

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.

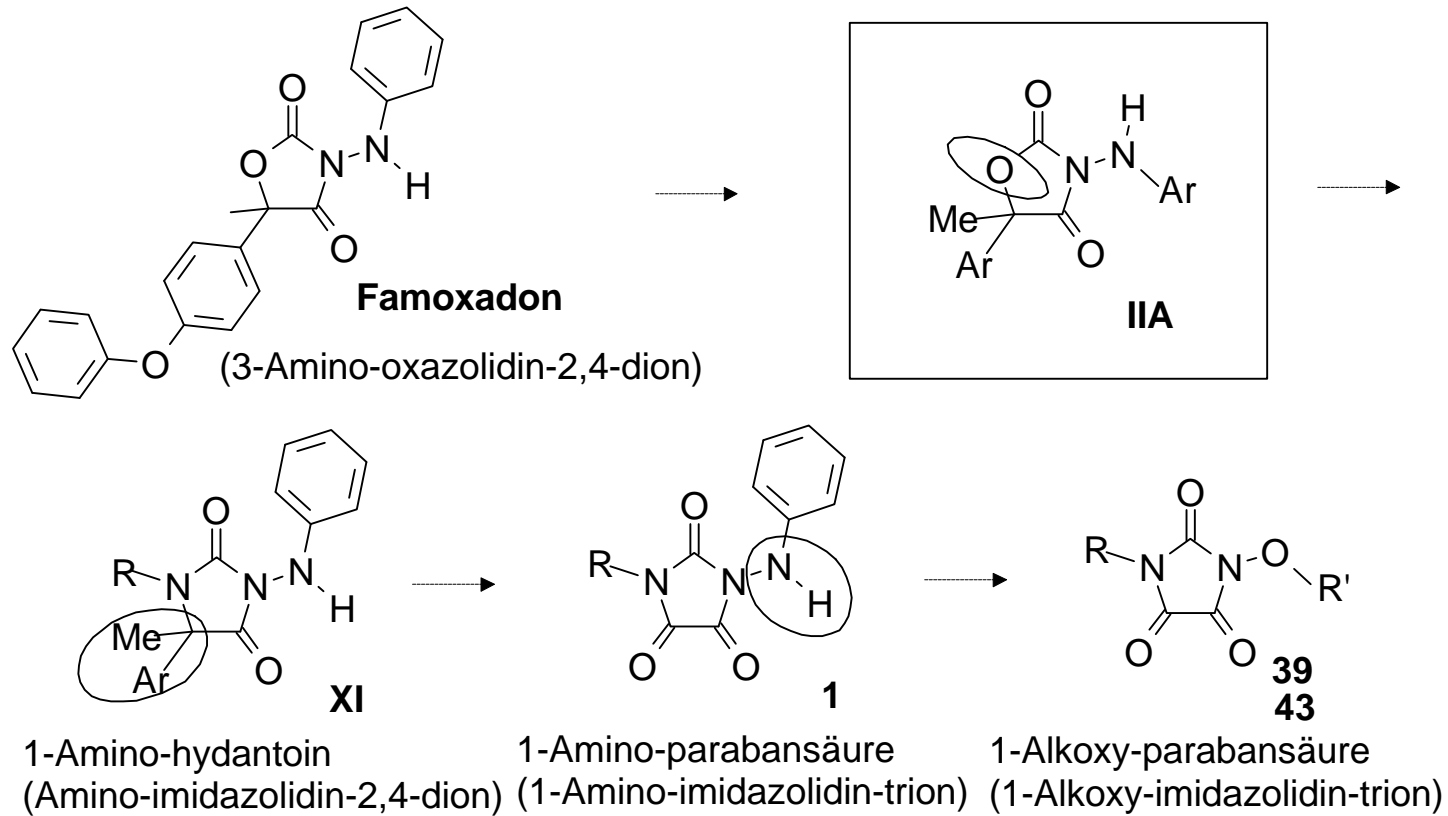
Ziel war es, durch eine weiterführende Abwandlung der Leitsubstanz **IIA** über Hydantoinderivate **XI**, die aus **IIA** durch Austausch des Ringsauerstoff gegen Stickstoff hervorgehen, das C5-Atom der 1-Aminohydantoinen durch eine Carbonylgruppe zu ersetzen.

