

1-Heterosubstituierte Parabansäuren

Ein Beitrag zu Synthese und biologischen Eigenschaften

Dissertation

zur Erlangung des Doktorgrades
der Universität Hamburg
Fachbereich Chemie

vorgelegt von

Petra Pomykala

aus Hamburg

Hamburg 1999

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

Datum des Rigorosums: 20.12.1999

Für Linus und Uwe

*Es ist nicht genug
zu wissen,
man muß auch anwenden;
es ist nicht genug zu wollen,
man muß auch tun.*

Johann Wolfgang von Goethe

Die vorliegende Arbeit entstand in der Zeit von Dezember 1994 bis Oktober 1999, mit einer Unterbrechung von Juni 1997 bis Juni 1999 durch Erziehungsurlaub, am 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, vorbildliche Betreuung und sein Engagement im Zusammenhang mit den Schwierigkeiten, die durch meinen Erziehungsurlaub auftraten, herzlich danke.

Herrn Prof. Dr. H.-J. Duchstein

möchte ich für die Übernahme des Korreferates danken.

Weiterführend gilt mein besonderer Dank Frau Claudia Wackendorff, durch deren Hilfsbereitschaft ich nach der Geburt meines Sohnes Linus die vorliegende Arbeit vervollständigen konnte.

Herzlich danken möchte ich auch Herrn Prof. Dr. J. Kopf für das Anfertigen der Röntgenstrukturanalyse.

Frau Dr. Ulrike Bülow-Maudrich und Frau Cornelia Scholz danke ich für das Lesen der Korrekturen.

Ferner gilt mein herzlicher Dank Herrn Uwe Scholz für sein Verständnis und seine liebe Unterstützung.

Frau Svenja Scholz danke ich für die Betreuung meines Sohnes sowie meiner Schwester für ihre Hilfsbereitschaft.

All jene trugen dazu bei, daß das Erreichen dieses Zieles möglich wurde.

Abkürzungsverzeichnis

AAV	Allgemeine Arbeitsvorschrift
absol.	absolut
Ar	Aryl
aromat.	aromatisch
Ber.	Berechnet
CDCl_3	Deuteriochloroform
CDI	1,1'-Carbonyldiimidazol
δ	chemische Verschiebung
d	Dublett
DMAP	4-Dimethylaminopyridin
DMSO-d_6	Deuterodimethylsulfoxid
Et.	Ethyl
Gef.	Gefunden
IR	Infrarot
Kp.	Kochpunkt
m	Multipllett
Me	Methyl
Ph	Phenyl
q	Quartett
quart.	quartär
s	Singulett
t	Triplett
tert.	tertiär

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	11
1.1	Problemstellung	17
2	Literaturübersicht über Parabansäure und ihre Derivate	19
2.1	Literaturübersicht über 1-Aminoparabansäure- Derivate	22
3	Synthese von 1-Arylaminoparabansäuren	25
3.1	Theoretische Betrachtungen (Retrosynthese).....	25
3.2	Darstellung der Ethoxalylhydrazide 27	29
3.2.1	Eigenschaften der Ethoxalylhydrazide 27	30
3.3	Einführung der Benzyloxycarbonyl-Schutzgruppe in die Ethoxalylhydrazide 27 (Synthese der Verbindungen 30)	33
3.4	1-Alkylaminoparabansäuren (31-34)	36
3.4.1	Cyclisierung der Ethoxalylhydrazide (27f , 27g , 27i und 30) zu den Parabansäuren (31 - 33 und 34) durch Reaktion mit Phenylisocyanat.....	36
3.4.2	Eigenschaften der 1-Alkylamino- parabansäuren 31 - 33	37
3.4.3	1-(N-Benzyloxycarbonyl-N-phenylamino)-3-phenyl- parabansäuren 34	39

3.4.3.1	Eigenschaften der 1-(N-Benzyloxycarbonyl-N-phenyl)-amino-3-phenylparabansäuren 34a-k	41
3.5	Deblockierung der 1-(N-Benzyloxycarbonyl-N-phenyl)-amino-3-phenylparabansäuren 34 zu 1-Phenylamino-3-phenylparabansäuren 1	44
3.5.1	Deblockierung des N ¹ -Stickstoffs.....	44
3.5.2	Eigenschaften der 1-Phenylamino-3-phenylparabansäuren (1a-k)	46
3.5.2.1	Umsetzung der Verbindung 1j mit Chloracetylchlorid	48
4	Herstellung von 1-(N-Methyl-N-phenylamino)-3-alkylparabansäuren (37)	50
4.1	Cyclisierung von 27f mit Alkylisocyanaten zu 37a,b	50
4.2	Darstellung von 1,4-disubstituierten Semicarbaziden	51
4.2.1	Eigenschaften der 1-Methyl-1-phenyl-4-(aryl)alkylsemicarbazide 38a-d	52
4.3	Cyclisierung von 1,4-disubstituierten Semicarbaziden 38 zu den Parabansäuren 37c-f durch Reaktion mit Oxalyldichlorid	54
4.4	Eigenschaften der 1-(N-Methyl-N-phenylamino)-3-alkylparabansäuren 37a-f	55
5	Synthese und Eigenschaften von 1-(Alkoxy)-Hydroxyparabansäuren	57
5.1	Herstellung von (N-Alkoxy)oxalamidsäureestern 41	59
5.2	Synthese von 1-Alkoxyharnstoffen 42	62

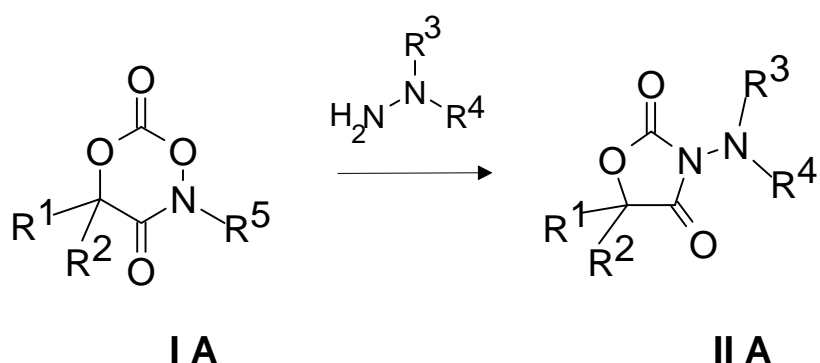
5.3	Darstellung der 1-Alkoxy-3-phenyl(-alkyl)- parabansäuren 39a-d	65
5.3.1	Cyclisierung der N-Alkoxyoxalsäureamidethylester 41 mit Isocyan säureestern.....	65
5.3.2	Cyclisierung der N-Alkoxyharnstoffe 42 mit Oxalyldichlorid zu 1-Alkoxy-3-alkyl (-phenyl)-parabansäuren 39d-h	67
5.4	Eigenschaften der 1-Alkoxy-3-alkyl/aryl- parabansäuren 39	69
5.5	Darstellung der 1-Hydroxyparabansäuren 43a und 43b .	70
6	Röntgenstrukturanalyse	74
7	Ergebnisse der phytomedizinischen Untersuchungen	79
7.1	Untersuchungen zur fungiziden Wirkung der 1-Amino- und 1-Hydroxy/Alkoxy-parabansäuren.....	79
7.2	Untersuchungen zur herbiziden Wirkung der 1-Amino- und 1-Hydroxy/Alkoxy-parabansäuren.....	81
7.3	Untersuchungen zur insektiziden Wirkung der 1-Amino- und 1-Hydroxy/Alkoxy-parabansäuren.....	83
8	Zusammenfassung	84
9	Summary	90
10	Experimenteller Teil	95
10.1	Methoden.....	95
10.2	Versuche zu Kapitel 3.2.....	97

10.3	Versuche zu Kapitel 3.3.....	103
10.4	Versuche zu Kapitel 3.4.....	108
10.4.1	Versuche zu Kapitel 3.4.1	108
10.4.2	Versuche zu Kapitel 3.4.5.....	110
10.5	Versuche zu Kapitel 3.5.....	118
10.5.1	Versuche zu Kapitel 3.5.1	118
10.5.2	Versuche zu Kapitel 3.5.2.....	125
10.6	Versuche zu Kapitel 4.....	126
10.6.1	Versuche zu Kapitel 4.1	126
10.6.2	Versuche zu Kapitel 4.2.....	128
10.6.3	Versuche zu Kapitel 4.3.....	131
10.7	Versuche zu Kapitel 5.....	134
10.7.1	Versuche zu Kapitel 5.1	134
10.7.2	Versuche zu Kapitel 5.2.....	138
10.7.3	Versuche zu Kapitel 5.3.....	142
10.7.3.1	Versuche zu Kapitel 5.3.1	142
10.7.3.2	Versuche zu Kapitel 5.3.2.....	145
10.7.4	Versuche zu Kapitel 5.5.....	148
11	Literaturverzeichnis.....	151
12	Anhang: Gefahrstoffe	158

1 Einleitung

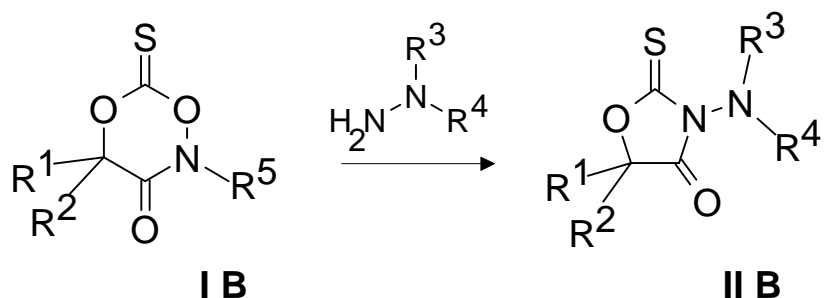
Im Jahre 1981 berichtete *D. Geffken*¹ über die erfolgreiche Synthese verschiedenartig substituierter 3-Amino-2,4-oxazolidindione (**IIA**) durch ring-verengende Hydrazinolyse von 1,5,2-Dioxazinan-3,6-dionen (**IA**)^a (Schema 1-1).

Schema 1-1



Nachfolgende Untersuchungen ergaben, daß im gleichen Sinne auch die betreffenden 6-Thioxo-1,5,2-dioxazinan-3-one (**IB**) zu den korrespondierenden 2-Thioxo-oxazolidin-4-onen (**IIB**) abreagierten² (Schema 1-2).

Schema 1-2



Sowohl die Verbindungen vom Typ **IIA** als auch **IIB** offenbarten - insbesondere bei 5-Methyl-5-aryl-Substitution - ausgeprägte fungizide Aktivitäten gegenüber verschiedenen phytopathogenen

¹ D. Geffken, *Synthesis* **1981**, 38.

^a Im Zusammenhang mit dieser Arbeit geben die abgebildeten Strukturformeln grundsätzlich nicht die absolute Konfiguration wieder.

² D. Geffken, *Z. Naturforsch.* **38b**, 1008 (1983).

Pilzen^{3,4,5,6} (z.B. *Phytophthora infestans*, *Alternaria solani*, *Septoria tritici*, *Septoria nodorum*, *Puccinia recondita*, *Pyrenophora teres*, *Rhynchosporium secalis*, *Erysiphe graminis*, *Pseudoperonospora cubensis*, *Cercospora beticola*), die zu einem umfangreichen Wirkstoffdesign Anlaß gaben und einen tieferen Einblick in die Struktur-Aktivitätsbeziehungen innerhalb dieser Stoffklasse eröffneten.

Die wesentlichen Strukturmodifikationen der beiden Leitsubstanzen **IIA/ IIB**, die in den zurückliegenden Jahren in unserem Arbeitskreis und in den Laboratorien der Fa. E. I. DuPont de Nemours vorgenommen wurden, sind in Schema 1-3 zusammengefaßt.

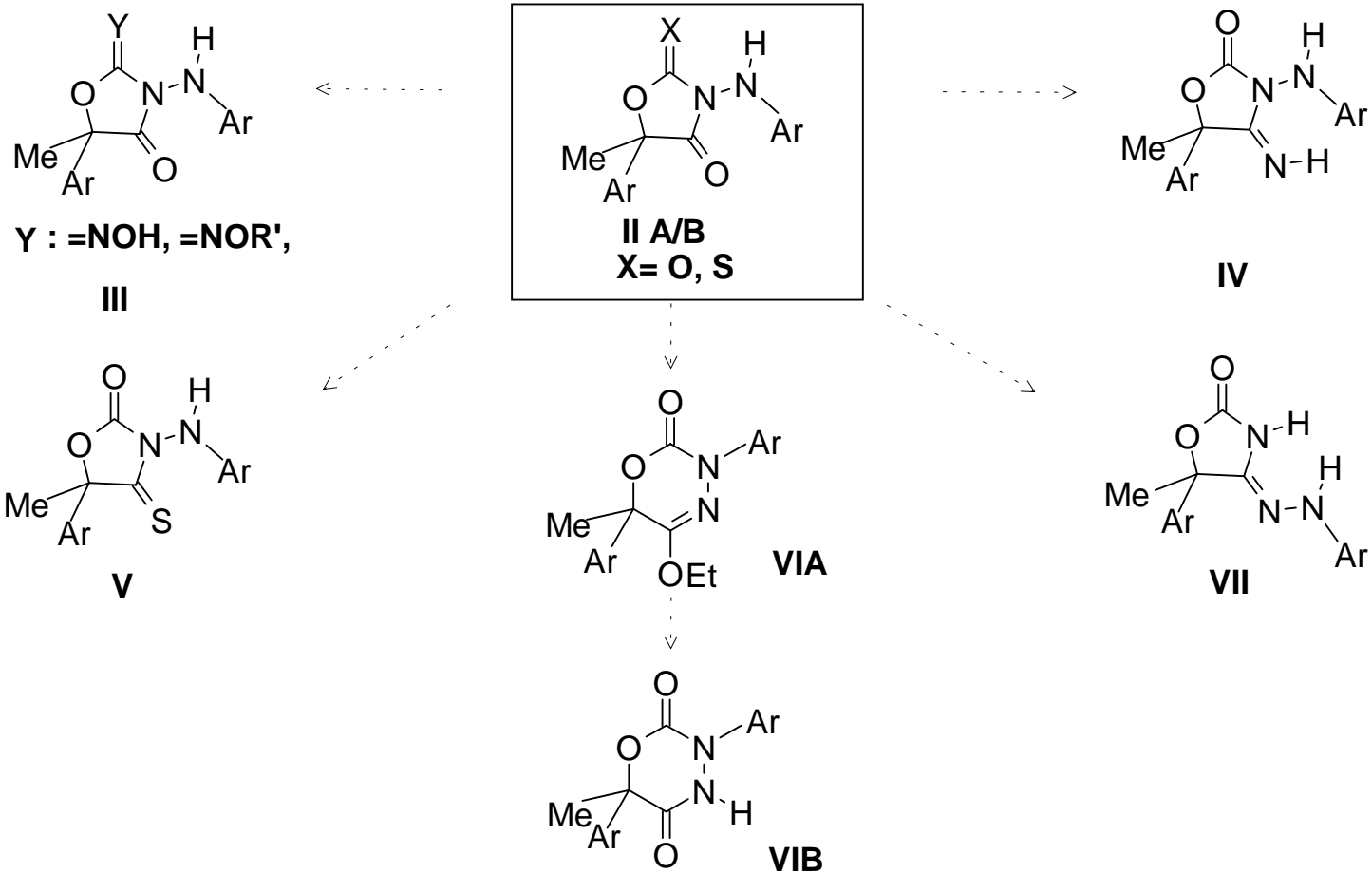
³ D. Geffken (Hamburg), D. R. Raynor and J. B. Adams (DuPont de Nemours, USA). Preparation of Oxazolidinones as Agrochemical Fungicides, *Eur. Patent* 393, 911; *Chem. Abstr.* **114**, 122352y (1991).

⁴ D. Geffken (Hamburg) und D. R. Raynor (DuPont de Nemours, USA) Preparation of Fungicidal Oxazolidinones, *US-Patent* 4,957,933; *Chem. Abstr.* **114**, 77021 (1991).

⁵ M. M. Joshi und J. A. Sternberg, *Brighton Crop. Prot. Conf.*, Farnham, UK, **1996**, 21.

⁶ J. Sternberg, D. Geffken, J. B. Adams, Jr., D. B. Jordan, R. Pöstges, C. G. Sternberg, C. L. Campbell, W. K. Moberg und R. S. Livingstone, *Synthesis and Chemistry of Agrochemicals V*, ACS Symp. Ser. **686**, 216 (1998).

Strukturelle Abwandlungen der Leitsubstanzen II A/B



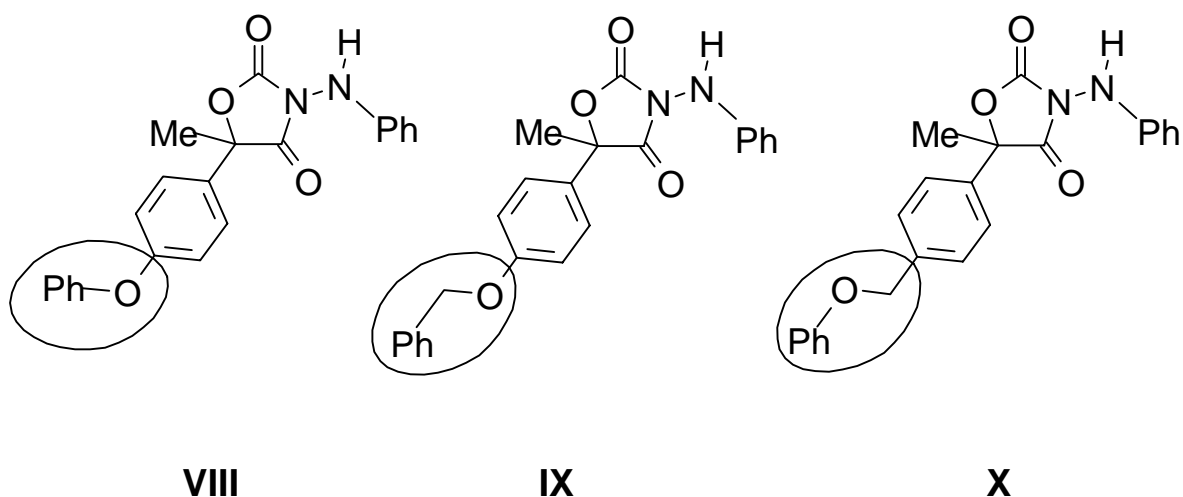
Schema 1-3

Als besonders günstig für die antifungale Wirkstärke und das Wirkspektrum erwiesen sich eine Phenylaminogruppe in Ringposition

3^b, ein Methylrest an C-5 sowie ein 4-Phenoxyphenyl-(**VIII**), Arylmethoxyphenyl-(**IX**) oder Aryloxymethylphenylsubstituent (**X**) an

C-5, wie beispielhaft die Formeln im Schema 1-4 erhellen.

Schema 1-4



Ohne nennenswerte Einbuße an fungizider Aktivität kann die 2-Oxogruppe ersetzt werden durch Hydroximino- bzw. subst. Hydrazono- (**III**, Schema 1-3), wobei noch zu klären ist, ob möglicherweise diese Verbindungen angesichts ihrer Hydrolyselabilität sog. „pro-drugs“ der zugrundeliegenden Oxazolidin-2,4-dione darstellen.

Auch die 4-Oxogruppe kann - bei leicht abgeschwächter fungizider Aktivität und schmalere Wirkungsspektrum - gegen eine Hydrazono- oder Iminogruppe ausgetauscht werden (**IV**, **VII**, Schema 1-3).

Die Thionierung der Ringposition 4 (**V**, Schema 1-3) ergibt hingegen einen dramatischen Wirkungsabfall.

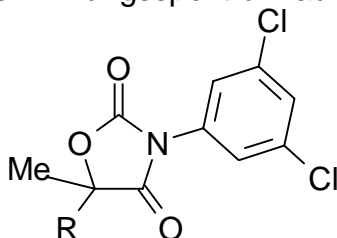
Die formale Ringaufweitung von **IIA** zum sechsgliedrigen Oxadiazinan-dion-Körper (**VIA**, **VIB**, Schema 1-3) führt zum vollständigen Verlust der fungiziden Aktivität; interessanterweise offenbaren indessen die Heterocyclen **VIA**, aus denen **VIB**

^b Die Substitution des Phenylkerns mit z. B. Alkyl- Alkoxy- und Halogen ging - abgesehen von in 3- und in 2-Position fluorierten Benzenkernen - stets parallel mit einer Einbuße an Wirkstärke.

freigesetzt werden kann, eine bemerkenswerte antifungale Wirkung im Gewächshaustest.

Als Ergebnis des bislang durchgeführten Wirkstoff-Designs innerhalb der 3-Amino-oxazolidin-2,4-dione wurde Famoxadon (5-Methyl-5-(4-phenoxyphenyl)-3-phenylamino-oxazolidin-2,4-dion, Famoxate®) zur Marktreife entwickelt (E. I. DuPont de Nemours & Co.) und wird vor allem zur präventiven und kurativen Behandlung von Pilzerkrankungen im Weinbau, Gemüsebau und Getreidebau angewandt. Famoxadon ist ein stark wirksamer Inhibitor des mitochondrialen Elektronentransports, es hemmt spezifisch die Ubichinon-Cytochrom-C-Oxidoreduktase (bc_1 , complex III, EC 1.10.2.2.)*,^{7,8,9}. Den Kriterien gemäß, welche die Klassifizierung der Inhibitoren der bc_1 ¹⁰ natürlicher Substrate erlauben, gehören die 3-Amino-oxazolidindione (**IIA**) zur Gruppe I, denen auch Myxothiazol¹¹,

* Die spez. Wirkung von Famoxadon und seinen Verwandten gegen Pilzerkrankungen von Getreidearten, Kartoffeln, Weintrauben und Tomaten ist ganz offensichtlich an das Vorhandensein der **3-Phenyl(Aryl)aminogruppe** gebunden; die seit längerem bekannten Fungizide Diclozolin und Vinclozolin, denen die 3-Aminogruppierung fehlt, entfalten ihre Wirkung über eine Hemmung der Triglycerid-Synthese sowie eine Störung der Zellteilung und weisen auch ein schmaleres Wirkungsspektrum auf⁷.



Diclozolin mit R = Me; Vinclozolin mit R = Vinyl

⁷ H. Börner, Pflanzenkrankheiten und Pflanzenschutz, 7. Aufl., S. 156, Ulmer, Stuttgart, 1997.

⁸ D. B. Jordan, R. S. Livingston, J. J. Bisaha, K. E. Duncan, S. O. Pember, M. A. Picolleli, R. S. Schwartz, J. A. Sternberg und X. S. Tang, *Pestic. Sci.* **55**, 105 (1999).

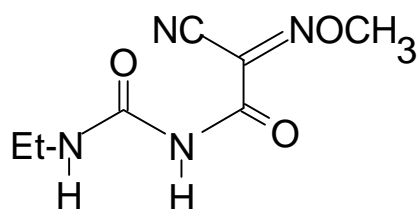
⁹ D. B. Jordan, R. S. Livingston, J. J. Bisaha, K. E. Duncan, S. O. Pember, M. A. Picolleli, R. S. Schwartz, J. A. Sternberg und X. S. Tang, *Pestic. Sci.* **55**, 197 (1999).

¹⁰ G. von Jagow und T. A. Link, *Methods in Enzymology*, S. Fleischer und B. Fleischer, Eds., Academic Press: New York, **1986** (126), 253.

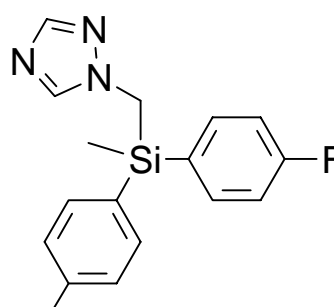
¹¹ W. Trowitsch, G. Reifenstahl, V. Wray und K. Gerth, *J. Antibiot.* **33**, 1480 (1980).

die Strobilurine¹² und Stigmatellin zugehörig sind. Dieser Verbindungsklasse gemein ist die Eigenschaft an der Q₀ Domäne des Enzym-Komplexes zu binden. Die beobachteten biologischen Effekte lassen sich ursächlich mit einer Inhibition mitochondrialer Funktion beschreiben.

Das Wirkungsspektrum von Famoxadon erstreckt sich auf Ascomyceten, Basidiomyceten und Phycomyceten, die Weinreben, Getreide, Tomaten und Kartoffeln infizieren, wobei durch Kombination mit einem weiteren Fungizid, wie beispielsweise Cymoxanil¹³ oder Flusilazol¹³ ein synergistischer Effekt resultiert, der eine geringe Auftragsmenge im Feld erlaubt.



Cymoxanil



Flusilazol

Wie eine Patentschrift der Fa. Rhône-Poulenc lehrt¹⁴, kann das Sauerstoffatom des Oxazolkörpers in den Leitsubstanzen **IIA/ IIB** unter Erhalt der fungiziden Wirkung auch gegen Stickstoff ausgetauscht werden*, wobei im Ergebnis 3-(Aryl)aminohydantoin (XI, mit X=O) bzw. ihre 2-thionierten Derivate (XI, mit X=S) resultieren (Schema 1-5).

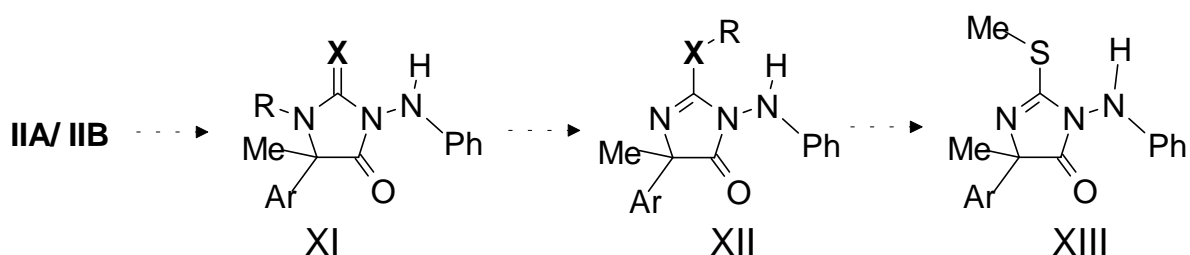
¹² H. Sauter, W. Steglich und T. Anke, *Angew. Chem.* **111**, 1416 (1999) und dort zitierte Literatur.

¹³ The Pesticide Manual, Ed. C. D. S. Tomlin, 11th Ed., S. 304, 603, Farnham, UK, **1997**.

¹⁴ G. Lacroix und R. Peignier (Rhône-Poulenc Agrochemie), Derive de 2-Imidazoline-5-one et Imidazoline-5-thiones fongicides, *Eur. Patent* 0-551 048 (20.12.1992); *Chem. Abstr.* **119**, 271160a (1992).

* Der bioisostere Austausch des Ringsauerstoffatoms gegen Schwefel unter Ausbildung eines entsprechenden Thiazolidin-2,4-dion-Körpers erbringt dagegen einen starken Wirkungsabfall

Schema 1-5



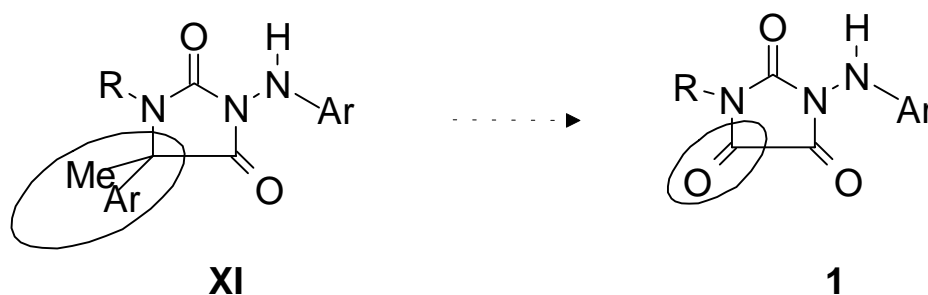
Bei fehlender Substitution am N¹ des Ringsystems **XI** sind durch Alkylierung Vertreter des Typs **XII** und **XIII** zugänglich, welche ebenfalls durch hohe antifungale Aktivität auffallen und von denen das 5-Methyl-2-methylthio-3-phenylamino-5-phenylimidazolin-4-on (RYF-315) gegenwärtig von Rhône-Poulenc zum Marktprodukt entwickelt wird.

1.1 Problemstellung

Angesichts der fungiziden Aktivität der Hydantoinabkömmlinge **XI** wurde im Rahmen der vorliegenden Arbeit als eine weitergehende Strukturabwandlung der formale bioisostere Austausch^{*,15} des C5-Atoms in **XI** durch die Carbonylgruppe angestrebt, wobei im Ergebnis

1-aminosubstituierte Parabansäurederivate **1** resultieren (Schema 1-6).

Schema 1-6

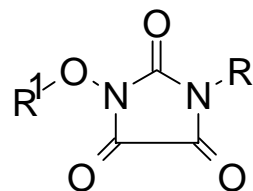


* T. Koyanagi und T. Haga¹⁵ beschreiben die nicht „klassischen Bioisostere“ als Elemente, die nicht notwendig in der Summe eine identische Anzahl Außenelektronen und Atome aufweisen, sondern primär dem Anspruch einer identischen, resp. verbesserten, „iso-biologischen“ Eigenschaft, zu genügen haben, was eine Wirkstoffoptimierung meint.

¹⁵ T. Koyanagi und T. Haga, in ACS Symposium Series 584, *Synthesis and Chemistry of Agrochemicals*, 1995, S. 15.

Darüber hinaus sollten ferner in die Untersuchungen auch die Parabansäuren **2** mit einer cyclischen Hydroxy(alkoxy)-harnstoff-Teilstruktur einbezogen werden (Schema 1-7).

Schema 1-7



2

[mit R und R¹ = Alkyl, Aryl]

Obschon die Parabansäure und ihre Derivate seit langem bekannt sind^{16,17,18,19} und auch in der Wirkstoffchemie sowohl als Pharmaka als auch als Pflanzenschutzmittel großes Interesse gefunden haben,^{20,21,22,23,24,25,26} sind ihre betreffenden Vertreter mit einer Hydrazin- und/ oder Hydroxylaminpartialstruktur (**1**, **2**) bislang sowohl chemisch als auch bezüglich potentieller biologischer Aktivitäten nur unzureichend untersucht worden^{27,28,29,30}.

¹⁶ A. Strecker, *Liebigs Ann. Chem.* **118**, 151 (1861).

¹⁷ C. Finck, *Liebigs Ann. Chem.* **132**, 299 (1864).

¹⁸ B. Tollens und R. Wagner; *Liebigs Ann. Chem.* **166**, 322 (1873).

¹⁹ H. Biltz und E. Topp, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **46**, 1387 (1913).

²⁰ A. Ishii, T. Kotani, Y. Nagaki, Y. Shibayama, Y. Toyamaki, N. Okukado, K. Ienaga und K. Okamoto, *J. Med. Chem.* **39**, 1924 (1996).

²¹ Raymond W. Luckenbaugh (E. I. DuPont de Nemours & Co.); US Pat. 2,895,817 (21.07.1959); *Chem. Abstr.* **53**, 22716a (1959).

²² T. Baerlicher und E. Ebert (Ciba-Swiss-Geigy AG); Patent 3,897,242 (15.06.1975); *Chem. Abstr.* **83**: 189326 (1975).

²³ T. Baerlicher und E. Ebert (Ciba Geigy AG); US-Pat. 3,937,626 (10.02.1976); *Chem. Abstr.* **84**, 175162r (1976).

²⁴ W. Lunkenheimer und Mitarbeiter (Bayer AG); Ger. Offen., DE 3,540,919 (21.05.1987, Appl. 19.11.1985); *Chem. Abstr.* **107**, 91913s (1985).

²⁵ F. Plenat; M. Cassagne und H. Cristau, *Tetrahedron* **51**, 9551 (1995).

²⁶ K. H. Pilgram, E. K. Jackson und L. E. Wittsell, *J. Agric. Food Chem* **30**, 971 (1982).

²⁷ R. L. White und T. Schwan, *J. Pharm. Sci.* **65**, 135 (1976).

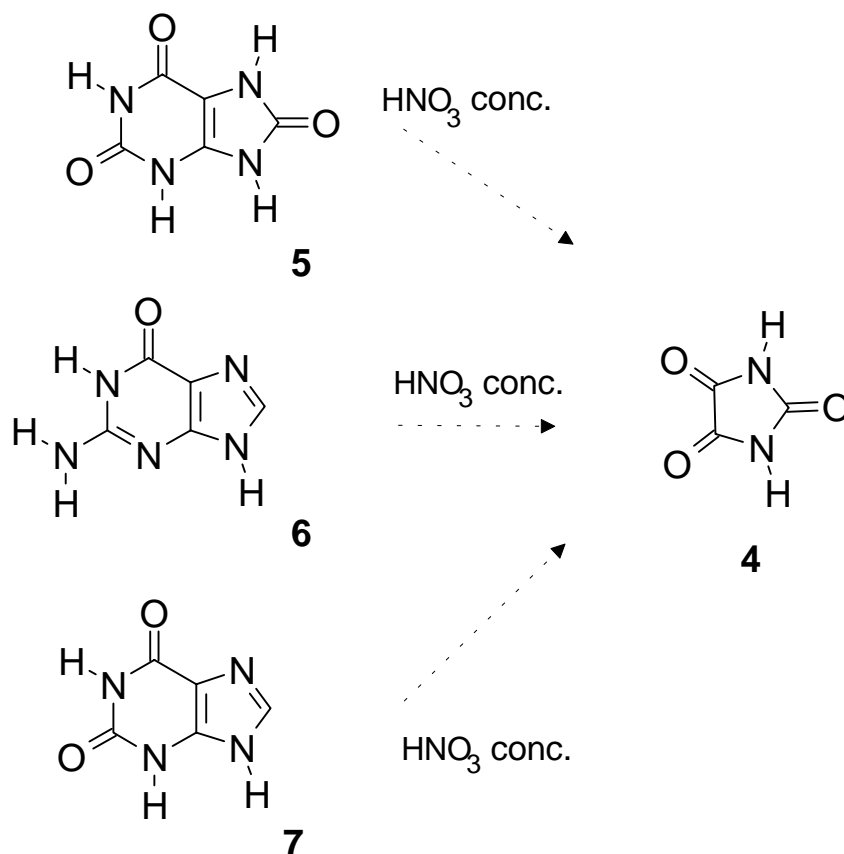
²⁸ E. Grigat (Bayer AG, Leverkusen), Deutsches Patent 2,220,184 (25.04.1972); *Chem. Abstr.* **80**, 27254z (1972).

²⁹ B. Altural, Y. Akcamur und G. Kollenz; *Org. Prep. Proc. Int.* **23**, 147 (1991).

2 Literaturübersicht über Parabansäure und ihre Derivate

Parabansäure **4** (2,4,5-Trioxoimidazolidin, „Oxalylharnstoff“) wurde erstmals 1861 von Strecker¹⁶ durch Reaktion von Harnsäure **5**, Guanin **6** und Xanthin **7** mit conc. Salpetersäure gewonnen (Schema 2-1).

Schema 2-1



Über den oxidativen Abbau¹⁸ von Harnsäure bzw. Guanin³¹ zu Parabansäure wurde in der Folgezeit von verschiedenen Arbeitsgruppen berichtet^{32,33,34}.

³⁰ S.R. Sarker, E.J. Stone, J.H. Cooley, B. L. Scott und R. D. Willett, *J. Heterocyclic Chem.* **31** (1535), 1994.

³¹ W. Hoyano, V. Bacon, R. E. Summons, W. E. Pereira, B. Halpern und A. M. Duffield, *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **53**, 1195 (1973).

³² H. Biltz und S. Schiemann, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **59**, 721 (1926).

³³ R. Behrend und A. Asche, *Liebigs Ann. Chem.* **416**, 228 (1918).

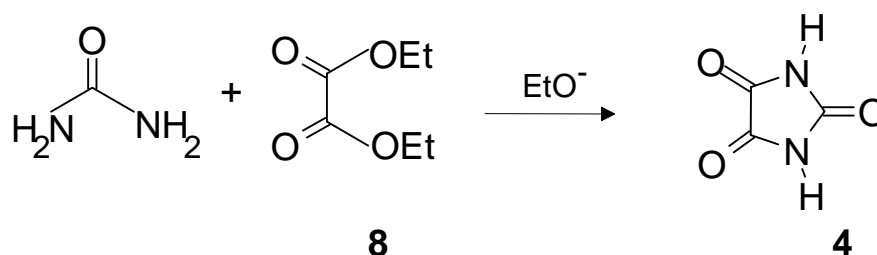
³⁴ N. Menshutkin, *Liebigs Ann. Chem.* **172**, 75 (1874).

Parabansäure **4** wurde von *Finck*¹⁷ neben Barbitursäure durch Oxidation von Alloxan gewonnen.

Darüber hinaus findet sich auch die Oxidation von Hydantoin mit Brom zur Parabansäure **4** in der Literatur beschrieben³⁵.

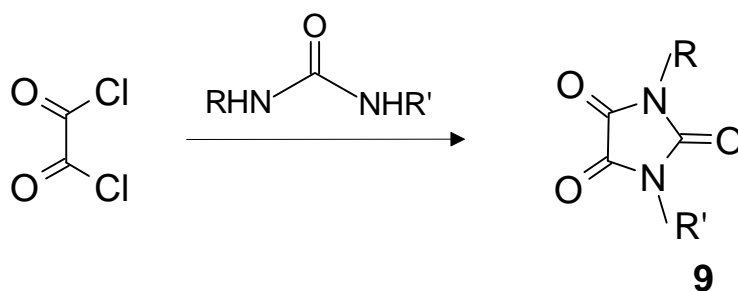
Eine leistungsfähige Herstellungsmethode für Parabansäure **4** beschrieb später *Michael*³⁶ durch Umsetzung von Oxalsäurediethylester **8** mit Harnstoff unter Ethanolat-Katalyse (Schema 2-2).

Schema 2-2



Eine große Anwendungsbreite für die Gewinnung *substituierter* Parabansäurederivate **9** bietet die von *Biltz und Topp*³⁷ ausgearbeitete Oxalylierung von substituierten Harnstoffen (Schema 2-3) mittels Oxalsäuredichlorids,

Schema 2-3



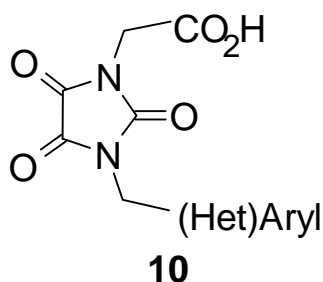
welche in jüngster Zeit erfolgreich auch zur Herstellung einer Vielzahl von Aldose-Reduktase-Hemmstoffen der allgemeinen Konstitution **10** herangezogen wurde^{20, 38, *, 39}.

³⁵ S. Gabriel, *Liebigs Ann. Chem.* **50**, 348 (1906).

³⁶ A. Michael, *J. Prakt. Chem.* **35**, 449 (1887).

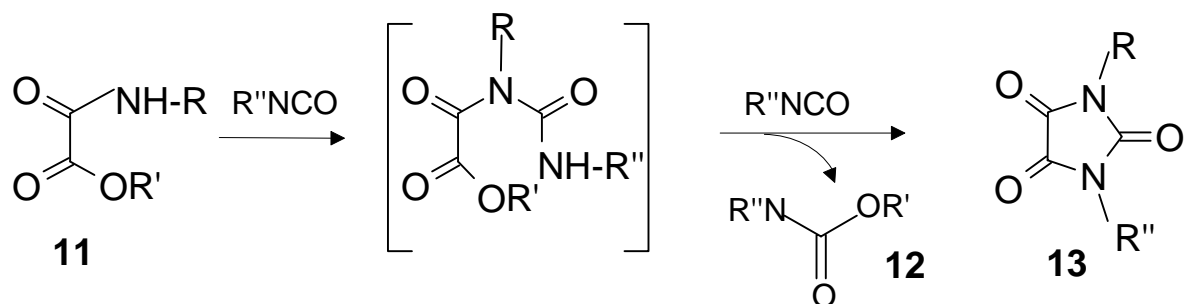
³⁷ H. Biltz und E. Topp, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **46**, 1387 (1913).

³⁸ T. Kotani, A. Ishii, Y. Nagaki, Y. Toyamaki, H. Yago, S. Suehiro, N. Okukado und K. Okamoto, *Chem. Pharm. Bull.* **45**, 297 (1997).



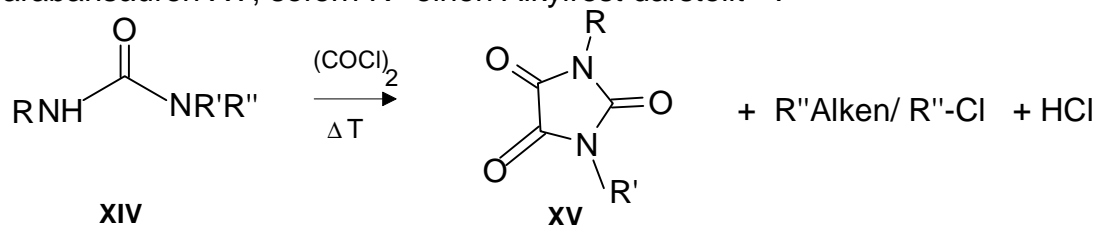
In glatter Reaktion führt - wie *Kraft und Reese*⁴⁰ zeigen konnten - die basenkatalysierte Kondensation von Oxalsäure-ester-amiden **11** mit Isocyansäureestern im Molverhältnis 1 : 2 zu Parabansäuren, wobei der im Cyclisierungsschritt austretende Alkohol zum betreffenden Carbamat **12** gebunden wird (Schema 2-4).

Schema 2-4



Im Rahmen ihrer Untersuchungen zur Hemmung der DNA-Synthese des Ehrlich(-Aszites)-Tumors gewannen *Polverelli* und Mitarbeiter⁴¹ Parabansäure als γ -Radiolyseprodukt von Uracil und Thymin.

* Interessanterweise erbringt auch die Umsetzung N,N'-trisubstituierter Harnstoffe XIV mit Oxalyldichlorid im Sinne einer Hofmann-Eliminierung Parabansäuren XV, sofern R'' einen Alkylrest darstellt³⁹.



³⁹ P. J. Stoffel, *J. Org. Chem.* **29**, 2794 (1964).

⁴⁰ K. Kraft und J. Reese, *J. Angew. Chem.* **22**, 982 (1973).

⁴¹ M. Polverelli, J. Cadet und R. Teoule, *C. R. Acad. Sci., Ser. C* **275**, 1917 (1972); *Chem. Abstr.* **78**, 106549m.

*Bodnarchuk und Yatsishin*⁴² gewannen Parabansäurederivate der allgemeinen Konstitution **13** (R = H und R'' = H, Me, Pr, Bu) durch Hydrolyse chlorierter Imidazolidindione.

Untersuchungen zur Elektronenstruktur und des UV-Spektrums dialkylsubstituierter Parabansäuren legten 1973 *Larsen* und Mitarbeiter⁴³ vor. Sie stellten in Abhängigkeit der Alkylsubstitution (1,3-Dimethyl-, 1-Methyl-, 1,3-Dipropylparabansäure) und des Lösungsmittels (Ethanol, Acetonitril, Ether) ein ungewöhnliches UV-Absorptionsverhalten durch Lumineszenz fest.

2.1 Literaturübersicht über 1-Aminoparabansäure-Derivate

Im Gegensatz zu der kaum übersehbaren Literatur über Parabansäuren, die sich von Harnstoffderivaten ableiten, ist über 1-

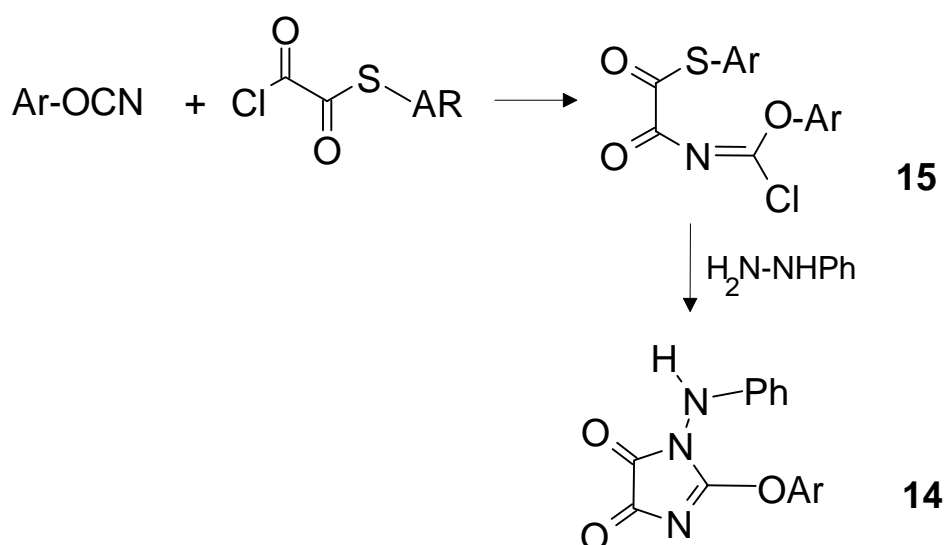
⁴² N. D. Bodnarchuk und A. A. Yatsishin, *Zh. Org. Khim.* **11**, 2433 (1975); *Chem. Abstr.* **84**, 59305r (1976).

⁴³ B. D. Larsen, J. F. Arnett und S. P. Mc Glynn, *J. Am. Chem. Soc.* **95**, 6928 (1973).

aminosubstituierte Parabansäuren, in denen eine ringgeschlossene Semicarbazid-Teilstruktur erkennbar ist, nur wenig bekannt.

In einer Patentschrift der Firma Bayer AG²⁸ wird über die Synthese von 1-aminosubstituierten Imidazolidin-3,4-dionen **14** berichtet, die als O-Ester der betreffenden 1-Aminoparabansäure anzusehen sind und entsprechend Schema 2-5 durch Phenylhydrazinolyse der Oxalsäure-thioester-amide **15** (erhältlich aus Cyansäure-arylestern und Oxalsäure-thioester-chlorid) zugänglich sind (Schema 2-5).

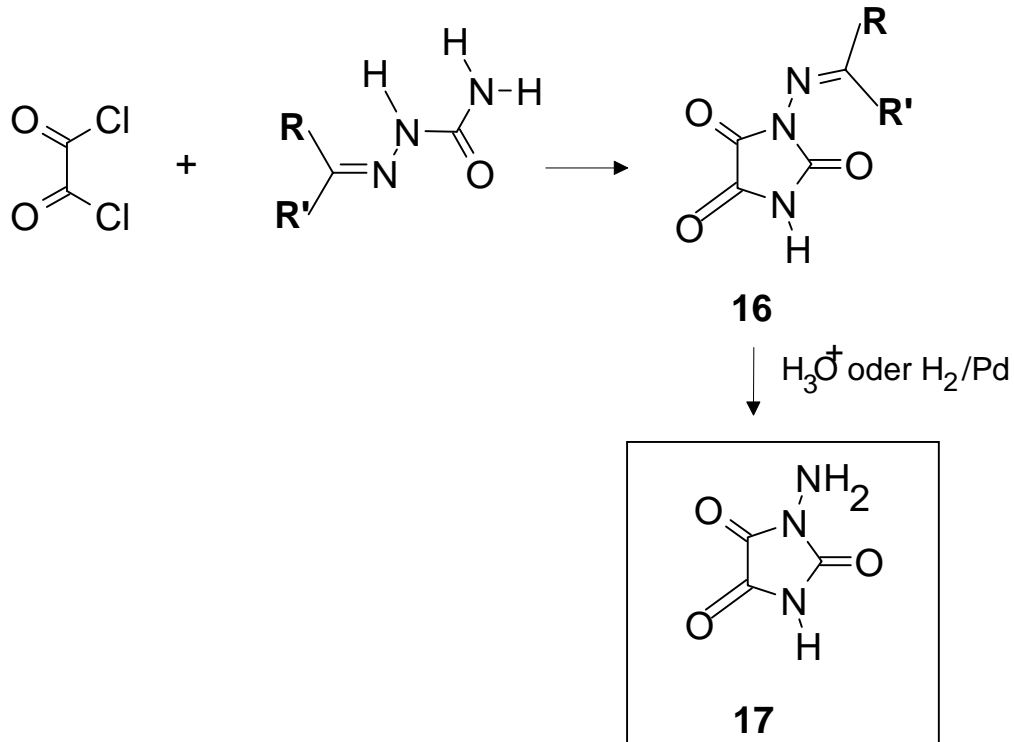
Schema 2-5



Die Oxalylierung von Semicarbazonen bietet - wie von *White* und Mitarbeitern^{27,44} sowie *Kollenz* und Mitarbeitern²⁹ beschrieben - einen Zugang zu 1-Alkylidenamino-parabansäuren **16**, die auf hydrogeno-lytischem bzw. hydrolytischem Wege den unsubstituierten Stammkörper **17** freigeben (Schema 2-6).

