

Heterocyclische Bindungssysteme aus α -Aminocarbohydroxamsäuren

Ein Beitrag zu Synthese, Reaktivität und
biologischen Eigenschaften

DISSERTATION

Zur Erlangung des Doktorgrades
der Universität Hamburg
Fachbereich Chemie

vorgelegt von

Alf Ploetz
aus Husum

Hamburg 2000

Gutachter: Prof. Dr. D. Geffken
Prof. Dr. H.-J. Duchstein

Tag der mündlichen Prüfung: 15.12.2000

Die vorliegende Arbeit entstand in der Zeit vom Oktober 1997 bis November 2000 am Institut für Pharmazie der Universität Hamburg unter der Leitung von

Herrn Prof. Dr. D. Geffken,

dem ich für die Überlassung des Themas, seine Hilfsbereitschaft und seine vorbildliche Betreuung herzlich danken möchte.

Herrn Prof. Dr. H.-J. Duchstein

danke ich für die Übernahme des Korreferats.

Frau Tanja Lorenz und Herrn Dr. Wolfgang Thimann danke ich für die Hilfe beim Lesen der Korrekturen. Desweiteren gilt mein Dank allen Mitarbeitern des Instituts für Pharmazie, die zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen haben.

Nach dem Spiel ist vor dem Spiel.
(Josef Herberger)

Abkürzungsverzeichnis

AAV	Allgemeine Arbeitsvorschrift
Abb.	Abbildung
AIBN	α,α' -Azoisobutyronitril
aromat.	aromatisch
ber.	berechnet
bzw.	beziehungsweise
CDCl ₃	Chloroform, deuteriert
CDI	1,1'-Carbonyldiimidazol
δ	Chemische Verschiebung
d	Dublett
DBU	1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en
DC	Dünnschichtchromatographie
DMSO- <i>d</i> ₆	Dimethylsulfoxid, deuteriert
gef.	gefunden
Hz	Hertz
IR	Infrarot
IUPAC	International Union of Pure and Applied Chemistry
<i>J</i>	Kopplungskonstante
Lit.	Literaturzitat
m	Multiplett
M	molar
MG	Relatives Molekulargewicht
n	Brechungsindex
NBS	<i>N</i> -Bromsuccinimid
NMR	nuclear magnetic resonance
Ph	Phenyl
ppm	parts per million
proz.	prozentig
q	Quartett
quart.	quartär
R _f	Retentionsfaktor
RT	Raumtemperatur

s	Singulett
s.	siehe
sep	Septett
Schmp.	Schmelzpunkt
s.o.	siehe oben
s.u.	siehe unten
t	Triplett
Tab.	Tabelle
TCDI	1,1'-Thiocarbonyldiimidazol
ThDI	1,1'-Thionylidiimidazol
TEA	Triethylamin
tert.	tertiär
THF	Tetrahydrofuran
TMS	Tetramethylsilan

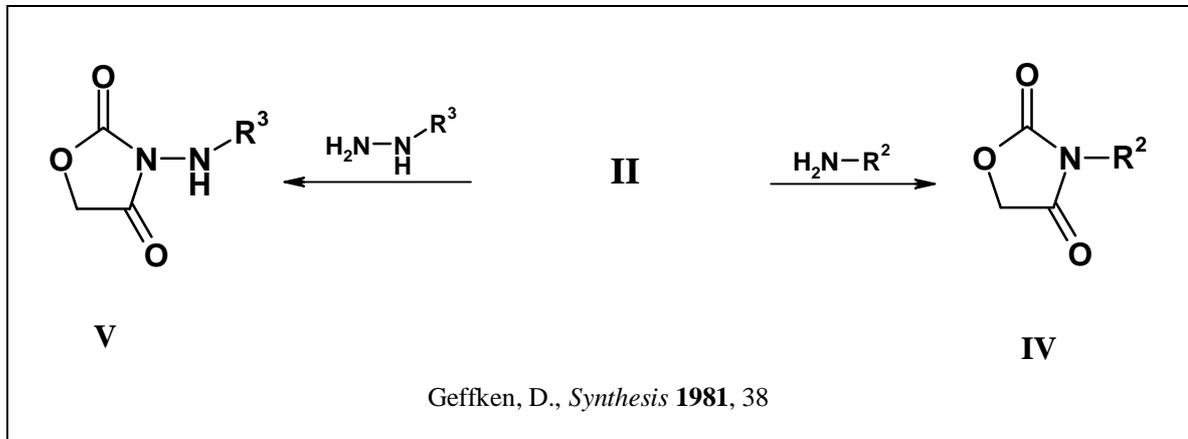
Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung und Problemstellung	11
1.1	Cyclische Carbonate und Thiocarbonate	11
1.2	Cyclische Urethane	15
1.3	Problemstellung	16
2	α-Aminocarbohydroxamsäuren	17
2.1	Literaturübersicht.....	17
2.2	Syntheseplanung	18
2.3	Darstellung der <i>N</i> -Alkyl(Aryl)hydroxylamine.....	19
2.4	α -Chlorcarbohydroxamsäuren	20
2.5	α -Aminocarbohydroxamsäuren.....	23
2.5.1	Eigenschaften der α -Aminocarbohydroxamsäuren.....	24
3	1,2,5-Oxadiazinan-3,6-dione	27
3.1	Einleitung	27
3.2	Literaturübersicht.....	27
3.3	Darstellung der 1,2,5-Oxadiazinan-3,6-dione.....	30
3.3.1	Cyclisierende Carbonylierung der α -Aminocarbohydroxamsäuren	30
3.3.2	Eigenschaften der 1,2,5-Oxadiazinan-3,6-dione	32
4	Reaktivitätsuntersuchungen an 1,2,5-Oxadiazinan-3,6-dionen	35
4.1	Ringverengungen zu Imidazolidinen.....	35
4.1.1	Decarboxylierende Ringverengung zu Imidazolidin-4-onen.....	35
4.1.2	Mechanistische Deutung der Ringverengung zu Imidazolidin-4-onen	38
4.1.3	Eigenschaften der Imidazolidin-4-one.....	39
4.2	Ringverengung zu Hydantoinen.....	41
4.2.1	Darstellung der Imidazolidin-2,4-dione.....	41
4.2.2	Eigenschaften der Imidazolidin-2,4-dione.....	45
4.2.3	Ringverengung zu 3-Aminoimidazolidin-2,4-dionen.....	45
4.2.4	Literaturübersicht	46
4.2.5	Darstellung der 3-Aminoimidazolidin-2,4-dione	47
4.2.6	Eigenschaften der 3-Aminoimidazolidin-2,4-dione	48
4.2.7	Versuche zur Darstellung von 3-Hydroxyimidazolidin-2,4-dionen	49
4.2.8	Literaturübersicht	49
4.2.9	Versuch der Darstellung von 3-Hydroxyimidazolidin-2,4-dionen	50
4.2.10	Weitere Versuche zur Ringverengung von 1,2,5-Oxadiazinan-3,6-dionen.....	54
4.3	Ringöffnende Reaktionen der 1,2,5-Oxadiazinan-3,6-dione	55
4.3.1	Ringöffnung zu α -Iminoamiden	55
5	Funktionalisierung von 1,2,5-Oxadiazinan-3,6-dionen	58
5.1	Versuche zur Aldolisierung an 1,2,5-Oxadiazinan-3,6-dionen	58

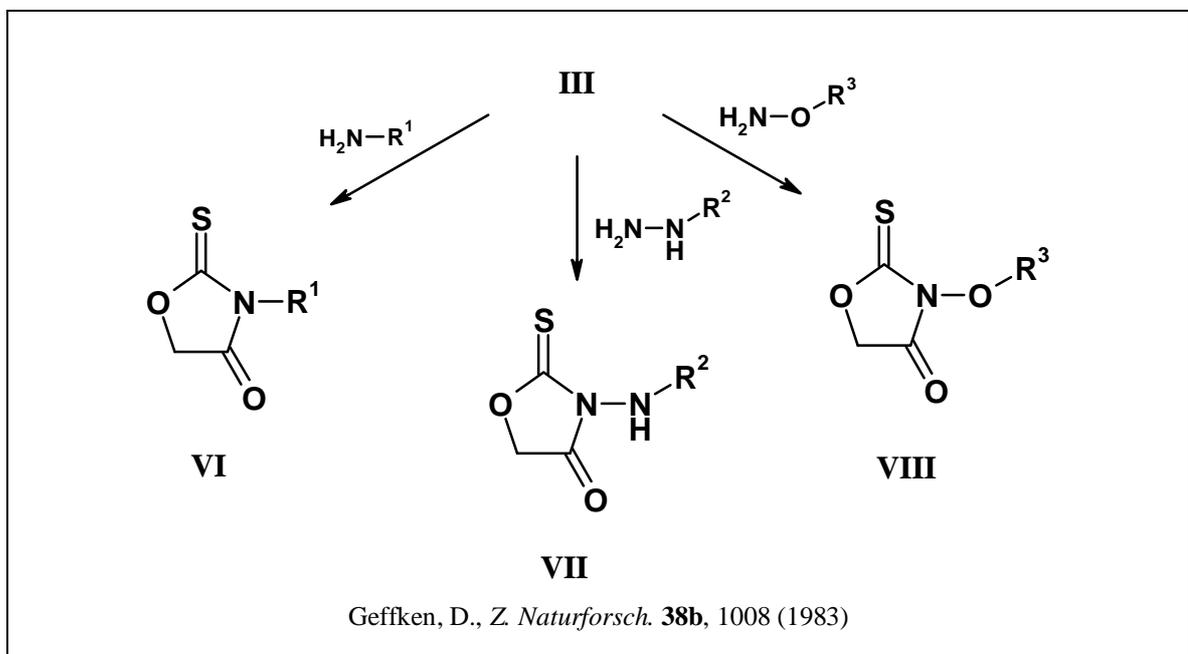
5.2	Bromierung der 1,2,5-Oxadiazinan-3,6-dione	59
5.2.1	Einleitung	59
5.2.2	Synthese der bromierten 1,2,5-Oxadiazinan-3,6-dione	60
5.2.3	Eigenschaften der 4-Brom-1,2,5-oxadiazinan-3,6-dione.....	61
5.3	Umsetzungen der 4-Brom-1,2,5-oxadiazinan-3,6-dione	62
5.3.1	Umsetzung mit <i>N</i> -Nukleophilen.....	62
5.3.2	Eigenschaften der 4-Aralkyl(Aryl)amino-1,2,5-oxadiazinan-3,6-dione	63
5.3.3	Umsetzung mit <i>O</i> -Nukleophilen	66
5.3.4	Eigenschaften der 4-Alkyl(Aryl)oxy-1,2,5-oxadiazinan-3,6-dione	67
6	1,2,5-Oxadiazinan-3-one	69
6.1	Einleitung	69
6.2	Synthese der 1,2,5-Oxadiazinan-3-one	69
6.3	Eigenschaften der 1,2,5-Oxadiazinan-3-one	70
6.4	Versuche zur Ketalisierung von α -Aminocarbohydroxamsäuren	72
7	6-Thioxo-1,2,5-oxadiazinan-3-one	73
7.1	Einleitung	73
7.2	Literaturübersicht.....	73
7.3	Darstellung der 6-Thioxo-1,2,5-oxadiazinan-3-one	74
7.4	Eigenschaften der 6-Thioxo-1,2,5-oxadiazinan-3-one	75
7.5	Reaktivitätsuntersuchungen an 6-Thioxo-1,2,5-oxadiazinan-3-onen	78
7.5.1	Ringverengung zu 3-Aminothiohydantoinen.....	78
7.5.2	Eigenschaften der 3-Aminothiohydantoine	80
7.5.3	Acylierung der 3-Aminothiohydantoine.....	82
7.5.4	Eigenschaften der 3-Carbamoylaminothiohydantoine	84
7.5.5	Ringverengung zu 3-Hydroxythiohydantoinen.....	84
7.5.6	Eigenschaften der 3-Hydroxythiohydantoine	85
7.5.7	Acylierung der 3-Hydroxythiohydantoine.....	87
7.5.8	Eigenschaften der 3-Carbamoyloxythiohydantoine	88
8	1,2-Diazetidin-3-one	90
8.1	Einleitung	90
8.2	Umsetzung der α -Aminocarbohydroxamsäuren mit 1,1'-Thionylidiimidazol	90
8.3	Mechanistische Deutung der Bildung der Aza- β -lactame.....	92
8.4	Eigenschaften der 1,2-Diazetidin-3-one	94
8.5	Spezielle Reaktivitätsuntersuchungen an 1,2-Diazetidin-3-onen	97
8.5.1	Umsetzung der 1,2-Diazetidin-3-one mit Hydrazin.....	98
8.5.2	Umsetzung der 1,2-Diazetidin-3-one mit Hydroxylamin.....	99
8.5.3	Ringaufweitung der 1,2-Diazetidin-3-one	99
9	Biologische Eigenschaften.....	101
9.1	Einleitung	101
9.2	Untersuchung der fungiziden Aktivität	101
9.3	Untersuchung der insektiziden Aktivität	102

9.4	Untersuchung der herbiziden Aktivität.....	102
10	Zusammenfassung	104
11	Summary	109
12	Experimenteller Teil	115
12.1	Verzeichnis der Geräte und Analysenmethoden	115
12.2	Versuche zu Abschnitt 2	117
12.2.1	Darstellung der α -Chlorcarbohydroxamsäuren	117
12.2.2	Aminolyse der α -Chlorcarbohydroxamsäuren.....	123
12.3	Versuche zu Abschnitt 3	134
12.3.1	Darstellung der 1,2,5-Oxadiazinan-3,6-dione.....	134
12.4	Versuche zu Abschnitt 4	145
12.4.1	Decarboxylierende Ringverengung zu Imidazolidin-4-onen.....	145
12.4.2	Decarboxylierende Ringöffnung zu α -Iminoamiden	149
12.4.3	Ringverengungen zu Hydantoinen	152
12.5	Versuche zu Abschnitt 5	163
12.5.1	Bromierung der 1,2,5-Oxadiazinan-3,6-dione	163
12.5.2	Darstellung der 4-Amino-1,2,5-oxadiazinan-3,6-dione	166
12.5.3	Darstellung der 4-Phenoxy-1,2,5-oxadiazinan-3,6-dione.....	170
12.6	Versuche zu Abschnitt 6	171
12.6.1	Darstellung der 1,2,5-Oxadiazinan-3-one.....	171
12.7	Versuche zu Abschnitt 7	175
12.7.1	Darstellung der 6-Thioxo-1,2,5-oxadiazian-3-one.....	175
12.7.2	Ringverengung zu 3-Aminothiopyridinen.....	183
12.7.3	Ringverengung zu 3-Hydroxythiopyridinen.....	187
12.7.4	Acylierung der 3-Amino- bzw. 3-Hydroxythiopyridine	191
12.8	Versuche zu Abschnitt 8	196
12.8.1	Darstellung der 1,2-Diazetidin-3-one.....	196
12.8.2	Reaktivitätsuntersuchungen an 1,2-Diazetidin-3-onen.....	205
13	Literaturverzeichnis	208
14	Anhang: Gefahrstoffe	213

Hydroxylamins zu Oxazolidin-2,4-dionen **IV**, während die entsprechende Reaktion mit monosubstituierten Hydrazinen 3-Amino-oxazolidin-2,4-dione **V** ergab¹.

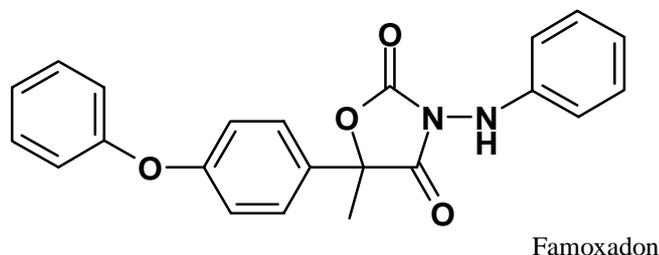


Ein analoges Reaktionsverhalten zeigten die 6-Thioxo-1,5,2-dioxazin-3-dione **III** gegenüber *N*-Nukleophilen. Aminolyse des Heterocyclus lieferte einen Zugang zu 2-Thioxo-oxazolidin-4-onen **VI**, Hydrazinolyse erbrachte 3-Amino-2-thioxo-oxazolidin-4-one **VII** und Hydroxylaminolyse eröffnete einen ergiebigen Weg zu 3-Alkoxy(hydroxy)-2-thioxo-oxazolidin-4-onen **VIII**².

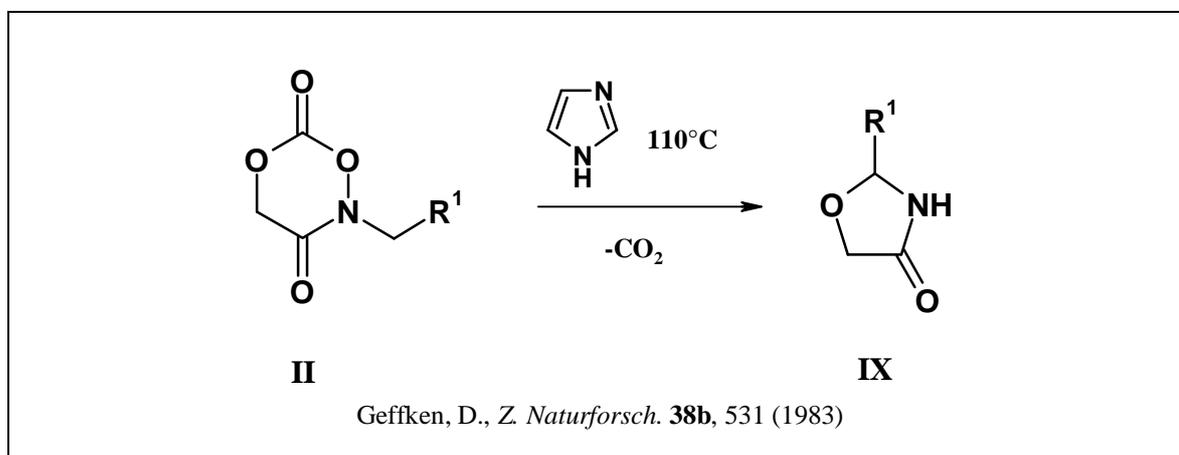


Die Substanzklasse der in Position drei funktionalisierten Oxazolidine erregte aufgrund beachtlicher fungizider Eigenschaften Aufmerksamkeit^{3, 4}.

Die Erstsynthese des inzwischen markteingeführten *Famoxadon*^{a7} gelang über die Ringverengung eines geeignet substituierten 1,5,2-Dioxazinan-3,6-dions zum 3-Amino-oxazolidin-2,4-dion mittels Phenylhydrazin.



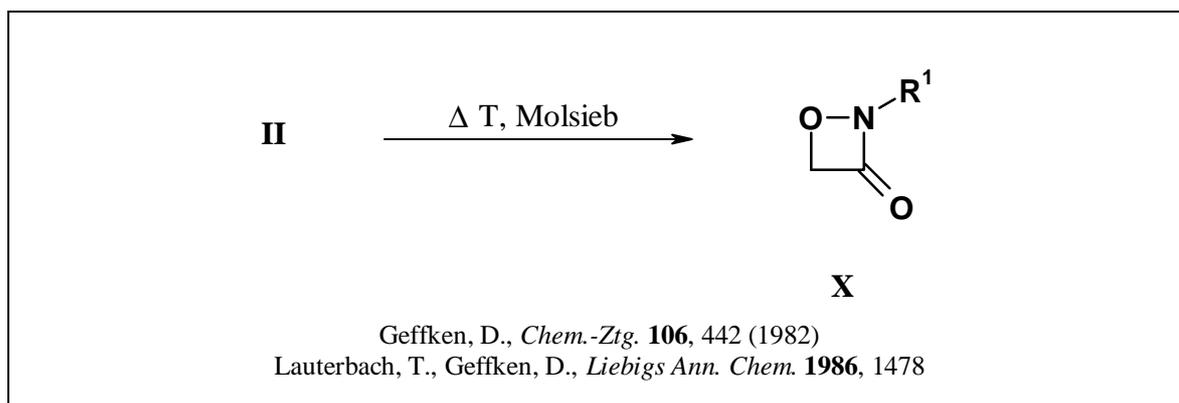
Weitere Reaktivitätsuntersuchungen beschäftigten sich mit Umlagerungen, die das sechsgliedrige Grundgerüst von **II** und **III** unter Erhalt und Spaltung der Hydroxylamin-Bindung zu fünf- bzw. viergliedrigen Heterocyclen oder offenkettigen Verbindungen umwandeln. *Geffken* gelang 1983 die imidazolkatalysierte Ringverengung von **II** zu Oxazolidin-4-onen, welche unter Spaltung der Hydroxylamin-Bindung und CO₂-Austritt vonstatten ging⁸.



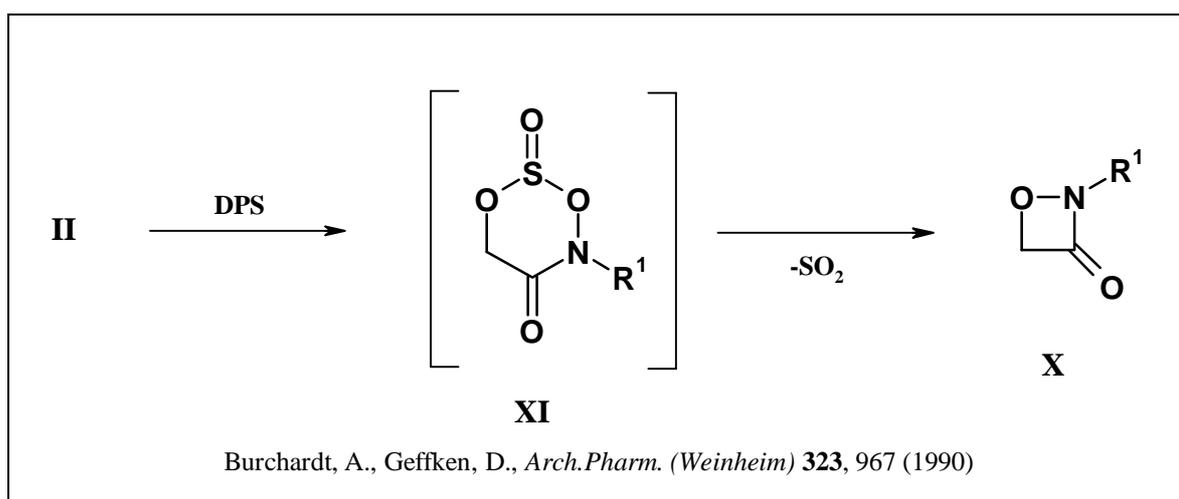
In Abhängigkeit vom Substitutionsmuster an C-4 des Dioxazinan-Ringgerüsts kam es bei dieser Reaktion auch zur Ausbildung offenkettiger Glyoxylsäureamide.

^a Famoxadon (INN): Handelsbezeichnung Famoxate[®]; in Charisma[®] kombiniert mit Flusilazol⁵, in Tanos[®] kombiniert mit Cymoxanil⁶

Eine weitere interessante Umlagerungsvariante war die decarboxylierende Ringverengung der 1,5,2-Dioxazinan-3,6-dione **II** zu 1,2-Oxazetidin-3-onen **X**, welche jedoch unter Erhalt des Hydroxylamin-Strukturelementes ablief^{8, 9}. Die 1,5,2-Dioxazinan-3,6-dione **II** decarboxylierten teilweise bereits bei Raumtemperatur oder in Gegenwart von Molsieb zu den entsprechenden viergliedrigen Oxa- β -lactamen **X**.

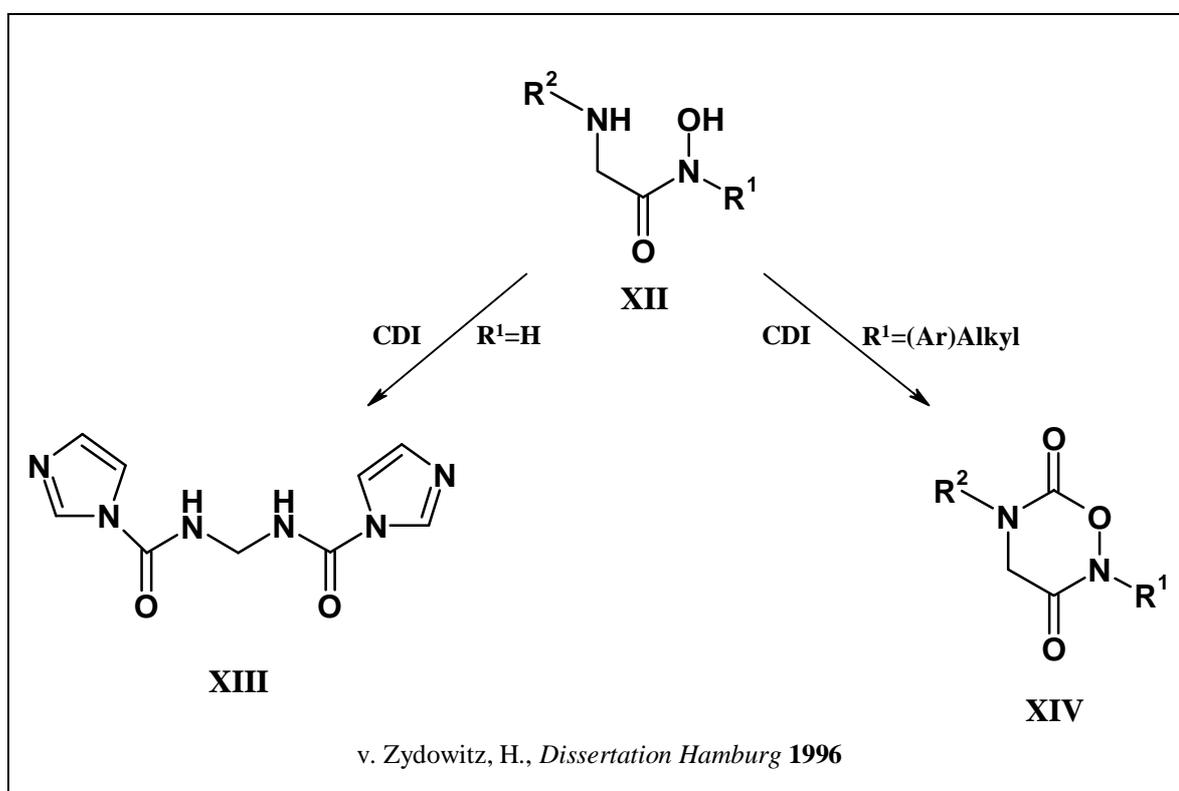


Nicht unerwähnt bleiben soll eine Methode der Cyclisierung und anschließenden Ringverengung der *N*-substituierten Glykolydroxamsäuren **II** mit dem von *Burchardt*^{11, 12} ausgearbeiteten Ringschluß über Dipyridylsulfid (DPS)¹³, die über cyclische Sulfite **XI** mit anschließender Elimination von Schwefeldioxid zu den angestrebten Oxa- β -lactamen **X** führte.



1.2 Cyclische Urethane

Bifunktionelle Hydroxamsäurederivate bilden einen Mittelpunkt des Interesses unserer Arbeitsgruppe. So lag der formale Austausch der α -Hydroxyfunktionalität der Glykolyhydroxamsäuren gegen die α -Aminogruppe nahe. Auf diese Weise gelangt man zur Stoffklasse der α -Aminocarbohydroxamsäuren. Diese Verbindungen wurden als erstes durch *von Zydowitz* untersucht¹⁴. Er synthetisierte sowohl *N*-substituierte als auch unsubstituierte α -Aminocarbohydroxamsäuren **XII** und unterwarf beide Stoffklassen der cyclisierenden Carbonylierung mit dem zur Aktivierung von Carbonsäuren wohl bekannten 1,1'-Carbonyldiimidazol¹⁵. Während er im Fall der Glycinohydroxamsäure als Vertreter der *N*-unsubstituierten α -Aminocarbohydroxamsäuren ausschließlich ein offenkettiges Produkt, das Bis(1-imidazolylcarbamoyl)-methan **XIII** isolieren konnte, gelang bei *N*-substituierten Derivaten die Cyclisierung zu bislang nicht literaturbekannten Heterocyclen vom Typ der 1,2,5-Oxadiazinan-3,6-dione **XIV**.



1.3 Problemstellung

Wie in den vorangehenden Kapiteln aufgezeigt wurde, stellen Glykolohydroxamsäuren **I**, ihre Cyclisierungsprodukte **II**, **III**, **X** und ihre Umwandlungsprodukte **IV**, **V**, **VI**, **VII**, **VIII**, **IX**, **X** chemisch als auch biologisch (s. Kapitel 1.1) eingehend untersuchte Stoffklassen dar. Über die Chemie der cyclischen Urethane **XIV** liegen bisher jedoch nur wenige Kenntnisse vor.

Ziel der vorliegenden Arbeit war es nun, neue Derivate der α -Aminocarbohydroxamsäuren und 1,2,5-Oxadiazinan-3,6-dione zu schaffen, als auch deren Eigenschaften zu beschreiben und sie gemäß den vorangehenden Kapiteln in verschiedene heterocyclische Systeme umzuwandeln. Die Umwandlungsprodukte sollten dann analytisch charakterisiert und nach Möglichkeit weiter umgesetzt werden.

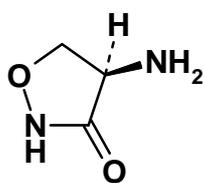
Weiterhin sollten die α -Aminocarbohydroxamsäuren nach Möglichkeit mit anderen Reagenzien als 1,1'-Carbonyldiimidazol ringgeschlossen werden, um so einen Zugang zu weiteren heterocyclischen Grundkörpern zu eröffnen. Zur Verfügung standen 1,1'-Thiocarbonyldiimidazol (TCDI), 1,1'-Thionylidiimidazol (ThDI), Dipyridylsulfid (DPS) und unterschiedliche Carbonylreagenzien für eine mögliche *N,O*-Acetalisierung bzw. -Ketalisierung.

Schließlich wird im letzten Teil auf die biologischen Eigenschaften einiger Verbindungen eingegangen, die im Rahmen dieser Arbeit synthetisiert wurden.

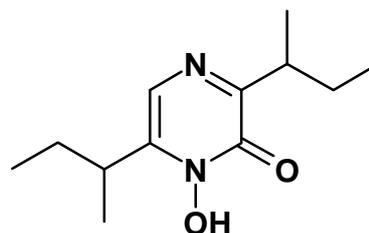
2 α -Aminocarbohydroxamsäuren

2.1 Literaturübersicht

Seit der Erstsynthese der Glycinohydroxamsäure durch *Ley und Männchen* im Jahre 1913¹⁶ durch Hydroxylaminolyse von Glycinethylester, erregten Aminohydroxamsäuren^a regelmäßig das Interesse von Pharmazeuten und Biochemikern aufgrund ihrer vielfältigen biologischen Eigenschaften^b. Speziell die antibiotische Aktivität war häufig Anlaß für umfangreiche Studien zu dieser Substanzklasse. Erwähnt werden sollen an dieser Stelle das antituberkulotisch wirksame Cycloserin **I**¹⁸, welches als cyclische Aminohydroxamsäure ebenso Beachtung fand wie die Aspergillsäure **II**¹⁹, die gegen zahlreiche grampositive und gramnegative Keime Wirksamkeit entfaltet.



I



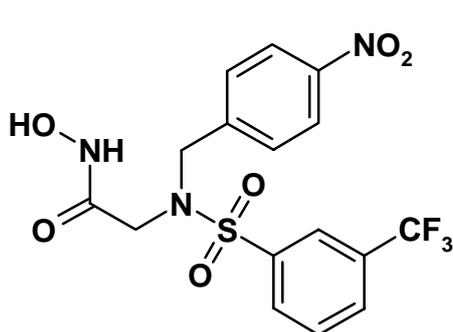
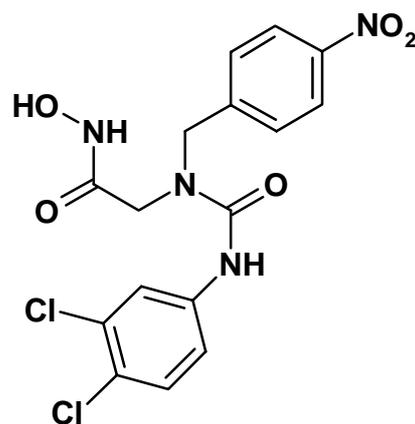
II

Neben weiteren biologischen Eigenschaften, die sich meist auf die ausgeprägte Neigung zur Komplexbildung der Hydroxamsäuren mit Metallionen wie dreiwertigem Eisen oder Zink – in ACE beispielsweise²⁰ – und damit auf enzyminhibitorische Aktivität stützen, machen Aminohydroxamsäuren in jüngster Zeit als Hemmstoffe der Matrix-Metalloproteinasen (MMP) von sich reden. Bei diesen Enzymen handelt es sich um Zink-Endopeptidasen, die für die Mitentwicklung bestimmter, mit entzündlichen Prozessen einhergehenden Krankheiten wie Arthritis^{21, 22}, Atherosklerose u.a. verantwortlich gemacht wird. Auch eine Beteiligung an der Tumorentstehung und –entwicklung wird diskutiert²³. Die Inhibitoren

^a Nach IUPAC sind die Endungen „-hydroxamsäure“ und „-carbohydroxamsäure“ gleichermaßen verwendbar; daher werden sie im Verlauf dieser Arbeit als Bezeichnung derselben Verbindung eingesetzt.

^b Eine Übersicht liefern *Bauer und Exner*¹⁷

dieser Enzymfamilie tragen als wesentliches Strukturmerkmal eine Hydroxamsäurefunktion in sich, die für die Bindung an das Zentralatom des Enzyms benötigt wird²⁴ und in vielen Fällen eine α -ständige Aminogruppe, welche unterschiedlich substituiert sein kann. Beispielhaft genannt werden sollen die von einer italienischen Arbeitsgruppe²⁵ synthetisierten Verbindungen **III** und **IV**, in denen die Aminofunktion unterschiedlich derivatisiert ist und die beachtliche inhibitorische Aktivität gegen verschiedene MMP's in nanomolaren Konzentrationen aufzeigen.

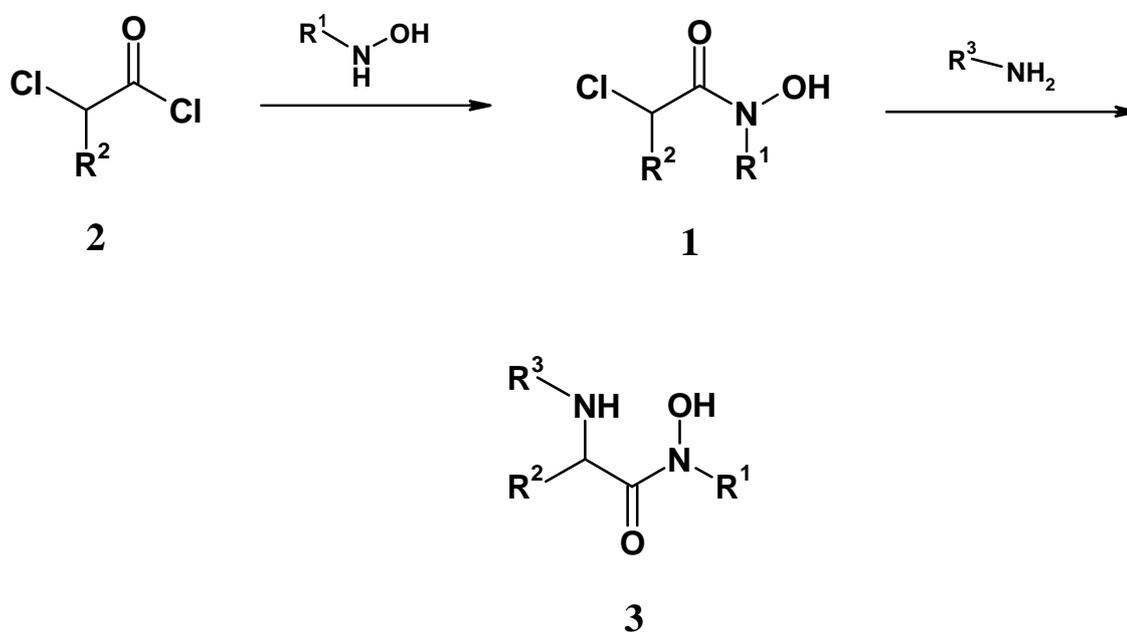
**III****IV**

O-Substituierte α - und β -Aminohydroxamsäuren, die nicht Gegenstand der Untersuchungen dieser Arbeit sind, wurden 1989 von *Johnson und Mitarbeitern*²⁶ auf ihre Hemmung des hepatischen und zentralen Glycin-Spaltungssystems untersucht, das Einfluß auf die Konzentrationen des inhibitorischen Neurotransmitters Glycin im Zentralnervensystem hat.

2.2 Syntheseplanung

Die als Edukte für die Cyclisierung zu sechsgliedrigen Heterocyclen benötigten α -Aminocarbohydroxamsäuren **3** sollten nach einer modifizierten Methode von *v. Zydowitz*¹⁴ zugänglich sein. Verschiedene *N*-substituierte Hydroxylamine sollten mit α -Chlorcarbonsäurechloriden **2** zur Reaktion gebracht werden, um zur Zwischenstufe der α -Chlorcarbohydroxamsäuren **1** zu gelangen. Diese Verbindungen würden dann der Aminolyse mit geeigneten Aminen unterworfen werden, um schließlich zu

α -Aminocarbohydroxamsäuren **3** zu gelangen, die wiederum als direkte Cyclisierungsedukte für die weiteren Umsetzungen mit ringschließenden Reagenzien genutzt würden.



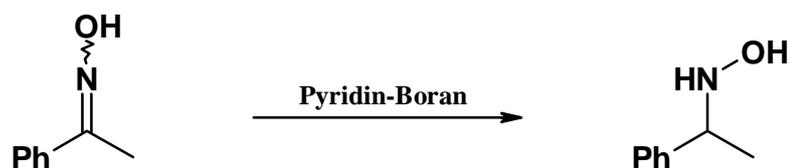
Neben ihrer Funktion als Zwischenprodukte sollten die literaturunbekannten Vertreter von **3** auch eingehend analytisch charakterisiert werden.

2.3 Darstellung der *N*-Alkyl(Aryl)hydroxylamine

Für die Planung der Darstellung von unterschiedlich *N*-substituierten Hydroxylaminen standen die erwünschten Eigenschaften der im späteren Syntheseverlauf in heterocyclische Grundkörper inkorporierten Hydroxylaminpartialstruktur im Vordergrund. War eine möglichst neutrale Substitution am Stickstoff der Hydroxamsäuregruppe gefragt, wurde beispielsweise auf das käufliche *N*-Methylhydroxylammoniumchlorid zurückgegriffen. Die Darstellung eines α -amino Hydroxylamins erfolgte nach einer literaturbekannten Methode²⁷ nach *Zeeh und Metzger* durch die Umsetzung von Acetonoxim mit Diphenylmethylbromid und anschließender saurer Nitronspaltung in konzentrierter Essigsäure zum *N*-Diphenylmethylhydroxylamin.

Eine weitere interessante Variante zur Synthese von am Stickstoff araliphatisch substituierten Hydroxylaminen besteht nach *Kawase und Kikugawa*²⁸ in der Reduktion von geeigneten Oximen zu Hydroxylaminen mittels Pyridin-Boran (Schema 2.1).

Schema 2.1:



Aromatisch substituierte Hydroxylamine sind durch Zinkstaubreduktion von Nitroaromaten in schwach saurem Milieu zugänglich²⁹. Diese Derivate sollten aufgrund ihrer geringen Lagerfähigkeit möglichst rasch weiterverarbeitet werden.

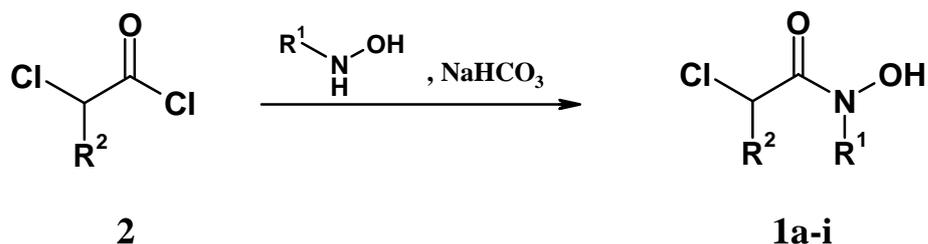
N-Isopropylhydroxylamoniumchlorid wurde in analoger Weise aus 2-Nitropropan dargestellt, das anfallende Rohöl in Diethylether aufgenommen und das Hydroxylamin mittels Chlorwasserstoff zur Fällung gebracht.

2.4 α -Chlorcarbohydroxamsäuren

Der nächste Schritt im Syntheseverlauf bestand in der Herstellung von *N*-substituierten Hydroxamsäuren mit aktiviertem α -C-Atom. Zu diesem Zweck sollten die entsprechenden Hydroxylamine mit α -Chlorcarbonsäurehalogeniden zur Reaktion gebracht werden. Diese Säurechloride waren entweder käuflich – wie das viel verwendete Chloracetylchlorid – oder sind durch einfache Säureaktivierung von α -Chlorcarbonsäuren mittels Thionylchlorid zugänglich.

Diese Verbindungen wurden nun nach einer Methode von *Geffken*³⁰ mit den entsprechenden *N*-substituierten Hydroxylaminen umgesetzt. Die Reaktion erfolgte im Zweiphasensystem Wasser/Diethylether, wobei als Hilfsbase Natriumhydrogencarbonat zugesetzt wurde, einerseits um entstehenden Chlorwasserstoff abzufangen, und andererseits um das eventuell als Hydrochlorid vorliegende Hydroxylamin freizusetzen (Schema 2.2).

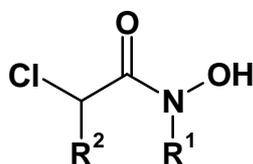
Schema 2.2:

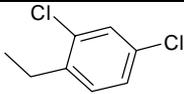


Auf diese Weise konnte **1** in Ausbeuten zwischen 40 und 70 % gewonnen werden. Die großen Schwankungen in den erhaltenen Ausbeuten erklären sich aus den unterschiedlichen Substituenten am Hydroxylaminstickstoff. Mit zunehmendem räumlichen Anspruch der Gruppierung R^1 nahm erwartungsgemäß die Tendenz zur *O*-Acylierung des Hydroxylaminsauerstoffs zu^{31, 32}. Das als Nebenprodukt auftretende *O*-Acyhydroxylamin erschien bei IR-spektroskopischer Kontrolle der Ansätze bei 1730 bis 1750 cm^{-1} im Vergleich zum deutlich bathochrom auftretenden Hydroxamsäure-Carbonyl bei 1630 bis 1650 cm^{-1} .

Folgende α -Chlor-*N*-substituierte Carbohydroxamsäuren **1** wurden auf diesem Weg hergestellt (Tabelle 2.1):

Tabelle 2.1



1	R¹	R²
a	CH ₃	H
b	CHPh ₂	H
c	CHCH ₃ Ph	H
d	CH(CH ₃) ₂	H
e	CH ₂ Ph	H
f	2-F-Ph	H
g	CH ₃	Ph
h	CHPh ₂	CH ₃
i		H

Die dargestellten α -Chlorcarbohydroxamsäuren sind farblose, kristalline Verbindungen, die über einen Zeitraum von zwei Jahren keine Anzeichen der Zersetzung erkennen ließen. Sie bildeten auf Zugabe von ethanolischer Eisen(III)-chlorid-Lösung die bekannte, intensiv rot-violett gefärbte Komplexverbindung³³ aus.

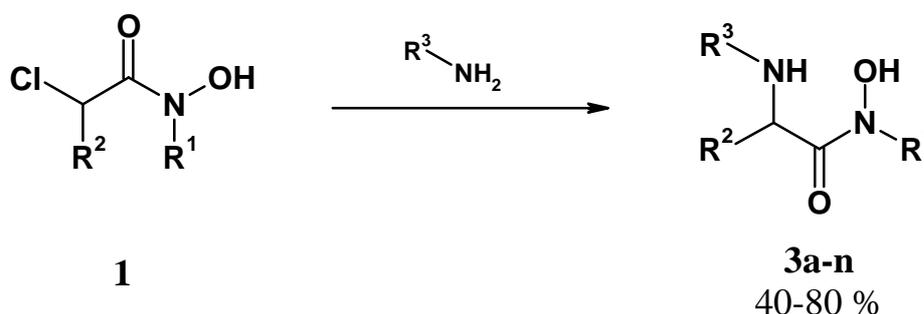
2.5 α -Aminocarbohydroxamsäuren

Zur Bereitstellung der benötigten α -Aminocarbohydroxamsäuren **3** wurden die im vorhergehenden Abschnitt gewonnenen α -Chlorcarbohydroxamsäuren **1** nun einer Aminolyse mit verschiedenen primären Aminen unterworfen.

Zu diesem Zweck wurden die α -Chlorcarbohydroxamsäuren in Dimethylacetamid gelöst und das primäre Amin im zwei- bis dreifachen Überschuß zugetropft. In einigen Fällen kam es dabei zu einer Wärmetönung des Ansatzes. Nach 24 Stunden Rühren bei Raumtemperatur wurde der Ansatz auf Eiswasser gegossen, wobei es oft bereits zu diesem Zeitpunkt zur Fällung des Produktes kam. Bei ausbleibender Fällung wurde die wäßrige Phase mit kaltem Ethylacetat extrahiert, um die Hydroxamsäure zu gewinnen.

Diese Vorgehensweise mußte variiert werden, sobald die Aminolyse mit Aminen geringer Nukleophilie durchgeführt werden sollte, wie beispielsweise Anilin. In diesem Fall wurde das Lösungsmittel DMA gegen Diethylether ausgetauscht. Zusätzlich empfahl sich die Zugabe einer Hilfsbase wie Triethylamin. Nach 48 Stunden gelinden Erwärmens des Reaktionsansatzes konnten so die N^α -phenylierten α -Aminocarbohydroxamsäuren gewonnen werden (Schema 2.3).

Schema 2.3:

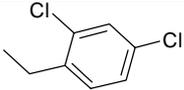


Die Ausbeuten an **3** fielen je nach Nukleophilie des betreffenden Amins und der Natur des C2-Substituenten der α -Chlorcarbohydroxamsäuren unterschiedlich aus: Beste Resultate erbrachte die Aminolyse der α -Chlorphenyl-

acetoxyhydroxamsäure, während aus den Aminolysen der α -Chlorpropiohydroxamsäuren die entsprechenden Aminohydroxamsäuren nur in maximal 40 % Ausbeute hervorgingen.

Folgende *N*- und *N* ^{α} -substituierten Aminocarbohydroxamsäuren **3** wurden hergestellt (Tabelle 2.2):

Tabelle 2.2

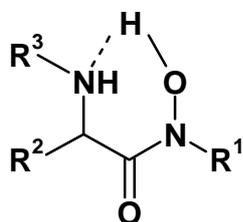
3	R¹	R²	R³
a	CH ₃	H	PhCH ₂
b	CH ₃	H	Ph
c	Ph ₂ CH	H	PhCH ₂
d	(CH ₃) ₂ CH	H	Ph
e	CH ₃	Ph	Ph
f	CH ₃	CH ₃	PhCH ₂
g	CH ₃	H	PhCH ₂ CH ₂
h	PhCH ₂	H	PhCH ₂
i	CH ₃	Ph	(CH ₃) ₂ CH
j	CH ₃	H	c-Hexyl
k	CHPh ₂	CH ₃	PhCH ₂ CH ₂
l	CH ₃	H	4-ClPhCH ₂
m	CH ₃	H	4-MeOPhCH ₂
n		H	PhCH ₂

2.5.1 Eigenschaften der α -Aminocarbohydroxamsäuren

Viele der dargestellten α -Aminocarbohydroxamsäuren zeigten eine Besonderheit im IR-Spektrum: Die OH-Gruppe der Hydroxamsäurefunktion erschien als breite Bande bei 2600 cm⁻¹ und nicht wie zu erwarten bei 3000-3500 cm⁻¹. v. Zydowitz, der dieses Verhalten ebenfalls beobachtete¹⁴, erklärte dies mit einer intramolekularen Wasserstoffbrücke zwischen der OH-Gruppe der Hydroxamsäure und dem Stickstoff der α -Aminofunktion. Er leitete

ebenso eine Beziehung zwischen der Nukleophilie des Stickstoffs und der Stärke dieser Wasserstoffbrücke her (Abbildung 2.1).

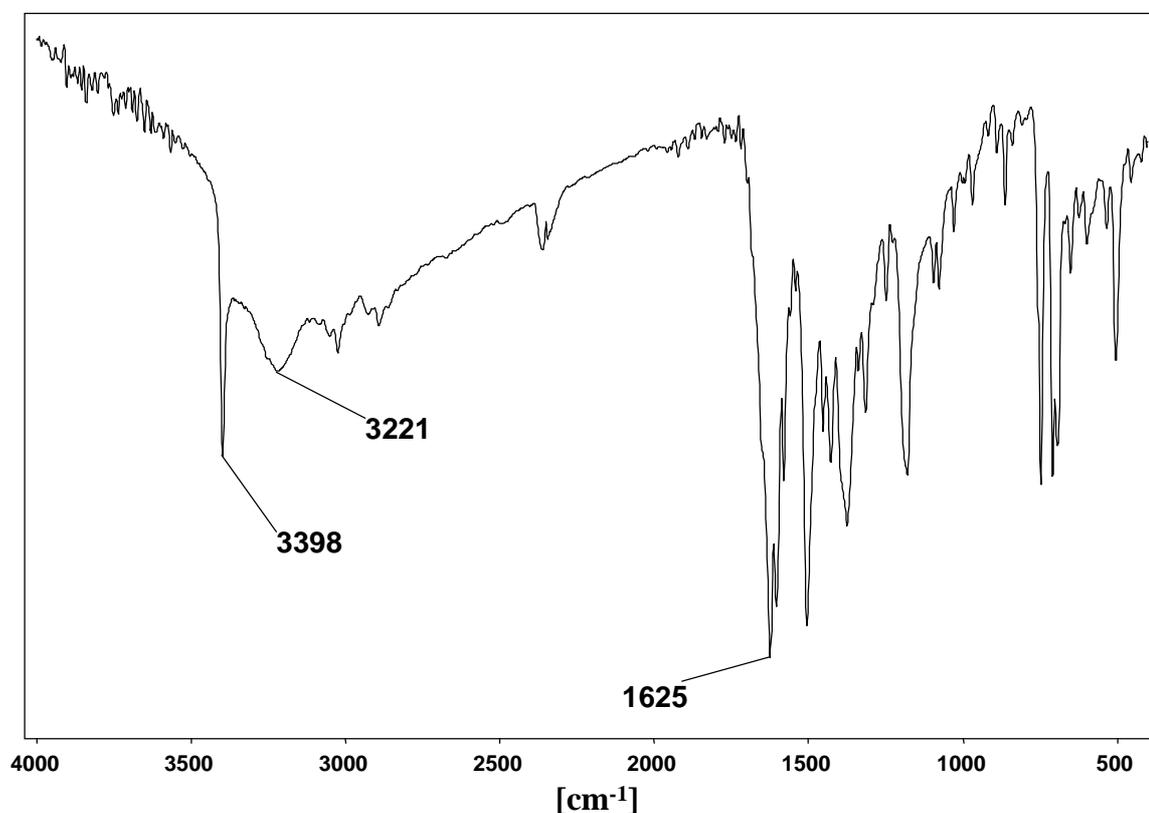
Abb. 2.1:



3

Die Annahme einer Wasserstoffbrücke innerhalb dieses Moleküls wird gestützt durch die Beobachtung, daß N^α -phenylierte α -Aminocarboxyhydroxamsäuren dieses IR-spektroskopische Verhalten nicht zeigen (Abbildung 2.2).

Abb. 2.2: IR-Spektrum (KBr) der Verbindung 3e



Dies mag bedingt sein durch die geringere Nukleophilie der α -Aminofunktion, da der sich nun in direkter Nachbarschaft befindliche Phenylkern das freie Elektronenpaar des Stickstoffs beeinflusst und dessen Fähigkeit zur Koordination mit dem OH-Proton herabsetzt. In Konsequenz kommt es dadurch nicht zur Ausbildung der Wasserstoffbrücke.

Auch die ^1H -NMR-Spektroskopie stützt diese Befunde. Im Fall der N^α -phenylierten α -Aminocarbohydroxamsäuren sind die Signale für NH- und OH-Protonen in allen Fällen klar zu identifizieren: Während für die OH-Protonen ein Signal im Bereich von 10 ppm erscheint, ergibt das Proton der sekundären Aminofunktion ein Signal im Bereich von 5,5 bis 6 ppm. Ein davon differenziertes Bild zeigten die N^α -aliphatisch, bzw. araliphatisch substituierten Hydroxamsäuren: Das NH-Proton erscheint hochfeldverschoben im Bereich von 3 bis 3,5 ppm, das OH-Proton nur sehr schwach ausgeprägt bei etwa 10 ppm.

Die Methylenprotonen an C-2 der N^α -aliphatisch, bzw. araliphatisch substituierten α -Aminocarbohydroxamsäuren liegen bei 3,5 bis 3,7 ppm, die der N^α -phenylierten Vertreter leicht tieffeldverschoben im Bereich von 4 ppm.

Die dargestellten α -Aminocarbohydroxamsäuren sind farblose oder schwach gelbe, kristalline Substanzen, die über einen Lagerzeitraum von zwei Jahren keine Anzeichen von Zersetzung erkennen ließen.

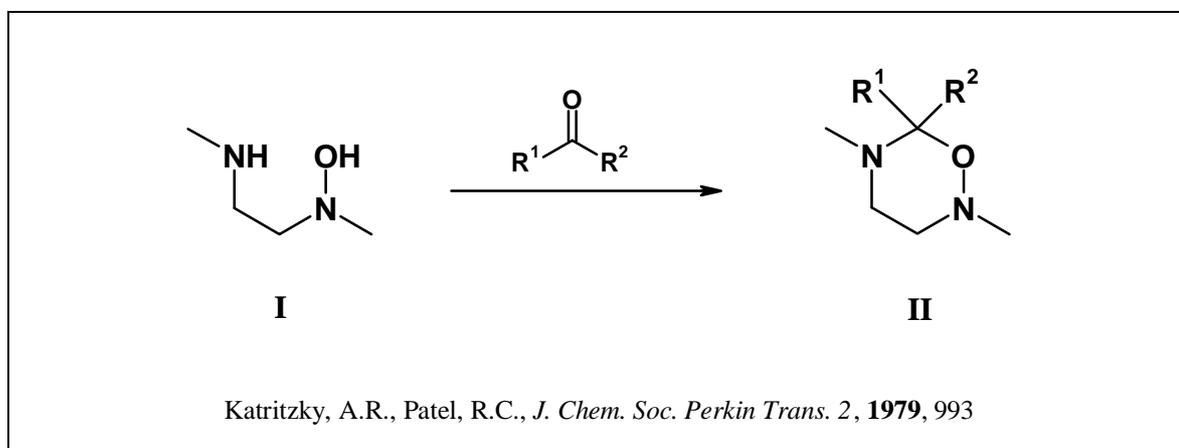
3 1,2,5-Oxadiazinan-3,6-dione

3.1 Einleitung

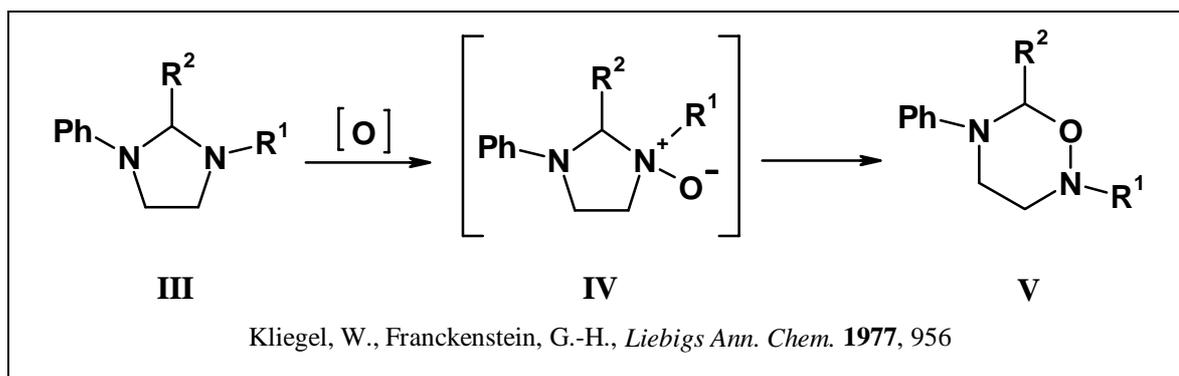
Die Umsetzung bifunktionaler Strukturen mit ringschließenden Reagenzien stellt ein häufiges Konzept in der heterocyclischen Synthese dar. Im Folgenden soll ein Überblick über derartige Reaktionen gegeben werden, die zu dem Grundkörper der 1,2,5-Oxadiazinane führen.

3.2 Literaturübersicht

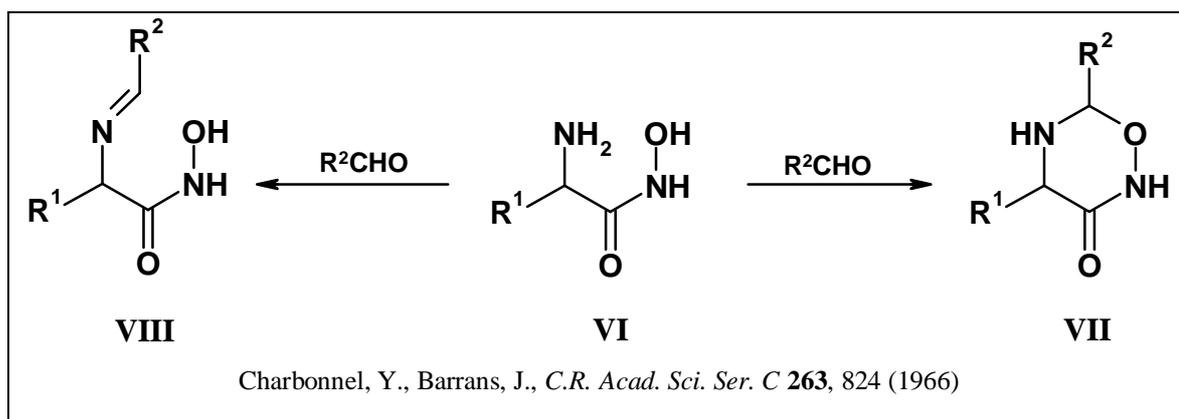
Das heterocyclische System der 1,2,5-Oxadiazinane war in der Vergangenheit mehrfach Gegenstand wissenschaftlicher Untersuchungen. So führten *Katritzky und Patel* umfangreiche Untersuchungen zum konformativen Verhalten dieses Heterocyclus durch³⁴. Sie synthetisierten den entsprechenden Oxadiazinankörper **II** durch Umsetzung von *N*-(2-Aminoethyl)-hydroxylamin **I** mit Aldehyden, bzw. Ketonen.



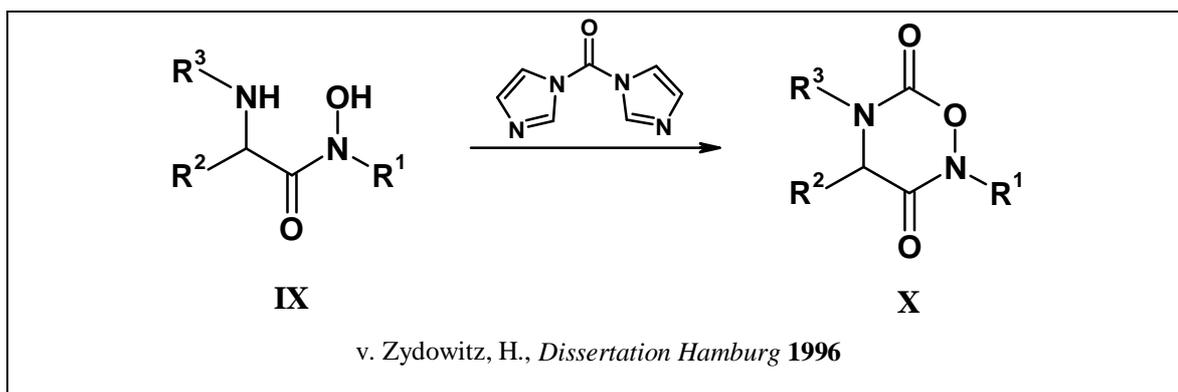
Eine weitere interessante Variante zeigten *Kliegel und Franckenstein* durch die *N*-Oxidation von 1-Alkyl-3-phenylimidazolidinen **III** und anschließender spontaner Ringaufweitung zum 1,2,5-Oxadiazinan **V**³⁵. Das Intermediat des Imidazolidin-*N*-oxids **IV** konnte in keinem Fall isoliert werden.



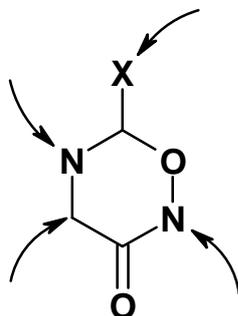
Zu 1,2,5-Oxadiazinan-3-onen cyclisierte α -Aminocarbohydroxamsäuren erschienen in der Literatur im Jahre 1966 durch die Veröffentlichung einer französischen Arbeitsgruppe um *Charbonnel und Barrans*, die unsubstituierte α -Aminocarbohydroxamsäuren **VI** mit Aldehyden zu den entsprechenden 1,2,5-Oxadiazinan-3-onen **VII** umsetzten³⁶. Neben den Heterocyclen beobachteten die Autoren auch die Bildung von acyclischen Azomethinen **VIII**.



V. Zydowitz kam 1996 zu anderen Ergebnissen: Er stellte fest, daß unsubstituierte α -Aminocarbohydroxamsäuren mit Aldehyden nicht die sechsgliedrigen Heterocyclen ausbilden, wie von *Charbonnel* postuliert, sondern in Bestätigung einer Arbeit von *Gupta und Mitarbeitern*³⁷ kam es zur Bildung von 3-Hydroxyimidazolidin-4-onen. v. Zydowitz führte auch erstmals die cyclisierende Carbonylierung von α -Aminocarbohydroxamsäuren **IX** mittels CDI zu 1,2,5-Oxadiazinan-3,6-dionen **X** durch¹⁴.



Schwerpunkte der weiteren Untersuchungen des heterocyclischen Systems **X** sollten nun auf der Variation der Substituenten in den Ringpositionen 2, 4 und 5 als auch im Austausch der Ringcarbonylfunktion an C-6 gegen möglichst viele andersartige Funktionalitäten liegen, die wiederum interessante Variationen des heterocyclischen Grundkörpers darstellen würden. Weiterhin sollte der Heterocyclus auf Aspekte seiner Reaktivität und Stabilität geprüft werden.

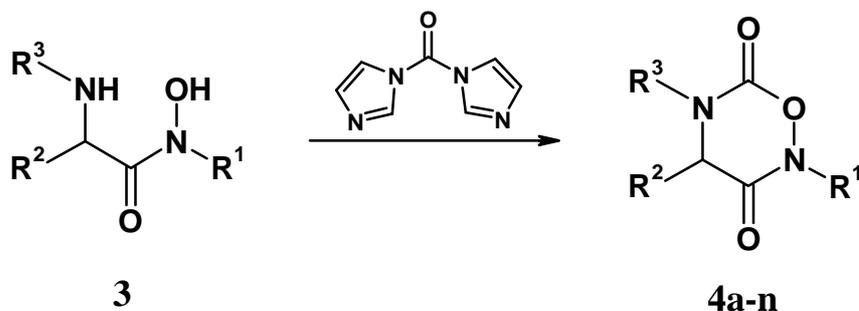


3.3 Darstellung der 1,2,5-Oxadiazinan-3,6-dione

3.3.1 Cyclisierende Carbonylierung der α -Aminocarbohydroxamsäuren

Die darzustellenden 1,2,5-Oxadiazinan-3,6-dione **4** sollten durch cyclisierende Carbonylierung der in Kapitel 2.5 dargestellten α -Aminocarbohydroxamsäuren mittels CDI zugänglich sein. Dazu wurden die Hydroxamsäuren **3** in Dichlormethan suspendiert und portionsweise mit der doppelmolaren Menge CDI versetzt. Die Suspension löste sich daraufhin innerhalb kurzer Zeit auf. Eine Prüfung des Reaktionsansatzes mit Eisen(III)-chlorid auf Violettfärbung als Eduktnachweis verlief negativ. Daraufhin wurde nach Zugabe von weiterem Dichlormethan mit verdünnter, eisgekühlter Salzsäure ausgeschüttelt, der Ansatz getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer weitgehend entfernt. Der verbleibende Rückstand wurde säulenchromatographisch aufgearbeitet^a, wobei es nach Entfernung des Elutionsmittels meist spontan zur Kristallisation^b der gebildeten 1,2,5-Oxadiazinan-3,6-dione **4** kam (Schema 3-1).