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 Verbindungsklasse in ein Fungizid-Screening einzubeziehen (Schema 8-1).

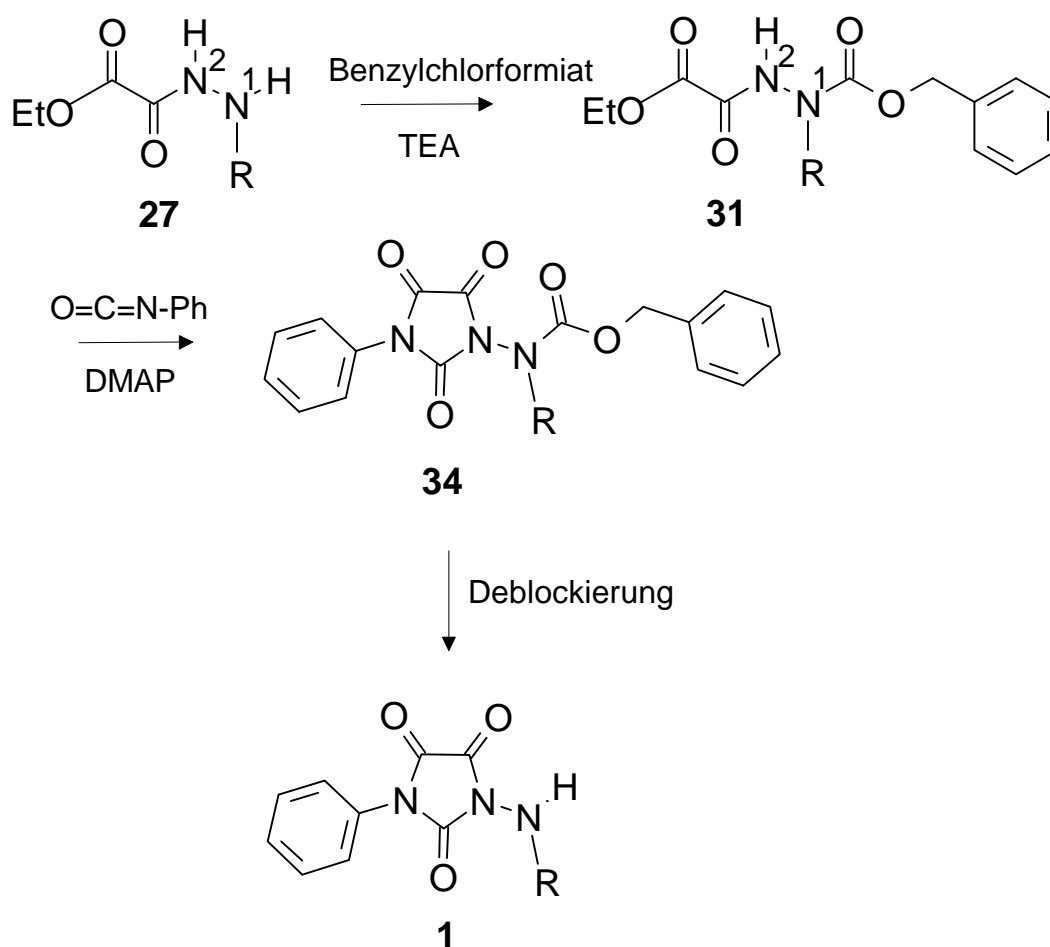
Im ersten Teil der vorliegenden Arbeit wird die Synthese von bislang noch unbekanntem 1-Arylamino-parabansäuren **1** beschrieben. Als erfolgreicher Syntheseweg stellte sich die Umsetzung geeigneter Ethoxalylhydrazide **27** mit Phenylisocyanat heraus. Die bevorzugte Acylierung des N¹-Atoms der Hydrazide 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

