

**Zur Synthese von
Tetrahydro-oxazolo[4,3-c]-1,2,4-oxadiazol-5-onen und
Tetrahydro-oxazolo[4,3-c]-1,2,4-oxadiazin-6-onen aus
4-Hydroxyimino-oxazolidin-2-onen**

DISSERTATION

Zur Erlangung des Doktorgrades
der Universität Hamburg
Fachbereich Chemie

vorgelegt von

Cordula Riederer

aus Salzgitter-Bad

Hamburg 1999

Gutachter: Prof. Dr. D. Geffken

Prof. Dr. H.-J. Duchstein

Tag der mündlichen Prüfung: 09. 07. 1999

„Pour s'établir dans le monde, on fait tout
ce que l'on peut pour y paraître établi.“

LaRocheffoucauld (Réflexions morales)

Die vorliegende Arbeit entstand in der Zeit von Oktober 1995 bis Mai 1999 im Institut für Pharmazie der Universität Hamburg auf Anregung und unter Leitung von

Herrn Prof. Dr. D. Geffken,

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

Herrn Prof. Dr. H.-J. Duchstein

möchte ich für die Übernahme des Korreferats danken.

Ferner danke ich Frau S. Zilz und Frau M. Köthemann und allen anderen, die zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen haben.

Abkürzungsverzeichnis

AAV	Allgemeine Arbeitsvorschrift
aromat.	aromatisch
Ber.	berechnet
CDI	1,1'-Carbonyldiimidazol
δ	chemische Verschiebung
d	Dublett
(d ₆ -DMSO)	deutertes Dimethylsulfoxid
Gef.	gefunden
Hz	Hertz
IR	Infrarot
J	Kopplungskonstante
m	Multipllett
Ph	Phenyl
ppm	parts per million
q	Quartett
quart.	quartär
s	Singulett
Schmp.	Schmelzpunkt
t	Tripllett
tert.	tertiär
CDCl ₃	deutertes Chloroform
DC	Dünnschichtchromatogramm
TMS	Tetramethylsilan
p-TSS	p-Toluolsulfonsäure
THF	Tetrahydrofuran
TCDI	1,1'-Thiocarbonyldiimidazol
PEE	Polyphosphorsäureethylester

Inhaltsverzeichnis

1 Einleitung	11
1.1 Syntheseplanung	13
2 Herstellung der benötigten Edukte	16
2.1 Literatur	16
2.2 Synthese der α -Hydroxyimidoester	20
2.3 Synthese der 3-Oxazolin-2-one	21
2.4 Synthese der O-Alkylhydroxylamine	25
2.5 Synthese der 4-Alkoxyimino-oxazolidin-2-one	27
3 Tetrahydro-oxazolo[4,3-c]-1,2,4-oxadiazole	30
3.1 Literatur	30
3.2 Synthese von Tetrahydro-oxazolo[4,3-c]-1,2,4-oxadiazol-5-onen	32
3.2.1 Umsetzung von 4-Hydroxyimino-5-methyl-5-phenyloxazolidin- 2-on mit Aceton und Formaldehyd	32
3.2.2 Cyclisierung von 4-(1-Methoxy-1-methylethoxyimino)-oxazolidin- 2-onen	34
3.3 Umsetzung von 5-Methyl-5-phenyl-4-hydroxyimino-oxazolidin- 2-on mit verschiedenen Carbonylierungsreagenzien	36
3.3.1 Reaktion mit 1,1'-Carbonyldiimidazol	38
3.3.2 Reaktion mit Triphosgen	38
3.3.3 Reaktion mit Diphosgen	39
3.3.4 Reaktion mit Ethyl-chloroformiat	41
3.3.5 Reaktion mit Thiophosgen	43
4 Versuche zur Synthese von Oxazolo[4,3-c]-1,2,4-oxadiazinen	46
4.1 Literatur	46
4.2 Versuche zur Synthese von Oxazolo[4,3-c]-1,2,4-oxadiazin- 4,6-dionen	48
4.2.1 Cyclisierungsversuche von 4-(Methoxycarbonyl-methoxyimino)- oxazolidinon (7i)	48
4.2.2 Cyclisierungsversuche von 4-(Cyanomethoxyimino)oxazolidin- 2-on	49

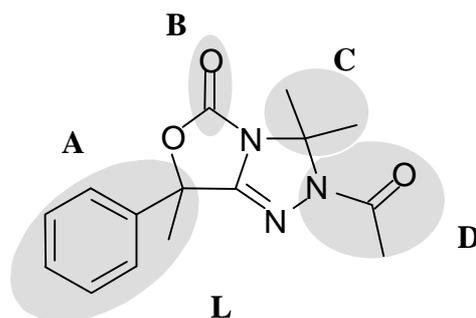
4.3	Versuche zur Synthese von Oxazolo[4,3-c]-1,2,4-oxadiazin-3,6-dionen	50
4.3.1	Reaktion von 4-Hydroxyimino-oxazolidinon mit Chloressigsäureanhydrid	51
4.3.2	Umsetzung von 4-Alkoxyimino-oxazolidin-2-on 7a zu 3-(Ethoxycarbonylmethyl)-4-hydroxyimino-oxazolidin-2-on 17	52
4.4	Versuche zur Synthese von Oxazolo[4,3-c]-1,2,4-oxadiazin-3,4,6-trionen	54
5 Umlagerung von 4-Alkoxy-oxazolin-2-onen zu 3-Alkyl-oxazolidin-2,4-dionen		56
5.1	Untersuchungen zur Umlagerung von cyclischen Alkylimidaten	58
5.1.1	Methoden	60
5.1.2	Einfluß der Substitution auf die Umlagerungsgeschwindigkeit	62
5.1.3	Bestimmung des Umlagerungstyps	66
5.1.4	Einfluß von saurer/ alkalischer Katalyse	67
6 Ergebnisse der biologischen Testungen		68
6.1	Test auf fungizide Wirksamkeit	68
6.2	Test auf insektizide Wirksamkeit	69
6.3	Test auf herbizide Wirksamkeit	70
7 Zusammenfassung		72
8 Summary		76
9 Experimenteller Teil		80
9.1	Versuche zu Abschnitt 2	82
9.1.1	Synthese der α -Hydroxyimide 2 (Abschnitt 2.2)	82
9.1.2	Synthese der 3-Oxazolin-2-one 3 (Abschnitt 2.3)	90
9.1.3	Synthese der 3-Oxazolin-2-thione 4 (Abschnitt 2.3)	97
9.1.4	Synthese von 2-Brom-2-methylpropionitril (Abschnitt 2.4)	100
9.1.5	Synthese der N-Alkoxyphthalimide 5 (Abschnitt 2.4)	100
9.1.6	Freisetzung der O-Alkylhydroxylamine 6 (Abschnitt 2.4)	103
9.1.7	Synthese der 4-(Alkoxyimino)oxazolidin-2-one 7 (Abschnitt 2.5) ..	104

9.2	Versuche zu Abschnitt 3	111
9.2.1	Synthese der Tetrahydro-3,3-dimethyl-oxazolo[4,3-c]-1,2,4-oxadiazol-5-one 8 (Abschnitt 3.2.2).....	111
9.2.2	Synthese der Tetrahydro-oxazolo[4,3-c]-1,2,4-oxadiazol-3,5-dione 9 (Abschnitt 3.3.3).....	115
9.2.3	Umsetzungen von 4-Hydroxyimino-oxazolidin-2-on mit Ethylchloroformiat (Abschnitt 3.3.4).....	116
9.2.4	Synthese von 7,7-Dimethyl-3-thioxo-2,3,5,7-tetrahydro-oxazolo[4,3-c]-1,2,4-oxadiazol-5-on (13) (Abschnitt 3.3.5)	118
9.3	Versuche zu Abschnitt 4	119
9.3.1	4-(2-Chloracetoxyimino)-5-methyl-5-phenyloxazolidin-2-on (15) (Abschnitt 4.3.1)	119
9.3.2	3-(Ethoxycarbonylmethyl)-4-(1-methoxy-1-methyl-ethoxyimino)-5-methyl-5-phenyloxazolidin-2-on (16) (Abschnitt 4.3.2).....	120
9.4	Versuche zu Abschnitt 5	121
9.4.1	Experimentelle Daten der 3-Benzyl-bzw.3-Methyl-oxazolidin-2,4-dione 3-U	122
10	Literaturverzeichnis.....	127
11	Anhang: Gefahrstoffe	132

1 Einleitung

Gegenstand dieser Arbeit ist die Entwicklung eines Syntheseweges für neue bicyclische Heterocyclen mit potentieller phytomedizinischer Wirkung.

Ausgangspunkt hierfür war das, von *Holst*¹ erstmals hergestellte, Oxazolo[4,3-c]-1,2,4-triazol-5-on-Derivat **L**, welches eine bemerkenswerte insektizide, herbizide und fungizide Wirkung aufweist.

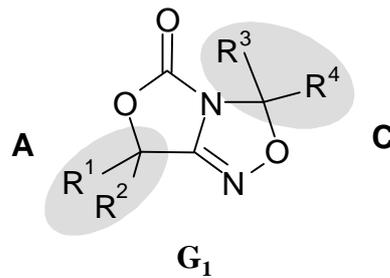


Es sollte nun versucht werden, durch Abwandlungen der Struktur zu weiteren wirksamen Derivaten zu gelangen.

Für Derivatisierungen boten sich vor allem vier Bereiche an. Die Einführung verschiedener Reste in den Positionen **A** und **C** ist die nächstliegende Möglichkeit. Weiterhin interessant erschien der bioisostere Austausch der Carbonylgruppe in Position **B** gegen eine Thio-carbonylgruppe, sowie die Einführung eines Sauerstoffs anstelle der Acetamidgruppe in Position **D**.

Von *Willrodt*² wurden bereits eine Reihe dieser Veränderungen vorgenommen. Sie konzentrierte sich unter Beibehaltung des Stickstoffs in Position **D** vor allem auf den Austausch der Carbonylfunktion **B** gegen verschiedene schwefelhaltige funktionelle Gruppen und variierte in diesem Zusammenhang zusätzlich die Reste **A** und **C**.

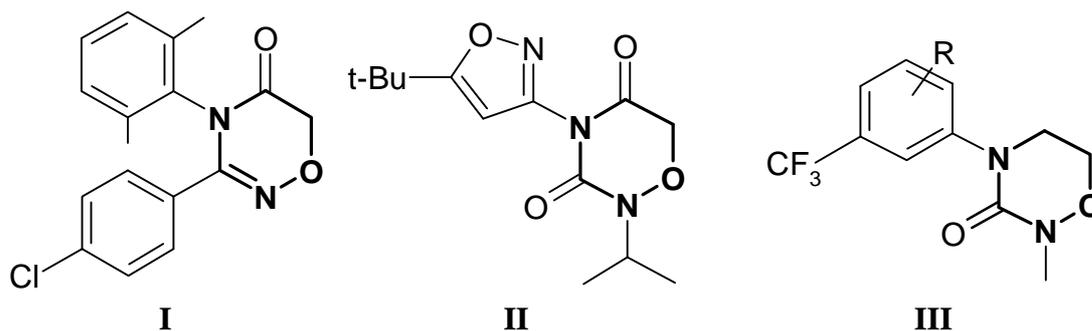
Mein Interesse richtete sich nun auf die Einführung eines Sauerstoffs in Position **D**, die zu einem bicyclischen Bindungssystem mit Tetrahydro-oxazolo[4,3-c]-1,2,4-oxadiazol-5-on-Grundgerüst **G**₁ führt.



Diese Grundstruktur sollte durch Einführung verschiedener Reste in den Positionen **A** und **C** weiter abgewandelt werden.

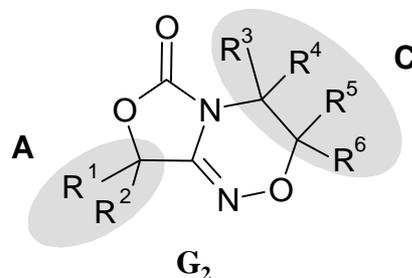
Darüber hinaus schien es sinnvoll, anstelle des Fünfringes einen Sechstring an den bestehenden Oxazolidin-2-on-Ring zu kondensieren, da in der Literatur mehrere Beispiele für 1,2,4-Oxadiazine beschrieben sind, die eine phytomedizinische Wirkung besitzen.

Beispielsweise synthetisierten *Oyama et al.*³ 1989 die microbizid wirkende Verbindung **I**.



Im selben Jahr beschrieb *Endo*⁴ die Synthese der herbiziden Verbindung **II** und 1990 schilderten *Brayer et al.*⁵ die Synthese der Herbizide **III**.

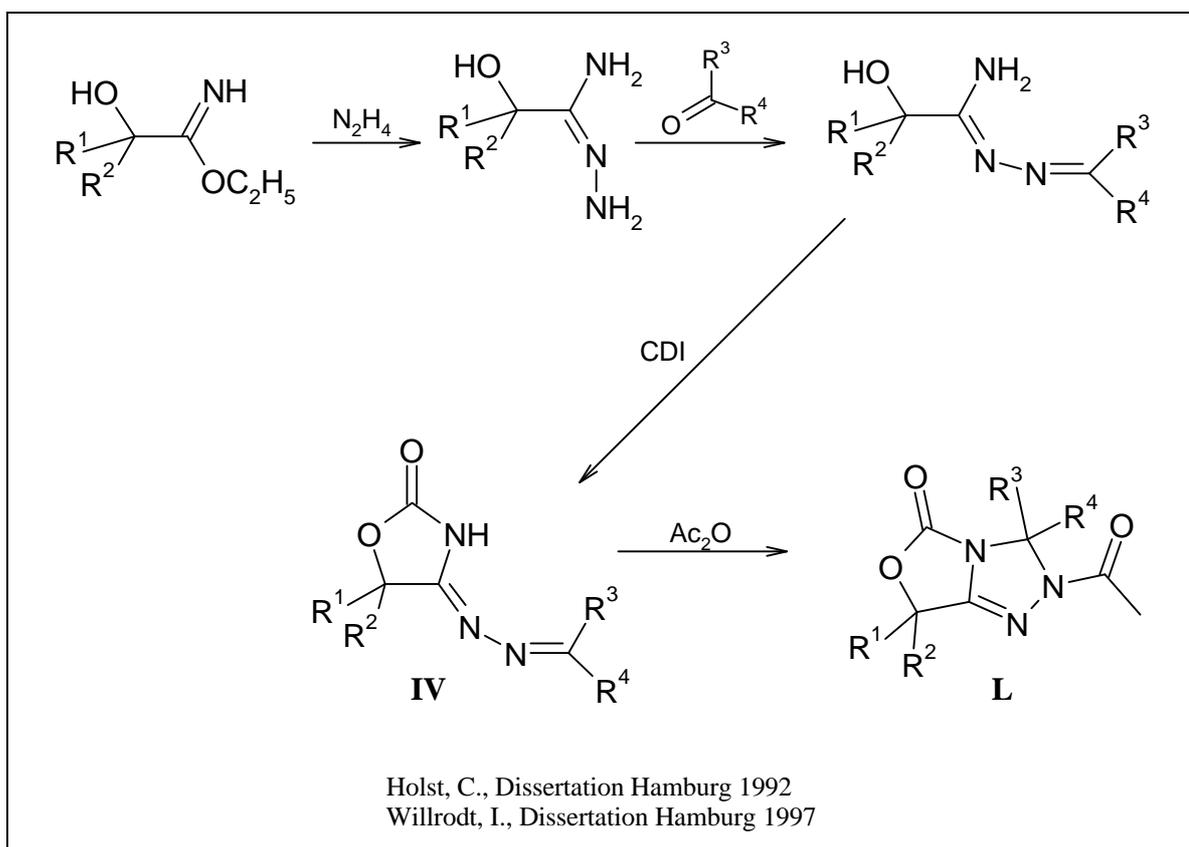
Daher stellten Bicyclen mit Tetrahydro-oxazolo[4,3-c]-1,2,4-oxadiazin-6-on-Grundstruktur G_2 die zweite Gruppe von Zielverbindungen dar.



Es sollten auch hier durch Einführung verschiedener Reste in den Regionen **A** und **C** neue Verbindungen für die biologische Testung entwickelt werden.

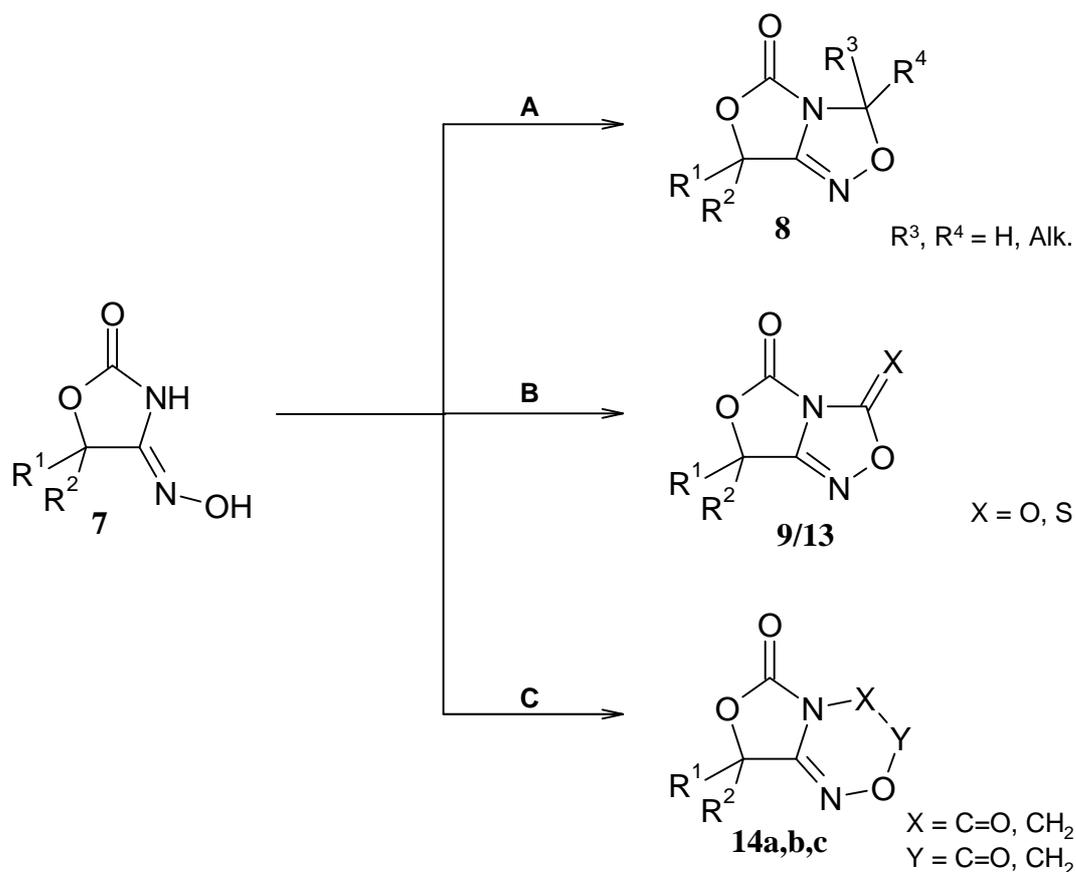
1.1 Syntheseplanung

Bei der Synthese der Oxazolo[4,3-c]-1,2,4-triazol-5-one **L** sind *Holst* und *Willrodt* von 4-(N'-Alkyliden)hydrazono-oxazolidin-2-onen **IV** ausgegangen, welche sie durch die Umsetzung von α -Hydroxyimidaten mit Hydrazin und Ketonen und anschließendem Ringschluß mit CDI erhielten.



Analog zu diesem Syntheseweg erschienen 4-Hydroxyimino-oxazolidin-2-one (s. Schema 1-1) als die geeigneten Edukte für die Synthese der angestrebten bicyclischen Verbindungen.

Schema 1-1



Variante **A**: Der Bicyclus kann als N/O-Acetal des semicyclischen Amidoxims betrachtet werden. Daher sollte versucht werden, durch Umsetzung von 4-Hydroxyimino-oxazolidin-2-onen **7** mit Aldehyden und Ketonen den Ring unter Acetalbildung zu schließen.

Variante **B**: Um die Einführung einer Carbonyl- bzw. Thiocarbonylgruppe in C-3-Stellung zu erreichen, sollte das unsubstituierte Hydroxyimino-Derivat mit einem geeigneten Carbonylierungsreagenz umgesetzt werden. Hierzu erschienen besonders z.B. Chloroformiat, Phosgen, Thiophosgen oder CDI geeignet.

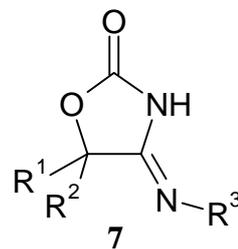
Variante **C**: Durch Reaktion von 4-Hydroxyimino-oxazolidin-2-on mit Derivaten der Essigsäure sollte es möglich sein, die Oxazolo[4,3-c]-1,2,4-oxadiazin-4,6-dione **14a** bzw. Oxazolo[4,3-c]-1,2,4-oxadiazin-3,6-dione **14b** zu erhalten. In diesem Zusammenhang wäre es interessant, zu untersuchen, in welcher Weise die Regioselektivität der Reaktion durch die Wahl der Reaktionsbedingungen beeinflusst werden kann.

Die Einführung von zwei Carbonylfunktionen, die zu Oxazolo[4,3-c]-1,2,4-oxadiazin-3,4,6-trionen **14c** führt, sollte analog zu Variante **B** durch Verwendung von Oxalylchlorid als carbonylierendes Agens zu erreichen sein.

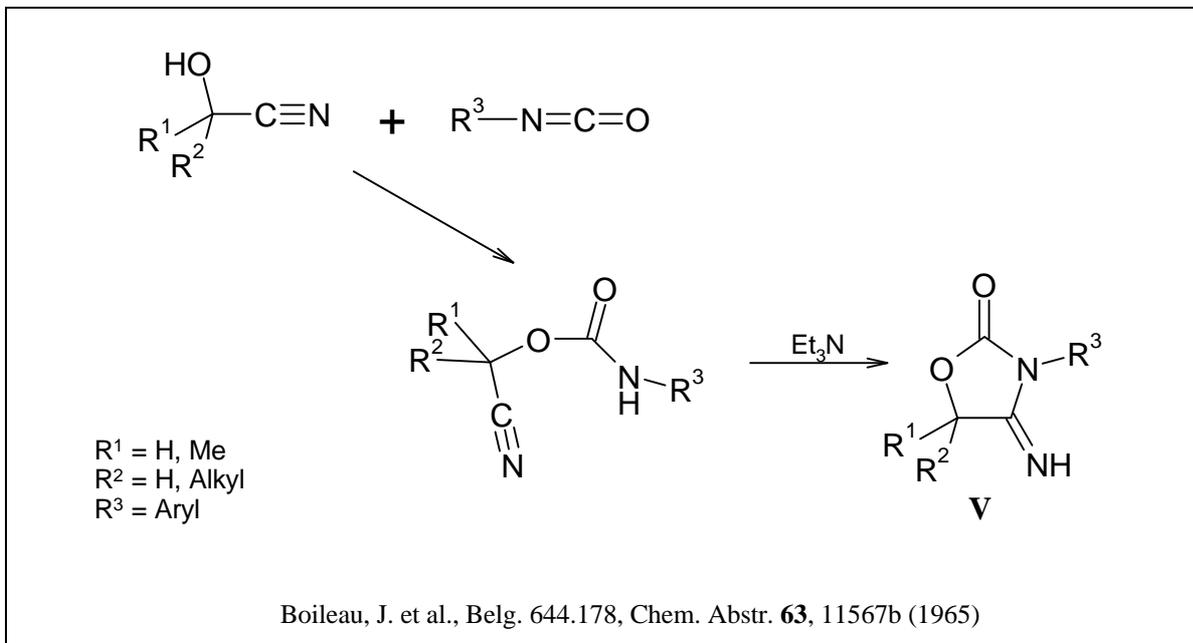
2 Herstellung der benötigten Edukte

2.1 Literatur

4-Imino-oxazolidin-2-one **7** stellen einerseits die Edukte für die angestrebten bicyclischen Verbindungen dar, andererseits besitzen sie häufig selbst eine mäßige bis gute Wirkung gegen phytopathogene Keime. Daher soll im folgenden eine Literaturübersicht über die bisher bekannten Derivate und deren Synthese gegeben werden.

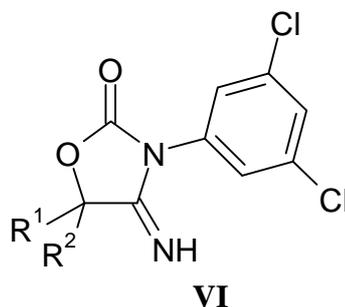


Der Grundkörper der 4-Imino-oxazolidin-2-one wurde erstmals von *Boileau* ^{6,7} synthetisiert. Er setzte Cyanhydrine mit Isocyanaten um und cyclisierte die entstandenen Cyanourethane unter basischen Bedingungen zu 3-Aryl-4-imino-oxazolidin-2-onen **V**.

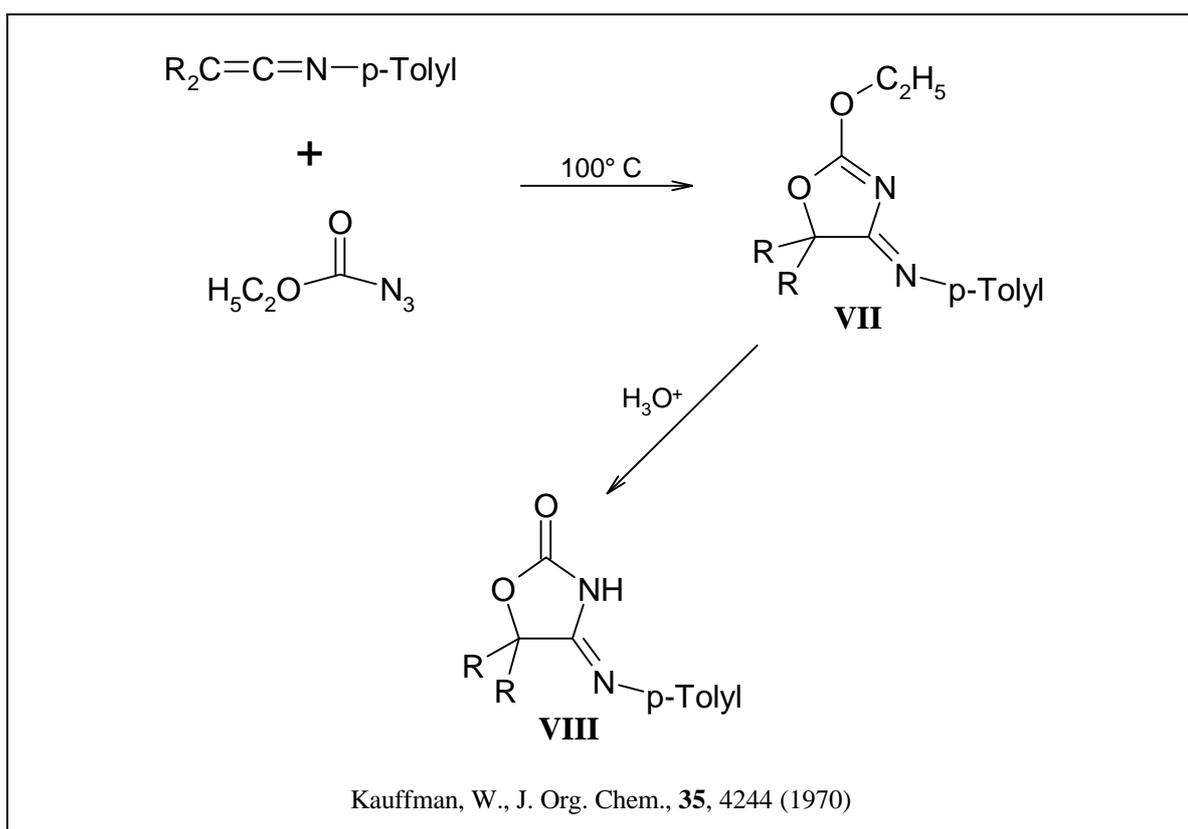


Von *Fujinami et al.*^{8,9} wurde dieser Syntheseweg wenig später übernommen, um zu den 3-(3,5-Dichlorphenyl)-4-imino-oxazolidin-2-onen **VI** zu

gelangen. Diese Verbindungen besitzen eine ausgeprägte fungizide Wirkung, insbesondere gegen *Piricularia oryzae*^a und *Sphaerotheca fuliginea*^b.



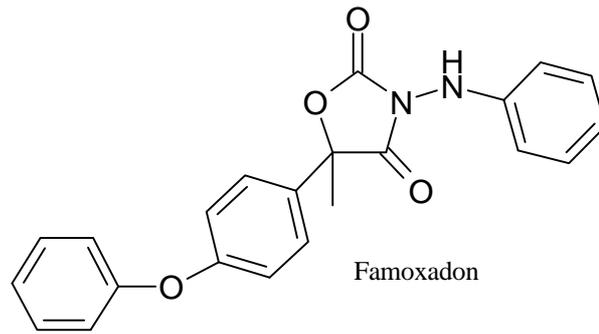
Einen Weg, um am Stickstoff substituierte Verbindungen zu erhalten, entwickelte *Kauffman*¹⁰. Er setzte zunächst Keten-N-(p-tolyl)imine und Ethylazidoformiat bei erhöhten Temperaturen zu 4-N-(p-Tolyl)imino-2-ethoxy-2-oxazolidinen **VII** um und konnte diese durch saure Hydrolyse in die tautomeren Oxazolidinone **VIII** umwandeln.



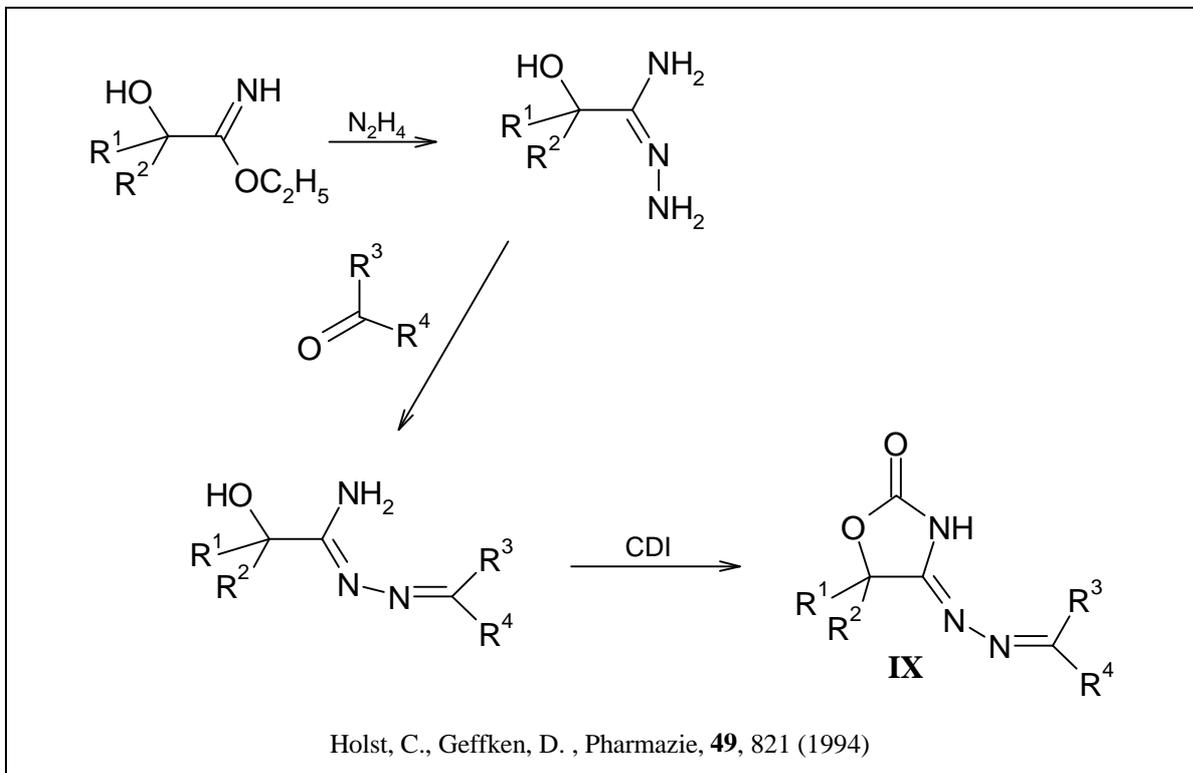
In unserem Arbeitskreis beschäftigte sich *Holst*¹¹ als erster mit der Synthese der Imino-oxazolidinone.

^a Befällt Reispflanzen

^b Befällt Kürbissamen



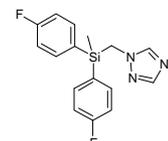
Im Rahmen seiner Versuche, durch Strukturvariationen von *Famoxadon*^{12, c} zu weiteren potenten Fungiziden zu gelangen, setzte er α -Hydroxyimide mit Hydrazinhydrat und Ketonen zu den entsprechenden Amidrazonen um. Durch eine anschließende Umsetzung mit 1,1'-Carbonyldiimidazol (CDI) gelang ihm der Ringschluß zu den 4-Hydrazono-oxazolidin-2-onen **IX**.



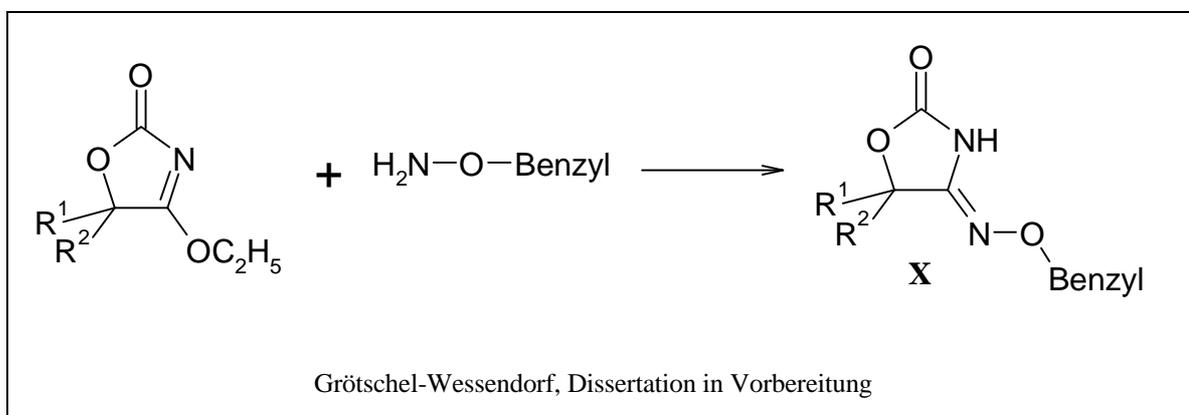
Dieser Syntheseweg ist angelehnt an *Davidson*¹⁴, der 1974 Oxazolidin-2,4-dione mit Hydrazinhydrat und Ketonen zu Derivaten derselben Substanzklasse umsetzte.

Analog zu der Synthese von *Holst* tauschte *Grötschel-Wessendorf*¹⁵ die Hydrazon-Funktion gegen eine Alkoxyiminogruppe aus (**X**). Er variierte den

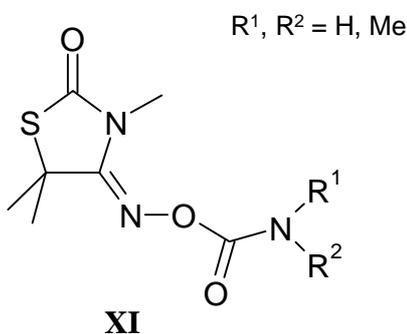
^c Famoxadon: Handelsbezeichnung: Famoxate®; in Charisma® kombiniert mit Flusilazol¹³: Anwendung bes. im Getreidebau



Syntheseweg allerdings dahingehend, daß er die α -Hydroxyimide direkt mit 1,1'-Carbonyldiimidazol (CDI) umsetzte und erst anschließend eine Aminolyse mit O-substituierten Hydroxylaminbasen durchführte.

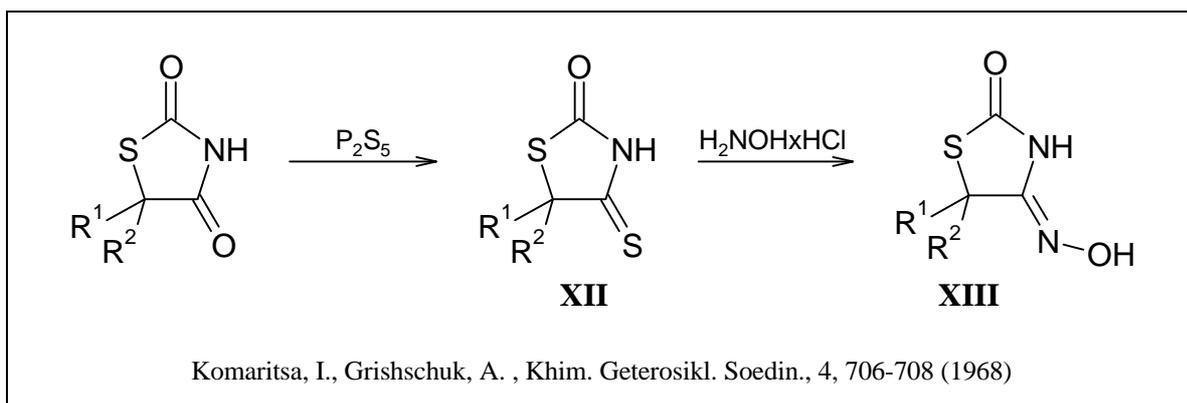


Zuletzt möchte ich eine Substanzklasse vorstellen, die man als bioisoster zu den 4-Alkoxyimino-oxazolidin-2-onen betrachten kann. 1972 gelang es *Punga*¹⁶ eine Reihe von 4-Carbamoyloxyiminothiazolidin-2-onen **XI** herzustellen, die sich durch gute insektizide, fungizide und akarizide Wirkung auszeichneten.



Die hierzu verwendete Synthese wurde bereits einige Jahre zuvor von Komaritsa^{17,18} beschrieben.

Er ging von Thiazolidin-2,4-dionen aus und setzte diese mit di-Phosphorpentasulfid zu den entsprechenden 4-Thioxo-thiazolidin-2-onen **XII** um. In einem zweiten Schritt gelangte er durch Behandlung mit Hydroxylamin-hydrochlorid zu den gewünschten 4-Hydroxyimino-thiazolidin-2-onen **XIII**.

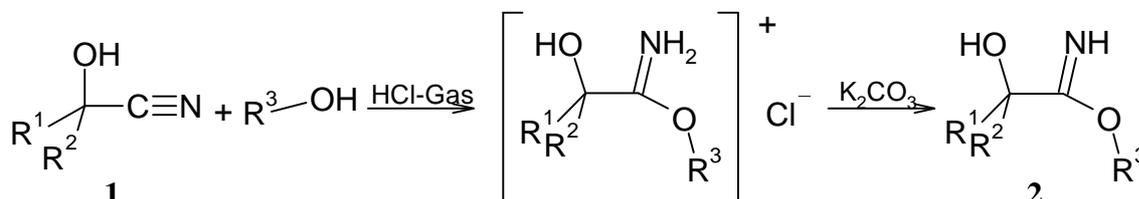


2.2 Synthese der α -Hydroxyimidoester

α -Hydroxyimidoester^d bilden die Edukte für alle im Rahmen dieser Arbeit untersuchten Substanzen. Daher soll zunächst deren Synthese beschrieben werden. Ein gängiges Verfahren zur Herstellung von Imidaten ist die *Pinner-Reaktion*¹⁹. Dabei werden Nitrile mit Alkoholen und gasförmigem HCl in der Kälte umgesetzt.

Da sich in diesem Fall in α -Stellung eine Hydroxyfunktion befinden sollte, ging ich von Cyanhydrinen **1** (s. Schema 2-1) aus und setzte diese nach der Vorschrift von Schwarz²⁰ mit Methanol bzw. Benzylalkohol um. Aus den zunächst entstandenen Hydrochloriden wurden mit K_2CO_3 -Lösung die entsprechenden Basen **2** freigesetzt. Diese sind farblose Kristalle mit definiertem Schmelzpunkt. Als analytisches Merkmal ist für alle Verbindungen eine Bande bei 1660-1650 cm^{-1} im IR-Spektrum charakteristisch.

Schema 2-1



Acetoncyanhydrin, Benzaldehydcyanhydrin und Glycolsäurenitril konnten gekauft werden. Alle übrigen Cyanhydrine wurden nach einer von

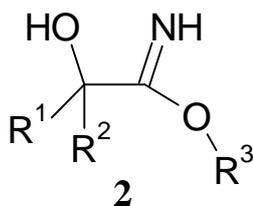
^d Für Imidoester sind in der Literatur außerdem noch die Bezeichnungen: Iminoether, Imidat und Imidosäureester gebräuchlich. Im folgenden werde ich ausschließlich den Begriff Imidat verwenden.

*Gassman*²¹ beschriebenen Methode hergestellt. Hierbei handelt es sich um eine Additionsreaktion, bei der Trimethylsilylcyanid an die Carbonylbindung eines Ketons oder Aldehyds addiert wird, so daß ein α -(Trimethylsilyloxy)-cyanid entsteht. Die Trimethylsilylgruppe wird in einem zweiten Schritt in saurer Hydrolyse als Trimethylsilylchlorid abgespalten.

Die entstandenen Cyanhydrine wurden ohne zusätzliche Reinigung als Rohprodukte direkt weiter umgesetzt.

Tabelle 2.1

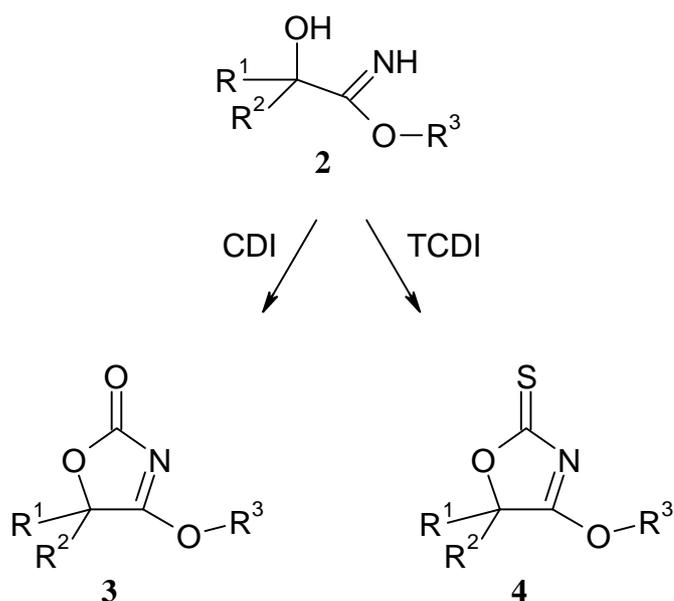
2	R¹	R²	R³
a	C ₆ H ₅	CH ₃	CH ₃
b	CH ₃	CH ₃	CH ₃
c	C ₆ H ₅ -O-C ₆ H ₄	CH ₃	CH ₂ -C ₆ H ₅
d	C ₆ H ₅	H	CH ₂ -C ₆ H ₅
e	(CH ₃) ₂ -CH	H	CH ₂ -C ₆ H ₅
f	H	H	CH ₂ -C ₆ H ₅
g	CH ₃ -C ₆ H ₄	CH ₃	CH ₃
h	Cl-C ₆ H ₄	CH ₃	CH ₃
i	C ₆ H ₅	CH ₃	CH ₂ -C ₆ H ₅
k	CH ₃ -C ₆ H ₄	CH ₃	CH ₂ -C ₆ H ₅
l	Cl-C ₆ H ₄	CH ₃	CH ₂ -C ₆ H ₅
m	CH ₃	CH ₃	CH ₂ -C ₆ H ₅
n	4-F-C ₆ H ₄	CH ₃	CH ₃
o	4-F-C ₆ H ₄	CH ₃	CH ₂ -C ₆ H ₅
p	C ₆ H ₅ -O-C ₆ H ₄	CH ₃	CH ₃



2.3 Synthese der 3-Oxazolin-2-one

Die oben beschriebenen α -Hydroxyimide **2** (s. Tabelle 2.1) wurden mit 1,1'-Carbonyldiimidazol oder 1,1'-Thiocarbonyldiimidazol (TCDI) zu den 3-Oxazolin-2-onen bzw. -thionen umgesetzt. Dabei ging ich nach den von *Holst*¹ und *Willrodt*² beschriebenen Vorschriften vor.

