

65. Herstellung von substituierten 2-Aminooxazol-4-carbonitrilen¹⁾

von Alfons Pascual

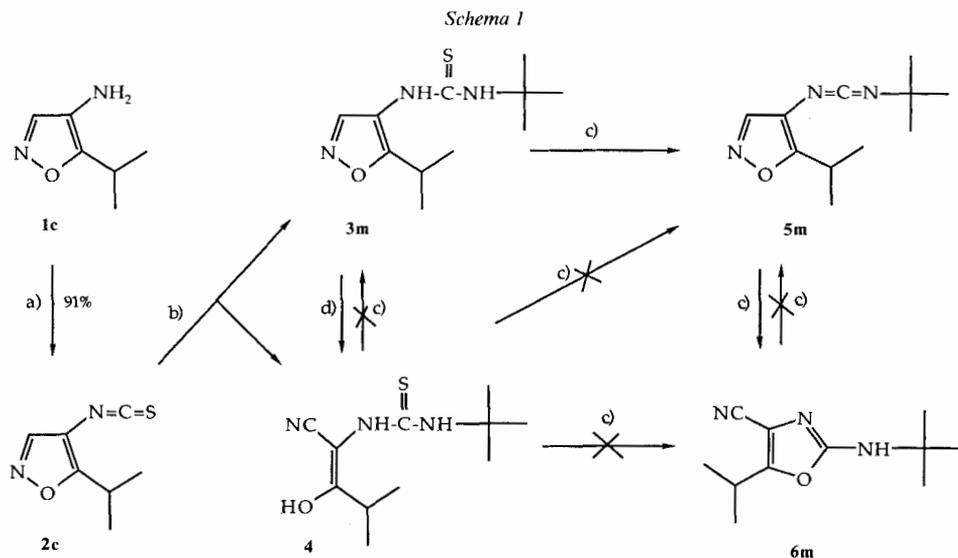
Division Agro, Ciba-Geigy AG, CH-4002 Basel

(25.1.89)

Preparation of Substituted 2-Aminooxazole-4-carbonitriles

During our synthetic programme to convert 4-isoxazolythioureas **3** into the corresponding carbodiimides **5**, a side reaction leading to the hitherto unknown 2-aminooxazole-4-carbonitriles **6** was observed. By selecting appropriate reaction conditions, it was possible to improve the yields of the carbodiimides **5** as well as of the novel oxazole-carbonitriles **6** at will, thus allowing the synthesis of **6** to be conducted in very good yields. To overcome the difficulty of isolating unstable carbodiimides, the synthesis of **6** is best carried out in a one-pot procedure. A limited mechanistic study showed that the formation of **6** proceeds *via* **5** as the only intermediate. The stability of the N=C=N bonds against base attack (depending strongly on both sterical hindrance and electronic-density factors) forms the only limitation of this new synthetic pathway to oxazole-4-carbonitriles.

1. Einleitung. – Im Laufe unserer Untersuchungen zur Derivatisierung heteroaromatischer Amine der Struktur **1** wurde bei der Umsetzung des Isothiocyanates **2c** zum Thioharnstoff **3m** die Bildung des Nebenproduktes **4** beobachtet (vgl. *Schema 1*). Die

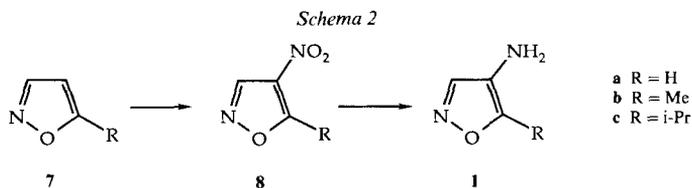


a) Cl_2CS , $\text{CaCO}_3/\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{H}_2\text{O}$, 0, 2 h. b) $(\text{CH}_3)_3\text{CNH}_2$, Toluol, 70, 2 h. c) 2-Chloro-1-methylpyridiniumiodid, $\text{Et}_3\text{N}/\text{CH}_3\text{CN}$, 60–70°, 1 h. d) MeONa/MeOH , RT.

¹⁾ Die Ergebnisse der vorliegenden Untersuchung wurden z.T. am 'XIIIth European Colloquium on Heterocyclic Chemistry', Fribourg, 26.–28. September 1988, vorgetragen.

Umwandlung von **3m** zum entsprechenden Carbodiimid **5m** verlief ebenfalls unter Bildung von mehreren Nebenprodukten. Da beide Nebenreaktionen zu einer Verminderung der Ausbeute der gewünschten Produkte führten, wurde eine genaue Abklärung der beiden Reaktionsschritte unerlässlich.

2. Herstellung der Amine 1. – Die 5-substituierten 4-Aminoisoxazole **1** wurden durch Nitrierung und anschliessende Reduktion der entsprechenden 5-substituierten Isoxazole **7** hergestellt. Verbindungen **7a** und **7b** wurden von der Firma *Fluka* bezogen; 5-Isopropylisoxazol (**7c**) wurde in 3 Stufen nach [1] [2] synthetisiert (s. *Exper. Teil*). Zur Nitrierung von **7** zu **8** wurde bevorzugt die von *Reiter* [3] beschriebene Methode ($\text{NH}_4\text{NO}_3/\text{CF}_3\text{COOH}$) angewandt (vgl. *Exper. Teil*); die Reduktion von **8** zu **1** erfolgte mit $\text{Zn}/\text{NH}_4\text{Cl}$ nach [4].



3. Umwandlung von 2 in 3, 5 und 6. – Die Reaktion des aus dem Amin **1c** mit Thiophosgen hergestellten Isothiocyanats **2c** mit $(t\text{-Bu})\text{NH}_2$ in Toluol bei 70° lieferte, neben dem zu erwartenden Produkt **3m**, kleinere Mengen einer neuen Verbindung (8%; vgl. *Schema 1*), der auf Grund der vorhandenen spektroskopischen Daten eindeutig die Struktur des offenkettigen Thioharnstoffs **4** zuzuordnen war.

Die 4s im ^{13}C -NMR-Spektrum bei 200–125 ppm (s. *Exper. Teil*) deuten auf die Existenz einer offenkettigen Struktur hin. Im ^1H -NMR-Spektrum sind die Signale der Alkyl-Reste noch vorhanden, so dass es sich bei **4** um das Produkt einer einfachen Ring-Öffnung handeln muss. Das MS und die Elementaranalyse unterstützen diese Annahme. Die Bande der CN-Gruppe konnte im IR-Spektrum nicht beobachtet werden. Dies könnte auf das Vorliegen einer *cis*-ständigen OH-Gruppe zurückzuführen sein (s. z. B. [5]), was auch der Konfiguration der durch die basenkatalysierte Ring-Öffnung gebildeten Verbindung entspräche. Ein chemischer Beweis dafür ist die Behandlung von **3m** mit verdünnter Base bei RT., welche ausschliesslich **4** ergab (DC, ^1H -NMR-Kontrolle, s. *Tab. 1, Exper. 3*).

Die Reaktion von **3m** mit 2-Chloro-1-methylpyridinium-iodid [6] bei 60° – 70° ergab, neben Polymeren, als Hauptprodukt **5m** und als Nebenprodukt 18% eines farblosen Festkörpers. Letzteres konnte als Oxazol **6m** identifiziert werden:

Erwähnenswert ist die starke CN-Bande bei 2230 cm^{-1} im IR-Spektrum von **6m**; im ^{13}C -NMR-Spektrum sind die 3s im aromatischen Bereich eindeutig einem Oxazol-System zuzuordnen (s. *Tab. 4*; $^1J(\text{C}, \text{H}) = 0$ für C(2); vgl. [7]).

Zur Abklärung des Reaktionsverlaufes wurden die vier Produkte **3m**, **4**, **5m**, und **6m** unter verschiedenen Reaktionsbedingungen eingesetzt (s. *Tab. 1* und *Schema 1*). Ein Vergleich der *Exper. 1* und *2* in *Tab. 1* legt nahe, dass **4** nicht in **5m** und/oder **6m** umgewandelt wird; diese Annahme wird durch *Exper. 4* bestätigt. Das Carbodiimid **5m** ergibt seinerseits quantitativ **6m** (vgl. *Exper. 5* und *6*). Aus diesen Ergebnissen lässt sich ableiten, dass die Verbindung **6m** stabil und **5m** ohne Verluste in **6m** umwandelbar ist, während **4** unter den Reaktionsbedingungen nicht in **5m** bzw. **6m** übergeführt werden kann.

Tab. 1. Experimente zur Abklärung des Reaktionsverlaufes (s. Schema 1)

Exper.	Edukt	Reaktionsbedingungen ^{a)}	Ausbeute ^{b)} [%]		
			4	5m	6m
1	3m	c	–	41	18
2	3m + 4 (ca. 3:1)	c	–	33	15
3	3m	d	(100)	–	–
4	4	c	–	–	–
5	5m	c	–	55	43
6	5m	e	–	9	90
7	6m	c	–	–	(100)

a) Die Buchstaben entsprechen den Reaktionsbedingungen im Schema 1; e: wie Bedingung c, 5 h Reaktionszeit.

b) Nach Säulenchromatographie; in Klammern: isolierte Rohprodukte ohne weitere Reinigung.

Exper. 3 weist eindeutig darauf hin, dass unter basischen Bedingungen eine Ring-Öffnung des Isoxazol-Ringes unter Bildung von 4 erfolgt, welches dann unter den Reaktionsbedingungen polymerisierte. Diese Nebenreaktion ist offensichtlich auch für die niedrige Ausbeute von 5m und 6m in Exper. 1 und 2 verantwortlich.

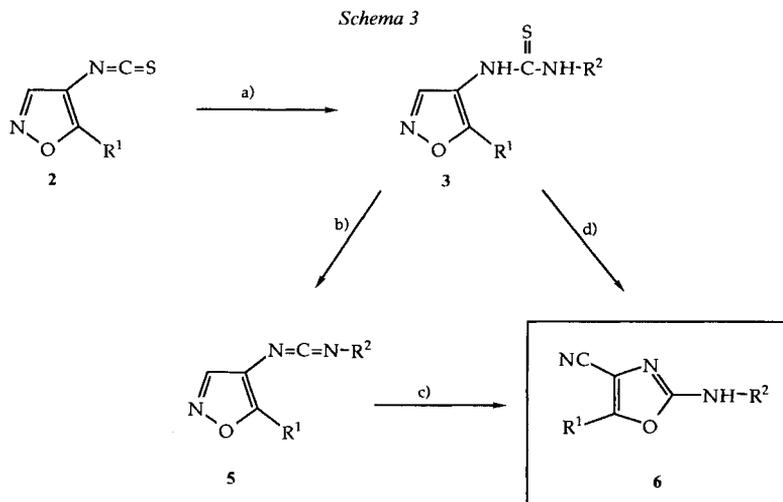
Da der Isoxazol-Ring mit freier 3-Stellung unter basischen Bedingungen nicht stabil ist [8], wurde daraufhin versucht, die Reaktionen bei niedrigerer Temperatur durchzuführen, um die Bildung von 4 zu unterdrücken. Die Senföle 2 erwiesen sich als reaktiv genug, um in Gegenwart von primären aliphatischen bzw. aromatischen Aminen schon bei Raumtemperatur oder niedrigeren Temperaturen unter Bildung von 3 zu reagieren; die dabei erhaltenen Ausbeuten sind der Tab. 2 zu entnehmen. Die Thioharnstoffe 3 konnten in den meisten Fällen durch Filtration des Reaktionsgutes in reinem Zustand erhalten werden.

