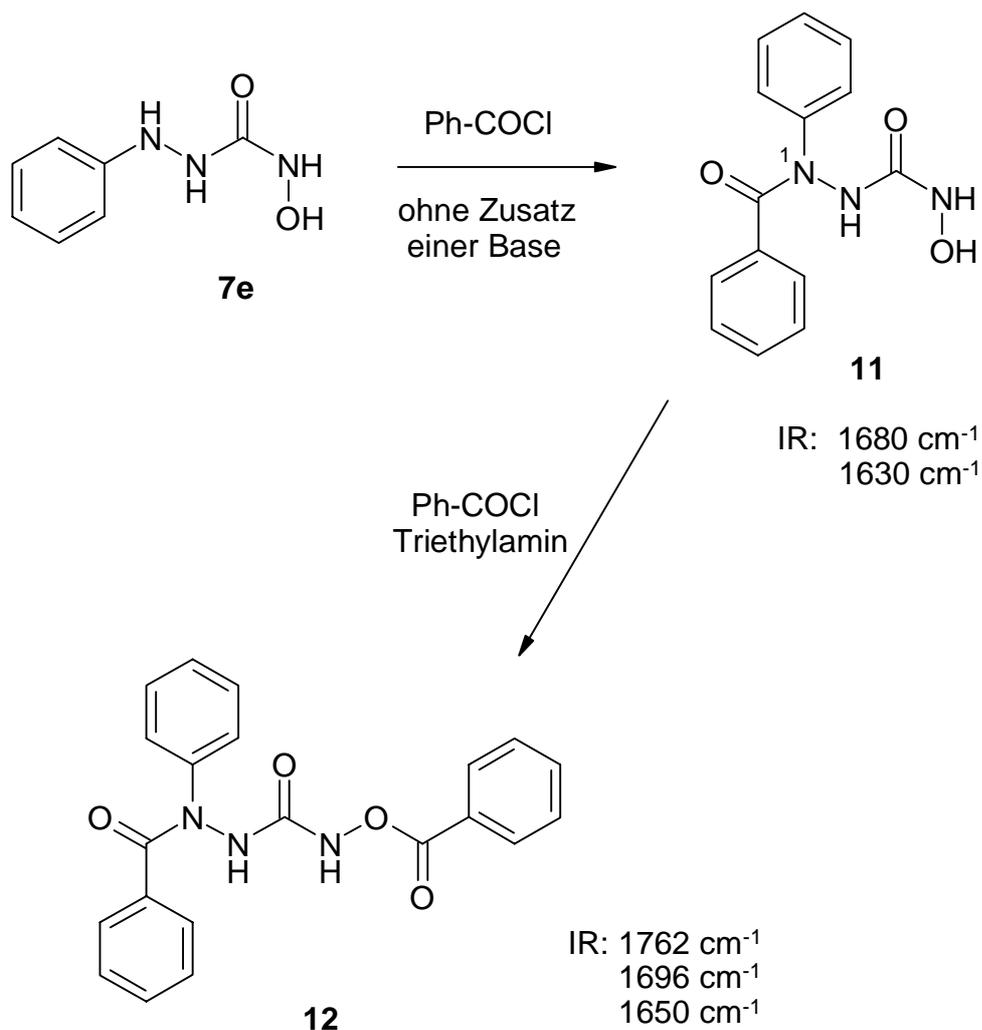
Dies war insofern nicht erstaunlich, als daß von den Heteroatomen im Edukt der Stickstoff an Position 1 die höchste Nukleophilie aufweist. Er hat im Vergleich zu den *amidischen* Stickstoffen an Position 2 und 4 noch *aminischen* Charakter, und auch 1-monosubstituierte Semicarbazide reagieren unabhängig von der Substitution an  $\text{N}^2$  und  $\text{N}^4$  bei Umsetzungen mit Säurechloriden an Position 1 (vergl. Lit.<sup>84, 85</sup>).

Die Tatsache, daß die Reaktion nicht am Sauerstoff stattfand, kann ebenfalls mit der höheren Nukleophilie des Stickstoffs begründet werden. Sofern die 4-Hydroxygruppe nicht deprotoniert vorliegt, ist der aminische Stickstoff in Position 1 für einen nukleophilen Angriff am Säurechlorid-Carbonyl bevorzugt.

Bei weiteren Versuchen stellte sich heraus, daß die Acylierungsreaktion durch Erhitzen beschleunigt werden konnte, ohne daß es zur Bildung von Azoformamiden kam.

Auch konnte die an Position 1 benzoylierte Verbindung **11** in einem zweiten Schritt mit Benzoylchlorid und unter Zusatz von Triethylamin an der Hydroxygruppe acyliert werden (s. Schema 24, Seite 47). Diese zweite *O*-Acylierung war am Ausbleiben der Eisen(III)-Reaktion und am Auftreten einer für *O*-acylierte Hydroxyharnstoffderivate typischen Carbonylbande bei  $1760\text{ cm}^{-1}$  im IR-Spektrum erkennbar.

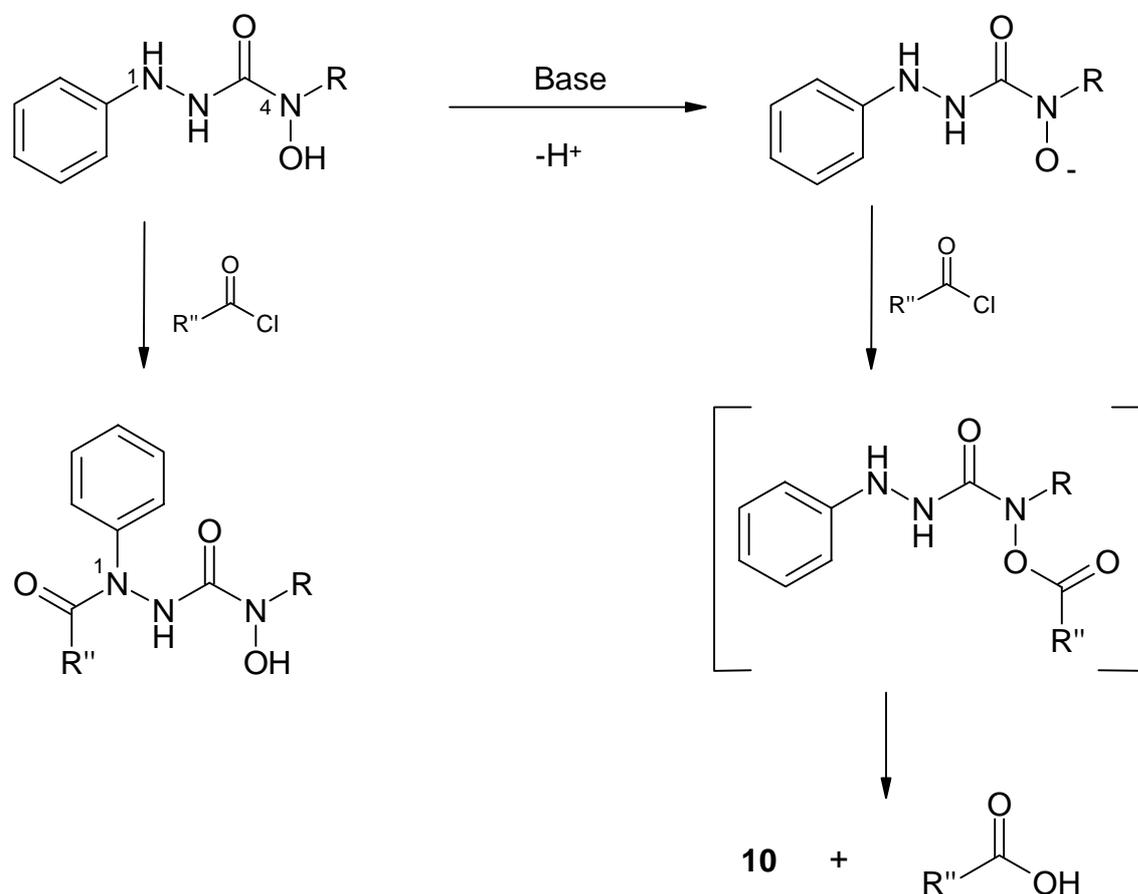
**Schema 24:** Umsetzung von 4-Hydroxy-1-phenylsemicarbazid mit Benzoylchlorid ohne Basenzusatz



Der Grund für die Abhängigkeit des Reaktionsverlaufs vom Basenzusatz liegt in der Hydroxamsäureteilstruktur von **7e**: In Gegenwart einer Base liegt **7e** vorwiegend an der Hydroxylgruppe deprotoniert vor. Somit wird Benzoylchlorid auch an dieser Stelle mit dem 4-Hydroxy-1-phenylsemicarbazid reagieren. Im Gegensatz zu den *O*-Acylierungsprodukten von 1-disubstituierten Hydroxysemicarbaziden (vergl. Kapitel 2.4.2.1, S. 57) sind diese nicht beständig und reagieren sofort in einer intra- oder intermolekularen Redoxreaktion zum Azoformamid und Benzoesäure. Ohne

Basenzusatz und somit in protonierter Form reagieren Verbindungen des Typs **7e** wie oben beschrieben am Stickstoff in Position 1.

**Schema 25:** Abhängigkeit des Reaktionsverlaufes der 4-Hydroxy-1-phenylsemicarbazide mit Benzoylchlorid vom Basenzusatz



Die  $N^1$ -Acylierung der Hydroxysemicarbazide konnte auf andere Acylierungsreagenzien übertragen werden. So kam es auch bei Verwendung von Chlorameisensäuremethylester zur  $N^1$ -Acylierung; das IR-Spektrum zeigte für das entsprechende Carbonyl ein Absorptionsmaximum bei  $1690\text{ cm}^{-1}$ . Damit lag der Absorptionsspek erwartungsgemäß für ein Kohlensäurederivat im Vergleich zu den Acylierungsprodukten der Carbonsäurederivate hypsochrom verschoben.

Phenylisocyanat erwies sich bei der Umsetzung als zu reaktionsträge.<sup>a</sup>

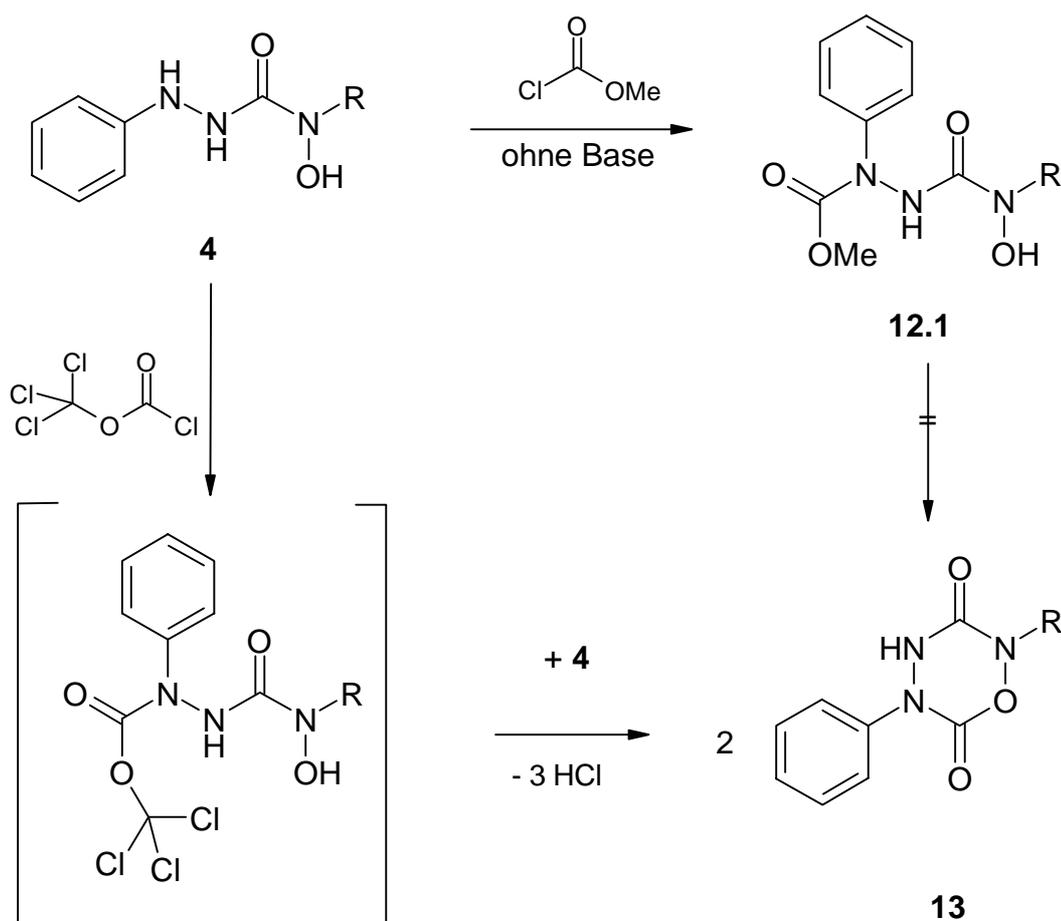
<sup>a</sup> Dennoch konnte das  $N^1$ -Carbamoylderivat erhalten werden, wenn das ketalisch  $O$ -geschützte Hydroxysemicarbazid 4-(1-Methoxy-1-methylethoxy)-1-phenylsemicarbazid **5e** mit Phenylisocyanat unter Zusatz katalytischer Mengen Dimethylaminopyridin zur in Position 1 carbamoylierten Verbindung **12.2** umgesetzt und anschließend die ketalische Schutzgruppe mit Hilfe eines sauren Ionenauschers abgespalten wurde (**12.3**).

### 2.4.1.2 Umsetzung von 4-Hydroxy-1-phenylsemicarbaziden mit Phosgenderivaten

Bei Verwendung von Diphosgen (Chlorameisensäuretrichlormethylester) blieb die Reaktion nicht wie bei anderen Chlorameisensäureestern auf der Stufe der  $N^1$ -acylierten Verbindung stehen, sondern es kam zum Ringschluß über den Sauerstoff der N-OH-Gruppe. Auf diese Weise konnten aus Hydroxysemicarbazid und Diphosgen im Umsetzungsverhältnis 2:1 die bisher unbekanntenen 1,2,4,5-Oxatriazinan-3,6-dione **13** erhalten werden (siehe Schema 26).

Dies gelang jedoch nur bei  $N^1$ -alkylsubstituierten 4-Hydroxysemicarbaziden; die Reaktion von Diphosgen mit 4-Hydroxy-1-phenylsemicarbazid **7e** führte zu Produktgemischen und Zersetzungsprodukten, die nicht isoliert werden konnten.

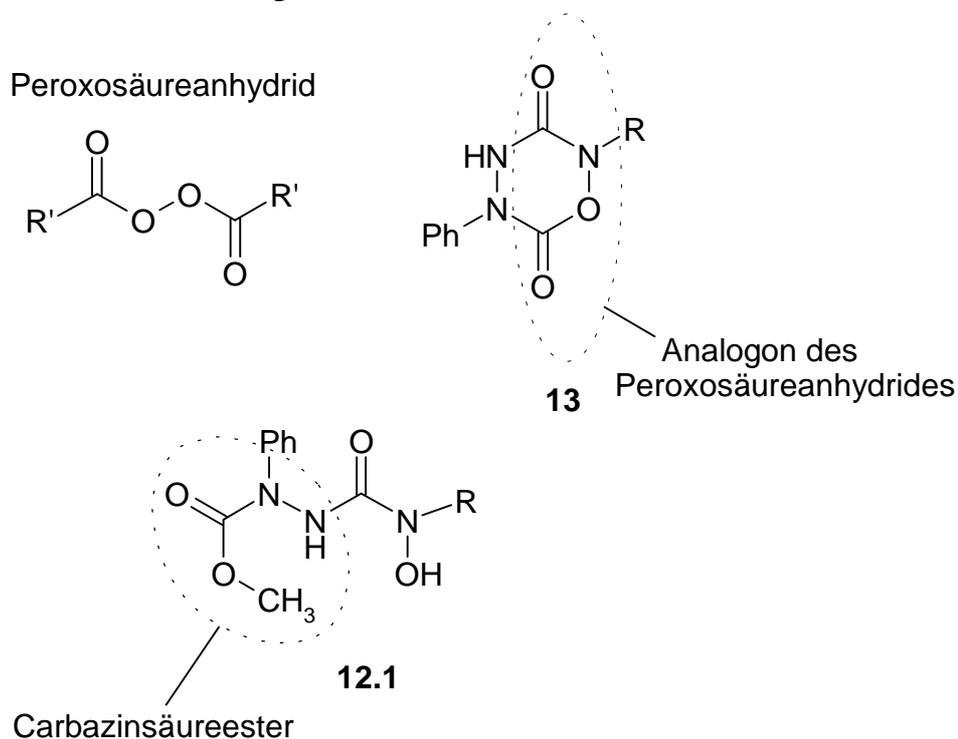
**Schema 26:** Synthese von 1,2,4,5-Oxatriazinan-3,6-dionen



Ebenso war der Versuch, 4-Hydroxy-1-methoxycarbonyl-4-phenylsemicarbazid **12.1** durch Erhitzen und Zusatz von Triethylamin in den

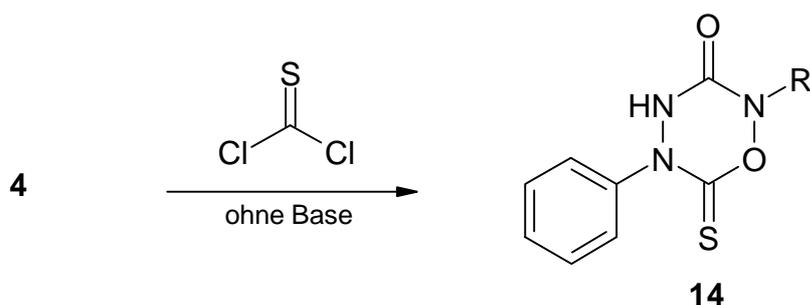
Heterocyclus **13** zu überführen, nicht erfolgreich. Ursache sind die Partialstrukturen: bei **13** handelt es sich um ein Aza-Analogon eines Peroxosäureanhydrids, während das *N*<sup>1</sup>-Methoxycarbonyl-substituierte Hydroxysemicarbazid einen Carbazinsäureester darstellt. Da das entsprechende Anhydrid eine höhere Carbonylaktivität aufweist als der (Carbazinsäure-)-Methylester, ist die beschriebene Ringschlußreaktion nicht zu erwarten.

Anders verhält es sich bei der Umsetzung mit Diphosgen. Der intermediär gebildete Carbazinsäuretrichlormethylester besitzt eine mit Säurechloriden vergleichbare Carbonylaktivität. Im Gegensatz zum Carbazinsäuremethylester **12.1** ist der *Trichlormethylester* reaktiv genug, um zum Oxatriazinan zu reagieren.



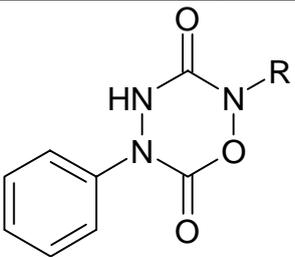
Wurde anstelle von Diphosgen Thiophosgenlösung mit den Hydroxysemicarbaziden **4** umgesetzt, entstand das Thioxoderivat **14**.

**Schema 27:** Synthese von 6-Thioxo-1,2,4,5-oxatriazinan-3-onen

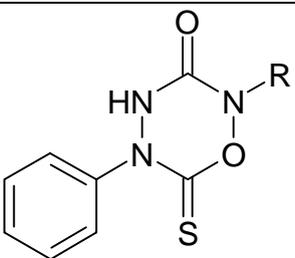


Sowohl Verbindungen des Typs **13** als auch die des Typs **14** weisen im Infrarotspektrum Carbonylschwingungen auf, die sich von denen der 1,2,4-Oxadiazolidin-3,5-dione deutlich unterscheiden. Betrachtet man die Absorptionen der 1,2,4,5-Oxatriazinan-3,6-dione ( $\sim 1760\text{ cm}^{-1}$  und  $1630\text{ cm}^{-1}$ ) und die der isomeren 4-Amino-1,2,4-oxadiazolidin-3,5-dione ( $\sim 1820\text{ cm}^{-1}$  und  $1750\text{ cm}^{-1}$ ), so sind beide Carbonylbanden bei den Sechsringen zu kleineren Wellenzahlen verschoben.

**Tabelle 5: IR-Signale der 1,2,4,5-Oxatriazinan-3,6-dione**

	<b>R</b>	<b>IR-Absorption (<math>\text{cm}^{-1}</math>)</b>	
<b>13</b>			
<b>a</b>	$\text{CH}_3$	1751	1635
<b>b</b>	$\text{CH}(\text{CH}_3)_2$	1772	1630
<b>c</b>	$(\text{CH}_2)_2\text{-Ph}$	1770	1627

**Tabelle 6: IR-Signale der 6-Thioxo-1,2,4,5-oxatriazinan-3-onen**

	<b>R</b>	<b>IR-Absorption (<math>\text{cm}^{-1}</math>)</b>
<b>14</b>		
<b>a</b>	$\text{CH}_3$	1670
<b>b</b>	$\text{CH}(\text{CH}_3)_2$	1625
<b>c</b>	$\text{CH}_2\text{-Ph}$	1655

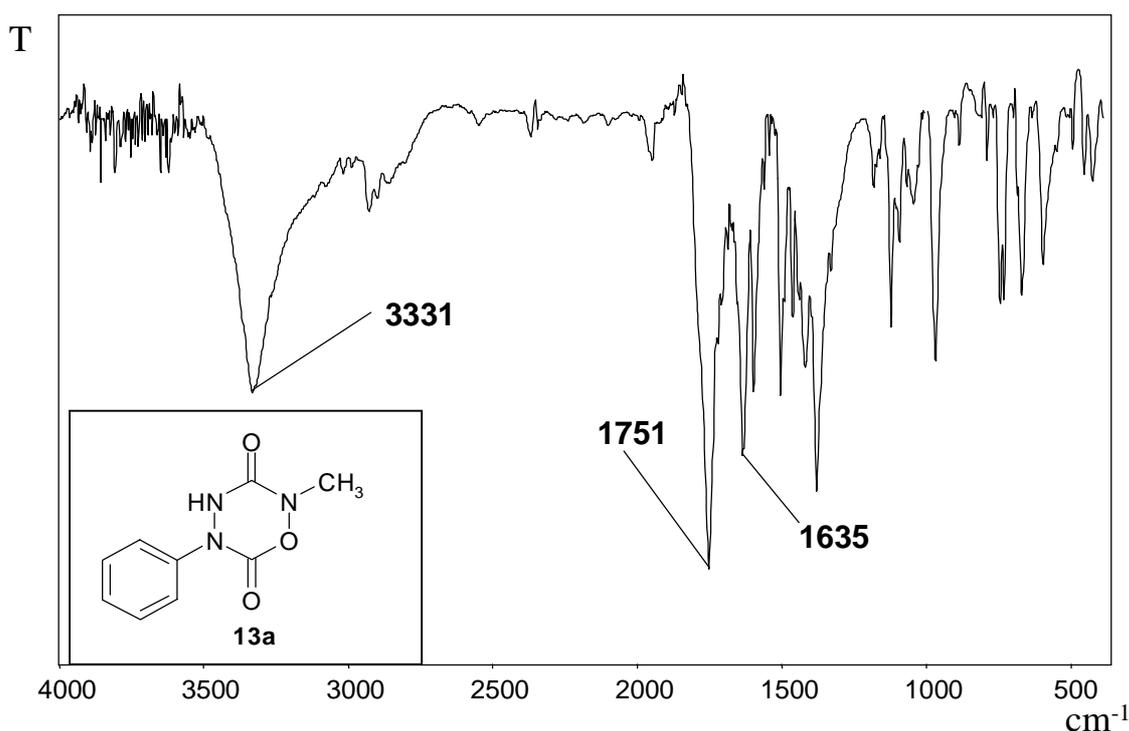
Die Erklärung für die unterschiedlichen Absorptionsmuster liegt in der unterschiedlichen Ringspannung von Fünf- und Sechsringen. Die Ringgröße bei cyclischen Ketonen, Lactonen und Lactamen kann in vielen Fällen sehr zuverlässig über die Carbonylabsorption ermittelt werden. Ab einer Ringgröße von sechs Atomen entspricht z.B. das Carbonylsignal bei Ketonen dem der offenkettigen Verbindungen, während für die Absorptionen der

Fünfringe und noch mehr für die der Vierringe höhere Wellenzahlen gefunden werden. Beispiele für unterschiedliche Carbonylabsorptionen bei cyclischen Ketonen sowie bei Lactonen und Lactamen finden sich in Lit.<sup>86</sup>. Weiterhin ist bei den 4-Amino-1,2,4-oxadiazolidin-3,5-dionen **13** die unterschiedliche Intensität von Carbazinyll- und Semicarbazidpeak auffällig. Im Gegensatz zu den Oxadiazolidin-3,5-dionen, die eine schwache *O*-Acyl- und eine sehr stark ausgeprägte Semicarbazid-Bande zeigen, ist bei **13** die *O*-Acyl-Absorption deutlich stärker ausgeprägt.

Abbildung 1 zeigt das Infrarotabsorptionsspektrum des 2-Methyl-5-phenyl-1,2,4,5-oxatriazinan-3,6-dions **13a** im Vergleich zum isomeren 4-Phenylamino-1,2,4-oxadiazolidin-3,5-dion **17a**<sup>a</sup> (Abbildung 2). Anhand der deutlich unterschiedlichen Carbonylsignale läßt sich eine Zuordnung treffen, welches Ringsystem vorliegt.

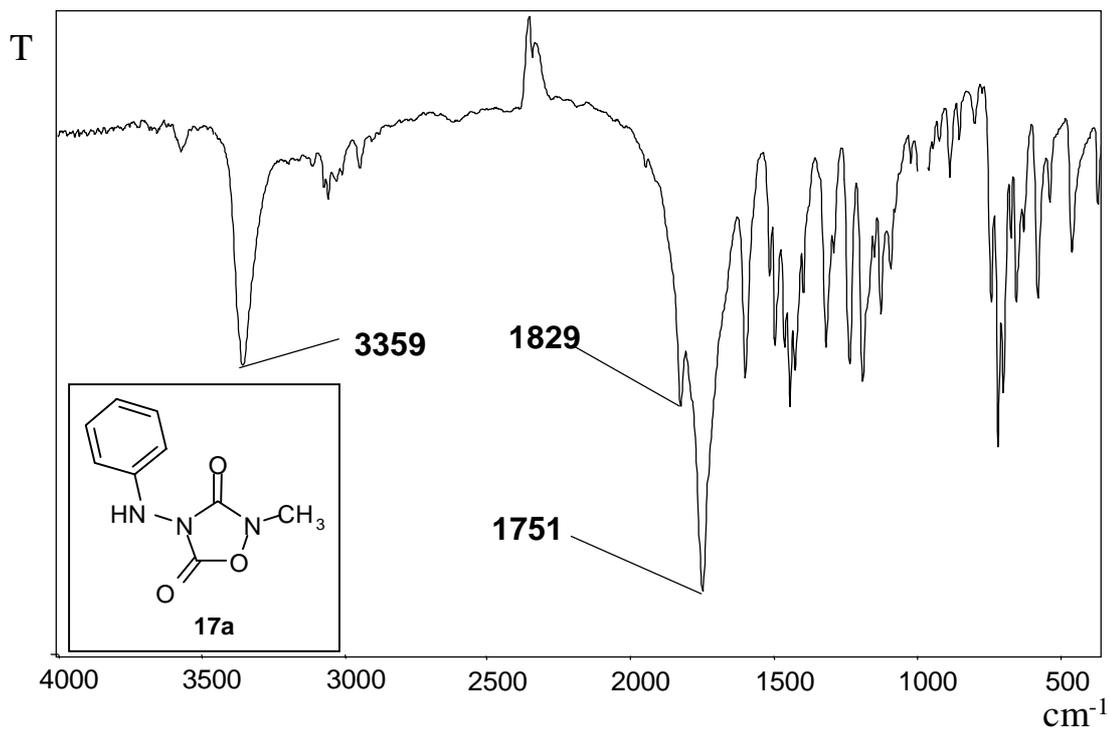
Abbildung 3 zeigt das für die 6-Thioxo-1,2,4,5-oxatriazinan-3-one typische Infrarotspektrum der Verbindung **14a**.

**Abbildung 1:** Infrarotspektrum von 2-Methyl-5-phenyl-1,2,4,5-oxatriazinan-3,6-dion **13a**

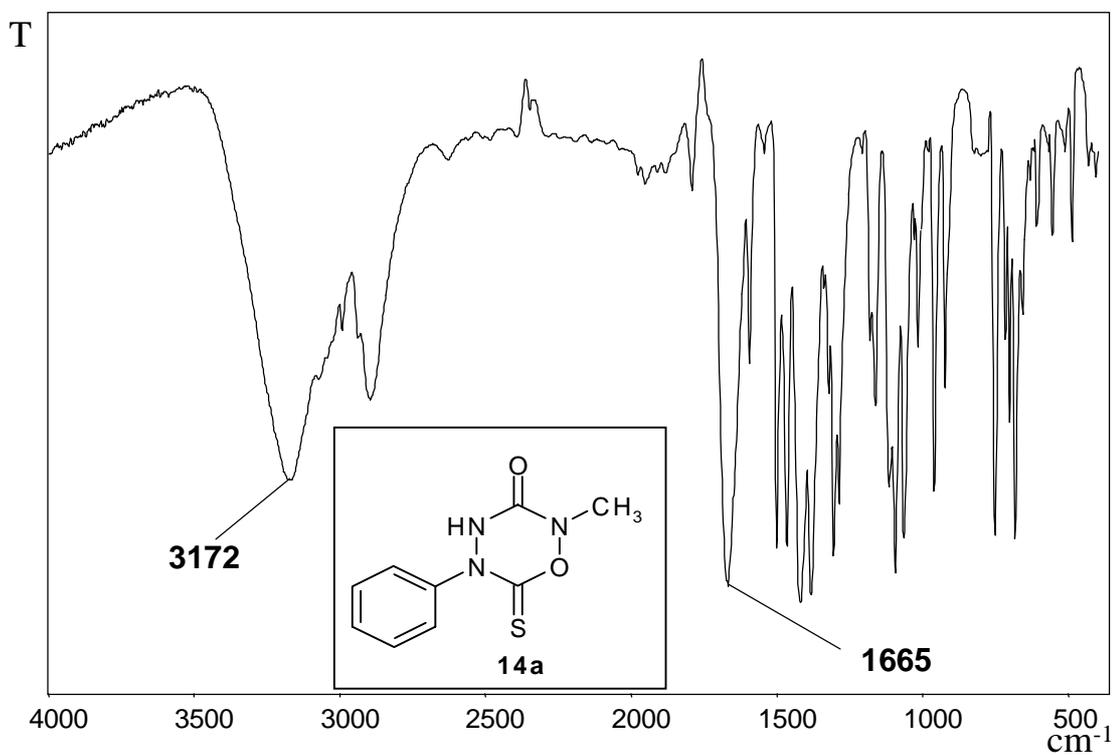


<sup>a</sup> Die Synthese der Verbindung **17a** wird in Kapitel 2.4.1.3, Seite 54, beschrieben.

**Abbildung 2:** Infrarotspektrum des zu **13a** isomeren 4-Phenylamino-1,2,4-oxadiazolidin-3,5-dions **17a**



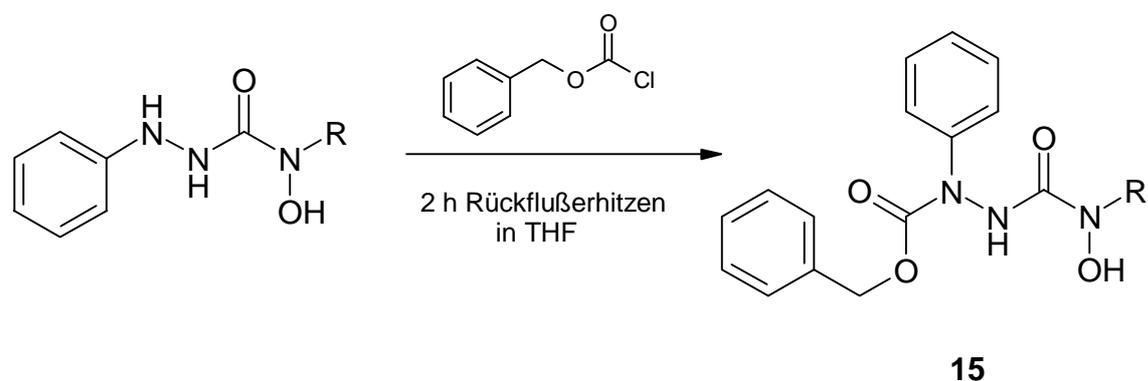
**Abbildung 3:** Infrarotspektrum des 2-Methyl-5-phenyl-6-thioxo-1,2,4,5-oxatriazinan-3-ons **14a**



### 2.4.1.3 Synthese von 1,2,4-Oxadiazolidin-3,5-dionen mit einfach phenyl-substituierter 4-Aminofunktion unter Verwendung von N-Schutzgruppen

Die Möglichkeit, 4-Hydroxy-1-phenylsemicarbazide mit Chlorameisensäureester in Abwesenheit von Base in Position 1 zu acylieren, führte zum Einsatz von  $N^1$ -Schutzgruppen bei der Synthese von einfach phenylsubstituierten Oxadiazolidindionen. Die Umsetzung mit Chlorameisensäurebenzylester führte zu den an Position 1 Cbz-substituierten Derivaten.<sup>a</sup> Mit Hilfe dieser „Carbonylbenzoxy“-Schutzgruppe<sup>87</sup>, die hydrogenolytisch oder hydrolytisch mit Säure relativ leicht wieder abzuspalten ist, sollte versucht werden, Oxadiazolidindione mit 4-Phenylaminosubstitution zugänglich zu machen. Zur Herstellung der 1-Benzyloxycarbonyl-4-hydroxy-1-phenylsemicarbazide **15** wurde das entsprechende Hydroxysemicarbazid mit Chlorameisensäurebenzylester in Tetrahydrofuran eineinhalb bis zwei Stunden zum Rückfluß erhitzt.

**Schema 28:** Einführung der 1-Cbz-Schutzfunktion bei 4-Hydroxy-1-phenylsemicarbaziden



<b>15</b>	<b>R</b>
<b>a</b>	CH <sub>3</sub>
<b>b</b>	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>
<b>c</b>	CH <sub>2</sub> -Ph
<b>d</b>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -Ph
<b>e</b>	H <sup>b</sup>

<sup>a</sup> Die Cbz-Schutzgruppe (=„Carbonylbenzoxy“, nach IUPAC-Nomenklatur als Benzyloxycarbonylrest bezeichnet) wird vor allem in der Peptidsynthese als Schutzfunktion für die  $\alpha$ -Aminofunktion der Aminosäuren eingesetzt.

<sup>b</sup> Die Umsetzung von **15e** zum entsprechenden Oxadiazolidinderivat wird in Kapitel 2.4.2.2, Seite 69, besprochen.

Die so erhaltenen Verbindungen **15** konnten anschließend nach der in Kapitel 2.4, Seite 40, beschriebenen Weise mit 1,1'-Carbonyldiimidazol zu den 4-(*N*-Phenyl-benzyloxyamido)oxadiazolidindionen **16** umgesetzt werden.

Für das Entfernen von Cbz-Schutzgruppen hat sich die hydrogenolytische Spaltung mit molekularem Wasserstoff unter Katalyse mit Palladium-Aktivkohle bewährt (s. Schema 29, Seite 56).<sup>88</sup> Da intensive Hydrierung der Oxadiazolidindione zur Zersetzung und Bildung der entsprechend 4-substituierten 1-Phenylsemicarbazide führt, wurde die hydrogenolytische Schutzgruppenentfernung unter IR-Kontrolle durchgeführt. Dazu wurde nach 5-7 minütiger Wasserstoffeinwirkung ein Infrarotspektrum aufgenommen. Das Edukt **16** besitzt für die Carbonylschwingung der Cbz-Schutzgruppe ein Absorptionsmaximum bei ca.  $1740\text{ cm}^{-1}$  und für die Ringcarbonyl Maxima bei  $\sim 1840\text{ cm}^{-1}$  und  $1760\text{ cm}^{-1}$ . Damit unterscheiden sich die Ringcarbonyl durch die Acylierung der 4-Phenylaminofunktion nur wenig von bereits in Kapitel 2.4, Seite 40, beschriebenen, in 4-Aminoposition zweifach alkylierten/arylierten Verbindungen (diese besitzen um jeweils  $10\text{-}20\text{ cm}^{-1}$  bathochrom verschobene Banden). Bei Fortschreiten der hydrogenolytischen Spaltung nimmt die Intensität der Bande bei  $1740\text{ cm}^{-1}$  ab, und es kommt zu einer kaum merklichen hypsochromen Verschiebung der Ringcarbonyl-Absorptionen. Zersetzung zum Phenylsemicarbazid trat in der Regel nur bei Reaktionszeiten mit Wasserstoff über 15-20 min auf und war durch das Auftreten einer Carbonylabsorption bei  $1680\text{ cm}^{-1}$  erkennbar.

Alternativ kann die Benzyloxycarbonylgruppe auch acidolytisch gespalten werden. Diese Möglichkeit war besonders bei 2-benzylsubstituierten Oxadiazolidindionen der Hydrogenolyse überlegen, da bei letzterer die Gefahr der reduktiven Abspaltung des Benzylrestes bestand.<sup>89</sup>

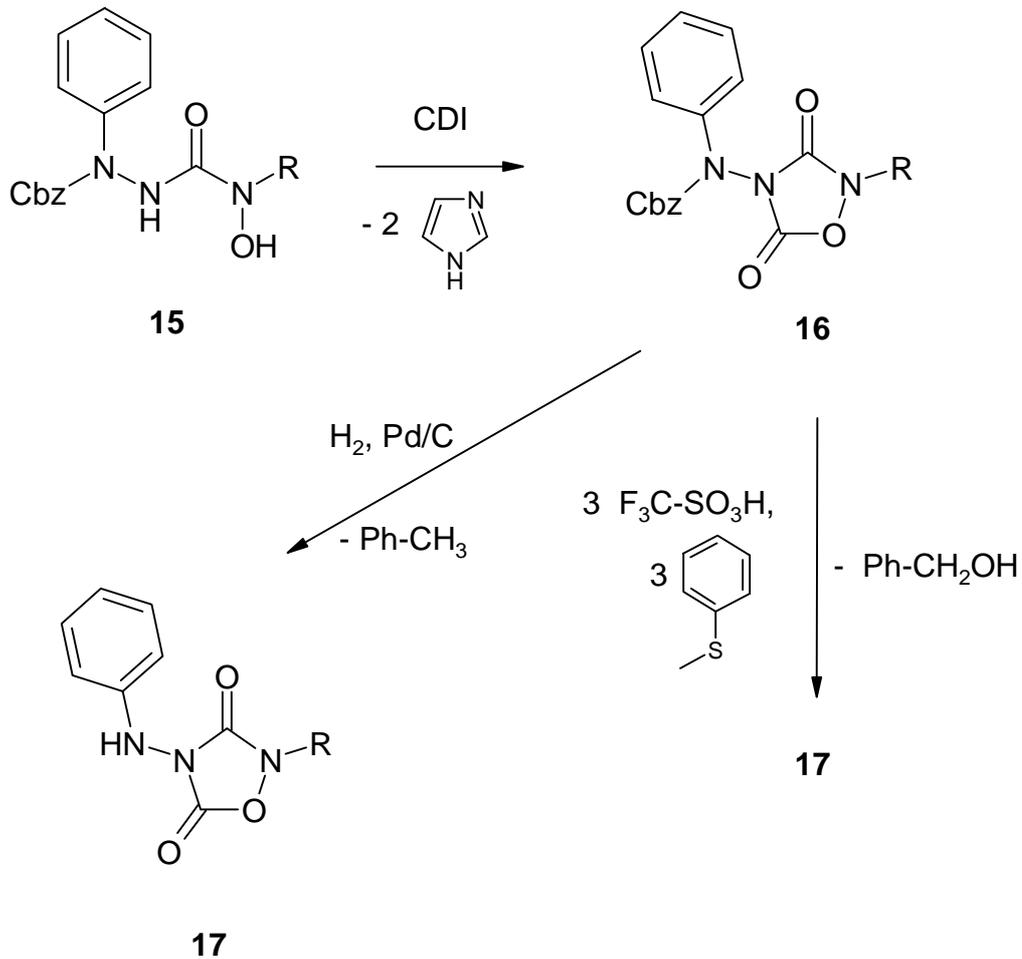
Als günstig hat sich die Variante mit Trifluormethansulfonsäure unter Anisol- oder Thioanisol-Zusatz<sup>a</sup> erwiesen.<sup>90, 91</sup>

Eine quantitative Abspaltung wurde bei einem jeweils etwa zwei- bis vierfachen Überschuß an Trifluormethansulfonsäure/Thioanisol in Dichlormethan nach zwei Stunden Rühren bei Raumtemperatur erreicht.

---

<sup>a</sup> Der Zusatz von Thioanisol bzw Anisol soll nach *Yajima, Fujii, Ogawa und Kawatani* die als Nebenreaktion auftretenden Alkylierungen verhindern.<sup>90, 92</sup> Denkbar sind in diesem Zusammenhang Alkylierung durch Carbeniumionen, die aus dem Lösemittel Dichlormethan und der Trifluormethansulfonsäure entstehen können.

**Schema 29:** Entfernen der Cbz-Schutzfunktion bei 4-phenylaminosubstituierten Oxadiazolidindionen



16/17	R
<b>a</b>	CH <sub>3</sub>
<b>b</b>	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>
<b>c</b>	CH <sub>2</sub> -Ph
<b>d</b>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -Ph

2.4.2 Synthese von 2-unsubstituierten 4-Amino-1,2,4-oxadiazolidin-3,5-dionen

Die Darstellung der in 2-Position unsubstituierten 4-Amino-1,2,4-oxadiazolidin-3,5-dione bietet die Möglichkeit, viele verschiedene Derivate durch Alkylierung an der freien N<sup>2</sup>H-Funktion zugänglich zu machen und ist deshalb von besonderem Interesse. Wie in Kapitel 2.1.2, Seite 14, dargelegt, ist es bei 1,2,4-Oxadiazolidin-3,5-dionen relativ leicht

möglich, in der betreffenden Position 2 Reste durch Alkylierung einzuführen. Dies hat den Vorteil, daß in das Ringsystem erst nachträglich ggf. chemisch anspruchsvolle Substituenten eingeführt werden können, welche bei der Synthese der Oxadiazolidinderivate selbst oder bereits bei deren Vorstufen (Hydroxylamin oder Hydroxysemicarbazid) Nebenreaktionen eingehen würden oder geschützt werden müßten.

Der Versuch,  $N^4$ -unsubstituierte 4-Hydroxysemicarbazide mit CDI oder Chlorameisensäureestern zum 4-Amino-1,2,4-oxadiazolidin-3,5-dion ringzuschließen, erwies sich als wenig erfolgreich, da hier sowohl die Hydroxyfunktion als auch die NH-Gruppe in Position 4 für eine Acylierungsreaktion zur Verfügung steht.

Im Hinblick auf die Darstellung der 2-unsubstituierten Oxadiazolidin-Derivate wurden die  $N^4$ -unsubstituierten 4-Hydroxysemicarbazide zunächst auf ihr Verhalten gegenüber verschiedenen Acylierungsreagenzien untersucht.

#### 2.4.2.1 Acylierungsmöglichkeiten 1-disubstituierter 4-Hydroxysemicarbazide

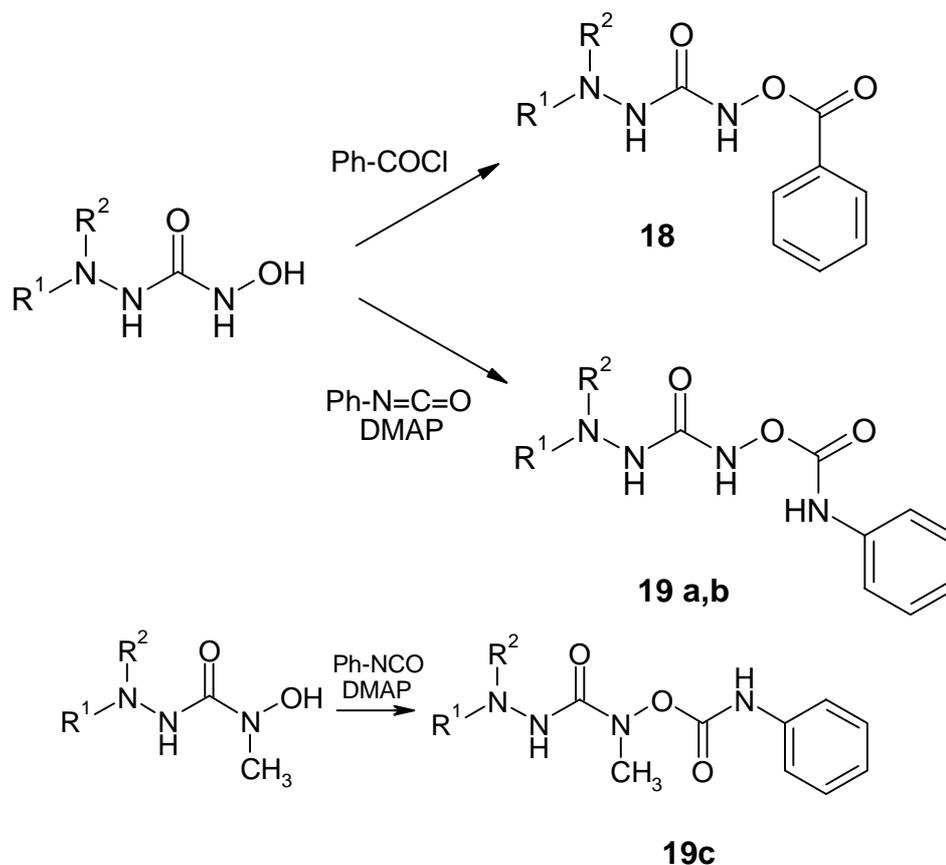
Entsprechend der in der Literatur<sup>93, 94</sup> beschriebenen *O*-Acylierung von *N*-Hydroxyharnstoffen findet auch die Acylierung mit Carbonsäurederivaten bei 4-Hydroxysemicarbaziden mit disubstituierter Position 1<sup>a</sup> an der Hydroxylgruppe statt. So führt die Umsetzung mit Benzoylchlorid zu den 4-Benzoyloxy-Derivaten **18** (s. Schema 30, Seite 58).

Bei der Umsetzung mit Isocyanaten wurde für die Hydroxysemicarbazide ebenfalls eine *O*-Acylierung zu den 4-Carbamoyloxy-semicarbaziden **19** gefunden, während *Zinner, Hitze, Weber und Ritter* die *N*-Carbamoylierung bei der Umsetzung von 1-Hydroxy-3-phenylharnstoff mit Isocyanaten nachweisen konnten.<sup>95, 96</sup> Eine *N*-Acylierung konnte bei den Hydroxysemicarbaziden jedoch durch negative Eisen(III)-Reaktion und entsprechende IR-Spektren ausgeschlossen werden. Die Carbonylschwingungen von **19a-19c** liegen bei 1750-1760 cm<sup>-1</sup> für die *O*-Carbamoylschwingung, und bei 1670-1680 cm<sup>-1</sup> für die Semicarbazidschwingung. Bei einer *N*-Carbamoylierung läge die Absorption dagegen bathochrom verschoben bei ~1720 cm<sup>-1</sup>, wie sie bei den *N*-Carbamoylharnstoffen von *Zinner*<sup>b</sup> und auch für die später aufgeführten Verbindungen **20** gefunden wurden.

<sup>a</sup> Wie im vorhergehenden Kapitel beschrieben, wird im nicht basischen Milieu zuerst die Position 1 acyliert.

<sup>b</sup> Inwieweit für die unterschiedlichen Angriffspunkte bei Hydroxysemicarbaziden und *N*-Hydroxyharnstoffen der Zusatz von 4-Dimethylaminopyridin (=DMAP, jedoch nur in katalytischen Mengen) im Falle der Hydroxysemicarbazide verantwortlich gemacht werden kann, ist nicht ersichtlich.

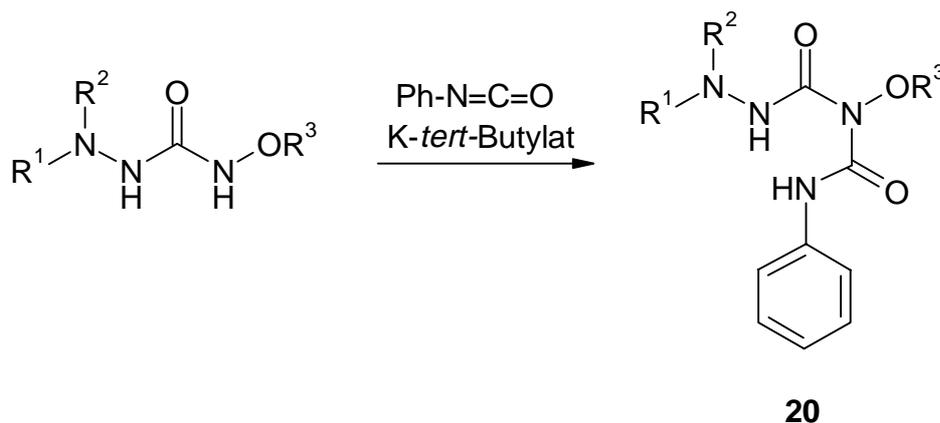
**Schema 30:** Acylierungs- und Carbamoylierungsreaktionen der 4-Hydroxysemicarbazide mit unsubstituierter NH-OH-Funktion



<b>18</b>	<b>R<sup>1</sup></b>	<b>R<sup>2</sup></b>
<b>a</b>	Ph	CH <sub>3</sub>
<b>b</b>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -O-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	
<b>19</b>	<b>R<sup>1</sup></b>	<b>R<sup>2</sup></b>
<b>a</b>	Ph	CH <sub>3</sub>
<b>b</b>	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -O-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	
<b>c</b>	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -O-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	

Eine Reaktion an N<sup>4</sup>-Position konnte nur bei *O*-substituierten Derivaten und gleichzeitigem Einsatz einer starken Base (*K-tert*-Butylat) erreicht werden. Daß in diesem Fall nicht die N<sup>1</sup>-Position carbamoyliert wurde, konnte dadurch gezeigt werden, daß unter den oben genannten Bedingungen keine Reaktion mit *N,O*-bismethylierten Hydroxysemicarbaziden stattfand.

**Schema 31:** Carbamoylierungsreaktionen an *O*-substituierten 4-Hydroxysemicarbaziden

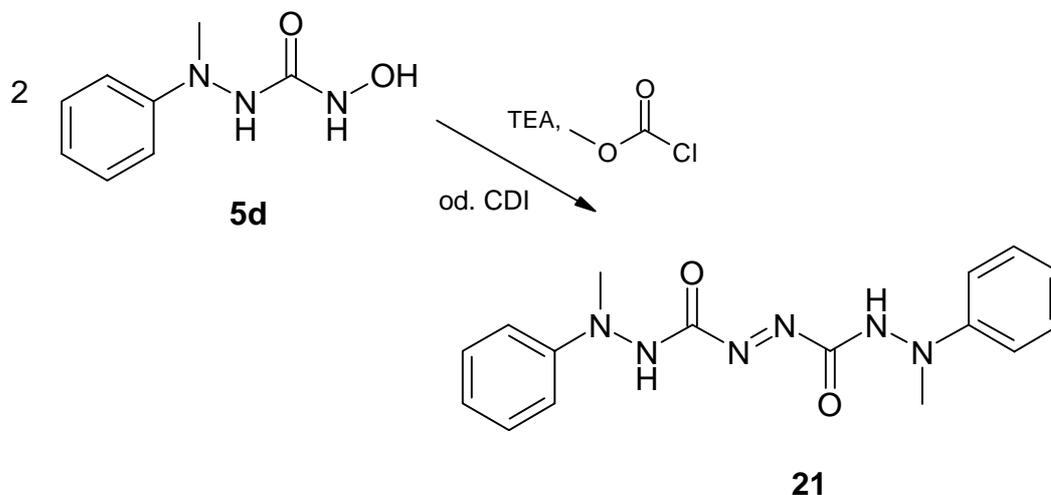


<b>20</b>	<b>R1</b>	<b>R2</b>	<b>R3</b>
<b>a</b>	Ph	CH <sub>3</sub>	C(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>
<b>b</b>	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -O-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -		C(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>
<b>c</b>	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -O-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -		CH <sub>3</sub>

Die Reaktion von Chlorameisensäureestern und 1,1'-Carbonyldiimidazol mit 4-Hydroxysemicarbaziden, die sowohl eine freie N<sup>4</sup>, als auch eine freie OH-Funktion besitzen, führte (im Molverhältnis 1:1) weder zu *O*-Acylderivaten, noch zu den 1,2,4-Oxadiazolidin-3,5-dionen. In den meisten Fällen kam es zu Produktgemischen, die nicht getrennt werden konnten. Im Falle des 4-Hydroxy-1-methyl-1-phenylsemicarbazids **5d** gelang es, als Reaktionsprodukt der Umsetzung mit Chlorameisensäuremethylester unter Triethylaminzusatz das Azodicarbonsäurehydrazid<sup>a</sup> **21** zu isolieren. Die gleiche Reaktion trat bei der Umsetzung mit CDI ein.

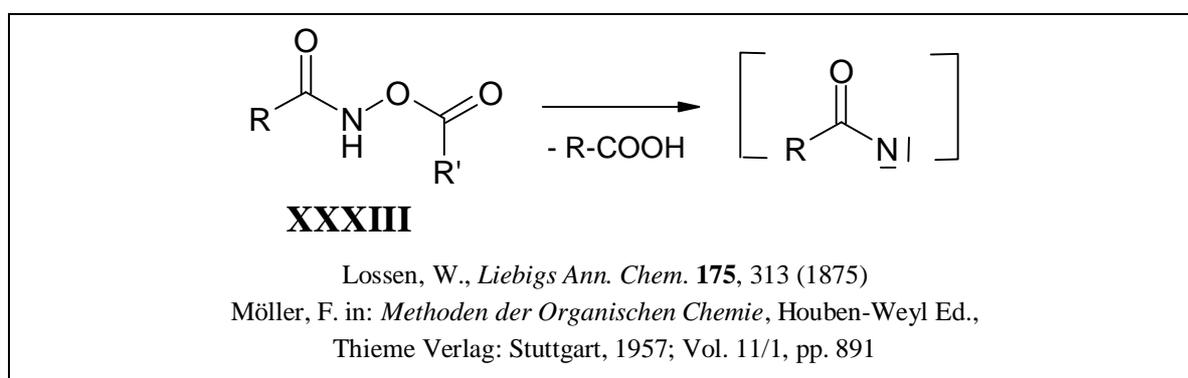
<sup>a</sup> Für Azodicarbonsäurederivate sind in den vergangenen Jahren eine Reihe biologischer Wirkungen gefunden worden. Insbesondere Azodicarbonsäureamide zeigen antivirale Effekte. Das unsubstituierte Azodicarboxamid ist in klinischer Prüfung zur Behandlung von AIDS. Es hemmt durch Interaktion mit Nucleokapsid-Proteinen die HIV-1-Replikation<sup>97</sup>. Andere Azodicarboxamidderivate hemmen die Cystein-Proteinase von Picornaviren wie Hepatitis-A- oder Rhinoviren.<sup>98</sup>

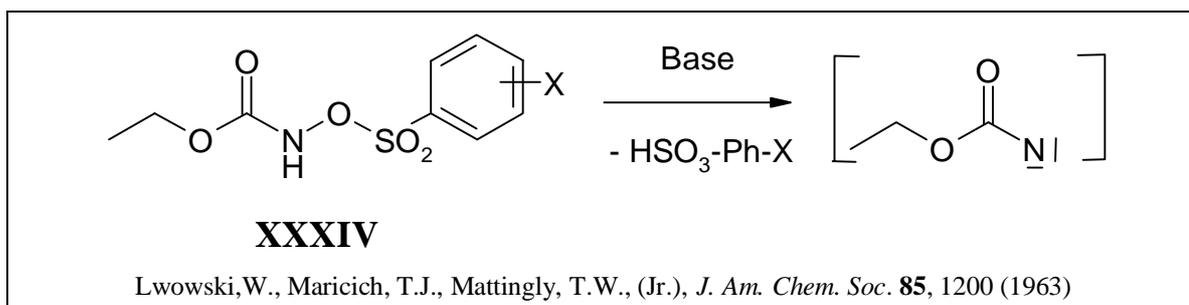
**Schema 32:** Umsetzung von 4-Hydroxy-1-methyl-1-phenylsemicarbazid mit Kohensäurederivaten



Als Reaktionsmechanismus kann im ersten Schritt eine *O*-Acylierung an der 4-Hydroxylgruppe mit anschließender Eliminierung von Kohensäuremethylester unter Nitrenbildung in  $N^4$ -Position vermutet werden. Im Gegensatz zu den stabilen und isolierbaren Acylierungsprodukten mit Benzoylchlorid ist bei den Kohensäurederivaten die  $\alpha$ -Eliminierung bevorzugt. Eine analoge Nitrenbildung ist als nicht isolierbare Zwischenstufe bei der *Lossen-Umlagerung*<sup>99, 100</sup> von acylierten Hydroxamsäuren **XXXIII** unter thermischer Belastung bekannt. Vergleichbar ist ebenfalls die baseninduzierte  $\alpha$ -Eliminierung bei *N*-Arylsulfonyloxy-carbaminsäureestern **XXXIV**.<sup>101, 102</sup>

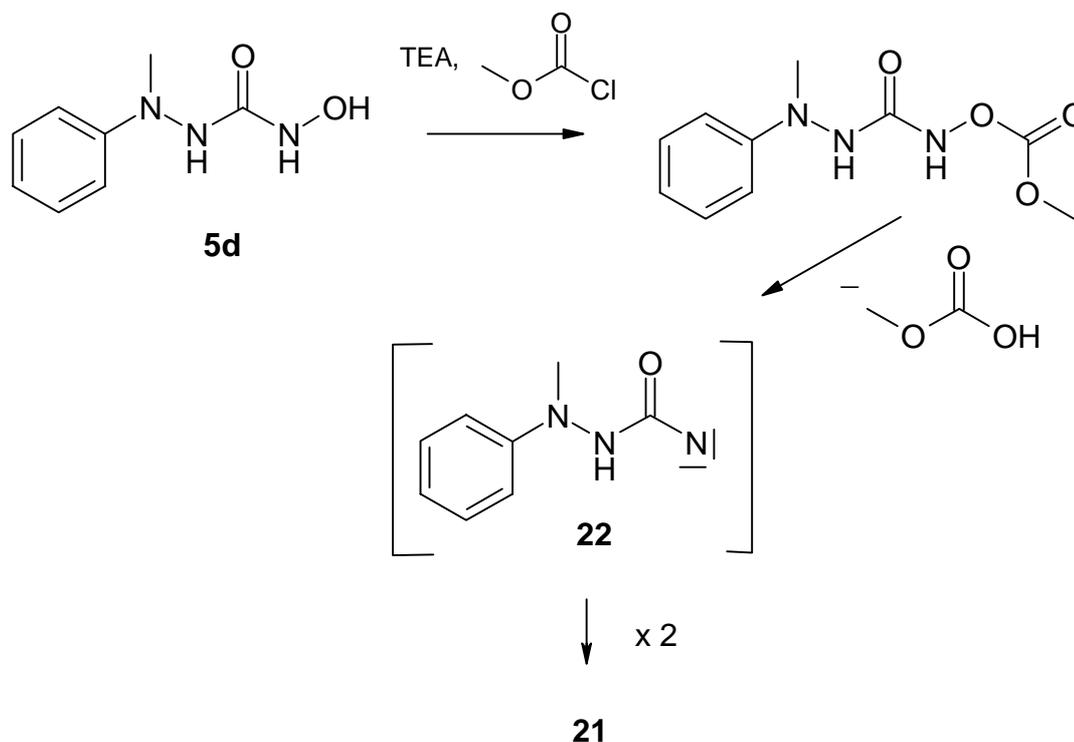
**Schema 33:** Nitrenbildung bei acylierten Hydroxamsäurederivaten





Im zweiten Schritt kommt es dann zur Dimerisierung der Acylnitrene **22** zu den Azodicarbonsäurehydraziden **21** (s. Schema 34, Seite 61). Dieser zweite Schritt ist bei Arylnitrenen bekannt, die ihren Elektronenmangel am Stickstoff durch die Bildung von Azobenzolen ausgleichen.<sup>103</sup>

**Schema 34:** Reaktionsmechanismus der Bildung des Azodicarbonsäurehydrazids **21**

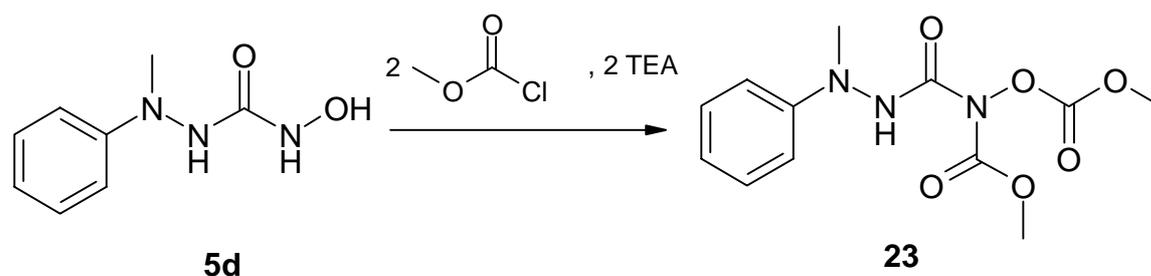


Bei Azodicarbonsäurehydraziden ist *E/Z*-Isomerie möglich. Aufgrund der spektroskopischen Daten konnte keine Zuordnung getroffen werden. Im <sup>1</sup>H-NMR- und auch im <sup>13</sup>C-NMR-Spektrum ist zwar ein doppelter Signalsatz (Signalverhältnis 1:1) für die Methyl- bzw. Phenylprotonen/Kohlenstoffe erkennbar; es ist jedoch nicht ersichtlich, ob es sich dabei um einen Effekt der möglichen Hydrazid-Tautomerie oder um *E/Z*-Isomere handelt<sup>a</sup>

<sup>a</sup> Diarylazoverbindungen zeigen cis/trans-Isomerisierungen z.B. durch Protonenkatalyse oder Autokatalyse durch funktionelle Gruppen im Molekül.<sup>104</sup> Es ist somit wahrscheinlich, daß das

Führte man die Reaktion von **5d** mit Chlorameisensäuremethylester im Molverhältnis 1:2 durch und tropfte unter Eiskühlung und starkem Rühren gleichzeitig den Ester und Triethylamin hinzu, so kam es zur Bildung des *N,O*-bis-acylierten Derivates **23**.

**Schema 35:** Umsetzung von 4-Hydroxy-1-methyl-1-phenylsemicarbazid mit 2 Äquivalenten Chlorameisensäureester



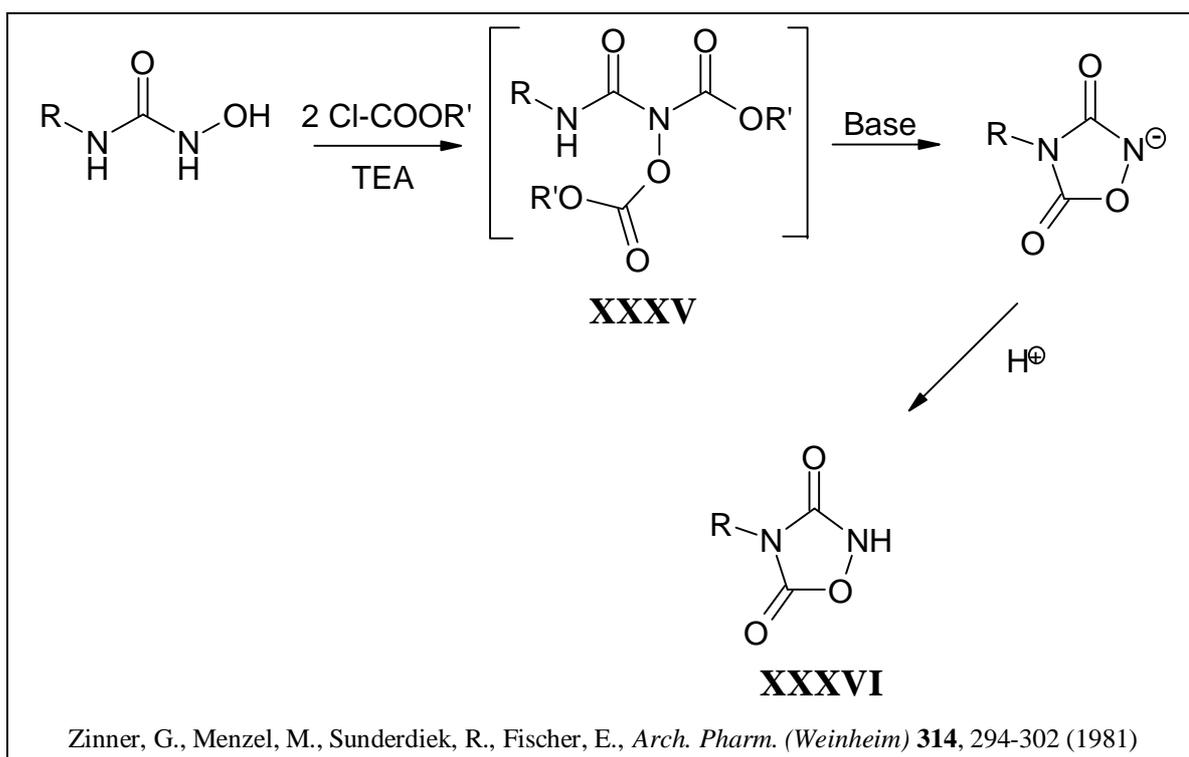
Auch hier wurde vermutlich zuerst die Hydroxyfunktion acyliert. Dies geht mit einer Erhöhung der Acidität am Stickstoff in Position 4 einher, so daß die  $N^4$ -deprotonierte Form eher einer weiteren Acylierung unterliegt als unter Nitrenbildung zu reagieren.

#### 2.4.2.2 Verwendung von Schutzgruppen bei der Synthese von 2-unsubstituierten 4-Amino-1,2,4-oxadiazolidin-3,5-dionen

Hydroxyharnstoffanaloga des im vorhergehenden Kapitel besprochenen *N<sup>4</sup>*,*O*-bis-acylierten Hydroxysemicarbazids **23** wurden von *Zinner, Menzel, Sunderdiek und Fischer* zur Herstellung von 2-unsubstituierten 1,2,4-Oxadiazolidin-3,5-dionen verwendet. Der Hydroxyharnstoff wurde dabei mit der doppelten Molmenge Triethylamin und Chlorameisensäureester zur Reaktion gebracht und das entstandene 4-Alkoxy-carbonyl-4-alkoxy-carbonyl-oxysemicarbazid **XXXV** mit wäßriger Natronlauge erwärmt. Dabei kam es zur Ausbildung des Oxadiazolidinringes und gleichzeitig zur Hydrolyse der exocyclischen Carbaminsäure. Nach Ansäuern konnte das 2-unsubstituierte Oxadiazolidindion-Derivat **XXXVI** isoliert werden (s. Schema 36, Seite 63).<sup>35</sup>

---

Azodicarbonsäurehydrazid **22** über die Zwischenstufe der tautomeren Hydroxyiminoform in das entsprechende Stereoisomer übergehen kann.

**Schema 36:** Synthese 2-unsubstituierter 1,2,4-Oxadiazolidin-3,5-dione


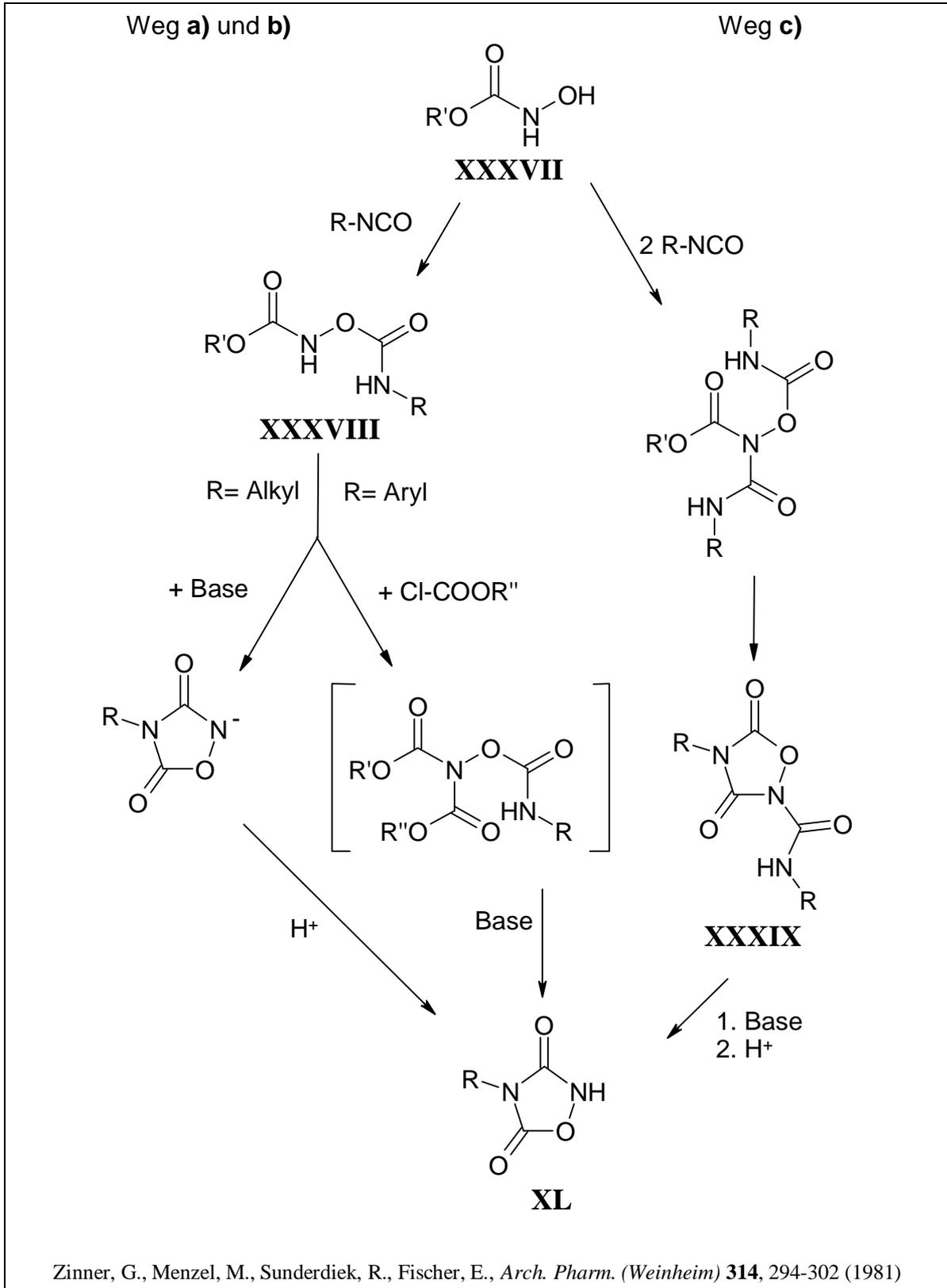
Als weitere Möglichkeiten zur Synthese der in 2-Stellung unsubstituierten Derivate **XL** beschrieben dieselben Autoren (s. Schema 37):

- a) die Umsetzung von *N*-Hydroxycarbamaten **XXXVII** mit *Alkylisocyanaten* und Ringschluß der entstandenen *N*-Carbamoyloxyurethane **XXXVIII** mit Alkali (vergl. Kapitel 2.1.3 a), Seite 15),
- b) die Umsetzung von *N*-Hydroxycarbamaten mit *Arylisocyanaten* und Umsetzung der entstandenen *N*-Carbamoyloxyurethane **XXXVIII** mit Chlorameisensäureestern,
- c) die Umsetzung von *N*-Hydroxycarbamaten mit 2 Mol Isocyanat, mit Base Ringschluß zum 2-Carbamoyloxadiazolidindion **XXXIX** und alkalische Hydrolyse zum 2-unsubstituierten Derivat **XL**.

Die unterschiedliche Reaktionsführung bei den Umsetzungsprodukten von *N*-Hydroxycarbamaten mit *Alkyl-* oder *Arylisocyanaten* erklären die Autoren damit, daß die entstandenen *N*-Carbamoyloxyurethane mit alkyliertem Stickstoff noch nukleophil genug sind, um mit der Carbaminsäureester-Funktion zu reagieren. Der Stickstoff der entsprechenden arylierten Derivate ist dazu nicht mehr in der Lage, kann

aber anscheinend mit einem neu eingeführten Chlorameisensäureester zur Reaktion gebracht werden.

**Schema 37**



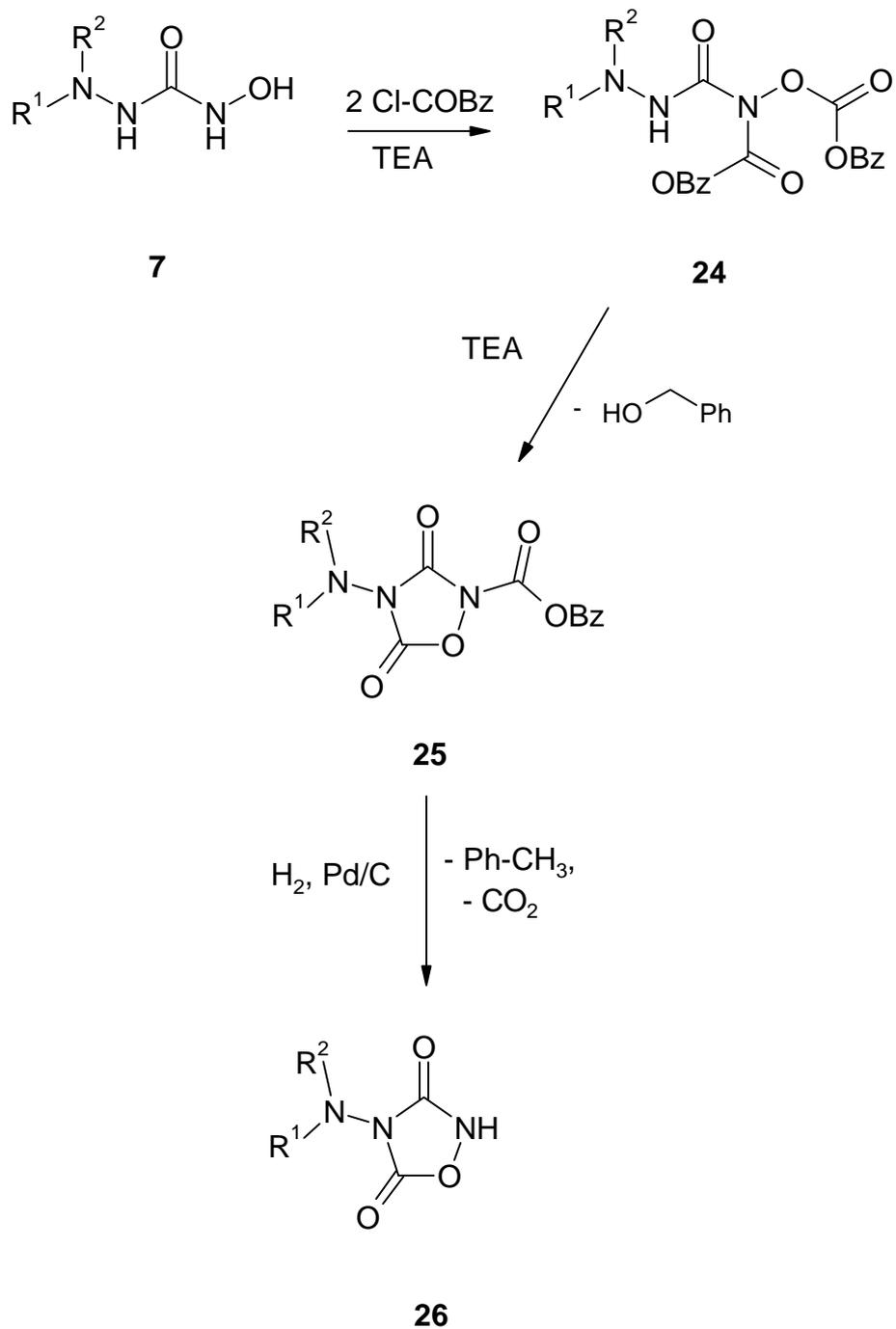
Im Rahmen dieser Arbeit wurde ein von *Zinner, Menzel und Sunderdiek* abweichendes Verfahren zur Synthese der 2-unsubstituierten Oxadiazolidindion-Derivate eingesetzt. Die Synthesewege a), b) und c) waren nur schlecht auf die 4-Amino-1,2,4-oxadiazolidin-3,5-dione übertragbar, da sie im ersten Schritt anstelle des Einsatzes von Alkyl- bzw. Arylisocyanaten die Umsetzung mit *N*-Aminoisocyanaten ( $R_2N-N=C=O$ ) erforderlich gemacht hätten. Diese sind jedoch nur schwer rein zu gewinnen. Deswegen wurden als Edukte wiederum die 4-Hydroxysemicarbazide gewählt. Diese wurden jedoch - abweichend von *Zinners* Umsetzung der *N*-Hydroxyharnstoffe mit 2 Äquivalenten Chlorameisensäurealkylester - mit 2 Mol Chlorameisensäurebenzylester zur Reaktion gebracht. Bei Eiskühlung und langsamem, gleichzeitigem Zutropfen von Triethylamin und Chlorameisensäurebenzylester entstanden dabei die *N*<sup>4</sup>,*O*-bis-acylierten Verbindungen **24**. Diese konnten nun unter Abspaltung von Benzylalkohol zu den 2-Benzylloxycarbonyl-4-amino-oxadiazolidinen **25** cyclisieren. Der exocyclische Ester („Cbz-Gruppe“) wurde anschließend nicht wie bei den von *Zinner* hergestellten Derivaten alkalisch hydrolysiert und decarboxyliert, sondern konnte durch Hydrierung entfernt werden.

Dazu wurde die schon in Kapitel 2.4.1.3, Seite 56 erwähnte Methode mit elementarem Wasserstoff an Palladium/Aktivkohle als Katalysator eingesetzt. Diese Vorgehensweise erschien günstiger, denn Zersetzungsreaktionen der gewünschten 4-Amino-oxadiazolidin-3,5-dione können bei geeigneter Reaktionsführung<sup>a</sup> ausgeschlossen werden. Dagegen geht die von *Zinner* durchgeführte alkalische Hydrolyse entsprechender exocyclischer Ester immer mit der Gefahr der hydrolytischen Ringöffnung einher.

---

<sup>a</sup> Die hydrogenolytische Abspaltung erfolgte unter IR-Kontrolle, und das Einwirken von elementarem Wasserstoff wurde auf wenige Minuten beschränkt.

**Schema 38:** Synthese 2-unsubstituierter 4-Amino-1,2,4-oxadiazolidin-3,5-dione



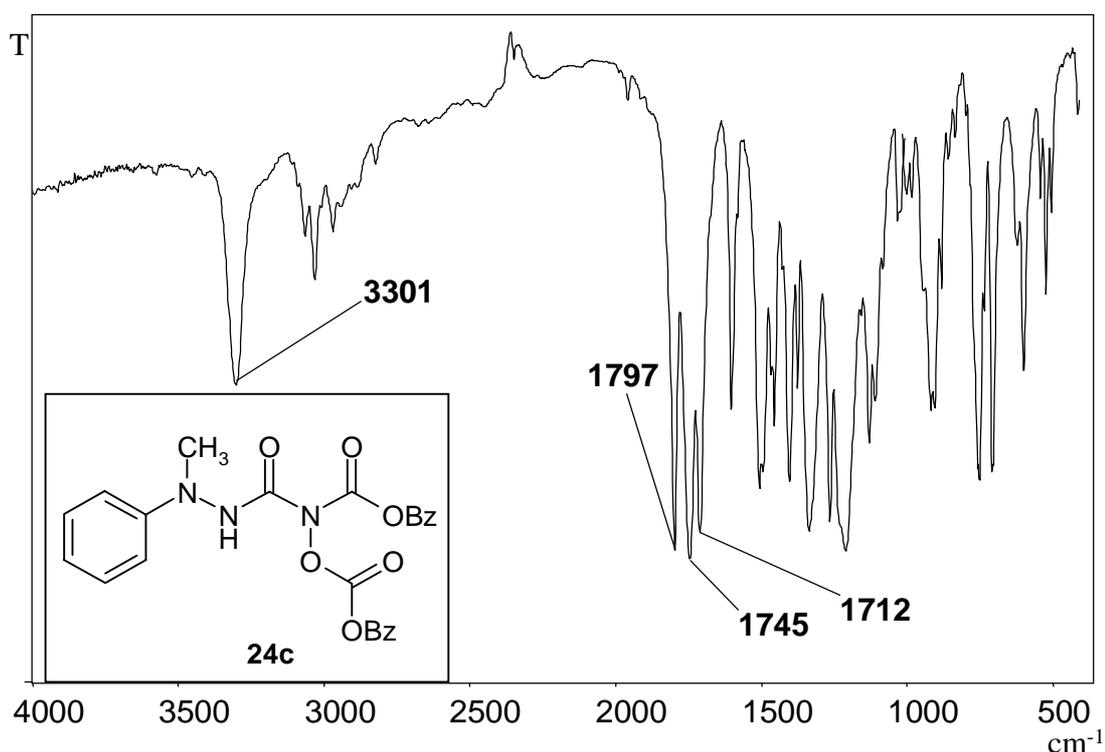
Bz = -CH<sub>2</sub>-Ph

24/25/26	R1	R2
<b>a</b>	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> -	
<b>b</b>	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -O-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	
<b>c</b>	Ph	CH <sub>3</sub>

In einigen Fällen konnten die  $N^4,O$ -bis-acylierten Verbindungen **24** zur Struktursicherung isoliert werden. In den anderen Fällen konnte man ihr Entstehen im Infrarotspektrum verfolgen: Nach Zutropfen von Triethylamin und Chlorameisensäurebenzylester wurde das 4-Hydroxysemicarbazid rasch zweifach acyliert. Da nach erfolgter  $O$ -Acylierung die Acidität der  $N^4$ -Position erhöht und damit die Reaktion eines weiteren Säurechlorids an dieser Stelle begünstigt war, konnte man im IR-Spektrum zu keiner Zeit Banden für ein monoacyliertes Derivat erkennen. Die bisacylierten Verbindungen waren durch die Absorptionen bei  $1790 - 1800\text{ cm}^{-1}$  („ $O$ -Cbz“) und eine nur wenig intensivere bei  $\sim 1750\text{ cm}^{-1}$  charakterisiert. Für letztere ist die Carbonylschwingung der  $N^4$ -Cbz-Gruppe verantwortlich. Das Infrarotsignal des Semicarbazid-Carbonyls wurde durch die zweifache Acylierung zu höheren Wellenzahlen verschoben (von  $\sim 1660\text{ cm}^{-1}$  nach  $1715\text{ cm}^{-1}$ ).

Abbildung 4 zeigt ein für die bisacylierten Verbindungen typisches Infrarotabsorptionsspektrum.