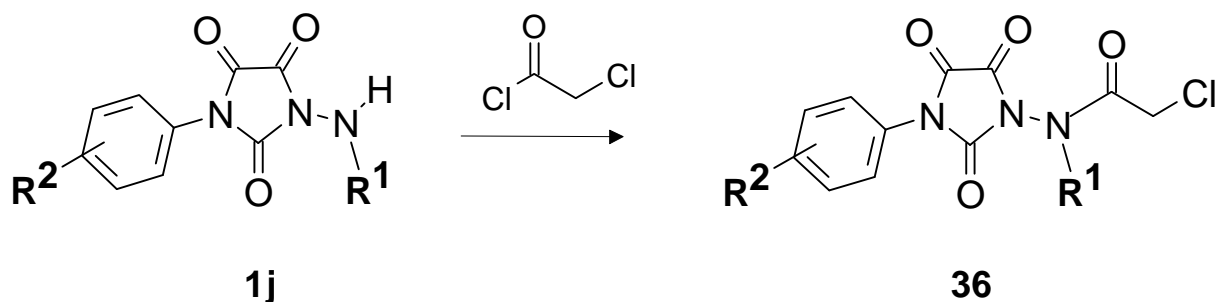


(mit R = Phenyl und halogenierte Phenylkörper)

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



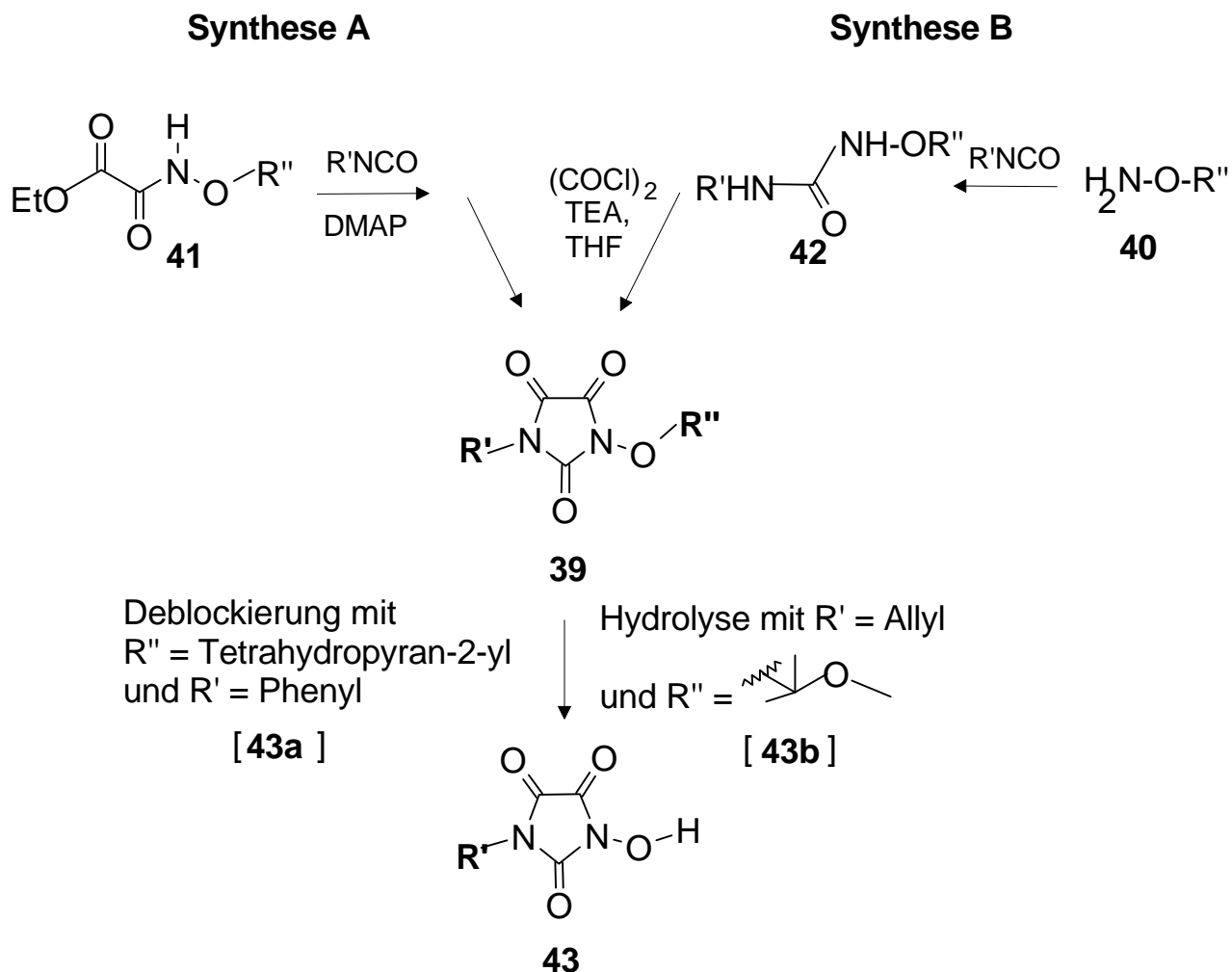
Eine ergänzende Variante zur Synthese der 1-Aminoparabansäuren wird durch die Herstellung von 1-(N-Methyl-N-phenylamino)-3-*alkyl*-parabansäuren **37** beschrieben. Durch Verwendung von Alkylisocyanaten wurden diese Verbindungen einerseits analog der Synthese der 1-Amino-3-phenylparabansäuren erhalten, 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.