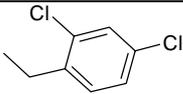
Schema 3-1:



^a Fließmittel: Dichlormethan/Diethylether 9+1

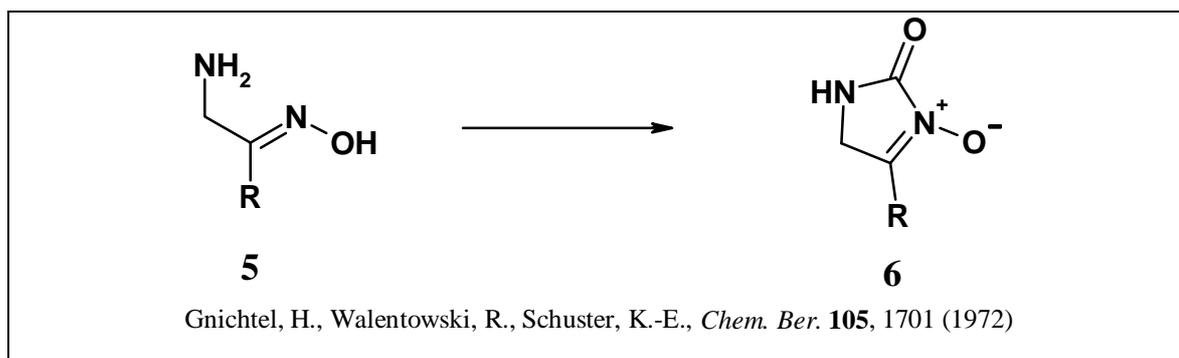
^b Derivat **4h** kristallisierte erst nach zweitägiger Lagerung im Tiefkühlfach aus Diethylether/Petrolether

Tabelle 3.1: 1,2,5-Oxadiazinan-3,6-dione

4	R¹	R²	R³
a	CH ₃	H	PhCH ₂
b	CH ₃	H	Ph
c	Ph ₂ CH	H	PhCH ₂
d	(CH ₃) ₂ CH	H	Ph
e	PhCH ₃ CH	H	PhCH ₂
f	CH ₃	Ph	Ph
g	CH ₃	Ph	PhCH ₂ CH ₂
h	Ph ₂ CH	CH ₃	PhCH ₂ CH ₂
i	CH ₃	H	4-MeOPhCH ₂
j	CH ₃	H	PhCH ₂ CH ₂
k	CH ₃	CH ₃	PhCH ₂
l	2-F-Ph	H	PhCH ₂
m	CH ₃	Ph	PhCH ₂
n		H	PhCH ₂

Die dargestellten 1,2,5-Oxadiazinan-3,6-dione **4** fielen in Ausbeuten zwischen 50 und 70 % an. Anzeichen für eine denkbare und literaturbekannte Abbaureaktion³⁸⁻⁴⁰ der *N*-substituierten *O*-Acylhydroxamatgruppierung ließen sich nicht feststellen. Auch die an *N*^α-phenylierten α-Aminocarbohydroxamsäuren schlossen in glatter Reaktion Ring, so daß die verminderte Nukleophilie dieses Molekülteils nicht zu nennenswerten Ausbeuteminderungen oder Reaktionszeitverlängerungen führte.

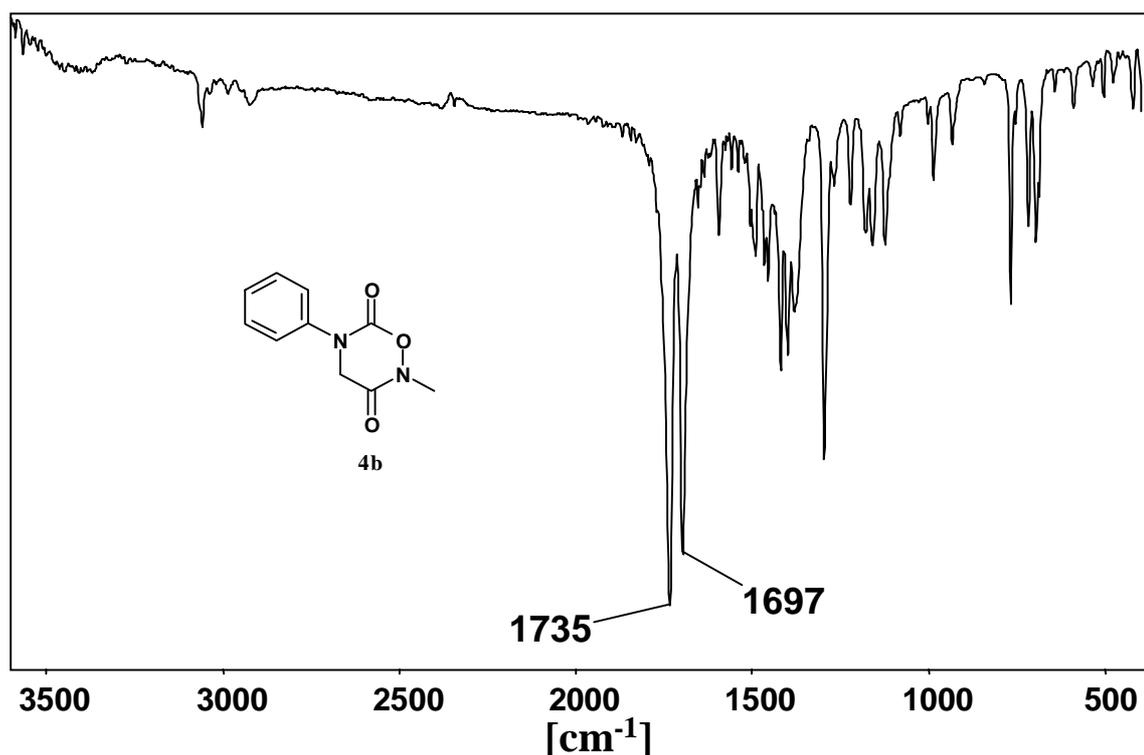
Gnichtel und Mitarbeiter beobachteten bei der Cyclisierung von (*E*)-konfigurierten α-Aminoketoximen **XI** die Bildung cyclischer Nitrone **XII**⁴¹. Eine dieser Reaktion analoge Ausbildung fünfgliedriger cyclischer *N*-Oxide konnte aufgrund IR-spektroskopischer Befunde ausgeschlossen werden.



3.3.2 Eigenschaften der 1,2,5-Oxadiazinan-3,6-dione

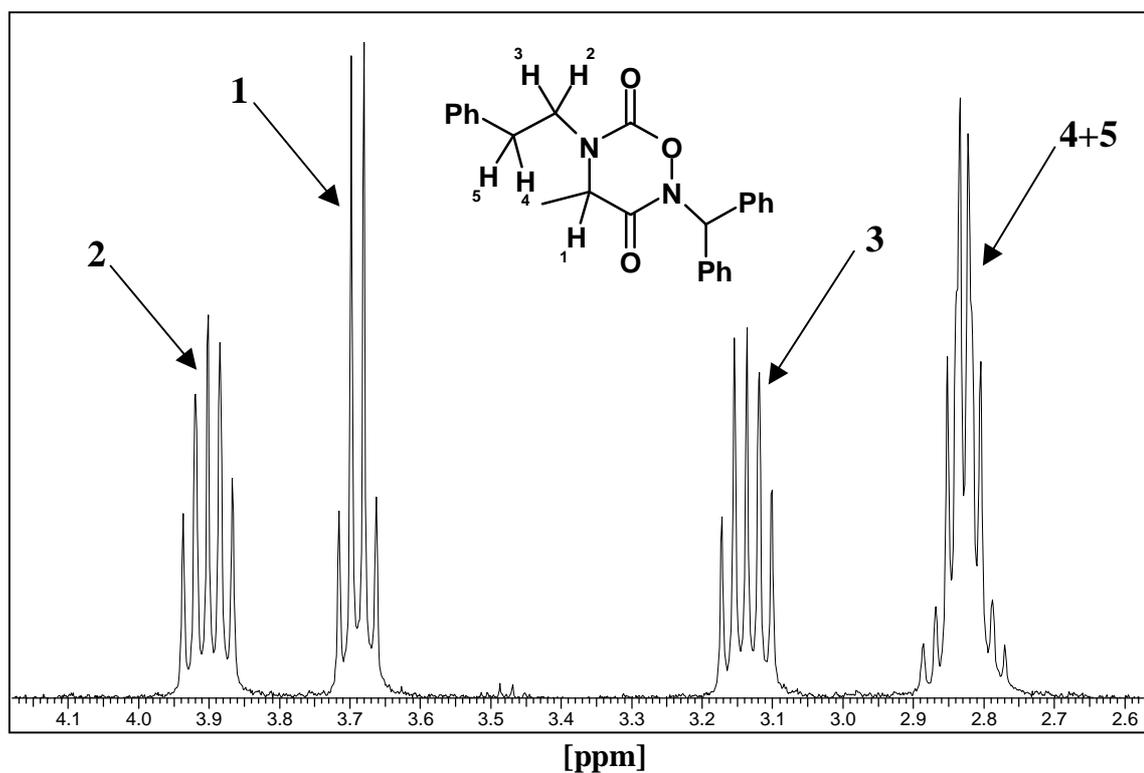
Bei den gewonnenen 1,2,5-Oxadiazinan-3,6-dionen **4** handelt es sich um farblose, teils kristallin, teils amorph anfallende Feststoffe mit definierten Schmelzpunkten, die auch nach mehr als zweijähriger Lagerung bei Raumtemperatur keine Anzeichen von Zersetzung erkennen ließen.

Im IR-Spektrum der Substanzen fällt als Charakteristikum die neu hinzuge tretene Carbonylbande der cyclischen Carbamatgruppierung auf. Sie erscheint bei etwa 1750 cm^{-1} (Film) und zwischen 1730 und 1740 cm^{-1} (KBr). Diese Werte stehen in guter Übereinstimmung mit den in der Literatur aufgefundenen Daten für cyclische Urethane^{42, 43}(Abbildung 3.1). Das Spektrum des an der Hydroxamsäurefunktion arylierten Vertreters **4f** zeigt eine deutliche hypsochrome Verschiebung der Hydroxamsäurecarbonylschwingung zu Wellenzahlen über 1700 cm^{-1} . Dies ist insofern beachtenswert, da alle sonstigen Verbindungen diese Bande im Bereich unterhalb 1700 cm^{-1} aufweisen. Als mögliche Erklärung bietet sich der negativ induktive Effekt des Phenylkerns an, der zusätzlich über ein elektronegatives Substitutionsmuster (Fluor) in der o-Position verfügt. Durch diesen Einfluß wird offensichtlich die Mesomerie der Hydroxamatfunktion eingeschränkt.

Abb. 3.1: IR-Spektrum (KBr) von Verbindung **4b**

In den ^1H -NMR-Spektren der Heterocyclen lassen sich neben ausgeprägten Tieffeldverschiebungen der Ring-Methylenprotonen um ca. 0,5 bis 0,6 ppm bei Verbindungen mit asymmetrischem C-Atom an Ringposition 4 auffällige Diastereotopieeffekte feststellen. Ein interessantes Beispiel liefert Verbindung **4h**, bei der die Abnahme des diastereotopen Effektes mit zunehmendem räumlichen Abstand vom chiralen Zentrum des Moleküls deutlich wird: Während die Protonen der Methylengruppe, die dem Stickstoff benachbart sind (H^2 , H^3), durch diesen Effekt bei unterschiedlichen ppm-Werten erscheinen und in Multipletts aufgespalten sind, zeigt sich dieser Effekt bei den räumlich weiter entfernten Protonen der Methylengruppe in Nachbarschaft des Phenylkerns (H^4 , H^5) nur in abgeschwächter Form. Obwohl die geminalen Protonen miteinander koppeln und ein komplexes Signalmuster erzeugen, erscheinen sie im Spektrum an der gleichen Stelle bei etwa 2,85 ppm. (Abbildung 3.2).

Abb 3.2: ^1H -NMR-Spektrum (Ausschnitt) der Verbindung **4h** (CDCl_3 , 400 MHz)



Im ^{13}C -NMR-Experiment verursacht das quartäre C-Atom der entstandenen Carbamatgruppierung ein Signal bei etwa 165 ppm.

4 Reaktivitätsuntersuchungen an 1,2,5-Oxadiazinan-3,6-dionen

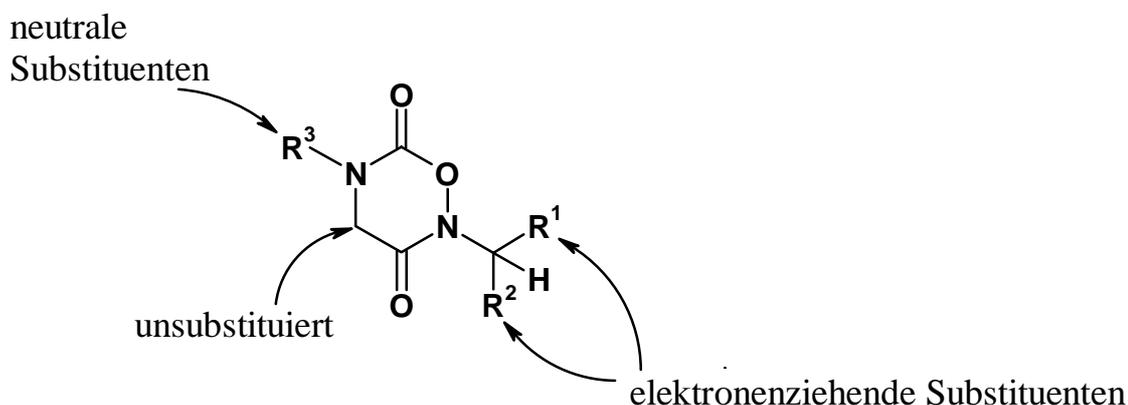
4.1 Ringverengungen zu Imidazolidinen

Die im Rahmen dieser Arbeit synthetisierten 1,2,5-Oxadiazinan-3,6-dione sollten bei Vorliegen gewisser struktureller Voraussetzungen zu Ringtransformationen in neue heterocyclische Bindungssysteme befähigt sein.

4.1.1 Decarboxylierende Ringverengung zu Imidazolidin-4-onen

Zunächst interessierte die Fragestellung, inwiefern sich eine CH-Acidität des Kohlenstoffatoms in Nachbarschaft des Hydroxamsäurestickstoffs auf die Stabilität des heterocyclischen Systems auswirken würde. Die benötigten 1,2,5-Oxadiazinan-3,6-dione sollten daher die folgenden chemischen Eigenschaften aufweisen (Abbildung 4.1):

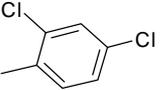
Abb. 4.1 CH-acide 1,2,5-Oxadiazinan-3,6-dione **4**



Als geeignete Reste für R^1 bzw. R^2 erwiesen sich Phenylkerne, die evtl. zusätzlich mit elektronegativen Substituenten versehen sein konnten. Unter neutralen Substituenten sind nicht oder nur schwach saure Gruppen wie Phenyl- oder Benzyl-Gruppen zu verstehen. Hierfür wurden aus den in Kapitel 3.3.1 synthetisierten Derivaten die geeigneten Vertreter ausgewählt,

um im folgenden auf ihre Reaktionsfähigkeit geprüft zu werden (Tabelle 4.1).

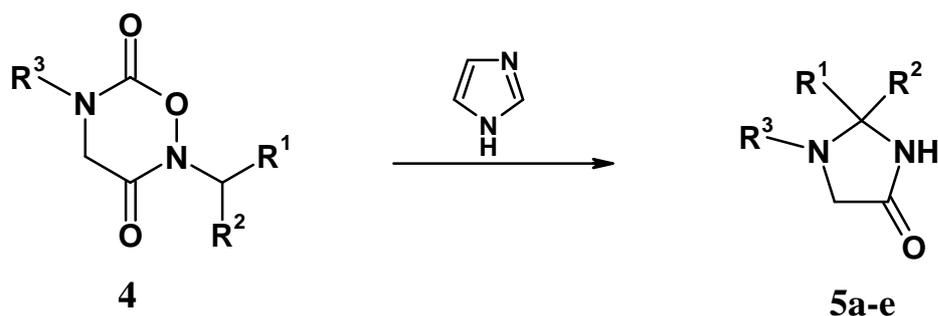
Tabelle 4.1: Ausgewählte 1,2,5-Oxadiazinan-3,6-dione **4**

4	R¹	R²	R³
a	Ph	Ph	PhCH ₂
b	Ph	Ph	Ph
c	Ph	CH ₃	PhCH ₂
d	Ph	H	PhCH ₂
e	CH ₃	CH ₃	PhCH ₂
f		H	PhCH ₂

Die in Tabelle 4.1 aufgeführten Heterocyclen wurden in Toluol gelöst und mit einer katalytischen Menge Imidazol als Hilfsbase versetzt. Sodann wurde unter Rückfluß erwärmt und in regelmäßigen Abständen IR-spektroskopische Aufnahmen des Ansatzes durchgeführt. Bei den Verbindungen **4a** und **4b** war innerhalb von 15 Minuten eine deutliche Abschwächung der Carbonylschwingung der Urethan-Funktion erkennbar unter gleichzeitiger hypsochromer Verschiebung des Hydroxamsäure-Carbonyls zu Wellenzahlen oberhalb 1700 cm⁻¹. Im Dünnschichtchromatogramm des Ansatzes zeigte sich ein neuer Substanzfleck bei etwas niedrigerem R_f-Wert als dem des Eduktes. Nach vollständiger Umsetzung wurde das Lösungsmittel verdampft und das anfallende Öl chromatographisch aufgearbeitet^a. Nach Einengen des Lösungsmittels resultierten Imidazolidin-4-one als Reaktionsprodukte (Schema 4.1).

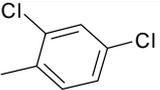
^a Fließmittel: Dichlormethan/Diethylether 8+2

Schema 4.1:



Die Imidazolidin-4-one **5** fielen in Ausbeuten zwischen 60 und 70 % an (Tabelle 4.2).

Tabelle 4.2:

5	R¹	R²	R³
a	Ph	Ph	PhCH ₂
b	Ph	Ph	Ph
c	Ph	CH ₃	PhCH ₂
d	Ph	H	PhCH ₂
e		H	PhCH ₂

Für die These, daß eine gewisse CH-Acidität am α -C-Atom zum Hydroxamsäurestickstoff essentiell für den Ablauf dieser Reaktion ist, spricht, daß sich Verbindung **4e** (Tabelle 4.1) nicht im Sinne dieser Reaktion umsetzen ließ. Die bei der Isopropylgruppierung fehlende CH-Acidität verhinderte eine Umlagerung auch nach zweitägigem Erhitzen in Toluol. Auch nach Zugabe der stärkeren Hilfsbase DBU stellte sich der Erfolg nicht ein.

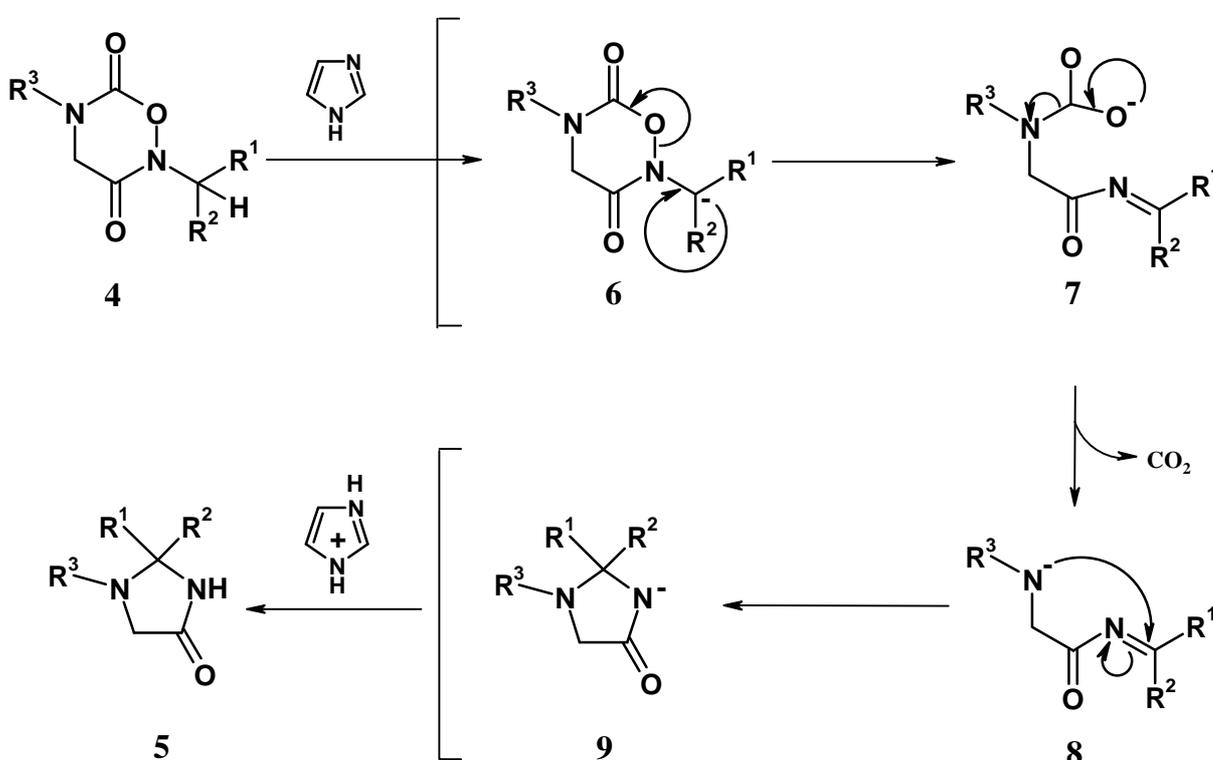
Die Geschwindigkeit der Umlagerung geht mit der Stärke der Acidität in dieser Position konform: Während die 1,2,5-Oxadiazinan-3,6-dione **4a** und **b** jeweils 30 Minuten für den Ablauf der Reaktion benötigten, erforderte die Umwandlung von **4c** bereits die vierfache Zeit. Ein ähnliches Verhältnis zeigten die benzylsubstituierten Heterocyclen **4d** und **f**: Durch die elektronenziehenden Cl-Atome in o- und p-Position des aromatischen Systems wird die Methylengruppe zusätzlich aktiviert, so daß das

Imidazolidin-4-on **5e** bereits nach zweistündiger Reaktionsdauer zugänglich war, im Gegensatz zu **5d**, dessen Umlagerung sich über 8 Stunden erstreckte.

4.1.2 Mechanistische Deutung der Ringverengung zu Imidazolidin-4-onen

Für die Ringverengung der 1,2,5-Oxadiazinan-3,6-dione **4** zu Imidazolidin-4-onen erscheint der nachfolgend skizzierte Mechanismus plausibel (Schema 4.2).

Schema 4.2: Möglicher Mechanismus der Bildung der Imidazolidin-4-one



Aus dem durch Deprotonierung mittels Base (Imidazol) hervorgehenden primären Intermediat **6** entsteht durch N-O-Bindungstrennung **7** mit vorgeformter CO_2 -Abgangsgruppe, welches nach Verlust von CO_2 in das Acylimin-Derivat **8** übergeht. Darauf erfolgt Ringschluß zum deprotonierten Imidazolidin **9**, das durch das Imidazol-Kation zum Imidazolidin-4-on **5** protoniert wird.

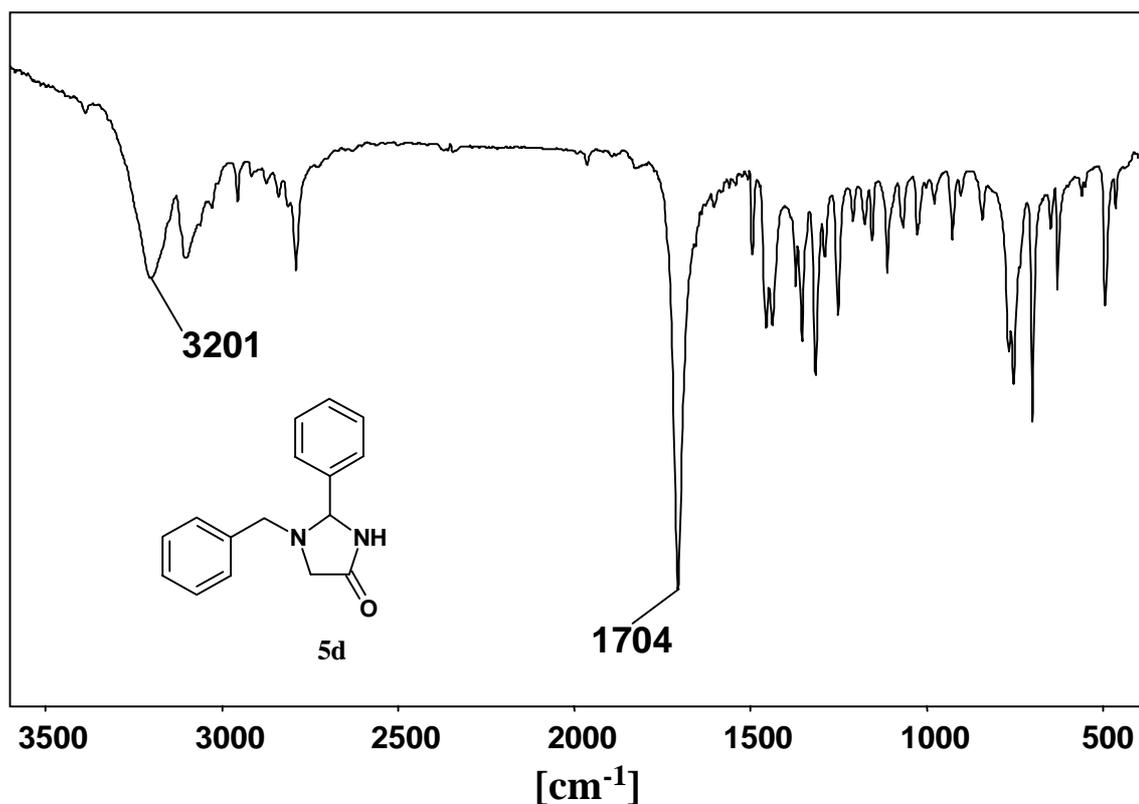
Heterolytische Spaltungen der Hydroxylamin-Bindung in Verbindungen mit acyliertem Sauerstoff sind bekannt^{44, 45}. Der in Schema 4.2 vorgeschlagene Mechanismus wäre als intramolekulare Oxidoreduktion⁸ zu umschreiben.

4.1.3 Eigenschaften der Imidazolidin-4-one

Bei den Imidazolidin-4-onen **5** handelt es sich um farblose, kristalline Substanzen mit definiertem Schmelzpunkt, die bei Raumtemperatur über einen Zeitraum von mehr als zwei Jahren unzersetzt lagerfähig sind.

Im IR-Spektrum liegt die Carbonylbande des cyclischen Amids zwischen 1700 und 1720 cm^{-1} , was in guter Übereinstimmung mit der Literatur⁴⁶⁻⁴⁸ steht. Die Valenzschwingung der NH-Bindung erscheint im Bereich von 3150 bis 3200 cm^{-1} (Abbildung 4.2).

Abb. 4.2: IR-Spektrum (KBr) von Verbindung **5d**



Im ^1H -NMR-Spektrum der Imidazolidin-4-one ergibt das Proton der Methingruppe in Ringposition 2 der Verbindungen **5d** und **5e** ein Signal bei

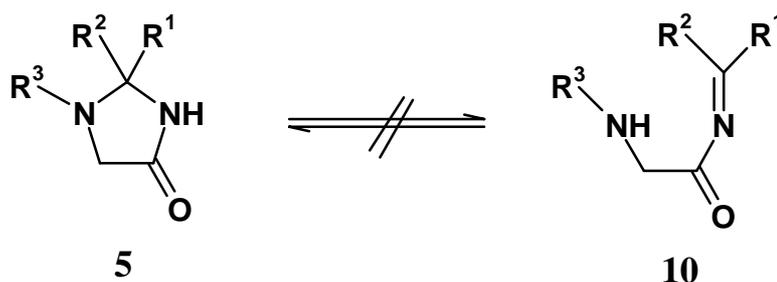
5 bzw. 5,5 ppm; das NH-Proton veranlaßt ein Signal bei 8,6 ppm. Bei den Derivaten **5a** und **5b** hingegen findet man die betreffende NH-Resonanz aufgrund des entschirmenden Einflusses der Phenylkerne in Ringposition 2 tieffeldverschoben bei etwa 9,4 ppm.

Zudem zeigen die Protonen der Methylengruppen in Ringposition 5 und der exocyclischen Benzylfunktionen in den Verbindungen **5c**, **d** und **e** ausgeprägte Diastereotopieeffekte bedingt durch das chirale Zentrum in Position 2. So erscheinen diese dann als doppelte Dubletts zwischen 3 und 4 ppm.

Die ^{13}C -NMR-Spektren zeigen für den quartären Kohlenstoff der Amidfunktion ein Resonanzsignal bei 171 ppm. Der diphenylsubstituierte Kohlenstoff in Ringposition 2 der Verbindungen **5a** und **b** weist eine Resonanzfrequenz von 83 ppm auf, dessen Signal im DEPT-Experiment erwartungsgemäß ausbleibt. Die übrigen Vertreter des Typs **5** zeigen das Signal dieses Kohlenstoffs bei etwa 77 ppm.

Das Vorliegen einer ringoffenen tautomeren Form **10** kann aufgrund der NMR-spektroskopischen Daten ausgeschlossen werden, da im ^{13}C -NMR-Spektrum die für **10** zu fordernde Resonanz des Iminkohlenstoffatoms bei ca. 164 ppm nicht gefunden werden konnte (Schema 4.3).

Schema 4.3:



4.2 Ringverengung zu Hydantoinen

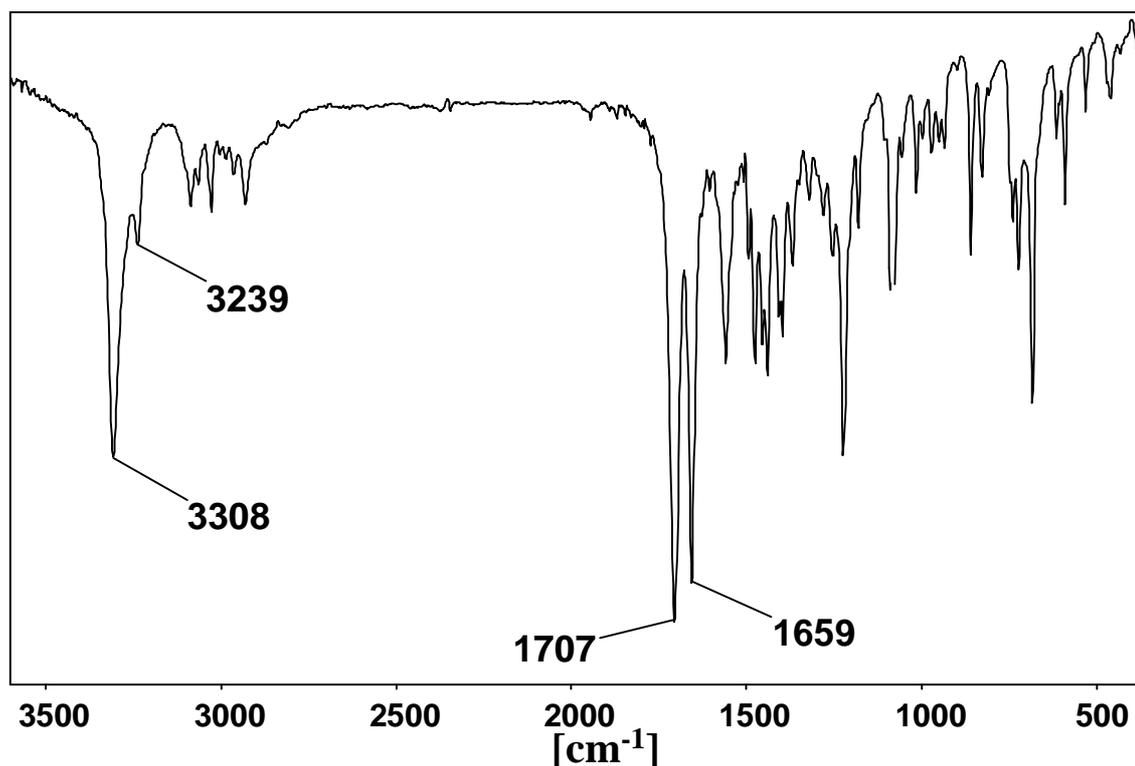
Die nachfolgend beschriebenen Untersuchungen dienten der Erforschung der Stabilität des heterocyclischen Körpers **4** gegenüber nukleophilen Reagenzien wie beispielsweise Aminen, Hydrazinen u.a.. Vergleichende Betrachtungen gegenüber den in der Einleitung erwähnten 1,5,2-Dioxazinan-3,6-dionen erschienen dabei besonders interessant.

4.2.1 Darstellung der Imidazolidin-2,4-dione

Hierzu wurden einige Vertreter der 1,2,5-Oxadiazinan-3,6-dione **4** in frisch destilliertem Tetrahydrofuran gelöst und mit der doppelmolaren Menge an Benzylamin bei Raumtemperatur gerührt. Nach acht Stunden waren erste Anzeichen der Ringöffnung infolge des nukleophilen Angriffs des Amins im IR-Spektrum des Ansatzes zu erkennen: Die Carbonylbanden des Heterocyclus, die im Film bei 1690 und 1750 cm^{-1} zu erkennen sind, erschienen nun bathochrom verschoben zu Wellenzahlen von 1700 bzw. 1650 cm^{-1} . Im Bereich oberhalb 3000 cm^{-1} lassen sich neue Absorptionen registrieren, die auf OH- oder NH-Funktionen hindeuten. Das Dünnschichtchromatogramm zeigt einen Fleck bei niedrigerem R_f -Wert als der des Eduktes^b. Zu diesem Zeitpunkt wurde die Reaktion abgebrochen, da nun das offenkettige Intermediat der Ringverengung isoliert werden sollte. Nach Entfernung des Lösungsmittels, Aufnehmen in Diethylether und kräftigem Anreiben fiel ein weißer Niederschlag aus, von dem folgendes Infrarotspektrum angefertigt wurde (Abbildung 4.3): Deutlich zu erkennen sind die im Vergleich zum Edukt bathochrom verschobenen Carbonyl-Banden als auch die Absorptionen oberhalb von 3000 cm^{-1} .

^b Fließmittel: Dichlormethan/Diethylether 9+1

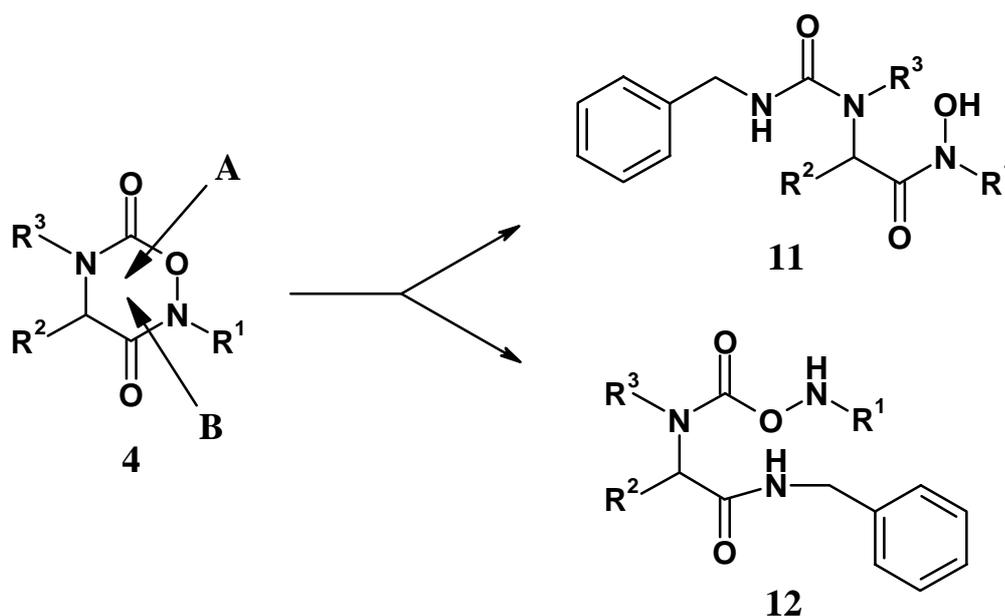
Abb. 4.3: IR-Spektrum (KBr) des ringgeöffneten Produkts



Die sich aus diesem Spektrum ergebende Frage war jedoch: An welcher Stelle war der Heterocyclus **4** durch das Amin geöffnet worden? Zur Diskussion standen zwei Möglichkeiten (Schema 4.4).

- A:** Öffnung des Ringes zwischen Position 1 und 6 (Spaltung des cyclischen Urethans)
- B:** Öffnung des Ringes zwischen Position 2 und 3 (Spaltung der cyclischen Hydroxamsäure)

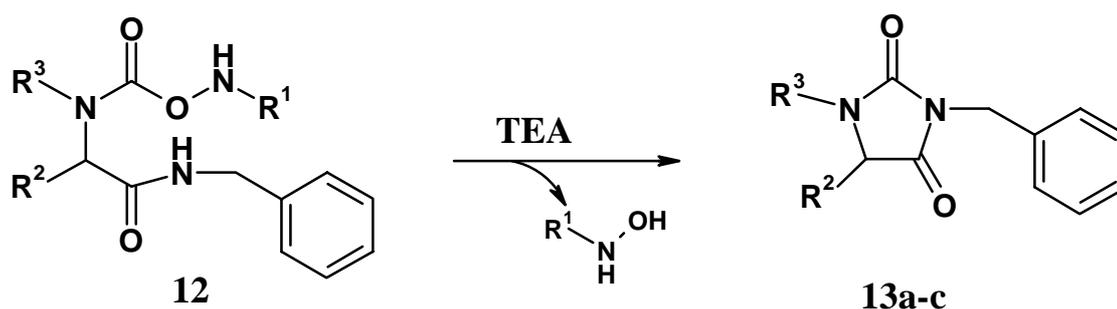
Schema 4.4:



Die Valenzschwingungen im IR-Spektrum (Abb. 4.3) sprachen eher für Variante **B**. Deutlich zu erkennen sind die in Lage und Ausprägung auf NH-Bindungen hindeutenden Banden bei 3239 und 3308 cm^{-1} . Auch das $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum weist zwei mit D_2O austauschbare Signale bei $7,7$ bzw. $8,5$ ppm auf; zu fordern wäre für Verbindung **11** ein bewegliches Proton der Hydroxamsäurefunktion im Bereich von 10 ppm. Durch Vergrößerung der Spektren waren zudem Kopplungen zwischen dem Proton im höheren Feld und der Methylgruppe ($=R^1$) festzustellen, was nur bei Vorliegen von Verbindung **12** zufriedenstellend erklärt werden kann. Schließlich lieferte die Tüpfelreaktion mit Eisen(III)-chlorid, die eindeutig negativ verlief, den abschließenden Beweis für das Vorliegen des Amids **12**.

Nach Aufklärung der Struktur des offenkettigen Intermediates **12** sollte nun der Ringschluß zum Hydantoin **13** versucht werden (Schema 4.5).

Schema 4.5:



Verbindung **12** wurde in Tetrahydrofuran gelöst und mit der doppelmolaren Menge an Triethylamin versetzt. Darauf wurde der Ansatz erhitzt und über mehrere Stunden IR-spektroskopisch kontrolliert. Im Verlauf von etwa 3 Stunden wurde eine Verschiebung der Wellenzahlen der Carbonylabsorptionen in Bereiche deutlich oberhalb von 1700 cm^{-1} beobachtet, unter gleichzeitigem Intensitätsverlust der NH-Valenzschwingungen. Eine vom Reaktionsansatz erstellte DC wies ein neues Produkt mit höherem R_f-Wert als das Edukt **12** auf. Nach säulenchromatographischer Aufarbeitung^c der Ansätze fielen die Imidazolidin-2,4-dione **13** in Ausbeuten zwischen 60 und 70 % an (Tabelle 4.3).

Tabelle 4.3:

13	R²	R³
a	H	PhCH ₂
b	H	Ph
c	Ph	Ph

Alternativ ließen sich die angestrebten Hydantoine auch ohne Isolierung des Zwischenprodukts **12** synthetisieren. Nach erfolgter Ringaufspaltung bei Raumtemperatur unter IR-spektroskopischer Kontrolle wurde Triethylamin zugesetzt und unter Rückfluß bis zum erneuten Ringschluß erhitzt. Eine Minderung der Ausbeute durch diese Verfahrensweise war nicht zu verzeichnen.

^c Fließmittel: Dichlormethan/Diethylether 9+1

Weiterhin ließ sich eine Zunahme der Reaktionsgeschwindigkeit der Ringaufspaltungen beobachten, die Rückschlüsse auf den Einfluß von Substituenten an den 1,2,5-Oxadiazinan-3,6-dionen **4** hinsichtlich der Stabilität dieses heterocyclischen Körpers zuließen. So nahm die Dauer der Ringaufspaltung mit zunehmender Anzahl an Phenylsubstituenten in direkter Nachbarschaft zum heterocyclischen Kern ab. Daher läßt sich feststellen, daß elektronenziehende Substituenten speziell in den Positionen 4 und 5 den Heterocyclus **4** in Bezug auf nukleophile Reagenzien destabilisieren, eine Tatsache, die sich im Verlauf der weiteren Untersuchungen immer wieder bestätigte.

4.2.2 Eigenschaften der Imidazolidin-2,4-dione

Auf die Eigenschaften der Hydantoine **13** soll nur kurz eingegangen werden, da diese Stoffklasse hinlänglich bekannt ist⁴⁹⁻⁵² und beispielsweise in Form des Phenytoin^{49, 50} Einzug in den Arzneischatz gefunden hat.

Die Carbonylschwingungen im IR-Spektrum sind asymmetrisch ausgeprägt: Die stärkere der beiden Banden liegt bei 1700 bis 1710 cm^{-1} , die zweite bei 1760 bis 1770 cm^{-1} .

Das ^1H -NMR-Spektrum zeigt bei Verwendung von $\text{DMSO-}d_6$ als Lösungsmittel für die Methylengruppe in Ringposition 5 ein Singulett bei 4,6 ppm.

In den ^{13}C -NMR-Spektren erscheinen die Signale der quartären Kohlenstoffe der Carbonylfunktionen gegenüber den sechsgliedrigen Edukten leicht tieffeldverschoben bei 156 und 169 ppm.

Alle gewonnenen Hydantoine **13** sind farblose, kristalline Verbindungen, die bei Raumtemperatur über einen Zeitraum von mehr als zwei Jahren unzersetzt lagerfähig waren.

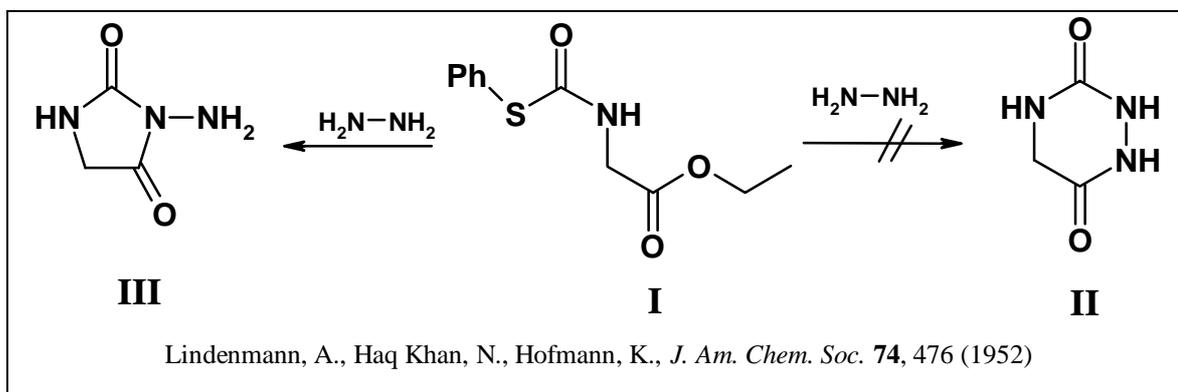
4.2.3 Ringverengung zu 3-Aminoimidazolidin-2,4-dionen

Interessant erschien auch das Verhalten der 1,2,5-Oxadiazinan-3,6-dione **4** gegenüber Hydrazin. In analoger Weise zur Darstellung der Hydantoine **13**

könnte auf diesem Wege die Stoffklasse der 3-Aminohydantoine erschlossen werden.

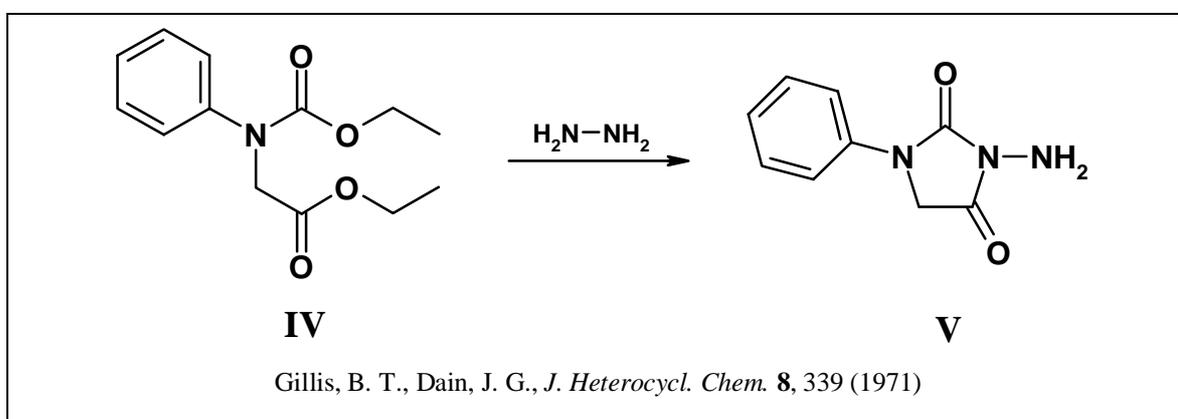
4.2.4 Literaturübersicht

3-Aminohydantoine sind seit dem Jahr 1952 bekannt, als *Lindenmann und Mitarbeiter* in der Annahme, phenylthiocarbonylgeschützten Glycinerester **I** durch Umsetzung mit Hydrazin zu 1,2,4-Triazinan-3,6-dionen **II** cyclisieren zu können, in Wirklichkeit 3-Aminohydantoine **III** isolierten⁵⁵:



Dieser Irrtum wurde später sowohl von *Fankhauser und Brenner*⁵⁶ als auch durch *Schwan*⁵⁷ korrigiert. *Schwan* beschrieb auch die gezielte Ringverengung von 1,2,4-Triazinan-3,6-dionen **II** zu 3-Aminohydantoinen **III** durch Behandlung mit methanolischer Salzsäure.

*Gillis und Dain*⁵⁸ gelang 1971 schließlich die Darstellung von *N*¹-substituierten 3-Aminohydantoinen **V** ausgehend von *N*-Phenyl-*N*-ethoxycarbonylglycinat **IV**:

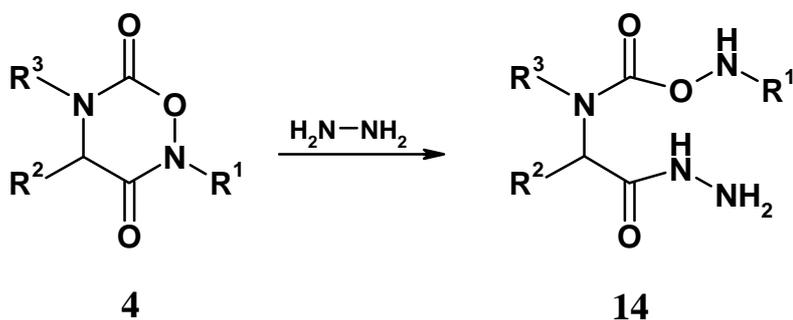


4.2.5 Darstellung der 3-Aminoimidazolidin-2,4-dione

Zur Synthese der 3-Aminoimidazolidine wurde auf die gleiche Weise verfahren wie bei der Darstellung der Hydantoine im vorhergehenden Kapitel, nur daß anstelle des ringaufspaltenden Amins Hydrazinhydrat den vorgelegten 1,2,5-Oxadiazinan-3,6-dionen **4** zugetropft wurde. Innerhalb einer Stunde zeigten sich in den vom Ansatz aufgenommenen IR-Spektren bathochrome Verschiebungen der Carbonylbanden und neu hinzugetretene Schwingungen im Bereich oberhalb 3000 cm^{-1} . Zu diesem Zeitpunkt wurde entweder Triethylamin zugesetzt und erhitzt oder die Reaktion unterbrochen und das offenkettige Intermediat isoliert, dessen Charakterisierung auch gelang. Die deutlich kürzere Zeitspanne, die das Hydrazin gegenüber den in der Hydantoinsynthese verwendeten primären Aminen benötigt, um den Heterocyclus aufzuspalten, erklärt sich aus dem ihm eigenen α -Effekt⁵⁹, der seine Nukleophilie erhöht.

Bei der offenkettigen Verbindung **14**, die formal als Hydrazid zu bezeichnen ist, darf wiederum von einer Spaltung der cyclischen Hydroxamsäure ausgegangen werden, da im IR-Spektrum der Substanz vier scharfe NH-Valenzschwingungen im Bereich zwischen 3160 und 3310 cm^{-1} zu erkennen sind, im $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum das Signal eines OH-Protons einer Hydroxamsäure fehlt und die Farbreaktion mit Eisen(III)-chlorid negativ ausfällt (Schema 4.5).

Schema 4.5:



Wurde das Hydrazid **14**, das in Ausbeuten von etwa 60 % anfiel, in Gegenwart von Triethylamin und Tetrahydrofuran als Lösungsmittel rückfließend erhitzt, so resultierten nach 2 bis 3 Stunden die 3-Aminoimidazolidin-2,4-dione **15** als Produkte dieser Reaktion (Schema 4.6).

Schema 4.6:

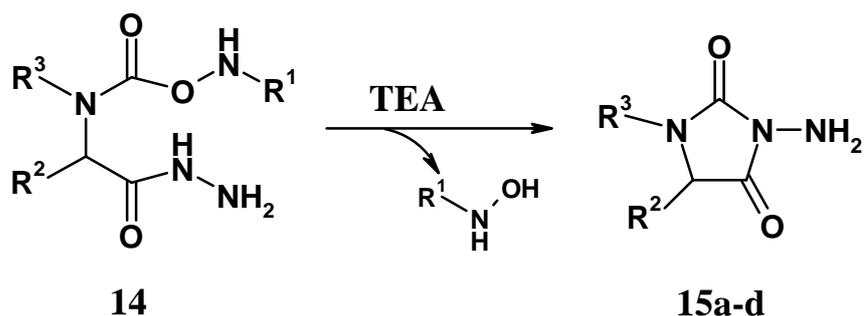


Tabelle 4.4: Dargestellte 3-Aminohydantoin 15

15	R²	R³
a	H	Ph
b	H	PhCH ₂ CH ₂
c	Ph	Ph
d	H	4-MeOPhCH ₂

4.2.6 Eigenschaften der 3-Aminoimidazolidin-2,4-dione

Alle 3-Aminohydantoin 15 stellen farblose, kristalline und lagerbeständige Feststoffe mit definiertem Schmelzpunkt dar.

Das IR-Spektrum zeigt die für Hydantoin typischen asymmetrischen Carbonylschwingungen im Bereich von 1710 und 1770 cm⁻¹. Zusätzlich treten im Unterschied zu den Hydantoinen 13 (s. Seite 45) mehrere NH-Valenzschwingungen bei 3200 bis 3350 cm⁻¹ in Erscheinung.

Die ¹H-NMR-Spektren der Verbindungen weisen ein durch D₂O austauschbares Singulett der exocyclischen Aminofunktion bei 4,8 bis 5,0 ppm auf. Die Methylengruppe in Ringposition 5 liegt leicht hochfeldverschoben bei 4 ppm.

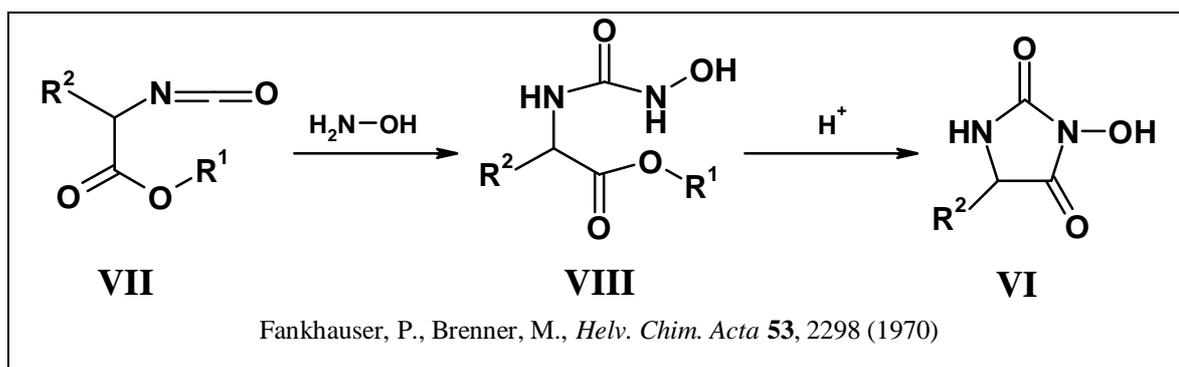
In den ¹³C-NMR-Spektren ergeben die quartären Kohlenstoffe der Carbonylfunktionen zwei Resonanzsignale bei 158 bzw. 168 ppm.

4.2.7 Versuche zur Darstellung von 3-Hydroxyimidazolidin-2,4-dionen

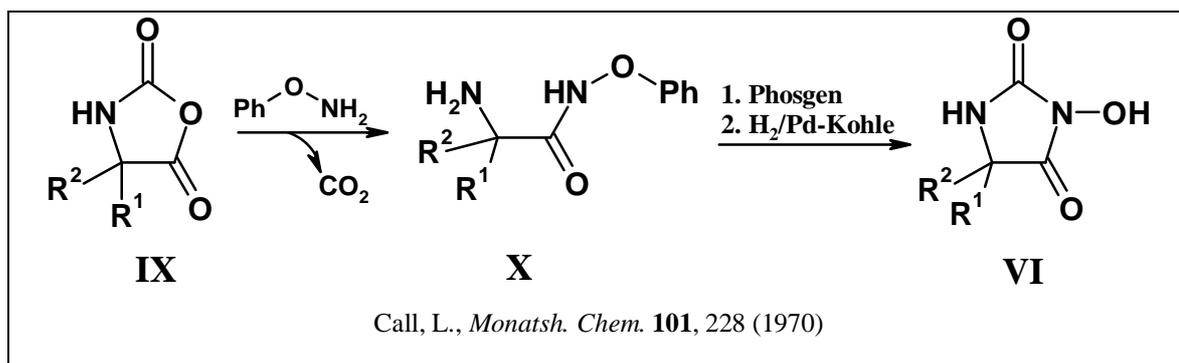
Nach der gelungenen Darstellung von 3-Aminohydantoinen lag es nahe, durch diese Synthesevariante auch zu 3-Hydroxyhydantoinen zu gelangen.

4.2.8 Literaturübersicht

3-Hydroxyhydantoin **VI** wurden 1970 von *Fankhauser und Brenner*⁵⁶ über die Reaktion von α -Isocyanatofettsäureestern **VII** mit Hydroxylamin und anschließendem säurekatalysiertem Ringschluß des resultierenden α -Hydroxyureidofettsäureesters **VIII** erreicht.



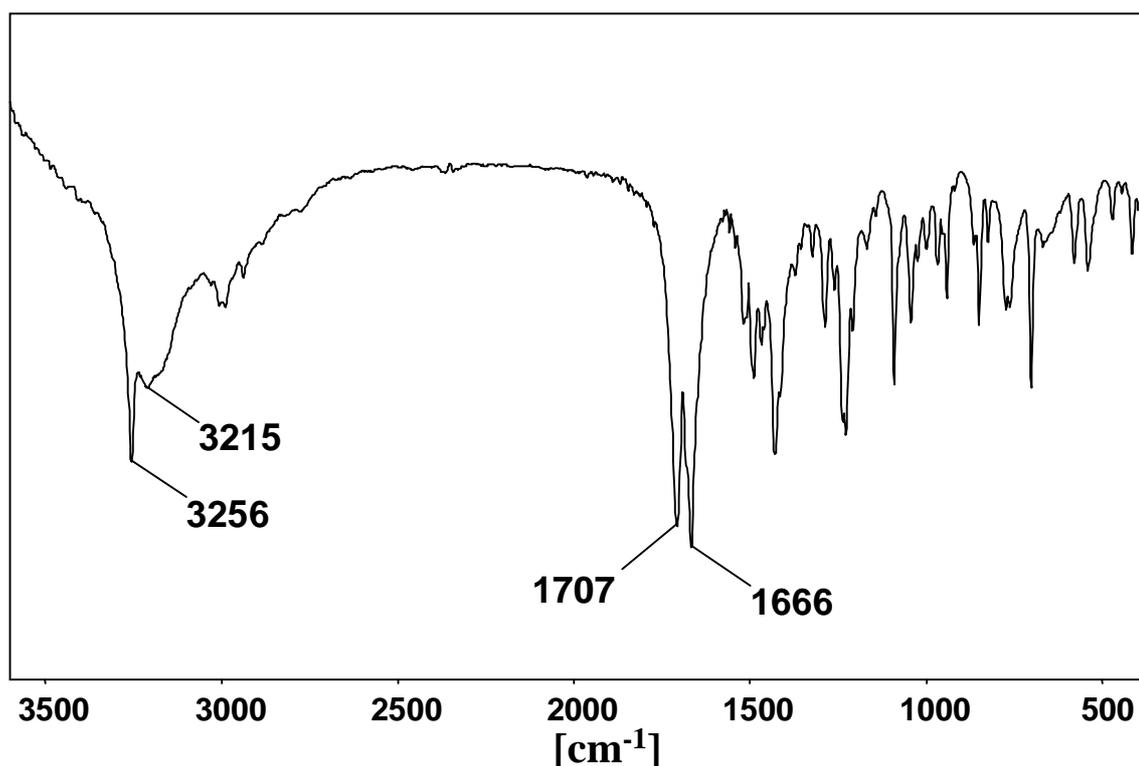
Etwa zeitgleich entwickelte *Call* eine interessante Synthesevariante⁶⁰, bei der ein Leuchs'sches Anhydrid **IX**⁶¹ durch Umsetzung mit Benzyloxyamin zunächst unter Decarboxylierung zum Benzyloxyamid **X** ringgeöffnet wird, mit Phosgen zum 3-Benzyloxyhydantoin cyclisiert und schließlich durch katalytische Hydrogenolyse in das 3-Hydroxyhydantoin **VI** überführt wird.



4.2.9 Versuch der Darstellung von 3-Hydroxyimidazolidin-2,4-dionen

Um die 1,2,5-Oxadiazinan-3,6-dione **4** mit Hydroxylamin zur Reaktion zu bringen, wurde eine Lösung von 50 % Hydroxylamin-Base in Wasser verwendet, um den Zusatz von starken Hilfsbasen bei der Verwendung von Hydroxylammoniumchlorid zu vermeiden. Es hatte sich im Verlauf später beschriebener Reaktionen (s. Kap.5.1) erwiesen, daß der Heterocyclus **4** labil auf Basenzugabe reagiert, so daß auf die in situ-Präparation von Hydroxylamin-Base aus Hydroxylammoniumchlorid verzichtet und statt dessen die käufliche Lösung genutzt wurde.

Innerhalb einer Stunde waren deutliche Anzeichen für die Öffnung des Heterocyclus zu erkennen: Zum einen die zu erwartende bathochrome Verschiebung der Carbonylbanden im IR-Spektrum des Ansatzes, des weiteren die Ausbildung einer fluoreszenzlöschenden Zone auf der DC, die sich nach Besprühen mit ethanolischer Eisen(III)-chlorid-Lösung intensiv violett färbte. Nach Entfernung des Lösungsmittels fiel aus Diethylether ein weißer Niederschlag aus, der folgendes IR-Spektrum lieferte (Abbildung 4.4).

Abb. 4.4: IR-Spektrum (KBr) der Verbindung **16**

Auch in diesem Fall war von einer Aufspaltung der cyclischen Hydroxamsäurefunktion auszugehen: Deutlich zu erkennen sind die bathochrom verschobenen Carbonylbanden und die neu im IR-Spektrum vertretenen NH- und OH-Valenzschwingungen, die folgende Konstitution des Produkts **16** wahrscheinlich machen (Schema 4.7):

Schema 4.7

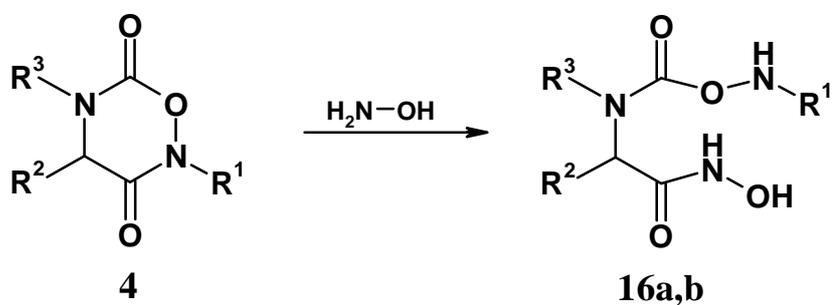


Tabelle 4.5:

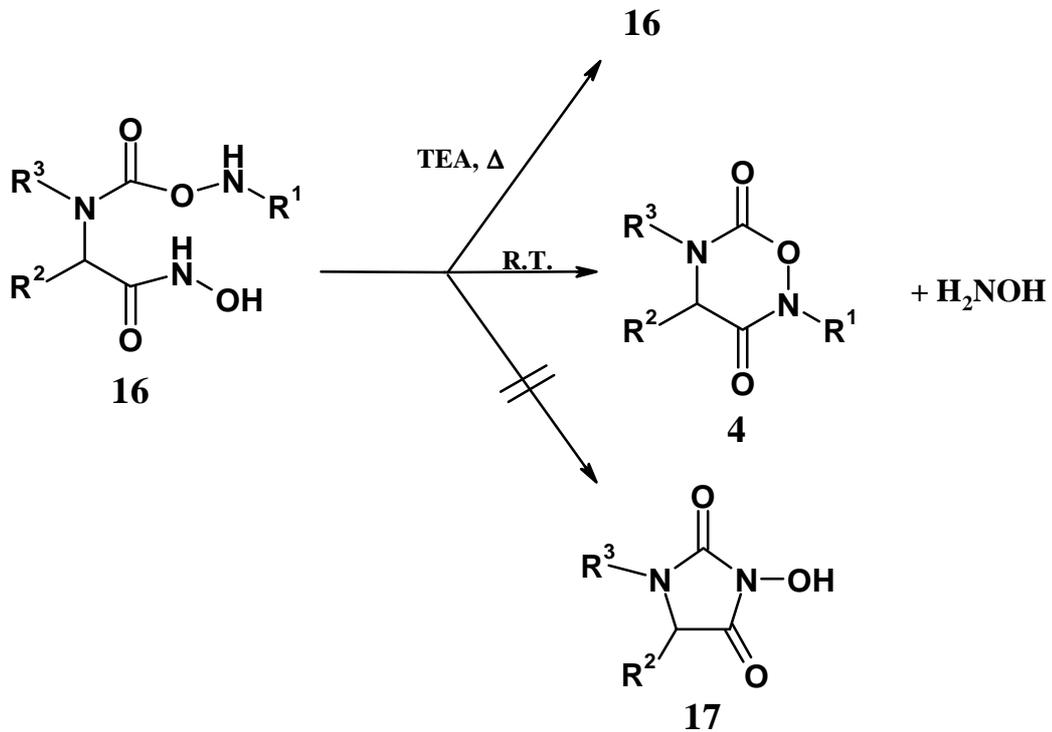
16	R¹	R²	R³
a	CH ₃	H	PhCH ₂
b	CH ₃	H	PhCH ₂ CH ₂

Auch die ¹H-NMR-Spektren bestätigen die Verbindung **16**: Neben zwei NH-Protonen bei 7,6 und 8,8 ppm, von denen das im höheren Feld mit der Methylgruppe (=R¹) koppelt, erscheint im tiefen Feld bei 10,2 ppm jetzt das Resonanzsignal des Protons der OH-Gruppe der Hydroxamsäure. Schließlich belegt die positive Farbreaktion von **16** mit Eisen(III)-chlorid-Lösung das Vorliegen einer offenkettigen Hydroxamsäure.

Für den angestrebten Ringschluß wurden die Hydroxamsäuren **16** in Tetrahydrofuran gelöst und mit zwei Äquivalenten Triethylamin versetzt. Nachdem bei mehrstündigem Rühren bei Raumtemperatur keine feststellbare Reaktion eintrat, wurde der Ansatz unter Rückfluß erhitzt, jedoch stellte sich auch hierbei der Erfolg nicht ein. In keinem Fall war es möglich, das gewünschte 3-Hydroxyhydantoin **17** zu isolieren; lediglich die Edukte **16** konnten zurückgewonnen werden. Auch eine Variation des Lösungsmittels und der Basen^d erbrachten nicht **17**. Daraufhin wurde folgende Überlegung angestellt: Der Ort mit der höchsten Acidität im Molekül **16** ist die Hydroxamsäure-Gruppierung, die laut *Bauer und Exner*¹⁷ sowohl am Stickstoff als auch am Sauerstoff deprotoniert vorliegen kann. Sollte jedoch der Sauerstoff deprotoniert vorliegen, darf davon ausgegangen werden, daß die Cyclisierung zum 3-Hydroxyhydantoin **17** unwahrscheinlich ist, da dann der Sauerstoff nukleophiler als der Stickstoff ist. Aufgrund dieser Erwägungen wurde in den weiteren Versuchen auf den Zusatz von Base verzichtet und stattdessen **16** in neutralem Milieu gerührt. Innerhalb einer halben Stunde entstand in polaren Lösungsmitteln wie THF ein feiner Niederschlag, der sich im weiteren Verlauf der Reaktion vermehrte. Nach Abfiltrieren des Niederschlags und Aufnahme eines IR-Spektrums wurde erstaunlicherweise festgestellt, daß wieder der ursprüngliche Heterocyclus **4** entstanden war, das Edukt der Ringaufspaltung zu **16** (Schema 4.8).

