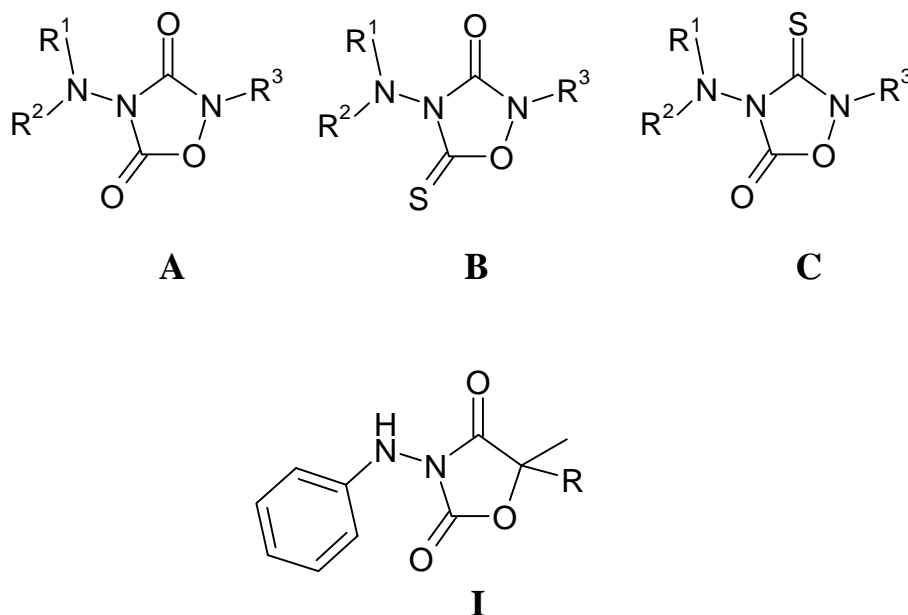


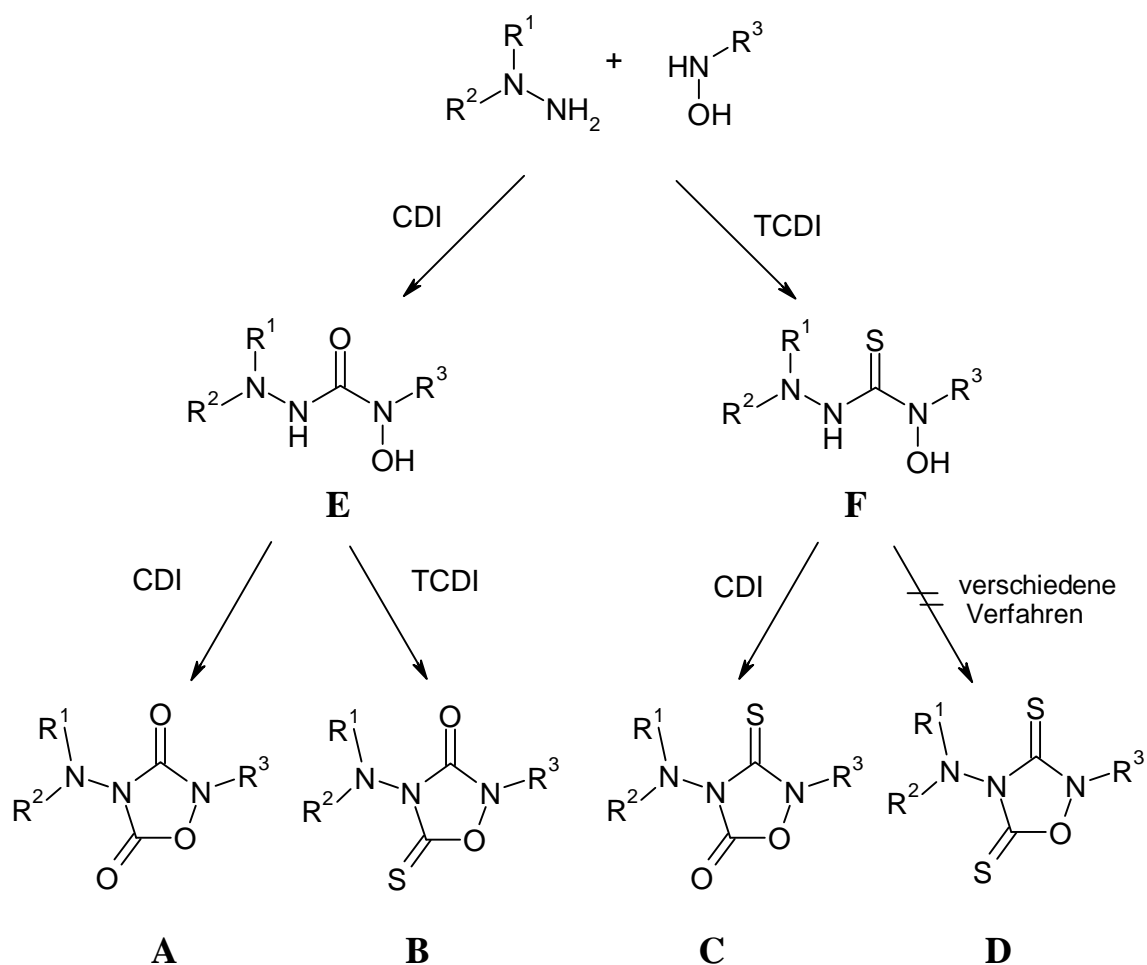
## 7 Zusammenfassung

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.



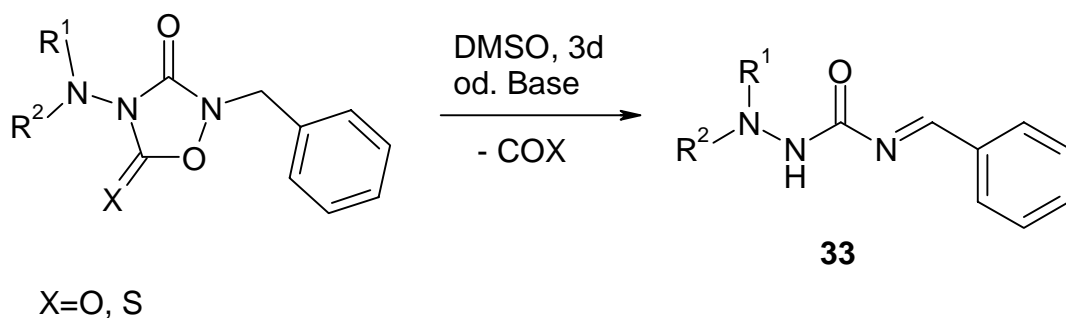
In Anlehnung an die von *Zinner* entwickelte Synthese von Oxadiazolidindionen konnten 4-Amino-1,2,4-oxadiazolidin-3,5-dione und 4-Amino-5-thioxo-oxadiazolidin-3-one durch Umsetzung von 4-Hydroxysemicarbaziden **E** mit 1,1'-Carbonyldiimidazol (CDI) bzw. 1,1'-Thiocarbonyldiimidazol zugänglich gemacht 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**.