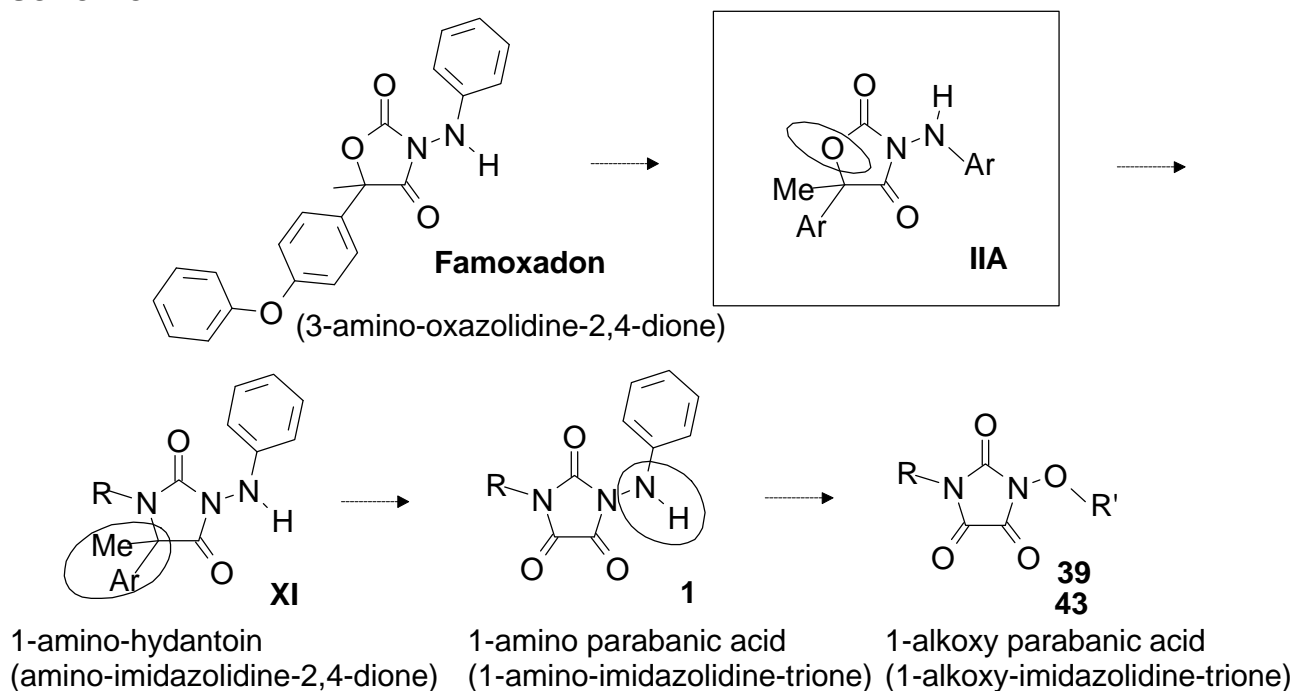
9 Summary

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).

