

**4-Funktionalisierte 1,3-Oxazinan-2-one,  
N'-Alkyliden-3-hydroxy-propanhydrazonamide  
und  
β-Hydroxy-hydrazonate**

als

Leitstrukturen neuer antiparasitärer Wirkstoffe  
Synthese, Analytik und Bestimmung der biologischen Aktivität  
gegenüber *Plasmodium falciparum*

**DISSERTATION**

Zur Erlangung des Doktorgrades  
der Universität Hamburg  
Department Chemie

vorgelegt von

**Mehdi Khankischpur**  
aus Hamburg

Hamburg 2009

Gutachter: Prof. Dr. Detlef Geffken  
Prof. Dr. Claudia S. Leopold

Tag der Disputation: 26.06.2009

Die vorliegende Arbeit entstand in der Zeit von November 2005 bis März 2009 am Institut für Pharmazie der Universität Hamburg unter der Leitung von **Herrn Prof. Dr. Detlef Geffken**, dem ich für die Aufnahme in seinen Arbeitskreis, für die Überlassung des Themas sowie die vorbildliche Betreuung und seine großzügige Unterstützung herzlich danke.

Mein besonderer Dank gilt **Frau Prof. Dr. Claudia S. Leopold** für die freundliche Übernahme des Korreferats.

**Herrn Prof. Dr. Thomas Kurz** danke ich ganz herzlich für seine ständige Gesprächsbereitschaft und Inspiration. Beides hat zum Erfolg dieser Arbeit maßgeblich beigetragen.

Dem Arbeitskreis von **Herrn Prof. Dr. Rolf D. Walter** vom Bernhard-Nocht-Institut für Tropenmedizin in Hamburg, insbesondere **Frau Bärbel Bergmann**, gilt mein Dank für die Durchführung der biologischen Untersuchungen.

**Herrn Dr. Ulrich Riederer** danke ich herzlich für die freundliche Zusammenarbeit im Praktikum der instrumentellen Analytik sowie die wertvolle Hilfe bei computertechnischen Fragen.

Ferner gilt mein Dank **Herrn Prof. Dr. Jürgen Kopf** und **Frau Isabelle Nevoigt** für ihre große Hilfsbereitschaft und die Anfertigung der zahlreichen Röntgenstrukturanalysen.

Zu großem Dank bin ich **meinen Eltern** verpflichtet, durch deren Unterstützung mir das Pharmaziestudium ermöglicht wurde und die mir den nötigen Rückhalt gegeben haben.

Abschließend bedanke ich mich bei allen Kollegen des Instituts für Pharmazie, die zum Gelingen dieser Arbeit und zu einer angenehmen Arbeitsatmosphäre beigetragen haben.

## Abkürzungsverzeichnis

|                             |   |
|-----------------------------|---|
| AAV                         | Allgemeine Arbeitsvorschrift            |
| Abb.                        | Abbildung                               |
| absol.                      | absolut                                 |
| Ar                          | Aryl                                    |
| aromat.                     | aromatisch                              |
| ber.                        | berechnet                               |
| Bn                          | Benzyl                                  |
| bzw.                        | beziehungsweise                         |
| ca.                         | zirka                                   |
| Cbz                         | Benzyloxycarbonyl                       |
| CDI                         | 1,1'-Carbonyl-diimidazol                |
| CDT                         | 1,1'-Carbonyl-di-(1,2,4-triazol)        |
| COSY                        | correlation spectroscopy                |
| $\delta$                    | Chemische Verschiebung                  |
| d                           | Dublett                                 |
| dd                          | Doppeltes Dublett                       |
| DC                          | Dünnschichtchromatographie              |
| DCM                         | Dichlormethan                           |
| d.h.                        | das heißt                               |
| DMAP                        | 4-(Dimethylamino)-pyridin               |
| DC                          | Dünnschichtchromatogramm                |
| DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> | Dimethylsulfoxid, deuteriert            |
| EtOH                        | Ethanol                                 |
| Et <sub>3</sub> N           | Triethylamin                            |
| FDA                         | Food and Drug Administration            |
| gef.                        | gefunden                                |
| ggf.                        | gegebenenfalls                          |
| HMBC                        | heteronuclear multiple bond correlation |
| HSQC                        | heteronuclear single quantum coherence  |
| Hz                          | Hertz                                   |
| i.d.R.                      | in der Regel                            |
| i. Vak.                     | im Vakuum                               |
| IR                          | Infrarot                                |

|          |   |
|----------|---|
| IUPAC    | International Union of Pure and Applied Chemistry |
| <i>J</i> | Kopplungskonstante                                |
| Lit.     | Literatur   |
| m        | Multipllett                                       |
| m.E.     | meines Erachtens                                  |
| μ        | mikro   |
| M        | molar   |
| MeOH     | Methanol  |
| MIC      | minimal inhibition concentration                  |
| NMR      | nuclear magnetic resonance                        |
| Ph       | Phenyl  |
| ppm      | parts per million                                 |
| q        | Quartett  |
| quart.   | quarter   |
| RT       | Raumtemperatur                                    |
| s        | Singulett   |
| s.       | siehe   |
| Sdp.     | Siedepunkt  |
| Smp.     | Schmelzpunkt                                      |
| t        | Triplett  |
| T        | Transmission                                      |
| Tab.     | Tabelle   |
| tert.    | tertiär   |
| THF      | Tetrahydrofuran                                   |
| TMS      | Tetramethylsilan                                  |
| z.B.     | zum Beispiel                                      |

# Inhaltsverzeichnis

|          |   |           |
|----------|---|-----------|
| <b>1</b> | <b>Einleitung und Aufgabenstellung</b>  | <b>10</b> |
| 1.1      | Malaria   | 10        |
| 1.1.1    | Allgemeines   | 10        |
| 1.1.2    | Verfügbare Chemotherapeutika gegen Malaria  | 11        |
| 1.1.2.1  | 4-Aminochinoline  | 11        |
| 1.1.2.2  | Arylaminoalkohole   | 13        |
| 1.1.2.3  | 8-Aminochinoline  | 15        |
| 1.1.2.4  | Artemisinin   | 16        |
| 1.1.2.5  | Antifolat-Wirkstoffe  | 17        |
| 1.1.2.6  | Atovaquon   | 18        |
| 1.1.2.7  | Antibiotika   | 19        |
| 1.1.2.8  | Fosmidomycin  | 19        |
| 1.1.3    | Problem der Resistenzentwicklung von <i>Plasmodium falciparum</i>   | 20        |
| 1.2      | Aufgabenstellung  | 21        |
| 1.2.1    | Leitstruktur  | 21        |
| 1.2.2    | Die Entdeckung zweier Leitstrukturen  | 21        |
| 1.2.2.1  | Antiplasmodiale Aktivität von 4-(Alkylidenhydrazono)-1,3-oxazolidin-2-onen  | 21        |
| 1.2.2.2  | Antiplasmodiale Aktivität von ( <i>E/Z</i> )- <i>N</i> -(1-Alkoxy-2-hydroxyprop-1-yliden)-hydrazin-carbonsäureestern                          | 23        |
| 1.2.3    | Möglichkeiten zur Modifizierung einer Leitstruktur  | 25        |
| 1.2.4    | Zielstrukturen  | 25        |
| <b>2</b> | <b>Literaturübersicht</b>   | <b>28</b> |
| 2.1      | Nomenklatur   | 28        |
| 2.1.1    | 1,3-Oxazine   | 28        |
| 2.1.2    | 1,3-Oxazinan-2-one  | 29        |
| 2.2      | Synthese und biologische Aktivität von 1,3-Oxazinan-2-onen  | 30        |
| <b>3</b> | <b>Synthese von 4-funktionalisierten 1,3-Oxazinan-2-onen</b>  | <b>39</b> |
| 3.1      | Syntheseplanung und Vorstufen   | 39        |
| 3.1.1    | Retrosynthetische Analyse der geplanten Verbindungen  | 39        |
| 3.1.2    | 4-Alkoxy-5,6-dihydro-2 <i>H</i> -1,3-oxazin-2-one ( <b>5</b> ) und $\beta$ -Hydroxyimidoester ( <b>4</b> ) als wichtige Schlüsselintermediate | 40        |
| 3.1.2.1  | Synthesemethoden für Imidoester   | 42        |
| 3.2      | Vorstufen   | 44        |
| 3.2.1    | Darstellung der $\beta$ -Hydroxy-carbonitrile <b>2</b>  | 44        |
| 3.2.2    | Darstellung der $\beta$ -Hydroxyimidoester-hydrochloride <b>3</b>   | 46        |
| 3.3      | Synthese von 4-Alkoxy-5,6-dihydro-1,3-2 <i>H</i> -oxazin-2-onen <b>5</b>  | 50        |
| 3.3.1    | Zyklisierende Carbonylierung der $\beta$ -Hydroxy-imidate ( <b>4</b> )  | 50        |
| 3.3.2    | Eigenschaften der 4-Alkoxy-5,6-dihydro-2 <i>H</i> -1,3-oxazin-2-one ( <b>5</b> )  | 52        |
| 3.3.3    | Reaktionsverhalten $\alpha,\beta$ -ungesättigter Imidoester gegenüber CDT   | 56        |
| 3.4      | Synthese von 1,3-Oxazinan-2,4-dionen <b>6</b>   | 58        |
| 3.4.1    | Literaturübersicht  | 58        |
| 3.4.2    | Saure Hydrolyse der 4-Alkoxy-5,6-dihydro-2 <i>H</i> -1,3-oxazin-2-one <b>5</b> zu 1,3-Oxazinan-2,4-dionen ( <b>6</b> )                        | 60        |
| 3.4.3    | Eigenschaften der 1,3-Oxazinan-2,4-dione ( <b>6</b> )   | 61        |

|          |   |            |
|----------|---|------------|
| 3.5      | Synthese von 4-(Alkyliden(aralkyliden)hydrazono)-1,3-oxazinan-2-onen ( <b>8</b> ).....  | 64         |
| 3.5.1    | Hydrazinolyse der 4-Ethoxy-5,6-dihydro-2 <i>H</i> -1,3-oxazin-2-one <b>5</b> .....  | 64         |
| 3.5.2    | Eigenschaften der 4-Hydrazono-1,3-oxazinan-2-one <b>7 a-d</b> .....   | 65         |
| 3.5.3    | Kondensation der 4-Hydrazono-1,3-oxazinan-2-one <b>7</b> mit Aldehyden und Ketonen.....   | 66         |
| 3.5.4    | Eigenschaften der 4-(Alkylidenhydrazono)-1,3-oxazinan-2-one ( <b>8</b> ).....   | 67         |
| 3.6      | Variation der Ringposition 4 im 1,3-Oxazinderivat <b>5</b> .....  | 72         |
| 3.6.1    | Synthese von 4-Morpholin-4-ylimino- / 4-Piperidin-1-ylimino-, 4-(4-Methylpiperazin-1-yl)imino- / 4-Dimethylhydrazono-1,3-oxazinan-2-onen ( <b>9</b> ).....  | 72         |
| 3.6.2    | Eigenschaften der 4-Morpholin-4-ylimino- / 4-Piperidin-1-ylimino-, 4-(4-Methylpiperazin-1-yl)imino- / 4-Dimethylhydrazono-1,3-oxazinan-2-one ( <b>9</b> ).....                                    | 74         |
| 3.6.3    | Synthese von 4-aminosubstituierten 5,6-dihydro-2 <i>H</i> -1,3-oxazin-2-onen ( <b>10</b> ).....   | 78         |
| 3.6.4    | Eigenschaften der 4-Amino/Alkyl-/Aralkylamino-5,6-dihydro-2 <i>H</i> -1,3-oxazin-2-one ( <b>10</b> ).....   | 80         |
| 3.6.5    | Synthese von 4-Alkoxy/Aralkoxyimino-1,3-oxazinan-2-onen ( <b>11</b> ).....  | 84         |
| 3.6.6    | Eigenschaften der 4-Alkoxy/Aralkoxyimino-1,3-oxazinan-2-one <b>11</b> .....   | 86         |
| 3.6.7    | Reaktion von 4-Ethoxy-6-naphthalen-1-yl-5,6-dihydro-2 <i>H</i> -1,3-oxazin-2-on ( <b>5h</b> ) mit Hydroxylamin.....   | 88         |
| <b>4</b> | <b>Synthese ringoffener Derivate</b> .....  | <b>90</b>  |
| 4.1      | Einleitung und Syntheseplanung.....   | 90         |
| 4.2      | Synthese von ( <i>Z</i> )- <i>N'</i> -Alkyliden(aralkyliden)-3-hydroxy-propanhydrazonamiden <b>13</b> .....   | 92         |
| 4.2.1    | Literaturübersicht zur Synthese und biologischen Aktivität von <i>N'</i> -Alkyliden(aralkyliden)amidrazonen.....  | 92         |
| 4.2.2    | Darstellung von ( <i>Z</i> )- <i>N'</i> -Alkyliden(aralkyliden)-3-hydroxy-propanhydrazonamiden ( <b>13</b> ).....   | 96         |
| 4.2.3    | Eigenschaften der ( <i>Z</i> )- <i>N'</i> -Alkyliden(aralkyliden)-3-hydroxy-propanhydrazonamide ( <b>13</b> ).....  | 98         |
| 4.3      | Synthese von $\beta$ -Hydroxy-amidrazonen ( <b>14</b> ).....  | 101        |
| 4.3.1    | Struktur und biologische Eigenschaften von Amidrazonen.....   | 101        |
| 4.3.2    | Darstellung von $\beta$ -Hydroxy-amidrazonen ( <b>14</b> ).....   | 102        |
| 4.3.3    | Eigenschaften der $\beta$ -Hydroxy-amidrazone ( <b>14</b> ).....  | 103        |
| 4.4      | Synthese von $\beta$ -Hydroxy-amidinen und -amidoximen ( <b>15/16</b> ).....  | 104        |
| 4.4.1    | Struktur und Eigenschaften von Amidinen und Amidoximen.....   | 104        |
| 4.4.2    | Darstellung von $\beta$ -Hydroxy-amidinen ( <b>15</b> ) und -amidoximen ( <b>16</b> ).....  | 106        |
| 4.4.3    | Eigenschaften der $\beta$ -Hydroxy-amidine ( <b>15</b> ) und -amidoxime ( <b>16</b> ).....  | 106        |
| <b>5</b> | <b>Synthese von (2<i>E</i>)-2-(1-Alkoxy-3-hydroxy-propyliden)-hydrazin-carbonsäureestern (<b>17</b>)</b> .....  | <b>108</b> |
| 5.1      | Literaturübersicht.....   | 108        |
| 5.2      | Synthese.....   | 112        |
| 5.2.1    | Synthese von (2 <i>E</i> )-2-(1-Alkoxy(aralkoxy)-3-hydroxy-propyliden)-hydrazin-carbonsäureestern ( <b>17</b> ) durch Carbazolyse von $\beta$ -Hydroxyimidoester-hydrochloriden ( <b>3</b> )..... | 112        |
| 5.2.2    | Eigenschaften der (2 <i>E</i> )-2-(1-Alkoxy(aralkoxy)-3-hydroxy-propyliden)-hydrazin-carbonsäureester ( <b>17</b> ).....  | 113        |

|           |  |            |
|-----------|--|------------|
| <b>6</b>  | <b>Untersuchung zur biologischen Aktivität der hergestellten Substanzen.....</b>   | <b>117</b> |
| 6.1       | Testungssystem.....  | 117        |
| 6.1.1     | Grundlage des Testungsverfahrens.....  | 117        |
| 6.1.2     | Praktische Durchführung der Testung.....   | 118        |
| 6.2       | Testungsergebnisse.....  | 119        |
| 6.2.1     | Diskussion der Testungsergebnisse.....   | 123        |
| <b>7</b>  | <b>Experimentalteil.....</b>   | <b>125</b> |
| 7.1       | Verzeichnis der Geräte und Analysemethoden.....  | 125        |
| 7.2       | Synthesevorschriften und analytische Daten zu Kapitel 3.....   | 127        |
| 7.2.1     | Darstellung der $\beta$ -Hydroxy-carbonitrile <b>2</b> (Abschnitt 3.2.1).....  | 127        |
| 7.2.2     | Darstellung der $\beta$ -Hydroxyimidoester-hydrochloride <b>3</b><br>(Abschnitt 3.2.2).....  | 132        |
| 7.2.3     | Darstellung der 4-Alkoxy/Aralkoxy-5,6-dihydro-2 <i>H</i> -1,3-oxazin-2-one<br><b>5</b> (Abschnitt 3.3.1).....  | 138        |
| 7.2.4     | Darstellung der 1,3-Oxazinan-2,4-dione <b>6</b> (Abschnitt 3.4.2).....   | 145        |
| 7.2.5     | Darstellung der 4-Hydrazono-1,3-oxazinan-2-one <b>7</b> (Abschnitt 3.5.1)...   | 148        |
| 7.2.6     | Darstellung der (4 <i>E/Z</i> )-(Alkylidenhydrazono)-1,3-oxazinan-2-one <b>8</b><br>(Abschnitt 3.5.3).....   | 150        |
| 7.2.7     | Darstellung der (4 <i>E/Z</i> )-4-(Morpholin-4-ylimino)-,<br>4-(Piperidin-1-ylimino)-, 4-[(4-Methylpiperazin-1-yl)imino]- bzw.<br>4-(Dimethylhydrazono)-1,3-oxazinan-2-one <b>9</b> (Abschnitt 3.6.1)..... | 157        |
| 7.2.8     | Darstellung der 4-aminosubstituierten 5,6-dihydro-2 <i>H</i> -1,3-<br>oxazin-2-one <b>10</b> (Abschnitt 3.6.3).....  | 161        |
| 7.2.9     | Darstellung der 4-Alkoxy/Aralkoxyimino-1,3-oxazinan-2-one <b>11</b><br>(Abschnitt 3.6.5).....  | 165        |
| 7.3       | Synthesevorschriften und analytische Daten zu Kapitel 4.....   | 170        |
| 7.3.1     | Darstellung der ( <i>Z</i> )- <i>N'</i> -Alkyliden(aralkyliden)-3-hydroxy-<br>propanhydrazonamide <b>13</b> (Abschnitt 4.2.2).....   | 170        |
| 7.3.2     | Darstellung der $\beta$ -Hydroxy-amidrazone <b>14</b> , -amidine <b>15</b> ,<br>-amidoxime <b>16</b> (Abschnitt 4.3.2 und 4.4.2).....  | 177        |
| 7.4       | Synthesevorschriften und analytische Daten zu Kapitel 5.....   | 182        |
| 7.4.1     | Darstellung der (2 <i>E</i> )-2-(1-Alkoxy(aralkoxy)-3-hydroxy-propyliden)-<br>hydrazincarbonsäureester <b>17</b> (Abschnitt 5.2.1).....  | 182        |
| <b>8</b>  | <b>Zusammenfassung .....</b>   | <b>191</b> |
| <b>9</b>  | <b>Summary .....</b>   | <b>195</b> |
| <b>10</b> | <b>Literaturverzeichnis .....</b>  | <b>199</b> |
| <b>11</b> | <b>Anhang.....</b>   | <b>207</b> |
| 11.1      | Gefahrenmerkmale und Sicherheitsratschläge.....  | 208        |
| 11.2      | Publikationsliste.....   | 210        |
| 11.3      | Posterpräsentationen.....  | 211        |



## Vorwort

An tropischen Infektionskrankheiten sterben weltweit über 15 Millionen Menschen jährlich. Die Betroffenen sind meist arme Menschen aus Drittweltländern. Rund eine Milliarde Menschen leiden laut der Weltgesundheitsorganisation WHO an einer oder mehreren der vernachlässigten Tropenkrankheiten („neglected diseases“). Trotz dieser erschreckend hohen Zahlen waren in den Jahren 1974-2004 von 1556 entwickelten neuen Wirkstoffen nur 21 gegen vernachlässigte Krankheiten, einschließlich Tuberkulose und Malaria<sup>[1,2]</sup>. Aufgrund hoher Entwicklungs- und Forschungskosten und eines vergleichsweise kleinen Absatzmarktes mit Aussicht auf geringen Umsatz zeigte die pharmazeutische Industrie lange Zeit nur geringes Interesse an der Entwicklung neuer Wirkstoffe für die Behandlung seltener Krankheiten. Nachdem Anreize für Forschung und Entwicklung bei den neglected diseases geschaffen wurden, zeichnen sich seit einigen Jahren erfreulicherweise erste Fortschritte ab. Im globalen Strategiepapier der WHO vom Mai 2008 wird zum Beispiel die Forschungsprämie erwähnt. Andere Anreizmodelle sind zum Beispiel Preisgarantien durch „Advanced Market Commitments“ sowie Public Private Partnerships (PPP). Bei Letzteren sind die Entwicklungskosten, ökonomischen Risiken und Nutzungsrechte für neue Arzneimittel auf mehrere Partner verteilt. Beispiele für PPPs sind die Drugs for Neglected Diseases Initiative (DNDi) oder das Medicines for Malaria Venture (MMV). Trotz dieser Bemühungen herrscht derzeit ein Mangel an effizienten und erschwinglichen Therapiemöglichkeiten, insbesondere für die Behandlung von vernachlässigten Tropenkrankheiten. Ein aktuelles Problem in der Wirkstoffentwicklung ist die zunehmende Resistenzentwicklung von Krankheitserregern gegenüber den gegenwärtig verfügbaren Antiinfektiva. Malaria ist die häufigste tropische Parasitenerkrankung. Die bedrohliche Verbreitung von Resistenzen gegenüber den derzeit zur Therapie und Prophylaxe der Malaria zur Verfügung stehenden Arzneistoffen und die Tatsache, dass heute etwa 40 % der Weltbevölkerung in Endemiegebieten leben, machen die Entwicklung neuer Wirkstoffe dringend erforderlich.

# 1 Einleitung und Aufgabenstellung

## 1.1 Malaria

### 1.1.1 Allgemeines

Malaria (Wechselfieber) bezeichnet eine durch parasitäre Einzeller (Protozoen) der Gattung *Plasmodium* verursachte, fieberhafte Erkrankung und ist eine der bedeutendsten Infektionskrankheiten der Welt. Mehr als 40 % der Weltbevölkerung leben in Malaria-gefährdeten Gebieten. Schätzungen der WHO zufolge erkranken bis zu 660 Mio. Menschen jährlich, bis zu drei Mio. sterben daran. 90 % aller letalen Krankheitsverläufe werden im tropischen Afrika beobachtet. Besonders betroffen sind Kinder unter fünf Jahren und Schwangere. Daneben werden durch den zunehmenden Ferntourismus immer wieder Malariafälle auch nach Deutschland importiert. Die Übertragung der Malaria auf den Menschen erfolgt über den Stich der weiblichen Anophelesmücke. Es gibt 4 humanpathogene Plasmodium-Arten, die auch zu spezifischen Krankheitsbildern führen: *P. falciparum* (Malaria tropica, die gefährlichste Form der Malaria), *P. vivax* (Malaria tertiana), *P. ovale* (Malaria tertiana) und *P. malariae* (Malaria quartana). Ein aktuelles Problem ist die zunehmende Resistenzentwicklung von *Plasmodium falciparum*, dem in Afrika vorherrschenden Erreger, gegenüber den gegenwärtig verfügbaren Antiinfektiva (siehe Abschnitt 1.1.3).

Ein weiteres Problem stellt der Klimawandel dar. Die Eingriffe in die Umwelt und die damit verbundenen Auswirkungen, wie der durch den Treibhauseffekt verursachte Anstieg der Temperaturen und Überschwemmungen, haben weit reichende Folgen. Unter anderem beschleunigen sie die Verbreitung von Infektionskrankheiten, darunter auch die Malaria. Durch den globalen Temperaturanstieg vermehren sich die Malaria übertragenden Anophelesmücken besonders gut. Dadurch nimmt die Zahl der Erkrankungen auch in Gebieten wieder zu, in der die Malaria bereits als ausgerottet galt.

### 1.1.2 Verfügbare Chemotherapeutika gegen Malaria

Im Folgenden werden die wichtigsten Wirkstoffe zur Therapie und Prophylaxe der Malaria dargestellt, geordnet nach chemisch-strukturellen Gesichtspunkten. Die Ausführungen zur Aktivität und Wirksamkeit der Wirkstoffe beziehen sich auf *Plasmodium falciparum*, den Erreger der Malaria tropica. Da der thematische Schwerpunkt dieser Arbeit auf der Synthese neuartiger Heterozyklen liegt, wird auf eine detaillierte Darstellung sämtlicher Inhalte zur Malariatherapie verzichtet. Vielmehr soll an dieser Stelle auf aktuelle Übersichtsartikel verwiesen werden<sup>[3-5]</sup>.

#### 1.1.2.1 4-Aminochinoline

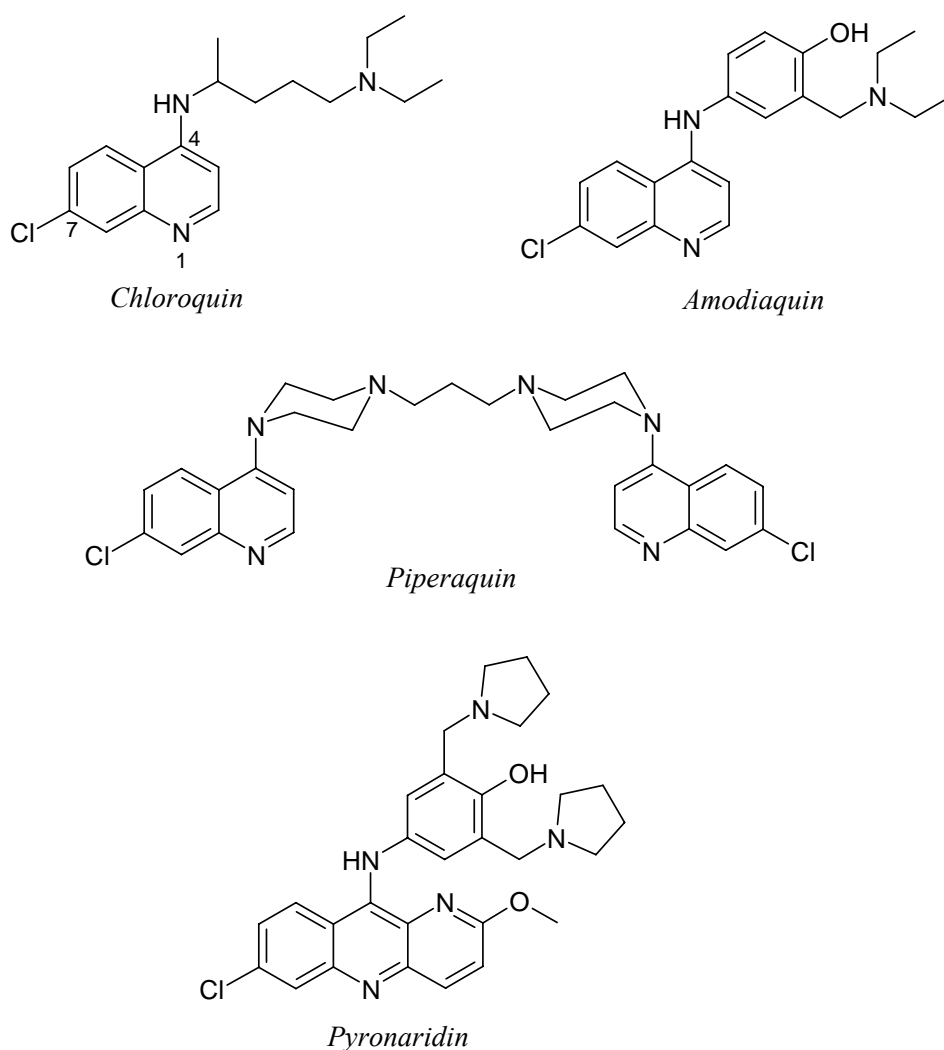


Abb. 1-1: Etablierte und neue 4-Aminochinoline

Alle 4-Aminochinoline zeichnen sich durch eine basische Seitenkette an der Aminogruppe in der 4-Position des Chinolinrings sowie durch einen Chlorsubstituenten in der 7-Position des Chinolinrings aus. Der Wirkungsmechanismus der 4-Aminochinoline ist immer noch nicht vollständig geklärt, obwohl sie seit über 60 Jahren in der Malariatherapie verwendet werden<sup>[6-8]</sup>. Als Wirkungsmechanismus wird eine Hemmung der Häm-Polymerisation angenommen. Während seines intraerythrozytären Wachstums nimmt der Parasit große Mengen Hämoglobin auf und baut den Proteinanteil in der Nahrungsvakuole zu kleinen Peptiden ab, wobei das toxische Stoffwechselprodukt Häm entsteht. Dieses wird zu dem schlecht löslichen Hämozoïn polymerisiert, welches in der Nahrungsvakuole der Erreger abgelagert wird und mikroskopisch als Malariapigment erkennbar ist. 4-Aminochinoline inhibieren die Häm-Polymerisation und bilden stabile Komplexe mit Häm-Metaboliten, was letztendlich zum Absterben der Parasiten führt.

Nach seiner breiten Einführung in den 1950er Jahren wurde **Chloroquin** das bedeutendste Malariamittel überhaupt und hatte entscheidenden Anteil daran, dass die Malaria in den 50er Jahren des letzten Jahrhunderts zurückgedrängt oder in einigen Gebieten sogar ausgerottet werden konnte<sup>[9]</sup>. Chloroquin ist gegen empfindliche Stämme gut wirksam ( $IC_{50}^* = 15 \text{ nM}$  gegen den 3D7-Stamm) und im Allgemeinen gut verträglich. Im Vergleich zu Chloroquin weist **Amodiaquin** durch den Phenylsubstituenten an der 4-Aminogruppe eine deutlich lipophilere Seitenkette auf. Aufgrund der Dialkylaminomethylengruppe an diesem Aromaten gehört Amodiaquin zu der Untergruppe der 4-Aminochinoline mit Mannich-Base-Partialstruktur. Von toxikologischer Bedeutung ist die Oxidation der 4-Aminophenol-Teilstruktur zu einem Chinonimin, das durch Schwefelnukleophile leicht angreifbar ist. Die entstehenden Proteinkonjugate führen zu Leberschäden. Darüber hinaus ist der Gebrauch von Amodiaquin Mitte der 1980er Jahre stark zurückgegangen, da es mit Fällen von lebensbedrohlichen Agranulozytosen in Verbindung gebracht wurde. Aufgrund dieser Nebenwirkungen ist Amodiaquin in westlichen Ländern nicht mehr erhältlich, findet aber in Gebieten mit verbreiteter Chloroquin-Resistenz

---

\* Als mittlere inhibitorische Konzentration ( $IC_{50}$ ) wird die Konzentration eines Inhibitors bezeichnet, bei der eine halbmaximale Inhibition beobachtet wird. In der Pharmakologie wird der  $IC_{50}$  verwendet, um die Wirkstärke eines Rezeptor- bzw. Enzymantagonisten anzugeben. Laut Definition der FDA ist der  $IC_{50}$  die Konzentration einer Substanz, die notwendig ist, für eine 50%ige Inhibition in vitro.

weiterhin seine Anwendung<sup>[10]</sup>. **Piperaquin** gehört zur Gruppe der Bis-Chinoline, Wirkstoffe bei denen zwei 4-Aminochinoline über eine Verbindungskette verknüpft sind. Piperaquin wurde 1965 von Rhône-Poulenc beschrieben und später in China weiterentwickelt und dort häufig verwendet. Mittlerweile ist die Resistenz gegenüber Piperaquin in Südostasien weit verbreitet (mediane  $IC_{50}$ -Werte: 240-320 nM). Die Substanz gilt im Allgemeinen als gut verträglich; die wichtigste Nebenwirkung ist eine Erhöhung des Blutdrucks<sup>[11]</sup>. **Pyronaridin** gehört aufgrund seines Azaacridinringsystems zwar strukturell nicht zu den 4-Aminochinolinen, wirkt aber vermutlich so wie die 4-Aminochinoline. Pyronaridin wurde in den 1980er Jahren in China entwickelt und dort auch verwendet. Wie gegen Piperaquin sind auch gegen Pyronaridin im südostasiatischen Raum Resistenzen verbreitet<sup>[12]</sup>. In Gebieten, in denen Pyronaridin bisher nicht verwendet wurde (Afrika), findet man eine ausgeprägte Aktivität, auch gegen Chloroquin-resistente Wildisolate ( $IC_{50}$ -Werte: 0,8-17,9 nM)<sup>[13]</sup>.

#### 1.1.2.2 Arylaminoalkohole

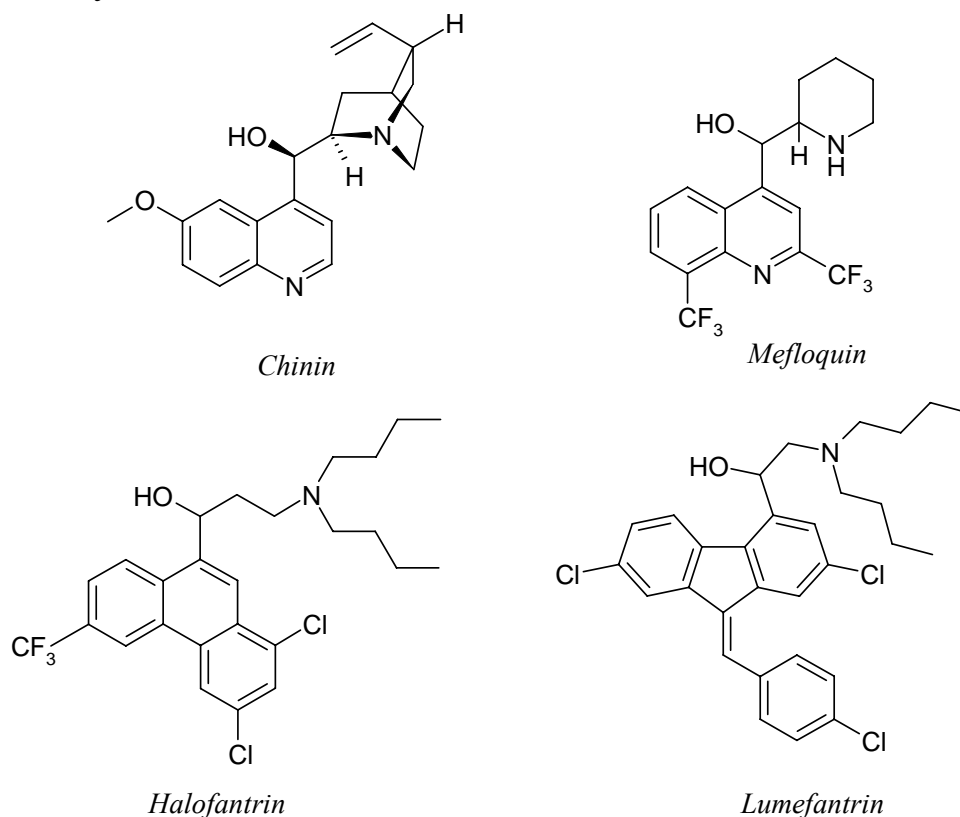


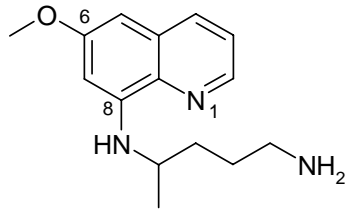
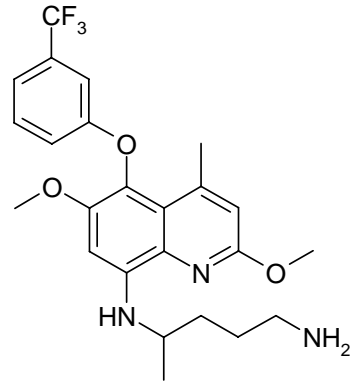
Abb. 1-2: Arylaminoalkohole

Arylaminoalkohole weisen als gemeinsame, namensgebende Strukturelemente ein mehr oder weniger lipophiles aromatisches System (Aryl-Rest), eine sekundäre oder tertiäre Aminogruppe und einen sekundären Alkohol auf. Wie die 4-Aminochinoline interferieren auch die Arylaminoalkohole mit der Hämoglobinverwertung der Parasiten, jedoch scheint sich der genaue Mechanismus von dem der 4-Aminochinoline zu unterscheiden.

**Chinin**, das Hauptalkaloid der Chinarinde, wird schon seit 1820 zur Therapie der Malaria verwendet und stellt noch immer eines der wichtigsten Malariatherapeutika dar, insbesondere zur parenteralen Therapie der komplizierten Malaria\*. Die Effizienz der Chinin-Monotherapie liegt in Afrika bei über 90 %, in Südostasien mit 67 bis 80 % deutlich darunter. **Mefloquin** wurde 1985 als Lariam® in die Therapie eingeführt. Die Wirksamkeit der Mefloquin-Monotherapie ist in Afrika und Amerika meist größer als 90 %, in einigen Gegenden Südasiens kann die Erfolgsrate auf unter 40 % sinken. Da Mefloquin aufgrund seiner langen Halbwertszeit (21 Tage) zur Prophylaxe nur einmal wöchentlich eingenommen werden muss, wird die Substanz in dieser Indikation häufig eingesetzt. **Halofantrin** zeigt eine hohe Wirksamkeit (medianer IC<sub>50</sub>-Wert 1,2 nM gegen Chloroquin-resistente Wildisolate), von Nachteil sind aber die kardiotoxischen Nebenwirkungen, die dieser Arzneistoff hervorrufen kann. Halofantrin ist daher in den meisten westlichen Staaten nicht mehr erhältlich. Das in China entwickelte **Lumefantrin** ist Halofantrin strukturell sehr ähnlich. Es ist deutlich schwächer wirksam (medianer IC<sub>50</sub>-Wert gegenüber Wildisolaten 11,9 nM versus 1,6 nM für Halofantrin)<sup>[14]</sup>. Im Gegensatz zu Halofantrin wurden jedoch für Lumefantrin keine proarrhythmogenen Effekte beschrieben. Lumefantrin ist mit seinen drei chlorierten Phenylresten und den beiden Butylresten am Stickstoff eine sehr lipophile Substanz, deren orale Bioverfügbarkeit stark schwankt und Resorption von der Nahrungsaufnahme abhängig ist. Lumefantrin ist nicht als Monosubstanz erhältlich, sondern ausschließlich in Kombination mit Artemether (siehe Abschnitt 1.1.2.4).

---

\* Zur vollständigen Heilung einer Malaria tropica ist die Gabe von drei täglichen Dosen über sieben Tage erforderlich. Bei der Anwendung von Chinin länger als drei Tage treten bei fast allen behandelten Patienten ungefährliche, aber unangenehme Nebenwirkungen auf, die als Cinchonismus zusammengefasst werden.

1.1.2.3 8-Aminochinoline*Primaquin**Tafenoquin**Abb. 1-3: 8-Aminochinoline*

Die Klasse der 8-Aminochinoline ist die erste Wirkstoffklasse, die sich von den Methyleneblauderivaten mit basischer Seitenkette ableitet. Kennzeichnend ist die Aminoalkylkette an der Aminogruppe in 8-Position des Chinolinrings, sowie eine Methoxygruppe in 6-Position. Der Wirkmechanismus der 8-Aminochinoline ist nicht bekannt.

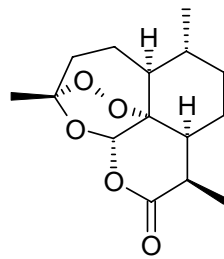
Der Ersatz der terminalen Diethylaminogruppe durch eine einfache Aminogruppe führte zu **Primaquin**, das seit 1952 seinen Platz in der Malariatherapie hat. Primaquin unterscheidet sich von allen anderen eingeführten Malariatherapeutika durch seine Wirkung gegen alle Leberstadien der Parasiten und ergänzt damit das Wirkspektrum der vorher genannten Wirkstoffe. Aufgrund toxikologischer Eigenschaften wurde die Verwendung jedoch stark eingeschränkt. Bei Patienten mit Glucose-6-Phosphat-Dehydrogenase-Mangel\* kann es zur Induktion einer lebensbedrohlichen Anämie kommen. **Tafenoquin** ist eine Substanz, die seit einigen Jahren in klinischen Studien evaluiert wird und das Ergebnis einer umfangreichen Molekülvariation in der Klasse der 8-Aminochinoline ist. Durch die Trifluorphenyloxygruppe in Position 5 des Chinolinrings erhöht sich nicht nur die Lipophilie, sondern auch die Wirksamkeit gegen erythrozytäre Formen. Tafenoquin soll insgesamt besser verträglich sein als

---

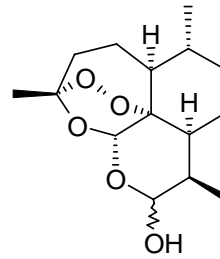
\* Der Glucose-6-Phosphat-Dehydrogenase-Mangel (kurz: G6PD(H)-Mangel) ist ein angeborener Mangel des Enzyms Glucose-6-phosphat-Dehydrogenase beim Menschen durch Mutation des G6PD-Gens auf dem X-Chromosom. Der Mangel des Enzyms G6PD führt durch Veränderung des Zuckerstoffwechsels zu einer vermehrten Zerstörbarkeit der roten Blutkörperchen (Erythrozyten) durch äußere Faktoren in Form einer Hämolyse.

Primaquin. Allerdings kommt es auch unter Tafenoquin bei Personen mit Glucose-6-Phosphat-Dehydrogenase-Mangel zu Methämoglobinbildung<sup>[15]</sup> und Hämolyse.

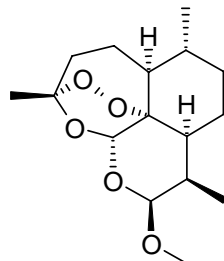
#### 1.1.2.4 Artemisinine



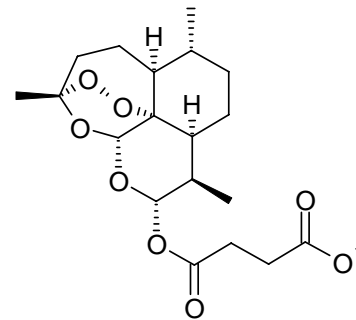
*Artemisinin*



*Dihydroartemisinin*



*Artemether*



*Artesunat*

*Abb. 1-4: Artemisinine*

1971 wurde der aktive Inhaltsstoff des einjährigen Beifusses (*Artemisia annua*), das Sesquiterpenlacton **Artemisinin**, isoliert und seit 1972 zur Therapie der Malaria eingesetzt<sup>[16]</sup>. Aufgrund der schlechten Löslichkeit von Artemisinin, sowohl in Wasser als auch in Öl, werden heute ausschließlich semisynthetische Artemisinin-derivate verwendet. Durch Reduktion der Lacton-Teilstruktur erhält man **Dihydroartemisinin**, das durch eine Halbacetalstruktur gekennzeichnet ist. Die Methylierung der Hydroxylgruppe liefert **Artemether**, das chemisch gesehen ein Vollacetal ist. Im **Artesunat** ist die halbacetalische Hydroxylgruppe mit einer der beiden Carboxylgruppen der Bernsteinsäure verestert. Alle drei Wirkstoffe - Dihydroartemisinin, Artemether und Artesunat - sind hochaktive Verbindungen mit  $IC_{50}$ -Werten gegenüber Wildisolaten von 1,02 nM<sup>[17]</sup>, 3,07 nM und 1,35 nM<sup>[18]</sup>. Artemisinine entfalten ihre Hauptwirkung in späten



Ringstadien, haben aber auch schon eine Wirkung auf frühe Stadien des asexuellen Zyklus des Parasiten. Artemisinine sind damit die schnellsten und wirksamsten Malariatherapeutika, die heute bekannt sind. Der genaue Wirkungsmechanismus dieser Verbindungen ist noch nicht geklärt. Eine bis vor wenigen Jahren generell akzeptierte Ansicht war, dass eine Eisen-II-vermittelte Spaltung der Endoperoxidstruktur die Bildung von Kohlenstoffradikalen verursacht, die ihrerseits zur teilweisen Alkylierung des Häm führt, wodurch seine Entgiftung gehemmt wird<sup>[19]</sup>. Durch die kurze Halbwertszeit dieser Derivate werden sie zunehmend mit anderen Wirkstoffen mit längerer Halbwertszeit, wie z.B. Mefloquin, kombiniert. Artesunat ist der meist verwendete Kombinationspartner in der „Artemisinin-basierten Kombinationstherapie“ (artemisinine based combination therapy, ACT), die von der WHO propagiert wird.

#### 1.1.2.5 Antifolat-Wirkstoffe

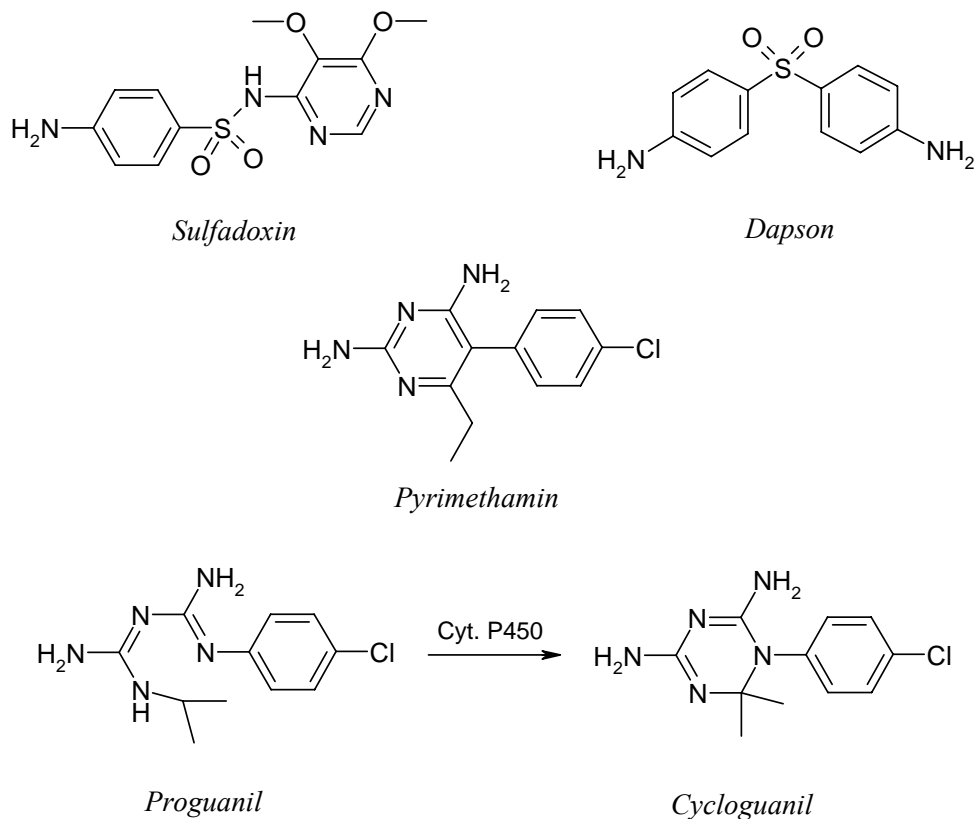
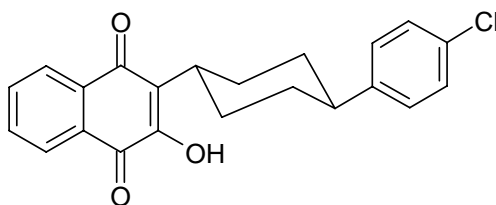


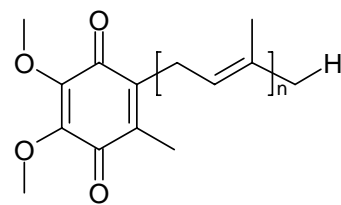
Abb. 1-5: Antifolate. Cycloguanil entsteht durch oxidative Zyklisierung aus Proguanil

Während der Mensch auf die Aufnahme von Folsäure mit der Nahrung angewiesen ist, sind Bakterien und Protozoen in der Lage, diese selbst zu synthetisieren. Zwei Enzyme spielen in diesem Zusammenhang im parasitären Tetrahydrofolsäurestoffwechsel eine wichtige Rolle. Die Dihydropteroinsäuresynthase katalysiert die Substitution des Diphosphats im Hydroxymethyldihydropterin-diphosphat durch 4-Aminobenzoessäure und ist beim Menschen nicht vorhanden. Die Dihydrofolsäurereduktase katalysiert die Reduktion von Dihydrofolsäure zu Tetrahydrofolsäure und unterscheidet sich in ihrer Struktur ausreichend vom humanen Enzym. 4-Aminosulfonamide wirken als kompetitive Antagonisten der 4-Aminobenzoessäure und hemmen so die Bildung von Dihydropteroinsäure. Sulfonamide allein haben nur eine recht schwache Wirkung gegen die Parasiten, wirken aber synergistisch mit Dihydrofolsäurereduktase-Inhibitoren, so dass sie ausschließlich in Kombination mit diesen eingesetzt werden. Die in der Malariatherapie verwendeten Dihydropteroinsäuresynthase-Inhibitoren sind **Sulfadoxin** und das vor allem als Lepra-Therapeutikum bekannte **Dapson**, wobei letzteres chemisch gesehen kein Sulfonamid, sondern ein Sulfon ist. Dapson ist etwa 10-mal wirksamer als Sulfadoxin. Die Dihydrofolsäurereduktase-Inhibitoren **Pyrimethamin** und **Proguanil** wurden in den späten 1940er und frühen 1950er Jahren in die Malariatherapie eingeführt. Proguanil ist ein Prodrug, aus welchem durch eine Cytochrom-P450-Enzym-vermittelte Oxidation die Wirkform **Cycloguanil** entsteht.

#### 1.1.2.6 Atovaquon



*Atovaquon*



*Ubichinon*

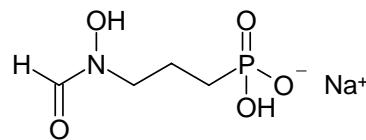
*Abb. 1-6: Atovaquon und Ubichinon*

**Atovaquon** gehört zu der Gruppe der Naphthochinone und kann als Strukturanalogon von **Ubichinon** aufgefasst werden. Atovaquon ist der erste Vertreter, der in der Humanmedizin als Breitspektrum-Antiprotozoikum Bedeutung erlangt hat. Es bindet anstelle von Ubichinon in die so genannte Q<sub>0</sub>-Bindetasche des Cytochrom-bc<sub>1</sub>-Komplexes der Atmungskette. Dies führt zur Hemmung des Elektronentransports in der Atmungskette und zu einem Zusammenbruch des mitochondrialen Membranpotentials mit der Folge eines schnellen Absterbens der Parasiten. Atovaquon ist eine hochwirksame Substanz mit IC<sub>50</sub>-Werten gegenüber verschiedenen Wildisolaten zwischen 1,1 und 3,6 nM, wird aber zur Therapie und Prophylaxe der Malaria nicht als Monotherapie sondern vor allem in Kombination mit Proguanil (Malarone<sup>®</sup>) eingesetzt\*.

#### 1.1.2.7 Antibiotika

Antibiotika, welche die bakterielle Proteinbiosynthese hemmen, wie **Tetracyclin**, **Doxycylin**, **Clindamycin** und **Azithromycin**, verhindern während des asexuellen Vermehrungszyklus der Plasmodien die Synthese essentieller Proteine in den Apikoplasten und bewirken deren Absterben. Die Antibiotika zeigen allerdings einen verzögerten Wirkungstyp, weshalb zur Therapie der Malaria ausschließlich Kombinationen mit schneller wirksamen Malariatherapeutika (meist Chinin oder Artesunat) sinnvoll sind. Im Gegensatz zu den Tetracyclinen gilt das Lincosamid Clindamycin als sicher in der Schwangerschaft und kann auch Kindern unter acht Jahren verabreicht werden.

#### 1.1.2.8 Fosmidomycin



*Fosmidomycin*

*Abb. 1-7: Molekülstruktur von Fosmidomycin*

---

\* Es besteht ein ausgeprägter Synergismus mit Proguanil. Der Synergismus besteht mit dem nicht-biotransformierten Proguanil<sup>[20]</sup>

**Fosmidomycin** wurde in den 1970er Jahren aus *Streptomyces*-Kulturen isoliert und von der japanischen Firma *Fujisawa* als Harnwegstherapeutikum entwickelt<sup>[21,22]</sup>. Die Entwicklung als antibakterieller Wirkstoff wurde aber nach einer Phase-II-Studie nicht weiter fortgesetzt. Erst 1998 wurde der Wirkungsmechanismus von Fosmidomycin, nämlich die Hemmung der Desoxyxylulose-5-phosphat-Reduktoisomerase (DXR), einem Enzym des DOXP-Wegs<sup>†</sup>, aufgeklärt<sup>[23]</sup>. Fosmidomycin hemmt die DXR aus *P. falciparum* mit einem IC<sub>50</sub>-Wert von 35 nM und weist dabei eine außerordentlich geringe Toxizität auf<sup>[24]</sup>.

### 1.1.3 Problem der Resistenzentwicklung von *Plasmodium falciparum*

Die zunehmende Verbreitung von Resistenzen gegen Wirkstoffe zur Therapie der Malaria stellt die Forschung vor neue Herausforderungen. Das beinahe auf das gesamte Verbreitungsgebiet der Malaria ausgedehnte Vorkommen resistenter *P. falciparum*-Stämme hat die Bedeutung von Chloroquin stark reduziert. Insgesamt wird die Häufigkeit Chloroquin-resistenter *P. falciparum*-Stämme auf 80 % geschätzt<sup>[25]</sup>, in einzelnen Regionen liegt sie noch deutlich höher<sup>[26]</sup>. Dies führt dazu, dass der Einsatz von Chinin, mit seinen unangenehmen Nebenwirkungen, wieder zunimmt. Für viele der in diesem Kapitel vorgestellten Arzneistoffe sind bereits Resistenzen beschrieben worden, wodurch die Einsatzmöglichkeiten dieser Wirkstoffe in einigen Fällen stark eingeschränkt sind. Die WHO empfiehlt derzeit Kombinationspräparate, die auf dem Wirkstoff Artesunat beruhen. Diese verfügen über eine gute Wirksamkeit, aber langfristig muss auch bei ihnen mit Resistenzentwicklungen gerechnet werden. Zur Verbesserung dieser Situation ist die Entwicklung neuer Wirkstoffklassen, deren Wirkprinzipien möglichst auf neuen Mechanismen basieren, unverzichtbar.

---

<sup>†</sup> Isopentenylidiphosphat (IPP), die Vorstufe aller Isoprenoide, wird in Malaria-Parasiten über den sogenannten Desoxyxylulose-5-phosphat(DOXP)-Weg synthetisiert, der im Menschen nicht vorkommt.

## 1.2 Aufgabenstellung

### 1.2.1 Leitstruktur

Die Synthese von neuartigen heterozyklischen Verbindungen leistet nach wie vor einen wichtigen Beitrag zum Auffinden neuer Wirkstoffklassen. Eine chemische Substanz mit interessanter biologischer Aktivität dient dabei als Leitstruktur für die gezielte Optimierung im Hinblick auf pharmakodynamische und pharmakokinetische Eigenschaften.

### 1.2.2 Die Entdeckung zweier Leitstrukturen

#### 1.2.2.1 Antiplasmodiale Aktivität von 4-(Alkylidenhydrazono)-1,3-oxazolidin-2-onen

Ausgehend von dem Pflanzenfungizid **Famoxadon**, welches von *Geffken*<sup>[27,28]</sup> in Kooperation mit *DuPont de Nemours*, USA, bis zur Marktreife entwickelt wurde und sich seit 1998 in unterschiedlichen Kombinationspräparaten im Handel befindet\*, führten Strukturabwandlungen am C4-Atom zu der von *Geffken* und *Holst* erstmals beschriebenen Stoffklasse der 4-(Alkylidenhydrazono)-1,3-oxazolidin-2-one. Einige Vertreter dieser Stoffklasse zeigten nicht nur fungizide Aktivität, sondern besaßen auch eine auffallend starke in vitro-Aktivität gegenüber *Plasmodium falciparum*.

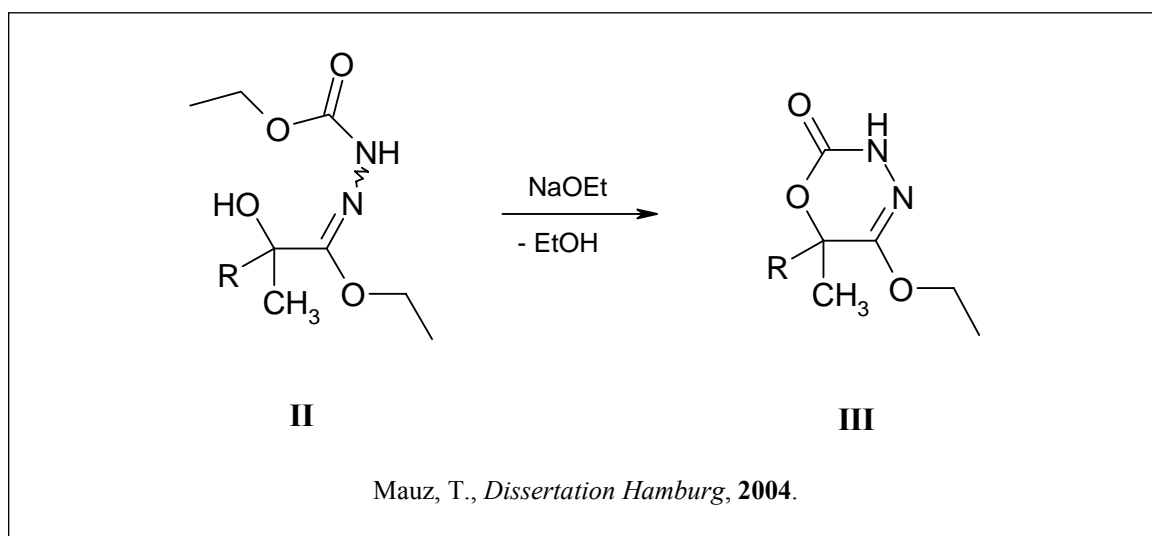
---

\* Famoxadon (INN): Handelsbezeichnung Famoxate<sup>®</sup>; in Charisma<sup>®</sup> kombiniert mit Flusilazol, in Tanos<sup>®</sup> und Equation<sup>®</sup> Pro kombiniert mit Cymoxanil. Famoxadon (5-Methyl-5-(4-phenoxyphenyl)-3-phenylamino-oxazolidin-2,4-dion) wurzelt in der universitären Grundlagenforschung und entstammt der Stoffklasse der 3-Amino-1,3-oxazolidin-2,4-dione, die von *Geffken*<sup>[29]</sup> in den 1980er Jahren erschlossen wurde.