Schema 2-2

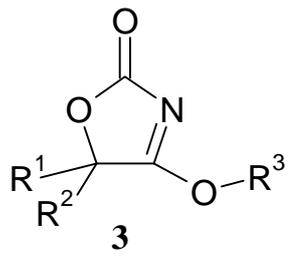


Die Hydroxyimide wurden in trockenem Dichlormethan gelöst und mit einem 50%igen Überschuß 1,1'-Carbonyldiimidazol versetzt. Anschließend wurde der Ansatz mehrere Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Der Fortgang der Reaktion wurde IR-spektroskopisch verfolgt.

Sie war abgeschlossen, wenn sich die C=N-Bande bei 1660 – 1650 cm⁻¹ nach ca. 1600 cm⁻¹ verschoben und sich eine neue Bande bei ca. 1780 cm⁻¹ entwickelt hatte. Zur Aufarbeitung wurde das überschüssige 1,1'-Carbonyldiimidazol und das entstandene Imidazol durch Ausschütteln mit verdünnter Salzsäure entfernt.

Bei den Verbindungen, welche einen oder zwei Wasserstoffe in α -Stellung tragen (**3d-f**), mußte man die Reaktionsbedingungen etwas variieren, da diese Substanzen sehr viel reaktiver sind und zur Polymerisierung neigen. Hier war es notwendig, die Reaktion unter Eiskühlung durchzuführen. Andernfalls erhielt man nur eine tief gefärbte Lösung, aus der das gewünschte Produkt nicht isoliert werden konnte. Bei diesen Verbindungen war die Reaktion schon nach ca. ½ bis 1 Stunde abgeschlossen. Bei der Aufarbeitung wurde statt der Salzsäure nur Wasser zum Ausschütteln zu verwenden, da sonst schon erste Zersetzungserscheinungen zu den entsprechenden Oxazolidin-2,4-dionen eintraten.

Tabelle 2.2



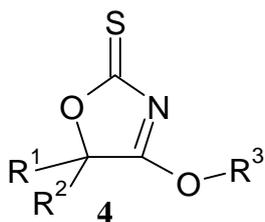
3	R¹	R²	R³
a	C ₆ H ₅	CH ₃	CH ₃
b	CH ₃	CH ₃	CH ₃
c	C ₆ H ₅ -O-C ₆ H ₄	CH ₃	CH ₂ -C ₆ H ₅
d	C ₆ H ₅	H	CH ₂ -C ₆ H ₅
e	(CH ₃) ₂ -CH	H	CH ₂ -C ₆ H ₅
f	H	H	CH ₂ -C ₆ H ₅
g	CH ₃ -C ₆ H ₄	CH ₃	CH ₃
h	Cl-C ₆ H ₄	CH ₃	CH ₃
i	C ₆ H ₅	CH ₃	CH ₂ -C ₆ H ₅
k	CH ₃ -C ₆ H ₄	CH ₃	CH ₂ -C ₆ H ₅
l	Cl-C ₆ H ₄	CH ₃	CH ₂ -C ₆ H ₅
m	CH ₃	CH ₃	CH ₂ -C ₆ H ₅
n	4-F-C ₆ H ₄	CH ₃	CH ₃
o	4-F-C ₆ H ₄	CH ₃	CH ₂ -C ₆ H ₅

Um die cyclischen Thiooxo-imidate **4** zu erhalten, wurde ebenfalls Dichlormethan als Lösungsmittel verwendet. Wegen der geringeren Reaktivität von 1,1'-Thiocarbonyldiimidazol (TCDI) gegenüber 1,1'-Carbonyldiimidazol mußte man den Ansatz allerdings mehrere Stunden zum Rückfluß erhitzen. Die Reaktion wurde wiederum IR-spektroskopisch kontrolliert. Die C=N-Bande verschob sich im Laufe der Reaktion wie oben beschrieben nach ca. 1600 cm⁻¹. Für die C-S-Doppelbindung bildete sich eine neue Bande bei ca. 1300 cm⁻¹. Die Aufarbeitung erfolgte rotationschromatographisch^e.

^e Fließmittel: Dichlormethan

Tabelle 2.3

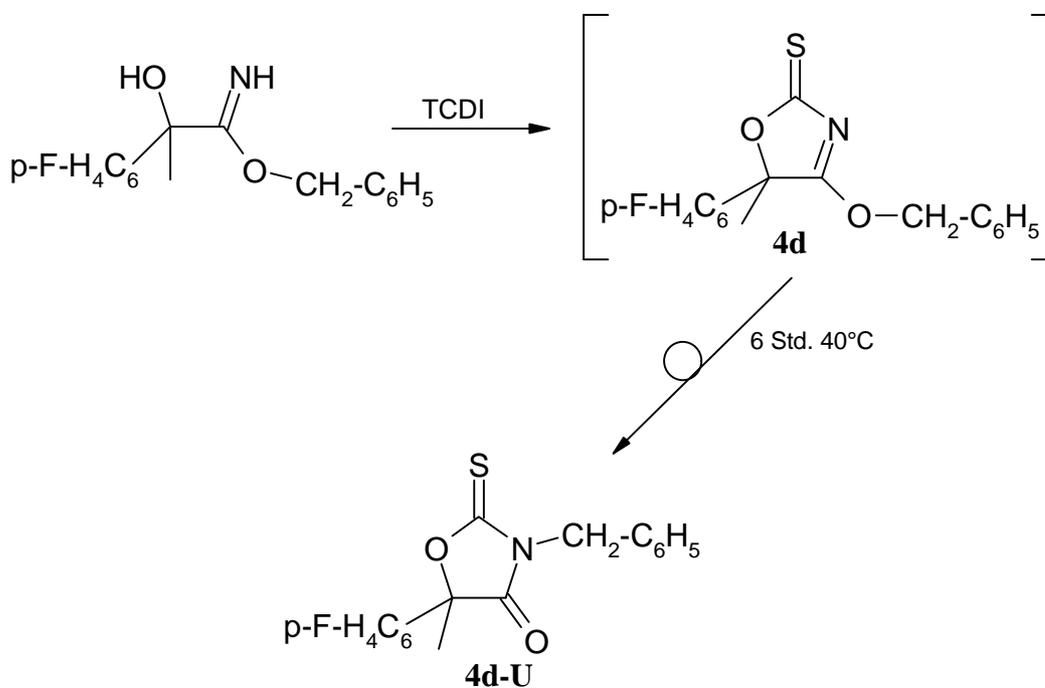
4	R¹	R²	R³
a	C ₆ H ₅	CH ₃	CH ₃
b	C ₆ H ₅	CH ₃	CH ₂ -C ₆ H ₅
c	4F-C ₆ H ₄	CH ₃	CH ₃



Bei dem Versuch, Verbindung **4d** ($R^1 = 4\text{-F-C}_6\text{H}_5$; $R^2 = \text{CH}_3$; $R^3 = \text{CH}_2\text{-C}_6\text{H}_5$) zu synthetisieren, stellte ich fest, daß zu keiner Zeit die erwünschte Bande bei $1610 - 1590 \text{ cm}^{-1}$ zu beobachten war. Statt dessen erschien eine Bande bei 1740 cm^{-1} . Bei 1300 cm^{-1} war allerdings wie erwartet, die C=S-Bande zu erkennen.

Die Analyse des entstandenen Produktes ergab, daß der Rest R^3 sich nicht am Sauerstoff, sondern am Stickstoff befand. Offensichtlich hatte eine Umlagerung zum 3-Benzyl-2-thioxo-oxazolidin-4-on **4d-U** stattgefunden. Diese Umlagerung wurde von mir näher untersucht. Die Ergebnisse der Untersuchung sind gesondert in Kapitel 5 dargestellt.

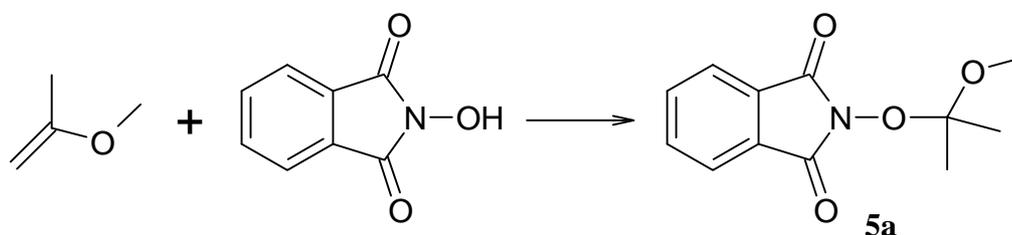
Schema 2-3



2.4 Synthese der O-Alkylhydroxylamine

Die verwendeten Alkoxyamine wurden von N-Hydroxyphthalimid ausgehend, nach den von *Froböse*²² beschriebenen Vorschriften hergestellt.

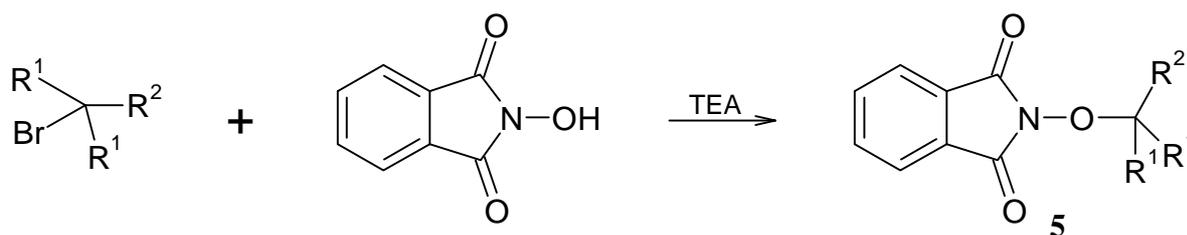
Schema 2-4



Im Falle von Verbindung **5a** handelte es sich um eine Additionsreaktion, bei der N-Hydroxyphthalimid an die Doppelbindung von 2-Methoxypropen unter Verwendung von Phosphorylchlorid als Katalysator addiert wurde. Die Reaktion war abgeschlossen, als sich alle Komponenten des Reaktionsgemisches gelöst hatten. Nicht abreagiertes N-Hydroxyphthalimid wurde durch Ausschütteln mit NaHCO₃-Lösung aus dem Ansatz entfernt, und man erhielt nach dem Entfernen des Lösungsmittels das N-Alkoxyphthalimid in guten Ausbeuten.

Bei den Substanzen **5b-d** ging ich von den 2-Bromalkansäureestern bzw. -nitrilen aus und setzte diese in einer nukleophilen Substitutionsreaktion mit N-Hydroxyphthalimid um. Der entstandene Bromwasserstoff wurde durch äquimolare Mengen Triethylamin abgefangen. Nach Beendigung der Reaktion wurde der Ansatz auf Eiswasser gegossen, wobei das entstandene N-Alkoxyphthalimid ausfiel.

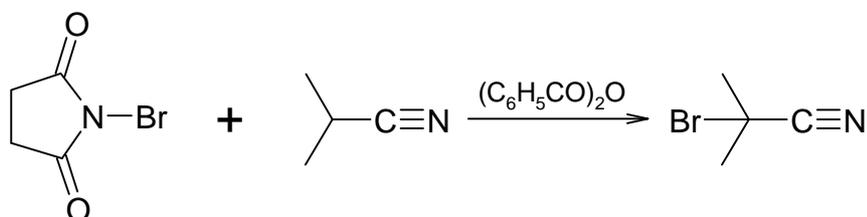
Schema 2-5



5	R ¹	R ²
b	H	COOCH ₃
c	H	COOC ₂ H ₅
d	H	C≡N

Zusätzlich zu den in obiger Tabelle aufgelisteten Verbindungen, sollte N-(Cyano-dimethylmethoxy)phthalimid ($R^1 = \text{CH}_3$; $R^2 = \text{C}\equiv\text{N}$) hergestellt werden. Das für die Synthese benötigte 2-Brom-2-methylpropionitril ist im Gegensatz zu den anderen Edukten nicht käuflich. Es wurde daher nach einer Vorschrift von *Couvreur*²³ gewonnen (s. Schema 2-6). Man bromiert hierbei 2-Methylpropionitril in 2-Stellung mit Hilfe von Bromsuccinimid und Benzoylperoxid als Katalysator in trockenem Dichlormethan. Der aus Succinimid bestehende Niederschlag wurde abfiltriert und das Produkt durch fraktionierte Destillation des Filtrats isoliert. Hierbei mußte sehr vorsichtig vorgegangen werden, da sich auch geringe Rückstände von Benzoylperoxid im Destillationsgefäß explosionsartig zersetzen. 2-Brom-2-methylpropionitril wurde in guten Ausbeuten erhalten.

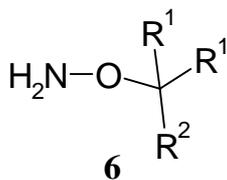
Schema 2-6



Bei der weiteren Umsetzung mit N-Hydroxyphthalimid erwies sich die Verbindung als zu reaktionsträge, und ich konnte nur die unveränderten Edukte zurückgewinnen.

Tabelle 2.4

6	R¹	R²
a	CH ₃	O-CH ₃
b	H	COOCH ₃
c	H	COOC ₂ H ₅
d	H	C≡N

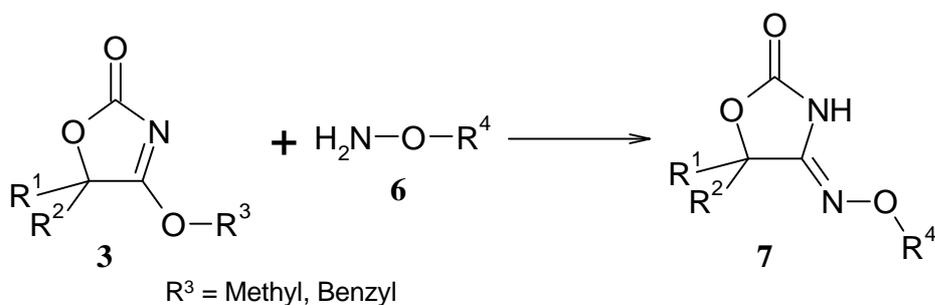


Aus den N-Alkoxyphthalimiden wurden nun die entsprechenden O-alkylierten Hydroxylamine **6** durch Hydrazinolyse mit Methylhydrazin freigesetzt. Dabei fiel N-Methylphthalhydrazid aus dem Reaktionsansatz aus und konnte so leicht durch Filtration abgetrennt werden. Aus dem Filtrat wurden die Alkoxyamine durch fraktionierte Destillation im Vakuum isoliert.

2.5 Synthese der 4-Alkoxyimino-oxazolidin-2-one

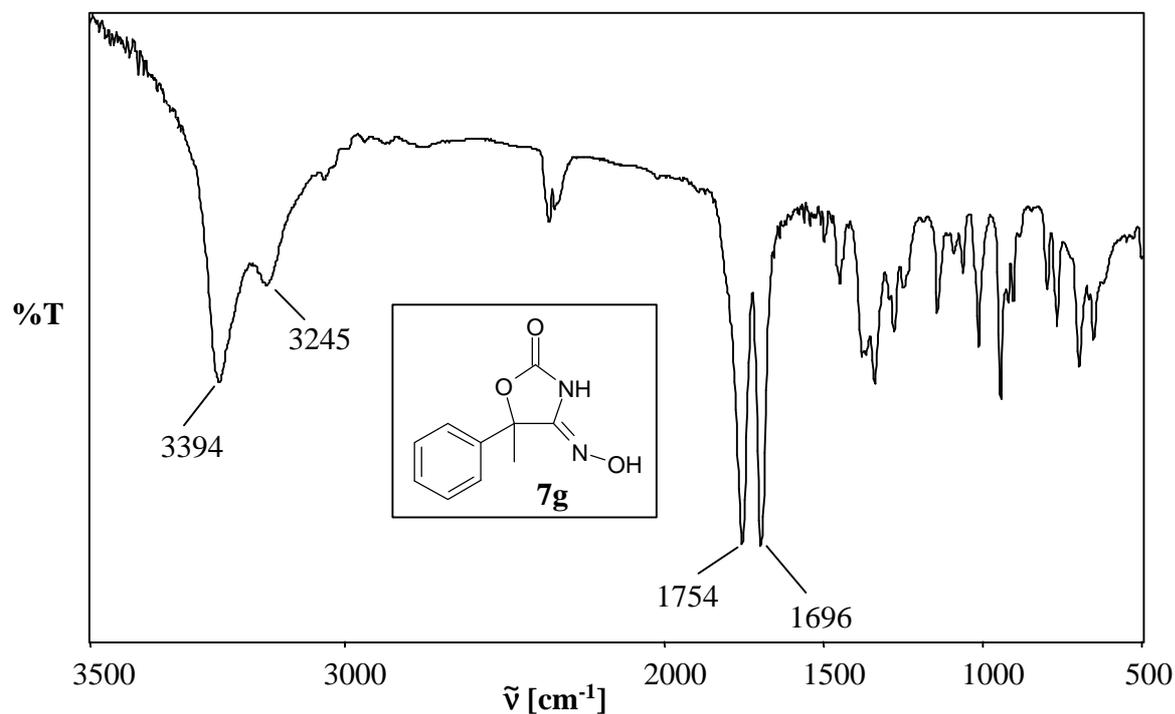
Analog zu Grötschel-Wessendorf¹⁵ setzte ich die 3-Oxazolin-2-one **3** mit den O-alkylierten Hydroxylaminen **6** um.

Schema 2-7



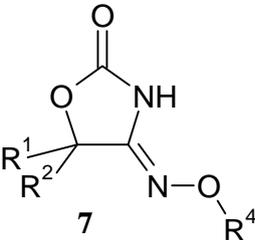
Ich wandelte das Verfahren dahingehend ab, daß ich die Reaktionen ohne Lösungsmittel durchführte. Die 3-Oxazolin-2-one wurden in der dreifach-molaren Menge des jeweiligen Hydroxylamins suspendiert und bei Raumtemperatur mehrere Stunden gerührt. Da das Produkt im Gegensatz zum Edukt im Hydroxylamin gut löslich ist, konnte man das Ende der Reaktion daran erkennen, daß sich eine klare Lösung gebildet hatte.

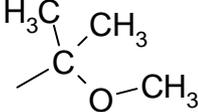
Abbildung 1



Im IR-Spektrum verschwand die C=N-Bande bei 1600 cm^{-1} . Statt dessen erschien eine für die neu gebildete C=N-Bindung charakteristische Bande bei ca. 1700 cm^{-1} . Zur Aufarbeitung wurde das überschüssige Hydroxylamin weitestgehend abdestilliert, der Rückstand in Diethylether aufgenommen und das restliche Hydroxylamin durch Ausschütteln mit verdünnter Salzsäure entfernt. Nachdem das Lösungsmittel abdestilliert wurde, kristallisierten die Produkte **7** im Kühlschrank gut aus Diethylether/ Petrolether aus.

Tabelle 2.5



7	R¹	R²	R⁴
a	C ₆ H ₅	CH ₃	
b	CH ₃	CH ₃	
c	C ₆ H ₅ -O-C ₆ H ₄	CH ₃	
d	C ₆ H ₅	H	
e	(CH ₃)-CH	H	
f	H	H	
g	C ₆ H ₅	CH ₃	H
h	CH ₃	CH ₃	H
i	C ₆ H ₅	CH ₃	CH ₂ -COOCH ₃
k	C ₆ H ₅	CH ₃	CH ₂ -COOC ₂ H ₅
l	C ₆ H ₅	CH ₃	CH ₂ -C≡N

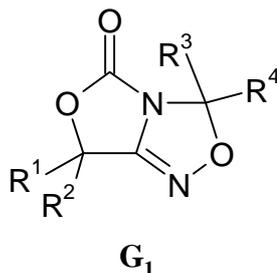
Um die entsprechenden Verbindungen mit freier Hydroxylgruppe (**7g, h**) zu erhalten, mußte man die Durchführung etwas modifizieren. Das Oxazolin-2-on wurde in Toluol suspendiert und mit Hydroxylaminbase^f in 50%igem Überschuß versetzt. Da sowohl die Edukte als auch die Produkte in Toluol nicht löslich sind, beobachtete man mit fortschreitender Reaktion, daß sich zunächst die Edukte auflösten und anschließend die Ausfällung der Produkte begann. Zur Aufarbeitung wurde das Lösungsmittel abdestilliert und der Rückstand in Ethylacetat aufgenommen. Um das überschüssige Hydroxylamin zu entfernen, schüttelte ich ein- bis zweimal mit verdünnter Salzsäure aus. Die organische Phase wurde eingeeengt und das Produkt aus Ethylacetat/Diethylether im Kühlschrank auskristallisiert.

^f Hierfür kann problemlos die käufliche 50%ige wäßrige Hydroxylamin-Lösung verwendet werden.

3 Tetrahydro-oxazolo[4,3-c]-1,2,4-oxadiazole

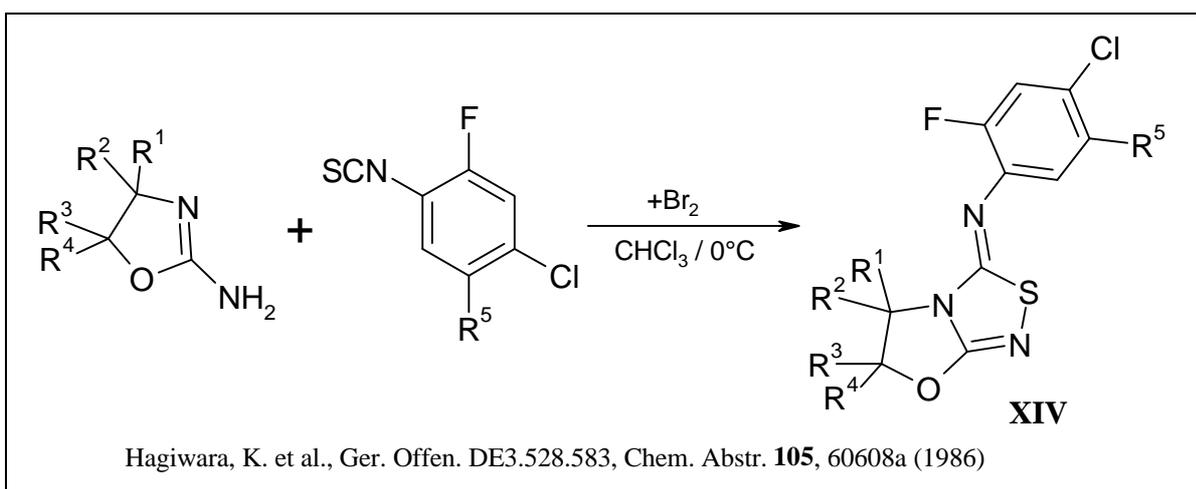
3.1 Literatur

In der Literatur sind bisher keine bicyclischen Bindungssysteme mit Tetrahydro-oxazolo[4,3-c]-1,2,4-oxadiazol-Grundkörper **G₁** beschrieben worden.

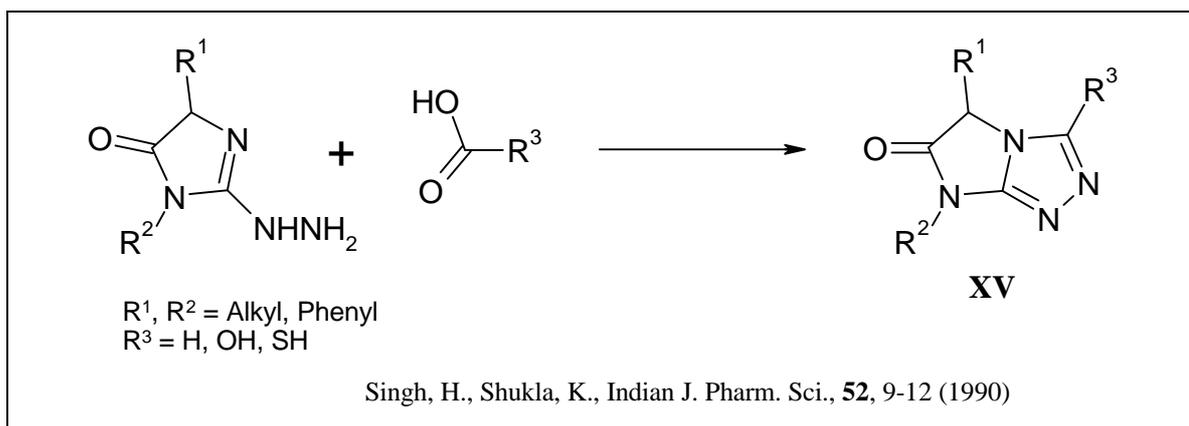


Es existieren allerdings eine Reihe von strukturverwandten bicyclischen Verbindungen, welche phytomedizinische Wirkungen aufweisen. Daher werde ich nachfolgend einige Vertreter und deren Synthese vorstellen.

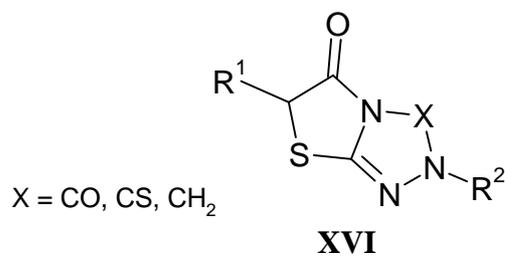
Im Jahre 1986 gelang es *Hagiwara et al.*²⁴⁻²⁶, durch die Umsetzung von 2-Amino-oxazolen mit aromatischen Isothiocyanaten kondensierte 1,2,4-Thiazolidine **XIV** zu erhalten. Diese zeichneten sich durch eine gute fungizide Wirkung gegen Schädlinge verschiedener Getreidearten aus.



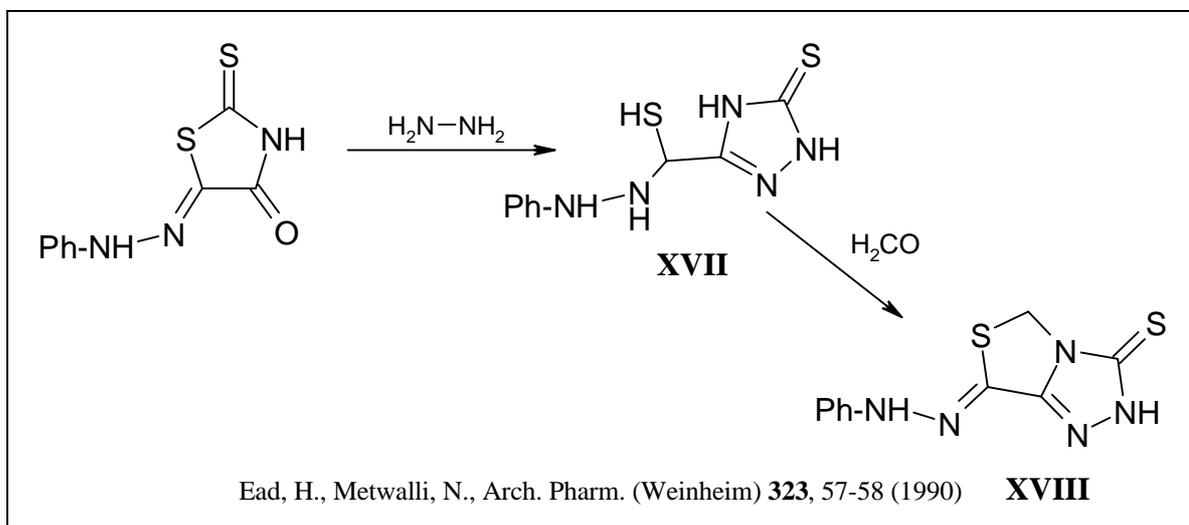
*Singh*²⁷ setzte 1990 Hydrazinoimidazolone mit Derivaten der Ameisensäure um und erhielt so, formal durch bioisosteren Austausch von Sauerstoff gegen Schwefel, sowie Einführung eines Triazolringes an Stelle des Thiadiazolringes, eine neue Klasse potenter Pflanzenfungizide (**XV**).



Eine Weiterentwicklung dieser Synthese führte 1991 zu den ebenfalls fungizid wirkenden Thiazolo[2,3-c]-1,2,4-triazolen²⁸ **XVI**, welche durch Umsetzung von 2-Hydrazone-4-thiazolidinonen mit Chloroformiaten, Formaldehyd oder Kohlenstoffdisulfid gewonnen wurden.

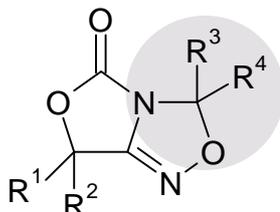


Eine Synthese für Thiazolo[4,3-c]-1,2,4-triazole mit antimicrobieller Wirkung wurde 1990 von Ead²⁹ entwickelt. Durch Reaktion von 5-Phenylhydrazone-2-thioxo-4-thiazolidinon mit Hydrazinhydrat erhielt er 4-(1-Phenylhydrazone-1-mercaptomethyl)-1,2,4-triazol-4-in-3-thion **XVII**. Dieses wurde anschließend durch Erhitzen mit Formaldehyd zu 7-(Phenylhydrazone)thiazolo[4,3-c]-1,2,4-triazol-3-thion **XVIII** cyclisiert.



3.2 Synthese von Tetrahydro-oxazolo[4,3-c]-1,2,4-oxadiazol-5-onen

Die angestrebten 3-dialkylsubstituierten Tetrahydro-oxazolo[4,3-c]-1,2,4-oxadiazole sind formal als N/O-Acetale von 4-Hydroxyimino-oxazolidin-2-onen und einem entsprechenden Aldehyd bzw. Keton aufzufassen.

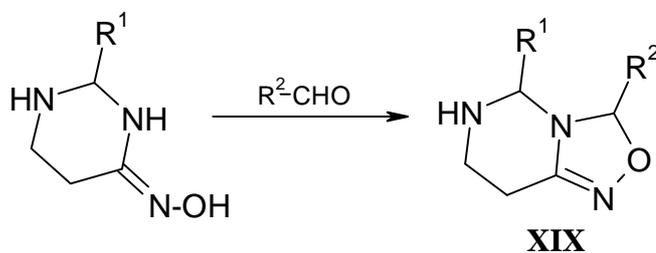


Daher sollte zunächst versucht werden, den gewünschten Heterocyclus durch direkte Umsetzung von 4-Hydroxyimino-5-methyl-5-phenyloxazolidin-2-on mit einer Carbonylverbindung unter Bildung eines N/O-Acetals zu erhalten.

3.2.1 Umsetzung von 4-Hydroxyimino-5-methyl-5-phenyloxazolidin-2-on mit Aceton und Formaldehyd

In der Synthese der 1,2,4-Oxadiazoline^{30,31} ist die Umsetzung von Amidoximen mit Aldehyden oder Ketonen eine seit langem bekannte Methode. Üblicherweise wird die Reaktion unter saurer Katalyse^a durchgeführt. Zusätzlich verwendet man ein dehydratisierendes Agens oder entfernt das entstehende Wasser am Wasserabscheider.

Um 1,2,4-Oxazoline **XIX** zu erhalten, welche an der c-Bindung kondensiert sind, erhitze *Korbonits*³² 6-Hydroxyiminopyrimidine und Aldehyde in Toluol.

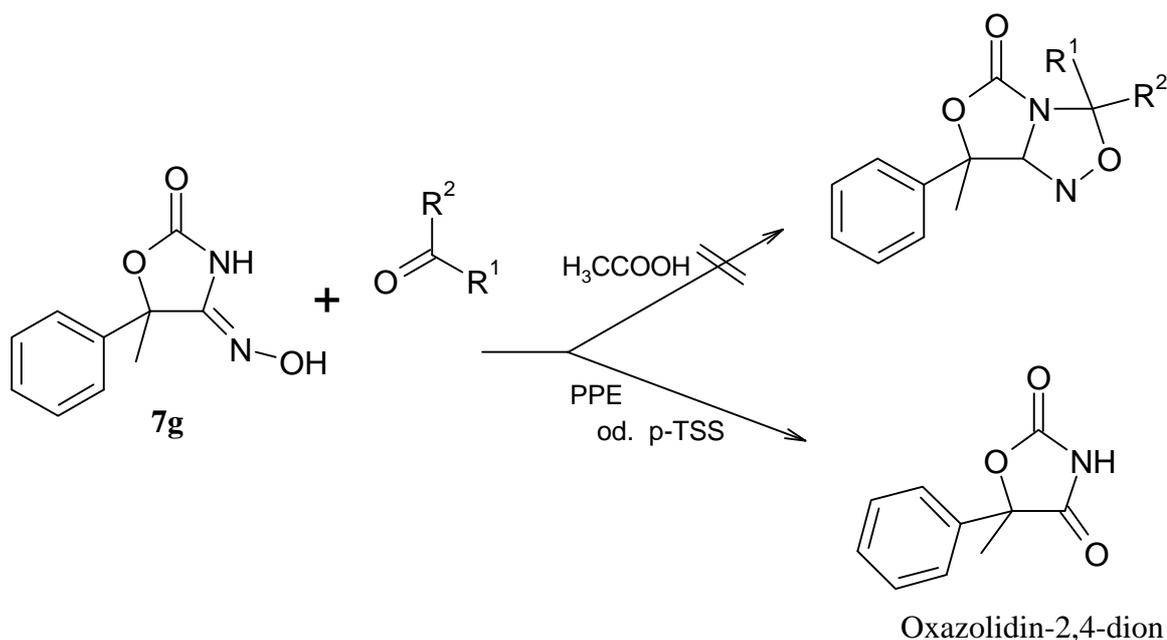


Korbonits, D., Tobias-Heja, E.; Chem. Ber. **124**, 2065-2070 (1991)

^a Man verwendet meist Salzsäure, andere Mineralsäuren oder p-Toluolsulfonsäure.

In Anlehnung an diesen Syntheseweg wurde 5-Methyl-5-phenyl-4-hydroxyimino-oxazolidin-2-on **7g** sowohl mit Formaldehyd als auch mit Aceton (s. Schema 3-1) in siedendem Toluol mehrere Stunden gerührt. Das entstandene Kondensationswasser sollte durch Magnesiumsulfat aus dem Gleichgewicht entfernt werden. Es konnte jedoch weder unter Katalyse durch *p*-Toluolsulfonsäure, Polyphosphorsäureethylester^b noch durch Essigsäure ein Ringschluß bewirkt werden.

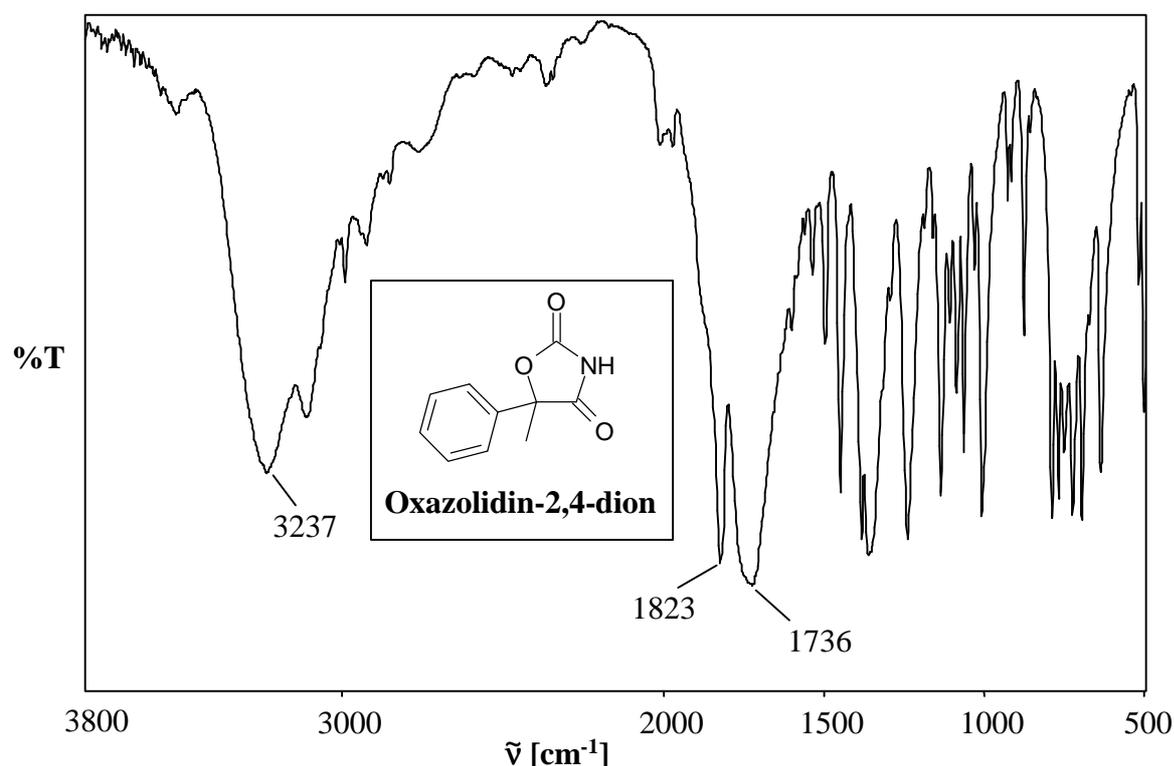
Schema 3-1



Bei der Verwendung von *p*-Toluolsulfonsäure trat nach kurzer Zeit eine Gelbfärbung des Ansatzes als Zeichen beginnender Zersetzung ein. Im Infrarotspektrum tauchten zwei neue Banden bei 1823 cm^{-1} und 1736 cm^{-1} auf; begleitet vom allmählichen Verschwinden der Carbonylschwingung bei 1780 cm^{-1} und der C=N-Bande bei 1700 cm^{-1} .

^b PPE ist nicht käuflich und wurde daher nach der Vorschrift von Cava³³ hergestellt. Dieser Ester wird mit gutem Erfolg³⁴ an Stelle der aggressiveren Polyphosphorsäure eingesetzt. Er dient nicht nur als Katalysator, sondern besitzt zusätzlich dehydratisierende Eigenschaften.

Abbildung 2

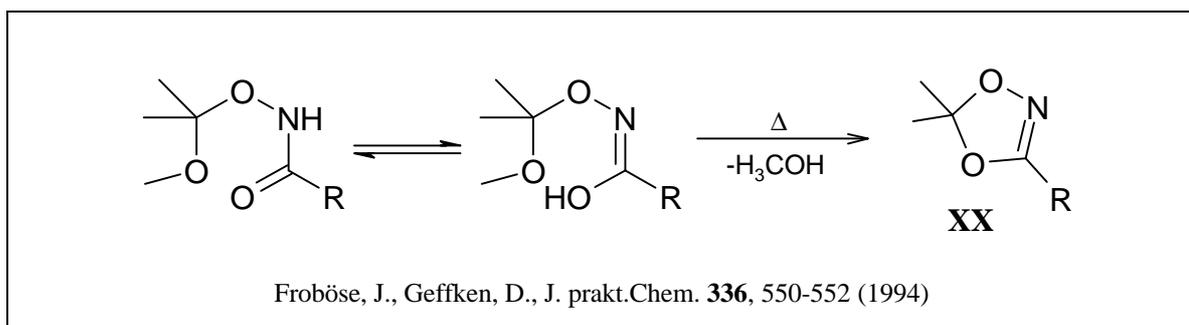


Im Dünnschichtchromatogramm waren neben einem Hauptfleck zahlreiche Nebenflecke zu erkennen. Nachdem das Hauptzersetzungsprodukt auf säulenchromatographischem^c Wege isoliert worden war, konnte es als Oxazolidin-2,4-dion identifiziert werden. Unter Katalyse durch Polyphosphorsäureethylester wurde der gleiche Befund erhalten.

3.2.2 Cyclisierung von 4-(1-Methoxy-1-methylethoxyimino)-oxazolidin-2-onen

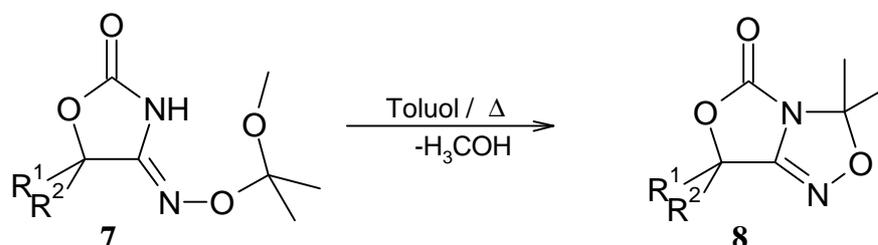
Im Rahmen seiner Synthese von 5,5-dimethylierten 1,4,2-Dioxazolen **XX** beschrieb *Froböse*³⁵, wie außerordentlich leicht sich O-(1-Methoxy-1-methylethoxy)hydroxamsäuren unter Abspaltung von Methanol zu den gewünschten Heterocyclen kondensieren ließen.

^c Fließmittel: Dichlormethan mit 5% Ethylacetat



Da der Carbonylkohlenstoff eines Acetals einem nukleophilen Angriff leichter zugänglich ist als der eines Ketons oder Aldehyds, schien es denkbar, daß eine Cyclisierung von 4-(1-Methoxy-1-methylethoxy)imino-oxazolidin-2-onen **7** die Zielverbindungen **8** ergeben könnte.

