

**Fünfgliedrige heterocyclische Bindungssysteme
aus funktionalisierten Malonsäureestern**

Synthese, Reaktivität und biologische Eigenschaften

DISSERTATION

Zur Erlangung der Doktorwürde
der Universität Hamburg
Fachbereich Chemie

vorgelegt von

Thomas Kurz

aus Hannover

Hamburg 1999

Gutachter: Prof. Dr. D. Geffken

Prof. Dr. P. Messinger

Tag der mündlichen Prüfung: 6. August 1999

Die vorliegende Arbeit entstand in der Zeit von August 1996 bis Juni 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 danken.

Ferner danke ich Frau Isabell Runge, meiner Familie, Frau C. Riederer und Herrn U. Riederer, Frau M. Köthemann, Frau C. Wackendorff sowie Herrn Karl Roschinski und allen anderen, die zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen haben.

Abkürzungsverzeichnis

AAV	Allgemeine Arbeitsvorschrift
aromat.	aromatisch
Ber.	berechnet
Bn	Benzyl
CDCl ₃	deutერიertes Chloroform
CDI	1,1'-Carbonyldiimidazol
CDT	1,1'-Carbonyl-di-(1,2,4-triazol)
δ	chemische Verschiebung
DMA	Dimethylacetamid
d	Dublett
DMSO	Dimethylsulfoxid
(DMSO-d ₆)	deutერიertes Dimethylsulfoxid
Et	Ethyl
Et ₃ N	Triethylamin
Gef.	gefunden
Hz	Hertz
IR	Infrarot
J	Kopplungskonstante
KOH	Kaliumhydroxid
m	Multipllett
Me	Methyl
MMC	Magnesiummethylcarbonat
Ph	Phenyl
q	Quartett
quart.	quartär
s	Singulett
Sdp.	Siedepunkt
Schmp.	Schmelzpunkt
t	Tripllett
tert.	tertiär
TMS	Tetramethylsilan

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung und Problemstellung	10
2	5-Alkoxy(aralkoxy)carbonyl-substituierte 3-Amino- und 3-Alkoxy(aralkoxy)-oxazolidin-2,4-dione	19
2.1	Syntheseplanung	19
2.2	Literaturübersicht zur Darstellung von Tartronsäure- und Alkyltartronsäureestern	22
2.3	Synthese der Tartronsäure- und Methyltartronsäureester	26
2.4	Synthese der O-Alkyl- und O-Arylalkylhydroxylamine	30
2.5	Literaturübersicht zur Darstellung von 3-Amino- und 3-Alkoxy(aralkoxy)-oxazolidin-2,4-dionen	31
2.6	Synthese der Alkyl(aralkyl) 3-alkoxy(aralkoxy)-2,4-dioxo- oxazolidin-5-carboxylate und Alkyl(aralkyl) 3-amino-2,4- dioxo-oxazolidin-5-carboxylate.....	34
2.7	Untersuchungen zur Reaktivität der 5-alkoxy(aralkoxy)- carbonyl-substituierten Oxazolidin-2,4-dione.....	42
2.7.1	<i>Umsetzungen von Ethyl 5-methyl-2,4-dioxo-3-phenylamino- oxazolidin-5-carboxylat mit Stickstoff-Nucleophilen.....</i>	<i>42</i>
2.7.2	<i>Alkalische Hydrolyse und Hydrogenolyse</i>	<i>45</i>
2.7.3	<i>Hydrogenolyse von Ethyl 3-benzyloxy-5-methyl-2,4- dioxo-oxazolidin-5-carboxylat</i>	<i>48</i>
3	5-Ethoxycarbonylsubstituierte 3-Phenylamino- und 3-Aralkoxy-imidazolidin-2,4-dione	49
3.1	Syntheseplanung	49
3.2	Literaturübersicht zur Darstellung von 3-Amino- und 3-Alkoxy(aralkoxy)-imidazolidin-2,4-dionen.....	54

3.3	Synthese der Ethyl 3-aralkoxy-2,4-dioxo-imidazolidin-5-carboxylate und von Ethyl 3-phenylamino-2,4-dioxo-imidazolidin-5-carboxylat	57
3.4	Untersuchungen zur Reaktivität der 5-ethoxycarbonyl-substituierten Imidazolidin-2,4-dione	63
3.4.1	<i>Umsetzungen von Ethyl 3-benzyloxy-2,4-dioxo-imidazolidin-5-carboxylat mit Stickstoff-Nucleophilen.....</i>	<i>63</i>
3.4.2	<i>Alkalische Hydrolyse von Ethyl 3-benzyloxy-2,4-dioxo-imidazolidin-5-carboxylat.....</i>	<i>65</i>
3.4.3	<i>Acetylierung von Ethyl 3-benzyloxy-2,4-dioxo-imidazolidin-5-carboxylat.....</i>	<i>67</i>
3.4.4	<i>Methylierung von Ethyl 3-benzyloxy-2,4-dioxo-imidazolidin-5-carboxylat.....</i>	<i>68</i>
3.4.5	<i>Hydrogenolyse von Ethyl 3-benzyloxy-2,4-dioxo-imidazolidin-5-carboxylat.....</i>	<i>69</i>
4	Versuche zur Darstellung von Mercaptomalonsäureestern und 5-alkoxycarbonylsubstituierten 3-Amino- und 3-Alkoxy(aralkoxy)-thiazolidin-2,4-dionen	71
4.1	Literaturübersicht zu Darstellungsversuchen von Mercaptomalonsäure und Mercaptomalonsäureestern	71
4.2	Versuche zur Darstellung von Mercaptomalonsäureestern	74
4.3	Versuche zur Darstellung von 5-alkoxycarbonylsubstituierten 3-Amino- und 3-Alkoxy(aralkoxy)-thiazolidin-2,4-dionen.....	76
5	5-Alkoxycarbonylsubstituierte 2-Hydroxyimino-thiazolidin-4-one und 2-Hydroxylamino-2-thiazolin-4-one	81
5.1	Synthesepanung	81
5.2	Begriffsbestimmung und Literaturübersicht zur Darstellung von Thiocyan säureestern.....	84

5.3	Synthese der Thiocyanatomalonsäureester	85
5.4	Literaturübersicht zur Darstellung von 2-Hydroxyimino-thiazolidin-4-onen und 2-Hydroxylamino-2-thiazolin-4-onen	86
5.5	Synthese der 5-alkoxycarbonylsubstituierten 2-Hydroxyimino-thiazolidin-4-one und 2-Hydroxylamino-2-thiazolin-4-one	88
5.6	Untersuchungen zur Reaktivität der 5-alkoxycarbonylsubstituierten 2-Hydroxyimino-thiazolidin-4-one und 2-Hydroxylamino-2-thiazolin-4-one	95
5.6.1	<i>Carbamoylierung von Ethyl 2-hydroxyimino-5-methyl-4-oxo-thiazolidin-5-carboxylat</i>	95
5.6.2	<i>Carbamoylierung der 5-ethoxycarbonylsubstituierten 2-Hydroxylamino-2-thiazolin-4-one</i>	96
6	Untersuchungen zur fungiziden, insektiziden und herbiziden Wirkung	100
6.1	Untersuchungen zur fungiziden Wirkung	100
6.2	Untersuchungen zur insektiziden Wirkung	104
6.3	Untersuchungen zur herbiziden Wirkung	105
7	Zusammenfassung	106
8	Summary	113
9	Experimenteller Teil	119
9.1	Allgemeines	119
9.2	Versuche zu Kapitel 2.3	121
9.3	Versuche zu Kapitel 2.4	124
9.4	Versuche zu Kapitel 2.6	125
9.5	Versuche zu Kapitel 2.7	137

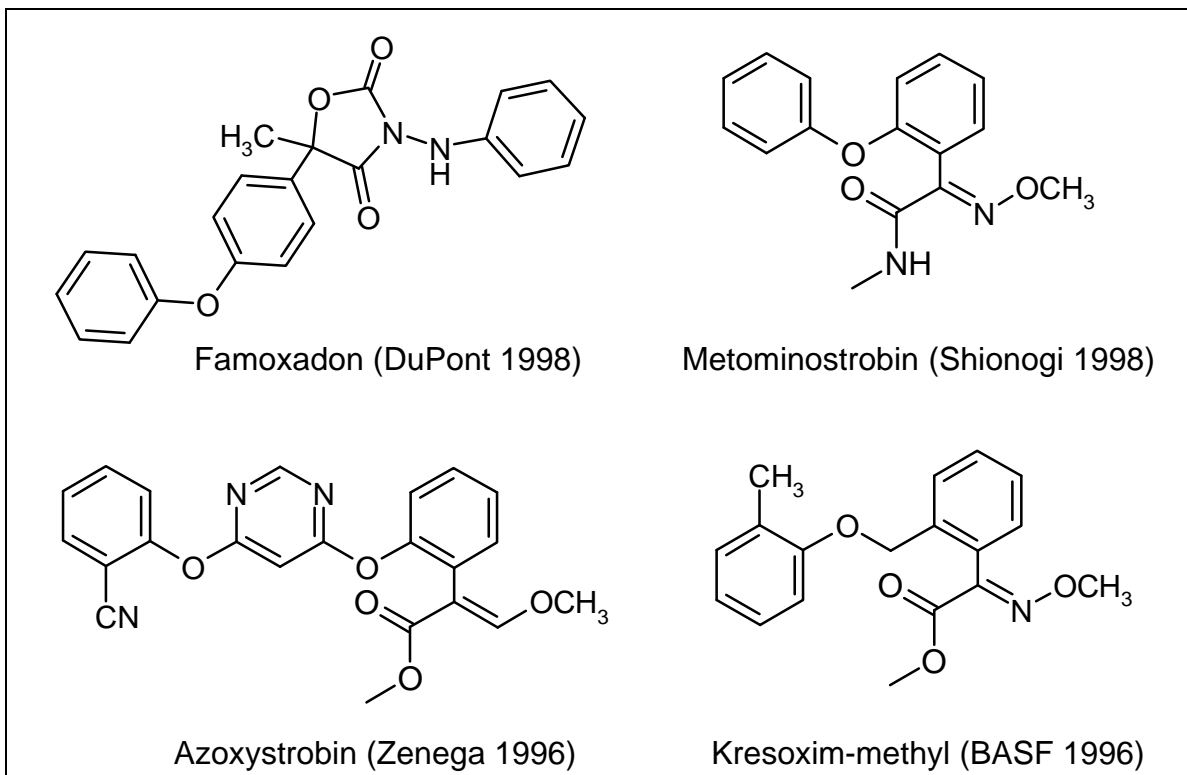
9.6	Versuche zu Kapitel 3.3	142
9.7	Versuche zu Kapitel 3.4	146
9.8	Versuche zu Kapitel 5.3	151
9.9	Versuche zu den Kapitel 5.5.....	153
9.10	Versuche zu Kapitel 5.6	158
10	Literaturverzeichnis	164
11	Anhang	169

1 Einleitung und Problemstellung

Die zunehmende Resistenzentwicklung sowie die schnell wachsende Weltbevölkerung erfordern auch losgelöst von wirtschaftlichen Faktoren im Rahmen unserer Ernährungssicherung einen ständigen Fortschritt auf dem Gebiet des Pflanzenschutzes.

In den neunziger Jahren gelang mit der Entwicklung der Strobilurinanaloga Azoxytrobin¹, Kresoxim-methyl² sowie Metominostrobin^{3,4} und insbesondere der Entwicklung von Famoxadon⁵⁻⁷ die Einführung von außerordentlich potenten und wenig toxischen Pflanzenfungiziden. Ihre fungizide Wirkung gegenüber phytopathogenen Pilzen beruht auf der Hemmung des mitochondrialen Elektronentransports zwischen Cytochrom b und c₁. Dieser für Pflanzenfungizide neuartige Wirkungsmechanismus wird durch die Inhibition des Enzymkomplexes Ubiquinon Cytochrom c Oxidoreduktase (Komplex bc₁)^a, 3,5,8,9 hervorgerufen.

Abbildung 1.1

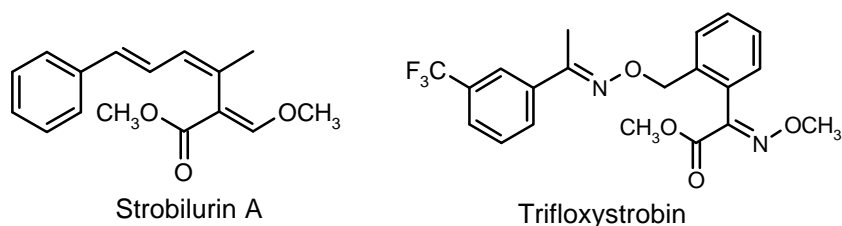


^a Strobilurine und Oudemansine, die sich durch ein für die fungizide Wirkung essentielles (E)- β -Methoxyacrylatstrukturelement auszeichnen, sowie das strukturverwandte Myxothiazol A binden an das (Qp)-Zentrum des bc₁-Komplexes³. Dagegen interagiert das in Streptomyceten vorkommende Antimycin A mit dem (Qn)-Zentrum des bc₁-Komplexes³.

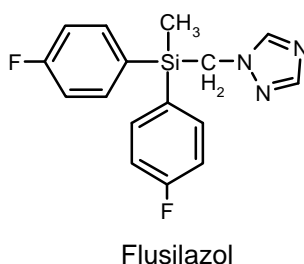
Während die ersten Strobilurine^{a, 3} aus Kulturen des Kiefernzapfenröhlings *Strobilurus tenacellus* isoliert werden konnten, wurden Vertreter der Stoffklasse der 3-Amino-oxazolidin-2,4-dione erstmalig 1981 von *Geffken*^{11,12} aus 1,2,5-Dioxazinan-3,6-dionen und Hydrazinen synthetisiert (Schema 2.13).

Das 3-Phenylamino-oxazolidin-2,4-dion Famoxadon ist das Produkt einer langjährigen Zusammenarbeit zwischen Prof. D. Geffken von der Universität Hamburg und der Firma E.I. DuPont de Nemours. Im Zuge systematischer Strukturmodifikationen wurden über 800 Vertreter synthetisiert und hinsichtlich ihrer biologischen Wirkung untersucht^{5,6}. Famoxadon ist ein neues hochwirksames Pflanzenfungizid mit breitem Wirkungsspektrum, das sowohl als Monopräparat (Famoxate®), als auch in Kombination mit dem Systemfungizid Flusilazol^{b, 13,14} (Charisma®) und in Verbindung mit dem Harnstoffderivat Cymoxanil¹⁵ (Tanos®, Equation Pro®) eingesetzt wird. Die Kombination mit Flusilazol oder Cymoxanil führt dabei zu einer synergistischen Wirkung⁵.

^a Entdeckt wurden die Strobilurine im Zuge einer 1976 begonnenen Suche nach neuen antibiotisch wirksamen Substanzen aus Basidiomyceten. Erst 1984 beschrieben Anke und Steglich die revidierte und gesicherte Struktur des photolabilen Strobilurin A mit der E, Z, E-Konfiguration der natürlich vorkommenden Strobilurine. Neben den bereits in den Markt eingeführten Strobilurinanaloga befindet sich mit Trifloxystrobin ein weiterer Vertreter in den USA im Zulassungsverfahren¹⁰.



^b Das Triazolfungizid Flusilazol inhibiert wie die strukturell verwandten Antimycotika vom Azoltyp die Ergosterolbiosynthese durch Hemmung der Lanosterol-C-14-Demethylase und zeichnet sich insbesondere durch sein zentrales Siliciumatom aus.



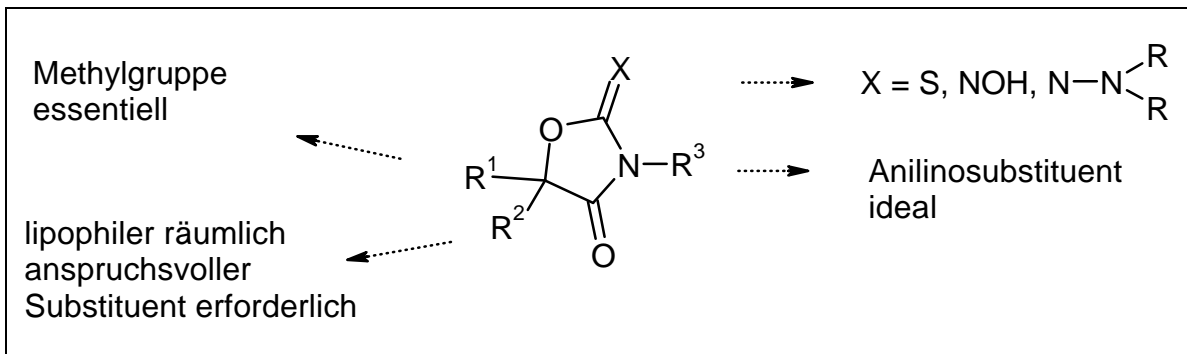
Hinsichtlich der Wirkstärke und des Wirkungsspektrums ist Famoxadon den Strobilurinabkömmlingen überlegen. Es zeigt sowohl präventive als auch kurative Wirkung und wird im Getreideanbau (Charisma®), Obstanbau (Equation Pro®) und Gemüseanbau (Tanos®) eingesetzt.

Im Vergleich zu anderen Phytopharmaka ist Famoxadon, unter Berücksichtigung der bis heute vorliegenden Erkenntnisse, für die Umwelt sowie für die behandelten Kulturpflanzen^{a, 5} außerordentlich gut verträglich.

Aus der Stoffklasse der 3-Amino-oxazolidin-2,4-dione sind neben Famoxadon weitere Vertreter mit ausgezeichneter fungizider Aktivität gegenüber verschiedenen phytopathogenen Pilzen hervorgegangen. Bisher durchgeführte Struktur-Aktivitäts-Studien hatten ergeben, daß der formale Austausch der Carbonylgruppe in Ringposition 2 durch eine Thiocarbonyl-, Hydrazone-, oder Hydroxyiminogruppe unter Erhalt der fungiziden Aktivität möglich ist^{16,17}.

Darüber hinaus wurde festgestellt, daß für die Substituenten R¹ und R³ praktisch keine oder nur geringe strukturelle Veränderungen möglich waren⁶. Der Substituent R² zeichnete sich dagegen durch eine größere Variationsbreite aus⁶.

Abbildung 1.2: Struktur-Aktivitäts-Beziehungen



^a Besonders wirksam ist Famoxadon gegenüber: *Plasmopara viticola* (falscher Mehltau der Weinrebe), *Phytophthora infestans* (Kraut- und Knollenfäule bei Kartoffeln und Tomaten), *Alternaria solani* (Dürrfleckenkrankheit bei Kartoffeln und Tomaten), *Septoria tritici* (Blattdürre bei Weizen), *Septoria nodorum* (Blattfleckenkrankheit bei Weizen), *Phytophthora teres* (Gerste) und *Erysiphe graminis* (echter Mehltau der Gerste)⁵.

Unverzichtbar für die fungizide Wirkung ist eine Methylgruppe in Ringposition 5. Ihr Austausch gegen Wasserstoff, Alkyl-, Cycloalkyl- oder Arylgruppen führt zu einer drastischen Verringerung bis zum Verlust der fungiziden Aktivität.

In Ringposition 3 ist der Phenylaminosubstituent optimal. Die Einführung von Substituenten in den Phenylkern führte im Regelfall zu einer Abnahme der fungiziden Aktivität^a. Auch die ebenfalls untersuchten 3-Alkylamino-, 3-Alkoxy- und 3-Aralkoxy-oxazolidin-2,4-dione wiesen ausnahmslos eine deutlich geringere Wirksamkeit auf.

Zu bevorzugen, jedoch nicht essentiell für die fungizide Aktivität, ist das Wasserstoffatom am exocyclischen Stickstoff der Phenylhydrazinpartialstruktur.

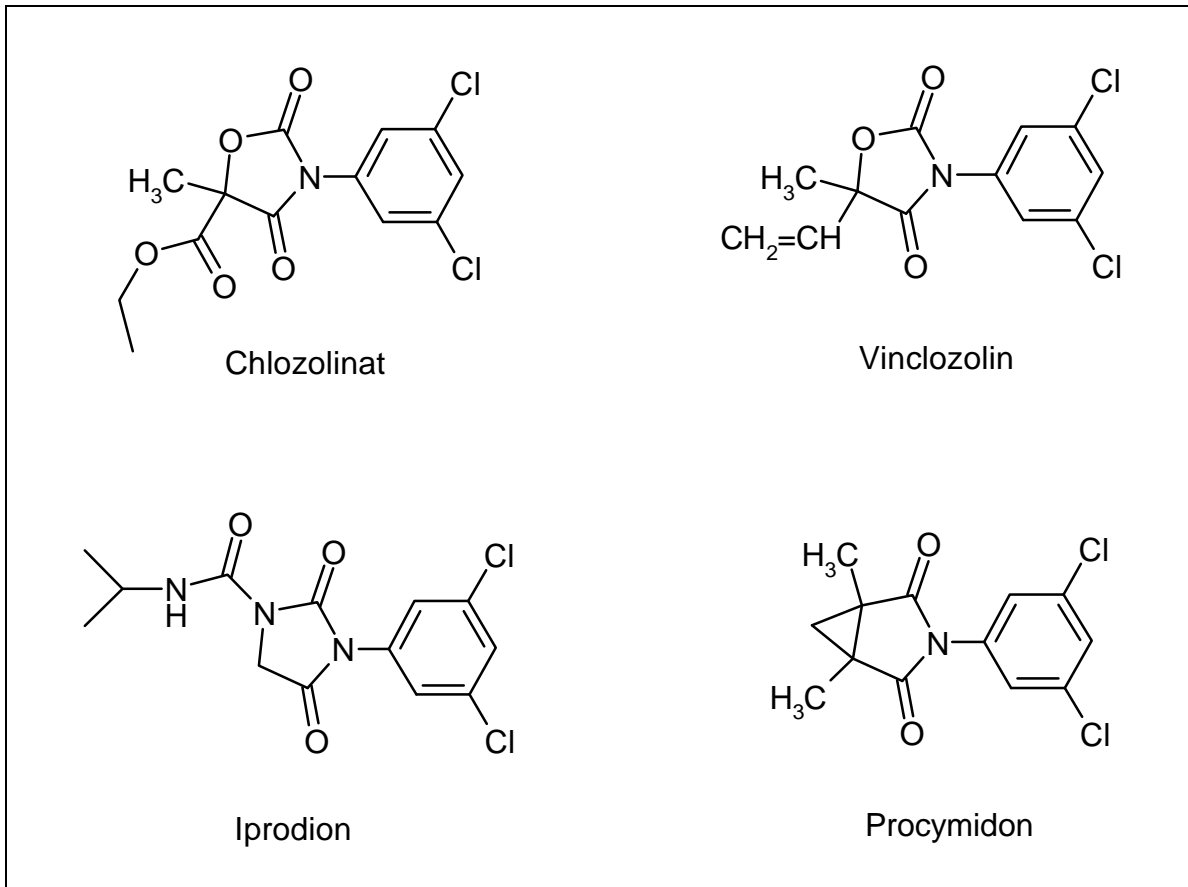
In Ringposition 5 erwies sich eine lipophile und räumlich anspruchsvolle Gruppe als notwendig. Neben der prinzipiell zu bevorzugenden 5-Aryl-Substitution zeigten aber auch die 5-cyclohexyl- bzw. 5-hexylsubstituierten Derivate nennenswerte fungizide Aktivität. Der Arylsubstituent kann unter Erhalt der Wirkung verschiedenartig substituiert^b werden. Eine Substitution der para-Stellung erwies sich häufig als besonders geeignet.

Famoxadon zeigt strukturell Verwandtschaft mit dem Oxazolidin-2,4-dion Chlozolinat (Serinal®)^{18,19}, einem Schmalspektrumfungizid, das zu Beginn der achtziger Jahre zur Anwendung gegen *Botrytis cinerea* (Grauschimmel) und *Sclerotinia* spp. (Manolia-Fäule) in den Markt eingeführt wurde. Chlozolinat ist ein Kontaktfungizid, das im Gemüse- und Fruchtanbau eingesetzt wird. Es zählt ebenso wie die älteren Kontaktfungizide Vinclozolin, Iprodion und Procymidon zur Gruppe der Dicarboximidfungizide²⁰.

^a Nur die 2-methyl-, 3-fluor- und 4-fluor-phenylsubstituierten Derivate zeigten eine annähernd entsprechende Wirkung.

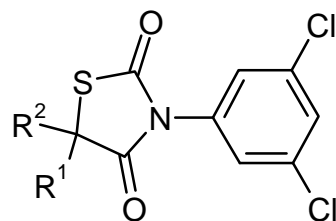
^b Neben Famoxadon besitzen beispielsweise auch die 2,4-difluorphenyl- und 2-fluorphenyl-substituierten Verbindungen eine hervorragende fungizide Aktivität. Aus wirtschaftlichen Gründen wurde der 5-phenoxyphenyl-substituierten Verbindung Famoxadon jedoch der Vorzug gegeben.

Abbildung 1.3: Dicarboximidfungizide



Dicarboximidfungizide teilen eine N-3,5-Dichlorphenylimid-Partialstruktur als gemeinsames Strukturelement, während der fünfgliedrige heterocyclische Grundkörper variiert. Der Wirkungsmechanismus der Dicarboximidfungizide ist noch nicht vollständig aufgeklärt. Diskutiert werden Interferenzen mit der Zellteilung, dem Nukleinstoffwechsel, der Lipid- und der Steroidbildung²⁰.

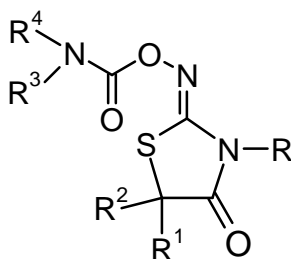
Neben den zur Marktreife gelangten Dicarboximidfungiziden sind auch Thiazolidin-2,4-dione mit N-3,5-Dichlorphenylimid-Partialstruktur fungizid aktiv²¹.



3-(3,5-Dichlorphenyl)-substituierte Thiazolidin-2,4-dione

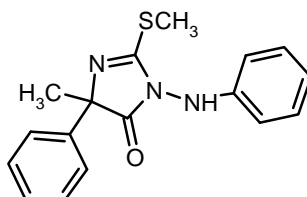
Darüber hinaus zeigen weitere fünfgliedrige heterocyclische Bindungssysteme, wie zum Beispiel 2-Methylmercapto-imidazolin-4-one^a, eine beachtliche fungizide Aktivität²².

Carbamoylierte 2-Hydroxyimino-thiazolidin-4-one verfügen dagegen über fungizide, insektizide, akarizide und molluskizide Wirkung. Zur Marktreife gelangte jedoch bis jetzt kein Vertreter dieser Verbindungsklasse²³.



carbamoylierte 2-Hydroxyimino-thiazolidin-4-one

^a Ausgehend von der ausgezeichneten fungiziden Aktivität der 3-Amino-oxazolidin-2,4-dione und ihrer Analoga (siehe Abbildung 1.2), entwickelten Arbeitsgruppen bei Rhone-Poulenc und DuPont das nachstehend abgebildete und sich in einem fortgeschrittenen Entwicklungsstadium befindende 2-Methylmercapto-imidazolin-4-on nahezu parallel. Jedoch kam Rhone-Poulenc im Wettlauf um die Patentanmeldung DuPont zuvor. Die offensichtliche strukturelle Verwandtschaft mit Famoxadon zeigt sich unter anderem in der Phenyl- / Methyl-Substitution in Ringposition 5 sowie in der Phenylhydrazin-partialstruktur.

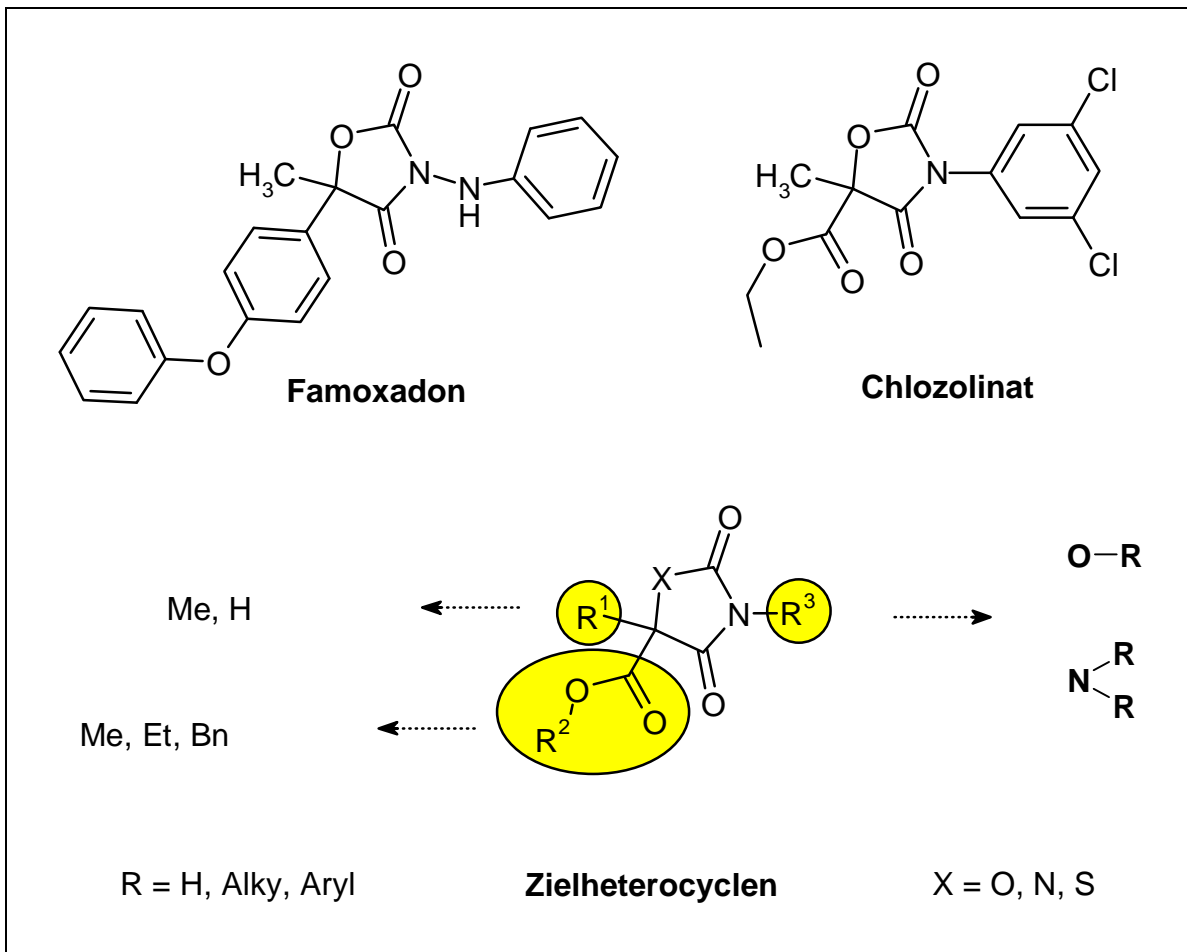


Problemstellung

Bezugnehmend auf die zu Beginn erwähnte Problematik der Resistenzentwicklung soll die vorliegende Arbeit einen Beitrag zur Entwicklung von selektiv wirkenden Pflanzenfungiziden leisten.

Ausgehend von einem synthetischen Kompromiß zwischen Chlozolinat und Famoxadon steht in den Abschnitten 2 bis 4 die weiterführende strukturelle Abwandlung von Famoxadon im Vordergrund des Interesses.

Abbildung 1.4: Synthetischer Kompromiß



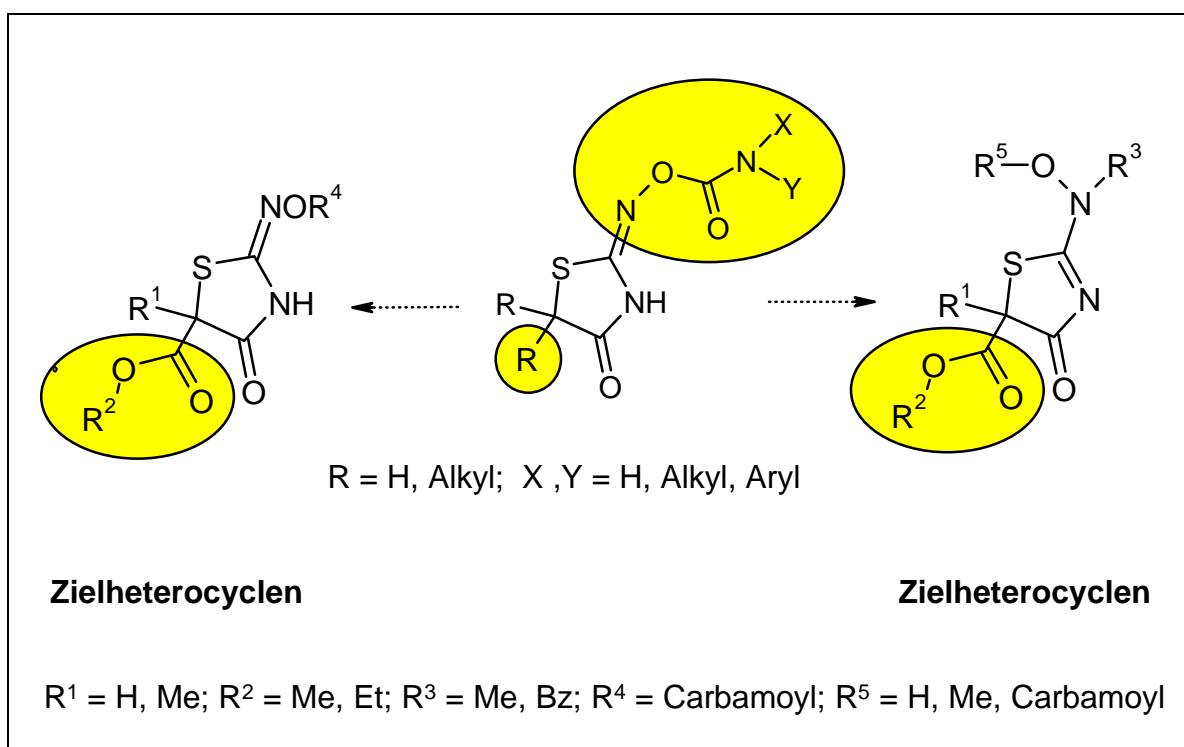
Besondere Beachtung sollte dabei der Austausch des im Vergleich zu anderen Regionen relativ variablen 5-Phenoxyphenylsubstituenten durch eine 5-Carboxyalkyl(aralkyl)-Substitution finden. Aus chemischer Sicht war außerdem die Abwandlung der Phenylhydrazinpartialstruktur sowie die Darstellung der 5-methyl- und 5-wasserstoffsubstituierten Verbindungen von Interesse.

Unter Berücksichtigung des Isosterieprinzips interessierte darüber hinaus die exemplarische Darstellung von 5-alkoxycarbonylsubstituierten 3-Phenyl-amino- und 3-Aralkoxy-imidazolidin-2,4-dionen sowie der entsprechenden 3-Phenylamino- und 3-Aralkoxy-thiazolidin-2,4-dione.

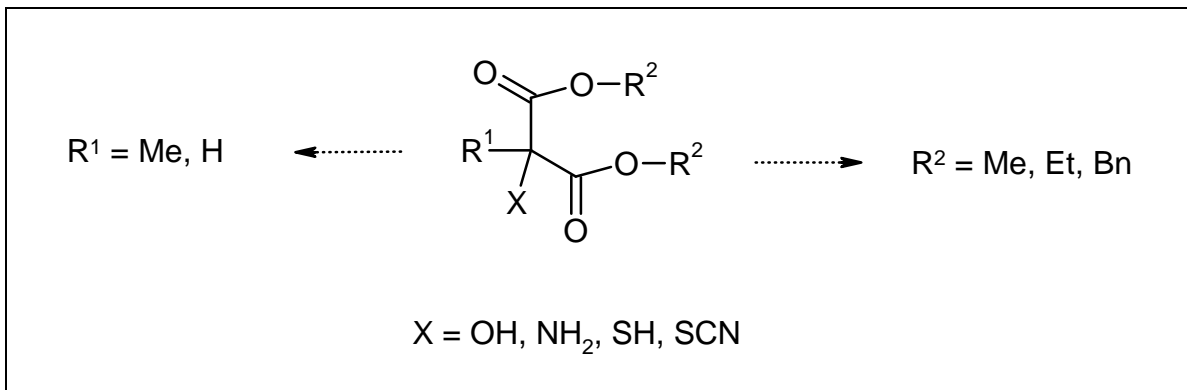
Die gute bis sehr gute fungizide Aktivität der 2-Hydroxyimino-oxazolidin-4-one^{16,24} - eine Aryl- / Methyl-Substitution in Ringposition 5 vorausgesetzt (Abbildung 1.2) - sowie die fungizide, insektizide, akarizide und molluskizide Wirkung der bereits zuvor beschriebenen, (substituierten) 2-Hydroxyimino-thiazolidin-4-one²³ veranlaßten die weiterführende strukturelle Modifizierung des zuletzt genannten Verbindungstyps.

Hinsichtlich dieser Strukturvariationen sollten zunächst wie im Falle der 3-Amino-oxazolidin-2,4-dione Carboxyalkylgruppen in Ringposition 5 etabliert werden. Zusätzlich interessierte die Variation der Hydroxyimino-gruppe in Ringposition 2.

Abbildung 1.5: Angestrebte Strukturmodifikationen



Als Edukte zur Darstellung der angesprochenen fünfgliedrigen heterocyclischen Bindungssysteme erschienen funktionalisierte Malonsäureester mit Hydroxy-, Amino-, Mercapto- und Thiocyanato-Substitution geeignet.

Abbildung 1.6: Funktionalisierte Malonsäureester

Über die Darstellung der Heterocyclen hinaus interessierte auch ihr Verhalten gegenüber ausgewählten Reagenzien im Rahmen von Reaktivitätsstudien.

Bestimmte Vertreter sollten im Stine-Haskell Research Center der Firma E.I. DuPont de Nemours einem Screening auf ihre fungizide, insektizide und herbizide Wirkung unterzogen werden, um die Auswirkungen der durchgeführten Strukturvariationen in Bezug auf Wirkstärke und Wirkungsspektrum beurteilen zu können.

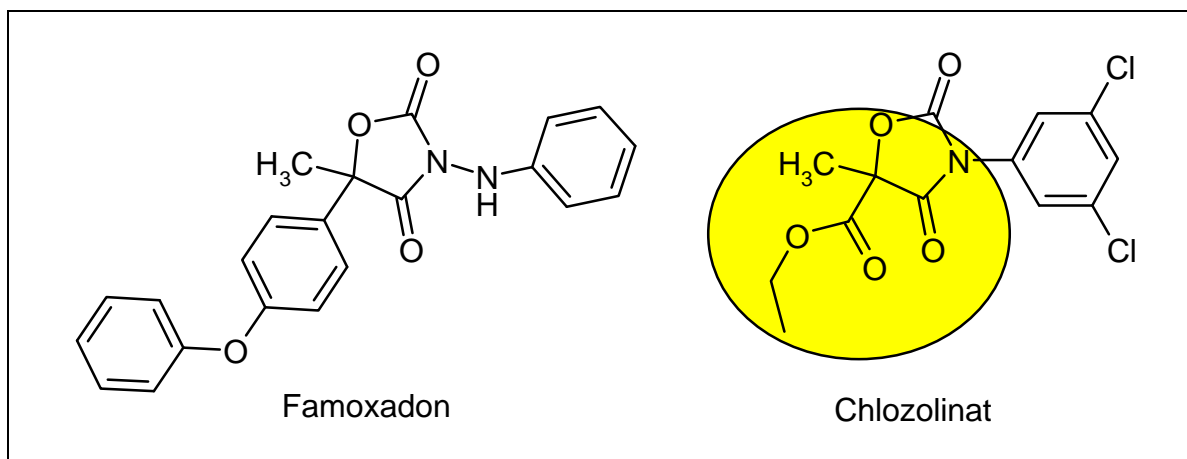
2 5-Alkoxy(aralkoxy)carbonyl-substituierte 3-Amino- und 3-Alkoxy(aralkoxy)-oxazolidin-2,4-dione

2.1 Syntheseplanung

Zwar teilen Famoxadon und Chlozolinat den Oxazolidin-2,4-dionkern als gemeinsames Strukturelement; darüber hinaus gibt es jedoch wesentliche strukturelle Unterschiede.

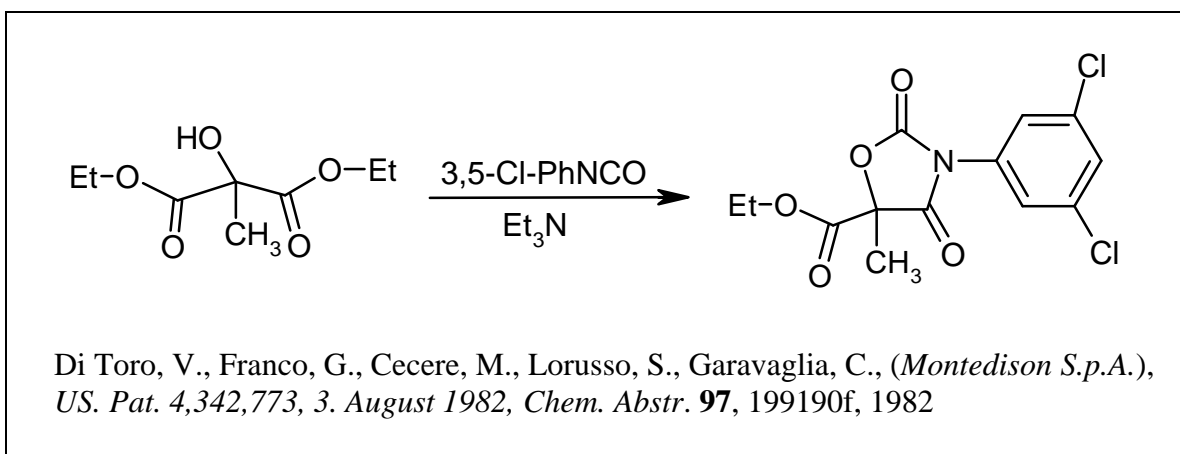
Im Gegensatz zu Chlozolinat, das als cyclisches Carbamat aufgefaßt werden kann, zeigt Famoxadon die Teilstrukturen eines semicyclischen Carbazats und diacylierten Hydrazins.

Abbildung 2.1



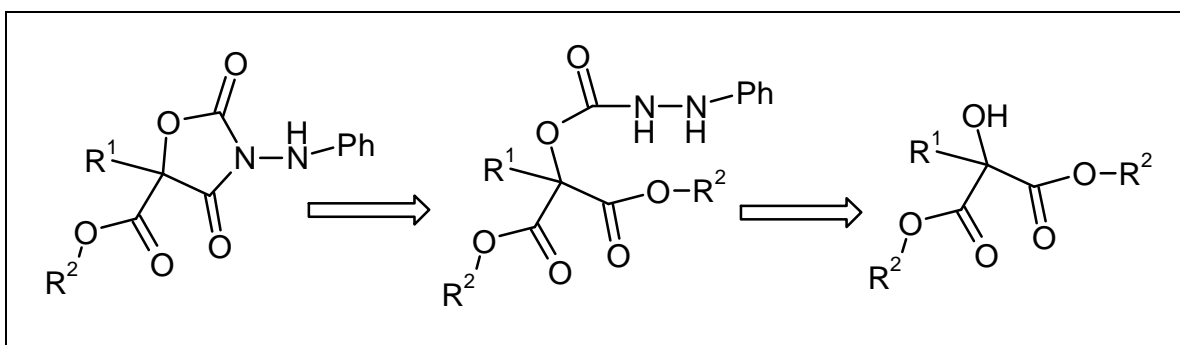
Der semicyclischen 2-Hydroxycarbonsäurehydrazidstruktur im Famoxadon steht außerdem eine Methyldartronsäureesteramid-Partialstruktur im Chlozolinat gegenüber, die einen Hinweis auf die Chlozolinat-Synthese¹⁹ aus Methyldartronsäurediethylester und 3,5-Dichlorphenylisocyanat gibt.

Schema 2.1: Synthese von Chlozolinat



Aus retrosynthetischer Sicht erfordert der angestrebte synthetische Kompromiß neben Tartronsäureestern als Startmaterialien auch einen an die Herstellung von 3-Amino-oxazolidin-2,4-dionen anlehnenen Syntheseweg⁶.

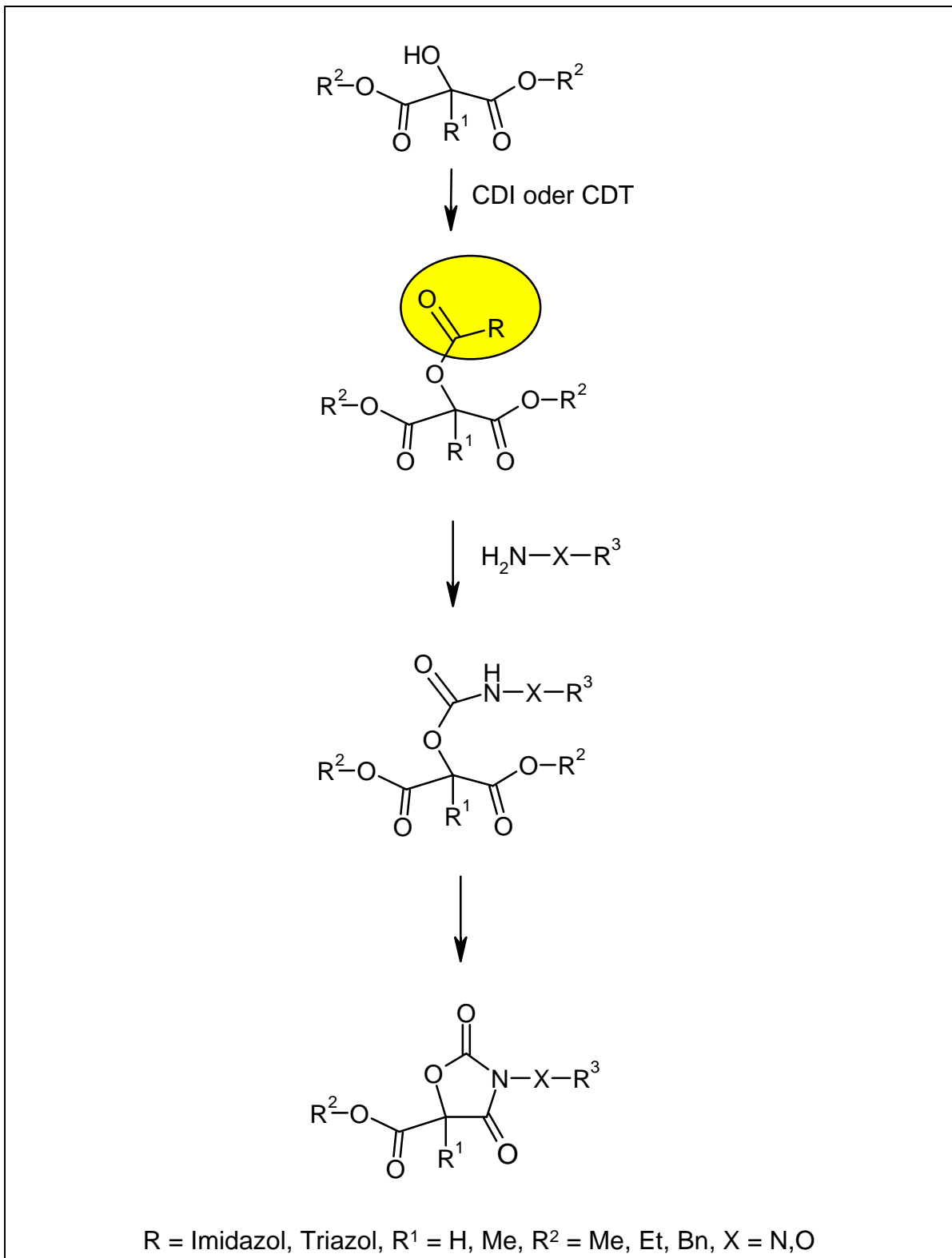
Schema 2.2: Retrosynthetische Betrachtung



Die Zielheterocyclen sollten deshalb ausgehend von Tartronsäureestern durch aufeinanderfolgende Behandlung mit 1,1'-Carbonyldiimidazol²⁵ (CDI) bzw. 1,1'-Carbonyl-di-(1,2,4-triazol)²⁵ (CDT) und Hydrazinen oder Hydroxylaminen in Gegenwart eines geeigneten sauren oder basischen Katalysators zugänglich sein. Diesem Synthesekonzept liegt insbesondere die Leistungsfähigkeit der Azolide CDI bzw. CDT als Kupplungsreagenzien im Rahmen phosgenanaloger Transacylierungsreaktionen zugrunde. Zur Darstellung der Zielverbindungen sollten daher durch Umsetzung der Tartronsäureester mit CDI oder CDT zunächst die entsprechenden Azolide gewonnen werden. Deren nachfolgende chemoselektive Hydrazinolyse bzw. Hydroxylaminolyse sollte über die korrespondierenden ringoffenen Formen

zu den gewünschten 3-Amino- bzw. 3-Alkoxy(aralkoxy)-oxazolidin-2,4-dionen führen.

Schema 2.3: Syntheseplanung



Neben der Synthese literaturbekannter Tartronsäureester sollte außerdem eine leistungsfähige Methode zur Herstellung von Tartronsäuredibenzylester und Methyltartronsäuredibenzylester entwickelt werden.

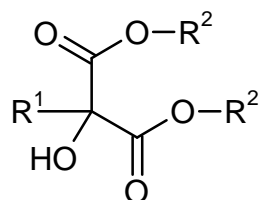
Die benötigten O-Alkyl- und O-Arylalkylhydroxylamine wurden in Anlehnung an Literatur²⁶ synthetisiert (Kapitel 2.4).

2.2 Literaturübersicht zur Darstellung von Tartronsäure- und Alkyltartronsäureestern

Aufgrund der umfangreichen Literatur zur Synthese von Tartronsäureestern und substituierten Tartronsäureestern werden im folgenden nur solche Methoden betrachtet, die in einem direkten Zusammenhang mit den darzustellenden Startmaterialien stehen.

Literaturbekannt sind neben Estern der Tartronsäure (Hydroxymalonsäure^a, $R^1 = H$)²⁸ auch Ester der an C-2 alkyl-²⁹, cycloalkyl-³⁰, halogenalkyl-²⁹, phenoxyalkyl-³¹ alkenyl-³² und arylsubstituierten³³ Tartronsäuren ($R^1 \neq H$).

Abbildung 2.2: Tartronsäure- und substituierte Tartronsäureester



Tartronsäureester : $R^1 = H$

substituierte Tartronsäureester : $R^1 = \text{Alkyl, Cycloalkyl, Haloalkyl, Phenoxyalkyl, Alkenyl, Aryl}$

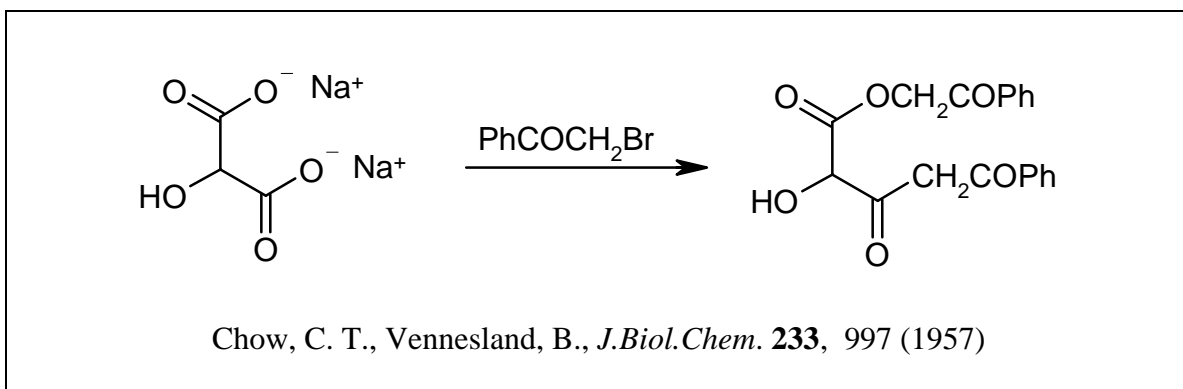
$R^2 = \text{Alkyl, Cycloalkyl, selten Aralkyl}$

Bei allen Vertretern dominieren Ester kurzketziger Alkohole, während Cycloalkylester von untergeordneter Bedeutung sind. Die gezielte

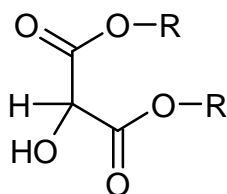
^a Tartronsäure wurde erstmalig 1852 von Dessaignes²⁷ durch thermische Zersetzung von Dinitroweinsäure im wässrigen Medium gewonnen. Das Erhitzen einer wässrigen Tartronsäurelösung führt ebenso wie im Falle der substituierten Tartronsäuren zur Decarboxylierung unter Bildung der entsprechenden 2-Hydroxycarbonsäure.

Darstellung von Arylalkylestern ist dagegen nur für Tartronsäureester mit der Synthese von Tartronatsäurediphenacylester aus Dinatriumtartronat und Phenacylbromid³⁴ beschrieben. Arylester von Alkyltartronsäuren sind nicht bekannt.

Schema 2.4

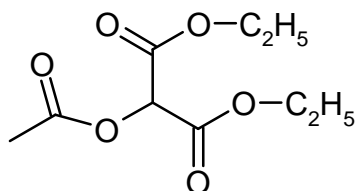


Die bedeutendsten Synthesen für Tartronsäureester befassen sich mit der Darstellung von Tartronsäuredimethylester und Tartronsäurediethylester.



Tartronsäuredialkylester

Einen guten Zugang zu beiden Vertretern ermöglicht Acetoxymalonsäurediethylester, der durch Oxidation von Malonsäurediethylester mittels Bleitetraacetat³⁵ und - in geringerer Ausbeute - aus Brommalonsäurediethylester und Kaliumacetat³⁶ erhältlich ist.



Acetoxymalonsäurediethylester

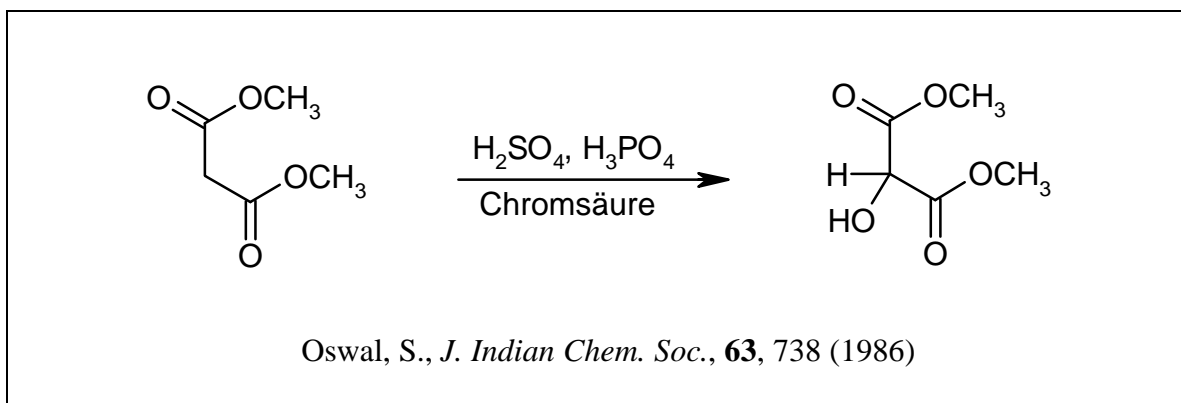
Die von Bak²⁸ beschriebene nachfolgende Behandlung mit methanolischer Salzsäure liefert quantitativ Tartronsäuredimethylester. Die Abspaltung der

Schutzgruppe mit Kaliumcarbonat in Ethanol³⁷ führt zu Tartronsäurediethylester.

Die säurekatalysierte Veresterung der Tartronsäure mit Methanol bzw. Ethanol gelingt zwar im Fall des Tartronsäurediethylesters in guter Ausbeute³⁸, konnte jedoch bisher nicht erfolgreich auf Tartronsäuredimethylester übertragen werden.

Im Vergleich zu der glatten Oxidation der Alkylmalonester verläuft die Oxidation der unsubstituierten Malonester weniger eindeutig, da die intermediär gebildeten Tartronsäureester als sekundäre Alkohole zu Mesoxalsäureestern aufoxidiert werden können. Im Rahmen thermodynamischer Studien gelang *Oswal*³⁹ jedoch die Oxidation von Malonsäuredimethylester zu Tartronsäuredimethylester.

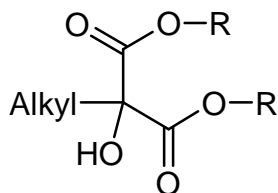
Schema 2.5



Neben oxidativen Methoden zur Gewinnung von Tartronsäure- und Alkyltartronsäureestern, ist Tartronsäurediethylester auch reaktiv durch Hydrierung von Mesoxalsäurediethylester an Raney-Nickel / Platin in 20%iger Ausbeute erhältlich⁴⁰.

Fischer und *Simons*⁴¹ beschreiben darüber hinaus die Methylierung von Silbertartronat in methanolischer Lösung in 86%iger Ausbeute. Der von ihnen angegebene Schmelzpunkt von 53°C ist jedoch nicht mit anderen Literaturdaten²⁸ (37-39°C) in Einklang zu bringen.

Zahlreiche Arbeiten berichten über die Darstellung von Alkyltartronsäuredialkylestern^{29,42,43}.

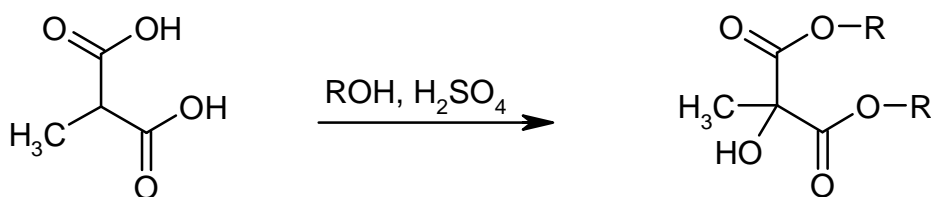


Alkyltartronsäuredialkylester

Besondere Beachtung unter den Alkyltartronsäuredialkylestern fanden Methyltartronsäuredialkylester, die als Startmaterialien für die Synthese von Aminosäuren, Barbitursäurederivaten und Oxazolidin-2,4-dionen Bedeutung erlangten⁴³.

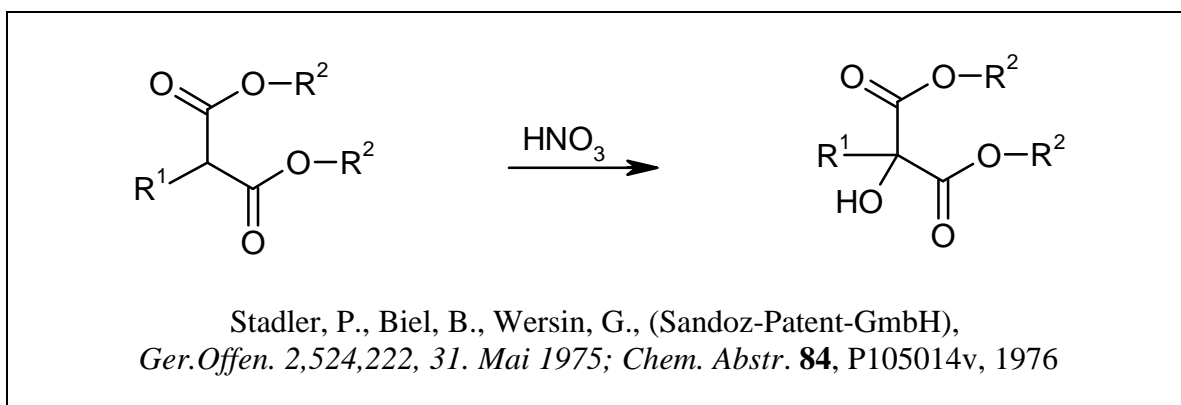
Ihre Darstellung erfolgte u.a. durch Veresterung von Methyltartronsäure mit kurzkettigen n-Alkanolen in Gegenwart von konzentrierter Schwefelsäure in 75-80%iger Ausbeute⁴³.

