N-ARYLIERTE α-OXOARYLACETOHYDROXAMSÄUREN UND 2-HYDROXYBENZOHYDROXAMSÄUREN

Ein Beitrag zu Synthese, Reaktivität und biologischen Eigenschaften

Dissertation

zur Erlangung des Doktorgrades der Universität Hamburg Fachbereich Chemie

vorgelegt von

Martina Köthemann

aus Geseke

Hamburg 1999

Gutachter: Prof. Dr. D. Geffken Prof. Dr. P. Messinger

Tag der mündlichen Prüfung: 25. Februar 2000

Gewidmet S. und H.

Die vorliegende Arbeit entstand in der Zeit von Oktober 1995 bis Dezember 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. P. Messinger

möchte ich für die Übernahme des Korreferats ebenfalls herzlich danken.

Danken möchte ich auch Dr. V. Sinnwell (Institut für Organische Chemie) und seinen Mitarbeiterinnen für die Anfertigung zahlreicher NMR-Spektren und wertvolle Diskussionen.

Prof. Dr. J. Kopf und seinen Mitarbeitern (Institut für Anorganische Chemie) möchte ich für die Anfertigung und Berechnung der Röntgenstrukturanalyse danken.

Ferner gilt mein Dank Frau Claudia Wackendorff, Frau Ulrike Bülow-Maudrich, Herrn Ulrich Riederer und Frau Cordula Riederer, Frau Isabell Runge, Herrn Thomas Kurz, Herrn Thomas Meyer, Frau Sandra Zilz, Herrn Thorsten Gumz, meiner Familie und allen anderen, die zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen haben.

Mein ganz besonderer Dank gilt meiner Tochter Sara für ihre Geduld und ermutigende und liebevolle Unterstützung.

Abkürzungsverzeichnis

AAV	Allgemeine Arbeitsvorschrift
aromat.	aromatisch
Ber.	Berechnet
br.	breit
bzw.	beziehungsweise
CDCl ₃	deuteriertes Chloroform
ä	chemische Verschiebung
d	Dublett
DMSO-d ₆	deuteriertes Dimethylsulfoxid
Et	Ethyl
et al.	et alii
Gef.	Gefunden
Gem.	Gemessen
Hz	Hertz
Hrsg.	Herausgeber
IR	Infrarot
J	Kopplungskonstante
m	Multiplett
Me	Methyl
NMR	Nuclear Magnetic Resonance
Ph	Phenyl
q	Quartett
quart.	quartär
resp.	respektive
Rf	Retentionsfaktor
S	Singulett
S.	siehe
S.	Seite
Sdp.	Siedepunkt
Schmp.	Schmelzpunkt
t	Triplett
tert.	tertiär
4-TSS	4-Toluensulfonsäure
vs.	versus

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	11
1.1	Hydroxamsäuren	12
1.1.1	Struktur und Eigenschaften	12
1.1.2	Darstellung von Hydroxamsäuren	13
1.1.2.1	Hydroxamsäuren aus Carbonsäurederivaten	13
1.1.2.2	Hydroxamsäuren durch Oxidation von Amiden	13
1.1.2.3	Cyclische Hydroxamsäuren durch Oxidation sekundärer Amine	14
1.1.3	Acylierung von Hydroxamsäuren	14
1.1.4	O-Acylhydroxamsäuren	15
1.1.5	Biologische Wirkungen von Hydroxamsäuren	18
1.1.5.1	Natürlich vorkommende Hydroxamsäuren	18
1.1.5.2	Synthetische Hydroxamsäuren	18
2	Synthese und Eigenschaften N-arylierter Aryl- glyoxylohydroxamsäuren	22
2.1	Literaturübersicht	22
2.2	Syntheseplanung	24
2.3	Synthese der N-Arylhydroxylamine	26
2.4	Synthese der Arylglyoxylsäuren	28
2.4.1	Friedel-Crafts-Acylierung aktivierter Arene	28
2.4.2	Selendioxid-Oxidation von Arylmethylketonen	30
2.4.2.1	Darstellung des 2-Phenoxyacetophenons 7b	31
2.4.2.2	Darstellung des 4-Benzyloxyacetophenons 7c	34
2.4.2.3	Syntheseversuch des 4-[(6-Chlor-3-pyridyl)methyloxy]aceto	34
2.4.2.4	Oxidation der Acetophenone 7 zu den Arvlølvoxvlsäuren 6	35
2.4.3	Eigenschaften und spektroskopische Besonderheiten der Arvl-	
	glyoxylsäuren 6	36

2.4.3.1	Allgemeine Eigenschaften und IR-spektroskopische Daten der Arvlglvoxylsäuren 6		
2.4.3.2	NMR-spektroskopische Besonderheiten der Arylglyoxylsäuren 6 37		
2.5	N-arylierte Arylglyoxylohydroxamsäuren43		
2.5.1	Synthese der N-arylierten Arylglyoxylohydroxamsäuren 16		
2.5.2	Decarbonylierung dreier Ketosäuren47		
2.6	Spektroskopische Besonderheiten der N-arylierten Aryl- glyoxylohydroxamsäuren 16 49		
2.6.1	Auffälligkeiten der IR- und NMR-Spektren der A-Ketohydroxam- säuren 16		
2.6.2	Darstellung der N-/O-alkylierten Arylglyoxylohydroxamsäuren 18.55		
2.6.2.1	NMR-Spektrenvergleich der N-arylierten Arylglyoxylohydroxam- säuren 16 mit N-/O-alkylierten Arylglyoxylohydroxamsäuren 18 55		
2.6.3	Synthese von 2-(4-Tolyl)acetohydroxamsäuren 19 56		
2.6.3.1	Vergleich der ¹ H-NMR- und ¹³ C-NMR-spektroskopischen Daten der N/O-alkylierten Arylglyoxylohydroxamsäuren 18 und der		
27	2-(4-1 olyl)-acetohydroxamsauren 19		
2.1	Keaktionen der N-arylierten Arylgiyoxylonydroxamsauren 1659		
2.7.1	Umsetzung mit Hydroxylaminen 59		
2.7.1.1	Darstellung von (2-Hydroxyimino)- und (2-Methoxyimino)-2- phenylacetohydroxamsäuren		
2.7.1.2	NMR-spektroskopische Besonderheiten der (2-Hydroxyimino)- und (2-Methoxyimino)-2-phenylacetohydroxamsäuren 25		
2.7.2	Umsetzung der Arylglyoxylohydroxamsäuren 16 mit Hydrazinen 66		
2.7.2.1	Umsetzung der N-arylierten á-Oxohydroxamsäuren 16 mit Hydrazinen		
2.7.2.2	Versuch der Darstellung von 2-Hydrazono-2-phenylacetohydroxam- säuren aus 2-Hydrazono-2-phenylessigsäuren 29 70		
2.8	Biologische Testung		
2.8.1	Bestimmung insektizider und akarizider Aktivitäten		
2.8.2	Prüfung der herbiziden und wachstumskontrollierenden Eigen schaften		

2.8.3	Ermittlung der fungiziden Aktivität	. 73	
3	Acylierte N-Arylsalicylohydroxamsäuren	.75	
3.1	Literaturübersicht und Zielsetzung	. 75	
3.2	Darstellung der Ausgangsverbindungen	. 78	
3.2.1	Darstellung der 2- und 4-Acyloxybenzoesäuren 31	. 78	
3.2.2	Darstellung der Hydroxylamine	. 79	
3.2.2.1	Darstellung am Stickstoff substituierter Hydroxylamine	79	
3.2.2.2	Darstellung der O-Alkylhydroxylamine 2k und 21	. 80	
3.3	Umsetzung der N-Arylhydroxylamine 2d und 2g mit 2-Acyl- oxybenzoesäure-Derivaten82		
3.3.1	Reaktion der Hydroxylamine 2d und 2g mit 2-Acyloxybenzoesäure Derivaten	- . 82	
3.3.2	Auswertung der analytischen Daten der Hydroxamsäuren 35	. 84	
3.4	Umsetzung von N-Methylhydroxylamin-hydrochlorid mit 2-Acyloxybenzoesäurederivaten		
3.5	Vergleich der Wanderungsgeschwindigkeiten bei 35 und 37	90	
3.6	Umsetzung von O-Alkylhydroxylaminen mit Acetylsalicyl- säurechlorid	92	
3.6.1	Reaktion von Acetylsalicylsäurechlorid mit O-(3,4,5,6-Tetrahydro- 2H-pyran-2-yl)hydroxylamin 2k	- . 93	
3.6.2	Umsetzung von Acetylsalicylsäurechlorid mit dem Hydroxylamin 21	. 96	
3.7	Reaktion von N-substituierten Hydroxylaminen mit 4-Acet- oxybenzoesäure 31g98		
3.8	Reaktion von Acetylsalicylsäurechlorid mit 2-Fluoranilin	100	
3.9	Versuche zur Synthese von 10-Hydroxy-dibenz[1,4][<i>b,f</i>]oxaz epin-11(10 <i>H</i>)-onen und 10-Acyloxy-dibenz[1,4][<i>b,f</i>]oxazepin- 11(10 <i>H</i>)-onen	101	
3.9.1	Literaturübersicht und Zielsetzung	101	
3.9.2	Versuche zur Cyclisierung der Verbindungen 35 und 36	102	

3.9.3	<i>Weitere Versuche zur Synthese von 10-Hydroxy-dibenz[1,4][b,f]</i> oxazepin-11(10H)-onen 43	- 105
3.9.3.1	Darstellung von 2-(2-Nitrophenoxy)benzoesäureethylestern 47	106
3.9.3.2	Reduktion der Diarylether 47	107
3.9.3.3	Hydrolyse der Benzoesäureethylester-Derivate 47	108
3.10	Biologische Testung	110
3.10.1	Bestimmung insektizider und akarizider Aktivitäten	110
3.10.2	Ermittlung der Fungizidie	110
3.10.3	Testung der herbiziden Eigenschaften	111
4	Zusammenfassung	112
5	Summary	115
6	Experimenteller Teil	118
6.1	Allgemeines	118
6.2	Allgemeine Arbeitsvorschriften	121
6.3	Analytische Daten der synthetisierten Verbindungen	124
7	Literaturverzeichnis	195
8	Anhang: Gefahrstoffe	204

1 Einleitung

Unter den Strategien zur Auffindung neuer biologisch aktiver Substanzen spielt die Abwandlung von Leitstrukturen eine wichtige Rolle.

Im Mittelpunkt des Interesses dieser Arbeit standen α -Ketohydroxamsäuren und Salicylohydroxamsäuren, deren Hydroxamsäure-Stickstoff aromatisch substituiert ist, da strukturell verwandte Verbindungen ausgeprägte pharmakologische Potenz zeigen. Eine bezugnehmende Literaturübersicht ist dem jeweiligen Kapitel vorangestellt.

Neben der Synthese und Prüfung auf biologische Wirksamkeit sollten bei den N-arylierten α -Ketohydroxamsäuren Derivatisierungsmöglichkeiten der α -Oxogruppe untersucht werden.

Bei den N-Arylsalicylohydroxamsäuren fand eine bei Verwendung acylierter Salicylsäurederivate beobachtete, bisher jedoch nicht weiter untersuchte Wanderung des Acylrests besondere Beachtung. Ferner schienen die N-arylierten Salicylohydroxamsäuren als Edukte für die Synthese von 10-Hydroxy-dibenz[1,4][*b,f*]oxazepin-11(10*H*)-onen geeignet.

1.1 Hydroxamsäuren

1.1.1 Struktur und Eigenschaften

Bei der Monoacylierung von Hydroxylaminen können O- und N-Acylhydroxylamine entstehen. Letztere sind thermodynamisch stabiler^a und werden nach IUPAC als Hydroxamsäuren, Carbohydroxamsäuren oder N-Hydroxycarbonsäureamide bezeichnet. In dieser Arbeit wird die Benennung als Hydroxamsäure vorgezogen^b.

Hydroxamsäuren I liegen im Tautomerengleichgewicht mit Hydroximsäuren II vor, die in unsubstituierter Form nicht isolierbar sind, jedoch wegen ihres höheren Energiegehalts aufgrund der Imid-Struktur häufig als Reaktionsform in Erscheinung treten⁶.



Das für die Acidität der Hydroxamsäuren verantwortliche Proton ist das der Hydroxylgruppe. Die leichte Abspaltbarkeit des Hydroxylprotons zeigt sich auch in der für Hydroxamsäuren charakteristischen Farbreaktion mit Eisen(III)chlorid in ethanolischer Lösung: Derivate der allgemeinen Formel



geben mit FeCl₃ eine tiefviolette Färbung durch Bildung komplexer Salze⁸.

^a O-Acylhydroxylamine sind als Percarbonsäureamide recht instabil, entstehen jedoch häufig intermediär bei der Hydroxamsäuresynthese^{1,2}. Möglichkeiten zur ihrer Gewinnung werden von Zeeh und Metzger³ beschrieben. Im Organismus stellen sie aus aromatischen Aminen gebildete "ultimative Carcinogene" dar, die unter Abspaltung des Acylrests mit Bionucleophilen reagieren^{4,5}.

^b Es sei bereits jetzt darauf hingewiesen, daß die jeweils gewählte Darstellung von Formelbildern niemals die absolute Konfiguration wiedergeben soll.

In Gegenwart sehr starker Säuren wie Perchlorsäure können Hydroxamsäuren als schwache Basen reagieren⁷.

Für diese Arbeit wichtige Aspekte der Hydroxamsäurechemie werden im Folgenden kurz skizziert; weitere Informationen findet man in den zahlreichen Übersichtsartikeln⁹⁻¹⁷.

1.1.2 Darstellung von Hydroxamsäuren

1.1.2.1 Hydroxamsäuren aus Carbonsäurederivaten

Eine breit anwendbare Methode zur Gewinnung von Hydroxamsäuren ist die Reaktion aktivierter Carbonsäurederivate wie -anhydride, -chloride, -azolide und -ester mit (substituiertem) Hydroxylamin^{6,9,13}:



2-Hydroxy- und 3-Hydroxy-carbohydroxamsäuren lassen sich durch die direkte Umsetzung von Carbonsäuren mit Hydroxylamin in Gegenwart von Dicyclohexylcarbodiimid synthetisieren, wobei mögliche Nebenreaktionen (Bildung des N-Acylharnstoffs oder Hydroxyguanidins) durch geschickte Wahl der Reaktionsbedingungen weitgehend vermieden werden können^{18,19}.

1.1.2.2 Hydroxamsäuren durch Oxidation von Amiden

Die Oxidation von Amiden zu Hydroxamsäuren ist ein bekannter biologischer Prozeß. Ausgehend von dieser Überlegung entwickelten *Matlin* und *Sammes* eine Möglichkeit zur Darstellung N-substituierter Hydroxamsäuren durch Oxidation mit Molybdän(V)-peroxiden^{20,21}. Durch vorangehende Silylierung der Amide ist das Verfahren breiter nutzbar und wird vor allem zur Synthese cyclischer Hydroxamsäuren eingesetzt (s. Schema 1, S. 14). Schema 1



Andere Autoren setzten als Oxidationsmittel für cyclische N-Alkylamide Natriumhydrid in Molybdänphenolat/Tetrahydrofuran ein, erzielten jedoch nur schlechte Ausbeuten²².

1.1.2.3 Cyclische Hydroxamsäuren durch Oxidation sekundärer Amine

Ein interessantes präparatives Verfahren zur Synthese cyclischer Hydroxamsäuren beschrieben kürzlich *Neset*, *Benneche* und *Undheim*. Sie oxidierten sekundäre Amine mit Dimethyldioxiran; intermediär entstand das korrespondierende Nitron²³ (s. Schema 2, S. 14).

Schema 2



1.1.3 Acylierung von Hydroxamsäuren

Die Umsetzung von Hydroxamsäuren mit Acylierungsmitteln führt zu O-Acylhydroxamsäuren III^{24,25}. Nur wenn der Sauerstoff z.B. durch einen Alkylrest blockiert ist, erhält man N,N-Diacylhydroxylamine IV²⁶. Durch intensive Acylierung der O-Acylhydroxamsäuren entstehen N,N,O-Triacylhydroxylamine V²⁷⁻³⁰ (s. Schema 3, S.15).

Verbindungen vom Typ V sind nach *Exner*³¹ und *Neunhoeffer et al.*³² aus Hydroxylaminen durch Acylierung nur im alkalischen Milieu erhältlich. *Metzger*⁹ beschreibt aber die Synthesemöglichkeit aus Hydroxamsäuren durch Umsetzung mit überschüssigen Ketenen.

Schema 3



1.1.4 O-Acylhydroxamsäuren

Am Stickstoff unsubstituierte O-Acylhydroxamsäuren III unterliegen bei thermischer Belastung oder in Gegenwart von Basen der nach ihrem Entdecker benannten Lossen-Umlagerung³³. Als Abgangsgruppe vom Intermediat **VI** fungiert hier das Säureanion. Die zunächst entstehenden Isocyanate reagieren in Gegenwart von Wasser zu unbeständigen Carbaminsäuren, die zu primären Aminen decarboxylieren (s. Schema 4, S. 16).





Diese Umlagerung kann bei am Stickstoff substituierten O-Acylhydroxamsäuren nicht stattfinden, jedoch unterliegen auch diese ebenso wie einige N-Aryl-Hydroxamsäuren unterschiedlichen Umlagerungsreaktionen.

So reagieren N-Phenylsalicylohydroxamsäuren VII in Gegenwart von Thionylchlorid zu Benzoxazolonen VIII³⁴ (s. Schema 5, S. 17).





Gassman und *Granrud*³⁵ beschreiben die thermische Spaltung der N,O-Bindung bei Methylsulfonsäureestern von N-Phenylacetohydroxamsäuren IX. Damit untermauern sie ihre Annahme, daß das karcinogene Agens bei der Metabolisierung von Arylaminen ein Acylarylnitreniumion X ist. Dieses soll aus den O-Acylhydroxamsäuren durch Abspaltung eines Acyloxyrests entstehen (s. Schema 6, S. 18).

Schema 6



1.1.5 Biologische Wirkungen von Hydroxamsäuren

1.1.5.1 Natürlich vorkommende Hydroxamsäuren

Eine aus Mikroorganismen isolierte Hydroxamsäure ist das tuberkulostatisch wirksame D-Cycloserin XI³⁶. Artabotrin XII³⁷, ein Alkaloid aus Artabotrys zeylanicus, wirkt auch bei Camphotericin-resistenten P-388-Leukämie-Zellinien antitumoraktiv. Es enthält interessanterweise eine cyclische α -Ketocarbohydroxamsäure-Partialstruktur.



1.1.5.2 Synthetische Hydroxamsäuren

Hydroxyharnstoff XIII (Litalir®) kann im erweiterten Sinne als Hydroxamsäure aufgefaßt werden und wird als Zytostatikum in der Therapie maligner

Melanome und chronisch-myeloischer Leukämie eingesetzt. Es hemmt die Ribonukleosiddiphosphat-Reduktase und somit die DNA-Bildung³⁸.

Bufexamac **XIV** (Parfenac®), eine Phenylacetohydroxamsäure, ist als Antiphlogistikum seit vielen Jahren im Handel.

Gale und *Carnes* prüften zwanzig Arylhydroxamsäuren auf antimitogenetisches Potential und stellten bei 4-Hydroxybenzohydroxamsäure und 2,3-Dihydroxybenzohydroxamsäure eine dem Hydroxyharnstoff deutlich überlegene Aktivität fest³⁹.

Salicylohydroxamsäure selbst zeigt eine tuberkulostatische⁴⁰ und antineoplastische Wirkung⁴¹ und außerdem eine ausgeprägte Hemmung des Wachstums und der Vermehrung von Trypanosoma cruzi, dem Erreger der oft letal verlaufenden Chagas-Infektion⁴².

Mit Didox $XV^{43,44}$ hat man einen strukturverwandten, nicht nukleosidischen Ribonukleotid-Reduktase-Hemmer gefunden, der außerdem antineoplastische Eigenschaften aufweist.



Tepoxalin **XVI**, ein Cyclooxygenase- und 5-Lipoxygenase-Hemmer^a, ist ein Pyrazol-Derivat mit antiinflammatorischen Eigenschaften und soll deutlich weniger ulkogen wirken als Naproxen⁴⁵.

Inzwischen haben sich zahlreiche Verbindungen mit Hydroxamsäure- oder Hydroxyharnstoff-Struktur als potente Inhibitoren der 5-Lipoxygenase erwiesen und werden bei Asthma, rheumatischer Arthritis und Colitis ulzerosa eingesetzt wie z. B. Zileuton **XVII** (Leutrol®, Zyflo®), das als Antiallergikum und Antiasthmatikum zugelassen ist^{46,47}.

^a 5-Lipoxygenase ist ein Schlüsselenzym in der Leukotrien-Biosynthese. Da deren Konzentration bei einer Reihe von pathophysiologischen Vorgängen erhöht ist, nahm man zu Recht an, daß 5-Lipoxygenase-Hemmer therapeutisches Potential bei entzündlichen und allergischen Erkrankungen besitzen.



Als Grund für die ausgeprägte Hemmung der 5-Lipoxygenase wird die Interaktion der Hydroxamsäuren und N-Hydroxyharnstoffe mit dem Eisen im aktiven Zentrum des Enzyms angenommen.

Allerdings vertreten *Misra et al.*¹⁷ die Ansicht, dieses sei nicht der einzige Grund für die Wirksamkeit der Hydroxamsäuren, da die von ihnen synthetisierten cyclischen Derivate, bei denen das zur Komplexierung notwendige syn-Isomere festgeschrieben ist, kaum Einfluß auf die 5-Lipoxygenase-Aktivität zeigten, während die entsprechenden acyclischen Verbindungen (s. Schema 7, S. 20) an Mäusemakrophagen und auch im zellfreien Enzym-Essay deutliche inhibitorische Potenz offenbarten.

Schema 7



Summers et al. führten an diversen Arylhydroxamsäuren Untersuchungen zu Struktur-Wirkungs-Beziehungen in Bezug auf die Inhibition der 5-Lipoxygenase durch und stellten eine Zunahme der Hemmung proportional zur Hydrophobie der Substanz fest⁴⁸.

Eine Übersicht über die mittlerweile zahlreichen bekannten antibiotisch wirksamen Hydroxamsäuren bietet *Maehr*⁴⁹. Weitere gegen Shigellen und Salmonellen wirksame Substanzen entwickelten *Kuroda et al.*⁵⁰.

Diese Phosphonsäurederivate **XVIII** besitzen wie das Artabotrin ein á-Ketohydroxamsäure-Strukturelement und sind eng verwandt mit der 1979 aus Streptomyces-Arten isolierten 3-(Formylhydroxyamino)propylphosphonsäure⁵¹ **XIX**, deren breites antibiotisches Wirkspektrum grampositive und gramnegative Erreger umfaßt.



Auch gegen Phytopathogene zeigen Hydroxamsäuren vielfältige Wirkungen. Fungizid wirksame Verbindungen sind z.B. **XX**¹¹, das Nicotinsäurederivat **XXI**⁵² und weitere Arylhydroxamsäuren⁵³.



Metobromuron **XXII** (Patoran®) oder Linuron **XXIII** (Afalon®)⁵⁴, die sich vom Hydroxyharnstoff ableiten, sind als Herbizide im Handel.



2 Synthese und Eigenschaften N-arylierter Arylglyoxylohydroxamsäuren

2.1 Literaturübersicht

Eine jüngst erschienene Publikation von *Sauter*, *Steglich* und *Anke*⁵⁵ beschreibt die Entdeckung der Strobilurine - β-Methoxyacrylate gewonnen aus dem Kiefernzapfenrübling Strobilurus tenacellus⁵⁵⁻⁵⁷ - als neuer Wirkstoffklasse und gibt zudem eine Übersicht über den Wettlauf beim Auffinden neuer Leitstrukturen. So entwickelten Mitarbeiter der Fa. Zeneca ausgehend vom Diphenylether **XXV**⁵⁷, der deutlich photostabiler ist als die von der BASF zuerst getesteten Enoletherstilbene⁵⁶ **XXIV**, das Azoxystrobin (Amistar®)^a **XXVI**.



Die BASF ihrerseits nutzte eine Lücke in den Patentansprüchen der Firma Zeneca und führte den Oximether Kresoxim-Methyl **XXVII**, der eine Phenoxymethyl-Seitenkette trägt, zur Marktreife⁵⁸. Die Arbeiten von *Hayase et al.* schließlich gingen von Carbamoylisoxazolen **XXVIII** aus und gelangten durch

^a Ein Name kann auch dann warenzeichenrechtlich geschützt sein, wenn ein Hinweis hierauf fehlt.

^b Der Trivialname "Glyoxylsäure" für Formylameisensäure darf nach IUPAC nur noch für die unsubstituierte Verbindung verwendet werden. In dieser Arbeit wird dessenungeachtet der Übersichtlichkeit halber dieser Begriff auch für substituierte Glyoxylsäuren und ihre Derivate verwendet.

strukturchemische Überlegungen zu Oximetheramiden **XXIX**, von denen das Metominostrobin (Oribright®) **XXX** in Japan als Fungizid gegen Reiskrankheiten eingesetzt wird^{59,60}.



Eine weitere Veröffentlichung berichtet von der herbiziden Potenz dargestellter Glyoxylamide **XXXI** (*Kato* und *Suyama*⁶¹).



Die Wirkung der Strobilurin-Abkömmlinge liegt in der Inhibition des mitochondrialen Elektronentransports begründet: Durch Hemmung des Enzyms Ubihydrochinon-Cytochrom-c-Oxidoreduktase - dem Komplex III der Atmungskette - wird die ATP-Synthese unterbunden und damit der Zelle die lebensnotwendige Energiequelle entzogen^{55,62}.

Da den Verbindungen XXVII, XXX und XXXI eine Glyoxylsäure-Gruppierung gemeinsam ist und N-arylierte Arylglyoxylohydroxamsäuren^b bislang kaum Beachtung gefunden haben, sollten für die vorliegende Arbeit diese synthetisiert, an der Ketofunktion derivatisiert und auf biologische Aktivität

getestet werden. Insbesondere interessierte das spektroskopische Verhalten dieser Substanzklasse, da bei Hydroxamsäuren analog zu Amiden durch den partiellen Doppelbindungscharakter der C-N-Bindung und die dadurch eingeschränkte Rotation um diese Bindung die Bildung von E/Z-Isomeren möglich ist, über die aber für am Stickstoff aromatisch substituierte Arylglyoxylohydroxamsäuren keine Literatur existiert.

2.2 Syntheseplanung

 α -Ketohydroxamsäuren^a sind durch Umsetzung aktivierter Glyoxylsäurederivate mit Hydroxylaminen zugänglich^b. *Geffken*⁶⁴ setzte zur Gewinnung von N-Alkoxy-2-arylglyoxylamiden STEGLICHS Reagenz^c zur Aktivierung der Carboxylfunktion ein und erzielte so unter Vermeidung der möglichen Oximbildung sehr gute Ausbeuten. *Kuroda et al.*⁵⁰ synthetisierten Hydroxylaminoalkyl-Derivate der phosphorigen Säure durch Umsetzung des Hydroxylamins mit den entsprechenden Säurechloriden (s. Schema 8, S. 24)^d.

Schema 8



N-substituierte Arylglyoxylohydroxamsäuren wurden von *Burchardt* und *Geffken*^{66,67} dargestellt. Sie überführten Glyoxylsäuren mit Thionylchlorid, das

^a Es werden im Folgenden auch solche Verbindungen als Hydroxamsäure bezeichnet, die an den Arylkernen funktionelle Gruppen höherer Priorität wie z.B. Esterfunktionen tragen, um die gemeinsame Grundstruktur zu betonen.

^b Ein weiterer interessanter Syntheseweg zur Darstellung von á-Ketohydroxamsäuren geht von α -Cyano- β -halo- α -hydroxycarbonsäureestern aus, die in Gegenwart von Natronlauge und Alkohol mit Hydroxylamin-hydrochlorid im Überschuß zu β -Alkoxy- α -ketohydroxamsäuren reagieren⁶³.

^c *Hollitzer, Seewald* und *Steglich* verwendeten dieses Reagenz - 4,6-Diphenyl-thieno[3,4-d][1,3]-dioxol-2-on-5,5-dioxid - zur Darstellung sterisch besonders anspruchsvoller Peptide⁶⁵.

^d Die von *Kuroda et al.* dargestellten Hydroxamsäuren zeigten antibakterielle Wirkung gegen Shigellen und Salmonellen, auch gegen S. typhi.

wesentlich preiswerter ist als STEGLICHS Reagenz, in die hochreaktiven Säurechloride und setzten diese mit den zur Vermeidung einer O-Acylierung nach *Nakonieczna* und *Chimiak*⁶⁸ silylierten Hydroxylaminen um (s. Schema 9, S. 25). Die Bildung von Nitronen umgingen sie durch Einsatz der Säurechloride als reaktive Spezies und die Wahl der Reaktionsbedingungen.

Schema 9



Geffken und *Geisel*⁶⁹⁻⁷¹ schließlich synthetisierten einige N-arylierte Arylglyoxylohydroxamsäuren, ohne die (N-OH)-Gruppe temporär zu schützen. Dennoch gelangten sie ausschließlich zu den N-acylierten Produkten und erhielten keine O-Acylhydroxylamine als Verunreinigung. Derivatisierungen der Ketogruppe oder biologische Testungen dieser Hydroxamsäuren unterblieben.

Unter Berücksichtigung dieser Kenntnisse stellte ich N-arylierte Arylglyoxylohydroxamsäuren in Anlehnung an *Burchardt* und *Geffken* her, verzichtete jedoch auf die Einführung einer Schutzgruppe und setzte einige der gewonnenen Hydroxamsäuren exemplarisch mit Hydroxylaminen bzw. Hydrazinen um (s. Schema 10, S. 26). Weiterhin sollten die Zielverbindungen einer Testung auf phytomedizinische^a Wirksamkeit unterzogen werden.

^a Die Phytomedizin befaßt sich mit der Erkennung, Prävention und Behandlung von Pflanzenkrankheiten.



2.3 Synthese der N-Arylhydroxylamine

Am Stickstoff aromatisch substituierte Hydroxylamine 2 werden meist durch Reduktion von Nitrobenzenderivaten 1 hergestellt^{3,72}. Zur Bereitstellung der Hydroxylamine 2a, 2b, 2d, 2e und 2f wurde nach *Cummings et al.*⁷³ und *Entwistle et al.*⁷⁴ Zinkstaub in einem Zweiphasensystem aus peroxidfreiem

Tetrahydrofuran und gesättigter Ammoniumchloridlösung verwendet. Letzteres dient der Einstellung eines schwach sauren Milieus^a.

Schema 11



Für einen optimalen Ablauf der Reduktion ist neben dem rechtzeitigen Abbruch der Reaktion zur Vermeidung der Aminbildung der Einsatz frischen Zinkstaubs wichtig, weil man andernfalls große Mengen an Azoverbindung als Nebenprodukt erhält.

Die Verwendung von Natriumborhydrid in Gegenwart katalytischer Mengen Tellurs⁸⁰ als Reduktionsmittel oder der Einsatz von Ultraschall⁸¹ brachte keine Verbesserung der Ausbeute, die zwischen 64 % und 96 % lag.

Verbindung **2c** wurde nach *Kuhn* und *Weygand*⁸² durch Reduktion von 1,4-Dinitrobenzen mit Ascorbinsäure in einer Mischung aus 50 %igem Ethanol und 20 %iger Natriumcarbonat-Lösung in 73 %iger Ausbeute gewonnen.

Bis auf **2f** sind die dargestellten N-Arylhydroxylamine literaturbekannt; es werden jedoch bislang fehlende kernspinresonanzspektroskopische Daten ergänzt. Die in CDCl₃ vermessene Substanz **2e** zeigt im ¹H-NMR-Spektrum ein breites Signal für das (NH)- und (OH)-Proton bei 6.0 ppm, während bei **2f** in CD₃CN die Resonanz des (NH)-Protons bei 6.7 ppm zu erkennen ist und das (OH)-Proton - wie zu erwarten - im tieferem Feld bei 7.5 ppm erscheint.

^a Die Reduktion von Nitrobenzenen mit Zink führt in Abhängigkeit vom Reaktionsmilieu zu Aminen (im sauren Milieu), Hydrazobenzenen (im alkalischen Milieu), Hydroxylaminen (im neutralen bis schwach sauren Milieu) oder zu p-Aminophenolen (im stark sauren Milieu)^{3,72}. Aromatische Hydroxylamine unterliegen in Anwesenheit von Säuren einer Bamberger Umlagerung zu p-Aminophenolen⁷⁵⁻⁷⁷, während sie im basischen Milieu leicht zu Azo- oder Azoxyverbindungen reagieren^{3,78,79}.

NHOH	2	\mathbf{R}^{1}	\mathbf{R}^2	\mathbf{R}^{3}
\mathbb{R}^{1}	a	Н	Н	COOEt
	b	Н	Н	CN
R^2	c	Н	Н	NO_2
R^3	d	F	Н	Н
2	e	CF ₃	Н	Н
2	f	Н	-CO-(O-CH ₂ -

Tabelle 1: N-Arylhydroxylamine 2

Im IR-Spektrum von **2f** erkennt man neben den (NH)- und (OH)-Valenzschwingungen bei 3261 cm⁻¹ bzw. 3227 cm⁻¹ die Absorption des Lacton-Carbonyls bei 1750 cm⁻¹.

Als sehr reaktive Verbindungen sollten die N-Arylhydroxylamine im Kühlschrank aufbewahrt werden.

2.4 Synthese der Arylglyoxylsäuren

2.4.1 Friedel-Crafts-Acylierung aktivierter Arene

Die Einführung von Acylgruppen in Arene durch Acylierungsmittel in Gegenwart von Metallhalogeniden (vorzugsweise Aluminiumchlorid) als Katalysatoren^a - Friedel-Crafts-Acylierung genannt - ist eine seit langem bekannte Methode zur Gewinnung acylierter (Hetero-) Aromaten^{83,84}. So synthetisierten *Kindler et al.*⁸⁵ Phenylglyoxylsäuren durch Umsetzen von Oxalsäureethylesterchlorid mit Phenolderivaten in Nitromethan als Lösemittel.

Bei Einsatz von Thiophen als Heteroaromat wird dieses bevorzugt in 2-Position elektrophil substituiert, denn bei dem durch Angriff auf diese Position gebildeten Kation ist eine bessere Delokalisierung der Ladung möglich⁸⁶ als bei dem durch Angriff in 3-Position entstehenden^b (s. Schema 12, S. 29).

Zudem läßt sich Thiophen als π -Elektronen-Überschuß-Aromat deutlich leichter elektrophil substituieren als Benzen, das sogar als Lösemittel bei S_E-Reaktionen an Heteroaromaten dienen kann.

^a Der Begriff "Friedel-Crafts-Katalysator" hat sich durchgesetzt, ist aber insofern nicht korrekt, als äquimolare Mengen des Metallhalogenids benötigt werden.

^b Thiophen kann im Gegensatz zu Furan und Pyrrol noch weit mehr mesomere Grenzstrukturen bilden, da ihm im Gegensatz. zu diesen die Möglichkeit offensteht, auch d-Orbitale zu besetzen⁸⁷.

Schema 12



So konnte 2,3-Dichlorthiophen **3** mit Oxalsäureethylesterchlorid **4** in Gegenwart wasserfreien Aluminiumchlorids in guten Ausbeuten ohne Bildung des unerwünschten Thien-3-yl-Derivats zum 4,5-Dichlor-thien-2-ylglyoxyl-säureethylester **5** acyliert werden (s. Schema 13, S. 30)^a.

Dieser wurde anschließend nach *Micetich*⁸⁸ zur gewünschten Carbonsäure **6a** verseift.

Ruhte der Ansatz über Nacht bei Raumtemperatur, erhielt man zum großen Teil schon die freie α -Ketosäure^b.

Um den restlichen Ester zu spalten, wurde der Reaktionsansatz mit 6M ethanolischer Natronlauge gerührt, das schwerlösliche Natriumsalz abgetrennt und durch Ansäuern die freie Säure **6a** als gelbe, durchscheinende Kristalle in 69 %iger Ausbeute erhalten.

^a Abweichend von den angegebenen Literaturstellen wurde von mir Dichlormethan als Lösemittel verwendet.

^b Unklar ist, warum bei der Friedel-Crafts-Acylierung mit Oxalsäureethylesterchlorid in einigen Fällen die Säure, in anderen dagegen den Ester resultiert. Vermutet wird ein Zusammenhang mit dem Lösemittel und der Reaktionstemperatur⁸⁹.





IR-spektroskopisch kennzeichnend für **6a** sind neben einer scharfen Bande bei 3460 cm⁻¹ für die (OH)-Valenzschwingung zwei weitere Signale bei 1712 cm⁻¹ und 1664 cm⁻¹ für das Säure- und Keto-Carbonyl, während die Carboxyl-(C=O)-Schwingung des Esters hypsochrom zu 1734 cm⁻¹ verschoben ist.

2.4.2 Selendioxid-Oxidation von Arylmethylketonen

Eine bewährte Synthese zur Darstellung von Arylglyoxylsäuren **6** stellt die Oxidation von Arylmethylketonen **7** mit Selendioxid in Pyridin^a $dar^{66,91,92}$ (s. Schema 14, S. 31).

Die benötigten Edukte sind überwiegend im Handel erhältlich; 2-Phenoxyacetophenon **7b** und 4-Benzyloxyacetophenon **7c** wurden wie in 2.4.2.1, S. 31 und 2.4.2.2, S. 34 beschrieben synthetisiert.

^a Wird die Oxidation in Dioxan statt Pyridin als Lösemittel durchgeführt, erhält man die korrespondierenden Glyoxale⁹⁰.

Schema 14



2.4.2.1 Darstellung des 2-Phenoxyacetophenons^a 7b

Eine elegante Methode zur Darstellung von Ketonen beschrieben *Nahm* und *Weinreb*⁹³. Sie nutzten die Möglichkeit, N-Methoxy-N-methylamide als Carbonyläquivalente einzusetzen und konnten so Carboxylfunktionen durch Grignard-Reagenzien oder Organo-Lithium-Verbindungen in Ketone überführen. Grund dafür ist die Ausbildung der sehr stabilen Intermediate. Diese reagieren selbst bei großem Überschuß an Metallorganyl nicht weiter zu tertiären Alkoholen (s. Schema 15 a, S. 32).^b

*Sibi et al.*⁹⁵ stellten z.B. aus N,N'-Dimethoxy-N,N'-dimethyl-oxalsäurediamid und 4-Tolyl-magnesium-bromid N,O-Dimethyl-4-tolylglyoxylohydroxamsäure **18b** her (s. Schema 15 b, S. 32); bei Verwendung von Phenyllithium entstehen allerdings als Nebenprodukte Benzophenon, N-Methylbenzoesäureamid und N-Methylphenylglyoxylsäureamid⁹⁶.^c

^a Der Begriff "Acetophenon" wird nach IUPAC nur für die unsubstituierte Verbindung verwendet. In dieser Arbeit werden der Einfachheit halber substituierte Arylmethylketone dennoch als Acetophenonderivate benannt.

^b Carbonsäurederivate können auch durch "umgekehrte Grignardierung" in Ketone überführt werden. Dabei wird die Umsetzung durch Zutropfen des Grignard-Reagenzes zum Säurechlorid bei –10°C bis –15°C auf der Keton-Stufe angehalten. Bessere Ausbeuten liefert allerdings die Verwendung von Cadmiumorganylen, da deren Aktivität ausreicht, um Säurechloride anzugreifen, während Ketone unverändert bleiben⁹⁴.

^c Einen Überblick der breiten synthetischen Einsatzmöglichkeiten der N-Methoxy-N-methylamide gibt Sibi⁹⁷.

Schema 15



In sehr guter Ausbeute gelang die Gewinnung des 2-Phenoxyacetophenons **7b** nach Schema 16, S. 33^a:

Das aus 8 mit Thionylchlorid gewonnene Säurechlorid wird ohne weitere Reinigungsschritte mit N,O-Dimethylhydroxylamin-hydrochlorid in 93 %iger Ausbeute zu 9 umgesetzt.

Dieses wird in Anlehnung an *Nahm* und *Weinreb*⁹³ in Tetrahydrofuran gelöst und reagiert unter Eiskühlung mit Methylmagnesiumbromid in einer nukleophilen Additionsreaktion zu **10**. Nach Zugabe von Diethylether wird vorsichtig angesäuert; dabei wird der Magnesiumhalogenrest abgespalten und das intermediär gebildete Halbaminal zum Keton **7b** hydrolysiert. Zur Aufarbeitung wird die organische Phase mehrmals mit Wasser gewaschen, getrocknet und das Lösemittel entfernt.

^a *Harris et al.*⁹⁸ gewannen **7b** durch Ullmannsche Ethersynthese aus 2-Chloracetophenon und Phenol.



Schema 16: Synthese des 2-Phenoxyacetophenons 7b

Die bisher nicht bekannte Verbindung **9** lag als farbloses Öl vor und zeigte im IR-Spektrum ein für aromatische Hydroxamsäuren typisches (C=O)-Signal bei 1654 cm⁻¹. Im in DMSO-d₆ vermessenen ¹H-NMR-Spektrum finden sich ein Singulett bei 3.29 ppm für die N-Methyl- und ein stärker tieffeldverschobenes Singulett bei 3.56 ppm für die O-Methyl-Protonen; das ¹³C-Spektrum läßt ein Signal bei 157 ppm für das Carboxyl-C-Atom erkennen.

Das literaturbekannte **7b** fiel in sehr guter Ausbeute (90 %) als hellgelbes Öl an, dessen IR-Spektrum eine im Vergleich zu **9** hypsochrom verschobene Carbonylbande bei 1680 cm⁻¹ zeigt; die bisher lückenhaften NMRspektroskopischen Daten wurden ergänzt. Auffällig ist hier das im Vergleich zu **9** deutlich ins tiefere Feld verschobene Signal des Carbonyl-C-Atoms bei 198 ppm im ¹³C-Spektrum.^a Die Resonanzfrequenz des Methyl-C-Atoms liegt übereinstimmend mit Literaturangaben⁹⁹ für Acetophenone bei 30.9 ppm.

^a Die aus **7b** darzustellende 2-Phenoxyphenylglyoxylsäure kann auch durch Grignardierung von 2-Bromdiphenylether mit Oxalsäuredimethylester und anschließender Verseifung gewonnen werden^{57,60}.

2.4.2.2 Darstellung des 4-Benzyloxyacetophenons 7c

Die Gewinnung von Ethern erfolgt bevorzugt nach dem Prinzip der Williamson-Synthese, bei der in einer S_N -Reaktion Alkoholate oder Phenolate mit Alkylhalogeniden (oder auch –sulfaten) zur Reaktion gebracht werden¹⁰⁰.

Die Phenolatbildung aus 4-Hydroxyacetophenon 11 erfolgt nach einer Vorschrift von *Choshi et al.*¹⁰¹, indem man 11 zu einer Eis/Salz-gekühlten Lösung von Kalium-*tert*-butylat^a in DMA tropft. Nach 30 Minuten wird Benzylbromid^b - immer noch unter Kühlung - in äquimolarer Menge zugegeben (s. Schema 17, S. 34). Die Mischung wird 60 Stunden gerührt, auf Eiswasser gegossen, mit Diethylether extrahiert und die organische Phase getrocknet. Man engt die Lösung im Vakuum ein und kristallisiert **7c** durch Zusatz von Petrolether aus.

Schema 17



2.4.2.3 Syntheseversuch des 4-[(6-Chlor-3-pyridyl)methyloxy]acetophenons

Für die Darstellung des 4-[(6-Chlor-3-pyridyl)methyloxy]acetophenons wurde der in Schema 18, S. 35 beschriebene Syntheseweg beschritten:

Da Natriumborhydrid nur sehr elektronenarme Atomgruppierungen wie Säurechloride angreift¹⁰², wurde zuerst 6-Chlornicotinsäure **12** mit Thionylchlorid zum Säurechlorid^c **13** aktiviert und dieses anschließend mit Natriumborhydrid^d

^a Choshi et al. verwendeten als Base Kaliumcarbonat.

^b Bei dem Versuch, Benzylbromid gegen das preisgünstigere Benzylchlorid auszutauschen, war die erzielte Ausbeute deutlich schlechter, vermutlich wegen der im Vergleich zum Chlorid wesentlich leichteren Polarisierbarkeit des Bromids, dessen Abspaltungstendenz dadurch erhöht ist.

^c Weitere Möglichkeiten zur Synthese des Säurechlorids der 6-Chlornicotinsäure sind in Lit.¹⁰³⁻¹⁰⁶ beschrieben.

^d *Tilley, Coffen, Schaer* und *Lind*¹⁰⁷ setzten als Reduktionsmittel Dimethylsulfid-Boran ein.

in Wasser nach *Ziegler* und *Sweeny*¹⁰⁸ zu dem entsprechenden Alkohol **14** reduziert^a.

Das aus 14 durch erneutes Umsetzen mit Thionylchlorid erhaltene 2-Chlor-5chlormethylpyridin 15^{b} reagierte mit 4-Hydroxyacetophenon 11 allerdings nicht zum Arylketon; es resultierte eine teerige Masse, aus der das gewünschte Produkt nicht isoliert werden konnte.

Schema 18



2.4.2.4 Oxidation der Acetophenone 7 zu den Arylglyoxylsäuren 6

Die Arylmethylketone 7 wurden in Pyridin mit Selendioxid zur Reaktion gebracht (s. 2.4.2, S. 30). Nach dreistündigem Rückflußerhitzen des Ansatzes, Abtrennen des Selens und Verdampfen des Lösemittels versetzt man den öligen Rückstand mit 20 %iger Natriumcarbonatlösung und entfernt neutrale Begleitstoffe mit Diethylether. Man erhält die Zielverbindungen **6b-0** nach Ansäuern und Extraktion mit Diethylether in Ausbeuten von 60 - 85%.

5-(4-Fluorphenoxy)thien-2-ylglyoxylsäure **6p** war in unserem Arbeitskreis vorrätig; Darstellung und Analytik beschrieb *Schrader*¹¹¹.

^a *Yoon* und *Pak*¹⁰⁹ reduzierten Carbonsäuren mit Boran-THF ohne den Umweg über das Säurechlorid zu primären Alkoholen. Es wurden keine weiteren funktionellen Gruppen angegriffen.

^b *Naumann*¹¹⁰ beschreibt weitere Wege zur Gewinnung des als Zwischenprodukt für die Synthese des Insektizids Imidacloprid wichtigen 6-Chlor-3-chlormethyl-pyridins.

	7;6	Aryl
0	b	2-PhO-Ph
	c	4-PhCH ₂ O-Ph
Aryl CH ₃	d	4-F-Ph
7	e	3,5- ^t Bu-4-OH-Ph
	f	2,4-Cl-Ph
Y	g	2,5-Cl-Ph
O	h	3,4-Cl-Ph
	i	3-Cl-4-F-Ph
Aryı COON	k	3-Br-4-F-Ph
6	1	3,4-F-Ph
	m	3-Me-4-Cl-Ph
	n	4-CN-Ph
	0	4-Me-Ph

Tabelle 2: Acetophenone 7; Arylglyoxylsäuren 6



2.4.3.1 Allgemeine Eigenschaften und IR-spektroskopische Daten der Arylglyoxylsäuren **6**

Die dargestellten Arylglyoxylsäuren 6 konnten bis auf eine Ausnahme (6b) durch Kristallisation aus Diethylether und n-Hexan oder Petrolether als farblose bis gelbe Substanzen mit definierter Schmelztemperatur gewonnen werden. Sie sind bei 8°C über mehrere Monate stabil, bei Raumtemperatur neigen sie jedoch zur Decarbonylierung.

Als analytische Charakteristika finden sich im IR-Spektrum breite Banden zwischen 3500 cm^{-1} und 2200 cm^{-1} für die (OH)-Valenzschwingung und Signale bei 1668 - 1695 cm⁻¹ für das Keto-Carbonyl und bei 1714 - 1750 cm⁻¹ für die Carboxylgruppe.

Schon *Oehme*⁹¹ beobachtete, daß α-Ketosäuren intramolekulare Wasserstoffbrücken zwischen der (OH)-Gruppe der Säure und dem Keto-Carbonyl
ausbilden können (s. Schema 19, S. 37). Die offene Form ohne intramolekulare H-Brückenbildung und die intramolekular gebundene Form lassen sich in ihren IR-Spektren^a deutlich unterscheiden. Das Signal der Ketogruppe wird durch die Ausbildung der H-Brücke zu niedrigeren Frequenzen verschoben. Gleichzeitig wird hier die Bindungsordnung des Carboxyl-(C=O) erhöht, so daß dessen Absorption bei höheren Wellenzahlen liegt als bei der offenen Form.

Dies erklärt die zum Teil breiten Keto- und Säure-Carbonyl-Banden im IR-Spektrum, auch wenn hier im Gegensatz zu *Oehme* Festsubstanzen vermessen wurden.

Schema 19



2.4.3.2 NMR-spektroskopische Besonderheiten der Arylglyoxylsäuren 6

Im ¹H-NMR-Spektrum der Arylglyoxylsäuren **6** fehlt die für die Arylmethylketone **7** typische CH₃-Resonanz bei 2.5 ppm. Das austauschbare Proton der (OH)-Gruppe ist in DMSO-d₆ aufgrund von Wasserstoffbrückenbildung (s. Schema 19, S. 37) als sehr breites Signal bei 5 – 3 ppm zu erkennen. In den in DMSO-d₆ aufgenommenen ¹³C-NMR-Spektren zeigt sich ein Signal

für das C-Atom der Ketogruppe bei 185 - 188 ppm neben einem Peak bei ca. 165 ppm für das Carboxyl-C.