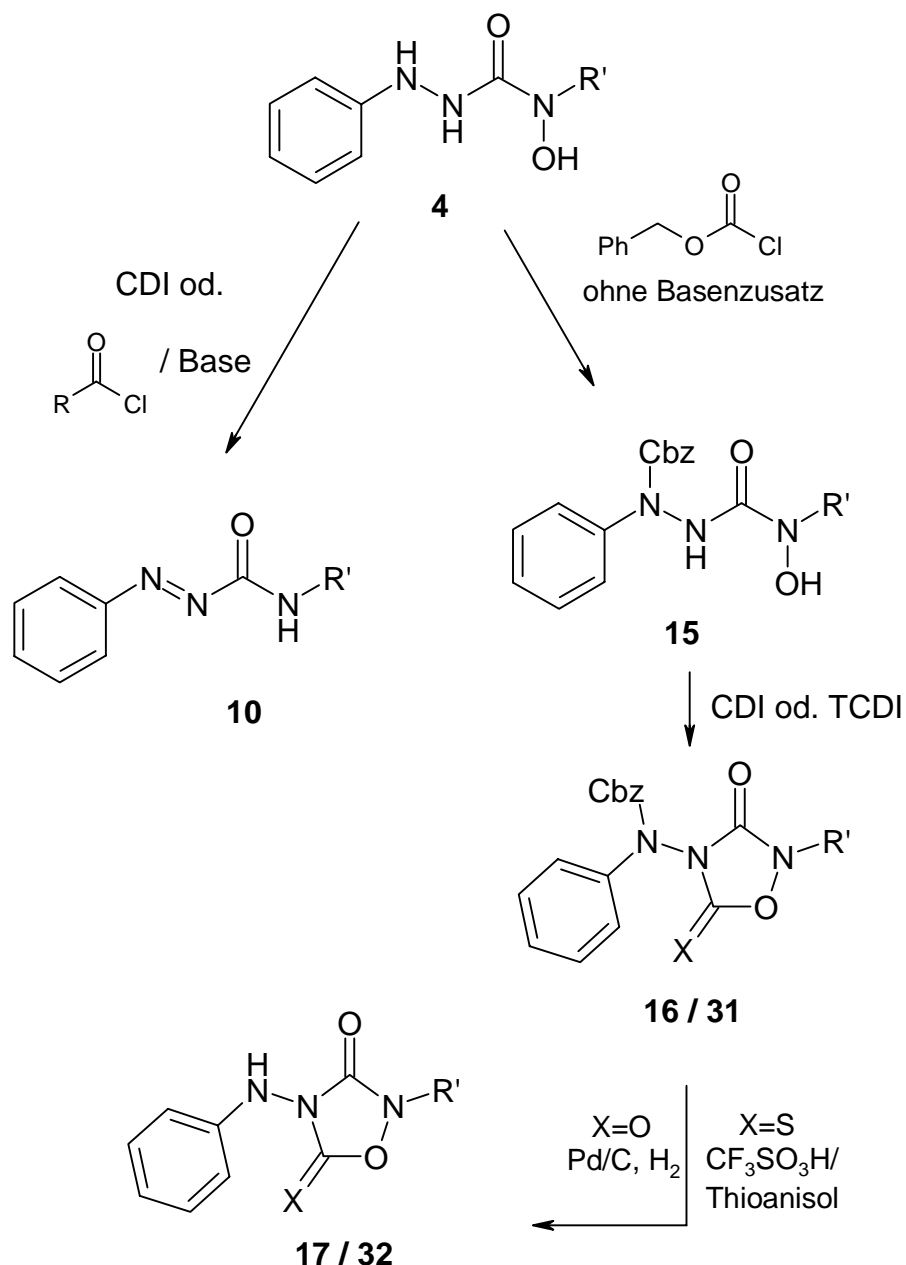
## Schema 60



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

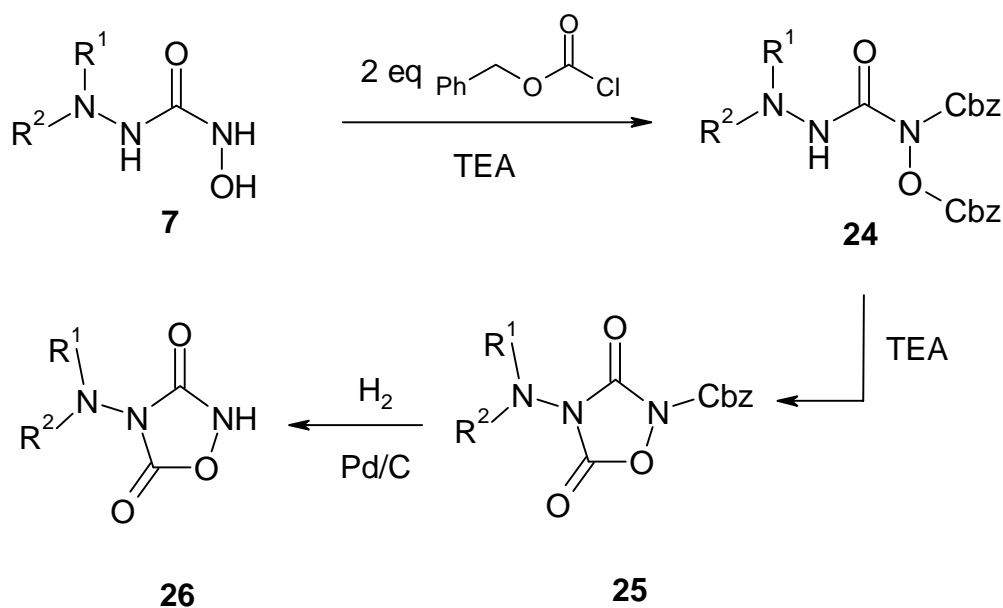
ohne Basenzusatz erhitzt. In diesem Fall liegt die 4-OH-Funktion protoniert vor und die nukleophilere N<sup>1</sup>-Position wird acyliert.

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.

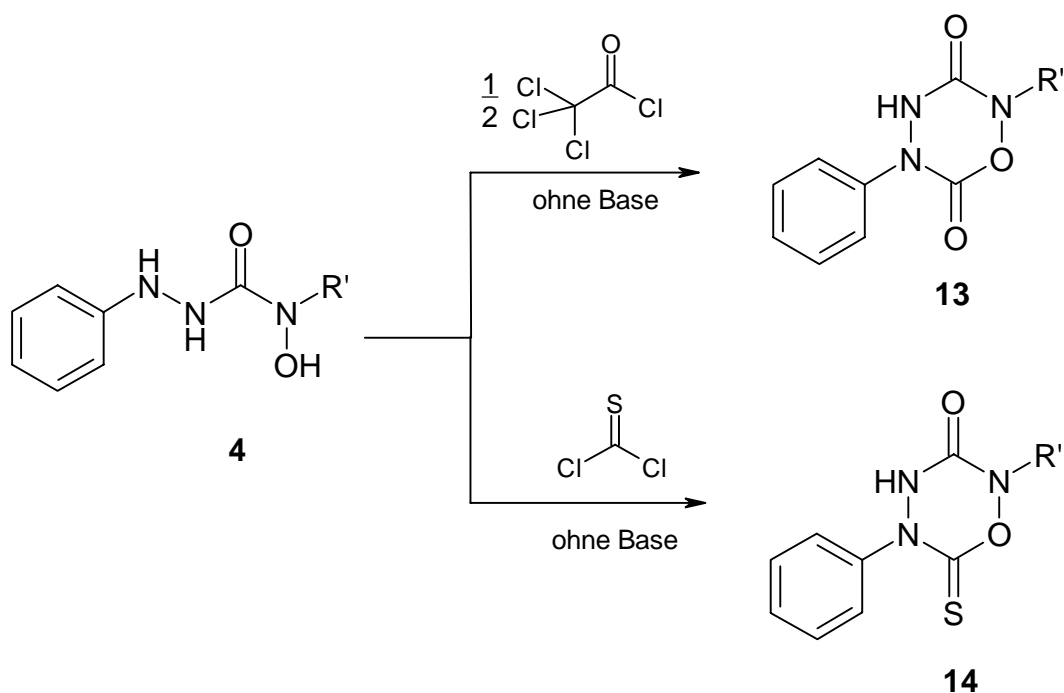
Die 4-Hydroxysemicarbazide mit unsubstituierter NH-OH-Funktion **7** wurden mit 2 Äquivalenten Chlorameisensäurebenzylester zu den N<sup>4</sup>,O-bis-acylierten Verbindungen **24** umgesetzt, die bei Triethylaminzusatz zu den Oxadiazolidindionen **25** reagierten. Die verbleibende Cbz-Funktion in Position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