^d Versucht wurden: Lösungsmittel Toluol, Hilfsbasen Imidazol, Hünig's Base

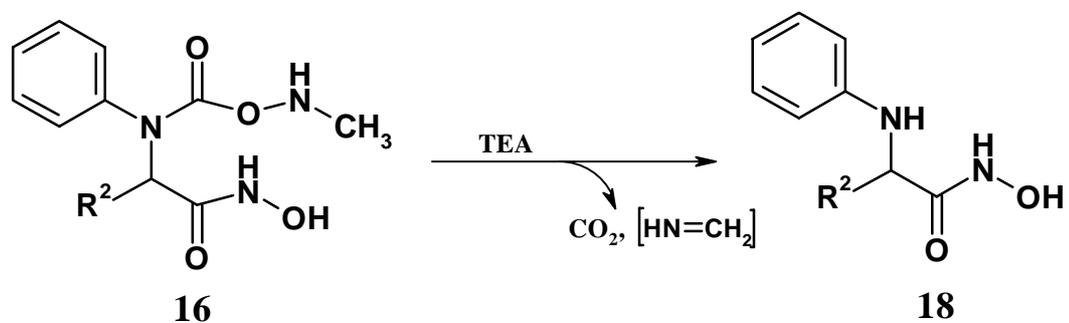
Schema 4.8: Ergebnisse der Cyclisierungsversuche von **16**



Das gewünschte 3-Hydroxyhydantoin **17** ließ sich in keinem Fall isolieren.

Bei Versuchen, die sich mit möglichen Ringverengungen von in Ringposition 5 phenylierten 1,2,5-Oxadiazinan-3,6-dionen **4** mittels Hydroxylamin beschäftigten, fiel eine weitere Verbindung an, die sich als *N*-unsubstituierte N^α -Phenylglycinohydroxamsäure **18** entpuppte (Schema 4.9).

Schema 4.9:

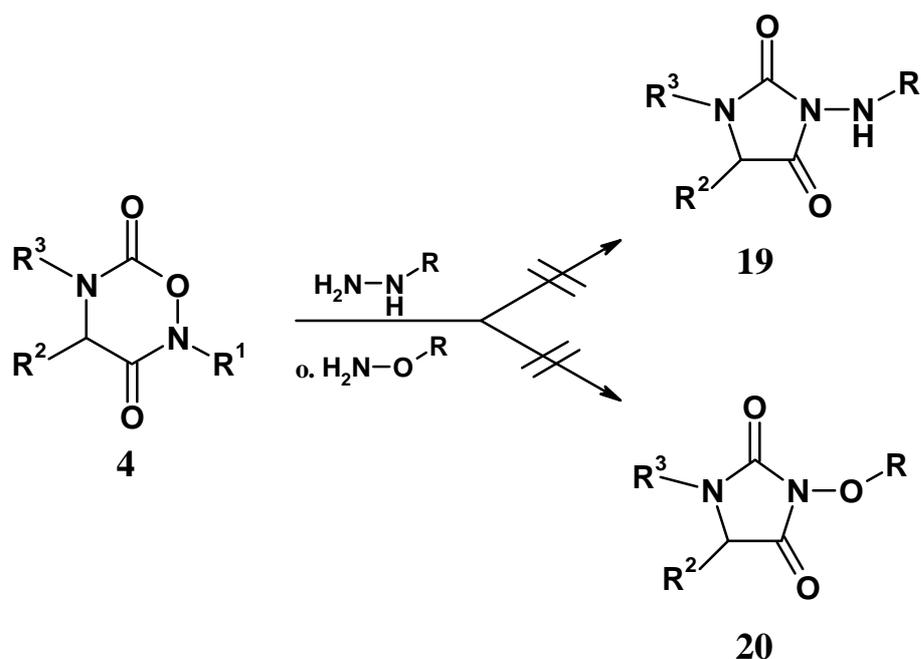


4.2.10 Weitere Versuche zur Ringverengung von 1,2,5-Oxadiazinan-3,6-dionen

In Anlehnung an die erfolgreiche Synthese fungizid wirksamer 3-Amino-oxazolidin-2,4-dione^{1, 62, 63} sollte auch versucht werden, die Ringverengung mit substituierten Hydrazinen wie beispielsweise Phenylhydrazin zu substituierten 3-Aminohydantoinen **19** durchzuführen. Auch die Umsetzung mit *O*-substituierten Hydroxylaminen wie z.B. Benzyloxyamin könnte die Möglichkeit bieten, 3-Alkoxy(Aralkoxy)-funktionalisierte Hydantoine **20** zu gewinnen.

Allerdings erwiesen sich die 1,2,5-Oxadiazinan-3,6-dione **4** gegenüber monosubstituierten Hydrazinderivaten wie Phenylhydrazin oder 4-Fluorphenylhydrazin als inert. Unter keiner der gewählten Reaktionsbedingungen konnte eine Ringaufspaltung beobachtet werden. Sowohl IR-spektroskopische Aufnahmen als auch dünnschichtchromatographische Kontrolle des Ansatzes erbrachten immer nur den Nachweis des Eduktes **4**. Mit dem nach Literatur⁶⁴ hergestellten Benzyloxyamin verhielt es sich ebenso. Es konnte kein nukleophiler Angriff auf den heterocyclischen Grundkörper **4** erkannt werden (Schema 4.10).

Schema 4.10:



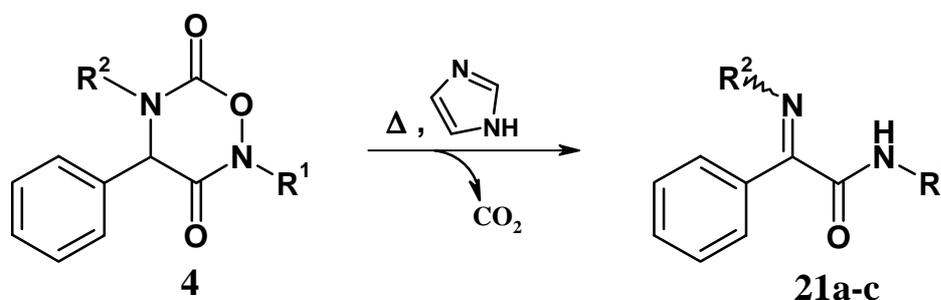
4.3 Ringöffnende Reaktionen der 1,2,5-Oxadiazinan-3,6-dione

Nach den Ringverengungen der vorangegangenen Kapitel wurde nun ein Spezialfall der Ringöffnung von in Ringposition 4 arylierten Vertretern der 1,2,5-Oxadiazinan-3,6-dione **4** in die Untersuchungen einbezogen, der aufgrund der CH-Acidität an dieser Stelle des Moleküls zu völlig anderen Verbindungen führt als zu den oben beschriebenen.

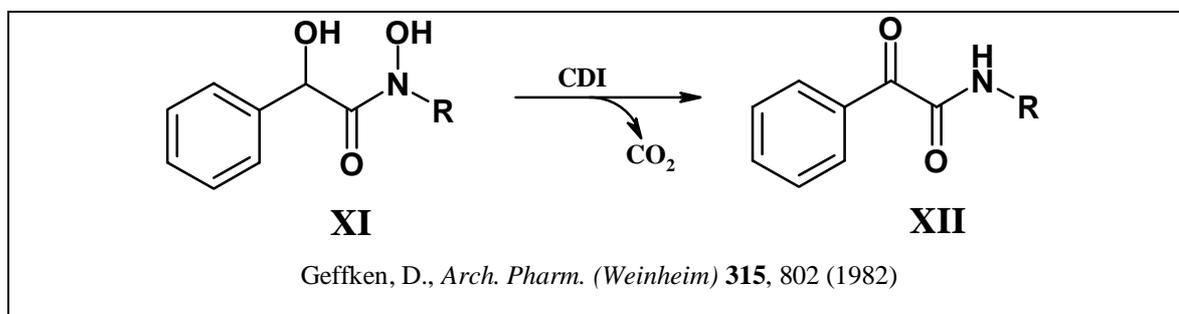
4.3.1 Ringöffnung zu α -Iminoamiden

Bei Versuchen, am Hydroxylaminstickstoff nicht CH-acid substituierte 1,2,5-Oxadiazinan-3,6-dione **4** unter basischen Bedingungen zu Imidazolidin-4-onen **5** (s. Kap. 4.1.1) umzusetzen, fielen bei in Ringposition 4 arylierten Vertretern Substanzen an, die eindeutig nicht den Imidazolidinen zuzurechnen waren. Die Carbonylabsorptionen in den IR-Spektren bewegten sich im Bereich von 1635 cm^{-1} , wobei zusätzlich eine Schulter im bathochromen Bereich bei etwa 1610 cm^{-1} zu erkennen war. Dies deckt sich nicht mit den für Imidazolidin-4-one **5** gewonnenen Daten, die in jedem Fall bei über 1700 cm^{-1} absorbierten. Da jedoch auch bei der neuen Substanz eine Carbonylschwingung im Vergleich zum Edukt **4** fehlte, konnte von einer Ringöffnung unter Verlust von CO_2 ausgegangen werden. Nach Auswertung sämtlicher Spektren und der elementaranalytischen Ergebnisse konnte der Verbindung die Konstitution des α -Iminoamids **21** zugeordnet werden (Schema 4.11).

Schema 4.11:



Diese Art der Ringöffnung stellte bereits *Geffken*⁶² bei der Reaktion der Mandelhydroxamsäuren **XI** mittels CDI fest, indem diese nicht zu den erwarteten 1,5,2-Dioxazinan-3,6-dionen cyclisierten, sondern unter CO₂-Elimination zu den entsprechenden Phenylglyoxylsäurederivaten **XII** abreagierten.



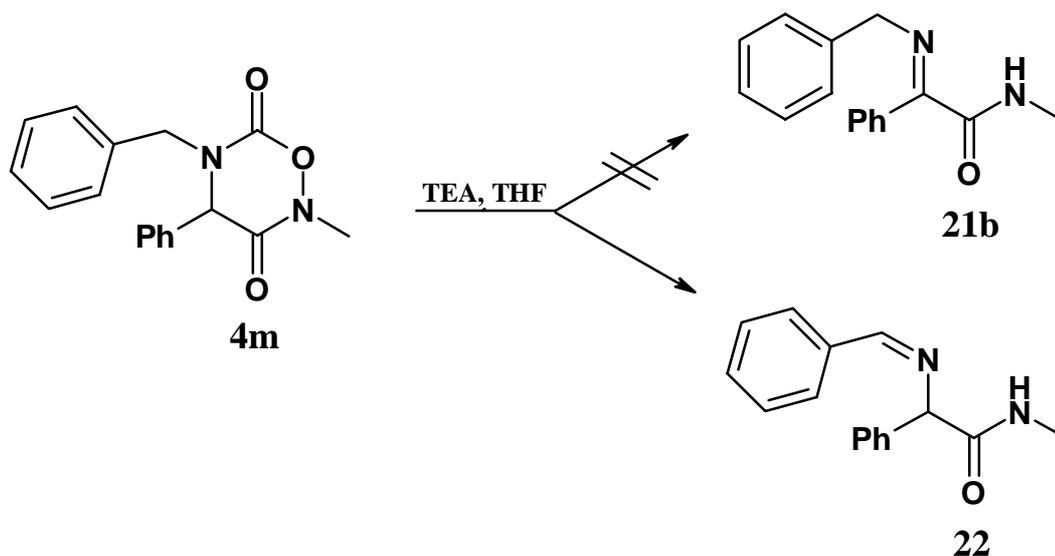
Vom Mechanismus her ist diese Reaktion ähnlich einzuschätzen wie die Bildungsweise der Imidazolidin-4-one in Kapitel 4.1.2. Hier steht jedoch initial die Ablösung des Protons in Position 4 des Heterocyclus. Unter Spaltung der Urethangruppe und der Hydroxylaminbindung wird CO₂ freigesetzt. Abschließende Protonierung der Amidfunktion liefert schließlich **21** (Tabelle 4.6).

Tabelle 4.6: Dargestellte α -Iminoamide **21**

21	R¹	R²
a	CH ₃	Ph
b	CH ₃	PhCH ₂
c	CH ₃	PhCH ₂ CH ₂

Durch Wechsel des Lösungsmittels und der Hilfsbase, die zur Erhöhung der Ausbeute an **21** zugunsten THF und Triethylamin variiert wurden, kam es bei dem Versuch zur gezielten Darstellung von **21b** durch die Erhöhung der Basenstärke zur Deprotonierung der Methylengruppe der exocyclischen Benzylfunktion. Dieser Vorgang löste ebenfalls die Ringöffnung unter CO₂-Abspaltung aus; das anfallende Produkt entsprach jedoch dem α -Benzylidenamino-phenylacetamid **22** (Schema 4.12).

Schema 4.12:



Im $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum von Verbindung **22**, die als Tautomer von **21b** aufzufassen ist, erscheint das Proton der Azomethin-Gruppe stark entschirmt im tiefen Feld bei 8,4 ppm. Zudem ist bei 5 ppm das Methinproton in Nachbarschaft zur Amidfunktion zu erkennen.

Im $^{13}\text{C-NMR}$ -Spektrum ergibt der Imin-Kohlenstoff ein Resonanzsignal bei 163 ppm, das im DEPT-Experiment nicht verschwindet, da der Kohlenstoff nicht quartär vorliegt. In den Verbindungen **21** liegt das Signal des quartären Kohlenstoffs benachbart zur Amidfunktion ebenfalls in diesem Bereich.

Im Gegensatz zu den Amiden **21b**, **c** und **22** ist Derivat **21a** leuchtend gelb gefärbt. Dies läßt sich durch die Iminogruppe erklären, die die beiden im Molekül befindlichen Phenylkerne in Konjugation setzt.

5 Funktionalisierung von 1,2,5-Oxadiazinan-3,6-dionen

Nachdem das Ringsystem der 1,2,5-Oxadiazinan-3,6-dione **4** erfolgreich durch Ringverengung oder Ringöffnung umgewandelt werden konnte, sollte darüber hinaus versucht werden, den Heterocyclus in Ringposition 4 zu derivatisieren.

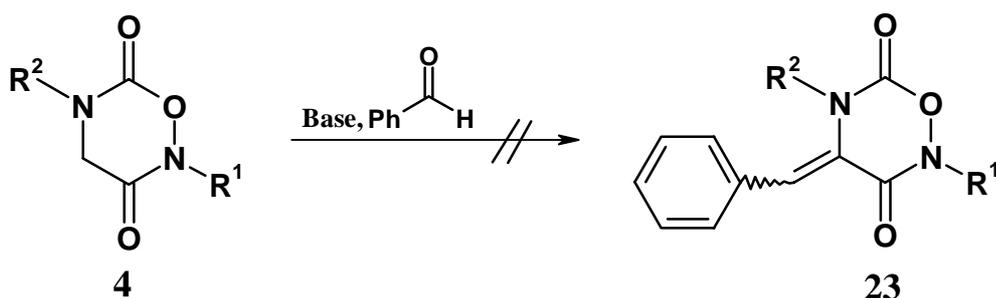
5.1 Versuche zur Aldolisierung von 1,2,5-Oxadiazinan-3,6-dionen

Die Methylengruppe der in Position 4 unsubstituierten 1,2,5-Oxadiazinan-3,6-dione **4** läßt eine CH-acide Reaktivität erwarten, da sie sowohl durch die benachbarte Carbonylfunktion als auch durch den Stickstoff des cyclischen Urethans aktiviert ist.

Zur Überprüfung dieser These bietet sich beispielsweise die Aldolreaktion an. Nach üblicher Vorgehensweise⁶⁵ wurde **4** in Methanol suspendiert und unter Kühlung tropfenweise mit 15 %iger methanolischer Kalilauge versetzt. Im Anschluß wurde Benzaldehyd in den Ansatz eingebracht und einige Zeit gerührt. Unter IR-spektroskopischer und DC-Kontrolle konnte jedoch keine Umsetzung der Reaktanden beobachtet werden. Daraufhin wurde zusätzlich Kalilauge eingetropf, was jedoch zum Abbau des heterocyclischen Systems **4** führte. Auf der angefertigten DC war nun ein nicht auftrennbares Stoffgemisch zu erkennen, was für die Basenlabilität der 1,2,5-Oxadiazinan-3,6-dione spricht. Auch eine Variation der Reaktionsbedingungen^a erbrachte keine Verbesserung. Es konnten keine 4-Benzyliden-1,2,5-oxadiazinan-3,6-dione gewonnen werden (Schema 5.1).

^a Basenwechsel zu Piperidin

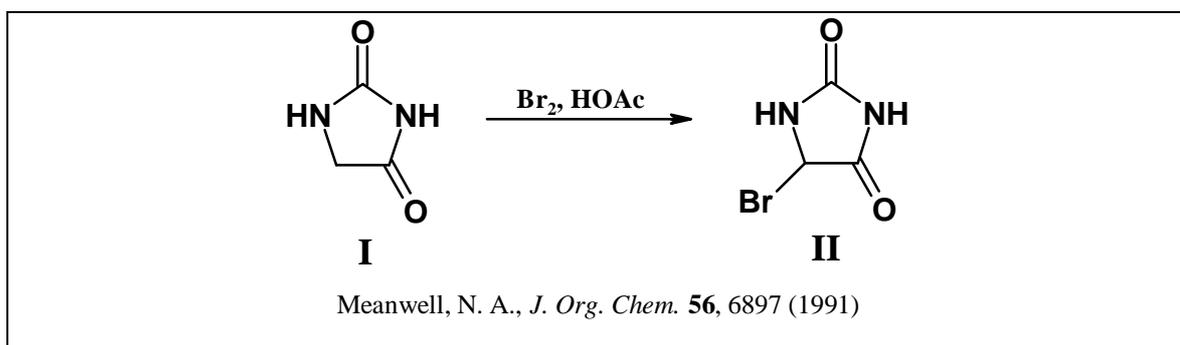
Schema 5.1:



5.2 Bromierung der 1,2,5-Oxadiazinan-3,6-dione

5.2.1 Einleitung

Ermutigt durch Untersuchungen von *Meanwell und Mitarbeitern*⁶⁶ und *Ben-Ishai*⁶⁷ zur direkten Bromierung von Hydantoinen in Position 5, sollte meinerseits versucht werden, die 1,2,5-Oxadiazinan-3,6-dione **4** selektiv in Position 4 zu bromieren. Die Autoren erhitzen dazu die Hydantoinne **I** in Eisessig und tropften elementares Brom in die heißen Ansätze. Die Tropfgeschwindigkeit wurde durch die Entfärbung der Lösung gesteuert. Diese Methode erbrachte Ausbeuten von über 80 % an bromiertem Produkt **II**.



5.2.2 Synthese der bromierten 1,2,5-Oxadiazinan-3,6-dione

Eine direkte Übertragung dieser Verfahrensweise auf die Oxadiazinane **4** war jedoch nicht erfolgreich. Es konnte keine von den Autoren beschriebene Entfärbung der Reaktionsansätze beobachtet werden. Nach Aufarbeitung ließen sich nur die unveränderten Heterocyclen **4** zurückgewinnen, was jedoch die Säurestabilität dieser Verbindungen verdeutlicht (vgl. Kap. 5.1). Daraufhin wurde alternativ *N*-Bromsuccinimid als Bromierungsreagenz^{68, 69} angewandt. Nach orientierenden Versuchen wurde zunächst Benzoylperoxid als Initiator für diese Reaktion verwendet⁷⁰; später wurde das reaktivere α, α' -Azoisobutyronitril⁷¹ in Konzentrationen von 20 bis 30 Molprozent zugesetzt, um einen sicheren Start der Radikalreaktion zu gewährleisten. Als Lösungsmittel wurde trockenes Chloroform ausgewählt. Nach Vereinigung der Komponenten wurde rückflußerhitzt, wobei es nach etwa 5 Minuten zu einer Rotfärbung des Ansatzes kam, die jedoch im Verlauf der nächsten 30 Minuten verblaßte, bis die Lösung schließlich farblos war. Hier wurde die Reaktion unterbrochen, das Lösungsmittel entfernt und der ölige Rückstand chromatographiert^b. Im Eluat der ersten Fraktion befand sich der bromierte Heterocyclus **24**, der aus Diethylether/Petrolether durch kräftiges Anreiben zur Kristallisation gebracht werden konnte (Schema 5.2).

Schema 5.2: Bromierung der 1,2,5-Oxadiazinan-3,6-dione



^b Fließmittel: Dichlormethan/ Diethylether 9+1

Tabelle 5.1: 4-Brom-1,2,5-oxadiazinan-3,6-dione **24**

24	R¹	R²
a	CH ₃	Ph
b	CH ₃	PhCH ₂
c	CH ₃	2-ClPhCH ₂
d	CH(CH ₃) ₂	Ph

5.2.3 Eigenschaften der 4-Brom-1,2,5-oxadiazinan-3,6-dione

Durch die Einführung eines elektronegativen Substituenten in Position 4 des heterocyclischen Systems erwiesen sich die Verbindungen **24** als nur mäßig stabile Substanzen, die zur Lagerung im Kühlschrank verwahrt werden mußten, da bei Raumtemperatur innerhalb weniger Tage Braunfärbung der ursprünglich farblosen Kristalle festzustellen war.

Im IR-Spektrum sind auffällige hypsochrome Verschiebungen der Carbonylbanden zu verzeichnen, wobei die Carbonylfunktion der Urethangruppierung am stärksten beeinflusst wird: Sie wird um durchschnittlich 20 cm⁻¹ in den höherfrequenten Bereich verschoben, das Carbonyl der cyclischen Hydroxamsäure jedoch nur um etwa 5 bis 10 cm⁻¹.

Das ¹H-NMR-Spektrum weist anstelle der Methylengruppe bei 4,5 ppm jetzt das Integral eines einzelnen Protons zwischen 5 und 5,3 ppm auf. Durch das entstandene chirale Zentrum verhalten sich die Methylenprotonen der Benzylgruppen der Verbindungen **24b** und **24c** diastereotop und sind durch zwei Dubletts dargestellt.

In den ¹³C-NMR-Spektren zeigt der Kohlenstoff in Ringposition 4 ein Resonanzsignal zwischen 75 und 80 ppm anstelle des Signals der Methylengruppe bei ca. 50 ppm.

Im Dünnschichtchromatogramm ergeben die bromierten 1,2,5-Oxadiazinan-3,6-dione **24** im Vergleich zu den Edukten **4** deutlich höhere R_f-Werte^c. Dies ist als Indiz für ihre größere Lipophilie anzusehen.

5.3 Umsetzungen der 4-Brom-1,2,5-oxadiazinan-3,6-dione

5.3.1 Umsetzung mit N-Nukleophilen

Nachdem die bromierten Heterocyclen **24** durch Variation der Reaktionsbedingungen in Ausbeuten zwischen 60 und 80 % zugänglich waren, sollten Untersuchungen im Hinblick darauf durchgeführt werden, ob ein nukleophiler Austausch des Bromsubstituenten möglich ist. Weiterhin galt es zu klären, inwiefern sich die in vorangegangenen Kapiteln (s. Kap. 4) festgestellte Tendenz zur Ringöffnung der 1,2,5-Oxadiazinan-3,6-dione **4** nachteilig auf die Ausbeute auswirkt.

Zunächst wurde Derivat **24a** mit der doppelmolaren Menge Benzylamin in frisch destilliertem THF vereinigt. Der Überschuß an Amin sollte als Base wirken, um freiwerdenden Bromwasserstoff zu binden. Eine Reaktion erfolgte sofort: Neben Ausfällung eines weißen Niederschlages, der später als Benzylammoniumbromid identifiziert wurde, färbte sich der Ansatz braun. Ein als Film aufgenommenes IR-Spektrum zeigte mehrere Carbonylbanden zwischen 1630 und 1700 cm⁻¹ und Schwingungen oberhalb von 3100 cm⁻¹. Eine DC des Ansatzes wies mehrere Flecke bei niedrigen R_f-Werten auf. Auch eine Variation der Versuchsbedingungen^d erbrachte kein anderes Ergebnis als den Abbau des heterocyclischen Systems. Die Versuche mit Derivat **24a** wurden daraufhin eingestellt und statt dessen **24b** verwendet. Wieder erfolgte eine sofortige Reaktion unter Ausfällung von Benzylammoniumbromid. Das IR-Spektrum erbrachte nur die beiden Carbonylbanden des Heterocyclus und zusätzlich eine Bande im Bereich von 3300 cm⁻¹. Nach chromatographischer Aufarbeitung des Ansatzes^e und Entfernung des Lösungsmittels fiel das 4-Benzylamino-1,2,5-oxadiazinan-3,6-dion **25** als weißer Niederschlag aus.

^c Fließmittel: Dichlormethan/Diethylether 8+2

^d Versucht wurden: Eiskühlung, langsames Zutropfen des Amins

^e Fließmittel: Dichlormethan/Diethylether 8+2

Spätere Versuche mit Anilin und seinen Derivaten^f zeigten, daß diese Reaktion mit Abschwächung der Nukleophilie der Amine zur Erhöhung der Ausbeute führte, da die Tendenz zur Ringöffnung weiter zurückgedrängt wurde, jedoch auch von der Substitution der Aniline abhing: So ergab Anilin die höchste Ausbeute an Produkt **25**, 4-Chloranilin eine geringere und 4-Nitroanilin die geringste Ausbeute (Schema 5.3 und Tabelle 5.2).

Schema 5.3:

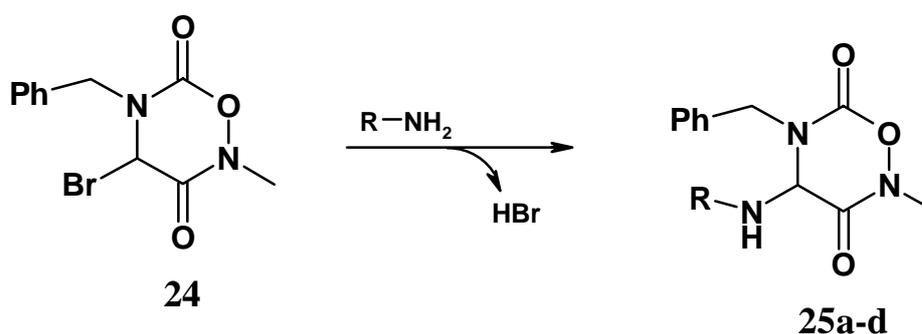


Tabelle 5.2:

25	R	Ausbeute [%]
a	PhCH ₂	56
b	Ph	91
c	4-ClPh	58
d	4-NO ₂ Ph	25

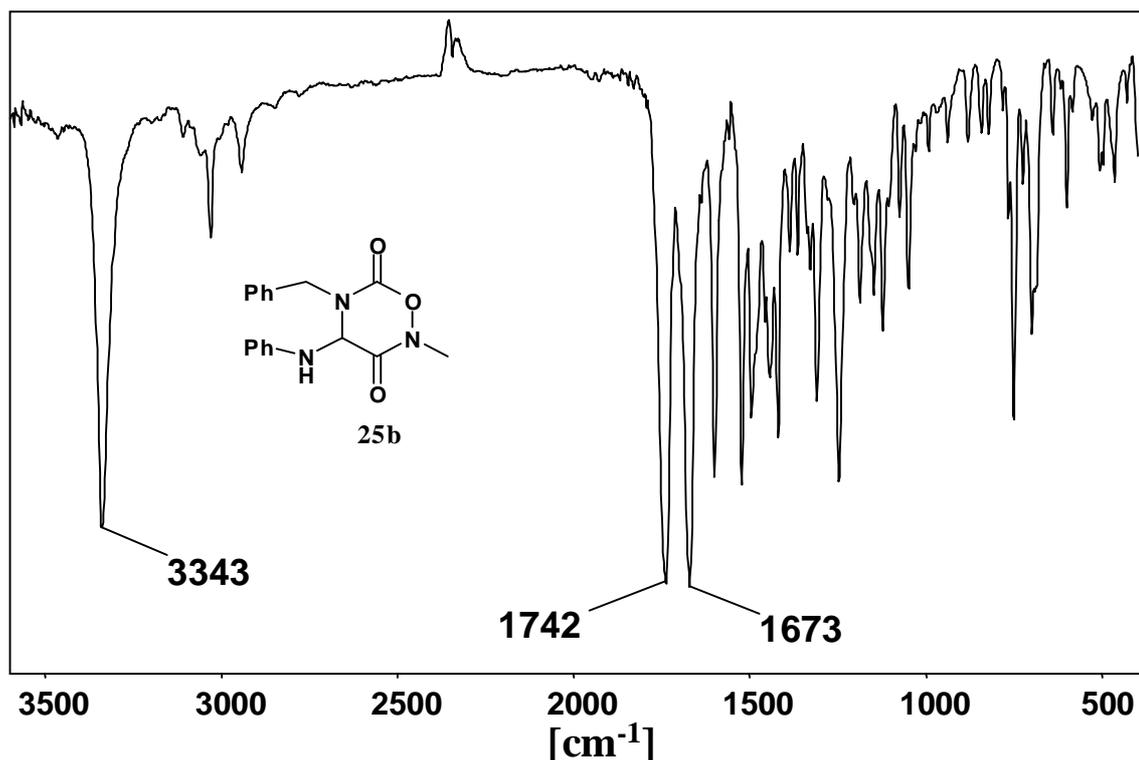
5.3.2 Eigenschaften der 4-Aralkyl(Aryl)amino-1,2,5-oxadiazin-3,6-dione

Die 3-Amino-1,2,5-oxadiazin-3,6-dione **25** stellen farblose oder gelbe (**25d**), kristalline Substanzen mit definierten Schmelzpunkten dar, die im Gegensatz zu ihren bromierten Edukten **24** auch bei Raumtemperatur lagerstabil sind.

^f In diesen Versuchen wurde Triethylamin als Hilfsbase eingesetzt

In den IR-Spektren der Verbindungen fällt zuerst die neu hinzuge tretene scharfe NH-Valenzschwingung auf. Sie liegt im Bereich von 3300 bis 3350 cm^{-1} . Die Carbonylbanden des Heterocyclus erscheinen nun wieder bathochrom verschoben und liegen bei 1670 bzw. 1740 cm^{-1} (Abbildung 5.1).

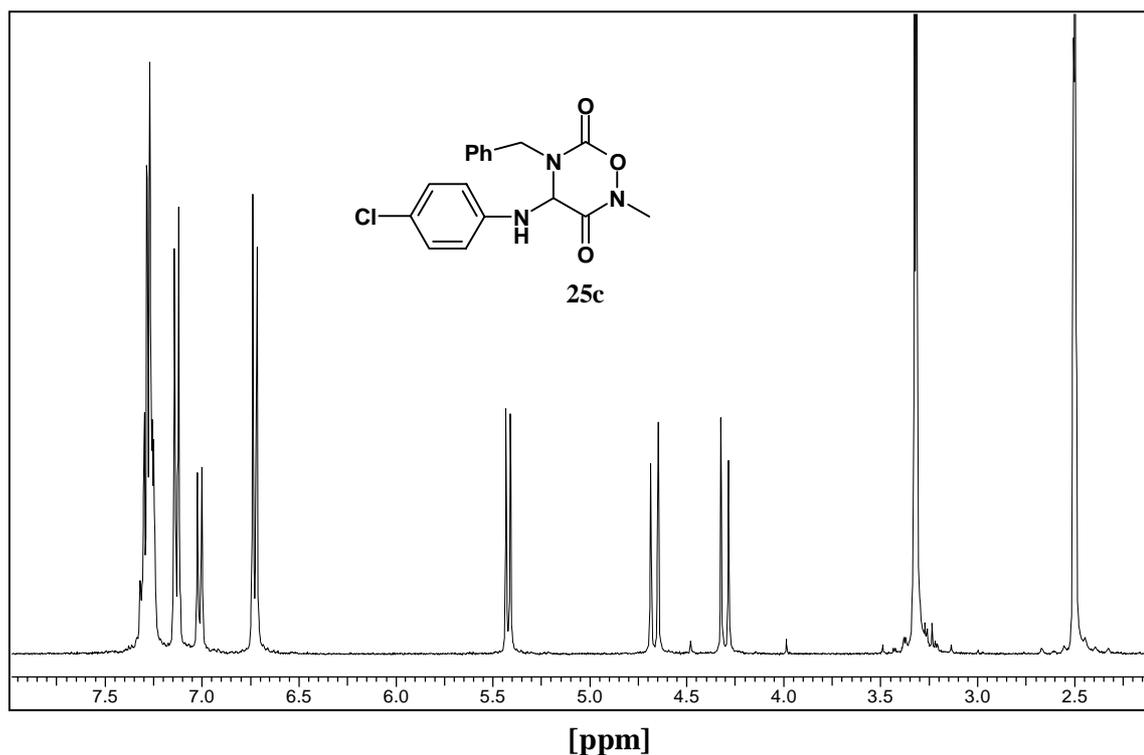
Abb 5.1: IR-Spektrum (KBr) der Verbindung **25b**



Die $^1\text{H-NMR}$ -Spektren weisen das Resonanzsignal des Methinprotons, welches mit dem Proton der Aminofunktion in Kopplung tritt ($^3J_{\text{HH}}=9,2$ Hz), bei 5,4 ppm auf. Das Aminproton ergibt ein Signal bei 7 ppm, wie durch D_2O -Austausch belegt werden konnte. Die Methylenprotonen der exocyclischen Benzylgruppe bilden, bedingt durch einen Diastereotopieeffekt, ein AB-System aus ($^2J_{\text{AB}}=-15,2$ Hz). Sie liegen im Bereich von 4,5 ppm (Abbildung 5.2).

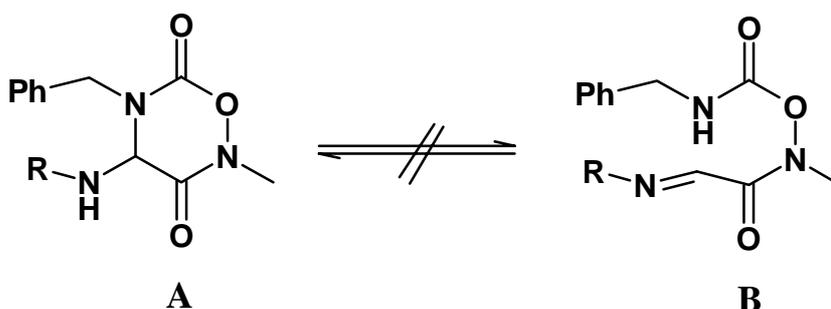
In den $^{13}\text{C-NMR}$ -Spektren findet man das Signal des Kohlenstoffs der Methingruppe bei 65 ppm. Es erscheint im Vergleich zu den bromierten Edukten **24** leicht hochfeldverschoben.

Abb. 5.2: ^1H -NMR-Spektrum von **25c** ($\text{DMSO-}d_6$, 400 MHz)



Anzeichen für eine Ring-Kettentautomerie konnten nicht festgestellt werden. Ein entsprechendes Signal des tertiären Kohlenstoffs einer Azomethinfunktion im Bereich von 163 ppm im ^{13}C -NMR-Spektrum ist nicht vorhanden. Auch in kristalliner Form liegen ausschließlich die ringgeschlossenen Verbindungen **A** vor. Es fehlt die auf ein Azomethin deutende $\text{C}=\text{N}$ -Valenzschwingung im IR-Spektrum der offenen Form **B** (Schema 5.4).

Schema 5.4:

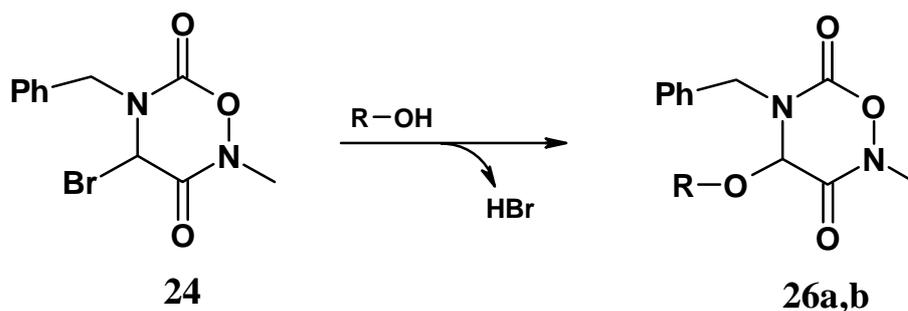


5.3.3 Umsetzung mit *O*-Nukleophilen

Nach gelungener Umsetzung der 4-Brom-1,2,5-oxadiazinan-3,6-dione **24** mit Aminen sollte versucht werden, diese Reaktion auf *O*-Nukleophile mit sowohl aromatischem als auch aliphatischem Rest zu übertragen.

Um Phenol und seine Derivate mit **24** zur Reaktion zu bringen, wurden diese zunächst in die reaktionsfähigeren Phenolate überführt. Als Base wurde Natriumhydrid ausgewählt, da bereits *Schrader*⁷² diese schonende Methode zur Bereitung von Phenolaten mit Erfolg angewandt hatte. Nach Abklingen der Wasserstoffentwicklung wurde dann der bromierte Heterocyclus **24** in Diethylether gelöst hinzuge tropft. Nach etwa einer halben Stunde fiel ein schwach gelber Niederschlag an, dessen Volumen sich bei weiterem Rühren vermehrte. Nach drei Stunden wurde dieser Niederschlag, bei dem es sich um NaBr handelte, abfiltriert und der Ansatz nach Abtrennung des Lösungsmittels chromatographiert[§]. Mit 40 % Ausbeute konnte das 4-(4-Chlorphenyloxy)-1,2,5-oxadiazinan-3,6-dion **26a** gewonnen werden. Zur Gewinnung entsprechend alkylsubstituierter Vertreter wurde auf Magnesiummethylat zurückgegriffen und in analoger Weise verfahren. Die Ausbeuten lagen in diesem Fall jedoch nur bei 10 bis 20 % an 4-Ethyloxy-1,2,5-oxadiazinan-3,6-dion **26b** (Schema 5.5).

Schema 5.5:



[§] Elutionsmittel: Dichlormethan/Diethylether 9+1

Tabelle 5.3:

26	R	Ausbeute [%]
a	4-ClPh	39
b	CH ₃ CH ₂	16

5.3.4 Eigenschaften der 4-Alkyl(Aryl)oxy-1,2,5-oxadiazinan-3,6-dione

Bei den gewonnenen Verbindungen **26** handelt es sich um kristalline, jedoch bei Raumtemperatur unbeständige Substanzen, die nur im Tiefkühlschrank lagerfähig waren. Wegen ihrer Instabilität wurden die NMR-Spektren von **26** sofort nach ihrer Isolierung aufgenommen. Derivat **26b** lieferte keine zufriedenstellende Elementaranalyse und wurde ausschließlich mit Hilfe der Spektrometrie charakterisiert.

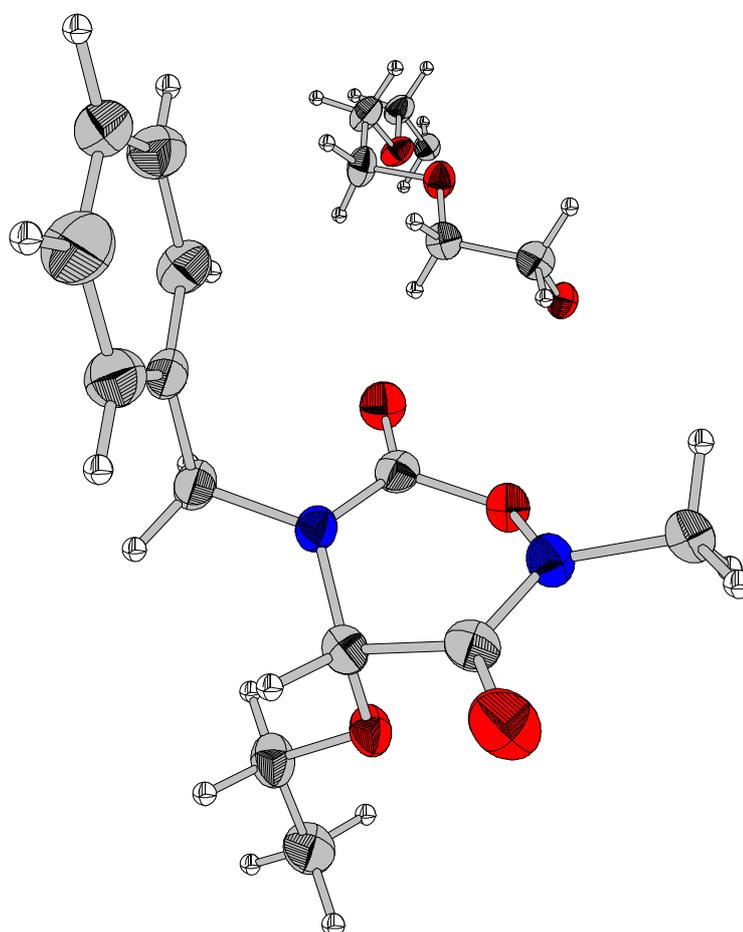
Die IR-Spektren des aryloxysubstituierten Oxadiazinans zeigen die Carbonylbande der Urethanfunktion bei 1737 cm⁻¹, die der cyclischen Hydroxamsäure bei 1695 cm⁻¹. Bei dem alkylsubstituierten Vertreter liegt lediglich das Urethancarbonyl 20 cm⁻¹ im hypsochromen Bereich verschoben vor, die andere Carbonylschwingung entspricht in der Lage der arylierten Verbindung.

Die ¹H-NMR-Spektren weisen das Methinproton des *O*-alkylierten Derivats bei 5,1 ppm aus. Deutlich tieffeldverschoben taucht es dagegen im Spektrum der arylierten Verbindung **26a** bei 6,1 ppm auf. Die benzyliche Methylengruppe ist durch den bereits bei **25** (s. Kap.5.3.2) festgestellten Diastereotopieeffekt in zwei doppelte Dubletts aufgespalten.

Im ¹³C-NMR-Spektrum von **26a** erscheint der dem exocyclischen Sauerstoff benachbarte Kohlenstoff deutlich entschirmt bei 83 ppm bzw. 89 ppm im Spektrum von **26b**. Somit ist der entschirmende Einfluß des Sauerstoffs auf den Kohlenstoff in Ringposition 4 in den Verbindungen **26** im Vergleich zum Stickstoff in **25** und Brom in **24** am stärksten.

Wie oben erwähnt war **26b** extrem instabil und nur sehr kurz haltbar. Als jedoch bei Versuchen, durch Zusatz des Kronenethers 18-Krone-6 die Ausbeute der Reaktion zu erhöhen, stabile Kristalle anfielen, wurden diese einer Röntgenstrukturanalyse unterzogen. Hierbei zeigte sich, daß der Kronenether und der Heterocyclus als Mischkristalle im Verhältnis 1:2 auskristallisiert waren (Abbildung 5.3).

Abb. 5.3: Darstellung der Röntgenstruktur von Verbindung **26b**
(*Diamond-Visual Crystal Structure*)



6 1,2,5-Oxadiazinan-3-one

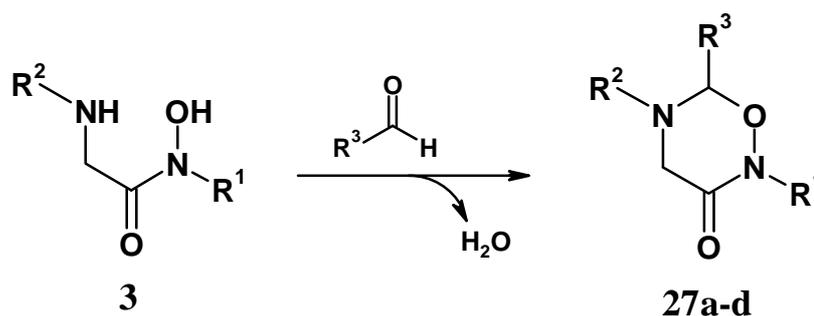
6.1 Einleitung

Eine weitere Möglichkeit, Ringschlüsse zu heterocyclischen Bindungssystemen herbeizuführen, besteht in der Acetalisierung bzw. Ketalisierung geeigneter Ausgangsverbindungen.

In diesem Kapitel wird der Ringschluß der *N*-substituierten α -Aminocarbohydroxamsäuren **3** mit geeigneten Aldehyden und Ketonen geschildert.

6.2 Synthese der 1,2,5-Oxadiazinan-3-one

Zur Umsetzung der α -Aminocarbohydroxamsäuren **3** mit Aldehyden wurde die Hydroxamsäure in Dichlormethan suspendiert und die äquimolare Menge an frisch destilliertem Aldehyd zupipettiert. Die Reaktion erfolgte nicht unmittelbar wie bei den Ringschlußreaktionen mit CDI in Kapitel 3.3.1. Es konnte jedoch nach 24 Stunden Rühren bei Raumtemperatur die Auflösung der Hydroxamsäure festgestellt werden. Ein vom Ansatz gefertigtes IR-Spektrum ließ eine deutliche Abnahme der Valenzschwingungen von OH- und NH-Funktionen oberhalb 3000 cm^{-1} erkennen. Daraufhin wurde dem Ansatz wasserfreies Magnesiumsulfat zugesetzt, um Reaktionswasser zu binden. Nach weiteren drei Stunden wurde filtriert und an Kieselgel chromatographiert. Auf diese Weise konnten die 1,2,5-Oxadiazinan-3-one **27** als kristalline Feststoffe in mäßigen bis guten Ausbeuten erhalten werden (Schema 6.1).

Schema 6.1:Tabelle 6.1:

27	R¹	R²	R³
a	CH ₃	PhCH ₂	Ph
b	CH ₃	PhCH ₂	(CH ₃) ₂ CH
c	CH ₃	PhCH ₂	3-Thienyl
d	CH ₃	PhCH ₂ CH ₂	3-Thienyl

Die höchste Ausbeute mit 72 % erbrachte die Umsetzung zu Derivat **27b**. Aus den Reaktionen mit aromatisch substituierten Aldehyden war **27** nur zu maximal 40 % zu gewinnen.

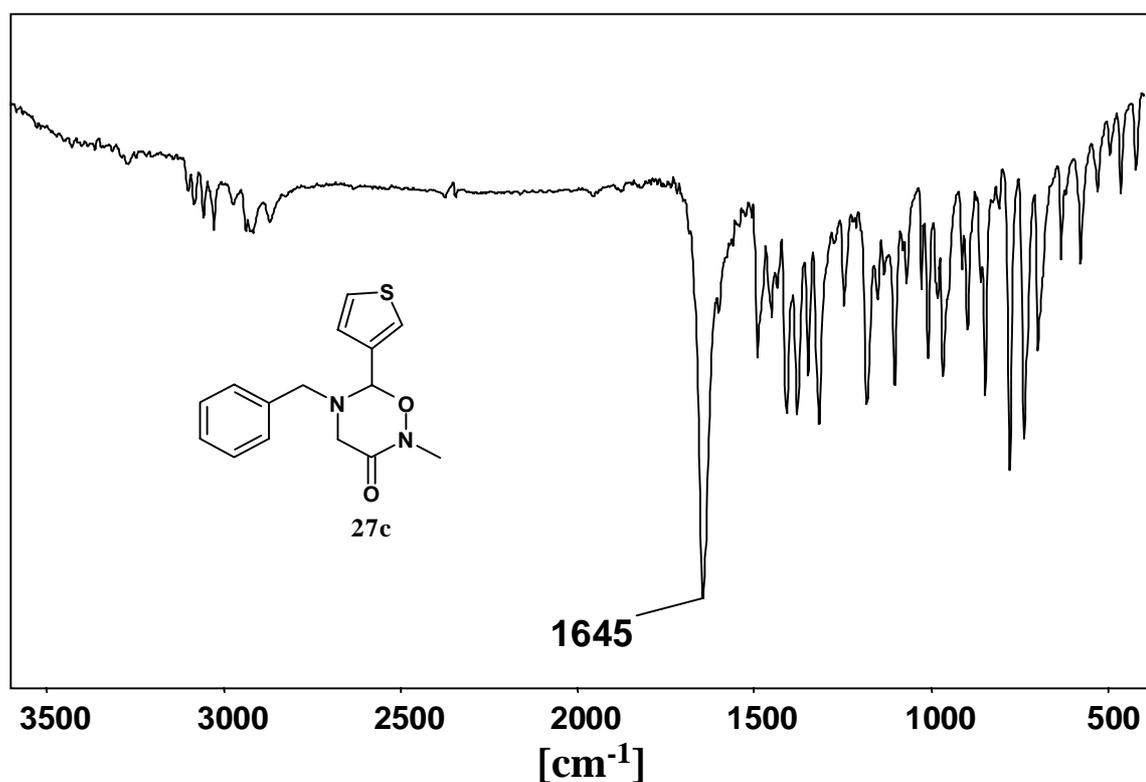
6.3 Eigenschaften der 1,2,5-Oxadiazinan-3-one

Die Verbindungen **27** stellen farblose, kristalline Feststoffe mit definierten Schmelzpunkten dar. Alle Verbindungen konnten bei 0 °C über einen Zeitraum von zwei Jahren ohne Anzeichen von Zersetzung gelagert werden. Mit ethanolischer Eisen(III)-chlorid-Lösung färbten sich die Substanzen mit kurzer zeitlicher Verzögerung rotviolett aufgrund der Rückspaltung in die Edukte **3**.

In den Infrarotspektren der 1,2,5-Oxadiazinan-3-one **27** verändert sich die Lage der Carbonylschwingung der Hydroxamsäurefunktion im Vergleich zum offenkettigen Edukt kaum. Die im Eduktspektrum deutlich erkennbaren

NH- und OH-Valenzen fehlen dem Spektrum der ringgeschlossenen Form (Abbildung 6.1).

Abb. 6.1: IR-Spektrum (KBr) der Verbindung **27c**



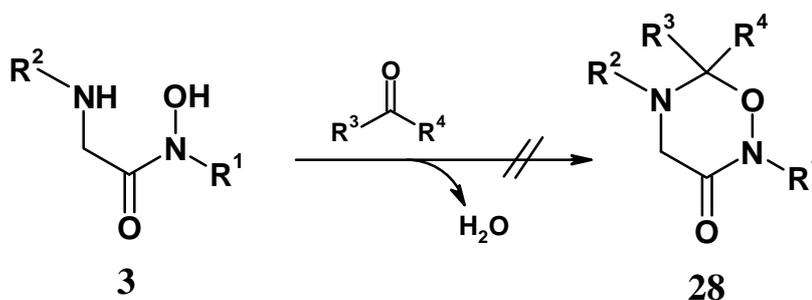
Die ^1H -NMR-Spektren von **27a**, **c**, und **d** zeigen das Singulett des Methinprotons der Ringposition 6 bei 5,7 ppm; bei dem aliphatisch substituierten Derivat **27b** erscheint dieses Signal als Dublett bei 4,3 ppm. Alle Verbindungen neigen in Lösung zur Rückspaltung in die Edukte. Selbst bei sofort aufgenommenen Spektren sind bereits Signale der Edukte **3** zu erkennen, wie das OH-Proton der Hydroxamsäuregruppe. Durch das chirale Zentrum treten an den Methylengruppen der Moleküle ausgeprägte Diastereotopieeffekte auf.

In den ^{13}C -NMR-Spektren liegt das Signal des tertiären Kohlenstoffs zwischen 90 und 98 ppm. Für das quartäre Kohlenstoffatom wird eine Resonanzfrequenz von 165 ppm beobachtet.

6.4 Versuche zur Ketalisierung von α -Aminocarbohydroxamsäuren

Die zunächst in gleicher Weise wie bei der Acetalisierung vorgenommenen Versuche zum Ringschluß mit verschiedenen Ketonen waren auch nach mehrtägiger Reaktionsdauer nicht erfolgreich. Auch eine Variation der Reaktionsbedingungen nach literaturbekannten Verfahrensweisen^{73, 74} erbrachte nicht **28**. Schließlich wurde auf literaturbekannte Katalysatoren wie p-Toluensulfonsäure oder Zirkon(IV)-chlorid⁷⁵ zurückgegriffen. Jedoch wurden auch in diesem Fall lediglich die Edukte zurückgewonnen (Schema 6.2).

Schema 6.2:



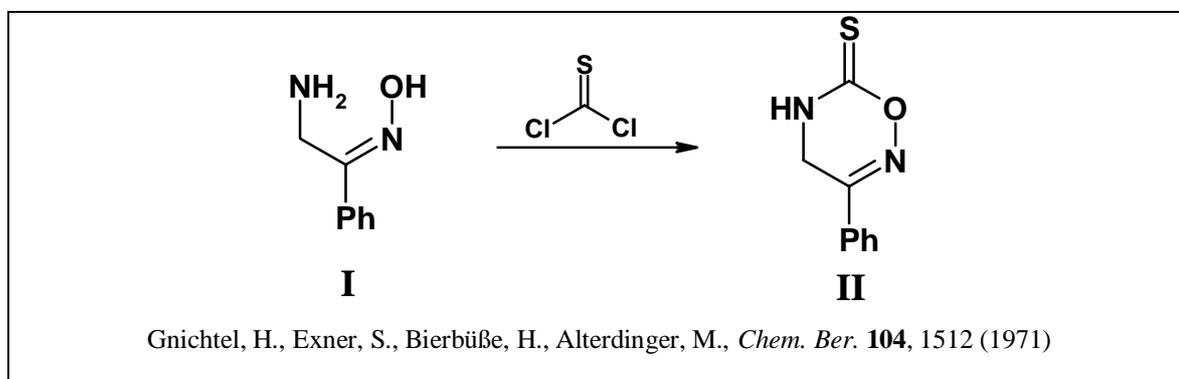
7 6-Thio-1,2,5-oxadiazinan-3-one

7.1 Einleitung

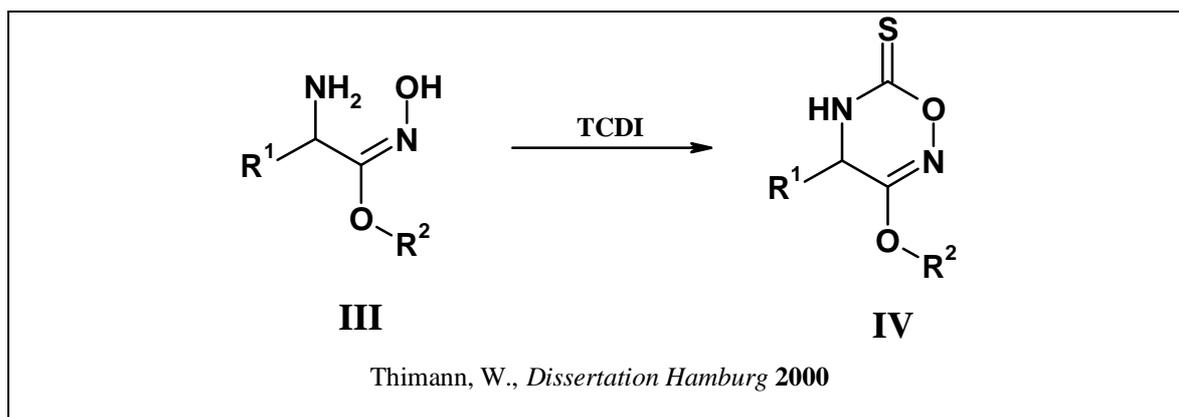
Der Austausch des Sauerstoffatoms in organischen Verbindungen durch das Schwefelatom stellt ein bekanntes Prinzip der Variation biologisch aktiver Moleküle dar. Dieser im Sinne einer (Bio)Isosterie erfolgende Austausch führt häufig zu äquivalenter oder verbesserter Aktivität der Moleküle, weshalb es lohnend erschien, auch die in Ringposition 6 thionierten Heterocyclen zu erschließen.

7.2 Literaturübersicht

Ringschlüsse mit Thiophosgen wurden 1971 von *Gnichtel und Mitarbeitern*⁷⁶ an (Z)-2-Aminoketoximen **I** durchgeführt, wobei die anfallenden Heterocyclen den 5,6-Dihydro-4*H*-1,2,5-oxadiazin-6-thionen **II** entsprachen.



*Thimann*⁷⁴ gelang 1999 die cyclisierende Thiocarbonylierung von α -Amino-carbohydroximsäureestern **III** mittels 1,1'-Thiocarbonyldiimidazol zu 3-Alkoxy-5,6-dihydro-4*H*-1,2,5-oxadiazin-6-thionen **IV**.



7.3 Darstellung der 6-Thio-1,2,5-oxadiazinan-3-one

Zur Herstellung der schwefelhaltigen Heterocyclen sollte auf 1,1'-Thio-carbonyldiimidazol als Cyclisierungsreagenz zurückgegriffen werden, da es einfacher zu handhaben ist als Thiophosgen. Ansonsten wurde auf gleiche Weise verfahren wie bei der Gewinnung der 1,2,5-Oxadiazinan-3,6-dione **4** in Kapitel 3.3.1. Zu einer Suspension der entsprechenden α -Aminocarboxhydroxamsäure **3** in wasserfreiem Dichlormethan wurde portionsweise die doppelte Menge TCDI hinzugefügt und umgerührt. Nach etwa zehn Minuten löste sich die Suspension auf, was als Zeichen für eine erfolgreiche Umsetzung gedeutet werden konnte. In einem von diesem Ansatz gefertigten IR-Spektrum erschien die Carbonylfunktion hypsochrom verschoben im Bereich von 1700 cm^{-1} . Nach Entfernung des Lösungsmittels und säulenchromatographischer Aufarbeitung^a an Kieselgel konnten die 6-Thio-1,2,5-oxadiazinan-3-one **29** in Ausbeuten von 60 bis über 80 % aus Diethylether/Petrolether zur Kristallisation gebracht werden (Schema 7.1).

^a Fließmittel: Dichlormethan/Diethylether 9+1

Schema 7.1:

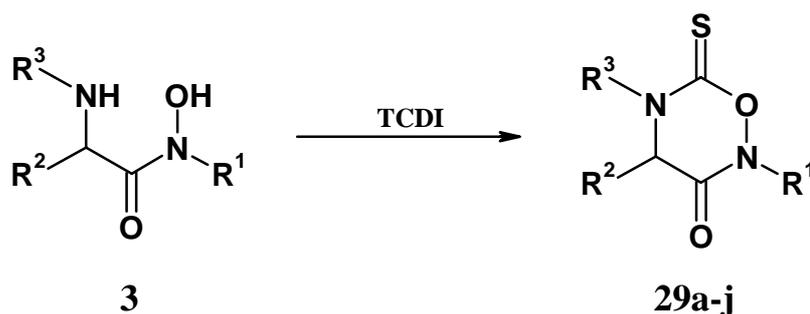


Tabelle 7.1:

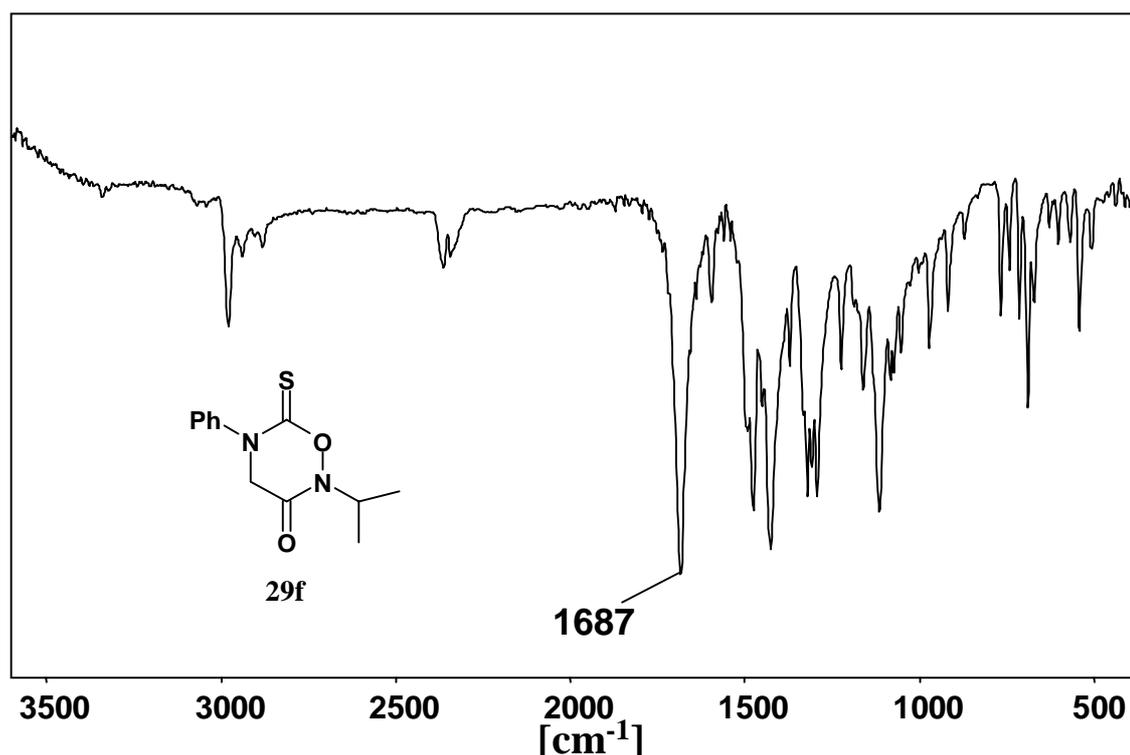
29	R¹	R²	R³
a	Ph ₂ CH	H	PhCH ₂
b	CH ₃	Ph	Ph
c	CH ₃	H	Ph
d	CH ₃	H	PhCH ₂
e	PhCH ₂	H	PhCH ₂
f	(CH ₃) ₂ CH	H	Ph
g	CH ₃	CH ₃	PhCH ₂
h	CH ₃	H	4-ClPhCH ₂
i	CH ₃	H	4-MeOPhCH ₂
j	CH ₃	H	PhCH ₂ CH ₂

7.4 Eigenschaften der 6-Thioxo-1,2,5-oxadiazinan-3-one

Die dargestellten 6-Thioxo-1,2,5-oxadiazinan-3-one **29** stellen kristalline, farblose oder schwach gelb gefärbte Verbindungen dar. Bei Ermittlung der Schmelzpunkte trat häufig Zersetzung ein. Speziell die in Ringposition 5 arylierten Vertreter erwiesen sich auch bei 0 °C als lagerunbeständig. Die in Lösung aufgenommenen ¹H- und ¹³C-NMR-Spektren sollten deshalb sofort aufgenommen werden, da ansonsten zusätzliche Signale der Zersetzungsprodukte auftreten können.

Die Infrarotspektren von **29** zeigen die Carbonylschwingung der cyclischen Hydroxamsäure im Vergleich zum Edukt hypsochrom verschoben zwischen 1680 und 1700 cm^{-1} . Die Zuordnung einer C=S-Valenzschwingung in den Spektren fiel schwer, da in dem in Frage kommenden Bereich (1250 bis 1320 cm^{-1} , vgl. Lit.⁷⁴ und²) viele Banden ungefähr gleicher Intensität auftraten (Abbildung 7.1).

Abb. 7.1: IR-Spektrum (KBr) der Verbindung **29f**

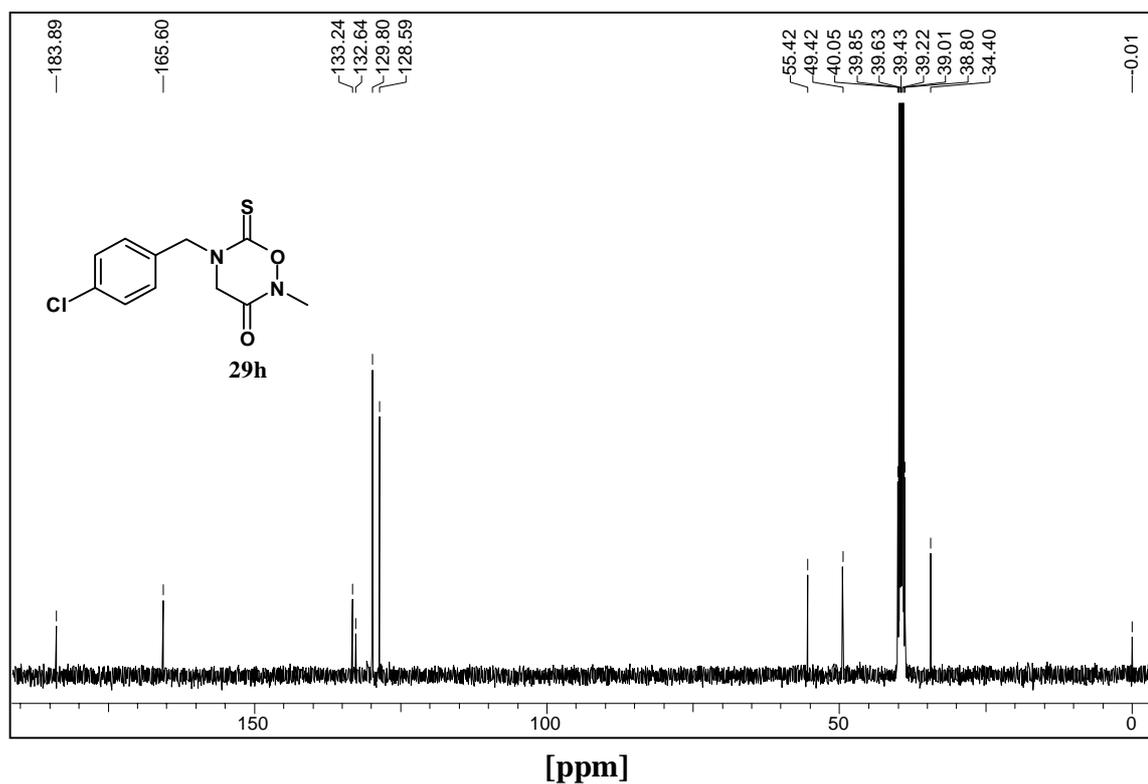


In den ^1H -NMR-Spektren der 6-Thioxooxadiazinanone liegt das Signal der Ringmethylengruppe im Vergleich zu den schwefelfreien Derivaten **4** um etwa 0,5 ppm tieffeldverschoben bei 5 ppm. Bei Verbindung **29b** erscheint das Resonanzsignal des Methinprotons bei 5,3 ppm.