**Abbildung 4:** Infrarotspektrum des  $N^4,O$ -bis-acylierten 4-Hydroxy-1-methyl-1-phenylsemicarbazids **24c**<sup>a</sup>



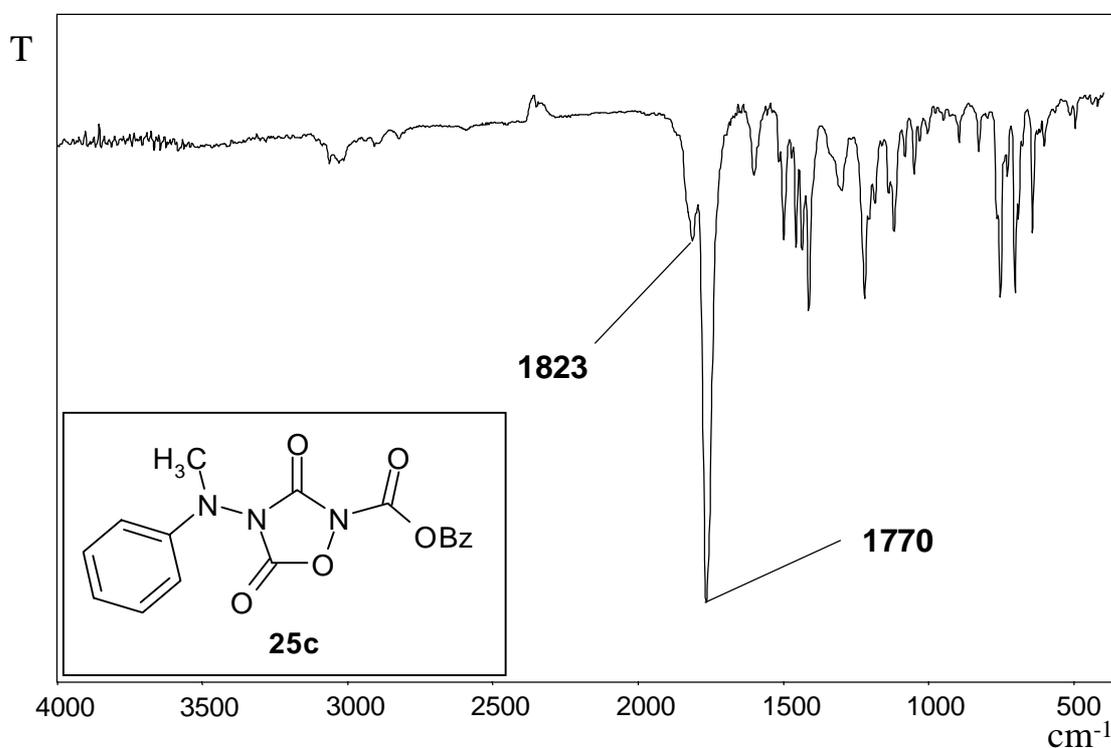
Unter Zusatz von Triethylamin und Erwärmen der Verbindungen **24** kam es dann zum Ringschluß, der im Infrarotspektrum an einer starken

<sup>a</sup> Verbindung **24c** wird nach IUPAC als 4-Benzyloxycarbonyl-4-benzyloxycarbonyloxy-1-methyl-1-phenylsemicarbazid bezeichnet.

Intensitätszunahme der Bande bei  $1770\text{--}1800\text{ cm}^{-1}$ , einem Verschwinden der Bande bei  $1750\text{ cm}^{-1}$  sowie  $1715\text{ cm}^{-1}$  und dem Entstehen einer sehr schwach ausgeprägten Absorption bei  $1820\text{--}1840\text{ cm}^{-1}$  zu erkennen war. Letztere war dem Ringcarbonyl an Position 5 zuzuordnen. Das Signal mit der kleineren Wellenzahl wurde sowohl von dem Ringcarbonyl am  $\text{C}^3$ -Atom, als auch von dem Carbonyl der *N*-Cbz-Gruppe hervorgerufen.

Das Infrarotspektrum der cyclisierten Verbindungen **25** wies aufgrund des Fehlens von NH-Protonen keine Signale im Bereich von  $3200\text{--}3400\text{ cm}^{-1}$  auf.

**Abbildung 5:** Infrarotspektrum des 2-Cbz-geschützten 4-(*N*-Methyl-*N*-phenylamino)-1,2,4-oxadiazolidin-3,5 dions **25c**



Die hydrolytische Abspaltung der an Position 2 verbliebenen Schutzgruppe ging mit einer Verschiebung der Absorption zu kleineren Wellenzahlen einher, so daß für die in 2-Position unsubstituierten 4-Amino-1,2,4-oxadiazolidin-3,5-dione ähnliche Absorptionsmaxima wie auch für an 2-Stellung substituierte Derivate gefunden wurden ( $\text{C}^3=\text{O} \sim 1750\text{ cm}^{-1}$ ,  $\text{C}^5=\text{O} \sim 1820\text{ cm}^{-1}$ ).<sup>a</sup> Die Signale der Cbz-geschützten und der ungeschützten

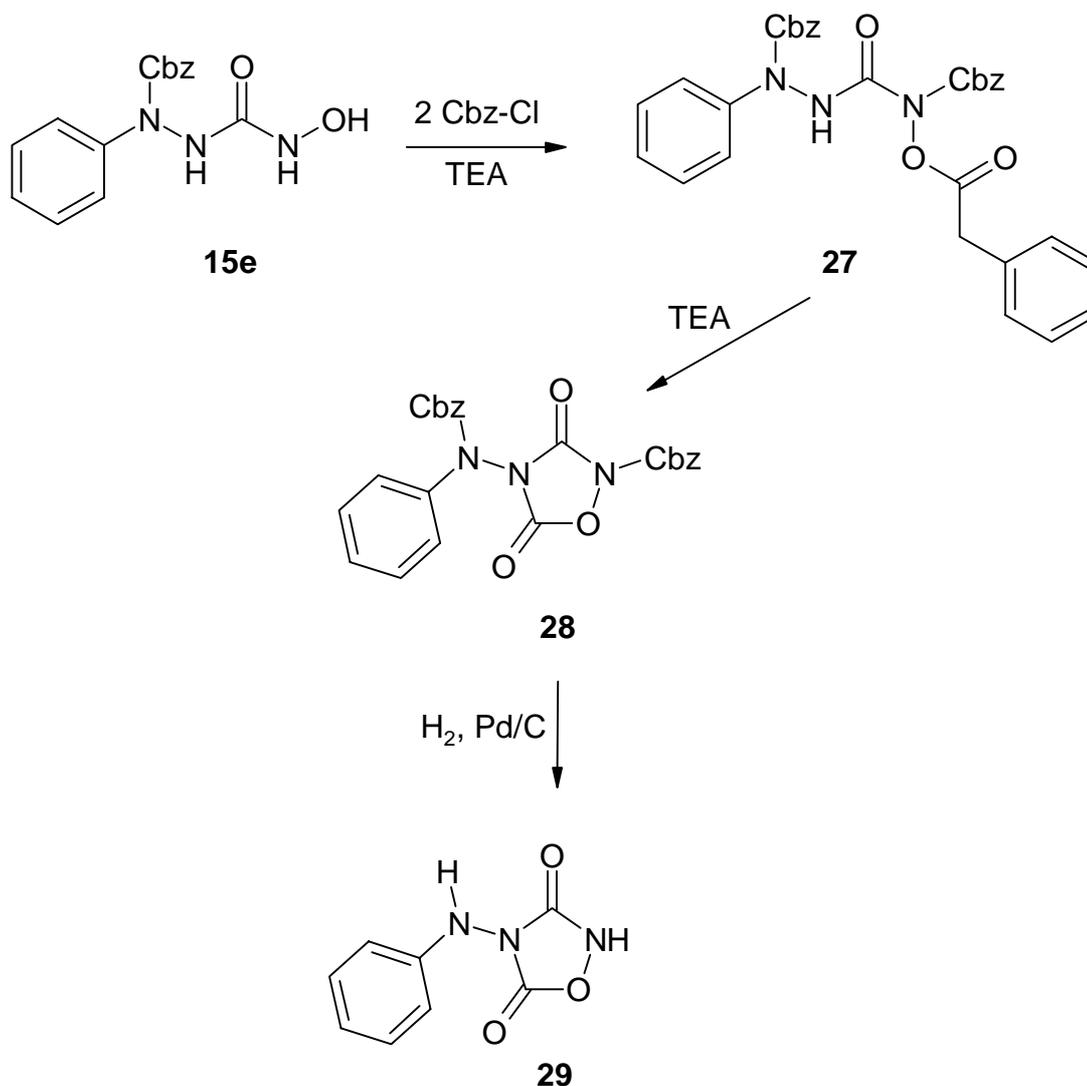
<sup>a</sup> Anders als bei den in Kapitel 2.4.1.3, Seite 56 beschriebenen 2-substituierten Derivaten, die eine Schutzgruppe an der 4-Aminofunktion tragen, ist bei den 2-unsubstituierten Oxadiazolidindionen die alternative Abspaltung der Cbz-Gruppe mit Trifluormethansulfonsäure/Thioanisol nicht empfehlenswert. Zwar kommt es hierbei zu einer sehr schnellen Deblockierung, allerdings ist die Aufarbeitung des Ansatzes dadurch erschwert, daß Trifluormethansulfonsäure und das an Position 2 NH-acide Oxadiazolidindion **26** sich z.B. durch Ausschütteln oder Säulenchromatographie kaum trennen lassen.

Oxadiazolidindione unterschieden sich jedoch z.T. nur um 10-15  $\text{cm}^{-1}$ . Das Fehlen der Schutzfunktion führte bei den Verbindungen **26** aber zu einer ausgeprägten NH-Absorptionsbande bei 3200  $\text{cm}^{-1}$ .

Ging man bei der Synthese von *N*<sup>1</sup>-Cbz-geschütztem 1-Phenyl-4-hydroxysemicarbazid **15e** aus, so wurden bei der katalytischen Hydrierung beide Schutzfunktionen - d.h. sowohl die in Position 3 des Ringes, als auch die an der 4-Phenylaminofunktion - entfernt, und man erhielt 4-Phenylamino-1,2,4-oxadiazolidin-3,5-dion **29** (s. Schema 39).

Die Carbonylabsorptionen im Infrarotspektrum waren durch die zusätzliche Cbz-Funktion um 10-15  $\text{cm}^{-1}$  hypsochrom verschoben; sie selber bewirkte Banden bei 1720  $\text{cm}^{-1}$  (ringoffen) bzw. 1740  $\text{cm}^{-1}$  (cyclisiert).

**Schema 39:** Synthese des 4-Phenylamino-1,2,4-oxadiazolidin-3,5-dions **29**



### 3 Synthese der 4-Amino-5-thioxo-1,2,4-oxadiazolidin-3-one

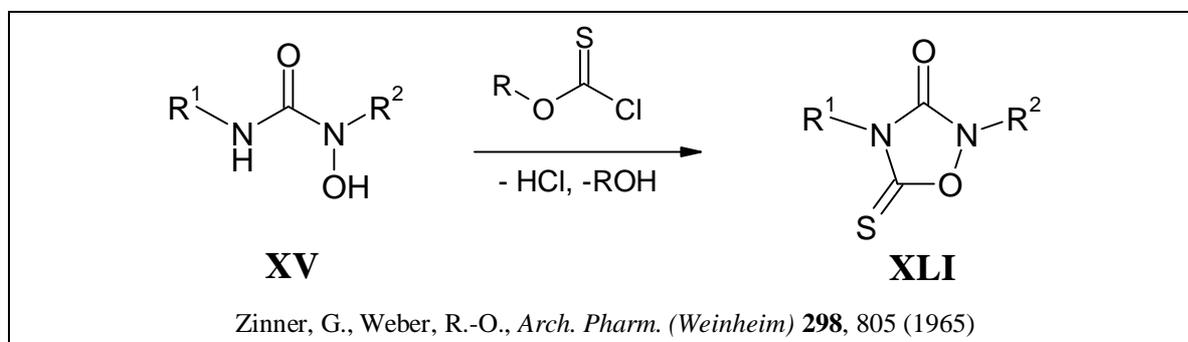
Neben 3-Amino-1,3-oxazolidin-2,4-dionen wie Famoxadon zeigen auch die 2-Thioxo-derivate ausgeprägte fungizide Wirkung gegenüber phytopathogenen Keimen.<sup>105</sup> Daher wurden im Rahmen dieser Arbeit auch die analogen Oxadiazolidinderivate mit Thioxfunktion in 5-Stellung synthetisiert und auf ihre biologische Wirkung hin überprüft.

#### 3.1 5-Thioxo-1,2,4-oxadiazolidin-3-one

##### 3.1.1 Literaturübersicht

5-Thioxo-1,2,4-oxadiazolidin-3-one **XLI** sind bisher nur wenig erforscht. Ihre Darstellung erfolgt in der Regel über die Hydroxyharnstoffe **XV**; so wurden sie erstmals von *Zinner und Weber* durch Umsetzung der Hydroxyharnstoffe mit Chlorthioameisensäure-*O*-alkylestern hergestellt.<sup>106</sup> *Voß, Fischer und Werchan* cyclisierten abweichend mit Thiophosgen.<sup>a</sup>

##### Schema 40: Synthese der 5-Thioxo-1,2,4-oxadiazolidin-3-one



Ebenso wie für die 1,2,4-Oxadiazolidin-3,5-dione sind auch für die 5-Thioxoderivate herbizide Eigenschaften beschrieben worden.<sup>108, 109</sup>

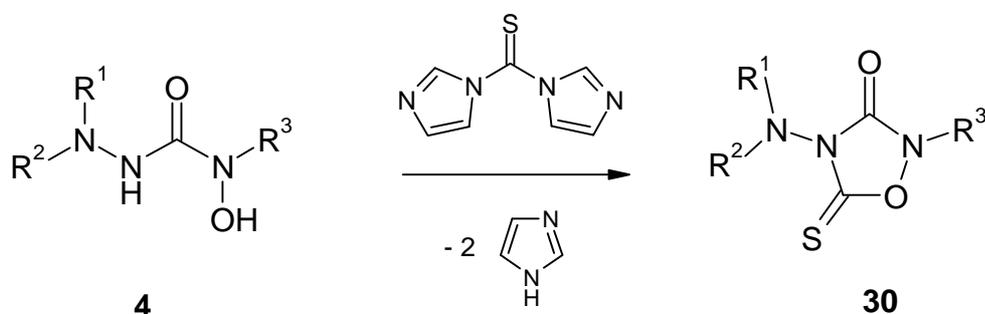
<sup>a</sup> *Voß, Fischer und Werchan* gingen anstelle der Hydroxyharnstoffe von Hydroxyguanidinen aus, die nach cyclisierender Thiocarbonylierung mit Thiophosgen zu den 3-Imino-1,2,4-oxadiazolidin-5-thionen sauer hydrolysiert und damit in die 5-Thioxo-1,2,4-oxadiazolidin-3-one überführt wurden.<sup>107</sup>

## 3.2 4-Amino-5-thioxo-1,2,4-oxadiazolidin-3-one

### 3.2.1 Synthese von 5-Thioxo-1,2,4-oxadiazolidin-3-onen mit disubstituierter 4-Aminofunktion

Als Edukte für die Synthese der 4-aminosubstituierten 5-Thioxo-1,2,4-oxadiazolidin-3-one dienten wie im Fall der Oxadiazolidin-3,5-dione 4-Hydroxysemicarbazide **4**. Diese wurden mit 1,1'-Thiocarbonyldiimidazol zur Reaktion gebracht.

**Schema 41:** Synthese der 5-Thioxo-1,2,4-oxadiazolidin-3-one mit disubstituierter 4-Aminofunktion



1,1'-Thiocarbonyldiimidazol (TCDI) ist hinsichtlich seiner Verwendung mit dem Sauerstoffanalogon CDI vergleichbar. Die Reaktivität von TCDI ist allerdings wegen der geringeren positiven Polarisierung des Thiocarbonyl-Kohlenstoffes im Vergleich zu dem des Carbonyls im CDI deutlich geringer. Die Hydrolyse des TCDIs verläuft z.B. ~150 mal langsamer als die des CDIs.<sup>a</sup>

Trotz dieser geringeren Reaktivität konnte auch bei Zusatz von 1,1'-Thiocarbonyldiimidazol zu der Lösung des 4-Hydroxysemicarbazids kein Azolid als Zwischenstufe isoliert oder im Infrarotspektrum beobachtet werden. Unmittelbar nach Beendigung der Zugabe von TCDI blieb die Eisen(III)-Reaktion aus, und es trat im IR die für die C<sup>3</sup>-Carbonylabsorption typische Bande bei 1750-1760 cm<sup>-1</sup> auf.

Die Aufarbeitung und Reinigung erfolgte säulenchromatographisch mit Laufmittelgemischen aus Dichlormethan, Ethylacetat und Petrolether.

<sup>a</sup> *Staab, Bauer und Schneider* untersuchten die Hydrolyse verschiedener *N,N'*-Carbonylbisazole und analoger Verbindungen in THF/Wasser-Gemischen. Die Halbwertszeit betrug für TCDI 275 Minuten, bei CDI jedoch nur 1,8 Minuten.<sup>110</sup>

Der Versuch, 4-Hydroxysemicarbazide mit 4-Arylsubstitution zu den 5-Thioxo-1,2,4-oxadiazolidin-3-onen umzusetzen, führte in allen Fällen zu Gemischen nicht identifizierbarer Abbauprodukte.

**Tabelle 7: 5-Thioxo-1,2,4-oxadiazolidin-3-one mit disubstituierter 4-Aminofunktion**

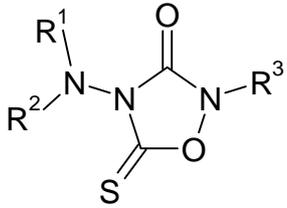
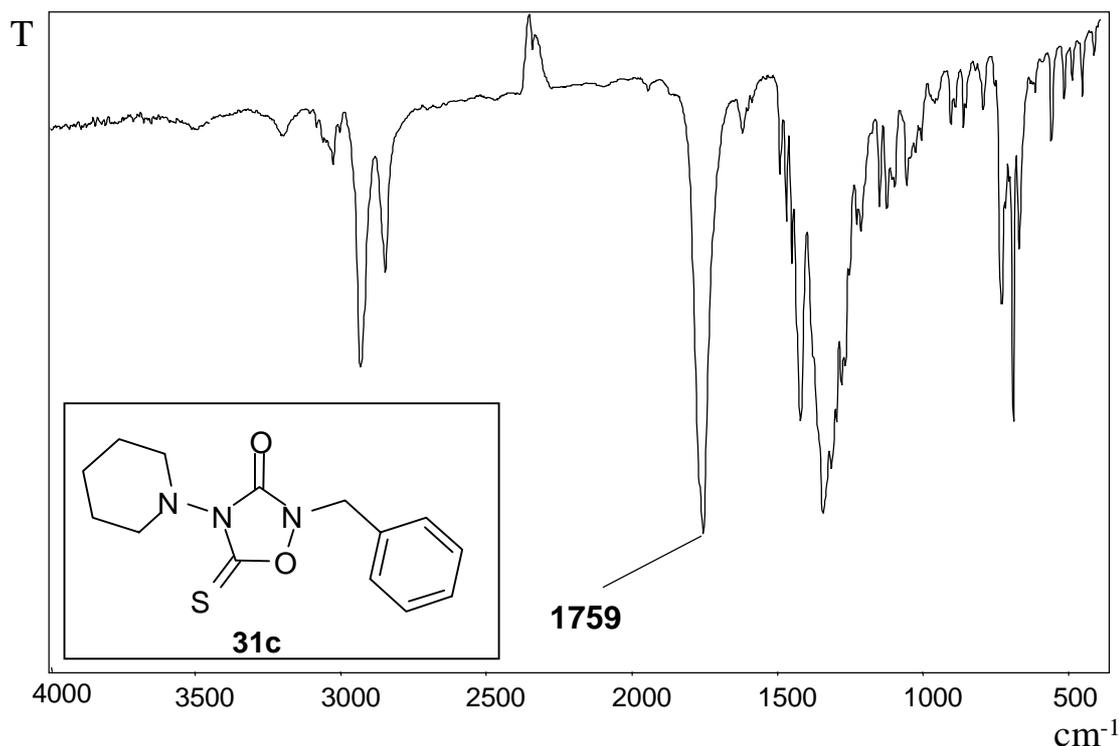
 <b>30</b>	<b>R<sup>1</sup></b>	<b>R<sup>2</sup></b>	<b>R<sup>3</sup></b>
<b>a</b>	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> -		CH <sub>3</sub>
<b>b</b>			CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>
<b>c</b>			CH <sub>2</sub> -Ph
<b>d</b>			C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>
<b>e</b>	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -O-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -		CH <sub>3</sub>
<b>f</b>			CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>
<b>g</b>			CH <sub>2</sub> -Ph
<b>h</b>			C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>
<b>i</b>			CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -Ph
<b>j</b>	Ph	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>
<b>k</b>			CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>
<b>l</b>			CH <sub>2</sub> -Ph

Abbildung 6 zeigt ein für 4-Amino-5-thioxo-1,2,4-oxadiazolidin-3-one typisches Infrarotabsorptionsspektrum der Verbindung **31c**.

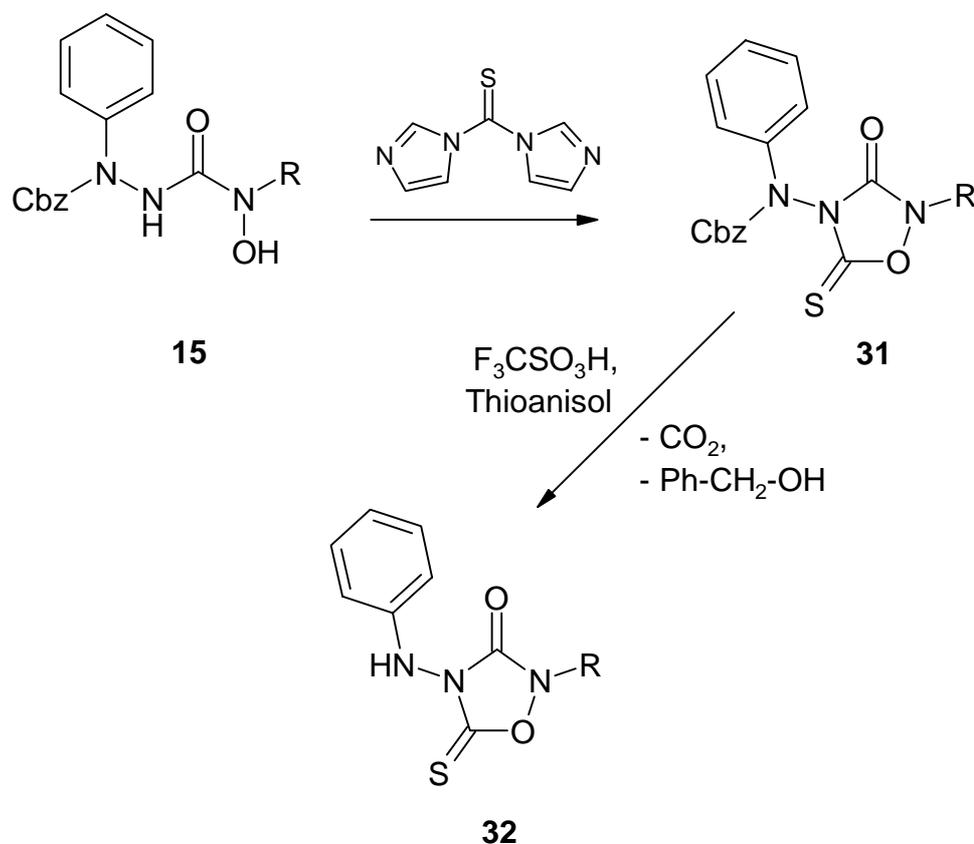
**Abbildung 6:** Infrarotspektrum von 2-Benzyl-4-(1-piperidino)-5-thio-1,2,4-oxadiazolidin-3-on **31c**



### 3.2.2 Synthese von 5-Thio-1,2,4-oxadiazolidin-3-onen mit einfach phenylsubstituierter 4-Aminofunktion

Der carbonylierende Ringschluß 1-Cbz-geschützter 4-Hydroxysemicarbazide **15** mit CDI (vergl. Kapitel 2.4.1.3, Seite 54) ließ sich auch auf die Reaktion mit TCDI übertragen. So konnten die an der 4-Aminofunktion einfach phenylsubstituierten 5-Thio-1,2,4-oxadiazolidin-3-one über die Zwischenstufe **31** mit anschließendem Entfernen der Schutzgruppe gewonnen werden. Die hydrogenolytische Abspaltung der Cbz-Gruppe mit elementarem Wasserstoff an Palladium/Aktivkohle war bei den Thioxoderivate nicht möglich, da sie als schwefelhaltige Verbindungen zur Inaktivierung und Vergiftung des Katalysator geführt hätten. Daher wurde bei diesen Derivaten die Schutzgruppe hydrolytisch mit Trifluormethansulfonsäure/Thioanisol entfernt (vergl. Kapitel 2.4.1.3, Seite 54).

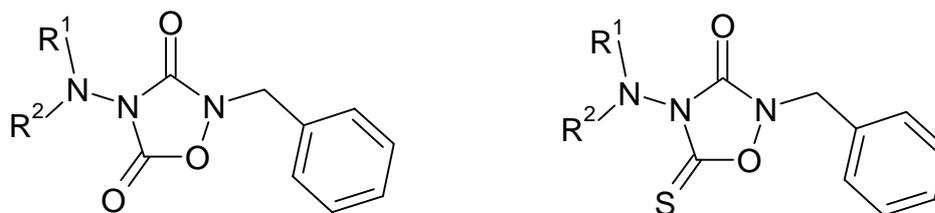
**Schema 42:** Synthese von 4-Phenylamino-5-thioxo-1,2,4-oxadiazolidin-3-onen



<b>31/32</b>	<b>R</b>
<b>a</b>	$CH_3$
<b>b</b>	$CH(CH_3)_2$
<b>c</b>	$(CH_2)_2Ph$

3.2.3 Zersetzungsreaktionen von 4-Amino-5-thioxo-1,2,4-oxadiazolidin-3-onen und 4-Amino-1,2,4-oxadiazolidin-3,5-dionen mit 2-Benzylsubstituenten

Während der Herstellung der 2-Benzyl-1,2,4-oxadiazolidin-3,5-dione **9c**, **9j**, **9r** und ihrer 5-Thioxoderivate **30c**, **30g** und **30l** aus den entsprechenden 4-Benzyl-4-hydroxysemicarbaziden **4** und CDI bzw. TCDI traten im IR-Spektrum z.T. Signale auf, die auf eine Zersetzung der Oxadiazolidinderivate hindeuteten.



<b>9c</b>	$R^1/R^2 = -(CH_2)_5-$	<b>30c</b>
<b>9j</b>	$R^1/R^2 = -(CH_2)_2-O-(CH_2)_2-$	<b>30g</b>
<b>9r</b>	$R^1/R^2 = Ph, CH_3$	<b>30l</b>

Bei der Darstellung der Oxoderivate konnten direkt nach Beendigung der CDI-Zugabe die für die Oxadiazolidindione charakteristischen Carbonylabsorptionen bei  $1750\text{ cm}^{-1}$  und  $1820\text{ cm}^{-1}$  beobachtet werden. Wurde die Reaktionslösung nicht zügig aufgearbeitet, sondern mehrere Stunden rühren gelassen, zeigte das Infrarotspektrum keine den Oxadiazolidindionen zuzuordnenden Signale mehr. Stattdessen wurden Carbonylabsorptionen bei  $\sim 1670\text{ cm}^{-1}$  und  $1625\text{ cm}^{-1}$  beobachtet. Derselbe Effekt trat bei der Darstellung der 5-Thioxoderivate auf.

Diese Abbaureaktionen konnten in beiden Fällen verhindert werden, wenn die Oxadiazolidine unter Eiskühlung synthetisiert und zügig gereinigt wurden. Dazu wurde der Ansatz nach Beendigung der Reaktion zur Entfernung des größten Anteils an Imidazol mit Eiswasser ausgeschüttelt, die getrocknete organische Phase unterhalb von  $40^\circ\text{C}$  eingengt und die gewünschten Verbindungen nach säulenchromatographischer Aufarbeitung isoliert.

Dennoch zeigten die NMR-Spektren der in  $\text{DMSO-d}_6$  gelösten Oxadiazolidindione **9c**, **9j** und **9r** neben den erwarteten Signalen solche, die auf Zersetzungsprodukte hindeuteten. Bei Verwendung von  $\text{CDCl}_3$  als Lösemittel traten diese nicht auf.

Von den in  $\text{DMSO-d}_6$  vermessenen Proben wurden nach ca. acht Tagen erneut NMR-Spektren aufgenommen, wobei sich keine Oxadiazolidine, jedoch *zwei* verschiedene Zersetzungsprodukte nachweisen ließen.

Diese Spektren stimmten mit denen der Zersetzungsprodukte überein, die nach längerem Stehenlassen des Reaktionsansatzes ohne Entfernen des Imidazols durch Ausschütteln mit Wasser entstanden waren. Man kann daher davon ausgehen, daß die Zersetzungsprodukte, die beim Lösen der Oxadiazolidinderivate in  $\text{DMSO}$  nach einigen Tagen auftraten, mit denen übereinstimmen, die durch längere Imidazoleinwirkung entstanden sind.

Trotz mehrfacher Bemühungen gelang es nicht, eines der Zersetzungsprodukte analysenrein zu gewinnen. Deswegen konnten nur die

Spektraldaten zur Strukturaufklärung herangezogen werden. Ein weiterer Hinweis ergab sich aus dem Geruch nach Benzaldehyd, der bei einigen 2-Benzyl-oxadiazolidin-3,5-dionen nach mehrmonatiger Lagerung auftrat.<sup>a</sup>

Die  $^1\text{H}/^{13}\text{C}$ -Heteronukleare Verschiebungskorrelation der in DMSO- $d_6$  als erstes aufgetretenen Zersetzungsprodukte von **9j** und **9r** zeigten zwei Proton-Signale bei  $\sim 9$  ppm und  $\sim 9.3$  ppm. Das stärker tieffeldverschobene Signal wurde durch ein bewegliches Proton hervorgerufen, während dem anderen ein tertiärer Kohlenstoff zugeordnet war. Die chemische Verschiebung dieses C-Atoms lag mit 168 ppm in einem für Azomethin-Kohlenstoffe typischen Bereich.

Daneben traten Peaks für den aromatischen Rest und für die Hydrazinkomponente auf. Das Zersetzungsprodukt rief im für Carbonylsignale typischen Bereich des  $^{13}\text{C}$ -NMRs bei 160 ppm nur noch ein Signal für einen quartären Kohlenstoff hervor.

Unter Berücksichtigung dieser Daten handelt es sich bei den Zersetzungsprodukten **33** mit hoher Wahrscheinlichkeit um 4-Benzyliden-semicarbazide.

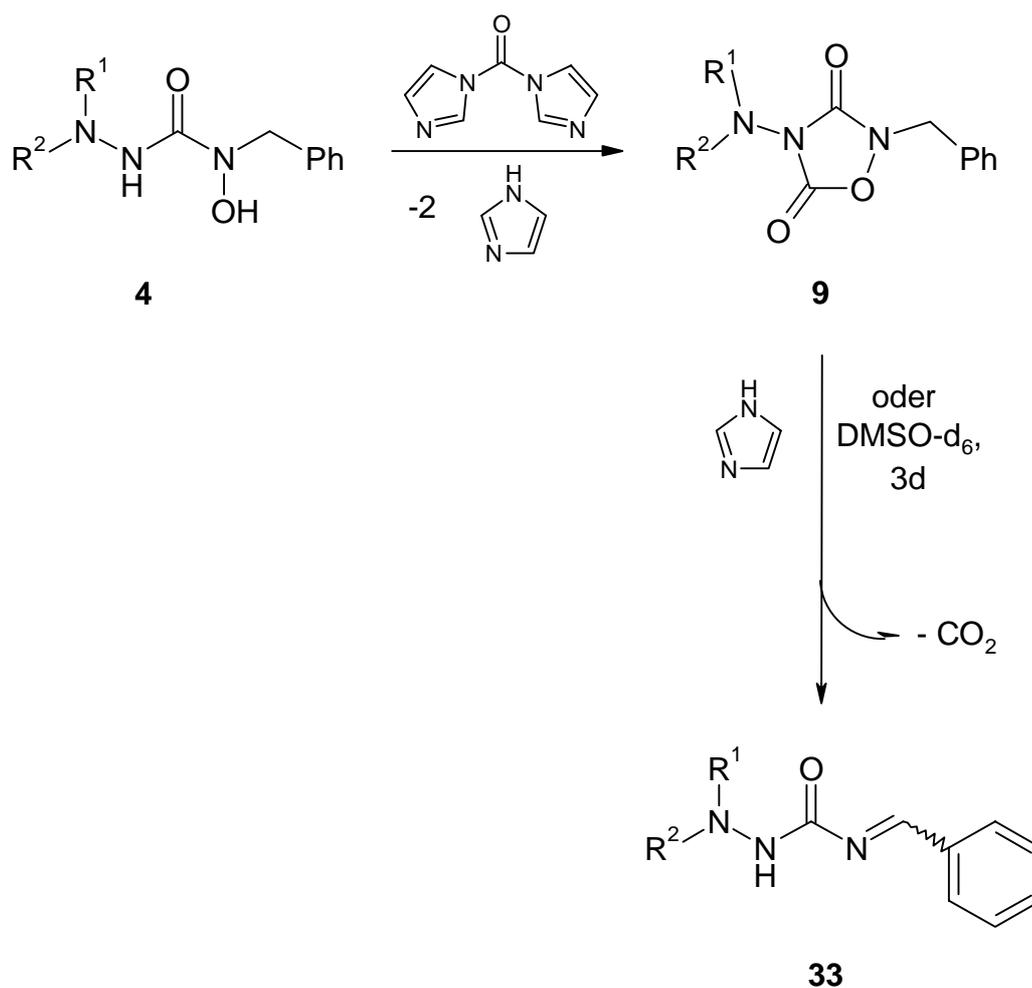
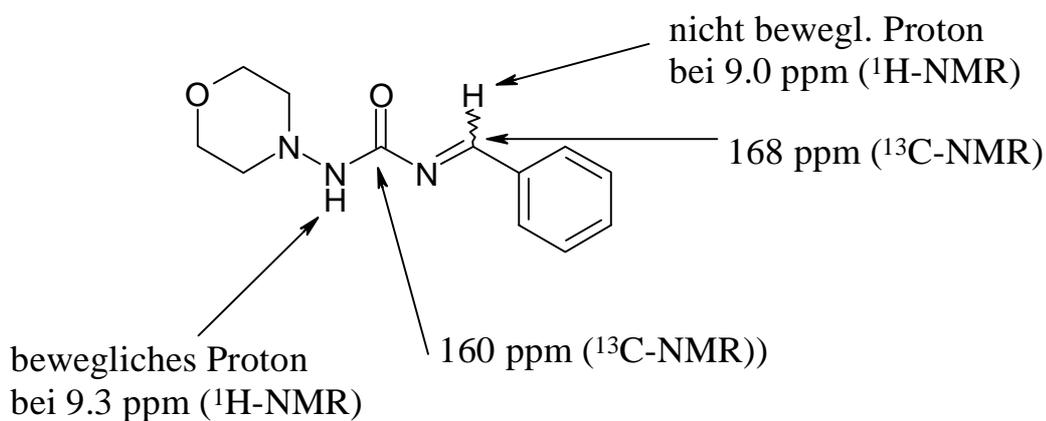
Die IR-Absorptionsbanden, die bei der Zersetzung unter Alkalieinwirkung beobachtet wurden, können dem Harnstoffcarbonyl ( $1670\text{ cm}^{-1}$ ) und dem Azomethin-Kohlenstoff ( $1625\text{ cm}^{-1}$ ) zugeordnet werden.

Auch die im  $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektrum auftretenden Signale für das Azomethin-Kohlenstoffatom bei 168 ppm und für das Semicarbazid-Carbonyl bei 160 ppm können dadurch erklärt werden. Das bewegliche Proton, das ein  $^1\text{H}$ -NMR-Signal bei 9.3 ppm hervorruft, ist das Semicarbazid-NH-Proton an Position 1, während das zweite Signal bei 9 ppm durch das Wasserstoffatom am Azomethin-Kohlenstoff erzeugt wird.

---

<sup>a</sup> Die Proben wurden kühl gelagert. Jedoch kam es gerade bei Verbindungen, bei denen es nicht gelungen war, das Imidazol restlos zu entfernen, zum Verflüssigen der Substanz und zum intensiven Geruch nach Benzaldehyd.

## Schema 43

Charakteristische NMR-Signale des Zersetzungsproduktes von **9j** (=33j)

Die erst nach mehrtägigem Einwirken von DMSO aufgetretenen Abbauprodukte **34** zeigten bei der  $^1\text{H}/^{13}\text{C}$ -Heteronuklearen

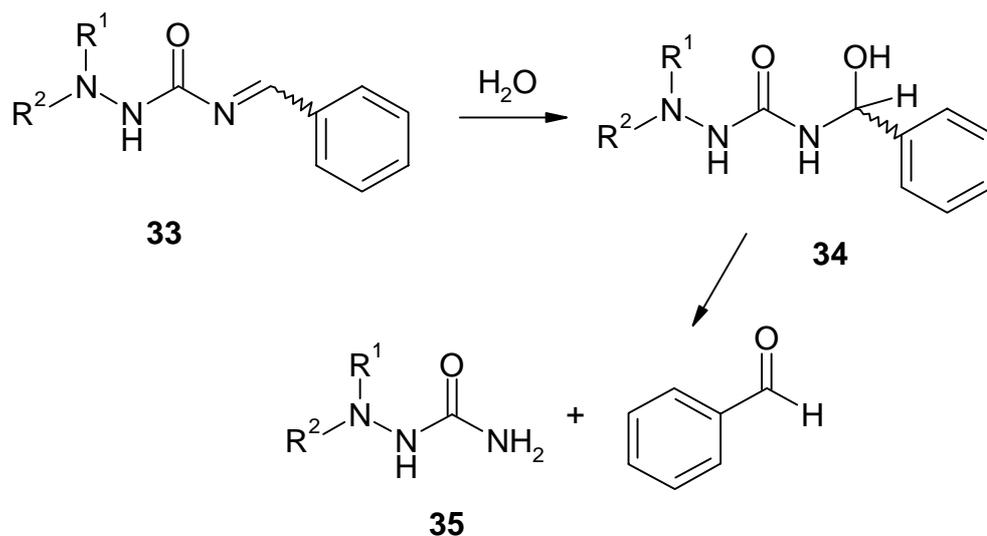
Verschiebungskorrelation das Auftreten eines tertiären Kohlenstoffes mit einer chemischen Verschiebung von  $\sim 75$  ppm.

Die Lage dieses Signals ist für Halbaminale-Kohlenstoffe typisch. Eine mögliche Erklärung für diesen Befund ist das Auftreten eines Benzaldehyd-Halbaminals als weiteres Abbauprodukt, das durch Wasseranlagerung an das 4-Benzylidensemicarbazid **33** entsteht. Das Halbaminal **34** stellt die Zwischenstufe der Hydrolyse zum Semicarbazid **35** und Benzaldehyd dar, welcher über den Geruch wahrgenommen werden konnte.

In einem Fall wurde im Protonen-NMR ein Signal bei 10,2 ppm beobachtet. Dies entspricht einer chemischen Verschiebung des Aldehyd-Protons des Benzaldehyds und kann daher als weiteres Indiz für die Hydrolyse der Benzyliden-Derivate zu Semicarbazid und Benzaldehyd gewertet werden.

Der endgültige Strukturbeweis für das Entstehen der Halbaminale als Abbauprodukte war aber mit den zur Verfügung stehenden Daten nicht möglich.<sup>a</sup>

**Schema 44:** Hydrolyse der Zersetzungsprodukte zu Benzaldehyd

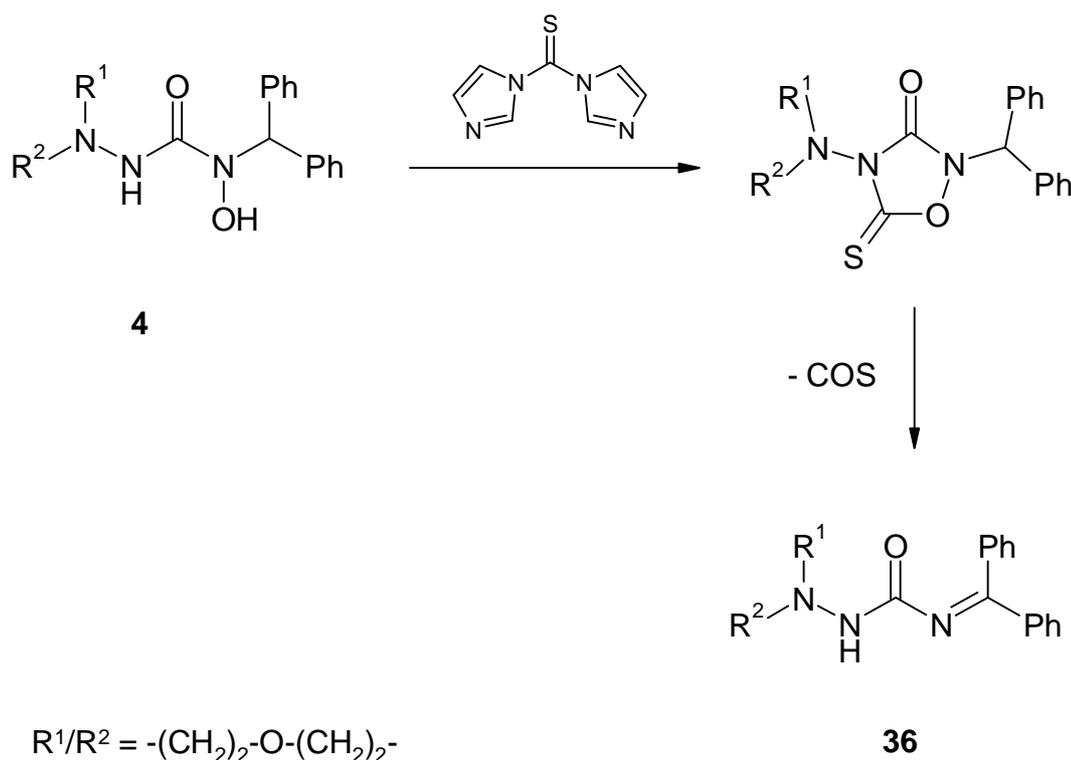


Nicht nur die 2-Benzyl-Derivate unterlagen den beschriebenen Zersetzungen; die Abbaureaktionen wurden außerdem beobachtet, wenn die Position 2 des Oxadiazolidin-3,5-dions einen 1-Phenylethyl- oder Diphenylmethylrest trägt. Die 4-Amino-2-benzyl-5-thioxo-1,2,4-oxadiazolidin-3-one **30c**, **30g** und **30l** zeigen eine wesentlich ausgeprägtere Zersetzungstendenz als die Oxadiazolidin-3,5-dione.

<sup>a</sup> Das Hauptindiz für die Halbaminalestruktur ist das Auftreten des Signals für einen tertiären Kohlenstoff bei 75 ppm. Dieses könnte aber auch durch ein Vollaminal – aus der Benzaldehydkomponente und zwei Molekülen Semicarbazid – hervorgerufen werden. Dagegen sprechen allerdings die Integralintensitäten im  $^1H$ -NMR, wonach das Zersetzungsprodukt **34** Protonen für den jeweiligen Hydrazinrest und weitere fünf aromatische Protonen aufweist.

Beim Versuch, 4-Hydroxy-4-diphenylmethylsemicarbazide **4** mit 1,1'-Thiocarbonyldiimidazol zu cyclisieren, konnte wegen sofortiger Zersetzung in keinem Fall das entsprechende 4-Amino-5-thioxo-1,2,4-oxadiazolidin-3-on isoliert werden. Zwischenzeitlich trat eine IR-Bande bei  $1760\text{ cm}^{-1}$  auf, die darauf schließen ließ, daß auch bei dieser Zersetzungsreaktion die Zwischenstufe der 5-Thioxo-1,2,4-oxadiazolidin-3-one durchlaufen wurde. Die NMR- und IR-Daten der Abbauprodukte deuteten auf das Entstehen des 4-Diphenylmethylsemicarbazids **36** hin.

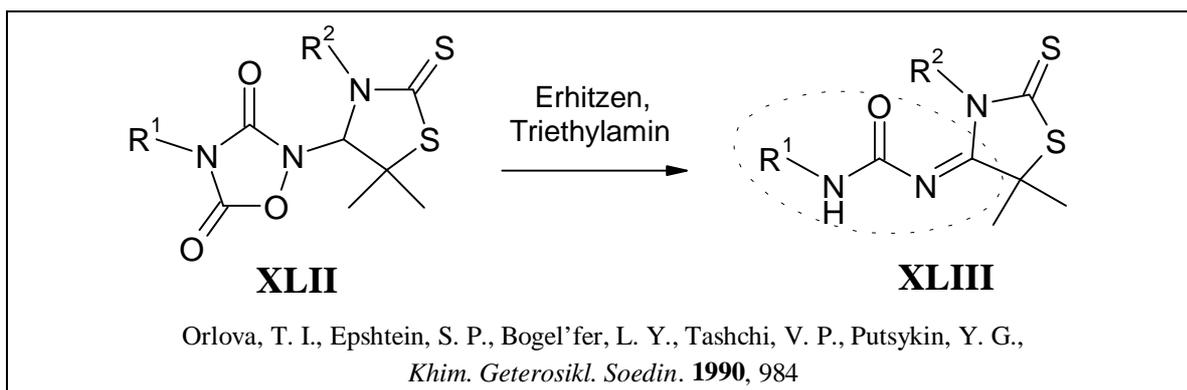
**Schema 45:** Zersetzung bei der Umsetzung von 4-Hydroxy-4-diphenylmethylsemicarbaziden mit TCDI



Da das 2-Diphenylmethyl-4-morpholino-4-thioxo-1,2,4-oxadiazolidin-3-on viel schneller zu **36** zersetzt wird als das Benzyl- und auch das 1-Phenylethylderivat zu den entsprechenden Benzylidensemicarbaziden, läßt sich vermuten, daß die Abbaureaktionen der Oxadiazolidin-Derivate umso schneller ablaufen, je acider das  $\alpha$ -C-Atom des  $\text{N}^2$ -Substituenten ist. Ein weiterer Faktor, der die Abbaureaktion beschleunigt ist, die Anwesenheit einer Base wie Imidazol bei Einsatz von CDI oder TCDI sowie Triethylamin, das bei der Synthese der 4-Amino-2-benzyl-1,2,4-oxadiazolidin-3,5-dione aus 4-Hydroxysemicarbaziden und Chlorameisensäureestern zugesetzt wurde. Schnellere Zersetzung tritt weiterhin beim Erwärmen ein. Außerdem verläuft der Abbau der 5-Thioxoderivate mit wesentlich höherer Geschwindigkeit als der bei den Sauerstoffanaloge.

In der Literatur sind Abbaureaktionen von 1,2,4-Oxadiazolidin-3,5-dionen bekannt, die in diesem Zusammenhang von Interesse sind. *Orlova, Epshtein, Bogel'fer, Tashchi und Putsykin* beobachteten bei 1,2,4-Oxadiazolidin-3,5-dionen **XLII**, die in Position 2 mit einem (2-Thioxo-1,3-thiazolidin)-4-yl-Rest substituiert sind, daß Erhitzen mit Triethylamin zu den Azomethinderivaten **XLIII** führte.<sup>111</sup>

### Schema 46



Dies ist zunächst erstaunlich, denn das  $\alpha$ -C-Atom des N<sup>2</sup>-Oxadiazolidinsubstituenten ist im Gegensatz zur Benzylsubstitution kaum acide.<sup>a</sup> Allerdings wurden die Verbindungen unter Zusatz äquimolarer Mengen Triethylamins 10 Stunden lang in Aceton rückflußerhitzt.

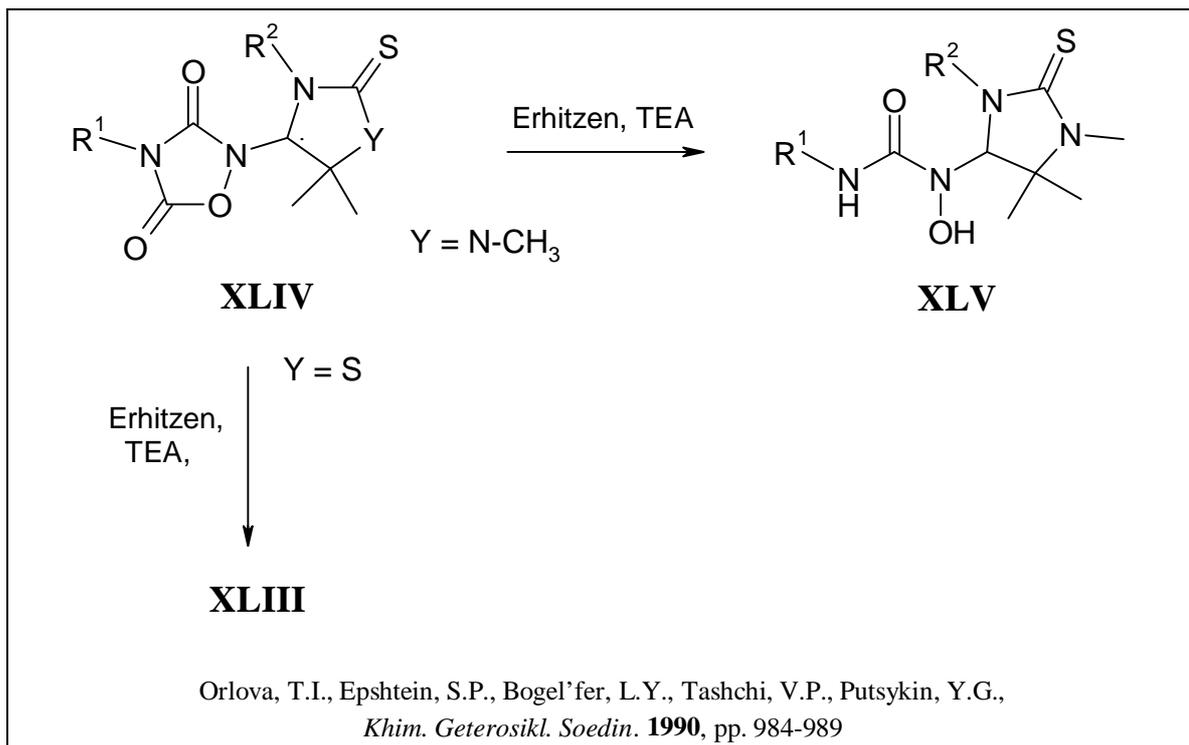
Die gleiche Abbaureaktion wurde beim Erhitzen der in DMSO-d<sub>6</sub> gelösten Oxadiazolidindione **XLII** auf ~90°C beobachtet.<sup>b</sup>

*Orlova, Epshtein, Bogel'fer, Tashchi und Putsykin* konnten die Zersetzungsreaktion zu den Azomethinderivaten nur bei 2-Thioxo-1,3-thiazolidin-4-yl-Substitution nachweisen; bei 2-Thioxo-imidazolidin-4-yl-Substitution hingegen führte das Erhitzen mit Base zum hydrolytischen Abbau des Oxadiazolidindions und zur Bildung des Hydroxyharnstoffes **XLV**.

<sup>a</sup> Das  $\alpha$ -C-Atom des N<sup>2</sup>-Oxadiazolidindion-Derivates **XLII** trägt im Gegensatz zu den im Vorhergehenden beschriebenen Verbindungen eine weitere Aminofunktion und stellt damit einen Vollaminal-Kohlenstoff dar. Die Abspaltung eines Protons ist daher im Vergleich zu Alkylsubstituenten in Position 2 des Oxadiazolidindiones erleichtert.

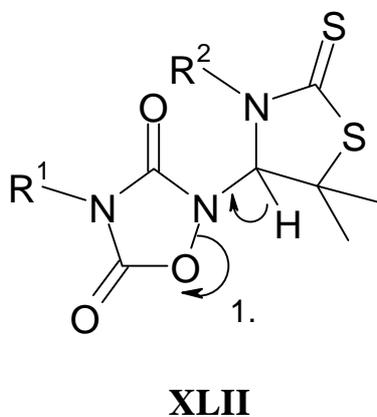
<sup>b</sup> Die durch Erhitzen in DMSO-d<sub>6</sub> entstandenen Imine wurden nicht isoliert, sondern im Protonenspektrum durch die charakteristische Verschiebung der Signale für die Substituenten am Thiazolidinthionring (Methylgruppen an C<sup>5</sup> und den Rest an N<sup>3</sup>) nachgewiesen.

## Schema 47

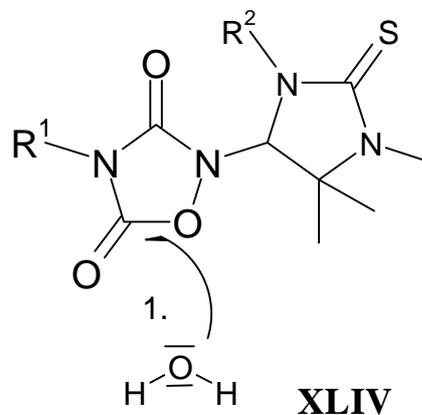


Für das unterschiedliche Verhalten der Verbindungen mit Thiazolidinyl- und Imidazolidinyl-Rest diskutieren die Autoren die folgende Begründung: Die Azomethinbildung wird durch die Spaltung der  $\text{N}^2\text{-O}^1$ -Bindung des Oxadiazolidinringes eingeleitet (A), während der hydrolytische Abbau zu den Hydroxyharnstoffen mit dem Angriff von Wasser am Urethan-Kohlenstoff beginnt (B):

(A)  
N-O-Bindungsspaltung bei Derivaten  
mit Thiazolidinyl-Rest



(B)  
Hydrolyse des Carbamates bei  
Imidazolidinyl-Rest



Im Fall (A) beansprucht der Ringsauerstoff das zunächst gemeinsame Elektronenpaar der N-O-Bindung für sich. Die nach Bindungsspaltung erzeugte (nicht beständige) positive Ladung am Stickstoff  $N^2$  wird durch die Ausbildung der C=N-Doppelbindung ausgeglichen. Zur Ausbildung dieser Doppelbindung wird vom  $\alpha$ -Kohlenstoff ein Proton abgespalten.

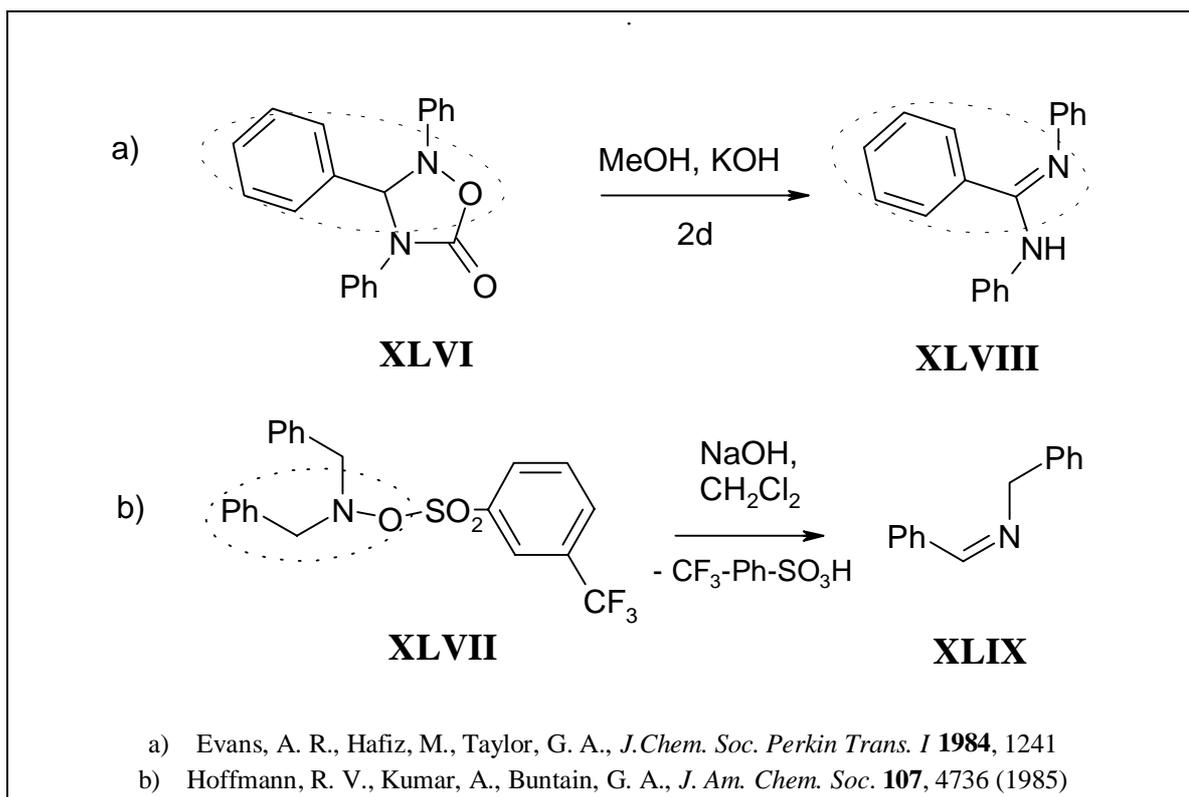
Bei den in Konkurrenz stehenden Reaktionen (A) und (B) soll nach Meinung von *Orlova, Epshtein, Bogel'fer, Tashchi und Putsykin* der Schwefel im Thiazolidinring die N-O-Bindungsspaltung begünstigen: Die freien Elektronenpaare des Schwefels gehen Wechselwirkungen mit dem  $\sigma^*$ -antibindenden Orbital der  $N^2-O^1$ -Bindung ein und erleichtern damit die Bindungstrennung.

Inwieweit ähnliche Überlegungen eine Rolle bei den im Rahmen dieser Untersuchung beobachteten Zersetzungsreaktionen der 5-Thioxo-1,2,4-oxadiazolidin-3-one spielen, konnte nicht geklärt werden und bedarf weiterer Untersuchungen.

Abgesehen von möglichen Wechselwirkungen des Thioxoschwefels der Oxadiazolidinone mit antibindenden Orbitalen der N-O-Bindung ist der Befund, daß die 5-Thioxoderivate schneller einer Zersetzung unterliegen als ihre Oxoanaloge, erstaunlich. Das  $C^5$ -Atom ist bei den Sauerstoffderivaten wesentlich stärker positiv polarisiert, und somit sollte auch der Sauerstoff in Ringposition 1 das Elektronenpaar der N-O-Bindung stärker beanspruchen. Damit wäre die durch N-O-Bindungsspaltung eingeleitete Azomethinbildung bei den Oxadiazolidindionen theoretisch bevorzugt.

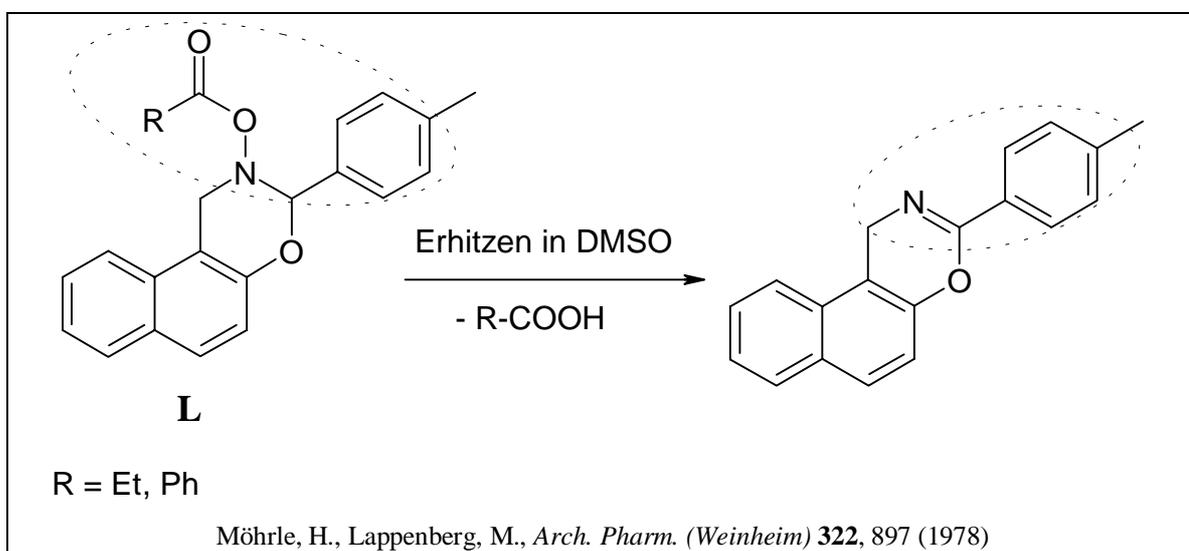
Neben den von *Orlova und Mitarbeitern* beschriebenen Zersetzungen von Oxadiazolidindionen mit Thiazolidinylsubstitution sind auch Abbaureaktionen acylierter *N-Benzylhydroxylaminderivate* zu den Phenylmethanimin-Derivaten (Benzaldimine) in der Literatur vielfach untersucht worden. Diese haben eine gewisse Ähnlichkeit mit den Zersetzungsreaktionen der 2-Benzyl-oxadiazolidin-Derivate, die ebenfalls die Partialstruktur *O*-acylierter Benzylhydroxylamine aufweisen. So unterliegen *O*-carbamoylierte oder sulfonylierte *N-Benzylhydroxylamine* **XLVI** und **XLVII** basenkatalysierten Eliminationsreaktionen zu den entsprechenden Azomethinen **XLVIII** und **XLIX** (s. Schema 48) (vergl. Lit. <sup>112, 113</sup>).

### Schema 48



Möhrle und Lappenberg zeigten, daß bei den *O*-acetylierten bzw. *O*-benzoylierten Verbindungen **L** eine Eliminierung der entsprechenden Säure allein durch Erhitzen in DMSO möglich ist (s. Schema 49).<sup>114</sup> Der Phenylsubstituent erleichtert dabei die Protolyse am C<sup>2</sup>-Atom des Oxazinringes, und es kommt zur Ausbildung der C=N-Doppelbindung. Anders als bei den Zersetzungsreaktionen der 5-Thioxo-1,2,4-oxadiazolidin-3-one handelt es sich bei der Verbindung **L** allerdings nicht um ein Benzylhydroxylaminderivat, sondern um ein N/O-Acetal des Benzaldehyds.

### Schema 49



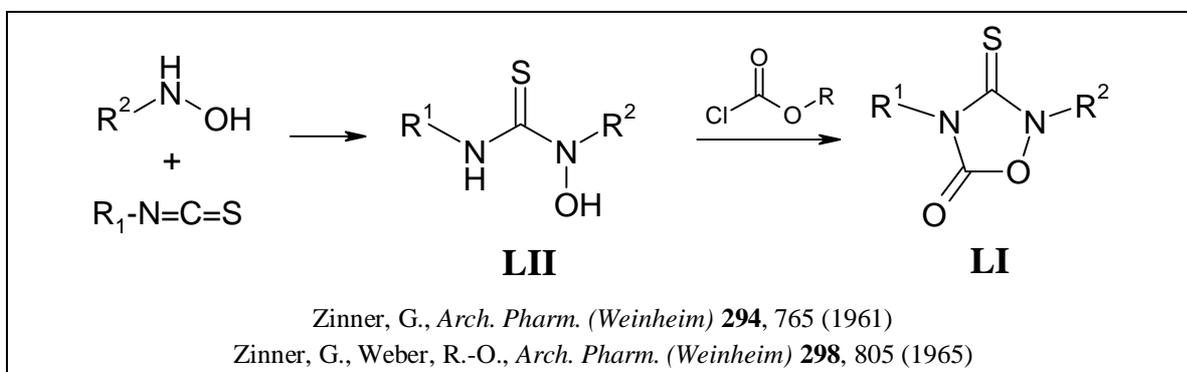
## 4 Synthese der 4-Amino-3-thioxo-1,2,4-oxadiazolidin-5-one

### 4.1 3-Thioxo-1,2,4-oxadiazolidin-5-one

Die Synthese der 3-Thioxo-1,2,4-oxadiazolidin-5-one **LI** verläuft weitestgehend analog der Darstellung von Oxadiazolidin-3,5-dionen.

So ließ *Zinner* *N*-Alkylhydroxylamine mit Isothiocyanaten zu Thioharnstoffen **LII** reagieren und setzte diese mit Chlorameisensäureestern zu den gewünschten Derivaten **LI** um:<sup>115</sup>

#### Schema 50:



*Moser und Rumpf* sowie *Stoffel und Schumacher* stellten wenig später für 3-Thioxo-1,2,4-oxadiazolidin-5-on-Derivate herbizide Eigenschaften fest.<sup>109, 116</sup>

### 4.2 4-Amino-3-thioxo-1,2,4-oxadiazolidin-5-one

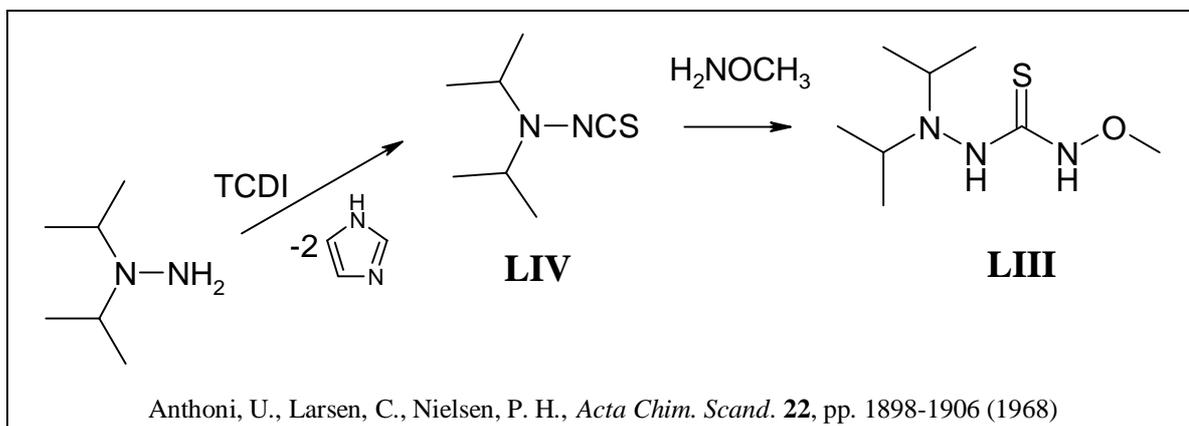
Entsprechend der von *Zinner* beschriebenen Darstellung der 3-Thioxo-1,2,4-oxadiazolidin-5-one über die *N*-Hydroxythioharnstoffe, stellten die 4-Hydroxythiosemicarbazide die Zwischenstufe bei der Synthese der 4-aminosubstituierten Derivate dar.

## 4.2.1 Synthese der 4-Hydroxythiosemicarbazide

### 4.2.1.1 Literaturübersicht

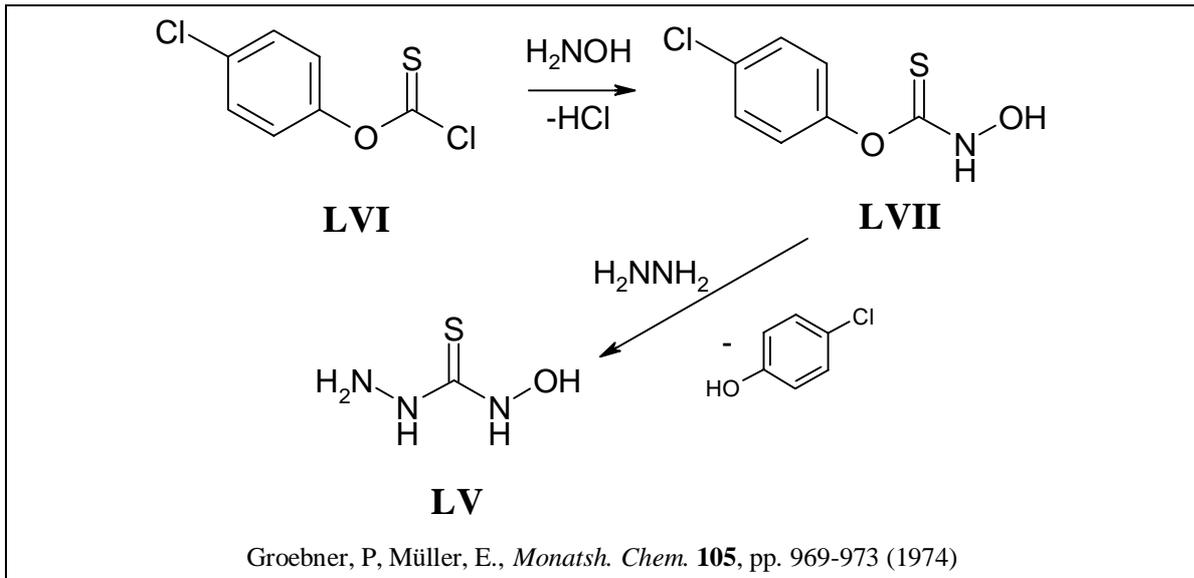
Die 4-Hydroxythiosemicarbazide sind bisher nur wenig untersucht worden. *Anthoni, Larsen und Nielsen* konnten 1968 erstmals 1-Diisopropyl-4-methoxy-thiosemicarbazid **LIII** durch Umsetzung von *N*-(Diisopropylamino)-isothiocyanat **LIV** mit *O*-Methylhydroxylamin gewinnen.<sup>117</sup> Die Verbindung **LIV** wurde aus *N,N*-Diisopropylhydrazin und 1,1'-Thiocarbonyldiimidazol (TCDI) gewonnen. Sie wurde isoliert und konnte als ethanolische Lösung bei kühler Lagerung mehrere Wochen ohne Zersetzung aufbewahrt werden.

### Schema 51



*Gröbner und Müller* benutzten zur Synthese des unsubstituierten 4-Hydroxythiosemicarbazids **LV** Chlorthioameisensäure-*O*-(4-chlorphenyl)ester **LVI** und setzten ihn zuerst mit Hydroxylamin zur *N*-Hydroxythiocarbaminsäure **LVII** und anschließend mit Hydrazin zum Hydroxythiosemicarbazid **LV** um.<sup>118</sup> Die Zwischenstufe **LVII** konnte nicht isoliert werden; der Versuch, sie analysenrein zu gewinnen, führte zu den Zersetzungsprodukten Carbaminsäure-4-chlorphenylester und elementarem Schwefel.

## Schema 52



Die chemischen Eigenschaften der 4-Hydroxythiosemicarbazide entsprechen weitgehend denen der Oxoderivate. Auf ihr Verhalten bei Umsetzung mit acylierenden Verbindungen wird unter 4.2.1.3, Seite 89 , eingegangen.

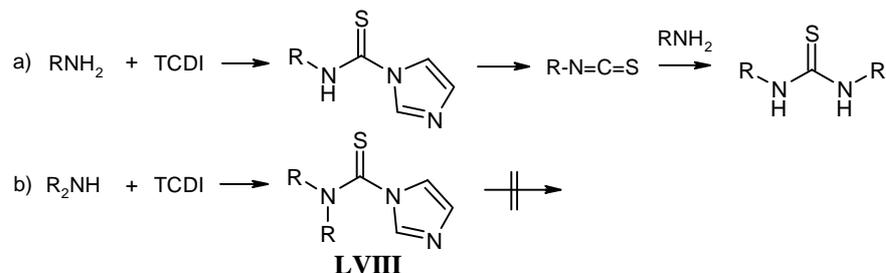
#### 4.2.1.2 Synthese von *N*-Hydroxythiosemicarbaziden unter Verwendung von 1,1'-Thiocarbonyldiimidazol

Die Darstellung der im Rahmen dieser Arbeit verwendeten 4-Hydroxythiosemicarbazide **37** erfolgte in Anlehnung zu der von *Anthoni, Larsen und Nielsen* (s. Schema 51, Seite 85) beschriebenen Methode unter Verwendung von 1,1'-Thiocarbonyldiimidazol (TCDI). Jedoch wurden nach Umsetzung der entsprechenden Hydrazinderivate mit TCDI ohne Isolierung der Zwischenprodukte die Hydroxylaminderivate zugesetzt.

Es ist aber anzunehmen, daß ebenfalls die Zwischenstufe der substituierten *N*-Amino-isothiocyanate **37.1** durchlaufen wird.<sup>a</sup>

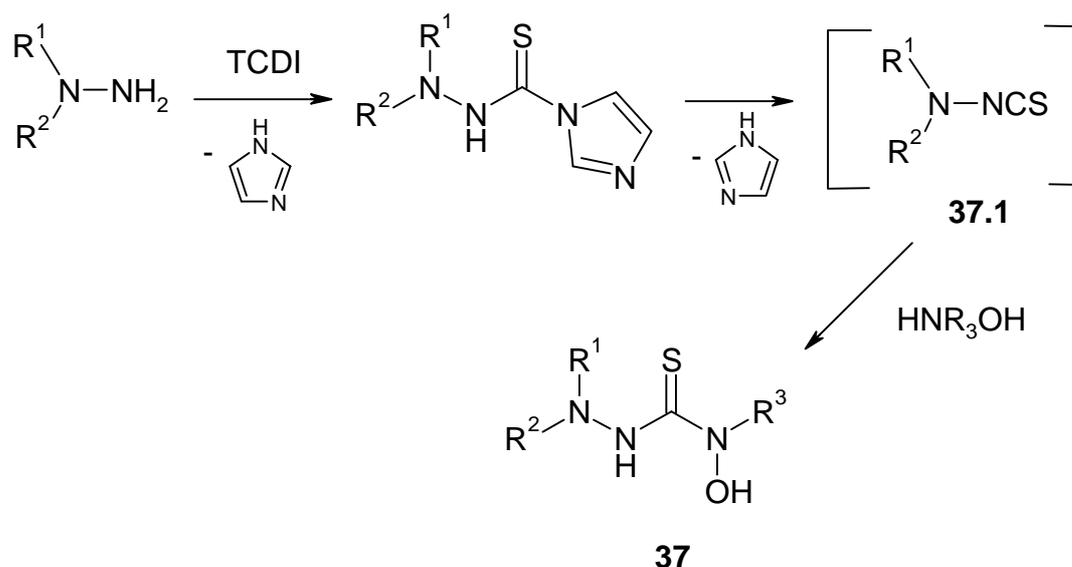
Die Aufarbeitung erfolgte durch Säulenchromatographie an Kieselgel und Fließmittelgemischen aus Dichlormethan, Ethylacetat und Petrolether.

<sup>a</sup> *Staab, Bauer und Schneider* beschrieben bei der Umsetzung von primären Aminen mit TCDI zu Thioharnstoffen die Zwischenstufe der Isothiocyanate (a). Mit sekundären Aminen blieb dagegen die Reaktion auch bei doppeltem Überschuß des Amins auf der Stufe der Imidazol-1-yl-thiocarboxamide **LVIII** stehen (b). Die Autoren begründen dies damit, daß der Thiocarbonyl-Kohlenstoff in diesem Fall für einen nukleophilen Angriff durch ein weiteres Molekül Amin nicht genug aktiviert ist und die reaktivere Zwischenstufe der Isocyanate bei Verwendung sekundärer Amine nicht gebildet werden kann. Inwieweit sterische Gründe eine Rolle spielen, wurde nicht untersucht.<sup>119</sup>



Übertragen auf einfach substituierte oder unsymmetrisch disubstituierte Hydrazine liegt die Vermutung nahe, daß auch bei ihnen die Isocyanat-Zwischenstufe durchlaufen wird, während *N,N'*-substituierte Hydrazine mit TCDI nur zu den Imidazolyl-thiocarboxaziden reagieren.

Vergl. dazu auch die Zwischenstufen der Umsetzung von CDI mit Hydrazinen, Kapitel 2.3.2.2, Seite 28.

**Schema 53:** Synthese der 4-Hydroxythiosemicarbazide**Tabelle 8:** 4-Hydroxythiosemicarbazide

<b>37</b>	<b>R<sup>1</sup></b>	<b>R<sup>2</sup></b>	<b>R<sup>3</sup></b>
<b>a</b>	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> -		CH <sub>3</sub>
<b>b</b>			CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>
<b>c</b>			CH <sub>2</sub> -Ph
<b>d</b>	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -O-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -		CH <sub>3</sub>
<b>e</b>			CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>
<b>f</b>			CH <sub>2</sub> -Ph
<b>g</b>			C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>
<b>h</b>			2-F-Ph
<b>i</b>	Ph	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>
<b>j</b>			CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>
<b>k</b>			CH <sub>2</sub> -Ph
<b>l</b>	Ph	H	CH <sub>3</sub>

Alle synthetisierten 4-Hydroxythiosemicarbazide bilden aufgrund ihrer Thiohydroxamsäurepartialstruktur mit ethanolischer Eisen(III)-chloridlösung rötlich-violett gefärbte Komplexe.

Die von den Hydroxythioharnstoffen berichtete geringe Stabilität<sup>120</sup> - diese sollen sich schon nach wenigen Tagen unter Schwefelabscheidung zersetzen - konnte bei den Hydroxythiosemicarbaziden nicht beobachtet werden. Sie sind bei Raumtemperatur über Wochen stabil und zeigten bei Lagerung im Kühlschrank über ein Jahr lang keine Zersetzungsreaktionen.

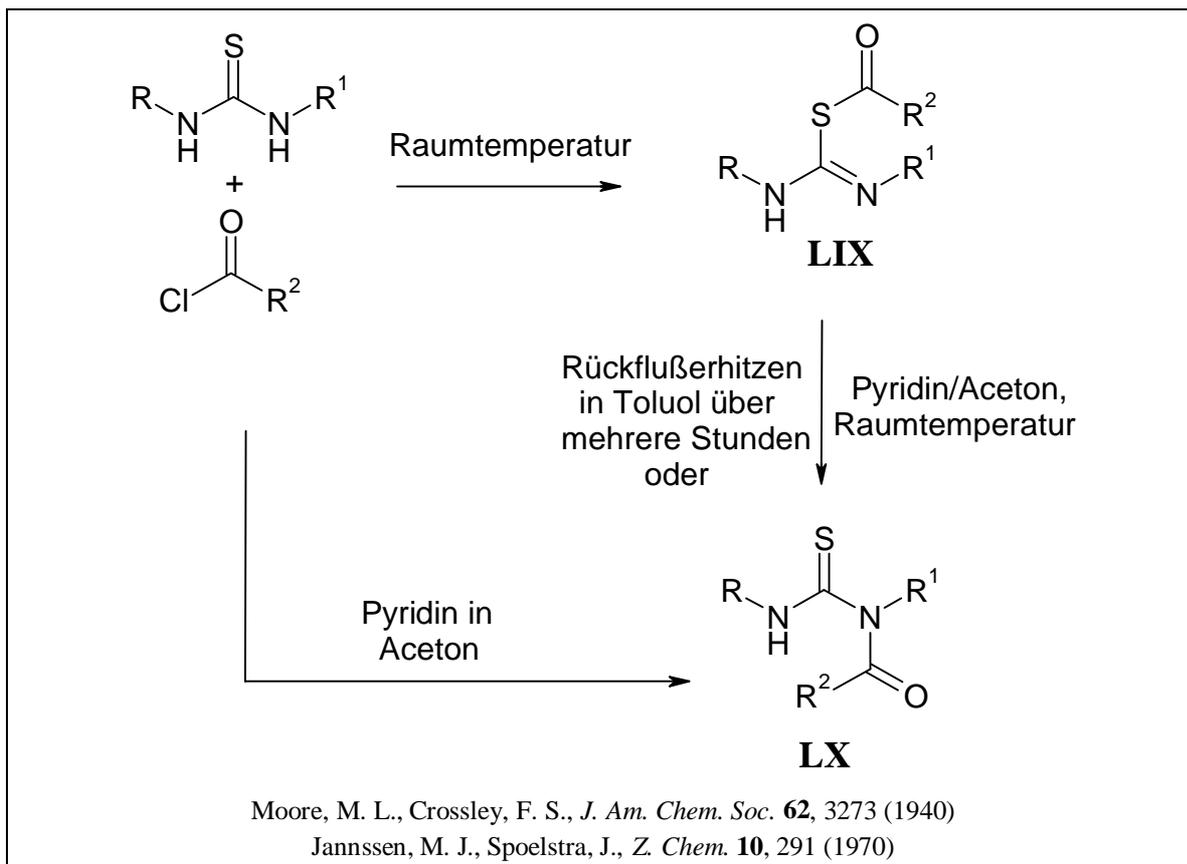
#### 4.2.1.3 Verhalten von Thioharnstoffderivaten gegenüber Säurechloriden und Überlegung zur Umsetzung von 4-Hydroxythiosemicarbaziden mit 1,1'-Carbonyldiimidazol

Die Synthese der 4-Amino-3-thioxo-1,2,4-oxadiazolidin-5-one durch Umsetzung von 4-Hydroxythiosemicarbaziden **37** mit Kohlensäurederivaten (z.B. CDI) setzt voraus, daß die Acylierung an der N<sup>2</sup>H- und OH-Funktion stattfindet. Anders als bei den Sauerstoffanaloga können die Verbindungen **37** als Thioharnstoffderivate aber auch am Schwefel acyliert werden.

So findet bei Umsetzungen von Thioharnstoff mit Säurehalogeniden bei Raumtemperatur die S-Acylierung und Bildung der S-Acylisothioharnstoffe statt.

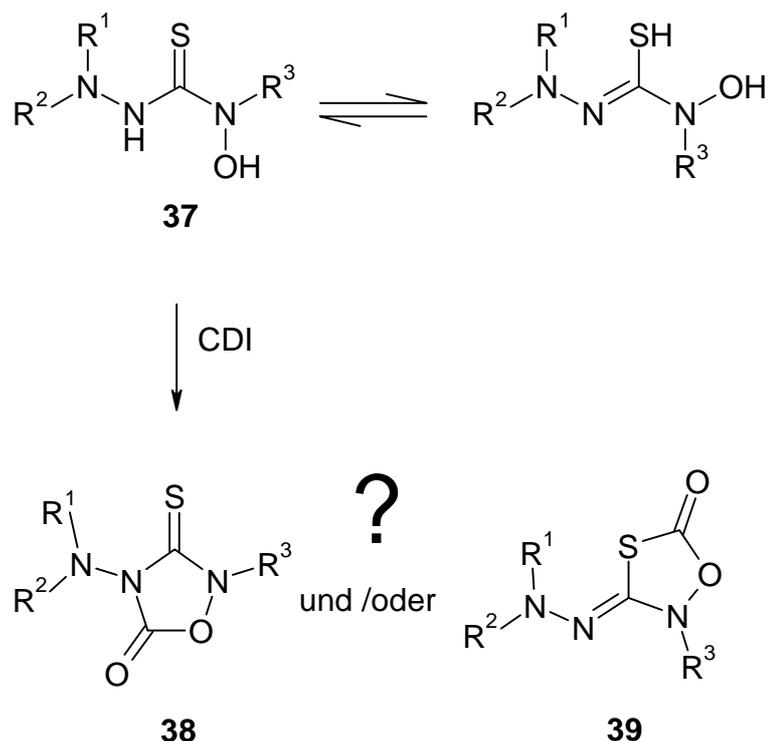
*Moore und Crossley* wiesen nach, daß sich die primär gebildeten S-acylierten Produkte **LIX** durch längeres Rückflußerhitzen mit Toluol in die thermodynamisch stabileren N-acylierten Verbindungen **LX** umwandeln lassen.<sup>121</sup>

*Janssen und Spoelstra* überführten die S-acylierten Verbindungen durch Rühren mit Pyridin in acetonischer Lösung bereits bei Raumtemperatur in die N-Acyl-thioharnstoffe.<sup>122</sup> Sie zeigten weiterhin, daß diese Umlagerung zu den stabileren N-acylierten Derivaten intermolekular abläuft.

**Schema 54: Acylierungen an Thioharnstoffen<sup>a</sup>**


Bei der Umsetzung der (1-disubstituierten) 4-Hydroxythiosemicarbazide **37** mit acylierenden Reagenzien kommen der Schwefel, der Stickstoff in Position 2 und der Sauerstoff der Hydroxyfunktion für eine nukleophile Reaktion am Acyl-Kohlenstoff in Betracht. Mit 1,1'-Carbonyldiimidazol sind damit die Reaktionsprodukte **38** und **39** denkbar (vorausgesetzt, es tritt Cyclisierung ein):

<sup>a</sup> Es richtet sich nach den Substituenten R und R<sup>1</sup>, an welchem Stickstoff die Acylierung stattfindet. Für dieses Beispiel sei angenommen, daß die Substitution die Acylierung an *dem* Stickstoff begünstigt, der den Rest R<sup>1</sup> trägt.