Schema 3-2

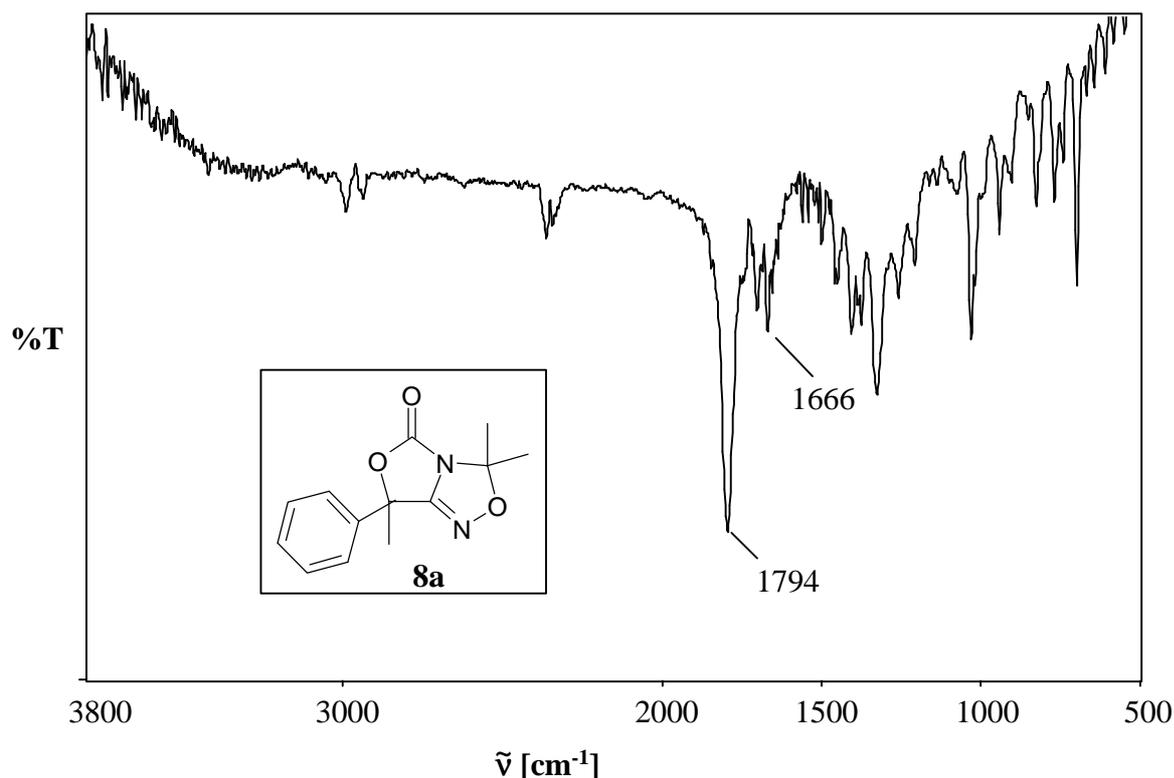


7/8	R ¹	R ²
a	C ₆ H ₅	CH ₃
b	CH ₃	CH ₃
c	C ₆ H ₅ -O-C ₆ H ₄	CH ₃
d	C ₆ H ₅	H
e	(CH ₃) ₂ -CH	H
f	H	H

In Anlehnung an die erwähnte Synthese von *Froböse*, erhitzte ich die Ausgangssubstanzen für mehrere Stunden in Toluol (s. Schema 3-2).

Der Reaktionsverlauf wurde dünnschichtchromatographisch verfolgt. Da sich neben der Fluoreszenzlöschung des Produktflecks noch die Bildung weiterer Flecke beobachten ließ, wurde die Reaktion abgebrochen, als sich die Intensität des Produktflecks nicht mehr steigerte. Die entstandenen Zersetzungsprodukte konnten nicht isoliert werden.

Abbildung 3



Im IR-Spektrum war eine bathochrome Verschiebung der C=N-Schwingung von ca. 1700 cm⁻¹ zu Werten um 1670 cm⁻¹ zu beobachten. Nach der Entfernung des Lösungsmittels wurde das Produkt säulenchromatographisch^d gereinigt. Die Ausbeute, die bei nur ca. zehn bis zwanzig Prozent lag, konnte auch durch Einsatz eines sauren Katalysators^e nicht verbessert werden. Bei diesem Versuch wurde im Gegenteil die Zersetzung des Edukts erheblich verstärkt, was mit einer beträchtlichen Verfärbung des Ansatzes einher ging.

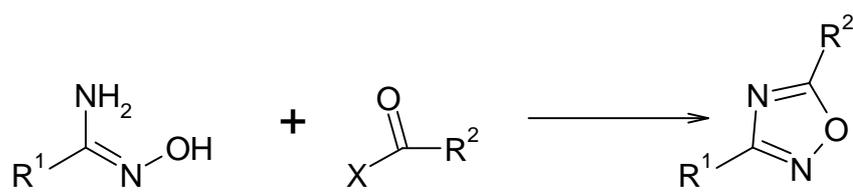
3.3 Umsetzung von 5-Methyl-5-phenyl-4-hydroxyimino-oxazolidin-2-on mit verschiedenen Carbonylierungsreagenzien

Setzt man Amidoxime mit Carbonsäurederivaten um, so gelangt man üblicherweise zur Substanzklasse der 1,2,4-Oxadiazole^{30,31} (s. Schema 3-3).

^d Fließmittel: Dichlormethan mit 5% Ethylacetat

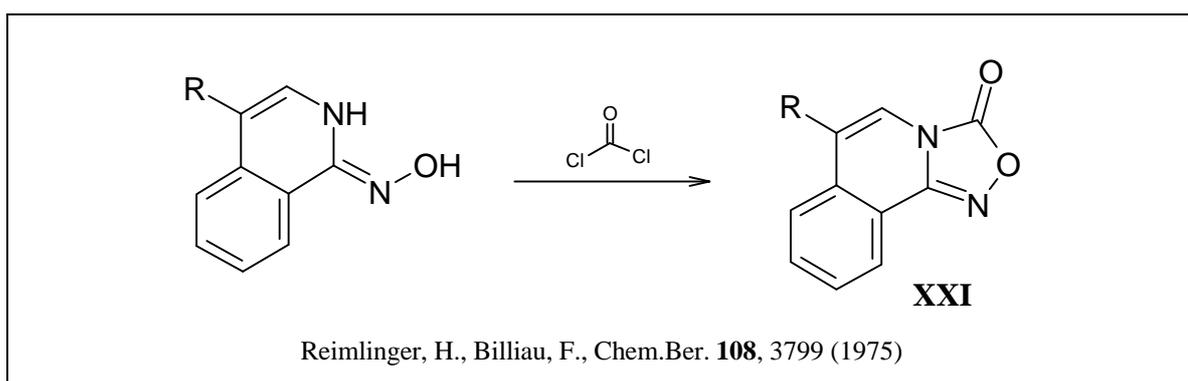
^e p-Toluolsulfonsäure

Schema 3-3



Verwendet man Kohlensäurederivate als Reaktionspartner, erfolgt ein Ringschluß unter Bildung eines Oxadiazolinons.

Bei der Synthese kondensierter Isochinoline setzte *Reimlinger*³⁶ Isochinoline, welche ein semicyclisches Amidoxim enthielten, mit Phosgen um, und schloß so den Ring zu kondensierten 1,2,4-Oxadiazolin-5-onen **XXI**.



Da Phosgen als Gas schwierig zu handhaben ist, zumal wenn man die hohe Toxizität betrachtet, sollte für die Umsetzung von 5-Methyl-5-phenyl-4-hydroxyimino-oxazolidin-2-on ein weniger problematisches Carbonylierungsreagenz verwendet werden. Als guter Ersatz von Phosgen sind vielfach 1,1'-Carbonyldiimidazol, Triphosgen^f, Diphosgen^g und Ethylchloroformiat beschrieben worden, so daß der Ringschluß mit diesen Reagenzien erreicht werden sollte.

^f Bis(trichlormethyl)-carbonat (Literatur: s. Abschnitt 3.3.2)

^g Trichlormethyl-chloroformiat³⁷

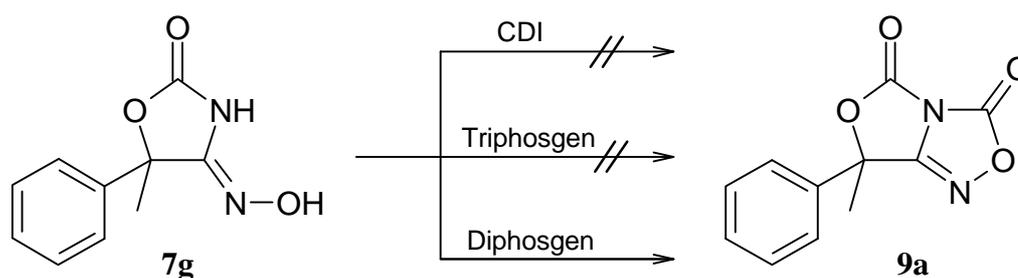
3.3.1 Reaktion mit 1,1'-Carbonyldiimidazol

Das Hydroxyimino-oxazolidinon wurde in Dichlormethan gelöst und mit der doppelmolaren Menge CDI versetzt. Schon nach kurzer Zeit bildete sich einerseits im IR-Spektrum eine neue Bande bei 1660 cm^{-1} , wobei die $\text{C}=\text{N}$ -Schwingung bei 1700 cm^{-1} zurückging. Ferner entstand im Dünnschichtchromatogramm ein neuer Fleck, dessen R_f -Wert größer als der des Edukts war. Eine Reaktion zum ringgeschlossenen Addukt konnte nicht festgestellt werden, da sich auch nach mehr als 24-stündiger Reaktionszeit das IR-Spektrum nicht mehr änderte. Der Versuch, durch Zugabe einer Hilfsbase wie Triethylamin oder Natriummethanolat den Ringschluß zu begünstigen, schlug fehl.

Um die entstandene Verbindung zu identifizieren, gab ich nach Entfernung des Lösungsmittels den Rückstand über eine kurze Kieselgelsäule^h. Es konnten jedoch nur das Edukt und anschließend Imidazol zurückerhalten werden.

Es gelang mir nicht, ein definiertes Produkt zu isolieren, so daß nur das IR-Spektrum zur Identifikation zur Verfügung stand. Es ist bekannt, daß Amidoxime mit Carbonyldiimidazol zu den entsprechenden Imidazoliden³⁸ reagieren können. Wegen der beobachteten Carbonylbande bei 1660 cm^{-1} ist es aber unwahrscheinlich, daß sich ein Imidazolid gebildet hatte, denn deren Carbonylgruppe absorbiert normalerweise³⁸ bei Werten um 1780 cm^{-1} .

Schema 3-4



3.3.2 Reaktion mit Triphosgen

Triphosgen ist häufig als Phosgenerersatz^{39,40} beschrieben worden. Es wird oft in der Synthese von Heterocyclen⁴¹⁻⁴³ eingesetzt, um einen carbonylierenden

^h Fließmittel: Dichlormethan

Ringschluß zu erreichen, da es als Festsubstanz leichter zu dosieren und weniger toxisch als Phosgen ist.

4-Hydroxyimino-oxazolidin-2-on **7g** wurde in Tetrahydrofuran gelöst und unter Eiskühlung mit einem Überschuß an Triphosgen versetzt. Als Hilfsbase wurde Triethylamin verwendet. Nachdem die Mischung längere Zeit unter Eiskühlung gerührt worden war, konnte weder im IR-Spektrum noch im Dünnschichtchromatogramm ein Hinweis auf Cyclisierung gefunden werden. Auch durch Variation der Reaktionsbedingungenⁱ war keine Reaktion zu erreichen.

3.3.3 Reaktion mit Diphosgen

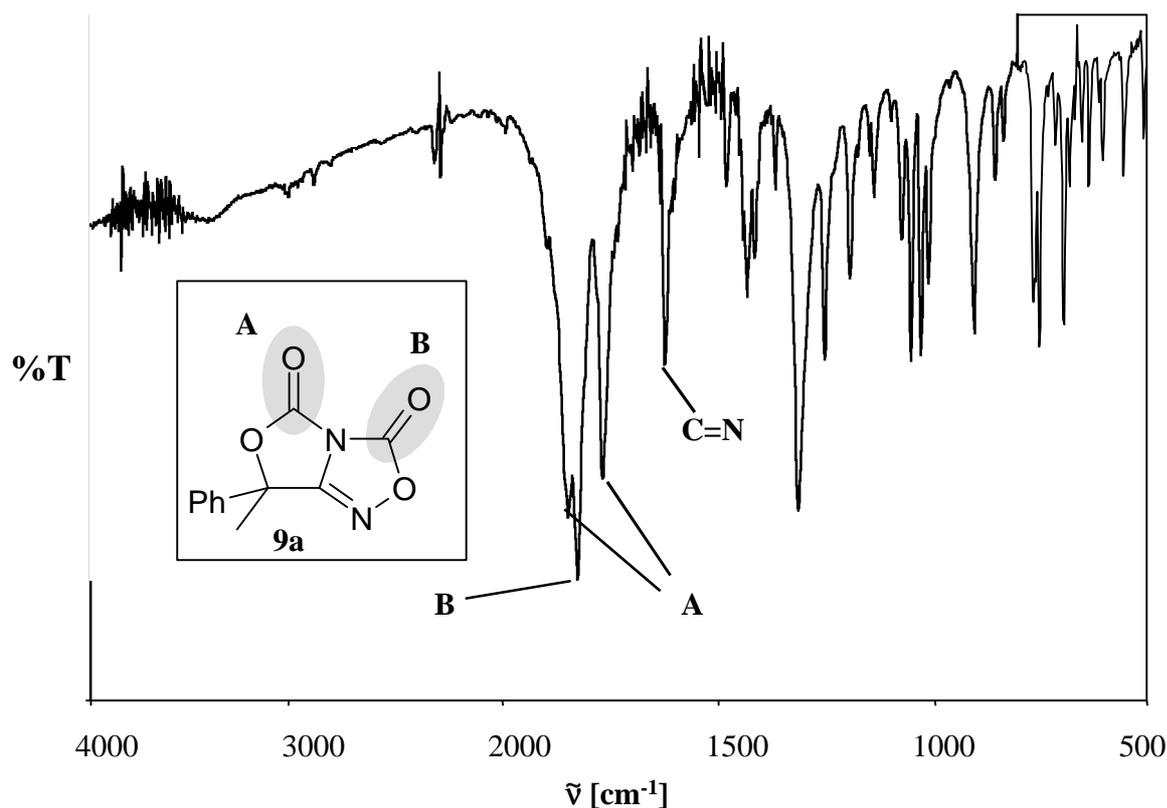
Das dritte getestete Carbonylierungsreagenz war Diphosgen. Das Hydroxyimino-oxazolidinon **7g** wurde zusammen mit Triethylamin in Toluol suspendiert. Unter Eiskühlung wurden zwei Äquivalente Diphosgen hinzu getropft und der Ansatz auf 50–60°C erwärmt. Es konnte im Dünnschichtchromatogramm nach kurzer Zeit ein weiterer Fleck neben dem Edukt mit höherem R_f-Wert beobachtet werden. Nach etwa einer Stunde veränderte sich das Dünnschichtchromatogramm nicht mehr. Zur Aufarbeitung wurde das Lösungsmittel im Vakuum abdestilliert und das Produkt **9a** aus dem Rückstand durch säulenchromatographische^j Trennung isoliert.

Im IR-Spektrum waren die NH-Schwingung und die OH-Schwingung des Edukts nicht mehr vorhanden, was auf einen Ringschluß hindeutete. Bei 1870 cm⁻¹ und 1850 cm⁻¹ waren zwei neue Carbonylschwingungen entstanden. Die C=N-Bande bei 1700 cm⁻¹ war durch den Ringschluß bathochrom zu Werten um 1640 cm⁻¹ verschoben, wie man es auch schon bei den Verbindungen **8a-f** (s. Abbildung 3) beobachten konnte.

ⁱ Der Versuch wurde außerdem bei Raumtemperatur und unter Rückfluß durchgeführt, das Lösungsmittel durch Diethylether sowie durch Toluol ersetzt und die eingesetzte Menge Triphosgen erhöht.

^j Fließmittel: Dichlormethan mit 1% Essigsäure

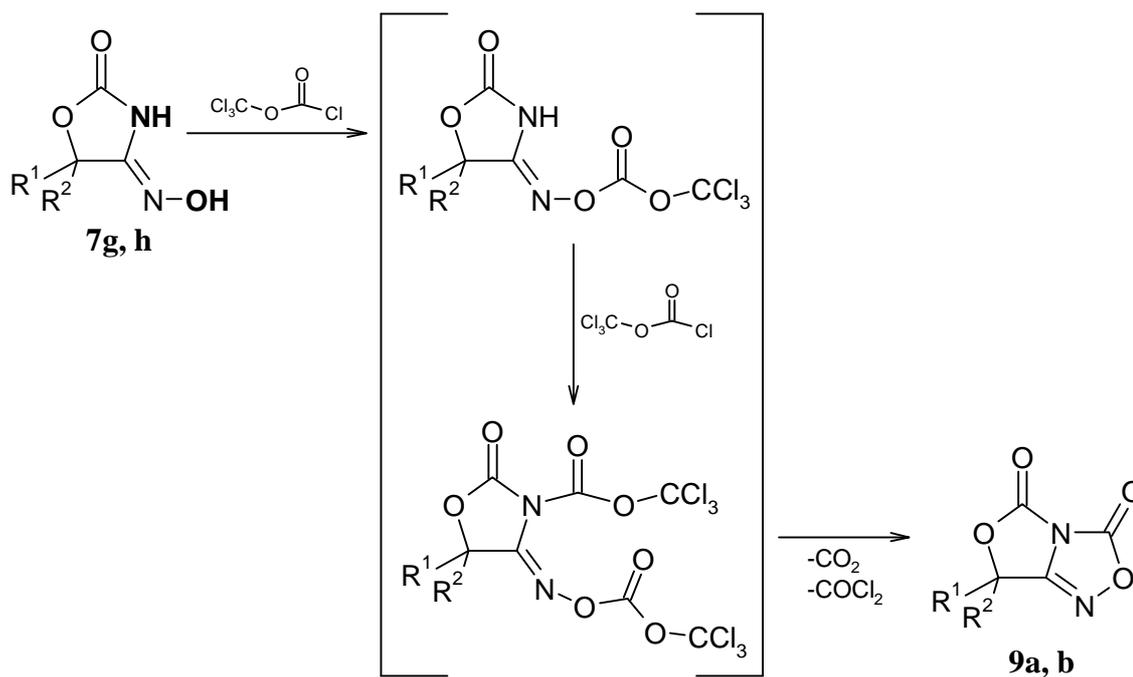
Abbildung 4



Bemerkenswert bei dieser Reaktion ist die Tatsache, daß der Ringschluß nur bei doppeltmolarer Zugabe von Diphosgen stattfand. Dies steht im Gegensatz zu den Vorschriften, die bisher in der Literatur zu finden sind; hier werden in der Regel 0,5 Äquivalente Diphosgen eingesetzt. Bei diesem Mengenverhältnis als auch beim Einsatz von einem Äquivalent Diphosgen konnte ich keine Reaktion feststellen.

Das Edukt enthält zwei funktionelle Gruppen, an denen ein elektrophiler Angriff durch die Carbonylgruppe erfolgen kann (s. Schema 3-5). Die Hydroxylgruppe ist stärker nukleophil als der Stickstoff, denn dieser ist nicht nur Teil eines Amidoxims, sondern auch Teil eines Urethans. Daher hat er eher den Charakter eines Imids als eines Amids. Ich vermute deshalb, daß das erste Äquivalent Diphosgen mit der freien Hydroxylgruppe reagierte, der Trichlormethylester aber nicht reaktiv genug war, um den wenig nukleophilen Stickstoff anzugreifen. Erst die Säurechloridfunktion des zweiten Äquivalents Diphosgen war in der Lage, den Stickstoff zu carbonylieren. Anschließend konnte durch Decarboxylierung der Ring geschlossen werden.

Schema 3-5



9	R¹	R²
a	C_6H_5	CH_3
b	CH_3	CH_3

3.3.4 Reaktion mit Ethyl-chloroformiat

Ausgehend von den oben ermittelten Befunden erwartete ich, daß bei der Umsetzung von 4-Hydroxyimino-oxadiazolidinon mit Ethyl-chloroformiat die Hydroxylfunktion acyliert würde, während am Stickstoff keine Reaktion eintreten sollte.

Das Edukt wurde in Tetrahydrofuran gelöst und mit Triethylamin versetzt. Zu dieser Mischung wurde unter Eiskühlung ein 10%iger Überschuß Ethyl-chloroformiat getropft und der Ansatz bei Raumtemperatur gerührt, bis im Dünnschichtchromatogramm keine Fluoreszenzlöschung für das Edukt mehr zu erkennen war. Das ausgefallene Triethylammoniumchlorid wurde abfiltriert, das eingegangene Filtrat in Diethylether aufgenommen und mit verdünnter Salzsäure gewaschen. Das Produkt, welches nach dem Einengen des

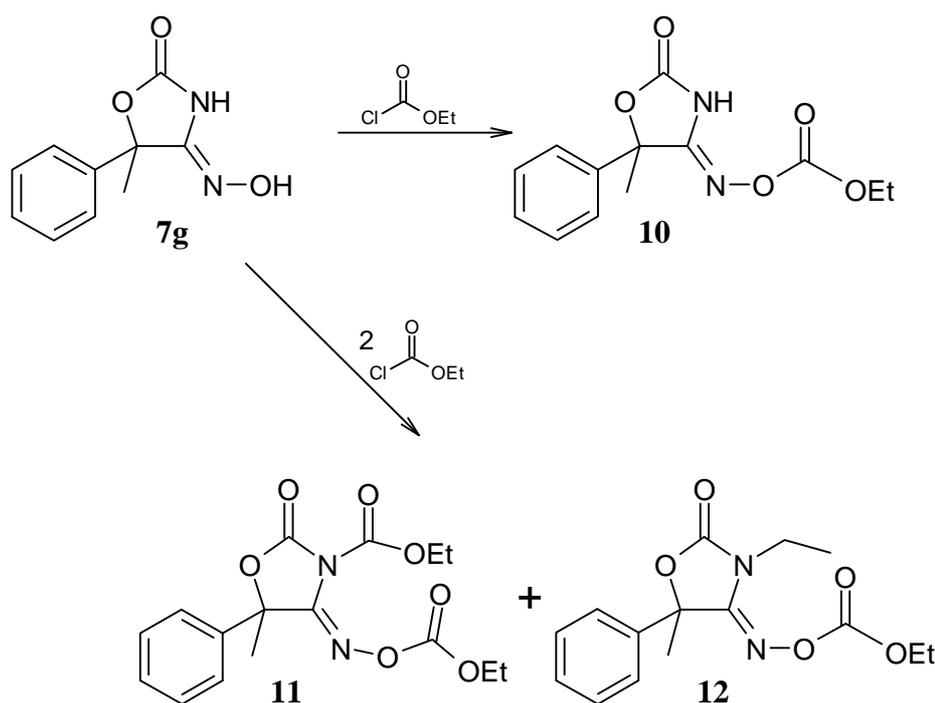
Lösungsmittels im Eisfach auskristallisierte, wurde als Verbindung **10** identifiziert.

Im IR-Spektrum war gegenüber dem Spektrum des Edukts (s. Abbildung 1), eine zusätzliche Carbonylbande bei 1790 cm^{-1} zu sehen.

Die Frage, ob die Acylierung wie erwartet an der Hydroxylgruppe erfolgt war, konnte durch einen Vergleich des $^1\text{H-NMR}$ -Spektrums mit dem von Substanz **17** (s. Abschnitt 4.3.2) geklärt werden. Bei dieser Verbindung ist die NH-Funktion substituiert und die Hydroxylfunktion frei. Der fragliche Peak bei einer chemischen Verschiebung von $12,36\text{ ppm}$, welcher bei D_2O -Zugabe verschwindet, ließ sich dadurch eindeutig als NH-Proton identifizieren.

Es schien nun interessant zu sein, ob bei Einsatz von zwei Äquivalenten Ethyl-chloroformiat - analog zur Reaktion mit Diphosgen - ein Ringschluß eintreten würde.

Schema 3-6



Der Versuch wurde ebenfalls in Tetrahydrofuran mit Triethylamin als Hilfsbase durchgeführt. Im Dünnschichtchromatogramm war schon nach kurzer Zeit kein Fleck für das Edukt mehr zu sehen, statt dessen hatten sich zwei neue Flecke mit größeren R_f -Werten gebildet. Auch im IR-Spektrum war eine Veränderung zum vorhergehenden Versuch eingetreten; es war eine

zusätzliche Bande bei 1830 cm^{-1} entstanden und gleichzeitig waren die OH/NH-Banden bei Werten zwischen 3100 cm^{-1} und 3400 cm^{-1} zurückgegangen.

Zur Aufarbeitung wurde zuerst das entstandene Triethylammoniumchlorid abfiltriert und anschließend das Lösungsmittel abdestilliert. Aus dem Rückstand wurden die beiden Produkte durch säulenchromatographische^k Trennung isoliert.

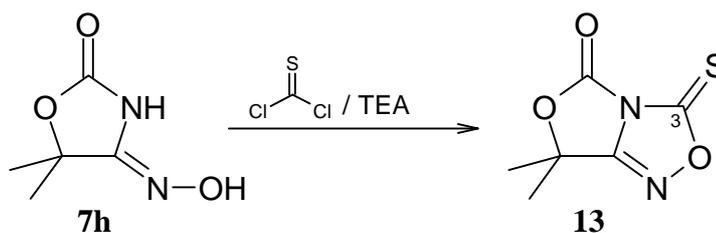
Eine der entstandenen Substanzen war das erwartete zweifach acylierte Produkt **11**. Die andere Substanz wurde mit Hilfe des IR-Spektrums und der NMR-Spektren als Verbindung **12** identifiziert. Das IR-Spektrum zeigte im Carbonylbereich keinen Unterschied gegenüber Verbindung **10**, im Bereich der OH/NH-Schwingungen traten hingegen keine Banden mehr auf. Das ^1H -NMR-Spektrum zeigte deutlich zwei Ethylgruppen, welche sehr ähnliche chemische Verschiebungen aufwiesen wie in Substanz **11**. Im ^{13}C -NMR-Spektrum fehlte aber im Vergleich zu Verbindung **11** eines der Carbonylkohlenstoffatome, so daß ich annahm, es sei eine Decarboxylierung eingetreten. Um herauszufinden, ob die Decarboxylierung am Stickstoff oder am Sauerstoff stattgefunden hatte, ließ ich eine Röntgenstrukturanalyse anfertigen, welche die am Stickstoff decarboxylierte Verbindung **12** ergab.

Es ist nicht erstaunlich, daß sich dieses Nebenprodukt gebildet hatte, denn der Stickstoff hat, wie bereits erwähnt, Imidcharakter und ein bekanntes Verfahren zur Alkylierung⁴⁴ von Imiden ist deren Umsetzung mit Alkylchloroformiaten.

3.3.5 Reaktion mit Thiophosgen

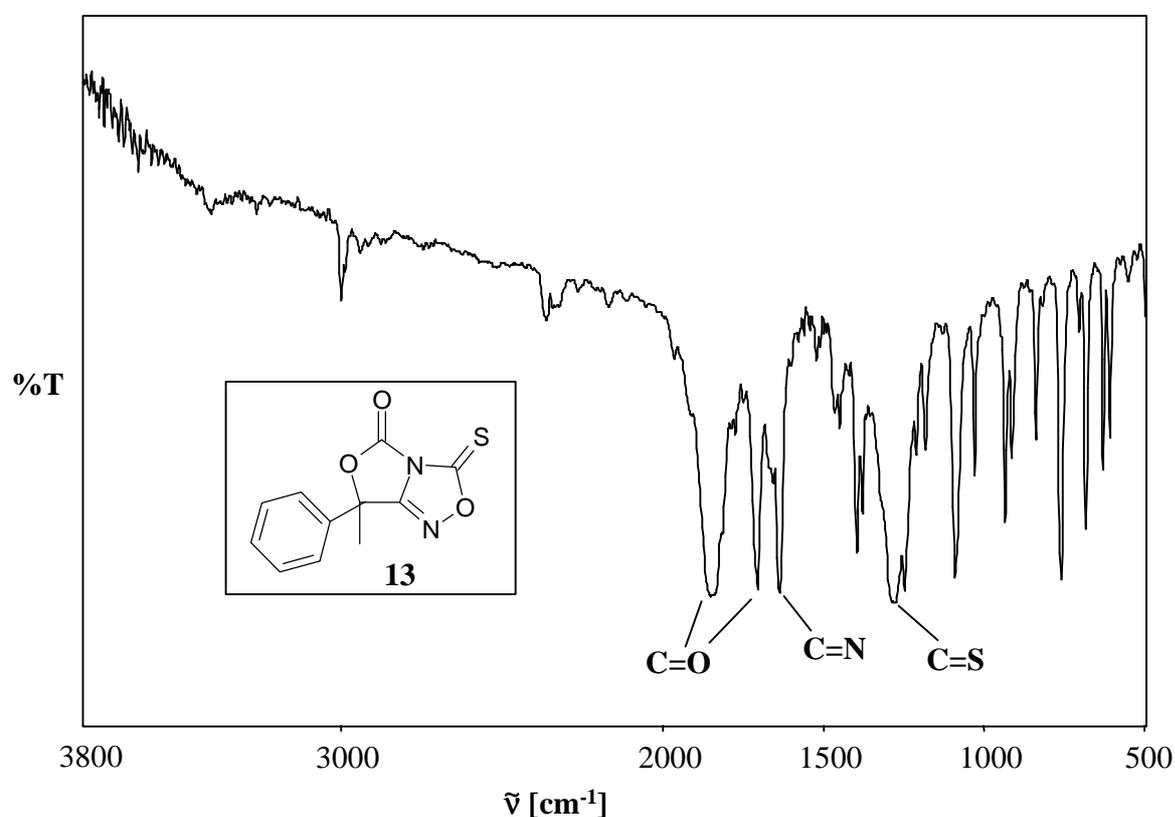
Da der Ringschluß zum Tetrahydro-oxazolo[4,3-c]-1,2,4-oxadiazol-3,5-dion **9** erfolgreich durchgeführt worden war, sollte nun die Carbonylfunktion in Position 3 gegen eine Thiocarbonylgruppe ausgetauscht werden.

Schema 3-7



Unter Einbeziehung der vorangegangenen Umsetzungen schien es unwahrscheinlich, daß mit Thiocarbonyldiimidazol ein Ringschluß zum gewünschten Produkt zu erreichen wäre. Deshalb sollte die Cyclisierung mit Thiophosgen durchgeführt werden. Das 4-Hydroxyimino-oxazolidinon **7h** wurde zusammen mit Triethylamin als Hilfsbase in Diethylether suspendiert und unter Eiskühlung mit einem leichten Überschuß Thiophosgen versetzt. Anschließend wurde der Ansatz zwei Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Zur Aufarbeitung wurde zunächst das ausgefallene Triethylammoniumchlorid abfiltriert und das Filtrat im Vakuum eingeeengt. Danach wurde das entstandene 3-Thioxo-oxazolo[4,3-c]-1,2,4-oxadiazol-5-on **13** durch säulenchromatographische¹ Trennung isoliert.

Abbildung 5



Das IR-Spektrum des Produkts zeigte eine hypsochrome Verschiebung der Carbonylschwingung von 1780 cm^{-1} beim Edukt nach 1838 cm^{-1} und 1704 cm^{-1} sowie deren -schon bei den Verbindungen vom Typ **9** beobachteten- Aufspaltung. Die Absorption der Thiocarbonylgruppe lag bei Werten um 1280 cm^{-1} . Die Lage der C=N-Schwingung hatte sich durch den

^k Fließmittel: Diethylether/ n-Hexan: 1/2

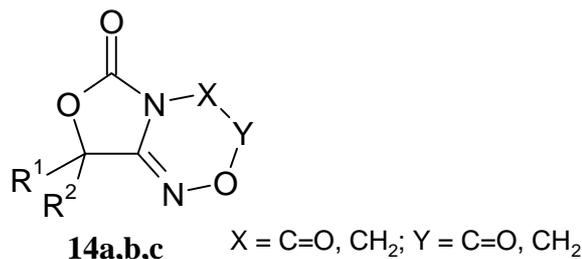
^l Fließmittel: Dichlormethan mit 5% Ethylacetat

Ringschluß wie bei den oben beschriebenen bicyclischen Verbindungen **8** (s. Seite 36) und **9** (s. Seite 40) um etwa 50 cm^{-1} bathochrom zu ca. 1640 cm^{-1} verschoben.

4 Versuche zur Synthese von Oxazolo[4,3-c]-1,2,4-oxadiazinen

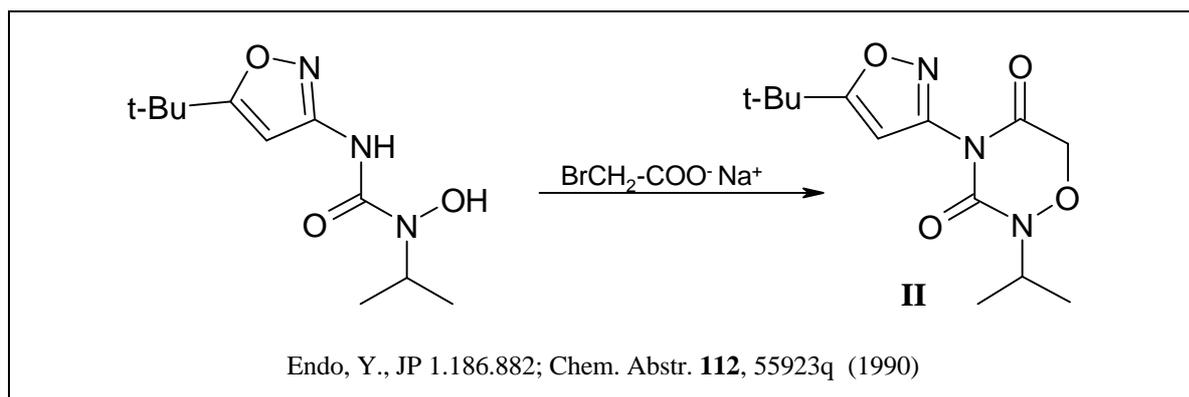
4.1 Literatur

Wie in der Einleitung erwähnt, wollte ich auch versuchen, einen Zugang zu den Oxazolo[4,3-c]-1,2,4-oxadiazinen vom Typ **14** zu finden.



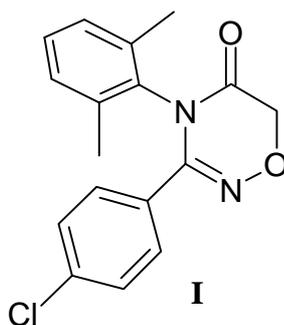
In der Literatur sind bicyclische Verbindungen dieser Art bisher nicht beschrieben worden. Hingegen sind Beispiele für 1,2,4-Oxadiazine mit phytomedizinischer Wirkung bekannt. Hier sollen zunächst einige biologisch interessante Vertreter^a dieser Substanzklasse mit ihren Synthesen vorgestellt werden.

Die von *Endo*⁴ beschriebene, herbizid wirkende Verbindung **II** wurde ausgehend von N-(5-tert.-Butylisoxazol-3-yl)-N'-isopropyl-N'-hydroxyharnstoff durch Umsetzung mit Natrium-bromacetat gewonnen.

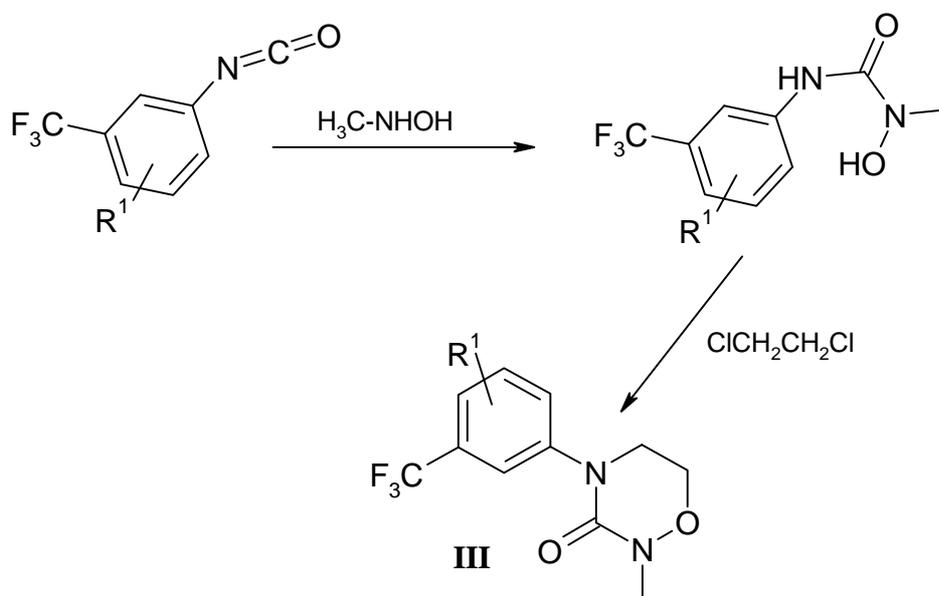


Von *Oyama et al.*³ wurde wenig später der gleiche Syntheseweg gewählt, um zu der microbizid wirkenden Verbindung **I** zu gelangen.

^a Diese Verbindungen sind in der Einleitung bereits kurz erwähnt worden.



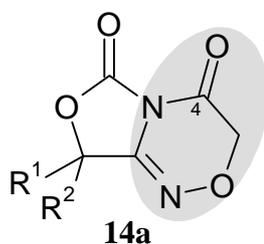
Die von *Brayer*^{5,45} entwickelten Herbizide wurden auf andere Weise synthetisiert. Durch die Umsetzung von Arylisocyanaten mit N-Methylhydroxylamin gelangte er zunächst zu den entsprechenden Harnstoffderivaten. Diese wurden durch Behandlung mit 1,2-Dichlorethan in die gewünschten 1,2,4-Oxadiazin-5-one **III** überführt.



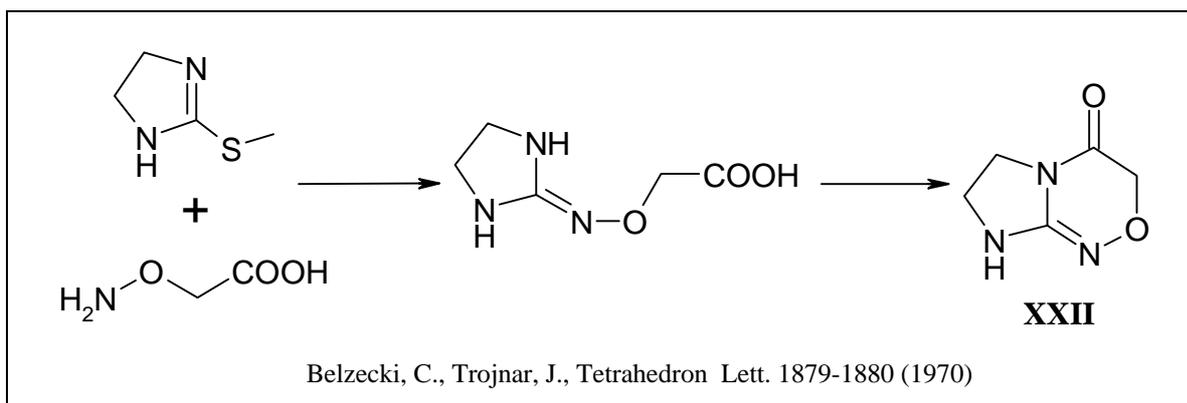
Brayer, J., Demonte, J., FR 2.660.307, Chem. Abstr. **116**, 106330m (1992)

4.2 Versuche zur Synthese von Oxazolo[4,3-c]-1,2,4-oxadiazin-4,6-dionen

Zunächst beschäftigte ich mich mit der Synthese der Oxazolo[4,3-c]-1,2,4-oxadiazin-4,6-dione **14a**.



In der Synthese kondensierter 1,2,4-Oxadiazin-5-one setzte *Belzecki*⁴⁶ 2-Methylthio-2-imidazolin und 2-Methylthiopyrimidin mit Aminoxyessigsäure zunächst zu den entsprechenden Hydroxyguanidinderivaten um, welche nach Veresterung mit Ethanol direkt in die bicyclischen Verbindungen **XXII** übergingen.



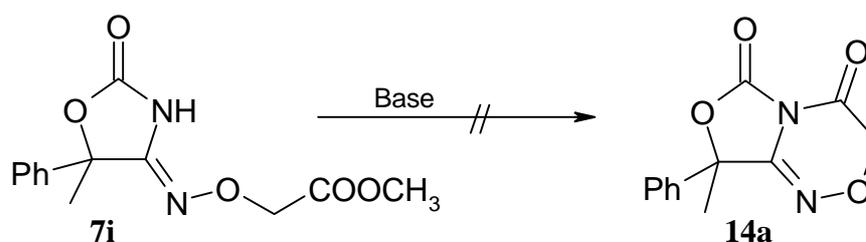
4.2.1 Cyclisierungsversuche von 4-(Methoxycarbonyl-methoxyimino)-oxazolidinon (**7i**)

In Anlehnung an *Belzeckis* Syntheseweg sollte versucht werden, eine Aminolyse des Methylesters von Verbindung **7i** zu erreichen (s. Schema Schema 4-1).

Zunächst wurde das Edukt ohne Zugabe weiterer Reagenzien in Toluol zum Rückfluß erhitzt. Da auch nach mehreren Stunden kein Ringschluß eingetreten war und das Edukt unverändert zurückgewonnen wurde, testete ich anschließend die Verwendung verschiedener Hilfsbasen. Sowohl bei

Einsatz von Natrium-methanolat, Natriumhydrid als auch DBU^b erhielt ich jedoch lediglich das unveränderte Edukt zurück. Auch mit Triethylamin war kein Ringschluß zu erreichen; im Unterschied zu den anderen Versuchen war aber hier bei einem Teil des Edukts das Alkoxyamin abgespalten worden, so daß ich auch Oxazolidin-2,4-dion (vgl. Schema 3-1) isolieren konnte.

Schema 4-1



Base: $\text{N}(\text{C}_2\text{H}_5)_3$, NaOCH_3 , NaH , DBU

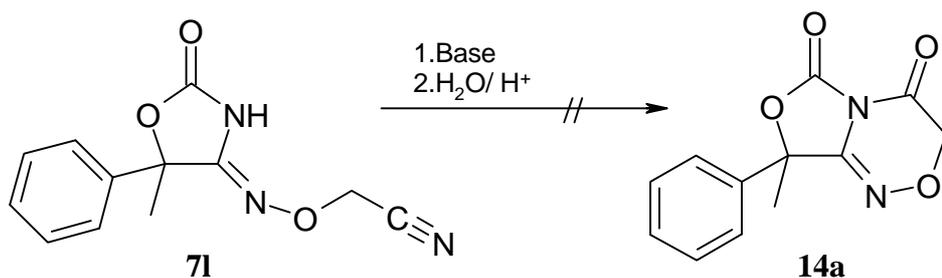
Vergleicht man diese Versuche mit den Befunden aus Abschnitt 3.2.1, so läßt sich der Schluß ziehen, daß die Hydrolyseempfindlichkeit der 4-Hydroxyimino-oxazolidinone im sauren Milieu höher ist als im alkalischen.