Die ^{13}C -NMR-Spektren weisen die Resonanzfrequenz des C-6-Atoms der Thiocarbonylfunktion bei 184 ppm auf.

Im Dünnschichtchromatogramm^b sind die Rf-Werte von **29** im Vergleich zu den oxoanalogen Verbindungen **4** höher angesiedelt, was für ihre höhere Lipophilie spricht.

Abb. 7.2: ¹³C-NMR-Spektrum von Verbindung **29h** (DMSO-*d*₆, 101 MHz)



^b Fließmittel: Dichlormethan/Diethylether 8+2

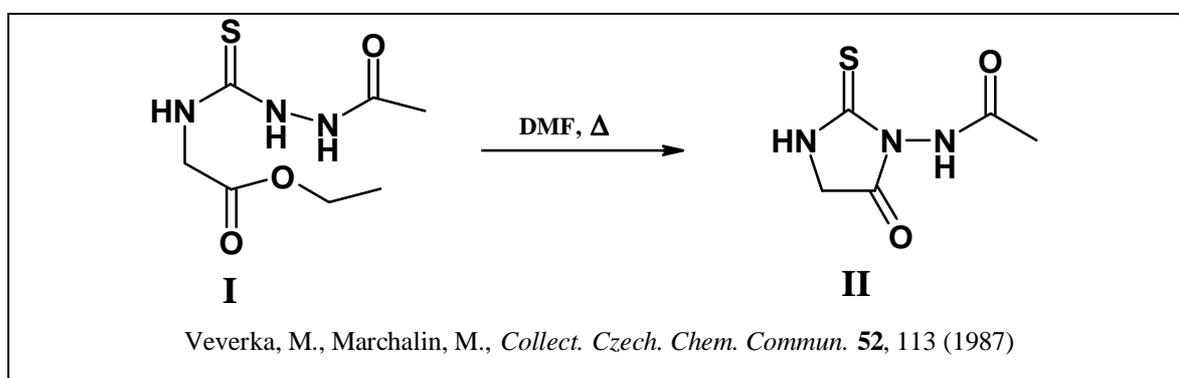
7.5 Reaktivitätsuntersuchungen an 6-Thioxo-1,2,5-oxadiazinan-3-onen

Die im vorangestellten Kapitel synthetisierten und beschriebenen Derivate **29** sollten im folgenden auf ihr Verhalten gegenüber nukleophilen Reagenzien geprüft und ein Vergleich mit den oxoanalogen Heterocyclen **4** gezogen werden.

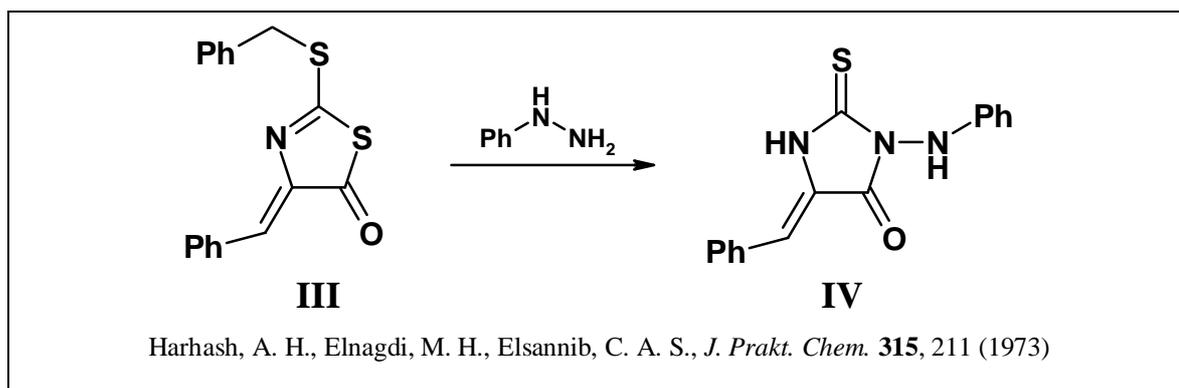
7.5.1 Ringverengung zu 3-Aminothiohydantoinen

In Kapitel 4.2.3 wurde die Umsetzung der 1,2,5-Oxadiazinan-3,6-dione zu 3-Aminohydantoinen beschrieben. Sollte diese Möglichkeit auch bei den thioxoanalogen **29** gegeben sein, würde ein Zugang zu in Position 3 unsubstituierten 3-Aminothiohydantoinen ermöglicht werden, die bislang in der Literatur keine Erwähnung gefunden haben.

N-Substituierte 3-Aminohydantoinen **II** wurden 1987 durch *Veverka und Marchalin*⁷⁷ über die thermische Cyclisierung von acyliertem 4-Ethoxycarbonylmethylthiosemicarbazid **I** in DMF dargestellt.



Eine interessante Variante der Synthese beschrieben *Harhash und Mitarbeiter* im Jahre 1973. Sie gewannen 3-Phenylaminothiohydantoinen **IV** durch Einwirkung von Phenylhydrazin auf 4-Benzyliden-2-benzylmercapto-2-thiazolin-5-on **III**⁷⁸.



Zur Darstellung der 3-Aminothiohydantoine mit freier Aminofunktion wurden die 6-Thio-1,2,5-oxadiazin-3-one **29** in THF gelöst und tropfenweise mit dem doppelmolaren Überschuß an Hydrazinhydrat versetzt. Die Reaktion erfolgte sofort, wie an den nach 5 Minuten aufgenommenen IR-Spektren deutlich zu erkennen war: Die Valenzschwingung der Carbonylfunktion lag nun im Bereich von 1750 cm^{-1} und zusätzlich waren NH-Valenzschwingungen oberhalb 3200 cm^{-1} zu beobachten. Nach Trocknung und Entfernung des Lösungsmittels waren die 3-Aminothiohydantoine **30** auch ohne chromatographische Aufarbeitung analysenrein gewinnbar (Schema 7.2).

Schema 7.2:

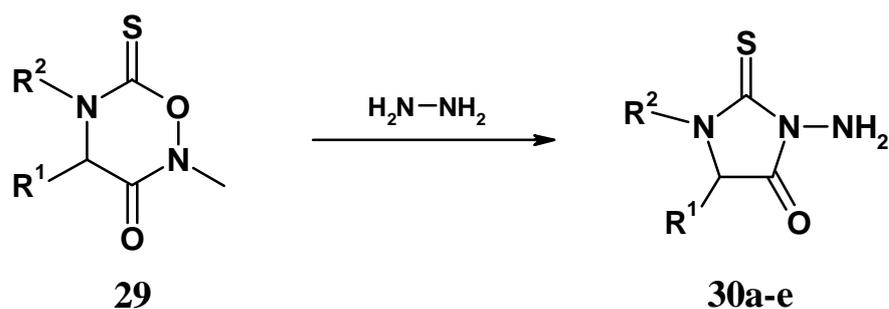


Tabelle 7.2:

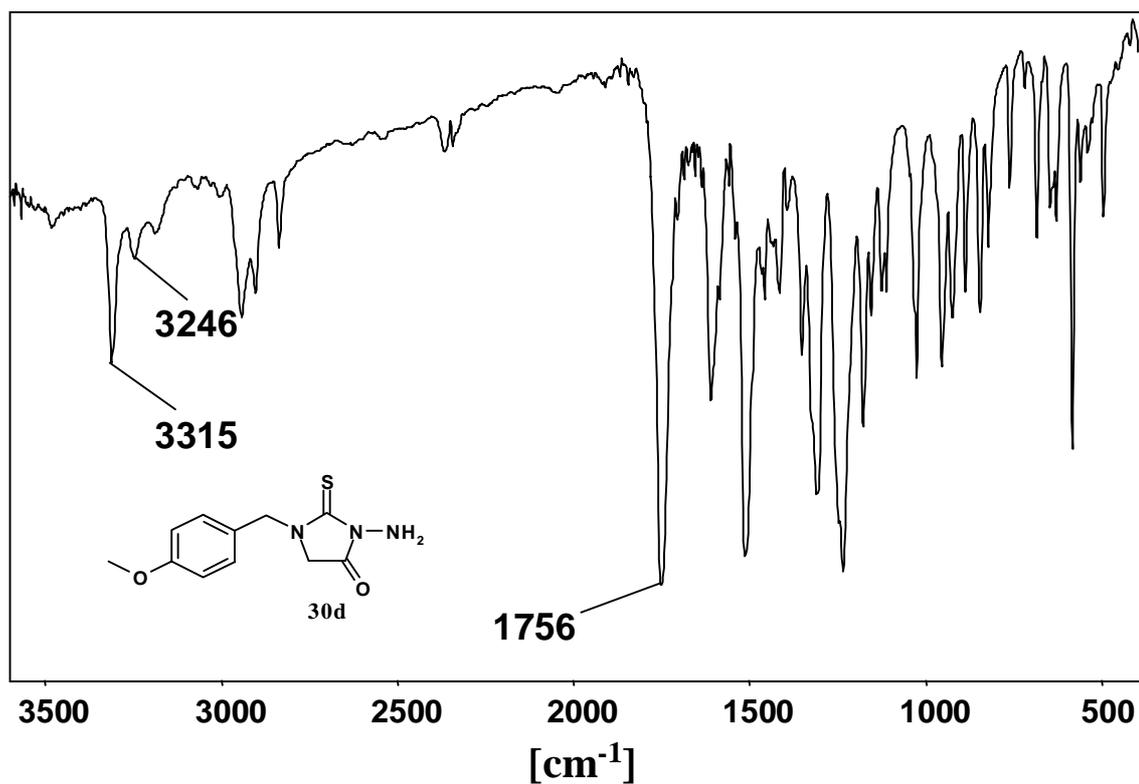
30	R¹	R²
a	H	PhCH ₂
b	Ph	Ph
c	H	4-ClPhCH ₂
d	H	4-MeOPhCH ₂
e	H	PhCH ₂ CH ₂

Die erzielten Ausbeuten bewegten sich bei dieser Verfahrensweise zwischen 70 und 90 %.

7.5.2 Eigenschaften der 3-Aminothiohydantoinen

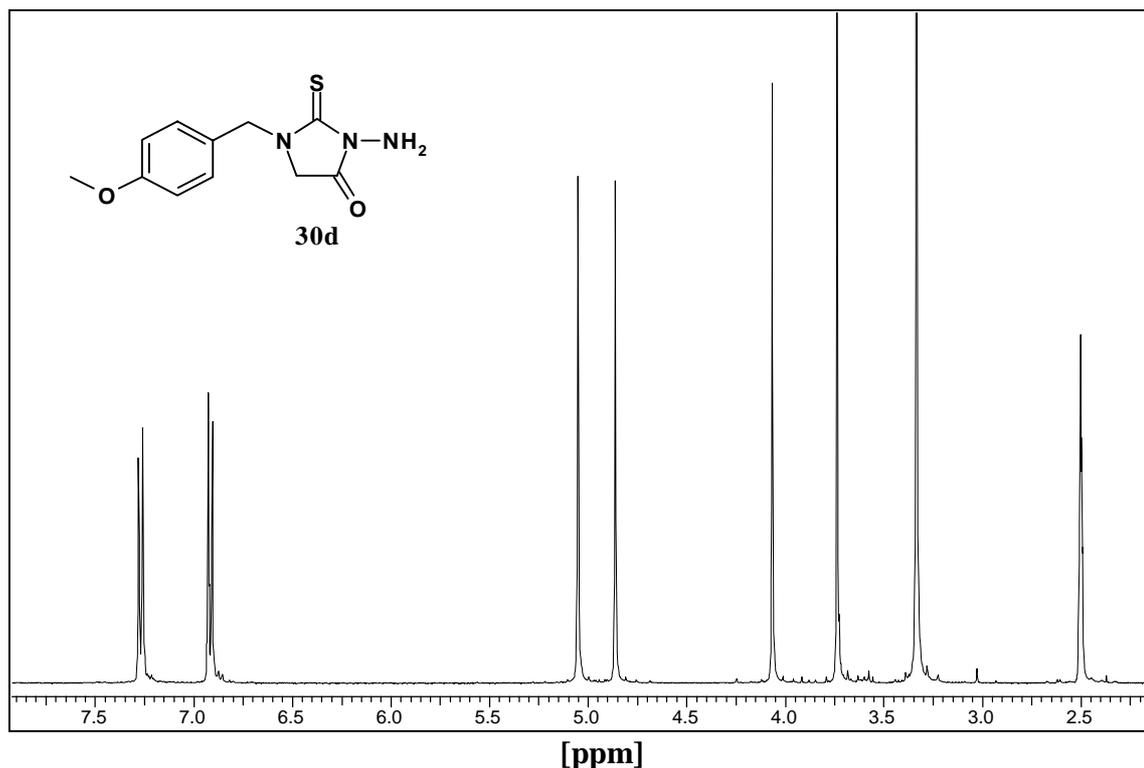
Bei den dargestellten 3-Aminothiohydantoinen **30** handelt es sich um kristalline, farblose oder gelbe Substanzen mit definiertem Schmelzpunkt. Sie waren im Kühlschrank ohne Anzeichen von Zersetzung über einen Zeitraum von mehr als zwei Jahren lagerfähig.

Das IR-Spektrum der Verbindungen zeigt eine Carbonylbande bei 1750 bis 1760 cm⁻¹. Zusätzlich erscheinen NH-Valenzschwingungen bei 3300 und 3200 cm⁻¹, wobei letztere in zwei Banden geringerer Intensität aufgespalten sein können (Abbildung 7.3).

Abb. 7.3: IR-Spektrum (KBr) der Verbindung **30d**

Die $^1\text{H-NMR}$ -Spektren weisen ein Resonanzsignal für die beiden Aminoprotonen im Bereich von 5,1 ppm auf, wie durch D_2O -Austausch belegt werden konnte. Die Ringmethylenprotonen sind im etwas höheren Feld zwischen 4,5 und 5 ppm zu erkennen (Abbildung 7.4).

Abb. 7.4: ^1H -NMR-Spektrum von Verbindung **30d** (DMSO- d_6 , 400 MHz)



Das C-Atom der Thiocarbonylgruppe liegt in den ^{13}C -NMR-Spektren bei 183 ppm.

7.5.3 Acylierung der 3-Aminothiohydantoin

Die Aminofunktion ist zur Addition an Phenylsenföls befähigt, eine Reaktion, die wegen ihrer gut kristallisierenden Produkte zur Charakterisierung von Aminen verwendet wird. Nach der gelungenen Synthese der 3-Aminothiohydantoin **30** stellte sich die Frage nach der Anwendbarkeit auf diese Verbindungen, da die exocyclische Aminofunktion in Nachbarschaft zur räumlich anspruchsvollen Thiocarbonylgruppe eventuell an Nukleophilie eingebüßt haben könnte.

In orientierenden Versuchen wurde daher versucht, **30** mit Phenylisothiocyanat zur Reaktion zu bringen. Diese Versuche waren jedoch nur in

einem Fall erfolgreich^c, so daß von einer verminderten Nukleophilie ausgegangen werden mußte. Erfolgreicher verliefen hingegen die Umsetzungen mit Isocyanaten. Rührte man eine Mischung von **30** und einem zwei- bis dreifachen Überschuß an Isocyanat in Chloroform über 10 bis 12 Stunden, so ließen sich **32a-d** als kristalline Substanzen in 60 % Ausbeute gewinnen (Schema 7.3).

Schema 7.3:

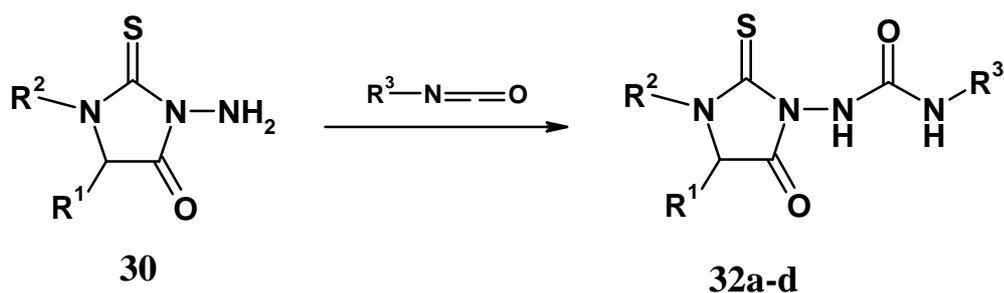
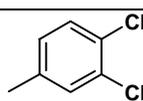
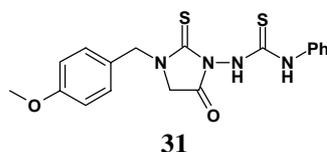


Tabelle 7.3:

32	R¹	R²	R³
a	H	4-MeOPhCH ₂	Ph
b	Ph	Ph	Ph
c	H	PhCH ₂ CH ₂	Ph
d	H	4-ClPhCH ₂	

Erwärmen der Ansätze steigerte die Ausbeuten, die bei 60 % lagen, nicht. Im Gegenteil: Es wurde eine Zunahme an bisacylierten Produkten registriert, die von den monoacylierten Produkten schwer zu trennen waren, so daß auf Erhitzen der Reaktionsansätze verzichtet wurde.

^c Mehrtägiges Erhitzen in THF war notwendig, um eine Ausbeute von 57 % an Thioharnstoff **31** zu erzielen.



7.5.4 Eigenschaften der 3-Carbamoylaminothiohydantoine

Die dargestellten 3-Carbamoylaminothiohydantoine **32** sind farblose, kristalline Substanzen mit definierten Schmelzpunkten, die bei Raumtemperatur ohne Anzeichen von Zersetzung lagerfähig sind.

Die Infrarotspektren der Verbindungen zeigen als auffälligstes Merkmal eine neu im Spektrum vertretene Carbonylbande bei 1670 cm^{-1} . Das Ringcarbonyl ist leicht hypsochrom zu Wellenzahlen um 1765 cm^{-1} verschoben.

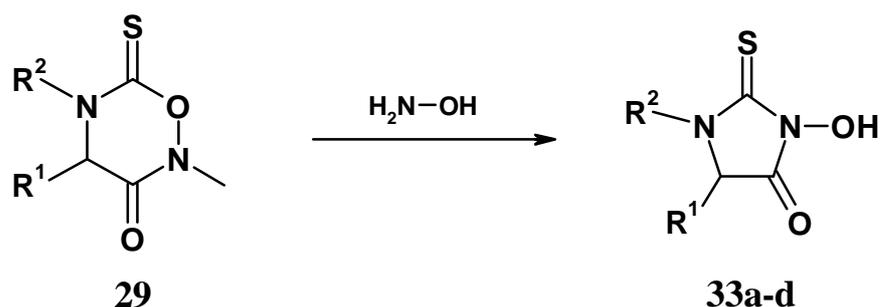
In den $^1\text{H-NMR}$ -Spektren liegen die Resonanzsignale der Harnstoffprotonen im Bereich von 9 ppm.

Das neu hinzugetretene Kohlenstoffatom des Harnstoffcarbonyls ergibt im $^{13}\text{C-NMR}$ -Spektrum ein Signal bei 155 bis 158 ppm.

7.5.5 Ringverengung zu 3-Hydroxythiohydantoinen

Nach der erfolgreichen Ringverengung der 6-Thioxo-1,2,5-oxadiazinan-3-one **29** zu 3-Aminothiohydantoinen **30** lag es nahe, diese Reaktion auch mit Hydroxylamin zu versuchen, um dergestalt zur Stoffklasse der bisher nicht beschriebenen 3-Hydroxythiohydantoine zu gelangen.

Dafür wurden die 6-Thioxo-1,2,5-oxadiazinan-3-one **29** in THF gelöst und tropfenweise mit einer Lösung von Hydroxylamin-Base (50 %ige Lösung in Wasser) versetzt. Nach einer halben Stunde fiel ein flockiger, gelber Niederschlag aus, der sich als das Salz des 3-Hydroxythiohydantoin mit Hydroxylaminbase erwies. Um das protonierte Produkt zu gewinnen, wurde das Salz in Wasser gelöst, mit 0,1 molarer Salzsäure angesäuert und diese Lösung mit Ethylacetat erschöpfend extrahiert. Nach Trocknung und Entfernung des Ethylacetats ließen sich die 3-Hydroxythiohydantoine **33** in Ausbeuten zwischen 40 und 50 % isolieren (Schema 7.4).

Schema 7.4:Tabelle 7.4:

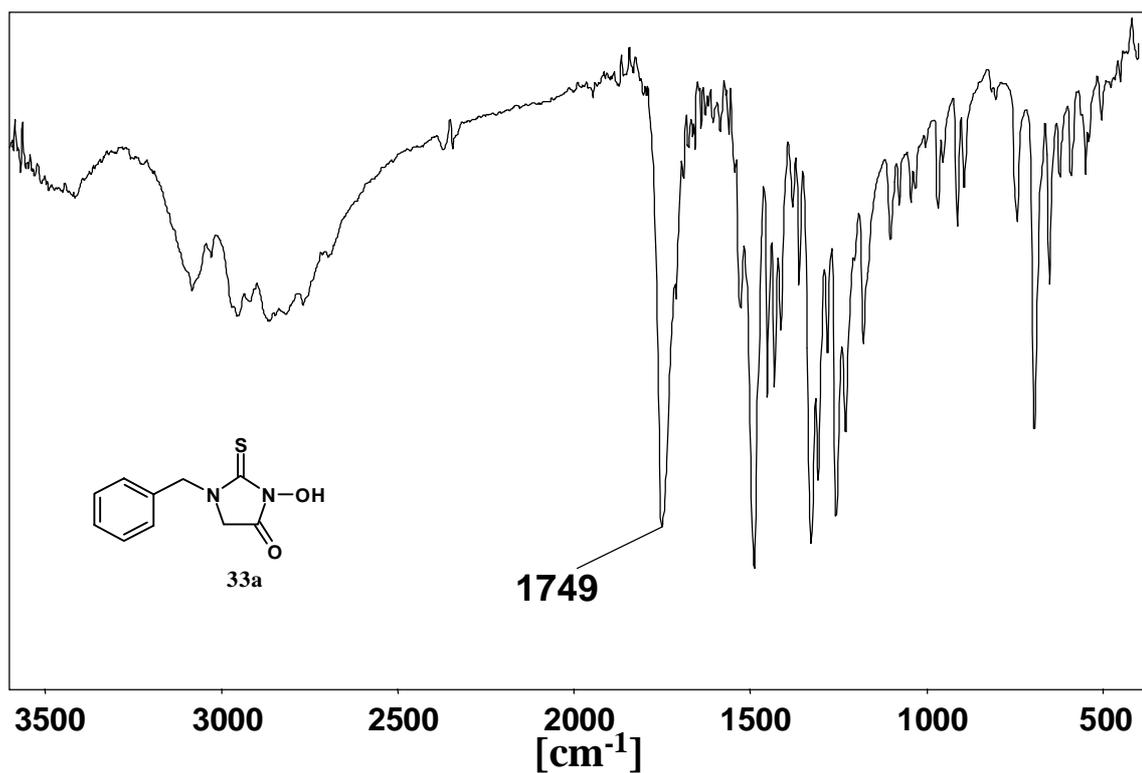
33	R¹	R²
a	H	PhCH ₂
b	H	PhCH ₂ CH ₂
c	H	4-ClPhCH ₂
d	H	4-MeOPhCH ₂

7.5.6 Eigenschaften der 3-Hydroxythiohydantoine

Die 3-Hydroxythiohydantoine **33** stellen kristalline, zunächst farblose Substanzen dar, die sich im Laufe der Zeit rötlich verfärben. Auf Zugabe von Eisen(III)-chlorid-Lösung tritt eine braunrote Farbreaktion ein, bedingt durch die im Molekül enthaltene semicyclische Hydroxamsäuregruppierung. Die Schmelzpunkte liegen oberhalb von 100 °C.

Die IR-Spektren weisen die Carbonylschwingung des Heterocyclus bei 1750 cm⁻¹ auf. Bemerkenswert ist, daß die OH-Valenzschwingung ähnlich wie bei den offenkettigen α-Aminocarbohydroxamsäuren **3** nicht als Bande oberhalb 3000 cm⁻¹ erscheint, sondern als schwacher, breiter Bereich bei etwa 2700 bis 3000 cm⁻¹ (Abbildung 7.5).

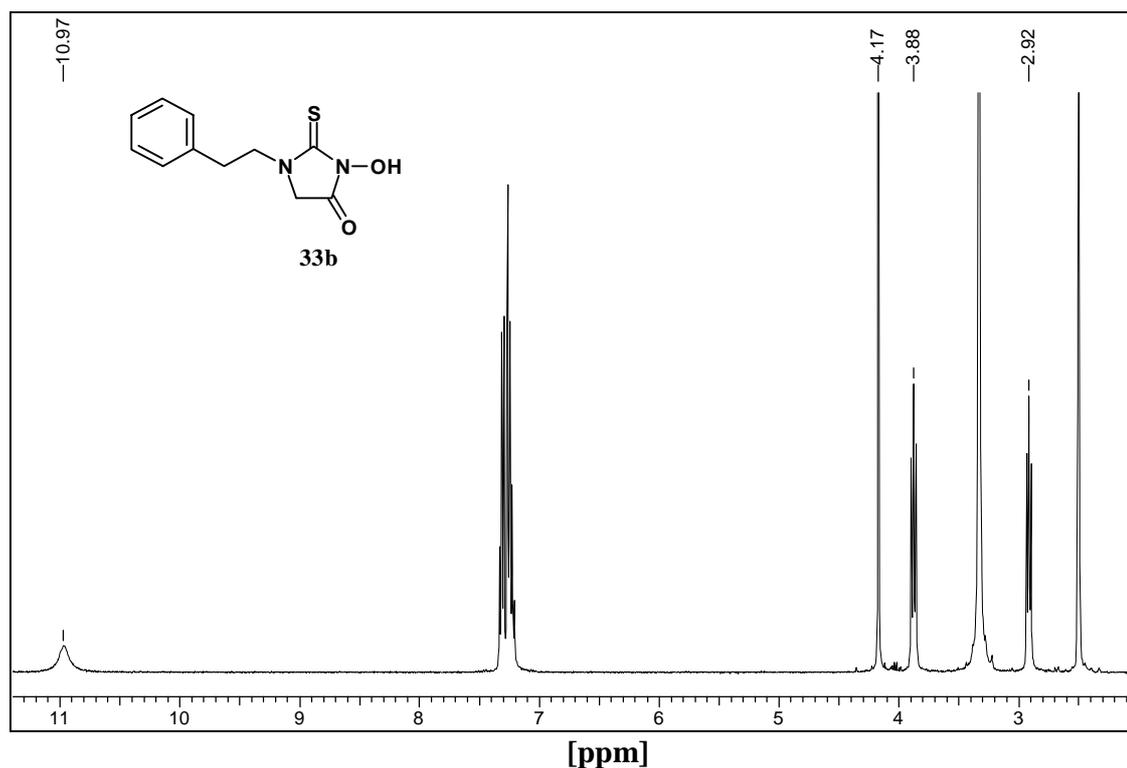
Abb. 7.5: IR-Spektrum (KBr) der Verbindung **33a**



In den ^1H -NMR-Spektren liegt das Signal des OH-Protons im sehr tiefen Feld bei 11 ppm.

Das C-2-Atom der Thiocarbonylgruppe weist eine Resonanzfrequenz von 180 ppm auf.

Abb. 7.6: $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum von Verbindung **33b** ($\text{DMSO-}d_6$, 400 MHz)



7.5.7 Acylierung der 3-Hydroxythiohydantoine

In gleicher Weise wie die in Kapitel 7.5.3 beschriebene Acylierung der 3-Aminothiohydantoine sollten nun auch die 3-Hydroxythiohydantoine **33** in dieser Reaktion mit Isocyanaten zu den entsprechenden *O*-substituierten Produkten umgesetzt werden.

Hierzu wurden die Heterocyclen **33** mit dem zwei- bis dreifachen Überschuß an Isocyanaten in Chloroform als Lösungsmittel über Nacht gerührt. Nach 24 Stunden wurden die Urethane **34** aus Diethylether zur Fällung gebracht. Die gewonnenen 3-Carbamoyloxythiohydantoine **34** waren zumeist ohne weitere Aufreinigungsschritte einer korrekten Analytik zugänglich (Schema 7.5).

Schema 7.5:

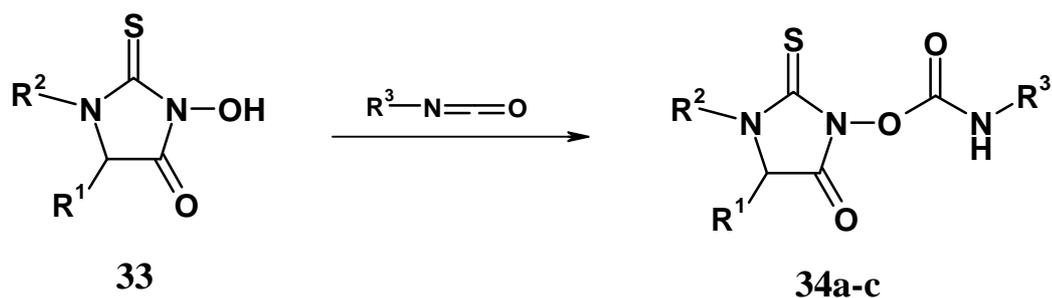
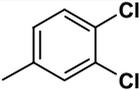


Tabelle 7.5:

34	R¹	R²	R³
a	H	4-MeOPhCH ₂	Ph
b	H	4-ClPhCH ₂	Ph
c	H	PhCH ₂	

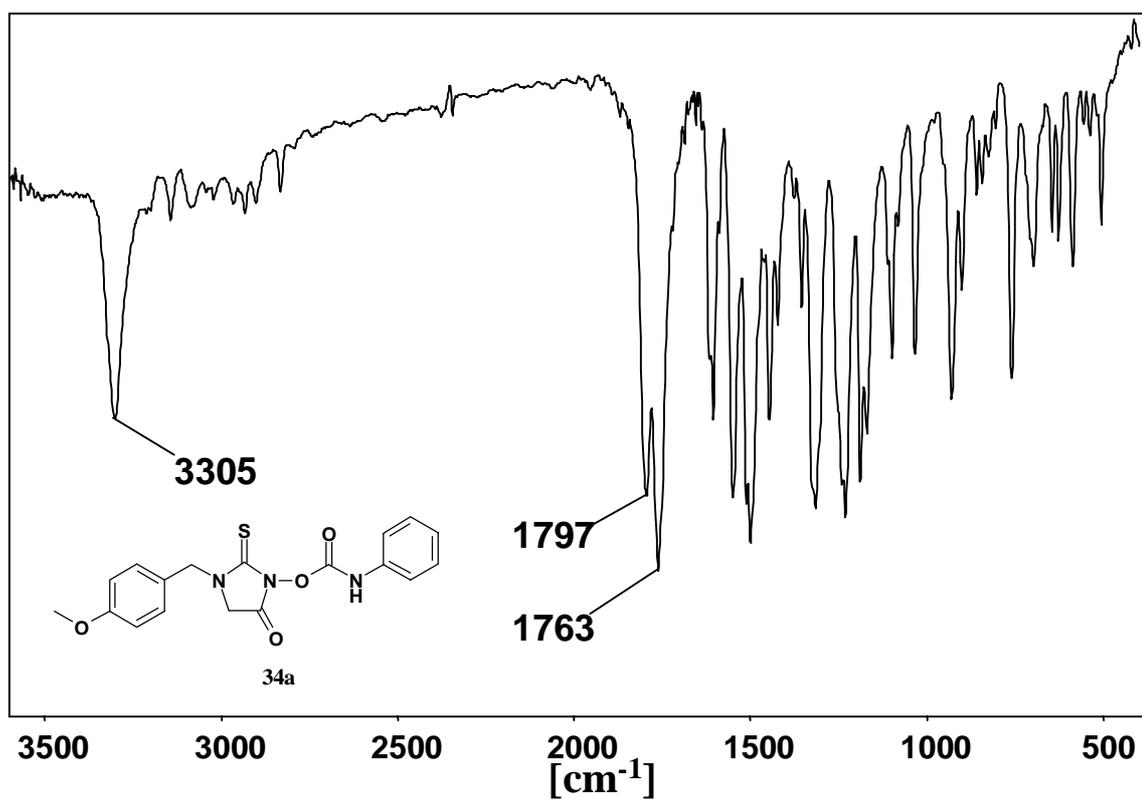
Die erzielten Ausbeuten lagen zwischen 50 und 70 %.

7.5.8 Eigenschaften der 3-Carbamoyloxythiohydantoine

Bei den hergestellten Verbindungen **34** handelt es sich um kristalline, farblose oder schwach rot gefärbte Substanzen. Sie besitzen definierte Schmelzpunkte und sind im Kühlschrank ohne Anzeichen von Zersetzung länger als ein Jahr lagerfähig.

Im IR-Spektrum fällt zuerst die zusätzlich vorhandene Carbonylschwingung der exocyclischen Urethanfunktion auf. Sie liegt bei 1760 cm⁻¹. Die Valenzschwingung des Ringcarbonyls ist deutlich hypsochrom verschoben zu Wellenzahlen von 1790 cm⁻¹. Die breite Schwingung der OH-Funktion ist ersetzt durch eine scharfe Valenzschwingung der NH-Funktion bei 3300 cm⁻¹ (Abbildung 7.6).

Abb. 7.6: IR-Spektrum (KBr) von Substanz **34a**



Die ^1H -NMR-Spektren weisen das Signal des Protons der Urethangruppe bei 11 ppm auf.

In den ^{13}C -NMR-Spektren befindet sich das Resonanzsignal des quartären Kohlenstoffs des Urethancarbonyls bei 159 ppm.

8 1,2-Diazetidin-3-one

8.1 Einleitung

Nach der gelungenen Darstellung sechsgliedriger Heterocyclen durch Einbau der Carbonyl- bzw. Thiocarbonylfunktion in das bifunktionelle Hydroxamsäuregrundgerüst **3** sollte dieser Weg auch auf die Darstellung cyclischer Sulfite übertragen werden, wobei allerdings zu berücksichtigen war, daß cyclische Sulfite über eine hohe Reaktivität verfügen.

8.2 Umsetzung der α -Aminocarbohydroxamsäuren mit 1,1'-Thionylidiimidazol

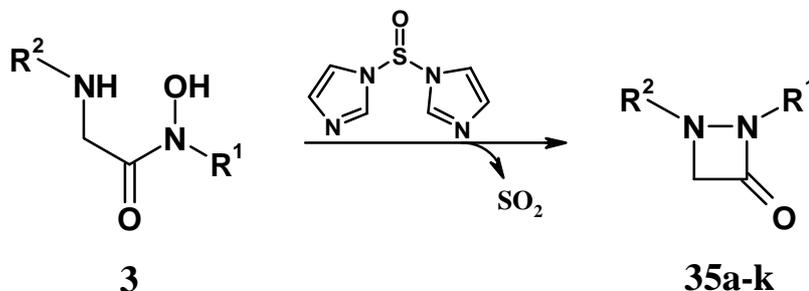
Zum Ringschluß der Aminohydroxamsäuren **3** über die S=O-Funktion stehen verschiedene Reagenzien zur Verfügung: Einerseits die direkte Umsetzung mit Thionylchlorid, andererseits 1,1'-Thionylidiimidazol (ThDI)⁷⁹ oder schließlich Dipyridylsulfid (DPS)¹³.

Die Reaktion der α -Aminocarbohydroxamsäuren mit Thionylchlorid führte nicht zu definierten Produkten. Die starke Verfärbung der Ansätze auf tropfenweise Zugabe des Thionylchlorids auch unter starker Kühlung ließ auf eine Zersetzung des Eduktes schließen. Auf angefertigten Dünnschichtchromatogrammen ließ sich eine Vielzahl nicht auftrennbarer Substanzen erkennen. Daraufhin wurde auf die Verwendung von Thionylchlorid verzichtet.

In weiteren Versuchen wurde auf das milde Thionylierungsreagenz 1,1'-Thionylidiimidazol zurückgegriffen, das nach Literatur⁸⁰ *in situ* zubereitet wurde. Nach Vereinigung der Reaktanden wurde in trockenem Chloroform rückflußerhitzt. Nach etwa einer Stunde wurde ein IR-Spektrum des Reaktionsansatzes aufgenommen, welches eine zusätzliche Carbonylbande bei 1760 cm^{-1} und eine entsprechend verkleinerte Hydroxamsäurebande bei 1650 cm^{-1} aufwies. Nach weiteren 2 Stunden wurde die Reaktion unterbrochen und der Reaktionsansatz nach teilweiser

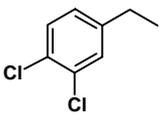
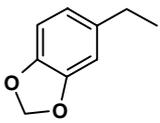
Abdampfung des Lösungsmittels chromatographiert^a. Als erste Fraktion ließ sich ein Produkt isolieren, dem nach Auswertung der Analytik die Konstitution eines 1,2-Diazetidin-3-ons **35** zugeschrieben werden konnte (Schema 8.1).

Schema 8.1:



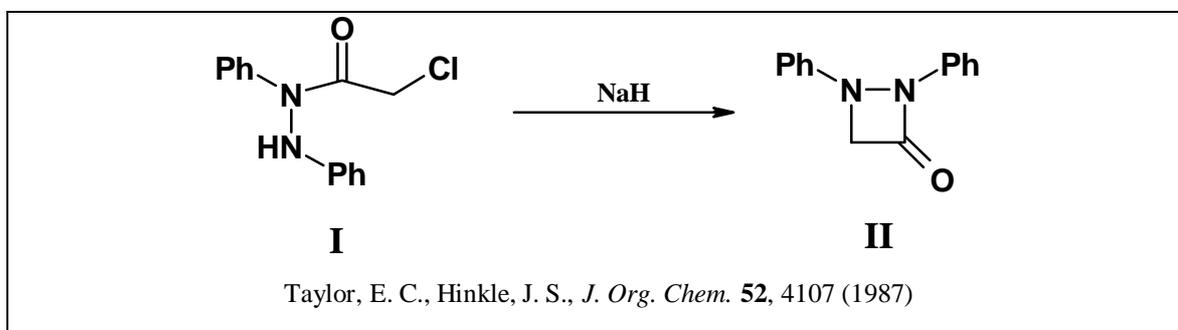
Die 1,2-Diazetid-3-one (Aza- β -lactame) ließen sich auf diese Weise in Ausbeuten von 20 bis 50 % gewinnen.

Tabelle 8.1:

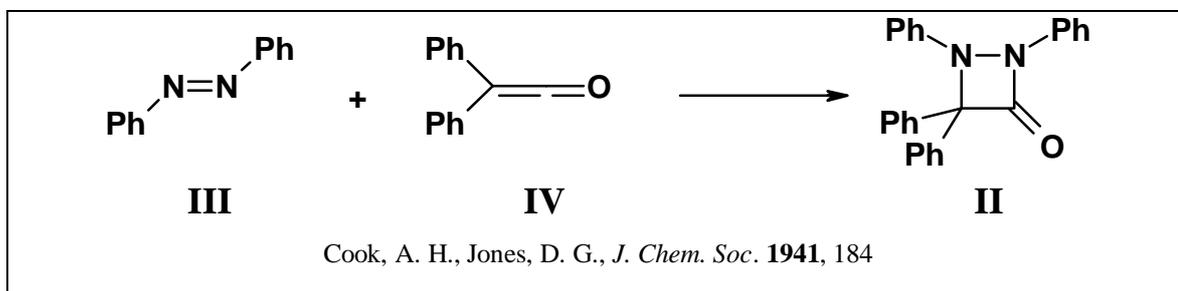
35	R¹	R²
a	CH ₃	Ph
b	CHPh ₂	PhCH ₂
c	CHPh ₂	Ph
d	CH ₂ Ph	PhCH ₂
e	CH ₃	4-MeOPhCH ₂
f	CH ₃	PhCH ₂ CH ₂
g	CH ₂ Ph	n-Pentyl
h	CH ₃	PhCH ₃ CH
i	CH ₃	4-ClPhCH ₂
j	CH ₃	
k	CH ₃	

^a Fließmittel: Dichlormethan/Diethylether 9+1

Bisherige Synthesen dieser Stoffklasse gingen von der Cyclisierung offenkettiger Verbindungen wie α -Halogencarbohydraziden **I** entweder im basischen Milieu^{81, 82} oder unter Phasentransfer-Bedingungen⁸³ aus, die zu den angestrebten Aza- β -lactamen **II** führten.



Die Ausbeuten betragen jedoch bei diesen Verfahren maximal 30 %. Eine weitere Möglichkeit der Darstellung eröffneten *Cook und Jones*: Sie stellten bei der Reaktion von (*E*)-Azobenzol **III** mit Diphenylketen **IV** eine [2+2]-Cyclisierung zum Aza- β -lactam **II** fest. Dieser Weg stellt zugleich die Erstsynthese dieses Heterocyclus dar⁸⁴.

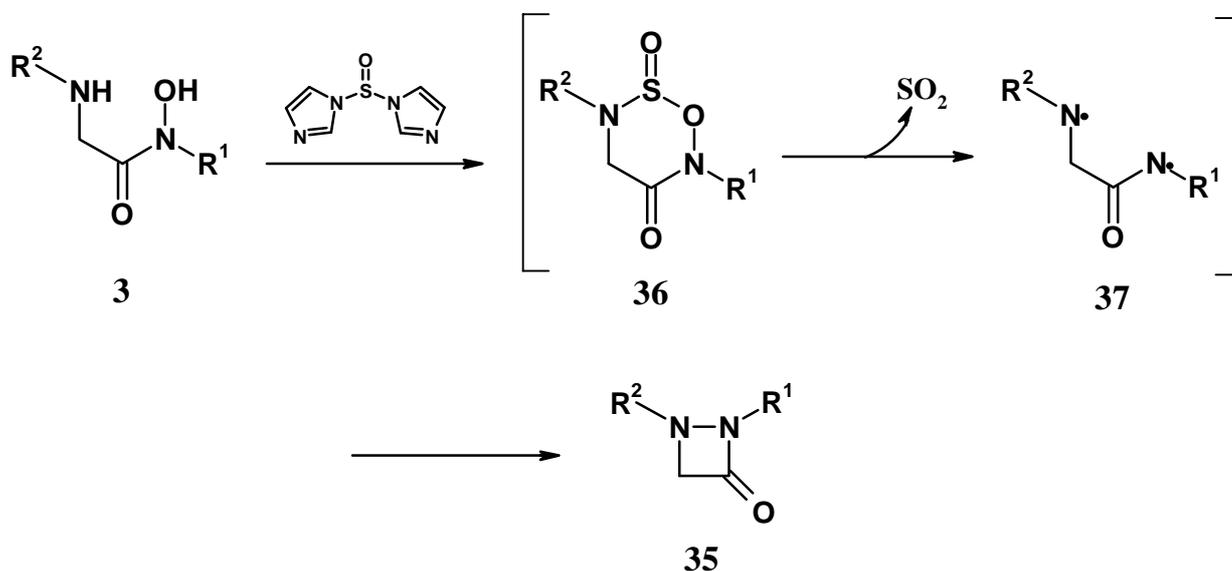


Einen guten Überblick über die bisherigen Ergebnisse zu dieser Stoffklasse liefern *Backes*⁸⁵, *Lohray und Bhushan*⁸⁶ sowie *Richter und Ulrich*⁸⁷.

8.3 Mechanistische Deutung der Bildung der Aza- β -lactame

Für die Bildung der 1,2-Diazetid-3-one **35** wird der folgende Mechanismus vorgeschlagen: Aus der Aminohydroxamsäure **3** und ThDI wird intermediär ein cyclisches Sulfit **36** gebildet, das jedoch sofort unter Entbindung von SO₂ in die biradikalische Zwischenstufe **37** übergeht, die anschließend zum 1,2-Diazetid-3-on **35** cyclisiert (Schema 8.2).

Schema 8.2: Möglicher Bildungsmechanismus der Aza- β -lactame **35**



Gestützt wird dieser Mechanismus durch Befunde von *Heesing und Mitarbeitern*⁸⁸, die bei der Umlagerung von *O*-sulfinylierten Hydroxylaminen die Existenz eines biradikalischen Mechanismus durch NMR-spektroskopische Messungen während der Reaktion nachweisen konnten. *Banks und Hudson* führten weitergehende Untersuchungen an entsprechenden Hydroxamsäuren durch, die die These des Radikalpaarmechanismus stützten⁸⁹. Der sechsgliedrige cyclische Übergangszustand wird in Arbeiten von *Harris und Mitarbeitern*⁹⁰ als auch von *Geffken und Geisel*⁹¹ als Intermediat solcher ringkonvertierender Umlagerungen favorisiert.

In Ringposition 4 phenylierte Aza- β -lactame ließen sich mit dieser Reaktion nicht gewinnen⁹². Als Produkte wurden die in Kapitel 4.3.1 beschriebenen α -Iminoamide isoliert, was auf die CH-Acidität der Phenylmethin-gruppierung und das basische Reaktionsmilieu zurückzuführen ist. Jedoch stellt das Auffinden dieser Verbindungen ein weiteres Indiz für die Existenz des Intermediates **36** dar.

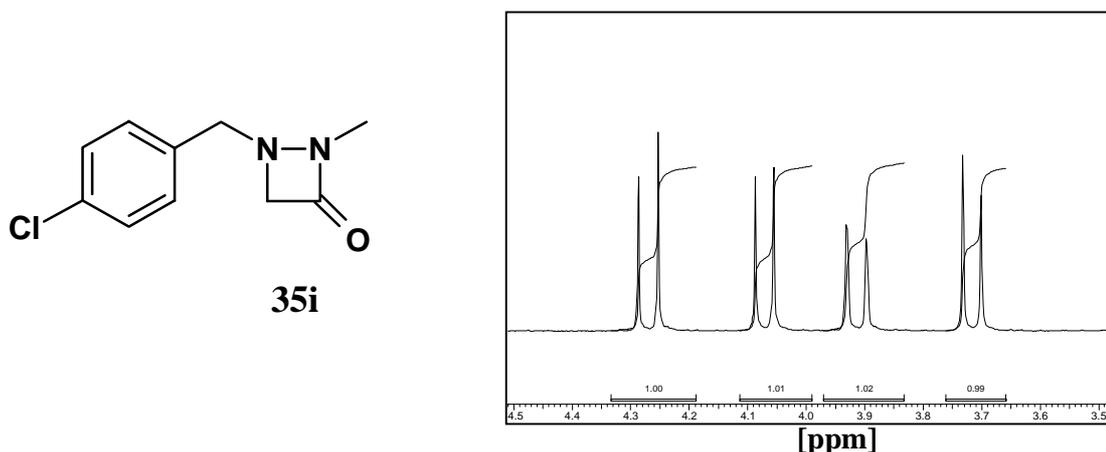
8.4 Eigenschaften der 1,2-Diazetidin-3-one

Die 1,2-Diazetidin-3-one **35** stellen farblose bis schwach gelbe Substanzen mit niedrigem Schmelzpunkt dar, die bei Temperaturen unter 8 °C über einen Zeitraum von einem Jahr kein Anzeichen von Zersetzung erkennen ließen. Die Derivate **35f** und **g** waren bei Raumtemperatur flüssig.

Die IR-Spektren der 1,2-Diazetidin-3-one weisen eine intensiv ausgeprägte Carbonylschwingung bei 1760 bis 1780 cm^{-1} auf.

In den $^1\text{H-NMR}$ -Spektren der Aza- β -lactame tritt ein Phänomen auf, das sich – im Gegensatz zu den planaren β -Lactamen – aus der vorhandenen Winkelung des Heterocyclus⁹³ ergibt: Die geminalen Protonen der Methylengruppe in Ringposition 4 sind magnetisch nicht äquivalent und bilden ein AB-System aus. Bei aliphatischem oder araliphatischem Substitutionsmuster am N-1-Atom bilden auch die dem Stickstoff benachbarten Protonen AB-Systeme aus (Abbildung 8.1).

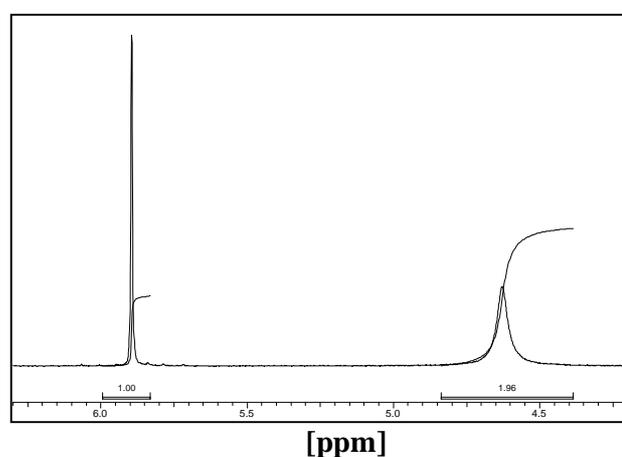
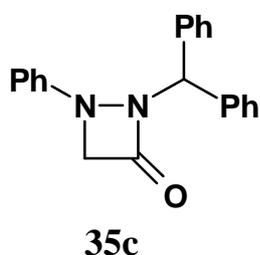
Abb. 8.1: $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum (Ausschnitt) von Verbindung **35i** (DMSO- d_6 , 400 MHz)



Interessanterweise zeigen die Derivate **35a** und **c** dieses spektroskopische Verhalten nicht. Bei diesen am N-1-Atom phenylierten Vertretern ist die Inversionsbarriere, d.h. die Energie, die aufgewendet werden muß, um den Diazetidinring durch die Ebene schwingen zu lassen, erniedrigt. Als

Konsequenz zeigt sich bei diesen Aza- β -lactamen in den $^1\text{H-NMR}$ -Spektren lediglich ein – wenn auch verbreitertes – Singulett für die Methylenprotonen des Heterocyclus. Die Breite des Signals deutet darauf hin, daß in diesen beiden Fällen die Meßtemperatur gerade in der Nähe der Koaleszenztemperatur liegt, also bei der Temperatur, bei der das AB-System nicht äquivalenter Protonen in ein Singulett von äquivalenten Protonen übergeht (Abbildung 8.2).

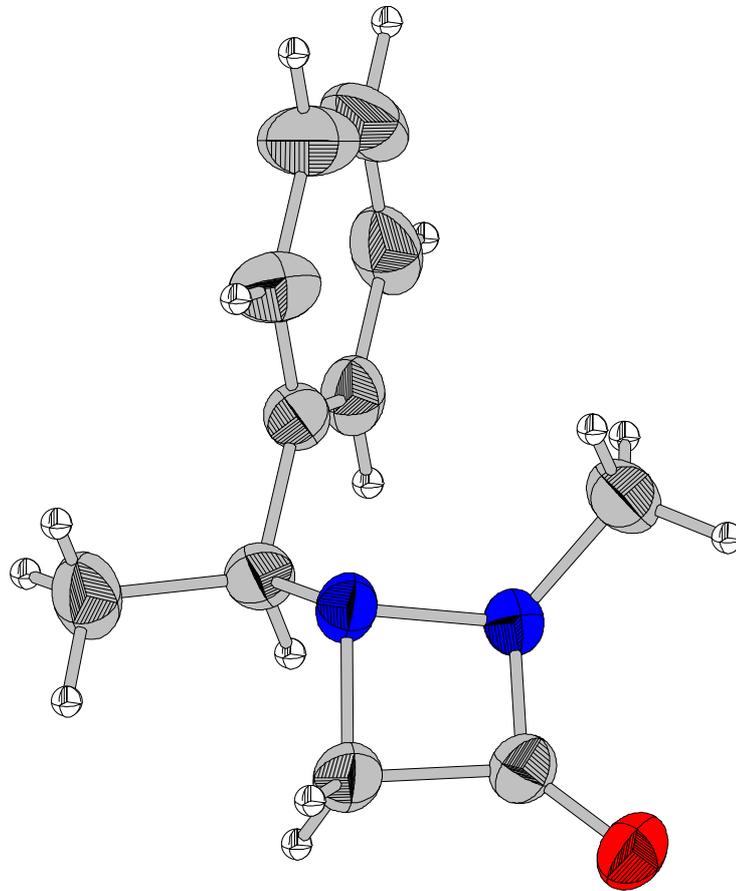
Abb. 8.2: $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum (Ausschnitt) von Verbindung **35c** (DMSO- d_6 , 400 MHz)



Das Singulett bei 5,9 ppm zeigt das Methinproton der exocyclischen Diphenylmethylgruppe.

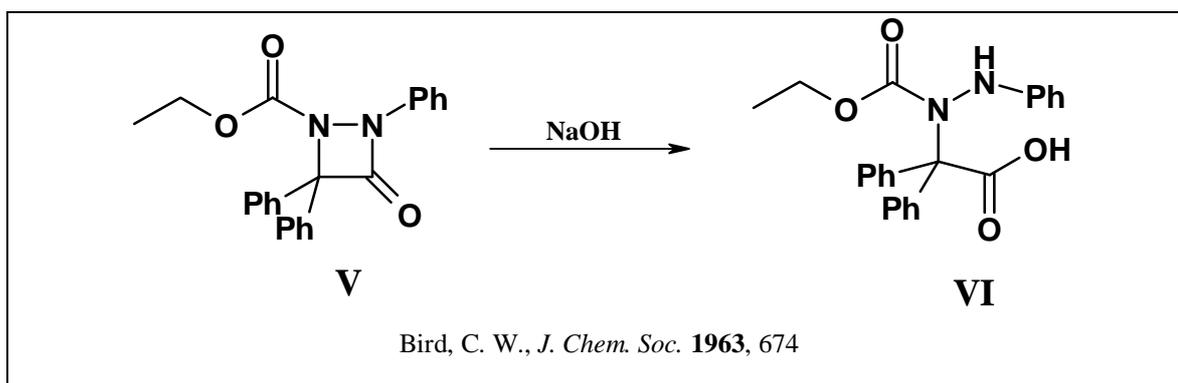
Die $^{13}\text{C-NMR}$ -Spektren weisen das Resonanzsignal des Carbonyl-Kohlenstoffs bei 166 ppm auf; das Signal des C-4-Atoms der Methylenfunktion liegt bei 67 ppm.

Abb. 8.3: Darstellung der Röntgenstruktur von Verbindung **35h**
(*Diamond-Visual Crystal Structure*)

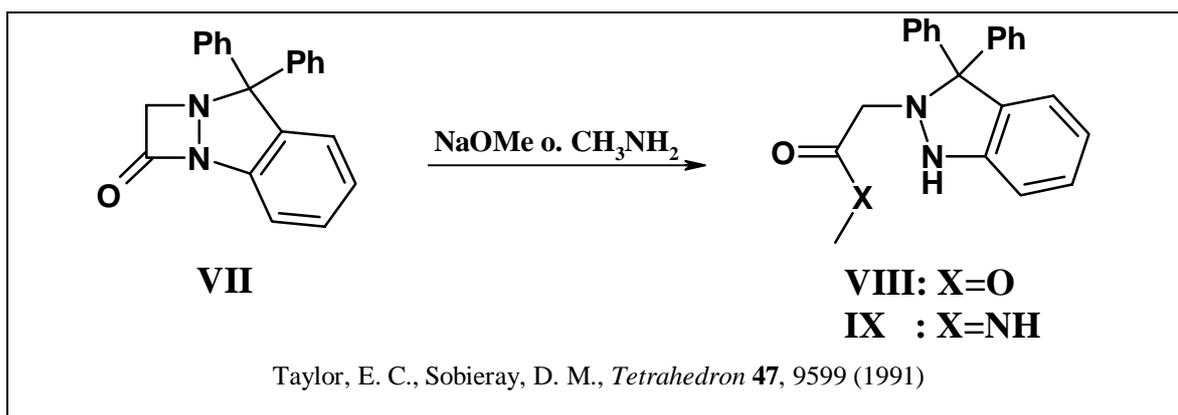


8.5 Spezielle Reaktivitätsuntersuchungen an 1,2-Diazetidin-3-onen

Untersuchungen zum Verhalten der Aza- β -lactame gegenüber Nucleophilen sind in der Vergangenheit mehrfach beschrieben worden. So untersuchte *Bird* 1963 das Verhalten carboxylierter Diazetidinone **V** gegenüber ethanolischer Natronlauge und fand als Produkt das ringgeöffnete Aminourethan **VI**⁹⁴.



Taylor und Sobieray führten diese Reaktion mit annelierten Diazetidinen **VII** durch und isolierten deren Spaltprodukte aus der Umsetzung mit Natriummethanolat **VIII** bzw. Methylamin **IX**⁹⁵.



Im folgenden interessiert die Fragestellung, ob die Diazetidone **35** sich mit Hydrazin und Hydroxylamin ebenfalls zu offenkettigen Verbindungen der oben erwähnten Typen umsetzen lassen oder ob die Tendenz zur Ringaufweitung unter basischen Bedingungen⁹⁶ das Reaktionsverhalten dieser Heterocyclen bestimmt.

8.5.1 Umsetzung der 1,2-Diazetidin-3-one mit Hydrazin

Die Reaktion der 1,2-Diazetidin-3-one **35a** und **b** mit Hydrazin in frisch destilliertem THF führte nach einer Reaktionszeit von 10 Stunden mit über 80 % Ausbeute zu den offenkettigen α -Hydrazinoacethydriziden **38**, die aufgrund ihrer Polarität im Verlauf der Umsetzung aus den Reaktionsansätzen ausfielen (Schema 8.3).

Schema 8.3:

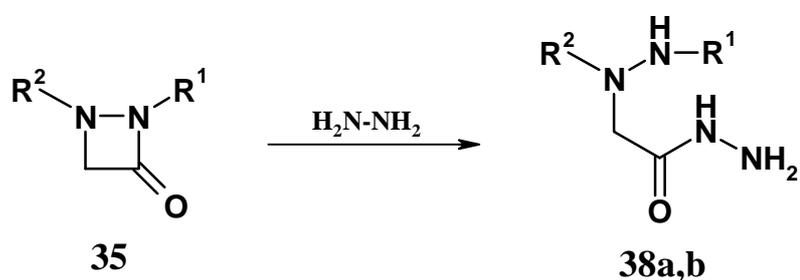


Tabelle 8.2:

38	R¹	R²
a	CH ₃	Ph
b	CHPh ₂	PhCH ₂

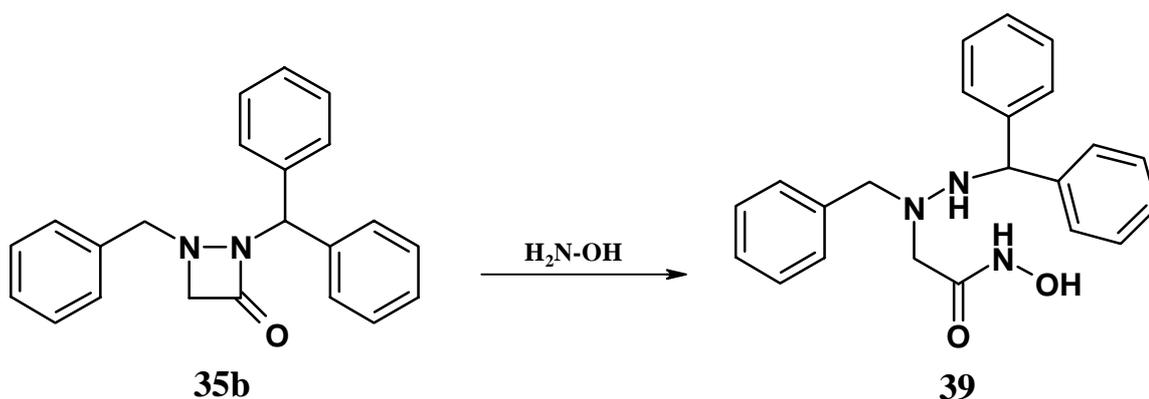
Der Ablauf der Reaktion lässt sich infrarotspektroskopisch gut verfolgen, da die Carbonylabsorption des offenkettigen Hydrazids **38** im Bereich von 1640 bis 1650 cm^{-1} deutlich von der des Eduktes **35** abweicht. Die ausgeprägten NH-Valenzschwingungen erscheinen zwischen 3200 und 3350 cm^{-1} .

Im 1H -NMR-Spektrum von **38** liegen die Resonanzsignale der beweglichen NH-Protonen bei 4 bis 5 ppm bzw. 8,5 und 9 ppm für das Proton der Hydrazidfunktion.

8.5.2 Umsetzung der 1,2-Diazetidin-3-one mit Hydroxylamin

Auch die in gleicher Weise wie die Hydrazinolyse der Aza- β -lactame **35** durchgeführte Umsetzung mit Hydroxylamin-Base führte in Ausbeuten von 60 % zur ringoffenen α -Hydrazino-acetohydroxamsäure **39**. Diese Verbindung kristallisierte ebenfalls aufgrund ihrer Polarität aus dem Reaktionsansatz aus (Schema 8.4).

Schema 8.4:



Die Carbonylabsorption im IR-Spektrum der Hydroxamsäure **39** liegt bei 1667 cm^{-1} . Die Valenzschwingung der Hydroxylgruppe erscheint im Bereich von 3150 cm^{-1} und überlagert teilweise eine NH-Valenz bei 3170 cm^{-1} . Die zweite NH-Valenzschwingung bei 3350 cm^{-1} ist deutlich ausgeprägt.

Im $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum befinden sich die Signale der OH- und NH-Protonen der Hydroxamsäuregruppe bei 10,1 ppm bzw. 8,8 ppm, während das Proton der Hydrazinfunktion bei 4,7 ppm zu finden ist.

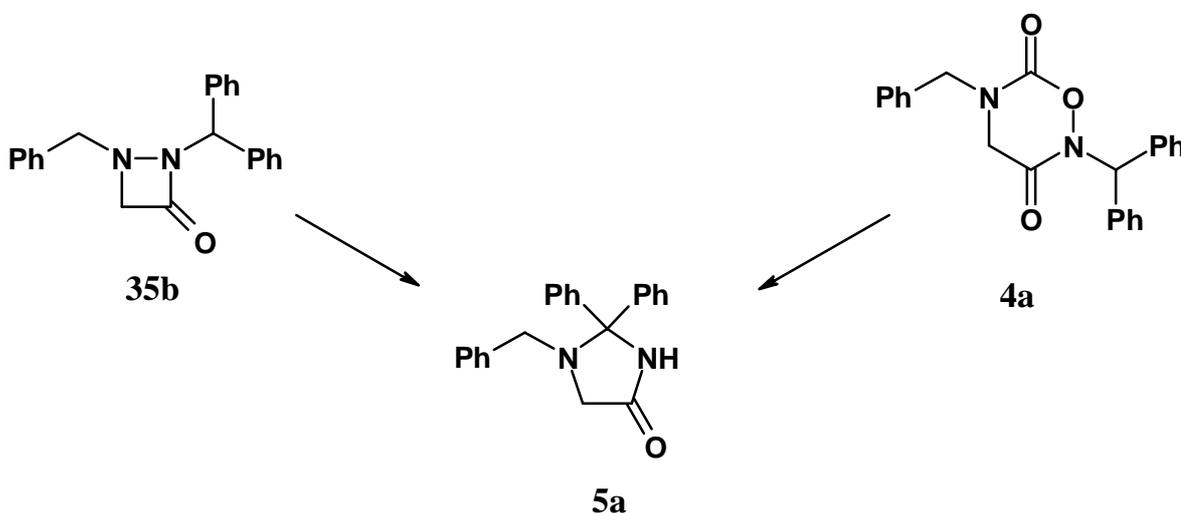
Die Farbreaktion mit Eisen(III)-chlorid-Lösung verläuft positiv.

8.5.3 Ringaufweitung der 1,2-Diazetidin-3-one

Durch die den 1,2-Diazetidin-3-onen eigene Ringspannung muß bei Umsetzungen mit dieser Stoffklasse die Möglichkeit einer Ringaufweitung bedacht werden.

Im Gegensatz zu *Taylor und Mitarbeitern*⁹⁶, die eine Ringaufweitung von Diazetidinen auch ohne CH-acides Substitutionsmuster an N-2 beschreiben, ließen sich die von mir dargestellten Aza- β -lactame **35** nur bei Vorliegen des Diphenylmethyl-Substituenten an N-2 in die Imidazolidin-4-one überführen. Die Reaktion wurde in siedendem Toluol unter Zusatz von DBU als Hilfsbase durchgeführt, wobei sich nach 8 Stunden das angestrebte Imidazolidin-4-on **5a** mit 50 % Ausbeute nach chromatographischer Aufreinigung^a isolieren ließ. Das Imidazolidin-4-on **5a** ist nach der in Kapitel 4.1.1 beschriebenen decarboxylierenden Ringverengung von 1,2,5-Oxadiazinan-3,6-dionen auch über die basenkatalysierte Ringaufweitung von 1,2-Diazetididin-3-onen darstellbar (Schema 8.5).

Schema 8.5:



^a Fließmittel: Dichlormethan/Diethylether 8+2

9 Biologische Eigenschaften

9.1 Einleitung

Eine Auswahl der zuvor beschriebenen Heterocyclen als auch ihrer Umsetzungsprodukte wurden in der biologischen Abteilung des **Odawara Research Center** der Firma **Nippon Soda Co. (Japan)** auf ihre fungiziden, herbiziden, insektiziden und akariziden Eigenschaften untersucht.