Schema 2-6

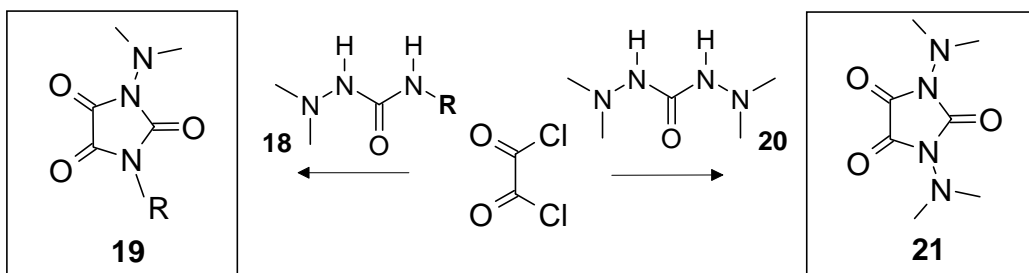
⁴⁴ K.O. Ellis, R. L. White, T. J. Schwan und F. L. Wessels, *J. Med. Chem.* **21**, 127 (1978).



1-Aminoparabansäure;
1-Amino-2,4,5-imidazolidin-trion

Kurz nach Aufnahme der eigenen experimentellen Arbeiten beschrieben *Coolley* und Mitarbeiter³⁰ die cyclisierende Oxalylierung einiger 1,1-dimethylierter Semicarbazide (18) zu 1-dimethylaminosubstituierten Parabansäuren (19) und im Einzelfall auch den Ringschluß des Kohlensäure-dihydrazids 20 mit Oxalylchlorid zu 1,3-Bis-(dimethylamino)-parabansäuren 21 (Schema 2-7).

Schema 2-7



3 Synthese von 1-Arylamino-parabansäuren

3.1 Theoretische Betrachtungen (Retrosynthese)

Für den Verbindungstyp **22** ergeben sich grundsätzlich drei verschiedene Synthesemöglichkeiten⁴⁵, die im nachfolgenden Schema 3-1 dargestellt sind.

Die formale retrosynthetische Analyse dieses Schemas läßt allerdings unberücksichtigt, daß im allgemeinen die Acylierung der Hydrazidgruppierung zunächst am N¹ und im nächsten Schritt am N² erfolgt⁴⁶, weshalb für die Synthese von **22** angesichts der literaturbekannten mehrfachen Acylierung von Hydraziden^{47,48,49,50,51} eine Schutzgruppe zur Blockade des reaktiveren Stickstoffatoms vorteilhaft ist. Andernfalls wäre, wie im rechten Teil von Schema 3-1 skizziert, über die Varianten A - C hinaus auch mit der Ausbildung eines sechsgliedrigen Ringsystems zu rechnen.

⁴⁵ C. L. Willis und M. Willis ; *Syntheseplanung in der Organischen Chemie*, VCH Verlagsgesellschaft, Weinheim, **1997**.

⁴⁶ E. Enders in „Methoden der Organischen Chemie“ (Houben-Weyl), Bd. XI/ 2, S. 383, Thieme, Stuttgart **1967**.

⁴⁷ A. Michaelis und F. Schmidt, Liebigs Ann. Chem. **252**, 303 (1889).

⁴⁸ M. Freund und F. Horst, Ber. Dtsch. Chem. Ges. **28**, 944 (1895).

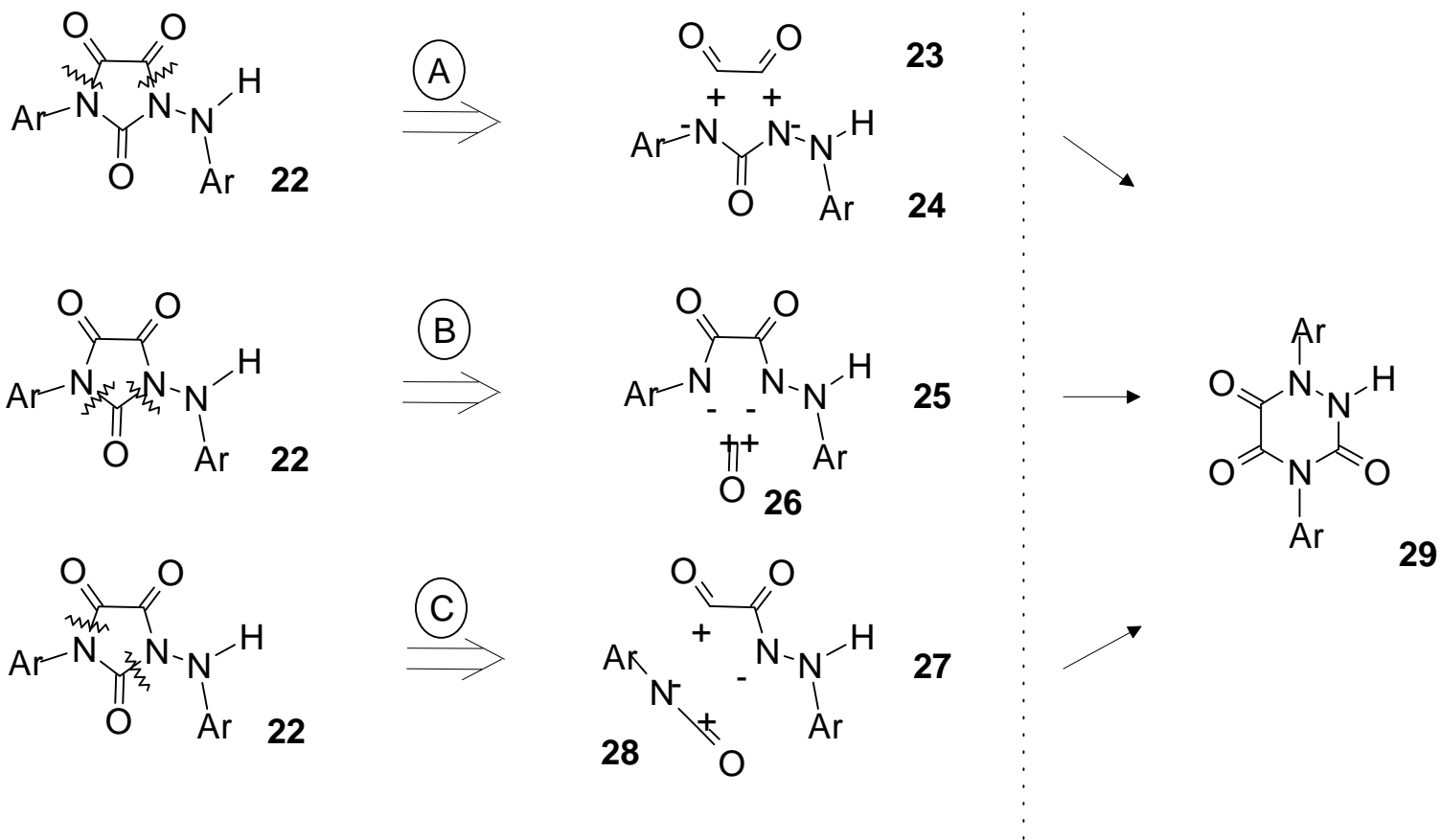
⁴⁹ H. Brederick und E. Fritzsche, Ber. Dtsch. Chem. Ges. **70**, 809 (1937).

⁵⁰ O. Schenk, J. prakt. Chem. **78**, 55 (1908).

⁵¹ R. Behrend und W. Reinsberg, Liebigs Ann. Chem. **377**, 207 (1910).

Retrosynthetic Erschließung von 1-Arylamino-2-arylamino-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-1H-imidazol-5(1H)-onen (22)

Schema 3-1

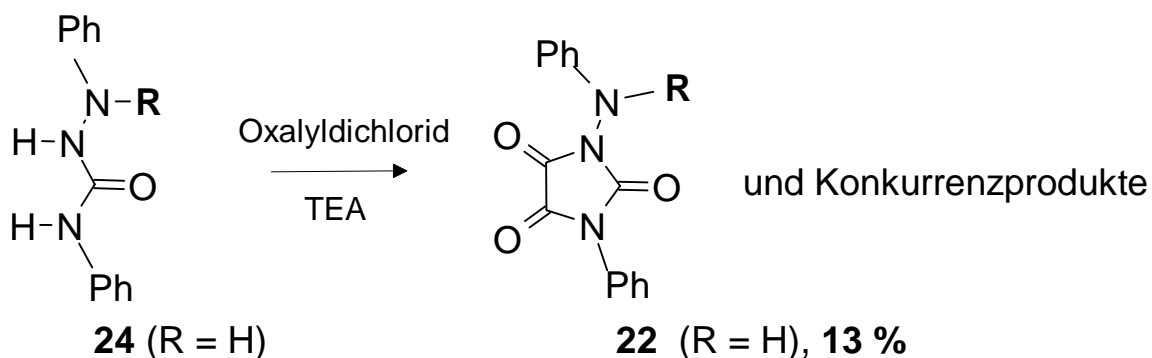


Dem Weg A entsprechend könnte die Reaktion von Oxalyldichlorid **23** mit einem 1,4-disubstituierten Semicarbazid **24** zum Zielprodukt **22** führen.

Dem Weg B läge eine cyclisierende Carbonylierung eines gemischten Oxalamidhydrazids **25** zugrunde, während Weg C die schon zuvor erwähnte⁴⁰ Cyclokondensation eines Oxalsäure-esterhydrazids **27** mit Isocyanat **28** beinhaltet.

Ein orientierendes Experiment zur Umsetzung gemäß Weg A zeigte, daß die Oxalylierung des Semicarbazids **24** (R = H) neben nicht weiter untersuchten Konkurrenzprodukten den angestrebten Heterocyclus **22** in nur geringer Ausbeute von 13 % ergab, was bei Kenntnis der bekannten Acylierungsfolge von Hydraziden⁴⁶ nicht überraschte (Schema 3-2).

Schema 3-2



Die Variante A ließe jedoch im Falle der 1-Methyl-1-phenyl-semicarbazide **24** (R = Methyl) eine interessante Synthesemethode für die Gewinnung der 1-(N-Methyl-N-phenyl)-parabansäure erwarten.

Da für den Weg B bei der Umsetzung des Oxalsäureamidhydrazids **25** mit Phosgen **26** mit entsprechenden konkurrierenden Reaktionen zu rechnen war, konzentrierte ich mich im Rahmen meiner Untersuchungen vornehmlich auf den Weg C, wobei ein eindeutiger Ringschluß^{52,53,54,55,56,57} zum betreffenden Parabansäureabkömmling

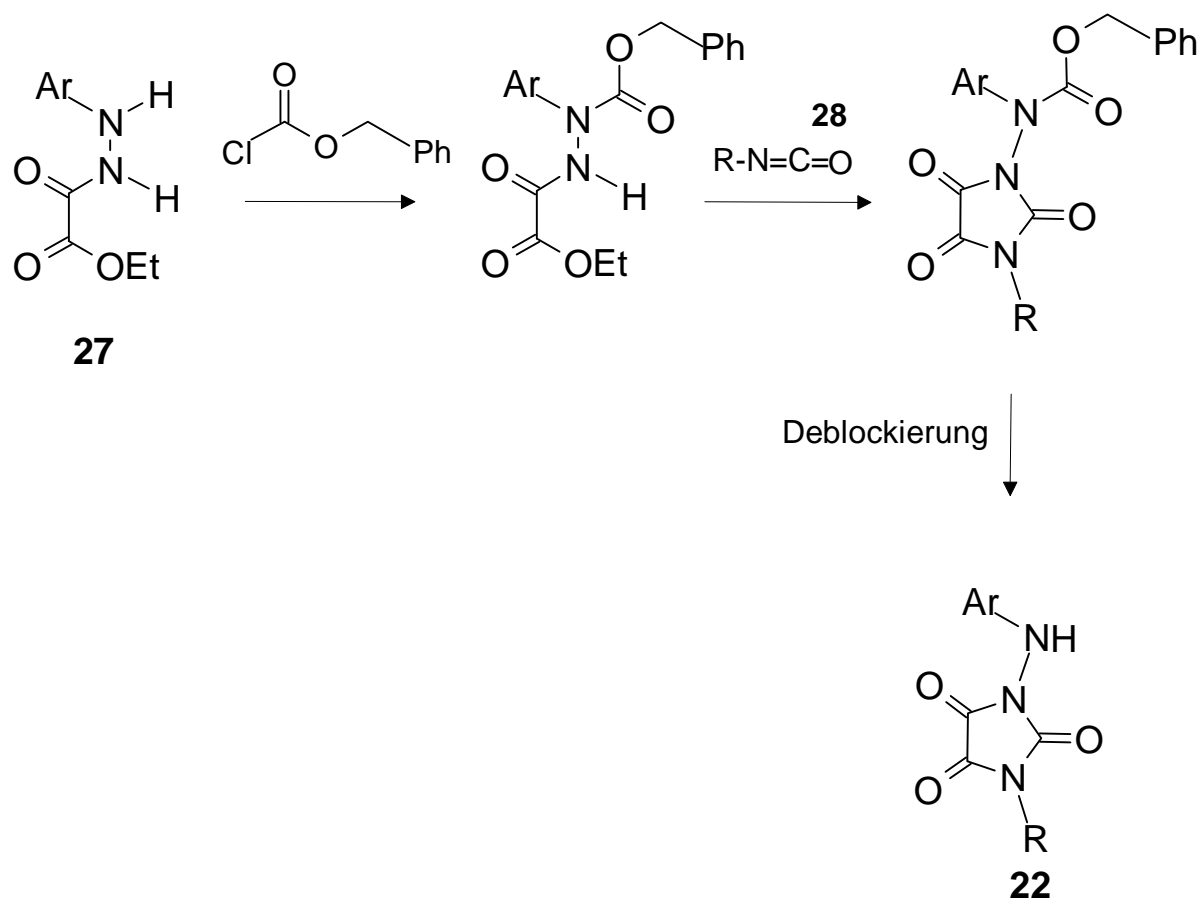
⁵² K. P. Chang, *J. Org. Chem.* **27**, 1118 (1960).

⁵³ T. J. Schwan, T. J. Sanford, R. L. White und N. J. Miles, *J. Heterocyclic Chem.* **16**, 199 (1979).

⁵⁴ B. Danielsson und L. Sundell; *Acta Pharm. Suecica* **2**, 137 (1965).

durch vorübergehende Blockade des N¹-Atoms mittels der Benzyloxycarbonylgruppe erreicht werden sollte (Schema 3-1). Tatsächlich ließ sich diese Reaktionsfolge - wie im Folgenden dargelegt - erfolgreich zur Gewinnung einer größeren Anzahl von 1-Arylamino-*parabansäuren* **22** anwenden (Schema 3-3).

Schema 3-3



⁵⁵ A. Alemagna und V. Lorenzelli. *J. Chim. Phys.* **61**, 884 (1964).

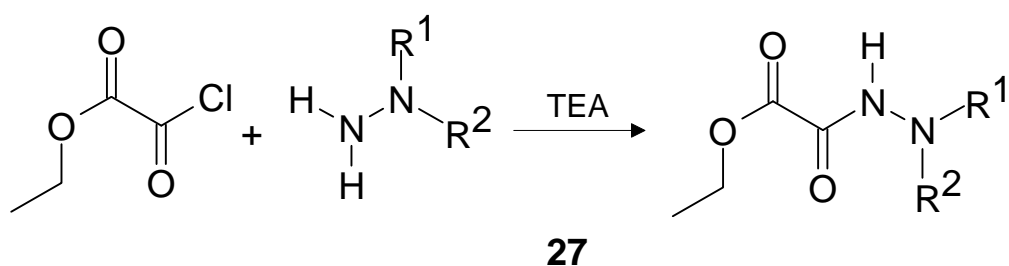
⁵⁶ J. Chouteau. *Ann. Pac. Sci. Marseille* **23**, 11 (1954).

⁵⁷ L. Kahovec und J. Wagner, *Z. Anal. Chem.* **49**, 156 (1941).

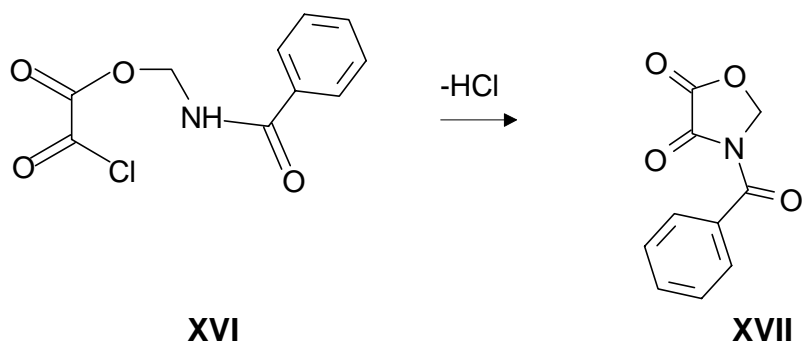
3.2 Darstellung der Ethoxalylhydrazide **27**

Löste man äquimolare Mengen des betreffenden Hydrazins und Triethylamin in absol. Tetrahydrofuran und versetzte unter Eiskühlung tropfenweise mit einer Lösung von Oxalsäureethylesterchlorid in Diethylether, so erhielt man nach Abtrennen des ausgefallenen Salzes und Eindampfen des Filtrats die in Tabelle 3-1 aufgeführten Oxalsäureesterhydrazide **27a** bis **27i** in Ausbeuten zwischen 45 und 95 % (Schema 3-4)^{c, 58, 59, 60}.

Schema 3-4



^c Ebenfalls durch nucleophile Substitutionsreaktion unter Verwendung säurebindender Mittel erhielten *H. Böhme* und Mitarbeiter^{59,60} durch Umsetzung von N-Hydroxymethyl-benzamiden mit Oxalyldichlorid über das O-[Oxalyldichlorid]-hydroxymethylbenzamid **XVI** die 1,3-Oxazolidin-4,5-dione **XVII**.



⁵⁸ H. Henecka und P. Kurtz in „*Methoden der organischen Chemie*“ (*Houben Weyl*); Georg Thieme Verlag Stuttgart, New York, 1952; Bd. VIII, 4. Aufl., S. 676.

⁵⁹ H. Böhme, K. Henning und E. Tippmann, *Arch. Pharm. (Weinheim)* **309**, 756, 1976.

⁶⁰ H. Böhme, K. Henning und E. Tippmann, *Arch. Pharm. (Weinheim)* **310**, 242, 1977.

Tabelle 3-1 Hergestellte Ethoxalyldiazide (**27**)

27	R¹	R²
a ^{61,62}	Ph	H
b ⁶³	4-Cl-Ph	H
c ⁶⁴	4-F-Ph	H
d ⁶⁵	2-Cl-Ph	H
e ⁶⁴	3-F-Ph	H
f ⁶⁶	Ph	Me
g ⁶⁷	Me	Me
h ⁶⁸	3-Cl-4-Cl-Ph	H
i	Morpholino	

3.2.1 Eigenschaften der Ethoxalyldiazide **27**

Die Oxalesterdiazide **27** mit $R^2 = H$ (**27a** - **27e** sowie **27h**) und das Morpholino-diazid **27i** liegen als farblose kristalline Verbindungen vor. Das N-Methyl-N-phenyldiazid **27f** und das N,N-Dimethyldiazid **27g** sind ölige Substanzen, die nach Abfiltrieren des ausgefallenen Salzes und Entfernen des Lösungsmittels analysenrein erhalten wurden.

⁶¹ P. P. T. Sah und H.-M. Wang J. Chinese Chem. Soc. **14**, 39 (1946); *Chem. Abstr.* **43**, 6972a (1949).

⁶² G. T. Bottger, A. P. Yerrington und S. I. Gertler, U.S. Bur. Entomol. And Plant Quarantine E-769, 10pp (1949); *Chem. Abstr.* **43**, 5526a (1949).

⁶³ I. S. Berdinskii und P. T. Pavlov, Deposited Doc. 1981, SPS TL 547, Khp-D81, 14pp; *Chem. Abstr.* **98**, 143084 (1983).

⁶⁴ I. S. Berdinskii, L. A. Vorontsova, L. I. Berdinskaya und N. K. Mochalova, *Zh. Org. Khim.* **12**, 2497 (1971); *Chem. Abstr.* **76**, 72180a (1971).

⁶⁵ I. S. Berdinskii, N. A. Asanova und L. A. Kostareva, *Biol. Aktiv. Soedin.*, 237 (1968); *Chem. Abstr.* **71**, 123859k (1968).

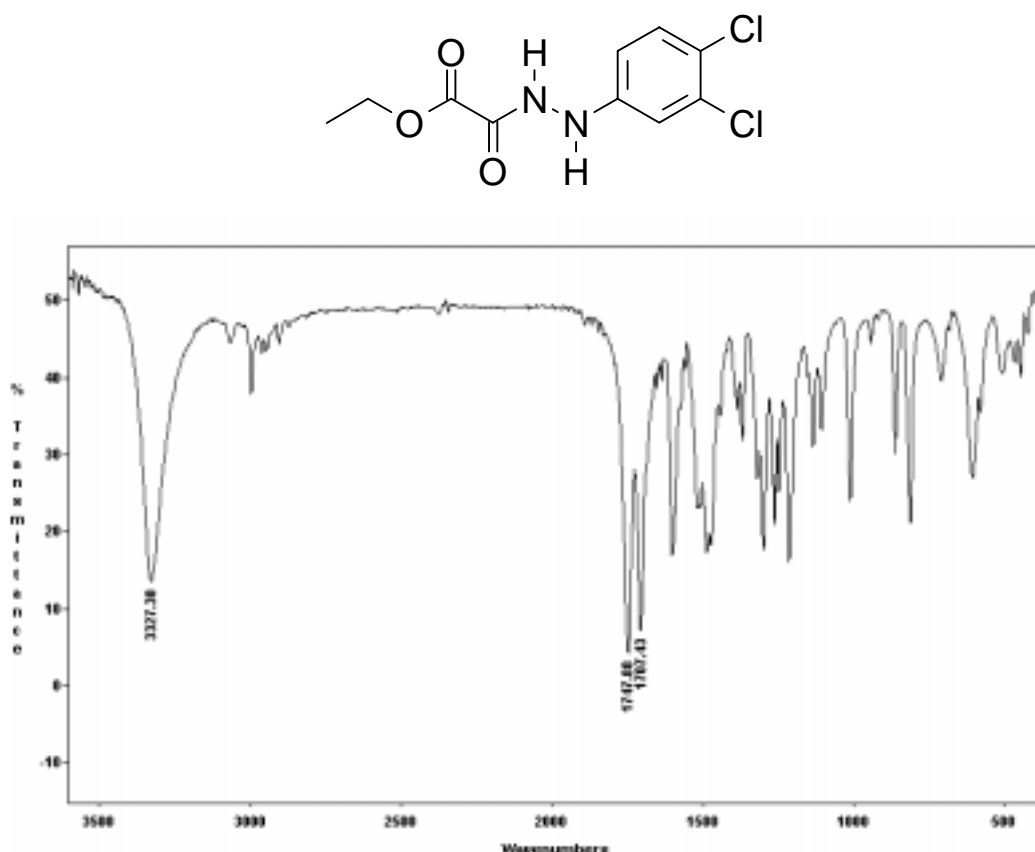
⁶⁶ I. S. Berdinskii, *Zh. Obsch. Khim.* **33**, 1214 (1963); *Chem. Abstr.* **59**, 11324a (1963).

⁶⁷ I. S. Berdinskii und E. Y. Posyagina *Zh. Org. Khim.* **6**, 2214 (1970); *Chem. Abstr.* **74**, 41855d (1971).

⁶⁸ I. S. Berdinskii, M. S. Mashevskaya, V. A. Mal'tseva und G. L. Smirnova, *Zh. Org. Khim.* **4**, 1072 (1968); *Chem. Abstr.* **69**, 51806z (1969).

Die IR-Spektren der kristallinen Verbindungen **27a** - **27e** sowie **27h** zeigen die N²-NH-Bande zwischen 3225 cm⁻¹ und 3260 cm⁻¹, die Carbonylgruppe des Esters zwischen 1750 cm⁻¹ und 1730 cm⁻¹ und die hydrazidische Carbonyl-Gruppe zwischen 1680 cm⁻¹ und 1710 cm⁻¹. Die beiden öligen Verbindungen **27f,g** weisen vergleichsweise zu den kristallinen Hydraziden die NH-Valenzschwingung bathochrom verschoben bei 3190 cm⁻¹ bzw. 3240 cm⁻¹ auf, ebenso wie **27i**. Beispielhaft ist in Abb. 3-1 das Infrarotspektrum des Ethoxalyl-3,4-dichlorphenylhydrazid **27h** aufgeführt.

Abb. 3-1 IR-Spektrum (KBr) der Verbindung **27h**

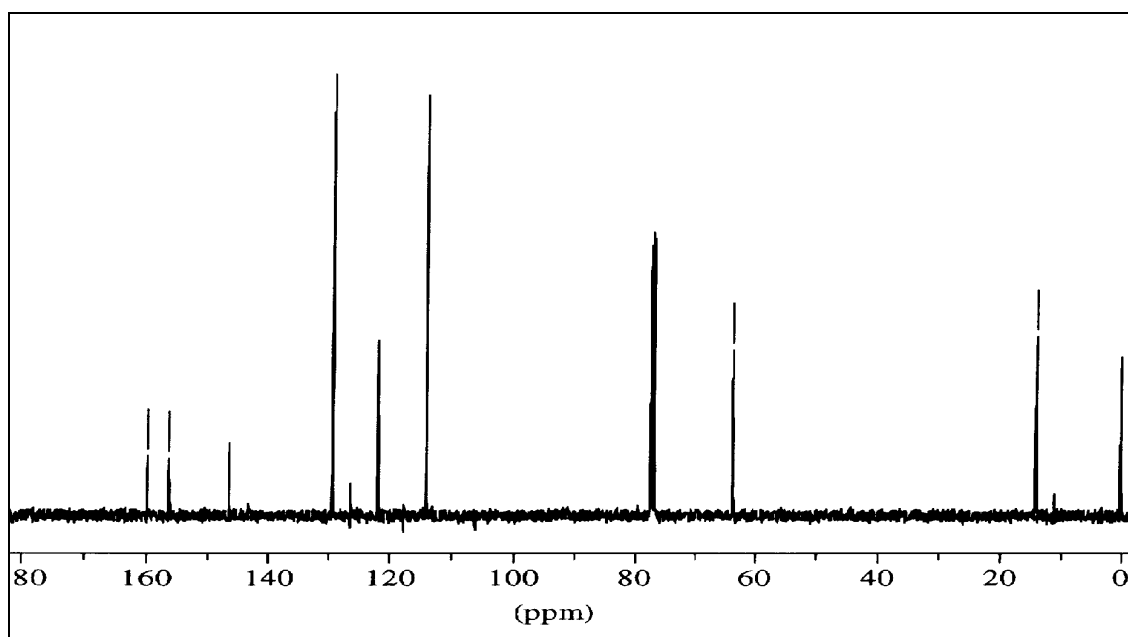
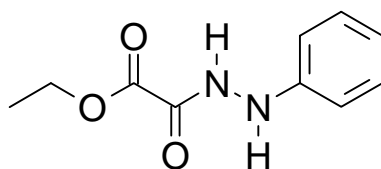


Die in CDCl₃ vermessenen ¹H-NMR-Spektren der kristallinen Ethoxalylhydrazide **27a** - **27e** sowie **27h,i** sind charakterisiert durch jeweils ein Singulett für das N²-H zwischen 8,8 ppm und 9,8 ppm sowie für das Proton am N¹-Atom zwischen 6,1 ppm und 7,3 ppm. Die öligen Verbindungen **27f** und **27g** zeigen das NH-Signal bei

8,73 ppm. Die beiden Methylenprotonen der Estergruppe findet man als Quartett aufgespalten zentriert bei 4,3 ppm. Die in DMSO-d₆ vermessenen Spektren zeigen für alle Phenylhydrazide gegenüber dem aus CDCl₃ aufgenommenen Spektrum tieffeldverschobene NH-Signale. Die ölige Verbindung **27f** zeigt das NH-Signal bei 10,25 ppm.

Die ¹³C-NMR-Spektren^d der Oxalesterhydrazide **27** sind gekennzeichnet durch die beiden Oxalylcarbonylgruppen; die amidische Carbonylbande erscheint zwischen 156 ppm und 159 ppm, das Estercarbonyl-Signal zwischen 159 ppm und 162 ppm (Abb. 3-2).

Abb. 3-2 ¹³C-NMR-Teilspektrum (CDCl₃) der Verbindung **27a**



^d Erwartungsgemäß zeigten die fluorierten Aromaten der Verbindungen **27c** und **27e** alle aromatischen Signale verdoppelt durch das magnetische Moment des Fluorkerns.

3.3 Einführung der Benzyloxycarbonyl-Schutzgruppe in die Ethoxalylhydrazide **27** (Synthese der Verbindungen **30**)

15 mmol des betreffenden Ethoxalylarylhydrazids **27** wurden in absolutem Tetrahydrofuran gelöst und mit einem 75%igen Überschuß von Triethylamin versetzt. Tropfenweise fügte ich unter Eiskühlung langsam eine äquimolare Menge von Benzylchlorformiat (50 bzw. 95%ige toluenhaltige Lösung) hinzu, wodurch sich der Reaktionsansatz durch ausfallendes Salz eintrübte.

Die gemäß Schema 3-5 auf diese Weise von mir hergestellten Ethoxalyl-N¹-benzyloxycarbonyl-N¹-phenylhydrazide **30** sind in Tabelle 3-2 aufgeführt.

Schema 3-5

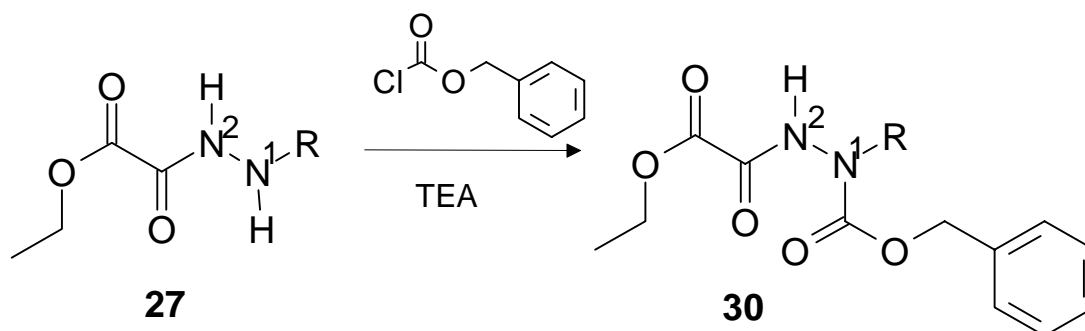


Tabelle 3-2 Ethoxalyl-N¹-benzyloxycarbonyl-N¹-phenylhydrazide (**30**)

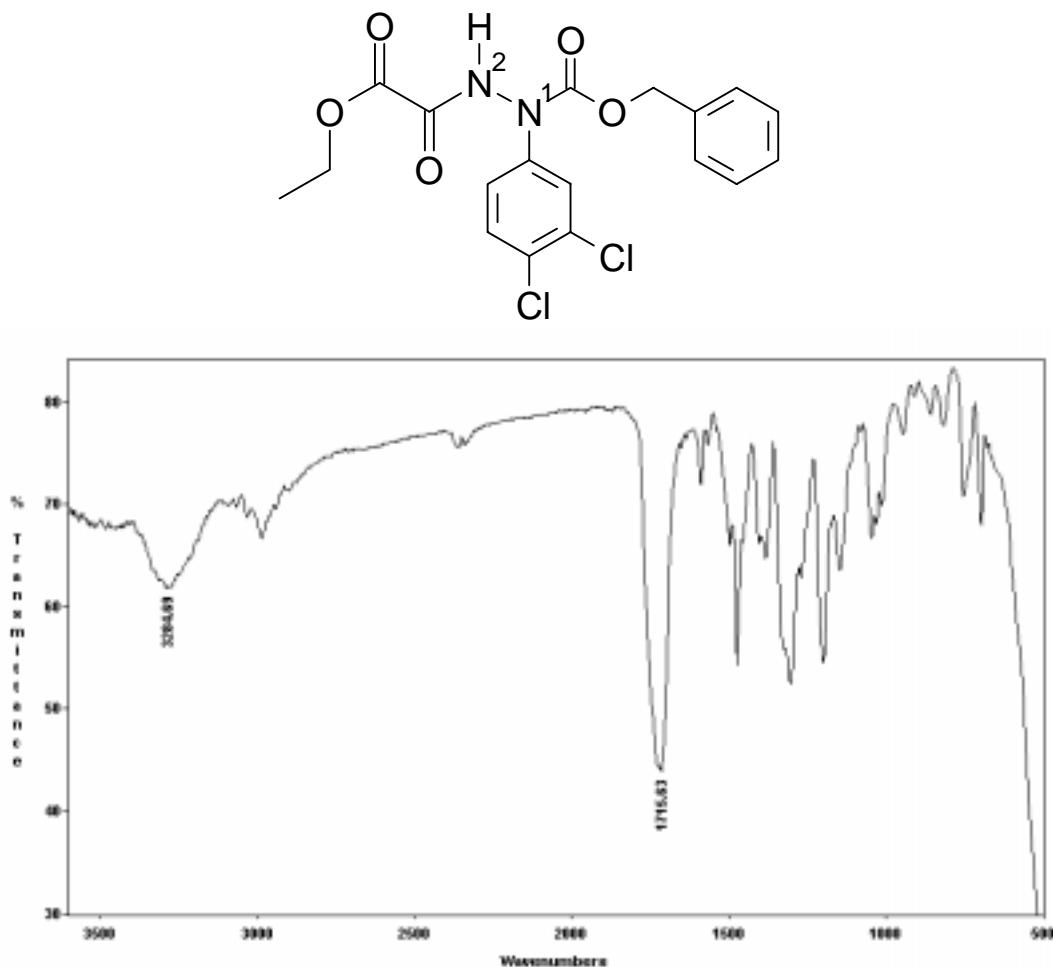
30	R	Ausbeute [%]
a	Ph	49
b	2-Cl-Ph	83
c	4-Cl-Ph	94
d	3-F-Ph	34
e	4-F-Ph	95
f	3-Cl-4-Cl-Ph	94

Neben der bevorzugten Acylierung des N¹-Stickstoff wurde in geringem Umfang auch eine Mehrfachacylierung beobachtet, weshalb die Reaktionsansätze einer chromatographischen Reinigung unterzogen wurden. Das ölige Rohprodukt wurde in Dichlormethan aufgenommen und an Kieselgel chromatographiert. Elution mit einem Gemisch aus Diethylether/ Dichlormethan (1+2) ergab **30a** bis **30f** in 34 - 94 % Ausbeute.

Die Phenylhydrazidderivate **30** sind, abgesehen von **30c**, bei Raumtemperatur ölige Verbindungen.

Im Infrarotspektrum weisen die Verbindungen **30** (Abb. 3-3) ein ausgeprägtes Absorptionsmaximum zwischen 1715 cm⁻¹ und 1725 cm⁻¹ auf, bei dem das Carbonyl des Benzyloxystrukturelements die Oxalylcarbonylgruppen überlagert. Nur die kristalline Verbindung **30c** läßt neben dem hyperchromen Absorptionsmaximum bei 1725 cm⁻¹ zusätzlich die Absorptionsbanden der hydrazidischen Carbonyl-gruppe bei 1715 cm⁻¹ und die des Estercarbonyl bei 1745 cm⁻¹ erkennen. Die Absorptionsbande der N²-NH-Gruppe erscheint wie bei den Ausgangsverbindungen zwischen 3200 und 3300 cm⁻¹.

Abb. 3-3 IR-Spektrum (Film) der Verbindung **30f**



Das Protonenresonanzspektrum in CDCl_3 zeigt, verglichen mit dem Edukt **27**, für die beiden Methylenprotonen der Benzyloxycarbonyl-Gruppe ein zusätzliches Singulett bei 5,2 ppm. Das $\text{N}^2\text{-H}$ -Signal liegt gegenüber dem Edukt im tieferen Feld bei 9,2 ppm. In DMSO-d_6 ist gegenüber dem in Deuteriochloroform aufgenommenen Spektrum wiederum eine Verschiebung des $\text{N}^2\text{-H}$ -Signals zum tieferen Feld um ca. 2 ppm zu beobachten.

Das ^{13}C -Spektrum weist in DMSO-d_6 gegenüber dem Edukt unverändert die beiden Oxalylcarbonylgruppen bei 156 und 159 ppm aus. Erwartungsgemäß zeigten die fluorierten Aromaten der Verbindungen **30d,e** alle aromatischen Signale verdoppelt durch das magnetische Moment des Fluorkerns.

3.4 1-Alkylaminoparabansäuren (31-34)

3.4.1 Cyclisierung der Ethoxalylhydrazide (27f, 27g, 27i und 30) zu den Parabansäuren (31 - 33 und 34) durch Reaktion mit Phenylisocyanat

Nachdem die Ethoxalylhydrazide **27f**, **27g** und **27i** bzw. die N¹-Benzyloxycarbonylhydrazide **30** in guten bis befriedigenden Ausbeuten von mir erschlossen werden konnten, sollte deren Ringschlußreaktion mit Isocyansäureestern zu den angestrebten 1-Amino-3-phenylparabansäuren **31** - **33** und **34** führen.

Zunächst sollten diejenigen Ethoxalylhydrazide mit Phenylisocyanat zu den betreffenden 1-Aminoparabansäuren umgesetzt werden, die am N¹-Atom disubstituiert sind (**27f**, **27g** und **27i**) und eine eindeutige Cyclisierung zum Imidazolidintrion erwarten lassen.

Zur Synthese der angestrebten Verbindungen wurden 10 mmol des jeweiligen Hydrazids zusammen mit einer katalytischen Menge 4-Dimethylaminopyridin in absol. Tetrahydrofuran vorgelegt und zügig eine dem Hydrazid äquimolare Menge Phenylisocyanat hinzugegeben. Nach ca. sechsstündigem Rühren bei Raumtemperatur unter Ausschluß von Luftfeuchtigkeit waren die Umsetzungen beendet und ich erhielt die 1-Alkylamino-3-phenylparabansäuren **31** - **33** in Ausbeuten zwischen 22 und 71 % (Schema 3-6).

Nach schonendem Entfernen des Lösungsmittels war eine Reinigung des Rohproduktes erforderlich. Dazu nahm ich den Verdampfungs-rückstand in wenig Dichlormethan auf und chromatographierte an Kieselgel mit einem Ethylacetat/ n-Hexan-Gemisch (1 : 4). Die erste Fraktion ergab dabei die analysenreinen 1-aminosubstituierten Parabansäuren **32** und **33**; im Falle von **31** wurde der Elutionsrückstand aus absol. Ethanol umkristallisiert.

Schema 3-6

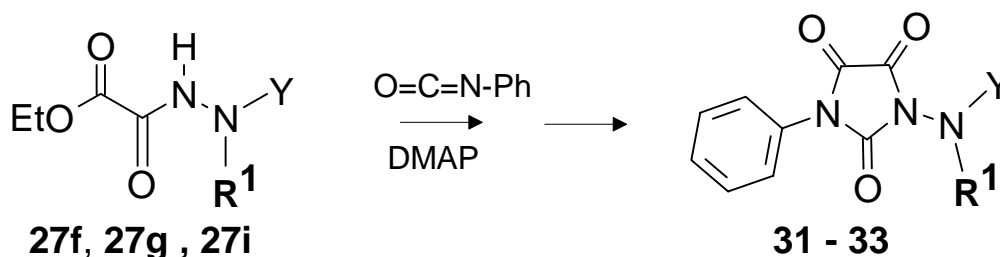


Tabelle 3-3 Hergestellte 1-Alkylamino-3-phenylparabansäuren (31-33)

	R ¹	Y	Ausbeute [%]
31	Methyl	Methyl	26
32	Phenyl	Methyl	22
33	Morpholino	(R ¹ und Y)	52

3.4.2 Eigenschaften der 1-Alkylaminoparabansäuren 31 - 33

In Übereinstimmung mit Literaturbefunden zu Parabansäure^{30,55,56,57,58}, sind die drei in den Ring eingebundenen Carbonyl-Gruppen - in Abhängigkeit der Funktionalität in den Positionen 1 und 3 - zwischen 1700 cm⁻¹ und 1900 cm⁻¹ zu beobachten. Die aus Lösung aufgenommenen Spektren unterscheiden sich signifikant von denen der Kaliumbromid-Preßlinge; dabei ist in Lösung das Intervall der C=O-Valenzschwingungen sehr viel enger.

Auffällig ist bei Verbindung **32** eine Absorption im beginnenden sichtbaren Spektralbereich, wodurch diese in gelben Kristallen vorliegt (vergl. 4.4 Eigenschaften der 3-Alkyl-1-(N-methyl-N-phenylamino)-parabansäuren **37 a-f**).

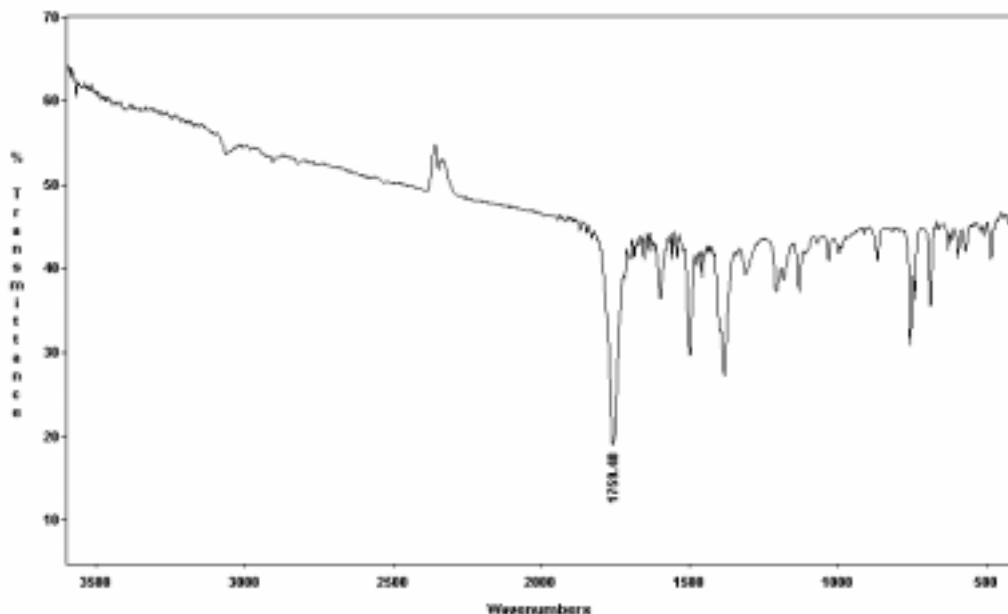
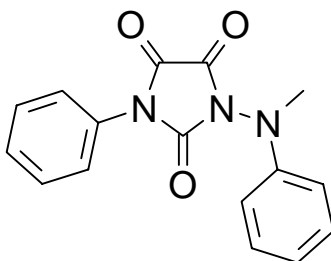
Die 1-Dimethylamino-3-phenylparabansäure **31** liegt als farbloses Kristallisat vor. Die infrarotspektroskopischen Daten, sowie das ¹H-NMR, das ¹³C-NMR und die Schmelztemperatur entsprechen den

von *Cooley* und Mitarbeitern³⁰ gemachten Angaben. Im Infrarotspektrum liegen die Absorptionsmaxima der beiden Oxalylcarbonylgruppen bei 1795 cm^{-1} und 1780 cm^{-1} . Die am stärksten ausgeprägte Bande des Harnstoffcarbonyls ist bei 1744 cm^{-1} zu erkennen.

Das $^1\text{H-NMR}$ zeigt in CDCl_3 ein typisches Singulett bei $3,05\text{ ppm}$ für die sechs Protonen der beiden Methylgruppen, während in DMSO-d_6 das betreffende Signal bei $2,9\text{ ppm}$ gefunden wird.

Das zitronengelbe Kristallinat der 1-(N-Methyl-N-phenylamino)-3-phenylparabansäure **32** weist im Infrarotspektrum für alle drei Carbonylgruppen ein scharfes Absorptionsmaximum bei 1760 cm^{-1} aus (Abb. 3-4).

Abb. 3-4 IR-Spektrum (KBr) der Verbindung **32**



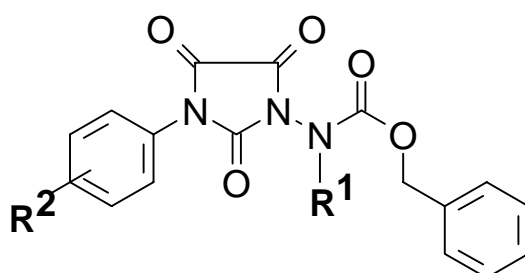
Das Protonenresonanzspektrum zeigt in DMSO-d_6 ein gegenüber dem Edukt tieffeldverschobenes Singulett bei $3,35\text{ ppm}$ für die drei Methylprotonen.

Die 1-(4'-Morpholino)-3-phenylparabansäure **33** liegt als weißes Kristallinat vor. Das Infrarotspektrum zeichnet sich durch ein stark ausgeprägtes Absorptionsmaximum bei 1744 cm^{-1} aus, welches alle drei Carbonylgruppen in sich vereint.

Das ^1H -Kernresonanzspektrum in CDCl_3 weist zwei charakteristische Dubletts aus: Eines für die vier Morpholinoprotonen der beiden CH_2N -Gruppen mit einer Symmetrieachse bei $\delta = 3,40\text{ ppm}$, das zweite bei $\delta = 3,85\text{ ppm}$ durch die vier Protonen der beiden CH_2O -Gruppen. Beide Dubletts zeigen ein Intensitätsverhältnis der Linien von 1 : 1.

3.4.3 1-(N-Benzyloxycarbonyl-N-phenylamino)-3-phenylparabansäuren **34**

Nach erfolgreicher Synthese der 1-(N-Methyl)-amino-3-phenylparabansäuren **31,32** und der 1-(4'-Morpholino)-3-phenylparabansäure **33** sollten die benzyloxycarbonyl-geschützten Hydrazide **30** in gleicher Weise zu den betreffenden 1-(N-Benzyloxycarbonyl-N-phenylamino)-3-phenylparabansäuren **34** umgesetzt werden. Dabei erhielt ich nach dem unter 3.4.1 beschriebenen Verfahren die folgenden in Tabelle 3-4 aufgeführten Verbindungen **34a-k**.



34

Tabelle 3-4

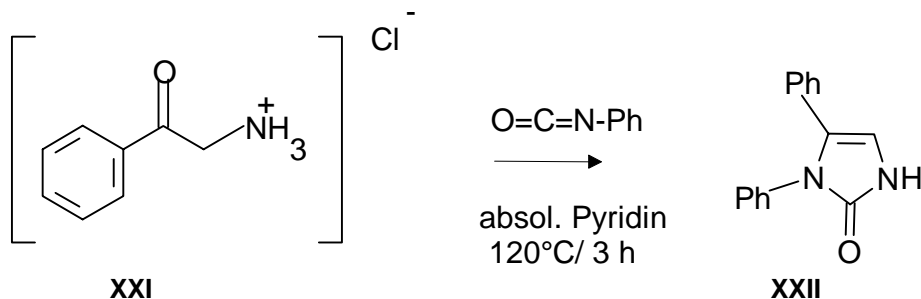
Hergestellte 1-(N-Benzyloxycarbonyl-N-phenylamino)-
3-phenylparabansäuren **34**

34	R¹	R²	Ausbeute [%]
a	Ph	H	24
b	4-Cl-Ph	H	71
c	Ph	4-Cl	65
d	2-Cl-Ph	H	62
e	4-F-Ph	H	61
f	2-Cl-Ph	4-Cl	69
g	3-F-Ph	4-F	59
h	Ph	4-F	37
i	3-F-Ph	H	38
j	3-Cl-4Cl-Ph	H	64
k	3-Cl-4Cl-Ph	4-Cl	52

Als Intermediat dieser Ringschlußreaktion^{*,69}, wird das Addukt **XVIII** [IR : 1796 cm⁻¹, 1759 cm⁻¹, 1731 cm⁻¹ (C=O); 3340 cm⁻¹ (NH)] durchlaufen, aus welchem - vermutlich über die cyclische Form **XIX** - die 1-(N-Benzyloxycarbonyl-N-phenylamino)-3-phenylparabansäuren **34** hervorgehen^e (Schema 3-7).