4.2.2 Cyclisierungsversuche von 4-(Cyanomethoxyimino)oxazolidin-2-on

Da bei Einsatz des Esters kein Ringschluß zu erreichen gewesen war, schlug ich nun einen anderen Weg ein. Ausgehend von dem entsprechenden Nitril sollte versucht werden, durch nukleophile Addition des amidischen Stickstoffs an den Nitrilkohlenstoff die Cyclisierung zu bewirken. Aus dem zunächst entstandenen 4-Imino-substituierten Bicyclus sollte anschließend durch saure Hydrolyse die Carbonylgruppe in 4-Stellung freigesetzt werden. Als Edukt verwendete ich 4-(Cyanomethoxyimino)-oxazolidin-2-on **7i**, welches in Toluol in Anwesenheit einer Hilfsbase zum Rückfluß erhitzt wurde. Jedoch ließ sich mit keiner der drei verwendeten Hilfsbasen (Triethylamin, Natriumhydrid, Natrium-methanolat) eine Cyclisierung erreichen. In allen Fällen wurde das Edukt unverändert zurückgewonnen.

^b 1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en

Schema 4-2



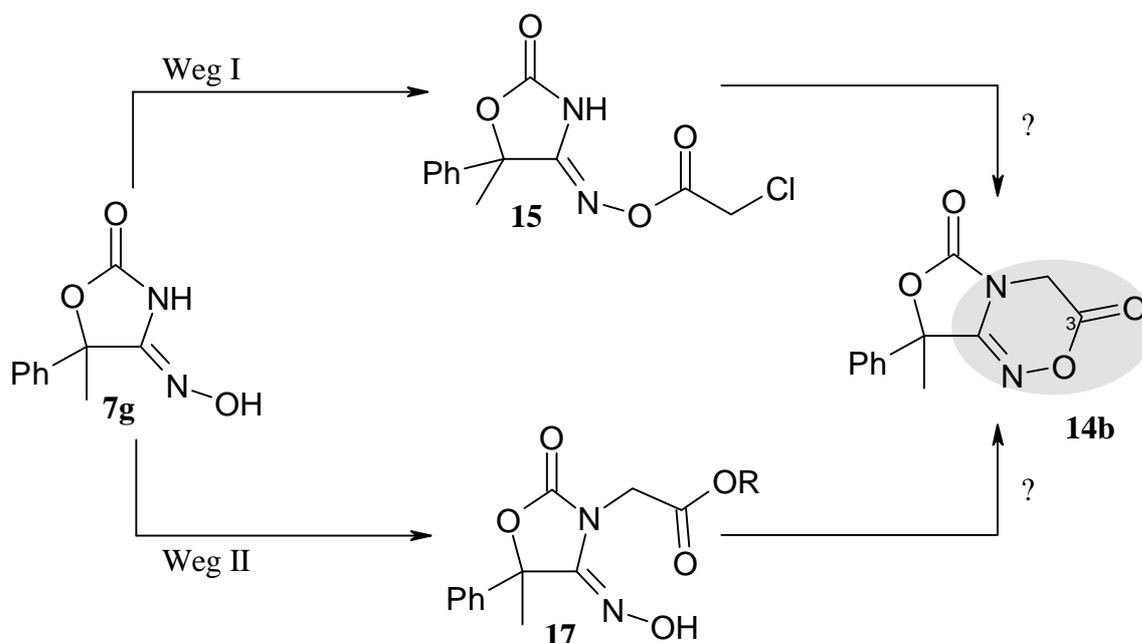
Base: $\text{N}(\text{C}_2\text{H}_5)_3$, NaH , NaOCH_3

4.3 Versuche zur Synthese von Oxazolo[4,3-c]-1,2,4-oxadiazin-3,6-dionen

Für die Synthese der isomeren Oxazolo[4,3-c]-1,2,4-oxadiazin-3,6-dione **14b** bieten sich zwei Möglichkeiten an.

Man könnte zuerst die Hydroxylgruppe verestern und anschließend durch Alkylierung des amidischen Stickstoffs den Ring schließen (Weg I) oder nach der Alkylierung des Stickstoffs die Cyclisierung durch Acylierung der Hydroxylfunktion erreichen (Weg II).

Schema 4-3



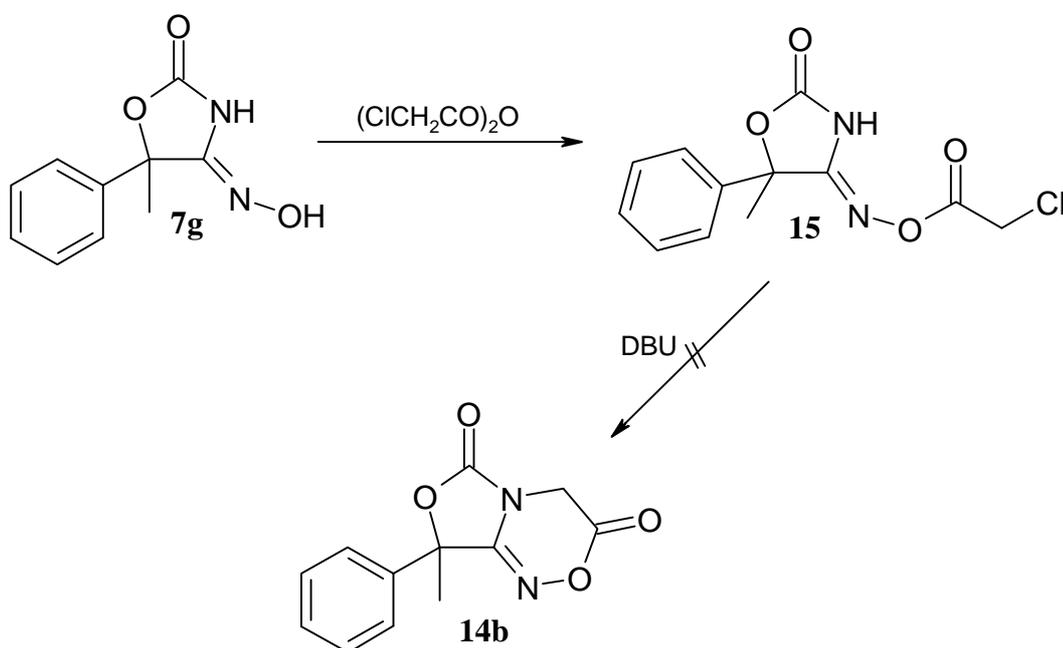
4.3.1 Reaktion von 4-Hydroxyimino-oxazolidinon mit Chloressigsäureanhydrid

Zunächst sollte nun der erste Weg erprobt werden. Daher setzte ich das 4-Hydroxyimino-oxazolidin-2-on **7g** in Anwesenheit von Triethylamin in wasserfreiem Diethylether mit Chloressigsäureanhydrid um (s. Schema 4-4), welches unter Eiskühlung hinzu getropft wurde.

Der Ansatz wurde bei Raumtemperatur gerührt, bis im Dünnschichtchromatogramm keine Veränderung mehr zu beobachten war. Anschließend wurde das ausgefallene Triethylammoniumacetat abfiltriert und das Produkt auf säulenchromatographischem^c Wege isoliert. Wie erwartet hatte sich 4-(2-Chloracetoxyimino)oxazolidin-2-on **15** gebildet.

Im IR-Spektrum war die C=N-Schwingung bei ca. 1700 cm^{-1} (s. Edukt) erhalten geblieben, während die Carbonylbande leicht hypsochrom verschoben worden war, so daß sich die Schwingungen der zwei Carbonyle bei 1782 cm^{-1} und bei 1794 cm^{-1} beobachten ließen.

Schema 4-4



Nachfolgend sollte nun unter Alkylierung des Stickstoffs der Ring geschlossen werden. Das Edukt wurde in Tetrahydrofuran gelöst und unter Eiskühlung mit DBU als Hilfsbase versetzt - der Ansatz anschließend auf

^c Fließmittel: Dichlormethan /Ethylacetat: 9/1

Raumtemperatur erwärmt und einige Zeit so belassen. Da nach vier Stunden noch keine Reaktion zu beobachten war, wurde nun zum Rückfluß erhitzt. Auch dadurch konnte keine Cyclisierung bewirkt werden; das Edukt wurde unverändert zurückgewonnen.

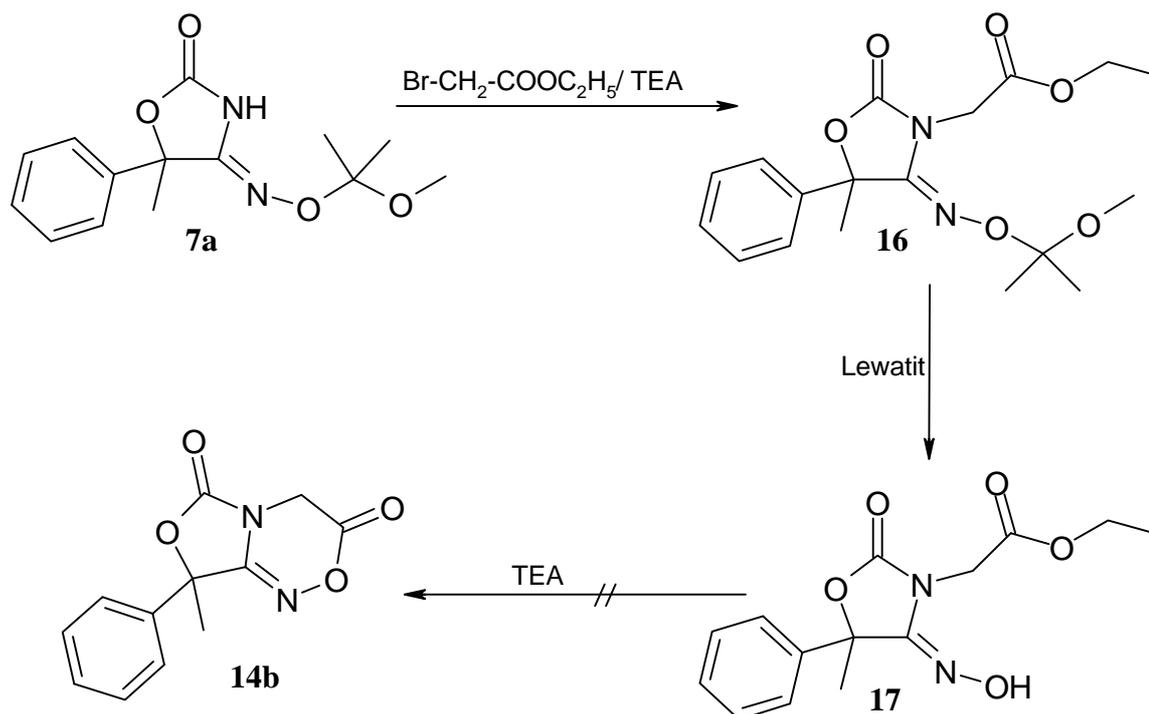
4.3.2 Umsetzung von 4-Alkoxyimino-oxazolidin-2-on **7a** zu 3-(Ethoxy-carbonylmethyl)-4-hydroxyimino-oxazolidin-2-on **17**

Der zweite in Schema 4-3 dargestellte Weg sah vor, daß die Alkylierung des Stickstoffs zuerst erfolgen sollte. Um sicherzustellen, daß der Angriff des alkylierenden Reagenzes ausschließlich am Stickstoff stattfindet, verwendete ich Verbindung **7a**, in der die Hydroxylfunktion acetalisch geschützt vorliegt (s. Schema 4-5).

Diese wurde in Tetrahydrofuran mit Triethylamin und einem leichten Überschuß an Bromessigsäureethylester versetzt. Nachdem der Ansatz zwei Stunden bei 50°C gerührt worden war, wurde das ausgefallene Triethylammoniumsalz abfiltriert und das Lösungsmittel abdestilliert. Das Produkt **16** kristallisierte leicht aus Diethylether/ Petrolether aus.

Im IR-Spektrum war keine OH/ NH-Bande mehr zu erkennen und für die neu eingeführte Esterfunktion hatte sich eine neue Carbonylbande bei 1750 cm⁻¹ gebildet.

Schema 4-5

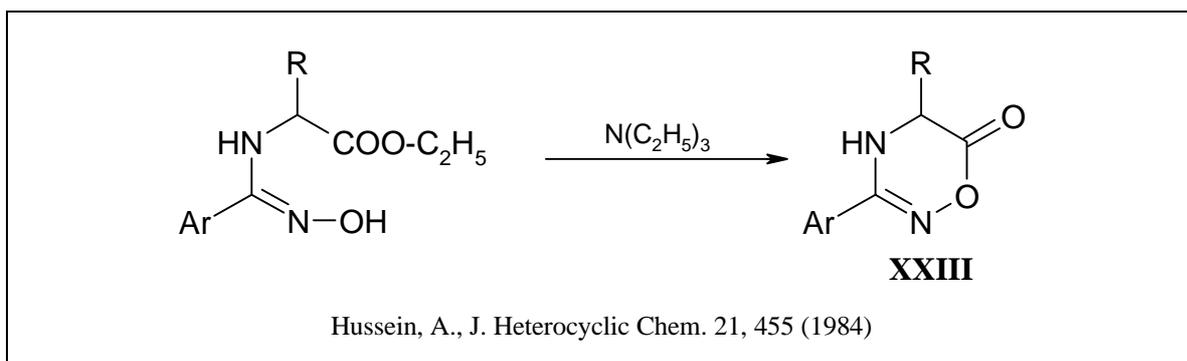


Das Acetal ließ sich nun leicht abspalten, indem Verbindung **16** mit Lewatit^d in Methanol drei Stunden auf ca. 40°C erwärmt wurde. Anschließend wurde das Lewatit abgetrennt, die Lösung stark eingeeengt und das 3-(Ethoxycarbonylmethyl)-4-hydroxyimino-oxazolidin-2-on **17** aus Ether auskristallisiert.

Im IR-Spektrum hatte sich eine neue OH-Schwingung bei 3350 cm^{-1} gebildet und die Carbonylbande der heterocyclischen Carbonylgruppe war zu Werten um 1775 cm^{-1} bathochrom verschoben worden. Die chemische Verschiebung des Hydroxylprotons im $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum lag bei 10,53 ppm. Zum Vergleich sei hier erwähnt, daß bei Verbindung **10** (s. Abschnitt 3.3.4), deren Hydroxylfunktion acyliert ist, während der amidische Stickstoff frei ist, die chemische Verschiebung des NH-Protons bei 12,36 ppm liegt.

Nun sollte der Ring durch Umesterung des Ethylesters geschlossen werden. Eine Reaktion dieser Art ist von *Hussein*⁴⁷ beschrieben worden. Er setzte N-(Aryl-hydroxyimino)methyl-aminosäuren in Anwesenheit von Triethylamin zu 1,2,4-Oxadiazin-6-onen **XXIII** um.

^d Lewatit SPC, Bayer, Kationen-Austauscher, starksauer, makroporös

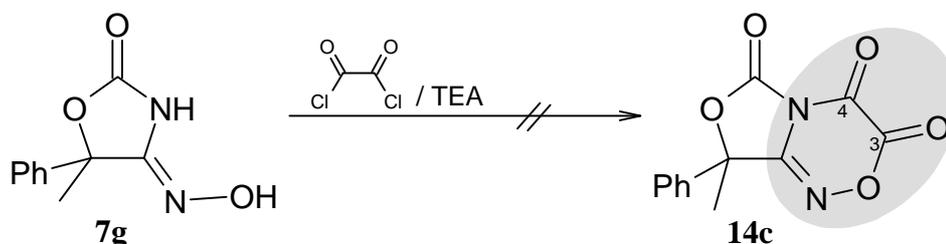


Aus diesem Grund wurde Verbindung **17** mit Triethylamin in Toluol erhitzt. Es konnte allerdings nur das Edukt zurückgewonnen werden.

4.4 Versuche zur Synthese von Oxazolo[4,3-c]-1,2,4-oxadiazin-3,4,6-trionen

Um die Oxazolo[4,3-c]oxadiazintrione **14c** zu erhalten, sollte 4-Hydroxyimino-oxazolidin-2-on **7g** mit Oxalylchlorid umgesetzt werden. Wenn diese Reaktion analog zu den mit Diphosgen und Thiophosgen durchgeführten Versuchen (Abschnitt 3.3) verlief, würde dadurch ein einfacher Zugang zu den angestrebten Bicyclen eröffnet.

Schema 4-6



Zu diesem Zweck wurde das Edukt in wasserfreiem Tetrahydrofuran gelöst und unter Eiskühlung ein leichter Überschuß an Oxalylchlorid hinzugegeben. Die freiwerdende Salzsäure sollte durch Triethylaminzugabe abgefangen werden. Schon während des Eintropfens war eine Verfärbung des Ansatzes zu beobachten und im Infrarotspektrum konnten die für Oxazolidin-2,4-dion typischen Carbonylschwingungen bei 1820 cm^{-1} und 1740 cm^{-1} festgestellt werden, was die Vermutung zuläßt, es habe eine Hydrolyse des Oxims stattgefunden (vgl. Abschnitt 3.2.1). In einem weiteren Versuch wurde die Reaktion unter Kühlung durch eine Eis-Salzmischung

durchgeführt, um die Zersetzung zurückzudrängen, doch auch in diesem Fall konnte der vorhergehende Befund nur bestätigt werden.

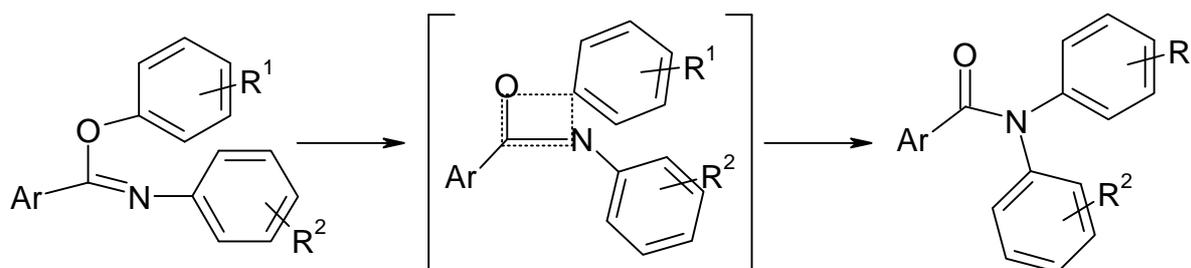
5 Umlagerung von 4-Alkoxy-oxazolin-2-onen zu 3-Alkyl-oxazolidin-2,4-dionen

Bei der in Kapitel 2 erwähnten Umlagerung von 4-Benzoyloxy-5-(4-fluorphenyl)-5-methyloxazolin-2-thion zu N-Benzyl-5-(4-fluorphenyl)-5-methyloxazolidin-4-on-2-thion handelt es sich um eine Variante der Chapman-Umlagerung.

Von *Chapman*⁴⁸⁻⁵⁰ wurde die Umlagerung von Aryl-N-arylbenzimidaten zu N,N-Diarylbenzoesäureamiden das erste Mal beschrieben. Seither sind eine ganze Reihe von Untersuchungen zu diesem Thema durchgeführt worden. Im folgenden werde ich einen kurzen Überblick über die bisher veröffentlichten Erkenntnisse geben.

Bei allen in der Literatur beschriebenen Beispielen erfolgt die Umlagerung in Lösung oder in der Schmelze bei Temperaturen über 200°C. Untersuchungen von *Wiberg und Rowland*⁵¹ zeigten, daß es sich bei dieser 1,3-Wanderung um eine intramolekulare Reaktion handelt. Als Mechanismus vermuteten sie einen nukleophilen Angriff des Stickstoffs an den wandernden Arylrest, wobei sich ein viergliedriger Übergangszustand bildet.

Schema 5-1



Als Bestätigung des postulierten Mechanismus‘ konnte mit Hilfe der Röntgenstrukturanalyse nachgewiesen werden, daß eine Interaktion⁵² zwischen dem Stickstoff und dem Kohlenstoff existiert.

Die Kinetik der Umlagerung wurde bereits von *Chapman*⁴⁸ selbst untersucht und als Kinetik erster Ordnung bestimmt.

Untersuchungen zum Einfluß von Substituenten⁴⁹ an den Phenylringen ergaben, daß elektronenziehende Reste am Aryloxyring (R^1) sowohl die

Umlagerungsrate erhöhen als auch die Reaktion beschleunigen. Durch Substituenten mit negativem induktiven bzw. mesomeren Effekt kann die partielle negative Ladung, welche durch den nukleophilen Angriff des Stickstoffs im Ring entsteht, besser stabilisiert werden. Darüber hinaus reagieren Verbindungen, die in ortho-Position substituiert sind, schneller als die in para-Stellung substituierten. Dies beruht laut *Wiberg*⁵¹ auf einem Entropie-Effekt, da eine ortho-ständige Gruppe die Entropie-Abnahme während der Bildung des viergliedrigen Übergangszustands verringert.

Bezüglich der Wirkung von Substituenten (R^2) am Iminoarylring läßt sich der entgegengesetzte Einfluß feststellen. Durch einen elektronenziehenden Rest wird die Umlagerung verlangsamt, da das freie Elektronenpaar des Stickstoffs in geringerem Maße für einen nukleophilen Angriff zur Verfügung steht.

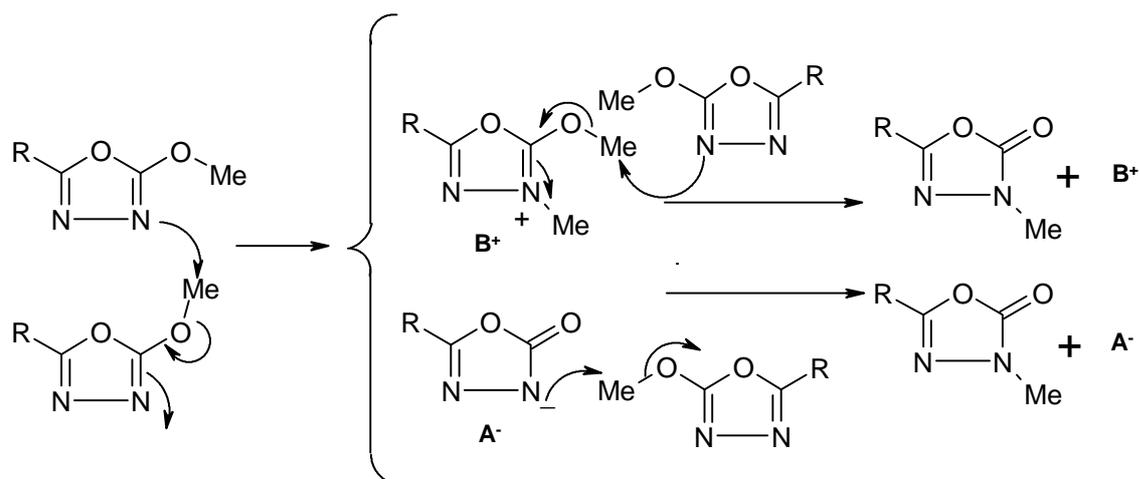
Auch durch elektronenziehende Substituenten am Benzoylring verringert sich die Reaktionsgeschwindigkeit, allerdings ist der Effekt in diesem Fall nicht so ausgeprägt.

Zur Umlagerung von Alkylimidaten⁵³ sind in der Regel höhere Temperaturen (ca. 250 – 300°C) als bei der gewöhnlichen Chapman-Umlagerung oder der Einsatz eines Katalysators nötig. Als geeignete Katalysatoren werden u.a. Alkylhalogenide, Dimethylsulfat, Bortrifluorid⁵⁴ und Schwefelsäure⁵⁵ beschrieben. Setzt man Alkylhalogenide⁵⁶ oder Dimethylsulfat⁵⁷ als Katalysator ein, wird üblicherweise als Nebenreaktion der entsprechende Alkylrest auf den Stickstoff übertragen.

Während die Umlagerung von Arylimidaten eindeutig eine intramolekulare Reaktion ist, verläuft die Umlagerung der Alkylimidate intermolekular. *Wiberg*⁵⁸ postulierte einen radikalischen Mechanismus.

In einer neueren Studie von *Dessolin*⁵⁹, der die Wanderung der Methylgruppe am Beispiel von 2-Methoxy-1,3,4-oxadiazolen untersuchte, wird ein Mechanismus vorgeschlagen, welcher über die Bildung eines Anions und eines Kations verläuft (s. Schema 5-2).

Schema 5-2

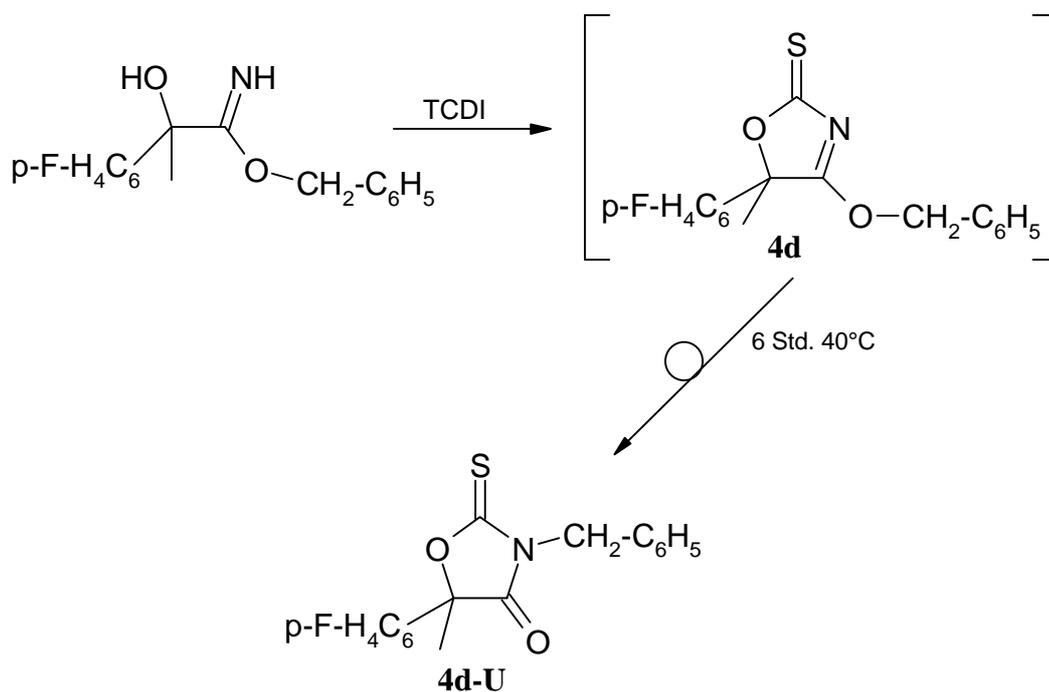


In Studien über die thermische Umlagerung von Alkyloxazolin-2-thionen ohne Katalysatoreinsatz stellte man fest, daß lediglich Methyl-, Benzyl- und Allylderivate die Isomerisierung vollziehen⁶⁰. Wenn die Alkylgruppe durch Eliminierung abgespalten werden kann, so ist diese Pyrolyse bevorzugt vor der Umlagerung. Es bildet sich das unsubstituierte Amid und das entsprechende Alken.

5.1 Untersuchungen zur Umlagerung von cyclischen Alkyloxazolin-2-thionen

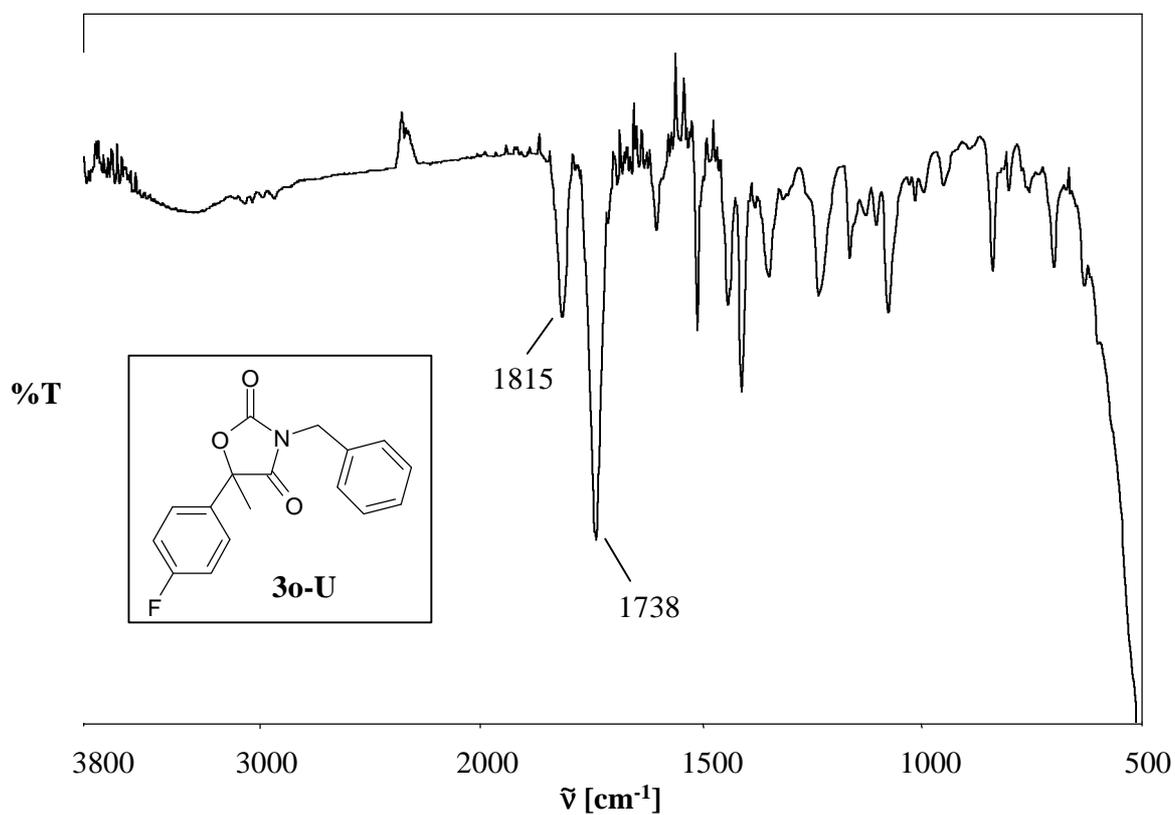
Da in bisherigen Veröffentlichungen über die Chapman-Umlagerung von Alkyloxazolin-2-thionen entweder der Einsatz von Katalysatoren oder Temperaturen über 250°C beschrieben wurde, soll die im Gegensatz dazu schon durch Erwärmen in Dichlormethan ausgelöste Isomerisierung von 4-Benzoyloxy-5-(4-fluorphenyl)-5-methyloxazolin-2-thion **4d** (s. Schema 5-3) näher untersucht werden.

Schema 5-3



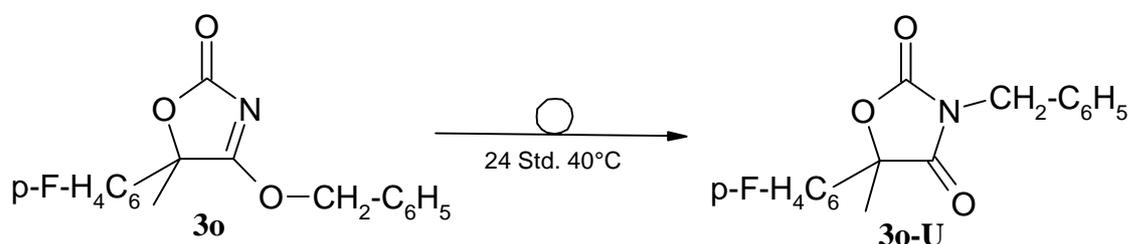
Zunächst sollte festgestellt werden, ob auch das analoge 3-Oxazolin-2-on **3o** schon bei Temperaturen von 40°C umlagert.

Abbildung 6



4-Benzyloxy-5-(4-fluorphenyl)-5-methyloxazolin-2-on **30** wurde in wasserfreiem Dichlormethan gelöst und zum Rückfluß erhitzt (s. Schema 5-4). Der Reaktionsverlauf wurde dünnschichtchromatographisch kontrolliert. Nach etwa vierundzwanzig Stunden war der fluoreszenzlöschende Fleck des Edukts vollkommen zu Gunsten eines neuen Flecks mit höherem Rf-Wert verschwunden. Das IR-Spektrum zeigte keine OH/NH-Schwingungen mehr und der Carbonylbereich wies Peaks bei 1815 cm^{-1} und 1738 cm^{-1} auf (s. Abbildung 6). Die für das Edukt charakteristische Carbonylschwingung bei 1780 cm^{-1} war nicht mehr vorhanden.

Schema 5-4



Die Umlagerung konnte also auch mit einem 3-Oxazolin-2-on erfolgreich durchgeführt werden, allerdings war die Umlagerungsgeschwindigkeit in diesem Falle erheblich geringer.

5.1.1 Methoden

Da 3-Oxazolin-2-one in besseren Ausbeuten zu erhalten waren als 3-Oxazolin-2-thione, verwendete ich diese^a für die weiteren Untersuchungen. Um die Reaktionszeiten zu verkürzen, wurden alle folgenden Versuche in wasserfreiem Toluol bei 80°C durchgeführt. Zuvor war dünnschichtchromatographisch überprüft worden, daß bei dieser Temperatur weder Zersetzung noch Nebenreaktionen stattfanden.

Um quantitative Aussagen bezüglich der Umlagerungsrate und -geschwindigkeit treffen zu können, ging ich folgendermaßen vor.

Es wurde jedesmal 1,0 g Substanz in 40 ml trockenem Toluol suspendiert und diese Mischung auf 80°C temperiert. Sobald die Temperatur erreicht war, hatte sich jeweils eine klare, farblose Lösung gebildet. Von dieser Lösung entnahm ich in regelmäßigen Abständen 1 ml Probe und entfernte umgehend das Lösungsmittel im Vakuum bei Raumtemperatur. Der

^a Die Synthese aller verwendeten 3-Oxazolin-2-one ist in Abschnitt 2.3 beschrieben.

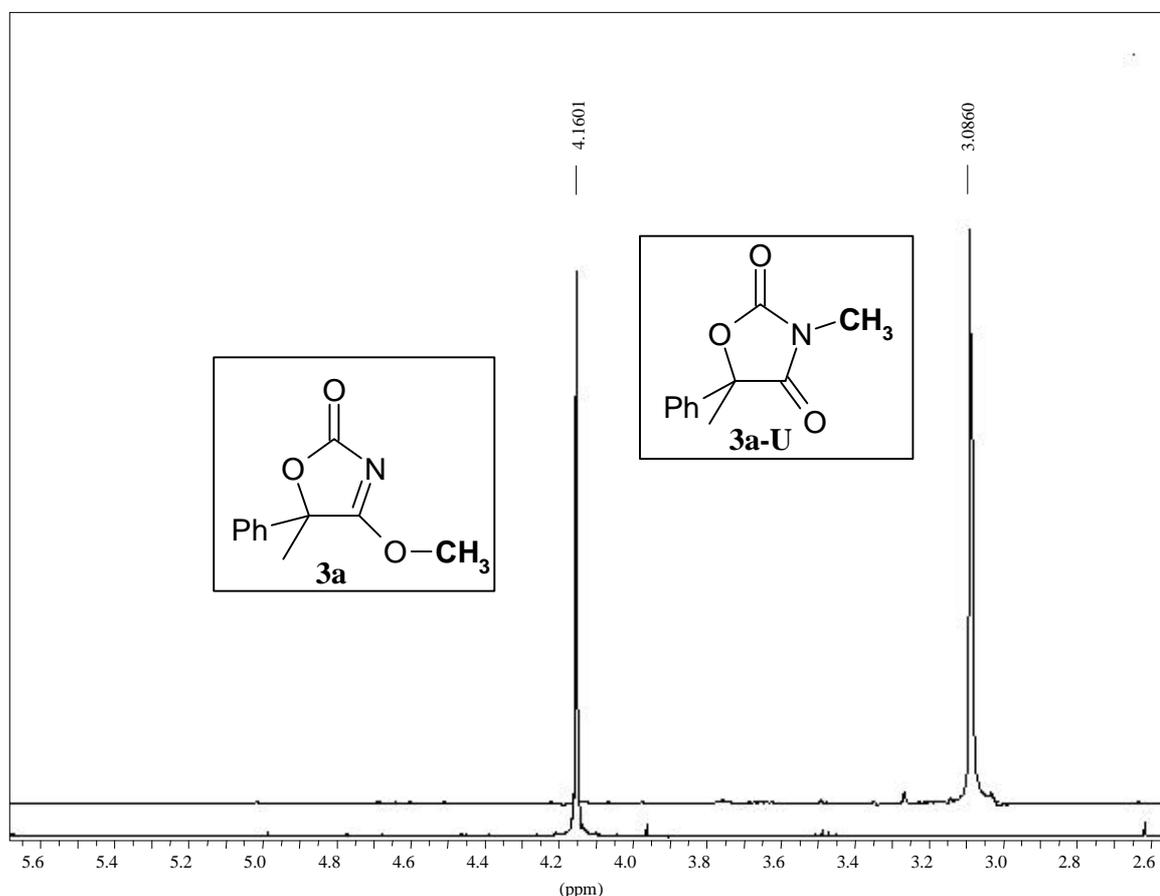
Rückstand wurde in CDCl_3 aufgenommen und zur NMR-spektroskopischen Vermessung gegeben. Mit Hilfe der erhaltenen Spektren wurde die Umlagerungsrate zur Zeit der Probenentnahme bestimmt.

Betrachtet man das NMR-Spektrum eines Gemisches aus zwei Substanzen, so entspricht das Verhältnis der Integrale dem Verhältnis der Substanzen zueinander, wenn die verglichenen Integrale für die gleiche Anzahl Protonen stehen.

In dem Maße wie die Umlagerung vonstatten geht, verringert sich also das Integral der $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{R}$ -Protonen, während sich das Integral der $-\text{N}-\text{CH}_2-\text{R}$ -Protonen erhöht. Aus dem Verhältnis dieser beiden kann die Umlagerungsrate errechnet werden.

In diesem Fall eignet sich die wandernde Gruppe sehr gut für einen Vergleich der Integrale, da die Resonanz der $-\text{N}-\text{CH}_2-\text{R}$ -Gruppe im Vergleich zur $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{R}$ -Gruppe hochfeldverschoben ist, so daß sich die zu vergleichenden Peaks nicht überlagern (s. Abbildung 7). Diese Hochfeldverschiebung resultiert aus der geringeren Elektronegativität des Stickstoffs gegenüber dem Sauerstoff.

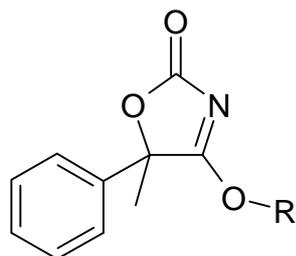
Abbildung 7



5.1.2 Einfluß der Substitution auf die Umlagerungsgeschwindigkeit

Zunächst sollte der Einfluß des wandernden Restes auf die Umlagerungsgeschwindigkeit ermittelt werden.

Als Versuchssubstanzen wählte ich das Ethyl-^b, Methyl- und Benzylderivat von 5-Benzyl-5-methyl-4-alkoxy-3-oxazolin-2-on, da dadurch im Vergleich zum Methylrest ein Substituent mit +I-Effekt und einer mit -I-Effekt zur Verfügung standen.



R = Methyl, Benzyl, Ethyl

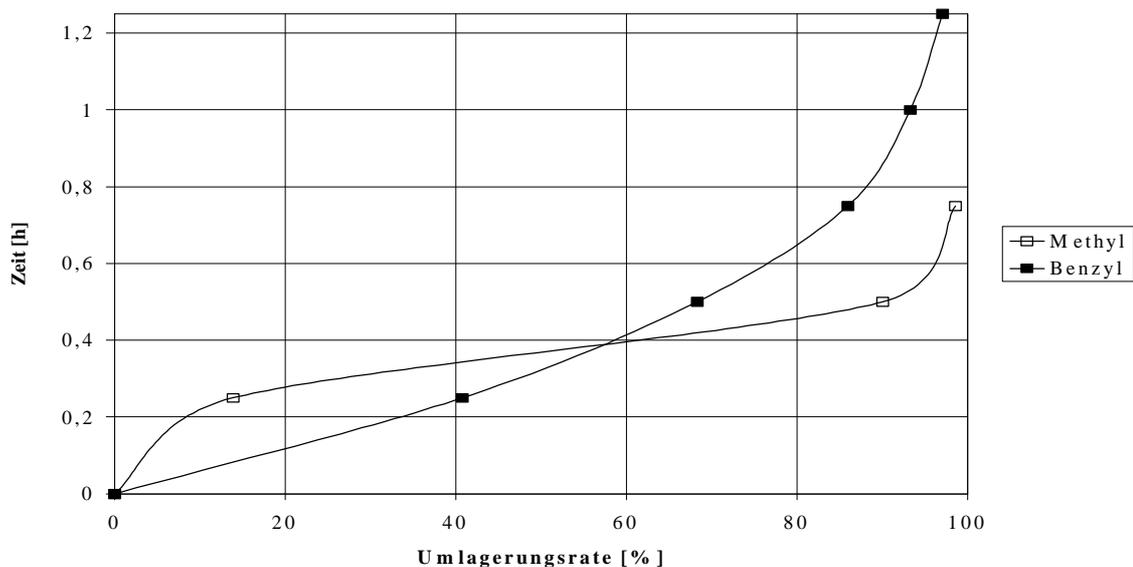
Die Versuche wurden wie bereits beschrieben durchgeführt.

Es stellte sich heraus, daß das Ethylderivat auch nach vierundzwanzig Stunden keinerlei Umlagerungstendenz zeigte, allerdings auch keine Eliminierung stattgefunden hatte. Die eingesetzte Substanz konnte vollständig zurückgewonnen werden.

Betrachtet man die Kurvenverläufe in Abbildung 8, so erkennt man, daß zunächst das Benzylderivat die höhere Isomerisierungsgeschwindigkeit zeigt. Nach etwa 15 Minuten flacht die Kurve des Methylimidats ab, so daß sich nun dieses Derivat schneller umlagert und sich die Kurven bei einer Umlagerungsrate von ca. 60% schneiden. Das Methylderivat hatte sich daher bereits nach 30 Minuten zu 90% umgelagert, während diese Umlagerungsrate vom Benzylderivat erst nach 50 Minuten erreicht wurde.

^b Wie bereits in der Einleitung des Kapitels erwähnt, ist in der Literatur beschrieben, daß bei Ethylimidaten die Eliminierung von Ethen bevorzugt vor der Umlagerung abläuft. Da diese Versuche aber bei Temperaturen über 250°C durchgeführt wurden, hielt ich es für wahrscheinlich, daß unter meinen Versuchsbedingungen keine Eliminierung eintreten würde.

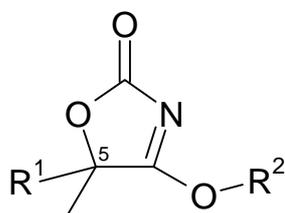
Abbildung 8



Aufgrund der erhaltenen Kurvenverläufe kann keine Entscheidung darüber getroffen werden, welche Verbindung die höhere Reaktionsgeschwindigkeit bzw. Umlagerungsrate hat.

Es sollte als nächstes untersucht werden, in welcher Weise der Substituent (R^1) am C-5 des 3-Oxazolin-2-on-Ringes die Isomerisierungsgeschwindigkeit beeinflusst. In Tabelle 5.1 sind die für diese Versuche ausgewählten Verbindungen aufgeführt.