9.2 Untersuchung der fungiziden Aktivität

Zur Testung auf fungizide Aktivität wird eine Lösung (0,02 %) der betreffenden Substanz auf die junge Pflanze aufgesprüht. Nach Trocknung wird die Pflanze einer Sporensuspension des Testkeims ausgesetzt. Tabelle 9.1 gibt eine Übersicht über die Krankheitserreger^{97, 98}, die Bezeichnung der Krankheit und die betroffene Kulturpflanze.

Tabelle 9.1:

Krankheitserreger	Krankheit	Pflanze
<i>Venturia inaequalis</i>	Schorf	Apfel
<i>Botrytis cinerea</i>	Grauschimmel	Kidneybohne
<i>Erysiphe graminis</i>	Echter Mehltau	Weizen
<i>Phytophthora infestans</i>	Kraut- u. Knollenfäule	Tomate
<i>Plasmopala viticola</i>	Falscher Mehltau	Weinrebe

Bezogen auf diese Untersuchung zeigte nur eine der getesteten Substanzen eine signifikante Wirksamkeit. Es handelte sich um das *O*-acylierte 3-Hydroxythiohydantoin **34c**, das eine 96 %ige Wirksamkeit (bezogen auf einen fungiziden Standard) gegen den Erreger des falschen Mehltaus der Weintraube aufwies. Leider ließ sich dieses Ergebnis bei einer Konzentrationserniedrigung von 200 ppm auf 50 ppm nicht bestätigen.

9.3 Untersuchung der insektiziden Aktivität

Die Bestimmung der insektiziden und akariziden Aktivität wird über die Absterberate von drei Insektenarten (Armyworm, Gurkenblattlaus und gemeine Spinnmilbe) ermittelt. Die getesteten Substanzen wurden in einer Konzentration von 125 ppm auf die Schädlinge aufgebracht.

Es zeigte sich, daß keine der Verbindungen eine insektizide oder akarizide Wirkung besaß.

9.4 Untersuchung der herbiziden Aktivität

Die Testung auf herbizide Aktivität läßt sich in zwei Teile gliedern: Zum ersten der sogenannte „post-emergence test“, bei dem bestimmte Konzentrationen der Testsubstanzen auf die Blätter von Unkräutern^a aufgebracht werden, zum zweiten der Keimungstest, bei dem Samen der Unkräuter^b auf ein Filterpapier gebracht werden, das mit der Testsubstanz getränkt ist. In beiden Fällen wird nach Bebrütung der Ansätze eine visuelle Auswertung vorgenommen, bei der auf einer Skala von 1 (kein Effekt) bis 10 (Tod der Pflanze, bzw. keine Keimung) die Wirkung der Substanzen eingeschätzt wird.

Bei den zur Testung ausgewählten 1,2-Diazetidin-3-onen **35** zeigte sich bei einigen Vertretern eine deutlich ausgeprägte herbizide Wirksamkeit. Den stärksten Effekt erzielte Derivat **35i**, das im Pflanzentest gegen jedes Unkraut mit 6 eingeschätzt und gegen *Amaranthus retroflexus* (gekrümmter Fuchsschwanz) sogar mit einer 8 bewertet wurde. Auch die Verbindungen **35d** und **e** zeigten deutliche herbizide Eigenschaften. Im Keimungstest erwies sich **35a** als keimungshemmend gegen die Samen von *Cyperus iria* (Zypergras).

Als Konsequenz dieser Ergebnisse wurde eine zweite Substanzreihe von Aza- β -lactamen dargestellt, bei denen folgendes Substitutionsmuster festgelegt wurde: Eine Methylgruppe am N-2-Atom und eine Benzylfunktion am N-1-Atom, wobei der Aromat mit elektronegativen Substituenten versehen sein sollte, da sich diese Derivate in der ersten Testreihe als die wirksamsten erwiesen. Auch diese Verbindungen (**35f**, **j**, **k**) zeigten

^aTestpflanzen : *Digitaria adscendens*, *Setaria faberi*, *Abutilon theophrasti*, *Amaranthus retroflexus*

^bSamen von: *Echinochloa utilis*, *Cyperus iria*, *Lactuca sativa*

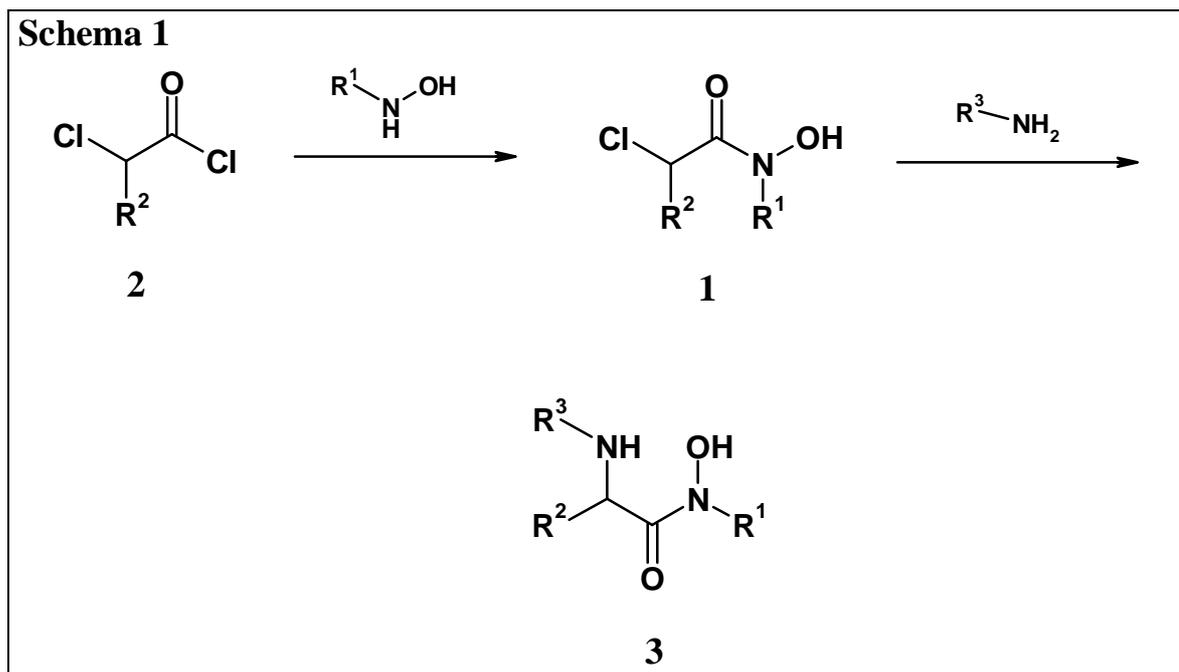
deutliche herbizide Eigenschaften, vor allem gegen *Amaranthus retroflexus*, jedoch ergab sich nicht die erhoffte Wirkungssteigerung aus dieser Variation des Substitutionsmusters.

10 Zusammenfassung

Im Mittelpunkt der vorliegenden Arbeit stehen Synthese und Aspekte der Reaktivität cyclisierter α -Aminocarbohydroxamsäuren.

Der erste Abschnitt beschäftigt sich mit der Synthese der erforderlichen Edukte, die im folgenden unterschiedlichen Cyclisierungsverfahren unterworfen werden.

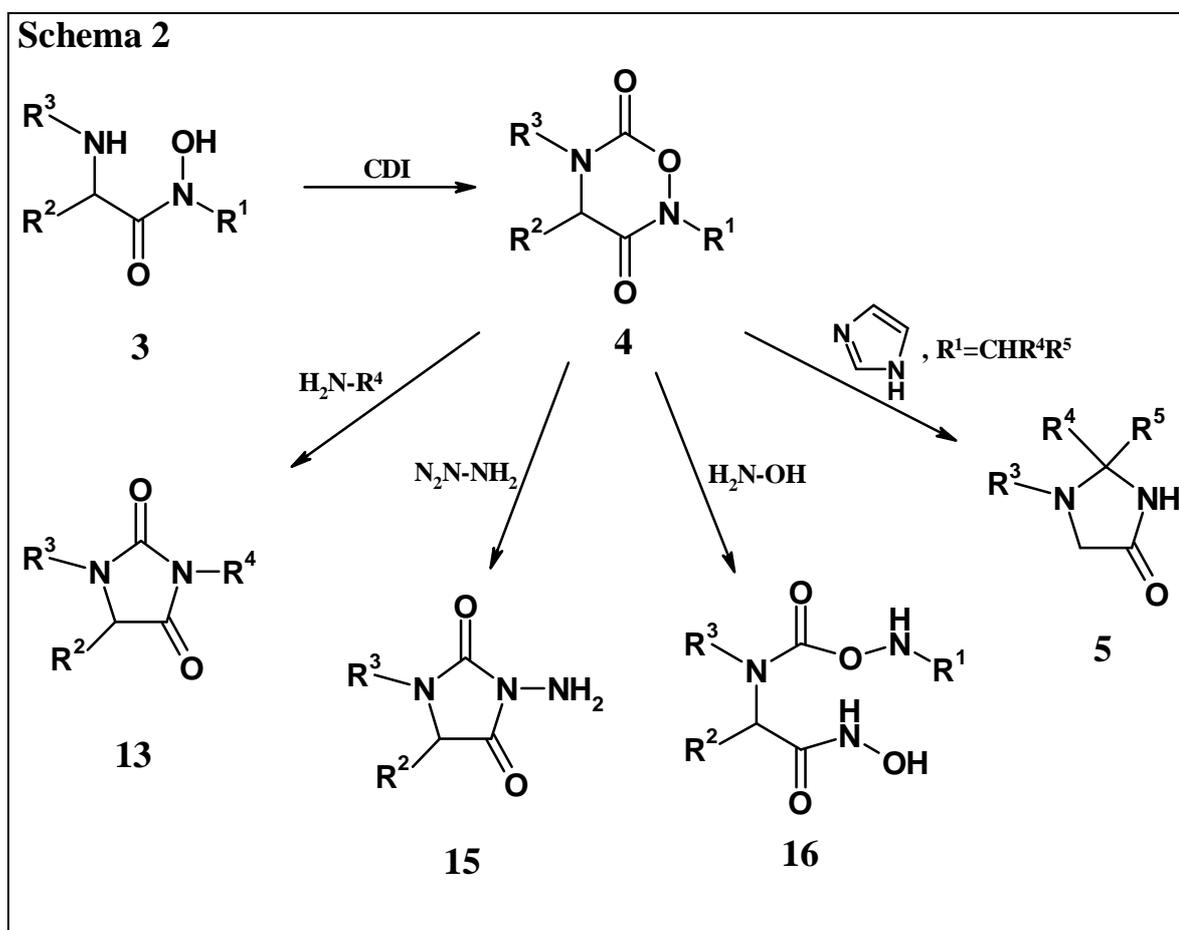
Gemäß **Schema 1** wurden *N*-substituierte Hydroxylamine, die nach Literatur zugänglich waren, im Zweiphasensystem am Stickstoff mit Säurechloriden **2**, die in α -Position chloriert waren, acyliert, um dann die resultierenden α -Chlorcarbohydroxamsäuren **1** durch Aminolyse mit verschiedenen Aminen in die α -Aminocarbohydroxamsäuren **3** zu überführen.



Die α -Aminocarbohydroxamsäuren **3** konnten dann mittels cyclisierender Carbonylierung zu 1,2,5-Oxadiazinan-3,6-dionen **4** ringgeschlossen werden. Diese Verbindungen bildeten die weitere Basis für ringkonvertierende Reaktionen.

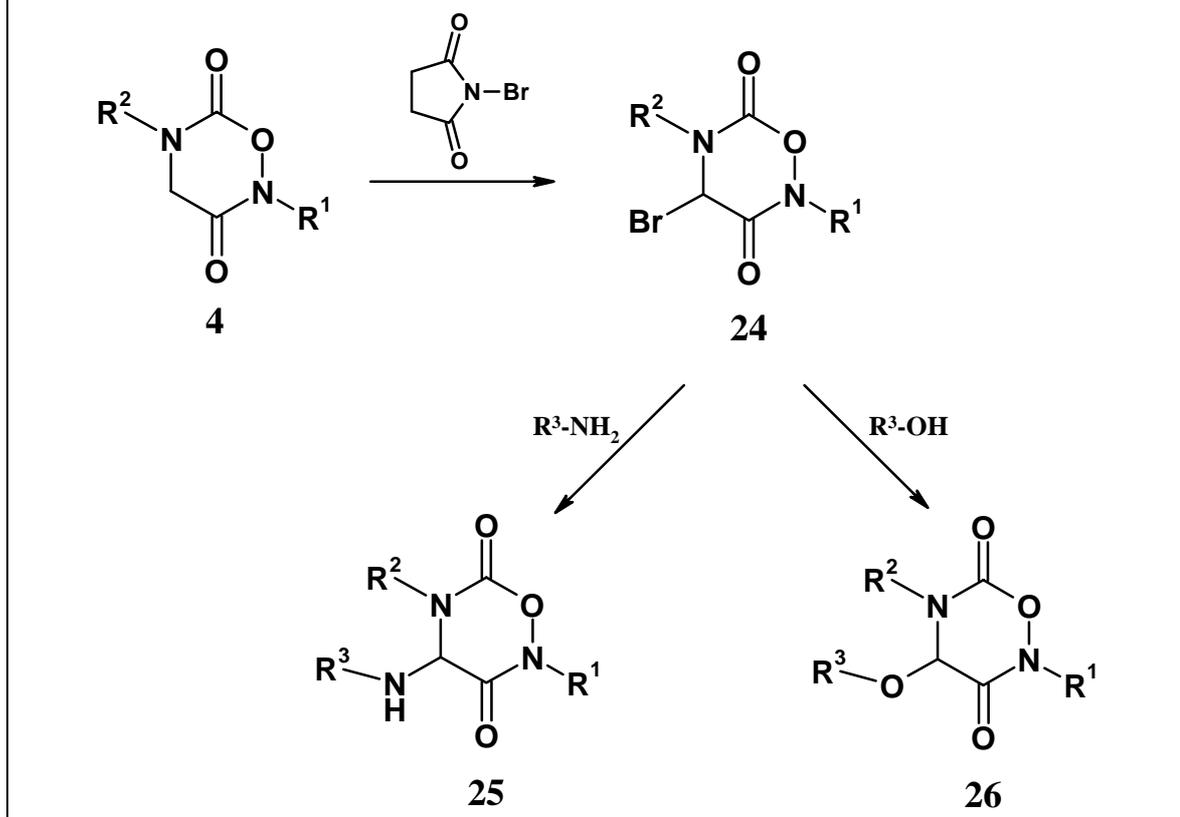
So war es möglich, aus **4** durch Umsetzung mit nukleophilen Reagenzien wie Aminen oder Hydrazin Hydantoine **13** oder 3-Aminohydantoine **15**

darzustellen, wobei die ringaufgespaltenen Intermediate isoliert und charakterisiert werden konnten. Durch Hydroxylamin konnte der Heterocyclus **4** in die Hydroxamsäure **16** aufgespalten werden; der Ringschluß zum 3-Hydroxyhydantoin erfolgte jedoch nicht. Eine weitere Ringverengung zu Imidazolidin-4-onen **5** gelang durch die basenkatalysierte Decarboxylierung von an Ringposition 2 CH-acide substituierten 1,2,5-Oxadiazinan-3,6-dionen **4**, deren Mechanismus einer intramolekularen Oxidoreduktion entspricht. Im Verlauf dieser Reaktion wird die N-O-Bindung heterolytisch gespalten (**Schema 2**).



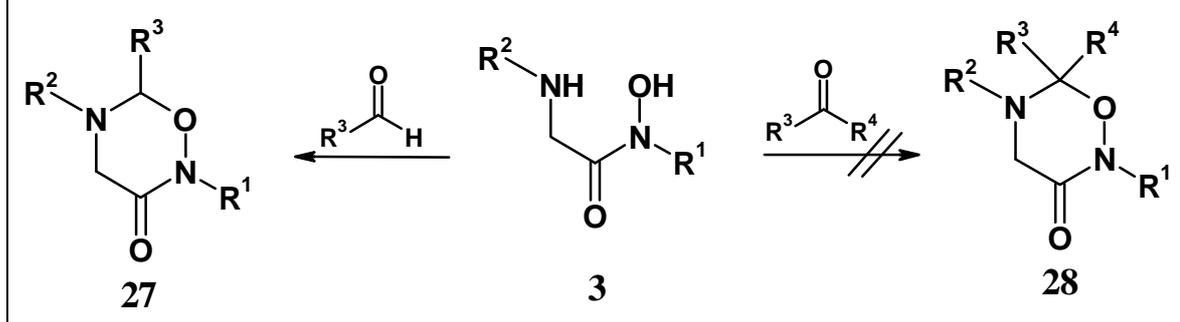
Auch eine Funktionalisierung der 1,2,5-Oxadiazinan-3,6-dione **4** in Ringposition 4 konnte durch radikalische Bromierung mittels *N*-Bromsuccinimid erreicht werden. Die resultierenden Produkte, 4-Brom-1,2,5-oxadiazinan-3,6-dione **24**, wurden mit *N*- und *O*-Nukleophilen umgesetzt, worauf 4-Alkyl(Aryl)amino-1,2,5-oxadiazinan-3,6-dione **25** und 4-Alkyl(Aryl)-oxy-1,2,5-oxadiazinan-3,6-dione **26** in befriedigenden bis guten Ausbeuten gewonnen werden konnten (**Schema 3**).

Schema 3



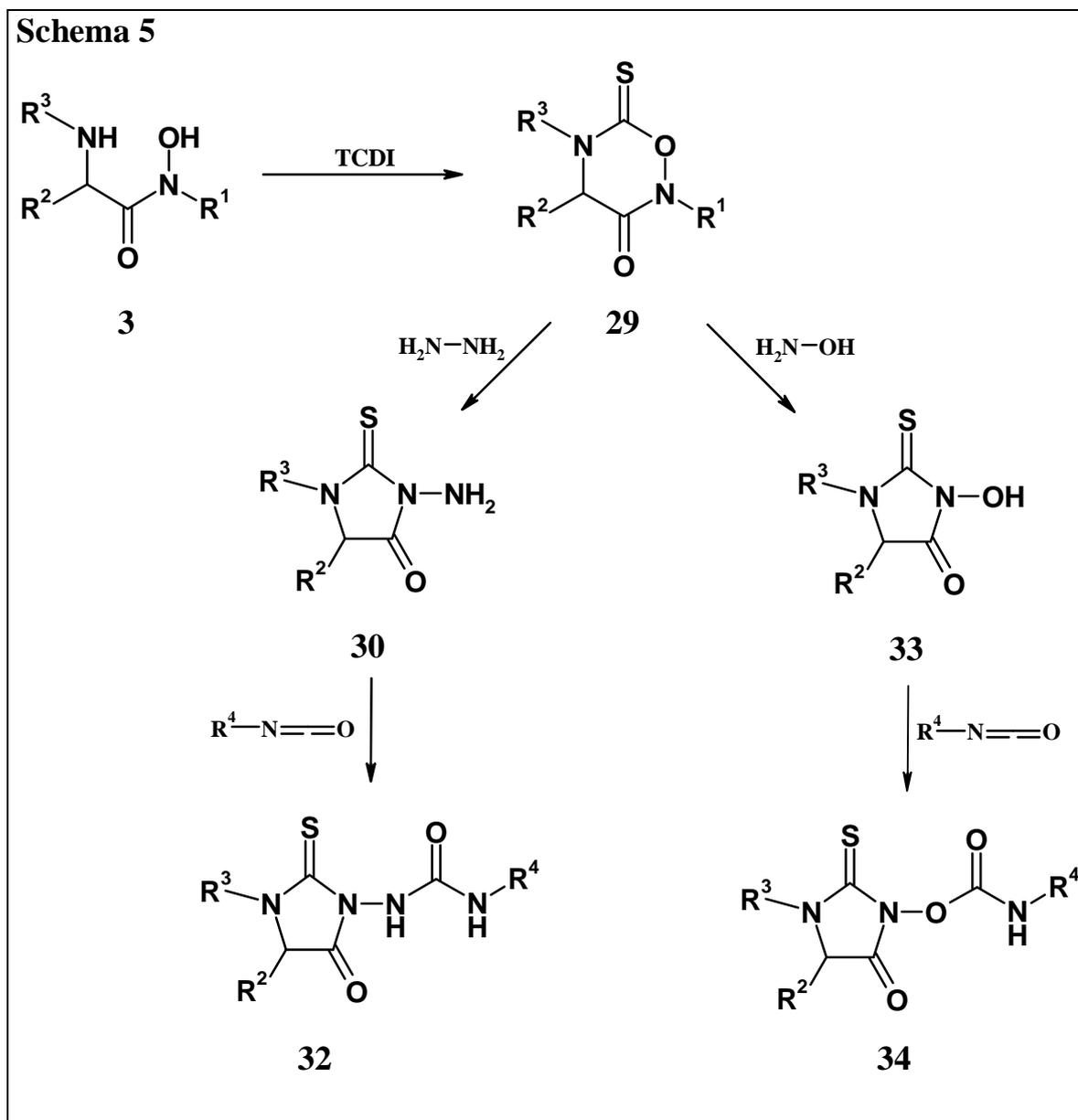
Die Darstellung von 1,2,5-Oxadiazinan-3-onen **27** erfolgte durch Acetalisierung der α -Aminocarbohydroxamsäuren **3** mittels substituierter Aldehyde. Versuche zum ketalischen Ringschluß verliefen nicht erfolgreich (Schema 4).

Schema 4



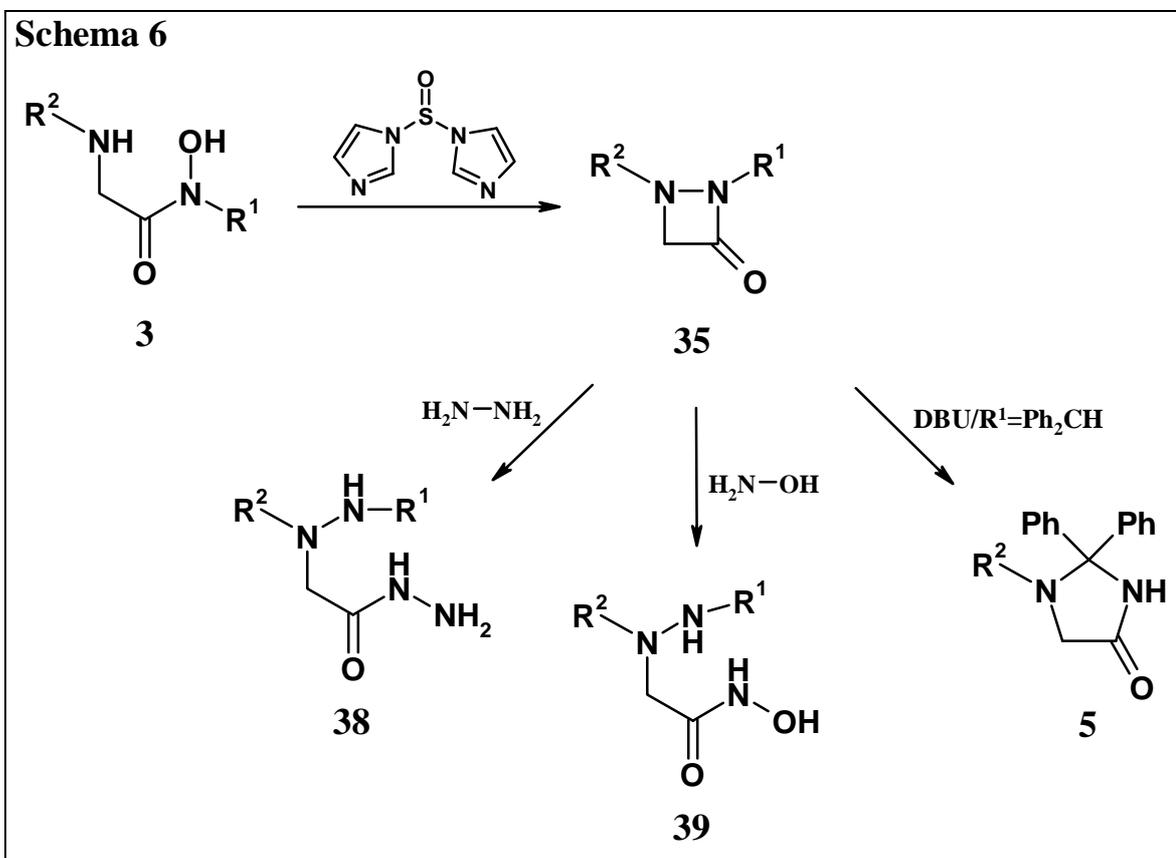
Die Umsetzung der α -Aminocarbohydroxamsäuren **3** mit 1,1'-Thiocarbonyl-diimidazol erbrachte die erwarteten 6-Thioxo-1,2,5-oxadiazinan-3-one **29** in guten Ausbeuten. Auch die Ringverengung dieser Derivate zu 3-Amino-thiohydantoinen **30** und 3-Hydroxythiohydantoinen **33** mit Hydrazin bzw.

Hydroxylamin verlief problemlos. Im Anschluß konnten **30** und **33** an ihren jeweiligen exocyclischen Funktionen mit Isocyanaten zu Verbindungen des Typs **32** und **34** acyliert werden (Schema 5).



Aus den Reaktionen der α -Aminocarbohydroxamsäuren **3** mit 1,1'-Thionyl-diimidazol gingen nicht die erwarteten sechsgliedrigen cyclischen Sulfite hervor, sondern unter Elimination von SO_2 und homolytischer Spaltung der N-O-Bindung erfolgte Ringschluß zu 1,2-Diazetidino-3-onen **35**, von denen einige Vertreter gute herbizide Eigenschaften aufwiesen. Umsetzungen mit Hydrazin und Hydroxylamin ergaben offenkettige α -Hydrazinoacetohydrazide **38** bzw. -hydroxamsäuren **39**. Eine Ringaufweitung zu

einem Imidazolidin-4-on **5** ließ sich nur bei CH-acidem Substitutionsmuster an N-2 und durch den Einsatz starker und nicht alkylierender organischer Basen wie DBU erfolgreich durchführen (**Schema 6**).

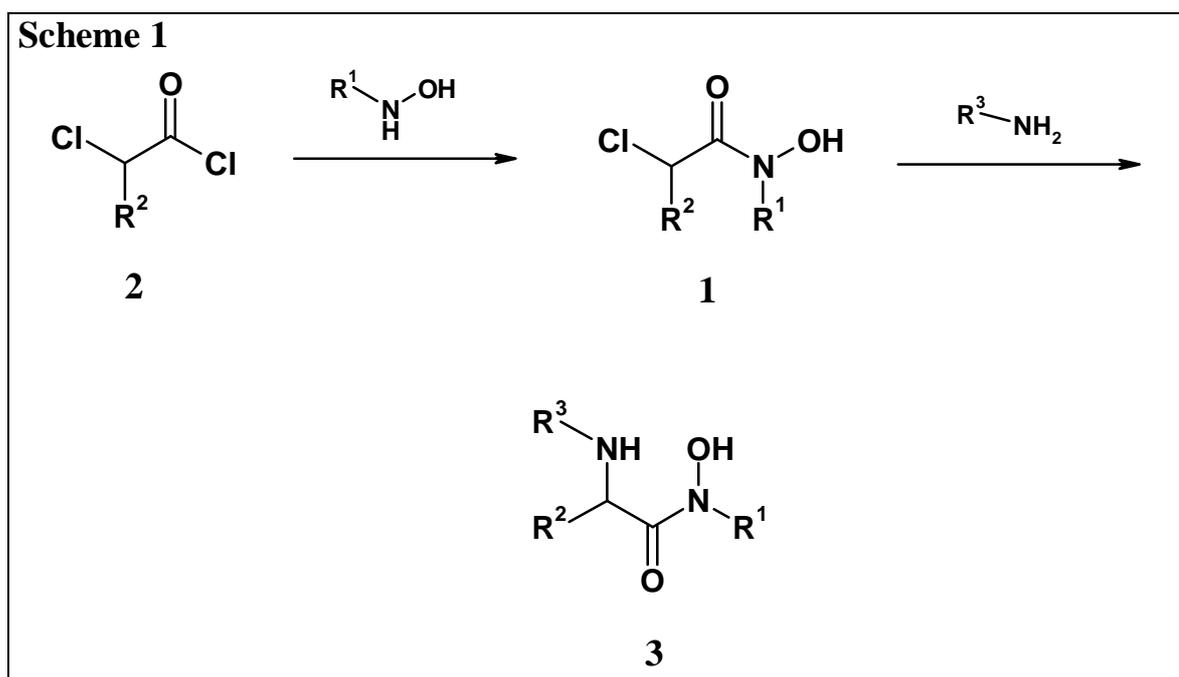


11 Summary

This work encourages further investigations in synthesis and aspects of reactivity of cyclized α -aminocarbohydroxamic acids.

In the first part a practical synthetic route leading to α -aminocarbohydroxamic acids is described. These products should be cyclized in the second part of this thesis.

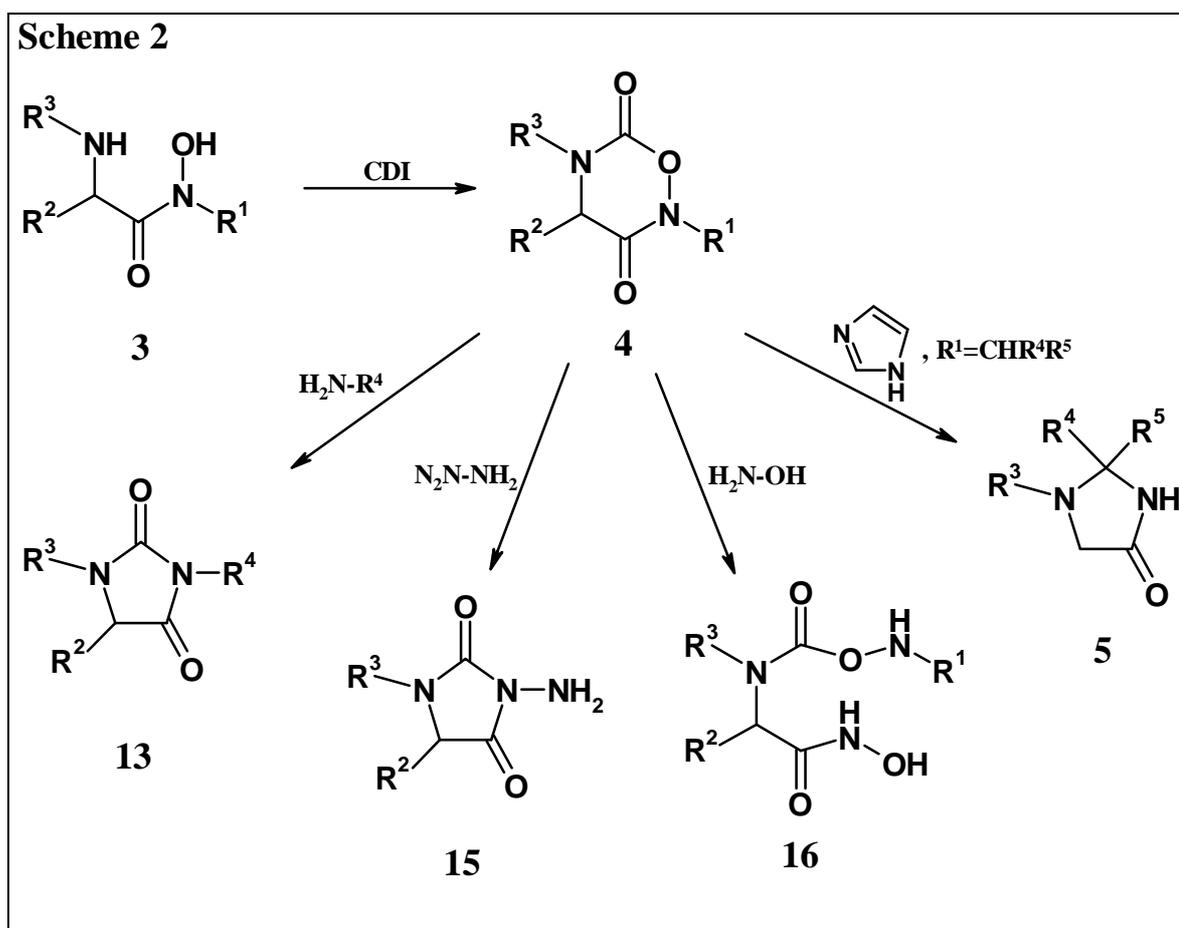
As outlined in **scheme 1** *N*-substituted hydroxylamines, produced according to literature reports, were reacted with acid chlorides **2** to give cleanly the corresponding α -chlorohydroxamic acids **1**, which in turn could be converted to α -aminocarbohydroxamic acids **3** by treating with several amines.



Cyclic carbonylation with 1,1'-carbonyldiimidazole furnished 1,2,5-oxadiazinan-3,6-diones **4**. These compounds represented the basis directing to further ring conversions.

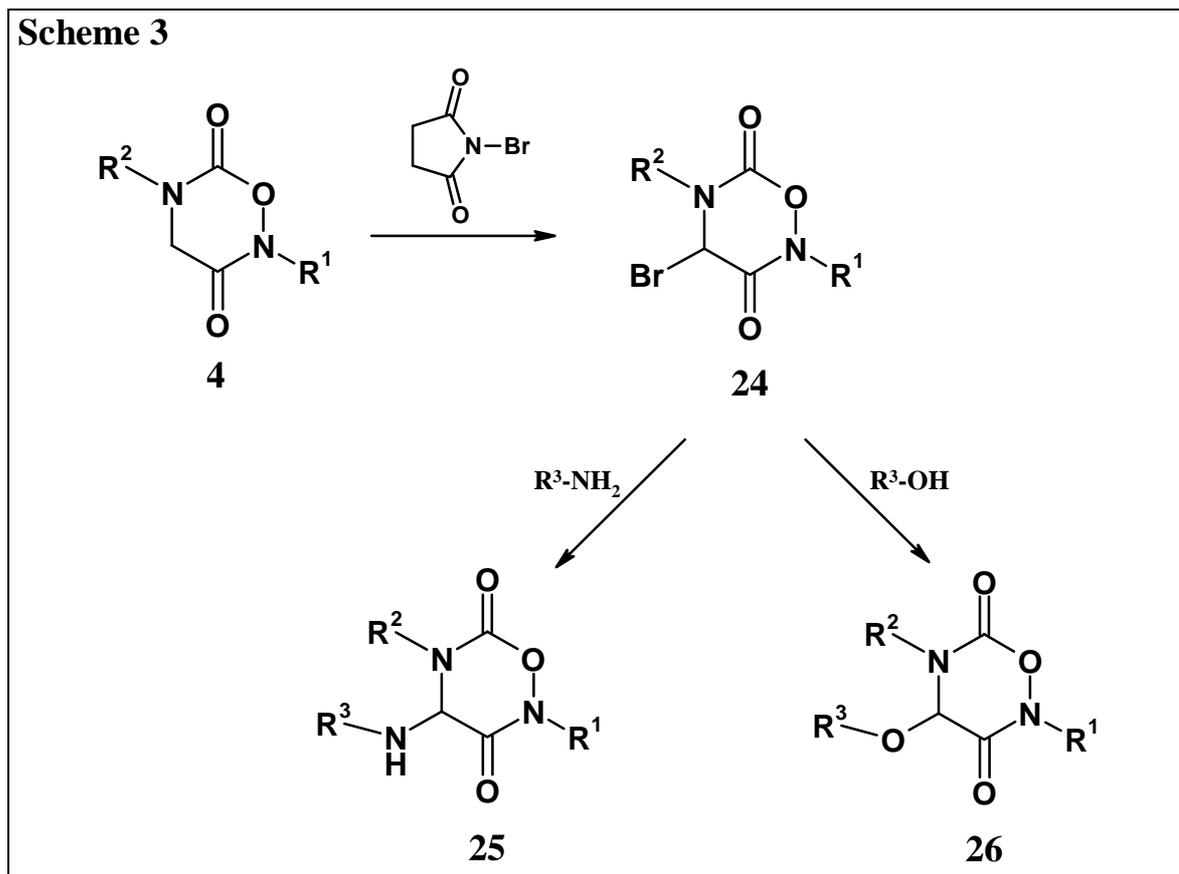
By reacting **4** with nucleophilic agents like amines or hydrazine the ring opened products could be isolated. Upon heating in tetrahydrofuran these

intermediates cyclized to hydantoines **13** or 3-aminohydantoines **15**. However, attempts to cyclize the ring opened hydroxamic acid **16** were not successful. Suitably substituted **4** undergo a base catalyzed rearrangement to imidazolidin-4-ones **5** by heterolytic cleavage of the N-O bond and extrusion of CO₂. The mechanism of this ring contraction can be described as intramolecular oxido-reduction (**scheme 2**).



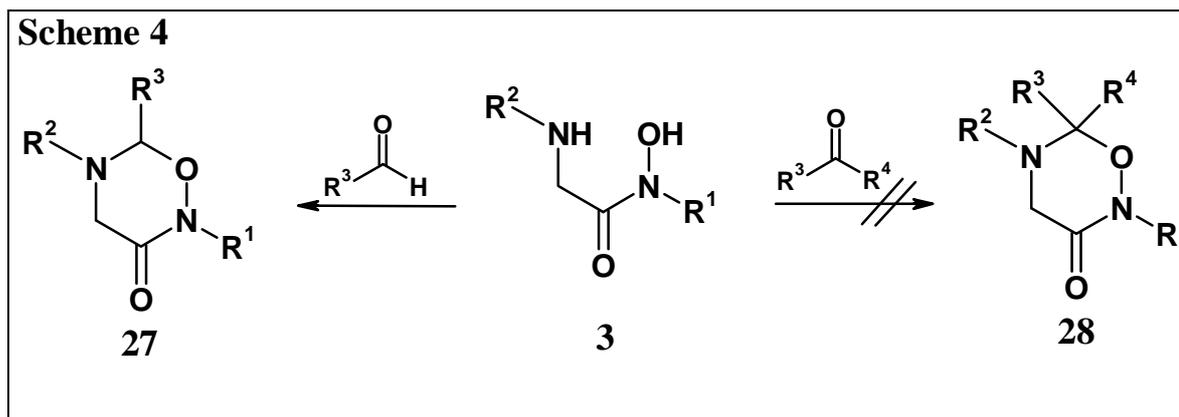
Bromination of 1,2,5-oxadiazinan-3,6-diones **4** in position 4 could be achieved with *N*-bromsuccinimide via radical substitution. The products, 4-bromine-1,2,5-oxadiazinan-3,6-diones **24** were reacted with *N*- and *O*-nucleophiles to give 4-alkyl(aryl)amino-1,2,5-oxadiazinan-3,6-diones **25** and 4-alkyl(aryl)oxy-1,2,5-oxadiazinan-3,6-diones **26** in moderate to good yields (**scheme 3**).

Scheme 3



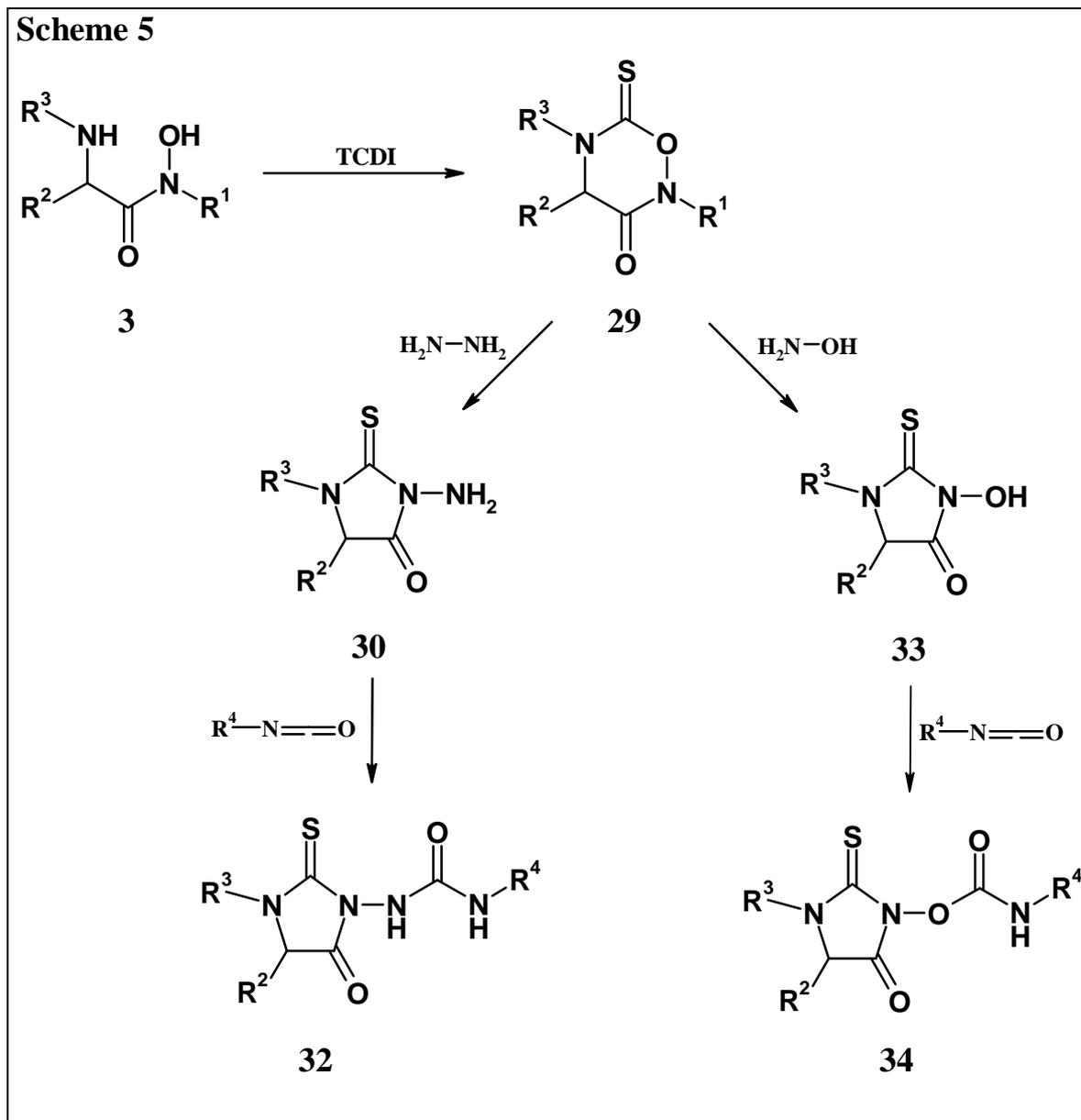
Reaction of **3** with a selection of carbonyl compounds produced the desired C-6 substituted 1,2,5-oxadiazin-3-ones **27**. However, ketalization of **3** to yield C-6 disubstituted 1,2,5-oxadiazin-3-ones **28** failed (scheme 4).

Scheme 4



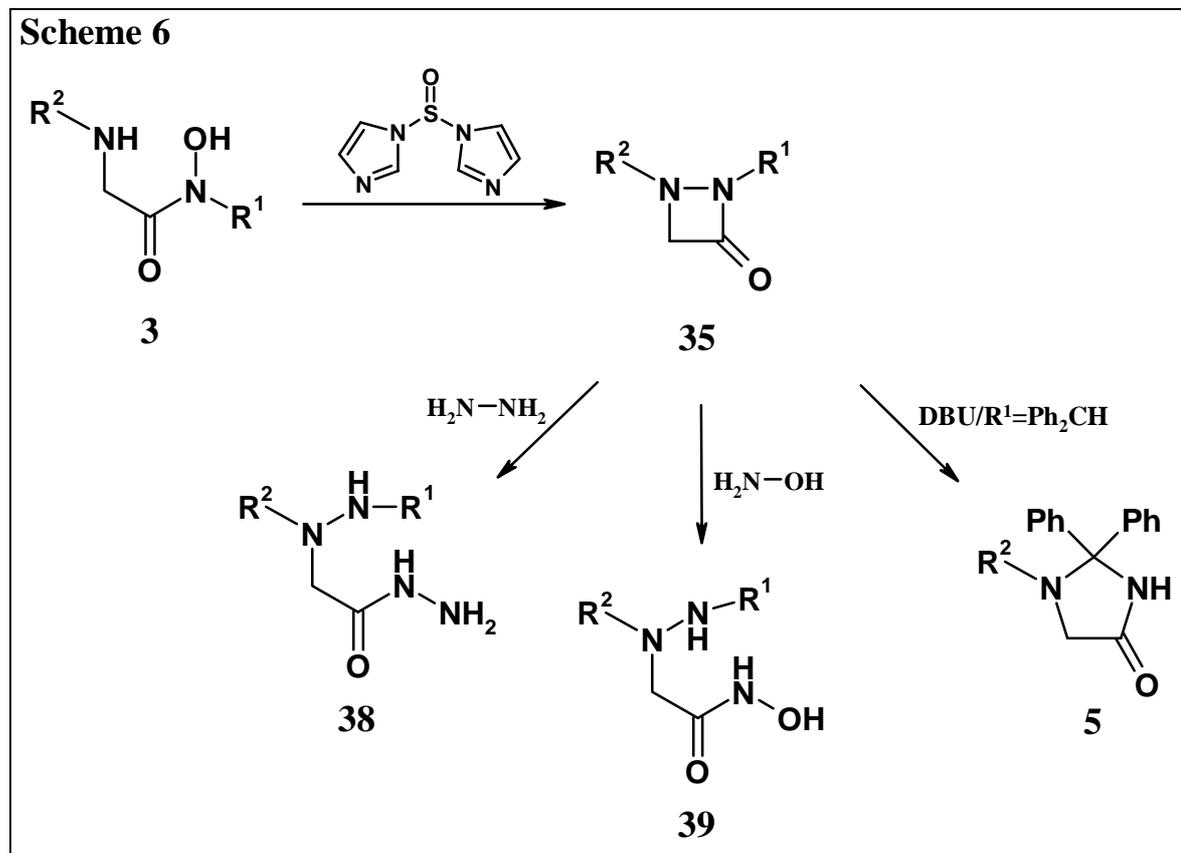
The treatment of α-aminocarbohydroxamic acids **3** with 1,1'-thiocarbonyl-diimidazole afforded the appropriate 6-thioxo-1,2,5-oxadiazin-3-ones **29**. Ring contraction of these compounds by hydrazine and hydroxylamine produced smoothly 3-aminothiohydantoin **30** and 3-hydroxythiohydantoin **31**.

33, respectively. The exocyclic amino- and hydroxy-moiety of compounds **30** and **33** could be acylated by isocyanates to obtain **32** and **34** (scheme 5).



The reaction of **3** with 1,1'-thionyl-diimidazole (ThDI) gave not the expected six membered cyclic sulfites but four membered 1,2-diazetid-3-ones (aza- β -lactames) **35**, the formation of which can be rationalized via extrusion of SO_2 and homolytical cleavage of the N-O bond. Some derivatives of **35** exhibited good herbicidal activities. Nucleophilic agents like hydrazine and hydroxylamine opened the lactame ring between N-2 and C-3 to afford α -hydrazinoacetylhydrazides **38** and α -hydroxamic acids **39**. The ring expansion of suitably substituted 1,2-diazetid-3-ones **35** led to

imidazolidin-4-ones **5** by the use of strong and non alkylating organic bases like DBU (scheme 6).



12 Experimenteller Teil

12.1 Verzeichnis der Geräte und Analysemethoden

Schmelzpunkte

Schmelzpunktapparatur nach Linström (unkorrigiert)

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

Brechungsindices

Abbé-Refraktometer, Firma Carl Zeiss

IR-Spektren

ATI Mattson Genesis Series FTIR

Vermessen als KBr-Preßling oder als Film auf NaCl-Fenster

¹H-NMR-Spektren

Bruker AMX 400 (400 MHz)

Chemische Verschiebung mit δ -Werten in ppm

Innerer Standard: Tetramethylsilan (TMS)

Ermittlung der Protonenverhältnisse aus den Integralhöhen der Integration

Nachweis von NH-/OH-Protonen durch Austausch mit D₂O

Abkürzungen der durch Spin-Kopplung auftretenden Signalmultiplizitäten:

s=Singulett, d=Dublett, t=Triplett, q=Quartett, sep=Septett, m=Multipllett

Angabe der Kopplungskonstanten J in Hz, für Spin-Spin-Systeme höherer Ordnung nur für vollständig aufgelöste Signalsätze

¹³C-NMR-Spektren

Bruker AMX 400 (100,6 MHz)

Chemische Verschiebung mit δ -Werten in ppm

Innerer Standard: Tetramethylsilan (TMS)

Es wurden breitbandenkoppelte und DEPT-Spektren aufgenommen

Röntgenstrukturanalysen

Diffraktometer: Hilger & Watts (Y290)

Graphische Darstellung: Verwendet wurde das „Diamond-Visual Crystal Structure Informations System“ der Firma „Crystall Impact“, Postfach 1251, D-53002 Bonn

Elementaranalyse

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

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

S: Bestimmung durch Titration mit 0,005 M $\text{Ba}(\text{ClO}_4)_2$ -Lösung gegen Sulfonazo III nach Verbrennung in der „Mikroverbrennungsapparatur nach Schöniger“ und anschließender Oxidation mit H_2O_2

Dünnschichtchromatographie

DC-Mikrokarten Polygram SIL G/UV₂₅₄, Firma Macherey-Nagel, Düren

Schichtdicke: 0,25 mm

Die Chromatographie wurde über eine Laufstrecke von 4-6 cm mit Kammersättigung durchgeführt

Säulenchromatographie

Kieselgel ICN Silica 100-200, aktiv 60Å

Trockenmittel für organische Phasen

Wasserfreies Magnesiumsulfat

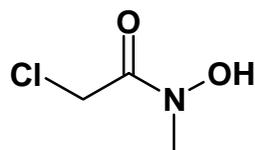
12.2 Versuche zu Abschnitt 2

12.2.1 Darstellung der α -Chlorcarbohydroxamsäuren

Allgemeine Arbeitsvorschrift AAV 1:

In ein Zweiphasensystem, bestehend aus 30 ml Diethylether und 10 ml Wasser werden 10 mmol *N*-substituiertes Hydroxylamin, bzw. dessen Hydrochlorid und 20 mmol Natriumhydrogencarbonat suspendiert. Unter Eiskühlung und heftigem Rühren werden nun 10 mmol des entsprechenden Säurechlorids, im gleichen Volumen wasserfreiem Diethylether gelöst, langsam zugetropft, wobei auf Feuchtigkeitsausschluß zu achten ist. Zur Vervollständigung der Reaktion läßt man auf Raumtemperatur erwärmen und rührt für weitere zwei Stunden. Die Etherphase wird abgetrennt, mit Wasser gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Nach Entfernung des Ethers kristallisieren die resultierenden Öle im Kühlschrank aus Diethylether/Petrolether aus. Bei hohem Anteil an *O*-acyliertem Nebenprodukt ist dieses durch Säulenchromatographie an Kieselgel abzutrennen.

α -Chlor-*N*-methyl-acetohydroxamsäure **1a**



Aus 0,83 g (10 mmol) *N*-Methylhydroxylammoniumchlorid und 1,13g (10 mmol) Chloracetylchlorid nach **AAV 1**

Ausbeute: 84 % (1,04 g), farblose Kristalle

Schmp.: 63,4°C (Diethylether/Petrolether)

IR (KBr): 3158 cm⁻¹ (OH); 1642 cm⁻¹ (C=O)

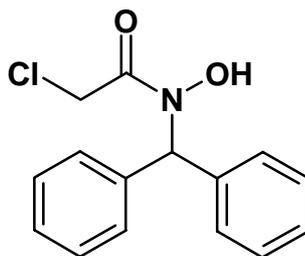
¹H-NMR (DMSO-*d*₆): δ (ppm):

3,13 (s, 3H, NCH₃); 4,37 (s, 2H, ClCH₂); 10,16 (s, 1H, OH)

¹³C-NMR (DMSO-*d*₆): δ (ppm):

	36,1 (NCH ₃); 41,5 (ClCH ₂); 166,0 (C=O)			
C ₃ H ₆ ClNO ₂	[123,54]			
Ber. [%]:	C 29,17	H 4,90	N 11,34	Cl 28,70
Gef. [%]:	C 28,75	H 4,55	N 10,76	Cl 28,75

α -Chlor-*N*-diphenylmethyl-acetohydroxamsäure **1b**



Aus 1,99 g (10 mmol) *N*-Diphenylmethylhydroxylamin und 1,13g (10 mmol) Chloracetylchlorid nach **AAV 1**

Ausbeute: 71 % (1,96 g), farblose Kristalle

Schmp.: 128,4°C (Diethylether/Petrolether)

IR (KBr): 3153 cm⁻¹ (OH); 1630 cm⁻¹ (C=O)

¹H-NMR (DMSO-*d*₆): δ (ppm):

4,52 (s, 2H, ClCH₂); 6,75 (s, 1H, Ph₂CH); 7,20-7,40 (m, 10H, arom.); 9,90 (s, 1H, OH)

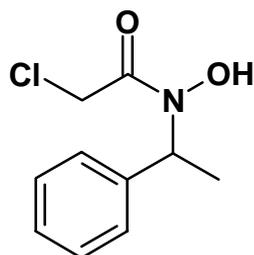
¹³C-NMR (DMSO-*d*₆): δ (ppm):

42,2 (ClCH₂); 62,5 (Ph₂CH); 127,3-128,6 (10C tert., arom.); 138,6 (1C quart., arom.); 166,5 (C=O)

C₁₅H₁₄ClNO₂ [275,74]

Ber. [%]: C 65,34 H 5,08 N 5,08 Cl 12,89

Gef. [%]: C 65,56 H 5,08 N 5,31 Cl 12,72

α -Chlor-*N*-(1-phenylethyl)-acetohydroxamsäure **1c**

Aus 1,37 g (10 mmol) *N*-(1-Phenylethyl)-hydroxylamin und 1,13g (10 mmol) Chloracetylchlorid nach **AAV 1**

Ausbeute: 79 % (1,68 g), farblose Kristalle

Schmp.: 107,8°C (Diethylether/Petrolether)

IR (KBr): 3171 cm⁻¹ (OH); 1623 cm⁻¹ (C=O)

¹H-NMR (DMSO-*d*₆): δ (ppm):

1,47 (d, $J=7,1$ Hz, 3H, CH₃CH); 4,42 (s, 2H, ClCH₂); 5,56 (q, 1H, CH₃CH); 7,26-7,34 (m, 5H, arom.); 9,85 (s, 1H, OH)

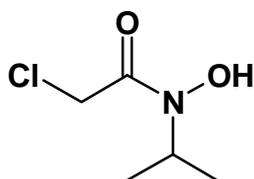
¹³C-NMR (DMSO-*d*₆): δ (ppm):

16,9 (CH₃CH); 42,2 (ClCH₂); 53,9 (CH₃CH); 127,0-128,1 (5C tert., arom.); 140,5 (1C quart., arom.); 166,2 (C=O)

C₁₀H₁₂ClNO₂ [213,67]

Ber. [%]:	C 56,21	H 5,66	N 6,56	Cl 16,59
-----------	---------	--------	--------	----------

Gef. [%]:	C 55,44	H 5,67	N 6,51	Cl 16,54
-----------	---------	--------	--------	----------

 α -Chlor-*N*-isopropyl-acetohydroxamsäure **1d**

Aus 1,12 g (10 mmol) *N*-Isopropyl-hydroxylammoniumchlorid und 1,13g (10 mmol) Chloracetylchlorid nach **AAV 1**

Ausbeute: 42 % (0,63 g), farblose Kristalle

Schmp.: 84,8°C (Diethylether/Petrolether)

IR (KBr): 3127 cm⁻¹ (OH); 1623 cm⁻¹ (C=O)

¹H-NMR (DMSO-*d*₆): δ (ppm):

1,05 (d, $J=7,1$ Hz, 6H, CH₃CH); 4,36 (s, 2H, ClCH₂); 4,50 (sep, 1H, CH₃CH); 9,64 (s, 1H, OH)

¹³C-NMR (DMSO-*d*₆): δ (ppm):

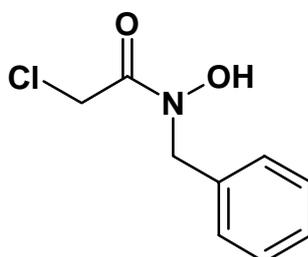
18,6 (CH₃CH); 42,2 (ClCH₂); 47,0 (CH₃CH); 165,4 (C=O)

C₅H₁₀ClNO₂ [151,59]

Ber. [%]: C 39,62 H 6,65 N 9,24 Cl 23,39

Gef. [%]: C 39,56 H 6,44 N 9,18 Cl 23,38

N-Benzyl-α-chloracetohydroxamsäure **1e**



Aus 1,60 g (10 mmol) *N*-Benzylhydroxylammoniumchlorid und 1,13g (10 mmol) Chloracetylchlorid nach **AAV 1**

Ausbeute: 92 % (2,16 g), farblose Kristalle

Schmp.: 82,1°C (Diethylether/Petrolether)

IR (KBr): 3173 cm⁻¹ (OH); 1634 cm⁻¹ (C=O)

¹H-NMR (DMSO-*d*₆): δ (ppm):

4,45 (s, 2H, ClCH₂); 4,71 (s, 2H, PhCH₂); 7,27-7,37 (m, 5H, arom.); 10,17 (s, 1H, OH)

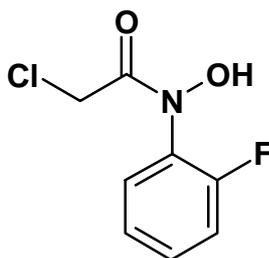
¹³C-NMR (DMSO-*d*₆): δ (ppm):

41,7 (ClCH₂); 51,7 (PhCH₂); 127,3-128,3 (5C tert., arom.); 136,3 (1C quart., arom.); 166,0 (C=O)

C₉H₁₀ClNO₂ [199,64]

Ber. [%]: C 54,15 H 5,05 N 7,02 Cl 17,76

Gef. [%]: C 54,18 H 5,11 N 7,05 Cl 17,74

α -Chlor-*N*-(2-fluorphenyl)-acetohydroxamsäure **1f**

Aus 1,27 g (10 mmol) *N*-(2-Fluorphenyl)-hydroxylamin und 1,13 g (10 mmol) Chloracetylchlorid nach **AAV 1**

Ausbeute: 45 % (0,91 g), farblose Kristalle

Schmp.: 172,1°C (Zers.), (Diethylether/Petrolether)

IR (KBr): 3223 cm⁻¹ (OH); 1639 cm⁻¹ (C=O)

¹H-NMR (DMSO-*d*₆): δ (ppm):

4,65 (s, 2H, ClCH₂); 7,27-7,53 (m, 4H, arom.); 11,18 (s, 1H, OH)

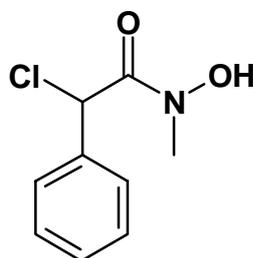
¹³C-NMR (DMSO-*d*₆): δ (ppm):

42,1 (ClCH₂); 116,2-128,5 (4C tert., arom.); 130,0 (1C quart., arom.); 162,0 (C=O)

C₈H₇ClNO₂ [203,60]

Ber. [%]: C 47,17 H 3,43 N 6,88 Cl 17,44

Gef. [%]: C 47,13 H 3,49 N 6,75 Cl 17,33

 α -Chlor-*N*-methyl-phenylacetohydroxamsäure **1g**

Aus 0,83 g (10 mmol) *N*-Methylhydroxylammoniumchlorid und 1,89 g (10 mmol) α -Chlorphenylacetylchlorid nach **AAV 1**

Ausbeute: 78 % (1,55 g), farblose Kristalle

Schmp.: 95,5°C (Diethylether/Petrolether)

IR (KBr): 3185 cm⁻¹ (OH); 1638 cm⁻¹ (C=O)

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): δ (ppm):

3,12 (s, 3H, CH_3); 6,20 (s, 1H, ClCH); 7,37-7,50 (m, 5H, arom.); 10,32 (s, 1H, OH)

$^{13}\text{C-NMR}$ (DMSO- d_6): δ (ppm):

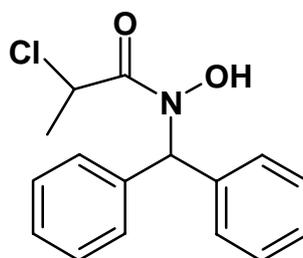
36,2 (CH_3); 56,5 (ClCH); 127,8-128,8 (5C tert., arom.); 136,8 (1C quart., arom.); 166,4 (C=O)

$\text{C}_9\text{H}_{10}\text{ClNO}_2$ [199,64]

Ber. [%]: C 54,15 H 5,05 N 7,02 Cl 17,76

Gef. [%]: C 53,25 H 5,08 N 6,96 Cl 17,91

α -Chlor-*N*-diphenylmethyl-propiohydroxamsäure **1h**



Aus 1,99 g (10 mmol) *N*-Diphenylmethylhydroxylamin und 1,27g (10 mmol) Chlorpropionylchlorid nach **AAV 1**

Ausbeute: 38 % (1,10 g), farblose Kristalle

Schmp.: 129,7°C (Diethylether/Petrolether)

IR (KBr): 3210 cm^{-1} (OH); 1633 cm^{-1} (C=O)

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): δ (ppm):

1,56 (d, $J=6,6$ Hz, 3H, CH_3); 5,12 (q, $J=6,6$ Hz, 1H, CH_3CH); 6,72 (s, 1H, Ph_2CH); 7,24-7,37 (m, 10H, arom.); 9,97 (s, 1H, OH)

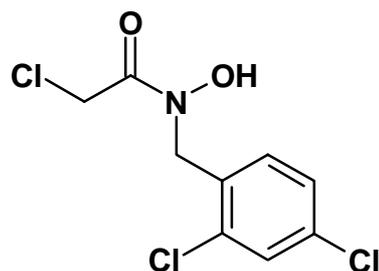
$^{13}\text{C-NMR}$ (DMSO- d_6): δ (ppm):

20,8 (CH_3); 50,2 (CH_3CH); 62,5 (Ph_2CH); 127,2-128,9 (10C tert., arom.); 138,7 (2C quart., arom.); 168,5 (C=O)

$\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{ClNO}_2$ [289,76]

Ber. [%]: C 66,32 H 5,53 N 4,84 Cl 12,26

Gef. [%]: C 66,57 H 5,42 N 4,92 Cl 12,02

α -Chlor-*N*-(2,4-dichlorbenzyl)-acetohydroxamsäure **1e**

Aus 2,28 g (10 mmol) *N*-(2,4-Dichlorbenzyl)-hydroxylamin und 1,13g (10 mmol) Chloracetylchlorid nach **AAV 1**

Ausbeute: 75 % (2,0 g), farblose Kristalle

Schmp.: 131,4°C (Diethylether/Petrolether)

IR (KBr): 3187 cm⁻¹ (OH); 1635 cm⁻¹ (C=O)

¹H-NMR (DMSO-*d*₆): δ (ppm):

4,49 (s, 2H, ClCH₂); 4,80 (s, 2H, NCH₂); 7,36-7,65 (m, 3H, arom.); 10,25 (s, 1H, OH)

¹³C-NMR (DMSO-*d*₆): δ (ppm):

41,7 (ClCH₂); 49,0 (NCH₂); 127,3-133,4 (3C tert., arom.); 137,0 (1C quart., arom.); 166,4 (C=O)

C₉H₈ClNO₂ [268,53]

Ber. [%]: C 40,26 H 3,0 N 5,22 Cl 39,61

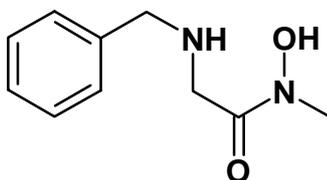
Gef. [%]: C 40,31 H 3,05 N 5,22 Cl 39,75

12.2.2 Aminolyse der α -ChlorcarbohydroxamsäurenAllgemeine Arbeitsvorschrift **AAV 2**

10 mmol der α -Chlorcarbohydroxamsäure **1** werden in 20 ml DMA gelöst. 30 mmol des entsprechendenamins werden zugetropft. Nach 24 Stunden Rühren bei Raumtemperatur wird der Ansatz auf Eiswasser gegossen, worauf die α -Aminocarbohydroxamsäure **3** auskristallisiert. Erfolgt keine Fällung, wird mit Ethylacetat erschöpfend extrahiert, eingengt und **3** aus Diethylether durch kräftiges Anreiben zur Fällung gebracht.

Modifizierte AAV 2 für die Aminolyse mit aromatischen Aminen:

Anstelle DMA wird Diethylether als Lösungsmittel verwendet und die doppelte Menge Triethylamin als Hilfsbase zugesetzt. Nach 48 Stunden Erwärmung wird eingengt und der verbliebene Rückstand auf eine Chromatographiesäule gegeben (Säulendurchmesser: 1cm, Füllhöhe: 15 cm Kieselgel). Nach hinreichender Elution mit Dichlormethan wird das Produkt **3** mit Dichlormethan/Diethylether 9+1 von der Säule gespült. **3** kristallisiert aus Diethylether in der Kälte.