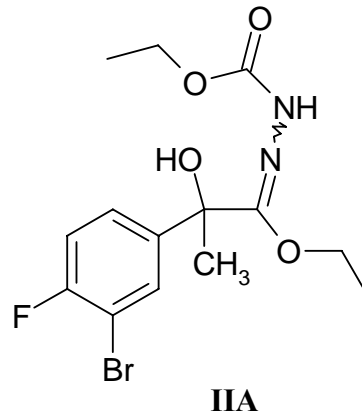


### 1.2.2.2 Antiplasmodiale Aktivität von (*E/Z*)-*N*-(1-Alkoxy-2-hydroxy-prop-1-yliden)-hydrazin-carbonsäureestern

Im Rahmen seiner Arbeit synthetisierte *Mauz* darüber hinaus (*E/Z*)-*N*-(1-Alkoxy-2-hydroxy-prop-1-yliden)hydrazin-carbonsäureester, nachfolgend  $\alpha$ -Hydroxy-hydrasonate **II** genannt, die durch intramolekulare Zyklisierung in die 5-Ethoxy-3,6-dihydro-2*H*-1,3,4-oxadiazin-2-one **III** übergingen.



Sowohl die Verbindungen des Typs **II** als auch die des Typs **III** wurden ebenfalls auf ihre inhibitorische Aktivität gegenüber Plasmodienwachstum untersucht und erbrachten den Befund, dass nicht die Ethoxy-3,6-dihydro-2*H*-1,3,4-oxadiazin-2-one **III**, sondern deren Vorstufen,  $\alpha$ -Hydroxyhydrazone **II**, eine ausgeprägte Inhibition des Plasmodienwachstums bewirkten<sup>[30]</sup>. Eine besonders auffallend starke Wirkung gegenüber *P. falciparum* zeigte das Derivat (*E/Z*)-*N'*-(2-(3-Brom-4-fluorphenyl)-1-ethoxy-2-hydroxy-propyliden)-hydrazin-carbonsäure-ethylester **IIA**, für welches ein IC<sub>50</sub>-Wert von 1,5  $\mu$ M in vitro gegen den 3D7-Stamm ermittelt wurde und die als Leitstruktur **IIA** für die Auffindung neuer Anti-Malaria-Wirkstoffe ausgewählt wurde.



Grundlegendes Strukturelement von **IIA** ist der 1-Ethoxypropylidenhydrazin-carbonsäureester, welcher in Position 2 eine tertiäre alkoholische Funktion und einen disubstituierten Phenylring aufweist.



### 1.2.3 Möglichkeiten zur Modifizierung einer Leitstruktur

Bevor die Aufgabenstellung dieser Arbeit erläutert wird, erfolgt zunächst eine kurze Vorstellung geeigneter Methoden zur Strukturabwandlung eines neuen Wirkstoffmoleküls.

Die funktionellen Gruppen innerhalb einer Leitstruktur, die für die spezifische Wirkung verantwortlich sind, werden als Pharmakophor bezeichnet. Besitzt die Leitverbindung zusätzliche Gruppen, können diese die entsprechenden Wechselwirkungen stören. Eine Möglichkeit zur Modifizierung der Leitstruktur ist die Eliminierung von Teilstrukturen bzw. der Ersatz von funktionellen Gruppen. Im Folgenden ist eine Reihe methodischer Vorgehensweisen zur Strukturmodifizierung aufgelistet:

- Änderung der Ringgröße eines zyklischen Systems (Ringerweiterung bzw. Ringverengung)
- Verlängerung oder Verkürzung von aliphatischen Resten oder eines Brückengliedes (Homologie-Prinzip)
- Einbau von Verzweigungen (strukturelle Komplexizität) oder Versteifung des Moleküls (Rigidisierung)
- Variation der Substituenten eines aromatischen oder heterozyklischen Ringes (z.B. elektronenziehende oder elektronenschiebende Reste)
- Aufschneiden von Ringen
- Einführung oder Entfernung von Heteroatomen in Ketten oder Ringen
- Bioisostere\* Modifizierungen

### 1.2.4 Zielstrukturen

Die vorliegende Arbeit hatte das Ziel, durch strukturelle Modifikationen der Leitverbindungen **IA** und **IIA** die Kenntnisse über Struktur-Wirkungsbeziehungen in dieser Stoffklasse zu erweitern und möglicherweise Aktivitätssteigerungen zu erzielen.

---

\* Bioisostere sind chemisch oder physikalisch ähnliche Substituenten und Gruppen, die ein weitgehend gleiches biologisches Wirkspektrum erzeugen<sup>[31,32]</sup>. Durch bioisostere Modifizierungen kann die Leitstruktur verändert werden, um die Toxizität zu verringern und die Aktivität und besonders den Metabolismus der Leitverbindung zu beeinflussen.

Im Mittelpunkt dieser Arbeit steht die Ringerweiterung des 1,3-Oxazolidinringes der Leitstruktur **IA**. Ringaufweitungen oder Ringverengungen zyklischer Wirkstoffe sind für das Verständnis von Struktur-Aktivitäts-Beziehungen von fundamentaler Bedeutung. Für die vorliegende Arbeit interessierte die Frage, ob die formale Eingliederung der 5-Methylgruppe der Leitstruktur **IA** in den Oxazolidinring unter Erhalt der antiplasmodialen Wirkung möglich ist (Abb. 1-8). Ferner sollten umfassende Strukturmodifikationen durchgeführt werden. Nach der Etablierung eines effizienten Syntheseverfahrens für entsprechende Vorstufen, sollte bei den geplanten Verbindungen zunächst die Substitution in 6-Position variiert werden (Variation A). Hierzu sollte der Phenyl-Substituent durch unterschiedlich substituierte Aromaten und durch Alkylreste ausgetauscht werden. In Ringposition 4 sollte der Cycloalkyliden-Rest systematisch durch formales Aufschneiden, Ringverengung bzw. Insertion von Sauerstoff\* verändert werden und die Cycloalkylidenhydrazono-Teilstruktur durch eine Phenylmethylidenhydrazono-Struktur ersetzt werden (Variation B). Darüber hinaus sollte versucht werden, das Azin-Strukturelement in 4-Position durch Morpholin-4-ylimino, Piperidin-1-ylimino, 4-Methylpiperazin-1-ylimino, Dimethylhydrazono, Alkyl(aralkyl)imino, Alkoxy(aralkoxy)imino und Oxo zu ersetzen (Variation C). Variation D sah die Ringöffnung zu entsprechenden  $\beta$ -Hydroxyderivaten vor. Ausgewählte Vertreter sollten schließlich hinsichtlich ihrer antiplasmodialen Wirksamkeit getestet werden.

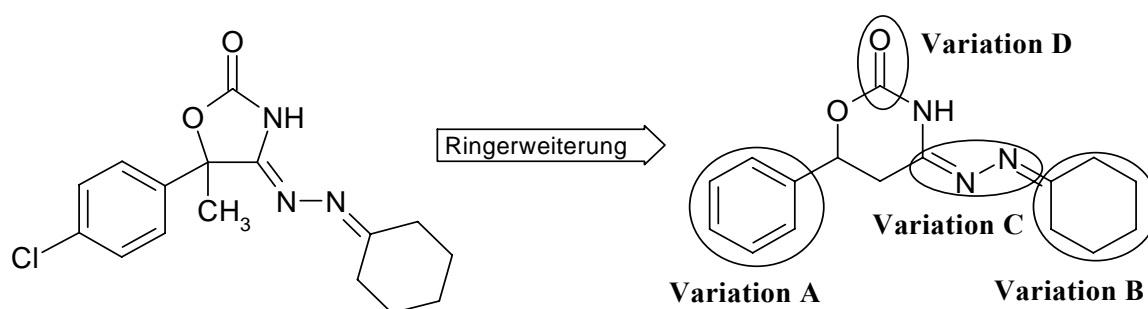


Abb. 1-8: Geplante Strukturvariationen an 4-funktionalisierten 1,3-Oxazinan-2-onen

\* Eine aus dem Grimm'schen Hydridverschiebungssatz sich ergebende Sauerstoff-Methylen-(Bio)isosterie<sup>[33,34]</sup>.

Die Modifizierung der Leitstruktur **IIA** sah den formalen Einschub der 2-Methylgruppe des  $\alpha$ -Hydroxyhydrazin-carbonsäureesters **IIA** zwischen die Carbohydrazinsäureesterfunktion\* und der Hydroxygruppe vor, womit die Kohlenstoffkette um eine Methylengruppe und damit der Abstand zwischen den beiden Funktionalitäten erweitert werden sollte. Auch hier sollte ein ergiebiges und allgemein anwendbares Syntheseverfahren entwickelt werden, welches die Herstellung noch nicht bekannter 3-Hydroxy-propyliden-hydrazin-carbonsäureester, nachfolgend  $\beta$ -Hydroxy-hydrazonate genannt, gewährleisten sollte. Die Derivate sollten ihrerseits in drei Molekülregionen variiert werden (Abb. 1-9). Variation A sieht den Austausch des Phenyl-Substituenten gegen verschieden substituierte Aromaten und Alkyl vor. Durch den Austausch der Ethoxygruppen (Variation B und C) gegen Methoxy, *t*-Butyloxy und Benzyloxy sollten eine Vielzahl potenzieller 3-Hydroxy-propyliden-hydrazin-carbonsäureester erschlossen werden. Ausgewählte Vertreter dieser Stoffklasse sollten anschließend hinsichtlich ihrer antiplasmodialen Aktivität getestet werden.

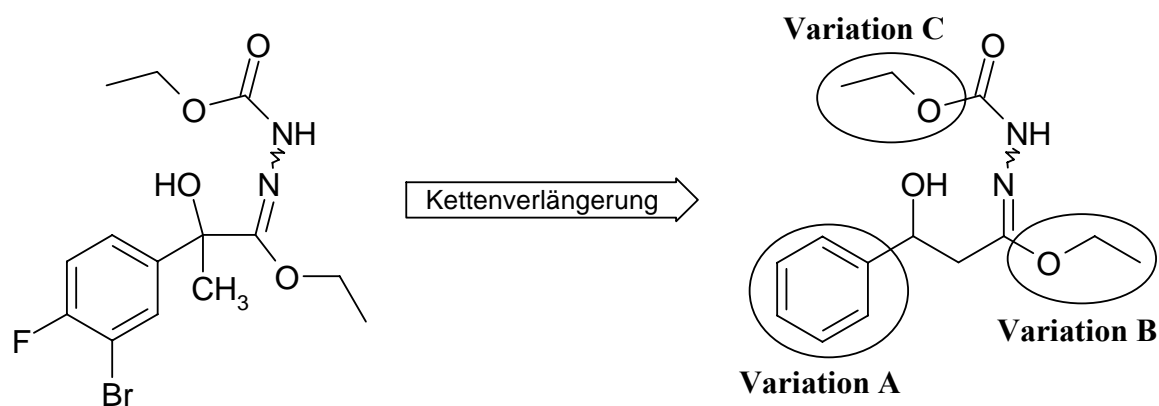
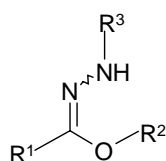


Abb. 1-9: Geplante Strukturvariationen an  $\beta$ -Hydroxy-hydrazonaten

\* Carbohydrazinsäureester werden auch als Hydrazonate bezeichnet und weisen folgende allgemeine Struktur auf. Aus Gründen der Übersichtlichkeit wird im Rahmen dieser Arbeit der Begriff Hydrazonat verwendet.



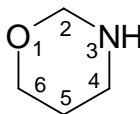
## 2 Literaturübersicht

### 2.1 Nomenklatur

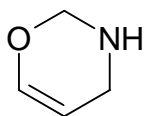
#### 2.1.1 1,3-Oxazine

Als 1,3-Oxazine werden nach Hantsch-Widman-Nomenklatur sechsgliedrige Ringe bezeichnet, die vier Kohlenstoffatome, ein Sauerstoffatom und ein Stickstoffatom enthalten. Die beiden Heteroatome sind in 1,3-Position angeordnet\*. In Abhängigkeit ihres Sättigungsgrades und der Position der Doppelbindung werden 1,3-Oxazine folgend klassifiziert.

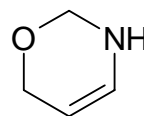
Der vollständig gesättigte Ring wird als 1,3-Oxazinan bezeichnet und kann als zyklisches N,O-Acetal betrachtet werden.



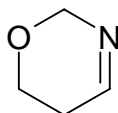
Die Vertreter dieser Heterozyklen mit einer Doppelbindung im Ring werden als Dihydro-1,3-oxazine bezeichnet und können in vier isomeren Formen existieren.



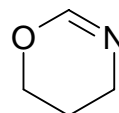
3,4-Dihydro-2*H*-1,3-oxazin



2,3-Dihydro-6*H*-1,3-oxazin



5,6-Dihydro-2*H*-1,3-oxazin

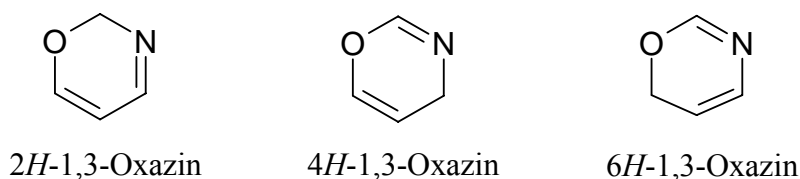


5,6-Dihydro-4*H*-1,3-oxazin

---

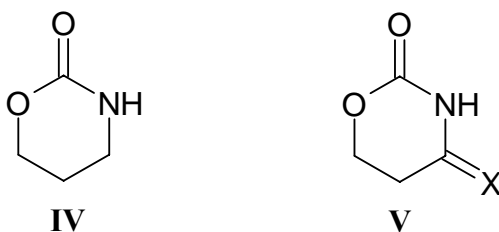
\* Daneben gibt es die entsprechenden stellungsisomeren 1,2- bzw. 1,4-Oxazine, wobei 1,2-Oxazine auch als zyklische Hydroxylamine betrachtet werden können. Eines der einfachsten 1,4-Oxazine ist das Morpholin (1,4-Oxazinan). Phenoxazin ist ein 1,4-Oxazin, an das zwei Benzolringe kondensiert sind und tritt als Grundkörper einiger natürlich vorkommender Stoffe, z.B. der Actinomycin-Antibiotika und der Indaminfarbstoffe<sup>[35]</sup> auf.

Bei Vertretern mit zwei Doppelbindungen im Ring sind drei isomere Formen möglich.



### 2.1.2 1,3-Oxazinan-2-one

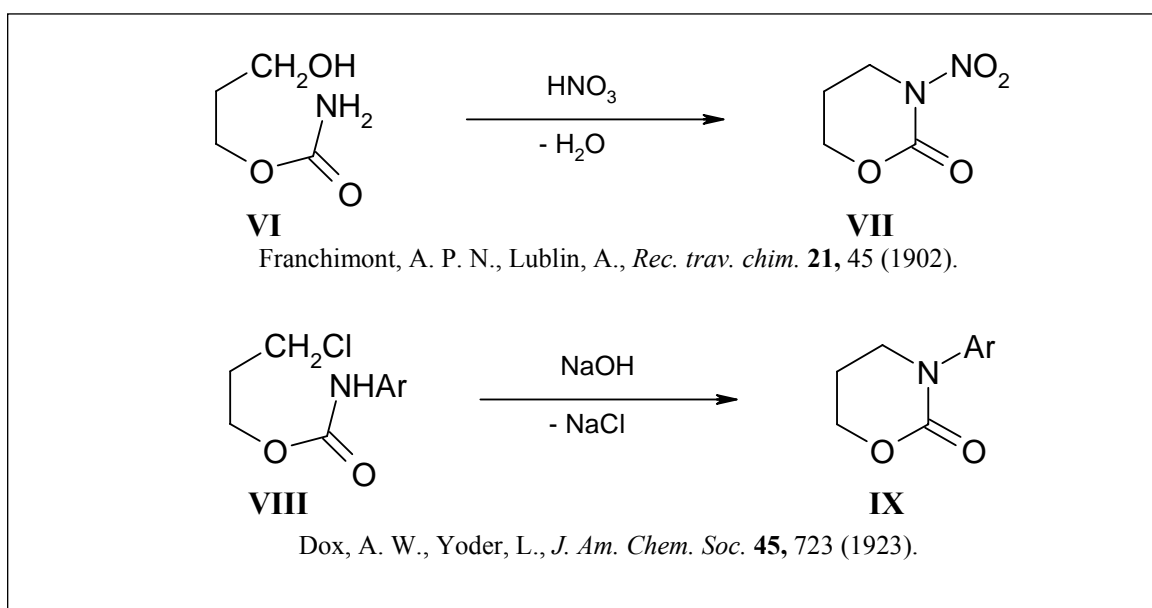
1,3-Oxazinan-2-one **IV** zeichnen sich durch eine zyklische Carbamatstruktur aus und leiten sich formal vom 3-Amino-propanol ab.



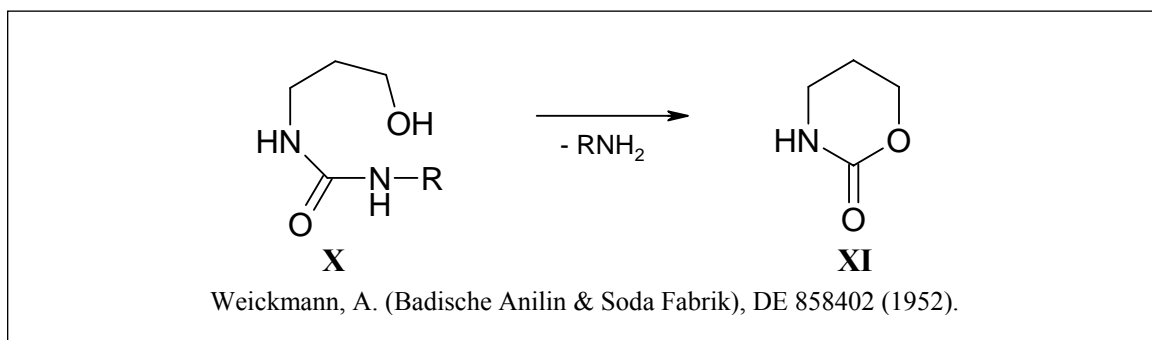
Die Einführung einer weiteren Ringfunktionalität in Position 4 führt zu dem Verbindungstyp **V**. Eine intensive Literaturrecherche zu Beginn der vorliegenden Arbeit ergab, dass Derivate des Typs **V** mit  $X = \text{N-R}$ ,  $\text{N-N(R}_2\text{)}$ ,  $\text{N-NR}$ ,  $\text{N-OR}$  in der Literatur bislang nicht beschrieben waren. Lediglich einige in Position 4 carbonylierte Derivate aus der Stoffklasse der 1,3-Oxazinan-2,4-dione ( $X = \text{O}$ ) waren zu diesem Zeitpunkt bekannt, für deren Gewinnung allerdings nur wenige Synthesemethoden existieren und die im Hinblick auf die geplanten biologischen Untersuchungen ebenfalls von Interesse waren (s. 3.4.1). Den Schwerpunkt dieser Arbeit bilden die Heterozyklen mit einem 1,3-Oxazinan-2-on Grundkörper vom Typ **IV**, deren Synthese und biologischen Eigenschaften in der folgenden Literaturübersicht näher beleuchtet werden sollen.

## 2.2 Synthese und biologische Aktivität von 1,3-Oxazinan-2-onen

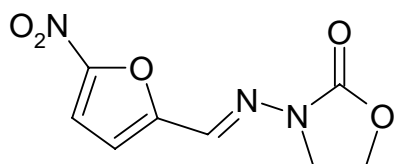
Die Herstellung von 1,3-Oxazinan-2-onen wurde erstmalig von *Franchimont* und *Lublin* im Jahre 1902 beschrieben<sup>[36]</sup>. Durch die Umsetzung von 3-Hydroxypropylcarbammat **VI** mit Salpetersäure erhielten sie 3-Nitro-1,3-oxazinan-2-on **VII**. *Dox* und *Yoder* konnten 1923 zeigen, dass auch  $\gamma$ -Chlorpropylcarbammat **VIII** in Anwesenheit von Alkalihydroxid in absolutem Alkohol zu 1,3-Oxazinan-2-onen **IX** zyklisierten<sup>[37]</sup>.



1952 beschrieb *Weickmann* die Herstellung von 1,3-Oxazinan-2-onen<sup>[38]</sup>. Ausgehend von Harnstoffderivaten vom Typ **X**, die durch die Umsetzung von aliphatischen 1,3-Aminoalkoholen mit Isocyanaten erhältlich waren, erlitten diese beim Erhitzen oberhalb ihres Schmelzpunktes Ringschluss zum entsprechenden Heterozyklus **XI**.

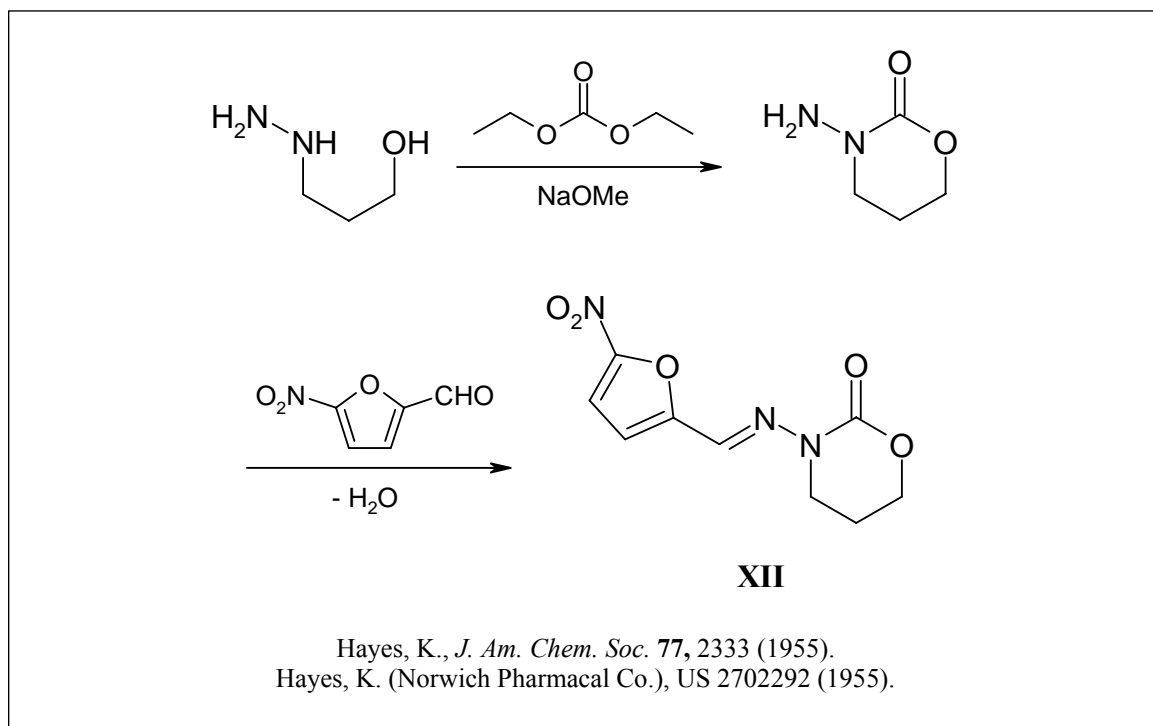


Mit dem Ziel, ein ringerweitertes Analogon des 1949 in die Therapie eingeführten Chemotherapeutikums **Furazolidin** zu synthetisieren, wurde die bis dahin unbekannte Verbindung **XII** 1955 von *Hayes* hergestellt<sup>[39,40]</sup>. Ebenso wie Furazolidin handelte es sich bei der Verbindung **XII** um ein 5-Nitrofuranderivat, bei dem das 1,3-Oxazolidin-2-on Ringgerüst homolog zum 1,3-Oxazinan-2-on-ring erweitert wurde. Hierbei wurde zunächst 3-amino-1,3-oxazinan-2-on durch die Umsetzung von 3-Hydrazino-propan-1-ol mit Diethylcarbonat in Gegenwart von Natriummethoxid hergestellt, welches nachfolgend mit 5-Nitro-2-furaldehyd zu **XII** kondensiert wurde. Die Verbindung **XII** zeigte wie Furazolidin eine bemerkenswerte mikrobizide Aktivität in vivo und belegt beispielhaft die erfolgreiche Anwendung des Prinzips der Ringerweiterung beim „drug design“.

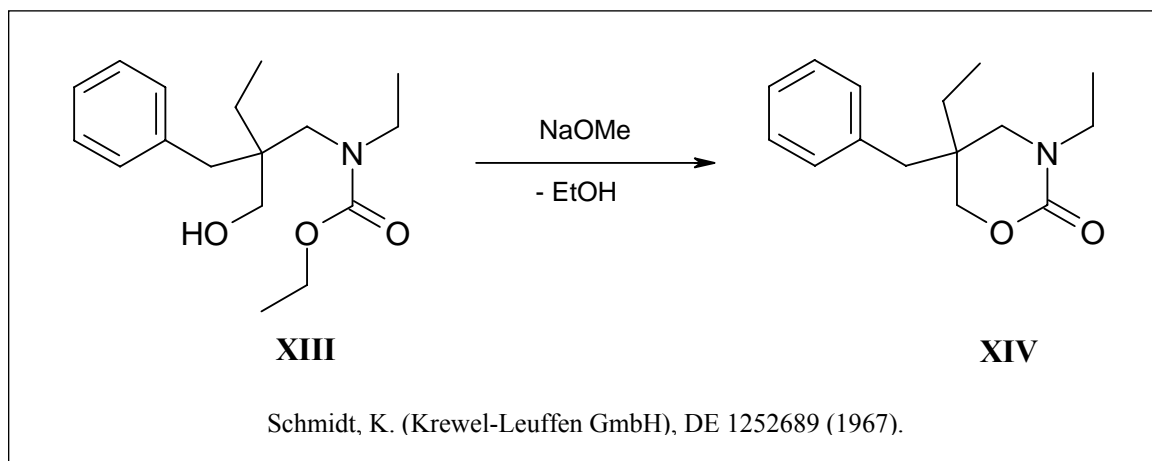


*Furazolidon*

synthetisch hergestelltes Antibiotikum



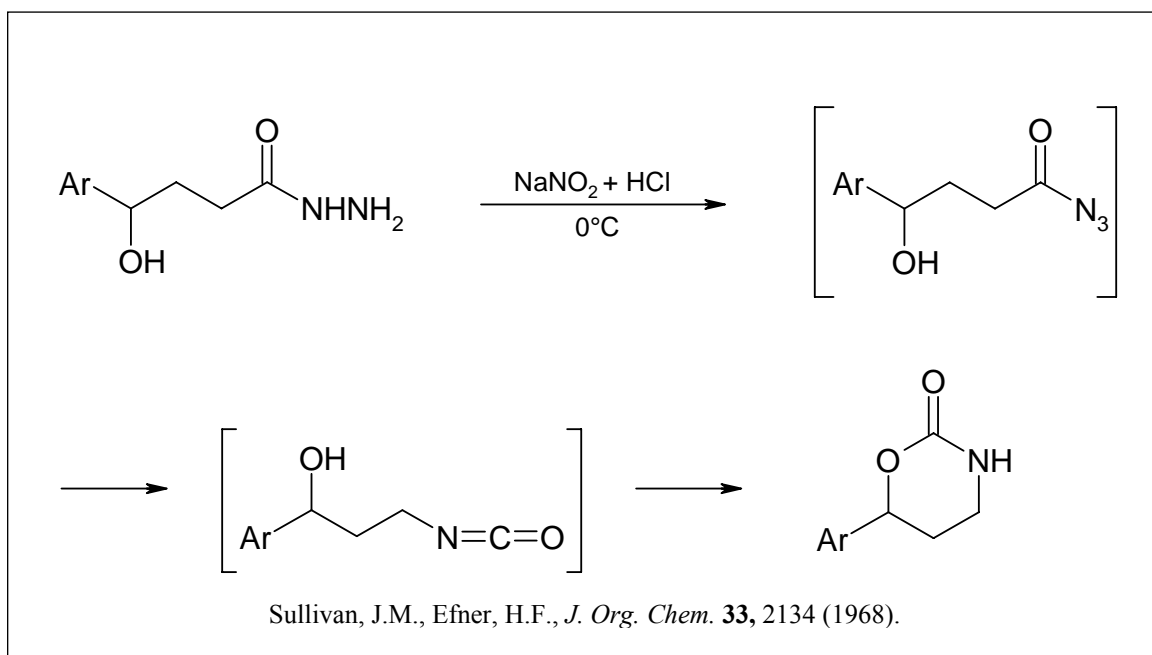
In den 1960er Jahren verfolgte die *Krewel-Leuffen GmbH* die Entwicklung neuer sedativ wirksamer 5,5-disubstituierter 1,3-Oxazinan-2-on-derivate<sup>[41,42]</sup>. Es war bis dahin bekannt, dass Verbindungen dieses Typs eine analeptische\* Wirkung entfalteten<sup>[43]</sup>. Die von *Schmidt* hergestellten Verbindungen zeichneten sich durch einen unerwartet hohen Sedierungseffekt aus. Besonders die Verbindung **XIV** zeigte gegenüber der Vergleichssubstanz **Meprobramat** – ein 1955 in den USA in den Markt eingeführtes Beruhigungsmittel – eine sechsmal stärkere Wirksamkeit. *Schmidt* erhielt die Verbindung **XIV** durch Erhitzen des Carbaminsäureesters **XIII** in Gegenwart von Alkalialkoholat.



Zur selben Zeit beschrieben *Sullivan* und *Efner* die Herstellung von 6-Aryl-1,3-oxazinan-2-onen<sup>[44]</sup>. Ausgehend von  $\gamma$ -Aryl- $\gamma$ -hydroxy-butylhydraziden wurden diese mit Natriumnitrit im sauren Medium zu den entsprechenden Säureaziden umgesetzt, welche durch nachfolgenden Curtius-Abbau über das intermediär resultierende Isocyanat zu den entsprechenden 6-Aryl-1,3-oxazinan-2-onen cyclisierten.

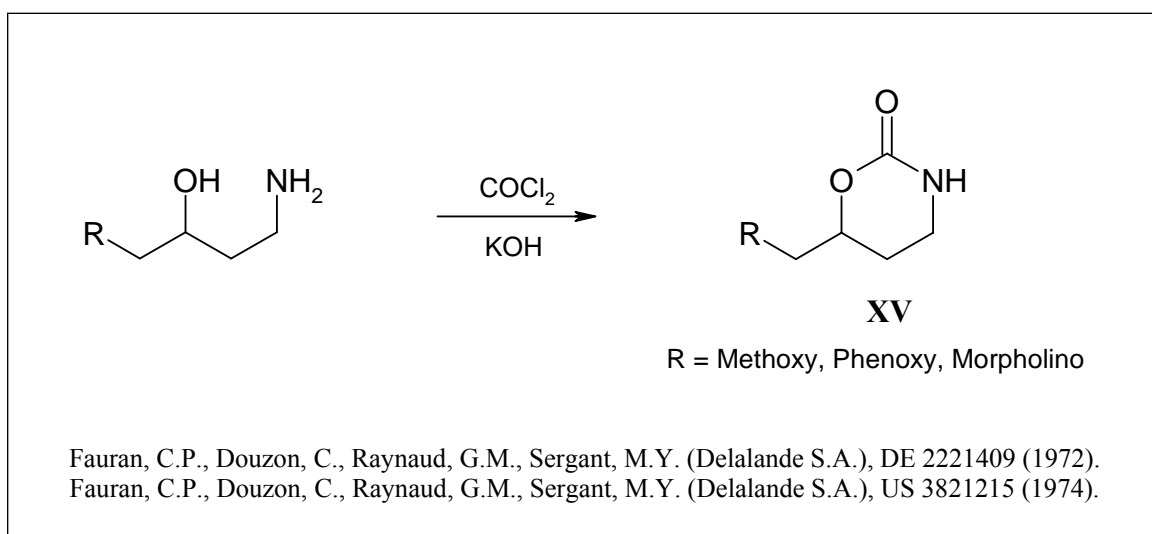
\* Bei Analeptika handelt es sich um Wirkstoffe, die in therapeutischen Mengen verabreicht, erregend auf das Nervensystem oder einzelne Funktionsabschnitte, wie zum Beispiel das Atemzentrum, wirken. In höheren Dosen sind sie toxisch und krampfauslösend. Ihre therapeutische Wirkung ist sehr gering.



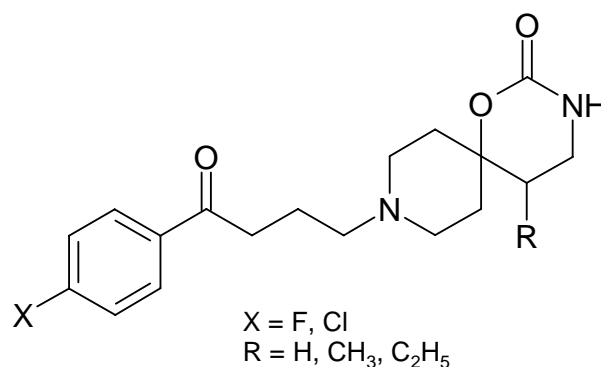
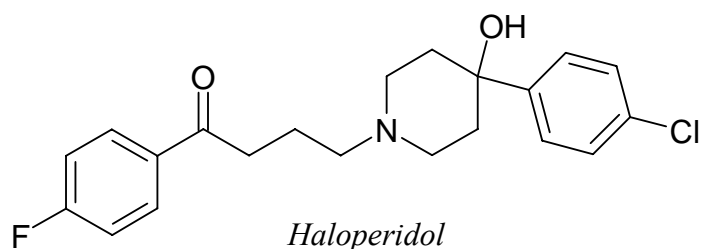


In den 1970er Jahren wurden für 1,3-Oxazinan-2-on-derivate weitere interessante pharmakologische Eigenschaften gefunden:

Untersuchungen von *Fauran* und Mitarbeitern an Mäusen erbrachten zu dieser Zeit neue Erkenntnisse über das Wirkspektrum von 6-substituierten 1,3-Oxazinan-2-onen<sup>[45,46]</sup>. So zeigten Vertreter des Typs **XV** im Tierversuch analgetische, spasmolytische, vasodilatatorische, antihypertensive und antidepressive Eigenschaften.



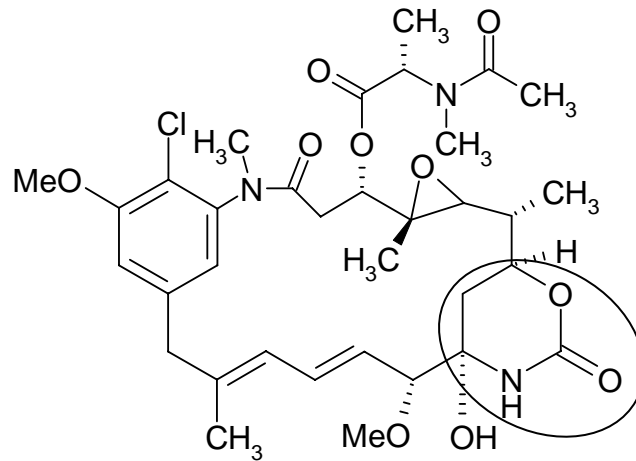
Zur selben Zeit wurden von *Bassus* und *Pacheco* neue neuroleptisch aktive Butyrophenone mit einem spiroverknüpften 1,3-Oxazinan-2-on-ring synthetisiert<sup>[47]</sup>. Die Verbindungen zeigten bei gleicher Dosis eine etwas schwächere Wirkstärke, dafür aber eine deutlich geringere Toxizität als Haloperidol\*.



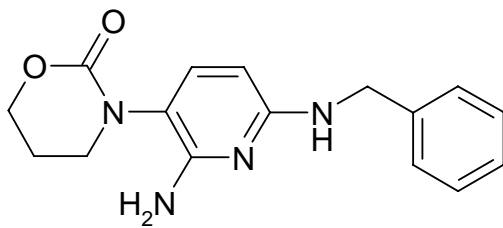
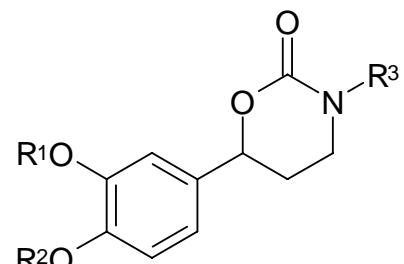
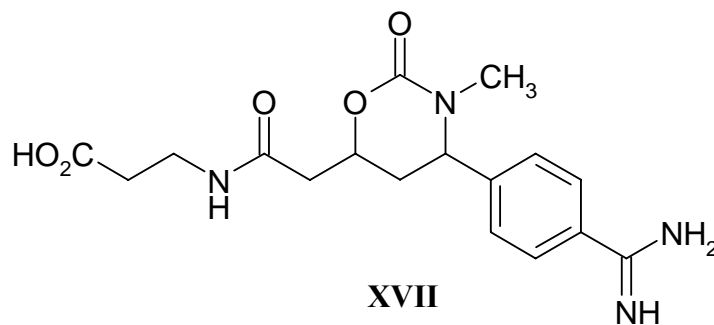
Im Zuge von intensiven Untersuchungen zu den Inhaltsstoffen von Pflanzen der Gattung *Maytenus* (Celastraceae), wurde 1972 aus dem ostafrikanischen Strauch *Maytenus ovatus* das **Maytansin** isoliert<sup>[48]</sup>. Es gehört zur großen Gruppe der Ansamakrolide und ist ein sehr wirksames Zytostatikum, welches bereits in Dosen von wenigen Mikrogramm pro Kilogramm Körpergewicht gegen Tumoren wirkt und als Teilstruktur einen 1,3-Oxazinan-2-on-ring offenbart.

---

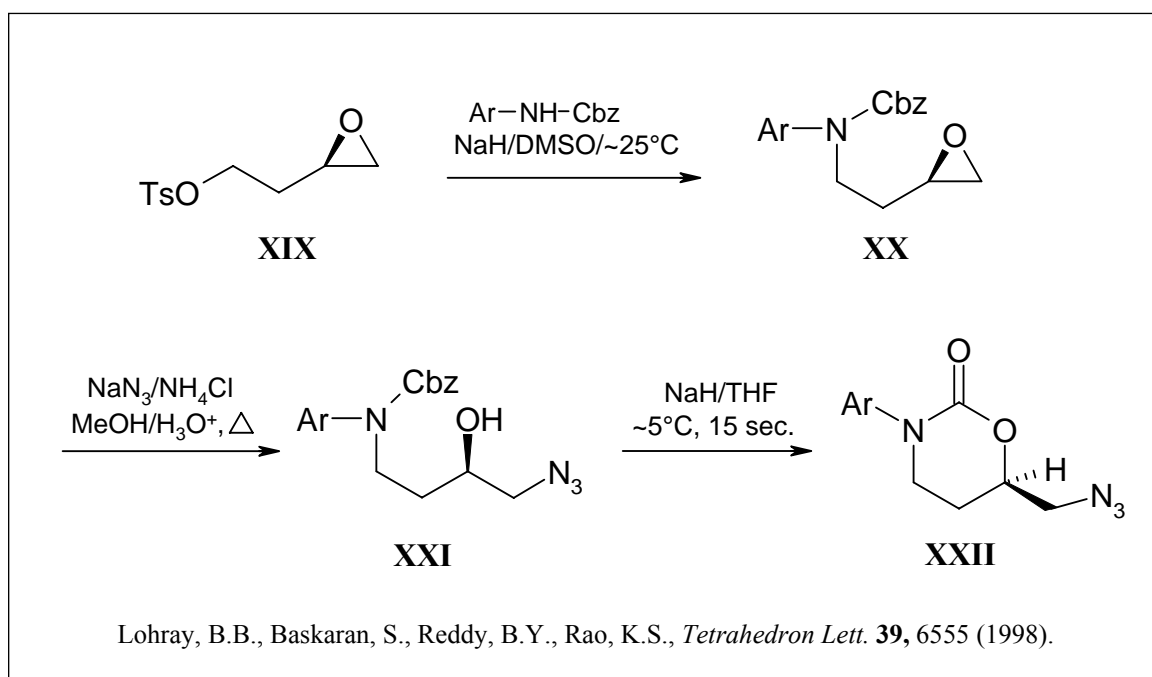
\* Haloperidol (ursprünglicher Handelsname: Haldol®) ist ein hochpotentes Antipsychotikum aus der Gruppe der Butyrophenone und wird unter anderem zur Behandlung akuter Psychosen mit Wahn, Halluzinationen oder Denk- und Bewusstseinsstörungen eingesetzt.

*Maytansin*isoliert aus *Maytenus ovatus*

1,3-Oxazinan-2-on-derivaten wurden in den letzten drei Jahrzehnten eine Vielzahl von pharmakologischen Wirkungen zugesprochen. So zeigen Verbindungen des Typs **XVI** eine ausgeprägte antikonvulsive Wirkung<sup>[49]</sup>, während sich Verbindung **XVII** aufgrund ihrer antithrombotischen Eigenschaften zur Behandlung thromboembolischer Erkrankungen eignet<sup>[50]</sup>. 6-Phenyl-1,3-oxazinan-2-one vom Typ **XVIII** wurden unterdessen als Phosphodiesterase-IV-inhibitoren beschrieben, die bei inflammatorischen Erkrankungen und als Antiasthmatica eingesetzt werden können<sup>[51]</sup>.

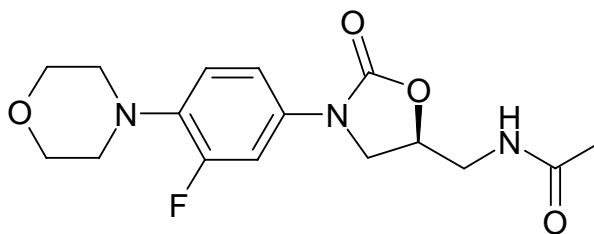
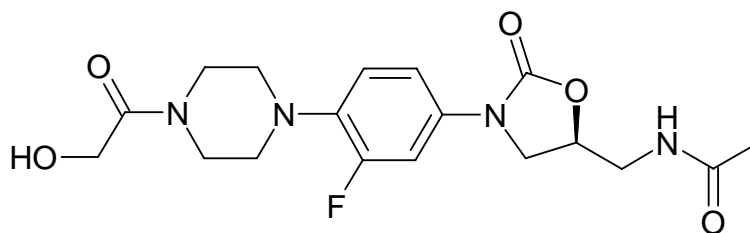
**XVI****XVIII****XVII**

In der Literatur finden sich auch enantioselektive Synthesen zur Herstellung optisch reiner substituierter 1,3-Oxazinan-2-one. Eine Methode zur Synthese 6-substituierter chiraler *N*-Aryl-1,3-oxazinan-2-one entwickelten Lohray und Mitarbeiter<sup>[52]</sup>. Unter Verwendung von (*S*)-Asparaginsäure als Startmaterial wurde dieses nach einer Literaturvorschrift<sup>[53]</sup> in das Epoxy-tosylat **XIX** und weiter in das Cbz-geschützte Arylamin **XX** überführt. Der Epoxidring konnte in einem Folgeschritt mit Natriumazid zu **XXI** geöffnet werden und anschließend mit Natriumhydrid zu den gewünschten 1,3-Oxazinan-2-onen **XXII** cyclisiert werden.

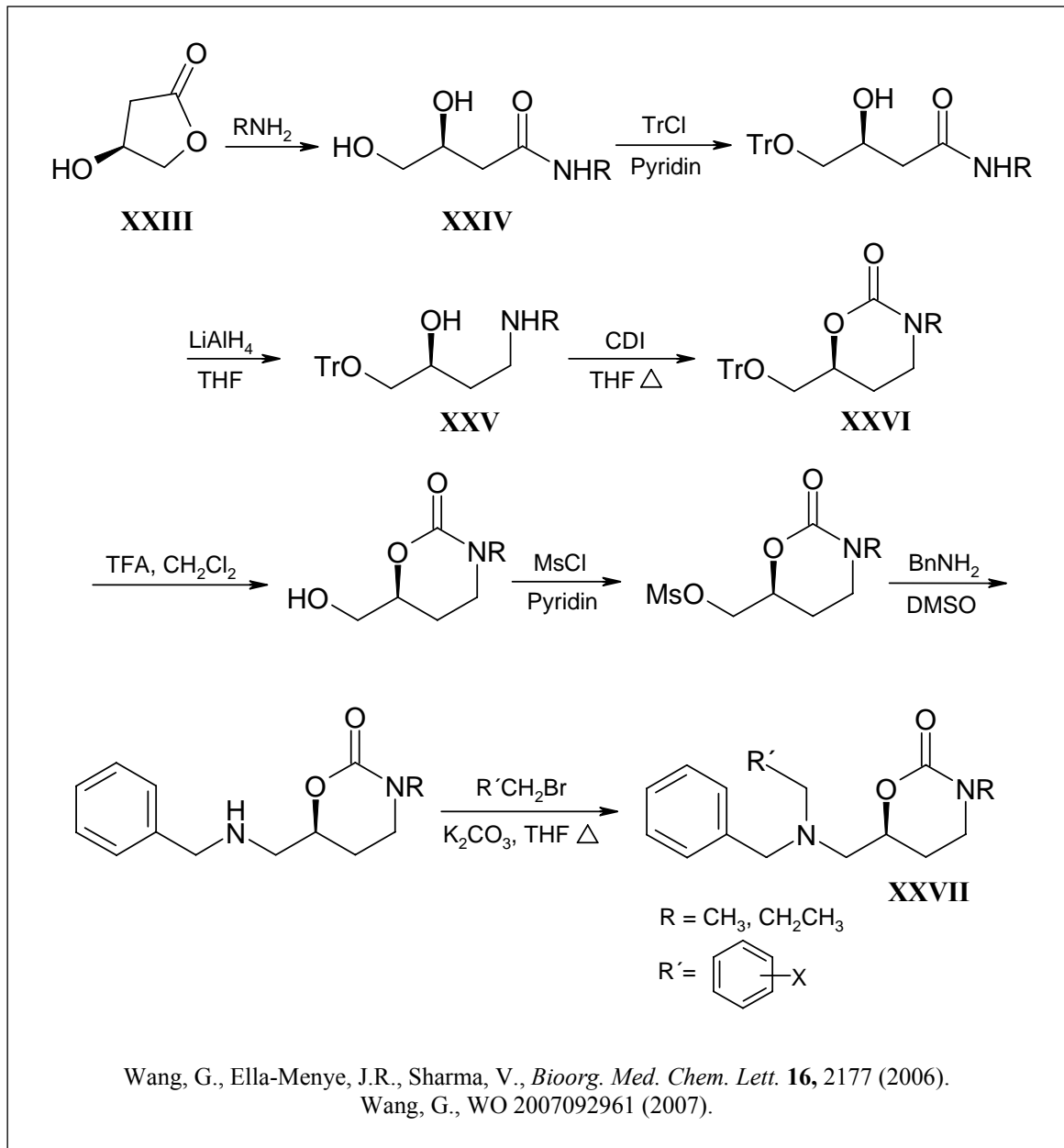


Die zunehmende Resistenzentwicklung bakterieller Keime führte in der letzten Dekade zur Entwicklung neuer synthetisch hergestellter Antibiotika. Als repräsentative Vertreter seien die Oxazolidinone **Linezolid**\* und **Eperezolid** genannt. Sie weisen einen neuen Wirkmechanismus auf und hemmen die Proteinbiosynthese der Bakterien in einem früheren Stadium als die etablierten Antiinfektiva<sup>[54]</sup>.

\* Linezolid wurde 2001 unter dem Handelsnamen Zyvoxid® eingeführt. Es wirkt durch Hemmung der bakteriellen Proteinsynthese an der 50S-Untereinheit des bakteriellen Ribosoms. Im Bereich der durch grampositive Bakterien verursachten Infektionen ist Linezolid innerhalb von kurzer Zeit zu einem sehr wichtigen neuen Reserveantibiotikum geworden. Linezolid ist das einzige intravenös und oral verfügbare MRSA-wirksame (Methicillin-resistenter *Staphylococcus aureus*) Antibiotikum.

*Linezolid**Eperezolid*

Im Rahmen weiterführender Strukturabwandlungen zu Linezolid wurden in jüngster Zeit von *Wang* und Mitarbeitern neuartige chirale 1,3-Oxazinan-2-on-derivate synthetisiert und hinsichtlich ihrer antimikrobiellen Aktivität untersucht<sup>[55-58]</sup>. Die hergestellten Verbindungen **XXVII** können als ringerweiterte Analoga des Oxazolidinons Linezolid angesehen werden, allerdings mit umgekehrter Konfiguration am Chiralitätszentrum. Die Kernstruktur ist der 1,3-Oxazinan-2-on-ring mit einem tertiären Amin in der C-6-Seitenkette. Die Herstellung der biologisch aktiven Heterozyklen erfolgt in einer mehrstufigen Synthese. Ausgehend von optisch reinem (*S*)-3-Hydroxy- $\gamma$ -butyrolacton **XXIII** erfolgt mit Aminen Ringöffnung zu Dihydroxybutyramiden **XXIV**, deren primäre Hydroxylgruppe mit Tritylchlorid selektiv geschützt wird und in einem nachfolgenden Schritt mit Lithiumaluminiumhydrid zu den entsprechenden Aminoalkoholen **XXV** reduziert werden. Die anschließende Zyklisierung mit CDI ergibt die geschützten 1,3-Oxazinan-2-one **XXVI**, die in weiteren Schritten zu den angestrebten Heterozyklen **XXVII** von *Wang* und Mitarbeitern in moderaten bis guten Ausbeuten hergestellt werden konnten<sup>[55]</sup>.



Ausgewählte Vertreter des Typs **XXVII** zeigten eine gute Aktivität gegen verschiedene grampositive Bakterienstämme, darunter auch gegen den Methicillin-resistenten Stamm *S. aureus* 43300\*.

\* Für die wirksamste Verbindung wurde eine MIC<sub>90</sub> unter 10µg/mL, vergleichbar mit des von **Chloramphenicol**, bestimmt<sup>[56]</sup>.

## 3 Synthese von 4-funktionalisierten 1,3-Oxazinan-2-onen

### 3.1 Syntheseplanung und Vorstufen

#### 3.1.1 Retrosynthetische Analyse der geplanten Verbindungen

Im Hinblick auf die avisierten Zielverbindungen wurde eine passende Synthesestrategie unter Zuhilfenahme retrosynthetischer\* Überlegungen entwickelt, die die Herstellung der geplanten 4-funktionalisierten 1,3-Oxazinan-2-one aus einem gemeinsamen Verbindungstyp vorsah. Abb. 3-1 zeigt die gedankliche Zerlegung der Zielstruktur, bei der die Bindungen formal heterolytisch zu hypothetischen Fragmenten (Synthons) gebrochen und diese dann zu gut zugänglichen Reagenzien "stabilisiert" worden sind. Die Retrosynthese der geplanten 4-funktionalisierten 1,3-Oxazinan-2-one **6-11** führt durch Abspaltung der nukleophilen Gruppe (X) in Position 4 und gedanklichem Ersatz durch eine Alkoxygruppierung zur Verbindungsklasse der 4-Alkoxy-5,6-dihydro-2*H*-1,3-oxazin-2-one **5** als mögliche gemeinsame Vorläufer. Diese semizyklischen Imidoester sollten zu gruppentypischen Reaktionen befähigt sein und mit entsprechenden Nucleophilen unter Abspaltung der Alkoxygruppe im Sinne einer nucleophilen Substitution reagieren. Die formale Decarbonylierung dieses Ringsystems führt wiederum zu 3-Hydroxy-imidoestern **4** als gemeinsame Vorstufe. Demnach konnten die acylierten semizyklischen Imidoester **5** durch Umsetzung von 3-Hydroxy-imidoestern mit einem Kohlensäurebaustein erhältlich sein. Der Imidoester **4** kann retrosynthetisch auf das entsprechende Nitril-Derivat **2** zurückgeführt werden. Denkbar wäre hier aber auch ein Amid-Derivat (siehe 3.1.2.1).  $\beta$ -Hydroxy-carbonitrile vom Typ **2** können in einer aldolähnlichen Reaktion aufgebaut werden<sup>[61]</sup>. Dementsprechend führt die Retro-Aldol-Fragmentierung zu käuflichen Aldehyden **1** bzw. Acetonitril.

---

\* Die retrosynthetische Analyse oder auch Retrosynthese ist eine Technik beim Planen einer chemischen Synthese von komplexen organischen Molekülen. Dabei wird das Molekül gedanklich in einfachere Bausteine zerlegt, für deren Verknüpfung Synthesebeispiele bekannt sind. Auf diese Weise gelangt man schrittweise zu käuflichen oder literaturbekannten Bausteinen. *E.J. Corey* hat diesen Formalismus eingeführt<sup>[59,60]</sup> und wurde aufgrund dieser Arbeiten im Jahr 1990 mit dem Nobelpreis für Chemie geehrt.

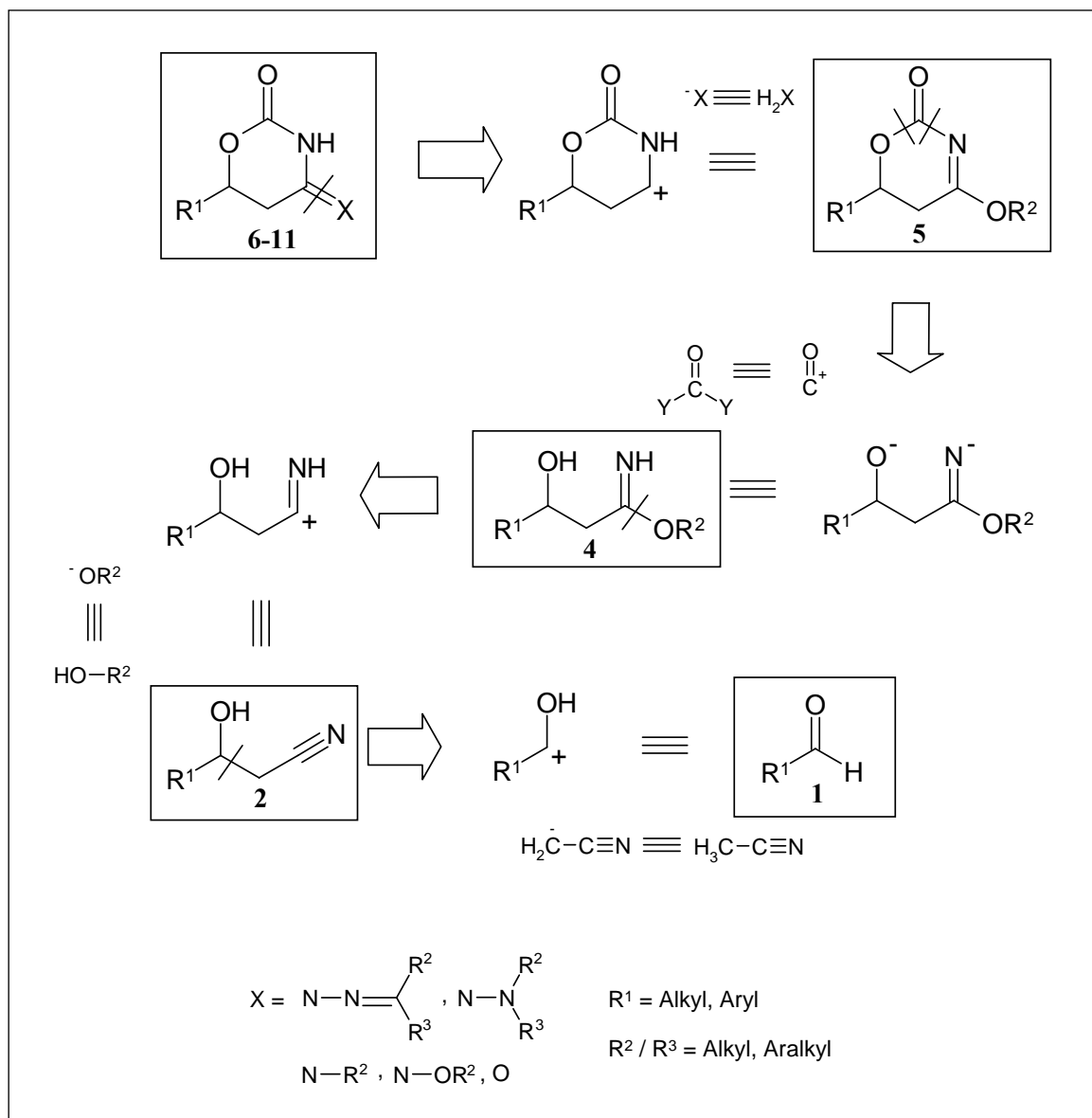


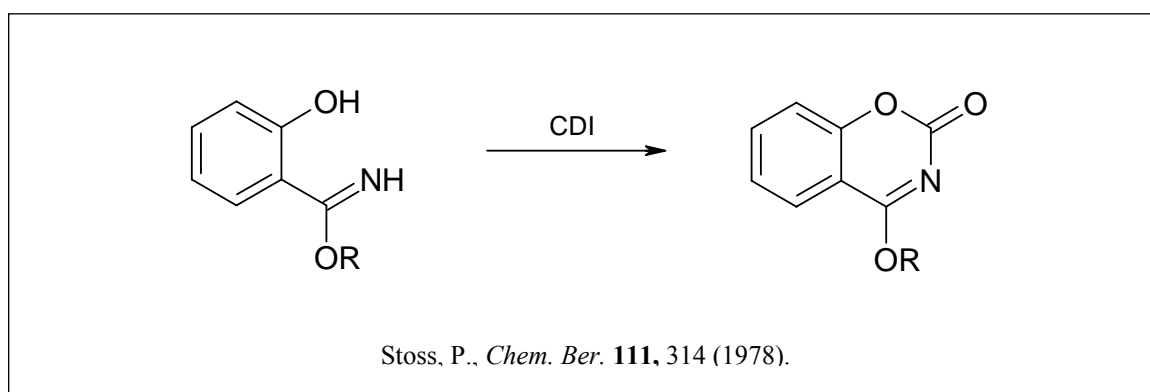
Abb. 3-1: Entwicklung einer Synthesestrategie durch Retrosynthese

### 3.1.2 4-Alkoxy-5,6-dihydro-2H-1,3-oxazin-2-one (5) und $\beta$ -Hydroxyimidoester (4) als wichtige Schlüsselintermediate

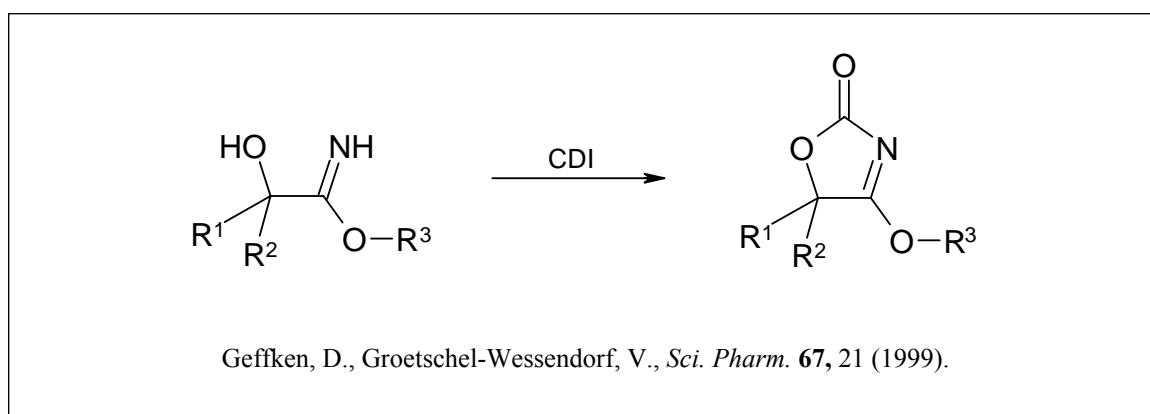
Der in Abschnitt 3.1.1 vorgestellte Syntheseweg hat den Vorteil, dass die 4-Alkoxy-5,6-dihydro-2H-1,3-oxazin-2-one **5** als gemeinsame Ausgangsverbindung für alle 1,3-Oxazinan-2-on-derivate dienen können, welche sich nur in der Substitution der 4- und 6-Position unterscheiden.