Tabelle 5.1



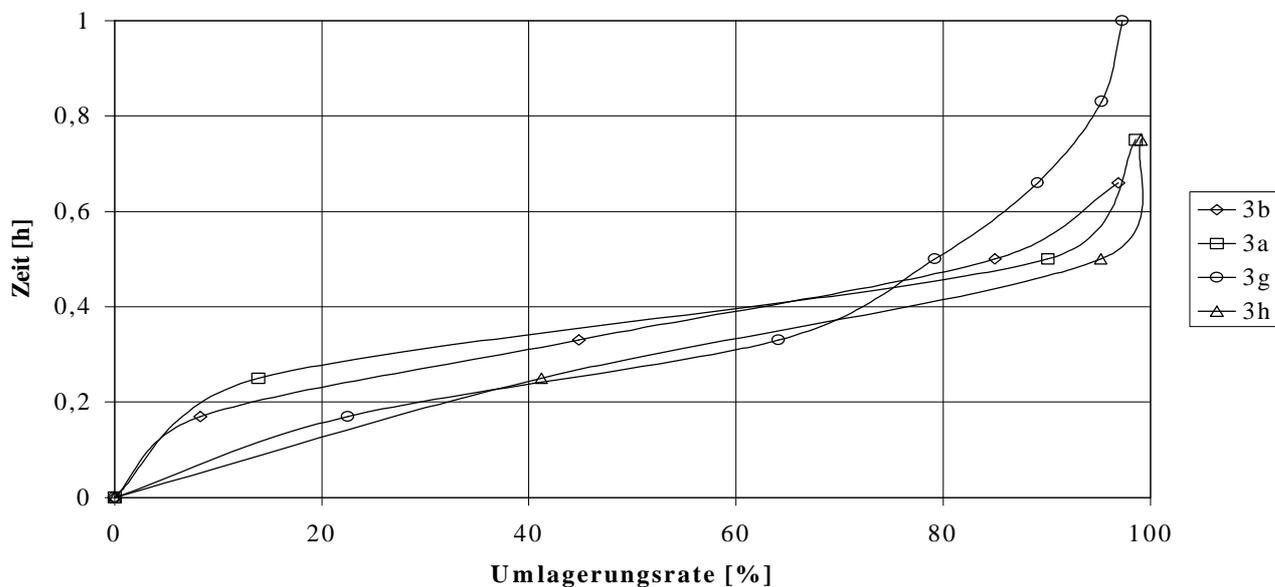
3	R¹	R²
a	C ₆ H ₅	CH ₃
b	CH ₃	CH ₃
g	CH ₃ -C ₆ H ₄	CH ₃
h	Cl-C ₆ H ₄	CH ₃
i	C ₆ H ₅	CH ₂ -C ₆ H ₅
k	CH ₃ -C ₆ H ₄	CH ₂ -C ₆ H ₅
l	Cl-C ₆ H ₄	CH ₂ -C ₆ H ₅
m	CH ₃	CH ₂ -C ₆ H ₅

Es wurde jeweils ein Substituent mit einem stärkeren (Cl-C₆H₄) und mit einem schwächeren (CH₃-C₆H₄) –I-Effekt als der Phenylrest, sowie ein

Substituent mit +I-Effekt (CH_3) eingesetzt. Zusätzlich wurde nochmals der Rest R^2 variiert.

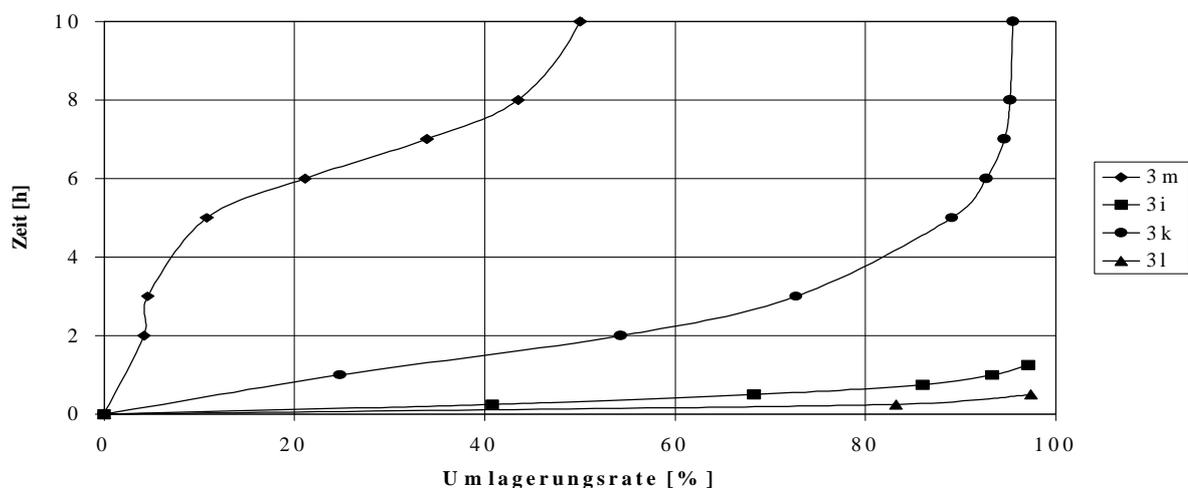
Die Durchführung erfolgte wiederum in der vorher beschriebenen Weise.

Abbildung 9



Betrachtet man die Kurven der Methylimidate (Abbildung 9), so stellt man fest, daß hier kaum Unterschiede bestehen. Alle vier Versuchssubstanzen hatten sich innerhalb von 30 – 45 Minuten zu 90% umgelagert. Offensichtlich verläuft die Wanderung der Methylgruppe so schnell, daß Substituenteneinflüsse hier nicht zum Tragen kommen.

Abbildung 10



Vergleicht man hingegen die Kurvenverläufe der Benzylimidate (Abbildung 10), so ist hier deutlich ein Einfluß der Substituenten auf die Umlagerungsgeschwindigkeit zu erkennen. Während das p-Cl-Phenylderivat schon nach ca. 20 Minuten zu 90% umgelagert war, erreichte das Phenylderivat diesen Wert erst nach 50 Minuten. Das p-CH₃-Phenylderivat benötigte sogar 5,1 Stunden, um zu 90% umzulagern und bei dem Methylsubstituierten 3-Oxazolin-2-on war die Umlagerung nach 10 Stunden erst zu 50% erfolgt. Diese Umlagerungsrate steigerte sich auch nach vierundzwanzig Stunden nur geringfügig auf 57%.

Aufgrund dieser Beobachtungen läßt sich eine Abhängigkeit der Isomerisierungsgeschwindigkeit von der Art des Substituenten am C-5 postulieren. Die Umlagerung scheint sich um so schneller zu vollziehen, je ausgeprägter die elektronenziehenden Eigenschaften des Substituenten sind. Bei einem Vergleich von Abbildung 9 und 10 läßt sich feststellen, daß die Methylimidate generell eine höhere Umlagerungsgeschwindigkeit zu haben scheinen als die Benzylimidate. Dies ist möglicherweise auf sterische Ursachen zurückzuführen. Die Methylengruppe ist einem nukleophilen Angriff schwerer zugänglich als die Methylgruppe.

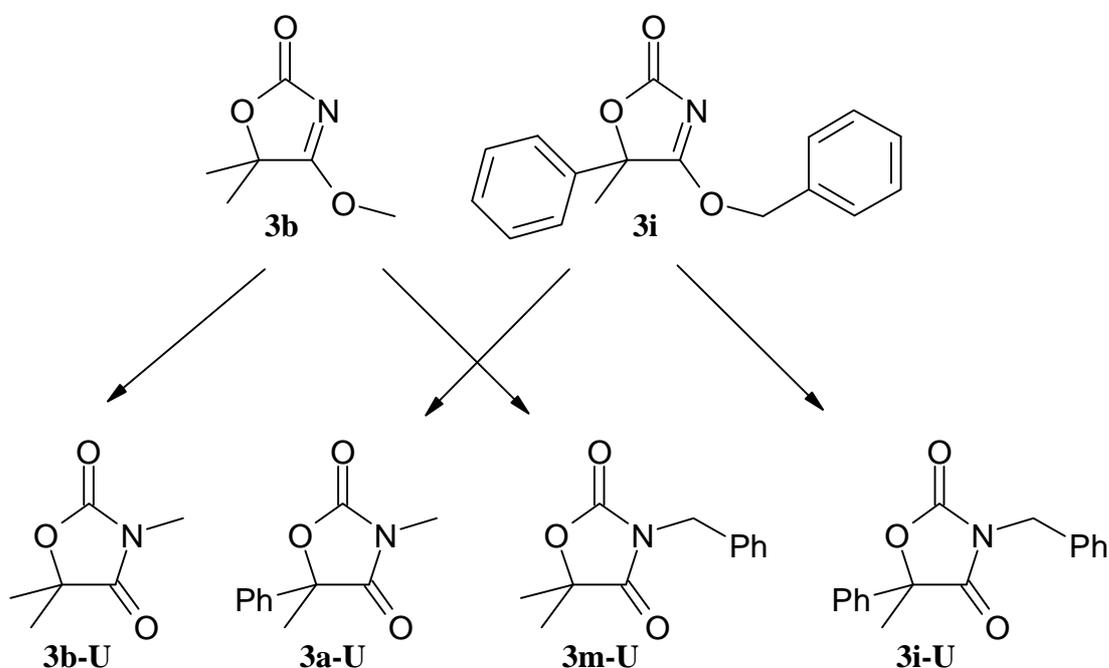
5.1.3 Bestimmung des Umlagerungstyps

In bisherigen Veröffentlichungen wurde für viele Beispiele der Chapman-Umlagerung von Alkylimidaten bewiesen, daß dieser Umlagerungstyp einen intermolekularen Mechanismus hat.

Es sollte nun überprüft werden, ob dies auch auf diese spezielle Version der Umlagerung zutrifft.

Zu diesem Zweck wurden 1,0 g von Verbindung **3b** und von Verbindung **3i** in 80 ml Toluol gelöst und in der beschriebenen Weise behandelt. Die ausgewählten Verbindungen besitzen in etwa die gleiche Umlagerungsgeschwindigkeit.

Schema 5-5



Nach zwei Stunden wurde das Lösungsmittel entfernt und der Rückstand chromatographisch^c aufgearbeitet. Es konnten vier Substanzen isoliert werden, die mit Hilfe der NMR-Spektroskopie identifiziert wurden. Es waren neben den erwarteten Umlagerungsprodukten **3b-U** und **3i-U** auch die korrespondierenden Kreuzprodukte **3a-U** und **3m-U** entstanden, so daß es sich um eine intermolekulare Reaktion handeln muß. Es konnten also die Literaturbefunde auch für diese Variante der Chapman-Umlagerung bestätigt werden.

^c Fließmittel Ether/ n-Hexan. 2:1

5.1.4 Einfluß von saurer/ alkalischer Katalyse

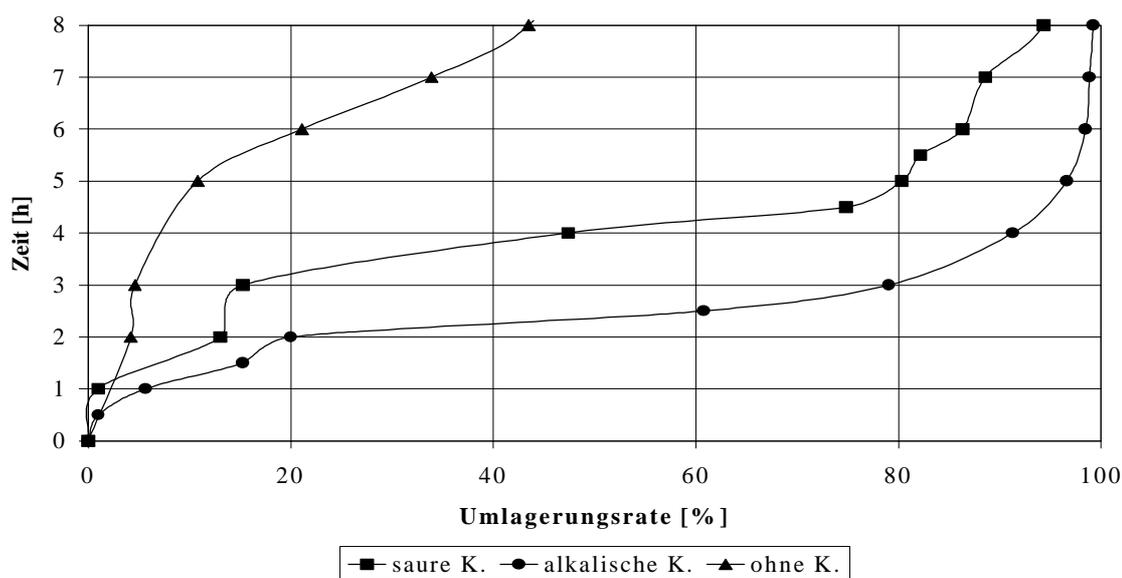
Es schien nun interessant, zu sehen, wie sich die Anwesenheit eines sauren oder basischen Katalysators auf die Reaktion auswirken würde.

Da die Umlagerungsrate von Verbindung **3m** nur ungefähr 50% in zehn Stunden betragen hatte, erschien mir dieses Derivat als besonders geeignet, um die Katalysatorwirkung zu testen.

Es wurden nun je 1,0 g Substanz in 40 ml Toluol einmal mit 1% Salzsäure und einmal mit 1% Triethylamin versetzt. Anschließend wurden die Versuche wie üblich durchgeführt.

Aus der graphischen Darstellung der Ergebnisse (Abbildung 11) läßt sich eindeutig erkennen, daß sowohl durch Säure- als auch durch Basenzugabe eine erhebliche Beschleunigung der Reaktion zu erreichen war. Zusätzlich konnte die Umlagerungsrate deutlich erhöht werden.

Abbildung 11

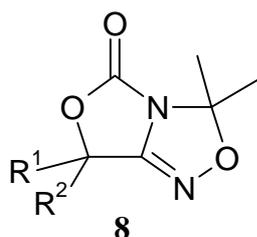


Dieser Befund kann als Indiz dafür gewertet werden, daß der von *Dessolin* postulierte ionische Mechanismus auch für diese spezielle Variante der Chapman-Umlagerung gültig ist.

6 Ergebnisse der biologischen Testungen

Die in Tabelle 6.1 und Tabelle 6.2 aufgeführten Verbindungen wurden von **E. I. du Pont, Newark, Delaware (USA)** auf ihre fungizide, herbizide und insektizide Aktivität getestet.

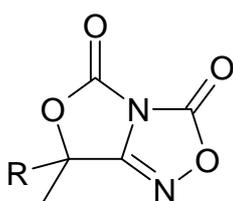
Tabelle 6.1



8	R¹	R²
a	C ₆ H ₅	CH ₃
b	CH ₃	CH ₃
c	C ₆ H ₅ -O-C ₆ H ₄	CH ₃
d	C ₆ H ₅	H
e	(CH ₃) ₂ -CH	H
f	H	H

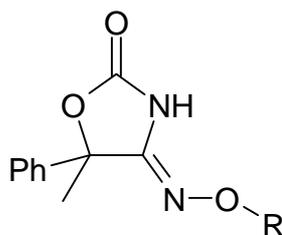
Die Ergebnisse der Testungen der in Tabelle 6.2 aufgeführten Verbindungen lagen bei Drucklegung dieser Arbeit noch nicht vor. Daher beziehen sich alle folgenden Angaben nur auf die Verbindungen **8a-f**.

Tabelle 6.2



9a: R = C₆H₅

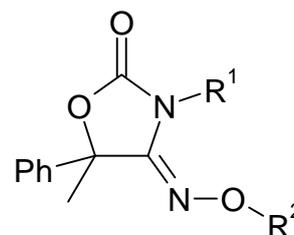
9b: R = CH₃



7i: R = CH₂COOCH₃

7l: R = CH₂CN

10: R = COOC₂H₅



16: R¹ = CH₂COOC₂H₅;

R² = C(CH₃)₂OCH₃

17: R¹ = CH₂COOC₂H₅;

R² = H

6.1 Test auf fungizide Wirksamkeit

Die Überprüfung der fungiziden Aktivität wurde in einem *in vitro* Test durchgeführt. Lösungen der Testsubstanzen von 5.0 und 0.5 ppm

Konzentration wurden zu diesem Zweck auf ausgewählte Krankheitserreger aufgebracht. Die Wachstumshemmung wurde im Vergleich zu einem Standard in Prozent angegeben.

Tabelle 6.3

Krankheit ^a	Krankheitserreger
wheat foot rot	<i>Pseudocercospora herpotrichoides</i>
wheat glume blotch	<i>Septoria nodorum</i>
rice blast	<i>Pyricularia grisea</i>
rice sheath blight	<i>Rhizoctonia solani</i>
potato late blight	<i>Phytophthora infestans</i>
peach blossom blight	<i>Monilinia fructicola</i>

Insgesamt konnte bei den getesteten Substanzen nur eine geringe Wirksamkeit gegen die ausgewählten Erreger festgestellt werden. Bei einer Konzentration von 0.5 ppm wies Verbindung **8a** eine Wirksamkeit von 21% gegen *Pseudocercospora herpotrichoides* auf. Verbindung **8b** war zu 26% und Verbindung **8f** zu 37% gegen diesen Erreger wirksam. Von den übrigen Substanzen zeigte nur noch **8c** eine Wirksamkeit zwischen 12 und 16% gegen *Pseudocercospora herpotrichoides*, *Pyricularia grisea* und *Monilinia fructicola*.

6.2 Test auf insektizide Wirksamkeit

Die insektizide Wirksamkeit wurde ermittelt, indem verschiedene Schädlinge mit einer Lösung der jeweiligen Testsubstanz (Konzentration: 250 ppm) besprüht wurden. Nach 48 Stunden wurde die akute Toxizität, nach sechs Tagen die Langzeit-Toxizität bestimmt.

^a Wurzelfäule bei Weizen, Spelzendürre bei Weizen, Mehltau bei Reis, Wurzelötterkrankheit, Knollenfäule bei Kartoffeln, Blütenfäule bei Pfirsichen

Getestete Schädlinge^b:

fall armyworm (*Spodoptera frugiperda*)
 southern corn rootworm (*Diabrotica undecimpunctata*)
 two-spotted spider mite (*Tetranychus urticae*)
 boll weevil (*Anthonomus grandis grandis*)
 black bean aphid (*Aphis fabae*)
 aster leafhopper (*Macrosteles fascifrons*)

Hierbei zeigten die Verbindungen **8f** und **8c** je eine 40%ige Reduktion von *Diabrotica undecimpunctata* nach 48 Stunden. Für alle Substanzen konnte eine bis zu 95%ige Langzeit-Toxizität für *Tetranychus urticae* festgestellt werden. Darüber hinaus ließen sich keine signifikanten Toxizitätswerte nachweisen.

6.3 Test auf herbizide Wirksamkeit

Zur Ermittlung der herbiziden Wirksamkeit wurden Lösungen der Testsubstanzen mit einer Konzentration von 10 und 20 ppm auf ausgewählte Pflanzen aufgebracht und deren Wachstumshemmung bzw. Absterberate bestimmt.

Getestete Pflanzen^c:

large crabbgrass (*Digitaria sanguinalis*)
 arabidopsis (*Arabidopsis thaliana*)
 browallia (*Browallia americana*)
 coleus (*Coleus Blumei Benth.*)
 petunia (*Petunia hybriden*)
 tobacco (*Tabaccum nicotiana rustica*)

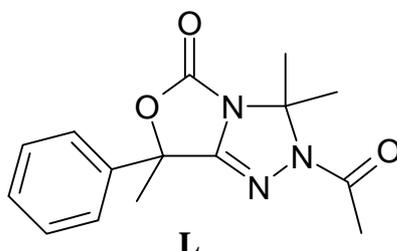
^b sehr gefräßige Raupenart, Maiswurzelbohrer, Gemeine Spinnmilbe, Baumwollkapselkäfer, Rübenblattlaus, Zikadenart

^c Bluthirse, Ackerschmalwand, Browallia, Buntnessel, Petunie, Tabak

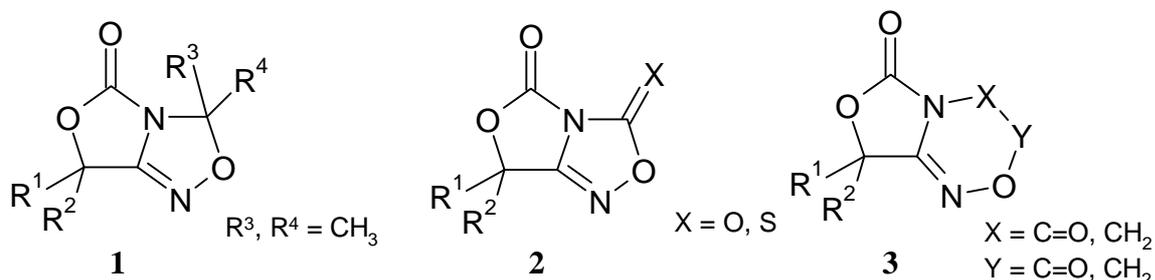
In diesem Test zeigte keine der getesteten Verbindungen eine nennenswerte herbizide Aktivität.

7 Zusammenfassung^a

Ziel der vorliegenden Arbeit war es, in Abwandlung der fungizid wirksamen Leitsubstanz **L** neue bicyclische Heterocyclen mit potentieller phyto-medizinischer Wirkung herzustellen.

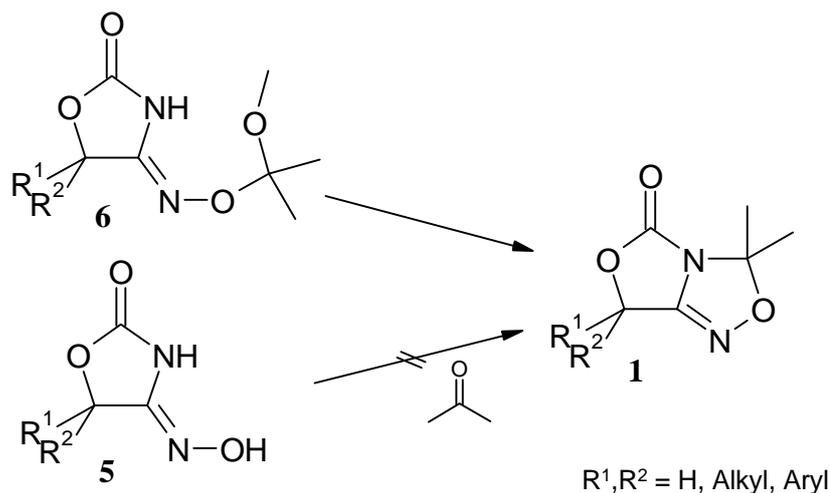


Durch Austausch der Acetamidfunktion gegen einen Sauerstoff in Position 2 der Verbindung **L** sollte die Substanzklasse der Tetrahydro-oxazolo[4,3-c]-1,2,4-oxadiazole (**1**, **2**) erschlossen werden. Eine Ringerweiterung des Oxadiazolringes sollte darüber hinaus zu Tetrahydro-oxazolo[4,3-c]-1,2,4-oxadiazinen **3** führen.

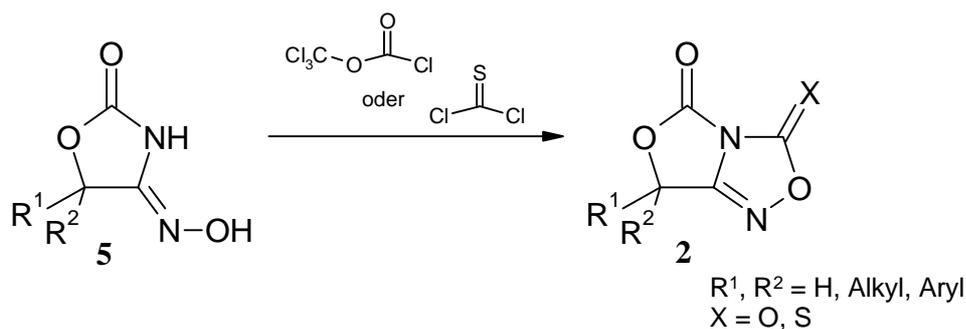


Die bicyclischen Verbindungen **1** wurden durch intramolekulare Cyclisierung der ketalisch verschlossenen 4-Hydroxyimino-oxazolidin-2-one **6** gewonnen. Eine direkte Umsetzung von 4-Hydroxyimino-oxazolidin-2-onen **5** mit Aceton oder Formaldehyd führte nicht zum Erfolg.

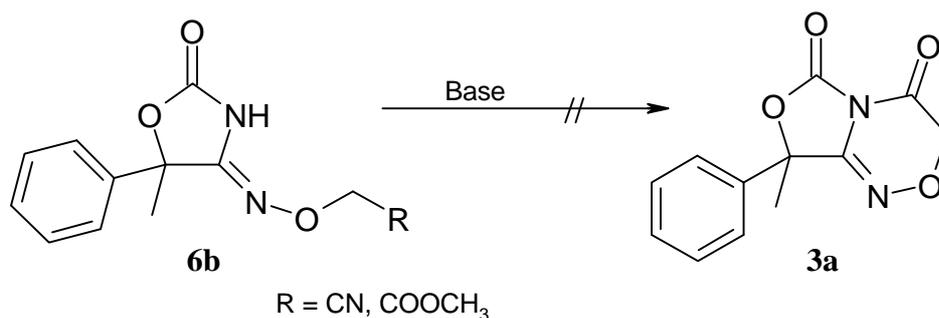
^a Die in der Zusammenfassung verwendete Numerierung weicht von der, in den anderen Kapiteln verwendeten, ab.



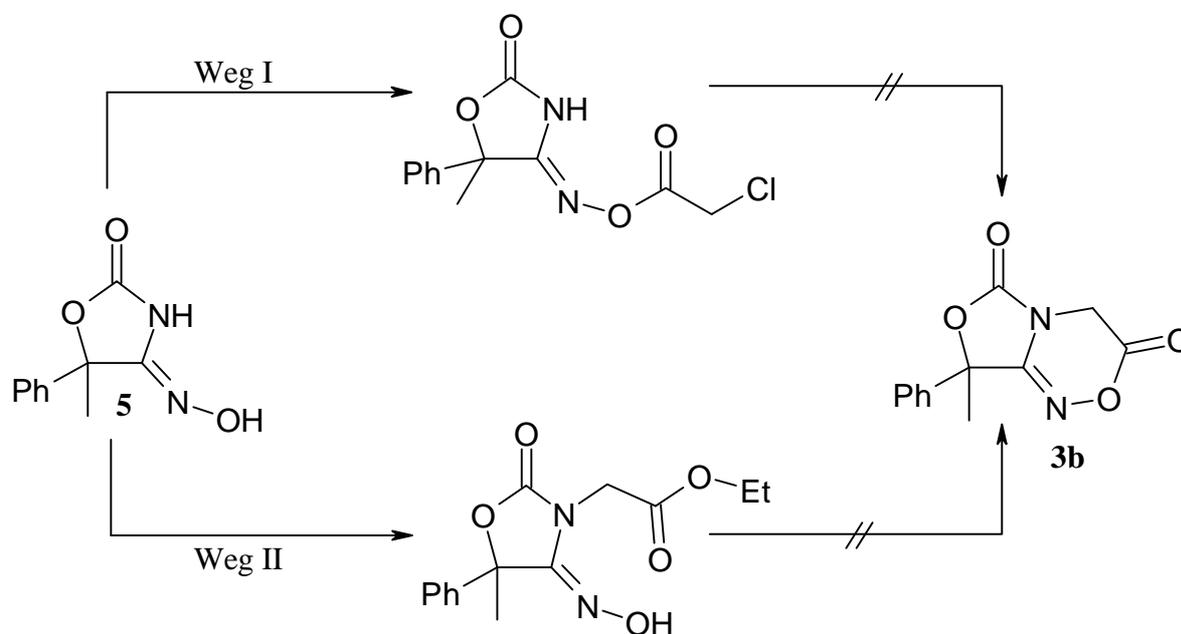
Durch Umsetzung der 4-Hydroxyimino-oxazolidin-2-one **5** mit Diphosgen und Thiophosgen konnte ich zu den bicyclischen Verbindungen **2** gelangen.



Sämtliche Versuche durch Cyclisierung der funktionalisierten 4-Hydroxyimino-oxazolidin-2-one **6b** zu Verbindungen vom Typ **3a** zu gelangen schlugen fehl. Weder durch eine Aminolyse des Methylesters noch durch eine elektrophile Addition des Nitrils an den amidischen Stickstoff ließ sich ein Ringschluß erzielen.

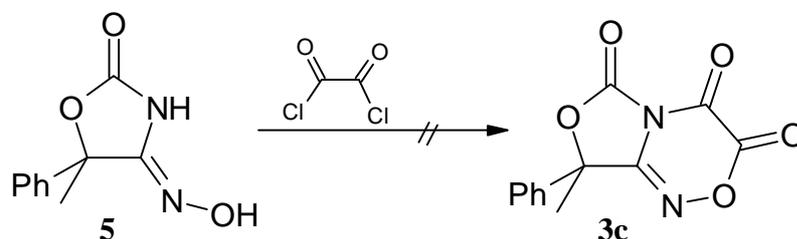


Für die Herstellung der isomeren Heterocyclen **3b** wurde zunächst die Hydroxylgruppe von Substanz **5** verestert und anschließend versucht, den Ring durch Alkylierung des amidischen Stickstoffs zu schließen. Auf einem zweiten Weg wurde versucht, nach der Alkylierung des Stickstoffs die Cyclisierung durch Acylierung der Hydroxylfunktion zu erreichen.



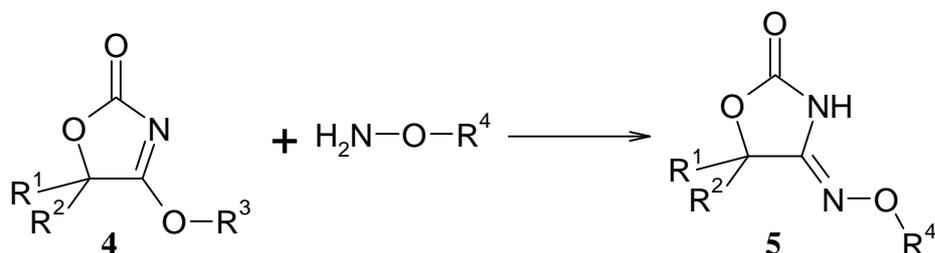
Auf keinem der angegebenen Wege konnten die angestrebten Bicyclen erhalten werden.

Analog zur Synthese der Heterocyclen **2** wurde 4-Hydroxyimino-oxazolidin-2-on **5** mit Oxalylchlorid umgesetzt, um Tetrahydro-oxazolo[4,3-c]-1,2,4-oxadiazin-3,4,6-trione **3c** zu erhalten, auch diese Versuche führten nicht zum Erfolg.



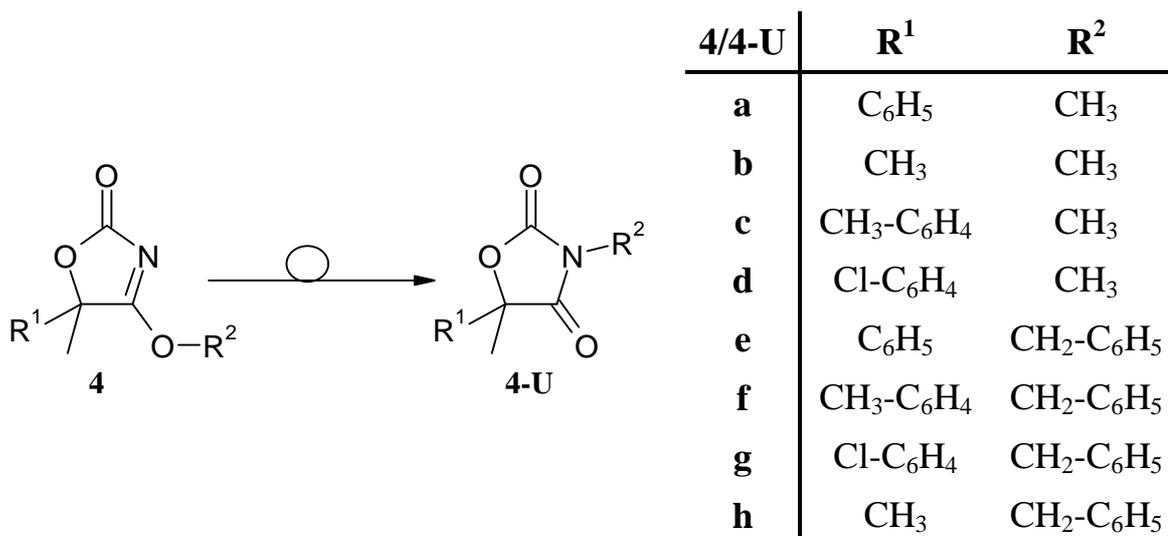
Die Ergebnisse der biologischen Tests lagen bei Drucklegung dieser Arbeit für die Verbindungen vom Typ **1** vor. Diese wiesen in den Untersuchungen

auf fungizide, insektizide und herbizide Wirksamkeit nur schwache Aktivität auf.



Im Rahmen der Synthese der als Edukte eingesetzten 4-Hydroxyimino-oxazolidin-2-one **5** stellte sich heraus, daß die verwendeten 4-Alkoxy-3-oxazolin-2-one **4** eine Chapman-artige Umlagerung zu den entsprechenden N-Alkyloxazolidin-2,4-dionen **4-U** vollziehen.

Anhand verschiedener Derivate wurde der Einfluß der Substituenten auf die Umlagerungsgeschwindigkeit und die Umlagerungsrate untersucht.

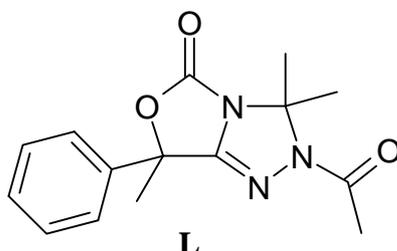


Es zeigte sich, daß die eingesetzten Methylimidate **4a-d** durchweg eine höhere Isomerisierungsgeschwindigkeit aufwiesen als die entsprechenden Benzyl-derivate **4e-h**.

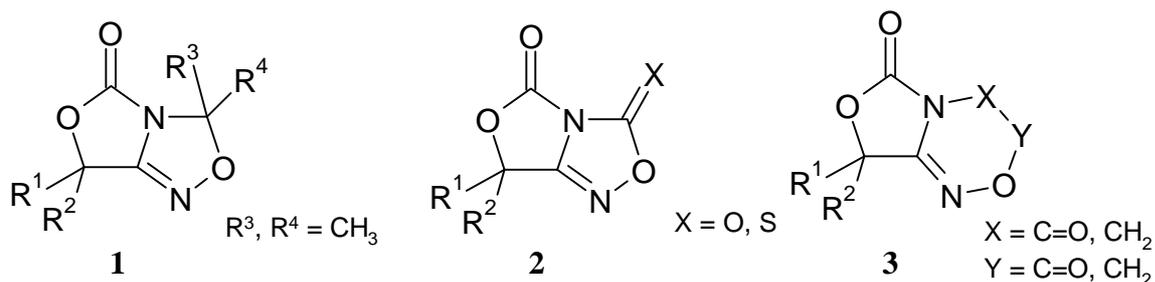
Hinsichtlich unterschiedlicher Substituenten in Position 5 konnte festgestellt werden, daß die Umlagerungsgeschwindigkeit und -rate desto größer ist, je stärker der -I-Effekt des Substituenten ist.

8 Summary^a

The objective of the thesis was to synthesize novel bicyclic heterocycles with potential phytomedicinal effects via modification of a central structure **L**, which itself exhibits fungicidal activity.

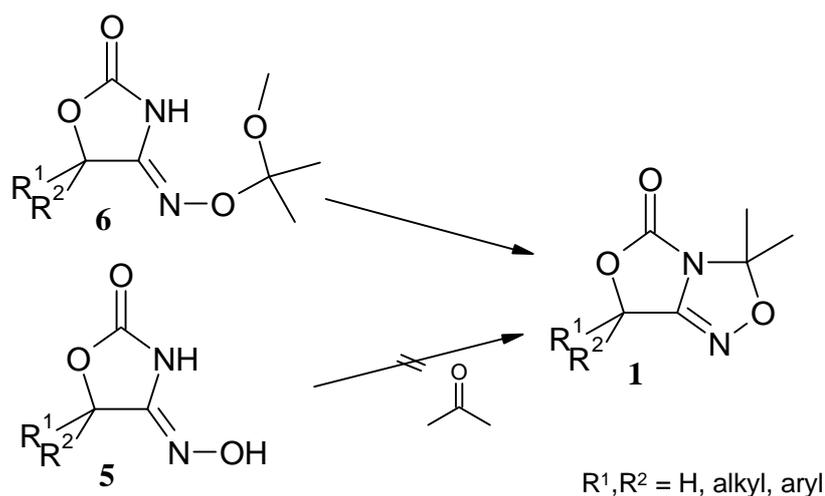


An exchange of the **acetamide** function by an oxygen in position 2 of **L** should lead to compounds classified as tetrahydro-oxazolo[4,3-c]-1,2,4-oxadiazoles (**1**, **2**). Additionally, an oxadiazole ring enlargement should result in tetrahydro-oxazolo[4,3-c]-1,2,4-oxadiazines **3**.

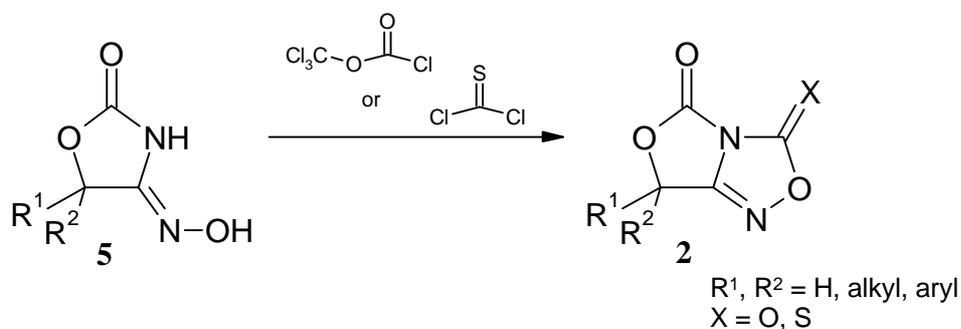


Bicyclic compounds **1** were synthesized via intramolecular ring closure of an acetal protected 4-hydroxyimino-oxazolidine-2-one **6**. A direct transformation of 4-hydroxyimino-oxazolidine-2-ones **5** with acetone or formaldehyde was not successful.

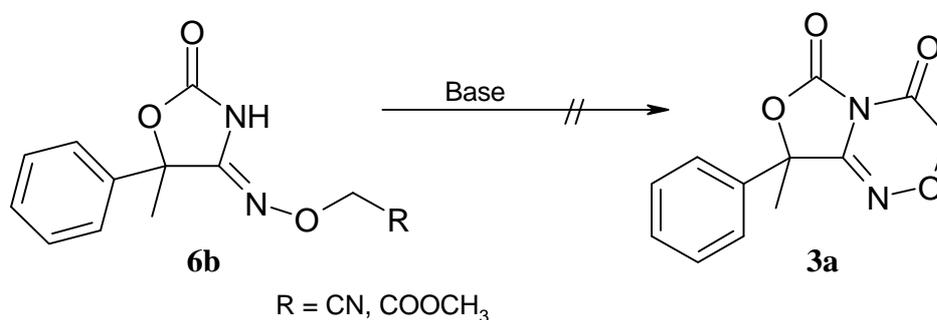
^a Numbering of chemical formulas in the summary is different from thesis chapters.



I was able to obtain bicyclic compounds **2** via a reaction of 4-hydroxyimino-oxazolidin-2-one **5** with diphosgene and thiophosgene.

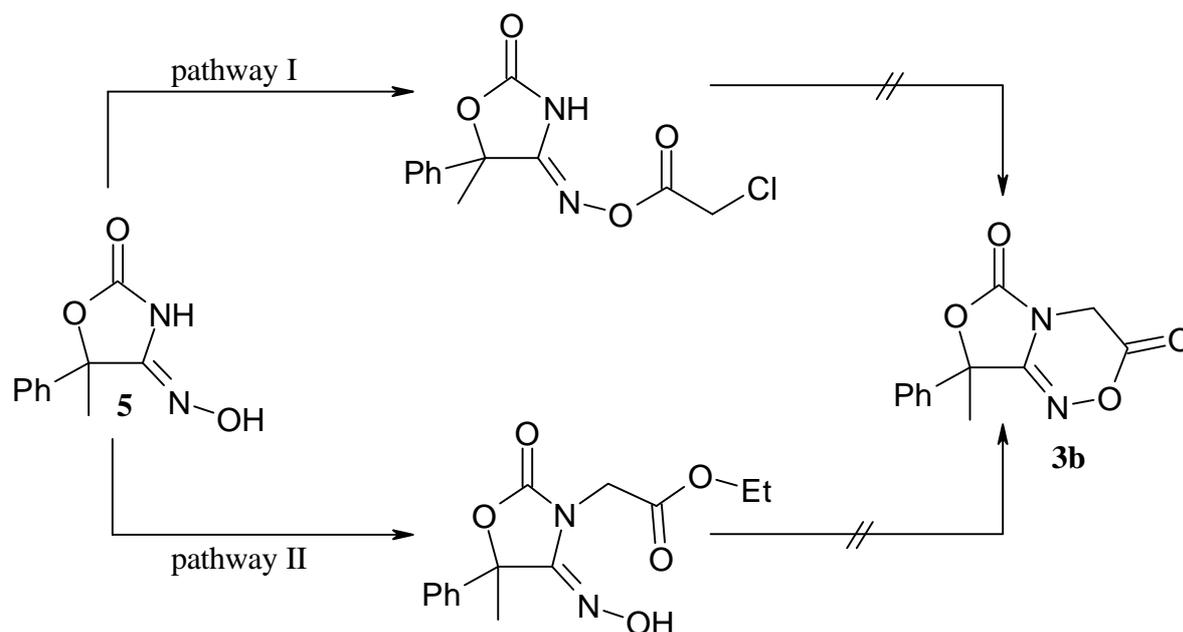


All attempts failed to synthesize compounds **3a** via ring closure of functionalized hydroxyimino-oxazolidin-2-one **6b**. The ring formation was not possible neither via aminolysis of the methylester nor via electrophilic addition of the nitrile to the amide nitrogen.



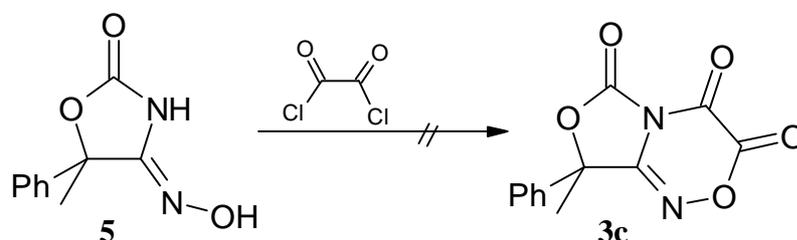
In order to synthesize isomeric heterocycles **3b** the hydroxyl group of **5** was converted into an ester in a first step followed by an attempt to close the ring via alkylation of the amide nitrogen. Via an alternative pathway a ring

closure was attempted by acylation of the hydroxyl function after alkylation of the nitrogen.