Die Carbodiimide 5 konnten dann bei 0° bis Raumtemperatur in sehr guten Ausbeuten hergestellt werden (s. Tab. 2, Ausnahmen s. unten) und die anschliessende Umsetzung von 5→6 konnte bei erhöhter Temperatur erfolgen. Die Umlagerung von 5 in die Oxazole 6 verläuft nahezu quantitativ (s. Diskussion); einzelne Schwierigkeiten entstanden bei instabilen Carbodiimiden. In diesen Fällen konnte man auf deren Isolierung verzichten

Tab. 2. Ausbeuten von den im Schema 3 angegebenen Reaktionsstufen^{a)}

Verbindung	R ¹	R ²	2→3	3→5	5→6	3→6
a	H	i-Pr	81	89	97	–
b		t-Bu	74	92	91	88
c	Me	Me	86	(91)	82	–
d		Pr	82	77	91	–
e		i-Pr	87	89	92	81
f		t-Bu	87	88	92	84
g		Ph	80	(64)	40	35
h		2,6-Me ₂ C ₆ H ₃	80	93	87	–
i		4-ClC ₆ H ₄	73	n.i.	–	21
j		4-CH ₃ COC ₆ H ₄	57	n.i.	–	3
k		4-CH ₃ OC ₆ H ₄	96	(88)	57	–
l	i-Pr	i-Pr	84	94	95	74
m		t-Bu	76	96	92	77

a) In Klammern: instabile Verbindungen; n.i.: nicht isoliert; –: nicht durchgeführtes Exper.



a) R^2NH_2 , Toluol, RT., 1–2 h (Reaktion mit CH_3NH_2 : bei 0°). b) 2-Chloro-1-methylpyridinium-iodid, Et_3N/CH_3CN , 10° –RT., 30 min–1,5 h. c) Et_3N/CH_3CN , 75 – 80° , 30 min–4 h. d) Zuerst wie unter b), anschliessend 80° , 1–16 h.

und *in situ* die Umlagerung zu **6** durchführen. Dieses Verfahren erlaubte sogar die Herstellung des Oxazols **6j**, dessen instabile Vorstufe **5j** nicht einmal mittels DC nachweisbar war. Die optimierten experimentellen Bedingungen sind in *Schema 3* zusammengefasst.

4. Diskussion. – Die Isolierung der Nebenprodukte **4** und **6m** ermöglichte es, den Reaktionsverlauf nachträglich zu beeinflussen und die Struktur des neuartigen 2-Amino-oxazol-4-carbonitrils spektroskopisch zu sichern. Die Optimierung der Reaktionsbedingungen erlaubte schliesslich die Herstellung substituierter 2-Aminooxazol-4-carbonitrile **6** in ausgezeichneten Ausbeuten.

Die Umlagerung der Carbodiimide der Isoxazol-Reihe **5** in Gegenwart von Basen zu substituierten 2-Aminooxazol-4-carbonitrilen **6** stellt den ersten bekannten Zugang zu

Tab. 3. Ausbeute von **6^a** in Abhängigkeit von sterischen und elektronischen Faktoren

Verbindung	R^1	R^2	$\sigma_p^{b)}$	Ausbeute [%]
6b	H	<i>t</i> -Bu		88
6f	Me			84
6m	<i>i</i> -Pr			77
6h	Me	2,6-Me ₂ C ₆ H ₃	–	81
6j	Me	4-CH ₃ COC ₆ H ₄	+0,50	3
6i		4-ClC ₆ H ₄	+0,23	21
6g		Ph	0	35
6k		4-CH ₃ OC ₆ H ₄	–0,27	50 ^{c)}

^{a)} Eintopf-Verfahren (**3**→**6**).

^{b)} *Hammetsche* Konstanten für die Substituenten am aromatischen Ring (R^2) [10].

^{c)} 2-Stufen-Verfahren (**3k**→**5k** und **5k**→**6k**).

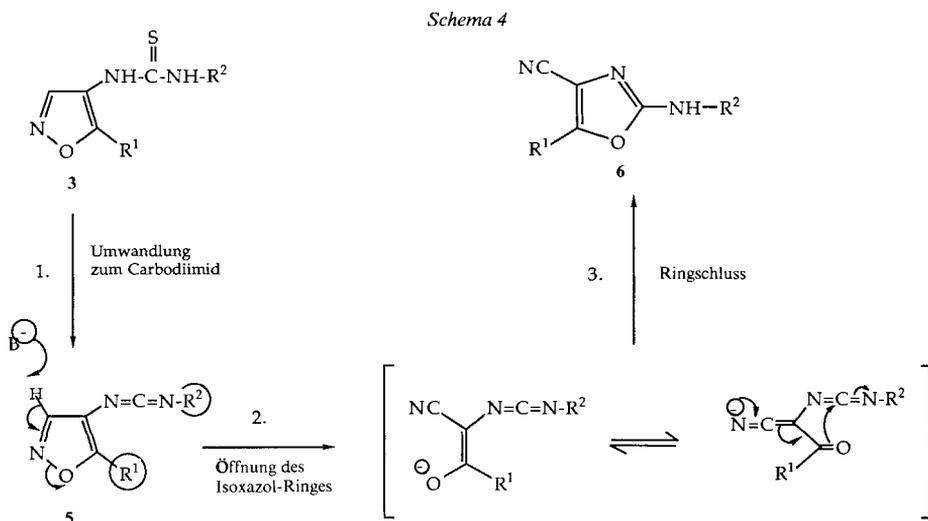
dieser Strukturklasse dar. Die Anwendbarkeit dieser Methode scheint sehr breit zu sein; selbst instabile Carbodiimide lassen sich aus den entsprechenden Thioharnstoffen in einem Eintopf-Verfahren in vernünftigen Ausbeuten zu **6** umwandeln.

Die Frage nach der Stabilität der Carbodiimide lässt sich anhand der *Tab. 3* beantworten. Die sterischen Faktoren spielen dabei die wichtigste Rolle: eine einzige sterisch anspruchsvolle Gruppe in R^1 bzw. R^2 genügt, damit das entsprechende Carbodiimid chromatographisch isoliert werden kann (z. B. **5a**, **5b**, **5d**); **5c** ist trotz fehlender sterischer Hinderung einige Tage bei 0° stabil. Diese sterische Abschirmung bewirkt auch, dass der Angriff des Nucleophils selektiv am Isoxazol-Ring und nicht an der Carbodiimid-Gruppe des Moleküls erfolgt.

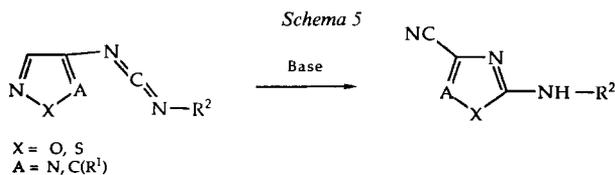
Der elektronische Effekt kommt erst zur Geltung, wenn keine sterisch anspruchsvollen Substituenten am Carbodiimid-Teil des Isoxazols **5** vorhanden sind; (vgl. **5h** gegenüber **5g**, **5i**, **5j**, **5k**). Das wird durch die Gegenüberstellung der Ausbeute von **6** und dem elektronischen Faktor σ_p verdeutlicht, wenn R^2 ein substituierter aromatischer Ring ist (vgl. *Tab. 3*). Daraus ergibt sich bei fehlender sterischer Hinderung eine eindeutige Korrelation zwischen der Ausbeute und der Elektronenverteilung am Carbodiimid-Teil des Moleküls.

Der im *Schema 4* vorgeschlagene Mechanismus beruht auf den erwähnten experimentellen Befunden. Die Bildung von **6** erfolgt ausschliesslich *via 5* (vgl. *Tab. 1*), welches – bedingt durch die sterische Hinderung des Carbodiimid-Teils durch R^1 und R^2 – selektiv am Ring von der Base angegriffen wird und unter Umlagerung des Oxazol **6** ergibt (s. *Schema 4*). Wenn die Ring-Öffnung auf der Thioharnstoff-Stufe erfolgt, führt das zu Verbindungen der Struktur **4**, welche sich nicht mehr in **6** umwandeln lassen.

Die durch basenkatalysierte Ring-Öffnungen in der Isoxazol-Reihe mit freier 3-Stellung erzeugten reaktiven Zwischenstufen wurden unseres Wissens bis jetzt nur in *intermolekularen* Reaktionen angewandt [9a, b]. In der vorliegenden Arbeit handelt es sich um eine *intramolekulare* Reaktion, welche die Vorteile der Nähe der Reaktionszentren und des dadurch einheitlichen Reaktionsweges aufweist.



Die Carbodiimid-Einheit fungiert in unserem Falle als Hilfsgruppe, die nach der Ring-Öffnung des Isoxazols die Bildung eines neuen heterocyclischen Ringes ermöglicht. In einem ganz allgemeinen Falle liesse sich die Reaktion wie im *Schema 5* darstellen:



Die mögliche Ausdehnung dieser Reaktion im obigen Sinne wird gegenwärtig untersucht²⁾.

Ich danke den analytischen Abteilungen für Spektren und Elementaranalysen, insbesondere Herrn Dr. *H. Sauter* für die sorgfältige Aufnahme und Diskussion von ¹³C-NMR-Spektren; und Herren Dres. *J. Ehrenfreund* und *B. Frei* für wertvolle Ratschläge.

Experimenteller Teil

Allgemeines. Die chromatographische Reinigung der Rohprodukte wurde mittels 'flash'-Chromatographie [11] (SiO₂ 60 Merck, 0,040–0,063 mm, 230–400 mesh ASTM) durchgeführt. Die Aufnahme der IR-Spektren erfolgte auf einem IR-Spektrometer Model 157G und der UV-Spektren (in EtOH) auf einem Lambda5 UV/VIS-Spektrometer der Fa. Perkin-Elmer. Die ¹H-NMR-Spektren wurden auf einem Em360L-Spektrometer (60 MHz) der Fa. Varian aufgenommen; die ¹³C-NMR Spektren wurden mit einem Varian XL-300-Spektrometer gemessen. Die ¹³C-NMR-Daten der Verbindungen 6 sind in Tab. 4 zusammengefasst. Massenspektren wurden mit einem Finnigan MAT 212/SS300 (Ionen-Quelle 70 eV bei 200°, Direkteinlass bei 60°) aufgenommen.

1. Ausgangsmaterialien. – 1.1. *5-Substituierte Isoxazole 7.* Isoxazol (**7a**) und *5-Methylisoxazol (7b)* wurden bei *Fluka* bezogen und ohne weitere Reinigungen verwendet. *5-Isopropylisoxazol (7c)* wurde in 3 Stufen über *N,N*-Dimethylisopropionylvinylamin [1] und anschliessendem Ringschluss mit Hydroxylamin nach [2] hergestellt (Gesamtausbeute 48% bzgl. Isopropyl-methyl-keton).

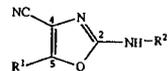
1.2. *4-Nitroisoxazole 8.* Die klassische Nitrier-Methode [12] (H₂SO₄·25% SO₃/HNO₃ (rauchend), 100–110°) lieferte nur **8c** in befriedigender Ausbeute (41%); **8b** wurde in höchstens 18% d. Th. isoliert. Dagegen lassen sich alle untersuchten 4-Nitroisoxazole **8** nach der Methode von *Reiter* [3] (NH₄NO₃/CF₃COOH, 30–35°) herstellen (**8a** 47%; **8b** 67%; **8c** 86%). Die Rohprodukte wurden direkt zu **1** reduziert.