Die Umsetzung mit CDI führt durch die Imidazolfreisetzung zu einem basischen Medium, so daß es ähnlich der von *Janssen und Spoelstra* durchgeführten Umsetzung unter Pyridinzusatz zu den thermodynamisch stabileren *N*-acylierten Verbindungen **38** kommen kann.

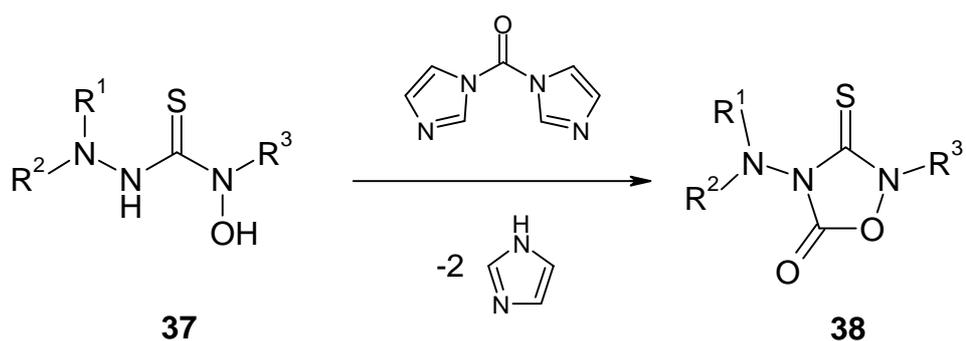
Die Strukturaufklärung der Reaktionsprodukte von 4-Hydroxythiosemicarbaziden und CDI wird im folgenden Kapitel beschrieben.

### 4.3 4-Amino-3-thioxo-1,2,4-oxadiazolidin-5-one

Die Darstellung der 4-Amino-3-thioxo-1,2,4-oxadiazolidin-5-one **38** erfolgte durch Umsetzung der 4-Hydroxythiosemicarbazide **37** mit 1,1'-Carbonyldiimidazol bei Raumtemperatur. Der Ringschluß ging mit einem Ausbleiben der Eisen(III)-Reaktion und dem Auftreten einer Carbonylabsorption im Infrarotspektrum bei  $\sim 1800\text{ cm}^{-1}$  für die  $\text{C}^5=\text{O}$ -Bindung einher.

Die Aufarbeitung der so erhaltenen Verbindungen erfolgte säulenchromatographisch.

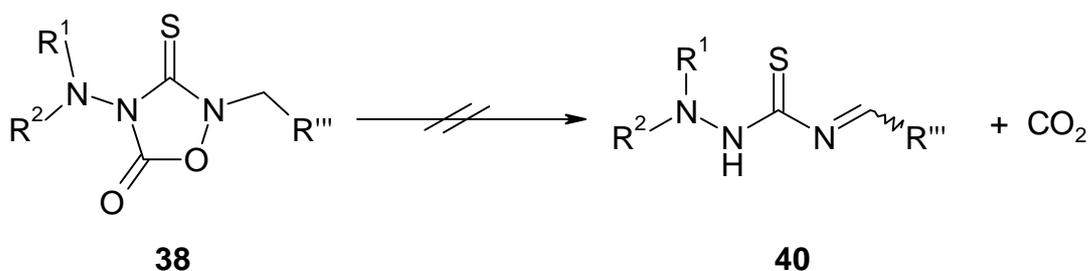
## Schema 55



<b>38</b>	$R^1$	$R^2$	$R^3$
<b>a</b>	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> -		CH <sub>3</sub>
<b>b</b>			CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>
<b>c</b>			CH <sub>2</sub> -Ph
<b>d</b>	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -O-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -		CH <sub>3</sub>
<b>e</b>			CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>
<b>f</b>			CH <sub>2</sub> -Ph
<b>i</b>	Ph	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>
<b>j</b>			CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>
<b>k</b>			CH <sub>2</sub> -Ph

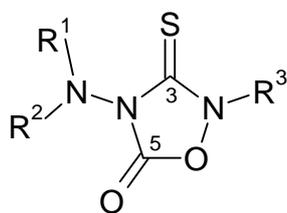
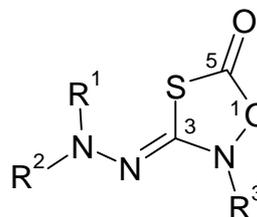
Es ist bemerkenswert, daß bei den 4-Amino-3-thioxy-1,2,4-oxadiazolidin-5-onen **38** - im Gegensatz zu den 4-Amino-5-thioxy-1,2,4-oxadiazolidin-3-onen (s. Kapitel 3.2.3, Seite 74) - keine Zersetzungsprodukte beobachtet wurden. Auch bei der Synthese der 2-Benzyl-derivate zeigte sich keine analoge Abbaureaktion zu Benzyliden-Thiosemicarbaziden **40**.

**Schema 56:** Ausbleibende Zersetzungsreaktion bei 4-Amino-3-thioxy-1,2,4-oxadiazolidin-5-onen



### 4.3.1 Strukturaufklärung der 4-Amino-3-thioxo-1,2,4-oxadiazolidin-5-one

Wie bereits in Kapitel 4.2.1.3, Seite 89 beschrieben, sind als Reaktionsprodukt aus 4-Hydroxythiosemicarbaziden und CDI die Strukturen **38** und **39** denkbar.

**38****39**

Die analytischen Daten (DC,  $^1\text{H-NMR}$ - und  $^{13}\text{C-NMR}$ -Spektren) zeigen, daß bei der Reaktion nur *ein* Isomer entstanden ist; um welches der beiden es sich handelt, konnte nicht endgültig geklärt werden.

Der Strukturbeweis kann mit Hilfe der Röntgenstrukturanalyse erbracht werden. Es war jedoch nicht möglich, eines der synthetisierten Derivate in der für diese Untersuchung notwendigen Kristallform zu erhalten.

Die Zuordnung der Strukturen mit den im Rahmen dieser Arbeit erhaltenen analytischen Daten ist daher schwierig. Es ergaben sich aber Hinweise, welche Verbindung tatsächlich vorliegt.

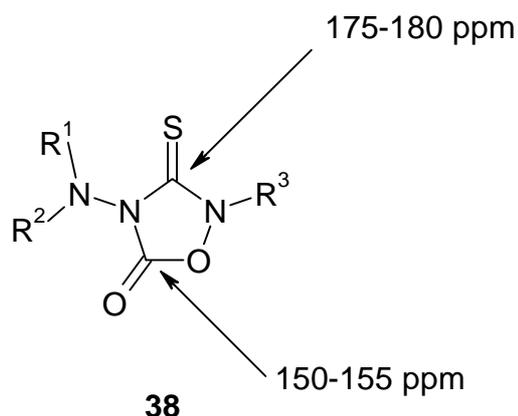
Das  $^1\text{H}$ -Spektrum ist für die Strukturaufklärung von **38** oder **39** nicht geeignet, da sich die chemischen Verschiebungen der Protonen der Substituenten  $\text{R}^1$ ,  $\text{R}^2$  und  $\text{R}^3$  bei den beiden Verbindungen nicht wesentlich unterscheiden.

Dagegen sind für die Ringkohlenstoffe der Isomere unterschiedliche Signale im  $^{13}\text{C-NMR}$ -Spektrum zu erwarten.

Betrachtet man zunächst die Verbindung **38**, so kann für das  $\text{C}^3$ -Signal eine chemische Verschiebung ähnlich der von Thioharnstoffen oder Thiosemicarbaziden bei  $\sim 175\text{-}180$  ppm angenommen werden (vergl. NMR-Daten der 4-Hydroxythiosemicarbazide **37**).

Zur Abschätzung der  $\delta$ -Werte des  $\text{C}^5$ -Atoms ist ein Vergleich mit den 4-Amino-1,2,4-oxadiazolidin-3,5-dionen möglich. Diese zeigen chemische Verschiebungen für die beiden Carbonyl-Kohlenstoffe bei  $\sim 150$  ppm und  $155$  ppm. Eine Zuordnung, welches C-Atom dem einen oder anderen Wert zugeordnet werden kann, ist ohne weitere Untersuchungen nicht sinnvoll.

Es ergeben sich für die Abschätzung der chemischen Verschiebungen  $\delta$  im  $^{13}\text{C}$ -NMR der Struktur **38** folgende Werte:

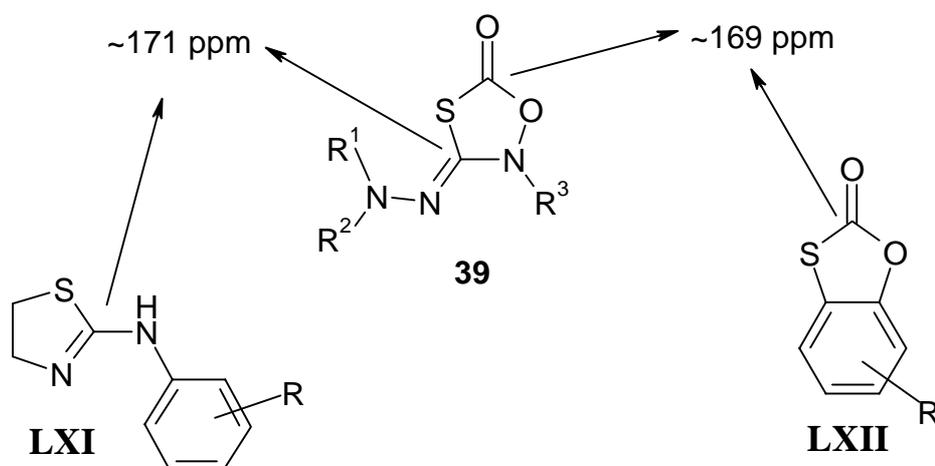


Die voraussichtlichen chemischen Verschiebungen der Verbindung **39** wurden durch Vergleich mit den Signalen von Kohlenstoffen, die eine ähnliche chemische Umgebung aufweisen wie der Kohlenstoff an Position 3 und 5 ermittelt.

Das  $\text{C}^3$ -Atom sollte ein ähnliches Signal erzeugen wie das der Isothioharnstoffderivate. Als vergleichbare Werte sind in der Literatur die chemische Verschiebung  $\delta$  im  $^{13}\text{C}$ -NMR der 2-Phenylamino-1,3-thiazoline **LXI** mit 171 ppm für das  $\text{C}^2$ -Atom beschrieben.<sup>123</sup>

Die  $\delta$ -Werte des  $\text{C}^5$ -Atoms der Verbindung **39** sind am ehesten mit denen des Thiokohlensäurederivates **LXII** vergleichbar. Deren Carbonyl-Kohlenstoffe weisen eine chemische Verschiebung von 168-169 ppm auf. (vergl. Lit.<sup>124, 125</sup>)

Voraussichtliche chemische Verschiebungen  $\delta$  der Verbindung **39** sind damit:



Die für die Reaktionsprodukte aus 4-Hydroxythiosemicarbazid und CDI gemessenen Werte  $\delta$  für die quartären Kohlenstoffe liegen bei 148-150 ppm und 172-174 ppm. Im Vergleich mit den geschätzten Werten für die alternativen Verbindungen **38** (150-155 ppm, 175-180 ppm) und **39** (beide Signale  $\sim$ 170 ppm) ist das Vorliegen der Struktur **38** wahrscheinlicher. Im Hinblick auf die bei **39** zu erwartenden chemischen Verschiebungen ist das Auftreten des Signals bei 149 ppm unwahrscheinlich.

Weitere Hinweise dafür, daß es sich tatsächlich um die Struktur **38** handelt, liefert das Infrarotspektrum. Es zeigt im Bereich der Carbonylschwingungen lediglich ein Absorptionsmaximum bei 1795-1815  $\text{cm}^{-1}$ . Dieser Peak kann sowohl durch die  $\text{C}^5=\text{O}$ -Bindung der Struktur **38** als auch **39** hervorgerufen werden. Der Wert ist einerseits vergleichbar mit der  $\text{C}^5$ -Carbonylabsorption der 4-Amino-1,2,4-oxadiazolidin-3,5-dione bei  $\sim$ 1820  $\text{cm}^{-1}$  (vergl. Kapitel 2.4, S. 40); andererseits ist aber für die IR-Signale cyclischer Thio-kohlensäureester ein ähnlicher Wert denkbar.<sup>a</sup>

Beim Vorliegen der Struktur **39** ist jedoch ein zusätzliches Signal für die  $\text{C}=\text{N}$ -Doppelbindung im Bereich um 1640 – 1690  $\text{cm}^{-1}$  zu erwarten.<sup>126</sup> Diese Absorptionsbanden weisen meist eine im Vergleich mit anderen Carbonylsignalen deutlich geringere Intensität auf, weshalb es oft zu einer Überlagerung durch ausgeprägtere Banden kommt.

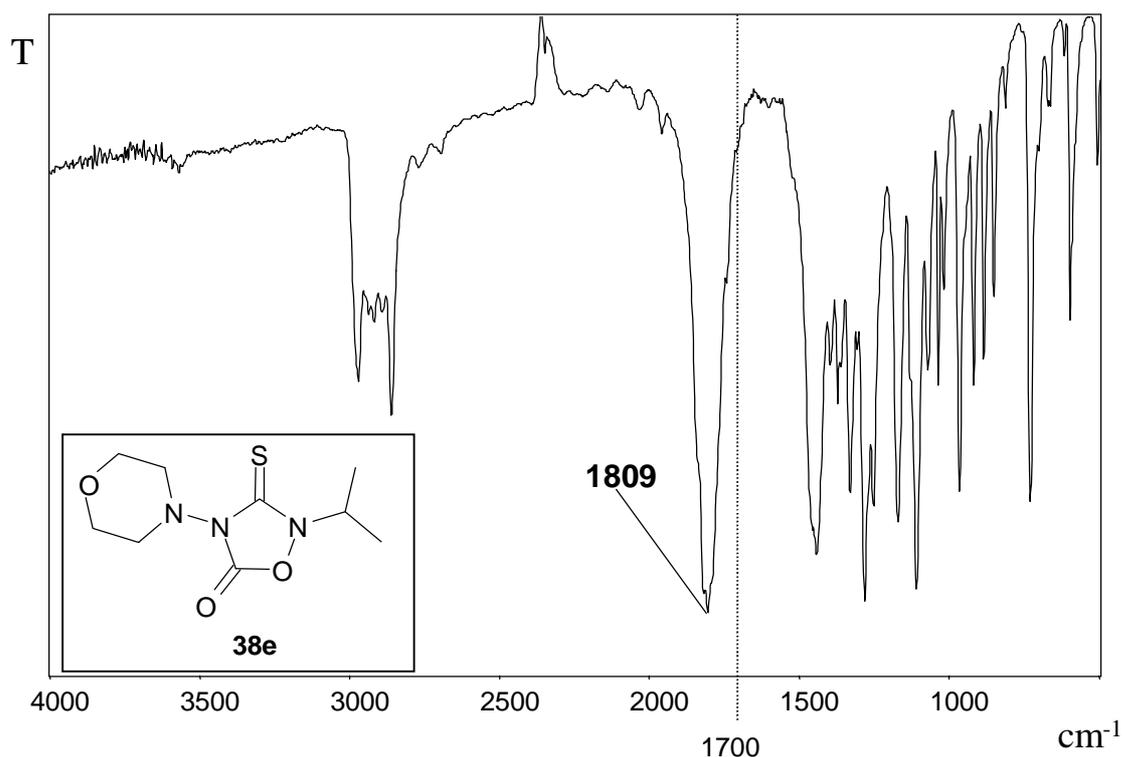
Zwar ist die Carbonylabsorption in den IR-Spektren der hergestellten Verbindungen **38** sehr intensiv und könnte andere Signale verdecken, aber in dem oben genannten Bereich sind bei keiner Verbindung Absorptionsmaxima aufgetreten.

Abbildung 7 zeigt ein für 4-Amino-3-thioxo-1,2,4-oxadiazolidin-5-one typisches IR-Absorptionsspektrum der Verbindung **38e**:

---

<sup>a</sup> Für Thio-kohlensäureester sind in der Literatur Carbonylabsorptionen bei  $\sim$ 1750  $\text{cm}^{-1}$  beschrieben worden.<sup>125</sup> Durch die Einbindung dieses Esters in einen fünfgliedrigen Ring und den enthaltenen Stickstoff ist aber eine hypsochrome Verschiebung des IR-Signals möglich. Damit kann nicht völlig ausgeschlossen werden, daß die gemessene IR-Absorption bei 1795-1815  $\text{cm}^{-1}$  durch die  $\text{C}^5=\text{O}$ -Bindung hervorgerufen wird.

Abbildung 7



Zusammenfassend deuten folgende Argumente auf das Vorliegen der Struktur **38** hin:

- Die chemische Verschiebung von 148-150 ppm im  $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektrum entspricht dem für das  $\text{C}^5$ -Atom der Verbindung **38** angenommenen Wert, steht aber nicht im Einklang mit den für **39** erwarteten Signalen.
- Im IR-Spektrum fehlt die für die  $\text{C}=\text{N}$ -Schwingung der Verbindung **39** typische Absorptionsbande.
- Das basische Reaktionsmedium bei der Umsetzung der 4-Hydroxythioharnstoffe mit CDI schafft die Voraussetzung für die Bildung der *N*-Acylprodukte bzw. die Umlagerung von *S*-Acylprodukten in die *N*-acylierten Verbindungen (vergl. Kapitel 4.2.1.3, Seite 89).

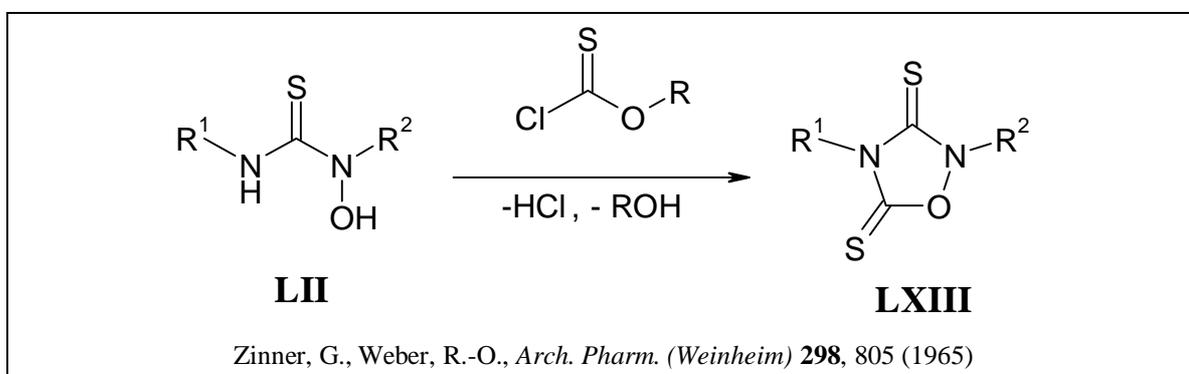
## 5 4-Amino-1,2,4-oxadiazolidin-3,5-dithione

### 5.1 1,2,4-Oxadiazolidin-3,5-dithione

#### 5.1.1 Literaturübersicht

Sowohl *Zinner und Weber*<sup>106</sup>, als auch *Moser und Rumpf*<sup>109</sup> synthetisierten in 4-Stellung alkyl- und in 2-Stellung alkyl- oder arylsubstituierte Oxazolidindithione **LXIII**.<sup>a</sup> Die Darstellung erfolgte analog den Oxoderivaten durch Umsetzung von *N*-Hydroxythioharnstoffen **LII** mit Chlorthioameisensäureestern.

#### Schema 57



### 5.2 Synthese der 4-Amino-1,2,4-oxadiazolidin-3,5-dithione

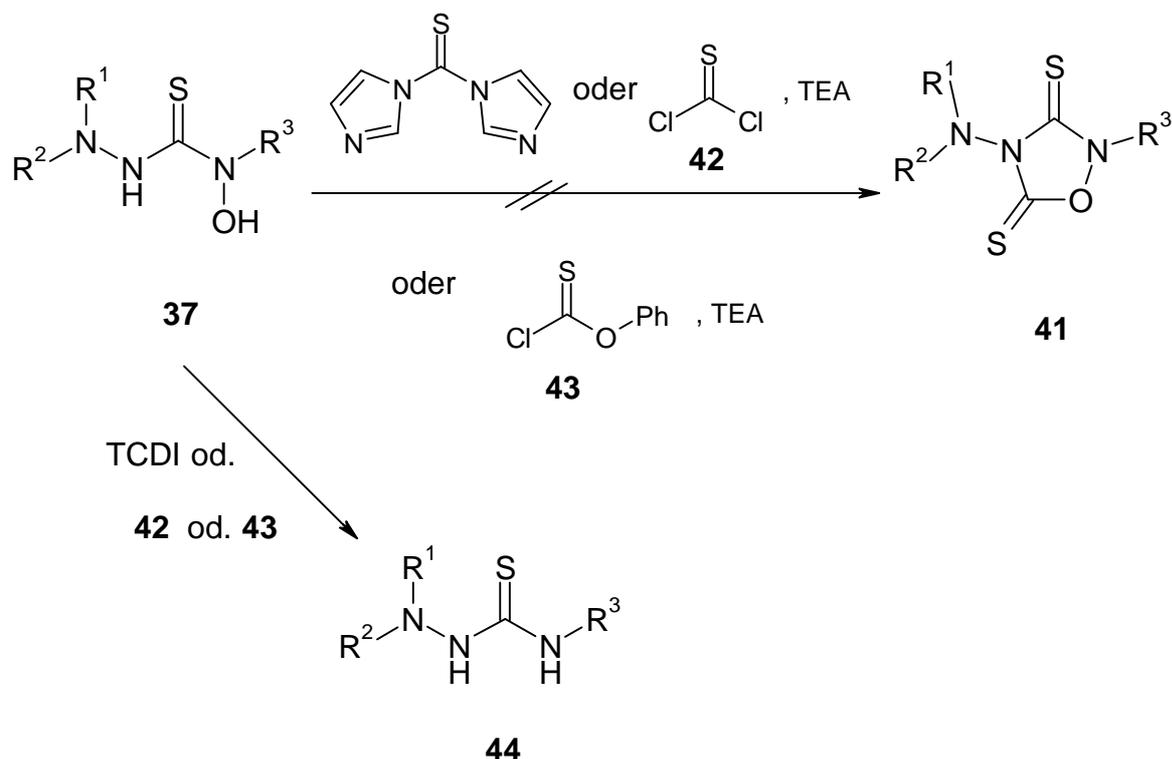
Die Synthese der 4-Amino-1,2,4-oxadiazolidin-3,5-dithione **41** sollte analog der Darstellung der 5-Oxoderivate durch Umsetzung von 4-Hydroxythiosemicarbaziden mit 1,1'-Thiocarbonyldiimidazol erfolgen. Diese Reaktion führte aber leider nicht zu den gewünschten Produkten. Auch die Umsetzung mit Thiophosgen **42** und zwei Äquivalenten Triethylamin zum Abfangen der freiwerdenden Salzsäure war erfolglos. Trotz Variation der Reaktionsbedingungen und sehr vorsichtigen Aufarbeitens (z.B. keine Erwärmung des Ansatzes über 40°C) konnte die gewünschte Verbindung nicht erhalten werden.<sup>b</sup> In Anlehnung an die Oxadiazolidindithionsynthese von *Zinner*<sup>106</sup> wurde als thiocarbonylierendes Reagenz auch

<sup>a</sup> Für die Dithione beschreiben *Moser und Rumpf* ebenso wie für die Oxoderivate herbizide Eigenschaften.

<sup>b</sup> Trotz Eiskühlung und sehr langsamen Zutropfens von TCDI oder Thiophosgen (in Dichlormethan gelöst und somit verdünnt) kam es in allen Fällen zur Zersetzung. Ebenso wenig hatte ein *gleichzeitiges*, sehr langsames Zutropfen von Thiophosgen und Hilfsbase Erfolg. Teilweise wurde der Reaktionsansatz bereits nach 10-minütigem Rühren aufgearbeitet. Die Reinigung erfolgte säulenchromatographisch, teilweise wurde vorher zum Entfernen des Imidazols oder des Triethylammoniumchlorids der in Dichlormethan gelöste Ansatz mit Wasser ausgeschüttelt.

Thiokohlensäureester verwandt. Es wurde der Chlorthioameisensäure-*O*-phenylester **43** eingesetzt, da dieser käuflich ist. Als Reaktionsprodukte konnten aber nur Phenol und elementarer Schwefel isoliert werden.

**Schema 58:** Umsetzung der 4-Hydroxythiosemicarbazide mit TCDI, Thiophosgen und Chlorthioameisensäure-*O*-phenylester



Teilweise konnten die Zersetzungsprodukte isoliert werden. Bei der Umsetzung mit TCDI oder Thiophosgen trat Abbau zu den Thiosemicarbaziden **44** ein.<sup>a</sup>

<sup>a</sup> Die Zersetzungsprodukte wurden mittels NMR-Untersuchungen nachgewiesen. Die aus den 4-Hydroxythiosemicarbaziden **37a** ( $R^1/R^2 = -(CH_2)_5-$ ,  $R^3 = CH_3$ ) bzw. **37e** ( $R^1/R^2 = -(CH_2)_2-O-(CH_2)_2-$ ,  $R^3 = CH(CH_3)_2$ ) entstandenen Thiosemicarbazide **44a** und **44e** weisen im  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum (Lösungsmittel  $d_6$ -DMSO) doppelte Signalsätze im Verhältnis 1:1 für die Piperidin-, Morpholin- und Methylprotonen auf. Dieser Effekt tritt nicht im  $^{13}\text{C-NMR}$ -Spektrum auf. Wahrscheinlich sind unterschiedliche Tautomere der Semicarbazide für die doppelten Signale verantwortlich. Ein ähnliches Phänomen durch tautomere Semicarbazidstrukturen beschreiben *Ried und Möisinger* für  $^1\text{H-NMR}$ -Untersuchungen *S*-methylierter Thiosemicarbazide, vergl. dazu Lit.<sup>127</sup>.

## 6 Ergebnisse der biologischen Testung

Ausgewählte Derivate der 4-Hydroxysemicarbazide **4** und **7** wurden im **Stine-Haskell Research Center** von **E.I. DuPont, Newark, Delaware (USA)** auf fungizide und insektizide Wirkung untersucht. Die biologische Testung der 4-Amino-1,2,4-oxadiazolidin-3,5-dione **9** und **17** und 1,2,4,5-Oxatriazinan-3,6-dione **13** erfolgte am **Odawara Research Center (Japan)** der **Nippon Soda Company**. Dort wurde ein Screening auf fungizide, insektizide und herbizide Eigenschaften durchgeführt.

### 6.1 Biologische Testung der 4-Hydroxysemicarbazid-Derivate

Folgende Verbindungen wurden auf fungizide (f) und insektizide (i) Wirkungen untersucht:

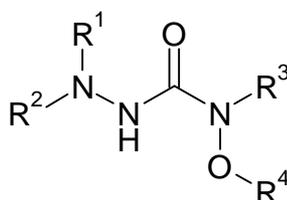


Tabelle 9:

	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	Test
<b>7f</b>	4-Methyl-Ph	H	H	H	f
<b>7g</b>	4-Methoxy-Ph				f,i
<b>7h</b>	4-Cl-Ph				f
<b>7i</b>	3-Cl-Ph				f
<b>7j</b>	3,4-Cl-Ph				f
<b>7k</b>	2,4-F-Ph				f
<b>7l</b>	4- <i>tert</i> -Butyl-Ph				f,i
<b>7m</b>	2-Pyridyl				f,i
<b>7n</b>	Phthalazin-1-yl				f,i
<b>7o</b>	6-Cl-Pyridazin-3-yl				f,i
<b>7b</b>	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -O-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	H	H	i	
<b>4h</b>		CH <sub>3</sub>	H	i	
<b>4.1.c</b>		H	CH <sub>3</sub>	i	
<b>4.1.d</b>		CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	i	
<b>20b</b>		(CO)NHPPh	C(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>	i	
<b>19b</b>		H	(CO)NHPPh	i	
<b>12.1</b>	(CO)NHPPh	Ph	H	C(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>	i
<b>11</b>	(CO)Ph	Ph	H	H	i
<b>12</b>	(CO)Ph	Ph	H	Ph	i

### 6.1.1 Bestimmung der fungiziden Aktivität

Die fungizide Aktivität wurde zunächst *in vitro* getestet, indem eine definierte Menge Lösung der zu testenden Verbindung (Konzentration 5 ppm bzw. 0,5 ppm) auf die phytopathogenen Keime aufgebracht wurde und nach Inkubation die prozentuale Wachstumshemmung bestimmt wurde.

Die *in vivo*-Aktivität wurde mit Hilfe der sogenannten Topfmethode untersucht. Dazu wurden Setzlinge mit Lösungen der Testsubstanzen (Konzentration 10 und 200 ppm) besprüht, mit den Krankheitserregern beimpft und elf Tage lang unter geeigneten Bedingungen im Gewächshaus kultiviert. Die Auswertung erfolgte nach Krankheitsbefall und Wachstum der Pflanzen im Vergleich zu unbehandelten Kontrollpflanzen.

Folgende phytopathogene Testkeime<sup>128</sup> wurden verwendet:

**Tabelle 10:**

Testkeim	Krankheit
Erysiphe graminis	wheat powdery mildew ( <i>Weizen-Mehltau</i> )
Puccinia recondita	wheat leaf rust ( <i>Rost bei Weizen</i> )
Pseudocerosperella herpotrichoides	wheat Foot Rot ( <i>Weizenwurzelfäule</i> )
Septoria nodorum	wheat glume blotch ( <i>Spelzendürre bei Weizen</i> )
Rhizoctonia solani	rice sheath blight ( <i>Reisbrand</i> )
Pyricularia grisea	rice blast ( <i>Blattfleckenkrankheit bei Reis</i> )
Phytophthora infestans	tomato late blight ( <i>Tomatenbrand</i> )
Phytophthora infestans	potato late blight ( <i>Kartoffelbrand</i> )
Botrytis cinerea	cuke botrytis ( <i>Gurken-Grauschimmel</i> )
Monilinia fructicola	peach blossom blight ( <i>Blütenfäule bei Pfirsichen</i> )

Die *in vitro*-Untersuchungen zeigten für die Verbindungen **7i**, **7j** und **7k** bei einer Konzentration von 5 ppm deutliche (>90%) Wachstumshemmung gegenüber den Erregern der Spelzendürre, der Blattfleckenkrankheit und dem Reisbrand. Etwas schwächer ausgeprägt (60-90%) war die Wirkung der Substanzen **7f**, **7g** und **7k** gegenüber den Phytopathogenen, die Reis- und Kartoffelbrand verursachen. Diese Ergebnisse wurden durch die *in vivo*-Tests jedoch nicht bestätigt. Bei diesen Untersuchungen zeigten lediglich **7f**, **7g**, **7h** und **7i** eine fungizide Wirkung gegenüber dem Auslöser des Gurken-Grauschimmels (50-90% im Vergleich zu den Kontrollpflanzen und bei einer Konzentration von 200 ppm).

Die Ergebnisse dieses Screenings gaben keinen Anlaß zu weiteren Untersuchungen.

### 6.1.2 Bestimmung der insektiziden Aktivität

Die Testsubstanzen wurden gelöst (Konzentration: 250 ppm), auf die in der Tabelle angegebenen Testspezies<sup>129</sup> aufgebracht und die akute Toxizität (nach 48 Stunden) sowie die Langzeittoxizität (nach 72 Stunden) gegenüber geeigneten Standardsubstanzen untersucht.

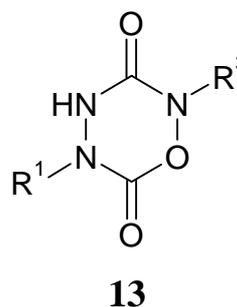
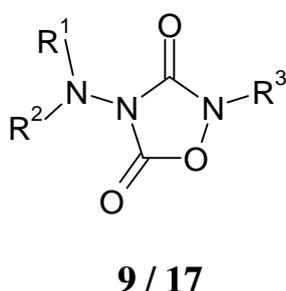
**Tabelle 11:**

Testspezies	Test
<i>Macrosteles fascifrons</i> (fall armyworm)	akute Toxizität, Langzeittoxizität
<i>Diabrotica undecimpunctata</i> (southern corn borer)	akute Toxizität
<i>Tetranychus urticae</i> (two-spotted spider mite)	akute Toxizität

Die getesteten Verbindungen zeigten zum Teil geringe insektizide bzw. nematizide und akarizide Aktivität, die aber nicht zu weiteren Untersuchungen führte.

## 6.2 Biologische Testung der 4-Amino-1,2,4-oxadiazolidin-3,5-dione und 1,2,4,5-Oxatriazinan-3,6-dione

Folgende Verbindungen wurden auf fungizide, insektizide, akarizide und herbizide Eigenschaften getestet:



**Tabelle 12: Auf biologische Aktivität untersuchte 4-Amino-1,2,4-oxadiazolidin-3,5-dione und 1,2,4,5-Oxatriazinan-3,6-dione**

	R1	R2	R3
<b>9b</b>	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -		CH <sub>2</sub> -Ph
<b>9g</b>			2-CF <sub>3</sub> -Ph
<b>9j</b>	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -O-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>		CH <sub>2</sub> -Ph
<b>9l</b>			CH(Ph) <sub>2</sub>
<b>9m</b>			(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -Ph
<b>9n</b>			2-F-Ph
<b>9o</b>			2-CF <sub>3</sub> -Ph
<b>9u</b>			Ph
<b>17a</b>	Ph	H	CH <sub>3</sub>
<b>17c</b>			CH <sub>2</sub> -Ph
<b>13a</b>	Ph	-	CH <sub>3</sub>
<b>13b</b>			CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>

Die Verbindungen **9u** und **17c** wurden nicht auf insektizide, **9l** nicht auf herbizide Eigenschaften getestet.

### 6.2.1 Bestimmung der fungiziden Aktivität

Zur Bestimmung der fungiziden/bakteriziden Eigenschaften wurden sowohl *in vitro*-, als auch *in vivo*-Bestimmungen durchgeführt.

Die *in vitro*-Testung erfolgte mit jeweils 50 µl einer 1 L Lösung der Testsubstanz (Konzentration 25 ppm) und demselben Volumen an Bakterien-, Pilzsporen- oder Mycelsuspension auf Microplatten. Nach Inkubation bei einer für das jeweilige Pathogen optimalen Temperatur wurden die Platten visuell ausgewertet.

Als Testkeime wurden verwandt:

- Pseudomonas syringae pv. Lachrymans
- Phytophthora infestans
- Pythium aphanidermatum
- Rhizoctonia solani
- Botrytis cinerea, Benzimidazol-resistent
- Botrytis cinerea, Benzimidazol-sensitiv
- Penicillium italicum
- Cerospora beticola
- Diaporthe citri
- Alternaria alternata apple pathotype
- Gibberella fujikuroi

Zur Bestimmung der *in vivo*-Aktivität wurden Setzlinge (2- bis 3-Blattstadium) mit einer 0,02%igen Lösung der Testsubstanz besprüht („Topfmethode“) bzw. die Blüten eingetaucht („Tauchmethode“, nur angewandt bei *Botrytis cinerea*). Anschließend wurden die Pflanzen mit dem Testkeim beimpft und kultiviert. Tabelle 13 gibt Auskunft über die verwendeten Pflanzen und Testkeime. Die Wirksamkeit der Testsubstanzen wurde über den Prozentsatz nicht erkrankter Pflanzen ermittelt. Als Referenzfungizid (100% Kontrolle) diente Captan<sup>a</sup>.

**Tabelle 13: In vivo Testung zur fungiziden Aktivität**

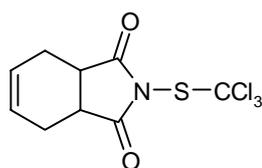
Testpflanze	Krankheit	Testkeim
Apfel	Schorf	<i>Venturia inaequalis</i>
Kidney-Bohne	Grauschimmel	<i>Botrytis cinerea</i>
Weizen	Mehltau	<i>Erysiphe graminis</i>
Tomate	Gurken-Peronospora	<i>Phytophthora infestans</i>
Wein	Peronospora der Reben	<i>Plasmopala viticola</i>

Von den untersuchten Verbindungen zeigte lediglich **17a** *in vitro* antimikrobielle Aktivität gegenüber *Phytophthora infestans*, *Penicillium italicum*, *Diaporthe citri* und *Alternaria alternata* apple pathotype. Die *in vivo*-Tests konnten dieses Ergebnis jedoch nicht bestätigen.

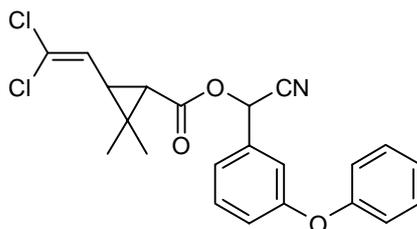
### 6.2.2 Bestimmungen der insektiziden und akariziden Aktivität

Die von Testspezies befallenen Pflanzen wurden mit einer Lösung der zu untersuchenden Substanz (Konzentration 125 ppm) besprüht bzw. die Blätter eingetaucht (bei *Pseudaletia separata*) und nach mehreren Tagen die Mortalität (in %) bestimmt. Als Kontrolle (=100%) wurde das Insektizid Cypermethrin (1,95 ppm) bzw. das Acarizid Dicofol (125 ppm) eingesetzt (s. Fußnote<sup>a</sup>).

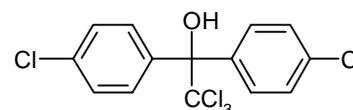
<sup>a</sup>



Captan



Cypermethrin



Dicofol

**Tabelle 14**

<b>Insekt</b>	<b>Entwicklungsstadium</b>	<b>Applikation / Einwirkungszeit</b>
Armyworm ( <i>Pseudaletia seperata</i> )	2. Larvenstadium	Blatt-Tauchung (Zuckermais); 7 Tage
Baumwollblattlaus ( <i>Aphis gossypii</i> )	1. Nymphenstadium	Besprühen (Gurke); 6 Tage
Gemeine Spinnmilbe ( <i>Tetranychus urticae</i> )	adultes Weibchen	Besprühen (Kidney-Bohne); 3 Tage

Die Verbindungen **17a** und **13a** zeigten gegenüber *Pseudaletia seperata* eine geringe insektizide - **17a** und **9m** gegenüber *Tetranychus urticae* eine akarizide Wirkung (~30% Mortalität). Diese Ergebnisse gaben aber keinen Anlaß zu weiteren Untersuchungen.

### 6.2.3 Bestimmung der herbiziden Wirkung

Die Testsubstanzen wurden einem Screening im Gewächshaus unterzogen. Ihre herbiziden und wachstumskontrollierenden Eigenschaften wurden durch einen Nachlaufstest (post emergence test) und einem Keimungstest (germination test) ermittelt. Als Testpflanzen dienten *Diditaria adscendens*, *Setaria faberi*, *Abutilon theophrasti* und *Amaranthus retroflexus* im Blattstadium, die mit einer Lösung der zu testenden Verbindung (2kg/ha) besprüht wurden. Die Wirksamkeit wurde nach zwei Wochen visuell bestimmt und Werten einer Skala von 0 (keinen Effekt) bis 10 (Absterben der Pflanze) zugeordnet.

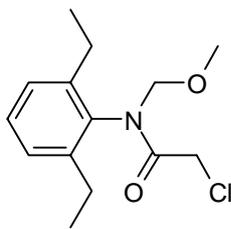
Beim Keimungstest ließ man Samen von *Echinochloa utilis*, *Cyperus iria* und *Lactuca sativa* auf Filterpapier, das mit der Lösung der Testsubstanz getränkt war (Konzentration 10 ppm) keimen, wobei auf 25°C temperiert und ein Hell-Dunkel-Rhythmus von 12 Stunden eingehalten wurde. Nach zwei Wochen wurde die Keimhemmung entsprechend der oben beschriebenen Skala ausgewertet.

Als Kontroll-Herbizide wurden Alachlor (4 kg/ha bzw. 10 ppm), Atrazin (1 kg/ha bzw. 10 ppm) und Glyphosat (1 kg/ha bzw. 100 ppm)<sup>a</sup> eingesetzt.

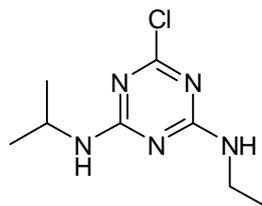
Lediglich Verbindung **17a** zeigte eine geringe herbizide Wirkung bei *Setaria faberi* (post emergence test) und erreichte auf der oben erwähnten Skala einen Wert von 3. Insgesamt aber zeigten die Verbindungen keine nennenswerten herbiziden oder wachstumshemmenden Eigenschaften.

---

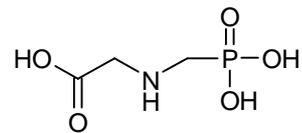
a



Alachlor



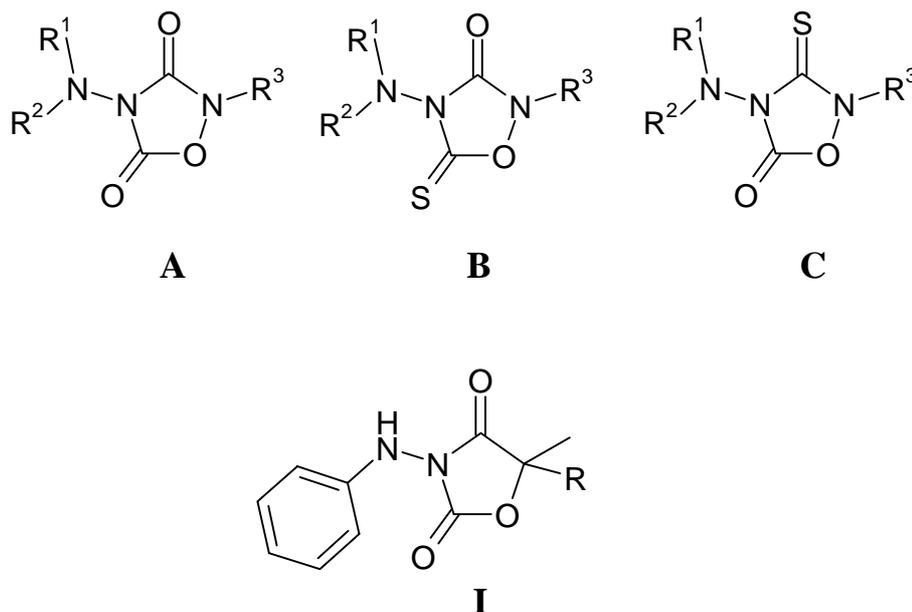
Atrazin



Glyphosat

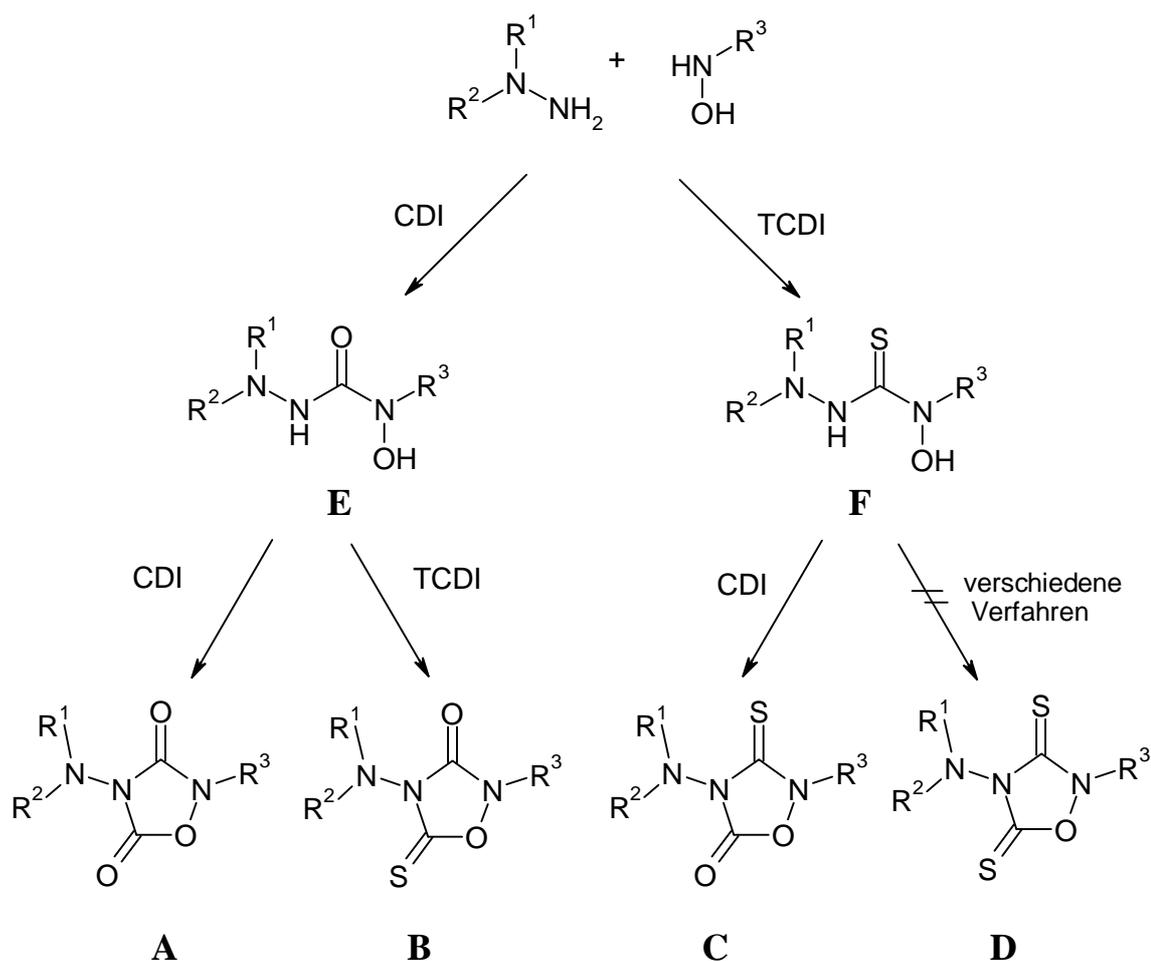
## 7 Zusammenfassung

Im Mittelpunkt dieser Arbeit steht die Synthese unterschiedlich substituierter 4-Amino-1,2,4-oxadiazolidin-3,5-dione **A** und deren 5- oder 3-Thioxo-derivate **B** und **C**. Diese neuartigen Substanzklassen stellen Strukturabwandlungen des Pflanzenfungizids Famoxadon **I** (Famoxate®) dar.



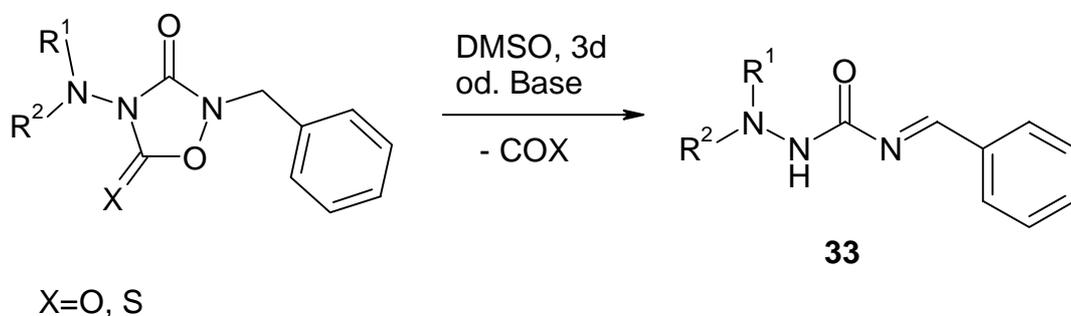
In Anlehnung an die von *Zinner* entwickelte Synthese von Oxadiazolidindionen konnten 4-Amino-1,2,4-oxadiazolidin-3,5-dione und 4-Amino-5-thioxo-oxadiazolidin-3-one durch Umsetzung von 4-Hydroxysemicarbaziden **E** mit 1,1'-Carbonyldiimidazol (CDI) bzw. 1,1'-Thiocarbonyldiimidazol zugänglich gemacht werden. 4-Hydroxythiosemicarbazide **F** dienten als Edukte für die Synthese der 4-Amino-3-thioxo-1,2,4-oxadiazolidin-5-one und der 4-Amino-oxadiazolidin-3,5-dithione **D**. Letztere konnten trotz Cyclisierungsversuche mit unterschiedlichen Thiokohlensäurederivaten nicht erhalten werden. Die 4-Hydroxysemicarbazide und -thiosemicarbazide wurden aus Hydrazinen, Hydroxylaminen und CDI bzw. TCDI gewonnen.

## Schema 59



In Anwesenheit einer Base oder beim Stehenlassen in DMSO zeigten 2-benzylisch substituierte Derivate der Verbindungen **A** und **B** Zersetzungsreaktionen zu den 4-Benzyliden-semicarbaziden **33**.

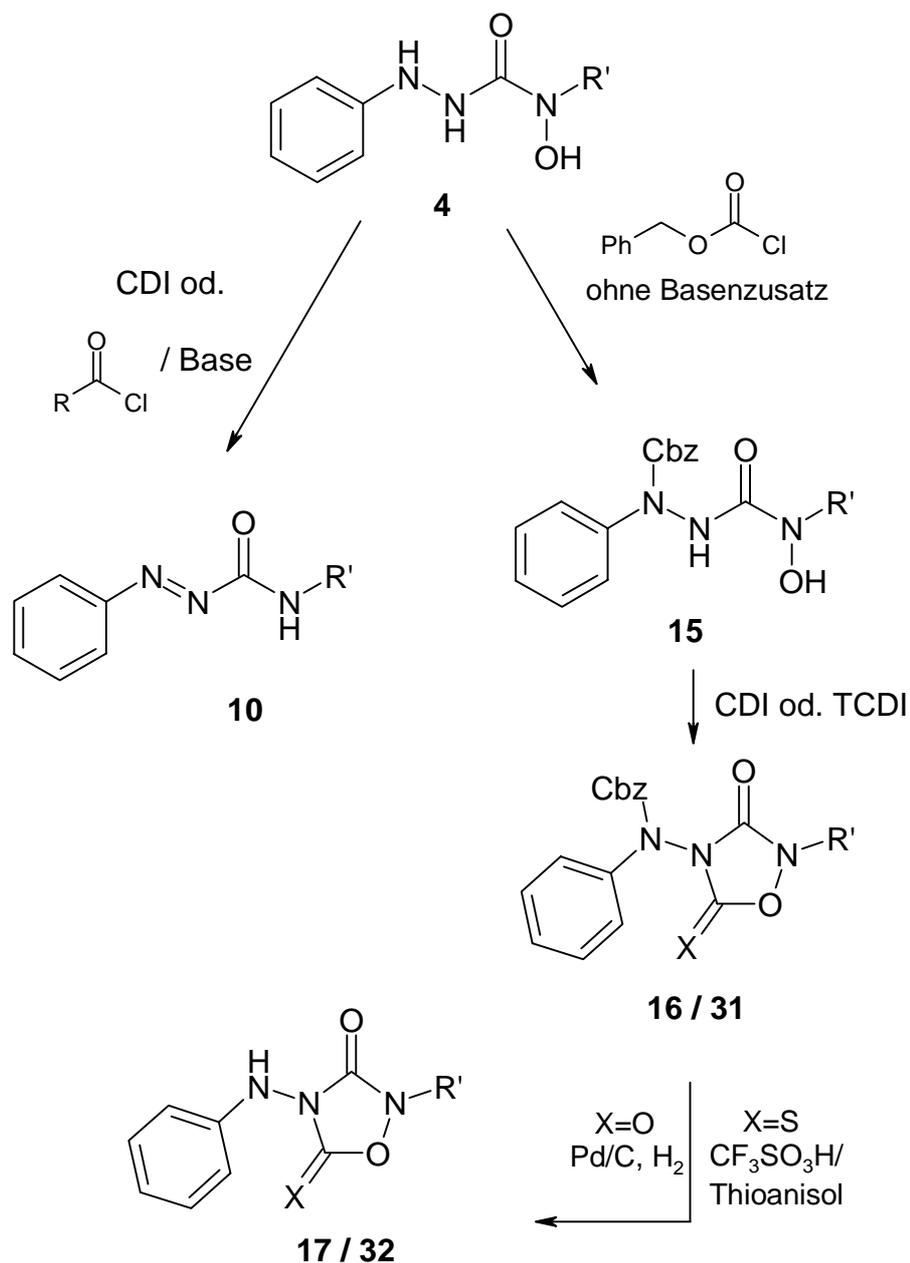
## Schema 60



4-Hydroxy-1-phenylsemicarbazide **4** wurden bei Zugabe von CDI oder Chlorameisensäureestern und Base in das Phenylazoformamid **10** überführt.

Acylierungsversuche mit verschiedenen substituierten Hydroxysemicarbaziden zeigten, daß die Acylierung in der Regel an der 4-Hydroxyfunktion stattfindet; die Acylierungsprodukte der 1-monosubstituierten Hydroxysemicarbazide sind jedoch anscheinend nicht stabil und reagieren sofort zu Azoformamiden.

### Schema 61



Die Synthese der 4-Phenylamino-substituierten Oxadiazolidin-Derivate **17** (X=O) und **32** (X=S) gelang durch Einführung einer Benzyloxycarbonyl-Schutzgruppe (=Cbz-Gruppe) in 1-Stellung von **4**. Dazu wurden die 4-Hydroxy-1-phenylsemicarbazide **4** mit Chlorameisensäurebenzylester

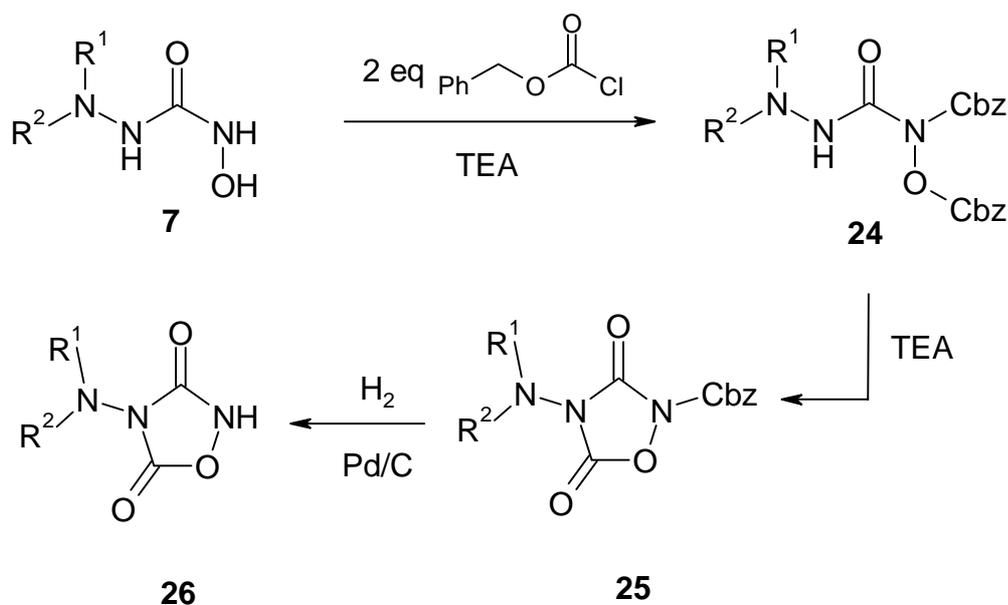
ohne Basenzusatz erhitzt. In diesem Fall liegt die 4-OH-Funktion protoniert vor und die nukleophilere N<sup>1</sup>-Position wird acyliert.

Die so geschützten Hydroxysemicarbazide **15** konnten mit CDI oder TCDI cyclisiert werden. Das Entfernen der Schutzgruppe erfolgte durch katalytische Hydrierung mit elementarem Wasserstoff an Palladium/Aktivkohle oder acidolytisch mit Trifluormethansulfonsäure und Thioanisol.

Die Darstellung der 2-unsubstituierten 4-Amino-1,2,4-oxadiazolidin-3,5-dione erforderte erneut den Einsatz von Schutzfunktionen.

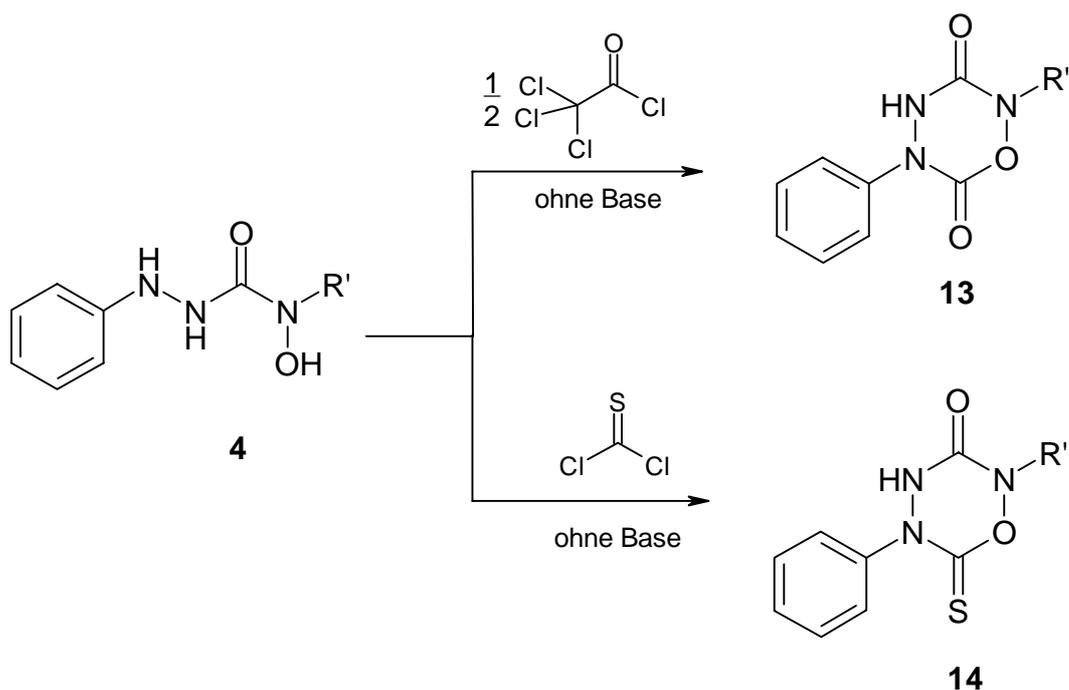
Die 4-Hydroxysemicarbazide mit unsubstituierter NH-OH-Funktion **7** wurden mit 2 Äquivalenten Chlorameisensäurebenzylester zu den N<sup>4</sup>,O-bis-acylierten Verbindungen **24** umgesetzt, die bei Triethylaminzusatz zu den Oxadiazolidindionen **25** reagierten. Die verbleibende Cbz-Funktion in Position 2 wurde ebenfalls hydrogenolytisch entfernt.

### Schema 62



Im Rahmen von Acylierungsversuchen der 4-Hydroxysemicarbazide konnten die bisher nicht beschriebenen 1,2,4,5-Oxatriazin-3,6-dione **13** und 6-Thioxo-1,2,4,5-oxatriazin-3-one **14** durch Umsetzung von 4-Alkyl-4-hydroxy-1-phenylsemicarbaziden **4** mit Chlorameisensäuretrichlormethylester (Diphosgen) bzw. Thiophosgen hergestellt werden. Auch in diesem Fall mußte die Reaktion zur Verhinderung der Azoforamidbildung unter Basenausschluß stattfinden.

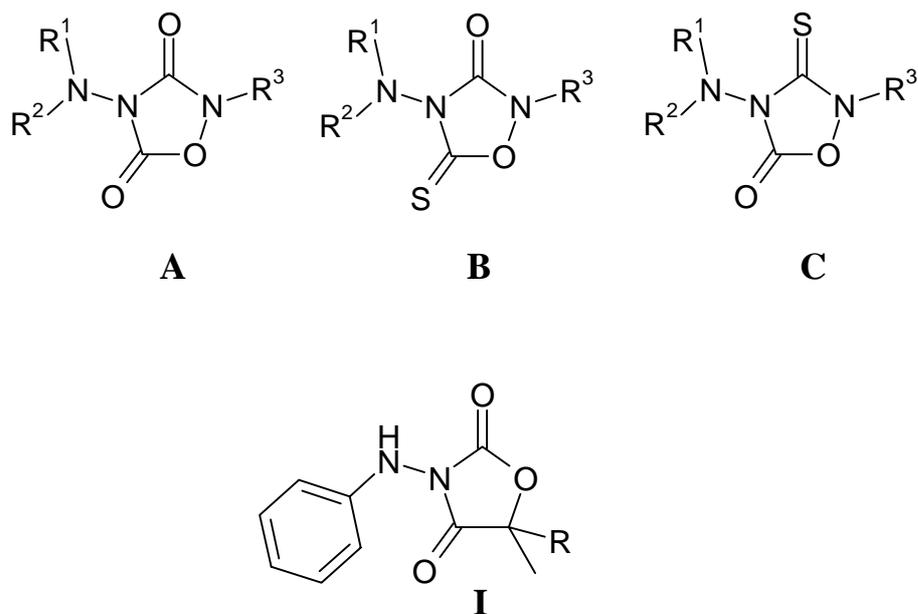
## Schema 63



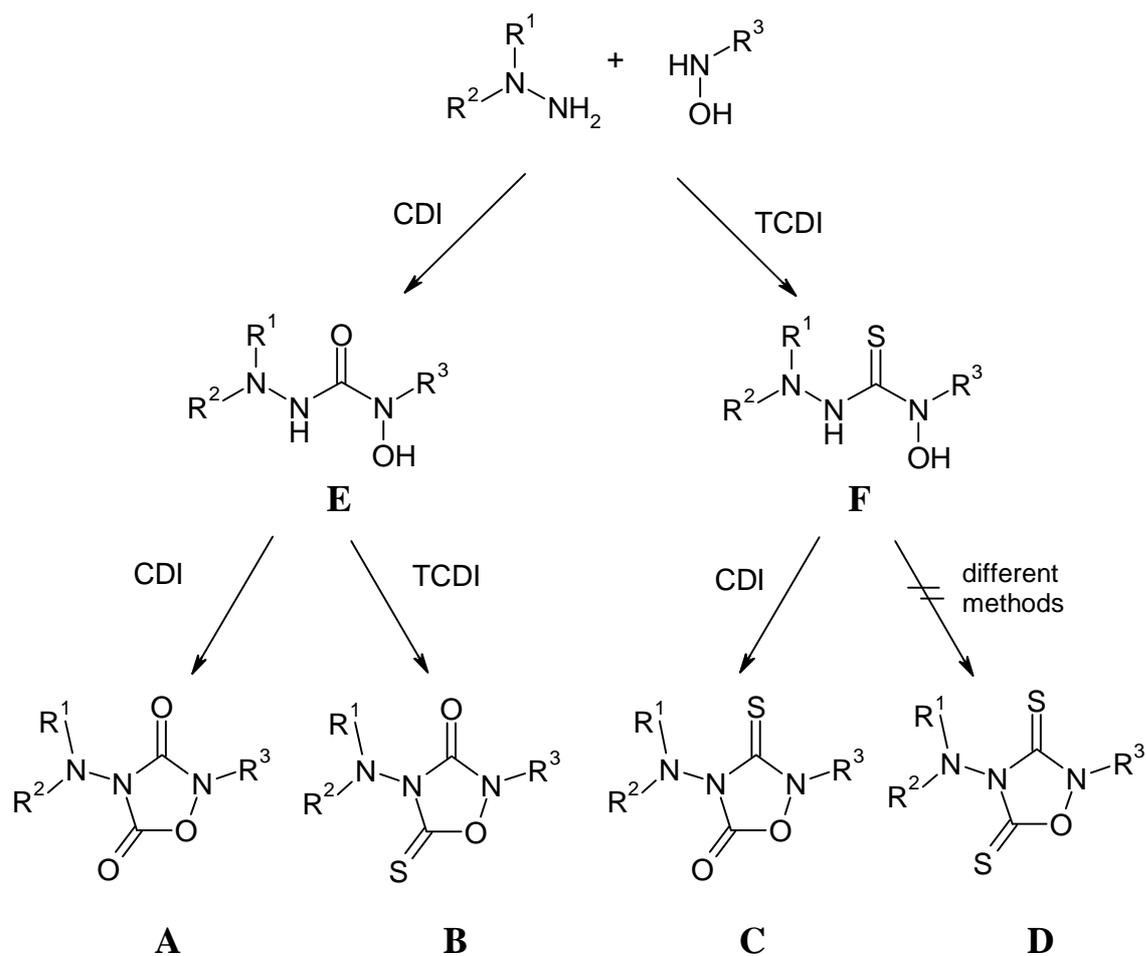
Eine Auswahl der so gewonnenen 4-Hydroxysemicarbazide, 4-Amino-1,2,4-oxadiazolidin-3,5-dione und 1,2,4,5-Oxatriazin-3,6-dione wurde am Stine-Haskell Research Center von E.I. DuPont, Newark, Delaware (USA) und am Odawara Research Center (Japan) der Nippon Soda Company auf fungizide, insektizide, akarizide und herbizide Eigenschaften untersucht. Obwohl einige 4-Hydroxy-1-phenylsemicarbazide und Oxadiazolidindione in vitro fungizide bzw. antimikrobielle Eigenschaften aufwiesen, konnte dies durch in vivo-Tests nicht bestätigt werden.

## 8 Summary

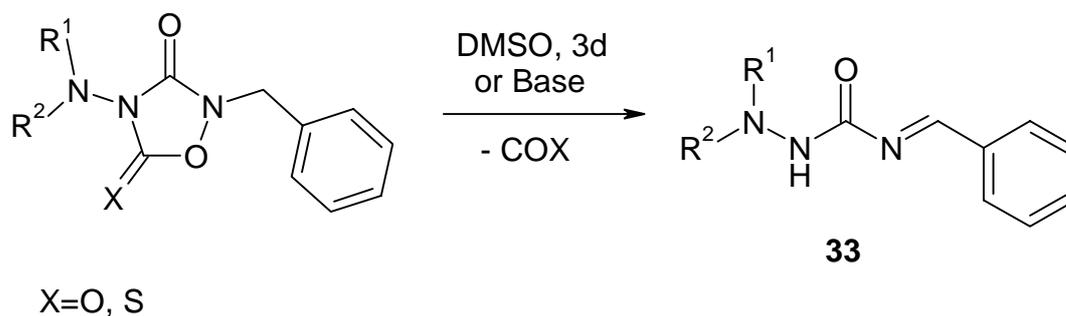
The main subject of the present study is the synthesis of differently substituted 4-amino-1,2,4-oxadiazolidin-3,5-diones **A** and their 5-thio- or 3-thio-derivatives **B** and **C**, which can be regarded as bioisosteres of the antifungal Famoxadone **I** (Famoxate®).



In analogy to the synthesis of oxadiazolidiones developed by *Zinner*, reaction of 4-hydroxysemicarbazides **E** with 1,1'-carbonyldiimidazole (CDI) or 1,1'-thiocarbonyldiimidazole (TCDI) yields 4-amino-1,2,4-oxadiazolidin-3,5-diones **A** and 4-amino-5-thio-1,2,4-oxadiazolidin-3-ones **B**. 4-Hydroxythiosemicarbazides **F** are suitable starting materials for the desired 4-amino-3-thio-1,2,4-oxadiazolidin-5-ones **C**, but all attempts to cyclize them to obtain 4-amino-1,2,4-oxadiazolidin-3,5-dithiones **D** failed. 4-Hydroxysemicarbazides **E** and 4-hydroxythiosemicarbazides **F** are synthesized by reaction of CDI (TCDI) with hydrazines and hydroxylamines.

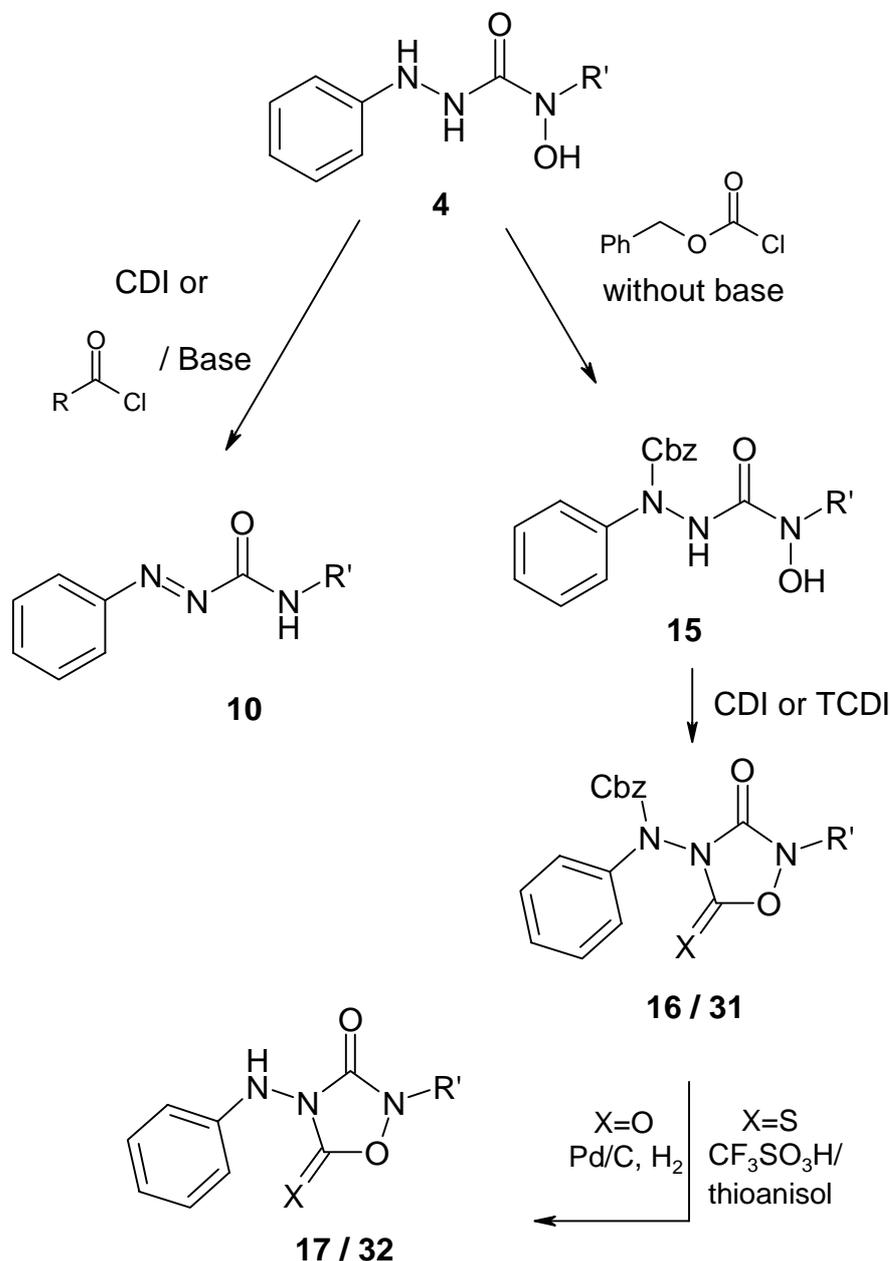


When 2-benzyl-substituted derivatives of **A** or **B** are treated with base or dissolved in DMSO, decomposition to 4-benzyliden-semicarbazides **33** is observed.



Reaction of 4-hydroxy-1-phenylsemicarbazides with CDI or any other acylating reagent and base leads to phenylazoforamides **10**.

In general the hydroxyl-group of 1,1-disubstituted 4-hydroxysemicarbazides is acylated. *O*-acyl derivatives of 1-monosubstituted hydroxysemicarbazides seem to be not stable because of their reaction to azoformamides.



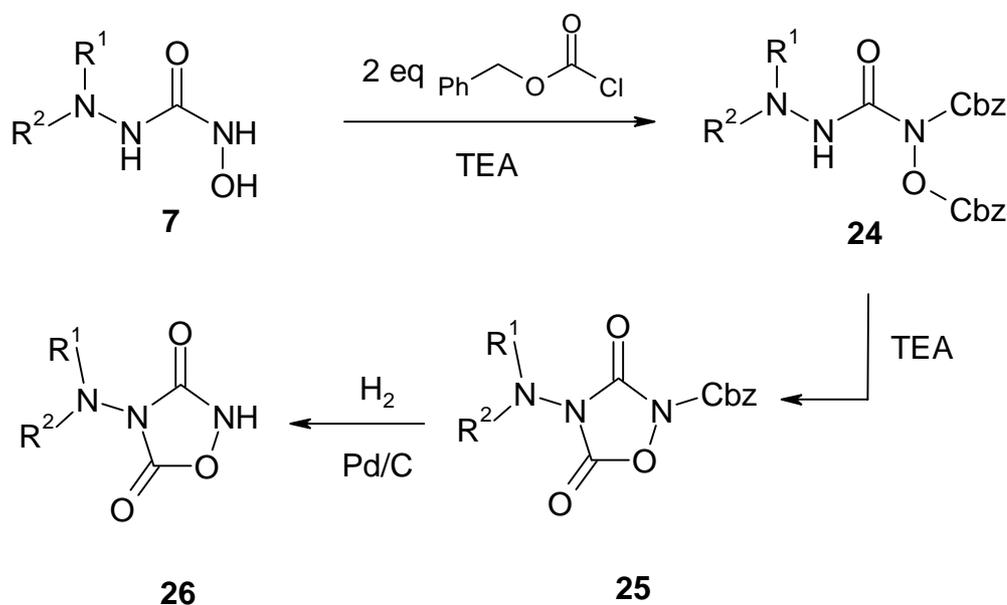
Synthesis of 4-phenylaminosubstituted oxadiazolidines **17** (X=O) and **32** (X=S) was successful by introducing a protecting group at position 1 of the 4-hydroxysemicarbazides. Benzylloxycarbonyl was found to be a suitable protecting group (=Cbz-group). If no base is added, heating of 4-hydroxysemicarbazides with benzylchloroformate leads to the desired

1-acylated compounds **15**. In absence of base the N<sup>1</sup>-nitrogen is the most nucleophilic atom and 1-acylated derivatives are isolated.

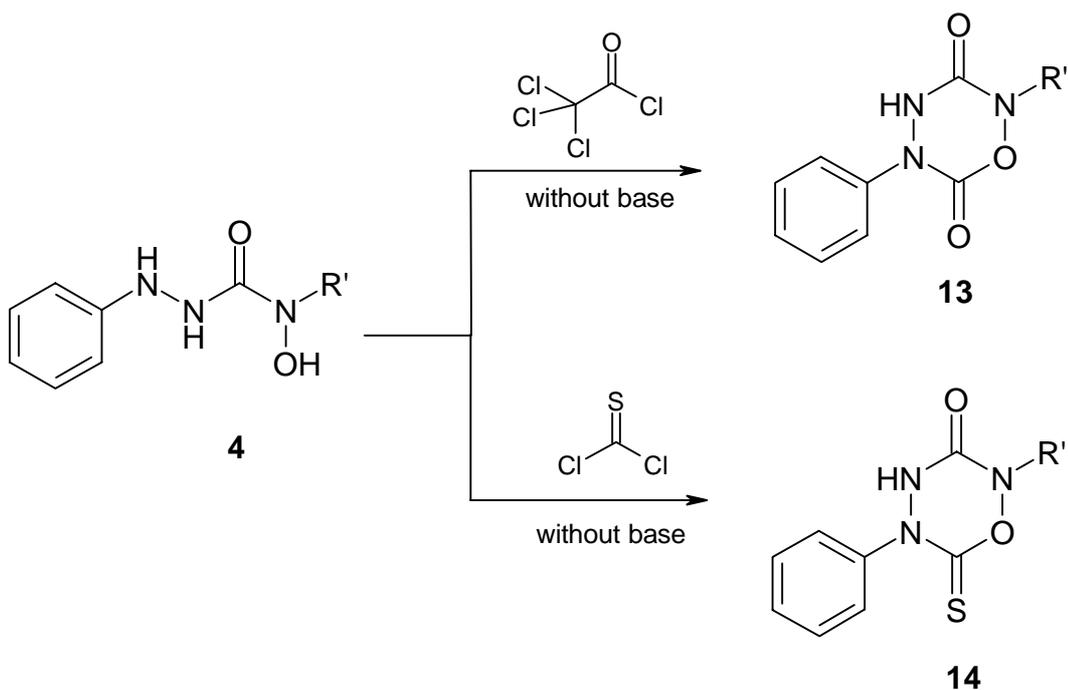
Cyclization can be performed by reaction of **15** with CDI or TCDI to give 4-phenylamino-substituted 1,2,4-oxadiazolidin-3,5-diones and 5-thio-derivatives.

Cleavage of the Cbz-group is possible with elemental hydrogen and palladium-coal catalyzation or with trifluoromethylsulfonic acid and thioanisole.

2-Unsubstituted 4-amino-1,2,4-oxadiazolidin-3,5-diones are prepared via Cbz-protecting-groups, too. Reaction of NH-OH-unsubstituted 4-hydroxysemicarbazides with two equivalents of benzylchloroformate leads to N<sup>4</sup>,O-bis-acylated compounds **24**, which cyclize with triethylamine. 4-Amino-oxadiazolidin-3,5-diones **25** are deprotected by catalytic hydrogenation over Pd/C.



Acylation of 4-alkyl-4-hydroxy-1-phenylsemicarbazides with trichloromethylchloroformate (diphosgen) or thiophosgen leads to the 1,2,4,5-oxatriazinan-3,6-diones **13** and 6-thio-1,2,4,5-oxatriazinan-3-ones **14**, that have not been described before. Absence of base is necessary again to avoid decomposition.



Selected samples of the herein described compounds were subjected to fungicidal, insecticidal, acaricidal and herbicidal screening at the Stine Haskell Research Center of E.I DuPont, Newark, Delaware (USA) and at the Odawara Research Center (Japan) of the Nippon Soda Company. Several 4-hydroxysemicarbazides and oxadiazolidindiones show antimicrobial activity *in vitro*, but no significant effect *in vivo*.

## 9 Experimenteller Teil

### 9.1 Allgemeines

#### Schmelztemperaturen

Schmelzpunktapparatur nach Linström (unkorrigiert)

Mettler FP 62 (für klarschmelzende Verbindungen mit  $Smp. < 300^{\circ}C$ )

#### Infrarotspektren

Perkin Elmer 1600 FT-IR

Vermessen als KBr-Preßling oder als Film. Ist bei Festsubstanzen ein IR-Film angegeben, wurde die Verbindung in Dichlormethan oder, wenn darin unlöslich, in Tetrahydrofuran gelöst.

#### $^1H$ -NMR-Spektren

Bruker AMX 400 (400 MHz)

Wenn nicht anders angegeben, wurde als Lösungsmittel DMSO- $d_6$  verwendet und die Probe bei Raumtemperatur vermessen. Angabe der chemischen Verschiebung mit  $\delta$ -Werten in ppm; innerer Standard:

Tetramethylsilan; Ermittlung der Protonenverhältnisse durch Integration; Nachweis von NH- und OH-Protonen durch Austausch mit  $D_2O$ .

Die durch Spin-Spin-Kopplung hervorgerufenen Signalmultiplizitäten werden wie folgt abgekürzt: s = Singulett, d = Dublett, t = Triplet, q = Quartett, quint. = Quintett, sept. = Septett, m = Multiplet

#### $^{13}C$ -NMR-Spektren

Bruker AMX 400 (100,62 MHz)

Die unter  $^1H$ -NMR-Spektren gemachten Angaben gelten sinngemäß.

Die Spektren wurden breitbandenkoppelt aufgenommen. Zusätzlich wurde routinemäßig ein DEPT-Spektrum angefertigt. Es werden folgende Abkürzungen verwendet: C quart. = quartäres C-Atom, C tert. = tertiäres C-Atom, C sek. = sekundäres C-Atom.

#### Elementaranalysen

C, H, N: Heraeus CHN-O-Rapid

Cl, Br: Titration der Halogenide mit 0,005M- $Hg(ClO_4)_2$ -Lösung gegen Diphenylcarbazon nach „Verbrennung in der Mikroverbrennungsapparatur nach Schöniger“,

S: Titration mit 0,005M- $Ba(ClO_4)_2$ -Lösung gegen Sulfonazo-III nach „Verbrennung in der Mikroverbrennungsapparatur nach

Schöninger“ und anschließender Oxidation mit Wasserstoffperoxid.

Angabe der berechneten (ber.) und gefundenen (gef.) Werte in Prozent.

### **Dünnschichtchromatographie**

DC-Microkarten von Polygram SIL G/UV<sub>254</sub>, Machery-Nagel, Düren.

Die Chromatographie wurde mit einer Laufstrecke von ca. 6 cm ohne Kammersättigung durchgeführt. Als Fließmittel diente - falls nichts anderes angegeben ist - ein Gemisch aus 80% Dichlormethan und 20% Ethylacetat. Die Detektion erfolgte unter UV-Licht bei 254 nm und durch Besprühen mit 5% iger ethanolischer FeCl<sub>3</sub>-Lösung.

### **Säulenchromatographie**

Kieselgel :ICN Silicea, 100-200 aktiv, 60 Å

### **Eisen(III)-Reaktion**

Etwa 1mg Substanz wird mit 0,1mL einer fünfprozentigen ethanolischen Eisen(III)-chloridlösung versetzt. Eine violette, rote oder blaue, rasch in braun umschlagende Farbe wird als positiver Nachweis bewertet.

### **Trockenmittel für organische Phasen**

Wasserfreies Magnesiumsulfat

### **Hydrierung**

Die zu hydrierende Lösung wird mindestens eine Minute mit Stickstoff durchspült, anschließend Palladium/Kohle (10% Pd auf Aktivkohle) zugesetzt und erneut Stickstoff eingeleitet. Danach wird der Reaktionsansatz ca. 7 Minuten mit molekularem Wasserstoff bei Raumtemperatur und einem Druck von 1bar behandelt. Anschließend wird erneut mehrmals mit Stickstoff durchspült.

## 9.2 Allgemeine Arbeitsvorschriften

### AAV1

Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Darstellung *O*-ketalgeschützter, 4-alkyl- oder 4-aryl-substituierter 4-Hydroxysemicarbazide (4, 4.1 und 5)

Die angegebene Menge 1,1'-Carbonyldiimidazol wird in 15mL Dichlormethan suspendiert und unter Eiskühlung sehr langsam eine Lösung des Hydrazinderivates in 10mL Dichlormethan zugetropft. Das IR-Spektrum der Lösung (vermessen als Film) zeigt eine Bande bei  $1730\text{ cm}^{-1}$ . Die Tropfgeschwindigkeit ist so zu wählen, daß möglichst keine Absorption zwischen  $1620 - 1680\text{ cm}^{-1}$  auftritt, welche ein Entstehen des Kohlensäuredihydrazids anzeigt. Man läßt eine halbe Stunde bei Raumtemperatur rühren und tropft dann das in 10mL Dichlormethan gelöste Hydroxylamin zu. Nach 6 Stunden Rühren ist der IR-Peak bei  $1730\text{ cm}^{-1}$  zugunsten des Produktpeaks bei  $1630\text{ cm}^{-1}$  bis  $1680\text{ cm}^{-1}$  verschwunden. Ist dies nicht der Fall, wird die Reaktionszeit verlängert und erneut Hydroxylaminderivat zugesetzt.

Das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt und das anfallende Öl an Kieselgel säulenchromatographiert (Laufmittelgemisch: 50% THF, 50% Diethylether, in Anteilen zu 10 mmol je Säule; ca. 45g Kieselgel/10 mmol ). Zeigt das Eluat eine positive Eisen(III)-Reaktion, werden Fraktionen zu 15mL aufgefangen. Alle Fraktionen, die im Infrarotspektrum eine Absorption bei ca.  $1640\text{ cm}^{-1} - 1680\text{ cm}^{-1}$  zeigen, jedoch keine Imidazolbanden (Absorption zwischen  $2400\text{ cm}^{-1} - 2600\text{ cm}^{-1}$  und sehr typisch jeweils eine Bande bei  $2700\text{ cm}^{-1}$  und  $2600\text{ cm}^{-1}$ ) werden vereinigt, das Lösungsmittel entfernt und mit Hilfe von Diethylether/Petrolether zur Kristallisation gebracht. Gegebenenfalls wird aus Diethylether/Petrolether umkristallisiert.