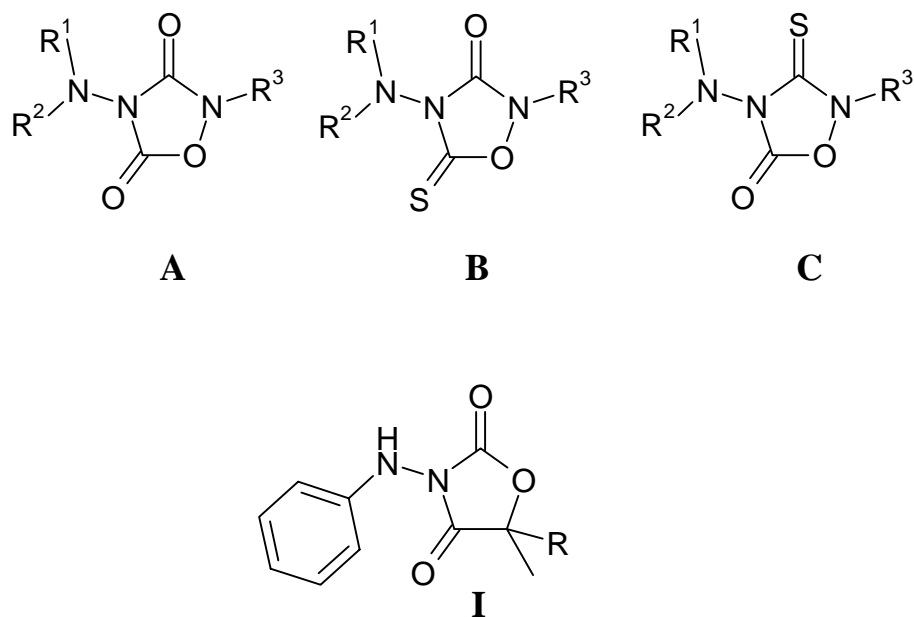
## Schema 63



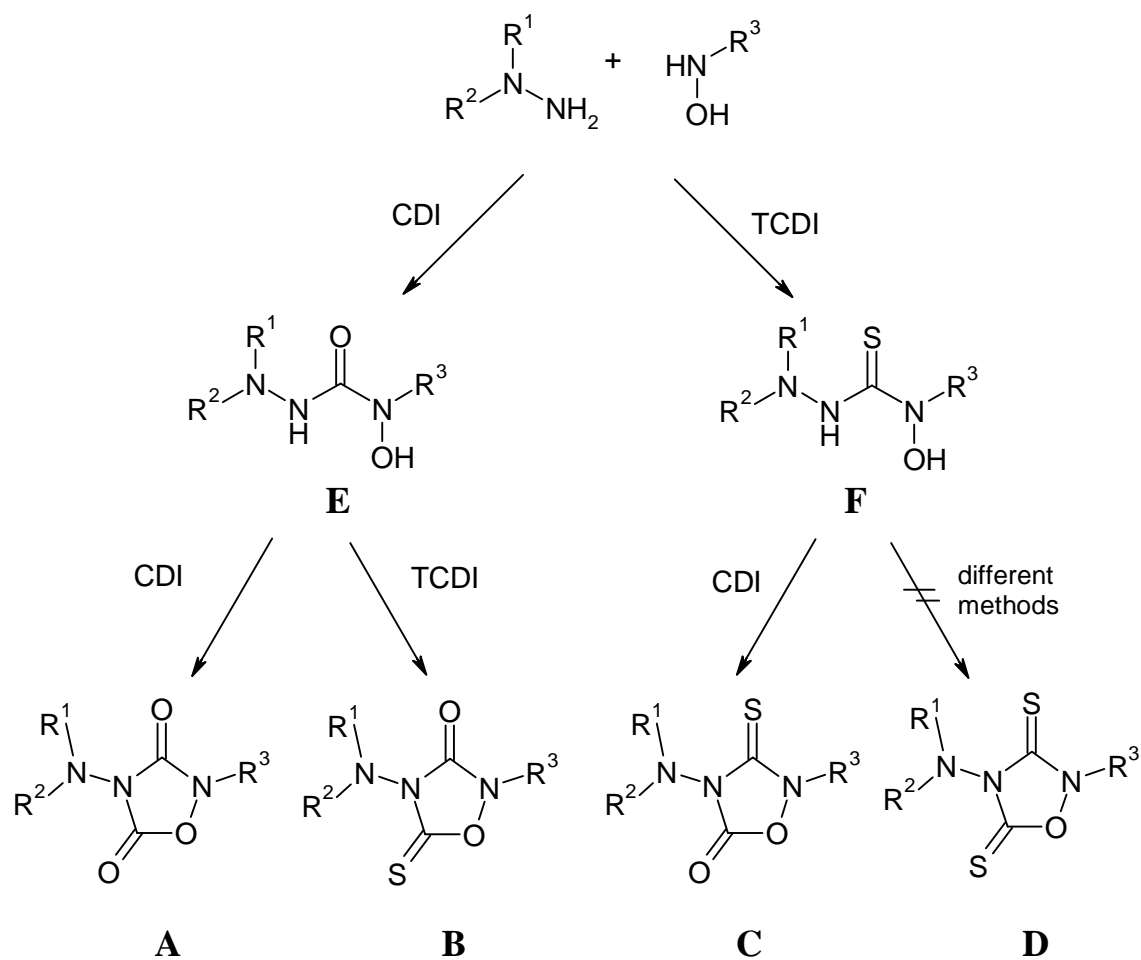
Eine Auswahl der so gewonnenen 4-Hydroxysemicarbazide, 4-Amino-1,2,4-oxadiazolidin-3,5-dione und 1,2,4,5-Oxatriazin-3,6-dione wurde am Stine-Haskell Research Center von E.I. DuPont, Newark, Delaware (USA) und am Odawara Research Center (Japan) der Nippon Soda Company auf fungizide, insektizide, akarizide 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