5-Isopropyl-4-nitroisoxazol (8c). UV (1,314 mg in 84,1 ml): 262 (4300), 324 (700). IR (CCl₄): 3130w, 2980m, 2940w, 2880w, 1645m, 1615s, 1525s, 1465w, 1405s, 1390m, 1340m, 1315m, 1250m, 1170m, 1145m, 1090m, 1065m, 925m, 885m. ¹H-NMR (CDCl₃): 8,65 (s, H–C(3)); 3,90 (sept., *J* = 7, (CH₃)₂CH); 1,36 (d, *J* = 7, (CH₃)₂C).

1.3. *Isoxazol-4-amine 1.* *Allgemeine Vorschrift* (nach [4], modifiziert). Nitroisoxazol **8** (35,2 mmol) und NH₄Cl (44,6 g, 0,825 mol) wurden mit H₂O (180 ml) versetzt und die entstandene Suspension bis auf ca. 0° abgekühlt; unter starkem Rühren wurde Zn (19,6 g, 0,300 mol) in kleinen Portionen unter Temp.-Kontrolle zugegeben. Gegen Ende der Zugabe wurde kein Temp.-Anstieg mehr beobachtet. Die Reaktion wurde noch 10 min bei ca. 5° gehalten; nach Erreichen der RT. wurde AcOEt (200 ml) unter kräftigem Rühren zugetropft. Der Niederschlag wurde über *Celite* abgetrennt und mit AcOEt gründlich gewaschen. Das Filtrat wurde eingengt und das Rohprodukt wie unten angegeben gereinigt.

Isoxazol-4-amin (1a) [3]. Hergestellt aus **8a** (22,0 g, 0,193 mol), Ausbeute 8,70 g (54%). Da **1a** sehr wasserlöslich ist, wurde die Aufarbeitung mit grösseren Mengen AcOEt durchgeführt. Die erhaltene dunkelbraune Flüssig-

²⁾ Die kürzlich erschienene Veröffentlichung von *Doleschall* und *Seres* [9c] ((Isoxazol-Oxazol)-Umwandlung *via Beckmann*-Umlagerung) unterstreicht die breite synthetische Anwendbarkeit dieser intramolekularen Reaktionen in der Isoxazol-Reihe.

Tab. 4. $^{13}\text{C-NMR}$ -Daten^{a)} für die Oxazol-carbonitrile der Struktur **6**^{b)}

Verbin- dung	Lsgm.	C(2)	C(4)	C(5)	CN	R ¹	R ²
6a	CDCl_3	159,7	107,0	159,0	113,9	26,5 (<i>d</i>); 20,6 (<i>q</i>)	45,4 (<i>d</i>); 23,0 (<i>q</i>)
6b	CDCl_3	159,5	107,0	158,2	113,9	26,4 (<i>d</i>); 20,6 (<i>q</i>)	51,9 (<i>s</i>); 29,0 (<i>q</i>)
6c	$(\text{D}_6)\text{DMSO}$	160,6	108,5	152,0	114,0	10,7 (<i>q</i>)	28,7 (<i>q</i>)
6d	CDCl_3	160,0	109,5	151,6	113,4	11,0 (<i>q</i>)	44,7 (<i>t</i>); 22,8 (<i>t</i>); 11,3 (<i>q</i>)
6e	CDCl_3	159,7	109,7	151,7	113,6	10,9 (<i>q</i>)	45,4 (<i>d</i>); 23,0 (<i>q</i>)
6f	CDCl_3	158,5	109,5	151,4	113,6	10,9 (<i>q</i>)	51,9 (<i>s</i>); 28,9 (<i>q</i>)
6g	$(\text{D}_6)\text{DMSO}$	155,5	108,4	152,4	113,6	10,6 (<i>q</i>)	138,3 (C(1')); 128,9 (C(2')); 121,7 (C(3')); 116,7 (C(4'))
6h	$(\text{D}_6)\text{DMSO}$	157,8	108,4	152,3	113,6	10,6 (<i>q</i>)	135,1 (C(2')); 134,5 (C(1')); 127,9 (C(3')); 126,5 (C(4')); 17,8 (Me)
6i	$(\text{D}_6)\text{DMSO}$	155,2	108,3	152,7	113,5	10,6 (<i>q</i>)	137,3 (C(1')); 128,7 (C(2')); 125,3 (C(4')); 118,2 (C(3'))
6j	$(\text{D}_6)\text{DMSO}$	154,6	108,3	153,0	113,2	10,5 (<i>q</i>)	195,8 (CO); 142,4 (C(4')); 130,2 (C(1')); 129,6 (C(3')); 115,8 (C(2')); 26,2 (MeCO)
6k^{c)}	$(\text{D}_6)\text{DMSO}$	155,8	108,1	152,1	113,5	10,5 (<i>q</i>)	154,1 (C(4')); 131,4 (C(1')); 118,2 (C(3')); 114,0 (C(2')); 55,0 (MeO)
6l	CDCl_3	160,8	112,7	139,6	113,8		45,6 (<i>d</i>); 23,0 (<i>q</i>)
6m	CDCl_3	160,3	112,9	139,6	113,7		52,2 (<i>s</i>); 29,0 (<i>q</i>)

^{a)} Die angegebenen Zahlen verstehen sich als δ -Werte [ppm] mit TMS ($\delta = 0$) als interne Referenz; die Kopplungskonstanten werden in Hz angegeben.

^{b)} Für R¹ und R² vgl. Tab. 2.

^{c)} Repräsentatives Beispiel für $^nJ(\text{C},\text{H})$: $^nJ(\text{C}(2),\text{H}) = 0$, $^3J(\text{C}(4),\text{H}) = 4,1$, $^2J(\text{C}(5),\text{H}) = 7,6$, $^4J(\text{C}(\text{N}),\text{H}) = 1,3$.

keit ist im Kühlschrank einige Tage stabil und wurde zur Thiophosgenierung (s. 2.1) direkt eingesetzt. IR (CCl_4): 3140*m*, 1810*m*, 1585*s*, 1525*s*, 1450*s*, 1355*s*, 1235*s*, 1180*m*, 1120*s*, 995*m*, 885*m*. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 9,25 (*s*, H-C(5)); 8,80 (*s*, H-C(3)).

5-Methylisoxazol-4-amin (1b) [3]. Verbindung **8b** (27,5 g, 0,215 mol) wurde nach der obigen Methode reduziert. Das Rohprodukt wurde mittels CC (AcOEt) gereinigt. Ausbeute an **1b** 17,7 g (82%). Schmp. 25–31°. IR (CHCl_3): 3420*s*, 3360*s*, 2990*s*, 2920*m*, 1655*s*, 1615*s*, 1475*s*, 1410*s*, 1375*m*, 1230*m* (br.), 1170*m*, 925*s*, 870*s*, 620*s*. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 7,90 (*s*, H-C(3)); 2,85 (br. *s*, NH_2); 2,25 (*s*, CH_3).

5-Isopropylisoxazol-4-amin (1c). Verbindung **8c** (13,2 g, 79,3 mmol) wurde nach der allgemeinen Vorschrift umgesetzt. Rohausbeute an **1c**: 10,0 g (94%). Das erhaltene gelbe Öl (1,45 g) wurde mittels CC (AcOEt/Hexan 1:1) gereinigt. UV (0,452 mg in 71,6 ml): 254 (3200). IR (CCl_4): 3440*m*, 3350*m*, 2980*s*, 2940*m*, 2880*m*, 1645*m*, 1615*m*, 1485*s*, 1460*m*, 1410*m*, 1370*m*, 1180*m*, 1050*m*, 930*m*, 865*m*. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 7,90 (*s*, H-C(3)); 3,10 (*sept.*, $J = 7$, $(\text{CH}_3)_2\text{CH}$); 2,90 (br. *s*, NH_2); 1,26 (*s*, $J = 7$, $(\text{CH}_3)_2\text{C}$). MS: 126 (16, M^+), 125 (2), 111 (19), 84 (14), 83 (37), 82 (5), 71 (10), 70 (6), 57 (73), 56 (36), 55 (17), 43 (100), 42 (11), 41 (32). Anal. ber. für $\text{C}_6\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}$ (126,16): C 57,12, H 7,99, N 22,21; gef.: C 57,15, H 8,04, N 21,91.

2. Substituierte 2-Aminoisoxazol-4-carbonitrile 6. – 2.1. *Thiophosgenierung der Amine 1. Allgemeine Vorschrift* (vgl. [13]). Zu einer Suspension von CaCO_3 (14,3 g, 0,143 mol) in H_2O (82 ml) wurde unter starkem Rühren eine Lsg. von Cl_2CS (10,0 g, 0,087 mol) in CH_2Cl_2 (56 ml) zugegeben. Anschliessend wurde das 2-Phasen-System bis auf 5–10° abgekühlt und langsam eine Lsg. von **1** (0,071 mol) in CH_2Cl_2 (56 ml) dazu getropft. Nach beendeter Zugabe wurde bei RT. 3 h weiter gerührt. Der nach der Aufarbeitung ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{H}_2\text{O}$; NaCl-Lsg.) erhaltene Rückstand (dunkles Öl) wurde direkt mit den entsprechenden Aminen (s. 2.2) umgesetzt.

Isioxazol-4-yl-isothiocyanat (2a). Aus **1a** (8,60 g, 0,102 mol; in $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeCN}$ 2:1 gelöst zur Reaktion gebracht) wurden 12,0 g (93%) rohes **2a** erhalten. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 8,45 (*s*, H-C(5)); 8,25 (*s*, H-C(3)).

5-Methylisoxazol-4-yl-isothiocyanat (2b). Verbindung **1b** (25,3 g, 0,258 mol) lieferte nach der allgemeinen Vorschrift 34,0 g (94%) rohes **2b**. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 8,15 (*s*, H-C(3)); 2,45 (*s*, CH_3).

5-Isopropylisoxazol-4-yl-isothiocyanat (2c). Verbindung **1c** (6,90 g, 0,0547 mol) ergab 8,40 g (91%) rohes **2c**. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 8,15 (*s*, H-C(3)); 3,30 (*sept.*, $J = 7$, $(\text{CH}_3)_2\text{CH}$); 1,36 (*d*, $J = 7$, $(\text{CH}_3)_2\text{C}$).

2.2. *Herstellung der Thioharnstoffe 3. Allgemeine Vorschrift.* Verbindung **2** (32,4 mmol) wurde in Toluol (60 ml) gelöst und das entsprechende Amin (38,7 mmol in Toluol (3 ml)) langsam unter Temp.-Kontrolle (normalerweise bei 20°) zugepfropft. Nach beendeter Zugabe wurde es weiter bei RT. gerührt, bis ein Festkörper ausschied. Der ausgefallene Thioharnstoff **3** wurde abfiltriert und mit Hexan gut gewaschen.