### AAV2

Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Darstellung *O*-ketalgeschützter 4-Hydroxysemicarbazide (5)

Zu einer Suspension des angegebenen Hydrazin-hydrochlorids in 15mL Dichlormethan wird bis zur Auflösung, mindestens jedoch 1,5g Triethylamin zugesetzt. Anschließend werden ca. 80mL Diethylether/THF (7:3) hinzugefügt und nach leichtem Kühlen das ausfallende Triethylamin-hydrochlorid abfiltriert. Mit der nach Einrotieren zur Trockene erhaltenen Hydrazin-Base verfährt man wie unter AAV1 beschrieben.

**AAV3**Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Darstellung 4-alkyl- und 4-aryl-substituierter 4-Hydroxysemicarbazide (4, 4.1)

Es wird entsprechend AAV1 vorgegangen, mit der Ausnahme, daß das Hydroxylaminderivat zuerst aus seinem Hydrochlorid freigesetzt werden muß: Das entsprechende Hydrochlorid wird in 35mL Dichlormethan gelöst und Triethylamin im Molverhältnis 1:1 (MG von Triethylamin: 101g/mol) zugesetzt. Nach 20 Minuten Rühren werden 80mL THF hinzugegeben und nach Eiskühlen das Triethylammoniumchlorid abfiltriert. Das Filtrat wird entsprechen AAV1 eingesetzt. Die Säulenchromatographie wird mit dem für jede Verbindung gesondert angegebenen Laufmittelgemisch durchgeführt.

**AAV4**Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Hydrolyse der Ketal-Schutzgruppe (7)

Das 4-(1-Methoxy-1-methylethoxy)semicarbazid-Derivat **5** wird in 60mL Methanol gelöst und bei 30-40°C mit einem stark sauren Kationentauscher (Lewatit SPC 118, H-Form, makroporöses, stark saures Katalysatorharz, Bayer AG Leverkusen) gerührt. Unter DC-Kontrolle wird das Fortschreiten der Reaktion überprüft (Edukt und Produkt werden mit Eisen(III)-chloridlösung detektiert, Rf-Werte: Edukt > Produkt, Fließmittel 65% Dichlormethan, 35% Ethylacetat) und nach Reaktionsende zügig das Lewatit abfiltriert und mit 150mL Methanol gewaschen. Nach Entfernen des Methanols im Vakuum erhält man nach Kristallisation aus Diethylether das 4-Hydroxysemicarbazid als weißes Pulver. Gegebenenfalls wird aus Methanol/Petrolether umkristallisiert.

**AAV5**Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Darstellung der 4-Amino-1,2,4-oxadiazolidin-3,5-dione (9)

Unter Eiskühlung wird zu einer Lösung des jeweiligen 4-Hydroxysemicarbazids in 30mL Dichlormethan eine Lösung von 0,81g (5 mmol) CDI in 15mL Dichlormethan getropft und nach 10 Minuten Rühren eine IR-Kontrolle (Produktbanden bei 1820 cm<sup>-1</sup>, geringe Intensität, und 1750 cm<sup>-1</sup>, starke Intensität) durchgeführt.

Nach Verschwinden der Edukt-Signale wird im Falle aller in 2-Stellung benzylich substituierten Oxadiazolidindione (2-Benzyl-, 2-Diphenylmethyl-, 2-(1-Phenyl)ethyl-) zügig mit 10mL Eiswasser ausgeschüttelt und die organische Phase über Magnesiumsulfat getrocknet.

Trägt das Oxadiazolidindion in 2-Stellung einen Arylrest, ist die Reaktionszeit deutlich verlängert (IR-Kontrolle!).

Man entfernt das Lösungsmittel im Vakuum, führt eine Säulenchromatographie mit dem angegebenen Laufmittelgemisch durch und untersucht die erhaltenen Fraktionen mittels IR-Spektroskopie und mit DC. Ggf. Umkristallisation aus Diethylether/Petrolether oder wenig Dichlormethan und Diethylether/Petrolether.

Alternativ zu der cyclisierenden Carbonylierung mit CDI kann das 4-Hydroxysemicarbazid auch mit Chlorameisensäuremethylester zum 4-Amino-1,2,4-oxadiazolidin-3,5-dion umgesetzt werden. Dazu wird nach Zugabe äquimolarer Mengen Triethylamins zu dem in Dichlormethan gelösten und eisgekühlten Hydroxysemicarbazid dieselbe Menge Chlorameisensäuremethylester in 10mL Dichlormethan getropft. Nach Ausbleiben der Eisen(III)-Reaktion fügt man wenige Tropfen Triethylamin zu, läßt unter IR-Kontrolle noch ca. 2 Stunden rühren und schüttelt mit wenig Wasser aus. Die getrocknete organische Phase wird anschließend wie oben beschrieben aufgearbeitet.

#### **AAV6**

##### Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Darstellung der 4-Amino-5-thioxo-1,2,4-oxadiazolidin-3-one (30)

Das 4-Hydroxysemicarbazid wird in 20mL Dichlormethan gelöst und unter Eiskühlung langsam 0,89g (5 mmol) 1,1'-Thiocarbonyldiimidazol in 10mL Dichlormethan zugetropft. Nach 5-10 Minuten Rühren wird eine IR-Kontrolle durchgeführt: Die als Film vermessene Probe zeigt bei Abschluß der Reaktion lediglich bei ca.  $1750\text{ cm}^{-1}$ , jedoch nicht mehr bei  $1650\text{ cm}^{-1}$  eine Absorptionsbande. Bei den Derivaten, die in 2-Stellung einen Benzylrest tragen, wird unmittelbar nach Ringschluß mit 10mL Eiswasser ausgeschüttelt und die organische Phase getrocknet.

Man entfernt vorsichtig (maximal bei  $40^{\circ}\text{C}$ ) das Lösungsmittel im Vakuum und säulenchromatographiert den Rückstand mit dem angegebenen Laufmittelgemisch. Die Fraktionen werden IR-spektroskopisch und mit Hilfe der DC geprüft. Das gewünschte Produkt eluiert frühzeitig.

Ggf. Umkristallisation aus Dichlormethan/Diethylether/Petrolether.

#### **AAV7**

##### Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Darstellung der 4-Hydroxythiosemicarbazide (37)

Die benötigten Hydroxylamin-Basen werden wie in AAV3 beschrieben aus dem Hydrochlorid freigesetzt.

Zu der Lösung von TCDI in 15mL Dichlormethan wird unter Eiskühlung langsam das in 15mL Dichlormethan gelöste Hydrazinderivat getropft und

anschließend 10 Minuten unter Kühlung und noch weitere 30 Minuten bei Raumtemperatur rühren gelassen. Man setzt anschließend das beim Freisetzen der Hydroxylaminbase erhaltene Filtrat oder das in 15mL Dichlormethan gelöste Hydroxylamin hinzu und läßt 10 Stunden rühren, bevor man das Lösungsmittel entfernt und säulenchromatographisch reinigt. Die Fraktionen, die nach IR-Spektrum kein Imidazol enthalten (keine Absorption zwischen  $2600 - 2400 \text{ cm}^{-1}$ , keine Banden bei  $2700 \text{ cm}^{-1}$  und  $2600 \text{ cm}^{-1}$ ) und eine positive Eisen(III)-Reaktion zeigen, werden vereinigt. Kristallisation beim Einrotieren oder mit Hilfe von Diethylether, ggf. Umkristallisation aus Dichlormethan/Diethylether/Petrolether.

### **AAV8**

#### Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Darstellung der 4-Amino-3-thioxo-1,2,4-oxadiazolidin-5-one (38)

Das 4-Hydroxythiosemicarbazid **37** wird in 35mL Dichlormethan gelöst und unter Eiskühlung 0,81g (5 mmol) CDI in 15mL Dichlormethan hinzugegeben. Man läßt 15 Minuten rühren und reinigt das nach dem Entfernen des Lösungsmittels erhaltene Öl mittels Säulenchromatographie. Das gewünschte Produkt eluiert frühzeitig, die in Frage kommenden Fraktionen werden IR-spektroskopisch untersucht (Produkt zeigt Carbonylpeak bei ca.  $1800 \text{ cm}^{-1}$ ). Ggf. Umkristallisation aus dem angegebenen Lösungsmittel.

### **AAV9**

#### Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Darstellung 1-Benzyloxycarbonyl-geschützter 4-Hydroxy-1-phenylsemicarbazide (15)

Das 4-Hydroxysemicarbazid wird in 80mL THF suspendiert und zusammen mit Chlorameisensäureester (bei der Synthese von 12.1: Methyl ester) drei Stunden auf  $65^{\circ}\text{C}$  erhitzt. Man läßt anschließend noch eine Stunde bei Raumtemperatur die entstandene Salzsäure abdampfen und befreit dann am Rotationsverdampfer das Lösungsmittel (zum Schutz der Apparatur sollte die Vorlage verdünnte Lauge enthalten). Umkristallisation aus Dichlormethan/Diethylether/Petrolether liefert die Verbindung als weißes Pulver.

### **AAV10**

#### Allgemeine Arbeitsvorschrift zur hydrogenolytischen Abspaltung der Benzyloxycarbonyl-Schutzgruppe (17)/(26)

Die in 50-100mL THF gelöste Substanz wird nach Zusatz von ca. 50mg Palladium/Kohle (10% Pd auf Aktivkohle) 7 Minuten lang mit dem

Wasserstoff in Kontakt gebracht und danach auf Vollständigkeit der Reaktion geprüft, indem ein IR-Spektrum der Lösung vermessen wird. Im Fall der an der *4-Aminofunktion-Cbz-geschützten Oxadiazolidindione 16* beobachtet man im Laufe der Reaktion ein Wegfall der Carbonylabsorption bei  $1740\text{ cm}^{-1}$  und eine bathochrome Verschiebung der Signale bei  $1770\text{ cm}^{-1}$  und  $1845\text{ cm}^{-1}$  zu  $1755\text{ cm}^{-1}$  und  $1830\text{ cm}^{-1}$ .

Die *2-Cbz-geschützten Derivate 25* zeigen während der Reaktion ebenfalls eine Verschiebung zu kleineren Wellenzahlen (von  $1830\text{ cm}^{-1}$  und  $1780\text{ cm}^{-1}$  zu  $1820\text{ cm}^{-1}$  und  $1750\text{ cm}^{-1}$ ), jedoch ist hier eine Reaktionskontrolle mittels DC sinnvoll.

Die *an beiden Positionen geschützte Verbindung 28* zeigt beide Phänomene: Im Laufe der Reaktion verschwindet die Bande bei  $1800\text{ cm}^{-1}$  und die schwächer ausgeprägte Bande bei  $1855\text{ cm}^{-1}$  wird bathochrom verschoben (zu  $1820 - 1830\text{ cm}^{-1}$ ).

Bei unvollständiger Reaktion wird erneut 5 min hydriert und ggf. Katalysator ergänzt.

Nach vollständiger Deblockade wird die Palladium/Kohle abfiltriert und nach Entfernen des Lösungsmittels säulenchromatographisch gereinigt. Ggf. Kristallisation und Umkristallisation mit den angegebenen Lösungsmitteln.

## AAV11

### Allgemeine Arbeitsvorschrift zur hydrolytischen Abspaltung der Benzyloxycarbonyl-Schutzgruppe (32)

Das Edukt wird in 40mL Dichlormethan gelöst und nach Zugabe von Trifluormethansulfonsäure und Thioanisol bei Raumtemperatur gerührt. Das Fortschreiten der Reaktion wird mit IR-Spektroskopie überprüft. Bei der Deblockade der Thioxoderivate verschwindet die Bande bei  $1745\text{ cm}^{-1}$  und das Absorptionsmaximum bei  $1775\text{ cm}^{-1}$  wird hypsochrom (zu  $1750-1760\text{ cm}^{-1}$ ) verschoben. (Zur IR-Absorptionsverschiebung bei den Oxoderivaten siehe AAV10.)

Nach ca. zwei Stunden ist die Reaktion abgeschlossen. Die Lösung wird auf ca. 80mL Eiswasser gegeben und die wäßrige Phase mit Natriumhydrogencarbonat neutralisiert. Es wird ausgeschüttelt und die wäßrige Phase erneut mit Dichlormethan extrahiert. Nach Trocknen über Magnesiumsulfat und Entfernen des Lösungsmittels wird säulenchromatographisch getrennt. Dabei eluiert zunächst Thioanisol, die folgenden Fraktionen werden IR-spektroskopisch untersucht und entsprechend vereinigt.

**AAV12**Allgemeine Arbeitsvorschrift zur  $N^4,O$ -Zweifachacylierung der 4-Hydroxysemicarbazide (24)

Chlorameisensäurebenzylesters und Triethylamin werden jeweils in 15mL THF gelöst und gleichzeitig (aber sehr langsam!) zu der eisgekühlten Lösung des 4-Hydroxysemicarbazids in 40mL THF getropft und anschließend noch 15 Minuten rühren gelassen. Das ausgefallene Triethylammoniumchlorid wird abfiltriert und vorsichtig (max. 40°C!) das Lösungsmittel entfernt. Eine säulenchromatographische Reinigung unter IR-Kontrolle der aufgefundenen Fraktionen schließt sich an.

**AAV13**Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Darstellung der 2,5-disubstituierten 1,2,4,5-Oxatriazinan-3,6-dione (13)

Das 4-Hydroxysemicarbazid wird in 40mL THF suspendiert und unter Eiskühlung langsam eine Lösung des Chlorameisensäuretrichlormethylesters in 10mL THF zugetropft. Nach Beendigung der Zugabe wird noch 30 Minuten bei Raumtemperatur rühren gelassen und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt (max. 40°C, zum Schutz des Rotationsverdampfers verdünnte Lauge in die Vorlage!). Das Öl oder der in Dichlormethan/Ethylacetat aufgenommene Rückstand wird säulenchromatographisch gereinigt (Laufmittelgemisch: 80% Dichlormethan, 20% Ethylacetat). Die gewünschte Verbindung kristallisiert beim Einengen und wird mit wenig Dichlormethan/Ethylacetat und Diethylether umkristallisiert.

**AAV14**Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Darstellung 2,5-disubstituierter 3-Thioxo-1,2,4,5-oxatriazinan-6-one (14)

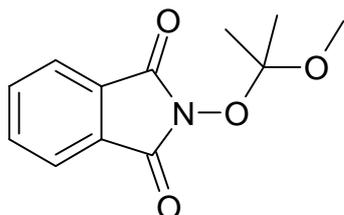
In eine Lösung des 4-Hydroxysemicarbazids in 40mL THF wird unter Eiskühlung langsam Thiophosgen in 10mL THF getropft, bei Raumtemperatur 30 Minuten rühren gelassen und das Lösungsmittel vorsichtig im Vakuum entfernt (max. 40°C, zum Schutz des Rotationsverdampfers verdünnte Lauge in die Vorlage!). Nach säulenchromatographischer Reinigung (Laufmittelgemisch: 60% Dichlormethan, 20% Ethylacetat, 20% Petrolether) wird aus wenig Dichlormethan/Ethylacetat sowie Diethylether kristallisiert und ggf. umkristallisiert.

### 9.3 Analytische Daten der synthetisierten Verbindungen

Die analytischen Daten sind in numerischer Reihenfolge der synthetisierten Verbindungen aufgeführt. Eine Ausnahme bilden die Hydroxylamine und deren Vorstufen, die der Auflistung vorangestellt sind.

#### Synthese der verwendeten Hydroxylamine und ihrer Vorstufen

##### N-(1-Methoxy-1-methyl-ethoxy)phthalimid



(Arbeitsvorschrift in Anlehnung an Lit.<sup>69,70</sup>)

32,6g (200 mmol) *N*-Hydroxyphthalimid werden in 200mL Tetrahydrofuran suspendiert, wenige Tropfen Phosphorylchlorid und 21,6g (300 mmol) 2-Methoxypropen zugesetzt und nach Auflösen des Niederschlags noch 90 Minuten rühren gelassen. Das Lösungsmittel wird nach Zusatz von 2mL Triethylamin im Vakuum entfernt und der Rückstand in Dichlormethan aufgenommen. Die organische Phase wird mehrmals mit etwa 50mL gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung gewaschen, bis die wäßrige Phase nur noch schwach gelb gefärbt ist. Nach Trocknen der organischen Phase über Magnesiumsulfat kristallisiert die Verbindung beim Entfernen des Lösungsmittels und wird mit Ethylacetat/Petrolether umkristallisiert.

Farblose Kristalle.

Ausbeute: 78% (36,7g)

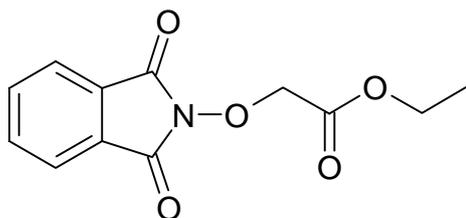
Smp.: 102,6°C

IR(KBr) 1790 cm<sup>-1</sup>, 1740 cm<sup>-1</sup> (C=O)

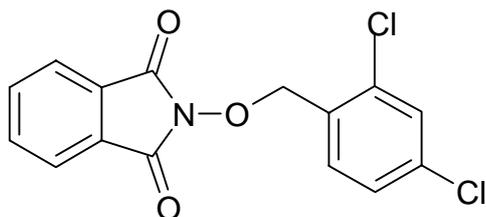
C<sub>12</sub>H<sub>13</sub>NO<sub>4</sub> Ber.[%]: C: 61,27 H: 5,57 N: 5,95

[235,20] Gef.[%]: C: 60,98 H: 5,25 N: 5,76

##### N-(Ethoxycarbonylmethoxy)phthalimid



Die Herstellung erfolgte aus *N*-Hydroxyphthalimid und Bromessigsäureethylester gemäß Lit.<sup>130</sup>.

N-(2,4-Dichlorphenylmethoxy)phthalimid

(Arbeitsvorschrift in Anlehnung an Lit.<sup>69</sup>)

16,3g (100 mmol) *N*-Hydroxyphthalimid und 10g (100 mmol) Triethylamin werden in 100mL Acetonitril gelöst und unter Eiskühlung langsam 20g (100 mmol) 2,4-Dichlorbenzylchlorid zugetropft. Bei Raumtemperatur läßt man solange rühren, bis die zunächst kirschrote Lösung eine orange Farbe annimmt und gießt sie dann auf Eiswasser. Der ausfallende Niederschlag wird abfiltriert und in einer ausreichenden Menge Dichlormethan aufgenommen. Man schüttelt einmal mit gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung aus, trocknet über Magnesiumsulfat, entfernt das Lösungsmittel und bringt aus Dichlormethan/Petrolether zur Kristallisation.

Weißes, kristallines Pulver.

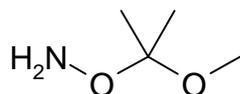
Ausbeute: 90% (28,9g)

Smp.: 156°C

IR(KBr): 1743 cm<sup>-1</sup> (C=O)

C<sub>15</sub>H<sub>9</sub>Cl<sub>2</sub>NO<sub>3</sub> Ber. [%]: C: 55,93 H: 2,82 N: 4,35 Cl: 22,01

[322,15] Gef. [%]: C: 55,78 H: 2,94 N: 4,40 Cl: 21,87

O-(1-Methoxy-1-methyl-ethyl)hydroxylamin (6)

(Arbeitsvorschrift in Anlehnung an Lit.<sup>69</sup>)<sup>a</sup>

Eine Lösung von 47,0g (200 mmol) *N*-(1-Methoxy-1-methyl-ethoxy)phthalimid und 15mL (300 mmol) Hydrazinhydrat in 500mL Dichlormethan werden unter starkem Rühren 24 Stunden zum Rückfluß erhitzt und ggf. weiteres Dichlormethan zugefügt, um das durch das Ausfallen des sehr voluminösen Hydrazides erschwerte Rühren zu erleichtern. Der Niederschlag wird abfiltriert und das Filtrat bei max. 40°C vorsichtig eingengt, erneut der Niederschlag abgetrennt und das gewünschte

<sup>a</sup> Abweichend der von *Froböse* beschriebenen Hydrazinolyse mit Methylhydrazin, wurde das weniger reaktive Hydrazinhydrat verwendet, mit dem bedeutend schlechtere Ausbeuten an *O*-substituiertem Hydroxylamin erzielt wurden. Das Ausweichen auf Hydrazinhydrat war jedoch nötig, da Methylhydrazin aufgrund entsprechender Änderungen der Importbestimmungen nicht mehr über den Handel bezogen werden konnte.

Hydroxylamin durch fraktionierte Destillation im Vakuum als farbloses Öl erhalten.

Ausbeute: 47% (9,87g)

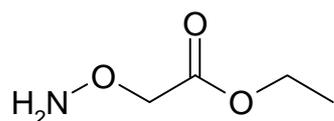
Sdp.: 55°C / 54 mbar

IR(Film): 3340 cm<sup>-1</sup>, 3270 cm<sup>-1</sup>, 3290 cm<sup>-1</sup>

C<sub>4</sub>H<sub>11</sub>NO<sub>2</sub> Ber.[%]: C: 45,70 H: 10,55 N: 13,32

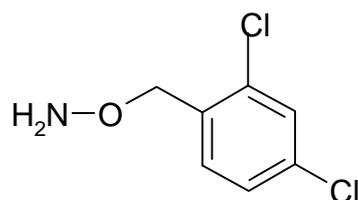
[105,14] Gef.[%]: C: 45,52 H: 10,51 N: 13,04

### 2-(Aminoxy)essigsäureethylester



Die Herstellung erfolgte durch Hydrazinolyse von *N*-(Ethoxy-carbonylmethoxy)phthalimid mit Methylhydrazin gemäß Lit.<sup>130</sup>.

### *O*-(2,4-Dichlorbenzyl)hydroxylamin



(Arbeitsvorschrift in Anlehnung an Lit.<sup>69,70</sup>)

27,4g (85 mmol) *N*-(2,4-Dichlorphenylmethoxy)phthalimid werden in 100mL Toluol suspendiert und 4,68g (93,5 mmol) Hydrazinhydrat zugefügt. Es wird sechs Stunden auf ca. 80°C erhitzt und der entstandene Niederschlag abfiltriert. Nach fraktionierter Destillation im Hochvakuum erhält man das Hydroxylaminderivat als farbloses, niedrigviskoses Öl.

Ausbeute: 89% (14,5g)

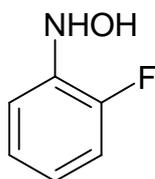
Sdp.: 68°C / 0,4mbar

IR(Film): 3320 cm<sup>-1</sup>, 3246 cm<sup>-1</sup> (NH),

C<sub>7</sub>H<sub>7</sub>Cl<sub>2</sub>NO Ber.[%]: C: 43,78 H: 3,67 N: 7,29 Cl: 36,92

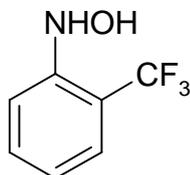
[192,05] Gef.[%]: C: 43,19 H: 3,72 N: 7,29 Cl: 36,76

### *N*-(2-Fluorphenyl)hydroxylamin



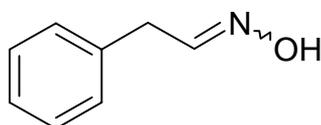
Die Herstellung erfolgte durch Zinkstaubreduktion von 2-Fluornitrobenzol nach Lit.<sup>68</sup>.

### N-(2-Trifluormethylphenyl)hydroxylamin



Die Herstellung erfolgte durch Zinkstaubreduktion von 2-Nitrobenzotrifluorid nach Lit.<sup>68</sup>.

### 2-Phenylacetaldehydoxim



(Arbeitsvorschrift in Anlehnung an Lit.<sup>131</sup>)

Zu einer Lösung von 6,0g (50 mmol) 2-Phenylacetaldehyd in 80mL Ethanol werden 5,6g (80 mmol) Hydroxylammoniumchlorid, in ca. 5mL Wasser gelöst, sowie 15,7g KOH-Lösung 50% gegeben, zwei Stunden zum Rückfluß erhitzt und die abgekühlte Reaktionsmischung in eine Eis-Wasser-Mischung gegossen und dreimal mit Diethylether extrahiert.

Die vereinten Etherphasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet und man erhält nach Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum das gewünschte Produkt als leicht gelbliche, kristalline Verbindung.

Ausbeute: 90% (6,08g)

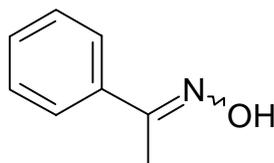
Smp.: 97°C

IR(Film): 3320 cm<sup>-1</sup> (OH/NH), 1600 cm<sup>-1</sup> (aromat. C=C)

C<sub>8</sub>H<sub>9</sub>NO Ber.[%]: C: 71,09 H: 6,71 N: 10,36

[135,10] Gef.[%]: C: 70,45 H: 6,61 N: 10,17

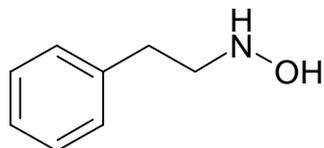
### Methylphenylketoxim



Aus 6,0g (50 mmol) Methylphenylketon und 5,6g (80 mmol) Hydroxylammoniumchlorid nach der Arbeitsvorschrift für 2-Phenylacetaldoxim.

Ausbeute: 88% ( 5,94g)  
 Smp.: 68°C  
 IR(Film): 3294 cm<sup>-1</sup> (OH/NH), 1601 cm<sup>-1</sup> (aromat. C=C)  
 C<sub>8</sub>H<sub>9</sub>NO Ber.[%]: C: 71,09 H: 6,71 N: 10,36  
 [135,10] Gef.[%]: C: 70,50 H: 6,45 N: 10,10

### N-(2-Phenylethyl)hydroxylamin

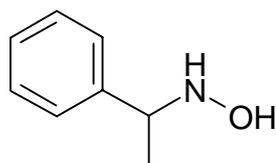


(Arbeitsvorschrift in Anlehnung an Lit.<sup>65, 66</sup>)

2,03g (15 mmol) 2-Phenylacetaldehydoxim werden mit 4,65g Pyridin-Boran-Komplex (~8 molare Lösung in Pyridin, 50 mmol) in 20mL Ethanol gelöst und auf 0°C heruntergekühlt. Anschließend wird unter Kühlen und kräftigem Rühren 50mL 20%ige ethanolische Salzsäure (hergestellt aus 27mL HCl 37% und ca. 23mL Ethanol) so langsam zugetropft, daß die Temperatur zwischen 0°C und 5°C bleibt. Nach ca. 8-10mL Säurezugabe deutet eine Wasserstoffentwicklung auf die einsetzende Reduktion hin. Gleichzeitig steigt die Temperatur zügig auf 5°C, weshalb die Zutropfgeschwindigkeit verringert werden sollte, um einen Anstieg der Temperatur, der immer mit einer Verminderung der Ausbeute einhergeht, zu verhindern. Nach Beendigung der Säurezugabe läßt man noch 40 Minuten bei Raumtemperatur rühren. Zur Aufarbeitung wird der Reaktionsansatz in eine Eis-Wasser-Mischung gegeben, unter Kühlen vorsichtig mit 50%iger KOH-Lösung alkalisiert und dreimal mit Diethylether extrahiert. Die vereinigten etherischen Phasen werden getrocknet und im Vakuum vom Lösungsmittel befreit. Die gewünschte Verbindung kristallisiert beim Anreiben und Zugabe von wenig Diethylether/Petrolether.

Ausbeute: 41% (0,84g)  
 Smp.: 84°C (Lit.<sup>132</sup>: 83°C)  
 IR(Film): 3320 cm<sup>-1</sup> (OH/NH)  
 C<sub>8</sub>H<sub>11</sub>NO Ber.[%]: C: 70,04 H: 8,08 N: 10,21  
 [137,18] Gef.[%]: C: 69,46 H: 7,84 N: 10,00

### N-(1-Phenylethyl)hydroxylamin



Aus 2,03g (15 mmol) Phenylmethylketoxim und 4,65g Pyridin-Boran-Komplex (50 mmol) nach der Arbeitsvorschrift für 2-Phenylethylhydroxylamin.

Ausbeute: 40% (0,82g)

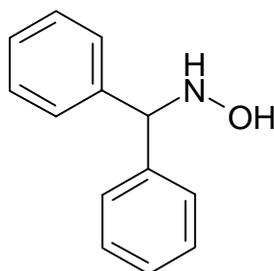
Smp.: 60°C

IR(Film): 3321 cm<sup>-1</sup> (OH/NH), 1600 cm<sup>-1</sup> (aromat. C=C)

C<sub>8</sub>H<sub>11</sub>NO Ber.[%]: C: 70,04 H: 8,08 N: 10,21

[137,18] Gef.[%]: C: 69,53 H: 7,94 N: 10,02

### N-(Diphenylmethyl)hydroxylamin



(Arbeitsvorschrift in Anlehnung an Lit.<sup>135</sup>)

Zur Herstellung des für die Synthese des Hydroxylamins benötigten Acetonoxims wird vorsichtig eine Lösung von 5,0g (30 mmol) Hydroxylammoniumsulfat in 32g 10%ige Natriumcarbonatlösung (30 mmol) hergestellt und anschließend 2,2mL (30 mmol) Aceton zugesetzt. Der Reaktionsansatz wird 24 Stunden stehen gelassen und dann erschöpfend mit Diethylether extrahiert. Die über Magnesiumsulfat getrocknete organische Phase wird zügig vom Lösungsmittel befreit. Als Rückstand verbleibt das stark flüchtige, aber kristalline Acetonoxim.

1,52g (21 mmol) Acetonoxim werden zusammen mit 3,7g (15 mmol) Bromdiphenylmethan 30 Minuten lang in Essigsäure 75% zum Rückfluß erhitzt und danach das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der Rückstand wird mit einer Mischung aus 50mL Wasser und 50mL Diethylether behandelt, die organische Phase verworfen und die wäßrige Phase nochmals mit Diethylether ausgeschüttelt und dann zur Trockene eingedampft. Das so erhaltene Hydrobromid wird in 20mL 5M-Natronlauge gelöst und die freie Base mehrfach mit Diethylether extrahiert. Anschließend werden die vereinigten Etherphasen getrocknet. Weißes Pulver beim Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum oder nach leichtem Anreiben und Zugabe von Petrolether.

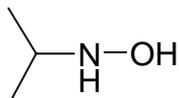
Ausbeute: 54% (1,61g), bezogen auf Bromdiphenylmethan

Smp.: 78°C

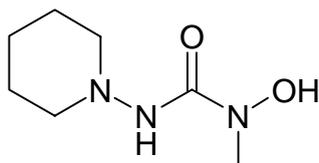
IR(KBr): 3320 cm<sup>-1</sup> (OH/NH), 1600 cm<sup>-1</sup> (aromat. C=C)

C<sub>13</sub>H<sub>13</sub>NO Ber.[%]: C: 78,36 H: 6,58 N: 7,03

[199,25] Gef.[%]: C: 78,31 H: 6,67 N: 7,19

N-(2-Propyl)hydroxylamin

Die Herstellung erfolgt durch Zinkstaubreduktion von 2-Nitropropan nach Lit.<sup>67</sup>.

1-Hydroxy-1-methyl-3-(1-piperidino)harnstoff (4a)<sup>a</sup>

Nach AAV3 aus 1,00g (10 mmol) *N*-Aminopiperidin, 1,62g (10 mmol) CDI und 2,10g (25 mmol) *N*-Methylhydroxylammoniumchlorid.

Weißes, flockiges Pulver nach säulenchromatographischer Reinigung (Laufmittel: THF).

Ausbeute: 73% (1,26g)

Smp.: 142°C

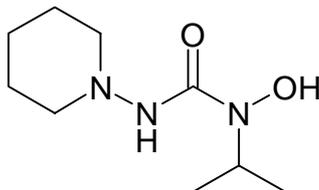
IR(KBr) 3225 cm<sup>-1</sup> (OH), 1654 cm<sup>-1</sup> (C=O)

<sup>1</sup>H-NMR: δ(ppm): 1.35 (m, 2H, Methylenprotonen an C<sup>4</sup> des Piperidins), 1.57 (quint., 4H, *J* = 5.08 Hz, Methylenprotonen an C<sup>3</sup>/C<sup>5</sup> des Piperidins), 2.72 (t, 4H, *J* = 4.82 Hz, Methylenprotonen an C<sup>2</sup>/C<sup>6</sup> des Piperidins), 2.98 (s, 3H, NCH<sub>3</sub>), 7.59, 9.21 (s, jeweils 1NH/OH)

<sup>13</sup>C-NMR: δ(ppm): 22.9 (C sek., C<sup>4</sup> des Piperidins), 25.2 (C sek., C<sup>3</sup>/C<sup>5</sup> des Piperidins), 38.6 (NCH<sub>3</sub>) 55.7 (C sek., C<sup>2</sup>/C<sup>6</sup> des Piperidins), 159.2 (C quart., C=O)

C<sub>7</sub>H<sub>15</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub> Ber.[%]: C: 48,54 H: 8,73 N: 24,26

[173,22] Gef.[%]: C: 48,39 H: 8,71 N: 23,77

1-Hydroxy-3-(1-piperidino)-1-(2-propyl)harnstoff (4b)

<sup>a</sup> Obwohl die Verbindung eine 4-Hydroxysemicarbazid-Struktur aufweist, wird sie nach der IUPAC-Nomenklatur als *N*-(1-Piperidino)-substituierter Hydroxyharnstoff bezeichnet. Entsprechendes gilt für alle übrigen 4-Hydroxysemicarbazid-Derivate, deren Hydrazinkomponente von *N*-Aminopiperidin oder *N*-Aminomorpholin abgeleitet ist.

Nach AAV3 aus 1,00g (10 mmol) *N*-Aminopiperidin, 1,62g (10mmol) CDI und 2,24g (20 mmol) *N*-(2-Propyl)hydroxylammoniumchlorid.

Ein eventuell beim Entfernen des Lösungsmittels auftretender Niederschlag wird in wenig Ethanol gelöst und zusammen mit der restlichen, als Öl anfallenden Substanz säulenchromatographisch gereinigt (Laufmittel: THF).

Weißes, flockiges Pulver.

Ausbeute: 70% (1,41g)

Smp.: 138°C

IR(KBr): 3219 cm<sup>-1</sup>(OH), 1645 cm<sup>-1</sup> (C=O)

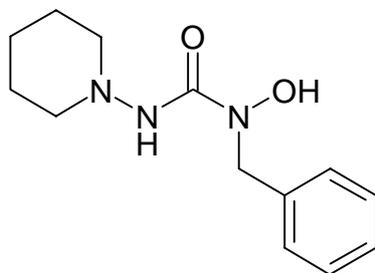
<sup>1</sup>H-NMR δ(ppm): 0.99 (d, 6H,  $J = 6.58$  Hz, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 1.30 (m, 2H, Methylenprotonen an C<sup>4</sup> des Piperidins), 1.51 (m, 4H,  $J = 5.00$  Hz, Methylenprotonen an C<sup>3</sup>/C<sup>5</sup> des Piperidins), 2.65 (m, 4H,  $J = 5.00$  Hz, Methylenprotonen an C<sup>2</sup>/C<sup>6</sup> des Piperidins), 4.18 (sept., 1H,  $J = 6.58$  Hz, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 7.66, 8.72 (s, jeweils 1NH/OH)

<sup>13</sup>C-NMR: δ(ppm): 18.6 (CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 23.4 (C sek., C<sup>4</sup> des Piperidins), 25.8 (C sek., C<sup>3</sup>/C<sup>5</sup> des Piperidins), 40.5 (CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 56.2 (C sek., C<sup>2</sup>/C<sup>6</sup> des Piperidins), 159.3 (C quart., C=O)

C<sub>9</sub>H<sub>19</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub> Ber.[%]: C: 53,71 H: 9,52 N: 20,88

[201,27] Gef.[%]: C: 53,23 H: 9,14 N: 20,32

### 1-Benzyl-1-hydroxy-3-(1-piperidino)harnstoff (4c)



Nach AAV3 aus 1,00g (10 mmol) *N*-Aminopiperidin, 1,62g (10 mmol) CDI und 2,40g (15 mmol) *N*-Benzylhydroxylammoniumchlorid.

Ein eventuell beim Entfernen des Lösungsmittels auftretender Niederschlag wird in wenig Ethanol gelöst und zusammen mit der restlichen, als Öl anfallenden Substanz säulenchromatographisch gereinigt (Laufmittel: THF).

Weißes, flockiges Pulver.

Ausbeute: 81%, (2,02g)

Smp.: 128°C

IR(KBr): 3211 cm<sup>-1</sup>(OH), 1639 cm<sup>-1</sup> (C=O)

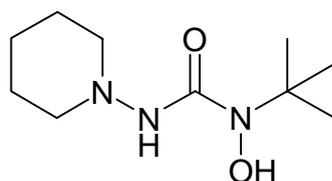
<sup>1</sup>H-NMR: δ(ppm): 1.31 (m, 2H, Methylenprotonen an C<sup>4</sup> des Piperidins), 1.54 (quint., 4H,  $J = 4.98$  Hz, Methylenprotonen an C<sup>3</sup>/C<sup>5</sup> des Piperidins), 2.70 (t, 4H,  $J = 4.98$  Hz, Methylenprotonen an

$C^2/C^6$  des Piperidins), 4.48 (s, 2H, Ph- $\underline{C}H_2$ -), 7.29 (m, 5H, arom.), 7.80, 9.30 (s, jeweils 1NH/OH)

$^{13}C$ -NMR:  $\delta$ (ppm): 23.4 (C sek.,  $C^4$  des Piperidins), 25.8 (C sek.,  $C^3/C^5$  des Piperidins), 54.3 (C sek., Ph- $\underline{C}H_2$ -), 56.2 (C sek.,  $C^2/C^6$  des Piperidins), 127.2, 128.4, 129.0 (C tert., arom., ein Signal fehlt infolge von Signalüberlappung), 138.3 (C quart., arom.), 159.1 (C quart., C=O)

$C_{13}H_{19}N_3O_2$  Ber.[%]: C: 62,63 H: 7,68 N: 16,85  
[249,31] Gef.[%]: C: 62,64 H: 7,64 N: 16,51

1-tert-Butyl-1-hydroxy-3-(1-piperidino)harnstoff (4d)



Nach AAV3 aus 1,00g (10 mmol) *N*-Aminopiperidin, 1,62g (10 mmol) CDI und 2,52g (20 mmol) *N*-tert-Butylhydroxylammoniumchlorid.

Weißes, flockiges Pulver nach säulenchromatographischer Reinigung (Laufmittel: 80% Dichlormethan, 20% Ethylacetat) und Einengen der entsprechenden Fraktionen.

Ausbeute: 79% (1,71g)

Smp.: 127°C

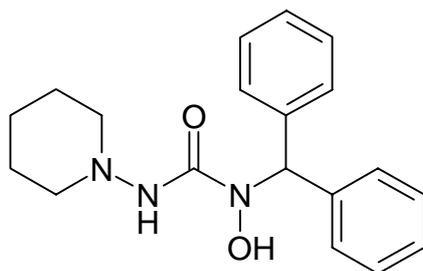
IR(KBr): 3355  $cm^{-1}$  (OH), 1650  $cm^{-1}$  (C=O)

$^1H$ -NMR:  $\delta$ (ppm): 1.24 (s, 9H,  $C(CH_3)_3$ ), 1.31 (m, 2H, Methylenprotonen an  $C^4$  des Piperidins), 1.53 (quint., 4H,  $J = 5.00$  Hz, Methylenprotonen an  $C^3/C^5$  des Piperidins), 2.67 (t, 4H,  $J = 4.98$  Hz, Methylenprotonen an  $C^2/C^6$  des Piperidins), 7.64, 8.90 (s, jeweils 1NH/OH)

$^{13}C$ -NMR:  $\delta$ (ppm): 22.9 (C sek.,  $C^4$  des Piperidins), 25.4 (C sek.,  $C^3/C^5$  des Piperidins), 27.3 ( $C(CH_3)_3$ ), 55.7 (C sek.,  $C^2/C^6$  des Piperidins), 59.4 (C quart.,  $C(CH_3)_3$ ), 159.6 (C quart., C=O)

$C_{10}H_{21}N_3O_2$  Ber.[%]: C: 55,52 H: 9,79 N: 19,42

[216,30] Gef.[%]: C: 55,60 H: 9,94 N: 19,00

1-Diphenylmethyl-1-hydroxy-3-(1-piperidino)harnstoff (4e)

Nach AAV1 aus 1,00g (10 mmol) *N*-Aminopiperidin, 1,62g (10 mmol) CDI und 1,99g (10 mmol) *N*-Diphenylmethylhydroxylamin.

Ein eventuell nach Entfernen des Lösungsmittels auftretender Niederschlag wird in wenig Ethanol gelöst und zusammen mit der restlichen, als Öl anfallenden Substanz säulenchromatographisch gereinigt (Laufmittelgemisch: 80% Dichlormethan, 20% Ethylacetat). Weißes, flockiges Pulver nach Einengen der entsprechenden Fraktionen.

Ausbeute: 67% (2,18g)

Smp.: 151°C

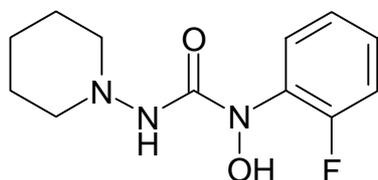
IR(KBr): 3255 cm<sup>-1</sup> (OH), 1661 cm<sup>-1</sup> (C=O)

<sup>1</sup>H-NMR: δ(ppm): 1.28 (m, 2H, Protonen an C<sup>4</sup> des Piperidins), 1.50 (quint., 4H, *J* = 4.82 Hz, Protonen an C<sup>3</sup>/C<sup>5</sup> des Piperidins), 2.64 (m, 4H, *J* = 5.08 Hz, Protonen an C<sup>2</sup>/C<sup>6</sup> des Piperidins), 6.41 (s, 1H, CH(Ph)<sub>2</sub>), 7.25 (m, insgesamt 10H, arom.), 7.90, 9.20 (s, jeweils 1NH/OH)

<sup>13</sup>C-NMR: δ(ppm): 22.9 (C sek., C<sup>4</sup> des Piperidins), 25.3 (C sek., C<sup>3</sup>/C<sup>5</sup> des Piperidins), 55.7 (C sek., C<sup>2</sup>/C<sup>6</sup> des Piperidins), 64.3 (CH(Ph)<sub>2</sub>) 126.8, 128.0, 128.7 (C tert., arom.), 140.0 (C quart., arom.), 159.1 (C quart., C=O)

C<sub>19</sub>H<sub>23</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub> Ber.[%]: C: 70,13 H: 7,12 N: 12,91

[325,41] Gef.[%]: C: 69,79 H: 7,16 N: 12,92

1-(2-Fluorphenyl)-1-hydroxy-3-(1-piperidino)harnstoff (4f)

Nach AAV1 aus 1,00g (10 mmol) *N*-Aminopiperidin, 1,62g (10 mmol) CDI und 1,27g (10 mmol) *N*-(2-Fluorphenyl)hydroxylamin.

Abweichend von der AAV1 ist die Reaktionszeit nach Zugabe des Hydroxylaminderivates deutlich verlängert (IR-Kontrolle notwendig, in der Regel ist die Reaktion nach 24 Stunden abgeschlossen). Weißes, flockiges Pulver, das nach leichtem Einengen des Ansatzes oder nach

säulenchromatographischer Reinigung (Laufmittelgemisch: 80% Dichlormethan, 20% Ethylacetat) erhalten wird.

Ausbeute: 53% (1,34g)

Smp.: 159°C

IR(KBr): 3242 cm<sup>-1</sup> (OH), 1667 cm<sup>-1</sup> (C=O)

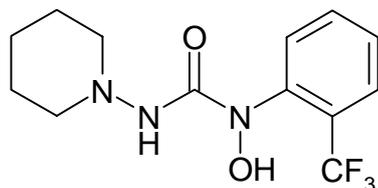
<sup>1</sup>H-NMR: δ(ppm): 1.32 (m, 2H, Methylenprotonen an C<sup>4</sup> des Piperidins), 1.55 (quint., 4H, *J* = 5.08 Hz, Methylenprotonen an C<sup>3</sup>/C<sup>5</sup> des Piperidins), 2.77 (t, 4H, *J* = 5.00 Hz, Methylenprotonen an C<sup>2</sup>/C<sup>6</sup> des Piperidins), 7.10-7.40 (m, 4H, arom.), 8.20, 10.20 (s, jeweils 1NH/OH)

<sup>13</sup>C-NMR: δ(ppm): 22.9 (C sek., C<sup>4</sup> des Piperidins), 25.3 (C sek., C<sup>3</sup>/C<sup>5</sup> des Piperidins), 55.6 (C sek., C<sup>2</sup>/C<sup>6</sup> des Piperidins), 115.8, 124.1, 128.0, 128.4 (C tert., arom.), 132.0 (C quart., C<sub>ar</sub>-N), 156.8 (d, C quart., *J*(C,F) = 241 Hz, C<sub>ar</sub>-F), 156.4 (C quart., C=O)

C<sub>12</sub>H<sub>16</sub>FN<sub>3</sub>O<sub>2</sub> Ber.[%]: C: 56,91 H: 6,37 N: 16,59

[253,28] Gef.[%]: C: 56,38 H: 6,37 N: 16,42

### 1-Hydroxy-3-(1-piperidino)-1-(2-trifluormethylphenyl)-harnstoff (4g)



Nach AAV1 aus 1,00g (10 mmol) *N*-Aminopiperidin, 1,62g (10 mmol) CDI und 1,77g (10 mmol) *N*-(2-Trifluormethylphenyl)hydroxylamin.

Abweichend von der AAV1 ist die Reaktionszeit nach Zugabe des Hydroxylaminderivates deutlich verlängert (IR-Kontrolle notwendig, in der Regel ist die Reaktion nach 24 Stunden abgeschlossen). Weißes, flockiges Pulver, das nach leichtem Einengen des Ansatzes und Zugabe von Diethylether ausfällt. Umkristallisation aus Dichlormethan/Diethylether.

Ausbeute: 40% (1,21g)

Smp.: 153°C

IR(KBr): 3255, 3133 cm<sup>-1</sup> (OH/NH), 1672 cm<sup>-1</sup> (C=O)

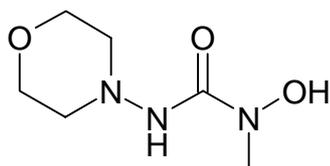
<sup>1</sup>H-NMR: δ(ppm): 1.32 (m, 2H, Methylenprotonen an C<sup>4</sup> des Piperidins), 1.55 (quint., 4H, *J* = 5.00 Hz, Methylenprotonen an C<sup>3</sup>/C<sup>5</sup> des Piperidins), 2.77 (t, 4H, *J* = 5.06 Hz, Methylenprotonen an C<sup>2</sup>/C<sup>6</sup> des Piperidins), 7.38-7.70 (m, 4H, arom.), 8.20, 10.13 (s, jeweils 1NH/OH)

<sup>13</sup>C-NMR: δ(ppm): 22.9 (C sek., C<sup>4</sup> des Piperidins), 25.3 (C sek., C<sup>3</sup>/C<sup>5</sup> des Piperidins), 55.6 (C sek., C<sup>2</sup>/C<sup>6</sup> des Piperidins), 123.5 (q, C quart., *J*(C,F) = 283 Hz, CF<sub>3</sub>), 126.5, 127.8, 129.3, 133.0 (C

tert., aromat.), 142.4 (C quart., aromat., ein quart. C fehlt infolge von Peaküberlappung), 157.2 (C quart., C=O)

$C_{13}H_{16}F_3N_3O_2$  Ber.[%]: C: 51,48 H: 5,32 N: 13,86  
[303,28] Gef.[%]: C: 51,32 H: 5,40 N: 13,99

### 1-Hydroxy-1-methyl-3-(4-morpholino)harnstoff (4h)



Nach AAV3 aus 1,02g (10 mmol) *N*-Aminomorpholin, 1,62g (10 mmol) CDI und 2,10g (25 mmol) *N*-Methylhydroxylammoniumchlorid.

Weißes, flockiges Pulver nach säulenchromatographischer Reinigung (Laufmittelgemisch: 70% THF, 30% Dichlormethan) und Einengen der entsprechenden Fraktionen.

Ausbeute: 71% (1,24g)

Smp.: 136°C

IR(KBr): 3224  $cm^{-1}$  (OH/NH), 1639  $cm^{-1}$  (C=O)

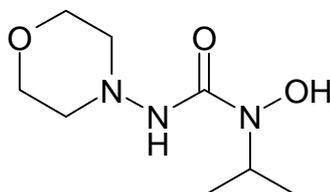
$^1H$ -NMR:  $\delta$ (ppm): 2.73 (t, 4H,  $J = 4.56$  Hz, Methylenprotonen an  $C^3/C^5$  des Morpholins), 2.92 (s, 3H,  $NCH_3$ ), 3.57 (t, 4H,  $J = 4.56$  Hz, Methylenprotonen an  $C^2/C^6$  des Morpholins), 7.97, 9.31 (s, jeweils 1NH/OH)

$^{13}C$ -NMR:  $\delta$ (ppm): 38.5 (N- $CH_3$ ), 54.8 (C sek.,  $C^3/C^5$  des Morpholins), 66.0 (C sek.,  $C^2/C^6$  des Morpholins), 159.3 (C quart., C=O)

$C_6H_{13}N_3O_3$  Ber.[%]: C: 41,14 H: 7,42 N: 24,00

[174,21] Gef.[%]: C: 41,52 H: 7,40 N: 24,04

### 1-Hydroxy-3-(4-morpholino)-1-(2-propyl)harnstoff (4i)



Nach AAV3 aus 1,02g (10 mmol) *N*-Aminomorpholin, 1,62g (10 mmol) CDI und 2,24g (20 mmol) *N*-(2-Propyl)hydroxylammoniumchlorid.

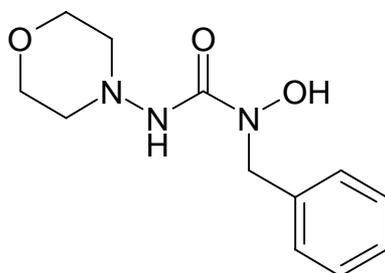
Weißes, flockiges Pulver nach säulenchromatographischer Reinigung (Laufmittelgemisch: 70% THF, 30% Diethylether) und Einengen der entsprechenden Fraktionen.

Ausbeute: 60% (1,22g)

Smp.: 150°C

IR(KBr): 3233  $\text{cm}^{-1}$  (OH), 1642  $\text{cm}^{-1}$  (C=O)  
 $^1\text{H-NMR}$ :  $\delta(\text{ppm})$ : 1.00 (d, 6H,  $J = 6.64$  Hz,  $\text{CH}(\underline{\text{C}}\text{H}_3)_2$ ), 2.73 (t, 4H,  $J = 4.52$  Hz, Methylenprotonen an  $\text{C}^3/\text{C}^5$  des Morpholins), 3.60 (t, 4H,  $J = 4.50$  Hz, Methylenprotonen an  $\text{C}^2/\text{C}^6$  des Morpholins), 4.14 (sept. 1H,  $J = 6.70$  Hz,  $\underline{\text{C}}\text{H}(\text{CH}_3)_2$ ), 7.98, 8.79 (s, jeweils 1NH/OH)  
 $^{13}\text{C-NMR}$ :  $\delta(\text{ppm})$ : 18.2 ( $\underline{\text{C}}\text{H}(\text{CH}_3)_2$ ), 48.8 ( $\underline{\text{C}}\text{H}(\text{CH}_3)_2$ ), 54.8 (C sek.,  $\text{C}^3/\text{C}^5$  des Morpholins), 66.0 (C sek.,  $\text{C}^2/\text{C}^6$  des Morpholins), 158.8 (C quart., C=O)  
 $\text{C}_8\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_3$  Ber.[%]: C: 47,28 H: 8,43 N: 20,67  
 [203,24] Gef.[%]: C: 47,13 H: 8,41 N: 20,14

### 1-Benzyl-1-hydroxy-3-(4-morpholino)harnstoff (4j)



Nach AAV3 aus 1,02g (10 mmol) *N*-Aminomorpholin, 1,62g (10 mmol) CDI und 2,40g (15 mmol) *N*-Benzylhydroxylammoniumchlorid.

Weißes, flockiges Pulver nach säulenchromatographischer Reinigung (Laufmittelgemisch: 70% THF, 30% Dichlormethan) und Einengen der entsprechenden Fraktionen.

Ausbeute: 75% (1,88g)

Smp.: 150°C

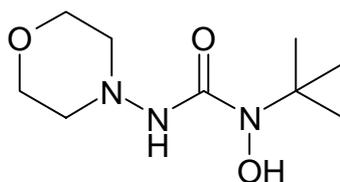
IR(KBr): 3229  $\text{cm}^{-1}$  (OH), 1638  $\text{cm}^{-1}$  (C=O)

$^1\text{H-NMR}$ :  $\delta(\text{ppm})$ : 2.87 (t, 4H,  $J = 4.60$  Hz, Methylenprotonen an  $\text{C}^3/\text{C}^5$  des Morpholins), 3.61 (t, 4H,  $J = 4.60$  Hz, Methylenprotonen an  $\text{C}^2/\text{C}^6$  des Morpholins), 4.50 (s, 2H,  $\text{Ph-CH}_2$ ), 7.28 (m, 5H, arom.), 8.08, 9.35 (s, jeweils 1NH/OH)

$^{13}\text{C-NMR}$ :  $\delta(\text{ppm})$ : 53.8, 54.8 (C sek.,  $\text{Ph-CH}_2$ - und  $\text{C}^3/\text{C}^5$  des Morpholins), 66.0 (C sek.,  $\text{C}^2/\text{C}^6$  des Morpholins), 126.8, 128.0, 128.1 (C tert., arom.), 137.8 (C quart., arom.), 158.7 (C quart., C=O)

$\text{C}_{12}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_3$  Ber.[%]: C: 57,36 H: 6,82 N: 16,72

[251,29] Gef.[%]: C: 57,32 H: 6,74 N: 16,67

1-tert-Butyl-1-hydroxy-3-(4-morpholino)harnstoff (4k)

Nach AAV3 aus 1,02g (10 mmol) *N*-Aminomorpholin, 1,62g (10 mmol) CDI und 2,52g (20 mmol) *N*-tert-Butylhydroxylammoniumchlorid.

Weißes, flockiges Pulver nach säulenchromatographischer Reinigung (Laufmittelgemisch: 80% Dichlormethan, 20% Ethylacetat) und Einengen der entsprechenden Fraktionen.

Ausbeute: 89% (1,93g)

Smp.: 125°C

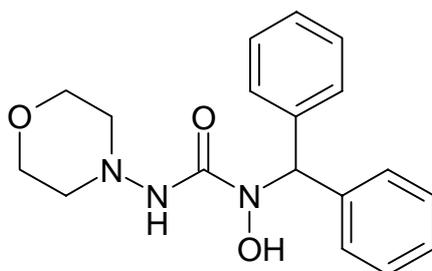
IR(KBr): 3341, 3222 cm<sup>-1</sup> (OH/NH), 1644 cm<sup>-1</sup> (C=O)

<sup>1</sup>H-NMR: δ(ppm): 1.25 (s, 9H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 2.72 (t, 4H, *J* = 4.56 Hz, Methylenprotonen an C<sup>3</sup>/C<sup>5</sup> des Morpholins), 3.58 (t, 4H, *J* = 4.54 Hz, Methylenprotonen an C<sup>2</sup>/C<sup>6</sup> des Morpholins), 7.89, 8.91 (s, jeweils 1NH/OH)

<sup>13</sup>C-NMR: δ(ppm): 27.3 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 54.8 (C sek., C<sup>3</sup>/C<sup>5</sup> des Morpholins), 59.4 (C quart., C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 66.0 (C sek., C<sup>2</sup>/C<sup>6</sup> des Morpholins), 159.6 (C quart., C=O)

C<sub>9</sub>H<sub>19</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub> Ber. [%]: C: 49,75 H: 8,81 N: 19,34

[217,27] Gef. [%]: C: 49,30 H: 8,52 N: 18,96

1-Diphenylmethyl-1-hydroxy-3-(4-morpholino)harnstoff (4l)

Nach AAV1 aus 1,02g (10 mmol) *N*-Aminomorpholin, 1,62g (10 mmol) CDI und 1,99g (10 mmol) *N*-Diphenylmethylhydroxylamin.

Weißes, flockiges Pulver nach säulenchromatographischer Reinigung (Laufmittelgemisch: 80% Dichlormethan, 20% Ethylacetat) und Einengen der entsprechenden Fraktionen.

Ausbeute: 60% (1,96g)

Smp.: 139°C

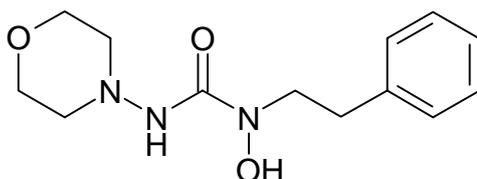
IR(KBr): 3231 cm<sup>-1</sup> (OH), 1657 cm<sup>-1</sup> (C=O)

<sup>1</sup>H-NMR: δ(ppm): 2.72 (t, 4H, *J* = 4.56 Hz, Methylenprotonen an C<sup>3</sup>/C<sup>5</sup> des Morpholins), 3.58 (t, 4H, *J* = 4.54 Hz, Methylenprotonen

an C<sup>2</sup>/C<sup>6</sup>), 6.44 (s, 1H, CH(Ph)<sub>2</sub>), 7.26 (m, 10H, arom.), 8.18, 9.23 (s, jeweils 1NH/OH)<sup>13</sup>C-NMR: δ(ppm): 54.7 (C sek., C<sup>3</sup>/C<sup>5</sup> des Morpholins), 66.0 (CH(Ph)<sub>2</sub>), 69.8 (C sek., C<sup>2</sup>/C<sup>6</sup> des Morpholins), 126.6, 127.4, 128.7 (C tert., arom.), 140.0 (C quart., arom.), 159.2 (C quart., C=O)

C<sub>18</sub>H<sub>21</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub> Ber.[%]: C: 66,04 H: 6,47 N: 12,84  
[327,38] Gef.[%]: C: 66,35 H: 6,56 N: 12,55

### 1-Hydroxy-3-(4-morpholino)-1-(2-phenylethyl)harnstoff (4m)



Nach AAV1 aus 1,02g (10 mmol) *N*-Aminomorpholin, 1,62g (10 mmol) CDI und 1,37g (10 mmol) *N*-(2-Phenylethyl)hydroxylamin.

Weißes, flockiges Pulver nach säulenchromatographischer Reinigung (Laufmittelgemisch: 70% THF, 30% Diethylether) und Einengen der entsprechenden Fraktionen.

Ausbeute: 56% (1,48g)

Smp.: 151°C

IR(KBr): 3222 cm<sup>-1</sup> (OH), 1647 cm<sup>-1</sup> (C=O)

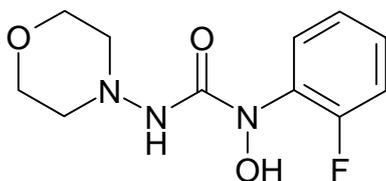
<sup>1</sup>H-NMR: δ(ppm): 2.72 (t, 4H, *J* = 4.56 Hz, Methylenprotonen an C<sup>3</sup>/C<sup>5</sup> des Morpholins), 2.79 (t, 2H, *J* = 8.18 Hz, N(OH)-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-), 3.50 (t, 2H, *J* = 8.18 Hz, N(OH)-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-), 3.60 (t, 4H, *J* = 4.56 Hz, Methylenprotonen an C<sup>2</sup>/C<sup>6</sup> des Morpholins), 7.11-7.20 (m, 5H, arom.), 8.02, 9.31 (s, jeweils 1NH/OH)

<sup>13</sup>C-NMR: δ(ppm): 32.1 (C sek., Ph-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-), 51.4 (C sek., Ph-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-), 54.8 (C sek., C<sup>3</sup>/C<sup>5</sup> des Morpholins), 66.0 (C sek., C<sup>2</sup>/C<sup>6</sup> des Morpholins), 125.9, 128.2, 128.6 (C tert., arom.), 139.3 (C quart., arom.), 158.6 (C quart., C=O)

C<sub>13</sub>H<sub>19</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub> Ber.[%]: C: 58,85 H: 7,22 N: 15,84

[265,31] Gef.[%]: C: 58,81 H: 7,22 N: 15,60

### 1-(2-Fluorphenyl)-1-hydroxy-3-(4-morpholino)harnstoff (4n)



Nach AAV1 aus 1,02g (10 mmol) *N*-Aminomorpholin, 1,62g (10 mmol) CDI und 1,27g (10 mmol) *N*-(2-Fluorphenyl)hydroxylamin.

Abweichend von der AAV1 ist die Reaktionszeit nach Zugabe des Hydroxylaminderivates deutlich verlängert (IR-Kontrolle notwendig, in der Regel ist die Reaktion nach 24 Stunden abgeschlossen). Weißes, flockiges Pulver, das nach leichtem Einengen des Ansatzes oder nach säulenchromatographischer Reinigung (Laufmittelgemisch: 80% Dichlormethan, 20% Ethylacetat) anfällt.

Ausbeute: 54% (1,38g)

Smp.: 127°C

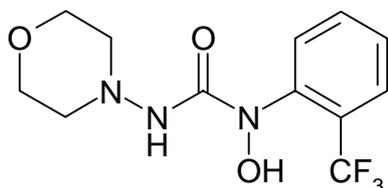
IR(KBr): 3244 cm<sup>-1</sup> (OH), 1666 cm<sup>-1</sup> (C=O)

<sup>1</sup>H-NMR: CDCl<sub>3</sub>, δ(ppm): 2.80 (t, 4H, *J* = 4.50 Hz, Methylenprotonen an C<sup>3</sup>/C<sup>5</sup> des Morpholins), 3.76 (t, 4H, *J* = 4.50 Hz, Methylenprotonen an C<sup>2</sup>/C<sup>6</sup> des Morpholins), 7.09 (m, 4H, arom.), 7.41, 7.74 (s, jeweils 1NH/OH)

<sup>13</sup>C-NMR: CDCl<sub>3</sub>, δ(ppm): 54.8 (C sek., C<sup>3</sup>/C<sup>5</sup> des Morpholins), 66.5 (C sek., C<sup>2</sup>/C<sup>6</sup> des Morpholins), 116.2, 124.6, 128.4, 128.9 (C tert., arom.), 132.4 (C quart., C<sub>ar</sub>-N), 156.8 (d, C quart., *J*(C,F) = 241 Hz, C<sub>ar</sub>-F), 157.9 (C quart., C=O)

C<sub>11</sub>H<sub>14</sub>FN<sub>3</sub>O<sub>3</sub> Ber. [%]: C: 51,76 H: 5,53 N: 16,46  
[285,35] Gef. [%]: C: 51,30 H: 5,10 N: 15,90

### 1-Hydroxy-3-(4-morpholino)-1-(2-trifluormethylphenyl)harnstoff (4o)



Nach AAV1 aus 1,02g (10 mmol) *N*-Aminomorpholin, 1,62g (10 mmol) CDI und 1,77g (10 mmol) *N*-(2-Trifluormethylphenyl)hydroxylamin.

Abweichend von der AAV1 ist die Reaktionszeit nach Zugabe des Hydroxylaminderivates deutlich verlängert (IR-Kontrolle notwendig, in der Regel ist die Reaktion nach 24 Stunden abgeschlossen). Weißes, flockiges Pulver, das nach leichtem Einengen des Ansatzes und Zugabe von Diethylether ausfällt. Umkristallisation aus Dichlormethan/Diethylether.

Ausbeute: 48% (1,46g)

Smp.: 164°C

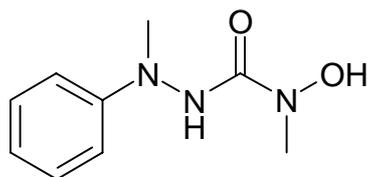
IR(KBr): 3240 cm<sup>-1</sup> (OH), 1663 cm<sup>-1</sup> (C=O)

<sup>1</sup>H-NMR: δ(ppm): 2.50 (t, 4H, *J* = 4.60 Hz, Methylenprotonen an C<sup>3</sup>/C<sup>5</sup> des Morpholins), 2.69 (t, 4H, *J* = 4.62 Hz, Methylenprotonen an C<sup>2</sup>/C<sup>6</sup> des Morpholins), 7.01 (s, 1NH/OH), 7.42, 7.50, 7.68 (m, insgesamt 4H, arom.), 8.48 (s, 1NH/OH)

$^{13}\text{C}$ -NMR:  $\delta$ (ppm): 55.2 (C sek.,  $\text{C}^3/\text{C}^5$  des Morpholins), 66.0 (C sek.,  $\text{C}^2/\text{C}^6$  des Morpholins), 122.3 (q, C quart.,  $J(\text{C},\text{F}) = 280$  Hz,  $\text{CF}_3$ ), 126.5, 128.0, 129.4, 133.0 (C tert., aromat.), 157.2 (C quart.,  $\text{C}=\text{O}$ , ein quartäres, aromat. C fehlt infolge von Peaküberlappung)

$\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_3$  Ber.[%]: C: 47,22 H: 4,62 N: 13,77  
[305,26] Gef.[%]: C: 47,56 H: 4,50 N: 13,29

#### 4-Hydroxy-1,4-dimethyl-1-phenylsemicarbazid (4p)



Nach AAV3 aus 1,22g (10 mmol) *N*-Methyl-*N*-phenylhydrazin, 1,62g (10 mmol) CDI und 2,10g (25 mmol) *N*-Methylhydroxylammoniumchlorid. Weißes, flockiges Pulver nach säulenchromatographischer Reinigung (Laufmittelgemisch: 70% THF und 30% Diethylether) und Einengen der entsprechenden Fraktionen.

Ausbeute: 72% (1,40g)

Smp.: 151°C

IR(KBr): 3353  $\text{cm}^{-1}$ (OH), 1644  $\text{cm}^{-1}$  (C=O)

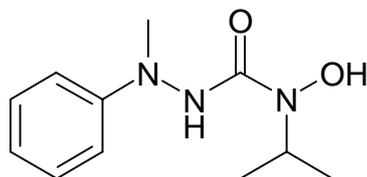
$^1\text{H}$ -NMR:  $\delta$ (ppm): 2.99 (s, 3H,  $\text{N}(\text{OH})\text{-CH}_3$ ), 3.08 (s, 3H,  $\text{N}(\text{Ph})\text{-CH}_3$ ), 6.70, 7.14 (m, insgesamt 5H, aromat.), 9.15, 9.53 (s, jeweils 1NH/OH)

$^{13}\text{C}$ -NMR:  $\delta$ (ppm): 38.3, 40.2 (beide  $\text{CH}_3$ ), 111.9, 117.3, 128.5 (C tert., aromat.), 150.4 (C quart., aromat.), 159.8 (C quart.,  $\text{C}=\text{O}$ )

$\text{C}_9\text{H}_{13}\text{N}_3\text{O}_2$  Ber.[%]: C: 55,37 H: 6,71 N: 21,52

[195,221] Gef.[%]: C: 55,29 H: 6,76 N: 21,20

#### 4-Hydroxy-1-methyl-1-phenyl-4-(2-propyl)semicarbazid (4q)



Nach AAV3 aus 1,22g (10 mmol) *N*-Methyl-*N*-phenylhydrazin, 1,62g (10 mmol) CDI und 2,24g (20 mmol) *N*-(2-Propyl)hydroxylammoniumchlorid.

Weißes, flockiges Pulver nach säulenchromatographischer Reinigung (Laufmittelgemisch: 50% THF und 50% Dichlormethan) und Einengen der entsprechenden Fraktionen.

Ausbeute: 66% (1,47g)

Smp.: 156°C

IR(KBr): 3367, 3187  $\text{cm}^{-1}$  (OH/NH), 1636  $\text{cm}^{-1}$  (C=O)

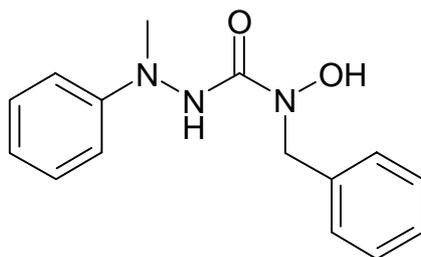
$^1\text{H-NMR}$ :  $\delta(\text{ppm})$ : 1.00 (d, 6H,  $J = 6.60$  Hz,  $\text{CH}(\underline{\text{C}}\text{H}_3)_2$ ), 3.00 (s, 3H, N(Ph)- $\underline{\text{C}}\text{H}_3$ ), 4.10 (sept., 1H,  $J = 6.60$  Hz,  $\underline{\text{C}}\text{H}(\text{CH}_3)_2$ ), 6.65, 7.11 (m, insgesamt 5H, arom.), 8.93, 9.10 (s, jeweils 1NH/OH)

$^{13}\text{C-NMR}$ :  $\delta(\text{ppm})$ : 18.3 ( $\text{CH}(\underline{\text{C}}\text{H}_3)_2$ ), 40.2 (N $\underline{\text{C}}\text{H}_3$ ), 49.0 ( $\underline{\text{C}}\text{H}(\text{CH}_3)_2$ ), 111.9, 117.3, 128.5 (C tert., arom.), 150.4 (C quart., arom.), 159.6 (C quart., C=O)

$\text{C}_{11}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_2$  Ber.[%]: C: 59,17 H: 7,67 N: 18,81

[223,28] Gef.[%]: C: 59,23 H: 7,56 N: 18,86

#### 4-Benzyl-4-hydroxy-1-methyl-1-phenylsemicarbazid (4r)



Nach AAV3 aus 1,22g (10 mmol) *N*-Methyl-*N*-phenylhydrazin, 1,62g (10 mmol) CDI und 2,40g (15 mmol) *N*-Benzylhydroxylammoniumchlorid.

Weißes, flockiges Pulver nach säulenchromatographischer Reinigung (Laufmittelgemisch: 70% THF und 30% Diethylether) und Einengen der entsprechenden Fraktionen.

Ausbeute: 65% (1,76g)

Smp.: 164°C

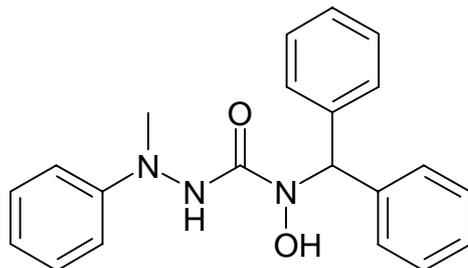
IR(KBr): 3350  $\text{cm}^{-1}$  (OH), 1635  $\text{cm}^{-1}$  (C=O)

$^1\text{H-NMR}$ :  $\delta(\text{ppm})$ : 3.10 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 4.57 (s, 2H, Ph- $\underline{\text{C}}\text{H}_2$ ), 6.70, 7.18 (m, insgesamt 5H, arom.), 7.32 (m, 5H, arom. Protonen des Benzylrestes), 9.21, 9.53 (s, jeweils 1NH/OH)

$^{13}\text{C-NMR}$ :  $\delta(\text{ppm})$ : 39.7 ( $\text{CH}_3$ ), 53.9 (C sek., Ph- $\underline{\text{C}}\text{H}_2$ ), 112.0, 117.4, 126.9, 127.9, 128.0, 128.1, 128.5 (C tert., arom.), 137.6, 150.4 (C quart., arom.), 159.4 (C quart., C=O)

$\text{C}_{15}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_2$  Ber.[%]: C: 66,40 H: 6,32 N: 15,49

[271,32] Gef.[%]: C: 66,35 H: 6,28 N: 15,40

4-Diphenylmethyl-4-hydroxy-1-methyl-1-phenylsemicarbazid (4s)

Nach AAV1 aus 1,22g (10 mmol) *N*-Methyl-*N*-phenylhydrazin, 1,62g (10 mmol) CDI und 1,99g (10 mmol) *N*-Diphenylmethylhydroxylamin.

Weißes Pulver nach säulenchromatographischer Reinigung (Laufmittelgemisch: 80% Dichlormethan und 20% Ethylacetat) und Einengen der entsprechenden Fraktionen.

Ausbeute: 58% (2,01g)

Smp.: 163°C

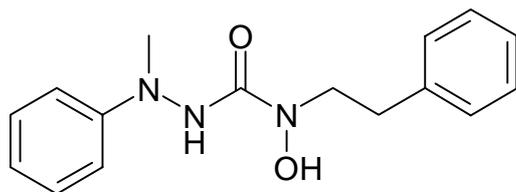
IR(KBr): 3316 cm<sup>-1</sup> (OH), 1673 cm<sup>-1</sup> (C=O)

<sup>1</sup>H-NMR: δ(ppm): 3.05 (s, 3H, NCH<sub>3</sub>), 6.60 (s, 1H, CH(Ph)<sub>2</sub>), 6.69, 7.11, 7.32 (m, insgesamt 15H, arom.), 9.38, 9.41(s, jeweils 1NH/OH)

<sup>13</sup>C-NMR: δ(ppm): 40.2 (NCH<sub>3</sub>), 64.6 (CH(Ph)<sub>2</sub>), 112.0, 117.4, 126.9, 127.8, 128.4, 128.7 (C tert., arom.), 139.8, 150.2 (C quart., arom.), 160.0 (C quart., C=O)

C<sub>21</sub>H<sub>21</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub> Ber.[%]: C: 72,60 H: 6,09 N: 12,10

[347,42] Gef.[%]: C: 72,32 H: 6,09 N: 12,06

4-Hydroxy-1-methyl-1-phenyl-4-(2-phenylethyl)semicarbazid (4t)

Nach AAV1 aus 1,22g (10 mmol) *N*-Methyl-*N*-phenylhydrazin, 1,62g (10 mmol) CDI und 1,37g (10 mmol) *N*-(2-Phenylethyl)hydroxylamin.

Weißes, flockiges Puder nach säulenchromatographischer Reinigung (Laufmittelgemisch: 50% THF und 50% Dichlormethan) und Einengen der entsprechenden Fraktionen.

Ausbeute: 51% (1,45g)

Smp.: 154°C

IR(KBr): 3344 cm<sup>-1</sup> (OH), 1633 cm<sup>-1</sup> (C=O)

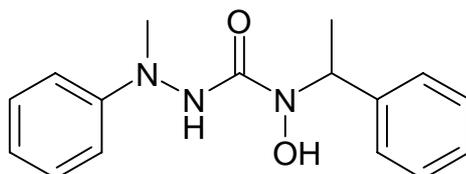
<sup>1</sup>H-NMR: δ(ppm): 2.85 (t, 2H, *J* = 8.18 Hz, Ph-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-) 3.07 (s, 3H, N(Ph)-CH<sub>3</sub>), 3.59 (t, 2H, *J* = 8.18 Hz, Ph-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-), 6.71,

7.10-7.31 (m, insgesamt 10H, arom.), 9.20, 9.52 (s, jeweils 1NH/OH)

$^{13}\text{C-NMR}$ :  $\delta(\text{ppm})$ : 32.2 (C sek., Ph-  $\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{-CH}_2\text{-}$ ), 40.2 (NCH<sub>3</sub>), 51.3 (C sek., Ph-CH<sub>2</sub>- $\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{-}$ ), 111.9, 117.3, 125.9, 128.2, 128.6 (C tert., arom.), 139.1, 150.4 (C quart., arom.), 159.1 (C quart., C=O)

$\text{C}_{16}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_2$  Ber.[%]: C: 67,35 H: 6,71 N: 14,73  
[285,35] Gef.[%]: C: 67,57 H: 6,89 N: 14,72

#### 4-Hydroxy-1-methyl-1-phenyl-4-(1-phenylethyl)semicarbazid (4u)



Nach AAV1 aus 1,22g (10 mmol) *N*-Methyl-*N*-phenylhydrazin, 1,62g (10 mmol) CDI und 1,37g (10 mmol) *N*-(1-Phenylethyl)hydroxylamin.

Weißes Pulver nach säulenchromatographischer Reinigung (Laufmittel: THF) und Einengen der entsprechenden Fraktionen.

Ausbeute: 43% (1,23g)

Smp.: 160°C

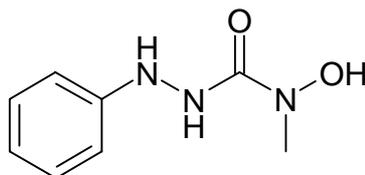
IR(KBr): 3355  $\text{cm}^{-1}$ , 3222  $\text{cm}^{-1}$  (OH/NH), 1644  $\text{cm}^{-1}$  (C=O)

$^1\text{H-NMR}$ :  $\delta(\text{ppm})$ : 1.47 (d, 3H,  $J = 7.12$  Hz, CH( $\underline{\text{C}}\text{H}_3$ )Ph), 3.05 (s, 3H, NCH<sub>3</sub>), 5.28 (q, 1H,  $J = 7.12$  Hz,  $\underline{\text{C}}\text{H}(\text{CH}_3)\text{Ph}$ ), 6.69, 7.13, 7.20-7.40 (m, insgesamt 10H, arom.), 9.20, 9.27 (s, jeweils 1NH/OH)

$^{13}\text{C-NMR}$ :  $\delta(\text{ppm})$ : 17.05 (CH( $\underline{\text{C}}\text{H}_3$ )Ph), 40.3 (NCH<sub>3</sub>), 55.9 ( $\underline{\text{C}}\text{H}(\text{CH}_3)\text{Ph}$ ), 111.9, 117.3, 126.8, 127.3, 127.8, 128.4 (C tert., arom.), 141.5, 150.3 (C quart., arom.), 159.6 (C quart., C=O)

$\text{C}_{16}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_2$  Ber.[%]: C: 67,18 H: 6,71 N: 14,73  
[285,35] Gef.[%]: C: 67,50 H: 6,88 N: 14,71

#### 4-Hydroxy-4-methyl-1-phenylsemicarbazid (4v)



Nach AAV3 aus 1,08g (10 mmol) Phenylhydrazin, 1,62g (10 mmol) CDI und 2,10g (25 mmol) *N*-Methylhydroxylammoniumchlorid.

Weißes, flockiges Pulver nach säulenchromatographischer Reinigung (Laufmittel: THF) und Einengen der entsprechenden Fraktionen.

Ausbeute: 75% (1,36g)

Smp: 147°C

IR(KBr): 3337 cm<sup>-1</sup>, 3177 cm<sup>-1</sup>(OH/NH), 1649 cm<sup>-1</sup>(C=O)

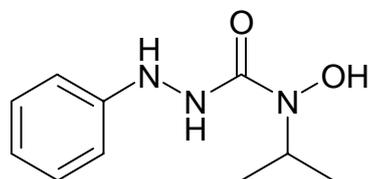
<sup>1</sup>H-NMR: δ(ppm): 2.99 (s, 3H, N-CH<sub>3</sub>), 6.67, 7.10 (m, insgesamt 5H, arom.), 7.42, 9.49 (s, jeweils 1NH/OH), 8.78 (1NH/OH)

<sup>13</sup>C-NMR: δ(ppm): 38.5 (CH<sub>3</sub>), 111.8, 117.9, 128.4 (C tert., arom.), 150.1 (C quart., arom.), 161.0 (C quart., C=O)

C<sub>8</sub>H<sub>11</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub> Ber.[%]: C: 53,03 H: 6,12 N: 23,19

[181,19] Gef.[%]: C: 52,95 H: 6,19 N: 22,79

#### 4-Hydroxy-1-phenyl-4-(2-propyl)semicarbazid (4w)



Nach AAV3 aus 1,08g (10 mmol) Phenylhydrazin, 1,62g (10 mmol) CDI und 2,24g (20 mmol) *N*-(2-Propyl)hydroxylammoniumchlorid.

Weißes, flockiges Pulver nach säulenchromatographischer Reinigung (Laufmittel: THF) und Einengen der entsprechenden Fraktionen.

Ausbeute: 75% (1,59g)

Smp.: 180°C

IR(KBr): 3381, 3200 cm<sup>-1</sup> (OH/NH), 1632 cm<sup>-1</sup> (C=O)

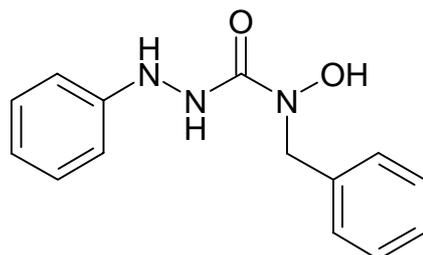
<sup>1</sup>H-NMR: δ(ppm): 1.10 (d, *J* = 6.60 Hz, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 4.16 (sept., *J* = 6.60Hz, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 6.66, 7.11 (m, insgesamt 5H, arom.), 7.45, 8.74, 8.95 (s, jeweils 1NH/OH)

<sup>13</sup>C-NMR: δ(ppm): 18.3 (CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 49.1 (CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 111.8, 117.8, 128.4 (C tert., arom.), 150.1 (C quart., arom.), 160.6 (C quart., C=O)

C<sub>10</sub>H<sub>15</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub> Ber.[%]: C: 57,40 H: 7,22 N: 20,08

[212,27] Gef.[%]: C: 56,92 H: 7,13 N: 20,00

#### 4-Benzyl-4-hydroxy-1-phenylsemicarbazid (4x)



Nach AAV3 aus 1,08g (10 mmol) Phenylhydrazin, 1,62g (10 mmol) CDI und 2,40g (15 mmol) *N*-Benzylhydroxylammoniumchlorid.

Weißes, flockiges Pulver, das direkt beim Einengen des Ansatzes oder nach säulenchromatographischer Reinigung (Laufmittel: THF) und Einengen der entsprechenden Fraktionen erhalten wird.

Ausbeute: 68% (1,75g)

Smp: 183°C

IR(KBr): 3308 cm<sup>-1</sup> (OH), 1620 cm<sup>-1</sup> (C=O)

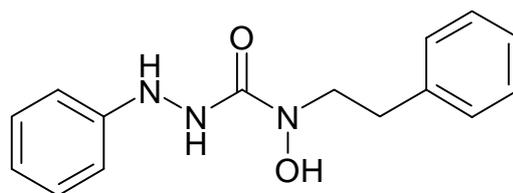
<sup>1</sup>H-NMR: δ(ppm): 4.55 (s, 2H, C H<sub>2</sub>-Ph), 6.70, 7.10, 7.32 (jeweils m, insgesamt 10H, arom.), 7.51, 8.82, 9.50 (s, jeweils 1NH/OH)

<sup>13</sup>C-NMR: δ(ppm): 54.4 (C sek., CH<sub>2</sub>-Ph), 112.4, 118.3, 127.4, 128.4, 128.6, 128.8 (C tert., arom.), 138.1, 150.5 (C quart., arom.), 160.8 (C quart., C=O)

C<sub>14</sub>H<sub>15</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub> Ber.[%]: C: 65,36 H: 5,88 N: 16,33

[257,29] Gef.[%]: C: 65,06 H: 5,89 N: 16,22

#### 4-Hydroxy-1-phenyl-4-(2-phenylethyl)semicarbazid (4y)



Nach AAV1 aus 1,08g (10 mmol) Phenylhydrazin, 1,62g (10 mmol) CDI und 1,37g (10 mmol) *N*-(2-Phenylethyl)hydroxylamin.

Weißes, flockiges Pulver, das direkt beim Einengen des Ansatzes oder nach säulenchromatographischer Reinigung (Laufmittelgemisch: 50% THF, 50% Dichlormethan) und Einengen der entsprechenden Fraktionen erhalten wird.

Ausbeute: 62% (1,68g)

Smp: 157°C

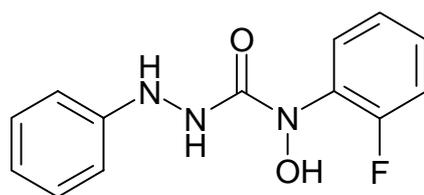
IR(KBr) 3300 cm<sup>-1</sup>, 3200 cm<sup>-1</sup> (OH/NH), 1627 cm<sup>-1</sup> (C=O)

<sup>1</sup>H-NMR δ(ppm): 2.83 (t, 2H, *J* = 8.21 Hz, CH<sub>2</sub>-Ph), 3.56 (t, 3H, *J* = 8.20 Hz, CH<sub>2</sub>-N-), 6.66, 7.07, 7.32 (m, insgesamt 10H, arom.), 7.45, 8.82, 9.49 (s, jeweils 1NH/OH)

<sup>13</sup>C-NMR: δ(ppm): 32.2 (C sek., CH<sub>2</sub>-Ph), 51.7 (C sek., CH<sub>2</sub>-N-), 111.8, 117.9, 125.9, 128.2, 128.4, 128.5 (C tert., arom.), 139.2, 150.1 (C quart., arom.), 160.3 (C quart., C=O)

C<sub>15</sub>H<sub>17</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub> Ber.[%]: C: 66,40 H: 6,31 N: 15,49

[271,31] Gef.[%]: C: 66,40 H: 6,34 N: 15,33

4-(2-Fluorphenyl)-4-hydroxy-1-phenylsemicarbazid (4z)

Nach AAV1 aus 1,08g (10 mmol) Phenylhydrazin, 1,62g (10 mmol) CDI und 1,27g (10 mmol) *N*-(2-Fluorphenyl)hydroxylamin.