Die Stoffklasse der 4-Alkoxy-5,6-dihydro-2*H*-1,3-oxazin-2-one ist bisher noch nicht in der Literatur erwähnt worden. Die Synthese von anellierten 4-Alkoxy-2*H*-1,3-oxazin-2-onen wurde dagegen 1978 erstmals von *Stoss* beschrieben<sup>[62]</sup>. Ausgehend von 2-Hydroxybenzimidaten erfolgte mit 1,1'-Carbonyldiimidazol (CDI) Ringschluss zu 4-Alkoxy-2*H*-1,3-benzoxazin-2-onen.



Die Beteiligung einer  $\alpha$ -ständigen Hydroxygruppe an der Ringschlussreaktion von Imidoestern mit CDI gelang *Geffken* und *Groetschel-Wessendorf* 1999<sup>[63]</sup>. Durch die Umsetzung von 2-Hydroxyimidoestern mit 1,1'-Carbonyldiimidazol konnten sie die Substanzklasse der 4-Alkoxy-1,3-oxazol-2(5*H*)-one erschließen.



Um zur Verbindungsklasse der 4-Alkoxy-5,6-dihydro-2*H*-1,3-oxazin-2-one zu gelangen, erschien es viel versprechend, 3-Hydroxy-imidoester, nachfolgend  $\beta$ -Hydroxy-imidate genannt, als gemeinsame Edukte zu verwenden. Die Ringerweiterung aus  $\beta$ -Hydroxy-imidaten würde somit einen neuartigen Zugang zu 1,3-Oxazinan-2-on-derivaten darstellen.

### 3.1.2.1 Synthesemethoden für Imidoester

Eine ergiebige Methode zur Herstellung von Imidoestern bzw. Imidaten ist die *Pinner-Reaktion*<sup>[64]\*</sup>. Bei dem von *A. Pinner* im Jahre 1892 erstmals beschriebenen Verfahren handelt es sich um die säurekatalysierte nukleophile Addition eines Alkohols an ein Nitrilkohlenstoffatom, wobei trockener Chlorwasserstoff in einem wasserfreien Lösungsmittel, in dem das Nitril **2** und der entsprechende Alkohol gelöst vorliegen, bis zur Sättigung eingeleitet wird. Die hierbei entstehenden Imidoester-hydrochloride **3** können durch Basen, wie z.B. tertiäre Amine, Carbonate oder Alkoxide, zu den entsprechenden Imidatbasen **4** freigesetzt werden. Die Reaktion wird in der Regel bei einer Temperatur von 0 °C durchgeführt. Eine Erhöhung der Temperatur kann in bestimmten Fällen zur Entstehung des korrespondierenden Carboxamids **3A** („Pinner-Spaltung“) führen<sup>†</sup>, während die Verwendung von nicht wasserfreien Lösungsmitteln die Hydrolyse der Imidoester-hydrochloride zu entsprechenden Carbonsäureestern **3B** bewirkt<sup>[67-69]</sup> (s. Abb. 3-2).

Ein alternatives Verfahren zur Bereitung von Imidaten ist die *O*-Alkylierung von Carboxamiden mit Meerwein-Salzen<sup>[70]</sup>, wie Triethyloxonium-tetrafluoroborat<sup>[71]</sup>. Die gezielte Alkylierung des Sauerstoffatoms der Amidgruppe ist mit den gebräuchlichen Alkylierungsmitteln nicht zu erreichen. Meerweinsalze weisen hingegen eine hohe Reaktionsfähigkeit auf und zeigen eine bemerkenswerte Selektivität in der Alkylierung des elektronegativeren Atoms in ambidenten Strukturen.

Zur Herstellung für die im Rahmen dieser Arbeit benötigten Imidate wurde das Verfahren nach *Pinner* ausgewählt. Ausgehend von leicht zugänglichen  $\beta$ -Hydroxy-carbonitrilen **2** sollten diese in die entsprechenden unbekanntes  $\beta$ -Hydroxy-imidoesterhydrochloride **3** überführt werden.

---

\* Im Rahmen dieser Arbeit soll als *Pinner-Reaktion* nur die in Lit.<sup>[64]</sup> beschriebene Verfahrensweise bezeichnet werden.

† Die „Pinner-Spaltung“ bzw. „Pinner-Umlagerung“ wird im Sinne einer nukleophilen Substitution am Alkyl-C-Atom unter Abspaltung des entsprechenden Alkylhalogenids gedeutet. Besonders in  $\alpha$ -Position dichloro-, trichloro- und nitrosubstituierte Nitrile führen teilweise zu einer spontanen Desalkylierung des intermediär entstehenden Imidoester-hydrochlorids<sup>[65,66]</sup>.

Die Synthese entsprechender Derivate aus Carboxamiden wurde nicht in Betracht gezogen, da hier mit der Bereitstellung des Amids aus dem Nitril ein zusätzlicher Syntheseschritt nötig gewesen wäre. Um eine *O*-Alkylierung der Hydroxygruppe zu vermeiden, wäre außerdem die Einführung einer Schutzgruppe notwendig gewesen.

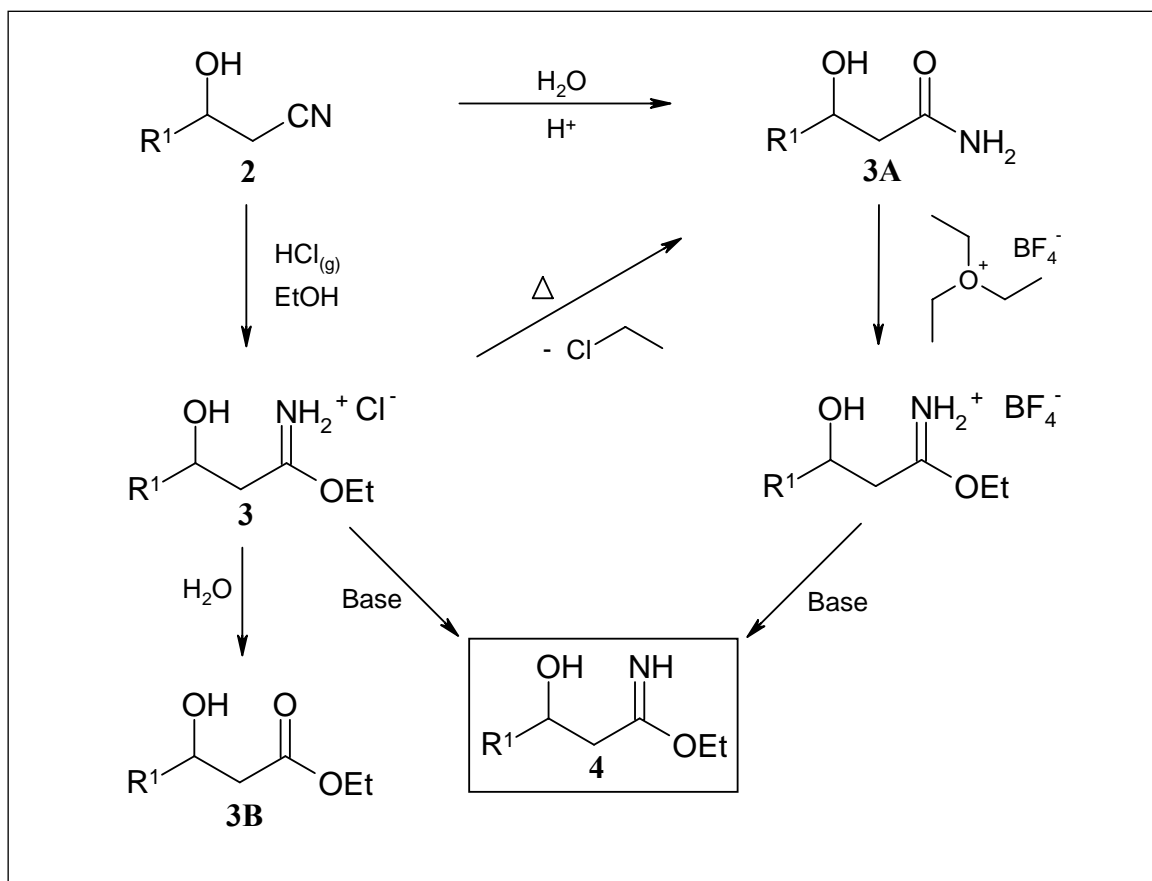


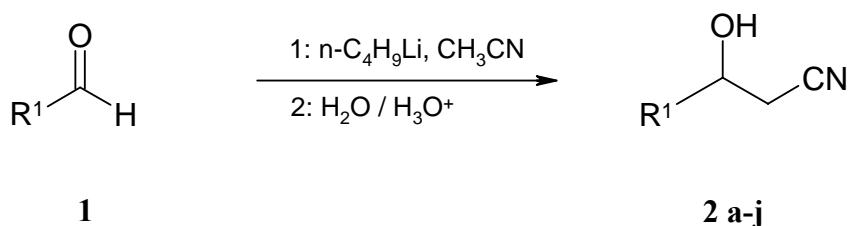
Abb. 3-2: Methoden zur Herstellung der  $\beta$ -Hydroxy-imidate **4**

## 3.2 Vorstufen

### 3.2.1 Darstellung der $\beta$ -Hydroxy-carbonitrile **2**

$\beta$ -Hydroxy-carbonitrile, nachfolgend  $\beta$ -Hydroxynitrile genannt, sind wichtige Ausgangsverbindungen in organischen Synthesen und dienen beispielsweise zur Herstellung von 1,3-Aminoalkoholen<sup>[72]</sup>. Die im Rahmen dieser Arbeit benötigten  $\beta$ -Hydroxynitrile **2 a-j** wurden in Anlehnung an eine Literaturvorschrift<sup>[61]</sup> durch Reaktion von Acetonitril mit aliphatischen und aromatischen Aldehyden **1** hergestellt. Die Reaktion wurde bei  $-78^\circ\text{C}$  unter Trockeneiskühlung und Stickstoffatmosphäre in trockenem Tetrahydrofuran durchgeführt\*.

Schema 3-1: Synthese von  $\beta$ -Hydroxy-carbonitrilen **2 a-j**



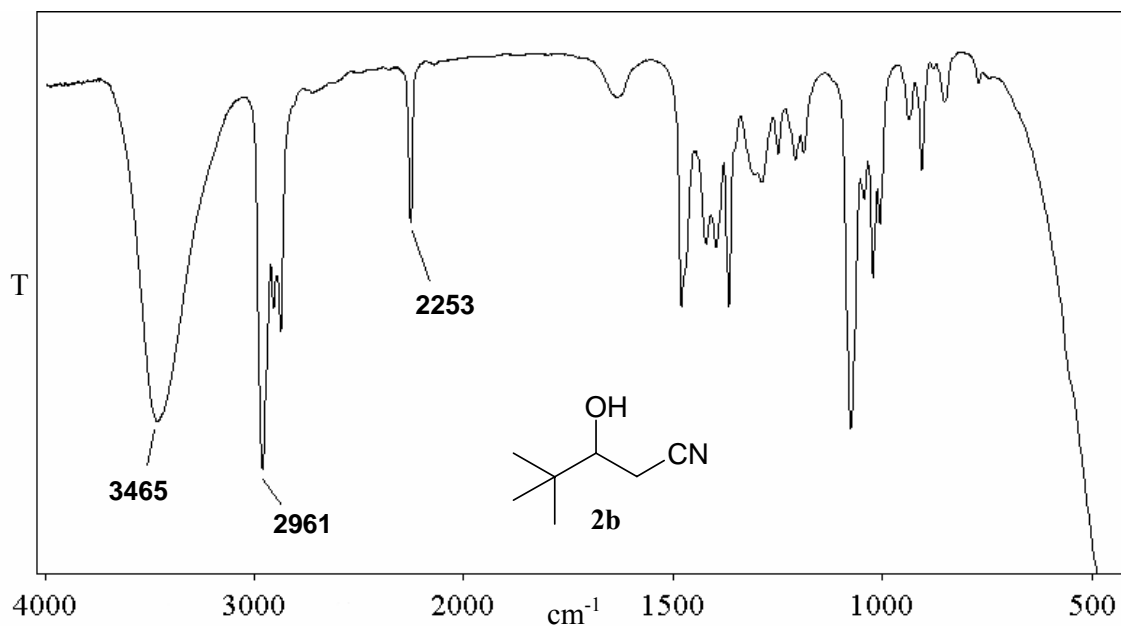
Die nach Aufarbeitung der Reaktionsansätze erhaltenen öligen Rückstände wurden durch Säulenchromatographie an Kieselgel<sup>†</sup> gereinigt, wobei die angestrebten Verbindungen **2 a-j** (Tabelle 3-1) in 60-78% Ausbeute anfielen. In den IR-Spektren dieser teilweise öligen Verbindungen sind die Absorptionsbanden für die OH-Valenzschwingung zwischen 3400 und 3465  $\text{cm}^{-1}$  sowie die CN-Valenzschwingung der Nitrilfunktion zwischen 2250 und 2265  $\text{cm}^{-1}$  zu erkennen. Abb. 3-3 zeigt beispielhaft das IR-Spektrum von Verbindung **2b**.

\* Um Acetonitril zu deprotonieren, wurde ausschließlich eine 1,6 molare *n*-Butyllithiumlösung in *n*-Hexan verwendet.

† Elutionsmittel: *n*-Hexan / Ethylacetat (7 : 3)

Tabelle 3-1: Hergestellte  $\beta$ -Hydroxy-carbonitrile **2 a-j**

| <b>2</b> | <b>R<sup>1</sup></b>             | <b>Ausbeute [%]</b> |
|----------|----------------------------------|---------------------|
| <b>a</b> | Ph                               | 75                  |
| <b>b</b> | <i>t</i> -Bu                     | 60                  |
| <b>c</b> | 4-F-Ph                           | 73                  |
| <b>d</b> | 4-Cl-Ph                          | 72                  |
| <b>e</b> | 2,6-Cl-Ph                        | 76                  |
| <b>f</b> | 4-CH <sub>3</sub> -Ph            | 78                  |
| <b>g</b> | 3-Br-4-F-Ph                      | 70                  |
| <b>h</b> | 1-Naphthyl                       | 75                  |
| <b>i</b> | 2-Naphthyl                       | 72                  |
| <b>j</b> | 3-CH <sub>3</sub> -Thiophen-2-yl | 68                  |

Abb. 3-3: IR-Spektrum (Film) von Verbindung **2b**

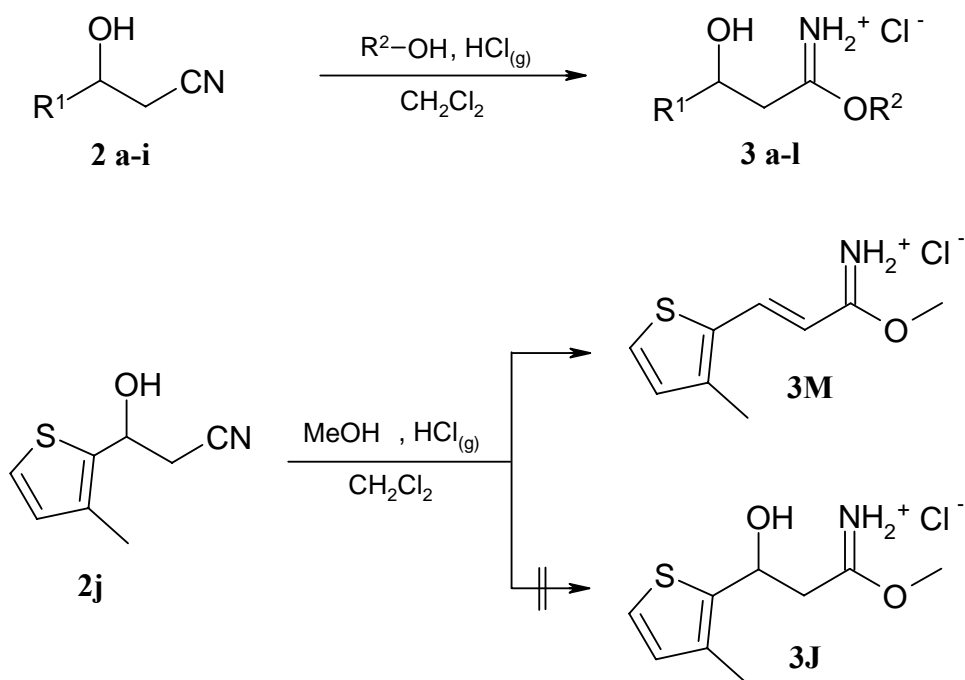
### 3.2.2 Darstellung der $\beta$ -Hydroxyimidoester-hydrochloride **3**

Um zu den  $\beta$ -Hydroxyimidoester-hydrochloriden **3** zu gelangen, wurden die  $\beta$ -Hydroxynitrile **2 a-j** gemäß einer *Pinner*-Reaktion mit entsprechenden Alkoholen umgesetzt (Schema 3-2). Um eine Hydrolyse des gewünschten Produkts durch Spuren von Wasser zu vermeiden, wurde für diesen Zweck eigens destilliertes trockenes Dichlormethan als Lösungsmittel verwendet. Dennoch konnte in einigen Fällen die Entstehung des Carboxamids als Nebenprodukt nicht vermieden werden, welches besonders bei der Reaktion mit trockenem Benzylalkohol entstand (Nebenprodukt von Derivat **3j**). Ein besonderes Problem stellte die teilweise beobachtete Dehydratisierung von **2** zu  $\alpha,\beta$ -ungesättigten Imidoester-hydrochloriden während der Reaktion dar, was besonders bei Verbindung **2j** deutlich wurde. Hier konnte in keinem Fall das gewünschte  $\beta$ -Hydroxyimidoester-hydrochlorid **3J**, sondern nur das  $\alpha,\beta$ -ungesättigte Imidoester-hydrochlorid\* **3M** in 66% Ausbeute erhalten werden. In allen anderen Fällen konnte durch langsames Einleiten von Chlorwasserstoffgas und ausreichender Kühlung die Dehydratisierung unterdrückt werden, so dass die Salze **3 a-l** in 30-96 % Ausbeute zugänglich waren (Tabelle 3-1).

---

\* Die Dehydratisierung des  $\beta$ -Hydroxy-carbonitrils **2j** während der *Pinner*-Reaktion kann als eine sauer katalysierte 1.2-Eliminierung (E1-Mechanismus) gedeutet werden, die anscheinend stark von der Natur des Substituenten R<sup>1</sup> abhängig ist.

Schema 3-2: Herstellung von Imidat-hydrochloriden (3 a-l, 3M)

Tabelle 3-2: Hergestellte  $\beta$ -Hydroxyimidoester-hydrochloride 3 a-l

| 3 | R <sup>1</sup>        | R <sup>2</sup>                     | Ausbeute [%] |
|---|-----------------------|------------------------------------|--------------|
| a | Ph                    | CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>    | 74           |
| b | <i>t</i> -Bu          | CH <sub>3</sub>                    | 30           |
| c | 4-F-Ph                | CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>    | 69           |
| d | 4-Cl-Ph               | CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>    | 96           |
| e | 2,6-Cl-Ph             | CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>    | 77           |
| f | 4-CH <sub>3</sub> -Ph | CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>    | 66           |
| g | 3-Br-4-F-Ph           | CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>    | 75           |
| h | 1-Naphthyl            | CH <sub>3</sub>                    | 80           |
| i | 1-Naphthyl            | CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>    | 93           |
| j | 1-Naphthyl            | CH <sub>2</sub> Ph                 | 63           |
| k | 1-Naphthyl            | (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> Ph | 86           |
| l | 2-Naphthyl            | CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>    | 69           |

Die  $\beta$ -Hydroxyimidoester-hydrochloride **3 a-l** fielen, nach dem Einengen des Lösungsmittels und Zugabe von Diethylether, als farblose, teilweise kristalline Verbindungen mit definiertem Schmelzpunkt an. Bei Lagerung im Eisfach erwiesen sich die hergestellten Verbindungen über einen Zeitraum von einem Jahr als lagerstabil. Das Infrarotspektrum zeigt charakteristisch die (C=N)-Valenzschwingung bei  $1635\text{-}1660\text{ cm}^{-1}$ .

Abb. 3-5 zeigt die Molekülstruktur von Verbindung **3c**. Dargestellt ist das (*R*)-Enantiomer.

Abb. 3-4: IR-Spektrum (KBr) von Verbindung **3d**

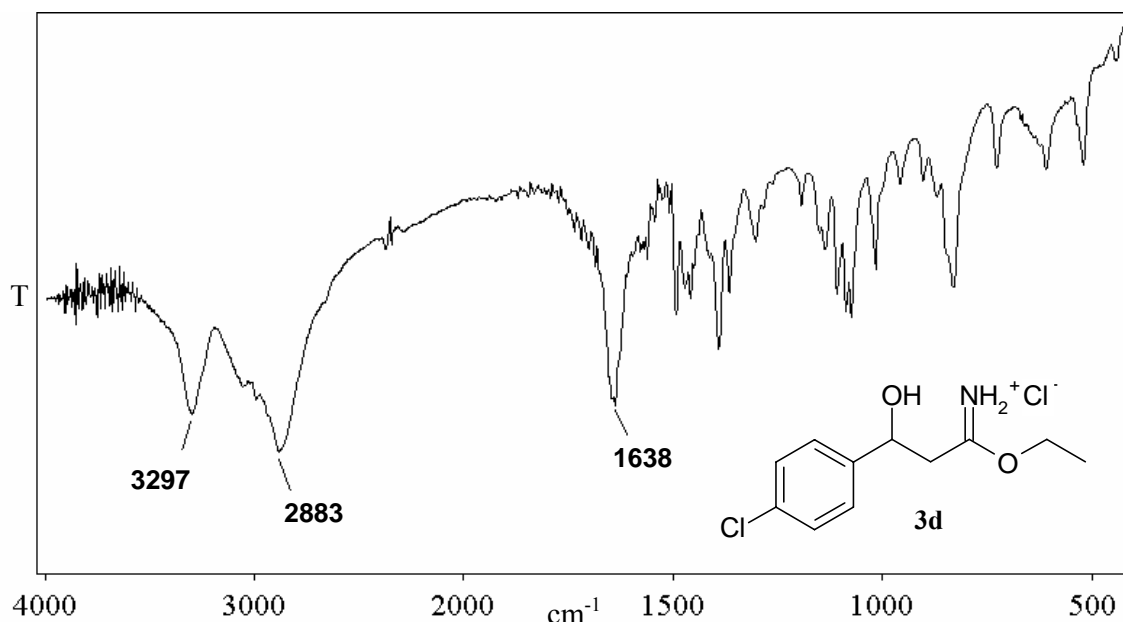
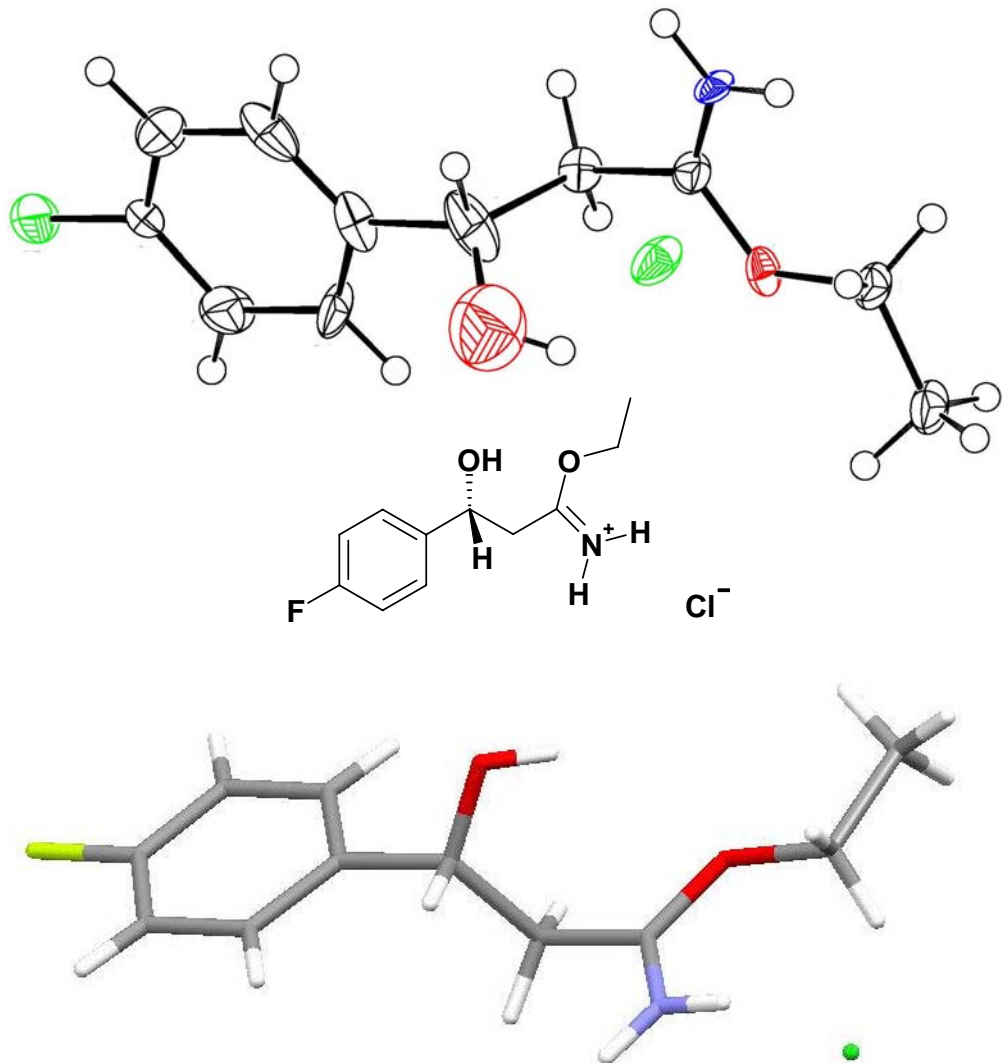




Abb. 3-5: Molekülstruktur von (R)-3c



### 3.3 Synthese von 4-Alkoxy-5,6-dihydro-1,3-2*H*-oxazin-2-onen 5

#### 3.3.1 Zyklisierende Carbonylierung der $\beta$ -Hydroxy-imidate (4)

Nachdem die  $\beta$ -Hydroxyimidoester-hydrochloride **3 a-l** in guten Ausbeuten verfügbar waren, wurde deren zyklisierende Carbonylierung mit 1,1'-Carbonyldiimidazol\* bzw. 1,1'-Carbonyl-di-(1,2,4-triazol) untersucht. Hierzu wurden die  $\beta$ -Hydroxy-imidate **4** aus ihren Hydrochloriden, nach Zugabe eisgekühlter Kaliumcarbonatlösung durch Extraktion mit Diethylether, freigesetzt und direkt weiter umgesetzt<sup>†</sup>. Die  $\beta$ -Hydroxy-imidate **4**, die im IR-Spektrum durch eine ausgeprägte (C=N)-Absorptionsbande bei 1650-1655 cm<sup>-1</sup> charakterisiert sind, wurden in absolutem Dichlormethan gelöst und unter Eiskühlung mit 1,1 Äquivalenten 1,1'-Carbonyldiimidazol versetzt. Unmittelbar nach der Zugabe von CDI trat eine grüne Verfärbung der Reaktionsansätze ein, die mit dem Auftreten von mehreren Flecken auf dem Dünnschichtchromatogramm einherging. Nach 45 Minuten waren die Edukte dünnschichtchromatographisch nicht mehr nachweisbar, weshalb aufgearbeitet wurde. Es gelang jedoch in keinem Fall, den gewünschten Heterozyklus zu isolieren. Vielmehr führte die Reaktion zu einem nicht auftrennbaren Produktgemisch. Aus diesem Grund wurden weitere orientierende Versuche mit 1,1'-Carbonyl-di-(1,2,4-triazol) unternommen. Die  $\beta$ -Hydroxy-imidate **4** wurden in absolutem Dichlormethan gelöst und mit 1,1 Äquivalenten CDT unter Eiskühlung versetzt. Eine Verfärbung der Reaktionsansätze konnte nicht beobachtet werden, stattdessen war das Eintreten der Reaktion durch das Ausfallen des in Dichlormethan schwerlöslichen Triazols erkennbar.

---

\* 1,1'-Carbonyl-diimidazol (CDI) ist ein häufig genutztes Reagenz zur Einführung von Carbonylgruppen, beispielsweise zur Herstellung von Carbonaten, Harnstoffen oder Urethanen beziehungsweise zur Aktivierung von unreaktiven Reaktanden in der Ester- oder Amidsynthese<sup>[73]</sup>. Das bei der einsetzenden Reaktion stets freiwerdende Imidazol hat jedoch basische Eigenschaften (pK<sub>a</sub> = 6.95), was für den darauf folgenden Syntheseschritt berücksichtigt werden muss.

<sup>†</sup> Es stellte sich heraus, dass die freien Basen, die nach der Aufarbeitung als farblose bis hellgrüne ölige Kolbenrückstände vorlagen, bei Raumtemperatur und an der Luft zu einer starken Verfärbung neigten, was auf eine Instabilität dieser Verbindungen hindeutete. In der Literatur ist der Zerfall von *N*-unsubstituierten Imidatbasen zu den entsprechenden Nitrilen und Alkoholen beschrieben<sup>[68]</sup>.

Das Fortschreiten der Ringschlussbildung konnte anhand des Verschwindens der (C=N)-Bande bei  $1650\text{-}1655\text{ cm}^{-1}$  zugunsten zweier Banden bei  $1720\text{-}1725\text{ cm}^{-1}$  und  $1600\text{-}1610\text{ cm}^{-1}$  verfolgt werden. Nach 45 Minuten war die Reaktion vollständig und das Edukt **4** dünnschichtchromatographisch nicht mehr nachweisbar. Das bei der Reaktion freigewordene Triazol wurde durch Ausschütteln mit Wasser abgetrennt und das Lösungsmittel entfernt. Die Zielverbindungen konnten durch Kristallisation aus Diethylether / *n*-Hexan in Ausbeuten zwischen 55 und 71% gewonnen werden.

Schema 3-3: Synthese von 4-Alkoxy-5,6-dihydro-2H-1,3-oxazin-2-onen **5 a-j**

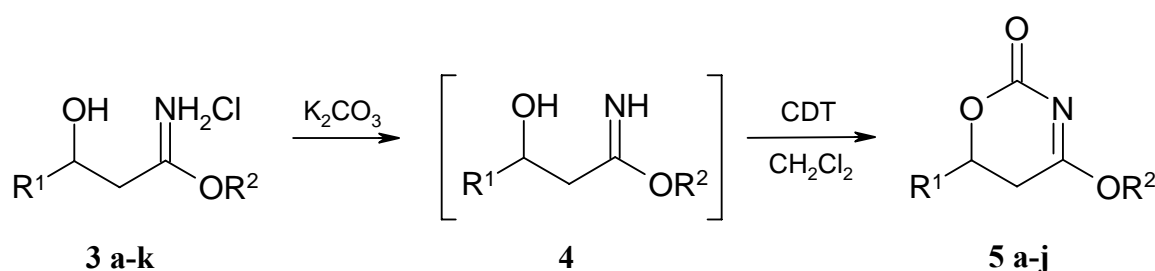


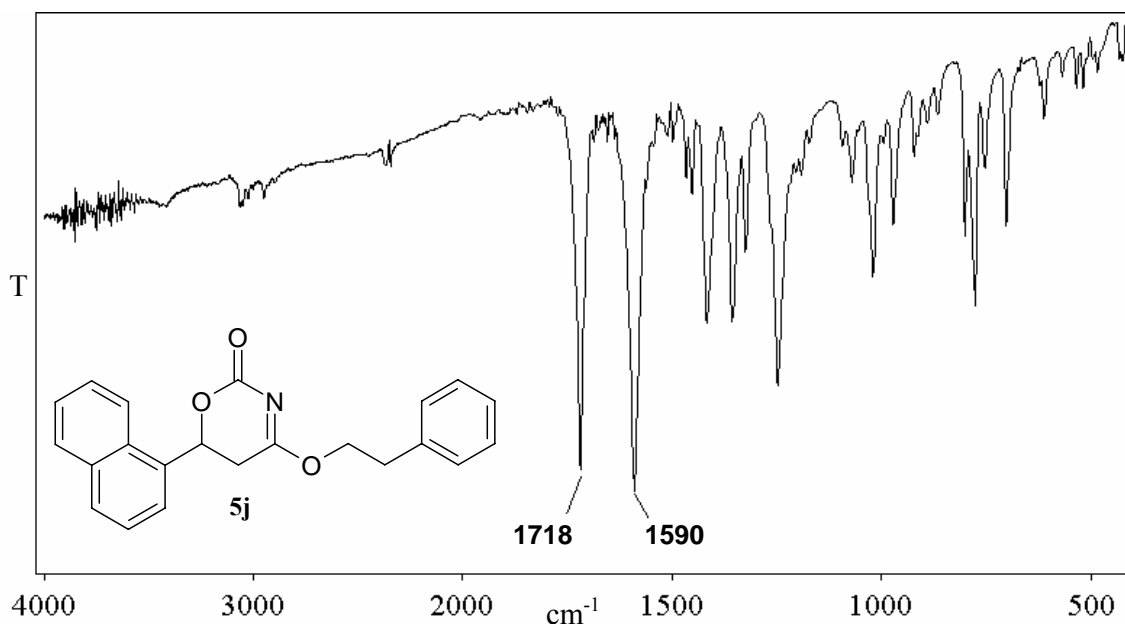
Tabelle 3-3: Hergestellte 4-Alkoxy-5,6-dihydro-2H-1,3-oxazin-2-one **5 a-j**

| <b>5</b> | <b>R<sup>1</sup></b>  | <b>R<sup>2</sup></b>               | <b>Ausbeute [%]</b> |
|----------|-----------------------|------------------------------------|---------------------|
| <b>a</b> | Ph                    | CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>    | 65                  |
| <b>b</b> | <i>t</i> -Bu          | CH <sub>3</sub>                    | 62                  |
| <b>c</b> | 4-F-Ph                | CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>    | 70                  |
| <b>d</b> | 4-Cl-Ph               | CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>    | 71                  |
| <b>e</b> | 4-CH <sub>3</sub> -Ph | CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>    | 55                  |
| <b>f</b> | 3-Br-4-F-Ph           | CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>    | 64                  |
| <b>g</b> | 1-Naphthyl            | CH <sub>3</sub>                    | 70                  |
| <b>h</b> | 1-Naphthyl            | CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>    | 67                  |
| <b>i</b> | 1-Naphthyl            | CH <sub>2</sub> Ph                 | 60                  |
| <b>j</b> | 1-Naphthyl            | (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> Ph | 71                  |

3.3.2 Eigenschaften der 4-Alkoxy-5,6-dihydro-2H-1,3-oxazin-2-one (5)

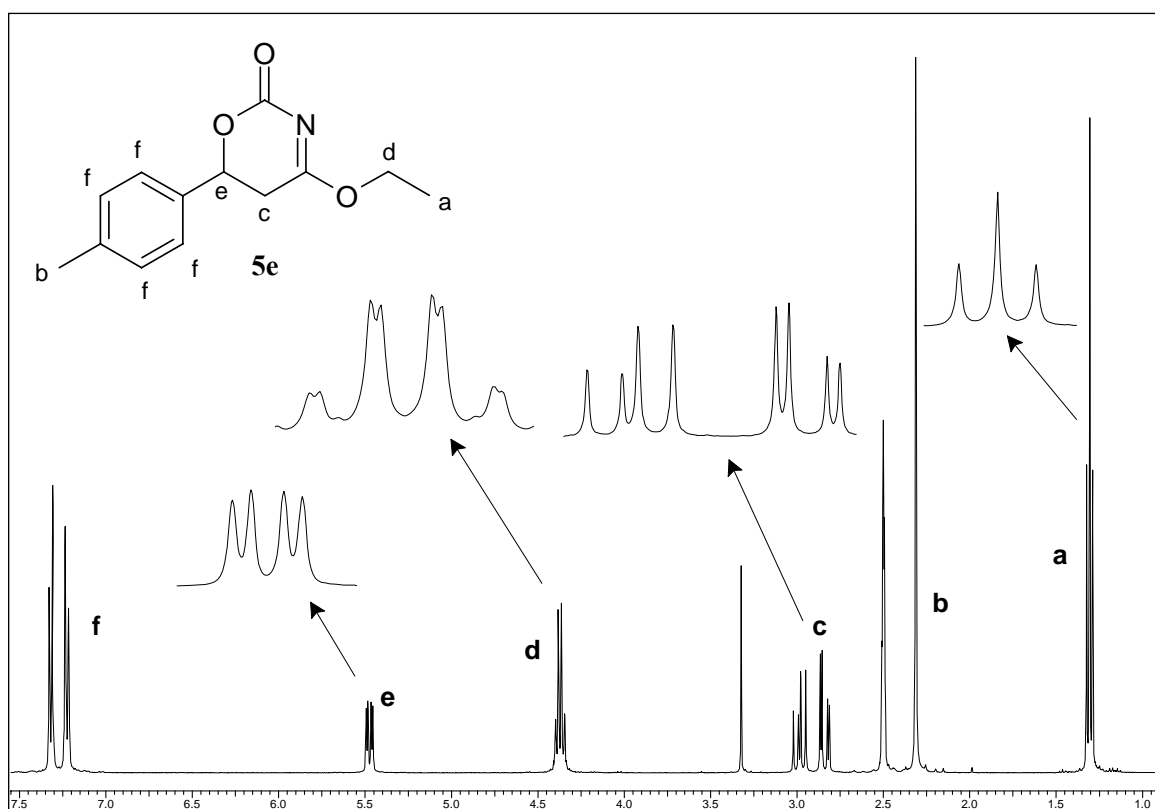
Die hergestellten 4-Alkoxy-5,6-dihydro-2H-1,3-oxazin-2-one **5 a-j** sind bei Lagerung im Eisfach und unter Ausschluss von Feuchtigkeit beständige Substanzen, während unter Lagerung bei Raumtemperatur innerhalb von wenigen Tagen eine Verfärbung der Verbindungen stattfindet. Dünnschichtchromatographische Untersuchungen deuteten hierbei auf eine Zersetzung hin, wobei die Zersetzungsprodukte nicht identifiziert werden konnten. In Lösung blieben einige Vertreter dieser Stoffklasse nicht unversehrt, was insbesondere bei der Vermessung von NMR-Proben deutlich wurde. Wurden die NMR-Proben nicht zügig vermessen, konnten Fremdsignale im  $^1\text{H}$ - und  $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektrum beobachtet werden. Die Elementaranalysen der Feststoffproben bestätigten aber die Identität und Reinheit der hergestellten Verbindungen. Im IR-Spektrum sind die 4-Alkoxy-5,6-dihydro-2H-1,3-oxazin-2-one **5** im Bereich der Carbonylvalenzschwingungen durch zwei ausgeprägte Absorptionsbanden charakterisiert. Die (C=O)-Valenzschwingung des Carbamates ist zwischen  $1718$  und  $1727\text{ cm}^{-1}$ , die (C=N)-Valenzschwingung des semizyklischen Imidoesters um  $1600\text{ cm}^{-1}$  zu erkennen. Abb. 3-6 zeigt exemplarisch das IR-Spektrum von Verbindung **5j**.

Abb. 3-6: IR-Spektrum (KBr) von Verbindung **5j**



Im  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum (Abb. 3-7) der in  $\text{DMSO-}d_6$  gelösten Substanz geben die  $\text{CH}_3$ -Protonen der Ethoxy-Gruppe ein Triplett bei 1,3 ppm. Die benachbarten Methylenprotonen ergeben ein doppeltes Dublett bei 4,3-4,4 ppm. Die Methylenprotonen des Oxazin-Ringes zeigen eine charakteristische Aufspaltung in zwei doppelte Dubletts zwischen 2,8 und 3,1 ppm, die jeweils ein H-Atom repräsentieren. Sie sind aufgrund ihrer Nachbarschaft zum Chiralitätszentrum diastereotrop. Das am Chiralitätszentrum (C-6) gebundene Methinproton ergibt - aufgrund der nicht magnetischen Äquivalenz der benachbarten Methylenprotonen - ebenfalls ein doppeltes Dublett zwischen 5,4-5,5 ppm.

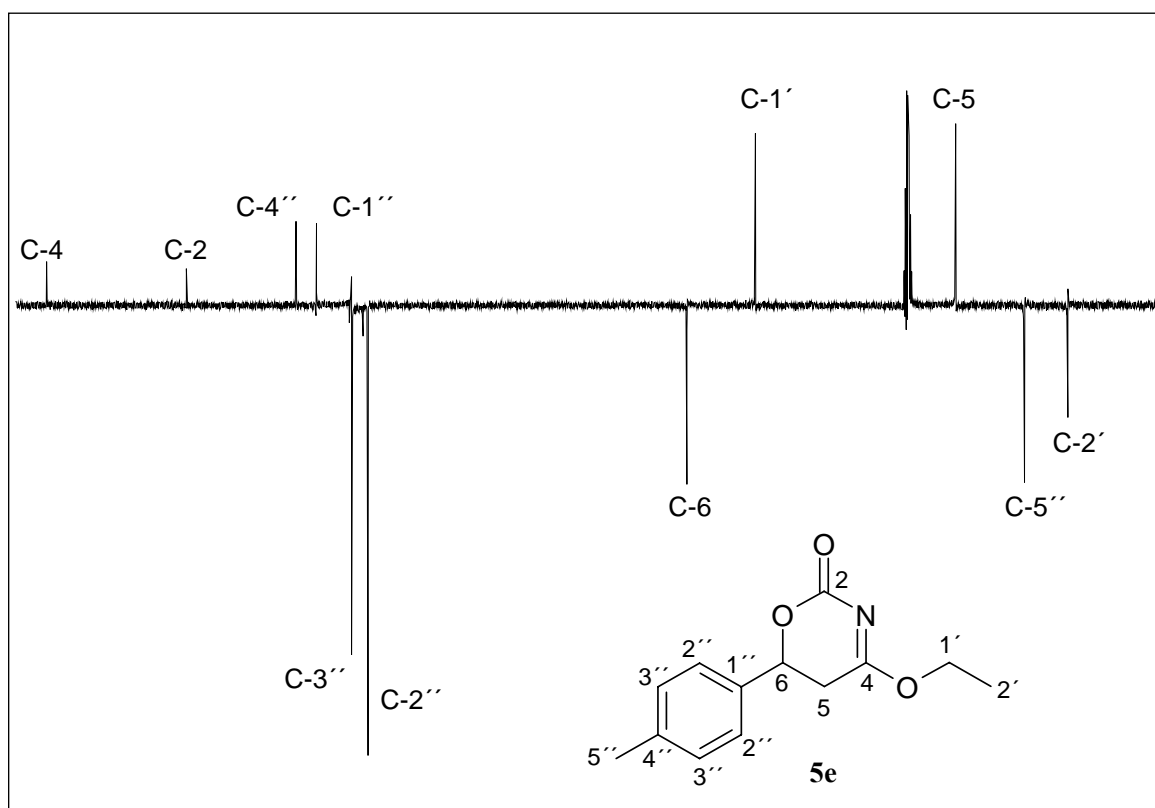
Abb. 3-7:  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum von **5e** ( $\text{DMSO-}d_6$ , 400 MHz)



Das  $^{13}\text{C-NMR}$ -Spektrum von **5e** zeigt die erwarteten Resonanzsignale (Abb. 3-8) der quartären Kohlenstoffatome C-2 und C-4. Mit Hilfe eines HMBC-Spektrums von **5e** war eine exakte Zuordnung aller Resonanzsignale im  $^{13}\text{C}$  NMR-Spektrum möglich (s. Tab. 3-4).

Tabelle 3-4:

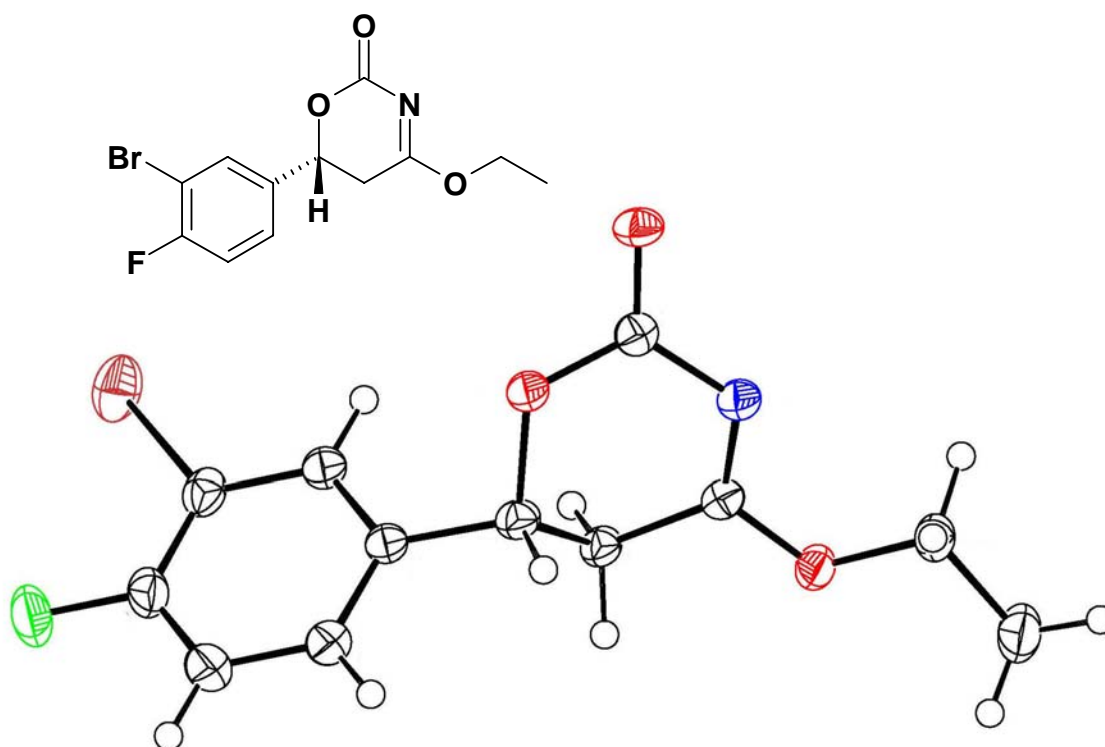
| ppm    | C-Atom |
|--------|--------|
| 14,13  | C-2'   |
| 21,10  | C-5''  |
| 32,19  | C-5    |
| 64,40  | C-1'   |
| 75,46  | C-6    |
| 126,82 | C-2''  |
| 129,48 | C-3''  |
| 135,18 | C-1''  |
| 138,47 | C-4''  |
| 156,10 | C-2    |
| 178,61 | C-4    |

Abb. 3-8:  $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektrum von Verbindung **5e** (DMSO- $d_6$ , 101 MHz)

Alle hergestellten Alkoxy-5,6-dihydro-2*H*-1,3-oxazin-2-one wurden als Racemate erhalten.

In Abb. 3-9 ist die Molekülstruktur von (6*R*)-6-(3-Brom-4-fluorphenyl)-4-ethoxy-5,6-dihydro-2*H*-1,3-oxazin-2-on (**5f**) abgebildet.

Abb. 3-9: Molekülstruktur von (*R*)-**5f**



3.3.3 Reaktionsverhalten  $\alpha,\beta$ -ungesättigter Imidoester gegenüber CDT

Das bei der Synthese von Imidat-hydrochloriden erhaltene  $\alpha,\beta$ -ungesättigte Imidoester-hydrochlorid **3M** wurde im Zuge der in Abschnitt 3.3.1 beschriebenen Zyklisierung ebenfalls mit 1,1'-Carbonyl-di-(1,2,4-triazol) zur Reaktion gebracht. Dabei war es von Interesse, ob die Imino-Funktion des  $\alpha,\beta$ -ungesättigten Imidoesters eine ähnliche Reaktivität wie die der  $\beta$ -Hydroxy-imidate aufweisen würde. Das  $\alpha,\beta$ -ungesättigte Imidat **4M** wurde aus dessen Salz freigesetzt und unter Eiskühlung mit 1,1 Äquivalenten CDT versetzt. Unmittelbar nach der Zugabe von CDT färbte sich der Reaktionsansatz gelb und es wurde nach 45-minütiger Reaktionsdauer aufgearbeitet. Die Kristallisation aus Diethylether / *n*-Hexan erbrachte ein gelb gefärbtes Produkt, dessen nachfolgende Analytik für die Entstehung des Produktes **5M** sprach. Neben dem IR- und  $^1\text{H}/^{13}\text{C}$ -NMR-Spektrum, welches mit der postulierten Struktur im Einklang stand, bestätigte die Elementar- und Röntgenstrukturanalyse (Abb. 3-10) die *N*-Azolierung des  $\alpha,\beta$ -ungesättigten Imidoesters zu dem Triazolid **5M**. Azolide<sup>[73,74]</sup> dieses Typs wurden m.E. bislang in der Literatur noch nicht beschrieben. Die Verbindung **5M** zeigt im IR-Spektrum eine ausgeprägte (C=O)-Absorptionsbande bei  $1720\text{ cm}^{-1}$  und erwies sich innerhalb eines Zeitraumes von einem Jahr im Eisfach als lagerstabil. Die Röntgenstrukturanalyse von **5M** belegt im Übrigen auch überzeugend die (*E*)-Konfiguration des Dehydratisierungsprodukts.

Schema 3-4: Azolierung des  $\alpha,\beta$ -ungesättigten Imidoesters **4M**

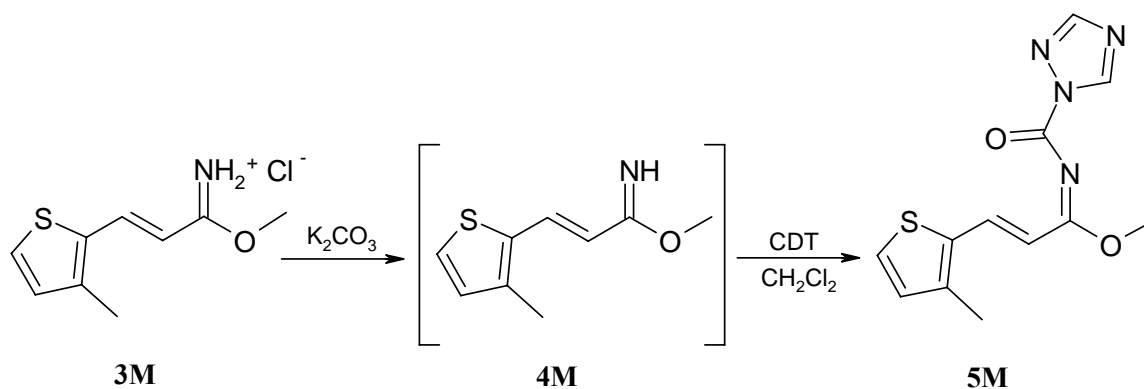
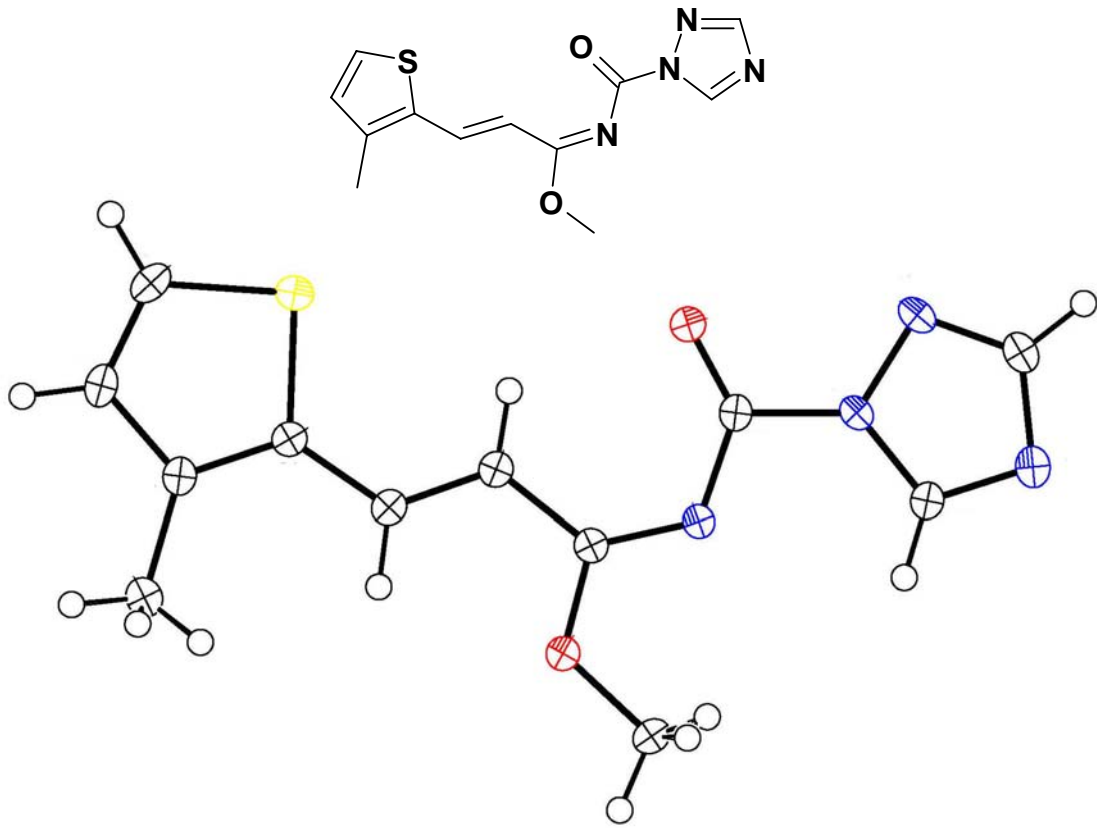




Abb. 3-10: Molekülstruktur von **5M**

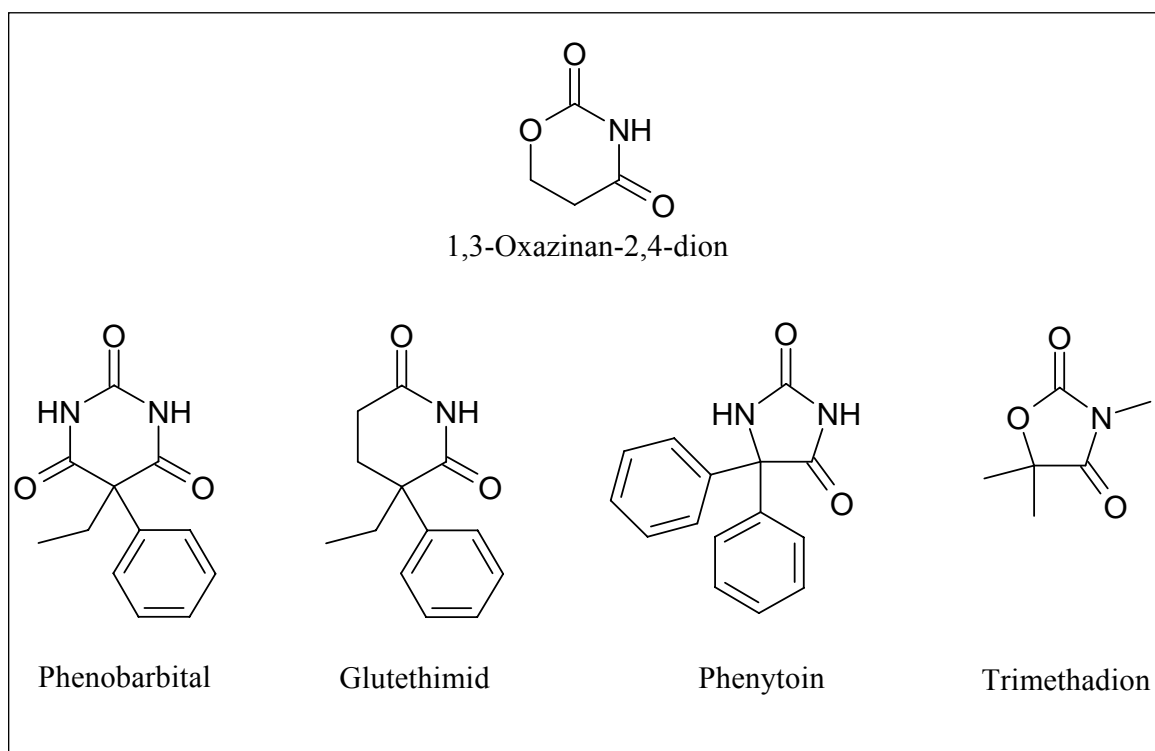


### 3.4 Synthese von 1,3-Oxazinan-2,4-dionen 6

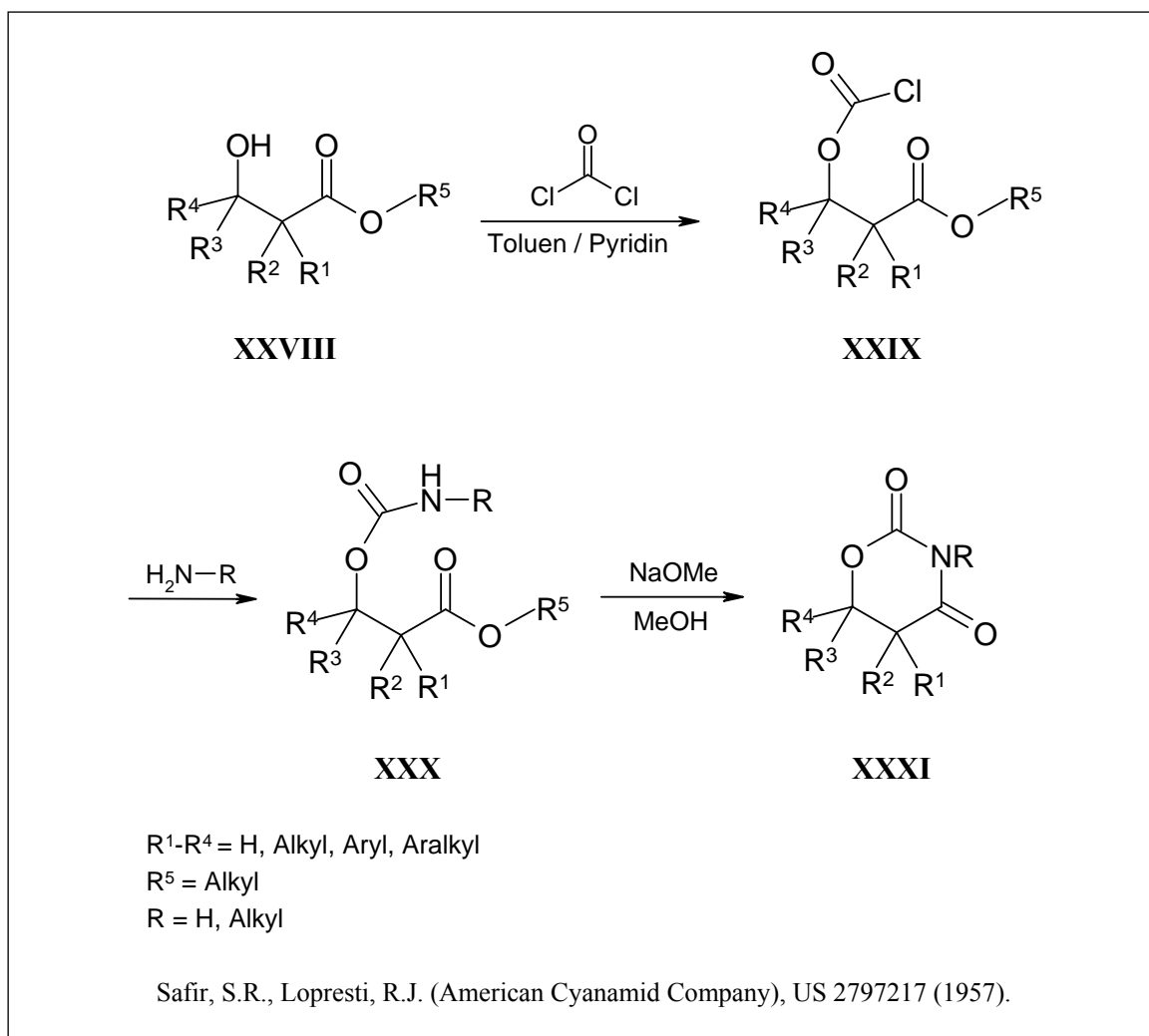
#### 3.4.1 Literaturübersicht

In der Literatur finden sich nur wenige Einträge zur Synthese monozyklischer 1,3-Oxazinan-2,4-dione. Aufgrund ihrer formalen Verwandtschaft zu Barbituraten, Piperidindionen, Hydantoinen und Oxazolidindionen wurden besonders 5,5-disubstituierten 1,3-Oxazinan-2,4-dionen seit den 1950er Jahren hypnotische, narkotische, sedative und antikonvulsive Eigenschaften zugesprochen.