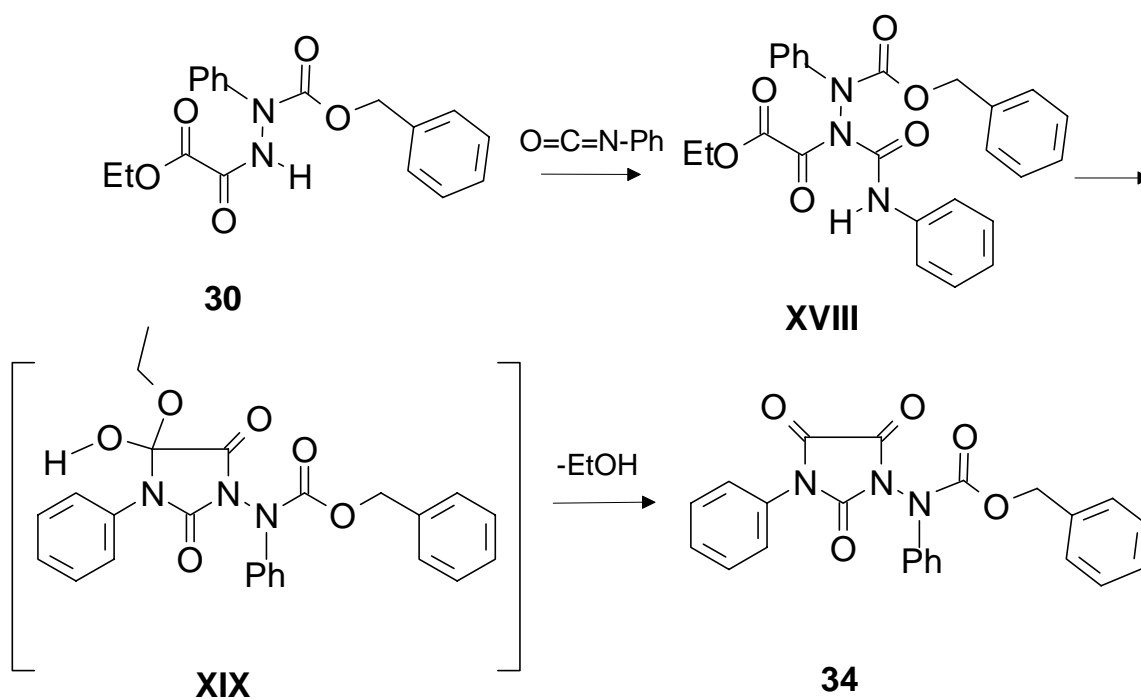
Schema 3-7

* *Marsili* und Mitarbeiter⁶⁹ verwendeten 1968 Phenylisocyanat gleichfalls als Elektrophil bei der Umsetzung mit 2-Aminoacetophenon-hydrochlorid **XXI** zu 3,4-Diphenyl-4-imidazolin-2-on im Rahmen eines gebräuchlichen Verfahrens zur Darstellung der Imidazolone **XXII**.



⁶⁹ A. Marsili, M. F. Saettone, und E. Bucci; *J. Org. Chem.*, **33**, 2884 (1968).

^e Die Synthese der 1-Amino-3-phenylparabansäuren **31** bis **33** verläuft analog.



3.4.3.1 Eigenschaften der 1-(N-Benzyloxycarbonyl-N-phenyl)-amino-3-phenylparabansäuren 34a-k

Alle hergestellten Verbindungen liegen als farblose Kristallisate vor,

die bei Raumtemperatur über einen Beobachtungszeitraum von mehr als 12 Monaten lagerbeständig sind.

Die 1-(N-Benzyloxycarbonyl-N-phenylamino)-3-phenylparabansäuren lassen im IR-Spektrum eine Differenzierung von drei Carbonyl-gruppen zu. Die Verbindungen **34a-k** zeigen Absorptionsbanden bei 1760 cm^{-1} (Harnstoffcarbonyl), 1800 cm^{-1} (Ringpositionen 4 und 5) und die Benzyloxycarbonyl-Valenzschwingung bei 1730 cm^{-1} .

Das Carbonyl der Benzyloxycarbonylgruppe zeigt mit einem Absorptionsmaximum bei 1730 cm^{-1} eine gegenüber dem Edukt **30** geringe hypsochrome Verschiebung. Die am stärksten ausgeprägte Absorption zeigt wiederum das Harnstoffcarbonyl der Aminoparabansäure bei einer Wellenzahl von 1760 cm^{-1} , wie beispielhaft in Abb. 3-5 zu erkennen ist.

Im $^1\text{H-NMR}$ ist sowohl in CDCl_3 als auch in DMSO-d_6 ein Singulett bei 5,25 ppm für die beiden Methylenprotonen der Benzyloxycarbonylstruktur typisch, wie in Abb. 3-6 ersichtlich.

Abb. 3-5 IR-Spektrum (KBr) der Verbindung **34j**

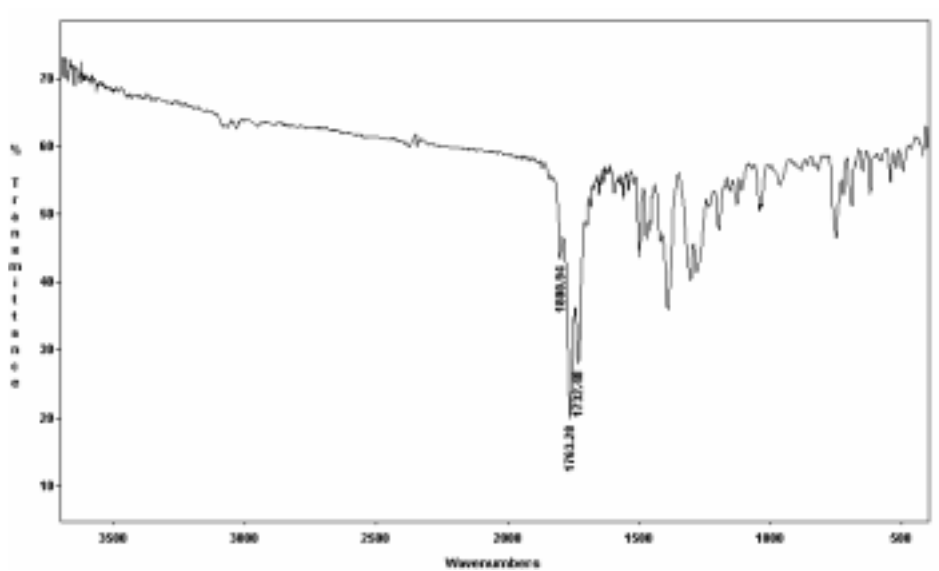
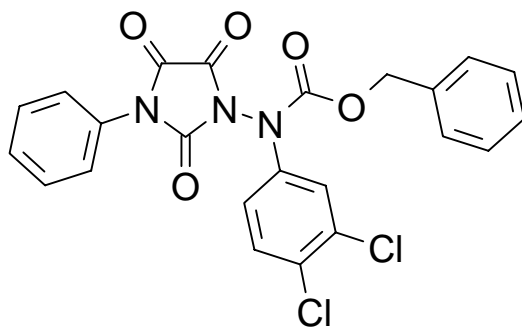
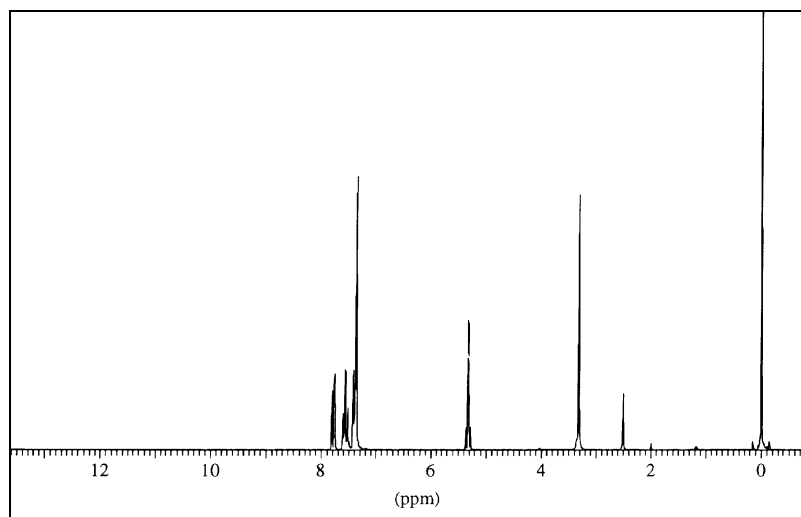
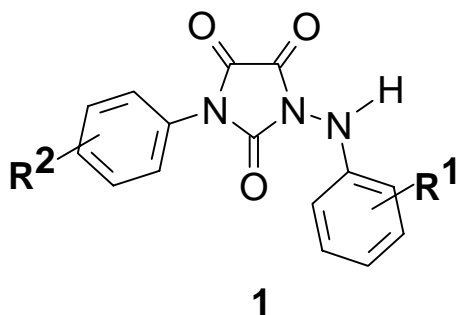


Abb. 3-6 $^1\text{H-NMR}$ -Teilspektrum (DMSO-d_6) der Verbindung **34j**



3.5 Deblockierung der 1-(N-Benzyloxycarbonyl-N-phenyl)-amino-3-phenylparabansäuren **34** zu 1-Phenylamino-3-phenylparabansäuren **1**

In Anlehnung an die literaturbekannte Spaltung der Benzyloxycarbonyl-Gruppe mit Trifluormethansulfonsäure und Thioanisol⁷⁰ - als Carbokation-Abfänger - erhoffte ich aus den benzyloxycarbonylgeschützten 1-Amino-3-phenylparabansäuren **34** durch sauer katalysierte Deblockade des exocyclischen Stickstoff die angestrebten 1-Phenylamino-3-phenylparabansäuren **1** erschließen zu können.

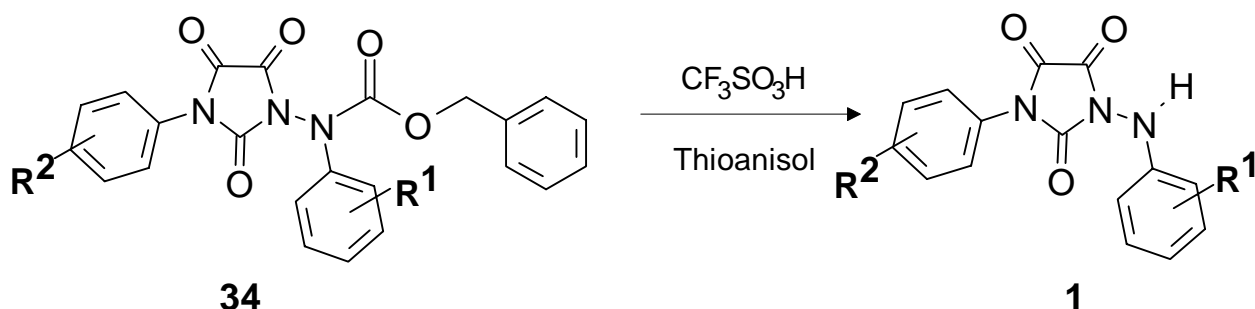


3.5.1 Deblockierung des N¹-Stickstoffs

Wurden 2,5 mmol der Parabansäure **34** in Dichlormethan gelöst und mit einem äquimolaren Gemisch aus Thioanisol und Trifluormethansulfonsäure im Überschuß behandelt, so resultierten tatsächlich die 1-Phenylamino-3-phenylparabansäuren **1a-k** (Schema 3-8).

⁷⁰ Y. Kiso, K. Ukawa und T. Akita; *J. Chem. Soc., Chem.Comm.* **1980**, 101.

Schema 3-8



Dazu wurde der Ansatz vier Stunden erhitzt und anschließend die überschüssige Säure mit einer gesättigten Natriumcarbonatlösung neutralisiert. Durch erschöpfende Extraktion mit Dichlormethan wurden die in Tabelle 3-5 zusammengefaßten 1-Phenylamino-3-phenylparabansäuren **1a-k** nach dem Eindampfen der organischen Phase in Ausbeuten zwischen 27 und 69 % erhalten.

Tabelle 3-5

1-Phenylamino-3-phenylparabansäuren 1a-k

1	R ¹	R ²	Ausbeute [%]
a	H	H	67
b	4-Cl	H	43
c	H	4-Cl	31
d	2-Cl	H	29
e	4-F	H	69
f	2-Cl	4-Cl	30
g	3-F	4-F	27
h	H	4-F	35
i	3-F	H	31
j	3-Cl-4-Cl	H	62
k	3-Cl-4-Cl	4-Cl	58

3.5.2 Eigenschaften der 1-Phenylamino-3-phenylparabansäuren (1a-k)

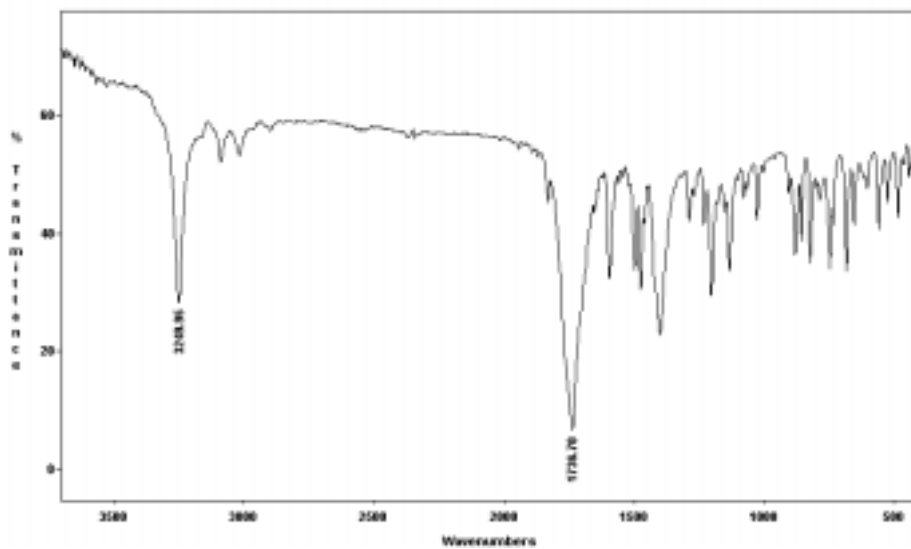
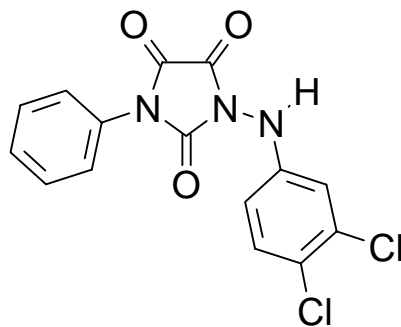
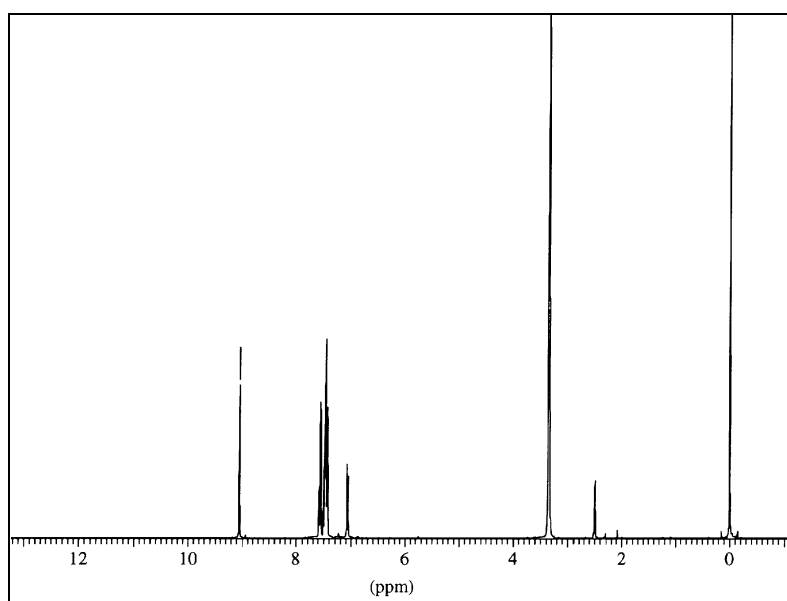
Alle Verbindungen **1** liegen als Kristallisate vor, die bei Raumtemperatur über einen Beobachtungszeitraum von 12 Monaten lagerbeständig waren.

Auffällig bei allen Vertretern dieser Stoffklasse ist eine Absorption im beginnenden sichtbaren Spektralbereich. Die Farbskala reicht dabei von hellgelb über beige bis hellorange.

Im IR-Spektrum zeigen **1a-k** ein für die NH-Gruppe typisches Absorptionsmaximum zwischen 3250 und 3330 cm^{-1} . Im Gegensatz zu den N^1 -Benzyloxycarbonyl-geschützten 1-Aminoparabansäuren **34** überlagern alle drei Carbonylgruppen hyperchrom bei einer Wellenzahl zwischen 1730 cm^{-1} und 1750 cm^{-1} . Eine Differenzierung in einzelne Carbonylbanden ist im Unterschied zu den Edukten **34a-k** nicht mehr möglich. Beispielhaft ist im Folgenden (Abb. 3-7) das IR-Spektrum der 1-Phenylamino-3-phenylparabansäure **1j** abgebildet.

Im ^1H -NMR-Spektrum zeigt das Resonanzsignal der von der Schutzgruppe befreiten Aminogruppe in Abhängigkeit des Lösungsmittels ein auffallend unterschiedliches Verhalten. In DMSO-d_6 beobachtet man ein typisches NH-Signal zwischen 8,4 und 9,0 ppm. In CDCl_3 dagegen wird die betreffende Resonanz zwischen 6,2 und 6,7 ppm gefunden (Abb. 3-8).

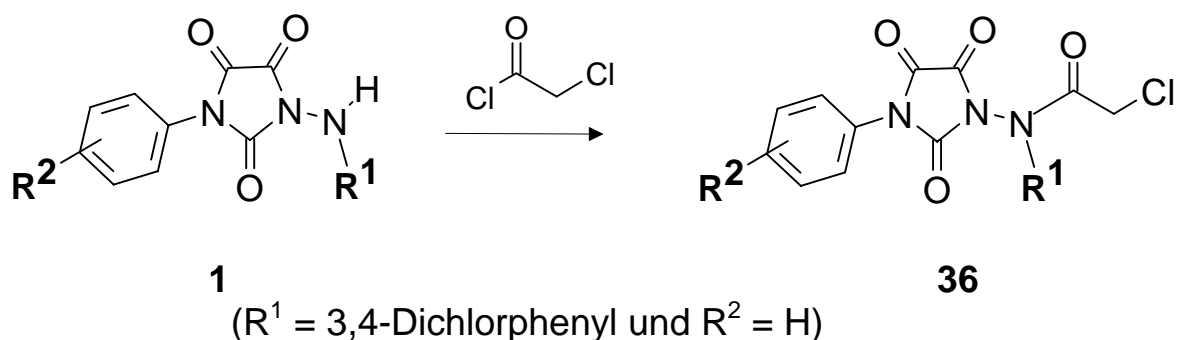
Im ^{13}C -NMR-Spektrum finden sich die Resonanzen für die beiden Oxalyl-Carbonylgruppen bei 155 und 156 ppm und das cyclische Harnstoffcarbonyl bei 151 ppm.

Abb. 3-7 IR-Spektrum (KBr) der Verbindung **1j****Abb. 3-8** $^1\text{H-NMR}$ -Teilspektrum (DMSO-d_6) der Verbindung **1j**

3.5.2.1 Umsetzung der Verbindung 1j mit Chloracetylchlorid

1j ließ sich in glatter Reaktion mit Chloracetylchlorid zur 1-(N-Chloracetyl-N-3'-4'-dichlorphenylamino)-3-phenylparabansäure **36** acylieren (Schema 3-9).

Schema 3-9

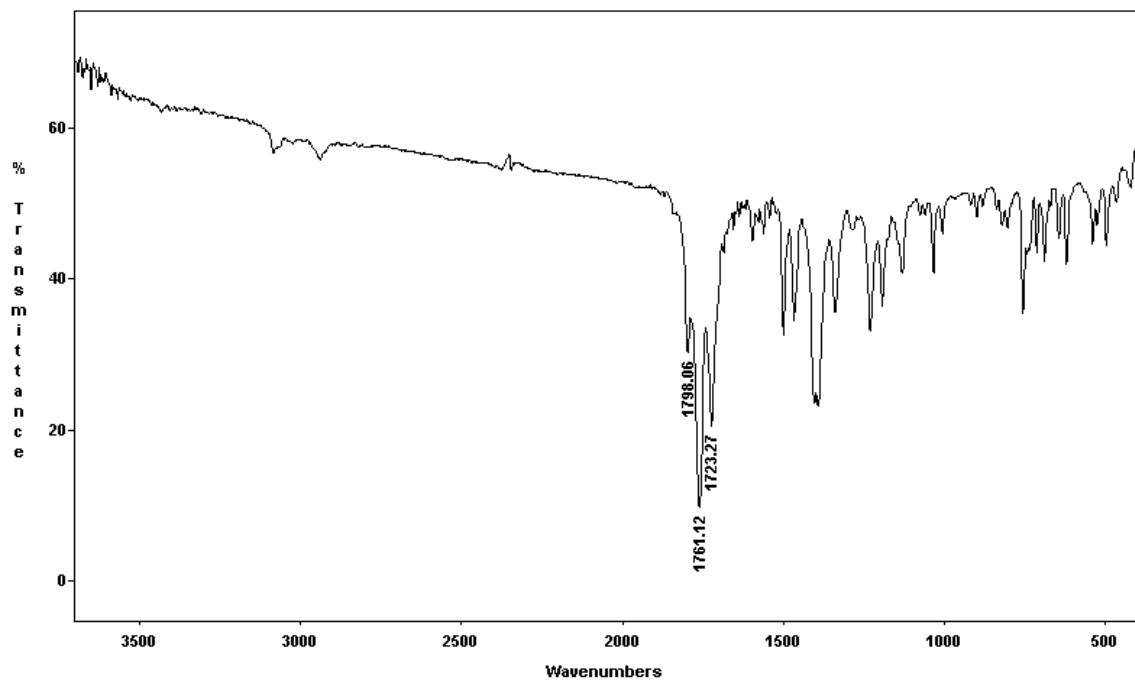
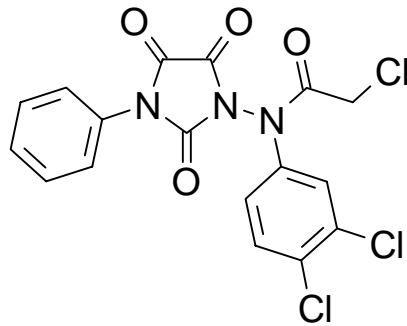


Im IR-Spektrum ist die Verbindung **36** durch Absorptionsbanden bei 1798 cm^{-1} (Oxalylcarbonyl), 1761 cm^{-1} (Harnstoffcarbonyl) und 1723 cm^{-1} (Acetyl-Carbonyl) gekennzeichnet (Abb. 3-9).

Das $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum (CDCl_3) zeigt für die beiden CH_2Cl -Protonen ein Dublett zentriert bei $4,08\text{ ppm}$. Das in DMSO-d_6 vermessene Spektrum weist eine geringfügige Verschiebung zum tieferen Feld auf. Das Dublett der beiden CH_2Cl -Protonen hat seinen Signalschwerpunkt bei $\delta = 4,6\text{ ppm}$.

Das $^{13}\text{C-NMR}$ zeigt das (CH_2Cl)-Resonanzsignal bei $\delta = 41,4\text{ ppm}$. Für das Carbonyl der Acetylgruppe findet man ein Signal bei $164,3\text{ ppm}$, während die Carbonylgruppen der Oxalylstruktur bei $\delta = 153,7$ und $154,1\text{ ppm}$ erscheinen und das Harnstoffcarbonyl bei $150,1\text{ ppm}$ gefunden wird.

Abb. 3-9

IR-Spektrum (KBr) der Verbindung **36**

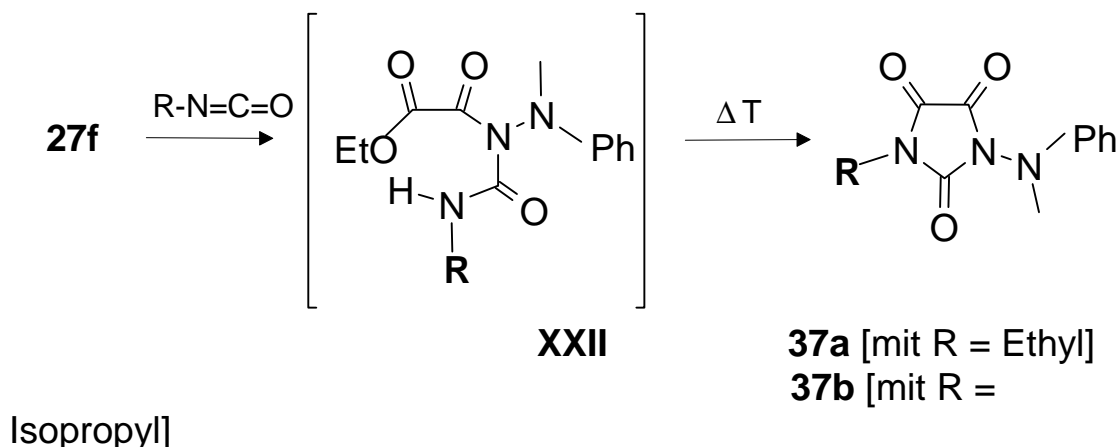
4 Herstellung von 1-(N-Methyl-N-phenylamino)-3-alkyl-parabansäuren (37)

4.1 Cyclisierung von 27f mit Alkylisocyanaten zu 37a,b

Durch Reaktion von Ethyl- oder Isopropylisocyanat mit **27f** konnte ich die 3-Ethyl-1-(N-methyl-N-phenylamino)-parabansäure **37a** und die 3-Isopropyl-1-(N-methyl-N-phenylamino)-parabansäure **37b** synthetisieren.

Dazu wurden äquimolare Mengen **27f** und Isocyanat in absol. THF mit einer katalytischen Menge 4-DMAP 24 Stunden bei Raumtemperatur belassen, wobei das nicht isolierte offenkettige Intermediat **XXII** resultierte, welches beim anschließenden Erwärmen der Reaktionsmischung in **37a, b** überging (Schema 4-1).

Schema 4-1



37	R	Ausbeute [%]
a	Ethyl	49
b	Isopropyl	13

Nachdem die angestrebten 1-(N-Methyl-N-phenylamino)-3-alkylparabansäuren **37a,b** durch Umsetzung des am N¹-Atom disubstituierten Ethoxalyldihydrazids **27f** mit Alkylisocyanat nur in mäßigen Ausbeuten zu erhalten waren, wurde in Anlehnung an eine von *Cooley* und Mitarbeiter³⁰ erfolgreich eingesetzte Synthesemethode zur Gewinnung von 1-dimethylaminosubstituierten Parabansäuren (vergl. Kap. 2.1), die Synthese der angestrebten 3-alkylsubstituierten 1-Aminoparabansäuren durch Umsetzung von 1-Methyl-1-phenyl-4-aryl/alkyl-semicarbaziden **38** mit Oxalyldichlorid versucht*, die höhere Ausbeuten für die 1-(N-Methyl-N-phenylamino)-parabansäuren **37** erwarten ließ.

4.2 Darstellung von 1,4-disubstituierten Semicarbaziden

Entsprechend der Herstellung der Ethoxalyldihydrazide **27** ließen sich die Semicarbazide **38a,b** in Anlehnung an die literaturbekannte Synthese von 1-Methyl-1-phenyl-4-propylsemicarbazid^{71,72} leicht durch Umsetzung von N-Methyl-N-phenylhydrazin mit Isocyansäureestern gewinnen (Weg A). Im Falle von **38c,d** wurde das Hydrazin zunächst mit 1,1'-Carbonyldiimidazol umgesetzt (**XX**) und durch Reaktion mit dem betreffenden Amin das Semicarbazid erhalten (Weg B, Schema 4-2).

* Die cyclisierende Carbonylierung 1-monosubstituierter Semicarbazide führte wie eingangs beschrieben (siehe S. 23) durch Mehrfachacylierung zu nur mäßigen Ausbeuten.

⁷¹ S. Petersen in „*Methoden der organischen Chemie*“ (*Houben Weyl*); Georg Thieme Verlag Stuttgart, New York, 1952, Bd. VIII, 4. Aufl., S. 168.

⁷² G. Zinner und T. Krause, *Arch. Pharm.* (Weinheim) **310**, 704 (1977).

Schema 4-2

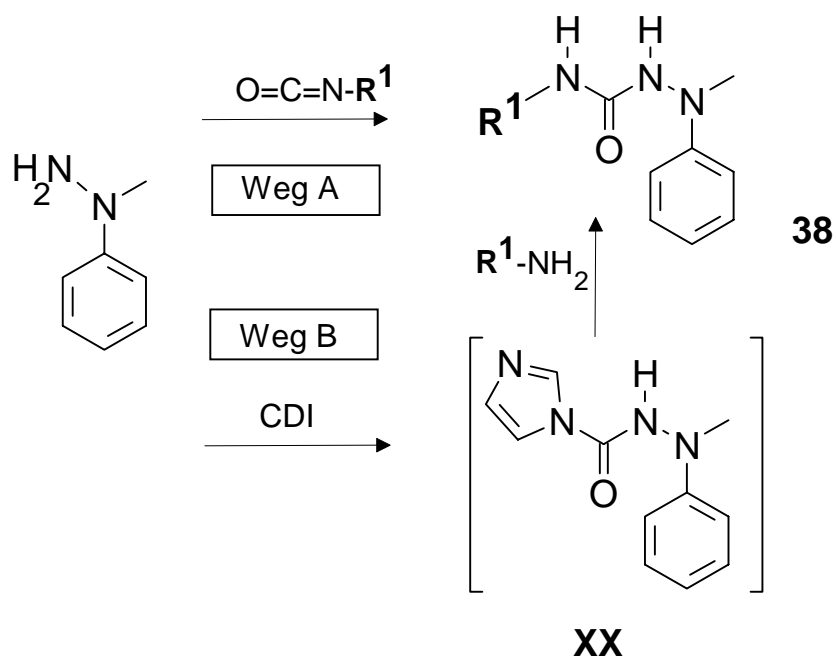


Tabelle 4-1 Hergestellte 1-Methyl-1-phenyl-semicarbazide **38**

38	R¹
38a	tert-Butyl
38b	Allyl
38c	Phenylethyl
38d	Propargyl

4.2.1 Eigenschaften der 1-Methyl-1-phenyl-4-(aryl)alkyl-semicarbazide **38a-d**

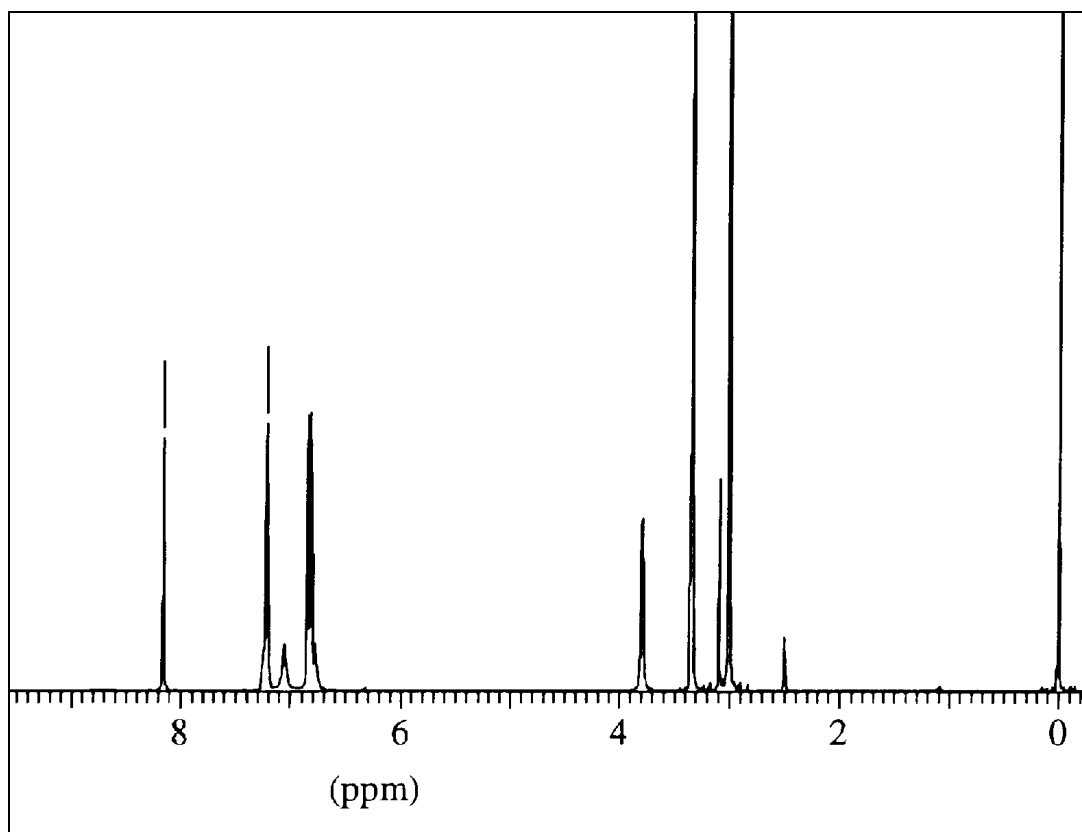
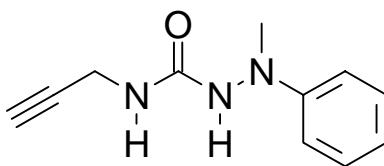
Die Verbindungen liegen als farblose Kristallisate vor, die nach Kristallisation aus geeigneten Lösungsmitteln analysenrein erhalten

wurden; lediglich bei Verbindung **38d** war eine chromatographische Auftrennung nötig.

Die IR-Spektren zeigen charakteristische NH-Banden bei 3400 cm^{-1} und zwischen 3200 (**38a**) und 3340 (**38c**) cm^{-1} .

Die in DMSO-d_6 vermessenen $^1\text{H-NMR}$ -Spektren lassen jeweils zwei typische NH-Resonanzsignale beobachten (zwischen $7,8$ - $8,2$ ppm und $5,8$ - $7,1$ ppm), während das Signal der Methylamino-Gruppe regelmäßig bei $3,0$ ppm erscheint.

Abb. 4-1 $^1\text{H-NMR}$ -Teilspektrum (DMSO-d_6) der Verbindung **38d**



Im ^{13}C -NMR sind das Semicarbazid-Carbonyl (157 ppm) und die Methylamino-Gruppe (39 ppm) signifikant.

4.3 Cyclisierung von 1,4-disubstituierten Semicarbaziden **38** zu den Parabansäuren **37c-f** durch Reaktion mit Oxalyldichlorid

Ließ man die Semicarbazide **38a-d** in Gegenwart von Triethylamin mit Ethoxalylchlorid reagieren, so erhielt man nach 1-2 Stunden bei Raumtemperatur in glatter Reaktion die angestrebten 1-(N-Methyl-N-phenyl)-parabansäuren **37c-f** in guter Ausbeute (Schema 4-3, Tabelle 4-2).

Schema 4-3

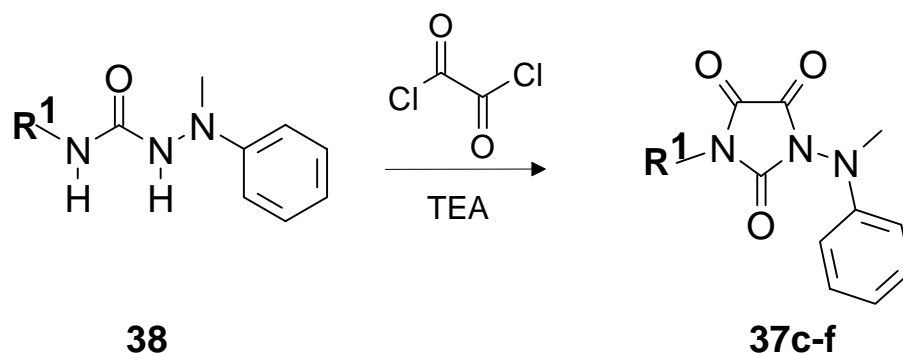


Tabelle 4-2

Durch cyclisierende Oxalylierung erhaltene
1-(N-Methyl-N-phenyl)-3-alkylparabansäuren **37**

37	R¹	Ausbeute [%]
c	tert-Butyl	82
d	Allyl	83

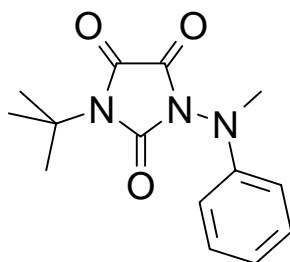
e		Phenylethyl	58
f		Propargyl	68

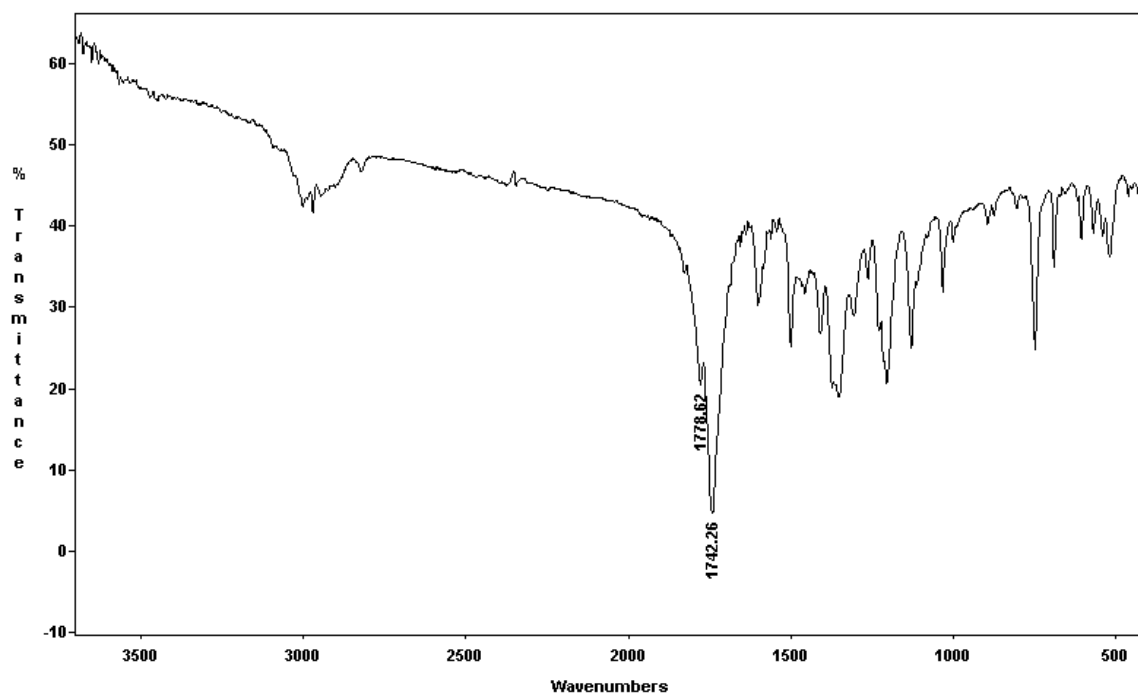
4.4 Eigenschaften der 1-(N-Methyl-N-phenylamino)-3-alkylparabansäuren 37a-f

Die auf diesem Wege synthetisierten Verbindungen decken eine Farbskala von hellgelb bis orange ab. Die Farbintensität korreliert weitgehend mit der Substitution am Aminostickstoff.

Im Infrarotspektrum ist die Absorptionsbande der Oxalylcarbonylgruppen bei 1780 cm^{-1} charakteristisch sowie die hyperchrom ausgeprägte Harnstoffcarbonylbande zwischen 1735 cm^{-1} und 1750 cm^{-1} , wie beispielhaft in (Abb. 4-2) wiedergegeben.

Abb. 4-2 IR-Spektrum (KBr) der Verbindung **37c**





Die ^1H -NMR-Spektren (DMSO-d_6) der Verbindungen **37a-f** sind jeweils charakterisiert durch das Resonanzsignal der NCH_3 -Gruppe (3,25 ppm, Singulett)*.

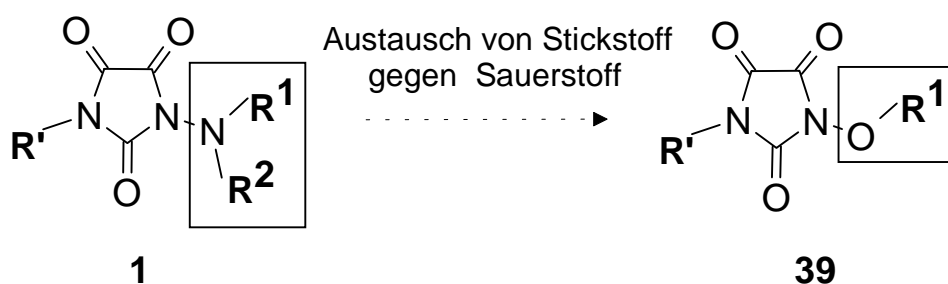
Im ^{13}C -NMR sind neben der Methylaminogruppe (39 ppm) die Oxalylcarbonylgruppen (155, 156 ppm) und das Harnstoffcarbonyl (152 ppm) zu beobachten.

* Die Verbindungen **37a,b** zeigen in CDCl_3 dieses Signal bei 3,35 ppm bzw. 3,4 ppm.

5 Synthese und Eigenschaften von 1-(Alkoxy)-Hydroxyparabansäuren

Die (bio)isostere Verfremdung von **1** durch Austausch der Aminogruppe gegen eine (Alkoxy)Hydroxygruppe führt zu cyclischen Hydroxamsäuren des Typs **39**, welche eine (Alkoxy)Hydroxyharnstoffkomponente erkennen lassen (Schema 5-1).

Schema 5-1



Retrosynthetischen Überlegungen folgend wurde die Gewinnung von **39** über die Wege A und B entsprechend Schema 5-2 angestrebt. Weg A beinhaltet die Umsetzung von

Oxalhydroxamsäureestern **41**^{73,74,75} mit Isocyansäureestern, während Weg B durch Oxalylierung von 1-Alkoxy-harnstoffen **42** zu den gewünschten 1-Alkoxy-parabansäuren **39** führt.^{f, g, 76,77,78}

Schema 5-2

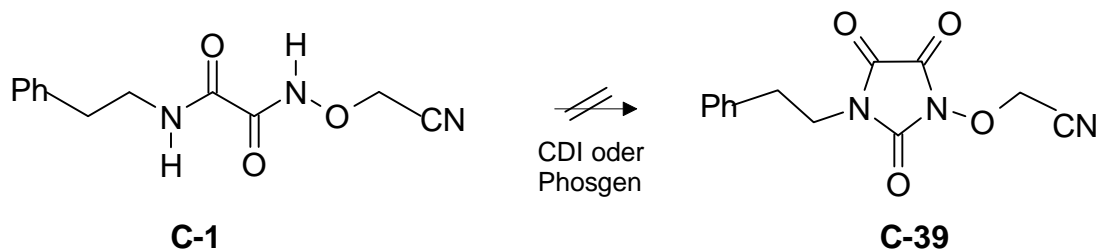
⁷³ D. Geffken und K. Strohauser, *Chem.-Ztg.* **109**, 190 (1985).

⁷⁴ G. P. Petyunin, R. Erling, Kh. Naumann, D. A. Kulikova und N. V. Ostapchuk, *Khim. Farm. Zh.* **12**, 106 (1978); *Chem. Abstr.* **89**, 108560j (1978).

⁷⁵ A. Aulabaugh und J. V. Schloss, *Biochemistry* **29**, 2824 (1990).

^f Eine weitere Möglichkeit (Weg C) zur Herstellung der Parabansäuren **39** bestünde in der cyclisierenden Carbonylierung von gemischten Oxaldiamiden^g des Typs **C-1** (Fortsetzung folgende Seite unten).

Weg C



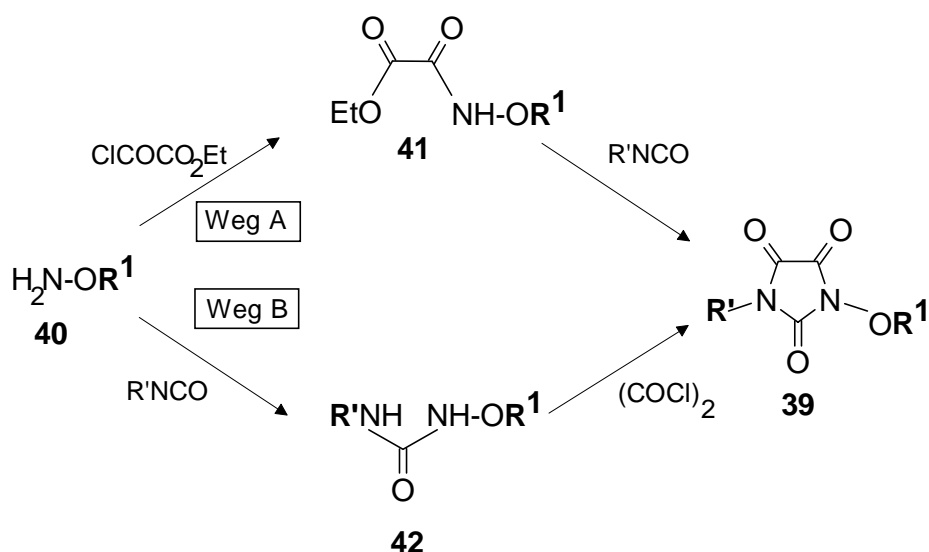
Ein orientierender Versuch, das Amid **C-1** mit 1,1'-Carbonyldiimidazol zu cyclisieren, blieb jedoch erfolglos. Auch die Umsetzung von **C-1** mit Phosgen erbrachte nur ein dunkel gefärbtes Reaktionsgemisch, aus dem die gewünschte Parabansäure **C-39** nicht erhalten werden konnte. Weitere Versuche, die 1-Alkoxy-parabansäuren **39** über Weg C zu erhalten, wurden deshalb nicht unternommen.

^g Oxaldiamide **C-1** sind wegen ihrer wachstumsregulierenden Eigenschaften auch aus wirkstoffchemischer Sicht interessant^{76,77,78}.

⁷⁶ T. Kitagawa, C. Tsutsui, K. Hayashi und A. Yamano, *Chem. Pharm. Bull.* **46**, 514 (1998).

⁷⁷ C. Rentzea, M. Keil, A. Harreus und W. Rademacher, *Eur. Patent Appl. EP 469423*; *Chem. Abstr.* **116**, 214016x (1992).

⁷⁸ T. Kitagawa und N. Akiyama, *Chem. Pharm. Bull.* **45**, 1865 (1997).



5.1 Herstellung von (N-Alkoxy)oxalamidsäureestern 41

Entsprechend der Herstellung der Oxalhydrazidester **27** ließen sich die betreffenden Oxalohydroxamsäureester **41** leicht durch Reaktion von Oxalsäureethylesterchlorid mit dem betreffenden O-Alkylhydroxylamin **39** in Gegenwart von Triethylamin gewinnen^{73,74,75}. O-Alkylhydroxylamin **40a-d**^{79,80,81,82} und Triethylamin wurden äquimolar in absolutem Tetrahydrofuran vorgelegt und tropfenweise

⁷⁹ Literatur zu **40a**:

- S.A. Price, P. Manualis, D. Mc Hale und J. Green, *Brit. J. Pharmacol.* **15**, 243 (1960).
- P. Manualis, J. Green und D. Mc Hale, *J. Chem. Soc.* **1960**.
- O. L. Lebedev und S. N. Kazarnovskii, *Zhur. Obshchei Khim.* **30**, 3105 (1960); *Chem. Abstr.* **55**, 19740i (1961).
- Otto Scherer, G. Hoerlein, R. Huebner und G. Schneider (Farbwerke Hoechst AG), Ger. 1,112,082 (21.10.1959); *Chem. Abstr.* **56**, P 8561c (1962).
- M. Torigoe, *Chem. Pharm. Bull.* **9**, 613 (1961).
- N. K. Bliznyuk, A. F. Kolomiets und L. A. Kalutskii, U. S. S. R. 163,187 (22.07.1964); *Chem. Abstr.* **61**, P 13192g (1964).
- T. Fujii, C. Wu und S. Yamada, *Chem. Pharm. Bull.* **15**, 349 (1967).

⁸⁰ Literatur zu **40b**: R. N. Warrenner und E. N. Cain, *Angew. Chem.* **78**, 491 (1966).

unter Eiskühlung mit der äquimolaren Menge Oxalsäureethyl-esterchlorid versetzt. Nach dreistündigem Rühren bei Raumtemperatur konnten die in Tabelle 5-1 aufgeführten N-Alkoxy-oxalsäureamidethylester **41a,b** in ausgezeichneter Ausbeute von 99, bzw. 92 % erhalten werden. **41c,d** erhielt ich nach chromatographischer Auftrennung der Reaktionsansätze in 85 und 87 % Ausbeute (Schema 5-3).