Abweichend von der AAV1 ist die Reaktionszeit nach Zugabe des Hydroxylaminderivates deutlich verlängert (IR-Kontrolle notwendig, in der Regel ist die Reaktion nach 24 Stunden abgeschlossen). Weißes, flockiges Pulver, das nach leichtem Einengen des Ansatzes oder nach säulenchromatographischer Reinigung (Laufmittelgemisch: 80% Dichlormethan, 20% Ethylacetat) erhalten wird.

Ausbeute: 32% (0,84g)

Smp.: 159°C

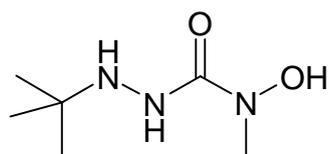
IR(KBr): 3375 cm<sup>-1</sup>, 3307 cm<sup>-1</sup> (NH/OH), 1635 cm<sup>-1</sup> (C=O)

<sup>1</sup>H-NMR δ(ppm): 6.65-7.44 (m, insgesamt 9H, arom.), 7.60, 9.22, 10.40 (s, jeweils 1NH/OH)

<sup>13</sup>C-NMR: δ(ppm): 111.9, 115.9, 118.0, 124.2, 127.8, 128.6 (C tert., arom.), 132.1, 149.8 (C quart., arom.), 155.1 (d, C quart., *J*(C,F) = 243 Hz, C<sub>ar</sub>-F), 158.2 (C quart., C=O)

C<sub>13</sub>H<sub>12</sub>FN<sub>3</sub>O<sub>2</sub> Ber.[%]: C: 59,76 H: 4,63 N: 16,08

[261,27] Gef.[%]: C: 59,30 H: 4,63 N: 16,16

1-*tert*-Butyl-4-hydroxy-4-methylsemicarbazid (4.1a)

1,25g (10 mmol) *tert*-Butylhydrazin-hydrochlorid werden in mindestens 200mL Dichlormethan gelöst und die Base mit 1,01g (10 mmol) Triethylamin freigesetzt, 200mL THF zugesetzt und der beim Kühlen ausfallende Niederschlag abgetrennt. Das Filtrat wird langsam und unter Eiskühlung in eine Lösung von 1,62g CDI in 15mL Dichlormethan getropft und anschließend 30 Minuten bei Raumtemperatur rühren gelassen, bevor eine Lösung von 25 mmol *N*-Methylhydroxylamin in THF zugesetzt wird. Letztere wird hergestellt, indem 2,10g *N*-Methylhydroxylammoniumchlorid in 30mL Dichlormethan gelöst werden und das nach Zugabe von zuerst 2,6g Triethylamin und nach kurzem Rühren 40mL THF unter Eiskühlung ausfallende Hydrochlorid abfiltriert wird. Der Ansatz wird unter IR-

Kontrolle weitergerührt, bis die Bande bei  $1720\text{ cm}^{-1}$  zugunsten einer bei  $1650\text{ cm}^{-1}$  verschwunden ist. Das nach Entfernen des Lösungsmittels anfallende Öl wird säulenchromatographisch an Kieselgel (Laufmittel: THF) gereinigt.

Ausbeute: 62% (1,00g)

Smp.:  $143^{\circ}\text{C}$

IR(KBr):  $3322\text{ cm}^{-1}$  (OH),  $1661\text{ cm}^{-1}$  (C=O)

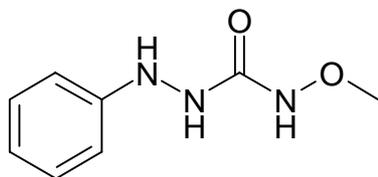
$^1\text{H-NMR}$ :  $\delta(\text{ppm})$ : 0.99 (s, 9H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 2.95 (s, 3H, NCH<sub>3</sub>), 4.12, 7.80, 9.33 (jeweils 1NH/OH)

$^{13}\text{C-NMR}$ :  $\delta(\text{ppm})$ : 27.5 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 39.7 (NCH<sub>3</sub>), 54.5 (C quart. C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 162.4 (C quart., C=O)

C<sub>6</sub>H<sub>15</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub> Ber. [%]: C: 44,71 H: 9,38 N: 26,07

[161,20] Gef. [%]: C: 44,65 H: 9,01 N: 26,52

### 1-Phenyl-4-methoxysemicarbazid (4.1b)



Nach AAV1 aus 1,08g (10 mmol) Phenylhydrazin, 1,62g (10 mmol) CDI und 0,5g (10 mmol) *O*-Methylhydroxylamin (hergestellt, indem eine wäßrige Lösung von *O*-Methylhydroxylammoniumchlorid vorsichtig auf NaOH-Rotuli getropft und die dabei freigesetzte, leicht flüchtige Base unter Kühlung aufgefangen wird).

Weißes, flockiges Pulver, das beim Einengen des Ansatzes und Zugabe von Diethylether ausfällt. Umkristallisation aus wenig Dichlormethan und Diethylether/Petrolether. Die Verbindung zeigt keine positive Eisen(III)-Reaktion.

Ausbeute: 58% (1,05g)

Smp.:  $147^{\circ}\text{C}$

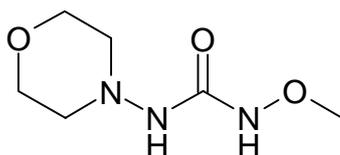
IR(KBr):  $3258\text{ cm}^{-1}$ (NH),  $1652\text{ cm}^{-1}$  (C=O)

$^1\text{H-NMR}$ :  $\delta(\text{ppm})$ : 3.59 (OCH<sub>3</sub>), 6.70, 7.14 (m, insgesamt 5H, arom.), 7.51, 8.75, 9.50 (s, jeweils 1NH)

$^{13}\text{C-NMR}$ :  $\delta(\text{ppm})$ : 64.1 (OCH<sub>3</sub>), 112.4, 118.7, 129.0 (C tert., arom.), 150.2 (C quart., arom.), 160.1 (C quart., C=O)

C<sub>8</sub>H<sub>11</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub> Ber. [%]: C: 53,03 H: 6,12 N: 23,19

[181,20] Gef. [%]: C: 53,12 H: 6,11 N: 22,92

1-Methoxy-3-(4-morpholino)harnstoff (4.1c)

Nach AAV1 aus 1,02g (10 mmol) *N*-Aminomorpholin, 1,62g (10 mmol) CDI und 0,5g *O*-Methylhydroxylamin (hergestellt, indem eine wäßrige Lösung von *O*-Methylhydroxylammoniumchlorid vorsichtig auf NaOH-Rotuli getropft und die dabei freigesetzte, leicht flüchtige Base unter Kühlung aufgefangen wird).

Weißes Pulver nach säulenchromatographischer Reinigung an Kieselgel (Laufmittelgemisch: 80% Dichlormethan, 20% Ethylacetat) Die Substanz zeigt aufgrund der *O*-Alkylierung keine violette Eisen(III)-Reaktion.

Ausbeute: 50% (0,80g)

Smp.: 118°C

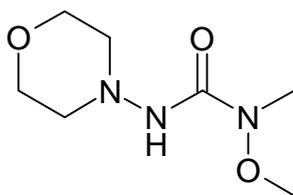
IR(KBr): 3275 cm<sup>-1</sup> (NH), 1683 cm<sup>-1</sup> (C=O)

<sup>1</sup>H-NMR: δ(ppm): 2.66 (t, 4H, *J* = 4.56 Hz, Methylenprotonen an C<sup>3</sup>/C<sup>5</sup> des Morpholins), 3.53 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>) 3.60 (t, 4H, *J* = 4.56 Hz, Methylenprotonen an C<sup>2</sup>/C<sup>6</sup> des Morpholins), 7.70, 9.45 (s, jeweils 1NH)

<sup>13</sup>C-NMR: δ(ppm): 55.3 (C sek., C<sup>3</sup>/C<sup>5</sup> des Morpholins), 63.2 (OCH<sub>3</sub>), 65.8 (C sek., C<sup>2</sup>/C<sup>6</sup> des Morpholins), 157.8 (C quart., C=O)

C<sub>6</sub>H<sub>13</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub> Ber.[%]: C: 41,14 H: 7,42 N: 24,00

[159,19] Gef.[%]: C: 41,07 H: 7,48 N: 23,55

1-Methyl-1-methoxy-3-(4-morpholino)harnstoff (4.1d)

Nach AAV3 aus 1,02g (10 mmol) *N*-Aminomorpholin, 1,62g (10 mmol) CDI und 1,0g (10 mmol) *N,O*-Dimethylhydroxylamin-hydrochlorid.

Weißes, flockiges Puder nach säulenchromatographischer Reinigung (Laufmittel: THF).

Ausbeute: 56% (1,06g)

Smp.: 109°C

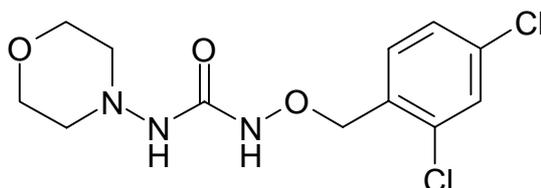
IR(KBr): 3220 cm<sup>-1</sup> (NH), 1660 cm<sup>-1</sup> (C=O)

<sup>1</sup>H-NMR: δ(ppm): 2.77 (t, 4H, *J* = 4.56 Hz, Methylenprotonen an C<sup>3</sup>/C<sup>5</sup> des Morpholins), 2.90 (s, 3H, NCH<sub>3</sub>), 3.55 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.60 (t, 4H, *J* = 4.56 Hz, Methylenprotonen an C<sup>2</sup>/C<sup>6</sup> des Morpholins), 8.25 (s, 1NH)

$^{13}\text{C}$ -NMR:  $\delta(\text{ppm})$ : 35.1 (NCH<sub>3</sub>), 54.6 (C sek., C<sup>3</sup>/C<sup>5</sup> des Morpholins), 61.0 (OCH<sub>3</sub>), 66.0 (C sek., C<sup>2</sup>/C<sup>6</sup> des Morpholins), 158.1 (C quart., C=O)

C<sub>7</sub>H<sub>15</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub> Ber.[%]: C: 44,43 H: 7,99 N: 22,21  
 [189,21] Gef.[%]: C: 44,86 H: 7,73 N: 22,92

1-(2,4-Dichlorphenylmethylenoxy)-3-(4-morpholino)harnstoff (4.1e)



Nach AAV1 aus 1,02g (10 mmol) *N*-Aminomorpholin, 1,62g (10 mmol) CDI und 1,93g *O*-(2,4-Dichlorphenylmethyl)hydroxylamin.

Weißes Pulver nach säulenchromatographischer Reinigung an Kieselgel (Laufmittelgemisch: 80% Dichlormethan, 20% Ethylacetat). Die Substanz zeigt keine positive Eisen(III)-Reaktion.

Ausbeute: 45% (1,44g)

Smp: 136°C

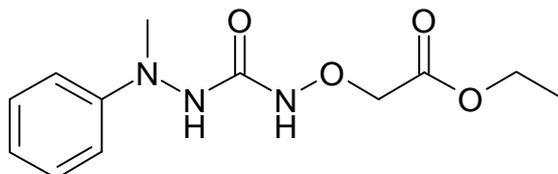
IR(KBr): 3284 cm<sup>-1</sup>, 3214 cm<sup>-1</sup> (NH), 1665 cm<sup>-1</sup> (C=O)

$^1\text{H}$ -NMR: CDCl<sub>3</sub>,  $\delta(\text{ppm})$ : 2.74 (t, 4H,  $J = 4.60$  Hz, Methylenprotonen an C<sup>3</sup>/C<sup>5</sup> des Morpholins), 3.74 (t, 4H,  $J = 4.60$  Hz, Methylenprotonen an C<sup>2</sup>/C<sup>6</sup> des Morpholins), 4.97 (s, 2H, Ar-CH<sub>2</sub>-), 7.29, 7.42 (m, 3H, arom., z.T. Überlappung mit dem CHCl<sub>3</sub>-Signal), 5.99, 7.95 (s, jeweils 1NH)

$^{13}\text{C}$ -NMR: CDCl<sub>3</sub>,  $\delta(\text{ppm})$ : 55.3 (C sek., C<sup>3</sup>/C<sup>5</sup> des Morpholins), 65.8 (C sek., C<sup>2</sup>/C<sup>6</sup> des Morpholins), 73.2 (C sek., Ar-CH<sub>2</sub>-), 127.1, 128.5, 132.0, 133.3 (C tert., arom., ein quart., arom. C fehlt infolge von Peaküberlappung), 157.9 (C quart., C=O)

C<sub>12</sub>H<sub>15</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub> Ber.[%]: C: 44,97 H: 4,72 N: 13,12 Cl: 22,14  
 [320,17] Gef.[%]: C: 45,37 H: 4,76 N: 13,18 Cl: 21,92

4-Ethoxycarbonylmethoxy-1-methyl-1-phenylsemicarbazid (4.1.f)



Nach AAV1 aus 1,22g (10 mmol) *N*-Methyl-*N*-phenylhydrazin, 1,62g (10 mmol) CDI und 1,19g (10 mmol) 2-Aminoxyessigsäureethylester.

Gelbes Öl nach säulenchromatographischer Reinigung an Kieselgel (Laufmittelgemisch: 90% Dichlormethan, 10% Ethylacetat). Die Substanz zeigt keine positive Eisen(III)-Reaktion).

Ausbeute: 32% (0,85g)

IR(Film): 3280  $\text{cm}^{-1}$  (NH), 1740  $\text{cm}^{-1}$  (Ester-Carbonyl), 1690  $\text{cm}^{-1}$  (Semicarbazid-Carbonyl)

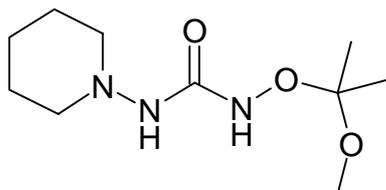
$^1\text{H-NMR}$ :  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta(\text{ppm})$ : 1.22 (t, 3H,  $J = 7.10$  Hz, O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>), 3.17 (s, 3H, NCH<sub>3</sub>), 4.16 (q, 2H,  $J = 7.10$  Hz, O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>), 4.42 (s, 2H, NHO-CH<sub>2</sub>-), 6.89, 7.24 (m, insgesamt 5H, arom.)

$^{13}\text{C-NMR}$ :  $\delta(\text{ppm})$ : 13.9 (O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>), 40.5 (NCH<sub>3</sub>), 60.5 (C sek., O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>), 72.6 (C sek., NH-OCH<sub>2</sub>-), 112.4, 118.1, 128.6 (C tert., arom.), 150.2 (C quart., arom.), 158.7 (C quart., Semicarbazid-Carbonyl), 169.1 (C quart., Ester-Carbonyl)

$\text{C}_{12}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_4$  Ber.[%]: C: 53,93 H: 6,37 N: 15,73

[267,28] Gef.[%]: C: 53,38 H: 6,93 N: 15,29

### 1-(1-Methoxy-1-methylethoxy)-3-(1-piperidino)harnstoff (5a)



Nach AAV1 aus 1,00g (10 mmol) *N*-Aminopiperidin, 1,62g (10 mmol) CDI und 1,05g (10 mmol) *O*-(1-Methoxy-1-methylethyl)hydroxylamin. Weißes Pulver, ggf. Umkristallisation aus Diethylether/Petrolether.

Ausbeute: 64% (1,47g)

Smp: 69°C

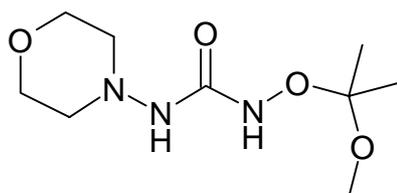
IR(KBr): 3280  $\text{cm}^{-1}$  (NH), 1670  $\text{cm}^{-1}$  (C=O)

$^1\text{H-NMR}$ :  $\delta(\text{ppm})$ : 1.28 (s, 6H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>) überlagert mit 1.30 (m, 2H, Methylenprotonen an C<sup>4</sup> des Piperidins), 1.55 (m, 4H,  $J = 5.60$  Hz, Methylenprotonen an C<sup>3</sup>/C<sup>5</sup> des Piperidins), 2.64 (s, 4H, Methylenprotonen an C<sup>2</sup>/C<sup>6</sup> des Piperidins), 3.19 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 7.50, 8.55 (s, jeweils 1NH)

$^{13}\text{C-NMR}$ :  $\delta(\text{ppm})$ : 22.6 (-C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 22.8 (C sekundär, C<sup>4</sup> des Piperidins), 25.3 (C sekundär, C<sup>3</sup>/C<sup>5</sup> des Piperidins), 48.8 (OCH<sub>3</sub>), 56.0 (C sekundär, C<sup>2</sup>/C<sup>6</sup> des Piperidins), 104.1 (C quart., C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 158.1 (C quart., C=O)

$\text{C}_{10}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_3$  Ber.[%]: C: 51.95 H: 9,09 N: 18,18

[231,29] Gef.[%]: C: 51,68 H: 8,99 N: 18,05

1-(1-Methoxy-1-methylethoxy)-3-(4-morpholino)harnstoff (5b)

Nach AAV1 aus 1,02g (10 mmol) *N*-Aminomorpholin, 1,62g (10 mmol) CDI und 1,05g (10mmol) *O*-(1-Methoxy-1-methylethyl)hydroxylamin. Weißes Pulver, ggf. Umkristallisation aus Diethylether/Petrolether.

Ausbeute: 62% (1,45g)

Smp: 103°C

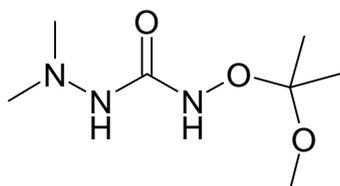
IR(KBr) 3286 cm<sup>-1</sup> (NH), 1669 cm<sup>-1</sup> (C=O)

<sup>1</sup>H-NMR: δ(ppm): 1.30 (s, 6H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 2.67 (t, 4H, *J* = 4.60 Hz, Methylenprotonen an C<sup>3</sup>/C<sup>5</sup> des Morpholins), 3.20 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.63 (t, 4H, *J* = 4.60 Hz, Methylenprotonen an C<sup>2</sup>/C<sup>6</sup> des Morpholins), 7.62, 8.70 (s, jeweils 1NH)

<sup>13</sup>C-NMR: δ(ppm): 22.6 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 49.3 (OCH<sub>3</sub>), 55.6 (C sek., C<sup>3</sup>/C<sup>5</sup> des Morpholins), 66.0 (C sek., C<sup>2</sup>/C<sup>6</sup> des Morpholins), 104.2 (C quart., C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 158.2 (C quart., C=O)

C<sub>9</sub>H<sub>19</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub> Ber.[%]: C: 46,34 H: 8,21 N: 18,01

[233,27] Gef.[%]: C: 46,28 H: 8,22 N: 17,82

4-(1-Methoxy-1-methylethoxy)-1,1-dimethylsemicarbazid (5c)

Nach AAV1 aus 0,6g (10 mmol) *N,N*-Dimethylhydrazin, 1,62g (10 mmol) CDI und 1,05g (10 mmol) *O*-(1-Methoxy-1-methylethyl)hydroxylamin. Weißes Pulver, ggf. Umkristallisation aus wenig Diethylether/Petrolether.

Ausbeute: 38% (0,73g)

Smp: 77°C

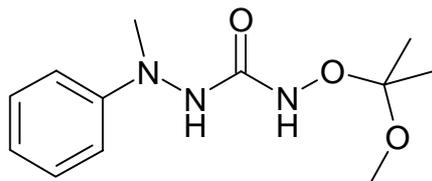
IR(KBr): 3261 cm<sup>-1</sup> (NH), 1666 cm<sup>-1</sup> (C=O)

<sup>1</sup>H-NMR: δ(ppm): 1.30 (s, 6H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 2.47 (s, 6H N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 3.20 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 7.45, 8.60 (s, jeweils 1NH)

<sup>13</sup>C-NMR: δ(ppm): 22.6 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 47.0 (N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 48.9 (OCH<sub>3</sub>), 104.1 (C quart., C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 158.3 (C quart., C=O)

C<sub>7</sub>H<sub>17</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub> Ber.[%]: C: 43,97 H: 8,96 N: 21,97

[191,23] Gef.[%]: C: 44,18 H: 8,75 N: 22,30

4-(1-Methoxy-1-methylethoxy)-1-methyl-1-phenylsemicarbazid (5d)

Nach AAV1 aus 1,22g (10 mmol) *N*-Methyl-*N*-phenylhydrazin, 1,62g (10 mmol) CDI und 1,05g (10 mmol) *O*-(1-Methoxy-1-methylethyl)hydroxylamin. Weißes Pulver, ggf. Umkristallisation aus Diethylether/Petrolether.

Ausbeute: 70% (1,77g)

Smp.: 127°C

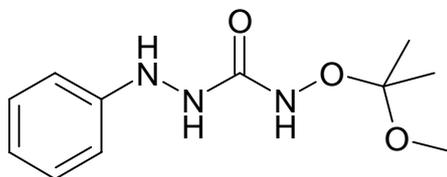
IR(KBr): 3255 cm<sup>-1</sup> (NH), 1673 cm<sup>-1</sup> (C=O)

<sup>1</sup>H-NMR: δ(ppm): 1.35 (s, 6H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 3.10 (s, 3H, N-CH<sub>3</sub>), 3.19 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 6.71 (m, 3H, arom.), 7.20 (m, 2H, arom.), 8.90, 8.93 (s, jeweils 1NH)

<sup>13</sup>C-NMR: δ(ppm): 22.3 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 40.4 (N-CH<sub>3</sub>), 48.8 (OCH<sub>3</sub>), 104.2 (C quart., C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 112.2, 117.8, 128.6 (C tert., arom.), 150.4 (C quart., arom.), 159.0 (C quart., C=O)

C<sub>12</sub>H<sub>19</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub> Ber.[%]: C: 56,90 H: 7,56 N: 16,59

[253,30] Gef.[%]: C: 57,10 H: 7,65 N: 16,63

4-(1-Methoxy-1-methylethoxy)-1-phenylsemicarbazid (5e)

Nach AAV1 aus 1,08g (10 mmol) Phenylhydrazin, 1,62g (10 mmol) CDI und 1,05g (10 mmol) *O*-(1-Methoxy-1-methylethyl)hydroxylamin. Die Verbindung fällt aus dem Ansatz oder bei Zugabe von Diethylether als flockiger Niederschlag aus. Umkristallisation aus Dichlormethan/Diethylether/Petrolether.

Ausbeute: 56% (1,34g)

Smp.: 142°C

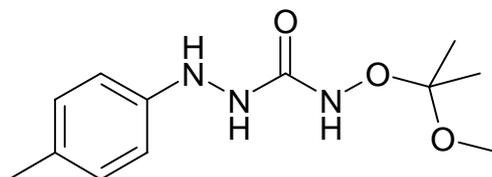
IR(KBr): 3285 cm<sup>-1</sup> (NH), 1663 cm<sup>-1</sup> (C=O)

<sup>1</sup>H-NMR: δ(ppm): 1.38 (s, 6H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 3.19 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 6.70 (m, 3H, arom.), 7.11 (m, 2H, arom.), 7.52, 8.57, 8.88 (s, jeweils 1NH)

<sup>13</sup>C-NMR: δ(ppm): 22.3 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 48.7 (OCH<sub>3</sub>), 104.1 (C quart., C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 111.9, 118.1, 128.5 (C tert., arom.), 149.9 (C quart., arom.), 160.1 (C quart., arom., C=O)

$C_{11}H_{17}N_3O_3$  Ber.[%]: C: 55,66 H: 7,16 N: 17,57  
 [239,27] Gef.[%]: C: 54,99 H: 7,20 N: 17,62

4-(1-Methoxy-1-methylethoxy)-1-(4-methylphenyl)semicarbazid (**5f**)



Nach AAV2 aus 1,92g (12 mmol) 4-Methylphenylhydrazin-hydrochlorid, 1,62g (10 mmol) CDI und 1,05g (10 mmol) *O*-(1-Methoxy-1-methylethyl)hydroxylamin. Weißes, flockiges Pulver nach säulenchromatographischer Reinigung, ggf. Umkristallisation aus Dichlormethan/Diethylether/Petrolether.

Ausbeute: 35% (0,85g)

Smp: 130°C

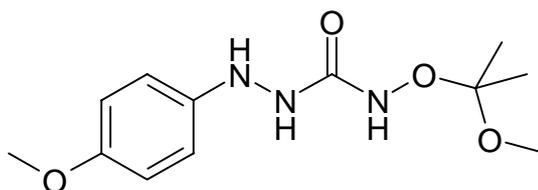
IR(KBr): 3252  $cm^{-1}$  (NH), 1653  $cm^{-1}$  (C=O)

$^1H$ -NMR:  $\delta$ (ppm): 1.35 (s, 6H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 2.17 (s, 3H, Ph-CH<sub>3</sub>), 3.17 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 6.61 (d,  $J$  = 8.12 Hz, 2H arom.), 6.94 (d,  $J$  = 8.12 Hz, 2H arom.), 7.33, 8.53, 8.81 (s, jeweils 1NH)

$^{13}C$ -NMR:  $\delta$ (ppm): 20.0 (Ph-CH<sub>3</sub>), 22.3 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 48.7 (OCH<sub>3</sub>), 104.1 (C quart., C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 112.1, 128.9 (C tert., arom.), 126.7, 147.9 (C quart., arom.), 160.2 (C quart., C=O)

$C_{12}H_{19}N_3O_3$  Ber.[%]: C: 56,90 H: 7,56 N: 16,59  
 [253,30] Gef.[%]: C: 56,73 H: 7,57 N: 16,45

4-(1-Methoxy-1-methylethoxy)-1-(4-methoxyphenyl)semicarbazid (**5g**)



Nach AAV2 aus 2,10g (12 mmol) 4-Methoxyphenylhydrazin-hydrochlorid, 1,62g (10 mmol) CDI und 1,05g (10 mmol) *O*-(1-Methoxy-1-methylethyl)hydroxylamin. Weißes, flockiges Pulver nach säulenchromatographischer Reinigung, ggf. Umkristallisation aus Dichlormethan/Diethylether/Petrolether.

Ausbeute: 39% (1,05g)

Smp: 125°C

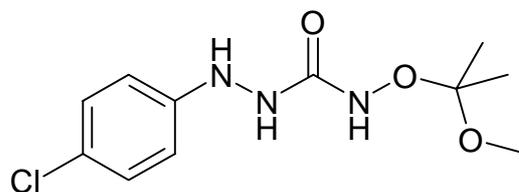
IR(KBr): 3227  $cm^{-1}$  (NH), 1660  $cm^{-1}$  (C=O)

$^1\text{H-NMR}$ :  $\delta(\text{ppm})$ : 1.37 (s, 6H,  $\text{C}(\text{CH}_3)_2$ ), 3.19 (s, 3H,  $\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{-OCH}_3$ ), 3.66 (s, 3H,  $\text{PhOCH}_3$ ), 6.70 (m, 4H, arom.), 7.18, 8.51, 8.90 (s, jeweils 1NH)

$^{13}\text{C-NMR}$ :  $\delta(\text{ppm})$ : 22.3 ( $\text{C}(\text{CH}_3)_2$ ), 48.7 ( $\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{-OCH}_3$ ), 55.2 ( $\text{PhOCH}_3$ ), 104.11 (C quart.,  $\text{C}(\text{CH}_3)_2$ ), 113.3, 114.1 (C tert., arom.), 143.7, 152.4 (C quart., arom.), 160.2 (C quart., C=O)

$\text{C}_{12}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_4$  Ber. [%]: C: 53,52 H: 7,11 N: 15,60  
[269,30] Gef. [%]: C: 52,98 H: 6,98 N: 15,73

### 1-(4-Chlorphenyl)-4-(1-methoxy-1-methylethoxy)semicarbazid (5h)



Nach AAV2 aus 2,15g (12 mmol) 4-Chlorphenylhydrazin-hydrochlorid, 1,62g (10 mmol) CDI und 1,05g (10 mmol) *O*-(1-Methoxy-1-methylethyl)-hydroxylamin. Weißes, flockiges Pulver nach säulenchromatographischer Reinigung, ggf. Umkristallisation aus Dichlormethan/Diethylether/Petrolether.

Ausbeute: 30% (0,82g)

Smp: 112°C

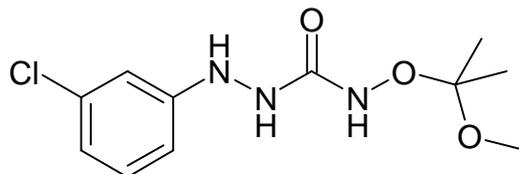
IR(KBr): 3254  $\text{cm}^{-1}$  (NH), 1664  $\text{cm}^{-1}$  (C=O)

$^1\text{H-NMR}$ :  $\delta(\text{ppm})$ : 1.36 (s, 6H,  $\text{C}(\text{CH}_3)_2$ ), 3.19 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 6.68, 7.15 (m, 4H, arom.), 7.71, 8.62, 8.90 (s, jeweils 1NH)

$^{13}\text{C-NMR}$ :  $\delta(\text{ppm})$ : 22.3 ( $\text{C}(\text{CH}_3)_2$ ), 48.7 ( $\text{OCH}_3$ ), 104.2 (C quart.,  $\text{C}(\text{CH}_3)_2$ ), 113.3, 128.3 (C tert., arom.), 121.3, 149.2 (C quart., arom.), 160.2 (C quart., C=O)

$\text{C}_{11}\text{H}_{16}\text{ClN}_3\text{O}_3$  Ber. [%]: C: 48,27 H: 5,89 N: 15,35 Cl: 12,95  
[273,72] Gef. [%]: C: 47,75 H: 5,66 N: 15,56 Cl: 12,49

### 1-(3-Chlorphenyl)-4-(1-methoxy-1-methylethoxy)semicarbazid (5i)



Nach AAV2 aus 2,15g (12 mmol) 3-Chlorphenylhydrazin-hydrochlorid, 1,62g (10 mmol) CDI und 1,05g (10 mmol) *O*-(1-Methoxy-1-methylethyl)hydroxylamin. Weißes, flockiges Pulver, das zum Teil bereits aus dem

Ansatz ausfällt, zum Teil erst nach säulenchromatographischer Reinigung erhalten wird. Ggf. Umkristallisation aus Dichlormethan/Diethylether/Petrolether.

Ausbeute: 52% (1,42g)

Smp: 135°C

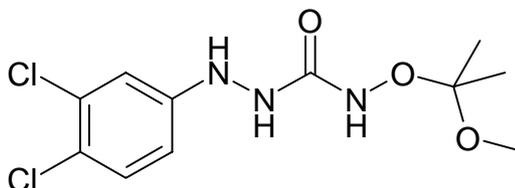
IR(KBr): 3259 cm<sup>-1</sup> (NH), 1659 cm<sup>-1</sup> (C=O)

<sup>1</sup>H-NMR: δ(ppm): 1.34 (s, 6H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 3.19 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 6.68, 7.15 (m, 4H, arom.), 7.84, 8.68, 8.94 (s, jeweils 1NH)

<sup>13</sup>C-NMR: δ(ppm): 22.2 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 48.8 (OCH<sub>3</sub>), 104.2 (C quart., C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 110.5, 111.0, 117.4, 130.3 (C tert., arom.), 133.3, 151.6 (C quart., arom.), 159.9 (C quart., C=O)

C<sub>11</sub>H<sub>16</sub>ClN<sub>3</sub>O<sub>3</sub> Ber.[%]: C: 48,27 H: 5,89 N: 15,35 Cl: 12,95  
[273,72] Gef.[%]: C: 48,48 H: 5,78 N: 15,27 Cl: 13,14

### 1-(3,4-Dichlorphenyl)-4-(1-methoxy-1-methylethoxy)semicarbazid (5j)



Nach AAV2 aus 2,78g (12 mmol) (3,4-Dichlorphenyl)hydrazinhydrochlorid, 1,62g (10 mmol) CDI und 1,05g (10 mmol) *O*-(1-Methoxy-1-methylethyl)hydroxylamin. Weißes, flockiges Pulver nach säulenchromatographischer Reinigung, ggf. Umkristallisation aus Dichlormethan/Diethylether/Petrolether.

Ausbeute: 50% (1,54g)

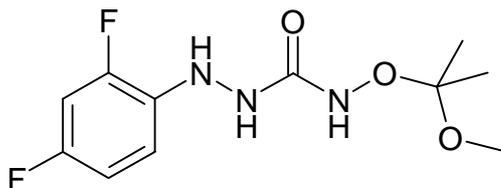
Smp: 94°C

IR(KBr): 3277 cm<sup>-1</sup> (NH), 1671 cm<sup>-1</sup> (C=O)

<sup>1</sup>H-NMR: δ(ppm): 1.35 (s, 6H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 3.20 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 6.69, 6.82, 7.35 (m, 3H, arom.), 8.00, 8.74, 9.00 (s, jeweils 1NH)

<sup>13</sup>C-NMR: δ(ppm): 22.2 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 48.8 (OCH<sub>3</sub>), 104.2 (C quart., -C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 112.2, 112.6, 130.3 (C tert., arom.), 118.7, 150.2 (C quart., arom.), 159.8, 160.7 (C quart., arom. und C=O)

C<sub>11</sub>H<sub>15</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub> Ber.[%]: C: 42,87 H: 4,91 N: 13,64 Cl: 23,00  
[308,16] Gef.[%]: C: 43,17 H: 4,43 N: 13,74 Cl: 23,51

1-(2,4-Difluorphenyl)-4-(1-methoxy-1-methylethoxy)semicarbazid (5k)

Nach AAV2 aus 2,17g (12 mmol) 2,4-Difluorphenylhydrazin-hydrochlorid, 1,62g (10 mmol) CDI und 1,05g (10 mmol) *O*-(1-Methoxy-1-methylethyl)hydroxylamin. Weißes, flockiges Pulver, das zum Teil direkt aus dem Ansatz ausfällt, zum Teil erst nach säulenchromatographischer Reinigung erhalten wird. Ggf. Umkristallisation aus Dichlormethan/Diethylether/Petrolether.

Ausbeute: 35% (0,90g)

Smp: 136°C

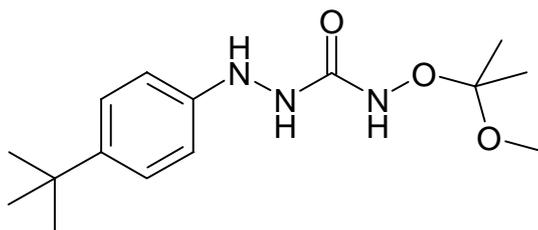
IR(KBr): 3262 cm<sup>-1</sup> (NH), 1660 cm<sup>-1</sup> (C=O)

<sup>1</sup>H-NMR: δ(ppm): 1.35 (s, 6H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 3.20 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 6.75, 6.92, 7.12 (m, 3H, arom.), 7.42, 8.63, 8.95 (s, jeweils 1NH)

<sup>13</sup>C-NMR: δ(ppm): 22.3 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 48.7 (OCH<sub>3</sub>), 103.4 (t, *J* = 28.1 Hz, C tert., arom.), 104.2 (C quart., -C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 110.5 (d, *J* = 21.4 Hz, C tert., arom.), 113.7 (d, *J* = 4.07 Hz, C tert., arom.), 134.3 (d, *J* = 9.80 Hz, C quart., C<sub>ar</sub>-N), 149.2 (d, *J* = 241 Hz, C quart., C<sub>ar</sub>-F), 154.4 (d, *J*(C,F) = 239 Hz, C quart., C<sub>ar</sub>-F), 159.9 (C quart., C=O)

C<sub>11</sub>H<sub>15</sub>F<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub> Ber.[%]: C: 48,00 H: 5,49 N: 15,27

[308.16] Gef.[%]: C: 47,57 H: 5,33 N: 15,23

1-(4-*tert*-Butylphenyl)-4-(1-methoxy-1-methylethoxy)semicarbazid (5l)

Nach AAV2 aus 2,40g (12 mmol), 4-*tert*-Butylphenylhydrazin-hydrochlorid, 1,62g (10 mmol) CDI und 1,05g (10 mmol) *O*-(1-Methoxy-1-methylethyl)hydroxylamin. Weißes, flockiges Pulver, das zum Teil direkt aus der Lösung oder nach geringfügigem Einengen des Ansatzes ausfällt, zum Teil erst nach säulenchromatographischer Reinigung erhalten wird. Ggf. Umkristallisation aus Dichlormethan/Diethylether/Petrolether.

Ausbeute: 41% (1,21g)

Smp: 133°C

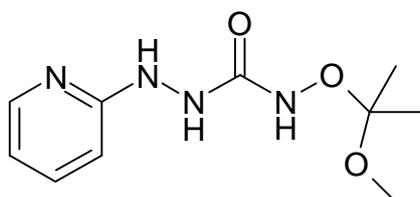
IR(KBr): 3252 cm<sup>-1</sup> (NH), 1676 cm<sup>-1</sup> (C=O)

<sup>1</sup>H-NMR: δ(ppm): 1.22 (s, 9H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 1.38 (s, 6H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 3.19 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 6.62, 7.18 (m, jeweils 2H, arom.), 8.49, 8.80 (s, jeweils 1NH)

<sup>13</sup>C-NMR: δ(ppm): 22.3 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 31.3 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 33.5 (C quart., C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 48.7 (OCH<sub>3</sub>), 104.1 (C quart., C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 111.8, 125.1 (C tert., arom.), 140.5, 147.5 (C quart., arom.), 160.2 (C quart., C=O)

C<sub>15</sub>H<sub>25</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub> Ber.[%]: C: 60,99 H: 8,53 N: 14,23  
 [295,38] Gef.[%]: C: 60,29 H: 8,20 N: 13,89

4-(1-Methoxy-1-methylethoxy)-1-(2-pyridyl)semicarbazid (5m)



Zu einer Lösung von 1,62g (10 mmol) CDI in 15mL Dichlormethan werden unter Rühren und Eiskühlung 1,05g (10 mmol) *O*-(1-Methoxy-1-methylethyl)hydroxylamin in 10mL Dichlormethan getropft und 15 Minuten rühren gelassen. Anschließend werden 1,10g (10 mmol) 2-Hydrazinopyridin in Dichlormethan zugegeben. Man läßt bis zum nächsten Tag rühren und erhält die Verbindung als weißen flockigen Niederschlag nach Einengen des Lösungsmittels und Zugabe von Diethylether/Petrolether. Umkristallisation aus Dichlormethan/Diethylether.

Ausbeute: 21% (0,50g)

Smp: 156°C

IR(KBr): 3260 cm<sup>-1</sup> (NH), 1670 cm<sup>-1</sup> (C=O)

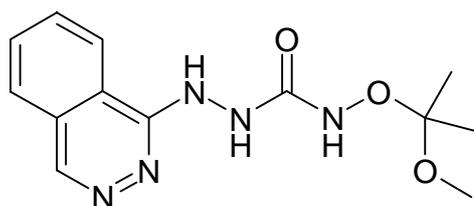
<sup>1</sup>H-NMR: δ(ppm): 1.35 (s, 6H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 3.20 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 6.58, 6.75, 7.57, 8.04 (m, jeweils 1H, arom.), 8.05, 8.60, 8.92 (s, jeweils 1NH)

<sup>13</sup>C-NMR: δ(ppm): 22.3 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 48.7 (OCH<sub>3</sub>), 104.2 (C quart., C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 105.8, 114.1, 137.2, 147.4 (C tert., arom.), 160.0, 160.4 (C quart., arom. und C=O)

C<sub>10</sub>H<sub>16</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub> Ber.[%]: C: 49,89 H: 6,71 N: 23,32

[240,26] Gef.[%]: C: 49,76 H: 6,61 N: 23,50

4-(1-Methoxy-1-methylethoxy)-1-(1-phthalazinyl)semicarbazid (5n)



3g 1-Hydrazinophthalazin-hydrochlorid werden bis zum Lösen mit 2M-NaOH versetzt und die freigesetzte, in organischen Lösungsmitteln schlecht lösliche Base einmal mit mindestens 300mL Dichlormethan und ein weiteres Mal mit 150mL ausgeschüttelt, über Magnesiumsulfat getrocknet, und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt.

1,62g (10 mmol) CDI werden in einem 500mL-Rundkolben in wenig Dichlormethan suspendiert und unter Eiskühlung langsam 1,05g (10 mmol) *O*-(1-Methoxy-1-methylethyl)hydroxylamin in 25mL Dichlormethan zugetropft. Man läßt noch 15 Minuten bei Raumtemperatur rühren und fügt dann 1,6g (10 mmol) des freigesetzten 1-Hydrazinophthalazins - in einer ausreichenden Menge Dichlormethan gelöst - hinzu. Ggf. wird THF oder Ethylacetat zum vollständigen Lösen zugesetzt. Man läßt den Ansatz einen Tag rühren und erhält das Produkt als sehr feines, gelbes Pulver nach Einengen des Ansatzes oder nach säulenchromatographischer Reinigung an Kieselgel mit THF als Laufmittel.

Ausbeute: 25% (0,73g)

Smp: Zersetzung bei 180°C

IR(KBr): 3245 cm<sup>-1</sup> (NH), 1657 cm<sup>-1</sup> (C=O)

<sup>1</sup>H-NMR<sup>a</sup>: DMSO-d<sub>6</sub>, δ(ppm):

1.35, 1.41 (s, 0,62·6H, 0,38·6H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 3.22, 3.28 (s, 0,38·3H, 0,62·3H, OCH<sub>3</sub>), 7.61, 7.85, 7.93, 8.00, 8.24, 8.35, 9.07 (m, insgesamt 5H, arom.), 8.65 (s, 0,38NH), 8.75 (s, 0,62H), 9.09 (s, 0,38NH), 9.11 (s, 0,62NH), 9.28 (s, 0,38NH), 11.04 (s, 0,62NH)

CDCl<sub>3</sub>, δ(ppm):

1.86 (s, 6H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 3.40 (s, 3H OCH<sub>3</sub>), 7.43-8.10 (m, 5H, arom.), 7.90, 8.30, 10.50 (s, jeweils 1NH)

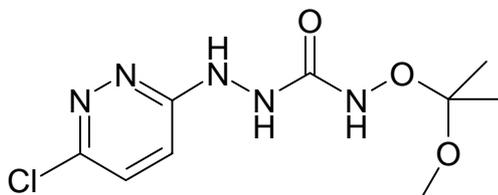
<sup>13</sup>C-NMR: δ(ppm): 22.3 (C( CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 48.8 (OCH<sub>3</sub>), 104.3 (C quart., -C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 123.4, 126.2, 131.0, 131.6, 136.8 (C tert. arom.),

<sup>a</sup> Das <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum der Substanz in DMSO-d<sub>6</sub> zeigt bei Raumtemperatur einen doppelten, beim Lösen in CDCl<sub>3</sub> nur einen einfachen Signalsatz. Die Integrale der jeweils zusammengehörenden Signale stehen in einem Verhältnis von 1:1,6 (entsprechend 62% zu 38%). Beim Vermessen der in DMSO-d<sub>6</sub> gelösten Probe bei 80°C tritt ein einfacher Signalsatz auf. Dies kann als ein Hinweis dafür gedeutet werden, daß es beim Lösen in DMSO zur Ausbildung von zwei tautomeren Formen kommt, die bei Energiezufuhr ineinander umwandelbar sind. Diese treten in dem nichtprotischen Lösungsmittel Chloroform nicht auf. Dies Phänomen kann lediglich bei dieser Verbindung und dem entsprechenden 4-Hydroxy-Derivat beobachtet werden, nicht aber bei den sonst im Rahmen dieser Arbeit synthetisierten Substanzen.

125.6, 126.8 (C quart., arom.), 157.5, 160.3 (C quart., arom. und C=O)

C<sub>13</sub>H<sub>17</sub>N<sub>5</sub>O<sub>3</sub> Ber.[%]: C: 53,60 H: 5,88 N: 24,04  
[291,31] Gef.[%]: C: 53,49 H: 5,93 N: 23,88

1-(6-Chlor-3-pyridazinyl)-4-(1-methoxy-1-methylethoxy)semicarbazid (**5o**)



Zu einer Lösung von 1,62g (10 mmol) CDI in 15mL Dichlormethan werden unter Rühren und Eiskühlung 1,05g (10 mmol) *O*-(1-Methoxy-1-methylethyl)hydroxylamin in 25mL Dichlormethan getropft und 15 Minuten rühren gelassen. Anschließend werden 1,45g (10 mmol) 6-Chlor-3-hydrazinopyridazin, in einer ausreichenden Menge Dichlormethan gelöst, zugegeben. Man läßt bis zum nächsten Tag rühren und erhält die Verbindung als feinpulverigen, gräulichen Niederschlag direkt aus dem Ansatz oder nach säulenchromatographischer Trennung an Kieselgel mit einem Laufmittel aus 70% THF und 30% Dichlormethan.

Ausbeute: 29% (0,80g)

Smp: 220°C unter Zersetzung

IR(KBr): 3297cm<sup>-1</sup>, 3794 cm<sup>-1</sup> (NH), 1676 cm<sup>-1</sup>(C=O)

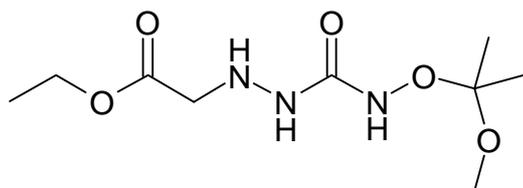
<sup>1</sup>H-NMR: δ(ppm): 1.35 (s, 6H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 3.18 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 6.90, 7.55 (m, jeweils 1H arom.), 8.80, 8.94, 9.20 (s, jeweils 1NH)

<sup>13</sup>C-NMR: δ(ppm): 22.3 (C( CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 48.8 (OCH<sub>3</sub>), 104.3 (C quart., C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 115.7, 129.3 (C tert., arom.), 147.0, 159.7 (C quart., arom.), 161.0 (C quart. C=O)

C<sub>9</sub>H<sub>14</sub>ClN<sub>5</sub>O<sub>3</sub> Ber.[%]: C: 39,21 H: 5,12 N: 25,40 Cl: 12,86

[275,70] Gef.[%]: C: 39,20 H: 5,11 N: 25,33 Cl: 13,33

1-(Ethoxycarbonylmethyl)-4-(1-methoxy-1-methylethoxy)semicarbazid (**5p**)



Zu einer Lösung von 1,70g (11 mmol) 2-Hydrazinoessigsäureethylesterhydrochlorid in 20mL Dichlormethan werden 1,01g (11 mmol) Triethylamin gegeben, 10 Minuten rühren gelassen und nach Zugabe von 30mL THF und anschließendem Kühlen mit Eiswasser das ausfallende Triethylamin-

hydrochlorid abfiltriert. Die so erhaltene Lösung wird unter Eiskühlung so langsam in eine Lösung von 1,62g (10 mmol) CDI in 20mL Dichlormethan getropft, daß das IR-Spektrum der Lösung lediglich bei  $1725\text{ cm}^{-1}$ , jedoch nicht bei  $1660\text{ cm}^{-1}$  ein Absorptionsmaximum zeigt. Nach weiteren 60 Minuten Rühren bei Raumtemperatur werden 1,05g (10 mmol) *O*-(1-Methoxy-1-methylethyl)hydroxylamin in 10mL Dichlormethan zugesetzt, und der Ansatz noch einige Stunden gerührt, bis die IR-Bande bei  $1725\text{ cm}^{-1}$  zugunsten der neu entstehenden Bande bei  $1660\text{ cm}^{-1}$  vollständig verschwunden ist. Das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch gereinigt (Laufmittel: Dichlormethan/Diethylether).

Die Verbindung konnte nur als hellgelb gefärbtes Öl gewonnen werden.

Ausbeute: 20% (0,50g)

IR(Film):  $3282\text{ cm}^{-1}$  (NH),  $1741\text{ cm}^{-1}$  (Ester-Carbonyl),  $1654\text{ cm}^{-1}$  (Hydroxysemicarbazid-Carbonyl)

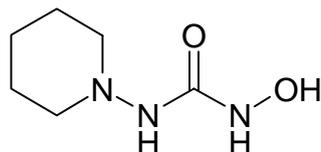
$^1\text{H-NMR}$ :  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta(\text{ppm})$ : 1.30 (t, 3H,  $J = 7.12\text{ Hz}$ ,  $(\text{CO})\text{O-CH}_2\text{-CH}_3$ ), 1.42 (s, 6H,  $\text{C}(\text{CH}_3)_2$ ), 3.31 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 3.64 (s, 2H,  $(\text{-NH-NH-CH}_2\text{-})$ ), 4.23 (q, 2H,  $J = 7.12\text{ Hz}$ ,  $(\text{CO})\text{O-CH}_2\text{-CH}_3$ )

$^{13}\text{C-NMR}$ :  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta(\text{ppm})$ : 14.7 ( $\text{CH}_2\text{-CH}_3$ ), 22.3 ( $\text{C}(\text{CH}_3)_2$ ), 48.8 ( $\text{OCH}_3$ ), 47.2 (C sek.,  $(\text{CO})\text{-CH}_2\text{-}$ ), 60.9 (C sek.,  $\text{CH}_2\text{-CH}_3$ ), 104.3 (C quart.,  $\text{C}(\text{CH}_3)_2$ ), 161.0 (C quart., Semicarbazid-Carbonyl), 170.6 (C quart., Ester-Carbonyl)

$\text{C}_9\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_5$  Ber.[%]: C: 43,37 H: 7,63 N: 16,87

[249,27] Gef.[%]: C: 43,58 H: 7,63 N: 17,11

### 1-Hydroxy-3-(1-piperidino)harnstoff (7a)



Nach AAV4 aus 2,33g (10 mmol) 1-(1-Methoxy-1-methylethoxy)-3-(1-piperidino)harnstoff **5a**.

Ausbeute: 70% (1,11g)

Smp:  $145^\circ\text{C}$

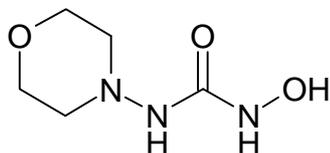
IR(KBr):  $3332\text{ cm}^{-1}$ ,  $3249\text{ cm}^{-1}$  (OH, NH),  $1671\text{ cm}^{-1}$  (C=O)

$^1\text{H-NMR}$ :  $\delta(\text{ppm})$ : 1.29 (m, 2H, Methylenprotonen an  $\text{C}^4$  des Piperidins), 1.54 (quint., 4H,  $J = 5.60\text{ Hz}$ , Methylenprotonen an  $\text{C}^3/\text{C}^5$  des Piperidins), 2.60 (t, 4H,  $J = 5.60\text{ Hz}$ , Methylenprotonen an  $\text{C}^2/\text{C}^6$  des Piperidins), 7.38, 8.26, 8.50 (s, jeweils 1NH/OH)

$^{13}\text{C-NMR}$ :  $\delta(\text{ppm})$ : 22.8 (C sek.,  $\text{C}^4$  des Piperidins), 25.2 (C sek.,  $\text{C}^3/\text{C}^5$  des Piperidins), 56.2 (C sek.,  $\text{C}^2/\text{C}^6$  des Piperidins), 159.2 (C quart., C=O)

$C_6H_{13}N_3O_2$  Ber.[%]: C: 45,27 H: 8,23 N: 26,40  
 [159,19] Gef.[%]: C: 45,46 H: 8,28 N: 26,24

1-Hydroxy-3-(4-morpholino)harnstoff (7b)



Nach AAV4 aus 2,33g (10 mmol) 1-(1-Methoxy-1-methylethoxy)-3-(4-morpholino)harnstoff **5b**.

Ausbeute: 70% (1,13g)

Smp: 184°C

IR(KBr): 3308  $cm^{-1}$ , 3208  $cm^{-1}$  (OH, NH), 1674  $cm^{-1}$  (C=O)

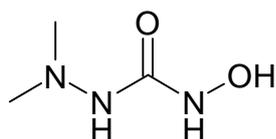
$^1H$ -NMR:  $\delta$ (ppm): 2.66 (t, 4H,  $J = 4.56$  Hz, Methylenprotonen des  $C^3/C^5$  des Morpholins), 3.60 (t, 4H,  $J = 4.56$  Hz, Methylenprotonen des  $C^2/C^6$  des Morpholins), 7.56, 8.30, 8.66 (s, jeweils 1NH/OH)

$^{13}C$ -NMR:  $\delta$ (ppm): 55.3 (C sek.,  $C^3/C^5$  des Morpholins), 65.9 (C sek.,  $C^2/C^6$  des Morpholins), 159.2 (C quart., C=O)

$C_5H_{11}N_3O_3$  Ber.[%]: C: 37,26 H: 6,83 N: 26,09

[161,16] Gef.[%]: C: 37,20 H: 6,72 N: 25,58

4-Hydroxy-1,1-dimethylsemicarbazid (7c)



Nach AAV4 aus 1,91g (10 mmol) 4-(1-Methoxy-1-methylethoxy)-1,1-dimethylsemicarbazid **5c**.

Ausbeute: 42% (0,50g)

Smp: 119°C

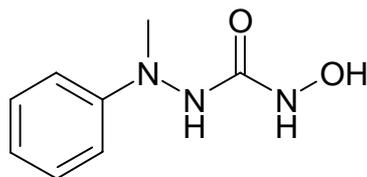
IR(KBr): 3266  $cm^{-1}$ , 3188  $cm^{-1}$  (OH/NH), 1666  $cm^{-1}$  (C=O)

$^1H$ -NMR:  $\delta$ (ppm): 2.41 (s, 6H,  $N(CH_3)_2$ ), 7.35, 8.26, 8.50 (s, jeweils 1NH/OH)

$^{13}C$ -NMR:  $\delta$ (ppm): 47.5 ( $CH_3$ ), 159.8 (C quart., C=O)

$C_3H_9N_3O_2$  Ber.[%]: C: 30,25 H: 7,62 N: 35,27

[119,11] Gef.[%]: C: 30,52 H: 7,55 N: 35,73

4-Hydroxy-1-methyl-1-phenylsemicarbazid (7d)

Nach AAV4 aus 2,53g (10 mmol) 4-(1-Methoxy-1-methylethoxy)-1-methyl-1-phenylsemicarbazid **5d**.

Ausbeute: 72% (1,30g)

Smp: 154°C

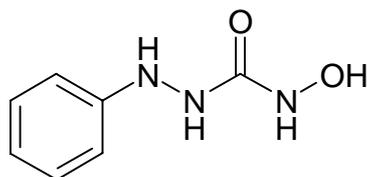
IR(KBr): 3340 cm<sup>-1</sup>, 3233 cm<sup>-1</sup> (OH, NH), 1642 cm<sup>-1</sup> (C=O)

<sup>1</sup>H-NMR: δ(ppm): 6.74, 7.20 (m, 5H, arom.), 8.60, 8.75, 8.80 (s, jeweils 1NH/OH)

<sup>13</sup>C-NMR: δ(ppm): 40.5 (NCH<sub>3</sub>), 112.2, 117.6, 128.5 (C tert., arom.), 150.5 (C quart., arom.), 160.0 (C quart., C=O)

C<sub>8</sub>H<sub>11</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub> Ber.[%]: C: 53,04 H: 6,08 N: 23,20

[181,19] Gef.[%]: C: 52,54 H: 6,19 N: 22,88

4-Hydroxy-1-phenylsemicarbazid (7e)

Nach AAV4 aus 2,4g (10 mmol) 4-(1-Methoxy-1-methylethoxy)-1-phenylsemicarbazid **5e**.

Ausbeute: 75% (1,25g)

Smp: 163°C

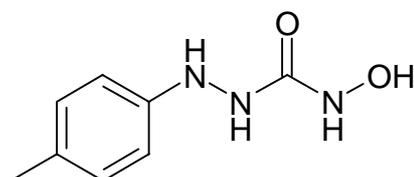
IR(KBr): 3295 cm<sup>-1</sup>, 3252 cm<sup>-1</sup> (OH/NH), 1650 cm<sup>-1</sup> (C=O)

<sup>1</sup>H-NMR: δ(ppm): 6.68, 7.11, (m, 5H, arom.), 7.29, 8.45, 8.58, 8.67 (s, jeweils 1NH/OH)

<sup>13</sup>C-NMR: δ(ppm): 111.9, 118.0, 128.4 (C tert., arom.), 149.9 (C quart., arom.), 161.1 (C quart., C=O)

C<sub>7</sub>H<sub>9</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub> Ber.[%]: C: 50,30 H: 5,39 N: 25,15

[167,17] Gef.[%]: C: 50,15 H: 5,48 N: 24,75

4-Hydroxy-1-(4-methylphenyl)semicarbazid (7f)

Nach AAV4 aus 2,53g (10 mmol) 4-(1-Methoxy-1-methylethoxy)-1-(4-methylphenyl)semicarbazid **5f**.

Ausbeute: 90% (1,62g)

Smp: 156°C

IR(KBr): 3333 cm<sup>-1</sup>, 3288 cm<sup>-1</sup>, 3256 cm<sup>-1</sup> (OH/NH), 1656 cm<sup>-1</sup> (C=O)

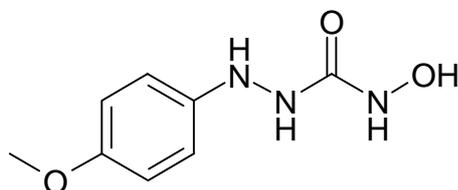
<sup>1</sup>H-NMR: δ(ppm): 2.17 (CH<sub>3</sub>), 6.61, 6.94 (m, jeweils 2H, arom.), 7.24, 8.42, 8.58, 8.65 (s, jeweils 1NH/OH)

<sup>13</sup>C-NMR: δ(ppm): 20.0 (CH<sub>3</sub>), 112.1, 128.8 (C tert., arom.), 126.5, 147.6 (C quart., arom.), 161.2 (C quart., C=O)

C<sub>8</sub>H<sub>11</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub> Ber.[%]: C: 53,03 H: 6,11 N: 23,19

[181,19] Gef.[%]: C: 52,90 H: 6,07 N: 22,80

#### 4-Hydroxy-1-(4-methoxyphenyl)semicarbazid (7g)



Nach AAV4 aus 2,69g (10 mmol) 4-(1-Methoxy-1-methylethoxy)-1-(4-methoxyphenyl)semicarbazid **5g**.

Ausbeute: 73% (1,44g)

Smp: 157°C

IR(KBr): 3333 cm<sup>-1</sup>, 3287 cm<sup>-1</sup> (OH/NH), 1654 cm<sup>-1</sup> (C=O)

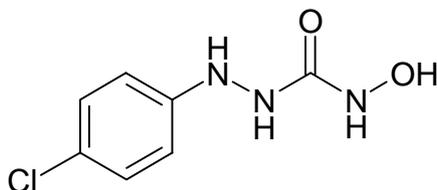
<sup>1</sup>H-NMR: δ(ppm): 3.65 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 6.63, 6.72 (m, jeweils 2H, arom.), 7.09, 8.44, 8.58, 8.65 (s, jeweils 1NH/OH)

<sup>13</sup>C-NMR: δ(ppm): 55.7 (OCH<sub>3</sub>), 113.8, 114.5 (C tert., arom.), 144.3, 152.8 (C quart., arom.), 161.7 (C quart., C=O)

C<sub>8</sub>H<sub>11</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub> Ber.[%]: C: 48.72 H: 5,62 N: 21,31

[197,19] Gef.[%]: C: 48,42 H: 5,60 N: 20,82

#### 1-(4-Chlorphenyl)-4-hydroxysemicarbazid (7h)



Nach AAV4 aus 2,74g (10 mmol) 1-(4-Chlorphenyl)-4-(1-methoxy-1-methylethoxy)semicarbazid **5h**.

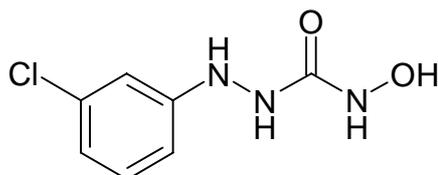
Ausbeute: 70% (1,41g)

Smp: 148°C

IR(KBr): 3289 cm<sup>-1</sup>, 3256 cm<sup>-1</sup> (OH/NH), 1654 cm<sup>-1</sup> (C=O)

<sup>1</sup>H-NMR: δ(ppm): 6.70, 7.18 (m, jeweils 2H, arom.), 7.65, 8.60, 8.61, 8.73 (s, jeweils 1NH/OH)  
<sup>13</sup>C-NMR: δ(ppm): 113.3, 128.2 (C tert., arom.), 121.1, 149.0 (C quart., arom.), 161.0 (C quart., C=O)  
 C<sub>7</sub>H<sub>8</sub>ClN<sub>3</sub>O<sub>2</sub> Ber.[%]: C: 41,70 H: 4,00 N: 20,84 Cl: 17,58  
 [201,61] Gef.[%]: C: 41,58 H: 4,01 N: 20,35 Cl: 17,37

1-(3-Chlorphenyl)-4-hydroxysemicarbazid (7i)



Nach AAV4 aus 2,74g (10 mmol) 1-(3-Chlorphenyl)-4-(1-methoxy-1-methylethoxy)semicarbazid **5i**.

Ausbeute: 81%, (1,64g)

Smp: 140°C

IR(KBr): 3289 cm<sup>-1</sup>, 3256 cm<sup>-1</sup> (OH/NH), 1650 cm<sup>-1</sup> (C=O)

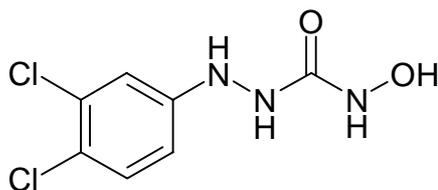
<sup>1</sup>H-NMR: δ(ppm): 6.70, 7.15 (m, 4H, arom.), 7.78, 8.79 (s, jeweils 1H, NH/OH), 8.68 (s, 2NH/OH)

<sup>13</sup>C-NMR: δ(ppm): 110.6, 111.0, 117.3, 130.1 (C tert., arom.), 133.3, 151.7 (C quart., arom.), 161.0 (C quart., C=O)

C<sub>7</sub>H<sub>8</sub>ClN<sub>3</sub>O<sub>2</sub> Ber.[%]: C: 41,70 H: 4,00 N: 20,84 Cl: 17,58

[201,61] Gef.[%]: C: 42,02 H: 4,03 N: 20,68 Cl: 17,49

1-(3,4-Dichlorphenyl)-4-hydroxysemicarbazid (7j)



Nach AAV4 aus 3,08g (10 mmol) 1-(3,4-Dichlorphenyl)-4-(1-methoxy-1-methylethoxy)semicarbazid **5j**.

Ausbeute: 76% (1,85g)

Smp: 162°C

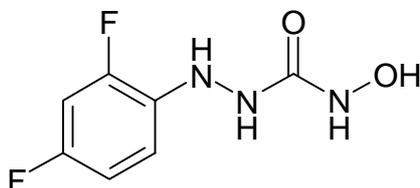
IR(KBr): 3354 cm<sup>-1</sup>, 3324 cm<sup>-1</sup>, 1684 cm<sup>-1</sup> (C=O)

<sup>1</sup>H-NMR: δ(ppm): 6.70, 6.83, 7.36 (m, jeweils 1H, arom.), 7.93, 8.70, 8.78, 8.84 (s, jeweils 1NH/OH)

<sup>13</sup>C-NMR: δ(ppm): 112.3, 112.5, 130.3 (C tert., arom.), 118.5, 131.0, 150.4 (C quart., arom.), 160.7 (C quart., C=O)

$C_7H_7Cl_2N_3O_2$  Ber. [%]: C: 35,61 H: 2,99 N: 17,80 Cl: 30,06  
 [236,12] Gef. [%]: C: 34,71 H: 3,12 N: 17,29 Cl: 29,59

1-(2,4-Difluorphenyl)-4-hydroxysemicarbazid (7k)



Nach AAV4 aus 2,75g (10 mmol) 1-(2,4-Difluorphenyl)-4-(1-methoxy-1-methylethoxy)semicarbazid **5k**.

Ausbeute: 84% (1,71g)

Smp: 168°C (unter Zers.)

IR(KBr): 3291  $cm^{-1}$ , 3250  $cm^{-1}$  (OH/NH), 1654  $cm^{-1}$  (C=O)

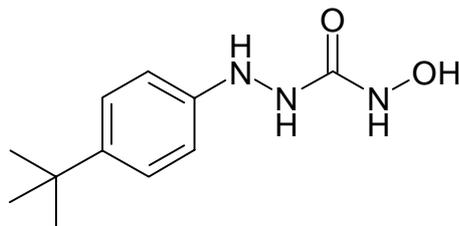
$^1H$ -NMR:  $\delta$ (ppm): 6.79, 6.91, 7.11 (m, 3H, arom.), 7.33, 8.62, 8.63, 8.80 (s, jeweils 1NH/OH)

$^{13}C$ -NMR:  $\delta$ (ppm): 103.4, 110.6, 114.2 (C tert., arom.), 134.8, 148.2 (C quart., arom.), ein Signal fehlt infolge von Peaküberlappung, 160.9 (C quart., C=O)

$C_7H_7F_2N_3O_2$  Ber. [%]: C: 41,39 H: 3,47 N: 20,68

[236,12] Gef. [%]: C: 41,52 H: 3,45 N: 20,58

1-(4-tert-Butylphenyl)-4-hydroxysemicarbazid (7l)



Nach AAV4 aus 2,95g (10 mmol) 1-(4-tert-Butylphenyl)-4-(1-methoxy-1-methylethoxy)semicarbazid **5l**.

Ausbeute: 69% (1,53g)

Smp: 164°C

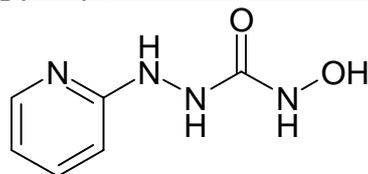
IR(KBr): 3335, 3279  $cm^{-1}$  (OH/NH), 1676  $cm^{-1}$  (C=O)

$^1H$ -NMR:  $\delta$ (ppm): 1.22 (s, 9H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 6.62, 7.14 (m, jeweils 2H, arom.), 7.27, 8.43, 8.58, 8.65 (s, jeweils 1NH/OH)

$^{13}C$ -NMR:  $\delta$ (ppm): 31.3 (CH<sub>3</sub>), 38.8 (C quart., C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 111.7, 125.0 (C tert., arom.), 140.3, 147.5 (C quart., arom.), 161.2 (C quart., C=O)

$C_{11}H_{17}N_3O_2$  Ber. [%]: C: 59,17 H: 7,67 N: 18,81

[223,28] Gef. [%]: C: 58,65 H: 7,22 N: 18,40

4-Hydroxy-1-(2-pyridyl)semicarbazid/ -hydrochlorid (7m)

2,4g (10 mmol) 4-(1-Methoxy-1-methylethoxy)-1-(2-pyridyl)semicarbazid **5m** werden mit 40mL 2M-Salzsäure zwei Stunden rühren gelassen und anschließend das Lösungsmittel entfernt. Der Rückstand wird in wenig Ethanol aufgenommen und die Substanz mit Petrolether als Hydrochlorid gefällt.

Zur Freisetzung der deprotonierten Verbindung wird die Substanz in Wasser aufgenommen, mit 1M-Natronlauge auf pH 8-9 eingestellt und mehrfach mit Ethylacetat ausgeschüttelt. Nach Trocknen der organischen Phase wird erneut das Lösungsmittel im Vakuum entfernt, das zurückbleibende Öl in wenig Methanol gelöst und die deprotonierte Substanz mit Petrolether gefällt.

Ausbeute: 89% (1,82g), (Hydrochlorid)

Smp: 165°C (*freie Base*)

IR(KBr): *Hydrochlorid:*

3356 cm<sup>-1</sup>, 3179 cm<sup>-1</sup> (OH/NH), breiter „Salzbauch“ bis 2600 cm<sup>-1</sup>, 1656 cm<sup>-1</sup> (C=O)

*freie Base:*

3391 cm<sup>-1</sup>, 3264 cm<sup>-1</sup> (OH/NH), 1661 cm<sup>-1</sup> (C=O)

<sup>1</sup>H-NMR: *Hydrochlorid:*

δ(ppm): 7.00, 7.18, 8.00, 8.04 (m, jeweils 1H, arom.), 8.97, 9.30, 9.39, 10.58 (s, jeweils 1NH/OH, Signal des Protons am Pyridinstickstoff wahrscheinlich wegen Überlappung mit Wassersignal nicht erkennbar)

*freie Base:*

δ(ppm): 6.55, 6.69, 7.50, 8.02 (m, jeweils 1H, arom.), 7.99, 8.51, 8.65, 8.73 (s, jeweils 1NH/OH)

<sup>13</sup>C-NMR: *Hydrochlorid:*

111.7, 114.3, 136.6, 144.4 (C tert., arom.), 154.8, 159.8 (C quart., arom. und C=O)

*freie Base:*

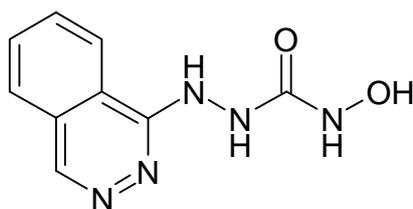
106.0, 113.9, 137.1, 147.3 (C tert., arom.), 160.4, 161.0 (C quart., arom. und C=O)

C<sub>6</sub>H<sub>9</sub>ClN<sub>4</sub>O<sub>2</sub> Ber.[%]: C: 35,22 H: 4,43 N: 27,38 Cl: 17,33

[204,62] Gef.[%]: C: 35,15 H: 4,35 N: 26,77 Cl: 17,26

C<sub>6</sub>H<sub>8</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub> Ber.[%]: C: 42,86 H: 4,80 N: 33,32

[168,16] Gef.[%]: C: 42,59 H: 4,88 N: 33,33

4-Hydroxy-1-(1-phthalazinyl)semicarbazid (7n)

1,46g (5 mmol) 4-(1-Methoxy-1-methylethoxy)-1-(1-phthalazinyl)semicarbazid **5n** werden mit 40mL 2M-Salzsäure zwei Stunden gerührt und die Lösung anschließend mit 1M-Natronlauge auf pH 8-9 eingestellt, mehrfach mit Ethylacetat ausgeschüttelt und getrocknet. Nach Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum wird die Verbindung als weiße, flockige Substanz erhalten.

Ausbeute: 65 % (0,72g)

Smp: Zersetzung bei 180°C

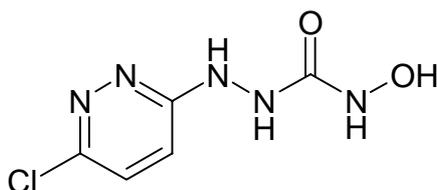
IR(KBr): 3400, 3259 cm<sup>-1</sup> (OH/NH), 1663 cm<sup>-1</sup> (C=O)

<sup>1</sup>H-NMR<sup>a</sup>: δ(ppm): 7.57 (m, 0,75·3H, arom.), 7.80 (s, 0,75·1H, arom.), 8.33 (m, 0,75·1H und 0,25·1H, arom.), 8.41, 8.69, 9.25, 10.99 (s, jeweils 0,75·1NH/OH), 9.92, 8.00 (m, insgesamt 0,25·3H, arom.), 9.06 (s, 0,25·1H, arom.) 8.57, 8.79, 8.89, 9.21 (s, jeweils 0,25·1NH/OH)

<sup>13</sup>C-NMR: δ(ppm): 123.6, 126.2, 131.1, 131.7, 136.9 (C tert., arom.), 122.8, 125.8, 126.7 (C quart., arom.), 158.2 (C quart., C=O)

C<sub>9</sub>H<sub>9</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub> Ber.[%]: C: 49,31 H: 4,14 N: 31,95

[219,20] Gef.[%]: C: 49,26 H: 4,34 N: 31,35

1-(6-Chlor-3-pyridazinyl)-4-hydroxysemicarbazid (7o)

Nach AAV4 aus 2,76g (10mmol) 1-(6-Chlor-3-pyridazinyl)-4-(1-methoxy-1-methylethoxy)semicarbazid **5o**.

Ausbeute: 45% (0,92g)

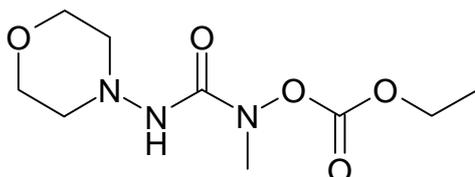
Smp: 166°C

IR(KBr): 3327 cm<sup>-1</sup>, 3275 cm<sup>-1</sup>, 3199 cm<sup>-1</sup> (OH/NH), 1654 cm<sup>-1</sup> (C=O)

<sup>a</sup> Wie bei der Ausgangsverbindung **5n** zeigt das <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum einen doppelten Signalsatz. Die Integrale der sich entsprechenden Peaks stehen im Verhältnis von 1H:3H. Auch hier kann das Auftreten zweier tautomerer Formen für diese Aufspaltung verantwortlich gemacht werden, da die Signale bei Temperaturerhöhung (80-100°C) einen einfachen Signalsatz zeigen.

<sup>1</sup>H-NMR: δ(ppm): 6.91, 7.54 (m, jeweils 1H, arom.), 8.71, 8.82, 8.88, 8.90 (s, jeweils 1NH/OH, Signale überlappen)  
<sup>13</sup>C-NMR: δ(ppm): 115.8, 129.2 (C tert., arom.), 146.9 (C quart., arom.), 160.6, 161.0 (C quart., arom. und C=O)  
 C<sub>5</sub>H<sub>6</sub>ClN<sub>5</sub>O<sub>2</sub> Ber.[%]: C: 29,50 H: 2,97 N: 34,40 Cl: 17,41  
 [203,59] Gef.[%]: C: 29,39 H: 3,15 N: 33,90 Cl: 17,04

1-(Ethoxycarbonyloxy)-1-methyl-3-(4-morpholino)harnstoff<sup>a</sup> (**8h**)



0,88g (5 mmol) 1-Hydroxy-1-methyl-3-(4-morpholino)harnstoff **4h** werden in 50mL Dichlormethan gelöst, 0,51g (5 mmol) Triethylamin zugegeben und unter Eiskühlung 0,55g (5 mmol) Chlorameisensäureethylester in 10mL Dichlormethan langsam zugetropft. Sobald die Eisen(III)-Reaktion negativ ausfällt, wird bei maximal 40°C das Lösungsmittel im Vakuum entfernt, THF zugesetzt und der nach Eiskühlen ausfallende Niederschlag abgesaugt. Das Filtrat wird vorsichtig eingengt. Farblose Kristalle aus THF/Diethylether.

Ausbeute: 66% (1,63g)

Smp.: Wurde nicht bestimmt, da die Verbindung wegen der schnellen Folgereaktion zum 2-Methyl-4-(4-morpholino)-1,2,4-oxadiazolidin-3,5-dion **9h** nicht rein erhalten werden konnte.

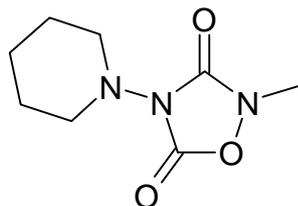
IR((KBr): 3414 cm<sup>-1</sup>, 3252 cm<sup>-1</sup> (NH), 1784 cm<sup>-1</sup> (O-Acyl), 1683 cm<sup>-1</sup> (Semicarbazid-Carbonyl)

<sup>1</sup>H-NMR: δ(ppm): 1.29 (t, 3H, *J* = 7.12, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 2.76 (t, 4H, *J* = 4.60 Hz, Methylenprotonen an C<sup>3</sup>/C<sup>5</sup> des Morpholins), 3.01 (s, 3H, NCH<sub>3</sub>), 3.60 (t, 4H, *J* = 4.62 Hz, Methylenprotonen an C<sup>2</sup>/C<sup>6</sup> des Morpholins), 4.26 (q, 2H, *J* = 7.12 Hz, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 8.50 (s, 1NH)

<sup>13</sup>C-NMR: δ(ppm): 13.9 (OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 37.9 (NCH<sub>3</sub>), 54.5 (C sek., C<sup>3</sup>/C<sup>5</sup> des Morpholins), 65.1, 66.0 (C sek., OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> und C<sup>2</sup>/C<sup>6</sup> des Morpholins), 153.2 (C quart., Semicarbazid-Carbonyl), 157.4 (C quart., O-Acyl)

C<sub>9</sub>H<sub>17</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub> Ber.[%]: C: 43,72 H: 6,93 N: 16,99  
 [247,25] Gef.[%]: C: 43,48 H: 7,02 N: 16,57

<sup>a</sup> **8h** stellt die isolierbare Zwischenstufe der Synthese von 2-Methyl-4-(4-morpholino)-1,2,4-oxadiazolidin-3,5-dion **9h** aus 1-Hydroxy-1-methyl-3-(4-morpholino)harnstoff **4h** und Chlorameisensäureethylester dar.

2-Methyl-4-(1-piperidino)-1,2,4-oxadiazolidin-3,5-dion (9a)

Nach AAV5 aus 0,87g (5 mmol) 1-Hydroxy-1-methyl-3-(1-piperidino)-harnstoff **4a**.

Farblose Kristalle nach säulenchromatographischer Reinigung (Laufmittelgemisch: 80% Dichlormethan, 20% Ethylacetat).

Ausbeute: 45% (0,49g)

Smp.: 60°C

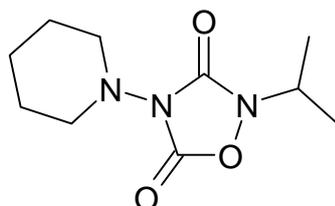
IR(KBr): 1830 cm<sup>-1</sup> (C<sup>5</sup>=O), 1750 cm<sup>-1</sup> (C<sup>3</sup>=O)

<sup>1</sup>H-NMR: δ(ppm): 1.38 (m, 2H, Methylenprotonen an C<sup>4</sup> des Piperidins), 1.59 (q, 4H, *J* = 5.00 Hz, Methylenprotonen an C<sup>3</sup>/C<sup>5</sup> des Piperidins), 3.18 (t, 4H, *J* = 5.00 Hz, Methylenprotonen an C<sup>2</sup>/C<sup>6</sup> des Piperidins), 3.36 (s, 3H, NCH<sub>3</sub>)

<sup>13</sup>C-NMR: δ(ppm): 22.6, 25.4 (C sek., C<sup>3</sup>/C<sup>5</sup> und C<sup>4</sup> des Piperidins), 36.2 (NCH<sub>3</sub>), 52.0 (C sek., C<sup>2</sup>/C<sup>6</sup> des Piperidins), 150.0, 155.6 (C quart., beide C=O)

C<sub>8</sub>H<sub>13</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub> Ber. [%]: C: 48,23 H: 6,58 N: 21,09

[199,21] Gef. [%]: C: 47,73 H: 6,46 N: 20,79

4-(1-Piperidino)-2-(2-propyl)-1,2,4-oxadiazolidin-3,5-dion (9b)

Nach AAV5 aus 1,01g (5 mmol) 1-Hydroxy-3-(1-piperidino)-1-(2-propyl)-harnstoff **4b**.

Farblose Kristalle nach säulenchromatographischer Reinigung (Laufmittelgemisch: 80% Dichlormethan, 20% Ethylacetat).

Ausbeute: 56% (1,27g)

Smp.: 65°C

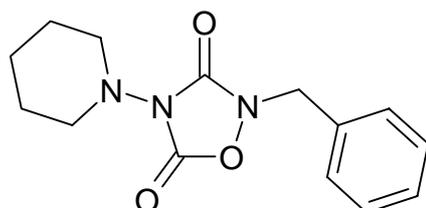
IR(KBr): 1830 cm<sup>-1</sup> (C<sup>5</sup>=O), 1751 cm<sup>-1</sup> (C<sup>3</sup>=O)

<sup>1</sup>H-NMR: δ(ppm): 1.38 (d, 6H, *J* = 6.12 Hz, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), (quint., 2H, *J* = 4.94 Hz, Methylenprotonen an C<sup>4</sup> des Piperidins), 1.60 (quint., 4H, *J* = 4.94 Hz, Methylenprotonen an C<sup>3</sup>/C<sup>5</sup> des Piperidins), 3.17 (t, 4H, *J* = 5.00 Hz, Methylenprotonen an C<sup>2</sup>/C<sup>6</sup> des Piperidins), 4.22 (sept., 1H, *J* = 7.00 Hz, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>)

$^{13}\text{C}$ -NMR:  $\delta(\text{ppm})$ : 18.5 ( $\text{CH}(\underline{\text{C}}\text{H}_3)_2$ ), 22.9 (C sek.,  $\text{C}^4$  des Piperidins), 25.8 (C sek.,  $\text{C}^3/\text{C}^5$  des Piperidins), 52.5 (C sek.,  $\text{C}^2/\text{C}^6$  des Piperidins), 53.0 ( $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ), 150.5, 154.9 (C quart.,  $\text{C}=\text{O}$ )

$\text{C}_{10}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_3$  Ber.[%]: C: 52,85 H: 7,54 N: 18,49  
[227,26] Gef.[%]: C: 52,68 H: 7,52 N: 18,29

2-Benzyl-4-(1-piperidino)-1,2,4-oxadiazolidin-3,5-dion (9c)



Nach AAV5 aus 1,25g (5 mmol) 1-Benzyl-1-hydroxy-3-(1-piperidino)-harnstoff **4c**.

Nach erfolgtem Ringschluß wird mit 15mL Eiswasser ausgeschüttelt, die organische Phase mit Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel entfernt. Farblose Kristalle nach säulenchromatographischer Reinigung (Laufmittelgemisch: 50% Dichlormethan, 30% Petrolether, 20% Ethylacetat).

Ausbeute: 55% (0,76g)

Smp.:  $76^\circ\text{C}$

IR(KBr):  $1828\text{ cm}^{-1}$  ( $\text{C}^5=\text{O}$ ),  $1748\text{ cm}^{-1}$  ( $\text{C}^3=\text{O}$ )

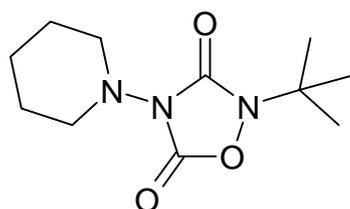
$^1\text{H}$ -NMR:  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta(\text{ppm})$ : 1.38 (m, 2H, Methylenprotonen an  $\text{C}^4$  des Piperidins), 1.71 (q, 4H,  $J = 5.00\text{ Hz}$ , Methylenprotonen an  $\text{C}^3/\text{C}^5$  des Piperidins), 3.20 (t, 4H,  $J = 5.04\text{ Hz}$  Methylenprotonen an  $\text{C}^2/\text{C}^6$  des Piperidins), 4.82 (s, 2H,  $\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{-Ph}$ ), 7.36 (m, 5H, arom.)

$^{13}\text{C}$ -NMR:  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta(\text{ppm})$ : 22.7 (C sek.,  $\text{C}^4$  des Piperidins), 25.7 (C sek.,  $\text{C}^3/\text{C}^5$  des Piperidins), 52.5 (C sek.,  $\text{C}^2/\text{C}^6$  des Piperidins), 53.8 (C sek.,  $\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{-Ph}$ ), 128.8, 129.0 (C tert., arom.), 132.5 (C quart., arom.), 150.2, 155.2 (C quart.,  $\text{C}=\text{O}$ )

$\text{C}_{14}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_3$  Ber.[%]: C: 61,07 H: 6,22 N: 15,26

[275,31] Gef.[%]: C: 60,85 H: 6,46 N: 15,63

2-tert-Butyl-4-(1-piperidino)-1,2,4-oxadiazolidin-3,5-dion (9d)



Nach AAV5 aus 1,08g (5 mmol) 1-*tert*-Butyl-1-hydroxy-3-(1-piperidino)harnstoff **4d**.

Weißes, flockiges Pulver nach säulenchromatographischer Reinigung (Laufmittelgemisch: 50% Dichlormethan, 20% Ethylacetat, 30% Petrolether).