Schema 2.6



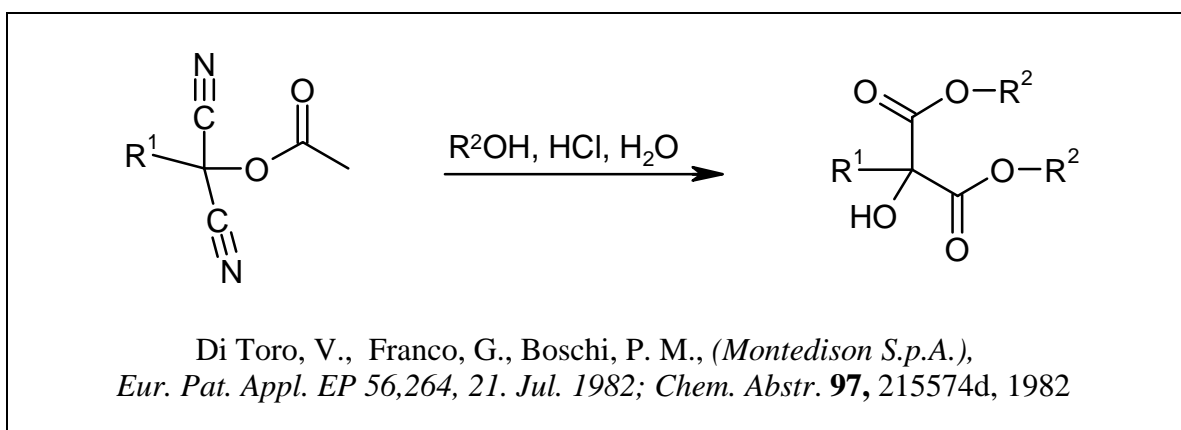
Venturello, C., Aleri, E., Coassolo, A., D'Aloiso, R., (*Instituto Guidi Donegani S.p.A.*), *Eur. Pat. Appl. EP 166,348*, 18. June 1984; *Chem. Abstr.* **104**, P206725q, 1986

Ein weiteres bewährtes Verfahren zur Darstellung von Alkyltartronsäuredialkylestern stellt die Oxidation der leicht zugänglichen und billigen Alkylmalonsäureester dar. Als Oxidationsmittel wurden bisher u.a. Kaliumpermanganat / Natriumcarbonat⁴⁴, Perjodsäure⁴⁵, Benzoylperoxid⁴⁶, Eisen(III)-nitrat und Eisen(III)perchlorat⁴⁷, sowie Salpetersäure⁴² eingesetzt. Hervorzuheben sind sowohl die Kaliumpermanganatmethode⁴⁴, die neben Methyltartronsäurediethylester auch Methyltartronsäure als isolierbares Nebenprodukt liefern soll, als auch die in Ausbeuten von 60-66% verlaufende Oxidation mit 98%iger Salpetersäure⁴².

Schema 2.7

Alle weiteren zuvor genannten Oxidationsmittel führen zu geringeren Ausbeuten.

Patentiert²⁹ ist ebenfalls die säurekatalysierte Alkohololyse von 2-Alkyl- und 2-Haloalkyl-2-acetoxymalononitrilen zu den korrespondierenden Alkyltartronsäureestern.

Schema 2.8

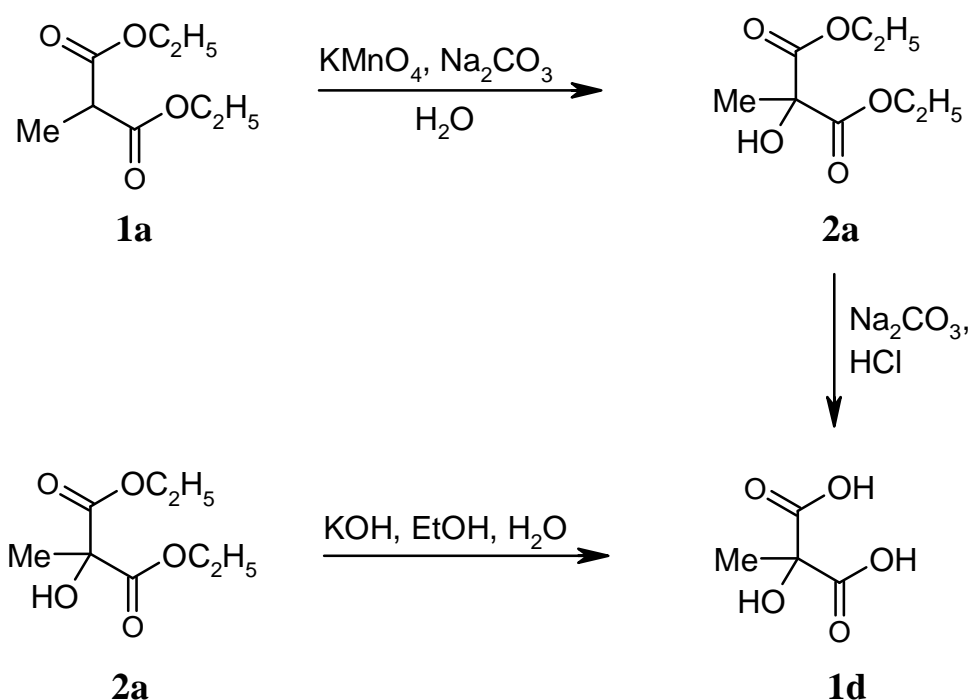
Neben den bisher vorgestellten Verfahren bietet die Literatur eine Vielzahl weiterer Methoden zur Darstellung von Alkyltartronsäureestern, die in Bezug auf Ausbeute, Aufwand und Kosten nicht konkurrenzfähig sind.

2.3 Synthese der Tartronsäure- und Methyltartronsäureester

Obwohl die Oxidation von Methylmalonsäureestern mit Salpetersäure (Kapitel 2.2) nach Literaturangaben zu höheren Ausbeuten führt, wurde der Oxidation mit Kaliumpermanganat im sodaalkalisch-wässrigem Medium der Vorzug gegeben, um gleichzeitig die durch Verseifung des Methyltartron-

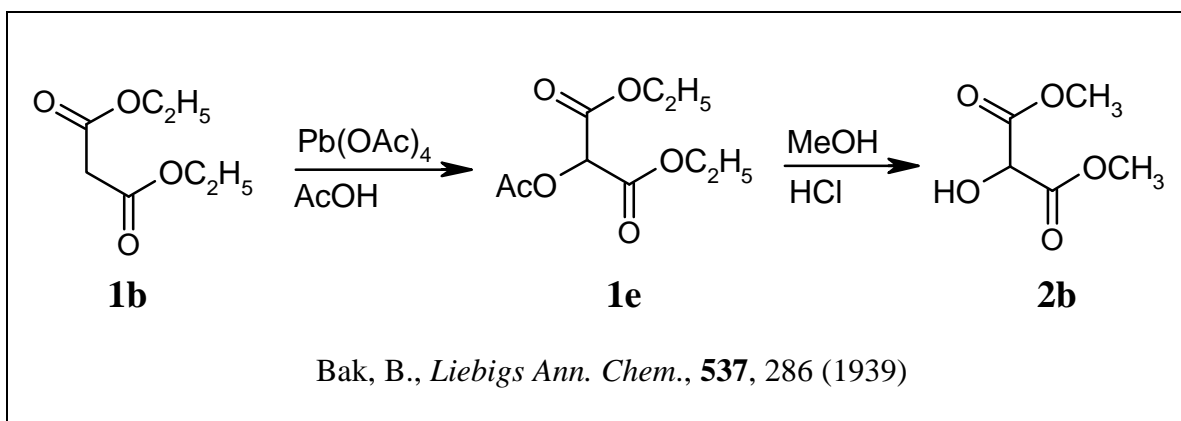
säurediethylesters **2a** entstehende Methyltartronsäure **1d** isolieren zu können. Während Methyltartronsäurediethylester **2a** in Übereinstimmung mit *Eskolas*⁴⁴ Angaben in 54 %iger Ausbeute anfiel, konnte Methyltartronsäure **1d** nur in geringen Mengen (5%) erhalten werden. Als geeignete Methode zur Darstellung von Methyltartronsäure **1d** erwies sich im folgenden die Verseifung von Methyltartronsäurediethylester **2a** mit Kaliumhydroxid in alkoholisch-wässriger-Lösung, die bis zu 50% der freien Säure lieferte.

Schema 2.9



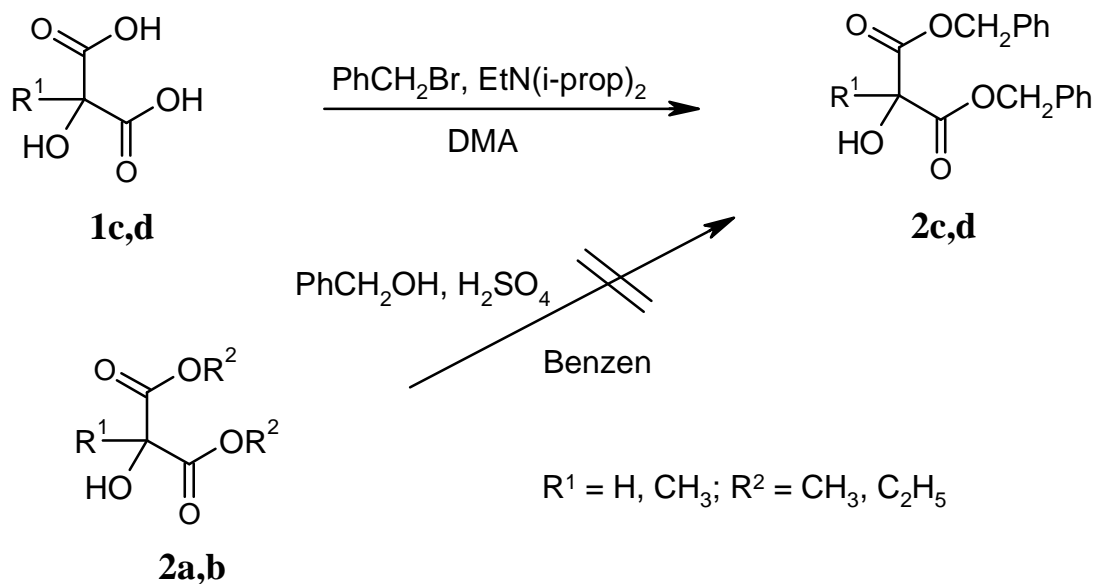
Tartronsäuredimethylester **2b** konnte nach *Bak*²⁸ durch Acetoxylierung von Diethylmalonat **1b** mit Bleitetraacetat in Eisessig und nachfolgender Behandlung des entstandenen Acetoxymalonsäurediethylesters **1e** mit methanolischer Salzsäure in 55%iger Ausbeute erhalten werden.

Schema 2.10



Nach einigen vergeblichen Versuchen, die erwünschten Benzylester **2c,d** durch Umesterung der bereits gewonnen Tartronate **2a,b** mit Benzylalkohol / Schwefelsäure zu erschließen, gelang ihre Darstellung durch Behandlung der freien Säuren **1c,d** mit Benzylbromid in Gegenwart von N-Ethyldiisopropylamin (Hünigs Base) in guten Ausbeuten von 80% (**2c**) bzw 68% (**2d**) bei Raumtemperatur.

Schema 2.11



Die IR-spektroskopische Kontrolle zeigte bereits 30 min nach Zugabe des Benzylbromids im Vergleich zu den freien Säuren hypsochrom verschobene Carbonylbanden zwischen $1730\text{-}1740\text{ cm}^{-1}$.

Nach zwanzigstündiger Reaktion bei Umgebungstemperatur wurde der Reaktionsansatz solange mit Wasser verdünnt, bis sich die Rohprodukte

abschieden. Anschließend wurden diese zur weiteren Aufarbeitung in Dichlormethan aufgenommen, über Magnesiumsulfat getrocknet, eingedampft und chromatographiert. Nach säulenchromatographischer Trennung an Kieselgel unter Verwendung von Dichlormethan als Elutionsmittel fielen die erwünschten Benzyltartronate kristallin (**2c**) bzw. als farbloses Öl (**2d**) analysenrein an.

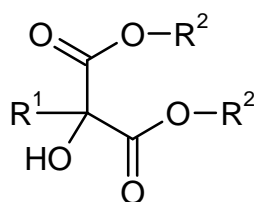
Aus den zuvor erwähnten Umesterungsversuchen resultierten wahrscheinlich überwiegend die als Dehydratisierungsprodukte aufzufassenden Methylidenmalonester. Die $^1\text{H-NMR}$ -spektroskopische Untersuchung ergab ein neu auftretendes Signal bei $\delta = 6,3$ ppm, das in guter Übereinstimmung mit den für Methylidenmalonestern⁴⁸ verfügbaren $^1\text{H-NMR}$ -Daten stand.

Die dargestellten Ester **2a-d** erwiesen sich bei Raumtemperatur über einen Beobachtungszeitraum von einem Jahr als lagerungsbeständig.

Im Gegensatz zu den Tartronaten **2b,c**, die farblose Kristalle bilden, handelt es sich bei den verzweigten Methyltartronsäureestern **2a,d** um farblose flüssige (**2a**) bzw. ölige (**2d**) Verbindungen.

Im IR-Spektrum liegen die Hydroxybanden der bisher nicht bekannten Benzyltartronate **2c,d** bei 3423 cm^{-1} (**2c**) bzw. 3488 cm^{-1} (**2d**). Während Dibenzyltartronat **2c** eine sowohl im Preßling bei 1733 und 1739 cm^{-1} , als auch im Film aufgespaltene Carbonylbande zeigt, spaltet die Carbonylbande von Dibenzylmethyltartronat **2d** bei 1740 cm^{-1} im Film nicht auf.

Tabelle 2.1: Tartronsäure- und Methyltartronsäureester



2a-d

2	R^1	R^2	Ausbeute [%]	IR: [cm^{-1}] C=O
a	CH_3	C_2H_5	54	1735
b	H	CH_3	55	1738
c	H	$\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$	80	1739, 1733
d	CH_3	$\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$	68	1740

Im Protonenresonanzspektrum von Dibenzyltartronat erscheinen die Signale für das Methinproton bei 4.88 ppm und für das OH-Proton bei $\delta = 6.63$ ppm als Dupletts. Dagegen zeigt das $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum des Methyltartronsäuredibenzylesters die erwarteten Singulets für das OH-Proton bei $\delta = 6.59$ ppm und für die Methylgruppe bei $\delta = 1.50$ ppm.

2.4 Synthese der O-Alkyl- und O-Arylalkylhydroxylamine

Die O-geschützten Hydroxylamine **5a-d** wurden nach Literatur²⁶ durch Umsetzung von Alkylchloriden mit N-Hydroxyphthalimid **3** in Acetonitril und nachfolgender Hydrazinolyse der O-Alkyl- und O-Aralkoxyphthalimide **4a-d** hergestellt.

Schema 2.12

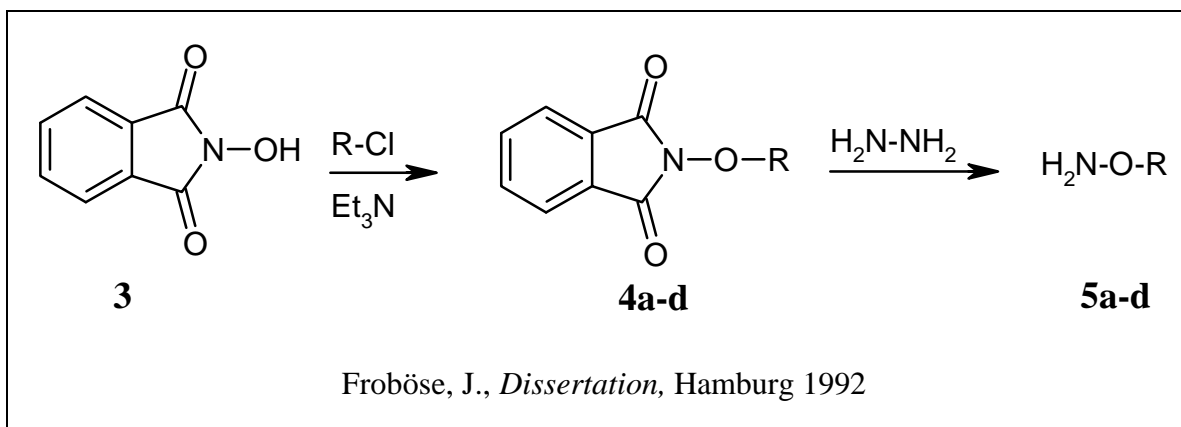
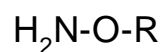


Tabelle 2.2: O-Alkyl- und O-Arylalkylhydroxylamine

5	R
a	CH ₂ Ph
b	2,4-Cl-CH ₂ Ph
c	C ₂ H ₄ Ph
d	CH ₂ OCH ₃

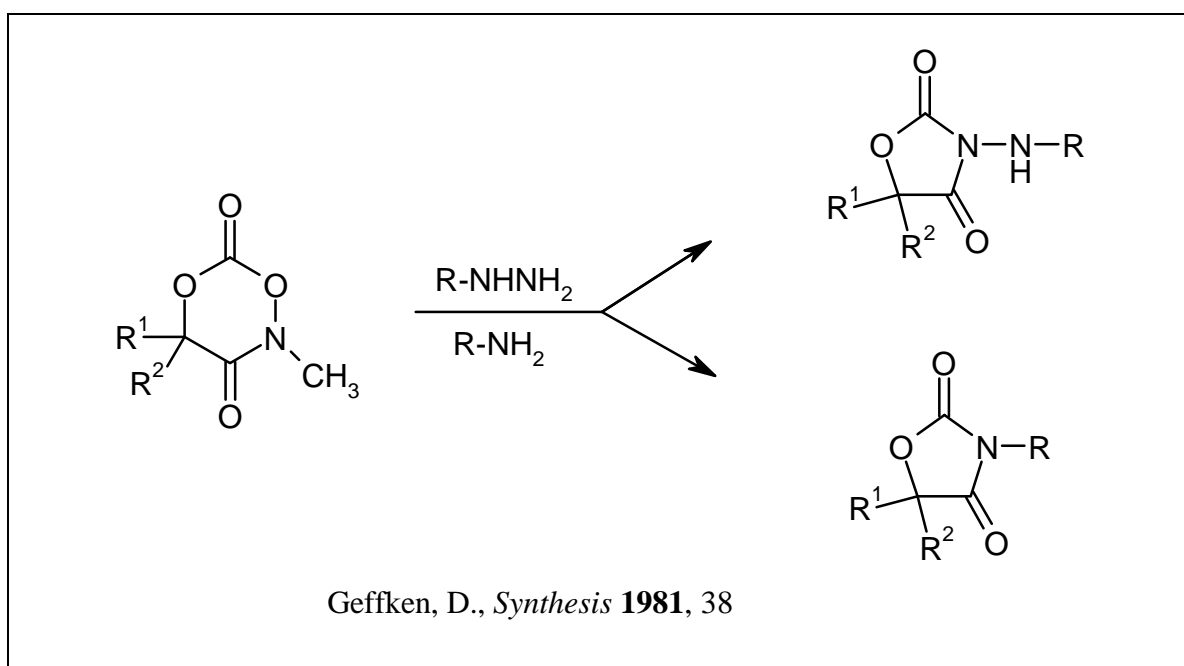


2.5 Literaturübersicht zur Darstellung von 3-Amino- und 3-Alkoxy(aralkoxy)-oxazolidin-2,4-dionen

Neben dem in Kapitel 2.1 beschriebenen und favorisierten Syntheseweg existieren weitere Methoden zur Herstellung von 3-Amino- und 3-Alkoxy(aralkoxy)-oxazolidin-2,4-dionen.

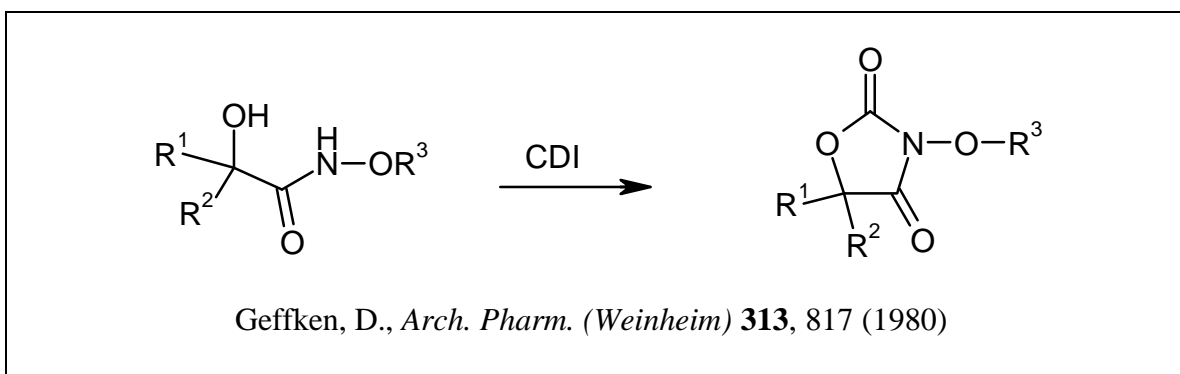
Die Darstellung von Vertretern der Stoffklasse der 3-Aminooxazolidin-2,4-dione gelang *Geffken*¹¹ erstmalig 1981 durch Behandlung von 1,2,5-Dioxazin-3,6-dionen mit Hydrazinen. Aufgrund der hohen Reaktivität der cyclischen O-Acylhydroxamsäureteilstruktur gegenüber Nucleophilen beobachtete *Geffken*¹¹ die entsprechende Ringverengung auch bei der Einwirkung von Aminen auf 1,2,5-Dioxazin-3,6-dione.

Schema 2.13



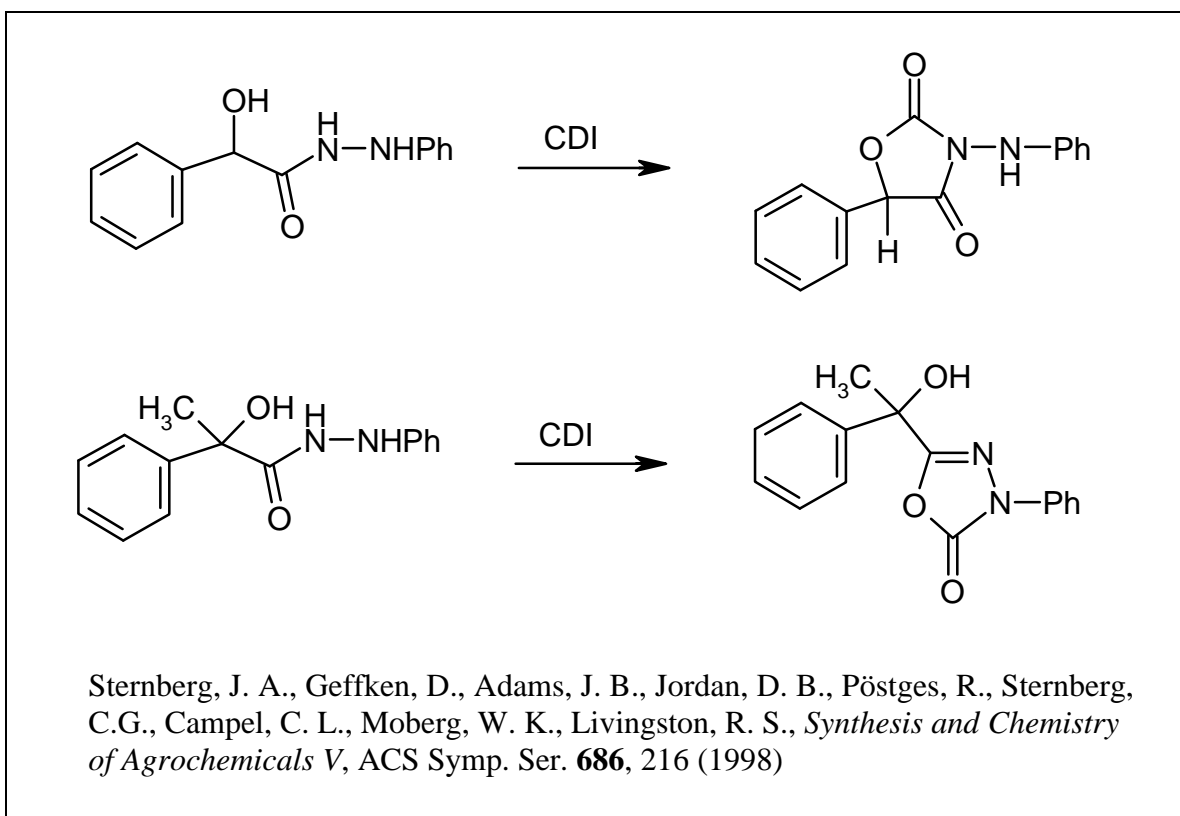
Eine bewährte Synthesemöglichkeit für 3-Alkoxy-oxazolidin-2,4-dione stellt die in ausgezeichneten Ausbeuten verlaufende cyclisierende Carbonylierung von 2-Hydroxycarbonsäurealkoxyamiden⁴⁹ dar.

Schema 2.14



Während 2-Hydroxycarbonsäurehydrazide mit primärer und sekundärer alkoholischer Funktion mit CDI glatt zu 3-Phenylaminooxazolidin-2,4-dionen reagieren, erfolgt die Acylierung im Falle einer tertiären alkoholischen Funktion bevorzugt am Anilinstickstoff unter Bildung von 1,3,4-Oxadiazolin-2-onen⁶.

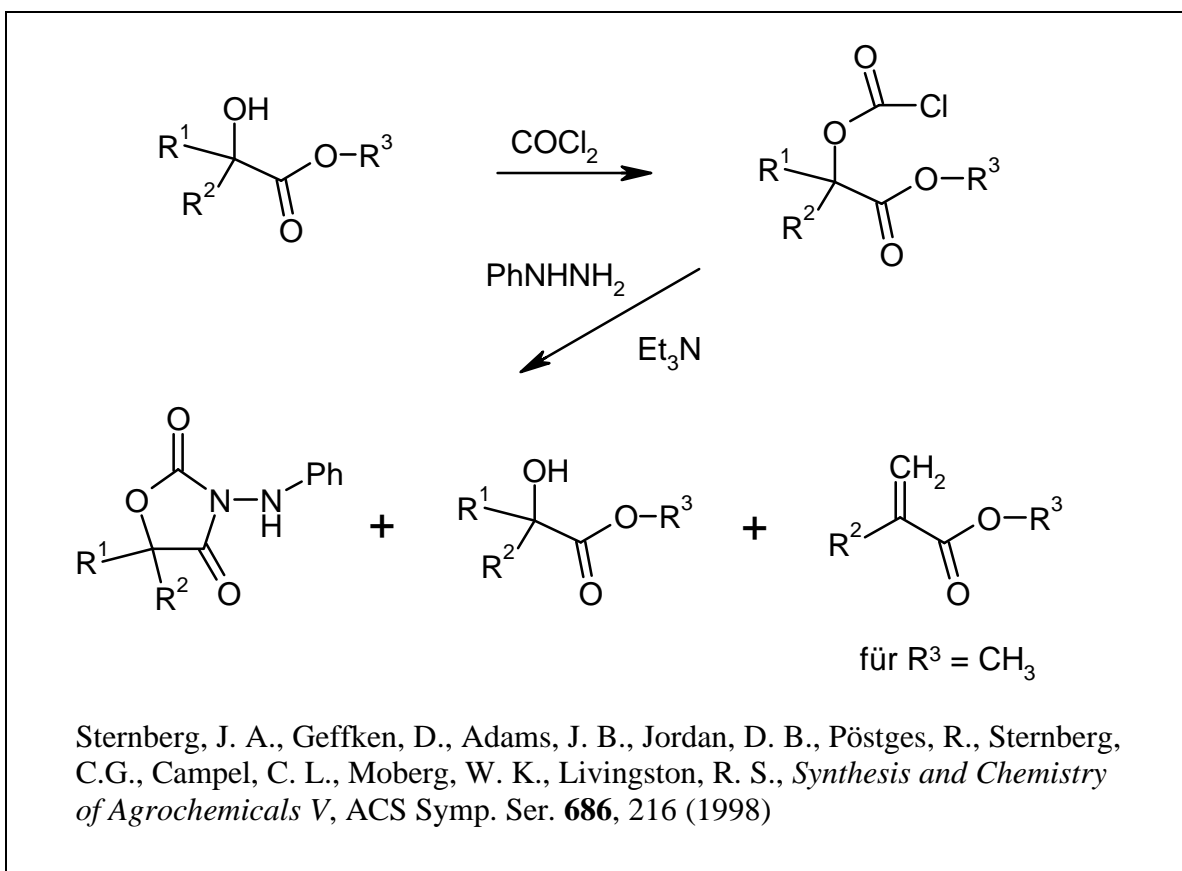
Schema 2.15



In hervorragenden Ausbeuten verläuft die Desulfurierung⁶ von 2-Thiooxazolidin-4-onen mit wäßriger Silbernitratlösung oder Oxone® (Kaliummonopersulfat Tripelsalz).

In Analogie zu der vorgestellten Azolidmethode sind 3-Phenylaminoxazolidin-2,4-dione außerdem ausgehend von 2-Hydroxycarbonsäureestern durch aufeinanderfolgende Umsetzung mit Phosgen^a / N,N'-Dimethylanilin und Phenylhydrazin - wenn auch in mäßiger Ausbeute - zugänglich⁶.

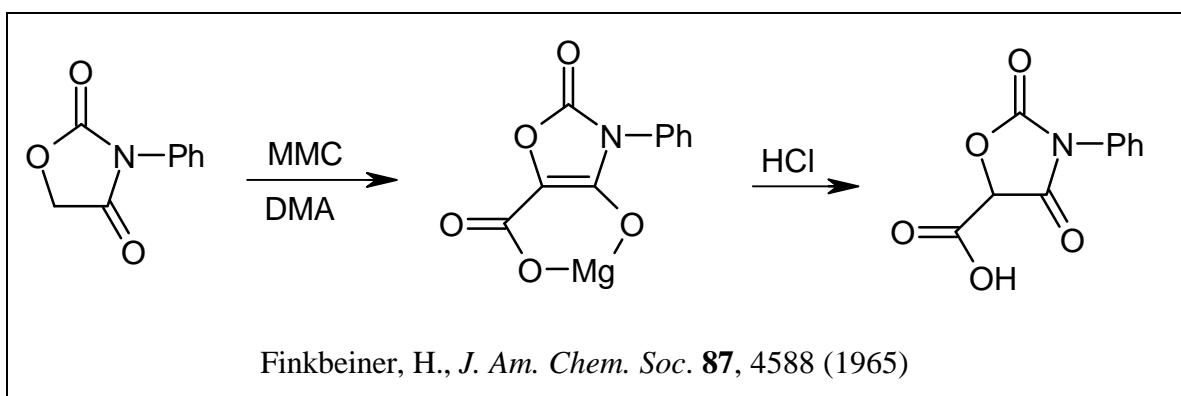
Schema 2.16



Die direkte Carboxylierung des Oxazolidin-2,4-dion-Kerns gelingt durch Umsetzung mit Magnesiummethylcarbonat⁵¹ und anschließender Freisetzung der Carbonsäure mit Salzsäure unter Eiskühlung.

^a Chloroformiate von Alkyltartronsäureestern sind in Anlehnung an eine französische Patentvorschrift⁵⁰ aus Alkyltartronsäureestern und Phosgen in Gegenwart von Pyridin erhältlich. Dagegen fallen mit Triethylamin als Base überwiegend die entsprechenden Carbonate an.

Schema 2.17



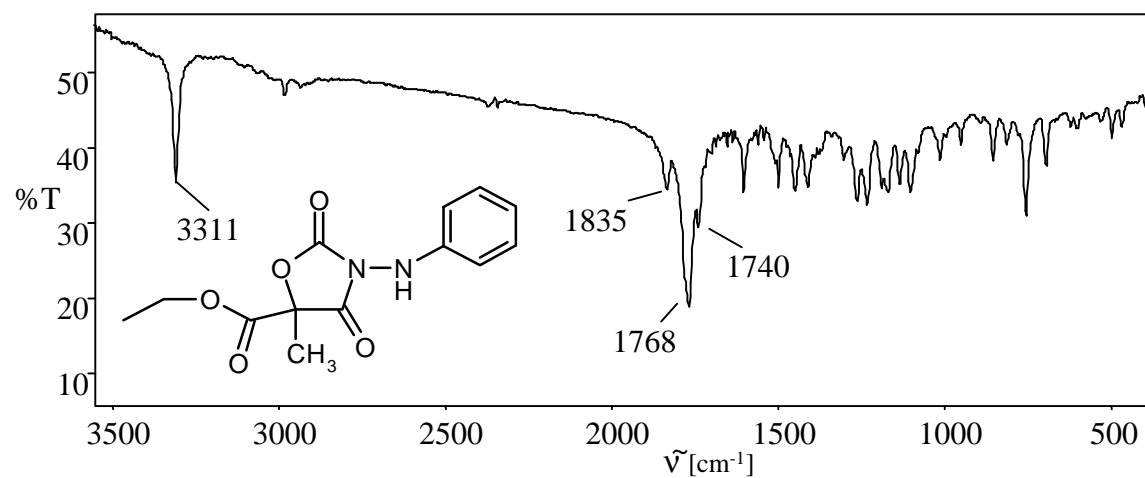
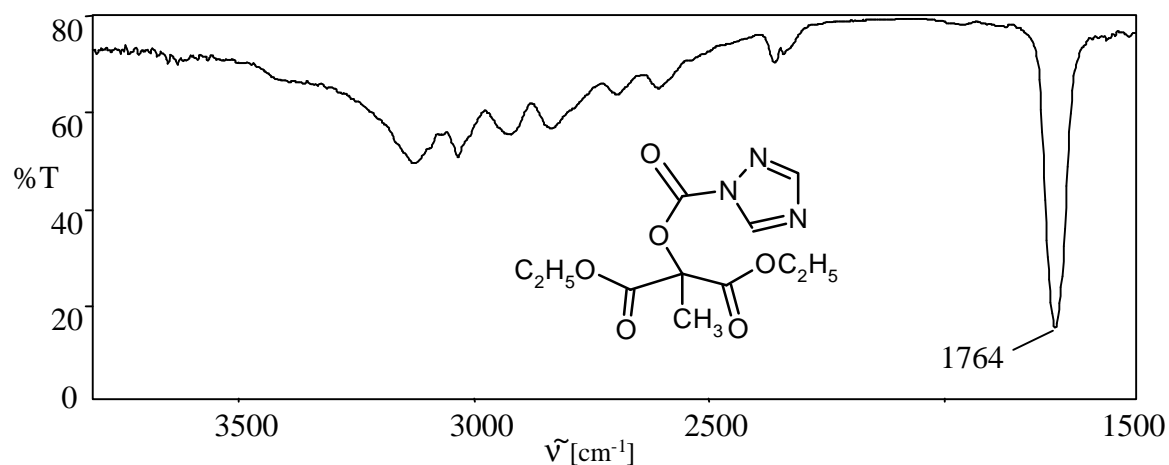
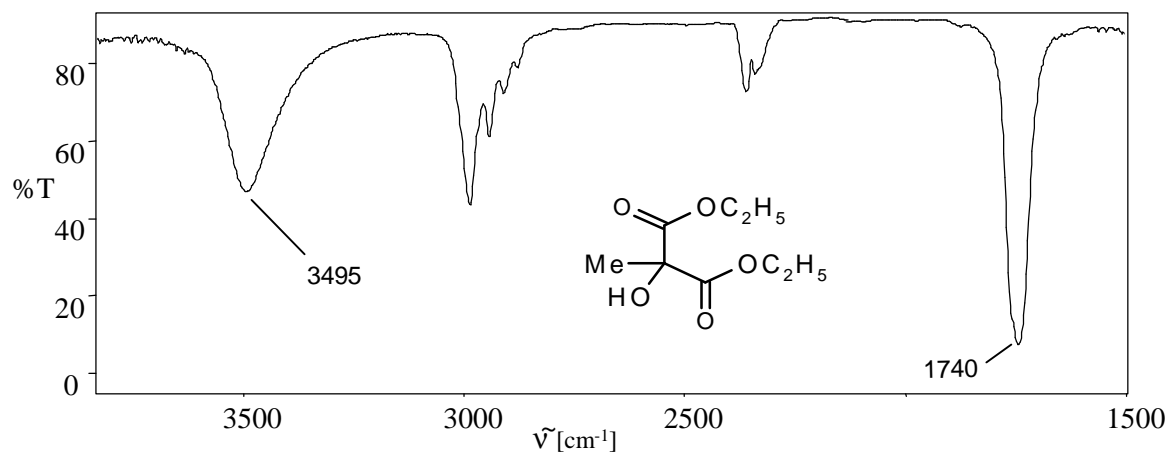
2.6 Synthese der Alkyl(aralkyl) 3-alkoxy(aralkoxy)-2,4-dioxo-oxazolidin-5-carboxylate und Alkyl(aralkyl) 3-amino-2,4-dioxo-oxazolidin-5-carboxylate

Alle Versuche, die Zielheterocyclen, wie in Anlehnung an Literatur^{6,52} ausgehend von Tartronsäure- bzw. Methyltartronsäureestern mit CDI als Kupplungsreagenz darzustellen, verliefen unbefriedigend. Sowohl umfangreiche Modifikationen der Reaktionsbedingungen (Lösemittel, Reaktionstemperatur und Katalysator), als auch das Entbinden des Reaktionsansatzes von Imidazol nach der Imidazolidbildung mit Wasser unter Eiskühlung, führten zu keiner bemerkenswerten Erhöhung der Ausbeute. Im Gegensatz zu den sekundären Alkoholen **2b,c**, die zumindest in bis zu 17%iger Ausbeute ringgeschlossen werden konnten, verlief im Falle der weniger reaktiven tertiären Alkohole **2a,d** bereits die Imidazolidbildung schleppend und unvollständig, so daß die angestrebten Oxazolidin-2,4-dione nicht zugänglich waren.

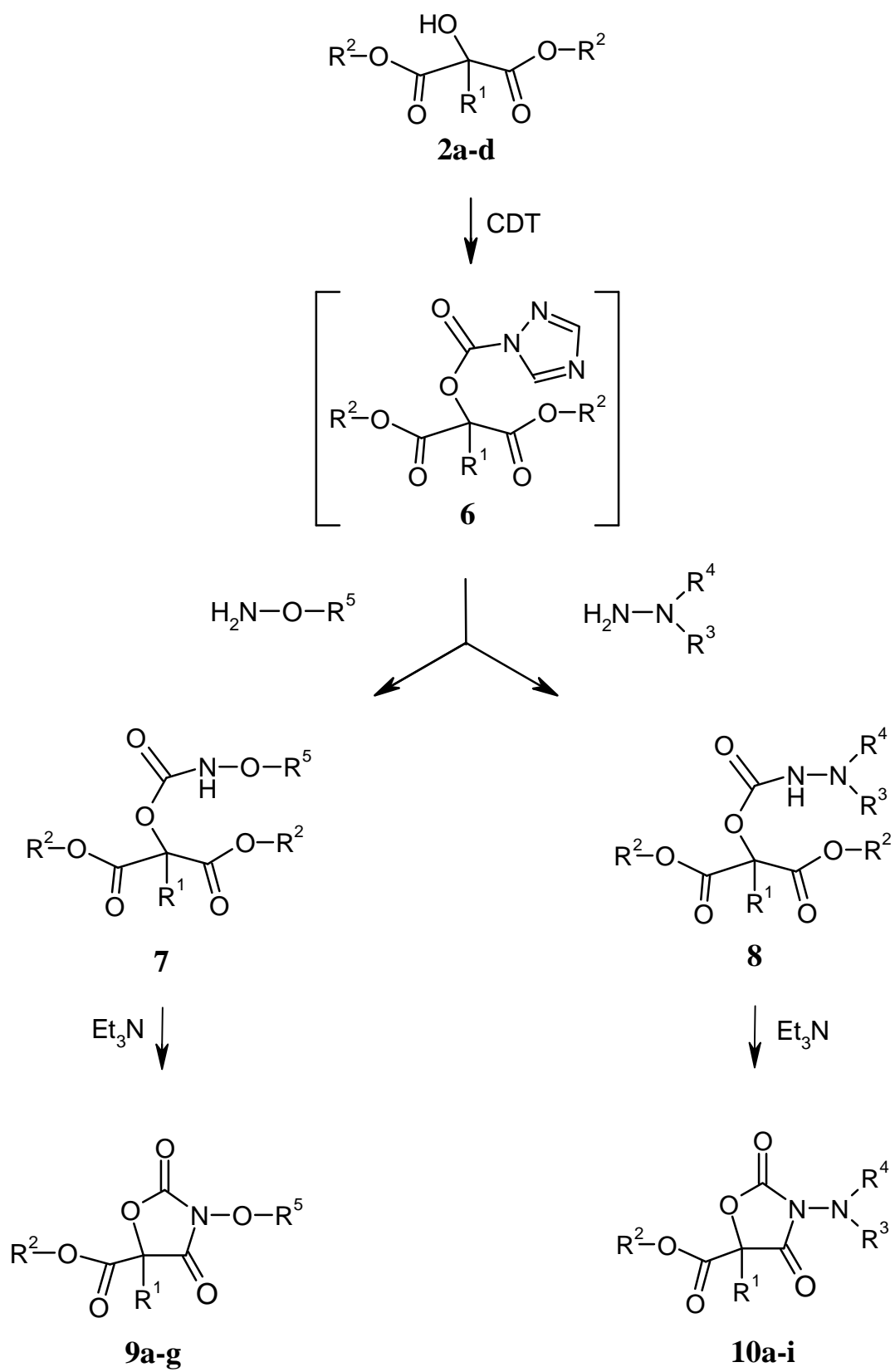
Im folgenden richtete ich deshalb meine Aufmerksamkeit auf CDT als Kupplungsreagenz. Während die Tartronsäureester **2b,c** in wasserfreiem Dichlormethan bei Umgebungstemperatur glatt mit CDT in die korrespondierenden Triazole **6** überführt werden konnten, erfolgte die entsprechende Umsetzung der Methyltartronsäureester **2a,d** infolge der geringeren Reaktivität ihrer tertiären alkoholischen Funktion erst in Gegenwart von Triethylamin als Hilfsbase. So zeigte das IR-Spektrum bereits unmittelbar nach Vereinigung der Reaktionspartner die für die reaktiven und nicht

isolierbaren Triazolid-Intermediate **6** charakteristische Carbonylbande zwischen 1755-1765 cm^{-1} . Nachfolgend wurde das Triazol abfiltriert und das Filtrat tropfenweise bei Umgebungstemperatur mit dem gewünschten Hydrazin bzw. Hydroxylamin versetzt. Die chemoselektiv am Triazolidcarbonyl verlaufende Hydrazinolyse bzw. Hydroxylaminolyse führte über die nicht isolierbaren ringoffenen Formen (Carbazat **8** bzw. Alkoxy- / Aralkoxy-carbamat **7**) in Gegenwart von Triethylamin direkt zu den angestrebten Oxazolidin-2,4-dionen **9a-g** und **10a-i**. Charakteristisch für die Ringschlußreaktion ist das Erscheinen einer neuen Carbonylbande geringer Intensität zwischen 1820 und 1840 cm^{-1} im Infrarotspektrum.

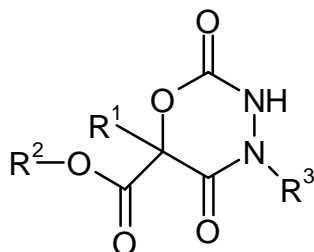
Abbildung 2.3: IR-spektroskopische Darstellung der Cyclisierung von Methyltartronsäurediethylester zu Ethyl 5-methyl-2,4-dioxo-3-phenyl-amino-oxazolidin-5-carboxylat



Schema 2.18



Die im Zuge der Umsetzungen mit Phenylhydrazin und Hydrazinhydrat mögliche Bildung der isomeren sechsgliedrigen 1,3,4-Oxadiazin-2,5-dione aus den entsprechenden Carbazat-Intermediaten **8** konnte aufgrund der für 1,3,4-Oxadiazin-2,5-dione vorliegenden spektroskopischen Daten ausgeschlossen werden⁵³.



Aus den nach vierzigstündiger Reaktionszeit und erfolgter Aufarbeitung erhaltenen gelb bis tiefrot gefärbten Rohölen konnten die als Racemate anfallenden Heterocyclen **9a-g** und **10a-i** erst nach säulenchromatographischer Trennung mit Dichlormethan **9** bzw. Dichlormethan / Diethylether **10** und anschließender Kristallisation aus Diethylether / n-Hexan in 30 - 63%iger Ausbeute freigesetzt werden.

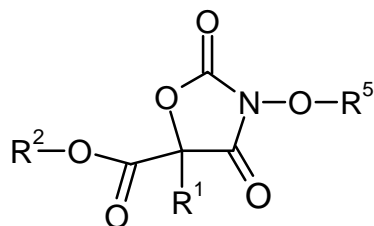
Während die cyclischen Alkoxy-carbamate **9a-g** in der Regel erst nach Tagen im Eisfach kristallisierten, handelt es sich bei den cyclischen Carbazaten **10a-i** um gut kristallisierende Verbindungen. Alle dargestellten Oxazolidin-2,4-dione erwiesen sich bei Umgebungstemperatur über einen Beobachtungszeitraum von einem Jahr als lagerungsbeständige Verbindungen.

Die IR-Spektren der Oxazolidin-2,4-dione (Abbildung 2.3) zeichnen sich durch zwei in einem charakteristischen Intensitätsverhältnis⁴⁹ zueinander stehende Carbonylbanden bei 1739 - 1780 cm⁻¹ und bei 1820 - 1841 cm⁻¹ aus. Während die intensive Absorptionsbande bei 1739 - 1780 cm⁻¹ im NaCl-Film nicht aufspaltet, zeigt das IR-Spektrum, aufgenommen als KBr-Preßling, neben den Ringcarbonylen auch das im Vergleich zu den Tartronsäureestern **2a-d** hypsochrom verschobene Estercarbonyl zwischen 1739 - 1761 cm⁻¹. Im Vergleich zu dem in Ringposition 5 unsubstituierten 3-Benzoyloxy-oxazolidin-2,4-dion **14** bewirkte eine 5-Carboxyalkyl(aralkyl)-Substitution eine hypsochrome Verschiebung der Ringcarbonylbanden. Die NH-Valenzschwingung der 3-Phenylaminoderivate tritt bei 3316 - 3327 cm⁻¹ auf.

Die ^1H -NMR-spektroskopischen Untersuchungen ergaben für die Ringmethinprotonen Signale zwischen $\delta = 5.15 - 6.07$ ppm. Das Singulett der Methylgruppe an C-5 erscheint im Protonenresonanzspektrum zwischen $\delta = 1.68 - 1.78$ ppm.

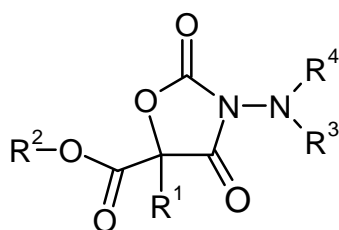
Die ^{13}C -NMR-Spektren zeigen drei Signale zwischen $\delta = 149.5 - 165.9$ ppm für die Carbonylkohlenstoffatome. Während für das quartäre Ringkohlenstoffatom der 5-methylsubstituierten Verbindungen Signale zwischen $\delta = 82.3 - 82.5$ ppm gefunden wurden, erscheint der Methinkohlenstoff zwischen $\delta = 74.9 - 75.9$ ppm.

Tabelle 2.3: Alkyl(aralkyl) 3-alkoxy(aralkoxy)-2,4-dioxo-oxazolidin-5-carboxylate



9a-g

9	R¹	R²	R⁵	IR: [cm ⁻¹] C=O (Ring)	IR: [cm ⁻¹] C=O (Ester)	Ausbeute [%]
a	H	CH ₃	CH ₂ Ph	1837, 1777	1761	41
b	H	CH ₂ Ph	CH ₂ Ph	1835, 1772	1750	45
c	H	CH ₂ Ph	CH ₂ OCH ₃	1836, 1780	1750	37
d	H	CH ₂ Ph	CH ₃	1836, 1775	1755	30
e	CH ₃	C ₂ H ₅	CH ₂ Ph	1839, 1776	1740	45
f	CH ₃	C ₂ H ₅	CH ₂ -2,4- ClPh	1841, 1764	1744	48
g	CH ₃	CH ₂ Ph	CH ₂ -2,4- ClPh	1841, 1764	1745	52

Tabelle 2.4: Alkyl(aralkyl) 3-amino-2,4-dioxo-oxazolidin-5-carboxylate**10a-i**

10	R¹	R²	R³	R⁴	IR: [cm⁻¹] C=O (Ring)	IR: [cm⁻¹] C=O (Ester)	Ausbeute [%]
a	H	CH ₃	H	Ph	1836, 1766	1751	60
b	H	CH ₃	-(CH ₂) ₅ -		1825, 1776	1755	54
c	H	CH ₃	CH ₃	CH ₃	1819, 1777	1750	45
d	H	CH ₂ Ph	H	Ph	1836, 1771	1754	61
e	H	CH ₂ Ph	-(CH ₂) ₅ -		1825, 1761	1734	57
f	H	CH ₂ Ph	CH ₃	CH ₃	1825, 1782	1753	48
g	H	CH ₂ Ph	H	H	1820, 1739	1739	58
h	CH ₃	C ₂ H ₅	H	H	1836, 1767	1739	61
i	CH ₃	CH ₂ Ph	H	H	1836, 1768	1739	63

2.7 Untersuchungen zur Reaktivität der 5-alkoxy(aralkoxy)-carbonyl-substituierten Oxazolidin-2,4-dione

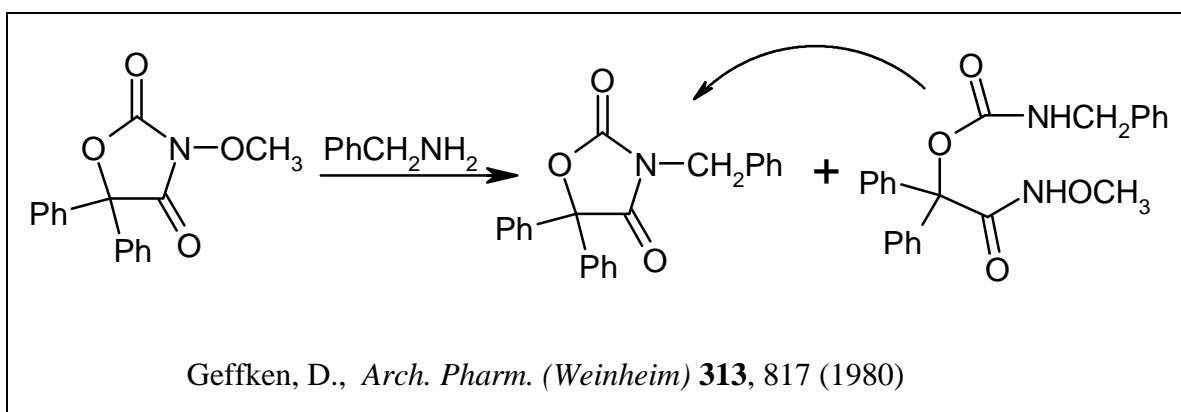
2.7.1 Umsetzungen von Ethyl 5-methyl-2,4-dioxo-3-phenylamino-oxazolidin-5-carboxylat mit Stickstoff-Nucleophilen

Im Zuge der exemplarisch durchgeführten Umsetzungen mit Benzylamin, N,N'-Dimethylhydrazin und Hydroxylamin interessierte aus chemischer Sicht einerseits die Stabilität des Oxazolidin-2,4-dion-Kerns, andererseits die in Konkurrenz dazu stehende Reaktivität der exocyclischen Carbonsäure-esterfunktion.

Ihre Umwandlung in eine exocyclische Amid-, Hydrazid- oder Hydroxamsäurefunktion wäre, aufgrund der von den bisher eingeführten Substituenten deutlich abweichenden physikochemischen Eigenschaften, als wertvoller Beitrag im Sinne weiterführender Struktur-Aktivitäts-Untersuchungen einzustufen.

So führte die von *Geffken*⁴⁹ untersuchte Benzylaminolyse von 3-Methoxy-5,5-diphenyl-oxazolidin-2,4-dion nach zweistündigem Erhitzen in Dichlormethan über das ringoffene Carbamat unter Austritt von Methoxyamin zu 3-Benzyl-5,5-diphenyl-oxazolidin-2,4-dion.

Schema 2.19

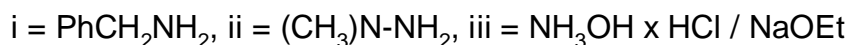
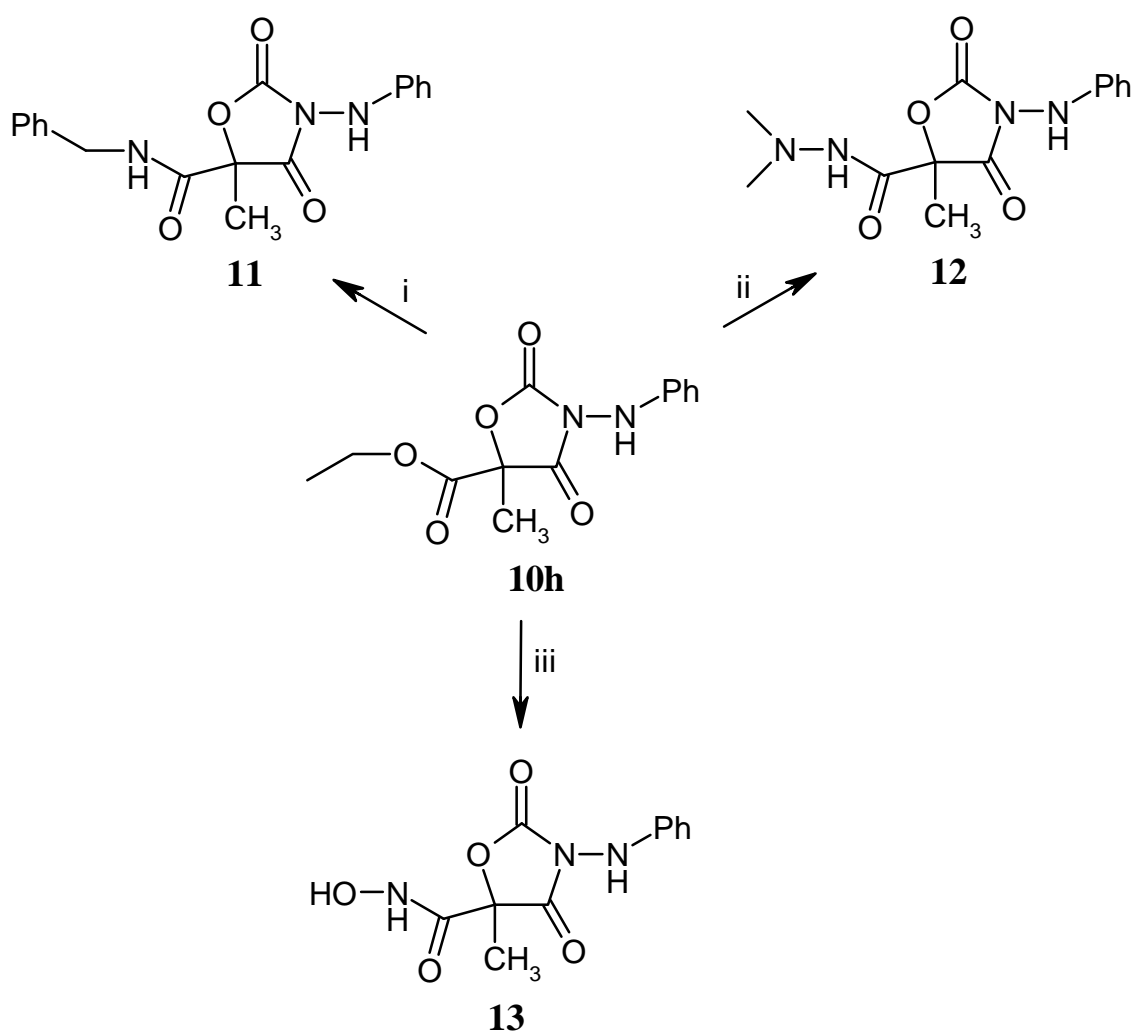


Orientierende Umsetzungen von **10h** mit Benzylamin unter analogen Bedingungen führten zu einem komplexen Produktgemisch, aus dem auch nach wiederholter säulenchromatographischer Trennung kein definiertes Produkt freigesetzt werden konnte.

Aufgrund ihrer geringeren Nucleophilie konnten dagegen weder Phenylhydrazin noch Benzylamin in rückfließendem Dichlormethan mit dem Heterocycclus **10h** zur Reaktion gebracht werden.

Schließlich gelang die chemoselektive Transformation der exocyclischen Esterfunktion in **10h** in eine 5-Amid-, 5-Hydrazid- und 5-Hydroxamsäurefunktion unter schonenden Bedingungen. Ringoffene Reaktionsprodukte konnten dagegen nicht isoliert werden.

Schema 2.20

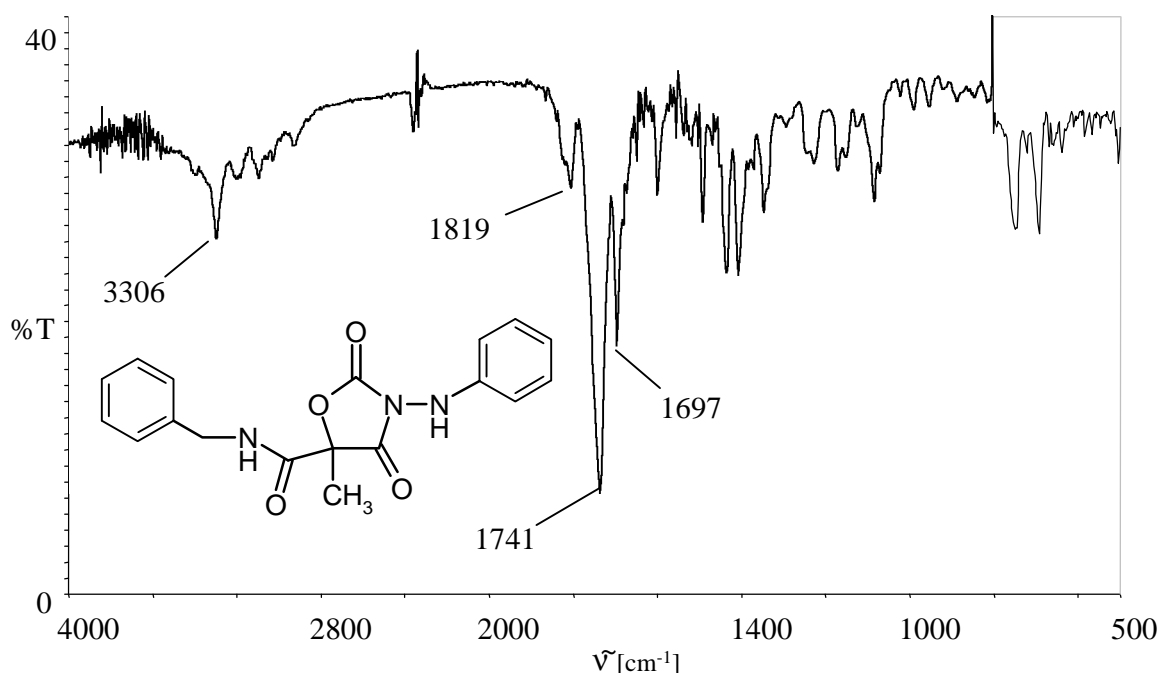


Die Umsetzung von **10h** mit Benzylamin bzw. N,N'-Dimethylhydrazin erfolgte bei Umgebungstemperatur in Dichlormethan. Nach zwanzig-stündiger Reaktion und anschließender säulenchromatographischer Trennung

konnten die resultierenden Öle aus Dichlormethan / n-Hexan in 28%iger (**11**) bzw. 24%iger (**12**) Ausbeute als kristalline Produkte isoliert werden.

Die IR-Spektren zeigen für **11** und **12** außerordentlich hochfrequente Carbonylbanden bei 1697 cm^{-1} (Amid) und 1681 cm^{-1} (Hydrazid). Dieser Sachverhalt ist mit der semicyclischen Tartronamid- bzw. Hydrazidstruktur zu erklären.