Schema 5-3

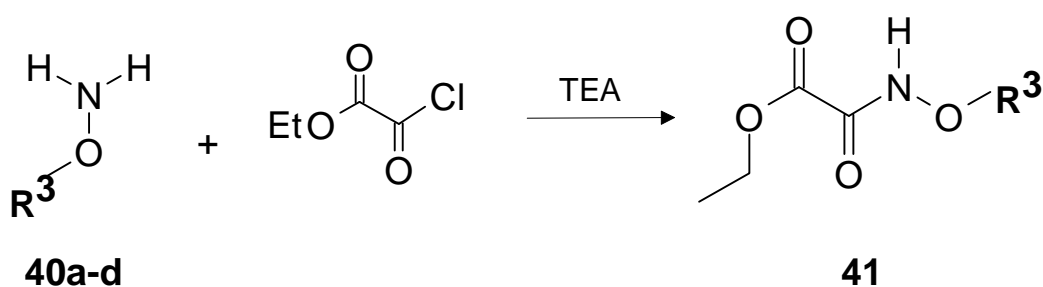


Tabelle 5-1 Hergestellte (N-Alkoxy)oxalsäureamid-ethylester **41**

41	R³
a	Ethyl

⁸¹ Literatur zu **40c**:

a) J. R. Bruno, N. Testa und E. Testa, Brit. Pat. 1.042.191 (14.09.1966); *Chem. Abstr.* **66**: P 2324v (1967).

b) J. Froböse, Dissertation Universität Hamburg, 1992.

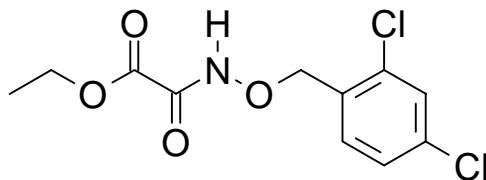
⁸² Literatur zu **40d**: P. Derrible, D. Humbert und C. Dumont, Ger. Offen. 2,433,681 (30.01.1975); *Chem. Abstr.* **82**, P 139681j (1975).

b	2-Tetrahydropyranyl
c	Phenylethyl
d	2,4-Dichlorphenylmethyl

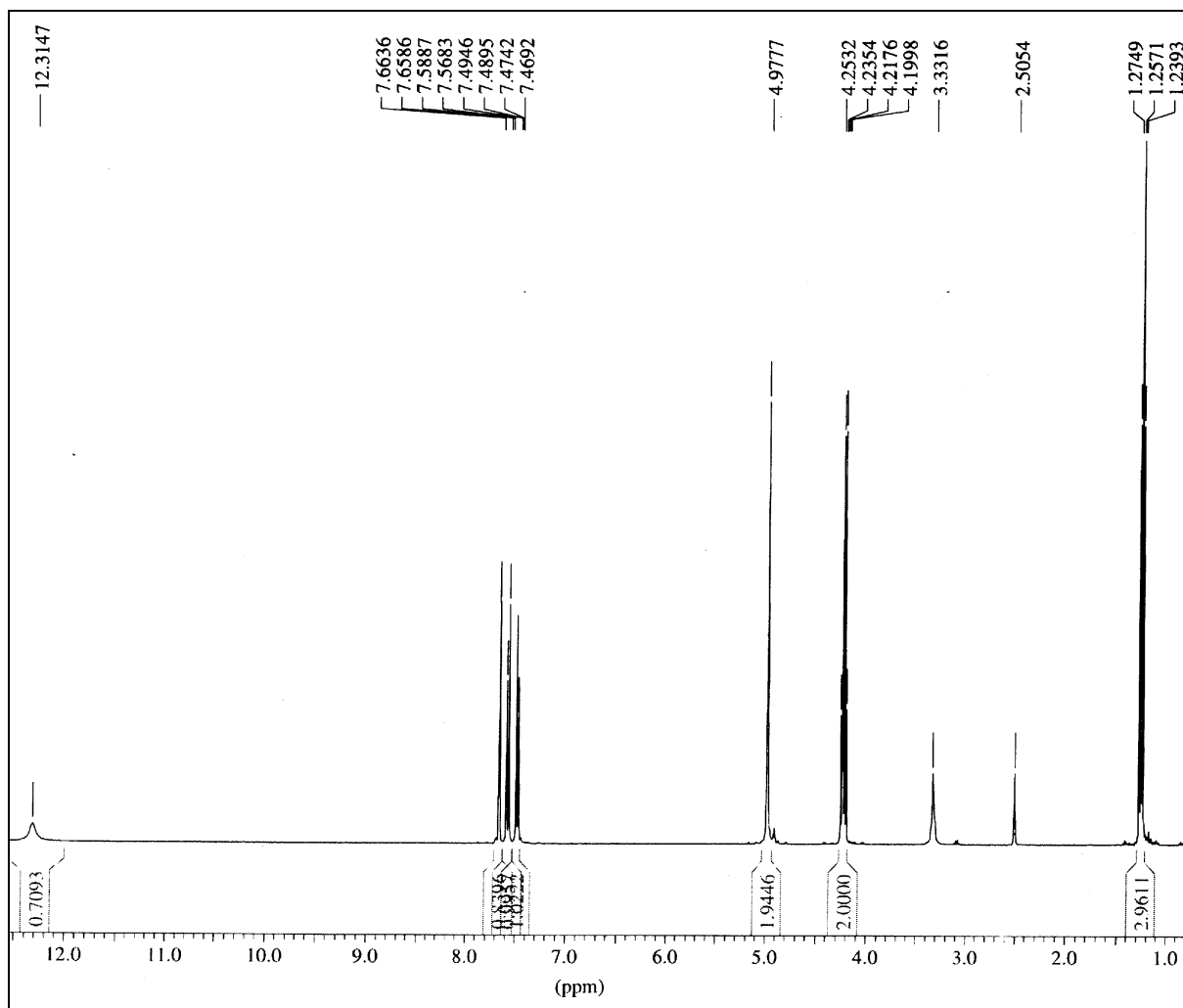
Die in Tabelle 5-1 aufgeführten Verbindungen **41** sind mit Ausnahme von **41d** farblose, zähe Öle und bei Kühlung lagerbeständig. Sie zeigen im IR-Spektrum charakteristische Banden bei 2985 cm^{-1} (NH), 1760 cm^{-1} (Estercarbonyl) und 1700 cm^{-1} (amidisches Carbonyl).

Ihre $^1\text{H-NMR}$ -Spektren (DMSO- d_6 , Abb. 5-1) sind ausgezeichnet durch ein Singulett zwischen 12,11 bis 12,31 ppm (NH)^h, während in den $^{13}\text{C-NMR}$ -Spektren die beiden Signale für die Carbonylgruppen zwischen 154 ppm und 160 ppm erscheinen.

Abb. 5-1 $^1\text{H-NMR}$ -Teilspektrum (DMSO- d_6) der Verbindung **41d**



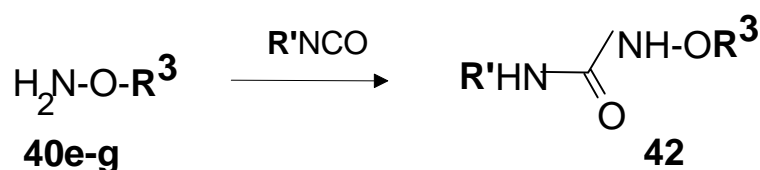
^h Eine Ausnahme bildet die Verbindung **41a**; sie zeigt in DMSO- d_6 das Singulett bei 5,68 ppm.



5.2 Synthese von 1-Alkoxyharnstoffen **42**

Wie zuvor erwähnt, wurde als alternative Herstellungsmethode für **39** auch der Weg über die Oxalylierung von 1-Alkoxyharnstoffen **42** gewählt, was insbesondere im Falle der Verbindungen **39d** bis **39h** (siehe 5.3) mit Ester- bzw. Cyanogruppierung vorteilhaft erschien (Schema 5-4).

Schema 5-4



1-Alkoxyharnstoffe **42** sind gemäß Literatur^{83,84} leicht durch Reaktion von Isocyan säureestern mit den korrespondierenden O-Alkyl-hydroxylaminen zugänglich.

Im vorliegenden Falle erhielt ich durch äquimolare Umsetzungen der Hydroxylamine **40e-g**^{85,86} mit tert.-Butyl- bzw. n-Butylisocyanat in wasserfreiem Tetrahydrofuran glatt die noch nicht beschriebenen 1-Alkoxyharnstoffe **42a-d** als farblose kristalline Substanzen (Tabelle 5-2), deren IR-Spektren gekennzeichnet sind durch zwei NH-Absorptionsbanden zwischen 3395 cm⁻¹ und 3300 cm⁻¹ (NH der Hydroxamsäure) sowie zwischen 3180 cm⁻¹ und 2960 cm⁻¹ (amidisches NH) und eine intensive Absorptionsbande des Harnstoffcarbonyls zwischen 1640 cm⁻¹ und 1660 cm⁻¹ (Abb. 5-2). Die Absorptionsbande des Estercarbonyls der Verbindung **42b** erscheint bei 1720 cm⁻¹.

⁸³ G. Zinner und M. Hitze, *Arch. Pharm.* (Weinheim), **302**, 788 (1969).

⁸⁴ U. Petersen, in: *Methoden der Organischen Chemie (Houben Weyl)*; Georg Thieme Verlag Stuttgart, New York, **1983**; Bd. 2/E4, S. 396 und dort zitierte Literatur.

⁸⁵ Literatur **40e**:

a) H. Umezawa, S. Umezawa, O. Tsuchiya, T. Takeuchi, A. Tanaka und S. Sakamoto, *Jpn. Kokai Tokkyo Koho* JP 62,221,695 [87,221,695] (29.09.1987); *Chem. Abstr.* **108**, P 187201e (1988).

b) A. Miyake, M. Kondo und M. Fujino, PCT Int. Appl. WO 86,05,183 (12.09.1986); *Chem. Abstr.* **108**, P 167195c (1988).

c) Y. Motoyama, N. Nagai, T. Ishitoku und N. Kihara, Eur. Pat. Appl. EP 678,504 (25.10.1995); *Chem. Abstr.* **124**, P 86056m (1996).

d) C. Schmidt, Dissertation Universität Hamburg, 1999.

e) H. Fukumi, K. Oohata und K. Takada, *Heterocycles* **12** (10), 1297 (1979).

⁸⁶ Literatur **40g**:

a) R. H. Müller, J. M. Drossard und P. H. Ermann, Eur. Pat. Appl. EP 170,280 (05.02.1986); *Chem. Abstr.* **105**, P 78811w (1986)

b) K. Koseki und K. Mori, Eur. Pat. Appl. EP 331,524 (06.09.1989); *Chem. Abstr.* **112**, P 138814f (1990).

Tabelle 5-2 Hergestellte 1-Alkoxyharnstoffe **42**

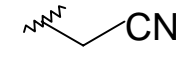
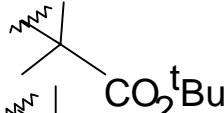
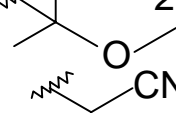
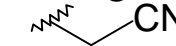
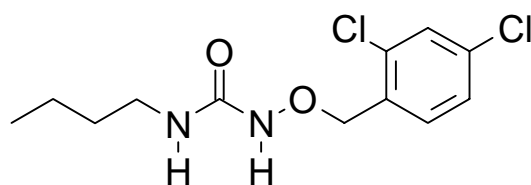
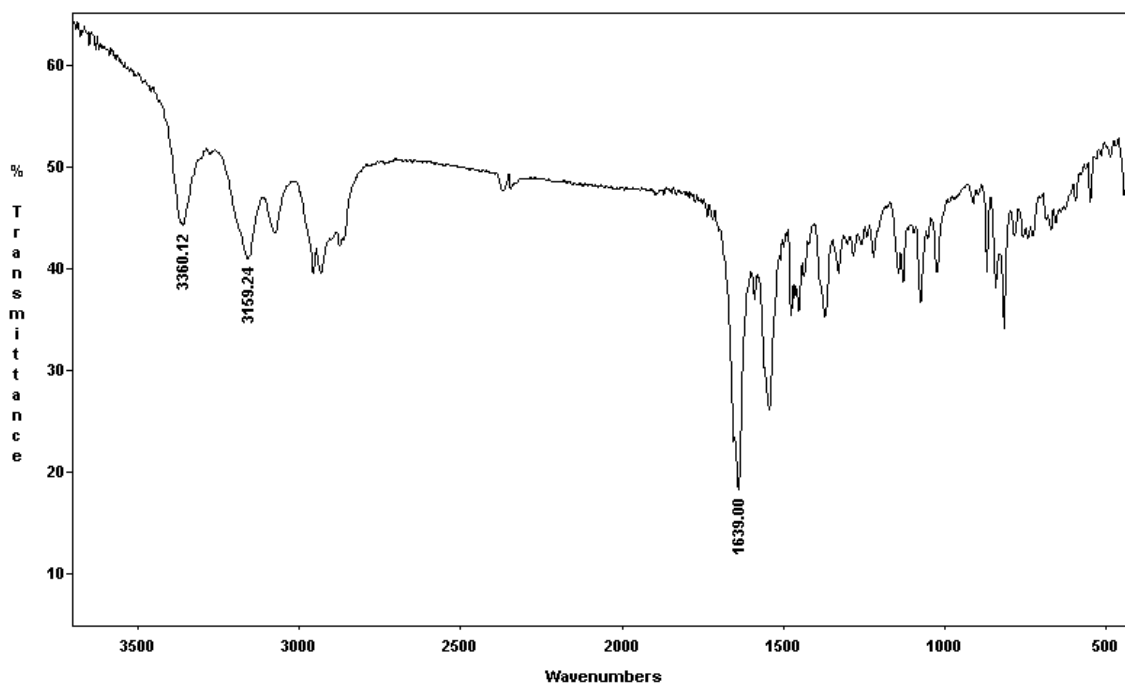
42	R'	R³
a	nC ₄ H ₉	
b	tC ₄ H ₉	
c	Allyl	
d	Benzyl	
e	nC ₄ H ₉	2,4-Dichlorbenzyl

Abb. 5-2 IR-Spektrum (KBr) der Verbindung **42e**





Im $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) findet man charakteristische Signale zwischen 6,3 und 7,2 ppm (amidisches NH) sowie zwischen 8,6 und 9,5 ppm (NH der Hydroxamsäure). Die Verbindung **42a** zeigt eine Verschiebung zum tieferen Feld mit Signalen bei 7,9 ppm (amidisches NH) und eine Signalaufspaltung des NH der Hydroxamsäure bei 9,3 und 10,3 ppm.

Im $^{13}\text{C-NMR}$ sind Resonanzsignale bei 159 ppm (Harnstoffcarbonyl) und im Einzelfall die Cyanogruppe bei 139 ppm (**42a,e**) oder 117 ppm (**42b**) sowie 172 ppm (Estercarbonyl, **42b**) zu beobachten .

5.3 Darstellung der 1-Alkoxy-3-phenyl(-alkyl)-parabansäuren **39a-d**

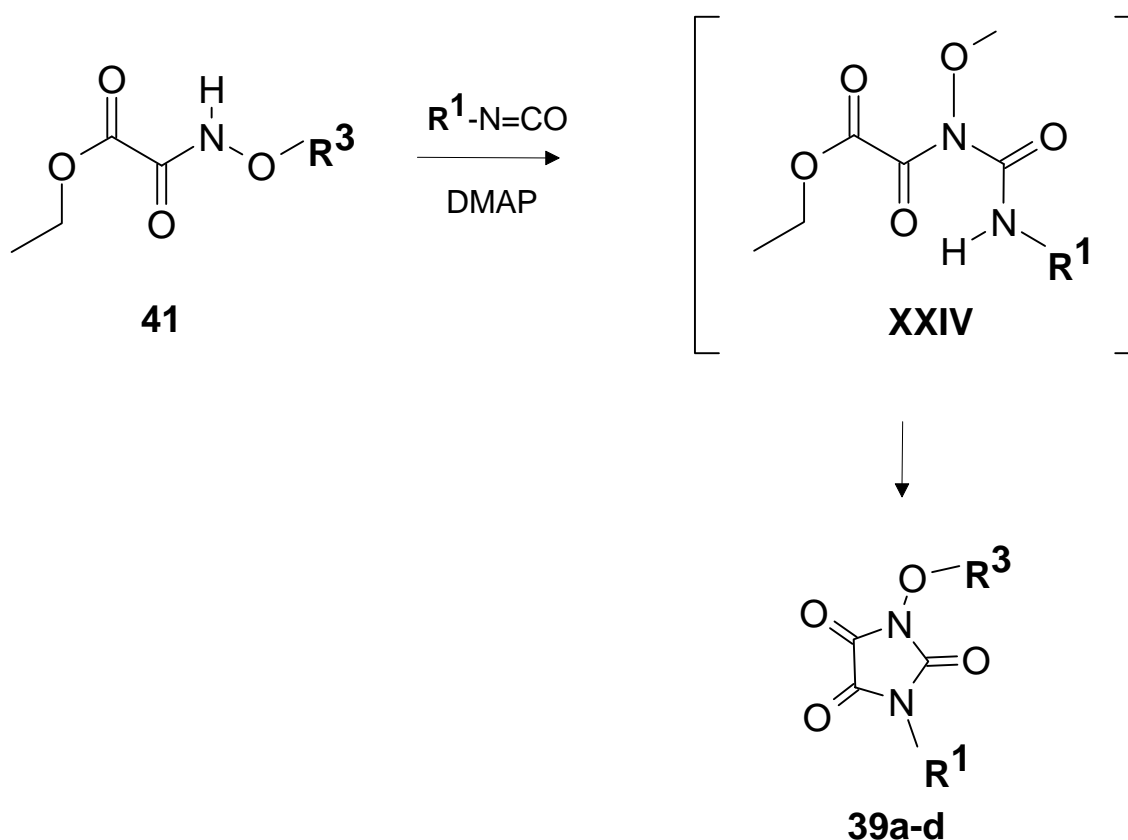
5.3.1 Cyclisierung der N-Alkoxyoxalsäureamidethylester **41** mit Isocyan säureestern

In Anlehnung an die Ringschlußreaktion der Ethoxalylhydrazide (siehe Kapitel 3.4.2 und 3.4.3) konnten die Oxalhydroxamsäure-

ester **41** mit Isocyanatäureestern glatt zu den angestrebten 1-Alkoxy-3-alkyl/aryl-parabansäuren **39a-d** ringgeschlossen werden (Schema 5-5).

Als vorteilhaft erwies sich wiederum die Zugabe von entweder katalytischen Mengen des Acylierungskatalysators 4-Dimethylaminopyridin oder Triethylamin, wodurch die Reaktionszeiten erheblich reduziert werden konnten.

Schema 5-5



Im Falle von **41a** und **41b** wurden 10 mmol N-Alkoxyoxalsäureamidethylester **41** zusammen mit einer katalytischen Menge 4-Dimethylaminopyridin bzw. einigen Tropfen Triethylamin in absol. Tetrahydrofuran gelöst und mit einer äquimolaren Menge Isocyanat versetzt. Nach sechsstündigem Rühren bei Raumtemperatur wurde überschüssiges Lösungsmittel entfernt und es resultierten die 1-Alkoxy-3-phenylparabansäuren **39a, b** in guten bis befriedigenden Ausbeuten von 23 bzw. 69 %.

2 mmol der Verbindungen **41c,d** wurden gleichermaßen mit Isocyanat behandelt, die Reaktionsansätze allerdings 12 Stunden bei Raumtemperatur belassen und die Parabansäuren **39c,d*** in Ausbeuten von 30 und 61 % erhalten.

Tabelle 5-3 Hergestellte 1-Alkoxyparabansäuren **39**

39	R¹	R³
a	Phenyl	Ethyl
b	Phenyl	Tetrahydropyran-2-yl
c	Allyl	(CH ₂) ₂ Phenyl
d	n-Butyl	2,4-Dichlorbenzyl

5.3.2 Cyclisierung der N-Alkoxyharnstoffe **42** mit Oxalyldichlorid zu 1-Alkoxy-3-alkyl (-phenyl)-parabansäuren **39d-h**

Setzte man die N-Alkoxyharnstoffe **42** in Gegenwart von Triethylamin in absol. Tetrahydrofuran mit Oxalyldichlorid um, so resultierten in glatter Reaktion nach chromatographischer Auftrennung der Reaktionsansätze die angestrebten 1-Alkoxy-3-alkyl/phenyl-parabansäuren **39d-h**.

Dazu löste man 5 mmol Harnstoff **42** in 20 ml absol. Tetrahydrofuran, setzte 10 mmol Triethylamin hinzu und ließ unter Eiskühlung 5 mmol Oxalyldichlorid in 5 ml absol. Diethylether zutropfen.

Die Verbindungen **39d-h** (mit Ausnahme von **39g**) wurden nach Entfernung des Salzes sowie überschüssigen Lösungsmittels und chromatographischer Reinigung als analysenreine, kristalline Substanzen in 78 - 82 % Ausbeute erhalten.

Nicht erhältlich war unter diesen Bedingungen die erwartete Parabansäure **39g** mit der acetalischen Gruppierung in Ring-

* Die Verbindung **39d** wurde auch durch Umsetzung des betreffenden N-Alkoxyoxalsäureamidethylesters mit n-Butylisocyanat gewonnen [vergl. 5.3.1]

position 1. Bei der Chromatographie an Kieselgel erfolgte die glatte acidolytische Spaltung zur 3-Allyl-1-hydroxyparabansäure **43b** (Schema 5-6, Tabelle 5-4, vergl. 5.5 Darstellung der 1-Hydroxyparabansäuren **43a** und **43b**).

Schema 5-6

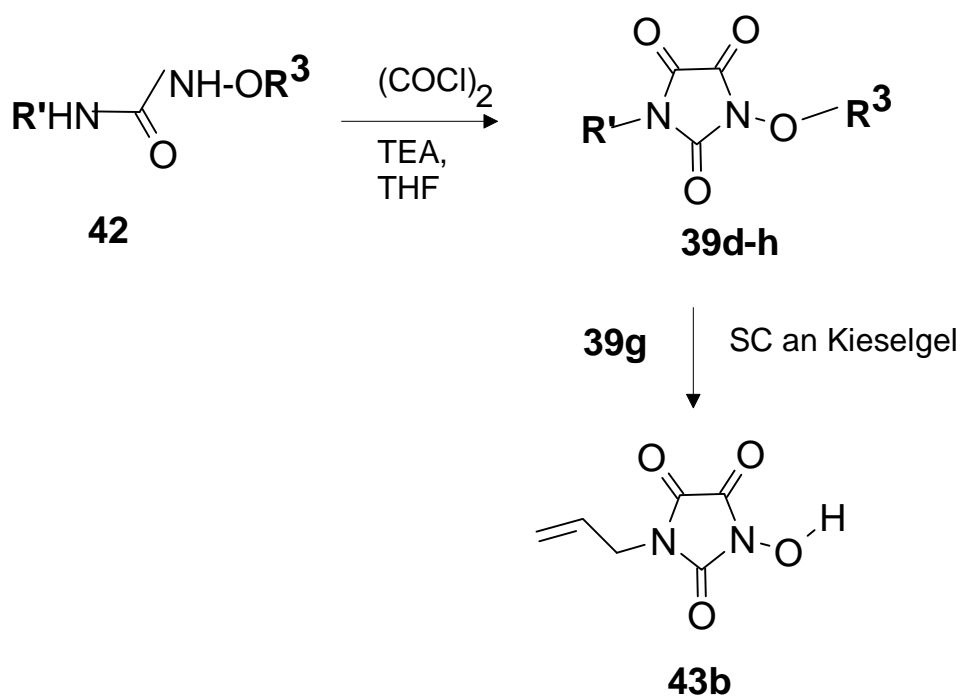
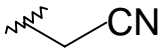
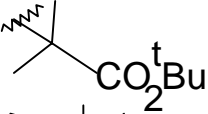
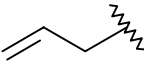
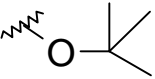
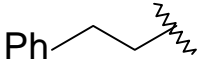
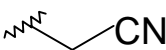


Tabelle 5-4

39	R'	R3
d	nC_4H_9	2,4-Dichlorbenzyl
e	nC_4H_9	
f	tC_4H_9	
g		
h	Ph 	

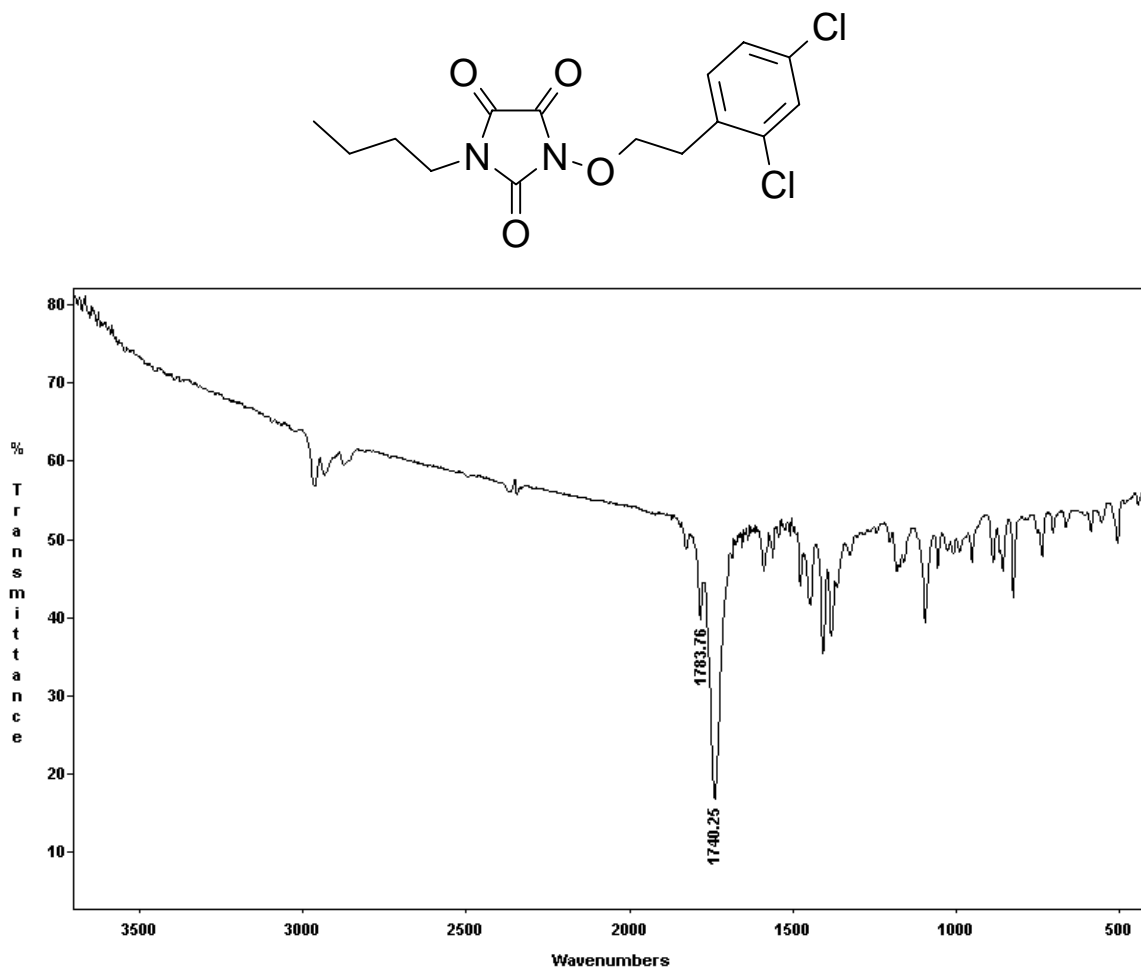
5.4 Eigenschaften der 1-Alkoxy-3-alkyl/aryl-parabansäuren 39

Die Verbindungen **39a-h** liegen als farblose Kristallisate vor, die bei Raumtemperatur lagerbeständig sind.

Die Infrarotspektren zeigen zwei charakteristische Absorptionsmaxima für die drei Carbonylgruppen zwischen 1740 cm^{-1} und 1760 cm^{-1} (Harnstoffcarbonyl) sowie zwischen 1780 cm^{-1} und 1830 cm^{-1} (C=O-Gruppe Oxalyl). Bei der Verbindung **39f** ist zusätzlich das Estercarbonyl bei 1726 cm^{-1} zu beobachten.

Im ^{13}C -NMR erscheint das Harnstoffcarbonyl zwischen 150 ppm und 151 ppm und die beiden Oxalylcarbonylgruppen zwischen 152 ppm bis 155 ppm. Das Resonanzsignal des Estercarbonyls der Verbindung **39f** erscheint bei 169 ppm und die Signale der Cyanogruppe der Verbindungen **39e** und **39h** sind bei 115 ppm zu beobachten.

Abb. 5-3 IR-Spektrum (KBr) der Verbindung **39d**



5.5 Darstellung der 1-Hydroxyparabansäuren **43a** und **43b**

Nachdem O-alkylierte Vertreter der 1-Hydroxy-3-phenylparabansäure erschlossen werden konnten, wurde die Gewinnung der 1-Hydroxy-3-phenylparabansäure **43a** aus der tetrahydropyranylgeschützten Alkoxyparabansäure **39b** angestrebt. Die O-(Tetrahydropyran-2-yl)-schutzgruppe ist durch ihre acetalische Partialstruktur hinreichend hydrolyselabil^{87,88,89,90,91,92},

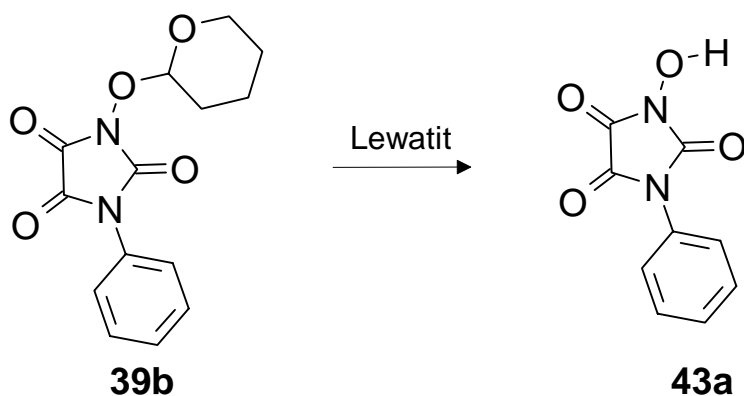
⁸⁷ D. Geffken, Arch. Pharm. (Weinheim) **320**, 743 (1987).

⁸⁸ D. Geffken, Z. Naturforsch. **42b**, 1202 (1987).

⁸⁹ D. Geffken, Arch. Pharm. (Weinheim) **321**, 235 (1988).

um durch Behandlung mit dem Festsäurekatalysator Lewatit die angestrebte 1-Hydroxy-3-phenylparabansäure **43a** freizugeben (Schema 5-7).

Schema 5-7



Durch dreistündiges Erhitzen von **39b** mit Lewatit SPC 108 in Methanol resultierte **43a** in einer Ausbeute von 49 % als farblose kristalline Substanz.

Die 3-Allyl-1-hydroxyparabansäure **43b** entstand acidolytisch bei der säulenchromatographischen Reinigung der 3-Allyl-1-(methoxy-1'-methylethoxy)-parabansäure **39g** (siehe Schema 5-6).

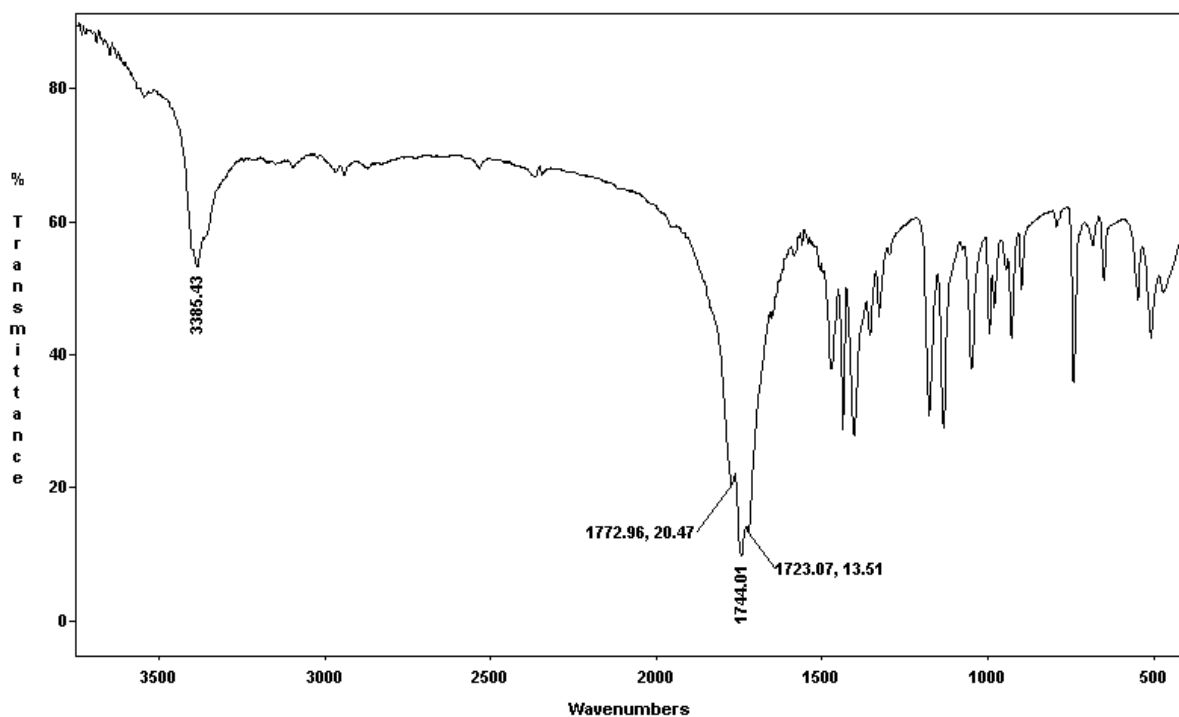
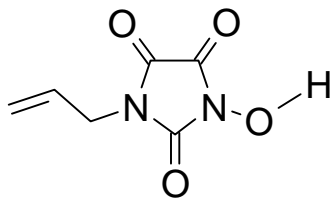
Als cyclische N-Hydroxyimide geben **43a,b** mit Eisen-(III)-chlorid-Lösung eine blasse rötliche Färbung.

Im Infrarotspektrum der 1-Hydroxy-3-phenyl/allyl-parabansäure **43a,b** ist das Absorptionsmaximum der stickstoffgebundenen OH-Gruppe bei 3450 cm^{-1} (**43a**) und 3385 cm^{-1} (**43b**) charakteristisch. Die drei Carbonylgruppen überlagern zu einer stark ausgeprägten Absorptionsbande bei 1750 cm^{-1} (**43a**), während im Falle von **43b** die Oxalylcarbonylbanden (1770 cm^{-1} und 1723 cm^{-1}) von der Harnstoffcarbonylbande (1745 cm^{-1}) zu differenzieren sind (Abb. 5-4).

⁹⁰ M. Nakane und J. Reid, U. S. - Pat. 4,734,425 (29.03.1988); *Chem. Abstr.* **109**, 92638j (1988).

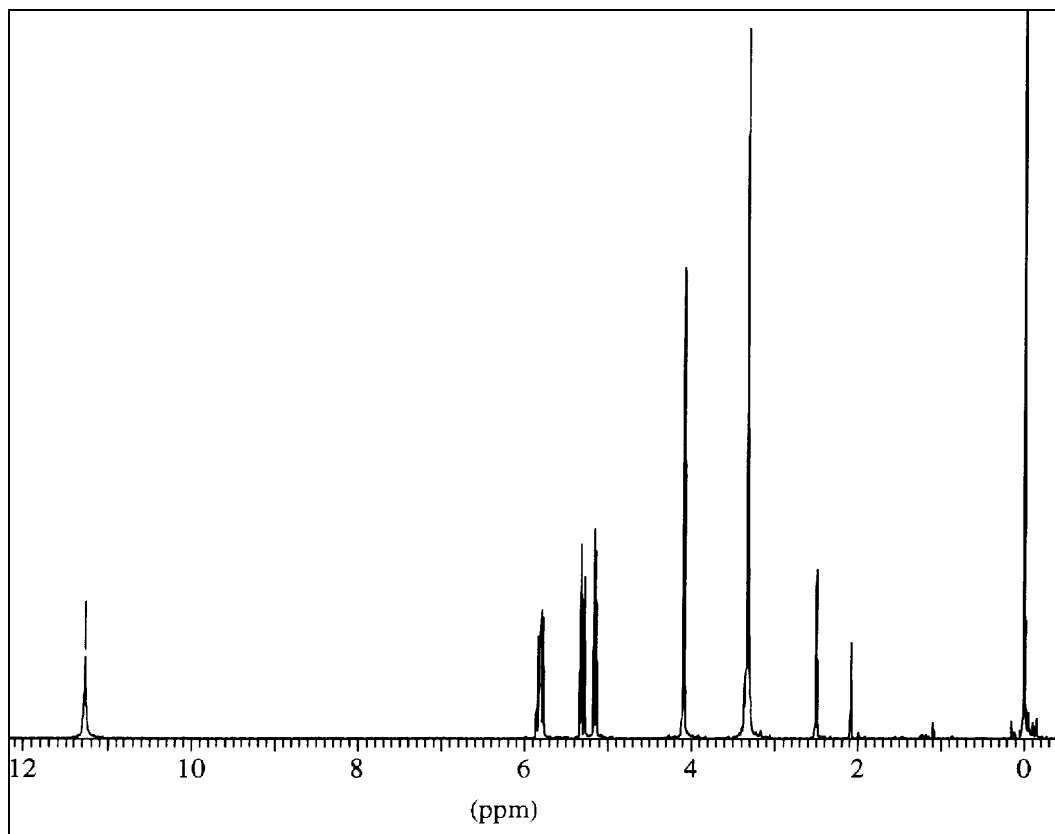
⁹¹ D. Geffken und W. Willmann, *Pharmazie* **48**, 407 (1993).

⁹² D. Geffken und G. Groll, *Pharmazie* **48**, 801 (1993).

Abb. 5-4 IR-Spektrum (KBr) der Verbindung **43b**

Die $^1\text{H-NMR}$ -Spektren konnten lediglich in Deuterodimethylsulfoxid vermessen werden, da die Verbindungen sich in CDCl_3 nur ungenügend lösten. Die Hydroxygruppe erscheint als Singulett bei 11,50 ppm (**43a**) bzw. bei 11,27 ppm (**43b**, Abb. 5-5).

Abb. 5-5 $^1\text{H-NMR}$ -Teilspektrum (DMSO-d_6) der Verbindung **43b**



Die $^{13}\text{C-NMR}$ -Spektren zeigen das Resonanzsignal des Harnstoffcarbonyls beider Verbindungen bei 151,2 ppm (**43a**) bzw. 151,7 ppm (**43b**) und die beiden Oxalylcarbonylgruppen bei 153,2 und 154,9 ppm (**43a**) bzw. 153,4 und 155,6 ppm (**43a**). Die Allylgruppe (**43b**) zeigt Signale bei 117,1 ppm ($\text{CH}_2=\text{CH}-\text{CH}_2$) und 131,3 ppm ($\text{CH}_2=\underline{\text{CH}}-\text{CH}_2$)*.

* Das Signal für ($\text{CH}_2=\text{CH}-\underline{\text{CH}_2}$) wird vom Lösungsmittel-Peak verdeckt (38,78-40,33 ppm)

6 Röntgenstrukturanalyse

Durch Umkristallisieren aus Ethylacetat unter Zusatz weniger Tropfen n-Hexan gelang es, einen für die Röntgenstrukturanalyse geeigneten Einkristall der 3-Ethyl-1-(N-methyl-N-phenylamino)-parabansäure **37a** zu gewinnen.

Die Röntgenstrukturanalyse beweist die folgende Konfiguration unter Vorbehalt einer Korrektur der ursprünglich angenommenen Bindungsverhältnisse (Abb. 6-1).

Die fünf Ringatome sind für einen fünfgliedrigen Cyclus ungewöhnlich schwach gewinkelt angeordnet.

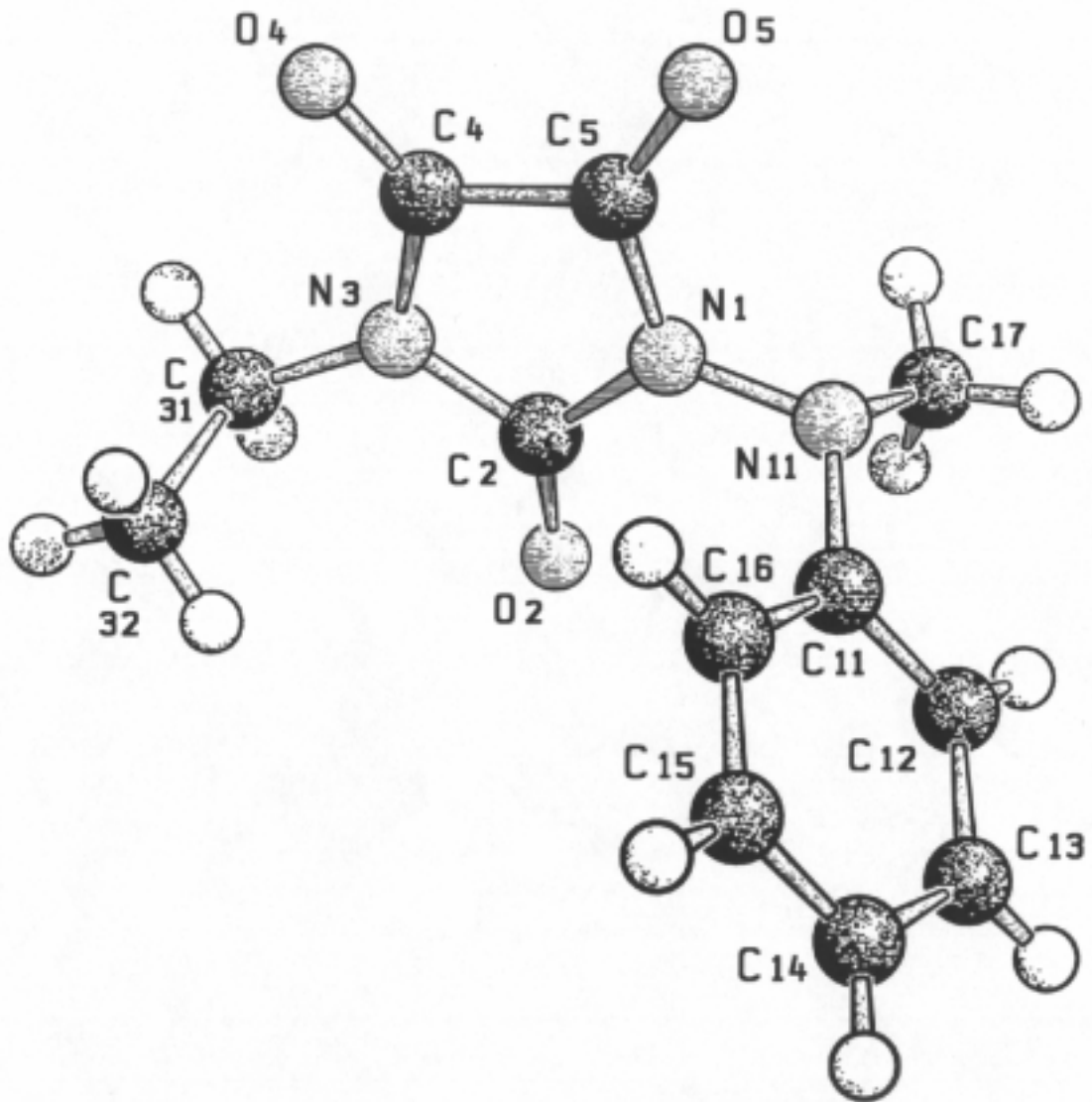
Eine Untersuchung der Bindungsverhältnisse durch Vergleich der einzelnen Bindungslängen mit Literaturwerten schien interessant, um Anhaltspunkte für die Farbigkeit der Verbindung zu gewinnen.

Möglicherweise handelt es sich um ein mesomeriestabilisiertes System, dessen Absorption sich durch die Vielzahl seiner theoretisch denkbaren Grenzstrukturen vom UV- in den längerwelligen VIS-Bereich bathochrom verschiebt.

Tatsächlich konnte eine Abweichung der Bindungslängen von den erwarteten Werten⁹³ festgestellt werden, wie die folgende Tabelle in der Übersicht zeigt (Tabelle 6-1).

⁹³ M. D. Lechner [Hrsg.], *Physikalisch-chemische Daten*, 4. Aufl. Bd. 1, S. 490, Springer Verlag (1992).

Abb. 6-1 Struktur der 1-(N-Methyl-N-phenylamino)-3-ethylparabansäure **37a**



Auffällig groß sind die Unterschiede zwischen den Literaturwerten und den gemessenen Kernabständen der N1-N11, der N1-C5-, der C4-N3, der N3-C2 und der N1-C2 Bindungen. Der ermittelte Kernabstand beider Stickstoffatome N1-N11 läßt sowohl einen Einfachbindungs- als auch einen potentiellen Doppelbindungscharakter vermuten. Das arithmetische Mittel der N-N- (1,48 Å) und der N=N- Bindungslänge (1,24 Å) beträgt 1,36 Å und entspricht näherungsweise dem gemessenen Wert von 1,393 Å.

Die N1-C5- und die C4-N3-Bindung weisen den typischen Kernabstand einer C-N-Doppelbindung auf. Der Literatur nach beträgt die Länge einer C=N-Bindung 1,37 Å. Gemessen wurde ein Wert von 1,376 Å (C5-N1) und 1,372 Å (C4-N3).

Tabelle 6-1

Atombindung	Bindungslänge Literaturwert [Å]	Bindungslänge gemessen [Å]	Abweichung [%]
N1 -N11	1,48	1,393	-5,88
N1 -C5	1,47	1,376	-6,39
C4-N3	1,47	1,372	-6,66
N3-C2	1,47	1,398	-4,90
N1-C2	1,47	1,405	-4,42
N3-C31	1,47	1,458	-0,82
N11-C17	1,47	1,459	-0,75
N11-C11	1,47	1,426	-2,99
C31-C32	1,54	1,513	-1,75
C4-C5	1,54	1,537	-0,19
C4-O4	1,22	1,211	-0,74
C5-O5	1,22	1,195	-2,04
C2-O2	1,22	1,198	-1,80

Die Carbonylbindungen weisen mit graduellen Abweichungen die erwartete Länge einer C=O-Bindung auf.

Die beobachteten Abweichungen geben zu der Vermutung Anlaß, daß die angegebene Strukturformel die tatsächlichen Bindungsverhältnisse nicht zutreffend beschreibt.

Die verkürzten Abstände betreffen sämtliche C-N Bindungen des Cyclus zuzüglich der exocyclischen N-N-Bindung. Auch ist das Ringsystem nahezu planar.

Diese Beobachtungen könnten die Annahme polarer Grenzformeln einer Valenzisomerie rechtfertigen, wie sie in Schema 7-1 wiedergegeben sind.

Stark polare Bindungen sind gewöhnlich kürzer als weniger polare, weil die zwischen den entgegengesetzt polarisierten Atomen wirkende elektrostatische Anziehung die beiden Atome näher zusammenrücken läßt.

Die beobachtete Länge der Carbonylbindungen entspricht daher trotz der Einfachbindung zum Kohlenstoff in den ionischen Grenzformeln durch die negative Ladung des Sauerstoff der Länge einer C=O-Bindung.

*Ollis und Ramsden*⁹⁴ berichten in den "Meso-ionic Compounds" von zahlreichen meso-ionischen^{95,96,97,98,99} Verbindungen, deren kristallo-graphische Daten konform mit denen der Verbindung **37a** gehen.

Die durch die Röntgenstrukturanalyse der Verbindung **37a** ermittelten Daten geben Anlaß zu der Vermutung, daß die postulierte Verbindung sich zutreffender durch die Annahme einer Summe zueinander mesomerer Grenzformen beschreiben ließe.

⁹⁴ W.D. Ollis und C.A. Ramsden, *Adv. Heterocyc. Chem.* **19**, 90 (1976).

⁹⁵ W. Baker, W. D. Ollis und V. D. Poole; *J. Chem. Soc.* **307** (1949); **1542** (1950).

⁹⁶ a) W. Baker und W.D. Ollis, *Chem. Ind. (London)*, **1955**, 910 ;

b) W. Baker und W.D. Ollis, *Quart. Rev.* **11**, 15 (1957).

⁹⁷ H. Bärnighausen, F. Jellinek und J. Munnik, *Acta Cryst.* **16**, 471 (1963).