Ausbeute: 53% (0,64g)

Smp.: 75°C

IR(KBr): 1824 cm<sup>-1</sup> (C<sup>5</sup>=O), 1746 cm<sup>-1</sup> (C<sup>3</sup>=O)

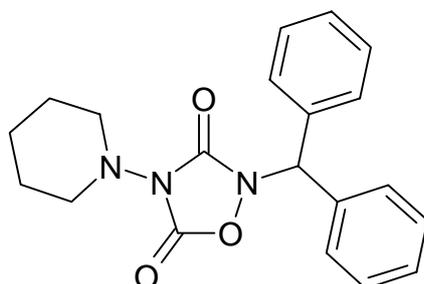
<sup>1</sup>H-NMR: δ(ppm): 1.25 (m, 2H, Methylenprotonen an C<sup>4</sup> des Piperidins), 1.40 (s, 9H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 1.68 (m, 4H, *J* = 4.98 Hz, Methylenprotonen an C<sup>3</sup>/C<sup>5</sup> des Piperidins), 3.08 (t, 4H, *J* = 5.02 Hz, Methylenprotonen an C<sup>2</sup>/C<sup>6</sup> des Piperidins)

<sup>13</sup>C-NMR: δ(ppm): 22.5 (C sek., C<sup>4</sup> des Piperidins), 25.4 (C sek., C<sup>3</sup>/C<sup>5</sup> des Piperidins), 25.9 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 52.0 (C sek., C<sup>2</sup>/C<sup>6</sup> des Piperidins), 62.4 (C quart., C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 149.7, 154.4 (C quart., beide C=O)

C<sub>11</sub>H<sub>19</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub> Ber.[%]: C: 54,75 H: 7,94 N: 17,41

[241,29] Gef.[%]: C: 54,50 H: 8,01 N: 17,27

### 2-Diphenylmethyl-4-(1-piperidino)-1,2,4-oxadiazolidin-3,5-dion (9e)



Nach AAV5 aus 1,63g (5 mmol) 1-Diphenylmethyl-1-hydroxy-3-(1-piperidino)harnstoff **4e**.

Nach erfolgtem Ringschluß wird mit 15mL Eiswasser ausgeschüttelt, die organische Phase mit Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel entfernt. Weißes Pulver nach säulenchromatographischer Reinigung (Laufmittelgemisch: 60% Dichlormethan, 20% Ethylacetat, 20% Petrolether).

Ausbeute: 65% (2,28g)

Smp.: 87°C

IR(KBr): 1822 cm<sup>-1</sup> (C<sup>5</sup>=O), 1750 cm<sup>-1</sup> (C<sup>3</sup>=O)

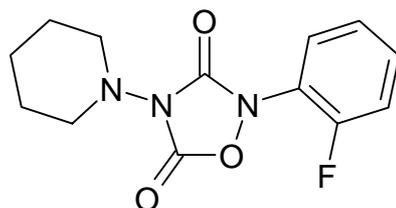
<sup>1</sup>H-NMR: CDCl<sub>3</sub>, δ(ppm): 1.47 (m, 2H, Methylenprotonen an C<sup>4</sup> des Piperidins), 1.68 (m, 4H, *J* = 4.90 Hz, Methylenprotonen an C<sup>3</sup>/C<sup>5</sup> des Piperidins), 3.08 (t, 4H, *J* = 4.98 Hz,

Methylenprotonen an C<sup>2</sup>/C<sup>6</sup> des Piperidins), 6.50 (s, 1H, CH(Ph)<sub>2</sub>), 7.35 (m, 10H, arom.)

<sup>13</sup>C-NMR: CDCl<sub>3</sub>, δ(ppm): 22.7 (C sek., C<sup>4</sup> des Piperidins), 25.7 (C sek., C<sup>3</sup>/C<sup>5</sup> des Piperidins), 52.7 (C sek., C<sup>2</sup>/C<sup>6</sup> des Piperidins), 68.0 (CH(Ph)<sub>2</sub>), 128.6 (C tert., arom.), 135.8 (C quart., arom.), 150.0, 155.6 (C quart., beide C=O)

C<sub>20</sub>H<sub>21</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub> Ber.[%]: C: 68,36 H: 6,02 N: 11,96  
 [351,40] Gef.[%]: C: 67,91 H: 6,03 N: 11,85

2-(2-Fluorphenyl)-4-(1-piperidino)-1,2,4-oxadiazolidin-3,5-dion (9f)



Nach AAV5 aus 1,27g (5 mmol) 1-(2-Fluorphenyl)-1-hydroxy-4-(1-piperidino)harnstoff **4f**.

Weißes, flockiges Pulver nach säulenchromatographischer Reinigung (Laufmittelgemisch: 80% Dichlormethan, 20% Ethylacetat).

Ausbeute: 42% (1,17g)

Smp.: 147°C

IR(KBr): 1828 cm<sup>-1</sup> (C<sup>5</sup>=O), 1766 cm<sup>-1</sup> (C<sup>3</sup>=O)

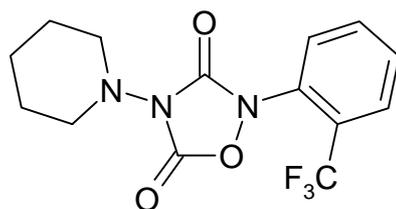
<sup>1</sup>H-NMR: δ(ppm): 1.43 (m, 2H, Methylenprotonen an C<sup>4</sup> des Piperidins), 1.67 (m, 4H, J = 5.08 Hz, Methylenprotonen an C<sup>3</sup>/C<sup>5</sup> des Piperidins), 3.29 (t, 4H, J = 5.08 Hz, Methylenprotonen an C<sup>2</sup>/C<sup>6</sup> des Piperidins), 7.82-8.38 (m, 4H, arom.)

<sup>13</sup>C-NMR: δ(ppm): 22.5 (C sek., C<sup>4</sup> des Piperidins), 25.4 (C sek., C<sup>3</sup>/C<sup>5</sup> des Piperidins), 52.0 (C sek., C<sup>2</sup>/C<sup>6</sup> des Piperidins), 116.8, 117.0, 125.5, 130.0, 133.5 (C tert., arom.), 149.6, 152.8 (C quart., arom.), 156.5, 158.5 (C quart., beide C=O)

C<sub>13</sub>H<sub>14</sub>FN<sub>3</sub>O<sub>3</sub> Ber.[%]: C: 55,91 H: 5,05 N: 15,05

[279,27] Gef.[%]: C: 56,08 H: 5,17 N: 15,32

4-(1-Piperidino)-2-(2-trifluorphenyl)-1,2,4-oxadiazolidin-3,5-dion (9g)



Nach AAV5 aus 1,52g (5 mmol) 1-Hydroxy-4-(1-piperidino)-1-(2-trifluorphenyl)harnstoff **4g**.

Weißes, flockiges Pulver nach säulenchromatographischer Reinigung (Laufmittelgemisch: 80% Dichlormethan, 20% Ethylacetat).

Ausbeute: 57% (0,94g)

Smp.: 91°C

IR(KBr): 1820 cm<sup>-1</sup> (C<sup>5</sup>=O), 1751 cm<sup>-1</sup> (C<sup>3</sup>=O)

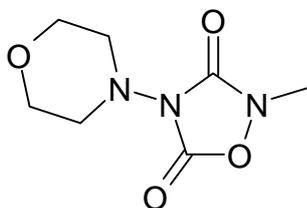
<sup>1</sup>H-NMR: δ(ppm): 1.41 (m, 2H, Methylenprotonen an C<sup>4</sup> des Piperidins), 1.65 (m, 4H, *J* = 5.02 Hz, Methylenprotonen an C<sup>3</sup>/C<sup>5</sup> des Piperidins), 3.29 (t, 4H, *J* = 5.00 Hz, Methylenprotonen an C<sup>2</sup>/C<sup>6</sup> des Piperidins), 7.83–8.09 (m, 4H, arom.)

<sup>13</sup>C-NMR: CDCl<sub>3</sub>, δ(ppm): 22.5 (C sek., C<sup>4</sup> des Piperidins), 25.4 (C sek., C<sup>3</sup>/C<sup>5</sup> des Piperidins), 52.1 (C sek., C<sup>2</sup>/C<sup>6</sup> des Piperidins), 122.2 (q, *J*(C,F) = 270 Hz, CF<sub>3</sub>) 127.3, 131.2, 132.4, 134.4 (C tert., arom.), 128.8 (C quart., C<sub>ar</sub>-CF<sub>3</sub>), 149.4, 152.7 (C quart., beide C=O)

C<sub>14</sub>H<sub>14</sub>F<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub> Ber.[%]: C: 51,02 H: 4,29 N: 12,76

[329,28] Gef.[%]: C: 50,85 H: 4,31 N: 12,47

### 2-Methyl-4-(4-morpholino)-1,2,4-oxadiazolidin-3,5-dion (9h)



Nach AAV5 aus 0,87g (5 mmol) 1-Hydroxy-1-methyl-3-(4-morpholino)-harnstoff **4h**.

Farblose Kristalle nach säulenchromatographischer Reinigung (Laufmittelgemisch: 80% Dichlormethan, 20% Ethylacetat).

Ausbeute: 57% (0,57g)

Smp.: 98°C

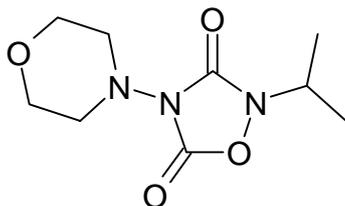
IR(KBr): 1826 cm<sup>-1</sup> (C<sup>5</sup>=O), 1746 cm<sup>-1</sup> (C<sup>3</sup>=O)

<sup>1</sup>H-NMR: δ(ppm): 3.24 (t, 4H, *J* = 4.60 Hz, Methylenprotonen an C<sup>3</sup>/C<sup>5</sup> des Morpholins), 3.33 (s, 3H, N-CH<sub>3</sub>), 3.65 (t, 4H, *J* = 4.60 Hz, Methylenprotonen an C<sup>2</sup>/C<sup>6</sup> des Morpholins)

<sup>13</sup>C-NMR: δ(ppm): 36.2 (N-CH<sub>3</sub>), 51.3 (C sek., C<sup>3</sup>/C<sup>5</sup> des Morpholins), 66.0 (C sek., C<sup>2</sup>/C<sup>6</sup> des Morpholins), 149.9, 155.4 (C quart., C=O)

C<sub>7</sub>H<sub>11</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub> Ber.[%]: C: 41,79 H: 5,51 N: 20,89

[201,18] Gef.[%]: C: 41,33 H: 5,50 N: 20,66

4-(4-Morpholino)-2-(2-propyl)-1,2,4-oxadiazolidin-3,5-dion (9i)

Nach AAV5 aus 1,02g (5 mmol) 1-Hydroxy-3-(4-morpholino)-1-(2-propyl)-harnstoff **4i**.

Weißes Pulver nach säulenchromatographischer Reinigung (Laufmittelgemisch: 80% Dichlormethan, 20% Ethylacetat).

Ausbeute: 62% (0,71g)

Smp.: 87°C

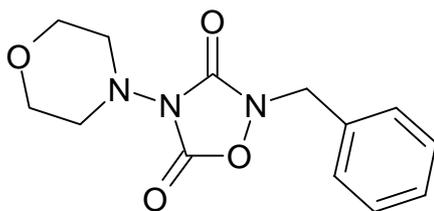
IR(KBr): 1834 cm<sup>-1</sup> (C<sup>5</sup>=O), 1753 cm<sup>-1</sup> (C<sup>3</sup>=O)

<sup>1</sup>H-NMR: δ(ppm): 1.23 (d, 6H, *J* = 6.60 Hz, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 3.27 (t, 4H, *J* = 4.60 Hz, Methylenprotonen an C<sup>3</sup>/C<sup>5</sup> des Morpholins), 3.68 (t, 4H, *J* = 4.60 Hz, Methylenprotonen an C<sup>2</sup>/C<sup>6</sup> des Morpholins), 4.25 (sept., 1H, *J* = 7.10 Hz, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>),

<sup>13</sup>C-NMR: δ(ppm): 18.2 (CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 51.3 (C sek., C<sup>3</sup>/C<sup>5</sup> des Morpholins), 52.5 (CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 66.0 (C sek., C<sup>2</sup>/C<sup>6</sup> des Morpholins), 149.9, 155.4 (C quart., beide C=O)

C<sub>9</sub>H<sub>15</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub> Ber.[%]: C: 47,16 H: 6,60 N: 18,33

[229,24] Gef.[%]: C: 47,06 H: 6,58 N: 17,83

2-Benzyl-4-(4-morpholino)-1,2,4-oxadiazolidin-3,5-dion (9j)

Nach AAV5 aus 1,26g (5 mmol) 1-Benzyl-1-hydroxy-3-(4-morpholino)-harnstoff **4j**.

Nach erfolgtem Ringschluß wird mit 15mL Eiswasser ausgeschüttelt, die organische Phase mit Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel entfernt. Farblose Kristalle nach säulenchromatographischer Reinigung (Laufmittelgemisch: 50% Dichlormethan, 30% Petrolether, 20% Ethylacetat).

Ausbeute: 73% (1,01g)

Smp.: 108°C

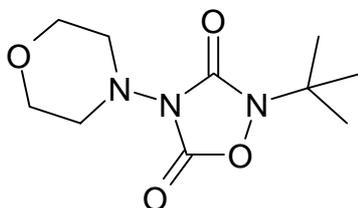
IR(KBr) 1827 cm<sup>-1</sup> (C<sup>5</sup>=O), 1756 cm<sup>-1</sup> (C<sup>3</sup>=O)

<sup>1</sup>H-NMR: *CDCl*<sub>3</sub>, δ(ppm): 3.24 (t, 4H, *J* = 4.65 Hz, Methylenprotonen an C<sup>3</sup>/C<sup>5</sup> des Morpholins), 3.80 (t, 4H, *J* = 4.60 Hz, Methylenprotonen an C<sup>2</sup>/C<sup>6</sup> des Morpholins), 4.81 (s, 2H, CH<sub>2</sub>-Ph), 7.33 (m, 5H, arom.)

<sup>13</sup>C-NMR: *CDCl*<sub>3</sub>, δ(ppm): 51.8 (C sek., C<sup>3</sup>/C<sup>5</sup> des Morpholins), 53.8 (C sek., CH<sub>2</sub>-Ph), 66.6 (C sek., C<sup>2</sup>/C<sup>6</sup> des Morpholins), 129.0 (C tert., arom.), 132.3 (C quart., arom.), 149.8, 154.7 (C quart., C=O)

C<sub>13</sub>H<sub>15</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub> Ber.[%]: C: 56,31 H: 5,45 N: 15,15  
[277,28] Gef.[%]: C: 56,26 H: 5,50 N: 14,96

2-tert-Butyl-4-(4-morpholino)-1,2,4-oxadiazolidin-3,5-dion (9k)



Nach AAV5 aus 1,09g (5 mmol) 1-tert-Butyl-1-hydroxy-3-(4-morpholino)harnstoff **4k**.

Weißes, flockiges Pulver nach säulenchromatographischer Reinigung (Laufmittelgemisch: 50% Dichlormethan, 20% Ethylacetat, 30% Petrolether).

Ausbeute: 36% (0,88g)

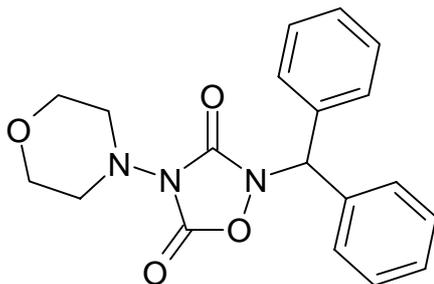
Smp.: 92°C

IR(KBr): 1829 cm<sup>-1</sup> (C<sup>5</sup>=O), 1751 cm<sup>-1</sup> (C<sup>3</sup>=O)

<sup>1</sup>H-NMR: δ(ppm): 1.41 (s, 9H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 3.26 (t, 4H, *J* = 4.60 Hz, Methylenprotonen an C<sup>3</sup>/C<sup>5</sup> des Morpholins), 3.45 (t, 4H, *J* = 4.60 Hz, Methylenprotonen an C<sup>2</sup>/C<sup>6</sup> des Morpholins)

<sup>13</sup>C-NMR: δ(ppm): 25.9 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 51.2 (C sek., C<sup>3</sup>/C<sup>5</sup> des Morpholins), 62.5 (C quart., C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 66.0 (C sek., C<sup>2</sup>/C<sup>6</sup> des Morpholins), 149.5, 154.0 (C quart., beide C=O)

C<sub>10</sub>H<sub>17</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub> Ber.[%]: C: 49,40 H: 7,05 N: 17,28  
[243,15] Gef.[%]: C: 48,93 H: 7,05 N: 16,86

2-Diphenylmethyl-4-(4-morpholino)-1,2,4-oxadiazolidin-3,5-dion (9l)

Nach AAV5 aus 1,64g (5 mmol) 1-Diphenylmethyl-1-hydroxy-4-(4-morpholino)harnstoff **4l**.

Nach erfolgtem Ringschluß wird mit 15mL Eiswasser ausgeschüttelt, die organische Phase mit Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel entfernt. Weißes Pulver nach säulenchromatographischer Reinigung (Laufmittelgemisch: 60% Dichlormethan, 20% Ethylacetat, 20% Petrolether).

Ausbeute: 71% (2,51g)

Smp.: 118°C

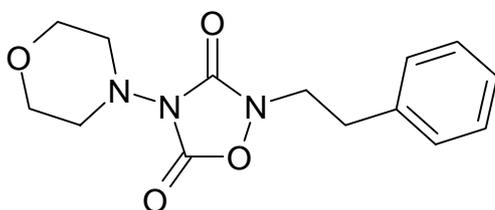
IR(KBr): 1816 cm<sup>-1</sup> (C<sup>5</sup>=O), 1755 cm<sup>-1</sup> (C<sup>3</sup>=O)

<sup>1</sup>H-NMR: CDCl<sub>3</sub>, δ(ppm): 3.14 (t, 4H, *J* = 4.56 Hz, Protonen an C<sup>3</sup>/C<sup>5</sup> des Morpholins), 3.77 (t, 4H, *J* = 4.56 Hz, Protonen an C<sup>2</sup>/C<sup>6</sup> des Morpholins), 6.50 (s, 1H, CH(Ph)<sub>2</sub>), 7.34 (m, 10H, arom.)

<sup>13</sup>C-NMR: CDCl<sub>3</sub>, δ(ppm): 51.7 (C sek., C<sup>3</sup>/C<sup>5</sup> des Morpholins), 66.6 (C sek., C<sup>2</sup>/C<sup>6</sup> des Morpholins), 68.1 (CH(Ph)<sub>2</sub>), 128.5, 128.7 (C tert., arom.), 135.6 (C quart., arom.), 150.0, 155.6 (C quart., beide C=O)

C<sub>19</sub>H<sub>19</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub> Ber.[%]: C: 64,60 H: 5,42 N: 11,89

[353,38] Gef.[%]: C: 64,50 H: 5,51 N: 11,86

4-(4-Morpholino)-2-(2-phenylethyl)-1,2,4-oxadiazolidin-3,5-dion (9m)

Nach AAV5 aus 1,32g (5 mmol) 1-Hydroxy-3-(4-morpholino)-1-(2-phenylethyl)harnstoff **4m**.

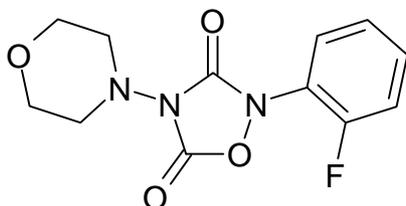
Weißes Pulver nach säulenchromatographischer Reinigung (Laufmittelgemisch: 80% Dichlormethan, 20% Ethylacetat).

Ausbeute: 70% (1,02g)

Smp.: 106°C

IR(KBr): 1820  $\text{cm}^{-1}$  ( $\text{C}^5=\text{O}$ ), 1752  $\text{cm}^{-1}$  ( $\text{C}^3=\text{O}$ )  
 $^1\text{H-NMR}$ :  $\delta(\text{ppm})$ : 2.95 (t, 2H,  $J = 4.60$  Hz,  $\text{Ph-CH}_2-$ ), 3.14 (t, 4H,  $J = 4.60$  Hz, Methylenprotonen an  $\text{C}^3/\text{C}^5$  des Morpholins), 3.45 (t, 4H,  $J = 4.60$  Hz, Methylenprotonen an  $\text{C}^2/\text{C}^6$  des Morpholins), 3.95 (t, 2H,  $J = 4.60$  Hz,  $\text{N-CH}_2\text{-CH}_2\text{-Ph}$ ), 7.14-7.35 (m, 5H, aromat.)  
 $^{13}\text{C-NMR}$ :  $\delta(\text{ppm})$ : 32.0 (C sek.,  $\text{Ph-CH}_2-$ ), 50.4 (C sek.,  $\text{N-CH}_2\text{-CH}_2\text{-Ph}$ ), 51.2 ( $\text{C}^3/\text{C}^5$  des Morpholins), 65.9 ( $\text{C}^2/\text{C}^6$  des Morpholins), 126.5, 128.4, 128.8 (C tert., aromat.), 137.5 (C quart., aromat.), 149.8, 154.5 (C quart., beide  $\text{C}=\text{O}$ )  
 $\text{C}_{14}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_4$  Ber.[%]: C: 57,72 H: 5,88 N: 14,42  
 [291,31] Gef.[%]: C: 57,60 H: 5,99 N: 14,42

2-(2-Fluorphenyl)-4-(4-morpholino)-1,2,4-oxadiazolidin-3,5-dion (9n)



Nach AAV5 aus 1,28g (5 mmol) 1-(2-Fluorphenyl)-1-hydroxy-4-(4-morpholino)harnstoff **4n**.

Weißes, flockiges Pulver nach säulenchromatographischer Reinigung (Laufmittelgemisch: 80% Dichlormethan, 20% Ethylacetat).

Ausbeute: 57% (0,80g)

Smp.: 123°C

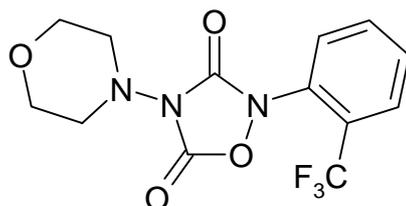
IR(KBr): 1827  $\text{cm}^{-1}$  ( $\text{C}^5=\text{O}$ ), 1750  $\text{cm}^{-1}$  ( $\text{C}^3=\text{O}$ )

$^1\text{H-NMR}$ :  $\text{CDCl}_3$   $\delta(\text{ppm})$ : 3.43 (t, 4H,  $J = 4.56$  Hz, Protonen an  $\text{C}^3/\text{C}^5$  des Morpholins), 3.89 (t, 4H,  $J = 4.56$  Hz, Protonen an  $\text{C}^2/\text{C}^6$  des Morpholins), 7.27, 7.55 (s, jeweils 1NH)

$^{13}\text{C-NMR}$ :  $\text{CDCl}_3$   $\delta(\text{ppm})$ : 51.8 (C sek.,  $\text{C}^3/\text{C}^5$  des Morpholins), 66.7 (C sek.,  $\text{C}^2/\text{C}^6$  des Morpholins), 117.0, 125.5, 131.0, 133.5 (C tert., aromat.), 149.9, 153.3 (C quart., aromat.), 157.5, 160.0 (C quart., beide  $\text{C}=\text{O}$ )

$\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{FN}_3\text{O}_4$  Ber.[%]: C: 51,25 H: 4,30 N: 14,94

[281,24] Gef.[%]: C: 50,98 H: 4,33 N: 14,74

4-(4-Morpholino)-2-(2-trifluorphenyl)-1,2,4-oxadiazolidin-3,5-dion (9o)

Nach AAV5 aus 1,18g (5 mmol) 1-Hydroxy-4-(4-morpholino)-1-(2-trifluorphenyl)-harnstoff **4o**.

Weißes, flockiges Pulver nach säulenchromatographischer Reinigung (Laufmittelgemisch: 80% Dichlormethan, 20% Ethylacetat).

Ausbeute: 59% (1,95g)

Smp.: 122°C

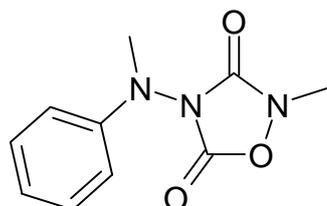
IR(KBr): 1816 cm<sup>-1</sup> (C<sup>5</sup>=O), 1750 cm<sup>-1</sup> (C<sup>3</sup>=O)

<sup>1</sup>H-NMR: CDCl<sub>3</sub>, δ(ppm): 3.43 (t, 4H, *J* = 4.56 Hz, Methylenprotonen an C<sup>3</sup>/C<sup>5</sup> des Morpholins), 3.89 (t, 4H, *J* = 4.56 Hz, Methylenprotonen an C<sup>2</sup>/C<sup>6</sup> des Morpholins), 7.22-7.87 (m, 4H, arom.)

<sup>13</sup>C-NMR: CDCl<sub>3</sub>, δ(ppm): 51.9 (C sek., C<sup>3</sup>/C<sup>5</sup> des Morpholins), 66.6 (C sek., C<sup>2</sup>/C<sup>6</sup> des Morpholins), 122.6 (q, *J*(C,F) = 271 Hz, CF<sub>3</sub>), 128.1, 128.2, 130.9, 132.0 133.5 (C tert., arom.), 129.8 (C quart., C<sub>ar</sub>-CF<sub>3</sub>), 149.4, 151.9 (C quart., beide C=O)

C<sub>13</sub>H<sub>12</sub>F<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub> Ber.[%]: C: 47,14 H: 3,65 N: 12,69

[331,25] Gef.[%]: C: 47,42 H: 3,72 N: 12,40

2-Methyl-4-(N-methyl-N-phenylamino)-1,2,4-oxadiazolidin-3,5-dion (9p)

Nach AAV5 aus 0,98g (5 mmol) 4-Hydroxy-1,4-dimethyl-1-phenylsemicarbazid **4p**.

Weißes Pulver nach säulenchromatographischer Reinigung (Laufmittelgemisch: 80% Dichlormethan, 20% Ethylacetat).

Ausbeute: 75% (0,83g)

Smp.: 87°C

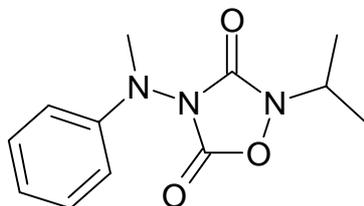
IR(KBr): 1837 cm<sup>-1</sup> (C<sup>5</sup>=O), 1744 cm<sup>-1</sup> (C<sup>3</sup>=O)

<sup>1</sup>H-NMR: δ(ppm): 3.34, 3.41 (s, jeweils 3H, beide CH<sub>3</sub>), 6.90, 6.98, 7.30 (m, insgesamt 5H, arom.)

<sup>13</sup>C-NMR: δ(ppm): 36.2, 38.6 (beide CH<sub>3</sub>), 112.7, 120.7, 129.2 (C tert., arom.), 146.7, 150.0, 154.7 (C quart., arom. und beide C=O)

$C_{10}H_{11}N_3O_3$	Ber.[%]:	C: 54,30	H: 5,01	N: 19,00
[221,22]	Gef.[%]:	C: 54,27	H: 5,07	N: 18,89

4-(N-Methyl-N-phenylamino)-2-(2-propyl)-1,2,4-oxadiazolidin-3,5-dion  
**(9q)**



Nach AAV5 aus 1,12g (5 mmol) 4-Hydroxy-1-methyl-1-phenyl-4-(2-propyl)semicarbazid **4q**.

Weißes Pulver nach säulenchromatographischer Reinigung (Laufmittelgemisch: 80% Dichlormethan, 20% Ethylacetat).

Ausbeute: 75% (0,93g)

Smp.: 101°C

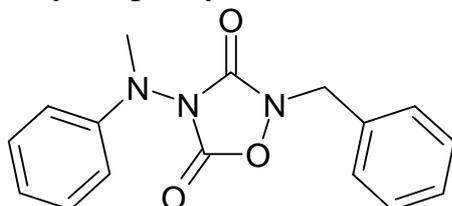
IR(KBr): 1827  $cm^{-1}$  ( $C^5=O$ ), 1755  $cm^{-1}$  ( $C^3=O$ )

$^1H$ -NMR:  $\delta$ (ppm): 1.31 (d, 6H,  $J = 6.80$  Hz,  $CH(CH_3)_2$ ), 3.32 (s, 3H,  $NCH_3$ ), 4.33 (sept., 1H,  $J = 7.00$  Hz,  $CH(CH_3)_2$ ), 6.78, 6.93, 7.31 (m, insgesamt 5H, aromat.)

$^{13}C$ -NMR:  $\delta$ (ppm): 18.8 ( $CH(CH_3)_2$ ), 38.6 ( $NCH_3$ ), 53.4 ( $CH(CH_3)_2$ ), 113.2, 121.4, 129.8 (C tert., aromat.), 147.1, 150.4, 154.0 (C quart., aromat. und beide  $C=O$ )

$C_{12}H_{15}N_3O_3$	Ber.[%]:	C: 57,82	H: 6,07	N: 16,86
[249,27]	Gef.[%]:	C: 57,52	H: 6,20	N: 16,25

2-Benzyl-4-(N-methyl-N-phenylamino)-1,2,4-oxadiazolidin-3,5-dion (**9r**)



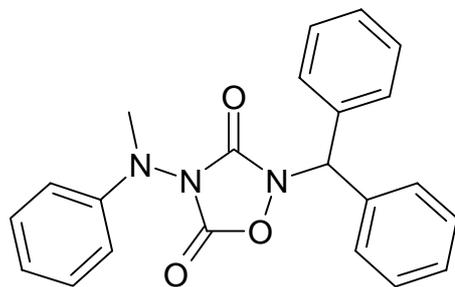
Nach AAV5 aus 1,34g (5 mmol) 4-Benzyl-1-methyl-1-phenylsemicarbazid **4r**. Nach erfolgtem Ringschluß wird mit 15mL Eiswasser ausgeschüttelt, die organische Phase mit Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel entfernt. Weißes Pulver nach säulenchromatographischer Reinigung (Laufmittelgemisch: 50% Dichlormethan, 30% Petrolether, 20% Ethylacetat).

Ausbeute: 70% (1,03g)

Smp.: 135°C

IR(KBr): 1814  $\text{cm}^{-1}$  ( $\text{C}^5=\text{O}$ ), 1758  $\text{cm}^{-1}$  ( $\text{C}^3=\text{O}$ )  
 $^1\text{H-NMR}$ :  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta(\text{ppm})$ : 3.28 (s, 3H,  $\text{NCH}_3$ ), 4.87 (s, 2H,  $\text{CH}_2\text{-Ph}$ ), 6.48, 6.93, 7.18, 7.41 (m, insgesamt 10H, arom.)  
 $^{13}\text{C-NMR}$ :  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta(\text{ppm})$ : 34.6 ( $\text{NCH}_3$ ), 49.6 (C sek.,  $\text{CH}_2\text{-Ph}$ ), 108.7, 117.1, 124.2, 124.4 (C tert., arom.), 127.2, 141.3 (C quart., arom.), 145.0, 150.0 (C quart.,  $\text{C}=\text{O}$ )  
 $\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{O}_3$  Ber.[%]: C: 64,64 H: 5,09 N: 14,13  
 [297,31] Gef.[%]: C: 64,20 H: 5,06 N: 14,08

2-Diphenylmethyl-4-(*N*-methyl-*N*-phenylamino)-1,2,4-oxadiazolidin-3,5-dion (9s)

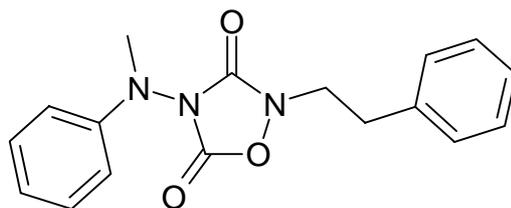


Nach AAV5 aus 1,74g (5 mmol) 4-Dimethyl-4-hydroxy-1-methyl-1-phenylsemicarbazid **4s**.

Nach erfolgtem Ringschluß wird mit 15mL Eiswasser ausgeschüttelt, die organische Phase mit Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel entfernt. Weißes Pulver nach säulenchromatographischer Reinigung (Laufmittelgemisch: 60% Dichlormethan, 20% Ethylacetat, 20% Petrolether).

Ausbeute: 49% (0,92g)  
 Smp.: 64°C  
 IR(KBr): 1822  $\text{cm}^{-1}$  ( $\text{C}^5=\text{O}$ ), 1761  $\text{cm}^{-1}$  ( $\text{C}^3=\text{O}$ )  
 $^1\text{H-NMR}$ :  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta(\text{ppm})$ : 3.26 ( $\text{NCH}_3$ ), 6.30 (m, 2H, arom.), 6.67 (s, 1H,  $\text{CH}(\text{Ph})_2$ ), 6.91, 7.14 (m, 1H+2H, arom.), 7.44 (s, 10H,  $\text{CH}(\text{Ph})_2$ )  
 $^{13}\text{C-NMR}$ :  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta(\text{ppm})$ : 39.4 ( $\text{NCH}_3$ ), 68.7 ( $\text{CH}(\text{Ph})_2$ ), 113.3, 121.8, 128.8, 129.4 (C tert., arom.), 135.5, 146.0 (C quart., arom.), 150.0, 155.7 (C quart., beide  $\text{C}=\text{O}$ )  
 $\text{C}_{22}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_3$  Ber.[%]: C: 70,75 H: 5,13 N: 11,25  
 [373,41] Gef.[%]: C: 70,22 H: 5,25 N: 10,76

4-(N-Methyl-N-phenylamino)-2-(2-phenylethyl)-1,2,4-oxadiazolidin-3,5-dion (9t)



Nach AAV5 aus 1,43g (5 mmol) 4-Hydroxy-1-methyl-1-phenyl-4-(2-phenylethyl)semicarbazid **4t**.

Weißes Pulver nach säulenchromatographischer Reinigung (Laufmittelgemisch: 80% Dichlormethan, 20% Ethylacetat).

Ausbeute: 82% (1,28g)

Smp.: 78°C

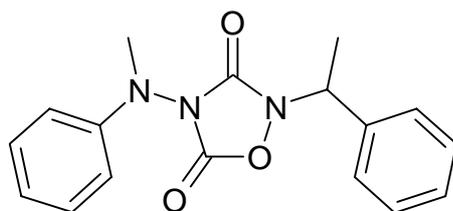
IR(KBr): 1827 cm<sup>-1</sup> (C<sup>5</sup>=O), 1744 cm<sup>-1</sup> (C<sup>3</sup>=O)

<sup>1</sup>H-NMR: δ(ppm): 3.02 (t, 2H, *J* = 7.12 Hz, Ph-CH<sub>2</sub>-), 3.21 (s, 3H, NCH<sub>3</sub>), 4.08 (t, 2H, *J* = 7.12 Hz, N-CH<sub>2</sub>-), 6.72-7.39 (m, insgesamt 10H, arom.)

<sup>13</sup>C-NMR: δ(ppm): 32.5 (C sek., Ph-CH<sub>2</sub>-), 50.7 (C sek., N-CH<sub>2</sub>-), 113.2, 121.2, 127.1, 128.9, 129.3, 129.7 (C tert., arom.), 137.8 (C quart., arom.), 147.1, 150.2, 154.5 (C quart., arom. und beide C=O)

C <sub>17</sub> H <sub>17</sub> N <sub>3</sub> O <sub>3</sub>	Ber.[%]:	C: 65,58	H: 5,50	N: 13,50
[311,34]	Gef.[%]:	C: 65,51	H: 5,63	N: 13,76

4-(N-Methyl-N-phenylamino)-2-(1-phenylethyl)-1,2,4-oxadiazolidin-3,5-dion (9u)



Nach AAV5 aus 1,43g (5 mmol) 4-Hydroxy-1-methyl-1-phenyl-2-(1-phenylethyl)semicarbazid **4u**. Weißes Pulver nach säulenchromatographischer Reinigung (Laufmittelgemisch: 80% Dichlormethan, 20% Ethylacetat).

Ausbeute: 70% (1,10g)

Smp.: 117°C

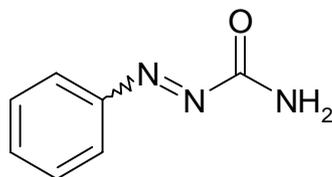
IR(KBr): 1831 cm<sup>-1</sup> (C<sup>5</sup>=O), 1760 cm<sup>-1</sup> (C<sup>3</sup>=O)

<sup>1</sup>H-NMR: δ(ppm): 1.74 (d, 3H, *J* = 7.12 Hz, CH(Ph)-CH<sub>3</sub>), 3.20 (s, 3H, NCH<sub>3</sub>), 5.40 (q, 1H, *J* = 7.12 Hz, CH(Ph)-CH<sub>3</sub>), 6.72-7.39 (m, insgesamt 10H, arom.)

<sup>13</sup>C-NMR: δ(ppm): 18.7 (CH(Ph)-CH<sub>3</sub>), 40.0, 40.1 (NCH<sub>3</sub> und CH(Ph)-CH<sub>3</sub>), 112.2, 118.2, 127.1, 128.9, 128.7, 131.5 (C tert.,

	aromat.), 137.8 (C quart., aromat.), 150.1, 150.2, 154.5 (C quart., aromat. und beide C=O)			
$C_{17}H_{17}N_3O_3$	Ber.[%]:	C: 65,58	H: 5,50	N: 13,50
[311,34]	Gef.[%]:	C: 65,37	H: 5,48	N: 13,45

### Phenylazoformamid **10e**



0,5g (3 mmol) 4-Hydroxy-1-phenyl-semicarbazid **7e** werden in 30mL THF suspendiert. Die Verbindung **10e** wird erhalten durch

- Hinzutropfen einer Lösung von 0,49g (3 mmol) CDI in 15mL THF, Einengen des Ansatzes und Zugabe von Diethylether,
- Zugabe von 0,30g (3 mmol) Triethylamin, danach Zutropfen einer Lösung von 0,42g (3 mmol) Benzoylchlorid in 15mL THF und säulenchromatographischer Reinigung (Laufmittelgemisch: 80% Dichlormethan, 20% Ethylacetat),
- Zugabe von 0,30g (3 mmol) Triethylamin und danach Zutropfen von 0,29g (3 mmol) Chlorameisensäuremethylester in THF und Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum. Der Rückstandes wird in 20 mL Dichlormethan gelöst und mit Wasser ausgeschüttelt. Aus der organischen Phase fällt nach Trocknen über Magnesiumsulfat, Einrotieren und Zugabe von Diethylether/Petrolether die Verbindung **10e** aus.
- Zugabe von 0,36g Phenylisocyanat und weniger Kristalle 4-Dimethylaminopyridin. Nach ca. acht Stunden unter Rühren bei Raumtemperatur wird säulenchromatographisch gereinigt (Laufmittelgemisch: 80% Dichlormethan, 20% Ethylacetat). Die Verbindung kristallisiert beim Einengen der entsprechenden Fraktionen.

Orange Kristalle aus Diethylether/Petrolether.

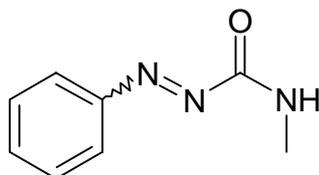
Ausbeute: 65-86% (0,29-0,38g)

Smp.: 112°C

IR(KBr). 3389  $cm^{-1}$ , 3244  $cm^{-1}$  ( $NH_2$ ), 1722  $cm^{-1}$ , 1700  $cm^{-1}$  (Amidbanden)

$^1\text{H-NMR}$ :	$\delta(\text{ppm})$ : 7.64, 7.82 (m, insgesamt 5H, arom.), 7.75 (s, 2NH)
$^{13}\text{C-NMR}$ :	$\delta(\text{ppm})$ : 122.6, 129.5, 132.8 (C tert., arom.), 151.0 (C quart., arom.), 164.4 (C quart., C=O)
$\text{C}_7\text{H}_7\text{N}_3\text{O}$	Ber.[%]: C: 56,37 H: 4,73 N: 28,17
[149,15]	Gef.[%]: C: 56,27 H: 4,79 N: 27,82

*N*-Methyl-(phenylazo)formamid **10v**



0,59g (3 mmol) 4-Hydroxy-4-methyl-1-phenylsemicarbazid **4v** werden in 20mL Dichlormethan gelöst, 0,3g (3 mmol) Triethylamin zugesetzt und unter Eiskühlung 0,29g (3 mmol) Chlorameisensäuremethylester in 10mL Dichlormethan zugetropft. Nach 15 Minuten wird mit Wasser ausgeschüttelt, über Magnesiumsulfat getrocknet und nach Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum und Fällen mit Diethylether/Petrolether die rote, kristalline Substanz erhalten.

Ausbeute: 80% (0,39g)

Smp.: 85°C

IR(KBr): 3262  $\text{cm}^{-1}$  (NH), 1703  $\text{cm}^{-1}$  (C=O)

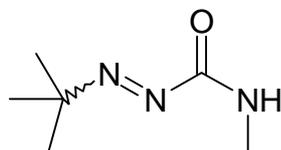
$^1\text{H-NMR}$ :  $\delta(\text{ppm})$ : 2.82 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 7.62, 7.85 (m, insgesamt 5H, arom.), 8.52 (s, 1NH)

$^{13}\text{C-NMR}$ :  $\delta(\text{ppm})$ : 26.3 (CH<sub>3</sub>), 122.7, 129.5, 133.0 (C tert., arom.), 151.0 (C quart., arom.), 163.2 (C quart., C=O)

$\text{C}_8\text{H}_9\text{N}_3\text{O}$  Ber.[%]: C: 58,89 H: 5,56 N: 25,75

[163,18] Gef.[%]: C: 58,66 H: 5,50 N: 25,35

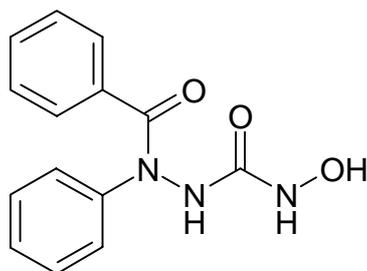
*tert*-Butylazo-*N*-methylformamid **10.1a**



0,43g (3 mmol) 1-*tert*-Butyl-4-hydroxy-4-methylsemicarbazid **4.1.a** werden in 20mL Dichlormethan gelöst, 0,3g (3 mmol) Triethylamin zugesetzt und unter Eiskühlung 0,29g (3 mmol) Chlorameisensäuremethylester in 10mL Dichlormethan zugetropft. Nach 15 Minuten wird mit Wasser ausgeschüttelt, über Magnesiumsulfat getrocknet und nach Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum und Fällen mit Diethylether/Petrolether die intensiv gelbe, wachsartige Substanz erhalten.

Ausbeute: 75% (0,32g)  
 Smp.: 36°C  
 IR(KBr): 3262 cm<sup>-1</sup> (NH), 1703 cm<sup>-1</sup> (C=O)  
 C<sub>6</sub>H<sub>13</sub>N<sub>3</sub>O Ber.[%]: C: 50,33 H: 9,15 N: 29,35  
 [163,18] Gef.[%]: C: 50,50 H: 9,30 N: 29,45

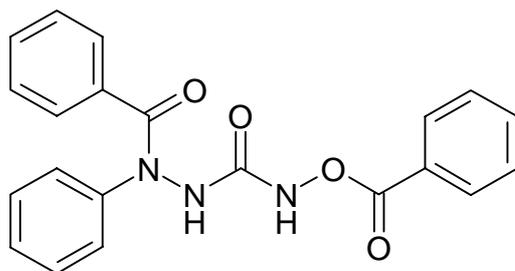
### 1-Benzoyl-4-hydroxy-1-phenylsemicarbazid (11)



0,5g (3 mmol) 4-Hydroxy-1-phenylsemicarbazid **7e** werden in 30mL THF suspendiert und nach Zugabe von 0,34g (3 mmol) Benzoylchlorid zweieinhalb Stunden zum Rückfluß erhitzt. Man läßt anschließend noch eine Stunde bei Raumtemperatur die entstandene Salzsäure abdampfen und entfernt dann am Rotationsverdampfer das Lösungsmittel (zum Schutz der Apparatur sollte die Vorlage verdünnte Lauge enthalten). Umkristallisation aus Dichlormethan/Diethylether liefert die Verbindung als weißes Pulver.

Ausbeute: 85% (0,69g)  
 Smp.: 181°C  
 IR(Film): 3300 cm<sup>-1</sup>, 3182 cm<sup>-1</sup> (OH/NH), 1681 cm<sup>-1</sup> (Benzoyl-Carbonyl), 1630 cm<sup>-1</sup> (Semicarbazid-Carbonyl)  
<sup>1</sup>H-NMR: δ(ppm): 7.20, 7.38, 7.56 (m, 10H, arom.), 8.77, 8.90, 9.89 (s, jeweils 1NH/OH)  
<sup>13</sup>C-NMR: δ(ppm): 125.7, 127.6, 128.2, 129.9 (C tert., arom.), 132.1 (C quart., arom.), 158.7 (C quart., beide C=O)  
 C<sub>14</sub>H<sub>13</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub> Ber.[%]: C: 61,99 H: 4,83 N: 15,49  
 [271,28] Gef.[%]: C: 61,27 H: 4,92 N: 15,23

### 1-Benzoyl-4-benzoyloxy-1-phenylsemicarbazid (12)



0,54g (2 mmol) 1-Benzoyl-4-hydroxy-1-phenylsemicarbazid **11** werden in 20mL THF suspendiert und unter Eiskühlung gleichzeitig eine Lösung von 0,2g (0,2 mmol) Triethylamin in 10mL THF und 0,23g (2 mmol) Benzoylchlorid in 10mL THF langsam zugetropft. Es wird bei Raumtemperatur noch 30 Minuten rühren gelassen und das ausfallende Triethylamin-hydrochlorid abfiltriert. Nach säulenchromatographischer Reinigung (Laufmittelgemisch: 80% Dichlormethan, 20% Ethylacetat) weißes Pulver aus Diethylether/Petrolether.

Ausbeute: 62% (0,47g)

Smp.: 142°C

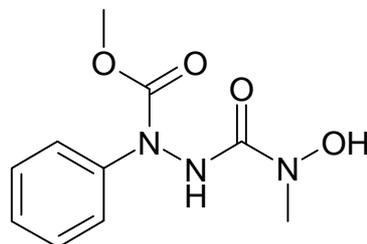
IR(KBr): 3260 cm<sup>-1</sup>, 3190 cm<sup>-1</sup> (NH), 1762 cm<sup>-1</sup> (O-Benzoyl-Carbonyl), 1696 cm<sup>-1</sup> (Semicarbazid-Carbonyl), 1645 cm<sup>-1</sup> (N-Benzoyl-Carbonyl)

<sup>1</sup>H-NMR: δ(ppm): 7.20-8.00 (m, 15H, arom.), 10.28, 10.60 (s, jeweils 1NH)

<sup>13</sup>C-NMR: δ(ppm): 127.8, 128.5, 128.8, 129.5, 130.2, 134.0 (C tert., arom.), 135.0 (C tert., arom.), 158.7 (C quart., C=O)

C<sub>21</sub>H<sub>17</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub> Ber.[%]: C: 67,19 H: 4,56 N: 11,19  
[375,38] Gef.[%]: C: 66,87 H: 4,72 N: 11,03

#### 4-Hydroxy-1-methoxycarbonyl-4-methyl-1-phenylsemicarbazid (**12.1**)



Nach AAV9 aus 0,54g (3 mmol) 4-Hydroxy-4-methyl-1-phenylsemicarbazid **4v** und 0,29g (3 mmol) Chlorameisensäuremethylester.

Umkristallisation aus Dichlormethan/Diethylether/Petrolether liefert die Verbindung als weißes Pulver.

Ausbeute: 90% (0,65g)

Smp.: 166°C

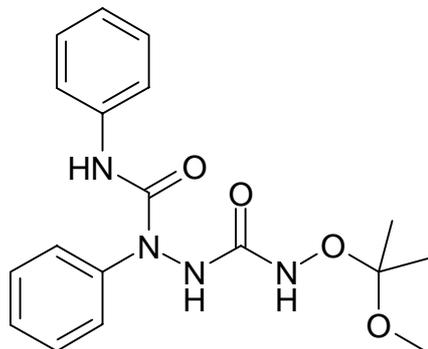
IR(KBr): 3333 cm<sup>-1</sup>, 3177 cm<sup>-1</sup> (NH/OH), 1688 cm<sup>-1</sup> (Carbamat-Carbonyl), 1644 cm<sup>-1</sup> (Semicarbazid-Carbonyl)

<sup>1</sup>H-NMR: δ(ppm): 3.00 (s, 3H, NCH<sub>3</sub>), 3.67 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 7.12-7.41(m, 5H, arom.), 9.68, 9.79 (s, jeweils 1NH/OH)

<sup>13</sup>C-NMR: δ(ppm): 38.0 (NCH<sub>3</sub>), 53.0 (OCH<sub>3</sub>), 128.2 (C tert., arom.), 142.5 (C quart., arom.), 154.9, 158.9 (C quart., beide C=O)

C<sub>10</sub>H<sub>13</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub> Ber.[%]: C: 50,21 H: 5,48 N: 17,56  
[239,23] Gef.[%]: C: 50,33 H: 5,47 N: 17,23

4-(1-Methoxy-1-methylethoxy)-1-phenyl-1-(*N*-phenylcarbamoyl)-semicarbazid (12.2)



0,48g (2 mmol) 4-(1-Methoxy-1-methylethoxy)-1-phenylsemicarbazid **5e** werden in 50 mL Dichlormethan gelöst und wenige Kristalle 4-Dimethylaminopyridin zugesetzt. Unter Eiskühlung werden langsam 0,24g (2 mmol) Phenylisocyanat in 10mL THF hinzuge tropft und danach noch sechs Stunden bei Raumtemperatur rühren gelassen. Nach Entfernen des Lösungsmittels kann die Verbindung durch Ausfällen mit wenig Diethylether erhalten werden. Weißes Pulver nach Umkristallisation aus wenig Dichlormethan und Diethylether/Petrolether.

Ausbeute: 78% (0,56g)

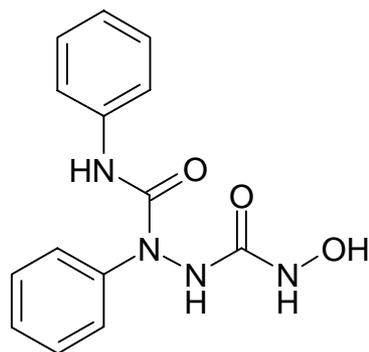
Smp.: 132°C

IR(KBr): 3335 cm<sup>-1</sup>, 3272 cm<sup>-1</sup> (NH), 1684 cm<sup>-1</sup>, 1665 cm<sup>-1</sup> (beide Carbonyle)

<sup>1</sup>H-NMR: δ(ppm): 1.34 (s, 6H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 3.19 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 7.00-7.55 (m, 10H, arom.), 8.77, 9.31, 9.49 (s, jeweils 1NH)

<sup>13</sup>C-NMR: δ(ppm): 22.3 (C( CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 48.9 (OCH<sub>3</sub>), 104.6 (C quart., C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 119.8, 121.0, 122.4, 123.4, 124.6, 128.0, (C tert., arom.), 139.2, 142.4 (C quart., arom.), 154.0, 158.2 (beide C=O)

C <sub>18</sub> H <sub>22</sub> N <sub>4</sub> O <sub>4</sub>	Ber.[%]:	C: 60,32	H: 6,18	N: 15,63
[358,20]	Gef.[%]:	C: 60,45	H: 6,23	N: 15,57

4-(1-Hydroxy)-1-phenyl-1-(N-phenylcarbamoyl)semicarbazid (12.3)

Nach AAV4 aus 0,72g (2 mmol) 4-(1-Methoxy-1-methylethoxy)-1-phenylcarbamoyl-1-phenylsemicarbazid **12.2**.

Weißes Pulver aus Diethylether.

Ausbeute: 55% (0,32g)

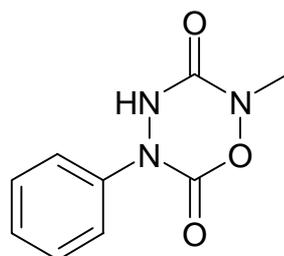
Smp.: 165°C

IR(KBr): 3406 cm<sup>-1</sup>(OH), 3204 cm<sup>-1</sup>(NH), 1663 cm<sup>-1</sup>(beide Carbonyle)

<sup>1</sup>H-NMR: δ(ppm): 7.00-7.55 (m, 10H, arom.), 8.77, 8.80, 9.20, 9.66 (s, jeweils 1NH)

<sup>13</sup>C-NMR: δ(ppm): 119.8, 122.5, 123.1, 124.3, 127.9, 128.4 (C tert., arom.), 139.2, 142.5 (C quart., arom.), 154.0, 159.0 (beide Carbonyle)

C <sub>14</sub> H <sub>14</sub> N <sub>4</sub> O <sub>3</sub>	Ber.[%]:	C: 58,74	H: 4,93	N: 19,57
[286,29]	Gef.[%]:	C: 58,70	H: 4,92	N: 19,46

2-Methyl-5-phenyl-1,2,4,5-oxatriazinan-3,6-dion (13a)

Nach AAV13 aus 0,54g (3 mmol) 4-Hydroxy-4-methyl-1-phenylsemicarbazid **4v** und 0,3g (1,5 mmol) Chlorameisensäuretrichlormethylester (Diphosgen).

Weißes Pulver aus Diethylether.

Ausbeute: 81% (0,5g)

Smp.: 100°C

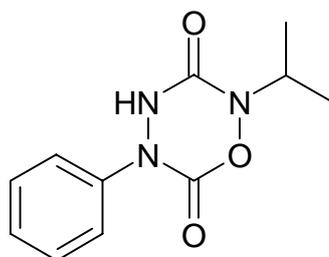
IR(KBr): 3319 cm<sup>-1</sup>(NH), 1751 cm<sup>-1</sup>(C<sup>6</sup>=O), 1633 cm<sup>-1</sup>(C<sup>3</sup>=O)

<sup>1</sup>H-NMR: CDCl<sub>3</sub>, δ(ppm): 3.20 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 7.00 (s, 1NH), 7.25, 7.45, 7.81 (m, insgesamt 5H, arom.)

$^{13}\text{C}$ -NMR:  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta(\text{ppm})$ : 40.7 ( $\text{CH}_3$ ), 118.2, 125.8, 129.1 (C tert., arom.), 136.0 (C quart., arom.), 149.7, 156.7 (C quart., beide Carbonyle)

$\text{C}_9\text{H}_9\text{N}_3\text{O}_3$  Ber.[%]: C: 52,17 H: 4,38 N: 20,28  
[207,19] Gef.[%]: C: 51,71 H: 4,15 N: 19,74

### 5-Phenyl-2-(2-propyl)-1,2,4,5-oxatriazinan-3,6-dion (13b)



Nach AAV13 aus 0,64g (3 mmol) 4-Hydroxy-1-phenyl-2-(2-propyl)semicarbazid **4w** und 0,3g (1,5 mmol) Chlorameisensäuretrichlormethylester (Diphosgen).

Weißes Pulver aus Diethylether.

Ausbeute: 89% (0,63g)

Smp:  $145^\circ\text{C}$

IR(KBr):  $3322\text{ cm}^{-1}$  (NH),  $1772\text{ cm}^{-1}$  ( $\text{C}^6=\text{O}$ ),  $1628\text{ cm}^{-1}$  ( $\text{C}^3=\text{O}$ )

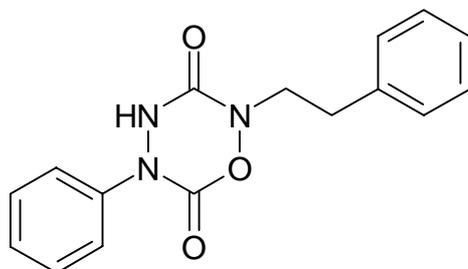
$^1\text{H}$ -NMR:  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta(\text{ppm})$ : 1.28 (d, 6H,  $J = 6.00\text{ Hz}$ ,  $\text{CH}(\underline{\text{C}}\text{H}_3)_2$ ), 4.00 (sept., 1H,  $J = 6.00\text{ Hz}$ ,  $\underline{\text{C}}\text{H}(\text{CH}_3)_2$ ) 6.73 (s, 1H), 7.20, 7.40, 7.80 (m, insgesamt 5H, arom.)

$^{13}\text{C}$ -NMR:  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta(\text{ppm})$ : 17.8 ( $\text{CH}(\underline{\text{C}}\text{H}_3)_2$ ), 53.4 ( $\underline{\text{C}}\text{H}(\text{CH}_3)_2$ ), 118.3, 125.7, 129.1 (C tert., arom.), 136.0 (C quart., arom.), 149.5, 155.8 (C quart., beide Carbonyle)

$\text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{N}_3\text{O}_3$  Ber.[%]: C: 56,16 H: 5,57 N: 17,86

[235,24] Gef.[%]: C: 55,74 H: 5,50 N: 17,21

### 5-Phenyl-2-(2-phenylethyl)-1,2,4,5-oxatriazinan-3,6-dion (13c)



Nach AAV13 aus 0,81g (3 mmol) 4-Hydroxy-1-phenyl-2-(2-phenylethyl)semicarbazid **4y** und 0,3g (1,5 mmol) Chlorameisensäuretrichlormethylester (Diphosgen).

Weißes Pulver aus Diethylether.

Ausbeute: 81% (0,72g)

Smp.: 123°C

IR(KBr): 3330 cm<sup>-1</sup> (NH), 1773 cm<sup>-1</sup> (C<sup>6</sup>=O), 1627 cm<sup>-1</sup> (C<sup>3</sup>=O)

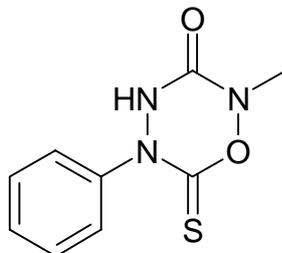
<sup>1</sup>H-NMR: δ(ppm): 2.99 (t, 4H, *J* = 7.00 Hz, Ph-CH<sub>2</sub>), 3.58 (t, 4H, *J* = 7.00 Hz, N-CH<sub>2</sub>) 7.29, 7.45, 7.71 (m, insgesamt 10H, arom.) 10.21 (s, 1NH)

<sup>13</sup>C-NMR: δ(ppm): 31.3 (C sek., Ph-CH<sub>2</sub>), 53.8 (C sek., N-CH<sub>2</sub>), 117.5, 125.2, 126.2, 128.2, 128.8, 129.1 (C tert., arom.), 136.0, 138.6 (C quart., arom.), 148.8, 155.9 (C quart., beide Carbonyle)

C<sub>16</sub>H<sub>15</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub> Ber.[%]: C: 64,64 H: 5,09 N: 14,13

[297,31] Gef.[%]: C: 65,01 H: 5,40 N: 14,30

### 2-Methyl-5-phenyl-6-thioxo-1,2,4,5-oxatriazinan-3-on (14a)



Nach AAV14 aus 0,54g (3 mmol) 4-Hydroxy-4-methyl-1-phenyl-semicarbazid **4v** und 0,35g (3 mmol) Thiophosgen.

Weißes Pulver aus Diethylether.

Ausbeute: 0,71% (0,47g)

Smp.: 117°C

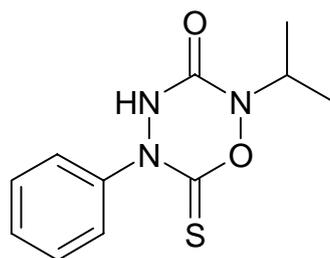
IR(KBr). 3166 cm<sup>-1</sup> (NH), 1670 cm<sup>-1</sup> (C=O)

<sup>1</sup>H-NMR: CDCl<sub>3</sub>, δ(ppm): 2.28 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 7.30-7.55, 8.00 (m, insgesamt 5H, arom.)

<sup>13</sup>C-NMR: CDCl<sub>3</sub>, δ(ppm): 41.3 (CH<sub>3</sub>), 122.5, 128.3, 128.9 (C tert., arom.), 136.3 (C quart., arom.), 161.8 (C quart., C=O), 172.4 (C quart., C=S)

C<sub>9</sub>H<sub>9</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>S Ber.[%]: C: 48,42 H: 4,02 N: 18,82 S: 14,36

[223,26] Gef.[%]: C: 47,92 H: 3,94 N: 18,25 S: 14,20

5-Phenyl-2-(2-propyl)-6-thioxo-1,2,4,5-oxatriazinan-3-on (14b)

Nach AAV14 aus 0,64g (3 mmol) 4-Hydroxy-1-phenyl-4-(2-propyl)-semicarbazid **4w** und 0,35g (3 mmol) Thiophosgen.

Weißes Pulver aus Diethylether.

Ausbeute: 69% (0,52g)

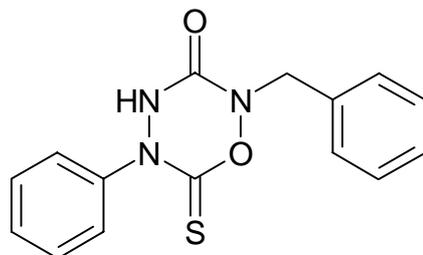
Smp.: 118°C

IR(KBr): 3203 cm<sup>-1</sup> (NH), 1625 cm<sup>-1</sup> (C=O)

<sup>1</sup>H-NMR: CDCl<sub>3</sub>, δ(ppm): 1.28 (d, 6H, *J* = 6.10 Hz, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 4.08 (sept., 1H, *J* = 6.14 Hz, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 6.99 (s, 1NH), 7.35, 7.48, 8.00 (m, insgesamt 5H, arom.)

<sup>13</sup>C-NMR: CDCl<sub>3</sub>, δ(ppm): 17.9 (CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 53.9 (CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 122.5, 128.2, 128.9 (C tert., arom.), 136.4 (C quart., arom.), 160.8 (C quart., C=O), 171.9 (C quart., C=S)

C<sub>11</sub>H<sub>13</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>S Ber.[%]: C: 52,36 H: 5,19 N: 16,65 S: 12,71  
[251,31] Gef.[%]: C: 51,85 H: 4,78 N: 16,10 S: 12,18

2-Benzyl-5-phenyl-6-thioxo-1,2,4,5-oxatriazinan-3on (14c)

Nach AAV14 aus 0,77g (3 mmol) 4-Benzyl-4-hydroxy-1-phenyl-semicarbazid **4x** und 0,35g (3 mmol) Thiophosgen.

Farblose Kristalle aus Diethylether.

Ausbeute: 70% (0,63)

Smp.: 168°C (unter Zersetzung)

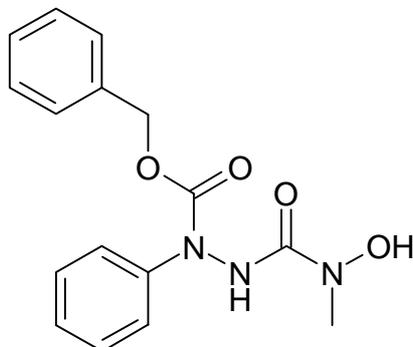
IR(KBr): 3188 cm<sup>-1</sup> (NH), 1655 cm<sup>-1</sup> (C=O)

<sup>1</sup>H-NMR: CDCl<sub>3</sub>, δ(ppm): 4.67 (s, 2H, Ph-CH<sub>2</sub>), 7.32 (m, insgesamt 10H, arom.), 8.05 (s, 1NH)

<sup>13</sup>C-NMR: CDCl<sub>3</sub>, δ(ppm): 53.5 (C sek., -CH<sub>2</sub>-Ph), 122.4, 127.9, 128.1, 128.8 (C tert., arom.), 136.2, 143.6 (C quart., arom.), 158.0 (C quart., C=O), 172.4 (C quart., C=S)

$C_{15}H_{13}N_3O_2S$	Ber.[%]:	C: 60,19	H: 4,38	N: 14,04	S: 10,71
[299,35]	Gef.[%]:	C: 61,00	H: 4,88	N: 14,60	S: 10,18

1-Benzoyloxycarbonyl-4-hydroxy-4-methyl-1-phenylsemicarbazid (15a)



Nach AAV9 aus 1,81g (10 mmol) 4-Hydroxy-4-methyl-1-phenylsemicarbazid **4v** und 1,71g (10 mmol) Chlorameisensäurebenzylester. Nach Entfernen des Lösungsmittels wird die Verbindung mit Diethylether gefällt und nach Umkristallisation aus THF/Diethylether als weißes Pulver erhalten.

Ausbeute: 87% (2,74g)

Smp.: 166°C

IR(KBr): 3221  $cm^{-1}$  (OH), 3156  $cm^{-1}$  (NH), 1688  $cm^{-1}$  (Carbamat-Carbonyl), 1645  $cm^{-1}$  (Semicarbazid-Carbonyl)

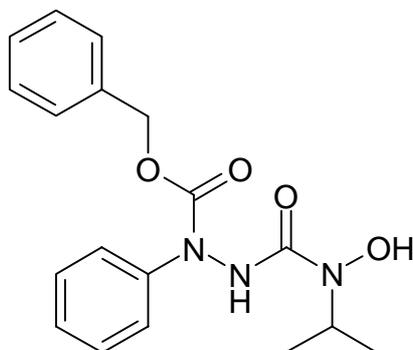
$^1H$ -NMR:  $\delta$ (ppm): 3.00 (s, 3H, NCH<sub>3</sub>), 5.18 (s, 2H, Ph-CH<sub>2</sub>-), 7.16-7.48 (m, insgesamt 10H, arom.), 9.70, 9.85 (s, jeweils 1NH/OH)

$^{13}C$ -NMR:  $\delta$ (ppm): 38.1 (NCH<sub>3</sub>), 66.8 (C sek., Ph-CH<sub>2</sub>-), 127.1, 127.7, 128.2, (C tert., arom.), 136.3, 142.5 (C quart., arom.), 154.3, 159.2 (C quart., beide C=O)

$C_{16}H_{17}N_3O_4$  Ber.[%]: C: 60,94 H: 5,43 N: 13,33

[315,33] Gef.[%]: C: 60,64 H: 5,47 N: 13,24

1-Benzoyloxycarbonyl-4-hydroxy-1-phenyl-4-(2-propyl)semicarbazid (15b)



Nach AAV9 aus 2,12g (10 mmol) 4-Hydroxy-1-phenyl-4-(2-propyl)-semicarbazid **4w** und 1,71g (10 mmol) Chlorameisensäurebenzylester.

Weißes Pulver nach Umkristallisation aus THF/Diethylether.

Ausbeute: 89% (3,05g)

Smp.: 180°C

IR(KBr): 3333, 3144  $\text{cm}^{-1}$  (OH/NH), 1694  $\text{cm}^{-1}$  (Carbamat-Carbonyl), 1638  $\text{cm}^{-1}$  (Semicarbazid- Carbonyl)

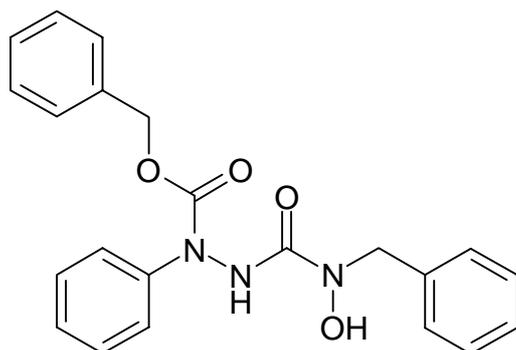
$^1\text{H-NMR}$ :  $\delta$ (ppm): 1.00 (d, 6H,  $J = 5.60$  Hz,  $\text{CH}(\underline{\text{C}}\text{H}_3)_2$ ), 4.19 (sept., 1H,  $J = 5.60$  Hz,  $\underline{\text{C}}\text{H}(\text{CH}_3)_2$ ), 5.16 (s, 2H, Ph- $\underline{\text{C}}\text{H}_2$ -), 7.16-7.48 (m, insgesamt 10H, aromat.), 9.15, 9.83 (s, jeweils 1NH/OH)

$^{13}\text{C-NMR}$ :  $\delta$ (ppm): 18.4 ( $\underline{\text{C}}\text{H}(\underline{\text{C}}\text{H}_3)_2$ ), 49.1 ( $\underline{\text{C}}\text{H}(\text{CH}_3)_2$ ), 66.8 (C sek., Ph- $\underline{\text{C}}\text{H}_2$ -), 127.2, 127.7, 128.1, (C tert., aromat.), 136.2, 142.5 (C quart., aromat.), 154.3, 159.2 (C quart., beide C=O)

$\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_4$  Ber.[%]: C: 62,96 H: 6,16 N: 12,24

[343,38] Gef.[%]: C: 62,39 H: 6,18 N: 12,45

#### 4-Benzyl-1-benzyloxycarbonyl-4-hydroxy-1-phenylsemicarbazid (15c)



Nach AAV9 aus 1,29g (5 mmol) 4-Benzyl-4-hydroxy-1-phenylsemicarbazid **4x** und 0,86g (5 mmol) Chlorameisensäurebenzylester.

Weißes Pulver nach Umkristallisation aus THF/Diethylether.

Ausbeute: 88% (1,62g)

Smp.: 187°C

IR(KBr): 3322, 3200  $\text{cm}^{-1}$  (OH/NH), 1688  $\text{cm}^{-1}$  (Carbamat-Carbonyl), 1634  $\text{cm}^{-1}$  (Semicarbazid- Carbonyl)

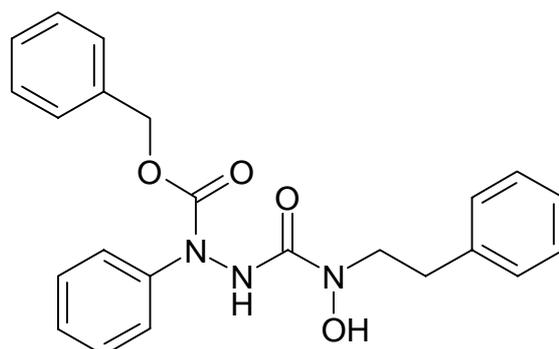
$^1\text{H-NMR}$ :  $\delta$ (ppm): 4.68 (s, 2H, Ph- $\underline{\text{C}}\text{H}_2$ -N), 5.19 (s, 2H, Ph- $\underline{\text{C}}\text{H}_2$ -O), 7.14-7.48 (m, 15H, aromat.), 9.70, 9.98 (s, jeweils 1NH/OH)

$^{13}\text{C-NMR}$ :  $\delta$ (ppm): 53.6 (C sek., N- $\underline{\text{C}}\text{H}_2$ Ph), 66.8 (C sek., O- $\underline{\text{C}}\text{H}_2$ -Ph), 126.8, 127.1, 127.8, 128.0, 128.2 (C tert., aromat.), 136.3, 137.2 (C quart., aromat.), 142.5, 158.8 (C quart., C=O)

$\text{C}_{22}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_4$  Ber.[%]: C: 67,51 H: 5,41 N: 10,74

[391,42] Gef.[%]: C: 67,01 H: 5,90 N: 10,17

1-Benzoyloxycarbonyl-4-hydroxy-1-phenyl-4-(2-phenylethyl)semicarbazid (15d)



Nach AAV9 aus 1,36g (5 mmol) 4-Hydroxy-1-phenyl-4-(2-phenylethyl)-semicarbazid **4y** und 0,86g (5 mmol) Chlorameisensäurebenzylester.

Weißes Pulver nach Umkristallisation aus THF/Diethylether.

Ausbeute: 82% (1,50g)

Smp.: 192°C

IR(KBr): 3313 cm<sup>-1</sup> (OH), 3162 cm<sup>-1</sup> (NH), 1702 cm<sup>-1</sup> (Carbamat-Carbonyl), 1644 cm<sup>-1</sup> (Semicarbazid-Carbonyl)

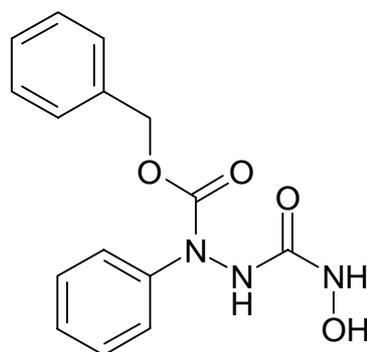
<sup>1</sup>H-NMR: δ(ppm): 2.79 (t, 2H, *J* = 7.12 Hz, CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-Ph), 3.58 (t, 2H, *J* = 7.12 Hz, CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-Ph), 5.16 (s, 2H, Ph-CH<sub>2</sub>-O), 7.16-7.48 (m, insgesamt 10H, arom.), 9.70, 9.90 (s, jeweils 1NH/OH)

<sup>13</sup>C-NMR: δ(ppm): 32.1 (C sek., CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-Ph), 51.3 (C sek., CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-Ph), 66.8 (C sek., Ph-CH<sub>2</sub>-), 125.9, 127.2, 127.7, 128.2, 128.5 (C tert., arom.), 136.3, 138.9, 142.5 (C quart., arom.), 154.3, 158.7 (C quart., C=O)

C<sub>23</sub>H<sub>23</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub> Ber.[%]: C: 68,13 H: 5,71 N: 10,36

[405,45] Gef.[%]: C: 67,96 H: 5,85 N: 10,29

1-Benzoyloxycarbonyl-4-hydroxy-1-phenylsemicarbazid (15e)



Nach AAV9 aus 1,67g (10 mmol) 4-Hydroxy-1-phenylsemicarbazid **7e** und 1,71g (10 mmol) Chlorameisensäurebenzylester.

Nach Entfernen des Lösungsmittels wird die Verbindung mit Diethylether gefällt und nach Umkristallisation aus THF/Diethylether als weißes Pulver erhalten.

Ausbeute: 64% (1,93g)

Smp.: 178°C

IR(KBr): 3220 cm<sup>-1</sup> (NH/OH), 1698 cm<sup>-1</sup> (Carbamat-Carbonyl), 1636 cm<sup>-1</sup> (Semicarbazid-Carbonyl)

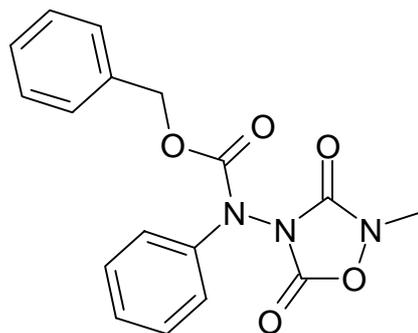
<sup>1</sup>H-NMR: δ(ppm): 5.20 (s, 2H, C H<sub>2</sub>-Ph), 7.13-7.50 (m, insgesamt 10H, arom.), 8.82, 9.04, 9.70 (s, jeweils 1NH/OH)

<sup>13</sup>C-NMR: δ(ppm): 66.8 (C sek., Ph- CH<sub>2</sub>-), 127.2, 127.7, 128.2, 128.3 (C tert., arom.), 135.4, 142.5 (C quart., arom.), 153.3, 158.9 (C quart., C=O)

C<sub>15</sub>H<sub>15</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub> Ber.[%]: C: 59,80 H: 5,02 N: 13,95

[301,30] Gef.[%]: C: 59,26 H: 4,74 N: 14,01

### 2-Methyl-4-(*N*-phenyl-benzyloxyamido)-1,2,4-oxadiazolidin-3,5-dion<sup>a</sup> (16a)



Nach AAV5 aus 0,95g (3 mmol) 1-Benzyloxycarbonyl-4-hydroxy-4-methyl-1-phenylsemicarbazid **15a** und 0,49g (3 mmol) CDI.

Farblose Kristalle aus Dichlormethan/Diethylether/Petrolether nach säulenchromatographischer Reinigung (Laufmittelgemisch: 80% Dichlormethan, 20% Ethylacetat).

Ausbeute: 72% (0,74g)

Smp.: 82°C

IR(KBr): 1838 cm<sup>-1</sup> (C<sup>5</sup>- Ringcarbonyl), 1766 cm<sup>-1</sup> (C<sup>3</sup>- Ringcarbonyl), 1738 cm<sup>-1</sup> (acycl. Carbamat)

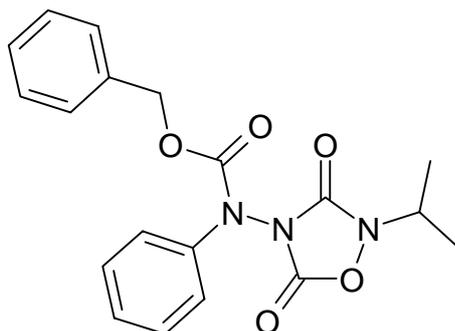
<sup>1</sup>H-NMR: δ(ppm): 3.40 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 5.38 (s, 2H, Ph-CH<sub>2</sub>-), 7.26–7.53 (m, 10H, arom.)

<sup>a</sup> Nach IUPAC-Nomenklatur ist die Verbindung wegen der höheren Rangfolge der acyclischen Carbaminsäurestruktur als *N*-(3,5-Dioxo-1,2,4-oxadiazolidin-4-yl)-*N*-phenylcarbamidsäurebenzylester zu bezeichnen. Da jedoch die Benzyloxycarbonyl-Funktion als temporäre Schutzgruppe eingeführt wurde, bevorzuge ich für diese und die folgenden Verbindungen den zugrundeliegenden Heterocyclus als Stammnamen.

$^{13}\text{C-NMR}$ :  $\delta(\text{ppm})$ : 36.3 ( $\text{CH}_3$ ), 68.9 (C sek., Ph- $\text{CH}_2$ -), 127.3, 127.6, 128.2, 128.3, 128.4, 129.2 (C tert., arom.), 135.0, 138.0 (C quart., arom.), 149.2, 153.2 (C. quart., cycl. C=O), das quartäre Signal für die Benzyloxycarbonylfunktion fehlt oder es kommt zu Signalüberlappung

$\text{C}_{17}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{O}_5$  Ber.[%]: C: 59,82 H: 4,43 N: 12,31  
[341,32] Gef.[%]: C: 60,07 H: 4,52 N: 12,35

4-(N-Phenyl-benzyloxyamido)-2-(2-propyl)-1,2,4-oxadiazolidin-3,5-dion  
**(16b)**



Nach AAV5 aus 1,03g (3 mmol) 1-Benzyloxycarbonyl-4-hydroxy-1-phenyl-4-(2-propyl)semicarbazid **15b** und 0,49g (3 mmol) CDI.

Hellgelbes, zähes Öl nach säulenchromatographischer Reinigung (Laufmittelgemisch: 80% Dichlormethan, 20% Ethylacetat).

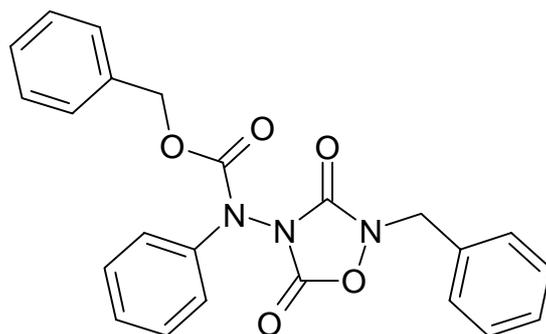
Ausbeute: 69% (0,76g)

IR(Film):  $1838\text{ cm}^{-1}$  ( $\text{C}^5$ - Ringcarbonyl),  $1766\text{ cm}^{-1}$  ( $\text{C}^3$ - Ringcarbonyl),  $1744\text{ cm}^{-1}$  (acycl. Carbamat)

$^1\text{H-NMR}$ :  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta(\text{ppm})$ : 1.35 (s, 6H,  $\text{CH}(\text{C}(\text{H}_3)_2)$ ), 4.32 (m, 1H,  $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ), 5.23 (s, 2H, Ph- $\text{CH}_2$ -), 7.13-7.60 (m, 10H, arom.)

$^{13}\text{C-NMR}$ :  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta(\text{ppm})$ : 30.3 ( $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ), 53.7 ( $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ), 69.5 (C sek., Ph- $\text{CH}_2$ -), 127.2, 128.6, 129.4 (C tert., arom.), 135.0, 138.0 (C quart., arom.), 149.4, 153.0 (C. quart., cycl. C=O), das quartäre Signal für die Benzyloxycarbonyl-funktion fehlt oder es kommt zu Signalüberlappung

$\text{C}_{19}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_5$  Ber.[%]: C: 61,78 H: 5,18 N: 11,38  
[369,38] Gef.[%]: C: 62,36 H: 5,37 N: 12,16

2-Benzyl-4-(N-phenyl-benzyloxyamido)-1,2,4-oxadiazolidin-3,5-dion (16c)

Nach AAV5 aus 1,17g (3 mmol) 4-Benzyl-1-benzyloxycarbonyl-4-hydroxy-1-phenylsemicarbazid **15c** und 0,49g (3 mmol) CDI.

Weißes Pulver aus Dichlormethan/Diethylether/Petrolether nach säulenchromatographischer Reinigung (Laufmittelgemisch: 80% Dichlormethan, 20% Ethylacetat).

Ausbeute: 65% (0,81g)

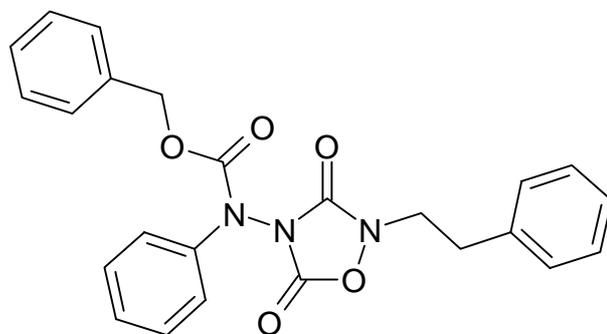
Smp.: 92°C

IR(KBr): 1838 cm<sup>-1</sup> (C<sup>5</sup>- Ringcarbonyl), 1766 cm<sup>-1</sup> (C<sup>3</sup>- Ringcarbonyl), 1735 cm<sup>-1</sup> (acycl. Carbamat)

<sup>1</sup>H-NMR: CDCl<sub>3</sub>, δ(ppm): 4.87 (s, 2H, N-C H<sub>2</sub>-Ph), 5.21 (s, 2H, O-CH<sub>2</sub>-Ph), 7.10-7.53 (m, 15H, arom.)

<sup>13</sup>C-NMR: CDCl<sub>3</sub>, δ(ppm): 53.8 (C sek., N- CH<sub>2</sub>-Ph), 69.4 (C sek., O-CH<sub>2</sub>-Ph), 127.7, 128.5, 128.6, 128.9, 129.4 (C tert., arom.), 128.7, 129.0, 134.8 (C quart., arom.), 137.9, 153.2 (C quart., C=O), ein quartäres Signal für die Benzyloxycarbonylfunktion fehlt oder es kommt zu Peaküberlappung

C <sub>23</sub> H <sub>19</sub> N <sub>3</sub> O <sub>5</sub>	Ber.[%]:	C: 66,18	H: 4,59	N: 10,07
[417,42]	Gef.[%]:	C: 65,67	H: 4,63	N: 10,00

4-(N-Phenyl-benzyloxyamido)-2-(2-phenylethyl)-1,2,4-oxadiazolidin-3,5-dion (16d)

Nach AAV5 aus 1,17g (3 mmol) 1-Benzylloxycarbonyl-4-hydroxy-1-phenyl-4-(2-phenylethyl)semicarbazid **15d** und 0,49g (3 mmol) CDI.

Hellgelbes, im Eisfach erstarrendes Öl nach säulenchromatographischer Reinigung (Laufmittelgemisch: 80% Dichlormethan, 20% Ethylacetat).

Ausbeute: 64% (0,83g)

IR(Film):

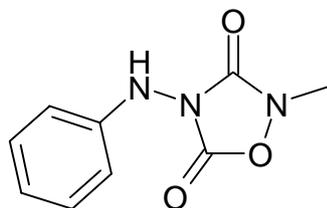
$^1\text{H-NMR}$ :  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta(\text{ppm})$ : 2.90 (2H, Ph-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>), 4.01 (2H, Ph-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-), 5.20 (s, 2H, O-CH<sub>2</sub>-), 7.04-7.52 (n, 15H, arom.)