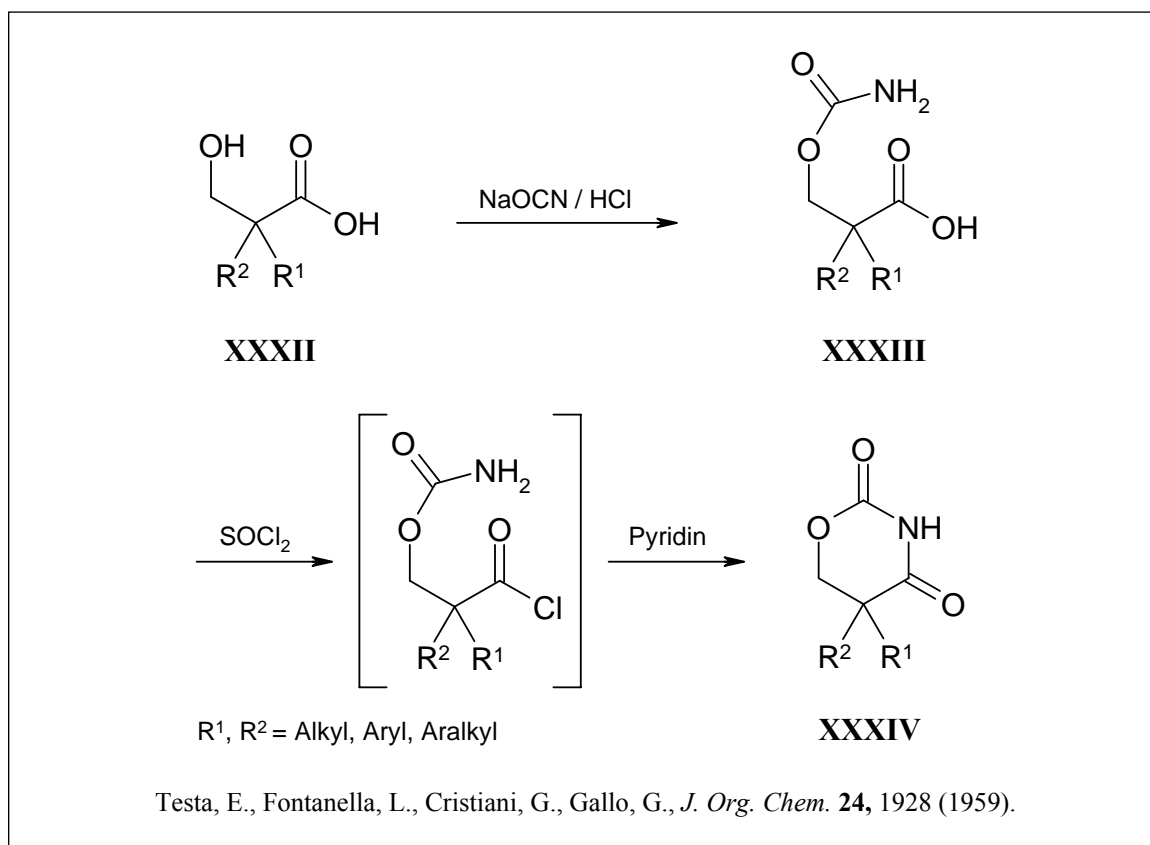
Abb. 3-11: Formale Verwandtschaft von 1,3-Oxazinan-2,4-dionen mit antikonvulsiven Wirkstoffen



Ein von *Safir* und *Lopresti* beschriebenes Verfahren zur Synthese 5- und 6-substituierter 1,3-Oxazinan-2,4-dione **XXXI** beinhaltet die Phosgenierung von  $\beta$ -Hydroxypropionsäureestern **XXVIII** zu einem Chloroformiat **XXIX**, gefolgt von der Ammonolyse zu einem Carbamat vom Typ **XXX** und anschließender Ringschlussbildung mit Natriummethylat<sup>[75]</sup>.

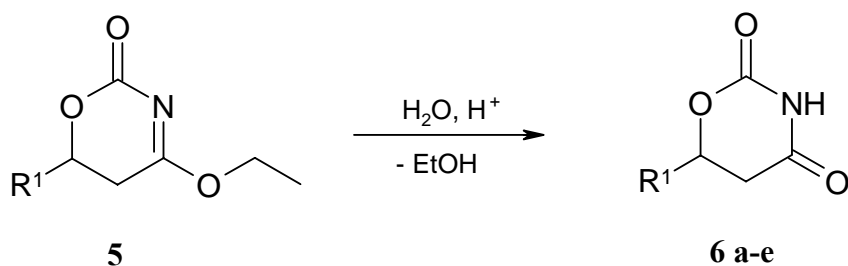


Einen ähnlichen Syntheseweg beschrieben *Testa* und Mitarbeiter<sup>[76]</sup>. Ausgehend von  $\alpha$ -disubstituierten  $\beta$ -Hydroxypropionsäuren **XXXII** wurden diese mit Natriumcyanat und Salzsäure zu entsprechenden Carbamaten **XXXIII** umgesetzt. Letztere wurden mit Thionylchlorid und Pyridin zu 5,5-disubstituierten 1,3-Oxazinan-2,4-dionen **XXXIV** cyclisiert.



### 3.4.2 Saure Hydrolyse der 4-Alkoxy-5,6-dihydro-2H-1,3-oxazin-2-one **5** zu 1,3-Oxazinan-2,4-dionen (**6**)

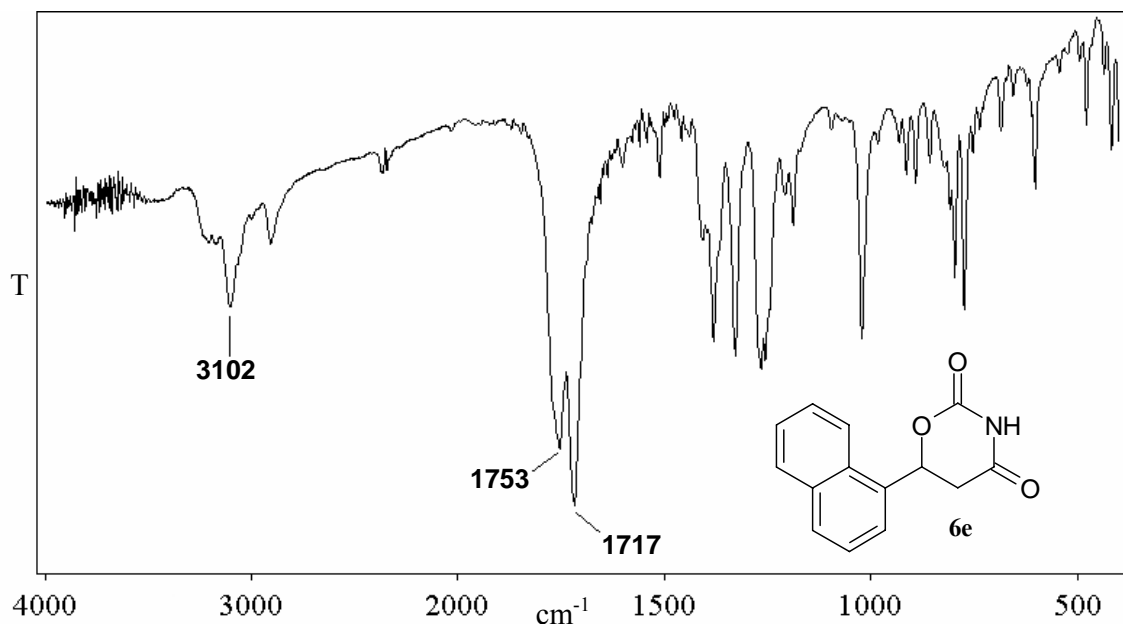
Um das Reaktionsverhalten der 4-Alkoxy-5,6-dihydro-2H-1,3-oxazin-2-one **5** gegenüber verdünnten Mineralsäuren zu untersuchen, wurde der Versuch unternommen, eine saure Hydrolyse der semizyklischen Imidate durchzuführen. Hierbei bestand gleichzeitig die Möglichkeit, einen neuen Zugang zur Stoffklasse 6-substituierter 1,3-Oxazinan-2,4-dione zu eröffnen. Verbindung **5d** wurde hierzu in Tetrahydrofuran gelöst und unter Rühren und Eiskühlung mit wenigen Tropfen 20%iger Salzsäure versetzt. Die Zugabe der Säure führte nach kurzer Zeit zu einem Niederschlag, der abfiltriert wurde. Die nachfolgende Analytik ergab, dass **5d** fast vollständig zum entsprechenden 1,3-Oxazinan-2,4-dion **6c** hydrolysiert wurde. Um die Reproduzierbarkeit dieser Methode zu prüfen wurden weitere Derivate **6 a-e** in guten Ausbeuten zwischen 78-90 % hergestellt und das Verfahren optimiert. Die saure Hydrolyse von 4-Alkoxy-5,6-dihydro-2H-1,3-oxazin-2-onen stellt somit eine neue Synthesemethode zur Herstellung von 6-substituierten 1,3-Oxazinan-2,4-dionen dar.

Schema 3-5: Synthese von 1,3-Oxazinan-2,4-dionen (**6 a-e**)Tabelle 3-5: Hergestellte 1,3-Oxazinan-2,4-dione (**6 a-e**)

| <b>6</b> | <b>R<sup>1</sup></b>  | <b>Ausbeute [%]</b> |
|----------|-----------------------|---------------------|
| <b>a</b> | Ph                    | 89                  |
| <b>b</b> | <i>t</i> -Bu          | 83                  |
| <b>c</b> | 4-Cl-Ph               | 86                  |
| <b>d</b> | 4-CH <sub>3</sub> -Ph | 78                  |
| <b>e</b> | 1-Naphthyl            | 90                  |

### 3.4.3 Eigenschaften der 1,3-Oxazinan-2,4-dione (**6**)

Bei den 1,3-Oxazinan-2,4-dionen **6 a-e** handelt es sich um farblose, kristalline Substanzen. Die Verbindungen haben einen scharfen Schmelzpunkt und zeigten nach einjähriger Lagerung bei Raumtemperatur keinerlei Anzeichen von Zersetzung. Im IR-Spektrum sind für diese Stoffklasse zwei starke Absorptionsbanden im Bereich der Carbonylvalenzschwingungen charakteristisch. Die Absorption der (C=O)-Gruppe des zyklischen Carbamates ist bei 1755 cm<sup>-1</sup> zu erkennen, die 4-ständige (C=O)-Gruppe zwischen 1705 und 1720 cm<sup>-1</sup>. Die (NH)-Absorptionsbande liegt bei 3100 cm<sup>-1</sup>.

Abb. 3-12: IR-Spektrum (KBr) von Verbindung **6e**

Im <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum von **6d** beobachtet man das Resonanzsignal für das (NH)-Proton bei 11,07 ppm. Die beiden prochiralen (CH<sub>2</sub>)-Protonen (2,75-3,12 ppm) in Position 5 und das 6-ständige (CH)-Proton (5,64-5,68 ppm) des Oxazin-Ringes sind jeweils in doppelte Dubletts aufgespalten. In den <sup>13</sup>C-NMR-Spektren der Verbindungen **6 a-e** findet man die Resonanzsignale der beiden Carbonyl-C-Atome bei 151 ppm für das C2-Atom und bei 169 ppm für das C4-Atom. Die Zuordnung der C-Atome erfolgte wiederum mit Hilfe der betreffenden HMBC-Spektren.

Abb. 3-13:  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum von Verbindung **6d** ( $\text{DMSO-}d_6$ , 400 MHz)

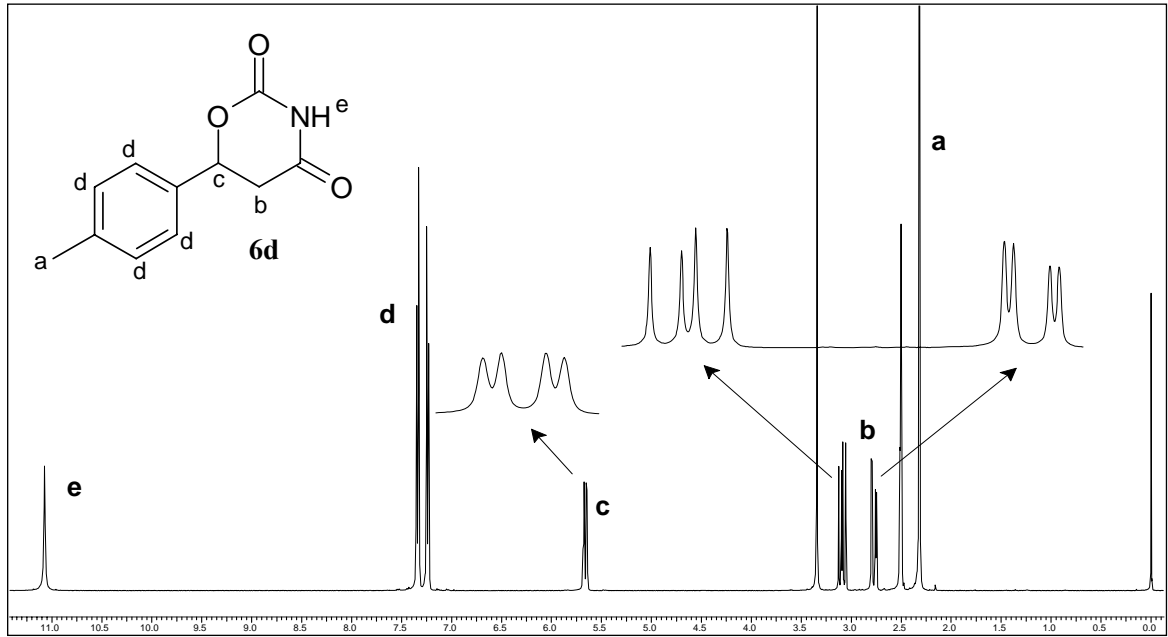
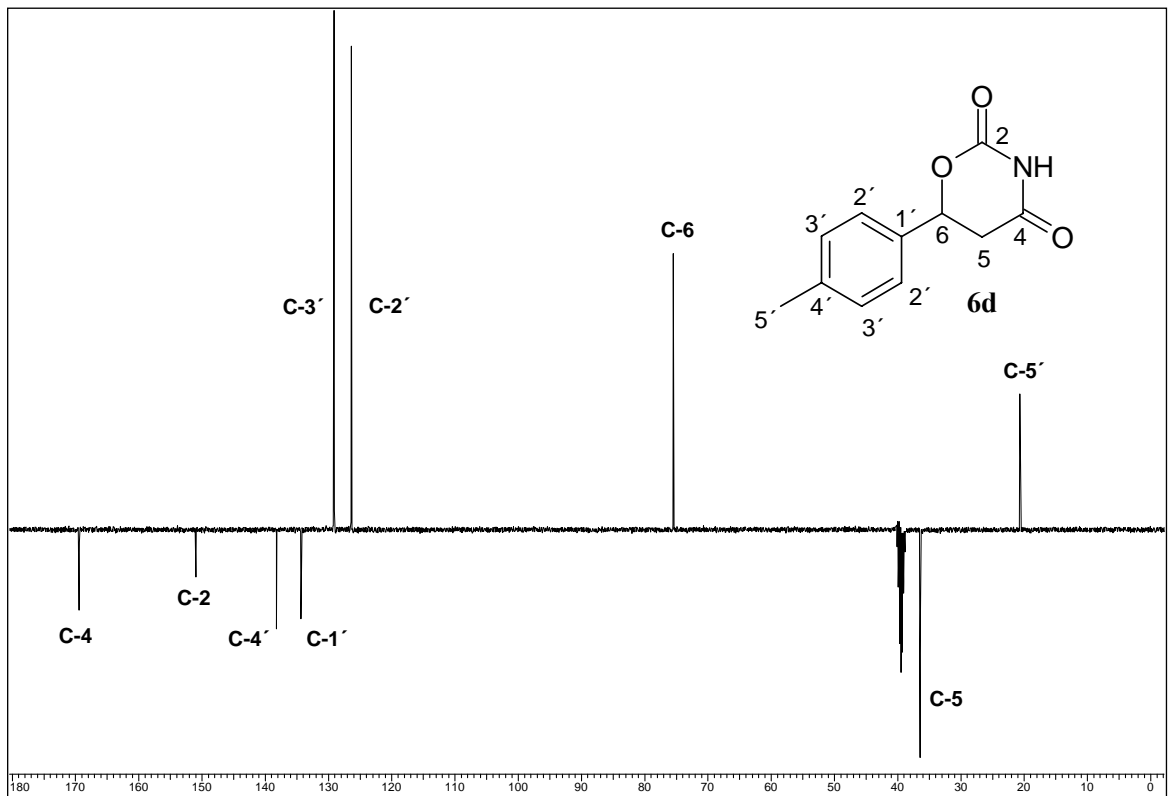


Abb. 3-14:  $^{13}\text{C-NMR}$ -Spektrum von Verbindung **6d** ( $\text{DMSO-}d_6$ , 101 MHz)

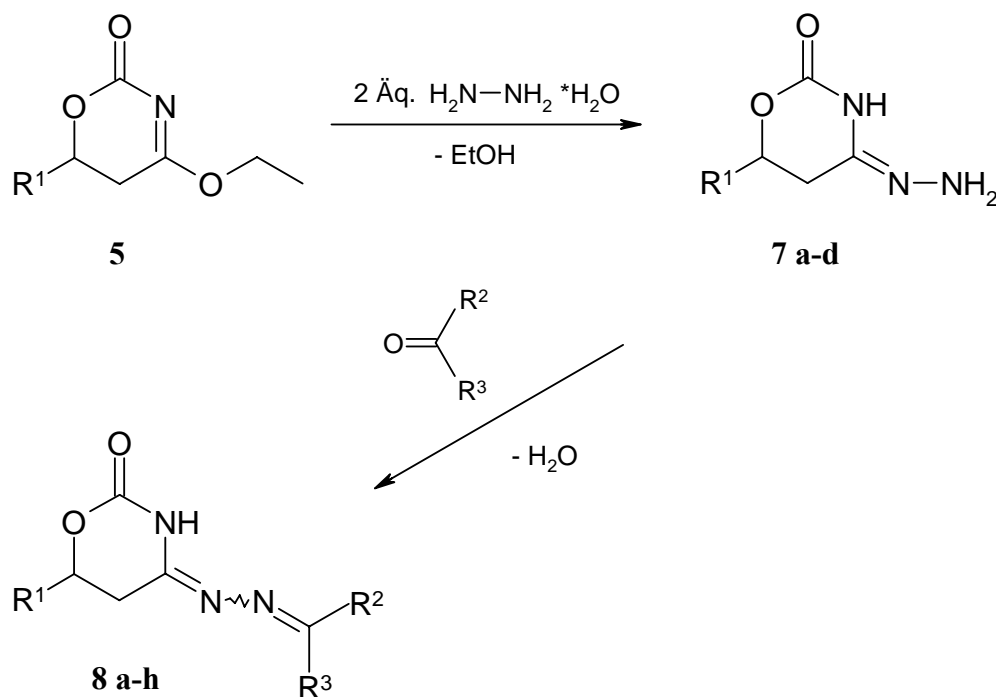


### 3.5 Synthese von 4-(Alkyliden(aralkyliden)hydrazono)-1,3-oxazinan-2-onen (8)

#### 3.5.1 Hydrazinolyse der 4-Ethoxy-5,6-dihydro-2H-1,3-oxazin-2-one 5

Die in Abschnitt 3.1.1 beschriebene Syntheseplanung sah vor, die semizyklischen Imidate **5** mit unterschiedlichen Nukleophilen umzusetzen, um die gewünschten 4-funktionalisierten 1,3-Oxazinan-2-one zu erhalten. Zur Herstellung von 4-(Alkyliden(aralkyliden)hydrazono)-1,3-oxazinan-2-onen (**8**) sollten, aufbauend auf diesem Synthesekonzept, 4-Ethoxy-5,6-dihydro-2H-1,3-oxazin-2-one (**5**) in einem ersten Schritt einer Hydrazinolyse unterworfen werden. Im zweiten Reaktionsschritt sollten die daraus resultierenden *N*-unsubstituierten 4-Hydrazono-1,3-oxazinan-2-one **7** mit unterschiedlichen Carbonylkomponenten zu den Zielstrukturen **8** kondensieren, wobei mit der Entstehung von (*E/Z*)-Isomerengemischen zu rechnen war (Schema 3-6).

Schema 3-6: Synthese von 4-(Alkylidenhydrazono)-1,3-oxazinan-2-onen (**8 a-h**)





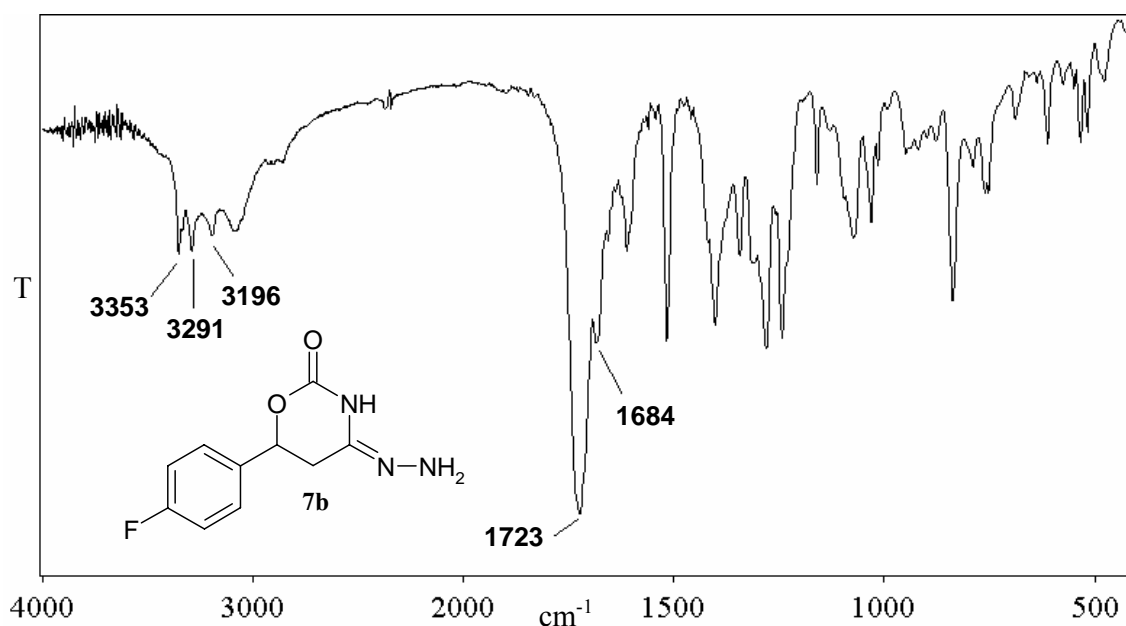
Wurde in eine eisgekühlte Mischung von überschüssigem Hydrazinhydrat in Dichlormethan unter lebhaftem Rühren tropfenweise eine Lösung des betreffenden 4-Ethoxy-5,6-dihydro-2*H*-1,3-oxazin-2-ons **5** in absol. Dichlormethan hinzu gegeben, der Reaktionsansatz anschließend noch 1h unter Eiskühlung und weitere 4 h bei Raumtemperatur gerührt, so erhielt man schließlich die gewünschten Produkte **7a-d** in 91-99 % Ausbeute als amorphe Substanzen.

*Tabelle 3-6: Hergestellte 4-Hydrazono-1,3-oxazinan-2-one (7 a-d)*

| <b>7</b> | <b>R<sup>1</sup></b> | <b>Ausbeute [%]</b> |
|----------|----------------------|---------------------|
| <b>a</b> | Ph                   | 95                  |
| <b>b</b> | 4-F-Ph               | 91                  |
| <b>c</b> | 4-Cl-Ph              | 98                  |
| <b>d</b> | 1-Naphthyl           | 99                  |

### 3.5.2 Eigenschaften der 4-Hydrazono-1,3-oxazinan-2-one **7 a-d**

Die in quantitativen Ausbeuten erhaltenen N-unsubstituierten semizyklischen Amidrazone **7 a-d** stellen leicht zersetzliche Verbindungen dar, die sich an der Luft schnell rötlich verfärben. In der Literatur ist die Instabilität derartiger Verbindungen beschrieben<sup>[77]</sup>. Auch bei tiefen Temperaturen (-10 °C) waren **7 a-d** nur begrenzt lagerfähig, weshalb sie nach rascher Charakterisierung anhand ihrer IR-Spektren und Schmelzpunkte sofort weiter umgesetzt wurden. Im IR-Spektrum sind drei Absorptionsbanden der (NH)-Valenzschwingungen zwischen 3100 und 3400 cm<sup>-1</sup>, im Carbonylbereich eine Bande zwischen 1705 und 1725 cm<sup>-1</sup> (C=O) sowie in einigen Fällen eine Bande im Bereich von 1670 bis 1690 cm<sup>-1</sup> (C=N) zu erkennen.

Abb. 3-15: IR-Spektrum (KBr) von Verbindung **7b**

### 3.5.3 Kondensation der 4-Hydrazono-1,3-oxazinan-2-one **7** mit Aldehyden und Ketonen

Den grundlegenden Arbeiten *Pinnors*<sup>[78]</sup> folgend, sollten die N-unsubstituierten semizyklischen Amidrazone **7** leicht mit Aldehyden bzw. Ketonen zu den N-Alkyliden(aralkyliden)-amidrazonabkömmlingen **8** kondensieren. Die frisch hergestellten 4-Hydrazono-1,3-oxazinan-2-one wurden in absolutem Dichlormethan suspendiert und mit der doppelt molaren Menge des entsprechenden Ketons bzw. Aldehyds bei Raumtemperatur 8 bis 12 Stunden gerührt. Bei der Umsetzung mit Aceton wurde dieses als Lösungsmittel verwendet. In den meisten Fällen entstand nach einigen Stunden eine klare Lösung. Nach dem Entfernen des Lösungsmittels wurde das resultierende Öl säulenchromatographisch an Kieselgel gereinigt\*, wobei die Verbindungen **8 a-h** nach Zugabe von Diethylether / *n*-Hexan in 65 bis 86%iger Ausbeute zur Kristallisation gebracht werden konnten.

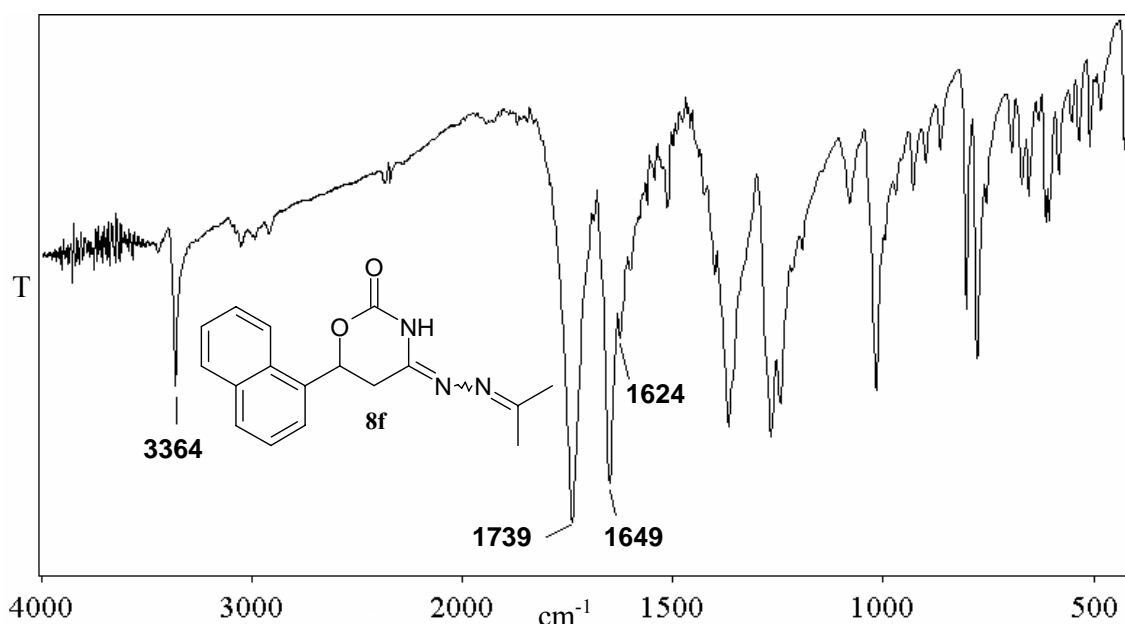
\* Elutionsmittel: *n*-Hexan / Ethylacetat (7 / 3)

Tabelle 3-7: Hergestellte 4-(Alkylidenhydrazono)-1,3-oxazinan-2-one (**8 a-h**)

| <b>8</b> | <b>R<sup>1</sup></b> | <b>R<sup>2</sup></b>  | <b>R<sup>3</sup></b> | <b>(E) : (Z)</b> | <b>Ausbeute [%]</b> |
|----------|----------------------|---|----------------------|------------------|---------------------|
| <b>a</b> | Ph                   | -(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> O(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> - |                      | 99 : 1           | 65                  |
| <b>b</b> | 4-F-Ph               | -(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> O(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> - |                      | 51 : 49          | 79                  |
| <b>c</b> | 4-F-Ph               | CH <sub>3</sub>   | CH <sub>3</sub>      | 75 : 25          | 67                  |
| <b>d</b> | 4-Cl-Ph              | -(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> -                                  |                      | 45 : 55          | 64                  |
| <b>e</b> | 1-Naphthyl           | Ph  | H                    | 62 : 38          | 66                  |
| <b>f</b> | 1-Naphthyl           | CH <sub>3</sub>   | CH <sub>3</sub>      | 50 : 50          | 86                  |
| <b>g</b> | 1-Naphthyl           | -(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -                                  |                      | 57 : 43          | 72                  |
| <b>h</b> | 1-Naphthyl           | -(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> -                                  |                      | 55 : 45          | 73                  |

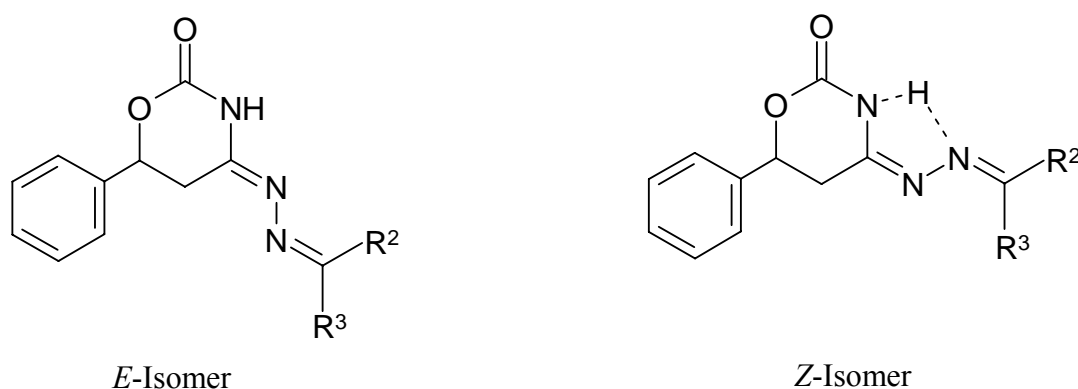
3.5.4 Eigenschaften der 4-(Alkylidenhydrazono)-1,3-oxazinan-2-one (**8**)

Bei den hergestellten Verbindungen **8 a-h** handelt es sich um amorphe Pulver, die nach einjähriger Lagerung im Kühlschrank keinerlei Anzeichen von Zersetzung aufwiesen. Im IR-Spektrum sind im Bereich der Carbonylvalenzschwingungen zwei ausgeprägte Absorptionsbanden charakteristisch. Die (C=O)-Valenzschwingung ist zwischen 1718 und 1739 cm<sup>-1</sup>, die beiden (C=N)-Banden bei 1648-1661 cm<sup>-1</sup> und 1619-1624 cm<sup>-1</sup> zu beobachten. Letztere sind teilweise wegen Überlappung der Banden schlecht zu unterscheiden. Die (NH)-Absorptionsbande der Verbindungen **8 a-h** liegt zwischen 3223 und 3366 cm<sup>-1</sup>.

Abb. 3-16: IR-Spektrum (KBr) von Verbindung **8f**

Im Gegensatz zu der von *Mauz* beschriebenen Stoffklasse der 4-(Alkylidenhydrazono)-1,3-oxazolidin-2-one, die ausschließlich in der (*Z*)-Form vorliegen<sup>[30]</sup>, fielen die in Tabelle 3-7 aufgeführten Verbindungen als (*E/Z*)-Isomerengemisch an, welches in den NMR-Spektren einen doppelten Signalsatz verursacht, wobei sich das Isomerenverhältnis mit Hilfe der Integrale ermitteln ließ. Allerdings war eine eindeutige Zuordnung der Signale zu den betreffenden (*E*) oder (*Z*)-Isomer nicht möglich, da es hierfür einer Auftrennung des Diastereomerengemischs bedurft hätte, die im Rahmen dieser Arbeit nicht vorgenommen wurde\*. Auffällig in den <sup>1</sup>H-NMR-Spektren ist die unterschiedliche Verschiebung für die (NH)-Resonanz der Stereoisomere (ca. 1 ppm). Eingedenk der Tatsache, dass das (*Z*)-Isomer, zur Ausbildung einer H-Brücke (s. Abb. 3-17) befähigt ist, erscheint es plausibel, diesem Diastereomer das tieffeldverschobene (NH)-Resonanzsignal zuzuordnen†.

Abb. 3-17: Intramolekulare H-Brücke bei (*Z*)-8.

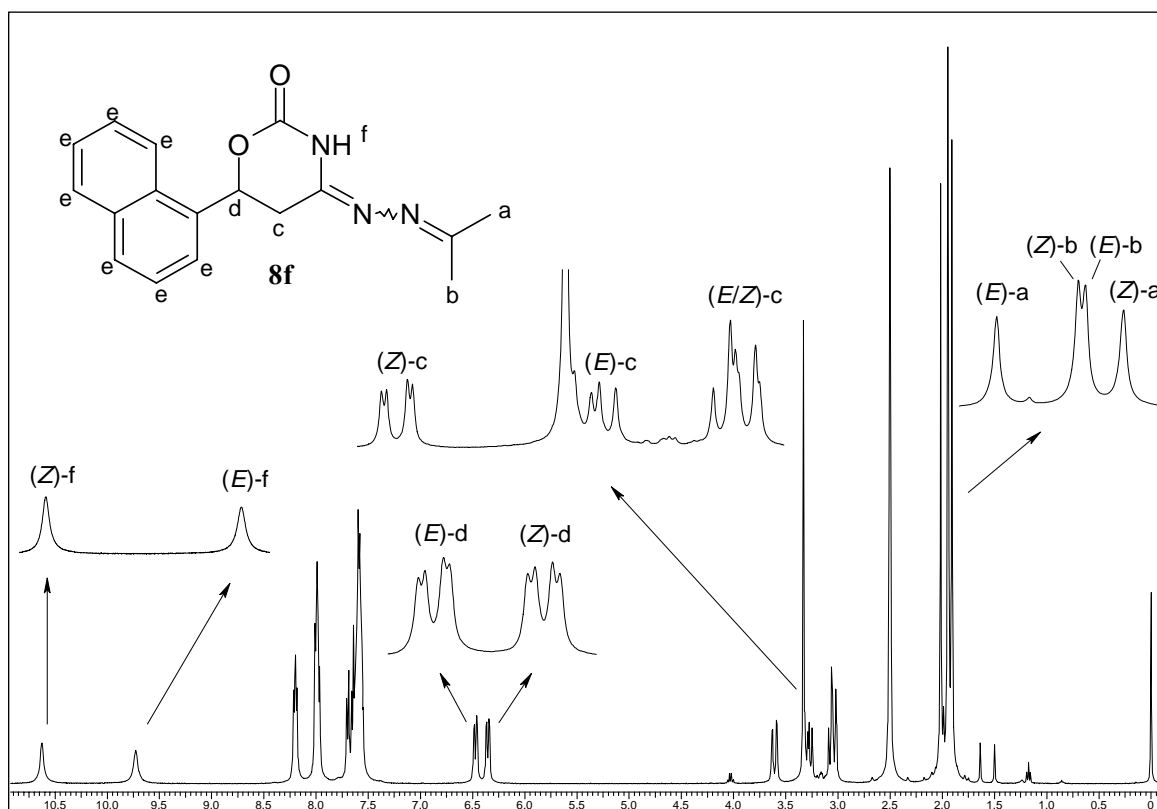


\* Auf dem Dünnschichtchromatogramm konnte, trotz wiederholten Elutionen mit unterschiedlichen Fließmitteln, nur ein Fleck beobachtet werden. Der Versuch, die beiden Isomere mittels Flash-Chromatographie zu trennen, blieb leider erfolglos.

† Die elektrischen Dipolfelder der Wasserstoffbrückenbindung bewirken eine Entschirmung der beteiligten Protonen, obwohl formal die Elektronendichte am Proton zunimmt<sup>[79]</sup>.

Das (*E/Z*)-Isomerenverhältnis der Verbindungen **8** ist in Tabelle 3-7 wiedergegeben. Bei den meisten Derivaten wurde bevorzugt die (*E*)-Form ausgebildet. Beispielhaft sollen nachfolgend das  $^1\text{H}$ - und  $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektrum von **8f** interpretiert werden. Aufgrund des doppelten Signalsatzes ergeben die Methylgruppen der 4-ständigen Azingruppierung vier Singulets zwischen 1,92 und 2,02 ppm. Die Methylenprotonen des Oxazin-Ringes ergeben zwei doppelte Dubletts bei 3,01-3,63 ppm, wobei das tieffeldverschobene Signal der beiden Isomere jeweils gut voneinander getrennt zu sehen ist, während das im höheren Feld befindliche doppelte Dublett sich zum Teil überlappt. Das vom 6-ständigen Methinproton erzeugte doppelte Dublett der beiden Isomere ist deutlich voneinander getrennt und befindet sich bei 6,34-6,37 ppm (*Z*-Isomer) bzw. 6,46-6,49 ppm (*E*-Isomer). Die vom Aromaten erzeugten Resonanzsignale sind annähernd magnetisch äquivalent und befinden sich erwartungsgemäß im Bereich 7,5 bis 8,5 ppm. Das NH-Proton des jeweiligen Isomers befindet sich deutlich voneinander getrennt bei 9,74 bzw. 10,63. Wie zuvor dargelegt, ist das hochfeldverschobene Signal dem (*E*)- und das tieffeldverschobene Resonanzsignal dem (*Z*)-Isomer zuzuordnen.

Abb. 3-18:  $^1\text{H}$ -NMR-Spektrum von Verbindung **8f** (DMSO- $d_6$ , 400 MHz)



Das  $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektrum der Verbindung **8f** lässt ebenfalls den doppelten Signalsatz der zu erwartenden Resonanzsignale erkennen. Um die Signale des C5- und C6-Atoms dem jeweiligen Diastereomer zuzuordnen, wurde ein HSQC-Spektrum (Abb. 3-21) aufgenommen. Für das C5-Atom erscheinen zwei Signale bei 28,32 und 32,38 ppm, wobei das Signal bei 32,38 ppm dem C5-Atom des (*E*)-Isomers zugeordnet werden konnte. Das C6-Atom ergibt zwei Signale bei 72,67 und 73,62 ppm. Im HSQC-Spektrum konnte das Signal bei 72,67 ppm eindeutig dem C6-Atom des (*Z*)-Isomers zugeordnet werden. Die Signale der quartären C-Atome C4 und C2' wurden mit Hilfe eines HMBC-Spektrums (Abb. 3-20) identifiziert und dem jeweiligen Isomer zugeordnet. Das Signal bei 147,21 ppm zeigt eine  $^2J_{\text{C,H}}$ -Kopplung zu den Methylenprotonen des (*E*)-Isomers und stammt demzufolge von C-4 des (*E*)-Isomers. Das Signal bei 154,41 ppm wird unterdessen vom C4-Atom des (*Z*)-Isomers verursacht. C-2' liefert aufgrund der  $^2J_{\text{C,H}}$ -Korrelation zu den Methylprotonen zwei Signale bei 163,69 und 164,59 ppm. Das Signal bei 163,69 ppm wird vom (*Z*)-Isomer erzeugt. Für die Signale bei 150,11 und 151,68 lassen sich keine Long-range-Korrelationssignale erkennen. Sie sind C-2 zuzuordnen. Aufgrund der magnetischen Äquivalenz einiger C-Atome im  $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektrum, besonders denen des aromatischen Kerns, war es nicht möglich, diese zweifelsfrei dem jeweiligen Isomer zuzuordnen.

Abb. 3-19:  $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektrum von Verbindung **8f** (DMSO- $d_6$ , 101 MHz)

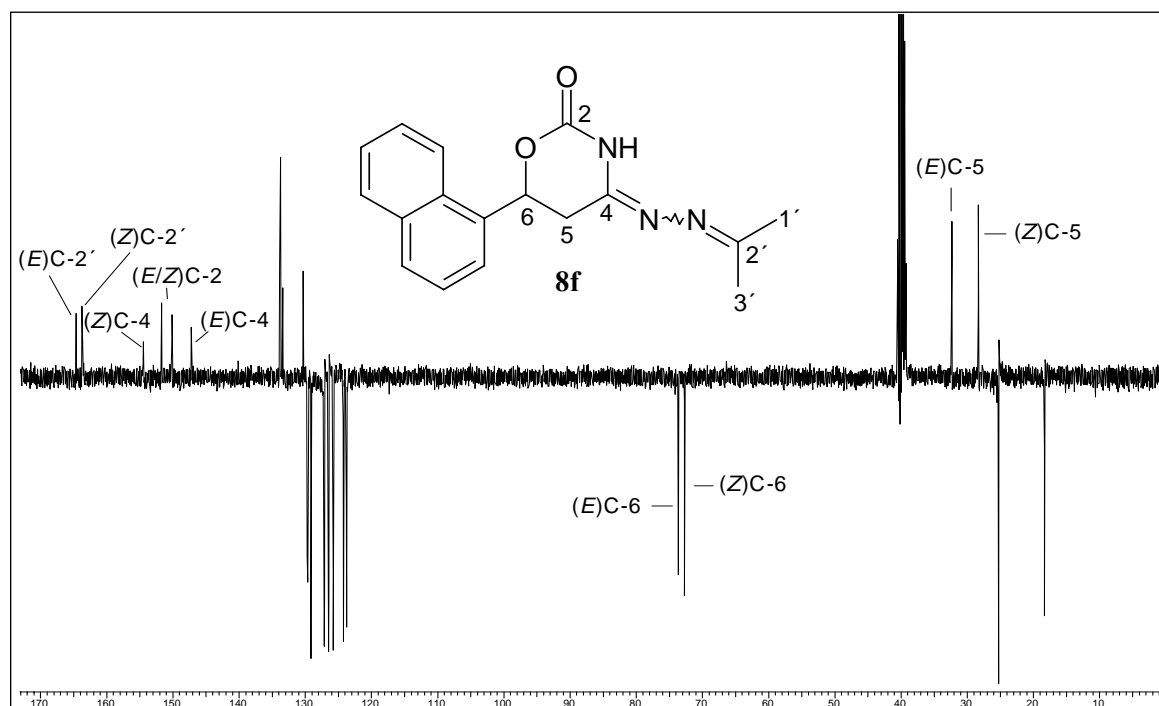


Abb. 3-20: HMBC-Spektrum von Verbindung **8f** (DMSO- $d_6$ , 500 MHz)

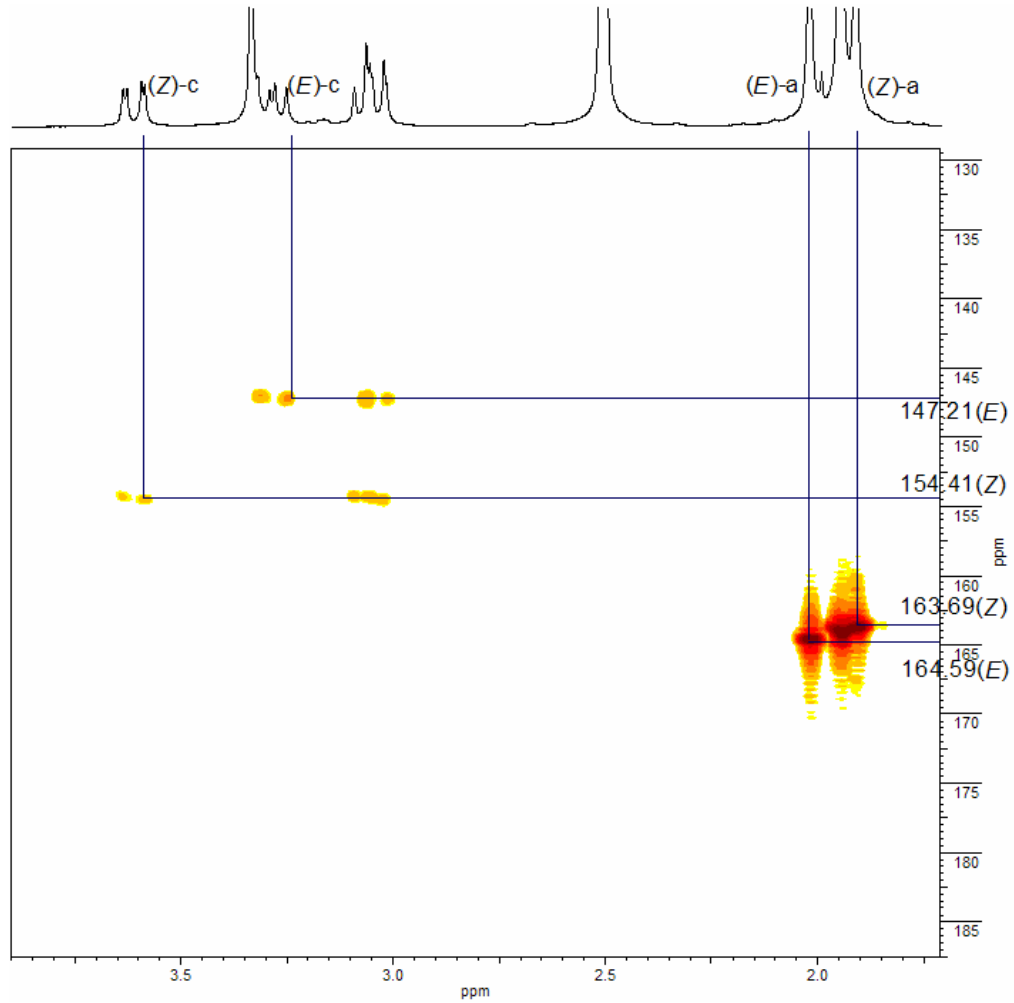
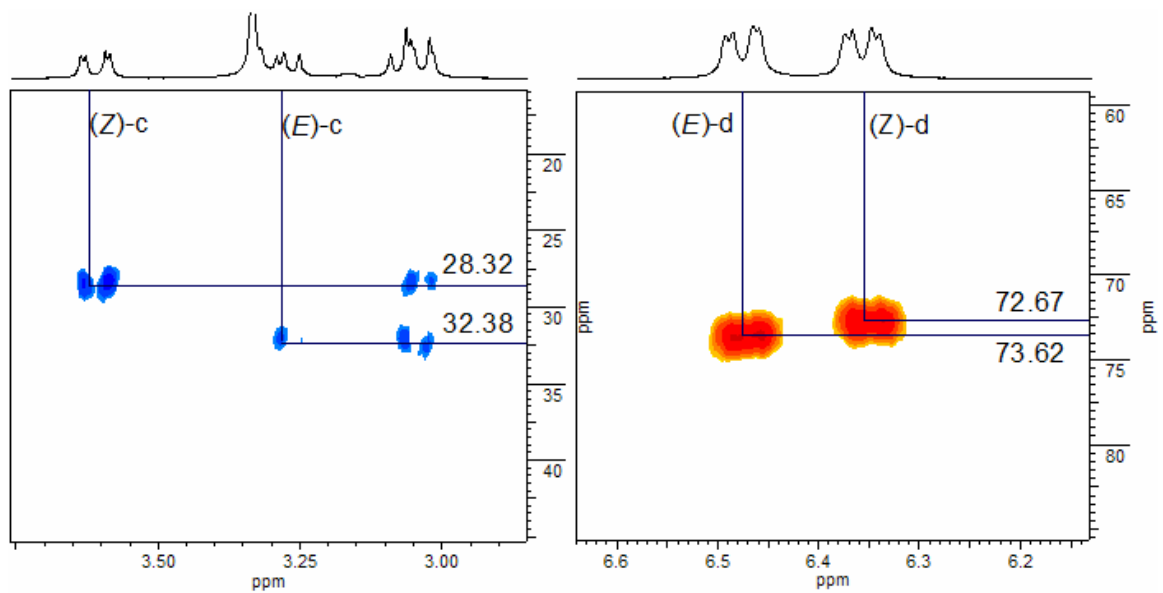


Abb. 3-21: HSQC-Spektrum von Verbindung **8f** (DMSO- $d_6$ , 500 MHz)

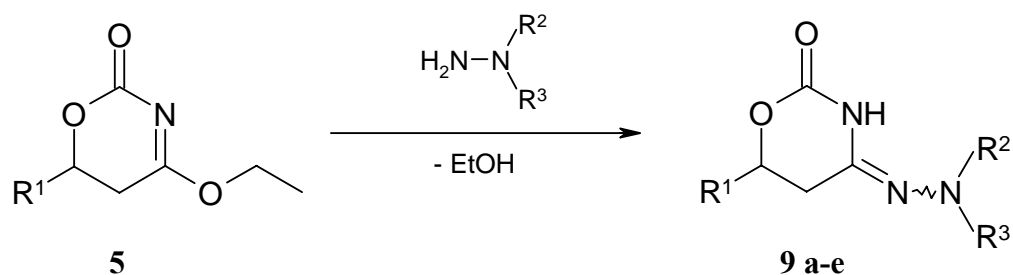


### 3.6 Variation der Ringposition 4 im 1,3-Oxazinderivat 5

#### 3.6.1 Synthese von 4-Morpholin-4-ylimino- / 4-Piperidin-1-ylimino-, 4-(4-Methylpiperazin-1-yl)imino- / 4-Dimethylhydrazono-1,3-oxazinan-2-onen (9)

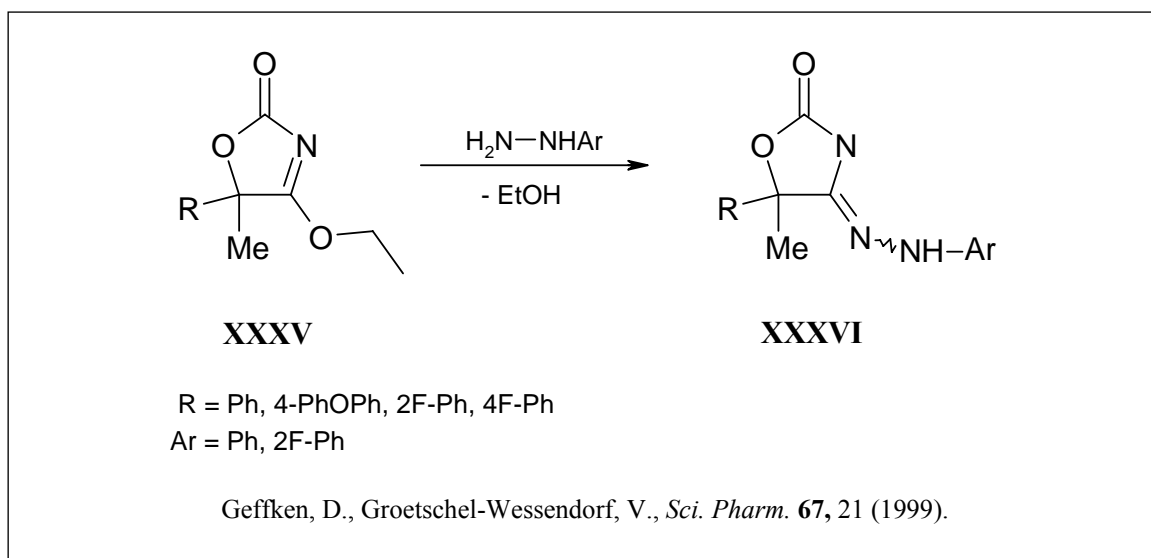
Nach den erfolgreichen Umsetzungen von **5** mit Hydrazin-Monohydrat zu den 4-Hydrazono-1,3-oxazinan-2-onen **7** interessierte mich anschließend die Reaktion von **5** mit *N,N*-disubstituierten Hydrazinen, wobei die bislang noch nicht beschriebenen heterozyklischen Körper **9** mit semizyklischer Amidrazonofunktionalität erwartet wurden.

Schema 3-7: *Synthese von semizyklischen Amidrazonen (9 a-e)*



In der Literatur finden sich kaum Einträge zur Synthese strukturell ähnlicher Verbindungsklassen. *Grötschel-Wessendorf* <sup>[63]</sup> setzte 4-Ethoxy-1,3-oxazol-2(5*H*)-one **XXXV** mit Arylhydrazinen in Toluol / Ethanol zu Arylhydrazonen **XXXVI** um. Die Verbindungen wurden hinsichtlich ihrer antifungalen Wirkung auf Phytopathogene untersucht, zeigten aber eine nur mäßige bis schwache Wirkung.





Ließ man **5** in absolutem Dichlormethan mit *N,N*-disubstituierten Hydrazinen (20 % Überschuss) reagieren, so resultierten nach mehrstündigem Rühren der Mischung bei Raumtemperatur und abschließender Zugabe von Diethylether / *n*-Hexan feste Niederschläge, welche nach dem Umkristallisieren aus Ethylacetat / *n*-Hexan die analysenreinen Zielverbindungen **9 a-e** in 66-87 proz. Ausbeute lieferten.