Bei **6f**, **6g** und **6m** finden sich im DMSO-d₆-Protonenresonanzspektrum zwei Signalsätze. Diese unterscheiden sich in ihrer Intensität (bei **6f** und **6g** beträgt das Intensitätsverhältnis 3:1, bei **6m** 4:1), nicht jedoch in ihren Aufspaltungsmustern (s. Abbildung 1, S. 38), so daß es sich vermutlich nicht um Zersetzungsprodukte, sondern um unterschiedliche Isomere einer Substanz handelt. In den ¹³C-NMR-Spektren erkennt man für die Carbonyl-C-Atome jeweils zwei Signale, von denen eines ebenfalls stärker ausgeprägt ist.

^a *Oehme*⁹¹ zeichnete Lösemittel-Spektren auf. Als Lösemittel verwendete er Tetrachlormethan.

Eine mögliche Erklärung ist auch hier die Ausbildung von Wasserstoffbrückenbindungen. Um H-Brücken zum Lösemittel auszuschließen, wurden diese Substanzen zusätzlich in CD₃CN (5 mg in 1,5 mL) als Lösemittel NMRspektroskopisch vermessen. Zur weiteren Klärung wurden HMBC- und HMQC-Spektren^a sowie ¹H,¹H- und ¹H,¹³C-Korrelationen angefertigt, um die jeweiligen Signalsätze den offenen bzw. geschlossenen Formen der Verbindungen zuordnen zu können.



Abbildung 1: ¹H-NMR von 6m (400 MHz; DMSO-d₆)

Folgende Auffälligkeiten sind zu verzeichnen:

a. Es treten im ¹³C-Spektrum jeweils zwei Signale für das Keto- und das Carbonsäure-(<u>C</u>=O) auf, wobei aufgrund der Signalintensität dem ins tiefere Feld verschobenen Keton-C-Signal die hochfeldverschobene Resonanz des Carboxyl-C-Atoms zuzuordnen ist (s. Tabelle 3, S. 39).

^a HMBC: Heteronuclear Multiple Bond Correlation; HMQC: Heteronuclear Multiple Quanten Correlation

	Ar- <u>C</u> =C) ^a [ppm]	<u>С</u> ООН [ppm]		
	Isomer ⁿ	Isomer ^h	Isomer ⁿ	Isomer ^h	
6f	182.3	185.7	165.7	162.1	
6g	184.3	185.2	164.1	161.3	
6m	184.9	185.7	166.9	163.2	

Tabelle 3: ¹³C-NMR-Daten von 6f, 6g und 6m in CD₃CN (400 MHz);Angabe der chemischen Verschiebung in [ppm]

- b. Wie im HMBC-Spektrum zu erkennen, sind die Protonen, die in ortho-Stellung zum Keton am Aromaten stehen, bei *dem* Isomer, bei dem die Keto-(<u>C</u>=O)-Bande im tieferen Feld liegt, stärker abgeschirmt und erscheinen daher im höheren Feld (s. Tabelle 4, S. 40).
- c. Bei allen drei Verbindungen findet man in den ¹H,¹³C-NMR-Korrelationen ungewöhnliche Fernkopplungen des Carbonyl-C-Atoms über vier Bindungen zu einem meta-ständigen aromatischen Proton, im Falle **6m** sogar über fünf Bindungen zu den Methylprotonen.
- d. Anhand der ¹H,¹H-NMR-Korrelationen konnte für 6f, 6g und 6m gezeigt werden, daß die Signale mit den höheren Intensitäten und diejenigen mit den schwächeren Intensitäten zu jeweils einer definierten Verbindung gehören. Die Art der Aufspaltung war bei beiden Signalsätzen identisch.
- e. Koppelt bei einer Form jeder Verbindung das Carbonyl-C-Atom mit einem ortho-ständigen Aryl-Proton, koppelt das Carboxyl-C-Atom nicht mit diesem. Bei dem zweiten Signalsatz der Verbindungen 6f und 6g findet man dann eine Kopplung des Säure-C-Atoms mit diesem Proton, nicht aber eine für das Carbonyl-C-Atom (s. Abbildung 2, S. 41). Bei 6m tritt bei keinem der Isomere eine Kopplung des Carboxyl-C-Atoms zu einem der Aryl-Protonen auf. Die stärkeren Carbonylsignale koppeln ausschließlich mit den Protonen höherer Intensität, die schwächeren Carbonylsignale mit den Protonen geringerer Intensität (s. Abbildung 3, S. 42).

Die Daten sind in Tabelle 4, S. 40 zusammengefaßt. Die Signale für das Carbonyl- und das Carboxyl-C-Atom sind durch Kapitälchen den Isomeren mit geringerer beziehungsweise höherer Intensität im ¹H-NMR-Spektrum

^a Isomerⁿ: Isomer geringerer Intensität; Isomer^h: Isomer höherer Intensität

zugeordnet. Auftretende Kopplungen ("K") zwischen den Carbonyl- oder Carboxyl-C-Atomen und aromatischen Protonen werden aufgeführt; Fernkopplungen sind durch ein Ausrufungszeichen gekennzeichnet.

Tabelle 4: HMBC-Daten von 6f, 6g und 6m in CD₃CN (400 MHz); Angabe der chemischen Verschiebung in [ppm]



			H^{6}	H	\mathbf{I}^{3}	H^4		H^{5}	
		K	[ppm]	K	[ppm]	K	[ppm]	K	[ppm]
	$Ar-\underline{C}=O^n$		7 84		7 59				7 42
6f	$\underline{C}OOH^n$	ja	7.04		1.57				7.72
01	$Ar-\underline{C}=O^{h}$	ja	7 75	ja!	7.63				7 51
	<u>C</u> OOH ^h		1.15		7.05				7.51
	$Ar-\underline{C}=O^n$		7.83	ja!	7 18		7 50		
6g	<u>C</u> OOH ⁿ	ja	1.05		/.40		7.50		
	Ar- <u>C</u> =O ^h	ja	27.7	ja!	7 5 2		7.60		
	<u>C</u> OOH ^h		1.15		1.52		7.00		
			H^{6}	H	\mathbf{H}^2	H	\mathbf{I}^5		
		K	[ppm]	K	[ppm]	K	[ppm]		
	$Ar-\underline{C}=O^n$		7 01	ja	8.05		7 / 9		
6m	<u>C</u> OOH ⁿ		1.71		0.05		7.49		
UII	$Ar-\underline{C}=O^{h}$	ja	7 87	ja	7.08	ja!	7 55		
	<u>C</u> OOH ^h		1.07		7.98	/.55			



Abbildung 2: HMBC-Spektrum von 6g (CD₃CN; 500/125 MHz); Ausschnitt



Abbildung 3: HMBC-Spektrum von 6m (CD₃CN; 500/125 MHz); Ausschnitt

Da die elektrischen Dipolfelder einer Wasserstoffbrückenbindung im Sinne einer Entschirmung auf das betreffende Carbonyl-C-Atom wirken, kommt es beim Wegfall oder der Verminderung der Stärke von H-Brücken zu einer Hochfeldverschiebung des beteiligten Carbonylsignals^{112,113}. Gleichzeitig wird mit dem Verschwinden der Wasserstoffbrückenbindung das C-Atom, an dem die beteiligte (NH)- oder (OH)-Gruppe sitzt, entschirmt und erscheint im tieferen Feld, da das Heteroatom einen verstärkten Elektronenzug auf dieses C-Atom ausübt.

Diese theoretischen Grundlagen verbunden mit den in den Punkten b., d. und e. aufgeführten Beobachtungen lassen den Schluß zu, daß es sich um dieselbe Verbindung mit unterschiedlicher räumlicher Anordnung der Atome handelt.

Ausgehend von diesen Überlegungen wird dem Signalsatz mit dem im tieferen Feld gelegenen Keton-C-Atom das Isomer mit intramolekularer Wasserstoffbrückenbindung zugeordnet. Intermolekulare H-Brücken zwischen den Molekülen der Verbindungen sind aufgrund der hohen Verdünnung der vermessenen Lösung und dem Kopplungsverhalten der Carbonyl-C-Atome (s. b. und e.) unwahrscheinlich.

2.5 N-arylierte Arylglyoxylohydroxamsäuren

2.5.1 Synthese der N-arylierten Arylglyoxylohydroxamsäuren 16

Wie in Lit.^{66,67} beschrieben, wurden die Säurechloride durch Erhitzen der Glyoxylsäuren **6** mit Thionylchlorid in Dichlormethan gewonnen. Nach IR-spektroskopischer Kontrolle auf vollständige Umsetzung wurde das Lösemittel im Vakuum entfernt und die in der Regel als Öle anfallenden Verbindungen ohne weitere Reinigungsschritte wie folgt umgesetzt (s. Schema 20, S. 43):

Schema 20



Eine Lösung des Hydroxylamins **2** in Diethylether wurde mit gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung zum Abfangen des entstehenden Chlorwasserstoffs versetzt. Man tropfte unter heftigem Rühren und Eiskühlung langsam eine Lösung des Säurechlorids in Diethylether zu. Nach 30 - 45 minütiger Reaktionszeit und erfolgter Aufarbeitung resultierten Öle, die - z.T. allerdings erst nach säulenchromatographischer Reinigung - aus apolaren Lösemitteln in mäßigen bis guten Ausbeuten zur Kristallisation gebracht werden konnten^a. Auffällig sind die schlechteren Ausbeuten der 4-Hydroxy-3,5-*tert*-butyl-Verbindungen und der Verbindung **16q** (s. Tabelle 5, S: 46).

Die N-arylierten Arylglyoxylohydroxamsäuren **16** sind kristalline, farblose bis gelbe lagerbeständige Verbindungen und zeigen die für Hydroxamsäuren charakteristische violette Färbung bei Zugabe ethanolischer Eisen(III)-chlorid-Lösung^{8,114} als Indiz für die stattfindende Komplexierung. Sie lösen sich gut in polaren Lösemitteln wie DMSO oder Ethylacetat, schlecht jedoch zum Beispiel in Diethylether.

Die Substanzen schmelzen zwischen 120°C und 200°C. Die Schmelztemperaturen liegen also im Durchschnitt etwas höher als bei vergleichbaren Hydroxamsäuren mit aliphatisch substituiertem Stickstoff⁶⁷ oder analogen Methylhydroxyimino-Verbindungen **25**, bei letzteren vermutlich wegen der fehlenden Möglichkeit der Wasserstoffbrückenbindung zur Ketogruppe (s. 2.7.1.1).

Das Signal der Resonanzfrequenz der Hydroxamsäure-(OH)-Gruppe ist im ¹H-NMR-Spektrum, vermessen in DMSO-d₆, zwischen 11.5 - 12 ppm als Singulett zu erkennen. Im ¹³C-Spektrum finden sich neben der für Hydroxamsäuren charakteristischen chemischen Verschiebung des Carboxyl-C-Atoms bei 164 -167 ppm als kennzeichnendes Merkmal das Carbonylsignal zwischen 187.0 ppm und 189.0 ppm.

^a Es wurde keine O-Acylierung der ambidenten Hydroxylamine beobachtet (s. 2.2, S. 24).

In einigen Fällen konnte eine Aufspaltung in E/Z-Isomere beobachtet werden (s. 2.6.1). Als (Z)-Form wird jenes Isomer bezeichnet, dessen (N-OH)-Gruppe zur Carbonylgruppe gerichtet ist:



Im IR-Spektrum erkennbar sind charakteristische Banden bei 3100 - 3400 cm⁻¹ für die (OH)-Valenzschwingung sowie bei 1660 - 1690 cm⁻¹ für die Keto-Carbonyl- und 1620 - 1660 cm⁻¹ für die Säure-Carbonylschwingung (s. Abbildung 4, S. 45). Das Infrarotspektrum der Verbindung **16f** zeigt außerdem eine Bande für die Ethylestergruppe bei 1712 cm⁻¹.

Abbildung 4: IR-Spektrum von 16f





16	Ar ¹	Ar ²	Ausbeute[%]
a	3,4-Cl-Ph	4-Ethoxycarbonyl-Ph	74
b	3,4-Cl-Ph	4-CN-Ph	45
c	3,4-Cl-Ph	2-F-Ph	80
d	3,4-Cl-Ph	2-CF ₃ -Ph	60
e	4-Benzyloxy-Ph	4-CN-Ph	63
f	4-Benzyloxy-Ph	4-Ethoxycarbonyl-Ph	48
g	4,5-Cl-Thien-2-yl	4-Ethoxycarbonyl-Ph	30
h	4,5-Cl-Thien-2-yl	4-CN-Ph	41
i	4-Ph-O-Ph	4-Ethoxycarbonyl-Ph	40
k	4-Ph-O-Ph	4-CN-Ph	35
1	4-F-Ph	4-CN-Ph	79
m	5-[4-F-Phenoxy]-thien-2-yl	2-F-Ph	61
n	3,5- ^t Butyl-4-OH-Ph	4-CN-Ph	25
0	3,5- ^t Butyl-4-OH-Ph	2-CF ₃ -Ph	30
р	2,5-Cl-Ph	4-CN-Ph	36
q	2,5-Cl-Ph	1-Oxo-1,3-dihydro-	23
		isobenzofuran-6-yl	
r	2,5-Cl-Ph	4-Ethoxycarbonyl-Ph	48
S	3-Br-4-F-Ph	4-Ethoxycarbonyl-Ph	45
t	3-Br-4-F-Ph	4-CN-Ph	50
u	3-Cl-4-F-Ph	4-Ethoxycarbonyl-Ph	32
V	3,4-F-Ph	4-Ethoxycarbonyl-Ph	61
W	3,4-F-Ph	4-CN-Ph	70
X	4-CN-Ph	4-Ethoxycarbonyl-Ph	71
У	3-CH ₃ -4-Cl-Ph	4-Ethoxycarbonyl-Ph	63

Tabelle 5: N-arylierte Arylglyoxylohydroxamsäuren 16

2.5.2 Decarbonylierung dreier Ketosäuren

Die Umsetzung der α -Ketosäure **6f** mit dem Hydroxylamin **2a** ergab farblose Kristalle, deren ¹H-NMR-Spektrum (vermessen in DMSO-d₆) ein im Vergleich zu den anderen Hydroxamsäuren auffällig hochfeldverschobenes Singulett des (OH)-Protons bei 11.03 ppm zeigte (s. Abbildung 5, S. 48). Dieses erschien in CDCl₃ als breites Signal, während es bei den α -Ketohydroxamsäuren **16** in diesem Lösemittel nicht zu erkennen war. Außerdem fehlten im ¹³C-Spektrum und im IR-Spektrum Hinweise auf die Ketogruppe. Eine Elementaranalyse bestätigte die Vermutung, daß während der Reaktion die eingesetzte Säure **6f** decarbonyliert und die Benzohydroxamsäure **17a** entstanden war (s. Schema 21, S. 47)^a. Die Decarbonylierung ist eine für α -Ketosäuren bekannte Reaktion, die meist im sauren Medium abläuft¹¹⁶.

Schema 21



Analoge Aussagen können für die Umsetzung von **6f** mit 4-Hydroxyaminobenzonitril **2b** getroffen werden; **17b** läßt im ¹H-NMR-Spektrum für das (OH)-Proton eine chemische Verschiebung von 11.13 ppm erkennen.

Ähnliches war bei der Aufarbeitung des Ansatzes der α -Oxohydroxamsäure **16**y zu beobachten: Bei der säulenchromatographischen Reinigung (Laufmittel Dichlormethan/Ethylacetat 9:1) wurden zwei Fraktionen aufgefangen, wobei die zuerst eluierte die gleichen Auffälligkeiten in den NMR-Spektren aufwies wie das Decarbonylierungsprodukt **17a** und als **17c** identifiziert werden konnte. Auch hier findet man keine Carbonylbande für eine Ketogruppe im IR-Spektrum, sondern die des Esters bei 1708 cm⁻¹ und des Hydroxamsäure-Carbonyls

^a*Gastaldi*¹¹⁵ beschreibt die Decarbonylierung und gleichzeitige Reduktion zum Benzoesäureamid beim Erhitzen der 2-Phenylglyoxylohydroxamsäure.

bei 1633 cm⁻¹. Die Decarbonylierung fand in diesem Falle nur zu 10 % statt, so daß auch die gewünschte α -Ketohydroxamsäure **16y** gewonnen werden konnte.





Tabelle 6: N-Arylbenzohydroxamsäuren 17 durch Decarbonylierung



Wie in 2.6.1 genauer ausgeführt, können bei Hydroxamsäuren E/Z-Isomere auftreten.

Bei den decarbonylierten Hydroxamsäuren 17 zeigt das sofort nach dem Anset-

zen in DMSO-d₆ vermessene ¹H-NMR-Spektrum von **17c** nur einen Signalsatz. Läßt man dagegen die Lösung der Substanz fünf Stunden stehen, findet man eine Signalverdopplung^a.

Greift man auf die von Brown et al. 117-119 ermittelten Werte für N-methylierte Hydroxamsäuren zurück, lassen sich die Isomere der Verbindung 17c eindeutig zuordnen. Das (Z)-Isomer zeigt für die (OH)-Gruppe aufgrund der Anisotropie des Carbonyls im Vergleich zum (E)-Isomer hochfeldverschobene Werte (10.76 ppm vs. 10.97 ppm bei 17c). Hingegen finden sich die Protonen des N-Methyls im tieferen Feld als beim (E)-Isomer. Da 17c an dieser Stelle einen aromatischen Substituenten trägt, lassen sich dessen Signale allerdings nicht alle eindeutig zuordnen. Das (E) / (Z)-Verhältnis beträgt 4,5 / 5,5; das Überwiegen erklärt sich durch die Möglichkeit des (Z)-Isomers der Wasserstoffbrückenbindung zwischen (OH)- und (C=O)-Gruppe bei diesem Isomer.

2.6 Spektroskopische Besonderheiten der N-arylierten Arylglyoxylohydroxamsäuren 16

2.6.1 Auffälligkeiten der IR- und NMR-Spektren der α-Ketohydroxamsäuren 16

Die ¹H-NMR-Spektren (Lösemittel: DMSO-d₆) der N-arylierten Arylglyoxylohydroxamsäuren **16** zeichnen sich durch ein ungewöhnlich stark tieffeldverschobenes Signal des Hydroxamsäure-Protons aus. Dessen Resonanzfrequenz liegt zwischen 11.3 - 12.0 ppm und damit deutlich tiefer als bei analogen Benzohydroxamsäuren wie z.B. **17a-c** und **41b** (s. 2.5.2, S. 47 und 3.7, S. 98), deren (N-OH)-Protonen bei 10.5 -11.0 ppm zu erkennen sind.

Ein Grund dafür könnte die Ausbildung intramolekularer Wasserstoffbrückenbindungen zwischen der Hydroxyl-Gruppe und dem Sauerstoff der Ketofunktion sein. Dadurch befände sich das (N-OH)-Proton in dem Teil des Anisotropiekegels des Ketocarbonyls, in dem es deutlich stärker entschirmt würde^b.

Für diese Annahme spricht auch die Tatsache, daß bei den entsprechenden 2-Methoxyiminoacetohydroxamsäuren 25a-e, bei denen die Keto-Gruppe

^a Bei **17a** und **17b** wurden auch nach mehrtägigem Aufbewahren der Probe in DMSO-d₆ vor dem Vermessen nur ein Signalsatz erhalten.

^b Hingegen wird das Hydroxylproton bei der (Z)-Konfiguration stärker abgeschirmt, da es durch die räumliche Anordnung im abschirmenden Bereich des Säurecarbonyl liegt.

derivatisiert wurde und somit keine H-Brücken mehr ausbilden kann, das Signal für das Proton der Hydroxamsäurefunktion ebenfalls im höheren Feld erscheint (s. 2.7.1, S. 59). Ein weiteres Indiz findet man im IR-Spektrum: Die Absorption des Hydroxamsäurecarbonyls ist bei den á-Ketohydroxamsäuren **16** im Vergleich zu den decarbonylierten Benzohydroxamsäuren **17** (s. 2.5.2, S. 47) hypso-chrom verschoben^a.

Barassin, Armand und *Lumbroso*¹²⁰ fanden erstaunlicherweise für die unsubstituierte Phenylglyoxylohydroxamsäure die Ausbildung intramolekularer H-Brücken zwischen dem Keto-(C=O) und der Hydroxylgruppe wahrscheinlicher als dessen H-Brücke zur Carboxylgruppe, da nach Ansicht der Autoren Sechsring-Chelate stabiler sind als Fünfring-Chelate. Für die Phenylglyoxylohydroxamsäure bestätigten sie dies durch energetische Berechnungen. Außerdem erwarteten sie eine trans-ständige Anordnung der (C=O)-Gruppen (s. Schema 22, S. 50).

Schema 22



Auch *Kolasa*¹²¹ nahm aufgrund IR- und NMR-spektroskopischer Daten für N-Formyl-N-hydroxy- α -aminosäuremethylester (s. Schema 23, S. 51) eine Bevorzugung der Ausbildung von Sechsringchelaten an, da diese Aminosäurederivate zum großen Teil als (*E*)-Isomer vorlagen, bei dem eine H-Brückenbindung von der (N-OH)-Gruppe zum Ester-Carbonyl, nicht aber zum Hydroxamsäure-(C=O) möglich ist.

^a Wie unter 2.4.3.1, S. 36 erläutert, tritt bei der Ausbildung einer Wasserstoffbrückenbindung eine hypsochrome Verschiebung der Carbonylabsorption der Säurefunktion auf, zu der die beteiligte (OH)-Gruppe gehört. Die Wasserstoffbrücke bildende Ketofunktion dagegen erscheint im niederfrequenteren Bereich.





Für die Festsubstanz ist die für die Ausbildung der H-Brücke zwischen Keto-Carbonyl und (OH)-Gruppe notwendige (*E*)-Konfiguration durch die beispielhaft für die Substanz **16u** angefertigte Röntgenstrukturanalyse nachgewiesen (s. Abbildung 6, S. 51). Man erkennt deutlich die räumliche Nähe des Hydroxyl-Wasserstoffs H1 zum Keto-Sauerstoff O3 und die von *Barassin et al.*¹²⁰ vorausgesagte trans-ständige Anordnung der beiden (C=O)-Funktionen.

Abbildung 6: Darstellung der Röntgenstruktur von 16u (Diamont-Visual Crystal Structure)



In einigen Fällen (16c, 16d, 16q, 16x, 16y) wurden in den ¹H-NMR-Spektren der α -Ketohydroxamsäuren 16 zwei Signalsätze beobachtet, die das Auftreten von (*E*)- und (*Z*)-Isomeren kennzeichnen (s. Abbildung 7, S. 53).

Salomon und Breuer¹²² untersuchten die sterischen Gegebenheiten von Phosphonoformylhydroxamsäuren (s. Schema 24, S. 52) und ordneten das Isomer, dessen Methylgruppe am Stickstoff eine ins tiefere Feld verschobene Resonanz aufwies, der (E)-Konfiguration zu. Bei dieser räumlichen Anordnung der funktionellen Gruppen ist die Methylgruppe nicht dem abschirmenden Effekt des Säurecarbonyls ausgesetzt ist (s. Fußnote S. 49). Die Verschiebung der (OH)-Protonen liegt also beim (E)-Isomer im höheren, beim (Z)-Isomer im tieferen Feld.

Schema 24



Überträgt man diese Werte auf die Arylglyoxylohydroxamsäuren **16**, ist zu berücksichtigen, daß bei den Phosphonoformylhydroxamsäuren am Hydroxamsäure-Carbonyl ein Phosphoratom gebunden ist. Das (*Z*)-Isomer dieser Verbindungen entspricht dem (*E*)-Isomer der α -Oxohydroxamsäuren **16**, da die Priorität des Phosphors nach dem *CIP*-System^{123,124} höher ist als die des Kohlenstoffs.

Aufbauend auf den geschilderten Erkenntnissen wurde für die Signalsätze der Hydroxamsäuren **16c**, **16d**, **16q**, **16x** und **16y** die Zugehörigkeit zum (E) - bzw. (Z)-Isomeren postuliert. Danach ist die tieffeldverschobene Resonanz der Hydroxamsäure-(OH)-Gruppe dem (E)-Isomer zuzuordnen (s. Abbildung 7, S. 53).



Abbildung 7: ¹H-NMR-Spektrum von 16x (DMSO-d₆; 400 MHz)

Dies deckt sich mit den Überlegungen zur Ausbildung der H-Brückenbindung zum Keto-Carbonyl, da die H-Brücke das (E)-Isomer stabilisiert. Tatsächlich überwiegt der entsprechende Signalsatz im ¹H-NMR-Spektrum in allen Fällen^a (s. Tabelle 7, S. 54). Bei den Verbindungen **16**, in deren Kernspinresonanzspektren kein Auftreten von Isomeren zu erkennen ist, liegt das Hydroxylproton in sehr tiefem Feld. Hier wird in den vermessenen Lösungen wahrscheinlich ausschließlich das (E)-Isomer vorgelegen haben.

^a Das quantitative Verhältnis der beiden Isomere wurde durch Auswertung der Integrale im ¹H-NMR-Spektrum ermittelt.

Tabelle 7:



16	\mathbf{D}^1	\mathbf{P}^2	(<i>E</i>)-OH	(<i>Z</i>)-OH	(E) / (Z)
10	N	Κ	(ppm) ^a	(ppm) ^b	[%]
c	3,4-Cl	2-F-Ph	11.62	11.34	88 / 12
d	3,4 Cl	2-CF ₃ -Ph	11.54	11.30	90 / 10
q	2,5-Cl	1-Oxo-1,3-dihydro- isobenzofuran-6-yl	11.83	11.13	55 / 45
X	4-CN	4-COOEt-Ph	11.81	11.10	75 / 25
у	3-Me, 4-Cl	4-COOEt-Ph	11.70	11.57	80 / 20

Beim Vergleich der ¹H-NMR-Spektren aller N-arylierten Arylglyoxylohydroxamsäuren **16** fällt auf, daß Variationen am Arylkern der eingesetzten Säure **6** kaum Einfluß auf die Lage der Hydroxylprotonen haben.

Eine Ausnahme stellen hier die in ortho- oder para-Stellung mit einer Aryloxy-, Alkyloxy- oder einer phenolischen (OH)-Gruppe substituierten Substanzen dar, deren Hydroxamsäure-(OH) einem deutlichen Hochfeldshift unterliegt.

Ursache dafür könnte der +M-Effekt dieser Substituenten sein, der die Elektronendichte des Ketocarbonyls erhöht und so zu einer Abschirmung der (N-OH)-Protonen beiträgt.

Befindet sich im Hydroxylamin-Strukturelement der Arylglyoxylohydroxamsäuren **16** in 2-Position ein Fluoratom oder eine Trifluormethyl-Gruppe, führt dieses im ¹H-NMR-Spektrum ebenfalls zu einer Verschiebung der (N-OH)-Resonanzen ins höhere Feld. Hier spielen möglicherweise sterische Aspekte eine Rolle.

^{a 1}H-NMR-Daten; Lösemittel DMSO-d₆; 400 MHz

Am Stickstoff oder Sauerstoff alkylierte α -Oxohydroxamsäuren sind schon mehrfach beschrieben worden^{66,67,95,96,125-127}. Bisher wurde das Auftreten von Isomeren nicht erwähnt. Die Verbindungen **18** (s. Tabelle 8, S. 55) wurden entsprechend den Vorschriften für N-arylierte Arylglyoxylohydroxamsäuren **16** aus α -Ketosäuren **6** und einem Hydroxylamin-Derivat gewonnen. Mit Ausnahme von **18b** sind die Substanzen bisher nicht literaturbekannt.

Ihre kernspinresonanzspektroskopischen Daten sollten weiteren Aufschluß über die Wechselwirkung zwischen der (OH)-Gruppe und dem Keto-Carbonyl einerseits und den Einfluß des Charakters des Substituenten am Stickstoff auf die dreidimensionale Struktur der Arylglyoxylohydroxamsäuren andererseits geben.

Tabelle 8: N-/O-alkylierte Arylglyoxylohydroxamsäuren 18



18	\mathbf{R}^{1}	\mathbf{R}^2	R ³	¹ H-NMR ^a DMSO-d ₆		¹³ C-NMR ^a DMSO-d ₆
				\mathbf{R}^2	\mathbf{R}^{3}	Keto-C=O
a	3,4-Cl	Me	Me	3.34	3.60	188.9
b	Me	Me	Me	3.30	3.57	190.2
c	Me	Me	Н	3.27	9.92	191.4
d	Me	Н	Me	12.16	3.75	188.7

2.6.2.1 NMR-Spektrenvergleich der N-arylierten Arylglyoxylohydroxamsäuren 16 mit N-/O-alkylierten Arylglyoxylohydroxamsäuren 18

Im ¹H-NMR-Spektrum^a bezeugt die im hohen Feld bei 3.2 - 3.4 ppm erscheinende Resonanz der N-Methylgruppe von **18a-c** das Vorliegen des

^a ä-Werte; [ppm]

(*E*)-Isomers. Wie in Kapitel 2.6.1 dargestellt, entsprechen diese Werte den von *Salomon* und *Breuer*¹²² angegebenen für die Methylgruppe der N-Methylphosphonoformylhydroxamsäuren (s. Schema 24, S. 52). Da auch bei den N-arylierten Arylglyoxylohydroxamsäuren **16** überwiegend das (*E*)-Isomer vorliegt, ist der Schluß naheliegend, daß die räumliche Anordnung der Arylglyoxylohydroxamsäuren **16** und **18** durch den Austausch des Arylsubstituenten am Stickstoff gegen einen Alkylrest kaum beeinflußt wird.

Das Hydroxylproton von **18c** jedoch liegt, verglichen mit den N-arylierten α -Ketohydroxamsäuren **16**, im höheren Feld bei ca. 10 ppm, da die N-Methylgruppe einen abschirmenden +I-Effekt ausübt.

Weiterhin findet man für das Keto-Carbonyl von **18c**, das eine H-Brückenbindung ausbilden kann, erwartungsgemäß ein tieffeldverschobenes Signal im ¹³C-NMR-Spektrum (s. Tabelle 8, S. 55), da die Wasserstoffbrückenbindung entschirmend auf dieses Carbonyl-C-Atom wirkt^{112,113}.

2.6.3 Synthese von 2-(4-Tolyl)acetohydroxamsäuren 19

Um den Einfluß der Ketogruppe auf die räumliche Anordnung der dargestellten Hydroxamsäuren 16 und 18 genauer bestimmen zu können, sollten zu 18 korrespondierende Verbindungen 19 mit einer Methylengruppe anstelle der Carbonylfunktion dargestellt werden.



Dazu wurde 4-Tolylessigsäure nach Überführen in das korrespondierende Säurechlorid mit am Stickstoff und/oder Sauerstoff substituierten Hydroxylaminen zu 2-(4-Tolyl)acetohydroxamsäuren **19** umgesetzt (s. Tabelle 9, S. 57). Es handelt sich bei **19a** um ein farbloses Öl, während **19b** und **19c** als farblose Kristalle gewonnen wurden.

^a Lösemittel: DMSO-d₆

Die IR-Spektren der Substanzen sind gekennzeichnet durch eine Carbonylbande, die für **19a** und **19b** bei 1660 cm⁻¹ liegt. **19c** dagegen besitzt eine freie Hydroxylgruppe; diese scheint ein Fünfring-Chelat mit dem Säure-(C=O) zu bilden, denn hier absorbiert die Carboxyl-Gruppe deutlich bathochrom verschoben bei 1620 cm⁻¹.^a

19a und 19b sind literaturbekannt, wurden aber NMR-spektroskopisch bisher nicht charakterisiert.

Tabelle 9: 2-(4-Tolyl)acetohydroxamsäuren 19



2.6.3.1 Vergleich der ¹H-NMR- und ¹³C-NMR-spektroskopischen Daten der N/O-alkylierten Arylglyoxylohydroxamsäuren **18** und der 2-(4-Tolyl)acetohydroxamsäuren **19**

In Übereinstimmung mit *Brown et al.*^{117,119} findet man für **19** in den in DMSO-d₆ vermessenen Spektren einen Signalsatz. Im CDCl₃-Spektrum hingegen zeigt **19c** zwei Signalsätze. Die Resonanzfrequenzen der N-Methyl-Protonen sind leicht zuzuordnen; daher werden diese Absorptionen und die des Carbonyl-C-Atoms zur Bestimmung der Isomere herangezogen.

Da die zur Hydroxamsäure-(C=O)-Gruppe trans-ständigen Protonen stärker entschirmt werden (s. Schema 24, S. 52 und *Laplanche* und *Rogers*¹²⁸) und die Daten für die Methylgruppe den von *Brown et al.*¹¹⁷⁻¹¹⁹ angegebenen entsprechen, wurde für das intensivere Methyl-Signal der Substanz **19c**, das im etwas tieferen Feld bei 3.32 ppm erscheint, die (*Z*)-Konfiguration angenommen, bei der eine Wasserstoffbrücke des Hydroxylprotons zum Carbonyl der Säurefunktion möglich ist.^b Dagegen überwog bei **18**, bei denen die Ausbildung eines Sechsring-Chelats gegeben war, das (*E*)-Isomer.

^a Durch die Ausbildung der H-Brücke wird die Absorption des beteiligten Carbonyls – in diesem Falle das Säure-(C=O), wie unter 2.4.3.1, S. 36 erläutert, zu niedrigeren Frequenzen verschoben.

^b Für die Ausbildung der Wasserstoffbrücke spricht auch die gegenüber 19a und 19b stark bathochrom verschobene Carbonylabsorption bei 1620 cm⁻¹ im IR-Spektrum (s. 2.6.3, S. 56).

Dieser Befund überrascht nicht, denn *Brown et al.* detektierten für am α -C-Atom unsubstituierte Acetohydroxamsäuren bei kernspinresonanzspektroskopischen Untersuchungen in DMSO-d₆ ausschließlich und in CDCl₃ überwiegend das (*Z*)-Isomer. Die Möglichkeit zur Wasserstoffbrückenbildung scheint somit eine herausragende Rolle für die Bevorzugung einer Konfiguration zu spielen. Diese Vermutung wird durch das Überwiegen des (*Z*)-Isomers bei den decarbonylierten **17** (s. 2.5.2, S. 47) gestützt, während stimmig hierzu bei den α -Ketohydroxamsäuren **16** das (*E*)-Isomer - ebenfalls durch H-Brücken stabilisiert, allerdings zur Keto-Funktion - dominiert.

Im Vergleich zu **18**, bei denen im ¹³C-NMR-Spektrum die Hydroxamsäure-(C=O)-Absorption bei ca. 165 ppm zu finden ist und das (*E*)-Isomer überwiegt, liegt die Resonanz des Säure-C-Atoms bei **19** ins tiefe Feld zu 170 - 175 ppm verschoben. Für die Verbindungen **19a** und **19b** wird keine Einordnung als (*E*)bzw. (*Z*)-Isomer getroffen, da nur ein Signalsatz erkennbar ist. Die starke Tieffeldverschiebung des Säurecarbonyls im ¹³C-NMR-Spektrum läßt jedoch vermuten, daß in beiden Fällen in CDCl₃ ebenfalls das (*Z*)-Isomer vorliegt.

Eine Zusammenfassung der Daten für **19** findet sich in Tabelle 10, S. 58. Die bei **19c** auftretenden Isomere sind mit (E) und $(Z)^{a}$ gekennzeichnet.

	IR	¹ H-I	NMR; CD	Cl ₃ ;	¹³ C-NMR; CDCl ₃ ;			
19	(C=O)	400 MHz; [ppm]			100 MHz; [ppm]			
	[cm ⁻¹]	$C\underline{H}_2$	N-C <u>H</u> ₃	O-C <u>H</u> ₃	$\underline{C}H_2$	$N-\underline{C}H_3$	$O-\underline{C}H_3$	<u>C</u> =O
a	1662	3.72	3.16	3.58	38.9	32.1	61.2	171.5
b	1660	3.46	-	3.70	40.7	-	64.3	175.5
c	1620	3.64 (Z)	3.15 (E)	_	38.1(<i>Z</i>)	36.2	-	165.5(<i>E</i>)
C	1020	3.69 (<i>E</i>)	3.32 (Z)	-	39.1(<i>E</i>)			172.8(<i>Z</i>)

Tabelle 10: Spektroskopische Daten der 2-(4-Tolyl)acetohydroxamsäuren 19

^a Das quantitative Verhältnis der Isomere wurde durch Auswertung der Integrale im ¹H-NMR-Spektrum ermittelt und ist im experimentellen Teil der Arbeit aufgeführt.

2.7 Reaktionen der N-arylierten Arylglyoxylohydroxamsäuren 16

2.7.1 Umsetzung mit Hydroxylaminen

Substanzen mit á-Hydroxyiminocarbonsäure-Strukturelementen zeigen vielfältige biologische Aktivitäten, wie z. B. der aus Streptomyces griseosporeus isolierte Vasodilatator und Thrombozytenaggregationshemmer FK 409¹²⁹ oder die Cephalosporin-Antibiotika Cefuroxim und Cefotaxim¹³⁰.

Wie in 2.1 ausgeführt, haben *Hayase et al.*^{59,60} Oximethercarboxamide synthetisiert, von denen die Fa. Shionogi das Fungizid Metominostrobin **XXX** in den Handel einführte. Die verwandten N-Aryl-2-hydroxyimino-aceto-hydroxamsäuren **20** (s. Schema 25, S. 60) sind bisher nicht bekannt.



*Gastaldi*¹¹⁵ und *Ponzio*^{131,132} erhielten allerdings am Stickstoff unsubstituierte Hydroxamsäuren **21** durch Umsetzung von á-Ketohydroxamsäuren mit Hydroxylaminen. *Reeve* und *Coley III*¹³³ ließen Mandelsäuretrichlorid mit einem Überschuß an Hydroxylamin zu **22** reagieren, und *Bergman et al.*¹³⁴ schließlich gewannen **24** aus **23** (s. Schema 25, S. 60).

Aus diesen Gründen erschien es vielversprechend, die gewonnenen Arylglyoxylsäuren 16 mit Hydroxylaminen zu den korrespondierenden Oxim-Derivaten umsetzen.

Schema 25



2.7.1.1 Darstellung von (2-Hydroxyimino)- und (2-Methoxyimino)-2-phenylacetohydroxamsäuren

Eine bekannte Methode zur Gewinnung von Hydroxyimino-Verbindungen besteht in der Kondensation von Carbonylen mit Hydroxylaminen in schwach basischem Milieu^{115,130,135}. So konnten die gewünschten Oxime **25** (s. Tabelle 11, S. 61) durch Rückflußerhitzen der betreffenden α -Ketohydroxamsäure **16** mit N-methyliertem bzw. unsubstituiertem Hydroxylamin-hydrochlorid in Ethanol in Gegenwart von Natriumhydrogencarbonat als lagerbeständige, farblose bis hellgelbe Kristalle mit Schmelztemperaturen zwischen 120°C und 205°C isoliert werden. In den IR-Spektren findet sich neben der recht schwachen Bande bei 1680-1640 cm⁻¹ für die (C=N)-Valenzschwingung eine breite Absorption bei 3200 cm⁻¹ für die (OH)-Gruppe der Hydroxamsäure.

Tabelle	11:	(2-Hydroxyimino)-	und	(2-Methoxyimino)-2-phenylaceto-
	h	ydroxamsäuren 25		

	25	\mathbf{R}^1	\mathbf{R}^2	\mathbf{R}^{3}
R ² O	a	4-F	Me	4-CN
N OH	b	3,4-Cl	Me	4-COOEt
\sim N_{\sim}	c	4-CN	Me	4-COOEt
	d	3-Me, 4-Cl	Me	4-COOEt
B^1 B^3 B^3	e	3,4-F	Me	4-CN
25	f	4-CN	Н	4-COOEt
	g	3,4-Cl	Н	4-COOEt

Im ¹H-NMR-Spektrum erfährt die jeweilige (OH)-Gruppe der Hydroxamsäuren **25** im Vergleich zu den Edukten **16** eine Hochfeldverschiebung um ca. 0.6 ppm zu 11.2 ppm - 11.4 ppm. Das Oxim-(OH) liegt im tiefen Feld bei 12.2 ppm. Ist der Oxim-Sauerstoff methyliert, sind diese Methylprotonen im Einklang mit Literaturangaben¹³⁶ als Singulett bei 3.9 ppm zu identifizieren. Im ¹³C-NMR-Spektrum bezeugt die Hochfeldverschiebung des á-Ketohydroxamsäure-Carbonyl-C-Atoms von 185 ppm bei **16** zu 150 ppm bei den Verbindungen **25** die Ausbildung des Oxims.

2.7.1.2 NMR-spektroskopische Besonderheiten der (2-Hydroxyimino)- und (2-Methoxyimino)-2-phenylacetohydroxamsäuren 25

Aufgrund der (C=N)-Doppelbindung ist bei Oximen das Auftreten von Konfigurationsisomeren möglich. Diese können z. T. getrennt werden; es ist jedoch auch möglich, die Isomere durch Energiezufuhr (Wärme, UV-Licht) ineinander zu überführen^a. Als (*Z*)-Isomer^b wird dasjenige bezeichnet, bei dem die Alkoxybzw. Hydroxy-Gruppe des Oxims auf der Seite des Substituenten höherer Priorität nach dem *CIP*-System steht¹³⁸.

^a Hier ergeben sich Abgrenzungsprobleme zwischen den Begriffen *Konfiguration* und *Konformation*¹³⁷; im Folgenden wird von Konfiguration gesprochen.

^b In der älteren Literatur wird die (*Z*)-Form als "anti, trans" und die (*E*)-Form als "syn, cis" bezeichnet. Diese Zuordnung bezieht sich auf die Stellung der OH-Gruppe zum C^1 -Proton der Aldoxime.



Nach *Metzger* ist bei Arylglyoxylsäureoximen die syn-Konfiguration so labil, daß sie oft nicht isoliert werden kann¹³⁹. *Fischer* und *Grob*¹⁴⁰ dagegen begründen die Bevorzugung der syn-Form bei á-Aminoketoximen (s. Schema 26, S. 62) mit der hier möglichen Koplanarität des konjugierten Systems und der damit größeren Mesomeriemöglichkeit, während sich bei dem anti-Isomeren die (OH)-Gruppe des Oxims und der am Aromaten ortho-ständige Wasserstoff behindern sollen.

Schema 26



Die ¹H-NMR-Spektren^a der Oxime **25** ließen erkennen, daß in vier Fällen (**25b**, **25d**, **25g** und **25f**) zwei Isomere entstanden waren. Zur quantitativen Auswertung dienten die Integrale nicht überlagerter Signale der Kernspinresonanzspektren. Im Falle der Verbindung **25b** kristallisierten die Isomere getrennt aus dem Reaktionsansatz^b.

Bei Aldoximen ist nach *Unterhalt* der zur Hydroxylgruppe cis-ständige Substituent entschirmt^{138,142}; die Hydroxylgruppe selbst erscheint bei den (Z)-Isomeren tieffeldverschoben^{138,143}. Dieser Befund ist jedoch nicht ohne

^a In den ¹³C-Spektren ist keine Signalaufspaltung zu beobachten.

^b Lustig¹⁴¹ berichtete als Erster über kernmagnetische Resonanzuntersuchungen der Konfigurationsisomere von Ketoximen. Er registrierte eine Signalaufspaltung nur in Gegenwart aromatischer Verbindungen, es sei denn, das Oxim trug selbst einen aromatischen Substituenten.

weiteres auf die vorliegenden Oxime übertragbar, da durch das benachbarte Carboxyl-(C=O) völlig andere sterische Verhältnisse und Möglichkeiten der Wechselwirkung gegeben sind.

*Hayase et al.*⁶⁰ fanden für (*Z*)-2-Methoxyimino-N-methyl-2-(2-phenoxyphenyl)acetamide im ¹H-NMR-Spektrum eine Tieffeldverschiebung der C6-Phenylprotonenresonanz (s. Abbildung 8, S. 63). Sie bestätigten durch röntgenkristallographische Untersuchungen die koplanare Anordnung der Methoxim-Gruppe der (*Z*)-Isomere. Bei der (*E*)-Form liegt dieses Strukturelement im rechten Winkel zum Phenylring.^a Die Resonanzfrequenz der (*Z*)-Methoxy-Protonen liegt im Vergleich zum (*E*)-Isomer um 0.1 ppm ins tiefe Feld verschoben.

Abbildung 8



Das Signal der Methoxy-Protonen der Verbindungen **25b** und **25d** dagegen wird in seiner Lage kaum beeinflußt. Die am Aromaten ortho-ständigen Protonen lassen sich jedoch bei **25b**, basierend auf den Erkenntnissen von *Hayase et al.*, eindeutig identifizieren, so daß die Einordnung als (*Z*)- bzw. (*E*)-Isomer getroffen werden konnte, wobei das (*Z*)-Isomer im leichten Überschuß anfiel (57 % (*Z*)-Isomer; 43 % (*E*)-Isomer). Da das ¹H-NMR-Spektrum von **25d** ebenfalls zwei Signale für das (N-OH)-Proton zeigt, wurden hier die Isomere in Analogie zu **25b** zugeordnet.

^a Bei den in 2.1, S. 22 erwähnten Strobilurin-Abkömmlingen Azoxystrobin, Kresoxim-Methyl und Metominostrobin ist jeweils das (*E*)-Isomere für die biologische Aktivität verantwortlich^{55,60}.



Die Resonanz des Hydroxamsäure-Hydroxylprotons der (*Z*)-Form erscheint im Vergleich zum (*E*)-Isomer leicht tieffeldverschoben (für **25b** bei 11.34 ppm vs. 11.27 ppm)^a. Die Ergebnisse sind in Tabelle 12, S. 64 zusammengefaßt.

COOEt



2

Tabelle 12: ¹H-NMR-Daten der Oxime 25b und 25d

0

$\mathbf{R}^1 = \mathbf{M}\mathbf{e}$: 25b
$\mathbf{R}^1 = \mathbf{C}\mathbf{l}$: 25d

		¹ H-NMR, 400 MHz; DMSO-d ₆ , [ppm]								
	N-OH		H^{2b}		H^{6}		O-Me			
	ä	Ää	ä	Ää	ä	Ää	ä	Ää		
(<i>Z</i>)-25b	11.34	0.07	7.52	0.01	7.73	0.02	3.98	0.01		
(<i>E</i>)-25b	11.27	0.07	7.50	0.01	7.71	0.02	3.99	0.01		
	<i>N</i> -0	ОН	Ph-Me		O-Me					
	ä	Ää	ä	Ää	ä	Ää				
(Z)-25d	11.30	0.06	2.32	0.05	3.95	0.01				
(<i>E</i>)-25d	11.26	0.00	2.37	0.05	3.96	0.01				

Die NMR-spektroskopischen Daten für die Derivate mit freier Hydroxylgruppe am Oxim **25f** und **25g** zeigen eine weitere Aufspaltung der Signalsätze. So findet man im Isomerengemisch von **25f** wie erwartet je Isomer zwei Signale für die Hydroxylprotonen (s. Abbildung 9, S. 65).

^a Dies überrascht zunächst, da bei den α-Ketohydroxamsäuren **16** die (OH)-Gruppe des (*Z*)-Isomers hochfeldverschoben gegenüber dem (*E*)-Isomer ist, doch gilt die (*E*)- und (*Z*)- Zuordnung bei den Verbindungen **25** der Stellung der Substituenten an der (C=N)-Doppelbindung der Oximstruktur, nicht denen am Hydroxamsäure-Element des Moleküls.

^b Die Bezifferung entspricht nicht der IUPAC-Zählweise, sondern dient dem leichteren Vergleich mit Abbildung 8, S.63

Abbildung 9: ¹H-NMR-Spektrum von 25f; zwei Isomere (400 MHz; DMSO-d₆)



Wird säulenchromatographisch ein Isomer abgetrennt, erhält man für jedes (OH)-Proton nur noch eines der ursprünglichen Signale; dieses ist nun mit einer sehr kleinen Frequenzverschiebung erneut aufgespalten (s. Abbildung 10, S. 66).

Eine mögliche Erklärung liegt in der eingeschränkten Drehbarkeit der C-N-Bindung im Hydroxamsäure-Strukturelement (s. 2.6.1), durch die es ebenfalls zum Auftreten von Konfigurationsisomeren kommen kann. Diese Voraussetzung ist auch bei Carboxamiden gegeben; *Hayase et al.*^{59,60} erwähnen jedoch das Auftreten weiterer isomerer Formen bei den von ihnen synthetisierten α -Methoxyiminoacetamiden nicht.

Abbildung 10: ¹H-NMR-Spektrum von 25f; ein Isomer (400 MHz; DMSO-d₆)



Auffällig ist weiterhin, daß das tieferliegende Signal des Oxim-Protons und das im höheren Feld erscheinende des Hydroxylprotons zum selben Isomer gehören. Da bei diesen Verbindungen die aromatischen Protonen nicht eindeutig identifiziert werden konnten, wurden die Signalsätze nicht zugeordnet.

2.7.2 Umsetzung der Arylglyoxylohydroxamsäuren 16 mit Hydrazinen

2.7.2.1 Umsetzung der N-arylierten á-Oxohydroxamsäuren 16 mit Hydrazinen

Hydrazone von α-Ketohydroxamsäuren sind bisher in der Literatur wenig beschrieben und charakterisiert worden. Entsprechende Derivate N-arylierter Arylglyoxylhydroxamsäuren sind bisher unbekannt. *Gastaldi* und *Princivalle* ließen 4-Tolylglyoxylohydroxamsäure **26** mit Phenylhydrazin **27a** in essigsaurem Medium reagieren (s. Schema 27, S. 67), geben aber mit Ausnahme der Schmelztemperatur keine weiteren analytischen Daten zum gewonnenen Hydrazon **28** an¹⁴⁴. Untersuchungen zu am Hydroxamsäure-Stickstoff arylierten 2-Hydrazono-phenylacetohydroxamsäuren existieren derzeit nicht.





*Elbers*¹⁴⁵ und *Lyga*¹⁴⁶ setzten zur Darstellung von α -Hydrazonocarbonsäuren Ketosäuren mit Hydrazinen in schwach saurem Medium um (s. Schema 28, S. 67)^a; in Anlehnung hieran und an *Gastaldi et al.* (s. Schema 27, S. 67) wurde versucht, die α -Ketohydroxamsäuren **16a**, **16v** und **16y** mit Hydrazinhydrat, Phenylhydrazin **27a** oder 4-Fluorphenylhydrazin **27b** unter verschiedenen Bedingungen^b zur Reaktion zu bringen. Dabei wurden ausschließlich die Edukte zurückgewonnen.