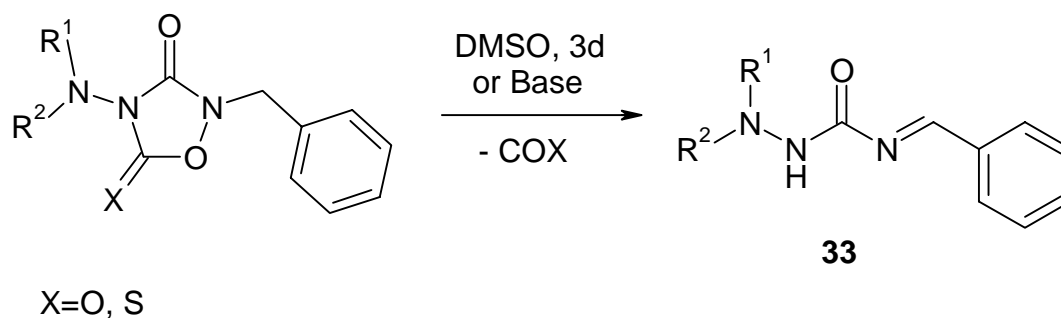
The main subject of the present study is the synthesis of differently substituted 4-amino-1,2,4-oxadiazolidin-3,5-diones **A** and their 5-thio- or 3-thio-derivatives **B** and **C**, which can be regarded as bioisosteres of the antifungal Famoxadone I (Famoxate®).



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.