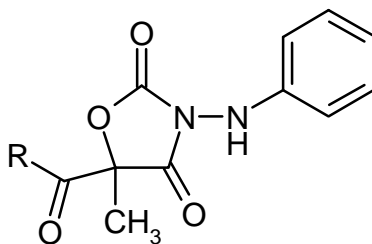
Abbildung 2.4: IR-Spektrum von N-Benzyl-5-methyl-2,4-dioxo-3-phenylamino-oxazolidin-5-carboxamid



Die $^1\text{H-NMR}$ -spektroskopischen Untersuchungen ergaben für das amidische Proton ein Singulett im tiefen Feld bei $\delta = 10.46\text{ ppm}$. Das Hydrazid zeigt im $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum ein Singulett für die N-Methylgruppen bei $\delta = 1.80\text{ ppm}$ sowie ein Singulett für das NH-Proton bei $\delta = 10.44\text{ ppm}$.

Zur Darstellung der Hydroxamsäure **13** wurde eine wasserfreie ethanolische Lösung von **10h** und Hydroxylaminhydrochlorid tropfenweise mit einer frisch bereiteten Natriumethylatlösung bei Umgebungstemperatur versetzt. Nach 24 Stunden wurde die Hydroxamsäure **13** mit Salzsäure freigesetzt, extrahiert und aus Dichlormethan in 38%iger Ausbeute kristallisiert. In Analogie zu **11** und **12** erscheint auch das Hydroxamsäurecarbonyl im Infrarotspektrum bei hoher Wellenzahl von 1699 cm^{-1} . Das $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum zeigt das NH- bzw. OH-Proton bei $\delta = 10.47\text{ ppm}$ bzw. $\delta = 11.60\text{ ppm}$.

Tabelle 2.5



11, 12, 13

	R	IR: [cm ⁻¹] C=O	¹ H-NMR [ppm] CH ₃	Ausbeute [%]
11	NHCH ₂ Ph	1697	1.84	28
12	NHN(CH ₃) ₂	1681	1.84	24
13	NHOH	1699	1.80	38

2.7.2 Alkalische Hydrolyse und Hydrogenolyse

Ein leistungsfähiges Strukturelement zur Verwirklichung breit gefächerter Strukturmodifikationen im Bereich der Carbonsäurederivate könnte eine freie Carboxylgruppe in Ringposition 5 darstellen. Eine derartige semi-cyclische Tartronsäurehydrazid-Partialstruktur sollte, aufgrund der ihr eigenen Decarboxylierungstendenz, nur unter milden Bedingungen zugänglich sein.

Das Literaturstudium führte in Bezug auf die Stabilität der exocyclischen Carboxylgruppe zu nicht übereinstimmenden Erkenntnissen.

Während *Finkbeiner*⁵¹, wie bereits in Kapitel 2.5 beschrieben, über die erfolgreiche Carboxylierung von 3-Phenyl-oxazolidin-2,4-dion mit Magnesiummethylcarbonat berichtete, resultierte aus der Behandlung von Chlozolinat mit wässriger Natriumhydroxidlösung nach *Villedieu*⁵⁴ nur das decarboxylierte Oxazolidin-2,4-dion. Darüber hinaus führt auch die Biotransformation von Chlozolinat neben ringoffenen Formen zur Bildung des formal ethoxydecarbonylierten 3-(3,5-Dichlorphenyl)-5-methyl-oxazolidin-2,4-dions¹⁸.

Die Übertragung der Magnesiummethylcarbonat-Methode auf 3-Benzyloxy-oxazolidin-2,4-dion **14**, dessen Darstellung in Anlehnung an Literatur^{a, 49} erfolgte, ergab nicht das erhoffte 5-carboxylierte Oxazolidin-2,4-dion **15**, sondern überwiegend das Edukt **14**.

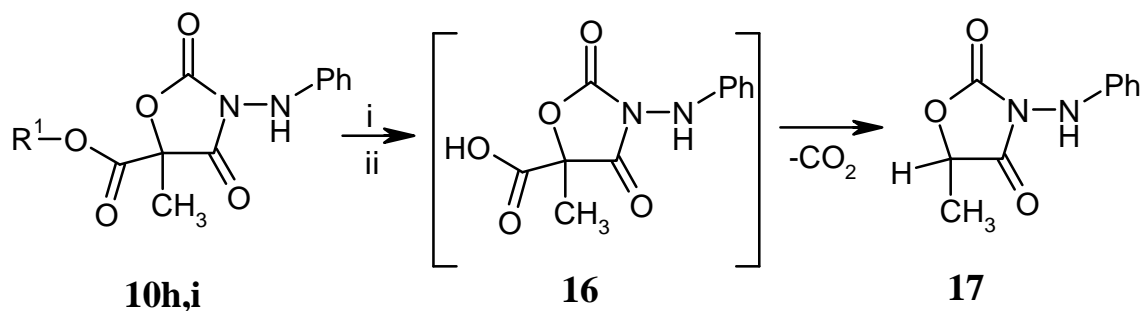
Schema 2.21



Weder die im folgenden untersuchte alkalische Hydrolyse von **10h** noch die Hydrogenolyse von **10i** führten zu dem erwünschten 5-carboxylierten Oxazolidin-2,4-dion **15**.

Statt dessen resultierte in beiden Fällen durch die spontane Decarboxylierung der intermediär gebildeten Säure **16** nur das decarboxylierte Oxazolidin-2,4-dion^b **17**.

Schema 2.22



10h: R¹ = Et

10i: R¹ = Bn

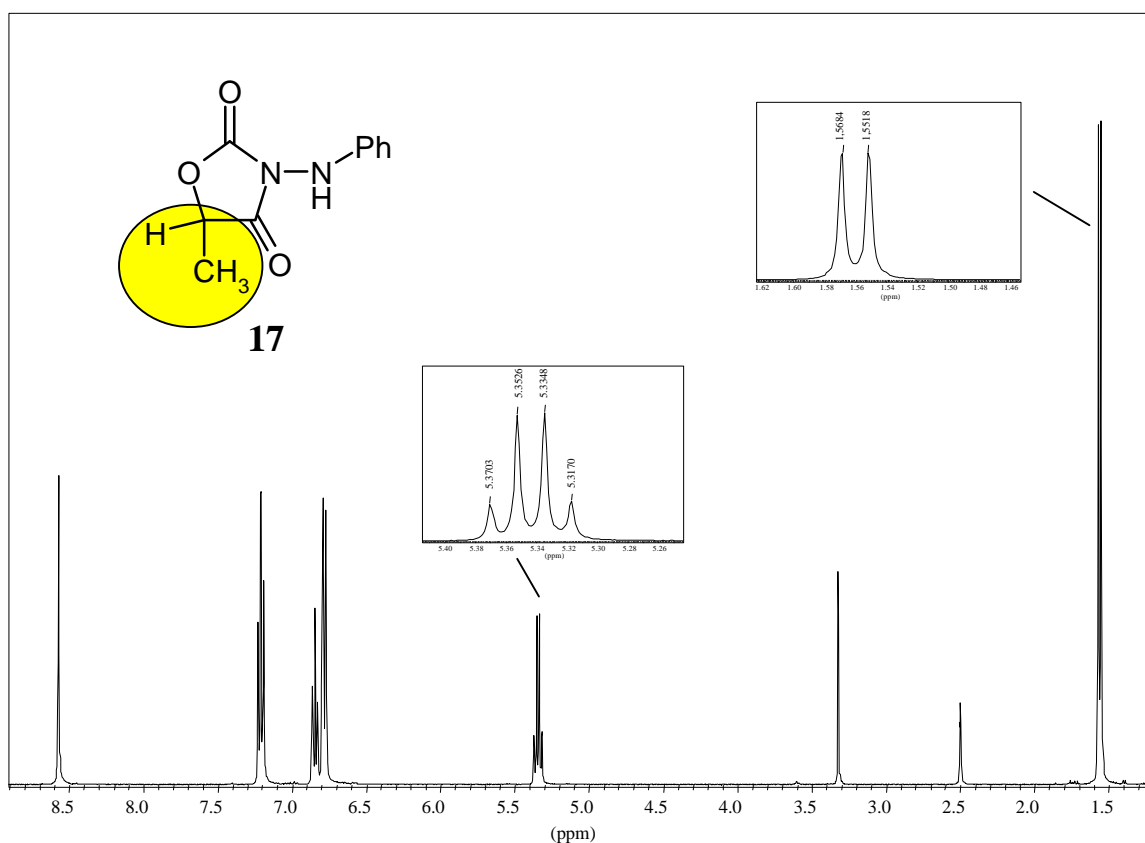
i = KOH, EtOH, HCL; ii = H₂ / Pd-C

^a 3-Benzyloxy-oxazolidin-2,4-dion wurde entsprechend Schema 2.14 durch cyclisierende Carbonylierung der korrespondierenden Hydroxamsäure mit CDI in 70%iger Ausbeute gewonnen.

^b Behandelte man eine Lösung der freien Tartronsäure in Tetrahydrofuran aufeinanderfolgend mit 1,1'-Carbonyldiimidazol und Benzyloxyamin, so resultierte - unter Wärmeentwicklung und Abscheidung einer zähen Masse - nach zwanzigstündiger Reaktion und erfolgter Aufarbeitung ebenfalls nur das decarboxylierte 3-Benzyloxy-oxazolidin-2,4-dion in 28%iger Ausbeute.

Die alkalische Hydrolyse wurde in Anlehnung an die Partialhydrolyse von Malonsäureestern⁵⁵ mit Kaliumhydroxid in Ethanol durchgeführt. Als Indiz für die Decarboxylierung von **16** konnte bereits die bei Aufarbeitung mit verdünnter Salzsäure unter Eiskühlung beobachtete Gasentwicklung gedeutet werden. Bestätigt wurde diese Vermutung durch infrarotspektroskopische sowie ¹H-NMR-spektroskopische Untersuchungen. Während das IR-Spektrum keine Carbonylabsorption für die exocyclische Estergruppe bei 1750 cm⁻¹ mehr zeigte, fehlten im ¹H-NMR-Spektrum die Signale für die Ethylprotonen. Im ¹H-NMR-Spektrum traten stattdessen mit dem Duplett für die Methylgruppe an C-5 bei $\delta = 1.56$ ppm sowie dem Quartett für das Ringmethinproton bei $\delta = 5.34$ ppm charakteristische Signalsätze für das decarboxylierte Oxazolidin-2,4-dion auf.

Abbildung 2.5: ¹H-NMR-Spektrum von 5-Methyl-3-phenylaminoxazolidin-2,4-dion



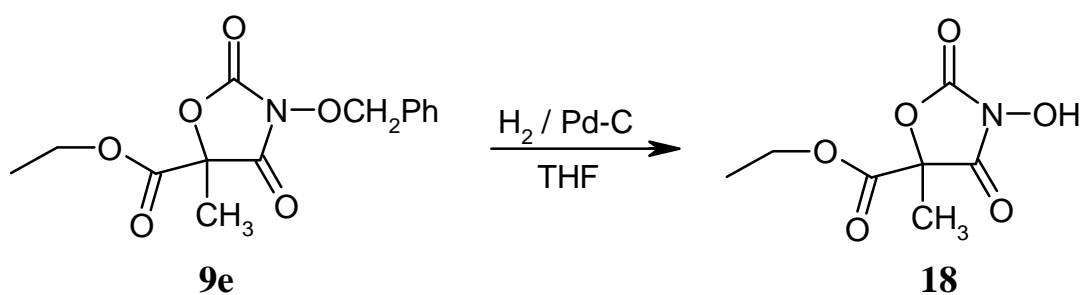
Das Infrarotspektrum von **17** zeigte im Vergleich zu **10h** bathochrom verschobene Ringcarbonyle bei 1752 cm⁻¹ und 1825 cm⁻¹.

Eine besonders schonende Methode zur Gewinnung von Carbonsäuren stellt die Hydrogenolyse von Carbonsäurebenzylestern⁵⁶ dar. Zur Hydrogenolyse von **10i** wurde eine Lösung von Benzyl 5-methyl-2,4-dioxo-3-phenylamino-1,3-oxazolidin-5-carboxylat **10i** in Tetrahydrofuran mit Palladium-Kohle behandelt. Jedoch zeigte bereits die dünnschichtchromatographische Reaktionskontrolle nach Abtrennung des Katalysators nur einen stark fluoreszenzmindernden Fleck, dessen R_f-Wert mit dem des decarboxylierten Oxazolidin-2,4-dion **17** übereinstimmte. Das nach Eindampfen des Lösungsmittels bei einer Badtemperatur von 25°C in 85%iger Ausbeute kristallisierende Öl konnte durch den Vergleich mit authentischem Material sowie mittels spektroskopischer Methoden als **17** identifiziert werden.

2.7.3 Hydrogenolyse von Ethyl 3-benzyloxy-5-methyl-2,4-dioxo-oxazolidin-5-carboxylat

In sehr guter Ausbeute von 91% gelang die hydrogenolytische Abspaltung der O-Benzylschutzgruppe⁵⁶ in Verbindung **9e**. Das resultierende N-Hydroxyimid **18** ist durch eine schwach rote Farbreaktion mit Eisen(III)ionen und ein Singulett im ¹H-NMR-Spektrum für das OH-Proton bei $\delta = 11.67$ ppm charakterisiert. Das IR-Spektrum zeigt zudem ein bathochrom verschobenes Ringcarbonyl bei 1707 cm⁻¹.

Schema 2.23



N-Hydroxy-oxazolidin-2,4-dione zeichnen sich im Vergleich mit anderen N-Hydroxyimiden durch eine erhöhte Säurestärke mit pK_a-Werten zwischen 5.13-5.83 aus⁴⁹.

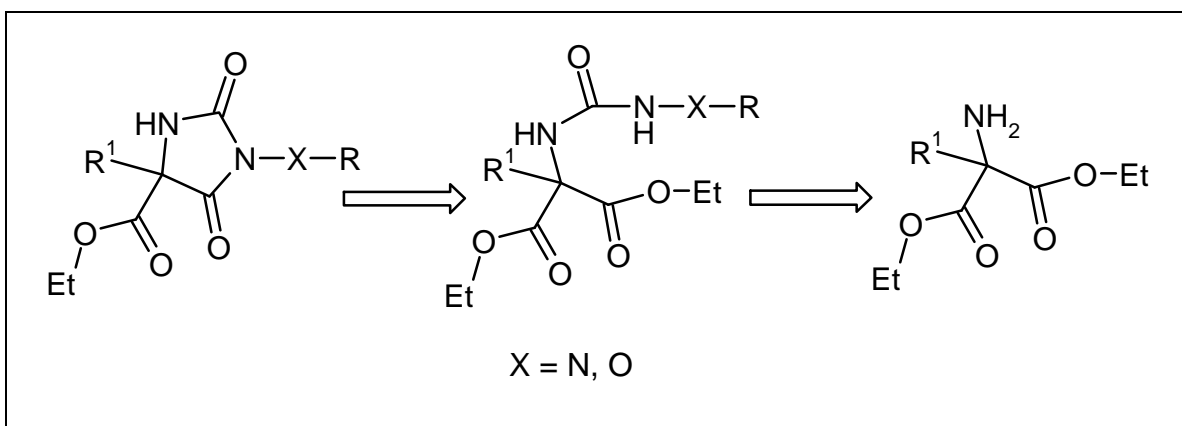
O-acylierte N-Hydroxyimide werden aufgrund ihrer hohen Acylierungsaktivität in der Peptidchemie zur Knüpfung von Peptidbindungen eingesetzt⁵⁷.

3 5-Ethoxycarbonylsubstituierte 3-Phenylamino- und 3-Aralkoxy-imidazolidin-2,4-dione

3.1 Syntheseplanung

5-Ethoxycarbonylsubstituierte 3-Amino- und 3-Aralkoxy-imidazolidin-2,4-dione können im Gegensatz zu den in Kapitel 2.6 beschriebenen Oxazolidin-2,4-dionen als semicyclische Aralkoxyharnstoffe bzw. Semicarbazide aufgefaßt werden. Strukturelle Gemeinsamkeiten mit den Verbindungstypen **9** und **10** bestehen in der Malonsäureesteramidteilstruktur und aufgrund der Diacylhydrazin- bzw. Diacylhydroxylaminpartialstruktur. Während die Famoxadonanaloga **9** und **10** retrosynthetisch auf Tartronsäureester zurückzuführen sind, sollten die angestrebten 5-ethoxycarbonylierten Imidazolidin-2,4-dione entsprechend ausgehend von Estern der Aminomalonsäure zugänglich sein.

Schema 3.1

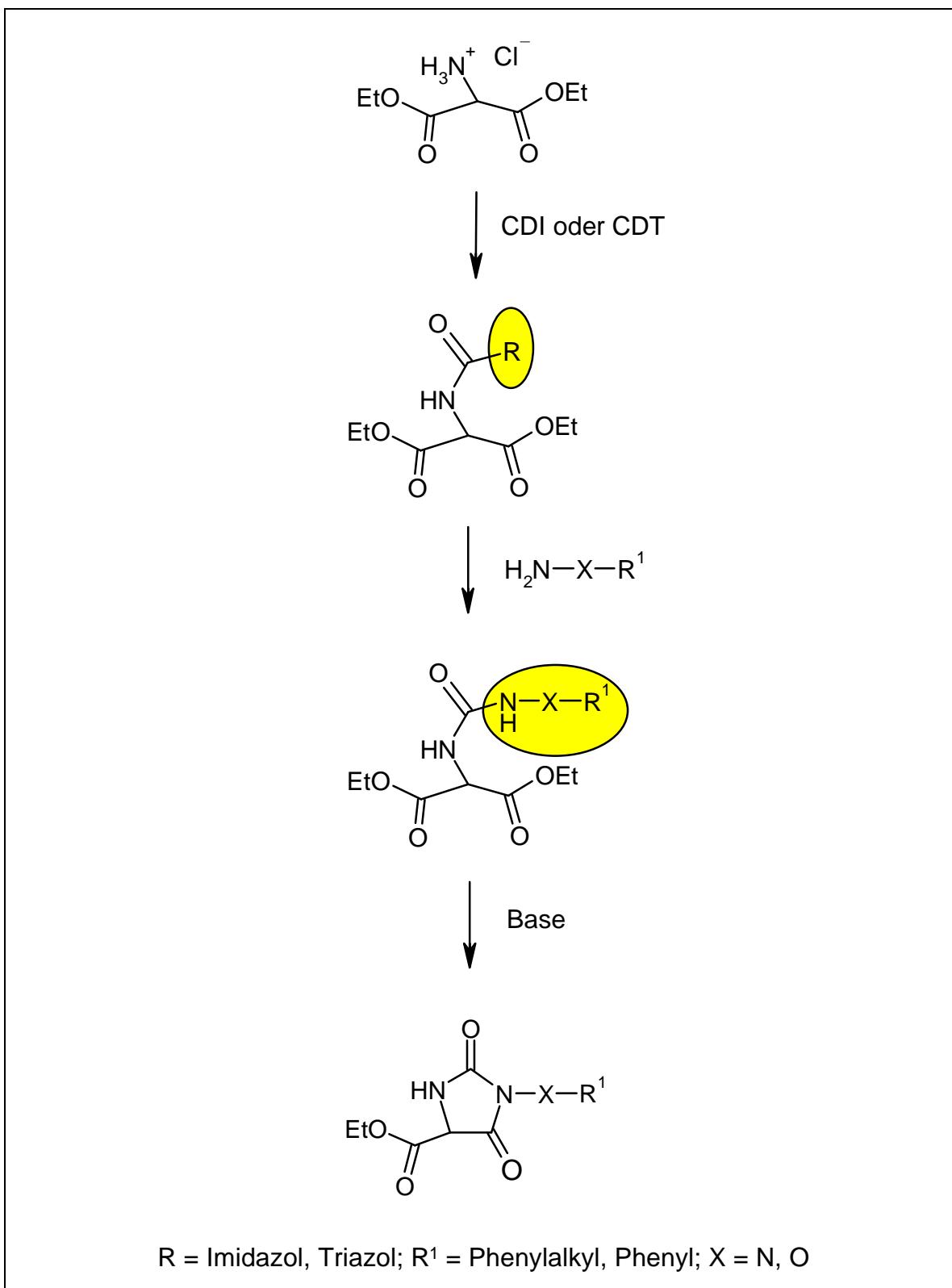


Zur Darstellung der Zielheterocyclen erschienen insbesondere die beiden nachfolgend vorgestellten Synthesewege vielversprechend.

Weg 1 steht in einem engen Zusammenhang mit der in Kapitel 2.6 beschriebenen Synthese der Oxazolidin-2,4-dione. Hierzu ist zunächst durch die Behandlung des Aminomalonsäurediethylesters bzw. seines Hydrochlorids mit 1,1'-Carbonyldiimidazol (CDI) oder 1,1'-Carbonyl-di-(1,2,4-triazol) (CDT) als Kupplungsreagenz das entsprechende reaktive Azolidintermediat herzustellen. Die chemoselektive Hydroxylaminolyse bzw. Hydrazinolyse

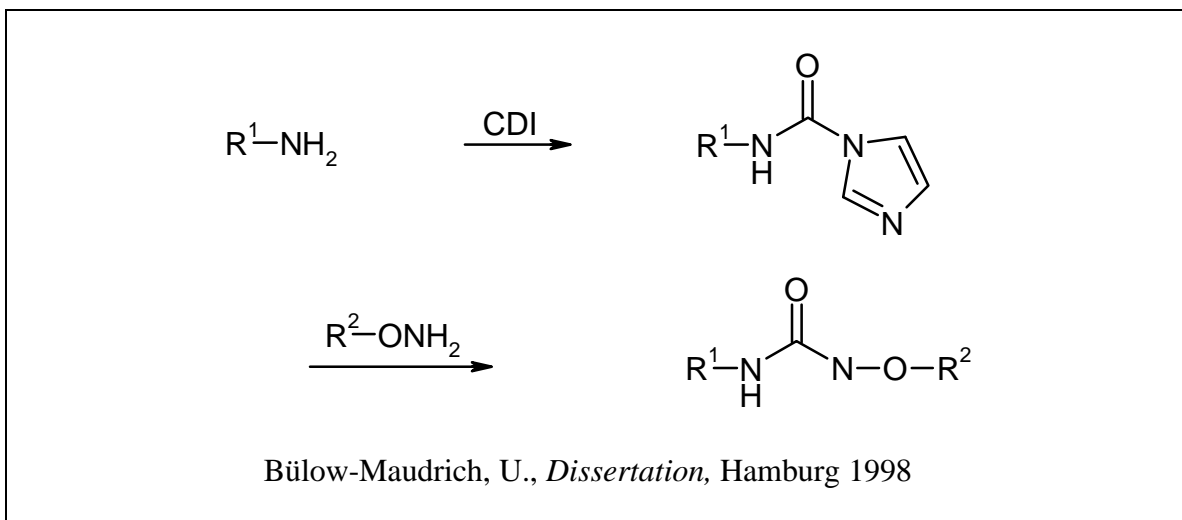
der Azolide sollte im weiteren Verlauf über die korrespondierenden ringoffenen Formen zu den Zielheterocyclen führen.

Schema 3.2: Syntheseweg 1



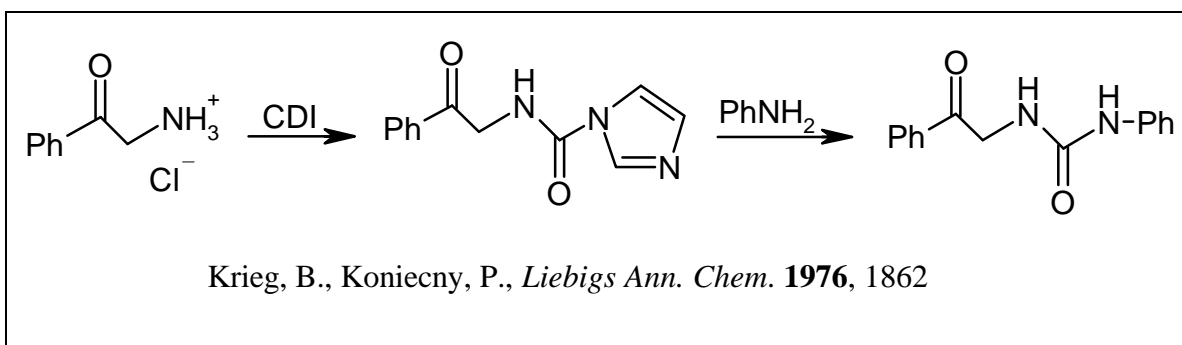
Das zuvor beschriebene Prinzip liegt auch der Darstellung von N-Hydroxyharnstoffen⁵⁸ aus Aminen und Hydroxylaminen mit CDI als Kupplungsreagenz zugrunde.

Schema 3.3



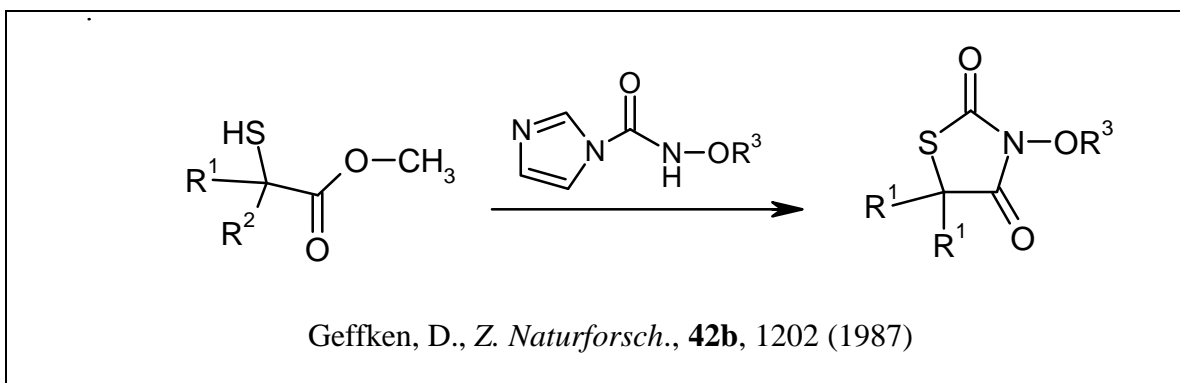
Selbst Hydrochloride von α -Aminoketonen können nach *Krieg*⁵⁹ mit CDI ohne weiteren Zusatz einer Base glatt in 1-Imidazolcarboxamide überführt werden, so daß durch direkte Einwirkung von Anilin auf das erhaltene Imidazolid bereits bei Raumtemperatur der korrespondierende Harnstoff zugänglich ist.

Schema 3.4



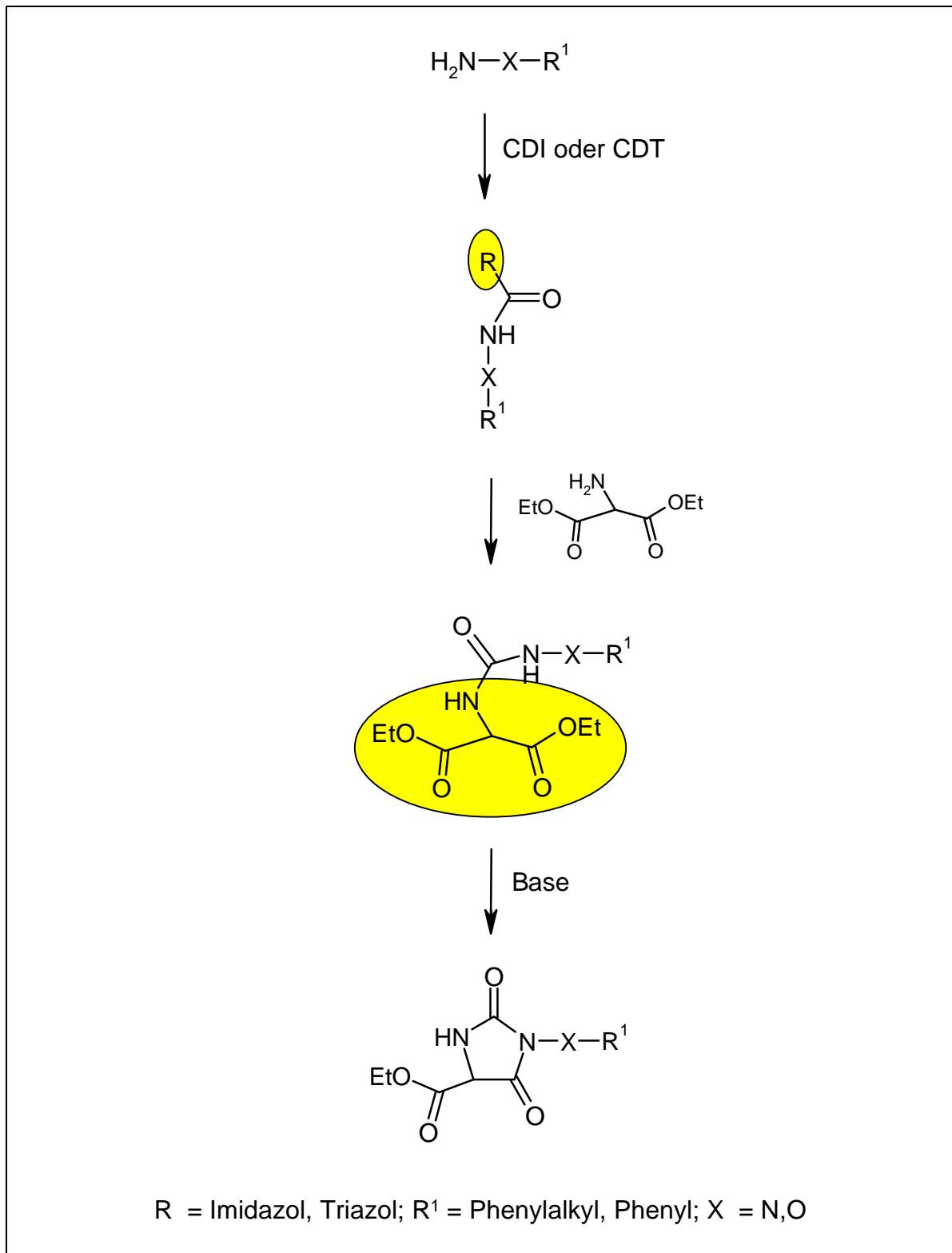
Weg 2 beruht auf der von *Geffken*⁶⁰ für die Darstellung von 3-Alkoxythiazolidin-2,4-dionen entwickelten Ringschlußreaktion von 2-Mercapto-carbonsäureestern mit Alkoxy-carbamoyl-imidazolen.

Schema 3.5



Die Übertragung dieses Prinzips auf Aminomalonsäureester erfordert zunächst die Erzeugung von Alkoxy- bzw. Amino-carbamoyl-azolen aus CDI bzw. CDT und Hydroxylaminen oder Hydrazinen und anschließend ihre Umsetzung mit Aminomalonsäurediethylester bzw. seinem Hydrochlorid zu den resultierenden ringoffenen Intermediaten. Diese sollten in Übereinstimmung mit Weg 1 in Gegenwart einer geeigneten Base zu den angestrebten Heterocyclen ringschließen.

Schema 3.6: Syntheseweg 2



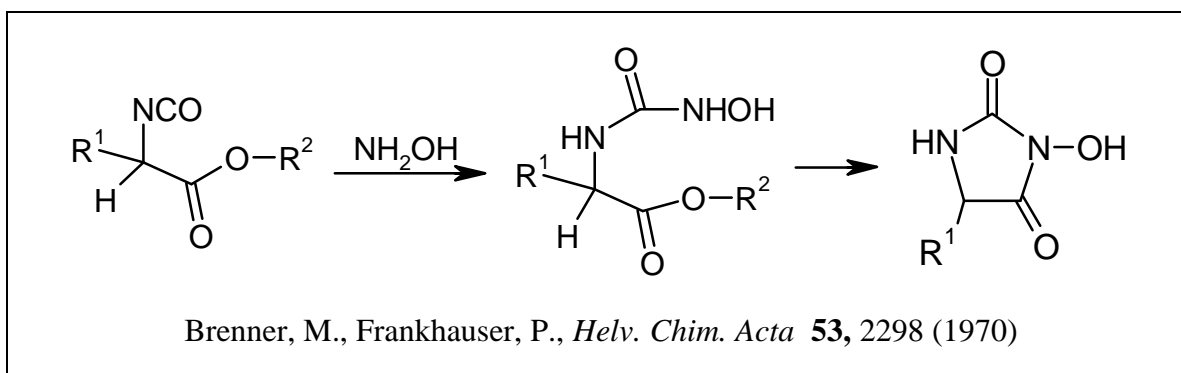
Untersuchungen zur fungiziden Aktivität der Oxazolidin-2,4-dione (Kapitel 6.1) hatten ergeben, daß die Einführung einer exocyclischen Esterfunktion mit der Abnahme der fungiziden Aktivität und des Wirkungsspektrums einhergehen, so daß die Synthese der Imidazolidin-2,4-dione nur exemplarisch ausgehend von Aminomalonsäurediethylester durchgeführt werden sollte.

Die Darstellung von Aminomalonsäureestern wird deshalb innerhalb dieser Arbeit nicht weiter beleuchtet. Statt dessen wird mit der Betrachtung ausgewählter Hydantoin-Synthesen fortgefahren.

3.2 Literaturübersicht zur Darstellung von 3-Amino- und 3-Alkoxy(aralkoxy)-imidazolidin-2,4-dionen

Vertreter der Stoffklasse der 3-Hydroxyimidazolidin-2,4-dione sind seit 1970 bekannt, als *Frankhauser* und *Brenner*^{a, 61} erstmalig ihre Darstellung aus α -Isocyanatocarbonsäureestern und Hydroxylamin über N-Hydroxyharnstoffe gelang.

Schema 3.7



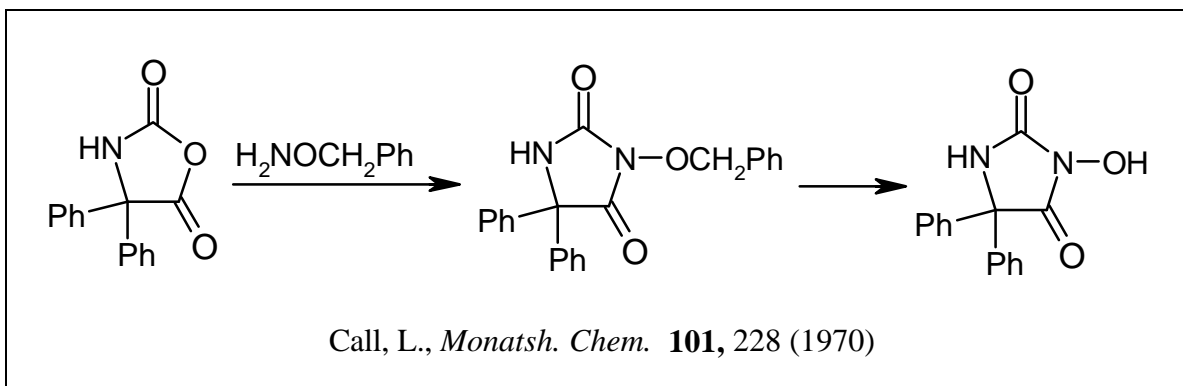
Im gleichen Jahr konnte 5,5-Diphenyl-3-benzyloxy-hydantoin durch *Call*⁶² als Produkt der Benzyloxyaminolyse von 5,5-Diphenyl-oxazolidin-2,5-dion^b erschlossen werden.

^a Isocyanatomalonsäureester, die als Edukte zur Darstellung der 5-ethoxycarbonyl-substituierten Imidazolidin-2,4-dione dienen könnten, sind nicht literaturbekannt.

^b Oxazolidin-2,5-dione (Leuchs'sche Anhydride) sind durch cyclisierende Carbonylierung aus Aminosäure und Phosgen zugänglich und verfügen neben der als Anhydrid aktivierten Carboxylgruppe gleichzeitig über eine geschützte Aminofunktion.

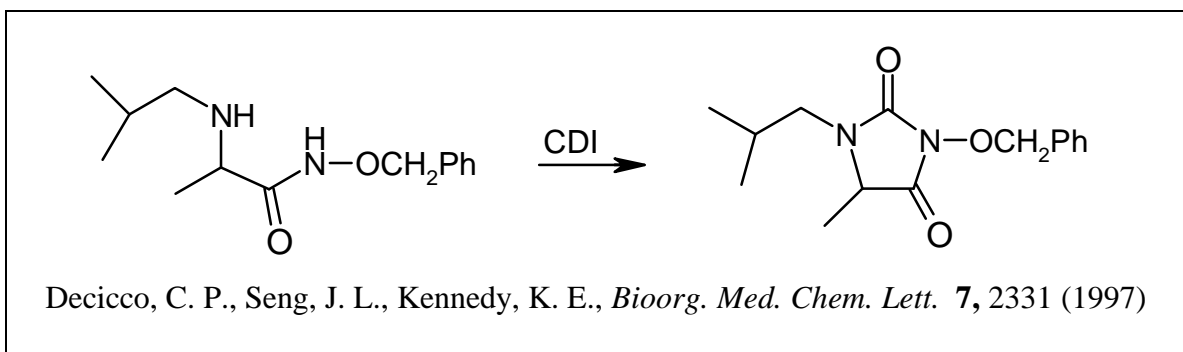
Durch saure oder hydrogenolytische Abspaltung der O-Benzylgruppe gelangte *Call* anschließend zu 5,5-Diphenyl-3-hydroxy-hydantoin.

Schema 3.8



In Analogie zu der von *Geffken*⁴⁹ entwickelten cyclisierenden Carbonylierung von 2-Hydroxycarbonsäurealkoxyamiden, stellt auch die Reaktion von O-geschützten 2-Aminocarbohydroxamsäuren mit CDI⁶³ ein leistungsfähiges Verfahren zur Gewinnung der korrespondierenden 3-Benzyl oxyimidazolidin-2,4-dione dar.

Schema 3.9

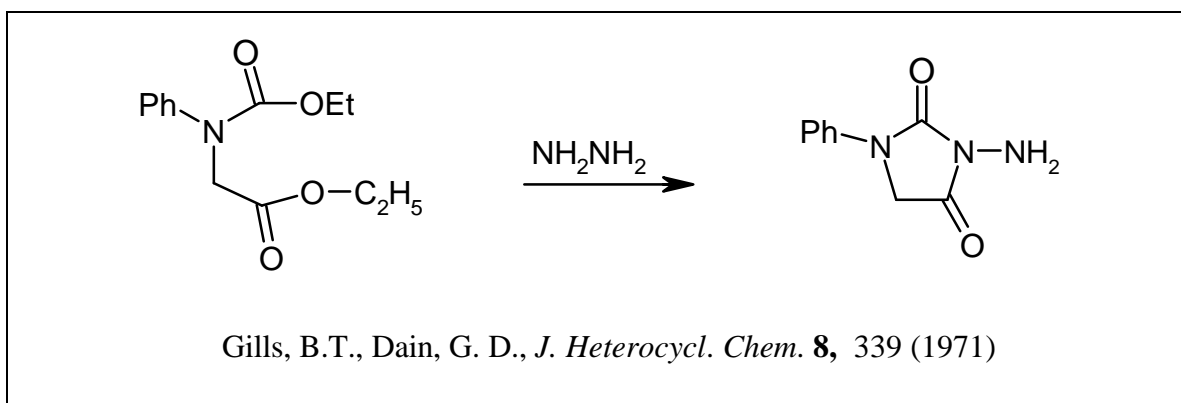


Die cyclisierende Carbonylierung von N-monosubstituierten Aminocarbohydroxamsäuren führt dagegen zu 1,2,5-Oxadiazinan-3,6-dionen⁶⁴.

Neben der Synthese von 3-Hydroxyhydantoinen gelang *Brenner*⁶¹ durch Einwirkung von Hydrazinhydrat auf Isocyanatoessigsäuremethylester auch die Darstellung von 3-Aminohydantoin.

Ein häufig beschriebenes Verfahren zur Darstellung von 3-Aminoimidazolidin-2,4-dionen stellt darüber hinaus die Hydrazinolyse von 2-N-Alkoxy-carbonylaminosäureestern dar⁶⁵.

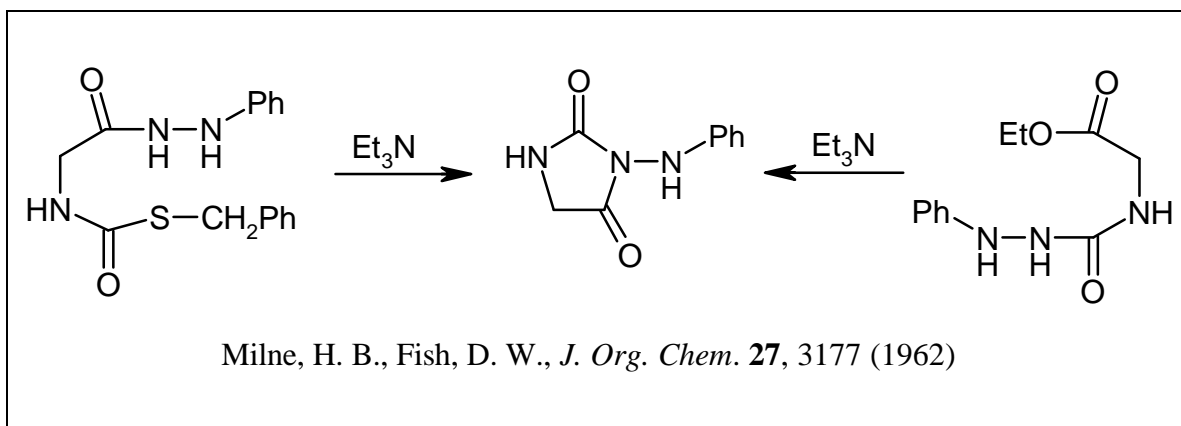
Schema 3.10



Entsprechend führt die Phenylhydrazinolyse von N-Carboethoxyglycine-ethylester, wenn auch nur in 22%iger Ausbeute, über N-Carboethoxyglycinphenylhydrazid zu 3-Phenylaminohydantoin⁶⁶.

Die Synthese von 3-Phenylaminohydantoin gelang *Milne*⁶⁶ außerdem durch Cyclisierung von S-Benzylthiocarboxyglycinphenylhydrazid oder N-Phenylhydrazinocarbonyl-glycineethylester in Gegenwart von Triethylamin.

Schema 3.11



Abschließend ist die von *Finkbeiner*⁶⁷ beschriebene Carboxylierung von 3-Phenylhydantoin mit Magnesiummethylcarbonat entsprechend Schema 2.17 zu nennen.

3.3 Synthese der Ethyl 3-Aralkoxy-2,4-dioxo-imidazolidin-5-carboxylate und von Ethyl 3-Phenylamino-2,4-dioxo-imidazolidin-5-carboxylat

Die Darstellung der Heterocyclen **23a-c** und **24** erfolgte zunächst in Übereinstimmung mit Syntheseweg 1 (Kapitel 3.1).

Zur Herstellung der Imidazolid-Intermediate **20** wurde zunächst 1,1'-Carbonyldiimidazol portionsweise in eine eisgekühlte Suspension von Aminomalonsäurediethylesterhydrochlorid in wasserfreies Tetrahydrofuran eingetragen. Die infrarotspektroskopische Reaktionskontrolle zeigte direkt nach Zugabe des 1,1'-Carbonyldiimidazols eine neue Carbonylbande bei 1715 - 1725 cm^{-1} , die in guter Übereinstimmung mit Literaturdaten für derartige Imidazolide **20** stand⁵⁸. Bereits Spuren des im CDI enthaltenen Imidazols reichten zu Beginn der Reaktion aus, um Aminomalonsäurediethylester **19** teilweise aus seinem Hydrochlorid freizusetzen. Das während der Acylierung anfallende Imidazol führte im weiteren Reaktionsverlauf zur kontinuierlichen Bereitstellung von Aminomalonsäurediethylester.

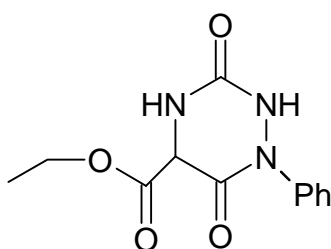
Die nach *Staab*²⁵ und *Benz* schon bei Umgebungstemperatur eintretende Dissoziation von N-monosubstituierten 1-Imidazolcarboxamiden in Isocyanat und Imidazol wurde selbst nach exemplarischem Erwärmen der imidazolidhaltigen Lösung auf 60°C IR-spektroskopisch nicht beobachtet.

Behandelte man die Imidazolid-Intermediate **20** bei Raumtemperatur mit Phenylhydrazin oder dem gewünschten Aralkoxyamin (**5a-c**), so resultierten nach chemoselektiver Hydrazinolyse bzw. Hydroxylaminolyse die nicht isolierbaren ringoffenen Formen **21** und **22**. Ihre Ausbildung ist infrarotspektroskopisch mit der Intensitätsabnahme der Imidazolidabsorption zugunsten einer wachsenden Semicarbazid- bzw. N-Hydroxyharnstoff-carbonylbande bei 1665-1680 cm^{-1} verbunden.

Der in Gegenwart von Triethylamin beschleunigt verlaufende Ringschluß ist sowohl durch eine neue Carbonylbande bei 1780-1800 cm^{-1} als auch durch die Intensitätsabnahme der Absorptionsbande bei 1665-1680 cm^{-1} gekennzeichnet. Zur Aufarbeitung wurde das nach Verdampfen des Tetrahydrofurans verbleibende Öl in Dichlormethan aufgenommen und das Imidazol

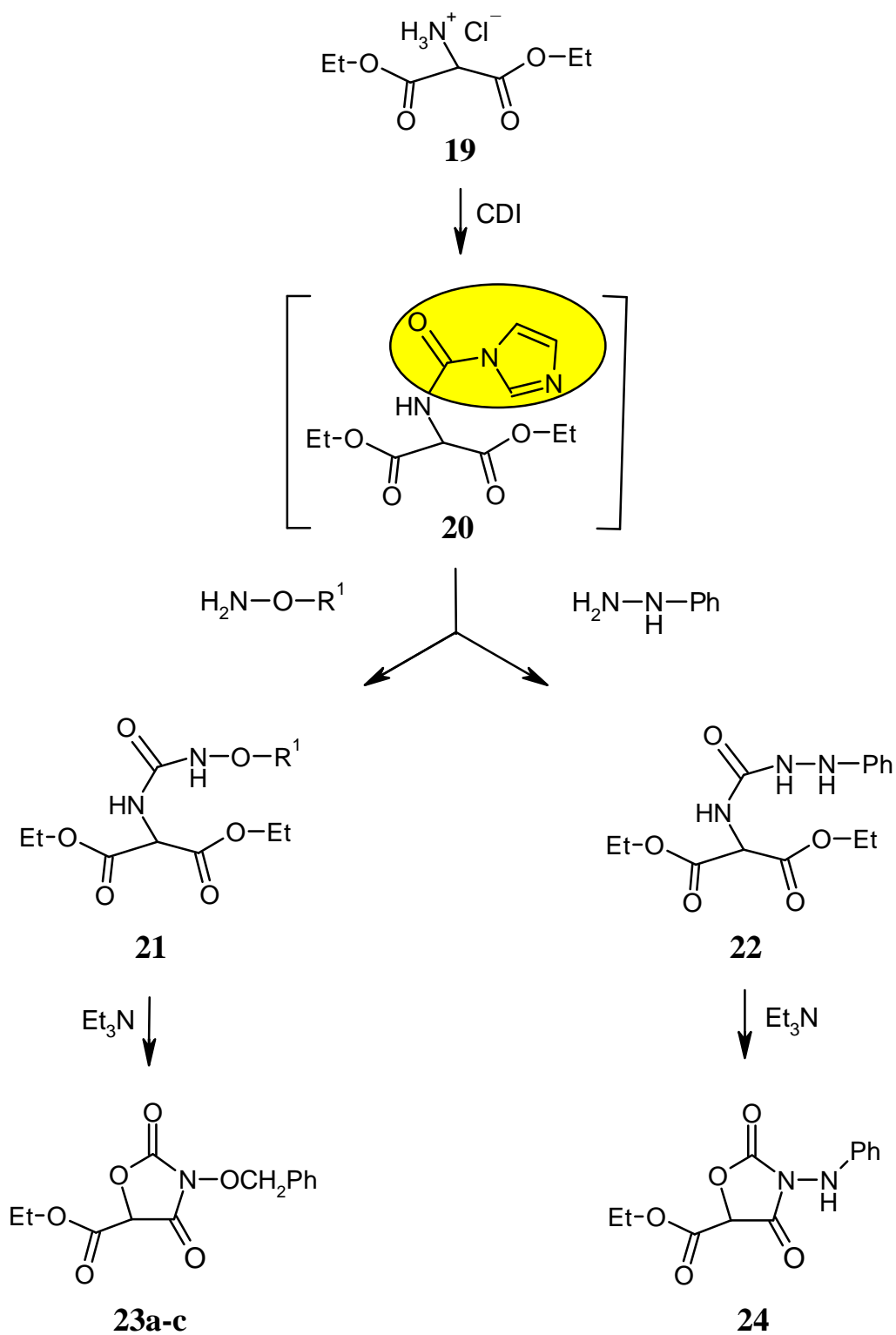
mit verdünnter Salzsäure extrahiert. Nach säulenchromatographischer Auftrennung der Rohöle mit Dichlormethan / Diethylether als Elutionsmittel konnten die als Racemate anfallenden Heterocyclen in 19-24%iger (**23a-c**) bzw. 12%iger Ausbeute (**24**) aus Diethylether / Petrolether-Gemischen zur Kristallisation gebracht werden.

Die in Betracht zu ziehende Bildung des nachfolgend dargestellten 1,2,4-Triazinan-3,6-dions aus dem korrespondierenden Semicarbazid **22** konnte aufgrund der IR-spektroskopischen Daten ausgeschlossen werden. 1,2,4-Triazinan-3,6-dione⁶⁸ zeigen im Vergleich zu 3-Aminohydantoinen bathochrom verschobene Carbonylbanden bei 1760 und 1700 cm^{-1} .



Die Erhöhung der Ausbeute konnte auch durch Variation der Reaktionsbedingungen nicht erreicht werden. Weder die Umsetzung des Aminosäureesterhydrochlorids in Gegenwart verschiedener Basen noch die Behandlung des freien Aminosäureesters mit CDI oder CDT führten zu einer Verbesserung des Verfahrens. Bei dem Versuch, den Aminosäureester unter Eiskühlung in Gegenwart von Kaliumcarbonatlösung mit Diethylether zu extrahieren, deutete eine neue Carbonylbande im IR-Spektrum bei 1680 cm^{-1} auf eine bereits unter milden Bedingungen beginnende intermolekulare Aminolyse der Esterfunktion hin. Ein weiterer limitierender Faktor sollte der nach der Trocknung des Etherextraktes mit Magnesiumsulfat verbliebene Wassergehalt darstellen.

Schema 3.12: Synthseweg 1



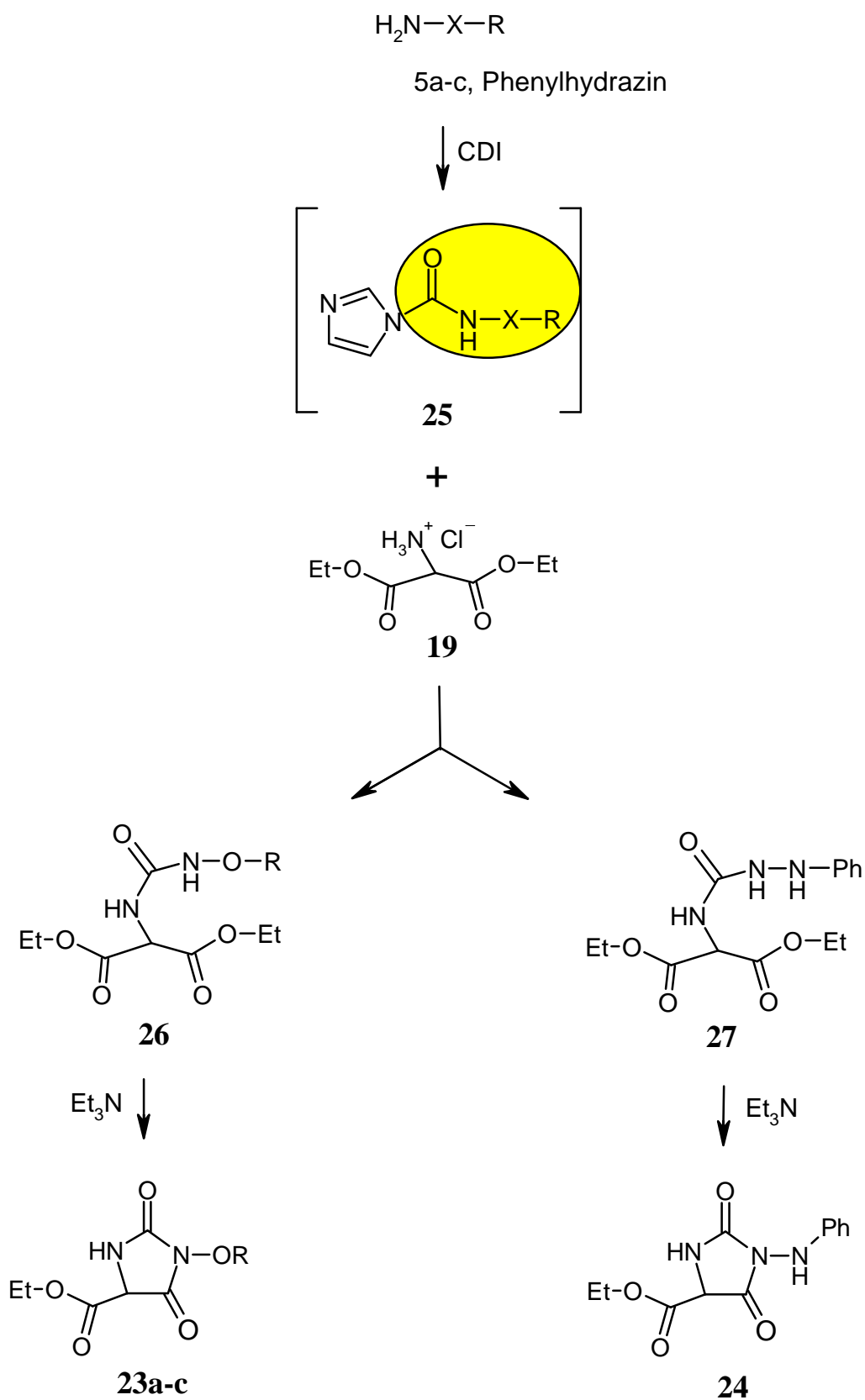
Als vorteilhafter für die Synthese der 3-Amino- und 3-Aralkoxy-imidazolidin-2,4-dione erwies sich - wie unter Weg 2 skizziert - die Umsetzung von Aminomalonsäurediethylesterhydrochlorid **19** mit Phenylamino- und Aralkoxy-carbamoyl-imidazolen **25**.

Zur Herstellung der Aralkoxycarbamoyl-imidazole und des entsprechenden Phenylaminoderivates wurde eine eisgekühlte Suspension von CDI in wasserfreiem Dichlormethan tropfenweise mit dem betreffenden Alkoxyamin bzw. mit Phenylhydrazin versetzt. Im IR-Spektrum trat unmittelbar nach Vereinigung der Reaktanten eine für derartige Imidazolide **25** typische Carbonylbande bei 1715 - 1725 cm^{-1} auf. Nach Zugabe von **19** entspricht der weitere Reaktionsverlauf, ausgehend von den ringoffenen Formen **21** und **22**, dem Syntheseweg 1.

Während diese Methode im Falle der 3-Aralkoxy-imidazolidin-2,4-dione **23a-c** zu einer deutlichen Erhöhung der Ausbeute auf 53 - 59% führte, konnte für das 3-Phenylamino-imidazolidin-2,4-dion **24** nur eine geringfügige Verbesserung der Ausbeute auf 19% erreicht werden.

Die von *Staab*²⁵ für Alkoxycarbamoyl-imidazole beschriebene Neigung zur Dissoziation in Alkoxyisocyanate und Imidazol mit anschließender Trimerisierung zu Trialkoxyisocyanursäuren wurde bei den eingesetzten Aralkoxyaminen im Zuge der IR-spektroskopischen Reaktionskontrolle nicht beobachtet. Nach unveröffentlichten Ergebnissen von *Staab* und *Benz* neigen die korrespondierenden Aminoisocyanate zur Dimerisierung unter Bildung nicht genauer beschriebener viergliedriger Ringsysteme. Derartige Cyclisierungen wurden im Rahmen der durchgeführten Untersuchungen nicht nachgewiesen.

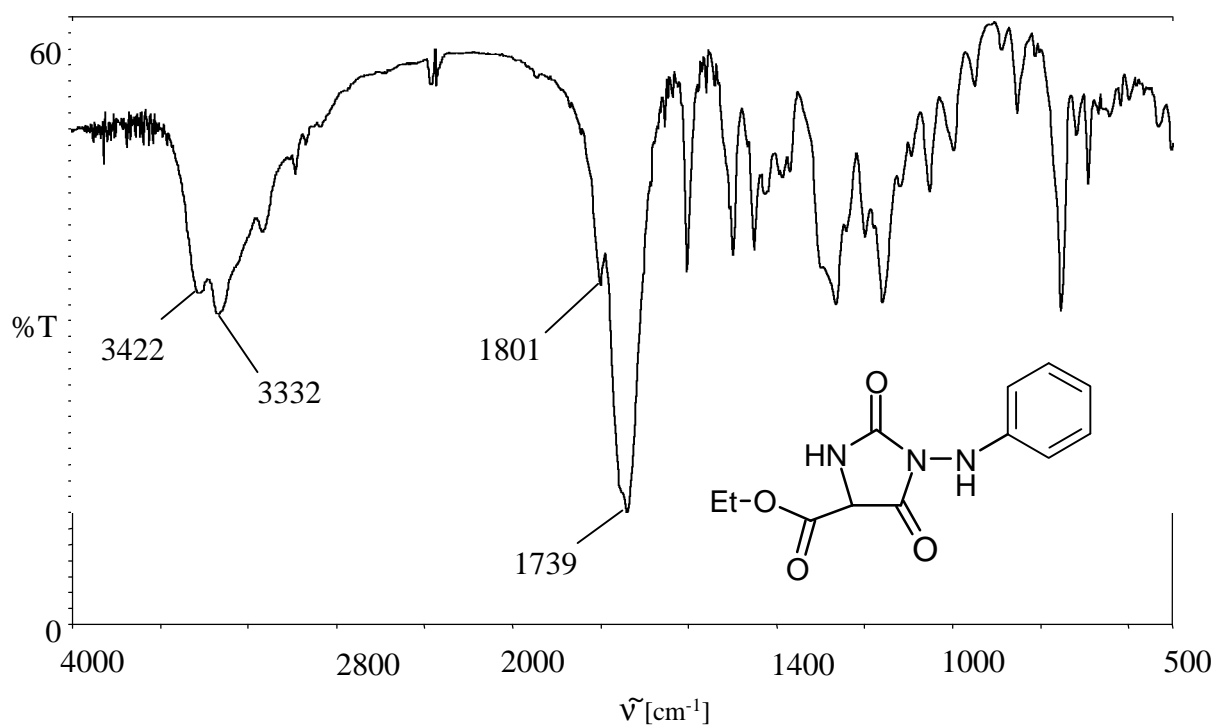
Schema 3.13: Syntheseweg 2



R = Benzyl, 2,4-Dichlorbenzyl, Phenylethyl, X = N, O

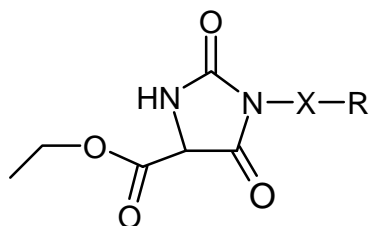
Die dargestellten Hydantoin-**23a-c** und **24** zeigen im IR-Spektrum zwei charakteristische Ringcarbonylbanden bei $1788 - 1801 \text{ cm}^{-1}$ und bei $1734 - 1740 \text{ cm}^{-1}$, die in Übereinstimmung mit den Oxazolidin-2,4-dionen in einem typischen Intensitätsverhältnis zueinander stehen⁶¹. Im KBr-Pressling erscheint im Falle der Heterocyclen **23b,c** eine weitere Carbonylbande bei 1748 cm^{-1} bzw. 1752 cm^{-1} , die jeweils der Estergruppe zuzuordnen ist. Die NH-Valenzschwingungen der 3-Aralkoxyhydantoin-**23a-c** treten zwischen $3332 - 3348 \text{ cm}^{-1}$ auf, während **24** zwei NH-Absorptionsbanden bei 3422 und 3332 cm^{-1} zeigt.