Schema 28



Als mögliche Gründe für das Ausbleiben der Umsetzung kamen zum einen die Bildung von Wasserstoffbrücken zwischen der Ketogruppe und dem

^a Die Darstellung von Arylhydrazonen ist im Allgemeinen säurekatalysiert, da so die Carbonylgruppe durch Protonierung aktiviert wird; die Bildungsgeschwindigkeit durchläuft allerdings bei einem bestimmten pH-Wert ein Maximum, dessen Lage u. a. von der jeweiligen Carbonylverbindung und dem verwendeten Hydrazon abhängig ist^{147,148}.

^b Variation des Lösemittels (Wasser/Ethanol, Ethanol/Ethylacetat), der Säure (HCl, Eisessig) und der Temperatur (Raumtemperatur, Erhitzen unter Rückfluß).

Hydroxamsäure-OH, zum anderen eine sterische Hinderung durch den Arylrest des Hydroxamsäure-Stickstoffs bei den Verbindungen **16** in Frage.

Zur Überprüfung setzte ich 4-Fluorphenylhydrazin 27b

- a) mit **18c**, einer Hydroxamsäure mit freier Hydroxylgruppe, aber Alkylrest im Hydroxylamin-Strukturelement und
- b) mit **18a** als N,O-Dimethyl-glyoxylohydroxamsäure um (s. Schema 29, S. 68).

Schema 29



Das gewünschte Hydrazon **30** fiel zum Teil schon während der Reaktion in Form hellgelber Nadeln aus, während **18c** nahezu quantitativ zurückgewonnen wurde. Eine Erklärung dafür könnte sein, daß bei **18a** im Gegensatz zu **18c** keine Ausbildung einer Wasserstoffbrücke mit dem Ketocarbonyl-Sauerstoff möglich ist (s. o.).

Das Hydrazon **30** unterscheidet sich im IR-Spektrum von der Ausgangssubstanz **18a** u. a. durch eine Bande bei 3260 cm⁻¹ für die (NH)-Valenzschwingung. Außerdem ist die Absorption des Hydroxamsäure-Carbonyls bathochrom zu 1636 cm⁻¹ verschoben. Im Vergleich zum Edukt **18a** hebt sich **30** ¹H-NMR- spektroskopisch durch ein Signal für das NH-Proton bei 10.01 ppm und im ¹³C-NMR-Spektrum durch die fehlende Resonanz des Keton-C-Atoms ab.

Weitere Untersuchungen wären jedoch erforderlich, um abschließend zu klären, welchen Einfluß die Substitution am Hydroxamsäure-Strukturelement auf die Reaktivität der benachbarten Ketogruppe hat, da *Gastaldi et al.* an der Hydroxamsäure-Funktion unsubstituierte Verbindungen einsetzten und dennoch die Zielverbindungen erhielten.

Zur Überprüfung der Methode wurden - wie in Schema 28, S. 67 beschrieben einige der zur Darstellung der N-arylierten Hydroxamsäuren eingesetzten á-Ketosäuren 6 mit 4-Fluorphenylhydrazin 27b zu den entsprechenden Hydrazonen 29 kondensiert. Für die bisher nicht literaturbekannten 2-Hydrazono-2-phenylessigsäuren 29 (s. Tabelle 13, S. 69) ist eine für Carbonsäuren charakteristische Bande bei 1690 - 1670 cm⁻¹ infrarotspektroskopisch kennzeichnend.

Tabelle 13: 2-Hydrazono-2-phenylessigsäuren 29

	29	\mathbf{R}^{1}	\mathbf{R}^2
$\langle \rangle = N^{N} N^{-R}$	a	4-Me	4-F-Ph
Соон	b	3,4-Cl	4-F-Ph
R ¹ 29	c	4-F	4-F-Ph

Im ¹H-NMR-Spektrum findet sich neben dem Signal des (NH)-Protons bei 9.7-9.9 ppm die Resonanz des (OH)-Protons bei 12.1 - 12.3 ppm. Im ¹³C-NMR-Spektrum fehlt die für á-Ketosäuren typische Bande bei 180 - 190 ppm; das Signal des Carbonyl-C-Atoms erfährt erwartungsgemäß eine Hochfeldverschiebung zu 155 - 160 ppm.

Bei Hydrazonen können wie bei Oximen Stereoisomere auftreten, von denen das Isomer, bei dem der Rest mit der geringeren Priorität in cis-Stellung zur Amin-Gruppe steht, als syn-Form bezeichnet wird (s. Schema 30 a, S. 70)¹⁴⁹. Allerdings wird diese Zuordnung nicht einheitlich verwendet¹⁵⁰.

In einigen in der Literatur beschriebenen Fällen konnten die Isomere leicht getrennt werden. Ein Beispiel ist die 2-(4-Tolylhydrazono)-2-(4-*tert*-butylphenyl)essigsäure, deren syn-Isomeres durch Wasserstoffbrücken stabilisiert ist

und daher andere Löslichkeitseigenschaften als die anti-Form aufweist (s. Schema 30 b, S. 70)¹⁵⁰.

Eine solche Stabilisierung könnte die Erklärung dafür sein, daß bei den 2-Hydrazonophenylessigsäuren **29** trotz der möglichen E/Z-Isomerie nur ein Signalsatz in den Spektren beobachtet wurde.

Schema 30



2.7.2.2 Versuch der Darstellung von 2-Hydrazono-2-phenylacetohydroxamsäuren aus 2-Hydrazono-2-phenylessigsäuren **29**

Um doch noch die gewünschten 2-Hydrazono-2-phenylacetohydroxamsäuren zu synthetisieren, wurde in Anlehnung an *De Almeida et al.*¹³⁶, die α -Methoxy-iminoacetohydroxamsäuren aus α -Methoxyiminoacetylchlorid und Hydroxyl-aminen gewannen, wie folgt vorgegangen:

Die dargestellten 2-Hydrazono-2-phenylessigsäuren **29** sollten mit Thionylchlorid aktiviert werden und anschließend mit Hydroxylamin zur Hydroxamsäure reagieren (s. Schema 31, S. 71).





Dabei entstanden ausschließlich schwarze, teerige Massen, aus denen auch nach säulenchromatographischer Aufarbeitung kein definiertes Produkt isoliert werden konnte.

2.8 Biologische Testung

Wie bereits in Abschnitt 2.1, S. 22 erwähnt, wurden Verbindungen mit β -Methoxyacrylat- und α -Methoxyiminocarbamidstruktur als Fungizide auf den Markt gebracht. So lag es nahe, die Verbindungen 16, 17, 18, 25, 29 und 30 auf pestizide Eigenschaften zu prüfen. Das Screening auf insektizide, akarizide, fungizide und herbizide Wirkungen wurde von der Nippon Soda Company am Odawara Research Center (Odawara, Japan) durchgeführt.

Nachfolgend werden die Methoden und Ergebnisse kurz skizziert.

2.8.1 Bestimmung insektizider und akarizider Aktivitäten

Auf die Versuchsinsekten bzw. -milben wurden Lösungen (125 ppm) der Testsubstanzen appliziert und nach sieben Tage die Mortalität (in %) bestimmt. Als Kontrollinsektizide dienten Cypermethrin (1,95 ppm) und Ethofenprox (31.3 ppm), als Kontrollakarizid Dicofol^a (125 ppm). Tabelle 14, S. 72 gibt Auskunft über die eingesetzten Versuchstiere und die Art der Applikation.



Cypermethrin

Dicofol

Ethofenprox

Insekt / Milbe	Entwicklungsstadium	Applikation
Armyworm	2. Larvenstadium	Blattauchung
(Pseudaletia seperata)		(Zuckermais)
Baumwollblattlaus	1. Nymphenstadium	Besprühen
(Aphis gossypii)		
Grüne Reiszikade	4. Nymphenstadium	Blattauchung
(Nephotettix cincticeps)		(Reis)
Gemeine Spinnmilbe	adultes Weibchen	Besprühen
(Tetranychus urticae)		

Die getesteten Substanzen zeigten mehrheitlich kaum eine Wirkung. Lediglich die Verbindungen **18a**, **18b** und **30** erzeugten am Armyworm und **29c** bei der Baumwollblattlaus eine geringe Absterberate von je 40 %, die aber keinen Anlaß für weitere Untersuchungen bot.

2.8.2 Prüfung der herbiziden und wachstumskontrollierenden Eigenschaften

Die Prüfsubstanzen wurden zunächst einem ersten Screening im Gewächshaus unterzogen. Basierend auf dessen Ergebnis wurden Stoffe für das zweite Screening, das im Freiland durchgeführt wurde, selektiert.

Der Gewächshaustest gliederte sich in einen Nachlauftest (postemergence test) und einen Keimungstest (germination test).

Beim Nachlauftest sprühte man die Prüfsubstanzen als Lösung in einer Dosierung von 2 kg/ha auf Blätter verschiedener Pflanzen^a. Zwei Wochen später wurde der herbizide bzw. wachstumshemmende Effekt der Behandlung visuell bestimmt und durch Werte zwischen 0 (kein Effekt) und 10 (Absterben der Pflanze) ausgedrückt.

Beim Keimungstest ließ man in einem bedeckten Plastikbehälter Samen von Echinochloa utilis, Cyperus iria und Lactuca sativa auf einem mit der Lösung (10 ppm) der zu testenden Substanzen getränkten Filterpapier bei 25°C und einem Hell-Dunkel-Rhythmus von 12 Stunden keimen. Zwei Wochen nach Versuchsbeginn wurde wie im Nachlauftest auf wachstumshemmende Wirkung untersucht.

^a Getestete Pflanzen: Digitaria adscendens, Setaria faberi, Abutilon theophrasti, Amaranthus retroflexus
Substanzen, die im ersten Screening hohe herbizide Aktivitäten aufwiesen, wurden einem Vorlauftest im Freiland unterzogen. Dazu wurden Samen der Pflanzen Digitaria adscendens, Setaria faberi, Abutilon theophrastis und Amaranthus retroflexus 5 cm tief in sandbedeckten Lehmboden in Plastikbehältern gesät. Die Bodenoberfläche wurde anschließend mit der Lösung der Testsubstanz (Dosierung: 2 kg/ha) behandelt. Drei Wochen später konnte wie beim Gewächshaustest erläutert die herbizide Wirkung mit Werten von 0 bis 10 beschrieben werden.

Als Kontrollherbizide dienten in allen Tests Alachlor (4,0 kg/ha bzw. 10 ppm), Atrazin (1,0 kg/ha bzw. 10 ppm) und Glyphosat (1,0 kg/ha bzw. 100 ppm)^a.

Sehr hohe Effekte riefen bei den Gewächshaustests die α -Ketohydroxamsäuren **16f** und **16r** und ihre Derivate **30** und **25f** hervor. **16r** reduzierte das Wachstum von Digitaria adscendens in den Referenzherbiziden vergleichbarem Maße; **16f** zeigte ebenso wie **25f** im Keimtest eine breite Aktivität, die sich in Freilandtests aber nicht bestätigen ließ. Für **25f** wird sich ein zweites Screening noch anschließen. Bei **16p**, **16t**, **16n** und **30** ließ sich im Nachlauftest ebenfalls eine nennenswerte herbizide Aktivität beobachten, die aber für weitere Tests zu wenig ausgeprägt war.

2.8.3 Ermittlung der fungiziden Aktivität

Zur Bestimmung fungizider Aktivitäten wurden in vitro- und in vivo-Untersuchungen durchführt. Für in vivo Tests sprühte man die Lösung der Prüfsubstanzen (12,50 und 200 ppm) auf junge Kulturpflanzen ("Topfmethode") oder tauchte einzelne Blätter in diese Lösung ("Blattmethode", nur angewandt bei Untersuchungen an Botrytis cinerea). Nach dem Trocknen erfolgte das Beimpfen mit den Sporen der verschiedenen pathogenen Pilze. Die Wirksamkeit wurde über den Prozentsatz der nicht erkrankten Pflanzen ermittelt. Die Referenzfungizide erreichten eine 100 %ige Infektionskontrolle. Über verwendete Pflanzen, Testkeime und Referenzfungizide gibt Tabelle 15, S. 74 Auskunft.



Testpflanze (Frucht)	Krankheit	Pathogen	Referenzfungizid ^a [12 ppm]
Apfel	Schorf	Venturia inaequalis	Triflumizol
Kidneybohnen	Grauschimmel	Botrytis cinerea	Vinclozolin
Weizen	Mehltau	Erysiphe graminis ssp. tritici	Triflumizol
Gurke	Gurken-Peronospora	Pseudoperonospora cubensis	Metalaxyl
Weintraube	Peronospora der Reben	Plasmopara viticola	Metalaxyl

Tabelle 15

Für *in vitro* Versuche wurden 50 il Testlösung (200 ppm) auf Mikrotiterplatten zu einer Bakterienzell-, Pilzsporen- oder Mycel-Suspension^b pipettiert und bei der für das jeweilige Pathogen optimalen Temperatur bebrütet. Anschließend wurden die Platten visuell ausgewertet.

Bei *in vivo* Versuchen erregten die Verbindungen 16a, 16b, 16g und 16h Aufmerksamkeit durch eine 63 - 100 %ige Hemmwirkung bei Apfelschorf, Gurken- und Reben-Peronospora. 16s, 16u und 25d zeigten eine 63 - 94 %ige Krankheitskontrolle bei Mehltauinfektionen. 29a-c waren gegen Grauschimmel im Blattest zu 66 - 71 % wirksam. Die Substanzen zeigten keine Phytotoxizität.

Besonderes Interesse weckten die Substanzen 16b, 16h, 29b und 29c durch das breite Wirkspektrum, das sie *in vitro* zeigten.

Zusammenfassend ist festzustellen, daß trotz der im Vergleich zu den Referenzfungiziden schwächeren Wirksamkeit diese Stoffe neue Ansätze zur Entwicklung von Phytotherapeutika bieten.



^b Testkeime: Pseudomonas syringae pv. lachrymans; Phytophthora infestans; Pythium aphanidermatum; Rhizoctonia solani; Botrytis cinerea; Penicillium italicum; Cercospora beticola; Diaporthe citri; Alternaria alternata apple pathotype, Gibberella fujikuroi

3 Acylierte N-Arylsalicylohydroxamsäuren

3.1 Literaturübersicht und Zielsetzung

Neben N-arylierten Arylglyoxylohydroxamsäuren gibt es weitere pharmakologisch aktive Hydroxamsäuren, die am Stickstoff einen aromatischen Substituenten tragen.

So synthetisierten *Krenzer* und *Richter*⁵² N-Hydroxy-N-phenyl-nicotinamide **XXXIII** mit pestiziden Eigenschaften. Ersetzt man dabei die Nicotinsäure durch Salicylsäure, gelangt man zu N-arylierten Salicylohydroxamsäuren^a.



Da Salicylohydroxamsäure selbst vielfältige biologische Wirkungen (s. 1.1.5.2, S. 18) zeigt, lag es nahe, als Zielstrukturen Salicylohydroxamsäuren mit N-aryliertem Hydroxylamin-Element anzustreben und diese auf pestizide Wirkung zu testen:



Die Sichtung der diesbezüglichen Literatur führte zu einem Artikel von *Masui et al.*¹⁵¹ über Oxidationspotentiale einiger N-Phenylbenzo- und -salicylohydroxamsäuren.

Beim Vermessen der vermeintlichen N-Phenylacetylsalicylohydroxamsäure **XXXIV**^b, die als analytisches Reagenz für Metallionen Einsatz findet^{15,153},

^a Substituierte Salicylsäure wird nach IUPAC als 2-Hydroxybenzoesäure-Derivat benannt. Im Folgenden wird der Übersichtlichkeit halber der Bezeichnung als Salicylsäurederivat der Vorzug gegeben. 2-Acetoxybenzoesäure wird als Acetylsalicylsäure bezeichnet.

^b Die Darstellung war aus Acetylsalicylsäurechlorid und Phenylhydroxylamin in Gegenwart von Natriumhydrogencarbonat nach Lit.^{15,152,153} erfolgt.

stellten die Autoren ein im Verhältnis zu den anderen - am Hydroxamsäure-Hydroxyl unsubstituierten - untersuchten Substanzen ungewöhnlich hohes Oxidationspotential fest (1.6 V vs. 1.2 V). Sie schlossen daraus, daß der Sauerstoff des Hydroxamsäure-(OH) substituiert sein müsse und vermuteten, daß der Acetylrest sich nicht mehr an der phenolischen (OH)-Gruppe, sondern an der der Hydroxamsäure-Struktur befände.

Durch Vergleich IR-spektroskopischer Daten (**XXXVI-XXXVIII**¹⁵⁴)^a und Derivatisierung der Substanz (s. Schema 32, S. 77)^b verifizierten sie die Wanderung des Acetylrestes von der phenolischen an die (N-OH)-Gruppe und korrigierten somit die von *Kalkote et al.*¹⁵², *Savariar et al.*^{15,153} und *Urbanski et al.*¹⁵⁶ angegebene Struktur **XXXIV** zu **XXXV**.



Weitere Studien zur Klärung des Reaktionsablaufs erfolgten weder von *Masui et al.* noch von anderen Autoren. Es blieb also ungeklärt, ob bei der Umsetzung von 2-Acyloxybenzoesäuren mit am Sauerstoff unsubstituierten

^a **XXXVII** wurde von *Tamagaki* und *Oae*¹⁵⁵ durch Umsetzung von (4-Methylphenyl)-N-phenylmethylidenamin-N-oxid mit Bleitetraacetat erhalten.

^b Anmerkung zu Schema 32, S. 77: Wenn die Struktur dem in Lit.^{15,152,153,156} angegebenen **XXXIV** entspräche, sollte sie sich zu **XXXIX** derivatisieren lassen. *Masui et al.* isolierten als Produkt ihrer Reaktion jedoch **XL** und fanden damit ihre Vermutung über die Migration des Acetylrests bestätigt.

Hydroxylaminen der Acylrest regelmäßig an die Hydroxylamin-(OH)-Gruppe wandert.

Schema 32



Daher fanden im Rahmen der eigenen Untersuchungen neben der Synthese und Ermittlung der pestiziden Potenz der N-Arylsalicylohydroxamsäuren auch der Einfluß der Art des Acylrestes und des Hydroxylamins auf die Wanderungstendenz und –geschwindigkeit besondere Beachtung. Ferner sollte geklärt werden, ob die Wanderung intra- oder intermolekular abläuft.

Weiterhin war von Interesse, ob bei Einsatz am Sauerstoff temporär geschützter^a Hydroxylamine der Acylrest an der phenolischen (OH)-Gruppe verbleibt oder unter diesen Reaktionsbedingungen abgespalten wird.

Abschließend sollte Acetylsalicylsäurechlorid mit einem Anilinderivat anstelle des Hydroxylamins umgesetzt werden.

^a Die Schutzgruppe sollte nach Darstellung der Hydroxamsäure entfernt werden.

3.2 Darstellung der Ausgangsverbindungen

3.2.1 Darstellung der 2- und 4-Acyloxybenzoesäuren 31

Ein allgemein anwendbares Verfahren zur Synthese von Estern ist die Reaktion aktivierter Carbonsäurederivate wie Säurechloride oder Säureanhydride mit Alkoholen beziehungsweise Phenolen in Gegenwart von Basen^{157,158}. Die Gewinnung der 2- und 4-Acyloxybenzoesäuren, die bis auf **31d** literaturbekannt sind, erfolgte durch Umsetzung der betreffenden Hydroxybenzoesäure und dem Säureanhydrid (im Falle **31e**: Säurechlorid) in Gegenwart von Pyridin als Base zum Abfangen der freiwerdenden Säure rsp. des gebildeten Chlorwasserstoffs (s. Tabelle 16, S. 79 und Schema 33, S. 78). Acetylsalicylsäure(chlorid) wurde im Handel erworben.

Schema 33: Darstellung der 2- und 4-Acyloxybenzoesäuren 31



R: Methyl, Ethyl, Phenyl X: Cl, O-CO-R

Als Phenolester sind die Verbindungen hydrolyseempfindlich. Sie gehen leicht Umesterungsreaktionen worauf auch Wirkmechanismus ein, der der Acetylsalicylsäure beruht. Diese überträgt den Acetylrest auf die Hydroxygruppe eines Serin-Abschnitts der Cyclooxygenase und inhibiert so dieses Enzym. Die dadurch verhinderte Bildung von Prostaglandinen ist die Ursache der analgetischen, antipyretischen, antiphlogistischen und Thrombocyten-aggregationshemmenden Eigenschaften der Acetylsalicylsäure¹⁵⁹.

Phenolester unterliegen außerdem in Gegenwart von Lewis-Säuren der Fries-Verschiebung zu ortho- und para-Acylphenolen¹⁶⁰.

Infrarotspektroskopisch werden die Verbindungen durch zwei Carbonylbanden bei 1680 - 1700 cm⁻¹ für die Säure und 1755 - 1765 cm⁻¹ für den Phenolester charakterisiert. Eine Ausnahme bildet **31f**: Das Signal für den Benzoylester erscheint im Vergleich zu den Acetoxyverbindungen bathochrom verschoben bei 1740 cm⁻¹. Dieser Wert steht im Einklang mit Literaturangaben für Benzoesäureethylester¹⁶¹.

Die Acetoxyverbindungen zeichnen sich in den NMR-Spektren durch eine Resonanzfrequenz bei 2.25 ppm (¹H-NMR) und 20.8 ppm (¹³C-NMR) für die CH₃-Gruppe des Acetyls aus.

R∖ ∥	O 31		R ²	Ausb. [%]	IR [cm ⁻¹]: C=O _{Ester}	IR [cm ⁻¹]: C=O _{Säure}
ОН	a	2-OAcetyl	5-Cl	56	1765	1695
	b	2-OAcetyl	4-Me	68	1762	1694
R^{2}	c 2-OPropion		5-Cl	54	1756	1689
21	d	2-OPropionyl	4-Me	58	1765	1693
31	e	2-OPropionyl	Η	70	1764	1691
	f	2-OBenzoyl	5-Cl	55	1740	1685
	g	4-OAcetyl	Η	72	1753	1680

3.2.2 Darstellung der Hydroxylamine

3.2.2.1 Darstellung am Stickstoff substituierter Hydroxylamine

Verwendet wurde neben dem in Kapitel 2.3, S. 26 vorgestellten N-Arylhydroxylamin **2d** das N-(2-Chlor-5-trifluormethylphenyl)hydroxylamin **2g**, das aus 4-Chlor-3-nitro-benzotrifluorid durch Reduktion mit Zinkstaub gewonnen wurde.



N-Methylhydroxylamin **2h** und N,O-Dimethylhydroxylamin **2i** wurden im Handel erworben.

3.2.2.2 Darstellung der O-Alkylhydroxylamine 2k und 2l

Für die Umsetzung zur Hydroxamsäure kamen O-Alkylhydroxylamine, deren Sauerstoff-Substituent leicht abspaltbar ist, zur Anwendung. Als Schutzgruppe sind Ketale geeignet, die leicht im sauren Milieu gespalten werden können¹⁶². Auf diesem Wege sollten am Stickstoff unsubstituierte O-Acylhydroxamsäuren zugänglich sein (s. auch 3.6, S. 92).

Synthesen für O-alkylierte Hydroxylamine wurden bereits des Öfteren beschrieben¹⁶³. Die Hydroxylamine **2k** und **2l** werden nach einer von *Froböse*¹⁶⁴ optimierten Methode, ausgehend von N-Hydroxyphthalimid **32**^a, gewonnen. Dazu addiert dieses unter Säurekatalyse^b regioselektiv nach Markownikoff^c an einen Enolether. Man erhält N-Alkoxyphthalimide **33**, aus denen die angestrebten Hydroxylamine **2k** und **2l** durch Hydrazinolyse freigesetzt, die entstandenen schwerlöslichen Phthalhydrazide **34** durch Filtration abgetrennt und die Hydroxylamine **2k**, **2l** durch Destillation gereinigt werden (s. Schema 34, S. 81). Die Substanzen **2** und **33** sind literaturbekannt; es werden aber einige spektroskopische Daten ergänzt.

^a Phthalimide können auch als 1,3-Dihydro-1,3-dioxo-2H-isoindole benannt werden; in dieser Arbeit werden sie jedoch der besseren Übersicht wegen nach älterer Nomenklatur bezeichnet.

^b Statt des von *Froböse* verwendeten Phosphorylchlorids kam 4-Toluensulfonsäure (4-TSS) zum Einsatz.

^c Nach Markownikoff addieren elektrophile Reagenzien an unsymmetrische Alkene derart, daß sich der elektrophilere Teil des Additionsreagenzes an *dem* Kohlenstoff der Doppelbindung wiederfindet, das die meisten Wasserstoff-Atome trägt. Der Grund hierfür liegt in der Bildung des stabileren Carbeniumions als Intermediat.

Schema 34: Darstellung der N-Alkoxyphthalimide 33 und der O-Alkylhydroxylamine 2k und 2l



Tabelle 17: N-Alkoxyphthalimide 33 und O-Alkylhydroxylamine 2k, 2l



3.3 Umsetzung der N-Arylhydroxylamine 2d und 2g mit 2-Acyloxybenzoesäure-Derivaten

<u>3.3.1 Reaktion der Hydroxylamine</u> **2d** und **2g** mit 2-Acyloxybenzoesäure-<u>Derivaten</u>

Um zu klären, ob bei der Umsetzung eines 2-Acyloxybenzoesäurederivates mit einem Hydroxylamin mit freier Hydroxylfunktion die Wanderung des Acylrests an die Hydroxamsäure-(OH)-Gruppe in jedem Fall erfolgt, wurden die Hydroxamsäuren **35** immer durch Zutropfen des aus **31** frisch bereiteten Säurechlorids oder von Acetylsalicylsäurechlorid zu einer Lösung des Hydroxylamins **2** in Diethylether in Gegenwart pulverisierten Natriumhydrogencarbonats gewonnen. Die eingesetzten Salicylsäurederivate unterscheiden sich sowohl hinsichtlich der Substitution am Aromaten (hier wurden bewußt Elektronendonatoren und Elektronenakzeptoren gewählt) als auch in der Art des Acylrests, den sie an der phenolischen (OH)-Gruppe tragen. Dadurch sollte Kenntnis über den Einfluß unterschiedlicher Arylsubstituenten auf die Wanderungstendenz und -geschwindigkeit des Acylrests erhalten werden.

Nach Auswertung der analytischen Daten konnte den gewonnenen Hydroxamsäuren die Struktur **35** (s. Tabelle 18, S. 83) zugeordnet werden (s. 3.3.2, S. 84). Es gab keine Anhaltspunkte für das Entstehen der alternativen 2-Acyloxybenzohydroxamsäuren **35ⁱ** (s. Tabelle 20, S. 88). Bei der Aufarbeitung des Ansatzes war zu beachten, daß die etherische Phase mit 10 %iger Natriumhydrogencarbonat-Lösung gewaschen wurde.

Verwendete man dagegen 10 %ige Natriumcarbonat-Lösung, erhielt man die am Hydroxamsäure-Hydroxyl unsubstituierte Verbindung **36** (s. Tabelle 19, S. 84); der Acylrest war abgespalten worden. Dieser Befund steht im Einklang mit Beobachtungen von *Lossen*¹⁶⁵, *Yale*¹⁴, *Kalkote et al.*¹⁵² und *Prabhakar et al.*¹⁶⁶, die ebenfalls über die leichte Hydrolysierbarkeit von O-Acyl-Hydroxamsäuren berichten (s. Schema 35, S. 83).





Tabelle 18: N-Acyloxy-N-aryl-salicylsäureamide 35



35

35	\mathbf{R}^{1}	\mathbf{R}^2	R ³	Acyl ^a	IR [cm ⁻¹] N- <u>C=O</u>	IR [cm ⁻¹] O- <u>C=O</u>
a	F	Η	Н	Ac	1650	1798
b	Cl	5-CF ₃	Н	Ac	1654	1800
c	F	Η	5-Cl	Ac	1653	1799
d	F	Н	4-Me	Ac	1653	1796
e	F	Н	Н	Prop	1652	1792
f	F	Η	5-Cl	Prop	1654	1792

^a Ac: Acetyl; Prop: Propionyl

.





3.3.2 Auswertung der analytischen Daten der Hydroxamsäuren 35

Die Verbindungen **35** zeichnen sich IR-spektroskopisch durch zwei Carbonylbanden aus. Die Absorption des Hydroxamsäure-C=O liegt bei 1653 cm⁻¹, während das Signal für den O-Acylrest gegenüber den Ausgangsverbindungen **31** deutlich hypsochrom verschoben ist und bei 1790 cm⁻¹ - 1805 cm⁻¹ erscheint (s. Abbildung 11, S. 85). Grund dafür ist der Anhydridcharakter dieses Strukturelements.

Auffällig ist die etwas niederfrequentere Lage der Propionyl-Carbonyl-Schwingung im Vergleich zum Acetylrest.

Im IR-Spektrum der freien Hydroxamsäuren **36** findet man eine Carbonylschwingung bei 1630 cm⁻¹, also deutlich bathochrom verschoben zum entsprechenden Signal der Substanzen **35**.

Im ¹H-NMR-Spektrum erscheint für die CH₃-Gruppe des O-Acylrests der Verbindungen **35** ein Signal bei 2.15 (**35a-d**)^a beziehungsweise 1.15 ppm (**35e** und **35f**) und für die phenolische (OH)-Gruppe bei 10 ppm. Das ¹³C-NMR-Spektrum läßt Signale bei 154 - 158 ppm für das Hydroxamsäure-<u>C</u>=O und bei 168 cm⁻¹ für das O-Acyl-<u>C</u>=O erkennen.

 $^{^{\}rm a}$ Dieses Signal ist gegenüber den Ausgangsverbindungen **31** leicht hochfeldverschoben.



Abbildung 11: IR-Spektrum von 35c



Abbildung 12: ¹H-NMR-Spektrum (400 MHz; DMSO-d₆) von 35a

Letzteres fehlt bei den Salicylohydroxamsäuren **36**; die Absorption der Carboxylfunktion ist im Vergleich mit **35** ins tiefere Feld zu 164 ppm verschoben. Charakteristisch für **36** sind zwei Signale für Hydroxylprotonen im ¹H-NMR-Spektrum. Die Resonanzfrequenz der phenolischen (OH)-Gruppe liegt bei 10 ppm, die der Hydroxamsäurefunktion zwischen 11 ppm und 12 ppm. Die Verbindungen **35** und **36** färben sich aufgrund der Anwesenheit einer phenolischen (OH)-Gruppe mit Eisen-(III)-chlorid tiefblau^a.

^a Bei 36 trägt auch die an der Hydroxylgruppe unsubstituierte Hydroxamsäure zu der Farbreaktion bei.





Die bisher gewonnenen spektroskopischen Daten sprechen eindeutig für eine Wanderung des Acylrests:

- Die Bande der nicht acylierten Hydroxamsäuren 36 im Infrarotspektrum liegen bei 1630 cm⁻¹, bei den O-acylierten 35 bei 1650 cm⁻¹. Bei Letzteren ist die Möglichkeit einer Wasserstoffbrückenbindung des Säurecarbonyls mit (OH)-Protonen der Hydroxamsäure nicht gegeben^a. Die Absorptionen der Phenolester dagegen erscheinen bei 1740 1765 cm⁻¹ (s. 3.2.1, S. 78).
- Das Signal der CH₃-Protonen im ¹H-NMR-Spektrum ist gegenüber den Ausgangsverbindungen **31** ins höhere Feld verschoben.
- Die ¹H-NMR-spektroskopischen Daten für die Hydroxyl-Protonen entsprechen den Literaturangaben¹⁶⁸ für phenolische (OH)-Gruppen.
- Die gemessenen Kernspinresonanzfrequenzen für die Protonen von 35b zeigen eine gute Übereinstimmung mit den unter Zuhilfenahme des Inkrementsystems nach Tabellenwerken^{113,168} berechneten (s. Tabelle 20, S. 87) und denen für Salicylohydroxamsäure XLI experimentell ermittelten

^a Die Ausbildung von Wasserstoffbrücken verschiebt die Resonanzfrequenz zu deutlich niedrigeren Werten¹⁶⁷.

Werten. Die für die alternative Struktur **35b**^a berechneten Verschiebungen der Protonen im ¹H-NMR-Spektrum dagegen zeigen deutlich größere Abweichungen von den gemessenen Werten.

Tabelle 20: Vergleich berechneter und gemessener Resonanzlagen derProtonen von 35b mit XLI und 35b^a



	Gem. XLI	Gem. 35b	Ber. 35b	Ber. 35b ^a
C ₁	7.68	7.78	7.75	7.90
C_2	6.91	6.78	6.91	7.23
C ₃	7.38	7.26	7.31	7.46
C ₄	6.86	6.78	6.80	7.11

3.4 Umsetzung von N-Methylhydroxylamin-hydrochlorid mit 2-Acyloxybenzoesäurederivaten

Die Darstellung der am Hydroxamsäure-(OH) acylierten N-Methyl-salicylohydroxamsäurederivate **37** erfolgte analog zu 3.3, S. 82 aus N-Methylhydroxylamin-hydrochlorid **2h** und den aus **31** dargestellten Säurechloriden oder Acetylsalicylsäurechlorid.

Die Bildung von **37** ist IR-spektroskopisch durch die Ausbildung einer Bande bei 1630 cm⁻¹ - 1650 cm⁻¹ für das Hydroxamsäure-Carbonyl erkennbar (s. Tabelle 21, S. 89). Dieses Signal liegt bei etwas niedrigeren Wellenzahlen als das entsprechende der Verbindungen **35**. Die Absorption des O-Acylrestes liegt bei 1790 cm⁻¹ – 1800 cm⁻¹. Auch hier deutet die im Vergleich zu den Ausgangsverbindungen **31** hohe Frequenz dieser Bande auf die Umlagerung des Acylrests hin.

Schema 36: Darstellung der N-Acyloxy-N-methyl-salicylsäureamide 37



Tabelle 21: N-Acyloxy-N-methyl-salicylsäureamide 37

	37	D	Aoyl	IR [cm ⁻¹]	IR [cm ⁻¹]
	57	ĸ	Acyl	0- <u>C=0</u>	N- <u>C=O</u>
	a	Н	Acetyl	1795	1650
HO	b	Н	Propionyl	1787	1632
	c	4-CH ₃	Acetyl	1798	1640
	d	5-Cl	Propionyl	1789	1638
37	e	5-Cl	Acetyl	1797	1630
	f	5-Cl	Benzoyl	1766	1664

Eine Ausnahme bildet **37f**, dessen Benzoyl-(C=O)-Absorption bei 1766 cm⁻¹ erscheint, doch auch in diesem Falle ist eine hypsochrome Verschiebung gegenüber der Ausgangssubstanz **31f** (s. 3.2.1, S. 78) und somit eine Wanderung des Acylrests zu verzeichnen. Die Lage des Hydroxamsäurecarbonyls von **37f** unterscheidet sich ebenfalls von **37a-e** und liegt bei 1664 cm⁻¹. Diese Werte decken sich mit in der Literatur angegebenen für O-benzoylierte aromatische Hydroxamsäuren¹⁶⁹.

In den in DMSO- d_6 vermessenen ¹H-Kernresonanzspektren der Substanzen **37** findet man ein Singulett für die Protonen des N-Methyls bei 3.2 ppm, bei **37f** abweichend davon bei 3.5 ppm. Eine mögliche Erklärung ist die durch den

voluminösen Benzoylrest andere sterische Anordnung der Methylgruppe, die nun stärker entschirmt wird.

Bei **35** und **37** fehlt im ¹³C-Spektrum, vermessen in DMSO-d₆, aufgrund sehr langer Relaxationszeiten häufig ein Carbonyl-C-Signal. In den in $CDCl_3$ vermessenen Spektren hingegen ist es zu erkennen.

3.5 Vergleich der Wanderungsgeschwindigkeiten bei 35 und 37

Um Aufschluß über die Wanderungsgeschwindigkeiten bei der Synthese der Verbindungen 35 und 37 zu gewinnen, wurden Versuche unter regelmäßiger Probenentnahme und Aufnahme von Infrarotspektren durchgeführt. Direkt nach Säurechlorids Zutropfen des wurde ein IR-Spektrum aufgezeichnet. Anschließend erfolgte die Probenentnahme und IR-spektroskopische Vermessung in der ersten Stunde in 10 - 15 minütigem Abstand, in der zweiten und dritten Stunde alle 30 Minuten, danach stündlich.

Tabelle 22, S. 90 gibt Auskunft über den Beginn (B) und das Ende der Wanderung (E) und über den Zeitpunkt (G), an dem die Absorption der beiden Banden für den gewanderten und nicht gewanderten Acylrests gleich intensiv ist. Beginn der Zeitmessung ist die Beendigung der Säurechloridzugabe zum Hydroxylamin.

	35a	35b	35c	35d	35e	35f
B	2 min	1,5 h	10 min	3 h	2,5 h	45 min
G	15 min	8 h	1 h	6 h	8 h	2 h
Ε	50 min	1,5 d	2 h	1 d	1,5 d	4 h
	37b	37c	37d	37f		
B	5 min	2 min	30 min	20 min		
G	30 min	15 min	2 h	1,5 h		
Ε	3 h	30 min	3,5 h	3 h		

Tabelle 22: Wanderungsgeschwindigkeit der Acyl-Substituenten

Aus diesen durch Infrarotspektroskopie ermittelten Daten lassen sich folgende Schlüsse ziehen:

- Der Acetylrest wandert schneller als der Propionylrest^a.
- Der Substituent am Stickstoff hat einen größeren Einfluß auf die Wanderungsgeschwindigkeit als der Substituent am Arylkern der Säure.
- Der Acylrest wandert bei den Verbindungen **37** schneller als bei vergleichbaren **35**.
- Besonders langsam wanderte der Acetylrest bei **35b**. Grund dafür ist vermutlich das in ortho-Stellung zum Stickstoff positionierte voluminöse Chloratom.

Abbildung 14: IR von 35d zum Zeitpunkt G



^a *Tee*, *Mazza* und *Du* fanden allerdings für die Arylesterhydrolyse mit Hilfe von Cyclodextrinen keinen Unterschied in der Abspaltungsgeschwindigkeit von Acetyl- und Propionylresten¹⁷⁰.

Auffällig ist, daß sich bei den Synthesen der Verbindungen **35** und **37** aus Hydroxylaminen **2** und 2-Acyloxybenzoesäuren **31** immer zuerst die Hydroxamsäure ausbildete und *danach* in den IR-Spektren die Verschiebung der Acylrestabsorption zu höheren Frequenzen zu beobachten war. In keinem Fall konnte eine Wanderung des Acylrests *vor* Ausbildung des Hydroxamsäure-Strukturelements beobachtet werden, obgleich die Migration von Acylresten an Hydroxylamine ebenfalls bekannt ist (s. Schema 39, S. 95).

Dies könnte ein Hinweis darauf sein, daß die Reaktion - wie in Schema 37, S. 92 skizizert^a - intramolekular abläuft, indem der Sauerstoff der Hydroxylgruppe nukleophil am Carboxyl-C-Atom des Esters angreift. Im Anschluß wird die Esterbindung gelöst, und der phenolische, nunmehr negativ geladene Sauerstoff bindet den Wasserstoff der Hydroxamsäure-(OH)-Gruppe.

Schema 37:



3.6 Umsetzung von O-Alkylhydroxylaminen mit Acetylsalicylsäurechlorid

Es interessierte ebenfalls, ob auch bei Salicylohydroxamsäuren mit unsubstituiertem Stickstoff die Wanderung des Acylrestes stattfindet. Da bei der

^a Der vermutete Ablauf der Reaktion entspricht dem Mechanismus der Dephosphorylierung einer durch toxische Phosphorsäureester (z. B. Dichlorvos oder Parathion) blockierten Cholinesterase mittels Obidoxim (Toxogonin®) oder Pralidoxim¹⁷¹.

Umsetzung von Hydroxylamin mit Acetylsalicylsäurechlorid als Nebenreaktion eine N,O-Acylierung auftreten kann, wurden am Sauerstoff temporär geschützte Hydroxylamine eingesetzt, deren Schutzgruppe nach erfolgter Hydroxamsäurebildung abgespalten werden sollte.

<u>3.6.1 Reaktion von Acetylsalicylsäurechlorid mit O-(3,4,5,6-Tetrahydro-2*H*pyran-2-yl)hydroxylamin **2**k</u>

Die Umsetzung von Acetylsalicylsäurechlorid in Gegenwart von Natriumhydrogencarbonat mit O-(3,4,5,6-Tetrahydro-2*H*-pyran-2-yl)hydroxylamin **2k** führt zu **38a**. Wie im Infrarotspektrum zu erkennen, findet man die Absorption der Acetyl-(C=O)-Gruppe unverändert bei 1759 cm⁻¹ (s. Schema 38, S. 94).

Der Acylrest wird also bei blockiertem Hydroxylamin-Sauerstoff nicht abgespalten, sondern bleibt unverändert als Phenolester erhalten.

Wird anschließend die Tetrahydropyranylgruppe nach *Kocienski*¹⁶² im schwach sauren Medium^a entfernt, bildet sich N-Acetoxy-salicylohydroxamsäure **39**, deren Carbonylbande hypsochrom zu 1796 cm⁻¹ verschoben ist.

Auch bei unsubstituierten Hydroxamsäuren wandert also der Acylrest, wiederum unter Ausbildung der O-Acylhydroxamsäure.

Der Erhalt der Acyloxygruppierung am Aromaten konnte auch durch die Reaktion von N,O-Dimethylhydroxylamin **2i** mit Acetylsalicylsäurechlorid bestätigt werden. Man erhielt als Produkt N,O-Dimethylacetylsalicylohydroxamsäure **38b**, deren Acetylbande bei 1765 cm⁻¹ zu finden ist, während das Hydroxamsäure-(C=O) bei 1653 cm⁻¹ erscheint.



^a Fängt man den bei der Bildung der Hydroxamsäure entstehenden Chlorwasserstoff nicht ab, führt dies ebenfalls zur Bildung von **39**. Diese Substanz ist literaturbekannt^{172,173} und wurde von den Autoren durch Reaktion von Salicylohydroxamsäure mit Acetanhydrid gewonnen. Die bislang fehlenden spektroskopischen Daten werden ergänzt.

Schema 38: Umsetzung von Acetylsalicylsäurechlorid mit O-(3,4,5,6-Tetrahydro-2*H*-pyran-2-yl)hydroxylamin 2k



Dieses Phänomen deckt sich mit den Ausführungen *Ostaszynskis et al.*¹⁷⁴ zur Acylierung von Salicylohydroxamsäuren. Diese reagieren mit einem Überschuß an Acylierungsmitteln zu an beiden OH-Gruppen acylierten Verbindungen **XLII** und nicht zum Triacylhydroxylamin **V**.

Entsprechende Ergebnisse erhielten *Geffken* und *Willmann*²⁷ bei der Umsetzung von 3-Hydroxythiophen-2-carbohydroxamsäure **XLIII** mit Acetylchlorid im molaren Verhältnis 1:2 (s. Schema 39a, S. 95).

Dagegen bildet sich aus 2-Acyloxyphenylhydroxylamin **XLIV** in Gegenwart von Natriumhydrogencarbonat die Hydroxamsäure **XLV**¹⁷⁵ (s. Schema 39b, S. 95). Dies steht im Einklang mit Erkenntnissen über die Reihenfolge der Einführung von Acylresten bei Hydroxylaminen bzw. Hydroxamsäuren (s. 1.1.3, S. 14).





Der Versuch, die am Hydroxamsäure-(OH) temporär verschlossene Hydroxamsäure **XLVI** aus Acetylsalicylsäurechlorid und dem Hydroxylamin **2l** in Gegenwart von Natriumhydrogencarbonat darzustellen, schlug fehl. Das Fortschreiten einer Reaktion konnte zwar IR-spektroskopisch verfolgt werden; die erhaltenen Daten waren jedoch nicht mit **XLVI** in Einklang zu bringen.

Das Signal des Acetyl-Carbonyls erschien erwartungsgemäß unverändert bei 1767 cm⁻¹, jedoch fehlte eine für die Hydroxamsäure charakteristische Bande im Bereich von 1650 cm⁻¹. Eine Schwingung bei 1741 cm⁻¹ deutete vielmehr auf die Bildung des O-Acyloxims **40** hin.

Schema 40: Umsetzung von Acetylsalicylsäurechlorid mit O-(1-Methoxy-1methyl-ethyl)hydroxylamin 21



Untermauert wurde diese Vermutung durch die Kernspinresonanzspektren. Im ¹H-NMR-Spektrum (Lösungsmittel: DMSO-d₆) findet sich neben dem Signal für die Methylgruppe des Esters bei 2.2 ppm eine Resonanz der Intensität 6H bei 2.0 ppm als charakteristisches Merkmal für Acetonoxime. Die Schmelztemperatur der literaturbekannten, spektroskopisch jedoch nicht charakterisierten Substanz **40** stimmt mit den angegebenen Werten überein^a.

Damit wurden erneut Befunde von *Geffken*¹⁷⁶ bestätigt, der bei der Umsetzung von 2-Hydroxy-carbohydroxamsäuren **XLVII** mit Benzaldehyd-dimethylacetal **XLVIII** O-Acyloxime L erhielt (s. Schema 41a, S. 97). An die intermediäre Bildung des Acylnitrons IL schließt sich eine N O-Acylwanderung an.

Geffken und *Froböse*¹⁷⁷ beschrieben die Bildung von O-Carbamoyloximen LII aus ketalisch verschlossenen Hydroxyharnstoffen LI. Hier diente die 1-Methoxy-1-methyl-ethoxygruppe als Acetonäquivalent für die intramolekulare protonenkatalysierte Umlagerung (s. Schema 41b, S. 97).

Schema 41



^a *Lindemann* und *Schultheis*¹⁷² beschrieben das Produkt der Umsetzung von Acetylsalicylsäurechlorid mit Hydroxylamin-hydrochlorid in Aceton als Acetylsalicylohydroxamsäure, doch war auch hier das Acetonoxim entstanden.

3.7 Reaktion von N-substituierten Hydroxylaminen mit 4-Acetoxybenzoesäure 31g

Falls die Vermutung, die Acylrestwanderung laufe - wie in Schema 37, S. 92 skizziert - intramolekular ab, den Tatsachen entspräche, sollte bei der Umsetzung von N-Methylhydroxylamin **2h** und N-(2-Fluorphenyl)hydroxylamin **2d** mit *para*-Acetoxybenzoesäure **31g** keine Migration des Acylrests beobachtet werden können, da der räumliche Abstand des Hydroxamsäure-Sauerstoffs zum Ester-Carbonyl eine Übertragung des Säurerests nicht erlaubt.

Tatsächlich ließen sich nach erfolgter Aktivierung der Säure **31g** mit Thionylchlorid durch Zugabe der Hydroxylamin-Komponente die 4-Acetoxybenzohydroxamsäuren **41** gewinnen, deren IR-Spektren neben den Schwingungen bei 1640 cm⁻¹ für die (C=O)-Gruppe der Hydroxamsäure unverändert Absorptionen im Bereich von 1760 cm⁻¹ für die Phenolester aufwiesen. Die Resonanzfrequenzen der Methylgruppe(n) liegt im Vergleich zu **35** und **37** leicht tieffeldverschoben bei 2.28 ppm (CH₃-C=O) und 3.25 ppm (N-CH₃).

Schema 42: Darstellung der 4-Acetoxybenzohydroxamsäuren 41



Tabelle 23: -Acetoxybenzohydroxamsäuren 41



Durch weitere Versuche wurde der intramolekulare Verlauf der Acylrestwanderung bestätigt:

- Gab man Salicylohydroxamsäure XLI und Acetylsalicylsäure LIII unter den gleichen Reaktionsbedingungen zusammen wie bei der Synthese der Verbindungen 35 und 37, erhielt man die Edukte unverändert zurück; 39 entstand nicht (s. Schema 43, S. 99).^a
- Die Substanzen **35a** und **35b** wurden auch erhalten, wenn man 10 mmol der Ausgangsverbindungen in 300 mL Lösungsmittel aufnahm, die Lösung also sehr verdünnt war.

Schema 43: Versuch der Umsetzung von Salicylohydroxamsäure XLI mit Acetylsalicylsäure LIII



Abschließend sei der Vollständigkeit halber erwähnt, daß *Bartsch et al.*¹⁷⁸ die *inter*molekulare Wanderung eines Acylrests bei Hydroxamsäuren beschrieben haben. Sie überführten N-Acetyl-N-hydroxy-2-aminofluoren LIV durch Oxidationsmittel in ein instabiles Nitroxidradikal LV. Dieses disproportionierte unter Migration des Acetylrests zu 2-Nitrosofluoren LVI und N-Acetoxy-N-acetyl-2-aminofluoren LVII (s. Schema 44, S. 100).

^a Dagegen läßt sich **39** in einer Eintopfreaktion durch Umsetzung von Salicylohydroxamsäure mit Acetylchlorid erhalten.

Schema 44



3.8 Reaktion von Acetylsalicylsäurechlorid mit 2-Fluoranilin

Um zu überprüfen, ob bei Amiden ein derartiger nukleophiler Angriff am Ester-Carboxyl unter Bildung von N-Acylamiden möglich ist, wurde Acetylsalicylsäurechlorid mit 2-Fluoranilin zur Reaktion gebracht. Dabei entstand erwartungsgemäß das O-Acetoxy-N-(2-fluorphenyl)salicylsäureamid **42**.



Mögliche Gründe für die ausbleibende Wanderung des Acylrestes sind die geringe Nukleophilie des amidischen Benzanilid-Stickstoffs und die ungünstigere sterische Anordnung der beteiligten funktionellen Gruppen.