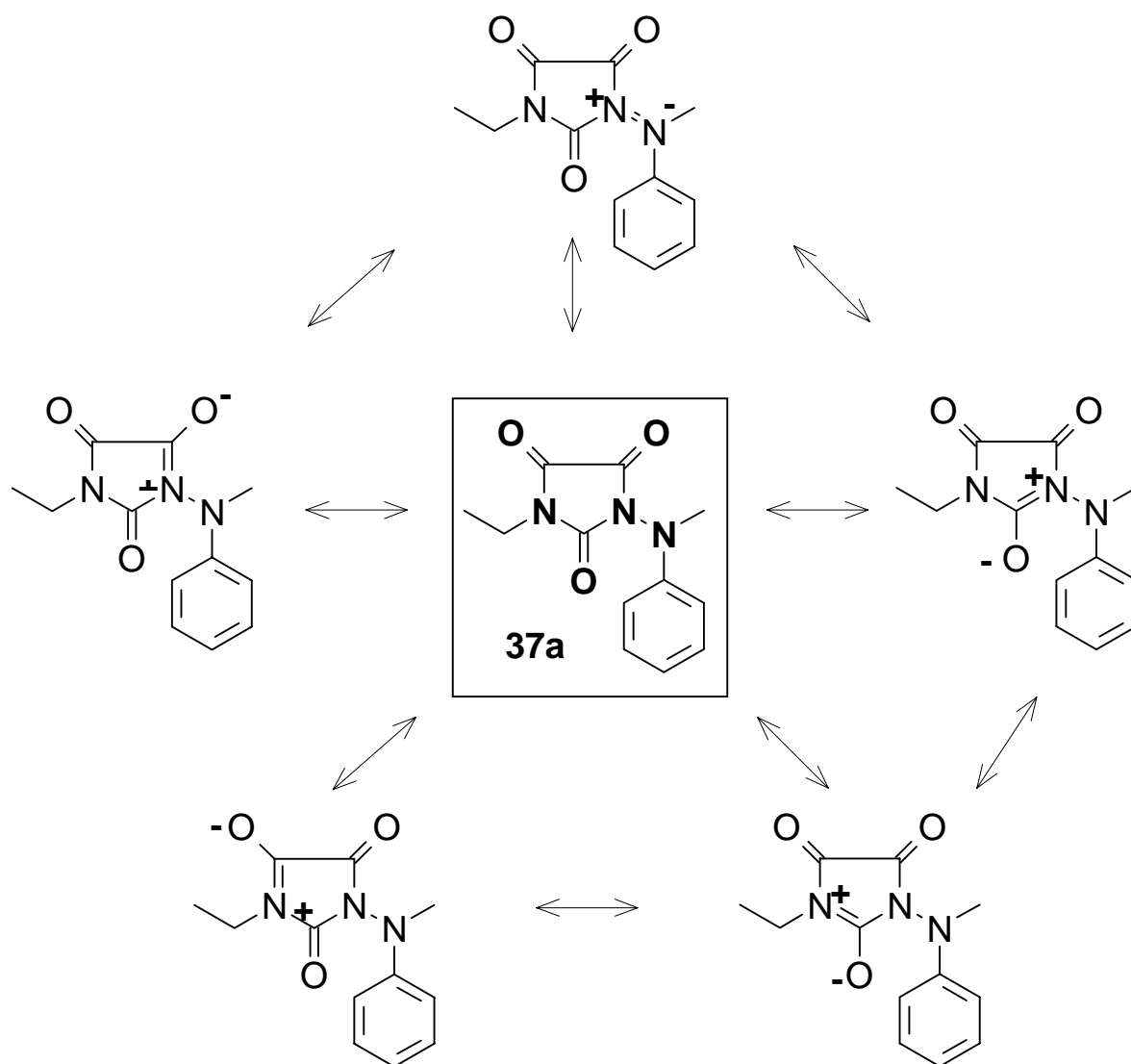
⁹⁸ W.E. Thiessen und H. Hope , *J. Am. Chem. Soc.* **89**, 5977 (1967).

⁹⁹ M.Hamaguchi und T. Ibata, *Chem. Lett.* **1975**, 169.

Die ursprüngliche Strukturformel **37a** erfüllt demzufolge lediglich einen formalen Anspruch.

Schema 6-1

Hypothetische Bindungsverhältnisse der
3-Ethyl-1-(N-methyl-N-phenylamino)-parabansäure **37a**



7 Ergebnisse der phytomedizinischen Untersuchungen¹⁰⁰

Die 1-Amino- und 1-Alkoxyparabansäureabkömmlinge wurden in den Laboratorien von E.I. Du Pont, Newark, Delaware (USA) und der Nippon Soda AG, Odawara (Japan) auf fungizide, herbizide und insektizide Eigenschaften geprüft.

7.1 Untersuchungen zur fungiziden Wirkung der 1-Amino- und 1-Hydroxy/Alkoxy-parabansäuren

Im Fungizidtest, der sich auf die in Tabelle 8-1 aufgelisteten Keime erstreckte*, waren **1b** und **1g** wirksam, wobei im Falle von **1b** eine Wachstumshemmung von 83 % gegen Wheat Leaf Rust (*Puccinia recondita*, WLR) und im Falle von **1g** eine 73%ige Hemmung gegen Potato Late Blight (*Phytophthora infestans*, TLB) in einer jeweiligen Dosis von 40 ppm beobachtet wurde .

Bei Drucklegung der vorliegenden Dissertation lagen die Ergebnisse der Prüfung von 3-Alkyl-1-(N-methyl-N-phenylamino)-parabansäuren **37**, 1-Alkoxy-3-alkyl(-phenyl)-parabansäuren **39** und der 1-Hydroxy-3-alkyl (-phenyl)-parabansäuren **43** noch nicht vor.

¹⁰⁰ Unter Phytomedizin versteht man die Wissenschaft von den kranken und beschädigten Pflanzen und die Fertigkeit, sie gesund zu erhalten oder zu heilen. [G. M. Hoffmann, F. Nienhaus, H.-M. Poehling, F. Schönbeck, H. C. Weltzien und H. Wilbert in „Lehrbuch der Phytomedizin“, 3. Aufl., Blackwell, Berlin, 1994.]

* Zur Orientierung wurden zuerst *in vitro* Untersuchungen in einem künstlichen Nährmedium vorgenommen, bei denen die Testverbindungen in einer Konzentration von 0,5 und 5 ppm zur Anwendung kamen. Im Anschluß daran wurden die Substanzen *in vivo* getestet, wobei man den Pilzbefall und damit das gehemmte Wachstum der behandelten Nutzpflanze untersuchte. Dazu wurden im sog. „Primary Screen“ die Setzlinge der Pflanzen mit einer Dosis von 40 und 2 ppm der gelösten Testsubstanzen behandelt, um sie anschließend mit dem jeweiligen Pathogen zu impfen.

Tabelle 7-1

Testkeim (Pathogen)	Wirt/ Krankheit	Abkürzung
<i>Erysiphe graminis</i>	Wheat Powdery Mildew (Weizen-Mehltau)	WPM
<i>Puccinia recondita</i>	Wheat Leaf Rust	WLR
<i>Pseudocerosporella herpotrichoides</i>	Wheat Foot Rot	WFR/ PSHE
<i>Septoria nodorum</i>	Wheat Glume Blotch	WGB/ SPNO
<i>Pyricularia grisea</i>	Rice Blast (Blattfleckenkrankheit)	RCB/ PRGR
<i>Pyricularia grisea</i>	Rice Blast-Systemic Test (Blattfleckenkrankheit)	RSY
<i>Rhizotonia solani</i>	Rice Sheath Blight (Reisbrand)	RSB/ RHSO
<i>Phytophthora infestans</i>	Potato Late Blight (Kartoffelbrand)	TLB/ PHIN
<i>Plasmopara viticolor</i>	Grape Downy Mildew	GDM
<i>Botrytis cinerea</i>	Grape Botrytis (Wein-Grauschimmel)	GB
<i>Botrytis cinerea</i>	Cucumber Botrytis (Gurken-Grauschimmel)	CBT/ BOCI
<i>Venturia inaequalis</i>	Apple Scab	APS
<i>Cercosporidium personatum</i>	Peanut Leaf Spot (Erdnuß-Blattflecken)	PCS
<i>Monilinia fructicola</i>	Peach Blossom Blight	PBB

7.2 Untersuchungen zur herbiziden Wirkung der 1-Amino- und 1-Hydroxy/Alkoxy-parabansäuren

Der Herbizidtest bezieht sich auf die folgenden in Tabelle 7-2 und Tabelle 7-3 aufgelisteten Kraut- und Nutzpflanzen.

Tabelle 7-2 Krautpflanzen der ersten Testphase* .

Krautpflanze	DuPont Code	Species	Wachstumsbedingungen ₁
morningglory	MOG	Ipomoea hederacea	w
cocklebur	CKB	Xanthium pensylvanicum	w
velvetleaf	VEL	Abutilon theophrasti	w
lambquarter	LQC	Chenopodium album	c
chickweede	CWX	Stellaria media	c
galium	GPA	Galium aparine	c
wild buckwheat	BUW	Polygonum convolvulus	c
nutsedge	NSP	Cyperus rotundus	w
crabgrass	CRL	Digitaria sanguinalis	w
giant foxtail	FTI	Setaria faberi	w
barnyardgrass	BYG	Echinochloa crus-galli	w
wild oats	OAW	Avena fatua	c
cheatgrass	BGC	Bromus secalinus	c
downy brome	BGD	Bromus tectorum	c
blackgrass	BKG	Alopecurus myosuroides	c

¹ = Während der Postwachstumsphase und nach Herbizidbehandlung wurden die Pflanzen unter Standardwachstumsbedingungen gehalten

(w) warm (tags 27-30°C; nachts 20-24°C)

(c) kalt (tags 20-24°C; nachts 15-18°C)

* In der ersten Testphase, dem sog. „Primären Herbizidie Screening“ soll eine generelle Wachstumskontrolle der Testverbindungen gegenüber einer Vorauswahl an Krautarten ermittelt werden.

Tabelle 7-3 Nutzpflanzen der Prä- und Postwachstumsphase*

Nutzpflanze	DuPont Code	Species	Wachstumsbedingungen ¹
wheat (Weizen)	WSE	Triticum aestivum	C
corn (Mais)	CNF	Zea mays	W
barley (Gerste)	BSK	Hordeum vulgare	C
soybean (Sojabohne)	SYW	Gycine max	W
rice (Reis)	RID	Oryza sativa	W
grain sorghum (Getreide)	SOG	Sorghum bicolor	W
sugarbeet (Zuckerrübe)	SBU	Beta vulgaris	
cotton (Baumwolle)	CTC	Gossypium hirsutum	C
rape (Raps)	RAA	Brassica napus	W
			C

¹ = Während der Postwachstumsphase und nach Herbizidbehandlung wurden die Pflanzen unter Standardwachstumsbedingungen gehalten

(w) warm (tags 27-30°C; nachts 20-24°C)

(c) kalt (tags 20-24°C; nachts 15-18°C)

Die beobachtete Herbizidaktivität der 1-(N-Benzoyloxycarbonyl-N-phenylamino)-3-phenylparabansäuren **34** und der 1-Phenylamino-3-phenylparabansäuren **1** gab keinen Anlaß zu Folgeuntersuchungen, während bei Drucklegung der vorliegenden Dissertation die entsprechenden Prüfungen der 3-Alkyl-1-(N-methyl-N-phenylamino)-parabansäuren **37**, der 1-Alkoxy-3-alkyl (-phenyl)-parabansäuren **39** und der 1-Hydroxy-3-alkyl(-phenyl)-parabansäuren **43** noch nicht abgeschlossen waren.

* Beurteilungsgrundlage ist die *Präwachstums-* und die *Postwachstumsphase*. Zur Testung in der Präwachstumsphase wird eine Zubereitung der Testverbindung auf die Erde gesprüht, in die die Samen des Krauts gesät wurden.

Die Tests der Postwachstumsphase beziehen sich auf Ergebnisse nach Behandlung der Pflanzenblätter mit dem potentiellen Herbizid, wobei die Stoffe mit exponierter oder selektiver Wirksamkeit in ein Sekundärscreening als zweite Testphase einbezogen werden.

7.3 Untersuchungen zur insektiziden Wirkung der 1-Amino- und 1-Hydroxy(Alkoxy)-parabansäuren

Der Insektizid- und Akarizidtest erstreckte sich auf die in Tabelle 7-4 aufgeführten Spezies* .

Tabelle 7-4

Species		Du Pont Code
Aster leafhopper	(<i>Macrostelus fascifrons</i>)	ALH
Fall armyworm	(<i>Spodoptera frugiperda</i>)	FAW
Black bean	(<i>Aphis fabae</i>)	BBA
Boll weevil	(<i>Anthonomus grandis grandis</i>)	BW
European corn borer	(<i>Ostrinia nubilalis</i>)	ECB
Southern corn rootworm	(<i>Diabrotica undecimpunctata</i>)	SCRW
Tobacco budworm	(<i>Heliothis virescens</i>)	TBW
Two-spotted spider mite	(<i>Tetranychus urticae</i>)	TSSM
Root-knot nematode	(<i>Meloidogyne incognita</i>)	RK

Im Ergebnis waren lediglich **34a**, **1c** und **1f** gegen Southern corn rootworm (*Diabrotica undecimpunctata*, SCRW) wirksam, wobei im Falle von **34a** eine Hemmung von 40 % und im Falle von **1c** sowie **1f** eine Wachstumsreduktion von 20 % beobachtbar war, jeweils in einer Dosis von 250 ppm.

Die abschließenden Untersuchungsergebnisse der 3-Alkyl-1-(N-methyl-N-phenylamino)-parabansäuren **37**, der 1-Alkoxy-3-alkyl(-phenyl)-parabansäuren **39** und der 1-Hydroxy-3-alkyl(-phenyl)-parabansäuren **43** lagen bei Drucklegung der vorliegenden Dissertation noch nicht vor.

* Zur Auswertung kam ein „Discovery Screen“, der zunächst eine generelle Orientierung möglicher Wirksamkeit liefert. Weiterführend wurde die Langzeittoxizität nach 6 Tagen bewertet.

8 Zusammenfassung

Ausgehend von dem neuen Pflanzenfungizid Famoxadon (5-Methyl-5-(4-phenoxyphenyl)-3-phenylamino-oxazolidin-2,4-dion, Famoxate®) sollte auf Basis des Oxazolkörpers, der als Leitsubstanz **IIA** diente, durch die vorliegende Arbeit ein Beitrag zur Synthese von Parabansäureabkömmlingen geleistet werden, die sich von den 3-Amino-oxazolidin-2,4-dionen ableiten lassen und sich möglicherweise auch durch fungizide Aktivität auszeichnen.

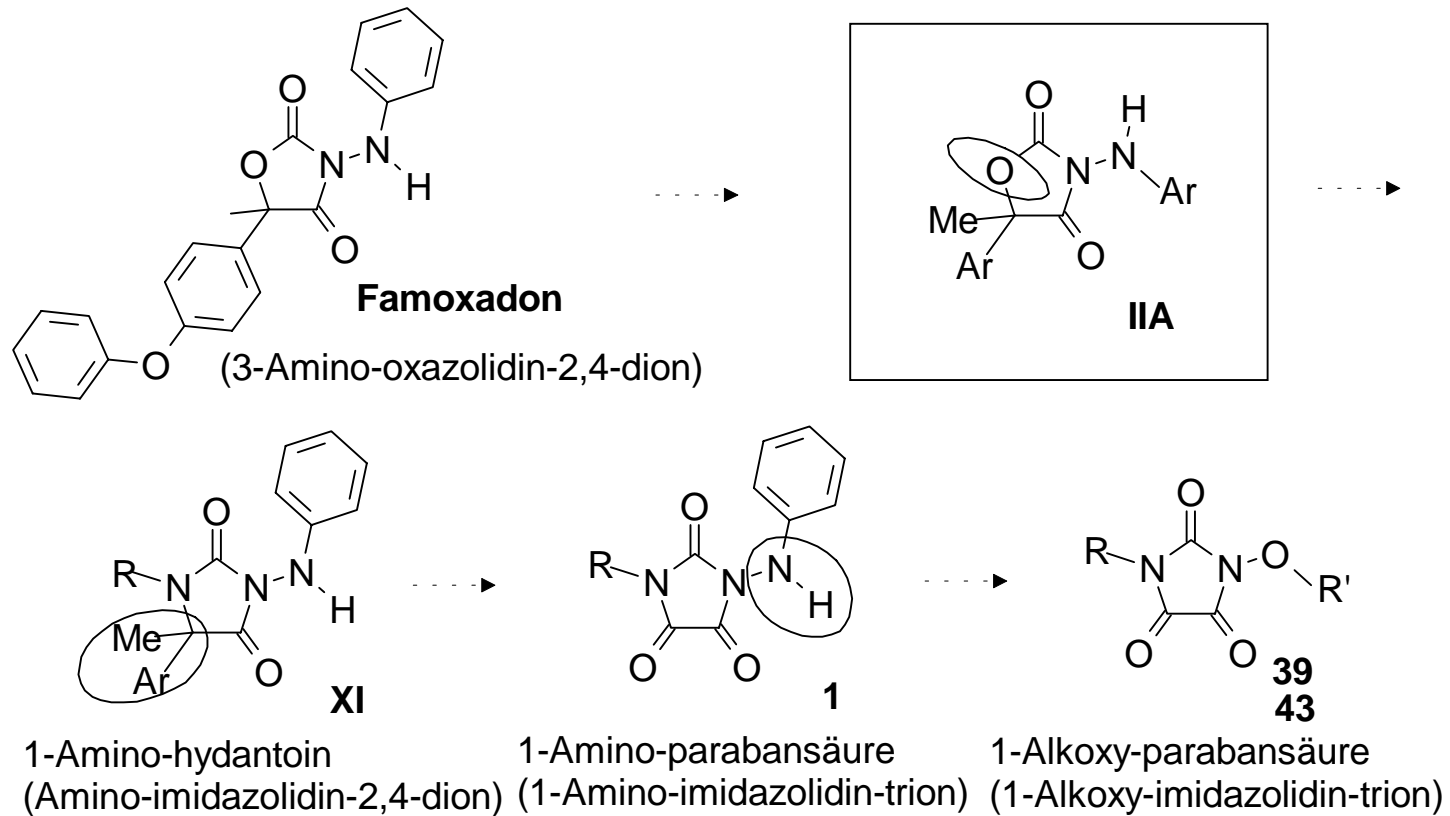
Ziel war es, durch eine weiterführende Abwandlung der Leitsubstanz **IIA** über Hydantoinderivate **XI**, die aus **IIA** durch Austausch des Ringsauerstoff gegen Stickstoff hervorgehen, das C5-Atom der 1-Aminohydantoin durch eine Carbonylgruppe zu ersetzen.

Darüber hinaus sollten in der vorliegenden Arbeit weiterführende bioisostere Verfremdungen des Oxazolkörpers **IIA**, unter Berücksichtigung von Parabansäuren, vorgenommen und die Synthese von 1-Alkoxyparabansäuren **39** angestrebt werden, die auch die 1-Hydroxyparabansäure **43** einschließt, um auch diese Verbindungs-klasse in ein Fungizidie-Screening einzubeziehen (Schema 8-1).

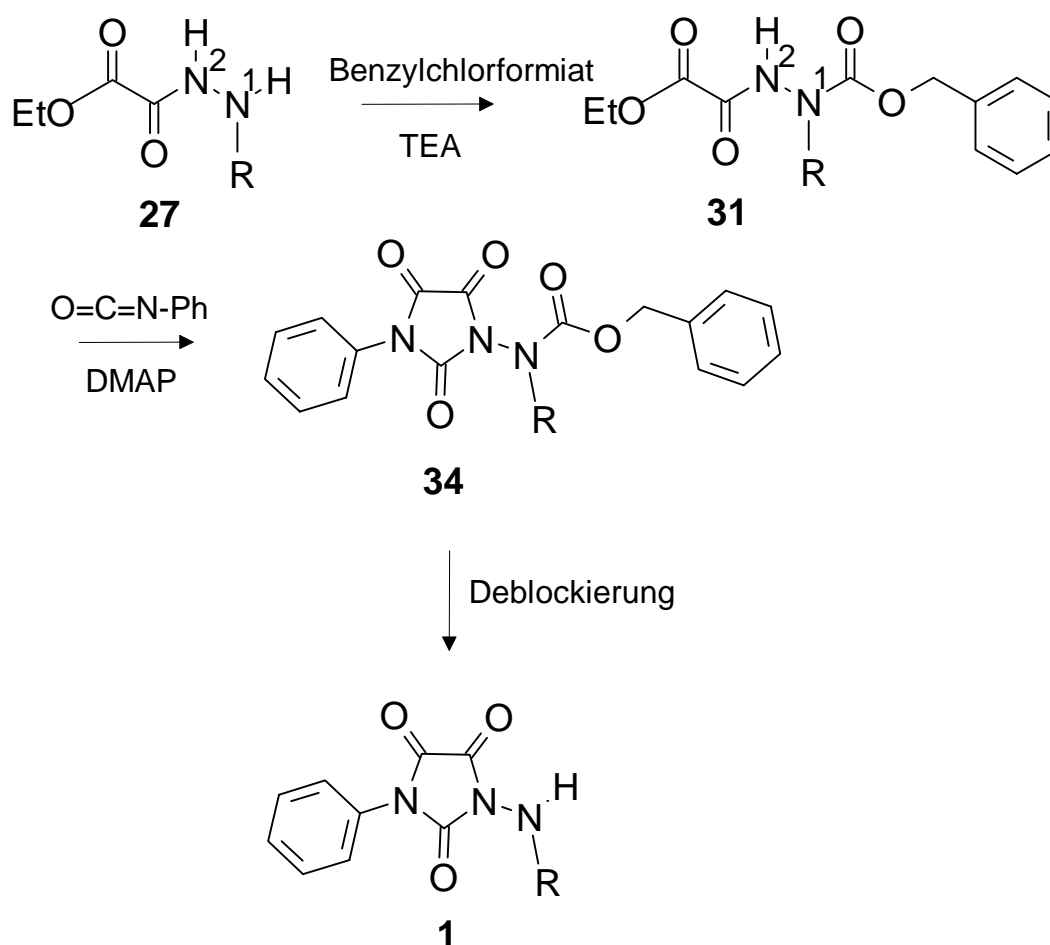
Im ersten Teil der vorliegenden Arbeit wird die Synthese von bislang noch unbekanntem 1-Arylaminoparabansäuren **1** beschrieben. Als erfolgreicher Syntheseweg stellte sich die Umsetzung geeigneter Ethoxalylhydrazide **27** mit Phenylisocyanat heraus. Die bevorzugte Acylierung des N¹-Atoms der Hydrazide wurde dabei durch das Einführen der Benzyloxycarbonyl-Schutzgruppe verhindert, welche sich abschließend acidolytisch wieder entfernen läßt (Schema 8-2).

Schema 8-1

Entwicklung der 1-heterosubstituierten Parabansäuren **1**, **39** und **43** durch bioisostere Veränderung der Leitsubstanz **IIA**



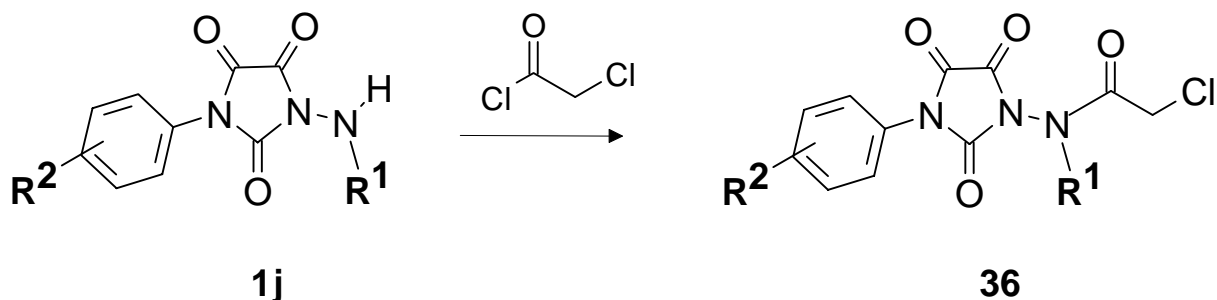
Schema 8-2



(mit R = Phenyl und halogenierte Phenylkörper)

Eine einfachere Methode konnte für die Umsetzung N¹-disubstituierter Ethoxalylhydrazide **27f**, **g**, **i** und **30** gewählt werden, die (bezogen auf Schema 8-2) ohne die vorherige Einführung einer Schutzgruppe zu 1-(N-Methyl-N-phenylamino)-parabansäuren (**31**, **32**) oder der 1-(4'-Morpholino)-3-phenylparabansäure (**33**) führte. Die 1-Amino-3-phenylparabansäuren lassen sich in glatter Reaktion am Stickstoff acylieren, wie beispielhaft die Folgeumsetzung der 1-(3',4'-Dichlorphenylamino)-3-phenylparabansäure **1j** mit Chloracetylchlorid zur 1-(N-Chloracetyl-N-3'-4'-dichlorphenylamino)-3-phenylparabansäure **36** zeigte (Schema 8-3).

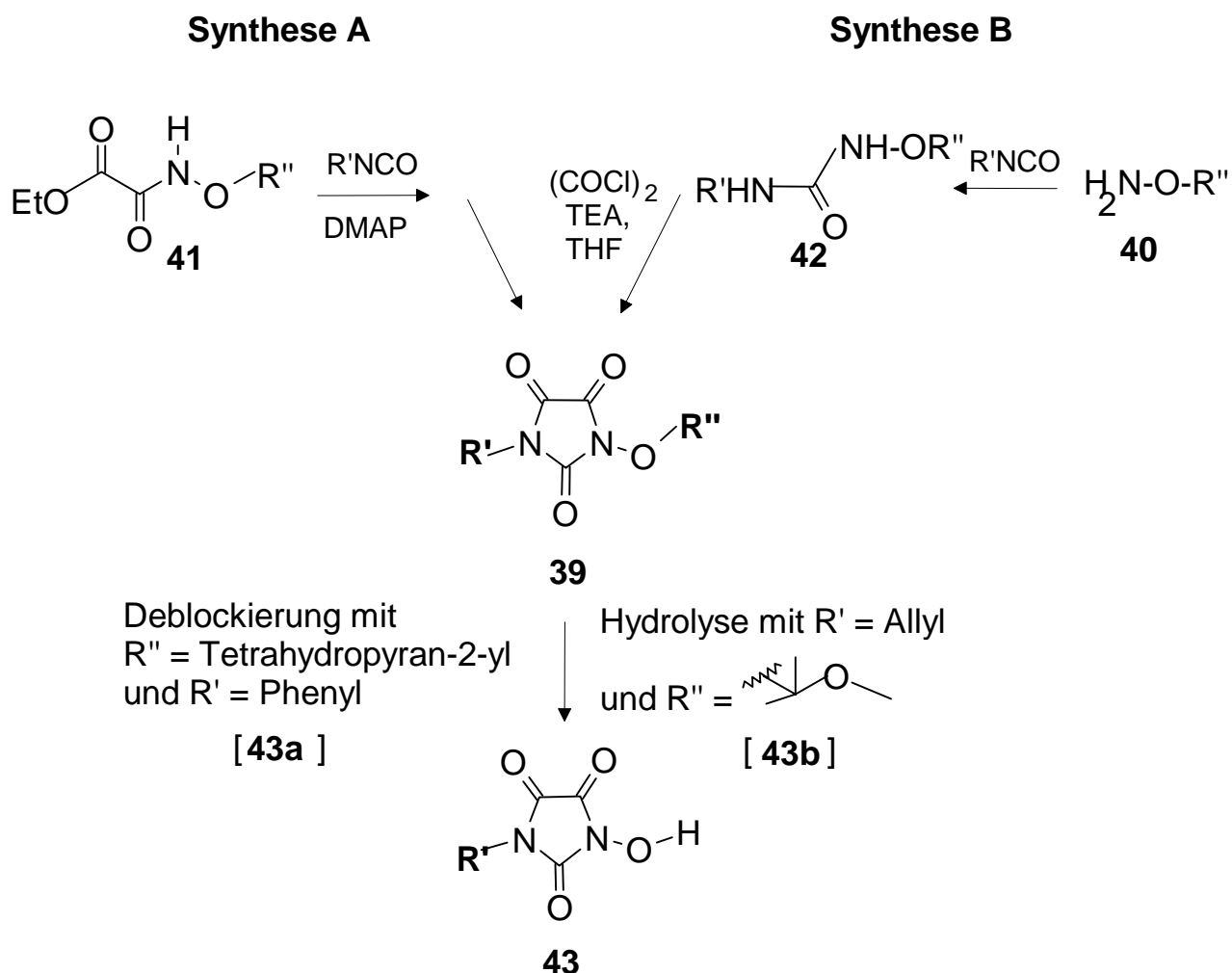
Schema 8-3



Eine ergänzende Variante zur Synthese der 1-Aminoparabansäuren wird durch die Herstellung von 1-(N-Methyl-N-phenylamino)-3-*alkyl*-parabansäuren **37** beschrieben. Durch Verwendung von Alkylisocyanaten wurden diese Verbindungen einerseits analog der Synthese der 1-Amino-3-phenylparabansäuren erhalten, andererseits konnten verbesserte Ausbeuten durch Umsetzung von 1-Methyl-1-phenyl-4-alkylsemicarbaziden **38** mit Oxalylchlorid zu den angestrebten 1-Amino-3-alkylparabansäuren erreicht werden. Sämtliche 1-(N-Methyl-N-phenylamino)-3-aryl/alkyl-parabansäuren lagen als gelbe Kristallite unterschiedlicher Farbintensität vor. Eine Röntgenstrukturanalyse der 1-(N-Methyl-N-phenylamino)-3-phenylparabansäure **37a** ergab Bindungsabstände, die von den erwarteten Werten abwichen. Als Erklärungsversuch wird eine Valenzisomerie angenommen, die die Verbindung als Summe mesomerer Grenzformen auffassen ließe.

Weiterführend werden zwei Synthesemöglichkeiten beschrieben, die die 1-Alkoxy-3-alkyl/phenylparabansäuren **39** erschließen, welche auch zwei Vertreter der 1-Hydroxyparabansäuren **43** zugänglich machen (Schema 8-4).

Schema 8-4



Die biologischen Testungen umfassen Herbizid-, Fungizid-, Insektizid- und Akarizidaktivität. Sie ergaben für die 1-(N-Benzyloxycarbonyl-N-phenylamino)-3-phenylparabansäuren **34** und die 1-Phenylamino-3-phenylparabansäuren **1** keinen Anlaß zu Folgeuntersuchungen. Auffallend war jedoch bei der Untersuchung auf antifungale Aktivität eine 83 %ige Wirksamkeit der 1-(4'-Chlorphenylamino)-3-phenylparabansäure **P-1 (1b)** gegen Wheat Leaf Rust (*Puccinia recondita*, WLR) in einer Dosis von 40 ppm im „Primary Screen“. Auch die 1-(3'-Fluorphenylamino)-3-(4''-Fluorphenyl)-parabansäure **P-2 (1g)** zeigte in einer Dosis von 40 ppm mit 73 % eine überdurchschnittliche Aktivität gegen Potato Late Blight (*Phytophthora infestans*, TLB) im „Primary Screen“. Die Untersuchungsergebnisse für die 1-(N-Methyl-N-phenylamino)-parabansäuren **31, 32**, die 1-(4'-Morpholino)-3-phenylparabansäure

33 und die 3-Alkyl-1-(N-methyl-N-phenylamino)-parabansäuren **37** lagen bei Fertigstellung dieser Arbeit noch nicht vor. Auch die biologischen Daten für die 1-Alkoxy-3-alkyl/phenyl-parabansäuren **39** und die 1-Hydroxy-3-alkyl/phenylparabansäuren **43** sind in Vorbereitung.

9 Summary

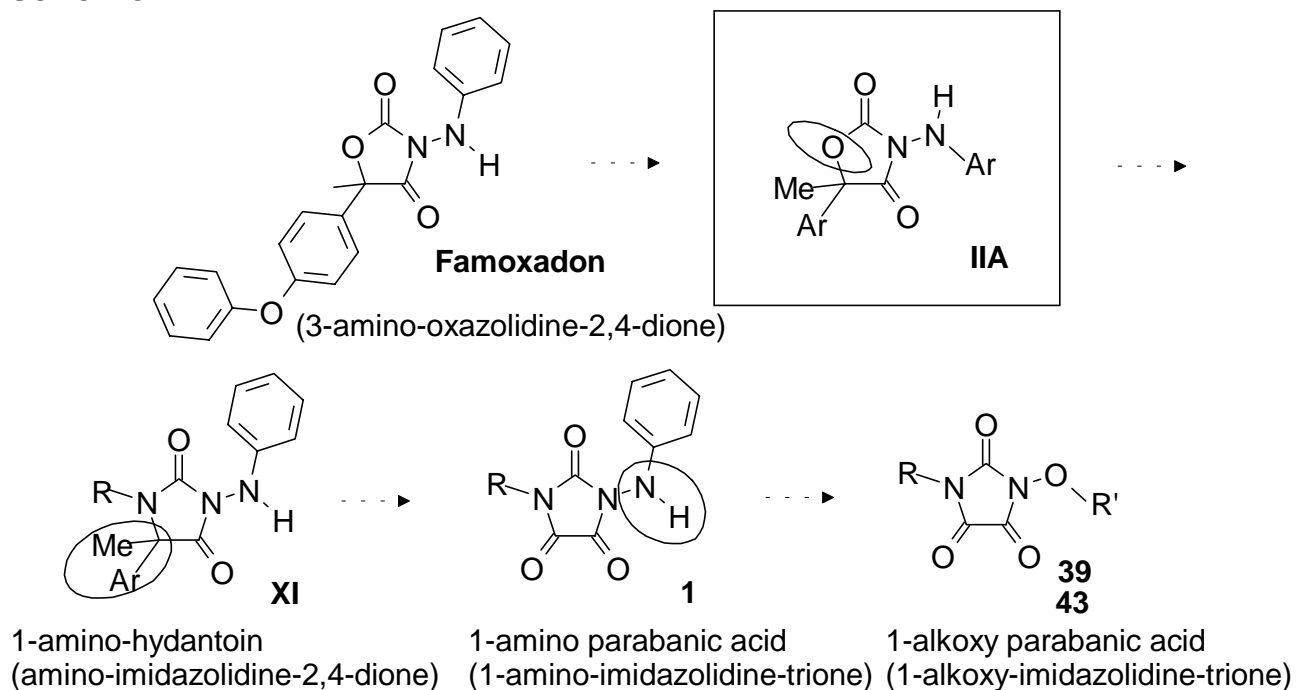
Starting from the new plant fungicide Famoxadon (5-methyl-5-(4-phenoxyphenyl)-3-phenylamino-oxazolidin-2,4-dione, Famoxate[®])

and based on the oxazole moiety serving as a lead **IIA**, the present work should provide a contribution to the synthesis of parabanic acid derivatives, which are derivable from 3-amino-oxazolidine-2,4-diones and may also show fungicidal activity.

It was the object to substitute a carbonyl group for the C5-atom of the 1-amino-hydantoin by further modification of the leading substance **IIA** via hydantoin derivatives **XI** which results from nitrogen substitution of the oxygen atom of the ring in **IIA**.

Moreover, in the present work further bioisosteric variations of the oxazole moiety **IIA**, taking parabanic acids into account, were to be performed, and the synthesis of 1-alkoxy parabanic acids **39** including 1-hydroxy parabanic acids **43** was to be attempted, in order to also include this class of compounds into a screening for fungicidal effects (scheme-1).

scheme-1

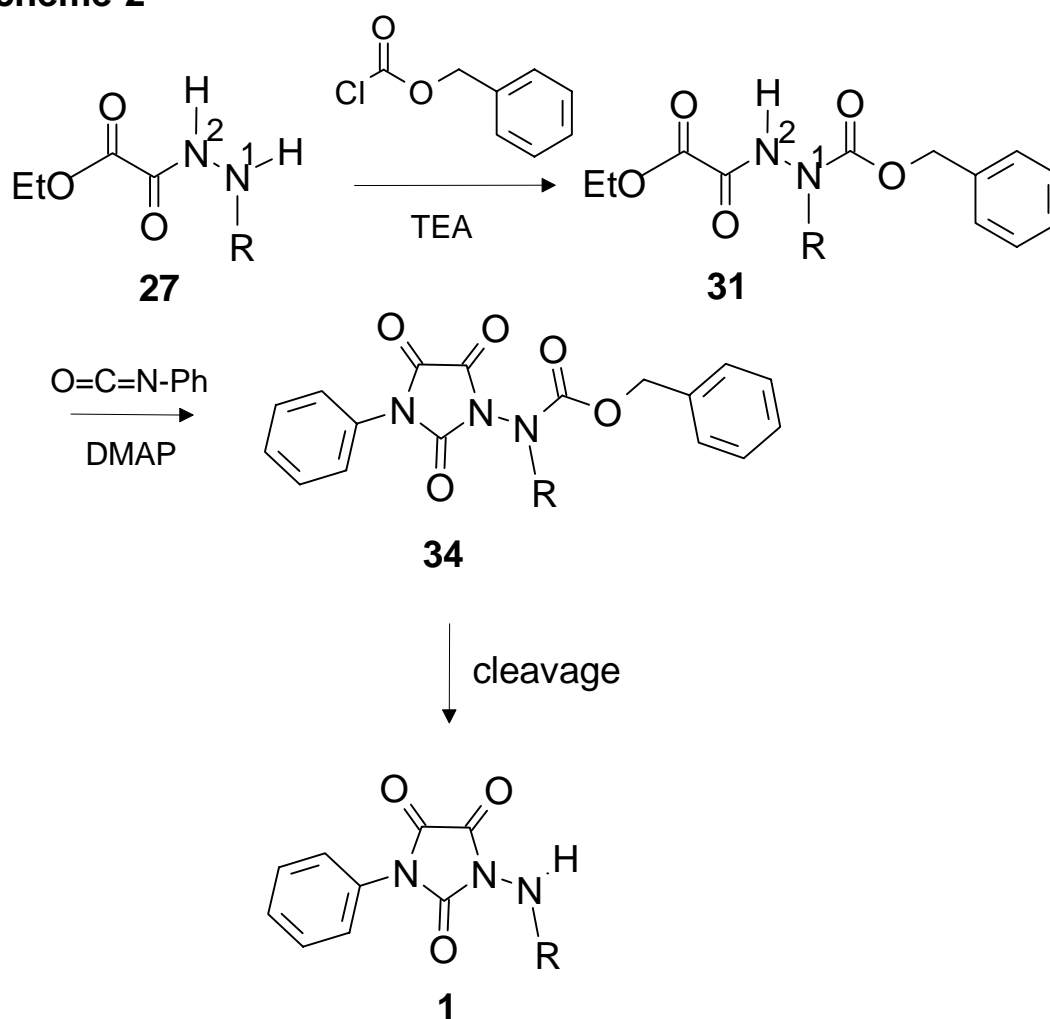


The first part of this document describes the synthesis of previously unknown 1-aryl-amino-parabanic acids **1**. A successful synthetic route proved to be the reaction of suitable ethoxalylhydrazides **27** with phenyl isocyanate. The preferred acylation of the hydrazide's

N¹-atom was prevented by introducing the benzyloxycarbonyl protective group, which may finally be removed acidolytically (scheme-2).

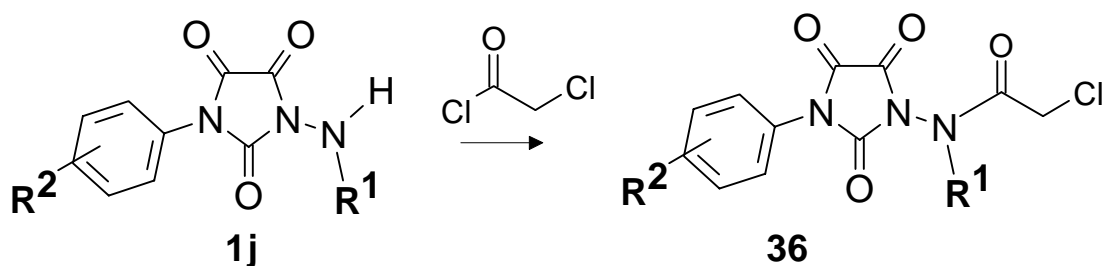
An easier method could be chosen for the reaction of N¹-disubstituted ethoxalyhydrazides **27f, g, i** and **31**, which led to 1-(N-methyl-N-phenylamino) parabanic acid or the 1-(4'-morpholino)-3-phenyl parabanic acid without previous introduction of a protective group, based on scheme-2.

scheme-2



The 1-amino-3-phenyl parabanic acid can be acylated in a forward reaction on the nitrogen, as is shown as an example in a postreaction of 1-(3', 4'-dichlorophenylamino)-3-phenyl parabanic acid (**36**, scheme-3).

scheme-3

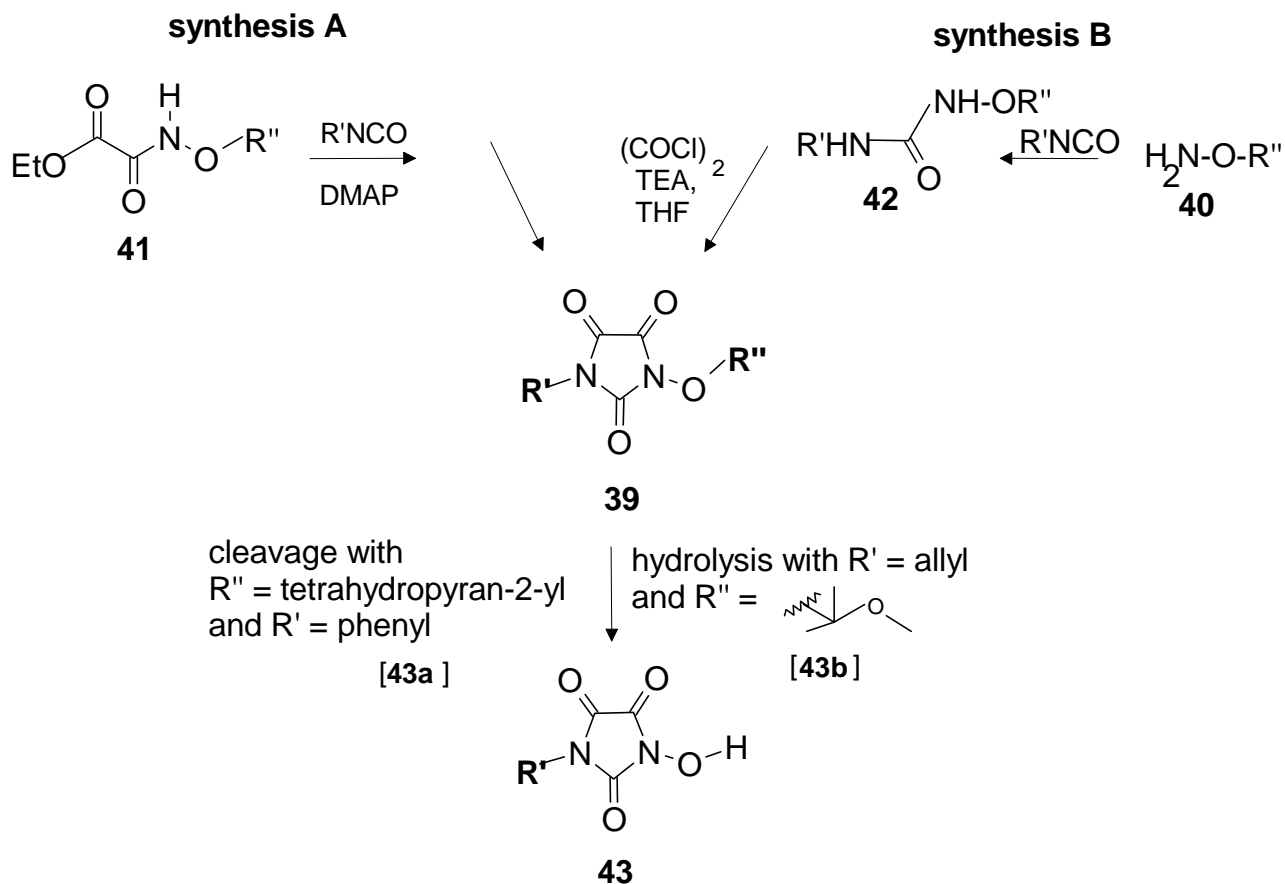


In chapter two, the synthesis method of 1-amino parabanic acid is extended additionally to alkyl isocyanates. 1-(N-Methyl-N-phenylamino)-3-alkyl parabanic acid is described, which has been accessible by using either alkyl isocyanates in an analogous synthesis to 1-amino-3-phenyl parabanic acid or, with improved yields, by reaction of 4-(N-methyl-N-phenyl)-semicarbazides with oxalyl chloride.

All 1-(N-methyl-N-phenylamino)-3-aryl/alkyl parabanic acids were yellow crystals of varying colour intensity. X-ray analysis of 1-(N-Methyl-N-phenylamino)-3-ethyl parabanic acid **37a** yielded bond lengths deviating from the expected values. As an attempt, we assume a valence isomerization, wherein the compound could be understood as a total of mesomeric contributing forms.

The third part describes two possible syntheses leading to 1-alkoxy-3-alkyl/phenyl parabanic acid **39**, giving access to two representatives of 1-hydroxy parabanic acid **43** (scheme-4).

scheme-4



Biological testing comprised herbicidal, fungicidal, insecticidal and acaricidal activity. With 1-(N-benzyloxycarbonyl)-3-phenyl parabanic acid **34** and 1-phenylamino-3-phenyl parabanic acid **1**, the results didn't lead to following tests.

Remarkably, 1-(4'-chloro phenylamino)-3-phenyl parabanic acid **P-1** showed an 83% efficiency against Wheat leaf rust (*Puccinia recondita*, WLR) in an amount of 40 ppm in a primary screen during the testing of antifungicidal activity. Furthermore, 1-(3'-fluorophenyl)-3-(4''-fluorophenyl)-amino parabanic acid **P-2** also showed an outstanding activity of 73% against Potato Late Blight (*Phytophthora infestans*, TLB) in an amount of 40 ppm in a primary screen.

The test results for 1-(N-methyl-N-phenylamino)-parabanic acid **31-33** and the 1-(N-methyl-N-phenylamino)-3-alkyl parabanic acid **37** were not available at the completion of this work, as well as the biological data for the 1-alkoxy-3-alkyl/phenyl parabanic acid **39, 43**.

10 Experimenteller Teil

10.1 Methoden

Schmelzpunkte

Schmelzpunktapparatur nach Linström (unkorrigiert)
Mettler FP 62 (für klarschmelzende Verbindungen mit Schmelzpunkten < 300 °C)

IR-Spektren

Perkin Elmer 1600 FTIR (vermessen als Film oder KBr-Preßling)

¹H-NMR-Spektren

- a) Bruker AC 250 P (250 MHz)
- b) Bruker AMX 400 (400 MHz)

Wenn nicht anders vermerkt, wurden die Messungen routinemäßig mit dem Gerät Bruker AMX 400 aufgenommen.

Angabe der chemischen Verschiebung in δ - Werten [ppm], bezogen auf den inneren Standard Tetramethylsilan (TMS); Bestimmung der Protonenzahl durch Integration.

Für Spin-Kopplungen wurden die folgenden Abkürzungen benutzt :

(s) = Singulett, (d) = Dublett, (t) = Triplett, (q) = Quartett, (m) = Multipllett

¹³C-NMR-Spektren

- a) Bruker AC 250 P (63 MHz)
- b) Bruker AMX 400 (101 MHz)

Wenn nicht anders vermerkt, wurden die Messungen routinemäßig mit dem Gerät Bruker AMX 400 aufgenommen.

Angabe der chemischen Verschiebung in δ - Werten [ppm], bezogen auf den inneren Standard Tetramethylsilan (TMS).

Elementaranalysen

C, H, N : Heraeus CHN-O-Rapid; Heraeus, Gießen
Cl : Titration des Chlorids mit 0,005 m $\text{Hg}(\text{ClO}_4)_2$ -
Lösung gegen Diphenylcarbazon nach
Verbrennung in der „Mikroverbrennungsanlage
nach Schöniger“ .

Dünnschichtchromatographie

DC-Mikrokarten Polygram Sil G/ UV₂₅₄; Machery und Nagel, Düren.
Als Fließmittel wurde ein Gemisch aus Chloroform/ Ethylacetat
verwendet (8 + 1), wenn nicht anders angegeben.

Säulenchromatographie

Kieselgel ICN Silica, 100-200 aktiv.

Trockenmittel für organische Phasen

Wasserfreies Magnesiumsulfat

Eisen-(III)-chlorid-Reaktion

Verwendet wurde eine ethanolische Eisen-(III)-chlorid-Lösung
(0,1%).

Röntgenstrukturanalyse

Diffraktometer des Typs Enraf-Nonius CAD4.

10.2 Versuche zu Kapitel 3.2

1) Ethoxalylhydrazide 27

Allgemeine Arbeitsvorschrift AAV 1

Ansatzgröße : 20 mmol

Arylhydrazin, bzw. Aminomorpholin und Triethylamin werden äquimolar in absolutem Tetrahydrofuran vorgelegt.