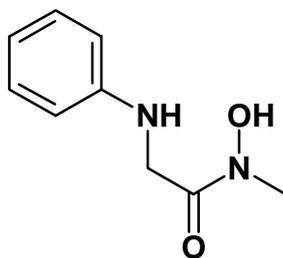
N^α-Benzyl-*N*-methyl-glycinohydroxamsäure **3a**

Aus 1,24 g (10 mmol) α -Chlor-*N*-methyl-acetohydroxamsäure **1a** nach **AAV 2**

Ausbeute: 79 % (1,53 g), farblose Kristalle

Schmp.: 153,1°C (Wasser/DMA), Lit.¹⁴: 151°C

IR (KBr): 3268 cm⁻¹ (NH); 2446 cm⁻¹ (OH); 1644cm⁻¹ (C=O)

N-Methyl-*N*^α-phenyl-glycinohydroxamsäure **3b**

Aus 1,24 g (10 mmol) α -Chlor-*N*-methyl-acetohydroxamsäure **1a** nach **AAV 2 mod.**

Ausbeute: 48 % (0,86 g), gelbe Kristalle

Schmp.: 126,2°C (Diethylether/Petrolether)

IR (KBr): 3386 cm⁻¹ (NH); 3236 cm⁻¹ (OH); 1621 cm⁻¹ (C=O)

¹H-NMR (DMSO-*d*₆): δ (ppm):

3,14 (s, 3H, CH₃); 3,92 (s, 2H, NCH₂); 5,56 (s, 1H, NH); 6,53-7,08 (m, 5H, arom.); 9,99 (s, 1H, OH)

¹³C-NMR (DMSO-*d*₆): δ (ppm):

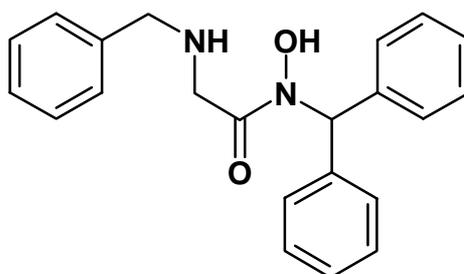
35,8 (CH₃); 43,4 (NCH₂); 112,2-128,7 (5C tert., arom.); 148,2 (1C quart., arom.); 170,0 (C=O)

C₉H₁₂N₂O₂ [180,21]

Ber. [%]: C 60,0 H 6,66 N 15,55

Gef. [%]: C 59,35 H 6,66 N 15,38

N^α-Benzyl-N-diphenylmethyl-glycinohydroxamsäure **3c**



Aus 2,76 g (10 mmol) α-Chlor-N-diphenylmethyl-acetohydroxamsäure **1b** nach **AAV 2**

Ausbeute: 53 % (1,83 g), farblose Kristalle

Schmp.: 121,6°C (Diethylether/Petrolether)

IR (KBr): 3291 cm⁻¹ (NH); 2580 cm⁻¹ (OH); 1655 cm⁻¹ (C=O)

¹H-NMR (DMSO-*d*₆): δ (ppm):

3,57 (s, 2H, PhCH₂); 3,71 (s, 2H, NCH₂); 6,78 (s, 1H, Ph₂CH); 7,10-7,47 (m, 15H, arom.); 9,60 (s, 1H, OH)

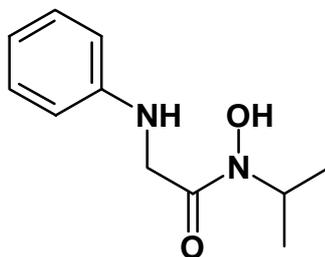
¹³C-NMR (DMSO-*d*₆): δ (ppm):

48,7 (1C, PhCH₂); 52,4 (1C, NCH₂); 62,0 (1C, Ph₂CH); 126,5-128,6 (15C tert., arom.); 139,1 (1C quart., arom.); 140,4 (1C quart., arom.); 168,1 (C=O)

C₂₂H₂₂N₂O₂ [346,43]

Ber. [%]: C 76,30 H 6,36 N 8,03

Gef. [%]: C 76,23 H 6,40 N 8,27

N-Isopropyl-*N*^α-phenyl-glycinohydroxamsäure **3d**

Aus 1,24 g (10 mmol) α -Chlor-*N*-methyl-acetohydroxamsäure **1a** nach **AAV 2 mod.**

Ausbeute: 45 % (0,94 g), gelbe Kristalle

Schmp.: 103,0°C (Diethylether/Petrolether)

IR (KBr): 3390 cm⁻¹ (NH); 3221 cm⁻¹ (OH); 1607 cm⁻¹ (C=O)

¹H-NMR (DMSO-*d*₆): δ (ppm):

1,10 (d, *J*=7,1 Hz, 6H, CH₃); 3,90 (s, 2H, NCH₂); 4,55 (q, *J*=7,1 Hz, 1H, NCH); 5,54 (s, 1H, NH); 6,52-7,12 (m, 5H, arom.); 9,49 (s, 1H, OH)

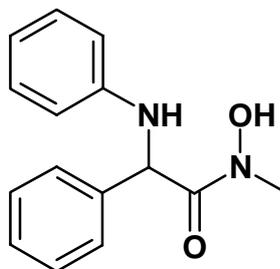
¹³C-NMR (DMSO-*d*₆): δ (ppm):

18,7 (CH₃); 43,8 (NCH₂); 46,5 (NCH); 112,2-128,7 (5C tert., arom.); 148,2 (1C quart., arom.); 169,0 (C=O)

C₁₁H₁₆N₂O₂ [208,26]

Ber. [%]: C 63,46 H 7,69 N 13,46

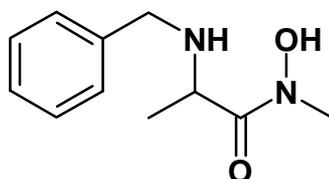
Gef. [%]: C 63,08 H 7,49 N 13,25

N-Methyl-*N*^α-phenyl-phenylglycinohydroxamsäure **3e**

Aus 1,99 g (10 mmol) α -Chlor-*N*-methyl-phenylacetohydroxamsäure **1g** nach **AAV 2**

Ausbeute: 58 % (1,48 g), farblose Kristalle
 Schmp.: 136,7°C (Diethylether/Petrolether)
 IR (KBr): 3398 cm⁻¹ (NH); 3218 cm⁻¹ (OH); 1624 cm⁻¹ (C=O)
¹H-NMR (DMSO-*d*₆): δ (ppm):
 3,11 (s, 3H, CH₃); 5,66 (d, *J*=8,6 Hz, 1H, NH); 6,03 (d, *J*=8,6 Hz, 1H, PhCH); 6,52-7,48 (m, 10H, arom.); 10,19 (s, 1H, OH)
¹³C-NMR (DMSO-*d*₆): δ (ppm):
 18,7 (1C, CH₃); 55,2 (1C, PhCH); 111,0-128,6 (10C tert., arom.); 138,8 (1C quart., arom.); 147,0 (1C quart., arom.); 170,6 (C=O)
 C₁₅H₁₆N₂O₂ [256,31]
 Ber. [%]: C 70,29 H 6,29 N 10,93
 Gef. [%]: C 69,89 H 6,34 N 10,70

N^α-Benzyl-N-methyl-propiohydroxamsäure 3f



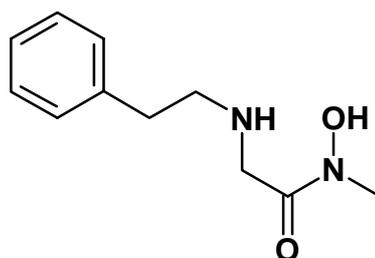
Aus 1,58 g (10 mmol) α-Chlor-N-methyl-propiohydroxamsäure nach **AAV 2**
 Ausbeute: 41 % (0,85 g), farblose Kristalle
 Schmp.: 120,9°C (Diethylether/Petrolether)
 IR (KBr): 3268 cm⁻¹ (NH); 2477 cm⁻¹ (OH); 1631 cm⁻¹ (C=O)
¹H-NMR (DMSO-*d*₆): δ (ppm):
 1,10 (d, *J*=6,61 Hz, 3H, CHCH₃); 3,13 (s, 3H, NCH₃); 3,55 (dd, *J*=76,8/-13,22 Hz, 2H, AB-System, PhCH₂); 3,75 (q, *J*=6,61 Hz, 1H, CHCH₃); 7,20-7,37 (m, 5H, arom.); 9,88 (s, 1H, OH)
¹³C-NMR (DMSO-*d*₆): δ (ppm):
 18,5 (3C, CHCH₃); 35,8 (1C, NCH₃); 50,9 (2C, PhCH₂); 51,8 (1C, CHCH₃); 126,4-128,0 (5C tert., arom.); 140,5 (1C, quart., arom.); 174,8 (C=O)

$C_{11}H_{16}N_2O_2$ [208,26]

Ber. [%]: C 63,46 H 7,69 N 13,46

Gef. [%]: C 63,45 H 7,69 N 13,66

N-Methyl-*N*^α-(2-phenylethyl)-glycinohydroxamsäure **3g**



Aus 1,24 g (10 mmol) α -Chlor-*N*-methyl-acetohydroxamsäure **1a** nach **AAV 2**

Ausbeute: 64 % (1,33 g), farblose Kristalle

Schmp.: 136,3°C (Diethylether/Petrolether)

IR (KBr): 3300 cm^{-1} (NH); 2448 cm^{-1} (OH); 1644 cm^{-1} (C=O)

1H -NMR (DMSO- d_6): δ (ppm):

2,60-2,80 (dt, $J=6,61$ Hz, überlagert, 4H, PhCH₂CH₂); 3,09 (s, 3H, NCH₃); 3,41 (s, 2H, NCH₂); 7,17-7,29 (m, 5H, arom.)

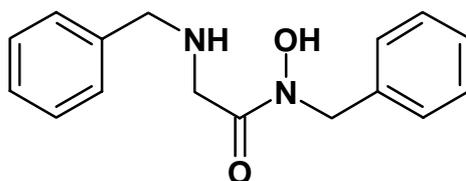
^{13}C -NMR (DMSO- d_6): δ (ppm):

35,7 (1C, CH₃); 35,7 (1C, PhCH₂CH₂); 48,9 (1C, PhCH₂CH₂); 50,5 (1C, NCH₂); 125,7-128,48 (5C, tert., arom.); 140,2 (1C, quart., arom.); 171,3 (C=O)

$C_{11}H_{16}N_2O_2$ [208,26]

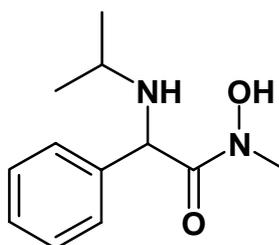
Ber. [%]: C 63,44 H 7,74 N 13,45

Gef. [%]: C 62,66 H 7,58 N 13,10

N^α-Benzyl-*N*-benzyl-glycinohydroxamsäure **3h**

Aus 1,99 g (10 mmol) α -Chlor-*N*-benzyl-acetohydroxamsäure **1e** nach **AAV 2**

Ausbeute: 84 % (1,53 g), farblose Kristalle
 Schmp.: 150,0°C (Wasser/DMA), Lit.¹⁴: 148°C
 IR (KBr): 3258 cm⁻¹ (NH); 2479 cm⁻¹ (OH); 1640cm⁻¹ (C=O)

N^α-Isopropyl-*N*-methyl-phenylglycinohydroxamsäure **3i**

Aus 1,99 g (10 mmol) α -Chlor-*N*-methyl-phenylacetohydroxamsäure **1a** nach **AAV 2**

Ausbeute: 28 % (0,62 g), farblose Kristalle
 Schmp.: 148,8°C (Diethylether/Petrolether)
 IR (KBr): 3274 cm⁻¹ (NH); 2578 cm⁻¹ (OH); 1643 cm⁻¹ (C=O)

¹H-NMR (DMSO-*d*₆): δ (ppm):

0,96 (dt, *J*=6,61 Hz, überlagert, 6H, (CH₃)₂CH); 2,55 (sep, *J*=6,61 Hz, 1H, (CH₃)₂CH); 3,09 (s, 2H, NCH₃); 4,95 (s, 1H, PhCH); 7,21-7,31 (m, 5H, arom.); 10,1 (s, 1H, OH)

¹³C-NMR (DMSO-*d*₆): δ (ppm):

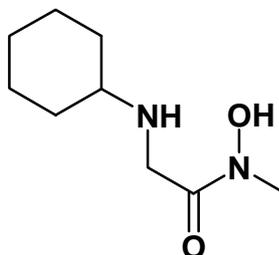
22,7 (1C, CH(CH₃)₂); 22,8 (1C, CH(CH₃)₂); 35,8 (1C, NCH₃); 45,3 (1C, CH(CH₃)₂); 57,5 (1C, PhCH); 126,8-129,0 (5C, tert., arom.); 139,8 (1C, quart., arom.); 172,2 (C=O)

C₁₂H₁₈N₂O₂ [222,29]

Ber. [%]: C 64,90 H 8,11 N 12,61

Gef. [%]: C 64,05 H 8,14 N 12,38

N^α-Cyclohexyl-*N*-methyl-glycinohydroxamsäure **3j**



Aus 1,24 g (10 mmol) α -Chlor-*N*-methyl-acetohydroxamsäure **1a** nach **AAV 2**

Ausbeute: 43 % (0,80 g), farblose Kristalle

Schmp.: 130,6°C (Diethylether/Petrolether)

IR (KBr): 3297 cm⁻¹ (NH); 2485 cm⁻¹ (OH); 1643 cm⁻¹ (C=O)

¹H-NMR (DMSO-*d*₆): δ (ppm):

0,99-1,20 (2m, 5H, c-Hexyl-CH₂); 1,55-1,77 (3m, 5H, c-Hexyl-CH₂); 2,29-2,34 (m, 1H, c-Hexyl-NCH); 3,09 (s, 3H, CH₃); 3,39 (s, 2H, NCH₂)

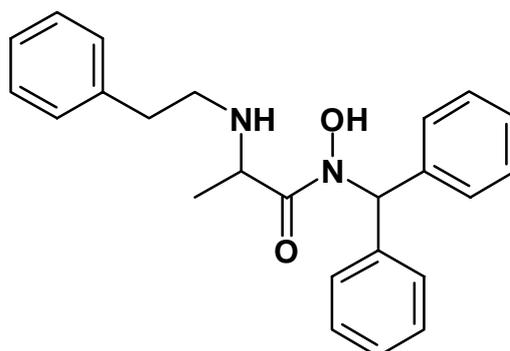
¹³C-NMR (DMSO-*d*₆): δ (ppm):

24,2 (1C, c-Hexyl-CH₂); 25,7 (1C, c-Hexyl-CH₂); 32,7 (1C, c-Hexyl-CH₂); 35,7 (1C, NCH₃); 46,3 (1C, NCH₂); 55,8 (1C, c-Hexyl-CHN); 171,5 (C=O)

C₉H₁₈N₂O₂ [186,26]

Ber. [%]: C 58,06 H 9,68 N 15,05

Gef. [%]: C 57,59 H 9,61 N 14,84

N-Diphenylmethyl-*N*^α-(2-phenylethyl)-propiohydroxamsäure **3k**

Aus 2,76 g (10 mmol) α -Chlor-*N*-diphenylmethyl-propiohydroxamsäure **1h**
nach **AAV 2**

Ausbeute: 72 % (2,69 g), farblose Kristalle

Schmp.: 149,5°C (Diethylether/Petrolether)

IR (KBr): 3242 cm⁻¹ (NH); 2601 cm⁻¹ (OH); 1649 cm⁻¹ (C=O)

¹H-NMR (DMSO-*d*₆): δ (ppm):

1,10 (d, $J=7,1$ Hz, 3H, CHCH₃); 2,55-3,03 (3m, 4H, PhCH₂CH₂); 3,90 (q, $J=6,6$ Hz, 1H, CH₃CH); 6,76 (s, 1H, Ph₂CH); 7,15-7,36 (m, 15H, arom.)

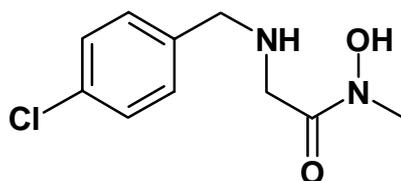
¹³C-NMR (DMSO-*d*₆): δ (ppm):

18,6 (1C, CHCH₃); 36,3 (1C, PhCH₂); 49,1 (1C, NCH₂); 53,1 (1C, CHCH₃); 63,0 (1C, Ph₂CH); 126,2-129,2 (15C tert., arom.); 139,5 (1C quart., arom.); 140,5 (1C quart., arom.); 158,2 (C=O)

C₂₄H₂₆N₂O₂ [374,49]

Ber. [%]: C 76,98 H 7,0 N 7,48

Gef. [%]: C 76,55 H 6,99 N 7,59

N^α-(4-Chlorbenzyl)-*N*-methyl-glycinohydroxamsäure **3l**

Aus 1,24 g (10 mmol) α -Chlor-*N*-methyl-acetohydroxamsäure **1a** nach **AAV 2**

Ausbeute: 88 % (2,01 g), farblose Kristalle

Schmp.: 166,0°C (Diethylether/Petrolether)

IR (KBr): 3271 cm⁻¹ (NH); 2461 cm⁻¹ (OH); 1637 cm⁻¹ (C=O)

¹H-NMR (DMSO-*d*₆): δ (ppm):

3,09 (s, 3H, NCH₃); 3,30 (s, 2H, PhCH₂); 3,68 (s, 2H, N ^{α} CH₂);
7,29-7,44 (m, 4H, arom.)

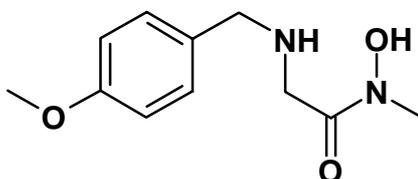
¹³C-NMR (DMSO-*d*₆): δ (ppm):

35,7 (1C, CH₃); 48,1 (1C, PhCH₂); 51,5 (1C, , N ^{α} CH₂); 128,0-
130,0 (4C, tert., arom.); 139,6 (1C, quart., arom.); 171,3
(C=O)

C₁₀H₁₃ClN₂O₂ [228,68]

Ber. [%]: C 52,52 H 5,67 N 12,25 Cl 15,54

Gef. [%]: C 52,61 H 5,57 N 12,01 Cl 15,86

N^α-(4-Methoxybenzyl)-*N*-methyl-glycinohydroxamsäure **3m**

Aus 1,24 g (10 mmol) α -Chlor-*N*-methyl-acetohydroxamsäure **1a** nach **AAV 2**

Ausbeute: 85 % (1,90 g), farblose Kristalle

Schmp.: 152,1°C (Diethylether/Petrolether)

IR (KBr): 3262 cm⁻¹ (NH); 2485 cm⁻¹ (OH); 1638 cm⁻¹ (C=O)

¹H-NMR (DMSO-*d*₆): δ (ppm):

3,10 (s, 3H, NCH₃); 3,30 (s, 2H, PhCH₂); 3,62 (s, 2H, N^αCH₂);
3,77 (s, 3H, OCH₃); 6,88 (d, 2H, arom.); 7,23 (d, 2H,
aromat.)

¹³C-NMR (DMSO-*d*₆): δ (ppm):

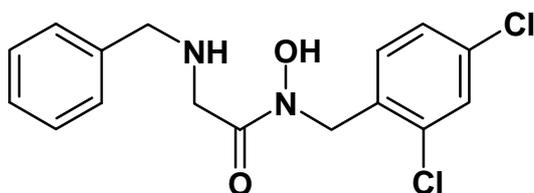
35,7 (1C, CH₃); 48,0 (1C, PhCH₂); 51,8 (1C, N^αCH₂); 54,9
(1C, OCH₃); 113,4-129,0 (4C, tert., arom.); 132,3 (1C,
quart., arom.); 158,0 (1C, quart., arom.); 171,4 (C=O)

C₁₁H₁₆N₂O₃ [224,26]

Ber. [%]: C 58,91 H 7,19 N 12,49

Gef. [%]: C 59,16 H 7,11 N 12,53

N^α-Benzyl-N-(2,4-dichlorbenzyl)-glycinohydroxamsäure **3n**



Aus 2,33 g (10 mmol) α-Chlor-N-(2,4-dichlorbenzyl)-acetohydroxamsäure
1e nach **AAV 2**

Ausbeute: 93 % (3,14 g), farblose Kristalle

Schmp.: 151,6°C (Diethylether/Petrolether)

IR (KBr): 3274 cm⁻¹ (NH); 2498 cm⁻¹ (OH); 1644 cm⁻¹ (C=O)

¹H-NMR (DMSO-*d*₆): δ (ppm):

3,49 (s, 2H, PhCH₂); 3,72 (s, 2H, N^αCH₂); 4,79 (s, 2H, NCH₂);
7,18-7,66 (m, 8H, arom.)

¹³C-NMR (DMSO-*d*₆): δ (ppm):

48,3 (1C, PhCH); 48,6 (1C, N^αCH₂); 52,3 (1C, NCH₂); 126,5-
131,0 (8C, tert., arom.); 132,6 (1C, quart., arom.); 133,0
(1C, quart., arom.); 133,3 (1C, quart., arom.); 140,4 (1C,
quart., arom.); 172,3 (C=O)

C₁₆H₁₆Cl₂N₂O₃ [339,22]

Ber. [%]: C 56,65 H 4,75 N 8,26 Cl 20,9

Gef. [%]: C 56,90 H 4,73 N 8,32 Cl 20,91

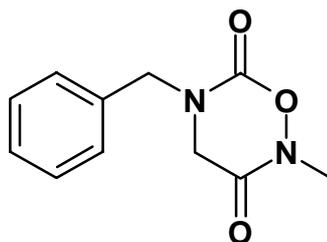
12.3 Versuche zu Abschnitt 3

12.3.1 Darstellung der 1,2,5-Oxadiazinan-3,6-dione

Allgemeine Arbeitsvorschrift AAV 3

Zu einer Suspension von 5 mmol α -Aminocarbohydroxamsäure **3** in 20 ml wasserfreiem Dichlormethan wird unter Rühren portionsweise 10 mmol 1,1'-Carbonyldiimidazol gegeben. Nach einer halben Stunde werden 30 ml Dichlormethan hinzugefügt und mit 30 ml eisgekühlter 0,1 N HCl ausgeschüttelt. Die organische Phase wird abgetrennt, über Magnesiumsulfat getrocknet und eingengt. Der verbleibende ölige Rückstand wird auf eine Chromatographiesäule gegeben (Säulendurchmesser 1cm, Füllhöhe 10 cm Kieselgel). Die Produkte **4** werden mit Dichlormethan/Diethylether 9+1 eluiert. Die entsprechende Fraktion wird im Vakuum eingengt. Die Heterocyclen **4** kristallisieren aus Diethylether/Petrolether-Gemischen.

5-Benzyl-2-methyl-1,2,5-oxadiazinan-3,6-dion **4a**



Aus 0,97 g (5 mmol) N^{α} -Benzyl- N -methyl-glycinohydroxamsäure **3a** nach **AAV 3**

Ausbeute: 61 % (0,67 g), farblose Kristalle

Schmp.: 130,2°C (Diethylether/Petrolether)

IR (KBr): 1736, 1686 cm^{-1} (C=O)

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): δ (ppm):

3,23 (s, 3H, NCH₃); 3,99 (s, 2H, PhCH₂); 4,48 (s, 2H, NCH₂);
7,28-7,42 (m, 5H, arom.)

^{13}C -NMR (DMSO- d_6): δ (ppm):

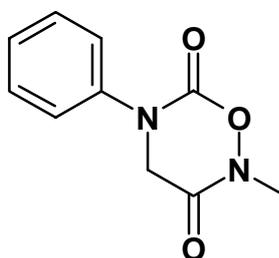
34,1 (1C, NCH₃); 47,9 (1C, PhCH₂); 50,6 (1C, NCH₂); 127,8-128,6 (5C, tert., arom.); 135,4 (1C, quart., arom.); 152,3 (C=O); 165,6 (C=O)

$\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_3$ [220,23]

Ber. [%]: C 60,0 H 5,46 N 12,73

Gef. [%]: C 59,79 H 5,48 N 12,47

2-Methyl-5-phenyl-1,2,5-oxadiazinan-3,6-dion **4b**



Aus 0,90 g (5 mmol) N^α -Phenyl- N -methyl-glycinohydroxamsäure **3b** nach **AAV 3**

Ausbeute: 66 % (0,68 g), schwach gelbe Kristalle

Schmp.: 154,1°C (Diethylether/Petrolether)

IR (KBr): 1735, 1697 cm^{-1} (C=O)

^1H -NMR (DMSO- d_6): δ (ppm):

3,31 (s, 3H, NCH₃); 4,49 (s, 2H, NCH₂); 7,31-7,44 (m, 5H, arom.)

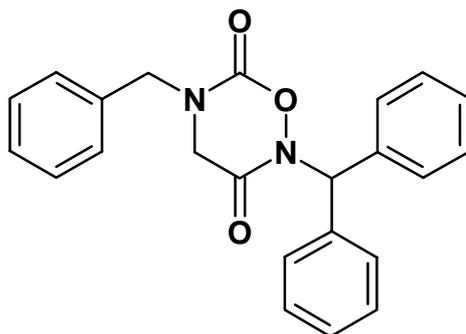
^{13}C -NMR (DMSO- d_6): δ (ppm):

34,1 (1C, NCH₃); 50,6 (1C, NCH₂); 124,4-128,9 (5C, tert., arom.); 139,5 (1C, quart., arom.); 151,5 (C=O); 165,9 (C=O)

$\text{C}_{10}\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}_3$ [206,20]

Ber. [%]: C 58,25 H 4,85 N 13,59

Gef. [%]: C 58,02 H 4,73 N 13,33

5-Benzyl-2-diphenylmethyl-1,2,5-oxadiazinan-3,6-dion 4c

Aus 1,73 g (5 mmol) N^α -Benzyl- N -diphenylmethyl-glycinohydroxamsäure **3c** nach **AAV 3**

Ausbeute: 55 % (1,02 g), farblose Kristalle

Schmp.: 121,0°C (Diethylether/Petrolether)

IR (KBr): 1753, 1692 cm^{-1} (C=O)

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): δ (ppm):

4,13 (s, 2H, PhCH_2); 4,48 (s, 2H, PhCH_2); 6,88 (s, 1H, Ph_2CH); 7,15-7,44 (m, 15H, arom.)

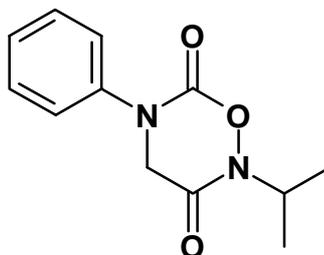
$^{13}\text{C-NMR}$ (DMSO- d_6): δ (ppm):

53,9 (1C, PhCH_2); 56,4 (1C, NCH_2); 67,5 (1C, Ph_2CH); 133,5-134,3 (15C, tert., arom.); 141,1 (1C, quart., arom.); 142,8 (1C, tert., arom.); 158,5 (C=O); 170,5 (C=O)

$\text{C}_{23}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_3$ [372,43]

Ber. [%]: C 74,19 H 5,38 N 7,53

Gef. [%]: C 74,04 H 5,43 N 7,55

2-Isopropyl-5-phenyl-1,2,5-oxadiazinan-3,6-dion 4d

Aus 1,04 g (5 mmol) N^α -Phenyl- N -isopropyl-glycinohydroxamsäure **3d** nach **AAV 3**

Ausbeute: 71 % (0,83 g), schwach gelbe Kristalle

Schmp.: 77,5°C (Diethylether/Petrolether)

IR (KBr): 1752, 1691 cm⁻¹ (C=O)

¹H-NMR (DMSO-*d*₆): δ (ppm):

1,28 (d, *J*=6,6 Hz, 6H, (CH₃)₂CH); 4,49 (s, 2H, NCH₂); 4,61 (sep, *J*=6,6 Hz, 1H, (CH₃)₂CH); 7,28-7,49 (m, 5H, arom.)

¹³C-NMR (DMSO-*d*₆): δ (ppm):

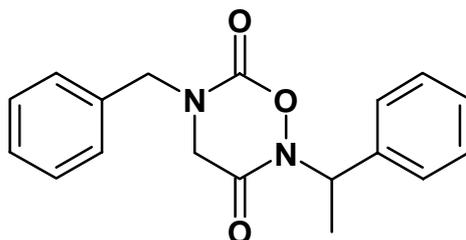
18,5 (2C, (CH₃)₂CH); 48,2 (1C, (CH₃)₂CH); 51,0 (1C, NCH₂); 124,4-128,9 (5C, tert., arom.); 139,4 (1C, quart., arom.); 152,3 (C=O); 165,1 (C=O)

C₁₂H₁₄N₂O₃ [234,26]

Ber. [%]: C 61,54 H 5,98 N 11,97

Gef. [%]: C 61,58 H 6,02 N 11,97

5-Benzyl-2-(1-phenylethyl)-1,2,5-oxadiazinan-3,6-dion 4e



Aus 1,42 g (5 mmol) *N*^α-Benzyl-*N*-(1-phenylethyl)-glycinohydroxamsäure nach **AAV 3**

Ausbeute: 56 % (0,87 g), farblose Kristalle

Schmp.: 58,3°C (Diethylether/Petrolether)

IR (KBr): 1754, 1688 cm⁻¹ (C=O)

¹H-NMR (DMSO-*d*₆): δ (ppm):

1,60 (d, *J*=7,1 Hz, 3H, PhCH₃CH); 4,03 (dd, *J*=19,8/-16,3 Hz, 2H, AB-System, PhCH₂); 4,47 (s, 2H, NCH₂); 5,66 (q, *J*=7,1 Hz, 1H, PhCH₃CH); 7,24-7,38 (m, 10H, arom.)

¹³C-NMR (DMSO-*d*₆): δ (ppm):

16,7 (1C, PhCH₃CH); 48,2 (1C, PhCH₂); 50,6 (1C, NCH₂); 54,2 (1C, PhCH₃CH); 126,7-128,6 (10C, tert., arom.); 135,4

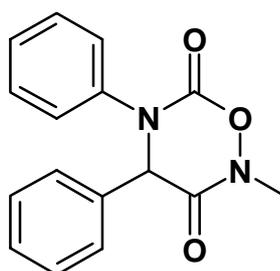
(1C, quart., arom.); 138,9 (1C, quart., arom.); 153,0 (C=O);
164,4 (C=O)

$C_{18}H_{18}N_2O_3$ [310,36]

Ber. [%]: C 69,68 H 5,81 N 9,03

Gef. [%]: C 69,59 H 6,09 N 8,85

4,5-Diphenyl-2-methyl-1,2,5-oxadiazinan-3,6-dion **4f**



Aus 1,28 g (5 mmol) *N*^α-Phenyl-*N*-methyl-phenylglycinohydroxamsäure **3e**
nach **AAV 3**

Ausbeute: 49 % (0,69 g), schwach gelbe Kristalle

Schmp.: 125,5°C (Diethylether/Petrolether)

IR (KBr): 1756, 1688 cm^{-1} (C=O)

¹H-NMR (DMSO-*d*₆): δ (ppm):

3,36 (s, 3H, NCH₃); 5,70 (s, 1H, NCH); 7,26-7,44 (m, 10H,
aromat.)

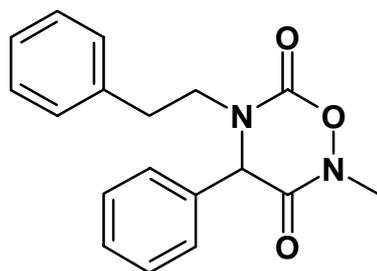
¹³C-NMR (DMSO-*d*₆): δ (ppm):

34,6 (1C, NCH₃); 64,9 (1C, NCH); 125,4-129,2 (10C, tert.,
aromat.); 134,4 (1C, quart., arom.); 138,7 (1C, quart.,
aromat.); 150,9 (C=O); 164,4 (C=O)

$C_{16}H_{14}N_2O_3$ [282,30]

Ber. [%]: C 68,08 H 5,0 N 9,92

Gef. [%]: C 67,90 H 5,11 N 9,94

2-Methyl-4-phenyl-5-(2-phenylethyl)-1,2,5-oxadiazinan-3,6-dion 4g

Aus 1,42 g (5 mmol) N^{α} -(2-Phenylethyl)-*N*-methyl-phenylglycino-
hydroxamsäure nach **AAV 3**

Ausbeute: 37 % (0,57 g), farblose Kristalle

Schmp.: 107,9°C (Diethylether/Petrolether)

IR (KBr): 1737, 1677 cm^{-1} (C=O)

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): δ (ppm):

2,93 (t, $J=7,6$ Hz, 2H, PhCH_2CH_2); 3,25 (s, 3H, NCH_3); 3,66
(t, $J=7,6$ Hz, 2H, PhCH_2CH_2); 5,35 (s, 1H, PhCH); 7,11-7,46
(m, 10H, arom.)

$^{13}\text{C-NMR}$ (DMSO- d_6): δ (ppm):

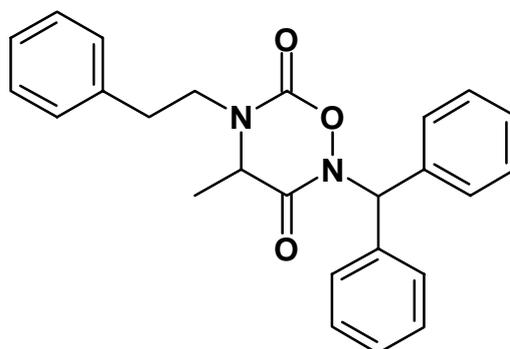
24,7 (1C, NCH_3); 36,8 (1C, PhCH_2CH_2); 55,1 (1C,
 PhCH_2CH_2); 61,0 (1C, PhCH); 125,9-130,5 (10C, tert.,
aromat.); 134,9 (1C, quart., arom.); 139,9 (1C, quart.,
aromat.); 163,9 (C=O); 165,9 (C=O)

$\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_3$ [310,36]

Ber. [%]: C 69,66 H 5,85 N 9,03

Gef. [%]: C 69,95 H 5,94 N 9,05

2-Diphenylmethyl-4-methyl-5-(2-phenylethyl)-1,2,5-oxadiazinan-3,6-dion
4h



Aus 1,87 g (5 mmol) *N*-Diphenylmethyl-*N*^α-(2-phenylethyl)-propiohydroxamsäure **3k** nach **AAV 3**

Ausbeute: 67 % (1,34 g), farblose Kristalle

Schmp.: 56,9°C (Diethylether/Petrolether)

IR (KBr): 1758/1744, 1692 cm⁻¹ (C=O)

¹H-NMR (DMSO-*d*₆): δ (ppm):

1,27 (d, *J*=7,1 Hz, 3H, CHCH₃); 2,81 (t, *J*=6,6 Hz, 2H, PhCH₂CH₂); 3,68-3,76 (m, *J*=6,6 Hz, 2H, PhCH₂CH₂); 4,13 (q, *J*=7,1 Hz, 1H, CHCH₃); 6,79 (s, 1H, Ph₂CH); 7,13-7,42 (m, 15H, arom.)

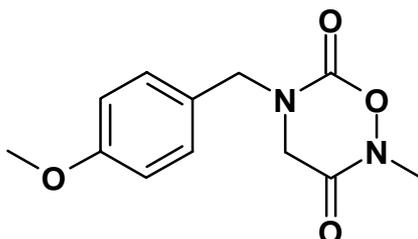
¹³C-NMR (DMSO-*d*₆): δ (ppm):

14,9 (1C, CHCH₃); 32,8 (1C, PhCH₂CH₂); 47,1 (1C, PhCH₂CH₂); 54,9 (1C, CHCH₃); 61,7 (1C, Ph₂CH); 126,3-128,6 (15C, tert., arom.); 137,1 (1C, quart., arom.); 137,9 (1C, quart., arom.); 151,9 (C=O); 166,8 (C=O)

C₂₅H₂₄N₂O₃ [400,48]

Ber. [%]: C 74,98 H 6,04 N 6,99

Gef. [%]: C 74,59 H 6,03 N 6,98

5-(4-Methoxyphenyl)-2-methyl-1,2,5-oxadiazinan-3,6-dion 4i

Aus 1,12 g (5 mmol) N^{α} -(4-Methoxybenzyl)- N -methyl-glycino-
hydroxamsäure **3m** nach **AAV 3**

Ausbeute: 53 % (0,66 g), farblose Kristalle

Schmp.: 154,7°C (Diethylether/Petrolether)

IR (KBr): 1735, 1682 cm^{-1} (C=O)

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): δ (ppm):

3,22 (s, 3H, NCH_3); 3,74 (s, 3H, OCH_3); 3,93 (s, 2H, PhCH_2);
4,40 (s, 2H, NCH_2); 6,93 (d, $J=8,7$ Hz, 2H, arom.); 7,27 (d,
 $J=8,7$ Hz, 2H, arom.)

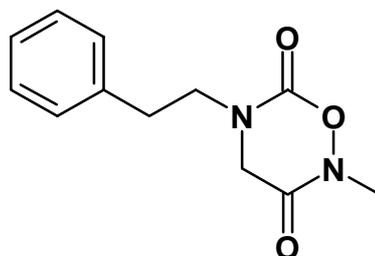
$^{13}\text{C-NMR}$ (DMSO- d_6): δ (ppm):

34,0 (1C, NCH_3); 47,5 (1C, PhCH_2); 50,1 (1C, NCH_2); 55,0
(1C, OCH_3); 114,0-129,6 (4C, tert., arom.); 127,1 (1C,
quart., arom.); 152,3 (C=O); 158,9 (1C, quart., OPh); 165,1
(C=O)

$\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_4$ [250,26]

Ber. [%]: C 57,59 H 5,64 N 11,19

Gef. [%]: C 57,39 H 5,97 N 11,20

2-Methyl-5-(2-phenylethyl)-1,2,5-oxadiazinan-3,6-dion 4j

Aus 1,04 g (5 mmol) N^{α} -(2-Phenylethyl)- N -methyl-glycino-
hydroxamsäure **3g** nach **AAV 3**

Ausbeute: 61 % (0,57 g), farblose Kristalle
 Schmp.: 150,7°C (Diethylether/Petrolether)
 IR (KBr): 1728, 1690 cm⁻¹ (C=O)

¹H-NMR (DMSO-*d*₆): δ (ppm):
 2,84 (t, *J*=7,1 Hz, 2H, PhCH₂CH₂); 3,20 (s, 3H, NCH₃); 3,49
 (t, *J*=7,6 Hz, 2H, PhCH₂CH₂); 4,04 (s, 2H, NCH₂); 7,22-7,32
 (m, 5H, arom.)

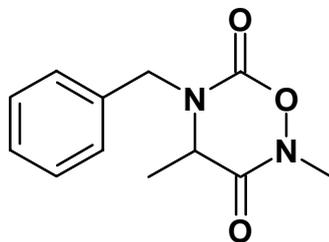
¹³C-NMR (DMSO-*d*₆): δ (ppm):
 32,2 (1C, PhCH₂CH₂); 34,0 (1C, NCH₃); 48,2 (1C,
 PhCH₂CH₂); 48,8 (1C, N^αCH₂); 126,3-128,6 (5C, tert.,
 arom.); 138,1 (1C, quart., arom.); 151,9 (C=O); 165,7
 (C=O)

C₁₂H₁₄N₂O₃ [234,26]

Ber. [%]: C 61,54 H 5,98 N 11,97

Gef. [%]: C 61,55 H 6,03 N 11,90

5-Benzyl-2,4-dimethyl-1,2,5-oxadiazinan-3,6-dion 4k



Aus 1,04 g (5 mmol) *N*^α-Benzyl-*N*-methyl-propiohydroxamsäure **3f** nach
AAV 3

Ausbeute: 66 % (0,77 g), farblose Kristalle
 Schmp.: 87,9°C (Diethylether/Petrolether)
 IR (KBr): 1727, 1674 cm⁻¹ (C=O)

¹H-NMR (DMSO-*d*₆): δ (ppm):
 1,24 (d, *J*=7,1 Hz, 3H, CHCH₃); 3,27 (s, 3H, NCH₃); 4,03 (q,
J=7,1 Hz, 1H, CHCH₃); 4,52 (dd, *J*=99,2/-15,3 Hz, 2H, AB-
 System, PhCH₂); 7,30-7,40 (m, 5H, arom.)

¹³C-NMR (DMSO-*d*₆): δ (ppm):

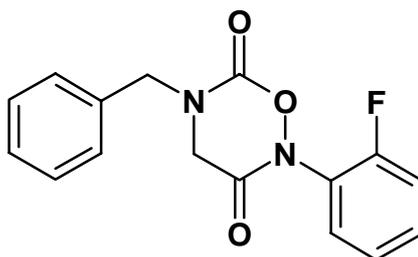
15,2 (1C, CHCH₃); 34,3 (1C, NCH₃); 49,1 (1C, PhCH₂); 54,7 (1C, CHCH₃); 127,8-128,6 (5C, tert., arom.); 136,1 (1C, quart., arom.); 152,2 (C=O); 167,2 (C=O)

C₁₂H₁₄N₂O₃ [234,26]

Ber. [%]: C 61,54 H 5,98 N 11,97

Gef. [%]: C 61,56 H 6,01 N 11,97

5-Benzyl-2-(1-fluorphenyl)-1,2,5-oxadiazinan-3,6-dion 4l



Aus 1,37 g (5 mmol) *N*^α-Benzyl-*N*-(1-fluorphenyl)-glycinohydroxamsäure nach **AAV 3**

Ausbeute: 48 % (0,72 g), farblose Kristalle

Schmp.: 55,5°C (Diethylether/Petrolether)

IR (KBr): 1760, 1717/1698 cm⁻¹ (C=O)

¹H-NMR (DMSO-*d*₆): δ (ppm):

4,28 (s, 2H, PhCH₂); 4,59 (s, 2H, NCH₂); 7,30-7,69 (m, 9H, arom.)

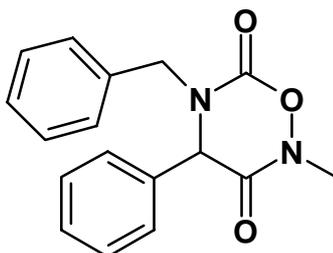
¹³C-NMR (DMSO-*d*₆): δ (ppm):

48,6 (1C, PhCH₂); 50,9 (1C, NCH₂); 116,6-132,5 (9C, tert., arom.); 135,3 (1C, quart., arom.); 138,9 (1C, quart., arom.); 152,8 (C=O); 155,7 (1C, quart., arom.); 165,2 (C=O)

C₁₆H₁₃FN₂O₃ [300,29]

Ber. [%]: C 64,0 H 4,30 N 9,30

Gef. [%]: C 64,03 H 4,40 N 9,25

5-Benzyl-2-methyl-4-phenyl-1,2,5-oxadiazinan-3,6-dion 4m

Aus 1,35 g (5 mmol) *N*^α-Benzyl-*N*-methyl-phenylglycinohydroxamsäure nach **AAV 3**

Ausbeute: 56 % (0,57 g), farblose Kristalle

Schmp.: 109,0°C (Diethylether/Petrolether)

IR (KBr): 1725, 1681 cm⁻¹ (C=O)

¹H-NMR (DMSO-*d*₆): δ (ppm):

3,30 (s, 3H, NCH₃); 4,49 (dd, *J*=244,4/-14,75 Hz, 2H, AB-System, PhCH₂); 5,23 (s, 1H, PhCH); 7,27-7,44 (m, 10H, arom.)

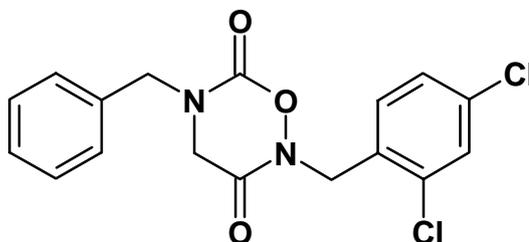
¹³C-NMR (DMSO-*d*₆): δ (ppm):

34,4 (1C, NCH₃); 50,1 (1C, PhCH₂); 62,2 (1C, PhCH); 126,6-129,1 (10C, tert., arom.); 134,1 (1C, quart., arom.); 135,3 (1C, quart., arom.); 152,0 (C=O); 164,4 (C=O)

C₁₇H₁₆N₂O₃ [296,33]

Ber. [%]: C 68,91 H 5,44 N 9,45

Gef. [%]: C 68,86 H 5,45 N 9,48

5-Benzyl-2-(2,4-dichlorbenzyl)-1,2,5-oxadiazinan-3,6-dion 4n

Aus 1,7 g (5 mmol) *N*^α-Benzyl-*N*-(2,4-dichlorbenzyl)-glycinohydroxamsäure **3n** nach **AAV 3**

Ausbeute: 64 % (1,08 g), farblose Kristalle

Schmp.: 104,2°C (Diethylether/Petrolether)

IR (KBr): 1738, 1665 cm⁻¹ (C=O)

¹H-NMR (DMSO-*d*₆): δ (ppm):

4,10 (s, 2H, PhCH₂); 4,48 (s, 2H, N⁵CH₂); 4,95 (s, 2H, N²CH₂); 7,30-7,69 (m, 8H, arom.)

¹³C-NMR (DMSO-*d*₆): δ (ppm):

47,3 (1C, PhCH₂); 48,0 (1C, N⁵CH₂); 50,8 (1C, N²CH₂); 127,5-131,2 (8C, tert., arom.); 131,6 (1C, quart., arom.); 133,5 (1C, quart., arom.); 135,3 (1C, quart., arom.); 152,3 (C=O); 165,1 (C=O)

C₁₇H₁₄Cl₂N₂O₃ [365,22]

Ber. [%]: C 55,91 H 3,86 N 7,67 Cl 19,41

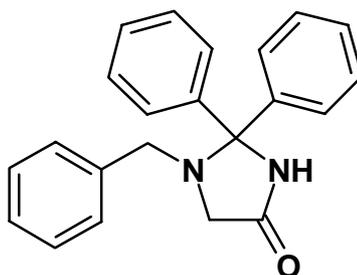
Gef. [%]: C 55,85 H 3,91 N 7,69 Cl 19,41

12.4 Versuche zu Abschnitt 4

12.4.1 Decarboxylierende Ringverengung zu Imidazolidin-4-onen

Allgemeine Arbeitsvorschrift AAV 4

Die nach **AAV 3** gewonnenen Heterocyclen werden in 30 ml Toluol aufgenommen und mit 10 bis 20 Mol % Imidazol versetzt. Daraufhin wird solange unter Rückfluß erhitzt, bis im Infrarotspektrum keine Carbonylschwingung der Urethanfunktion mehr erkennbar ist. Der nach unvollständiger Entfernung des Lösungsmittels im Vakuum verbleibende braun gefärbte Rückstand wird auf eine Chromatographiesäule gegeben (Säulendurchmesser: 1 cm, Füllhöhe: 10 cm Kieselgel). Nach hinreichender Elution mit Dichlormethan werden die Imidazolidin-4-one mit Dichlormethan/Diethylether 8+2 von der Säule gespült. Das entsprechende Eluat wird im Vakuum eingengt. Die Zielverbindungen **5** kristallisieren aus Diethylether/Petrolether-Gemischen in der Kälte.

1-Benzyl-2,2-diphenyl-imidazolidin-4-on 5a

Aus 1,12 g (3 mmol) 5-Benzyl-2-diphenylmethyl-1,2,5-oxadiazinan-3,6-dion **4c** nach **AAV 4**

Ausbeute: 63 % (0,62 g), farblose Kristalle

Schmp.: 223,8°C (Diethylether/Petrolether)

IR (KBr): 3153 cm⁻¹ (NH), 1709 cm⁻¹ (C=O)

¹H-NMR (DMSO-*d*₆): δ (ppm):

3,03 (s, 2H, PhCH₂); 3,21 (s, 2H, NCH₂); 7,22-7,48 (m, 15H, arom.); 9,33 (s, 1H, NH)

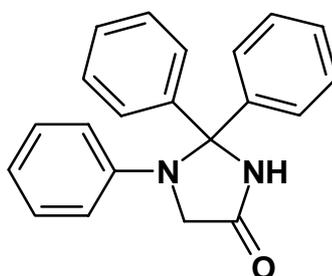
¹³C-NMR (DMSO-*d*₆): δ (ppm):

52,8 (1C, PhCH₂); 54,2 (1C, NCH₂); 83,1 (1C, quart., Ph₂C);
127,1-128,5 (15C, tert., arom.); 137,9 (1C, quart., arom.);
141,1 (1C, quart., arom.); 171,7 (C=O)

C₂₂H₂₀N₂O [328,42]

Ber. [%]: C 80,49 H 6,10 N 8,54

Gef. [%]: C 80,07 H 6,10 N 8,51

2,2-Diphenyl-1-phenyl-imidazolidin-4-on 5b

Aus 1,07 g (3 mmol) 2-Diphenylmethyl-5-phenyl-1,2,5-oxadiazinan-3,6-dion nach **AAV 4**

Ausbeute: 68 % (0,64 g), farblose Kristalle

Schmp.: 266,4°C (Diethylether/Petrolether)

IR (KBr): 3197 cm⁻¹ (NH), 1709 cm⁻¹ (C=O)

¹H-NMR (DMSO-*d*₆): δ (ppm):

4,20 (s, 2H, NCH₂); 6,39-7,43 (m, 15H, arom.); 9,71 (s, 1H, NH)

¹³C-NMR (DMSO-*d*₆): δ (ppm):

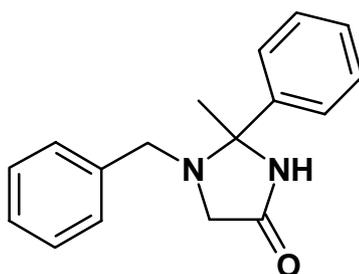
50,5 (1C, NCH₂); 82,4 (1C, quart., Ph₂C); 114,0-128,2 (15C, tert., arom.); 140,4 (1C, quart., arom.); 143,2 (1C, quart., arom.); 168,5 (C=O)

C₂₂H₂₀N₂O [314,39]

Ber. [%]: C 80,25 H 5,73 N 8,92

Gef. [%]: C 79,23 H 5,72 N 8,90

1-Benzyl-2-methyl-2-phenyl-imidazolidin-4-on 5c



Aus 0,93 g (3 mmol) 5-Benzyl-2-(1-phenylethyl)-1,2,5-oxadiazinan-3,6-dion **4e** nach **AAV 4**

Ausbeute: 53 % (0,42 g), farblose Kristalle

Schmp.: 168,1°C (Diethylether/Petrolether)

IR (KBr): 3184 cm⁻¹ (NH), 1701 cm⁻¹ (C=O)

¹H-NMR (DMSO-*d*₆): δ (ppm):

3,24 (s, 3H, CCH₃); 3,04 (dd, *J*=23,9/-14,3 Hz, 2H, AB-System, PhCH₂); 3,41 (dd, *J*=164,6/-13,2 Hz, 2H, AB-System, NCH₂); 7,22-7,61 (m, 10H, arom.); 8,74 (s, 1H, NH)

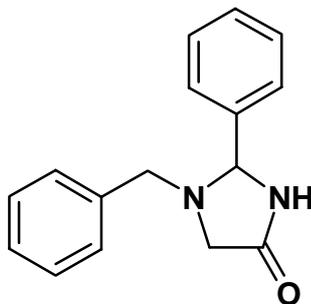
¹³C-NMR (DMSO-*d*₆): δ (ppm):

21,4 (1C, CCH₃); 51,7 (1C, PhCH₂); 52,7 (1C, NCH₂); 77,6 (1C, quart., CCH₃); 126,5-128,2 (10C, tert., arom.); 142,4 (1C, quart., arom.); 171,3 (C=O)

C₁₇H₁₈N₂O [266,35]

Ber. [%]:	C 76,69	H 6,77	N 10,53
Gef. [%]:	C 75,95	H 6,86	N 10,46

1-Benzyl-2-phenyl-imidazolidin-4-on **5d**



Aus 0,89 g (3 mmol) 2,5-Dibenzyl-1,2,5-oxadiazinan-3,6-dion nach **AAV 4**

Ausbeute: 61 % (0,46 g), farblose Kristalle

Schmp.: 163,3°C (Diethylether/Petrolether)

IR (KBr): 3203 cm⁻¹ (NH), 1705 cm⁻¹ (C=O)

¹H-NMR (DMSO-*d*₆): δ (ppm):

3,11 (dd, *J*=61,8/-13,7 Hz, 2H, AB-System, PhCH₂); 3,59 (dd, *J*=88,5/-13,7 Hz, 2H, AB-System, NCH₂); 5,04 (s, 1H, PhCH); 7,20-7,53 (m, 10H, arom.); 8,64 (s, 1H, NH)

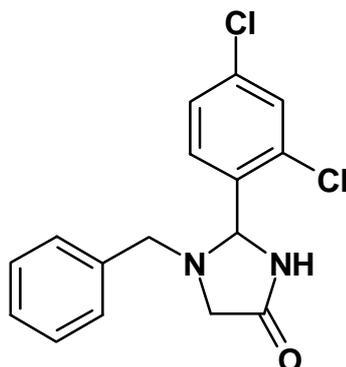
¹³C-NMR (DMSO-*d*₆): δ (ppm):

54,6 (1C, PhCH₂); 55,2 (1C, NCH₂); 77,2 (1C, PhCH); 126,9-128,8 (10C, tert., arom.); 137,9 (1C, quart., arom.); 139,6 (1C, quart., arom.); 171,8 (C=O)

C₁₆H₁₆N₂O [252,32]

Ber. [%]:	C 76,20	H 6,35	N 11,11
-----------	---------	--------	---------

Gef. [%]:	C 75,10	H 6,37	N 11,12
-----------	---------	--------	---------

1-Benzyl-2-(2,4-dichlorphenyl)-imidazolidin-4-on 5e

Aus 1,10 g (3 mmol) 5-Benzyl-2-(2,4-dichlorbenzyl)-1,2,5-oxadiazinan-3,6-dion **4n** nach **AAV 4**

Ausbeute: 58 % (0,46 g), farblose Kristalle

Schmp.: 154,3°C (Diethylether/Petrolether)

IR (KBr): 3187 cm⁻¹ (NH), 1719 cm⁻¹ (C=O)

¹H-NMR (DMSO-*d*₆): δ (ppm):

3,17 (dd, *J*=50,8/-14,2 Hz, 2H, AB-System, PhCH₂); 3,66 (dd, *J*=41,2/-13,2 Hz, 2H, AB-System, NCH₂); 5,50 (s, 1H, NHCH); 7,22-7,77 (m, 8H, arom.); 8,68 (s, 1H, NH)

¹³C-NMR (DMSO-*d*₆): δ (ppm):

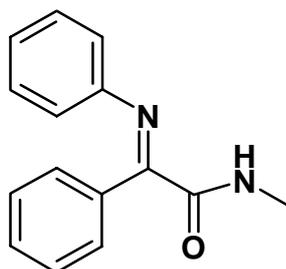
54,3 (1C, PhCH₂); 55,8 (1C, NCH₂); 73,2 (1C, NHCH); 127,0-131,1 (8C, tert., arom.); 133,8 (1C, quart., arom.); 134,2 (1C, quart., arom.); 136,0 (1C, quart., arom.); 137,5 (1C, quart. arom.); 172,0 (C=O)

C₁₆H₁₄Cl₂N₂O [321,21]

Ber. [%]: C 59,83 H 4,39 N 8,72 Cl 22,07

Gef. [%]: C 59,45 H 4,39 N 8,62 Cl 22,49

12.4.2 Decarboxylierende Ringöffnung zu α-Iminoamiden

N-Methyl- α -phenylimino-phenylacetamid **21a**

Aus 0,85 g (3 mmol) 4,5-Diphenyl-2-methyl-1,2,5-oxadiazinan-3,6-dion **4f** nach **AAV 4**

Ausbeute: 72 % (0,51 g), gelbe Kristalle

Schmp.: 142,9°C (Diethylether/Petrolether)

IR (KBr): 3264 cm⁻¹ (NH), 1636 cm⁻¹ (C=O); 1611 cm⁻¹ (C=N)

¹H-NMR (CDCl₃): δ (ppm):

2,99 (d, $J=5,1$ Hz, 3H, NCH₃); 6,68-7,49 (m, 10H, arom.);

7,95 (q, $J=5,1$ Hz, 1H, NH)

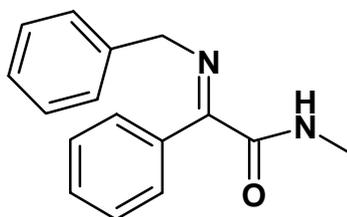
¹³C-NMR (CDCl₃): δ (ppm):

26,3 (1C, NCH₃); 119,9-131,7 (10C, tert., arom.); 134,6 (1C, quart., arom.); 149,7 (1C, quart., arom.); 164,5 (C=N); 165,1 (C=O)

C₁₅H₁₄N₂O [238,29]

Ber. [%]: C 75,63 H 5,88 N 11,77

Gef. [%]: C 75,33 H 6,0 N 11,71

 α -Benzylimino-*N*-methyl-phenylacetamid **21b**

Aus 0,89 g (3 mmol) 5-Benzyl-2-methyl-4-phenyl-1,2,5-oxadiazinan-3,6-dion **4m** nach **AAV 4**

Ausbeute: 49 % (0,37 g), farblose Kristalle

Schmp.: 90,7°C (Diethylether/Petrolether)

IR (KBr): 3262 cm⁻¹ (NH), 1634 cm⁻¹ (C=O); 1623 cm⁻¹ (C=N)

¹H-NMR (DMSO-*d*₆): δ (ppm):

2,82 (d, *J*=4,6 Hz, 3H, NCH₃); 4,64 (s, 2H, NCH₂); 7,24-7,75 (m, 10H, arom.); 8,74 (q, *J*=4,6 Hz, 1H, NH)

¹³C-NMR (DMSO-*d*₆): δ (ppm):

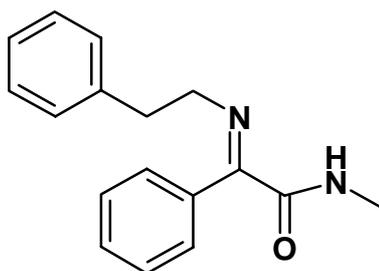
24,8 (1C, NCH₃); 57,1 (1C, NCH₂); 126,6-130,6 (10C, tert., arom.); 134,9 (1C, quart., arom.); 139,4 (1C, quart., arom.); 164,2 (C=N); 165,9 (C=O)

C₁₆H₁₆N₂O [252,32]

Ber. [%]: C 76,16 H 6,39 N 11,10

Gef. [%]: C 75,31 H 6,39 N 10,97

N-Methyl-α-(2-phenylethyl)imino-phenylacetamid **21c**



Aus 0,93 g (3 mmol) 2-Methyl-4-phenyl-5-(2-phenylethyl)-1,2,5-oxadiazin-3,6-dion **4g** nach **AAV 4**

Ausbeute: 64 % (0,51 g), farblose Kristalle

Schmp.: 85,8°C (Diethylether/Petrolether)

IR (KBr): 3265 cm⁻¹ (NH), 1631 cm⁻¹ (C=O)

¹H-NMR (DMSO-*d*₆): δ (ppm):

2,76 (d, *J*=4,6 Hz, 3H, NCH₃); 2,93 (t, *J*=6,1 Hz, 2H, PhCH₂CH₂); 3,66 (t, *J*=6,1 Hz, 2H, PhCH₂CH₂); 7,19-7,69 (m, 10H, arom.); 8,56 (q, *J*=4,6 Hz, 1H, NH)

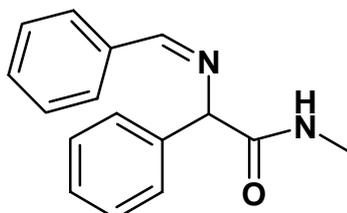
¹³C-NMR (DMSO-*d*₆): δ (ppm):

24,7 (1C, NCH₃); 36,8 (1C, PhCH₂CH₂); 55,1 (1C, PhCH₂CH₂); 125,9-130,5 (10C, tert., arom.); 134,9 (1C, quart., arom.); 139,9 (1C, quart., arom.); 164,0 (C=N); 165,9 (C=O)

C₁₇H₁₈N₂O [266,35]

Ber. [%]:	C 76,66	H 6,81	N 10,52
Gef. [%]:	C 76,29	H 6,78	N 10,55

α -Benzylidenamino-*N*-methyl-phenylacetamid **22**



Aus 0,89 g (3 mmol) 5-Benzyl-2-methyl-4-phenyl-1,2,5-oxadiazinan-3,6-dion **4m** nach **AAV 4** (Lösungsmittel THF, Base Triethylamin)

Ausbeute: 43 % (0,33 g), farblose Kristalle

Schmp.: 87,6°C (Diethylether/Petrolether)

IR (KBr): 3296 cm⁻¹ (NH), 1650 cm⁻¹ (C=O)

¹H-NMR (DMSO-*d*₆): δ (ppm):

2,67 (d, $J=5,1$ Hz, 3H, NCH₃); 5,02 (s, 1H, NCH); 7,27-7,91 (m, 10H, arom.); 7,93 (q, $J=5,1$ Hz, 1H, NH); 8,45 (s, 1H, N=CH)

¹³C-NMR (DMSO-*d*₆): δ (ppm):

25,7 (1C, NCH₃); 76,4 (1C, NCH); 127,3-131,1 (10C, tert., arom.); 135,6 (1C, quart., arom.); 140,3 (1C, quart., arom.); 162,7 (N=C); 170,7 (C=O)

C₁₆H₁₆N₂O [252,32]

Die Substanz konnte nicht analysenrein gewonnen werden.

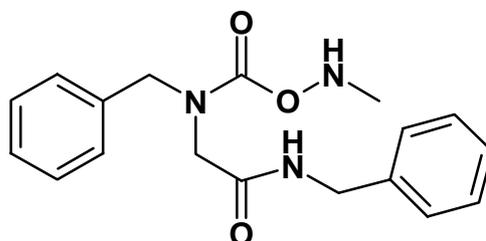
12.4.3 Ringverengungen zu Hydantoinen

Allgemeine Arbeitsvorschrift **AAV 5**

Zu einer Lösung des entsprechenden 1,2,5-Oxadiazinan-3,6-dions **4** in frisch destilliertem THF wird die doppelte molare Menge des nukleophilen Reagenzes (Amin, Hydrazin, Hydroxylamin) zugetropft. Unter infrarot-

spektroskopischer Kontrolle wird bei Raumtemperatur gerührt, bis die Ringaufspaltung vollständig abgelaufen ist. Dann werden 2 Äquivalente Triethylamin zugegeben und unter Rückfluß erhitzt. Nach 3 bis 6 Stunden wird der Ansatz eingengt und der verbleibende gelbe Rückstand auf eine Chromatographiesäule gegeben (Durchmesser: 1 cm, Füllhöhe: 10 cm). Nach hinreichender Elution mit Dichlormethan werden die Produkte mit Dichlormethan/Diethylether 9+1 von der Säule gespült. Nach Einengen der entsprechenden Fraktion im Vakuum kristallisieren die Zielverbindungen aus Diethylether/Petrolether in der Kälte.