3.9 Versuche zur Synthese von 10-Hydroxy-dibenz[1,4]-[*b*,*f*]oxazepin-11(10*H*)-onen und 10-Acyloxy-dibenz[1,4][*b*,*f*]oxazepin-11(10*H*)-onen

3.9.1 Literaturübersicht und Zielsetzung

Vollzieht man gedanklich bei den N-arylierten Salicylohydroxamsäuren **35** und **36** (s. 3.3, S. 82) einen Ringschluß zum Diarylether, gelangt man zu 10-Hydroxy- bzw. 10-Acyloxy-dibenz[1,4][b,f]oxazepin-11(10H)-onen der allgemeinen Formel LVIII.



Dibenz[1,4][b,f]oxazepin-11(10H)-one (**LIX** mit Y = O) und verwandte Verbindungen stellen das Grundgerüst zahlreicher pharmakologisch aktiver Substanzen dar.

So synthetisierten *Nakanishi et al.*¹⁷⁹⁻¹⁸² Verbindungen der allgemeinen Struktur **LIX**, die antidepressive, anticholinerge, antiallergische und antihistaminische Wirkungen aufweisen.



Nagarajan et al.^{183,184} entwickelten das Antidepressivum Sintamil LX. *Klunder et al.*^{22,185} und *Hargrave* und *Schmidt*¹⁸⁶ schließlich entdeckten die inhibitorische Wirkung von Dibenz[1,4][b,f]diazepin-11(10H)-onen und

Dibenz[1,4][*b*,*f*]oxazepin-11(10*H*)-onen auf das Enzym Reverse Transkriptase^a des HIV-I-Virus. Dies führte zur Einführung des Pydridinanalogons Nevirapin **LXI** (Viramune®) als Arzneimittel gegen die Immunschwäche AIDS.



Da sich bei den Tests auf Inhibition der HIV-I-RT auch am Stickstoff hydroxylierte Verbindungen als wirksam erwiesen hatten, erschien es vielversprechend, aus den zur Verfügung stehenden Substanzen **35** und **36** 10-Hydroxy- bzw. 10-Acyloxy-dibenz[1,4][*b*,*f*]oxazepin-11(10*H*)-one **LVIII** (R = H; Acyl) zu gewinnen und ihre biologische Aktivität zu bestimmen.

3.9.2 Versuche zur Cyclisierung der Verbindungen 35 und 36

*Ullmann et al.*¹⁸⁷⁻¹⁸⁹ entwickelten einen synthetischen Zugang zu Diarylethern durch Umsetzung eines Halogenarens mit Phenolaten in Gegenwart von Kupferstaub als Katalysator^b. Setzt man statt des Phenolats ein Phenol ein, ist der Zusatz einer Base wie Kaliumhydroxid oder Kaliumcarbonat erforderlich. Als Halogenaren verwendet man Brom- oder Fluorverbindungen. Entsprechende Chlorbenzene sind nur bei zusätzlicher Aktivierung (z. B. durch eine Nitrogruppe^c in ortho- oder para-Position zum Halogen) einer nukleophilen Substitution am Aromaten zugänglich.

^a Dieses Enzym wird im Folgenden HIV-I-RT genannt werden.

^b Da Aryloxy-Kupfer-Verbindungen mit Arylhalogeniden ohne weiteren Katalysator-Zusatz zu Diarylethern reagieren, nimmt man an, daß sie Intermediate bei der Ullmannschen Diarylether-Synthese sind¹⁹⁰.

^c Nitrogruppen als Substituenten des Phenols vermindern die Ausbeute drastisch, da sie das Phenolat-Anion stabilisieren¹⁰⁰.

Schema 45



Diarylether-Synthesen werden häufig in hochpolaren, aprotischen Lösemitteln wie Dimethylacetamid oder Dimethylformamid durchgeführt. Nukleophile Anionen sind in diesen Lösemitteln viel energiereicher, da die starke Solvatation durch Wasserstoffbrücken entfällt.

Die Reaktionsbedingungen wurden viele Male variiert, weshalb an dieser Stelle nur einige Optimierungsversuche der Diarylether-Synthese Erwähnung finden.

Claisen und *Eisleb*¹⁹¹ führten die Etherbildung mit Kaliumcarbonat als Base in Aceton als Lösemittel durch, während *Pellon et al.*¹⁹² zusätzlich Pyridin als Hilfskatalysator und ein Gemisch aus Kupferstaub und Kupfer(I)-iodid einsetzten.

*Walker*¹⁹³, *Harington et al.*¹⁹⁴ und *Ungnade et al.*¹⁹⁵ gewannen ortho- bzw. para-Phenoxybenzoesäuren aus Phenylbromid und der in 2- bzw. 4-Stellung hydroxylierten Benzoesäure durch Erhitzen in Gegenwart von Kaliumcarbonat oder Kaliummethanolat.

*Wang et al.*¹⁹⁶ und *Pang et al.*¹⁹⁷ ließen das Halogenaren mit dem Phenol in wässriger Natronlauge unter der Einwirkung von Mikrowellen reagieren, um die Reaktionszeit zu verkürzen.

*Carrasco et al.*¹⁹⁸ ließen - allerdings bei der Synthese von Diarylaminen - auf die Reaktionsgemische Ultraschallwellen einwirken und reduzierten so die Bildung unerwünschter Nebenprodukte.

Unter Berücksichtigung dieser Anregungen sollten die Hydroxamsäuren **35** und **36** unter Zusatz von Kupferpulver und verschiedenen Reaktionsbedingungen^a zu

^a Rückflußerhitzen mit 10 %iger Natronlauge oder gesättigter Natriumcarbonatlösung; Rückflußerhitzen in Aceton mit pulverisiertem Kaliumcarbonat; Rückflußerhitzen in Dimethylacetamid mit Natriumhydrid als Base; mehrtägiges Rühren mit 10 %iger Natronlauge oder in Aceton mit Kaliumcarbonat, mit und ohne Ultraschallbad.

10-Hydroxy- bzw. 10-Acyloxy-dibenz[1,4][b,f]oxazepin-11(10H)-onen LVIII ringgeschlossen werden (s. Schema 46, S. 104). Leider entstanden entweder teerige Massen, aus denen die Zielverbindungen nicht erhalten werden konnten, oder es wurde nahezu quantitativ die durch Hydrolyse der Hydroxamsäure gebildete Salicylsäure isoliert^a.

Schema 46



Dieser Befund überraschte, denn analoge, am Stickstoff unsubstituierte Dibenz[1,4][b,f]oxazepin-11(10*H*)-one konnten aus N-Arylsalicylsäureamiden in guten Ausbeuten gewonnen werden^{183,184,199,200}.

Aus diesem Grunde wurde zu Überprüfung der Methode 2-Chlor-5nitrobenzoesäurechlorid mit 2-Aminophenol zum entsprechenden Amid **45** umgesetzt und dieses unter den in der Fußnote auf Seite 99 aufgeführten Reaktionsbedingungen zum 3-Nitro-dibenz[1,4][*b*,*f*]oxazepin-11(10*H*)-one **46** cyclisiert (s. Schema 47, S. 105).

Da hier wie von Nagarajan et al. angegeben die angestrebte Verbindung in guten Ausbeuten erhalten wurde, erklärt sich das Scheitern der Ringschlußversuche der Hydroxamsäuren 35 und 36 mit der im Vergleich zu Amiden deutlich leichteren Hydrolysierbarkeit Hydroxamsäureder

^a Im Falle der Umsetzung von **35b** mit Kaliumcarbonat in Aceton fielen zusätzlich orange Nadeln aus dem Reaktionsansatz aus, die als Bis(2-chlor-5-trifluormethylphenyl)diazen **44** identifiziert wurden.



Struktur^{201,202}, die sich durch die stärkere Polarisierung des Carboxyl-C-Atoms erklären läßt.

Schema 47



3.9.3 Weitere Versuche zur Synthese von 10-Hydroxy-dibenz[1,4][*b*,*f*]oxazepin-11(10*H*)-onen **43**

Zahlreiche Studien beschäftigen sich mit der Gewinnung ringgeschlossener Hydroxamsäuren durch Cyclokondensation von Nitrogruppen bei Substanzen, die auch ein Carbonsäure-Strukturelement besitzen. Übersichten der vielfältigen Methoden finden sich bei *Coutts*¹² und *Bapat et al.*²⁰³.

Besonders leicht gelingt die reduktive Cyclisierung, wenn dadurch ein Fünfoder Sechsring gebildet wird. Als Reduktionsmittel kommen z. B. Zink^{204,205}, Natriumborhydrid²⁰⁶⁻²⁰⁸ und Tetralin²⁰⁹ zum Einsatz.

Klunder und *Hargrave*²² konnten (mit einer sehr schlechter Ausbeute von 2 %) aus N-Propyl-dibenz[1,4][*b*,*f*]oxazepin-11(10*H*)-on durch Umsetzung mit Natriumhydrid / Molybdänphenolat das entsprechende 10-Hydroxy-dibenz-[1,4][*b*,*f*]oxazepin-11(10*H*)-on gewinnen.

Um zu den angestrebten Zielverbindungen **43** zu gelangen, sollte nach dem in Schema 48, S. 106 skizzierten Syntheseweg vorgegangen werden: Salicylsäureethylester sollte in einer S_N Ar-Reaktion mit 2-Halogennitroarenen zu Diarylethern **47** umgesetzt und diese anschließend reduktiv zum 10-Hydroxydibenz[1,4][*b*,*f*]oxazepin-11(10*H*)-on cyclisiert werden.

Schema 48



3.9.3.1 Darstellung von 2-(2-Nitrophenoxy)benzoesäureethylestern 47

Die Diarylether **47** konnten in guten Ausbeuten durch Umsetzung eines Halogenarens mit Salicylsäureethylester in Gegenwart feinst pulverisierten Kaliumcarbonats als kristalline, bei Raumtemperatur über mehrere Monate stabile Verbindungen gewonnen werden. Sie zeichnen sich IR-spektroskopisch durch zwei Banden bei 1530 cm⁻¹ und 1360 cm⁻¹ für die Valenzschwingungen der NO-Bindung aus. Die Absorption des Ester-Carbonyls liegt bei 1705 cm⁻¹ - 1720 cm⁻¹.



Tabelle 24: 2-(2-Nitrophenoxy)benzoesäureethylester 47

3.9.3.2 Reduktion der Diarylether 47

Die Bemühungen, **47** anschließend durch Reduktion der Nitrogruppe^a zu cyclisieren, schlugen fehl. Im Falle **47a** wurde das korrespondierende Hydroxylamin **48** erhalten und dieses sowohl unter Zusatz von 4-Toluensulfonsäure oder 1M Salzsäure als auch Basen wie 1M Natronlauge oder Imidazol weiteren Cyclisierungsversuchen unterworfen, jedoch ohne Erfolg.



Im sauren Milieu entstanden schwarze, teerige Massen, deren Bildung sich aus der Neigung aromatischer Hydroxylamine zur Umlagerung nach Bamberger erklärte^b; die gebildeten Aminophenole werden z.T. schon durch Luftsauerstoff zu Chinoniminen oxidiert.

Im alkalischen Milieu hingegen kristallisierten gelbe Nadeln, die als 2,2´-Bis(2ethoxycarbonylphenoxy)azoxybenzen **49** identifiziert wurden. Dies ist ebenfalls eine für Hydroxylamine nicht ungewöhnliche Reaktion (s. Fußnote S.27).

^a Als Reduktionsmittel kamen Natriumborhydrid, Zink/Ammoniumchlorid, Zink/1M Salzsäure und Tetralin zum Einsatz.

^b Aromatische Hydroxylamine lagern im sauren Milieu zu ortho- und para-Aminophenolen um. Nach ihrem Entdecker wurde die Reaktion Bamberger-Umlagerung genannt⁷⁵⁻⁷⁷.



3.9.3.3 Hydrolyse der Benzoesäureethylester-Derivate 47

Als letzte Möglichkeit, doch noch die angestrebten 10-Hydroxy-dibenz-[1,4][b,f]oxazepin-11(10*H*)-one **43** zu erhalten, sollten die Ethylester **47** verseift und anschließend die entstandenen 2-Phenoxybenzoesäuren **50** reduktiv cyclisiert werden.

Schema 49



Diese Versuche scheiterten an der für Diarylether-Strukturen erstaunlich leichten Hydrolysierbarkeit der Etherbindung im alkalischen Milieu^a. Diese verlief so rasch, daß nur Salicylsäure isoliert werden konnte. *Nagarajan et al.*¹⁸⁴ beobachteten jedoch bei alkylsubstituierten Dibenz[1,4][*b,f*]oxazepin-11(10*H*)- onen ebenfalls eine Spaltung der Etherbindung durch Dimethylamin oder Natronlauge (s. Schema 50, S. 109).

^a Alkalische Esterspaltungen werden gegenüber im sauren Milieu ablaufenden bevorzugt, da es sich bei Letzteren um Gleichgewichtsreaktionen handelt. Die Versuche zur Hydrolyse der Esterbindung wurden in Gegenwart 1M und 2M Natronlauge, 10 %iger Ammoniaklösung, gesättigter Bariumhydroxidlösung und Triethylamin durchgeführt.
Schema 50



Tokuyama fand die Spaltung von Diarylethern durch flüssigen Ammoniak bei Anwesenheit von zur Ether-Struktur para-ständigen Nitrogruppen deutlich erleichtert²¹⁰.

Grund dafür ist der ausgeprägte -M-Effekt der Nitrogruppe. Befindet sie sich in ortho- oder para-Stellung zu Ethergruppierung, sind mesomere Grenzstrukturen möglich, die einen nukleophilen Angriff am Aromaten erleichtern²¹¹ (s. Schema 51, S. 109).

Schema 51



2-(2-Nitrophenoxy)benzoesäure **50a** war schließlich durch Esterspaltung im sauren Milieu mit 1M Salzsäure zugänglich^a. Doch auch hier schlugen alle Versuche, die Substanz zu reduzieren und gleichzeitig oder anschließend zu cyclisieren, fehl. Erhalten wurde nur das entsprechende Hydroxylaminderivat **51** (s. Schema 52, S. 110). Somit konnten bedauerlicherweise weder die 10-Hydroxy- noch die 10-Acyloxy-dibenz[1,4][*b*,*f*]oxazepin-11(10*H*)-one **LVIII** gewonnen werden.

^a Der dabei gebildete Ethanol wurde durch azeotrope Destillation dem Reaktionsgleichgewicht entzogen.



3.10 Biologische Testung

Von den dargestellten Substanzen wurden **35a-d**, **37a** und **38** von der Nippon Soda Company auf fungizide, insektizide, akarizide und herbizide Wirkung getestet. Die in Kapitel 2.8, S. 71 erläuterten Versuchsbedingungen kamen auch hier zur Anwendung.

3.10.1 Bestimmung insektizider und akarizider Aktivitäten

Die Verbindungen **35** und **38** zeigten mäßige Wirkungen auf den Armyworm (im Einzelfall bis zu 60 %), die jedoch keinen Anlaß für weitere Untersuchungen gaben.

3.10.2Ermittlung der Fungizidie

Die N-Acyloxy-N-arylsalicylamide **35** besitzen alle mäßige fungizide Aktivität. **35c** rief durch 83 %ige Krankheitskontrolle beim Apfelschorf Aufmerksamkeit hervor. Für **35c** und **35d** wurde *in vitro* eine breite antimikrobielle Wirksamkeit festgestellt. Bei **37a** und **38** waren keine fungiziden Effekte zu beobachten.



3.10.3 Testung der herbiziden Eigenschaften

Sehr hohe, mit den Referenzherbiziden vergleichbare Wachstumskontrolle zeigte im Vorlauftest Substanz **35b** gegen Digitaria adscendens und Setaria faberi. Da es bei Digitaria adscendens zur vollständigen Abtötung der Pflanzen kam, wird diese Verbindung einem zweiten Screening unterworfen werden. Alle anderen getesteten Verbindungen zeigten keine herbiziden Wirkungen.

Insgesamt bestätigen die biologischen Testungen die Vermutung, die dargestellten Salicylohydroxamsäuren zeigten möglicherweise biologische Aktivitäten. Es erscheint erstrebenswert, durch Strukturvariationen Substanzen zu finden, bei denen die schon vorhandenen Wirkungen in verstärktem Maße vorliegen und die sich auch in der breiten Anwendung durch hervorragende Aktivitäten und geringe unerwünschte Effekte auszeichnen.

4 Zusammenfassung

Im Mittelpunkt dieser Arbeit stehen N-arylierte α -Ketohydroxamsäuren und Salicylohydroxamsäuren, deren Synthese unter Berücksichtigung unterschiedlicher Leitstrukturen zu biologisch aktiven Substanzen führen sollte.

Im ersten Abschnitt werden die Synthese und Derivatisierung der α -Oxohydroxamsäuren **16** aus Arylglyoxylsäuren **6** und N-Arylhydroxylaminen **2** beschrieben. Als Nebenprodukt entstanden z. T. N-Arylbenzohydroxamsäuren **17**. Die durch *Oehme* IR-spektroskopisch untersuchte Bildung intramolekularer Wasserstoffbrücken bei Arylglyoxylsäuren **6** führt in Kernspinresonanzspektren ausgewählter Vertreter zur Signalaufspaltung und auffälligen Fernkopplungen.

Schema 53



Durch Umsetzung der α -Ketohydroxamsäuren 16 mit O-Methyl- oder unsubstituiertem Hydroxylamin gelangt man zu 2-Hydroxyimino- bzw. 2-Methoxyimino-acetohydroxamsäuren 25, während die Darstellung der korrespondierenden Hydrazone aus noch näher zu untersuchenden Gründen scheiterte. 2-Hydrazonophenylessigsäuren 29 dagegen sind in guten Ausbeuten aus Glyoxylsäuren 6 und Hydrazin-Derivaten zugänglich (s. Schema 53, S. 112).

Die NMR-spektroskopischen Untersuchungen der Hydroxamsäuren 16 und verwandter Verbindungen 18 und 19, bei denen das Auftreten von E/Z-Isomeren möglich ist, ergaben, daß die Möglichkeit zur Ausbildung einer Wasserstoffbrückenbindung entscheidenden Einfluß auf die räumliche Anordnung dieser Moleküle hat.



Im zweiten Teil der Arbeit konnte durch Auswertung analytischer Daten gezeigt werden, daß die Umsetzung an der phenolischen OH-Gruppe veresterter Salicylsäuren **31** mit Hydroxylaminen **2** in Abhängigkeit vom Substituenten am Sauerstoff des Hydroxylamins zu **38** oder unter Migration des Acylrests zu N-Acyloxysalicylsäureamiden **35** führt.



Die Wanderungsgeschwindigkeit bei der Synthese von **35** hängt von der Art des Acylrests und des Substituenten am Stickstoff ab. Weiterhin wurde der vermu-

tete intramolekulare Ablauf der Wanderung des Acylrests - u.a. durch Umsetzung der Hydroxylamine 2 mit 4-Acetyloxybenzoesäure **31g** zu **41** - bestätigt.



Versuche zur Cyclisierung der Verbindungen **35** und **36** zu 10-Hydroxy- bzw. 10-Acyloxy-dibenz[1,4][b,f]oxazepin-11(10H)-onen **LVIII** schlugen fehl. Alternative Synthesen gingen von 2-(2-Nitrophenoxy)benzoesäuren **50** bzw. -estern **47** aus, deren Reduktion jedoch nicht zu den gewünschten Dibenz[1,4][b,f]-oxazepin-11(10H)-onen führten. Erhalten wurden die korrespondierenden Hydroxylamine **48** und **51**, deren Cyclokondensation erfolglos blieb.



LVIII

Ausgewählte Vertreter der dargestellten Verbindungen wurden am Odawara Research Center (Odawara, Japan) der Nippon Soda Company hinsichtlich ihrer fungiziden, insektiziden, herbiziden und akariziden Wirksamkeit geprüft.

Die Testergebnisse bestätigen die für die synthetisierten N-arylierten α -Ketohydroxamsäuren und Salicylohydroxamsäuren vermutete biologische Potenz. Besonders auffällig waren die breite antimikrobielle Wirksamkeit der Verbindungen 16b, 16h, 29b-c und 35c-d. Derivate der Verbindungen 16, 25 und 35 zeigten ausgeprägte herbizide Eigenschaften insbesondere gegen Digitaria adscendens und Setaria faberi, die in einigen Fällen Anlaß für ein zweites Screening gaben. Die Ergebnisse dieser Untersuchungen liegen derzeit nicht vor.

5 Summary

The main subjects of the present study are the chemistry and biological properties of α -oxocarbohydroxamic acids and salicylohydroxamic acids with aromatic N-substitution.

In the first chapter the synthesis of various α -oxocarbohydroxamic acids 16 from arylglyoxylic acids 6 and N-arylhydroxylamines 2 is described. In some cases decarbonylation of 6 led to the corresponding benzohydroxamic acids 17. Intramolecular hydrogen bonding of arylglyoxylic acids 6 - first detected bei *Oehme* - caused significant splitting of signals and remarkable far distance couplings.

Schema 54



2-Hydroxyimino- and 2-methoxyimino-acetohydroxamic acids were obtained by condensation of N-arylglyoxylohydroxamic acids **16** with N-methyl- or unsubstituted hydroxylamine. However, preparation of the corresponding hydrazones failed, whereas 2-hydrazonophenylacetic acids **29** were obtained in good yields from glyoxylic acids **6** and hydrazine derivatives.

Hydroxamic acids **16** and related compounds **18** and **19** can exist as (*E*)- or (*Z*)isomers according to restricted rotation around the nitrogen to carbonyl bound. As shown by appropriate NMR spectra the hydrogen bond between N-(OH) and α -oxo group by forming a six-membered ring is preferred.



The second chapter outlines the reactions of 2-acyloxybenzoic acids **31a-f** with different substituted hydroxylamines **2** to give salicylohydroxamic acids of type **35** or **38**. The formation of **35** involves an intramolecular migration of the acyl group to the hydroxamic functionality. This rearrangement is meanly influenced by the nature of the acyl moiety and the N-substituent.





Attemps to obtain 10-hydroxy- and 10-acyloxy-dibenzo[1,4][b,f]oxazepin-11(10H)ones LVIII from 35 remained unsuccessful due to decomposition of the starting materials.

When 2-(2-nitrophenoxy)benzoic acid derivatives **47** and **50** were treated with different reducing agents, the corresponding hydroxylamines **48** and **51** were obtained, which resisted base-catalysed cyclisation to the desired tricyclic compound LVIII as well.



Selected samples of the herein described compounds were subjected to fungicidal, insecticidal, herbicidal and acaricidal screening at the Odawara Research Center (Odawara, Japan) of Nippon Soda Company.

Several α -oxocarbohydroxamic acids and salicylohydroxamic acids with N-arylsubstitution exhibited interesting biological activity: **16b**, **16h**, **29b-c** and **35c-d** displayed broad antimicrobial activity besides remarkable herbicidal activity against Digitaria adscendens and Setaria faberi.

6 Experimenteller Teil

6.1 Allgemeines

Schmelztemperaturen

Schmelzpunktapparat nach Linström (unkorrigiert) Mettler FP 62 (für klarschmelzende Verbindungen mit Smp. < 300°C)

IR-Spektren

Perkin-Elmer 1600 FTIR

Pye-Unicam SP 3-200 S

Vermessen als Film, KBr-Preßling oder als Lösung in Küvetten P/N 7000 (Schichtdicke variabel) der Firma Specac, Orpington/ Großbritannien; wenn nicht anders ("P.-U.") angegeben, wurden die Spektren mit dem Perkin-Elmer-Gerät angefertigt.

¹H-NMR-Spektren

Bruker AC 250 P (250 MHz) Bruker AMX 400 (400MHz)^a

Bruker DRX 500 (500 MHz)

Wenn nicht anders angegeben, wurde als Lösemittel DMSO- d_6 verwendet und bei Raumtemperatur gemessen. Angabe der chemischen Verschiebung mit δ -Werten in ppm; innerer Standard: Tetramethylsilan; Ermittlung der Protonenverhältnisse durch Integration; Nachweis von NH- und OH-Protonen durch Austausch mit D₂O.

Die durch Spin-Spin-Kopplung hervorgerufenen Signalmultiplizitäten werden wie folgt abgekürzt: s = Singulett, d = Dublett, t = Triplett, q = Quartett, m = Multiplett.

¹³C-NMR-Spektren

Bruker AMX 400 (100.62 MHz)^a Bruker DRX 500 (125.8 MHz) Die unter ¹H-NMR-Spektren gemachten Angaben gelten sinngemäß.

^a Wenn nicht anders angegeben, wurden die Spektren mit diesem Gerät aufgezeichnet.

Die Spektren wurden breitbandentkoppelt aufgenommen. Zusätzlich wurde routinemäßig ein DEPT-Spektrum angefertigt. Es wurden folgende Abkürzungen verwendet: C quart. = quartäres C-Atom, C tert. = tertiäres C-Atom

Brechungsindices

Abbé-Refraktometer

Elementaranalysen

C, H, N:	Heraeus CHN-O-Rapid
Cl, Br:	Titration der Halogenide mit 0,005 M Hg(ClO ₄) ₂ -Lösung gegen
	Diphenylcarbazon nach "Verbrennung in der Mikroverbrennungs-
	apparatur nach Schöniger".
F:	Titration mit 0,005 M CeCl ₃ -Lösung bzw. 0,002 M EDTA-Lösung
	gegen Xylenolorange / Methylenblau nach "Verbrennung in der
	Mikroverbrennungsapparatur nach Schöniger".
S:	Titration mit 0,005 M Ba(ClO ₄) ₂ -Lösung gegen Sulfonazo-III nach
	"Verbrennung in der Mikroverbrennungsapparatur nach Schöniger"
	und anschließender Oxidation mit Wasserstoffperoxid.

Angabe der berechneten (ber.) und gefundenen (gef.) Werte in Prozent.

Dünnschichtchromatographie

DC-Mikrokarten von Polygram SIL G/UV₂₅₄, Machery-Nagel, Düren Die Chromatographie wurde mit einer Laufstrecke von 5-6 cm ohne Kammersättigung durchgeführt. Als Fließmittel diente - falls nichts anderes angegeben ist - ein Gemisch aus 8 Teilen Dichlormethan und 2 Teilen Ethylacetat. Die Detektion erfolgte unter UV-Licht bei 254 nm.

Säulenchromatographie

Kieselgel: ICN Silicea, 100 – 200 aktiv, 60 Å

Eisen(III)-chlorid-Reaktion

1 mg Substanz wird mit 0,1 mL einer einprozentigen ethanolischen Eisen(III)chloridlösung versetzt bzw. die nachzuweisenden Hydroxamsäuren auf der DC mit 0,01 mL derselben Lösung betupft.

Trockenmittel für organische Phasen

Wasserfreies Magnesiumsulfat

Röntgenstrukturanalysen

Diffraktometer: Hilger & Watts (Y290)

Graphische Darstellung: Verwendet wurde das "Diamont-Visual Crystal Structure Informations System" der Firma "CRYSTALL IMPACT", Postfach 1251, D-53002 Bonn.

Reinigung von Lösungsmitteln

Die Reinigung und Trocknung von Lösungsmitteln erfolgte nach publizierten Methoden²¹².

6.2 Allgemeine Arbeitsvorschriften

AAV 1

<u>Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Darstellung der Arylhydroxylamine 2a, 2b</u> und 2d-f in Anlehnung an Lit.^{3,73}

Zu einer Lösung von 16 mmol der Nitroverbindung in 30 mL peroxidfreiem Tetrahydrofuran werden 40 mL gesättigte wässrige Ammoniumchloridlösung gegeben. Man fügt über einen Zeitraum von 5 - 10 min. unter intensivem Rühren portionsweise Zinkstaub (Firma Merck mit einer Korngröße unter 100 μ m) hinzu. Nach beendeter Zugabe läßt man weitere 10 min. rühren, filtriert unverzüglich und gießt das Reaktionsgemisch auf 250 mL einer mit Natriumchlorid gesättigten Eis-Wasser-Mischung. Es wird dreimal mit je 50 mL Dichlormethan und einmal mit 50 mL Diethylether extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über Magnesiumsulfat getrocknet und mit Aktivkohle entfärbt. Das Lösemittel wird bei max. 30°C im Vakuum eingeengt und das Hydroxylamin durch Zugabe von Petrolether oder n-Hexan zu Kristallisation gebracht.

AAV 2

<u>Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Darstellung der Arylhydroxylamine 48 und 51</u> in Anlehnung an Lit.²⁰⁹

 $\overline{4}$ mmol der Nitroverbindung werden in 10 mL Ethanol gelöst und 5 mL 20 %ige wässrige Ammoniumchloridlösung zugegeben. Man erhitzt unter Rückfluß und fügt über 25 min. 1 g Zinkstaub (Firma Merck mit einer Korngröße unter 100 µm) portionsweise zu. Nach weiteren 30 min. wird abgesaugt und das Filtrat mit Natriumchlorid gesättigt. Man extrahiert viermal mit Dichlormethan, trocknet die vereinigten organischen Phasen über Magnesiumsulfat und entfärbt mit Aktivkohle. Das Lösemittel wird bei max. 30°C im Vakuum eingeengt und das Hydroxylamin durch Zugabe von Petrolether oder n-Hexan zu Kristallisation gebracht.

AAV 3

Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Darstellung der Arylglyoxylsäuren **6b-o** aus Acetophenonen **7b-o** durch Selendioxid-Oxidation in Anlehnung an Lit.^{92,125,213} 40 mmol Arylmethylketon **7** werden in 60 mL absolutem Pyridin gelöst und mit 8 g (70 mmol) feinst zerriebenem Selendioxid versetzt. Die Suspension wird 3 h unter Rückfluß erhitzt, über Nacht bei Raumtemperatur belassen und das entstandene Selen abfiltriert. Das Filtrat engt man im Vakuum ein, versetzt den öligen Rückstand bis zur ausbleibenden CO_2 -Entwicklung mit 20% iger Natriumcarbonatlösung und extrahiert dreimal mit je 40 mL Diethylether. Die vereinigten, über Magnesiumsulfat getrockneten und mit Aktivkohle entfärbten organischen Phasen werden im Vakuum vom Lösemittel befreit und der verbleibende Rückstand aus dem angegebenen Lösemittel zur Kristallisation gebracht.

AAV 4

Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Darstellung der Hydroxamsäuren 9, 16, 17, 18, 19, 38a, 39 und des Acyloxims 40 in Anlehnung an Lit.^{69,71,214}

0,45 g (0,9 g) Natriumhydrogencarbonat werden in 5 mL Wasser gelöst und mit einer Lösung von 5 mmol Hydroxylamin (-hydrochlorid) **2** in 20 mL Diethylether überschichtet. Unter intensivem Rühren und Eiskühlung tropft man eine frisch bereitete Lösung des Säurechlorids (dargestellt aus 5 mmol Säure und 2,4 g Thionylchlorid unter vierstündigem Erhitzen in absolutem Dichlormethan) in 15 mL Diethylether zu. Anschließend rührt man 30 - 45 min. bei Raumtemperatur und trennt die organische Phase ab. Man wäscht zweimal mit 1M Salzsäure, trocknet über Magnesiumsulfat und engt den Reaktionsansatz im Vakuum ein. Die erhaltenen farblosen bis gelben Öle kristallisieren aus dem angegebenen Lösemittel.

AAV 5

Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Darstellung der Diarylether 47 in Anlehnung an Lit.^{191,194,215}

Ein Gemisch aus 30 mmol Halogenaren, 30 mmol Salicylsäureethylester, 60 mmol feinst pulverisiertem Kaliumcarbonat und 1,0 g Kupferstaub in 50 mL trockenem Aceton wird 5 h erhitzt und zwölf Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Man filtriert und wäscht die organische Phase zweimal mit je 30 mL 2M Natronlauge, trocknet sie über Magnesiumsulfat und entfernt das Lösemittel im Vakuum. Die resultierenden Öle kristallisieren aus unpolaren Lösemitteln.

AAV 6

<u>Allgemeine</u> Arbeitsvorschrift zur Darstellung der Oxime **25** in Anlehnung an Lit.^{130,135}

 $\overline{2 \text{ mmol } \alpha}$ -Ketohydroxamsäure **16**, 3 mmol Hydroxylamin-hydrochlorid bzw. Methoxyamin-hydrochlorid und 6 mmol Natriumhydrogencarbonat werden in 5 mL Ethanol 4 h rückflußerhitzt. Man filtriert, engt den Reaktionsansatz ein, fügt zum Rückstand 10 mL Diethylether/Ethylacetat (1:1) hinzu und filtriert erneut. Das Filtrat wird im Vakuum vom Lösemittel befreit und die Substanz aus dem angegebenen Lösemittel zur Kristallisation gebracht.

AAV 7

Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Darstellung der Hydrazone 29 und 30 in Anlehnung an Lit.^{145,146}

3 mmol Ketoverbindung **18a** oder **6**, gelöst in 5 mL Diethylether, und 3 mmol des Hydrazin-hydrochlorids werden in 50 %igem Ethanol 5 h bei Raumtemperatur gerührt bzw. im Falle **30** 1 h unter Rückfluß erhitzt. Man entfernt das Lösemittel im Vakuum, nimmt den Rückstand mit wenig Diethylether auf, trocknet die organische Phase über Magnesiumsulfat und erhält nach Aufbewahren im Kühlschrank oder Zusatz von wenig Petrolether die Substanz in Form von langen, gelben Nadeln. AAV 8

Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Darstellung der 2- und 4-Acyloxy-benzoesäuren **31** in Anlehnung an Lit.^{158,216-218}

20 mmol 2- bzw. 4-Hydroxybenzoesäurederivat, 40 mmol Säureanhydrid (im Falle **31e**: Säurechlorid) und 2 mL absolutes Pyridin werden 3 - 5 h unter Rückfluß erhitzt. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur gießt man auf 30 mL 10 %ige Salzsäure von 0°C und extrahiert viermal mit je 30 mL Diethylether. Man trocknet die Etherphase über Magnesiumsulfat, engt im Vakuum ein und kristallisiert die Substanz aus dem dort angegebenen Lösemittel.

AAV 9

Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Darstellung der acylierten Hydroxamsäuren 35, 37, 38b und 41 und des Acetylsalicylsäureamids 42

0,45 g (0,9 g) Natriumhydrogencarbonat werden in 5 mL Wasser gelöst und mit einer Lösung von 5 mmol des Hydroxylamins (-hydrochlorid) in 20 mL Diethylether überschichtet. Unter intensivem Rühren und Eiskühlung tropft man eine frisch bereitete Lösung des Säurechlorids, dargestellt aus 5 mmol Säure und 2,4 g Thionylchlorid unter vierstündigem Erhitzen in absolutem Dichlormethan, in 15mL Diethylether zu. Anschließend rührt man 30 - 45 min. bei Raumtemperatur und trennt die organische Phase ab. Man wäscht dreimal mit 10% iger Natriumhydrogencarbonat-Lösung, trocknet über Magnesiumsulfat und entfernt das Lösemittel im Vakuum. Der ölige Rückstand kristallisiert aus den angegebenen Lösemitteln.

AAV 10

<u>Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Darstellung der Salicylohydroxamsäuren 36</u> 0,45 g (0,9 g) Natriumhydrogencarbonat werden in 5 mL Wasser gelöst und mit einer Lösung von 5 mmol Hydroxylamin 2d bzw. 2g in 20 mL Diethylether überschichtet. Unter intensivem Rühren und Eiskühlung tropft 5 mmol Acetylsalicylsäurechlorid, gelöst in 15 mL Diethylether, zu. Man rührt 30 -45 min. bei Raumtemperatur, trennt die organische Phase ab und wäscht dreimal mit 10 %iger Natriumcarbonat-Lösung. Der Ansatz wird über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösemittel unter vermindertem Druck entfernt. Der Rückstand wird aus dem angegebenen Lösemittel zur Kristallisation gebracht.

AAV 11

Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Darstellung der N-Alkoxyphthalimide **33** in Anlehnung an Lit.^{164,219}

2,45 g (15 mmol) N-Hydroxyphthalimid und eine Spatelspitze 4-Toluolsulfonsäure werden in 20 mL Tetrahydrofuran gelöst, 2,1 mL (d = 0,922 g/mL) (23 mmol) 3,4-Dihydro-2H-pyran bzw. 2,2 g (30 mmol) 2-Methoxypropen unter Rühren zugefügt und drei Stunden bei Raumtemperatur weitergerührt. Man entfernt das Lösemittel unter vermindertem Druck, löst den Rückstand in Dichlormethan, wäscht viermal mit je 10 mL gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung und trocknet über Magnesiumsulfat. Nach Entfernen des Dichlormethans unter vermindertem Druck erhält man durch Zugabe von Petrolether farblose Kristalle.

6.3 Analytische Daten der synthetisierten Verbindungen

4-Hydroxyaminobenzoesäureethylester



Nach AAV 1 aus 3,2 g (16,4 mmol) 4-Nitrobenzoesäureethylester und 10 g Zinkstaub. Gelbe Kristalle aus Diethylether/Petrolether.

Ausbeute:	1,9 g (64%)
Smp.:	76°C; Lit. ²²⁰ : 75-77°C
IR (KBr):	3389 cm ⁻¹ (NH), 3296 cm ⁻¹ (OH), 1687 cm ⁻¹ (C=O)
¹ H-NMR:	(CD ₃ OD), δ (ppm): 1.35 (t, 3H, $J = 7.12$ Hz, CH ₃), 4.29 (q,
	2H, J = 7.12 Hz, CH ₂), 6.92 (m, 2H, aromat.), 7.85 (m, 2H,
	aromat.)
¹³ C-NMR:	(CD ₃ OD), δ (ppm): 14.7 (CH ₃), 61.6 (CH ₂), 113.0, 123.7,
	126.4, 131.4 (C tert., aromat.), 122.3 (C quart., <u>C</u> -C=O),
	157.6 (C quart., <u>C</u> -N), 168.6 (C quart., <u>C</u> =O)
$C_9H_{11}NO_3$	Ber.[%]: C: 59,66 H: 6,12 N: 7,73
[181,19]	Gef.[%]: C: 60,06 H: 6,21 N: 7,88

4-Hydroxyaminobenzonitril



Nach AAV 1 aus 3,0 g (20 mmol) 4-Nitrobenzonitril und 10 g Zinkstaub. Kristallisation aus Dichlormethan/ n-Hexan. Gelbe Kristalle.

Ausbeute:1,87 g (70%)Smp.: 83° C; Lit.²²¹: 86°CIR (KBr): 3292 cm^{-1} (NH), 3198 cm⁻¹ (OH), 2222 cm⁻¹ (C=N)C7H₆N₂O[134,14]



In Anlehnung an Lit.⁸² trägt man 0,4 g (2,4 mmol) 1,4-Dinitrobenzen in eine Lösung von 1,2 g (6,8 mmol) Ascorbinsäure in 20 mL Wasser, 20 mL Ethanol und 10 mL 20 %ige Natriumcarbonat-Lösung ein. Die kirschrote Lösung wird 10 min. gerührt; dann fügt man 20 mL Wasser und 10 mL 2M NaOH zu. Man extrahiert mit 50 mL Ethylacetat und entzieht das darin gelöste *N*-(4-Nitrophenyl)hydroxylamin wieder mit zweimal 20 mL 2M Natronlauge. Die Ethylacetat-Phase wird verworfen. Die vereinigten wässrigen, tiefvioletten Lösungen versetzt man tropfenweise mit Eisessig bis zum Umschlag nach gelb und extrahiert anschließend viermal mit je 50 mL Ethylacetat. Die vereinigten organischen Phasen werden mit Magnesiumsulfat getrocknet, mit Aktivkohle entfärbt und unter vermindertem Druck eingeengt. Der Rückstand wird aus Ethylacetat/Petrolether zur Kristallisation gebracht. Gelbe Kristalle.

0,27 g (73%)
ca. 100°C (Zers.); Lit. ⁸² : 107°C
3288 cm ⁻¹ (NH), 3212 cm ⁻¹ (OH), 1334 und 1505 cm ⁻¹ (N=O)
Ber.[%]: C: 46,76 H: 3,92 N: 18,18
Gef.[%]: C: 47,73 H: 4,28 N: 17,72

N-(2-Fluorphenyl)hydroxylamin



Nach AAV 1 aus 5,08 g 2-Fluornitrobenzen (36 mmol) und 23 g Zinkstaub; farblose Kristalle aus Diethylether/Petrolether.

	•
Ausbeute:	3,15 g (67%)
Smp.:	78°C; Lit. ²²² : 90°C
IR (KBr):	3260 cm^{-1} (NH), 3164 cm^{-1} (OH)
¹ H-NMR:	(CD ₃ OD); δ (ppm) = 6.79-6.85 (m, 1H, aromat.), 6.93-6.99
	(m, 1 aromat. H), 7.04-7.07 (m, 1H, aromat.), 7.23-7.27 (m,
	1H, aromat.)
¹³ C-NMR:	$(CD_3OD); \delta(ppm) = 115.5, 117.5, 121.9, 125.4, (C tert.),$
	140.4, 153.6 (C quart.)

C ₆ H ₆ FNO	Ber.[%]: C: 56,69	H: 4,76	N: 11,02
[127,12]	Gef.[%]: C: 56,39	H: 4,70	N: 10,84

N-(2-Trifluormethylphenyl)hydroxylamin



Nach AAV 1 aus 3,1 g 2-Nitrobenzotrifluorid und 8 g Zinkstaub. Bei Raumtemperatur hellgelbes Öl, bei 8°C jedoch Kristalle. Rf-Wert: 0,83 (Fließmittel Dichlormethan/Ethylacetat 9:1). Ausbeute: 2,25 g (80%) IR (Film): 3346 cm⁻¹ (NH), 3275 cm⁻¹ (OH) ¹H-NMR: (CDCl₃), δ (ppm): 6.0 (br. s, 2H, NH und OH), 7.00-7.03 (m, 1H, aromat.), 7.45-7.51 (m, 3H, aromat.)

- ¹³C-NMR: (CDCl₃), δ (ppm): 114.5, 114.8, 115.1, 115.4 (CF₃), 121.2, 125.9, 126.1, 133.1 (C tert., aromat.), 123.0 (C quart., C_{ar}-CF₃), 147.4 (C quart., C_{ar}-N) C₇H₆F₃NO Ber.[%]: C: 47,47 H: 3,41 N: 7,91
- [177,13] Gef.[%]: C: 47,33 H: 3,63 N: 7,90

6-Hydroxyamino-1,3-dihydroisobenzofuran-1-on



Nach AAV 1 aus 2,86 g (16 mmol) 6-Nitro-1,3-dihydroisobenzofuran-1-on und 8 g Zinkstaub. Hellgelbes Pulver aus Diethylether.

U	
Ausbeute:	2,56 g (96,5%)
Smp.:	150°C (Zers.)
IR (KBr)	3261 cm^{-1} (NH), 3227 cm^{-1} (OH), 1750 cm^{-1} (C=O)
¹ H-NMR:	(CD ₃ CN), δ (ppm): 5.23 (s, 2H, CH ₂), 7.22-7.42 (m, 3H,
	aromat.), 6.7 (breit, 1H, NH), 7.5 (breit, 1H, OH)
$C_8H_7NO_3$	Ber.[%]: C: 58,18 H: 4,27 N: 8,48
[165,15]	Gef.[%]: C: 58,41 H: 4,25 N: 8,56

N-(2-Chlor-5-trifluormethylphenyl)hydroxylamin



Nach AAV 1 aus 2,5 g (11 mmol) 2-Chlor-5-trifluormethyl-nitrobenzen und 5 g Zinkstaub. Grau-grüne Kristalle aus Dichlormethan/Diethylether. Die Substanz wurde nicht analysenrein gewonnen.

Ausbeute:1,5 g (64%)Smp.: $49^{\circ}C$; Lit.⁷⁴: 55-56°C aus Benzen, Lit.⁷²: 50-51°C aus
BenzenIR (KBr): $3400-3200 \text{ cm}^{-1}$ (NH und OH) $C_7H_5ClF_3NO$ [211,57]

O-(3,4,5,6-Tetrahydro-2H-2-pyranyl)hydroxylamin



In Anlehnung an Lit.²²³ werden 2,47 g (10 mmol) **33a** und 0,53 mL (d = 1,03 g/mL) (11 mmol) Hydrazinhydrat in 10 mL Toluen vier Stunden bei 50°C gerührt. Man filtriert, engt das Lösemittel im Vakuum ein und filtriert nach einer Stunde Aufbewahren im Kühlschrank erneut. Nach Entfernen des Toluens erhält man ein bei Raumtemperatur fast farbloses Öl, das im Kühlschrank als kristalline Substanz vorliegt.

	0
Ausbeute:	0,94 g (81%)
IR (Film):	3319 cm^{-1} , 3250 cm^{-1} , 3160 cm^{-1} (NH)
¹ H-NMR:	δ (ppm): 1.47 (m, 4H, 2xCH ₂), 1.61 (m, 2H, CH ₂), 3.43 (m,
	1H, CH ₂ -O), 3.76 (m, 1H, CH ₂ -O), 4.56 (t, 1H, $J = 3.0$ Hz,
	O-CH-O), 5.97 (s, 2H, NH ₂)
¹³ C-NMR:	δ (ppm): 20.7, 26.2, 29.8 (3x CH ₂), 62.9 (CH ₂ -O-CH-O),
	103.3 (C tert., O- <u>C</u> H-O)
$C_5H_{11}NO_2$	
[117,15]	

O-(1-Methoxy-1-methyl-ethyl)hydroxylamin



In Anlehnung an Froböse¹⁶⁴ werden 15 mmol des *N*-Alkoxyphthalimids in 25 mL Dichlormethan gelöst und auf dem Eisbad auf 0°C gekühlt. Man läßt unter Rühren 0,92 g (20 mmol) *N*-Methylhydrazin langsam zutropfen und entfernt nach 15 Minuten das Eisbad. Die Reaktionsmischung wird noch eine Stunde bei Raumtemperatur gerührt und anschließend filtriert. Das Lösemittel wird im Vakuum weitgehend entfernt und der Reaktionsansatz erneut filtriert. Durch Destillation unter vermindertem Druck erhält man **21** als farbloses Öl.

Ausbeute:	1,1 g (70%)
IR (Film):	3340 cm^{-1} , 3270 cm^{-1} und 3290 cm^{-1} (NH)
$C_4H_{11}NO_2$	Ber.[%]: C: 45,70 H: 10,55 N: 13,32
[105,14]	Gef.[%]: C: 45,52 H: 10,51 N: 13,04

2-(4,5-Dichlorthien-2-yl)glyoxylsäure-Hydrat



In Anlehnung an Lit.^{88,213} werden 3,83 g (25 mmol) 2,3-Dichlorthiophen und 5,1 g (38 mmol) Oxalsäuremonoethylesterchlorid in 50 mL trockenem Dichlormethan gelöst und unter Eiskühlung 3,4 g (38 mmol) wasserfreies Aluminiumchlorid so langsam zugegeben, daß die Temperatur 10°C nicht überschreitet. Nach beendeter Zugabe wird die Lösung eine halbe Stunde bei max. 10°C und danach noch vier Stunden bei 50°C gerührt. Man läßt den Ansatz über Nacht stehen und gießt ihn dann vorsichtig auf eine mit 50 mL Diethylether überschichtete Eis-Wasser-Mischung. Nach Ansäuern mit 3M Salzsäure extrahiert man dreimal mit je 40 mL Diethylether, vereinigt die organischen Phasen, versetzt mit 30 mL 20 %iger Natriumcarbonatlösung und trennt das ausfallende Natriumsalz der Säure ab. Anschließend rührt man die etherische Phase vier Stunden mit 6M ethanolischer Natronlauge. Der sich bildende gelbe Niederschlag wird abgetrennt, mit Diethylether gewaschen und mit dem schon gewonnenen Salz vereinigt. Man suspendiert das Natriumsalz der Säure in Wasser und säuert mit 6M Salzsäure an. Nach erschöpfender Extraktion mit Diethylether trocknet man diese vereinigten organischen Phasen über Magnesiumsulfat und engt im Vakuum ein. Man erhält gelbe, durchscheinende Kristalle aus Diethylether/Petrolether.

4,3 g (69%)
114°C; Lit. ²¹³ : 117°C
3450 cm ⁻¹ (breit, OH), 1712 cm ⁻¹ (<u>CO</u> OH), 1664 cm ⁻¹ (Keto-
C=O)
Ber.[%]: C: 29,65 H: 1,65 Cl: 29,17 S: 13,19
Gef.[%]: C: 29,89 H: 1,52 Cl: 29,01 S: 13,41

2-(2-Phenoxyphenyl)glyoxylsäure



Nach AAV 3 aus 8,3 g (39 mmol) **7b** und 8,0 g (72 mmol) Selendioxid in 60 mL Pyridin. Bei Raumtemperatur fast farbloses Öl.

Ausbeute:	8,0 g (85%)
IR (Film):	3400-2600 cm ⁻¹ (OH), 1735 cm ⁻¹ (COOH), 1685 cm ⁻¹ (Keto-
	C=O)
¹ H-NMR:	(CDCl ₃), δ (ppm): 6.90-7.89 (m, 9H, aromat.)
$C_{14}H_{10}O_4$	Ber.[%]: C: 69,42 H: 4,16
[242,23]	Gef.[%]: C: 69,43 H: 4,89

2-(4-Benzyloxyphenyl)glyoxylsäure



Nach AAV 3 aus 2,5 g (11 mmol) **7c**, 2,4 g (22 mmol) Selendioxid und 30 mL absolutem Pyridin. Hellgelbes Öl aus Diethylether.

Ausbeute: 1,65 g (60%) IR (Film): $3500-2600 \text{ cm}^{-1}$ (OH), 1725 cm⁻¹ (COOH), 1668 cm⁻¹ (Keto-C=O)

¹ H-NMR:	δ (ppm): 3-5 (br., OH), 5.25 (s, 2H, CH ₂), 7.23 (d, 2H,
	J = 9.16 Hz, aromat.), 7.36-7.49 (m, 5H, aromat.), 7.91 (d,
	2H, J = 8.68 Hz, aromat.)
¹³ C-NMR:	δ (ppm): 69.7 (CH ₂), 114.6, 115.4, 127.8, 128.0, 128.4,
	130.4, 131.2, 131.9 (C tert., aromat., ein Signal fehlt
	aufgrund von Peaküberlappung), 124.8, 136.1, 163.2 (C
	quart., aromat.), 166.3 (C quart., COOH), 187.0 (C quart.,
	Keto- <u>C</u> =O)
$C_{15}H_{12}O_4$	Ber.[%]: C: 70,31 H: 4,72
[256,26]	Gef.[%]: C: 69,00 H: 4,76

2-(4-Fluorphenyl)glyoxylsäure



6d

Nach AAV 3 aus 2,76 g (20 mmol) 4-Fluoracetophenon und 4,44 g (40 mmol) Selendioxid in 40 mL trockenem Pyridin. Farblose Kristalle aus Diethylether/Petrolether.