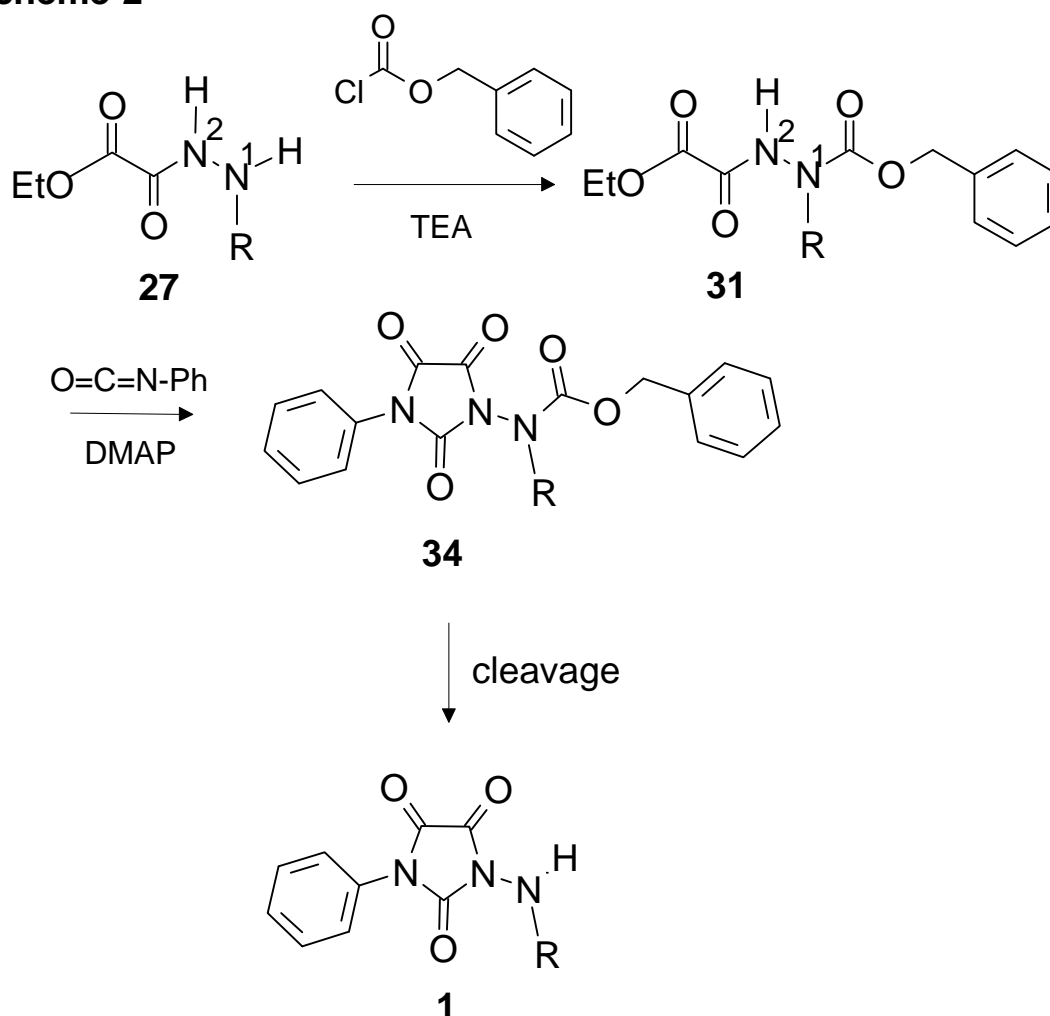
scheme-1



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 ethoxalyhydrazides **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).

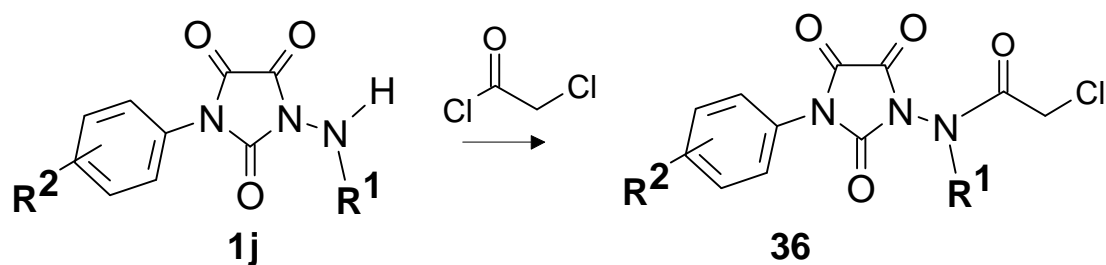
An easier method could be chosen for the reaction of N¹-disubstituted ethoxalyhydrazides **27f, g, i** and **31**, which led to 1-(N-methyl-N-phenylamino) parabanic acid or the 1-(4'-morpholino)-3-phenyl parabanic acid without previous introduction of a protective group, based on scheme-2.