Abbildung 3.1: IR-Spektrum von Ethyl 3-phenylamino-2,4-dioxoimidazolidin-5-carboxylat



Die $^1\text{H-NMR}$ -spektroskopischen Untersuchungen ergaben für das Ringmethinproton im Vergleich zu **9** und **10** ein leicht hochfeldverschobenes Singulett zwischen $\delta = 4.92 - 5.14 \text{ ppm}$ sowie ein Singulett für das NH-Proton zwischen $\delta = 8.77$ und 8.89 ppm . Im $^{13}\text{C-NMR}$ -Spektrum erscheinen jeweils drei Signale für die Carbonylkohlenstoffatome zwischen $\delta = 152.1$ und 164.7 ppm .

Tabelle 3.1: Ethyl 3-phenylamino und 3-aralkoxy-2,4-dioxoimidazolidin-5-carboxylate



23a-c, 24 X = N,O

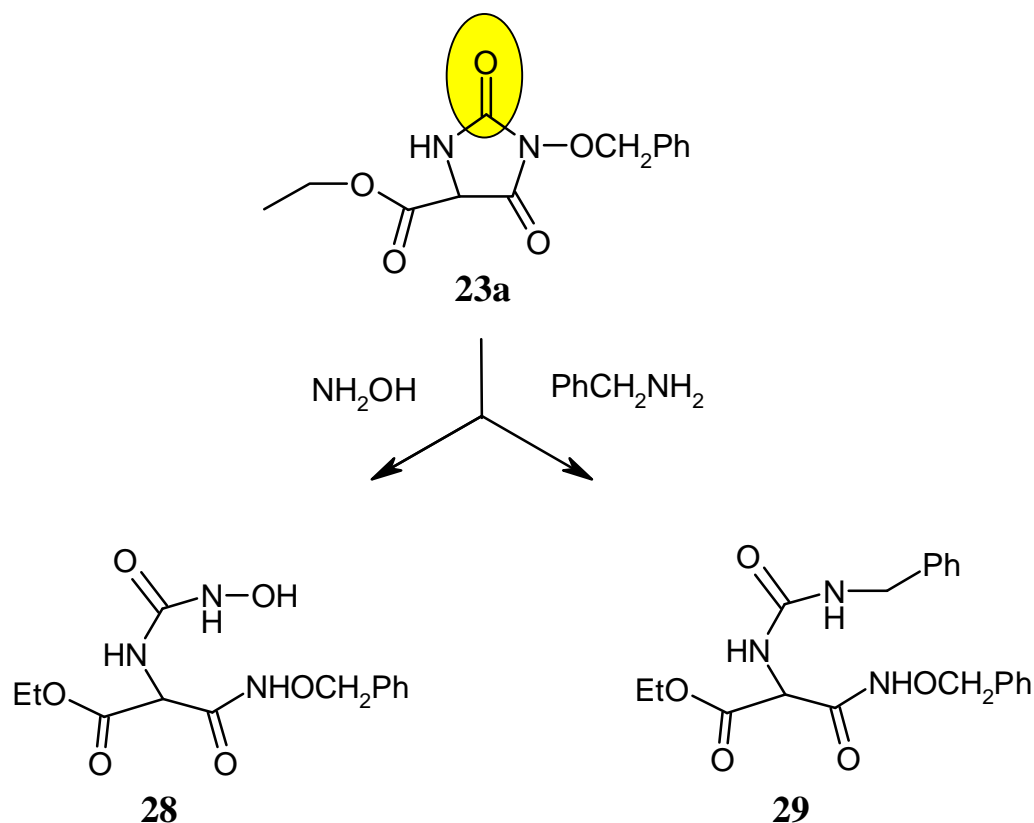
	X	R	IR: [cm ⁻¹] C=O	¹ H-NMR [ppm] CH	Ausbeute [%]
23a	O	CH ₂ Ph	1784, 1740	4.94	59
23b	O	CH ₂ CH ₂ Ph	1799, 1753, 1734	4.95	53
23c	O	CH ₂ -2,4-ClPh	1794, 1748, 1734	4.93	54
24	N	Ph	1801, 1739	5.13	19

3.4 Untersuchungen zur Reaktivität der 5-ethoxycarbonyl-substituierten Imidazolidin-2,4-dione

3.4.1 Umsetzungen von Ethyl 3-benzyloxy-2,4-dioxoimidazolidin-5-carboxylat mit Stickstoff-Nucleophilen

Motiviert durch die erfolgreiche chemoselektive Benzylaminolyse und Hydroxylaminolyse der exocyclischen Esterfunktion in Ethyl 5-methyl-2,4-dioxo-3-phenylamino-oxazolidin-5-carboxylat **10h** einerseits und durch die bei hoher Selektivität ausgeprägte fungizide Aktivität von **11** und **13** andererseits, interessierte nun das Verhalten der zuvor erschlossenen 5-ethoxycarbonylsubstituierten Imidazolidin-2,4-dione gegenüber Benzylamin und Hydroxylamin. Aus den unter analogen Reaktionsbedingungen (Kapitel 2.7.1) durchgeführten Umsetzungen von **23a** mit Benzylamin oder Hydroxylamin gingen jedoch im Gegensatz zu den Reaktionen von **10h** nur die ringoffenen Harnstoffabkömmlinge **28** und **29** hervor.

Schema 3.14



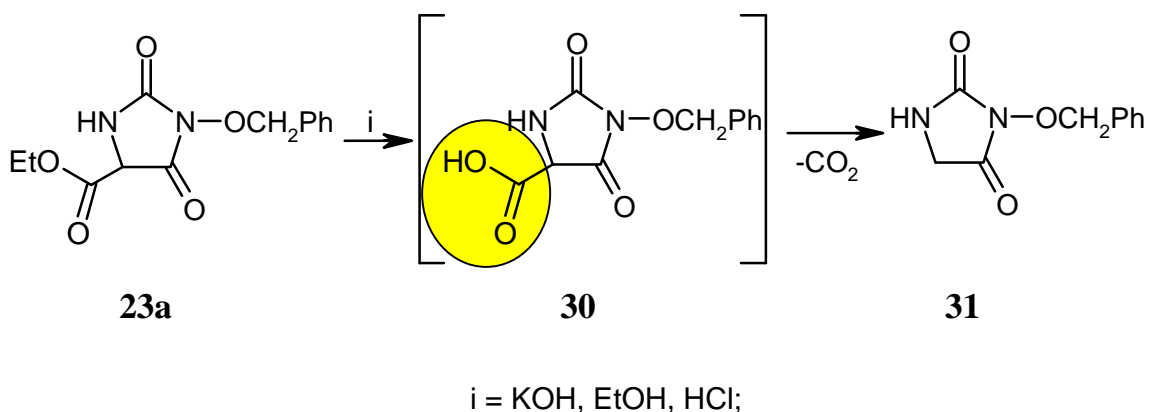
Erste Hinweise auf die mit dem Angriff des Stickstoff-Nucleophils am Harnstoffcarbonyl einhergehende Ringöffnung ergaben die infrarotspektroskopischen Kontrollen der Reaktionsansätze, die in beiden Fällen im Vergleich zu Amid- und Hydroxamsäurecarbonyl in **11** und **13** (IR C=O 1697 bzw. 1699 cm^{-1}) bathochrom verschobene Absorptionsbanden zwischen 1640 und 1650 cm^{-1} zeigten. Der N-Hydroxyharnstoff **28**, der sich durch eine rote Farbreaktion mit ethanolischer Eisen(III)chlorid-Lösung auszeichnet, konnte durch Kristallisation aus Dichlormethan analysenrein gewonnen werden. Die Kristallisation des Benzylharnstoffs **29** erfolgte nach Abdampfen des Lösemittels bei einer Badtemperatur von 25°C ohne vorhergehende chromatographische Reinigung direkt aus Ethylacetat im Kühlschrank.

Das Benzylharnstoffderivat **29** zeigt im IR-Spektrum drei Carbonylbanden bei 1751, 1664 und 1639 cm^{-1} , der N-Hydroxyharnstoff **28** dagegen weist nur Absorptionsbanden bei 1752 und 1637 cm^{-1} auf.

3.4.2 Alkalische Hydrolyse von Ethyl 3-benzyloxy-2,4-dioxo-imidazolidin-5-carboxylat

Die Behandlung von **23a** mit ethanolischer Kaliumhydroxidlösung erbrachte im Gegensatz zu den zuvor beschriebenen Aminolysen keine isolierbaren ringoffenen Produkte. Statt dessen ging aus der Verseifung der Esterfunktion in Übereinstimmung mit den in Kapitel 2.7.2 vorgenommenen Untersuchungen der decarboxylierte Heterocyclus **31** hervor. Aufgrund der Instabilität der enthaltenen Aminomalonsäure-Partialstruktur konnte die Decarboxylierung der intermediär gebildeten freien Säure **30** auch unter Eiskühlung nicht verhindert werden.

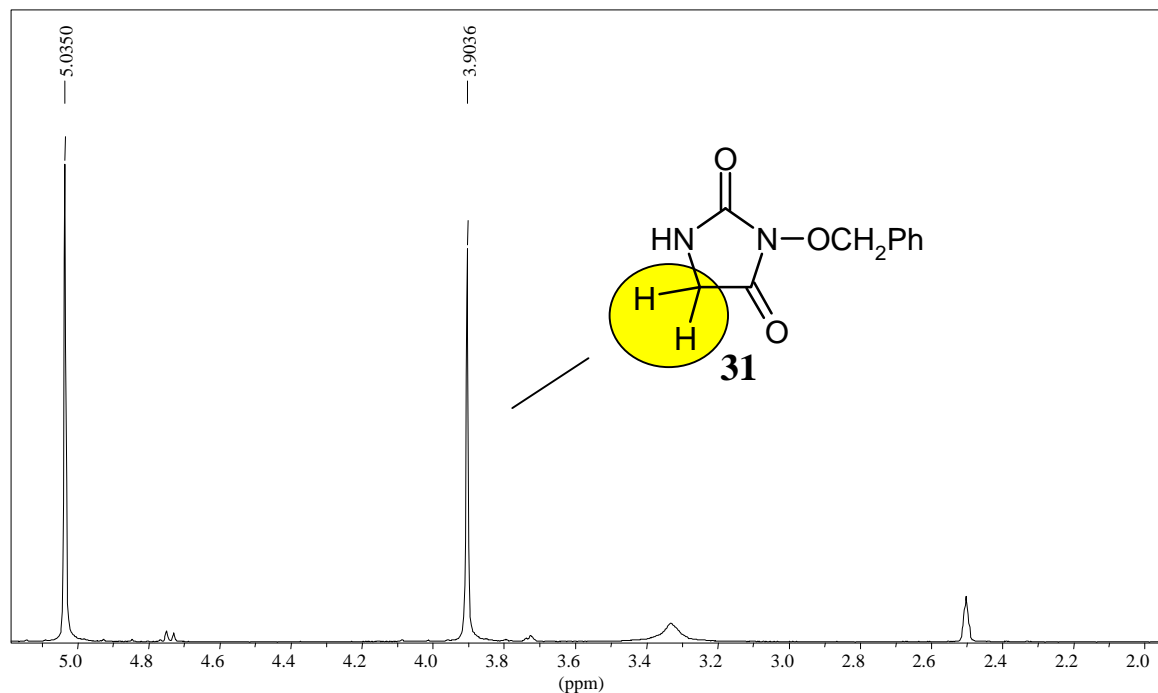
Schema 3.15



Das IR-Spektrum von **31** zeichnet sich im Vergleich zum Edukt durch bathochrom verschobene Ringcarbonylbanden bei 1768 cm⁻¹ und 1725 cm⁻¹ aus.

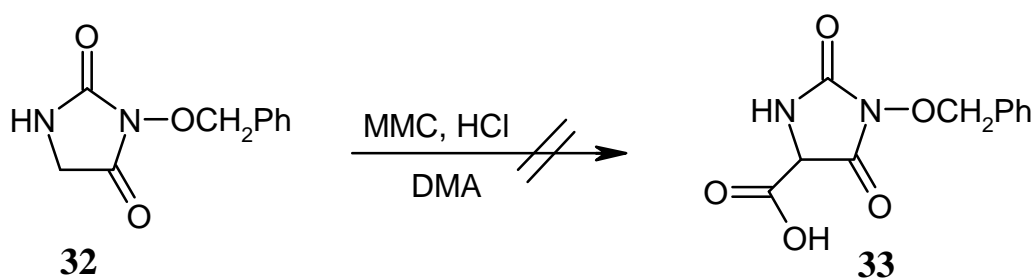
Einen weiteren Beitrag zur Strukturaufklärung ergaben die ¹H-NMR- und ¹³C-NMR-spektroskopischen Untersuchungen, die ein Singulett für die Methylenprotonen bei δ = 3.89 ppm sowie ein Signal für den Methylenkohlenstoff bei δ = 43.6 ppm zeigten, während die Signale der Ethylgruppe - aufgrund der Decarboxylierung - in beiden Spektren fehlten.

Abbildung 3.2: ^1H -NMR-Spektrum von 3-Benzyloxy-imidazolidin-2,4-dion



Der Versuch, die Carboxylgruppe mit Magnesiummethylcarbonat (MMC) direkt in Verbindung **32**^a einzuführen, blieb, wie bereits für die Oxazolidin-2,4-dione in Kapitel 2.7.2 beschrieben, erfolglos.

Schema 3.16



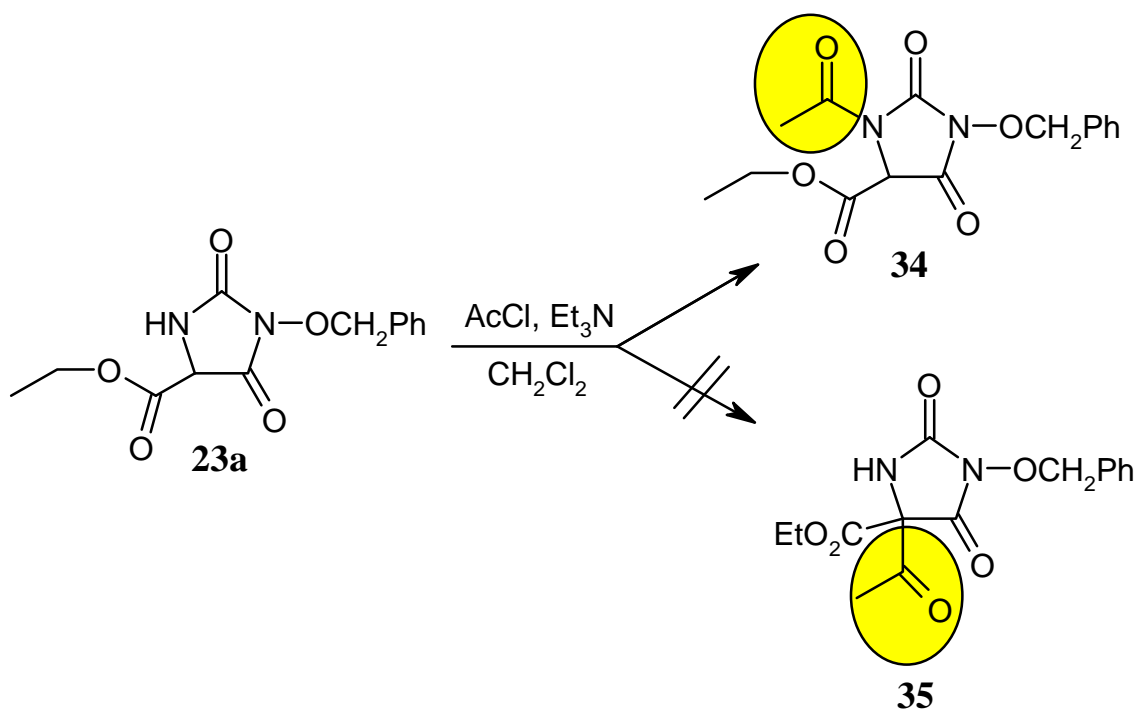
^a 3-Benzyloxy-imidazolidin-2,4-dion ist ausgehend von Glycinesterhydrochlorid in Anlehnung an Weg 2 in 70%iger Ausbeute erhältlich.

3.4.3 Acetylierung von Ethyl 3-benzyloxy-2,4-dioxo-imidazolidin-5-carboxylat

N-unsubstituierte Hydantoine werden nach *Rodgers*⁶⁹ durch Acetylchlorid in Pyridin bevorzugt am amidischen Stickstoff acetyliert. Dagegen erfolgt die Acetylierung mit Acetanhydrid⁶⁹ bevorzugt an N-3.

Behandelte man nun eine Lösung von Ethyl 3-benzyloxy-2,4-dioxo-imidazolidin-5-carboxylat **23a** und äquimolaren Mengen Triethylamin tropfenweise bei Umgebungstemperatur mit Acetylchlorid, so resultierte bereits nach einstündiger Reaktionsdauer und nachfolgender säulenchromatographischer Trennung das am amidischen Stickstoff acetylierte Hydantoin **34** in 52%iger Ausbeute.

Schema 3.17



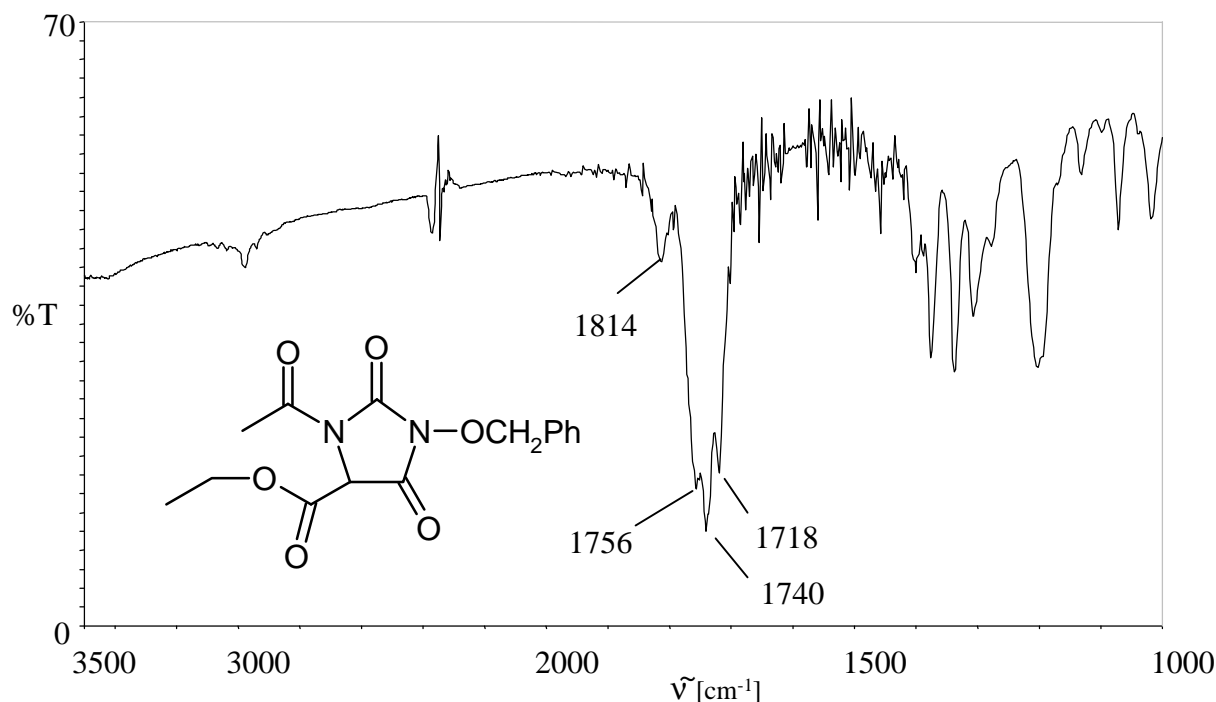
Eine Acetylierung an C-5 unter Bildung von **35** konnte aufgrund der spektroskopischen Daten ausgeschlossen werden.

Das IR-Spektrum von **34** zeigt vier Carbonylbanden einschließlich des neuen Acetamidcarbonyls bei 1718 cm⁻¹.

Im ¹H-NMR-Spektrum ist die Acetylierung durch das Fehlen des NH-Signals und das Auftreten der Methylprotonen bei δ = 2.18 ppm gekenn-

zeichnet. Die ^{13}C -NMR-spektroskopischen Untersuchungen ergaben für die eingeführte Methylgruppe ein Signal bei $\delta = 24.1$ ppm.

Abbildung 3.3: IR-Spektrum von Ethyl 1-acetyl-3-benzyloxy-2,4-dioxoimidazolidin-5-carboxylat



3.4.4 Methylierung von Ethyl 3-benzyloxy-2,4-dioxoimidazolidin-5-carboxylat

N-unsubstituierte Hydantoine können leicht regioselektiv am imidischen Stickstoff durch Behandlung mit Alkylhalogeniden in Gegenwart von Kaliumhydroxid alkyliert werden⁷⁰. Die Alkylierung am amidischen Stickstoff ist insbesondere für N-3 substituierte Hydantoine bekannt und erfordert drastischere Reaktionsbedingungen. N-disubstituierte 5-ethoxycarbonylierte Hydantoine können bereits unter schonenden Bedingungen durch Methyljodid an C-5 methyliert werden⁷¹.

In diesem Zusammenhang interessierte die Fragestellung, ob die aufgrund der Malonsäureester-Partialstruktur erhöhte CH-Acidität in Ringposition 5 unter geeigneten Bedingungen eine regioselektive Methylierung an C-5 zulässt.

Orientierende Alkylierungsversuche von **23a** mit Methyljodid oder Dimethylsulfat bei Raumtemperatur in wasserfreiem Tetrahydrofuran in

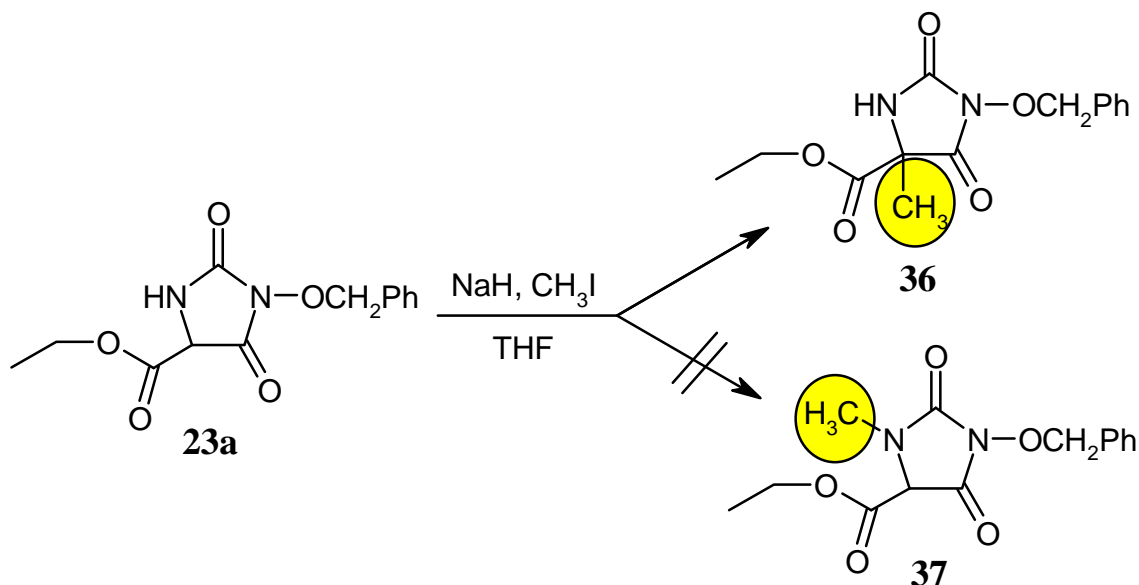
Gegenwart von n-Butyllithium ergaben nach $^1\text{H-NMR}$ - und $^{13}\text{C-NMR}$ -spektroskopischen Untersuchungen stets ein nicht auftrennbares Produktgemisch aus mono- und dimethylierten Produkten.

Als vorteilhafter für die regioselektive Methylierung an C-5 erwies sich der Einsatz von Natriumhydrid als Base im äquimolaren Verhältnis.

Bereitet man nämlich aus Natriumhydrid und **23a** zunächst das korrespondierende Carbanion und versetzt es langsam bei -30°C mit einer Lösung von Methyljodid in Tetrahydrofuran, so resultiert nach fünfständigem Rühren bei Umgebungstemperatur und säulenchromatographischer Trennung **36** in 37%iger Ausbeute.

Charakteristisch für **36** ist das Singulett der Methylprotonen im $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum bei $\delta = 1.47$ ppm bei gleichzeitigem Fehlen des Methinprotons. Die Lage des NH-Protons ist im Vergleich zum Produkt nahezu unverändert bei $\delta = 9.01$ ppm. Im $^{13}\text{C-NMR}$ -Spektrum erscheint die eingeführte Methylgruppe bei $\delta = 19.5$ ppm.

Schema 3.18

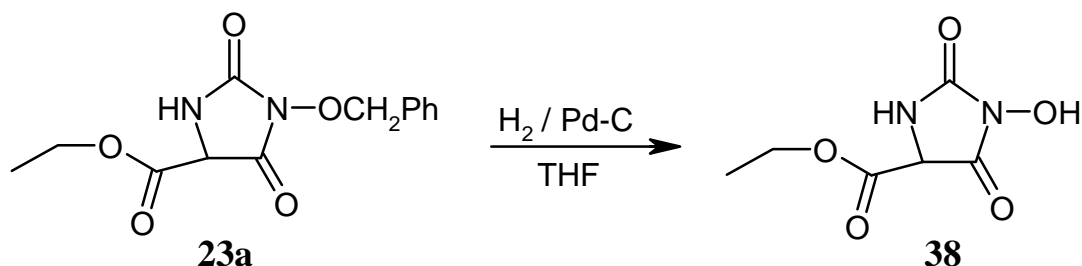


3.4.5 Hydrogenolyse von Ethyl 3-benzyloxy-2,4-dioxo-imidazolidin-5-carboxylat

Die hydrogenolytische Abspaltung der O-Benzylschutzgruppe in **23a** erbrachte in guter Ausbeute von 82% das N-Hydroxyimid **38**, das im

Gegensatz zu seinem Oxazolidindionanalogon **18** keine Farbreaktion mit ethanolischer Eisen(III)chlorid-Lösung zeigt.

Schema 3.19



IR-spektroskopisch ist Verbindung **38** durch die OH-Bande bei 3246 cm^{-1} und im Vergleich zu **23a** durch bathochrom verschobene Carbonylbanden bei 1774 und 1739 cm^{-1} gekennzeichnet. Im $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum ist insbesondere das Signal für das OH-Proton bei $\delta = 10.75\text{ ppm}$ kennzeichnend.

3-Hydroxyhydantoin sind schwächere Säuren als 3-Hydroxyoxazolidin-2,4-dione. So liegt der pKa-Wert von 3-Hydroxyhydantoin und 3-Hydroxy-5-methyl-hydantoin nach Literatur⁶¹ bei $\text{pKa} = 6.08$.

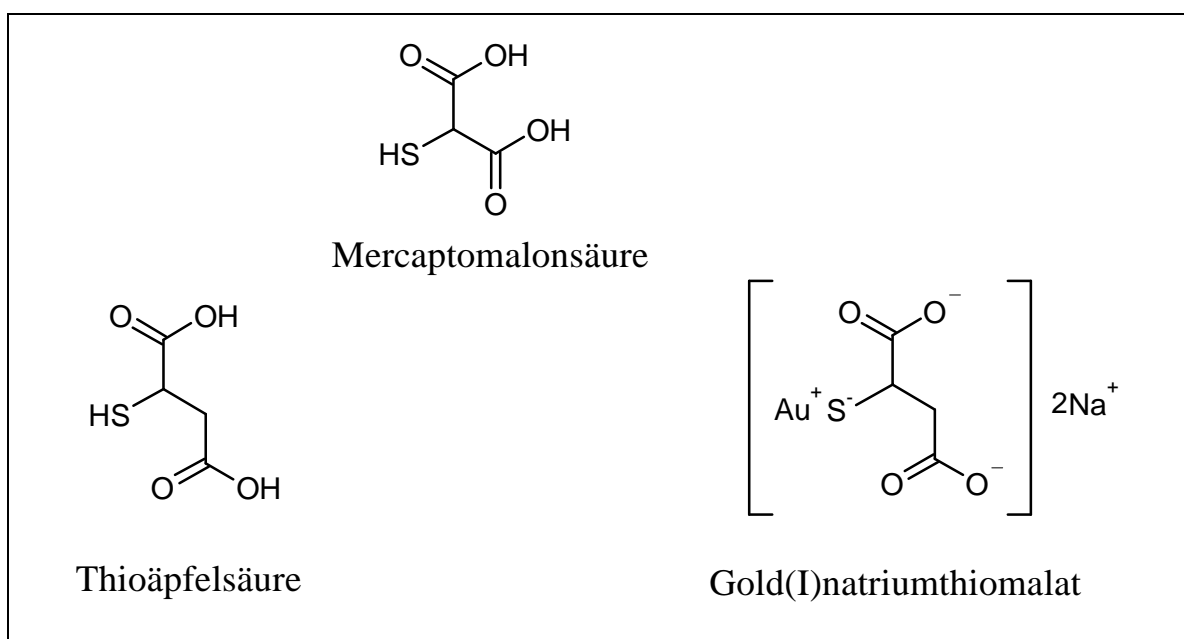
O-acylierte N-Hydroxyhydantoin⁵⁷ können ebenso wie andere N-Hydroxyimide (Kapitel 2.7.3) aufgrund ihrer guten Acylierungsaktivität in der Peptidchemie zur Knüpfung von Peptidbindungen verwendet werden.

4 Versuche zur Darstellung von Mercaptomalonsäureestern und 5-alkoxycarbonylsubstituierten 3-Amino- und 3-Alkoxy(aralkoxy)-thiazolidin-2,4-dionen

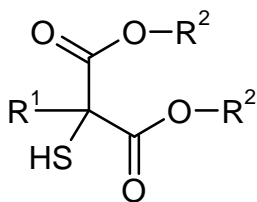
4.1 Literaturübersicht zu Darstellungsversuchen von Mercaptomalonsäure und Mercaptomalonsäureestern

In Anbetracht der Tatsache, daß sich Amino- bzw. Hydroxymalonsäureester als geeignete Edukte zur Darstellung von 5-alkoxycarbonylsubstituierten Oxazolidin-2,4-dionen bzw. Imidazolidin-2,4-dionen erwiesen, sollten die isosteren 5-alkoxycarbonylierten 3-Amino- und 3-Alkoxy(aralkoxy)-thiazolidin-2,4-dione ausgehend von Mercaptomalonsäureester zugänglich sein. Bisher sind aber weder für Mercaptomalonsäure noch für ihre Ester Synthesemöglichkeiten beschrieben. Dennoch erscheint Mercaptomalonsäure ebenso wie Gold(I)natriumthiomalonat in einigen Fällen in den Chemical Abstracts. Die Überprüfung dieser Literaturstellen führte aber, wie *Senning*⁷² bereits 1987 in seinem Artikel „Interesting Errors In Sulfur Chemistry“ beschrieb, zur homologen Thioäpfelsäure bzw. zu Gold(I)natriumthiomalat, das als Basistherapeutikum zur Behandlung von chronisch entzündlichen Rheumaformen eingesetzt wird.

Abbildung 4.1



Verschiedene Autoren bemühten sich bisher vergeblich Mercaptomalonsäure bzw. ihre Ester darzustellen.

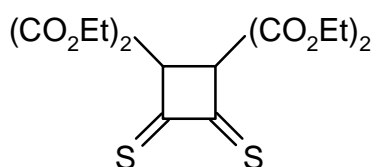


Mercaptomalonsäureester

So versuchte *Biilmann*, die von ihm zur Herstellung⁷³ von Thioglycolsäure, Thiomilchsäure und Thioäpfelsäure erfolgreich angewandte ammoniakalische Spaltung von Xanthogensäureestern auf die Synthese der Mercaptomalonsäure und ihrer Ester zu übertragen⁷⁴.

Die Behandlung von Brommalonsäurediethylester mit Kaliumxanthogenat verlief jedoch unter heftiger Wärmeentwicklung und Abscheidung von elementarem Schwefel. Ohne Zugang zu den angestrebten Mercaptomalonsäureestern zu erhalten, entstand dabei als einziges faßbares Produkt das nachfolgend aufgeführte und bereits zuvor von *Berggreen*⁷⁵ synthetisierte Cyclobutanderivat.

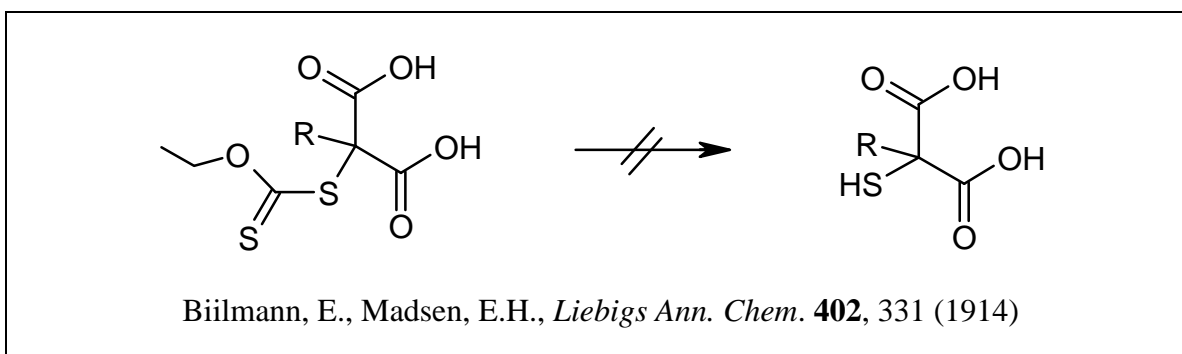
Abbildung 4.2



Biilmann, E., Madsen, E.H., *Liebigs Ann. Chem.* **402**, 331 (1914)

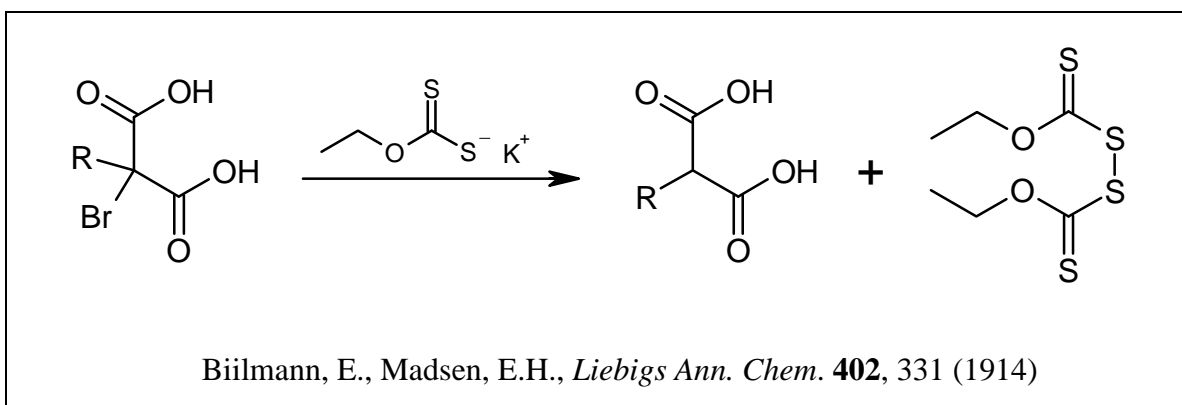
Später gelang *Biilmann*⁷³ die Umsetzung von Alkalisalzen der Alkylbrommalonsäuren mit Kaliumxanthogenat zu den entsprechenden Xanthogenatmalonsäureestern. Die erwünschten Mercaptomalonsäurederivate konnten jedoch aufgrund der ausgeprägten Decarboxylierungstendenz der Xanthogenatmalonsäureester nicht freigesetzt werden.

Schema 4.1



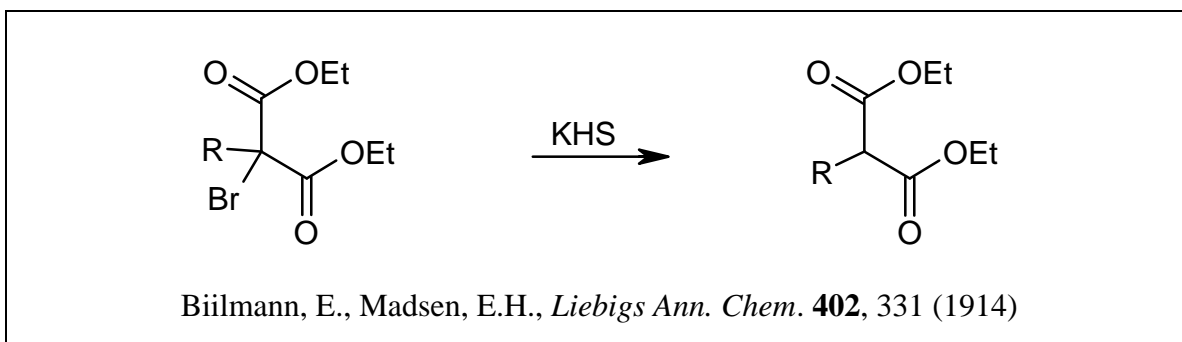
Im Gegensatz zu ihren Alkalisalzen ging aus der entsprechenden Behandlung der freien Alkylbrommalonsäuren mit Kaliumxanthogenat unter Reduktion die korrespondierende Alkylmalonsäure hervor. Die Oxidation von Kaliumxanthogenat lieferte parallel Dixanthogenat.

Schema 4.2



Einen weiteren Beweis für die Problematik dieser Chemie erbrachte das unerwartete Verhalten von Brommalonsäurediethylester in Gegenwart von Kaliumhydrogensulfid⁷³. Aus dieser Reaktion resultierte nicht, wie erhofft, der freie Mercaptosäureester, sondern Malonsäurediethylester.

Schema 4.3

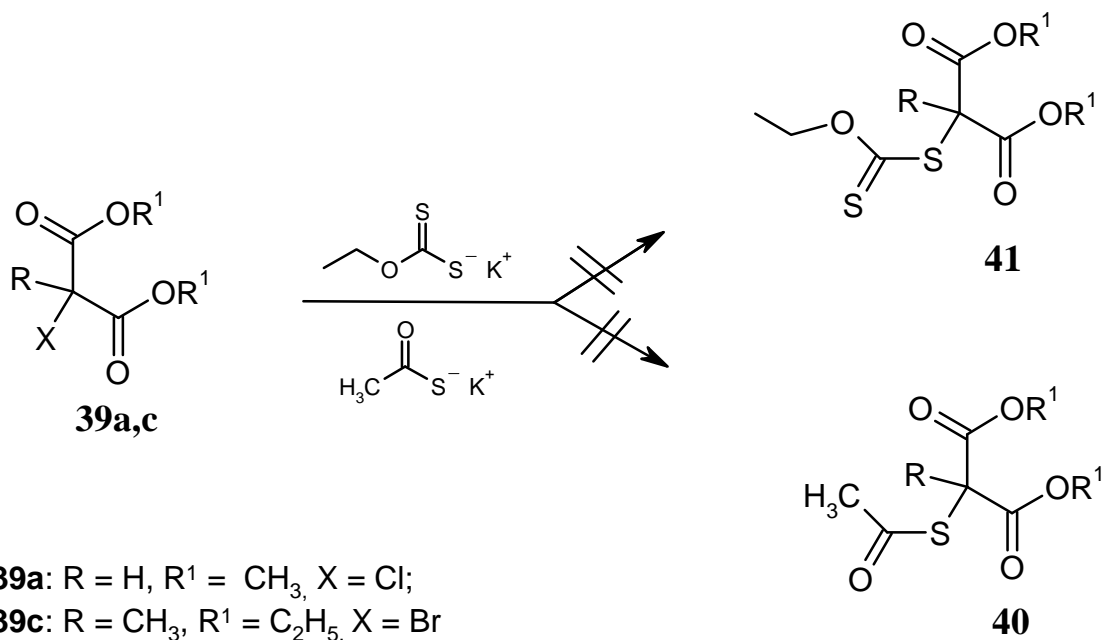


Auch die durch Einwirkung von Na_2S_2 auf Brommalonsäure erhältliche Disulfidmalonsäure eignete sich aufgrund ihrer ausgeprägten Decarboxylierungstendenz⁷⁶ nicht als Vorstufe für Mercaptomalonsäure.

4.2 Versuche zur Darstellung von Mercaptomalonsäureestern

Die Spaltung von Xanthogensäureestern⁷³ und Thioleestern⁷⁷ stellen etablierte Methoden zur Gewinnung von Mercaptanen dar. Jedoch blieben alle Versuche, die angestrebten Mercaptomalonsäureester über **40** und **41** durch Behandlung von α -Halogenmalonsäureestern **39a-c** mit Kaliumthioacetat oder Kaliummethylxanthogenat darzustellen, erfolglos. Selbst bei Raumtemperatur verliefen die unter Schutzgas durchgeführten Alkylierungsversuche unter ausgeprägter Wärmeentwicklung, spontaner Braunfärbung der Ansätze sowie massiver Abscheidung von elementarem Schwefel, dessen Abtrennung stets nur teilweise gelang. Aus den resultierenden komplexen Substanzgemischen konnten selbst nach wiederholter säulenchromatographischer Trennung keine definierten Produkte isoliert werden.

Schema 4.4

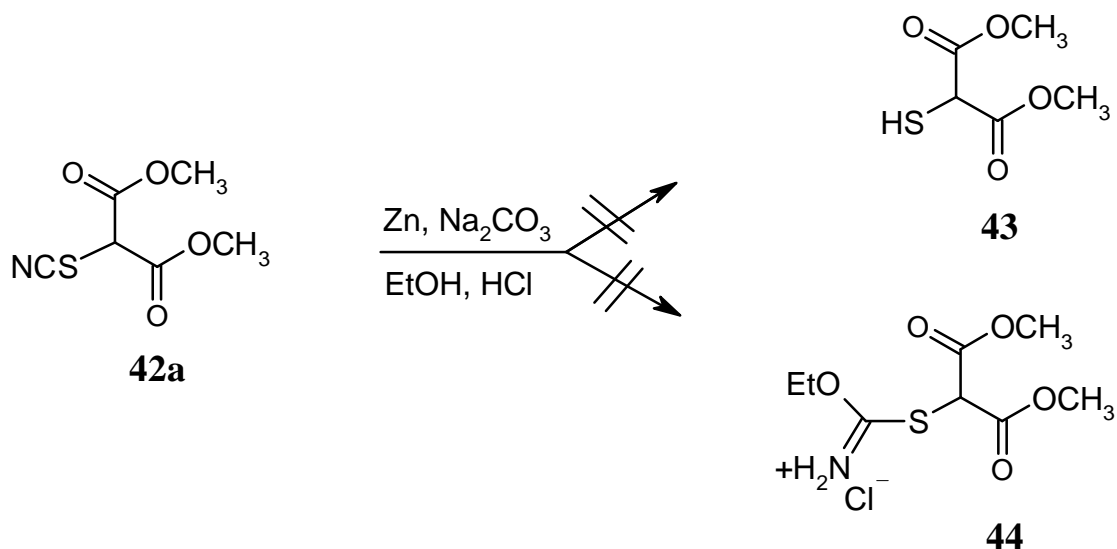


Zwar gelang die bereits seit 1900 bekannte Rhodanierung von Chlormalonsäuredimethylester **39a** mit Kaliumthiocyanat unter Bildung von Thiocyanatomalonsäuredimethylester⁷⁸ **42a**, die in Kapitel 5.3 ausführlicher

dargestellt wird, in ausgezeichneter Ausbeute, jedoch eignete sich die eingeführte Thiocyanatogruppe nicht zur Überführung in die angestrebte Mercaptofunktion.

Weder die Reduktion von **42a** mit Zinkstaub in sodaalkalischer Lösung⁷⁹ zu **43** noch die pinneranaloge Herstellung⁸⁰ des Thiokohlensäureesterdiimides **44** als potentielle Mercaptanvorstufe konnten verwirklicht werden.

Schema 4.5



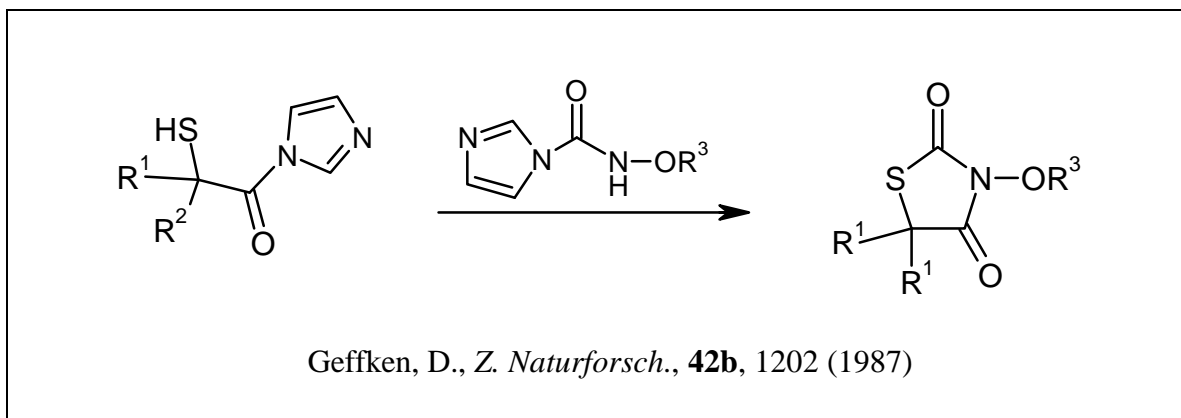
4.3 Versuche zur Darstellung von 5-alkoxycarbonylsubstituierten 3-Amino- und 3-Alkoxy(aralkoxy)-thiazolidin-2,4-dionen

In Anbetracht der Tatsache, daß die erwünschten Mercaptomalonsäureester nicht wie vorgesehen als Edukte zur Darstellung der angestrebten 5-alkoxycarbonylsubstituierten 3-Amino- und 3-Alkoxy(aralkoxy)-thiazolidin-2,4-dione zur Verfügung standen, mußten neue Ausgangsmaterialien zur Herstellung dieser Heterocyclen gefunden werden.

Als Edukte zur Darstellung der 5-alkoxycarbonylsubstituierten 3-Alkoxy(aralkoxy)-thiazolidin-2,4-dione sollten nun an C-5 unsubstituierte 3-Alkoxy(aralkoxy)-thiazolidin-2,4-dione verwendet werden.

Ihre Herstellung⁶⁰ kann zum einen in Anlehnung an Schema 3.5 aus Alkoxy-carbamoyl-imidazolen und Mercaptosäureestern und zum anderen durch Umsetzung von Alkoxy-carbamoyl-imidazolen mit den Acyl-imidazolen der entsprechenden Mercaptosäure (Schema 4.6) erfolgen.

Schema 4.6



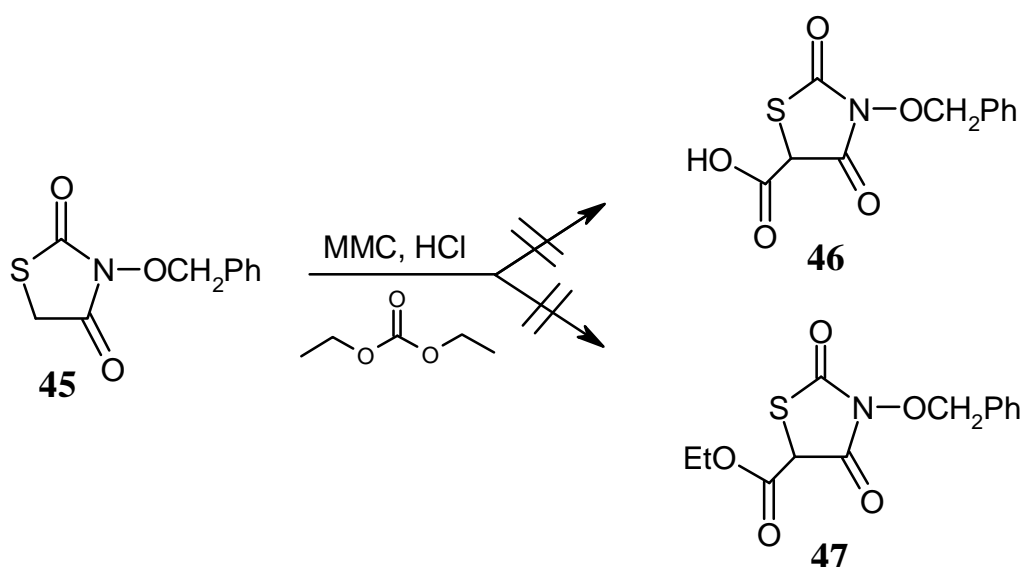
3-Benzoyloxy-thiazolidin-2,4-dion^a **45** konnte leicht aus Thioglycolsäuremethylester und Benzoyloxycarbamoyl-imidazol entsprechend Schema 3.5 gewonnen werden⁶⁰. Dieser Weg ist zur Darstellung der an C-5 unsubstituierten Heterocyclen geeigneter.

^a 3-Alkoxy(aralkoxy)-thiazolidin-2,4-dione zeigen im IR-Spektrum zwei Carbonylbanden bei 1675-1695 cm⁻¹ und 1745-1760 cm⁻¹. In Übereinstimmung mit den untersuchten Oxazolidin-2,4-dionen und Hydantoinen stehen diese in einem charakteristischen Intensitätsverhältnis zueinander.

Ausgehend von **45** wurde nun versucht, den Heterocyclus direkt zu carboxylieren bzw. zu alkoxy-carboxylieren. Jedoch gingen weder aus den Carboxylierungsversuchen mit Magnesiummethylcarbonat (entsprechend Kapitel 2.7.2 und 3.4.2) noch aus den Umsetzungen mit Diethylcarbonat in Gegenwart von Natrium- oder Kaliumhydrid die Zielverbindungen **46** bzw. **47** hervor.

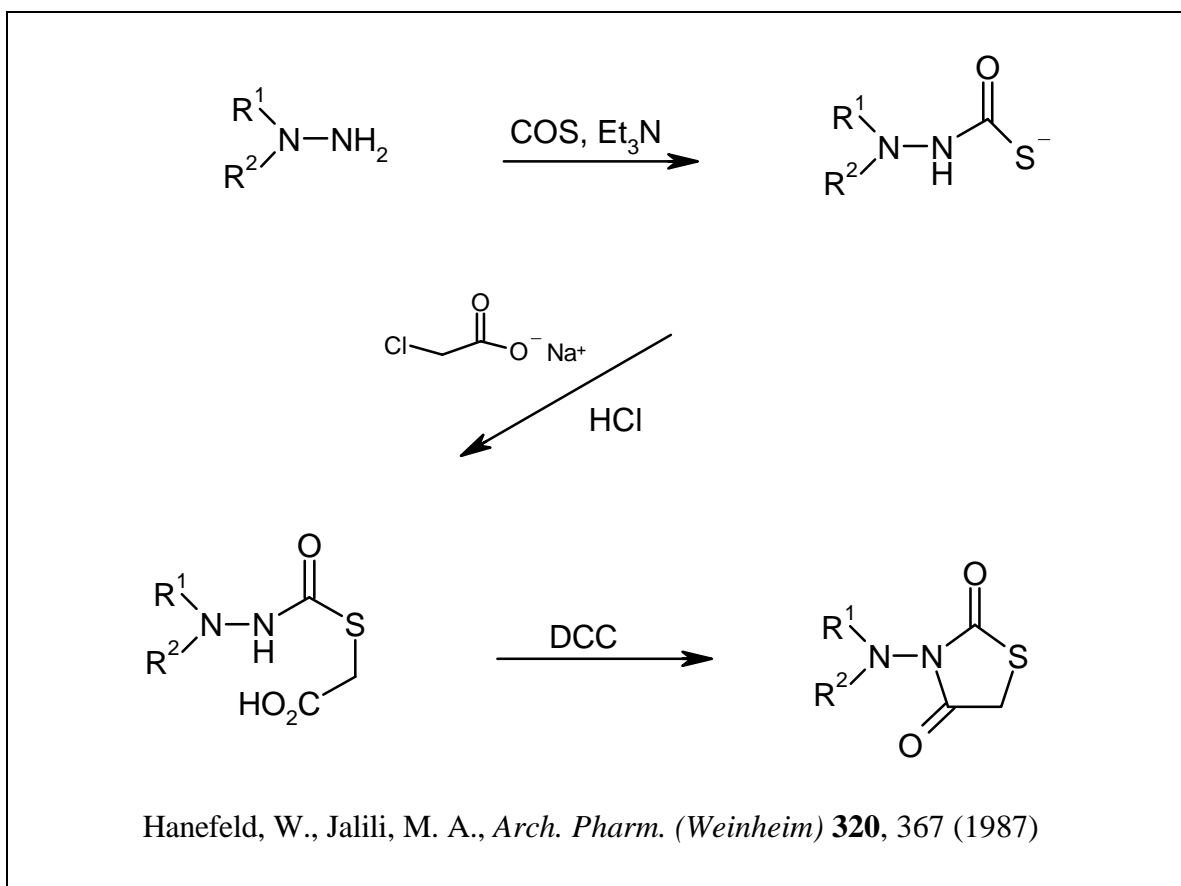
Aufgrund der labilen N-Benzyloxy-thiocarbaminsäure-S-ester-Partialstruktur verliefen diese Versuche überwiegend unter vollständiger Zersetzung von **45**.

Schema 4.7



Die Darstellung der ebenfalls angestrebten und bisher nur wenig beachteten 3-Amino-thiazolidin-2,4-dione gelang *Hanefeld*⁸¹ 1987 ausgehend von 2-Carbazoylthioessigsäuren durch Behandlung mit Dicyclohexylcarbodiimid. 2-Carbazoylthioessigsäuren sind durch Umsetzung von N-mono- oder N,N'-disubstituierten Hydrazinen mit Carbonylsulfid und 2-Halogenessigsäuren in Gegenwart von Triethylamin zugänglich.

Schema 4.8



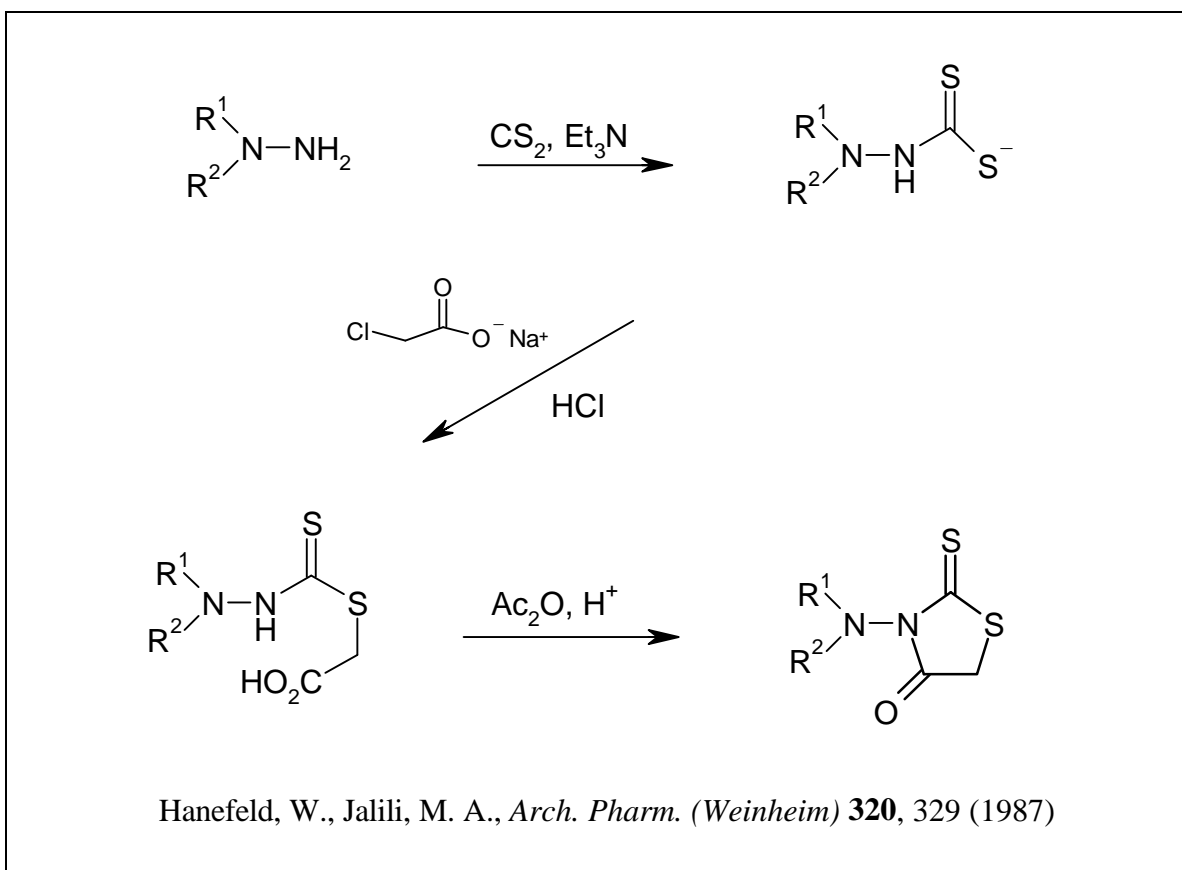
Jedoch stellt die Herstellung von cyclischen Thiocarbazaten ein generelles synthetisches Problem dar.

Während die Darstellung von 3-Amino-thiazolidin-2,4-dionen, die sich durch eine cyclische Thiocarbamat-Partialstruktur auszeichnen, unter Verwendung von Carbonylsulfid nicht mehr durchführbar ist, da Carbonylsulfid aufgrund seiner Toxizität⁸² nicht transportiert werden darf, verläuft die Hydrolyse der entsprechenden 3-Amino-2-imino-thiazolidin-4-one häufig unter vollständiger Zersetzung des Ausgangsmaterials^{82,83}.

Darüber hinaus gestaltet sich nach Literaturbefunden⁸⁴ auch die alternativ in Betracht zu ziehende Desulfurierung der korrespondierenden 3-Amino-2-thioxo-thiazolidin-4-one als problematisch und erfordert häufig besondere Reaktionsbedingungen. Desulfurierungs-Versuche mit Salpetersäure, Natriumnitrit / Salzsäure oder Thionylchlorid führten nach Literaturbefunden überwiegend zu Reaktionen an der aciden Methylengruppe⁸². Dagegen verläuft die Entschwefelung von Dithiocarbazaten mit Wasserstoffperoxid / Natriumwolframat⁸² in einigen Fällen erfolgreich.

Die als Edukte zur Desulfurierung^a benötigten 3-Amino-2-thioxo-thiazolidin-4-one⁸⁴ sind durch protonenkatalysierte Cyclisierung von 2-Thiocarbazoylthioessigsäuren darstellbar. Eine geeignete Synthesemöglichkeit für Dithiocarbazinsäureester - vom Typ der 2-Thiocarbazoylthioessigsäuren - stellt die Alkylierung von Dithiocarbazaten^b mit Halogencarbonsäuren dar.

Schema 4.9



Jedoch schlugen alle Versuche, das zuvor beschriebene Syntheseprinzip auf Halogenmalonsäureester als Alkylierungsreagenzien zu übertragen, fehl, so daß die 5-alkoxycarbonylsubstituierten 3-Amino- und 3-Alkoxy(aralkoxy)-thiazolidin-2,4-dione ebenfalls nicht erhältlich waren.

^a Zur oxidativen Desulfurierung eignen sich u.a. Wasserstoffperoxid in Essigsäure, Natriumnitrit / Salzsäure, Salpetersäure, Kaliumpermanganat bzw. Silbernitrat in neutraler Lösung, Thionylchlorid oder Dichromat.

^b Entsprechend der Darstellung von Dithiocarbamaten werden Dithiocarbazate⁸⁵ aus Hydrazinen und Schwefelkohlenstoff in Gegenwart einer geeigneten Base dargestellt.

Selbst unter Eiskühlung und Schutzgas verliefen die durchgeführten Alkylierungsversuche unter spontaner Verfärbung der Ansätze sowie massiver Abscheidung von elementarem Schwefel.