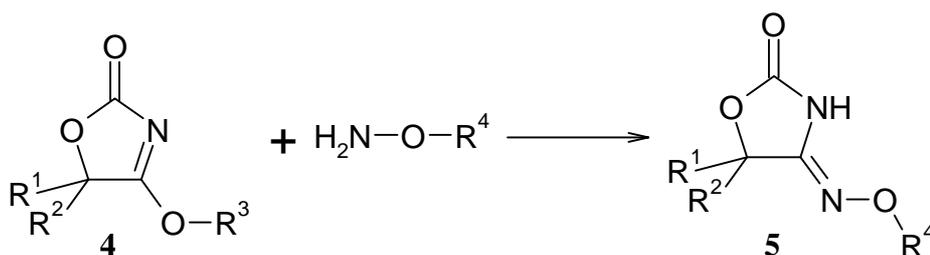


None of these two possible pathways was successful in synthesizing the desired bicycles.

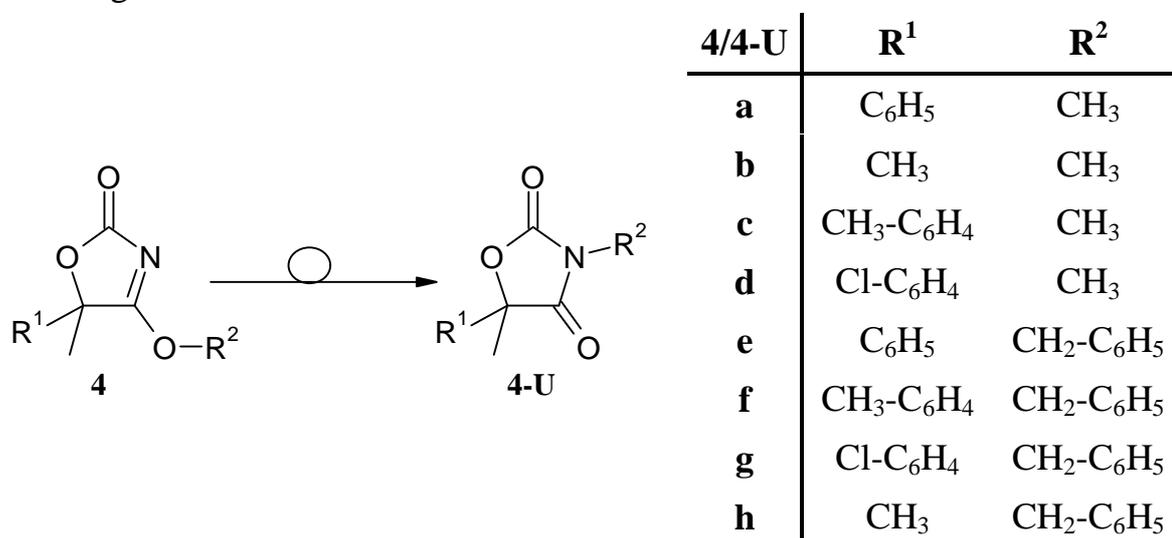
In analogy to the synthesis of heterocycles **2** a reaction of 4-hydroxyimino-oxazolidin-2-one **5** with oxalylchloride was attempted to yield tetrahydro-oxazolo[4,3-c]-1,2,4-oxadiazine-3,4,6-trione **3c** but to no avail.



Results of biological tests for the compound class **1** are already available. According to those, only a weak fungicidal, insecticidal and herbicidal activity could be detected.



During the synthesis of 4-hydroxyimino-oxazolidine-2-ones **5** it turned out that the educts 4-alkoxy-3-oxazoline-2-one **4** undergo a Chapman-like transformation into the corresponding N-alkyloxazolidine-2,4-diones **4-U**. The influence of substituents on the transformation rate and yield was investigated based on different derivatives.



It could be shown that the methylimidates **4a-d** govern a higher rate of isomerization in all cases when compared to the benzene derivatives **4e-h**, respectively.

Regarding different substituents in position 5 it could be concluded that the transformation rate and yield increases with increasing **-I**-effects of the substituents.

9 Experimenteller Teil

Schmelzpunkte

Schmelzpunktapparatur nach Lindström (unkorrigiert)

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

Brechungsindices

Abbé-Refraktometer

IR-Spektren

Perkin Elmer 1600 FTIR

Vermessen als Film oder KBr-Preßling

$^1\text{H-NMR-Spektren}$

Bruker AMX 400 (400 MHz)

Chemische Verschiebung mit δ -Werten in ppm

Innerer Standard: Tetramethylsilan (TMS)

Ermittlung der Protonenverhältnisse durch Integration

Nachweis von NH-/ OH-Protonen durch Austausch mit D_2O

Abkürzungen der durch Spin-Kopplung auftretenden Signalmultiplizitäten:

s = Singulett, d = Dublett, t = Triplett, q = Quartett, m = Multiplett

$^{13}\text{C-NMR-Spektren}$

Bruker AMX (100,6 MHz)

Chemische Verschiebung mit δ -Werten in ppm

Innerer Standard: Tetramethylsilan (TMS)

Es wurden breitbandenkoppelte und DEPT-Spektren aufgenommen

Elementaranalyse

Alle Angaben erfolgen in %.

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

- Cl: Bestimmung durch Titration mit 0,005 M $\text{Hg}(\text{ClO}_4)_2$ -Lösung gegen Diphenylcarbazon nach Verbrennung in der „Mikroverbrennungsapparatur nach Schöniger“
- S: Bestimmung durch Titration mit 0,005 M $\text{Ba}(\text{ClO}_4)_2$ -Lösung gegen Sulfonazo III nach Verbrennung in der „Mikroverbrennungsapparatur nach Schöniger“ und anschließender Oxidation mit H_2O_2
- F: Bestimmung durch Titration mit 0,005 M CeCl_3 -Lösung bzw. 0,002 M EDTA-Lösung gegen Xylenolorange/Methylenblau nach Verbrennung in der „Mikroverbrennungsapparatur nach Schöniger“

Dünnschichtchromatographie

DC-Mikrokarten Polygram SIL G/UV₂₅₄, Machery-Nagel, Düren

Die Chromatographie wurde mit einer Laufstrecke von 4-6 cm ohne Kammersättigung durchgeführt.

Rotationschromatographie:

Chromatotron 8924, Harrison Research, 840 Moana Court, Palo Alto (USA)

Beschichtung: Kieselgel 60 PF₂₅₄ gipshaltig, Merck, Darmstadt

Fließgeschwindigkeit: 3 oder 5 ml/min bei 1 oder 2 mm Schichtdicke

Trockenmittel für organische Lösemittel und Lösemittelgemische

wasserfreies Magnesiumsulfat

9.1 Versuche zu Abschnitt 2

9.1.1 Synthese der α -Hydroxyimide 2 (Abschnitt 2.2)

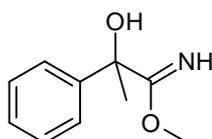
Von den verwendeten Cyanhydrinen wurden Acetoncyanhydrin **1b**, Benzaldehydcyanhydrin **1d** und Glycolsäurenitril **1f** gekauft, die übrigen wurden nach der Vorschrift von *Gassman*²¹ hergestellt und als Rohprodukte eingesetzt.

AAV 1

200 mmol des entsprechenden Cyanhydrins **1** bzw. das aus 200 mmol Keton hergestellte Rohprodukt werden in 100 ml wasserfreiem Diethylether gelöst und mit 220 mmol absolutem Alkohol versetzt. Die Mischung wird auf -10°C gekühlt. Unter weiterer Kühlung wird bis zur Sättigung trockenes HCl-Gas eingeleitet, und der Ansatz bis zur vollständigen Ausfällung des Niederschlags ins Eisfach gestellt.

Das entstandene Hydrochlorid wird abfiltriert und in Dichlormethan aufgenommen. Mit 10%iger Na_2CO_3 -Lösung wird die Base freigesetzt, wobei die wäßrige Phase mehrmals mit Dichlormethan ausgeschüttelt wird. Die vereinigten Dichlormethan-Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet und eingeengt. Die α -Hydroxyimide werden aus Ether/Petrolether auskristallisiert.

Methyl-2-hydroxy-2-phenylpropanimidat⁶¹ (2a)



Aus Acetophenoncyanhydrin **1a** (aus 24 g (200 mmol) Acetophenon) und 8.9 ml (220 mmol) Methanol nach Vorschrift **AAV1**.

Ausbeute: 67 % (24 g); Schmp.[$^{\circ}\text{C}$]:75,5

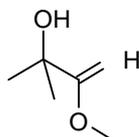
IR [cm^{-1}]: 3310 (NH); 3167 (OH); 1654 (C=N)

$^1\text{H-NMR}$: (CDCl_3) δ (ppm) = 1,78(s, 3H); 3,11(s, 1H, OH); 3,69 (s, 3H, O- CH_3); 7,27-7,48(m, 5H arom.); 7,91(s, 1H, NH)

$^{13}\text{C-NMR}$: (CDCl_3) δ (ppm) = 26,42(CH_3); 53,82(O- CH_3); 74,97 (O- $\underline{\text{C}}$ - CH_3); 125,34, 127,85 und 128,67(CH arom.); 143,51 (C quart. arom.); 174,23(C=N)

C₁₀H₁₃NO₂ Ber.: C: 67,01 H: 7,33 N: 7,82
 (179,24) Gef.: C: 66,56 H: 7,23 N: 7,78

Methyl-2-hydroxy-2-methylpropanimidat⁶² (2b)



Aus 8,5g (100 mmol) Acetoncyanhydrin **1b** und 8,5 ml (110 mmol) Methanol nach Vorschrift **AAV 1**.

Ausbeute: 56 % (6,6 g); Schmp.[°C]:37,4

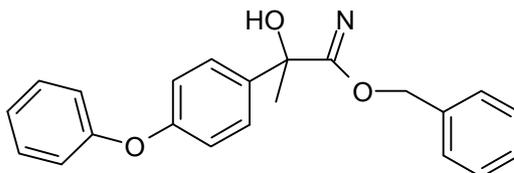
IR [cm⁻¹]: 3310 (NH); 3167 (OH); 1652 (C=N)

¹H-NMR: (d₆-DMSO) δ (ppm) = 1,23(s, 6H); 3,62(s, 3H); 5,48(s, 1H, NH); 7,73(s, 1H, OH)

¹³C-NMR: (d₆-DMSO) δ (ppm) = 27,30(CH₃); 52,87(O-CH₃); 69,93 (O-C-CH₃); 177,10(C=N)

C₅H₁₁NO₂ Ber.: C: 51,26 H: 9,46 N: 11,96
 (117,15) Gef.: C: 50,29 H: 9,29 N: 11,40

Benzyl-2-hydroxy-2-(4-phenoxyphenyl)propanimidat⁶³ (2c)



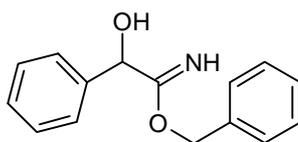
Aus 4-Phenoxyacetophenoncyanhydrin **1c** (aus 42,5 g (200 mmol) 4-Phenoxyacetophenon) und 22,6 ml (220 mmol) Benzylalkohol nach **AAV1**.

Ausbeute: 76 % (52,8 g); Schmp.[°C]:133,4

IR [cm⁻¹]: 3294 (NH), 3070 (OH), 1654 (C=N)

¹H-NMR: (d₆-DMSO) δ (ppm) = 1,60(s, 3H); 5,12(dd, 2H, J=13,2Hz); 6,18(s, 1H, OH); 6,93-7,44(m, 9H arom.); 8,16(s, 1H, NH)

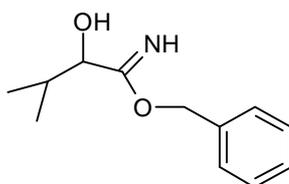
C₂₂H₂₁NO₃
 (347,41)

Benzyl-2-hydroxy-2-phenylacetimidat⁶⁴ (2d)

Aus 13,3g (100 mmol) Benzaldehydcyanhydrin **1d** und 11,3 ml (110 mmol) Benzylalkohol nach Vorschrift **AAV1**.

Ausbeute: 36 % (8,7 g); Schmp.[°C]:106,7
IR [cm⁻¹]: 3283 (NH); 3133 (OH); 1654 (C=N)

C₁₆H₁₅NO₂
253,30

Benzyl-2-hydroxy-3-methylbutanimidat (2e)

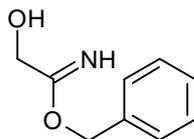
Aus Isobutyraldehydcyanhydrin **1e** (aus 14,4 g (200 mmol) Isobutyraldehyd) und 22,7 ml (220 mmol) Benzylalkohol nach Vorschrift **AAV1**.

Ausbeute: 67% (27,8g); Schmp.[°C]:49,9
IR [cm⁻¹]: 3289 (NH); 3078 (OH); 1653 (C=N)

¹H-NMR: (d₆-DMSO) δ (ppm) = 0,72(d, 3H, CH-(CH₃)₂, J=7,2Hz); 0,91 (d, 3H, CH-(CH₃)₂, J=7,2Hz); 1,88-1,99(m, 1H, ABX, J_{AB}=3,6Hz, J_{AX}=7,2Hz); 3,80(dd, 1H, ABX, J_{AB}=3,6Hz, J_{AX}=5,5Hz); 5,12(dd, CH₂, J=12Hz); 5,56(d, 1H, OH, J=5,5Hz); 7,28-7,38(m, 5H arom.); 7,85(s, 1H, NH)

¹³C-NMR: (d₆-DMSO) δ (ppm) = 15,75(CH₃); 18,99(CH₃); 30,69 (CH Isoprop.); 66,21(CH₂); 72,80(CH-O); 127,52, 127,70 und 128,17(CH arom.); 137,19(C quart. arom.); 173,35(C=N)

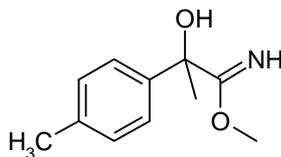
C ₁₂ H ₁₇ NO ₂	Ber.:	C: 69,54	H: 8,27	N: 6,76
(207,27)	Gef.:	C: 68,84	H: 8,42	N: 6,84

Benzyl-2-hydroxy-acetimidat⁶⁴ (2f)

Aus 11,4 g (200 mmol) Glycolsäurenitril **1f** und 22,6 ml (220 mmol) Benzylalkohol nach Vorschrift **AAV1**.

Ausbeute: 67 % (20 g); Schmp.[°C]:84,7
IR [cm⁻¹]: 3242 (NH); 3187 (OH); 1669 (C=N)

C₉H₁₁NO₂
(165,19)

Methyl-2-(4-methylphenyl)-2-hydroxypropanimidat (2g)

Aus 4-Methylacetophenoncyanhydrin **1g** (aus 26,8 g (200 mmol) 4-Methylacetophenon) und 8,9 ml (220 mmol) Methanol nach **AAV1**.

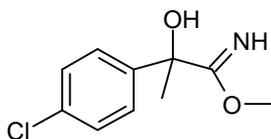
Ausbeute: 35 % (13,5 g); Schmp.[°C]:78,7

IR [cm⁻¹]: 3309 (NH); 3156 (OH); 1654 (C=N)

¹H-NMR: (d₆-DMSO) δ (ppm) = 1,61(s, 3H); 2,26(s, 3H, Ph-CH₃), 3,55(s, 3H, O-CH₃); 6,06(s, 1H, OH); 7,10-7,31(m, 4H arom.); 7,99(s, 1H, NH)

¹³C-NMR: (d₆-DMSO) δ (ppm) = 20,47(Ph-CH₃); 26,0(CH₃); 52,98(O-CH₃); 73,24(O-C-CH₃); 125,27 und 128,07(CH arom.); 136,02 und 141,61(C quart. arom.), 175,20(C=N)

C ₁₁ H ₁₅ NO ₂	Ber.:	C: 68,42	H: 7,82	N: 7,25
(193,24)	Gef.:	C: 67,81	H: 7,80	N: 7,19

Methyl-2-(4-chlorphenyl)-2-hydroxypropanimidat (2h)

Aus 4-Chloracetophenoncyanhydrin **1h** (aus 30.9 g (200 mmol) 4-Chloracetophenon) und 8,9 ml (220 mmol) Methanol nach **AAV1**.

Ausbeute: 32 % (13,7 g); Schmp.[°C]:84,0

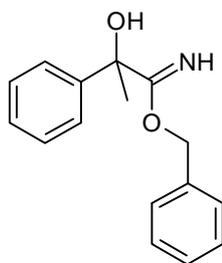
IR [cm⁻¹]: 3286 (NH); 3154 (OH); 1654 (C=N)

¹H-NMR: (d₆-DMSO) δ (ppm) = 1,63(s, 3H); 3,57(s, 3H, O-CH₃); 6,28 (s, 1H, OH); 7,36-7,45(m, 4H arom.); 8,04(s, 1H, NH)

¹³C-NMR: (d₆-DMSO) δ (ppm) = 25,99(CH₃); 53,15(O-CH₃); 73,03 (O-C-CH₃), 127,35 und 127,72(CH arom.); 131,67 (C-Cl arom.); 143,51(C quart. arom.); 174,52(C=N)

C ₁₀ H ₁₂ NO ₂	Ber.:	C: 56,22	H: 5,66	N: 6,56	Cl: 16,59
(213,66)	Gef.:	C: 56,02	H: 5,58	N: 6,60	Cl: 16,65

Benzyl-2-hydroxy-2-phenylpropanimidat⁶⁴ (2i)



Aus Acetophenoncyanhydrin **1a** (aus 24 g (200 mmol) Acetophenon) und 22,6 ml (220 mmol) Benzylalkohol nach **AAV1**.

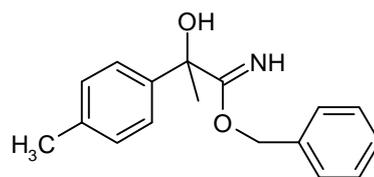
Ausbeute: 64 % (32,7 g); Schmp.[°C]:73,3

IR [cm⁻¹]: 3310 (NH); 3198 (OH); 1654 (C=N)

¹H-NMR: (CDCl₃) δ (ppm) = 1,82(s, 3H); 2,84(s, 1H, OH); 5,11 (dd, 2H, J=12,4Hz); 7,17-7,50(m, 10H arom.); 8,04 (s, 1H, NH)

¹³C-NMR: (CDCl₃) δ (ppm) = 26,51(CH₃); 67,91(CH₂); 75,10(O-C-CH₃); 125,46, 127,34, 127,75, 127,83, 128,35 und 128,51 (CH arom.); 143,38(C quart. arom.); 174,57(C=N)

C ₁₆ H ₁₇ NO ₂	Ber.:	C: 75,26	H: 6,72	N: 5,48
(55,34)	Gef.:	C: 74,95	H: 6,74	N: 5,59

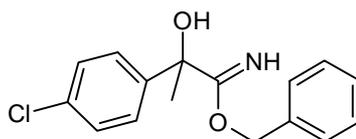
Benzyl-2-hydroxy-2-(4-methylphenyl)propanimidat (2k)

Aus 4-Methylacetophenoncyanhydrin **1g** (aus 26,8 g (200 mmol) 4-Methylacetophenon) und 22,6 ml (220 mmol) Benzylalkohol nach **AAV1**.

Ausbeute: 67% (33,95 g); Schmp.[°C]:59,3

IR [cm⁻¹]: 3295 (NH), 3028 (OH), 1652 (C=N)

C₁₇H₁₉NO₂
(253,37)

Benzyl-2-(4-chlorphenyl)-2- hydroxypropanimidat (2l)

Aus 4-Chloracetophenoncyanhydrin **1h** (aus 30,9 g (200 mmol) 4-Chloracetophenon) und 22,6 ml (220 mmol) Benzylalkohol nach **AAV1**.

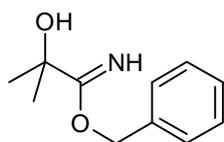
Ausbeute: 49 % (28,2 g); Schmp.[°C]:93,5

IR [cm⁻¹]: 3310 (NH); 3140 (OH); 1654 (C=N)

¹H-NMR: (d₆-DMSO) δ (ppm) = 1,68(s, 3H); 5,07(dd, 2H, J=13,2Hz); 6,34(s, 1H, OH); 7,19-7,56(m, 9H arom.); 8,16(s, 1H, NH)

¹³C-NMR: (d₆-DMSO) δ (ppm) = 25,90(CH₃); 66,67(CH₂); 73,07 (O-C-CH₃); 127,02, 127,39, 127,44, 127,72 und 128,11(CH arom.); 131,71(C-Cl arom.); 137,06 und 143,42(C quart. arom.); 173,66(C=N)

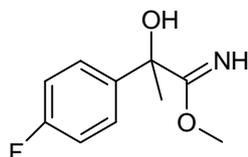
C ₁₆ H ₁₆ ClNO ₂	Ber.:	C: 66,32	H: 5,57	N: 4,83	Cl: 12,23
(289,76)	Gef.:	C: 65,93	H: 5,65	N: 4,94	Cl: 12,29

Benzyl-2-hydroxy-2-methylpropanimidat⁶⁴ (2m)

Aus 8,5 g (100 mmol) Acetoncyanhydrin **1b** und 11,3 ml (110 mmol) Benzylalkohol nach **AAV1**.

Ausbeute: 48 % (9,3 g); Schmp.[°C]:82,6
IR [cm⁻¹]: 3296 (NH); 3154 (OH); 1647 (C=N)

C₁₁H₁₅NO₂
(193,24)

Methyl-2-(4-fluorphenyl)-2-hydroxypropanimidat⁶³ (2n)

Aus 4-Fluoracetophenoncyanhydrin **1i** (aus 27,6 g (200 mmol) 4-Fluoracetophenon) und 8,9 ml (220 mmol) Methanol nach **AAV1**.

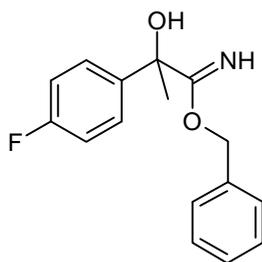
Ausbeute: 76 % (30 g); Schmp.[°C]:66,3

IR [cm⁻¹]: 3310 (NH); 3195 (OH); 1654 (C=N)

¹H-NMR: (CDCl₃) δ (ppm) = 1,76(s, 3H); 3,28(s, 1H, OH); 3,69(s, 3H, O-CH₃); 6,99-7,03(m, 2H arom.); 7,43-7,46(m, 2H arom.); 7,90(s, 1H, NH)

¹³C-NMR: (CDCl₃) δ (ppm) = 26,69(CH₃); 53,93(O-CH₃); 74,47 (O-C-CH₃); 114,93 und 127,20(CH arom.); 139,90(C quart. arom.); 160,31 und 162,81(C-F arom. J=249 Hz); 175,86(C=N)

C ₁₀ H ₁₂ FNO ₂	Ber.:	C: 60,89	H: 6,15	N: 7,10
(197,23)	Gef.:	C: 60,70	H: 6,10	N: 7,10

Benzyl-2-(4-fluorphenyl)-2-hydroxypropanimidat (2o)

Aus 4-Fluoracetophenoncyanhydrin **1i** (aus 27,6 g (200 mmol) 4-Fluoracetophenon) und 22,6 ml (220 mmol) Benzylalkohol nach **AAV1**.

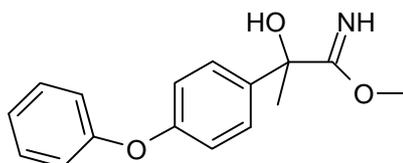
Ausbeute: 78 % (42,6 g); Schmp.[°C]:103,4

IR [cm⁻¹]: 3312 (NH); 3142 (OH); 1652 (C=N)

¹H-NMR: (CDCl₃) δ (ppm) = 1,81(s, 3H); 2,84(s, 1H, OH); 5,12(dd, 2H, J=13,1 Hz); 6,99-7,54(m, 9H arom.); 8,03(s, 1H, NH)

¹³C-NMR: (d₆-DMSO) δ (ppm) = 26,76(CH₃); 68,02(CH₂); 114,99, 115,20, 127,30, 127,89 und 128,42(CH arom.); 137,57 und 141,44 (C quart. arom.); 163,56 und 161,11(C-F arom. J=246 Hz); 176,73(C=N)

C ₁₆ H ₁₆ FNO ₂	Ber.:	C: 70,30	H: 5,91	N: 5,13
(273,33)	Gef.:	C: 69,15	H: 5,84	N: 5,25

Methyl-2-hydroxy-2-(4-phenoxyphenyl)propanimidat (2p)

Aus 4-Phenoxyacetophenoncyanhydrin **1c** (aus 42,5 g (200 mmol) 4-Phenoxyacetophenon) und 8,9 ml (220 mmol) Methanol nach **AAV1**.

Ausbeute: 65 % (35,3 g); Schmp.[°C]:124,7

IR [cm⁻¹]: 3290 (NH), 3074 (OH), 1652 (C=N)

¹H-NMR: (d₆-DMSO) δ (ppm) = 1,63 (3 H); 3,58(s, 3H, O-CH₃); 6,15 (s, 1H, OH); 7,44-9,93(m, 9H arom.); 8,02(s, 1H, NH)

¹³C-NMR: (d₆-DMSO) δ (ppm) = 26,17(CH₃); 53,07(O-CH₃); 73,11 (O-C-CH₃), 117,72, 118,59, 123,39, 127,11 und 129,94 (CH arom.); 139,56, 155,62 und 156,47(C quart. arom.); 174,99(C=N)

C ₁₆ H ₁₇ NO ₃	Ber.:	C: 70,83	H: 6,32	N: 5,16
(271,31)	Gef.:	C: 70,68	H: 6,28	N: 5,20

9.1.2 Synthese der 3-Oxazolin-2-one **3** (Abschnitt 2.3)

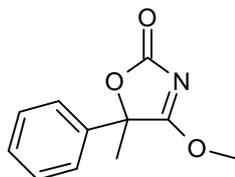
AAV 2

Die angegebenen Menge α -Hydroxyimidat wird in trockenem Dichlormethan gelöst und mit der 1,5fachen Menge Carbonyldiimidazol (CDI) versetzt. Der Ansatz wird über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wird das Lösungsmittel im Vakuum abdestilliert und der Rückstand in Diethylether aufgenommen.

Man wäscht die organische Phase 3x mit verdünnter HCl und anschließend mit Wasser bis zur Neutralität. Die etherische Phase wird mit Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum eingeeengt.

Die 3-Oxazolin-2-one kristallisieren aus Diethylether/ Petrolether aus.

4-Methoxy-5-methyl-5-phenyl-3-oxazolin-2-on (**3a**)



Aus 1,8 g (10 mmol) **2a** nach **AAV 2**.

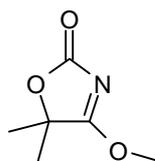
Ausbeute: 58 % (1,2 g); Schmp.[°C]:109,3

IR [cm^{-1}]: 1786 (C=O); 1604 (C=N)

$^1\text{H-NMR}$: (CDCl_3) δ (ppm) = 1,92(s, 3H); 4,17(s, 3H, O- CH_3); 7,32-7,59 (m, 5H arom.)

$^{13}\text{C-NMR}$: (CDCl_3) δ (ppm) = 24,11(CH_3); 59,77(O- CH_3); 85,65 (C5 Heterocycl.); 124,81, 128,88 und 129,10(CH arom.); 136,24(C quart. arom.); 163,58(C=O); 192,71(C=N)

$\text{C}_{11}\text{H}_{11}\text{NO}_3$	Ber.:	C: 64,37	H: 5,41	N: 6,83
(205,22)	Gef.:	C: 64,06	H: 5,49	N: 6,82

5,5-Dimethyl-4-methoxy-3-oxazolin-2-on (3b)

Aus 1,17 g (10 mmol) **2b** nach **AAV 2**.

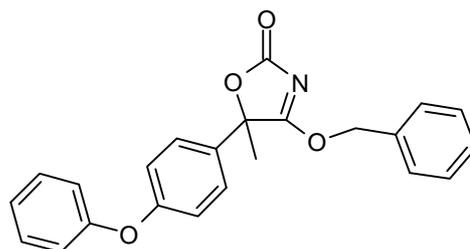
Ausbeute: 83 % (1,2 g); Schmp.[°C]:145,0 (Lit.⁶⁵:145,5-146,5°C)

IR [cm⁻¹]: 1779 (C=O); 1617 (C=N)

¹H-NMR: (CDCl₃) δ (ppm) = 1,55(s, 6H); 4,17(s, 3H, O-CH₃)

¹³C-NMR: (CDCl₃) δ (ppm) = 23,47(2x CH₃); 59,38(O-CH₃); 82,99 (C5 Heterocycl.); 163,49(C=O); 194,29(C=N)

C ₆ H ₉ NO ₃	Ber.:	C: 50,35	H: 6,34	N: 9,79
(143,14)	Gef.:	C: 50,27	H: 6,34	N: 9,92

4-Benzyloxy-5-methyl-5-(4-phenoxyphenyl)-3-oxazolin-2-on (3c)

Aus 3.5 g (10 mmol) **2c** nach **AAV 2**.

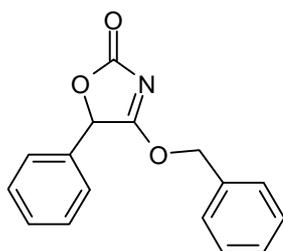
Ausbeute: 52% (1,9g); Schmp.[°C]:104,1

IR [cm⁻¹]: 1793 (C=O); 1611 (C=N)

¹H-NMR: (CDCl₃) δ (ppm) = 1,87(s, 3H); 5,50(dd, 2H, J=11,7 Hz); 6,96-7,40(m, 14H, arom.)

¹³C-NMR: (CDCl₃) δ (ppm) = 24,00(CH₃); 74,83(CH₂); 85,52 (C5 Heterocycl.); 118,56, 119,41, 123,96, 126,48, 128,66, 128,85, 129,36 und 129,91(CH arom.); 130,56 und 133,36 (C quart. arom.); 156,37 und 158,26(O-C arom.); 163,60(C=O); 191,99(C=N)

C ₂₃ H ₁₇ NO ₄	Ber.:	C: 74,38	H: 4,61	N: 3,77
(371,39)	Gef.:	C: 73,75	H: 5,16	N: 3,99

4-Benzyloxy-5-phenyl-3-oxazolin-2-on (3d)

Aus 2,4 g (10 mmol) **2d** nach **AAV 2**.

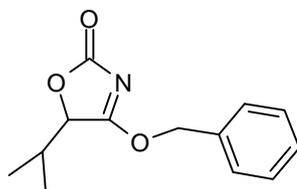
Ausbeute: 56 % (1,5 g); Schmp.[°C]:73,7

IR [cm⁻¹]: 1781 (C=O); 1610 (C=N)

¹H-NMR: (CDCl₃) δ (ppm) = 5,48(dd, 2H, J=12,1 Hz); 5,78(s, 1H);
7,27-7,41(m, 10H, arom.)

¹³C-NMR: (CDCl₃) δ (ppm) = 74,79(CH₂); 80,63(CH); 126,40, 128,80,
128,86, 129,15, 129,36 und 129,90(CH arom.); 131,64 und
133,24(C quart. arom.); 164,64(C=O); 189,51(C=N)

C ₁₆ H ₁₃ NO ₃	Ber.:	C: 71,90	H: 4,90	N: 5,24
(267,28)	Gef.:	C: 71,66	H: 4,92	N: 5,32

4-Benzyloxy-5-isopropyl-3-oxazolin-2-on (3e)

Aus 2,1 g (10 mmol) **2e** nach **AAV 2**.

Ausbeute: 58 % (1,35 g); Schmp.[°C]:76,1

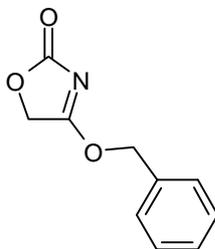
IR [cm⁻¹]: 1798 (C=O); 1601 (C=N)

¹H-NMR: (d₆-DMSO) δ(ppm) = 0,79(d, 3H, CH-(CH₃)₂, J=8Hz); 0,96
(d, 3H, CH-(CH₃)₂, J=8Hz); 2,07-2,17(m, 1H, ABX, J_{AB}=3,9Hz,
J_{AX}=8Hz); 5,14(d, 1H, J=3,9Hz); 5,53(dd, CH₂, J=12Hz); 7,38-
7,52(m, 5H arom.)

¹³C-NMR: (d₆-DMSO) δ(ppm) = 15,15(CH₃); 17,64(CH₃); 29,08
(CH, Isoprop.); 73,60(CH₂); 82,75(C5 Heterocycl.); 128,54,
128,77 und 128,90(CH arom.); 134,03(C quart. arom.);
164,45(C=O); 190,68(C=N)

$C_{13}H_{15}NO_3$	Ber.:	C: 66,92	H: 6,48	N: 6,00
(233,33)	Gef.:	C: 66,86	H: 6,53	N: 6,13

4-Benzoyloxy-3-oxazolin-2-on (3f)



Aus 1,5 g (10 mmol) **2f** nach **AAV 2**; Reaktionszeit $\frac{1}{2}$ Std. unter **Eiskühlung**.

Ausbeute: 55 % (1,05 g); Schmp.[°C]:102,4

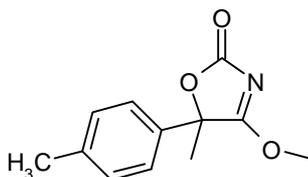
IR [cm^{-1}]: 1794, 1772 (C=O); 1602 (C=N)

1H -NMR: ($CDCl_3$) δ (ppm) = 4,72(s, 2H); 5,54(s, 2H, O- CH_2 -Ph); 7,41-7,47(m, 5H arom.)

^{13}C -NMR: ($CDCl_3$) δ (ppm) = 67,57(CH_2); 74,69(O- CH_2 -Ph); 128,92, 129,24 und 129,56(CH arom.); 133,18(C quart. arom.); 165,55(C=O); 189,19(C=N)

$C_{10}H_9NO_3$	Ber.:	C: 62,82	H: 4,74	N: 7,33
(191,19)	Gef.:	C: 62,34	H: 4,82	N: 7,35

4-Methoxy-5-(4-methylphenyl)-5-methyl-3-oxazolin-2-on (3g)



Aus 1,9 g (10 mmol) **2g** nach **AAV 2**.

Ausbeute: 68 % (1,5 g); Schmp.[°C]:98,9

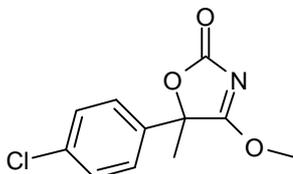
IR [cm^{-1}]: 1784 (C=O); 1606 (C=N)

1H -NMR: ($CDCl_3$) δ (ppm) = 1,80(s, 3H); 2,36(s, 3H, Ph- CH_3); 4,14 (s, 3H, O- CH_3); 7,19-7,34(m, 4H arom.)

^{13}C -NMR: ($CDCl_3$) δ (ppm) = 21,09(Ph- CH_3); 23,91(CH_3); 59,70(O- CH_3); 85,67(C5 Heterocycl.); 124,75 und 129,58(CH arom.); 133,21 und 139,21(C quart. arom.); 163,71(C=O); 192,89(C=N)

$C_{12}H_{13}NO_3$	Ber.:	C: 65,74	H: 5,98	N: 6,39
(219,24)	Gef.:	C: 65,69	H: 5,90	N: 6,38

5-(4-Chlorphenyl)-4-methoxy-5-methyl-3-oxazolin-2-on (3h)



Aus 2,13 g (10 mmol) **2h** nach **AAV 2**.

Ausbeute: 78 % (1,8 g); Schmp.[°C]:86,1

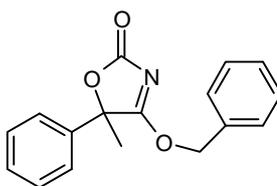
IR [cm^{-1}]: 1794 (C=O); 1614 (C=N)

1H -NMR: ($CDCl_3$) δ (ppm) = 1,88(s, 3H); 4,16(s, 3H, O- CH_3); 7,36-7,42 (m, 4H arom.)

^{13}C -NMR: ($CDCl_3$) δ (ppm) = 24,62(CH_3); 60,33(O- CH_3); 85,50 (C5 Heterocycl.); 126,67, 129,44(CH arom.); 135,19(C quart. arom.); 135,75(C-Cl arom.); 163,60(C=O); 192,69(C=N)

$C_{11}H_{10}ClNO_3$	Ber.:	C: 55,13	H: 4,21	N: 5,84	Cl: 14,79
(239,65)	Gef.:	C: 54,97	H: 4,19	N: 6,06	Cl: 14,93

4-Benzyloxy-5-methyl-5-phenyl-3-oxazolin-2-on (3i)



Aus 2,55 g (10 mmol) **2i** nach **AAV 2**.

Ausbeute: 54 % (1,5 g); Schmp.[°C]:92,4

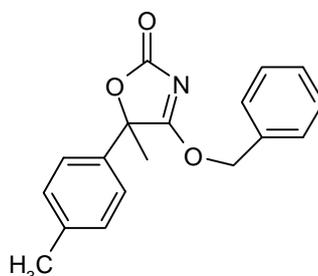
IR [cm^{-1}]: 1789 (C=O); 1613 (C=N)

1H -NMR: ($CDCl_3$) δ (ppm) = 1,87(s, 3H); 5,42(dd, 2H, J=12,2 Hz); 7,32-7,54(m, 10H arom.)

^{13}C -NMR: ($CDCl_3$) δ (ppm) = 24,06(CH_3); 74,82(CH_2); 85,74 (C5 Heterocycl.); 124,82, 128,64, 128,85, 128,89, 129,13 und 129,34(CH arom.); 133,39 und 136,26(C quart. arom.)163,67(C=O); 191,97(C=N)

C₁₇H₁₅NO₃ Ber.: C: 72,58 H: 5,39 N: 4,98
 (281,32) Gef.: C: 72,18 H: 5,39 N: 5,15

4-Benzoyloxy-5-(4-methylphenyl)-5-methyl-3-oxazolin-2-on (3k)



Aus 2,5 g (10 mmol) **2k** nach **AAV 2**.

Ausbeute: 64 % (1,9 g); Schmp.[°C]:100,8

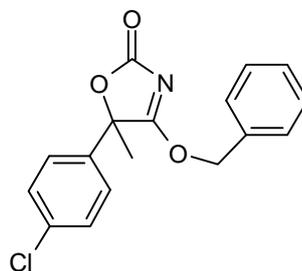
IR [cm⁻¹]: 1792 (C=O); 1607 (C=N)

¹H-NMR: (CDCl₃) δ (ppm) = 1,86(s, 3H); 2,34(s, 3H, Ph-CH₃); 5,48(dd, 2H, J=12,1 Hz); 7,17-7,39(m, 9H arom.)

¹³C-NMR: (CDCl₃) δ (ppm) = 21,08(Ph-CH₃); 23,91(CH₃); 74,73(CH₂); 85,78(C5 Heterocycl.); 124,76, 128,65, 128,84, 129,31 und 129,54(CH arom.); 133,27, 133,44 und 1139,13(C quart. arom.); 163,79(C=O); 192,15(C=N)

C₁₈H₁₇NO₃ Ber.: C: 73,20 H: 5,80 N: 4,74
 (295,34) Gef.: C: 73,09 H: 5,89 N: 4,86

4-Benzoyloxy-5-(4-chlorphenyl)-5-methyl-3-oxazolin-2-on (3l)



Aus 2,9 g (10 mmol) **2l** nach **AAV 2**.

Ausbeute: 73 % (2,3 g); Schmp.[°C]:67,7

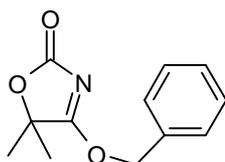
IR [cm⁻¹]: 1793 (C=O); 1611 (C=N)

¹H-NMR: (CDCl₃) δ (ppm) = 1,86(s, 3H); 5,49(dd, 2H, J=12,2 Hz); 7,33-7,40(m, 9H arom.)

$^{13}\text{C-NMR}$: (CDCl_3) δ (ppm) = 24,16(CH_3); 75,11(CH_2); 85,22 (C5 Heterocycl.); 126,04, 128,41, 128,78, 128,92 und 129,50 (CH arom.); 133,19(C-Cl arom.); 134,83 und 135,33 (C quart. arom.); 163,37(C=O); 191,57(C=N)

$\text{C}_{17}\text{H}_{14}\text{ClNO}_3$	Ber.:	C: 64,67	H: 4,47	N: 4,44	Cl: 11,23
(315,75)	Gef.:	C: 64,21	H: 4,50	N: 4,76	Cl: 11,23

4-Benzyloxy-5,5-dimethyl-3-oxazolin-2-on⁶⁶ (3m)



Aus 1,9 g (10 mmol) **2m** nach **AAV 2**.

Ausbeute: 62 % (1,35 g); Schmp.[$^{\circ}\text{C}$]: 124,9

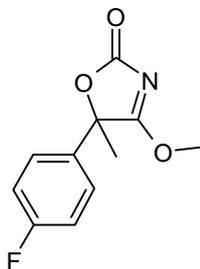
IR [cm^{-1}]: 1776 (C=O); 1602 (C=N)

$^1\text{H-NMR}$: (CDCl_3) δ (ppm) = 1,53(s, 6H, 2x CH_3); 5,41(s, 2H); 7,39-7,45(m, 5H arom.)

$^{13}\text{C-NMR}$: (CDCl_3) δ (ppm) = 23,43(2x CH_3); 74,43(CH_2); 83,04 (C5 Heterocycl.); 128,84, 128,90 und 129,41(CH arom.); 133,55(C quart. arom.); 163,55(C=O); 193,57(C=N)

$\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{NO}_3$	Ber.:	C: 65,74	H: 5,98	N: 6,39
(219,24)	Gef.:	C: 65,49	H: 6,00	N: 6,37

5-(4-Fluorphenyl)-4-methoxy-5-methyl-3-oxazolin-2-on (3n)



Aus 1,97 g (10 mmol) **2n** nach **AAV 2**.

Ausbeute: 53 % (1,2 g); Schmp.[$^{\circ}\text{C}$]: 74,9

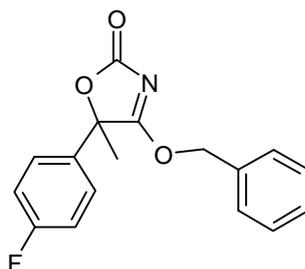
IR [cm^{-1}]: 1781 (C=O); 1611 (C=N)

$^1\text{H-NMR}$: (CDCl_3) δ (ppm) = 1,88(s, 3H); 4,15(s, 3H, O- CH_3);

7,04-7,11(m, 2H arom.); 7,53-7,85(m, 2H arom.)
 $^{13}\text{C-NMR}$: (d_6 -DMSO) δ (ppm) = 22,62(CH_3); 60,10(O-CH_3); 84,74(C5 Heterocycl.); 115,68 und 127,34(CH arom.); 132,21(C quart. arom.); 160,39 und 162,89(C-F arom. $J=249$); 164,31(C=O); 192,30(C=N)

$\text{C}_{11}\text{H}_{10}\text{FNO}_3$	Ber.:	C: 59,19	H: 4,52	N: 6,27
(223,21)	Gef.:	C: 58,50	H: 4,51	N: 6,50

4-Benzyloxy-5-(4-fluorphenyl)-5-methyl-3-oxazolin-2-on (3o)



Aus 2,73 g (10 mmol) **2o** nach **AAV 2**.