N-(*tert*-Butyl)-*N'*-(5-isopropylisoxazol-4-yl)thioharnstoff (**3m**). Nach der allgemeinen Vorschrift wurde **2c** (2,00 g, 0,012 mol) mit (*t*-Bu)NH₂ (1,05 g, 0,0145 mol) umgesetzt. Nach 2 h wurde die Reaktionslg. aufgearbeitet. Aus der Mutterlauge wurde noch eine weitere Substanzmenge durch Verdünnung mit Hexan gewonnen. Der Festkörper wurde mit Hexan/Toluol 10:1 gewaschen: 2,18 g (76%) **3m**. Schmp. 112–116°. UV (0,872 mg in 36,1 ml): 213 (12950), 249 (14790). IR (KBr): 3700–2700w (br.), 3320s, 3150s, 2980s, 1625m, 1540s, 1520m, 1480m, 1405m, 1275m, 1205s. ¹H-NMR (CDCl₃): 8,12 (s, H–C(3)); 7,35 (br. s, NH–C=C); 5,58 (br. s, NH); 3,20 (*sept.*, *J* = 7, (CH₃)₂CH); 1,43 (s, (CH₃)₃C); 1,33 (*d*, *J* = 7, (CH₃)₂CH). MS: 241 (28, M⁺), 185 (5), 142 (10), 126 (9), 111 (12), 99 (7), 84 (6), 83 (24), 71 (14), 60 (7), 58 (13), 57 (100), 56 (14), 55 (9), 43 (32), 41 (32). Anal. ber. für C₁₁H₁₉N₃OS (241,35): C 54,74, H 7,94, N 17,41, S 13,29; gef.: C 54,42, H 7,99, N 17,47, S 12,98.

N-Isopropyl-*N'*-(5-isopropylisoxazol-4-yl)thioharnstoff (**3l**). Analog wurde **2c** (7,60 g, 0,045 mol) mit (*i*-Pr)NH₂ (3,20 g, 0,054 mol) umgesetzt. Der entstandene Niederschlag wurde mit Hexan/Toluol 10:1 gewaschen: 8,65 g (84%) **3l**. Schmp. 176–178°. UV (0,685 mg in 60,3 ml): 209 (13 520), 246 (15 780). IR (KBr): 3410m (br.), 3260s, 3120s, 2980s, 1620m, 1540s, 1520s, 1230s, 1170s, 755m. ¹H-NMR ((D₆)DMSO): 8,25 (s, H–C(3)); 8,05 (br. s, NH–C=C); 6,50 (br. s, NH); 4,40 (*m*, (CH₃)₂CHNH); 3,15 (*sept.*, *J* = 7, (CH₃)₂CH–C); 1,20 (*t*-artiges *m*, (CH₃)₂C). MS: 228 (6), 227 (41, M⁺), 185 (5), 126 (5), 125 (5), 111 (14), 102 (10), 85 (7), 84 (6), 83 (19), 71 (14), 70 (9), 60 (42), 58 (34), 57 (20), 56 (14), 44 (9), 43 (100), 42 (9), 41 (31). Anal. ber. für C₁₀H₁₇N₃OS (227,33): C 52,84, H 7,54, N 18,49, S 14,11; gef.: C 52,41, H 7,66, N 18,31, S 14,22.

N-Methyl-*N'*-(5-methylisoxazol-4-yl)thioharnstoff (**3c**). Die Lsg. von **2b** (5,50 g, 0,039 mol) in Toluol (100 ml) wurde bis auf 0–5° abgekühlt und MeNH₂ (*ca.* 1,45 g, 0,047 mol) langsam unter Rühren eingeleitet, wobei ein hellbraunes Öl ausschied, kurz darauf wurde es fest. Nach 2 h bei RT. wurde der Festkörper abfiltriert und mit Hexan nachgewaschen: 5,80 g (86%) **3c**. Schmp. 122–126°. UV (0,413 mg in 48,2 ml): 208 (12 740), 244 (15 260). IR (KBr): 3260s, 3180s, 3000m, 1630m, 1555s, 1520s, 1480m, 1250s, 1040m, 770m, 645m. ¹H-NMR ((D₆)DMSO): 8,85 (br. s, NH–C=C); 8,50 (s, H–C(3)); 7,75 (br. *d*, NH–C=S); 2,90 (*d*, *J* = 5, CH₃–NH); 2,25 (s, CH₃). MS: 171 (60, M⁺), 154 (14), 98 (16), 74 (100), 71 (31), 57 (21), 47 (10), 43 (57), 42 (18). Anal. ber. für C₆H₉N₃OS (171,22): C 42,09, H 5,30, N 24,54, S 18,73; gef.: C 42,30, H 5,34, N 24,40, S 18,60.

N-(5-Methylisoxazol-4-yl)-*N'*-propylthioharnstoff (**3d**). Verbindung **2b** (7,00 g, 0,050 mol) wurde nach der allgemeinen Vorschrift bei 10–15° mit PrNH₂ (3,25 g, 0,060 mol) umgesetzt. Mit der Zeit bildete sich ein Öl, welches langsam fest wurde (2 h bei RT.): 8,20 g (82%) rohes **3d**. Ein Teil des Rohproduktes (2,50 g) wurde mittels CC (AcOEt/Hexan 1:1) weiter gereinigt. Es wurden 2,30 g einer fast farblosen Substanz zurückbekommen. Schmp. 86–89°. UV (0,467 mg in 46,9 ml): 208 (12 660), 246 (15 560). IR (KBr): 3300m, 3170s, 2970m, 1635m, 1550s, 1515s, 1475m, 1270m, 1250m, 1220m, 1170m, 770m. ¹H-NMR ((D₆)DMSO): 8,95 (br. s, NH–C=C); 8,50 (s, H–C(3)); 7,90 (br. s, NH–C=S); 3,35 (*m*-artiges *q*, CH₂N); 2,22 (s, CH₃); 1,50 (*m*-artiges *q*, CH₂); 0,80 (*m*-artiges *t*, CH₃). MS: 199 (87, M⁺), 157 (17), 140 (13), 102 (15), 98 (22), 71 (41), 70 (18), 60 (30), 56 (11), 44 (13), 43 (100), 41 (38). Anal. ber. für C₈H₁₃N₃OS (199,27): C 48,22, H 6,58, N 21,09, S 16,09; gef.: C 48,21, H 6,56, N 21,16, S 16,15.

N-Isopropyl-*N'*-(5-methylisoxazol-4-yl)thioharnstoff (**3e**). Nach der allgemeinen Vorschrift wurde **2b** (5,50 g, 0,0392 mol) mit (*i*-Pr)NH₂ (2,55 g, 0,043 mol) behandelt. Der sofort gebildete Niederschlag wurde nach 1 h abfiltriert und mit wenig Toluol nachgewaschen: 6,80 g (87%) **3e**. Eine kleine Probe wurde aus Toluol/AcOEt 10:1 umkristallisiert. Schmp. 133–139°. UV (0,840 mg in 84,3 ml): 210 (11 620), 246 (14 180). IR (KBr): 3360s, 3320m, 3170s, 2980s, 1630m, 1540s, 1515s, 1475s, 1380m, 1365m, 1300m, 1250s, 1170m, 990m, 750m. ¹H-NMR (CDCl₃): 8,65 (br. s, NH–C=C); 8,45 (s, H–C(3)); 7,55 (br. *d*, NH–C=S); 4,35 (br. *sept.* (CH₃)₂CH); 2,25 (s, CH₃); 1,15 (*d*, *J* = 7, (CH₃)₂CH). MS: 199 (40, M⁺), 157 (15), 98 (12), 71 (31), 60 (37), 58 (28), 44 (14), 43 (100), 42 (14), 41 (39). Anal. ber. für C₈H₁₃N₃OS (199,27): C 48,22, H 6,58, N 21,09; gef.: C 47,85, H 6,66, N 20,64.

N-(*tert*-Butyl)-*N'*-(5-methylisoxazol-4-yl)thioharnstoff (**3f**). Verbindung **2b** (4,50 g, 0,032 mol) wurde mit (*t*-Bu)NH₂ (2,90 g, 0,039 mol) nach der allgemeinen Vorschrift umgesetzt. Erst nach *ca.* 1 h bildete sich ein Niederschlag. Nach weiteren 2 h wurde er abfiltriert und mit Hexan gewaschen. Das Filtrat wurde mit Hexan versetzt, wobei eine Fällung stattfand; der ausgefallene Festkörper wurde wie oben gereinigt: 6,00 g (87%) **3f**. Schmp. 107–109°. UV (0,753 mg in 70,6 ml): 214 (10 800), 248 (13 000). IR (KBr): 3360s, 3160s, 2970s, 1635m, 1540s, 1510s, 1470m, 1400s, 1365m, 1265s, 1210m, 1200m, 1130m. ¹H-NMR (CDCl₃): 8,20 (s, H–C(3)); 7,35 (br. s, NH–C=C); 5,70 (br. s, NH–C=S); 2,40 (s, CH₃); 1,50 (s, *t*-Bu). MS: 213 (18, M⁺), 157 (5), 98 (22), 71 (36), 58 (12), 57 (100), 56 (14), 43 (39), 41 (52). Anal. ber. für C₉H₁₅N₃OS (213,30): C 50,68, H 7,09, N 19,70; gef.: C 50,55, H 7,40, N 19,34.

N-(5-Methylisoxazol-4-yl)-*N'*-phenylthioharnstoff (**3g**). Verbindung **2b** (6,00 g, 0,043 mol) wurde nach obigem Verfahren mit Anilin (4,81 g, 0,052 mol) umgesetzt. Das anfänglich gebildete Öl erstarrte in der Folge und wurde nach 1 h aufgearbeitet: 8,00 (80%) **3g**. Schmp. 135–136°. UV (1,000 mg in 85,7 ml): 245 (sh), 267 (14660). IR (KBr): 3440w, 3160s, 2980s, 1655m, 1590w, 1545s, 1490s, 1420m, 1380m, 1310m, 1285m, 1235s, 1210m, 1135s, 690m. ¹H-NMR ((D₆)DMSO): 9,75, 9,05 (2 br. s, 2 NH); 8,50 (s, H-C(3)); 7,55–6,95 (m, Ph); 2,35 (s, CH₃). MS: 234 (9, M⁺), 233 (48), 216 (18), 140 (10), 136 (55), 135 (16), 119 (16), 109 (28), 98 (17), 93 (74), 92 (12), 77 (93), 71 (32), 66 (29), 65 (21), 51 (42), 43 (100). Anal. ber. für C₁₁H₁₁N₃OS (233,29): C 56,64, H 4,76, N 18,01, S 13,75; gef.: C 56,21, H 4,76, N 17,62, S 13,44.

N-(2,6-Dimethylphenyl)-*N'*-(5-methylisoxazol-4-yl)thioharnstoff (**3h**). Analog wurde **2b** (5,60 g, 0,040 mol) mit 2,6-Dimethylanilin (5,80 g, 0,048 mol) umgesetzt. Der sofort entstandene Festkörper wurde nach 2 h aufgearbeitet: 8,30 g (80%) **3h**. Schmp. 179–181°. UV (0,339 mg in 25,9 ml): 207 (24460), 251 (16320). IR (KBr): 3160s, 2960m, 1655m, 1540s, 1495s, 1490s, 1420m, 1250s, 1235s, 1130s, 945w, 870w, 780m. ¹H-NMR ((D₆)DMSO): 9,05, 8,90 (2s, 2 NH); 8,50 (s, H-C(3)); 7,2–7,0 (m, C₆H₃); 2,30 (s, CH₃); 2,18 (s + s, CH₃); 2,16 (100, M⁺), 246 (30), 228 (34), 164 (80), 163 (24), 147 (36), 132 (36), 131 (45), 130 (51), 121 (38), 120 (29), 106 (31), 105 (55), 103 (30), 98 (23), 91 (24), 79 (37), 77 (58), 71 (39), 43 (65). Anal. ber. für C₁₃H₁₅N₃OS (261,34): C 59,75, H 5,79, N 16,08, S 12,27; gef.: C 59,90, H 5,86, N 16,05, S 12,01.