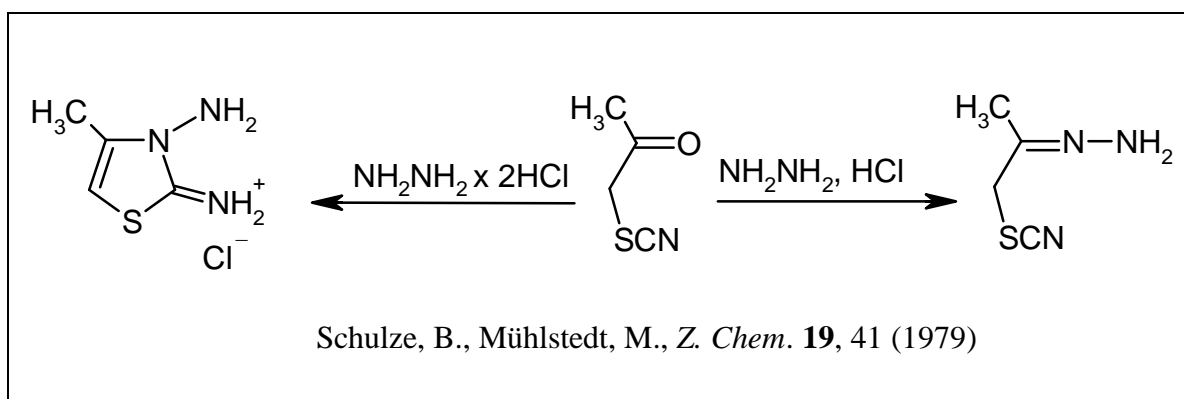
5 5-Alkoxy-carbonylsubstituierte 2-Hydroxyimino-thiazolidin-4-one und 2-Hydroxylamino-2-thiazolin-4-one

5.1 Syntheseplanung

Die Einwirkung von Ammoniak, primären Aminen, Hydroxylamin oder Hydrazin auf α -Thiocyanatocarbonylverbindungen ermöglicht den Zugang zu funktionalisierten Thiazolen⁸⁶. Dabei konkurrieren Carbonyl- und Thiocyanatogruppe in Abhängigkeit vom pH-Wert um den Angriff des Nucleophils. In einigen Fällen gelingt es, diese Abhängigkeit synthetisch zu nutzen.

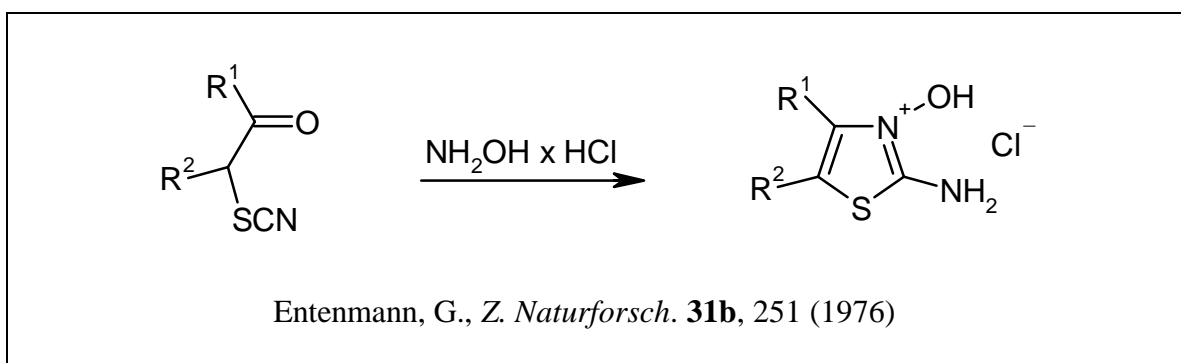
So untersuchten *Beyer* und *Ruhig* den Einfluß der Protonenkonzentration auf die Umsetzung von Hydrazinhydrat mit Thiocyanatoacetone⁸⁷. Während bei katalytischer Säurekonzentration der Angriff des Hydrazinstickstoffs an der Carbonylgruppe unter Bildung von Thiocyanatoacetonehydrazon erfolgte, entstand aus äquimolaren Mengen Hydrazindihydrochlorid und Thiocyanatoacetone in Folge des Angriffs an der Thiocyanatogruppe 3-Amino-2-imino-4-methyl-thiazolin-hydrochlorid^{86,87}.

Schema 5.1



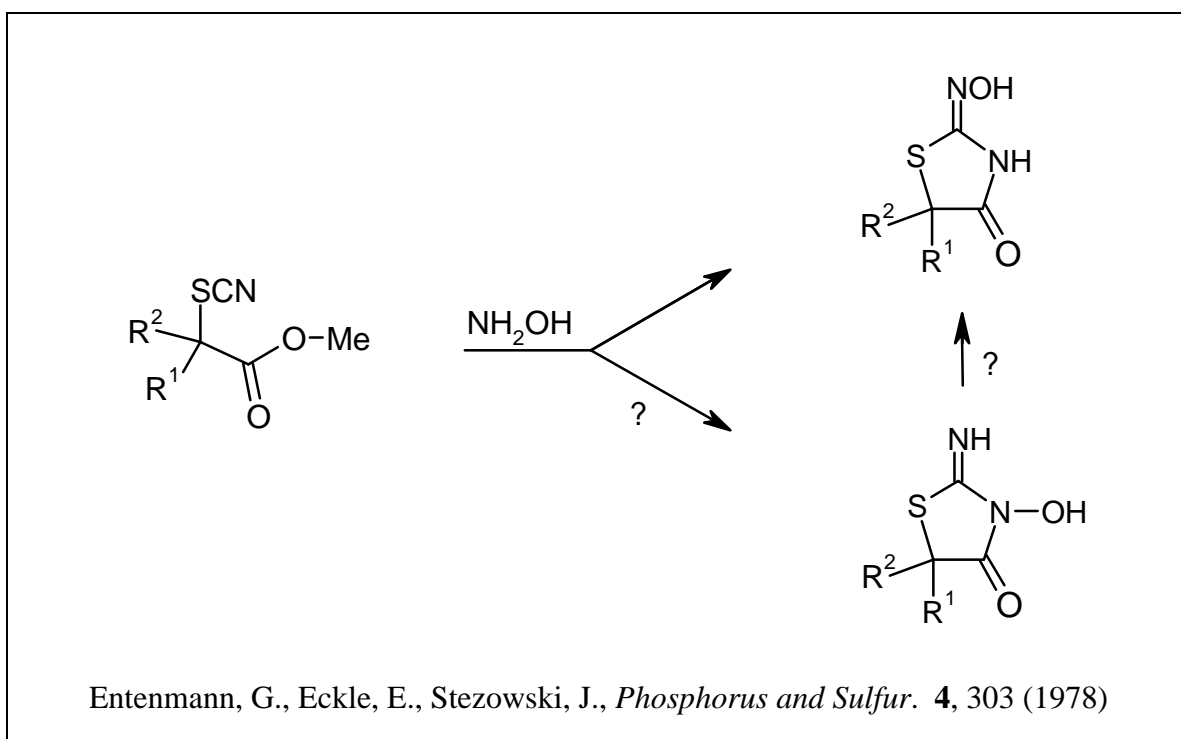
Hydroxylaminhydrochlorid reagiert zwar mit α -Thiocyanatocetonen zu 2-Amino-3-hydroxy-thiazoliumchloriden^{87,88}, mit α -Thiocyanatocarbonyl-methylestern dagegen läßt sich Hydroxylaminhydrochlorid unter gleichen Bedingungen nicht erfolgreich zur Reaktion bringen.

Schema 5.2



Erst in Gegenwart von Natriummethylat gelang *Entenmann*⁸⁹ die Darstellung von 5-dialkylsubstituierten 2-Hydroxyimino-thiazolidin-4-onen aus α -Thiocyanatocarbonsäuremethylestern und Hydroxylaminhydrochlorid in Methanol. Die Unterscheidung der 2-Hydroxyimino-thiazolidin-4-one von den sowohl als Konkurrenzprodukt auch als Vorstufe denkbaren isomeren 2-Imino-3-hydroxy-thiazolidin-4-onen⁸⁹ gelang mittels Röntgenstrukturanalyse.

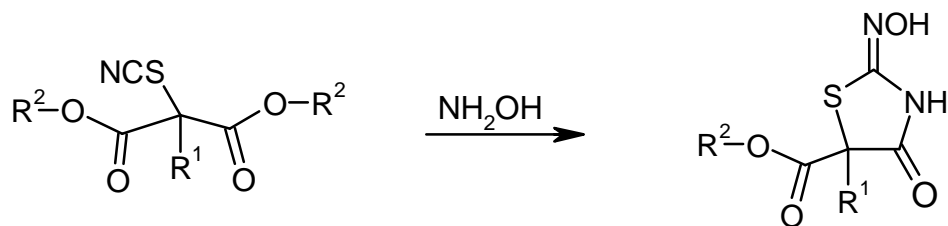
Schema 5.3



Eine geeignete Synthesemöglichkeit für die angestrebten 5-carboxyalkyl-substituierten 2-Hydroxyimino-thiazolidin-4-one als Analoga der fungizid, insektizid, akarizid und molluskizid wirkenden 2-Carbamoyloximino-thia-

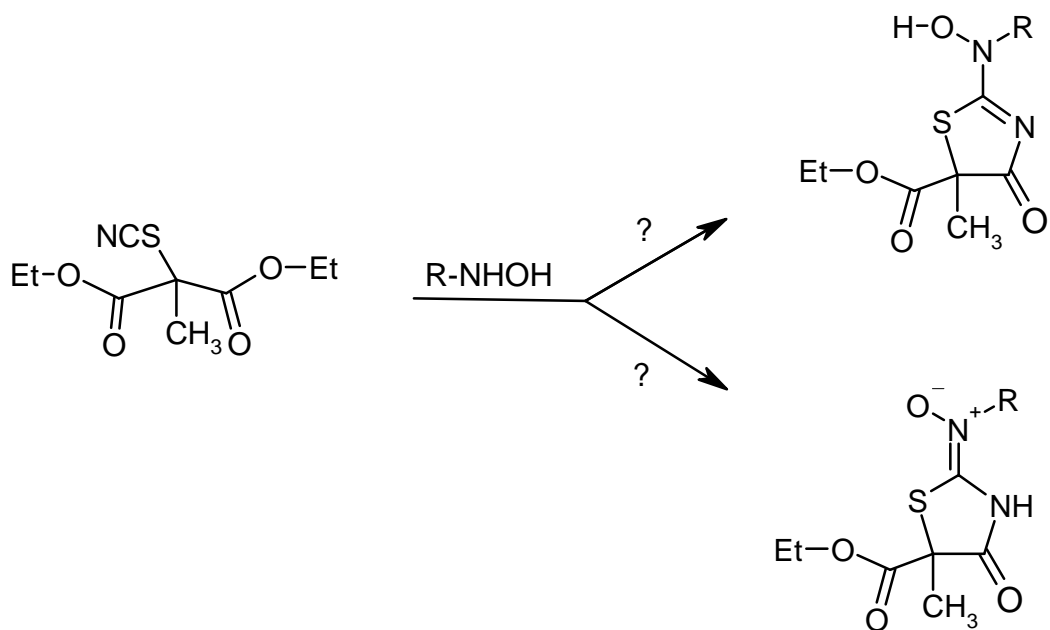
thiazolidin-4-one (Kapitel 1) sollte daher die Reaktion von Thiocyanatomalonsäureestern mit Hydroxylamin darstellen.

Schema 5.4



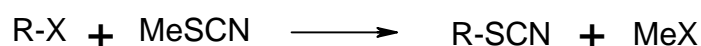
Als weiterführende Strukturvariation sind die Reaktionen der N-substituierten Hydroxylamine mit Thiocyanatomethylmalonsäurediethylester zu verstehen. Aus chemischer Sicht interessierte insbesondere die Fragestellung, ob Thiazolidin-4-one mit substituierter Hydroxyiminogruppe - also mit Nitron-Partialstruktur - oder aber die tautomeren 2-Hydroxylamino-2-thiazolin-4-one mit exocyclischer Hydroxylaminofunktion entstehen.

Schema 5.5



5.2 Begriffsbestimmung und Literaturübersicht zur Darstellung von Thiocycansäureestern

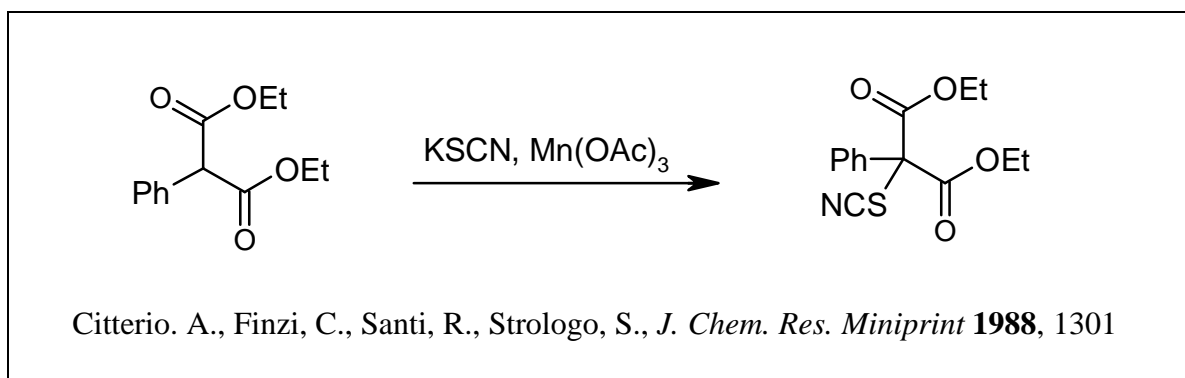
Thiocycansäureester, die auch als Thiocyanate oder organische Rhodanide bezeichnet werden, besitzen die allgemeine Formel R-SCN. Die Ester der zur Thiocycansäure tautomeren Isocycansäure werden als Senföle oder Isothiocycansäureester R-NCS bezeichnet. Ein leistungsfähiges Verfahren zur Herstellung von aliphatischen Thiocycansäureestern stellt die Alkylierung von Salzen der Thiocycansäure dar⁹⁰.



Wegen des ambidenten Charakters des Thiocyanatanions können in Abhängigkeit von verschiedenen Faktoren wie Struktur des Substrats, Art des Gegenions, Lösemittel, Katalysator und Temperatur entweder Thiocyanate (bevorzugt S_N2- Bedingungen) oder Isothiocyanate (bevorzugt S_N1- Bedingungen) auf direktem Wege entstehen. Isothiocyanate sind aufgrund der größeren Stärke der R-N-Bindung im Vergleich zur R-S-Bindung die thermodynamisch stabileren Verbindungen⁹¹. In vielen Fällen ist es möglich, die primär gebildeten Thiocyanate unter geeigneten Bedingungen zu isomerisieren^{91,92}. Die Isomerisierung erfolgt in der Regel um so leichter, je stabiler das aus dem Thiocycansäureester gebildete Carbeniumion ist. Generell fördern unabhängig von der Struktur des Substrats hohe Temperaturen, polare Lösemittel, hohe Thiocyanatkonzentrationen und Katalysatoren (Zinkchlorid, Bortrifluorid, Iodid-Ionen) die Bildung von Isothiocyanaten. Trotz der Ambidenz des Thiocyanatanions entstehen jedoch aus α-Halogenketonen, -nitrilen und -estern ausnahmslos Thiocyanate und keine Senföle⁹³.

So sind Vertreter der Stoffklasse der Thiocyanatomalonate bereits seit 1900 bekannt, als *Wheeler*⁷⁸ erstmals ihre Darstellung aus Chlor- bzw. Brommalonsäureestern und Kaliumthiocyanat in rückfließendem Ethanol gelang. Selbst Diethylbrommethylmalonat bildet als tertiäres Substrat unter analogen Bedingungen das entsprechende Thiocyanat⁹⁴. Italienische Autoren⁹⁵ beschrieben außerdem 1988 die Synthese von Thiocyanatophenylmalonsäurediethylester aus Phenylmalonsäurediethylester, Kaliumthiocyanat und Mn(OAc)₃ in Essigsäure.

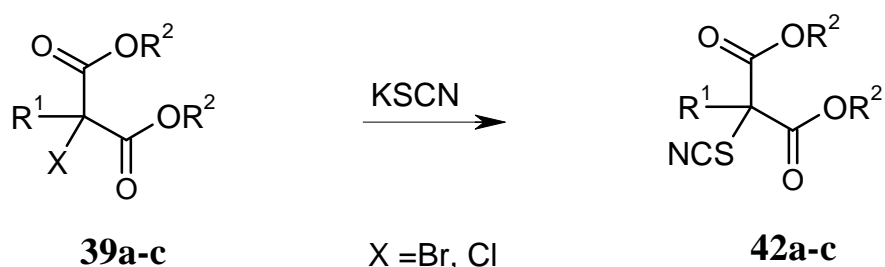
Schema 5.6



5.3 Synthese der Thiocyanatomalonsäureester

Die Darstellung der Thiocyanatomalonsäureester **42a-c** erfolgte in Anlehnung an die von *Wheeler*^{78, 94} beschriebene Methode aus Halogenmalonsäureestern **39a-c** und Kaliumthiocyanat in ausgezeichneten Ausbeuten von 90-95%.

Schema 5.7



39, 42a : R¹ = H, R² = CH₃

39, 42b : R¹ = H, R² = C₂H₅

39, 42c : R¹ = CH₃, R² = C₂H₅

Zur Aufarbeitung wurde der abgekühlte Reaktionsansatz mit Wasser verdünnt, ausgeethert, getrocknet und eingedampft. Als vorteilhafter für die weitere Reinigung erwies sich aber die im Vergleich zur Vakuumdestillation schonendere säulenchromatographische Trennung mit Dichlormethan als Elutionsmittel, bei der weniger Zersetzungsprodukte entstanden. Die Bildung der isomeren Isothiocyanatomalonsäureester wurde auch bei hoher

Temperatur, in polar-aprotischen Lösemitteln (DMSO, DMA) und unter Katalysatorzusatz (ZnCl_2) nicht beobachtet.

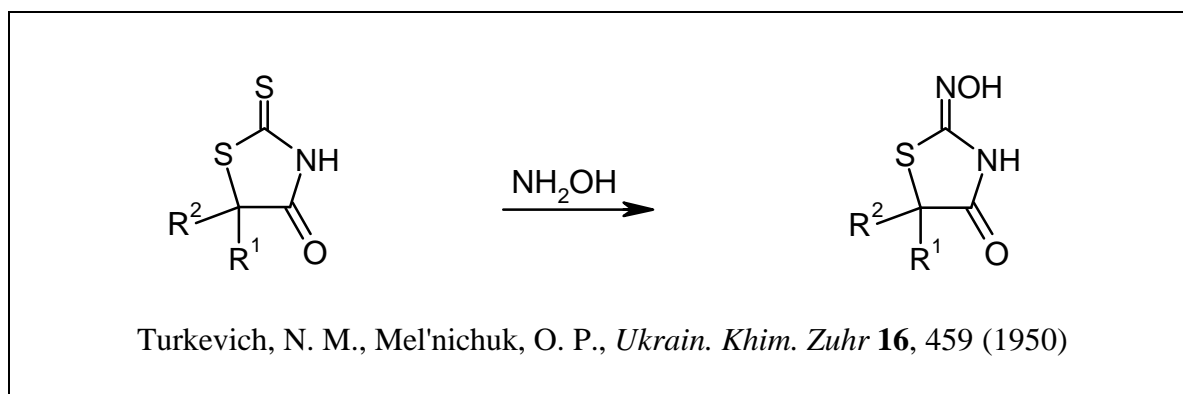
Die dargestellten Thiocyanatomalonester **42a-c** sind durch eine relativ rasche Zersetzlichkeit gekennzeichnet, die sich in einer bereits bei Raumtemperatur eintretenden gelb-orangen Färbung der im analysenreinen Zustand farblosen Öle ausdrückt. Im Eisfach ist ihre Stabilität für mehrere Wochen gewährleistet.

Charakteristisch für Thiocyanatomalonate **42a-c** ist insbesondere die Absorptionsbande der Thiocyanatogruppe, die im Infrarotspektrum zwischen $2152 - 2166 \text{ cm}^{-1}$ erscheint. Im ^{13}C -NMR-Spektrum erscheinen die Signale der Thiocyanatogruppe zwischen $\delta = 109.9 - 110.2 \text{ ppm}$.

5.4 Literaturübersicht zur Darstellung von 2-Hydroxyimino-thiazolidin-4-onen und 2-Hydroxylamino-2-thiazolin-4-onen

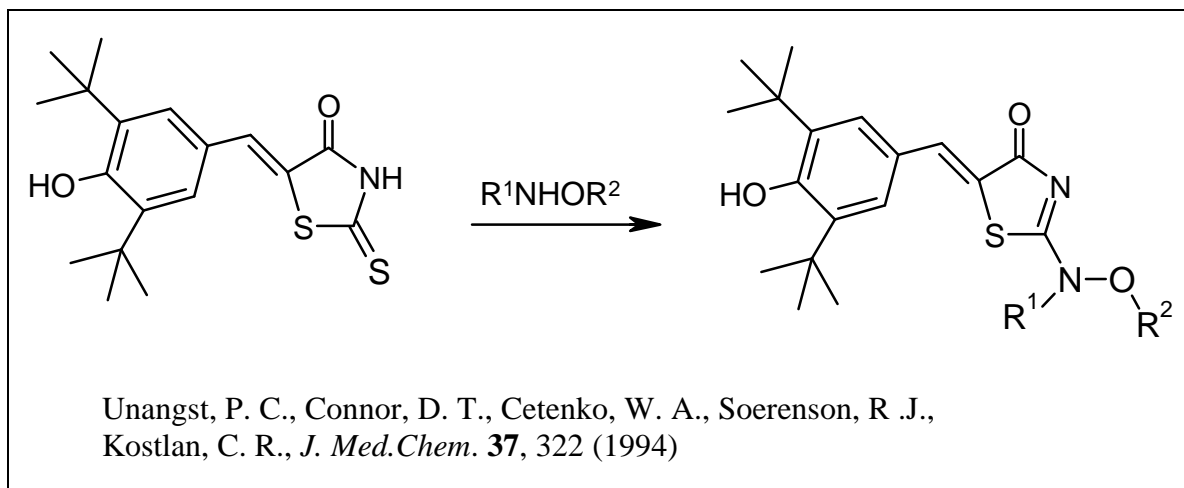
Eine etablierte Methode zur Herstellung von 2-Hydroxyimino-thiazolidin-4-onen stellt die Behandlung von 2-Thioxo-thiazolidin-4-onen mit Hydroxylaminhydrochlorid in wässriger Lösung dar⁹⁶.

Schema 5.8



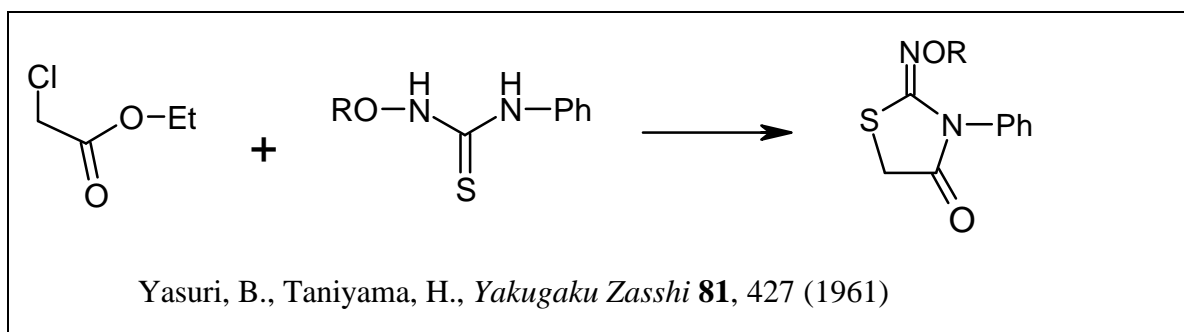
Die entsprechende Reaktion der Thiocarbonylgruppe mit N-Methylhydroxylamin und N,O-Dimethylhydroxylamin führt dagegen zu der bisher wenig beachteten Stoffklasse der 2-Hydroxylamino-thiazolin-4-one^{a,99}.

Schema 5.9

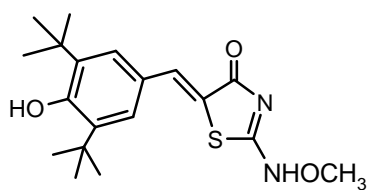


2-Hydroxyimino- und 2-Benzyloxyimino-3-phenyl-thiazolidin-4-one können außerdem durch Alkylierung von (substituierten) N-Hydroxythioharnstoffen¹⁰⁰ mit Chloressigsäureethylester dargestellt werden.

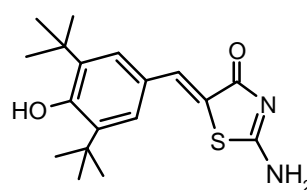
Schema 5.11



^a Die in Schema 5.9 dargestellten 2-Hydroxylamino-thiazolin-4-one, insbesondere PD 138387, sind potente Inhibitoren der 5-Lipoxygenase und Cyclooxygenase-2. Sie sind als Analoga des neuen, selektiven und oral wirksamen Cyclooxygenase-2 Inhibitors CI-1004 aufzufassen, der sich zur Zeit in der klinischen Prüfung befindet^{97,98}.



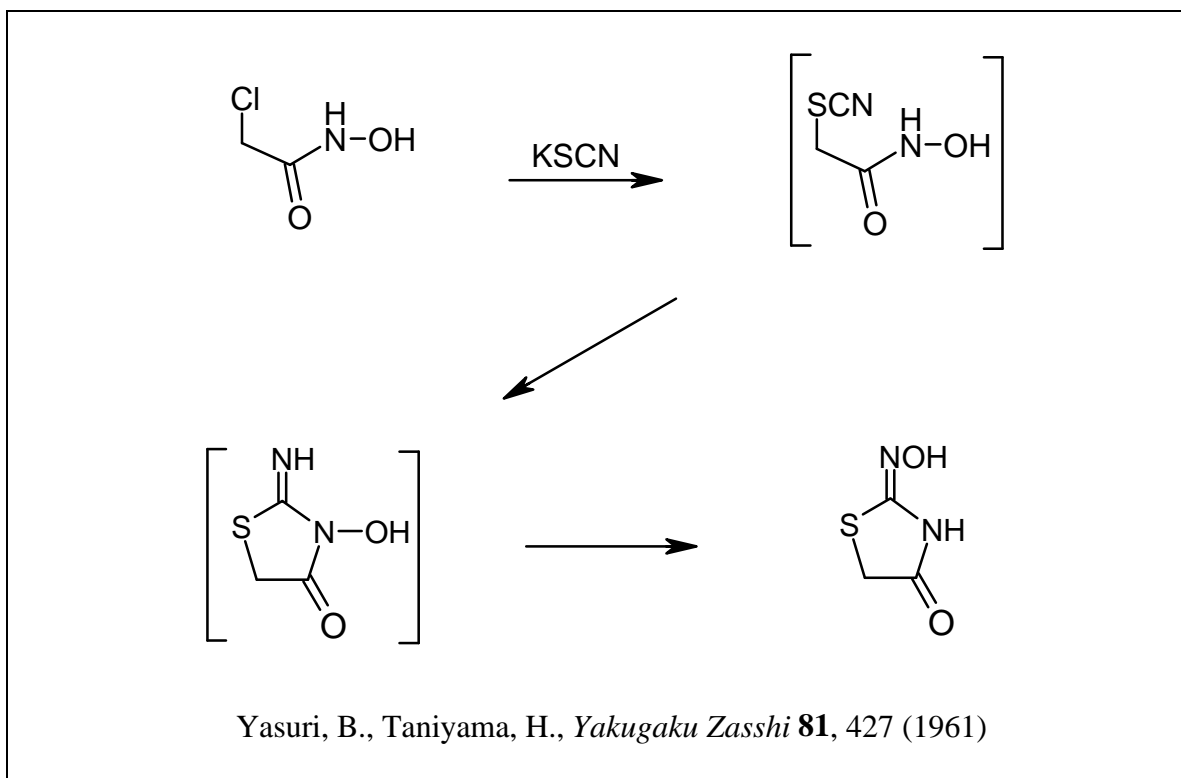
PD 138387



CI-1004

Entsprechend der Umsetzung von α -Thiocyanatocarbonsäureestern mit Hydroxylamin geht aus der Reaktion von Kaliumthiocyanat mit 2-Chloracetohydroxamsäure nicht 2-Imino-3-hydroxy-thiazolidin-4-on, sondern 2-Hydroxyimino-thiazolidin-4-on hervor¹⁰⁰.

Schema 5.10



5.5 Synthese der 5-alkoxycarbonylsubstituierten 2-Hydroxyimino-thiazolidin-4-one und 2-Hydroxylamino-2-thiazolidin-4-one

Zur Herstellung der 2-Hydroxyimino-thiazolidin-4-one **52a-c** wurde in eine Lösung von Thiocyanatomalonsäureester **42a-c** und Natriumacetat^a in Methanol portionsweise Hydroxylaminhydrochlorid bei Raumtemperatur eingetragen. Die während der Reaktion aufgenommenen Infrarotspektren zeigten sowohl das Erscheinen einer neuen Absorptionsbande zwischen

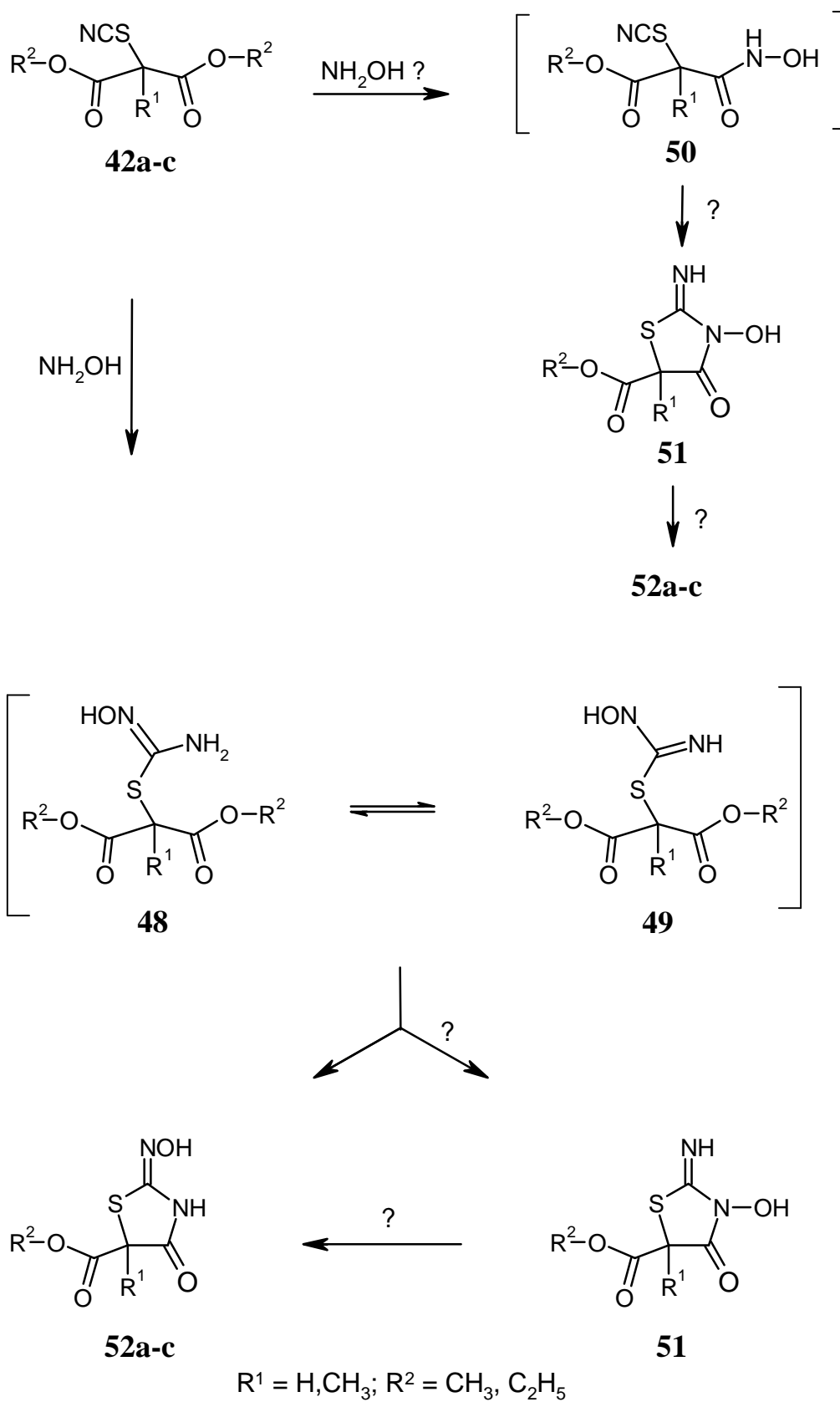
^a Der Einsatz von Natriumacetat, statt des von Entenmann⁸⁹ zur Darstellung der 5,5-Dialkyl-2-hydroxyimino-thiazolidin-4-one (Schema 5.3) verwendeten Natriummethylats, führte zu einer Verbesserung der Ausbeute von 5 bis 7%.

1645 - 1655 cm^{-1} für die Hydroxyiminogruppe als auch die kontinuierliche Intensitätsabnahme der Thiocyanatobande bei 2158 - 2166 cm^{-1} .

Aus den nach vierundzwanzigstündiger Reaktionszeit und erfolgter Aufarbeitung erhaltenen tiefrot gefärbten Rohölen wurden die als Racemate anfallenden Heterocyclen **52a-c** entweder durch Kristallisation aus Dichlormethan / n-Hexan oder nach säulenchromatographischer Trennung mit Dichlormethan / Diethylether in 30-38%iger Ausbeute freigesetzt.

Für die Bildung der Zielheterocyclen **52a-c** kann sowohl der initiale nucleophile Angriff des Hydroxylamins an das positiv polarisierte Kohlenstoffatom der Thiocyanatogruppe als auch an das Estercarbonyl angenommen werden. Da es nicht gelang, Vertreter der ringoffenen N-Hydroxyisothioharnstoff-Intermediate **48** bzw **49** oder aber Thiocyanatomalonohydroxamsäuren **50** zu isolieren, kann kein schlüssiger Beweis für den bevorzugten Reaktionsverlauf erbracht werden. Verschiedene Autoren favorisieren jedoch unter vergleichbaren Reaktionsbedingungen - selbst für die reaktiveren Thiocyanatoketone - schwerpunktmäßig den Angriff des Stickstoff-Nucleophils an der Thiocyanatofunktion^{86,87}. Unter Berücksichtigung dieser Zusammenhänge sollte der nucleophile Angriff des Hydroxylamins bevorzugt an der Thiocyanatogruppe und nicht am Estercarbonyl erfolgen, so daß die Bildung der Zielheterocyclen **52a-c** über die tautomeren ringoffenen N-Hydroxyisothioharnstoff-Intermediate **48** und **49** wahrscheinlich ist. Ob die dargestellten 2-Hydroxyimino-thiazolidin-4-one direkt aus dem Intermediat **48** oder über 2-Imino-3-hydroxy-thiazolidin-4-one **51** entstehen, ist nicht geklärt. Welche Bedeutung Thiocyanatomalonohydroxamsäurederivate **50** für die Bildung der Heterocyclen **52a-c** haben, bleibt unklar.

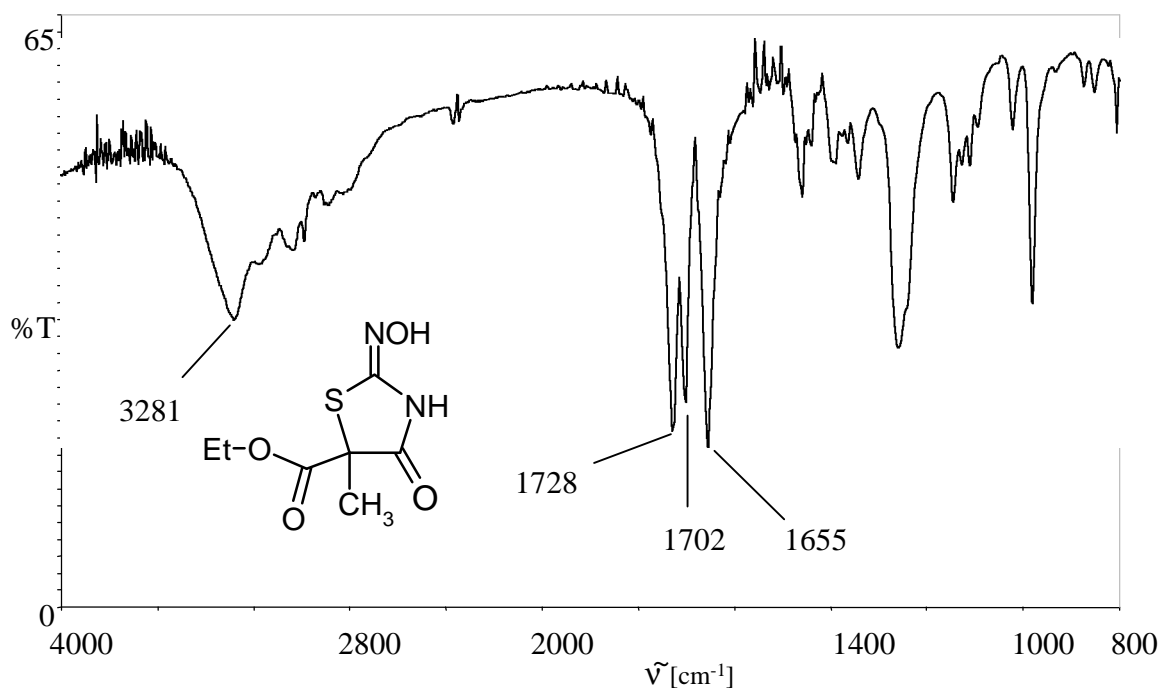
Schema 5.12



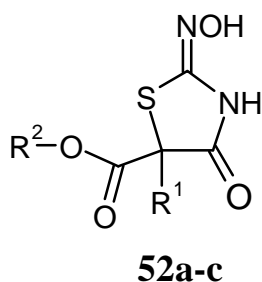
Die pKa-Werte literaturbekannter 2-Hydroxyimino-thiazolidin-4-one¹⁰¹ liegen zwischen 11,53 - 12,39. Mit ethanolischer Eisen(III)chlorid-Lösung entwickeln **52a-c** eine Grünfärbung, die auf die inkoperierte N-Hydroxyisothioharnstoff-Partialstruktur zurückzuführen ist.

Die IR-Spektren der 2-Hydroxyimino-thiazolidin-4-one zeigen Carbonylbanden bei 1728 - 1738 cm^{-1} (Ester) und 1695 - 1702 cm^{-1} (Amid) sowie die Absorptionbanden der Hydroxyiminogruppe bei 1655 - 1649 cm^{-1} (C=N) und bei 3279 - 3285 cm^{-1} (OH), die in guter Übereinstimmung mit Literaturdaten⁸⁹ stehen.

Abbildung 5.1: IR-Spektrum von Ethyl 2-hydroxyimino-5-methyl-4-oxo-thiazolidin-5-carboxylat



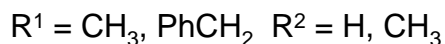
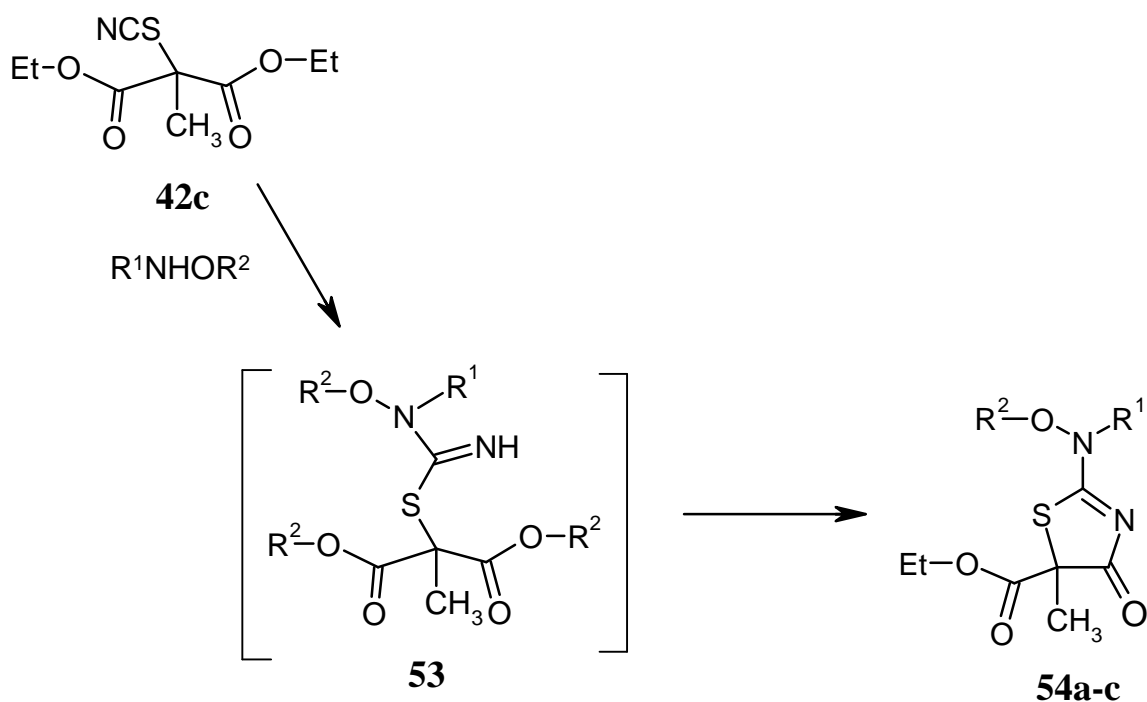
Dies gilt ebenso für die chemische Verschiebung der beiden beweglichen Protonen bei $\delta = 10.60 - 10.63$ ppm (NH) und $\delta = 11.77 - 11.81$ ppm (OH). Die ^{13}C -NMR-Spektren zeigen die Signale der Carbonylkohlenstoffatome zwischen $\delta = 172.1 - 168.6$ ppm, während für das Kohlenstoffatom C-2 eine chemische Verschiebung von $\delta = 148.4 - 146.7$ ppm ermittelt wurde.

Tabelle 5.1: Alkyl 2-hydroxyimino-4-oxo-thiazolidin-5-carboxylate

52	R ¹	R ²	Ausbeute [%]	IR: [cm ⁻¹] C=N
a	H	CH ₃	30	1649
b	H	C ₂ H ₅	32	1655
c	CH ₃	C ₂ H ₅	38	1655

Wird Thiocyanatomethylmalonsäurediethylester **42c** entsprechend bei Umgebungstemperatur mit N-substituierten Hydroxylaminen oder N,O-Dimethylhydroxylamin zur Reaktion gebracht und aufgearbeitet, so resultieren 2-Hydroxylamino-thiazolin-4-one **52a-c**. Diese zeichnen sich neben der N-Hydroxyisothioharnstoff-Partialstruktur durch ein semicyclisches Mercapto-malonsäureesterstrukturelement aus. Die infrarotspektroskopische Reaktionskontrolle zeigte statt der C=N-Absorptionsbande der Verbindungen **52a-c** zwischen 1649 - 1655 cm⁻¹ eine intensive C=N-Absorptionsbande bei 1580 - 1615 cm⁻¹. Dieser Befund und die gegenüber Hydroxylamin verringerte Reaktivität der eingesetzten N-substituierten Hydroxylamine sprechen für den bevorzugten Angriff des Nucleophils an der Thiocyanatogruppe, also für das postulierte Intermediat **53** und gegen ein Thiocyanatohydroxamsäureintermediat, für das das IR-Spektrum eine Hydroxamsäurecarbonylbande bei 1630 - 1680 cm⁻¹ zeigen müßte.

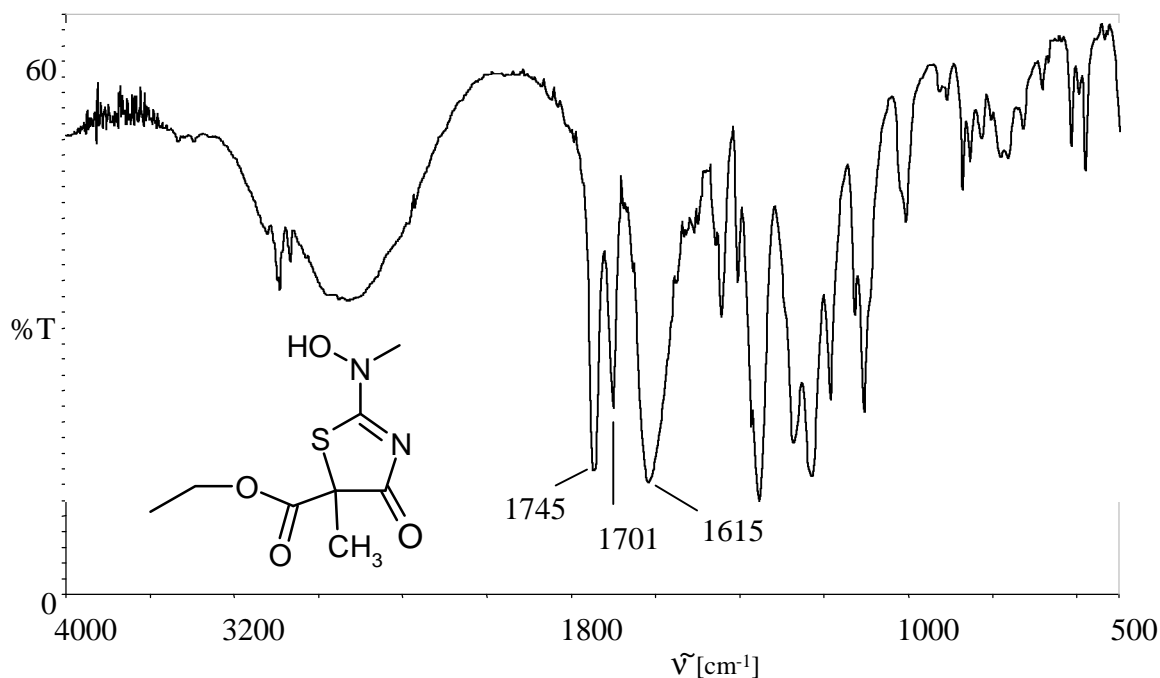
Schema 5.13



Im Gegensatz zur Grünfärbung der Heterocyclen **52a-c** geben die 2-Hydroxylamino-thiazolin-4-one **54a-c** eine violette Farbreaktion mit ethanolischer Eisen(III)chlorid-Lösung.

Die IR-Spektren von **54a-c** sind im Vergleich zu **52a-c** durch deutlich bathochrom verschobene C=N-Absorptionsbanden zwischen 1579 - 1615 cm^{-1} gekennzeichnet, die darüber hinaus in gutem Einklang mit Literaturbefunden⁹⁹ für 2-Hydroxylamino-thiazolin-4-one (IR 1588 - 1613 cm^{-1}) stehen. Leicht hypsochrom verschoben gegenüber **52a-c** sind dagegen die Absorptionsbanden der amidischen Ringcarbonyle zwischen 1701 - 1711 cm^{-1} .

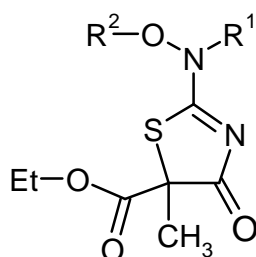
Abbildung 5.2: IR-Spektrum von Ethyl 5-methyl-2-(N-methylhydroxylamino)-4-oxo-2-thiazolin-5-carboxylat



Die $^1\text{H-NMR}$ -Spektren der 2-Hydroxylamino-thiazolin-4-one **54a** und **b** zeigen für die OH-Protonen Singulettts bei $\delta = 11.75$ ppm. Im $^{13}\text{C-NMR}$ -Spektrum treten im Vergleich zu **52a-c** tieffeld-verschobene Signale für C-2 zwischen $\delta = 168.7 - 168.6$ ppm auf.

Die erst in rückfließendem Methanol mögliche und nur in schlechten Ausbeuten verlaufende Umsetzung von **42c** mit N,O-Dimethylhydroxylamin bestätigte die Bildung einer exocyclischen 2-Hydroxylaminogruppe.

Zur endgültigen Absicherung der Struktur wurde beispielhaft für Verbindung **54b** eine Röntgenstrukturanalyse angefertigt, so daß im kristallinen Zustand eine exocyclische Nitron-Partialstruktur (Schema 5.3) ausgeschlossen werden konnte. Grundsätzlich ist aber zu berücksichtigen, daß für die Heterocyclen vom Typ **52** sowie für **54a** und **b** tautomere Formen denkbar sind¹⁰². Die $^1\text{H-NMR}$ - und $^{13}\text{C-NMR}$ -spektroskopischen Untersuchungen sowie in wasserfreiem Chloroform aufgenommene IR-Lösemittelspektren erbrachten jedoch keinen Beweis für das Auftreten tautomerer Formen.

Tabelle 5.2: Ethyl 2-hydroxylamino-4-oxo-2-thiazolin-5-carboxylate**54a-c**

54	R^1	R^2	Ausbeute [%]	IR: [cm^{-1}] C=N
a	CH_3	H	40	1615
b	CH_2Ph	H	43	1600
c	CH_3	CH_3	6	1579

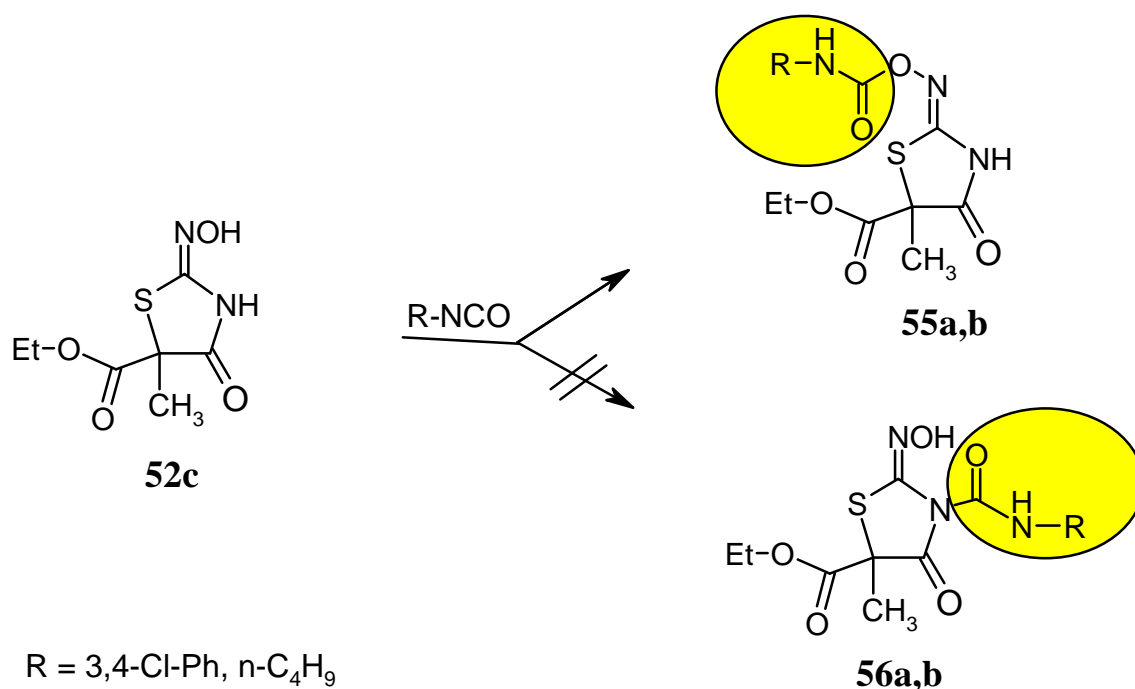
N-Aryl-substituierte und O-substituierte Hydroxylamine wie Benzyloxy- und Methoxyamin reagieren auch in rückfließendem Methanol und in Gegenwart von Lewisäuren nicht mit Thiocyanatomalonestern.

5.6 Untersuchungen zur Reaktivität der 5-alkoxycarbonyl-substituierten 2-Hydroxyimino-thiazolidin-4-one und 2-Hydroxylamino-2-thiazolin-4-one

5.6.1 Carbamoylierung von Ethyl 2-hydroxyimino-5-methyl-4-oxo-thiazolidin-5-carboxylat

2-Carbamoyloxyimino-thiazolidin-4-one zeichnen sich durch fungizide, insektizide, akarizide und molluskizide Aktivität aus²³. Werden äquimolare Mengen Isocyanat und Ethyl 2-hydroxyimino-5-methyl-4-oxo-thiazolidin-5-carboxylat **52c** ohne Hilfsbase in wasserfreiem Tetrahydrofuran bei Umgebungstemperatur zur Reaktion gebracht, so erfolgt die Carbamoylierung regioselektiv an der Hydroxyiminogruppe unter Bildung von **55a** und **55b**. Nach säulenchromatographischer Trennung der Rohprodukte kristallisierten die Carbamoyloximinoderivate **55a,b** leicht aus Ethylacetat in 46%iger (**55a**) bzw. 55%iger (**55b**) Ausbeute.

Schema 5.14



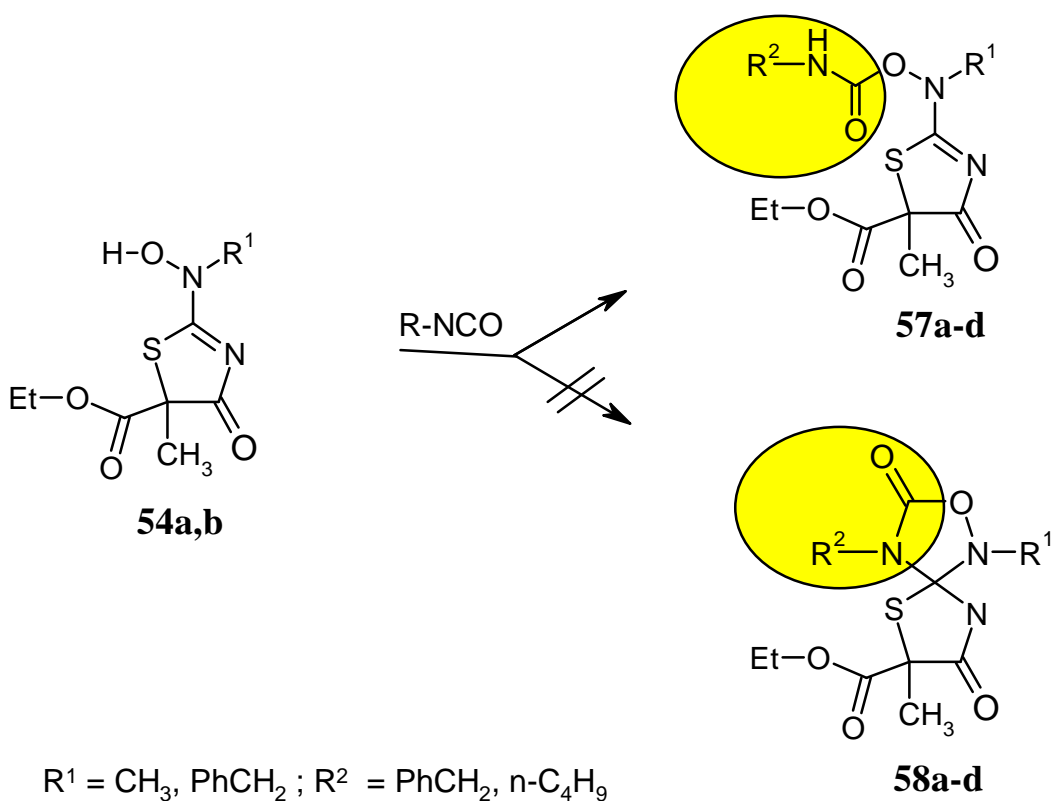
Die IR-Spektren der carbamoylierten Heterocyclen **55a** und **b** zeigen zwei intensive Carbonylbanden bei $1733 - 1759 \text{ cm}^{-1}$ und $1719 - 1733 \text{ cm}^{-1}$ neben einer schwach bathochrom verschobenen $C=N$ -Bande bei $1633 - 1651 \text{ cm}^{-1}$. Die dargestellten 2-Hydroxyimino-thiazolidin-4-one zeichnen sich außerdem durch eine ausgeprägte Labilität gegenüber Basen aus. Darüber hinaus führten auch die ohne Hilfsbasenzusatz durchgeführten Reaktionen von **52c** mit Acetylchlorid, Chlorameisensäureestern, Oxalylchlorid sowie Phosgen aufgrund umfangreicher Zersetzungsprozesse nicht zu isolierbaren Produkten.

5.6.2 Carbamoylierung der 5-ethoxycarbonylsubstituierten 2-Hydroxyamino-2-thiazolin-4-one

Behandelt man die in wasserfreiem Dichlormethan gelösten 2-Hydroxyamino-thiazolin-4-one **54a,b** unter milden Bedingungen mit Isocyanaten, so ergibt die infrarotspektroskopische Reaktionskontrolle bereits unmittelbar nach Vereinigung der Reaktionspartner eine intensive Carbonylbande bei $1780 - 1790 \text{ cm}^{-1}$. Die Isocyanatbande bei 2250 cm^{-1} nimmt bereits zu Beginn der Reaktion deutlich ab und ist nach zwanzigstündiger Reaktionsdauer nur noch schwach ausgeprägt. Die nach Verdampfen des

Lösemittels bei einer Badtemperatur von 25°C verbleibenden Rohölö konnten in 91 - 95%iger Ausbeute aus wasserfreiem Diethylether / n-Hexan zur Kristallisation gebracht werden.

Schema 5.15

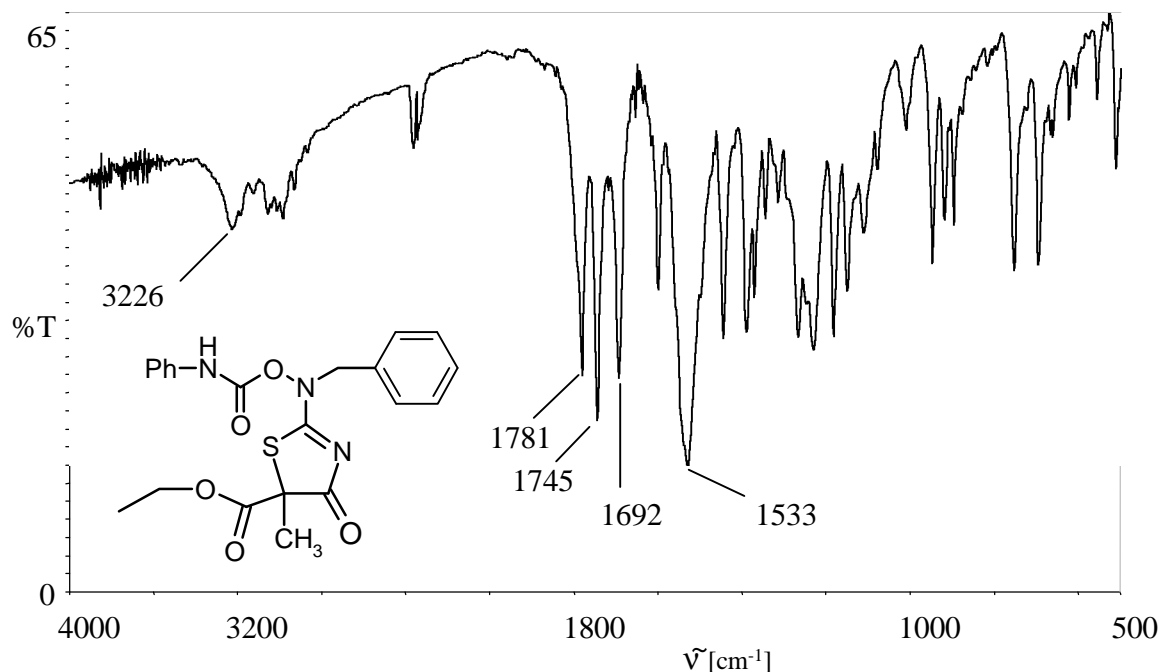


Die IR-Spektren der resultierenden kristallinen Verbindungen **57a-d** zeigen neben der neu entstandenen Carbonylbande bei 1780 - 1789 cm^{-1} zwei weitere C=O-Absorptionsbanden zwischen 1723 - 1745 cm^{-1} und 1687 - 1691 cm^{-1} sowie die bathochrom verschobene C=N-Absorptionsbande zwischen 1533 - 1575 cm^{-1} . Als problematisch erwies sich die Instabilität der isolierten Verbindungen in DMSO, CDCl_3 und Benzen- d_6 , so daß die NMR-spektroskopischen Untersuchungen keinen weiteren Beitrag zur Strukturaufklärung leisten konnten.