Tabelle 3-8: Hergestellte semizyklische Amidrazone **9 a-e**

| <b>9</b> | <b>R<sup>1</sup></b> | <b>R<sup>2</sup></b>  | <b>R<sup>3</sup></b> | <b>(E) : (Z)</b> | <b>Ausbeute [%]</b> |
|----------|----------------------|---|----------------------|------------------|---------------------|
| <b>a</b> | Ph                   | -(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> NCH <sub>3</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> - |                      | 65 : 35          | 76                  |
| <b>b</b> | 4-F-Ph               | -(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> O(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -                 |                      | 70 : 30          | 75                  |
| <b>c</b> | 1-Naphthyl           | CH <sub>3</sub>   | CH <sub>3</sub>      | 68 : 32          | 72                  |
| <b>d</b> | 1-Naphthyl           | -(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> -  |                      | 62 : 38          | 66                  |
| <b>e</b> | 1-Naphthyl           | -(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> O(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -                 |                      | 59 : 41          | 87                  |

### 3.6.2 Eigenschaften der 4-Morpholin-4-ylimino- / 4-Piperidin-1-ylimino-, 4-(4-Methylpiperazin-1-yl)imino- / 4-Dimethylhydrazono-1,3-oxazinan-2-one (9)

Die 4-Morpholin-4-ylimino- / 4-Piperidin-1-ylimino-, 4-(4-Methylpiperazin-1-yl)imino- / 4-Dimethylhydrazono-1,3-oxazinan-2-one **9** sind farblose, amorphe Festsubstanzen, welche nach einjähriger Lagerung bei Raumtemperatur unverändert waren. Lösungen von **9** hingegen verfärbten sich schon binnen weniger Tage und die DC-Kontrolle ergab zusätzliche Flecke für nicht weiter untersuchte Zersetzungsprodukte. Sämtliche hergestellte Verbindungen **9** liegen als Diastereomerenpaare vor, wie die NMR-spektroskopischen Daten bestätigen. Das (*E/Z*)-Isomerenverhältnis der Verbindungen **9 a-e** ist in Tabelle 3-8 wiedergegeben. In den IR-Spektren der Verbindungen ist zwischen 3248 und 3283 cm<sup>-1</sup> die (NH)-Absorptionsbande, zwischen 1728 und 1734 cm<sup>-1</sup> die Bande des zyklischen Carbamates und zwischen 1648 und 1654 cm<sup>-1</sup> die (C=N)-Bande zu erkennen. In den <sup>1</sup>H- und <sup>13</sup>C-NMR-Spektren sind doppelte Signalsätze für die betreffenden Diastereomere zu erkennen. Dem (*Z*)-Isomer wurde wieder das tieffeldverschobenere NH-Resonanzsignal zugeordnet. Im <sup>13</sup>C-NMR-Spektrum sieht man in vielen Fällen - auch bei größeren Konzentrationen - kein Resonanzsignal für das C2-Atom (C=O). Die Zuweisung von C-5 und C-6 zu dem jeweiligen Isomer konnte durch HSQC-Messungen gestützt werden. Verbindungen vom Typ **9**, die in 3-Position ein Wasserstoffatom tragen, können Tautomere ausbilden (Abb. 3-22). Um die Konstitution der hergestellten Verbindungen eindeutig zu belegen, wurden geeignete Kristalle gezüchtet und mittels Röntgenstrukturanalyse untersucht. Die Röntgenstrukturanalyse von Verbindung **9a** beweist, dass sich die Doppelbindung zwischen C-4 und dem exozyklischen N-Atom befindet, was im Einklang mit den NMR-spektroskopischen Daten steht. Im Falle der tautomeren Form **9A** wäre keine (*E/Z*)-Isomerie möglich. Abgebildet ist die Molekülstruktur von (*4Z,6R*)-4-[(4-Methylpiperazin-1-yl)-imino]-6-phenyl-1,3-oxazinan-2-on **9a** (Abb. 3-26).

Abb. 3-22: Tautomerie von Verbindung **9a**

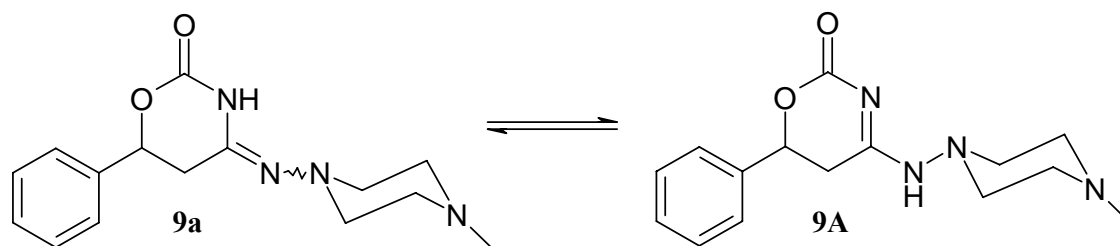


Abb. 3-23: IR-Spektrum (KBr) von Verbindung **9e**

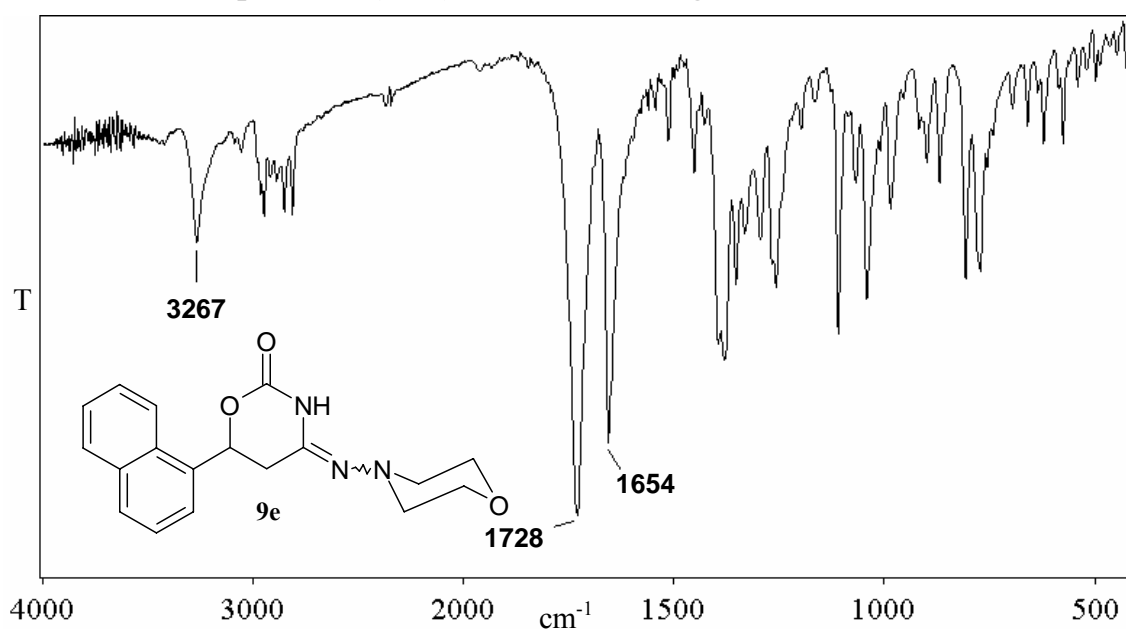


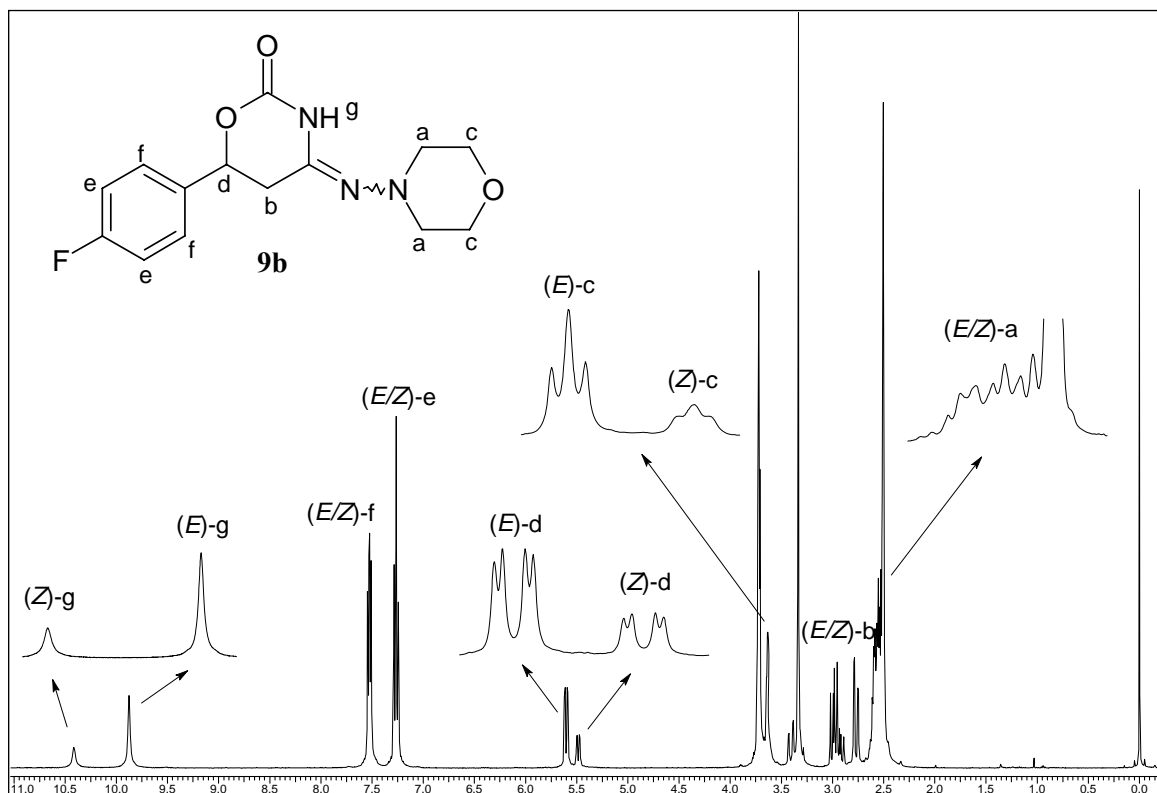
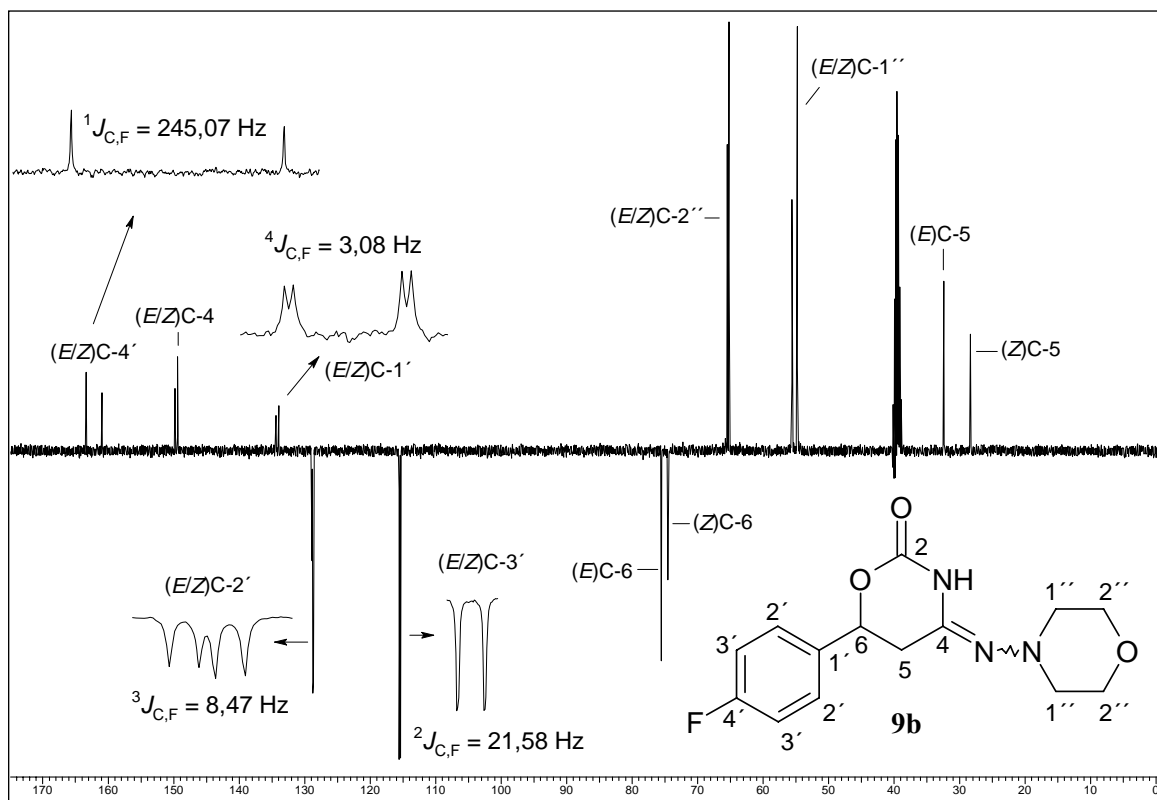
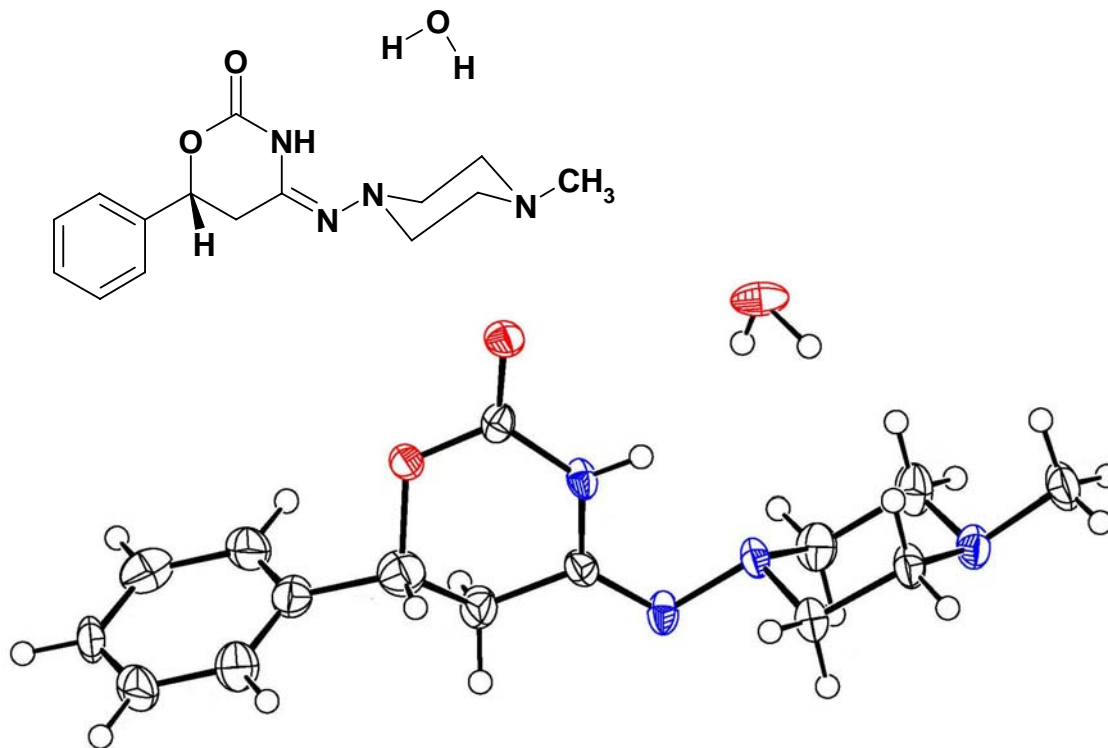
Abb. 3-24:  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum von Verbindung **9b** ( $\text{DMSO-}d_6$ , 400 MHz)Abb. 3-25:  $^{13}\text{C-NMR}$ -Spektrum von Verbindung **9b** ( $\text{DMSO-}d_6$ , 101 MHz)

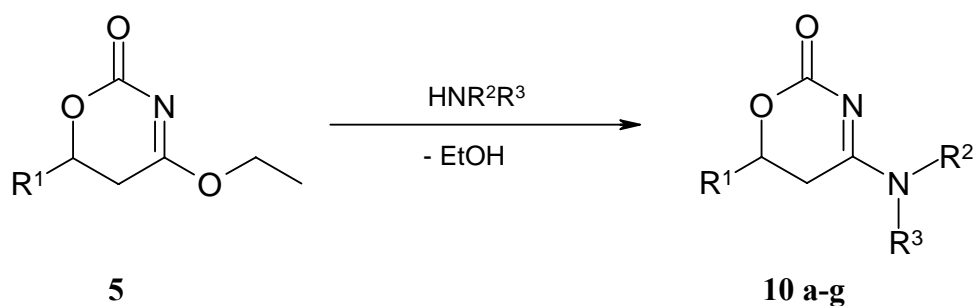
Abb. 3-26: Molekülstruktur von Verbindung **9a**



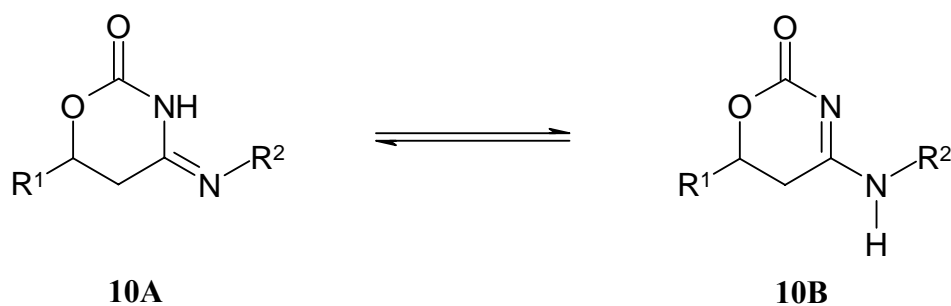
### 3.6.3 Synthese von 4-aminosubstituierten 5,6-dihydro-2H-1,3-oxazin-2-onen (10)

Nach den erfolgreichen Hydrazinolysen von **5** interessierte auch die Reaktion von **5** mit Aminen, die - in analoger Weise - einen Zugang zu den bislang noch nicht beschriebenen Heterozyklen **10** mit semizyklischer Amidinfunktionalität eröffnen sollte.

Schema 3-8: Synthese von 4-Amino-5,6-dihydro-2H-1,3-oxazin-2-onen (**10 a-g**)

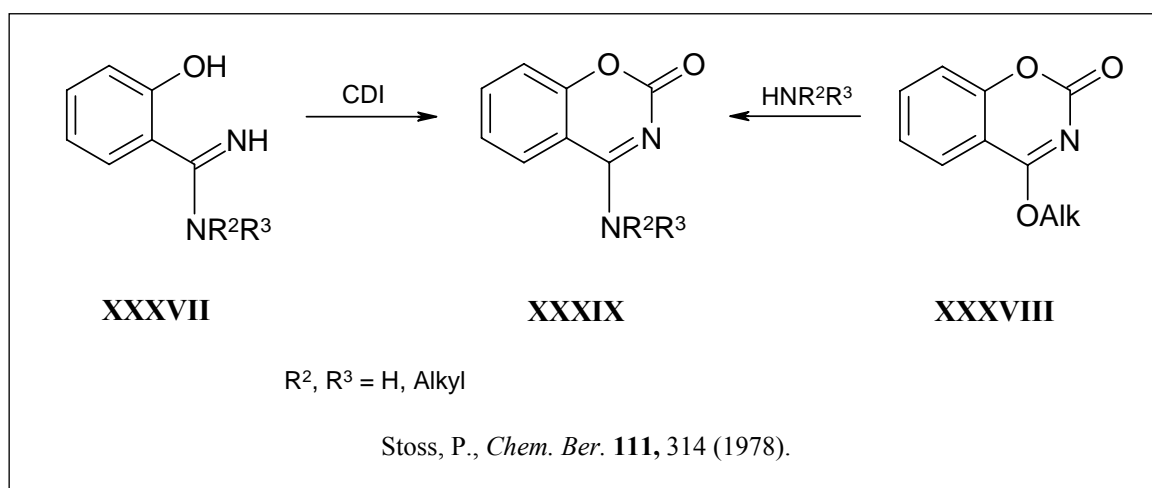


Für Verbindungen vom Typ **10**, die in 4-Stellung eine primäre oder sekundäre Aminogruppe tragen, kann die nachfolgende Tautomerie erwogen werden.



Eine intensive Literaturrecherche ergab, dass bislang nur ein vergleichbares Syntheseverfahren zur Herstellung von 4-aminosubstituierten 2H-1,3-Benzoxazin-2-onen von *Stoss*<sup>[62]</sup> beschrieben war. Die aus 2-Hydroxybenzimidaten und Aminen zugänglichen 2-Hydroxybenzamidine **XXXVII** reagierten demnach mit CDI zu den korrespondierenden 4-Amino-Derivaten **XXXIX**. Durch analoge Umsetzung von 4-Alkoxy-2H-1,3-

benzoxazin-2-onen **XXXVIII** mit Aminen resultierten ebenfalls die Heterozyklen **XXXIX**, denen aufgrund spektroskopischer Daten eine endozyklische Iminogruppe zugeordnet wurde.



In Anlehnung an die zuvor geschilderten, eigenen Untersuchungen an **5**, wurden die 4-Ethoxy-5,6-dihydro-2*H*-1,3-oxazin-2-one **5** in absolutem Dichlormethan gelöst und unter Eiskühlung mit 1,2 Äquivalenten des entsprechendenamins versetzt. In einigen Fällen konnte das Ausfallen des Produktes beobachtet werden, welches sich im Dünnschichtchromatogramm als eine deutlich polarere Verbindung zu erkennen gab. Eine gute Reaktionskontrolle bot die wiederholte Aufnahme von IR-Spektren der Reaktionslösung. In Übereinstimmung mit Literaturbefunden<sup>[62]</sup> liefern die 4-Amino-5,6-dihydro-2*H*-1,3-oxazin-2-one **10** Absorptionsbanden zwischen 1561-1655  $\text{cm}^{-1}$  (C=N) und 1663-1691  $\text{cm}^{-1}$  (C=O), welche gegenüber dem betreffenden Edukt deutlich bathochrom erscheinen. Nach mehrstündigem Rühren bei Raumtemperatur und Verdampfen des Lösemittels fielen die Zielverbindungen **10 a-g** durch Zugabe von Diethylether / *n*-Hexan in 80-87 % Ausbeute als kristalline Körper an.

Tabelle 3-9: Synthetisierte 4-Amino-5,6-dihydro-2H-1,3-oxazin-2-one (**10 a-g**)

| <b>10</b> | <b>R<sup>1</sup></b>  | <b>R<sup>2</sup></b>  | <b>R<sup>3</sup></b> | <b>Ausbeute [%]</b> |
|-----------|-----------------------|---|----------------------|---------------------|
| <b>a</b>  | Ph                    | Bn  | H                    | 86                  |
| <b>b</b>  | <i>t</i> -Bu          | 2-Cl,6-F-Bn   | H                    | 84                  |
| <b>c</b>  | 4-Cl-Ph               | 2,6-Cl-Bn   | H                    | 87                  |
| <b>d</b>  | 4-CH <sub>3</sub> -Ph | -(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> O(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> - |                      | 85                  |
| <b>e</b>  | 1-Naphthyl            | H   | H                    | 81                  |
| <b>f</b>  | 1-Naphthyl            | Cyclopentyl   | H                    | 80                  |
| <b>g</b>  | 1-Naphthyl            | 2-Cl-Bn   | H                    | 82                  |

### 3.6.4 Eigenschaften der 4-Amino/Alkyl-/Aralkylamino-5,6-dihydro-2H-1,3-oxazin-2-one **10**

Die 4-Alkyl/Aralkylamino-5,6-dihydro-2H-1,3-oxazin-2-onen **10 a-g** sind farblose Substanzen, die sich über einen Zeitraum von zwei Jahren bei Raumtemperatur als beständig erwiesen\*. Auffällig ist die in den IR-Spektren beobachtete niedrige Wellenzahl der (C=O)-Bande bei 1663-1691 cm<sup>-1</sup>, welche auf das Vorliegen der tautomeren Form **10B** mit einer vinylogenen Amidfunktionalität verweist.

In den <sup>1</sup>H- und <sup>13</sup>C-NMR-Spektren von **10** erscheint ausnahmslos ein einfacher Signalsatz, wobei bei den Verbindungen **10 a-c** und **10g**, die jeweils einen substituierten Benzylrest am exozyklischen N-Atom tragen, zwei doppelte Dubletts 4,3 bis 4,8 ppm erscheinen. Das Signal für das (NH)-Proton, welches im Bereich zwischen 8,5 und 9 ppm zu erkennen ist, erscheint in den meisten Fällen als ein breites Singulett, in einigen Fällen auch als Triplett†. Letzteres spricht für die Kopplung mit den beiden Benzylprotonen. Die Benzylprotonen sind aufgrund der räumlichen Nähe zum asymmetrischen C-Atom in Position 6 diastereotrop.

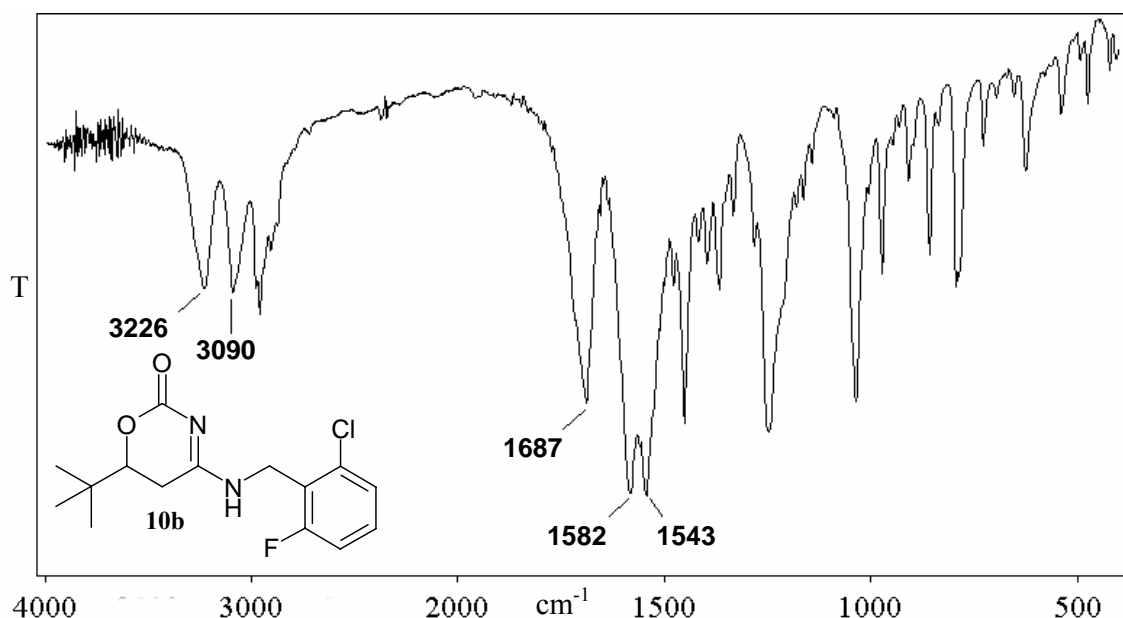
\* Eine Ausnahme bildete Verbindung **10e**, die sich als instabil in Lösung erwies und in dessen NMR-Spektren Fremdsignale beobachten werden konnten.

† Bei höherer Auflösung würden die breiten Singuletts als Triplets erscheinen.



Um die Kopplung mit dem benachbarten (NH)-Proton und damit die postulierte Konstitution **10B** eindeutig zu beweisen wurde für die Verbindung **10c** ein H,H-COSY-Spektrum\* aufgenommen. Im H,H-COSY-Spektrum der in DMSO-*d*<sub>6</sub> gelösten Substanz ist zweifelsfrei ein Kreuzsignal zwischen dem Signal der benzylicchen Protonen und dem NH-Proton zu erkennen (Abb. 3-30). Um auch die Konstitution im kristallinen Zustand zu sichern, wurden darüber hinaus auch Kristalle der Verbindung **10c** gezüchtet und diese röntgenkristallographisch vermessen. Die Röntgenstrukturanalyse sichert zweifelsfrei für **10c** die Struktur als (6*S*)-6-(4-Chlorphenyl)-4-[(2,6-dichlorbenzyl)-amino]-5,6-dihydro-2*H*-1,3-oxazin-2-on (Abb. 3-31).

Abb. 3-27: IR-Spektrum (KBr) von Verbindung **10b**



\* Im H,H-COSY-Spektrum sind auf beiden Achsen die <sup>1</sup>H-chemischen Verschiebungen aufgetragen. Kreuzsignale im Spektrum zeigen qualitativ Wasserstoffe an, die im Molekül über zwei (geminal) oder drei (vicinal) Bindungen miteinander skalar gekoppelt sind. Ausgehend von bekannten Signalen mit eindeutigen chemischen Verschiebungen, lassen sich so Protonen in komplexen Spektren zuordnen.

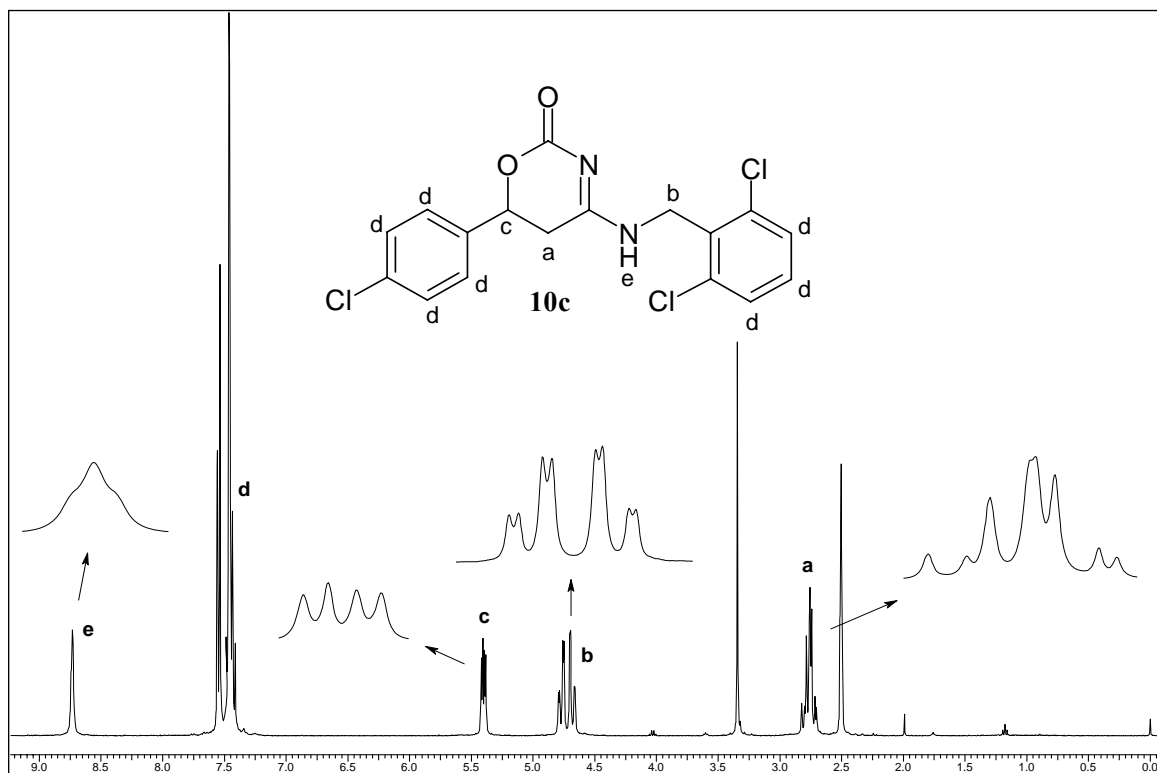
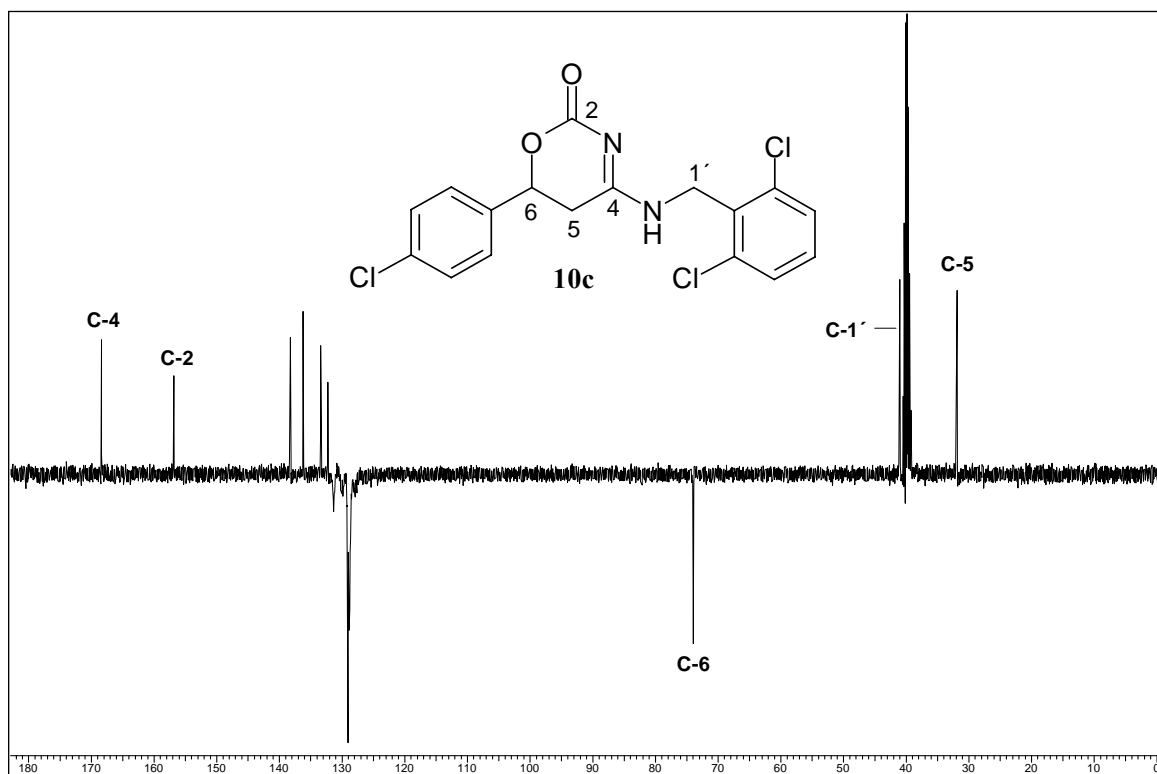
Abb. 3-28:  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum von Verbindung **10c** ( $\text{DMSO-}d_6$ , 400 MHz)Abb. 3-29:  $^{13}\text{C-NMR}$ -Spektrum von Verbindung **10c** ( $\text{DMSO-}d_6$ , 101 MHz)

Abb. 3-30: *H,H*-COSY-Spektrum von Verbindung **10c** (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 500 MHz)

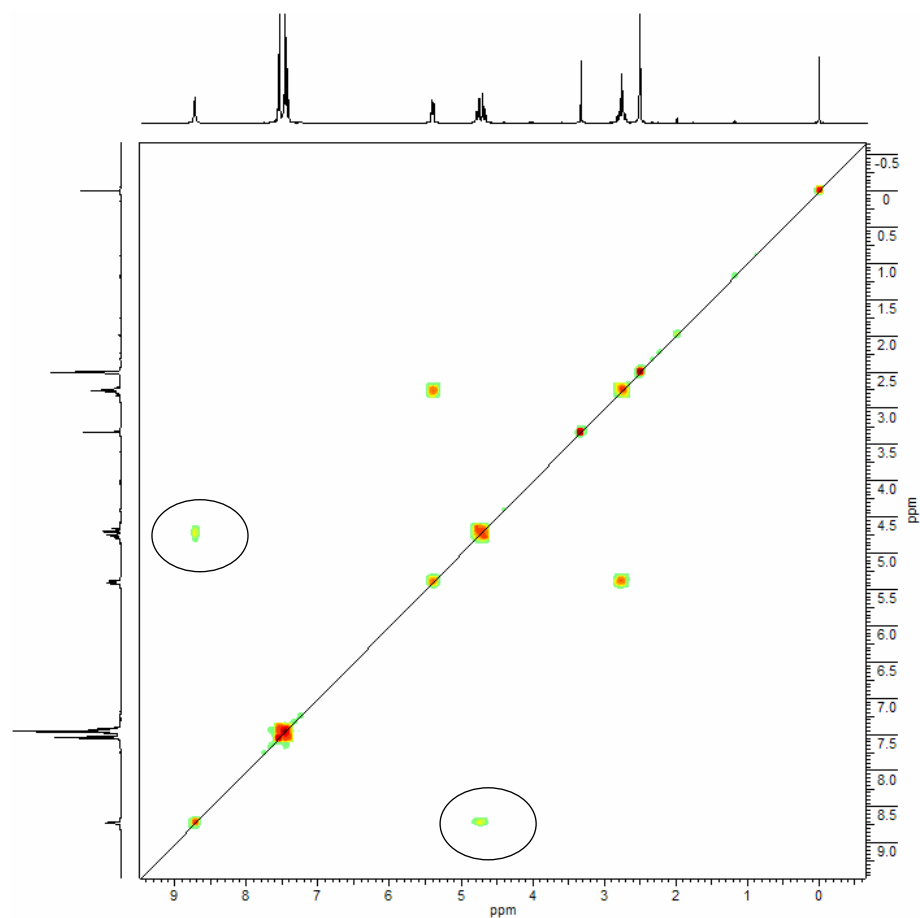
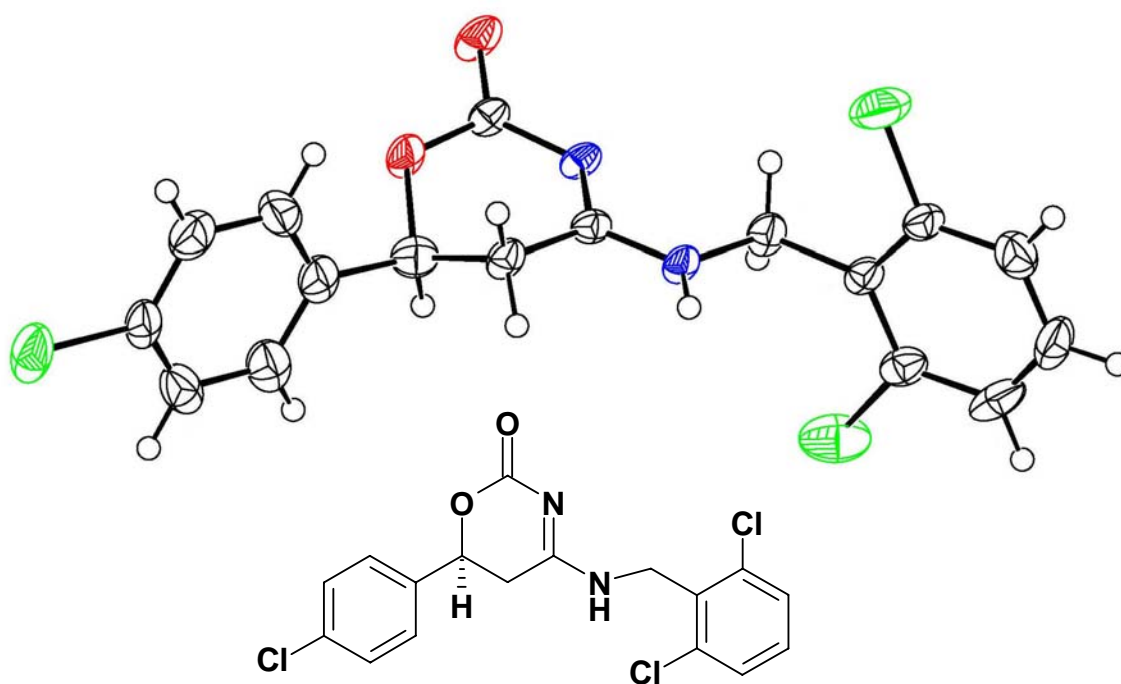


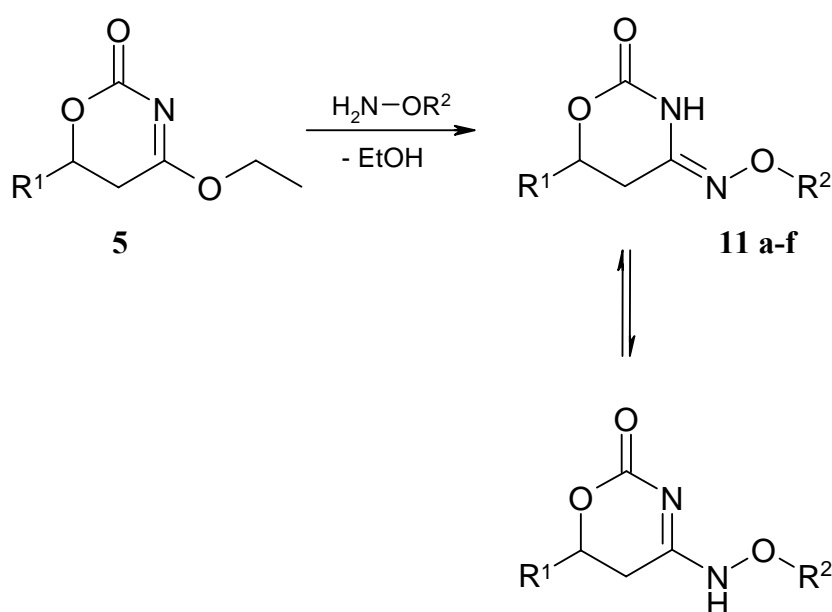
Abb. 3-31: Molekülstruktur von (*S*)-**10c**



3.6.5 Synthese von 4-Alkoxy/Aralkoxyimino-1,3-oxazinan-2-onen (11)

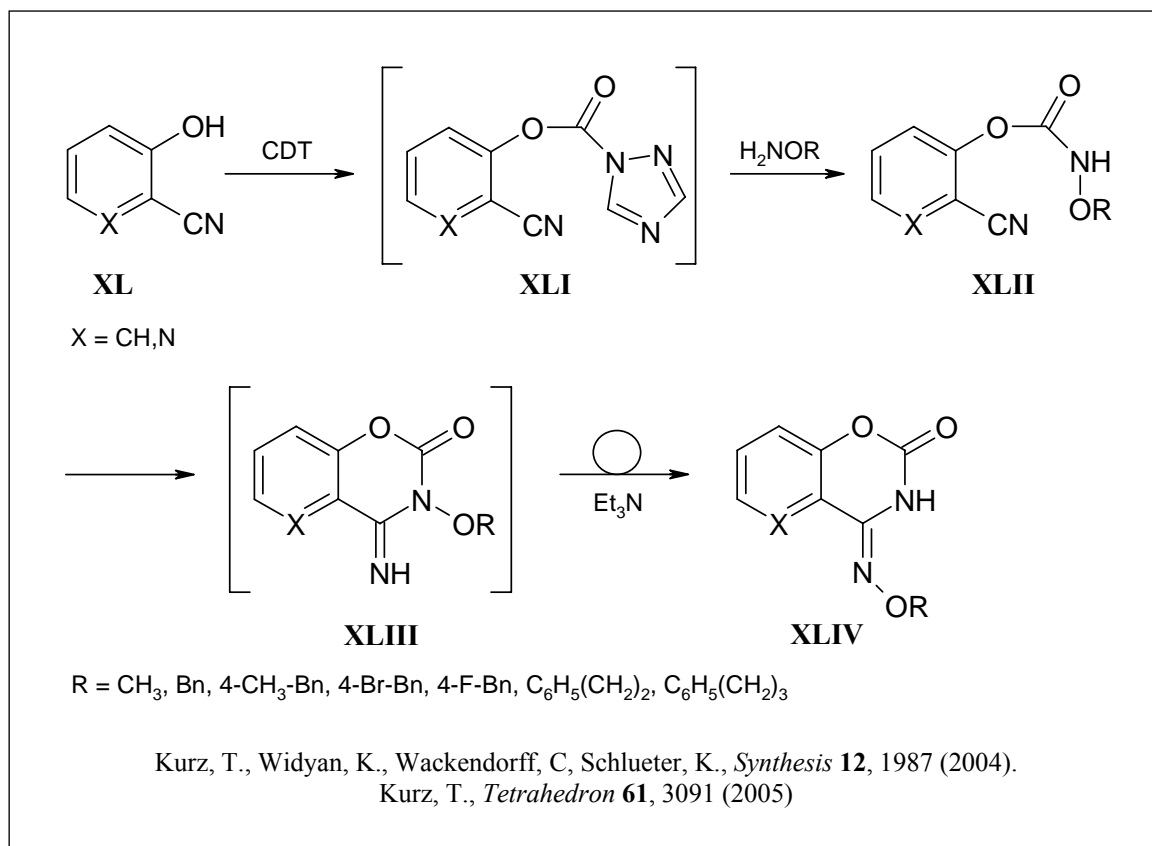
Unter Berücksichtigung der zuvor geschilderten Befunde interessierte als nächstes auch das Reaktionsverhalten von **5** gegenüber sowohl *O*-substituierten Hydroxylaminen als auch freiem Hydroxylamin gemäß dem in Schema 3-9 skizzierten Syntheseweg.

Schema 3-9: *Synthese von 4-Alkoxy/Aralkoxyimino-1,3-oxazinan-2-onen (11 a-f)*



In der Literatur sind bisher keine Verbindungen des Strukturtyps **11** beschrieben; Benzo-, Naphtho- und Pyrido-anellierte 4-funktionalisierte Oxazin-2-one hingegen sind bekannt <sup>[80,81]</sup>. Kurz und Mitarbeiter konnten ausgehend von aromatischen und heteroaromatischen *ortho*-Hydroxynitrilen **XL** diese mit 1,1'-Carbonyl-di-(1,2,4-triazol) zu den korrespondierenden Triazoliden **XLI** aktivieren und in einem Folgeschritt mit *O*-substituierten Hydroxylaminen zu ringoffenen Alkoxy(aralkoxy)carbamaten **XLII** umsetzen. Anschließendes Erhitzen des Reaktionsgemisches lieferte in Gegenwart von Triethylamin zunächst die Heterozyklen **XLIII**, aus denen

durch Dimroth-Umlagerung\* die anellierten Areno-1,3-oxazine **XLIV** hervorgingen.



Wurden die 4-Ethoxy-5,6-dihydro-2*H*-1,3-oxazin-2-one **5** in absolutem Dichlormethan unter Eiskühlung mit 1,2 Äquivalenten des jeweiligen *O*-substituierten Hydroxylamins<sup>[83]</sup> behandelt, so konnte das Fortschreiten der Reaktion IR-spektroskopisch anhand des Verschwindens der (C=N)-Bande bei 1600 cm<sup>-1</sup> zugunsten einer neuen Bande zwischen 1654-1668 cm<sup>-1</sup> verfolgt werden. Nach 5-8 Stunden war das Edukt dünnschichtchromatographisch nicht mehr nachweisbar. Die Zielverbindungen **11 a-f** konnten - nach Zugabe von Diethylether / *n*-Hexan zum Reaktionsgemisch - in 70-92 % Ausbeute gewonnen werden.

\* Die Dimroth-Umlagerung wird bei Heterozyklen mit exozyklischer Iminogruppe in Nachbarschaft zu einem Ringstickstoff beobachtet und verläuft über eine Ringspaltung mit anschließender Isomerisierung<sup>[82]</sup>.

Tabelle 3-10: Hergestellte 4-Alkoxy/Aralkoxyimino-1,3-oxazinan-2-one (**11 a-f**)

| <b>11</b> | <b>R<sup>1</sup></b>  | <b>R<sup>2</sup></b>                              | <b>Ausbeute [%]</b> |
|-----------|-----------------------|---|---------------------|
| <b>a</b>  | Ph                    | Bn  | 89                  |
| <b>b</b>  | 4-Cl-Ph               | 2-F-Bn  | 92                  |
| <b>c</b>  | 4-CH <sub>3</sub> -Ph | 4-CH <sub>3</sub> -Bn                             | 88                  |
| <b>d</b>  | 1-Naphthyl            | Bn  | 87                  |
| <b>e</b>  | 1-Naphthyl            | (CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> Ph                | 70                  |
| <b>f</b>  | 1-Naphthyl            | C(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub> | 82                  |

### 3.6.6 Eigenschaften der 4-Alkoxy/Aralkoxyimino-1,3-oxazinan-2-one **11**

Bei den hergestellten 4-Alkoxy/Aralkoxyimino-1,3-oxazinan-2-onen **11 a-f** handelt es sich um kristalline Substanzen, die nach mehr als einjähriger Lagerung bei Raumtemperatur unverändert blieben. In den IR-Spektren von **11 a-f** erkennt man die (NH)-Absorptionsbanden im Bereich von etwa 3225-3280 cm<sup>-1</sup> und die (C=O)-Banden zwischen 1718-1735 cm<sup>-1</sup>. Für die (C=N)-Funktion erscheint im Bereich von 1654-1666 cm<sup>-1</sup> eine scharfe Absorptionsbande. Um die Konstitution der hergestellten Derivate zweifelsfrei zu sichern, wurde eine Röntgenstrukturanalyse von **11f** angefertigt, die eindeutig die exozyklische Alkoxyiminogruppe mit (Z)-Konfiguration belegt (Abb. 3-33). Dieser Befund befindet sich in guter Übereinstimmung mit Literaturbefunden<sup>[80]</sup> \*.

\* In den <sup>1</sup>H- und <sup>13</sup>C-NMR-Spektren der Verbindungen **11 a-f** lassen sich ohne Ausnahme der einfache Signalsatz erkennen, d.h. die Verbindungen fallen nicht als Diastereomerenmischungen an. Eine mögliche Erklärung für das begünstigte Vorliegen der Verbindungen in der (Z)-Form ist die Ausbildung einer intramolekularen Wasserstoffbrückenbindung zwischen dem Ringstickstoffatom und dem freien Elektronenpaar des exozyklischen Sauerstoffatoms:

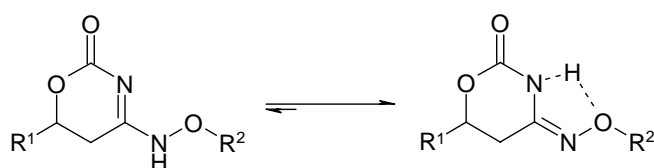
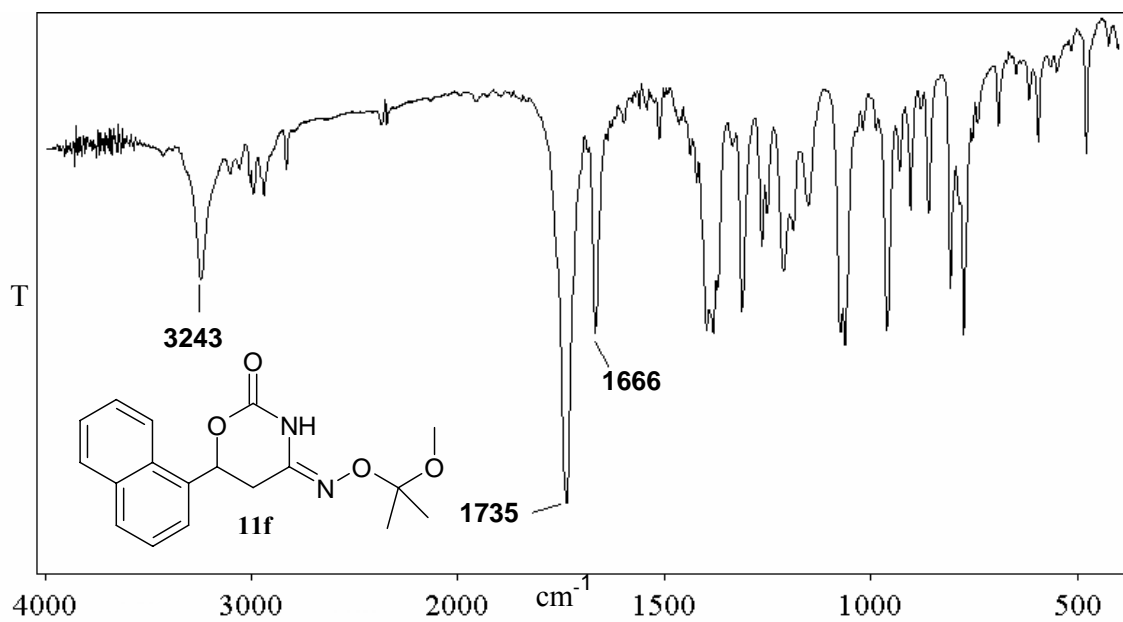
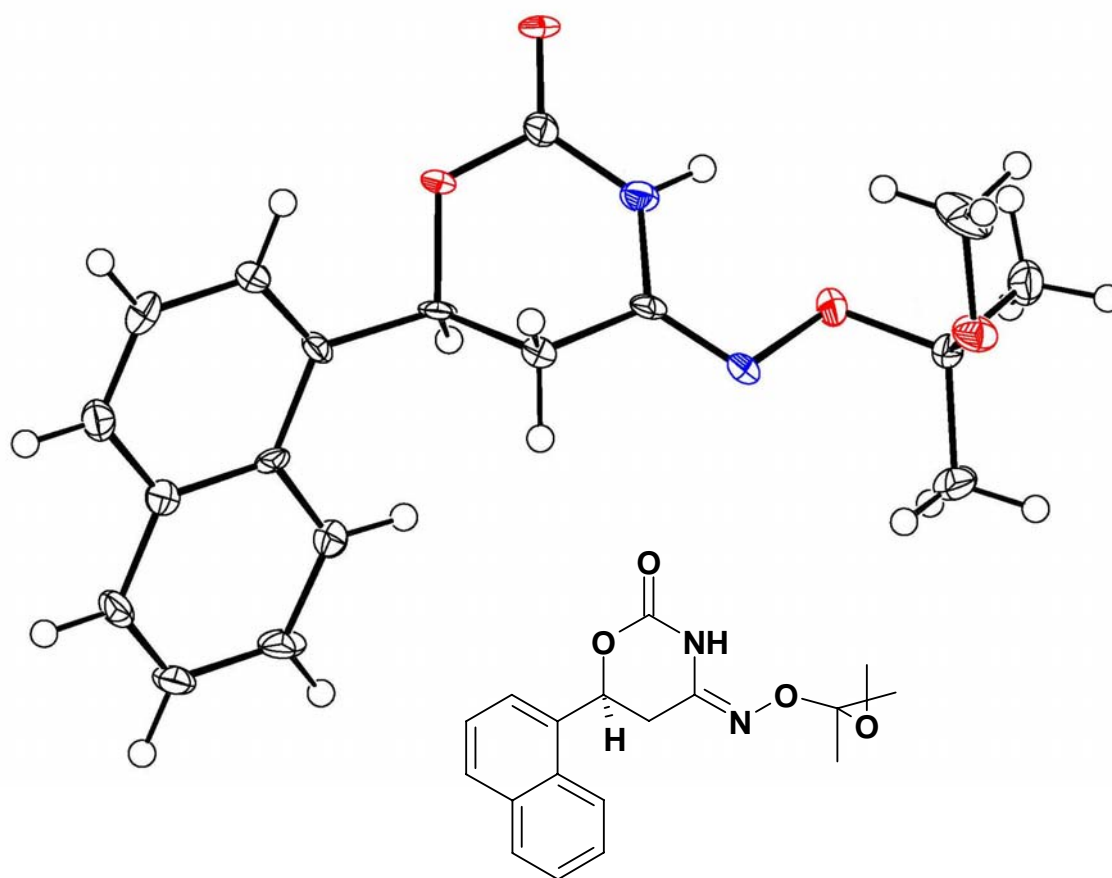


Abb. 3-32: IR-Spektrum (KBr) von Verbindung **11f**Abb. 3-33: Molekülstruktur von (*S*)-**11f**

### 3.6.7 Reaktion von 4-Ethoxy-6-naphthalen-1-yl-5,6-dihydro-2H-1,3-oxazin-2-on (**5h**) mit Hydroxylamin

Eine Besonderheit stellte die beispielhafte Umsetzung von **5h** mit freiem Hydroxylamin zum Produkt **11g** dar (Schema 3-10). Unmittelbar nach Zugabe einer 50 proz. wässrigen Hydroxylaminlösung zu **5h** bildete sich ein Niederschlag, der sich im Dünnschichtchromatogramm als sehr polare Verbindung entpuppte. Die nachfolgende Analytik ergab, dass die Umsetzung mit freiem Hydroxylamin in 90 % Ausbeute abgelaufen war.  $^1\text{H}$ - und  $^{13}\text{C}$ -NMR-spektroskopische Untersuchungen von **11g** zeigten die erwarteten Resonanzsignale. Die Elementaranalyse bestätigte die Reinheit der hergestellten Verbindung. Erstaunlicherweise konnte im IR-Spektrum eine im Vergleich zu den Derivaten **11 a-f** deutlich bathochrom verschobene (C=O)-Bande bei  $1698\text{ cm}^{-1}$  registriert werden (Abb. 3-34). Aufgrund der NMR-spektroskopischen Daten konnten der fraglichen Verbindung die tautomeren Formen **11g A-C** zugeordnet werden. Eine plausible Erklärung für die niedrigfrequente (C=O)-Valenzschwingung bietet allein das Tautomer **11g B**, welches eine semizyklische vinyloge Hydroxamsäure erkennen lässt. Da Hydroxamsäuren im Allgemeinen durch niedrigfrequente (C=O)-Banden charakterisiert sind<sup>[84,85]</sup>, darf dem Produkt **11g** die Konstitution eines 4-(Hydroxyamino)-6-naphthalen-1-yl-5,6-dihydro-2H-1,3-oxazin-2-ons zugewiesen werden.