Bei Verwendung des Arylhydrazinhydrochlorids wird die Base zunächst mit 6N Natronlauge aus dem Salz freigesetzt und mit Diethylether erschöpfend extrahiert. Das so gewonnene Hydrazin wird im Vakuum vom Extraktionsmittel getrennt und aufgrund erhöhter Oxidationsempfindlichkeit unverzüglich weiter verarbeitet.

Eine den betreffenden Edukten äquimolare Menge Oxalsäureethylesterchlorid, in absolutem Diethylether gelöst, wird dem vorgelegten Gemisch langsam unter Eiskühlung tropfenweise zugefügt, wobei sich die Lösung zunehmend eintrübt.

Der Reaktionsansatz wird 4 Stunden bei Raumtemperatur gerührt und anschließend vom Triethylammoniumchlorid durch Filtrieren befreit; der Filterkuchen wird bis zur Farblosigkeit mit Tetrahydrofuran extrahiert.

Das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt, wobei das Arylhydrazid je nach Kernsubstitution ölig oder aus geeignetem Lösungsmittel kristallin frei gegeben wird.

1a) Ethoxalylphenylhydrazid **27a**^{61,62}

Aus 2,73 g (20 mmol) Oxalsäureethylesterchlorid, 2,2 g Phenylhydrazin 98% (20 mmol) und 2,02 g Triethylamin (20 mmol) gemäß AAV 1, jedoch mit einer Reaktionszeit von 12 Stunden.

Ausbeute	:	46 % (2,37 g), kristallin
Schmelzpunkt	:	119 °C (Diethylether/Ethylacetat) ⁶¹ : 119 °C
IR (KBr)	:	3310 cm ⁻¹ (N ² H), 2980 (N ¹ H), 1750 cm ⁻¹ und 1700 cm ⁻¹ (C=O).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3)	:	δ (ppm) = 1,40 (t, 3H, CH_3); 4,38 (q, 2H, OCH_2); 6,13 (s, 1H, N^1H); 6,84 - 7,25 (m, 5H, arom.); 8,70 (s, 1H, N^2H).
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6)	:	δ (ppm) = 1,30 (t, 3H, CH_3); 4,30 (q, 2H, OCH_2); 6,71 - 7,13 (m, 5H, arom.); 7,91 (s, 1H, N^1H); 10,01 (s, 1H, N^2H).
$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3)	:	δ (ppm) = 14,0 (CH_3); 63,5 (OCH_2); 114,0, 121,9, 129,3 (C tert. arom.); 146,55 (C quart. arom.); 156,3 und 159,7 (C=O).
$\text{C}_{10}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_3$		[208,23]
Ber. [%]	:	C: 57,68 H: 5,81 N: 13,46
Gef. [%]	:	C: 57,48 H: 5,90 N: 13,66

1b) Ethoxalyl-4-chlorphenylhydrazid **27b**⁶³

Aus 2,73 g (20 mmol) Oxalsäureethylesterchlorid, 2,87 g (20 mmol) 4-Chlorphenylhydrazinhydrochlorid und 2,02 g (20 mmol) Triethylamin gemäß AAV 1.

Ausbeute	:	86 % (4,15 g), kristallin
Schmelzpunkt	:	151 °C (Diethylether/Ethylacetat)
IR	:	3260 cm^{-1} (N^2H), 2960 cm^{-1} (N^1H), 1730 cm^{-1} und 1680 cm^{-1} (C=O).
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6)	:	δ (ppm) = 1,25 (t, 3H, CH_3); 4,35 (q, 2H, OCH_2); 7,32 (s, 1H, N^1H); 6,80 - 7,21 (m, 4H arom.); 9,79 (s, 1H, N^2H).
$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3)	:	13,6 (CH_3); 59,9 (OCH_2); 114,7, 115,2, 126,987, 129,2 (C tert., arom.); 150,7 (C quart., arom.); 161,81 und 164,90 (C=O).
$\text{C}_{10}\text{H}_{11}\text{N}_2\text{O}_3\text{Cl}$		[242,67]
Ber. [%]	:	C: 49,50 H: 4,57 N: 11,55
Gef. [%]	:	C: 49,58 H: 4,64 N: 11,48

1c) Ethoxalyl-4-fluorphenylhydrazid **27c**⁶⁴

Aus 2,73 g (20 mmol) Oxalsäureethylesterchlorid, 2,54 g (20 mmol) 4-Fluorphenylhydrazinhydrochlorid und 2,02 g (20 mmol) Triethylamin
AAV 1.

Ausbeute : 51% (2,29 g), kristallin
Schmelzpunkt : 143 °C (Diethylether/ Ethylacetat)
IR : 3280 cm⁻¹ (N²H), 2990 cm⁻¹ (N¹H),
1735 cm⁻¹ und 1680 cm⁻¹ (C=O).
¹H-NMR (CDCl₃) : δ (ppm) = 1,32 (t, 3H, CH₃); 4,39 (q, 2H, OCH₂); 6,79 - 6,92 (m, 4H, arom.),
7,32 (s, 1H, N¹H); 9,82 (s, 1H, N²H).
¹H-NMR (DMSO-d₆) : δ (ppm) = 1,3 (t, 3H, CH₃); 4,3 (q, 2H, OCH₂); 6,75 - 7,2 (m, 4H, arom.);
7,89 (s, 1H, N¹H), 10,08 (s, 1H, N²H).
¹³C-NMR CDCl₃) : 14,0 (CH₃); 63,6 (OCH₂); 115,7, 115,7, 115,8, 116,0 (C tert., arom.);
142,6 (C quart., arom.), 156,4 (C=O);
157,2 (C-F, arom.); 159,6 (C=O).
C₁₀H₁₁N₂O₃F [226,22]
Ber. [%] : C: 53,10 H: 4,90 N: 12,38
Gef. [%] : C: 53,28 H: 5,00 N: 12,44

1d) Ethoxalyl-2-chlorphenylhydrazid **27d**⁶⁵

Aus 2,73 g (20 mmol) Oxalsäureethylesterchlorid, 2,02 g Triethylamin (20 mmol) und 2,87 g (20 mmol) 2-Chlorphenylhydrazinhydrochlorid gemäß AAV 1.

Ausbeute : 96 % (2,78 g), kristallin
Schmelzpunkt : 116 °C (Diethylether/ Ethylacetat)
IR : 3325 cm⁻¹ (N²H), 2985 cm⁻¹ (N¹H),
1750 cm⁻¹ und 1705 cm⁻¹ (C=O).
¹H-NMR (CDCl₃) : δ (ppm) = 1,38 (t, 3H, CH₃); 4,38 (q, 2H, OCH₂); 6,5 (s, 1H, N¹H); 6,85 - 7,48 (m, 4H, arom.); 8,8 (s, 1H, N²H).
¹H-NMR (DMSO-d₆) : 1,3 (t, 3H, CH₃); 4,29 (q, 2H, OCH₂); 6,79 - 7,68 (m, 4H, arom.); 8,1 (s, 1H,

N^1H); 10,12 (s, 1H, N^2H).
 ^{13}C -NMR (DMSO- d_6) : 13,5 (CH_3); 60,7 (OCH_2); 112,8,
 119,8, 127,7, 129,2 (C tert., arom.);
 117,2 (C-Cl, arom.); 143,6 (C
 quart., arom.); 157,2 und 160,0
 (C=O).
 $C_{10}H_{11}N_2O_3Cl$ [242,67]
 Ber. [%] : C: 49,50 H: 4,54 N: 11,55
 Gef. [%] : C: 49,48 H: 4,63 N: 11,40

1e) Ethoxalyl-3-fluorphenylhydrazid 27e⁶⁴

Aus 2,73 g (20 mmol) Oxalsäureethylesterchlorid, 2,54 g (20 mmol) 3-Fluorphenylhydrazinhydrochlorid und 2,02 g (20 mmol) Triethylamin gemäß AAV 1.

Ausbeute : 52 % (2,35 g), kristallin
 Schmelzpunkt : 135 °C (Diethylether/ Ethylacetat)
 IR : 3325 cm^{-1} (N^2H), 2995 cm^{-1} (N^1H),
 1745 cm^{-1} und 1705 cm^{-1} (C=O).
 1H -NMR ($CDCl_3$) : δ (ppm) = 1,40 (t, 3H, CH_3); 4,45 (q,
 2H, OCH_2); 6,25 - 6,65 (m 4H, arom.);
 7,30 (s, 1H, N^1H); 8,80 (s, 1H, N^2H).
 ^{13}C -NMR ($CDCl_3$) : 13,5 (CH_3); 63,2 (OCH_2); 100,6, 107,9,
 108,9, 130,1 (C tert., arom.); 148,0
 (C quart., arom.); 159,1 und 162,0
 (C=O); 164,3 (C-F, arom.).
 $C_{10}H_{11}N_2O_3F$ [226,22]
 Ber. [%] : C: 53,10 H: 4,90 N: 12,38
 Gef. [%] : C: 53,34 H: 5,10 N: 12,57

1f) Ethoxalyl-N-methyl-N-phenylhydrazid 27f⁶⁶

Aus 2,73 g (20 mmol) Oxalsäureethylesterchlorid, 2,44 g N-Methyl-N-phenylhydrazin (20 mmol) und 2,02 g Triethylamin (20 mmol) gemäß AAV 1.

Ausbeute : 65 % (2,88 g), ölig
 Kp. 6,61 mbar : 178 °C

IR	:	3240 cm ⁻¹ (NH), 1740 cm ⁻¹ und 1705 cm ⁻¹ (C=O).
¹ H-NMR (DMSO-d ₆)	:	δ (ppm) = 1,30 (t, 3H, CH ₃); 3,02 (s, 3H, NCH ₃); 4,25 (q, 2H, OCH ₂); 6,78 - 7,21 (m, 5H, arom.); 10,25 (1H, NH).
¹³ C-NMR (CDCl ₃)	:	14,0 (CH ₃); 40,0 (NCH ₃); 63,5 (OCH ₂); 112,6, 113,2, 113,4, 114,2, 130,7 (C tert., arom.); 148,4 (C quart., arom.); 156,3 und 159,7 (C=O).
C ₁₁ H ₁₄ N ₂ O ₃	[222,25]	
Ber. [%]	:	C: 59,45 H: 6,35 N: 12,61
Gef. [%]	:	C: 59,27 H: 6,45 N: 12,44

1g) Ethoxalyl-N,N-dimethylhydrazid **27g**⁶⁷

Aus 2,73 g (20 mmol) Oxalsäureethylesterchlorid, 1,20 g (20 mmol) N,N-Dimethylhydrazin und 2,02 g (20 mmol) Triethylamin gemäß AAV 1.

Ausbeute	:	3,09 g, ölig (96 %)
IR	:	3210 cm ⁻¹ (NH), 1745 cm ⁻¹ und 1695 cm ⁻¹ (C=O).
¹ H-NMR (CDCl ₃)	:	δ (ppm) = 1,40 (t, 3H, CH ₃); 2,70 (s, 6H, N(CH ₃) ₂), 4,34 (q, 2H, OCH ₂), 7,30 (s, 1H, NH).
¹ H-NMR (DMSO-d ₆)	:	δ (ppm) = 1,25 (t, 3H, CH ₃); 3,11 (s, 3H, NCH ₃); 3,40 (s, 3H, NCH ₃), 4,23 (q, 2H, OCH ₂), 9,60 (s, 1H, NH).
¹³ C-NMR (CDCl ₃)	:	14,0 (CH ₃); 37,4 (NCH ₃); 39,5 (NCH ₃); 63,5 (OCH ₂); 155,4 und 157,7 (C=O).
C ₆ H ₁₂ N ₂ O ₃	[160,18]	
Ber. [%]	:	C: 44,99 H: 7,55 N: 17,49
Gef. [%]	:	C: 44,78 H: 7,63 N: 17,31

1h) Ethoxalyl-3,4-dichlorphenylhydrazid **27h**⁶⁸

Aus 2,73 g (20 mmol) Oxalsäureethylesterchlorid, 2,02 g

Triethylamin (20 mmol) und 3,54 g (20 mmol) 3,4-Dichlorphenylhydrazin-hydrochlorid gemäß AAV 1.

Ausbeute : 63 % (3,49 g), kristallin
 Schmelzpunkt : 158 °C (Diethylether/ Ethylacetat)
 IR : 3325 cm⁻¹ (N²H), 2995 cm⁻¹ (N¹H),
 1750 cm⁻¹ und 1710 cm⁻¹ (C=O).
¹H-NMR (CDCl₃) : δ (ppm) = 1,38 (t, 3H, CH₃); 4,38
 (q, 2H, OCH₂); 6,5 (s, 1H, N¹H); 6,85 -
 7,48 (m, 4H, arom.); 8,8 (s, 1H, N²H).
¹H-NMR (DMSO-d₆) : 1,30 (t, 3H, CH₃); 4,29 (q, 2H, OCH₂);
 6,72 - 7,38 (m, 4H, arom.); 8,38 (s,
 1H, N¹H), 10,82 (s, 1H, N²H).
¹³C-NMR (CDCl₃) : 13,7 (CH₃); 62,1 (OCH₂); 115,3,
 126,9, 129,2 (C tert., arom.); 119,8
 und 131,2 (C-Cl arom.); 145,2 (C
 quart., arom.); 156,4 und 159,6
 (C=O).
 C₁₀H₁₀N₂O₃Cl₂ [277,11]
 Ber. [%] : C: 43,34 H: 3,64 N: 10,11
 Gef. [%] : C: 43,26 H: 3,70 N: 10,05

1i) Ethoxalyl-morpholinohydrazid 27i

Aus 2,73 g (20 mmol) Oxalsäureethylesterchlorid, 2,77 g (20 mmol) Morpholinhydrazinhydrochlorid und 2,02 g (20 mmol) Triethylamin gemäß AAV 1.

Ausbeute : 90 % (3,64 g), kristallin
 Schmelzpunkt : 108 °C (Diethylether/ Ethylacetat)
 IR : 3190 cm⁻¹ (NH), 1735 cm⁻¹ und
 1700 cm⁻¹ (C=O).
¹H-NMR (DMSO-d₆) : 1,34 (t, 3H, CH₃); 2,71 (t, 2H, CH₂N);
 2,85 (t, 2H, CH₂N); 3,68 (m, 4H, OCH₂);
 4,28 (q, 2H, OCH₂, Ester); 9,71, 10,02
 (2s, 1H, NH).
¹³C-NMR (DMSO-d₆) : δ (ppm) = 14,0 (CH₃); 18,6 (NCH₂);
 63,5 (OCH₂); 74,8 (OCH₂); 156,3 und
 159,7 (C=O).

$C_8H_{14}N_2O_4$ [202,22]

Ber. [%] : C: 47,52 H: 6,98 N: 13,86

Gef. [%] : C: 47,20 H: 6,96 N: 13,63

10.3 Versuche zu Kapitel 3.3

2) Ethoxalyl-(N¹-benzyloxycarbonyl-N¹-phenyl)-hydrazide 30

Allgemeine Arbeitsvorschrift AAV 2

Ansatzgröße : 10 mmol

Das analysenreine Ethoxalylalkyl/ arylhydrazid **27** wird mit 75 % Überschuß Triethylamin in absolutem Tetrahydro-furan vorgelegt. Eine 50 bzw 95%ige toluenhaltige Lösung Benzylchlorformiat wird in einem dem Hydrazid äquimolaren Ansatzverhältnis dem vorgelegten eisgekühlten Reaktionsgemisch tropfenweise hinzugefügt, wobei sich die Lösung eintrübt.

Unter dünn-schichtchromatographischer Kontrolle wird die Mischung 4 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Das Reaktionsprodukt wird durch Filtration unter erschöpfender Extraktion des Filterkuchens mit Tetrahydrofuran vom Triethylammoniumchlorid befreit und die nunmehr klare Lösung schonend im Vakuum eingedampft. Das so gewonnene ölige Hydrazid (mit Ausnahme der Verbindung **30c**) weist in der Regel noch keine Analysenreinheit auf, so daß sich die folgende Aufarbeitung anschließt.

Reinigung :

Der ölige Rückstand wird in wenig Dichlormethan aufgenommen und an Kieselgel chromatographiert (Säulen-Ø : 2 cm, Füllhöhe : 15 cm). Nach erster Elution mit Dichlormethan (1 mmol Produkt entspricht ca.10 ml Dichlormethan) eluiert man mit einem Diethylether-Dichlormethan-Gemisch (1 : 3), wobei der Verdampfungsrückstand der vorangegangenen Dichlormethanfraktion nochmals in beschriebener Weise chromatographiert wird.

Bei dem Verdampfen des ersten Diethylether-Dichlormethan-Extrakts resultiert ein schwach gelbliches Öl; bei der nochmaligen SC des Dichlormethanextrakts (s.o.) erhält man nach einer Dichlormethan-fraktion, die verworfen wird (1 mmol Produkt entspricht ca. 5 ml Dichlormethan) nach Extraktion mit o.g. Diethylether-Dichlormethan-Gemisch ein weiteres Drittel analysenreinen Produkts.

2a) Ethoxalyl-(N¹-benzyloxycarbonyl-N¹-phenyl)-hydrazid **30a**

Aus 2,08 g (10 mmol) Ethoxalylphenylhydrazid **27a**, 3,41 g (10 mmol) Benzylchlorformiat einer 50 %igen Lösung in Toluol und 1,77 g (17,5 mmol) Triethylamin nach AAV 2.

Ausbeute	:	3,28 g öliges Rohprodukt 49% (1,67 g), ölig nach Säulen- chromatographie
IR (Film)	:	3275 cm ⁻¹ (NH), 1715 cm ⁻¹ (C=O).
¹ H-NMR (DMSO-d ₆)	:	δ (ppm) = 1,28 (t, 3H CH ₃); 4,28 (q, 2H, OCH ₂); 5,20 (s, 2H, OCH ₂); 7,25 - 7,45 (m, 10H arom.); 11,25 (s, 1H, NH).
¹ H-NMR (CDCl ₃)	:	δ (ppm) = 1,35 (t, 3H, CH ₃); 4,33 (q, 4H, OCH ₂); 5,22 (s, 2H, OCH ₂); 7,23 - 7,45 (m, 10H arom.); 9,19 (s, 1H, NH).
¹³ C-NMR	:	δ (ppm) = 14,6 (CH ₃); 63,5 und 66,6 (OCH ₂); 127,4, 127,9, 128,1, 128,2, 128,5, 128,7, 129,5, 130,6 (C tert., aromat.); 133,3 und 136,2 (C quart., aromat.); 151,3 und 155,6 (C=O).
C ₁₈ H ₁₈ N ₂ O ₅		[342,36]
Ber.[%]	:	C : 63,15 H : 5,30 N : 8,18
Gef.[%]	:	C : 62,98 H : 5,55 N : 8,10

2b) Ethoxalyl-(N¹-benzyloxycarbonyl-N¹-2-chlorphenyl)-hydrazid **30b**

Aus 2,43 g (10 mmol) Ethoxalyl-2-chlorphenylhydrazid **27d**, 3,41 g (10 mmol) Benzylchlorformiat einer 50 %igen Lösung in Toluol und

1,77 g (17,5 mmol) Triethylaminin nach AAV 2.

Ausbeute	:	83% (3,13 g), ölig
IR (Film)	:	3330 cm ⁻¹ (NH), 1725 cm ⁻¹ (C=O).
¹ H-NMR (CDCl ₃)	:	δ (ppm) = 1,32 (t, 3H, CH ₃); 4,33 (q, 2H, OCH ₂), 5,28 (s, 2H, OCH ₂); 7,05 - 7,35 (m, 9H, arom.); 9,12 (s, 1H, NH).
¹ H-NMR (DMSO-d ₆)	:	δ (ppm) = 1,30 (t, 3H, CH ₃); 4,28 (q, 2H, OCH ₂); 5,28 (s, 2H, OCH ₂); 7,24 - 7,43 (m, 9H, arom.); 11,75 (s, 1H, NH).
¹³ C-NMR (DMSO-d ₆)	:	δ (ppm) = 13,7 (CH ₃); 62,5 und 67,8 (OCH ₂); 125,2 (C-Cl arom.), 127,2, 127,6, 128,1, 128,1, 128,2, 128,8, 128,9, 129,9, 131,5 (C tert., arom.), 135,6 und 138,0 (C quart., arom.); 152,9 und 159,4 (C=O).
C ₁₈ H ₁₇ N ₂ O ₅ Cl	[376,80]	
Ber.[%]	:	C: 57,38 H: 4,55 N: 7,44
Gef.[%]	:	C: 57,30 H: 4,98 N: 7,76

2c) Ethoxalyl-(N¹-benzyloxycarbonyl-N¹-4-chlorphenyl)-hydrazid
30c

Aus 2,43 g (10 mmol) Ethoxalyl-4-chlorphenylhydrazid **27b**, 3,41 g (10 mmol) Benzylchlorformiat einer 50 %igen Lösung in Toluol und 1,77 g (17,5 mmol) Triethylaminin nach AAV 2.

Ausbeute	:	94% (3,54 g), kristallin
Schmelzpunkt	:	80 °C
IR (KBr)	:	3275 cm ⁻¹ (NH), 1715 cm ⁻¹ , 1725 cm ⁻¹ und 1745 cm ⁻¹ (C=O).
¹ H-NMR (DMSO-d ₆)	:	δ (ppm) = 1,28 (t, 3H, CH ₃); 4,29 (q, 2H, OCH ₂); 5,21 (s, 2H, CH ₂); 7,33 - 7,37 (m 9H, arom.); 11,83 (s, 1H, NH).
¹³ C-NMR (DMSO-d ₆)	:	δ (ppm) = 14,6 (CH ₃); 63,5 und 66,6 (OCH ₂); 123,2 (C-Cl arom.); 128,3, 128,9, 129,3, 129,6 (C tert., arom.); 136,7 und 140,6 (C quart., arom.); 153,9 und 157,1 (C=O).

$C_{18}H_{17}N_2O_5Cl$	[376,80]				
Ber.[%]	:	C: 57,38	H: 4,55	N: 7,44	Cl: 9,41
Gef.[%]	:	C: 57,60	H: 4,64	N: 7,51	Cl: 9,48

2d) Ethoxalyl-(N¹-benzyloxycarbonyl-N¹-3-fluorphenyl)-hydrazid
30d

Aus 2,26 g (10 mmol) Ethoxalyl-3-fluorphenylhydrazid **27e**, 3,41 g (10 mmol) Benzylchlorformiat einer 50 %igen Lösung in Toluol und 1,77 g (17,5 mmol) Triethylamin nach AAV 2.

Ausbeute	:	2,63 g, öliges (Rohprodukt)
		34 % (1,22 g), ölig nach Reinigung
IR (Film)	:	3290 cm^{-1} (NH), 1720 cm^{-1} (C=O).
¹ H-NMR (DMSO-d ₆)	:	δ (ppm) = 1,25 (t, 3H, CH ₃); 4,30 (q, 2H, OCH ₂); 5,19 (s, 2H, CH ₂); 7,22 - 7,50 (m, 9H, arom.); 11,85 (s, 1H, NH).
¹³ C-NMR (DMSO-d ₆)	:	δ (ppm) = 14,6 (CH ₃); 63,4 und 66,7 (OCH ₂); 116,4, 118,2, 127,7, 128,8, 130,7 (C tert., arom.); 135,5 und 137,1 (C quart., arom.); 155,9 und 159,8 (C=O); 164,5 (C-F, arom.).

$C_{18}H_{17}N_2O_5F$	[360,35]			
Ber.[%]	:	C: 60,00	H: 4,76	N: 7,78
Gef.[%]	:	C: 59,62	H: 4,95	N: 7,63

2e) Ethoxalyl-(N¹-benzyloxycarbonyl-N¹-4-fluorphenyl)-hydrazid
30e

Aus 2,26 g (10 mmol) Ethoxalyl-4-fluorphenylhydrazid **27c**, 3,41 g (10 mmol) Benzylchlorformiat einer 50 %igen Lösung in Toluol und 1,77 g (17,5 mmol) Triethylamin nach AAV 2.

Ausbeute	:	95 % (3,42 g), ölig
IR (Film)	:	3285 cm^{-1} (NH), 1720 cm^{-1} (C=O).
¹ H-NMR (DMSO-d ₆)	:	δ (ppm) = 1,25 (t, 3H, CH ₃); 4,30 (q, 2H, OCH ₂); 5,19 (s, 2H, CH ₂); 7,22 - 7,50 (m, 9H, arom.); 11,85 (s, 1H, NH).

^{13}C -NMR (DMSO- d_6) : δ (ppm) = 13,7 (CH_3); 62,5 und 67,4 (OCH_2); 115,4, 115,6, 127,3, 127,9, 128,3 (C tert., arom.); 135,9 und 137,1 (C quart., arom.); 153,2 (C-F, arom.); 156,1 und 159,2 (C=O).

$\text{C}_{18}\text{H}_{17}\text{N}_2\text{O}_5\text{F}$ [360,35]

Ber.[%] : C: 60,00 H: 4,76 N: 7,78

Gef.[%] : C: 59,86 H: 4,74 N: 7,68

2f) Ethoxalyl-(N^1 -benzyloxycarbonyl- N^1 -3,4-dichlorphenyl)-hydrazid **30f**

Aus 2,73 g (10 mmol) Ethoxalyl-3,4-dichlorphenylhydrazid **27h**, 3,41 g (10 mmol) Benzylchlorformiat einer 50 %igen Lösung in Toluol und 1,77 g (17,5 mmol) Triethylamin nach AAV 2.

Ausbeute : 94 % (3,87 g), ölig

IR (Film) : 3285 cm^{-1} (NH), 1715 cm^{-1} (C=O).

^1H -NMR (DMSO- d_6) : δ (ppm) = 1,28 (t, 3H, CH_3); 4,29 (q, 2H, OCH_2); 5,22 (s, 2H, CH_2); 7,33 - 7,39, (m 9H, arom.); 11,81 (s, 1H, NH).

^{13}C -NMR (DMSO- d_6) : δ (ppm) = 14,7 (CH_3); 63,2 und 66,9 (OCH_2); 128,0, 128,9, 129,3, 129,5 (C tert., arom.); 131,7 und 138,1 (C quart., arom.); 156,9 und 159,4 (C=O).

$\text{C}_{18}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_5\text{Cl}_2$ [411,25]

Ber.[%] : C: 52,57 H: 3,92 N: 6,81 Cl: 17,24

Gef.[%] : C: 52,98 H: 3,99 N: 6,82 Cl: 17,53

10.4 Versuche zu Kapitel 3.4

Allgemeine Arbeitsvorschrift AAV 3

Die Ethoxalylarylhydrazide **27f**, **g** bzw. **27i** werden mit 4-Dimethylaminopyridin in absolutem Tetrahydrofuran vorgelegt. Eine äquimolare Menge Phenylisocyanat wird zügig dem Reaktionsgemisch beigefügt und unter Ausschluß von Umgebungsfeuchtigkeit ca. 6 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Mäßiges Erwärmen des Adduktes, bzw. Zusatz einiger Tropfen Triethylamin forciert den Ringschluß, wobei zur Quantifizierung eine dünnschichtchromatographische Kontrolle geeignet - ist.

Nach vollständiger Ringschlußreaktion, worüber ein aus dem Reaktionsansatz aufgenommenes Infrarotspektrum Aufschluß gibt, wird die Lösung schonend eingedampft und das Parabansäurederivat aus einem geeigneten Lösungsmittel zur Kristallisation gebracht. Weist das isolierte Kristallisat noch Verunreinigungen auf, so wird es folgender säulenchromatographischer Aufarbeitung unterworfen.

Reinigung der 1-Aminoparabansäuren **32,33**

Das Rohprodukt wird in wenig Dichlormethan aufgenommen und an Kieselgel chromatographiert (Säulen-Ø : 2 cm; Füllhöhe : 15 cm). Elution mit einem Ethylacetat/ n-Hexan-Gemisch (1:4) ergibt analysenreines Material.

10.4.1 Versuche zu Kapitel 3.4.1

3a) 1-Dimethylamino-3-phenylparabansäure **1**³⁰

Aus 1,60 g (10 mmol) Ethoxalyl-N,N-dimethylhydrazid **27g**, 1,19 g (10 mmol) Phenylisocyanat und einer katalytischen Menge 4-Dimethylaminopyridin nach AAV 3. Reinigung erfolgt abweichend von AAV 3 durch Umkristallisieren aus absolutem Ethanol.

Ausbeute	:	26 % (0,61 g), kristallin, farblos
Schmelzpunkt	:	127 °C (Ethanol)

		³⁰ : 129,5 - 130 °C
IR (KBr)	:	1795 cm ⁻¹ , 1780 cm ⁻¹ und 1744 cm ⁻¹ (C=O).
¹ H-NMR (CDCl ₃)	:	δ (ppm) = 3,05 (s, 6H, (NCH ₃) ₂); 7,40 - 7,53 (m, 5H, arom.).
¹ H-NMR (d ₆ DMSO)	:	δ (ppm) = 2,87 (s, 6H, (NCH ₃) ₂); 7,38 -7,58 (m, 5H, arom.).
¹³ C-NMR (CDCl ₃)	:	δ (ppm) = 44,9 (CH ₃ ,); 47,2 (CH ₃ ,); 125,8, 129,0, 129,2, 129,5 (C tert., aromat.); 129,6 (C quart. arom.); 150,9 , 154,3 und 154,7 (C=O).
C ₁₁ H ₁₁ N ₃ O ₃	[233,24]	
Ber.[%]	:	C: 56,65 H: 4,75 N: 18,02
Gef.[%]	:	C: 56,36 H: 5,08 N: 17,83

3b) 1-(N-Methyl-N-phenylamino)-3-phenylparabansäure 32

Aus 2,22 g (10 mmol) Ethoxalyl-N-methyl-N-phenylhydrazid **27f**, 1,19 g (10 mmol) Phenylisocyanat und einer katalytischen Menge 4-Dimethylaminopyridin nach AAV 3.

Ausbeute	:	22 % (0,65 g), kristallin, gelb
Schmelzpunkt	:	148 °C (Dichlormethan/ Petrolether)
IR (KBr)	:	1730 cm ⁻¹ , 1760 cm ⁻¹ und 1775 cm ⁻¹ (C=O);
¹ H-NMR (CDCl ₃)	:	δ (ppm) = 3,45 (s, 3H, NCH ₃); 6,83 - 7,44 (m, 10H, arom.).
¹ H-NMR (DMSO-d ₆)	:	δ (ppm) = 3,31 (s, 3H, NCH ₃ ,); 6,88 -, 7,44 (m, 10H, arom.).
¹³ C-NMR (CDCl ₃)	:	δ (ppm) = 40,0 (NCH ₃ ,); 114,1, 122,2, 125,7, 129,3, 129,5, 129,6 (C tert., arom.); 146,7 (C quart., aromat.); 150,6, 154,0 und 154,5 (C=O).
C ₁₆ H ₁₃ N ₃ O ₃	[295,31]	
Ber.[%]	:	C: 65,08 H: 4,44 N: 14,23
Gef.[%]	:	C: 64,82 H: 4,45 N: 13,95

3c) 1-(4'-Morpholino)-3-phenylparabansäure 33

Aus 2,02 g (10 mmol) Morpholinohydrazid **27i**, 1,19 g (10 mmol) Phenylisocyanat und einer katalytischen Menge 4-Dimethylaminopyridin nach AAV 3.

Ausbeute	:	52% (1,43 g), kristallin
Schmelzpunkt	:	182°C (Dichlormethan/ Petrolether)
IR (KBr)	:	1744 cm ⁻¹ (C=O).
¹ H-NMR (CDCl ₃)	:	δ (ppm) = 3,40 (d, 4H, NCH ₂); 3,85 (d, 4H, OCH ₂); 7,35 - 7,55 m, 5H, arom.
¹³ C-NMR (DMSO-d ₆)	:	δ (ppm) = 51,8 (NCH ₂); 66,3 (OCH ₂); 118,1, 126,6, 128,6, 128,7, 129,0, (C tert., arom.); 130,3 (C quart., arom.); 151,5, 155,3 und 155,4 (C=O).
C ₁₃ H ₁₃ N ₃ O ₄	[275,28]	
Ber.[%]	:	C: 56,72 H: 4,76 N: 15,27
Gef.[%]	:	C: 56,84 H: 4,87 N: 14,90

10.4.2 Versuche zu Kapitel 3.4.5

4) 1-(N-Benzyloxycarbonyl-N-phenylamino)-3-phenylparabansäuren **34**

Allgemeine Arbeitsvorschrift AAV 4

Das Ethoxalyl-(N¹-benzyloxycarbonyl-N¹-phenyl)-hydrazid **30** wird zusammen wenig 4-Dimethylaminopyridin in absolutem Tetrahydrofuran vorgelegt. Eine äquimolare Menge Phenylisocyanat wird zügig dem Reaktionsgemisch beigefügt und unter Ausschluß von Umgebungsfeuchtigkeit ca. 6 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Mäßiges Erwärmen des Adduktes, bzw. Zusatz einiger Tropfen Triethylamin forciert den Ringschluß.

Nach Beendigung der Umsetzung, worüber ein aus dem Reaktionsansatz aufgenommenes Infrarotspektrum Aufschluß gibt, wird die Lösung schonend eingedampft und das Paraban-säurederivat aus einem geeigneten Lösungsmittel zur Kristallisation gebracht. Weist das isolierte Kristallisat noch Verunreinigungen auf,

so wird es folgender säulenchromatographischer Aufarbeitung unterworfen.

Reinigung der 1-(N-Benzoyloxycarbonyl-N-phenylamino)-3-phenylparabansäuren:

Das cyclische Rohprodukt wird in wenig Dichlormethan gelöst und an Kieselgel chromatographiert. Elution mit einem Ethylacetat/ n-Hexan -Gemisch (1:4) ergibt analysenreines Material.

4a) 1-(N-Benzoyloxycarbonyl-N-phenylamino)-3-phenylparabansäure 34a

Aus 3,42 g (10 mmol) Ethoxalyl-(N¹-benzyloxycarbonyl-N¹-phenyl)-hydrazid **30a**, 1,19 g (10 mmol) Phenylisocyanat und einer katalytischen Menge 4-Dimethylaminopyridin nach AAV 4.

Ausbeute	:	24 % (1,00 g), kristallin
Schmelzpunkt	:	147°C (Dichlormethan/ Petrolether)
IR (KBr)	:	1800 cm ⁻¹ , 1765 cm ⁻¹ und 1730 cm ⁻¹ (C=O).
¹ H-NMR (DMSO-d ₆)	:	δ(ppm) = 5,30 (s, 2H, OCH ₂); 7,39 - 7,58 (m, 15 H, arom.).
¹ H-NMR (CDCl ₃)	:	δ(ppm) = 5,21 (s, 2H, OCH ₂); 7,20 - 7,59 (m, 15 H, arom.).
¹³ C-NMR (CDCl ₃)	:	δ(ppm) = 69,6 (CH ₂); 125,8, 127,7, 127,9, 128,6, 129,5, 129,6, 130,0 (C tert., arom.); 132,7 und 130,7 (C quart., arom.); 150,1, 154,7 und 155,35 (C=O).
C ₂₃ H ₁₇ N ₃ O ₅		[415,42]
Ber.[%]	:	C: 66,50 H: 4,12 N: 10,12
Gef.[%]	:	C: 65,56 H: 4,20 N: 10,40

4b) 1-(N-Benzoyloxycarbonyl-N-4'-chlorphenylamino)-3-phenylparabansäure 34b

Aus 3,76 g (10 mmol) Ethoxalyl-(N¹-benzyloxycarbonyl-N¹-4-

chlorphenyl)-hydrazid **30c**, 1,19 g (10 mmol) Phenylisocyanat und einer katalytischen Menge 4-Dimethylaminopyridin nach AAV 4.

Ausbeute	:	71 % (3,19 g), kristallin
Schmelzpunkt	:	161 °C (Dichlormethan/ Petrolether)
IR (KBr)	:	1800 cm ⁻¹ , 1760 cm ⁻¹ und 1725 cm ⁻¹ (C=O).
¹ H-NMR (CDCl ₃)	:	δ(ppm) = 5,28 (s, 2H, OCH ₂); 7,19 - 7,52 (m, 14H, arom.).
¹³ C-NMR (DMSO-d ₆)	:	δ(ppm) = 68,8 (CH ₂); 126,6, 127,4, 127,7, 128,3, 128,4, 129,2, 129,3, 129,6 (C tert., arom.); 132,5 (C- Cl arom.); 135,1 und 137,3 (C quart., arom.); 150,3, 151,3, 154,0 (C=O).
C ₂₃ H ₁₆ N ₃ O ₅ Cl	[449,86]	
Ber.[%]	:	C: 61,41 H: 3,59 N: 9,34 Cl: 7,88
Gef.[%]	:	C: 60,83 H: 3,61 N: 9,15 Cl: 8,03

4c) 1-(N-Benzyloxycarbonyl-N-phenylamino)-3-(4'-chlorphenyl)-parabansäure **34c**

Aus 3,42 g (10 mmol) Ethoxalyl-(N¹-benzyloxycarbonyl-N¹-phenyl)-hydrazid **30a**, 1,53 g (10 mmol) 4-Chlorphenylisocyanat und einer katalytischen Menge 4-Dimethylaminopyridin nach AAV 4.

Ausbeute	:	65 % (2,92 g), kristallin
Schmelzpunkt	:	140 °C (Dichlormethan/ Petrolether)
IR (KBr)	:	1730 cm ⁻¹ , 1765 cm ⁻¹ und 1800 cm ⁻¹ (C=O).
¹ H-NMR (CDCl ₃)	:	δ(ppm) = 5,21 (s, 2H, OCH ₂); 7,23 - 7,61 (m, 14H, arom.).
¹³ C-NMR (DMSO-d ₆)	:	δ(ppm) = 69,8 (CH ₂); 119,0, 122,6, 127,6, 128,6, 129,3, 129,4 129,6, 130,1, 130,3 (C tert., arom.); 136,1 und 138,2 (C quart., arom.); 151,3, 152,9 und 155,0 (C=O).
C ₂₃ H ₁₆ N ₃ O ₅ Cl	[449,86]	
Ber.[%]	:	C: 61,41 H: 3,59 N: 9,34
Gef.[%]	:	C: 61,40 H: 3,67 N: 9,21

4d) 1-(N-Benzyloxycarbonyl-N-2'-chlorphenylamino)-3-phenylparabansäure 34d

Aus 3,76 g (10 mmol) Ethoxalyl-(N¹-benzyloxycarbonyl-N¹-2-chlorphenyl)-hydrazid **30b**, 1,19 g (10 mmol) Phenylisocyanat und einer katalytischen Menge 4-Dimethylaminopyridin nach AAV 4.

Ausbeute	:	62 % (2,78 g), kristallin
Schmelzpunkt	:	97 °C (Dichlormethan/ Petrolether)
IR (KBr)	:	1725 cm ⁻¹ , 1760 cm ⁻¹ und 1795 cm ⁻¹ (C=O).
¹ H-NMR (DMSO-d ₆)	:	δ(ppm) = 5,29 (s, 2H, OCH ₂); 7,35 - 7,65 (m, 14 H, arom.)
¹ H-NMR (CDCl ₃)	:	δ(ppm) = 5,21 (s, 2H, OCH ₂); 7,21 - 7,72 (m, 14 H, arom.)
¹³ C-NMR (CDCl ₃)	:	δ(ppm) = 69,8 (CH ₂); 118,5 (C-Cl arom.); 125,3, 125,8, 127,9, 128,2, 128,7, 129,0, 129,2, 129,5, 129,8 (C tert., arom.); 133,6, 134,6 und 137,2 (C quart., arom.); 150,0, 152,7, 153,4 und 208,12 (C=O).
C ₂₃ H ₁₆ N ₃ O ₅ Cl	[449,86]	
Ber.[%]	:	C: 61,41 H: 3,59 N: 9,35 Cl: 7,88
Gef.[%]	:	C: 61,41 H: 3,84 N: 9,50 Cl: 7,39

4e) 1-(N-Benzyloxycarbonyl-N-4'-fluorphenylamino)-3-phenylparabansäure 34e

Aus 3,60 g (10 mmol) Ethoxalyl-(N¹-benzyloxycarbonyl-N¹-4-fluorphenyl)-hydrazid **30e**, 1,19 g (10 mmol) Phenylisocyanat und einer katalytischen Menge 4-Dimethylaminopyridin nach AAV 4.

Ausbeute	:	61 % (2,64 g), kristallin
Schmelzpunkt	:	148 °C (Dichlormethan/ Petrolether)
IR (KBr)	:	1725 cm ⁻¹ , 1760 cm ⁻¹ und 1800 cm ⁻¹ (C=O).
¹ H-NMR (CDCl ₃)	:	δ (ppm) = 5,21 (s, 2H, OCH ₂); 7,09 - 7,58 (m, 14 H, arom.)
¹³ C-NMR (CDCl ₃)	:	δ (ppm) = 69,7 (CH ₂); 116,5, 116,7,

125,8, 127,7, 128,0, 129,5, 130, 2
 (C tert., aromat.); 129,7, 134,7 und
 135,2 (C quart., aromat.); 150,4 (C=O);
 152,3 (C-F, aromat.); 153,2 und 154,0
 (C=O).

$C_{23}H_{16}N_3O_5F$ [433,41]
 Ber.[%] : C: 63,74 H: 3,72 N: 9,70
 Gef.[%] : C: 63,75 H: 3,80 N: 9,76

4f) 1-(N-Benzoyloxycarbonyl-N-2'-chlorphenylamino)-3-(4''-chlorphenyl)-parabansäure 34f

Aus 3,76 g (10 mmol) Ethoxalyl-(N¹-benzyloxycarbonyl-N¹-2-chlorphenyl)-hydrazid **30b**, 1,53 g (10 mmol) 4-Chlorphenylisocyanat und einer katalytischen Menge 4-Dimethylaminopyridin nach AAV 4.

Ausbeute : 69 % (3,34 g), kristallin
 Schmelzpunkt : 145 °C (Dichlormethan/ Petrolether)
 IR (KBr) : 1730 cm⁻¹, 1765 cm⁻¹ und 1800 cm⁻¹
 (C=O).

¹H-NMR (DMSO-d₆) : δ (ppm) = 5,28 (s, 2H, OCH₂); 7,25 - 7,68 (m, 13H, aromat.).

¹H-NMR (CDCl₃) : δ (ppm) = 5,19 (s, 2H, OCH₂); 7,13 - 7,71 (m, 13H, aromat.).

¹³C-NMR (CDCl₃) : δ(ppm) = 68,0 (CH₂); 118,9 (C-Cl aromat.); 127,0, 127,9, 128,0, 128,6, 129,7, 129,9, 130,9 (C tert., aromat.);

133,9, 134,9 und 136,2 (C quart., aromat.); 151,5, 152,7 und 153,4 (C=O).

$C_{23}H_{15}N_3O_5Cl_2$ [484,30]
 Ber.[%] : C: 57,04 H: 3,12 N: 8,68
 Gef.[%] : C: 56,84 H: 3,38 N: 8,49

4g) 1-(N-Benzoyloxycarbonyl-N-3'-fluorphenylamino)-3-(4''-fluorphenyl)-parabansäure 34g

Aus 3,60 g (10 mmol) Ethoxalyl(N¹-benzyloxycarbonyl-N¹-3-fluorphenyl)-hydrazid **30d**, 1,37 g (10 mmol) 4-Fluorphenylisocyanat und einer katalytischen Menge 4-Dimethylaminopyridin nach AAV 4.

Ausbeute	:	59 % (2,66 g), kristallin
Schmelzpunkt	:	107 °C (Dichlormethan/ Petrolether)
IR (KBr)	:	1730 cm ⁻¹ , 1765 cm ⁻¹ und 1800 cm ⁻¹ (C=O).
¹ H-NMR (DMSO-d ₆)	:	δ (ppm) = 5,29 (s, 2H, OCH ₂); 7,31 - 7,50 (m, 13H, arom.).
¹ H-NMR (CDCl ₃)	:	δ (ppm) = 5,18 (s, 2H, OCH ₂); 7,01 - 7,42 (m, 13H, arom.).
¹³ C-NMR (CDCl ₃)	:	δ (ppm) = 69,9 (CH ₂); 116,6, 116,8, 118,2, 127,8, 127,9, 128,8, 130,7 (C tert., arom.); 134,5, 139,7 und 139,8 (C quart., arom.), 150,0 (C-F arom.); 153,4, 161,4 und 163,9 (C=O).
C ₂₃ H ₁₅ N ₃ O ₅ F ₂	[451,40]	
Ber.[%]	:	C: 61,20 H: 3,35 N: 9,31
Gef.[%]	:	C: 61,04 H: 3,68 N: 8,92

4h) 1-(N-Benzoyloxycarbonyl-N-phenylamino)-3-(4'-fluorphenyl)-parabansäure 34h

Aus 3,42 g (10 mmol) Ethoxalyl(N¹-benzyloxycarbonyl-N¹-phenyl)-hydrazid **30a**, 1,37 g (10 mmol) 4-Fluorphenylisocyanat und einer katalytischen Menge 4-Dimethylaminopyridin nach AAV 4.

Ausbeute	:	37 % (1,60 g), kristallin
Schmelzpunkt	:	135 °C (Dichlormethan/ Petrolether)
IR (KBr)	:	1730 cm ⁻¹ , 1760cm ⁻¹ und 1800 cm ⁻¹ (C=O).
¹ H-NMR (DMSO-d ₆)	:	δ(ppm) = 5,29 (s, 2H, OCH ₂); 7,30 - 7,55 (m, 14H, arom.).
¹³ C-NMR (DMSO-d ₆)	:	δ (ppm) = 69,62 (CH ₂); 117,2, 117,4,

120,0, 128,6, 129,2, 129,4, 130,0,
130,1 (C tert., arom.); 126,8, 136,2
und 139,4 (C quart., arom.); 151,4
(C-F arom.); 155,2, 161,9 und
163,8 (C=O).

$C_{23}H_{16}N_3O_5F$ [433,41]
Ber.[%] : C: 63,74 H: 3,72 N: 9,70
Gef.[%] : C: 63,83 H: 3,73 N: 9,91

4i) 1-(N-Benzoyloxycarbonyl-N-3'-fluorphenylamino)-3-phenylparabansäure 34i

Aus 3,60 g (10 mmol) Ethoxalyl-(N¹-benzyloxycarbonyl-N¹-3-fluorphenyl)-hydrazid **30d**, 1,19 g (10 mmol) Phenylisocyanat und einer katalytischen Menge 4-Dimethylaminopyridin nach AAV 4.

Ausbeute : 38 % (1,65 g), kristallin
Schmelzpunkt : 161 °C (Dichlormethan/ Petrolether)
IR (KBr) : 1720 cm⁻¹, 1760 cm⁻¹ und 1800 cm⁻¹
(C=O).
¹H-NMR (CDCl₃) : δ (ppm) = 5,29 (s, 2H, OCH₂); 7,31 -
7,50 (m, 14 H, arom.).
¹³C-NMR (CDCl₃) : δ (ppm) = 69,51 (CH₂); 116,6, 116,9,
118,2, 127,8, 127,9, 128,5, 130,1
(C tert., arom.); 134,5, 139,9 und
140,0 (C quart., arom.); 150,0, 155,4
und 156,8 (C=O); 163,9 (C-F arom.).

$C_{23}H_{16}N_3O_5F$ [433,41]
Ber.[%] : C: 63,74 H: 3,72 N: 9,70
Gef.[%] : C: 63,63 H: 3,62 N: 10,02

4j) 1-(N-Benzoyloxycarbonyl-N-3',4'-dichlorphenylamino)-3-phenylparabansäure 34j

Aus 4,11 g (10 mmol) Ethoxalyl-(N¹-benzyloxycarbonyl-N¹-3,4-dichlorphenyl)-hydrazid **30f**, 1,19 g (10 mmol) Phenylisocyanat und einer katalytischen Menge 4-Dimethylaminopyridin nach AAV 4.

Ausbeute : 64 % (3,10 g), kristallin
 Schmelzpunkt : 137 °C Dichlormethan/ Petrolether)
 IR (KBr) : 1730 cm⁻¹, 1765 cm⁻¹ und 1800 cm⁻¹
 (C=O).
¹H-NMR (DMSO-d₆) : δ(ppm) = 5,31 (s, 2H, OCH₂); 7,36 -
 7,81 (m, 13 H, arom.).
¹³C-NMR (DMSO-d₆) : δ(ppm) = 69,2 (CH₂); 124,9, 126,6,
 127,8, 128,4, 128,4, 129,3 130,9
 (C tert., arom.); 131,3 (C quart.,
 arom.), 126,1 und 129,6 (C-Cl
 arom.); 134,9 und 138,1 (C quart.,
 arom.); 151,5, 153,9 und 154,0 (C=O).
 C₂₃H₁₅N₃O₅Cl₂ [484,30]
 Ber.[%] : C: 57,04 H: 3,12 N: 8,68 Cl: 14,64
 Gef.[%] : C: 56,70 H: 3,16 N: 8,62 Cl: 14,54

4k) 1-(N-Benzyloxycarbonyl-N-3',4'-dichlorphenylamino)-3-(4''-chlorphenyl)-parabansäure 34k

Aus 4,11 g (10 mmol) Ethoxalyl-(N¹-benzyloxycarbonyl-N¹-3,4-dichlorphenyl)-hydrazid **30f**, 1,53 g (10 mmol) 4-Chlorphenylisocyanat und einer katalytischen Menge 4-Dimethylaminopyridin nach AAV 4.