N^α-Benzyl-*N*^α-methylaminooxycarbonyl-glycinobenzylamid **12a**



Aus 0,66 g (3 mmol) 5-Benzyl-2-methyl-1,2,5-oxadiazinan-3,6-dion **4a** nach **AAV 5**

Ausbeute: 89 % (0,87 g), farblose Kristalle

Schmp.: 91,5°C (Diethylether/Petrolether)

IR (KBr): 3307/3283 cm⁻¹ (NH), 1704/1656 cm⁻¹ (C=O)

¹H-NMR (DMSO-*d*₆): δ (ppm):

2,61 (s, 3H, NCH₃); 3,82 (dd, *J*=63,0/-29,0 Hz, 2H, AB-System, PhCH₂); 4,30 (d, *J*=6,1 Hz, 2H, NHCH₂); 4,48 (s, 2H, NCH₂); 7,22-7,37 (m, 10H, arom.); 7,69 (s, 1H, ONH); 8,45 (t, *J*=6,1 Hz, 1H, NH)

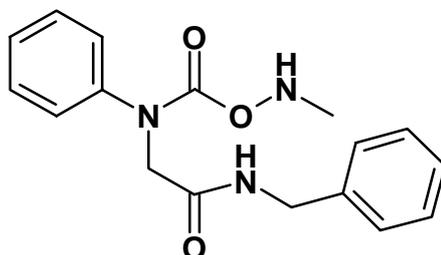
¹³C-NMR (DMSO-*d*₆): δ (ppm):

42,4 (1C, NCH₃); 45,1 (1C, PhCH₂); 54,7 (1C, NHCH₂); 54,8 (1C, NCH₂); 129,8-131,6 (10C, tert., arom.); 140,4 (1C, quart., arom.); 142,3 (1C, quart., arom.); 159,7 (1C, OC=O); 171,0 (NHC=O)

C₁₈H₂₁N₃O₃ [327,39]

Ber. [%]: C 66,06 H 6,42 N 12,84

Gef. [%]: C 65,89 H 6,48 N 12,16

N^α-Methylaminooxycarbonyl-*N*^α-phenyl-glycinobenzylamid **12b**

Aus 0,62 g (3 mmol) 2-Methyl-5-phenyl-1,2,5-oxadiazinan-3,6-dion **4b** nach **AAV 5**

Ausbeute: 76 % (0,71 g), farblose Kristalle

Schmp.: 118,1°C (Diethylether/Petrolether)

IR (KBr): 3287/3269 cm⁻¹ (NH), 1714/1655 cm⁻¹ (C=O)

¹H-NMR (DMSO-*d*₆): δ (ppm):

2,59 (d, *J*=6,6 Hz, 3H, NCH₃); 4,24 (s, 2H, NCH₂); 4,30 (d, *J*=5,6 Hz, 2H, NHCH₂); 7,20-7,37 (m, 10H, arom.); 7,70 (q, *J*=6,6 Hz, 1H, ONH); 8,52 (t, *J*=5,6 Hz, 1H, NH)

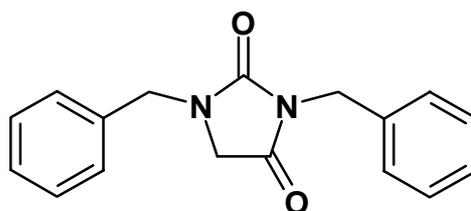
¹³C-NMR (DMSO-*d*₆): δ (ppm):

39,2 (1C, NCH₃); 42,0 (1C, NHCH₂); 52,8 (1C, NCH₂); 126,3-128,1 (10C, tert., arom.); 128,6 (1C, quart., arom.); 139,1 (1C, quart., arom.); 155,4 (1C, OC=O); 167,9 (NHC=O)

C₁₇H₁₉N₃O₃ [313,36]

Ber. [%]: C 65,18 H 6,07 N 13,42

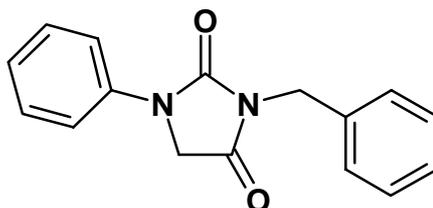
Gef. [%]: C 64,87 H 6,15 N 13,17

1,3-Dibenzylimidazolidin-2,4-dion **13a**

Aus 0,66 g (3 mmol) 5-Benzyl-2-methyl-1,2,5-oxadiazinan-3,6-dion **4a** nach **AAV 5**

Ausbeute: 68 % (0,57 g), farblose Kristalle
 Schmp.: 71,0°C (Diethylether/Petrolether)
 IR (KBr): 1770/1709 cm⁻¹, asymmetrisch (C=O)
¹H-NMR (DMSO-*d*₆): δ (ppm):
 3,96 (s, 2H, N¹CH₂); 4,52 (s, 2H, N³CH₂); 4,59 (s, 2H, COCH₂); 7,28-7,38 (m, 10H, arom.)
¹³C-NMR (DMSO-*d*₆): δ (ppm):
 40,1 (1C, N¹CH₂); 45,8 (1C, N³CH₂); 49,4 (1C, COCH₂);
 127,3-128,6 (10C, tert., arom.); 136,3 (1C, quart., arom.);
 136,5 (1C, quart., arom.); 156,3 (1C, C=O); 170,0 (C=O)
 C₁₇H₁₆N₂O₂ [280,33]
 Ber. [%]: C 72,86 H 5,71 N 10,0
 Gef. [%]: C 72,63 H 5,73 N 10,01

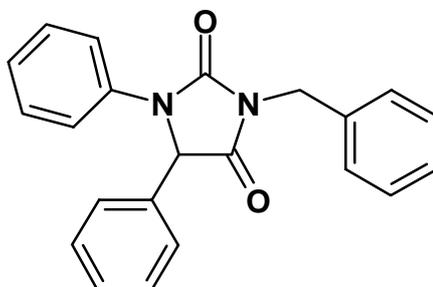
3-Benzyl-1-phenylimidazolidin-2,4-dion 13b



Aus 0,62 g (3 mmol) 2-Methyl-5-phenyl-1,2,5-oxadiazinan-3,6-dion **4b** nach **AAV 5**
 Ausbeute: 65 % (0,52 g), farblose Kristalle
 Schmp.: 199,3°C (Diethylether/Petrolether)
 IR (KBr): 1760/1702 cm⁻¹, asymmetrisch (C=O)
¹H-NMR (DMSO-*d*₆): δ (ppm):
 4,58 (s, 2H, NCH₂); 4,65 (s, 2H, COCH₂); 7,13-7,65 (m, 10H, arom.)
¹³C-NMR (DMSO-*d*₆): δ (ppm):
 41,4 (1C, NCH₂); 49,8 (1C, COCH₂); 118,1-128,9 (10C, tert., arom.); 136,2 (1C, quart., arom.); 137,9 (1C, quart., arom.); 153,9 (1C, C=O); 168,9 (C=O)
 C₁₆H₁₄N₂O₂ [266,30]
 Ber. [%]: C 72,18 H 5,26 N 10,53

Gef. [%]: C 71,59 H 5,32 N 10,48

3-Benzyl-1,5-diphenylimidazolidin-2,4-dion 13c



Aus 0,85 g (3 mmol) 4,5-Diphenyl-2-methyl-1,2,5-oxadiazinan-3,6-dion **4f**
nach **AAV 5**

Ausbeute: 72 % (0,74 g), farblose Kristalle

Schmp.: 187,9°C (Diethylether/Petrolether)

IR (KBr): 1765/1704 cm⁻¹, asymmetrisch (C=O)

¹H-NMR (DMSO-*d*₆): δ (ppm):

4,71 (dd, *J*=17,5/-15,3 Hz, AB-System, 2H, NCH₂); 6,13 (s, 1H, PhCH); 7,06-7,54 (m, 10H, arom.)

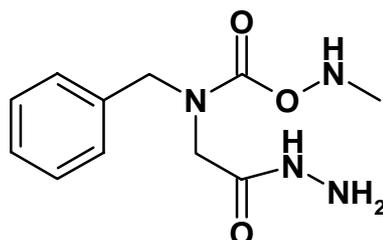
¹³C-NMR (DMSO-*d*₆): δ (ppm):

41,8 (1C, NCH₂); 63,2 (1C, PhCH); 120,9-128,9 (10C, tert., arom.); 133,6 (1C, quart., arom.); 136,2 (1C, quart., arom.); 154,1 (1C, C=O); 170,1 (C=O)

C₂₂H₁₈N₂O₂ [342,40]

Ber. [%]: C 77,19 H 5,26 N 8,19

Gef. [%]: C 76,58 H 5,45 N 8,15

N^α-Benzyl-*N*^α-methylaminooxycarbonyl-glycinohydrazid **14**

Aus 0,66 g (3 mmol) 5-Benzyl-2-methyl-1,2,5-oxadiazinan-3,6-dion **4a** nach **AAV 5**

Ausbeute: 62 % (0,47 g), farblose Kristalle

Schmp.: 93,8°C (Diethylether/Petrolether)

IR (KBr): 3305/3251/3210 cm⁻¹ (NH), 1685/1632 cm⁻¹ (C=O)

¹H-NMR (DMSO-*d*₆): δ (ppm):

2,61 (d, *J*=6,3 Hz, 3H, NCH₃); 3,73 (s, 2H, PhCH₂); 4,22 (s, 2H, NH₂); 4,44 (s, 2H, NCH₂); 7,23-7,35 (m, 5H, arom.); 7,66 (s, 1H, ONH); 9,07 (s, 1H, NH)

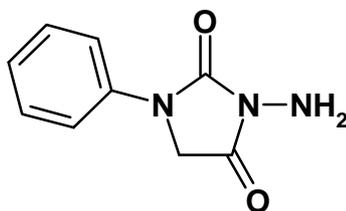
¹³C-NMR (DMSO-*d*₆): δ (ppm):

39,7 (1C, NCH₃); 50,4 (1C, PhCH₂); 52,9 (1C, NCH₂); 127,7-129,0 (5C, tert., arom.); 137,7 (1C, quart., arom.); 150,2 (1C, OC=O); 167,7 (NHC=O)

C₁₁H₁₆N₄O₃ [252,28]

Ber. [%]: C 52,37 H 6,39 N 22,21

Gef. [%]: C 52,36 H 6,46 N 21,85

3-Amino-1-phenylimidazolidin-2,4-dion **15a**

Aus 0,62 g (3 mmol) 2-Methyl-5-phenyl-1,2,5-oxadiazinan-3,6-dion **4b** nach **AAV 5**

Ausbeute: 54 % (0,31 g), farblose Kristalle

Schmp.: 214,6°C (Diethylether/Petrolether)

IR (KBr): 3339/3254/3195 cm^{-1} (NH); 1765/1725/1706 cm^{-1} , asymmetrisch (C=O)

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): δ (ppm):

4,45 (s, 2H, NCH_2); 4,90 (s, 2H, NH_2); 7,11-7,64 (m, 5H, arom.)

$^{13}\text{C-NMR}$ (DMSO- d_6): δ (ppm):

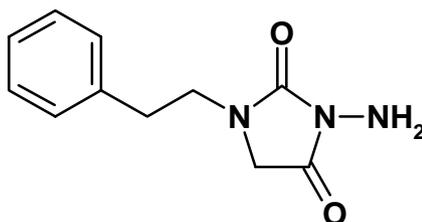
48,1 (1C, NCH_2); 117,9-128,9 (5C, tert., arom.); 138,1 (1C, quart., arom.); 154,1 (1C, C=O); 167,3 (C=O)

$\text{C}_9\text{H}_9\text{N}_3\text{O}_2$ [191,19]

Ber. [%]: C 56,55 H 4,71 N 22,0

Gef. [%]: C 56,04 H 4,58 N 21,75

3-Amino-1-(2-phenylethyl)-imidazolidin-2,4-dion **15b**



Aus 0,70 g (3 mmol) 2-Methyl-5-(2-phenylethyl)-1,2,5-oxadiazinan-3,6-dion **4j** nach **AAV 5**

Ausbeute: 41 % (0,27 g), farblose Kristalle

Schmp.: 154,2°C (Diethylether/Petrolether)

IR (KBr): 3342/3284/3220 cm^{-1} (NH); 1768/1708 cm^{-1} , asymmetrisch (C=O)

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): δ (ppm):

2,81 (t, $J=7,1$ Hz, 2H, PhCH_2CH_2); 3,52 (t, $J=7,1$ Hz, 2H, PhCH_2CH_2); 3,86 (s, 2H, NCH_2); 4,72 (s, 2H, NH_2); 7,21-7,30 (m, 5H, arom.)

$^{13}\text{C-NMR}$ (DMSO- d_6): δ (ppm):

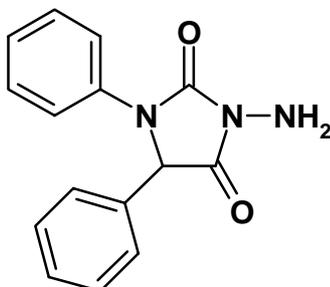
33,1 (1C, PhCH_2CH_2); 43,7 (1C, PhCH_2CH_2); 48,0 (1C, NCH_2); 126,2-128,5 (5C, tert., arom.); 138,6 (1C, quart., arom.); 156,1 (1C, C=O); 168,5 (C=O)

$\text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{N}_3\text{O}_2$ [219,25]

Ber. [%]: C 60,27 H 5,94 N 19,18

Gef. [%]: C 59,38 H 6,12 N 18,68

3-Amino-1,5-diphenylimidazolidin-2,4-dion 15c



Aus 0,85 g (3 mmol) 4,5-Diphenyl-2-methyl-1,2,5-oxadiazinan-3,6-dion **4f** nach **AAV 5**

Ausbeute: 44 % (0,27 g), farblose Kristalle

Schmp.: 200,5°C (Diethylether/Petrolether)

IR (KBr): 3304/3174 cm⁻¹ (NH); 1783/1720 cm⁻¹, asymmetrisch (C=O)

¹H-NMR (DMSO-*d*₆): δ (ppm):

5,01 (s, 2H, NH₂); 5,99 (s, 1H, NCH); 7,05-7,53 (m, 10H, arom.)

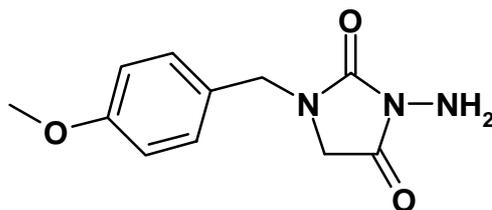
¹³C-NMR (DMSO-*d*₆): δ (ppm):

61,6 (1C, NCH); 120,6-128,7 (10C, tert., arom.); 133,7 (1C, quart., arom.); 136,4 (1C, quart., arom.); 154,3 (1C, C=O); 168,7 (C=O)

C₁₅H₁₃N₃O₂ [267,29]

Ber. [%]: C 67,42 H 4,87 N 15,73

Gef. [%]: C 66,44 H 5,0 N 15,42

3-Amino-1-(4-methoxybenzyl)-imidazolidin-2,4-dion 15d

Aus 0,75 g (3 mmol) 5-(4-Methoxyphenyl)-2-methyl-1,2,5-oxadiazinan-3,6-dion **4i** nach **AAV 5**

Ausbeute: 38 % (0,27 g), farblose Kristalle

Schmp.: 103,7°C (Diethylether/Petrolether)

IR (KBr): 3351/3285 cm⁻¹ (NH); 1773/1710 cm⁻¹, asymmetrisch (C=O)

¹H-NMR (DMSO-*d*₆): δ (ppm):

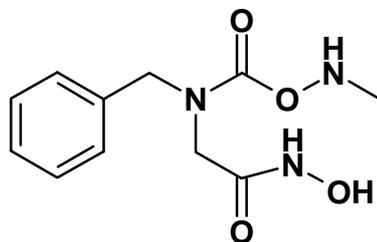
3,74 (s, 3H, OCH₃); 3,78 (s, 2H, PhCH₂); 4,40 (s, 2H, NCH₂);
4,77 (s, 2H, NH₂); 6,91 (d, *J*=8,7 Hz, 2H, arom.); 7,20 (d,
J=8,7 Hz, 2H, arom.)

¹³C-NMR (DMSO-*d*₆): δ (ppm):

45,4 (1C, PhCH₂); 47,6 (1C, NCH₂); 55,0 (1C, OCH₃); 114,0
(2C, tert., arom.); 128,1 (1C, quart., arom.); 129,1 (1C,
tert., arom.); 156,2 (1C, C=O); 158,6 (1C, quart., OCH₃);
168,5 (C=O)

C₁₁H₁₃N₃O₃ [235,24]

Die Substanz konnte nicht analysenrein gewonnen werden.

N^α-Benzyl-*N*^α-methylaminooxycarbonyl-glycinohydroxamsäure 16a

Aus 0,66 g (3 mmol) 5-Benzyl-2-methyl-1,2,5-oxadiazinan-3,6-dion **4a** nach **AAV 5**

Ausbeute: 69 % (0,52 g), farblose Kristalle

Schmp.: 92,0°C (Diethylether/Petrolether)

IR (KBr): 3256/3212 cm^{-1} (NH/OH, überlagert), 1707/1667 cm^{-1} (C=O)

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): δ (ppm):

2,61 (d, $J=6,3$ Hz, 3H, NCH_3); 3,65 (s, 2H, PhCH_2); 4,44 (s, 2H, NCH_2); 7,23-7,69 (m, 5H, arom.); 7,68 (q, $J=6,3$ Hz, 1H, CH_3NH); 8,90 (s, 1H, NH); 10,13 (s, 1H, OH)

$^{13}\text{C-NMR}$ (DMSO- d_6): δ (ppm):

39,3 (1C, NCH_3); 50,2 (1C, PhCH_2); 52,0 (1C, NCH_2); 127,2-128,4 (5C, tert., arom.); 137,5 (1C, quart., arom.); 151,6 (1C, OC=O); 164,9 (NHC=O)

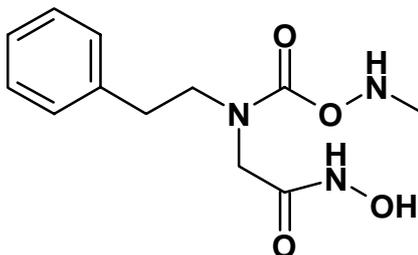
$\text{C}_{11}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{O}_4$ [253,26]

Ber. [%]: C 52,17 H 5,93 N 16,60

Gef. [%]: C 52,08 H 6,0 N 16,34

N^α -Methylaminooxycarbonyl- N^α -(1-phenylethyl)-glycinohydroxamsäure

16b



Aus 0,70 g (3 mmol) 2-Methyl-5-(2-phenylethyl)-1,2,5-oxadiazinan-3,6-dion **4j** nach **AAV 5**

Ausbeute: 85 % (0,68 g), farblose Kristalle

Schmp.: 120,0°C (Diethylether/Petrolether)

IR (KBr): 3285/3222 cm^{-1} (NH/OH, überlagert), 1711/1674 cm^{-1} (C=O)

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): δ (ppm):

2,55 (d, $J=6,3$ Hz, 3H, NCH_3); 2,79 (t, $J=7,6$ Hz, 2H, PhCH_2CH_2); 3,41 (t, $J=7,6$ Hz, 2H, PhCH_2CH_2); 3,71 (s, 2H, NCH_2); 7,20-7,31 (m, 5H, arom.); 7,57 (q, $J=6,3$ Hz, 1H, CH_3NH); 8,87 (s, 1H, NH); 10,54 (s, 1H, OH)

$^{13}\text{C-NMR}$ (DMSO- d_6): δ (ppm):

33,8 (1C, PhCH_2CH_2); 39,2 (1C, NCH_3); 47,8 (1C, PhCH_2CH_2); 50,1 (1C, NCH_2); 126,1-128,6 (5C, tert.,

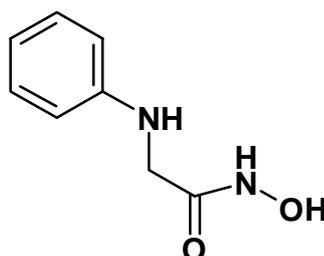
aromat.); 138,8 (1C, quart., aromat.); 155,0 (1C, OC=O);
165,1 (NHC=O)

$C_{12}H_{17}N_3O_4$ [267,29]

Ber. [%]: C 53,93 H 6,37 N 15,73

Gef. [%]: C 53,74 H 6,43 N 15,30

N^α -Phenyl-glycinohydroxamsäure **18**



Aus 0,62 g (3 mmol) 2-Methyl-5-phenyl-1,2,5-oxadiazinan-3,6-dion **4b** nach **AAV 5**

Ausbeute: 52 % (0,26 g), farblose Kristalle

Schmp.: 112,8°C (Diethylether/Petrolether)

IR (KBr): 3435 cm^{-1} (NH); 3194 cm^{-1} (OH), 1647 cm^{-1} (C=O)

1H -NMR (DMSO- d_6): δ (ppm):

3,57 (d, $J=6,1$ Hz, 2H, NCH_2); 5,83 (t, $J=6,1$ Hz, 1H, PhNH);
6,54-7,09 (m, 5H, aromat.); 8,82 (s, 1H, NH); 10,58 (s, 1H, OH)

^{13}C -NMR (DMSO- d_6): δ (ppm):

44,3 (1C, NCH_2); 112,2-128,7 (5C, tert., aromat.); 148,2 (1C, quart., aromat.); 166,9 (C=O)

$C_8H_{10}N_2O_2$ [166,18]

Ber. [%]: C 57,83 H 6,02 N 16,87

Gef. [%]: C 57,52 H 6,13 N 16,45

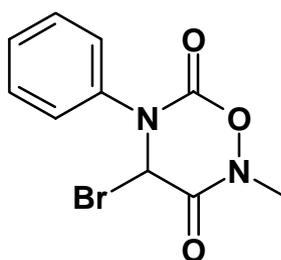
12.5 Versuche zu Abschnitt 5

12.5.1 Bromierung der 1,2,5-Oxadiazinan-3,6-dione

Allgemeine Arbeitsvorschrift AAV 6

Eine Lösung von 5 mmol der nach **AAV 3** gewonnenen 1,2,5-Oxadiazinan-3,6-dione **4** in 40 ml wasserfreiem Chloroform wird unter Rühren mit 0,89 g (5 mmol) *N*-Bromsuccinimid und 0,25 g (30 Mol %) α,α' -Azoisobutyronitril versetzt und anschließend rückfließend erhitzt. Nach einer halben Stunde ist die Reaktion beendet, zu erkennen an der Entfärbung des initial rot gefärbten Ansatzes. Nach unvollständiger Entfernung des Lösungsmittels im Vakuum wird der gelbe Rückstand auf eine Chromatographiesäule gegeben (Säulendurchmesser: 1cm, Füllhöhe: 10 cm Kieselgel). Die Zielverbindungen **24** werden mit Dichlormethan/Diethylether 9+1 vom Kieselgel gespült. Das entsprechende Eluat wird im Vakuum eingengt. Die bromierten Heterocyclen kristallisieren aus Diethylether/Petrolether-Gemischen in der Kälte.

4-Brom-2-methyl-5-phenyl-1,2,5-oxadiazinan-3,6-dion **24a**



Aus 1,03 g (5 mmol) 2-Methyl-5-phenyl-1,2,5-oxadiazinan-3,6-dion **4b** nach **AAV 6**

Ausbeute: 66 % (0,94 g), schwach gelbe Kristalle

Schmp.: 106,3°C (Diethylether/Petrolether)

IR (KBr): 1772/1687 cm⁻¹ (C=O)

¹H-NMR (DMSO-*d*₆): δ (ppm):

3,37 (s, 3H, NCH₃); 5,30 (s, 1H, BrCH); 7,36-7,48 (m, 5H, arom.)

¹³C-NMR (DMSO-*d*₆): δ (ppm):

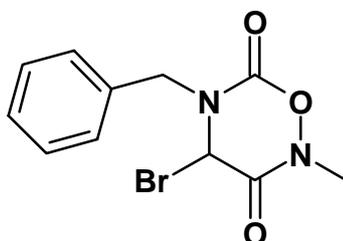
34,2 (1C, NCH₃); 79,7 (1C, BrC); 125,8-129,0 (5C, tert., arom.); 138,5 (1C, quart., arom.); 150,8 (C=O); 162,6 (C=O)

C₁₀H₉BrN₂O₃ [285,10]

Ber. [%]: C 42,11 H 3,16 N 9,82

Gef. [%]: C 42,17 H 3,22 N 9,80

5-Benzyl-4-brom-2-methyl-1,2,5-oxadiazinan-3,6-dion 24b



Aus 1,10 g (5 mmol) 5-Benzyl-2-methyl-1,2,5-oxadiazinan-3,6-dion **4a** nach **AAV 6**

Ausbeute: 79 % (1,18 g), farblose Kristalle

Schmp.: 83,5°C (Diethylether/Petrolether)

IR (KBr): 1751/1696 cm⁻¹ (C=O)

¹H-NMR (CDCl₃): δ (ppm):

3,44 (s, 3H, NCH₃); 4,56 (dd, *J*=380,0/-14,8 Hz, 2H, AB-System, PhCH₂); 5,58 (s, 1H, BrCH); 7,31-7,41 (m, 5H, arom.)

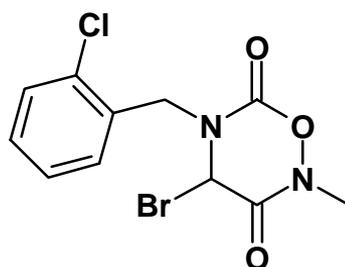
¹³C-NMR (CDCl₃): δ (ppm):

35,2 (1C, NCH₃); 50,5 (1C, PhCH₂); 56,7 (1C, BrC); 129,2-129,4 (5C, tert., arom.); 132,1 (1C, quart., arom.); 151,8 (C=O); 159,4 (C=O)

C₁₁H₁₁BrN₂O₃ [299,13]

Ber. [%]: C 44,17 H 3,71 N 9,37

Gef. [%]: C 44,41 H 3,88 N 9,78

4-Brom-5-(2-chlorbenzyl)-2-methyl-1,2,5-oxadiazinan-3,6-dion 24c

Aus 1,27 g (5 mmol) 5-(2-Chlorbenzyl)-2-methyl-1,2,5-oxadiazinan-3,6-dion nach **AAV 6**

Ausbeute: 74 % (1,23 g), farblose Kristalle

Schmp.: 99,1°C (Diethylether/Petrolether)

IR (KBr): 1772/1698 cm⁻¹ (C=O)

¹H-NMR (DMSO-*d*₆): δ (ppm):

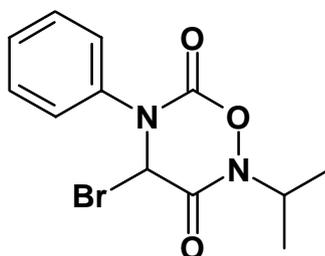
3,31 (s, 3H, NCH₃); 4,62 (dd, *J*=138,8/-15,8 Hz, 2H, AB-System, PhCH₂); 5,05 (s, 1H, BrCH); 7,35-7,50 (m, 5H, arom.)

¹³C-NMR (DMSO-*d*₆): δ (ppm):

34,1 (1C, NCH₃); 47,3 (1C, PhCH₂); 77,5 (1C, BrC); 127,2-129,9 (4C, tert., arom.); 132,4 (1C, quart., arom.); 132,9 (1C, quart., arom.); 151,6 (C=O); 162,5 (C=O)

C₁₁H₁₀BrClN₂O₃ [333,57]

Die Substanz konnte nicht analysenrein gewonnen werden.

4-Brom-2-isopropyl-5-phenyl-1,2,5-oxadiazinan-3,6-dion 24d

Aus 1,10 g (5 mmol) 2-Isopropyl-5-phenyl-1,2,5-oxadiazinan-3,6-dion **4d** nach **AAV 6**

Ausbeute: 63 % (0,99 g), farblose Kristalle

Schmp.: 99,3°C (Zers.), (Diethylether/Petrolether)

IR (KBr): 1776/1694 cm^{-1} (C=O)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ (ppm):

1,42 (d, $J=6,6$ Hz, 6H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$); 4,74 (sep, $J=6,6$ Hz, 1H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$); 6,03 (s, 1H, BrCH); 7,44-7,49 (m, 5H, arom.)

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): δ (ppm):

18,5 (2C, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$); 50,3 (1C, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$); 60,0 (1C, BrC); 125,3-129,8 (5C, tert., arom.); 137,3 (1C, quart., arom.); 151,1 (C=O); 160,0 (C=O)

$\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{BrN}_2\text{O}_3$ [313,15]

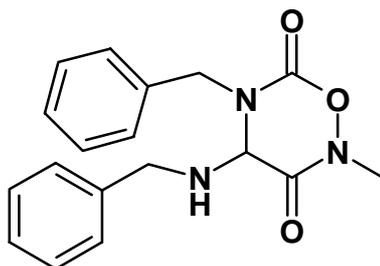
Ber. [%]: C 46,03 H 4,18 N 8,95

Gef. [%]: C 46,56 H 4,22 N 9,0

12.5.2 Darstellung der 4-Amino-1,2,5-oxadiazinan-3,6-dione

Allgemeine Arbeitsvorschrift AAV 7

3 mmol der nach **AAV 6** gewonnenen bromierten Heterocyclen **24** werden in 30 ml frisch destilliertem THF aufgenommen und unter Rühren tropfenweise mit 6 mmol des entsprechenden Amins (bei Anilinderivaten 3 mmol und zusätzlich 3 mmol Triethylamin) versetzt. Nach etwa 3 Stunden wird das ausgefallene Salz abfiltriert und das Lösungsmittel unvollständig im Vakuum entfernt. Die 4-Amino-1,2,5-oxadiazinan-3,6-dione **25** kristallisieren aus Diethylether/Petrolether nach chromatographischer Aufreinigung an Kieselgel durch kräftiges Anreiben oder in der Kälte.

5-Benzyl-4-benzylamino-2-methyl-1,2,5-oxadiazinan-3,6-dion 25a

Aus 0,9 g (3 mmol) 5-Benzyl-4-brom-2-methyl-1,2,5-oxadiazinan-3,6-dion **24b** nach **AAV 7**

Ausbeute: 56 % (0,55 g), farblose Kristalle

Schmp.: 117,5°C (Diethylether/Petrolether)

IR (KBr): 3317 cm⁻¹ (NH); 1736/1677 cm⁻¹ (C=O)

¹H-NMR (DMSO-*d*₆): δ (ppm):

3,20 (s, 3H, NCH₃); 3,66-3,80 (m, 2H, NHCH₂); 3,90-3,99 (m, 1H, NCH); 4,48 (s, 1H, NH); 4,50 (dd, *J*=169,1/-15,3 Hz, 2H, AB-System, PhCH₂); 7,20-7,36 (m, 10H, arom.)

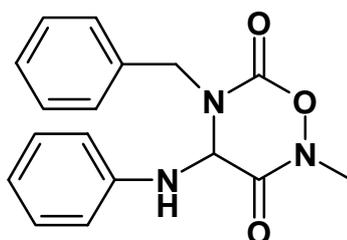
¹³C-NMR (DMSO-*d*₆): δ (ppm):

34,1 (1C, NCH₃); 47,9 (1C, NHCH₂); 50,7 (1C, PhCH₂); 69,3 (1C, NCH); 126,9-128,6 (10C, tert., arom.); 135,9 (1C, quart., arom.); 139,2 (1C, quart., arom.); 151,9 (C=O); 163,5 (C=O)

C₁₈H₁₉N₃O₃ [325,37]

Ber. [%]: C 66,46 H 5,85 N 12,92

Gef. [%]: C 65,63 H 5,83 N 12,84

5-Benzyl-2-methyl-4-phenylamino-1,2,5-oxadiazinan-3,6-dion 25b

Aus 0,9 g (3 mmol) 5-Benzyl-4-brom-2-methyl-1,2,5-oxadiazinan-3,6-dion **24b** nach **AAV 7**

Ausbeute: 91 % (0,85 g), farblose Kristalle
 Schmp.: 144,4°C (Diethylether/Petrolether)
 IR (KBr): 3339 cm⁻¹ (NH); 1739/1676 cm⁻¹ (C=O)

¹H-NMR (DMSO-*d*₆): δ (ppm):

3,28 (s, 3H, NCH₃); 4,49 (dd, *J*=165,7/-15,3 Hz, 2H, AB-System, PhCH₂); 5,38 (d, *J*=9,2 Hz, 1H, NCH); 6,86 (d, *J*=9,2 Hz, NH); 6,67-7,33 (m, 10H, arom.)

¹³C-NMR (DMSO-*d*₆): δ (ppm):

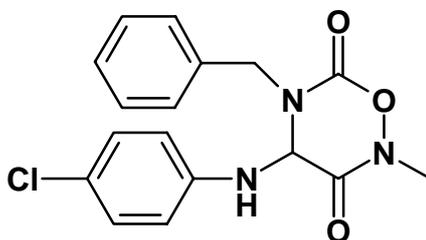
34,5 (1C, NCH₃); 48,6 (1C, PhCH₂); 66,0 (1C, NCH); 113,4-129,0 (10C, tert., arom.); 135,7 (1C, quart., arom.); 145,4 (1C, quart., arom.); 151,7 (C=O); 163,0 (C=O)

C₁₇H₁₇N₃O₃ [311,34]

Ber. [%]: C 65,58 H 5,50 N 13,50

Gef. [%]: C 65,67 H 5,53 N 13,52

5-Benzyl-4-(4-chlorphenylamino)-2-methyl-1,2,5-oxadiazinan-3,6-dion 25c



Aus 0,9 g (3 mmol) 5-Benzyl-4-brom-2-methyl-1,2,5-oxadiazinan-3,6-dion **24b** nach **AAV 7**

Ausbeute: 58 % (0,6 g), farblose Kristalle
 Schmp.: 148,1°C (Diethylether/Petrolether)
 IR (KBr): 3358 cm⁻¹ (NH); 1750/1673 cm⁻¹ (C=O)

¹H-NMR (DMSO-*d*₆): δ (ppm):

3,32 (s, 3H, NCH₃); 4,49 (dd, *J*=145,2/-15,3 Hz, 2H, AB-System, PhCH₂); 5,42 (d, *J*=9,2 Hz, 1H, NCH); 7,01 (d, *J*=9,2 Hz, NH); 6,72-7,32 (m, 9H, arom.)

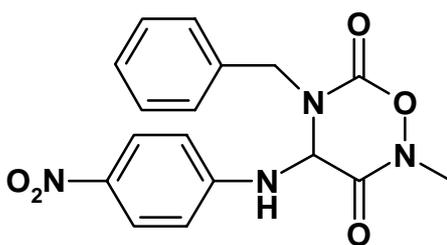
¹³C-NMR (DMSO-*d*₆): δ (ppm):

34,5 (1C, NCH₃); 48,8 (1C, PhCH₂); 66,0 (1C, NCH); 114,8-128,6 (9C, tert., arom.); 121,6 (1C, quart., arom.); 135,6

(1C, quart., arom.); 144,4 (1C, quart., arom.); 151,6 (C=O);
162,8 (C=O)

$C_{17}H_{16}ClN_3O_3$	[345,79]			
Ber. [%]:	C 59,05	H 4,66	N 12,15	Cl 10,25
Gef. [%]:	C 59,06	H 4,78	N 12,15	Cl 10,21

5-Benzyl-2-methyl-4-(4-nitrophenylamino)-1,2,5-oxadiazinan-3,6-dion **25d**



Aus 0,9 g (3 mmol) 5-Benzyl-4-brom-2-methyl-1,2,5-oxadiazinan-3,6-dion **24b** nach **AAV 7**

Ausbeute: 25 % (0,27g), gelbe Kristalle

Schmp.: 121,6°C (Diethylether/Petrolether)

IR (KBr): 3328 cm^{-1} (NH); 1763/1671 cm^{-1} (C=O)

1H -NMR (DMSO- d_6): δ (ppm):

3,34 (s, 3H, NCH₃); 4,53 (dd, $J=93,6/-15,3$ Hz, 2H, AB-System, PhCH₂); 5,74 (d, $J=8,7$ Hz, 1H, NCH); 6,81 (d, $J=8,7$ Hz, NH); 7,22-7,27 (m, 5H, arom.); 7,98-8,07 (m, 4H, arom.)

^{13}C -NMR (DMSO- d_6): δ (ppm):

34,5 (1C, NCH₃); 49,4 (1C, PhCH₂); 65,0 (1C, NCH); 112,3-128,3 (9C, tert., arom.); 127,5 (1C, quart., arom.); 135,4 (1C, quart., arom.); 137,9 (1C, quart., arom.); 151,8 (C=O); 161,9 (C=O)

$C_{17}H_{16}N_4O_5$ [356,34]

Ber. [%]: C 57,30 H 4,50 N 15,73

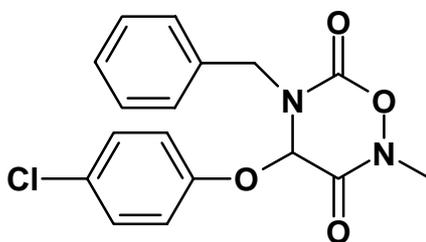
Gef. [%]: C 57,18 H 4,84 N 15,75

12.5.3 Darstellung der 4-Phenoxy-1,2,5-oxadiazinan-3,6-dione

Allgemeine Arbeitsvorschrift AAV 8

Zu einer Lösung von 5 mmol des entsprechenden Phenols in Diethylether werden langsam und unter Kühlung 0,18 g (5 mmol) Natriumhydrid (60 %ige Suspension in Paraffinöl) hinzugegeben. Nach beendeter Gasentwicklung werden 5 mmol des 4-Brom-1,2,5-oxadiazinan-3,6-dions **24** unter Kühlung zugetropft. Nach 4 Stunden Rühren bei Raumtemperatur wird das Natriumbromid abfiltriert und das Lösungsmittel im Vakuum unvollständig entfernt. Der Rückstand wird auf eine Chromatographiesäule gegeben (Durchmesser: 1 cm, Füllhöhe: 10 cm Kieselgel). Die Elution erfolgt mit Dichlormethan/Diethylether 9+1. Die das Produkt enthaltende Fraktion wird im Vakuum eingengt. Die Zielverbindungen kristallisieren aus Diethylether/Petrolether in der Kälte.

5-Benzyl-4-(4-chlorphenoxy)-2-methyl-1,2,5-oxadiazinan-3,6-dion **26a**



Aus 1,49 g (5 mmol) 5-Benzyl-4-brom-2-methyl-1,2,5-oxadiazinan-3,6-dion **24b** nach AAV 8

Ausbeute: 39 % (0,67 g), farblose Kristalle

Schmp.: 82,1°C (Diethylether/Petrolether)

IR (KBr): 1737/1694 cm⁻¹ (C=O)

¹H-NMR (DMSO-*d*₆): δ (ppm):

3,35 (s, 3H, NCH₃); 4,63 (dd, *J*=19,1/-15,3 Hz, 2H, AB-System, PhCH₂); 6,09 (s, 1H, OCH); 6,99-7,35 (m, 9H, arom.)

¹³C-NMR (DMSO-*d*₆): δ (ppm):

34,3 (1C, NCH₃); 50,8 (1C, PhCH₂); 83,3 (1C, OCH); 119,3-129,3 (9C, tert., arom.); 126,9 (1C, quart., arom.); 135,5 (1C, quart., arom.); 151,0 (C=O); 154,3 (1C, quart., arom.); 159,2 (C=O)

C₁₇H₁₅ClN₂O₄ [346,77]

Ber. [%]: C 58,88 H 4,36

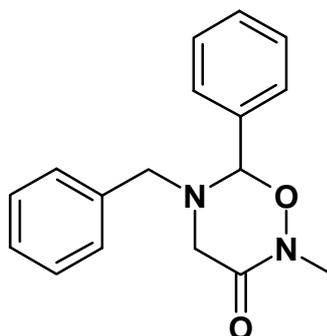
Gef. [%]: C 58,80 H 4,76

12.6 Versuche zu Abschnitt 6

12.6.1 Darstellung der 1,2,5-Oxadiazinan-3-one

Allgemeine Arbeitsvorschrift AAV 9

Zu einer Lösung von 5 mmol α -Aminocarboxyhydroxamsäure **3** in 50 ml wasserfreiem Dichlormethan werden 5 mmol der entsprechenden Carbonylverbindung zugegeben. Zusätzlich werden dem Ansatz 0,5 g wasserfreies Magnesiumsulfat zugefügt. Nach 24 Stunden Rühren bei Raumtemperatur wird abfiltriert und das Lösungsmittel im Vakuum unvollständig entfernt. Der Rückstand wird auf eine Chromatographiesäule gegeben (Durchmesser: 1 cm, Füllhöhe: 10 cm Kieselgel). Nach Elution mit Dichlormethan/Diethylether 9+1 wird die die Produkte enthaltende Fraktion im Vakuum eingeeengt. Die 1,2,5-Oxadiazinan-3-one **27** werden aus unpolaren Lösungsmitteln zur Kristallisation gebracht.

5-Benzyl-2-methyl-6-phenyl-1,2,5-oxadiazinan-3-on 27a

Aus 0,97 g (5 mmol) N^α -Benzyl- N -methyl-glycinohydroxamsäure **3a** nach **AAV 9**

Ausbeute: 41 % (0,27g), farblose Kristalle

Schmp.: 86,6°C (Diethylether/Petrolether)

IR (KBr): 1640 cm^{-1} (C=O)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ (ppm):

3,36 (s, 3H, NCH_3); 3,49 (dd, $J=73,8/-18,0$ Hz, 2H, AB-System, PhCH_2); 3,90 (dd, $J=21,4/-13,6$ Hz, 2H, AB-System, NCH_2); 5,73 (s, 1H, PhCH); 7,26-7,42 (m, 10H, arom.)

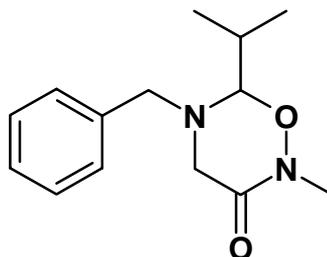
$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): δ (ppm):

34,3 (1C, NCH_3); 50,2 (1C, PhCH_2); 56,0 (1C, NCH_2); 92,8 (1C, NCO); 126,7-129,8 (10C, tert., arom.); 135,9 (1C, quart., arom.); 137,4 (1C, quart., arom.); 165,1 (C=O)

$\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_2$ [282,35]

Ber. [%]: C 72,34 H 6,38 N 9,93

Gef. [%]: C 72,07 H 6,31 N 9,97

5-Benzyl-6-isopropyl-2-methyl-1,2,5-oxadiazinan-3-on 27b

Aus 0,97 g (5 mmol) N^α -Benzyl- N -methyl-glycinohydroxamsäure **3a** nach **AAV 9**

Ausbeute: 72 % (0,89g), farblose Kristalle

Schmp.: 99,9°C (Diethylether/Petrolether)

IR (KBr): 1649 cm^{-1} (C=O)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ (ppm):

1,01 und 1,04 (2d, $J=6,6$ Hz, je 3H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$); 2,12 (m, 1H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$); 3,20 (s, 3H, NCH_3); 3,36 (dd, $J=75,8/-17,8$ Hz, 2H, AB-System, PhCH_2); 3,86 (dd, $J=54,4/-13,7$ Hz, 2H, AB-System, NCH_2); 7,21-7,35 (m, 5H, arom.)

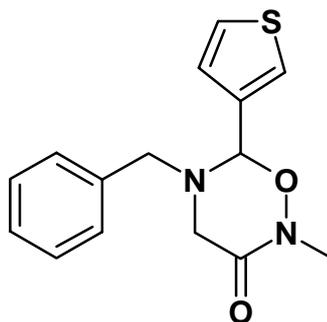
$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): δ (ppm):

18,5 (2C, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$); 28,8 (1C, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$); 33,8 (1C, NCH_3); 50,0 (1C, PhCH_2); 56,4 (1C, NCH_2); 98,8 (1C, NCO); 127,5-128,7 (5C, tert., arom.); 137,7 (1C, quart., arom.); 166,6 (C=O)

$\text{C}_{14}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_2$ [248,33]

Ber. [%]: C 67,74 H 8,07 N 11,29

Gef. [%]: C 67,70 H 8,05 N 11,35

5-Benzyl-2-methyl-6-thienyl-1,2,5-oxadiazinan-3-on 27c

Aus 0,97 g (5 mmol) *N*^α-Benzyl-*N*-methyl-glycinohydroxamsäure **3a** nach **AAV 9**

Ausbeute: 35 % (0,54g), farblose Kristalle

Schmp.: 81,5°C (Diethylether/Petrolether)

IR (KBr): 1646 cm⁻¹ (C=O)

¹H-NMR (CDCl₃): δ (ppm):

3,34 (s, 3H, NCH₃); 3,52 (dd, *J*=65,6/-18,3 Hz, 2H, AB-System, PhCH₂); 3,91 (s, 2H, NCH₂); 5,75 (s, NOCH); 7,15-8,13 (m, 8H, arom.)

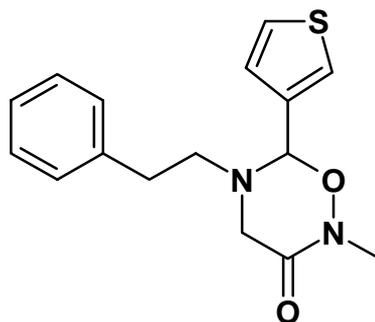
¹³C-NMR (CDCl₃): δ (ppm):

34,4 (1C, NCH₃); 50,3 (1C, PhCH₂); 55,7 (1C, NCH₂); 90,7 (1C, NCO); 123,9-128,7 (8C, tert., arom.); 137,3 (1C, quart., arom.); 137,6 (1C, quart., arom.); 164,9 (C=O)

C₁₅H₁₆N₂O₂S [288,37]

Ber. [%]: C 62,50 H 5,55 N 9,72 S 11,11

Gef. [%]: C 62,60 H 5,52 N 9,74 S 11,15

2-Methyl-5-(2-phenylethyl)-6-thienyl-1,2,5-oxadiazinan-3-on 27d

Aus 1,04 g (5 mmol) *N*-Methyl-*N*^α-(2-phenylethyl)-glycinohydroxamsäure **3g** nach **AAV 9**

Ausbeute: 30 % (0,45g), farblose Kristalle

Schmp.: 102,9°C (Diethylether/Petrolether)

IR (KBr): 1648 cm⁻¹ (C=O)

¹H-NMR (CDCl₃): δ (ppm):

2,76-2,81 (m, 2H, PhCH₂CH₂); 2,95-2,99 (m, 2H, PhCH₂CH₂);
3,17 (s, 3H, NCH₃); 3,61 (dd, *J*=54,8/-17,8 Hz, 2H, AB-System, NCH₂); 5,70 (s, NOCH); 6,97-8,13 (m, 8H, arom.)

¹³C-NMR (CDCl₃): δ (ppm):

34,7 (1C, NCH₃); 35,7 (1C, PhCH₂CH₂); 50,9 (1C, PhCH₂CH₂); 53,7 (1C, NCH₂); 91,6 (1C, NCO); 123,9-128,8 (8C, tert., arom.); 137,5 (1C, quart., arom.); 139,3 (1C, quart., arom.); 165,2 (C=O)

C₁₆H₁₈N₂O₂S [302,40]

Ber. [%]: C 63,58 H 5,96 N 9,27 S 10,60

Gef. [%]: C 63,72 H 5,93 N 9,33 S 10,61

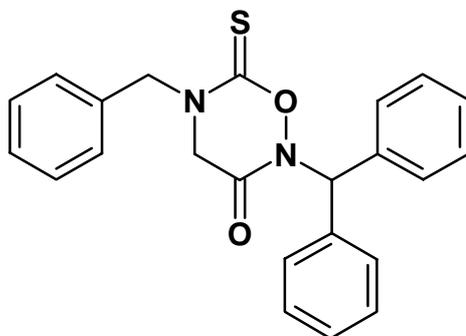
12.7 Versuche zu Abschnitt 7

12.7.1 Darstellung der 6-Thioxo-1,2,5-oxadiazian-3-one

Allgemeine Arbeitsvorschrift AAV 10

Zu einer Suspension von 5 mmol α -Aminocarbohydroxamsäure **3** in 20 ml wasserfreiem Dichlormethan wird unter Rühren portionsweise 10 mmol 1,1'-Thiocarbonyldiimidazol gegeben. Nach einer halben Stunde wird der Ansatz eingengt. Der verbleibende ölige Rückstand wird auf eine Chromatographiesäule gegeben (Säulendurchmesser 1cm, Füllhöhe 10 cm Kieselgel). Die Produkte **29** lassen sich mit Dichlormethan/Diethylether 9+1 eluieren. Die entsprechende Fraktion wird im Vakuum eingengt. Die Heterocyclen **29** kristallisieren aus Diethylether/Petrolether-Gemischen in der Kälte.

5-Benzyl-2-diphenylmethyl-6-thioxo-1,2,5-oxadiazinan-3-on **29a**



Aus 1,73 g (5 mmol) N^α -Benzyl- N -diphenylmethyl-glycinohydroxamsäure **3c** nach **AAV 10**

Ausbeute: 76 % (1,47 g), farblose Kristalle

Schmp.: 222,0°C (Diethylether/Petrolether)

IR (KBr): 1693 cm^{-1} (C=O)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ (ppm):

3,89 (s, 2H, PhCH_2); 5,01 (s, 2H, NCH_2); 6,89 (s, 1H, Ph_2CH);
7,23-7,41 (m, 15H, arom.)

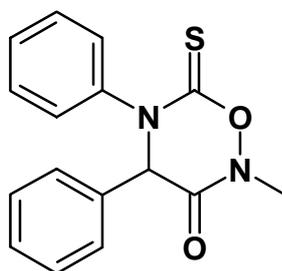
$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): δ (ppm):

49,8 (1C, PhCH_2); 57,2 (1C, NCH_2); 63,4 (1C, Ph_2CH); 128,1-
129,2 (15C, tert., arom.); 133,4 (1C, quart., arom.); 136,8
(1C, quart., arom.); 164,0 (C=O); 185,6 (C=S)

$\text{C}_{23}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$ [388,49]

Ber. [%]: C 71,13 H 5,16 N 7,22 S 8,25

Gef. [%]: C 71,09 H 5,23 N 7,21 S 8,07

4,5-Diphenyl-2-methyl-6-thioxo-1,2,5-oxadiazinan-3-on 29b

Aus 1,28 g (5 mmol) *N*-Methyl-*N*^α-phenyl-phenylglycinohydroxamsäure **3e** nach **AAV 10**

Ausbeute: 83 % (1,24 g), gelbe Kristalle

Schmp.: 118,7°C (Diethylether/Petrolether)

IR (KBr): 1679 cm⁻¹ (C=O)

¹H-NMR (CDCl₃): δ (ppm):

3,52 (s, 3H, NCH₃); 5,30 (s, 1H, NCH); 7,18-7,49 (m, 10H, arom.)

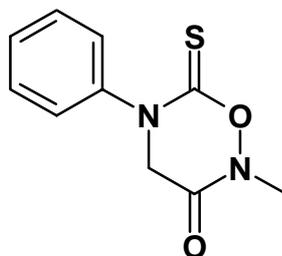
¹³C-NMR (CDCl₃): δ (ppm):

35,1 (1C, NCH₃); 68,7 (1C, NCH); 126,2-129,7 (10C, tert., arom.); 133,2 (1C, quart., arom.); 142,1 (1C, quart., arom.); 164,8 (C=O); 184,6 (C=S)

C₁₆H₁₄N₂O₂S [298,37]

Ber. [%]: C 64,41 H 4,73 N 9,30 S 10,75

Gef. [%]: C 64,35 H 4,77 N 9,33 S 10,53

2-Methyl-5-phenyl-6-thioxo-1,2,5-oxadiazinan-3-on 29c

Aus 0,90 g (5 mmol) *N*-Methyl-*N*^α-phenyl-glycinohydroxamsäure **3b** nach **AAV 10**

Ausbeute: 61 % (0,68 g), gelbe Kristalle

Schmp.: 92,1°C (Diethylether/Petrolether)

IR (KBr): 1704 cm⁻¹ (C=O)

¹H-NMR (CDCl₃): δ (ppm):

3,51 (s, 3H, NCH₃); 4,33 (s, 2H, NCH₂); 7,25-7,58 (m, 5H, arom.)

¹³C-NMR (CDCl₃): δ (ppm):

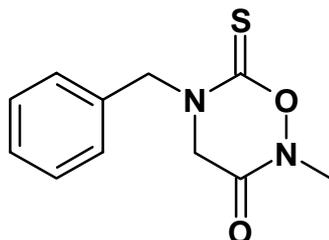
24,3 (1C, NCH₃); 47,0 (1C, NCH₂); 121,7-127,0 (5C, tert., arom.); 133,4 (1C, quart., arom.); 167,3 (C=O); 186,4 (C=S)

C₁₀H₁₀N₂O₂S [222,27]

Ber. [%]: C 54,05 H 4,51 N 12,61 S 14,14

Gef. [%]: C 53,88 H 4,58 N 12,38 S 14,43

5-Benzyl-2-methyl-6-thioxo-1,2,5-oxadiazinan-3-on 29d



Aus 0,95 g (5 mmol) *N*^α-Benzyl-*N*-methyl-glycinohydroxamsäure **3a** nach **AAV 10**

Ausbeute: 83 % (0,98 g), farblose Kristalle

Schmp.: 111,6°C (Diethylether/Petrolether)

IR (KBr): 1709 cm⁻¹ (C=O)

¹H-NMR (CDCl₃): δ (ppm):

3,44 (s, 3H, NCH₃); 3,84 (s, 2H, PhCH₂); 5,06 (s, 2H, NCH₂); 7,37-7,38 (m, 5H, arom.)

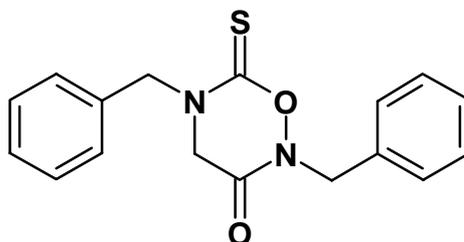
¹³C-NMR (CDCl₃): δ (ppm):

34,7 (1C, NCH₃); 49,1 (1C, PhCH₂); 57,5 (1C, NCH₂); 128,3-129,3 (5C, tert., arom.); 133,3 (1C, quart., arom.); 164,4 (C=O); 184,9 (C=S)

C₁₁H₁₂N₂O₂S [236,29]

Ber. [%]:	C 55,93	H 5,09	N 11,86	S 13,56
Gef. [%]:	C 55,92	H 5,13	N 12,12	S 13,45

2,5-Dibenzyl-6-thioxo-1,2,5-oxadiazinan-3-on **29e**



Aus 1,35 g (5 mmol) *N,N*^α-Dibenzyl-glycinohydroxamsäure **3h** nach **AAV 10**

Ausbeute: 88 % (1,37 g), farblose Kristalle

Schmp.: 121,0°C (Diethylether/Petrolether)

IR (KBr): 1663 cm⁻¹ (C=O)

¹H-NMR (CDCl₃): δ (ppm):

3,83 (s, 2H, PhCH₂); 4,97 (s, 2H, N²CH₂); 5,01 (s, 2H, N⁵CH₂); 7,28-7,44 (m, 10H, arom.)

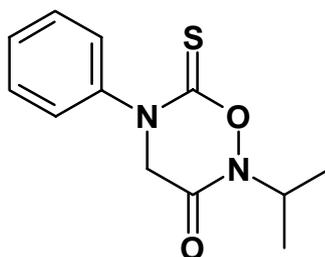
¹³C-NMR (CDCl₃): δ (ppm):

49,4 (1C, PhCH₂); 51,4 (1C, N²CH₂); 57,4 (1C, N⁵CH₂); 128,2-129,2 (10C, tert., arom.); 133,3 (1C, quart., arom.); 134,0 (1C, quart., arom.); 163,4 (C=O); 185,2 (C=S)

C₁₇H₁₆N₂O₂S [312,39]

Ber. [%]:	C 65,39	H 5,13	N 8,97	S 10,26
-----------	---------	--------	--------	---------

Gef. [%]:	C 65,39	H 5,22	N 9,10	S 10,49
-----------	---------	--------	--------	---------

2-Isopropyl-5-phenyl-6-thioxo-1,2,5-oxadiazinan-3-on 29f

Aus 1,04 g (5 mmol) *N*-Isopropyl-*N*^α-phenyl-glycinohydroxamsäure **3d** nach **AAV 10**

Ausbeute: 60 % (0,75 g), gelbe Kristalle

Schmp.: 87,9°C (Zers.), (Diethylether/Petrolether)

IR (KBr): 1683 cm⁻¹ (C=O)

¹H-NMR (CDCl₃): δ (ppm):

1,43 (d, *J*=7,1 Hz, 6H, CH(CH₃)₂); 4,31 (s, 2H, NCH₂); 4,78 (sep, *J*=7,1 Hz, 1H, CH(CH₃)₂); 7,30-7,52 (m, 5H, arom.)

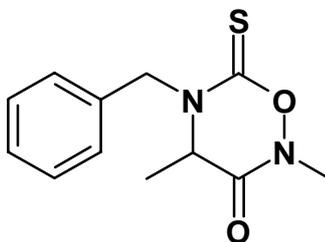
¹³C-NMR (CDCl₃): δ (ppm):

19,2 (2C, CH(CH₃)₂); 54,2 (1C, NCH₂); 80,1 (1C, CH(CH₃)₂); 122,2-129,9 (5C, tert., arom.); 142,1 (1C, quart., arom.); 163,9 (C=O); 186,6 (C=S)

C₁₂H₁₄N₂O₂S [250,32]

Ber. [%]: C 57,60 H 5,60 N 11,20 S 12,80

Gef. [%]: C 57,62 H 5,83 N 11,16 S 12,74

5-Benzyl-2,4-dimethyl-6-thioxo-1,2,5-oxadiazinan-3-on 29g

Aus 1,04 g (5 mmol) *N*^α-Benzyl-*N*-methyl-propiohydroxamsäure **3f** nach **AAV 10**

Ausbeute: 75 % (0,94 g), farblose Kristalle

Schmp.: 66,6°C (Diethylether/Petrolether)

IR (KBr): 1698 cm⁻¹ (C=O)

¹H-NMR (CDCl₃): δ (ppm):

1,34 (d, *J*=7,1 Hz, 3H, CHCH₃); 3,45 (s, 3H, NCH₃); 3,97 (q, *J*=7,1 Hz, 1H, CHCH₃); 5,04 (dd, *J*=305,2/-14,8 Hz, 2H, AB-System, PhCH₂); 7,34-7,37 (m, 5H, arom.)

¹³C-NMR (CDCl₃): δ (ppm):

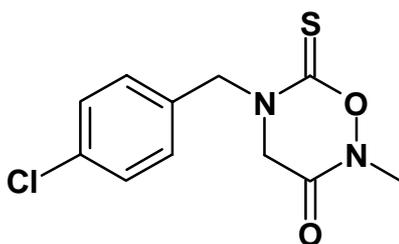
14,8 (1C, CHCH₃); 34,9 (1C, NCH₃); 55,8 (1C, PhCH₂); 56,1 (1C, CHCH₃); 128,3-129,2 (5C, tert., arom.); 133,8 (1C, quart., arom.); 167,0 (C=O); 184,9 (C=S)

C₁₂H₁₄N₂O₂S [250,32]

Ber. [%]: C 57,60 H 5,60 N 11,20 S 12,80

Gef. [%]: C 57,61 H 5,83 N 11,16 S 12,62

5-(4-Chlorbenzyl)-2-methyl-6-thioxo-1,2,5-oxadiazinan-3-on **29h**



Aus 1,14 g (5 mmol) *N*^α-(4-Chlorbenzyl)-*N*-methyl-glycinohydroxamsäure **31** nach **AAV 10**

Ausbeute: 86 % (1,16 g), farblose Kristalle

Schmp.: 116,7°C (Diethylether/Petrolether)

IR (KBr): 1685 cm⁻¹ (C=O)

¹H-NMR (DMSO-*d*₆): δ (ppm):

3,31 (s, 3H, NCH₃); 4,20 (s, 2H, PhCH₂); 5,01 (s, 2H, NCH₂); 7,42-7,47 (m, 4H, arom.)

¹³C-NMR (DMSO-*d*₆): δ (ppm):

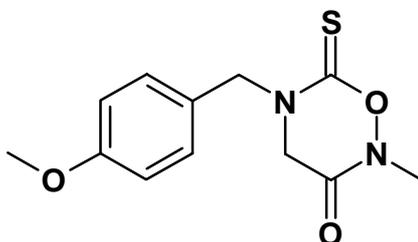
34,4 (1C, NCH₃); 49,4 (1C, PhCH₂); 55,4 (1C, NCH₂); 128,6-129,8 (4C, tert., arom.); 132,7 (1C, quart., arom.); 133,2 (1C, quart., arom.); 165,6 (C=O); 183,9 (C=S)

C₁₁H₁₁ClN₂O₂S [270,74]

Ber. [%]: C 48,80 H 4,07 N 10,35 S 11,83 Cl 13,12

Gef. [%]: C 48,61 H 4,21 N 10,31 S 11,88 Cl 13,45

5-(4-Methoxybenzyl)-2-methyl-6-thioxo-1,2,5-oxadiazinan-3-on 29i



Aus 1,12 g (5 mmol) N^α -(4-Methoxybenzyl)- N -methyl-glycinohydroxamsäure **3m** nach **AAV 10**

Ausbeute: 84 % (1,16 g), farblose Kristalle

Schmp.: 114,3°C (Diethylether/Petrolether)

IR (KBr): 1686 cm^{-1} (C=O)

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): δ (ppm):

3,34 (s, 3H, NCH_3); 3,75 (s, 3H, OCH_3); 4,12 (s, 2H, PhCH_2);
4,95 (s, 2H, NCH_2); 6,94 (d, $J=8,7$ Hz, 2H, arom.); 7,36 (d,
 $J=8,7$ Hz, 2H, arom.)

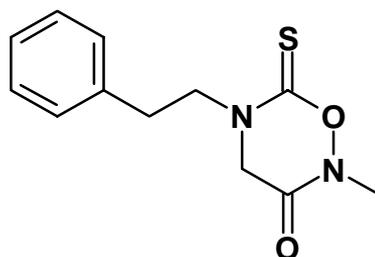
$^{13}\text{C-NMR}$ (DMSO- d_6): δ (ppm):

25,3 (1C, NCH_3); 49,3 (1C, PhCH_2); 50,9 (1C, NCH_2); 55,0
(1C, OCH_3); 113,3-130,3 (4C, tert., arom.); 124,1 (1C,
quart., arom.); 133,6 (1C, quart., arom.); 158,7 (C=O);
168,9 (C=S)

$\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$ [266,32]

Ber. [%]: C 54,14 H 5,26 N 10,53 S 12,03

Gef. [%]: C 53,96 H 5,38 N 10,54 S 12,24

2-Methyl-5-(2-phenylethyl)-6-thioxo-1,2,5-oxadiazinan-3-on **29j**

Aus 1,04 g (5 mmol) *N*-Methyl-*N*^α-(2-phenylethyl)-glycinohydroxamsäure **3g** nach **AAV 10**

Ausbeute: 81 % (1,01 g), farblose Kristalle

Schmp.: 130,5°C (Zers.), (Diethylether/Petrolether)

IR (KBr): 1698 cm⁻¹ (C=O)

¹H-NMR (DMSO-*d*₆): δ (ppm):

2,96 (t, *J*=8,1 Hz, 2H, PhCH₂CH₂); 3,25 (s, 3H, NCH₃); 3,93 (t, *J*=8,1 Hz, 2H, PhCH₂CH₂); 4,24 (s, 2H, NCH₂); 7,21-7,34 (m, 5H, arom.)

¹³C-NMR (DMSO-*d*₆): δ (ppm):

25,2 (1C, NCH₃); 34,0 (1C, PhCH₂CH₂); 49,6 (1C, PhCH₂CH₂); 50,2 (1C, NCH₂); 124,1-128,6 (5C, tert., arom.); 138,9 (1C, quart., arom.); 169,0 (C=O); 178,9 (C=S)

C₁₂H₁₄N₂O₂S [250,32]

Ber. [%]: C 57,58 H 5,64 N 11,19 S 12,81

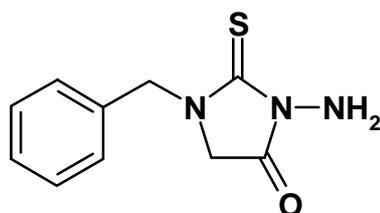
Gef. [%]: C 57,56 H 5,61 N 11,06 S 12,76

12.7.2 Ringverengung zu 3-AminothiohydantoinenAllgemeine Arbeitsvorschrift **AAV 11**

5 mmol 6-Thioxo-1,2,5-oxadiazinan **29** werden in 40 ml frisch destilliertem THF gelöst und tropfenweise mit einer Lösung von 0,5 g (10 mmol) Hydrazinhydrat in 10 ml THF versetzt. Nach einer halben Stunde wird das Lösungsmittel nach Trocknung über Magnesiumsulfat im Vakuum

unvollständig entfernt und die Zielverbindungen **30** aus Diethylether/Petrolether zur Fällung gebracht. Es wird abgesaugt und mit viel Petrolether nachgewaschen. Die Umkristallisation erfolgt aus Ethanol.

3-Amino-1-benzyl-2-thioxoimidazolidin-4-on **30a**



Aus 1,18 g (5 mmol) 5-Benzyl-2-methyl-6-thioxo-1,2,5-oxadiazinan-3-on **29d** nach **AAV 11**

Ausbeute: 82 % (0,91 g), farblose Kristalle

Schmp.: 132,9°C (Diethylether/Petrolether)

IR (KBr): 3314/3225/3178 cm⁻¹ (NH₂); 1753 cm⁻¹ (C=O)

¹H-NMR (DMSO-*d*₆): δ (ppm):

4,41 (s, 2H, PhCH₂); 4,94 (s, 2H, NCH₂); 5,05 (s, 2H, NH₂);
7,31-7,38 (m, 5H, arom.)

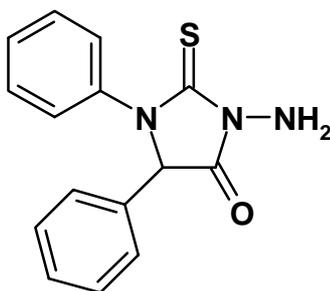
¹³C-NMR (DMSO-*d*₆): δ (ppm):

49,9 (1C, PhCH₂); 50,6 (1C, NCH₂); 127,6-128,6 (5C, tert.,
aromat.); 135,4 (1C, quart., arom.); 168,3 (C=O); 183,2
(C=S)

C₁₀H₁₁N₃OS [221,28]

Ber. [%]: C 54,30 H 4,98 N 19,0 S 14,48

Gef. [%]: C 54,37 H 5,20 N 18,91 S 14,55

3-Amino-1,5-diphenyl-2-thioxoimidazolidin-4-on 30b

Aus 1,49 g (5 mmol) 4,5-Diphenyl-2-methyl-6-thioxo-1,2,5-oxadiazinan-3-on **29b** nach **AAV 11**

Ausbeute: 77 % (1,09 g), farblose Kristalle

Schmp.: 122,8°C (Ethanol)

IR (KBr): 3323/3253/3168 cm⁻¹ (NH₂); 1747 cm⁻¹ (C=O)

¹H-NMR (DMSO-*d*₆): δ (ppm):

5,31 (s, 2H, NH₂); 6,12 (s, 1H, PhCH); 7,22-7,54 (m, 10H, arom.)

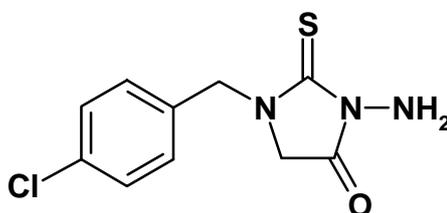
¹³C-NMR (DMSO-*d*₆): δ (ppm):

66,2 (1C, PhCH); 126,3-128,9 (5C, tert., arom.); 132,9 (1C, quart., arom.); 137,1 (1C, quart., arom.); 169,0 (C=O); 182,1 (C=S)

C₁₅H₁₃N₃OS [283,35]

Ber. [%]: C 63,60 H 4,60 N 14,84 S 11,31

Gef. [%]: C 63,20 H 4,71 N 14,49 S 11,29

3-Amino-1-(4-chlorbenzyl)-2-thioxoimidazolidin-4-on 30c

Aus 1,35 g (5 mmol) 5-(4-Chlorbenzyl)-2-methyl-6-thioxo-1,2,5-oxadiazinan-3-on **29h** nach **AAV 11**

Ausbeute: 59 % (0,75 g), hellgelbe Kristalle

Schmp.: 100,6°C (Diethylether/Petrolether)

IR (KBr): 3321/3251 cm^{-1} (NH_2); 1760 cm^{-1} ($\text{C}=\text{O}$)

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO-}d_6$): δ (ppm):

4,13 (s, 2H, PhCH_2); 4,93 (s, 2H, NCH_2); 5,06 (s, 2H, NH_2);
7,34-7,43 (m, 4H, arom.)