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

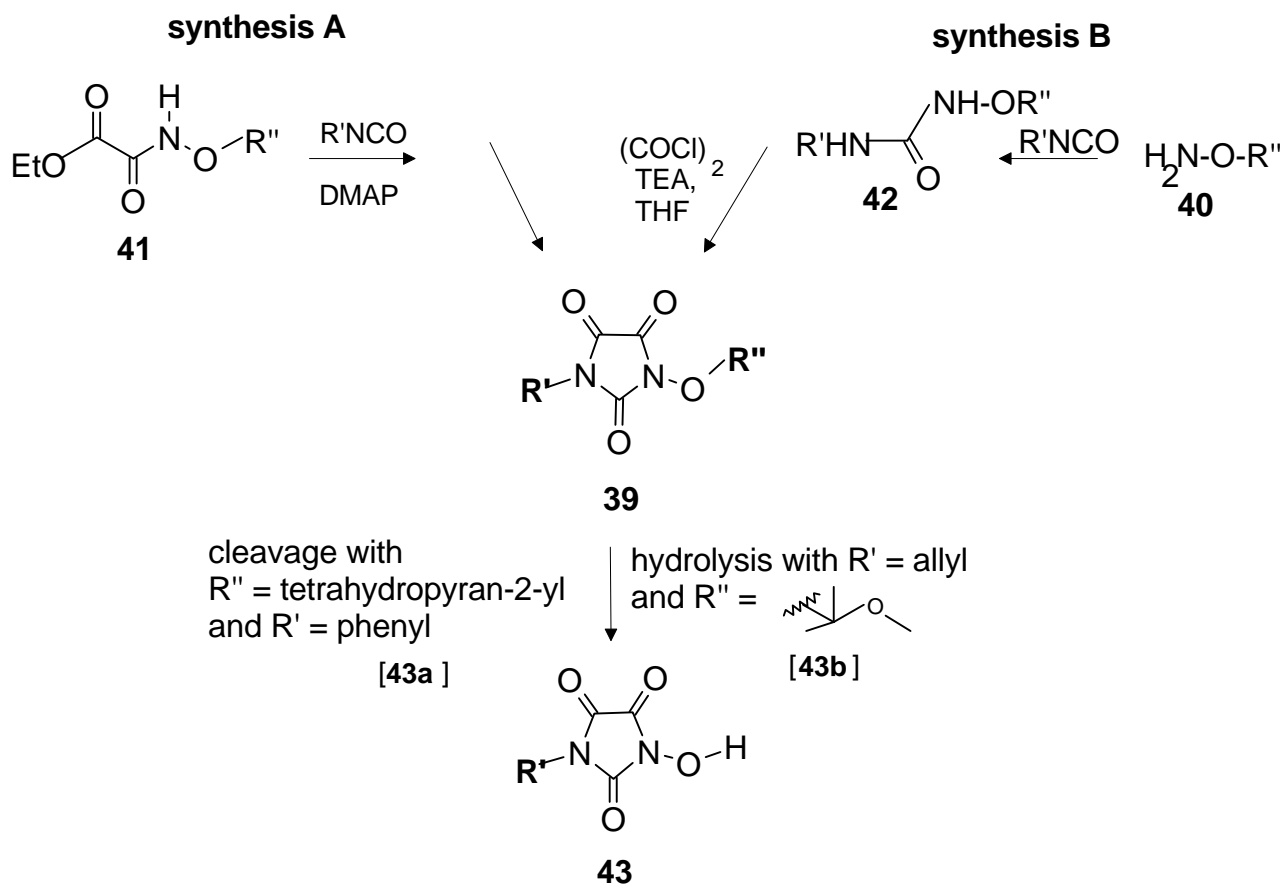


In chapter two, the synthesis method of 1-amino parabanic acid is extended additionally to alkyl isocyanates. 1-(N-Methyl-N-phenylamino)-3-alkyl parabanic acid is described, which has been accessible by using either alkyl isocyanates in an analogous synthesis to 1-amino-3-phenyl parabanic acid or, with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