N-(4-Chlorophenyl)-*N'*-(5-methylisoxazol-4-yl)thioharnstoff (**3i**). Nach der allgemeinen Vorschrift wurde **2b** (5,00 g, 0,036 mol) mit 4-Chloroanilin (5,45 g, 0,043 mol) umgesetzt. Nach 2 h wurden die fein gebildeten Kristalle abgentscht und gewaschen: 6,93 g (73%) **3i**. Schmp. 162–163°. UV (0,944 mg in 70,5 ml): 244 (17000), 272 (16000). IR (KBr): 3160s (br.), 2960m, 1650m, 1550s, 1495s, 1250s, 1200m, 1145m, 1090s, 1020m, 815m, 740m, 705m. ¹H-NMR ((D₆)DMSO): 9,90, 9,20 (2 br. s, 2 NH); 8,60 (s, H-C(3)); 7,6–7,2 (schlecht aufgelöstes AA'BB', arom. H); 2,30 (s, CH₃). MS: 269 (20), 267 (53, M⁺), 250 (16), 172 (14), 170 (40), 169 (16), 143 (14), 129 (18), 127 (57), 113 (16), 111 (39), 98 (24), 88 (14), 75 (40), 71 (48), 43 (100). Anal. ber. für C₁₁H₁₀ClN₃OS (267,73): C 49,35, H 3,76, N 15,70, S 11,97, Cl 13,24; gef.: C 49,41, H 3,82, N 15,57, S 11,82, Cl 13,43.

N-(4-Acetylphenyl)-*N'*-(5-methylisoxazol-4-yl)thioharnstoff (**3j**). Verbindung **2b** (5,60 g, 0,040 mol) wurde nach der allgemeinen Vorschrift mit 4-Aminoacetophenon (6,50 g, 0,048 mol; in Toluol/AcOEt 4:1 gelöst) umgesetzt. Nach 4 h wurde der entstandene Niederschlag abfiltriert und gewaschen; aus dem Filtrat wurde durch Verdünnung mit Hexan eine weitere Portion Substanz gewonnen: 6,30 g (57%) **3j**. Schmp. 147–149°. UV (0,309 mg in 22,4 ml): 227 (16220), 268 (sh), 311 (21760). IR (KBr): 3370m, 3180m, 3989m, 3010m, 1680s, 1650m, 1605s, 1590s, 1540s, 1510s, 1310s, 1270s, 1240s, 1205m, 1175s, 965m, 830m, 725m. ¹H-NMR ((D₆)DMSO): 10,1, 9,30 (2 br. s, 2 NH); 8,55 (s, H-C(3)); 7,82, 7,55 (schlecht aufgelöstes AA'BB', arom. H); 2,50 (s, CH₃CO); 2,30 (s, CH₃). MS: 275 (10, M⁺), 241 (4), 226 (6), 199 (10), 177 (10), 162 (19), 140 (14), 135 (35), 120 (59), 92 (34), 91 (20), 65 (21), 44 (24), 43 (100).

N-(4-Methoxyphenyl)-*N'*-(5-methylisoxazol-4-yl)thioharnstoff (**3k**). Nach der allgemeinen Vorschrift wurde **2b** (5,60 g, 0,040 mol) mit *p*-Anisidin (5,90 g, 0,048 mol) umgesetzt. Das zuerst gebildete Öl wurde mit der Zeit fest. Nach 1 h wurde aufgearbeitet: 10,1 g (96%) **3k**. Schmp. 140–141°. UV (0,788 mg, in 59,9 ml): 251 (16260). IR (KBr): 3240s (br.), 2840w, 1650m, 1590m, 1510s (br.), 1295s, 1245s, 1080s, 1040s, 1025m, 835m. ¹H-NMR ((D₆)DMSO): 9,60, 8,85 (2 br. s, 2 NH); 8,50 (s, H-C(3)); 7,25, 6,80 (schlecht aufgelöstes AA'BB', arom. H); 3,70 (s, CH₃O); 2,25 (s, CH₃). MS: 263 (51, M⁺), 166 (21), 165 (23), 150 (12), 140 (36), 134 (8), 123 (51), 122 (13), 108 (86), 80 (13), 77 (14), 53 (11), 43 (100). Anal. ber. für C₁₂H₁₃N₃O₂S (263,32): C 54,74, H 4,99, N 15,96, S 12,18; gef.: C 54,91, H 5,06, N 15,78, S 11,97.

N-(Isoxazol-4-yl)-*N'*-isopropylthioharnstoff (**3a**). Aus **2a** (7,20 g, 0,057 mol) und (*i*-Pr)NH₂ (4,10 g, 0,069 mol) bildete sich **3a** (8,60 g, 81%) nach 20 min. Eine kleine Probe wurde mittels CC (AcOEt/Hexan 1:1) gereinigt. Schmp. 135–137°. UV (0,402 mg in 43,4 ml): 244 (17480). IR (KBr): 3380m, 3310s, 3150s, 2980s, 1610m, 1540s, 1520s, 1460m, 1350m, 1280s, 1230m, 1170m, 1150m, 830m, 740m, 640s. ¹H-NMR ((D₆)DMSO): 9,15 (s, H-C(5)); 9,10 (br. s, NH-C=C); 8,65 (s, H-C(3)); 7,70 (br. d, NH-C=S); 4,20 (br. sept., (CH₃)₂CH); 1,10 (d, J = 7, (CH₃)₂CH). MS: 185 (64, M⁺), 170 (9), 143 (16), 102 (9), 84 (10), 60 (44), 58 (30), 57 (38), 43 (100), 41 (29). Anal. ber. für C₇H₁₁N₃OS (185,25): C 45,38, H 5,98, N 22,68, S 17,31; gef.: C 45,70, H 6,22, N 22,94, S 17,47.

N-(*tert*-Butyl)-*N'*-(isoxazol-4-yl)thioharnstoff (**3b**). Verbindung **2a** (4,80 g, 0,038 mol) wurde nach der allgemeinen Vorschrift mit (*t*-Bu)NH₂ (3,40 g, 0,046 mol) umgesetzt. Da sich kein Niederschlag gebildet hatte, wurde die Reaktionslg. eingengt und das Rohprodukt (ölig) mittels CC (AcOEt/Hexan 1:2) gereinigt. Das erhaltene Produkt wurde weiter mit Hexan gewaschen: 5,65 g (74%) **3b**. Schmp. 113–115°. UV (0,603 mg in 60,5 ml): 218 (9500), 246 (16800). IR (KBr): 3260m, 3040m, 2970m, 1640m, 1550s, 1540s, 1410m, 1365s, 1300s, 1205s, 700s. ¹H-NMR (CDCl₃): 9,15 (s, H-C(5)); 9,05 (br. s, NH-C=C); 8,60 (s, H-C(3)); 7,50 (br. s, NH-C=S); 1,35 (s, CH₃). MS: 199 (20, M⁺), 143 (10), 84 (11), 60 (13), 58 (13), 57 (100), 56 (14), 55 (8), 42 (7), 41 (42). Anal. ber. für C₈H₁₃N₃OS (199,27): C 48,22, H 6,58, N 21,09, S 16,09; gef.: C 48,51, H 6,61, N 20,89, S 16,03.

2.3. Herstellung von **4** und Experimente zur Abklärung des Reaktionsablaufes. 2.3.1. 2-(*N'*-(tert-Butyl)thioureido)-3-hydroxy-pent-2-enitril (**4**). Verbindung **2c** (8,40 g, 0,05 mol) wurde in Toluol (60 ml) gelöst und (*t*-Bu)NH₂ (4,41 g, 0,06 mol) dazu getropft. Nach der stark exothermischen Reaktion wurde der Ansatz 2 h bei 70° weiter gerührt. Nach dem Einengen des Lsgm. wurde das dunkel-braune Rohprodukt (2 Komponenten ca. 1:3 nach ¹H-NMR) chromatographiert (AcOEt/Hexan 1:3). Die erste Fraktion ergab ein Öl, welches nach Versetzen mit Hexan auskristallisierte: 8,80 g (73%) **3m**. Die 2. Fraktion enthielt **4** (0,90 g, 8%). Schmp. 133–135°. UV (0,412 ml in 34,1 ml): 228 (14000), 270 (8320), 360 (7440). IR (KBr): 3400_m, 3350_s, 3240_m, 3130_m, 2960_m, 2920_m, 1580_s, 1475_m, 1450_s, 1430_s, 1390_m, 1360_m, 1250_m, 1220_s, 1160_m, 1080_w, 1010_w, 895_w, 770_w, 745_w. ¹H-NMR ((D₆)DMSO): 7,45 (br. s, 2 H); 6,45 (br. s, 1 H); 3,30 (sept., *J* = 7, H-C(4)); 1,38 (s, *t*-Bu); 1,05 (d, *J* = 7, (CH₃)₂CH). ¹³C-NMR (CDCl₃): 200,1 (s, C=S); 153,9, 148,7 (2s, C=C); 126,0 (s, CN); 53,1 (s, (CH₃)₃C); 36,7 (d, (CH₃)₂C); 29,1 (q, (CH₃)₃C); 18,7 (q, (CH₃)₂CH). MS: 242 (8), 241 (62, M⁺), 186 (9), 185 (100), 167 (8), 143 (9), 142 (81), 115 (6), 71 (8), 60 (6), 57 (19), 55 (6), 43 (14), 41 (17).

2.3.2. Experimente. 2.3.2.1. Mit **3m**. Zu einer Suspension von reinem **3m** (3,00 g, 0,012 mol) und 2-Chloro-1-methylpyridinium-iodid [6] (3,60 g, 0,014 mol) in MeCN (33,5 ml) wurde bei RT. eine Lsg. von Et₃N (2,79 g, 0,028 mol) in MeCN (8,2 ml) unter Rühren zugetropft. Die Reaktionslsg. wurde anschliessend 1 h bei 70° gehalten. Nach dem Einengen des Lsgm. wurde der Rückstand mit Hexan/H₂O aufgearbeitet. Mittels CC (AcOEt/Hexan 1:10) wurden **5m** (1,05 g, 41%) als gelbes Öl und **6m** (0,45 g, 18%) als weisse Kristalle gewonnen.

2.3.2.2. Mit nicht reinem **3m**. Analog wurde **3m** (als Gemisch **3m/4** ca. 3:1 (s. 2.3.1.; 9,60 g) behandelt. Nach CC (AcOEt/Hexan 1:10) des Rohproduktes wurden **5m** (2,50 g, 33%) und **6m** (1,15 g, 15%) isoliert.

2.3.2.3. Mit **5m**. Verbindung **5m** (200 mg, 0,965 mmol) wurde wie **3m** angesetzt. CC (AcOEt/Hexan 1:10) vom Rohprodukt ergab **5m** (111 mg, 55%) und **6m** (86 mg, 43%).

Die gleiche Menge **5m** lieferte, analog zum obigen Versuch, nach 5 h bei 70° **5m** (20,5 mg, 9%) und **6m** (182 mg, 90%).

2.3.2.4. Mit **6m**. Verbindung **6m** (200 mg, 0,965 mmol) wurde auf analoge Weise behandelt; **6m** wurde quantitativ zurückgewonnen.