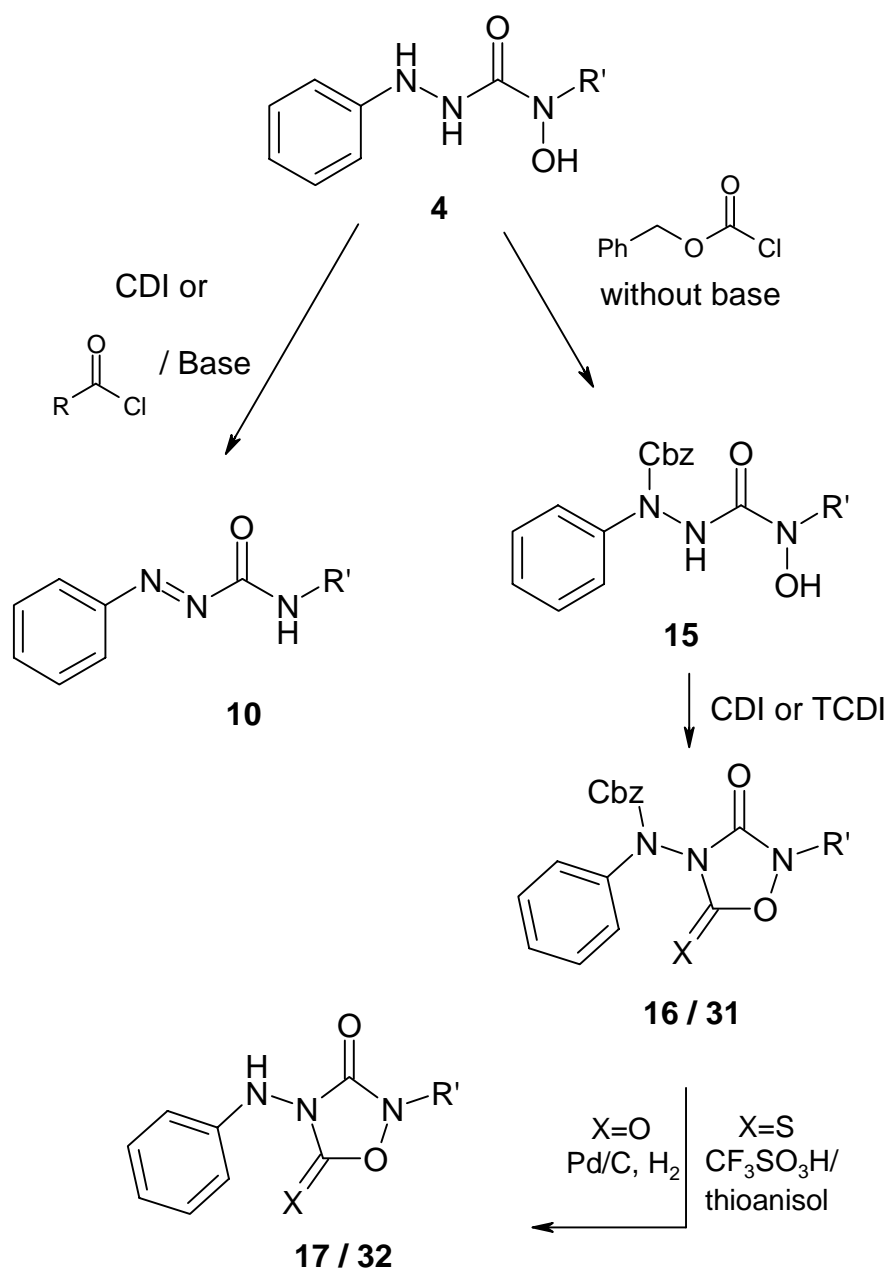


When 2-benzyl-substituted derivatives of **A** or **B** are treated with base or dissolved in DMSO, decomposition to 4-benzyliden-semicarbazides **33** is observed.



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. Benzyloxycarbonyl 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