$^{13}\text{C-NMR}$ ($\text{DMSO-}d_6$): δ (ppm):

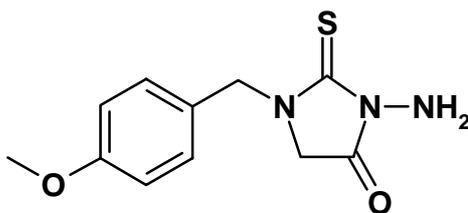
49,2 (1C, PhCH_2); 50,7 (1C, NCH_2); 128,5-129,6 (4C, tert.,
aromat.); 132,2 (1C, quart., arom.); 134,5 (1C, quart.,
aromat.); 168,3 ($\text{C}=\text{O}$); 183,3 ($\text{C}=\text{S}$)

$\text{C}_{10}\text{H}_{10}\text{ClN}_3\text{OS}$ [255,73]

Ber. [%]: C 46,97 H 3,94 N 16,43 S 12,54 Cl 13,86

Gef. [%]: C 46,96 H 3,95 N 16,43 S 12,66 Cl 14,26

3-Amino-1-(4-methoxybenzyl)-2-thioxoimidazolidin-4-on **30d**



Aus 1,33 g (5 mmol) 5-(4-Methoxybenzyl)-2-methyl-6-thioxo-1,2,5-oxadiazinan-3-on **29i** nach **AAV 11**

Ausbeute: 93 % (1,17 g), gelbe Kristalle

Schmp.: 110,5°C (Diethylether/Petrolether)

IR (KBr): 3312/3247/3188 cm^{-1} (NH_2); 1752 cm^{-1} ($\text{C}=\text{O}$)

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO-}d_6$): δ (ppm):

3,74 (s, 3H, OCH_3); 4,07 (s, 2H, PhCH_2); 4,86 (s, 2H, NCH_2);
5,05 (s, 2H, NH_2); 6,92 (d, $J=8,6$ Hz, 2H, arom.); 7,27 (d,
 $J=8,6$ Hz, 2H, arom.)

$^{13}\text{C-NMR}$ ($\text{DMSO-}d_6$): δ (ppm):

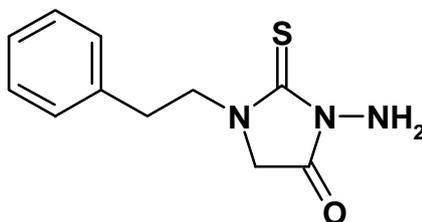
49,3 (1C, PhCH_2); 50,4 (1C, NCH_2); 55,0 (1C, OCH_3); 114,0
(2C, tert., arom.); 127,2 (1C, quart., arom.); 129,4 (2C,
tert., arom.); 158,8 (1C, quart., arom.); 168,3 ($\text{C}=\text{O}$); 182,8
($\text{C}=\text{S}$)

$\text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{N}_3\text{O}_2\text{S}$ [251,31]

Ber. [%]: C 52,59 H 5,18 N 16,73 S 12,75

Gef. [%]: C 51,85 H 5,34 N 16,85 S 12,32

3-Amino-1-(1-phenylethyl)-2-thioxoimidazolidin-4-on 30e



Aus 1,25 g (5 mmol) 2-Methyl-5-(2-phenylethyl)-6-thioxo-1,2,5-oxadiazin-3-on **29j** nach **AAV 11**

Ausbeute: 67 % (0,79 g), hellgelbe Kristalle

Schmp.: 146,1°C (Ethanol)

IR (KBr): 3314/3264/3207 cm⁻¹ (NH₂); 1754 cm⁻¹ (C=O)

¹H-NMR (DMSO-*d*₆): δ (ppm):

2,92 (t, *J*=7,6 Hz, 2H, PhCH₂CH₂); 3,90 (t, *J*=7,6 Hz, 2H, PhCH₂CH₂); 4,14 (s, 2H, NCH₂); 5,03 (s, 2H, NH₂); 7,21-7,33 (m, 5H, arom.)

¹³C-NMR (DMSO-*d*₆): δ (ppm):

32,2 (1C, PhCH₂CH₂); 47,9 (1C, PhCH₂CH₂); 51,0 (1C, NCH₂); 126,4-128,5 (5C, tert., arom.); 138,1 (1C, quart., arom.); 168,4 (C=O); 182,3 (C=S)

C₁₁H₁₃N₃OS [235,31]

Ber. [%]: C 56,17 H 5,53 N 17,87 S 13,62

Gef. [%]: C 55,95 H 5,58 N 17,43 S 13,61

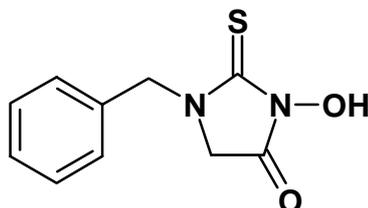
12.7.3 Ringverengung zu 3-Hydroxythiohydantoinen

Allgemeine Arbeitsvorschrift AAV 12

Zu einer Lösung von 5mmol des entsprechenden 6-Thioxo-1,2,5-oxadiazin-3-ons **29** in 40 ml frisch destilliertem THF werden tropfenweise mit 0,51 g Hydroxylamin-Base (10 mmol, 50 %ige Lösung in Wasser), gelöst in

10 ml THF, versetzt. Nach einer halben Stunde entsteht ein flockiger Niederschlag, dessen Volumen bei weiterem Rühren zunimmt. Nach 3 Stunden Reaktionsdauer wird dieser Niederschlag abfiltriert, in Wasser gelöst und mit 0,1 N HCl angesäuert. In einem Scheidetrichter wird erschöpfend mit Ethylacetat extrahiert. Nach Trocknung des Ethylacetat über Magnesiumsulfat wird im Vakuum eingeeengt. Die Heterocyclen **33** werden aus Diethylether/Petrolether durch kräftiges Anreiben zur Fällung gebracht. Umkristallisation erfolgt aus Ethylacetat/n-Hexan.

1-Benzyl-3-hydroxy-2-thioxoimidazolidin-4-on **33a**



Aus 1,18 g (5 mmol) 5-Benzyl-2-methyl-6-thioxo-1,2,5-oxadiazinan-3-on **29d** nach **AAV 12**

Ausbeute: 42 % (0,47 g), schwach rote Kristalle

Schmp.: 158,1°C (Ethylacetat/n-Hexan)

IR (KBr): 2867 cm⁻¹ (OH); 1750 cm⁻¹ (C=O)

¹H-NMR (DMSO-*d*₆): δ (ppm):

4,16 (s, 2H, PhCH₂); 4,91 (s, 2H, NCH₂); 7,29-7,39 (m, 5H, arom.); 10,97 (s, 1H, OH)

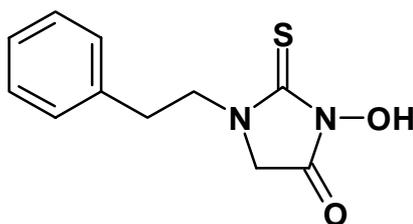
¹³C-NMR (DMSO-*d*₆): δ (ppm):

49,7 (1C, PhCH₂); 50,1 (1C, NCH₂); 127,6-128,6 (5C, tert., arom.); 135,3 (1C, quart., arom.); 166,0 (C=O); 180,7 (C=S)

C₁₀H₁₀N₂O₂S [222,27]

Ber. [%]: C 54,05 H 4,51 N 12,61 S 14,41

Gef. [%]: C 53,61 H 4,60 N 12,56 S 14,41

3-Hydroxy-1-(1-phenylethyl)-2-thioxoimidazolidin-4-on 33b

Aus 1,25 g (5 mmol) 2-Methyl-5-(2-phenylethyl)-6-thioxo-1,2,5-oxadiazin-3-on **29j** nach **AAV 12**

Ausbeute: 51 % (0,79 g), schwach rote Kristalle

Schmp.: 166,7°C (Diethylether/Petrolether)

IR (KBr): 3077 cm⁻¹ (OH); 1756 cm⁻¹ (C=O)

¹H-NMR (DMSO-*d*₆): δ (ppm):

2,92 (t, *J*=7,6 Hz, 2H, PhCH₂CH₂); 3,88 (t, *J*=7,6 Hz, 2H, PhCH₂CH₂); 4,17 (s, 2H, NCH₂); 7,21-7,33 (m, 5H, arom.); 10,97 (s, 1H, OH)

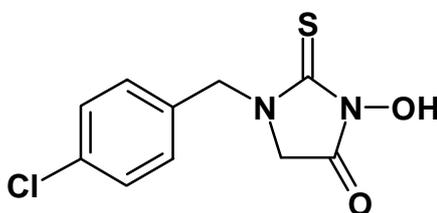
¹³C-NMR (DMSO-*d*₆): δ (ppm):

32,1 (1C, PhCH₂CH₂); 47,6 (1C, PhCH₂CH₂); 50,4 (1C, NCH₂); 126,4-128,5 (5C, tert., arom.); 138,1 (1C, quart., arom.); 166,1 (C=O); 179,9 (C=S)

C₁₁H₁₂N₂O₂S [236,29]

Ber. [%]: C 55,93 H 5,09 N 11,86 S 13,56

Gef. [%]: C 55,85 H 5,12 N 11,62 S 13,41

1-(4-Chlorbenzyl)-3-hydroxy-2-thioxoimidazolidin-4-on 33c

Aus 1,35 g (5 mmol) 5-(4-Chlorbenzyl)-2-methyl-6-thioxo-1,2,5-oxadiazin-3-on **29h** nach **AAV 12**

Ausbeute: 47 % (0,60 g), orangefarbene Kristalle

Schmp.: 168,9°C (Ethylacetat/n-Hexan)

IR (KBr): 2866 cm⁻¹ (OH); 1751 cm⁻¹ (C=O)

¹H-NMR (DMSO-*d*₆): δ (ppm):

4,18 (s, 2H, PhCH₂); 4,89 (s, 2H, NCH₂); 7,34-7,44 (m, 4H, arom.); 11,07 (s, 1H, OH)

¹³C-NMR (DMSO-*d*₆): δ (ppm):

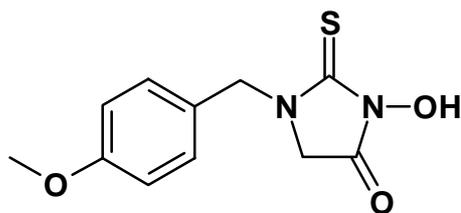
49,0 (1C, PhCH₂); 50,2 (1C, NCH₂); 128,5-129,7 (4C, tert., arom.); 132,2 (1C, quart., arom.); 134,4 (1C, quart., arom.); 166,1 (C=O); 180,7 (C=S)

C₁₀H₉ClN₂O₂S [256,71]

Ber. [%]: C 46,78 H 3,51 N 10,92 S 12,48 Cl 13,81

Gef. [%]: C 46,65 H 3,32 N 10,90 S 12,66 Cl 13,65

3-Hydroxy-1-(4-methoxybenzyl)-2-thioxoimidazolidin-4-on 33d



Aus 1,33 g (5 mmol) 5-(4-Methoxybenzyl)-2-methyl-6-thioxo-1,2,5-oxadiazinan-3-on **29i** nach **AAV 12**

Ausbeute: 34 % (0,43 g), schwach rote Kristalle

Schmp.: 154,0°C (Diethylether/Petrolether)

IR (KBr): 2838 cm⁻¹ (OH); 1752 cm⁻¹ (C=O)

¹H-NMR (DMSO-*d*₆): δ (ppm):

3,69 (s, 3H, OCH₃); 4,11 (s, 2H, PhCH₂); 4,83 (s, 2H, NCH₂); 6,91 (d, *J*=8,7 Hz, 2H, arom.); 7,27 (d, *J*=8,7 Hz, 2H, arom.); 10,95 (s, 1H, OH)

¹³C-NMR (DMSO-*d*₆): δ (ppm):

49,1 (1C, PhCH₂); 49,8 (1C, NCH₂); 55,0 (1C, OCH₃); 114,0 (2C, tert., arom.); 127,1 (1C, quart., arom.); 129,4 (2C, tert., arom.); 158,8 (1C, quart., arom.); 166,0 (C=O); 180,3 (C=S)

C₁₁H₁₂N₂O₃S [252,29]

Ber. [%]: C 52,38 H 4,76 N 11,11 S 12,70

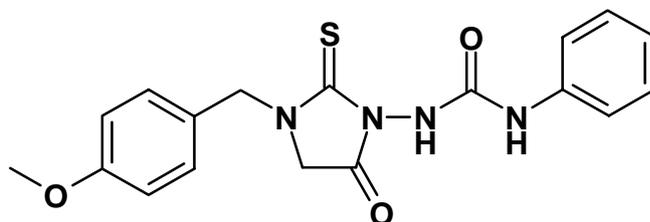
Gef. [%]: C 51,97 H 4,79 N 11,11 S 12,53

12.7.4 Acylierung der 3-Amino- bzw. 3-Hydroxythiohydantoine

Allgemeine Arbeitsvorschrift AAV 13

Einer Lösung von 3 mmol Thiohydantoin **30** bzw. **33** in 30 ml wasserfreiem Dichlormethan werden 9 mmol des entsprechenden Isocyanates zugefügt. Nach 24 Stunden Rühren bei Raumtemperatur wird das Lösungsmittel im Vakuum unvollständig entfernt und die Kristallisation des Harnstoffs bzw. Urethans aus apolaren Lösungsmitteln eingeleitet. Zur Aufreinigung werden die Zielverbindungen in Dichlormethan aufgenommen und auf eine Chromatographiesäule gegeben (Durchmesser: 1 cm, Füllhöhe: 10 cm Kieselgel). Die Elution erfolgt mit Dichlormethan/Diethylether 8+2.

1-(4-Methoxybenzyl)-3-phenylcarbamoylamino-2-thioxoimidazolidin-4-on **32a**



Aus 0,75 g (3 mmol) 3-Amino-1-(4-methoxybenzyl)-2-thioxoimidazolidin-4-on **30d** nach **AAV 13**

Ausbeute: 58 % (0,64 g), gelbe Kristalle

Schmp.: 259,3°C (Zers.), (Diethylether/Petrolether)

IR (KBr): 3326 cm⁻¹ (NH); 1765 cm⁻¹ (C=O); 1670 cm⁻¹ (C=O, Harnstoff)

¹H-NMR (DMSO-*d*₆): δ (ppm):

3,74 (s, 3H, OCH₃); 4,24 (s, 2H, PhCH₂); 4,90 (m, 2H, NCH₂);
6,91-7,44 (m, 9H, arom.); 8,85 (s, 1H, NH); 9,16 (s, 1H, NH)

¹³C-NMR (DMSO-*d*₆): δ (ppm):

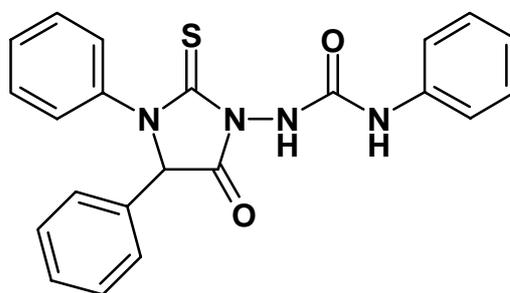
49,5 (1C, PhCH₂); 50,6 (1C, NCH₂); 55,0 (1C, OCH₃); 114,0-129,5 (9C, tert., arom.); 126,9 (1C, quart., arom.); 138,9 (1C, quart., arom.); 158,9 (C=O, Harnstoff); 168,7 (C=O); 181,7 (C=S)

C₁₈H₁₈N₄O₃S [370,43]

Ber. [%]: C 58,38 H 4,87 N 15,14 S 8,65

Gef. [%]: C 58,15 H 5,03 N 14,89 S 8,18

1,5-Diphenyl-3-phenylcarbamoylamino-2-thioxoimidazolidin-4-on **32b**



Aus 0,85 g (3 mmol) 3-Amino-1,5-diphenyl-2-thioxoimidazolidin-4-on **30b** nach **AAV 13**

Ausbeute: 68 % (0,82 g), farblose Kristalle

Schmp.: 236,9°C (Diethylether/Petrolether)

IR (KBr): 3292 cm⁻¹ (NH); 1775 cm⁻¹ (C=O); 1665 cm⁻¹ (C=O, Harnstoff)

¹H-NMR (DMSO-*d*₆): δ (ppm):

6,21 (s, 1H, PhCH); 6,98-7,63 (m, 15H, arom.); 9,12 (s, 1H, NH); 9,30 (s, 1H, NH)

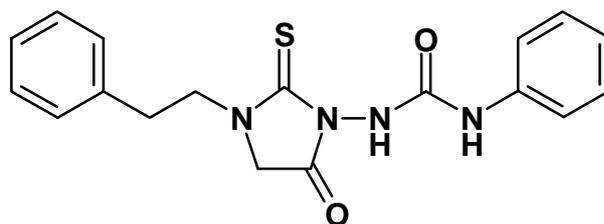
¹³C-NMR (DMSO-*d*₆): δ (ppm):

66,5 (1C, PhCH); 118,4-128,9 (15C, tert., arom.); 133,8 (1C, quart., arom.); 137,1 (1C, quart., arom.); 153,6 (C=O, Harnstoff); 168,6 (C=O); 181,2 (C=S)

C₂₂H₁₈N₄O₂S [402,48]

Ber. [%]: C 65,65 H 4,48 N 13,93 S 7,96

Gef. [%]: C 64,88 H 4,52 N 13,34 S 7,78

3-Phenylcarbamoylamino-1-(2-phenylethyl)-2-thioxoimidazolidin-4-on 32c

Aus 0,71 g (3 mmol) 3-Amino-1-(1-phenylethyl)-2-thioxoimidazolidin-4-on **30e** nach **AAV 13**

Ausbeute: 51 % (0,54 g), schwach rote Kristalle

Schmp.: 255,3°C (Zers.), (Diethylether/Petrolether)

IR (KBr): 3326/3214 cm⁻¹ (NH); 1760/1745 cm⁻¹ (C=O); 1674 cm⁻¹ (C=O, Harnstoff)

¹H-NMR (DMSO-*d*₆): δ (ppm):

2,98 (t, *J*=6,6 Hz, 2H, PhCH₂CH₂); 3,93 (t, *J*=6,6 Hz, 2H, PhCH₂CH₂); 4,32 (s, 2H, NCH₂); 6,93-7,45 (m, 10H, arom.); 8,86 (s, 1H, NH); 9,11 (s, 1H, NH)

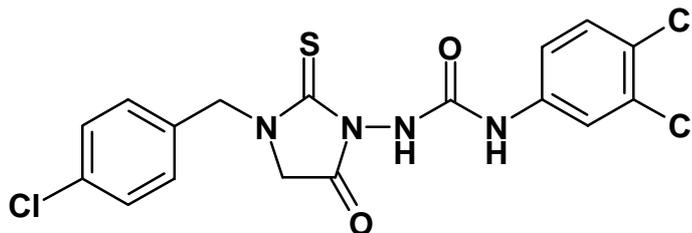
¹³C-NMR (DMSO-*d*₆): δ (ppm):

32,0 (1C, PhCH₂CH₂); 48,2 (1C, PhCH₂CH₂); 51,1 (1C, NCH₂); 122,3-128,6 (10C, tert., arom.); 138,0 (1C, quart., arom.); 138,9 (1C, quart., arom.); 153,8 (C=O, Harnstoff); 169,0 (C=O); 181,9 (C=S)

C₁₈H₁₈N₄O₂S [354,43]

Ber. [%]: C 61,02 H 5,09 N 15,82 S 9,04

Gef. [%]: C 60,34 H 5,02 N 15,41 S 8,89

1-(4-Chlorbenzyl)-3-(3,4-dichlorphenylcarbamoylamino)-2-thioxoimidazolidin-4-on 32d

Aus 0,77 g (3 mmol) 3-Amino-1-(4-chlorbenzyl)-2-thioxoimidazolidin-4-on **30c** nach **AAV 13**

Ausbeute: 52 % (0,69 g), farblose Kristalle
 Schmp.: 179,7°C (Diethylether/Petrolether)
 IR (KBr): 3365/3305 cm⁻¹ (NH); 1758 cm⁻¹ (C=O); 1698 cm⁻¹ (C=O, Harnstoff)

¹H-NMR (DMSO-*d*₆): δ (ppm):

4,33 (s, 2H, PhCH₂); 4,98 (dd, *J*=36,5/-14,5 Hz, 2H, AB-System, NCH₂); 7,38-7,82 (m, 7H, arom.); 9,18 (s, 1H, NH); 9,57 (s, 1H, NH)

¹³C-NMR (DMSO-*d*₆): δ (ppm):

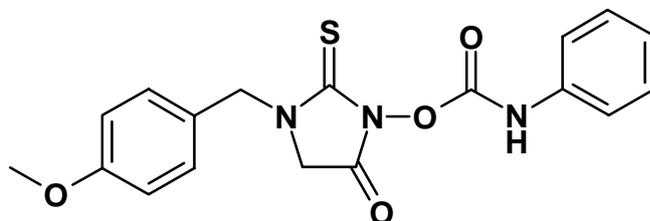
49,8 (1C, PhCH₂); 51,2 (1C, NCH₂); 129,0-131,0 (7C, tert., arom.); 131,4 (1C, quart., arom.); 132,8 (1C, quart., arom.); 134,5 (1C, quart., arom.); 152,5 (C=O, Harnstoff); 163,6 (C=O); 182,3 (C=S)

C₁₇H₁₃Cl₃N₄O₂S [443,74]

Ber. [%]: C 46,02 H 2,95 N 12,63 S 7,23 Cl 23,97

Gef. [%]: C 45,90 H 2,99 N 12,33 S 6,97 Cl 23,46

1-(4-Methoxybenzyl)-3-phenylcarbamoyloxy-2-thioxoimidazolidin-4-on **34a**



Aus 0,76 g (3 mmol) 3-Hydroxy-1-(4-methoxybenzyl)-2-thioxoimidazolidin-4-on **33d** nach **AAV 13**

Ausbeute: 56 % (0,62 g), farblose Kristalle

Schmp.: 155,9°C (Diethylether/Petrolether)

IR (KBr): 3303 cm⁻¹ (NH); 1794 cm⁻¹ (C=O); 1761 cm⁻¹ (C=O, Urethan)

¹H-NMR (DMSO-*d*₆): δ (ppm):

3,74 (s, 3H, OCH₃); 4,10 (s, 2H, PhCH₂); 4,83 (s, 2H, NCH₂); 6,74-7,46 (m, 9H, arom.); 11,05 (s, 1H, NH)

¹³C-NMR (DMSO-*d*₆): δ (ppm):

49,1 (1C, PhCH₂); 49,8 (1C, NCH₂); 55,0 (1C, OCH₃); 113,7-129,4 (9C, tert., arom.); 138,6 (1C, quart., arom.); 148,9

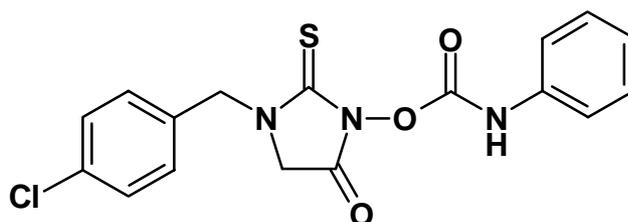
(1C, quart., arom.); 158,8 (C=O, Urethan); 166,0 (C=O);
180,3 (C=S)

$C_{18}H_{17}N_3O_4S$ [371,42]

Ber. [%]: C 58,22 H 4,58 N 11,32 S 8,63

Gef. [%]: C 57,80 H 4,66 N 11,19 S 8,26

1-(4-Chlorbenzyl)-3-phenylcarbamoyloxy-2-thioxoimidazolidin-4-on **34b**



Aus 0,77 g (3 mmol) 1-(4-Chlorbenzyl)-3-hydroxy-2-thioxoimidazolidin-4-on **33c** nach **AAV 13**

Ausbeute: 48 % (0,62 g), schwach rote Kristalle

Schmp.: 170,1°C (Diethylether/Petrolether)

IR (KBr): 3327 cm^{-1} (NH); 1789 cm^{-1} (C=O); 1760 cm^{-1} (C=O, Urethan)

1H -NMR (DMSO- d_6): δ (ppm):

4,17 (s, 2H, PhCH₂); 4,89 (s, 2H, NCH₂); 6,48-7,45 (m, 9H, arom.); 11,07 (s, 1H, NH)

^{13}C -NMR (DMSO- d_6): δ (ppm):

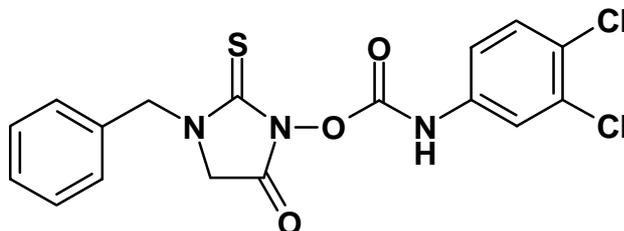
49,0 (1C, PhCH₂); 50,2 (1C, NCH₂); 113,8-129,7 (9C, tert., arom.); 132,2 (1C, quart., arom.); 134,4 (1C, quart., arom.); 159,5 (C=O, Urethan); 166,1 (C=O); 180,7 (C=S)

$C_{17}H_{14}ClN_3O_3S$ [375,84]

Ber. [%]: C 54,33 H 3,75 N 11,18 S 8,53

Gef. [%]: C 54,09 H 3,77 N 11,03 S 8,63

1-Benzyl-3-(3,4-dichlorphenylcarbamoyloxy)-2-thioxoimidazolidin-4-on
34c



Aus 0,67 g (3 mmol) 1-Benzyl-3-hydroxy-2-thioxoimidazolidin-4-on **33a**
 nach **AAV 13**

Ausbeute: 77 % (1,23 g), schwach rote Kristalle

Schmp.: 177,4°C (Zers.), (Diethylether/Petrolether)

IR (KBr): 3318 cm⁻¹ (NH); 1793 cm⁻¹ (C=O); 1764 cm⁻¹ (C=O, Urethan)

¹H-NMR (DMSO-*d*₆): δ (ppm):

4,16 (s, 2H, PhCH₂); 4,91 (s, 2H, NCH₂); 6,73-7,86 (m, 8H, arom.); 11,06 (s, 1H, NH)

¹³C-NMR (DMSO-*d*₆): δ (ppm):

49,7 (1C, PhCH₂); 50,1 (1C, NCH₂); 118,6-130,5 (8C, tert., arom.); 135,3 (1C, quart., arom.); 135,5 (1C, quart., arom.); 158,8 (C=O, Urethan); 166,0 (C=O); 180,7 (C=S)

C₁₇H₁₃Cl₂N₃O₃S [410,28]

Ber. [%]: C 49,77 H 3,19 N 10,24 S 7,82

Gef. [%]: C 49,81 H 3,24 N 10,12 S 7,86

12.8 Versuche zu Abschnitt 8

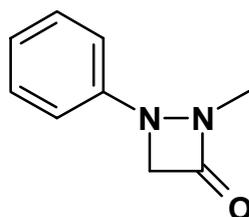
12.8.1 Darstellung der 1,2-Diazetidin-3-one

Allgemeine Arbeitsvorschrift AAV 14

Zu einer Lösung von 2,72 g Imidazol (40 mmol) in 40 ml wasserfreiem Chloroform werden unter Eiskühlung 1,19 g Thionylchlorid (10 mmol)

getropft. Nach Beendigung des Zutropfens wird eine halbe Stunde bei Raumtemperatur gerührt. Dann wird der Niederschlag, bei dem es sich um Imidazoliniumchlorid handelt, abfiltriert und die Reagenzlösung mit 5 mmol der vorgelegten α -Aminocarbohydroxamsäure, suspendiert in 20 ml wasserfreiem Chloroform, vereinigt. Nach 3 Stunden Erwärmung unter Rückfluß wird das Lösungsmittel unvollständig im Vakuum entfernt. Der braune Rückstand wird auf eine Chromatographiesäule gegeben (Durchmesser: 1 cm, Füllhöhe: 15 cm). Nach hinreichender Elution mit Dichlormethan werden die Zielverbindungen mit Dichlormethan/Diethylether 9+1 von der Säule gespült. Die entsprechende Fraktion wird im Vakuum eingengt. Die 1,2-Diazetid-3-one kristallisieren aus Diethylether/Petrolether-Gemischen in der Kälte.

2-Methyl-1-phenyl-1,2-diazetid-3-on 35a



Aus 0,90 g (5 mmol) *N*-Methyl-*N* ^{α} -phenyl-glycinohydroxamsäure **3b** nach **AAV 14**

Ausbeute: 43 % (0,35 g), schwach gelbe Kristalle

Schmp.: 34,9°C (Diethylether/Petrolether)

IR (KBr): 1783 cm⁻¹ (C=O)

¹H-NMR (DMSO-*d*₆): δ (ppm):

3,13 (s, 3H, NCH₃); 4,69 (s, 2H, NCH₂); 6,98-7,36 (m, 5H, arom.)

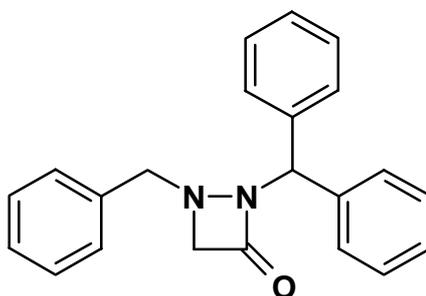
¹³C-NMR (DMSO-*d*₆): δ (ppm):

34,5 (1C, NCH₃); 70,5 (1C, NCH₂); 116,2-129,0 (5C, tert., arom.); 152,0 (1C, quart., arom.); 168,7 (C=O)

C₉H₁₀N₂O [162,19]

Ber. [%]: C 66,65 H 6,21 N 17,27

Gef. [%]: C 66,54 H 6,24 N 16,92

1-Benzyl-2-diphenylmethyl-1,2-diazetid-3-on 35b

Aus 1,73 g (5 mmol) N^α -Benzyl- N -diphenylmethyl-glycinohydroxamsäure **3c** nach **AAV 14**

Ausbeute: 37 % (0,62 g), farblose Kristalle

Schmp.: 106,0°C (Diethylether/Petrolether)

IR (KBr): 1757 cm^{-1} (C=O)

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): δ (ppm):

3,73 (dd, $J=145,5/-11,7$ Hz, 2H, AB-System, PhCH_2); 4,06 (dd, $J=120,1/-13,7$ Hz, 2H, AB-System, NCH_2); 5,87 (s, 1H, Ph_2CH); 7,25-7,43 (m, 15H, arom.)

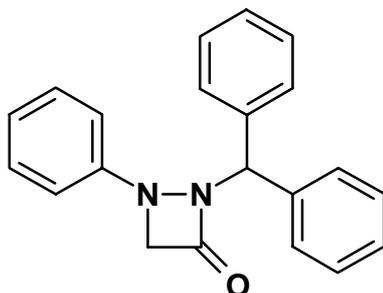
$^{13}\text{C-NMR}$ (DMSO- d_6): δ (ppm):

63,0 (1C, PhCH_2); 64,5 (1C, Ph_2C); 65,3 (1C, NCH_2); 127,3-129,1 (15C, tert., arom.); 135,6 (1C, quart., arom.); 138,9 (1C, quart., arom.); 166,1 (C=O)

$\text{C}_{22}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}$ [328,42]

Ber. [%]: C 80,49 H 6,10 N 8,54

Gef. [%]: C 80,27 H 6,15 N 8,63

2-Diphenylmethyl-1-phenyl-1,2-diazetid-3-on 35c

Aus 1,66 g (5 mmol) *N*-Diphenylmethyl-*N*^α-phenyl-glycinohydroxamsäure nach **AAV 14**

Ausbeute: 45 % (0,71 g), schwach gelbe Kristalle

Schmp.: 98,9°C (Diethylether/Petrolether)

IR (KBr): 1774 cm⁻¹ (C=O)

¹H-NMR (DMSO-*d*₆): δ (ppm):

4,63 (s, 2H, NCH₂); 5,89 (s, 1H, Ph₂CH); 6,95-7,45 (m, 15H, arom.)

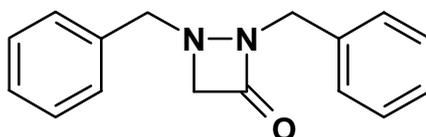
¹³C-NMR (DMSO-*d*₆): δ (ppm):

67,6 (1C, Ph₂C); 70,6 (1C, NCH₂); 117,5-129,4 (15C, tert., arom.); 139,2 (1C, quart., arom.); 152,1 (1C, quart., arom.); 168,2 (C=O)

C₂₁H₁₈N₂O [314,39]

Ber. [%]: C 80,23 H 5,77 N 8,91

Gef. [%]: C 79,81 H 5,89 N 8,92

1,2-Dibenzyl-1,2-diazetid-3-on 35d

Aus 1,35 g (5 mmol) *N,N*^α-Dibenzyl-glycinohydroxamsäure **3h** nach **AAV 14**

Ausbeute: 31 % (0,39 g), farblose Kristalle

Schmp.: 36,9°C (Diethylether/Petrolether)

IR (KBr): 1766 cm⁻¹ (C=O)

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO-}d_6$): δ (ppm):

3,85 (dd, $J=152,6/-12,2$ Hz, 2H, AB-System, $\text{N}^1\text{CH}_2\text{Ph}$); 4,09 (dd, $J=130,5/-13,7$ Hz, 2H, AB-System, NCH_2); 4,40 (dd, $J=106,9/-15,8$ Hz, 2H, AB-System, $\text{N}^2\text{CH}_2\text{Ph}$); 7,23-7,36 (m, 10H, arom.)

$^{13}\text{C-NMR}$ ($\text{DMSO-}d_6$): δ (ppm):

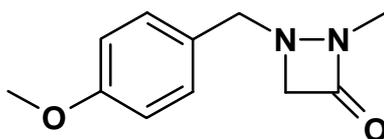
48,5 (1C, PhCH_2); 62,9 (1C, PhCH_2); 66,2 (1C, NCH_2); 127,3-129,1 (10C, tert., arom.); 135,8 (1C, quart., arom.); 136,2 (1C, quart., arom.); 166,2 (C=O)

$\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}$ [252,32]

Ber. [%]: C 76,19 H 6,35 N 11,11

Gef. [%]: C 75,63 H 6,37 N 11,17

1-(4-Methoxybenzyl)-2-methyl-1,2-diazetid-3-on 35e



Aus 1,12 g (5 mmol) N^α -(4-Methoxybenzyl)- N -methyl-glycinohydroxamsäure **3m** nach **AAV 14**

Ausbeute: 28 % (0,29 g), farblose Kristalle

Schmp.: 62,3°C (Diethylether/Petrolether)

IR (KBr): 1771 cm^{-1} (C=O)

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO-}d_6$): δ (ppm):

3,74 (s, 3H, OCH_3); 3,75 (dd, $J=145,5/-12,2$ Hz, 2H, AB-System, PhCH_2); 4,04 (dd, $J=133,5/-13,2$ Hz, 2H, AB-System, NCH_2); 6,90 (d, $J=8,7$ Hz, 2H, arom.); 7,29 (d, $J=8,1$ Hz, 2H, arom.)

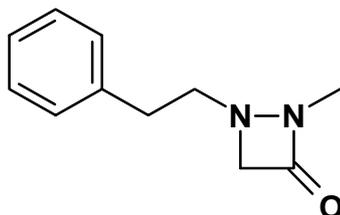
$^{13}\text{C-NMR}$ ($\text{DMSO-}d_6$): δ (ppm):

31,5 (1C, NCH_3); 54,9 (1C, OCH_3); 62,0 (1C, PhCH_2); 65,9 (1C, NCH_2); 113,6 (2C, tert., arom.); 127,8 (1C, quart., arom.); 130,5 (1C, tert., arom.); 158,7 (1C, quart., arom.); 166,2 (C=O)

$\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_2$ [206,25]

Ber. [%]:	C 64,08	H 6,80	N 13,59
Gef. [%]:	C 63,74	H 6,78	N 13,34

2-Methyl-1-(2-phenylethyl)-1,2-diazetid-3-on 35f



Aus 1,04 g (5 mmol) *N*-Methyl-*N*^α-(2-phenylethyl)-glycinohydroxamsäure **3g** nach **AAV 14**

Ausbeute: 23 % (0,22 g), farblose Flüssigkeit

IR (Film): 1769 cm⁻¹ (C=O)

¹H-NMR (DMSO-*d*₆): δ (ppm):

2,66-2,75 (m, 3H, PhCH₂CH₂); 2,91 (s, 3H, NCH₃); 3,19-3,24 (m, 1H, PhCH₂CH₂); 4,09 (dd, *J*=180,1/-13,7 Hz, 2H, AB-System, NCH₂); 7,18-7,31 (m, 5H, arom.)

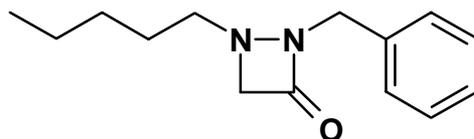
¹³C-NMR (DMSO-*d*₆): δ (ppm):

31,3 (1C, NCH₃); 32,7 (1C, PhCH₂CH₂); 60,4 (1C, PhCH₂CH₂); 66,6 (1C, NCH₂); 126,0-128,6 (5C, tert., arom.); 139,2 (1C, quart., arom.); 166,3 (C=O)

C₁₁H₁₄N₂O [190,25]

Die Verbindung wurde nicht analysenrein gewonnen.

2-Benzyl-1-pentyl-1,2-diazetid-3-on 35g



Aus 1,25 g (5 mmol) *N*-Benzyl-*N*^α-pentyl-glycinohydroxamsäure nach **AAV 14**

Ausbeute: 36 % (0,42 g), farblose Flüssigkeit

n: 1,5388

IR (Film): 1771 cm^{-1} (C=O)

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO-}d_6$): δ (ppm):

0,81 (t, $J=6,6$ Hz, 3H, pent.- CH_3); 1,19-1,30 (m, 6H, pent.- CH_2); 2,36-2,43 (m, 1H, pent.- CH_2); 2,82-2,88 (m, 1H, pent.- CH_2); 4,06 (dd, $J=177,7/-13,7$ Hz, 2H, AB-System, NCH_2); 4,48 (dd, $J=19,4/-15,7$ Hz, 2H, AB-System, PhCH_2); 7,27-7,37 (m, 5H, arom.)

$^{13}\text{C-NMR}$ ($\text{DMSO-}d_6$): δ (ppm):

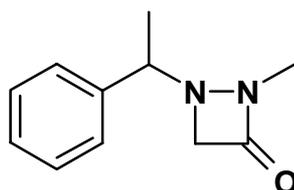
13,7 (1C, pent.- CH_3); 21,8 (1C, pent.- CH_2); 25,9 (1C, pent.- CH_2); 28,7 (1C, pent.- CH_2); 48,4 (1C, pent.- CH_2); 59,4 (1C, PhCH_2); 66,5 (1C, NCH_2); 127,3-128,3 (5C, tert., arom.); 136,4 (1C, quart., arom.); 166,4 (C=O)

$\text{C}_{14}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}$ [232,33]

Ber. [%]: C 72,38 H 8,68 N 12,06

Gef. [%]: C 71,36 H 8,64 N 11,76

2-Methyl-1-(1-phenylethyl)-1,2-diazetid-3-on 35h



Aus 1,04 g (5 mmol) *N*-Methyl-*N* $^{\alpha}$ -((*S*)-1-phenylethyl)-glycinohydroxamsäure nach **AAV 14**

Ausbeute: 39 % (0,37 g), farblose Kristalle

Schmp.: 42,0°C (Diethylether/Petrolether)

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

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ (ppm): **35h** fiel als Diastereomerengemisch an

1,34, 1,49 (d, $J=6,6$ Hz, 3H, CHCH_3); 2,31, 3,17 (s, 3H, NCH_3); 3,55, 3,66 (q, $J=6,6$ Hz, 1H, CHCH_3); 3,96, 4,02 (dd, $J=84,7, 323,3/-14,2$ Hz, 2H, NCH_2); 7,29-7,40 (m, 5H, arom.)

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): δ (ppm):

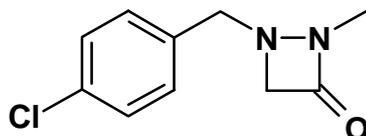
15,2, 17,4 (1C, CHCH₃); 28,7, 30,6 (1C, NCH₃); 61,2, 61,5 (1C, NCH₂); 65,3, 65,7 (1C, CHCH₃); 122,4-123,9 (5C, tert., arom.); 136,3, 137,3 (1C, quart., arom.); 162,6 (C=O)

C₁₁H₁₄N₂O [190,25]

Ber. [%]: C 69,45 H 7,42 N 14,72

Gef. [%]: C 69,41 H 7,46 N 14,73

1-(4-Chlorbenzyl)-2-methyl-1,2-diazetid-3-on 35i



Aus 1,14 g (5 mmol) *N*^α-4-Chlorbenzyl-*N*-methyl-glycinohydroxamsäure **31** nach **AAV 14**

Ausbeute: 24 % (0,25 g), gelbe Kristalle

Schmp.: 54,3°C (Diethylether/Petrolether)

IR (KBr): 1760 cm⁻¹ (C=O)

¹H-NMR (DMSO-*d*₆): δ (ppm):

2,79 (s, 3H, NCH₃); 3,90 (dd, *J*=141,9/-12,7 Hz, 2H, AB-System, PhCH₂); 4,10 (dd, *J*=142,2/-13,2 Hz, 2H, AB-System, NCH₂); 7,41 (s, 4H, arom.)

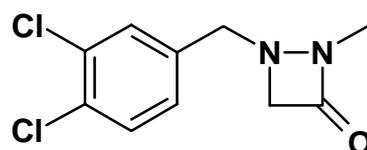
¹³C-NMR (DMSO-*d*₆): δ (ppm):

31,6 (1C, NCH₃); 61,7 (1C, PhCH₂); 66,3 (1C, NCH₂); 128,2-131,0 (4C, tert., arom.); 132,2 (1C, quart., arom.); 135,1 (1C, quart., arom.); 166,2 (C=O)

C₁₀H₁₁ClN₂O [210,66]

Ber. [%]: C 57,0 H 5,23 N 13,30 Cl 16,83

Gef. [%]: C 56,83 H 5,26 N 13,09 Cl 16,49

1-(3,4-Dichlorbenzyl)-2-methyl-1,2-diazetid-3-on 35j

Aus 1,32 g (5 mmol) N^α -(3,4-Dichlorbenzyl)- N -methyl-glycinohydroxamsäure nach **AAV 14**

Ausbeute: 49 % (0,60 g), schwach gelbe Kristalle

Schmp.: 72,0°C (Diethylether/Petrolether)

IR (KBr): 1776/1740 cm^{-1} (C=O)

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): δ (ppm):

2,82 (s, 3H, NCH_3); 4,01 (dd, $J=161,8/-13,2$ Hz, 2H, AB-System, PhCH_2); 4,19 (dd, $J=147,3/-13,7$ Hz, 2H, AB-System, NCH_2); 7,44-7,65 (m, 3H, arom.)

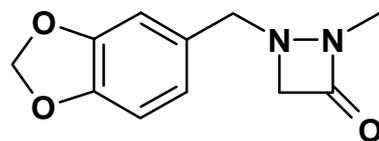
$^{13}\text{C-NMR}$ (DMSO- d_6): δ (ppm):

31,6 (1C, NCH_3); 59,0 (1C, PhCH_2); 66,7 (1C, NCH_2); 127,3-132,9 (3C, tert., arom.); 133,1 (1C, quart., arom.); 133,2 (1C, quart., arom.); 134,3 (1C, quart., arom.); 166,3 (C=O)

$\text{C}_{10}\text{H}_{10}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}$ [245,11]

Ber. [%]: C 49,0 H 4,11 N 11,43 Cl 28,93

Gef. [%]: C 48,97 H 4,09 N 11,37 Cl 28,82

2-Methyl-1-(3,4-methylenedioxybenzyl)-1,2-diazetid-3-on 35k

Aus 1,19 g (5 mmol) N^α -(3,4-Methylenedioxybenzyl)- N -methyl-glycinohydroxamsäure nach **AAV 14**

Ausbeute: 32 % (0,35 g), gelbe Kristalle

Schmp.: 47,5°C (Diethylether/Petrolether)

IR (KBr): 1763 cm^{-1} (C=O)

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): δ (ppm):

2,80 (s, 3H, NCH₃); 3,79 (dd, $J=149,0/-12,2$ Hz, 2H, AB-System, PhCH₂); 4,06 (dd, $J=135,1/-13,7$ Hz, 2H, AB-System, NCH₂); 6,00 (s, 2H, OCH₂); 6,83-6,94 (m, 3H, arom.)

¹³C-NMR (DMSO-*d*₆): δ (ppm):

29,9 (1C, NCH₃); 60,7 (1C, PhCH₂); 64,3 (1C, NCH₂); 99,2 (1C, OCH₂); 106,4-121,0 (3C, tert., arom.); 128,1 (1C, quart., arom.); 145,0 (1C, quart., arom.); 145,5 (1C, quart., arom.); 164,6 (C=O)

C₁₁H₁₂N₂O₃ [220,23]

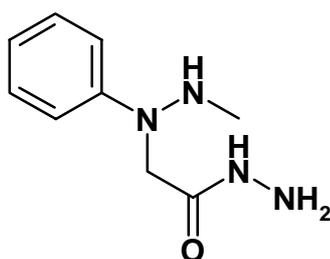
Ber. [%]: C 59,99 H 5,49 N 12,72

Gef. [%]: C 60,01 H 5,49 N 12,50

12.8.2Reaktivitätsuntersuchungen an 1,2-Diazetidin-3-onen

Die Ringaufspaltung der 1,2-Diazetidin-3-one erfolgte analog **AAV 5**, die Ringaufweitung nach **AAV 4** (statt Imidazol ist DBU als Hilfsbase zu verwenden).

N ^{α} -Methylamino-N ^{α} -phenyl-glycinohydrazid **38a**



Aus 0,49 g (3 mmol) 2-Methyl-1-phenyl-1,2-diazetidin-3-on **35a** nach **AAV 5**

Ausbeute: 84 % (0,49 g), farblose Kristalle

Schmp.: 132,9°C (Diethylether/Petrolether)

IR (KBr): 3335/3262/3176 cm⁻¹ (NH), 1645 cm⁻¹ (C=O)

¹H-NMR (CDCl₃): δ (ppm):

2,64 (s, 3H, NCH₃); 3,88 (s, 2H, NH₂); 4,05 (s, 2H, NCH₂);
6,87-7,31 (m, 6H, überlagert, NH und arom.); 7,75 (s, 1H,
hydrazid-NH)

¹³C-NMR (CDCl₃): δ (ppm):

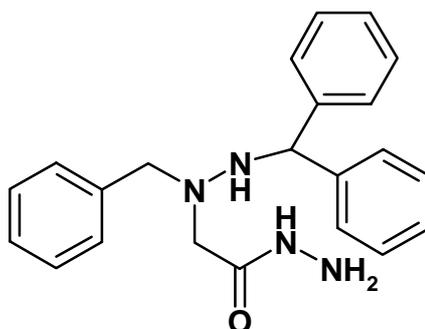
35,0 (1C, NCH₃); 57,2 (1C, NCH₂); 114,0-129,4 (5C, tert.,
aromat.); 148,6 (1C, quart., arom.); 170,5 (C=O)

C₉H₁₄N₄O [194,24]

Ber. [%]: C 55,67 H 7,22 N 28,87

Gef. [%]: C 55,28 H 7,15 N 28,86

N^α-Benzyl-N^α-diphenylmethylamino-glycinohydrazid 38b



Aus 0,98 g (3 mmol) 1-Benzyl-2-diphenylmethyl-1,2-diazetid-3-on **35b**
nach **AAV 5**

Ausbeute: 67 % (0,72 g), farblose Kristalle

Schmp.: 140,9°C (Diethylether/Petrolether)

IR (KBr): 3336/3310/3244 cm⁻¹ (NH), 1635 cm⁻¹ (C=O)

¹H-NMR (DMSO-*d*₆): δ (ppm):

3,21 (s, 2H, PhCH₂); 3,95 (s, 2H, NCH₂); 4,22 (s, 1H, NH);
4,59 (s, 1H, NH); 5,14 (s, 1H, Ph₂CH); 7,07-7,36 (m, 15H,
aromat.); 8,56 (s, 1H, Hydrazid-NH)

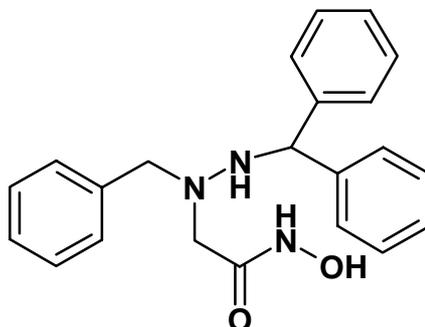
¹³C-NMR (DMSO-*d*₆): δ (ppm):

53,9 (1C, PhCH₂); 59,7 (1C, NCH₂); 64,8 (1C, Ph₂C); 126,6-
129,1 (15C, tert., arom.); 138,2 (1C, quart., arom.); 143,5
(1C, quart., arom.); 169,5 (C=O)

C₂₂H₂₄N₄O [360,46]

Ber. [%]: C 73,31 H 6,71 N 15,50

Gef. [%]: C 72,90 H 6,82 N 15,04

N^α-Benzyl-N^α-diphenylmethylamino-glycinohydroxamsäure 39

Aus 0,98 g (3 mmol) 1-Benzyl-2-diphenylmethyl-1,2-diazetidin-3-on **35b**
nach **AAV 5**

Ausbeute: 77 % (0,83 g), farblose Kristalle

Schmp.: 123,9°C (Diethylether/Petrolether)

IR (KBr): 3357/3175/3154 cm⁻¹ (NH, OH), 1667 cm⁻¹ (C=O)

¹H-NMR (DMSO-*d*₆): δ (ppm):

3,17 (s, 2H, PhCH₂); 3,98 (s, 2H, NCH₂); 4,64 (s, 1H, NH);
5,15 (s, 1H, Ph₂CH); 7,05-7,36 (m, 15H, arom.); 8,84 (s, 1H,
Hydroxamsäure-NH); 10,17 (s, 1H, OH)

¹³C-NMR (DMSO-*d*₆): δ (ppm):

52,0 (1C, PhCH₂); 59,7 (1C, NCH₂); 64,7 (1C, Ph₂C); 126,6-
129,0 (15C, tert., arom.); 138,3 (1C, quart., arom.); 143,5
(1C, quart., arom.); 167,0 (C=O)

C₂₂H₂₃N₃O₂ [361,45]

Ber. [%]: C 73,13 H 6,37 N 11,63

Gef. [%]: C 73,14 H 6,49 N 11,40

13 Literaturverzeichnis

1. Geffken, D., *Synthesis* **1981**, 38.
2. Geffken, D., *Z. Naturforsch.* **38b**, 1008 (1983).
3. Geffken, D., Raynor, D. R., *C. A.* **114** (1990).
4. Sternberg, J. A., Geffken, D., Adams, J. B., Jordan, D. B., Pöstges, R., Sternberg, C. G., Campbell, C. L., Moberg, W. K., Livingston, R. S., *ACS Symp. Ser.* **686**, 216 (1998).
5. Liebner, F., Blankwitz, U., Rühlmann, K., *Liebigs Ann. Chem.* **1994**, 145.
6. Serres, M., Carraro, G.A., *Medec. Fac. Landbouwwet. Rijksuniv. Gent* **41**, 645 (1976).
7. Zeng, Y.-J., Shapiro, R., Marshall, W. J., Jordan, D. B., *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **10**, 1059 (2000).
8. Geffken, D., *Z. Naturforsch.* **38b**, 531 (1983).
9. Geffken, D., *Chem. Ztg.* **106**, 442 (1982).
10. Lauterbach, T., Geffken, D., *Liebigs Ann. Chem.* **1986**, 1478.
11. Burchardt, A., Geffken, D., *Arch. Pharm. (Weinheim)* **323**, 967 (1990).
12. Burchardt, A., *Dissertation Bonn* (1989).
13. Kim, S., Yi, K. Y., *Tetrahedron Lett.* **29**, 1925 (1986).
14. von Zydowitz, H., *Dissertation Hamburg* (1996).
15. Staab, H. A., *Liebigs Ann. Chem.* **609**, 75 (1957).
16. Ley, H., Männchen, F., *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **107**, 576 (1913).
17. Bauer, L., Exner, O., *Angew. Chem.* **12**, 419 (1974).
18. Epstein, I. G., Nair, K. G. S., Boyd, L. J., *Antibiotic Medicin I* **1955**, 80.
19. White, E. C., Hill, J. H., *J. Bact.* **45**, 433 (1943).
20. Turbanti, L., Cerbai, G., DiBugno, C., Giorgi, R., Garzelli, G., Criscuoli, M., Renzetti, A. R., Subissi, A., Bramanti, G., *J. Med. Chem.* **36**, 699 (1993).
21. Bottomley, K. M., Johnson, W. H., Walter, D. S., *J. Enzyme Inhib.* **13**, 79 (1998).
22. DiMartino, M., Wolff, C., High, W., Stroup, G., Hoffman, S., Laydon, J., Lee, J. C., Bertolini, D., Galloway, W. A., Crimmin, M. J., Davies, M., Davies, S., *Inflamm. Res.* **46**, 211 (1997).

23. Kahari, V. M., Saarialho-Kere, U., *Ann. Med.* **31**, 34 (1999).
24. Whittaker, M., Floyd, C. D., Brown, P., Gearing, A. J. H., *Chem. Rev.* **99**, 2735 (1999).
25. Scozzafava, A., Supuran, C. T., *J. Med. Chem.* **43**, 1858 (2000).
26. Johnson, G., Boxer, P. A., Drummond, J. T., Boyd, D. K., Anderson, R. J., *Drug Res.* **39**, 432 (1989).
27. Zeeh, B., Metzger, H. in: *Methoden der organischen Chemie* (Houben-Weyl-Müller), 4. Aufl., Bd.10/1, 1168, Georg Thieme Verlag Stuttgart, 1971.
28. Kawase, M., Kikugawa, Y., *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1979**, 643.
29. Zeeh, B., Metzger, H. in: *Methoden der organischen Chemie* (Houben-Weyl-Müller), 4. Aufl., Bd. 10/1, 1138, Georg Thieme Verlag Stuttgart, 1971.
30. Geffken, D., *Arch. Pharm. (Weinheim)* **320**, 382 (1987).
31. Geffken, D., *Arch. Pharm. (Weinheim)* **309**, 431 (1976).
32. Jencks, W. P., *J. Am. Chem. Soc.* **80**, 4585 (1958).
33. Zinner, G., Ketz, U., *Pharm. Ztg.* **121**, 910 (1976).
34. Katritzky, A. R., Patel, R., *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2* **1979**, 993.
35. Kliegel, W., Franckenstein, G.-H., *Liebigs Ann. Chem.* **1977**, 956.
36. Charbonnel, Y., Barrans, J., *C. R. Acad. Sci. Ser C* **263**, 824 (1966).
37. Harmon, R. E., Rizzo, V. L., Gupta, S. K., *J. Heterocycl. Chem.* **7**, 439 (1970).
38. Hoffman, R. V., Nayyar, N. K., Shankweiler, J. M., Klinekole III, B. W., *Tetrahedron Lett.* **35**, 3231 (1994).
39. Uchida, T., Endo, Y., Hizatate, S., Shudo, K., *Chem. Pharm. Bull.* **42**, 419 (1994).
40. Endo, Y., Hizatate, S., Shudo, K., *Tetrahedron Lett.* **32**, 2803 (1991).
41. Gnichtel, H., Walentowski, R., Schuster, K.-E., *Chem. Ber.* **105**, 1701 (1972).
42. Hall, H. K., Zbinden, H., *J. Am. Chem. Soc.* **80**, 6428 (1958).
43. Hesse, M., Meier, H., Zeeh, B., *Spektroskopische Methoden in der organischen Chemie*, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, New York, 1995.
44. Zinner, G., Hantelmann, O., *Z. Chem.* **5**, 269 (1973).
45. Hoffman, R. V., Belfoure, E. L., *J. Am. Chem. Soc.* **104**, 2183 (1982).
46. Greenwald, R. B., Taylor, E. C., *J. Am. Chem. Soc.* **90**, 5273 (1968).

47. Rücker, G., Neugebauer, M., Willems, G.G., *Instrumentelle pharmazeutische Analytik*, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH Stuttgart, 1992.
48. Zehavi, U., Ben-Ishai, D., *J. Org. Chem.* **26**, 1097 (1961).
49. Gulbins, K., Hamann, K., *Angew. Chem.* **12**, 434 (1961).
50. Dressman, B. A., Spangle, L. A., Kaldor, S. W., *Tetrahedron Lett.* **37**, 937 (1996).
51. Gütschow, M., Hecker, T., Eger, K., *Synthesis* **3**, 410 (1999).
52. Saettone, M. F., *J. Org. Chem.* **31**, 1959 (1966).
53. Lopez, C. A., Trigo, G. G., *Adv. Heterocycl. Chem.* **38**, 177 (1985).
54. Merrit, H. H., Putman, T. J., *J. Amer. Med. Assoc.* **111**, 1668 (1938).
55. Lindenmann, A., Haq Khan, N., Hofmann, K., *J. Am. Chem. Soc.* **74**, 476 (1952).
56. Fankhauser, P., Brenner, M., *Helv. Chim. Acta* **53**, 2298 (1970).
57. Schwan, T., *J. Heterocycl. Chem.* **20**, 547 (1983).
58. Gillis, B. T., Dain, J. G., *J. Heterocycl. Chem.* **8**, 339 (1971).
59. Fina, N. J., Edwards, J. O., *Int. J. Chem. Kinetics* **26**, 1 (1973).
60. Call, L., *Monatsh. Chem.* **101**, 228 (1970).
61. Leuchs, H., *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **39**, 857 (1906).
62. Geffken, D., *Arch. Pharm. (Weinheim)* **315**, 802 (1982).
63. Pöstges, R., *Dissertation Hamburg* (1992).
64. Froböse, J., *Dissertation Hamburg* (1992).
65. Organikum, Johann Ambrosius Barth Leipzig, Edition Deutscher Verlag der Wissenschaften, 19. Auflage, 469, 1993.
66. Meanwell, N., Roth, H., Smith, E., Wedding, D., Wright, J., *J. Org. Chem.* **56**, 6897 (1991).
67. Ben-Ishai, D., Ben-Et, G., Warshawsky, A., *J. Heterocycl. Chem.* **7**, 1289 (1970).
68. Djerassi, C., *Chem. Rev.* **48**, 271 (1948).
69. Wohl, A., *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **52**, 51 (1919).
70. Schmid, H., Karrer, P., *Helv. Chim. Acta* **29**, 573 (1946).
71. Walling, C., Huyser, E. S., *Org. React.* **13**, 115 (1963).
72. Schrader, K., *Dissertation Hamburg* (1995).
73. Lukyanow, O., Gordeev, P., *Russ. Chem. Bull.* **47**, 669 (1998).
74. Thimann, W., *Dissertation Hamburg* (2000).
75. Firouzabadi, H., Iranpoor, H., Karimi, B., *Synlett* **3**, 321 (1999).

76. Gnichtel, H., Exner, S., Bierbüße, H., Alterdinger, M., *Chem. Ber.* **104**, 1512 (1971).
77. Veverka, M., Marchalin, M., *Collect. Czech. Chem. Commun.* **52**, 113 (1987).
78. Harhash, A. H., Elnagdi, M. H., Elsannib, C. A. S., *J. Prakt. Chem.* **315**, 211 (1973).
79. Staab, H. A., Wendel, K., *Liebigs Ann. Chem.* **694**, 86 (1966).
80. Geffken, D., Strohauer, K., *Arch. Pharm. (Weinheim)* **319**, 1084 (1986).
81. Taylor, E. C., Hinkle, J. S., *J. Org. Chem.* **52**, 4107 (1987).
82. Okawara, T., Kato, R., Yamasaki, T., Yasuda, N., Furukawa, M., *Heterocycles* **24**, 885 (1986).
83. Okawara, T., Kato, R., Yasuda, N., Yamasaki, T., Furukawa, M., *J. Chem. Res., Synop.* **1987**, 254.
84. Cook, A. H., Jones, D. G., *J. Chem. Soc.* **1941**, 184.
85. Backes, J. in: *Methoden der organischen Chemie*, (Houben-Weyl-Müller), 4. Aufl., Bd. E16B, 928, Georg Thieme Verlag Stuttgart, New York, 1991.
86. Lohray, B. B., Bhushan, V., *Comp. Heterocycl. Chem. 2nd edn.* **1B**, 911 (1996).
87. Richter, R., Ulrich, H., *Chem. Heterocycl. Compd.* **42**, 443 (1983).
88. Heesing, A., Homann, W., Müllers, W., *Chem. Ber.* **113**, 152 (1980).
89. Banks, M. R., Hudson, R. F., *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2* **1986**, 1211.
90. Harris, P. A., Jackson, A., Joule, J. A., *Tetrahedron Lett.* **30**, 3193 (1989).
91. Geffken, D., Geisel, S., *J. Heterocyclic Chem.* **31**, 1473 (1994).
92. Fahr, E., Fischer, W., *Tetrahedron Lett.* **34**, 3291 (1967).
93. Schantl, J. G., Decristoforo, M., *Tetrahedron Lett.* **28**, 6577 (1987).
94. Bird, C. W., *J. Chem. Soc.* **1963**, 674.
95. Taylor, E. C., Sobieray, D. M., *Tetrahedron* **47**, 9599 (1991).
96. Taylor, E. C., Clemens, R., Davies, H., Haley, N., *J. Am. Chem. Soc.* **103**, 7659 (1981).
97. Börner, H., *Pflanzenkrankheiten und Pflanzenschutz*, Ulmer, Stuttgart, 1997.

98. Hoffmann, G. M., Nienhaus, F., Poehling, H.-M., Schönbeck, F., Weltzien, H. C., Wilbert, H., *Lehrbuch der Phytomedizin*, Blackwell, Berlin, 1994.

14 Anhang: Gefahrstoffe

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	9-16-23-33
Chloroform	T, F	36/37
Dichlormethan	Xn	23.2-24/25-36/37
Diethylether	F ⁺	9-16-29-33
Dimethylacetamid	Xn	26-28.1-36
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, F	9-16-23.2-24-33-62
Tetrahydrofuran	Xi, F	16-25-29-33
Toluen	Xn, F	16-25-29-33

Reagenzien	Gefahrensymbole	Sicherheitsratschläge
Anilin	T	28-36/37-44
Acetophenon	Xn	-
Ammoniaklösung 25 %	C	26-36/37/39-45-61
α, α' -Azoisobutyronitril	E, Xn	39-41-47.1-61
Benzaldehyd	Xn	24
Benzylamin	C	26
Bromdiphenylmethan	C	26-36/37/39-45

<i>N</i> -Bromsuccinimid	Xn	26-36
1,1'-Carbonyldiimidazol	Xn	22-24/25
Chloracetylchlorid	T, C, N	7/8-9-26-36/37/39-45
4-Chloranilin	T, N	53-45-60-61
4-Chlorphenol	Xn, N	28.1-61
α -Chlorphenylacetylchlorid	C	26-36/37/39-45
Chlorwasserstoff	T, C	9-26-36/37/39-45
Cyclohexanon	Xn	25
DBU	C	26-36/37/39-45-61
3,4-Dichlorphenylisocyanat	T	23.2-26-37-45
Hydrazinhydrat	T	53-45
Hydroxylamin-Lösung (50%)	Xn	26-36/37/39-61
Hydroxylammoniumchlorid	Xn, N	22-24-37-61
Imidazol	C	22-26-36/37/39-45
Isobutyraldehyd	F	9-16-23.2/25-33
Kaliumcarbonat	Xn	22-28
Kaliumhydroxid	C	2-26-37/39
Magnesiummethylat	F, Xi	8-16
Natriumcarbonat	Xi	22-26
Natriumhydrid (60 %)	F, C	7/8-26-36/37/39-43.6-45
Natriumhydroxid	C	26-37/39-45
4-Nitroanilin	T	28.1-36/37-45-61
2-Nitropropan	T	53-45
n-Pentylamin	F, C	16-26-36/37/39-45
2-Phenylethylamin	C	26-36/37/39-45
Phenylisocyanat	T ⁺	23.2-26-36/37/39-45
Pyridin	F, Xn	26-28
Pyridin-Boran	F, T, Xi	36/37/39-43-45
Salzsäure	C	26-36/37/39-45
1,1'-Thiocarbonyldiimidazol	-	22-24/25
Thionylchlorid	C	26-45
Thiophen-3-carbaldehyd	-	23-24/25
Triethylamin	C, F	3-16-26-29-36/37-45

Lebenslauf

Name: Alf Ploetz
Geburtsdatum: 20.10.1967
Geburtsort: Husum
Familienstand: ledig

1974-1978: Grundschule in Hennstedt und Husum

1978-1987: Hermann-Tast-Gymnasium in Husum
Allgemeine Hochschulreife: Mai 1987

1987-1988: Grundwehrdienst beim JaboG 41 in Husum

1989-1991: Berufsausbildung zum Pharmazeutisch-Technischen-Assistenten an der staatlichen Gewerbeschule, Hamburg

1991-1992: Berufspraktikum zum PTA in der Apotheke Viöl

1992-1996: Studium der Pharmazie an der Freien Universität Berlin

1996-1997: Pharmaziepraktikum in der Kaiser Apotheke in Berlin

06.97: Approbation als Apotheker

seit 10.97: Wissenschaftlicher Mitarbeiter an der Universität Hamburg, Institut für Pharmazie