Ausbeute : 52 % (2,70 g), kristallin
 Schmelzpunkt : 159 °C
 IR (KBr) : 1730 cm⁻¹, 1760 cm⁻¹ und 1800 cm⁻¹
 (C=O).
¹H-NMR (CDCl₃) : δ(ppm) = 5,31 (s, 2H, OCH₂); 7,36 -
 7,80 (m, 12 H, arom.).
¹³C-NMR (DMSO-d₆) : δ(ppm) = 69,2 (CH₂); 125,1, 126,4,
 127,8, 128,3, 128,4, 128,42 129,4,
 130,9 (C tert., arom.); 131,3, 134,9
 und 138,1 (C quart., arom.); 151,5
 153,7 und 153,8 (C=O).
 C₂₃H₁₄N₃O₅Cl₃ [518,74]
 Ber.[%] : C: 53,25 H: 2,72 N: 8,10 Cl: 20,50
 Gef.[%] : C: 53,04 H: 2,79 N: 8,05 Cl: 20,56

10.5 Versuche zu Kapitel 3.5

10.5.1 Versuche zu Kapitel 3.5.1

5) Deblockierung der 1-(N-Benzyloxycarbonyl-N-phenyl)-amino-3-phenylparabansäuren **34** zu 1-Phenylamino-3-phenylparabansäuren **1**

Allgemeine Arbeitsvorschrift AAV 5

Ansatzgröße : 2,5 mmol

Die betreffende Parabansäure **34** wird in Dichlormethan gelöst und mit einem äquimolaren Gemisch aus Thioanisol und Trifluormethansulfonsäure im Überschuß (1:6) versetzt. Der Ansatz wird unter dünnschichtchromatographischer Kontrolle 4 Stunden bei Raumtemperatur gerührt oder ggf. unter Erwärmung auf 40 °C für ca. 3 Stunden. Anschließend wird mit einer gesättigten Natriumcarbonatlösung neutralisiert und mit Dichlormethan erschöpfend extrahiert.

Die organische Phase wird mit Magnesiumsulfat getrocknet und anschließend schonend vom Lösungsmittel befreit.

5a) 1-Phenylamino-3-phenylparabansäure 1a

Aus 1,04 g (2,5 mmol) 1-(N-Benzyloxycarbonyl-N-phenylamino)-3-phenylparabansäure **34a**, 1,55 g (12,50 mmol) Thioanisol und 1,88 g (12,50 mmol) Trifluormethansulfonsäure gemäß AAV 5.

Ausbeute	:	67% (0,47 g), kristallin, hellgelb
Schmelzpunkt	:	188 °C (Petrolether/ Dichlormethan)
IR (KBr)	:	3300 cm ⁻¹ (NH), 1735 cm ⁻¹ (C=O).
¹ H-NMR (DMSO-d ₆)	:	δ (ppm) = 6,83 - 7,58 (m, 10H, arom.); 8,70 (s, 1H, NH).
¹³ C-NMR (DMSO-d ₆)	:	δ (ppm) = 112,7, 120,1, 126,7, 128,7, 128,7 129,0, 130,4 (C tert., arom.); 146,1 (C quart., arom.);

		152,2, 155,3 und 156,2 (C=O).
$C_{15}H_{11}N_3O_3$	[281,28]	
Ber.[%]	:	C: 64,05 H: 3,94 N: 14,94
Gef.[%]	:	C: 64,32 H: 4,08 N: 14,87

5b) 1-(4'-Chlorphenylamino)-3-phenylparabansäure 1b

Aus 1,12 g (2,5 mmol) 1-(N-Benzyloxycarbonyl-N-4'-chlorphenylamino)-3-phenylparabansäure **34b**, 1,55 g (12,50 mmol) Thioanisol und 1,88 g (12,50 mmol) Trifluormethansulfonsäure gemäß AAV5.

Ausbeute	:	43% (0,34 g), kristallin, gelblich
Schmelzpunkt	:	193 °C (Petrolether/ Dichlormethan)
IR (KBr)	:	3240 cm^{-1} (NH), 1755 cm^{-1} (C=O)
1H -NMR (DMSO- d_6)	:	δ (ppm) = 7,02 - 7,50 (m, 9H, arom.); 8,80 (s, 1H, NH).
^{13}C -NMR (DMSO- d_6)	:	δ (ppm) = 116,7, 120,1, 125,7, 129,5, 129,6, 129,7, 130,1 (C tert., arom.); 118, 7 (C-Cl arom.); 142,6 (C quart., aromat.); 150,2, 155,5 und 156,2 (C=O).
$C_{15}H_{10}N_3O_3Cl$	[315,73]	
Ber.[%]	:	C: 57,06 H: 3,19 N: 13,31
Gef.[%]	:	C: 57,14 H: 3,24 N: 13,29

5c) 3-(4'-Chlorphenyl)-1-phenylaminoparabansäure 1c

Aus 1,12 g (2,5 mmol) 1-(N-Benzyloxycarbonyl-N-phenylamino)-3-(4'-chlorphenyl)-parabansäure **34c**, 1,55 g (12,50 mmol) Thioanisol und 1,88 g (12,50 mmol) Trifluormethansulfonsäure gemäß AAV 5.

Ausbeute	:	31% (0,25 g), kristallin, hellgelb
Schmelzpunkt	:	213 °C (Petrolether/ Dichlormethan)
IR (KBr)	:	3290 cm^{-1} (NH), 1735 cm^{-1} (C=O).
1H -NMR (DMSO- d_6)	:	δ (ppm) = 6,84 - 7,61 (m, 9H, arom.); 8,72 (s, 1H, NH).
1H -NMR (CDCl $_3$)	:	δ (ppm) = 6,09 (s, 1H, NH); 7,30 - 7,68 (m, 9H, arom.)

^{13}C -NMR (DMSO- d_6) : δ (ppm) = 124,4, 124,5, 125,7, 127,0, 128,9, 129,0, 131,8, 132,5, 133,7 (C tert., aromat.); 137,5 (C quart., aromat.); 158,6, 171,1 und 171,4 (C=O).

$\text{C}_{15}\text{H}_{10}\text{N}_3\text{O}_3\text{Cl}$ [315,73]
 Ber.[%] : C: 57,06 H: 3,19 N: 13,31
 Gef.[%] : C: 57,25 H: 3,21 N: 13,24

5d) 1-(2'-Chlorphenylamino)-3-phenylparabansäure 1d

Aus 1,12 g (2,5 mmol) 1-(N-Benzyloxycarbonyl-N-2'-chlorphenylamino)-3-phenylparabansäure **34d**, 1,55 g (12,50 mmol) Thioanisol und 1,88 g (12,50 mmol) Trifluormethansulfonsäure gemäß AAV 5.

Ausbeute : 29 % (0,23 g), kristallin, hellgelb
 Schmelzpunkt : 165 °C (Petrolether/ Dichlormethan)
 IR (KBr) : 3280 cm^{-1} (NH), 1735 cm^{-1} (C=O).
 ^1H -NMR (DMSO- d_6) : δ (ppm) = 6,90 - 7,59 (m, 9H, aromat.); 8,38 (s, 1H, NH).

^{13}C -NMR (CDCl_3) : δ (ppm) = 113,3, 124,7, 125,0, 127,2, 127,5, 127,8 (C tert., aromat.); 131,41 (C-Cl aromat.); 140,8, 144,8 (C quart., aromat.); 152,8, 156,4 und 157,91 (C=O).

$\text{C}_{15}\text{H}_{10}\text{N}_3\text{O}_3\text{Cl}$ [315,73]
 Ber.[%] : C: 57,06 H: 3,19 N: 13,31
 Gef.[%] : C: 57,03 H: 3,22 N: 13,26

5e) 1-(4'-Fluorphenylamino)-3-phenylparabansäure 1e

Aus 1,08 g (2,5 mmol) 1-(N-Benzyloxycarbonyl-N-4'-fluorphenylamino)-3-phenylparabansäure **34e**, 1,55 g (12,50 mmol) Thioanisol und 1,88 g (12,50 mmol) Trifluormethansulfonsäure gemäß AAV 5.

Ausbeute : 69 % (0,52 g), kristallin, hellgelb
 Schmelzpunkt : 189 °C (Dichlormethan/ Petrolether)

IR (KBr) : 3335 cm⁻¹ (NH), 1750 cm⁻¹ (C=O).
¹H-NMR (CDCl₃) : δ (ppm) = 6,89 - 7,43 (m, 9H, arom.);
 6,14 (s, 1H, NH).
¹³C-NMR (DMSO-d₆) : δ (ppm) = 112,7, 116,0, 116,2, 120,1,
 128,7, 129,0, 129,1 (C tert., arom.);
 146,1 (C quart., arom.); 152,2 (C-F
 arom.); 155,3, 160,4 und 162,8 (C=O).
 C₁₅H₁₀N₃O₃F [299,28]
 Ber.[%] : C: 60,20 H: 3,37 N: 14,04
 Gef.[%] : C: 60,31 H: 3,43 N: 13,91

5f) 1-(2'-Chlorphenylamino)-3-(4''-chlorphenyl)-parabansäure 1f

Aus 1,21 g (2,5 mmol) 1-(N-Benzyloxycarbonyl-N-2'-chlorphenylamino)-3-(4''-chlorphenyl)-parabansäure **34f**, 1,55 g (12,50 mmol) Thioanisol und 1,88 g (12,50 mmol) Trifluormethansulfonsäure gemäß AAV 5.

Ausbeute : 30 % (0,26 g), kristallin, gelb
 Schmelzpunkt : 231 °C (Dichlormethan/ Petrolether)
 IR (KBr) : 3300 cm⁻¹ (NH), 1740 cm⁻¹ (C=O).
¹H-NMR (DMSO-d₆) : δ (ppm) = 6,92 - 7,67 (m, 8 H, arom.);
 8,43 (s, 1H, NH).
¹H-NMR (CDCl₃) : δ (ppm) = 6,85 - 7,48 (m, 8 H, arom.);
 6,29 (s, 1H, NH).
¹³C-NMR (DMSO-d₆) : δ (ppm) = 113,1, 122,0, 126,2,
 127,4, 128,0, 129,4 (C tert., arom.);
 144,7 (C quart., arom.); 152,3,
 154,8 und 155,4 (C=O).
 C₁₅H₉N₃O₃Cl₂ [350,17]
 Ber.[%] : C: 51,45 H: 2,59 N: 12,00
 Gef.[%] : C: 51,49 H: 2,63 N: 11,95

5g) 1-(3'-Fluorphenylamino)-3-(4''-fluorphenyl)-parabansäure 1g

Aus 1,13 g (2,5 mmol) 1-(N-Benzyloxycarbonyl-N-3'-fluorphenylamino)-3-(4''-fluorphenyl)-parabansäure **34g**, 1,55 g

(12,50 mmol) Thioanisol und 1,88 g (12,50 mmol) Trifluormethansulfonsäure gemäß AAV 5.

Ausbeute	:	27 % (0,22 g), kristallin, hellbeib
Schmelzpunkt	:	161 °C (Dichlormethan/ Petrolether)
IR (KBr)	:	3300 cm ⁻¹ (NH), 1740 cm ⁻¹ (C=O).
¹ H-NMR (CDCl ₃)	:	δ (ppm) = 6,52 - 7,38 (m, 8 H, aromat.); 6,31 (s, 1H, NH).
¹³ C-NMR (DMSO-d ₆)	:	δ (ppm) = 113,7, 115,1, 116,5, 120,3, 126,8, 128,4, 129,5, 129,9 (C tert., aromat.); 146,2 und 152, (C quart., aromat.); 156,4, 160,6 und 162,3 (C=O).
C ₁₅ H ₉ N ₃ O ₃ F ₂	[317,27]	
Ber.[%]	:	C: 56,79 H: 2,86 N: 13,25
Gef.[%]	:	C: 56,82 H: 2,89 N: 13,20

5h) 1-Phenylamino-3-(4'-fluorphenyl)-parabansäure 1h

Aus 1,08 g (2,5 mmol) 1-(N-Benzyloxycarbonyl-N-phenylamino)-3-(4'-fluorphenyl)-parabansäure **34h**, 1,55 g (12,50 mmol) Thioanisol und 1,88 g (12,50 mmol) Trifluormethansulfonsäure gemäß AAV 5.

Ausbeute	:	35 % (0,26 g), kristallin, orangegelb
Schmelzpunkt	:	207 °C (Dichlormethan/ Petrolether)
IR (KBr)	:	3300 cm ⁻¹ (NH), 1740 cm ⁻¹ (C=O).
¹ H-NMR (DMSO-d ₆)	:	δ (ppm) = 6,89 - 7,51 (m, 9H, aromat.); 8,69 (s, 1H, NH).
¹³ C-NMR (DMSO-d ₆)	:	δ (ppm) = 112,7, 115,9, 116,2, 120,1, 128,7, 129,0, 129,1 (C quart., aromat.); 146,1 (C quart., aromat.); 152,2 (C-F aromat); 156,2, 160,4 und 162,8 (C=O).
C ₁₅ H ₁₀ N ₃ O ₃ F	[299,28]	
Ber.[%]	:	C: 60,20 H: 3,37 N: 14,04
Gef.[%]	:	C: 60,47 H: 3,46 N: 13,81

5i) 1-(3'-Fluorphenylamino)-3-phenylparabansäure 1i

Aus 1,08 g (2,5 mmol) 1-(N-Benzyloxycarbonyl-N-3'-fluorphenylamino)-3-phenylparabansäure **34i**, 1,55 g (12,50 mmol) Thioanisol und 1,88 g (12,50 mmol) Trifluormethansulfonsäure gemäß AAV 5.

Ausbeute : 41 % (0,31 g), kristallin, hellgelb
 Schmelzpunkt : 179 °C (Dichlormethan/ Petrolether)
 IR (KBr) : 3320 cm⁻¹ (NH), 1755 cm⁻¹ (C=O).
¹H-NMR (DMSO-d₆) : δ (ppm) = 6,58 - 7,49 (m, 9H, arom.);
 8,92 (s, 1H, NH).
¹³C-NMR (DMSO-d₆) : δ (ppm) = 113,5, 113,9, 116,6,
 121,5, 126,3, 128,1, 129,8 (C tert.,
 arom.); 146,8 (C quart., arom.);
 152,0, 155,6 und 55,8 (C=O); 162,3
 (C-F, arom.).
 C₁₅H₁₀N₃O₃F [299,28]
 Ber.[%] : C: 60,20 H: 3,37 N: 14,04
 Gef.[%] : C: 60,40 H: 3,55 N: 13,33

5j) 1-(3',4'-Dichlorphenylamino)-3-phenylparabansäure 1j

Aus 1,21 g (2,5 mmol) 1-(N-Benzyloxycarbonyl-N-3',4'-dichlorphenylamino)-3-phenylparabansäure **34j**, 1,55 g (12,50 mmol) Thioanisol und 1,88 g (12,50 mmol) Trifluormethansulfonsäure gemäß AAV 5.

Ausbeute : 62 % (0,54 g), kristallin, zitronengelb
 Schmelzpunkt : 210 °C (Dichlormethan/ Petrolether)
 IR (KBr) : 3250 cm⁻¹ (NH), 1740 cm⁻¹ (C=O).
¹H-NMR (DMSO-d₆) : δ (ppm) = 7,06 - 7,47 (m, 8H, arom.);
 9,06 (s, 1H, NH).
¹³C-NMR (DMSO-d₆) : δ (ppm) = 113,4, 113,9, 121,4, 121,5,
 126,6, 128,7, 129,1, 130,3 (C tert.,
 arom.); 146,5 (C quart., arom.);
 151,9, 155,3 und 155,9 (C=O).
 C₁₅H₉N₃O₃Cl₂ [350,17]

Ber.[%] : C: 51,45 H: 2,59 N: 12,00
 Gef.[%] : C: 51,17 H: 2,62 N: 11,86

5k) 3-(4''-Chlorphenyl)-1-(3',4'-dichlorphenylamino)-parabansäure
1k

Aus 1,30 g (2,5 mmol) 1-(N-Benzyloxycarbonyl-N-3',4'-dichlorphenylamino)-3-(4''-chlorphenyl)-parabansäure **34k**, 1,55 g (12,50 mmol) Thioanisol und 1,88 g (12,50 mmol) Trifluormethansulfonsäure gemäß AAV 5.

Ausbeute : 58 % (0,56 g), kristallin, orangegelb
 Schmelzpunkt : 217 °C (Dichlormethan/ Petrolether)
 IR (KBr) : 3260 cm⁻¹ (NH), 1740 cm⁻¹ (C=O).
¹H-NMR (DMSO-d₆) : δ (ppm) = 7,01 - 7,67 (m, 7H, arom.);
 9,08 (s, 1H, NH).
¹³C-NMR (DMSO-d₆) : δ (ppm) = 113,4, 114,0, 121,5, 128,3,
 129,2, 129,2, 130, 6 (C tert., arom.);
 146,4 (C quart., arom.); 151,7, 155,1
 und 155,8 (C=O).
 C₁₅H₈N₃O₃Cl₃ [384,61]
 Ber.[%] : C: 46,84 H: 2,10 N: 10,93
 Gef.[%] : C: 46,41 H: 2,15 N: 10,68

10.5.2 Versuche zu Kapitel 3.5.2

Allgemeine Arbeitsvorschrift AAV 6

1j wird in 5 ml absol. Toluol mit Chloracetylchlorid sechs Stunden rückfließend erhitzt. Anschließend wird im Vakuum das Lösungsmittel entfernt, der Rückstand nochmals mit 30 ml Toluol versetzt und erneut im Vakuum eingeengt. Das verbleibende Öl wird aus Toluol/ Petrolether zur Kristallisation gebracht.

6) 1-(N-Chloracetyl-(N-3'-4'-dichlorphenyl))-amino-3-phenylparabansäure **36**

Aus 280 mg (0,8 mmol) **1j** und 0,98 g (8,7 mmol) Chloracetylchlorid nach AAV 6.

Ausbeute	:	91 % (0,31 g), kristallin
Schmelzpunkt	:	136 °C (Toluol/ Petrolether)
IR (KBr)	:	1725 cm ⁻¹ , 1760 cm ⁻¹ und 1800 cm ⁻¹ (C=O).
¹ H-NMR (CDCl ₃)	:	δ (ppm) = 4,06 (s, 2 H, CH ₂ Cl); 7,12 - 7,81 m, 8H, arom.
¹ H-NMR (DMSO-d ₆)	:	δ (ppm) = 4,61 (s, 2 H, CH ₂ Cl); 7,15 - 7,85 m, 8H, arom.
¹³ C-NMR (DMSO-d ₆)	:	δ (ppm) = 41,4 (CH ₂ Cl); 126,6, 129,2, 129,3, 131,3 (C tert., arom.); 125,2 und 128,1 (C-Cl arom.); 137,3 (C quart., arom.); 150,1, 153,7, 154,1 und 164,3 (C=O).
C ₁₇ H ₁₀ N ₃ O ₄ Cl ₃		[426,65]
Ber.[%]	:	C: 47,86 H: 2,36 N: 9,85
Gef.[%]*	:	C: 50,61 H: 2,93 N: 8,90

* Die Verbindung ließ sich nicht hinreichend von Toluol befreien.

10.6 Versuche zu Kapitel 4

10.6.1 Versuche zu Kapitel 4.1

7) 3-Alkyl-1-(N-methyl-N-phenylamino)-parabansäuren 37

Allgemeine Arbeitsvorschrift AAV 7

Das Ethoxalyl-N-methyl-N-phenylhydrazid **27f** wird zusammen mit einer katalysierenden Menge 4-DMAP in absolutem Tetrahydrofuran vorgelegt. Eine äquimolare Menge Alkylisocyanat wird zügig dem Reaktionsgemisch beigelegt und unter Ausschluß von Umgebungsfeuchtigkeit ca. 24 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Mäßiges Erwärmen des Adduktes, bzw. Zusatz einiger Tropfen Triethylamin forciert den Ringschluß.

Nach Beendigung der Reaktion wird die Lösung schonend eingedampft und das Parabansäurederivat aus einem geeigneten Lösungsmittel zur Kristallisation gebracht, ggf. wird säulen-chromatographisch gereinigt.

Reinigung der 1-Amino-3-alkylparabansäuren 37a,b

Das cyclische Rohprodukt wird in wenig Dichlormethan gelöst und an Kieselgel chromatographiert. Elution mit einem Ethylacetat/ n-Hexan -Gemisch (1:4) ergibt analysenreines Material.

7a) 3-Ethyl-1-(N-methyl-N-phenylamino)-parabansäure 37a (Röntgenstrukturanalyse)

Aus 2,22 g (10 mmol) Ethoxalyl-N-methyl-N-phenylhydrazid **27f**, 0,71 g (10 mmol) Ethylisocyanat und einer katalytischen Menge 4-Dimethylaminopyridin nach AAV 7.

Ausbeute	:	49 % (1,21 g), kristallin, zitronengelb
Schmelzpunkt	:	92 °C (Dichlormethan/Petrolether)
IR (KBr)	:	1780 cm ⁻¹ (C=O), 1745 cm ⁻¹ (C=O).
¹ H-NMR (CDCl ₃)	:	δ (ppm) = 1,36 (t, 3H, CH ₃); 3,40 (s, 3H, NCH ₃); 3,79 (q, 2H, NCH ₂); 6,80 - 7,29 (m, 5H, arom.).

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : δ (ppm) = 1,14 (t, 3H, CH_3); 3,31 (s, 3H, NCH_3); 3,54 (q, 2H, NCH_2); 6,80 - 7,29 (m, 5H, arom.).

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3) : δ (ppm) = 13,5 (CH_3); 34,8 (NCH_2); 40,0 (NCH_3); 113,8, 122,0, 130,0 (C tert., arom.); 146,8 (C quart., arom.); 151,5, 155,1 und 155,2 (C=O).

$\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{N}_3\text{O}_3$ [247,26]

Ber.[%] : C: 58,29 H: 5,30 N: 17,00

Gef.[%] : C: 57,88 H: 5,46 N: 16,57

Die kristallographischen Daten der Röntgenstruktur der 3-Ethyl-1-(N-methyl-N-phenylamino)-parabansäure **37a** wurden mit einem Diffraktometer des Typs Enraf-Nonius CAD4 gewonnen und ergaben folgende Werte (Tabelle 10-1).

Tabelle 10-1

Merkmal	Wert
Summenformel	$\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{N}_3\text{O}_3$
Molmasse [g/ mol]	247,26
Kristallsystem	monoklin
Raumgruppe	$P2_1$
Berechnete Dichte	1,386
Anzahl Formeleinheiten pro Elementarzelle	2
Lin. Absorptionskoeffizient [μ in cm^{-1}]	8,50 (Cu-K α)
Wellenlänge [\AA]	1,54178
Gitterkonstanten	
a [\AA]	9,159(1)
b [\AA]	5,468(1)
c [\AA]	12,349(1)
Zellwinkel β [$^\circ$]	106,70(1)
Zellvolumen	592,37(1)
Anzahl gemessener Reflexe	1376
Anzahl symmetr.unabhängiger Reflexe	1374
Anzahl verfeinerter Parameter	179
R-Wert	0,033
Meßtemperatur [K]	173(2)

7b) 3-Isopropyl-1-(N-methyl-N-phenylamino)-parabansäure 37b

Aus 2,22 g (10 mmol) Ethoxalyl-N-methyl-N-phenylhydrazid **27f**, 0,85 g (10 mmol) Isopropylisocyanat und einer katalytischen Menge 4-Dimethylaminopyridin nach AAV 7.

Ausbeute	:	13 % (0,34 g), kristallin, zitronengelb
Schmelzpunkt	:	115 °C
IR (KBr)	:	1770 cm ⁻¹ und 1750 cm ⁻¹ (C=O).
¹ H-NMR (DMSO-d ₆)	:	δ (ppm) = 1,39 (d, 6H, CH ₃); 3,34 (s, 3H, NCH ₃); 4,30 (m, 1H, NCH); 6,90 - 7,25 (m, 5H, arom.)
¹³ C-NMR (CDCl ₃)	:	δ (ppm) = 20,0 (CCH ₃); 40,0 (NCH ₃); 45,6 (CH); 113,7, 121,9, 130,0 (C tert., arom.); 146,8 (C quart., arom.); 151,3, 154,9 und 5,0 (C=O).
C ₁₃ H ₁₅ N ₃ O ₃		[261,29]
Ber.[%]	:	C: 59,76 H: 5,79 N: 16,09
Gef.[%]	:	C: 59,40 H: 5,95 N: 15,60

10.6.2 Versuche zu Kapitel 4.28) 1-(N-Methyl-N-phenyl)-semicarbazide **38**Allgemeine Arbeitsvorschrift AAV 8

5 mmol N-Methyl-N-phenylhydrazin werden in 10 ml absol. Tetrahydrofuran gelöst. Unter Eiskühlung wird eine äquimolare, in 10 ml absol. Tetrahydrofuran gelöste Menge Isocyanat über einen Zeitraum von 15 Minuten langsam zugetropft. Der Ansatz wird zwei Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Im Falle von **38a** wird der Ansatz unter Zusatz von katalytischen Mengen 4-DMAP fünf Stunden zum Sieden erhitzt, zwei Tage bei Raumtemperatur belassen und abschließend nochmals zwei Stunden rückfließend am Sieden gehalten.

Das überschüssige Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt und das Produkt aus einem geeigneten Lösungsmittel zur Kristallisation gebracht.

8a) 4-tert-Butyl-1-methyl-1-phenylsemicarbazid 38a

Aus 0,61 g (5 mmol) N-Methyl-N-phenylhydrazin und 0,50 g (5 mmol)

tert-Butylisocyanat, gemäß AAV 8.

Ausbeute	:	82 % (0,91 g), kristallin
Schmelzpunkt	:	125 °C (Diethylether/ Petrolether)
IR (KBr)	:	3395 cm ⁻¹ und 2965cm ⁻¹ (NH); 1685 cm ⁻¹ (C=O).
¹ H-NMR (DMSO-d ₆)	:	δ (ppm) = 1,25 (s, 9H, CH ₃); 3,02, (s, 3H, NCH ₃); 5,83 (s, 1H, NH); 6,82 - 7,24 (m 5H, arom.); 7,78 (s, 1H, NH).
¹³ C-NMR (DMSO-d ₆)	:	δ (ppm) = 29,0 (CH ₃); 39,8 (NCH ₃); 49,2 (C, quartär); 113,2, 118,8, 128,6 (C tert., arom.); 150,8 (C quart., arom.); 157,0 (C=O).

C₁₂H₁₉N₃O [221,31]

Ber.[%]	:	C: 65,13	H: 8,65	N: 18,99
Gef.[%]	:	C: 65,12	H: 8,63	N: 18,73

8b) 4-Allyl-1-methyl-1-phenylsemicarbazid 38b

Aus 0,61 g (5 mmol) N-Methyl-N-phenylhydrazin und 0,42 g (5 mmol) Allylisocyanat, gemäß AAV 8.

Ausbeute	:	82 % (0,84 g), kristallin, gelblich
Schmelzpunkt	:	98 °C (Diethylether/ Petrolether)
IR (KBr)	:	3395 cm ⁻¹ und 3075 cm ⁻¹ (NH); 1685 cm ⁻¹ (C=O).
¹ H-NMR (DMSO-d ₆)	:	δ (ppm) = 3,02, (s, 3H, NCH ₃); 3,66 (s, 2H, CH ₂ =CH-CH ₂); 5,03 (t, 1H, CH ₂ =CH-CH ₂); 5,78 (m, 2H, CH ₂ =CH-CH ₂); 6,79 - 7,20 (m, 5H arom.); 8,03 (s, 1H, NH).
¹³ C-NMR (DMSO-d ₆)	:	δ (ppm) = 39,8 (NCH ₃); 40,1 (CH ₂ =CH-CH ₂); 113,9 (CH ₂ =CH-CH ₂); 113,2, 118,6, 128,6 (C tert., arom.);

136,7 (CH₂=CH-CH₂); 150,6 (C quart.,
aromat.); 157,8 (C=O).

C₁₁H₁₅N₃O [205,27]

Ber.[%] : C: 64,37 H: 7,37 N: 20,47

Gef.[%] : C: 64,36 H: 7,36 N: 20,18

1-Methyl-1-phenyl-semicarbazide **38c,d**

Allgemeine Arbeitsvorschrift AAV 9

10 mmol 1,1'-Carbonyldiimidazol (CDI) werden in 20 ml absol. Dichlormethan suspendiert und unter Eiskühlung eine äquimolare, in 5 ml absol. Dichlormethan gelöste Menge N-Methyl-N-phenylhydrazin zugetropft. Der Reaktionsansatz wird 10 Minuten unter Kühlung und 30 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Unter erneuter Eiskühlung wird langsam eine äquimolare Menge des betreffenden, in absol. Dichlormethan gelösten, Amins zugetropft und anschließend 10 Minuten unter anhaltender Kühlung gerührt. Im Falle von **38c** wird der Ansatz zwei Tage lang bei Raumtemperatur belassen, während **38d** nach siebentägigem Rückflußerhitzen des Reaktionsansatzes erhalten wird.

9a) 1-Methyl-1-phenyl-4-phenylethylsemicarbazid **38c**

Aus 0,61 g (5 mmol) N-Methyl-N-phenylhydrazin, 1,62 g (10 mmol) 1,1'-Carbonyldiimidazol und 0,61 g (5 mmol) Phenylethylamin gemäß AAV 9.

Ausbeute : 69 % (0,93 g), kristallin, gelb
 Schmelzpunkt : 104 °C (Diethylether/ Petrolether)
 IR (KBr) : 3405 cm⁻¹ und 2920cm⁻¹ (NH),
 1675 cm⁻¹ (C=O).
¹H-NMR (DMSO-d₆) : δ (ppm) = 2,72 (t, 2H, Ar-CH₂); 3,28 (t,
 2 H, N-CH₂); 2,97 (s, 3H, NCH₃); 6,68 (s,
 1 H, NH); 6,8 - 7,20 (m, 10Haromat.);
 7,96 (s, 1 H, NH).
¹³C-NMR (DMSO-d₆) : δ (ppm) = 35,9 (Ar-CH₂); 39,6
 (N-CH₂); 39,9 (NCH₃); 113,3, 118,8,

125,8, 128,1, 128,2, 128,6, 128,6
 (C tert., aromat.); 136,65 und 150,64
 (C quart., aromat.); 157,8 (C=O).

$C_{16}H_{19}N_3O$ [269,36]

Ber.[%] : C: 71,35 H: 7,11 N: 15,60

Gef.[%] : C: 71,26 H: 7,10 N: 15,37

9b) 1-Methyl-1-phenyl-4-propargylsemicarbazid **38d**

Aus 0,61 g (5 mmol) N-Methyl-N-phenylhydrazin, 1,62 g (10 mmol) 1,1'-Carbonyldiimidazol und 0,28 g (5 mmol) Propargylamin gemäß AAV 9.

Ausbeute : 39 % (0,40 g), kristallin, gelblich
 Schmelzpunkt : 109 °C (Diethylether/ Petrolether)
 IR (KBr) : 3405 cm^{-1} und 2920 cm^{-1} (NH);
 3270 cm^{-1} (CH \equiv C); 1680 cm^{-1} (C=O).

1H -NMR (DMSO- d_6) : δ (ppm) = 3,00 (s, 3H, NCH $_3$); 3,01 (s, 1H, CH \equiv C); 3,78 (d, 2H, CH $_2$); 6,79 - 7,22 (m, 5H aromat.); 7,05 (s, 1H, NH); 8,16 (s, 1H, NH).

^{13}C -NMR (DMSO- d_6) : δ (ppm) = 28,5 (CH $_2$); 41,3 (NCH $_3$); 72,0 (CH \equiv C); 82,5 (C quart.); 113,3, 118,9, 128,6 (C tert., aromat.); 150,5 (C quart., aromat.); 157,7 (C=O).

$C_{11}H_{13}N_3O$ [203,26]

Ber.[%] : C: 65,00 H: 6,45 N: 20,68

Gef.[%] : C: 64,55 H: 6,33 N: 19,90

10.6.3 Versuche zu Kapitel 4.3

10) 1-(N-Methyl-N-phenylamino)-parabansäuren **37c-f**

Allgemeine Arbeitsvorschrift AAV 10

5 mmol Semicarbazid **38** und 12 mmol Triethylamin werden in absol. Tetrahydrofuran gelöst. 6 mmol einer in absol. Diethylether gelösten Menge Oxalyldiylchlorid werden unter Eiskühlung und

kräftigem Rühren langsam zugetropft. Das Reaktionsgemisch wird 2 Stunden bei Raumtemperatur gerührt, wobei es sich orangerot einfärbt. Man filtriert vom Triethylaminhydrochlorid ab und befreit das Filtrat schonend vom überschüssigen Lösungsmittel.

Durch Chromatographie an Kieselgel (Säulen-Ø : 2 cm, Füllhöhe : 15 cm) mit Dichlormethan erhält man analysenreines Material.

10a) 3-tert-Butyl-(1-N-methyl-N-phenylamino)-parabansäure **37c**

Aus 1,11 g (5 mmol) 4-tert-Butyl-1-methyl-1-phenylsemicarbazid **38a**, 0,76 g (6 mmol) Oxalyldichlorid und 1,21 g (12 mmol) Triethylamin gemäß AAV 10.

Ausbeute : 86 % (1,18 g), kristallin, gelb
 Schmelzpunkt : 180 °C (Dichlormethan/ Petrolether)
 IR (KBr) : 1825 cm⁻¹, 1780 cm⁻¹ und 1740 cm⁻¹,
 (C=O).

¹H-NMR (DMSO-d₆) : δ (ppm) = 1,56 (s, 9H, CH₃); 3,23 (s, 3H, NCH₃); 6,87 - 7,23 (m, 5H arom.)

¹³C-NMR (DMSO-d₆) : δ (ppm) = 28,2 (CH₃); 39,4 (NCH₃); 58,7 (C, quartär); 112,6, 119,8, 128,9 (C tert., arom.); 147,6 (C quart., arom.); 152,1, 155,1 und 156,6 (C=O).

C₁₄H₁₇N₃O₃ [275,32]
 Ber.[%] : C: 61,08 H: 6,22 N: 15,26
 Gef.[%] : C: 60,88 H: 6,44 N: 15,29

10b) 3-Allyl-(1-N-methyl-N-phenylamino)-parabansäure **37d**

Aus 1,03 g (5 mmol) 4-Allyl-1-methyl-1-phenylsemicarbazid **38b**, 0,76 g (6 mmol) Oxalyldichlorid und 1,21 g (12 mmol) Triethylamin gemäß AAV 10.

Ausbeute : 84 % (1,09 g), kristallin, gelb
 Schmelzpunkt : 144 °C (Dichlormethan/ Petrolether)
 IR (KBr) : 1830 cm⁻¹, 1750 cm⁻¹ und 1735 cm⁻¹,
 (C=O).

¹H-NMR (DMSO-d₆) : δ (ppm) = 3,25 (s, 3H, NCH₃); 4,14 (d,

2H, CH₂=CH-CH₂); 5,28 (q, 2H, CH₂=CH-CH₂); 5,84 (m, 1H, CH₂=CH-CH₂); 6,87 - 7,24 (m, 5H arom.).

¹³C-NMR (DMSO-d₆) : δ (ppm) = 39,2 (NCH₃); 40,6 (CH₂=CH-CH₂); 117,3 (CH₂=CH-CH₂); 112,8, 120,0, 128,9 (C tert., arom.); 131,1 (CH₂=CH-CH₂); 147,5 (C quart., arom.); 151,8, 155,9 und 156,1 (C=O).

C₁₃H₁₃N₃O₃ [259,28]
 Ber.[%] : C: 60,23 H: 5,05 N: 16,21
 Gef.[%] : C: 60,02 H: 4,97 N: 15,88

10c) 1-(N-Methyl-N-phenylamino)-3-phenylethylparabansäure 37e

Aus 1,35 g (5 mmol) 1-Methyl-1-phenyl-4-phenylethylsemicarbazid **38c**, 0,76 g (6 mmol) Oxalyldichlorid und 1,21 g (12 mmol) Triethylamin gemäß AAV 10.

Ausbeute : 58 % (1,02 g), kristallin, gelb
 Schmelzpunkt : 117 °C (Dichlormethan/ Petrolether)
 IR (KBr) : 1830 cm⁻¹, 1780 cm⁻¹ und 1740 cm⁻¹, (C=O).

¹H-NMR (DMSO-d₆) : δ (ppm) = 2,29 (t, 2H, Ar-CH₂); 3,23 (s, 3H, NCH₃); 3,75 (t, 2 H, N-CH₂); 6,88 - 7,24 (m, 10 H arom.).

¹³C-NMR (DMSO-d₆) : δ (ppm) = 33,1 (CH₂); 38,8 (NCH₃); 112,6, 120,1, 126,5, 128,5, 128,6, 128,9 (C tert., arom.); 137,7 (Ar-CH₂); 147,4 (C quart., arom.); 151,8, 155,7 und , 156,0 (C=O).

C₁₈H₁₇N₃O₃ [323,36]
 Ber.[%] : C: 66,86 H: 5,30 N: 13,00
 Gef.[%] : C: 66,60 H: 5,34 N: 12,79

10d) 1-(N-Methyl-N-phenylamino)-3-propargylparabansäure 37f

Aus 1,02 g (5 mmol) 1-Methyl-1-phenyl-4-propargylsemicarbazid **38d**, 0,76 g (6 mmol) Oxalyldichlorid und 1,21 g (12 mmol) Triethylamin gemäß AAV 10.

Ausbeute : 93 % (1,20 g), kristallin, hellgelb
 Schmelzpunkt : 147 °C (Dichlormethan/ Petrolether)
 IR (KBr) : 3285 cm⁻¹ (CH≡C); 1830 cm⁻¹,
 1780 cm⁻¹ und 1745 cm⁻¹ (C=Os).
¹H-NMR (DMSO-d₆) : δ (ppm) = 3,25 (s, 3H, NCH₃); 3,32 (s,
 1H, CH≡C); 4,34 (d, 2H, CH₂); 6,88 -
 7,23 (m, 5H arom.).
¹³C-NMR (DMSO-d₆) : δ (ppm) = 27,8 (CH₂); 38,7 (NCH₃);
 74,9 (CH≡C); 76,9 (C quart.); 112,8,
 120,1, 128,9 (C tert., arom.); 147,4
 (C quart., arom.); 151,2, 155,4 und
 155,6 (C=O).

C₁₃H₁₁N₃O₃ [257,26]
 Ber.[%] : C: 60,69 H: 4,31 N: 16,34
 Gef.[%] : C: 60,41 H: 4,35 N: 16,08

10.7 Versuche zu Kapitel 5

10.7.1 Versuche zu Kapitel 5.1

Die O-Alkylhydroxylamine **40a-d**⁷⁹⁻⁸² wurden nach Literaturvorschriften^{80,81b,101} aus den korrespondierenden 2-Alkoxy-1,3-dihydro-1,3-dioxo-2H-iso-indolen gewonnen.

11) N-Alkoxyoxalsäureamidethylester 41

Allgemeine Arbeitsvorschrift AAV 11

Eine äquimolare Menge des betreffenden O-Alkylhydroxylamins **40** und Triethylamin, in absol. Tetrahydrofuran wird tropfenweise mit einer den betreffenden Edukten äquimolaren Menge, in absolutem Diethylether gelöst, Ethyloxalsäureesterchlorid unter Eiskühlung

¹⁰¹ J. Wild, N. Götz, W. Will, R. D. Kohler und P. Plath Ger. Offen. 3,615,473 A1 (12. 11. 1987); *Chem. Abstr.* **108**, P 111952e (1988).

behandelt, wobei sich die Lösung zunehmend eintrübt. Der Reaktionsansatz wird 3 Stunden bei Raumtemperatur gerührt und anschließend vom Triethylaminhydrochlorid durch Filtrieren befreit. Der Filtrerrückstand wird mehrmals mit THF gewaschen und das Filtrat wird im Vakuum schonend eingedampft, wobei, mit Ausnahme der Verbindung **41d**, die N-Alkoxyoxalamidsäureester als ölige Verbindungen gewonnen werden.

11a) N-Ethoxy-oxalsäureamidethylester 41a

Aus 2,73 g (20 mmol) Oxalsäureethylesterchlorid, 1,22 g (20 mmol) O-Ethylhydroxylamin **40a** und 2,02 g (20 mmol) Triethylamin gemäß AAV 11.

Ausbeute	:	99 % (3,19 g), ölig
IR (KBr)	:	2985 cm ⁻¹ (NH); 1760 cm ⁻¹ und 1700 cm ⁻¹ (C=O).
¹ H-NMR (DMSO-d ₆)	:	δ (ppm) = 1,16 (t, 3H, NH-O-CH ₂ -CH ₃); 1,25 (t, 3H, O-CH ₂ -CH ₃); 3,87 (q, 2H, NH-O-CH ₂ -CH ₃); 4,21 (q, 2H, O-CH ₂ -CH ₃); 5,68 (s, 1H, NH);
¹³ C-NMR (DMSO-d ₆)	:	δ (ppm) = 13,3 (NH-O-CH ₂ -CH ₃); 13,7 (O-CH ₂ -CH ₃); 62,1 (NH-O-CH ₂ -CH ₃); 70,8 (O-CH ₂ -CH ₃); 154,0 und 160,0 (C=O).
C ₆ H ₁₁ NO ₄	[161,16]	
Ber. [%]	:	C: 44,72 H: 6,88 N: 8,69
Gef. [%]	:	C: 44,40 H: 6,85 N: 8,45

11b) N-(3, 4, 5, 6-Tetrahydro-2H-pyran-2-yloxy)-oxalsäureamidethylester 41b

Aus 1,36 g (10 mmol) Oxalsäureethylesterchlorid, 1,17 g (10 mmol) O-(3, 4, 5, 6-Tetrahydro-2H-2-pyran-2-yl)-hydroxylamin **40b** und 1,01 g (10 mmol) Triethylamin gemäß AAV 11.

Ausbeute	:	92 % (1,90 g), ölig
IR (Film)	:	2950 cm ⁻¹ (NH), 1760 cm ⁻¹ und 1700 cm ⁻¹ (C=O).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : δ (ppm) = 1,35 (t, 3H, O-CH₂-CH₃);
 1,61 (m, 2H, CH₂), 1,88 (m, 2H, CH₂),
 3,74 (m, 2H, CH₂), 4,03 (m, 2H, OCH₂
 [THP]); 4,35 (q, 2H, O-CH₂-CH₃); 5,05
 (s, 1H, OCHO); 9,70 (s, 1H, NH).

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) : δ (ppm) = 1,31 (t, 3H, CH₃); 1,51 (m,
 2H, CH₂), 1,69 (m, 2H, CH₂), 3,60 (m,
 2H, CH₂), 4,05 (m, 2H, CH₂); 4,23 (q,
 2H, OCH₂[THP]); 4,95 (s, 1H, OCHO);
 12,11 (s, 1H, NH).

$\text{C}_9\text{H}_{15}\text{NO}_5$ [217,23]

Ber. [%] : C : 49,76 H : 6,96 N : 6,45

Gef. [%] : C : 49,64 H : 7,12 N : 6,39

11c) N-(2-Phenylethoxy)-oxalsäureamidethylester 41c

Aus 2,73 g (20 mmol) Oxalsäureethylesterchlorid, 2,74 g (20 mmol) O-Phenylethylhydroxylamin **40c** und 2,02 g (20 mmol) Triethylamin gemäß AAV 11.

Ausbeute : 85 % (4,03 g), ölig
 IR (Film) : 2980 cm^{-1} (NH), 1755 cm^{-1} und
 1695 cm^{-1} (C=O).

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) : δ (ppm) = 1,26 (t, 3H, O-CH₂-CH₃);
 2,90 (t, 3H, NH-O-CH₂-CH₂); 4,04 (t,
 2H, NH-O-CH₂-CH₂); 4,20 (q, 2H, O-
 CH₂-CH₃); 7,23 (m, 5H arom.); 12,21
 (s, 1 H, NH)

$^{13}\text{C-NMR}$ (DMSO-d_6) : δ (ppm) = 13,7 (O-CH₂-CH₃); 33,8
 NH-O-CH₂-CH₂); 62,1 (NH-O-CH₂-
 CH₂); 75,6 (O-CH₂-CH₃); 126,1,
 128,2, 128,8 (C tert., arom.); 157,9
 und 159,5 (C=O).

$\text{C}_{12}\text{H}_{15}\text{NO}_4$ [237,26]

Ber. [%] : C: 60,75 H: 6,37 N: 5,90

Gef. [%] : C: 60,60 H: 6,45 N: 6,18

11d) N-(2,4-Dichlorphenyl-methoxy)-oxalsäureamidethylester 41d

Aus 2,73 g (20 mmol) Oxalsäureethylesterchlorid, 3,84 g (20 mmol) O-(2,4-Dichlorphenylmethyl)-hydroxylamin **40d** und 2,02 g (20 mmol) Triethylamin gemäß AAV 11.

Ausbeute	:	87 % (5,10 g), kristallin
Schmelzpunkt	:	97 °C
IR (KBr)	:	3325 cm ⁻¹ (NH), 1705 cm ⁻¹ (C=O).
¹ H-NMR (DMSO-d ₆)	:	δ (ppm) = 1,25 (t, 3H, O-CH ₂ -CH ₃); 4,22 (q, 2H, O-CH ₂ -CH ₃); 4,97 (s, 2H, Ar- CH ₂); 7,47 - 7,65 (m, 3H arom.); 12,31 (1 H, NH).
¹³ C-NMR (DMSO-d ₆)	:	δ (ppm) = 13,7 (O-CH ₂ -CH ₃); 62,1 (O-CH ₂ -CH ₃); 73,0 (Ar-CH ₂); 127,4, 128,7, 132,5 (C tert., arom.); 133,9 (C quart., arom.); 154,1 und 159,3 (C=O).
C ₁₁ H ₁₁ Cl ₂ NO ₄		[292,12]
Ber. [%]	:	C: 45,23 H: 3,80 N: 4,80
Gef. [%]	:	C: 45,31 H: 3,71 N: 4,89

10.7.2 Versuche zu Kapitel 5.2

Die O-Alkylhydroxylamine **40d-g**^{81b,82,86,87} wurden nach Literaturvorschriften^{81b,101,102,103,104} aus den korrespondierenden 2-Alkoxy-1,3-dihydro-1,3-dioxo-2H-iso-indolen gewonnen.

18) 1-Alkoxy-harnstoffe 42

Allgemeine Arbeitsvorschrift AAV 12

Ansatzgröße : 15 mmol

Das betreffende N-Alkoxyhydroxylamin **40** wird in absol. Tetrahydro-furan gelöst und eine äquimolare Menge Isocyan säureester zugesetzt. Der Reaktionsansatz wird 30 Minuten bei Raum-temperatur gerührt und anschließend im Vakuum vom Lösungsmittel befreit. Der Verdampfungsrückstand wird mit apolaren Lösungs-mitten zur Kristallisation gebracht, wobei man die 1-Alkoxyharnstoffe **42** als farblose kristalline Substanzen erhält.

12a) 3-n-Butyl-1-cyanomethoxy-harnstoff 42a

Aus 1,08 g (15 mmol) (Amino-oxy)-acetonitril **40e** und 1,49 g (15 mmol) n-Butylisocyanat gemäß AAV 18.

Ausbeute	:	91 % (2,34 g), kristallin
Schmelzpunkt	:	88 °C (Diethylether/ Petrolether)
IR (KBr)	:	3300 cm ⁻¹ (NH-O), 2960 cm ⁻¹ (NH), 1650 cm ⁻¹ (C=O).
¹ H-NMR (DMSO-d ₆)	:	δ (ppm) = 0,93 (t, 3H, CH ₃); 1,31 (q, 2H, CH ₂); 1,47 (q, 2H, CH ₂), 3,12 (t, 2H,

¹⁰² T. Denzel, H. Breuer, C. M. Cimarusti, W. H. Koster und R. R. Sykes, Ger. Offen. 3,040,257 (07.05.1981; *Chem. Abstr.* **95**, P 97824u (1981).

¹⁰³ B. Looker, Eur. Pat. Appl. EP 160,055 (06.11. 1985); *Chem. Abstr.* **104**, 12911c (1986).

¹⁰⁴ T. Teraji, K. Sakane und J. Goto, Eur. Pat.. Appl. 27,599 (29.04. 1981); *Chem. Abstr.* **95**, P 115575v (1981).