Ausbeute:	2,75 g (82%)
Smp.:	123°C (Lit. ⁸⁹ : 100°C aus Benzen/Petrolether)
IR (KBr):	3522 cm^{-1} (OH), 1717 cm $^{-1}$ (<u>CO</u> OH), 1678 cm $^{-1}$ (Keto-C=O)
¹ H-NMR:	δ (ppm): 7.44-7.48 (m, 2H, aromat.), 8.03-8.07 (m, 2H, aromat.)
¹³ C-NMR:	δ (ppm): 116.4, 132.7 (C tert., aromat., zwei Signale fehlen aufgrund von Peaküberlappungen), 128.7, 132.1 (C quart. aromat.), 165.6 (C quart., <u>CO</u> OH), 187.0 (C quart., Ar- <u>C</u> =O)
$C_8H_5FO_3$	Ber.[%]: C: 57,15 H: 3,00
[168,12]	Gef.[%]: C: 57,34 H: 3,11

2-(3,5-Di-tert-butyl-4-hydroxyphenyl)glyoxylsäure



Nach AAV 3 aus 4,96 g (20 mmol) 3,5-Di-*tert*-butyl-4-hydroxyacetophenon und 4,44 g (40 mmol) Selendioxid in 40 mL trockenem Pyridin. Durchscheinende Kristalle aus Diethylether/n-Hexan.

Ausbeute:	4,1 g (73%)
Smp.:	126,4°C
IR (KBr):	3606 cm ⁻¹ (phenolisches OH), 3500-2500 (breit, Säure-OH),
	1737 cm^{-1} (<u>CO</u> OH), 1668 cm ⁻¹ (Keto-C=O)
¹ H-NMR:	δ (ppm): 1.40 (s, 18H, CH ₃), 3-5 (br., OH), 7.74 (s, 2H,
	aromat.), 8.29 (s, 1H, phenol. OH)
¹³ C-NMR:	δ (ppm): 29.6 (CH ₃), 34.4 (C quart., <u>C</u> -CH ₃), 126.7 (C tert.,
	aromat.), 123.1 (C quart., <u>C</u> ar-C=O), 138.5 (C quart.,
	\underline{C}_{ar} -tert-butyl), 160.5 (C quart., \underline{C}_{ar} -OH), 166.9 (C quart.,
	<u>C</u> OOH), 187.7 (C quart., Ar- <u>C</u> =O)
$C_{16}H_{22}O_4$	Ber.[%]: C: 69,04 H: 7,97
[278,35]	Gef.[%]: C: 69,00 H: 7,95

2-(2,4-Dichlorpheny)lglyoxylsäure-Hemihydrat



Nach AAV 3 aus 7,88 g 2,4-Dichloracetophenon (40 mmol) und 8 g (70 mmol) Selendioxid in 120 mL trockenem Pyridin. Farblose Kristalle aus Diethylether/Petrolether.

Ausbeute:	5,48 g (63%)
Smp.:	89,8°C; Lit. ²²⁴ : 80-83°C aus Benzen
IR (PU.)(KBr):	3567-3483 cm ⁻¹ (OH), 1717 cm ⁻¹ (<u>CO</u> OH), 1696 cm ⁻¹ (Keto-
	C=O)
¹ H-NMR:	(CD ₃ CN, 500 MHz), δ (ppm): 5.0-3.5 (br., OH), 7.42 (dd,
	0,25H, $J = 2.00/8.12$ Hz, aromat.), 7.51 (dd, 0,75H, $J = 2.00/2$
	8.12 Hz, aromat.), 7.59 (d, 0,25H, J = 2.00 Hz, aromat.), 7.63
	(d, 0,75H, <i>J</i> = 2.00 Hz, aromat.), 7.75 (d, 0,75H, <i>J</i> = 8.12 Hz,
	aromat.), 7.84 (d, 0,25H, <i>J</i> = 8.12 Hz, aromat.)
13 C-NMR:	(CD _§ CN, 500 MHz), δ (ppm): 127.4, 128.0, 130.0, 130.1,
	132.3, 132.7 (C tert., aromat.), 132.0, 132.9, 133.1, 136.4,
	138.5 (C quart., aromat.), 162.1, 165.7 (C quart., <u>C</u> OOH),
	182.3, 185.7 (C quart., Ar- <u>C</u> =O)
$C_8H_4Cl_2O_3$	Ber.[%]: C: 42,14 H: 2,21 Cl: 31,09 (1/2 Hydrat)
[228,03]	Gef.[%]: C: 42,20 H: 2,01 Cl: 31,57

2-(2,5-Dichlorphenyl)glyoxylsäure



Nach AAV 3 aus 7,88 g (40 mmol) 2,5-Dichloracetophenon und 8,0 g (70,7 mmol) Selendioxid in 120 mL trockenem Pyridin. Farblose Kristalle aus Diethylether/Petrolether.

Ausbeute:	5,87 g (67%)
Smp.:	94,3°C; Lit. ¹⁶⁴ : 94°C
IR (KBr):	3200-2700 cm ⁻¹ (OH), 1715 cm ⁻¹ (<u>CO</u> OH), 1682 cm ⁻¹ (Keto-
	C=O)
¹ H-NMR:	(CD ₃ CN, 500 MHz), δ (ppm): 4.4-3.5 (br., 1H, OH), 7.48 (d,
	0,25H, J = 8.12 Hz, aromat.), 7.50 (dd, 0,25H,
	J = 2.00/8.12 Hz, aromat.), 7.52 (d, 0,75H, $J = 8.12$ Hz,
	aromat.), 7.60 (dd, 0,75H, $J = 2.00/8.12$ Hz, aromat.), 7.73
	(d, 0,75H, $J = 2.00$ Hz, aromat.), 7.83 (d, 0,25H, $J = 2.00$ Hz,
	aromat.)
¹³ C-NMR:	(CD ₃ CN, 500 MHz), δ (ppm): 130.3, 131.7, 132.2, 133.6 (C
	tert., aromat.), 131.9, 133.1, 135.4 (C quart., aromat.), 163.2,
	166.9 (C quart., <u>C</u> OOH), 184.9, 185.7 (C quart., Ar- <u>C</u> =O)
$C_8H_4Cl_2O_3$	Ber.[%]: C: 43,87 H: 1,84 Cl: 32,37
[219,02]	Gef.[%]: C: 43,90 H: 1,98 Cl: 34,19

2-(3,4-Dichlorphenyl)glyoxylsäure



Nach AAV 3 aus 2,84 g (15 mmol) 3,4-Dichloracetophenon und 2,9 g (26 mmol) Selendioxid in 25 mL trockenem Pyridin. Hellgelbe Kristalle aus Diethylether/Petrolether.

Ausbeute:2,1 g (62%)Smp.: $93,2^{\circ}\text{C}$; Lit.²²⁵: 92°C IR (KBr): $3520-3400 \text{ cm}^{-1}$ (OH), 1717 cm⁻¹ (COOH), 1674 cm⁻¹ (Keto-C=O)

¹ H-NMR:	δ (ppm): 3-5 (br., OH), 7.87-7.95 (m, 2H, aromat.), 8.15 (d,
	1H, J = 1.52 Hz, aromat.)
¹³ C-NMR:	δ (ppm): 129.7, 131.0, 131.5 (C tert., aromat.), 132.0, 132.4,
	137.7 (C quart., aromat.), 164.3 (C quart., <u>C</u> OOH), 185.7 (C
	quart., Ar- <u>C</u> =O)
$C_8H_4Cl_2O_3$	Ber.[%]: C: 43,87 H: 1,84 Cl: 32,37
[219.02]	Gef.[%]: C: 43.82 H: 1.93 Cl: 32.30

2-(3-Chlor-4-fluorphenyl)glyoxylsäure-Hydrat



Nach AAV 3 aus 5,0 g (28,1 mmol) 3-Chlor-4-fluoracetophenon und (51,2 mmol) 5,8 g Selendioxid in 70 mL trockenem Pyridin. Farblose Kristalle aus Diethylether/Petrolether.

Ausbeute:	3,0 g (53%)
Smp.:	57,4°C
IR (KBr):	3500-2500 cm ⁻¹ (OH), 1734 cm ⁻¹ (<u>CO</u> OH), 1686 cm ⁻¹ (Keto-
	C=O)
¹ H-NMR:	δ (ppm): 5.0-3.3 (br., OH), 7.66 (,,t", 1H, $J = 8.64/8.64$ Hz,
	aromat.), 7.99-8.03 (m, 1H, aromat.), 8.15 (dd, 1H,
	J = 2.04/7.12 Hz, aromat.)
¹³ C-NMR:	δ (ppm): 117.7, 118.0, 131.3, 131.9 (C tert., aromat.), 120.7,
	120.8, 129.9 (C quart., aromat.), 159.6, 162.1, 164.6 (C
	quart., <u>C</u> OOH), 185.6 (C quart., Ar- <u>C</u> =O)
C ₈ H ₄ ClFO ₃ xH ₂ O	Ber.[%]: C: 43,56 H: 2,74 Cl: 16,07
[220,59]	Gef.[%]: C: 43,76 H: 2,41 Cl: 16,00

2-(3-Brom-4-fluorphenyl)glyoxylsäure



Nach AAV 3 aus 5,73 g (25,3 mmol) 3-Brom-4-fluoracetophenon und 4,9 g (44,3 mmol) Selendioxid in 70 mL trockenem Pyridin. Farblose Kristalle aus Diethylether/Petrolether.

Ausbeute:	3,56 g (57%)
Smp.:	74,6°C
IR (KBr):	$3500-3300 \text{ cm}^{-1}$ (OH), 1767 cm ⁻¹ und 1716 cm ⁻¹ (<u>CO</u> OH),
	1673 cm ⁻¹ und 1660 cm ⁻¹ (Keto-C=O)
¹ H-NMR:	δ (ppm): 3-5 (br., OH), 7.62 (t, 1H, $J = 8.64/8.64$ Hz,
	aromat.), 8.02-8.06 (m, 1H, aromat.), 8.26 (dd, 1H,
	J = 6.60/2.04 Hz, aromat.)
¹³ C-NMR:	δ (ppm): 117.5, 131.9, 134.8 (C tert., aromat.), 109.2, 130.3,
	131.9 (C quart., aromat.), 162.9, 164.6 (C quart., <u>CO</u> OH),
	185.5 (C quart., Ar- <u>C</u> =O)
$C_8H_4BrFO_3$	Ber.[%]: C: 38,90 H: 1,63
[247,02]	Gef.[%]: C: 38,98 H: 1,71

2-(3,4-Difluorphenyl)glyoxylsäure



Nach AAV 3 aus 6,37 g (40,0 mmol) 3,4-Difluoracetophenon und 8 g (70,7 mmol) Selendioxid in 120 mL trockenem Pyridin. Farblose Kristalle aus Diethylether/Petrolether.

Ausbeute:	4,97 g (67%)
Smp.:	87,7°C
IR (KBr):	$3200 - 2400 \text{ cm}^{-1}$ (OH), 1730 cm ⁻¹ und 1719 cm ⁻¹ (<u>CO</u> OH),
	1686 cm^{-1} (Keto-C=O)
¹ H-NMR:	δ (ppm): 3-5 (br., OH), 7.66-7.72 (m, 1H, aromat.), 7.87-7.90
	(m, 1H, aromat.), 7.98-8.03 (m, 1H, aromat.)
¹³ C-NMR:	δ (ppm): 118.3, 118.5, 118.6, 128.0 (C tert., aromat.), 129.6,
	148.4, 148.5, 180.8, 151.0, 152.3, 152.4, 154.8, 154.9 (C
	quart., aromat.), 164.8 (C quart., COOH), 185.8 (C quart.,
	Ar- <u>C</u> =O)
$C_8H_4F_2O_3$	Ber.[%]: C: 51,63 H: 2,17
[186,11]	Gef.[%]: C: 51,51 H: 2,21

2-(4-Chlor-3-methylphenyl)glyoxylsäure



Nach AAV 3 aus 5,1 g (29,3 mmol) 4-Chlor-3-methylacetophenon und 5,86 g (51,8 mmol) Selendioxid in 100 mL trockenem Pyridin. Farblose Kristalle aus Diethylether/Petrolether.

Ausbeute:	4,5 g (77%)
Smp.:	82,7°C
IR (KBr):	$3200 - 2400 \text{ cm}^{-1}$ (OH), 1728 cm ⁻¹ (COOH), 1691-1670 cm ⁻¹
	(Keto-C=O)
¹ H-NMR:	(CD ₃ CN, 500 MHz), δ (ppm): 2.43 (s, 2,25H, CH ₃), 2.44 (s,
	0,75H, CH ₃ , 5.0-3.3 (br., OH), 7.49 (d, 0,25H, $J = 8.12$ Hz,
	aromat.), 7.55 (d, 0,75H, $J = 8.12$ Hz, aromat.), 7.87 (dd,
	0,75H, $J = 2.04/8.12$ Hz, aromat.), 7.91 (dd, 0,25H,
	J = 2.04/8.12 Hz, aromat.), 7.98 (d, 0,75H, $J = 2.04$ Hz,
	aromat.), 8.05 (d, 0,25H, J = 2.04 Hz, aromat.)
¹³ C-NMR:	(CD ₃ CN, 500 MHz), δ (ppm): 19.4, 19.9 (CH ₃), 128.3, 128.6,
	129.2, 129.8, 131.6, 123.0 (C tert., aromat.), 130.7, 136.8,
	140.3 (C quart., aromat.), 163.2, 166.9 (C quart., COOH),
	184.9, 185.7 (C quart., Ar- <u>C</u> =O)
$C_9H_7ClO_3$	Ber.[%]: C: 54,43 H: 3,55 Cl: 17,85
[198,61]	Gef.[%]: C: 54,55 H: 3,57 Cl: 17,79

2-(4-Cyanophenyl)glyoxylsäure



Nach AAV 3 aus 5,1 g (29,3 mmol) 4-Cyanoacetophenon und 5,86 g (51,8 mmol) Selendioxid in 100 mL trockenem Pyridin. Hellgelbe Kristalle aus Diethylether/Petrolether.

J	
Ausbeute:	4,8 g (69%)
Smp.:	141,3°C; Lit. ²²⁶ : 121-123°C
IR (KBr):	$3200-2900 \text{ cm}^{-1}$ (OH), 2242 cm^{-1} (C=N), 1737 cm^{-1} (COOH),
	1693 cm^{-1} (Keto-C=O)

¹ H-NMR:	δ (ppm): 5.2-3.5 (br., OH), 7.98-8.13 (m, 4H, aromat.)
¹³ C-NMR:	δ (ppm): 116.4, 130.0, 132.6 (C tert., aromat.), 115.0, 116.4
	(C quart., <u>C</u> _{ar} -C≡N), 117.8, 118.1 (C quart., <u>C</u> ≡N), 134.7,
	135.4 (C quart., aromat.), 164.5, 165.9 (C quart., <u>CO</u> OH),
	187.1 (C quart., Ar- <u>C</u> =O); z. T. Signalverdopplung wegen
	teilweiser Ausbildung von Wasserstoffbrücken
C ₉ H ₅ NO ₃	Ber.[%]: C: 61,72 H: 2,88 N: 8,00
[175,14]	Gef.[%]: C: 61,75 H: 3,02 N: 8,21

2-(4-Tolyl)glyoxylsäure



Nach AAV 3 aus 3,93 g (29,3 mmol) 4-Methylacetophenon und 5,86 g (51,8 mmol) Selendioxid in 100 mL trockenem Pyridin. Hellrosa Kristalle aus Diethylether/Petrolether.

Ausbeute:	3,75 g (78%)
Smp.:	99°C; Lit. ²²⁷ : 93°C aus Benzen/Petrolether
IR (KBr):	3300-2400 cm ⁻¹ (OH), 1726 cm ⁻¹ (<u>CO</u> OH), 1675 cm ⁻¹
	(Keto-C=O)
¹ H-NMR:	δ (ppm): 2.42 (s, 3H, CH ₃), 5.2-3.8 (br. s, 1H, OH), 7.43 (d,
	2H, J = 8.12 Hz, aromat.) 7.84 (d, $2H, J = 8.12 Hz$, aromat.)
¹³ C-NMR:	δ (ppm): 21.3 (CH ₃), 129.5, 129.8 (C tert., aromat., zwei
	Signale fehlen aufgrund von Peaküberlappungen), 129.3,
	146.0 (C quart., aromat.), 166.2 (C quart, <u>CO</u> OH), 188.2 (C
	quart., Ar-C=O)
$C_9H_8O_3$	Ber.[%]: C: 65,85 H: 4,91
[164,16]	Gef.[%]: C: 65,87 H: 4,94

2-[5-(4-Fluorphenoxy)-thien-2-yl]glyoxylsäure



Darstellung und physikalische Daten sind in Lit.¹¹¹ beschrieben.

2-Phenoxyacetophenon



Die Darstellung erfolgte in Anlehnung an Lit.^{93,97}: Zu 10,8 g (42 mmol) der Hydroxamsäure **9**, gelöst in 90 mL abs. Tetrahydrofuran, werden unter Eiskühlung und intensivem Rühren langsam 23 mL einer 3M Lösung von Methylmagnesiumbromid in trockenem Diethylether getropft. Man läßt eine ¹/₂ Stunde rühren, gibt 80 mL Diethylether (<u>kein</u> abs.) hinzu und rührt weitere 30 Minuten. Anschließend werden vorsichtig 30 mL 3M Salzsäure - mit etwas Eis vermischt - zugefügt und nach 15 min. die wässrige Phase mit Natriumchlorid gesättigt. Die organische Phase wird abgetrennt, viermal mit je 40 mL Wasser gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum vom Lösemittel befreit. Man erhält ein bei Raumtemperatur hellgelbes Öl. Die literaturbekannte Substanz wurde ohne weitere Reinigungsschritte zur Synthese von **6b** eingesetzt.

- Ausbeute: 2,0 g (90%)
- IR (Film): 1680 cm^{-1} (C=O)

¹H-NMR: δ (ppm): 2.51 (s, 3H, CH₃), 6.88-7.58 (m, 9H, aromat.)

¹³C-NMR: δ (ppm): 30.9 (CH₃), 118.4, 118.6, 119.5, 123.5, 123.6, 123.7, 127.7, 129.9 (C tert., aromat., ein Signal fehlt aufgrund von Peaküberlappung), 130.1, 133.8 156.4 (C quart., aromat.), 198.0 (C quart., <u>C</u>=O)

 $C_{14}H_{12}O_2$ [212,25]

4-Benzyloxyacetophenon



20 mL Dimethylacetamid (DMA) werden im Eis/Salz-Bad auf -10°C gekühlt und 2,36 g (21 mmol) Kalium-*tert*-butylat zugefügt. 2,72 g (20 mmol) 4-Hydroxyacetophenon, gelöst in wenig DMA, werden zugetropft und unter weiterer Kühlung 30 min. gerührt. 3,42 g (20 mmol) Benzylbromid, gelöst in 15 mL DMA, werden langsam zu der immer noch gekühlten Lösung getropft und einen Tag bei 20°C gerührt. Man gibt die Lösung auf 300 mL Eiswasser, extrahiert viermal mit je 40 mL Diethylether und einmal mit 40 mL Petrolether. Die organische Phase wird über Magnesiumsulfat getrocknet, im Vakuum eingeengt und der Rückstand aus Diethylether/Toluen umkristallisiert. Farblose Kristalle.

Ausbeute:	2,77 g (61%)
Smp.:	94°C; Lit. ²²⁸ : 101-103°C aus Benzen
IR (KBr):	$1673 \text{ cm}^{-1} \text{ (C=O)}$
¹ H-NMR:	δ (ppm): 1.55 (s, 3H, CH ₃), 5.21 (s, 2H, CH ₂), 7.10-7.13 (m,
	2H, aromat.), 7.34-7.47 (m, 5H, aromat.), 7.91-7.94 (m, 2H, aromat.)
¹³ C-NMR:	δ (ppm): 26.3 (CH ₃), 69.4 (CH ₂), 114.5, 115.5, 127.7, 127.9, 128.4, 130.4, 130.6 (C tert., aromat., 2 Signale fehlen aufgrund von Peaküberlappungen), 129.9, 136.4 (C quart., aromat.), 162.1 (C quart., <u>C</u> ar-O), 196.0 (C quart., <u>C</u> =O)
$C_{15}H_{14}O_2$	Ber.[%]: C: 79,62 H: 6,24
[226,27]	Gef.[%]: C: 79,27 H: 6,16

N,O-Dimethyl-2-phenoxy-benzohydroxamsäure



Nach AAV 4 in Anlehnung an Lit.⁹³ aus 12 mmol 2-Phenoxybenzoesäure und 2,44 g (25 mmol) N,O-Dimethylhydroxylamin-hydrochlorid **2i**. Bei Raumtemperatur fast farblose Flüssigkeit.

Ausbeute:	2,9 g (93%)
Brechungsindex:	1,5707
IR (Film):	1654 cm ⁻¹ (Hydroxamsäure-C=O)
¹ H-NMR:	(CDCl ₃), δ (ppm): 3.29 (s, 3H, N-CH ₃), 3.56 (s, 3H, O-CH ₃),
	6.88-7.42 (m, 9H, aromat.)
¹³ C-NMR:	(CDCl ₃), δ (ppm): 23.8 (N-CH ₃), 61.1 (O-CH ₃), 118.3, 119.1,
	123.0, 123.7, 123.8, 128.2, 129.7, 129.8, 130.6 (C tert.,
	aromat.), 127.5, 133.1, 135.0 (C quart., aromat.), 156.8 (C
	quart., Hydroxamsäure-C=O)

$C_{15}H_{15}NO_3$	Ber.[%]: C: 70,02	H: 5,88	N: 5,44
[257,29]	Gef.[%]: C: 69,34	H: 5,91	N: 5,36

6-Chlornicotinsäurechlorid



In Anlehnung an Lit.^{107,229,230} werden 3,14 g (20 mmol) 6-Chlornicotinsäure mit 30 mL Thionylchlorid zwei Stunden rückflußerhitzt. Man engt den Ansatz im Vakuum ein, versetzt den Rückstand zweimal mit je 20 mL Cyclohexan und entfernt erneut das Lösemittel. Man setzt den Rückstand ohne weitere Reinigungsschritte ein.

(6-Chlor-3-pyridyl)methanol



Die Darstellung erfolgt in Anlehnung an Lit.^{106,108}: Das gelbe Säurechlorid **13**, gelöst in 20 mL Diethylether, wird unter Eiskühlung so langsam zu einer Lösung von 6,0 g (160 mmol) Natriumborhydrid in 100 mL Wasser getropft, daß die Temperatur 20°C nicht überschreitet. Man rührt eine Stunde, sättigt die wässrige Phase mit Natriumchlorid und extrahiert sechsmal mit je 40 mL Diethylether. Die vereinigten organischen Phasen werden getrocknet, filtriert und im Vakuum eingeengt. Nach vorsichtigem Neutralisieren mit 2M Salzsäure wird der gebildete, schaumige Niederschlag abgetrennt, in Diethylether gelöst und mit kaltem Wasser gewaschen. Erneutes Trocknen der organischen Phase Öl anfällt.

Ausbeute:	0,8 g (15%)
Smp.:	Lit. ¹⁰⁸ : 39-40°C
IR (Film):	$3309 \text{ cm}^{-1} \text{ (OH)}$
C ₆ H ₆ ClNO	

(2-Chlor-5-chlormethyl)pyridin



In Anlehnung an Lit.²³¹ werden 1,8 g (12,5 mmol) **14** und 3,3 g (27,8 mmol) Thionylchlorid in 20 mL abs. Dichlormethan 2h zum Sieden erhitzt, das Lösemittel und überschüssige Thionylchlorid im Vakuum entfernt und die auskristallisierende Substanz ohne weitere Reinigungsschritte umgesetzt. Ausbeute: ca. 90% Smp. Lit.^{110,231}: keine Angaben IR (KBr): 3049 cm⁻¹, 3004 cm⁻¹, 2962 cm⁻¹ (CH₂), 1106 cm⁻¹ (C-Cl) C₆H₅Cl₂N [162,02]

2-(3,4-Dichlorphenyl)-*N*-(4-ethoxycarbonylphenyl)glyoxylohydroxamsäure



Nach AAV 4 aus 3,5 g (16 mmol) **6h** und 2,9 g (16 mmol) **2a**. Farblose Kristalle aus Diethylether/Petrolether.

4,5 g (74%)
165,7°C
3120 cm^{-1} (OH), 1719 cm^{-1} (Ester-C=O), 1685 cm^{-1} (Keto-
C=O), 1631 cm ⁻¹ (Hydroxamsäure-C=O)
δ (ppm): 1.34 (t, 3H, J = 7.12 Hz, CH ₃), 4.33 (q, 2H, J = 7.12
Hz, CH ₂), 7.87-7.93 (m, 4H, aromat.), 7.99-8.11 (m, 3H,
aromat.), 11.76 (s, 1H, OH)
δ (ppm): 14.1 (CH ₃), 60.7 (CH ₂), 118.3, 129.1, 130.1, 130.2,
131.9, 132.0 (C tert., aromat., ein Signal fehlt aufgrund von
Peaküberlappung), 126.7, 132.6, 138.0, 143.2 (C quart.,
aromat., ein Signal fehlt aufgrund von Peaküberlappung),
164.0, 164.9 (C quart., Ester-C=O und Hydroxam-
säure- <u>C</u> =O), 187.6 (C quart., Keto- <u>C</u> =O)
Ber.[%]: C: 53,42 H: 3,43 N: 3,66 Cl: 18,56
Gef.[%]: C: 53,25 H: 3,49 N: 3,76 Cl: 18,67



Nach AAV 4 aus 440 mg (2 mmol) **6h** und 270 mg (2 mmol) **2b**. Farblose Kristalle aus Diethylether/Petrolether.

Ausbeute:	285 mg (45%)
Smp.:	189,7°C
IR (KBr):	3312 cm^{-1} (OH), 2225 cm^{-1} (C=N), 1684 cm^{-1} (Keto-C=O),
	1660 cm ⁻¹ (Hydroxamsäure-C=O)
¹ H-NMR:	δ (ppm): 7.87-8.20 (m, 7H, aromat.), 11.86 (s, 1H, OH)
¹³ C-NMR:	δ (ppm): 118.8, 124.2, 129.1, 130.3, 132.0, 133.3, 134.1 (C
	tert., aromat.), 107.7 (C quart., <u>C</u> -C≡N), 131.9, 132.6, 138.1,
	143.0 (C quart., aromat.), 118.4 (C quart., C≡N), 164.2 (C
	quart., Hydroxamsäure-C=O), 187.4 (C quart., Keto-C=O)
$C_{15}H_8Cl_2N_2O_3$	Ber.[%]: C: 53,76 H: 2,40 N: 8,36 Cl: 21,16
[335,14]	Gef.[%]: C: 53,81 H: 2,46 N: 9,00 Cl: 20,43

2-(3,4-Dichlorphenyl)-N-(2-fluorphenyl)glyoxylohydroxamsäure



Nach AAV 4 aus 0,54 g (2,5 mmol) **6h** und 0,32 g (2,5 mmol) **2d**. Durchscheinende, farblose Kristalle aus Diethylether/Petrolether.

Ausbeute:	0,52 g (80%)
Smp.:	125,4°C (Zers.)
IR (KBr):	3270 cm^{-1} (OH), 1689 cm^{-1} (Keto-C=O), 1653 cm^{-1}
	(Hydroxamsäure-C=O)
¹ H-NMR:	δ (ppm): 7.37-7.48 (m, 2H, aromat.), 7.52-7.58 (m, 1H,
	aromat.), 7.67 (dt, 1H, J = 1.52/7.60 Hz, aromat.), 7.88-7.94
	(m, 1H, aromat.), 7.98-8.01 (m, 1H, aromat.), 8.11 (d, 1H,
	J = 1.52 Hz, aromat.), 11.34 (s, 0,12H, (Z)-OH), 11.62 (s,
	0,88H, <i>(E)</i> -OH)

¹³ C-NMR:	δ (ppm): 116.4, 116.6, 125.2, 125.3, 127.9, 128.7, 130.2,
	131.1, 132.0 (C tert., aromat.), 126.2, 126.4, 132.3, 132.6,
	138.1, 154.7, 157.2 (C quart., aromat.), 163,9, 164.0 (C
	quart., Hydroxamsäure-C=O), 188.3, 188.9 (C quart., Keto-
	C=O), (Signalaufspaltungen durch Fluor)
C ₁₄ H ₈ Cl ₂ FNO ₃	Ber.[%]: C: 51,25 H: 2,46 N: 4,27 Cl: 21,61
[328,13]	Gef.[%]: C: 51,28 H: 2,55 N: 4,46 Cl: 21,88

2-(3,4-Dichlorphenyl)-N-(2-trifluormethylphenyl)glyoxylohydroxamsäure



Nach AAV 4 aus 2,2 g (10 mmol) **6h** und 1,8 g (10 mmol) **2e**. Farblose Kristalle aus Diethylether/Petrolether.

Ausbeute:	2,3 g (60%)
Smp.:	149,2°C
IR (KBr):	3230 cm^{-1} (OH), 1690 cm^{-1} (Keto-C=O), 1654 cm^{-1}
	(Hydroxamsäure-C=O)
¹ H-NMR:	δ (ppm): 7.73-7.78 (m, 2H, aromat.), 7.88-7.95 (m, 3H,
	aromat.), 7.99 (d, 1H, $J = 8.68$ Hz, aromat.), 8.11 (d, 1H,
	J = 1.52 Hz, aromat.), 11.30 (s, 0,1H, (Z)-OH), 11.54 (s,
	0,9H, <i>(E)</i> -OH)
¹³ C-NMR:	δ (ppm): 127.5, 128.7, 130.3, 130.5, 131.0, 131.9, 134.0 (C
	tert., aromat.), 121.6, 125.9, 132.6, 136.0, 138.1 (C quart.,
	aromat.), 164.8 (C quart., Hydroxamsäure-C=O), 188.7 (C
	quart., Keto- <u>C</u> =O)
$C_{15}H_8Cl_2F_3NO_3$	Ber.[%]: C: 47,64 H: 2,13 N: 3,70 Cl: 18,75
[378,13]	Gef.[%]: C: 47,40 H: 2,19 N: 3,68 Cl: 18,92

2-(4-Benzyloxyphenyl)-N-(4-cyanophenyl)glyoxylohydroxamsäure



16e

Nach AAV 4 aus 385 mg (1,5 mmol) **6c** und 202 mg (1,5 mmol) **2b**. Hellgelbe Kristalle aus Diethylether/Petrolether.

Ausbeute:	350 mg (63%)
Smp.:	196,3°C
IR (KBr):	3400 - 3300 cm ⁻¹ (OH), 2260 cm ⁻¹ (C≡N), 1676 cm ⁻¹ (Keto-
	C=O), 1645 cm ⁻¹ (Hydroxamsäure-C=O)
¹ H-NMR:	δ (ppm): 5.25 (s, 2H, CH ₂), 7.23 (d, 2H, $J = 9.1$ Hz, aromat.),
	7.33-7.43 (m, 3H. aromat.), 7.47 (d, 2H, $J = 7.12$ Hz,
	aromat.), 7.87 (d, 2H, J = 8.64 Hz, aromat.), 7.96 (s, 4H,
	aromat.), 11.67 (s, 1H, OH)
¹³ C-NMR:	δ (ppm): 69.6 (CH ₂), 107.4 (quart., <u>C</u> -C≡N), 115.5, 118.6,
	127.7, 128.0, 128.4, 131.5, 133.2 (C tert., aromat., sechs
	Signale fehlen aufgrund von Peaküberlappungen), 118.5 (C
	quart., C≡N), 124.9, 136.1, 143.3, 163.6, 165.8 (C quart.,
	aromat. und Hydroxamsäure-C=O), 187.8 (C quart., Keto-
	<u>C</u> =O)
$C_{22}H_{16}N_2O_4$	Ber.[%]: C: 70,96 H: 4,33 N: 7,52
[372,38]	Gef.[%]: C: 70,46 H: 4,39 N: 7,45

2-(4-Benzyloxyphenyl)-*N*-(4-ethoxycarbonylphenyl)glyoxylohydroxamsäure



16f

Nach AAV 4 aus 385 mg (1,5 mmol) **6c** und 271,5 mg (1,5 mmol) **2a**. Hellgelbe Kristalle aus Diethylether/Petrolether.

Ausbeute:	289 mg (48%)
Smp.:	133,1°C
R (KBr):	3178 cm^{-1} (OH), 1711 cm ⁻¹ (Ester-C=O), 1675 cm ⁻¹ (Keto-
	C=O), 1651 cm ⁻¹ (Hydroxamsäure-C=O)
¹ H-NMR:	δ (ppm): 1.32 (t, 3H, $J = 7.12$ Hz, CH ₃), 4.34 (q, 2H,
	J = 7.12 Hz, H ₃ C-C <u>H₂</u>), 5.25 (s, 2H, Ph-C <u>H₂</u>), 7.07-8.07 (m,
	13H, aromat.), 11.56 (s, 1H, OH)
$C_{24}H_{21}NO_6$	Ber.[%]: C: 68,73 H: 5,05 N: 3,34
[419,44]	Gef.[%]: C: 67,95 H: 5,10 N: 3.60
H-NMR: C ₂₄ H ₂₁ NO ₆ [419,44]	δ (ppm): 1.32 (t, 3H, $J = 7.12$ Hz, CH ₃), 4.34 (q J = 7.12 Hz, H ₃ C-CH ₂), 5.25 (s, 2H, Ph-CH ₂), 7.07-8.0 13H, aromat.), 11.56 (s, 1H, OH) Ber.[%]: C: 68,73 H: 5,05 N: 3,34 Gef.[%]: C: 67,95 H: 5,10 N: 3.60



Nach AAV 4 aus 245 mg (1 mmol) **6a** und 180 mg (1 mmol) **2a**. Hellbeige Kristalle aus Diethylether/Petrolether.

120 mg (30%)
141,1°C
3350 cm ⁻¹ (OH), 1715 cm ⁻¹ (Ester-C=O), 1680-1650 cm ⁻¹
(br., Hydroxamsäure-C=O und Keto-C=O)
δ (ppm): 1.33 (t, 3H, $J = 7.12$ Hz, CH ₃), 4.33 (q, 2H,
J = 7.12 Hz, CH ₂), 7.92 (d, 2H, $J = 8.65$ Hz, aromat.), 8.07
(d, 2H, $J = 8.65$ Hz, aromat.), 8.18 (s, 1H, Thiophen-H-4),
11.76 (s, 1H, OH)
Ber.[%]: C: 46,41 H: 2,86 N: 3,61 Cl: 18,27 S: 8,26
Gef.[%]: C: 46,40 H: 2,95 N: 3,68 Cl: 18,62 S: 7,96

2-(4,5-Dichlorthien-2-yl)-N-(4-cyanophenyl)glyoxylohydroxamsäure



16h

Nach AAV 4 aus 245 mg (1 mmol) **6a** und 140 mg (1 mmol) **2b**. Hellbeige Kristalle aus Diethylether/Petrolether.

140 mg (41%)
176,8°C
3119 cm ⁻¹ (OH), 2237 cm ⁻¹ (C=N), 1671 cm ⁻¹ (Keto-C=O),
1646 cm ⁻¹ (Hydroxamsäure-C=O)
δ (ppm): 7.96 (s, 4H, aromat.), 8.23 (s, 1H, Thiophen-H-3),
11.84 (s, 1H, OH)
Ber.[%]: C: 45,75 H: 1,76 N: 8,21 Cl: 20,79 S: 9,38
Gef.[%]: C: 46,26 H: 2,04 N: 8,68 Cl: 20,08 S: 8,49
$\underline{\it N-(4-Ethoxy carbonyl phenyl)-2-(4-phenoxyphenyl)glyoxylohydroxams \" aure$



Nach AAV 4 aus 390 mg (1,5 mmol) **6b** und 270 mg (1,5 mmol) **2a**. Farblose Kristalle aus Diethylether/Petrolether.

Ausbeute:	240 mg (40 %)
Smp.:	131,1°C
IR (KBr):	3373 cm^{-1} (OH), 1709 cm ⁻¹ (Ester-C=O), 1672 cm ⁻¹ (Keto-
	C=O), 1640 cm ⁻¹ (Hydroxamsäure-C=O)
¹ H-NMR:	δ (ppm): 1.31 (t, 3H, $J = 7.12$ Hz, CH ₃), 4.29 (q, 2H,
	J = 7.12 Hz, CH ₂), 6.87-6.95 (m, 3H, aromat.), 7.09-7.13
	("t", 1H, <i>J</i> = 7.4/7.4 Hz, aromat.), 7.27-7.37 (m, 3H, aromat.),
	7.68-7.92 (m, 3H, aromat.), 8.05 (d, 2H, $J = 1.52$ Hz,
	aromat.), 8.08 (d, 1H, J = 1.52 Hz, aromat.), 11.44 (s, 1H,
	OH)
13 C-NMR:	δ (ppm): 14.1 (CH ₃), 60.6 (CH ₂), 117.7, 118.3, 119.1, 123.8,
	124.3, 129.7, 129.8, 129.9, 136.7 (C tert., aromat., vier
	Signale fehlen aufgrund von Peaküberlappungen), 123.6,
	125.8, 144.0, 155.1, 157.8 (C quart., aromat.), 165.0, 165.9
	(C quart., Ester- und Hydroxamsäure- <u>C</u> =O), 187.5 (C quart.,
	Keto- <u>C</u> =O)
$C_{23}H_{19}NO_6$	Ber.[%]: C: 68,14 H: 4,72 N: 3,46
[405,41]	Gef.[%]: C: 67,94 H: 4,80 N: 3,50

N-(4-Cyanophenyl)-2-(4-phenoxyphenyl)glyoxylohydroxamsäure



16k

Nach AAV 4 aus 245 mg (1 mmol) **6b** und 135 mg (1 mmol) **2b**. Hellgelbe Kristalle aus Diethylether/Petrolether.

Ausbeute:	126 mg (35%)
Smp.:	119,1°C
IR (KBr):	3169 cm^{-1} (OH), 2228 cm^{-1} (C=N), 1676 cm^{-1} (Keto-C=O),
	1648 cm ⁻¹ (Hydroxamsäure-C=O)

¹ H-NMR:	δ (ppm): 6.82-8.10 (m, 13H, aromat.), 11.54 (s, 1H, OH)
$C_{21}H_{14}N_2O_4$	Ber.[%]: C: 70,39 H: 3,94 N: 7,82
[358,35]	Gef.[%]: C: 70,26 H: 3,92 N: 7,79

N-(4-Cyanophenyl)-2-(4-fluorphenyl)glyoxylohydroxamsäure



Nach AAV 4 aus 670 mg (4 mmol) **6d** und 540 mg (4 mmol) **2b**. Hellgelbe Kristalle aus Diethylether/Petrolether.

Ausbeute:	0,9 g (79%)
Smp.:	177,2°C
IR (KBr):	3250 cm ⁻¹ (breit, OH), 2230 cm ⁻¹ (C=N), 1686 -
	1640 cm ⁻¹ (breite C=O-Bande)
¹ H-NMR:	1. (DMSO-d ₆), δ (ppm): 7.45-7.57 (m, 2H, aromat.), 7.89-
	8.19 (m, 6H, aromat.), 11.81 (s, 1H, OH)
	2. (CDCl ₃), δ (ppm): 7.20-7.24 (m, 3H, aromat.), 7.72-7.74
	(m, 1H, aromat.), 7.84-7.86 (m, 1H, aromat.), 7.97-8.05 (m,
	3H, aromat.)
¹³ C-NMR:	(DMSO-d ₆), δ (ppm): 107.6 (C quart., <u>C</u> -C≡N), 116.6, 116.8,
	118.7, 123.5, 132.2, 132.3, 133.3 (C tert., aromat., ein Signal
	fehlt aufgrund von Peaküberlappung), 118.5 (C quart., C≡N),
	128.7, 133.9, 143.1 (C quart., aromat), 164.7, 167.2 (C quart.,
	Hydroxamsäure- \underline{C} =O und \underline{C}_{ar} -F), 188.0 (C quart., Keto- \underline{C} =O)
$C_{15}H_9FN_2O_3$	Ber.[%]: C: 63,38 H: 3,19 N: 9,85
[284,25]	Gef.[%]: C: 63,54 H: 3,23 N: 10,45

[5-(4-Fluorphenoxy)thien-2-yl]-N-(2-fluorphenyl)glyoxylohydroxamsäure



Nach AAV 4 aus 0,67 g (2,5 mmol) **6p** und 320 mg (2,5 mmol) **2d**. Hellbeige Kristalle aus Ethylacetat/Petrolether.

Ausbeute:0,57 g (61%)Smp.:168,5°C

IR (KBr):	3250 cm^{-1} (OH), 1680-1630 cm ⁻¹ (Keto- und Hydroxamsäure- C=O)
¹ H-NMR:	δ (ppm): 6.78 (m, 1H, Thiophen-H-4), 7.34-7.61 (m, 8H, aromat.) 7.70 (d, 1H, $J = 4.5$ Hz, Thiophen-H-3), 11.46 (s, 1H, OH)
¹³ C-NMR:	δ (ppm): 112.2, 116.3, 116.6, 117.0, 117.2, 121.5, 125.1, 127.8, 137.1 (C tert., aromat., ein Signal fehlt aufgrund von Peaküberlappung), 131.6, 152.6, 154.8 (C quart., aromat., ein Signal fehlt aufgrund von Peaküberlappung), 160.9, 164.0, 172.3, 182.8 (C quart., Keto- und Hydroxamsäure- C=O und C _{ar} -F)
$C_{18}H_{11}F_{2}NO_{4}S$	Ber.[%]: C: 57,60 H: 2,95 N: 3,73 S: 8,54
[375,35]	Gef.[%]: C: 57,29 H: 3,03 N: 3,77 S: 8,75

2-(3,5-Di-*tert*-butyl-4-hydroxyphenyl)-*N*-(4-cyanophenyl)glyoxylohydroxamsäure-Dihydrat



Nach AAV 4 aus 0,7 g (2,5 mmol) **6e** und 0,4 g (3 mmol) **2b**. Hellbeige Kristalle aus Diethylether/n-Hexan.

Ausbeute:	0,27 g (25%)
Smp.:	177°C (Zers.)
IR (KBr):	3610 cm^{-1} (phenol. OH), $3400-3200 \text{ cm}^{-1}$ (Hydroxamsäure-
	OH), 1684 cm^{-1} (Keto-C=O), 1654 cm^{-1} (Hydroxamsäure-
	C=O)
¹ H-NMR:	δ (ppm): 1.38 (s, 18H, CH ₃), 7.65 (s, 2H, aromat.), 7.95 (s,
	4H, aromat.), 8.29 (br. s, 1H, phenol. OH), 11.61 (s, 1H,
	Hydroxamsäure-OH)
¹³ C-NMR:	δ (ppm): 20.7, 29.6 (CH ₃), 34.3 (C quart., <u>C</u> -CH ₃), 107.5 (C
	quart., <u>C</u> -C≡N), 118.7 (C quart., <u>C</u> ≡N), 123.4, 126.0, 127.3,
	129.4, 131.3, 133.5 (C tert., aromat.), 123.7, 138.6, 143.3 (C
	quart., aromat., ein Signal fehlt aufgrund von
	Peaküberlappung), 160.5 (C quart., Car-OH), 166.2 (C quart.,
	Hydroxamsäure- <u>C</u> =O), 188.4 (C quart., Keto- <u>C</u> =O)
$C_{23}H_{26}N_2O_4x2H_2C_5$	DBer.[%]: C: 64,17 H: 7,02 N: 6,51
[430,50]	Gef.[%]: C: 64,30 H: 6,46 N: 7,06

<u>2-(3,5-Di-*tert*-butyl-4-hydroxyphenyl)-*N*-(2-trifluormethylphenyl)glyoxylohydroxamsäure</u>



Nach AAV 4 aus 1,2 g (4,3 mmol) **6e** und 0,89 g (5 mmol) **2e**. Hellbeige Kristalle aus Diethylether/n-Hexan.

enol. OH), 3400-3200 cm ⁻¹ (Hydroxamsäure-
1^{-1} (Keto-C=O), 1652 cm ⁻¹ (Hydroxamsäure-
(s, 18H, CH ₃), 7.62-7.77 (m, 4H, aromat.),
2H, aromat.), 8.25 (breit, phenol. OH), 11.23
kamsäure-OH)
, 29.7 (CH ₃), 34,4 (C quart., C-CH ₃), 126.4,
130.0, 133.8 (C tert., aromat., ein Signal fehlt
Peaküberlappung), 123.7, 136.8, 138.6 (C
t. und CF ₃ , ein Signal fehlt aufgrund von
ing), 160.5 (C quart., C-OH), 166.9 (C quart.,
re- <u>C</u> =O), 189.8 (C quart., Keto- <u>C</u> =O)
3,15 H: 5,99 N: 3,20
2,73 H: 6,44 N: 2,82

2-(2,5-Dichlorphenyl)-*N*-(4-cyanophenyl)glyoxylohydroxamsäure



Nach AAV 4 aus 1,53 g (7 mmol) **6g** und 0,94 g (7 mmol) **2b**. Farblose Kristalle aus Diethylether/Petrolether. Ausbeute: 0,85 g (36%)

169,7°C
3190 cm ⁻¹ (OH), 2230 cm ⁻¹ (CN), 1672 cm ⁻¹ (Keto-C=O),
1639 cm ⁻¹ (Hydroxamsäure-C=O)
δ (ppm): 7.72 (d, 1H, $J = 8.16$ Hz, aromat.), 7.84 (dd, 1H,
J = 2.56/8.64 Hz, aromat.), 7.90-7.98 (m, 5H, aromat.), 11.88
(s, 1H, OH)
(125.8 MHz), δ (ppm): 119.6, 131.8, 134.2, 134.3, 136.3 (C
tert., aromat., zwei Peaks fehlen aufgrund von
Signalüberlappungen), 108.7 (C quart., <u>C</u> -C≡N), 132.9,
133.0, 133.8, 144.3 (C quart., aromat.), 119.4 (C quart.,
\underline{C} =N), 165.2 (C quart., Hydroxamsäure-C=O), 187.6 (C
quart., Keto-C=O)
Ber.[%]: C: 53,76 H: 2,41 N: 8,35 Cl: 21,16
Gef.[%]: C: 53,85 H: 2,51 N: 8,50 Cl: 21,60

2-(2,5-Dichlorphenyl)-*N*-(1-oxo-1,3-dihydroisobenzofuran-6-yl)glyoxylohydroxamsäure



Nach AAV 4 aus 1,1 g (5 mmol) **6g** und 0,83 g (5 mmol) **2f**. Hellgelbe Kristalle aus Dichlormethan/Petrolether.

Ausbeute:	0,41 g (23%)
Smp.:	142,2°C (Zers.)
IR (KBr):	3150 cm^{-1} (OH), 1752 cm^{-1} (Lacton-C=O), 1672 cm^{-1} (Keto-
	C=O), 1635 cm ⁻¹ (Hydroxamsäure-C=O)
¹ H-NMR:	δ (ppm): 5.41 und 5.45 (zwei sich überlagernde Singuletts,
	2H, CH ₂), 7.55-8.15 (m, 6H, aromat.), 11.13 (s, 0,45H, (Z)-
	OH), 11.83 (s, 0,55H, <i>(E)</i> -OH)
¹³ C-NMR:	δ (ppm): 70.33 und 70.36 (E- und Z-CH ₂), 114.9, 123.9,
	125.2, 131.3, 133.7 (C tert., aromat., ein Signal fehlt
	aufgrund Peaküberlappung), 124.2, 130.6, 135.8 (C
	quart., aromat., ein Signal fehlt aufgrund
	Peaküberlappung), 164.0, 170.5 (C quart., Lacton- und
	Hydroxamsäure-C=O), 187.4 (C quart., Keto-C=O),
$C_{16}H_9Cl_2NO_5$	Ber.[%]: C: 52,48 H: 2,48 N: 3,83 Cl: 19,36
[366,16]	Gef.[%]: C: 52,16 H: 2,89 N: 3,94 Cl: 19,15



16r

Nach AAV 4 aus 1,53 g (7 mmol) **6g** und 1,27 g (7 mmol) **2a**. Farblose Kristalle aus Diethylether/Petrolether.

Ausbeute:	1,3 g (48%)
Smp.:	156,9°C (Zers.)
IR (KBr):	3450 cm^{-1} (br., OH), 1720 cm^{-1} (Ester-C=O), 1680 cm^{-1}
	(Keto-C=O), 1660 cm ⁻¹ (Hydroxamsäure-C=O)
¹ H-NMR:	1. (DMSO-d ₆), δ (ppm): 1.34 (t, 3H, $J = 7.12$ Hz, CH ₃), 4.33
	(q, 2H, $J = 7.12$ Hz, CH ₂), 7.71-8.19 (m, 7H,
	aromat.), 11.80 (s, 1H, OH)
	2. (CDCl ₃), δ (ppm): 1.40 (t, 3H, $J = 7.12$ Hz, CH ₃), 4.40 (q,
	2H, J = 7.12 Hz, CH ₂), 7.40-8.22 (m, 7H, aromat.)
¹³ C-NMR:	(125.8 MHz), δ (ppm): 15.0 (CH ₃), 61.6 (CH ₂), 119.1, 131.1,
	131.4, 131.8, 134.2, 136.2 (C tert., aromat., ein Signal fehlt
	aufgrund von Peaküberlappung), 123.9, 128.8, 133.7, 137.0,
	144.5 (C quart., aromat.), 165.9, 167.2 (C quart., Ester- und
	Hydroxamsäure-C=O), 187.8 (C quart., Keto- <u>C</u> =O)
$C_{17}H_{13}Cl_2NO_5$	Ber.[%]: C: 53,42 H: 3,43 N: 3,66 Cl: 18,55
[382,2]	Gef.[%]: C: 54,02 H: 3,64 N: 4,05 Cl: 17,83

2-(3-Brom-4-fluorphenyl)-N-(4-ethoxycarbonylphenyl)glyoxylohydroxamsäure



Nach AAV 4 aus 0,99 g (4 mmol) **6k** und 0,72 g (4 mmol) **2a**. Hellgelbe Kristalle aus Diethylether/Petrolether.