2.3.2.5. Mit **4**. Analog wurde **4** (200 mg, 0,829 mmol) eingesetzt. Ein brauner Teer (11 mg) wurde nach der üblichen Aufarbeitung zurückgewonnen. DC zeigte vollständige Zersetzung.

2.3.2.6. Behandlung von **3m** mit Base. Verbindung **3m** (ca. 20 mg) wurde in MeOH (1 ml) gelöst und bei RT. mit einer Spatelspitze MeONa versetzt. Nach 20 min wurde das Gemisch sorgfältig mit verd. HCl neutralisiert und aufgearbeitet (AcOEt). ¹H-NMR-Spektrum des Rohproduktes liess sich mit einem Spektrum einer echten Probe von **4** übereinstimmen. DC zeigte einen einzigen Fleck.

2.4. Herstellung der Carbodiimide **5**. Allgemeine Vorschrift. Zu einer Suspension von **3** (6,84 mmol) und 2-Chloro-1-methylpyridinium-iodid (1,75 g, 76,3 mmol) in MeCN (18 ml) wurde bei ca. 20° unter Temp.-Kontrolle eine Lsg. von Et₃N (1,53 g, 15,3 mmol) in MeCN (4,5 ml) zugetropft. Nach einer bestimmten Zeit wurde das Lsgm. eingedampft und der Rückstand mit H₂O/Hexan aufgearbeitet. Das Rohprodukt wurde anschliessend gereinigt.

N'-(tert-Butyl)-*N'*-(5-isopropylisoxazol-4-yl)carbodiimid (**5m**). Nach der allgemeinen Vorschrift wurde **3m** (1,65 g, 6,84 mmol) umgesetzt (Reaktionszeit 1 h). Das Rohprodukt wurde mittels CC (AcOEt/Hexan 1:10) gereinigt: 1,36 g (96%) **5m**. *n*_D²⁵ = 1,4861. UV (0,497 mg in 47,9 ml): 236 (8820). IR (CCl₄): 2980_s, 2940_m, 2120_s, 1640_w, 1480_w, 1460_w, 1370_m, 1325_m, 1190_m, 1085_m, 925_m. ¹H-NMR (CDCl₃): 8,00 (s, H-C(3)); 3,20 (sept., *J* = 7, (CH₃)₂CH); 1,36 (s, *t*-Bu); 1,28 (d, *J* = 7, (CH₃)₂CH). MS: 207 (4, M⁺), 151 (16), 136 (10), 122 (5), 109 (7), 82 (8), 81 (8), 71 (42), 58 (6), 57 (100), 56 (5), 55 (6), 43 (49), 41 (48). Anal. ber. für C₁₁H₁₇N₃O (207,28): C 63,74, H 8,27, N 20,27; gef.: C 63,78, H 8,20, N 20,13.

N-Isopropyl-*N'*-(5-isopropylisoxazol-4-yl)carbodiimid (**5l**). Verbindung **3l** (5,10 g, 0,0224 mol) wurde nach der allgemeinen Vorschrift zu **5l** umgesetzt (Reaktionszeit 1 h). CC (AcOEt/Hexan 1:10) des Rohproduktes lieferte reines **5b** (4,05 g, 94%). *n*_D²⁵ = 1,4905. UV (0,300 mg in 31,0 ml): 235 (9200). IR (CCl₄): 2980_m, 2940_w, 2130_s, 1640_w, 1480_m, 1370_w, 1330_m, 1240_m, 1170_m, 1105_m, 925_w. ¹H-NMR (CDCl₃): 8,05 (s, H-C(3')); 3,75 (sept., *J* = 7, *t*-Bu); 3,20 (sept., *J* = 7, (CH₃)₂CH); 1,30 (d, *J* = 7, (CH₃)₂CH). MS: 149 (78, M⁺ - 44), 136 (3), 120 (14), 97 (8), 81 (10), 71 (100), 69 (15), 57 (67), 55 (23), 44 (12). Anal. ber. für C₁₀H₁₅N₃O (193,25): C 62,15, H 7,82, N 21,75; gef.: C 62,23, H 7,71, N 21,75.

N-Methyl-*N'*-(5-methylisoxazol-4-yl)carbodiimid (**5c**). Nach der allgemeinen Vorschrift wurde **3c** (3,70 g, 0,0216 mol) umgesetzt (Reaktionszeit 1 1/2 h). Ein Teil des Rohproduktes (2,70 g, 91%, nicht rein) wurde direkt in **6c** übergeführt (s. 2.5.1); der Rest wurde mittels KRD destilliert. Nach einigen Tagen bei RT. waren mittels DC bereits mehrere Komponenten zu verzeichnen. Sdp. 90–100°/2 mbar. IR (CCl₄): 2940_w, 2140_s, 1650_w, 1475_m, 1415_m, 1240_m, 1160_m, 1140_s, 930_m, 870_m. ¹H-NMR (CDCl₃): 8,05 (s, H-C(3)); 3,10 (s, CH₃N), 2,35 (s, CH₃-C(5)). MS: 137 (5, M⁺), 110 (3), 95 (15), 68 (10), 67 (18), 53 (8), 43 (100), 42 (10).

N-(5-Methylisoxazol-4-yl)-N'-propylcarbodiimid (**5d**). Analog wurde **3d** (5,70 g, 0,029 mol) zu **5d** umgesetzt (Reaktionszeit 1 h). Nach CC (AcOEt/Hexan 1:2) des Rohproduktes wurde **5d** (3,65 g, 77%) erhalten. Nach einigen Wochen bei 0° traten die ersten Polymerisationszeichen auf. $n_D^{25} = 1,5060$. UV (0,358 mg in 43,3 ml): 210 (sh), 232 (7940). IR (CCl₄): 2970w, 2930w, 2140s, 1650w, 1470m, 1340m, 1240m, 1155m, 1140m, 925w. ¹H-NMR (CDCl₃): 8,00 (s, H-C(3)); 3,70 (t, *J* = 6, CH₂N); 2,30 (s, CH₃-C(5)); 2,0–1,4 (m, CH₃CH₂); 1,00 (t, *J* = 7, CH₃CH₂). MS: 165 (4, M⁺), 123 (18), 96 (5), 95 (8), 81 (6), 43 (100), 41 (22). Anal. ber. für C₈H₁₁N₃O (165,20): C 58,16, H 6,71, N 25,44; gef.: C 58,31, H 6,67, N 25,48.

N-Isopropyl-N'-(5-methylisoxazol-4-yl)carbodiimid (**5e**). Nach der allgemeinen Vorschrift wurde **3e** (4,65 g, 0,0233 mol) zur Reaktion gebracht (35 min). Das Rohprodukt wurde mittels CC (AcOEt/Hexan 1:5) gereinigt: 3,40 g (89%) **5e**. $n_D^{25} = 1,4961$. UV (0,613 mg in 37,1 ml): 205 (9340), 230 (8690). IR (CCl₄): 2980m, 2130s, 1650m, 1470m, 1370m, 1315m, 1240m, 1170m, 1140s, 925m. ¹H-NMR (CDCl₃): 8,05 (s, H-C(3)); 3,75 (sept., *J* = 7, (CH₃)₂CH); 2,35 (s, CH₃-C(5)); 1,30 (d, *J* = 7, (CH₃)₂CH). MS: 165 (1, M⁺), 123 (6), 96 (5), 70 (6), 61 (6), 45 (8), 43 (100), 41 (10). Anal. ber. für C₉H₁₃N₃O (165,20): C 60,31, H 7,31, N 23,45; gef.: C 58,35, H 6,78, N 25,24.

N-(tert-Butyl)-N'-(5-Methylisoxazol-4-yl)carbodiimid (**5f**). Auf analoge Weise wurde **3f** (3,65 g, 0,0171 mol) umgesetzt (Reaktionszeit 1 h). CC (AcOEt/Hexan 1:10) des Rohproduktes ergab reines **5f** (2,68 g, 88%). $n_D^{24} = 1,4919$. UV (0,467 mg in 28,6 ml): 233 (2650). IR (CCl₄): 2980m, 2120s, 1650w, 1370m, 1240m, 1190m, 1130m, 925w, 870w. ¹H-NMR (CDCl₃): 8,22 (s, H-C(3)); 2,40 (s, CH₃-C(5)); 1,35 (s, (CH₃)₃C). MS: 180 (10), 179 (100, M⁺). Anal. ber. für C₉H₁₃N₃O (179,21): C 60,31, H 7,31, N 23,45; gef.: C 60,19, H 7,28, N 23,37.

N-(5-Methylisoxazol-4-yl)-N'-phenylcarbodiimid (**5g**). Verbindung **3g** (1,25 g, 0,0054 mmol) wurde nach der allgemeinen Vorschrift umgesetzt (Reaktionszeit 35 min). Das Rohprodukt (0,68 g, 64%), anfänglich rein, verfärbte sich schnell und zerfiel nach einigen Tagen bei RT. IR (CCl₄): 3160w, 2140s, 1650w, 1595m, 1470m, 1240m, 1190m, 1140m, 920w, 680m. ¹H-NMR (CDCl₃): 8,10 (s, H-C(3)); 7,30–6,95 (strukt. m, Ph), 2,35 (s, CH₃). (Zur sofortigen weiteren Verwendung s. 2.5.1.)

N-(2,6-Dimethylphenyl)-N'-(5-methylisoxazol-4-yl)carbodiimid (**5h**). Verbindung **3h** (5,00 g, 0,0191 mol) wurde nach der allgemeinen Vorschrift behandelt (Reaktionszeit 25 min). CC (AcOEt/Hexan 1:5) des Rohproduktes ergab reines **5h** (4,05 g, 93%). Das erhaltene Öl wurde nach einigen Tagen fest. Schmp. 36–37°. UV (0,128 mg in 11,3 ml): 207 (39920), 233 (17700). IR (CCl₄): 2960w, 2140s, 1660w, 1590w, 1465m, 1240m, 1185s, 1140m, 920m, 870w. ¹H-NMR (CDCl₃): 8,10 (s, H-C(3)); 6,98 (br. s, C₆H₃); 2,40 (s, CH₃); 2,35 (s + s, (CH₃)₂C₆H₃). MS: 227 (51, M⁺), 226 (30), 212 (14), 185 (21), 184 (20), 131 (45), 130 (100), 116 (37), 103 (26), 77 (26), 43 (46). Anal. ber. für C₁₃H₁₃N₃O (227,27): C 68,71, H 5,77, N 18,49; gef.: C 68,94, H 5,85, N 18,65.

N-(4-Methoxyphenyl)-N'-(5-methylisoxazol-4-yl)carbodiimid (**5k**). Verbindung **3k** (7,25 g, 0,0275 mol) wurde nach der Vorschrift 2.5 eingesetzt (30 min). Das Rohprodukt **5k** (5,60 g, ca. 88%) wurde sofort zu **8k** umgesetzt (s. dort). Eine kleine Probe wurde unter Inkaufnahme grösserer Verluste mittels CC (AcOEt/Hexan 1:10) gereinigt. IR (CCl₄): 3000w, 2960w, 2940w, 2835w, 2130s, 2075w, 1650w, 1585w, 1510s, 1470m, 1440m, 1290m, 1240s, 1190s, 1140m, 1035m. ¹H-NMR (CDCl₃): 8,05 (s, H-C(3)); 7,02, 6,75 (AA'BB', *J* = 9, C₆H₄); 3,72 (s, CH₃O); 2,38 (s, CH₃).