Ausbeute: 58 % (1.7 g); Schmp.[$^{\circ}\text{C}$]:69,7

IR [cm^{-1}]: 1786 (C=O); 1599 (C=N)

$^1\text{H-NMR}$: (CDCl_3) δ (ppm) = 1,88(s, 3H); 5,50(dd, 2H, $J=11,7$ Hz); 7,04-7,43(m, 9H arom.)

$^{13}\text{C-NMR}$: (d_6 -DMSO) δ (ppm) = 22,57(CH_3); 74,35(CH_2); 115,67, 126,87, 127,33, 128,34 und 128,8(CH arom.), 132,16 und 133,82 (C quart. arom.); 162,92 und 160,38(C-F arom. $J=254$ Hz)

$\text{C}_{17}\text{H}_{14}\text{FNO}_3$	Ber.:	C: 68,21	H: 4,72	N: 4,68
(299,31)	Gef.:	C: 67,67	H: 4,76	N: 4,80

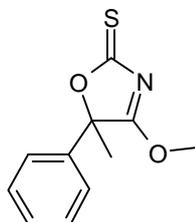
9.1.3 Synthese der 3-Oxazolin-2-thione 4 (Abschnitt 2.3)

AAV 3

Die angegebene Menge α -Hydroxyimidat wird in trockenem Dichlormethan gelöst und mit der 1,5fachen Menge Thiocarbonyldiimidazol (TCDI) versetzt. Der Ansatz wird 3-6 Stunden zum Rückfluß erhitzt. Die Reaktionskontrolle erfolgt dünnschichtchromatographisch (Fließmittel: Ether/n-Hexan: 1/1). Anschließend wird die organische Phase einmal mit H_2O gewaschen, getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer

entfernt. Aus dem Rückstand wird das 3-Oxazolin-2-thion rotationschromatographisch isoliert (Fließmittel: Dichlormethan).

5-Benzyl-4-methoxy-5-methyl-3-oxazolin-2-thion (4a)



Aus 890 mg (5 mmol) **2a** nach **AAV 3**; Reaktionszeit 7 Std.

Ausbeute: 8 % (90 mg); Schmp.[°C]:93,5

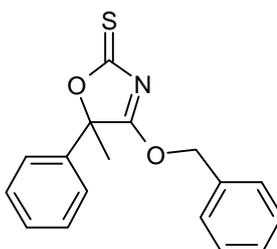
IR [cm⁻¹]: 1579 (C=N); 1259 (C=S)

¹H-NMR: (CDCl₃) δ (ppm) = 1,96(s, 3H); 4,18(s, 3H, O-CH₃); 7,39-7,52 (m, 5H arom.)

¹³C-NMR: (CDCl₃) δ (ppm) = 23,40(CH₃); 60,34(O-CH₃); 91,95 (C5 Heterocycl.); 124,84, 129,08 und 129,46(CH arom.); 135,51(C quart. arom.); 191,81(C=N); 202,39(C=S)

C ₁₁ H ₁₁ NO ₂ S	Ber.:	C: 59,70	H: 5,02	N: 6,33	S: 14,49
(221,29)	Gef.:	C: 59,36	H: 4,94	N: 6,34	S: 14,49

5-Benzyl-4-benzyloxy-5-methyl-3-oxazolin-2-thion (4b)



Aus 1,27 g (5 mmol) **2i** nach **AAV 3**; Reaktionszeit 6 Std.

Ausbeute: 10 % (150 mg); Schmp.[°C]:63,2

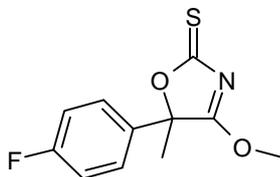
IR [cm⁻¹]: 1590 (C=N); 1293 (C=S)

¹H-NMR: (CDCl₃) δ (ppm) = 1,94(s, 3H); 5,53(dd, 2H, J=13.5 Hz); 7,34-7,42(m, 10H, arom.)

¹³C-NMR: (CDCl₃) δ (ppm) = 23,38(CH₃); 75,47(CH₂); 124,84, 128,66, 128,90, 129,03, 129,40 und 129,45(CH arom.); 133,17 und 135,52(C quart. arom.); 191,13(C=N); 202,45(C=S)

$C_{17}H_{15}NO_2S$	Ber.:	C: 68,65	H: 5,09	N: 4,71	S: 10,78
(297,39)	Gef.:	C: 68,34	H: 5,13	N: 4,86	S: 10,91

5-(4-Fluorphenyl)-4-methoxy-5-methyl-3-oxazolin-2-thion (**4c**)



Aus 980 mg (5 mmol) **2n** nach **AAV 3**; Reaktionszeit 5 Std.

Ausbeute: 11 % (130 mg); Schmp.[°C]:94,1

IR [cm^{-1}]: 1586 (C=N); 1278 (C=S)

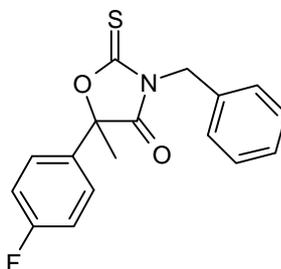
1H -NMR: ($CDCl_3$) δ (ppm) = 1,94(s, 3H); 4,19(s, 3H); 7,07-7,13(m, 2H arom.); 7,38-7,44(m, 2H arom.)

^{13}C -NMR: ($CDCl_3$) δ (ppm) = 23,10(CH_3); 59,99(-O- CH_3); 90,96 (C5 Heterocycl.); 115,56 und 126,48(CH arom.); 130,87 (C quart. arom.); 161,51 und 163,99(C-F arom. J=247 Hz); 191,10(C=N); 201,60(C=S)

$C_{11}H_{10}FNO_2S$	Ber.:	C: 55,21	H: 4,22	N: 5,86	S: 13,40
(239,28)	Gef.:	C: 55,23	H: 4,26	N: 5,85	S: 13,45

4-Benzyloxy-5-(4-fluorphenyl)-5-methyl-3-oxazolin-2-thion (**4d**) konnte bei der Umsetzung von Verbindung **2o** nach **AAV 3** nicht erhalten werden. Statt dessen war Verbindung **4d-U** entstanden.

3-Benzyloxy-5-(4-fluorphenyl)-5-methyl-2-thioxo-oxazolidin-4-on (**4d-U**)



Aus 1,35 g (5 mmol) **2o** nach **AAV 3**; Reaktionszeit 5 Std.; das erhoffte 3-Benzyloxy-3-oxazolin-2-thion wurde nicht erhalten.

Ausbeute: 10 % (160 mg); Schmp.[°C]: 98,0

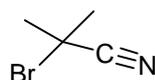
IR [cm^{-1}]: 1740 (C=O), 1300 (C=S)

$^1\text{H-NMR}$: (CDCl_3) δ (ppm) = 1,85(s, 3H); 4,49(dd, 2H, $J=13$ Hz); 7,03-7,08(m, 2H arom.); 7,51-7,45(m, 7H arom.)

$^{13}\text{C-NMR}$: (d_6 -DMSO) δ (ppm) = 23,23(CH_3); 35,47(CH_2); 88,79 (C5 Heterocycl.); 115,59, 126,84, 127,82, 128,64 und 128,99 (CH arom.); 132,52 und 135,72(C quart. arom.); 160,92 und 163,3(C-F arom. $J=246\text{Hz}$); 187,57(C=O); 193,87(C=S)

$\text{C}_{17}\text{H}_{14}\text{FNO}_2\text{S}$ (315,38)	Ber.:	C: 64,74	H: 4,48	N: 4,44	S: 10,17
	Gef.:	C: 64,72	H: 4,53	N: 4,36	S: 10,14

9.1.4 Synthese von 2-Brom-2-methylpropionitril (Abschnitt 2.4)



Aus 67,5 ml (750 mmol) Isobutyronitril, 89,0 g (500 mmol) Bromsuccinimid und 12 g (50 mmol) Benzoylperoxid. Durchführung erfolgt nach der Vorschrift von Couvreur²³.

Ausbeute: 82 % (60,68 g); Sdp: 55°/50 mbar; n_D^{25} : 1,4514
(Lit.²³: n_D^{30} : 1,4418)

$^1\text{H-NMR}$: (d_6 -DMSO) δ (ppm) = 1,34(s, 3H); 1,36(s, 3H)

$\text{C}_4\text{H}_6\text{BrN}$ (148,0)	Ber.:	C: 64,74	H: 4,48	N: 4,44	S: 10,17
	Gef.:	C: 64,72	H: 4,53	N: 4,36	S: 10,14

9.1.5 Synthese der N-Alkoxyphthalimide **5** (Abschnitt 2.4)

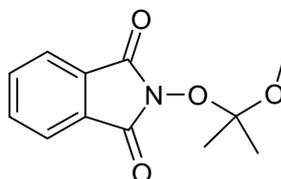
AAV 4^a

32,6 g (200 mmol) N-Hydroxyphthalimid und 20 g (200 mmol) Triethylamin in 250 ml Acetonitril werden unter Eiskühlung mit der äquimolaren Menge des Alkylhalogenids versetzt. Nach einstündigem Rühren bei Raumtemperatur wird die nun farblose Mischung in ca. 1 l Eiswasser gegossen und der entstandene Niederschlag abgesaugt. Das Rohprodukt wird in Dichlormethan aufgenommen und die organische Phase dreimal mit NaHCO_3 -Lösung gewaschen. Nachdem die Dichlormethan-Phase über

^a Nach der „Allgemeinen Arbeitsvorschrift 40“ von Frobose²².

Magnesiumsulfat getrocknet wurde, engt man sie am Rotationsverdampfer ein und läßt das Produkt aus Dichlormethan/Petrolether auskristallisieren.

N-(1-Methoxy-1-methyl-ethoxy)phthalimid²² (5a)



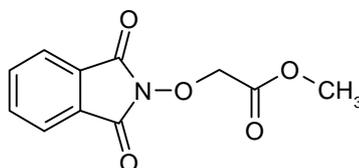
32,60g (200 mmol) N-Hydroxyphthalimid werden in 200 ml Tetrahydrofuran suspendiert. Unter Rühren tropft man bei Raumtemperatur 21,60g (300 mmol) 2-Methoxypropen hinzu und fügt wenige Tropfen Phosphorylchlorid bei. Nachdem der Niederschlag sich aufgelöst hat, rührt man noch weitere 30 Minuten, gibt 2 ml Triethylamin hinzu, und entfernt das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer. Der Rückstand wird in Dichlormethan gelöst, die organische Phase mit dreimal etwa 50 ml gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Nach Entfernung des Lösungsmittels kristallisiert das Produkt aus Ethylacetat/Petrolether aus.

Ausbeute: 78 % (36,7 g); Schmp.[°C]:102,6 (Lit.⁶⁷: 102-104°C)

IR [cm⁻¹]: 1790 und 1740 (C=O)

C₁₂H₁₃NO₄
(235,20)

N-(Methoxycarbonylmethoxy)phthalimid (5b)



Aus 30,6 g (200 mmol) Bromessigsäuremethylester und N-Hydroxyphthalimid nach **AAV 4**.

Ausbeute: 90,4 % (42,5 g); Schmp.[°C]:140,5 (Lit.⁶⁸: 143°C)

IR [cm⁻¹]: 1801, 1790 und 1760 (C=O)

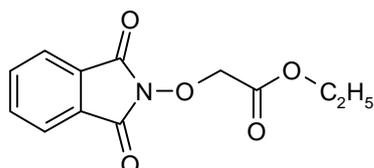
¹H-NMR: (d₆-DMSO) δ (ppm) = 3,71(s, 3H); 4,87(s, 2H); 7,88 (s, 4H arom.);

¹³C-NMR: (d₆-DMSO) δ (ppm) = 51,82(CH₃); 72,94(CH₂); 123,22 und

134,75(CH arom.), 128,46(C quart. arom.); 162,44
(C=O, Imid); 167,03(C=O, Ester)

$C_{11}H_9NO_5$	Ber.:	C: 56,18	H: 3,86	N: 5,95
(235,19)	Gef.:	C: 55,93	H: 3,89	N: 6,11

N-(Ethoxycarbonylmethoxy)phthalimid (5c)



Aus 33,4 g (200 mmol) Bromessigsäureethylester und N-Hydroxyphthalimid nach **AAV 4**.

Ausbeute: 82 % (40,9 g); Schmp.[°C]:94,4 (Lit.⁶⁹: 96-97°C)

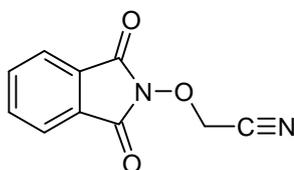
IR [cm^{-1}]: 1800, 1790 und 1760 (C=O)

¹H-NMR: (d_6 -DMSO) δ (ppm) = 1,22(t, 3H, J=7Hz); 4,18(q, 2H, J=7Hz); 4,84(s, 2H); 7,88(s, 4H arom.)

¹³C-NMR: (d_6 -DMSO) δ (ppm) = 13,85(CH₃); 60,79(CH₂-CH₃); 73,03(CH₂); 123,24 und 134,77(CH arom.); 128,47(C quart. arom.); 162,47(C=O, Imid); 166,56(C=O, Ester)

$C_{12}H_{11}NO_5$	Ber.:	C: 57,83	H: 4,45	N: 5,62
(249,22)	Gef.:	C: 57,57	H: 4,49	N: 5,67

N-(Cyanomethoxy)phthalimid²² (5d)



Aus 32,6 g (200 mmol) N-Hydroxyphthalimid und 15,2 g (200 mmol) Chloracetonitril nach **AAV 4**.

Ausbeute: 78 % (31,5 g); Schmp.[°C]:151 (Lit.⁷⁰: 152-153°C)

IR [cm^{-1}]: 1790, 1770 und 1730 (C=O)

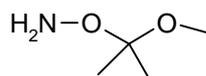
$C_{10}H_6N_2O_3$
(202,17)

9.1.6 Freisetzung der O-Alkylhydroxylamine **6** (Abschnitt 2.4)

AAV 5^b

100 mmol des N-Alkoxyphthalimids werden in 150 ml Dichlormethan gelöst. Die Lösung wird 30 Minuten im Eisfach auf -18°C gekühlt und unter Eiskühlung mit 6.9 g (150 mmol) Methylhydrazin versetzt. Nach 15 Minuten läßt man den Ansatz sich auf Raumtemperatur erwärmen und rührt noch eine Stunde. Das ausgefallene N-Methylphthalhydrazid wird abfiltriert, die Mutterlauge weitgehend eingeeengt und der erneut gebildete Niederschlag abfiltriert. Das O-Alkylhydroxylamin wird durch fraktionierte Destillation im Vakuum als farbloses Öl isoliert.

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

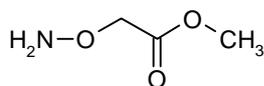


Aus 11,8 g (50 mmol) **5a** nach **AAV 5**.

Ausbeute: 70 % (3,7 g); Sdp: $45^{\circ}\text{C}/30$ mbar (Lit.⁷¹: $60-70^{\circ}\text{C}/20$ mm Hg)
 n_{D}^{20} : 1,4161 (Lit.²²: 1,4162)

$\text{C}_4\text{H}_{11}\text{NO}_2$
 (105,14)

2-(Amino-oxy)essigsäuremethylester (**6b**)



Aus 23,5 g (100 mmol) **5b** nach **AAV 5**.

Ausbeute: 66 % (6,9 g); Sdp: $75^{\circ}\text{C}/23$ mbar (Lit.⁷²: $66,5^{\circ}\text{C}/11$ Torr)
 n_{D}^{25} : 1,4274

IR [cm^{-1}]: 3327 (NH); 1750 (C=O)

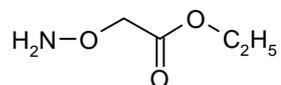
$^1\text{H-NMR}^{73}$: (d_6 -DMSO) δ (ppm) = 3,67(s, 3H); 4,17(s, 2H); 6,31
 (s, 2H, NH_2)

$^{13}\text{C-NMR}$: (d_6 -DMSO) δ (ppm) = 51,55(CH_3); 7209(CH_2); 171,01(C=O)

^b Nach der „Allgemeinen Arbeitsvorschrift 45“ von *Froböse*²²

$C_3H_7NO_3$	Ber.:	C: 34,29	H: 6,71	N: 13,33
(105,09)	Gef.:	C: 34,47	H: 6,54	N: 12,93

2-(Amino-oxy)essigsäure-ethylester (6c)



Aus 12,5 g (50 mmol) **5c** nach **AAV 5**.

Ausbeute: 70 % (4,2 g); Sdp: 80°C/ 20mbar (Lit.⁷⁴: 89°C/15 mm Hg)
 n_D^{25} : 1,4244

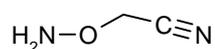
IR [cm^{-1}]: 3328 (NH); 1750 (C=O)

¹H-NMR: (d_6 -DMSO) δ (ppm) = 1,22(t, 3H, J=6,5Hz); 4,13(q, 2H, J=6,5 Hz); 4,15(s, 2H); 6,31(s, 2H, NH₂)

¹³C-NMR: (d_6 -DMSO) δ (ppm) = 14,02(CH₃); 59,97(CH₂-CH₃); 72,08(CH₂); 170,37(C=O)

$C_4H_9NO_3$	Ber.:	C: 40,33	H: 7,62	N: 11,76
(119,12)	Gef.:	C: 40,15	H: 7,59	N: 11,76

2-(Amino-oxy)acetonitril⁷⁵ (6d)



Aus 20 g (100 mmol) **5d** nach **AAV 5**.

Ausbeute: 77 % (5,5 g); Sdp: 75°C/ 15mbar n_D^{25} : 1,4286
 IR [cm^{-1}]: 3328 (NH) (Lit.²²: n_D^{20} : 1,4338)

$C_2H_4N_2O$
 (72,07)

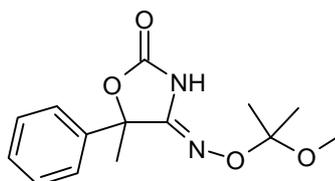
9.1.7 Synthese der 4-(Alkoxyimino)oxazolidin-2-one **7** (Abschnitt 2.5)

AAV 6

5 mmol des entsprechenden 3-Oxazolin-2-ons **3** werden in der dreifachen Menge O-Alkylhydroxylamin **6** suspendiert und bei Raumtemperatur gerührt bis eine klare Lösung entstanden ist. Die Reaktion dauert in der Regel mehr als 20 Stunden. Die Lösung wird am Rotationsverdampfer weitestgehend

eingengt, und der Rückstand in Ethylacetat aufgenommen. Die organische Phase wird 3x mit wenig, verdünnter HCl gewaschen, und über Magnesiumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wird abdestilliert und das Produkt aus Ethylacetat/Diethylether auskristallisiert.

4-(1-Methoxy-1-methyl-ethoxyimino)-5-methyl-5-phenyloxazolidin-2-on
(7a)



Aus 1 g (5 mmol) **3a** und 15 mmol **6a** nach **AAV 6**.

Ausbeute: 67 % (930 mg); Schmp.[°C]:79,1

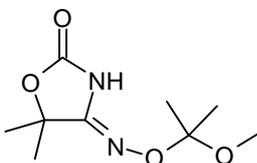
IR [cm⁻¹]: 1782 (C=O); 1698 (C=N)

¹H-NMR: (d₆-DMSO) δ (ppm) = 1,35(s, 3H, C-(CH₃)₂); 1,38(s, 3H, C-(CH₃)₂); 1,84(s, 3H); 3,09(s, 3H, O-CH₃); 7,44-7,54 (m, 5H arom.); 11,53(s, 1H, NH)

¹³C-NMR: (d₆-DMSO) δ (ppm) = 23,44 und 23,48(C-(CH₃)₂); 26,80(CH₃); 48,31(O-CH₃); 83,29(C5 Heterocycl.); 103,03(O₂-C-(CH₃)₂); 124,51, 128,53 und 128,57(CH arom.); 139,72(C quart. arom.); 151,64(C=O); 153,85(C=N)

C ₁₄ H ₁₈ N ₂ O ₄	Ber.:	C: 60,42	H: 6,52	N: 10,07
(278,31)	Gef.:	C: 60,21	H: 6,34	N: 10,16

5,5-Dimethyl-4-(1-methoxy-1-methyl-ethoxyimino)oxazolidin-2-on (**7b**)



Aus 1,1g (5mmol) **3b** und 15 mmol **6a** nach **AAV 6**.

Ausbeute: 63% (1,9g); Schmp.[°C]:90,5

IR [cm⁻¹]: 1784 (C=O); 1698 (C=N)

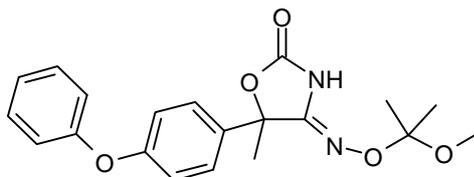
¹H-NMR: (d₆-DMSO) δ (ppm) = 1,35(2, 6H, O₂-C-(CH₃)₂); 1,49(s, 6H); 3,09(s, 3H, O-CH₃)

¹³C-NMR: (d₆-DMSO) δ (ppm) = 23,45(O₂-C-(CH₃)₂); 26,15(2x CH₃);

81,11(C5 Heterocycl.); 102,71(O2-C-(CH₃)₂); 152,96(C=O);
153,97(C=N)

C ₉ H ₁₆ N ₂ O ₄	Ber.:	C: 49,99	H: 7,46	N: 12,96
(216,24)	Gef.:	C: 49,25	H: 7,18	N: 12,89

4-(1-Methoxy-1-methyl-ethoxyimino)-5-methyl-5-(4-phenoxyphenyl)-oxazolidin-2-on (7c)



Aus 1,9 g (5 mmol) **3c** und 15 mmol **6a** nach **AAV 6**.

Ausbeute: 62 % (1,14 g); Schmp.[°C]:98,5

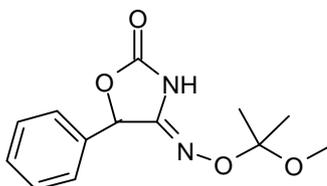
IR [cm⁻¹]: 1780 (C=O); 1696 (C=N)

¹H-NMR: (d₆-DMSO) δ (ppm) = 1,36(s, 3H, C-(CH₃)₂); 1,38(s, 3H, C-(CH₃)₂); 1,84(s, 3H); 3,10(s, 3H, O-CH₃); 7,03-7,55(m, 9H arom.); 11,55(s, 1H, NH)

¹³C-NMR: (d₆-DMSO) δ (ppm) = 23,45 und 23,49(C-(CH₃)₂); 26,81(CH₃); 48,32(O-CH₃); 83,13(C5 Heterocycl.); 103,05(C-(CH₃)₂); 118,11, 119,02, 123,83, 126,58 und 130,06(CH arom.); 134,40, 155,98 und 157,06(C quart. arom.); 151,67(C=O); 153,81(C=N)

C ₂₀ H ₂₂ N ₂ O ₅	Ber.:	C: 64,85	H: 5,99	N: 7,56
(370,40)	Gef.:	C: 65,02	H: 6,09	N: 7,53

4-(1-Methoxy-1-methyl-ethoxyimino)-5-phenyloxazolidin-2-on (7d)



Aus 1 g (5 mmol) **3d** und 15 mmol **6a** nach **AAV 6**.

Ausbeute: 70 % (930 mg); Schmp.[°C]:125,4

IR [cm⁻¹]: 3232 (NH); 1789 (C=O); 1697 (C=N)

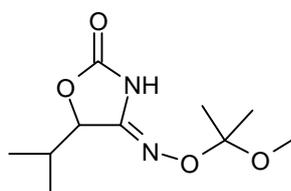
¹H-NMR: (d₆-DMSO) δ (ppm) = 1,29(s, 3H, C-(CH₃)₂); 1,32(s, 3H,

C-(CH₃)₂); 3,07(s, 3H, O-CH₃); 6,26(s, 1H); 7,31-7,44
(m, 5H arom.); 11,59(s, 1H, NH)

¹³C-NMR: (d₆-DMSO) δ (ppm) = 23,35(CH₃); 23,55(CH₃); 48,21(O-CH₃);
77,21(CH); 102,83(O₂-C-(CH₃)₂); 126,30, 127,51 und 129,13
(CH arom.); 135,69(C quart. arom.); 149,16(C=O);
154,93(C=N)

C ₁₃ H ₁₆ N ₂ O ₄	Ber.:	C: 59,08	H: 6,10	N: 10,60
(264,28)	Gef.:	C: 58,96	H: 6,00	N: 10,65

5-Isopropyl-4-(1-methoxy-1-methyl-ethoxyimino)oxazolidin-2-on (7e)



Aus 1,16 g (5 mmol) **3e** und 15 mmol **6a** nach **AAV 6**.

Ausbeute: 40 % (460 mg); Schmp.[°C]:85,5

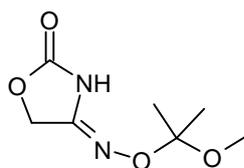
IR [cm⁻¹]: 3231 (NH); 1783 (C=O); 1698 (C=N)

¹H-NMR: (d₆-DMSO) δ (ppm) = 0,93(dd, 6H, (CH₃)₂-CH, J=7Hz); 1,35
(s, 3H); 1,36(s, 3H); 1,97-2,09(m, 1H, ABX, J_{AB}=3,6Hz,
J_{AX}=7Hz); 3,10(s, 3H, O-CH₃); 5,05(d, 1H, J=3,6Hz); 11,29
(s, 1H, NH)

¹³C-NMR: (d₆-DMSO) δ (ppm) = 15,03(CH₃, Isoprop.); 16,09
(CH₃, Isoprop.); 23,48(CH₃); 23,55(CH₃); 31,35(CH, Isoprop.);
48,19(O-CH₃); 80,40(CH); 102,66(C-(CH₃)₂); 148,50(C=O);
155,31(C=N)

C ₁₀ H ₁₈ N ₂ O ₄	Ber.:	C: 52,16	H: 7,88	N: 12,17
(230,26)	Gef.:	C: 52,18	H: 7,60	N: 12,17

4-(1-Methoxy-1-methyl-ethoxyimino)oxazolidin-2-on (7f)



Aus 960 mg (5 mmol) **3f** und 15 mmol **6a** nach **AAV 6**.

Ausbeute: 42 % (390 mg); Schmp.[°C]:103,9

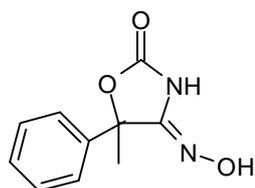
IR [cm⁻¹]: 1790 (C=O); 1700 (C=N)

¹H-NMR: (d₆-DMSO) δ (ppm) = 1,35(s, 6H); 3,10(s, 3H, O-CH₃);
4,95(s, 2H);

¹³C-NMR: (d₆-DMSO) δ (ppm) = 23,56(2x CH₃); 48,25(O-CH₃);
65,05(CH₂); 102,62(C-(CH₃)₂); 153,39(C=O); 156,33(C=N)

C ₇ H ₁₂ N ₂ O ₄	Ber.:	C: 44,68	H: 6,43	N: 14,89
(188,18)	Gef.:	C: 45,28	H: 6,38	N: 14,31

4-Hydroxyimino-5-methyl-5-phenyloxazolidin-2-on (7g)



2,0 g (10 mmol) **3a** werden in 10 ml Ether gelöst und 2,0g (15 mmol) wäßrige Hydroxylamin Lösung (50%) zugetropft. Nach zweistündigem Rühren wird der Niederschlag abfiltriert und in 30 ml Ethylacetat aufgenommen. Diese Suspension wird 3x mit je 10 ml Wasser gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und eingedampft. Die Kristallisation erfolgt aus Diethylether / Ethylacetat.

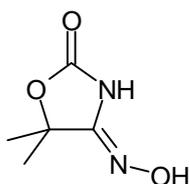
Ausbeute: 70 % (1,4 g); Schmp.[°C]:168,5

IR [cm⁻¹]: 3394 (OH); 3245 (NH); 1754 (C=O); 1696 (C=N)

¹H-NMR: (d₆-DMSO) δ (ppm) = 1,83(s, 3H); 7,36-7,50(m, 5H arom.);
10,38(s, 1H, OH); 11,34(s, 1H, NH)

¹³C-NMR: (d₆-DMSO) δ (ppm) = 26,60(CH₃); 82,93(C5 Heterocycl);
124,41, 128,39 und 128,49(CH arom.); 140,17(C quart.
arom.); 150,24(C=O); 153,97(C=N)

C ₁₀ H ₁₀ N ₂ O ₃	Ber.:	C: 58,25	H: 4,89	N: 13,59
(206,20)	Gef.:	C: 57,60	H: 4,84	N: 13,26

5,5-Dimethyl-4-hydroxyimino-oxazolidin-2-on (7h)

Aus 2,2 g (10 mmol) **3m** und wäßriger Hydroxylamin-Lösung nach der Vorschrift von **7g**.

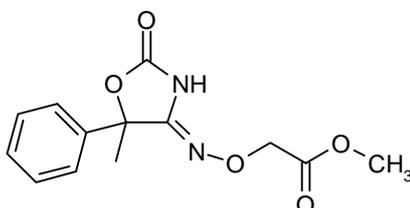
Ausbeute: 68 % (980 mg); Schmp.[°C]:177,7

IR [cm⁻¹]: 3380 (OH); 3276 (NH); 1763 (C=O); 1714 (C=N)

¹H-NMR: (d₆-DMSO) δ (ppm) = 1,47(s, 6 H, 2x CH₃); 10,15(s, 1 H, OH); 11,08(s, 1H, NH)

¹³C-NMR: (d₆-DMSO) δ (ppm) = 26,15(CH₃); 80,85(C5 Heterocycl); 151,11(C=O); 154,03(C=N)

C ₅ H ₈ N ₂ O ₃	Ber.:	C: 41,67	H: 5,59	N: 19,44
(144,13)	Gef.:	C: 41,55	H: 5,58	N: 19,30

5-Methyl-5-phenyl-4-(methoxycarbonylmethoxyimino)-oxazolidin-2-on (7i)

Aus 1 g (5 mmol) **3a** und 530mg (15 mmol) **6b** nach **AAV 6**.

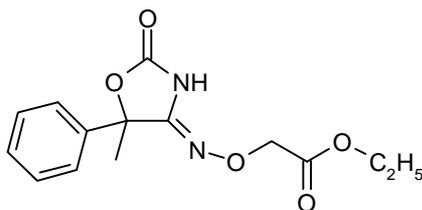
Ausbeute: 27 % (380 mg); Schmp.[°C]:65,5

IR [cm⁻¹]: 1800 (C=O); 1733 (C=O, Ester); 1695 (C=N)

¹H-NMR: (d₆-DMSO) δ (ppm) = 1,83(s, 3H); 3,64(s, 3H, O-CH₃); 4,61 (s, 2H, O-CH₂); 7,39-7,51(m, 5H arom.); 11,82(s, 1H, NH)

¹³C-NMR: (d₆-DMSO) δ (ppm) = 26,37(CH₃); 51,42(O-CH₃); 70,43 (O-CH₂); 83,23(C5 Heterocycl.); 124,66, 128,71 und 129,18 (CH arom.); 139,28(C quart. arom.); 152,23(C=O); 153,57(C=N); 169,77(C=O, Ester)

C ₁₃ H ₁₄ N ₂ O ₅	Ber.:	C: 56,11	H: 5,07	N: 10,07
(278,26)	Gef.:	C: 56,03	H: 5,23	N: 9,77

4-(Ethoxycarbonylmethoxyimino)-5-methyl-5-phenyl-oxazolidin-2-on (7k)

Aus 1 g (5 mmol) **3a** und 600 mg (15 mmol) **6c** nach **AAV 6**.

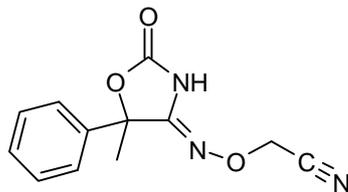
Ausbeute: 52 % (760 mg); Schmp.[°C]:81,5

IR [cm⁻¹]: 1801(C=O); 1760 (C=O, Ester); 1694 (C=N)

¹H-NMR: (d₆-DMSO) δ (ppm) = 1,47(t, 3H, CH₂-CH₃, J=6,4 Hz); 1,83 (s, 3H); 4,11(q, 2H, J=6,4 Hz); 4,58(s, 3H); 7,41-7,51(m, 5H arom.); 11,82(s, 1H,NH);

¹³C-NMR: (d₆-DMSO) δ (ppm) = 13,90(CH₂-CH₃); 26,44(CH₃); 60,23(CH₂-CH₃); 70,55(CH₂); 83,22(C5 Heterocycl.); 124,64, 128,54 und 129,70(CH arom.); 139,31(C quart. arom.); 152,25(C=O); 153,58(C=N); 169,31(C=O, Ester);

C ₁₄ H ₁₆ N ₂ O ₅	Ber.:	C: 57,53	H: 5,52	N: 9,58
(292,29)	Gef.:	C: 57,45	H: 5,46	N: 9,45

4-(Cyanomethoxyimino)-5-methyl-5-phenyl-oxazolidin-2-on (7l)

Aus 1 g (5 mmol) **3a** und 1,1 g (15 mmol) **6d** nach **AAV 6**.

Ausbeute: 43 % (530 mg); Schmp.[°C]:105,6

IR [cm⁻¹]: 3310 (NH); 1786 (C=O); 1690 (C=N)

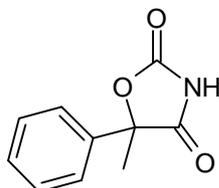
¹H-NMR: (d₆-DMSO) δ (ppm) = 1,89(s, 3H); 4,93(s, 2H), 7,39-7,54 (m, 5H arom.); 11,97(s, 1H, NH)

¹³C-NMR: (CDCl₃) δ (ppm) = 27,93(CH₃); 59,44(CH₂); 85,54(C5 Heterocycl.); 115,54(C≡N); 124,44, 128,82 und 129,14 (CH arom.); 138,32(C quart. arom.); 153,25(C=O); 153,50(C=N)

C ₁₂ H ₁₁ N ₃ O ₃	Ber.:	C: 58,77	H: 4,52	N: 17,13
(245,24)	Gef.:	C: 58,48	H: 4,54	N: 16,88

9.2 Versuche zu Abschnitt 3

5-Methyl-5-phenyloxazolidin-2,4-dion⁷⁶ (Abschnitt 3.2.1)



Hauptzersetzungsprodukt der Umsetzung von 4-Hydroxyimino-5-methyl-5-phenyloxazolidin-2-on mit Aceton und Formaldehyd in Anwesenheit von PPE bzw. p-TSS (s. Abschnitt 3.2.1)

Schmp.[°C]: 70,7 (Lit.⁷⁷: 73°C)

IR [cm⁻¹]: 3237 (NH); 1823 und 1736 (C=O)

¹H-NMR: (d₆-DMSO) δ (ppm) = 1,86(s, 3H); 7,41-7,49(m, 5H, arom.); 10,26(s, 1H, NH)

¹³C-NMR: (d₆-DMSO) δ (ppm) = 23,32(CH₃); 85,84(C5 Heterocycl.); 124,46, 128,74 und 128,78(CH, arom.); 136,95(C quart. arom.); 154,70 und 175,92(C=O)

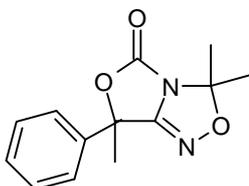
C ₁₀ H ₉ NO ₃	Ber.:	C: 62,82	H: 4,74	N: 7,33
(191,19)	Gef.:	C: 62,74	H: 5,00	N: 7,12

9.2.1 Synthese der Tetrahydro-3,3-dimethyl-oxazolo[4,3-c]-1,2,4-oxadiazol-5-one **8** (Abschnitt 3.2.2)

AAV 7

Die angegebene Menge 4-(Alkoxyimino)oxazolidin-2-on **7** wird in wenig wasserfreiem Toluol suspendiert und zum Rückfluß erhitzt, bis sich das Dünnschichtchromatogramm (Fließmittel: Dichlormethan/Ethylacetat: 95/5) nicht mehr ändert. Der R_f-Wert des Produkts ist höher als der des Edukts. Nach Beendigung der Reaktion wird das Lösungsmittel entfernt und die bicyclische Verbindung säulenchromatographisch aus dem Rückstand isoliert (Fließmittel wie bei DC). Das Produkt wird aus Ether auskristallisiert.

7-Phenyl-3,3,7-trimethyl-2,3,5,7-tetrahydro-oxazolo[4,3-c]-1,2,4-oxadiazol-5-on (8a)



Aus 560 mg (2 mmol) **7a** nach **AAV 7**.

Ausbeute: 20 % (98 mg); Schmp.[°C]:40,3

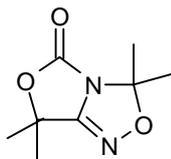
IR [cm⁻¹]: 1794 (C=O); 1666 (C=N)

¹H-NMR: (CDCl₃) δ (ppm) = 1,69(s, 3H, C-(CH₃)₂); 1,78(s, 3H, C-(CH₃)₂); 1,99(s, 3H), 7,40-7,58(m, 5H arom.)

¹³C-NMR: (CDCl₃) δ (ppm) = 24,27 und 24,85(C-(CH₃)₂); 28,19(CH₃); 82,05(C5 Heterocycl.); 98,27(O₂-C-(CH₃)₂); 124,55, 128,86 und 129,38(CH arom.); 137,18(C quart. arom.); 147,62(C=O); 159,75(C=N)

C ₁₃ H ₁₄ N ₂ O ₃	Ber.:	C: 63,40	H: 5,73	N: 11,38
(246,26)	Gef.:	C: 63,90	H: 5,83	N: 11,13

3,3,7,7-Tetramethyl-2,3,5,7-tetrahydro-oxazolo[4,3-c]-1,2,4-oxadiazol-5-on (8b)



Aus 320 mg (1,5 mmol) **7b** nach **AAV 7**.

Ausbeute: 8 % (22 mg); Schmp.[°C]:149,3

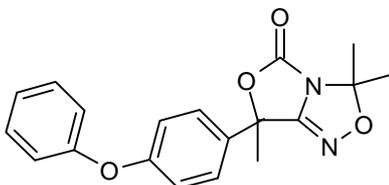
IR [cm⁻¹]: 1792 (C=O); 1669 (C=N)

¹H-NMR: (CDCl₃) δ (ppm) = 1,71(s, 6H); 1,73(s, 6H)

¹³C-NMR: (CDCl₃) δ (ppm) = 24,51(2x CH₃); 25,57(2x CH₃); 79,02 (C7 Heterocycl.); 98,18(C3 Heterocycl.); 147,89(C=O); 160,88(C=N)

C ₈ H ₁₂ N ₂ O ₃	Ber.:	C: 52,17	H: 6,57	N: 15,21
(184,19)	Gef.:	C: 52,62	H: 6,50	N: 14,86

7-(4-Phenoxyphenyl)-3,3,7-trimethyl-2,3,5,7-tetrahydro-oxazolo[4,3-c]-1,2,4-oxadiazol-5-on (8c)



Aus 370 mg (1 mmol) **7c** nach **AAV 7**.

Fließmittel: Dichlormethan : Ethylacetat (95:5)

Ausbeute: 14 % (47 mg); Schmp.[°C]:112,7

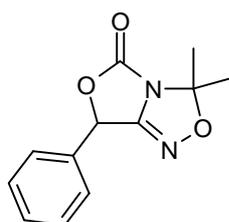
IR [cm⁻¹]: 1792 (C=O); 1669 (C=N)

¹H-NMR: (CDCl₃) δ (ppm) = 1,71(s, 3H, C-(CH₃)₂); 1,78(s, 3H, C-(CH₃)₂); 1,98(s, 3H); 7,02-7,52(m, 9H arom.)

¹³C-NMR: (CDCl₃) δ (ppm) = 24,29 und 24,87(C-(CH₃)₂); 28,09(CH₃); 81,86(C7 Heterocycl.); 98,29(C3 Heterocycl.); 118,62, 119,54, 124,06, 126,30 und 129,95(CH arom.); 131,40, 158,53 und 159,74(C quart. arom.); 148,24(C=O); 156,28(C=N)

C ₁₉ H ₁₈ N ₂ O ₄	Ber.:	C: 67,45	H: 5,36	N: 8,28
(338,36)	Gef.:	C: 67,50	H: 5,42	N: 8,15

3,3-Dimethyl-7-phenyl-2,3,5,7-tetrahydro-oxazolo[4,3-c]-1,2,4-oxadiazol-5-on (8d)



Aus 300 mg (1,1 mmol) **7d** nach **AAV 7**. Das Produkt wird rotationschromatographisch isoliert. Fließmittel: Dichlormethan/Ethylacetat: (90/10)

Ausbeute: 20 % (50 mg); Schmp.[°C]:78,0

IR [cm⁻¹]: 1795 (C=O); 1700 (C=N)

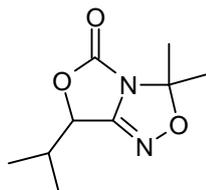
¹H-NMR: (d₆-DMSO) δ (ppm) = 1,70(s, 3H); 1,71(s, 3H); 6,64(s, 1H), 7,52(s, 5H)

¹³C-NMR: (d₆-DMSO) δ (ppm) = 24,14(CH₃); 24,41(CH₃); 73,95(CH);

97,41(H₃C-C-CH₃); 126,62, 127,15 und 129,16(CH arom.);
132,66(C quart. arom.); 147,83(C=O); 157,11(C=N)

C ₁₂ H ₁₂ N ₂ O ₃	Ber.:	C: 62,06	H: 5,21	N: 12,06
(232,24)	Gef.:	C: 61,71	H: 5,20	N: 11,90

3,3-Dimethyl-7-isopropyl-2,3,5,7-tetrahydro-oxazolo[4,3-c]-1,2,4-oxadiazol-5-on (8e)



Aus 300 mg (1.3 mmol) **7e** nach **AAV 7**.

Ausbeute: 17 % (43 mg); Schmp.[°C]:46,7

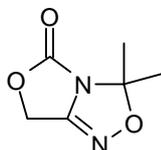
IR [cm⁻¹]: 1794 (C=O); 1666 (C=N)

¹H-NMR: (d₆-DMSO) δ (ppm) = 0,98(dd, 6H, (CH₃)₂-CH, J=13,4 Hz);
1,60(s, 3H); 1,64(s, 3H); 2,06-2,28(m, 1H, ABX, J_{AB}=6,7 Hz,
J_{AX}=13,4 Hz); 5,33(d, 1H, J=6,7 Hz)

¹³C-NMR: (d₆-DMSO) δ (ppm) = 15,93(CH₃, Isoprop.); 16,26
(CH₃, Isoprop.); 24,10(CH₃); 24,36(CH₃); 30,20(CH, Isoprop.);
77,75(CH); 96,34(C-(CH₃)₂); 148,17(C=O); 156,45(C=N)

C ₉ H ₁₄ N ₂ O ₃	Ber.:	C: 54,53	H: 7,12	N: 14,13
(198,22)	Gef.:	C: 54,45	H: 7,30	N: 14,00

3,3-Dimethyl-2,3,5,7-tetrahydro-oxazolo[4,3-c]-1,2,4-oxadiazol-5-on (8f)



Aus 940 mg (5 mmol) **7f** nach **AAV 7**.