Ausbeute:	0,74 g (45%)
Smp.:	153,2°C
IR (KBr):	3350 cm^{-1} (OH), 1715 cm^{-1} (Ester-C=O), 1689 cm^{-1}
	(Keto-C=O), 1636 cm ⁻¹ (Hydroxamsäure-C=O)

¹ H-NMR:	δ (ppm): 1.34 (t, 3H, J = 7.12 Hz, CH ₃), 4.33 (q, 2H, J = 7.12
	Hz, CH ₂), 7.64 (,,t", 1H, $J = 8.64/8.64$ Hz, aromat.), 7.93 (d,
	2H, J = 8.64 Hz, aromat.), 7.98-8.03 (m, 1H, aromat.), 8.07
	(d, 1H, $J = 9.16$ Hz, aromat.), 8.21 (dd, 1H, $J = 2.04/6.64$ Hz,
	aromat.), 11.74 (s, 1H, OH)
¹³ C-NMR:	δ (ppm): 14.1 (CH ₃), 60.7 (CH ₂), 117.9, 118.1, 118.3, 130.0,
	131.3, 134.1 (C tert., aromat., ein Signal fehlt aufgrund von
	Peaküberlappung), 126.7, 131.3, 143.2 (C quart., aromat.,
	zwei Signale fehlen aufgrund von Peaküberlappungen),
	164.1, 164.9 (C quart., Ester- und Hydroxamsäure-C=O),
	187.1 (C quart., Keto-C=O)
C ₁₇ H ₁₃ BrFNO ₅	Ber.[%]: C: 49,78 H: 3,19 N: 3,41
[419,19]	Gef.[%]: C: 49,80 H: 3,27 N: 3,59

 $\underline{2-(3-Brom-4-fluor phenyl)}-N-(4-cyanophenyl)glyoxylohydroxams \" aure$



Nach AAV 4 aus 0,5 g (2 mmol) **6k** und 0,27 g (2 mmol) **2b**. Hellgelbe Kristalle aus Diethylether/Petrolether.

Ausbeute:	480 mg (50%)
Smp.:	152,1°C
IR (KBr):	3322 cm^{-1} (OH), 2227 cm^{-1} (C=N), 1690 cm^{-1} (Keto-C=O),
	1675 cm ⁻¹ (Hydroxamsäure-C=O)
¹ H-NMR:	δ (ppm): 7.54-8.25 (m, 7H, aromat.), 11.84 (s, 1H, OH)
¹³ C-NMR:	δ (ppm): 117.9, 118.1, 118.8, 131.4, 131.5, 133.2, 134.2 (C
	tert., aromat.), 107.7 (C quart., <u>C</u> -C=N), 118.5 (C quart.,
	<u>C</u> ≡N), 133.9, 143.0 (C quart., aromat., zwei Signale fehlen
	aufgrund von Peaküberlappungen), 164.4 (C quart.,
	Hydroxamsäure- <u>C</u> =O), 187.0 (C quart., Ar- <u>C</u> =O)
$C_{15}H_8BrFN_2O_3$	Ber.[%]: C: 49,61 H: 2,22
[163,14]	Gef.[%]: C: 49,50 H: 2,54

2-(3-Chlor-4-fluorphenyl)-N-(4-ethoxycarbonylphenyl)glyoxylohydroxamsäure



Nach AAV 4 aus 2,2 g (10 mmol) **6i** und 1,8 g (10 mmol) **2a**. Hellbeige Kristalle aus Diethylether/n-Hexan.

Ausbeute:	0,68 g (32%)
Smp.:	156,6°C
IR (KBr):	3240 cm ⁻¹ (OH), 1700 - 1660 cm ⁻¹ (Ester - und Keto-C=O),
	1650 cm ⁻¹ (Hydroxamsäure-C=O)
¹ H-NMR:	δ (ppm):): 1.34 (t, 3H, $J = 7.12$ Hz, CH ₃), 4.33 (q, 2H,
	J = 7.12 Hz, CH ₂), 7.68 (,,t", 1H, $J = 8.64/8.64$ Hz, aromat.),
	7.92-7.99 (m, 3H, aromat.), 8.07 (d, 2H, $J = 9.16$ Hz,
	aromat.), 8.14 (dd, 1H, J = 2.50/7.12 Hz, aromat.), 11.75 (s,
	1H, OH)
¹³ C-NMR:	δ (ppm): 14.1 (CH ₃), 60.7 (CH ₂), 118.1, 118.3, 130.0, 130.8,
	131.2 (C tert., aromat.), 120.0, 126.7, 143.2 (C quart.,
	aromat., zwei Signale fehlen aufgrund von
	Peaküberlappungen), 164.1, 164.9 (C quart., Ester- und
	Hydroxamsäure- <u>C</u> =O), 187.0 (C quart., Keto- <u>C</u> =O)
C ₁₇ H ₁₃ ClFNO ₅	Ber.[%]: C: 55,82 H: 3,58 N: 3,83
[365,74]	Gef.[%]: C: 55,82 H: 3,73 N: 3,82

Röntgenstrukturanalyse von **16***u*:

DiffraktometerHilger & Watts (Y290)KristallsystemmonoklinMeßtemperatur293 KR-Wert6.75%Zellvolumen [ų]807.68(93)GraphischeDarstellung: "Diamont-Visual Crystal Structure InformationsSystem" der Firma "CRYSTALL IMPACT", Postfach 1251, D-53002 Bonn.

N-(4-Ethoxycarbonylphenyl)-2-(3,4-difluorphenyl)glyoxylohydroxamsäure



16v

Nach AAV 4 aus 1,9 g (10 mmol) 61 und 1,8 g (10 mmol) 2a. Hellbeige Kristalle aus Diethylether/n-Hexan.

Ausbeute:	2,1 g (61%)
Smp.:	144,9°C
IR (KBr):	3240 cm ⁻¹ (OH), 1700-1660 cm ⁻¹ (breite Bande, Ester-, Keto-
	und Hydroxamsäure-C=O)
¹ H-NMR:	δ (ppm): 1.34 (t, 3H, $J = 7.12$ Hz, CH ₃), 4.33 (q, 2H,
	J = 7.12 Hz, CH ₂), 7.68-7.77 (m, 1H, aromat.), 7.80-7.84 (m,
	1H, aromat.), 7.93 (d, 2H, J = 9.16 Hz, aromat.), 7.98-8.04
	(m, 1H, aromat.), 8.07 (d, 2H, <i>J</i> = 8.64 Hz, aromat.), 11.75 (s,
	1H, OH)
¹³ C-NMR:	δ (ppm): 117.6, 118.3, 118.8, 119.0, 130.0 (C tert., aromat.,
	zwei Signale fehlen aufgrund von Peaküberlappungen),
	126.7, 127.5, 143.2 (C quart., aromat., zwei Signale fehlen
	aufgrund von Peaküberlappungen), 164.2, 164.9 (C quart.,
	Ester- und Hydroxamsäure- <u>C</u> =O), 187.4 (C quart., Ar- <u>C</u> =O)
$C_{17}H_{13}F_2NO_5$	Ber.[%]: C: 58,46 H: 3,75 N: 4,01
[349,29]	Gef.[%]: C: 58,86 H: 3,97 N: 4,38

N-(4-Cyanophenyl)-2-(3,4-difluorphenyl)glyoxylohydroxamsäure



Nach AAV 4 aus 0,75 g (4 mmol) **6l** und 0,54 g (4 mmol) **2b**. Farblose Kristalle aus Diethylether/Petrolether.

2	
Ausbeute:	0,85 g (70%)
Smp.:	240,7°C
IR (KBr):	3316 cm^{-1} (OH), 2222 cm^{-1} (C=N), 1684 cm^{-1} (Keto-C=O),
	1678 cm ⁻¹ (Hydroxamsäure-C=O)
¹ H-NMR:	δ (ppm): 7.67-7.73 (m, 1H, aromat.), 7.80-7.85 (m, 1H,
	aromat.), 7.97 (s, 4H, aromat.), 8.00-8.10 (m, 1H, aromat.),
	11.83 cm^{-1} (s, 1H, OH)
¹³ C-NMR:	δ (ppm): 118.8, 119.0, 123.4, 133.2 (C tert., aromat., drei
	Signale fehlen aufgrund von Peaküberlappungen), 107.7 (C
	quart., <u>C</u> -C≡N), 118.4 (C quart., <u>C</u> ≡N), 133.6, 133.9, 143.1
	(C quart., aromat., ein Signal fehlt aufgrund von Peaküber-
	lappung), 164.0 (Hydroxamsäure-C=O), 187.3 (Keto-C=O)

$C_{15}H_8FN_2O_3$	Ber.[%]: C: 59,61	H: 2,67	N: 9,27
[302,24]	Gef.[%]: C: 59,60	H: 2,78	N: 9,44

2-(4-Cyanophenyl)-N-(4-ethoxycarbonylphenyl)glyoxylohydroxamsäure



Nach AAV 4 aus 2,5 g (14,3 mmol) **6n** und 2,7 g (15 mmol) **2a**. Farblose Kristalle aus Diethylether/Petrolether.

Ausbeute:	3,32 g (71%)
Smp.:	124°C
IR (KBr):	3500 cm^{-1} und 3230 cm^{-1} (OH), 2231 cm^{-1} (C=N), 1700-
	1660 cm ⁻¹ (Keto-, Hydroxamsäure- und Ester-C=O)
¹ H-NMR:	δ (ppm): 1.31-1.36 (dt, 3H, (<i>E</i>)- und (<i>Z</i>)-CH ₃), 4.29-4.38 (dq,
	2H, (E)- und (Z)-CH ₂), 7.82-8.13 (m, 8H, aromat), 11.10 (s,
	0,25H, (Z)-OH), 11.81 (s, 0,75H, (E)-OH)
¹³ C-NMR:	δ (ppm): 14.1 (CH ₃), 60.7 (CH ₂), 118.3, 128.8, 129.5, 129.7,
	130.1, 131.9, 133.4 (C tert., aromat., ein Signal fehlt
	aufgrund von Peaküberlappungen), 116.5 (C quart., <u>C</u> -C≡N),
	116.8 (C quart., <u>C</u> ≡N), 126.4, 135.1, 143.1 (C quart.,
	aromat.), 164.0, 164.9 (C quart., Ester- und Hydroxamsäure-
	<u>C</u> =O), 188.7 (C quart., Keto- <u>C</u> =O)
$C_{18}H_{14}N_2O_5$	Ber.[%]: C: 63,90 H: 4,17 N: 8,28
[338,32]	Gef.[%]: C: 63,94 H: 4,29 N: 8,32

2-(4-Chlor-3-methylphenyl)-*N*-(4-ethoxycarbonylphenyl)glyoxylohydroxamsäure



Nach AAV 4 aus 1,98 g (10 mmol) **6m** und 1,81 g (10 mmol) **2a**. Farblose Kristalle aus Ethylacetat/Petrolether. Rf-Wert: 0,7 (Laufmittel Dichlormethan/ Ethylacetat 9:1).

Ausbeute: 2,3 g (63%)

170,9°C
3400-3200 cm ⁻¹ (OH), 1711-1655 cm ⁻¹ (br., Ester-, Keto- und
Hydroxamsäure-C=O),
δ (ppm): 1.34 (t, 3H, $J = 7.12$ Hz, CH ₃ -CH ₂), 2.43 (s, 2,4H,
(E)-CH ₃ -Ar), 2.45 (s, 0,6H, (Z)-CH ₃ -Ar), 4.33 (q, 2H,
J = 7.12 Hz, CH ₂), 7.63 (d, 0,2H, $J = 8.12$ Hz, (Z)-aromat.),
7.68 (d, 0,8H, <i>J</i> = 8.12 Hz, (<i>E</i>)-aromat.), 7.73-7.82 (m, 1,2H,
aromat.), 7.87 (d, 0,2H, J = 1.52 Hz, (Z)-aromat.), 7.91 (d,
0,8H, $J = 1.52$ Hz, (<i>E</i>)-aromat.), 7.93 (d, 1,6H, $J = 9.12$ Hz,
(<i>E</i>)-aromat.), 8.00 (d, 0,4H, $J = 9.12$ Hz, (<i>Z</i>)-aromat.), 8.07
(d, 1.8H, J = 8.64 Hz, aromat.), 11.57 (s, 0,2H, (Z)-OH),
11.70 (s, 0,8H, (<i>E</i>)-OH)
δ (ppm): 14.1 (<u>CH</u> ₃ -CH ₂), 19.4 ((<i>E</i>)- <u>C</u> H ₃ -Ar), 20.0 ((<i>Z</i>)- <u>C</u> H ₃ -
Ar), 60.7 (CH ₂), 118.2, 126.6, 128.2, 130.0, 130.1, 131.2,

Ar), 60.7 (CH₂), 118.2, 126.6, 128.2, 130.0, 130.1, 131.2, 132.2 (C tert., aromat.), 130.8, 137.1, 140.3, 143.3 (C quart., aromat., ein Signal fehlt aufgrund von Peaküberlappung), 164.8, 164.9 (C quart., Ester- und Hydroxamsäure- \underline{C} =O), 188.8 (C quart., Keto- \underline{C} =O) CroHerCINO-Ber [%]: C: 59.76 H: 4.46 N: 3.87 Cl: 9.80

$C_{18}H_{16}CINO_5$	Ber.[%]: C: 59,76	H: 4,46	N: 3,87	Cl: 9,80
[361,78]	Gef.[%]: C: 59,44	H: 4,42	N: 3,85	Cl: 9,22

2,4-Dichlor-N-(4-ethoxycarbonylphenyl)benzohydroxamsäure



Nach AAV 4 aus 1,53 g (7 mmol) **6f** und 1,3 g (7 mmol) **2a**. Farblose Kristalle aus Diethylether/Petrolether.

Ausbeute:	1,70 g (66%)
Smp.:	154,3°C
IR (KBr):	3440 cm^{-1} (br., OH), 1715 cm ⁻¹ (Ester-C=O), 1639 cm ⁻¹
	(Hydroxamsäure-C=O)
¹ H-NMR:	1. (DMSO-d ₆), δ (ppm): 1.33 (t, 3H, $J = 7.12$ Hz, CH ₃),
	4.32 (q, 2H, <i>J</i> = 7.12 Hz, CH ₂), 7.54 (s, 2H, aromat.), 7.72 (s,
	1H, aromat.), 7.85-8.03 (m, 4H, aromat.), 11.03 (s, 1H, OH)
	2. (CDCl ₃), δ (ppm): 1.38 (t, 3H, $J = 7.12$ Hz, CH ₃), 4.35 (q,
	2H, $J = 7.12$ Hz, CH ₂), 7.36 (s, 2H, aromat.), 7.94 (m, 5H,
	aromat.), 9.12 (br. s, 1H, OH)
13 C-NMR:	δ (ppm): 14.1 (CH ₃), 60.6 (CH ₂), 127.2, 128.7, 129.8 (C tert.,
	aromat., aufgrund von Peaküberlappungen fehlen Signale),

	130.5, 144.5, (C quart., aufgrund von Peaküberlappungen
	fehlen Signale), 165.0 (C quart., Hydroxamsäure-C=O)
$C_{16}H_{13}Cl_2O_4$	Ber.[%]: C: 54,25 H: 3,70 N: 3,95 Cl: 20,02
[354,19]	Gef.[%]: C: 54,00 H: 3,74 N: 4,01 Cl: 19,53

2,4-Dichlor-N-(4-cyanophenyl)benzohydroxamsäure



Nach AAV 4 aus 1,53 g (7 mmol) **6f** und 0,94 g (7 mmol) **2b**. Hellorange Kristalle aus Diethylether/Petrolether.

Ausbeute:	1,4 g (65%)
Smp.:	192,1°C
IR (KBr):	3320 cm^{-1} (OH), 2225 cm^{-1} (C=N), 1639 cm^{-1} (C=O)
¹ H-NMR:	δ (ppm): 7.53-8.14 (m, 7H, aromat.), 11.13 (s, 1H, OH)
¹³ C-NMR:	(125.75 MHz), δ (ppm): 121.3, 124.4, 128.2, 129.7, 130.4,
	133.9, 134.8 (C tert., aromat.), 108.0, 131.5, 135.4, 139.1,
	142.7 (C quart., aromat.), 119.7 (C quart., C≡N), 166.2
	(C quart., Hydroxamsäure-C=O)
$C_{14}H_8Cl_2N_2O_2$	Ber.[%]: C: 54,75 H: 2,63 N: 9,12
[307,14]	Gef.[%]: C: 54,43 H: 2,88 N: 9,50

4-Chlor-N-(4-ethoxycarbonylphenyl)-3-methylbenzohydroxamsäure



Nach AAV 4 aus 1,98 g (10 mmol) **6m** und 1,81 g (10 mmol) **2a**. Farblose Kristalle aus Ethylacetat/Petrolether. Rf-Wert: 0,5 (Laufmittel Dichlormethan/ Ethylacetat 9:1).

Ausbeute:0,34 g (10 %)Smp.:124,4°C

IR (KBr):	3250 cm^{-1} (OH), 1710 cm ⁻¹ (Ester-C=O), 1630 cm ⁻¹
	(Hydroxamsäure-C=O)
¹ H-NMR:	1. SOFORTVERMESSUNG, δ (ppm): 1.33 (t, 3H, $J =$
	$7 12 H_7 CH CH) 2 27 (s 2H CH Ar) 4 21 (a 2H)$

	7.12 Hz, CH_3 -CH ₂), 2.37 (s, 3H, CH_3 -Ar), 4.31 (q, 2H,
	J = 7.12 Hz, CH ₂), 7.44-7.58 (m, 2H, aromat.), 7.69 (s, 1H,
	aromat.), 7.80 (d, 2H, J = 8.64 Hz, aromat.), 7.79 (d, 2H,
	J = 8.64 Hz, aromat.), 10.97 (s, 1H, OH)
	2. KEINE SOFORTVERMESSUNG, δ (ppm): 1.30 (t, 1,8H,
	$J = 7.12 \text{ Hz}, (Z)-CH_3-CH_2), 1.33 (t, 1,2H, J = 7.12 \text{ Hz}, (E)-$
	CH ₃ -CH ₂), 2.38 (s, 1.2H, (E)-CH ₃ -Ar), 2.44 (s, 1,8H, (Z)-
	CH_3 -Ar), 4.27 (q, 0,8H, $J = 7.12$ Hz, (<i>E</i>)-CH ₃ -CH ₂), 4.32 (q,
	1,2H, $J = 7.12$ Hz, (Z)-CH ₃ -C <u>H₂</u>), 7.03 (d, 1H, $J = 8.64$ Hz,
	aromat.), 7.49-7.54 (m, 0,55H, aromat.), 7.65 (d, 0,45H,
	J = 8.64 Hz, aromat.), 7.79-8.08 (m, 5H, aromat.), 10.76 (s,
	0,55H, (Z)-OH), 10.97 (s, 0,45H, (E)-OH)
¹³ C-NMR:	KEINE SOFORTVERMESSUNG; δ (ppm): 14.1, 14.2 (<u>C</u> H ₃ -
	CH ₂), 19.4 (<u>C</u> H ₃ -Ar), 60.2, 60.6 (CH ₂), 112.8, 119.8, 127.5,
	128.3, 129.6, 130.4, 131.0, 131.7 (C tert., aromat), 122.6,
	125.8, 133.9, 136.7, 145.5, 151.7 (C tert., aromat.), 164.3,
	165.1, 165.3, 167.6 (C quart., Ester- und Hydroxamsäure-
	\underline{C} =O), Signalverdopplung aufgrund von <i>E</i> / <i>Z</i> -Isomerie
C ₁₇ H ₁₆ ClNO ₄	Ber.[%]: C: 61,18 H: 4,83 N: 4,20 Cl: 10,62
[333,78]	Gef.[%]: C: 60,68 H: 4,83 N: 4,20 Cl: 10,49

2-(3,4-Dichlorphenyl)-N,O-dimethylglyoxylohydroxamsäure



Nach AAV 4 aus 1,0 g (4,6 mmol) **6h** und 0,45 g (4,6 mmol) *N,O*-Dimethylhydroxylamin-hydrochlorid. Farblose Prismen aus Diethylether/Dichlormethan.

Ausbeute:	0,94 g (80%)
Smp.:	102,4°C
IR (KBr):	1680 cm^{-1} (Keto-C=O), 1658 cm^{-1} (Hydroxamsäure-C=O)
¹ H-NMR:	1. (DMSO-d ₆), δ (ppm): 3.34 (s, 3H, N-CH ₃), 3.60 (s, 3H, O-
	CH ₃), 7.83 (dd, 1H, $J = 2.04/8.16$ Hz, aromat.), 7.91 (d, 1H,
	J = 8.16 Hz, aromat.), 8.06 (d, 1H, $J = 2.04$ Hz, aromat.)

	2. (CDCl ₃), δ (ppm): 3.36 (s, 3H, N-CH ₃), 3.67 (s, 3H, O-
	CH ₃), 7.59 (d, 1H, $J = 8.64$ Hz, aromat.), 7.73 (dd, 1H,
	<i>J</i> = 2.04/8.64 Hz, aromat.), 7.99 (d, 1H, <i>J</i> = 2.04 Hz, aromat.)
¹³ C-NMR:	1. (DMSO-d ₆), δ (ppm): 31.2 (N-CH ₃), 61.9 (O-CH ₃), 129.0,
	130.1, 131.8 (C tert., aromat.), 132.2, 132.6, 138.1 (C quart.,
	aromat.), 165.0 (C quart., Hydroxamsäure- <u>C</u> =O), 188.9 (C
	quart., Keto-C=O)
	2. (CDCl ₃), δ (ppm): 31.5 (N-CH ₃), 62.2 (O-CH ₃), 128.3,
	131.0, 131.1 (C tert., aromat.), 132.5, 133.8, 139.4 (C quart.,
	aromat.), 166.2 (Hydroxamsäure- <u>C</u> =O), 188.5 (Keto- <u>C</u> =O)
$C_{10}H_9Cl_2NO_3$	Ber.[%]: C: 45,83 H: 3,50 N: 5,43 Cl: 27,05
[262,09]	Gef.[%]: C: 45,73 H: 3,48 N: 5,42 Cl: 27,18

N,O-Dimethyl-2-(4-tolyl)glyoxylohydroxamsäure



Nach AAV 4 aus 2,46 g (15 mmol) **60** und 1,45 g (15 mmol) N,O-Dimethylhydroxylamin-hydrochlorid **2i**. Farblose Kristalle aus Diethylether.

Ausbeute:	2,4 g (78%)
Smp.:	114,8°C; Lit. ⁹⁶ : 115-117°C
IR (KBr):	1675 cm ⁻¹ (Keto-C=O), 1654 cm ⁻¹ (Hydroxamsäure-C=O)
¹ H-NMR:	δ (ppm): 2.41 (s, 3H, C <u>H</u> ₃ -Ph), 3.30 (s, 3H, N-CH ₃), 3.57 (s,
	3H, O-CH ₃), 7.42 (d, 2H, J = 8.12 Hz, aromat.), 7.75 (d, 2H,
	J = 8.12 Hz, aromat.)
¹³ C-NMR:	δ (ppm): 21.3 (<u>C</u> H ₃ -Ph), 31.0 (N- <u>C</u> H ₃), 61.7 (O- <u>C</u> H ₃), 129.0,
	129.8 (C tert., aromat., zwei Signale fehlen aufgrund von
	Peaküberlappungen), 129.7, 145.9 (C quart., aromat.), 166.4
	(C quart., Hydroxamsäure- <u>C</u> =O), 190.2 (C quart., Keto- <u>C</u> =O)
$C_{11}H_{13}NO_3$	Ber.[%]: C: 63,74 H: 6,33 N: 6,76
[207,13]	Gef.[%]: C: 63,82 H: 6,45 N: 6,83

N-Methyl-2-(4-tolyl)glyoxylohydroxamsäure



Nach AAV 4 aus 1,64 g (10 mmol) **60** und 0,84 g (10 mmol) *N*-Methylhydroxylamin-hydrochlorid. Farblose Nadeln aus Dichlormethan/Ethylacetat.

Ausbeute:	1,65 g (8/%)	
Smp.:	90°C	
IR (KBr):	3260 cm^{-1} (OH), 1663 cm^{-1} (Keto-C=O), 1646 c	m^{-1}
	(Hydroxamsäure-C=O)	
¹ H-NMR:	δ (ppm): 2.33 (s, 3H, Ph-CH ₃), 3.27 (s, 3H, N-CH ₃), 7.21	(d,
	1H, $J = 8.16$ Hz, aromat.), 7.53 (d, 1H, $J = 8.16$ Hz, aroma	at.),
	7.73 (d, 1H, $J = 8.16$ Hz, aromat.), 9.92 (s, 1H, OH); [((E)-
	Isomer]	
¹³ C-NMR:	δ (ppm): 20.8, (Ph-CH ₃), 34.9 (N-CH ₃), 128.13, 128.	.35,
	128.9, 129.6 (C tert., aromat.), 130.1, 145.3 (C qua	art.,
	aromat.), 165.6 (C quart., Hydroxamsäure-C=O), 191.4	(C
	quart., Keto-C=O)	
$C_{10}H_{11}NO_3$	Ber.[%]: C: 62,17 H: 5,74 N: 7,25	
[193,19]	Gef.[%]: C: 62,32 H: 5,84 N: 7,29	

O-Methyl-2-(4-tolyl)glyoxylohydroxamsäure



Nach AAV 4 aus 0,49 g (3 mmol) **60** und 250 mg (3 mmol) *O*-Methyl-hydroxylamin-hydrochlorid. Nach säulenchromatographischer Reinigung (Fließmittel Dichlormethan/Ethylacetat 9:1) erhält man farblose Kristalle aus Dichlormethan/n-Hexan.

Ausbeute:	415 mg (72%)		
Smp.:	79,5°C		
IR (KBr):	3208 cm^{-1} (NH),	1685 cm ⁻¹ (Keto-C=O),	1666 cm^{-1}
	(Hydroxamsäure-C	=0)	

¹ H-NMR:	δ (ppm): 2.41 (s, 3H, Ph-CH ₃), 3.75 (s, 3H, O-CH ₃), 7.41 (d,
	2H, J = 8.12 Hz, aromat.), 7.89 (d, 2H, J = 8.12 Hz, aromat.),
	12.16 (s, 1H, NH)
¹³ C-NMR:	δ (ppm): 21.3 (Ph-CH ₃), 64.8 (O-CH ₃), 125.6, 129.0, 129.8,
	130.2 (C tert., aromat.), 130.5 (C quart., aromat.), 145.8 (C
	quart., <u>Car</u> -CH ₃), 164.2 (C quart., Hydroxamsäure-C=O),
	188.7 (C quart., Keto-C=O)
$C_{10}H_{11}NO_3$	Ber.[%]: C: 62,17 H: 5,74 N: 7,25
[193,19]	Gef.[%]: C: 62.68 H: 5.81 N: 6.89

N,O-Dimethyl-2-(4-tolyl)acetohydroxamsäure



Nach AAV 4 aus 2,9 g (19 mmol) 4-Tolylessigsäure und 1,9 g (19 mmol) N,O-Dimethylhydroxylamin-hydrochlorid. Farbloses Öl. Substanz ist in Lit.²³² erwähnt.

Ausbeute:	3,42 g (93%)
IR (Film):	1662 cm ⁻¹ (Hydroxamsäure-C=O)
¹ H-NMR:	(CDCl ₃); δ (ppm): 2.30 (s, 3H, C <u>H</u> ₃ -Ph), 3.16 (s, 3H, N-CH ₃),
	3.58 (s, 3H, O-CH ₃), 3.72 (s, 2H, CH ₂), 7.09-7.18 (m, 4H,
	aromat.)
¹³ C-NMR:	(CDCl ₃); δ (ppm): 21.0 (<u>C</u> H ₃ -Ph), 32.1 (N-CH ₃), 38.9 (CH ₂),
	61.2 (O-CH ₃), 128.7, 128.8, 129.1, 129.2 (C tert., aromat.),
	131.9, 135.4 (C quart., aromat.), 171.5 (C=O)
$C_{11}H_{15}NO_2$	Ber.[%]: C: 68,37 H: 7,82 N: 7,25
[193,25]	Gef.[%]: C: 67,84 H: 7,57 N: 6,98

O-Methyl-2-(4-tolyl)acetohydroxamsäure



Nach AAV 4 aus 3,3 g (22 mmol) 4-Tolylessigsäure und 1,8 g (22 mmol) *O*-Methylhydroxylamin-hydrochlorid. Farblose Kristalle aus Diethylether.

Ausbeute:	3,4 g (90%)
Smp.:	82,5°C; Lit. ²³³ : 91.5-92°C
IR (KBr):	3222 cm^{-1} (NH), 1660 cm ⁻¹ (C=O)
¹ H-NMR:	1. (DMSO-d ₆), δ (ppm): 2.26 (s, 3H, C <u>H</u> ₃ -Ph), 3.22 (s, 2H,
	CH ₂), 3.57 (s, 3H, O-CH ₃), 7.10-7.14 (m, 4H, aromat.), 11.22
	(s, 1H, NH)
	2. (CDCl ₃), δ (ppm): 2.33 (s, 3H, C <u>H</u> ₃ -Ph), 3.46 (s, 2H, CH ₂),
	3.70 (s, 3H, O-CH ₃), 7.12-7.16 (m, 4H, aromat.)
¹³ C-NMR:	1. (DMSO-d ₆), δ (ppm): 20.5 (<u>C</u> H ₃ -Ph), 40.2 (CH ₂), 63.1 (O-
	CH ₃), 128.6, 129.1 (C tert. aromat., zwei Signale fehlen
	aufgrund von Peaküberlappungen), 132.0, 135.5 (C quart.,
	aromat.), 167.0 (C quart., C=O)
	2. (CDCl ₃), δ (ppm): 21.1 (<u>C</u> H ₃ -Ph), 40.7 (CH ₂), 64.3 (O-
	CH ₃), 129.1, 129.6 (C tert., aromat., zwei Signale fehlen
	aufgrund von Peaküberlappungen), 130.7, 137.1 (C quart.,
	aromat.), 175.5 (C=O)
$C_{10}H_{13}NO_2$	Ber.[%]: C: 67,02 H: 7,31 N: 7,82
[179,22]	Gef.[%]: C: 66,75 H: 7,21 N: 7,21

<u>N-Methyl-2-(4-tolyl)acetohydroxamsäure</u>



Nach AAV 4 aus 1,5 g (10 mmol) 4-Tolylessigsäure und 0,84 g (10 mmol) N-Methylhydroxylamin-hydrochlorid **2h**. Farblose Kristalle aus Dichlormethan/ n-Hexan.

Ausbeute:	1,43 g (80%)
Smp.:	59°C
IR (KBr):	3174 cm^{-1} (OH), 1620 cm ⁻¹ (C=O)
¹ H-NMR:	1. (DMSO-d ₆), δ (ppm): 2.26 (s, 3H, C <u>H</u> ₃ -Ph), 3.09 (s, 3H, N-
	CH ₃), 3.64 (s, 2H, CH ₂),7.09 (m, 4H, aromat.), 9.95 (s, 1H,
	OH)
	2. (CDCl ₃), δ (ppm): 2.32 (s, 3H, C <u>H</u> ₃ -Ph), 3.15 (s, 1,3H, (<i>E</i>)-
	N-CH ₃), 3.32 (s, 1,7H, (Z)-N-CH ₃), 3.64 (s, 1,13H, (Z)-CH ₂),
	3.69 (s, 0,87H, (<i>E</i>)-CH ₂), 7.12 (m, 4H, aromat.), 8.24 (breites
	Signal für OH)

¹³ C-NMR:	1. (DMSO-d ₆), δ (ppm): 20.5 (<u>C</u> H ₃ -Ph), 35.7 (N-CH ₃), 37.8
	(CH ₂), 128.6, 129.2 (C tert., aromat. zwei Signale fehlen
	aufgrund von Peaküberlappung), 132.7, 135.1 (C quart.,
	aromat.), 170.4 (C=O)
	2. (CDCl ₃), δ (ppm): 21.0 (<u>C</u> H ₃ -Ph), 36.2 (N-CH ₃), 38.1 [(Z)-
	CH ₂], 39.1 [(<i>E</i>)-CH ₂], 128.5, 129.2, 129.4, 129.6 (C tert.,
	aromat.), 131.8, 137.0 (C quart., aromat.), 165.5 [C quart.,
	(<i>E</i>)-C=O), 172.8 [C quart., (<i>Z</i>)-C=O]
$C_{10}H_{13}NO_2$	Ber.[%]: C: 67,02 H: 7,31 N: 7,82
[179,22]	Gef.[%]: C: 67,01 H: 7,10 N: 7,83

N-(4-Cyanophenyl)-2-(4-fluorphenyl)-2-methoxyimino-acetohydroxamsäure



Nach AAV 6 aus 0,37 g (1,3 mmol) **16l** und 0,15 g (1,8 mmol) *O*-Methylhydroxylamin-hydrochlorid. Hellbeige Kristalle aus Diethylether/Ethylacetat.

Ausbeute:	246 mg (60%)
Smp.:	161,5°C
IR (KBr):	3245 cm^{-1} (OH), 2229 cm^{-1} (C=N), 1676 cm^{-1} , 1656 cm^{-1}
	(Hydroxamsäure-C=O und C=N)
¹ H-NMR:	δ (ppm): 3.94 (s, 3H, <u>C</u> H ₃), 7.29-7.33 (m, 2H, aromat.), 7.59-
	7.63 (m, 2H, aromat.), 7.91-7.99 (m, 4H, aromat.), 11.36 (s,
	1H, OH)
13 C-NMR:	δ (ppm): 62.5 (CH ₃), 116.0, 116.2, 118.8, 128.1, 128.2, 133.1
	(C tert., aromat., zwei Signale fehlen aufgrund von Peak-
	überlappungen), 107.2 (C quart., Car-C≡N), 118.5 (C quart.,
	<u>C</u> ≡N), 126.6 (C quart., <u>C</u> _{ar} -C=N), 143.5 (C quart., <u>C</u> _{ar} -N-OH),
	151.0 (C quart., <u>C</u> =N-OMe), 163.2, 163.3 (C quart.,
	Hydroxamsäure-C=O und \underline{C}_{ar} -F)
$C_{16}H_{12}FN_3O_3$	Ber.[%]: C: 61,34 H: 3,86 N: 13,41
[313,29]	Gef.[%]: C: 61,01 H: 3,90 N: 13,39

<u>2-(3,4-Dichlorphenyl)-*N*-(4-ethoxycarbonylphenyl)-2-methoxyiminoacetohydroxamsäure</u>



Nach AAV 6 aus 0,76 g (2 mmol) **16a** und 0,24 g (3 mmol) *O*-Methylhydroxylamin-hydrochlorid. Farblose Kristalle aus Ethanol/Ethylacetat. Ausbeute: 0,3 g (36%)

Smp.:	130,5°C
IR (KBr):	$3226 \text{ cm}^{-1} \text{ und}$ $3200 \text{ cm}^{-1} (\text{OH}),$ $1717 \text{ cm}^{-1} (\text{Ester-C=O}),$
	1697 cm ⁻¹ -1640 cm ⁻¹ (Hydroxamsäure-C=O und Oxim)
¹ H-NMR:	Fraktion I (Z-Isomer)(0,17 g):
	δ (ppm): 1.33 (t, 3H, $J = 7.12$ Hz, CH ₂ -CH ₃), 3.98 (s, 3H,
	O-CH ₃), 4.32 (q, 2H, $J = 7.12$ Hz, CH ₂), 7.52 (dd, 1H,
	J = 2.04/8.64 Hz, H _b), 7.73 (d, 1H, $J = 2.04$ Hz, H _a), 7.76 (d,
	1H, $J = 8.64$ Hz, H _c), 7.93 (dd, 2H, $J = 2.04/8.64$ Hz, H _d),
	8.05 (dd, 2H, $J = 2.04/8.64$ Hz, H _e), 11.34 (s, 1H, OH)
	Fraktion II (E-Isomer)(0,13 g):
	(DMSO-d ₆), δ (ppm): 1.35 (t, 3H, $J = 7.12$ Hz, CH ₂ -CH ₃),
	3.99 (s, 3H, O-CH ₃), 4.32 (q, 2H, $J = 7.12$ Hz, CH ₂), 7.50
	$(dd, 1H, J = 2.04/8.12 Hz, H_b), 7.71 (d, 1H, J = 2.04 Hz, H_a),$
	7.73 (d, 1H, $J = 8.64$ Hz, H _c), 7.93 (dd, 2H, $J = 2.04/8.64$ Hz,
	H_d), 8.05 (dd, 2H, $J = 2.04/8.64$ Hz, H_e), 11.27 (s, 1H, OH)
13 C-NMR:	δ (ppm): 14.1 (CH ₂ - <u>C</u> H ₃), 60.6 (CH ₂), 62.8 (O- <u>C</u> H ₃), 118.2,
	118.4, 125.9, 127.1, 129.9, 130.0, 131.3 (C tert., aromat.),
	126.4, 130.9, 131.9, 133.0, 143.6 (C quart., aromat.), 150.0
	(C quart., <u>C</u> =N-OMe), 162.1, 165.0 (C quart., Ester- und
	Hydroxamsäure- <u>C</u> =O)
$C_{18}H_{16}Cl_2N_2O_5$	Ber.[%]: C: 52,57 H: 3,92 N: 6,81 Cl: 17,24
[411,24]	Gef.[%]: C: 52,65 H: 3,86 N: 6,72 Cl: 17,50

2-(4-Cyanophenyl)-*N*-(4-ethoxycarbonylphenyl)-2-methoxyiminoacetohydroxamsäure



Nach AAV 6 aus 0,44 g (1,3 mmol) **16x** und 0,17 g (2 mmol) *O*-Methylhydroxylamin-hydrochlorid. Nach säulenchromatographischer Reinigung (Fließmittel Dichlormethan/Ethylacetat 9:1) und Einengen erhält man farblose Kristalle.

Ausbeute:	420 mg (75%)
Smp.:	121,5°C
IR (KBr):	$3485 \text{ cm}^{-1} \text{ und } 3242 \text{ cm}^{-1} \text{ (OH), } 2229 \text{ cm}^{-1} \text{ (C=N), } 1712 \text{ cm}^{-1}$
	(Ester-C=O), 1676-1655 cm ⁻¹ (Hydroxamsäure-C=O und
	C=N)
¹ H-NMR:	δ (ppm): 1.31-1.35 (t, 3H, $J = 7.12$ Hz, CH_2 - CH_3), 4.00 (s,
	3H, O-CH ₃), 4.26-4.35 (q, 2H, J = 7.12 Hz, CH ₂), 7.73-8.06
	(m, 8H, aromat.), 11.37 (s, 1H, OH)
13 C-NMR:	δ (ppm): 14.1 (CH ₂ - <u>C</u> H ₃), 60.7 (CH ₂), 63.0 (O-CH ₃), 112.5
	118.5, 126.5, 130.0, 132.9 (C tert., aromat., vier Signale
	fehlen aufgrund von Peaküberlappungen), 112.5 (C quart., C-
	C≡N), 118.2 (C quart, C≡N), 132.4, 134.5, 143.6 (C quart.,
	aromat.), 150.9 (C quart., <u>C</u> =N-OMe), 162.2, 165.0 (C quart.,
	Ester- und Hydroxamsäure-C=O)
$C_{19}H_{17}N_2O_5$	Ber.[%]: C: 62,12 H: 4,66 N: 11,44
[367,36]	Gef.[%]: C: 62,51 H: 4,71 N: 10,96

2-(4-Chlor-3-methylphenyl)-*N*-(4-ethoxycarbonylphenyl)-2-methoxyiminoacetohydroxamsäure



164

Nach AAV 6 aus 0,46 g (1,2 mmol) **16y** und 0,13 g (1,6 mmol) O-Methylhydroxylamin-hydrochlorid. Farblose, feine Kristalle aus Diethylether/ Petrolether.

Ausbeute:	245 mg (53%) 124°C
IR (KBr):	$3400 - 3200 \text{ cm}^{-1}$ (OH), 1718 cm ⁻¹ (Ester-C=O), 1683 cm ⁻¹ , 1652 cm ⁻¹ (Hudroverneäure C=O) und C=N)
¹ H-NMR:	δ (ppm): 1.28 (t, 0,9H, $J = 7.12$ Hz, (Z)-CH ₂ -CH ₃), 1.34 (t, 2.1H, $J = 7.12$ Hz, (E) CH, CH) 2.32 (s, 0.0H, (Z) CH, Ph)
	2.37 (s, 2,1H, (E) -CH ₂ -CH ₂ -Ch ₃), 2.32 (s, 0,9H, (Z) -CH ₃ -FH), 2.37 (s, 2,1H, (E) -CH ₃ -Ph), 3.82 (s, 0,9H, (Z) -O-CH ₃), 3.95
	(S, 2,1H, (<i>L</i>)-O-CH ₃), 4.50-4.54 (III, 2H, (<i>L</i>)- und (<i>Z</i>)-CH ₂ - CH ₃), 7.29-7.56 (m, 3H, aromat.), 7.94 (d, 2H, $J = 8.64$ Hz,
	aromat.), 8.05 (d, 2H, $J = 7.64$ Hz, aromat.), 11.26 (s, 0,7H, (<i>E</i>)-OH), 11.30 (s, 0,3H, (<i>Z</i>)-OH)
¹³ C-NMR:	δ (ppm): 14.1 (CH ₂ - <u>C</u> H ₃), 19.4 (<u>C</u> H ₃ -Ph), 60.7 (CH ₂), 62.5 (O-CH ₃), 118.4, 125.0, 125.5, 126.2, 128.1, 129.9, 131.8 (C
	tert., aromat.), 129.5, 135.2, 136.3, 137.2, 143.8 (C quart., aromat.), 151.3 (C quart., <u>C</u> =N-OMe), 162.8, 165.0 (C quart.,
	Ester- und Hydroxamsäure- <u>C</u> =O)
$C_{19}H_{19}ClN_2O_5$	Ber.[%]: C: 58,39 H: 4,90 N: 7,17 Cl: 9,07
[390,82]	Gef.[%]: C: 58,01 H: 4,85 N: 6,74 Cl: 9,45

N-(4-Cyanophenyl)-2-(3,4-difluorphenyl)-2-methoxyimino-acetohydroxamsäure



Nach AAV 6 aus 0,35 g (1,15 mmol) **16w** und 0,12 g (1,4 mmol) *O*-Methylhydroxylamin-hydrochlorid. Farblose Kristalle aus Diethylether/ Petrolether.

Ausbeute:	210 mg (55%)		
Smp.:	127,3°C		
IR (KBr):	3300-3100 cm ⁻¹ (OH),	2229 cm ⁻¹ (C \equiv N),	1678 cm^{-1} ,
	1650 cm ⁻¹ (Hydroxamsäu	re-C=O und C=N)	
¹ H-NMR:	δ (ppm): 3.99 (s, 3H, CH	3), 7.37-8.06 (m, 7H, ar	omat.), 11.44
	(OH)		
¹³ C-NMR:	62.8 (CH ₃), 114.6, 117.8	, 117.9, 118.5, 118.6,	127.6, 133.3
	(C tert., aromat.), 107.4	(C quart., <u>C</u> -C≡N), 113	8.3 (C quart.,
	C≡N), 129.4, 143.5 (C c	juart., aromat., zwei S	ignale fehlen

	aufgrund von Peaküberlappungen), 150.2 (C quart., <u>C</u> =N-
	OMe), 162.7 (C quart., Hydroxamsäure-C=O)
$C_{16}H_{11}F_2N_3O_3$	Ber.[%]: C: 58,01 H: 3,35
[331,28]	Gef.[%]: C: 58,06 H: 3,15

2-(4-Cyanophenyl)-*N*-(4-ethoxycarbonylphenyl)-2-hydroxyiminoacetohydroxamsäure; zwei Isomere



Nach AAV 6 aus 0,87 g (2,6 mmol) **16x** und 0,27 g (4 mmol) Hydroxylaminhydrochlorid. Farblose Kristalle aus Ethanol.

Ausbeute:	0,32 g (35%)
Smp.:	195°C (Zers.)
IR (KBr):	$3400 \text{ cm}^{-1} \text{ und } 3180 \text{ cm}^{-1} \text{ (OH)}, 2229 \text{ cm}^{-1} \text{ (C=N)}, 1715 \text{ cm}^{-1}$
	(Ester-C=O), 1685 cm ⁻¹ , 1645 cm ⁻¹ (Hydroxamsäure-C=O und C=N)
¹ H-NMR:	δ (ppm): 1.31-1.35 (zwei sich überlagernde t, 3H, J = 7.12 Hz, CH ₃), 4.30-4.35 (zwei sich überlagernde q, 2H, J = 7.12 Hz, CH ₂), 7.71 (d, 2H, $J = 8.64$ Hz, aromat.), 7.78 (d, 0,5H, $J = 8.12$ Hz, aromat.), 7.83-7.89 (m, 0,5H, aromat.), 7.91-7.96 (m, 3H, aromat.), 8.04 (dd, 2H, $J = 2.04/9.16$ Hz, aromat.), 11.26 (s, 0,65H, Hydroxamsäure-OH), 11.29 (s, 0,35H, Hydroxamsäure-C=O), 12.10 (s, 0,35H, Oxim-OH), 12.21 (s, 0.65H, Oxim-OH)
¹³ C-NMR:	δ (ppm): 14.1 (CH ₃), 60.6 (CH ₂), 118.4, 126.1, 129.9, 132.8 (C tert. aromat., vier Signale fehlen aufgrund von Peaküberlappungen), 107.4 (C quart., <u>C</u> -C≡N), 111.8, 130.1, 135.7, 143.9 (C quart., <u>C</u> =N und C aromat.), 150.6 (C quart., <u>C</u> =N-OH), 165.0, 165.1 (C quart., Ester- und Hydroxam- säure-C=Ω)
$C_{18}H_{15}N_3O_5$	Ber.[%]: C: 61,19 H: 4,28 N: 11,89
[353,34]	Gef.[%]: C: 60,43 H: 4,51 N: 11,35

<u>2-(4-Cyanophenyl)-*N*-(4-ethoxycarbonylphenyl)-2-hydroxyimino-acetohydroxamsäure; ein Isomer</u>



Nach AAV 6 aus 0,87 g (2,6 mmol) **16x** und 0,27 g (4 mmol) Hydroxylaminhydrochlorid. Nach säulenchromatographischer Reinigung mit Diethylether/ n-Hexan (5:3) erhält man nach Entfernen des Lösemittels im Vakuum lachsfarbene Kristalle.

Ausbeute:	0,10 g (12%)
Smp.:	203,1°C (Zers.)
IR (KBr):	3270 cm^{-1} (br. OH), 2229 cm^{-1} (C=N), 1715 cm^{-1} (Ester-
	C=O), 1685 cm^{-1} , 1645 cm^{-1} (Hydroxamsäure-C=O und
	C=N)
¹ H-NMR:	δ (ppm): 1.31-1.35 (zwei sich überlagernde t, 3H,
	J = 7.12 Hz, CH ₃), 4.30-4.35 (zwei sich überlagernde q, 2H,
	J = 7.12 Hz, CH ₂), 7.71 (d, 2H, $J = 8.12$ Hz, aromat.), 7.91-
	7.96 (m, 4H, aromat.), 8.04 (d, 2H, $J = 9.16$ Hz, aromat.),
	11.245 und 11.252 (je ein s, zus. 1H, Hydroxamsäure-OH),
	12.207 und 12.214 (je ein s, zus. 1H, Oxim-OH)
¹³ C-NMR:	δ (ppm): 14.1 (CH ₃), 60.6 (CH ₂), 118.4, 126.1, 129.9, 132.8
	(C tert. aromat., vier Signale fehlen aufgrund von
	Peaküberlappungen), 107.4 (C quart., C-C≡N), 111.8, 130.1,
	135.7, 143.9 (C quart., C≡N und C aromat.), 150.6 (C quart.,
	C=N-OH), 165.0, 165.1 (C quart., Ester- und Hydroxam-
	säure-C=O)
$C_{18}H_{15}N_{3}O_{5}$	Ber.[%]: C: 61,19 H: 4,28 N: 11,89
[353,34]	Gef.[%]: C: 60,43 H: 4,51 N: 11,35

2-(3,4-Dichlorphenyl)-*N*-(4-ethoxycarbonylphenyl)-2-hydroxyimino-acetohydroxamsäure



25g

Nach AAV 6 aus 0,76 g (2 mmol) **16a** und 0,21 g (3 mmol) Hydroxylaminhydrochlorid. Gelbe Kristalle aus Diethylether/Ethylacetat.