$^{13}\text{C-NMR}$ :  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta(\text{ppm})$ : 32.0 (C sek., Ph-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-), 50.9 (C sek., Ph-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-), 69.4 (C sek., Ph-CH<sub>2</sub>-O), 127.2, 128.5, 128.6, 128.8, 129.2 (C tert., arom.), 138.2 (C quart., arom.), 151.5 (C quart., C=O), drei Signale für quart. C fehlen

$\text{C}_{24}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_5$  Ber. [%]: C: 66,81 H: 4,91 N: 9,74

[431,45] Gef. [%]: C: 66,51 H: 5,16 N: 9,36

### 2-Methyl-4-phenylamino-1,2,4-oxadiazolidin-3,5-dion (17a)



Nach AAV10 aus 0,68g (2 mmol) 2-Methyl-4-(*N*-phenyl-benzyloxyamido)-1,2,4-oxadiazolidin-3,5-dion **16a**.

Farblose Kristalle aus Diethylether/Petrolether nach säulenchromatographischer Reinigung (Laufmittelgemisch: 80% Dichlormethan, 20% Ethylacetat).

Ausbeute: 78% (0,32g)

Smp.: 106°C

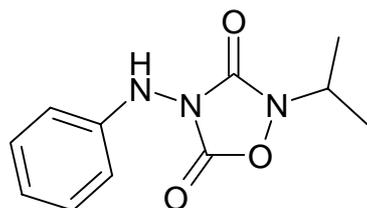
IR(KBr): 3355  $\text{cm}^{-1}$  (NH), 1833  $\text{cm}^{-1}$  (C<sup>5</sup>=O), 1750  $\text{cm}^{-1}$  (C<sup>3</sup>=O)

$^1\text{H-NMR}$ :  $\delta(\text{ppm})$ : 3.39 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 6.86, 7.21 (m, insgesamt 5H, arom.), 8.73 (s, 1NH)

$^{13}\text{C-NMR}$ :  $\delta(\text{ppm})$ : 36.9 (CH<sub>3</sub>), 112.8, 121.1, 128.5 (C tert., arom.), 145.7 (C quart., arom.), 151.5, 156.1 (C quart., beide C=O)

$\text{C}_9\text{H}_9\text{N}_3\text{O}_3$  Ber. [%]: C: 52,17 H: 4,37 N: 20,28

[207,19] Gef. [%]: C: 52,18 H: 4,53 N: 19,74

4-Phenylamino-2-(2-propyl)-1,2,4-oxadiazolidin-3,5-dion (17b)

Nach AAV10 aus 0,74g (2 mmol) 4-(*N*-Phenyl-benzyloxyamido)-2-(2-propyl)-1,2,4-oxadiazolidin-3,5-dion **16b**.

Farblose Kristalle aus Diethylether/Petrolether nach säulenchromatographischer Reinigung (Laufmittelgemisch: 80% Dichlormethan, 20% Ethylacetat).

Ausbeute: 49% (0,23g)

Smp.: 56°C

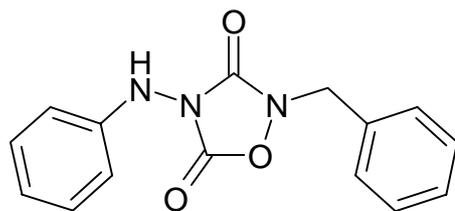
IR(KBr): 3273 cm<sup>-1</sup> (NH), 1837 cm<sup>-1</sup> (C<sup>5</sup>- Ringcarbonyl), 1750 cm<sup>-1</sup> (C<sup>3</sup>- Ringcarbonyl)

<sup>1</sup>H-NMR: δ(ppm): 1.30 (d, 6H, *J* = 6.30 Hz, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 4.34 (sept., 1H, *J* = 6.30 Hz, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 6.70, 6.90, 7.26 (m, insgesamt 5H, arom.), 8.87 (s, 1NH)

<sup>13</sup>C-NMR: δ(ppm): 18.3 (CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 53.0 (CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 112.2, 120.8, 129.2 (C tert., arom.), 145.0 (C quart., arom.), 151.0, 154.7 (C quart., beide C=O)

C<sub>11</sub>H<sub>13</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub> Ber.[%]: C: 56,16 H: 5,57 N: 17,86

[235,24] Gef.[%]: C: 55,89 H: 5,12 N: 17,48

2-Benzyl-4-phenylamino-1,2,4-oxadiazolidin-3,5-dion (17c)

Nach AAV11 aus 0,83g (2 mmol) 2-Benzyl-4-(*N*-phenyl-benzyloxyamido)-1,2,4-oxadiazolidin-3,5-dion **16c**, 0,50g (4 mmol) Thioanisol und 0,60g (4 mmol) Trifluormethansulfonsäure.

Weißes Pulver nach säulenchromatographischer Reinigung (Laufmittelgemisch: 50% Petrolether, 40% Dichlormethan, 10% Ethylacetat, zuerst eluiert Thioanisol).

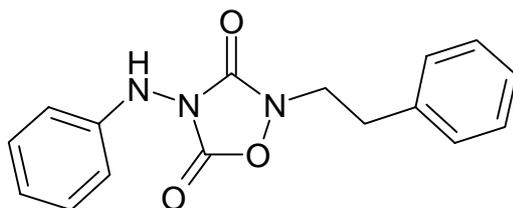
Ausbeute: 54% (0,31g)

Smp.: 119°C

IR(KBr): 3344 cm<sup>-1</sup> (NH), 1822 cm<sup>-1</sup> (C<sup>5</sup>- Ringcarbonyl), 1755 cm<sup>-1</sup> (C<sup>3</sup>- Ringcarbonyl)

<sup>1</sup>H-NMR:  $CDCl_3$ ,  $\delta$ (ppm): 4.90 (s, 2H, Ph-C H<sub>2</sub>-), 6.07 (s, 1NH), 6.95-7.50 (m, insgesamt 10H, aromat.)  
<sup>13</sup>C-NMR:  $CDCl_3$ ,  $\delta$ (ppm): 54.3 (C sek., Ph- CH<sub>2</sub>-), 114.0, 123.2, 129.3, 129.5 (C tert., aromat.), 132.0, 143.6 (C quart., aromat.), 150.5, 155.1 (C quart., beide C=O)  
 C<sub>15</sub>H<sub>13</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub> Ber.[%]: C: 63,60 H: 4,63 N: 14,83  
 [283,29] Gef.[%]: C: 63,33 H: 5,03 N: 14,29

4-Phenylamino-2-(2-phenylethyl)-1,2,4-oxadiazolidin-3,5-dion (17d)



Nach AAV10 aus 0,86g (2 mmol) 4-(*N*-Phenyl-benzyloxyamido)-2-(2-phenylethyl)-1,2,4-oxadiazolidin-3,5-dion **16d**.

Farblose Kristalle aus Diethylether/Petrolether nach säulenchromatographischer Reinigung (Laufmittelgemisch: 60% Dichlormethan, 20% Ethylacetat, 20% Petrolether).

Ausbeute: 56% (0,33g)

Smp.: 86°C

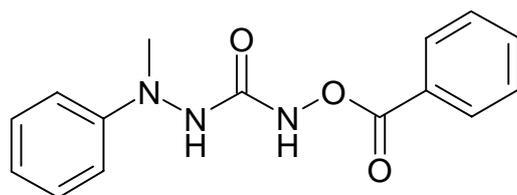
IR(KBr): 3270 cm<sup>-1</sup> (NH), 1832 cm<sup>-1</sup> (C<sup>5</sup>- Ringcarbonyl), 1750 cm<sup>-1</sup> (C<sup>3</sup>- Ringcarbonyl)

<sup>1</sup>H-NMR:  $\delta$ (ppm): 3.08 (t, 2H,  $J = 7.12$  Hz, CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-Ph), 4.07 (t, 2H,  $J = 7.12$  Hz, CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-Ph), 5.98 (s, 1NH), 6.71, 7.00, 7.29 (m, insgesamt 10H, aromat.)

<sup>13</sup>C-NMR:  $\delta$ (ppm): 32.8 (C sek., CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-Ph), 50.3 (C sek., CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-Ph), 114.4, 123.3, 127.2, 128.9, 129.5 (C tert., aromat.), 136.2, 143.8 (C quart., aromat.), 150.6, 153.9 (C quart., C=O)

C<sub>16</sub>H<sub>15</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub> Ber.[%]: C: 64,64 H: 5,09 N: 14,13

[297,31] Gef.[%]: C: 64,30 H: 5,16 N: 13,80

4-Benzoyloxy-1-methyl-1-phenylsemicarbazid (18a)

0,54g (3 mmol) 4-Hydroxy-1-methyl-1-phenylsemicarbazid **7d** werden in 20mL THF suspendiert und unter Eiskühlung zuerst 0,3g (3 mmol) Triethylamin zugesetzt und anschließend langsam eine Lösung von 0,42g (3 mmol) Benzoylchlorid in 10mL Dichlormethan zugetropft. Die Reaktion ist abgeschlossen, wenn die Lösung keine blaue Fe(III)-Reaktion mehr zeigt. Der ausfallende Niederschlag wird abgesaugt und das Filtrat vom Lösungsmittel befreit und mit Dichlormethan aufgenommen. Die organische Phase wird mit Wasser gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet, das nach Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum anfallende Öl mit Diethylether/Petrolether zur Kristallisation gebracht und auf diese Weise die Verbindung als weißes Pulver erhalten.

Ausbeute: 45% (0,38g)

Smp.: 99°C

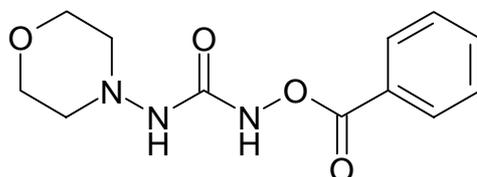
IR(KBr): 3300 cm<sup>-1</sup>, 3200 cm<sup>-1</sup> (NH), 1754 cm<sup>-1</sup> (Benzoyl-Carbonyl), 1696 cm<sup>-1</sup> (Semicarbazid-Carbonyl)

<sup>1</sup>H-NMR: δ(ppm): 3.10 (CH<sub>3</sub>), 6.82, 6.91, 7.23, 7.57, 7.71, 8.03 (m, insgesamt 10H), 9.10, 10.55 (s, jeweils 1NH)

<sup>13</sup>C-NMR: δ(ppm): 41.0 (CH<sub>3</sub>), 113.3, 128.5, 128.6, 128.9, 129.3, 133.9 (C tert., arom.), 127.4, 150.2 (C quart., arom.), 158.0 (C quart., Semicarbazid-Carbonyl), 165.2 (C quart., Benzoyl-Carbonyl)

C<sub>15</sub>H<sub>15</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub> Ber.[%]: C: 63,15 H: 5,30 N: 16,82

[285,30] Gef.[%]: C: 63,20 H: 5,45 N: 15,73

1-Benzoyloxy-3-(4-morpholino)harnstoff (18b)

Aus 0,48g (3 mmol) 1-Hydroxy-3-(4-morpholino)harnstoff **7b** nach der für **18a** beschriebenen Arbeitsvorschrift. Weißes Pulver aus Diethylether/Petrolether.

Ausbeute: 66% (0,52g)

Smp.: 107°C

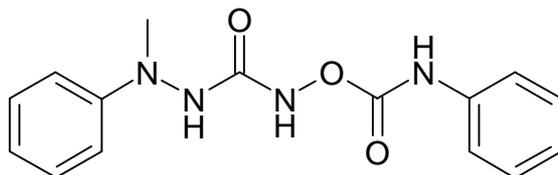
IR(KBr): 3322 cm<sup>-1</sup>, 3211 cm<sup>-1</sup> (NH), 1748 cm<sup>-1</sup> (Benzoyl-Carbonyl), 1696 cm<sup>-1</sup> (Semicarbazid-Carbonyl)

<sup>1</sup>H-NMR: δ(ppm): 2.77 (s, 4H, Methylenprotonen an C<sup>3</sup>/C<sup>5</sup> des Morpholins), 3.84 (s, 4H, *J* = 4.56 Hz, Methylenprotonen an C<sup>2</sup>/C<sup>6</sup> des Morpholins), 7.58, 7.72, 8.00 (m, insgesamt 5H, arom.), 8.17, 10.35 (s, jeweils 1NH)

<sup>13</sup>C-NMR: δ(ppm): 55.6 (C sek., C<sup>3</sup>/C<sup>5</sup> des Morpholins), 65.8 (C sek., C<sup>2</sup>/C<sup>6</sup> des Morpholins), 128.9, 129.1, 133.9 (C tert., arom.), 127.6 (C quart., arom.), 157.5 (C quart., Semicarbazid-Carbonyl), 165.3 (C quart., Benzoyl-Carbonyl)

C <sub>12</sub> H <sub>15</sub> N <sub>3</sub> O <sub>4</sub>	Ber.[%]:	C: 54,33	H: 5,60	N: 15,84
[265,27]	Gef.[%]:	C: 53,97	H: 5,67	N: 15,27

1-Methyl-4-phenylcarbamoyloxy-1-phenylsemicarbazid (19a)



0,54g (3 mmol) 4-Hydroxy-1-methyl-1-phenylsemicarbazid **7d** werden in 30mL Dichlormethan suspendiert und nach Zugabe weniger Kristalle 4-Dimethylaminopyridin eine Lösung von 0,36g Phenylisocyanat in 10mL Dichlormethan zugetropft. Es wird acht Stunden bei Raumtemperatur rühren gelassen und nach ausbleibender Eisen(III)-Reaktion der ausfallende Niederschlag abgesaugt. Umkristallisation aus Dichlormethan/Diethylether.

Ausbeute: 87% (0,78g)

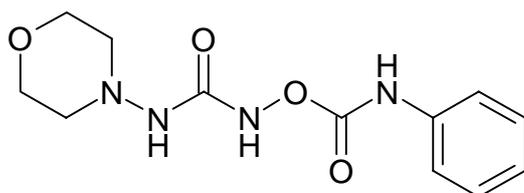
Smp.: 118°C

IR(KBr): 3301 cm<sup>-1</sup>, 3240 cm<sup>-1</sup> (NH), 1762 cm<sup>-1</sup> (Carbamoyl-Carbonyl), 1676 cm<sup>-1</sup> (Semicarbazid-Carbonyl)

<sup>1</sup>H-NMR: δ(ppm): 3.08 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 6.48-7.60 (m, insgesamt 10H, arom.), 8.95, 10.06, 10.23 (s, jeweils 1NH)

<sup>13</sup>C-NMR: δ(ppm): 41.4 (CH<sub>3</sub>), 112.3, 113.8, 115.5, 118.2, 122.8, 128.8 (C tert., arom.), 138.4, 150.3 (C quart., arom.), 153.2, 158.4 (C quart., C=O)

C <sub>15</sub> H <sub>16</sub> N <sub>4</sub> O <sub>3</sub>	Ber.[%]:	C: 59,99	H: 5,37	N: 18,66
[265,27]	Gef.[%]:	C: 59,96	H: 5,36	N: 18,50

3-(4-Morpholino)-1-(phenylcarbamoyloxy)harnstoff (19b)

Aus 0,48g (3 mmol) 1-Hydroxy-3-(4-morpholino)harnstoff **7b** nach der für **19a** angegebenen Arbeitsvorschrift. Weißes Pulver aus Dichlormethan/Petrolether.

Ausbeute: 87% (0,73g)

Smp.: 148°C

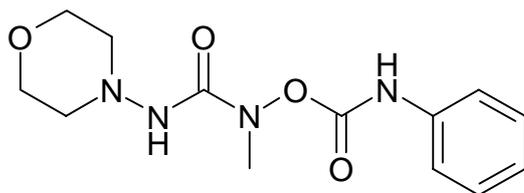
IR(KBr): 3229 cm<sup>-1</sup> (NH), 1765 cm<sup>-1</sup> (Carbamoyl-Carbonyl), 1684 cm<sup>-1</sup> (Semicarbazid-Carbonyl)

<sup>1</sup>H-NMR: δ(ppm): 2.75 (t, 4H, *J* = 4.56 Hz, Methylenprotonen an C<sup>3</sup>/C<sup>5</sup> des Morpholins), 3.69 (t, 4H, *J* = 4.56 Hz, Methylenprotonen an C<sup>2</sup>/C<sup>6</sup> des Morpholins), 7.06, 7.30, 7.49 (m, insgesamt 5H, arom.), 8.02, 10.05, 10.10 (s, jeweils 1NH)

<sup>13</sup>C-NMR: δ(ppm): 55.4 (C sek., C<sup>3</sup>/C<sup>5</sup> des Morpholins), 65.9 (C sek., C<sup>2</sup>/C<sup>6</sup> des Morpholins), 118.2, 122.8, 128.8 (C tert., arom.), 138.4 (C quart., arom.), 153.5 (C quart., Semicarbazid-Carbonyl), 158.0 (C quart., Carbamoyl-Carbonyl)

C<sub>12</sub>H<sub>16</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub> Ber.[%]: C: 51,42 H: 5,75 N: 19,99

[280,28] Gef.[%]: C: 50,95 H: 5,84 N: 19,75

1-Methyl-3-(4-morpholino)-1-(phenylcarbamoyloxy)harnstoff (19c)

0,52g (3 mmol) 1-Hydroxy-1-methyl-3-(4-morpholino)harnstoff **4h** werden in 50mL Dichlormethan gelöst und nach Zugabe weniger Kristalle 4-Dimethylaminopyridin eine Lösung von 0,36g Phenylisocyanat in 10mL Dichlormethan zugetropft. Es wird zwei Stunden bei Raumtemperatur gerührt und nach ausbleibender Eisen(III)-Reaktion der ausfallende Niederschlag abgesaugt. Umkristallisation aus Dichlormethan/Diethylether.

Ausbeute: 94% (0,55g)

Smp.: 114°C

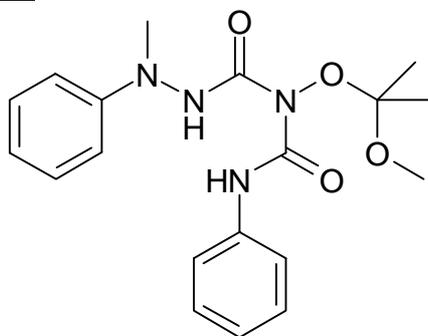
IR(KBr): 3307 cm<sup>-1</sup>, 3234 cm<sup>-1</sup> (NH), 1752 cm<sup>-1</sup> (Carbamoyl-Carbonyl), 1687 cm<sup>-1</sup> (Semicarbazid-Carbonyl)

$^1\text{H-NMR}$ :  $\delta(\text{ppm})$ : 2.79 (t, 4H,  $J = 4.50$  Hz, Methylenprotonen an  $\text{C}^3/\text{C}^5$  des Morpholins), 3.59 (t, 4H,  $J = 4.50$  Hz, Methylenprotonen an  $\text{C}^2/\text{C}^6$  des Morpholins), 7.01, 7.32, 7.53 (m, insgesamt 5H, aromat.), 8.40, 9.90 (s, jeweils 1NH)

$^{13}\text{C-NMR}$ :  $\delta(\text{ppm})$ : 37.8 (NCH<sub>3</sub>), 54.6 (C sek.,  $\text{C}^3/\text{C}^5$  des Morpholins), 66.0 (C sek.,  $\text{C}^2/\text{C}^6$  des Morpholins), 118.3, 122.9, 128.8 (C tert., aromat.), 138.3 (C quart., aromat.), 151.5 (C quart., Semicarbazid-Carbonyl), 157.8 (C quart., Carbamoyl-Carbonyl)

$\text{C}_{13}\text{H}_{18}\text{N}_4\text{O}_4$	Ber.[%]:	C: 53,05	H: 6,16	N: 19,04
[294,31]	Gef.[%]:	C: 52,58	H: 6,20	N: 18,61

4-(1-Methoxy-1-methylethoxy)-1-methyl-1-phenyl-3-phenylcarbamoyl-semicarbazid (20a)



1,01g (4 mmol) 4-(1-Methoxy-1-methylethoxy)-1-methyl-1-phenyl-semicarbazid **5d** werden in 30mL Dichlormethan gelöst und mit 0,50g (4,5 mmol) Kalium-*tert*-butylat versetzt. Nach 10 Minuten Rühren wird unter Eiskühlung 0,48g (4 mmol) Phenylisocyanat zugetropft und weitere 40 Minuten bei Raumtemperatur rühren gelassen. Nachfolgend wird zu der Lösung 10mL Eiswasser gegeben und mit verdünnter Salzsäure vorsichtig ein neutraler pH-Wert eingestellt. Die organische Phase wird abgetrennt, getrocknet und das nach Entfernen des Lösungsmittels erhaltene Öl säulenchromatographisch gereinigt (Laufmittelgemisch: 80% Dichlormethan, 20% Ethylacetat). Weißes Pulver nach Umkristallisation aus Dichlormethan/ Diethylether/Petrolether.

Ausbeute: 55% (0,81g)

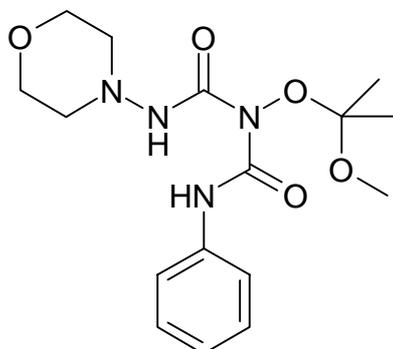
Smp.: 115°C

IR(KBr): 3299  $\text{cm}^{-1}$ , 3233  $\text{cm}^{-1}$  (NH), 1733  $\text{cm}^{-1}$  (Semicarbazid-Carbonyl), 1672  $\text{cm}^{-1}$  (Carbamoyl-Carbonyl)

$^1\text{H-NMR}$ :  $\delta(\text{ppm})$ : 1.32 (d, 6H,  $J = 11.7$  Hz,  $\text{C}(\text{CH}_3)_2$ ), 3.24 (s, 6H,  $\text{OCH}_3$  und  $\text{NCH}_3$ ), 6.77, 6.88, 7.09, 7.29, 7.49 (m, insgesamt 10H, aromat.), 10.45, 10.80 (s, jeweils 1NH)

$\text{C}_{19}\text{H}_{24}\text{N}_4\text{O}_4$	Ber.[%]:	C: 61,28	H: 6,50	N: 15,04
[372,42]	Gef.[%]:	C: 60,83	H: 6,42	N: 14,89

1-(1-Methoxy-1-methylethoxy)-3-(4-morpholino)-1-(phenylcarbamoyl)-harnstoff (20b)



Aus 0,70g (4 mmol) 1-(1-Methoxy-1-methylethoxy)-3-(4-morpholino)harnstoff **5b** nach der für **20a** angegebenen Arbeitsvorschrift. Weißes Pulver nach Umkristallisation aus Dichlormethan/ Diethylether/Petrolether.

Ausbeute: 49% (0,69g)

Smp.: 92°C

IR(KBr): 3296 cm<sup>-1</sup> (NH), 1724 cm<sup>-1</sup> (Semicarbazid-Carbonyl), 1686 cm<sup>-1</sup> (Carbamoyl-Carbonyl)

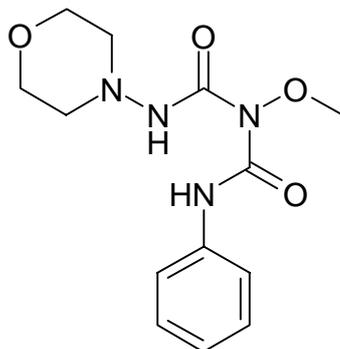
<sup>1</sup>H-NMR: δ(ppm): 1.37 (s, 6H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 3.29 (t, 4H, *J* = 4.60 Hz, Methylenprotonen an C<sup>3</sup>/C<sup>5</sup> des Morpholins), 3.30 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.76 (t, 4H, *J* = 4.60 Hz, Methylenprotonen an C<sup>2</sup>/C<sup>6</sup> des Morpholins), 7.12, 7.35, 7.51 (m, insgesamt 5H, arom.)  
10.10, 10.41 (s, jeweils 1NH)

<sup>13</sup>C-NMR: δ(ppm): 22.6 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 49.2 (OCH<sub>3</sub>), 51.3 (C sek., C<sup>3</sup>/C<sup>5</sup> des Morpholins), 66.3 (C sek., C<sup>2</sup>/C<sup>6</sup> des Morpholins), 105.4 (C quart., C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 120.6., 123.8, 128.6 (C tert., arom.), 137.4 (C quart., arom.), 152.4, 155.2 (C quart., beide C=O)

C<sub>16</sub>H<sub>24</sub>N<sub>4</sub>O<sub>5</sub> Ber.[%]: C: 54,53 H: 6,86 N: 15,90

[352,39] Gef.[%]: C: 54,63 H: 6,95 N: 15,55

1-Methoxy-3-(4-morpholino)-1-(phenylcarbamoyl)harnstoff (20c)



Aus 0,64g (4 mmol) 1-Methoxy-3-(4-morpholino)harnstoff **4.1c** nach der für **20a** angegebenen Arbeitsvorschrift. Weißes Pulver nach Umkristallisation aus Dichlormethan/ Diethylether/Petrolether.

Ausbeute: 56% (0,66g)

Smp.: 111°C

IR(KBr): 3243 cm<sup>-1</sup> (NH), 1720 cm<sup>-1</sup> (Semicarbazid-Carbonyl), 1668 cm<sup>-1</sup> (Carbamoyl-Carbonyl)

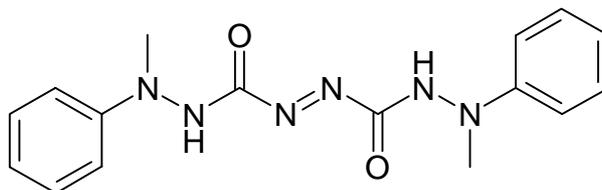
<sup>1</sup>H-NMR: δ(ppm): 2.86 (t, 4H, *J* = 4.55 Hz, Methylenprotonen an C<sup>3</sup>/C<sup>5</sup> des Morpholins), 3.64 (t, 4H, *J* = 4.60 Hz, Methylenprotonen an C<sup>2</sup>/C<sup>6</sup> des Morpholins), 3.79 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 7.10, 7.35, 7.49 (m, insgesamt 5H, aromat.), 9.28, 10.30 (s, jeweils 1NH)

<sup>13</sup>C-NMR: δ(ppm): 54.6 (C sek., C<sup>3</sup>/C<sup>5</sup> des Morpholins), 63.9 (OCH<sub>3</sub>), 65.9 (C sek., C<sup>2</sup>/C<sup>6</sup> des Morpholins), 120.0, 123.6, 128.8 (C tert., aromat.), 137.5 (C quart., aromat.), 150.3, 152.8 (C quart., beide C=O)

C<sub>13</sub>H<sub>18</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub> Ber.[%]: C: 53,05 H: 6,16 N: 19,04

[294,31] Gef.[%]: C: 53,04 H: 6,16 N: 18,90

#### Azodicarbonsäure-bis-(3-methyl-3-phenylhydrazid)<sup>a</sup> (**21**)



Nach AAV5 aus 0,91g (5 mmol) 4-Hydroxy-1-methyl-1-phenylsemicarbazid **7d**.

Alternativ durch Zutropfen von 0,48g (5 mmol) Chlorameisensäureester und 0,5g (5 mmol) Triethylamin zu der eisgekühlten Lösung von **7d** in Dichlormethan. Nach 10 Minuten Rühren wird mit Wasser ausgeschüttelt, die organische Phase getrocknet und säulenchromatographisch wie in AAV5 beschrieben gereinigt.

Hellgelbe Kristalle aus Diethylether/Petrolether.

Ausbeute: 0,74% (0,60g)

Smp.: 121°C

IR(KBr): 3289 cm<sup>-1</sup> (NH), 1705 cm<sup>-1</sup> (C=O)

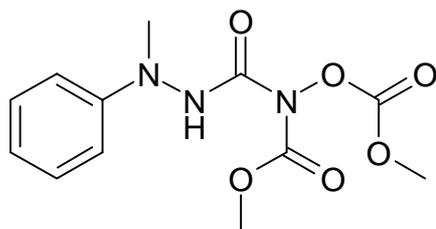
<sup>1</sup>H-NMR: CDCl<sub>3</sub>, δ(ppm): 3.29, 3.67 (s, insgesamt 6H, CH<sub>3</sub>), 7.10-7.48 (m, insgesamt 10H, aromat.), 7.69 (s, 1,2 NH), 9.28, 10.30 (s, jeweils 1NH)  
Signalverhältnis 1,2 : 1, entsprechend einem Tautomeren- oder E/Z-Isomerenverhältnis 55% : 45%

<sup>a</sup> Eine Zuordnung, ob die Verbindung **21** als E/Z-Isomergemisch vorliegt, oder ob es sich um nur eine Form handelt, ist mit den erhaltenen Daten nicht möglich. Bei der DC- Untersuchung wird nur ein Substanzfleck erhalten.

$^{13}\text{C}$ -NMR:  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta(\text{ppm})$ : 34.8, 40.8 ( $\text{CH}_3$ ), 112.6, 119.3, 119.8, 126.4, 129.0, 129.1 (C tert., arom.), 143.9, 149.5 (C quart., arom.), 160.3 (C quart., C=O)

$\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{N}_6\text{O}_2$  Ber.[%]: C: 58,88 H: 5,56 N: 25,75  
[326,36] Gef.[%]: C: 59,70 H: 5,99 N: 24,89

1-Methyl-4-methoxycarbonyl-4-methoxycarbonyloxy-1-phenylsemicarbazid  
(23)



0,54g (3 mmol) 4-Hydroxy-1-methyl-1-phenylsemicarbazid **7d** werden in 30mL Dichlormethan suspendiert. Unter Eiskühlung werden gleichzeitig 0,61g (6 mmol) Triethylamin und 0,57g (6 mmol) Chlorameisensäuremethylester - jeweils in 15mL Dichlormethan gelöst - sehr langsam zugetropft. Es wird noch 15 Minuten unter Eiskühlung rühren gelassen und dann zügig bei maximal  $40^\circ\text{C}$  das Lösungsmittel im Vakuum entfernt, 50mL THF zugesetzt und das nach Kühlen ausfallende Triethylamin-hydrochlorid abfiltriert. Das Filtrat wird wiederum vorsichtig eingeeengt und mit Hilfe der Säulenchromatographie gereinigt (Laufmittelgemisch: 80% Dichlormethan, 20% Ethylacetat). Farblose Kristalle aus Diethylether/Petrolether.

Ausbeute: 58% (0,52g)

Smp.:  $110^\circ\text{C}$

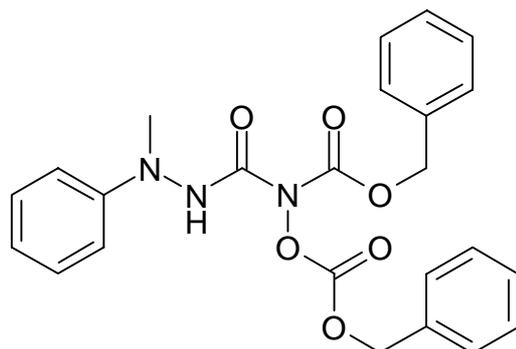
IR(KBr):  $3342\text{ cm}^{-1}$  (NH),  $1800\text{ cm}^{-1}$  (O-Acyl),  $1740\text{ cm}^{-1}$  (N-Methoxy-carbonyl und Semicarbazid-Carbonyl)

$^1\text{H}$ -NMR:  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta(\text{ppm})$ : 3.25 (s, 3H,  $\text{NCH}_3$ ), 3.95, 3.97 (s, jeweils 3H, beide  $\text{CH}_3\text{O}(\text{CO})-$ ), 6.88, 7.27 (m, insgesamt 5H, arom.), 9.50 (s, 1NH)

$^{13}\text{C}$ -NMR:  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta(\text{ppm})$ : 40.9 ( $\text{NCH}_3$ ), 55.0, 57.0 (beide  $\text{OCH}_3$ ), 113.0, 120.0, 129.2 (C tert., arom.), 149.1, 150.1 (C quart., arom. und C=O), 153.7, 154.1 (C quart., C=O)

$\text{C}_{12}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{O}_6$  Ber.[%]: C: 48,48 H: 5,09 N: 14,14  
[297,27] Gef.[%]: C: 48,54 H: 5,10 N: 14,03

4-Benzyloxycarbonyl-4-benzyloxycarbonyloxy-1-methyl-1-phenyl-semicarbazid (24c)



Nach AAV12 aus 1,27g (7 mmol) 4-Hydroxy-1-methyl-1-phenyl-semicarbazid **7d**, 2,4g (14 mmol) Chlorameisensäurebenzylester und 1,4g (14 mmol) Triethylamin.

Farblose Kristalle nach säulenchromatographischer Reinigung (Laufmittelgemisch: 50% Dichlormethan, 30% Petrolether, 20% Ethylacetat).

Ausbeute: 60% (1,89g)

Smp.: 68°C

IR(KBr): 3344 cm<sup>-1</sup> (NH), 1794 cm<sup>-1</sup> (O-Acyl), 1750 cm<sup>-1</sup> (N-Acyl und Semicarbazid-Carbonyl)

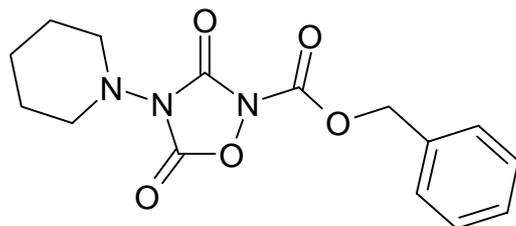
<sup>1</sup>H-NMR: CDCl<sub>3</sub>, δ(ppm): 3.25 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 5.28, 5.30 (s, jeweils 2H, Ph-CH<sub>2</sub>), 6.89, 7.22–7.40 (m, insgesamt 15H, arom.), 9.49 (s, 1NH)

<sup>13</sup>C-NMR: CDCl<sub>3</sub>, δ(ppm): 40.9 (CH<sub>3</sub>), 69.9, 72.1 (C sek., beide Ph-CH<sub>2</sub>-), 113.1, 120.0, 128.2, 128.7, 129.2 (C tert., arom.), 133.8, 134.0 (C quart., arom.), 149.1, 150.1 (C quart., arom. und C=O), 153.2, 153.6 (C quart., C=O)

C<sub>24</sub>H<sub>23</sub>N<sub>3</sub>O<sub>6</sub> Ber.[%]: C: 64,13 H: 5,16 N: 9,35

[449,46] Gef.[%]: C: 64,03 H: 5,28 N: 9,53

2-Benzyloxycarbonyl-4-(1-piperidino)-1,2,4-oxadiazolidin-3,5-dion<sup>a</sup> (25a)



1,11g 1-Hydroxy-3-(1-piperidino)-harnstoff **7a** (7 mmol) werden in 40mL THF gelöst und unter Eiskühlung gleichzeitig langsam 2,4g (14 mmol) Chlorameisensäurebenzylester sowie 1,4g (14 mmol) Triethylamin hinzugegeben. Danach wird die Lösung noch 30 Minuten gerührt. Das ausgefallene Triethylamin-hydrochlorid wird abfiltriert und die Lösung nach Zusatz von 0,7g (7 mmol) Triethylamin für zwei Stunden auf 65°C erhitzt. IR-Kontrollen entsprechend der Arbeitsvorschriften für Verbindungen **24c** und **25c** werden während des Erhitzens durchgeführt.

Man erhält die Verbindung nach säulenchromatographischer Reinigung (Laufmittelgemisch: 50% Petrolether, 30% Dichlormethan, 20% Ethylacetat) als weißes Pulver aus Diethylether/Petrolether.

Ausbeute: 0,54% (0,34g)

Smp: 94°C

IR(KBr): 1844 cm<sup>-1</sup>(C<sup>5</sup>-Ringcarbonyl), 1781 cm<sup>-1</sup> (C<sup>3</sup>-Ringcarbonyl und acycl. N-Acyl)

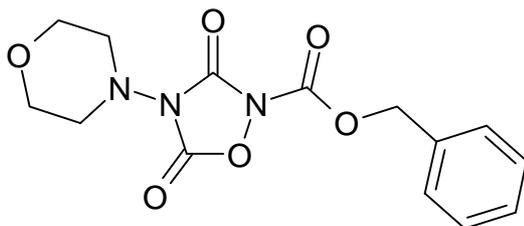
<sup>1</sup>H-NMR: CDCl<sub>3</sub>, δ(ppm): 1.46 (m, 2H, Protonen an C<sup>4</sup> des Piperidins), 1.75 (quint., 4H, *J* = 5.00 Hz, Protonen an C<sup>3</sup>/C<sup>5</sup> des Piperidins), 3.25 (t, 4H, *J* = 5.00 Hz, Protonen an C<sup>2</sup>/C<sup>6</sup> des Piperidins), 5.39 (s, 2H, Ph-CH<sub>2</sub>-), 7.22-7.48 (m, 5H, arom.)

<sup>13</sup>C-NMR: CDCl<sub>3</sub>, δ(ppm): 22.7 (C sek., C<sup>4</sup> des Piperidins), 25.8 (C sek., C<sup>3</sup>/C<sup>5</sup> des Piperidins), 52.8 (C sek., C<sup>2</sup>/C<sup>6</sup> des Piperidins), 70.4 (C sek., Ph-CH<sub>2</sub>-), 128.8, 129.2 (C tert., arom.), 133.6 (C quart., arom.), 145.5, 145.8, 147.2 (C quart., alle C=O)

C<sub>15</sub>H<sub>17</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub> Ber.[%]: C: 56,42 H: 5,37 N: 13,16

[319,32] Gef.[%]: C: 56,03 H: 5,20 N: 12,96

<sup>a</sup> Nach IUPAC-Nomenklatur ist die Verbindung wegen der höheren Rangfolge der acyclischen Säurestruktur als [3,5-Dioxo-4-(1-piperidino)-1,2,4-oxadiazolidin-2-yl]-carbonsäurebenzylester zu bezeichnen. Da jedoch die Benzyloxycarbonyl-Funktion als temporäre Schutzgruppe eingeführt wurde, bevorzuge ich für diese und die folgenden Verbindungen den zugrundeliegenden Heterocyclus als Stammnamen.

2-Benzyloxycarbonyl-4-(4-morpholino)-1,2,4-oxadiazolidin-3,5-dion (25b)

Aus 1,13g 1-Hydroxy-3-(4-morpholino)harnstoff **7b** (7 mmol) nach der für **25a** angegebenen Arbeitsvorschrift.

Farbloses Öl nach säulenchromatographischer Reinigung (Laufmittelgemisch: 50% Petrolether, 40% Dichlormethan, 10% Ethylacetat).

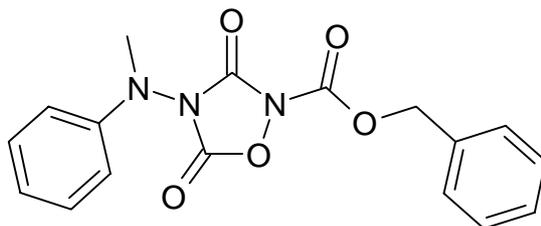
Ausbeute: 49% (1,10g)

IR(Film): 1844  $\text{cm}^{-1}$  ( $\text{C}^5$ -Ringcarbonyl), 1783  $\text{cm}^{-1}$  ( $\text{C}^3$ -Ringcarbonyl und acycl. *N*-Acyl)

$^1\text{H-NMR}$ :  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ (ppm): 3.35 (t, 4H,  $J = 4.60$  Hz, Protonen an  $\text{C}^3/\text{C}^5$  des Morpholins), 3.81 (t, 4H,  $J = 4.60$  Hz, Protonen an  $\text{C}^2/\text{C}^6$  des Morpholins), 5.40 (s, 2H, Ph- $\text{CH}_2$ -), 7.30-7.48 (m, 5H, arom.)

$^{13}\text{C-NMR}$ :  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ (ppm): 51.8 (C sek.,  $\text{C}^3/\text{C}^5$  des Morpholins), 66.6 (C sek.,  $\text{C}^2/\text{C}^6$  des Morpholins), 70.6 (C sek., Ph- $\text{CH}_2$ -), 128.8, 129.3 (C tert., arom.), 133.5 (C quart., arom.), 145.2, 145.7, 147.2 (C quart., C=O)

$\text{C}_{14}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{O}_6$	Ber.[%]:	C: 52,34	H: 4,71	N: 13,08
[321,29]	Gef.[%]:	C: 53,00	H: 4,80	N: 13,49

2-Benzyloxycarbonyl-4-(*N*-methyl-*N*-phenylamino)-1,2,4-oxadiazolidin-3,5-dion (25c)

0,90g (2 mmol) 4-Benzyloxycarbonyl-4-benzyloxycarbonyloxy-1-methyl-1-phenylsemicarbazid **24c** werden in 40mL THF gelöst und nach Zusatz von 0,3g (3 mmol) Triethylamin ca. zwei Stunden auf 65°C erhitzt. Das Fortschreiten der Reaktion wird IR-spektroskopisch überprüft: Das Edukt zeigt ein Absorptionsmaximum bei 1750  $\text{cm}^{-1}$  und eine Bande mit einer etwas geringeren Intensivität bei 1800  $\text{cm}^{-1}$ . Im Laufe der Reaktion verschwindet der Peak bei 1750  $\text{cm}^{-1}$  zu Gunsten des Signals bei 1800  $\text{cm}^{-1}$  und ein sehr schwach ausgeprägter bei 1840  $\text{cm}^{-1}$  tritt neu hinzu. Nach

vollständiger Umsetzung wird der Ansatz vom Lösungsmittel befreit und mit Hilfe der Säulenchromatographie gereinigt (Laufmittelgemisch: 50% Petrolether, 40% Dichlormethan, 10% Ethylacetat).

Weißes Pulver aus Diethylether/Petrolether.

Ausbeute: 69% (0,47g)

Smp.: 106°C

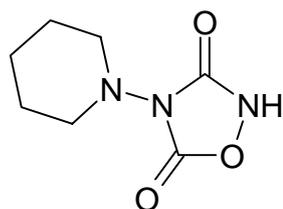
IR(KBr): 1844 cm<sup>-1</sup> (C<sup>5</sup>-Ringcarbonyl), 1795 cm<sup>-1</sup> (C<sup>3</sup>-Ringcarbonyl und acycl. N-Acyl)

<sup>1</sup>H-NMR: CDCl<sub>3</sub>, δ(ppm): 3.38 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 5.41 (s, 2H, Ph-CH<sub>2</sub>-), 6.85, 7.03, 7.22-7.48 (m, 10H, arom.)

<sup>13</sup>C-NMR: CDCl<sub>3</sub>, δ(ppm): 39.5 (CH<sub>3</sub>), 70.7 (C sek., Ph-CH<sub>2</sub>-), 114.5, 122.8, 128.9, 129.3, 129.6 (C tert., arom.), 133.4 (C quart., arom.), 145.0, 145.5, 146.0, 147.0 (C quart., arom. und C=O)

C <sub>17</sub> H <sub>15</sub> N <sub>3</sub> O <sub>5</sub>	Ber.[%]:	C: 59,82	H: 4,43	N: 12,31
[341,32]	Gef.[%]:	C: 59,23	H: 4,14	N: 12,74

#### 4-(1-Piperidino)-1,2,4-oxadiazolidin-3,5-dion (26a)



Nach AAV10 aus 0,5g 2-Benzyloxycarbonyl-4-(1-piperidino)-1,2,4-oxadiazolidin-3,5-dion **25a** und 50mg Palladium-Kohle.

Farblose Kristalle nach säulenchromatographischer Reinigung (Laufmittelgemisch: 80% Dichlormethan, 20% Ethylacetat).

Ausbeute: 72% (0,21g)

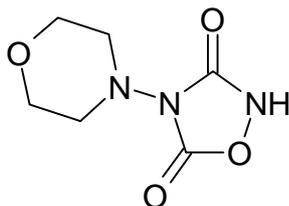
Smp.: 95°C

IR(KBr): 3177 cm<sup>-1</sup> (NH), 1827 cm<sup>-1</sup> (C<sup>5</sup>=O), 1777 cm<sup>-1</sup> (C<sup>3</sup>=O)

<sup>1</sup>H-NMR: CDCl<sub>3</sub>, δ(ppm): 1.50 (m, 2H, *J* = 5.08 Hz, Protonen an C<sup>4</sup> des Piperidins), 1.79 (quint., 4H, *J* = 5.10 Hz, Protonen an C<sup>3</sup>/C<sup>5</sup> des Piperidins), 3.31 (t, 4H, *J* = 5.10, Protonen an C<sup>2</sup>/C<sup>6</sup> des Piperidins)

<sup>13</sup>C-NMR: CDCl<sub>3</sub>, δ(ppm): 22.7 (C sek., C<sup>4</sup> des Piperidins), 25.7 (C sek., C<sup>3</sup>/C<sup>5</sup> des Piperidins), 52.8 (C sek., C<sup>2</sup>/C<sup>6</sup> des Piperidins), 151.3, 156.0 (C quart., beide C=O)

C <sub>7</sub> H <sub>11</sub> N <sub>3</sub> O <sub>3</sub>	Ber.[%]:	C: 45,40	H: 5,99	N: 22,69
[185,182]	Gef.[%]:	C: 45,94	H: 5,31	N: 22,15

4-(4-Morpholino)-1,2,4-oxadiazolidin-3,5-dion (26b)

Nach AAV10 aus 0,5g 2-Benzyloxycarbonyl-4-(4-morpholino)-1,2,4-oxadiazolidin-3,5-dion **25b** und 50mg Palladium-Kohle.

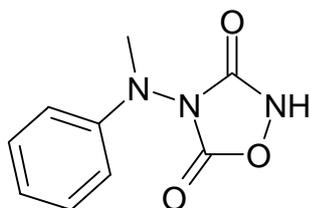
Gelbliches Öl nach säulenchromatographischer Reinigung (Laufmittelgemisch: 50% Petrolether, 40% Dichlormethan, 10% Ethylacetat).

Trotz mehrfacher säulenchromatographischer Trennungsversuche und verstärkten Trocknens des erhaltenen, farblosen Öls gelang es nicht, die Substanz analysenrein zu gewinnen, die NMR-spektroskopischen Untersuchungen zeigen, daß synthesebedingt Benzylalkohol und Toluol enthalten sind.

IR(Film):  $3367\text{ cm}^{-1}$  (NH),  $1822\text{ cm}^{-1}$  ( $\text{C}^5=\text{O}$ ),  $1755\text{ cm}^{-1}$  ( $\text{C}^3=\text{O}$ )

$^1\text{H-NMR}$ :  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta(\text{ppm})$ : 3.32 (t, 4H,  $J = 4.56\text{ Hz}$ , Protonen an  $\text{C}^3/\text{C}^5$  des Morpholins), 3.82 (t, 4H,  $J = 4.56\text{ Hz}$ , Protonen an  $\text{C}^2/\text{C}^6$  des Morpholins)

$^{13}\text{C-NMR}$ :  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta(\text{ppm})$ : 51.8 (C sek.,  $\text{C}^3/\text{C}^5$  des Morpholins), 66.6 (C sek.,  $\text{C}^2/\text{C}^6$  des Morpholins), 151.5, 156.1 (C quart.,  $\text{C}=\text{O}$ )

4-(N-Methyl-N-phenylamino)-1,2,4-oxadiazolidin-3,5-dion (26c)

Nach AAV10 aus 0,5g 2-Benzyloxycarbonyl-4-(N-methyl-N-phenylamino)-1,2,4-oxadiazolidin-3,5-dion **25c** und 50mg Palladium-Kohle.

Gelbliches Öl nach säulenchromatographischer Reinigung (Laufmittelgemisch: 50% Petrolether, 40% Dichlormethan, 10% Ethylacetat).

Ausbeute: 55% (0,17g)

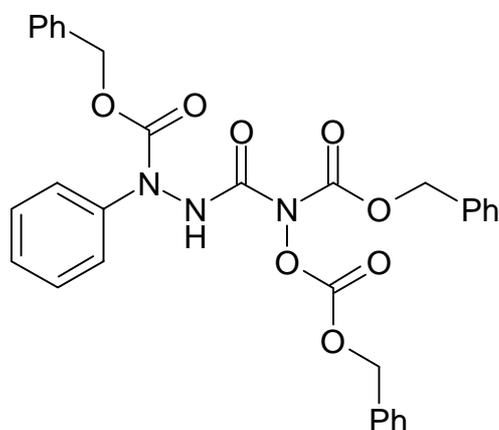
IR(Film):  $3322\text{ cm}^{-1}$  (NH),  $1833\text{ cm}^{-1}$  ( $\text{C}^5=\text{O}$ ),  $1755\text{ cm}^{-1}$  ( $\text{C}^3=\text{O}$ )

$^1\text{H-NMR}$ :  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta(\text{ppm})$ : 3.29 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 6.80, 7.28 (m, 5H, arom.)

$^{13}\text{C-NMR}$ :  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta(\text{ppm})$ : 39.4 ( $\text{CH}_3$ ), 113.7, 122.1, 128.6 (C tert., arom.), 146.5 (C quart., arom.), 151.4, 155.4 (C quart.,  $\text{C}=\text{O}$ )

$C_9H_9N_3O_3$	Ber.[%]:	C: 52,17	H: 4,38	N: 20,28
[207,19]	Gef.[%]:	C: 52,68	H: 4,72	N: 19,51

1,4-Dibenzyloxycarbonyl-4-benzyloxycarbonyloxy-1-phenylsemicarbazid  
(27)



Nach AAV12 aus 1,50g (5 mmol) 1-Benzyloxycarbonyl-4-hydroxy-1-phenylsemicarbazid **15e**, 1,7g (10 mmol) Chlorameisensäurebenzylester und 1,0g (10 mmol) Triethylamin.

Gelbes, zähes Öl nach säulenchromatographischer Reinigung (Laufmittelgemisch: 50% Dichlormethan, 30% Petrolether, 20% Ethylacetat).

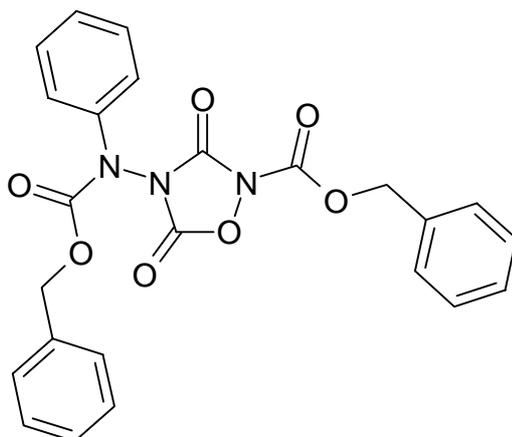
Die Substanz wurde nicht rein gewonnen.

IR(Film):  $3311\text{ cm}^{-1}$  (NH),  $1800\text{ cm}^{-1}$  (O-Acyl),  $1758\text{ cm}^{-1}$  (beide „Carbamat“-Carbonyle),  $1726\text{ cm}^{-1}$  (Semicarbazid-Carbonyl)

$^1\text{H-NMR}$ :  $CDCl_3$ ,  $\delta$ (ppm): 5.22, 5.24, 5.25 (m, 6H, O-C  $H_2$ -Ph), 7.31 (m, insgesamt 20H, arom.), 9.88 (s, 1NH)

$^{13}\text{C-NMR}$ :  $CDCl_3$ ,  $\delta$ (ppm): 68.5, 10.1, 72.2 (C sek., CH  $_2$ -Ph), 127.8, 128.2, 128.4, 128.6, 128.7, 128.8, 128.9 (C tert., arom.), 133.7, 125.6 (C quart., arom.), 141.0, 152.8, 153.3 (C quart., C=O), drei quartäre Signale für C arom./C=O fehlen bzw. überlappen

2-Benzoyloxycarbonyl-4-(*N*-phenyl-benzyloxyamido)-1,2,4-oxadiazolidin-3,5-dion (**28**)



1,14g (2 mmol) 1,4-Dibenzyloxycarbonyl-4-benzyloxycarbonyloxy-1-phenylsemicarbazid **27** werden in 40mL THF gelöst und nach Zusatz von 0,3g (3 mmol) Triethylamin ca. zwei Stunden auf 65°C erhitzt. Das Fortschreiten der Reaktion wird IR-spektroskopisch überprüft: Die IR-Bande des Eduktes bei 1722 cm<sup>-1</sup> verschwindet zunehmend, der zuerst nur sehr schwach ausgeprägte Peak bei 1800 cm<sup>-1</sup> wird annähernd so groß wie die in ihrer Intensität gleichbleibende Bande bei 1750 cm<sup>-1</sup> und es entsteht ein neues, schwaches Absorptionsmaximum bei 1850 cm<sup>-1</sup>.

Die Lösung wird nach vollständiger Umsetzung eingengt, säulenchromatographisch gereinigt (Laufmittelgemisch: 50% Petrolether, 30% Dichlormethan, 20% Ethylacetat) und die Verbindung als gelbes Öl erhalten.

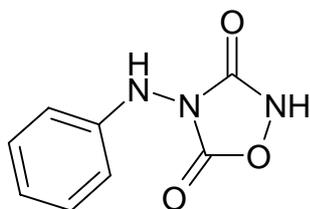
Die Verbindung wurde nicht rein gewonnen.

Ausbeute: 58% (0,54g)

IR(Film): 1855 cm<sup>-1</sup>(C<sup>5</sup>-Ringcarbonyl), 1804 cm<sup>-1</sup> (C<sup>3</sup>-Ringcarbonyl und N<sup>2</sup>-Acyl), 1741 cm<sup>-1</sup>(Benzyloxyamido)

<sup>1</sup>H-NMR: CDCl<sub>3</sub>, δ(ppm): 4.01, 4.80 (s, jeweils 2H, Ph-C H<sub>2</sub>-), 6.89-7.46 (m, 15H, arom.)

4-Phenylamino-1,2,4-oxadiazolidin-3,5-dion (**29**)



Nach AAV10 aus 0,5g 2-Benzoyloxycarbonyl-4-(*N*-phenylbenzyloxyamido)-1,2,4-oxadiazolidin-3,5-dion **28** und 50mg Palladium-Kohle.

Trotz mehrfacher säulenchromatographischer Trennungsversuche (Laufmittelgemisch: 50% Petrolether, 40% Dichlormethan, 10% Ethylacetat)

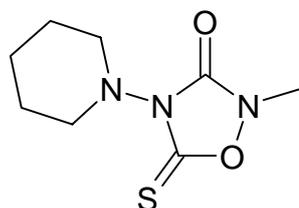
und verstärkten Trocknens des erhaltenen, farblosen Öls an einer Ölpumpe gelang es nicht, die Substanz analysenrein zu gewinnen, die NMR-spektroskopischen Untersuchungen zeigen, daß synthesebedingt Benzylalkohol und Toluol enthalten sind.

IR(Film) 3311  $\text{cm}^{-1}$  (NH), 1833  $\text{cm}^{-1}$  ( $\text{C}^5$ -Carbonyl), 1755  $\text{cm}^{-1}$  ( $\text{C}^3$ -Carbonyl)

$^1\text{H-NMR}$ :  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta(\text{ppm})$ : 7.25 (m, aromat.)

$^{13}\text{C-NMR}$ :  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta(\text{ppm})$ : 114.0, 121.1, 128.5 (C tert., aromat.), 144.1 (C quart., aromat.), 151.5, 156.5 (C quart., C=O)

### 2-Methyl-4-(1-piperidino)-5-thioxo-1,2,4-oxadiazolidin-3-on (30a)



Nach AAV5 aus 0,87g (5 mmol) 1-Hydroxy-1-methyl-3-(1-piperidino)-harnstoff **4a**.

Weißes Pulver nach säulenchromatographischer Reinigung (Laufmittelgemisch: 80% Dichlormethan, 20% Ethylacetat).

Ausbeute: 72% (0,77g)

Smp.: 65°C

IR(KBr): 1763  $\text{cm}^{-1}$  (C=O)

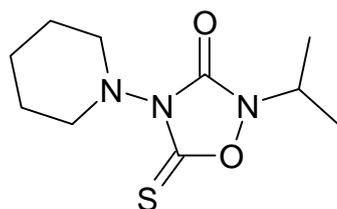
$^1\text{H-NMR}$ :  $\delta(\text{ppm})$ : 1.41 (m, 2H, Methylenprotonen an  $\text{C}^4$  des Piperidins), 1.62 (m, 4H,  $J = 4.82$  Hz, Methylenprotonen an  $\text{C}^3/\text{C}^5$  des Piperidins), 3.29 (t, 4H,  $J = 4.82$  Hz, Methylenprotonen an  $\text{C}^2/\text{C}^6$  des Piperidins), 3.32 (s, 3H,  $\text{NCH}_3$ )

$^{13}\text{C-NMR}$ :  $\delta(\text{ppm})$ : 22.6 (C sek.,  $\text{C}^4$  des Piperidins), 25.5 (C sek.,  $\text{C}^3/\text{C}^5$  des Piperidins), 33.7 ( $\text{NCH}_3$ ), 51.0 (C sek.,  $\text{C}^2/\text{C}^6$  des Piperidins), 153.8 (C quart., C=O), 180.4 (C quart., C=S)

$\text{C}_8\text{H}_{13}\text{N}_3\text{O}_2\text{S}$  Ber.[%]: C: 44,63 H: 6,09 N: 19,52 S: 14,90

[215,28] Gef.[%]: C: 44,74 H: 6,12 N: 19,19 S: 15,17

### 4-(1-Piperidino)-2-(2-propyl)-5-thioxo-1,2,4-oxadiazolidin-3-dion (30b)



Nach AAV6 aus 1,01g (5 mmol) 1-Hydroxy-3-(1-piperidino)-1-(2-propyl)-harnstoff **4b**.

Nach säulenchromatographischer Reinigung (Laufmittelgemisch: 80% Dichlormethan, 20% Ethylacetat) farblose Kristalle aus wenig Diethylether und Petrolether/n-Hexan.

Ausbeute: 73% (0,89g)

Smp.: Zersetzung unterhalb 60°C

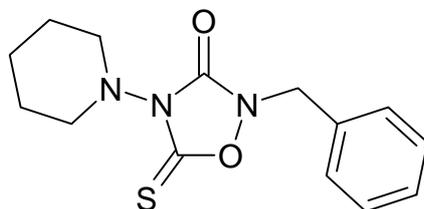
IR(KBr): 1765 cm<sup>-1</sup> (C=O)

<sup>1</sup>H-NMR: CDCl<sub>3</sub>, δ(ppm): 1.36 (d, 6H, *J* = 6.64 Hz, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 1.50 (m, 2H, Methylenprotonen an C<sup>4</sup> des Piperidins), 1.76 (m, 4H, *J* = 4.82 Hz, Methylenprotonen an C<sup>3</sup>/C<sup>5</sup> des Piperidins), 3.37 (t, 4H, *J* = 4.82 Hz, Methylenprotonen an C<sup>2</sup>/C<sup>6</sup> des Piperidins), 4.35 (sept., 1H, *J* = 6.60 Hz, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>)

<sup>13</sup>C-NMR: CDCl<sub>3</sub>, δ(ppm): 19.0 (CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 22.9 (C sek., C<sup>4</sup> des Piperidins), 25.9 (C sek., C<sup>3</sup>/C<sup>5</sup> des Piperidins), 51.0 (C sek., C<sup>2</sup>/C<sup>6</sup> des Piperidins), 53.1 (CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 153.2 (C quart., C=O), 180.8 (C quart., C=S)

C <sub>10</sub> H <sub>17</sub> N <sub>3</sub> O <sub>3</sub> S Ber.[%]:	C: 49,36	H: 7,04	N: 17,27	S: 13,18
[243,33] Gef.[%]:	C: 49,32	H: 6,89	N: 17,29	S: 12,82

### 2-Benzyl-4-(1-piperidino)-5-thioxo-1,2,4-oxadiazolidin-3-on (30c)



Nach AAV5 aus 1,25g (5 mmol) 1-Benzyl-1-hydroxy-3-(1-piperidino)-harnstoff **4c**.

Nach Zugabe des 1,1'-Thiocarbonyldiimidazols wird noch 10 Minuten unter Eiskühlung rühren gelassen und dann zügig mit 15mL Eiswasser ausgeschüttelt, die organische Phase mit Magnesiumsulfat getrocknet, vom Lösungsmittel befreit und das erhaltene Öl säulenchromatographisch gereinigt (Laufmittelgemisch: 80% Dichlormethan, 20% Ethylacetat).

Weißes bis leicht gelbliches Pulver aus Diethylether/Petrolether.

Ausbeute: 45% (0,66g)

Smp.: 91°C

IR(KBr): 1761 cm<sup>-1</sup> (C=O)

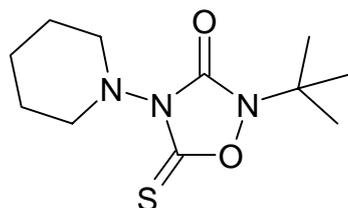
<sup>1</sup>H-NMR: CDCl<sub>3</sub>, δ(ppm): 1.49 (m, 2H, Methylenprotonen an C<sup>4</sup> des Piperidins), 1.73 (m, 4H, *J* = 4.80 Hz, Methylenprotonen an C<sup>3</sup>/C<sup>5</sup> des Piperidins), 3.30 (t, 4H, *J* = 4.80 Hz,

Methylenprotonen an C<sup>2</sup>/C<sup>6</sup> des Piperidins), 4.84 (s, 2H, Ph-CH<sub>2</sub>-), 7.35 (m, 5H, arom.)

<sup>13</sup>C-NMR: CDCl<sub>3</sub>, δ(ppm): 21.2 (C sek., C<sup>4</sup> des Piperidins), 25.9 (C sek., C<sup>3</sup>/C<sup>5</sup> des Piperidins), 51.0 (C sek., C<sup>2</sup>/C<sup>6</sup> des Piperidins), 53.4 (C sek., CH<sub>2</sub>-Ph), 128.8 (C tert., arom.), 132.5 (C quart., arom.), 153.7 (C quart., C=O), 180.3 (C quart., C=S)

C<sub>14</sub>H<sub>17</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>S Ber.[%]: C: 57,71 H: 5,88 N: 14,42 S: 11,01  
[291,37] Gef.[%]: C: 58,00 H: 6,16 N: 14,55 S: 10,38

2-tert-Butyl-4-(1-piperidino)-5-thioxo-1,2,4-oxadiazolidin-3-on (30d)



Nach AAV6 aus 1,08g (5 mmol) 1-tert-Butyl-1-hydroxy-3-(1-piperidino)harnstoff **4d**.

Weißes, flockiges Pulver nach säulenchromatographischer Reinigung (Laufmittelgemisch: 50% Dichlormethan, 20% Ethylacetat, 30% Petrolether).

Ausbeute: 67% (0,86g)

Smp.: 74°C

IR(KBr): 1763 cm<sup>-1</sup> (C=O)

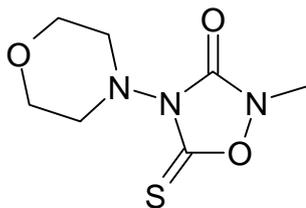
<sup>1</sup>H-NMR: 1.40 (m, 11H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub> und Methylenprotonen an C<sup>4</sup> des Piperidins), 1.61 (m, 4H, Methylenprotonen an C<sup>3</sup>/C<sup>5</sup> des Piperidins), 3.28 (Methylenprotonen an C<sup>2</sup>/C<sup>6</sup> des Piperidins)

<sup>13</sup>C-NMR: δ(ppm): 22.5 (C sek., C<sup>4</sup> des Piperidins), 25.5 (C sek., C<sup>3</sup>/C<sup>5</sup> des Piperidins), 25.9 C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 51.0 (C sek., C<sup>2</sup>/C<sup>6</sup> des Piperidins), 63.3 (C quart., C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 152.6 (C quart., C=O), 180.1 (C quart., C=S)

C<sub>11</sub>H<sub>19</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>S Ber.[%]: C: 51,34 H: 7,44 N: 16,33 S: 12,46

[257,36] Gef.[%]: C: 51,31 H: 7,34 N: 16,19 S: 12,49

2-Methyl-4-(4-morpholino)-5-thioxo-1,2,4-oxadiazolidin-3-on (30e)



Nach AAV6 aus 0,87g (5 mmol) 1-Hydroxy-1-methyl-3-(4-morpholino)-harnstoff **4h**.

Farblose Kristalle nach säulenchromatographischer Reinigung (Laufmittelgemisch: 80% Dichlormethan, 20% Ethylacetat).

Ausbeute: 42% (0,46g)

Smp.: 129°C

IR(KBr): 1765 cm<sup>-1</sup> (C=O)

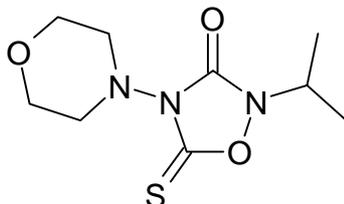
<sup>1</sup>H-NMR: δ(ppm): 3.35 (t, 4H, *J* = 4.56 Hz, Methylenprotonen an C<sup>3</sup>/C<sup>5</sup> des Morpholins), 3.38 (s, 3H, N-CH<sub>3</sub>), 3.69 (t, 4H, *J* = 4.56 Hz, Methylenprotonen an C<sup>2</sup>/C<sup>6</sup> des Morpholins)

<sup>13</sup>C-NMR: δ(ppm): 35.8 (N-CH<sub>3</sub>), 50.2 (C sek., C<sup>3</sup>/C<sup>5</sup> des Morpholins), 66.0 (C sek., C<sup>2</sup>/C<sup>6</sup> des Morpholins), 153.6 (C quart., C=O), 180.3 (C quart., C=S)

C<sub>7</sub>H<sub>11</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>S Ber.[%]: C: 38,70 H: 5,10 N: 19,34 S: 14,76

[217,25] Gef.[%]: C: 39,24 H: 5,51 N: 19,23 S: 14,09

#### 4-(4-Morpholino)-2-(2-propyl)-5-thioxo-1,2,4-oxadiazolidin-3-dion (30f)



Nach AAV6 aus 1,02g (5 mmol) 1-Hydroxy-3-(4-morpholino)-1-(2-propyl)-harnstoff **4i**.

Weißes Pulver nach säulenchromatographischer Reinigung (Laufmittelgemisch: 80% Dichlormethan, 20% Ethylacetat).

Ausbeute: 44% (0,54g)

Smp.: 247°C

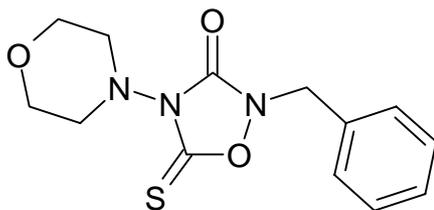
IR(KBr) 1764 cm<sup>-1</sup> (C=O)

<sup>1</sup>H-NMR: δ(ppm): 1.25 (d, 6H, *J* = 6.40 Hz, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 3.27 (t, 4H, *J* = 4.60 Hz, Methylenprotonen an C<sup>3</sup>/C<sup>5</sup> des Morpholins), 3.64 (t, 4H, *J* = 4.60 Hz, Methylenprotonen an C<sup>2</sup>/C<sup>6</sup> des Morpholins), 4.29 (sept., 1H, *J* = 6.38 Hz, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>),

<sup>13</sup>C-NMR: δ(ppm): 19.2 (CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 53.1 (CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 50.4 (C sek., C<sup>3</sup>/C<sup>5</sup> des Morpholins), 66.0 (C sek., C<sup>2</sup>/C<sup>6</sup> des Morpholins), 154.1 (C quart., C=O), 180.0 (C quart., C=S)

C<sub>9</sub>H<sub>15</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>S Ber.[%]: C: 44,07 H: 6,16 N: 17,13 S: 13,07

[245,30] Gef.[%]: C: 44,31 H: 6,31 N: 11,03 S: 12,91

2-Benzyl-4-(4-morpholino)-5-thioxo-1,2,4-oxadiazolidin-3-on (30g)

Nach AAV6 aus 1,26g (5 mmol) 1-Benzyl-1-hydroxy-3-(4-morpholino)-harnstoff **4j**.

Nach Zugabe des 1,1'-Thiocarbonyldiimidazols wird noch 10 Minuten unter Eiskühlung rühren gelassen und dann zügig mit 15mL Eiswasser ausgeschüttelt, die organische Phase mit Magnesiumsulfat getrocknet, vom Lösungsmittel befreit und das erhaltene Öl säulenchromatographisch gereinigt (Laufmittelgemisch: 80% Dichlormethan, 20% Ethylacetat).

Weißes bis leicht gelbliches Pulver aus Diethylether/Petrolether.

Ausbeute: 35% (0,51g)

Smp.: 117°C

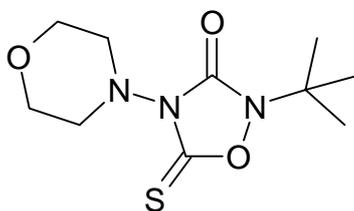
IR(KBr): 1755 cm<sup>-1</sup> (C=O)

<sup>1</sup>H-NMR: CDCl<sub>3</sub>, δ(ppm): 3.40 (t, 3H, *J* = 4.60 Hz, Methylenprotonen an C<sup>3</sup>/C<sup>5</sup> des Morpholins), 3.82 (t, 3H, *J* = 4.60 Hz, Methylenprotonen an C<sup>2</sup>/C<sup>6</sup> des Morpholins), 4.90 (s, 2H, CH<sub>2</sub>-Ph), 7.38 (m, 5H, arom.)

<sup>13</sup>C-NMR: CDCl<sub>3</sub>, δ(ppm): 50.7 (C sek., C<sup>3</sup>/C<sup>5</sup> des Morpholins), 53.5 (C sek., Ph-CH<sub>2</sub>), 66.8 (C sek., C<sup>2</sup>/C<sup>6</sup> des Morpholins), 128.9, 129.0 (C tert., arom.), 132.4 (C quart., arom.), 153.3 (C quart., C=O), 179.8 (C quart., C=S)

C<sub>13</sub>H<sub>15</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>S Ber.[%]: C: 53,23 H: 5,15 N: 14,32 S: 10,93

[293,35] Gef.[%]: C: 53,08 H: 4,97 N: 14,05 S: 10,74

2-tert-Butyl-4-(4-morpholino)-5-thioxo-1,2,4-oxadiazolidin-3-on (30h)

Nach AAV6 aus 1,09g (5 mmol) 1-*tert*-Butyl-1-hydroxy-3-(4-morpholino)harnstoff **4k**.

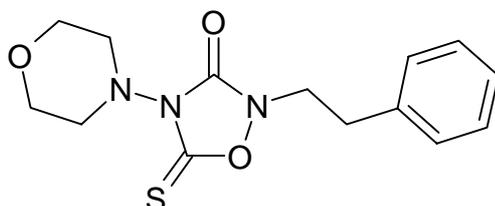
Weißes, flockiges Pulver nach säulenchromatographischer Reinigung (Laufmittelgemisch: 50% Dichlormethan, 20% Ethylacetat, 30% Petrolether).

Ausbeute: 64% (0,83g)

Smp.: 96°C

IR(KBr): 1750 cm<sup>-1</sup> (C=O)  
<sup>1</sup>H-NMR: δ(ppm): 1.44 (s, 9H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 3.33 (t, 4H, *J* = 4.64 Hz, Methylenprotonen an C<sup>3</sup>/C<sup>5</sup> des Morpholins), 3.69 (t, 4H, *J* = 4.64 Hz, Methylenprotonen an C<sup>2</sup>/C<sup>6</sup> des Morpholins)  
<sup>13</sup>C-NMR: δ(ppm): 26.5 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 50.7 (C sek., C<sup>3</sup>/C<sup>5</sup> des Morpholins), 63.8 (C quart., C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 66.6 (C sek., C<sup>2</sup>/C<sup>6</sup> des Morpholins), 152.6 (C quart., C=O), 180.3 (C quart., C=S)  
 C<sub>10</sub>H<sub>17</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>S Ber.[%]: C: 46,32 H: 6,61 N: 16,20 S: 12,36  
 [259,33] Gef.[%]: C: 45,93 H: 6,54 N: 15,96 S: 12,07

4-(4-Morpholino)-2-(2-phenylethyl)-5-thioxo-1,2,4-oxadiazolidin-3-on (30i)



Nach AAV6 aus 1,32g (5 mmol) 1-Hydroxy-3-(4-morpholino)-1-(2-phenylethyl)harnstoff **4m**.

Weißes Pulver nach säulenchromatographischer Reinigung (Laufmittelgemisch: 80% Dichlormethan, 20% Ethylacetat).

Ausbeute: 69% (1,06g)

Smp.: 118°C

IR(KBr): 1761 cm<sup>-1</sup> (C=O)

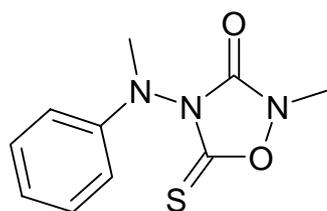
<sup>1</sup>H-NMR: δ(ppm): 3.00 (t, 2H, *J* = 7.12 Hz, Ph-CH<sub>2</sub>-), 3.20 (t, 4H, *J* = 4.60 Hz, Methylenprotonen an C<sup>3</sup>/C<sup>5</sup> des Morpholins), 3.65 (t, 4H, *J* = 4.68 Hz, Methylenprotonen an C<sup>2</sup>/C<sup>6</sup> des Morpholins), 4.06 (t, 2H, *J* = 7.12 Hz, N-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-Ph), 7.26 (m, 5H, arom.)

<sup>13</sup>C-NMR: δ(ppm): 32.1 (C sek., Ph-CH<sub>2</sub>-), 50.4 (C sek., N-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-Ph und C<sup>3</sup>/C<sup>5</sup> des Morpholins), 66.0 (C<sup>2</sup>/C<sup>6</sup> des Morpholins), 126.6, 128.4, 128.8 (C tert., arom.), 137.0 (C quart., arom.), 153.0 (C quart., C=O), 180.0 (C quart., C=S)

C<sub>14</sub>H<sub>17</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>S Ber.[%]: C: 54,71 H: 5,57 N: 13,67 S: 10,43

[307,37] Gef.[%]: C: 54,85 H: 5,61 N: 13,79 S: 10,01

2-Methyl-4-(*N*-methyl-*N*-phenylamino)-5-thioxo-1,2,4-oxadiazolidin-3-on  
(30j)



Nach AAV6 aus 0,98g (5mmol) 4-Hydroxy-1,4-dimethyl-1-phenylsemicarbazid **4p**.

Weißes Pulver nach säulenchromatographischer Reinigung (Laufmittelgemisch: 80% Dichlormethan, 20% Ethylacetat).

Ausbeute: 65% (0,77g)

Smp.: 80°C

IR(KBr): 1769 cm<sup>-1</sup> (C=O)

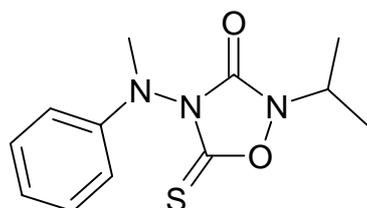
<sup>1</sup>H-NMR: δ(ppm): 3.36, 3.49 (s, jeweils 3H, beide CH<sub>3</sub>), 6.80-6.95, 7.19 (m, insgesamt 5H, arom.)

<sup>13</sup>C-NMR: δ(ppm): 36.0, 37.7 (beide CH<sub>3</sub>), 112.4, 120.5, 129.2 (C tert., arom.), 145.8 (C quart., arom.), 152.7 (C quart., C=O), 180.4 (C quart., C=S)

C<sub>10</sub>H<sub>11</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>S Ber.[%]: C: 50,62 H: 4,67 N: 17,71 S: 13,51

[237,28] Gef.[%]: C: 50,95 H: 4,73 N: 17,52 S: 13,53

4-(*N*-Methyl-*N*-phenylamino)-2-(2-propyl)-5-thioxo-1,2,4-oxadiazolidin-3-on  
(30k)



Nach AAV5 aus 1,12g (5mmol) 4-Hydroxy-1-methyl-1-phenyl-4-(2-propyl)semicarbazid **4q**.

Weißes Pulver nach säulenchromatographischer Reinigung (Laufmittelgemisch: 80% Dichlormethan, 20% Ethylacetat).

Ausbeute: 71% (0,94g)

Smp.: 92°C

IR(KBr): 1766 cm<sup>-1</sup> (C=O)

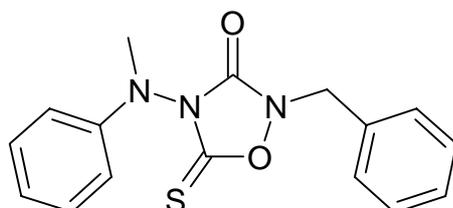
<sup>1</sup>H-NMR: CDCl<sub>3</sub>, δ(ppm): 1.42 (d, 6H, *J* = 6.80 Hz, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 3.30 (s, 3H, NCH<sub>3</sub>), 4.44 (sept., 1H, *J* = 6.80 Hz, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 6.78, 7.00, 7.30 (m, insgesamt 5H, arom.)

<sup>13</sup>C-NMR: CDCl<sub>3</sub>, δ(ppm): 19.1 (CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 38.4 (NCH<sub>3</sub>), 53.7 (CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 113.4, 121.7, 129.5 (C tert., arom.), 145.7

(C quart., aromat.), 152.5 (C quart., C=O), 180.4 (C quart., C=S)

C<sub>12</sub>H<sub>15</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>S Ber.[%]: C: 54,32 H: 5,70 N: 15,83 S: 12,09  
[265,34] Gef.[%]: C: 54,27 H: 5,55 N: 15,75 S: 11,80

2-Benzyl-4-(N-methyl-N-phenylamino)-5-thioxo-1,2,4-oxadiazolidin-3-on  
**(30l)**



Nach AAV5 aus 0,87g (5 mmol) 1-Hydroxy-1-methyl-3-(1-piperidino)-harnstoff **4r**.

Nach Zugabe des 1,1'-Thiocarbonyldiimidazols wird noch 10 Minuten unter Eiskühlung rühren gelassen und dann zügig mit 15mL Eiswasser ausgeschüttelt, die organische Phase mit Magnesiumsulfat getrocknet, vom Lösungsmittel befreit und das erhaltene Öl säulenchromatographisch gereinigt (Laufmittelgemisch: 80% Dichlormethan, 20% Ethylacetat).

Weißes bis leicht gelbliches Pulver aus Diethylether/Petrolether.

Ausbeute: 73% (0,78g)

Smp.: 85°C

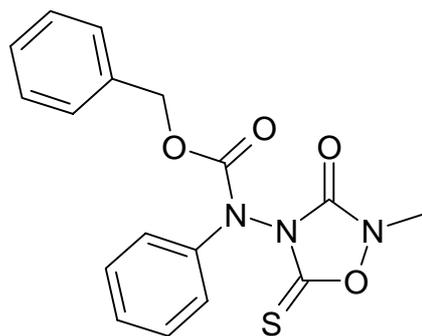
IR(KBr): 1772 cm<sup>-1</sup> (C=O)

<sup>1</sup>H-NMR: CDCl<sub>3</sub>, δ(ppm): 3.35 (s, 3H, NCH<sub>3</sub>), 4.94 (m, 2H, J<sub>1</sub> = 15.8 Hz, J<sub>2</sub> = 21.4 Hz, N-CH<sub>2</sub>-Ph), 6.50, 6.91, 7.20, 7.41 (m, insgesamt 10H, aromat.)

<sup>13</sup>C-NMR: CDCl<sub>3</sub>, δ(ppm): 38.3 (NCH<sub>3</sub>), 54.3 (C sek., CH<sub>2</sub>-Ph), 113.2, 113.5, 129.2, 129.3 (C tert., aromat.), 132.2, 145.4 (C quart., aromat.), 153.6 (C quart., C=O), 180.0 (C quart., C=S)

C<sub>16</sub>H<sub>15</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>S Ber.[%]: C: 61,32 H: 4,82 N: 13,41 S: 10,23  
[215,28] Gef.[%]: C: 61,34 H: 4,73 N: 13,18 S: 10,18

2-Methyl-4-(*N*-phenyl-benzyloxyamido)-5-thioxo-1,2,4-oxadiazolidin-3-on  
**(31a)**



Nach AAV6 aus 0,95g (3 mmol) 1-Benzyloxycarbonyl-4-hydroxy-4-methyl-1-phenylsemicarbazid **15a** und 0,53g (3 mmol) TCDI.

Hellgelbes Öl nach säulenchromatographischer Reinigung (Laufmittelgemisch: 80% Dichlormethan, 20% Ethylacetat).

Ausbeute: 62% (0,66g)

IR(Film): 1777  $\text{cm}^{-1}$  (acycl. Carbamat), 1738  $\text{cm}^{-1}$  ( $\text{C}^3$ -Ringcarbonyl)

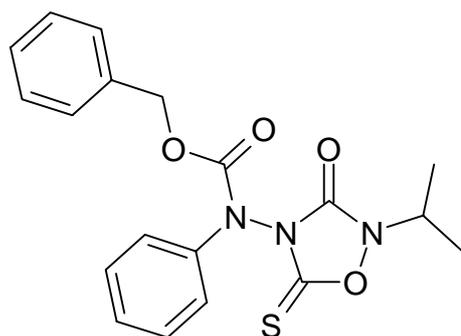
$^1\text{H-NMR}$ :  $\text{CDCl}_3$   $\delta$ (ppm): 3.45 (d, 3H,  $J = 34.8$  Hz,  $\text{CH}_3$ ), 5.25 (s, 2H,  $\text{CH}_2\text{-Ph}$ ), 7.18, 7.62 (m, insgesamt 10H, arom.)

$^{13}\text{C-NMR}$ :  $\text{CDCl}_3$   $\delta$ (ppm): 38.3 ( $\text{CH}_3$ ), 54.4 (C sek.,  $\text{CH}_2\text{-Ph}$ ), 113.2, 113.5, 121.6, 129.2 (C tert., arom.), 132.2, 145.4 (C quart., arom.), 153.6 (C quart.,  $\text{C=O}$ ), 180.0 (C quart.,  $\text{C=S}$ )

$\text{C}_{17}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{O}_4\text{S}$  Ber.[%]: C: 57,13 H: 4,23 N: 11,76 S: 8,97

[357,39] Gef.[%]: C: 57,43 H: 4,35 N: 11,65 S: 8,60

4-(*N*-Phenyl-benzyloxyamido)-2-(2-propyl)-5-thioxo-1,2,4-oxadiazolidin-3-on  
**(31b)**



Nach AAV6 aus 1,03g (3 mmol) 1-Benzyloxycarbonyl-4-hydroxy-1-phenyl-4-(2-propyl)semicarbazid **15b** und 0,53g (3 mmol) TCDI.

Hellgelbes Öl nach säulenchromatographischer Reinigung (Laufmittelgemisch: 80% Dichlormethan, 20% Ethylacetat).

Ausbeute: 65% (0,75g)

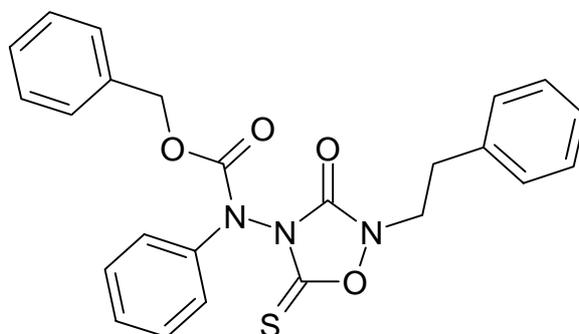
IR(Film): 1778  $\text{cm}^{-1}$  (acycl. Carbamoyl), 1744  $\text{cm}^{-1}$  ( $\text{C}^3$  Ring-Carbonyl)

$^1\text{H-NMR}$ :  $\text{CDCl}_3$   $\delta$ (ppm): 1.19 (dd, 6H,  $J_1 = 6.61$  Hz und  $J_2 = 44.0$  Hz,  $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ), 4.35 (m, 1H,  $J_1 = 6.61$  Hz und  $J_2 = 44.0$  Hz,  $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ), 5.25 (s, 2H,  $\text{CH}_2\text{-Ph}$ ), 7.29, 7.60 (m, insgesamt 10H, arom.)

$^{13}\text{C-NMR}$ :  $\text{CDCl}_3$   $\delta$ (ppm): 18.6 ( $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ), 54.2 ( $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ), 69.6 (C sek.  $\text{CH}_2\text{-Ph}$ ), 126.1, 128.4, 129.2 (C tert., arom.), 134.5, 138.2 (C quart., arom.), 152.3 (C quart., C=O), 180.0 (C quart., C=S)

$\text{C}_{19}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_4\text{S}$  Ber.[%]: C: 59,21 H: 4,97 N: 10,90 S: 8,32  
[385,44] Gef.[%]: C: 59,51 H: 5,10 N: 10,73 S: 8,18

4-(N-Phenyl-benzyloxyamido)-2-(2-phenylethyl)-5-thioxo-1,2,4-oxadiazolidin-3-on (31c)



Nach AAV6 aus 1,17g (3 mmol) 1-Benzyloxycarbonyl-4-hydroxy-1-phenyl-4-(2-phenylethyl)semicarbazid **15d** und 0,53g (3 mmol) TCDI.