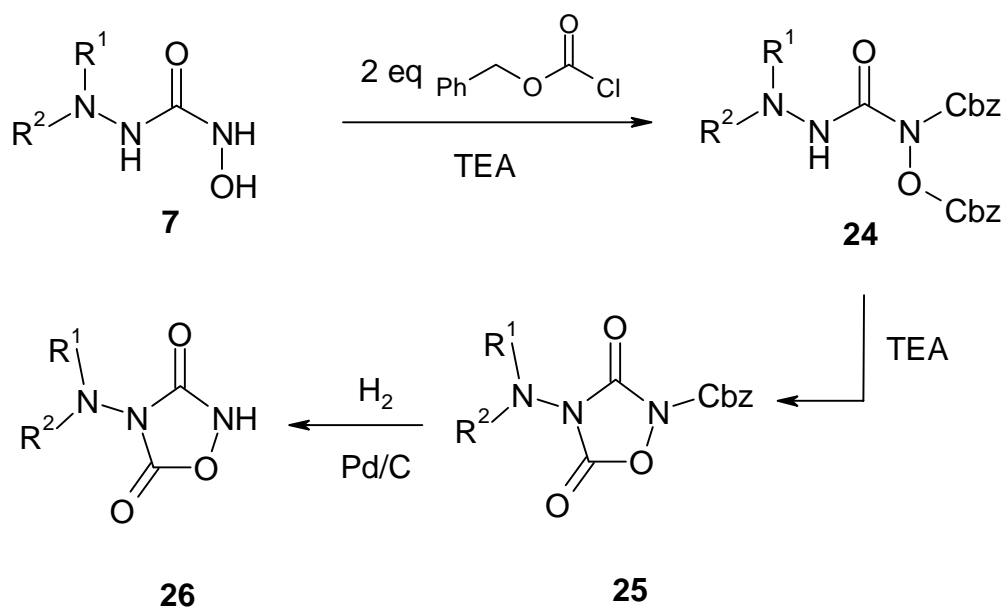


1-acylated compounds **15**. In absence of base the N<sup>1</sup>-nitrogen is the most nucleophilic atom and 1-acylated derivatives are isolated.

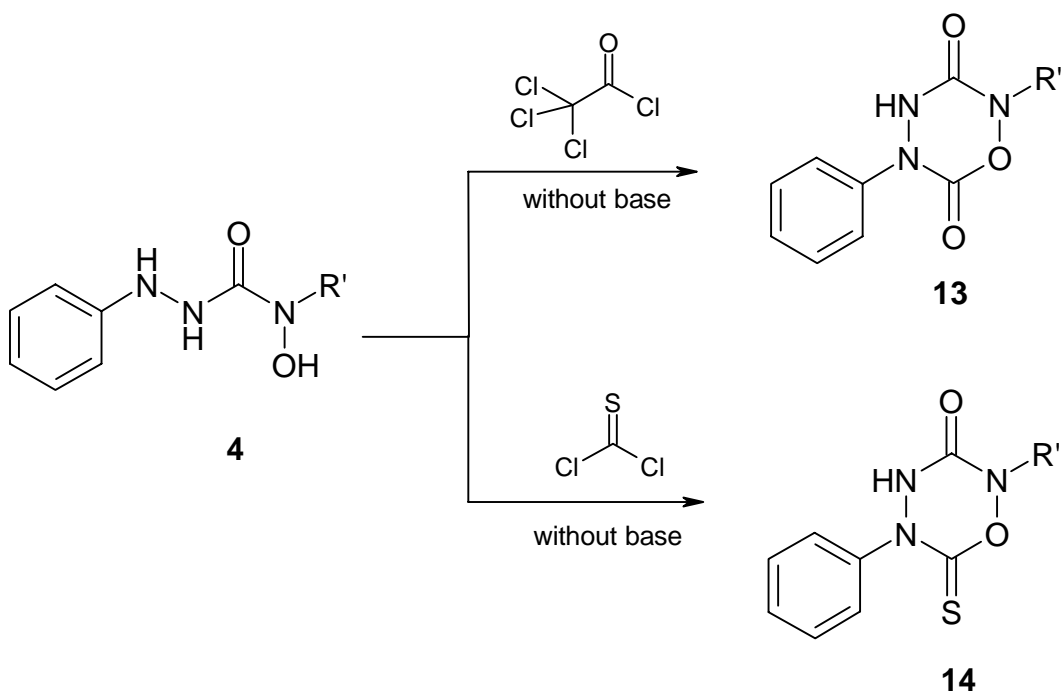
Cyclization can be performed by reaction of **15** with CDI or TCDI to give 4-phenylamino-substituted 1,2,4-oxadiazolidin-3,5-diones and 5-thio-derivatives.

Cleavage of the Cbz-group is possible with elemental hydrogen and palladium-coal catalyzation or with trifluormethylsulfonic 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*.