Ausbeute:	445 mg (56%)
Smp.:	135,3°C
IR (KBr):	$3500-3000 \text{ cm}^{-1}$ (beide OH), 1700-1650 cm ⁻¹ (Ester- und
	Hydroxamsäure-C=O und Oxim)
¹ H-NMR:	δ (ppm): 1.34 (t, 3H, $J = 7.12$ Hz, CH ₃), 4.33 (q, 2H,
	J = 7.12 Hz, CH ₂), 7.50-8.11 (m, 7H, aromat.), 11.09 und
	11.10 (je ein s, zus. 0,85H, Hydroxamsäure-C=O), 11.21 (s,
	0,15H, Hydroxamsäure-OH), 12.04 und 12.05 (je ein s, zus.
	0,85H, Oxim-OH), 12.21 (s, 0,15H, Oxim-OH)
$C_{17}H_{14}Cl_2N_2O_5$	Ber.[%]: C: 51,40 H: 3,55 N: 7,05
[397,21]	Gef.[%]: C: 50,87 H: 3,43 N: 6,35

2-(4-Fluorphenylhydrazono)-2-(4-tolyl)essigsäure



29a

Nach AAV 7 aus 0,82 g (5 mmol) **60** und 0,81 g (5 mmol) 4-Fluorphenylhydrazin-hydrochlorid. Gelbe Nadeln aus Diethylether/Petrolether.

Ausbeute:	0,62 g (45%)
Smp.:	183,6°C
IR (KBr):	3235 cm^{-1} (NH), 1685 cm ⁻¹ (COOH)
¹ H-NMR:	δ (ppm): 2.38 (s, 3H, CH ₃), 7.05-7.09 (m, 2H, aromat.), 7.19
	(d, 2H, $J = 8.12$ Hz, aromat.), 7.31 (d, 2H, $J = 8.12$ Hz,
	aromat.), 7.34-7.39 (m, 2H, aromat.), 9.67 (s, 1H, NH), 12.11
	(s, 1H, OH)
¹³ C-NMR:	δ (ppm): 20.9 (CH ₃), 115.3, 115.4, 129.0, 129.2 (C tert.,
	aromat.), 128.0, 133.7, 138.1 (C quart., aromat.), 155.8, 158.3
	(C quart., \underline{C} =N und \underline{C}_{ar} -F), 165.5 (C quart., \underline{C} OOH)
$C_{15}H_{13}FN_2O_2$	Ber.[%]: C: 66,17 H: 4,81 N: 10,29
[272,28]	Gef.[%]: C: 66,09 H: 4,91 N: 10,15

2-(3,4-Dichlorphenyl)-2-(4-fluorphenylhydrazono)essigsäure



Nach AAV 7 aus 0,7 g (3,2 mmol) **60** und 0,52 g (3,2 mmol) 4-Fluorphenylhydrazin-hydrochlorid. Gelbe Nadeln aus Wasser/Ethanol.

Ausbeute:	0,95 g (95%)
Smp.:	189,7°C
IR (KBr):	3320 cm^{-1} (NH), 1690 cm ⁻¹ (COOH)
¹ H-NMR:	δ (ppm): 7.08-7.20 (m, 2H, aromat.), 7.30-7.41 (m, 2,5H,
	aromat.), 7.62 (d, 1H, J = 8.64 Hz, aromat.), 7.68-7.76 (m,
	1H, aromat.), 7.89 (d, 0,5H, $J = 2.04$ Hz, aromat.), 9.93 (s,
	1H, NH), 12.30 (s, 1H, OH)
¹³ C-NMR:	δ (ppm): 115.7, 115.9, 116.0, 116.1, 116.2, 116.4, 127.3,
	128.4, 129.8, 130.1, 130.2, 130.4, 130.9, 131.4 (C tert.,
	aromat.), 131.5, 131.8, 131.9, 132.0, 132.6, 137.6, 140.0,
	140.7 (C quart., aromat.), 156.7, 157.1, 159.0, 159.5 (C
	quart., $\underline{C}=N$ und \underline{C}_{ar} -F), 164.4, 165.5 (C quart., $\underline{C}OOH$)
	(Signalaufspaltung durch F)
$C_{14}H_9Cl_2FN_2O_2$	Ber.[%]: C: 51,40 H: 2,77 N: 8,56 Cl: 21,67
[327,14]	Gef.[%]: C: 51,31 H: 2,79 N: 8,52 Cl: 21,77

2-(4-Fluorphenyl)-2-(4-fluorphenylhydrazono)essigsäure



29c

Nach AAV 7 aus 0,7 g (4,1 mmol) **6d** und 0,68 g (4,1 mmol) 4-Fluorphenylhydrazin-hydrochlorid. Gelbe Nadeln aus Diethylether/Petrolether.

Ausbeute:	0,95 g (85%)
Smp.:	189,7°C
IR (KBr):	3233 cm ⁻¹ (NH), 1690-1650 cm ⁻¹ (C=O und Hydrazon)
¹ H-NMR:	δ (ppm): 7.07-7-23 (m, 4H aromat.), 7.32-7.39 (m, 2H, aromat.), 7.67-7.72 (m, 2H, aromat.), 9.76 (s, 1H, NH), 12.09 (s, 1H, OH)

¹³ C-NMR:	δ (ppm): 114.5, 114.7, 115.2, 115.3, 115.6, 129.8, 129.9 (C
	tert., aromat.), 115.9, 128.6, 132.7, 139.9 (C quart., aromat.),
	156.4, 158.7, 160.3, 162.8, 164.4 (C quart., aromat., <u>C</u> =N und
	<u>C</u> OOH)
$C_{14}H_{10}F_2N_2O_2$	Ber.[%]: C: 60,87 H: 3,65 N: 10,14
[276,24]	Gef.[%]: C: 60,93 H: 3,71 N: 10,12

2-(3,4-Dichlorphenyl)-2-(4-fluorphenylhydrazono)-*N*,*O*-dimethylacetohydroxamsäure



Nach AAV 7 aus 0,4 g (1,5 mmol) **18a** und 0,25 g (1,5 mmol) 4-Fluorphenylhydrazin-hydrochlorid. Hellgelbe Kristalle aus Diethylether.

Ausbeute:	440 mg (79%)		
Smp.:	177,6°C		
IR (KBr):	3261 cm ⁻¹ (NH), 1636 cm ⁻¹ (Hydroxamsäure-C=O)		
¹ H-NMR:	δ (ppm): 3.39 (s, 3H, N-CH ₃), 3.51 (s, 3H, O-CH ₃), 7.08-7.14		
	(m, 2H, aromat.), 7.30-7.34 (m, 2H, aromat.), 7.49 (dd, 1H,		
	J = 2.00/8.64 Hz, aromat.), 7.65 (d, 1H, $J = 8.16$ Hz,		
	aromat.), 7.73 (s, 1H, J = 2.00 Hz, aromat.), 10.09 (s, 1H,		
	NH)		
¹³ C-NMR:	δ (ppm): 31.6 (N-CH ₃), 61.9 (O-CH ₃), 114.4, 115.4, 115.6,		
	124.7, 125.6, 130.8 (C tert., aromat., ein Signal fehlt		
	aufgrund von Peaküberlappung), 130.1, 131.5, 135.3, 141.1		
	(C quart., aromat.), 155.8, 157.6 (C quart., <u>C</u> =N und <u>C</u> ar-F),		
	163.6 (C quart., C=O)		
$C_{16}H_{14}Cl_2FN_3O_2$	Ber.[%]: C: 51,91 H: 3,81 N: 11,35 Cl: 19,15		

[370,21] Gef.[%]: C: 51,90 H: 3,91 N: 11,30 Cl: 19,31

2-Acetoxy-5-chlorbenzoesäure



Nach AAV 8 aus 3,45 g (20 mmol) 5-Chlorsalicylsäure, 6 mL ($d = 1,08g/cm^3$) (63 mmol) Acetanhydrid und 2 mL Pyridin. Farblose Kristalle aus Diethylether/ n-Hexan. Ausbeute: 2,42 g (56%)

Ausbeute:	2,42 g(56%)
Smp.:	145°C; Lit. ²¹⁶ : 153°C, Lit.[Anschütz, 1909 #173]: 148°C
IR (KBr):	$3600-2500 \text{ cm}^{-1}$ (OH), 1765 cm ⁻¹ (Acetyl-C=O), 1695 cm ⁻¹
	(<u>CO</u> OH)
¹ H-NMR:	δ (ppm): 2.25 (s, 3H, CH ₃), 7.27 (dd, 1H, $J = 8.14$ Hz,
	aromat.), 7.72 (dd, 1H, J = 3.04/8.14 Hz, aromat.), 7.89 (d,
	1H, J = 3.04 Hz, aromat.), 13.44 (breit, 1H, OH)
¹³ C-NMR:	δ (ppm): 20.6 (CH ₃), 125.8, 130.6, 133.4 (C tert., aromat.),
	125.8, 130.0, 148.8 (C quart., aromat.), 164.4 (C quart.,
	Acetyl- <u>C</u> =O), 169.0 (C quart., <u>C</u> OOH)
C ₉ H ₇ ClO ₄	Ber.[%]: C: 50,37 H: 3,29 Cl: 16,52
[214.61]	Gef.[%]: C: 50.53 H: 3.21 Cl: 16.90

2-Acetoxy-4-methylbenzoesäure



Nach AAV 8 aus 3,1 g (20 mmol) 4-Methylsalicylsäure, 6 mL ($d = 1,08g/cm^3$) (63 mmol) Acetanhydrid und 2 mL Pyridin. Farblose Kristalle aus Diethylether/ n-Hexan.

Ausbeute:2,63 g (68%)Smp.: $132^{\circ}C$; Lit.²¹⁷: 124-126°CIR (KBr): $3500-2500 \text{ cm}^{-1}$ (OH), 1762 cm⁻¹ (Acetyl-C=O), 1694 cm⁻¹(Säure-C=O)

¹ H-NMR:	δ (ppm): 2.23 (s, 3H, C <u>H</u> ₃ -Ph), 2.37 (s, 3H, C <u>H</u> ₃ -CO), 7.02 (s,
	1H, aromat.), 7.19 (d, 1H, J = 6.56 Hz, aromat.), 7.83 (d, 1H,
	J = 6.56 Hz, aromat.), 12.92 (s, 1H, OH)
¹³ C-NMR:	δ (ppm): 20.67 (CH ₃), 20.76 (CH ₃), 120.9 (C quart., C_{ar} -
	COOH), 124.0, 126.6, 131.3 (C tert., aromat.), 144.5
	(C quart., \underline{C}_{ar} -CH ₃), 150.2 (C quart., \underline{C}_{ar} -O-C=O), 165.4
	(C quart., CH ₃ - <u>C</u> =O), 169.1 (C quart., <u>C</u> OOH)
$C_{10}H_{10}O_4$	Ber.[%]: C: 61,85 H: 5,19
[194,19]	Gef.[%]: C: 61,82 H: 5,16

5-Chlor-2-propionyloxybenzoesäure



Nach AAV 8 aus 3,45 g (20 mmol) 5-Chlorsalicylsäure, 7,81 g (60 mmol) Propionsäureanhydrid in 20 mL Dichlormethan und 2 mL Pyridin. Farblose Nadeln aus Diethylether/n-Hexan.

Ausbeute:	2,45 g (54%)
Smp.:	107,6°C; Lit. ²³⁴ : 118°C
IR (KBr):	3500 cm^{-1} (br. OH), 1756 cm^{-1} (Ester-C=O), 1689 cm^{-1}
	(Säure-C=O)
¹ H-NMR:	δ (ppm): 1.13 (t, 3H, $J = 7.12$ Hz, CH ₃), 2.58 (q, 2H,
	J = 7.12 Hz, CH ₂), 7.26 (d, 1H, $J = 8.64$ Hz, aromat.), 7.71
	(dd, 1H, <i>J</i> = 2.56/8.64 Hz, aromat.), 7.88 (d, 1H, <i>J</i> = 2.56 Hz,
	aromat.), 13.48 (s, 1H, OH)
¹³ C-NMR:	δ (ppm): 8.5 (CH ₃), 26.7 (CH ₂), 125.8, 130.0, 133.4 (C tert.,
	aromat.), 126.4, 130.6 (C quart., aromat.), 148.8 (C quart.,
	<u>Car</u> -O), 164.4 (C quart., Ester- <u>C</u> =O), 172.2 (C quart., Säure-
	<u>C</u> =O)
$C_{10}H_9ClO_4$	Ber.[%]: C: 52,53 H: 3,97 Cl: 15,51
[228,63]	Gef.[%]: C: 52,39 H: 3,87 Cl: 15,74

4-Methyl-2-propionyloxybenzoesäure



Nach AAV 8 aus 3,1 g (20 mmol) 4-Methylsalicylsäure, 3,7 g (40 mmol) Propionsäureanhydrid in 10 mL Dichlormethan und 2 mL Pyridin. Farblose Kristalle aus Diethylether/n-Hexan.

Ausbeute:	2,4 g (58%)
Smp.:	101,4°C
IR (KBr):	3442 cm ⁻¹ (OH), 1765 cm ⁻¹ (Ester-C=O), 1693 cm ⁻¹ (Säure-
	C=O)
¹ H-NMR:	δ (ppm): 1.13 (t, 3H, $J = 7.12$ Hz, CH ₃), 2.56 (q, 2H,
	J = 7.12 Hz, CH ₂), 7.01 (m, 1H, $J = 1.00$ Hz, aromat.), 7.18
	(dd, 1H, $J = 1.00/8.16$ Hz, aromat.), 7.82 (d, 1H, $J = 8.16$ Hz,
	aromat.), 12.89 (s, 1H, OH)
¹³ C-NMR:	δ (ppm): 9.01 (<u>C</u> H ₃ -CH ₂), 21.1 (<u>C</u> H ₃ -Ph), 27.4 (CH ₂), 124.5,
	126.7, 131.7 (C tert., aromat.), 121.4 (C quart., Car-COOH),
	144.9 (C quart., <u>Car</u> -CH ₃), 150.7 (C quart., <u>Car</u> -O), 165.9 (C
	quart., Ester-C=O), 172.8 (C quart., Säure-C=O)
$C_{11}H_{12}O_4$	Ber.[%]: C: 63,45 H: 5,81
[208,21]	Gef.[%]: C: 62,65 H: 5,80

2-Propionyloxybenzoesäure



Nach AAV 8 aus 2,76 g (20 mmol) Salicylsäure, 3,7 g (40 mmol) Propionylchlorid in 20 mL Dichlormethan und 1,8 mL Pyridin. Farblose Kristalle aus Diethylether/n-Hexan.

Ausbeute:2,7 g (70%)Smp.:92°C; Lit.218:82-84°C

IR (KBr):	3600-2500 cm ⁻¹ (OH), 1764 cm ⁻¹ (Propionyl-C=O), 1691 cm ⁻¹
	(Säure-C=O)
¹ H-NMR:	(CDCl ₃), δ (ppm): 1.27 (t, 3H, $J = 7.12$ Hz, CH ₃), 2.64 (q,
	2H, $J = 7.12$ Hz, CH ₂), 7.12 (dd, 1H, $J = 1.00/8.12$ Hz,
	aromat.), 7.34 (dt, 1H, $J = 1.00/7.60$ Hz, aromat.), 7.60 (dt,
	1H, $J = 1.56/8.12$ Hz, aromat.), 8.11 (dd, 1H,
	J = 1.56/7.60 Hz, aromat.)
¹³ C-NMR:	(CDCl ₃), δ (ppm): 8.8 (CH ₃), 27.7 (CH ₂), 124.0, 126.1, 132.5,
	134.9 (C tert., aromat.), 122.3, 151.4 (C quart., aromat.),
	170.3, 173.1 (C quart., Säure- und Ester-C=O)
$C_{10}H_{10}O_4$	Ber.[%]: C: 61,85 H: 5,19
[194,19]	Gef.[%]: C: 61,22 H: 5,06

2-Benzoyloxy-5-chlorbenzoesäure



Nach AAV 8 aus 3,4 g (20 mmol) 5-Chlorsalicylsäure und 9,5 g (42 mmol) Benzoesäureanhydrid. Die Substanz konnte nicht rein gewonnen werden.

Ausbeute:3,0 g (55%)Smp.: 116°C IR (KBr): 3350 cm^{-1} (OH), 1740 cm $^{-1}$ (Ester-C=O), 1685 cm $^{-1}$ (Säure-C=O)

C₁₄H₉ClO₄ [276,68]

4-Acetoxybenzoesäure



Nach AAV 8 aus 8,3 g (60 mmol) 4-Hydroxybenzoesäure, 18 mL $(d = 1,08g/cm^3)$ (190 mmol) Acetanhydrid und 2 mL Pyridin. Farblose Kristalle aus Diethylether. Ausbeute: 7,8 g (72%) Smp.: 186,4°C; Lit.²³⁵: 189°C

IR (KBr):	$3500-3300 \text{ cm}^{-1}$ (OH), 1753 cm^{-1} (Ester-C=O), 1680 cm^{-1}
	(Säure-C=O)
¹ H-NMR:	δ (ppm): 2.31 (s, 3H, CH ₃), 7.28 (d, 2H, $J = 8.64$ Hz, aromat.), 8.00 (d, 2H, $J = 8.64$ Hz, aromat.), 12.96 (s, 1H, OH)
¹³ C-NMR:	δ (ppm): 20.8 (CH ₃), 122.0, 130.8 (C tert, aromat., zwei Signale fehlen wegen Peaküberlappung), 128.2 (C quart., <u>C</u> _{ar} - CO), 153.9 (C quart., <u>C</u> _{ar} -O), 166.5, 168.8 (C quart., Säure- und Ester-C=O)
$C_9H_8O_4$	Ber.[%]: C: 60,00 H: 4,48
[180,16]	Gef.[%]: C: 59,84 H: 4.43

2-(3,4,5,6-Tetrahydro-2H-pyran-2-yloxy)-1,3-dihydro-1,3-dioxo-2H-isoindol



Nach AAV 11 aus 2,45 g (15 mmol) *N*-Hydroxyphthalimid und 2,1 mL (d = 0,922 g/mL) (23 mmol) 3,4-Dihydro-2*H*-pyran. Farblose Kristalle aus Diethylether/Petrolether.

Ausbeute:	2,7 g (84%)
Smp.:	125,6°C (Lit. ²²³ : 123°C, Lit. ¹⁶⁴ : 124°C)
IR (KBr):	1783 cm ⁻¹ (schwache C=O-Bande), 1737 cm ⁻¹ (ausgeprägte
	C=O-Bande)
¹ H-NMR:	δ (ppm): 1.57-1.65 (m, 3H, 1,5x CH ₂), 1.75-1.84 (m, 2H,
	CH ₂), 1.88-1.98 (m, 1H, 0,5x CH ₂), 3.55-3.62 (m, 1H, O-
	CH), 4.29-4.37 (m, 1H, O-CH), 5.33 (s, 1H, O-CH-O), 7.88
	(s, 4H, aromat.)
$C_{13}H_{13}NO_4$	Ber.[%]: C: 63,15 H: 5,30 N: 5,67

[247,25] Gef.[%[: C: 63,02 H: 5,23 N: 5,83

2-(1-Methoxy-1-methylethoxy)-1,3-dihydro-1,3-dioxo-2H-isoindol



33b

Nach AAV 11 aus 2,2 g (30 mmol) 2-Methoxypropen und 3,3 g (20 mmol)N-Hydroxyphthalimid. Farblose Kristalle aus Dichlormethan/Petrolether.Ausbeute:3,6 g (77%)Smp.: 102° C; Lit.¹⁶⁴: 103° C; Lit.²³⁶: $102-104^{\circ}$ CIR (KBr):1790 und 1740 cm⁻¹ (C=O)C₁₂H₁₃NO₄Ber.[%]: C: 61,27 H: 5,57 N: 5,95[235,24]Gef.[%]: C: 61,02 H: 5,41 N: 6,22

N-Acetoxy-N-(2-fluorphenyl)salicylsäureamid



Nach AAV 9 aus 2,4 g (12 mmol) Acetylsalicylsäurechlorid, 1,53 g (12 mmol) 2d und 1,01 g (12 mmol) Natriumhydrogencarbonat. Farblose, durchscheinende Kristalle aus Diethylether/n-Hexan.

Ausbeute:	650 mg (20%)
Smp.:	109°C
IR (KBr):	3378 cm^{-1} (OH), 1798 cm^{-1} (Acetyl-C=O), 1650 cm^{-1}
	(Hydroxamsäure-C=O)
¹ H-NMR:	δ (ppm): 2.14 (s, 3H, CH ₃), 6.72-6.77 (m, 2H, aromat.), 7.13-
	7.28 (m, 4H, aromat.), 7.36-7.44 (m, 2H, aromat.), 9.98 (s,
	1H, OH)
¹³ C-NMR:	δ (ppm): 18.8 (CH ₃), 115.8, 116.2, 116.4, 118.5, 124.5,
	128.7, 131.4, 131.8 (C tert, aromat.), 120.6 (C quart.,
	<u>Car</u> -C=O), 127.1, (C quart., <u>C</u> -N, aromat.), 154.4, 155.8 (C
	quart., aromat.), 158.3 (C quart., Hydroxamsäure- <u>C</u> =O),
	167.4 (C quart., Acetyl- <u>C</u> =O)
$C_{15}H_{12}FNO_4$	Ber.[%]: C: 62,28 H: 4,18 N: 4,84
[289,26]	Gef.[%]: C: 62,45 H: 4,22 N: 4,90

N-Acetoxy-N-(2-chlor-5-trifluormethylphenyl)salicylsäureamid



Nach AAV 9 aus 4,37 g (22 mmol) Acetylsalicylsäurechlorid und 4,65 g (22 mmol) **2g**. Hellgelbe Kristalle aus Diethylether/n-Hexan.

Ausbeute:	3,4 g (41%)
Smp.:	120,5°C
IR (KBr):	3377 cm^{-1} (OH), 1800 cm^{-1} (Acetyl-C=O), 1654 cm^{-1}
	(Hydroxamsäure-C=O)
¹ H-NMR:	δ (ppm): 2.16 (s, 3H, CH ₃), 6.76-6.78 (m, 2H, aromat.), 7.22-
	7.27 (m, 2H, aromat.), 7.78-7.82 (m, 3H, aromat.), 10.16 (s,
	1H, OH)
¹³ C-NMR:	α (ppm): 17.9 (CH ₃), 115.8, 118.7, 127.8, 128.6, 131.5, 132.2
	(C tert., aromat., ein Signal fehlt aufgrund von Peaküber-
	lappung), 120.5, 121.6, 124.3, 128.1, 137.0, 137.3 (C quart.,
	aromat.) 154.4 (C quart., Hydroxamsäure-C=O), 167.6 (C
	quart., Acetyl- $\underline{C}=O$)
C ₁₆ H ₁₁ ClF ₃ NO ₄	Ber.[%]: C: 51,42 H: 2,97 N: 3,75 Cl: 9,49
[373,72]	Gef.[%]: C: 51,44 H: 3,00 N: 3,82 Cl: 9,59

N-Acetoxy-5-chlor-N-(2-fluorphenyl)salicylsäureamid



Nach AAV 9 aus 650 mg (3 mmol) **31a** und 380 mg (3 mmol) **2d**. Hellgelbe, durchscheinende Kristalle aus Diethylether/n-Hexan.

Ausbeute:	470 mg (48%)		
Smp.:	137,6°C (Zers.)		
IR (KBr):	3344 cm^{-1} (OH),	1799 cm ⁻¹ (Acetyl-C=O),	1653 cm^{-1}
	(Hydroxamsäure-C	C=O)	

¹ H-NMR:	δ (ppm): 2.16 (s, 3H, CH ₃), 6.74-6.76 (m, 2H, aromat.), 7.16-
	7.31 (m, 3H, aromat.), 7.40-7.47 (m, 2H, aromat.), 10.37 (s,
	1H, phenol.)
¹³ C-NMR:	δ (ppm): 17.8 (CH ₃), 116.2, 117.6, 121.9, 122.3, 124.6,
	128.0, 131.8 (C tert., aromat.), 126.5, 126.6, 131.5 (C quart.,
	aromat.), 153.3 (C-OH), 155.7 (C-F), 158.3 (C=O der
	Hydroxamsäure), 167.4 (C quart., H ₃ C- <u>C</u> =O)
C ₁₅ H ₁₁ ClFNO ₄	Ber.[%]: C: 55,66 H: 3,43 N: 4,32 Cl: 10,95
[323,70]	Gef.[%]: C: 55,53 H: 3,45 N: 4,31 Cl: 11,29

N-Acetoxy-N-(2-fluorphenyl)-4-methylsalicylsäureamid



Nach AAV 9 aus 1,0 g (5 mmol) **31b** und 0,63 g (5 mmol) **2d**. Farblose, durch-scheinende Kristalle aus Dichlormethan/n-Hexan.

Ausbeute:	0,35 g (23%)
Smp.:	113°C
IR (KBr):	3400 cm^{-1} (OH), 1796 cm^{-1} (Acetyl-C=O), 1648 cm^{-1}
	(Hydroxamsäure-C=O)
¹ H-NMR:	δ (ppm): 2.15 (s, 3H, Ph-C <u>H</u> ₃), 2.16 (s, 3H, C <u>H</u> ₃ -C=O), 6.54-
	6.58 (m, 2H, aromat.), 7.10-7.42 (m, 5H, aromat.), 9.87 (s,
	1H, phenol. OH)
¹³ C-NMR:	δ (ppm): 17.9 (CH ₃), 20.9 (CH ₃), 116.2, 116.4, 119.5, 124.5,
	128.8, 130.0, 131.3 (C tert., aromat.), 116.2, 117.6, 127.0,
	141.9 (C quart., aromat., ein Signal fehlt aufgrund
	Peaküberlappung); 154.6 (C quart., C=O der
	Hydroxamsäure), 167.4 (C quart., H ₃ C-C=O)
$C_{16}H_{14}FNO_4$	Ber.[%]: C: 63,36 H: 4,65 N: 4,62
[303,29]	Gef.[%]: C: 62,78 H: 4,69 N: 4,60

N-(2-Fluorphenyl)-N-propionyloxysalicylsäureamid



Nach AAV 9 aus 1,3 g (10 mmol) **2d** und 2,1 g (10 mmol) **31e**. Die Substanz konnte nicht analysenrein gewonnen werden.

Ausbeute:	1,6 g (55%)
IR (Film):	3340 cm^{-1} (OH), 1792 cm ⁻¹ (Propionyl-C=O), 1652 cm ⁻¹
	(Hydroxamsäure-C=O)
¹ H-NMR:	δ (ppm): 1.15 (t, 3H, $J = 7.12$ Hz, CH ₃), 2.54 (q, 2H,
	J = 7.12 Hz, CH ₂), 6.90-7.95 (m, 8H, aromat.), 10.36 (s, 1H,
	phenol. OH)
C ₁₆ H ₁₄ FNO ₄	

[303,30]

5-Chlor-N-(2-fluorphenyl)-N-propionyloxysalicylsäureamid



Nach AAV 9 aus 0,7 g (3 mmol) **31c** und 0,4 g (2 mmol) **2d**. Nach säulenchromatographischer Reinigung (Fließmittel Diethylether/n-Hexan 5:3) hellbeige Kristalle aus Diethylether/n-Hexan.

U	
Ausbeute:	350 mg (35%)
Smp.:	83,4°C (Zers.)
IR (KBr):	3360 cm^{-1} (OH), 1792 cm^{-1} (Propionyl-C=O), 1654 cm^{-1}
	(Hydroxamsäure-C=O)
¹ H-NMR:	1. (DMSO-d ₆), δ (ppm): 0.99-1.11 (m, 3H, CH ₃), 2.40-2.49
	(m, 2H, CH ₂), 6.76 (,,d", 1H, $J = 7.12$ Hz, aromat.), 7.16-7.32
	(m, 4H, aromat.), 7.36-7.50 (m, 2H, aromat.), 10.36 (s, 1H
	OH)

2. (CDCl ₃), δ (ppm): 1.24 (t, 3H, $J = 7.64$ Hz, CH ₃), 2	.52 (q,
2H, J = 7.64 Hz, CH ₂), 6.91-6.95 (m, 1H, aromat.), 7.1	0-7.26
(m, 4H, aromat.), 7.40-7.60 (m, 2H, aromat.), 10.01 (s, 1H,
OH)	
¹³ C-NMR: 1. (DMSO-d ₆), δ (ppm): 8.5 (CH ₃), 24.2 (CH ₂), 116.2,	116.4,
117.6, 124.6, 127.9, 131.4, 131.6 (C tert., aromat.),	121.9,
122.4, 126.5, 126.6, 153.3 (C quart., aromat.), 170.8 (C=O),
ein Signal fehlt aufgrund von Peaküberlappung	
2. (CDCl ₃), δ (ppm): 8.8 (CH ₃), 25.1 (CH ₂), 117.2,	125.2,
128.4, 129.9, 132.0, 132.1, 134.3 (C tert., aromat.),	105.6,
119.7, 123.3 (C quart., aromat.), 156.2, 158.9 (C quar	t., C-F
und C _{ar} -O), 168.2, 171.2 (C quart., beide C=O)	
C ₁₆ H ₁₃ ClFNO ₄ Ber.[%]: C: 56,90 H: 3,88 N: 4,15 Cl: 10,50	
[337,73] Gef.[%]: C: 56,55 H: 3,95 N: 4,02 Cl: 11,04	

N-(2-Fluorphenyl)-N-hydroxysalicylsäureamid



Nach AAV 10 aus 1,0 g (5 mmol) Acetylsalicylsäurechlorid und 0,64 g (5 mmol) **2d**. Farblose, durchscheinende Kristalle aus Diethylether/n-Hexan.

Ausbeute:	0,9 g (70%)
Smp.:	139,5°C
IR (KBr):	3200 cm ⁻¹ (breit, OH), 1628 cm ⁻¹ (C=O)
¹ H-NMR:	δ (ppm): 7.17-7.26 (m, 3H, aromat.), 7.30-7.36 (m, 1H,
	aromat.), 7.44-7.48 (m, 1H, aromat.), 8.02 (dd, 1H, J = 2.04/
	8.12 Hz, aromat.), 8.21 (,,dt", 1H, <i>J</i> = 2.04/7.64 Hz, aromat.),
	10.70 (s, 1H, phenol. OH), 11.93 (s, 1H, Hydroxamsäure-
	OH)
¹³ C-NMR:	δ (ppm): 115.1, 117.0, 119.5, 123.2, 124.6, 125.1, 130.1,
	133.8 (C tert., aromat.), 117.5, 123.4 (C quart., aromat.),
	154.3, 157.0 (C quart., Car-OH und Car-F), 164.6 (C quart.,
	C=O)
$C_{13}H_{10}FNO_3$	Ber.[%]: C: 63,16 H: 4,08 N: 5,67
[247,22]	Gef.[%]: C: 64,02 H: 4,18 N: 5,42
N-(2-Chlor-5-trifluormethylphenyl)-N-hydroxysalicylsäureamid



Nach AAV 10 aus 1,9 g (5 mmol) Acetylsalicylsäurechlorid und 1,06 g (5 mmol) **2g**. Farblose Kristalle aus Dichlormethan.

Ausbeute:	1,35 g (63%)
Smp.:	187,7°C
IR (KBr):	3300-3100 cm ⁻¹ (NH und OH), 1636 cm ⁻¹ (C=O)
¹ H-NMR:	δ (ppm): 7.01-7.08 (m, 2H, aromat.), 7.34-7.54 (m, 3H,
	aromat.), 7.83 (d, 1H, J = 6.56 Hz, aromat.), 8.05 (d, 1H,
	J = 6.56 Hz, aromat.), 8.94 (s, 1H, phenol. OH), 11.24 (s, 1H,
	Hydroxamsäure-OH)
¹³ C-NMR:	δ (ppm): 117.0, 119.9, 120.6, 130.4, 130.8, 136.2 (C tert.,
	aromat.), 117.8 (C quart., CF ₃), 134.1 (C quart., aromat.),
	156.4 (C quart., C _{ar} -OH), 164.0 (C quart., C=O)
$C_{14}H_9ClF_3NO_3$	Ber.[%]: C: 50,70 H: 2,74 N: 4,22
[331,68]	Gef.[%]: C: 51,22 H: 2.80 N: 4,58

N-Acetoxy-N-methylsalicylsäureamid



Nach AAV 9 aus 1,0 g (5 mmol) Acetylsalicylsäurechlorid und 0,42 g *N*-Methylhydroxylamin-hydrochlorid. Farblose Kristalle aus Diethylether/ Petrolether.

Ausbeute:	0,87 g (83%)		
Smp.:	69,5°C		
IR (KBr):	3250 cm ⁻¹ (OH),	1795 cm ⁻¹ (Acetyl-C=O),	1650 cm^{-1}
	(Hydroxamsäure-C=	0)	
¹ H-NMR:	1. (DMSO- d_6), δ (pp	om): 2.02 (s, 3H, H ₃ C-C=O),	3.24 (s, 3H,
	N-CH ₃), 6.82-6.89	(m, 2H, aromat.), 7.13	6 (dd, 1H,
	J = 2.04 Hz, aromat.), 7.26-7.30 (m, 1H, aroma	at.), 9.96 (s,
	1H, OH)		

	2. (CDCl ₃), δ (ppm): 2.09 (s, 3H, H ₃ C-C=O), 3.42 (s, 3H, N-
	CH ₃), 6.80-6.84 (m, 1H, aromat.), 6.98 (dd, 1H,
	J = 1.04/8.64 Hz, aromat.), 7.33-7.38 (m, 1H, aromat.), 7.50
	(dd, 1H, J = 1.52/7.60 Hz, aromat.), 9.94 (s, 1H, OH)
13 C-NMR:	1. (DMSO-d ₆), δ (ppm): 18.5 (H ₃ <u>C</u> -C=O), 37.2 (N-CH ₃),
	116.3, 119.2, 128.7, 131.7 (C tert. aromat.), 121.9 (C quart.,
	<u>C</u> ar-C=O), 154.4 (C quart., <u>C</u> ar-OH), 168.4 (C=O); das Signal
	einer Carboxylgruppe ist aufgrund sehr langer
	Relaxationszeiten nicht detektierbar
	2. (CDCl ₃), δ (ppm): 18.5 (H ₃ <u>C</u> -C=O), 37.7 (N-CH ₃), 118.2,
	118.6, 128.5, 134.0 (C tert. aromat.), 114.4 (C quart., Car-
	C=O), 159.9 (C quart., <u>C</u> ar-OH), 168.1, 172.1 (C=O)
$C_{10}H_{11}NO_4$	Ber.[%]: C: 57,41 H: 5,30 N: 6,70
[209,20]	Gef.[%]: C: 57,62 H: 5,34 N: 6,67

<u>N-Methyl-N-propionyloxy-salicylsäureamid</u>



Nach AAV 9 aus 0,43 g (2,2 mmol) **31e** und 0,19 g (2,2 mmol) *N*-Methylhydroxylamin-hydrochlorid **2h**. Farbloses Öl. Die Substanz konnte nicht analysenrein isoliert werden.

Ausbeute:	ca. 0,28 g (63%)	
IR (Film):	3263 cm ⁻¹ (OH), 1787 cm ⁻¹ (Propionyl-C=O),	1632 cm^{-1}
	(Hydroxamsäure-C=O)	
¹ H-NMR:	δ (ppm): 0.92 (t, 3H, $J = 7.12$ Hz, <u>H</u> ₃ C-CH ₂),	2.29 (q, 2H,
	J = 7.12 Hz, H ₃ C-C <u>H</u> ₂), 3.25 (s, 3H, N-CH ₃), 6	5.82-6.90 (m,
	2H, aromat.), 7.12 (dd, 1H, J = 1.56/7.64 Hz, a	romat.), 7.26
	(dd, 1H, J = 2.04/8.64 Hz, aromat.), 10.00 (s, 1H)	(, OH)
$C_{11}H_{13}NO_4$	Ber.[%]: C: 59,19 H: 5,87	
[223,23]	Gef.[%]: C: 59,87 H: 5,51	

N-Acetoxy-4, N-dimethylsalicylsäureamid



Nach AAV 9 aus 430 mg (2,2 mmol) **31b** und 180 mg (2,2 mmol) *N*-Methylhydroxylamin-hydrochlorid **2h**. Farbloses Öl.

Ausbeute:	0,28 g (63%)		
IR (Film):	3233 cm ⁻¹ (OH),	1798 cm ⁻¹ (Acetyl-C=O),	1640 cm^{-1}
	(Hydroxamsäure-C	=O)	
¹ H-NMR:	δ (ppm): 2.04 (s, 3	H, Ph-C <u>H</u> ₃), 2.24 (s, 3H, H ₃ C	C-C=O), 3.23
	(s, 3H, N-CH ₃), 6	.63-6.70 (m, 2H, aromat.),	7.05 (d, 1H,
	J = 7.64 Hz, aroma	t.), 9.93 (s, 1H, OH)	
¹³ C-NMR:	δ (ppm): 18.1 (Ph	- <u>C</u> H ₃), 20.9 (H ₃ <u>C</u> -C=O), 30	0.6 (N-CH ₃),
	116.3, 119.6, 128.4	(C tert., aromat.), 118.4, 141	l.3, 154.3 (C
	quart., aromat.), 1	67.9 (C quart., C=O), ein	Signal fehlt
	aufgrund von Peak	überlappung	-
$C_{11}H_{13}NO_4$	Ber.[%]: C: 59,19	H: 5,87 N: 6,28	
[223,23]	Gef.[%]: C: 59,49	H: 5,51 N: 6,19	

5-Chlor-N-methyl-N-propionyloxysalicylsäureamid



Nach AAV 9 aus 0,5 g (2 mmol) **31c** und 0,19 g (2 mmol) *N*-Methylhydroxyl-amin-hydrochlorid. Farblose Kristalle aus Dichlormethan.

Ausbeute:	0,37 g (66%)
Smp.:	118,4°C (Zers.)
IR (KBr):	3216 cm^{-1} (OH), 1789 cm^{-1} (Propionyl-C=O), 1638 cm^{-1}
	(Hydroxamsäure-C=O)
¹ H-NMR:	1. (DMSO-d ₆), δ (ppm): 0.92 (t, 3H, $J = 7.12$ Hz, <u>H</u> ₃ C-CH ₂),
	2.29 (q, 2H, $J = 7.12$ Hz, H ₃ C-CH ₂), 3.26 (s, 3H, N-CH ₃),
	6.90 (d, 1H, $J = 8.64$ Hz, aromat.), 7.09 (d, 1H, $J = 2.52$ Hz,
	aromat.), 7.32 (dd, 1H, J = 2.52/ 8.64 Hz, aromat.), 10.33 (s,
	1H, OH)

H ₃), 1H, Hz,
1H, Hz,
Hz,
H ₂),
1.7,
das
ger
-
7.3
3.2
' (C

<u>N-Acetoxy-2-chlor-N-methylsalicylsäureamid</u>



Nach AAV 9 aus 0,64 g (3 mmol) **31a** und 0,25 g *N*-Methylhydroxylaminhydrochlorid **2h**. Feine, farblose Kristalle aus Dichlormethan/n-Hexan.

Ausbeute:	0,44 g (60%)
Smp.:	117,1°C
IR (KBr):	3174 cm^{-1} (OH), 1797 cm^{-1} (Acetyl-C=O), 1630 cm^{-1}
	(Hydroxamsäure-C=O)
¹ H-NMR:	δ (ppm): 2.04 (s, 3H, H ₃ C-C=O), 3.25 (s, 3H, N-CH ₃), 6.91
	(d, 1H, $J = 8.64$ Hz, aromat.), 7.12 (d, 1H, $J = 2.52$ Hz,
	aromat.), 7.33 (dd, 1H, J = 2.52/8.64 Hz, aromat.), 10.35 (s,
	1H, OH)
¹³ C-NMR:	δ (ppm): 17.8 (H ₃ <u>C</u> -C=O), 36.5 (N-CH ₃), 117.6, 127.6, 130.9
	(C tert., aromat.), 122.2, 123.2 (C quart., aromat.), 152.9 (C
	quart., C _{ar} -OH), 167.9 (C quart., C=O); das Signal einer
	Carboxylgruppe ist aufgrund sehr langer Relaxationszeiten
	nicht detektierbar
$C_{10}H_{10}ClNO_4$	Ber.[%]: C: 49,30 H: 4,12 N: 5,75
[243,64]	Gef.[%]: C: 48,97 H: 3,98 N: 5,33

N-Benzoyloxy-5-chlor-N-methylsalicylsäureamid



Nach AAV 9 aus 0,8 g (3 mmol) **31f** und 250 mg (3 mmol) *N*-Methyl-hydroxylamin-hydrochlorid **2h**. Nach säulenchromatographischer Reinigung (Fließmittel Dichlormethan/Ethylacetat 9:1) und Entfernen des Lösemittels im Vakuum erhält man farblose Kristalle.

540 mg (60%)
116°C
3338 cm^{-1} (OH), 1766 cm ⁻¹ (Benzoyl-C=O), 1664 cm ⁻¹
(Hydroxamsäure-C=O)
(CDCl ₃), δ (ppm): 3.54 (s, 3H, CH ₃), 6.91 (s, 1H,
J = 7.08 Hz, aromat.), 7.23 (dd, 1H, $J = 2.00/7.08$ Hz,
aromat.), 7.50 (,,t", 2H, J = 8.16 Hz, aromat.), 7.61 (d, 1H,
J = 2.20 Hz, aromat.), 7.66 (,,t", 1H, $J = 7.12$ Hz, aromat.),
8.02 (dd, 2H, <i>J</i> = 2.20/7.12 Hz, aromat.)
(CDCl ₃), δ (ppm): 37.6 (CH ₃), 119.6, 128.3, 129.0, 130.0,
133.9, 134.7 (C tert., aromat.), zwei Signale fehlen aufgrund
von Peaküberlappung, 123.4, 124.2, 124.8, 124.9 (C quart.,
aromat.), 158.6 (C quart., C=O), das Signal einer
Carboxylgruppe ist aufgrund sehr langer Relaxationszeiten
nicht detektierbar
Ber.[%]: C: 58,93 H: 3,96 N: 4,58 Cl: 11,60
Gef.[%]: C: 59,48 H: 4,09 N: 4,57 Cl: 10,90

2-Acetoxy-N-(3,4,5,6-tetrahydro-2H-pyran-2-yloxy)benzoesäureamid



Nach AAV 4 aus 820mg (7 mmol) 2k und 1,38 g Acetylsalicylsäurechlorid. Farblose Kristalle aus Diethylether. Die Substanz wurde nicht analysenrein erhalten, daher wird kein Schmelzpunkt angegeben.

Ausbeute:	1,15 g (60%)
IR (KBr):	3426 cm^{-1} (NH), 1759 cm^{-1} (Acetyl-C=O), 1644 cm^{-1}
	(Hydroxamsäure-C=O)
¹ H-NMR:	δ (ppm): 1.48-1.60 (m, 4H, 2xCH ₂), 1.63-1.77 (m, 2H, CH ₂)
	2.22 (s, 3H, CH ₃), 3.5 (m, 1H, HC-O), 4.00 (m, 1H, HC-O)
	4.97 (s, 1H, O-CH-O), 7.19 (d, 1H, J = 8.16 Hz, aromat.)
	7.33 (dt, 1H, J = 1.04/ 7.64/7.64 Hz, aromat.), 7.50-7.56 (m
	2H, aromat.), 11.43 (s, 1H, NH)
¹³ C-NMR:	δ (ppm): 18.0, 24.6, 27.6 (CH ₂), 20.5 (CH ₃), 61.2 (CH ₂ -O)
	100.6 (O-CH-O), 123.2, 125.7, 129.0, 131.5 (C tert.
	aromat.), 148.0 (C quart., Car-O), 169.3 (C=O), ein Signa
	fehlt aufgrund von Peaküberlappung
$C_{14}H_{17}NO_5$	Ber.[%]: C: 60,21 H: 6,14 N: 5,02
[279,29]	Gef.[%]: C: 59,23 H: 5,89 N: 4,82

2-Acetoxy-N,O-dimethyl-benzohydroxamsäure



Nach AAV 9 aus 820 mg (8,4 mmol) *N,O*-Dimethylhydroxylamin-hydrochlorid **2i** und 1,67 g (8,4 mmol) Acetylsalicylsäurechlorid. Farbloses Öl.

Ausbeute:	1,38 g (74%)
n_{20}^{D}	1,5234
IR (Film):	1768 cm ⁻¹ (Acetyl-C=O), 1653 cm ⁻¹ (Hydroxamsäure-C=O)
¹ H-NMR:	δ (ppm): 2.92 (s, 3H, <u>H</u> ₃ C-C=O), 3.20 (s, 3H, N-CH ₃), 3.46
	(s, 3H, O-CH ₃), 7.22-7.25 (m, 1H aromat.), 7.30-7.34 (m, 1H,
	aromat.), 7.44-7.51 (m, 2H, aromat.)
¹³ C-NMR:	δ (ppm): 20.6 (H ₃ <u>C</u> -C=O), 38.1 (N-CH ₃), 60.5 (O-CH ₃),
	123.0, 125.5, 127.9, 130.4 (C tert., aromat.), 128.3, 146.7 (C
	quart., aromat.), 163.2, 168.4 (C quart., C=O)
$C_{11}H_{13}NO_4$	Ber.[%]: C: 59,17 H: 5,87 N: 6,28
[223,129]	Gef.[%]: C: 58,52 N: 5,85 N: 6,49

N-Acetoxysalicylsäureamid



Nach AAV 4 aus 1,38 g (7 mmol) Acetylsalicylsäurechlorid und 0,82 g (7 mmol) Hydroxylaminderivat $2\mathbf{k}$ ohne Zusatz von Natriumhydrogencarbonat. Farblose Kristalle aus Diethylether.

0,15 g (11%)
190,2°C; Lit. ¹⁷³ : 142°C
3300-3000 cm ⁻¹ (OH und NH), 1796 cm ⁻¹ (Acetyl-C=O),
1652 cm ⁻¹ (Hydroxamsäure-C=O)
1. (DMSO-d ₆), δ (ppm): 2.23 (s, 3H, CH ₃), 6.92-6.98 (m, 2H,
aromat.), 7.42-7.46 (m, 1H, aromat.), 7.73 (dd, 1H, <i>J</i> = 1.52/
7.60 Hz, aromat.), 11.35, 12.11 (s, je 1H, NH und OH)
2. (CDCl ₃), δ (ppm): 2.31 (s, 3H, CH ₃), 6.87-6.91 (m, 1H,
aromat.), 7.00 (dd, 1H, <i>J</i> = 1.04/8.16 Hz, aromat.), 7.43-7.51
(m, 2H, aromat.), 9.83 (s, 1H, OH), 10.95 (s, 1H, NH)
1. (DMSO-d ₆), δ (ppm): 18.0 (CH ₃), 114.6 (C quart., <u>C</u> _{ar} -
C=O), 117.5, 119.5, 129.0, 134.2 (C tert., aromat.), 157.9 (C
quart., Car-OH), 168.4 (C quart., C=O), das Signal der
Carboxylgruppe ist aufgrund sehr langer Relaxationszeiten
nicht detektierbar
2. (CDCl ₃), δ (ppm): 18.3 (CH ₃), 111.7 (C quart., <u>C</u> _{ar} -C=O),
118.8, 119.3, 126.1, 135.5 (C tert., aromat.), 161.2 (C quart.,
\underline{C}_{ar} -OH), 168.7, 169.0 (Acetyl- und Hydroxamsäure-C=O)
Ber.[%]: C: 55,39 H: 4,65 N: 7,18
Gef.[%]: C: 55,23 H: 4,98 N: 6,63

O-(2-Acetoxybenzoyl)acetonoxim



Nach AAV 4 aus 1,0 g (5 mmol) Acetylsalicylsäurechlorid und 0,53 g (5 mmol) **2l**. Farblose Kristalle aus Diethylether/Petrolether.

Ausbeute:	410 mg (35%)
Smp.:	99,5°C; Lit. ¹⁷² : 105-106°C
IR (KBr):	1767 cm^{-1} (Acetyl), 1741 cm ⁻¹ (O-Acyloxim)
¹ H-NMR:	δ (ppm): 2.03 (s, 6H, H_3 C-C=N), 2.26 (s, 3H, H_3 C-C=O),
	7.28 (dd, 1H, $J = 1.00/8.14$ Hz, aromat.), 7.44 (dt, 1H,
	J = 1.00/7.64/7.64/7.64 Hz, aromat.), 7.71 (dt, 1H,
	J = 1.52/8.14 Hz, aromat.), 7.95 (dd, 1H, $J = 1.52/7.64$ Hz,
	aromat.)
¹³ C-NMR:	δ (ppm): 16.7 (H ₃ <u>C</u> -C=O), 20.6, 21.3 (H ₃ <u>C</u> -C=N)), 124.0,
	126.3, 130.7, 134.2 (C tert., aromat.), 122.4 (C=N), 149.8
	(Car-O), 161.3, 165.8, 169.0 (C quart., beide C=O und Car-
	C=O)
$C_{12}H_{13}NO_4$	Ber.[%]: C: 61,27 H: 5,57 N: 5,95
[235,24]	Gef.[%]: C: 61,48 H: 5,58 N: 6,00

4-Acetoxy-N-methylbenzohydroxamsäure



Nach AAV 9 aus 0,9 g (5 mmol) **31g** und 0,42 g (5 mmol) *N*-Methylhydroxyl-amin-hydrochlorid. Farblose Kristalle aus Dichlormethan/n-Hexan.

Ausbeute:	0,78 g (75%)
Smp.:	116°C (Zers.)
IR (KBr):	3160 cm^{-1} (OH), 1756 cm^{-1} (Acetyl-C=O), 1638 cm^{-1}
	(Hydroxamsäure-C=O)
¹ H-NMR:	δ (ppm): 2.28 (s, 3H, H ₃ C-C=O), 3.25 (s, 3H, N-CH ₃), 7.17
	(d, 2H, $J = 8.64$ Hz, aromat.), 7.67 (d, 2H, $J = 8.64$ Hz,
	aromat.), 10.07 (s, 1H, OH)
¹³ C-NMR:	δ (ppm): 20.7 (H ₃ <u>C</u> -C=O), 37.1 (N-CH ₃), 114.2, 121.7,
	129.2, 130.7 (C tert., aromat.), 132.1 (C quart., <u>C</u> ar-C=O),
	151.5 (C quart., Car-O), 159.2, 168.9 (C quart., Acetyl- und
	Hydroxamsäure-C=O)
$C_{10}H_{11}NO_4$	Ber.[%]: C: 57,41 H: 5,30 N: 6,70
[209,20]	Gef.[%]: C: 57,14 H: 5,03 N: 6,73

4-Acetoxy-N-(2-fluorphenyl)benzohydroxamsäure



41b

Nach AAV 9 aus 1,0 g (5 mmol) **31g** und 0,7 g (5 mmol) **2d**. Durchscheinende, nadelförmige Kristalle aus Dichlormethan/Ethylacetat.