CH₂N); 4,65 (s, 2H, OCH₂); 7,17 (d, 1H, NH), 9,46 (s, 1H, NH-O).

¹³C-NMR (DMSO-d₆) : δ (ppm) = 14,5 (CH₃), 19,9 (CH₂), 32,4 (CH₂), 38,4 (CH₂N), 61,6 (OCH₂), 117,1 (C≡N), 159,3 (C=O).

C₇H₁₃N₃O₂ [171,21]

Ber. [%] : C: 49,11 H: 7,65 N: 24,55

Gef. [%] : C: 48,99 H: 7,49 N: 24,01

12b) 1-(tert-Butoxycarbonyl-1'-methyl-ethoxy)-3-tert-butyl-harnstoff
42b

Aus 2,63 g (15 mmol) 2-(Aminoxy)-2-methylpropansäure-tert-butylester **40f** und 1,49 g (15 mmol) tert-Butylisocyanat gemäß AAV 12.

Ausbeute : 88 % (3,62 g), kristallin
Schmelzpunkt : 109 °C (Diethylether/ Petrolether)
IR (KBr) : 3380 cm⁻¹ (NH-O), 2990 cm⁻¹ (NH), 1720 cm⁻¹ und 1650 cm⁻¹ (C=O).

¹H-NMR (DMSO-d₆) : δ (ppm) = 1,28 (s, 9H, (NC(CH₃)₃)); 1,31 (s, 6H, C(CH₃)₂); 1,43 (s, 9H, (OC(CH₃)₃)); 6,3 (d, 1H, NH), 8,6 (s, 1H, NH-O).

¹³C-NMR (DMSO-d₆) : δ (ppm) = 23,8 (3C, (NC(CH₃)₃)); 27,5 (2C, (C(CH₃)₂)); 29,5 (3C, OC(CH₃)₃); 57,6 (C(CH₃)₂); 80,2 und 82,8 (C quart.); 159,9 und 173,6 (C=O, Ester).

C₁₃H₂₆N₂O₄ [274,37]

Ber. [%] : C: 56,91 H: 9,55 N: 10,21

Gef. [%] : C: 56,63 H: 9,36 N: 10,12

12c) 3-Allyl-1-(methoxy-1'-methyl-ethoxy)-harnstoff **42c**

Aus 1,58 g (15 mmol) O-(Methoxy-1-methyl)-ethyl-hydroxylamin **40g** und 1,25 g (15 mmol) Allylisocyanat gemäß AAV 12, jedoch wurde absol. Diethylether als Lösungsmittel verwendet.

Ausbeute	:	82 % (2,32 g), kristallin
Schmelzpunkt	:	69 °C (n-Hexan)
IR (KBr)	:	3395 cm ⁻¹ (NH-O), 3180 cm ⁻¹ (NH), 1660 cm ⁻¹ (C=O).
¹ H-NMR (DMSO-d ₆)	:	δ (ppm) = 1,25 (s, 6H, (C(CH ₃) ₂)); 3,15 (s, 2H, CH ₂ =CH-CH ₂); 3,67 (t, 1H, CH ₂ =CH-CH ₂); 5,01 (m, 3H, OCH ₃); 5,81 (m, 2H, CH ₂ =CH-CH ₂); 6,78 (s, 1H, NH); 8,55 (s, 1H, NHO).
¹³ C-NMR (DMSO-d ₆)	:	δ (ppm) = 22,3 (C(CH ₃) ₂); 41,0 (CH ₂ =CH-CH ₂); 48,7 (OCH ₃); 103,9 (C(CH ₃) ₂); 114,2 (CH ₂ =CH-CH ₂); 136,4 (CH ₂ =CH-CH ₂); 160,0 (C=O).
C ₈ H ₁₆ N ₂ O ₃ [188,24]		
Ber. [%]	:	C: 51,04 H: 8,57 N: 14,89
Gef. [%]	:	C: 51,09 H: 8,33 N: 14,79

12d) 3-n-Butyl-1-(2',4'-dichlorphenyl)-methoxy-harnstoff 42e

Aus 2,88 g (15 mmol) 2,4-Dichlorphenylmethylhydroxylamin **40d** und 1,49 g (15 mmol) n-Butylisocyanat gemäß AAV 12.

Ausbeute	:	78 % (3,41 g), kristallin
Schmelzpunkt	:	102 °C (Diethylether/ Petrolether)
IR (KBr)	:	3360 cm ⁻¹ (NH-O), 3160 cm ⁻¹ (NH), 1640 cm ⁻¹ (C=O).
¹ H-NMR (DMSO-d ₆)	:	δ (ppm) = 0,86 (t, CH ₃ , n-butyl), 1,23, 1,35, 3,03 (t, t, t, 3 x 2H, (CH ₂) ₃), 4,79 (s, 2H, OCH ₂); 6,75 (s, 1H, NH); 7,45 - 7,57 (m, 3H arom.); 9,13 (s, 1H, NHO).
¹³ C-NMR (DMSO-d ₆)	:	δ (ppm) = 13,6 (CH ₃), 19,3 (CH ₂), 31,7 (CH ₂), 38,2 (CH ₂ N), 68,7 (OCH ₂), 127,2, 132,3, 133,3 (C tert., arom.); 128,6 und 133,4 (C-Cl arom.); 133,7 (C quart., arom.); 159,5 (C=O).
C ₁₂ H ₁₆ N ₂ O ₂ Cl ₂ [291,18]		
Ber. [%]	:	C: 49,50 H: 5,54 N: 9,62 Cl: 24,35

Gef. [%] : C: 49,46 H: 5,57 N: 9,58 Cl: 24,15

Allgemeine Arbeitsvorschrift AAV 13

13) 1-Cyanomethoxy-3-phenylethyl-harnstoff **42d**

0,89 g (5,5 mmol) 1,1'-Carbonyldiimidazol werden in 15 ml absol. Dichlormethan suspendiert und tropfenweise unter Rühren mit 0,36 g (5 mmol) (Amino-oxy)-acetonitril **40e** versetzt. Nach ca. 20 Minuten werden dem Zweiphasensystem 0,61 g (5 mmol) Phenylethylamin hinzugefügt. Das Gemisch wird bei 50 °C am Rotationsverdampfer eingengt und weitere 60 Minuten bei dieser Temperatur belassen. Abschließend versetzt man mit 60 ml Ethylacetat, extrahiert zweimal mit je 2 ml 3 M Salzsäure, trocknet die organische Phase und entfernt das überschüssige Lösungsmittel im Vakuum. Der Verdampfungsrückstand ergibt das ölige Rohprodukt, welches säulenchromatographisch gereinigt wird.

Reinigung

Säulenchromatographie an Kieselgel unter Elution mit einem Diethylether/ Dichlormethan -Gemisch (1+1) ergibt in zweiter Fraktion das analysenreine Produkt.

Ausbeute	:	37 % (1,22 g), kristallin
Schmelzpunkt	:	77 °C (Diethylether/ Petrolether)
IR (KBr)	:	3340 cm ⁻¹ (NH-O), 3180 cm ⁻¹ (NH), 1655 cm ⁻¹ (C=O).
¹ H-NMR (DMSO-d ₆)	:	δ (ppm) = 2,74 (t, 2H, CH ₂); 3,28 (q, 2H, CH ₂ N); 4,65 (s, OCH ₂); 7,17 (s, NH); 7,21 - 7,29 (m, 5H arom.); 9,46 (s, 1H, NHO).
¹³ C-NMR (DMSO-d ₆)	:	δ (ppm) = 35,6 (Ar-CH ₂); 39,9 (NCH ₂); 61,6 (OCH ₂); 116,8 (CN); 126,0, 128,2, 128,5 (C tert., arom.); , 139, 3 (C quart., arom.); 159,0 (C=O).
C ₁₁ H ₁₃ N ₃ O ₂		[219,26]

Ber. [%]	:	C: 60,26	H: 5,98	N: 19,17
Gef. [%]	:	C: 60,14	H: 6,06	N: 18,69

10.7.3 Versuche zu Kapitel 5.3

10.7.3.1 Versuche zu Kapitel 5.3.1

14) 1-Alkoxy-3-phenylparabansäuren

Allgemeine Arbeitsvorschrift AAV 14

N-Alkoxy-oxalsäureamidethylester **41a** bzw. **41b** wird zusammen mit einer, katalysierenden Menge 4-Dimethylaminopyridin, in absolutem Tetrahydrofuran, vorgelegt. Eine äquimolare Menge Phenylisocyanat wird zügig dem Reaktionsgemisch beigefügt und unter Ausschluß von Umgebungsfeuchtigkeit ca. 6 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Mäßiges Erwärmen des Adduktes, bzw. Zusatz einiger Tropfen Triethylamin forciert den Ringschluß. Nach vollständiger Ringschlußreaktion, worüber ein aus dem Reaktionsansatz aufgenommenes Infrarotspektrum Aufschluß gibt, wird die Lösung schonend eingedampft und ggf. gereinigt. Im Falle von **39a** wird aus Ethylacetat umkristallisiert, während **39b** folgender säulenchromatographischer Aufarbeitung unterworfen wird.

Reinigung der 1-Alkoxyparabansäure **39b**:

Das cyclische Rohprodukt wird in wenig Dichlormethan gelöst und an Kieselgel chromatographiert. Elution mit einem Ethylacetat/ n-Hexan -Gemisch in einem Verhältnis von 1+3 ergibt analysenreines Material.

14a) 1-Ethoxy-3-phenylparabansäure **39a**

Aus 1,61 g (10 mmol) N-Ethoxy-oxalsäureamidethylester **41a**, 1,19 g (10 mmol) Phenylisocyanat und einer katalytischen Menge 4-Dimethylaminopyridin nach AAV 14.

Ausbeute	:	23 % (0,53 g), kristallin
Schmelzpunkt	:	182 °C (Ethylacetat)
IR (KBr)	:	1780 cm ⁻¹ und 1745 cm ⁻¹ (C=O).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : δ (ppm) = 1,42 (t, 3H, CH_3); 4,31 (q, 2H, OCH_2); 7,38- 7,52 (m, 5H, arom.).
 $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3) : δ (ppm) = 13,6 (CH_3); 75,2 (OCH_2); 120,6, 125,8, 129,2, 129,3, 129,4 (C tert., arom.); 137,7 (C quart., arom.); 149,40, 151,7 und ,153,4 (C=O).

$\text{C}_{11}\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}_4$ [234,22]
 Ber.[%] : C: 56,41 H: 4,30 N: 11,96
 Gef.[%] : C: 56,77 H: 4,35 N: 11,85

14b) 1-(3, 4, 5, 6-Tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-oxy-3-phenyl-parabansäure 39b

Aus 2,17 g (10 mmol) N-(3, 4, 5, 6-Tetrahydro-2H-pyran-2-yloxy)-oxalsäureamidethylester **41b**, 1,19 g (10 mmol) Phenylisocyanat und einer katalytischen Menge 4-Dimethylaminopyridin nach AAV 14.

Ausbeute : 69 % (2,00 g), kristallin
 Schmelzpunkt : 139 °C (Diethylether)
 IR (KBr) : 1760 cm^{-1} (C=O).
 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : δ (ppm) = 1,80 (m, 2H, CH_2 [THP, 4']); 2,09 (m, 2H, CH_2 [THP, 5']); 3,69 (m, 2H, CH_2 [THP, 3']); 4,40 (m, 2H, CH_2 [THP, 6']); 5,48 (s, 1H, OCHO [THP, 2']); 7,39 -7,50 (m, 5H, arom.).
 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) : δ (ppm) = 1,79 (m, 2H, CH_2 [THP, 4']); 1,90 (m, 2H, CH_2 [THP, 5']); 3,65 (m, 2H, CH_2 [THP, 3']); 4,28 (m, 2H, CH_2 [THP, 6']); 5,31 (s, 1H, OCHO [THP, 2']); 7,28 - 7,52 (m, 5H, arom.).
 $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3) : δ (ppm) = 17,2 (CH_2 [THP, 4']); 24,6 (CH_2 [THP, 5']), 27,3 (CH_2 [THP, 3']), 62,6 (CH_2 [THP, 6']), 103,9 (CH [THP, 2']); 121,0 124,1, 125,8, 129,2, 129,4 (C tert., arom.); 138,18 (C quart., arom.); 149,6, 151,8 und 153,5 (C=O).
 $\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_5$ [290,29]

Ber.[%]	:	C: 57,93	H: 4,86	N: 9,65
Gef.[%]	:	C: 57,98	H: 4,97	N: 9,18

1-Alkoxy-3-phenylparabansäuren **39c,d**

Allgemeine Arbeitsvorschrift AAV 15

Ansatzgröße : 2 mmol

2 mmol der Verbindungen **41c** und **41d** werden in 10 ml absol. Toluol gelöst und 2,1 mmol des betreffenden Isocyansäureesters hinzugefügt sowie eine katalytische Menge Triethylamin. Der Ansatz wird 12 Stunden bei Raumtemperatur belassen. Anschließend wird im Vakuum vom überschüssigen Lösungsmittel befreit und der Verdampfungsrückstand aus einer Mischung von Diethylether/Petrolether umkristallisiert, wobei man die 1-Alkoxy-3-aryl-phenylparabansäuren **39c,d** als farblose kristalline Substanzen erhält.

15a) 3-Allyl-1-phenylethoxyparabansäure **39c**

Aus 0,47 g (2 mmol) N-(2-Phenylethoxy)-oxalsäureamidethylester **41c** und 0,17 g (2,1 mmol) Allylisocyanat gemäß AAV 15.

Ausbeute	:	30 % (0,16 g), kristallin
Schmelzpunkt	:	42 °C
IR (KBr)	:	1830 cm ⁻¹ , 1770 cm ⁻¹ und 1740 cm ⁻¹ (C=O).
¹ H-NMR (DMSO-d ₆)	:	δ (ppm) = 3,02 (t, 2H, Ar-CH ₂); 3,31, 4,09 (d, d, 2H, CH ₂ =CH-CH ₂); 4,33 (t, 2H, OCH ₂); 5,17, 5,37 (d, d, 2H, CH ₂ =CH-CH ₂); 5,78 (m, 1H, CH ₂ =CH-CH ₂); 7,23 (m, 5H, arom.).
¹³ C-NMR (DMSO-d ₆)	:	δ (ppm) = 33,7 (Ar-CH ₂); 39,4 (CH ₂ =CH-CH ₂); 78,0 (OCH ₂); 117,3 (CH ₂ =CH-CH ₂); 126,3 (CH ₂ =CH-CH ₂); 128,3, 128,7, 131,0 (C tert., arom.); 137,11 (C quart., arom.); 150,6, 152,7 und 155,2 (C=O).

$C_{14}H_{14}N_2O_4$	[274,29]			
Ber. [%]	:	C: 61,31	H: 5,14	N: 10,22
Gef. [%]	:	C: 61,26	H: 5,26	N: 10,20

15b) 3-n-Butyl-1-(2',4'-dichlorphenyl)-methoxyparabansäure 39d

Aus 0,58 g (2 mmol) N-2,4-Dichlorphenylmethoxy-oxalsäureamid-ethylester **41d** und 0,21 g (2,1 mmol) n-Butylisocyanat gemäß AAV 15.

Ausbeute	:	61% (0,42 g), kristallin
Schmelzpunkt	:	106 °C
IR (KBr)	:	1885 cm^{-1} , 1825 cm^{-1} und 1740 cm^{-1} (C=O).

1H -NMR (DMSO- d_6) : 0,87 (t, 3H, $(CH_2)_3-CH_3$); 1,27, 1,48, 3,44 (t, t, t, 6H, $(CH_2)_3-CH_3$); 5,21 (s, 2H, OCH_2); 7,48 - 7,67(m, 3H arom.).

^{13}C -NMR (DMSO- d_6) : 13,3 ($(CH_2)_3-CH_3$); 19,18, 29,3, 38,1 ($3C$, $(CH_2)_3-CH_3$); 75,6 (N- OCH_2); 127,5, 128,9, 133,7(C tert., arom.); 135,0 (C quart., arom.); 130,7 und 134,9 (C-Cl arom.); 150,6, 152,5 und 155,3 (C=O).

$C_{14}H_{14}N_2O_4Cl_2$	[345,19]			
Ber. [%]	:	C: 48,71	H: 4,09	N: 8,12 Cl: 20,54
Gef. [%]	:	C: 48,75	H: 4,04	N: 8,13 Cl: 20,62

10.7.3.2 Versuche zu Kapitel 5.3.2

Allgemeine Arbeitsvorschrift AAV 16

Ansatzgröße : 5 mmol

5 mmol N-Alkoxyharnstoff **42** und 12 mmol Triethylamin werden in 20 ml absol. Tetrahydrofuran gelöst und tropfenweise unter Eiskühlung und heftigem Rühren mit 6 mmol Oxalyldichlorid, in 5 ml absol. Diethylether, versetzt und 10 Minuten eisgekühlt nachgerührt. Der Ansatz wird 1 Stunde bei Raumtemperatur gerührt, wobei er sich orangegelb einfärbt, und anschließend durch Filtrieren vom

Triethylaminhydrochlorid befreit. Das Filtrat wird im Vakuum vom Lösungsmittel befreit, wobei man einen schwach gelb gefärbten Kolbenrückstand erhält. Zur Reinigung wird an Kieselgel chromatographiert.

Reinigung

Der Kolbenrückstand wird in wenig Dichlormethan aufgenommen und an Kieselgel (Säulen-Ø : 2cm, Füllhöhe : 10 cm) mit Dichlormethan chromatographiert. Das Eluat ergibt die analysenreinen 1-Alkoxy-parabansäuren **39d** bis **39h**.

22a) 3-n-Butyl-1-(2',4'-dichlorphenyl)-methoxy-parabansäure 39d

Aus 1,46 g (5 mmol) 1-(2',4'-Dichlorphenylmethoxy)-3-n-butyl-harnstoff **42e**, 1,21 g (12 mmol) Triethylamin und 0,76 g (6 mmol) Oxalyldichlorid gemäß AAV 16.

Ausbeute : 71 % (0,49 g), kristallin
Schmelzpunkt : 107 °C (Dichlormethan/ Petrolether)
[AAV 15: 106,2 °C]

$C_{14}H_{14}N_2O_4Cl_2$ [345,19]

Ber. [%] : C: 48,71 H: 4,09 N: 8,12 Cl: 20,54

Gef. [%] : C: 48,79 H: 4,03 N: 8,14 Cl: 21,07

Die physikalischen Daten entsprechen denen unter AAV 15 beschriebenen (10.7.3.1 Versuche zu Kapitel 5.3.1, 15b), **39d**).

16b) 3-n-Butyl-1-cyanomethoxy-parabansäure 39e

Aus 0,86 g (5 mmol) 3-n-Butyl-1-cyanomethoxy-harnstoff **42a**, 1,21 g (12 mmol) Triethylamin und 0,76 g (6 mmol) Oxalyldichlorid gemäß AAV 16.

Ausbeute : 71 % (0,75 g), kristallin
Schmelzpunkt : 97 °C (Dichlormethan/ Petrolether)
IR (KBr) : 1795 cm^{-1} und 1740 cm^{-1} (C=O).
 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : δ (ppm) = 0,88 (t, 3H, CH_3); 1,33 (q, 2H, CH_2); 1,51 (q, 2H, CH_2); 3,46 (t, CH_2N), 5,14 (OCH_2)

^{13}C -NMR (DMSO- d_6) : δ (ppm) = 13,3 (CH_3); 19,1 (CH_2); 29,3 (CH_2); 38,3 (CH_2N); 62,8 (OCH_2); 115,2 ($\text{C}\equiv\text{N}$); 150,2, 152,2 und 155,1 ($\text{C}=\text{O}$).

$\text{C}_9\text{H}_{11}\text{N}_3\text{O}_4$ [225,22]
 Ber. [%] : C: 47,99 H: 4,92 N: 18,66
 Gef. [%] : C: 47,86 H: 5,02 N: 18,41

16c) 1-(tert-Butoxycarbonyl-1'-methyl)-ethoxy-3-tert-butyl
 parabansäure **39f**

Aus 1,37 g (5 mmol) 1-(tert-Butoxycarbonyl-1'-methyl-ethoxy)-3-tert-butyl-harnstoff **42b**, 1,21 g (12 mmol) Triethylamin und 0,76 g (6 mmol) Oxalyldichlorid gemäß AAV 16.

Ausbeute : 80 % (1,31 g), kristallin
 Schmelzpunkt : 120 °C (Dichlormethan/ Petrolether)
 IR (KBr) : 1780 cm^{-1} , 1750 cm^{-1} und 1725 cm^{-1} ($\text{C}=\text{O}$).

^1H -NMR (DMSO- d_6) : δ (ppm) = 1,43 (s, 9H, ($\text{NC}(\text{CH}_3)_3$); 1,44 (s, 6H, ($\text{C}(\text{CH}_3)_2$); 1,52 (s, 9H, ($\text{OC}(\text{CH}_3)_3$).

^{13}C -NMR (DMSO- d_6) : δ (ppm) = 22,8 (3C, $\text{NC}(\text{CH}_3)_3$); 27,3 (2C, ($\text{C}(\text{CH}_3)_2$); 28,1 (3C, ($\text{OC}(\text{CH}_3)_3$); 58,8 ($\text{C}(\text{CH}_3)_2$); 81,5 ($\text{NC}(\text{CH}_3)_3$); 87,1 ($\text{OC}(\text{CH}_3)_3$); 152,0, 154,1, 155,5 und 168,0 ($\text{C}=\text{O}$).

$\text{C}_{15}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_6$ [328,38]
 Ber. [%] : C: 54,86 H: 7,37 N: 8,53
 Gef. [%] : C: 54,69 H: 7,53 N: 8,65

16d) 3-Allyl-1-(methoxy-1'-methylethoxy)-parabansäure **39g**

Aus 0,94 g (5 mmol) 1-Allyl-3-(methoxy-1'-methyl)-ethoxyharnstoff **42c**, 1,21 g (12 mmol) Triethylamin und 0,76 g (6 mmol) Oxalyldichlorid gemäß AAV 16.

Die Zielverbindung unterlag der acidolytischen Spaltung bei der säulenchromatographischen Reinigung der Verbindung **39g** an

Kieselgel. Erhalten wurde die 3-Allyl-1-hydroxyparabansäure **43b** (siehe. 10.7.4 Versuche zu Kapitel 5.5, 18), **43b**)

16e) 1-Cyanomethoxy-3-phenylethylparabansäure 39h

Aus 1,10 g (5 mmol) 1-Cyanomethoxy-3-phenylethylharnstoff **42d**, 1,21 g (12 mmol) Triethylamin und 0,76 g (6 mmol) Oxalyldichlorid gemäß AAV 22.

Ausbeute	:	66 % (0,90 g), kristallin
Schmelzpunkt	:	143 °C (Dichlormethan/ Petrolether)
IR (KBr)	:	1835 cm ⁻¹ und 1740 cm ⁻¹ (C=O).
¹ H-NMR (DMSO-d ₆)	:	2,87, 3,71 (t, t, 4H, Ar-(CH ₂) ₂); 5,16 (s, 2H, OCH ₂); 7,27 (m, 5H arom.).
¹³ C-NMR (DMSO-d ₆)	:	δ (ppm) = 33,1 (Ar-(CH ₂) ₂); 62,8 (OCH ₂); 115,2 (C≡N); 126,6, 128,5, 128,6 (C tert., arom.); 137,58 (C quart., arom.); 149,9, 152,1 und 154,7 (C=O).
C ₁₃ H ₁₁ N ₃ O ₄		[273,26]
Ber. [%]	:	C: 57,14 H: 4,06 N: 15,38
Gef. [%]	:	C: 57,30 H: 4,08 N: 15,00

10.7.4 Versuche zu Kapitel 5.5

17) Deblockierung der 1-(3, 4, 5, 6-Tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-oxy- 3-phenylparabansäure **39b** zur 1-Hydroxy-3-phenylparabansäure (Hemihydrat) **43a**

Allgemeine Arbeitsvorschrift AAV 17

Ansatzgröße : 5 mmol

Die 1-(3, 4, 5, 6-Tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-oxy-3-phenylparabansäure **39b** wird mit 0,47 g des Festsäurekatalysators Lewatit SPC 108 in Methanol zum Sieden erhitzt. Die Lösung wird 3 Stunden unter Rückfluß am Sieden gehalten, nach Erkalten filtriert und

schonend im Vakuum eingedampft, während man aus dem Rückstand nach Umkristallisieren analysenreines Material erhält.

17a) 1-Hydroxy-3-phenylparabansäure (Hemihydrat) 43a

Aus 1,45 g (5 mmol) **39b** und 0,47 g Lewatit SPC 108 nach AAV 17.

Ausbeute	:	49% (0,51 g), kristallin
Schmelzpunkt	:	Zersetzung ab 200 °C
IR (KBr)	:	3445 cm ⁻¹ (OH), 1750 cm ⁻¹ und 1730 cm ⁻¹ (C=O).
¹ H-NMR (DMSO-d ₆)	:	δ (ppm) = 7,40 - 7,50 (m, 5H, arom., 11,49 (s, 1H, NOH).
¹ H-NMR (DMSO-d ₆ +D ₂ O)	:	δ (ppm) = 7,40 - 7,52 (m, 5H, arom.)
¹³ C-NMR (DMSO-d ₆)	:	δ (ppm) = 118,1, 121,7, 128,7 (C tert., aromat.); 139,6 (C quart., arom.); 151,2, 153,2 und 154,9 (C=O).
C ₉ H ₆ N ₂ O ₄ x ½ H ₂ O		[215,17]
Ber.[%]	:	C: 50,24 H: 3,28 N: 13,02
Gef.[%]	:	C: 49,87 H: 3,43 N: 12,77

18) Deblockierung der (1-(Methoxy-1'-methyl)-ethoxy-3-allyl-parabansäure **39g** zur 3-Allyl-1-hydroxyparabansäure **43b** durch säulenchromatographische Reinigung

Siehe AAV 22: 10.7.3.2 Versuche zu Kapitel 5.3.2, 16d) 3-Allyl-1-(methoxy-1'-methylethoxy)-parabansäure **39g**.

24) 3-Allyl-1-hydroxyparabansäure 43b

Ausbeute	:	21% (0,18 g), kristallin
Schmelzpunkt	:	137 °C (Diethylether)
IR (KBr)	:	3385 cm ⁻¹ (OH); 1770 cm ⁻¹ und 1740 cm ⁻¹ (C=O).
¹ H-NMR (DMSO-d ₆)	:	δ (ppm) = 4,08 (d, 2H, CH ₂ =CH- <u>CH₂</u>); 5,16, 5,27 (d, d, 2H, <u>CH₂</u> =CH-CH ₂);

5,79 (m, 1H, CH₂=CH-CH₂); 11,27
(NOH).

¹H-NMR (DMSO-d₆ + D₂O) : δ (ppm) = 4,08 (d, 2H, CH₂=CH-CH₂);
5,16, 5,27 (d, d, 2H, CH₂=CH-CH₂);
5,79 (m, 1H, CH₂=CH-CH₂).

¹³C-NMR (DMSO-d₆) : δ (ppm) = Das Signal für (CH₂=CH-CH₂)
wird vom Lösungsmittel-Peak verdeckt
(38,8-40,3); 117,1 (CH₂=CH-CH₂);
131,3 (CH₂=CH-CH₂); 151,7, 153,5 und
155,6 (C=O).

C₆H₆N₂O₄ [170,12]

Ber.[%] : C: 42,36 H: 3,56 N: 16,47

Gef.[%] : C: 42,60 H: 3,74 N: 16,01

11 Literaturverzeichnis

1. D. Geffken, *Synthesis* **1981**, 38.
2. D. Geffken, *Z. Naturforsch.* **38b**, 1008 (1983).
3. D. Geffken (Hamburg), D. R. Raynor and J. B. Adams (DuPont de Nemours, USA). Preparation of Oxazolidinones as Agrochemical Fungicides, Eur. Pat. 393, 911; *Chem. Abstr.* **114**, 122 352y (1991).
4. D. Geffken (Hamburg) und D. R. Raynor (DuPont de Nemours, USA) Preparation of Fungicidal Oxazolidinones, US-Pat. 4,957,933; *Chem. Abstr.* **114**, 77021 (1991).
5. M. M. Joshi und J. A. Sternberg, *Brighton Crop. Prot. Conf.*, Farnham, UK, **1996**, 21.
6. J. Sternberg, D. Geffken, J. B. Adams, Jr., D. B. Jordan, R. Pöstges, C. G. Sternberg, C. L. Campbell, W. K. Moberg und R. S. Livingstone, *Synthesis and Chemistry of Agrochemicals V*, ACS Symp. Ser. **686**, 216 (1998).
7. H. Börner, *Pflanzenkrankheiten und Pflanzenschutz*, 7. Aufl., S. 156, Ulmer, Stuttgart, 1997.
8. D. B. Jordan, R. S. Livingston, J. J. Bisaha, K. E. Duncan, S. O. Pember, M. A. Picolleli, R. S. Schwartz, J. A. Sternberg und X. S. Tang, *Pestic. Sci.* **55**, 105 (1999).
9. D. B. Jordan, R. S. Livingston, J. J. Bisaha, K. E. Duncan, S. O. Pember, M. A. Picolleli, R. S. Schwartz, J. A. Sternberg und X. S. Tang, *Pestic. Sci.* **55**, 197 (1999).
10. G. von Jagow und T. A. Link, *Methods in Enzymology*, S. Fleischer und B. Fleischer, Eds., Academic Press: New York **126**, 253 (1986)
11. W. Trowitsch, G. Reifenstahl, V. Wray und K. Gerth, *J. Antibiot.* **33**, 1480 (1980).
12. H. Sauter, W. Steglich und T. Anke, *Angew. Chem.* **111**, 1416 (1999) und dort zitierte Literatur.
13. *The Pesticide Manual*, Ed. C. D. S. Tomlin, 11th Ed., S. 304, 603, Farnham, UK, **1997**.
14. G. Lacroix und R. Peignier (Rhône-Poulenc Agrochemie), *Derive de 2-Imidazoline-5-one et Imidazoline-5-thiones*

- fongicides, Eur. Pat. 0-551 048 (20.12.1991); *Chem. Abstr.* **119**, 271160a (1992).
15. T. Koyanagi und T. Haga, in ACS Symposium Series 584, *Synthesis and Chemistry of Agrochemicals*, **1995**, S. 15.
 16. A. Strecker, *Liebigs Ann. Chem.*, **118**, 151 (1861).
 17. C. Finck, *Liebigs Ann. Chem.* **132**, 299 (1864).
 18. B. Tollens und R. Wagner, *Liebigs Ann. Chem.* **166**, 322 (1873).
 19. H. Biltz und E. Topp, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **46**, 1387 (1913).
 20. A. Ishii, T. Kotani, Y. Nagaki, Y. Shibayama, Y. Toyamaki, N. Okukado, K. Ienaga und K. Okamoto, *J. Med. Chem.* **39**, 1924 (1996).
 21. Raymond W. Luckenbaugh (E. I. DuPont de Nemours & Co.); US-Pat. 2,895,817 (21.07.1959); *Chem. Abstr.* **53**, 22176a (1959).
 22. T. Baerlicher und E. Ebert (Ciba-Swiss-Geigy AG); Patent 3,897,242 (15.06.1975); *Chem. Abstr.* **83**, 189326 (1975).
 23. T. Baerlicher und E. Ebert (Ciba Geigy AG); US-Pat. 3,937,626 (10.02.1976); *Chem. Abstr.* **84**, 175162r (1976).
 24. W. Lunkenheimer und Mitarbeiter (Bayer AG); Ger. Offen., DE 3,540,919 (21.05.1987, Appl. 19.11.1985); *Chem. Abstr.* **107**, 91913s (1985).
 25. F. Plenat; M. Cassagne und H. Cristau, *Tetrahedron* **51**, 9551 (1995).
 26. K. H. Pilgram, E. K. Jackson und L. E. Wittsell, *J. Agric. Food Chem.* **30**, 971 (1982).
 27. R. L. White und T. Schwan, *J. Pharm. Sci.* **65**, 135 (1976).
 28. E. Grigat (Bayer AG, Leverkusen), Deutsches Patent 2,220,184 (25.04.1972), *Chem. Abstr.* **80**, 27254z (1972).
 29. B. Altural, Y. Akcamur und G. Kollenz; Org. Prep. Proc. Int. **23**, 147 (1991).
 30. S. R. Sarker, E. J. Stone, J. H. Cooley, B. L. Scott und R. D. Willett, *J. Heterocyclic Chem.* **31** (1994), 1535.
 31. W. Hoyano, V. Bacon, R. E. Summons, W. E. Pereira, B. Halpern und A. M. Duffield, *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **53**, 1195 (1973).
 32. H. Biltz und S. Schiemann, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **59**, 721 (1926).

33. R. Behrend und A. Asche; *Liebigs Ann. Chem.* **416**, 228 (1918).
34. N. Menschutkin, *Liebigs Ann. Chem.* **172**, 75 (1874).
35. S. Gabriel, *Liebigs Ann. Chem.* **348**, 50 (1906).
36. A. Michael, *J. Prakt. Chem.* **35**, 449 (1887).
37. H. Biltz und E. Topp; *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **46**, 1387 (1913).
38. T. Kotani, A. Ishii, Y. Nagaki, Y. Toyamaki, H. Yago, S. Suehiro, N. Okukado und K. Okamoto, *Chem. Pharm. Bull.* **45**, 297 (1997).
39. P. J. Stoffel, *J. Org. Chem.* **29**, 2794 (1964).
40. K. Kraft und J. Reese, *J. Angew. Chem.* **22**, 982 (1973).
41. M. Polverelli, J. Cadet und R. Teoule, *C. R. Acad. Sci., Ser. C* **275**, 1917 (1972); *Chem. Abstr.* **78**, 106549m.
42. N. D. Bodnarchuk und A. A. Yatsishin, *Zh. Org. Khim.* **11**, 2433 (1975); *Chem. Abstr.* **84**, 59305r (1976).
43. B. D. Larsen, J. F. Arnett und S. P. Mc Glynn, *J. Am. Chem. Soc.* **95**, 6928 (1973).
44. K. O. Ellis, R. L. White , T. J. Schwan und F. L. Wessels, *J. Med. Chem.* **21**, 127 (1978).
45. L. Willis und M. Wills ; *Syntheseplanung in der Organischen Chemie*, VCH Verlagsgesellschaft, Weinheim, **1997**.
46. E. Enders in „*Methoden der Organischen Chemie*“ (*Houben-Weyl*), Bd. X/ 2, S. 383, Thieme, Stuttgart **1967**.
47. A. Michaelis und F. Schmidt, *Liebigs Ann. Chem.* **252**, 303 (1889).
48. M. Freund und F. Horst, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **28**, 944 (1895).
49. H. Bredereck und E. Fritzsche, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **70**, 809 (1937).
50. O. Schenk, *J. prakt. Chem.* **78**, 55 (1908).
51. R. Behrend und W. Reinsberg, *Liebigs Ann. Chem.* **377**, 207 (1910).
52. K. P. Chang , *J. Org. Chem.* **27**, 1118 (1960).
53. T. J. Schwan, T. J. Sanford, R. L. White und N. J. Miles, *J. Heterocyclic Chem.* **16**, 199 (1979).
54. B. Danielsson und L. Sundell; *Acta Pharm. Suecica* **2**, 137 (1965).
55. A. Alemagna und V. Lorenzelli. *J. Chim. Phys.* **61**, 884 (1964).

56. J. Chouteau. *Ann. Pac. Sci. Marseille* **23**, 11 (1954).
57. L. Kahovec und J. Wagner, *Z. Anal. Chem.* **49**, 156 (1941).
58. H. Henecka und P. Kurtz in „*Methoden der organischen Chemie*“ (Houben Weyl); Georg Thieme Verlag Stuttgart, New York, 1952; Bd. VIII, 4. Aufl., S. 676.
59. H. Böhme und E. Tippmann, *Arch. Pharm. (Weinheim)* **309**, 756 (1976).
60. H. Böhme und E. Tippmann, *Arch. Pharm. (Weinheim)* **310**, 242 (1977).
61. P. T. Sah und H.-M. Wang *J. Chinese Chem. Soc.* **14**, 39 (1946); *Chem. Abstr.* **43**, 6972a (1949).
62. T. Bottger, A. P. Yerrington und S. I. Gertler, U.S. Bur. Entomol. And Plant Quarantine E-769, 10pp (1949); *Chem. Abstr.* **43**, 5526a (1949).
63. S. Berdinskii und P. T. Pavlov, Deposited Doc. 1981, SPS TL 547, Khp-D81, 14pp; *Chem. Abstr.* **98**, 143084 (1983).
64. S. Berdinskii, L. A. Vorontsova, L. I. Berdinskaya und N. K. Mochalova, *Zh. Org. Khim.* **12**, 2497 (1971); *Chem. Abstr.* **76**, 72180a (1971).
65. S. Berdinskii, N. A. Asanova und L. A. Kostareva, *Biol. Aktiv. Soedin.* **237** (1968); *Chem. Abstr.* **71**, 123859k (1968).
66. S. Berdinskii, *Zh. Obsch. Khim.* **33**, 1214 (1963); *Chem. Abstr.* **59**, 11324a (1963).
67. S. Berdinskii und E. Y. Posyagina *Zh. Org. Khim.* **6**, 2214 (1970); *Chem. Abstr.* **74**, 41855d (1971).
68. S. Berdinskii, M. S. Mashevskaya, V. A. Mal'tseva und G. L. Smirnova, *Zh. Org. Khim.* **4**, 1072 (1968); *Chem. Abstr.* **69**, 51806z (1969).
69. A. Marsili, M. F. Saettone, und E. Bucci; *J. Org. Chem.* **33**, 2884 (1968).
70. Y. Kiso, K. Ukawa und T. Akita; *J. Chem. Soc. Chem. Comm.* **1980**, 101.
71. S. Petersen in „*Methoden der organischen Chemie*“ (Houben Weyl); Georg Thieme Verlag Stuttgart, New York, 1952, Bd. VIII, 4. Aufl., S. 168.
72. G. Zinner und T. Krause, *Arch. Pharm. (Weinheim)* **310**, 704 (1977).
73. D. Geffken und K. Strohauser, *Chem.-Ztg.* **109**, 190 (1985).

74. P. Petyunin, R. Erling, Kh. Naumann, D. A. Kulikova und N. V. Ostapchuk, *Khim. Farm. Zh.* **12**, 106 (1978); *Chem. Abstr.* **89**, 108560j (1978).
75. A. Aulabaugh und J. V. Schloss, *Biochemistry* **29**, 2824 (1990).
76. T. Kitagawa, C. Tsutsui, K. Hayashi und A. Yamano, *Chem. Pharm. Bull.* **46**, 514 (1998).
77. C. Rentzea, M. Keil, A. Harreus und W. Rademacher, *Eur. Pat. Appl. EP 469423*; *Chem. Abstr.* **116**, 214016x (1992).
78. Kitagawa und N. Akiyama, *Chem. Pharm. Bull.* **45**, 1865 (1997).
79. a) S.A. Price, P. Manualis, D. Mc Hale und J. Green, *Brit. J. Pharmacol.* **15**, 243 (1960).
b) P. Manualis, J. Green und D. Mc Hale, *J. Chem. Soc.* **1960**, 229.
c) O. L. Lebedev und S. N. Kazarnovskiï, *Zhur. Obshchei Khim.* **30**, 3105 (1960); *Chem. Abstr.* **55**, 19740i (1961).
d) Otto Scherer, G. Hoerlein, R. Huebner und G. Schneider (Farbwerke Hoechst AG), Deutsches Patent 1,112,082 (21.10.1959); *Chem. Abstr.* **56**, P 8561c (1962).
e) M. Torigoe, *Chem. Pharm. Bull.* **9**, 613 (1961).
f) N. K. Bliznyuk, A. F. Kolomiets und L. A. Kalutskii, USSR-Pat 163,187 (22.07.1964); *Chem. Abstr.* **61**, P 13192g (1964).
g) T. Fujii, C. Wu und S. Yamada, *Chem. Pharm. Bull.* **15**, 349 (1967).
80. N. Warrener und E. N. Cain, *Angew. Chem.* **78**, 491 (1966).
81. a) J. R. Bruno, N. Testa und E. Testa, Brit. Pat. 1.042.191 (14.09.1966); *Chem. Abstr.* **66**, P 2324v (1967).
b) J. Froböse, Dissertation Universität Hamburg, 1992.
82. Derrible, D. Humbert und C. Dumont, Ger. Offen. 2,433,681 (30.01.1975); *Chem. Abstr.* **82**, P 139681j (1975).
83. G. Zinner und M. Hitze, *Arch. Pharm. (Weinheim)* **302**, 788 (1969).
84. U. Petersen, in: *Methoden der Organischen Chemie (Houben Weyl)*; Georg Thieme Verlag Stuttgart, New York, **1983**; Bd. 2/E4, S. 396 und dort zitierte Literatur.
85. a) H. Umezawa, S. Umezawa, O. Tsuchiya, T. Takeuchi, A. Tanaka und S. Sakamoto, *Jpn. Kokai Tokkyo Koho JP 62,221,695 [87,221,695]* (29.09.1987); *Chem. Abstr.* **108**, P

- 187201e (1988).
- b) A. Miyake, M. Kondo und M. Fujino, PCT Int. Appl. WO 86,05,183 (12.09.1986); *Chem. Abstr.* **108**, P 167195c (1988).
- c) Y. Motoyama, N. Nagai, T. Ishitoku und N. Kihara, Eur. Pat. Appl. EP 678,504 (25.10.1995); *Chem. Abstr.* **124**, P 86056m (1996).
- d) C. Schmidt, Dissertation Universität Hamburg, 1999.
- e) H. Fukumi, K. Oohata und K. Takada, *Heterocycles* **12** (10), 1297 (1979).
86. a) H. Müller, J. M. Drossard und P. H. Ermann, Eur. Pat. Appl. EP 170,280 (05.02.1986); *Chem. Abstr.* **105**, P 78811w (1986).
- b) K. Koseki und K. Mori, Eur. Pat. Appl. EP 331,524 (06.09.1989); *Chem. Abstr.* **112**, P 138814f (1990).
87. D. Geffken, Arch. Pharm. (Weinheim) **320**, 743 (1987).
88. D. Geffken, Z. Naturforsch. **42b**, 1202 (1987).
89. D. Geffken, Arch. Pharm. (Weinheim) **321**, 235 (1988).
90. M. Nakane und J. Reid, US-Pat. 4,734,425 (29.03.1988); *Chem. Abstr.* **109**, 92638j (1988).
91. D. Geffken und W. Willmann, *Pharmazie* **48**, 407 (1993).
92. D. Geffken und G. Groll, *Pharmazie* **48**, 801 (1993).
93. M. D. Lechner [Hrsg.], *Physikalisch-chemische Daten*, 4. Aufl. Bd. 1, S. 490, Springer Verlag (1992).
94. W. D. Ollis und C.A. Ramsden, *Adv. Heterocyc. Chem.* **19**, 90 (1976).
95. W. Baker, W. D. Ollis und V. D. Poole; *J. Chem. Soc.* **307** (949), **1542** (1950).
96. a) W. Baker und W.D. Ollis, *Chem. Ind. (London)*, **910** (1955);
- b) W. Baker und W.D. Ollis, *Quart. Rev.* **11**, 15 (1957).
97. H. Bärnighausen, F. Jellinek und J. Munnik, *Acta Cryst.* **16**, 471 (1963).
98. W. E. Thiessen und H. Hope, *J. Am. Chem. Soc.* **89**, 5977 (1967).
99. M. Hamaguchi und T. Iyata, *Chem. Lett.* **1975**, 169.
100. M. Hoffmann, F. Nienhaus, H.-M. Poehling, F. Schönbeck, H. C. Weltzien und H. Wilbert in „Lehrbuch der Phytomedizin“, 3. Aufl., Blackwell, Berlin, **1994**.

101. J. Wild, N. Götz, W. Will, R. D. Kohler und P. Plath Ger. Offen. 3,615,473 A1 (12. 11.1987); *Chem. Abstr.* **108**, P 111952e (1988).
102. T. Denzel, H. Breuer, C. M. Cimarusti, W. H. Koster und R. R. Sykes, Ger. Offen. 3,040,257 (07.05.1981); *Chem. Abstr.* **95**, P 97824u (1981).
103. B. Looker, Eur. Pat. Appl. EP 160,055 (06.11.1985); *Chem. Abstr.* **104**, 12911c (1986).
104. T. Teraji, K. Sakane und J. Goto, Eur. Pat. Appl. 27,599 (29.04.1981); *Chem. Abstr.* **95**, P 115575v (1981).

12 Anhang: Gefahrstoffe

Toxikologische Daten im Sinne des Chemikaliengesetzes liegen über die meisten, der im Rahmen dieser Arbeit verwendeten chemischen Verbindungen nicht vor.

Gefährliche Eigenschaften sollten grundsätzlich angenommen und die Stoffe unter Einhaltung der üblichen Sicherheitsmaßnahmen verwendet werden.

Nachfolgend sind die wichtigsten der im Rahmen der vorliegenden Arbeit eingesetzten Reagenzien (Tabelle 12-2) und Lösungsmittel (Tabelle 12-1) aufgeführt, die nach Anhang 6 der Gefahrstoffverordnung mit Gefahrensymbolen und Sicherheitsratschlägen versehen sind.

Tabelle 12-1

Lösungsmittel	Gefahrensymbole	Sicherheitsratschläge
Acetonitril	F, T	16-27-45
Aceton	F	S: -
Chloroform	Xn	36/37
Dichlormethan	Xn	S: 23.2-24/25-6/37
Diethylether	Xn	S: 22-36/38
Ethanol	F	S: 7-16
Ethylacetat	F	S: 16-23.2-29-33
Petrolether	Xn	S: 9-16-29-33
Tetrahydrofuran	Xi, F	S: 16-19-33
Toluen	Xn, F	16-25-29-33

Tabelle 12-2

Reagenzien	Gefahrensymbole	Sicherheitsratschläge
Aminomorpholin	C	26-36/37/39-45
Benzylchlorformiat	C	26-45
n-Butylisocyanat	F,T ⁺	23.2-26-36/37/39-45
1,1'-Carbonyldiimidazol	Xn	22-24/25
Cloracetonitril	T	R: 23/24/25
Chloracetylchlorid	C	9-26-45
2-Chlorphenylhydrazin- hydrochlorid	T	53-45
4-Chlorphenylhydrazin- hydrochlorid	T	53-45
4-Chlorphenylisocyanat	T ⁺	22-28.1-37-45
2,4-Dichlorphenylbromid	Xn,N	24/25-61
3,4-Dichlorphenylhydrazin- hydrochlorid	T	53-45
Dimethylaminopyridin	T	R: 25-36/38
N,N-Dimethylhydrazin	F,T	53-45
Ethoxalylchlorid	C	26-36/37/39-45
Ethylchlorid	F ⁺ ,Xn	9-16-33-36/37-61
Ethylisocyanat	T ⁺ , F	16-23.2-36/37/39-45
3-Fluorphenylhydrazin- hydrochlorid	T	53-45
4-Fluorphenylhydrazin- hydrochlorid	T	53-45
Hydrazinhydrat	T	53-26-36/37/38/39-45
Isopropylisocyanat	T ⁺ , F	16-23.2-36/37/39-45
N-Methyl-N-phenylhydrazin	T	53-45
Natronlauge	C	2-26-27-37/39
N-Hydroxyphthalimid	Xi	26-37
Oxalylchlorid	T	26-36/37/39-45
2-Phenylethylamin	T	26-36/37/39-45

2-Phenylethylbromid	Xi	R: 36/38
Phenylhydrazin	T, N	28.1-45-61
Phenylisocyanat	T ⁺	23.2-26-36/37/39-45
Triethylamin	F, Xi	16-23-24

Lebenslauf

Name : Petra Helga Pomykala
Geburtsdatum : 16.02.1965, in Hamburg
Familienstand : ledig, 1 Kind, geb. 13.04.1997

Ausbildung/ Berufstätigkeit

1971 - 1975 Grundschole
1975 - 1984 Gymnasium
1984 Abitur

1985 - 1987 **Dresdner Bank AG in Hamburg**
Ausbildung zur Bankkauffrau
1988 Dresdner Bank AG in Hamburg,
Berufstätigkeit als Bankkauffrau

1988 - 1992 **Universität Hamburg**
Studium der Pharmazie

1992 - 1993 Pharmaziepraktikum
(Fleming Apotheke/ Krankenhaus Barmbek)

1993 **Approbation als Apothekerin**

1993 Tätigkeit als angestellte Apothekerin

seit 1994 **Anfertigung einer Dissertation**
im Arbeitskreis Prof. Dr. D. Geffken,
tätig als wissenschaftliche Mitarbeiterin
am Institut für Pharmazie,
Universität Hamburg,

1997 - 1999 Erziehungsurlaub