Hellgelbes Öl nach säulenchromatographischer Reinigung (Laufmittelgemisch: 80% Dichlormethan, 20% Ethylacetat).

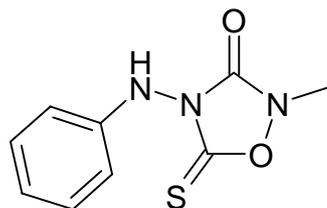
Ausbeute: 85% (1,34g)

IR(Film):  $1777\text{ cm}^{-1}$  (acycl. Carbamoyl),  $1739\text{ cm}^{-1}$  ( $\text{C}^3$  Ring-Carbonyl)

$^1\text{H-NMR}$ :  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ (ppm): 2.94 (m, 2H, Ph-C  $\text{H}_2\text{-CH}_2$ ), 4.04 (m, 2H, Ph- $\text{CH}_2\text{-CH}_2$ -), 5.20 (s, 2H, O- $\text{CH}_2$ -), 7.00-7.58 (m, 15H, arom.)

$^{13}\text{C-NMR}$ :  $\delta$ (ppm): 32.0 (C sek., Ph- $\text{CH}_2\text{-CH}_2$ -), 50.9 (C sek., Ph- $\text{CH}_2\text{-CH}_2$ -), 69.4 (C sek., Ph- $\text{CH}_2\text{-O}$ ), 127.2, 128.5, 128.6, 128.8, 129.2 (C tert., arom.), 138.2 (C quart., arom.), 151.5 (C quart., C=O), drei Signale für quart. C fehlen

$\text{C}_{24}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_4\text{S}$  Ber.[%]: C: 64,41 H: 4,73 N: 9,39 S: 7,17  
[447,52] Gef.[%]: C: 63,85 H: 4,90 N: 8,90 S: 6,65

2-Methyl-4-phenylamino-5-thioxo-1,2,4-oxadiazolidin-3-on (32a)

Nach AAV11 aus 0,71g (2 mmol) 2-Methyl-4-(*N*-phenyl-benzyloxyamido)-5-thioxo-1,2,4-oxadiazolidin-3-on **31a**, 0,75g (6 mmol) Thioanisol und 0,90g (6 mmol) Trifluormethansulfonsäure.

Nach säulenchromatographischer Reinigung (Laufmittelgemisch: 60% Petrolether, 35% Dichlormethan, 5% Ethylacetat, zuerst eluiert Thioanisol) hellgelbes Öl, das im Kühlschrank erstarrt.

Ausbeute: 49% (0,22g)

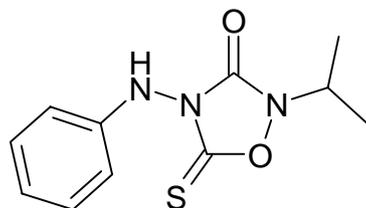
IR(Film): 3300 cm<sup>-1</sup> (NH), 1766 cm<sup>-1</sup> (C=O)

<sup>1</sup>H-NMR: CDCl<sub>3</sub>, δ(ppm): 3.54 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 6.40 (s, 1NH), 6.88-7.35 (m, insgesamt 5H, arom.)

<sup>13</sup>C-NMR: CDCl<sub>3</sub>, δ(ppm): 36.0 (CH<sub>3</sub>), 115.2, 123.7, 129.5 (C tert., arom.), 143.4 (C quart., arom.), 153.1 (C quart., C=O), 180.4 (C quart., C=S)

C<sub>9</sub>H<sub>9</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>S Ber.[%]: C: 48,42 H: 4,06 N: 18,82 S: 14,36

[223,26] Gef.[%]: C: 49,01 H: 4,35 N: 18,23 S: 13,70

4-Phenylamino-2-(2-propyl)-5-thioxo-1,2,4-oxadiazolidin-3-on (32b)

Nach AAV11 aus 0,77g (2 mmol) 4-(*N*-Phenyl-benzyloxyamido)-2-(2-propyl)-5-thioxo-1,2,4-oxadiazolidin-3-on **31b**, 0,75g (6 mmol) Thioanisol und 0,90g (6 mmol) Trifluormethansulfonsäure.

Weißes Pulver aus Diethylether/Petrolether nach säulenchromatographischer Reinigung (Laufmittelgemisch: 60% Petrolether, 35% Dichlormethan, 5% Ethylacetat, zuerst eluiert Thioanisol).

Ausbeute: 55%

Smp.: 70°C

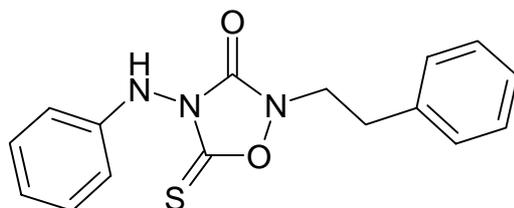
IR(KBr): 3304 cm<sup>-1</sup> (NH), 1764 cm<sup>-1</sup> (C=O)

<sup>1</sup>H-NMR: CDCl<sub>3</sub>, δ(ppm): 1.41 (s, 6H, *J* = 6.00 Hz, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 4.50 (sept., 1H, *J* = 6.00 Hz, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 6.39 (s, 1NH), 6.85-7.29 (m, insgesamt 5H, arom.)

$^{13}\text{C}$ -NMR:  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta(\text{ppm})$ : 19.1 ( $\text{CH}(\underline{\text{C}}\text{H}_3)_2$ ), 53.8 ( $\underline{\text{C}}\text{H}(\text{CH}_3)_2$ ), 115.0, 123.6, 129.5 (C tert., arom.), 143.6 (C quart., arom.), 153.2 (C quart., C=O), 180.5 (C quart., C=S)

$\text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{N}_3\text{O}_2\text{S}$  Ber.[%]: C: 52,57 H: 5,21 N: 16,72 S: 12,76  
[251,30] Gef.[%]: C: 53,34 H: 5,35 N: 16,13 S: 12,22

4-Phenylamino-2-(2-phenylethyl)-5-thioxo-1,2,4-oxadiazolidin-3-on (32c)



Nach AAV11 aus 0,90g (2 mmol) 4-(*N*-Phenyl-benzyloxyamido)-2-(2-phenylethyl)-5-thioxo-1,2,4-oxadiazolidin-3-on **31c**, 0,75g (6 mmol) Thioanisol und 0,90g (6 mmol) Trifluormethansulfonsäure.

Nach säulenchromatographischer Reinigung (Laufmittelgemisch: 60% Petrolether, 35% Dichlormethan, 5% Ethylacetat, zuerst eluiert Thioanisol), gelbes Öl, das im Eisfach erstarrt.

Ausbeute: 41% (0,26g)

IR(Film):  $3310\text{ cm}^{-1}$  (NH),  $1768\text{ cm}^{-1}$  (C=O)

$^1\text{H}$ -NMR:  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta(\text{ppm})$ : 3.11 (t, 2H,  $J = 7.12\text{ Hz}$ , Ph- $\underline{\text{C}}\text{H}_2$ -), 4.17 (t, 2H,  $J = 7.20\text{ Hz}$ ,  $\text{CH}_2$ -N), 6.21 (s, 1NH), 6.65-7.40 (m, insgesamt 10H, arom.)

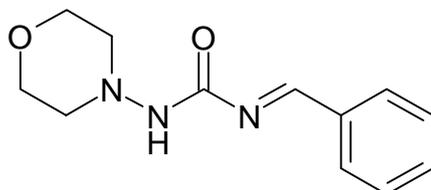
$^{13}\text{C}$ -NMR:  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta(\text{ppm})$ : 33.0 (C sek., Ph- $\text{CH}_2$ -), 50.4 (C sek.,  $\text{CH}_2$ -N), 115.1, 123.6, 127.4, 128.9, 129.0, 129.5 (C tert., arom.), 136.0, 143.6 (C quart., arom.), 152.2 (C quart., C=O), 180.2 (C quart., C=S)

$\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{O}_2\text{S}$  Ber.[%]: C: 61,32 H: 4,82 N: 13,41 S: 10,23  
[313,28] Gef.[%]: C: 62,03 H: 5,20 N: 12,80 S: 10,01

## Zersetzungsprodukte der 4-Amino-2-arylmethyl-5-thioxo-1,2,4-oxadiazolidin-3-one und 4-Amino-2-arylmethyl-1,2,4-oxa-diazolidin-3,5-dione

### 1-Benzyliden-3-(4-morpholino)harnstoff (33j)

(Zersetzungsprodukt von **9j**)



Die in DMSO- $d_6$  vermessene NMR-Probe von **9j** zeigte das Auftreten eines Zersetzungsproduktes, das nicht beim Lösen in  $CDCl_3$  auftrat.

Das Infrarotspektrum wurde aufgenommen von einem weiteren Abbauprodukt, das bei längerer Einwirkung von Imidazol während der Herstellung von **9j** aus dem Hydroxysemicarbazid **4j** und CDI entstanden war. Dieses Zersetzungsprodukt konnte nicht analysenrein gewonnen werden, die NMR-Daten entsprechen aber denen der in DMSO- $d_6$  vermessenen Probe von **9j**, so daß man davon ausgehen kann, daß die in DMSO auftretende Zersetzungsprodukte und die durch Imidazoleinwirkung entstandenen identisch sind.

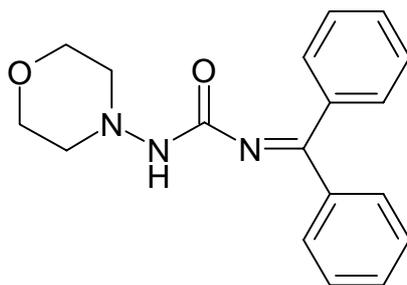
IR(KBr):  $3252\text{ cm}^{-1}$  (NH),  $1722\text{ cm}^{-1}$  (C=O),  $1667\text{ cm}^{-1}$  (C=N)

$^1\text{H-NMR}$ :  $\delta$ (ppm): 2.85 (t, 4H,  $J = 4.60\text{ Hz}$ , Methylenprotonen an  $C^3/C^5$  des Morpholins), 3.70 (t, 4H,  $J = 4.60\text{ Hz}$ , Methylenprotonen an  $C^2/C^6$  des Morpholins), 7.50-7.98 (m, 5H, arom.), 9.02 (s, 1H, N=C(Ph)H)<sup>a</sup>, 9.32 (s, 1NH)

$^{13}\text{C-NMR}$ :  $\delta$ (ppm): 52.1 (C sek.,  $C^3/C^5$  des Morpholins), 66.1 (C sek.,  $C^2/C^6$  des Morpholins), 128.2, 130.0, 133.1 (C tert., arom.), 132.4 (C quart., arom.), 160.3 (C quart., C=O), 168.1 (C quart., C=N)

Für die 4-Amino-2-benzyl-1,2,4-oxadiazolidin-3,5-dione **9c** und **9r** zeigten die in DMSO- $d_6$ -vermessenen Proben ebenfalls Zersetzungsprodukte mit den für die Benzylidenderivate charakteristischen  $^{13}\text{C}$ - und  $^1\text{H}$ -NMR-Signale: 9.10 ppm im Protonenspektrum, dem über 2D- $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ -Verschiebungskorrelation im  $^{13}\text{C}$ -Spektrum das Signal bei 168.9 ppm zugeordnet war.

<sup>a</sup> Durch 2D- $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ -Verschiebungskorrelation konnte gezeigt werden, daß dieses Signal dem tertiären Kohlenstoffsignal bei 168.1 ppm im  $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektrum zuzuordnen ist.

1-Diphenylmethylen-3-(4-morpholino)harnstoff **36**

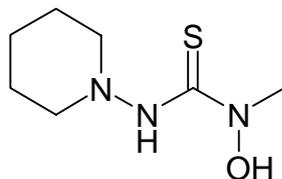
Beim Versuch, aus 1-Hydroxy-3-(4-morpholino)-1-diphenylmethyl)harnstoff **41** und 1,1'-Thiocarbonyldiimidazol nach AAV6 das entsprechende 2-Diphenylmethyl-4-(4-morpholino)-5-thioxo-1,2,4-oxadiazolidin-3-on herzustellen, konnte nach säulenchromatographischer Reinigung nur das Zersetzungsprodukt **36** erhalten werden (Laufmittelgemisch: 80% Dichlormethan, 20% Ethylacetat). Schmelzpunkt und Elementaranalyse wurden nicht bestimmt, da dies Abbauprodukt nicht analysenrein gewonnen werden konnte.

Weißes Pulver aus Diethylether/Petrolether.

IR(KBr): 3190  $\text{cm}^{-1}$  (NH), 1710  $\text{cm}^{-1}$  (C=O), 1672  $\text{cm}^{-1}$  (C=N)

$^1\text{H-NMR}$ :  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta(\text{ppm})$ : 3.02 (t, 4H,  $J = 4.66$  Hz, Methylenprotonen an  $\text{C}^3/\text{C}^5$  des Morpholins), 3.68 (t, 4H,  $J = 4.70$  Hz, Methylenprotonen an  $\text{C}^2/\text{C}^6$  des Morpholins), 6.65 (s, 1NH), 7.35 (m, 10H, arom.)

$^{13}\text{C-NMR}$ :  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta(\text{ppm})$ : 51.3 (C sek.,  $\text{C}^3/\text{C}^5$  des Morpholins), 67.2 (C sek.,  $\text{C}^2/\text{C}^6$  des Morpholins), 127.8, 128.8, 129.3 (C tert., arom.), 140.2 (C quart., arom.), 152.8 (C quart., C=O), 161.5 (C quart., C=N)

1-Hydroxy-1-methyl-3-(1-piperidino)thioharnstoff (**37a**)

Nach AAV7 aus 1,00g (10 mmol) *N*-Aminopiperidin, 1,78g (10 mmol) TCDI und 2,10g (25 mmol) *N*-Methylhydroxylammoniumchlorid.

Weißes, flockiges Pulver nach säulenchromatographischer Reinigung (Laufmittel: THF).

Ausbeute: 68% (1,29g)

Smp: 138°C

IR(KBr) 3280  $\text{cm}^{-1}$  (OH/NH)

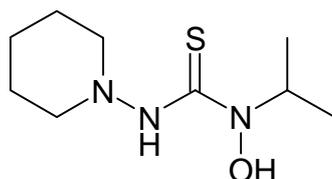
$^1\text{H-NMR}$ :  $\delta(\text{ppm})$ : 1.32 (m, 2H, Methylenprotonen an  $\text{C}^4$  des Piperidins), 1.56 (quint., 4H,  $J = 5.10$  Hz, Methylenprotonen an  $\text{C}^3/\text{C}^5$  des

Piperidins), 2.72 (t, 4H,  $J = 5.16$  Hz, Methylenprotonen an  $C^2/C^6$  des Piperidins), 3.43 (s, 3H,  $NCH_3$ ), 8.71, 10.18 (s, jeweils 1NH/OH)

$^{13}C$ -NMR:  $\delta$ (ppm): 22.8 (C sek.,  $C^4$  des Piperidins), 25.1 (C sek.,  $C^3/C^5$  des Piperidins), 41.5 ( $NCH_3$ ), 54.9 (C sek.,  $C^2/C^6$  des Piperidins), 179.8 (C quart.,  $C=S$ )

$C_7H_{15}N_3OS$  Ber.[%]: C: 44,42 H: 7,99 N: 22,20 S: 16,94  
[189,28] Gef.[%]: C: 44,34 H: 7,81 N: 21,32 S: 16,53

### 1-Hydroxy-3-(1-piperidino)-1-(2-propyl)harnstoff (37b)



Nach AAV7 aus 1,00g (10 mmol) *N*-Aminopiperidin, 1,62g (10 mmol) TCDI und 2,24g (20 mmol) *N*-(2-Propyl)hydroxylammoniumchlorid.

Weißes, flockiges Pulver aus wenig Diethylether und Petrolether/n-Hexan nach säulenchromatographischer Reinigung (Laufmittel: THF).

Ausbeute: 73% (1,58g)

Smp: 152°C

IR(KBr) 3296  $cm^{-1}$  (OH/NH)

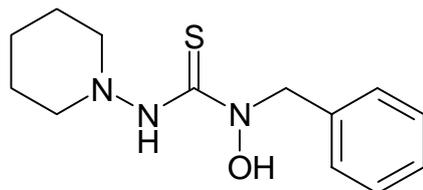
$^1H$ -NMR:  $\delta$ (ppm): 1.08 (d, 6H,  $J = 6.62$  Hz,  $CH(CH_3)_2$ ), 1.34 (m, 2H, Methylenprotonen an  $C^4$  des Piperidins), 1.56 (quint., 4H,  $J = 5.01$  Hz, Methylenprotonen an  $C^3/C^5$  des Piperidins), 2.72 (t, 4H,  $J = 5.00$  Hz, Methylenprotonen an  $C^2/C^6$  des Piperidins), 5.30 (sept., 1H,  $CH(CH_3)_2$ ), 8.72, 9.35 (s, jeweils 1NH/OH)

$^{13}C$ -NMR:  $\delta$ (ppm): 18.2 ( $CH(CH_3)_2$ ), 22.8 (C sek.,  $C^4$  des Piperidins), 25.1 (C sek.,  $C^3/C^5$ ), 51.8 ( $CH(CH_3)_2$ ), 54.9 (C sek.,  $C^2/C^6$  des Piperidins), 180.1 (C quart.,  $C=S$ )

$C_9H_{19}N_3OS$  Ber.[%]: C: 49,74 H: 8,81 N: 19,33 S: 14,75

[217,334] Gef.[%]: C: 49,34 H: 8,81 N: 19,13 S: 15,23

### 1-Benzyl-1-hydroxy-3-(1-piperidino)thioharnstoff (37c)



Nach AAV7 aus 1,00g (10 mmol) *N*-Aminopiperidin, 1,78g (10 mmol) TCDI und 2,40g (15 mmol) *N*-Benzylhydroxylammoniumchlorid.

Ein eventuell beim Entfernen des Lösungsmittels auftretender Niederschlag wird in wenig Ethanol aufgenommen und zusammen mit der restlichen, als Öl anfallenden Substanz säulenchromatographisch gereinigt (Laufmittel: THF).

Farblose Kristalle aus Diethylether/Petrolether/n-Hexan.

Ausbeute: 57% (1,51g)

Smp: 112°C

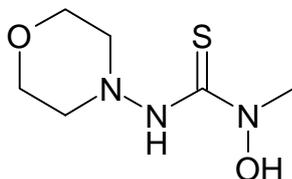
IR(KBr): 3289 cm<sup>-1</sup> (OH/NH), 1600 cm<sup>-1</sup> (aromat. C=C)

<sup>1</sup>H-NMR: δ(ppm): 1.34 (m, 2H, Methylenprotonen an C<sup>4</sup> des Piperidins), 1.58 (quint., 4H, *J* = 5.08 Hz, Methylenprotonen an C<sup>3</sup>/C<sup>5</sup> des Piperidins), 2.79 (t, 4H, *J* = 4.96 Hz, Methylenprotonen an C<sup>2</sup>/C<sup>6</sup> des Piperidins), 5.20 (s, 2H, Ph-CH<sub>2</sub>-), 7.30 (m, 5H, aromat.), 7.88, 10.10 (s, jeweils 1NH/OH)

<sup>13</sup>C-NMR: δ(ppm): 22.8 (C sek., C<sup>4</sup> des Piperidins), 25.1 (C sek., C<sup>3</sup>/C<sup>5</sup> des Piperidins), 48.2 (C sek., CH<sub>2</sub>-Ph), 57.9 (C sek., C<sup>2</sup>/C<sup>6</sup> des Piperidins), 114.0, 127.2, 127.9, 128.3, 129.2 (C tert., aromat.), 180.1 (C quart., C=S)

C <sub>13</sub> H <sub>19</sub> N <sub>3</sub> OS	Ber.[%]:	C: 58,84	H: 7,22	N: 15,83	S: 12,08
[265,38]	Gef.[%]:	C: 58,30	H: 6,78	N: 16,07	S: 12,83

### 1-Hydroxy-1-methyl-3-(4-morpholino)thioharnstoff (37d)



Nach AAV7 aus 1,02g (10 mmol) *N*-Aminomorpholin, 1,78g (10 mmol) TCDI und 2,10g (25 mmol) *N*-Methylhydroxylammoniumchlorid.

Weißes, flockiges Pulver nach säulenchromatographischer Reinigung (Laufmittelgemisch: 70% THF, 30% Dichlormethan).

Ausbeute: 72% (1,37g)

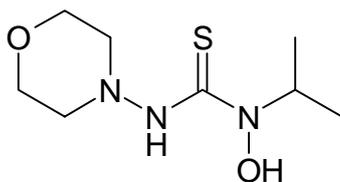
Smp.: 132°C

IR(KBr): 3311 cm<sup>-1</sup> (OH/NH)

<sup>1</sup>H-NMR: δ(ppm): 2.80 (t, 4H, *J* = 4.70 Hz, Methylenprotonen an C<sup>3</sup>/C<sup>5</sup> des Morpholins), 3.48 (s, 3H, N-CH<sub>3</sub>), 3.62 (t, 4H, *J* = 4.62 Hz, Methylenprotonen an C<sup>2</sup>/C<sup>6</sup> des Morpholins), 9.01, 10.11 (s, jeweils 1NH/OH)

<sup>13</sup>C-NMR: δ(ppm): 41.4 (NCH<sub>3</sub>), 54.1 (C sek., C<sup>3</sup>/C<sup>5</sup> des Morpholins), 65.9 (C sek., C<sup>2</sup>/C<sup>6</sup> des Morpholins), 180.3 (C quart., C=S)

C <sub>6</sub> H <sub>13</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub> S	Ber.[%]:	C: 37,68	H: 6,85	N: 21,97	S: 16,77
[191,25]	Gef.[%]:	C: 37,17	H: 6,69	N: 21,30	S: 15,43

1-Hydroxy-3-(4-morpholino)-1-(2-propyl)thioharnstoff (37e)

Nach AAV7 aus 1,02g (10 mmol) *N*-Aminomorpholin, 1,78g (10mmol) TCDI und 2,24g (20 mmol) *N*-(2-Propyl)hydroxylammoniumchlorid.

Weißes, flockiges Pulver nach säulenchromatographischer Reinigung (Laufmittelgemisch: 70% THF, 30% Diethylether) und Einengen der entsprechenden Fraktionen.

Ausbeute: 76% (1,66g)

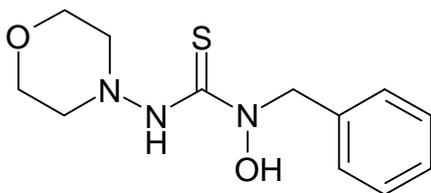
Smp: 159°C

IR(KBr) 3300 cm<sup>-1</sup> (OH/NH)

<sup>1</sup>H-NMR: δ(ppm): 1.07 (d, 6H, *J* = 6.40 Hz, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 2.80 (t, 4H, *J* = 4.62 Hz, Methylenprotonen an C<sup>3</sup>/C<sup>5</sup> des Morpholins), 3.60 (t, 4H, *J* = 4.56 Hz, Methylenprotonen an C<sup>2</sup>/C<sup>6</sup> des Morpholins), 5.34 (sept. 1H, *J* = 6.40 Hz, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 9.00, 9.44 (s, jeweils 1NH/OH)

<sup>13</sup>C-NMR: δ(ppm): 18.2 (CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 51.7 (CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 54.1 (C sek., C<sup>3</sup>/C<sup>5</sup> des Morpholins), 65.9 (C sek., C<sup>2</sup>/C<sup>6</sup> des Morpholins), 180.2 (C quart., C=S)

C <sub>8</sub> H <sub>17</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub> S	Ber.[%]:	C: 43,81	H: 7,81	N: 19,16	S: 14,62
[219,31]	Gef.[%]:	C: 43,63	H: 7,65	N: 19,24	S: 14,36

1-Benzyl-1-hydroxy-3-(4-morpholino)thioharnstoff (37f)

Nach AAV7 aus 1,02g (10 mmol) *N*-Aminomorpholin, 1,78g (10 mmol) TCDI und 2,40g (15 mmol) *N*-Benzylhydroxylammoniumchlorid.

Weißes, flockiges Pulver nach säulenchromatographischer Reinigung (Laufmittelgemisch: 70% THF, 30% Dichlormethan).

Ausbeute: 70% (1,87g)

Smp: 143°C

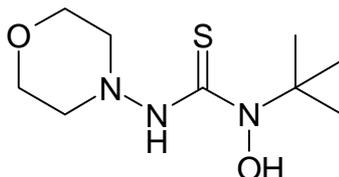
IR(KBr) 3311 cm<sup>-1</sup> (OH/NH), 1601 cm<sup>-1</sup> (aromat. C=C)

<sup>1</sup>H-NMR: δ(ppm): 2.87 (t, 4H, *J* = 4.60 Hz, Methylenprotonen an C<sup>3</sup>/C<sup>5</sup> des Morpholins), 3.65 (t, 4H, *J* = 4.60 Hz, Methylenprotonen an C<sup>2</sup>/C<sup>6</sup> des Morpholins), 5.20 (s, 2H, Ph-CH<sub>2</sub>), 7.30 (m, 5H, aromat.), 9.12, 10.06 (s, jeweils 1NH/OH)

$^{13}\text{C}$ -NMR:  $\delta(\text{ppm})$ : 54.0, 56. 1 (C sek., Ph-CH<sub>2</sub>- und C<sup>3</sup>/C<sup>5</sup> des Morpholins), 65.9 (C sek., C<sup>2</sup>/C<sup>6</sup> des Morpholins), 127.0, 127.8, 128.0 (C tert., aromat.), 137.1 (C quart., aromat.), 178.0 (C quart., C=S)

C<sub>12</sub>H<sub>17</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>S Ber.[%]: C: 53,91 H: 6,41 N: 15,72 S: 11,99  
[267,35] Gef.[%]: C: 53,61 H: 6,53 N: 15,10 S: 12,10

1-tert-Butyl-1-hydroxy-3-(4-morpholino)thioharnstoff (37g)



Nach AAV7 aus 1,02g (10 mmol) *N*-Aminomorpholin, 1,78g (10 mmol) TCDI und 2,52g (20 mmol) *N*-tert-Butylhydroxylammoniumchlorid.

Weißes, flockiges Pulver beim leichten Einengen des Ansatzes, ggf. Umkristallisation aus Dichlormethan/Petrolether.

Ausbeute: 63% (1,46g)

Smp: 137°C

IR(KBr) 3322 cm<sup>-1</sup> (OH/NH)

$^1\text{H}$ -NMR:  $\delta(\text{ppm})$ : 1.54 (s, 9H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 2.79 (t, 4H, *J* = 4.60 Hz, Methylenprotonen an C<sup>3</sup>/C<sup>5</sup> des Morpholins), 3.61 (t, 4H, *J* = 4.60 Hz, Methylenprotonen an C<sup>2</sup>/C<sup>6</sup> des Morpholins), 8.90, 9.64 (s, jeweils 1NH/OH)

$^{13}\text{C}$ -NMR:  $\delta(\text{ppm})$ : 27.5 (CH<sub>3</sub>), 59.2 (C quart., C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 54.1 (C sek., C<sup>3</sup>/C<sup>5</sup> des Morpholins), 65.9 (C sek., C<sup>2</sup>/C<sup>6</sup> des Morpholins), 180.2 (C quart., C=S)

C<sub>9</sub>H<sub>19</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>S Ber.[%]: C: 46,33 H: 8,21 N: 18,01 S: 13,74  
[233,33] Gef.[%]: C: 46,00 H: 7,93 N: 17,55 S: 13,20

1-(2-Fluorphenyl)-1-hydroxy-3-(4-morpholino)thioharnstoff (37h)



Nach AAV7 aus 1,02g (10 mmol) *N*-Aminomorpholin, 1,78g (10 mmol) TCDI und 1,27g (10 mmol) *N*-(2-Fluorphenyl)hydroxylamin.

Abweichend von der AAV7 ist die Reaktionszeit nach Zugabe des Hydroxylaminderivates deutlich verlängert (IR-Kontrolle notwendig, in der Regel ist die Reaktion nach 24 Stunden abgeschlossen). Weißes, flockiges

Pulver nach säulenchromatographischer Reinigung (Laufmittelgemisch: 80% Dichlormethan, 20% Ethylacetat).

Ausbeute: 18% (0,48g)

Smp: 140°C

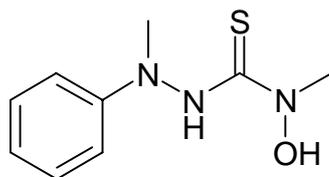
IR(KBr) 3280 cm<sup>-1</sup> (OH/NH), 1600 cm<sup>-1</sup> (aromat. C=C)

<sup>1</sup>H-NMR: δ(ppm): 2.88 (t, 4H, *J* = 4.60 Hz, Methylenprotonen an C<sup>3</sup>/C<sup>5</sup> des Morpholins), 3.61 (t, 4H, *J* = 4.60 Hz, Methylenprotonen an C<sup>2</sup>/C<sup>6</sup> des Morpholins), 7.19, 7.33 (m, insgesamt 4H, aromat.), 9.60, 10.72 (s, jeweils 1NH/OH)

<sup>13</sup>C-NMR: δ(ppm): 53.8 (C sek., C<sup>3</sup>/C<sup>5</sup> des Morpholins), 65.9 (C sek., C<sup>2</sup>/C<sup>6</sup> des Morpholins), 115.8, 124.5, 129.6, 130.2, (C tert., aromat.), 132.6 (C quart., aromat.), 157.2 (d, C quart., *J*(C,F) = 251 Hz), 179.7 (C quart., C=S)

C<sub>11</sub>H<sub>14</sub>FN<sub>3</sub>O<sub>2</sub>S Ber.[%]: C: 48,70 H: 5,20 N: 15,49 S: 11,82  
[271,32] Gef.[%]: C: 48,61 H: 5,18 N: 15,07 S: 11,80

#### 4-Hydroxy-1,4-dimethyl-1-phenylthiosemicarbazid (37i)



Nach AAV7 aus 1,22g (10 mmol) *N*-Phenyl-*N*-methylhydrazin, 1,78g (10 mmol) TCDI und 2,10g (25 mmol) *N*-Methylhydroxylammoniumchlorid. Leicht gelbliches, flockiges Puder nach säulenchromatographischer Reinigung (Laufmittelgemisch: 70% THF und 30% Diethylether).

Ausbeute: 88% (1,86g)

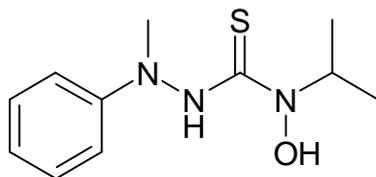
Smp.: 146°C

IR(KBr): 3305 cm<sup>-1</sup> (OH/NH)

<sup>1</sup>H-NMR: δ(ppm): 3.10 (s, 3H, N(Ph)-C H<sub>3</sub>), 3.53 (s, 3H, N(OH)-CH<sub>3</sub>), 6.69, 7.18 (m, insgesamt 5H, aromat.), 9.99, 10.30 (s, jeweils 1NH/OH)

<sup>13</sup>C-NMR: δ(ppm): 40.0, 41.6 (beide CH<sub>3</sub>), 111.7, 117.3, 128.5 (C tert., aromat.), 149.4 (C quart., aromat.), 180.3 (C quart., C=S)

C<sub>9</sub>H<sub>13</sub>N<sub>3</sub>OS Ber.[%]: C: 51,16 H: 6,20 N: 19,89 S: 15,18  
[211,29] Gef.[%]: C: 51,22 H: 6,12 N: 19,92 S: 14,95

4-Hydroxy-1-methyl-1-phenyl-4-(2-propyl)thiosemicarbazid (37j)

Nach AAV7 aus 1,22g (10 mmol) *N*-Phenyl-*N*-methylhydrazin, 1,78g (10 mmol) TCDI und 2,24g (20 mmol) *N*-(2-Propyl)hydroxylammoniumchlorid.

Weißes, flockiges Pulver nach säulenchromatographischer Reinigung (Laufmittelgemisch: 50% THF und 50% Dichlormethan).

Ausbeute: 45% (1,08g)

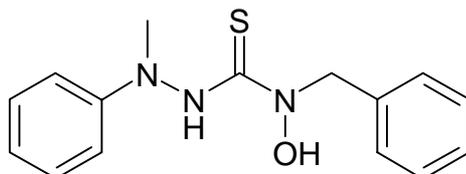
Smp: 106°C

IR(KBr) 3300 cm<sup>-1</sup> (OH/NH), 1594 cm<sup>-1</sup> (aromat. C=C)

<sup>1</sup>H-NMR: δ(ppm): 1.13 (d, 6H, *J* = 6.60 Hz, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 3.10 (s, 3H, N(Ph)-CH<sub>3</sub>), 5.34 (sept., 1H, *J* = 6.51 Hz, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 6.69, 7.18 (m, insgesamt 5H, aromat.), 9.65, 10.10, (s, jeweils 1NH/OH)

<sup>13</sup>C-NMR: δ(ppm): 18.3 (CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 39.9 (NCH<sub>3</sub>), 52.1 (CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 111.7, 117.2, 128.4 (C tert., aromat.); 149.3 (C quart., aromat.), 180.8 (C quart., C=S)

C <sub>11</sub> H <sub>17</sub> N <sub>3</sub> OS	Ber.[%]:	C: 55,20	H: 7,16	N: 17,56	S: 13,40
[239,33]	Gef.[%]:	C: 55,30	H: 7,16	N: 17,49	S: 13,26

4-Benzyl-4-hydroxy-1-phenylthiosemicarbazid (37k)

Nach AAV7 aus 1,22g (10 mmol) *N*-Phenyl-*N*-methylhydrazin, 1,78g (10 mmol) TCDI und 2,40g (15 mmol) *N*-Benzylhydroxylammoniumchlorid.

Weißes, flockiges Pulver nach säulenchromatographischer Reinigung (Laufmittelgemisch: 80% Dichlormethan und 20% Ethylacetat).

Ausbeute: 45% (1,29g)

Smp: 138°C

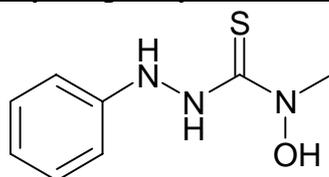
IR(KBr) 3300 cm<sup>-1</sup> (OH/NH), 1600 cm<sup>-1</sup> (aromat. C=C)

<sup>1</sup>H-NMR: δ(ppm): 3.14 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 5.27 (s, 2H, Ph-CH<sub>2</sub>), 6.72, 7.19-7.38 (m, insgesamt 10H, aromat.), 10.10, 10.13 (s, jeweils 1NH/OH)

$^{13}\text{C-NMR}$ :  $\delta(\text{ppm})$ : 40.0 (NCH<sub>3</sub>), 56.2 (C sek., CH<sub>2</sub>-Ph), 111.8, 117.3, 127.1, 127.7, 128.1, 128.5 (C tert., arom.), 136.8, 149.3 (C quart., arom.), 180.7 (C quart., C=S)

$\text{C}_{15}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{OS}$  Ber.[%]: C: 62,69 H: 5,96 N: 14,62 S: 11,16  
[287,39] Gef.[%]: C: 62,68 H: 5,92 N: 14,33 S: 10,90

#### 4-Hydroxy-4-methyl-1-phenylthiosemicarbazid (37I)



Nach AAV7 aus 1,08g (10 mmol) Phenylhydrazin, 1,78g (10 mmol) TCDI und 2,10g (25 mmol) *N*-Methylhydroxylammoniumchlorid.

Weißes, flockiges Pulver nach säulenchromatographischer Reinigung (Laufmittelgemisch: 70% Dichlormethan, 30% Ethylacetat).

Ausbeute: 28% (0,55g)

Smp: 220°C (Zers.)

IR(KBr) 3355 cm<sup>-1</sup> (OH/NH), 1600 cm<sup>-1</sup> (aromat. C=C)

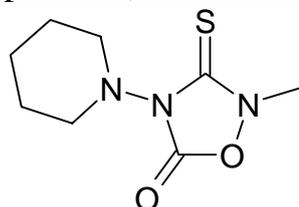
$^1\text{H-NMR}$ :  $\delta(\text{ppm})$ : doppelter Signalsatz (Tautomerengleichgewicht), 2.87, 3.80 (jeweils s, 0,38·3H und 0,62·3H, CH<sub>3</sub>), 6.70, 7.15 (jeweils m, 0,62·5H und 0,38·5H, arom.), 7.50, 7.82, 8.08 (s, jeweils 0,38NH/OH), 9.21, 9.90, 10.20 (jeweils 0,62NH/OH)

$^{13}\text{C-NMR}$ :  $\delta(\text{ppm})$ : doppelter Signalsatz, 30.5, 41.7 (CH<sub>3</sub>), 112.5, 112.7, 118.6, 119.3, 128.4, 128.7 (C tert., arom.), 148.1, 149.3 (C quart., arom.), 180.7, 182.6 (C quart., C=S)

$\text{C}_8\text{H}_{11}\text{N}_3\text{OS}$  Ber.[%]: C: 48,71 H: 5,62 N: 21,30 S: 16,26

[197,26] Gef.[%]: C: 48,49 H: 5,43 N: 20,98 S: 15,89

#### 2-Methyl-4-(1-piperidino)-3-thioxo-1,2,4-oxadiazolidin-5-on (38a)



Nach AAV8 aus 0,64g (5 mmol) 1-Hydroxy-1-methyl-3-(1-piperidino)-thioharnstoff **37a**.

Weißes Pulver nach säulenchromatographischer Reinigung (Laufmittelgemisch: 80% Dichlormethan, 20% Ethylacetat).

Ausbeute: 75% (0,81g)

Smp.: 79°C

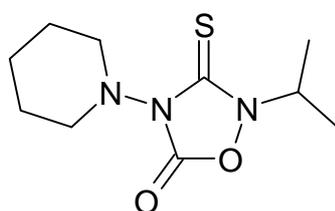
IR(KBr): 1798 cm<sup>-1</sup> (C=O)

<sup>1</sup>H-NMR: δ(ppm): 1.42 (m, 2H, Methylenprotonen an C<sup>4</sup> des Piperidins), 1.61 (m, 4H, *J* = 5.10 Hz, Methylenprotonen an C<sup>3</sup>/C<sup>5</sup> des Piperidins), 3.25 (t, 4H, *J* = 4.96 Hz, Methylenprotonen an C<sup>2</sup>/C<sup>6</sup> des Piperidins), 3.61 (s, 3H, NCH<sub>3</sub>)

<sup>13</sup>C-NMR: δ(ppm): 22.6, 25.4 (C sek., C<sup>3</sup>/C<sup>5</sup> und C<sup>4</sup> des Piperidins), 36.7 (NCH<sub>3</sub>), 51.1 (C sek., C<sup>2</sup>/C<sup>6</sup> des Piperidins), 149.9 (C quart., C=O), 173.5 (C quart., C=S)

C <sub>8</sub> H <sub>13</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub> S	Ber.[%]:	C: 44,63	H: 6,09	N: 19,52	S: 14,90
[215,28]	Gef.[%]:	C: 45,13	H: 6,14	N: 19,45	S: 14,31

4-(1-Piperidino)-2-(2-propyl)-3-thioxo-1,2,4-oxadiazolidin-5-on (38b)



Nach AAV8 aus 1,09g (5 mmol) 1-Hydroxy-3-(1-piperidino)-1-(2-propyl)-thioharnstoff **37b**.

Farblose Kristalle nach säulenchromatographischer Reinigung (Laufmittelgemisch: 80% Dichlormethan, 20% Ethylacetat).

Ausbeute: 65% (0,79g)

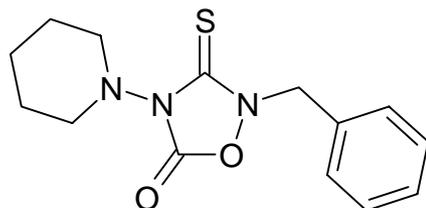
Smp.: 94°C

IR(KBr): 1794 cm<sup>-1</sup> (C=O)

<sup>1</sup>H-NMR: CDCl<sub>3</sub>, δ(ppm): 1.38 (m, 8H, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> und Methylenprotonen an C<sup>4</sup> des Piperidins), 1.77 (m, 4H, *J* = 5.10 Hz, Methylenprotonen an C<sup>3</sup>/C<sup>5</sup> des Piperidins), 3.33 (t, 4H, *J* = 4.92 Hz, Methylenprotonen an C<sup>2</sup>/C<sup>6</sup> des Piperidins), 5.08 (sept., 1H, *J* = 6.00 Hz, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>)

<sup>13</sup>C-NMR: CDCl<sub>3</sub>, δ(ppm): 18.4 (CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 22.8 (C sek., C<sup>4</sup> des Piperidins), 25.5 (C sek., C<sup>3</sup>/C<sup>5</sup> des Piperidins), 51.9 (C sek. C<sup>2</sup>/C<sup>6</sup> des Piperidins), 53.5 (CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 150.5 (C quart., C=O), 172.5 (C quart., C=S)

C <sub>10</sub> H <sub>17</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub> S	Ber.[%]:	C: 49,36	H: 7,04	N: 17,27	S: 13,18
[243,33]	Gef.[%]:	C: 49,45	H: 6,63	N: 17,19	S: 13,31

2-Benzyl-4-(1-piperidino)-3-thioxo-1,2,4-oxadiazolidin-5-on (38c)

Nach AAV8 aus 1,33g (5 mmol) 1-Benzyl-1-hydroxy-3-(1-piperidino)thioharnstoff **37c**.

Weißes Pulver aus Diethylether/Petrolether nach säulenchromatographischer Reinigung (Laufmittelgemisch: 80% Dichlormethan, 20% Ethylacetat).

Ausbeute: 67% (0,97g)

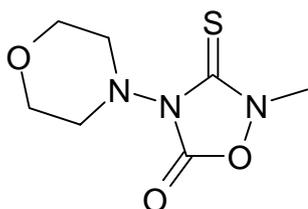
Smp.: 80°C

IR(KBr): 1794 cm<sup>-1</sup> (C=O)

<sup>1</sup>H-NMR: CDCl<sub>3</sub> δ(ppm): 1.32 (m, 2H, Methylenprotonen an C<sup>4</sup> des Piperidins), 1.75 (m, 4H, *J* = 5.12 Hz, Methylenprotonen an C<sup>3</sup>/C<sup>5</sup> des Piperidins), 3.29 (t, 4H, *J* = 4.98 Hz, Methylenprotonen an C<sup>2</sup>/C<sup>6</sup> des Piperidins), 5.21 (s, 2H, CH<sub>2</sub>-Ph), 7.41 (m, 5H, arom.)

<sup>13</sup>C-NMR: CDCl<sub>3</sub> δ(ppm): 22.8 (C sek., C<sup>4</sup> des Piperidins), 25.5 (C sek., C<sup>3</sup>/C<sup>5</sup> des Piperidins), 51.9 (C sek. C<sup>2</sup>/C<sup>6</sup> des Piperidins), 53.7 (CH<sub>2</sub>-Ph), 127.5, 128.9 (C tert., arom.), 132.5 (C quart., arom.), 150.5 (C quart., C=O), 174.0 (C quart., C=S)

C<sub>14</sub>H<sub>17</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>S Ber. [%]: C: 57,71 H: 5,88 N: 14,42 S: 11,01  
[291,38] Gef. [%]: C: 57,19 H: 5,92 N: 14,25 S: 11,18

2-Methyl-4-(4-morpholino)-3-thioxo-1,2,4-oxadiazolidin-5-on (38d)

Nach AAV8 aus 0,96g (5 mmol) 1-Hydroxy-1-methyl-3-(4-morpholino)thioharnstoff **37d**.

Farblose Kristalle nach säulenchromatographischer Reinigung (Laufmittelgemisch: 90% Dichlormethan, 10% Ethylacetat).

Ausbeute: 65% (0,71g)

Smp: 94°C

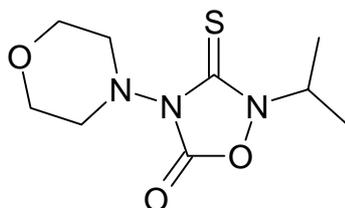
IR(KBr): 1800 cm<sup>-1</sup> (C=O)

<sup>1</sup>H-NMR: δ(ppm): 3.33 (t, 4H, *J* = 4.60 Hz, Methylenprotonen an C<sup>3</sup>/C<sup>5</sup> des Morpholins), 3.64 (s, 3H, N-CH<sub>3</sub>), 3.70 (t, 4H, *J* = 4.56 Hz, Methylenprotonen an C<sup>2</sup>/C<sup>6</sup> des Morpholins)

$^{13}\text{C}$ -NMR:  $\delta(\text{ppm})$ : 36.6 (N-CH<sub>3</sub>), 50.4 (C sek., C<sup>3</sup>/C<sup>5</sup> des Morpholins), 66.0 (C sek., C<sup>2</sup>/C<sup>6</sup> des Morpholins), 149.9 (C quart., C=O), 173.1 (C quart., C=S)

C<sub>7</sub>H<sub>11</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>S Ber.[%]: C: 38,70 H: 5,10 N: 19,34 S: 14,76  
[217,25] Gef.[%]: C: 38,57 H: 5,02 N: 18,91 S: 14,90

4-(4-Morpholino)-2-(2-propyl)-3-thioxo-1,2,4-oxadiazolidin-5-on (38e)



Nach AAV8 aus 1,10g (5 mmol) 1-Hydroxy-3-(4-morpholino)-1-(2-propyl)-thioharnstoff **37e**.

Weißes Pulver nach säulenchromatographischer Reinigung (Laufmittelgemisch: 80% Dichlormethan, 20% Ethylacetat).

Ausbeute: 71% (0,81g)

Smp.: 100°C

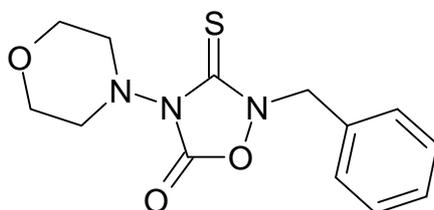
IR(KBr): 1805 cm<sup>-1</sup> (C=O)

$^1\text{H}$ -NMR:  $\delta(\text{ppm})$ : 1.30 (d, 6H,  $J = 6.64$  Hz, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 2.50 (t, 4H,  $J = 4.60$  Hz, Methylenprotonen an C<sup>3</sup>/C<sup>5</sup> des Morpholins), 3.70 (t, 4H,  $J = 4.56$  Hz, Methylenprotonen an C<sup>2</sup>/C<sup>6</sup> des Morpholins), 4.98 (sept., 1H,  $J = 6.64$  Hz, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>)<sup>13</sup>C-NMR:

$\delta(\text{ppm})$ : 18.2 (CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 49.9 (C sek., C<sup>3</sup>/C<sup>5</sup> des Morpholins), 52.8 (CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 66.0 (C sek., C<sup>2</sup>/C<sup>6</sup> des Morpholins), 149.9 (C quart., C=O), 171.4 (C quart., C=S)

C<sub>9</sub>H<sub>15</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>S Ber.[%]: C: 47,14 H: 6,59 N: 18,32 S: 13,98  
[229,30] Gef.[%]: C: 46,88 H: 6,19 N: 17,91 S: 14,02

2-Benzyl-4-(4-morpholino)-3-thioxo-1,2,4-oxadiazolidin-5-on (38f)



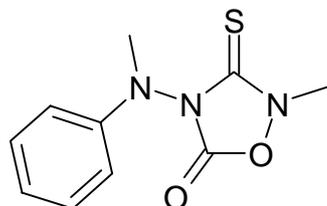
Nach AAV8 aus 1,34g (5 mmol) 1-Benzyl-1-hydroxy-3-(4-morpholino)-thioharnstoff **37f**.

Weißes Pulver aus Diethylether/Petrolether nach säulenchromatographischer Reinigung (Laufmittelgemisch: 80% Dichlormethan, 20% Ethylacetat).

Ausbeute: 61% (0,70g)

Smp.: 92°C  
 IR(KBr): 1798 cm<sup>-1</sup> (C=O)  
<sup>1</sup>H-NMR: δ(ppm): 3.34 (t, 4H, *J* = 4.60 Hz, Methylenprotonen an C<sup>3</sup>/C<sup>5</sup> des Morpholins), 3.69 (t, 4H, *J* = 4.56 Hz, Methylenprotonen an C<sup>2</sup>/C<sup>6</sup> des Morpholins), 5.30 (s, 2H, CH<sub>2</sub>-Ph), 7.41 (m, 5H, arom.)  
<sup>13</sup>C-NMR: δ(ppm): 50.9 (C sek., C<sup>3</sup>/C<sup>5</sup> des Morpholins), 53.5 (C sek., CH<sub>2</sub>-Ph), 66.5 (C sek., C<sup>2</sup>/C<sup>6</sup> des Morpholins), 128.6, 129.2 (C tert., arom.), 133.7 (C quart., arom.), 150.2 (C quart., C=O), 173.3 (C quart., C=S)  
 C<sub>13</sub>H<sub>15</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>S Ber.[%]: C: 53,23 H: 5,15 N: 14,32 S: 10,93  
 [293,35] Gef.[%]: C: 52,86 H: 5,24 N: 13,94 S: 11,10

2-Methyl-4-(*N*-methyl-*N*-phenylamino)-3-thioxo-1,2,4-oxadiazolidin-5-on  
**(38i)**



Nach AAV8 aus 1,05g (5 mmol) 4-Hydroxy-1,4-dimethyl-1-phenylthiosemicarbazid **37i**.

Weißes Pulver aus Diethylether/Petrolether nach säulenchromatographischer Reinigung (Laufmittelgemisch: 80% Dichlormethan, 20% Ethylacetat).

Ausbeute: 62% (0,73g)

Smp: 70°C

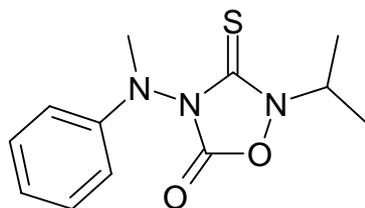
IR(KBr) 1792 cm<sup>-1</sup> (C=O)

<sup>1</sup>H-NMR: δ(ppm): 3.34, 3.74 (s, jeweils 3H, beide CH<sub>3</sub>), 6.86, 6.94, 7.29 (m, insgesamt 5H, arom.)

<sup>13</sup>C-NMR: δ(ppm): 36.8, 37.9 (beide CH<sub>3</sub>), 112.4, 120.3, 129.1 (C tert., arom.), 146.1, 149.9, (C quart., arom. und C=O), 172.4 (C quart., C=S)

C<sub>10</sub>H<sub>11</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>S Ber.[%]: C: 50,62 H: 4,67 N: 17,71 S: 13,51  
 [237,28] Gef.[%]: C: 50,40 H: 4,63 N: 17,41 S: 13,61

4-(N-Methyl-N-phenylamino)-2-(2-propyl)-3-thioxo-1,2,4-oxadiazolidin-5-on (38j)



Nach AAV8 aus 1,20g (5 mmol) 4-Hydroxy-1-methyl-1-phenyl-4-(2-propyl)-thiosemicarbazid **37j**.

Weißes Pulver aus Diethylether/Petrolether nach säulenchromatographischer Reinigung (Laufmittel: Chloroform).

Ausbeute: 62% (0,82g)

Smp.: 92°C

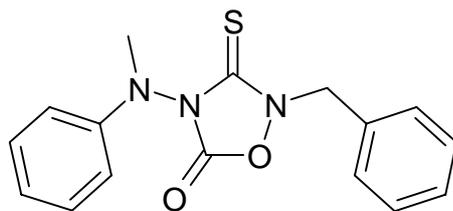
IR(KBr): 1811 cm<sup>-1</sup> (C=O)

<sup>1</sup>H-NMR: δ(ppm): 1.40 (d, 6H, *J* = 6.64 Hz, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 3.39 (s, 3H, NCH<sub>3</sub>), 5.00 (sept., 1H, *J* = 6.64 Hz, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 6.78, 6.93, 7.30 (m, insgesamt 5H, arom.)

<sup>13</sup>C-NMR: δ(ppm): 18.4 (CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 38.8 (NCH<sub>3</sub>), 53.4 (CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 112.3, 120.4, 129.2 (C tert., arom.), 146.0 (C quart., arom.), 150.0 (C quart., C=O), 170.8 (C quart., C=S)

C<sub>12</sub>H<sub>15</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>S Ber. [%]: C: 54,32 H: 5,70 N: 15,84 S: 12,09  
[265,34] Gef. [%]: C: 53,89 H: 5,85 N: 15,33 S: 11,63

2-Benzyl-4-(N-methyl-N-phenylamino)-3-thioxo-1,2,4-oxadiazolidin-5-on (38k)



Nach AAV8 aus 1,44g (5 mmol) 4-Benzyl-1-methyl-1-phenylthiosemicarbazid **37k**.

Weißes Pulver nach säulenchromatographischer Reinigung (Laufmittelgemisch: 80% Dichlormethan, 20% Ethylacetat).

Ausbeute: 58% (0,91g)

Smp.: 85°C

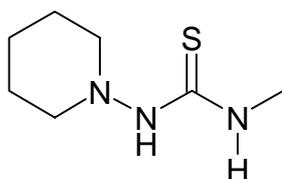
IR(KBr): 1805 cm<sup>-1</sup> (C=O)

<sup>1</sup>H-NMR: CDCl<sub>3</sub>, δ(ppm): 3.40 (s, 3H, NCH<sub>3</sub>), 5.31 (m, 2H, *J*<sup>1</sup> = 16.0 Hz, *J*<sub>2</sub> = 21,4 Hz, -CH<sub>2</sub>-Ph), 6.68-7.50 (m, 10H, arom.)

$^{13}\text{C}$ -NMR:  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta(\text{ppm})$ : 38.7 (NCH<sub>3</sub>), 54.4 (C sek.,  $\underline{\text{CH}}_2\text{-Ph}$ ), 113.4, 121.7, 129.2, 129.3 (C tert., arom.), 127.7, 132.2 (C quart., arom.), 145.7 (C quart., C=O), 173.4 (C quart., C=S)  
 $\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{O}_2\text{S}$  Ber.[%]: C: 61,32 H: 4,82 N: 13,41 S: 10,23  
 [313,38] Gef.[%]: C: 61,02 H: 4,91 N: 13,56 S: 10,20

### Zersetzungsprodukte der Syntheseveruche zu 4-Amino-1,2,4-oxadiazolidin-3,5-dithione

#### 1-Methyl-3-(1-piperidino)-thioharnstoff (44a)



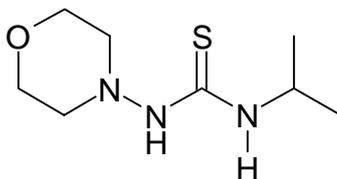
Der Versuch, aus 0,94g (5 mmol) 3-Hydroxy-3-methyl-1-piperidino-thioharnstoff **37a** entsprechend der Vorschrift AAV6 die Oxadiazolidin-3,5-dithione darzustellen, führte zum Thiosemicarbazid-Zersetzungsprodukt **44a**.

IR(KBr):  $3312\text{ cm}^{-1}$  (NH)

$^1\text{H}$ -NMR:  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta(\text{ppm})$ : doppelter Signalsatz, wahrscheinlich durch 2 tautomere Formen: 1.50 (m, 2H, Protonen an C<sup>4</sup> des Piperidins), 1.61 und 1.69 (q, 4H,  $J = 5.10$  Hz, Protonen an C<sup>3</sup>/C<sup>5</sup> des Piperidins) 2.36 und 2.39 (t, 4H,  $J = 5.10$ , Protonen an C<sup>2</sup>/C<sup>6</sup> des Piperidins), 3.03 und 3.07 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 6.71 und 7.30 (s, 2NH/SH)

$^{13}\text{C}$ -NMR:  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta(\text{ppm})$ : einfacher Signalsatz: 22.9 (C sek., C<sup>4</sup> des Piperidins), 25.7 (C sek., C<sup>3</sup>/C<sup>5</sup> des Piperidins), 30.7 (CH<sub>3</sub>), 56.7 (C sek., C<sup>2</sup>/C<sup>6</sup> des Piperidins), 180.7 (C quart., C=S)

#### 3-(4-Morpholino)-1-(2-propyl)-thioharnstoff (44e)



1,10g (5 mmol) Thiophosgen 3-Hydroxy-3-(4-morpholino)-1-(2-propyl)-thioharnstoff **37e** werden in 15mL Dichlormethan gelöst und nach Zusatz von 0,5g Triethylamin unter Eiskühlung 1,16g Thiophosgen in 10mL Dichlormethan zugesetzt. Nach 10 Minuten Rühren wird mit Wasser ausgeschüttelt, die organische Phase getrocknet und

säulenchromatographisch gereinigt (Laufmittel: 60% Dichlormethan, 20% Ethylacetat, 20% Petrolether).

Weißer Kristalle.

IR(KBr): 3312  $\text{cm}^{-1}$  (NH)

$^1\text{H-NMR}$ :  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta(\text{ppm})$ : doppelter Signalsatz für die Morpholinprotonen: 1.21 (d, 6H,  $J = 6.64$  Hz,  $\text{CH}(\underline{\text{CH}}_3)_2$ ), 2.69 und 2.91 (t, 4H,  $J = 4.60$  Hz, Methylenprotonen an  $\text{C}^3/\text{C}^5$  des Morpholins), 3.64 und 3.90 (t, 4H,  $J = 4.56$  Hz, Methylenprotonen an  $\text{C}^2/\text{C}^6$  des Morpholins), 4.52 (sept., 1H,  $J = 6.64$  Hz,  $\underline{\text{CH}}(\text{CH}_3)_2$ ), 7.05 (s, 2NH/SH)  $^{13}\text{C-NMR}$ :

$\text{CDCl}_3$ ,  $\delta(\text{ppm})$ : einfacher Signalsatz: 22.6 ( $\text{CH}(\underline{\text{C}}\text{H}_3)_2$ ), 45.8 ( $\underline{\text{C}}\text{H}(\text{CH}_3)_2$ ), 55.5 (C sek.,  $\text{C}^3/\text{C}^5$  des Morpholins), 66.5 (C sek.,  $\text{C}^2/\text{C}^6$  des Morpholins), 149.9 (C quart., C=O), 178.6 (C quart., C=S)

$\text{C}_8\text{H}_{17}\text{N}_3\text{OS}$	Ber.[%]:	C: 47,26	H: 8,43	N: 20,67	S: 15,77
[203,31]	Gef.[%]:	C: 46,89	H: 9,01	N: 20,13	S: 15,80

## Literaturverzeichnis

1. Joshi, M. M., Sternberg, J. A., *Br. Crop Prot. Conf.- Pests Dis.* **1**, 21 (1996).
2. Sternberg, J. A., Geffken, D., Adams (Jr.), J. B., Jordan, D. B., Pöstges, R., Sternberg, C. G., Campbell, C. L., Moberg, W. K., Livingston, R. S., *Synthesis and Chemistry of Agrochemicals V*, ACS Symp. Ser. **686**, 216-227 (1998).
3. Tomlin, C. D. S. Ed., *The Pesticide Manual 11th edition*, The British Crop Protection Council, Farnham, Surrey, U.K., 500 (1997).
4. Geffken, D. (DuPont de Nemours, E.I., Co.), *PCT Int. Appl. WO 91, 19,703 (Cl.C07D263/48)*, 26 Dec 1991, *US Appl. 535,644*, 11 Jun 1990, *Chem. Abstr.* **116**, 174137d, 1992.
5. Geffken, D., *Synthesis* **1981**, 38.
6. Jordan, D. B., Livingston, R. S., Bisaha, J. J., Duncan, K. E., Pember, S. O., Piccollelli, M. A., Schwartz, R. S., Sternberg, J. A., Tang, X. S., *Pestic. Sci.* **55**, 213 (1999).
7. Liebner, F., Bankwitz, U., Rühlmann, K., *Liebigs Ann. Chem.* **1994**, 145 .
8. Serres, M., Carraro, G. A., *Meded. Fac. Landbouwet. Rijksuniv. Gent* **41**, 645 (1976).
9. Gedens, R. M., Martin, M. J., (DuPont de Nemours, E.I., Co), *PCT, Int. Appl. WO 97 02,745 (Cl. A01N43/76)*, 30 Jan 1997, *US Appl. 1,088*, 12 Jul 1995; *Chem. Abstr.* **126**, 182652q, 1997.
10. Jordan, D. B., Krains, K. T., Piccollelli, M. A., Schwartz, R. S., Sternberg, J. A., Sun, K. M., *Biochem. Soc. Trans.* **24**, 577 (1999).
11. Tomlin, C. D. S. Ed., *The Pesticide Manual 11th edition*, The British Crop Protection Council, Farnham, Surrey, U.K., 70 (1997).
12. Hayase, Y., Kataoka, T., Masuko, M., Niikawa, M., Ichinari, M., Takenada, H., Takahashi, T., Hayashi, Y., Takeda, R., *Synthesis and Chemistry of Agrochemicals IV*, ACS Symp. Ser. **584**, 343 (1995).
13. Tomlin, C. D. S. Ed., *The Pesticide Manual 11th edition*, The British Crop Protection Council, Farnham, Surrey, U.K., 743 (1997).
14. Hansch, C., *Intra-Science Chem. Rep.* **8**, 17 (1974).
15. Testa, B. in: *Grundlagen der Organischen Stereochemie*, Verlag Chemie GmbH: Weinheim 1983; pp. 119.
16. Jackson, D. E., Bycroft, B. W., King, T. J., *J. Comput-Aided Drug Des.* **2**, 321 (1988).
17. Murakoshi, I., Kato, F., Haginiwa, J., Takemoto, T., *Chem. Pharm. Bull.* **22**, 473 (1973).
18. Kraus, J. L., *Pharmacological Research Communications* **15**, 119 (1983).

19. Kraus, J. L., *J. Heterocycl. Chem.* **19**, 971 (1982).
20. Johnson, R. L., Koerner, J. F., *J. Med. Chem.* **31**, 2057 (1988).
21. Robinson, M. B., Whittemore, E.R., Marks, R. L., Koerner, J.F., *Brain. Res.* **381**, 187 (1986).
22. Venkatraman, S., Roon, R. J., Schulte, M. K., Koerner, J. F., Johnson, R. L., *J. Med. Chem.* **37**, 3939 (1994).
23. Evans, R. H., Francis, A. A., Hunt, K., Martin, M. R., Watkins, J. C., *J. Pharm. Pharmacol.* **30**, 364 (1978).
24. Herrero, J. F., *Rev. Esp. Fisiol.* **50**, 11 (1994).
25. Dugenet, P., Yaouanc, J. J., Sturtz, G., *Synthesis* **1982**, 781.
26. Farthing, C. N., Baldwin, J. E., Russel, A. T., Schofield, C. J., Spivey, A. C., *Tetrahedron Lett.* **37**, 5225 (1996).
27. Baldwin, J. E., Adlington, R. M., Birch, D. J., *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1985**, 256.
28. Guibourdenche, C., Roumestant, M. L., Viallefont, P., *Tetrahedron Asymmetrie* **4**, 2041 (1993).
29. Sohda, T., Mizuno, K., Imamiya, E., Sugiyama, Y., Fujita, T., Kawamatsu, Y., *Chem. Pharm. Bull.* **30**, 3580 (1982).
30. Goldstein, S. W., McDermott, R. E., Gibbs, E. M., Stevenson, R. W., *J. Med. Chem.* **36**, 2238 (1993).
31. Malmas, M. S., Gunawan, I. (American Home Products corp., USA), *US 5,532,256 (Cl. 514-361; C07D417/10)*, 2 Jul 1996, *US Appl.* 245,734, 18 May 1994, *Chem. Abstr.* **125**, 142746w, 1996.
32. Malmas, M. S., Palka, C. L., Guawan, I., (American Home Products Corp., USA), *US 5,480,896 (Cl. 514-364; C07D271/07)*, 2 Jan 1996, *Appl.* 188,517, 27 Jan 1994, *Chem. Abstr.* **124**, 232471m, 1996.
33. Krenzer, J. (Velsicol Chemical Corp.), *US, 3,437,664 (Cl. 260-307; C07d,A01m)*, 08 Apr 1969, *Appl.* 18 Mar 1966, *Chem. Abstr.* **71**, 38972x, 1969.
34. Richter, S. B., Stach, L. J., Wilke, R. N. (Velsicol Chemical Corp.) *US 3,959,478 (Cl. 424-272; C07D271/06)*, 25 May 1976, *Appl.* 558,577, 17 Mar 1975, *Chem. Abstr.* **85**, 46694n, 1976.
35. Zinner, G., Menzel, M., Sunderdiek, R., Fischer, E., *Arch. Pharm. (Weinheim)* **314**, 294 (1981).
36. Cantello, B. C. C., Connor, S. C., Dean, D. K., Hindley, R. M., *Synlett* **3**, 263 (1997).
37. Zinner, G., Stoffel, R., *Arch. Pharm. (Weinheim)* **302**, 691 (1969).
38. Zinner, G., Weber, R.-O., *Arch. Pharm. (Weinheim)* **298**, 580 (1965).
39. Zinner, G., Hitze, M., *Arch. Pharm. (Weinheim)* **303**, 139 (1970).
40. Zinner, G., *Arch. Pharm. (Weinheim)* **292**, 329 (1959).
41. Rozkova, N. G., Zhegulova, I. ,A., Baskakov, Y.A., *Zh. Org. Khim.* **4**, 2140 (1968).

42. Niigata, K., Takahashi, T., Maruyama, T., Suzuki, T., Onda, K., Konya, T., Noshiro, O., *Jpn. Kokai Tokkyo Koho JP 08 59,638 (96 59,638) (Cl. C07D271/06)*, 5 Mar 1996, *Appl.* 94/202,503, 26 Aug 1994, *Chem. Abstr.* **125**, 10826n, 1996, 1996.
43. Zeeh, B., Rohr, W., Koenig, K.-H., Fischer, A., *Ger. Offen.* 2,105,378 (Cl. C 07d, A 01n), 24 Aug 1972, *Appl. P* 21 05 378, 1, 05 Feb 1971, *Chem. Abstr.* **77**, 140082t, 1972.
44. Svirskaya, P. I., Basakov, Y. A., Strebulaeva, A. I., Vasilev, A. F., Tibanov, P. V., *Zh. Org. Khim.* **5**, 1861 (1969).
45. Kleier, D., Pilgram, K., *J. Heterocycl. Chem.* **24**, 1643 (1987).
46. Exner, O., Simon, W., *Collect. Czech. Chem. Commun.* **30**, 4078 (1964).
47. Kofod, H., Huang, T.-Y., *Acta Chem. Scan.* **8**, pp 494 (1954).
48. Richter, F. in: *Beilsteins Handbuch der Organischen Chemie*, 2. Ergänzungswerk; Springer Verlag: Berlin 1942; Vol. 3, p. 80.
49. Corwin, A. H., Reinheimer, J. D., *J. Am. Chem. Soc.* **73**, 1184 (1951).
50. Mutschler, E. in: *Arzneimittelwirkungen*, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH: Stuttgart, 1996; pp. 398.
51. Bhatia, P. B., C.; Basha, A.; Ratajczyk, J.; Gunn, B., *J. Med. Chem.* **39**, 3938 (1996).
52. Stewart, A., B., P.; Martin, J.; Summers, J.; Rodriguez, K., *J. Med. Chem.* **40**, pp. 1955 (1997).
53. *Drugs Fut.* **21**, 771 (1996).
54. *Drugs Fut.* **22**, 811 (1997).
55. Quilico, A., Justoni, R., *Gazz. Chim. Ital.* **63**, 862 (1933).
56. Quilico, A., *Gazz. Chim. Ital.* **62**, 912 (1932).
57. Luckenbach, R. in: *Beilsteins Handbuch der Organischen Chemie*, 3. und 4. Ergänzungswerk; Springer Verlag: Berlin, 1985; Vol. 27/13, p. 9352.
58. Zinner, G., *Arch. Pharm. (Weinheim)* **301**, 827 (1968).
59. Groebner, P., Müller, E., *Eur. J. Med. Chem. Chim. Ther.* **9**, 341 (1974).
60. Ohme, R. Preuschhof, H., *J. Prakt. Chem.* **313**, 636 (1971).
61. Pilgram, K. H. G. (Shell Oil Co.), *Ger. Offen.* 2, 342, 688 (Cl. C07c, A01n), *US Appl.* 283,686, 25 Aug 1972, *Chem. Abstr.* **80**, 145845r, 1974.
62. Geffken, D., Burchardt, A., *Pharmazie* **48**, 669 (1993).
63. Ali, A., Wilkie, J., Winzenberg, K. N., *Aust. J. Chem.* **49**, 927 (1996).
64. Kaminsky, D., Dubnick, B., Anderson, F., *J. Med. Chem* **7**, 367 (1964).
65. Geffken, D., *Arch. Pharm. (Weinheim)* **320**, 382 (1987).
66. Schrader, K., *Dissertation*, Hamburg 1995, p. 123.

67. Purohit, D. N., Nizamuddin, *J. Indian Chem. Soc.* **60**, 712 (1983).
68. Köthemann, M., *Dissertation*, Hamburg 1999, pp. 125.
69. Froböse, J., *Dissertation*, Hamburg 1992, pp. 276.
70. Mori, K., Koseki, K., *Tetrahedron* **19**, 6013 (1988).
71. Pederson, U. in: *Methoden der Organischen Chemie*, Houben-Weyl Ed.; Thieme Verlag: Stuttgart, 1985; Vol. E4, pp. 227.
72. Petersen, S. in: *Methoden der Organischen Chemie*; , Houben-Weyl Ed.; Thieme Verlag: Stuttgart, 1971; Vol. 8, pp. 168.
73. Döpp, D., Döpp, H. in, *Methoden der Organischen Chemie*; Houben-Weyl Ed.; Thieme Verlag: Stuttgart, 1985, Vol. E5/2, pp. 1162.
74. Staab, H. A., Bauer, H., Schneider, K. M. in: *Azolides in Organic Synthesis and Biochemistry*; WILEY-VCH GmbH, Weinheim, 1998; p. 187.
75. Zinner, G., Geister, B., *Arch. Pharmaz.* **307**, 39 (1974).
76. Zinner, G., Schmidt, J., *Arch. Pharm.* **313**, 39 (1980).
77. Andree, R., Kluth, J.F. in: *Methoden der Organischen Chemie*; Houben-Weyl Ed.; Thieme Verlag: Stuttgart, 1990; Vol. E16/a, pp. 218.
78. Druey, J., Ringier, B. H., *Helv. Chim. Acta* **34**, 195 (1951).
79. Kauffmann, T., Vogt, K., Barack, S., Schulz, J., *Chem. Ber.* **99**, 2593 (1966).
80. Potts, K., T., Lovelette, S., *J. Org. Chem.* **34**, 3221 (1969).
81. Potts, K. T., Burton, H. R., *J. Org. Chem.* **31**, 251 (1965).
82. Zinner, G., Dybowski, U., *Arch. Pharm. (Weinheim)* **303**, 488 (1970).
83. Quilico, A., Justoni, R., *Gazz. Chim. Ital.* **65**, 201 (1935).
84. Widmann, O., *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **29**, 1946 (1896).
85. Young, G., Annable, H., *J. Chem. Soc.* **71**, 202 (1897).
86. Hesse, M., Meier, H., Zeeh, B. in, *Spektroskopische Methoden der Organischen Chemie* , Thieme Verlag: Stuttgart, 1995; pp. 48.
87. Wünsch, E. in: *Methoden der Organischen Chemie*, Houben-Weyl Ed., Thieme Verlag: Stuttgart, 1974; Vol. 15/1, pp. 47.
88. Bergmann, M., Zervas, L., *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **65**, 1192 (1932).
89. Möller, F. in: *Methoden der Organischen Chemie*; Houben-Weyl Ed., Thieme Verlag: Stuttgart, 1957; Vol. 11/1, p. 968.
90. Yajima, H., Fujii, N., Ogawa, H., Kawatani, H., *J. Chem. Soc. Chem. Comm.* **1974**, 107 (1974).
91. Sakamoto, F., Ikeda, S., Kondo, H., Tsukamoto, G., *Chem. Pharm. Bull.* **33**, 4870 (1985).
92. Effenberger, F., Eppler, G., *Angew. Chem.* **84**, 294 (1972).
93. Zinner, G., Isensee, G., *Arch. Pharm. (Weinheim)* **307**, 7 (1974).
94. Pielartzik, H., Irmisch-Pielartzik, B., Eicher, T. in: *Methoden der Organischen Chemie*, Houben-Weyl Ed., Thieme Verlag: Stuttgart, 1985; Vol. E5/1, pp. 784.

95. Zinner, G., Weber, R.-O., Ritter, W., *Arch Pharm. (Weinheim)* **298**, 869 (1965).
96. Zinner, G., Hitze, M., *Arch Pharm. (Weinheim)* **302**, 788 (1969).
97. Huang, M., Maynard, A., Turpin, J.A., Graham, L., Janini, G.M., Covell, D. G., Rice, W. G., *J. Med. Chem.* **41**, 1371 (1998).
98. Hill, R. D., Vederas, J., *J. Med. Chem.* **64**, 9538 (1999).
99. Lossen, W., *Liebigs Ann. Chem.* **175**, 313 (1875).
100. Möller, F. in: *Methoden der Organischen Chemie*; Houben-Weyl Ed., Thieme Verlag: Stuttgart 1957; Vol. 11/1, pp. 891.
101. Lwowski, W., Maricich, T. J., Mattingly, T. W. (Jr.), *J. Am. Chem. Soc.* **85**, 1200 (1963).
102. Lwowski, W., Maricich, T. J., *J. Am. Chem. Soc.* **87**, 3630 (1965).
103. Schündehütte, K. H. in: *Methoden der Organischen Chemie*; Houben-Weyl Ed., Thieme Verlag: Stuttgart, 1965; Vol. 10/3, p. 331.
104. Schündehütte, K. H. in: *Methoden der Organischen Chemie*; Houben-Weyl Ed., Thieme Verlag: Stuttgart, 1965; Vol. 10/3, p. 220.
105. Geffken, D., *Z. Naturforsch.* **38b**, 1008 (1983).
106. Zinner, G., Weber, R.-O., *Arch Pharm. (Weinheim)* **298**, 805 (1965).
107. Voß, G., Fischer, E., Werchan, H., *Z. Chem.* **13**, 102 (1973).
108. Smathers, D. L., (DuPont de Nemours, E.I., and Co.), *S. African* 67 05,366, 08 Apr 1968, *US Appl.* 19 Sep 1966; *Chem. Abstr.* **70**, 68378e, 1969.
109. Moser, H., Rumpf, J., *S. African* 67 06,664 23 Jul 1968; *Swiss Appl.* 08 Nov 1966; *Chem. Abstr.* **70**, 77976a, 1969.
110. Staab, H. A., Bauer, H., Schneider, K. M. in: *Azolides in Organic Synthesis and Biochemistry*; WILEY-VCH Verlag GmbH: Weinheim, 1998; p. 10.
111. Orlova, T. I., Epshtein, S. P., Bogel'fer, L. Y., Tashchi, V. P., Putsykin, Y. G., *Khim. Geterosykl. Soedin.* **1990**, 984.
112. Evans, A. R., Hafiz, M., Taylor, G. A., *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I* **1984**, 1241.
113. Hoffman, R. V., Kumar, A., Buntain, G. A., *J. Am. Chem. Soc.* **107**, 4731 (1985).
114. Möhrle, H., Lappenberg, M., *Arch Pharm. (Weinheim)* **311**, 897 (1978).
115. Zinner, G., *Arch Pharm. (Weinheim)* **294**, 765 (1961).
116. Stoffel, P. J., Schumacher, I. (Monsanto Co), *U.S.* 4,0088,472 (Cl.71-91;A01N9/22), 09 May 1978, *Appl.* 513,577, 13 Dec 1965; *Chem. Abstr.* **89**: 124579c, 1978.
117. Anthoni, U., Larsen, C., Nielsen, P. H., *Acta Chem. Scand.* **22**, 1898 (1966).
118. Groebner, P., Müller, E., *Monatsh. Chem.* **105**, 969 (1974).

119. Staab, H. A., Bauer, H., Schneider, K. M. in: *Azolides in Organic Synthesis and Biochemistry*, WILEY-VCH Verlag GmbH: Weinheim, 1998; pp. 194.
120. Hirsch, B., *J. Prakt. Chem.* **12**, 264 (1961).
121. Moore, M. L., Crossley, F.S., *J. Am. Chem. Soc.* **62**, 3273 (1940).
122. Jannssen, M. J., Spoelstra, J., *Z. Chem.* **10**, 392 (1970).
123. Gonzáles, M. A., Caballero, R.B., Moreno, P.C., Requejo, J. L. J., Albarrán, J. C. P., *Heterocycles* **30**, 463 (1990).
124. Copeland, C., Stick, R.V., *Aust. J. Chem.* **37**, 1483 (1984).
125. Yoshida, Y., Ogura, M., Tanabe, Y., *Heterocycles* **50**, 681 (1999).
126. Hesse, M., Meier, H., Zeeh, B. in: *Spektroskopische Methoden in der Organischen Chemie*; , Thieme Verlag: Stuttgart, 1995; p. 52.
127. Ried, W., Möisinger, O., *Chem. Ber.* **111**, 155 (1978).
128. Börner, H. in: *Pflanzenkrankheiten und Pflanzenschutz*; Ulmer Verlag: Stuttgart, 1997.
129. Hoffmann, G. M., Nienhaus, F., Poehling, H.-M., Schönbeck, F., Weltzien, H.C., Wilbert, H., *Lehrbuch der Phytomedizin*, Blachwell Wissenschafts-Verlag: Berlin, 1994.
130. Riederer, C., *Dissertation*, Hamburg 1999; p. 102.
131. Campell, K. N., Campell, B. K., Chaput, E. P., *J. Org. Chem.* **8**, 100 (1943).
132. Feuer, H., Bartlett, R.S., Vincent, B.F.(Jr.), Anderson, R.S., *J. Org. Chem.* **30**, 2880 (1965).
133. Ohme. R., Preuschhoff, H., *J. Prakt. Chem.* **313**, 642 (1971).
134. Jolles, E., Bini, B., *Gazz. Chim. Ital.* **68**, 510 (1938).
135. Zeeh, B., Metzger, H. in: *Methoden der Organischen Chemie*, Houben Weyl Ed., Thieme Verlag: Stuttgart, 1971; Vol. 10/1, p. 1168.

## Anhang: Gefahrstoffe

Über die toxikologischen Eigenschaften der meisten im Rahmen dieser Arbeit verwendeten Chemikalien bzw. synthetisierten Verbindungen liegen keine Daten im Sinne des Chemikaliengesetzes vor. Gefährliche Eigenschaften können nicht ausgeschlossen werden. Die Substanzen sind mit der für gefährliche Chemikalien üblichen Vorsicht zu handhaben.

Nachfolgend sind die wichtigsten im Rahmen dieser Arbeit verwendeten Reagenzien und Lösungsmittel aufgeführt, die nach Anhang 6 der Gefahrstoffverordnung mit Gefahrensymbolen und Sicherheitsratschlägen versehen sind.

<b>Lösungsmittel</b>	<b>Gefahrensymbole</b>	<b>Sicherheitsratschläge</b>
Aceton	F	2-9-16-23-33
Chloroform	Xn	36/37
Dichlormethan	Xn	23,2-24/25-36/37
Diethylether	Xn	9-16-29-33
Eisessig	C	2-23-26-45
Ethanol	F	2-7-16
Ethylacetat	F	2-16-23-29-33
Methanol	T, F	1-2-7-16-24-45
Petrolether	F	9-16-29-33
Tetrahydrofuran	Xi, F	2-16-29-33

<b>Reagenzien</b>	<b>Gefahrensymbole</b>	<b>Sicherheitsratschläge</b>
<i>N</i> -Aminomorpholin	Xi	26-36
<i>N</i> -Aminopiperidin	Xi	16-26-36/37/39
Benzoylchlorid	C	26-45
<i>N</i> -Benzyl-Hydroxylamin·HCl		22-24/25
Boran-Pyridin-Komplex (8M)	T	26-36/37/39-43.11-45
<i>tert</i> -Butylhydrazin·HCl	Xn, Xi	26-28-36/37/39-45
<i>N-tert</i> -Butylhydroxylamin·HCl		26-37/39
4- <i>tert</i> -Butylphenylhydrazin·HCl	Xn, Xi	26-37/39

<b>Reagenzien</b>	<b>Gefahrensymbole</b>	<b>Sicherheitsratschläge</b>
<i>N,N'</i> -Carbonyldiimidazol	Xn	22-24/25
Chlorameisensäurebenzylester	T, C	26-36/37/39-45
Chlorameisensäuremethylester	T, F	9-16-33-45
Chlorameisensäuretrichlor- methylester	T, C	26-36/37/39-45
3-Chlor-6-hydrazinopyridin	Xn, Xi	26-36
3-Chlorphenylhydrazin·HCl	Xn, Xi	26-37/39
4-Chlorphenylhydrazin·HCl	Xn, Xi	26-37/39
2,4-Dichlorphenylhydrazin·HCl	Xn, Xi	26-37/39
3,4-Dichlorphenylhydrazin·HCl	Xn, Xi	26-37/39
<i>N,O</i> -Dimethylhydroxylamin·HCl	Xi	26-36/37/39
1-Fluor-2-nitrobenzol	Xn, Xi	24/25
Hydrazinhydrat	T	45-53
<i>N</i> -Hydroxyphthalimid	Xi	26-36
Kalium- <i>tert</i> -Butylat	F, C	7/8-16-26-36/37/39-43
Kaliumhydroxid	C	26-37/39-45
4-Methoxyphenylhydrazin·HCl	Xn, Xi	26-37/39
Methoxypropen	F, Xn	9-16-29-33
<i>N</i> -Methylhydroxylamin·HCl	Xi	26-36
<i>O</i> -Methylhydroxylamin·HCl	Xn	26-36/37/39-45
<i>N</i> -Methyl- <i>N</i> -phenylhydrazin	T	23/24/25-33
Phenylhydrazin	T, N	28.1-45-61
Phenylisocyanat	T	23-26-36/37/39-45
Phosphorylchorid	C	7/8-26-45
Thioanisol	Xn	23-24/25
<i>N,N'</i> -Thiocarbonyldiimidazol	-	22-24/25
Thiophosgen	T	7-9-36/37-45
4-Tolylhydrazin·HCl	Xn, Xi	26-37/39
Triethylamin	F, Xi	16-26-29
Trifluormethansulfonsäure	C	26-36/37/39-45
2-Nitrobenzotrifluorid	Xn, Xi	24/25
Salzsäure	C	9-16-26-45

## Lebenslauf

Sandra Zilz  
Rübenkamp 353  
22337 Hamburg

geboren am 01.04.1972 in Hamburg, ledig

### Schulbildung und Studium:

1978 - 1984	Grund- und Orientierungsstufe Stelle
1984 - 1991	Gymnasium Winsen/Luhe, Abitur
Oktober 1991 – März 1992	1. Semester Pharmazie an der Goethe-Universität in Frankfurt/Main, zum 2. Semester Wechsel an die Universität Hamburg
April 1992 – September 1995	Pharmaziestudium an der Universität Hamburg
September 1993	1. Staatsexamen Pharmazie
Oktober 1995	2. Staatsexamen Pharmazie

### Weitere Laufbahn:

November 1995 – April 1996	Pharmaziepraktikum in der Löwen-Apotheke in Winsen/Luhe (1. Hälfte)
Mai 1996 – Oktober 1996	Pharmaziepraktikum in der Apotheke des Universitätskrankenhauses Eppendorf in Hamburg (2. Hälfte)
Dezember 1996	3. Staatsexamen Pharmazie Approbation als Apothekerin
seit April 1997	Anfertigung einer Dissertation in Pharmazeutischer Chemie unter Anleitung von Prof. Dr. D. Geffken,
seit April 1997	Wissenschaftliche Mitarbeiterin am Institut für Pharmazie der Universität Hamburg