Ausbeute:	0,9 g (63%)
Smp.:	141,6°C
IR (KBr):	3249 cm^{-1} (OH), 1758 cm ⁻¹ (Acetyl-C=O), 1640 cm ⁻¹
	(Hydroxamsäure-C=O)
¹ H-NMR:	δ (ppm): 2.28 (s, 3H, CH ₃), 7.19 (d, 2H, $J = 8.16$ Hz,
	aromat.), 7.25-7.31 (m, 2H, aromat.), 7.36-7.39 (m, 1H,
	aromat.), 7.52 (,,,dt", 1H, $J = 1.52/7.64/7.64$ Hz, aromat.),
	7.71 (d, 2H, J = 7.64 Hz, aromat.), 10.89 (s, 1H, OH)
¹³ C-NMR:	δ (ppm): 20.8 (CH ₃), 116.0, 116.2, 121.4, 121.8, 124.8,
	129.2, 129.7, 129.9 (C tert., aromat.), 127.8 (C quart., Car-N),
	131.5 (C quart., Car-C=O), 154.6, 157.1 (Car-F und Car-O),
	167.3 und 168.8 (C quart., Acetyl- und Hydroxamsäure-
	C=O)
$C_{15}H_{12}FNO_4$	Ber.[%]: C: 62,28 H: 4,18 N: 4,84
[289,26]	Gef.[%]: C: 62,65 H: 4,18 N: 4,81

N-(2-Fluorphenyl)-O-acetylsalicylsäureamid



Nach AAV 9 aus 2 g (10 mmol) Acetylsalicylsäurechlorid und 1,1 g (10 mmol)2-Fluoranilin. Farblose Kristalle aus Diethylether/Petrolether.Ausbeute:5,87 g (64%)Smp.:90,7°C

IR (KBr): 3	329 cm ⁻¹ (NH), 1761 cm ⁻¹ (Ester-C=O), 1660 cm ⁻¹ (Amid-
С	C=O)
¹ H-NMR: δ	(ppm): 2.22 (s, 3H, CH ₃), 7.18-7.31 (m, 4H, aromat.), 7.38-
7	.42 (m, 1H, aromat.), 7.56-7.61 (m, 1H, aromat.), 7.65-7.69
(1	m, 1H, aromat.), 7.73-7.75 (m, 1H, aromat.), 10.07 (s, 1H,
N	JH)
¹³ C-NMR: δ	(ppm): 20.6(CH ₃), 115.6, 123.2, 124.2, 125.8, 126.1, 126.5,
1	29.3, 131.7 (C tert., aromat.), 125.5, 128.7, 148.0, 153.8,
1	64.0, 168.7 (C quart., aromat. und beide C=O)
$C_{15}H_{12}FNO_3$ B	Ber.[%]: C: 65,93 H: 4,43 N: 5,13
[273,26] G	Gef.[%]: C: 65,80 H: 4,32 N: 5,09

Bis(2-chlor-5-trifluormethylphenyl)diazen



1,5 g **35b** werden mit 1,4 g (10 mmol) feinst pulverisiertes Kaliumcarbonat und 0,2 g Cu $^{\circ}$ in 10 mL trockenem Aceton unter Rückfluß erhitzt. Die ausfallenden orangen Nadeln werden abgesaugt und mit etwas Petrolether gewaschen.

Ausbeute:	0,49 g (64%)
Smp.:	167°C (Zers.)
IR (KBr):	1606 cm ⁻¹ (C=C-Valenz), 1570 cm ⁻¹ (w, N=N,)
¹ H-NMR:	δ (ppm): 7.93 (s, 2H, aromat.), 8.07 (s, 4H, aromat.)
$C_{14}H_6Cl_2F_6N_2$	Ber.[%]: C: 43,43 H: 1,56 N: 7,24 Cl: 18,31
[387,11]	Gef.[%]: C: 43,42 H: 1,66 N: 7.31 Cl: 18,26

2-Nitrodibenz[b,f][1,4]oxazepin-11(10H)-on



Nach Lit.¹⁸³ aus 2,1 g (14 mmol) 2-Chlor-5-nitrobenzoesäure und 1,53 g (14 mmol) 2-Aminophenol. Das Intermediat **45** wird nicht isoliert, sondern 2 Stunden mit 30 mL 1M Natronlauge gerührt. Die wässrige Phase wird dreimal mit je 30 mL Diethylether ausgezogen, die vereinigten organischen Phasen über Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum zur Trockne eingeengt. Farblose

Kristalle aus Dichlormethan/Petrolether. Die NMR-spektroskopischen Daten werden ergänzt.

Ausbeute:	1,1 g (30%)
Smp.:	262°C; Lit. ¹⁸³ : 256-258°C
IR (KBr):	3190 cm^{-1} und 3113 cm^{-1} (NH), 1686 cm^{-1} (C=O),
	$1530 \text{ cm}^{-1} \text{ und } 1348 \text{ cm}^{-1} \text{ (N=O)}$
¹ H-NMR:	δ (ppm): 7.16-7.27 (s, 3H, aromat.), 7.39-7.42 (m, 1H,
	aromat.), 7.62 (d, 1H, J=9.16 Hz, aromat.), 8.44-8.47 (m,
	1H, aromat.), 8.53 (d, 1H, $J = 2.56$ Hz, aromat.), 10.86 (s,
	1H, NH)
¹³ C-NMR:	δ (ppm): 122.4, 122.8, 123.5, 126.6, 127.6, 128.1, 130.2 (C
	tert., aromat.), 127.3, 131.2, 145.4, 150.2, 163.9, 164.7 (C
	quart., aromat. und C=O)
$C_{13}H_8N_2O_4$	Ber.[%]: C: 60,94 H: 3,15 N: 10,93
[256,21]	Gef.[%]: C: 60,77 H: 3,22 N: 10,62

2-(2-Nitrophenoxy)benzoesäureethylester



Nach AAV 5 aus 4,2 g (30 mmol) 1-Fluor-2-nitrobenzen und 5,0 g (30 mmol) Salicylsäureethylester. Zitronengelbe Kristalle aus Diethylether/Ethanol.

Ausbeute:	5,7 g (66%)		
Smp.:	66°C		
IR (KBr):	1705 cm ⁻¹ (C=O), 1530 cm ⁻¹ und 1362 cm ⁻¹ (N=O)		
¹ H-NMR:	δ (ppm): 1.04 (t, 3H, $J = 7.12$ Hz, CH ₃), 4.12 (q, 2H,		
	J = 7.12 Hz, CH ₂), 6.83 (d, 1H, $J = 7.64$ Hz, aromat.), 7.27		
	$(,,t^{"}, 2H, J = 7.64/7.64 \text{ Hz}, \text{ aromat.}), 7.44 (,,t^{"}, 1H,$		
	J = 7.64/7.64 Hz, aromat.), 7.59 (,,dt", 1H, $J = 1.52/$		
	7.64/7.64 Hz, aromat.), 7.65 (m, 1H, aromat.), 7.95 (d, 1H,		
	J = 7.64 Hz, aromat.), 8.05 (d, 1H, $J = 7.64$ Hz, aromat.)		
$C_{15}H_{13}NO_5$	Ber.[%]: C: 62,72 H: 4,56 N: 4,87		
[287,27]	Gef.[%]: C: 62,54 H: 4,59 N: 4,92		

2-(4-Trifluormethyl-2-nitrophenoxy)benzoesäureethylester



Nach AAV 5 aus 6,77 g (30 mmol) 4-Chlor-3-nitrobenzotrifluorid, 5,0 g (30 mmol) Salicylsäureethylester und 9,0 g Kaliumcarbonat in 50 mL trockenem Aceton. Hellgelbe Kristalle aus Diethylether/Petrolether.

Ausbeute:	6,6 g (62%)
Smp.:	67°C
IR (KBr):	1722 cm ⁻¹ (C=O), 1538 cm ⁻¹ und 1366 cm ⁻¹ (N=O)
¹ H-NMR:	δ (ppm): 1.01 (t, 3H, $J = 7.12$ Hz, CH ₃), 4.11 (q, 2H,
	J = 7.12 Hz, CH ₂), 6.94 (d, 1H, $J = 8.64$ Hz, aromat.), 7.45
	(d, 1H, $J = 8.12$ Hz, aromat.), 7.53 (,,t", 1H, $J = 7.64/7.64$ Hz,
	aromat.), 7.80 (,,,dt", 1H, $J = 1.52/7.64/7.64$ Hz, aromat.),
	7.94 (dd, 1H, $J = 2.04/8.64$ Hz, aromat.), 8.01 (dd, 1H,
	<i>J</i> = 1.52/7.64 Hz, aromat.), 8.48 (d, 1H, <i>J</i> = 2.04 Hz, aromat.)
13 C-NMR:	δ (ppm): 117.8, 123.2, 123.4, 126.9, 131.3, 132.2, 135.1 (C
	tert., aromat.), 123.4, 131.1 (C quart., aromat. und CF ₃) 139.1
	(C quart., Car-N), 151.6, 153.6 (C quart., Car-O), 163.8 (C
	quart., C=O), ein Signal fehlt aufgrund von Peaküberlappung
$C_{16}H_{12}F_{3}NO_{5}$	Ber.[%]: C: 54,09 H: 3,40 N: 3,94 F: 16,004
[355,27]	Gef.[%]: C: 53,64 H: 3,41 N: 3,97 F: 16,13

2-(2-Hydroxyaminophenoxy)benzoesäureethylester



Nach AAV 2 aus 1,85 g (6,4 mmol) **47a** und 3,5 g Zinkstaub. Die Substanz konnte nicht kristallin und analysenrein gewonnen werden. Rf-Wert = 0,86 (Laufmittel Dichlormethan/Ethylacetat 9:1). Ausbeute: ca. 80%

 Ausbeute:
 ca. 80%

 IR (KBr):
 3422 cm^{-1} , 3308 cm^{-1} (NH und OH), 1711 cm^{-1} (C=O)

 $C_{15}H_{15}NO_4$ [273,29]

2,2'-Bis(2-ethoxycarbonylphenoxy)azoxybenzen



0,65 g (2,4 mmol) **48** werden in 8 mL Ethanol gelöst und nach Zusatz von 0,5 g Imidazol drei Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Nach 24 h werden die ausgefallenen, gelben Kristalle abgesaugt und mit Petrolether gewaschen.

Ausbeute:	0,330 g (53%)
Smp.:	87,4°C
IR (KBr):	1722 cm ⁻¹ (C=O), 1572 (N=N)
¹ H-NMR:	δ (ppm): 1.10 (t, 3H, $J = 7.12$ Hz, CH ₃), 1.14 (t, 3H,
	J = 7.12 Hz, CH ₃), 4.16-4.22 (m, 4H, 2xCH ₂), 6.80 (dd, 1H,
	J = 1.00/8.12 Hz, aromat.), 6.87 (dd, 1H, $J = 1.04/8.16$ Hz,
	aromat.), 6.93 (d, 1H, J = 7.64 Hz, aromat.), 7.06-7.20 (m,
	5H, aromat.), 7.22-7.41 (m, 4H, aromat.), 7.55 (dd, 1H,
	J = 1.52/8.12 Hz, aromat.), 7.86 (dd, 1H, $J = 1.52/7.64$ Hz,
	aromat.), 7.88 (dd, 1H, J = 1.52/ 7.64 Hz, aromat.), 8.11 (dd,
	1H, $J = 1.52/8.12$ Hz, aromat.)
¹³ C-NMR:	δ (ppm): 13.9, 14.0 (CH ₃), 61.0, 61.2 (CH ₂), 118.6, 118.7,
	120.5, 121.8, 122.7, 123.0, 123.4, 123.7, 124.4, 125.2, 129.7,
	131.1, 131.6, 131.8, 133.4, 133.6 (C tert. aromat.), 117.5 (C
	quart., C _{ar} -N→O), 123.3, 124.0, 135.2, 150.4, 151.4, 154.8,
	156.1 (C quart., aromat.), 165.5, 165.7 (C quart., C=O)
$C_{30}H_{26}N_2O_7$	Ber.[%]: C: 68,43 H: 4,98 N: 5,32
[526,54]	Gef.[%]: C: 68.55 H: 5.02 N: 5.38

2-(2-Nitrophenoxy)benzoesäure



0,5 g (1,8 mmol) **47a** werden in 10 mL Aceton gelöst und mit 15 mL 2M Salzsäure versetzt. Man erhitzt unter Rühren und destilliert den entstehenden Ethanol ab. Der sich bildende Niederschlag wird aus der wässrigen Phase mit Ethylacetat extrahiert. Man trocknet über Magnesiumsulfat, entfernt das Lösemittel im Vakuum und erhält aus Ethylacetat/Petrolether zitronengelbe Kristalle.

Ausbeute: Smp.:	0,25 g (56%) 152°C: Lit. ²⁰⁹ : 154°C aus Benzen
IR (KBr):	3411 cm ⁻¹ (OH), 1692 cm ⁻¹ (C=O), 1530 cm ⁻¹ und 1348 cm ⁻¹
	(N=O)
¹ H-NMR:	δ (ppm): 6.84 (d, 1H, $J = 8.12$ Hz, aromat.), 7.23 (d, 1H,
	J = 8.12 Hz, aromat.), 7.27 (d, 1H, $J = 8.12$ Hz, aromat.),
	7.40 (,,t", 1H, <i>J</i> = 7.12/7.64 Hz, aromat.), 7.59-7.69 (m, 2H,
	aromat.), 7.92 (d, 1H, J = 7.64 Hz, aromat.), 8.03 (d, 1H,
	<i>J</i> = 8.12 Hz, aromat.), 13.01 (s, 1H, COOH)
¹³ C-NMR:	δ (ppm): 118.2, 122.1, 122.8, 125.4, 125.5, 131.9, 134.1,
	134.7 (C tert., aromat.), 129.4, 140.0, 150.7, 153.4 (C quart.,
	aromat.); das Signal der Carboxylgruppe ist aufgrund sehr
	langer Relaxationszeiten nicht detektierbar
$C_{13}H_9NO_5$	Ber.[%]: C: 60,23 H: 3,50 N: 5,40
[259,22]	Gef.[%]: C: 60,09 H: 3,54 N: 5,31

2-(2-Hydroxyaminophenoxy)benzoesäure



Nach AAV 2 aus 0,8 g (3 mmol) **50a** und 1,5 g Zinkstaub. Grünlich-grauer Niederschlag. Rf-Wert: 0,2 (Fließmittel Dichlormethan/Ethylacetat 9:1). Ausbeute: ca. 80% IR (Film): 3400-3150 cm⁻¹ (NH und OH), 1680 cm⁻¹ (C=O) $C_{13}H_{11}NO_4$ [245,24]

7 Literaturverzeichnis

- 1. Jencks, W. P., J. Am. Chem. Soc. 80, 4581 (1958)
- 2. Geffken, D., Chem. Ber. 119, 744 (1986)
- 3. Zeeh, B., Metzger, H., in: *Methoden der Organischen Chemie*; Houben-Weyl Ed.; Thieme-Verlag: Stuttgart, 1971; Vol. 10/1; pp. 1099
- 4. Boche, G., Bosold, F., Schröder, S., Angew. Chem. 100, 965 (1988)
- 5. Bosold, F., Boche, G., Angew. Chem. 102, 100 (1990)
- 6. Henecka, H., Kurtz, P., in: *Methoden der Organischen Chemie*; Houben-Weyl Ed.; Thieme-Verlag: Stuttgart, 1952; Vol. 8; pp. 684
- 7. Agrawal, M. A., Harjit, J., Pande, R., Acta Chem. Scand. 53, 381 (1999)
- 8. Zinner, G., Ketz, E.-U., *Pharm. Ztg.* **121**, 910 (1976)
- 9. Metzger, H., in: *Methoden der Organischen Chemie*; Houben-Weyl Ed.; Thieme-Verlag: Stuttgart, 1968; Vol. 10/4; pp. 192
- 10. Bauer, L., Exner, O., Angew. Chem. 86, 419 (1974)
- 11. Coutts, R. T., Can. J. Pharm. Sci. 2, 1 (1967)
- 12. Coutts, R. T., Can. J. Pharm. Sci. 2, 27 (1967)
- 13. Döpp, D., Döpp, H., in: *Methoden der Organischen Chemie*; Houben-Weyl Ed.; Thieme-Verlag: Stuttgart, 1985; Vol. E5; pp. 1141
- 14. Yale, H. L., Chem. Rev. (Washington, D. C.) 32, 209 (1943)
- 15. Savariar, C. P., Joseph, J., J. Indian. Chem. Soc. 50, 14 (1973)
- 16. Neilands, J. B., Science (Washington, D. C.) 156, 1443 (1967)
- 17. Misra, R. N., Botti, C. M., Haslanger, M. F., Engebrecht, J. R., Mahoney, E. M., Ciosek Jr., C. P., *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1**, 295 (1991)
- 18. Corbett, M. D., Chipko, B. R., *Experientia* 34, 1125 (1978)
- 19. Geffken, D., Kämpf, H.-J., Chem. Ztg. 103, 19 (1979)
- 20. Matlin, S. A., Sammes, P. G., Upton, R. M., *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I* **1979**, 2481
- 21. Matlin, S. A., Sammes, P. G., J. Chem. Soc., Chem. Commun. 1972, 1222
- Klunder, J. M., Hargrave, K. D., West, M., Cullen, E., Pal, K., Behnke, M. L., Kapadia, S. R., McNeil, D. W., Wu, J. C., Chow, G. C., Adams, J., *J. Med. Chem.* 35, 1887 (1992)
- 23. Neset, S. M., Benneche, T., Undheim, K., Acta Chem. Scand. 47, 1141 (1993)
- 24. Zinner, G., Arch. Pharm. (Weinheim) 292, 329 (1959)
- 25. Munson, J. W., in: *The Chemistry of Functional Groups. The Chemistry of Acid Derivatives*; Hrsg.: Patai, S., Wiley and Sons Ltd., New York, 1992; Suppl. B, Vol.2, p. 849
- 26. Hearn, M. T. W., Ward, A. D., Aust. J. Chem. 22, 161 (1969)
- 27. Geffken, D., Willmann, W., Pharmazie 48, 407 (1993)
- 28. Exner, O., Kakac, B., Collect. Czech. Chem. Commun. 25, 2530 (1960)
- 29. Exner, O., Collect. Czech. Chem. Commun. 27, 2284 (1962)
- 30. Zinner, G., Hitze, M., Arch. Pharm. (Weinheim) 302, 788 (1969)

- 31. Exner, O., Dansk Tidsskr. Farm. 42, 145 (1968)
- 32. Neunhoeffer, O., Gottschilch, R., Liebigs Ann. Chem. 736, 100 (1970)
- 33. Lossen, W. C., *Liebigs Ann. Chem.* 161, 347 (1872)
- 34. Sheradsky, T., Avramovici-Grisaru, S., Tetrahedron Lett. 1978, 2325
- 35. Gassman, P. G., Granrud, J. E., J. Am. Chem. Soc. 106, 1498 (1984)
- 36. Forth, W., Henschler, D., Rummel, W., Starke, K., in: *Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie*; Spektrum Akademischer Verlag GmbH: Heidelberg, 1998; p. 739
- 37. Wijeratne, E. M. K., Gunatilaka, A. A. L., Kingston, D. G. I., Haltiwanger, R. C., Eggleston, D. S., *Tetrahedron* **51**, 7877 (1995)
- 38. Mutschler, E., in: *Arzneimittelwirkungen*; Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH: Stuttgart, 1996, p. 761
- 39. Gale, G. R., Carnes, J. E., Biochem. Pharmacol. 20, 2677 (1971)
- 40. Urbanski, T., *Nature* **166**, 267 (1950)
- 41. Gale, G. R., *Experientia* **24**, 58 (1968)
- Jones, M. M., Singh, P. K., Lane, J. E., Rodrigues, R. R., Nesset, A., Suarez, C. C., Bogitsh, B. J., Carter, C. E., *Arzneim.-Forsch. / Drug Res.* 46, 1158 (1996)
- 43. Drugs Fut. 16, 72 (1991)
- 44. Drugs Fut. 23, 87 (1998)
- 45. Drugs Fut. 16, 874 (1991)
- 46. Drugs Fut. 21, 771 (1996)
- 47. Drugs Fut. 22, 811 (1997)
- Summers, J. B., Kim, K. H., Mazdiyasni, H., Holms, J. H., Ratajczyk, J. D., Stewart, A. O., Dyer, R. D., Carter, G. W., *J. Med. Chem.* 33, 992 (1990)
- 49. Maehr, H., Pure Appl. Chem. 28, 603 (1971)
- Kuroda, Y., Okuhara, M., Iguchi, E., Aoki, H., Imanaka, H., Kamiya, T., Hashimoto, M., Hemmi, K., Takeno, H., Fujisawa Pharmaceuticals Co. Ltd., Ger. Offen. 2, 733, 658 (Cl. CO7F9/38), 09. Feb. 1978, Chem. Abstr. 89, 6413e, <u>1978</u>
- 51. Drugs Fut. 5, 239 (1980)
- 52. Krenzer, J., Richter, S. B., Velsicol Chemical Corp., U.S., 541,106 (Cl.260-295.5, C07d), Appl. 28.12.1967, 17. Nov. 1970, Chem. Abstr. 74, 141556a, <u>1971</u>
- 53. Buraczewski, K., Czerwinska, E., Eckstein, Z., Crochowski, E., Kowalik, R., Plenkiewicz, J., *Chem. Abstr.* 62: 5822c, <u>1965</u>; Bull. Acad. Pol. Sci., Ser. Sci. Chim. 12, 773 (1964)
- 54. Kühle, E., in: *Ullmanns Encyklopädie der technischen Chemie*; Verlag Chemie: Weinheim, 1976; Bd.12, pp. 597
- 55. Sauter, H., Steglich, W., Anke, T., Angew. Chem. 111, 1416 (1999)
- 56. Sauter, H., Ammermann, E., Roehl, F., in: Crop Protection Agents from Nature: Natural Products and Analogues; Hrsg.: Copping, L. G., The Royal Society of Chemistry, Cambridge, 1996, pp. 50

- 57. Clough, J. M., de Fraine, P. J., Fraser, T. E. M., Godfrey, C. R. A., *in: Synthesis and Chemistry of Agrochemicals III, ACS Symp. Ser.* **504**, 372 (1992)
- 58. Wenderoth, B., Rentzea, C., Ammermann, E., Pommer, E. H., Steglich, W., Anke, T., BASF AG, *Eur. Pat. Appl. EP 253213, 16. July 1986, Chem. Abstr.* 108, 182217e, <u>1988</u>
- 59. Hayase, Y., Kataoka, T., Takenaka, T., Ichinari, M., Masuko, M., Takahashi, T., Tanimoto, N., Shionogi, *Eur. Pat. Appl. EP 398692, 17. May 1989, Chem. Abstr.* **114**, 246946a, <u>1990</u>
- 60. Hayase, Y., Kataoka, T., Masuko, M., Niikawa, M., Ichinari, M., Takenaka, H., Takahashi, T., Hayashi, Y., Takeda, R., *Synthesis and Chemistry of Agrochemicals IV, ACS Symp. Ser.* **584**, 343 (1995)
- 61. Kato, S., Suyama, T., Chem. Abstr. 104, 68748 (1985)
- 62. Geffken, D., Pharm. Unserer Zeit 28, 240 (1999)
- 63. Boukhris, S., Sovizi, A., Robert, A., Tetrahedron Lett. 39, 6281 (1998)
- 64. Geffken, D., Groll, G., Gleixner, R., Chem. Ztg. 111, 245 (1987)
- 65. Hollitzer, O., Seewald, A., Steglich, W., Angew. Chem. 88, 480 (1976)
- 66. Burchardt, A., Geffken, D., Arch. Pharm. (Weinheim) 321, 311 (1988)
- 67. Burchardt, A. Dissertation, Bonn 1989
- 68. Nakonieczna, L., Chimiak, A., Synthesis 1987, 418
- 69. Geffken, D., Arch. Pharm. (Weinheim) **320**, 382 (1987)
- 70. Geffken, D., Geisel, S., *Pharmazie* **49**, 855 (1994)
- 71. Geisel, S. Dissertation, Hamburg 1994
- 72. Wroblowsky, H.-J., in: *Methoden der Organischen Chemie*; Houben-Weyl Ed.; Thieme-Verlag: Stuttgart, 1990; Vol. E16a/1; pp. 49
- 73. Cummings, R. J., Grundon, M. F., Knipe, A. C., Wasfi, A. S., *J. Chem. Soc.*, *Perkin Trans. II* **1983**, 106
- 74. Entwistle, I. D., Gilkerson, T., Johnstone, R. A. W., Telford, R. P., *Tetrahedron* **34**, 213 (1978)
- 75. Williams, D. L. H., in: *The Chemistry of Functional groups. The Chemistry of Amino-, Nitro- and Related Compounds*; Hrsg.: Patai, S., Wiley and Sons Ltd., New York, 1992; Suppl. B, Vol.2, p. 867
- 76. Bamberger, E., Ber. Dtsch. Chem. Ges. 27, 1347 (1894)
- 77. Shine, H. J., in: *Aromatic rearrangements*; Elsevier; Amsterdam 1967, p. 182
- 78. Bavin, P. M. G., Can. J. Chem. 36, 238 (1958)
- 79. Fry, A. J., in: *The Chemistry of Functional Groups. The Electrochemistry* of Nitro-, Nitroso- and Related Compounds; Hrsg.: Patai, S., Wiley and Sons Ltd., New York, 1996; Suppl. F2, p. 842
- 80. Uchida, S., Yanada, K., Yamaguchi, H., Meguri, H., Chem. Lett. 1986, 1069
- 81. Rusinov, G. L., Filatov, I. E., Pashkevich, K. I., *Russ. Chem. Bull.* **42**, 325 (1993)
- 82. Kuhn, R., Weygand, F., Chem. Ber. 69, 1969 (1936)

- 83. Berliner, E., in: *Organic Reactions*, 1949; Hrgs.: Dauben, W. G., J. Wiley, New York, 1949; Vol. 5, p. 229
- 84. Schellhammer, C. W., in: *Methoden der Organischen Chemie*; Houben-Weyl Ed.; Thieme-Verlag: Stuttgart, 1973; Vol. 7/2a; pp.15 und 258
- 85. Kindler, K., Metzendorf, W., Dschi-yin-Kwok, Chem. Ber. 76, 308 (1943)
- 86. Streitwieser, A., Heathcock, C. H., Kosower, E. M., in: Organische Chemie; VCH Verlagsgesellschaft: Weinheim, 1994; p. 1111
- 87. Longuet-Higgins, H. C., Faraday Trans. 45, 173 (1949)
- 88. Micetich, R. G., Org. Prep. Proced. Int. 2, 249 (1970)
- 89. Adlerova, E., Vejdelkova, P., Protiva, M., Collect. Czech. Chem. Commun. 29, 97 (1964)
- 90. Riley, H. L., Morley, J. F., Friend, N. A. C., J. Chem. Soc. 1932, 1875
- 91. Oehme, G., Fischer, G., Schellenberger, A., Chem. Ber. 100, 425 (1967)
- 92. Weickmann, A., Zeller, K.-P., in: *Methoden der Organischen Chemie*; Houben-Weyl Ed.; Thieme-Verlag: Stuttgart, 1981; Vol. 4/1a; pp. 354
- 93. Nahm, S., Weinreb, S. M., *Tetrahedron Lett.* 22, 3815 (1981)
- 94. Wingler, F., in: *Methoden der Organischen Chemie*; Houben-Weyl Ed.; Thieme-Verlag: Stuttgart, 1952; Vol. 7/2; pp. 548
- 95. Sibi, M. P., Sharma, R., Paulson, K. L., *Tetrahedron Lett.* 33, 1941 (1992)
- 96. Sibi, M. P., Marvin, M., Sharma, R., J. Org. Chem. 60, 5016 (1995)
- 97. Sibi, M. P., Org. Prep. Proced. Int. 25, 15 (1993)
- 98. Harris, T. W., Smith, H. E., Mobley, P. L., Manier, D. H., Sulser, F., J. *Med. Chem.* **25**, 855 (1982)
- 99. Breitmaier, E., Voelter, W., in: ¹³C-NMR-Spectroscopy; Verlag Chemie: Weinheim, 1978; p. 167
- 100. Meerwein, H., in: *Methoden der Organischen Chemie*; Houben-Weyl Ed.; Thieme-Verlag: Stuttgart, 1965; Vol. 6/3; pp. 10
- 101. Choshi, T., Horimoto, S., Wang, C. Y., Nagase, H., Ichikawa, M., *Chem. Pharm. Bull.* **40**, 1047 (1992)
- 102. Gattermann, L., Wieland, H., in: *Die Praxis des organischen Chemikers*; de Gruyter-Verlag: Berlin, 1982; p. 539
- 103. Marsham, P. R., Hughes, L. R., Jackmann, A. L., Hayter, A. J., Oldfield, J., *J. Med. Chem.* **34**, 1594 (1991)
- 104. Schnettler, R. A., Dage, R. C., Palopoli, F. P., J. Med. Chem. 29, 860 (1986)
- 105. Tilley, J. W., LeMathieu, R. A., Carson, M., Kierstead, R. W., Baruth, H. W., Yaremko, B., *J. Med. Chem.* 23, 92 (1980)
- 106. Windscheif, P.-M., Voegtle, F., Synthesis 1994, 87
- 107. Tilley, J. W., Coffen, D. L., Schaer, B. H., Lind, J., J. Org. Chem. 52, 2469 (1987)
- 108. Ziegler, F. E., Sweeny, J. G., J. Org. Chem. 34, 3545 (1969)
- 109. Yoon, N. M., Pak, C. S., J. Org. Chem. 38, 2786 (1973)
- 110. Naumann, K., Nachr. Chem., Tech. Lab. 42, 255 (1994)
- 111. Schrader, K. Dissertation, Hamburg 1995

- 112. Kalinowski, H.-O., Berger, S., Braun, S., in: ¹³C-NMR-Spektroskopie; Thieme-Verlag: Stuttgart, 1984; pp. 193
- 113. Günther, H., in: *NMR-Spektroskopie*; Thieme-Verlag: Stuttgart, 1992; p. 101
- 114. Kasai, Y., Tanimura, T., Tamura, T., Anal. Chem. 47, 34 (1975)
- 115. Gastaldi, C., Gazz. Chim. Ital. 54, 589 (1924)
- 116. Beyer, H., Walter, W., Francke, W., in: *Lehrbuch der Organischen Chemie*; S. Hirzel Verlag: Stuttgart, 1998; p. 311
- 117. Brown, D. A., Glass, W. K., Mageswaran, R., Mohammed, S. A., *Magn. Reson. Chem.* **29**, 40 (1991)
- 118. Brown, D. A., Glass, W. K., Mageswaran, R., Girmay, B., *Magn. Reson. Chem.* **26**, 970 (1988)
- Brown, D. A., Coogan, R. A., Fitzpatrick, N. J., Glass, W. K., Abukshima, D. E., Skiels, L., Ahlgren, M., Smolander, K., Pakkanen, T. T., Pakkanen, T. A., Peräkylä, M., J. Chem. Soc., Perkin Trans. II 1996, 2673
- 120. Barassin, J., Armand, J., Lumbroso, H., Bull. Soc. Chim. Fr. 36, 3409 (1969)
- 121. Kolasa, T., Tetrahedron 39, 1753 (1983)
- 122. Salomon, C. J., Breuer, E., J. Org. Chem. 62, 3858 (1997)
- 123. Cahn, R. S., Ingold, C. K., Prelog, V., Angew. Chem. 78, 413 (1966)
- 124. Prelog, V., Helmchen, G., Angew. Chem. 94, 614 (1982)
- 125. Burchardt, A., Geffken, D., Arch. Pharm. (Weinheim) 323, 181 (1990)
- 126. Haerting, M. Dissertation, Hamburg 1995
- 127. Geffken, D., Haerting, M., Synth. Commun. 26, 4153 (1996)
- 128. Laplanche, L. A., Rogers, M. T., J. Am. Chem. Soc. 86, 337 (1964)
- 129. Drugs Fut. 18, 9 (1993)
- 130. Domagala, J. M., Haskell, T. H., J. Org. Chem. 46, 134 (1981)
- 131. Ponzio, G., Gazz. Chim. Ital. 55, 311 (1925)
- 132. Ponzio, G., Gazz. Chim. Ital. 61, 561 (1931)
- 133. Reeve, W., Coley III, W. R., Can. J. Chem. 57, 444 (1979)
- 134. Bergman, J., Engelhardt, P., Kiss, A. J., Lindström, J.-O., Wärmnak, K., in: *The Chemistry of Heterocyclic Compounds*; Hrsg.: Kovac, J. und Zalupsky, P., Elsevier: Amsterdam, 1988; pp. 8
- 135. Burakevich, J. V., Butler, R. S., Volpp, G. P., J. Org. Chem. 37, 593 (1972)
- 136. De Almeida, M. V., Barton, D. H. R., Bytheway, I., Ferreira, J. A., Hall, M. B., Liu, W., Taylor, D. K., Thomson, L., *J. Am. Chem. Soc.* **117**, 4870 (1995)
- 137. Beyer, H., Walter, W., Francke, W., in: *Lehrbuch der Organischen Chemie*; S. Hirzel Verlag: Stuttgart, 1998; p. 71
- 138. Unterhalt, B., in: *Methoden der Organischen Chemie*; Houben-Weyl Ed.; Thieme-Verlag: Stuttgart, 1990; Vol. E14b1; pp. 287
- 139. Metzger, H., in: *Methoden der Organischen Chemie*; Houben-Weyl Ed.; Thieme-Verlag: Stuttgart, 1968; Vol. 10/4; pp. 5

- 140. Fischer, H. P., Grob, C. A., Helv. Chim. Acta 45, 2528 (1962)
- 141. Lustig, E., J. Phys. Chem. 65, 491 (1961)
- 142. Gurudata, N., Can. J. Chem. 50, 1956 (1972)
- 143. Unterhalt, B., Arch. Pharm. (Weinheim) 303, 661 (1970)
- 144. Gastaldi, C., Princivalle, E., Gazz. Chim. Ital. 56, 557 (1926)
- 145. Elbers, A., Liebigs Ann. Chem. 227, 340 (1885)
- 146. Lyga, J. W., Synth. Commun. 16, 163 (1986)
- 147. Sykes, P., in: *Reaktionsmechanismen der Organischen Chemie*; VCH Verlagsgesellschaft: Weinheim, 1988; p. 256
- 148. Enders, E., in: *Methoden der Organischen Chemie*; Houben-Weyl Ed.; Thieme-Verlag: Stuttgart, 1967; Vol. 10/2; p. 412
- 149. Enders, E., in: *Methoden der Organischen Chemie*; Houben-Weyl Ed.; Thieme-Verlag: Stuttgart, 1967; Vol. 10/2; p. 479
- 150. Gold, H., in: *Methoden der Organischen Chemie*; Houben-Weyl Ed.; Thieme-Verlag: Stuttgart, 1976; Vol. 7/2b; p. 1954
- 151. Masui, M., Ueshima, T., Ozaki, S., Fujiwara, T., Tomita, K., *Chem. Pharm. Bull.* **31**, 784 (1983)
- 152. Kalkote, U. R., Goswami, D. D., J. Indian. Chem. Soc. 54, 519 (1977)
- 153. Savariar, C. P., Joseph, J., Anal. Chim. Acta 47, 347 (1969)
- 154. Alewood, P. F., Hussain, S. A., Jenkins, T. C., Perkins, M. J., Sharma, A. H., P., S. N., Ward, P., *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I* **1978**, 1066
- 155. Tamagaki, S., Oae, S., Bull. Chem. Soc. Jpn. 43, 1573 (1970)
- 156. Urbanski, T., Falecki, J., Rocz. Chem. 34, 1283 (1960)
- 157. Becker, H. G. O., Berger, W., Domschke, G., Fanghänel, E., Faust, J., Fischer, M., Gentz, F., Gewald, K., Gluch, R., Mayer, R., Müller, K., Pavel, D., Schmidt, H., Schollberg, K., Schwetlick, K., Seiler, E., Zeppenfeld, G., in: *Organikum*; VEB Deutscher Verlag der Wissenschaften: Berlin,1986; p. 446
- 158. Eicher, T., Tietze, L. F., in: *Reaktionen und Synthesen*; Thieme-Verlag: Stuttgart, 1991; p. 134
- 159. Stryer, L., in: *Biochemie*; Freeman: New York, 1998; p. 992
- 160. Streitwieser, A., Heathcock, C. H., Kosower, E. M., in: Organische Chemie; VCH Verlagsgesellschaft: Weinheim, 1994; p. 1045
- 161. Biggins, R., Cairns, T., Eglinton, G., Haslam, E., Haworth, R. D., J. Chem. Soc. 1963, 1750
- 162. Kocienski, P. J., in: *Protecting Groups*; Thieme-Verlag: Stuttgart 1994; p. 5
- 163. Zeeh, B., Metzger, H., in: *Methoden der Organischen Chemie*; Houben-Weyl Ed.; Thieme-Verlag: Stuttgart, 1971; Vol. 10/1, p. 1181
- 164. Froböse, J. Dissertation, Hamburg 1992
- 165. Lossen, W., Liebigs Ann. Chem. 175, 271 (1875)
- 166. Prabhakar, S., Lobo, A. M., Santos, M. A., Synthesis 1984, 829
- 167. Hesse, M., Meier, H., Zeeh, B., in: *Spektroskopische Methoden in der organischen Chemie*; S. Thieme-Verlag: Stuttgart, 1995; p. 45

- 168. Hesse, M., Meier, H., Zeeh, B., in: *Spektroskopische Methoden in der organischen Chemie*; Thieme Verlag: Stuttgart, 1995; pp. 119
- 169. Hurd, C. D., Bethune, V. G., J. Org. Chem. 35, 1471 (1970)
- 170. Tee, O. S., Mazza, C., Du, X.-X., J. Org. Chem. 55, 3603 (1990)
- 171. Forth, W., Henschler, D., Rummel, W., Starke, K., in: *Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie*; Spektrum Akademischer Verlag: Heidelberg, 1998; p. 861
- 172. Lindemann, H., Schultheis, W., Liebigs Ann. Chem. 451, 254 (1927)
- 173. Scott, A. W., Mote, J. H., J. Amer. Chem. Soc. 49, 2549 (1927)
- 174. Ostaszynski, A., Plenkiewicz, H., Urbanski, T., Bull. Acad. Pol. Sci., Ser. Sci. Chim. 15, 239 (1967)
- 175. Muxworthy, J. P., Wilkinson, J. A., Procter, G., *Tetrahedron Lett.* 36, 7535 (1995)
- 176. Geffken, D., Arch. Pharm. (Weinheim) 316, 874 (1983)
- 177. Geffken, D., Froböse, J., J. Prakt. Chem. 335, 555 (1993)
- 178. Bartsch, H., Traut, M., Hecker, E., Biochim. Biophys. Acta 237, 556 (1971)
- 179. Nakanishi, M., Yuki, H., Okada, T., Nakanishi, A., Yoshitomi Pharmaceutical Industries Ltd., *Ger. Offen. 1 817016, 7. Aug. 1969, Chem. Abstr.* 71, 112993y, <u>1969</u>
- 180. Nakanishi, M., Okada, T., Yuki, H., Yoshitomi Pharmaceutical Industries Ltd., *Japan. 71 04,172, 2. Feb. 1971, Chem. Abstr.* 74, 125750d, <u>1971</u>
- 181. Nakanishi, M., Yuki, H., Yoshitomi Pharmaceutical Industries Ltd., Japan. 71 04,175, 2. Feb. 1971, Chem. Abstr. 74, 125745f, <u>1971</u>
- 182. Nakanishi, M., Okada, T., Oe, T., Yoshitomi Pharmaceutical Industries Ltd., *Japan. 71 04,174, 2. Feb. 1971, Chem. Abstr.* 74, 125746g, <u>1971</u>
- 183. Nagarajan, K., Kulkarni, C. L., Venkatesvarlu, A., *Indian J. Chem., Sect. B.* 6, 226 (1968)
- 184. Nagarajan, K., Kulkarni, C. L., Shah, R. K., Venkatesvarlu, A., Nagana Goud, A., *Indian J. Chem., Sect. B* **12**, 236 (1974)
- 185. Klunder, J. M. e. a., J. Med. Chem. 41, 2960 (1998)
- 186. Hargrave, K. D., Schmidt, G., Boehringer Ingelheim Eur. Pat. Appl. EP 0 419 861 A2, 3. Apr. 1991, Chem. Abstr. 115, 183381k, <u>1991</u>
- 187. Ullmann, F., Sponagel, P., Chem. Ber. 38, 2211 (1905)
- 188. Ullmann, F., Zlokasoff, M., Chem. Ber. 38, 2111 (1905)
- 189. Ullmann, F., Sponagel, P., Liebigs Ann. Chem. 350, 83 (1906)
- 190. March, J., in: *Advanced Organic Chemistry*; John Wiley and Sons; New York, 1992; p. 655
- 191. Claisen, C., Eisleb, O., Liebigs Ann. Chem. 29, 401 (1913)
- 192. Pellon, R. F., Carrasco, R., Milian, V., Rodes, L., Synth. Commun. 25, 1077 (1995)
- 193. Walker, J., J. Chem. Soc. 1942, 346
- 194. Harington, C. R., Pitt Rivers, R., J. Chem. Soc. 1940, 1101
- 195. Ungnade, H., Rubin, L., J. Org. Chem. 16, 1311 (1951)

- 196. Wang, J. X., Zhang, M., Xing, Z., Hu, Y., Synth. Commun. 26, 301 (1996)
- 197. Pang, J., Xi, Z., Cao, G., Synth. Commun. 26, 3425 (1996)
- 198. Carrasco, R., Pellon, F., Elguero, J., Goya, P., Paez, J. A., *Synth. Commun.* **19**, 2077 (1989)
- 199. Künzle, F., Schmutz, J., *Helv. Chim. Acta* **52**, 622 (1969)
- 200. Islam, A. M., Hannout, I. B., Hassan, E. A., Ihsan, A. E., *J. Prakt. Chem.* **314**, 727 (1972)
- 201. Mane, B. S., Jagdale, M. H., Gazz. Chim. Ital. 107, 487 (1977)
- 202. Ahmad, A., Socha, J., Vecera, M., Collect. Czech. Chem. Commun. 39, 3293 (1974)
- 203. Bapat, J. B., Black, D. S. C., Brown, R. F. C., *Adv. Heterocycl. Chem.* **10**, 199 (1969)
- 204. Görlitzer, K., Dobberkau, P.-M., Ewert, H.-J., Heinrici, C., Bartke, U., Buss, D., Kupfer, C., Nuhn, P., *Pharmazie* **52**, 575 (1997)
- 205. Wright Jr., W. B., Collins, K. H., J. Am. Chem. Soc. 78, 221 (1956)
- 206. Coutts, R. T., Wibberley, D. G., J. Chem. Soc. 1963, 4610
- 207. Coutts, R. T., Smith, E. M., Can. J. Chem. 45, 975 (1967)
- 208. Noble, D., Wibberley, D. G., J. Med. Chem. 9, 974 (1966)
- 209. Hey, D. H., Leonard, J. A., Rees, C. W., J. Chem. Soc. 1962, 4579
- 210. Tokuyama, K., J. Pharm. Soc. Jpn. 76, 897 (1956)
- 211. Burwell, R. L., Chem. Rev. (Washington, D. C.) 54, 615 (1954)
- 212. Perrin, D. D., Armarego, W. L. F., in: *Purification of Laboratory Chemicals*; Pergamon Press: Oxford, 1988; p. 57-371
- 213. Pöstges, R. Dissertation, Hamburg 1992
- 214. Smissman, E. E., Corbett, M. D., J. Org. Chem. 37, 1847 (1972)
- 215. Eicher, T., Tietze, L. F., in: *Reaktionen und Synthesen*; Thieme-Verlag: Stuttgart, 1991; p. 410
- 216. Obaseki, A. O., Steffen, J. E., James, E., Porter, W. R., *J. Heterocycl. Chem.* **22**, 529 (1985)
- 217. Anschuetz, R., Gross, C., Chem. Ber. 77, 644 (1944)
- 218. Pattenden, G., Tankard, M., J. Organomet. Chem. 460, 237 (1993)
- 219. Nefgens, G. H. L., Tesser, G. I., J. Am. Chem. Soc. 83, 1263 (1961)
- 220. West, P. R., Davis, G. C., J. Org. Chem. 54, 5176 (1989)
- 221. Peltier, D., Gueguen, M. J., Bull. Soc. Chim. Fr. 36, 264 (1969)
- 222. le Guyader, M., Bull. Soc. Chim. Fr. 33, 1848 (1966)
- 223. Warrener, R. N., Cain, E. N., Angew. Chem. 78, 491 (1966)
- 224. Sengupta, S. K., Madhavarao, M. S., Kelly, C., Blondin, J., *J. Med. Chem.* **26**, 1631 (1983)
- 225. Atkinson, L., J. Med. Chem. 20, 1612 (1977)
- 226. Barnish, I. T., Cross, P. E., Danilewicz, J. C., Dickinson, R. P., Stopher, D. A., *J. Med. Chem.* **24**, 399 (1981)
- 227. Nimitz, J. S., Mosher, H. S., J. Org. Chem. 46, 211 (1981)
- 228. Rudinger-Adler, E., Buechi, J., Arzneim.-Forsch./Drug Res. 29, 591 (1979)

- 229. Newkome, G. R., Kawato, T., Fronczek, F. R., J. Org. Chem. 45, 5423 (1980)
- 230. Brochis, R. J., Olen, L. E., Waksmunski, F. S., Mrozik, H., Eskola, P., J. *Med. Chem.* **24**, 1518 (1981)
- 231. Tilley, J. W., Levitan, P., Kierstead, R. W., *J. Heterocycl. Chem.* **16**, 333 (1979)
- 232. Bergman, R., Nilsson, B., Wickberg, B., Tetrahedron Lett. **31**, 2783 (1990)
- 233. Kawase, M., Kitamura, T., Kikugawa, Y., J. Org. Chem. 54, 3394 (1989)
- 234. Mazzara, I., Gazz. Chim. Ital. 29, 344 (1899)
- 235. Desai, J. M., Marjadi, S. M., Desai, C. M., J. Indian. Chem. Soc. 70, 65 (1993)
- 236. Mori, K., Koseki, K., Tetrahedron 44, 6013 (1988)

8 Anhang: Gefahrstoffe

Über die toxikologischen Eigenschaften der meisten im Rahmen dieser Arbeit verwendeten Chemikalien beziehungsweise synthetisierten Verbindungen liegen keine Daten im Sinne des Chemikaliengesetzes vor. Gefährliche Eigenschaften können nicht ausgeschlossen werden. Die Substanzen sind mit der für gefährliche Chemikalien üblichen Vorsicht zu handhaben.

Nachfolgend sind die wichtigsten von mir verwendeten Reagenzien und Lösungsmittel aufgeführt, die nach Anhang 6 der Gefahrstoffverordnung mit Gefahrensymbolen und Sicherheitsratschlägen versehen sind.

Lösungsmittel	Gefahrensymbole	Sicherheitsratschläge
Aceton	F	2-9-16-23-33
Acetonitril	T, F	16-27-45
Benzen	T, F	45-53
Chloroform	Xn	36/37
Cyclohexan	F	9-16-33
Dichlormethan	Xn	23.2-24/25-36/37
Diethylether	Xn	9-16-29-33
Dimethylacetamid	Xn	26-28-38
Eisessig	С	2-23-26-45
Ethanol	F	2-7-16
Ethylacetat	F	2-16-23-29-33
n-Hexan	Xn, F	2-9-16-24/25-29-51
Methanol	T, F	1-2-7-16-24-45
Petrolether	F	9-16-29-33
Pyridin	Xn, F	2-26-28
Tetrahydrofuran	Xi, F	2-16-29-33
Toluen	Xn, F	2-16-25-29-33

Reagenzien	Gefahrensymbole	Sicherheitsratschläge
Acetanhydrid	C	26-45
Acetylchlorid	C,F	9-16-26-45
Acetylsalicylsäurechlorid	C	26-36/37/39-45
Aluminiumchlorid	C	7/8-28-45
Benzylbromid	C	2-39
Benzylchlorid	Т	36/37/39-45
Benzoylchlorid	С	26-45
3,4-Dihydro-2H-pyran	F	9-16-33
N,O-Dimethylhydroxylamin-	Xi	26-36/37/39
hydrochlorid		
4-Fluorphenylhydrazin-	Xi	26-36
hydrochlorid		
Hydrazinhydrat	Т	45-53
Hydroxylamin-hydrochlorid	X	2-13
N-Hydroxyphthalimid	Xi	26-36
Imidazol	C	26-36/37/39-45
Kalium- <i>tert</i> -butylat	F, C	7/8-16-26-36/37/39-43
Kaliumcarbonat	Xn	22-28
2-Methoxypropen	F, Xn	9-16-29-33
Methylhydrazin-hydrochlorid	С, Т	16-36/37/39-45
N-Methylhydroxylamin-	-	22-24/25
hydrochlorid		
Methylmagnesiumbromid-Lösung,	F, C	7/8-16-26-36/37/39/43
3M in Diethylether		
Natriumborhydrid	F, T	26-36/37/39-43
Natriumcarbonat	Xi	22-26
Natriumhydrogencarbonat	-	22-24/25
Oxalsäuremonoethylesterchlorid	C	26-36/37/39-45
Phosphorylchlorid	С	7/8-26-45
Propionylchlorid	F, C	9-16-26-45
Salzsäure	С	2-26
Selendioxid	Т	20/21-28-45
Thionylchlorid	С	26
Triethylamin	F, Xi	16-26-29