Schema 3-10: Reaktion von **5h** mit Hydroxylamin

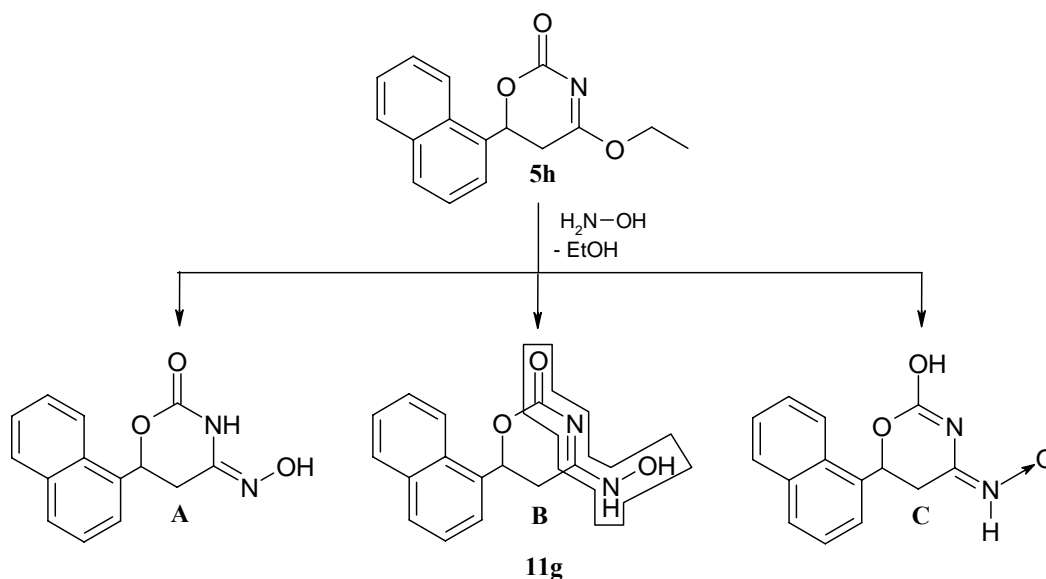
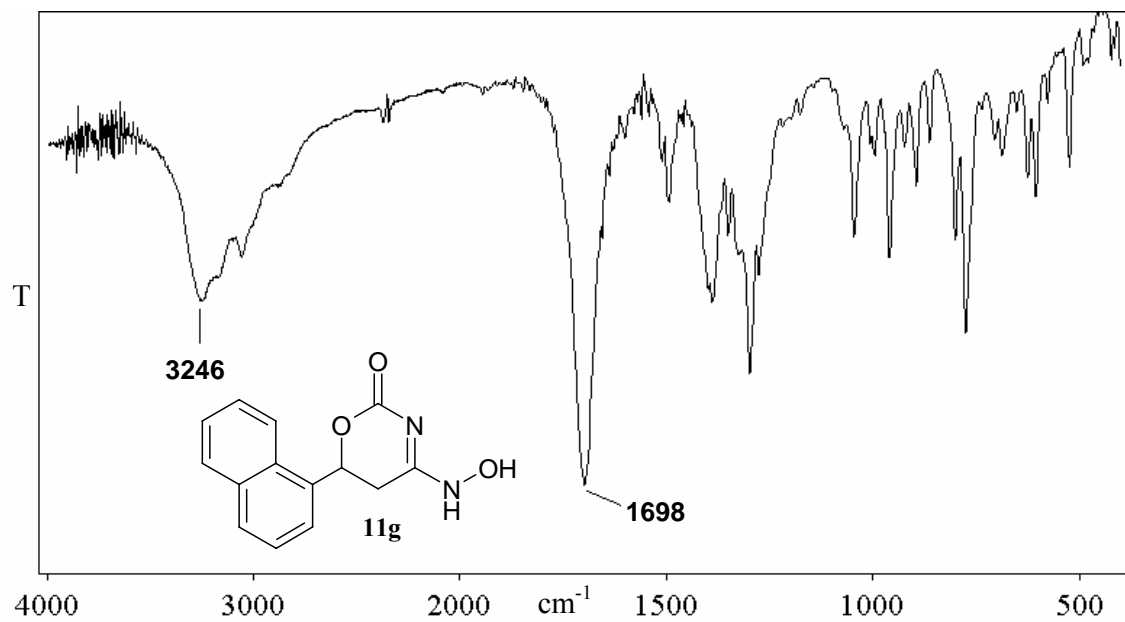
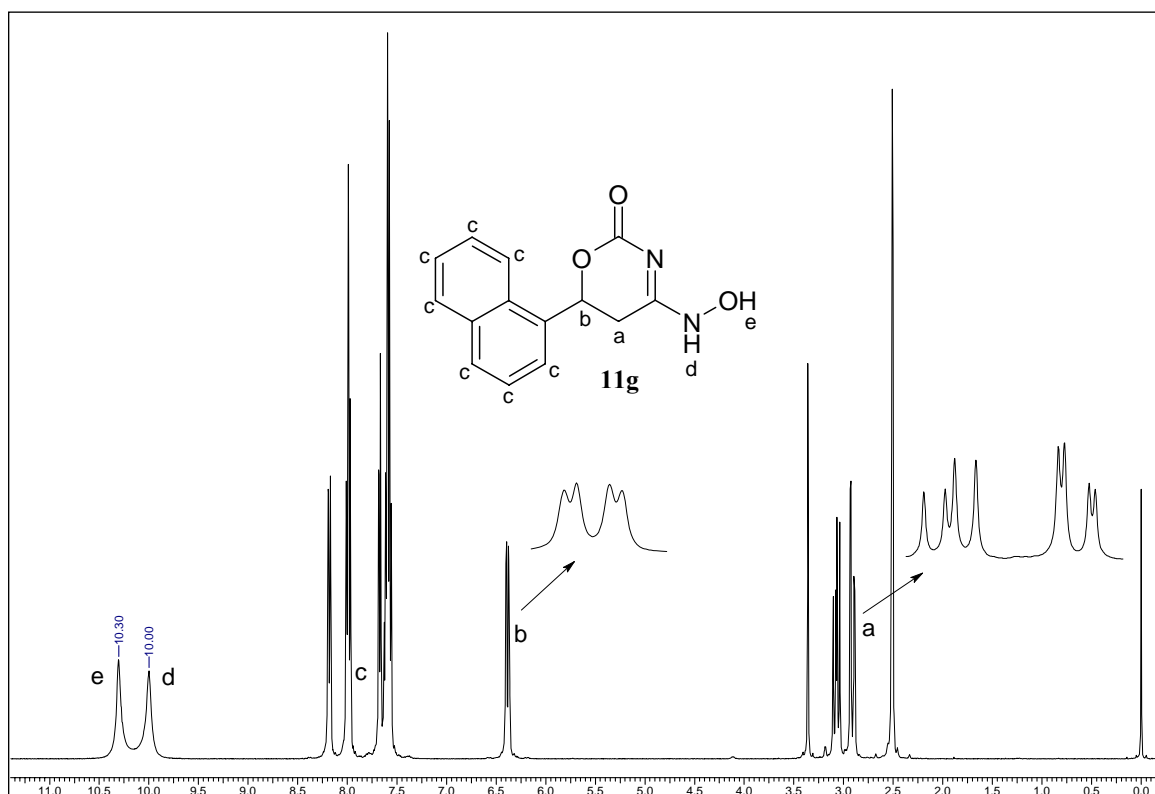


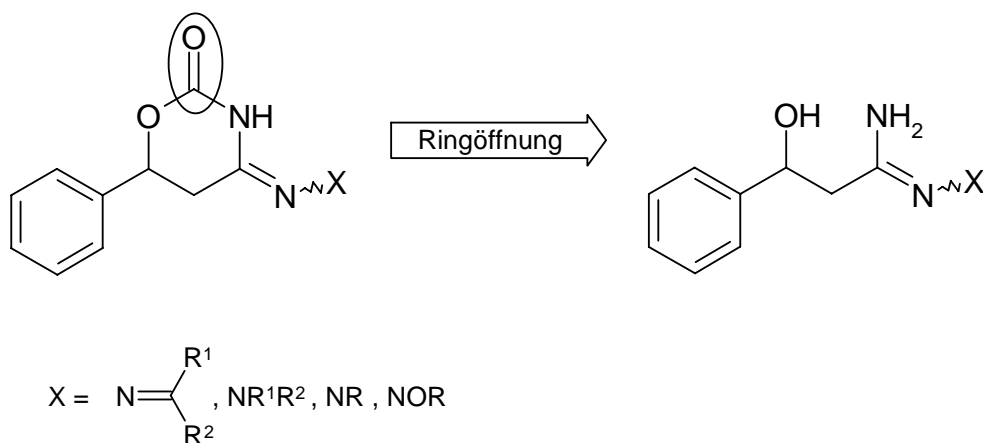


Abb. 3-34: IR-Spektrum (KBr) von Verbindung **11g**Abb. 3-35: <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum von Verbindung **11g** (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz)

## 4 Synthese ringoffener Derivate

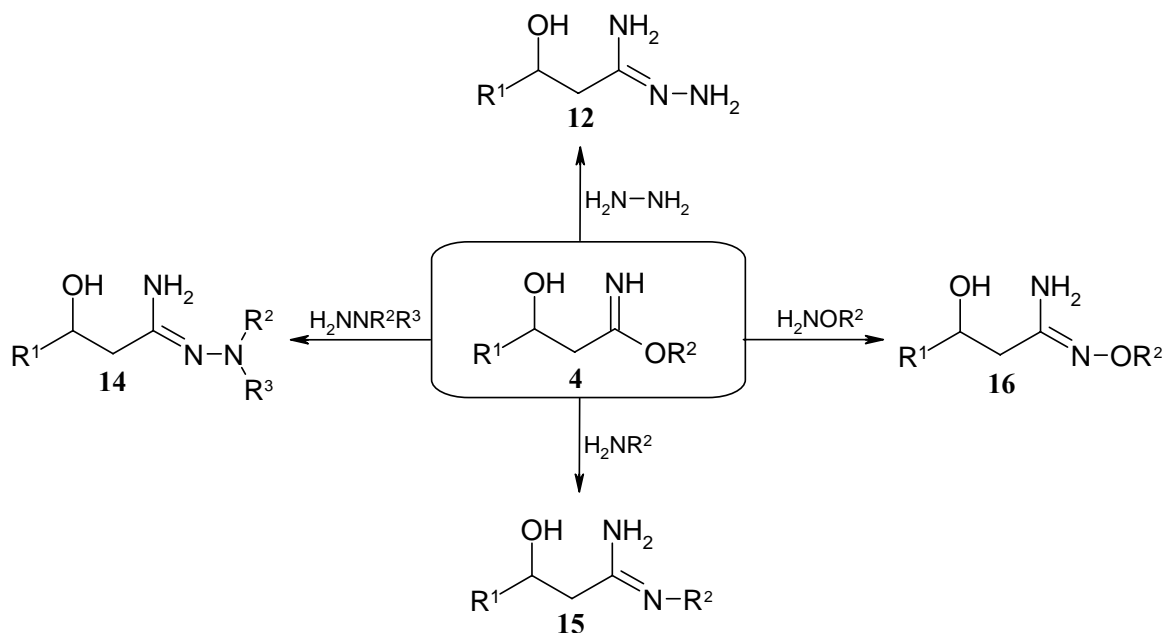
### 4.1 Einleitung und Syntheseplanung

Die Strukturvariation D sah vor, durch formale Decarbonylierung in Ringposition 2, ringoffene Vertreter mit entsprechenden Funktionalitäten zu synthetisieren, um diese hinsichtlich ihrer möglichen antiplasmodialen Eigenschaften zu untersuchen.

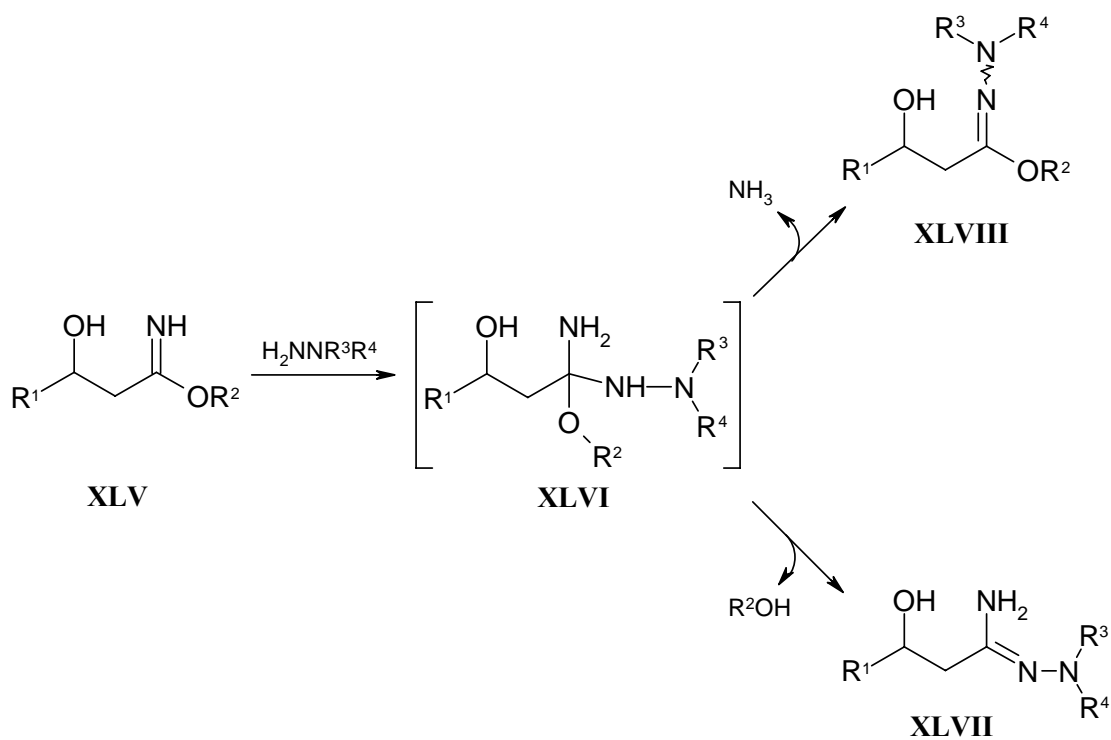


Die ringoffenen Derivate, die als funktionalisierte Amidrazone (**12/14**), Amidine (**15**) und Amidoxime (**16**) aufzufassen sind, sollten ihrerseits aus einem gemeinsamen Vorläufer erhältlich sein. Als geeignete Vorstufe wurden hierzu die  $\beta$ -Hydroxyimidoester **4** ausgewählt (Schema 4-1). Von Imidaten ist seit den grundlegenden Arbeiten von *Pinner*<sup>[86]</sup> bekannt, dass sie gegenüber Stickstoffnukleophilen eine große Reaktionsbereitschaft zeigen. Bei der Reaktion eines Nukleophils, beispielsweise eines Hydrazinderivates, mit einem Imidoester (**XLV**) handelt es sich um die nukleophile Substitution an einem  $\text{sp}^2$ -hybridisierten Kohlenstoffatom, wobei ein tetraedrischer Übergangszustand (**XLVI**) durchlaufen wird, aus dem sowohl die Entstehung des Amidrazons **XLVII** als auch des Hydrazonats **XLVIII** möglich ist (Schema 4-2).

Schema 4-1: Synthese ringoffener Derivate (12-16) aus  $\beta$ -Hydroxyimidoestern (4)



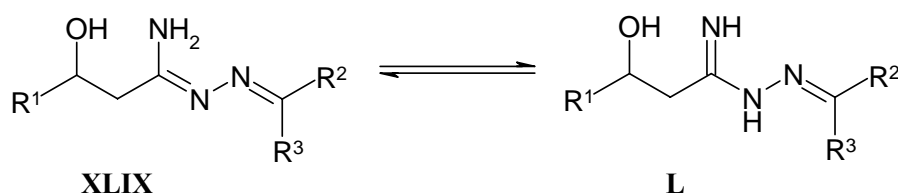
Schema 4-2: Konkurrierende Hydrazinolyse von  $\beta$ -Hydroxyimidoestern (4)



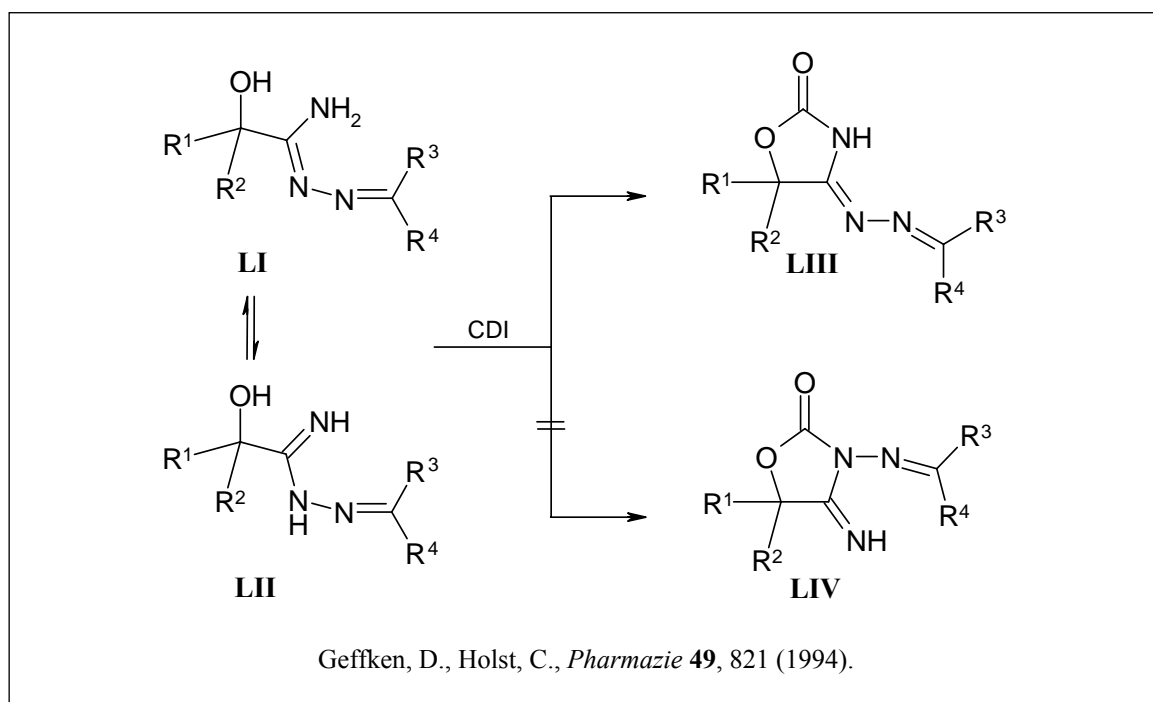
## 4.2 Synthese von (Z)-N'-Alkyliden(aralkyliden)-3-hydroxypropan-hydrazonamiden 13

### 4.2.1 Literaturübersicht zur Synthese und biologischen Aktivität von N'-Alkyliden(aralkyliden)amidrazonen

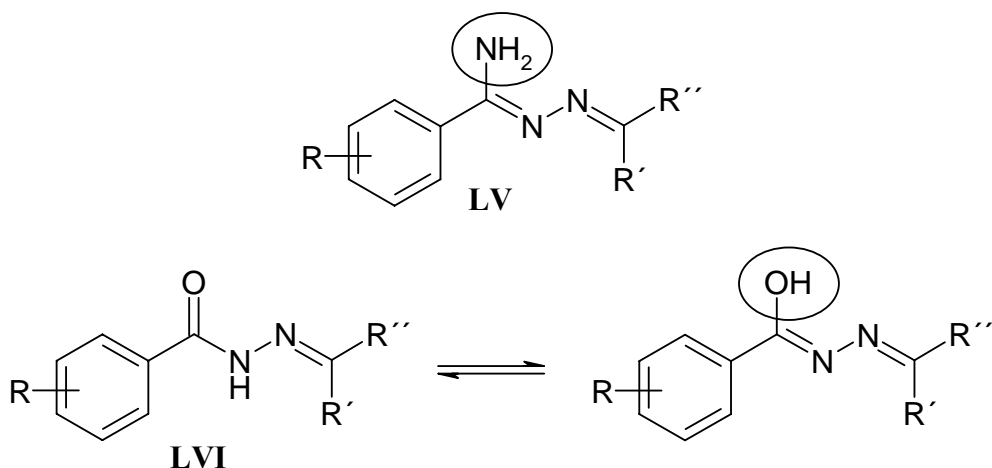
N'-Alkyliden(aralkyliden)amidrazone können grundsätzlich die tautomeren Formen **XLIX/L** ausbilden.



Gemäß Literatur<sup>[87]</sup> scheint die Hydrazonamidform **XLIX** gegenüber der Hydrazidimidform **L** favorisiert. So konnten *Geffken* und *Holst* ausgehend von Glykolamidrazonen des Typs **LI** diese durch Umsetzung mit 1,1'-Carbonyldiimidazol zweifelsfrei in die Heterozyklen **LIII** überführen. Die Entstehung der korrespondierenden isomeren Heterozyklen **LIV** aus der Hydrazidimidform **LII** wurde indessen nicht beobachtet, was auf die bevorzugte Hydrazonamidfunktionalität in **LI** hinweist

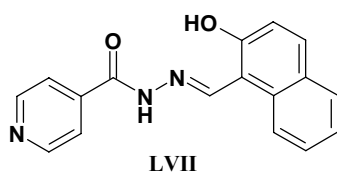


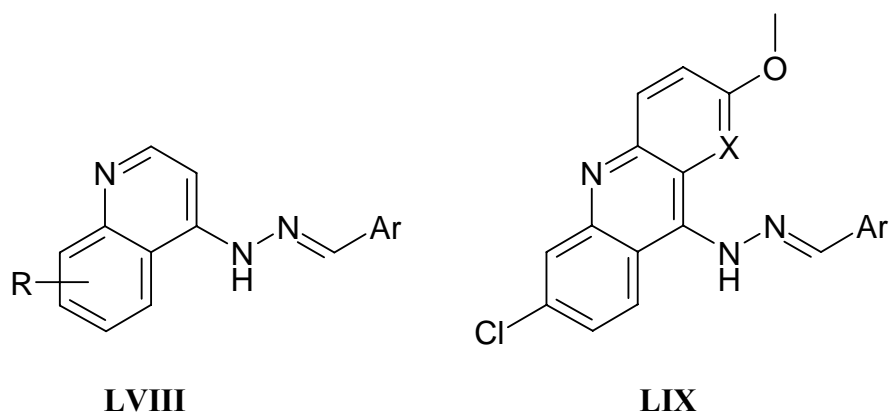
*N'*-Alkyliden(aralkyliden)amidrazone vom Typ **LV** weisen eine strukturelle Ähnlichkeit zu Aroylhydrazonen vom Typ **LVI** auf. Für Letztere sind in der Literatur eine Vielzahl von pharmakologischen Eigenschaften beschrieben worden. Insbesondere die potente Aktivität gegenüber Mycobakterien<sup>[88-95]</sup> sowie die antiplasmodiale Wirksamkeit<sup>[96]</sup> einiger Vertreter dieser Verbindungsklasse gegenüber *P. falciparum*\* erregten das Interesse von Wirkstoffforschern.



Beiden Strukturen ist gemeinsam, dass sie eine Hydrazonekomponente enthalten. Hydrazone gewinnen in jüngerer Zeit als Pharmakophor wieder an zunehmender Bedeutung<sup>[97,98]</sup>. Als eindrucksvolle Beispiele für bioisostere Hydrazone seien die Verbindungstypen **LVIII** und **LIX** aufgeführt, die sich von den 4-Aminochinolinen **Chloroquin** und **Amodiaquin** bzw. von dem Acridinderivat **Mepacrin** ableiten. Viele der von *Gemma* und Mitarbeitern hergestellten Verbindungen des Typs **LVIII** und **LIX** erwiesen sich in-vitro als sehr gut wirksam gegen Chloroquin-sensitive und -resistente Stämme. Zum Teil wurde die Wirksamkeit von Chloroquin sogar übertroffen<sup>[98]</sup>.

\* Für die Verbindung **LVII** konnte im Vergleich zu **Desferrioxamin** ein signifikant niedrigerer IC<sub>50</sub>-Wert in-vitro gegenüber chloroquin-sensitiven und -resistenten Plasmodienstämmen ermittelt werden. Die Verbindung wurde ebenso wie Desferrioxamin als Eisenchelator beschrieben.



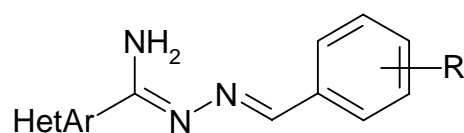


R = 8-OMe, 6,7-(OCH<sub>2</sub>O), 6-OMe, 7-Cl

X = CH, N

Gemma et al., *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **16**, 5384 (2006).

*N'*-Benzyliden-hydrazoneamide vom Typ **LX** wurden in den vergangenen zwei Dekaden intensiv wegen ihrer bemerkenswerten in-vitro-Aktivität gegenüber verschiedenen mycobakteriellen Stämmen, insbesondere gegen *Mycobacterium tuberculosis* untersucht<sup>[99-103]</sup>. In Abhängigkeit von der Substitution der Phenylkerne erfolgte interessanterweise eine selektive Hemmung gram-positiver Keime, einschließlich Methicillin-resistenter Stämme<sup>[104,105]</sup>.

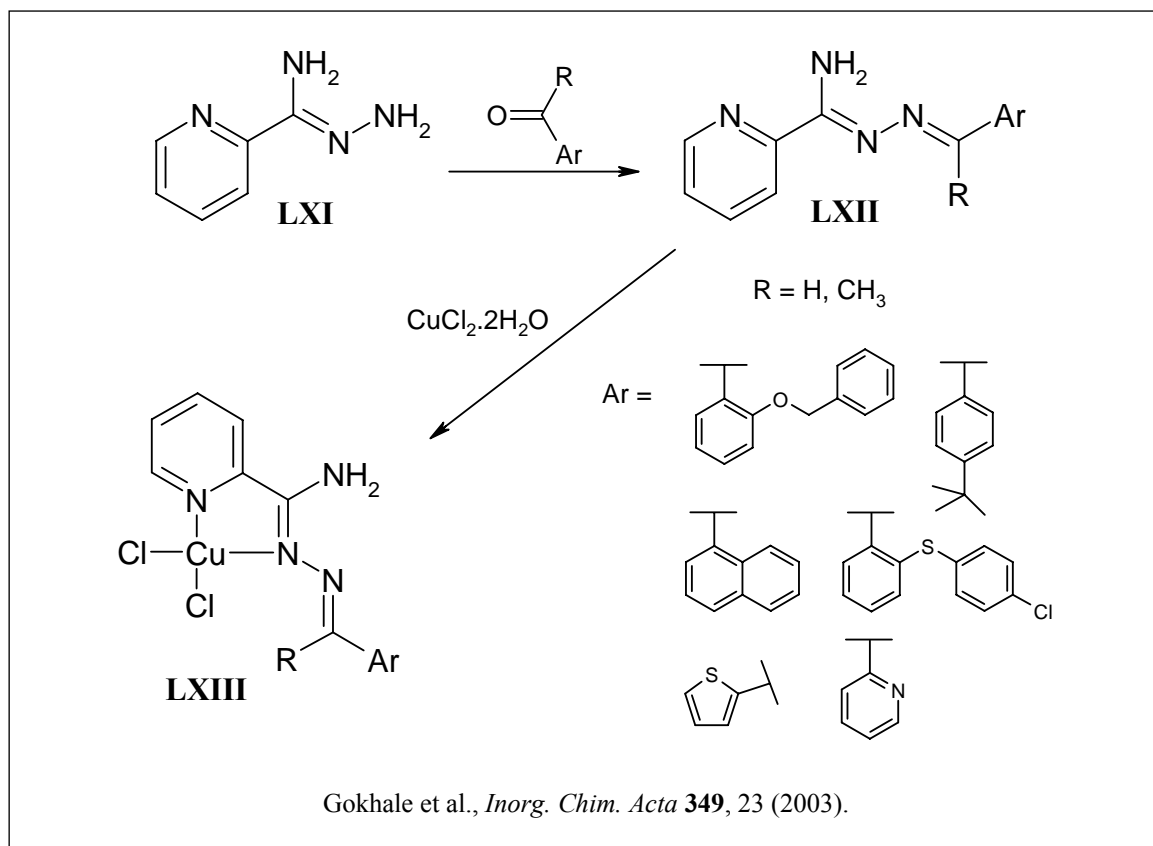


**LX**

HetAr = 4-Pyridyl, 2-Pyridyl, 3-Pyridyl, 2-Pyrazinyl, 2-Chinolinyl

Einen - im Hinblick auf die eigene Zielsetzung - interessanten Befund berichteten Gokhale und Mitarbeiter im Jahre 2003<sup>[106]</sup>: 2-Pyridinylamidrazon **LXI** wurde mit unterschiedlichen aromatischen Aldehyden und Ketonen zu den entsprechenden *N'*-Aralkylidenamidrazonen **LXII** kondensiert und in einem Folgeschritt mit Kupfer(II)-chlorid in die monomeren Kupfer(II)-Komplexe **LXIII** überführt. Sowohl die

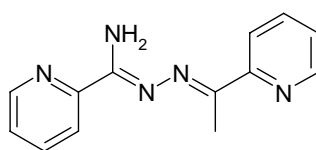
Verbindungen **LXII** als auch **LXIII** zeigten eine ausgeprägte in-vitro-Aktivität gegenüber dem *P. falciparum* 3D7-Stamm\*.



Zur Herstellung der gewünschten *N'*-Alkyliden(aralkyliden)-3-hydroxypropanhydrazonamide **13** erschien mir die Umsetzung von  $\beta$ -Hydroxyimidoestern **4** mit entweder Hydrazin und Carbonylverbindungen (Weg A) oder Hydrazonen (Weg B) geeignet.

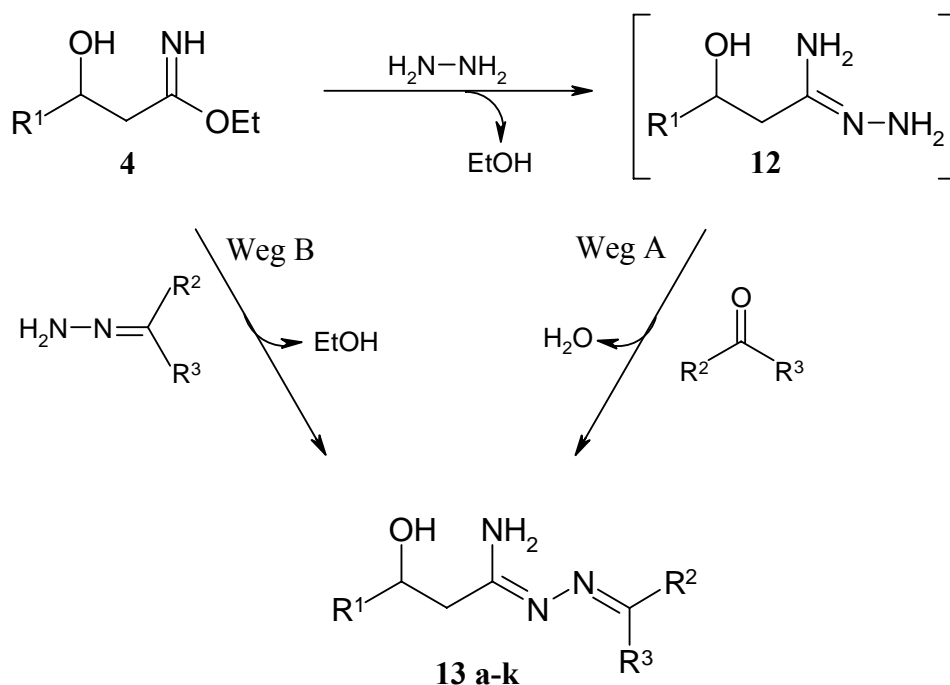
Zwar führt die Reaktion mit Hydrazonen in eindeutiger Weise zur *N*-Alkylidenstruktur, jedoch erfordert diese Variante neben der manchmal problematischen Synthese auch eine hinreichende Reaktivität der gewünschten Hydrazone, weshalb für die vorliegenden Untersuchungen der Syntheseweg A ausgewählt wurde.

\* Für die Verbindung **LXII-7** wurde ein  $ED_{50}$ -Wert von  $0,90 \mu\text{gml}^{-1}$  gegenüber der Referenzsubstanz Chloroquin ( $ED_{50}$ :  $0,01 \mu\text{gml}^{-1}$ ) ermittelt.



**LXII-7**

Schema 4-3: Synthese von *N'*-Alkyliden(aralkyliden)-3-hydroxy-propanhydrazonamiden (**13 a-k**)



#### 4.2.2 Darstellung von (*Z*)-*N'*-Alkyliden(aralkyliden)-3-hydroxy-propanhydrazonamiden (**13**)

Zur Darstellung der *N*-unsubstituierten Amidrazone **12** wurden die kurz zuvor aus ihren Salzen freigesetzten Imidate **4** in absolutem Dichlormethan gelöst und mit der äquimolaren Menge Hydrazinhydrat versetzt. Orientierende Versuche an phenylsubstituierten Imidaten führten nach zwei bis drei Stunden zu einer Rotverfärbung der Reaktionsansätze. Die dünnschichtchromatographische Reaktionskontrolle zeigte die Entstehung mehrerer nicht identifizierbarer Produkte, was auf eine leichte Zersetzlichkeit der unsubstituierten Amidrazone **12** hinwies.

Weiterführende Versuche erbrachten die Erkenntnis, dass die Stabilität der gewünschten Zwischenstufe **12** maßgeblich von der Natur des Restes R<sup>1</sup> abhing. Es konnten nur Amidrazone isoliert werden, die als Rest entweder einen 1-Naphthyl- oder 2-Naphthylsubstituenten trugen. Verbindung **13k**



wurde durch die Umsetzung von Cyclohexanonhydrazon\* mit dem entsprechenden Imidat (Weg B) erhalten. Bei allen anderen Derivaten konnten nach vier bis sechs Stunden die schwer löslichen Amidrazone **12** quantitativ erhalten werden. Die Amidrazone wurden unmittelbar nach ihrer Isolierung in wenig Dichlormethan suspendiert und mit 1,5 Äquivalenten Aldehyd bzw. Keton versetzt. In einigen Fällen bildete sich zwischenzeitlich eine klare Lösung. Der Reaktionsansatz wurde dann 10 Stunden bei Raumtemperatur gerührt und das Lösungsmittel entfernt. Nach säulenchromatischer Reinigung des öligen Rückstandes an Kieselgel† konnten die Produkte **13a-k** nach Zugabe von Diethylether / *n*-Hexan in 44 bis 79 % Ausbeute gewonnen werden.

Tabelle 4-1: Hergestellte *N'*-Alkyliden(aralkyliden)-3-hydroxy-propanhydrazonamide (**13 a-k**)

| <b>13</b> | <b>R<sup>1</sup></b> | <b>R<sup>2</sup></b>  | <b>R<sup>3</sup></b> | <b>Ausbeute [%]</b> |
|-----------|----------------------|---|----------------------|---------------------|
| <b>a</b>  | 1-Naphthyl           | -(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -                                  |                      | 55                  |
| <b>b</b>  | 1-Naphthyl           | -(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> -                                  |                      | 65                  |
| <b>c</b>  | 1-Naphthyl           | -(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> O(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> - |                      | 66                  |
| <b>d</b>  | 1-Naphthyl           | -(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> S(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> - |                      | 71                  |
| <b>e</b>  | 1-Naphthyl           | CH <sub>3</sub>   | CH <sub>3</sub>      | 63                  |
| <b>f</b>  | 1-Naphthyl           | Cyclopropyl   | H                    | 55                  |
| <b>g</b>  | 1-Naphthyl           | Ph  | H                    | 68                  |
| <b>h</b>  | 1-Naphthyl           | 4-Cl-Ph   | H                    | 70                  |
| <b>i</b>  | 1-Naphthyl           | 1-Naphthyl  | H                    | 79                  |
| <b>j</b>  | 2-Naphthyl           | -(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> -                                  |                      | 74                  |
| <b>k</b>  | 3-Br,4-F-Ph          | -(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> -                                  |                      | 44                  |

\* Das Hydrazon wurde nach einer Literaturvorschrift<sup>[107]</sup> synthetisiert, erwies sich aber als äußerst instabil, weshalb nur ein Derivat hergestellt werden konnte.

† Elutionsmittel: *n*-Hexan : Ethylacetat (7 : 3)

### 4.2.3 Eigenschaften der (Z)-N'-Alkyliden(aralkyliden)-3-hydroxy-propanhydrazonamide (13)

Die N'-Alkyliden(aralkyliden)-3-hydroxy-propanhydrazonamide **13 a-k** sind stabile, bei Raumtemperatur lagerfähige, Substanzen. Charakteristisch in den IR-Spektren der Verbindungen sind die ausgeprägten (C=N)-Absorptionsbanden zwischen 1594 bis 1655 cm<sup>-1</sup>. In der Regel kommt es zu einer Überlappung beider (C=N)-Absorptionsbanden, in einigen Fällen sind sie gut voneinander getrennt. In den <sup>1</sup>H-NMR-Spektren von **13 f-i** ist das entsprechende Methinproton der Azomethingruppe zwischen 8.32 und 9.07 ppm lokalisiert. Es ist zu bemerken, dass es sich bei den dargestellten Derivaten um einheitliche, im Dünnschichtchromatogramm lediglich einen einzigen Fleck hervorrufende Substanzen handelt. Hinweise auf ein Gemisch tautomerer bzw. isomerer Produkte ergaben sich nicht. Aus den aufgenommenen <sup>1</sup>H-NMR-Spektren geht hervor, dass die Verbindungen in Lösung in der Hydrazonamidform vorliegen. Die (NH<sub>2</sub>)-Protonen ergeben ein Singulett zwischen 6.13 und 6.93 ppm. Das (OH)-Proton erzeugt im Bereich zwischen 5.85 bis 6.02 ppm ein breites Singulett, welches in einigen Fällen als Dublett aufgespalten ist. Um die Konstitution der hergestellten Verbindungen auch im kristallinen Zustand zu sichern, wurden hierfür geeignete Kristalle gezüchtet und röntgenkristallographisch vermessen. Die Röntgenstrukturanalyse von Verbindung **13f** beweist, dass die Verbindungen auch im kristallinen Zustand in der Hydrazonamidform mit [1Z, N'(1E)]-Konfiguration vorliegen. Abb. 4-4 zeigt beispielhaft die Molekülstruktur von (1Z,3R)-N'-[(1E)-Cyclopropylmethyliden]-3-hydroxy-3-naphthalen-1-ylpropanhydrazonamid **13f**.

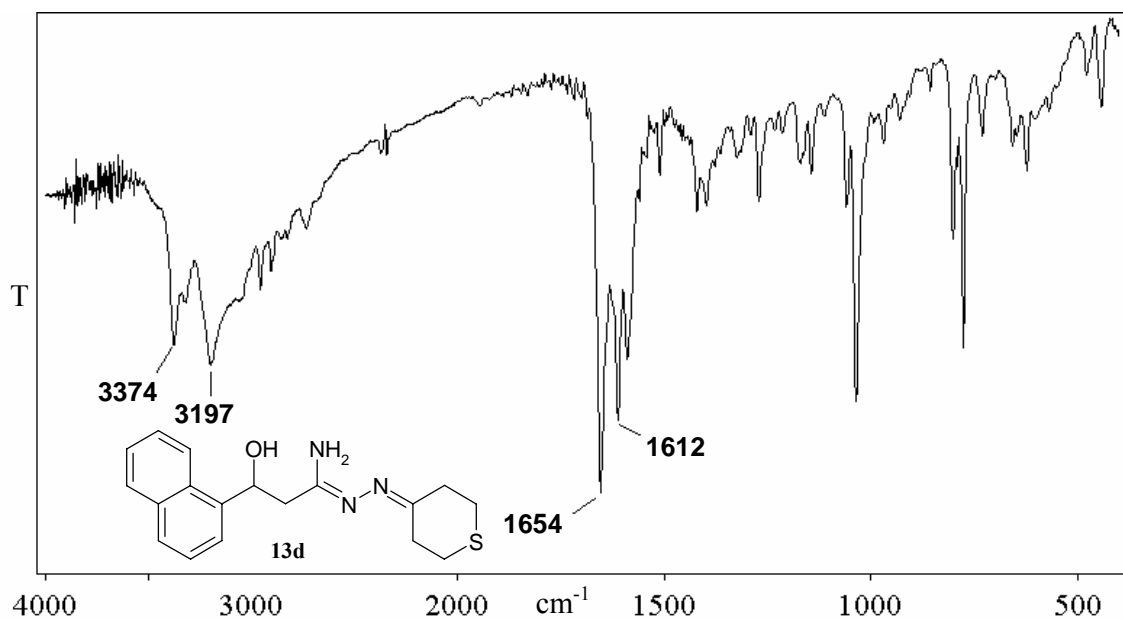
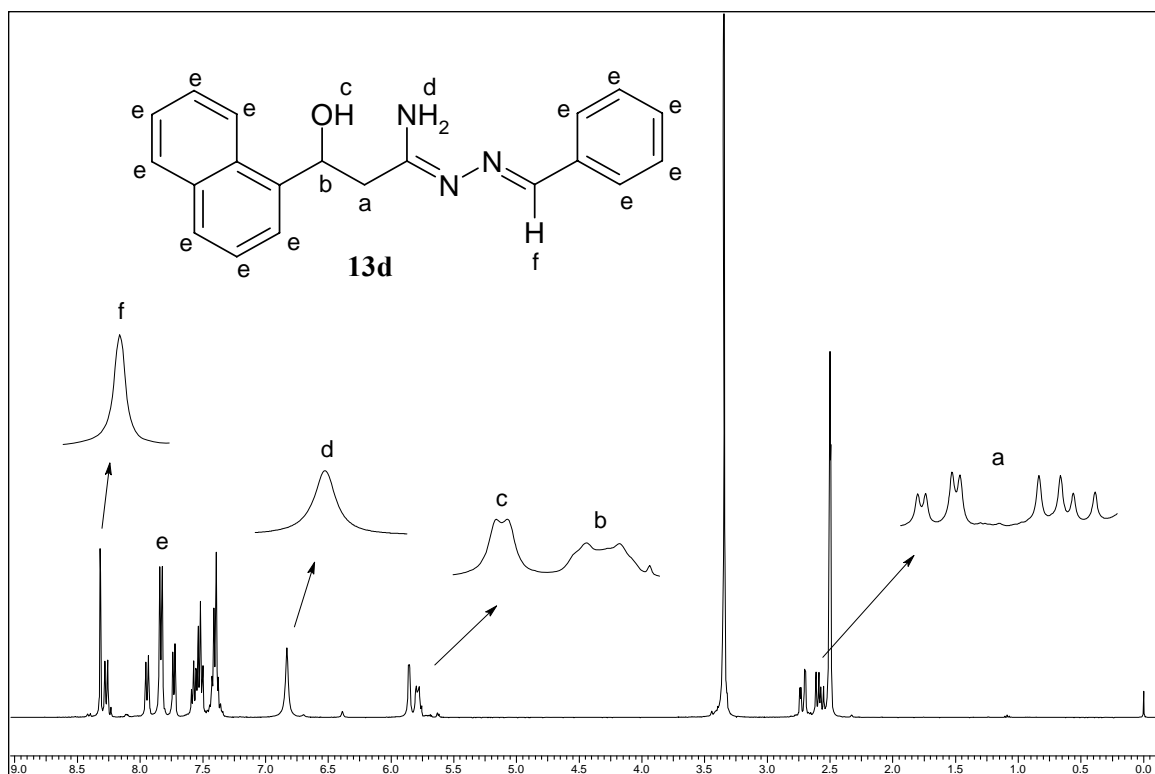
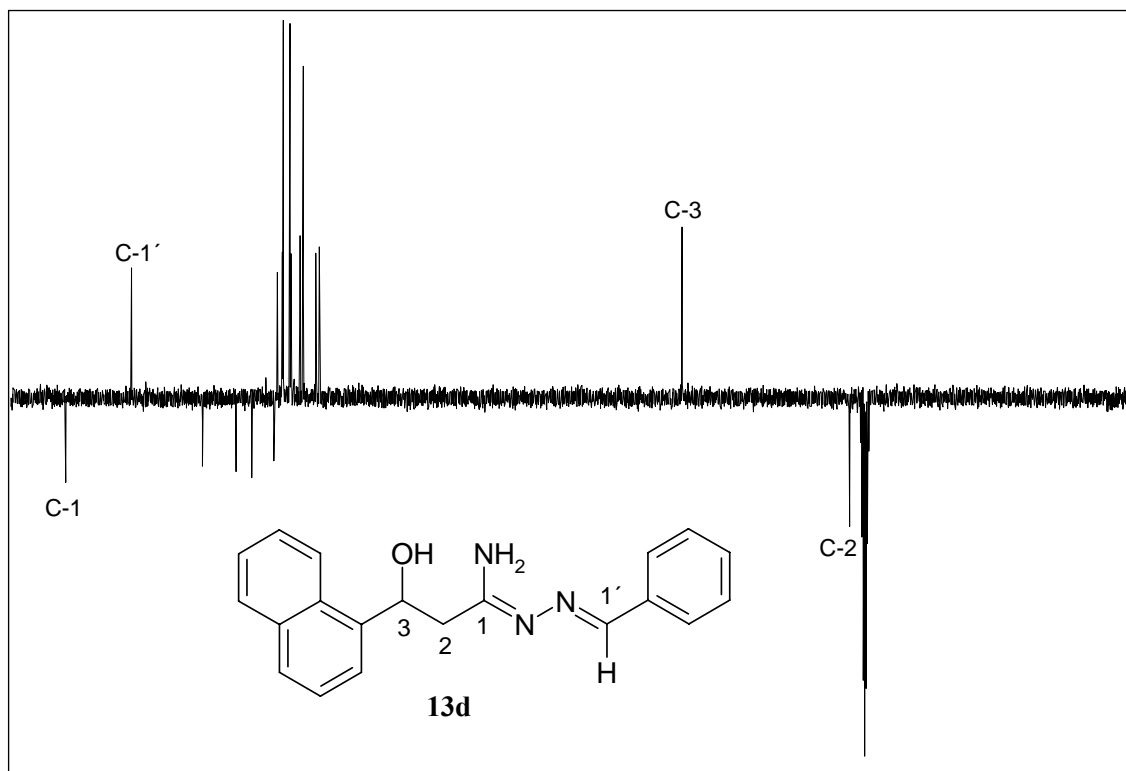
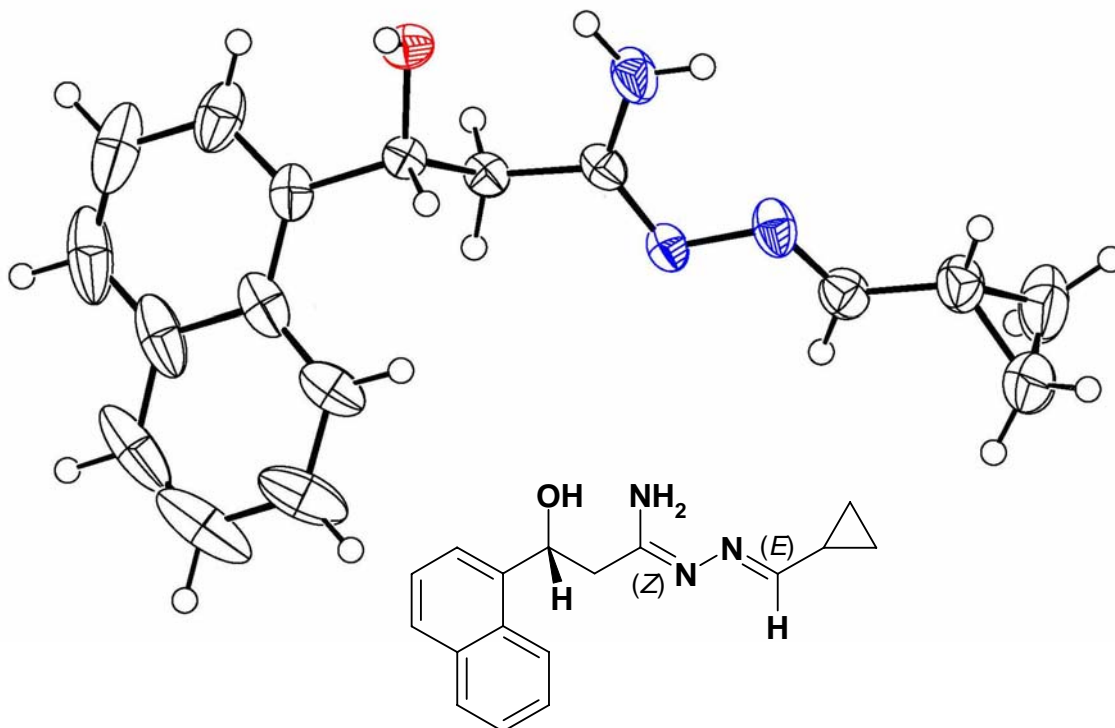
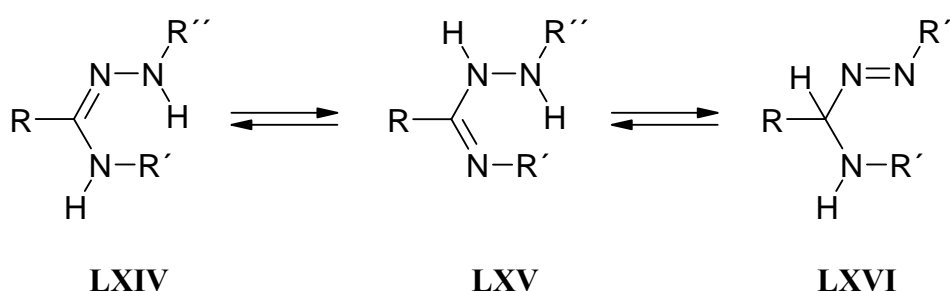
Abb. 4-1: IR-Spektrum (KBr) von Verbindung **13d**Abb. 4-2:  $^1\text{H}$ -NMR-Spektrum von Verbindung **13d** ( $\text{DMSO-d}_6$ , 400 MHz)

Abb. 4-3:  $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektrum von Verbindung **13d** (DMSO- $d_6$ , 101 MHz)Abb. 4-4: Molekülstruktur von Verbindung **13f** (*R*-Enantiomer)

### 4.3 Synthese von $\beta$ -Hydroxy-amidrazonen (14)

#### 4.3.1 Struktur und biologische Eigenschaften von Amidrazonen

Der Name Amidrazon leitet sich ab aus Amid und Hydrazon, und ist eine gebräuchliche (aber nomenklatorisch irreführende) Kurzbezeichnung für Amidhydrazone **LXIV**, Imidhydrazine oder auch Hydrazidimide **LXV**, sowie deren  $\alpha$ -Azoamin-Tautomere **LXVI** \*.



In der chemischen Literatur ist diese Verbindungsklasse seit Ende des 19. Jahrhunderts bekannt<sup>[78,108]</sup> und genießt seither vor allem Aufmerksamkeit wegen ihrer vielseitigen Verwendbarkeit in der Heterozyklensynthese<sup>[109-112]</sup>. Ergebnisse über biologische Aktivitäten dieser Verbindungsklasse findet man nur vereinzelt in der Literatur. Beschrieben wurden insektizide<sup>[113,114]</sup>, fungizide<sup>[115,116]</sup> und antimycobakterielle Aktivitäten<sup>[117,118]</sup>. Eine ausgeprägte Lipoxygenase-Hemmung durch verschiedenartige Amidrazone wurde ebenfalls berichtet<sup>[119-122]</sup>.

\* In der IUPAC-Nomenklatur findet man die Amidrazonbezeichnung eigentlich nur bei offenkettigen Vertretern. Diese werden meist nach den ihnen zugrunde liegenden Carbonsäuren bezeichnet. Sobald ein Ringsystem enthalten ist, geht die Heterozyklennomenklatur vor.

4.3.2 Darstellung von  $\beta$ -Hydroxy-amidrazonen (**14**)

$\beta$ -Hydroxy-amidrazone (**14**) lassen sich als funktionalisierte Amidrazone auffassen und sollten gemäß Schema 4-4 erhältlich sein. An Stelle der Imidatbasen **4** wurden die  $\beta$ -Hydroxy-imidoesterhydrochloride **3** mit *N,N*-disubstituierten Hydrazinen im äquimolaren Verhältnis in absolutem Dichlormethan unter Eiskühlung umgesetzt\*. Nach fünf Stunden Rühren bei Raumtemperatur wurde das Lösungsmittel eingeeengt und nach Zugabe von eisgekühlter Kaliumcarbonatlösung mit Ethylacetat extrahiert. Nach dem Entfernen des Lösungsmittels konnten die angestrebten Verbindungen **14 a-d** durch Kristallisation aus Ethylacetat / *n*-Hexan in 60 bis 65 % Ausbeute gewonnen werden.

Schema 4-4: Reaktion von  $\beta$ -Hydroxy-imidoesterhydrochloriden **3** mit *N,N*'-disubstituierten Hydrazinen

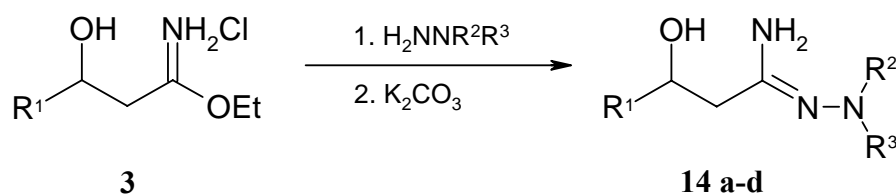


Tabelle 4-2: Hergestellte  $\beta$ -Hydroxy-amidrazone (**14 a-d**)

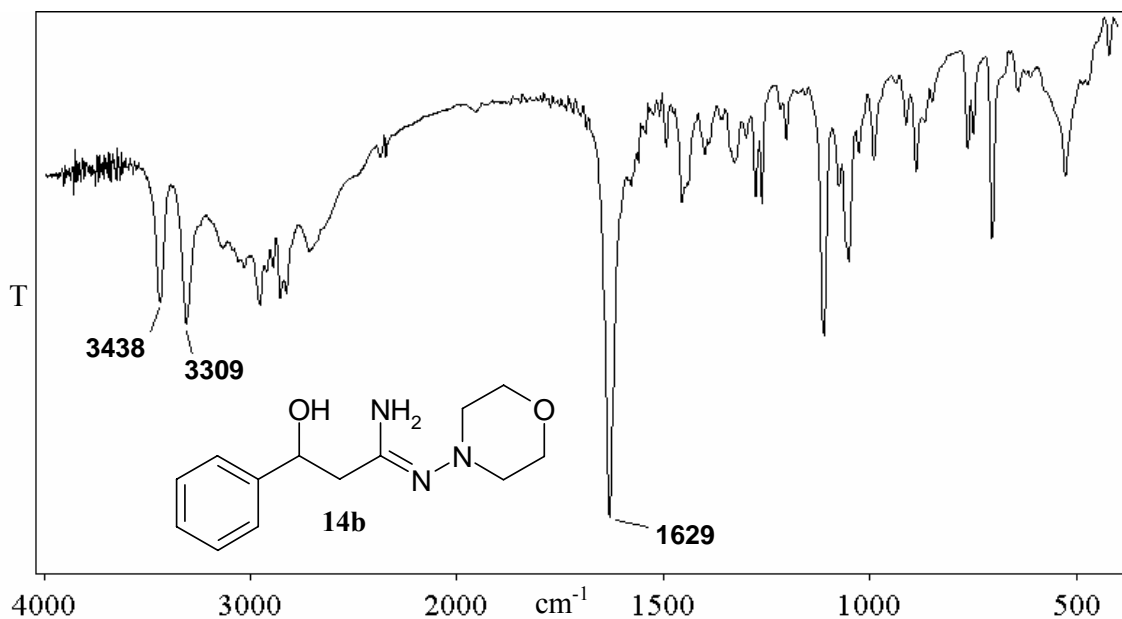
| <b>14</b> | <b>R<sup>1</sup></b>  | <b>R<sup>2</sup></b>  | <b>R<sup>3</sup></b> | <b>Ausbeute [%]</b> |
|-----------|-----------------------|---|----------------------|---------------------|
| <b>a</b>  | Ph                    | -(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> -  |                      | 62                  |
| <b>b</b>  | Ph                    | -(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> O(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -                 |                      | 61                  |
| <b>c</b>  | 4-F-Ph                | -(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> NCH <sub>3</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> - |                      | 65                  |
| <b>d</b>  | 4-CH <sub>3</sub> -Ph | CH <sub>3</sub>   | CH <sub>3</sub>      | 60                  |

\* Imidathydrochloride weisen im Vergleich zu ihren freien Basen gegenüber Nukleophilen eine erheblich größere Reaktionsbereitschaft auf.

4.3.3 Eigenschaften der  $\beta$ -Hydroxy-amidrazone (**14**)

Die hergestellten  $\beta$ -Hydroxy-amidrazone **14 a-d** stellen farblose, zum Teil kristalline Substanzen dar. Die Verbindungen erwiesen sich über einen Zeitraum von einem Jahr bei Raumtemperatur als lagerstabil und zeigten keinerlei Anzeichen von Zersetzung. Die IR-Spektren der Amidrazone zeigen neben der (OH)- und (NH)-Valenzschwingung eine intensive Absorptionsbande für die (C=N)-Funktion zwischen 1627-1629  $\text{cm}^{-1}$ . Die  $^1\text{H}$ - und  $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektren der Verbindungen verwiesen nicht auf das Vorliegen tautomerer bzw. isomerer Produkte und stehen mit der postulierten Struktur in guter Übereinstimmung.

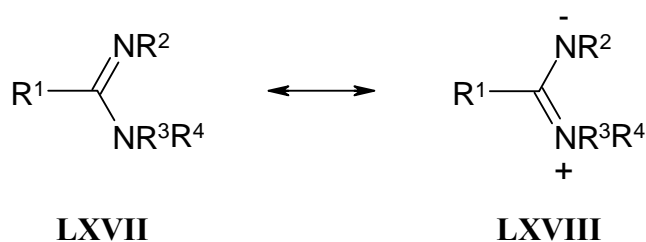
Abb. 4-5: IR-Spektrum (KBr) von Verbindung **14b**



## 4.4 Synthese von $\beta$ -Hydroxy-amidinen und -amidoximen (15/16)

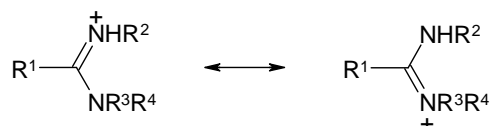
### 4.4.1 Struktur und Eigenschaften von Amidinen und Amidoximen

Amidine **LXVII** sind funktionelle Carbonsäurederivate und können formal als Carbonsäureamide, deren Carbonylsauerstoffatom durch die Iminogruppe ersetzt wurde, aufgefasst werden. Aufgrund der Resonanzstruktur **LXVIII** besitzt die (C-N)-Einfachbindung Doppelbindungscharakter.