Die dünnschichtchromatographische und infrarotspektroskopische Kontrolle der NMR-Proben bewies im folgenden die weitgehende Rückbildung der Edukte **54a,b**. So zeigten die IR-Spektren der Proben neben den charakteristischen Carbonylbanden von **54a,b** eine intensive Isocyanatbande bei 2250 cm^{-1} , während die Carbonylbande bei 1780 - 1790 cm^{-1} dagegen praktisch vollständig fehlte. Dünnschichtchromatographisch ließen sich die

2-Hydroxylamino-thiazolin-4-one **54a,b** außerdem leicht aufgrund ihrer violetten Farbreaktion mit ethanolischer Eisen(III)chlorid-Lösung detektieren.

Abbildung 5.3: IR-Spektrum von Ethyl 2-(N-benzyl-O-phenylcarbamoylhydroxylamino)-5-methyl-4-oxo-2-thiazolin-5-carboxylat



Unter Berücksichtigung der Elementaranalysen und der infrarotspektroskopischen Daten kamen neben dem favorisierten Verbindungstyp **57** mit O-carbamoylierter Hydroxylamin-Partialstruktur auch die Spiroverbindungen **58** in Betracht.

Nach Literaturbefunden¹⁰³ liegen die Carbonylbanden O-carbamoylierter Hydroxylamine zwischen 1770 - 1800 cm^{-1} , während die Carbonylabsorptionen von 1,2,4-Oxadiazolidin-5-onen **58**^{a, 106,107} zwischen 1745 - 1790 cm^{-1} auftreten. Den endgültigen Beweis für die O-carbamoylierte Hydroxylaminogruppe in **57a-d** erbrachte die beispielhaft für die Verbindung **57b** angefertigte Röntgenstrukturanalyse.

^a Die durch 1,3-dipolare Cycloaddition von Nitronen an Isocyanate erhältlichen 1,2,4-Oxadiazolidin-5-one wurden erstmals von Beckmann¹⁰⁴ und Goldschmidt¹⁰⁵ im Jahre 1890 beschrieben.

Abbildung 5.4: Darstellung der Röntgenstruktur von 57b (Diamond-Visual Crystal Structure)

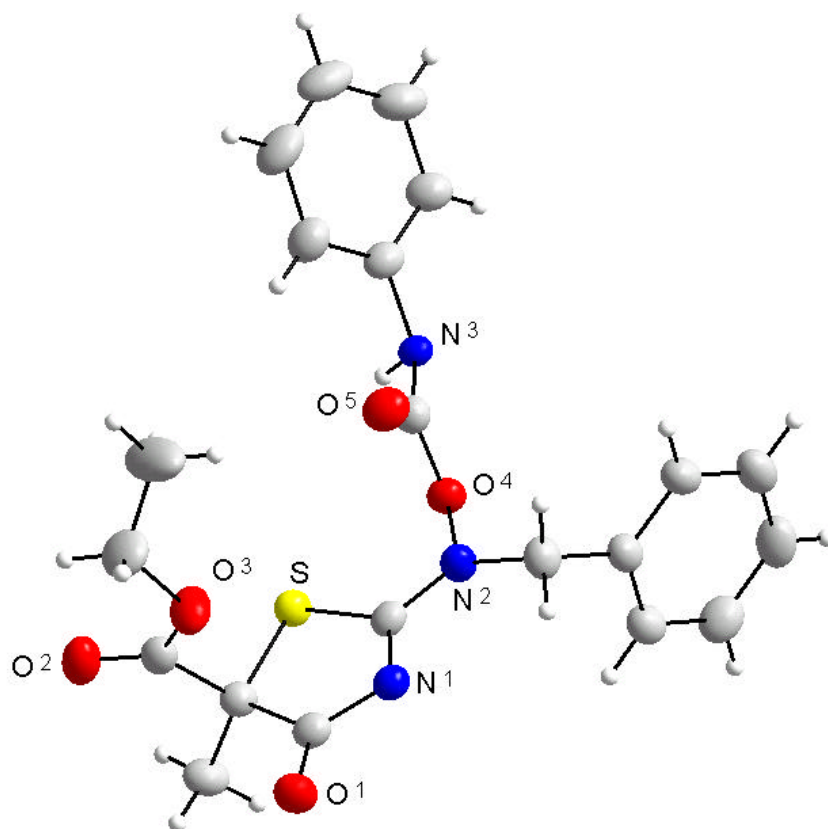
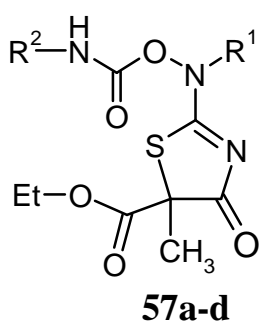


Tabelle 5.3: Ethyl 2-(N-alkyl-O-alkyl(aryl)carbamoyl-hydroxylamino)-5-methyl-4-oxo-2-thiazolin-5-carboxylate



57	R ¹	R ²	Ausbeute [%]	IR: [cm ⁻¹] C=O
a	CH ₃	Ph	91	1780
b	CH ₂ Ph	Ph	95	1781
c	CH ₃	C ₄ H ₉	93	1789
d	CH ₂ Ph	C ₄ H ₉	92	1789

6 Untersuchungen zur fungiziden, insektiziden und herbiziden Wirkung

Ausgewählte Vertreter der dargestellten Oxazolidin-2,4-dione, Imidazolidin-2,4-dione und Thiazoli(d)in-4-one wurden im Stine-Haskell Research Center der Firma. E.I. DuPont de Nemours, Newark, Delaware (USA), bezüglich ihrer fungiziden, insektiziden und herbiziden Eigenschaften untersucht.

6.1 Untersuchungen zur fungiziden Wirkung

Die Untersuchungen zur antifungalen Wirkung umfaßten einen in-vitro-Test sowie einen Gewächshaustest (in-vivo-Test) und erstreckten sich auf die nachfolgend genannten Pathogene¹⁰⁸ und Kulturpflanzen.

Tabelle 6.1

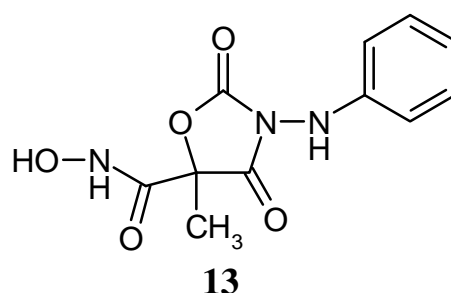
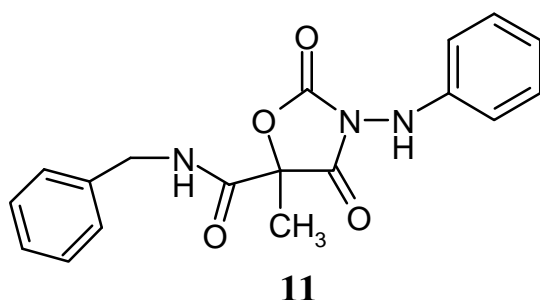
Krankheitserreger	Krankheit
Erysiphe graminis	Echter Mehltau bei Weizen
Puccinia recondita	Braunrost bei Weizen
Pseudocercospora herpotrechoides	Halmbruchkrankheit bei Weizen
Septoria nodorum	Spelzenbräune bei Weizen
Pyricularia grisea	Blattfleckenkrankheit bei Reis
Rhizoctonia solani	Wurzeltöter bei Kartoffeln
Plasmopara viticola	Falscher Mehltau bei Weinreben
Phytophthora infestans	Kraut- und Knollenfäule bei Kartoffeln und Tomaten
Botrytis cineria	Grauschimmel bei Gurken
Monilinia fructicola	Monilia-Fäule bei Pfirsichen

Sowohl im in-vitro-Test als auch im Gewächshaustest erwiesen sich alle untersuchten Verbindungen in Bezug auf Wirkstärke und Wirkungsspektrum dem Famoxadon als unterlegen.

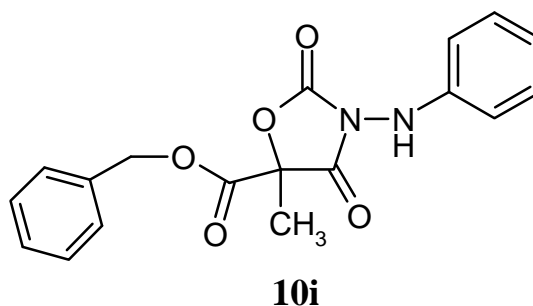
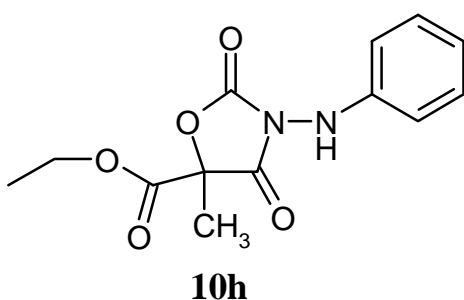
Die Ergebnisse der in-vitro-Tests stehen in der Regel in keinem direkten Zusammenhang mit den vivo-Befunden.

Im Falle der getesteten Oxazolidin-2,4-dione **9a, f, g, 10a, d, h, i, 11** und **13** erwies sich die bei hoher Selektivität ausgeprägte Wachstumskontrolle der Verbindungen **11** und **13** im Gewächshaustest bei 200 ppm als besonders auffällig.

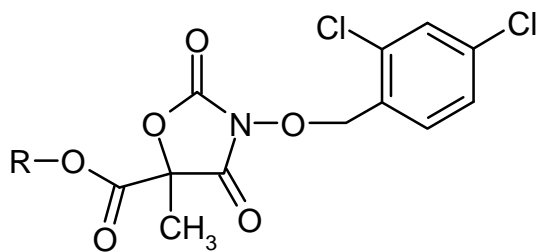
Während die Hydroxamsäure **13** eine 87%ige Wachstumskontrolle gegenüber *Erysiphe graminis* sowie eine 80%ige Wachstumskontrolle gegenüber *Puccinia recondita* zeigte, wurde für das Amid **11** eine vollständige Wachstumskontrolle gegenüber *Botrytis cineria* und eine 47 %ige Kontrolle gegenüber *Phytophthora infestans* bei 200 ppm ermittelt.



In der Reihe der 5-alkoxy(aralkoxy)carbonyl-substituierten Oxazolidin-2,4-dione erwiesen sich die in Ringposition 5 methylierten 3-Phenylaminoxazolidin-2,4-dione **10h** und **10i** ihren nicht methylierten Analoga sowie den 3-aralkoxy-substituierten Vertretern **9f** und **g** als überlegen. So zeigten die auffälligsten Verbindungen **10h** und **10i** eine 68%ige Wachstumskontrolle bei 200 ppm gegenüber *Puccinia recondita*.



Darüber hinaus wurde für **10h** sowie für Ethyl 3-(2,4-dichlorbenzyloxy)-5-methyl-2,4-dioxo-oxazolidin-5-carboxylat **9f** eine 61%ige Wachstumskontrolle gegenüber *Phytophthora infestans* ermittelt, während **9g** eine deutlich geringere Wachstumshemmung zeigte.



9f: R = Et

9g: R = Bn

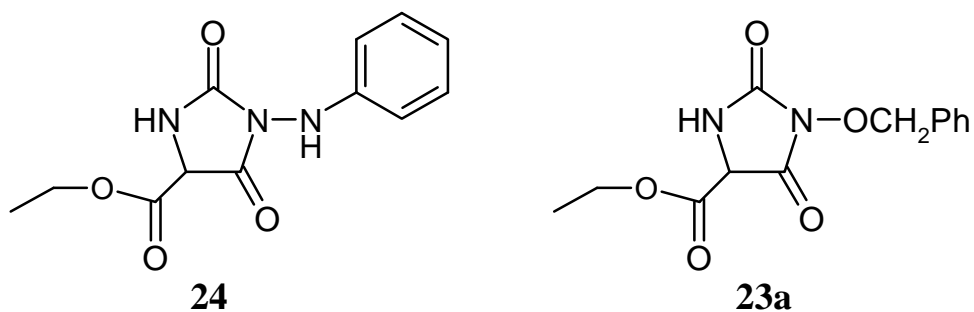
Unter Berücksichtigung der bisher abgeleiteten Struktur-Wirkungs-Beziehungen führte der Ersatz des 5-Phenoxyphenylsubstituenten in Ringposition 5 gegen eine 5-Alkoxy(aralkoxy)carbonyl-Substitution auch bei vorhandener Methyl-Substitution in Ringposition 5 sowohl zur Verringerung der fungiziden Aktivität als auch zu einer drastischen Einschränkung des Wirkungsspektrums.

Selbst die Einführung der raumerfüllenden Benzylestergruppe in Ringposition 5 unter Erhalt des 5-Methylsubstituenten sowie der Phenylaminogruppe bewirkt - im Vergleich zu Famoxadon - eine deutliche Verschlechterung des Wirkprofils.

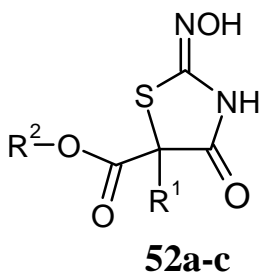
Die Testergebnisse bestätigen erneut, daß eine herausragende fungizide Aktivität in Verbindung mit einem breiten Wirkspektrum an eine Aryl-/Methyl-Substitution an C-5 und an eine Phenylamino-Substitution des Oxazolidindionkerns gebunden sind.

Die ausgeprägte Selektivität von 5-Methyl-2,4-dioxo-3-phenylamino-oxazolidin-5-carboxyhydroxamsäure **13** gegenüber *Erysiphe graminis* und *Puccinia recondita* und von N-Benzyl-5-methyl-2,4-dioxo-3-phenylamino-oxazolidin-5-carboxamid **11** gegenüber *Botrytis cineria* stellen aufgrund der vollständig veränderten physikochemischen Eigenschaften einen interessanten Ansatz zur Entwicklung selektiv wirkender Vertreter dar.

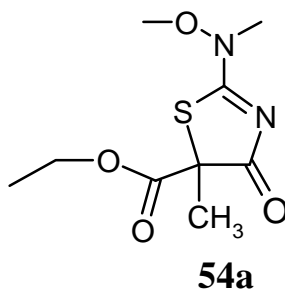
Die getesteten Hydantoine **23a** und **24** zeigten im in-vitro-Test keine Auffälligkeiten. Im in-vivo-Test erwiesen sie sich gegenüber *Botrytis cineria* als moderat (**24**) bzw. schwach wirksam (**23a**).



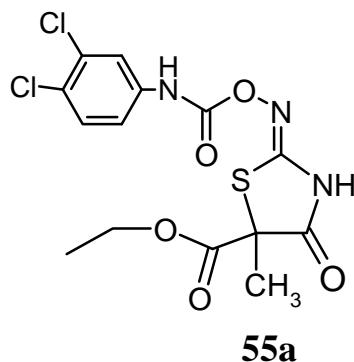
Die untersuchten 2-Hydroxyimino-thiazolidin-4-one **52a-c** zeigten im in-vitro-Test eine 46-59%ige (5ppm) bzw. 34%ige (0.5ppm) Wachstumskontrolle gegenüber *Pseudocercospora herpotrechoides* und eine 18-26%ige (5ppm) bzw 7-10%ige (0.5ppm) Wachstumskontrolle gegenüber *Pyricularia grisea*.



Ethyl 5-methyl-2-(N-methylhydroxylamino)-4-oxo-2-thiazolin-5-carboxylat **54a** erwies sich dagegen im in-vitro-Test nur gegenüber *Pseudocercospora herpotrechoides* als wirksam (Wachstumskontrolle bei 0.5 ppm 35%).



Das Carbamoyloximino-Derivat **55a** zeigte in vitro eine 35%ige Kontrolle gegenüber *Pseudocercospora herpotrechoides* und eine 23%ige Kontrolle gegenüber *Rhizoctonia solani*.



Im Gewächshaustest bei 10 ppm erwiesen sich jedoch alle untersuchten Thiazoli(di)n-4-one als unwirksam.

6.2 Untersuchungen zur insektiziden Wirkung

Die Untersuchungen zur insektiziden Wirkung umfassen einen „evaluation screen“ um festzustellen, ob überhaupt eine insectizide Wirkung vorhanden ist sowie eine Methode („evaluation screen delayed toxicity) zur Bewertung der Langzeittoxizität und beziehen sich auf die in Tabelle 6.2 aufgeführten Testspecies (Konzentration 250ppm).

Tabelle 6.2

Testspecies	Abkürzung
Tobacco budworm (<i>Heliothis virescens</i>)	TBW
Fall armyworm (<i>Spodoptera frugiperda</i>)	FAW
Southern corn roodworm (<i>Diabrotica undecimpunctata</i>)	SCRW
Boll weevil (<i>Anthonomus grandis</i>)	BW
Two spottet spider mite (<i>Tetranychus urticae</i>)	TSSM
Green peach aphid (<i>Myzus persicae</i>)	GPA
Corn planthopper (<i>Peregrinus maidis</i>)	CPH
Black bean aphid (<i>Aphis fabae</i>)	BBA
Aster leafhopper (<i>Macrosteles fascifrons</i>)	ALH

Für die untersuchten Oxazolidin-2,4-dione, Imidazolidin-2,4-dione und Thiazoli(di)n-4-one ergab das Screening im wesentlichen eine schwache bis moderate insektizide Aktivität gegen über *Tetranychus urticae*, *Myzus persicae* und *Peregrinus maidis*.

Die Untersuchungen ergaben für alle getesteten Verbindungen **9a**, **10a**, **23a**, **24**, **52a-c**, **54a**, **55a** annähernd übereinstimmende Ergebnisse.

So wurde im „evaluation screen“ in der Regel eine unter 80% liegende Abtötungsrate gegenüber *Tetranychus urticae* gefunden.

Ausnahmslos zeigten die untersuchten Substanzen im „evaluation screen delayed toxicity“ eine unter 80% liegende Abtötungsrate gegenüber *Myzus persicae*, und *Peregrinus maidis*. Außerdem wurde eine unter 95% liegende Reduktion der Population von *Tetranychus urticae* ermittelt.

6.3 Untersuchungen zur herbiziden Wirkung

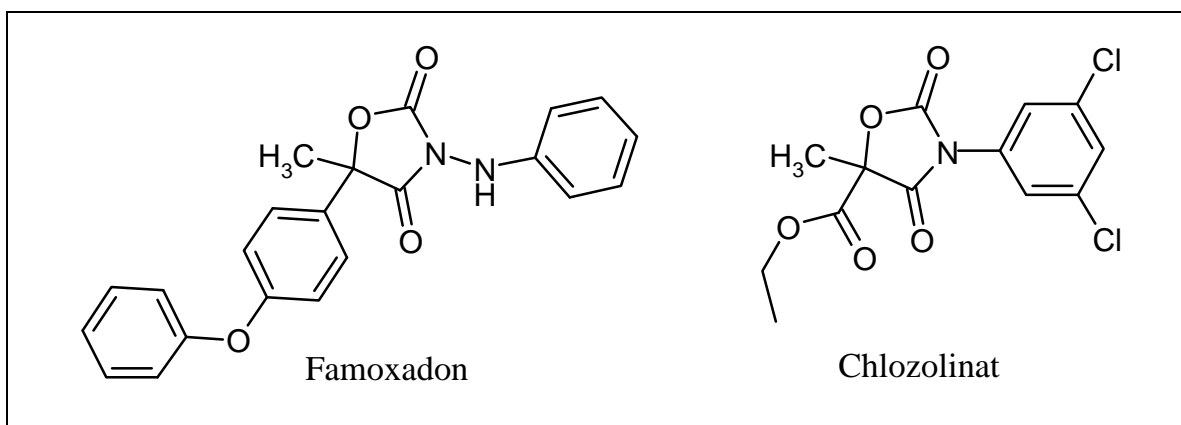
Die Untersuchungen zur herbiziden Wirkung erstreckten sich auf *Digitaria sanguinalis*, *Arabidopsis thaliana*, *Browallia americana*, *Coleus blumei* benth. *Petunia hybrida* und *Tobaccum nicotiana rustica*. Im „herbizide screen“ erwiesen sich die untersuchten Oxazolidin-2,4-dione **11**, **12**, **13** und Thiazoli(di)n-4-one **52a-c**, **54a** und **55a** als nahezu wirkungslos. Während das Amid **11** und das Hydrazid **12** schwache Aktivität gegenüber *Browallia americana* zeigten, erwiesen sich **13** und **52b** als schwach wirksam gegenüber *Tobaccum nicotiana rustica*.

7 Zusammenfassung

Im Mittelpunkt der vorliegenden Arbeit stehen weiterführende Strukturmodifikationen des neuen und hochaktiven Breitbandpflanzenfungizids Famoxadon und Strukturabwandlungen (substituierter) 2-Hydroxyiminothiazolidin-4-one, die sich durch fungizide, insektizide, akarizide und molluskizide Eigenschaften auszeichnen.

Die unternommenen Famoxadon-Strukturvariationen sind als synthetischer Kompromiß zwischen Famoxadon und dem strukturell verwandten Schmalspektrumfungizid Chlozolinat zu verstehen.

Abbildung 7.1

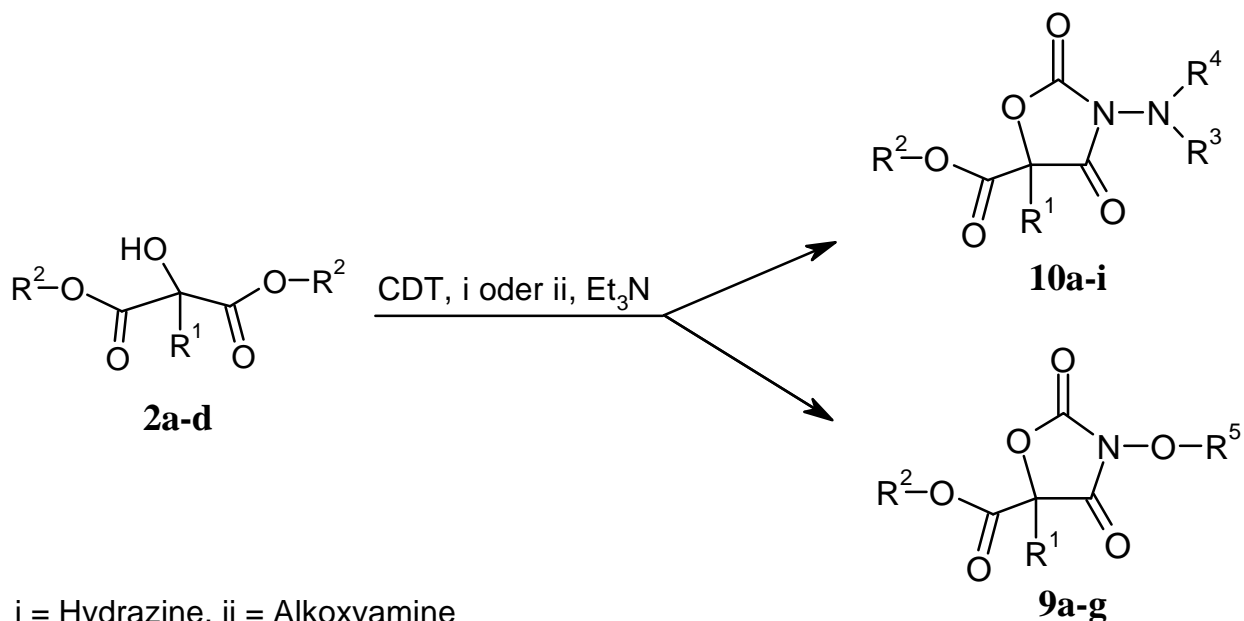


Der Austausch des relativ variablen Phenoxyphenylsubstituenten in Ringposition 5 durch verschiedene 5-Alkoxy(aralkoxy)carbonylgruppen verlief erfolgreich. Darüber hinaus gelang die Modifikation der Phenylhydrazin-Partialstruktur und die Synthese der isosteren 5-ethoxycarbonylsubstituierten 3-Phenylamino- und 3-Aralkoxy-imidazolidin-2,4-dione, während die korrespondierenden 3-Phenylamino- und 3-Alkoxy(aralkoxy)-thiazolidin-2,4-dione nicht erschlossen werden konnten.

Als geeignete Startmaterialien zur Darstellung der angestrebten fünf-gliedrigen heterocyclischen Bindungssysteme erwiesen sich Hydroxy-, Amino- und Thiocyanatomalonsäureester. Alle Versuche, die bisher nicht bekannten Mercaptomalonsäureester ausgehend von den korrespondierenden Halogenmalonsäureestern mit Kaliummethylxanthogenat oder Kaliumthioacetat zu gewinnen, waren nicht erfolgreich.

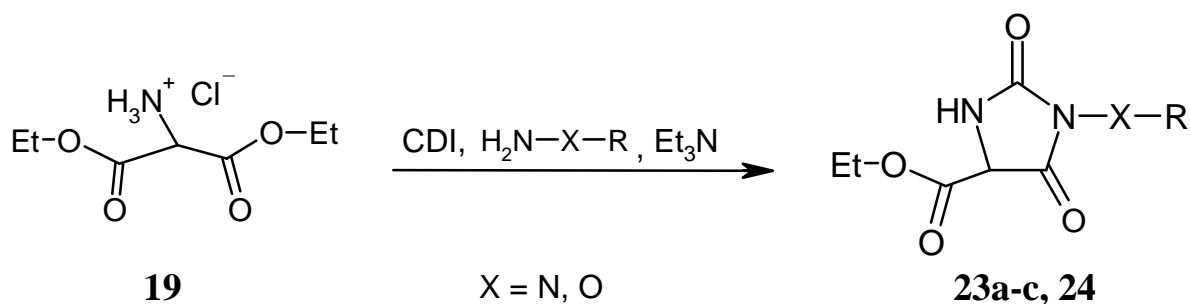
Zur Synthese der Oxazolidin-2,4-dione **9a-g** und **10a-i** wurden Tartronsäureester **2a-d** aufeinanderfolgend mit 1,1'-Carbonyl-di-(1,2,4-triazol) (CDT) und Hydrazinen oder Hydroxylaminen in Gegenwart katalytischer Mengen Triethylamin versetzt.

Schema 7.1



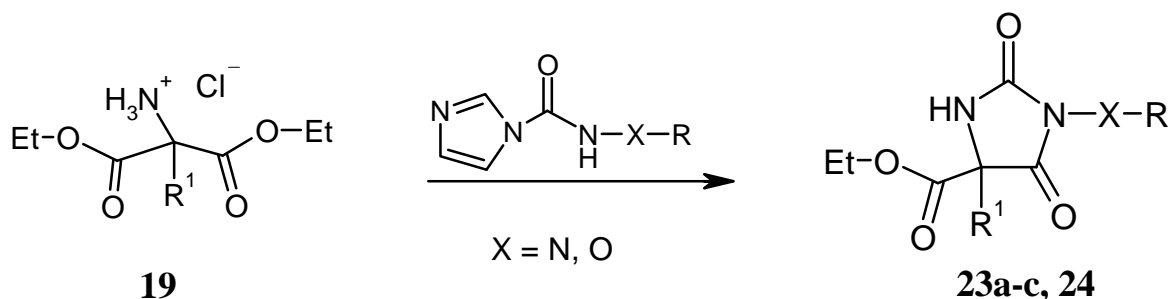
Die entsprechende Umsetzung von Aminomalonsäurediethylesterhydrochlorid **19** mit 1,1'-Carbonyldiimidazol (CDI) und Hydroxylaminen oder Phenylhydrazin führte dagegen nur in schlechten Ausbeuten zu den erwünschten Imidazolidin-2,4-dionen.

Schema 7.2



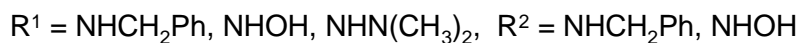
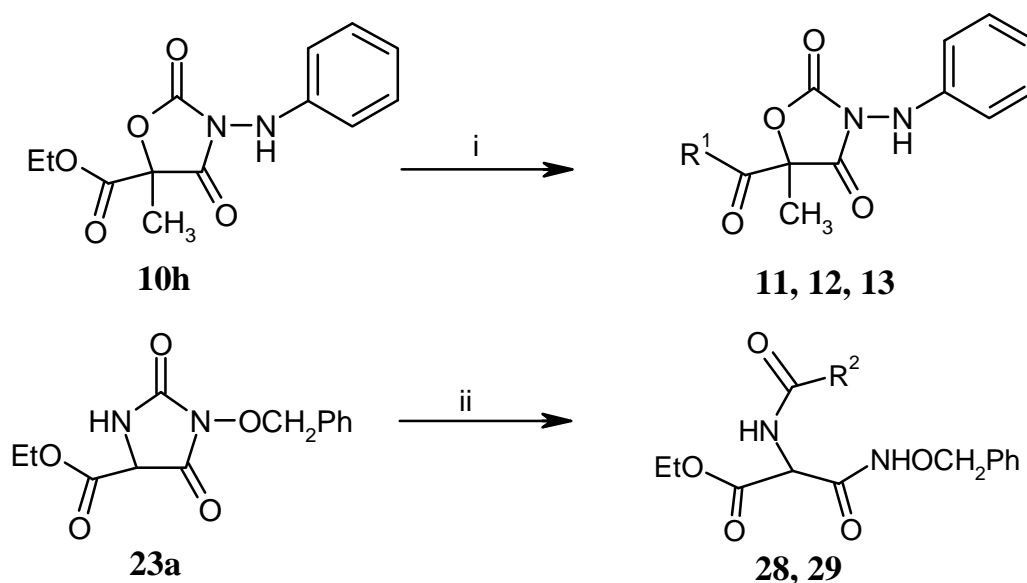
Als vorteilhafter für die Synthese der 3-Phenylamino- und 3-Aralkoxyimidazolidin-2,4-dione erwies sich die Reaktion von Phenylamino- bzw. Aralkoxy-carbonyl-imidazolen mit Aminomalonsäurediethylesterhydrochlorid.

Schema 7.3



Ausgewählte Vertreter der synthetisierten Heterocyclen wurden anschließend hinsichtlich ihrer Reaktivität untersucht. Während die Einwirkung von Phenylhydrazin, Hydroxylamin oder N,N'-Dimethylhydrazin auf Ethyl 5-methyl-2,4-dioxo-3-phenylamino-oxazolidin-5-carboxylat **10h** die chemoselektive Umwandlung der exocyclischen Esterfunktion unter Erhalt des Ringsystems zur Folge hatte, führte die entsprechende Reaktion von Ethyl 3-benzyloxy-2,4-dioxoimidazolidin-5-carboxylat **23a** mit Phenylhydrazin oder Hydroxylamin zu den ringoffenen Harnstoffderivaten **28** und **29**.

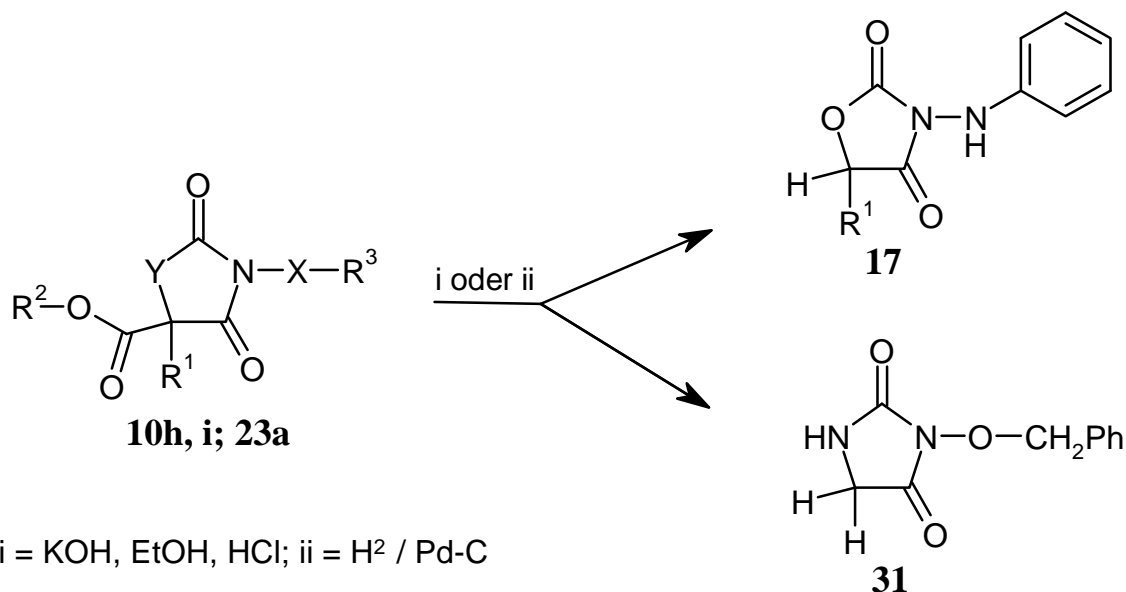
Schema 7.4



i = Benzylamin, N,N'-Dimethylhydrazin, Hydroxylamin; ii = Benzylamin, Hydroxylamin

Alle Versuche, eine freie Carboxylgruppe nach Verseifung der exocyclischen Estergruppen in **10h** und **23a** in Ringposition 5 zu etablieren, führten jeweils aufgrund der ausgeprägten Decarboxylierungstendenz der Malonsäure-Partialstruktur nur zu den decarboxylierten Heterocyclen **17** und **31**. Auch aus der Hydrogenolyse der Benzylestergruppe in **10i** mit $H_2 / Pd-C$ ging nur das decarboxylierte Reaktionsprodukt **17** hervor.

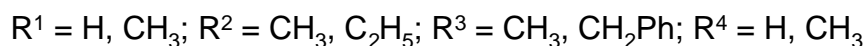
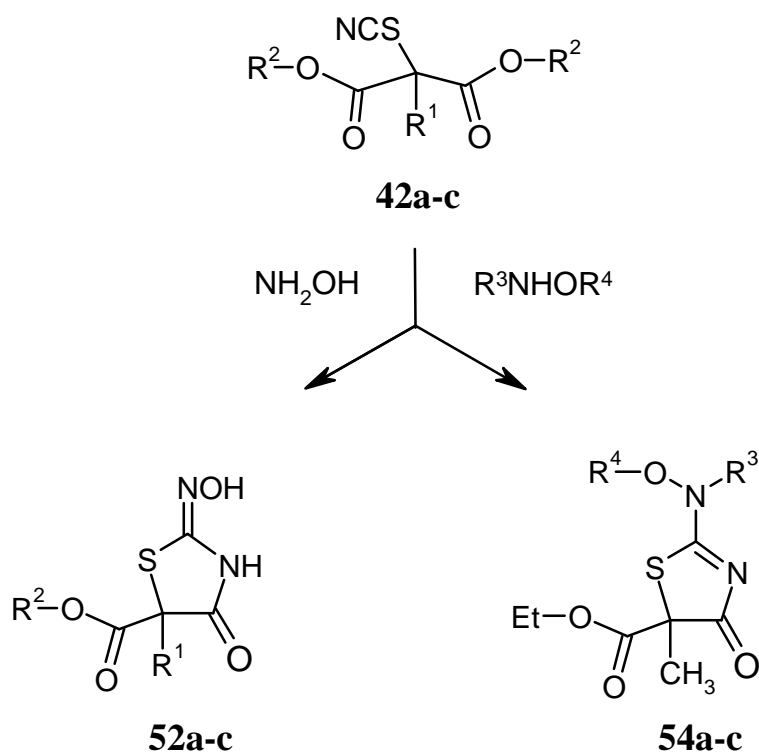
Schema 7.5



Carboxylierungsversuche der in Ringposition 5 unsubstituierten Oxazolidin-2,4-dione, Imidazolidin-2,4-dione und Thiazolidin-2,4-dione mit Magnesiummethylcarbonat waren nicht erfolgreich. In weiteren Reaktivitätsstudien konnte darüber hinaus Ethyl 3-benzyloxy-2,4-dioxo-imidazolidin-5-carboxylat **23a** mit Acetylchlorid regioselektiv am N-1 acetyliert und mit Methyljodid in Ringposition 5 C-methyliert werden.

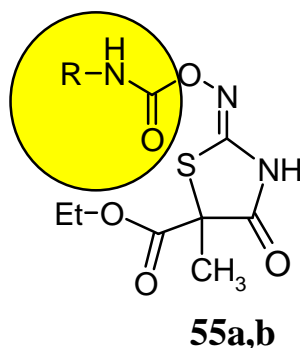
Durch Behandlung der Thiocyanatomalonsäureester mit Hydroxylamin bzw. substituierten Hydroxylaminen waren Thiazoli(di)n-4-one **52a-c** und **54a-c** mit N-Hydroxyisothioharnstoffstruktur zugänglich. Zur zweifelsfreien Strukturaufklärung der 2-Hydroxylamino-2-thiazolin-4-one **54a-c** wurde über die Routineanalytik hinaus für **54a** eine Röntgenstrukturanalyse angefertigt.

Schema 7.6



Mit N-Aryl- und O-substituierten Hydroxylaminen konnten die Thiocyanatomalonensäureester **42a-c** dagegen auch in rückfließenden Lösemitteln sowie in Gegenwart von Lewissäuren nicht zur Reaktion gebracht werden.

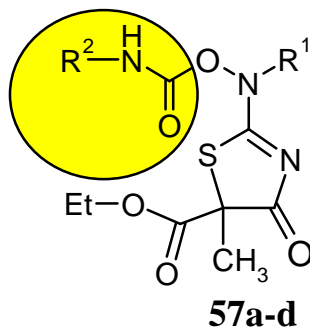
Erfolgreich verlief die Carbamoylierung der Hydroxyiminogruppe in **52c** mit 3,4-Dichlorphenyl- und Butylisocyanat unter Bildung der 2-Carbamoyloximino-thiazolidin-4-one **55a,b**.



Weitere Acylierungsversuche mit Acetylchlorid, Chlorameisensäureestern, Oxalylchlorid sowie Phosgen schlugen aufgrund der ausgeprägten

Instabilität der Heterocyclen **52a-c** und **54a,b** gegenüber Basen und aufgrund der geringen Reaktivität der N-Hydroxyisothioharnstoffstruktur fehl.

Als besonders problematisch erwies sich die Strukturaufklärung der aus 2-Hydroxylamino-thiazolin-4-onen **54a,b** und Isocyanaten erhaltenen Carbamoylierungsprodukte **57a-d**.



Aufgrund ihrer Zersetzlichkeit in verschiedenen Lösemitteln konnten die NMR-spektroskopischen Untersuchungen keinen Beitrag zur Strukturaufklärung leisten, so daß die zweifelsfreie Strukturaufklärung erst mittels Röntgenstrukturanalyse gelang.

Ausgewählte Vertreter der dargestellten Heterocyclen wurden im Stine-Haskell Research Center der Firma. E.I. DuPont de Nemours, Newark, Delaware (USA), bezüglich ihrer fungiziden, insektiziden und herbiziden Eigenschaften untersucht.

In Bezug auf ihre fungiziden Eigenschaften erwiesen sich die untersuchten 5-alkoxy(aralkoxy)carbonyl-substituierten Famoxadon-Analoga **9a-g**, **10a-i**, **23a-c** und **24** dem Famoxadon sowohl im in-vitro-Test als auch im Gewächshaustest als unterlegen.

Unter Berücksichtigung der bisher abgeleiteten Struktur-Wirkungs-Beziehungen führt der Ersatz des Phenoxyphenylsubstituenten in Ringposition 5 gegen eine 5-Alkoxy(aralkoxy)carbonyl-Substitution sowohl zur Abnahme der fungiziden Aktivität als auch zu einer drastischen Verringerung des Wirkungsspektrums.

Die Testergebnisse bestätigen, daß eine herausragende fungizide Aktivität in Verbindung mit einem breiten Wirkungsspektrum an eine Aryl- / Methyl-Substitution an C-5 und an eine Arylamino-Substitution des Oxazolidin-2,4-dionkerns gebunden sind.

Als vielversprechend erwies sich aber die bei hoher Selektivität ausgeprägte Wirksamkeit der Hydroxamsäure **13** im Gewächshaustest gegenüber

Erisyphe graminis und Puccinia recondita sowie die vollständige Wachstumskontrolle des Amids **11** gegenüber Botrytis cineria. Während die untersuchten Hydantoine **23a** und **24** schwache (**23a**) bis moderate (**24**) fungizide Aktivität gegenüber Botrytis cineria zeigten, erwiesen sich die Thiazoli(di)n-4-one nur in vitro gegenüber Pseudocercospora herpotrechoides und Pyricularia grisea als wirksam.

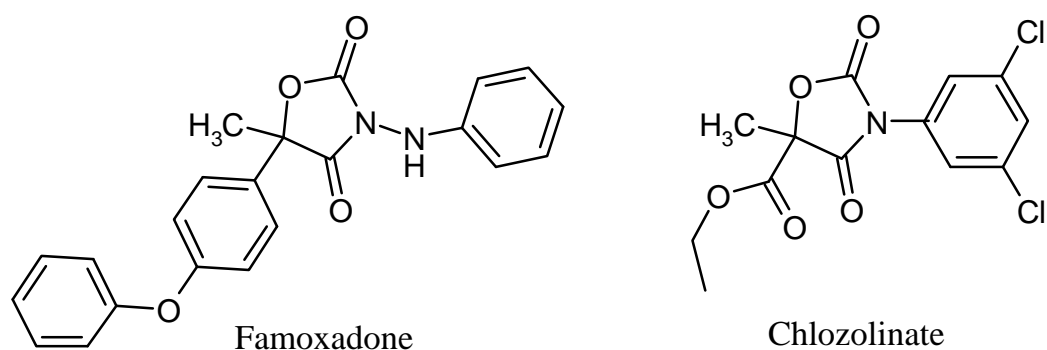
Die Untersuchungen zur insektiziden Wirkung ergaben für **9a**, **10a**, **23a**, **24**, **52a-c**, **54a** and **55a** eine schwache bis moderate insektizide Aktivität gegenüber Myzus persicae, Peregrinus maidis und Tetranychus urticae. Dagegen zeigen die getesteten Substanzen nur schwache herbizide Eigenschaften gegenüber Browallia americana (**11**, **12**) und Tabacum nicotiana rustica (**13**, **52b**).

8 Summary

This work deals with structural modifications of the new and highly-active broad-spectrum fungicide Famoxadone and with modifications of (substituted) 2-Hydroxyimino-thiazolidin-4-ones which have proven to show fungicidal, insecticidal, akaricidal and molluskicidal activity.

The structural variations of Famoxadone are intended to be a synthetic compromise between Famoxadone and Chlozolinate, a fungicide used for the control of *Botrytis cineria* and *Sclerotinia* ssp..

Scheme 8.1

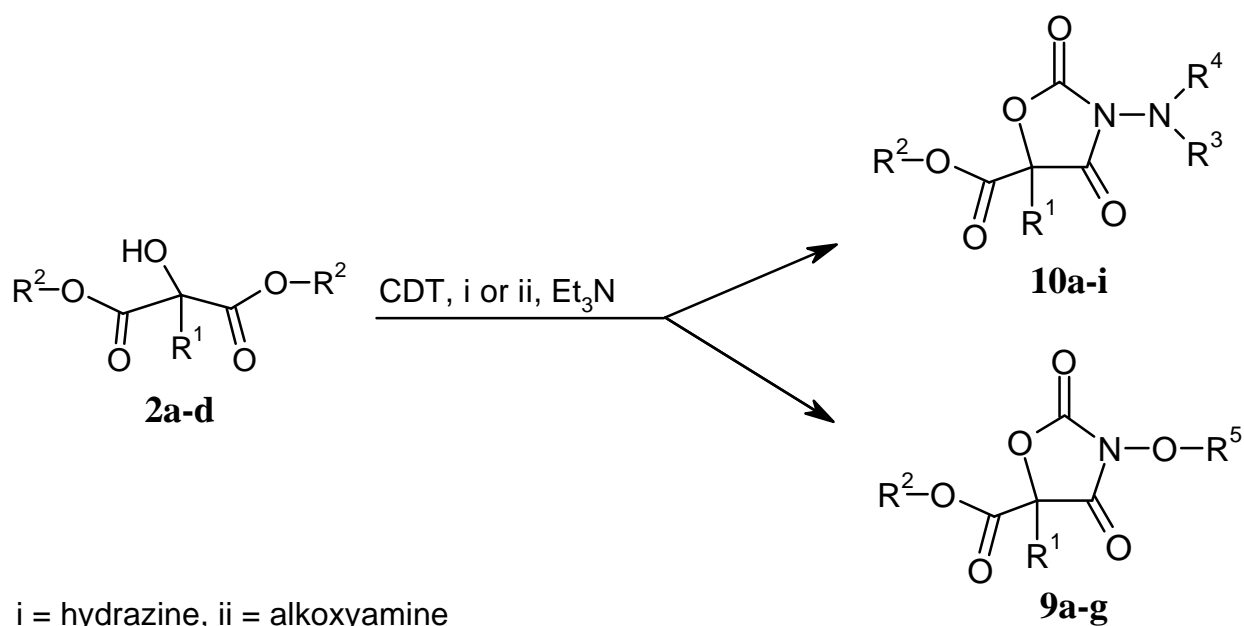


Structural modifications were successfully accomplished by replacing of the phenoxyphenyl-substituent in ring position 5 with various 5-alkoxy-(aralkoxy)carbonyl-groups. In addition, a modification of the phenylhydrazine moiety and the synthesis of the isosteric 5-ethoxycarbonyl substituted 3-phenylamino- and 3-aralkoxyimidazolidin-2,4-diones has been successful. However, the synthesis of the corresponding 3-phenylamino- and 3-(alkoxy)aralkoxy-thiazolidin-2,4-diones failed.

Suitable precursors for the desired five-membered-ring heterocycles were malonic acid esters with hydroxy, amino, or thiocyanato substituents. So far, a synthesis strategy to obtain novel mercaptomalonic acid esters was not successful via the respective halogenated malonic esters and potassium ethylxanthogenate or potassium thioacetate.

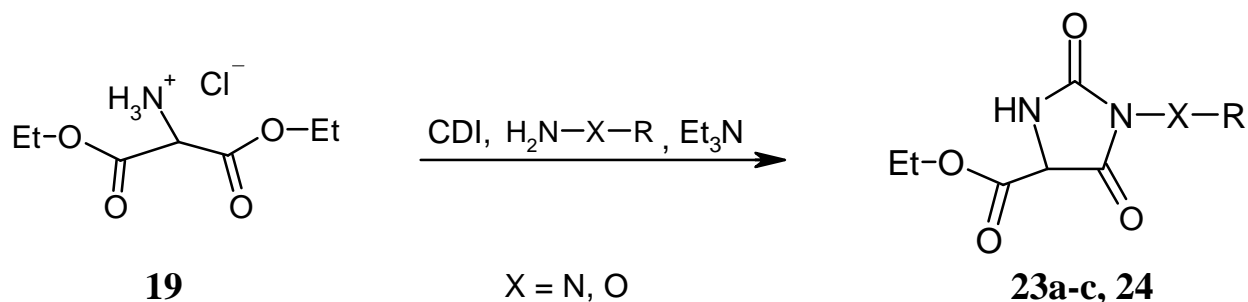
In order to synthesize the oxazolidin-2,4-diones **9a-g** and **10a-i** tartronic esters **2a-d** were subsequently treated with 1,1'-carbonyl-di-(1,2,4-triazole) (CDT), hydrazines or hydroxylamines and catalytic amounts of triethylamine.

Scheme 8.1



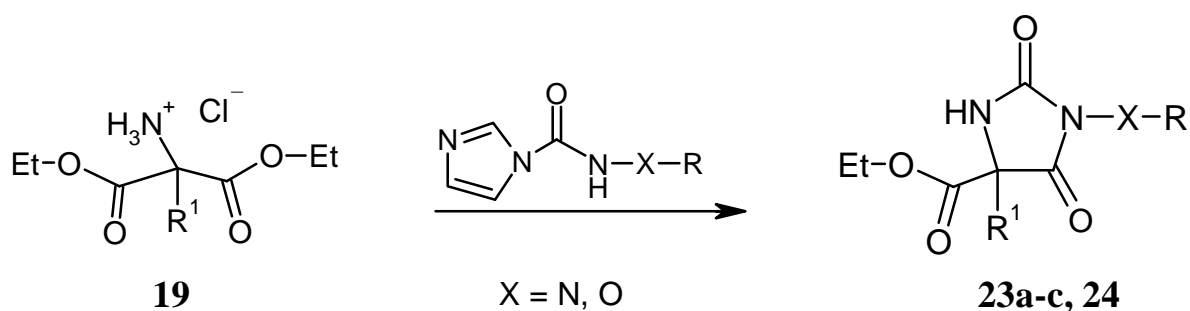
Unlike the synthesis of **9a-g** and **10a-i** the corresponding reaction of diethylaminomalonate-hydrochlorid **19** with 1,1'-carbonyldiimidazole (CDI) and hydroxylamines or phenylhydrazine proved to be not convenient for the synthesis of the desired imidazolidin-2,4-diones.

Scheme 8.2



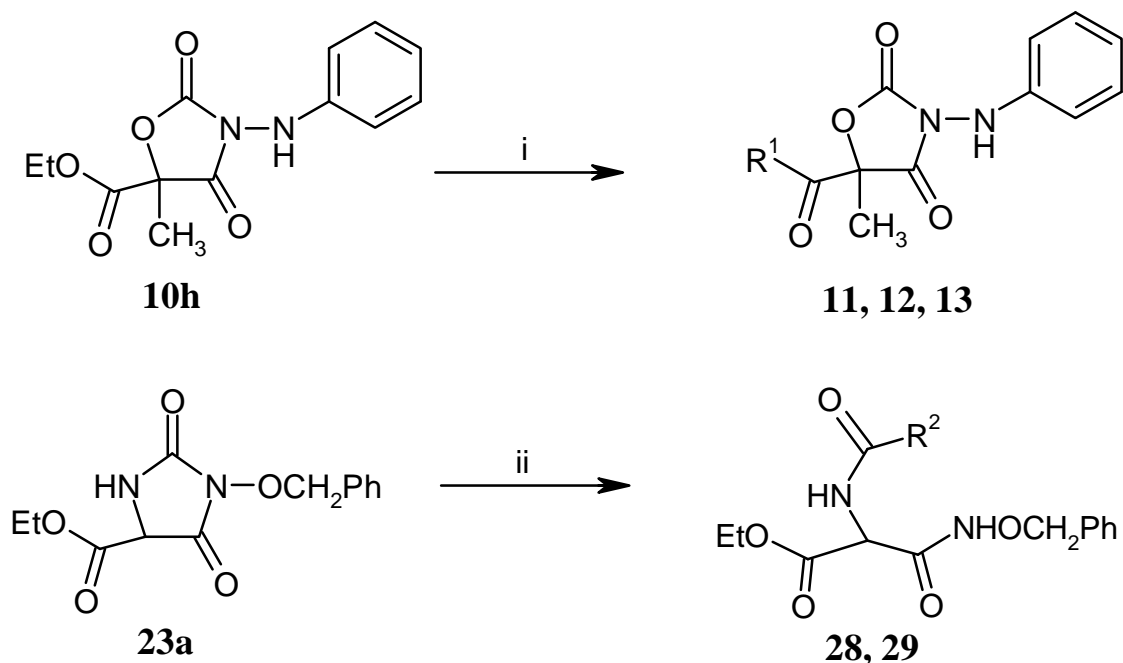
Instead of this the reaction of aralkoxy-carbonyl-imidazoles and phenyl-amino-carbonyl-imidazole with diethylaminomalonate-hydrochlorid was more advantageous for the synthesis of 3-phenylamino- and 3-aralkoxy-imidazolidin-2,4-diones.

Scheme 8.3



In the following selected representative samples were subjected to a variety of reactivity studies. While the reaction of phenylhydrazine, hydroxylamine, or *N,N'*-dimethylhydrazine with ethyl 5-methyl-2,4-dioxo-3-phenylaminoxazolidine-5-carboxylate **10h** yielded a chemoselective transformation of the exocyclic ester function under retention of the ring system the corresponding reaction of ethyl 3-benzyloxy-2,4-dioxo-imidazolidine-5-carboxylate **23a** with phenylhydrazine, or hydroxylamine resulted in the ring-opened urea-derivatives **28** and **29**.

Scheme 8.4



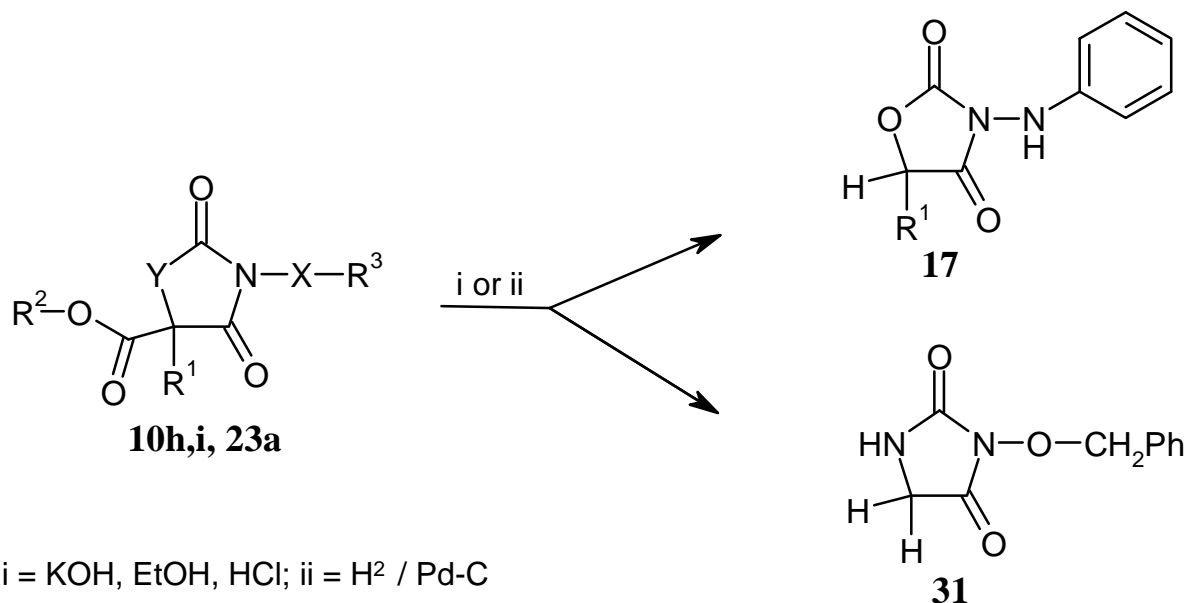
$R^1 = \text{NHCH}_2\text{Ph, NHOH, NHN(CH}_3\text{)}_2$, $R^2 = \text{NHCH}_2\text{Ph, NHOH}$

i = benzylamine, *N,N'*-dimethylhydrazine, hydroxylamine;

ii = benzylamine, hydroxylamine

Neither the alkaline hydrolysis of the exocyclic ester groups in **10h** and **23a** nor the hydrogenolysis of the benzyl ester-function in **10i** led to the corresponding 5-carboxylated heterocycles. Instead of this only the decarboxylated heterocycles **17** and **31** were formed, which was attributed to a strong decarboxylation tendency of the incorporated malonic acid moiety.

Scheme 8.5



i = KOH, EtOH, HCl; ii = H² / Pd-C

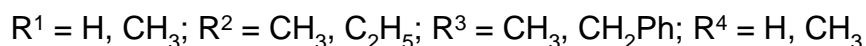
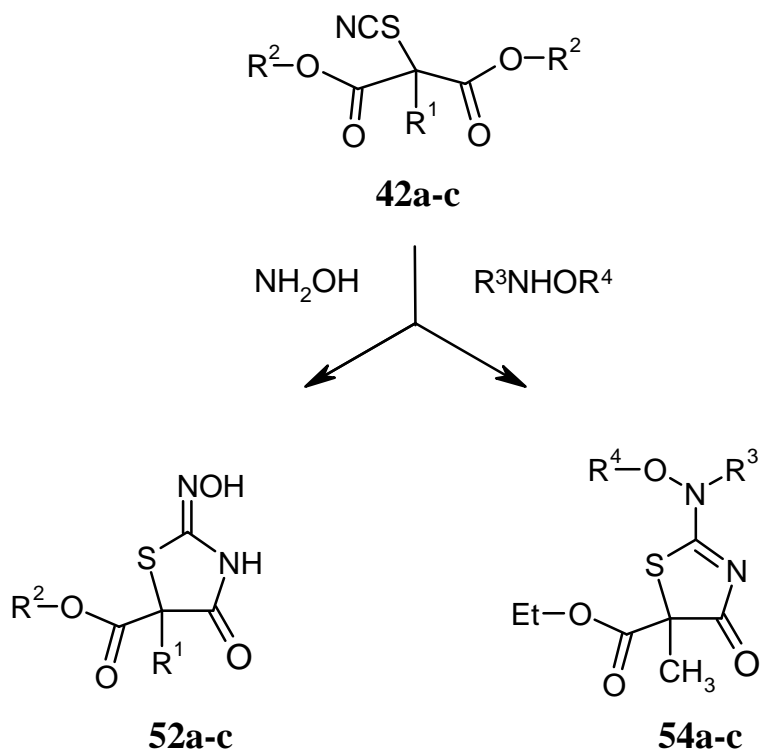
X = N, O; Y = NH, O; R¹ = H, Me; R² = Et, Bn;

Attempts to carboxylate unsubstituted oxazolidin-2,4-diones, imidazolidin-2,4-dione and thiazolidin-2,4-diones with magnesiummethylcarbonate were not successful.

Moreover, further reactivity studies succeeded in a regioselective acetylation of ethyl 3-benzyloxy-2,4-dioxo-imidazolidine-5-carboxylate **23a** with acetyl chloride at the N-1 position and in an introduction of a methyl group in the ring position 5 with methyl iodide.

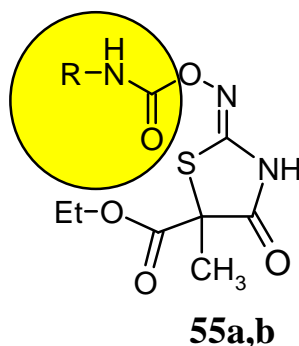
By treating thiocyanatomalonates **42a-c** with hydroxylamine, or with substituted hydroxylamines respectively, thiazoli(di)n-4-ones **52a-c** and **54a-c** - bearing a N-hydroxy-isothiourea moiety - were accessible. A conclusive structural identification of 2-hydroylamino-thiazolin-4-ones was performed by x-ray diffraction.

Scheme 8.6

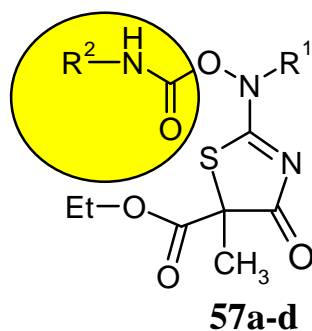


On the contrary, a reaction of thiocyanatomalonates **42a-c** with N-aryl and O-substituted hydroxylamines could not be made possible even in boiling solvents and by means of Lewis acids.

The reaction of **52c** with 3,4-dichlorophenyl- and butylisocyanate produces the carbamoyloximino-derivatives **55a,b**. Additional acylating attempts failed with acetyl chloride, ethyl chloroformate, oxalyl chloride and phosgene.



The structural identification of **57a-d**, synthesized from 2-hydroxylamino-thiazoline-4-ones **54a,b** and isocyanates, proved to be extremely difficult.



Due to their instabilities in various solvents no characterization via NMR-spectroscopy could be accomplished. A conclusive structural identification has been able only by means of x-ray diffraction.

Selected representative samples of synthesized heterocycles were subjected to studies regarding their fungicidal, insecticidal and herbicidal properties at the Stine-Haskell Research Center of E.I. DuPont de Nemours, Newark, Delaware, USA.

Comparing their fungicidal properties, effective strengths and spectra in either in-vitro tests or in green house studies Famoxadone-analogs **9a-g**, **10a-i**, **23a-c**, and **24** were less active than Famoxadone.

Taking into account the so far established structure-activity relationship an exchange of the phenoxyphenyl substituent in ring position 5 with 5-alkoxy(aralkoxy)carbonyl-groups leads to a decrease in fungicidal effects as well as to a dramatic decrease in the effective spectrum.