Ausbeute: 7 % (54 mg); Schmp.[°C]:48,3

IR [cm⁻¹]: 1801 (C=O); 1676 (C=N)

¹H-NMR: (CDCl₃) δ (ppm) = 1,75(s, 6H); 5,02(s, 2H)

¹³C-NMR: (CDCl₃) δ (ppm) = 24,17(2x CH₃); 61,54(CH₂); 96,38
(C-(CH₃)₂); 148,75(C=O); 155,13(C=N)

$C_6H_8N_2O_3$	Ber.:	C: 46,15	H: 5,16	N: 17,94
(156,14)	Gef.:	C: 45,97	H: 5,02	N: 17,80

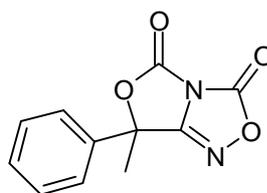
9.2.2 Synthese der Tetrahydro-oxazolo[4,3-c]-1,2,4-oxadiazol-3,5-dione **9**

(Abschnitt 3.3.3)

AAV 8

3 mmol des 4-Hydroxyimino-oxazolidin-2-ons werden mit der doppelten Menge Triethylamin (600 mg) in 5 ml wasserfreiem Toluol suspendiert. Diese Mischung wird unter Eiskühlung zu einer Lösung von 3 mmol (600 mg) Diphosgen in wasserfreiem Toluol hinzugegeben. Nach einer halben Stunde wird der Ansatz auf 50°C temperiert, und 4 Stunden so belassen. Anschließend wird das Lösungsmittel abdestilliert (**Abzug!**), der Rückstand in Diethylether aufgenommen und mehrere Stunden im Eisfach stehengelassen. Das ausgefallene Triethylammoniumchlorid wird abfiltriert und das Produkt rotationschromatographisch isoliert (Fließmittel: Dichlormethan/Essigsäure: 99/1).

7-Methyl-7-phenyl-2,3,5,7-tetrahydro-oxazolo[4,3-c]-1,2,4-oxadiazol-3,5-dion (**9a**)



Aus 620 mg (3 mmol) **7g** und Diphosgen nach **AAV 8**.

Ausbeute: 10 % (70 mg); Schmp.[°C]:102,2

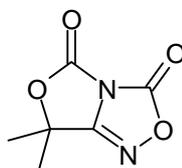
IR [cm⁻¹]: 1870, 1848 und 1788 (C=O); 1641 (C=N)

¹H-NMR: (d₆-DMSO) δ (ppm) = 2,17(s, 3H); 7,43-7,64(m, 5H, arom.)

¹³C-NMR: (d₆-DMSO) δ (ppm) = 25,82(CH₃); 86,35(C5 Heterocycl); 125,17, 128,54 und 129,83(CH, arom.); 138,25(C quart. arom.); 150,87(C=N); 165,34 und 189,02(C=O)

$C_{11}H_8N_2O_4$	Ber.:	C: 56,66	H: 3,89	N: 12,01
(232,19)	Gef.:	C: 56,53	H: 3,60	N: 11,81

7,7-Dimethyl-2,3,5,7-tetrahydro-oxazolo[4,3-c]-1,2,4-oxazdiazol-3,5-dion
(9b)



Aus 430 mg (3 mmol) **7h** und Diphosgen nach **AAV 8**.

Ausbeute: 10 % (50 mg); Schmp.[°C]:154,7

IR [cm⁻¹]: 1887, 1856 und 1780 (C=O); 1648 (C=N)

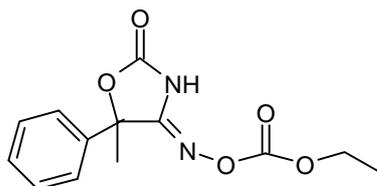
¹H-NMR: (d₆-DMSO) δ (ppm) = 1,80(s, 6 H)

¹³C-NMR: (d₆-DMSO) δ (ppm) = 24,47(2xCH₃); 84,48(C5 Heterocycl);
151,31(C=N); 165,56 und 191,21(C=O)

C ₆ H ₆ N ₂ O ₄	Ber.:	C: 42,36	H: 3,55	N: 16,47
(170,12)	Gef.:	C: 41,68	H: 3,59	N: 15,53

9.2.3 Umsetzungen von 4-Hydroxyimino-oxazolidin-2-on mit Ethylchloroformiat (Abschnitt 3.3.4)

4-(Ethoxycarbonyloxyimino)-5-methyl-5-phenyloxazolidin-2-on (10)



410 mg (2 mmol) **7g** werden in wasserfreiem THF gelöst. Man fügt 400 mg (4 mmol) Triethylamin hinzu und versetzt die klare Lösung tropfenweise unter Eiskühlung mit 380 mg (3 mmol) Ethyl-chloroformiat. Der Ansatz wird bei Raumtemperatur gerührt, bis im Chromatogramm kein Edukt mehr zu sehen ist. Anschließend wird der Niederschlag abfiltriert, das Filtrat eingengt und mit Ether aufgenommen. Die etherische Phase wird 2x mit verdünnter Salzsäure gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und eingedampft. Das Produkt wird durch Zugabe von Petrolether ausgefällt.

Ausbeute: 50 % (280 mg); Schmp.[°C]:166,1

IR [cm⁻¹]: 3218 (NH); 1790 (C=O, Formiat); 1773 (C=O, Urethan);

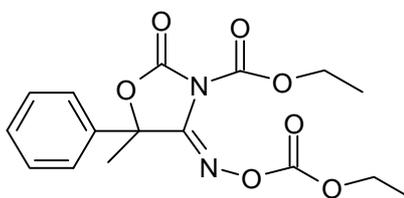
1689 (C=N)

¹H-NMR: (d₆-DMSO) δ (ppm) = 1,25(t, 3H, CH₂-CH₃, J=7,2Hz); 1,94 (s, 3H); 4,22(q, 2H, J=7,2); 7,42-7,55(m, 5H arom.); 12,36 (s, 1H, NH)

¹³C-NMR: (d₆-DMSO) δ (ppm) = 13,96(CH₂-CH₃); 25,95(CH₃); 64,54(CH₂); 83,56(C5 Heterocycl.); 124,71 128,73 und 128,98(CH arom.); 138,56(C quart. arom.), 152,39 (C=O, Urethan); 153,19(C=N); 158,18(C=O, Formiat)

C ₁₃ H ₁₄ N ₂ O ₅	Ber.:	C: 56,11	H: 5,07	N: 10,07
(278,26)	Gef.:	C: 56,14	H: 5,16	N: 9,61

3-(Ethoxycarbonyl)-1-4-(ethoxycarbonyloxyimino)-5-methyl-5-phenyl-oxazolidin-2-on (11)



420 mg (2 mmol) **7g** werden in trockenem THF gelöst und mit der doppelten Menge Triethylamin (400 mg) versetzt. Diese Mischung wird unter Eiskühlung zu einer Lösung von 480 mg (4,4 mmol) Ethyl-chloroformiat in trockenem THF getropft. Der Ansatz wird 3 Stunden bei Raumtemperatur gerührt und anschließend das ausgefallene Triethylammoniumchlorid abfiltriert. Das Filtrat wird eingeeengt und die beiden Produkte (**11** und **12**) werden säulenchromatographisch isoliert (Fließmittel: Ether/n-Hexan: 1/2). Verbindung **11** fällt als farbloses Öl an

Ausbeute: 34 % (240 mg);

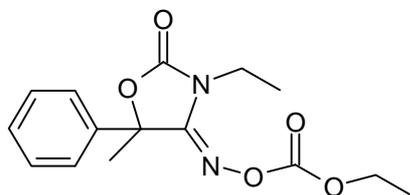
IR [cm⁻¹]: 1830 (C=O); 1785 (C=O); 1680 (C=O)

¹H-NMR: (d₆-DMSO) δ (ppm) = 1,34(t, 3H, J=7,0 Hz); 1,38(t, 3H, J=7,0 Hz); 2,03(s, 3H); 4,31(q, 2H, N-CH₂-CH₃, J=7,0 Hz); 4,41(q, 2H, O-CH₂-CH₃, J=7,0 Hz); 7,38-7,63(m, 5H, arom.)

¹³C-NMR: (d₆-DMSO) δ (ppm) = 13,63 und 14,20(2xCH₂-CH₃); 27,55(CH₃); 65,40 und 66,41(2xCH₂-CH₃); 85,17 (C5 Heterocycl.); 124,70, 128,97 und 129,42(CH arom.); 137,54(C quart. arom.); 147,70, 149,20, 151,19 und 152,23(2x C=N, 2x C=O)

C ₁₆ H ₁₈ N ₂ O ₇	Ber.:	C: 54,86	H: 5,18	N: 8,00
(350,33)	Gef.:	C: 55,11	H: 5,28	N: 7,84

4-(Ethoxycarbonyloxyimino)-3-ethyl-5-methyl-5-phenyloxazolidin-2-on
(12)



420 mg (2 mmol) **7g** werden in trockenem THF gelöst und mit der doppelten Menge Triethylamin (400 mg) versetzt. Diese Mischung wird unter Eiskühlung zu einer Lösung von 480 mg (4,4 mmol) Ethyl-chloroformiat in trockenem THF getropft. Der Ansatz wird 3 Stunden bei Raumtemperatur gerührt und anschließend das ausgefallene Triethylammoniumchlorid abfiltriert. Das Filtrat wird eingeeengt und die beiden Produkte (**11** und **12**) werden säulenchromatographisch isoliert (Fließmittel: Ether/n-Hexan: 1/ 2). Die Absicherung der Struktur erfolgte durch Röntgenstrukturanalyse.

Ausbeute: 29 % (180 mg); Schmp.[°C]:60,8

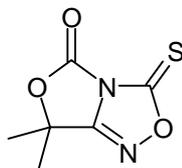
IR [cm⁻¹]: 1788 (C=O); 1675 (C=O)

¹H-NMR: (d₆-DMSO) δ (ppm) = 1,30(t, 3H, J=7,0 Hz); 1,35 (t, 3H, J=7,0 Hz); 1,96(s, 3H, CH₃); 3,99(q, 2H, N-CH₂-CH₃); 4,31(q, 2H, O-CH₂-CH₃); 7,34-7,65(m, 5H, arom.)

¹³C-NMR: (d₆-DMSO) δ (ppm) = 14,29 und 14,87(2xCH₂-CH₃); 27,83(CH₃); 41,31(N-CH₂-CH₃); 65,06(O-CH₂-CH₃); 83,23 (C5 Heterocycl.); 124,72, 128,73 und 128,96(CH arom.); 138,87(C quart. arom.); 153,21, 154,11 und 154,32 (C=N, 2xC=O)

C₁₅H₁₈N₂O₅
(306,32)

9.2.4 Synthese von 7,7-Dimethyl-3-thioxo-2,3,5,7-tetrahydro-
oxazolo[4,3-c]-1,2,4-oxadiazol-5-on (**13**) (Abschnitt 3.3.5)



1 g (7 mmol) des 4-Hydroxyimino-oxazolidin-2-ons **7h** werden mit der doppelten Menge Triethylamin (1,4 g) in 5 ml wasserfreiem Toluol suspendiert. Diese Mischung wird unter Eiskühlung zu einer Lösung von 1,6 g (14 mmol) Thiophosgen in wasserfreiem Toluol hinzu getropft. Der Ansatz wird 2 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wird das ausgefallene Triethylammoniumchlorid abfiltriert und das Filtrat eingengt (**Abzug!**). Das Produkt wird säulenchromatographisch isoliert (Fließmittel: Dichlormethan/-Ethylacetat: 95/5).

Ausbeute: 9 % (120 mg); Schmp.[°C]:132,6

IR [cm⁻¹]: 1838 und 1704 (C=O); 1636 (C=N); 1275 (C=S)

¹H-NMR: (d₆-DMSO) δ (ppm) = 1,70(s, 6H)

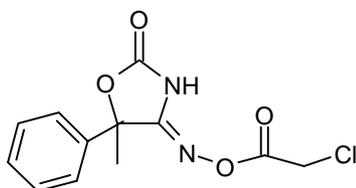
¹³C-NMR: (d₆-DMSO) δ (ppm) = 29,88(2xCH₃); 89,11(C5 Heterocycl); 149,11(C=N); 166,75(C=O); 175,49(C=S)

C ₆ H ₆ N ₂ O ₃ S	Ber.:	C: 38,71	H: 3,25	N: 15,05	S: 17,22
(186,18)	Gef.:	C: 38,73	H: 3,30	N: 14,80	S: 16,91

9.3 Versuche zu Abschnitt 4

9.3.1 4-(2-Chloracetoxyimino)-5-methyl-5-phenyloxazolidin-2-on (**15**)

(Abschnitt 4.3.1)



820 mg (4 mmol) **7g** werden in wasserfreiem THF gelöst. Man fügt 1g (10 mmol) Triethylamin hinzu und versetzt die klare Lösung unter Eiskühlung mit 850mg (5 mmol) in wasserfreiem THF gelöstem Chloressigsäureanhydrid. Der Ansatz wird über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wird der Niederschlag abfiltriert und das Filtrat eingengt. Das Produkt wird säulenchromatographisch abgetrennt. Als Fließmittel verwendet man Dichlormethan und Ethylacetat im Verhältnis 90:10.

Ausbeute: 33 % (370 mg); Schmp.[°C]:113,4

IR [cm⁻¹]: 3278 (NH); 1799 (C=O, Urethan); 1783 (C=O); 1694 (C=N)

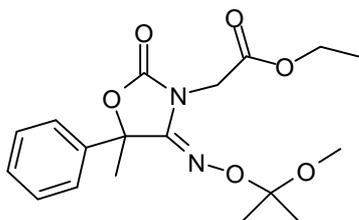
¹H-NMR: (d₆-DMSO) δ (ppm) = 1,96(s, 3H); 4,46(s, 2H); 7,41-7,57 (m, 5H); 12,40(s, 1H, NH)

¹³C-NMR: (d₆-DMSO) δ (ppm) = 25,93(CH₃); 39,90(CH₂); 83,81

(C5 Heterocycl.); 124,71, 128,75 und 129,04(CH arom.);
 138,29(C quart. arom.); 153,11(C=O, Urethan); 160,24(C=N);
 164,48(C=O, Ester)

$C_{12}H_{11}N_2O_4Cl$	Ber.:	C: 50,99	H: 3,92	N: 9,91	Cl: 12,54
(282,68)	Gef.:	C: 51,12	H: 4,05	N: 9,35	Cl: 12,37

9.3.2 3-(Ethoxycarbonylmethyl)-4-(1-methoxy-1-methyl-ethoxyimino)-5-methyl-5-phenyloxazolidin-2-on (16) (Abschnitt 4.3.2)



840 mg (3 mmol) **7a** werden in wasserfreiem THF gelöst. Man fügt 300 mg (3 mmol) Triethylamin hinzu und versetzt die klare Lösung mit 610 mg (4 mmol) Bromessigsäureethylester. Die Mischung wird 2 Std. bei 50°C gerührt. Anschließend filtriert man den Niederschlag ab, engt das Filtrat ein und nimmt den Rückstand in wenig Ether auf. Das Produkt wird durch Zugabe von Petrolether ausgefällt.

Ausbeute: 27 % (300 mg); Schmp.[°C]:126,4

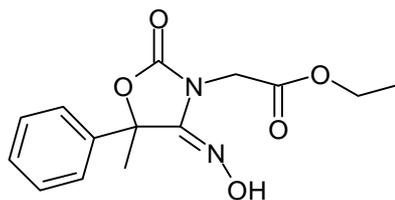
IR [cm⁻¹]: 1784 (C=O, Urethan); 1570 (C=O, Ester); 1686 (C=N)

¹H-NMR: (CDCl₃) δ (ppm) = 1,18(t, 3H, J=7,1 Hz); 1,26(s, 3H, CH₃);
 1,30(s, 3H, CH₃); 1,90(s, 3H, CH₃); 3,05(s, 3H, O-CH₃); 4,15
 (q, 2H, J=7,1 Hz); 4,66(s, 2H, CH₂); 7,39-7,60(m, 5H, arom)

¹³C-NMR: (CDCl₃) δ (ppm) = 13,97(O-CH₂-CH₃); 23,17(O₂-C-(CH₃)₂);
 26,63(CH₃); 46,67(N-CH₂); 48,63(O-CH₃); 61,47(O-CH₂-CH₃);
 82,84(C5 Heterocycl.); 103,65(O₂-C-(CH₃)₂); 125,13, 128,67
 und 129,0(CH arom.); 139,42(C quart. arom.), 147,42
 (C=O, Urethan), 154,42(C=N); 167,80(C=O; Ester)

$C_{18}H_{24}N_2O_6$	Ber.:	C: 59,33	H: 6,64	N: 7,69
(364,40)	Gef.:	C: 59,49	H: 6,59	N: 7,72

3-(Ethoxycarbonylmethyl)-4-hydroxyimino-5-methyl-5-phenyloxazolidin-2-on (17)



730 mg (2 mmol) **16** werden in wenig Methanol gelöst und mit ca. 1g Lewatit^c versetzt. Der Ansatz wird 2,5 Stunden bei 40°C gerührt und anschließend das Lewatit abfiltriert. Das Filtrat wird eingeeengt und das Produkt aus Ethylacetat/Ether auskristallisiert.

Ausbeute: 77 % (450 mg); Schmp.[°C]:122,3

IR [cm⁻¹]: 3350 (OH); 1751 (C=O); 1689 (C=N)

¹H-NMR: (d₆-DMSO) δ (ppm) = 1,16(t, 3H, J=7,0 Hz); 2,09(s, 3H); 4,13(q, 2H, CH₂-CH₃, J=7,0 Hz); 4,68(dd, 2H, J=17,0 Hz); 7,38-7,55(m, 5 H, arom.); 10,53(s, 1 H, OH)

¹³C-NMR: (d₆-DMSO) δ (ppm) = 13,81(CH₂-CH₃); 26,15(CH₃); 46,26 (N-CH₂); 61,07(CH₂-CH₃); 82,43(C5 Heterocycl.); 124,96, 128,44 und 128,65(CH arom.); 139,58(C quart. arom.); 146,17(C=N); 154,18 und 167,71(C=O)

C ₁₄ H ₁₆ N ₂ O ₅	Ber.:	C: 57,53	H: 5,52	N: 9,58
(292,29)	Gef.:	C: 57,17	H: 5,49	N: 9,33

9.4 Versuche zu Abschnitt 5

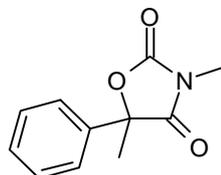
AAV 9

1,0g des 3-Oxazolin-2-ons **3** wird in 40 ml trockenem Toluol suspendiert und diese Mischung auf 80°C temperiert. Sobald die Temperatur erreicht ist, bildet sich eine klare, farblose Lösung. Von dieser Lösung werden in regelmäßigen Abständen Proben (Volumen 1 ml) entnommen und das Lösungsmittel im Vakuum bei Raumtemperatur entfernt. Der Rückstand wird in CDCl₃ aufgenommen und zur NMR-spektroskopischen Vermessung gegeben. Mit Hilfe der erhaltenen Spektren wird die Umlagerungsrate zur Zeit der Probenentnahme bestimmt.

^c Lewatit SPC, Bayer, Kationen-Austauscher, starksauer, makroporös

9.4.1 Experimentelle Daten der 3-Benzyl-bzw.3-Methyl-oxazolidin-2,4-dione **3-U**

3,5-Dimethyl-5-phenyloxazolidin-2,4-dion⁶⁶ (**3a-U**)



Aus 1g (4,8mmol) **3a** nach **AAV 9**.

Umlagerungsrate: 98 %/ 45 Min; Schmp.[°C]:39,8

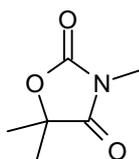
IR [cm⁻¹]: 1820 (C=O, Urethan); 1733 (C=O, Amid)

¹H-NMR: (CDCl₃) δ (ppm) = 1,90(s, 3H); 3,09(s, 3H, N-CH₃); 7,35-7,58 (m, 5H arom.)

¹³C-NMR: (CDCl₃) δ (ppm) = 25,45(CH₃); 26,19(N-CH₃); 85,94 (C5 Heterocycl.); 124,83, 128,86 und 129,04(CH arom.); 136,69(C quart. arom.); 154,73(C=O, Urethan); 174,27 (C=O, Amid)

C ₁₁ H ₁₁ NO ₃	Ber.:	C: 64,37	H: 5,41	N: 6,83
(205,22)	Gef.:	C: 64,03	H: 5,47	N: 6,80

3,5,5-Trimethyloxazolidin-2,4-dion (**3b-U**)



Aus 1 g (7 mmol) **3b** nach **AAV 9**.

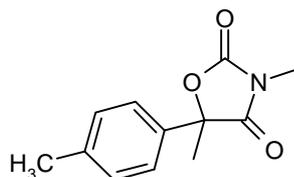
Umlagerungsrate: 97 %/ 40 Min.; Schmp.[°C]:42,6 (Lit.⁷⁸: 43-45°C)

IR [cm⁻¹]: 1809 (C=O, Urethan); 1738 (C=O, Amid)

¹H-NMR: (CDCl₃) (ppm) = 1,57(s, 6H); 3,09(s, 3H, N-CH₃)

¹³C-NMR: (CDCl₃) (ppm) = 23,56(2x CH₃); 26,0(N-CH₃); 83,94 (C5 Heterocycl.); 154,83(C=O, Urethan); 176,15(C=O, Amid)

C ₆ H ₉ NO ₃	Ber.:	C: 50,35	H: 6,34	N: 9,79
(143,14)	Gef.:	C: 50,27	H: 6,34	N: 9,92

3,5-Dimethyl-5-(4-methylphenyl)oxazolidin-2,4-dion (3g-U)

Aus 1 g (4,5 mmol) **3g** nach **AAV 9**.

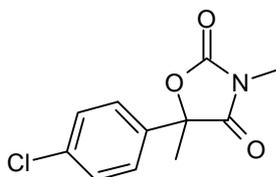
Umlagerungsrate: 99 %/ 45 Min.; Schmp.[°C]:49,8

IR [cm⁻¹]: 1818 (C=O, Urethan); 1732 (C=O, Amid)

¹H-NMR: (CDCl₃) δ (ppm) = 1,87(s, 3H); 2,35(s, 3H, Ph-CH₃); 3,07 (s, 3H, N-CH₃); 7,19-7,45(m, 4H arom.);

¹³C-NMR: (CDCl₃) δ (ppm) = 21,08(Ph-CH₃); 25,29(CH₃); 26,15(N-CH₃); 86,05(C5 Heterocycl.); 124,66 und 129,53(CH arom.); 133,79 und 139,05(C quart. arom.); 154,83(C=O, Urethan); 174,45(C=O, Amid)

C ₁₂ H ₁₃ NO ₃	Ber.:	C: 65,74	H: 5,98	N: 6,39
(219,24)	Gef.:	C: 65,75	H: 6,17	N: 7,20

5-(4-Chlorphenyl)-3,5-dimethyloxazolidin-2,4-dion (3h-U)

Aus 1 g (4,2 mmol) **3h** nach **AAV 9**.

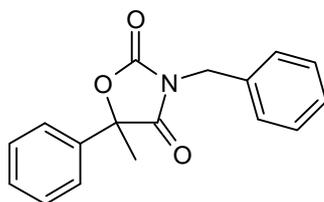
Umlagerungsrate: 97 %/ 60 Min.; Schmp.[°C]:53,8

IR [cm⁻¹]: 1820 (C=O, Urethan); 1734 (C=O, Amid)

¹H-NMR: (CDCl₃) δ (ppm) = 1,91(s, 3H); 3,09(s, 3H, N-CH₃); 7,37-7,53 (m, 4H arom.)

¹³C-NMR: (CDCl₃) δ (ppm) = 25,97(CH₃); 26,66(N-CH₃); 85,78 (C5 Heterocycl.); 126,31 und 129,44(CH arom.); 132,14 (C quart. arom.); 135,56(C-Cl arom.); 154,84 (C=O, Urethan); 174,31(C=O, Amid)

C ₁₁ H ₁₀ ClNO ₃	Ber.:	C: 55,13	H: 4,21	N: 5,84	Cl: 14,79
(239,65)	Gef.:	C: 55,17	H: 4,09	N: 5,90	Cl: 14,76

3-Benzyl-5-methyl-5-phenyloxazolidin-2,4-dion (3i-U)

Aus 1 g (3,5 mmol) **3i** nach **AAV 9**.

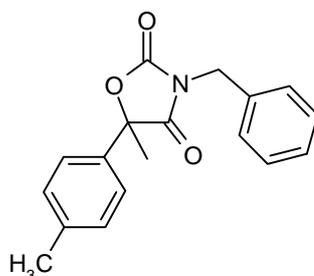
Umlagerungsrate: 97 %/ 75 Min.; Schmp.[°C]: 55,4 (Lit.⁷⁹: 56°C)

IR [cm⁻¹]: 1814 (C=O, Urethan); 1731 (C=O, Amid)

¹H-NMR: (CDCl₃) δ (ppm) = 1,92(s, 3H); 4,66(s, 2H); 7,31-7,52 (m, 10H arom.)

¹³C-NMR: (CDCl₃) δ (ppm) = 25,52(CH₃); 43,96(CH₂); 85,37(C5 Heterocycl.); 115,77, 115,99, 126,47, 126,55, 128,47 und 128,91(CH arom.); 132,37 und 134,55(C quart. arom.); 154,37(C=O, Urethan); 173,93(C=O, Amid)

C ₁₇ H ₁₅ NO ₃	Ber.:	C: 72,58	H: 5,39	N: 4,98
(281,31)	Gef.:	C: 72,03	H: 5,45	N: 5,05

3-Benzyl-5-(4-methylphenyl)-5-methyloxazolidin-2,4-dion (3k-U)

Aus 1 g (3,4 mmol) **3k** nach **AAV 9**.

Umlagerungsrate: 96 %/ 13 Std.; Schmp.[°C]:54,5

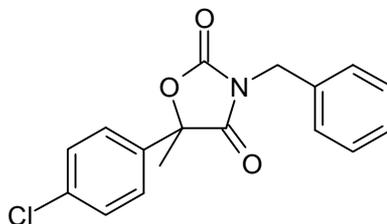
IR [cm⁻¹]: 1813 (C=O, Urethan); 1741 (C=O, Amid)

¹H-NMR: (CDCl₃) δ (ppm) = 1,86(s, 3H); 2,34(s, 3H, Ph-CH₃), 4,66 (s, 2H); 7,16-7,39(m, 9H arom.)

¹³C-NMR: (CDCl₃) δ (ppm) = 21,08(Ph-CH₃); 25,23(CH₃); 43,86(CH₂); 85,91(C5 Heterocycl.); 133,52, 134,68 und 139,05(C quart. arom.); 154,46(C=O, Urethan); 174,12(C=O, Amid)

$C_{18}H_{17}NO_3$ Ber.: C: 73,20 H: 5,80 N: 4,74
 (295,34) Gef.: C: 72,69 H: 5,82 N: 4,77

3-Benzyl-5-(4-chlorphenyl)-5-methyloxazolidin-2,4-dion (3l-U)



Aus 1 g (3,2 mmol) **3l** nach **AAV 9**. Das Umlagerungsprodukt konnte nicht rein isoliert werden.

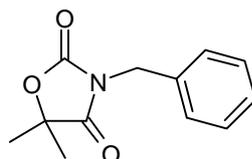
Umlagerungsrate: 97 %/30 Min.;

IR [cm^{-1}]: 1817 (C=O, Urethan); 1740 (C=O, Amid)

1H -NMR: ($CDCl_3$) δ (ppm) = 1,86(s, 3H); 4,97(s, 2H); 7,33-7,40
 (m, 9H, arom.)

$C_{17}H_{14}ClNO_3$
 (315,75)

3-Benzyl-5,5-dimethyloxazolidin-2,4-dion⁸⁰ (3m-U)



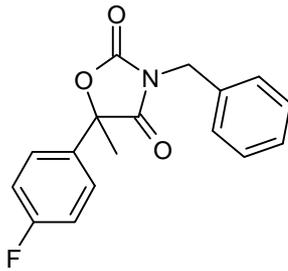
Aus 1g (4,6mmol) **3m** nach **AAV 9**. Die Umlagerung verlief nicht vollständig und das Umlagerungsprodukt konnte nicht rein isoliert werden.

Umlagerungsrate: 58 %/ 21 Std.;

IR [cm^{-1}]: 1807 (C=O, Urethan); 1736 (C=O, Amid)

1H -NMR: ($CDCl_3$) δ (ppm) = 1,49(s, 6H); 4,60(s, 2H); 7,36-7,48
 (m, 5H arom.)

$C_{12}H_{13}NO_3$
 (219,24)

3-Benzyl-5-(4-fluorphenyl)-5-methyloxazolidin-2,4-dion (3o-U)

Aus 300 mg (1 mmol) **3o** nach **AAV 9**.

Ausbeute: 67 % (200 mg); Schmp.[°C]: 37,0

IR [cm⁻¹]: 1815 (C=O, Urethan); 1738 (C=O, Amid)

¹H-NMR: (CDCl₃) δ (ppm) = 1,85(s, 3H); 4,67(s, 2H); 7,04-7,54 (m, 9H arom.)

¹³C-NMR: (CDCl₃) δ (ppm) = 25,53(CH₃); 43,96(N-CH₂); 85,37 (C5 Heterocycl.); 115,77, 126,47, 126,56, 128,47 und 128,92(CH arom.); 132,37 und 132,37(C quart. arom.);

154,16(C=O, Urethan); 161,82 und 164,30

(C-F arom. J=247 Hz); 173,82(C=O, Amid)

C ₁₁ H ₁₀ FNO ₃	Ber.:	C: 68,21	H: 4,72	N: 4,68
(299,31)	Gef.:	C: 67,95	H: 4,78	N: 4,72

10 Literaturverzeichnis

1. Holst, C., Dissertation Hamburg, 1992
2. Willrodt, I., Dissertation Hamburg, 1997
3. Oyama, H. , Umeda, T., *JP 03148267*, 1989, Chem. Abstr. **115**, 273444n (1991)
4. Endo, Y., *JP 01186882*, 1989, Chem. Abstr. **112**, 55923q (1990)
5. Brayer, J. , Demonte, J., *Fr. 2660158*, 1990, Chem. Abstr. **117**, 42737k (1992)
6. Boileau, J., Faidutti, M. , Konrat, J., *Belg. 644178*, 1964, Chem. Abstr. **63**; 11567b (1965)
7. Boileau, J., Faidutti, M. , Konrat, J., *Fr. 1506257*, 1967, Chem. Abstr. **70**; 28907v (1996)
8. Fujinami, A., Ozaki, T. , Akiba, K., *Ger. Offen. 2065044*, 1972, Chem. Abstr. **76**, 140781z (1972)
9. Fujinami, A., Ozaki, T. , Akiba, K., *Ger. Offen. 2065043*, 1972, Chem. Abstr. **76**, 140777c (1972)
10. Kauffman, W. *J. Org. Chem.* **35**, 4244-5 (1970)
11. Holst, C. , Geffken, D. *Pharmazie* **49**, 821-4 (1994)
12. Sternberg, J. A., Geffken, D., Adams, J. B., Jordan, D. B., Pöstges, R., Sternberg, C. G., Campbell, C. L., Moberg, W. K. , Livingston, R. S. *Synthesis and Chemistry of Agrochemicals V*, ACS Symp. Ser. **686**, 216 (1998)
13. Liebner, F., Blankwitz, U. , Rühlmann, K. *Liebigs Ann. Chem.*, 145-50 (1994)
14. Davidson, J. *Chem. Ind.*, 618 (1974)
15. Grötschel-Wessendorf, V., Dissertation in Vorbereitung

16. Punga, N., *Ger. Offen.* 2222464, 1972, Chem. Abstr. **78**; 58401h (1973)
17. Komaritsa, I. , Grishschuk, A. *Khim. Geterosikl. Soedin.* **3**, 664-5 (1967).Chem. Abstr. **68**, 49495h (1968)
18. Komaritsa, I. , Grishschuk, A. *Khim. Geterosikl. Soedin* **4**, 706-8 (1968).Chem. Abstr. **70**, 57726r (1969)
19. Pinner, A. *Die Imidoether und ihre Derivate* (ed. Oppenheim) (Gustav Schmidt, Berlin, 1892).
20. Schwarz, G., Dissertation Braunschweig, 1987
21. Gassman, P. , Talley, J. *Tetrahedron Lett.* **19**, 3773- 6 (1978)
22. Froböse, J., Dissertation Hamburg, 1992
23. Couvreur, P. , Bruylants, A. *Bull. Soc. Chim. Belg.* **61**, 253 (1952)
24. Hagiwara, K. , Ishikawa, H., *JP 60.214.791*, 1985, Chem. Abstr. **104**, 109656 (1986)
25. Hagiwara, K., Ishikawa, H. , Hosaka, H., *Ger. Offen. DE 3.528.853*, 1986, Chem. Abst., **105**, 60608a (1986)
26. Hagiwara, K., Shaitoh, K. , Iihama, T. *J. Pestic. Sci. (Int. Ed.)*, 309-18 (1993)
27. Singh, H. , Shukla, K. *Indian. J. Pharm. Sci. (Engl.)* **52**, 9-12 (1990)
28. Singh, H. , Yadav, L. *Indian. J. Pharm. Sci. (Engl)* **53**, 1-5 (1991)
29. Ead, H. , Metwalli, N. *Arch. Pharm. (Weinheim)* **323**, 57-8 (1990)
30. Behr, L. C. in *The Chemistry of Heterocyclic Compounds* (ed. Wiley, R. H.) **17**, 235-62 John Wiley & Sons, New York, 1962.
31. Clapp, L. B. in *Com. Heterocycl. Chem. I* (ed. Potts, K. T.) **6**, 365-86 Pergamon Press, New York, 1984.
32. Korbonits, D. , Tobias-Heja, E. *Chem. Ber.* **124**, 2065-70 (1991)

33. Cava, M. P. , Lakshmikantham, M. V. *J. Org. Chem.* **34**, 2665-7 (1969)
34. Irvine, J. L. , Piantadosi, C. *Synthesis*, 568-9 (1972)
35. Froböse, J. , Geffken, D. *J. Prakt. Chem.* **336**, 550-2 (1994)
36. Reimlinger, H. , Billiau, F. *Chem. Ber.* **108**, 3799-806 (1975)
37. Ogura, H. *Tetrahedron Lett.*, 4745 (1979)
38. Jackson, H. , Rudzik, A. *J. Med. Chem.* **17**, 293-5 (1974)
39. Coghan, M. J. , Caley, B. A. *Tetrahedron Lett.* **30**, 2033-6 (1989)
40. Eckert, H. , Forsher, B. *Angew. Chem. Int. Ed.* **26**, 894-5 (1987)
41. Daly, W. H. , Pouche, D. *Tetrahedron Lett.* **29**, 5859-62 (1988)
42. Flouzet, C. , Blanchet, M. *Tetrahedron Lett.* **33**, 4571-4 (1992)
43. Sicker, D. *Synthesis*, 875-6 (1989)
44. Vida, J. A. *Tetrahedron Lett.*, 3921 (1972)
45. Brayer, J. , Demoute, J., *Fr.* 2660307, 1990, Chem. Abstr. **116**, 106330m (1992)
46. Belzecki, C. , Trojnar, J. *Tetrahedron Lett.* **22**, 1879-80 (1970)
47. Hussein, A. *J. Heterocycl. Chem.* **21**, 455 (1984)
48. Chapman, A. *J. Chem. Soc.*, 1992 (1925)
49. Chapman, A. *J. Chem. Soc.*, 1743 (1927)
50. Chapman, A. *J. Chem. Soc.*, 569 (1929)
51. Wiberg, K. , Rowland, B. *J. Am. Chem. Soc.* **77**, 2205 (1955)
52. Kimura, M. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2*, 205-9 (1987)

53. Schulenberg, J. W. , Archer, S. in *Organic Reactions* (ed. Dauben, W. G.) **14**, 1 , New York, 1965.
54. Cramer , Hennich. *Chem. Ber.* **94**, 976 (1961)
55. Roberts, R. M. , Vogt, P. J. *J. Am. Chem. Soc.* **78**, 4778 (1956)
56. Arbuzov, A. E. , Shishkin, V. E. *Dokl. Akad. Nauk. SSR (Engl. Übers.)* **141**, 349 (1961)
57. Ralls, J. W. , Ellinger, C. A. *Chem. Ind. (London)*, 20 (1961).Chem Abstr. **55**, 23336b (1961)
58. Wiberg, K. , Rowland, B. *J. Am. Chem. Soc.* **77**, 1159 (1955)
59. Dessolin, M. , Eisenstein, O. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.*, 132-4 (1992)
60. Lander. *J. Chem. Soc.*, 406 (1903)
61. Creary, X. , Wang, Y. *J. Org. Chem.* **57**, 4761- 5 (1992)
62. Creary, X. , Mehrsheikh- Mohammadi, M. *J. Org. Chem.* **51**, 7- 15 (1986)
63. Holst, C. , Geffken, D. *Z. Naturforschung B* **49**, 970- 6 (1994)
64. Geffken, D. , Schwarz, G. *Arch. Pharm. (Weinheim)* **321**, 45- 9 (1988)
65. Rekker, R. *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas* **70**, 5 (1951)
66. Davies, J. , Hook, W. *J. Chem. Soc.*, 30- 4 (1950)
67. Mori, K. , Koseki, K. *Tetrahedron* **44**, 6013 (1988)
68. Edafiogho, I., Scott, K. , Moore, J. *J. Med. Chem.* **34**, 387- 92 (1991)
69. Rougny, A. , Daudon, M. *Bull. Soc. Chim. Fr.*, 833- 5 (1976)
70. Denzel, T., Breuer, H. , Cmarusti, C., *Ger. Offen.* 3040257, 1981, Chem. Abstr. **95**, P97824u (1981)

71. Müller, R., Drossard, J. , Erdmann, P., *Eur. Pat. Appl. 170280 A1*, 1986, Chem. Abstr. **105**, P 78811w, (1986)
72. Frank, A. , Riedl, K. *Monatsh. Chem.* **92**, 725- 39 (1961)
73. Woulfe, S. , Miller, M. *J. Med. Chem.* **28**, 1447- 53 (1985)
74. Kornowski, H., Trichot, M., *Bull. Chim. Soc. Fr.*, 679- 82 (1966)
75. Fukumi, H., Ohata, K. , Takada, K. *Heterocycles* **12**, 1297 (1979)
76. Garcia, M. V., Mendez, J. C., Villacampa, M., Söllhuber, M. *Synthesis*, 697-8 (1991)
77. Stoughton, R. W. *J. Am. Chem. Soc.* **63**, 2376 (1941)
78. Casadei, M. , Cesa, S. *Tetrahedron* **51**, 5891- 900 (1995)
79. Geffken, D. *Arch. Pharm. (Weinheim)* **313**, 817- 25 (1980)
80. Shapiro, S., Rose, I. , Testa, F. *J. Am. Chem. Soc.* **81**, 6498 (1959)

11 Anhang: Gefahrstoffe

Über die toxikologischen Eigenschaften der meisten von mir verwendeten Chemikalien und der gewonnenen Verbindungen liegen im Sinne des Chemikaliengesetzes keine Daten vor. Gefährliche Eigenschaften können nicht ausgeschlossen werden. Die Substanzen sind mit der, bei gefährlichen Chemikalien üblichen Vorsicht zu handhaben.

Nachfolgende, von mir verwendete Reagenzien und Lösungsmittel sind nach Anhang 6 der Gefahrstoffverordnung mit Gefahrensymbolen und Sicherheitsratschlägen versehen.

Lösungsmittel	Gefahrensymbole	Sicherheitsratschläge
Aceton	F	-
Chloroform	Xn	36/37
Cyclohexan	F	9-16-33
Dichlormethan	Xn	23.2-24/25-6/37
Diethylether	Xn	22-36/38
Eisessig	C	2-23-26
Ethanol	F	7-16
Ethylacetat	F	16-23.2-29-33
Methanol	T	7-16-24-45
n-Hexan	Xn, F	9-16-24/25-29-51
Petrolether	Xn	9-16-29-33
Tetrahydrofuran	Xi, F	16-29-33
Toluen	Xn, F	16-25-29-33

Reagenzien	Gefahrensymbole	Sicherheitsratschläge
1,1'-Carbonyldiimidazol	Xn	22-24/25
1,1'-Thiocarbonyldiimidazol	-	22-24/25
4-Chloracetophenon	Xn	26-36
4-Fluoracetophenon	Xi	-
4-Methylacetophenon	Xn	23-24/25
4-Phenoxyacetophenon	Xi	26-37/39
Acetoncyanhydrin	C	26

Acetophenon	Xn	-
Benzaldehydcyanhydrin	T	22-26-36/37/39-45
Benzylalkohol	Xn	26
Bezoylperoxid	E, Xi	3/7-14.2-36/37/39
Chloressigsäureanhydrid	T, C	26-28-36/37/39-45
Diphosgen	T, C	26-36/37/39-45
Ethyl-chloroformiat	F, T	9-16-26-28-33- 36/37/39-45
Glycolsäurenitril	T	36/37/39-45
Imidazol	C	-
Isobutyraldehyd	F, Xn	16-26-36
Methylhydrazin	F, T	16-36/37/39-45
Natriumcarbonat	Xi	22-26
Natriumhydroxid	C	2-26-27-37/39
Oxalylchlorid	T, C	26-36/37/39-45
Paraformaldehyd	Xn	22-26-36/37
Salzsäure	C	2-26
Thiophosgen	F, T	23-36/39-44
Triethylamin	F, Xi	16-26-29
Trimethylsilylcyanid	F, T	16-23-24
Triphosgen	T	36/37/39-45

Lebenslauf

Name:	Cordula Riederer geb. Schmidt
Geburtsdatum:	29.04.1970
Geburtsort:	Salzgitter-Bad
Familienstand:	verheiratet
08.76 – 07.80	Grundschule in Salzgitter- Bad
08.80 – 07.82	Orientierungsstufe in Salzgitter- Bad
08.82 – 05.89	Gymnasium in Salzgitter- Bad
05.89	Abitur am 11.05.89
10.89 – 03.90	Studium Mathematik/ Chemie f. Gymnasiallehramt an der TU Braunschweig
04.90 – 05.94	Studium der Pharmazie an der TU Braunschweig
07.94 – 06.95	Praktikum in der Belvedere-Apotheke, Kiel
08.95	Approbation als Apothekerin am 04.08.95
10.95 – 03.99	wissenschaftliche Mitarbeiterin der Universität Hamburg
10.95 – 07.99	Anfertigung einer Dissertation am Institut für Pharmazie der Universität Hamburg unter der Leitung von Prof. Dr. D. Geffken
ab 09.99	Apothekerin im Kreiskrankenhaus Winsen (Luhe)