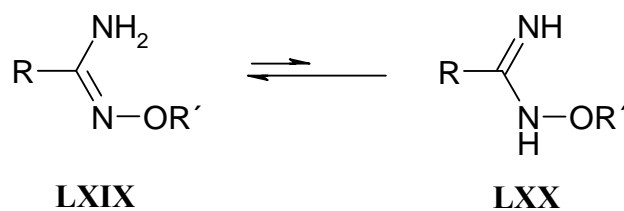
Amidine werden häufig als Ausgangsstoffe für Zyklisierungsreaktionen genutzt<sup>[123,124]</sup>. Die Amidinstruktur ist wesentlicher Bestandteil einer Vielzahl von Wirkstoffen. Aufgrund ihrer starken Basizität liegen Amidine bei einem physiologischen pH-Wert als hydrophile Amidiniumkationen\* vor und können in dieser Form nicht vom Gastrointestinaltrakt resorbiert werden. Diese Basizität kann durch *N*-Hydroxylierung gesenkt werden, wodurch ein oral bioverfügbarer Stoff entsteht, der im Magen-Darm-Trakt überwiegend als freie Base vorliegt und deutlich besser resorbiert werden kann<sup>[125,126]</sup>. *N*-hydroxylierte Amidine, auch als Amidoxime bezeichnet, stellen somit eine Klasse von Prodrugs dar, die erst durch reduktive, Cytochrom P450 vermittelte Biotransformation, in das aktive Amidin überführt werden.

\* Amidine (pKa-Werte zwischen 5-12) werden am Iminstickstoff protoniert. Das daraus resultierende symmetrische Amidiniumkation ist resonanzstabilisiert.





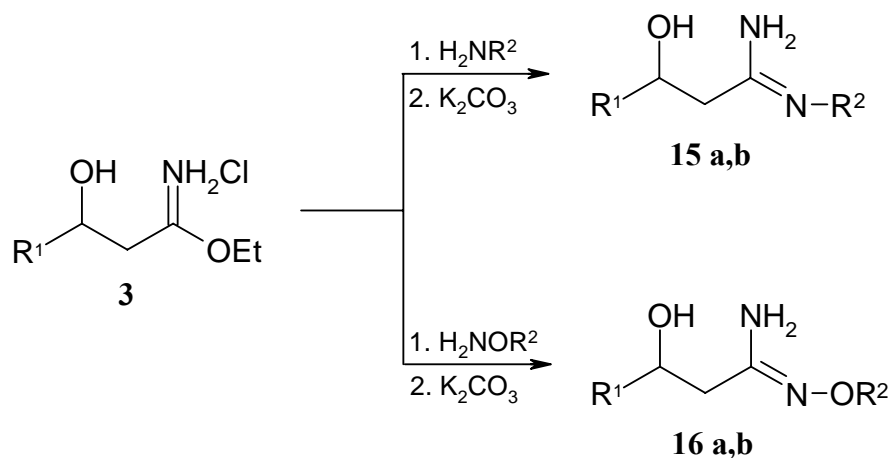
Für Amidoxime lässt sich folgendes Tautomerengleichgewicht formulieren.



Aufgrund spektroskopischer, chemischer und röntgenkristallographischer Befunde geht man heute davon aus, dass Amidoxime in der Hydroxyiminoform **LXIX** vorliegen<sup>[127,128]</sup>. Freie Amidoxime vermögen stabile Metallkomplexe zu bilden<sup>[129]</sup>.

Die bekanntesten Verfahren zur Synthese von Amidinen und Amidoximen beruhen auf der Reaktion von Nitrilen, Imidaten und Thioamiden mit Aminen oder Hydroxylaminen<sup>[67,127,130]</sup>. Bestärkt durch die erfolgreichen Umsetzungen mit Hydrazinen sollten im Rahmen der vorliegenden Arbeit  $\beta$ -Hydroxy-imidoesterhydrochloride (**3**) sowohl mit Aminen als auch mit *O*-substituierten Hydroxylaminen gemäß Schema 4-5 zur Reaktion gebracht werden.

*Schema 4-5: Reaktion von  $\beta$ -Hydroxy-imidoesterhydrochloriden (**3**) mit Aminen und *O*-substituierten Hydroxylaminen*



4.4.2 Darstellung von  $\beta$ -Hydroxy-amidinen (**15**) und -amidoximen (**16**)

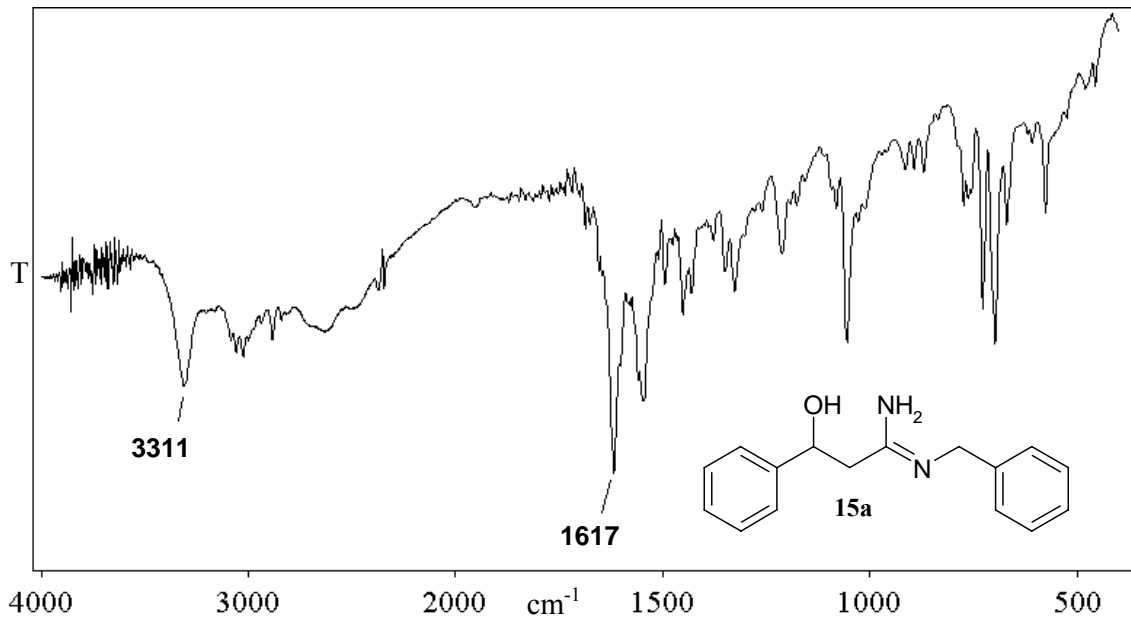
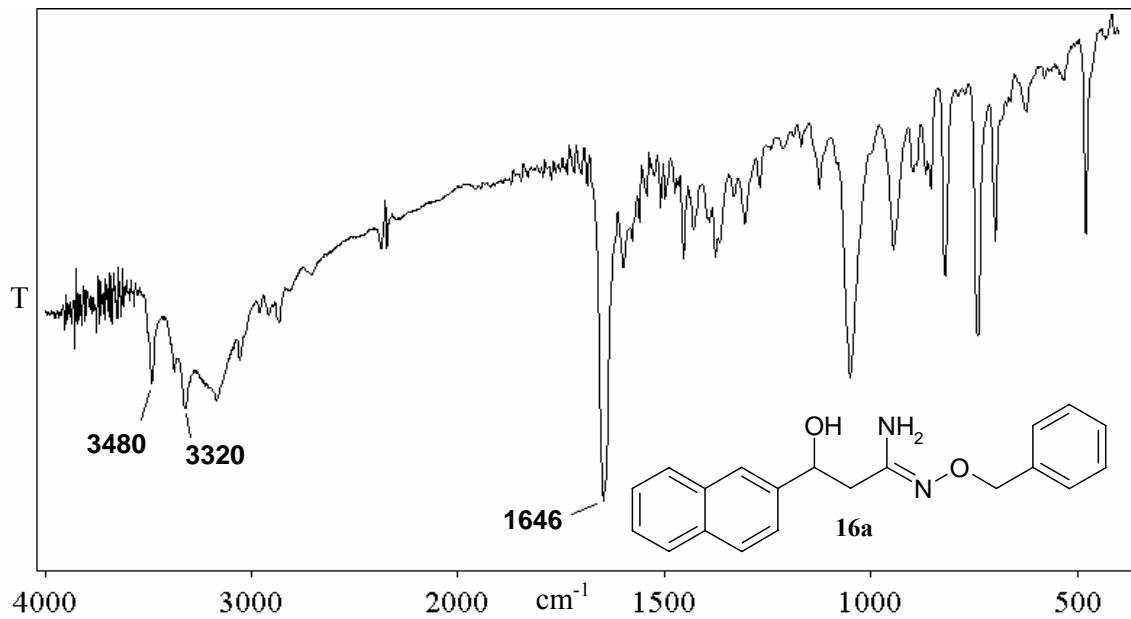
Die  $\beta$ -Hydroxy-imidoesterhydrochloride **3** wurden in absolutem Dichlormethan unter Eiskühlung mit der äquimolaren Menge eines primären Amins oder Alkoxyamins versetzt. Nach 5-stündigem Rühren bei Raumtemperatur wurde das Lösungsmittel eingeengt und nach Zugabe von eisgekühlter Kaliumcarbonatlösung mit Ethylacetat extrahiert. Nach dem Trocknen und Entfernen des Lösungsmittels konnten die Verbindungen **15 a,b** und **16 a,b** durch Kristallisation aus Ethylacetat / *n*-Hexan in 55 bis 75 % Ausbeute erhalten werden.

Tabelle 4-3: *Hergestellte  $\beta$ -Hydroxy-amidine und -amidoxime (15a,b / 16a,b)*

| <b>15/16</b> | <b>R<sup>1</sup></b>  | <b>R<sup>2</sup></b> | <b>Ausbeute [%]</b> |
|--------------|-----------------------|----------------------|---------------------|
| <b>a</b>     | Ph                    | Bn                   | 74                  |
| <b>b</b>     | 4-CH <sub>3</sub> -Ph | cyclopropyl          | 75                  |
| <b>a</b>     | 2-Naphthyl            | Bn                   | 60                  |
| <b>b</b>     | 4-CH <sub>3</sub> -Ph | Bn                   | 55                  |

4.4.3 Eigenschaften der  $\beta$ -Hydroxy-amidine (**15**) und -amidoxime (**16**)

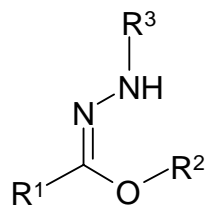
Bei den (teilweise kristallinen) Verbindungen **15 a,b** und **16 a,b** handelt es sich um farblose, bei Raumtemperatur lagerbeständige Substanzen. Die Amidine **15** stellen im Vergleich zu den Amidoximen **16** wesentlich polarere Verbindungen dar, die auch in polaren Lösungsmittel (Methanol, Acetonitril) schwer löslich sind. In den Infrarotspektren lässt sich neben der (OH)- und (NH)-Valenzschwingung eine intensive Absorptionsbande für die (C=N)-Funktion zwischen 1617-1619 cm<sup>-1</sup> (**15 a,b**) bzw. 1646-1648 cm<sup>-1</sup> (**16 a,b**) erkennen. Die <sup>1</sup>H- und <sup>13</sup>C-NMR-Spektren der hergestellten Verbindungen ergaben keine Hinweise auf ein Tautomeren- bzw. Isomerengemisch und stehen mit der postulierten Struktur in guter Übereinstimmung.

Abb. 4-6: IR-Spektrum (KBr) von Verbindung **15a**Abb. 4-7: IR-Spektrum (KBr) von Verbindung **16a**

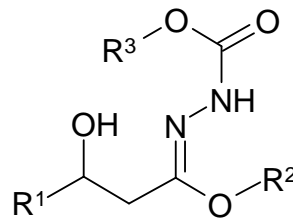
## 5 Synthese von (2*E*)-2-(1-Alkoxy-3-hydroxy-propyliden)-hydrazin-carbonsäureestern (17)

### 5.1 Literaturübersicht

Carbohydrazinsäureester **LXXI**, nachfolgend Hydrazone genannt, zu denen die funktionalisierten 2-(1-Alkoxy(aralkoxy)-3-hydroxy-propyliden)-hydrazin-carbonsäureester **LXXII** zählen, sind vielseitige Bausteine für verschiedenartige Heterozyklen wie z.B. Pyrazole<sup>[131]</sup>, 1,2,4-Triazole<sup>[132-136]</sup>, 1,3,4-Oxadiazole<sup>[137]</sup> oder 1,3,4-Thiadiazole.<sup>[134,136,138]</sup>



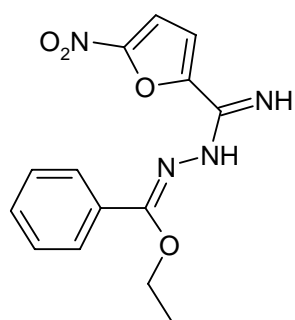
**LXXI**



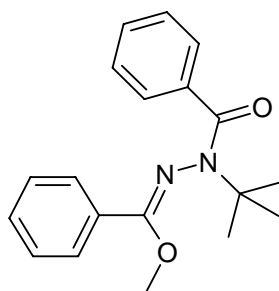
**LXXII**

Darüber hinaus findet sich das Strukturelement **LXXI** in verschiedenen biologisch aktiven Verbindungen wieder, wovon in Abb. 5-1 einige aufgeführt sind<sup>[139-143]</sup>.

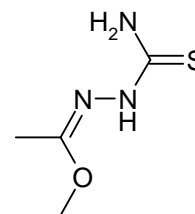
Abb. 5-1: Biologisch wirksame Hydrazone



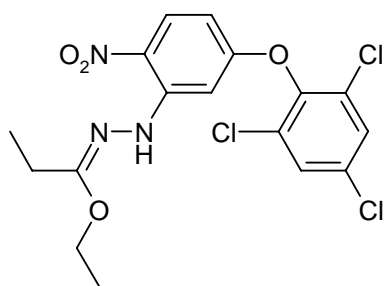
antihelminthische Aktivität



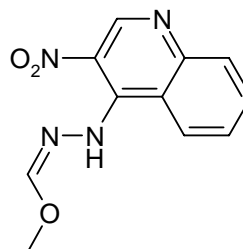
bakterizide Aktivität



antifungale Aktivität

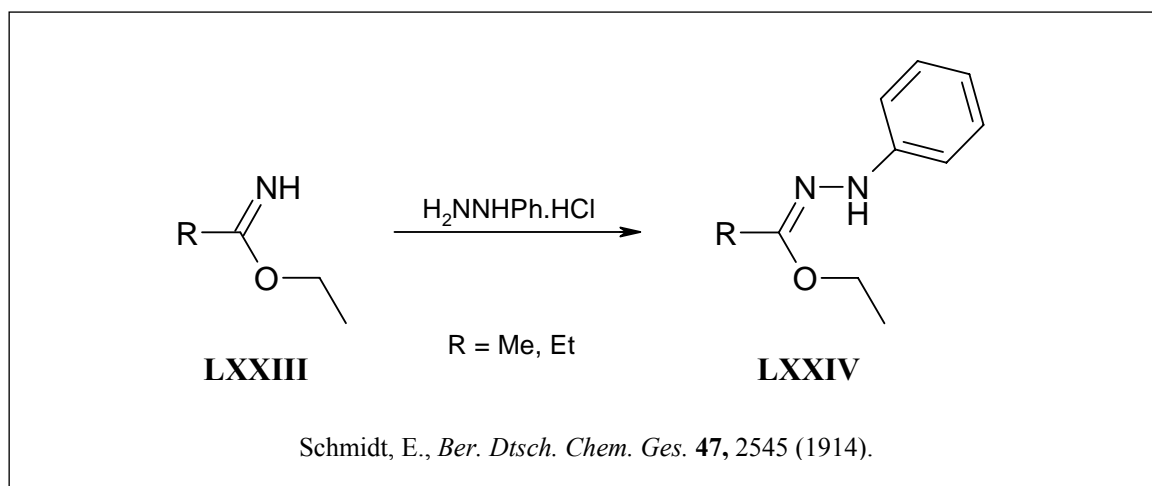


herbizide Aktivität

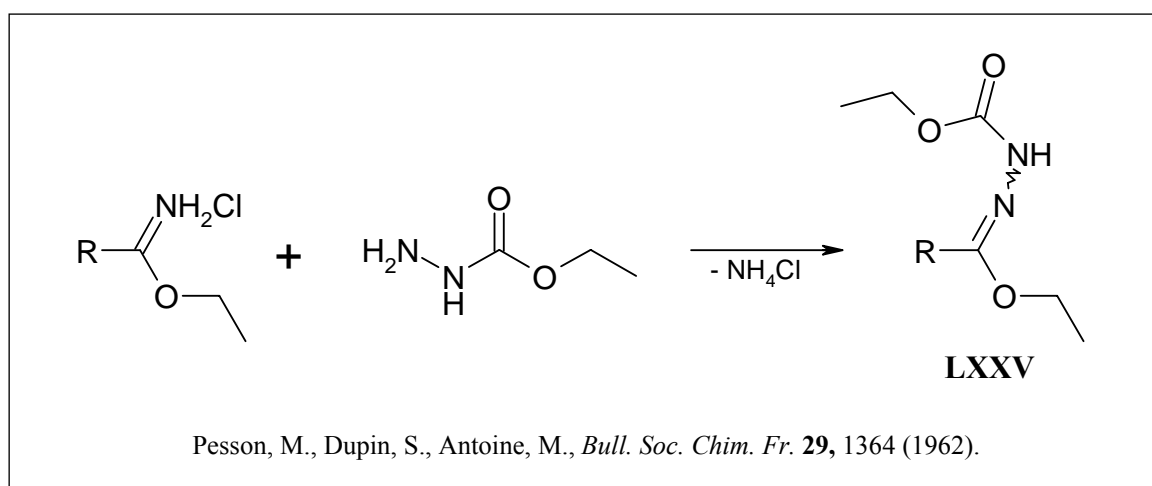


antiinflammatorische Aktivität

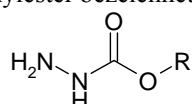
Bifunktionelle Hydrazone des Typs **LXXII**, nachfolgend  $\beta$ -Hydroxyhydrazonate genannt, sind in der Literatur bisher nicht beschrieben worden, wohingegen monofunktionelle Hydrazone seit den grundlegenden Arbeiten von *Schmidt* umfassend untersucht wurden<sup>[144]</sup>. *Schmidt* erhielt die von ihm benannten *Phenylhydrazidether* **LXXIV** aus der Umsetzung von Imidaten **LXXIII** mit äquimolaren Mengen Phenylhydrazinhydrochlorid. Die hergestellten Derivate wurden als unbeständig gegenüber Sauerstoff sowie verdünnten Säuren beschrieben.



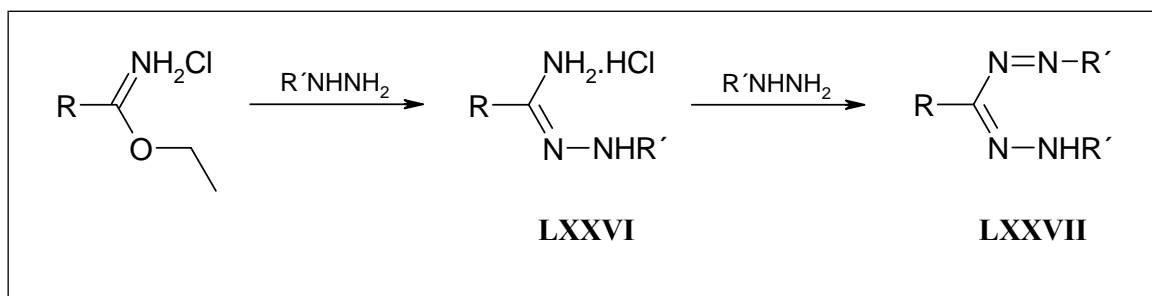
In ähnlicher Weise wurde seitdem die Synthese von Hydrazonaten aus der Reaktion von Imidathydrochloriden mit andersartig funktionalisierten Hydrazinderivaten wie Acylhydrazinen<sup>[145]</sup>, *t*-Butylcarbazat<sup>[146]</sup>, Thiocarbohydraziden<sup>[147]</sup> und Thiosemicarbaziden<sup>[134,136,148]</sup> beschrieben. Die Umsetzung von Imidathydrochloriden mit Carbazaten\* wurde erstmals 1962 von *Pesson* beschrieben<sup>[149]</sup>. In gekühlter ethanolischer Lösung bildete sich nach Vereinigung der Reaktanden unter Abspaltung von Ammoniumchlorid das entsprechende Hydrazonat **LXXV**.



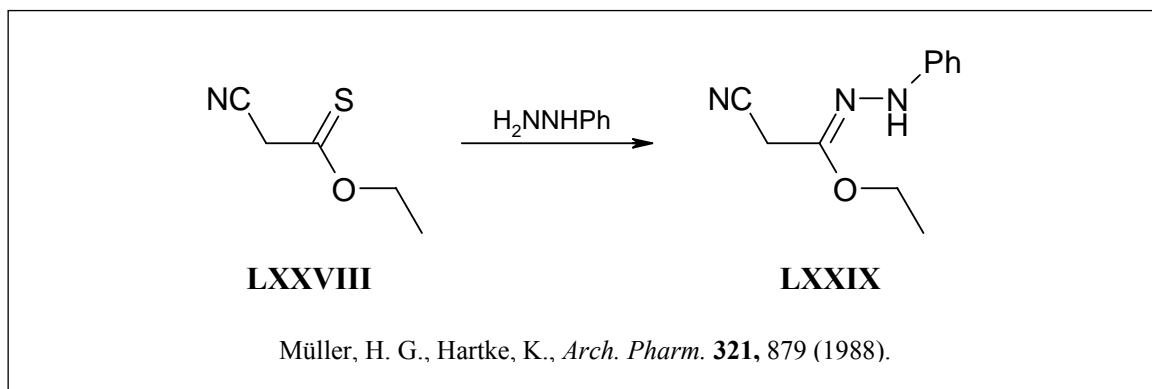
\* Carbazate werden auch als Hydrazincarbonylester bezeichnet und haben die allgemeine Struktur:



Untersuchungen anderer Arbeitsgruppen zeigten, dass konkurrierend zur Hydrazonatbildung auch die entsprechenden Amidrazone **LXXVI** entstehen<sup>[64,86,150,151]</sup>, wobei in einigen Fällen bei der Reaktion mit überschüssigen Hydrazinderivaten auch die Bildung von Formazanen **LXXVII** beobachtet wurde.



Ein alternatives, ergiebiges Syntheseverfahren für Hydrazonate stellt die Umsetzung von Thioxocarbonsäureestern mit Hydrazinen dar. So gelang es *Müller* und *Hartke* durch die Reaktion von Thiocyanessig-*O*-ester **LXXVIII** mit einer äquimolaren Menge Phenylhydrazin selektiv das entsprechende Hydrazonat **LXXIX** in guter Ausbeute zu erhalten<sup>[131]</sup>.



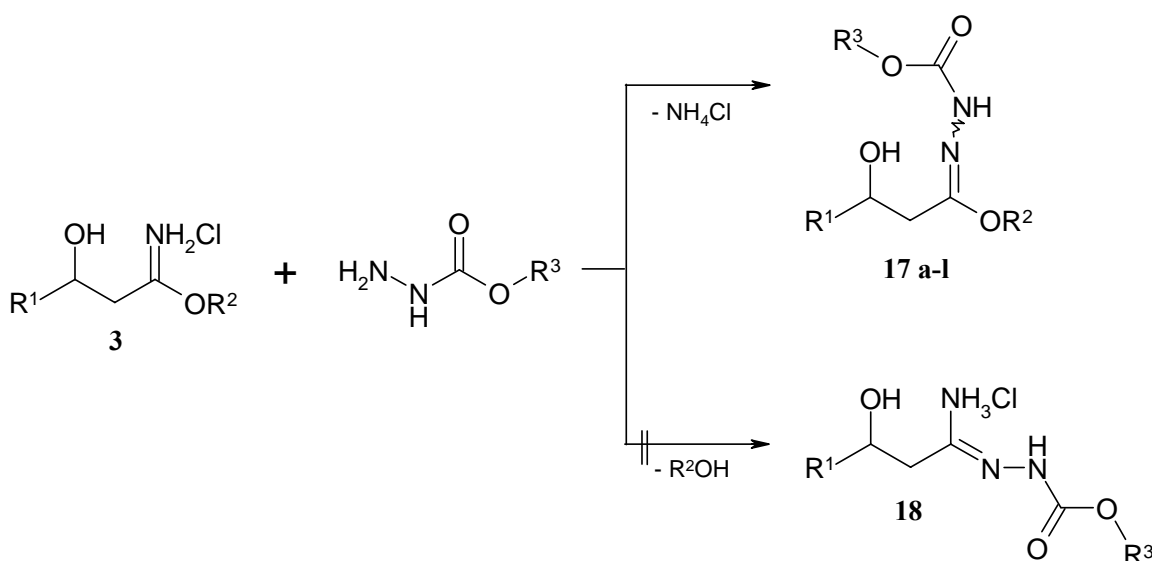
In der Literatur ist bisher weder die Reaktion von  $\beta$ -Hydroxy-imidoesterhydrochloriden **3** noch ihrer korrespondierenden Basen mit Carbazaten beschrieben. Für die angestrebten 2-(1-Alkoxy(aralkoxy)-3-hydroxy-propyliden)-hydrazin-carbonsäureester **17** schien der in Schema 5-1 dargestellte Syntheseweg Erfolg versprechend, wobei mit der konkurrierenden Entstehung des Amidrazons **18** gerechnet werden konnte.

## 5.2 Synthese

### 5.2.1 Synthese von (2E)-2-(1-Alkoxy(aralkoxy)-3-hydroxy-propyliden)-hydrazincarbonsäureestern (17) durch Carbazatolyse von $\beta$ -Hydroxyimidoester-hydrochloriden (3)

In Anlehnung an die vorangegangenen Umsetzungen wurden die  $\beta$ -Hydroxyimidoesterhydrochloride **3** in absolutem Dichlormethan suspendiert und auf 0 °C abgekühlt. Zum Reaktionsansatz wurden 1,1 Äquivalente des Carbazats langsam zugegeben, worauf sich nach kurzer Zeit ein kräftiger Niederschlag von Ammoniumchlorid bildete. Zur Vervollständigung der Reaktion wurde das Reaktionsgemisch für weitere acht Stunden bei Raumtemperatur gerührt, anschließend das Lösungsmittel verdampft, der Rückstand in Ethylacetat aufgenommen und mit gekühlter Kaliumcarbonatlösung gewaschen. Die organische Phase wurde getrocknet, das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt und der ölige Rückstand säulenchromatographisch an Kieselgel gereinigt\*. Die angestrebten Verbindungen **17 a-l** konnten in Ausbeuten von 55-64 % nach Kristallisation aus Ethylacetat / *n*-Hexan gewonnen werden. Interessanterweise wurde - abweichend von Literaturbefunden - die Entstehung des entsprechenden Amidrazons **18** als Konkurrenzprodukt **nicht** beobachtet.

Schema 5-1: Carbazatolyse der  $\beta$ -Hydroxy-imidoesterhydrochloride **3**



\* Elutionsmittel: Ethylacetat / *n*-Hexan (7 : 3)



Tabelle 5-1: Hergestellte  $\beta$ -Hydroxy-hydrasonate **17 a-l**

| <b>17</b> | <b>R<sup>1</sup></b> | <b>R<sup>2</sup></b>               | <b>R<sup>3</sup></b>            | <b>Ausbeute [%]</b> |
|-----------|----------------------|------------------------------------|---------------------------------|---------------------|
| <b>a</b>  | 1-Naphthyl           | CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>    | CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> | 60                  |
| <b>b</b>  | 1-Naphthyl           | CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>    | CH <sub>3</sub>                 | 61                  |
| <b>c</b>  | 1-Naphthyl           | CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>    | <i>t</i> -Bu                    | 56                  |
| <b>d</b>  | 1-Naphthyl           | CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>    | Bn                              | 58                  |
| <b>e</b>  | 1-Naphthyl           | CH <sub>3</sub>                    | CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> | 62                  |
| <b>f</b>  | 1-Naphthyl           | Bn                                 | CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> | 59                  |
| <b>g</b>  | 1-Naphthyl           | (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> Ph | CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> | 57                  |
| <b>h</b>  | 2-Naphthyl           | CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>    | CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> | 63                  |
| <b>i</b>  | Ph                   | CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>    | CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> | 64                  |
| <b>j</b>  | 4-F-Ph               | CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>    | CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> | 60                  |
| <b>k</b>  | 2,6-Cl-Ph            | CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>    | CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> | 58                  |
| <b>l</b>  | 3-Br,4-F-Ph          | CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>    | CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> | 55                  |

### 5.2.2 Eigenschaften der (2*E*)-2-(1-Alkoxy(aralkoxy)-3-hydroxy-propyliden)-hydrazin-carbonsäureester (**17**)

Die 2-(1-Alkoxy(aralkoxy)-3-hydroxy-propyliden)-hydrazin-carbonsäureester **17** stellen farblose, amorphe oder kristalline Substanzen dar, die über einen Zeitraum von einem Jahr im Kühlschrank keine Anzeichen von Zersetzung erkennen ließen. Die IR-Spektren der Verbindungen weisen zwei Banden der (OH)- bzw. (NH)-Valenzschwingungen bei 3326-3444 cm<sup>-1</sup> bzw. 3241-3351 cm<sup>-1</sup> auf. Für die (C=O)-Gruppe ist zwischen 1706-1727 cm<sup>-1</sup> eine starke, für die (C=N)-Gruppe zwischen 1638-1652 cm<sup>-1</sup> eine schwache Absorptionsbande zu erkennen. In den <sup>1</sup>H- und <sup>13</sup>C-NMR-Spektren der hergestellten Verbindungen lässt sich ohne Ausnahme der einfache Signalsatz erkennen, was das Vorliegen eines (*E/Z*)-Diastereomerengemisches ausschließt. Zur Absicherung der Struktur von **17** wurde beispielhaft von **17j** eine Röntgenstrukturanalyse angefertigt, welche eindeutig die (*E*)-Konfiguration belegt (Abb. 5-5). Abgebildet ist das (*S*)-Enantiomer.

In den  $^1\text{H-NMR}$ -Spektren von **17** erscheint das Signal für das (NH)-Proton als breites Singulett zwischen 9.21 und 9.65 ppm, während das (OH)-Proton als Dublett zwischen 5.81 und 6.10 ppm lokalisiert ist. In den  $^{13}\text{C-NMR}$ -Spektren ergibt das Carbonylkohlenstoffatom im Bereich zwischen 153.34 und 155.02 ppm ein schwaches Resonanzsignal. Ein Resonanzsignal des Iminokohlenstoffatoms wurde auch bei Vermessung höherer Konzentrationen der Probe nicht registriert; mit Hilfe von HMBC-Messungen konnte jedoch die Lage des (C=N)-Signals ausfindig gemacht werden (160-161 ppm).

Abb. 5-2: IR-Spektrum (KBr) von Verbindung **17h**

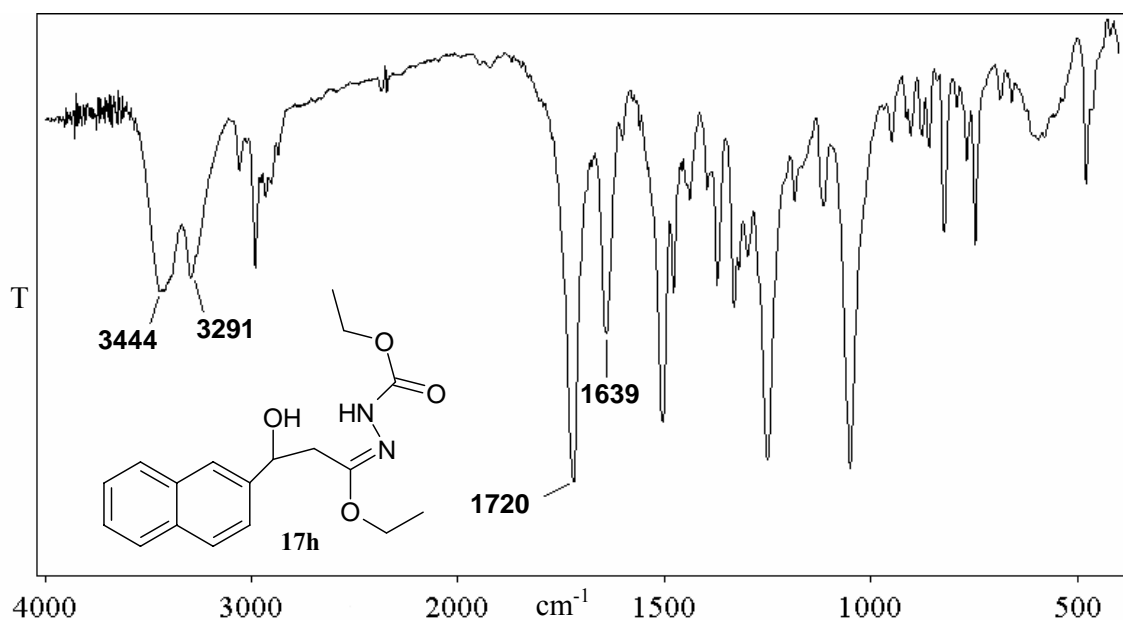


Abb. 5-3:  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum von Verbindung **17h** (DMSO- $d_6$ , 400 MHz)

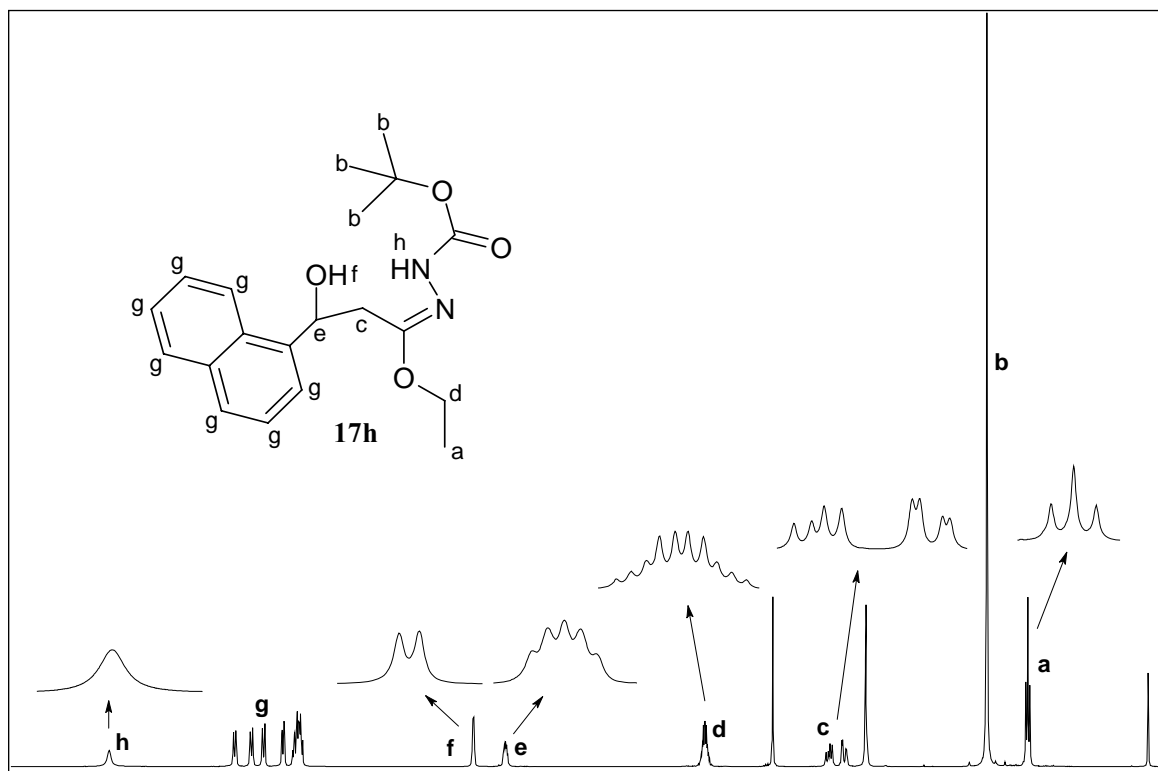


Abb. 5-4:  $^{13}\text{C-NMR}$ -Spektrum von Verbindung **17h** (DMSO- $d_6$ , 101 MHz)

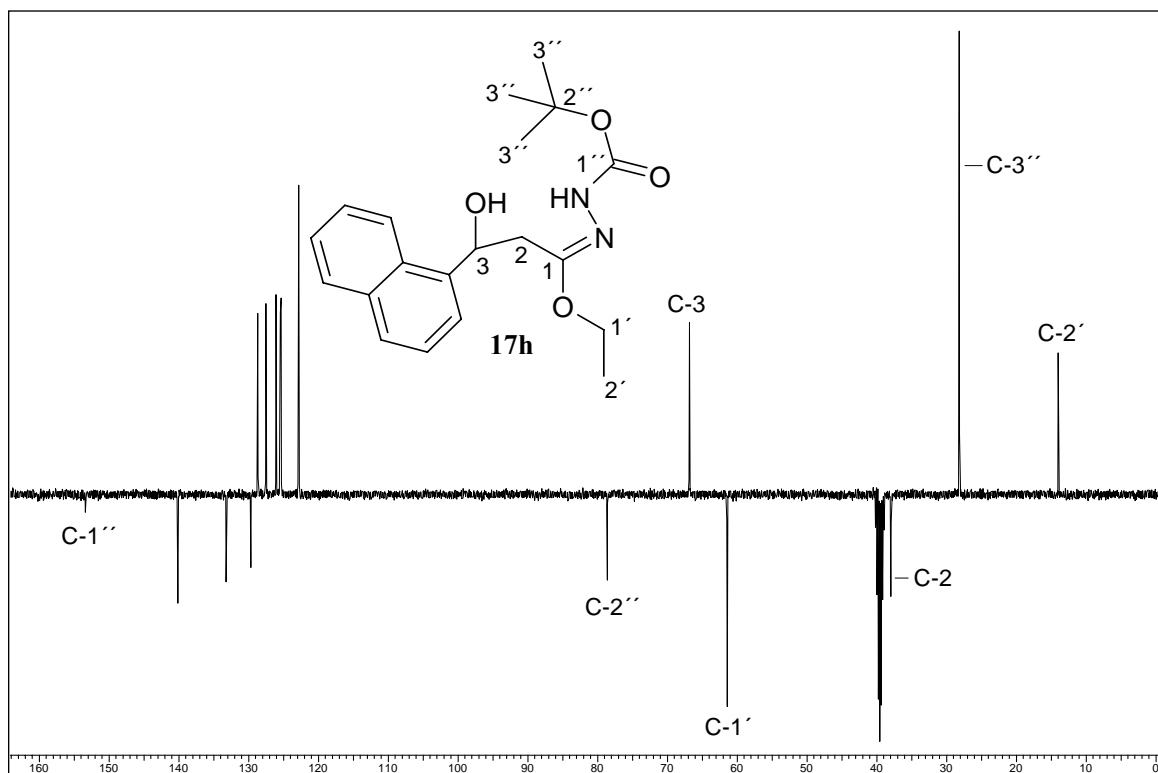
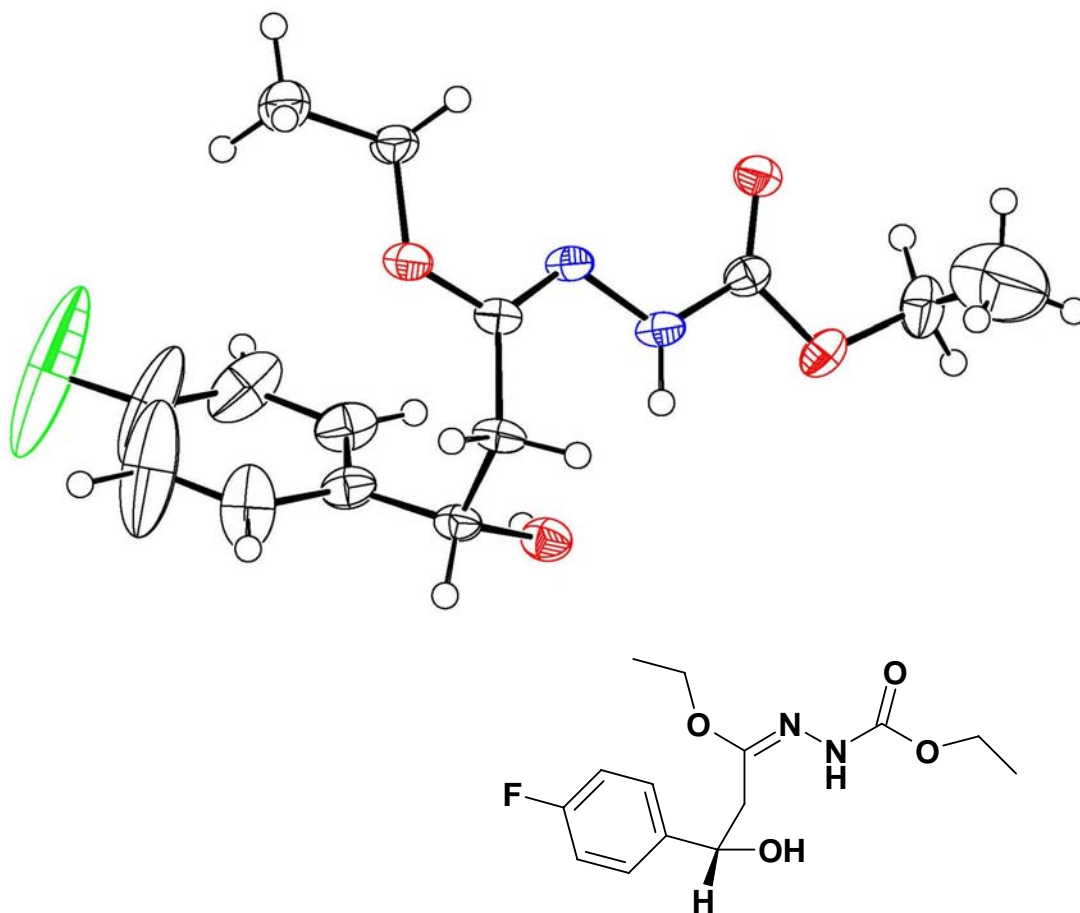


Abb. 5-5: Molekülstruktur von (E)-17j



## 6 Untersuchung zur biologischen Aktivität der hergestellten Substanzen

In Zusammenarbeit mit der Arbeitsgruppe *Walter*, Abteilung Biochemie am Bernhardt-Nocht-Institut für Tropenmedizin in Hamburg, wurden ausgewählte Vertreter dargestellter Endverbindungen hinsichtlich ihrer wachstumshemmenden Wirkung auf den Plasmodienstamm 3D7 (Chloroquin-sensitiv) untersucht.

### 6.1 Testungssystem

#### 6.1.1 Grundlage des Testungsverfahrens

Die in vitro-Testungen der antiplasmodialen Aktivität basieren auf der von *Desjardins*<sup>[152]</sup> entwickelten Methode. Man macht sich zum Nutzen, dass die Plasmodien Hypoxanthin zur Vermehrung benötigen. Hypoxanthin kann die Membranen der Plasmodien passieren<sup>[153]</sup> und wird nach vorangegangener Umwandlung zu Adenosin bzw. Guanosin in Ribonukleinsäuren und Desoxyribonukleinsäuren eingebaut. Die Menge des umgewandelten Hypoxanthins kann somit als Maßstab für die Anzahl der vorhandenen Parasiten herangezogen werden. Werden die Plasmodien durch den Zusatz der Testsubstanzen in ihrem Wachstum gehemmt oder abgetötet, sollte die Aufnahme von Hypoxanthin nur noch vermindert bzw. nicht mehr stattfinden. Bei dem Testsystem nach *Desjardins* wird den Plasmodien ausschließlich radioaktiv markiertes Hypoxanthin angeboten. Der Einbau in die Nukleinsäuren kann somit durch Messung der Radioaktivität quantifiziert werden. Die Plasmodien werden mit der jeweiligen Testsubstanz für eine bestimmte Zeit inkubiert und anschließend mit einer Hypoxanthin-Nährlösung versetzt. Nach dem Abfiltrieren dieser Lösung verbleiben die Plasmodien auf dem Filter zurück. Infolge der Messung der Radioaktivität kann anschließend eine Aussage über die Anzahl lebensfähiger Parasiten getroffen werden. Befinden sich die Plasmodien vor der Zugabe zur Hypoxanthin-Nährlösung in einer mit einer antimalariaaktiven Substanz versetzten Lösung, so werden je nach Aktivität jener Substanz eine

bestimmte Anzahl an Parasiten abgetötet, in Folge dessen eine Abnahme der Radioaktivität festzustellen ist. Durch Vergleich der verminderten Radioaktivität mit einer Kontrolle ohne einer antimalariaaktiven Verbindung lassen sich Rückschlüsse auf das Ausmaß der Aktivität ziehen.

### 6.1.2 Praktische Durchführung der Testung

Von jeder Testsubstanz wurde durch entsprechende Verdünnungsreihen in Ethanol / DMSO 50 % (V / V) eine 5 µmolare Lösung angefertigt. Unter aseptischen Bedingungen wurden die in Mikrotiterplatten-Vertiefungen befindlichen Lösungen jeweils mit 250 µl einer mit *Plasmodium falciparum* infizierten Erythrozyten-Suspension<sup>[154]</sup> (1.5 % Hämatokrit, 1.5 % Parasitämie) beschickt. Nach einer Inkubationszeit von 24 h bei 37 °C unter definierten atmosphärischen Bedingungen (90 % N<sub>2</sub>, 5 % O<sub>2</sub>, 5 % CO<sub>2</sub>) wurde in jede Vertiefung 10 µl einer 8-[<sup>3</sup>H]-Hypoxanthin-Lösung zugegeben und für weitere 24 Stunden unter den oben genannten Bedingungen inkubiert. Im Anschluss an diese zweite Inkubationszeit wurde der Inhalt der Vertiefungen durch ein Glasfaserfilterpapier abgesaugt und mehrmals mit demineralisiertem Wasser gespült. Nach 30-minütiger Trocknung bei 70 °C wurde das Filterpapier mit einer Scintillationsflüssigkeit luftfrei eingeschweißt und eine Minute lang mit einem Flüssig-Scintillations-Spektrometer vermessen. Das auf diese Weise resultierende Signal entspricht der Radioaktivität des Filtrerrückstandes und ist der Anzahl lebensfähiger Plasmodien gleichzusetzen. Um etwaige Einflussnahme des Lösungsmittels hinsichtlich der Aktivität auszuschließen, wurde ein entsprechender Testlauf desselbigen durchgeführt. Hierbei konnte gezeigt werden, dass das Lösungsmittel keinen Einfluss auf das Absterben bzw. Wachstum der Plasmodien aufwies. Jeder Testlauf erfolgte in einer Vierfachbestimmung, von denen anschließend der Mittelwert gebildet wurde. Die prozentualen Hemmwerte der einzelnen Substanzen in Abschnitt 6.2 zeigen den Mittelwert dreier Testläufe, das heißt 12 Messungen. Zur Bestimmung der IC<sub>50</sub>-Werte wurden für die jeweilige Substanz weitere Verdünnungsreihen vorgenommen und entsprechend der oben beschriebenen Parameter vermessen. Durch graphische Auswertung der prozentualen Wachstumshemmung gegen die Konzentration konnte der IC<sub>50</sub>-Wert direkt abgelesen werden.

## 6.2 Testungsergebnisse

Tabelle 6-1: *Getestete 4-(Alkylidenhydrazono)-1,3-oxazinan-2-one vom Typ 8*

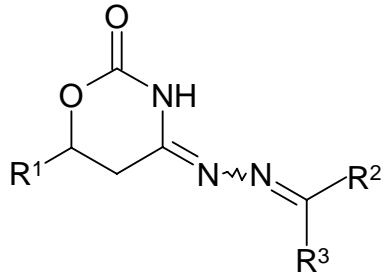
|  |                             |
|--|-----------------------------|
| Verbindung   | Prozentuale Hemmung bei 5µM |
| 8a   | 0                           |
| 8b   | 0                           |
| 8c   | 0                           |
| 8d   | 15,4                        |
| 8e   | 17                          |
| 8f   | 10,5                        |
| 8g   | 0                           |
| 8h   | 0                           |

Tabelle 6-2: *Getestete semizyklische Amidrazone vom Typ 9*

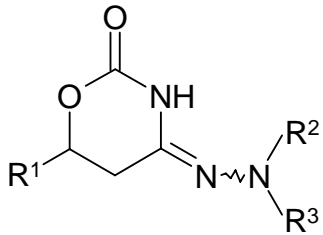
|  |                             |
|---|-----------------------------|
| Verbindung  | Prozentuale Hemmung bei 5µM |
| 8a  | 1,2                         |
| 8b  | 12,3                        |
| 8c  | 3,7                         |
| 8d  | 19,1                        |
| 8e  | 0                           |

Tabelle 6-3: *Getestete 4-Amino-5,6-dihydro-2H-1,3-oxazin-2-one vom Typ 10*

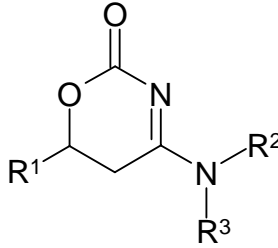
|  |                             |
|---|-----------------------------|
| Verbindung  | Prozentuale Hemmung bei 5µM |
| 10a   | 11,7                        |
| 10d   | 11,6                        |

Tabelle 6-4: *Getestete 4-Alkoxy/Aralkoxyimino-1,3-oxazinan-2-one vom Typ 11*

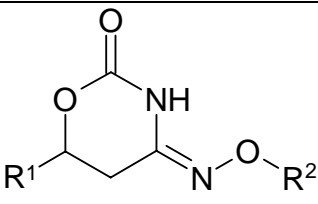
|  |                             |
|--|-----------------------------|
| Verbindung   | Prozentuale Hemmung bei 5µM |
| 11d  | 1,4                         |
| 11g  | 0                           |

Tabelle 6-5: *Getestete 1,3-Oxazinan-2,4-dione vom Typ 6*

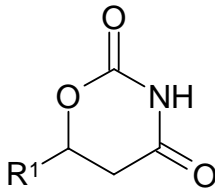
|  |                             |
|---|-----------------------------|
| Verbindung  | Prozentuale Hemmung bei 5µM |
| 6c  | 12,2                        |
| 6e  | 8                           |



Tabelle 6-6: *Getestete N'-Alkyliden(aralkyliden)-3-hydroxy-propan-hydrasonamide vom Typ 13*

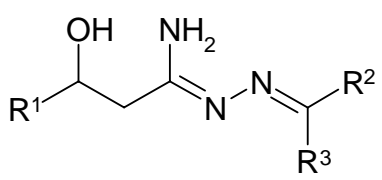
|  |                             |
|--|-----------------------------|
| Verbindung   | Prozentuale Hemmung bei 5µM |
| 13a  | 92,7                        |
| 13b  | 46                          |
| 13c  | 23,5                        |
| 13d  | 29,6                        |
| 13e  | 37,2                        |
| 13f  | 38,5                        |
| 13g  | 96,5                        |
| 13h  | 93,2                        |
| 13i  | 93,5                        |
| 13j  | 9,7                         |
| 13k  | 14,8                        |

Tabelle 6-7: *Getestete β-Hydroxy-amidrazone, amidine, -amidoxime vom Typ 14/15/16*

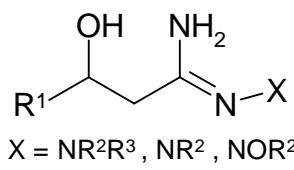
|  |                             |
|---|-----------------------------|
| Verbindung  | Prozentuale Hemmung bei 5µM |
| 14b   | 0                           |
| 15a   | 3,9                         |
| 16a   | 8,2                         |

Tabelle 6-8: *Getestete  $\beta$ -Hydroxy-hydrazone vom Typ 17*

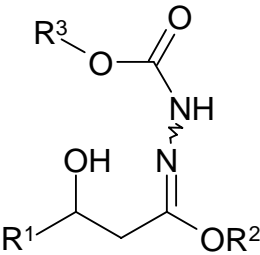
|  |                                   |
|---|-----------------------------------|
| Verbindung  | Prozentuale Hemmung bei 5 $\mu$ M |
| 17a   | 30                                |
| 17b   | 22,8                              |
| 17c   | 32                                |
| 17d   | 42,3                              |
| 17e   | 35,1                              |
| 17g   | 14,8                              |
| 17i   | 20,2                              |
| 17j   | 1,8                               |
| 17k   | 10,3                              |
| 17l   | 4,6                               |

Tabelle 6-9: *IC<sub>50</sub>-Werte ausgewählter Verbindungen*

| Verbindung | IC <sub>50</sub> -Wert [ $\mu$ M] |
|------------|-----------------------------------|
| 13a        | 3,0                               |
| 13g        | 0,2                               |
| 13h        | 0,56                              |
| 13i        | 0,51                              |

Tabelle 6-10: *Prozentuale Hemmung und IC<sub>50</sub>-Wert von Pyrimethamin im Rahmen dieser Untersuchungen*

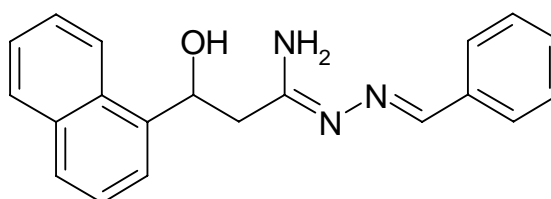
| Prozentuale Hemmung bei 5 $\mu$ M | IC <sub>50</sub> -Wert [ $\mu$ M] |
|-----------------------------------|-----------------------------------|
| 80,3                              | 0,07                              |

### 6.2.1 Diskussion der Testungsergebnisse

Die Testergebnisse der Ringmodifikationen sind in den Tabellen 6-1 bis 6-5 dargestellt. Ausgehend von der Leitstruktur **IA** führt die Ringerweiterung des Oxazolidinrings zu einer deutlichen Verschlechterung der in-vitro Ergebnisse. Verglichen mit der 95%igen Hemmwirkung von **IA** liegt die Hemmwirkung von Verbindung **8d** (gleiches Substitutionsmuster) bei einer Konzentration von 5  $\mu\text{M}$  bei nur 15,4 %. Durch die Variation der Position 4 des Oxazinrings durch andersartige Funktionalitäten (Typ **6**, **9-11**) konnte ebenfalls keine nennenswerte Hemmung des Plasmodienwachstums erreicht werden. Die kettenverlängerten Hydrazonate vom Typ **17** erwiesen sich im Vergleich zu den  $\alpha$ -Hydroxy-hydrazonaten<sup>[155]</sup> als deutlich schwächer aktiv. Die Verbindung **17l** zeigte im Vergleich zur Leitstruktur **IIA** einen fast vollständigen Wirkungsverlust. Einen interessanten Befund lieferten dagegen die ringoffenen Derivate. Die im zweiten Teil dieser Arbeit konzipierten offenkettigen Vertreter der (*Z*)-*N'*-Alkyliden(aralkyliden)-3-hydroxy-propanhydrazonamide **13** zeigten im Vergleich zu den rigidisierten Vertretern **8** eine deutliche Aktivitätssteigerung. Hierbei konnte folgende Struktur-Aktivitäts-Beziehung aufgestellt werden: Das Hydrazon-Strukturelement scheint essentiell für die Aktivität zu sein. Der Austausch gegen eine Amidrazon- (**14**), Amidin- (**15**) bzw. Amidoximfunktionalität (**16**) führt zu einer deutlichen Wirkungsminderung. Auch die freie (OH)-Gruppe bzw. (NH<sub>2</sub>)-Gruppe scheinen für die antiplasmodiale Aktivität wesentlich zu sein. Vergleicht man die aus den Testreihen am aktivsten hervorgegangene Verbindung **13g** mit dem entsprechenden rigidisierten Derivat **8e**, so ist ein Wirkungsverlust von 79,5 Prozentpunkten zu verzeichnen. Das Aralkyliden-Strukturelement führt im Vergleich zu dem Alkyliden-Strukturelement zu einer deutlichen Aktivitätssteigerung. Die entsprechenden Derivate **13 g-i** verursachten eine fast vollständige Wachstumshemmung. Eine Ausnahme bildet Verbindung **13a**, die anstelle eines Aralkyliden-Restes einen Cyclopentyliden-Rest trägt und ebenfalls das Wachstum fast vollständig inhibierte. Für jene aktivsten Verbindungen wurden IC<sub>50</sub>-Werte bestimmt, die in Tabelle 6-9 aufgeführt sind. Für die im Rahmen meiner Arbeit aktivste Verbindung **13g** (Abb. 6-1) wurde ein IC<sub>50</sub>-Wert von 0,2  $\mu\text{M}$  ermittelt, welcher im Vergleich zu den vorgestellten Leitstrukturen **IA** und **IIA** um das 37-fache bzw. 7,5-fache niedriger liegt. Im Vergleich zu **Pyrimethamin**,

welches im Rahmen der durchgeführten Testreihen ebenfalls getestet wurde, liegt der  $IC_{50}$ -Wert um das 2,85-fache höher. Es ist somit anzumerken, dass Verbindungen vom Typ **13** als neue Leitstrukturen für die Auffindung von Antimalaria-Wirkstoffen dienen können. Eine vertiefte Struktur-Aktivitätsuntersuchung an diesem Verbindungstyp erscheint deshalb in Zukunft erstrebenswert.

Abb. 6-1: *(1Z)*-3-Hydroxy-3-naphthalen-1-yl-*N'*-[(1*E*)-phenylmethyliden]propan-hydrazonamid



Aktivste Verbindung

$IC_{50}$ : 0,2  $\mu$ M

## 7 Experimentaltteil

### 7.1 Verzeichnis der Geräte und Analysemethoden

#### Schmelzpunkte

Schmelzpunkte nach Linström (unkorrigiert), Electrothermal 9100

#### IR-Spektren

ATI Genesis Series FT-IR,

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

#### <sup>1</sup>H-NMR-Spektren

Bruker AMX 400 (400 MHz),

Chemische Verschiebung mit  $\delta$ -Werten in ppm,

Innerer Standard: Tetramethylsilan (TMS),

Ermittlung der Protonenverhältnisse durch Integration,

Nachweis von NH-/OH-Protonen mittels C,H-COSY-Experimenten,

Abkürzungen der durch Spin-Kopplung auftretenden Signalmultiplizitäten:

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

Angabe der Kopplungskonstanten  $J$  in Hz, für Spin-Spin-Systeme höherer

Ordnung nur für vollständig aufgelöste Signalsätze

#### <sup>13</sup>C-NMR-Spektren

Bruker AMX 400 (100,6 MHz),

Chemische Verschiebung mit  $\delta$ -Werten in ppm,

Innerer Standard: Tetramethylsilan (TMS),

Es wurden breidbandentkoppelte und DEPT-Spektren aufgenommen.