Test results verify a unique fungicidal activity together with a broad effective spectrum which correspond to an aryl-methyl substitution in C-5 and to an phenylamino substitution of the oxazolidine-2,4-dione moiety.

A characteristic growth control with a high selectivity for *Erysiphe graminis* and *Puccinia recondita* by the hydrocamic-acid **13** in green house studies turned out to be very promising as well as a complete growth control of *Botrytis cineria* by the amide **11**. The tested Hydantoines **23a** and **24** displayed a weak (**23a**) to moderate (**24**) fungicidal activity towards *Botrytis cineria*. Thiazoli(di)n-4-ones on the other hand only showed results in-vitro regarding *Pseudocercospora herpotrechoides* and *Pyricularia grisea*.

Studies about insecticidal effects of all tested compounds resulted in a moderate activity toward *Tetranychus urticae*, *Myzus persicae*, and *Peregrinus maidis*. Only weak herbicidal activity could be detected for each of the tested substances toward *Browallia americana* (**11**, **12**) and *Tobaccum nicotiana rustica* (**13**, **52b**).

9 Experimenteller Teil

9.1 Allgemeines

Schmelzpunkte

Schmelzpunktapparat nach Linström (unkorrigiert)

Mettler FP 62 (für klarschmelzende Verbindungen mit Schmelzpunkt < 300°C)

IR-Spektren

Perkin Elmer 1600 FTIR

Pye-Unicam SP 3-200 S

Vermessen als NaCl-Film, KBr-Preßling oder als Lösemittelspektrum in Chloroform.

¹H-NMR-Spektren

Bruker AMX 400 (400 MHz)

Angabe der chemischen Verschiebung mit δ -Werten in ppm; bezogen auf Tetramethylsilan (TMS) als interner Standard; Feststellung der Protonenzahl durch Integration.

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

¹³C-NMR-Spektren

Bruker AMX 400 (100,62 MHz)

Die unter ¹H-NMR-Spektren gemachten Angaben gelten sinngemäß.

Alle Spektren wurden breitbandenkoppelt aufgenommen; zusätzlich wurde routinemäßig ein DEPT-Spektrum angefertigt; es ergeben sich folgende Abkürzungen: C quart. = quartäres Kohlenstoffatom, C tert. = tertiäres Kohlenstoffatom.

Elementaranalysen

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

S: Bestimmung durch Titration mit 0,005 M $\text{Hg}(\text{ClO}_4)_2$ -Lösung gegen Diphenylcarbazon nach „Verbrennung in der Mikroverbrennungsapparatur“ nach Schöniger und anschließender Oxidation mit Wasserstoffperoxid.

Cl: Titration des Chlorids mit 0,005 M $\text{Hg}(\text{ClO}_4)_2$ -Lösung gegen Diphenylcarbazon nach „Verbrennung in der Mikroverbrennungsapparatur“ nach Schöniger.

Dünnschichtchromatographie

DC-Mikrokarten Polygram SIL G / UV_{254} , Machery-Nagel, Düren.

Säulenchromatographie

Kieselgel: ICN Silicea, 100-200 aktiv, 60A°

Trockenmittel für organische Phasen

wasserfreies Magnesiumsulfat

Röntgenstrukturanalysen

Diffraktometer: Hilger & Watts (Y290)

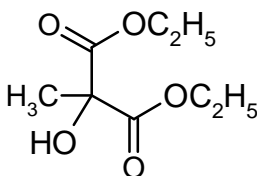
Graphische Darstellung: Verwendet wurde das „Diamont-Visual Crystal Structure Informations System“ der Firma „CRYSTALL IMPACT“, Postfach 1251 D-53002 Bonn.

9.2 Versuche zu Kapitel 2.3

Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Synthese von Diethylmethyltartronat (2a) in Anlehnung an Literatur⁴⁴

AAV 1: Zu einer 5%igen Natriumcarbonatlösung (20 mL) und 52.3 g (300 mmol) Diethylmethylmalonat (**1a**) werden unter Rühren über einen Zeitraum von 30 Minuten portionsweise 1250 mL einer 3%igen (37.5g, 237 mmol) Kaliumpermanganatlösung hinzugegeben. Nach 9 Stunden wird der Reaktionsansatz mit 50 mL Ethanol verdünnt, durch Filtration von Braunstein befreit und mit Diethylether extrahiert. Die vereinigten Diethyletherauszüge werden über Magnesiumsulfat getrocknet, eingeengt und die verbleibende Flüssigkeit im Vakuum destilliert.

Diethylmethyltartronat (2a)



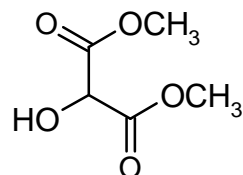
Ausbeute:	(54%), farblose Flüssigkeit	
Sdp _{0.6} :	59 °C	
IR (Film):	3490 (OH), 1735 (C=O) cm ⁻¹	
¹ H-NMR:	(DMSO-d ₆), δ (ppm) = 1.17 (t, <i>J</i> = 7,1 Hz, 6H, CH ₂ CH ₃), 1.43 (s, 3H, CH ₃), 4.13 (q, <i>J</i> = 7,1 Hz, 4H, CH ₂ CH ₃), 6.35 (s, 1H, OH)	
¹³ C-NMR:	(DMSO-d ₆), δ (ppm) = 13.7 (CH ₃), 22.6 (CH ₃), 60.7 (OCH ₂), 75.6 (CH), 169.6 (C=O)	
C ₈ H ₁₄ O ₅	[190.20]	
Ber. [%]	C 50.52	H 7.42
Gef. [%]	C 50.69	H 7.43

Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Synthese von Dimethyltartronat (2b) in Anlehnung an Literatur²⁸

AAV 2: Eine Lösung von 13.1 g (100 mmol) Diethylmalonat (**1b**) in 40 mL Eisessig wird unter Rühren bei Umgebungstemperatur portionsweise mit 44.3 g (100 mmol) Bleitetraacetat versetzt. Nach fünf Stunden wird

abfiltriert, das Filtrat mit Kaliumcarbonatlösung neutralisiert und mit Diethylether extrahiert. Anschließend werden die vereinigten Diethyletherextrakte über Magnesiumsulfat getrocknet, eingedampft und das verbleibende Öl eine Stunde mit 100 mL methanolischer Salzsäure unter Rückfluß erhitzt. Nach Entfernen des Lösemittels unter vermindertem Druck kristallisiert Dimethyltartronat (**2b**) aus Diethylether / n-Hexan.

Dimethyltartronat (2b)



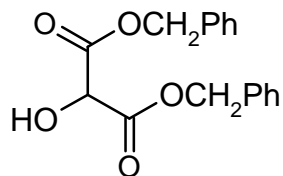
Ausbeute:	(55%), farblose Kristalle	
Schmp.:	39 °C, (Diethylether / n-Hexan)	
IR (KBr):	3479 cm ⁻¹ (OH), 1738 cm ⁻¹ (C=O)	
¹ H-NMR:	(DMSO-d ₆), δ (ppm) = 3.78 (s, 6H, OCH ₃), 4.82 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H, CH), 6.59 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H, OH),	
¹³ C-NMR:	(DMSO-d ₆), δ (ppm) = 52.2 (OCH ₃), 71.2 (CH), 127.8, 168.8 (C=O)	
C ₅ H ₈ O ₅	[148.12]	
Ber. [%]	C 5.44	H 54.01
Gef. [%]	C 5.41	H 54.11

Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Synthese von Dibenzyltartronat (**2c**) und Dibenzylmethyltartronat (**2d**)

AAV 3: Eine Lösung von 1,20 g (10 mmol) Tartronsäure (**1c**) oder 1.34 g (10 mmol) Methyltartronsäure (**1d**) und 2,84 g (22 mmol) N-Ethyldiisopropylamin in Dimethylacetamid (10 mL) wird unter Rühren bei Umgebungstemperatur tropfenweise mit 3,76 g (22 mmol) Benzylbromid versetzt und nach 24 Stunden mit 100 mL Wasser verdünnt. Anschließend wird das sich abscheidende Rohprodukt in Dichlormethan aufgenommen, das Lösemittel über Magnesiumsulfat getrocknet, eingedampft und der verbleibende Rückstand säulenchromatographisch an Kieselgel mit Dichlormethan als Elutionsmittel getrennt. Dibenzyltartronat (**2c**) fällt in

Form farbloser Kristalle und Dibenzylmethyldartronat (**2d**) als farbloses Öl an.

Dibenzyltartronat (2c)



Aus 1,20 g (10 mmol) Tartronsäure (**1c**) und 3,76 g (22 mmol) Benzylbromid nach AAV 3

Ausbeute: (80%), farblose Kristalle

Schmp.: 73 °C, (Diethylether / n-Hexan)

IR (KBr): 3423 cm⁻¹ (OH), 1739, 1733 cm⁻¹ (C=O)

¹H-NMR: (DMSO-d₆), δ (ppm) = 4.88 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H, CH), 6.63 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H, OH), 5.15 (d, *J* = 12.6 Hz, 1H, OCH₂Ph), 5.19 (d, *J* = 12.6 Hz, 1H, OCH₂Ph), 7.30-7.38 (m, 10H, arom.)

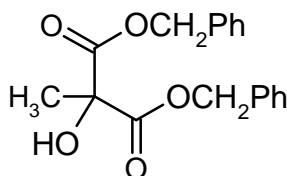
¹³C-NMR: (DMSO-d₆), δ (ppm) = 66.4 (OCH₂Ph), 71.4 (CH), 127.8, 128.1, 128.3 (C tert., arom.), 135.4 (C quart., arom.), 168.2 (C=O)

C₁₇H₁₆O₅ [300.31]

Ber. [%] C 67.99 H 5.37

Gef. [%] C 67.59 H 5.38

Dibenzylmethyldartronat (2d)



Aus 1.34 g (10 mmol) Methyldartronsäure (**1d**) und 3,76 g (22 mmol) Benzylbromid nach AAV 3

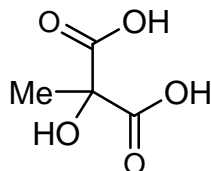
Ausbeute: (68%), farbloses Öl

IR (KBr):	3488 (OH), 1740 cm^{-1} (C=O)	
$^1\text{H-NMR}$:	(DMSO- d_6), δ (ppm) = 1.50 (s, 3H, CH_3), 5.15 (s, 2H, OCH_2Ph) 6.59 (s, 1H, OH), 7.28-7.37 (m, 10H, arom.)	
$^{13}\text{C-NMR}$:	(DMSO- d_6), δ (ppm) = 22.8 (CH_3), 66.4 (OCH_2), 75.9 (C quart.), 127.7, 128.0, 128.3 (C tert., arom.), 135.5 (C quart., arom.), 170.4 (C=O)	
$\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{O}_5$	[314.34]	
Ber. [%]	C 68.78	H 5.77
Gef. [%]	C 68.51	H 5.77

Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Synthese von Methyltartronsäure (1d)

AAV 4: Eine Lösung von 8.71 g (50 mmol) Diethylmethyltartronat (**2a**) in 30 mL Ethanol (90% m / V) wird tropfenweise mit ethanolischer Kaliumhydroxidlösung (5.61 g, 100 mmol KOH) versetzt. Nach 24 Stunden wird der Reaktionsansatz mit Salzsäure unter Eiskühlung auf pH 1 eingestellt und mit Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten Auszüge werden über Magnesiumsulfat getrocknet, unter vermindertem Druck konzentriert und das erhaltene Öl aus Diethylether kristallisiert.

Methyltartronsäure (1d)



Ausbeute:	(50%), farblose Kristalle	
Schmp.:	142 °C, (Diethylether)	
IR (KBr):	1711 (C=O) cm^{-1}	
$\text{C}_4\text{H}_6\text{O}_5$	[134,09]	
Ber. [%]	C 35.83	H 4.51
Gef. [%]	C 36.01	H 4.60

9.3 Versuche zu Kapitel 2.4

Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Synthese der O-substituierten Hydroxylamine (**5a-d**) in Anlehnung an Literatur²⁶

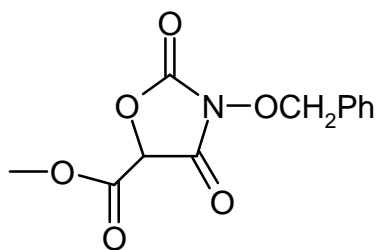
AAV 5: 200 mmol des aus der Alkylierung von N-Hydroxyphthalimid nach Literatur²⁶ hervorgegangenen N-Alkoxy(aralkoxy)phthalimids werden in 300 mL Dichlormethan gelöst. Die eisgekühlte Lösung wird unter Rühren tropfenweise mit 13.8 g (300 mmol) N-Methylhydrazin versetzt. Nach 15 min wird das Eisbad entfernt und der Reaktionsansatz noch eine weitere Stunde bei Umgebungstemperatur gerührt. Man filtriert, engt die Mutterlauge weitgehend ein, filtriert erneut, und destilliert das Hydroxylamin (**5a-d**) im Vakuum.

9.4 Versuche zu Kapitel 2.6

Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Synthese der Alkyl(aralkyl) 3-alkoxy(aralkoxy)-2,4-dioxo-oxazolidin-5-carboxylate (**9a-g**) und Alkyl(aralkyl) 3-amino-2,4-dioxo-oxazolidin-5-carboxylate (**10a-i**)

AAV 6: In eine Lösung des erwünschten Tartronates (**2b,c**) bzw. Methyltartronates (**2a,d**) (10 mmol) in 10 mL wasserfreiem Dichlormethan werden unter Rühren bei Umgebungstemperatur portionsweise 1.80 g (11 mmol) 1,1'-Carbonyl-di-(1,2,4-triazol) eingetragen. Im Falle der Methyltartronate wird der Reaktionsansatz zusätzlich mit einem Tropfen Triethylamin versetzt. Nach einer Stunde wird das ausgefallene Triazol abfiltriert und das Filtrat tropfenweise mit 10 mmol des entsprechenden Hydrazins oder Hydroxylamins versetzt. Im Falle der Tartronate wird erst nach weiteren zwei Stunden ein Tropfen Triethylamin hinzugegeben. Nach insgesamt vierzigstündiger Reaktionsdauer bei Umgebungstemperatur wird die Reaktionsmischung mit Wasser von Triazol befreit, über Magnesiumsulfat getrocknet und unter vermindertem Druck eingeeengt. Die verbleibenden Rohöle werden an Kieselgel mit Dichlormethan (**9a-g**) oder Dichlormethan / Diethylether (9:1) (**10a-i**) als Elutionsmittel chromatographiert. Zur Kristallisation werden die erhaltenen Öle in Diethylether / n-Hexan gelöst.

*Methyl 3-benzyloxy-2,4-dioxo-oxazolidin-5-carboxylat (**9a**)*



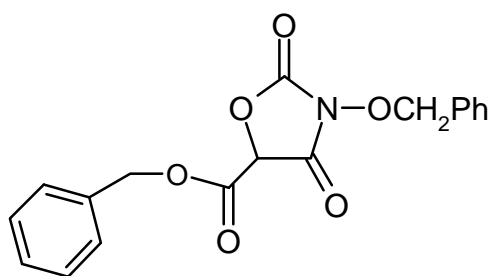
Aus 1.48 g (10 mmol) Dimethyltartronat (**2b**), 1.81 g (11 mmol) CDT und 1.23 g (10 mmol) O-Benzyl-hydroxylamin (**5a**) nach AAV 6

Ausbeute: (41%), farblose Kristalle
 Schmp.: 54 °C, (Diethylether / n-Hexan)
 IR (KBr): 1837, 1777, 1761 cm^{-1} (C=O)
 $^1\text{H-NMR}$: (CDCl_3), δ (ppm) = 3.86 (s, 3H, OCH_3), 5.15 (s, 1H, CH), 5.17 (s, 2H, NOCH_2), 7.38-7.48 (m, 5H, arom.)
 $^{13}\text{C-NMR}$: (CDCl_3), δ (ppm) = 54.1 (OCH_3), 74.6 (CH), 79.8 (NOCH_2), 128.8, 130.0, 130.3 (C tert., arom.), 132.1 (C quart., arom.), 149.8 (C-2, C=O), 160.2, 161.9 (C=O)

$\text{C}_{12}\text{H}_{11}\text{NO}_6$ [265.2]

Ber. [%]	C 54.34	H 4.18	N 5.28
Gef. [%]	C 54.84	H 4.36	N 5.35

Benzyl 3-benzyloxy-2,4-dioxo-oxazolidin-5-carboxylat (**9b**)



Aus 3.03 g (10 mmol) Dibenzyltartronat (**2c**), 1.81 g (11 mmol) CDT und 1.23 g (10 mmol) O-Benzylhydroxylamin (**5a**) nach AAV 6

Ausbeute: (45%), farblose Kristalle
 Schmp.: 73 °C, (Diethylether / n-Hexan)

IR (KBr): 1835, 1772, 1750 cm^{-1} (C=O)

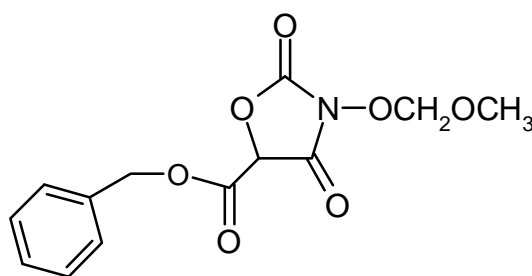
$^1\text{H-NMR}$: (CDCl_3), δ (ppm) = 5.14 (s, 2H, NOCH_2), 5.16 (s, 1H, CH), 5.26 (s, 2H, OCH_2Ph), 7.33-7.44 (m, 10H, arom.)

$^{13}\text{C-NMR}$: (CDCl_3), δ (ppm) = 69.1 (OCH_2Ph), 74.6 (CH), 79.8 (NOCH_2), 128.5, 128.7, 128.8, 129.0, 129.9, 130.3 (C tert., arom.), 132.1, 133.9 (C quart., arom.), 149.8 (C-2, C=O), 160.1, 161.4 (C=O)

$\text{C}_{18}\text{H}_{15}\text{NO}_6$ [341.32]

Ber. [%]	C 63.34	H 4.43	N 4.10
Gef. [%]	C 63.35	H 4.42;	N 4.17

Benzyl 3-methoxymethoxy-2,4-dioxo-oxazolidin-5-carboxylat (9c)



Aus 3.03 g (10 mmol) Dibenzyltartronat (**2c**), 1.81 g (11 mmol) CDT und 0.77 g (10 mmol) O-(Methoxymethyl)hydroxylamin nach AAV 6

Ausbeute: (37%), farblose Kristalle

Schmp.: 76 °C, (Diethylether / n-Hexan)

IR (KBr): 1836, 1780, 1750 cm^{-1} (C=O)

$^1\text{H-NMR}$: (DMSO-d_6), δ (ppm) = 3.52 (s, 3H, OCH_3), 5.06 (s, 2H, OCH_2O), 5.27 (d, $J = 12,2$ Hz, 1H, OCH_2Ph), 5.31 (d, $J = 12,2$ Hz, 1H, OCH_2Ph), 5.93 (s, 1H, CH), 7.34-7.41 (m, 5H, arom.)

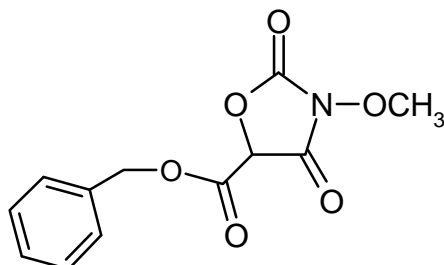
$^{13}\text{C-NMR}$: (DMSO-d_6), δ (ppm) = 57.1 (OCH_3), 67.6 (OCH_2Ph), 74.9 (CH), 101.0 (OCH_2O), 127.9, 128.3, 128.4, (C tert., arom.), 134.8 (C quart., arom.), 150.6 (C-2, C=O), 161.0, 161.6 (C=O)

$\text{C}_{13}\text{H}_{13}\text{NO}_7$ [295.25]

Ber. [%]	C 52.89	H 4.44	N 4.74
----------	---------	--------	--------

Gef. [%] C 52.81 H 4.47 N 4.74

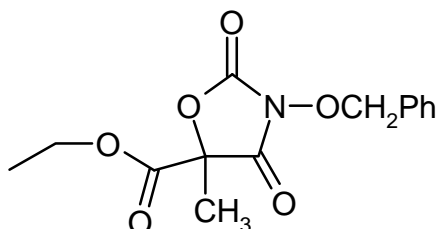
Benzyl 3-methoxy-2,4-dioxo-oxazolidin-5-carboxylat (9d)



Aus 3.03 g (10 mmol) Dibenzyltartronat (**2c**), 1.81 g (11 mmol) CDT und 0.45 g (10 mmol) O-Methylhydroxylamin nach AAV 6

Ausbeute: (30%), farblose Kristalle
 Schmp.: 77 °C, (Diethylether / n-Hexan)
 IR (KBr): 1836, 1775, 1755 cm⁻¹ (C=O)
¹H-NMR: (DMSO-d₆), δ (ppm) = 3.90 (s, 3H, OCH₃), 5.25 (d, *J* = 12,3 Hz, 1H, OCH₂Ph), 5.29 (d, *J* = 12,3 Hz, 1H, OCH₂Ph), 5.86 (s, 1H, CH), 7.34-7.43 (m, 5H, arom.)
¹³C-NMR: (DMSO-d₆), δ (ppm) = 64.9 (OCH₃), 67.5 (OCH₂Ph), 74.9 (CH), 128.0 128.3, 128.4, (C tert., arom.), 134.8 (C quart., arom.), 150.2 (C-2, C=O), 160.5, 161.6 (C=O)
 C₁₂H₁₁NO₆ [265.22]
 Ber. [%] C 54.34 H 4.18 N 5.28
 Gef. [%] C 53.88 H 4.17 N 5.22

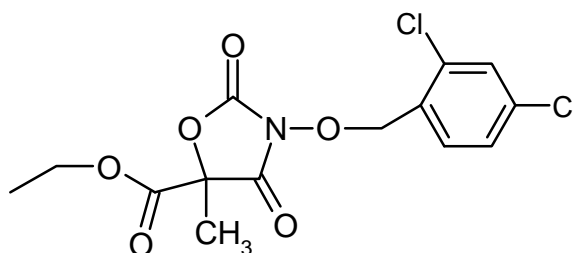
Ethyl 3-benzyloxy-5-methyl-2,4-dioxo-oxazolidin-5-carboxylat (9e)



Aus 1.90 g (10 mmol) Diethylmethyltartronat (**2d**), 1.81 g (11 mmol) CDT und 1.23 g (10 mmol) O-Benzylhydroxylamin (**5a**) nach AAV 6

Ausbeute: (45%), farblose Kristalle
 Schmp.: 60 °C, (Diethylether / n-Hexan)
 IR (KBr): 1839, 1776, 1740 cm⁻¹ (C=O)
¹H-NMR: (CDCl₃), δ (ppm) = 1.27 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H, CH₂CH₃), 1.68 (s, 3H, CH₃), 4.25 (q, 4H, *J* = 7,1 Hz, CH₂CH₃), 5.19 (s, 2H, NOCH₂), 7.38-7.49 (m, 5H, arom.)
¹³C-NMR: (CDCl₃), δ (ppm) = 13.9 (CH₃), 18.9 (C-5, CH₃), 63.7 (OCH₂), 79.5 (NOCH₂), 82.3 (C-5), 128.7, 129.9, 130.3 (C tert., arom.), 132.3 (C quart., arom.), 149.9 (C-2, C=O), 163.8, 164.3 (C=O)
 C₁₄H₁₅NO₆ [291.20]
 Ber. [%] C 57.34 H 5.16 N 4.78
 Gef. [%] C 57.22 H 5.16 N 4.84

Ethyl 3-(2,4-dichlorbenzyloxy)-5-methyl-2,4-dioxo-oxazolidin-5-carboxylat (9g)

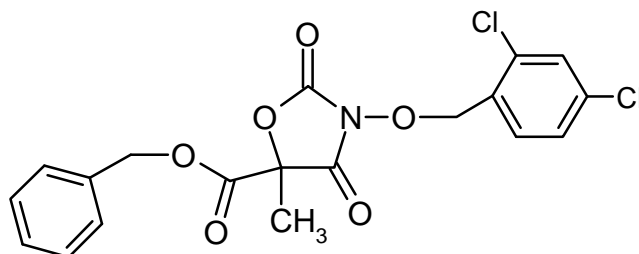


Aus 1.90 g (10 mmol) Diethylmethyltartronat (**2a**), 1.81 g (11 mmol) CDT und 1.92 g (10 mmol) O-(2,4-Dichlorbenzyl)hydroxylamin (**5b**) nach AAV 6

Ausbeute: (48%), farblose Kristalle
 Schmp.: 83 °C, (Diethylether / n-Hexan)
 IR (KBr): 1841, 1764, 1744 cm⁻¹ (C=O)
¹H-NMR: (CDCl₃), δ (ppm) = 1.21 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H, CH₂CH₃), 1.75 (s, 3H, CH₃), 4.28 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H, CH₂CH₃), 5.28 (s, 2H, NOCH₂), 7.29-7.50 (m, 3H, arom.)
¹³C-NMR: (CDCl₃), δ (ppm) = 13.9 (CH₃), 18.9 (C-5, CH₃), 63.9 (OCH₂), 75.5 (NOCH₂), 82.5 (C-5), 127.5, 129.7, 133.1 (C tert., arom.), 129.3, 136.0, 136.6 (C quart., arom.), 149.7 (C-2, C=O), 163.7, 164.2 (C=O)

$C_{14}H_{13}Cl_2NO_6$	[362.16]			
Ber. [%]	C 46.43	H 3.62	N 3.87	Cl 19.58
Gef. [%]	C 46.24	H 3.65	N 3.97	Cl 19.63

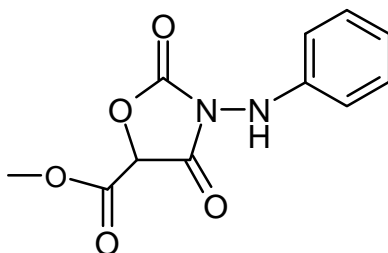
Benzyl 3-(2,4-dichlorbenzyloxy)-5-methyl-2,4-dioxo-oxazolidin-5-carboxylat (9f)



Aus 1.34 g (10 mmol) Dibenzylmethyltartronat (**2d**), 1.81 g (11 mmol) CDT und 1.92 g (10 mmol) O-(2,4-Dichlorbenzyl)hydroxylamin (**5b**) nach AAV 6

Ausbeute: (52%), farblose Kristalle
 Schmp.: 99 °C, (Diethylether / n-Hexan)
 IR (KBr): 1836, 1772, 1745 cm^{-1} (C=O)
 1H -NMR: (DMSO- d_6), δ (ppm) = 1.78 (s, 3H, CH_3), 5.19 (s, 2H, $NOCH_2$), 5.21 (d, J = 12.2 Hz, 1H, OCH_2Ph), 5.26 (d, J = 12.2 Hz, 1H, OCH_2Ph), 7.20-7.40 (m, 8H, arom.)
 ^{13}C -NMR: (DMSO- d_6), δ (ppm) = 18.9 (C-5, CH_3), 69.2 (OCH_2Ph), 75.6 ($NOCH_2$), 82.5 (C-5), 127.5, 128.2, 128.9, 129.0, 129.7, 133.0 (C tert., arom.), 134.0, 136.0, 136.6 (C quart., arom.), 149.5 (C-2, C=O), 163.6, 164.0 (C=O)

$C_{19}H_{15}Cl_2NO_6$	[424.23]			
Ber. [%]	C 53.79	H 3.56	N 3.30	Cl 16.71
Gef. [%]	C 53.71	H 3.55	N 3.42	Cl 16.70

Methyl 2,4-dioxo-3-phenylamino-oxazolidin-5-carboxylat (10a)

Aus 1.48 g (10 mmol) Dimethyltartronat (**2b**), 1.81 g (11 mmol) CDT und 1.08 g (10 mmol) Phenylhydrazin nach AAV 6

Ausbeute: (60%), farblose Kristalle

Schmp.: 138 °C, (Diethylether / n-Hexan)

IR (KBr): 3316 cm⁻¹ (NH), 1836, 1766, 1751 cm⁻¹ (C=O)

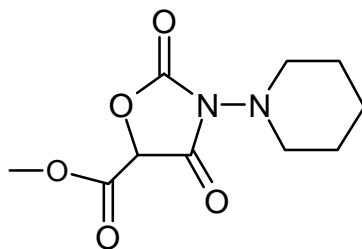
¹H-NMR: (DMSO-d₆), δ (ppm) = 3.84 (s, 3H, OCH₃), 6.01 (s, 1H, CH), 6.77-7.22 (m, 5H, aromat.), 8.73 (s, 1H, NH)

¹³C-NMR: (DMSO-d₆), δ (ppm) = 53.5 (OCH₃), 75.8 (CH), 112.3, 120.5, 129.0 (C tert., aromat.), 145.1 (C quart., aromat.), 153.1 (C-2, C=O), 162.9, 164.8 (C=O)

C₁₁H₁₀N₂O₅ [250.92]

Ber. [%] C 52.80 H 4.03 N 11.20

Gef. [%] C 52.84 H 4.06 N 11.24

Methyl 2,4-dioxo-3-(piperidinoamino)-oxazolidin-5-carboxylat (10b)

Aus 1.48 g (10 mmol) Dimethyltartronat (**2b**), 1.81 g (11 mmol) CDT und 1.0 g (10 mmol) N-Aminopiperidin nach AAV 6

Ausbeute: (54%), farblose Kristalle

Schmp.: 93 °C, (Diethylether / n-Hexan)

IR (KBr): 1825, 1776, 1755 cm^{-1} (C=O)

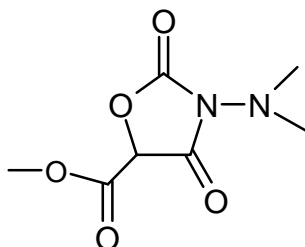
$^1\text{H-NMR}$: (CDCl_3), δ (ppm) = 1.47 (dt, $J = 6,1 / 5,6$ Hz, 2H, CH_2), 1.74 (dt, $J = 6,1 / 5,6$ Hz, 4H, 2 CH_2), 3.23 (t, $J = 5,6$ Hz, 4H, CH_2NCH_2), 3.90 (s, 3H, OCH_3) 5.18 (s, 1H, CH)

$^{13}\text{C-NMR}$: (CDCl_3), δ (ppm) = 22.8, 25.8 (3 CH_2), 52.6 (CH_2NCH_2), 54.0 (OCH_3), 75.0 (CH), 152.1 (C-2, C=O), 162.7, 164.2 (C=O)

$\text{C}_{10}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_5$ [242.23]

Ber. [%]	C 49.59	H 5.83	N 11.57
Gef. [%]	C 49.16	H 5.78	N 11.50

Methyl 3-dimethylamino-2,4-dioxo-oxazolidin-5-carboxylat (10c)



Aus 1.48 g (10 mmol) Dimethyltartronat (**2b**), 1.81 g (11 mmol) CDT und 0.6 g (10 mmol) N,N'-Dimethylhydrazin nach AAV 6

Ausbeute: (45%), farblose Kristalle

Schmp.: 92 °C, (Diethylether / n-Hexan)

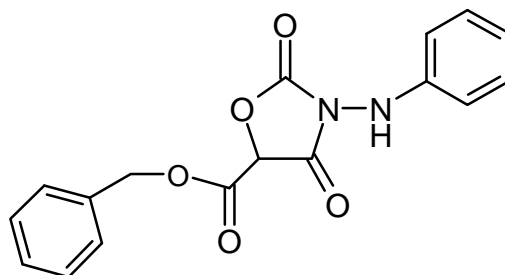
IR (KBr): 1819, 1777, 1750 cm^{-1} (C=O)

$^1\text{H-NMR}$: (DMSO-d_6), δ (ppm) = 2.77 (s, 6H, $(\text{CH}_3)_2\text{N}$), 3.78 (s, 3H, OCH_3), 5.64 (s, 1H, CH)

$^{13}\text{C-NMR}$: (DMSO-d_6), δ (ppm) = 43.1 $\text{N}(\text{CH}_3)_2$, 53.2 (OCH_3), 75.0 (CH), 152.2 (C-2, C=O), 162.8, 164.1 (C=O)

$\text{C}_7\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}_5$ [202.17]

Ber. [%]	C 41.59	H 4.99	N 13.86
Gef. [%]	C 41.37	H 4.91	N 14.01

Benzyl 2,4-dioxo-3-phenylamino-oxazolidin-5-carboxylat (10d)

Aus 3.03 g (10 mmol) Dibenzyltartronat (**2c**), 1.81 g (11 mmol) CDT und 1.08 g (10 mmol) Phenylhydrazin nach AAV 6

Ausbeute: (61%), farblose Kristalle

Schmp.: 126 °C, (Diethylether / n-Hexan)

IR (KBr): 3327 cm^{-1} (NH), 1836, 1771, 1754 cm^{-1} (C=O)

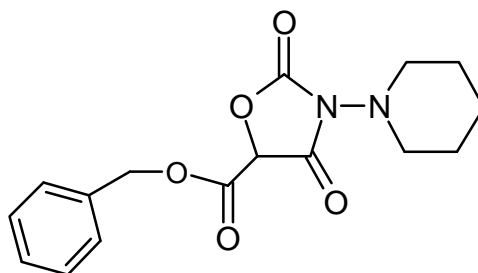
$^1\text{H-NMR}$: (DMSO- d_6), δ (ppm) = 5.34 (s, 2H, OCH_2Ph), 6.07 (s, 1H, CH), 6.72-7.20 (m, 5H, arom.), 7.36-7.44 (m, 5H, arom.), 8.74 (s, 1H, NH)

$^{13}\text{C-NMR}$: (DMSO- d_6), δ (ppm) = 67.9 (OCH_2Ph), 75.9 (CH), 112.3, 120.5, 128.1, 128.4, 128.5, 129.0 (C tert., arom.), 134.7, 145.1 (C quart., arom.), 153.1 (C-2, C=O), 162.3, 164.7 (C=O)

$\text{C}_{17}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_5$ [326.31]

Ber. [%] C 62.58 H 4.32; N 8.59

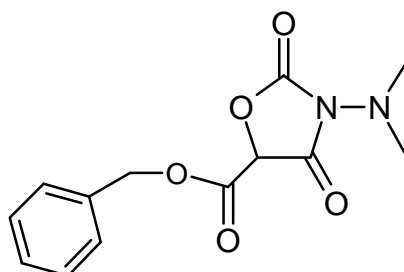
Gef. [%] C 62.43 H 4.34 N 8.56

Benzyl 2,4-dioxo-3-(piperidino)-oxazolidin-5-carboxylat (10e)

Aus 3.03 g (10 mmol) Dibenzyltartronat (**2c**), 1.81 g (11 mmol) CDT und 1.0 g (10 mmol) N-Aminopiperidin nach AAV 6

Ausbeute: (57%), farblose Kristalle
 Schmp.: 91 °C, (Diethylether / n-Hexan)
 IR (KBr): 1825, 1761, 1734 cm⁻¹ (C=O)
¹H-NMR: (CDCl₃), δ (ppm) = 1.46 (dt, *J* = 6.1/5.6 Hz, 2H, CH₂), 1.73 (dt, *J* = 6.1/5.6 Hz, 4H, 2 CH₂), 3.19 (t, *J* = 5.6 Hz, 4H, CH₂NCH₂), 5.18 (s, 1H, CH), 5.26 (d, *J* = 12.2 Hz, 1H, OCH₂Ph), 5.33 (d, *J* = 12.2 Hz, 1H, OCH₂Ph), 7.37 (s, 5H, arom.)
¹³C-NMR: (CDCl₃), δ (ppm) = 22.8, 25.8 (3 CH₂), 52.6 (CH₂NCH₂), 68.9 (OCH₂Ph), 75.1 (CH), 128.4, 128.8, 129.0 (C tert., arom.), 134.0 (C quart., arom.), 152.1 (C-2, C=O), 162.1, 164.1 (C=O)
 C₁₆H₁₈N₂O₅ [318.33]
 Ber. [%] C 60.37 H 5.70 N 8.80
 Gef. [%] C 60.10 H 5.68 N 8.77

Benzyl 3-dimethylamino-2,4-dioxo-oxazolidin-5-carboxylat (10f)



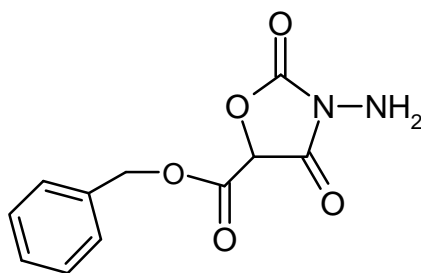
Aus 3.03 g (10 mmol) Dibenzyltartronat (**2c**), 1.81 g (11 mmol) CDT und 0.6 g (10 mmol) N,N'-Dimethylhydrazin nach AAV 6

Ausbeute: (48%), farblose Kristalle
 Schmp.: 93 °C, (Diethylether / n-Hexan)
 IR (KBr): 1825, 1782, 1753 cm⁻¹ (C=O)
¹H-NMR: (DMSO-d₆), δ (ppm) = 2.77 (s, 6H, (CH₃)₂N), 5.28 (s, 2H, OCH₂Ph), 5.72 (s, 1H, CH), 7.34-7.41 (m, 5H, arom.)
¹³C-NMR: (DMSO-d₆), δ (ppm) = 43.1 (N(CH₃)₂), 67.5 (OCH₂Ph), 75.1

(CH), 127.9, 128.3, 128.4 (C tert., arom.), 134.9 (C quart., arom.), 152.2 (C-2, C=O), 162.2, 164.1 (C=O)

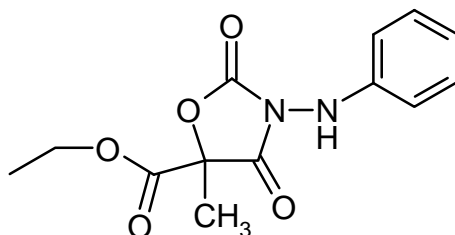
$C_{13}H_{14}N_2O_5$	[278.26]		
Ber. [%]	C 56.11	H 5.07	N 10.07
Gef. [%]	C 55.90	H 5.04	N 10.02

Benzyl 3-amino-2,4-dioxo-oxazolidin-5-carboxylat (10g)



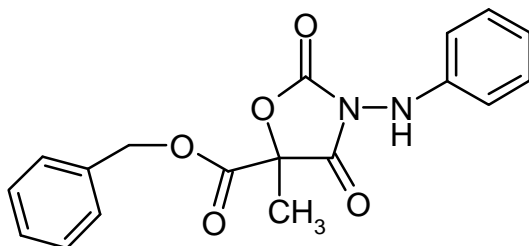
Aus 3.03 g (10 mmol) Dibenzyltartronat (**2c**), 1.81 g (11 mmol) CDT und 0.5 g (10 mmol) Hydrazinhydrat nach AAV 6

Ausbeute:	(58%), farblose Kristalle		
Schmp.:	103 °C, (Diethylether / n-Hexan)		
IR (KBr):	3348, 3263 cm^{-1} (NH_2), 1820, 1739 cm^{-1} (C=O)		
1H -NMR:	(DMSO- d_6), δ (ppm) = 5.17 (s, 2H, NH_2), 5.25 (d, J = 12,2 Hz, 1H, OCH_2Ph), 5.30 (d, J = 12,2 Hz, 1H, OCH_2Ph), 5.87 (s, 1H, CH), 7.34-7.41 (m, 5H, arom.)		
^{13}C -NMR:	(DMSO- d_6), δ (ppm) = 67.6 (OCH_2Ph), 75.3 (CH), 127.9, 128.3, 128.4 (C tert., arom.), 134.8 (C quart., arom.), 154.3 (C-2, C=O), 162.5, 165.1 (C=O)		
$C_{11}H_{10}N_2O_5$	[250.21]		
Ber. [%]	C 52.80	H 4.03	N 11.20
Gef. [%]	C 52.49	H 4.02	N 11.27

Ethyl 5-methyl-2,4-dioxo-3-phenylamino-oxazolidin-5-carboxylat (10h)

Aus 1.90 g (10 mmol) Diethylmethyltartronat (**2d**), 1.81 g (11 mmol) CDT und 1.08 g (10 mmol) Phenylhydrazin nach AAV 6

Ausbeute:	(61%), farblose Kristalle		
Schmp.:	99 °C, (Diethylether / n-Hexan)		
IR (KBr):	3306 cm ⁻¹ (NH), 1836, 1767, 1739 cm ⁻¹ (C=O)		
¹ H-NMR:	(DMSO-d ₆), δ (ppm) = 1.26 (t, <i>J</i> = 7,1 Hz, 3H, CH ₂ CH ₃), 1.86 (s, 3H, CH ₃), 4.26-4.38 (m, 2H, CH ₂ CH ₃), 6.75-7.26 (m, 5H, arom.), 8.77 (s, 1H, NH)		
¹³ C-NMR:	(DMSO-d ₆), δ (ppm) = 13.6 (CH ₃), 18.1 (C-5, CH ₃), 63.5 (OCH ₂), 82.8 (C-5), 112.2, 120.7, 129.1 (C tert., arom.), 145.2 (C quart., arom.), 152.6 (C-2, C=O), 164.4, 168.2 (C=O)		
C ₁₃ H ₁₄ N ₂ O ₅	[278.26]		
Ber. [%]	C 56.11	H 5.07	N 10.07
Gef. [%]	C 56.02	H 5.10	N 10.03

Benzyl 5-methyl-2,4-dioxo-3-phenylamino-oxazolidin-5-carboxylat (10i)

Aus 3.14 g (10 mmol) Dibenzylmethyltartronat (**2d**), 1.81 g (11 mmol) CDT und 1.08 g (10 mmol) Phenylhydrazin nach AAV 6

Ausbeute: (63%), farblose Kristalle

Schmp.: 109 °C, (Diethylether / n-Hexan)

IR (KBr): 3295 cm⁻¹ (NH), 1836, 1768, 1739 cm⁻¹ (C=O)

¹H-NMR: (DMSO-d₆), δ (ppm) = 1.89 (s, 3H, CH₃), 5.33 (d, *J* = 12.2 Hz, 1H, OCH₂Ph), 5.36 (d, *J* = 12.2 Hz, 1H, OCH₂Ph), 6.65-7.11 (m, 5H, arom.), 7.36-7.44 (m, 5H, arom.), 8.71 (s, 1H, NH)

¹³C-NMR: (DMSO-d₆), δ (ppm) = 18.3 (C-5, CH₃), 68.5 (OCH₂Ph), 82.8 (C quart.), 112.2, 120.5, 128.3, 128.6, 129.0 (C tert., arom.) 134.5, 145.1 (C quart., arom.), 152.5 (C-2, C=O), 164.3, 168.0 (C=O)

C₁₈H₁₆N₂O₅ [340.34]

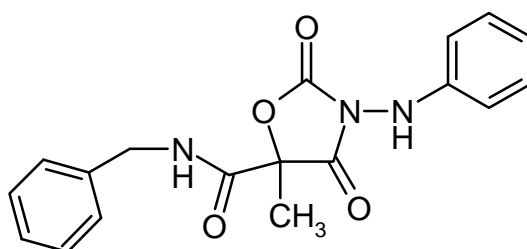
Ber. [%]	C 63.52	H 4.74	N 8.23
Gef. [%]	C 63.55	H 4.79	N 8.23

9.5 Versuche zu Kapitel 2.7

Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Aminolyse und Hydrazinolyse von Ethyl 5-methyl-2,4-dioxo-3-phenylamino-oxazolidin-5-carboxylat (**10h**)

AAV 7: Eine Lösung von 5 mmol **10h** und 5 mmol Benzylamin oder N,N'-Dimethylhydrazin in 5mL Dichlormethan wird bei Umgebungstemperatur über einen Zeitraum von 20 Stunden stengelassen. Nach Entfernung des Lösemittels unter vermindertem Druck wird das verbleibende Öl mit Dichlormethan / Diethylether (8:2) als Elutionsmittel an Kieselgel chromatographiert. Das erhaltene Öl kristallisiert in beiden Fällen aus Dichlormethan / n-Hexan.

N-Benzyl-5-methyl-2,4-dioxo-3-phenylamino-oxazolidin-5-carboxamid (**11**)



Aus 1.39 g (5 mmol) **10h** und 0.54 g (5 mmol) Benzylamin nach AAV 7

Ausbeute: (28%), farblose Kristalle

Schmp.: 149 °C, (Dichlormethan / n-Hexan)

IR (KBr): 3306, 3221 cm⁻¹ (NH), 1819, 1741, 1697 cm⁻¹ (C=O)

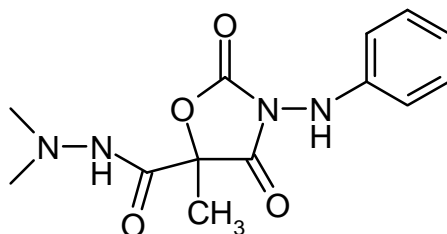
¹H-NMR: (DMSO-d₆), δ (ppm) = 1.84 (s, 3H, CH₃), 4.63 (d, *J* = 15,8 Hz, 1H, NCH₂Ph), 4.69 (d, *J* = 15.8 Hz, 1H, NCH₂Ph). 6.62-7.13 (m, 5H, arom.), 7.24-7.37 (m, 5H, arom.), 7.93 (s, 1H, NNH), 10.46 (s, 1H, NH)

¹³C-NMR: (DMSO-d₆), δ (ppm) = 18.8 (C-5, CH₃), 43.2 (NCH₂Ph), 84.4 (C-5), 112.0, 112.2, 118.9, 127.0, 127.2, 127.7, 128.2, 128.5, 128.6, 129.0 (C tert., arom.), 134.8, 148.4 (C quart., arom.), 153.9 (C-2, C=O), 163.8, 170.3 (C=O)

C₁₈H₁₇N₃O₄ [339.35]

Ber. [%]	C 63.71	H 5.05	N 12.38
Gef. [%]	C 63.31	H 5.08	N 12.33

*N*²-Dimethyl-5-methyl-2,4-dioxo-3-phenylamino-oxazolidin-5-carbohydrazid (**12**)



Aus 1.39 g (5 mmol) **10h** und 0.3 g (5 mmol) N,N'-Dimethylhydrazin nach AAV 7

Ausbeute: (24%), farblose Kristalle

Schmp.: 179 °C, (Dichlormethan / n-Hexan)

IR (KBr): 3370, 3177 cm⁻¹ (NH), 1830, 1755, 1681 cm⁻¹ (C=O)

¹H-NMR: (DMSO-d₆), δ (ppm) =) 1.80 (s, 3H, CH₃), 2.81 (s, 6H, (CH₃)₂N), 6.65-7.20 (m, 5H, arom.), 7.93 (s, 1H, NNH), 10.44 (s, 1H, CONH)

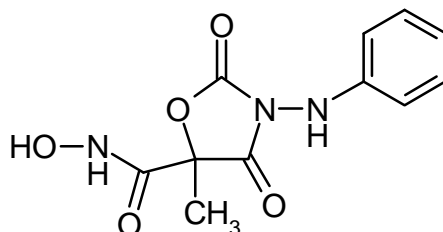
¹³C-NMR: (DMSO-d₆), δ (ppm) = 18.6 (C-5, CH₃), 43.3 (N(CH₃)₂),

	82.6 (C-5), 112.1, 118.9, 128.6 (C tert., arom.), 148.5 (C quart., arom.), 151.6 (C-2, C=O), 163.7, 168.6 (C=O)
$C_{13}H_{16}N_4O_4$	[292.30]
Ber. [%]	C 53.42 H 5.52 N 19.17
Gef. [%]	C 53.42 H 5.58 N 18.73

Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Hydroxylaminolyse von Ethyl 5-methyl-2,4-dioxo-3-phenylamino-oxazolidin-5-carboxylat (**10h**)

AAV 8: 557 mg (2 mmol) **10h** und 153 mg (2.2 mmol) Hydroxylaminhydrochlorid werden in wasserfreiem Ethanol gelöst und tropfenweise mit einer frisch bereiteten Natriumethylatlösung (4 mmol Na in 10 mL Ethanol) versetzt. Nach 24 Stunden wird der Reaktionsansatz mit Salzsäure auf pH 3 eingestellt und mit Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet, unter vermindertem Druck eingeeengt und das verbleibende Öl aus Dichlormethan kristallisiert.

*5-Methyl-2,4-dioxo-3-phenylamino-oxazolidin-5-carbohydroxamsäure (**13**)*



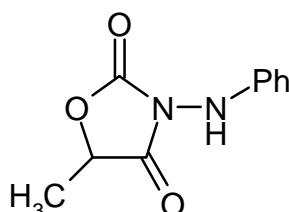
Ausbeute:	(38%), farblose Kristalle
Schmp.:	161 °C, (Dichlormethan)
IR (KBr):	3324 cm^{-1} (OH), 3262 cm^{-1} (NH), 1836, 1754, 1699 cm^{-1} (C=O)
1H -NMR:	(DMSO- d_6), δ (ppm) = 1.84 (s, 3H, CH ₃), 6.66-7.17 (m, 5H, arom.), 7.93 (s, 1H, NNH), 10.47 (s, 1H, NH), 11.60 (s, 1H, OH)
^{13}C -NMR:	(DMSO- d_6), δ (ppm) = 18.8 (C-5, CH ₃), 82.5 (C-5), 112.1, 118.9, 128.7 (C tert., arom.), 148.4 (C quart., arom.), 151.4 (C-2, C=O), 163.6, 165.9 (C=O)
$C_{11}H_{11}N_3O_5$	[265.22]

Ber. [%]	C 49.81	H 4.18	N 15.84
Gef. [%]	C 49.40	H 4.15;	N 15.76

Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Hydrolyse von Ethyl 5-methyl-2,4-dioxo-3-phenylamino-oxazolidin-5-carboxylat (**10h**)

AAV 9: Eine Lösung von **10h** 835 mg (3 mmol) in 10 mL Ethanol wird über einen Zeitraum von einer Stunde tropfenweise mit 10 mL frisch hergestellter ethanolischer Kaliumhydroxidlösung (168 mg, 3 mmol KOH) versetzt. Nach 24 Stunden wird die Lösung mit Salzsäure unter Eiskühlung auf pH 1 eingestellt und mit Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet und konzentriert. Anschließend wird das verbleibende Öl mit Dichlormethan / Diethylether (9:1) chromatographiert und der erhaltene Rückstand aus Diethylether / n-Hexan kristallisiert.

*5-Methyl-3-phenylamino-oxazolidin-2,4-dion (**17**)*



Ausbeute:	(65%), farblose Kristalle		
Schmp.:	109 °C, (Diethylether / n-Hexan)		
IR (KBr):	3305, cm ⁻¹ (NH), 1825, 1752, cm ⁻¹ (C=O)		
¹ H-NMR:	(DMSO-d ₆), δ (ppm) = 1.56 (d, J = 7,1 Hz, 3H, CH ₃), 5.34 (q, J = 7.1 Hz 1H, CH) 6.77-7.23 (m, 5H, aromat.), 8.57 (s, 1H, NH)		
¹³ C-NMR:	(DMSO-d ₆), δ (ppm) = 16.0 (C-5, CH ₃), 75.1 (CH), 112.3, 120.2, 129.0 (C tert., aromat.), 145.5 (C quart., aromat.), 153.8 (C-2, C=O), 172,1 (C-4, C=O)		
C ₁₀ H ₁₀ N ₂ O ₃	[206.20]		
Ber. [%]	C 58.25	H 4.89	N13.59
Gef. [%]	C 58.13	H 5.01	N 13.43

Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Hydrogenolyse von Benzyl 5-methyl-2,4-dioxo-3-phenylamino-oxazolidin-5-carboxylat (**10i**)

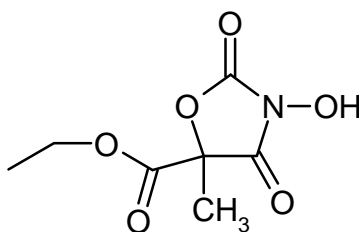
AAV 10.1: Zur Hydrogenolyse wird eine Lösung von **10i** 417 mg (1.5 mmol) in Tetrahydrofuran mit katalytischen Mengen 10% Pd / C versetzt und nach Zufuhr von Wasserstoff eine Stunde bei Umgebungstemperatur geschüttelt.

Anschließend wird der Katalysator abfiltriert und das Lösemittel bei einer Badtemperatur von 25°C unter vermindertem Druck entfernt. 5-Methyl-3-phenylamino-1,3-oxazolidin-2,4-dion (**17**) kristallisiert beim Anreiben in 85%iger Ausbeute.

Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Synthese von Ethyl 3-hydroxy-5-methyl-2,4-dioxo-oxazolidin-5-carboxylat (**18**)

AAV 10.2: Zur Hydrogenolyse wird eine Lösung von **9e** 417 mg (1.5 mmol) in Tetrahydrofuran mit katalytischen Mengen 10% Pd / C versetzt und nach Zufuhr von Wasserstoff 1.5 Stunden bei Umgebungstemperatur geschüttelt. Anschließend wird der Katalysator abfiltriert, das Lösungsmittel bei einer Badtemperatur von 25°C unter vermindertem Druck entfernt und das verbleibende Öl aus Diethylether / n-Hexan kristallisiert.

*Ethyl 3-hydroxy-5-methyl-2,4-dioxo-oxazolidin-5-carboxylat (**18**)*



Ausbeute: (91%), farblose Kristalle
 Schmp.: 91 °C, (Dichlormethan / n-Hexan)
 IR (KBr): 3216 cm⁻¹ (OH), 1837, 1770, 1707 cm⁻¹ (C=O)
¹H-NMR: (DMSO-d₆), δ (ppm) = 1.21 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H, CH₂CH₃), 1.77 (s, 3H, CH₃), 4.26 (q, 2H, *J* = 7.1 Hz, CH₂CH₃), 11.67 (s, 1H, OH)

$^{13}\text{C-NMR}$:	(DMSO- d_6), δ (ppm) = 13.6 (CH_3), 18.3 (C-5, CH_3), 63.2 (OCH_2), 81.9 (C-5), 151.4 (C-2, C=O), 164.5, 165.0 (C=O)		
$\text{C}_7\text{H}_9\text{NO}_6$	[203.15]		
Ber. [%]	C 41.39	H 4.47	N 6.89
Gef. [%]	C 41.38	H 4.48	N 6.89

9.6 Versuche zu Kapitel 3.3

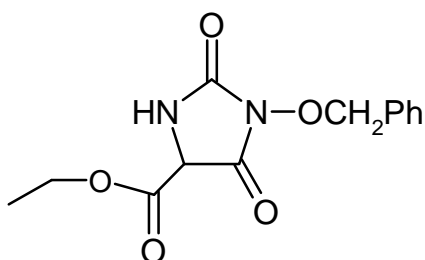
Allgemeine Arbeitsvorschriften zur Synthese der Ethyl 3-aralkoxy-2,4-dioxo-imidazolidin-5-carboxylate (**23a-g**) und von Ethyl 3-phenylamino-2,4-dioxo-imidazolidin-5-carboxylat (**24**)

AAV 11: 1.78 g (11 mmol) 1,1'-Carbonyldiimidazol werden portionsweise in eine rührende Lösung von 2.12 g (10 mmol) Aminomalonsäurediethylesterhydrochlorid (**19**) in 20 mL wasserfreiem Tetrahydrofuran eingetragen. Nach neunzig Minuten wird der Reaktionsansatz tropfenweise mit dem entsprechendem Hydroxylamin (10 mmol) oder Phenylhydrazin (10 mmol) versetzt. Anschließend wird nach weiteren zwei Stunden ein Tropfen Triethylamin hinzugefügt. Nach insgesamt dreißigstündigem Erhitzen unter Rückfluß wird die Reaktionslösung eingeengt und das erhaltene Rohöl in Dichlormethan aufgenommen. Die organische Phase wird mit 0.1 M- Salzsäure von Imidazol befreit, über Magnesiumsulfat getrocknet und unter vermindertem Druck erneut eingeengt. Der verbleibende Rückstand wird an Kieselgel mit Dichlormethan / Diethylether (9:1) (**23a-g**) oder Dichlormethan / Diethylether (8:2) (**24**) als Elutionsmittel chromatographiert und aus Diethylether / n-Hexan zur Kristallisation gebracht.

AAV 12 : Eine eisgekühlte Suspension von 1.78 g (11 mmol) 1,1'-Carbonyldiimidazol (11 mmol) in 25 mL wasserfreiem Dichlormethan wird unter Rühren tropfenweise (langsam) mit einer Lösung des entsprechenden Hydroxylamins (**5a-c**) (10 mmol) oder Phenylhydrazin (10 mmol) in 10 mL wasserfreiem Dichlormethan versetzt. Nach 25 min werden 2.12 g (10 mmol) Aminomalonsäurediethylesterhydrochlorid (**19**) in die entstandene Lösung eingetragen. Anschließend wird der Ansatz auf 30°C erwärmt und nach weiteren zwei Stunden mit einem Tropfen Triethylamin versetzt. Nach insgesamt dreißigstündigem Erhitzen unter Rückfluß wird die Reaktionslösung

eingengt und das erhaltene Rohöl in Dichlormethan aufgenommen. Die organische Phase wird mit 0.1 M Salzsäure von Imidazol befreit, über Magnesiumsulfat getrocknet und unter vermindertem Druck erneut eingengt. Das verbleibende Rohöl wird an Kieselgel mit Dichlormethan / Diethylether (9:1) (**23a-g**) oder Dichlormethan / Diethylether (8:2) (**24**) als Elutionsmittel chromatografiert und aus Diethylether / n-Hexan zur Kristallisation gebracht.