N-Isopropyl-N'-(isoxazol-4-yl)carbodiimid (**5a**). Verbindung **3a** (6,30 g, 0,0340 mol) wurde bei ca. 15° eingesetzt (Reaktionszeit 1 h). Das Rohprodukt **5a** (4,55 g, 89%), wachsig, wurde mittels KRD gereinigt. Sdp. 140–150°/28 mbar. UV (0,557 mg in 73,5 ml): 210 (sh), 228 (6520). IR (CCl₄): 2980m, 2130s, 1630m, 1300m, 1230m, 1105s, 1000m, 850m. ¹H-NMR (CDCl₃): 8,30 (s, H-C(5)); 8,20 (s, H-C(3)); 3,80 (sept., *J* = 6, (CH₃)₂CH); 1,28 (d, *J* = 6, (CH₃)₂CH). MS: 151 (6, M⁺), 122 (19), 109 (8), 95 (10), 82 (31), 81 (12), 80 (5), 54 (35), 53 (10), 43 (100), 42 (7), 41 (43).

N-(tert-Butyl)-N'-(isoxazol-4-yl)carbodiimid (**5b**). Analog wurde **3b** (2,60 g, 0,0130 mol) bei 12–15° zu **5b** umgesetzt (Reaktionszeit 30 min). Das Rohprodukt wurde mittels CC (AcOEt/Hexan 1:3) gereinigt: 1,98 g (92%) **5b**. $n_D^{25} = 1,4898$. UV (0,143 mg in 17,3 ml): 208 (8700), 245 (2200). IR (CCl₄): 2980m, 2130s, 1625m, 1370m, 1225m, 1180m, 1105s, 1000m, 850m. ¹H-NMR (CDCl₃): 8,25 (s, H-C(5)); 8,15 (s, H-C(3)); 1,38 (s, *t*-Bu). MS: 165 (3, M⁺), 150 (2), 136 (5), 110 (2), 109 (7), 82 (10), 81 (8), 58 (5), 57 (100), 56 (11), 54 (8), 43 (10), 42 (9), 41 (60). Anal. ber. für C₈H₁₁N₃O (165,20): C 58,16, H 6,71, N 25,44; gef.: C 58,44, H 6,82, N 25,52.

2.5. Herstellung der Oxazol-4-carbonitrile **6**. 2.5.1. Ausgehend von **5**. Allgemeine Vorschrift. Zu einer Lsg. von **5** (0,012 mol) in MeCN (30 ml) wurde eine Lsg. von Et₃N (3,45 g, 0,0345 mol) in MeCN (4 ml) zugetropft und die Reaktion daraufhin bei 70–75° durchgeführt. Nach dem Abkühlen wurde das Lsgm. entfernt und das Rohprodukt mittels CC gereinigt.

2-[(tert-Butyl)amino]-5-isopropylloxazol-4-carbonitril (**6m**). Verbindung **5m** (1,35 g, 6,51 mmol) wurde nach dem obigen Verfahren umgesetzt (Reaktionszeit 3 h). Das Rohprodukt wurde mittels CC (AcOEt/Hexan 1:3) gereinigt: 1,24 g (92%) **6m**. Schmp. 87–88°. UV (0,428 mg in 41,3 ml): 212 (10 140), 261 (5920). IR (CCl₄): 3440w,

3340–3040w (br.), 2980m, 2930m, 2230m, 1645s, 1605m, 1460m, 1370m. ¹H-NMR (CDCl₃): 5,15 (br. s, NH); 3,05 (sept., *J* = 7, (CH₃)₂CH); 1,38 (s, *t*-Bu); 1,28 (*d*, *J* = 7, (CH₃)₂CH). MS: 208 (8), 207 (28, M⁺), 152 (11), 151 (100), 137 (7), 136 (89), 108 (10), 57 (62), 43 (12), 41 (33). Anal. ber. für C₁₁H₁₇N₃O (207,28): C 63,74, H 8,27, N 20,27; gef.: C 63,74, H 8,31, N 21,41.

5-Isopropyl-2-(isopropylamino)oxazol-4-carbonitril (6l). Verbindung **5l** (1,40 g, 7,24 mmol) wurde analog zu **6l** umgesetzt (Reaktionszeit 2 ½ h). CC (AcOEt/Hexan 1:5) ergab **6l** (1,33 g, 95%). Schmp. 90–92°. UV (0,504 mg in 52,1 ml): 210 (11 000), 260 (6340). IR (CCl₄): 3440w, 3210w, 2980s, 2230m, 1670s, 1645s, 1600m, 1390w, 1370m. ¹H-NMR (CDCl₃): 5,00 (br. s, NH); 3,80 (br. sept., (CH₃)₂CH); 3,00 (sept., (CH₃)₂CH); 1,20, 1,16 (*d* + *d*, *J* = 7, (CH₃)₂CH). MS: 193 (36, M⁺), 178 (46), 151 (31), 136 (100), 108 (8), 81 (10), 43 (41), 41 (23). Anal. ber. für C₁₀H₁₅N₃O (193,25): C 62,15, H 7,82, N 21,75; gef.: C 61,86, H 7,76, N 21,71.

5-Methyl-2-(methylamino)oxazol-4-carbonitril (6e). Verbindung **5e** (2,00 g, 0,015 mol) wurde nach der allgemeinen Vorschrift umgesetzt (1 ½ h). Umkristallisation des Rohproduktes aus AcOEt lieferte reines **6e** (1,65 g, 82%). Schmp. 161–162°. UV (0,160 mg in 23,3 ml): 209 (10 120), 256 (5340). IR (KBr): 3220s, 3180s, 3030s, 2920m, 2235m, 1685s, 1660s, 1610s, 1425s, 1320s, 1215s, 1090m, 975m, 960m, 735m. ¹H-NMR ((D₆)DMSO): 7,10 (br. *d*, NH); 2,80 (*d*, *J* = 5, CH₃N); 2,30 (s, CH₃). MS: 137 (78, M⁺), 136 (23), 108 (8), 95 (9), 94 (11), 81 (11), 80 (15), 69 (11), 68 (19), 58 (45), 55 (12), 53 (18), 43 (100), 42 (35), 41 (16). Anal. ber. für C₆H₇N₃O (137,14): C 52,55, H 5,15, N 30,64; gef.: C 52,38, H 5,20, N 30,48.

5-Methyl-2-(propylamino)oxazol-4-carbonitril (6d). Verbindung **5d** (2,00 g, 0,0121 mol) wurde nach der allgemeinen Vorschrift zu **6d** umgesetzt (2 h 20 min Reaktionszeit). Das ölige Rohprodukt wurde mittels CC (AcOEt/Hexan 1:3) gereinigt: 1,81 g (91%) **6d**. Mit der Zeit wurde **6d** fest. Schmp. 33–36°. UV (0,671 mg in 81,2 ml): 210 (10 520), 258 (5380). IR (CCl₄): 3220w, 2960m, 2230m, 1680s, 1660s, 1610s, 1220m. ¹H-NMR ((D₆)DMSO): 5,25 (br. s, NH); 3,25 (*t*-artiges *m*, CH₂N); 2,30 (s, CH₃); 1,8–1,3 (*m*, CH₃CH₂CH₂); 1,00 (*t*, *J* = 6, CH₃CH₂). MS: 165 (44, M⁺), 150 (14), 148 (12), 136 (69), 123 (100), 122 (12), 81 (17), 80 (24), 44 (14), 43 (41), 41 (32). Anal. ber. für C₈H₁₁N₃O (165,20): C 58,16, H 6,71, N 25,44; gef.: C 58,39, H 6,71, N 25,42.

2-(Isopropylamino)-5-methyloxazol-4-carbonitril (6e). Analog wurde **5e** (1,90 g, 0,012 mol) zur Reaktion gebracht (4 h). CC (AcOEt/Hexan 1:2) des Rohproduktes ergab **6e** (1,75 g, 92%). Schmp. 102–104°. UV (0,701 mg in 42,4 ml): 212 (10 340), 258 (5250). IR (CCl₄): 3440w, 3210w, 2980m, 2230m, 1670s, 1650s, 1610s, 1370w, 1220m, 1210m. ¹H-NMR (CDCl₃): 5,10 (br. s, NH); 3,80 (br. sept., (CH₃)₂CH); 2,35 (s, CH₃); 1,25 (*d*, *J* = 6, (CH₃)₂CH). MS: 165 (30, M⁺), 150 (21), 123 (100), 122 (10), 81 (18), 80 (40), 44 (9), 43 (41), 41 (18). Anal. ber. für C₈H₁₁N₃O (165,20): C 58,16, H 6,71, N 25,44; gef.: C 58,22, H 6,83, N 25,32.

2-[(*tert*-Butyl)amino]-5-methyloxazol-4-carbonitril (6f). Verbindung **5f** (2,65 g, 0,015 mol) wurde nach der allgemeinen Vorschrift umgesetzt (4 h); das Rohprodukt wurde mittels CC (AcOEt/Hexan 1:3) gereinigt: 2,44 g (92%). Schmp. 90–91°. UV (0,510 mg in 51,0 ml): 212 (10 040), 258 (5000). IR (CCl₄): 3440w, 2970m, 2230m, 1650s, 1610s, 1460w, 1370m, 1220m, 1190m. ¹H-NMR (CDCl₃): 4,95 (br. s, NH); 2,40 (s, CH₃); 1,40 (s, *t*-Bu). MS: 180 (12), 179 (22, M⁺), 164 (4), 124 (13), 123 (100), 80 (10), 57 (50), 43 (9), 41 (16). Anal. ber. für C₉H₁₃N₃O (179,22): C 60,32, H 7,31, N 23,45; gef.: C 60,53, H 7,44, N 23,20.

5-Methyl-2-(phenylamino)oxazol-4-carbonitril (6g). Das Rohprodukt **5g** (s. 2.4; 0,60 g, ca. 3,0 mmol) wurde analog behandelt (Reaktionszeit 25 min). Neben anderen Fraktionen ergab CC (AcOEt/Hexan 1:3) des Rohproduktes **6g** (0,23 g, ca. 40%). Nochmalige CC lieferte reines **6g**. Schmp. 159–161°. UV (0,100 mg in 10,0 ml): 204 (19 600), 255 (20 640), 268 (sh). IR (KBr): 3450w, 3200m, 3060m, 3000m, 2240m, 1680s, 1630m, 1590s, 1500s, 1375m, 1240m, 1215m, 995m, 755s, 720m. ¹H-NMR ((D₆)DMSO): 10,3 (br. s, NH); 7,70–6,80 (*m*, Ph); 2,40 (s, CH₃); MS: 200 (14), 199 (100, M⁺), 198 (28), 156 (8), 104 (25), 103 (38), 92 (7), 78 (13), 77 (36), 65 (9), 51 (20), 43 (31). Anal. ber. für C₁₁H₉N₃O (199,21): C 66,32, H 4,56, N 21,09; gef.: C 66,89, H 4,56, N 20,68.