Ethyl 3-benzyloxy-2,4-dioxo-imidazolidin-5-carboxylat (23a)



Aus 2.12 g (10 mmol) Aminomalonsäurediethylesterhydrochlorid (**19**) 1.78 g (11 mmol) CDI und 1.23 g (10 mmol) O-Benzylhydroxylamin (**5a**) nach AAV 12

Ausbeute: (59%), farblose Kristalle

Schmp.: 101 °C, (Diethylether / n-Hexan)

IR (KBr): 3255 cm⁻¹ (NH), 1784, 1740 cm⁻¹ (C=O)

¹H-NMR: (DMSO-d₆), δ (ppm) = 1.21 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H, CH₂CH₃), 4.19 (q, 2H, *J* = 7.1 Hz CH₂CH₃), 4.94 (s, 1H, CH), 5.07 (s, 2H, NOCH₂), 7.23-7.25 (m, 5H, arom.), 8.84 (s, 1H, NH)

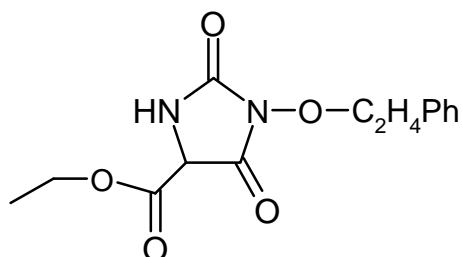
¹³C-NMR: (DMSO-d₆), δ (ppm) = 13.8 (CH₃), 57.2 (CH), 62.1 (OCH₂), 78.6 (NOCH₂), 128.3, 128.8, 130.0, (C tert., arom.), 133.6 (C quart., arom.), 152.4, 161.8, 164.8 (C=O)

C₁₃H₁₄N₂O₅ [278.27]

Ber. [%]	C 56.11	H 5.07	N 10.07
----------	---------	--------	---------

Gef. [%]	C 56.03	H 5.08	N 9.81
----------	---------	--------	--------

Ethyl 3-(2-phenylethoxy)-2,4-dioxo-imidazolidin-5-carboxylat (23b)



Aus 2.12 g (10 mmol) Aminomalonsäurediethylesterhydrochlorid (**19**), 1.78 g (11 mmol) CDI und 1.37 g (10 mmol) O-(2-Phenylethyl)hydroxylamin (**5c**) nach AAV 12

Ausbeute: (53%), farblose Kristalle

Schmp.: 57°C, (Diethylether / n-Hexan)

IR (KBr): 3248 cm⁻¹ (NH), 1799, 1753, 1734 cm⁻¹ (C=O)

¹H-NMR: (DMSO-d₆), δ (ppm) = 1.22 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H, CH₂CH₃), 2.96 (t, 2H, CH₂), 4.18-4.25 (m, 4H, 2 OCH₂), 4.95 (s, 1H, CH), 7.19-7.31 (m, 5H, arom.), 8.87 (s, 1H, NH)

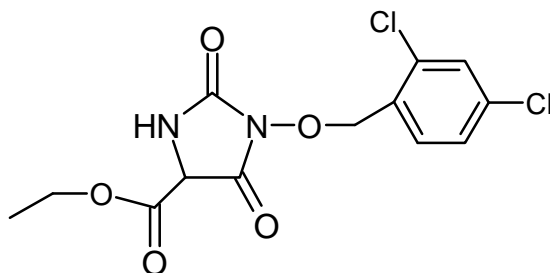
¹³C-NMR: (DMSO-d₆), δ (ppm) = 13.8 (CH₃), 33.6 (CH₂), 57.4 (CH), 62.2 (OCH₂), 77.2 (NOCH₂), 126.3, 128.3, 128.7, (C tert., arom.), 137.2 (C quart., arom.), 152.4, 162.0, 165.0 (C=O)

C₁₄H₁₆N₂O₅ [292.29]

Ber. [%]	C 57.53	H 5.52	N 9.58
----------	---------	--------	--------

Gef. [%]	C 57.45	H 5.57	N 9.46
----------	---------	--------	--------

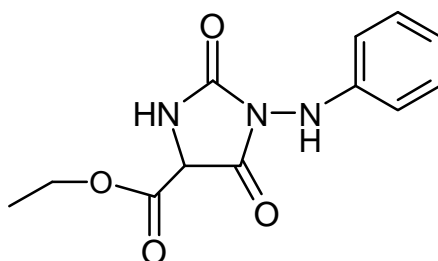
Ethyl 3-(2,4-dichlorbenzyloxy)-2,4-dioxo-imidazolidin-5-carboxylat (23c)



Aus 2.12 g (10 mmol) Aminomalonsäurediethylesterhydrochlorid (**19**), 1.78 g (11 mmol) CDI und 1.92 g (10 mmol) O-(2,4-Dichlorbenzyloxy)hydroxylamin (**5b**) nach AAV 12

Ausbeute: (53%), farblose Kristalle
 Schmp.: 99 °C, (Diethylether / n-Hexan)
 IR (KBr): 3246 cm⁻¹ (NH), 1794, 1748, 1734 cm⁻¹ (C=O)
¹H-NMR: (DMSO-d₆), δ (ppm) = 1.20 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H, CH₂CH₃), 4.18 (q, 2H, *J* = 7.1 Hz CH₂CH₃), 4.93 (s, 1H, CH), 5.14 (s, 2H, NOCH₂), (7.44-7.67 (m, 3H, arom.), 8.85 (s, 1H, NH)
¹³C-NMR: (DMSO-d₆), δ (ppm) = 13.8 (CH₃), 57.3 (CH), 62.1 (OCH₂), 74.5 (NOCH₂), 127.4, 128.9, 133.7 (C tert., arom.), 130.7, 134.7, 135.2 (C quart., arom.), 152.2, 161.7, 164.7 (C=O)
 C₁₃H₁₂Cl₂N₂O₅ [347.16]
 Ber. [%] C 44.98 H 3.48 N 8.07 Cl 20.43
 Gef. [%] C 44.71 H 3.51 N 7.99 Cl 20.39

Ethyl 3-phenylamino-2,4-dioxo-imidazolidin-5-carboxylat (24)



Aus 2.12 g (10 mmol) Aminomalonsäurediethylesterhydrochlorid (**19**), 1.78 g (11 mmol) CDI und 1.08 g (10 mmol) Phenylhydrazin nach AAV 12

Ausbeute: (19%), farblose Kristalle
 Schmp.: 192 °C, (Diethylether / n-Hexan)
 IR (KBr): 3422, 3342 cm⁻¹ (NH), 1801, 1739 cm⁻¹ (C=O)
¹H-NMR: (DMSO-d₆), δ (ppm) = 1.25 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H, CH₂CH₃), 4.19-4.31 (m, 2H, *J* = 7.1 Hz CH₂CH₃), 5.13 (s, 1H, CH), 6.63-7.20 (m, 5H, arom.), 8.52 (s, 1H, NH), 8.89 (s, 1H, NH)

^{13}C -NMR: (DMSO- d_6), δ (ppm) = 13.8 (CH_3), 58.4 (CH), 62.2 (OCH_2), 111.0, 111.2, 119.4 (C tert., arom.), 146.2 (C quart., arom.), 154.8, 165.6, 166.0 ($\text{C}=\text{O}$)

$\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{N}_3\text{O}_4$ [263.25]

Ber. [%] C 54.75 H 4.98 N 15.96

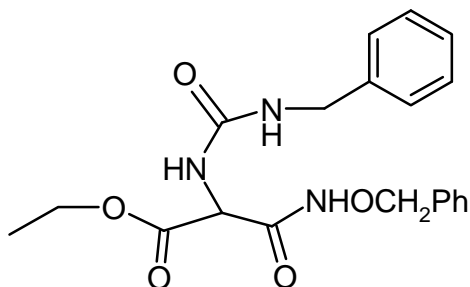
Gef. [%] C 54.69 H 5.08 N 15.94

9.7 Versuche zu Kapitel 3.4

Allgemeine Arbeitsvorschrift Benzylaminolyse von Ethyl 3-benzyloxy-2,4-dioxo-imidazolidin-5-carboxylat (**23a**)

AAV 13: Eine Lösung von **23a** 1.39 g (5 mmol) und 535 mg (5 mmol) Benzylamin in 5 mL Dichlormethan wird bei Raumtemperatur über einen Zeitraum von 20 Stunden stehengelassen. Nach Entfernung des Lösemittels unter vermindertem Druck kristallisiert das verbleibende Öl aus Ethylacetat im Kühlschrank.

*Ethyl 2-[(benzylamino)carbonylamino]-2-[N-(benzyloxy)carbamoyl]acetat (**29**)*



Ausbeute: (42%), farblose Kristalle

Schmp.: 115 °C, (Ethylacetat)

IR (KBr): 3324, 3176 cm^{-1} (NH), 1750, 1664, 1639 cm^{-1} ($\text{C}=\text{O}$)

^1H -NMR: (DMSO- d_6), δ (ppm) = 1.17 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H, CH_2CH_3), 4.17 (q, 2H, $J = 7.1$ Hz CH_2CH_3), 4.27 (d, $J = 15.3$ Hz, 1H, NCH_2Ph), 4.32 (d, $J = 15.3$ Hz, 1H, NCH_2Ph), 4.77 (s, 2H, NOCH_2), 4.97 (s, 1H, CH), 7.23-7.41 (m, 10H, arom.), 9.01 (s, 1H, NH), 9.61 (s, 1H, NH)

^{13}C -NMR: (DMSO- d_6), δ (ppm) = 13.8 (CH_3), 42.2 (NCH_2Ph), 56.4 (CH), 61.4 (OCH_2), 77.6 (NOCH_2), 126.1, 126.9, 128.0, 128.2, 128.3, 128.7 (C tert., aromat.), 135.7, 138.6 (C quart., aromat.), 158.3, 165.2, 167.8 (C=O)

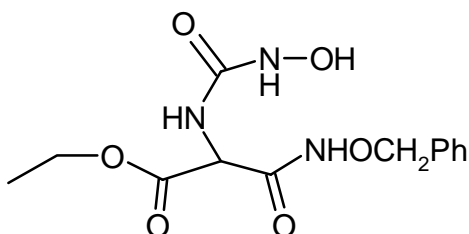
$\text{C}_{20}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}_5$ [385.42]

Ber. [%] C 62.33 H 6.01 N 10.90

Gef. [%] C 62.42 H 5.96 N 10.87

Die Synthese von **28** erfolgte aus 5 mmol Ethyl 3-benzyloxy-2,4-dioxoimidazolidin-5-carboxylat (**23a**) nach AAV 8

*Ethyl 2-[(hydroxyamino)carbonylamino]-2-[N-(benzyloxy)carbamoyl]acetat (**28**)*



Aus 1.39 g (5 mmol) **23a** und 347 mg (5 mmol) Hydroxylaminhydrochlorid nach AAV 8

Ausbeute: (46%), farblose Kristalle

Schmp.: 118 °C, (Dichlormethan)

IR (KBr): 3460, 3211 cm^{-1} (NH, OH), 1752, 1637 cm^{-1} (C=O)

^1H -NMR: (DMSO- d_6), δ (ppm) = 1.19 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H, CH_2CH_3), 4.08-4.21 (q, 2H, CH_2CH_3), 4.77 (s, 2H, NOCH_2), 4.81 (s, 1H, CH), 6.67 (s, 1H, NH) 7.35-7.41 (m, 5H, aromat.), 9.28 (s, 1H, OH), 9.60 (s, 1H, NH)

^{13}C -NMR: (DMSO- d_6), δ (ppm) = 13.9 (CH_3), 54.2 (CH), 61.5 (OCH_2), 77.5 (NOCH_2), 128.2, 128.3, 128.7 (C tert., aromat.), 135.7 (C quart., aromat.), 158.2, 162.0, 167.7 (C=O)

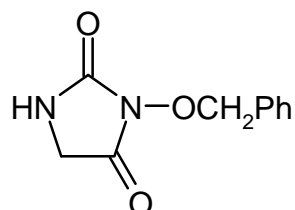
$\text{C}_{13}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_6$ [311.29]

Ber. [%] C 50.16 H 5.50 N 13.50

Gef. [%] C 50.31 H 5.55 N 13.36

Die Synthese von 3-Benzoyloxy-imidazolidin-2,4-dion (31) aus 5 mmol Ethyl 3-benzoyloxy-2,4-dioxo-imidazolidin-5-carboxylat (23a) erfolgte nach AAV 9

3-Benzoyloxy-imidazolidin-2,4-dion (31)



Aus 835 mg 3 mmol **23a** und 168 mg 3 mmol KOH nach AAV 9

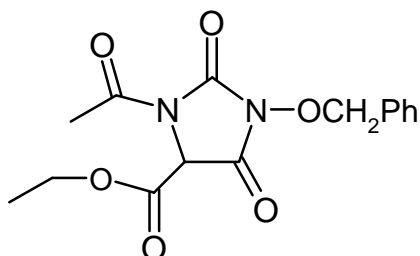
Ausbeute: (51%), farblose Kristalle
 Schmp.: 116 °C, (Diethylether / n-Hexan)
 IR (KBr): 3247 cm⁻¹ (NH), 1769, 1725, cm⁻¹ (C=O)
¹H-NMR: (DMSO-d₆), δ (ppm) = 3.90 (s, 2H, CH₂), 5.03 (s, 2H, NOCH₂) 7.40-7.48 (m, 5H, arom.), 8.20 (s, 1H, NH)
¹³C-NMR: (DMSO-d₆), δ (ppm) = 43.7 (CH₂), 78.5 (NOCH₂), 128.3, 128.6, 129.3 (C tert., arom.), 134.0 (C quart., arom.), 153.4, 166.2 (C=O)
 C₁₀H₁₀N₂O₃ [206.21]
 Ber. [%] C 58.25 H 4.89 N 13.59
 Gef. [%] C 58.20 H 4.93 N 13.66

Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Synthese von Ethyl 1-acetyl-3-benzoyloxy-2,4-dioxo-imidazolidin-5-carboxylat (34)

AAV 14: Eine eisgekühlte Lösung von 835 mg (3 mmol) Ethyl 3-benzoyloxy-2,4-dioxo-imidazolidin-5-carboxylat (**23a**) und 3 mmol Triethylamin in 5 mL wasserfreiem Dichlormethan wird unter Rühren tropfenweise mit 235 mg (3 mmol) Acetylchlorid in 3 mL wasserfreiem Dichlormethan versetzt. Die Lösung wird 60 min bei Umgebungstemperatur gerührt, eingedampft und das erhaltene Rohöl mit Dichlormethan als Elutionsmittel chromatographiert. Das

nach der chromatographischen Trennung verbleibende Öl kristallisiert anschließend aus Diethylether / n-Hexan.

Ethyl 1-acetyl-3-benzyloxy-2,4-dioxo-imidazolidin-5-carboxylat (34)



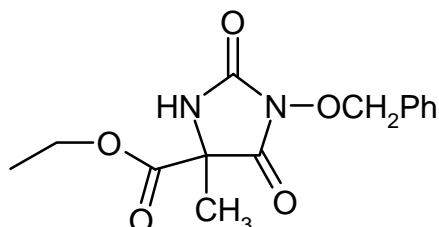
Ausbeute:	(52%), farblose Kristalle		
Schmp.:	51 °C, (Diethylether / n-Hexan)		
IR (KBr):	1814, 1756, 1740 cm ⁻¹ , 1718 (C=O)		
¹ H-NMR:	(DMSO-d ₆), δ (ppm) = 1.29 (t, <i>J</i> = 7.1 Hz, 3H, CH ₂ CH ₃), 2.18 (s, 3H, CH ₃), 4.31 (q, 2H, <i>J</i> = 7,1 Hz CH ₂ CH ₃), 4.92 (s, 1H, CH), 5.11 (s, 2H, NOCH ₂), 7.36-7.48 (m, 5H, arom.),		
¹³ C-NMR:	(DMSO-d ₆), δ (ppm) = 13.9 (CH ₃), 24.1 (CH ₃), 58.8 (CH), 63.6 (OCH ₂), 79.9 (NOCH ₂), 128.7, 128.8, 130.2 (C tert., arom.), 133.1 (C quart., arom.), 149.3, 159.1, 162.6, 167.6 (C=O)		
C ₁₅ H ₁₆ N ₂ O ₆	[320.30]		
Ber. [%]	C 56.25	H 5.03	N 8.75
Gef. [%]	C 56.26	H 4.97	N 8.80

Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Synthese von Ethyl 3-benzyloxy-5-methyl-2,4-dioxo-imidazolidin-5-carboxylat (**36**)

AAV 15: Zu einer Lösung von 2.78 g (10 mmol) Ethyl 3-benzyloxy-2,4-dioxo-imidazolidin-5-carboxylat (**23a**) in 5 mL wasserfreiem Tetrahydrofuran wird bei -30°C 423 mg (10 mmol) Natriumhydrid als 60%ige Suspension in Weißöl gegeben. Die entstandene Suspension wird anschließend 20 min bei Umgebungstemperatur gerührt und nachfolgend mit 1.42 g (10 mmol) Iodmethan in 3 mL Tetrahydrofuran versetzt. Nach 2 Stunden wird der Ansatz mit Wasser verdünnt und mit Diethylether extrahiert. Die vereinigten, getrockneten und eingedampften Diethyletherextrakte werden zweimal an

Kieselgel mit Dichlormethan / Diethylether (9:1) als Elutionsmittel chromatographiert. Das verbleibende Öl kristallisiert aus Diethylether / n-Hexan.

Ethyl 3-benzyloxy-5-methyl-2,4-dioxo-imidazolidin-5-carboxylat (36)



Ausbeute: (37%), farblose Kristalle

Schmp.: 87 °C, (Diethylether / n-Hexan)

IR (KBr): 3284 cm⁻¹ (NH), 1735, 1717 cm⁻¹ (C=O)

¹H-NMR: (DMSO-d₆), δ (ppm) = 1.16 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H, CH₂CH₃), 1.47 (s, 1H, CH₃), 4.21 (q, 2H, *J* = 7,1 Hz CH₂CH₃), 5.13 (NOCH₂), 7.39-7.46 (m, 5H, arom.), 9.00 (s, 1H, NH)

¹³C-NMR: (DMSO-d₆), δ (ppm) = 13.7 (CH₃), 19.5 (CH₃), 62.1 (OCH₂), 78.4 (NOCH₂), 128.3, 128.7, 129.7, (C tert., arom.), 133.6 (C quart., arom.), 151.7, 165.4, 166.8 (C=O)

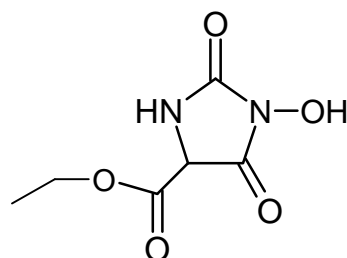
C₁₅H₁₆N₂O₆ [292.29]

Ber. [%] C 57.53 H 5.51 N 9.58

Gef. [%] C 57.44 H 5.41 N 9.66

Die Synthese von Ethyl 3-hydroxy-2,4-dioxo-imidazolidin-5-carboxylat (38) erfolgte aus 835 mg (3 mmol) 23a und H₂ / Pd-C nach AAV 10.2

Ethyl 3-hydroxy-2,4-dioxo-imidazolidin-5-carboxylat (38)



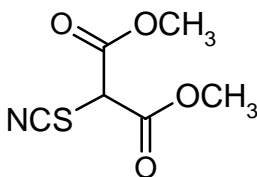
Ausbeute:	(85%), farblose Kristalle		
Schmp.:	136 °C, (Diethylether / n-Hexan)		
IR (KBr):	3246 cm ⁻¹ (OH), 1774, 1743 cm ⁻¹ (C=O)		
¹ H-NMR:	DMSO-d ₆ , δ (ppm) = 1.21 (t, <i>J</i> = 7.1 Hz, 3H, CH ₂ CH ₃), 4.17 (q, 2H, <i>J</i> = 7.1 Hz CH ₂ CH ₃), 4.95 (s, 1H, CH), 8.68 (s, 1H, NH), 10.75 (s, 1H, OH)		
¹³ C-NMR:	(DMSO-d ₆), δ (ppm) = 13.8 (CH ₃), 57.3 (CH), 62.3 (OCH ₂), 154.0, 162.7, 165.4 (C=O)		
C ₆ H ₈ N ₂ O ₅	[188.14]		
Ber. [%]	C 38.35	H 4.28	N 14.89
Gef. [%]	C 38.51	H 4.21	N 14.81

9.8 Versuche zu Kapitel 5.3

Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Synthese der Thiocyanatomalonnate (42a-c) in Anlehnung an Literatur⁷⁸

AAV 16: In eine Lösung des entsprechenden Chlor- oder Brommalonsäureesters (**39a-c**) (50 mmol) in 100 mL Ethanol werden 9.78 g (100 mmol) Kaliumthiocyanat portionsweise eingetragen. Die Suspension wird eine Stunde rückfließend erhitzt, eingengt und bei Umgebungstemperatur mit 40 mL Wasser versetzt. Nach Extraktion der wäßrigen Phase mit Diethylether werden die vereinigten Auszüge getrocknet, eingedampft und (zweimal) mit Dichlormethan als Elutionsmittel an Kieselgel chromatographiert oder alternativ im Vakuum destilliert. Die Thiocyanatomalonnate (**42a-c**) fallen analysenrein als farblose Öle an.

Dimethylthiocyanotomalonat (42a)

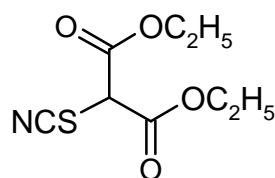


Aus 8.33 g (50 mmol) Chlormmalonsäuredimethylester (**39a**) und 9.78 g (100 mmol) Kaliumthiocyanat nach AAV 16

Ausbeute: (90%), farbloses Öl
 IR (Film): 2162 cm⁻¹ (SCN), 1742 cm⁻¹ (C=O)
¹H-NMR: (DMSO-d₆), δ (ppm) = 3.80 (s, 6H, OCH₃), 5.52 (s, 1H, CH)
¹³C-NMR: (DMSO-d₆), δ (ppm) = 50.7 (CH), 53.9 (OCH₃), 110.2 (SCN), 164.8 (C=O)

C₆H₇NO₄S [189.19]
 Ber. [%] C 38.09 H 3.73 N 7.40 S 16.95
 Gef. [%] C 38.35 H 3.78 N 7.23 S 17.10

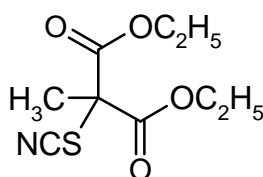
Diethylthiocyanotomalonat (42b)



Aus 9.73 g (50 mmol) Chlormmalonsäurediethylester (**39b**) und 9.78 g (100 mmol) Kaliumthiocyanat nach AAV 16.

Ausbeute: (90%), farbloses Öl
 IR (Film): 2166 cm⁻¹ (SCN), 1739 cm⁻¹ (C=O)
¹H-NMR: (DMSO-d₆), δ (ppm) = 1.23 (t, *J* = 7.1 Hz, 6H, CH₂CH₃), 4.26 (q, 4H, *J* = 7.1 Hz CH₂CH₃), 5.47 (s, 1H, CH)
¹³C-NMR: (DMSO-d₆), δ (ppm) = 13.7 (CH₂CH₃), 50.9 (CH), 63.0 (OCH₂), 110.1 (SCN), 164.3 (C=O)

C₈H₁₁NO₄S [217.25]
 Ber. [%] C 44.23 H 5.10 N 6.45 S 14.76
 Gef. [%] C 44.14 H 5.13 N 6.49 S 14.68

Diethylthiocyanotomethylmalonat (42c)

Aus 11.95 g (50 mmol) Brommethylmalonsäurediethylester (**39c**) und 9.78 g (100 mmol) Kaliumthiocyanat nach AAV 16.

Ausbeute:	(95%), farbloses Öl			
IR (Film)	2152 cm ⁻¹ (SCN), 1739 cm ⁻¹ (C=O)			
¹ H-NMR:	(DMSO-d ₆), δ (ppm) = 1.23 (t, <i>J</i> = 7.1 Hz, 6H, CH ₂ CH ₃), 1.88 (s, 3H, CH ₃) 4.28 (q, 4H, <i>J</i> = 7.1 Hz CH ₂ CH ₃)			
¹³ C-NMR:	(DMSO-d ₆), δ (ppm) = 13.6 (CH ₂ CH ₃), 21.8 (CH ₃), 60.3 (C quart.), 63.5 (OCH ₂), 109.9 (SCN), 166.2 (C=O)			
C ₉ H ₁₃ NO ₄ S	[231.27]			
Ber. [%]	C 46.74	H 5.67	N 6.06	S 13.87
Gef. [%]	C 46.55	H 5.41	N 6.06	S 13.89

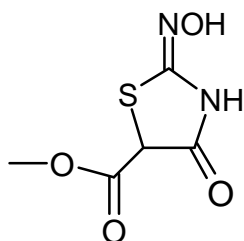
9.9 Versuche zu den Kapitel 5.5

Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Synthese der Alkyl 2-hydroxyimino-4-oxo-thiazolidin-5-carboxylate (**52a-c**) und von Ethyl 5-methyl-2-(N-methylhydroxylamino)-4-oxo-2-thiazolin-5-carboxylat (**54a,c**) in Anlehnung an Literatur⁸⁹

AAV 17: Zu einer Lösung von 20 mmol des entsprechenden Thiocyanatomalonates (**42a-c**) und 1.80 g (22 mmol) Natriumacetat in 25 mL Methanol werden unter Rühren 22 mmol des erwünschten Hydroxylaminhydrochlorids portionsweise hinzugegeben. Nach 24 stündiger Umsetzung bei Umgebungstemperatur wird das Lösemittel unter vermindertem Druck entfernt, der Rückstand in Ethylacetat aufgenommen und mit Kochsalzlösung gewaschen. Die organische Phase wird über Magnesiumsulfat getrocknet und eingedampft. Das verbleibende Öl kristallisiert anschließend entweder direkt (**52c**, **54a**) oder nach säulenchromato-

graphischer Trennung mit Dichlormethan / Diethylether (**52a,b**, **54c**) (7:3) als Elutionsmittel aus Dichlormethan / n-Hexan.

Methyl 2-hydroxyimino-4-oxo-thiazolidin-5-carboxylat (52a)



Aus 3.78 g (20 mmol) Dimethylthiocyanatomalonat (**42a**) und 1.53 g (22 mmol) Hydroxylaminhydrochlorid nach AAV 17

Ausbeute: (30%), farblose Kristalle

Schmp.: 138 °C, (Dichlormethan / n-Hexan)

IR (KBr): 1734, 1697 cm^{-1} (C=O), 1649 cm^{-1} (C=N)

$^1\text{H-NMR}$: (DMSO- d_6), δ (ppm) = 3.72 (s, 3H, OCH₃), 5.03 (s, 1H, CH), 10.60 (s, 1H, NH) 11.79 (s, 1H, OH)

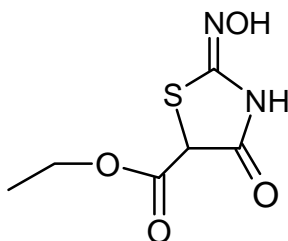
$^{13}\text{C-NMR}$: (DMSO- d_6), δ (ppm) = 49.0 (CH), 53.2 (OCH₃), 148.3 (C=N), 167.2, 168.6 (C=O)

$\text{C}_5\text{H}_6\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$ [190.18]

Ber. [%]	C 31.58	H 3.18	N 14.73	S 16.86
----------	---------	--------	---------	---------

Gef. [%]	C 31.54	H 3.24	N 14.50	S 16.76
----------	---------	--------	---------	---------

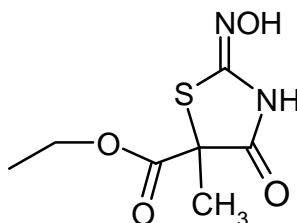
Ethyl 2-hydroxyimino-4-oxo-thiazolidin-5-carboxylat (52b)



Aus 4.35 g (20 mmol) Diethylthiocyanatomalonat (**42b**) und 1.53 g (22 mmol) Hydroxylaminhydrochlorid nach AAV 17

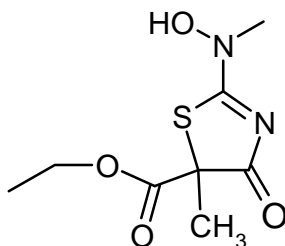
Ausbeute: (32%), farblose Kristalle
 Schmp.: 156 °C, (Dichlormethan / n-Hexan)
 IR (KBr): 1738, 1695 cm⁻¹ (C=O), 1655 cm⁻¹ (C=N)
¹H-NMR: (DMSO-d₆), δ (ppm) = 1.21 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H, CH₂CH₃), 4.18 (q, 2H, *J* = 7.1 Hz CH₂CH₃), 5.00 (s, 1H, CH); 10.60 (s, 1H, NH), 11.77 (s, 1H, OH)
¹³C-NMR: (DMSO-d₆), δ (ppm) = 13.7 (CH₂CH₃), 49.1 (CH), 62.1 (OCH₂), 148.4 (C=N), 166.7, 168.7 (C=O)
 C₆H₈N₂O₄S [204.21]
 Ber. [%] C 35.29 H 3.95 N 13.72 S 15.70
 Gef. [%] C 35.15 H 3.98 N 13.64 S 15.74

Ethyl 2-hydroxyimino-5-methyl-4-oxo-thiazolidin-5-carboxylat (52c)



Aus 4.62 g (20 mmol) Diethylthiocyanotomethylmalonat (**42c**) und 1.53 g (22 mmol) Hydroxylaminhydrochlorid nach AAV 17

Ausbeute: (38%), farblose Kristalle
 Schmp.: 138 °C, (Dichlormethan / n-Hexan)
 IR (KBr): 1728, 1702 cm⁻¹ (C=O), 1655 cm⁻¹ (C=N)
¹H-NMR: (DMSO-d₆), δ (ppm) = 1.18 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H, CH₂CH₃), 1.69 (s, 3H, CH₃), 4.18 (q, 2H, *J* = 7.1 Hz CH₂CH₃), 10.63 (s, 1H, NH), 11.81 (s, 1H, OH)
¹³C-NMR: (DMSO-d₆), δ (ppm) = 13.6 (CH₂CH₃), 21.9 (CH₃), 56.1 (C quart.), 62.2 (OCH₂), 146.7 (C=N), 168.7, 172.0 (C=O)
 C₇H₁₀N₂O₄S [218,23]
 Ber. [%] C 38.53 H 4.62 N 12.84 S 14.69
 Gef. [%] C 38.48 H 4.39 N 12.63 S 14.65

Ethyl 5-methyl-2-(N-methylhydroxylamino)-4-oxo-2-thiazolin-5-carboxylat (54a)

Aus 4.62 g (20 mmol) Diethylthiocyanotomethylmalonat (**42c**) und 1.84 g (22 mmol) N-Methylhydroxylaminhydrochlorid nach AAV 17

Ausbeute: (40%), farblose Kristalle

Schmp.: 105 °C, (Dichlormethan / n-Hexan)

IR (KBr): 175, 1701 cm^{-1} (C=O), 1615 cm^{-1} (C=N)

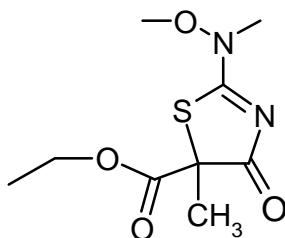
$^1\text{H-NMR}$: (DMSO- d_6), δ (ppm) = 1.15 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H, CH_2CH_3), 1.66 (s, 3H, CH_3), 3.49 (s, 3H, NCH_3), 4.13 (q, 2H, $J = 7.1$ Hz CH_2CH_3), 11.75 (s, 1H, OH)

$^{13}\text{C-NMR}$: (DMSO- d_6), δ (ppm) = 13.7 (CH_2CH_3), 22.2 (CH_3), 40.7 (CH_3N), 61.8 (OCH_2), 64.2 (C quart.), 168.7 (C=N), 178.4, 182.3 (C=O)

$\text{C}_8\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$ [232.26]

Ber. [%]	C 41.37	H 5.21	N 12.06	S 13.81
----------	---------	--------	---------	---------

Gef. [%]	C 41.25	H 5.20	N 12.10	S 13.89
----------	---------	--------	---------	---------

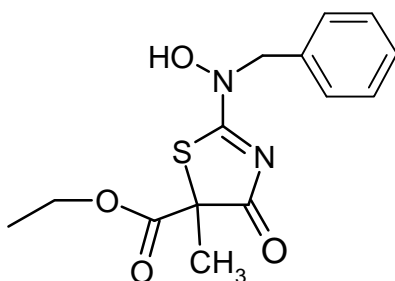
Ethyl 5-methyl-2-(N,O-dimethylhydroxylamino)-4-oxo-2-thiazolin-5-carboxylat (54c)

Aus 4.62 g (20 mmol) Diethylthiocyanotomethylmalonat (**42c**) und 4.3 g (44 mmol) N,O-Dimethylhydroxylaminhydrochlorid durch Erhitzen unter Rückfluß nach AAV 17

Ausbeute:	(6%), farblose Kristalle			
Schmp.:	179 °C, (Dichlormethan / n-Hexan)			
IR (KBr):	1736, 1702 cm ⁻¹ (C=O), 1579 cm ⁻¹ (C=N)			
¹ H-NMR:	(DMSO-d ₆), δ (ppm) = 1.15 (t, <i>J</i> = 7.1 Hz, 3H, CH ₂ CH ₃), 1.69 (s, 3H, CH ₃), 3.52 (s, 3H, NCH ₃), 3.84 (s, 3H, OCH ₃) 4.13 (m, 2H, CH ₂ CH ₃)			
¹³ C-NMR:	(DMSO-d ₆), δ (ppm) = 13.7 (CH ₂ CH ₃), 22.1 (CH ₃), 36.7 (CH ₃ N), 61.9 (OCH ₂), 61.9 (OCH ₃), 64.3 (C quart.), 168.3 (C=N), 179.5, 184.6 (C=O)			
C ₉ H ₁₄ N ₂ O ₄ S	[246.29]			
Ber. [%]	C 43.89	H 5.73	N 11.37	S 13.01
Gef. [%]	C 43.73	H 5.66	N 11.19	S 13.09

AAV 18: Eine Lösung von 2.31 g (10 mmol) Diethylthiocyanotomethylmalonat (**42c**) und 1.23 g (10 mmol) N-Benzylhydroxylamin in 8 mL Dichlormethan wird bei Umgebungstemperatur über einen Zeitraum von 24 Stunden gerührt. Nach Entfernung des Lösemittels unter vermindertem Druck wird der verbleibende Rückstand aus Ethylacetat / n-Hexan kristallisiert.

Ethyl 2-(N-benzylhydroxylamino)-5-methyl-4-oxo-2-thiazolin-5-carboxylat (**54b**)



Ausbeute:	(43%), farblose Kristalle			
Schmp.:	134 °C, (Ethylacetat / n-Hexan)			

IR (KBr):	1742, 1711 cm^{-1} (C=O), 1600 cm^{-1} (C=N)			
$^1\text{H-NMR}$:	(DMSO- d_6), δ (ppm) = 1.16 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H, CH_2CH_3), 1.69 (s, 3H, CH_3), 4.13 (q, 2H, $J = 7.1$ Hz CH_2CH_3), 5.02 (d, $J = 15.3$ Hz, 1H, NCH_2Ph), 5.06 (d, $J = 15.3$ Hz, 1H, NCH_2Ph), 7.32-7.42 (m, 5H, arom.), 11.75 (s, 1H, OH)			
$^{13}\text{C-NMR}$:	(DMSO- d_6), δ (ppm) = 13.7 (CH_2CH_3), 22.1 (CH_3), 56.6 (NCH_2Ph), 61.9 (OCH_2), 64.3 (C quart.), 127.9, 128.1, 128.5 (C tert., arom.), 134.4 (C quart., arom.), 168.6 (C=N), 179.7, 184.5 (C=O)			
$\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$	[308.36]			
Ber. [%]	C 54.53	H 5.21	N 9.08	S 10.40
Gef. [%]	C 54.19	H 5.29	N 9.08	S 10.37

Röntgenstrukturanalyse von 54b

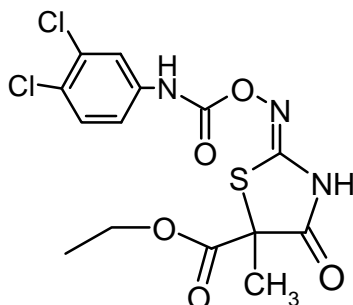
Diffraktometer	Hilger & Watts (Y290)
Kristallsystem	monoklin
Meßtemperatur	293 K
R-Wert	8.73%
Zellvolumen [10^6pm^3]	1498.0(5)

9.10 Versuche zu Kapitel 5.6

Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Synthese von Ethyl 2-(3,4-dichlorphenyl-carbamoyl)oxyimino-5-methyl-4-oxo-thiazolidin-5-carboxylat (**55a**) und Ethyl 2-(n-butylcarbamoyl)oxyimino-4-oxo-5-methyl-thiazolidin-5-carboxylat (**55b**)

AAV 19: Zu einer Lösung von **52c** 462 mg (2 mmol) in 5 mL wasserfreiem Tetrahydrofuran wird unter Rühren tropfenweise eine Lösung des entsprechenden Isocyanats (2 mmol) in Tetrahydrofuran gegeben. Nach 6 Stunden wird das Lösemittel entfernt und das anfallende Öl mit Ethylacetat als Elutionsmittel chromatographiert. Die Kristallisation des erhaltenen Rückstands erfolgt aus Ethylacetat im Kühlschrank.

Ethyl 2-(3,4-dichlorphenylcarbamoyl)oxyimino-5-methyl-4-oxo-thiazolidin-5-carboxylat (55a)



Aus 462 mg (2 mmol) Ethyl 2-hydroxyimino-5-methyl-4-oxo-thiazolidin-5-carboxylat (**52c**) und 376 mg (2 mmol) 3,4-Dichlorphenylisocyanat nach AAV 19

Ausbeute: (46%), farblose Kristalle

Schmp.: 196 °C, (Ethylacetat)

IR (KBr): 3354, 3160 cm⁻¹ (NH), 1759, 1733 cm⁻¹ (C=O), 1633 cm⁻¹ (C=N)

¹H-NMR: (DMSO-d₆), δ (ppm) = 1.19 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H, CH₂CH₃), 1.78 (s, 3H, CH₃), 4.20 (q, 2H, *J* = 7.1 Hz CH₂CH₃), 7.42-7.78 (m, 3H, arom.), 10.31 (s, 1H, NH), 12.58 (s, 1H, NH)

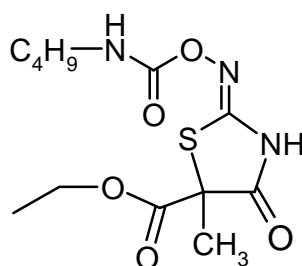
¹³C-NMR: (DMSO-d₆), δ (ppm) = 13.6 (CH₂CH₃), 21.6 (CH₃), 57.5 (C quart.), 62.1 (OCH₂), 118.6, 119.6, 130.7 (C tert., arom.), 124.5, 131.1, 138.5 (C quart., arom.), 150.7 (C=N), 155.6, 167.7, 172.3 (C=O)

C₁₄H₁₃Cl₂N₃O₅ S [405.26]

Ber. [%]	C 41.39	H 3.22	Cl 17.45	N 10.34	S 7.89
----------	---------	--------	----------	---------	--------

Gef. [%]	C 41.22	H 3.34	Cl 17.28	N 10.30	S 8.26
----------	---------	--------	----------	---------	--------

Ethyl 2-(n-butylcarbamoyl)oxyimino-5-methyl-4-oxo-thiazolidin-5-carboxylat (55b)



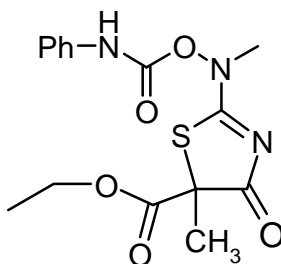
Aus 462 mg (2 mmol) Ethyl 2-hydroxyimino-5-methyl-4-oxo-thiazolidin-5-carboxylat (**52c**) und 198 mg (2 mmol) n-Butylisocyanat nach AAV 19

Ausbeute:	(55%), farblose Kristalle			
Schmp.:	118°C, (Ethylacetat)			
IR (KBr):	3292, 3166 cm ⁻¹ (NH), 1735, 1719 cm ⁻¹ (C=O), 1651 cm ⁻¹ (C=N)			
¹ H-NMR:	(DMSO-d ₆), δ (ppm) = 0.86 (t, <i>J</i> = 7.1 Hz, 3H, CH ₂ CH ₃), 1.18 (t, <i>J</i> = 7.1 Hz, 3H, CH ₂ CH ₃), 1.22-1.44 (m, 4H, 2CH ₂), 1.74 (s, 3H, CH ₃), 3.00-3.06 (m, 2H, NCH ₂), 4.24 (q, 2H, <i>J</i> = 7.1 Hz CH ₂ CH ₃), 7.39 (s, 1H, NH), 12.41 (s, 1H, NH)			
¹³ C-NMR:	(DMSO-d ₆), δ (ppm) = 13.5, 13.7 (CH ₂ CH ₃), 21.6 (CH ₃), 19.2, 31.2 (CH ₂), 40.1 (NCH ₂), 57.2 (C quart.), 62.5 (OCH ₂), 153.7 (C=N), 155.0, 167.9, 172.3 (C=O)			
C ₁₂ H ₁₉ N ₃ O ₅ S	[317.36]			
Ber. [%]	C 42.02	H 6.03	N 13.20	S 10.10
Gef. [%]	C 42.29	H 6.00	N 13.19	S 10.09

Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Carbamoylierung von **54a** und **b**

AAV 20: Eine Lösung von **54a** oder **b** (5 mmol) und n-Butyl- oder Phenylisocyanat (5.5 mmol) in 5 mL wasserfreiem Dichlormethan wird bei Umgebungstemperatur über einen Zeitraum von 24 Stunden gerührt. Nach Zugabe von Petrolether erfolgt die Kristallisation im Eisfach.

Ethyl 2-(N-methyl-O-phenylcarbamoyl-hydroxylamino)-5-methyl-4-oxo-2-thiazolin-5-carboxylat (57a)



Aus 1.16 g (5 mmol) **54a** und 595 mg (5 mmol) Phenylisocyanat nach AAV 20

Ausbeute: (91%), farblose Kristalle

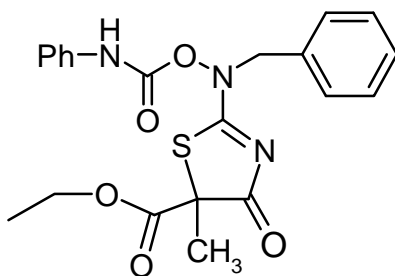
IR (KBr): 3229 cm^{-1} (NH), 1780, 1743 cm^{-1} 1691 (C=O), 1536 cm^{-1} (C=N)

$\text{C}_{15}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_4\text{S}$ [336.35]

Ber. [%] C 49.99 H 4.19 N 12.49 S 9.53

Gef. [%] C 49.88 H 4.09 N 12.29 S 9.68

Ethyl 2-(N-benzyl-O-phenylcarbamoyl-hydroxylamino)-5-methyl-4-oxo-2-thiazolin-5-carboxylat (57b)



Aus 1.54 g (5 mmol) **54b** und 595 mg (5 mmol) Phenylisocyanat nach AAV 20

Ausbeute: (93%)

Schmp.: 142 °C, (Dichlormethan / n-Hexan)

IR (KBr): 3226 cm^{-1} (NH), 1781, 1745 cm^{-1} 1692 (C=O), 1533 cm^{-1} (C=N)

$\text{C}_{21}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_5\text{S}$ [427.28]

Ber. [%] C 59.00 H 4.95 N 9.83 S 7.50

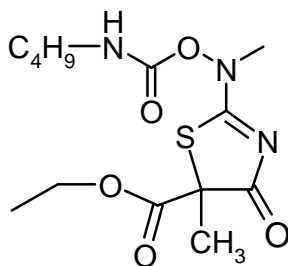
Gef. [%] C 59.21 H 5.00 N 10.09 S 7.43

Röntgenstrukturanalyse von **57b**

Diffraktometer	Hilger & Watts (Y290)
Kristallsystem	monoklin
Meßtemperatur	293 K
R-Wert	6.53%
Zellvolumen [10^6pm^3]	2095.2(8)

Graphische Darstellung: „Diamont-Visual Crystal Structure Informations System“ der Firma „CRYSTALL IMPACT“, Postfach 1251 D-53002 Bonn.

*Ethyl 2-(N-methyl-O-butylcarbamoyl-hydroxylamino)-5-methyl-4-oxo-2-thiazolin-5-carboxylat (**57c**)*



Aus 1.16 g (5 mmol) **54a** und 496 mg (5 mmol) n-Butylisocyanat nach AAV 20

Ausbeute: (93%), farblose Kristalle

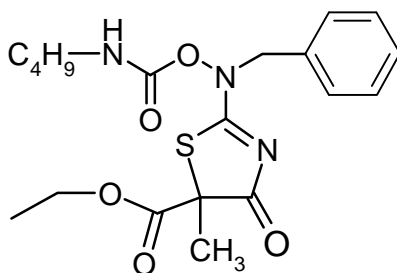
IR (KBr): 3262 cm^{-1} (NH), 1789 , 1725 cm^{-1} 1687 cm^{-1} (C=O), 1575 cm^{-1} (C=N)

$\text{C}_{13}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_5\text{S}$ [331.39]

Ber. [%] C 47.11 H 6.38 N 12.68 S 9.67

Gef. [%] C 47.29 H 6.30 N 12.79 S 9.61

Ethyl 2-(N-benzyl-O-butylcarbamoyl-hydroxylamino)-5-methyl-4-oxo-2-thiazolin-5-carboxylat (57d)



Aus 1.54 g (5 mmol) **54b** und 496 mg (5 mmol) n-Butylisocyanat nach AAV 20

Ausbeute: (92%), farblose Kristalle

IR (KBr): 3262 cm^{-1} (NH), 1789, 1723 cm^{-1} 16,87 (C=O), 1559 cm^{-1} (C=N)

$\text{C}_{19}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{O}_5\text{S}$ [407.49]

Ber. [%]	C 56.00	H 6.18	N 10.31	S 7.87
----------	---------	--------	---------	--------

Gef. [%]	C 56.26	H 6.31	N 10.41	S 8.01
----------	---------	--------	---------	--------

10 Literaturverzeichnis

1. Tomlin, C. D. S., Ed., in *The Pesticide Manual*, 11th edition, The British Crop Protection Council, Farnham, Surrey, U.K, 70-71 (1997).
2. Tomlin, C. D. S., Ed., in *The Pestizide Manual*, 11th edition, The British Crop Protection Council, Farnham, Surrey, U.K, 743-744 (1997).
3. Sauter, H., Steglich, W., Anke, T., *Angew. Chem.* **111**, 1416 (1999).
4. Hayase, Y., Kataoka, T., Masuko, M., Niikawa, M., Ichinari, M., Takenada, H., Takahashi, T., Hayashi, Y., Takeda, R., *Synthesis and Chemistry of Agrochemicals IV*, ACS Symp. Ser. **584**, 343-353 (1995).
5. Joshi, M. M., Sternberg, J. A., *Br. Crop. Prot. Conf. - Pests Dis.* **1**, 21 (1996).
6. Sternberg, J. A., Geffken, D., Adams, J. B., Jr., Jordan, D. B., Sternberg, C. G., Campbell, C. L., Moberg, W. K., Livingston, R. S., *Synthesis and Chemistry of Agrochemicals V*, ACS Symp. Ser. **686**, 216-227 (1998).
7. Tomlin, C. D. S., Ed., in *The Pesticide Manual*, 11th edition, The British Crop Protection Council, Farnham, Surrey, U.K, 500-501 (1997).
8. Jordon, D. B., Livingston, R. S., Bisaha, J. J., Duncan, K. E., Pember, S. O., Picolelli, M. A., Schwarts, R. S., Sternberg, J. A. & Tang, X. S., *Pestic. Sci.* **55**, 213 (1999).
9. Jordon, D. B., Livingston, R. S., Bisaha, J. J., Duncan, K. E., Pember, S. O., Picolelli, M. A., Schwarts, R. S., Sternberg, J. A. & Tang, X. S., *Pestic. Sci.* **55**, 105 (1999).
10. Margot, P., Huggenberger, F., Amrein, J., Weiss, B., *Abstr. Pap. Brighton Crop Prot. Conf. - Pests Dis.* **1998**, 275
11. Geffken, D., *Synthesis* **1981**, 38
12. Geffken, D., *Z. Naturforsch.* **38b**, 1008 (1983).
13. Liebner, F., Bankwitz, V., Rühlmann, K., *Liebigs Ann. Chem.* **1994**, 145
14. Fort, T. M., Moberg, W. K., *Proc. Br. Crop Conf. - Pests. Dis.* **1**, 413 (1984).

15. Serres, M., Carraro, G. A., *Meded. Fac. Landbouwwet. Rijksuniv. Gent* **41**, 645 (1976).
16. Geffken, D., (*DuPont de Nemours, E.I., Co*), *PCT Int. Appl. WO 91 19,703 (Cl. C07D263/ 48)*, 26. Dec 1991, *US Appl. 535,644*, 11. Jun 1990, *Chem. Abstr.* **116**, 174137d, 1992
17. Geffken, D., Groetschel Wessendorf, V., *Sci. Pharm.* **67**, 21 (1999).
18. Tomlin, C. D. S., Ed., in *The Pesticide Manual*, 11th edition, The British Crop Protection Council, Farnham, Surrey, U.K., 244-245 (1997).
19. Di Toro, V., Franco, G., Cecere, M., Lorusso, S., Garavaglia, C., (*Montedison S.p.A.*), *US. Pat. 4,342,773*, 3. August 1982; *Chem. Abstr.* **97**, 199190f, 1982
20. Hoffmann, G. M., Nienhaus, F., Poehling, H. M., Schönbeck, F., Weltzien, H. C., Wilbert, H., in *Lehrbuch der Phytomedizin*, 3. Aufl. 439-446, Blackwell, Berlin 1994
21. Fujinami, A., Ozaki, A., (*Sumitomo Chemical Co Ltd*), *Ger. Offen. 2,065,044*, 9. März 1972; *Chem. Abstr.* **76**, P140781z, 1972
22. Lacaroix, G., Peignier, R., (*Rhone Poulenc Agrochimie*), *Ep 551,048 (Cl. C07D233/86)*, 14. Juli 1993, *Chem. Abstr.* **119**, P271160a, 1993
23. Punja, N., Wokingham, B., (*Imperial Chemical Industries Ltd*), *Ger. Offen. 2,222, 464*, 16. Nov. 1972; *Chem. Abstr.* **78**, 58401h, 1973
24. Pöstges, R., *Dissertation*, Hamburg 1992
25. Staab, H. A., *Angew. Chem.* **74**, 407 (1962).
26. Froböse, J., *Dissertation*, Hamburg 1992
27. Dessaignes, V., *Liebigs Ann. Chem.* **89**, 339 (1854).
28. Bak, B., *Liebigs Ann. Chem.* **537**, 286 (1939).
29. Di Toro, V., Franco, G., Boschi, P. M., (*Montedison S.p.A.*), *Eur. Pat. Appl. EP 56,264*, 21. Jul. 1982; *Chem. Abstr.* **97**, 215574d, 1982
30. Achmatoviz, O., Jurczak, J., Purek, J. S., *Tetrahedron* **32**, 2113 (1976).
31. Loubinoux, B., Viriot-Chauvenau, C., Stinnes, J.L., *Tetrahedron Lett.* **33**, 2145 (1992)
32. Salomon, M. F., Prado, S .N., Salomon, R., *J. Amer. Chem. Soc.* **106**, 3797 (1984).
33. Ghosh, S., Prado, S. N., Salomon, G., *J. Org. Chem.* **47**, 4692 (1982).
34. Chow, C. T., Vennesland, B., *J. Biol. Chem.* **233**, 997 (1957).

35. Dimroth, O., Schweitzer, R., *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **56**, 1375 (1923).
36. Ghose, T., *J. Indian Chem. Soc.* **23**, 311 (1946).
37. Hisao, N., Kubota, Y., Yoshinori, Y., *J. Org. Chem.* **55**, 4515 (1990).
38. Freund, M., *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **17**, 780 (1884).
39. Oswal, S., *J. Indian Chem. Soc.* **63**, 738 (1986).
40. Delfine, H., Horeau, A., *Bull. Chim. Soc. Fr.* **4**, 37 (1937).
41. Fischer, H. L., Simon, H. L., *J. Amer. Chem. Soc.* **43**, 628 (1920).
42. Stadler, P., Wersin, G., (*Sandoz Patent-GmbH*), *Ger. Offen.* 524,222,31 *Mai 1975*; *Chem. Abstr.* **84**, P105014v, 1976
43. Venturello, C., Alneri, E., Coassolo, A., D'Aloiso, R., (*Instituto Guidi Donegani S.p.A.*), *Eur. Pat. Appl. EP 166,348*, 18. June 1984; *Chem. Abstr.* **104**, P206725q, 1986
44. Eskola, S., *Suom. Kemistil.* **20B**, 16 (1947).
45. Fleury, P., C., J., *Bull. Chim. Soc. Fr.* **14**, 359 (1947).
46. Lawesson, T., Busch, T., Berglund, C., *Acta Chem. Scand.* **15**, 260 (1961).
47. Citterio, A., Cerati, A., Sebastiano, R., Finzi, C., *Tetrahedron Lett.* **30**, 1289 (1989).
48. De Keyser, J. L., De Cock, C. J. C., Poupert, J. H., Dumont, P., *J. Org. Chem.* **53**, 4859 (1988).
49. Geffken, D., *Arch. Pharm. (Weinheim)* **313**, 817 (1980).
50. Di Toro, V., Franco, G., Boschi, P. M., (*Montedison S.p.A.*), *FR 2,497,796*, 11. Jan. 1982; *Chem. Abstr.* **98**, P53184t, 1983
51. Finkbeiner, H., *J. Am. Chem. Soc.* **87**, 4588 (1965).
52. Geffken, D., Rayner, D.R., Adams, J. B. Jr., (E.I. DuPont de Nemours & Company), *Eur. Pat. Appl. EP 393,911*, 24. Oct. 1990, *Chem. Abstr.* **114**, 122352j, 1991
53. Fahr, E., Buettner, E., Keil, K. H., Markert, J., Scheckenbach, J., *Liebigs Ann. Chem.* **8**, 1433 (1981).
54. Villedieu, J. C., de Savignac, A., Calmon, J. P., *J. Agric. Food Chem.* **43**, 1948 (1995).
55. Breslow, D., Baumgarten, E., Hauser, C. R., *J. Amer. Chem. Soc.* **66**, 1286 (1944).
56. Fu, P. P., Harvey, R. G., *Chem. Rev.* **78**, 317 (1978).
57. Teramoto, T., Kurosaki, T., *Tetrahedron Lett.* **1977**, 1523
58. Bülow-Maudrich, U., *Dissertation*, Hamburg 1998

59. Krieg, B., Konieczny, P., *Liebigs Ann. Chem.* **1976**, 1862
60. Geffken, D., *Z. Naturforsch.* **42b**, 1202 (1987).
61. Brenner, M., Frankhauser, P., *Helv. Chim. Acta* **53**, 2298 (1970).
62. Call, L., *Monatsh. Chem.* **101**, 228 (1970).
63. Decicco, C. P., Seng, J. L., Kennedy, K. E., *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **7**, 2331 (1997).
64. von Zydowitz, H., *Dissertation*, Hamburg 1996
65. Gills, B. T., Dain, G.D., *J. Heterocycl. Chem.* **8**, 339 (1971).
66. Milne, H. B., Fish, D.W., *J. Org. Chem.* **27**, 3177 (1962).
67. Finkbeiner, H., *J. Org. Chem.* **30**, 3414 (1965).
68. Kraatz, J., *Liebigs Ann. Chem.* **758**, 177 (1972).
69. Rodgers, T. R., *J. Med. Chem.* **20**, 591 (1977).
70. Lopez, C. A., Trigo, G., *Adv. Heterocycl. Chem.* **38**, 177 (1985).
71. Keys, L. D., Folting, K., Streib, W. E., *J. Org. Chem.* **51**, 4721 (1986).
72. Senning, A., *Sulfur Rep.* **7**, 311 (1987).
73. Biilmann, E., Madsen, E. H., *Liebigs Ann. Chem.* **402**, 331 (1914).
74. Biilmann, E., *Liebigs Ann. Chem.* **339**, 351 (1905).
75. Berggreen, H., *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **21**, 337 (1888).
76. Schöberl, A., Eck, H., *Liebigs Ann. Chem.* **522**, 97 (1936).
77. Chapman, J. H., Owen, L. N., *J. Chem. Soc.* **1950**, 579
78. Wheeler, H. L., Barnes, B., *Amer. Chem. J.* **24**, 61 (1900).
79. Kaufmann, H. P., Rossbach, E., *Chem. Ber.* **58**, 1556 (1925).
80. Knorr, A., *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **49**, 1735 (1916).
81. Hanefeld, W., Jalili, M. A., *Arch. Pharm. (Weinheim)* **320**, 367 (1987).
82. Hanefeld, W., Schlitzer., *Arch. Pharm. (Weinheim)* **327**, 413 (1994).
83. Newkome, G. R., Nayak, N., *Adv. Heterocycl. Chem.* **25**, 83 (1979).
84. Hanefeld, W., Jalili, M. A., *Arch. Pharm. (Weinheim)* **320**, 329 (1987).
85. Jensen, K. H., Anthoni, U., Holm, A., *Acta. Chem. Scand.* **23**, 1916 (1969).
86. Schulze, B., Mühlstedt, M., *Z. Chem.* **19**, 41 (1979).
87. Beyer, H., Ruhlig, G., *Chem. Ber.* **89**, 107 (1956).
88. Entenmann, G., *Synthesis* **1975**, 377
89. Entenmann, G., Eckle, E., Stezowski, J.J., *Phosphorus and Sulfur* **4**, 303 (1978).
90. Wheeler, H. L., *Amer. Chem. J.* **26**, 345 (1901).
91. Spurlock, L. A., Fayter, R. G., *J. Org. Chem.* **34**, 4035 (1969).

92. Boehme, H., Martin, F., Strahl, J., *Arch. Pharm. (Weinheim)* **31**, 10 (1980).
93. Barnikow, G., Niclas. H., *Z. Chem.* **6**, 317 (1966).
94. Wheeler, H. L., *J. Amer. Chem.Soc.* **24**, 686 (1902).
95. Citterio. A., F., C., Santi, R., Strologo, S., *J. Chem. Res. Miniprint.* **1988**, 1301
96. Turkevich, N. M., Mel'nichuk, O. P., *Ukrain. Khim. Zuhr* **16**, 459 (1950).
97. Song, Y., Connor, D. T., Serecel, A. D., Sorenson, R. J., Doubleday, R., Unangst, P. C., Roth, B. D., Beylin, V. G., Gilbertsen, R. B., Chan, K., Schier, D. j., Guglietta, A., Bornemeier, D. A., Dyer, R. D., *J. Med. Chem.* **42**, 1151 (1999).
98. Song, Y., Connor, D. T., Serecel, A. D., Sorenson, R. J., Doubleday, R., Unangst, P. C., Roth, B. D., Beylin, V. G., Gilbertsen, R. B., Chan, K., Schier, D. j., Guglietta, A., Bornemeier, D. A., Dyer, R. D., *J. Med. Chem.* **442**, 1161 (1999).
99. Unangst, P. C., Connor, D. T., Cetenko, W. A., Soerenson, R.J., Kostlan, C. R., *J. Med.Chem.* **37**, 322 (1994).
100. Yasuri, B., Taniyama, H., *Yakugaku Zasshi* **81**, 427 (1961).
101. Kurtz, P., D'Silva, T. D. J., *J. Pharm. Sci.* **76**, 599 (1987).
102. Valls, N., Segara, V. M., Alcade, V. M., Marin, A., *J. Prakt. Chem* **327**, 251 (1985).
103. Zinner., *Arch. Pharm. (Weinheim)* **311**, 530 (1978).
104. Beckmann, E., *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **23**, 3331 (1890).
105. Goldschmidt, H., *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **23**, 2746 (1890).
106. Goerdeler, J., Schimpf, R., *Chem. Ber.* **106**, 1496 (1973).
107. Necdet, C., *Tetrahedron* **53**, 13873 (1997).
108. Börner, H., in *Pflanzenkrankheiten und Pflanzenschutz*, 7. Aufl., Ulmer, Stuttgart 1997

11 Anhang

Über die toxikologischen Eigenschaften der meisten im Rahmen dieser Arbeit verwendeten Chemikalien bzw. 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 verwendeten Reagenzien und Lösungsmittel aufgeführt, die nach Anhang 6 der Gefahrstoffverordnung mit Gefahrensymbolen und Sicherheitsratschlägen versehen sind.

Lösungsmittel	Gefahrensymbole	Sicherheitsratschläge
Aceton	F	-
Acetonitril	T, F	16-27-45
Benzen	T, F	45-53
Chloroform	Xn	36/37
Dichlormethan	Xn	23.2-24/25-36/37
Dimethylacetamid	Xn	26-28-38
Diethylether	Xn	9-16-29-33
Eisessig	C	2-23-26
Ethanol	F	7-16
Ethylacetat	F	16-23-29-33
n-Hexan	Xn, F	9-16-24/25-29-51
Methanol	T, F	7-16-24-45
Petrolether	Xn	9-16-29-33
Tetrahydrofuran	Xi, F	16-25-39-33

Reagenzien	Gefahrensymbole	Sicherheitsratschläge
Acetylchlorid	C, F	9-16-26
Aminopiperidin	Xi, F	26-36/37/39
Benzylalkohol	Xn	26
Benzylamin	C	26

Benzylbromid	C	9-19-21
Brommalonsäurediethylester	Xi	24/25
Bleitetraacetat	Xn	13-20/21
Butylisocyanat	Xi, C	36/37/39-45
1,1'-Carbonyldiimidazol	Xn	22-24/25
1,1'-Carbonyl-di- (1,2,4-triazol)		22-24/25
3,4-Dichlorphenylisocyanat	X, T	26-36/37/39-45
Chlormalonsäuredimethyl- ester	Xi	23-24/25
Chlormalonsäurediethyl- ester	Xi	23-24/25
N,N'-Dimethylhydrazin	Xi, T, C	53-45
N,O-Dimethylhydroxylamin- hydrochlorid	Xi	26-36/37/39
N-Ethyl-diisopropylamin	C, F, Xi	16-26-36/37/39-45
Hydroxylaminhydrochlorid	X	2-13
Hydrazinhydrat	T	53-45
Kaliumcarbonat	Xn	22-28
Kaliummethylxanthogenat	Xn	22
Kaliumhydroxid	C	2-26-37/39
Kaliumpermanganat	Xn, F	2
Kaliumthioacetat		22-24/25
Kaliumthiocyanat	Xn	13
Malonsäurediethylester		
N-Methylhydroxylamin- hydrochlorid		22-24/25
Natriumhydrid	F	7/8-24/25-43
Methyliodid	T	53-36/37-38-45
Phenylisocyanat	T	26-28
Phenylhydrazin	T	28-44
Schwefelkohlenstoff	F, T	53-16-33-44
Salzsäure	C	2-26
Triethylamin	F, Xi	16-26-29