2-[(2',6'-Dimethylphenyl)amino]-5-methyloxazol-4-carbonitril (6h). Nach der allgemeinen Vorschrift wurde **5h** (2,00 g, 0,009 mol) umgesetzt (Reaktionszeit 1 h). CC (AcOEt/Hexan 1:2) des Rohproduktes lieferte reines **6h** (1,73 g, 87%). Schmp. 166–168°. UV (0,844 mg in 74,3 ml): 208 (38 000), 247 (9820). IR (KBr): 3440w, 3200m, 3000m, 2230s, 1650s, 1610s, 1590s, 1515m, 1480m, 1315m, 1215s, 1010m, 765s. ¹H-NMR (CDCl₃): 9,20 (br. s, NH); 7,05 (br. s, C₆H₃); 2,35 (s, CH₃–C(5)); 2,12 (s, 2 CH₃). MS: 227 (37, M⁺), 212 (6), 184 (8), 157 (15), 132 (14), 131 (100), 130 (25), 103 (9), 77 (17), 43 (13). Anal. ber. für C₁₃H₁₃N₃O (227,27): C 68,71, H 5,77, N 18,49; gef.: C 68,61, H 5,84, N 18,48.

2-[(4'-Methoxyphenyl)amino]-5-methyloxazol(6k). Rohes **5k** (4,90 g, ca. 0,021 mol) wurde nach der allgemeinen Vorschrift behandelt (Reaktionszeit 1 h 10 min). Das Rohprodukt wurde mittels CC (AcOEt/Hexan 1:2) gereinigt: 2,80 g (57%) **6k**. Schmp. 146–147°. UV (0,240 mg in 20,9 ml): 256 (21 440). IR (KBr): 3440w, 3200m, 3080m, 2960m, 2225m, 1680s, 1630m, 1515s, 1495s, 1260m, 1240s, 1040s, 995m, 820s, 720m. ¹H-NMR ((D₆)DMSO): 10,15 (br. s, NH); 7,40, 6,85 (*AA'*/*BB'*, *J* = 9, C₆H₄); 3,65 (s, CH₃O); 2,35 (s, CH₃). MS: 230 (12), 229

(87, M^+), 215 (13), 214 (100), 186 (8), 77 (7), 65 (8), 64 (8), 63 (7), 52 (6), 43 (21). Anal. ber. für $C_{12}H_{11}N_3O_2$ (229,24): C 62,88, H 4,84, N 18,33; gef.: C 62,97, H 4,81, N 18,28.

2-(*Isopropylamino*)oxazol-4-carbonitril (**6a**). Verbindung **5a** (1,84 g, 0,012 mol) wurde nach dem obigen Verfahren umgesetzt (Reaktionszeit 45 min). CC (AcOEt/Hexan 1:2) des Rohproduktes ergab reines **6a** (1,80 g, 97%). Schmp. 84–85°. UV (0,332 mg in 43,8 ml): 208 (10 780), 256 (3960). IR (CCl_4): 3440m, 3240m, 3170m, 2980m, 2240m, 1665s, 1635s, 1465m, 1390m, 1370m, 1285s, 1175m, 1095m. 1H -NMR ($CDCl_3$): 7,55 (s, H–C(5)); 5,40 (br. s, NH); 3,85 (sept., $J = 7$, $(CH_3)_2CH$); 1,30 (d, $J = 7$, $(CH_3)_2CH$). MS: 151 (28, M^+), 136 (26), 110 (10), 109 (100), 81 (11), 54 (13), 43 (48), 42 (11), 41 (29). Anal. ber. für $C_7H_9N_3O$ (151,17): C 55,62, H 6,00, N 27,80; gef.: C 55,68, H 6,13, N 27,62.

2-[*tert-Butylamino*]oxazol-4-carbonitril (**6b**). Analog wurde **5b** (1,74 g, 0,011 mol) zur Reaktion gebracht (45 min). Das Rohprodukt wurde mittels CC (AcOEt/Hexan 1:2) gereinigt: 1,56 g (91%) **6b**. Schmp. 79–80°. UV (0,310 mg in 37,5 ml): 210 (10 300), 257 (3960). IR (CCl_4): 3440m, 3240w, 2980w, 2235w, 1630s, 1460m, 1370m, 1300m, 1285m, 1275m, 1215m, 1100m. 1H -NMR ($CDCl_3$): 7,60 (s, H–C(5)); 5,00 (br. s, NH); 1,35 (s, *t*-Bu). MS: 165 (11, M^+), 150 (4), 110 (21), 109 (44), 57 (100), 53 (10), 42 (19), 41 (68). Anal. ber. für $C_8H_{11}N_3O$ (165,20): C 58,16, H 6,71, N 25,44; gef.: C 58,26, H 6,80, N 25,47.

2.5.2. Ausgehend von den Thioharnstoffen **5** (*Eintopf-Verfahren*). Allgemeine Vorschrift. Die Substanz wurde anfänglich nach 2.4 zum Carbodiimid umgesetzt; nach erfolgtem Umsatz (DC-Kontrolle) wurde die Reaktion bei 70–80° während der unten angegebenen Zeit gehalten (vgl. 2.5.1). Die Reaktion wurde danach laut 2.4 aufgearbeitet. (Lsgm. in der Regel AcOEt statt Hexan.)

6m. Analog wurde **3m** (0,47 g, 1,95 mmol) zur Reaktion gebracht (1 h bei RT., dann 8 h bei 80°). CC (AcOEt/Hexan 1:3) und Nachwaschen mit Hexan lieferte das gewünschte **6m** (0,31 g, 77%).

6l. Nach der allgemeinen Vorschrift wurde **3l** (1,00 g, 4,40 mmol) umgesetzt (1 h bei RT., dann 14 h bei 80°). Nach dem Entfernen des Lsgm. wurde der Rückstand in AcOEt aufgenommen und über *Cellite* abfiltriert. Das Filtrat wurde eingengt und das Rohprodukt mittels CC (AcOEt/Hexan 1:5) gereinigt: 0,63 g (74%) **6l**.

6e. Verbindung **3e** (210 mg, 1,05 mmol) wurde nach obigem Verfahren umgesetzt (1 h bei RT., dann 9 h bei 80°). CC (AcOEt/Hexan 1:2) lieferte 140 mg **6e** (81%).

6f. Nach der allgemeinen Vorschrift wurde **3f** (550 mg, 2,60 mmol) zur Reaktion gebracht (1 h bei RT., dann 8 h bei 80°). CC (AcOEt/Hexan 1:5) vom Rohprodukt lieferte **6f** (390 mg, 84%).

6g. Analog wurde **3g** (3,00 g, 0,013 mol) umgesetzt (10 min bei RT., dann 90 min bei 70°). CC (AcOEt/Hexan 1:2) ergab neben vielen Nebenfraktionen **6g** (0,90 g, 35%).

2-[*4'-Chlorophenylamino*]-5-methyloxazol-4-carbonitril (**6i**). Verbindung **3i** (4,85 g, 0,0181 mol) wurde nach der allgemeinen Vorschrift umgesetzt (30 min bei RT., dann 70 min bei 70°). Das Rohprodukt wurde zuerst über SiO_2 filtriert (AcOEt), die richtige Fraktion anschliessend mittels CC (AcOEt/Hexan 1:2) gereinigt und das gewonnene Produkt mit dem Laufmittel sorgfältig gewaschen: 0,90 g (21%) **6i**. Schmp. 200–201°. UV (0,492 mg in 42,1 ml): 264 (23 480). IR (KBr): 3200m, 3080m, 2970m, 2235m, 1665s, 1625s, 1600m, 1580m, 1490s, 1365m, 1320s, 1215m, 1090m, 825m, 725m. 1H -NMR ($(D_6)DMSO$): 10,0 (br. s, NH); 7,45 (*m*-artiges $AA'BB'$, C_6H_4); 2,45 (s, CH_3). MS: 235 (34), 234 (18), 233 (100, M^+), 232 (12), 198 (24), 140 (8), 139 (15), 138 (25), 137 (44), 126 (10), 111 (22), 102 (12), 75 (26), 50 (11), 43 (60). Anal. ber. für $C_{11}H_8ClN_3O$ (233,66): C 56,54, H 3,45, N 17,98, Cl 15,17; gef.: C 55,76, H 3,50, N 17,62, Cl 14,90.

2-[*4'-Acetoxyphenylamino*]-5-methyloxazol-4-carbonitril (**6j**). Verbindung **3j** (4,35 g, 0,0158 mol) wurde wie in den obigen Beispielen umgesetzt (30 min bei RT., dann 1 h bei 75°). Das schwarze Rohprodukt wurde mittels CC (AcOEt/Hexan 1:1) gereinigt und das dadurch gewonnene Produkt mit dem Laufmittel sorgfältig gewaschen: 120 mg (3%) **6j**. Schmp. 255–256°. UV (0,695 mg in 57,6 ml): 230 (sh), 312 (27 240). IR (KBr): 3460m, 3280s, 3180m, 3120m, 2240m, 1670s, 1655s, 1610s, 1585s, 1420s, 1360m, 1340s, 1280s, 1260s, 1205s, 1185s, 1000m, 965m, 845s. 1H -NMR ($(D_6)DMSO$): 10,6 (br. s, NH); 7,90, 7,55 ($AA'BB'$, $J = 9$, C_6H_4); 2,50 (s, CH_3CO); 2,45 (s, CH_3). MS: 242 (6), 241 (34, M^+), 227 (14), 226 (100), 198 (13), 113 (5), 77 (6), 76 (7), 43 (30).

6b. Auf diese Weise wurde **3b** (1,15 g, 5,77 mmol) zu **6b** umgesetzt (1 h bei RT., dann 1 ½ h bei 75°). CC (AcOEt/Hexan 1:3) ergab reines **6b** (0,84 g, 88%).

LITERATURVERZEICHNIS

- [1] E. Benary, *Chem. Ber.* **1926**, *59*, 108; *ibid.* **1928**, *61*, 2252; *ibid.* **1930**, *63*, 1574.
- [2] J. C. Martin, K. R. Barton, P. Glenn Gott, R. H. Meen, *J. Org. Chem.* **1966**, *31*, 943.
- [3] L. A. Reiter, *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 2714.
- [4] J. F. W. Keana, G. M. Little, *Heterocycles* **1983**, *20*, 1291.
- [5] Ch. Grundmann, R. Kumar Bansal, P. S. Osmanski, *Liebigs Ann. Chem.* **1973**, 898.
- [6] T. Shibanuma, M. Shiono, T. Mukaiyama, *Chem. Lett.* **1977**, 575.
- [7] H. Hiemstra, H. A. Houwing, O. Possel, A. M. van Leusen, *Can. J. Chem.* **1979**, *57*, 3168.
- [8] a) A. Quilico, in 'The Chemistry of Heterocyclic Compounds', Ed. A. Weissberger, Interscience Publishers, New York, 1962, Vol. 17, S. 44; b) B. J. Wakefield, D. J. Wright, in 'Advances in Heterocyclic Chemistry', Ed. A. R. Katritzky und A. J. Boulton, Academic Press, New York, 1979, Vol. 25, S. 170.
- [9] a) J. A. Ciller, N. Martin, C. Seoane, J. L. Soto, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1985**, 2581; b) A. Alberola, L. F. Antolin, A. M. Gonzalez, M. A. Laguna, F. J. Pulido, *J. Heterocycl. Chem.* **1986**, *23*, 1035; c) G. Doleschall, P. Seres, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1988**, 1875.
- [10] C. Hansch, A. Leo, 'Substituent Constants for Correlation in Chemistry and Biology', Wiley, New York, 1979.
- [11] W. C. Still, M. Kahn, A. Mitra, *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 2923.
- [12] V. Bertini, A. DeMunno, D. Tafuni, P. Pino, *Gazz. Chim. Ital.* **1964**, *94*, 915.
- [13] E. Müller, Ed., 'Methoden der organischen Chemie, Houben-Weyl', G. Thieme Verlag, Stuttgart, 1955, Band 9, S. 875.