#### Massenspektrum

Massenpektrometer: Finnigan MAT 311A,

Quelle: 250 °C, Elektronenbeschleunigung: 70 eV

### **Röntgenstrukturanalyse**

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 Schöninger“

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

### **Dünnschichtchromatographie (DC)**

DC-Mikrokarten Polygram SIL G/UV<sub>254</sub>, Firma Macherey-Nagel, Düren, Schichtdicke: 0,25 mm

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

### **Säulenchromatographie**

Kieselgel MP Silica 100-200, aktiv 60Å

### **Trockenmittel für organische Phasen**

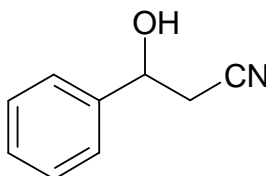
Wasserfreies Natriumsulfat

## 7.2 Synthesevorschriften und analytische Daten zu Kapitel 3

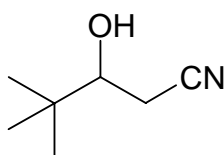
### 7.2.1 Darstellung der $\beta$ -Hydroxy-carbonitrile 2 (Abschnitt 3.2.1)

#### Allgemeine Arbeitsvorschrift AAV 1

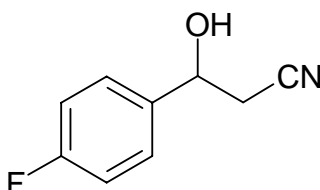
34,5 ml *n*-Butyllithium (1,6 M in *n*-Hexan) werden in einen 250 ml Zweihalskolben bei  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  (Trockeneiskühlung) und unter Stickstoffatmosphäre und Rühren durch ein Septum gespritzt. Die Lösung wird sofort mit 34,5 ml trockenem THF verdünnt. Danach werden 50 mmol (2,05 g) trockenes Acetonitril, gelöst in 50 ml trockenem THF, über einen Zeitraum von 7 Minuten der Lösung hinzugegeben, worauf sich nach kurzer Zeit eine Suspension bildet. Der Reaktionsansatz wird für 1 Stunde bei  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  gerührt. Es werden dann 50 mmol des entsprechenden Aldehyds, gelöst in 50 ml trockenem THF, über einen Zeitraum von 5 Minuten unter Rühren hinzugespritzt, worauf wieder eine klare Lösung entsteht. Das Kältebad wird entfernt und die Lösung für 10 Minuten bei Raumtemperatur weitergerührt. Der Reaktionsansatz wird auf Eis-Wasser-HCl gegossen und in einen Scheidetrichter überführt. Die organische Phase wird abgetrennt und die wässrige Phase 3 mal mit 50 ml Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der Kolbenrückstand wird durch Säulenchromatographie an Kieselgel gereinigt (Elutionsmittel: 70% *n*-Hexan, 20% Ethylacetat).

3-Hydroxy-3-phenyl-propionitril 2a

Ausbeute: 75% (5,52 g), farbloses Öl; IR (Film):  $\nu = 3446 \text{ cm}^{-1}$  (OH),  $2254 \text{ cm}^{-1}$  ( $\text{C}\equiv\text{N}$ );  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 2.64 (d,  $J = 6.31 \text{ Hz}$ , 2H), 3.35 (br. s., 1H), 4.91 (t,  $J = 6.15 \text{ Hz}$ , 1H), 7.25 - 7.39 (m, 5H);  $^{13}\text{C NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 27.83, 69.75, 117.61, 125.62, 128.66, 128.84, 141.15;  $\text{C}_9\text{H}_9\text{NO}$  [147,18]: Ber.: C, 73.45; H, 6.16; N, 9.52. Gef.: C, 73.40; H, 6.23; N, 9.41.

3-Hydroxy-4,4-dimethyl-pentanylnitril 2b

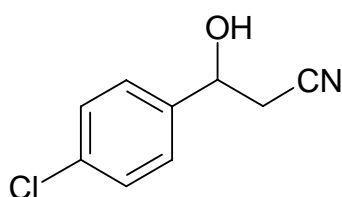
Ausbeute: 70% (4,45 g), farbloses Öl; IR (Film):  $\nu = 3465 \text{ cm}^{-1}$  (OH),  $2253 \text{ cm}^{-1}$  ( $\text{C}\equiv\text{N}$ );  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 0.93 (s, 9H), 2.43 (dd,  $J = 16.53, 9.66 \text{ Hz}$ , 1H), 2.56 (dd,  $J = 16.66, 3.18 \text{ Hz}$ , 1H), 3.02 (s, 1H), 3.65 (dd,  $J = 9.54, 3.18 \text{ Hz}$ , 1H);  $^{13}\text{C NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 20.41, 24.18, 33.89, 74.19, 118.28;  $\text{C}_7\text{H}_{13}\text{NO}$  [127,19]: Ber.: C, 66.11; H, 10.30; N, 11.11. Gef.: C, 65.90; H, 10.35; N, 11.17.

3-(4-Fluorphenyl)-3-hydroxy-propionitril 2c



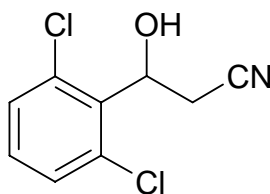
Ausbeute: 73% (6,03 g), hellgelbes Öl; IR (Film):  $\nu = 3430 \text{ cm}^{-1}$  (OH),  $2255 \text{ cm}^{-1}$  (C $\equiv$ N);  $^1\text{H NMR}$  (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  ppm: 2.74 (d,  $J = 6.61 \text{ Hz}$ , 2H), 2.83 (br. s., 1H), 5.02 (t,  $J = 6.10 \text{ Hz}$ , 1H), 7.04 - 7.11 (m, 2H), 7.34 - 7.40 (m, 2H);  $^{13}\text{C NMR}$  (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  ppm: 28.47, 69.77, 116.24 (d,  $^2J_{\text{C,F}} = 21.87 \text{ Hz}$ ), 117.62, 127.78 (d,  $^3J_{\text{C,F}} = 8.14 \text{ Hz}$ ), 137.25 (d,  $^4J_{\text{C,F}} = 3.05 \text{ Hz}$ ), 163.19 (d,  $^1J_{\text{C,F}} = 247.70 \text{ Hz}$ ); C<sub>9</sub>H<sub>8</sub>FNO [165,17]: Ber.: C, 65.45; H, 4.88; N, 8.48. Gef.: C, 65.32; H, 5.12; N, 8.42.

### 3-(4-Chlorophenyl)-3-hydroxy-propionitril 2d



Ausbeute: 72% (6,54 g), farbloses Pulver; Schmp.: 55,0 °C (Diethylether / *n*-Hexan); IR (KBr):  $\nu = 3423 \text{ cm}^{-1}$  (OH),  $2259 \text{ cm}^{-1}$  (C $\equiv$ N);  $^1\text{H NMR}$  (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  ppm: 2.73 (d,  $J = 6.10 \text{ Hz}$ , 2 H), 2.76 (br. s., 1H), 5.01 (t,  $J = 6.10 \text{ Hz}$ , 1H), 7.24 - 7.41 (m, 4H);  $^{13}\text{C NMR}$  (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  ppm: 28.39, 69.74, 117.50, 127.38, 129.49, 134.99, 139.86; C<sub>9</sub>H<sub>8</sub>ClNO [181,62]: Ber.: C, 59.52; H, 4.44; N, 7.71. Gef.: C, 59.48; H, 4.40; N, 7.62.

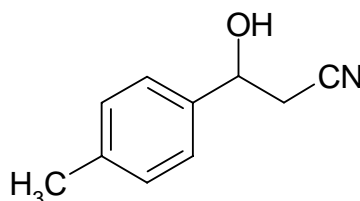
### 3-(2,6-Dichlorphenyl)-3-hydroxy-propionitril 2e



Ausbeute: 76% (8,21 g), farbloses Pulver; Schmp.: 83,3 °C (Diethylether / *n*-Hexan); IR (KBr):  $\nu = 3383 \text{ cm}^{-1}$  (OH),  $2257 \text{ cm}^{-1}$  (C $\equiv$ N);  $^1\text{H NMR}$  (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  ppm: 2.98 (dd,  $J = 16.78, 6.10 \text{ Hz}$ , 1H), 3.21 (dd,  $J = 16.66, 8.52 \text{ Hz}$ , 1H), 3.28 (d,  $J = 8.65 \text{ Hz}$ , 1H), 7.21 - 7.27 (m, 1H), 7.34 - 7.38 (m, 2H);

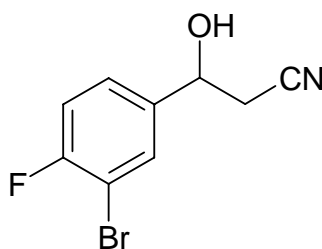
$^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 19.18, 62.88, 111.75, 124.91, 125.50, 129.26, 129.50;  $\text{C}_9\text{H}_7\text{Cl}_2\text{NO}$  [216,07]: Ber.: C, 50.03; H, 3.27; N, 6.48. Gef.: C, 50.16; H, 3.53; N, 6.36.

### 3-Hydroxy-3-*p*-tolyl-propionitril **2f**



Ausbeute: 78% (6,29 g), farbloses Pulver; Schmp.: 56,5 °C (Diethylether / *n*-Hexan); IR (KBr):  $\nu = 3433 \text{ cm}^{-1}$  (OH),  $2256 \text{ cm}^{-1}$  ( $\text{C}\equiv\text{N}$ );  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 2.35 (s, 3H), 2.49 (br. s., 1H), 2.73 (dd,  $J = 6.23, 2.16 \text{ Hz}$ , 2H), 4.99 (t,  $J = 6.23 \text{ Hz}$ , 1H), 7.17 - 7.23 (m, 2H), 7.25 - 7.30 (m, 2H);  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 21.56, 28.29, 70.39, 117.80, 125.87, 129.98, 138.50, 139.12;  $\text{C}_{10}\text{H}_{11}\text{NO}$  [161,21]: Ber.: C, 74.51; H, 6.88; N, 8.69. Gef.: C, 74.56; H, 6.95; N, 8.67.

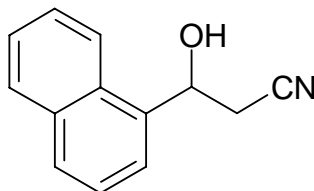
### 3-(3-Brom-4-fluorphenyl)-3-hydroxy-propionitril **2g**



Ausbeute: 70% (8,54 g), hellgelbes Öl; IR (Film):  $\nu = 3438 \text{ cm}^{-1}$  (OH),  $2257 \text{ cm}^{-1}$  ( $\text{C}\equiv\text{N}$ );  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 2.04 (s, 1H), 2.75 (d,  $J = 6.10 \text{ Hz}$ , 2H), 5.03 (t,  $J = 6.10 \text{ Hz}$ , 1H), 7.15 (t,  $J = 8.39 \text{ Hz}$ , 1H), 7.34 (ddd,  $J = 8.39, 4.58, 2.29 \text{ Hz}$ , 1H), 7.63 (dd,  $J = 6.36, 2.29 \text{ Hz}$ , 1H);  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 28.52, 69.20, 110.00 (d,  $^2J_{\text{C,F}} = 21.36 \text{ Hz}$ ), 117.25, 117.28 (d,  $^2J_{\text{C,F}} = 22.89$ ), 126.68 (d,  $^3J_{\text{C,F}} = 7.63 \text{ Hz}$ ), 131.26, 138.81 (d,  $^4J_{\text{C,F}} = 4.07 \text{ Hz}$ ),

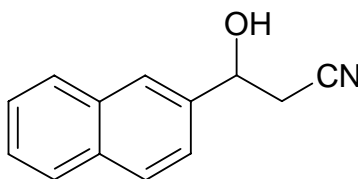
159.48 (d,  $^1J_{\text{C,F}} = 248.72$  Hz);  $\text{C}_9\text{H}_7\text{BrFNO}$  [244,06]: Ber.: C, 44.29; H, 2.89; N, 5.74. Gef.: C, 44.32; H, 2.87; N, 5.54.

### 3-Hydroxy-3-(naphthalen-1-yl)-propionitril 2h



Ausbeute: 75% (7,40 g), farbloses Pulver; Schmp.: 64,1 °C (Diethylether / *n*-Hexan); IR (KBr):  $\nu = 3400$   $\text{cm}^{-1}$  (OH), 2265  $\text{cm}^{-1}$  ( $\text{C}\equiv\text{N}$ );  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 2.50 (d,  $J = 3.56$  Hz, 1H), 2.90 (dd,  $J = 16.78, 7.63$  Hz, 1H), 3.01 (dd,  $J = 16.78, 4.32$  Hz, 1H), 5.84 (dt,  $J = 7.76, 4.01$  Hz, 1H), 7.50 - 7.61 (m, 3H), 7.75 (d,  $J = 7.12$  Hz, 1H), 7.86 (d,  $J = 8.39$  Hz, 1H), 7.92 (dd,  $J = 8.39, 1.27$  Hz, 1H), 7.99 (d,  $J = 8.39$  Hz, 1H);  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 27.55, 67.61, 117.86, 122.43, 123.60, 125.91, 126.44, 127.28, 129.77, 130.05, 134.26, 136.73;  $\text{C}_{13}\text{H}_{11}\text{NO}$  [197,24]: Ber.: C, 79.17; H, 5.62; N, 7.10. Gef.: C, 79.06; H, 5.75; N, 7.08.

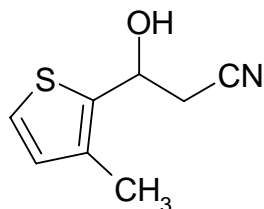
### 3-Hydroxy-3-(naphthalen-2-yl)-propionitril 2i



Ausbeute: 72% (7,10 g), farbloses Pulver; Schmp.: 75,0 °C (Diethylether / *n*-Hexan); IR (KBr):  $\nu = 3408$   $\text{cm}^{-1}$  (OH), 2263  $\text{cm}^{-1}$  ( $\text{C}\equiv\text{N}$ );  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 2.78 (br. s, 1H), 2.79 - 2.81 (m, 2H), 5.14 (t,  $J = 6.23$  Hz, 1H), 7.44 (dd,  $J = 8.52, 1.65$  Hz, 1H), 7.47 - 7.52 (m, 2H), 7.80 - 7.87 (m, 4H);  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 28.31, 70.67, 117.71, 123.38, 125.20,

126.98, 127.06, 128.19, 128.54, 129.38, 133.53, 133.81, 138.71; C<sub>13</sub>H<sub>11</sub>NO [197,24]: Ber.: C, 79.17; H, 5.62; N, 7.10. Gef.: C, 79.13; H, 5.71; N, 7.05.

### 3-Hydroxy-3-(3-methylthiophen-2-yl)propionitril **2j**



Ausbeute: 68% (5,68 g), gelbes Öl; IR (Film):  $\nu = 3432 \text{ cm}^{-1}$  (OH),  $2254 \text{ cm}^{-1}$  (C $\equiv$ N); <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  ppm: 2.23 (s, 3H), 2.70 - 2.85 (m, 2H), 3.10 (br. s., 1H), 5.30 (dd,  $J = 7.15, 5.90 \text{ Hz}$ , 1H), 6.80 (d,  $J = 5.27 \text{ Hz}$ , 1H), 7.19 (d,  $J = 5.02 \text{ Hz}$ , 1H); <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  ppm: 13.84, 27.69, 64.70, 117.10, 124.18, 130.36, 134.63, 137.91; C<sub>8</sub>H<sub>9</sub>NOS [167,23]: Ber.: C, 57.46; H, 5.42; N, 8.38. Gef.: C, 57.54; H, 5.61; N, 8.18.

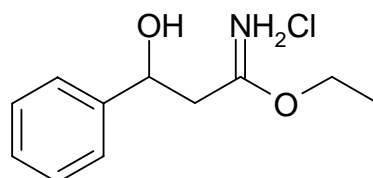
### 7.2.2 Darstellung der $\beta$ -Hydroxyimidoester-hydrochloride **3** (Abschnitt 3.2.2)

#### Allgemeine Arbeitsvorschrift AAV 2

In einem 250 ml Rundkolben werden zu einer Lösung von 15 mmol  $\beta$ -Hydroxy-carbonitril **2**, gelöst in 150 ml absolutem Dichlormethan, 22,5 mmol absol. Alkohol gegeben. Unter Ausschluss von Luftfeuchtigkeit wird anschließend bei 0 °C trockener Chlorwasserstoff bis zur Sättigung eingeleitet (ca. 5-10 min.). Der Kolben wird mit einem Plastikstopfen verschlossen und für eine Woche ins Eisfach gestellt. Anschließend wird das Lösungsmittel im Vakuum bis zu einem Restvolumen von ca. 30 ml eingengt und die Kristallisation durch vorsichtige Zugabe von Diethylether und Reiben mit einem Spatel eingeleitet. Die  $\beta$ -Hydroxyimidoester-

hydrochloride **3** werden nach dem Abfiltrieren mit Diethylether auf der Glasfritte gewaschen, um anhaftende Salzsäure zu entfernen.

Ethyl-3-hydroxy-3-phenyl-propanimidat-hydrochlorid **3a**



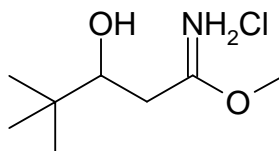
Aus 2,20 g (15 mmol) 3-Hydroxy-3-phenylpropionitril (**2a**) und 1,04 g (22.5 mmol) Ethanol nach **AAV 2**

Schmp.: 127.0 °C

Ausbeute: 74 % (2,55 g), farbloses Pulver

IR: 1637 cm<sup>-1</sup> (C=N)

Methyl-3-hydroxy-4,4-dimethylpentanimidat-hydrochlorid **3b**

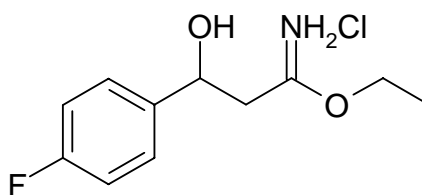


Aus 1,91 g (15 mmol) 3-Hydroxy-4,4-dimethylpentanylnitril (**2b**) und 1,04 g (22.5 mmol) Ethanol nach **AAV 2**

Schmp.: 121.0 °C

Ausbeute: 30 % (0,88 g), farbloses Pulver

IR: 1646 cm<sup>-1</sup> (C=N)

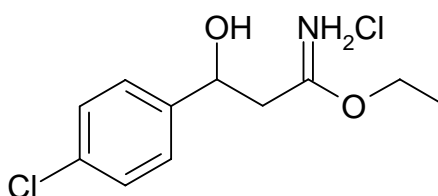
Ethyl-3-(4-fluorphenyl)-3-hydroxy-propanimidat-hydrochlorid **3c**

Aus 2,48 g (15 mmol) 3-(4-Fluorphenyl)-3-hydroxy-propionitril (**2c**) und 1,04 g (22.5 mmol) Ethanol nach **AAV 2**

Schmp.: 135.2 °C

Ausbeute: 69 % (2,56 g), farblose Kristalle

IR: 1637 cm<sup>-1</sup> (C=N)

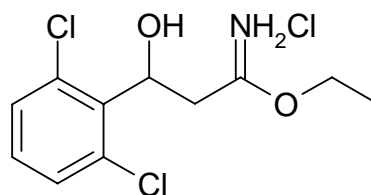
Ethyl-3-(4-chlorphenyl)-3-hydroxy-propanimidat-hydrochlorid **3d**

Aus 2,72 g (15 mmol) 3-(4-Chlorphenyl)-3-hydroxy-propionitril (**2d**) und 1,04 g (22.5 mmol) Ethanol nach **AAV 2**

Schmp.: 123.5 °C

Ausbeute: 96 % (3,80 g), farbloses Pulver

IR: 1638 cm<sup>-1</sup> (C=N)

Ethyl-3-(2,6-dichlorphenyl)-3-hydroxy-propanimidat-hydrochlorid **3e**

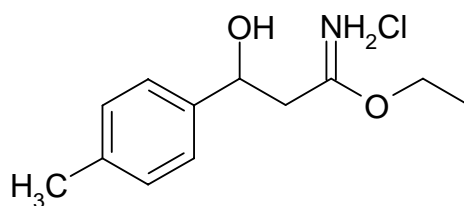
Aus 3,24 g (15 mmol) 3-(2,6-dichlorphenyl)-3-hydroxy-propionitril (**2e**) und 1,04 g (22.5 mmol) Ethanol nach **AAV 2**

Schmp.: 128.4 °C

Ausbeute: 77 % (3,45 g), farbloses Pulver

IR: 1654 cm<sup>-1</sup> (C=N)

Ethyl-3-hydroxy-3-(4-methylphenyl)-propanimidat-hydrochlorid **3f**



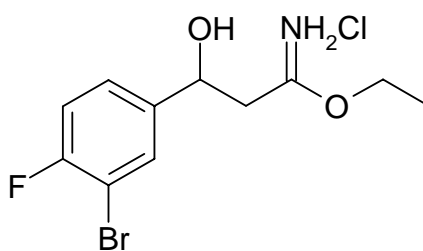
Aus 2,42 g (15 mmol) 3-Hydroxy-3-*p*-tolyl-propionitril (**2f**) und 1,04 g (22.5 mmol) Ethanol nach **AAV 2**

Schmp.: 119.8 °C

Ausbeute: 66 % (2,41 g), farbloses Pulver

IR: 1654 cm<sup>-1</sup> (C=N)

Ethyl-3-(3-brom-4-fluorphenyl)-3-hydroxy-propanimidat-hydrochlorid **3g**

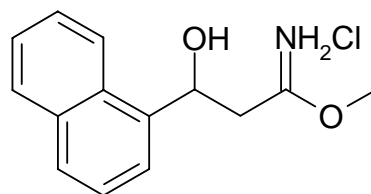


Aus 3,66 g (15 mmol) 3-(3-Brom-4-fluorphenyl)-3-hydroxypropionitril (**2g**) und 1,04 g (22.5 mmol) Ethanol nach **AAV 2**

Schmp.: 126.4 °C

Ausbeute: 75 % (3,67 g), farbloses Pulver

IR: 1637 cm<sup>-1</sup> (C=N)

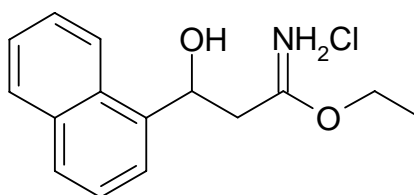
Methyl-3-hydroxy-3-naphtalen-1-yl-propanimidat-hydrochlorid **3h**

Aus 2,95 g (15 mmol) 3-Hydroxy-3-(naphtalen-1-yl)-propionitril (**2h**) und 0,72 g (22.5 mmol) Methanol nach **AAV 2**

Schmp.: 211.0 °C

Ausbeute: 80 % (3,19 g), farbloses Pulver

IR: 1656 cm<sup>-1</sup> (C=N)

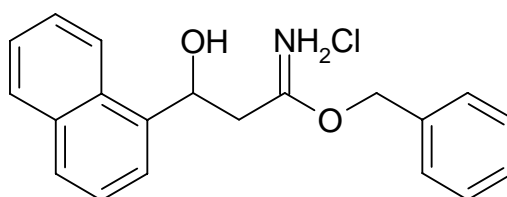
Ethyl-3-hydroxy-3-naphtalen-1-yl-propanimidat-hydrochlorid **3i**

Aus 2,95 g (15 mmol) 3-Hydroxy-3-(naphtalen-1-yl)-propionitril (**2h**) und 1,04 g (22.5 mmol) Ethanol nach **AAV 2**

Schmp.: 112.0 °C

Ausbeute: 93 % (3,90 g), farbloses Pulver

IR: 1654 cm<sup>-1</sup> (C=N)

Benzyl-3-hydroxy-3-naphtalen-1-yl-propanimidat-hydrochlorid **3j**



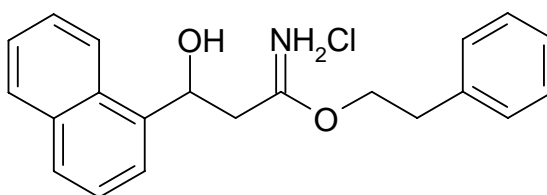
Aus 2,95 g (15 mmol) 3-Hydroxy-3-(naphthalen-1-yl)-propionitril (**2h**) und 2,43 g (22.5 mmol) Benzylalkohol nach **AAV 2**

Schmp.: 188.4 °C

Ausbeute: 63 % (3,23 g), farbloses Pulver

IR: 1639  $\text{cm}^{-1}$  (C=N)

2-Phenethyl-3-hydroxy-3-naphtalen-1-ylpropanimidat-hydrochlorid **3k**



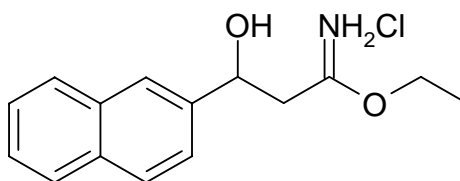
Aus 2,95 g (15 mmol) 3-Hydroxy-3-(naphthalen-1-yl)-propionitril (**2h**) und 2,75 g (22.5 mmol) Phenylethylalkohol nach **AAV 2**

Schmp.: 129.0 °C

Ausbeute: 86 % (4,59 g), farbloses Pulver

IR: 1654  $\text{cm}^{-1}$  (C=N)

Ethyl-3-hydroxy-2-naphtalen-1-ylpropanimidat-hydrochlorid **3l**

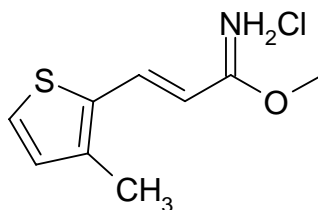


Aus 2,95 g (15 mmol) 3-Hydroxy-3-(naphthalen-2-yl)-propionitril (**2i**) und 1,04 g (22.5 mmol) Ethanol nach **AAV 2**

Schmp.: 132.3 °C

Ausbeute: 69 % (2,87 g), farbloses Pulver

IR: 1648  $\text{cm}^{-1}$  (C=N)

Methyl (2E)-3-(3-methylthiophen-2-yl)prop-2-enimidat-hydrochlorid **3M**

Aus 2,51 g (15 mmol) 3-Hydroxy-3-(3-methylthiophen-2-yl)propionitril **2j** und 0,72 g (22.5 mmol) Methanol nach **AAV 2**

Schmp.: 116.5 °C

Ausbeute: 66 % (2,15 g), hellgelbes Pulver

IR: 1631 cm<sup>-1</sup> (C=N)

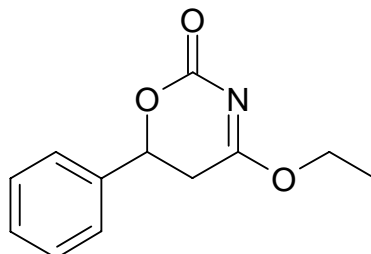
7.2.3 Darstellung der 4-Alkoxy/Aralkoxy-5,6-dihydro-2H-1,3-oxazin-2-one **5** (Abschnitt 3.3.1)

Allgemeine Arbeitsvorschrift **AAV 3**

2,5 mmol des entsprechenden  $\beta$ -Hydroxyimidoester-hydrochlorids **3** werden in 20 ml Diethylether suspendiert, mit 10ml einer gesättigten Kaliumcarbonatlösung und Eis versetzt und zügig extrahiert. Die Extraktion der wässrigen Phase wird zweimal wiederholt und die vereinigten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck (Wasserbad 40 °C) entfernt. Der ölige Rückstand wird in 15 ml absol. Dichlormethan gelöst. Unter Eis-Kochsalz-Kühlung und Rühren werden der Lösung jetzt 1,1 Äquivalente (451 mg) 1,1'-Carbonyl-di-(1,2,4-triazol) hinzu gegeben. Nach 5 Min. wird das Eisbad entfernt und der Reaktionsansatz für weitere 45 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Die Lösung wird in einen Scheidetrichter überführt und 3 mal mit 10 ml Wasser gewaschen. Die organische Phase wird über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter verminderten Druck entfernt (Wasserbad 40-45 °C). Der ölige Rückstand wird aus Diethylether / *n*-Hexan bei 3-5 °C zur Kristallisation gebracht. Nach dem

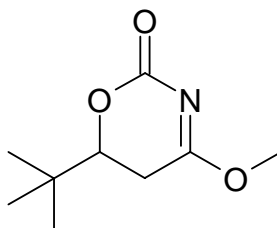
Umkristallisieren aus Ethylacetat / *n*-Hexan erhält man die Zielverbindungen in analysenreiner Form.

4-Ethoxy-6-phenyl-5,6-dihydro-2*H*-1,3-oxazin-2-on **5a**



Ausbeute: 65% (356 mg), farblose Kristalle; Schmp.: 86.5 °C (Ethylacetat / *n*-Hexan); IR (KBr):  $\nu = 1725 \text{ cm}^{-1}$  (C=O),  $1596 \text{ cm}^{-1}$  (C=N);  $^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 1.31 (t,  $J = 7.15 \text{ Hz}$ , 3H), 2.89 (dd,  $J = 16.81, 4.27 \text{ Hz}$ , 1H), 3.01 (dd,  $J = 16.69, 11.42 \text{ Hz}$ , 1H), 4.38 (q,  $J = 7.19 \text{ Hz}$ , 2H), 5.53 (dd,  $J = 11.54, 4.27 \text{ Hz}$ , 1H), 7.36 - 7.46 (m, 5H);  $^{13}\text{C}$  NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 13.73, 31.81, 64.05, 75.14, 126.45, 127.30, 128.58, 137.77, 155.64, 178.19;  $\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{NO}_3$  [219,24]: Ber.: C, 65.74; H, 5.98; N, 6.39. Gef.: C, 65.71; H, 6.11; N, 6.53.

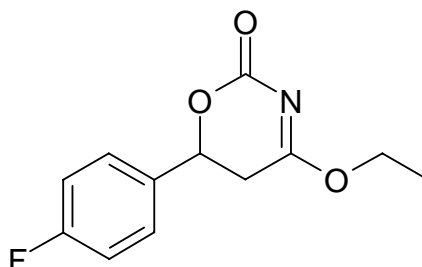
6-*tert*-Butyl-4-methoxy-5,6-dihydro-2*H*-1,3-oxazin-2-on **5b**



Ausbeute: 62% (282 mg), farbloses Pulver; Schmp.: 119.2 °C (Ethylacetat / *n*-Hexan); IR (KBr):  $\nu = 1725 \text{ cm}^{-1}$  (C=O),  $1608 \text{ cm}^{-1}$  (C=N);  $^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm: 0.91 (s, 9H), 2.49 - 2.65 (m, 2H), 3.87 (s, 3H), 4.09 (dd,  $J = 12.55, 4.27 \text{ Hz}$ , 1H);  $^{13}\text{C}$  NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm: 25.22, 26.60, 33.67,

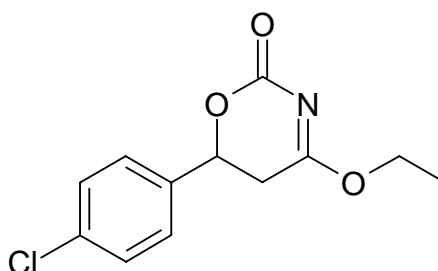
55.37, 81.39, 156.40, 179.83; C<sub>9</sub>H<sub>15</sub>NO<sub>3</sub> [182,22]: Ber.: C, 58.36; H, 8.16; N, 7.56. Gef.: C, 58.23; H, 8.07; N, 7.44.

4-Ethoxy-6-(4-fluorphenyl)-5,6-dihydro-2H-1,3-oxazin-2-on 5c



Ausbeute: 70% (415 mg), farblose Kristalle; Schmp.: 114.4 °C (Ethylacetat / *n*-Hexan); IR (KBr):  $\nu = 1721 \text{ cm}^{-1}$  (C=O),  $1591 \text{ cm}^{-1}$  (C=N); <sup>1</sup>H NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  ppm: 1.31 (t,  $J = 7.12$  Hz, 3H), 2.87 (dd,  $J = 16.66, 4.20$  Hz, 1H), 3.03 (dd,  $J = 16.66, 11.83$  Hz, 1H), 4.39 (q,  $J = 6.95$  Hz, 2H), 5.53 (dd,  $J = 11.95, 4.07$  Hz, 1H), 7.24 - 7.30 (m, 2H), 7.48 - 7.53 (m, 1H); <sup>13</sup>C NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  ppm: 13.73, 31.78, 64.08, 74.56, 115.44 (d,  $^2J_{\text{C,F}} = 21.08$  Hz), 128.83 (d,  $^3J_{\text{C,F}} = 8.25$  Hz), 134.02 (d,  $^4J_{\text{C,F}} = 2.75$  Hz), 162.14 (d,  $^1J_{\text{C,F}} = 245.61$  Hz), 178.20; C<sub>12</sub>H<sub>12</sub>FNO<sub>3</sub> [237,23]: Ber.: C, 60.76; H, 5.10; N, 5.90. Gef.: C, 60.82; H, 5.12; N, 5.81.

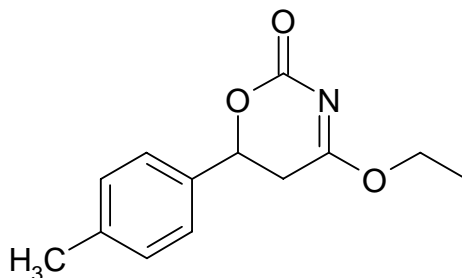
6-(4-Chlorphenyl)- 4-ethoxy-5,6-dihydro-2H-1,3-oxazin-2-on 5d



Ausbeute: 71% (450 mg), farblose Kristalle; Schmp.: 115.5 °C (Ethylacetat / *n*-Hexan); IR (KBr):  $\nu = 1721 \text{ cm}^{-1}$  (C=O),  $1592 \text{ cm}^{-1}$  (C=N); <sup>1</sup>H NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  ppm: 1.31 (t,  $J = 7.20$  Hz, 3H), 2.90 (dd,  $J = 16.67, 4.55$  Hz, 1H), 3.00 (dd,  $J = 16.67, 11.37$  Hz, 1H), 4.38 (q,  $J = 6.65$  Hz, 2H), 5.55 (dd,

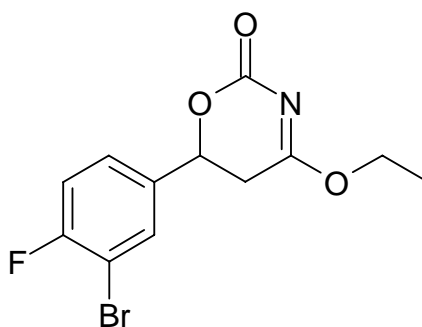
$J = 11.37, 4.29$  Hz, 1H), 7.43 - 7.57 (m, 4H);  $^{13}\text{C}$  NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm: 13.70, 31.68, 64.07, 74.39, 128.33, 128.58, 133.26, 136.79, 155.39, 178.05;  $\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{ClNO}_3$  [253,69]: Ber.: C, 56.82; H, 4.77; N, 5.52. Gef.: C, 56.56; H, 4.83; N, 5.58.

4-Ethoxy-6-(4-methylphenyl)-5,6-dihydro-2H-1,3-oxazin-2-on 5e



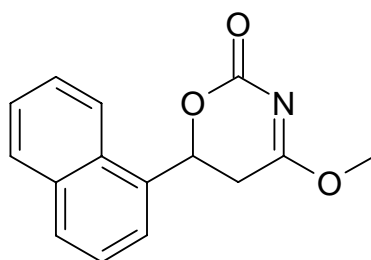
Ausbeute: 55% (257 mg), farblose Kristalle; Schmp.: 93.5 °C (Ethylacetat / *n*-Hexan); IR (KBr):  $\nu = 1718$   $\text{cm}^{-1}$  (C=O), 1596  $\text{cm}^{-1}$  (C=N);  $^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm: 1.31 (t,  $J = 7.12$  Hz, 3H), 2.31 (s, 3H), 2.84 (dd,  $J = 16.78, 4.32$  Hz, 1H), 2.99 (dd,  $J = 16.78, 11.44$  Hz, 1H), 4.37 (q,  $J = 7.29$  Hz, 2H), 5.47 (dd,  $J = 11.44, 4.07$  Hz, 1H), 7.23 (d,  $J = 7.88$  Hz, 2H), 7.32 (d,  $J = 8.14$  Hz, 2H);  $^{13}\text{C}$  NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm: 14.13, 21.10, 32.20, 64.40, 75.46, 126.82, 129.48, 135.18, 138.47, 156.10, 178.61;  $\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{NO}_3$  [233,27]: Ber.: C, 66.94; H, 6.48; N, 6.00. Gef.: C, 66.95; H, 6.53; N, 5.95.

6-(3-Brom-4-fluorphenyl)-4-ethoxy-5,6-dihydro-2H-1,3-oxazin-2-on 5f

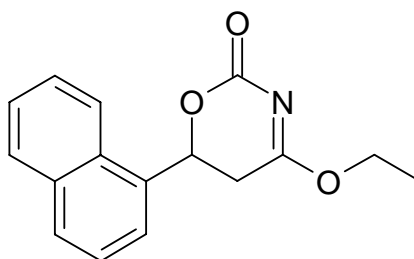


Ausbeute: 64% (506 mg), farblose Kristalle; Schmp.: 130.5 °C (Ethylacetat / *n*-Hexan); IR (KBr):  $\nu = 1720 \text{ cm}^{-1}$  (C=O),  $1591 \text{ cm}^{-1}$  (C=N);  $^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm: 1.32 (t,  $J = 7.12 \text{ Hz}$ , 3H), 2.91 (dd,  $J = 16.78, 4.07 \text{ Hz}$ , 1H), 3.05 (dd,  $J = 16.78, 11.95 \text{ Hz}$ , 1H), 4.39 (q,  $J = 7.12 \text{ Hz}$ , 2H), 5.54 (dd,  $J = 11.83, 3.94 \text{ Hz}$ , 1H), 7.45 (t,  $J = 8.65 \text{ Hz}$ , 1H), 7.50 - 7.55 (m, 1H), 7.83 (dd,  $J = 6.74, 2.16 \text{ Hz}$ , 1H);  $^{13}\text{C}$  NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm: 13.72, 31.61, 64.14, 73.87, 108.11 (d,  $^2J_{\text{C,F}} = 20.81 \text{ Hz}$ ), 116.90 (d,  $^2J_{\text{C,F}} = 22.35 \text{ Hz}$ ), 128.14 (d,  $^3J_{\text{C,F}} = 8.48 \text{ Hz}$ ), 131.76, 135.96 (d,  $^4J_{\text{C,F}} = 3.08 \text{ Hz}$ ), 155.27, 158.23 (d,  $^1J_{\text{C,F}} = 245.84 \text{ Hz}$ ), 178.07;  $\text{C}_{12}\text{H}_{11}\text{BrFNO}_3$  [316,13]: Ber.: C, 45.59; H, 3.51; N, 4.43. Gef.: C, 45.55; H, 3.74; N, 4.21.

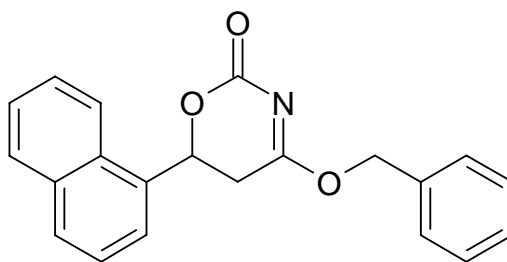
#### 4-Methoxy-6-naphtalen-1-yl-5,6-dihydro-2H-1,3-oxazin-2-on 5g



Ausbeute: 70% (447 mg), farbloses Pulver; Schmp.: 124.0 °C (Ethylacetat / *n*-Hexan); IR (KBr):  $\nu = 1727 \text{ cm}^{-1}$  (C=O),  $1610 \text{ cm}^{-1}$  (C=N);  $^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm: 3.01 (dd,  $J = 16.69, 4.14 \text{ Hz}$ , 1H), 3.19 (dd,  $J = 16.56, 11.80 \text{ Hz}$ , 1H), 3.96 (s, 3H), 6.37 (dd,  $J = 11.80, 4.02 \text{ Hz}$ , 1H), 7.55 - 7.63 (m, 4H), 7.96 - 8.01 (m, 2H), 8.16 - 8.21 (m, 1H);  $^{13}\text{C}$  NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm: 31.14, 55.09, 72.32, 123.26, 123.98, 125.32, 126.01, 126.65, 128.68, 129.21, 130.03, 133.04, 133.29, 155.71, 178.98;  $\text{C}_{15}\text{H}_{13}\text{NO}_3$  [255,28]: Ber.: C, 70.58; H, 5.13; N, 5.49. Gef.: C, 70.36; H, 5.17; N, 5.36.

4-Ethoxy-6-naphtalen-1-yl-5,6-dihydro-2H-1,3-oxazin-2-on 5h

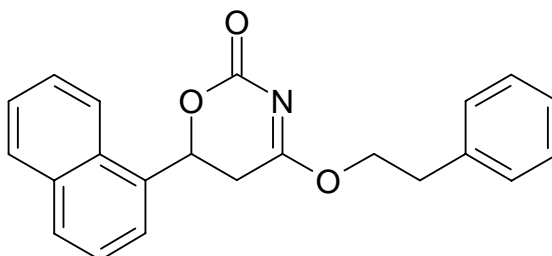
Ausbeute: 67% (451 mg), farbloses Pulver; Schmp.: 83.0 °C (Ethylacetat / *n*-Hexan); IR (KBr):  $\nu = 1720 \text{ cm}^{-1}$  (C=O),  $1596 \text{ cm}^{-1}$  (C=N);  $^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm: 1.34 (t,  $J = 7.12$  Hz, 3H), 2.98 (dd,  $J = 16.78, 4.07$  Hz, 1H), 3.18 (dd,  $J = 16.53, 11.70$  Hz, 1H), 4.43 (q,  $J = 7.12$  Hz, 2H), 6.37 (dd,  $J = 11.57, 3.94$  Hz, 1H), 7.55 - 7.66 (m, 4H), 7.96 - 8.02 (m, 2H), 8.17 - 8.21 (m, 1H);  $^{13}\text{C}$  NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm: 13.79, 31.28, 64.12, 72.24, 123.34, 124.01, 125.36, 126.05, 126.67, 128.71, 129.23, 130.06, 133.10, 133.29, 155.87, 178.46;  $\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{NO}_3$  [269,30]: Ber.: C, 71.36; H, 5.61; N, 5.20. Gef.: C, 71.20; H, 5.73; N, 5.36.

4-(Benzyloxy)-6-naphtalen-1-yl-5,6-dihydro-2H-1,3-oxazin-2-on 5i

Ausbeute: 60% (497 mg), farbloses Pulver; Schmp.: 138.0 °C (Ethylacetat / *n*-Hexan); IR (KBr):  $\nu = 1718 \text{ cm}^{-1}$  (C=O),  $1591 \text{ cm}^{-1}$  (C=N);  $^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm: 3.07 (dd,  $J = 16.67, 4.04$  Hz, 1H), 3.26 (dd,  $J = 16.67, 11.62$  Hz, 1H), 5.40 - 5.52 (m, 2H), 6.41 (dd,  $J = 11.49, 3.92$  Hz, 1H), 7.38 - 7.46 (m, 3H), 7.47 - 7.52 (m, 2H), 7.55 - 7.62 (m, 3H), 7.63 - 7.67 (m, 1H), 7.96 - 8.02 (m, 2H), 8.20 (d,  $J = 7.58$  Hz, 1H);  $^{13}\text{C}$  NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm: 40.70, 65.73, 68.41, 123.16, 124.30, 125.69, 126.15, 126.77, 127.68, 128.30,

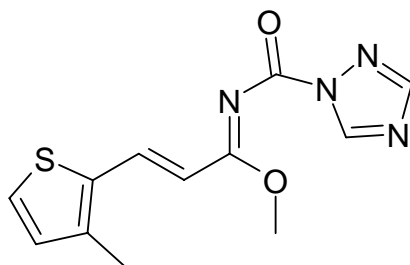
128.58, 129.41, 130.73, 133.27, 136.14, 137.51, 155.63, 169.60; C<sub>21</sub>H<sub>17</sub>NO<sub>3</sub> [331,37]: Ber.: C, 76.21; H, 5.17; N, 4.23. Gef.: C, 75.93; H, 5.27; N, 3.97.

4-Naphtalen-1-yl-4-(2-phenylethoxy)-5,6-dihydro-2H-1,3-oxazin-2-on 5j



Ausbeute: 71% (613 mg), farbloses kristallines Pulver; Schmp.: 123.3 °C (Ethylacetat / *n*-Hexan); IR (KBr):  $\nu = 1718 \text{ cm}^{-1}$  (C=O),  $1590 \text{ cm}^{-1}$  (C=N); <sup>1</sup>H NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  ppm: 2.99 (dd,  $J = 16.81, 4.27 \text{ Hz}$ , 1H), 3.06 (t,  $J = 6.78 \text{ Hz}$ , 2H), 3.18 (dd,  $J = 16.81, 11.29 \text{ Hz}$ , 1H), 4.53 - 4.67 (m, 2H), 6.36 (dd,  $J = 11.29, 4.27 \text{ Hz}$ , 1H), 7.21 - 7.32 (m, 5H), 7.53 - 7.62 (m, 4H), 7.96 - 8.02 (m, 2H), 8.17 (d,  $J = 7.53 \text{ Hz}$ , 1H); <sup>13</sup>C NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  ppm: 31.10, 33.87, 68.30, 72.24, 123.29, 123.98, 125.29, 126.01, 126.45, 126.65, 128.38, 128.86, 129.24, 130.06, 132.93, 133.29, 137.59, 155.67, 178.40; C<sub>22</sub>H<sub>19</sub>NO<sub>3</sub> [345,40]: Ber.: C, 76.50; H, 5.54; N, 4.06. Gef.: C, 76.63; H, 5.74; N, 4.09.

Methyl (1Z,2E)-3-(3-methylthiophen-2-yl)-N-(1H-1,2,4-triazol-1-ylcarbonyl)-prop-2-enimidat 5M



Ausbeute: 74% (511 mg), gelb-kristallines Pulver; Schmp.: 194.5 °C (Ethylacetat / *n*-Hexan); IR (KBr):  $\nu = 1718 \text{ cm}^{-1}$  (C=O),  $1606 \text{ cm}^{-1}$  (C=N); <sup>1</sup>H NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  ppm: 2.34 (s, 3H), 4.04 (s, 3H), 6.63 (d,  $J = 15.26$



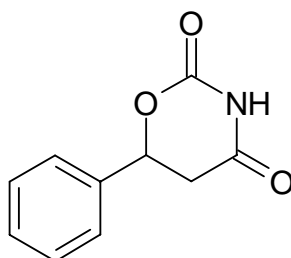
Hz, 1H), 7.04 (d,  $J = 4.83$  Hz, 1H), 7.71 (d,  $J = 5.09$  Hz, 1H), 7.86 (d,  $J = 15.51$  Hz, 1H), 8.26 (s, 1H), 9.33 (s, 1H);  $^{13}\text{C}$  NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm: 13.86, 55.67, 112.13, 129.82, 131.80, 132.79, 135.10, 143.23, 152.64, 153.30, 167.73;  $\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{N}_4\text{O}_2\text{S}$  [276,32]: Ber.: C, 52.16; H, 4.38; N, 20.28. Gef.: C, 52.09; H, 4.57; N, 20.02.

#### 7.2.4 Darstellung der 1,3-Oxazinan-2,4-dione 6 (Abschnitt 3.4.2)

##### Allgemeine Arbeitsvorschrift AAV 4

1,5 mmol des entsprechenden 4-Alkoxy-5,6-dihydro-2*H*-1,3-oxazin-2-ons **5** werden in 5 ml Tetrahydrofuran gelöst. Zu dieser Lösung wird unter Eiskühlung und kräftigem Rühren 2 ml einer 20 %igen (V/V) Salzsäurelösung hinzu gegeben. Nach der Zugabe wird das Eisbad abgenommen und die Mischung für weitere 30 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Der Reaktionsansatz wird in einen 50ml Scheidetrichter überführt. Es wird zweimal mit 15 ml Ethylacetat extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Durch Zugabe von Diethylether / *n*-Hexan werden die Zielverbindungen zur Kristallisation gebracht und anschließend aus Ethylacetat umkristallisiert.

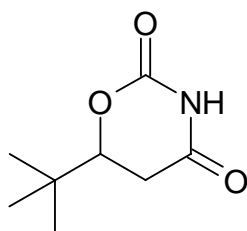
##### 6-Phenyl-1,3-oxazinan-2,4-dion 6a



Ausbeute: 96% (275 mg), farbloses Pulver; Schmp.: 155.4 °C (Ethylacetat / *n*-Hexan); IR (KBr):  $\nu = 3201$   $\text{cm}^{-1}$  (NH), 1749  $\text{cm}^{-1}$ , 1708  $\text{cm}^{-1}$  (C=O);  $^1\text{H}$

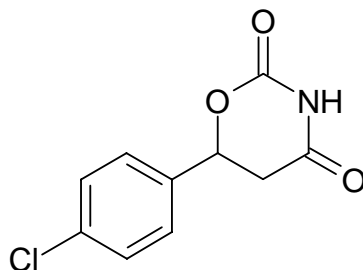
NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm: 2.82 (dd,  $J = 16.81, 3.26$  Hz, 1H), 3.11 (dd,  $J = 16.81, 11.80$  Hz, 1H), 5.71 (dd,  $J = 11.67, 3.39$  Hz, 1H), 7.37 - 7.50 (m, 5H), 11.10 (br. s., 1H);  $^{13}\text{C}$  NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm: 36.51, 75.57, 126.38, 128.62, 128.78, 137.34, 150.92, 169.37;  $\text{C}_{10}\text{H}_9\text{NO}_3$  [191,19]: Ber.: C, 62.82; H, 4.74; N, 7.33. Gef.: C, 62.26; H, 4.82; N, 7.38. HRFAB-MS:  $[\text{M}+\text{H}]^+$  ber. 192.0661,  $[\text{M}+\text{H}]^+$  gef. 192.0663.

6-tert-Butyl-1,3-oxazinan-2,4-dion **6b**



Ausbeute: 87% (223 mg), farbloses Pulver; Schmp.: 197.3 °C (Ethylacetat / *n*-Hexan); IR (KBr):  $\nu = 3218$   $\text{cm}^{-1}$  (NH), 1733  $\text{cm}^{-1}$ , 1698  $\text{cm}^{-1}$  (C=O);  $^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm: 0.92 (s, 9H), 2.44 - 2.71 (m, 2H), 4.28 (dd,  $J = 12.92, 2.64$  Hz, 1H), 10.90 (br. s., 1H);  $^{13}\text{C}$  NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm: 24.80, 31.15, 33.18, 81.40, 151.28, 170.13;  $\text{C}_8\text{H}_{13}\text{NO}_3$  [171,20]: Ber.: C, 56.13; H, 7.65; N, 8.18. Gef.: C, 55.98; H, 7.73; N, 7.95.

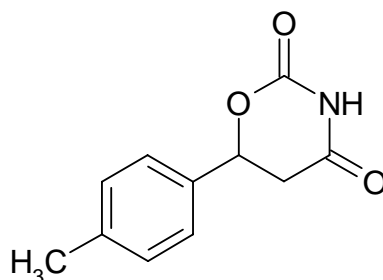
6-(4-Chlorphenyl)-1,3-oxazinan-2,4-dion **6c**



Ausbeute: 86% (291 mg), farblose Kristalle; Schmp.: 157.5 °C (Ethylacetat / *n*-Hexan); IR (KBr):  $\nu = 3203$   $\text{cm}^{-1}$  (NH), 1753  $\text{cm}^{-1}$ , 1717  $\text{cm}^{-1}$  (C=O);  $^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm: 2.82 (dd,  $J = 16.81, 3.51$  Hz, 1H), 3.09 (dd,  $J =$

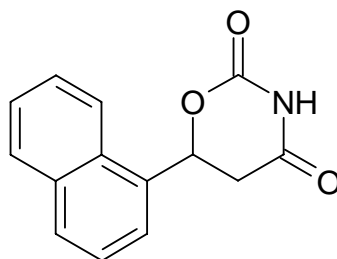
16.81, 11.80 Hz, 1H), 5.73 (dd,  $J = 11.92, 3.39$  Hz, 1H), 7.46 - 7.56 (m, 4H), 11.13 (s, 1H);  $^{13}\text{C}$  NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm: 36.32, 74.79, 128.28, 128.59, 133.35, 136.31, 150.68, 169.13;  $\text{C}_{10}\text{H}_8\text{ClNO}_3$  [225,63]: Ber.: C, 53.23; H, 3.57; N, 6.21. Gef.: C, 53.09; H, 6.08; N, 3.82.

### 6-(4-Methylphenyl)-1,3-oxazinan-2,4-dion 6d



Ausbeute: 78% (240 mg), farblose Kristalle; Schmp.: 176.8 °C (Ethylacetat / *n*-Hexan); IR (KBr):  $\nu = 3227$   $\text{cm}^{-1}$  (NH), 1759  $\text{cm}^{-1}$ , 1706  $\text{cm}^{-1}$  (C=O);  $^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm: 2.32 (s, 3H), 2.77 (dd,  $J = 16.81, 3.26$  Hz, 1H), 3.09 (dd,  $J = 16.81, 11.54$  Hz, 1H), 5.66 (dd,  $J = 11.67, 3.39$  Hz, 1H), 7.24 (d,  $J = 8.03$  Hz, 2H), 7.34 (d,  $J = 8.28$  Hz, 2H), 11.07 (s, 1H);  $^{13}\text{C}$  NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm: 20.70, 36.46, 75.50, 126.38, 129.13, 134.34, 138.23, 150.96, 169.44;  $\text{C}_{11}\text{H}_{11}\text{NO}_3$  [205,22]: Ber.: C, 64.38; H, 5.40; N, 6.83. Gef.: C, 64.03; H, 5.52; N, 6.77.

### 6-Naphthalen-1-yl-1,3-oxazinan-2,4-dion 6e



Ausbeute: 90% (326 mg), farblose Kristalle; Schmp.: 190.5 °C (Ethylacetat / *n*-Hexan); IR (KBr):  $\nu = 3102$   $\text{cm}^{-1}$  (NH), 1753  $\text{cm}^{-1}$ , 1717  $\text{cm}^{-1}$  (C=O);  $^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm: 2.91 (dd,  $J = 16.81, 3.26$  Hz, 1H), 3.30 (dd,  $J =$

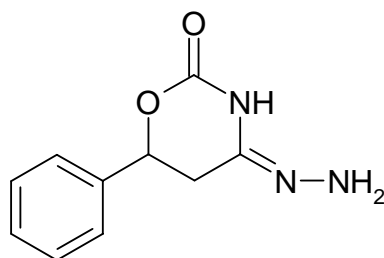
16.81, 12.05 Hz, 1H), 6.55 (dd,  $J = 11.92, 3.14$  Hz, 1H), 7.55 - 7.71 (m, 4H), 7.94 - 8.07 (m, 2H), 8.24 (d,  $J = 8.03$  Hz, 1H), 11.19 (s, 1H);  $^{13}\text{C}$  NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm: 35.90, 72.60, 123.37, 124.04, 125.30, 126.05, 126.69, 128.68, 129.39, 130.06, 132.64, 133.29, 151.11, 169.57;  $\text{C}_{14}\text{H}_{11}\text{NO}_3$  [241,25]: Ber.: C, 69.70; H, 4.60; N, 5.81. Gef.: C, 69.43; H, 4.74; N, 5.70.

### 7.2.5 Darstellung der 4-Hydrazono-1,3-oxazinan-2-one **7** (Abschnitt 3.5.1)

#### Allgemeine Arbeitsvorschrift AAV 5

4 mmol Hydrazinhydrat werden in 5 ml absolutem Dichlormethan gelöst und auf 0 °C abgekühlt. Dazu wird eine Lösung von 2 mmol des entsprechenden 4-Ethoxy-5,6-dihydro-2*H*-1,3-oxazin-2-ons **5** in 5 ml absol. Dichlormethan unter intensivem Rühren innerhalb von 10 Minuten langsam zugetropft. Nach Beendigung des Zutropfens wird der Reaktionsansatz für 1 Stunde unter Eiskühlung und für weitere 4 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Die Umsetzung des Edukts zugunsten eines wesentlich polarereren Produktes ist an der Bildung einer farblosen Suspension erkennbar. Das Produkt wird abfiltriert und mit trockenem Diethylether auf der Glasfritte gewaschen. Die erhaltenen 4-Hydrazono-1,3-oxazinan-2-one **7** stellen leicht zersetzliche Verbindungen dar, die direkt weiter umgesetzt werden.

#### 4-Hydrazono-6-phenyl-1,3-oxazinan-2-on **7a**



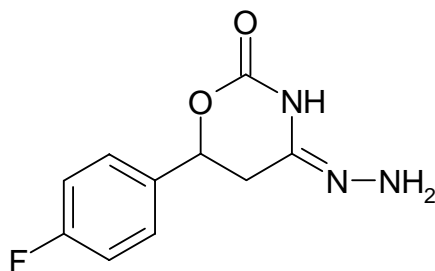
Aus 438 mg (2 mmol) 4-Ethoxy-6-phenyl-5,6-dihydro-2*H*-1,3-oxazin-2-on (**5a**) und 200 mg (4 mmol) Hydrazinhydrat nach **AAV 5**

Schmp.: 134.5 °C

Ausbeute: 95 % (390 mg), farbloses Pulver

IR: 3338 cm<sup>-1</sup>, 3264 cm<sup>-1</sup> (NH); 1714 cm<sup>-1</sup> (C=O); 1685 cm<sup>-1</sup> (C=N)

6-(4-Fluorphenyl)-4-hydrazono-6-phenyl-1,3-oxazinan-2-on **7b**



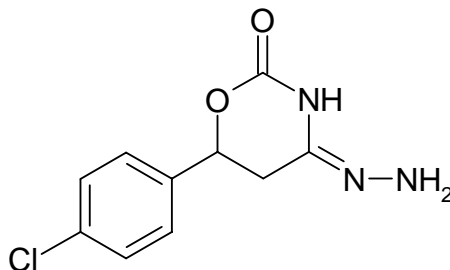
Aus 474 mg (2 mmol) 4-Ethoxy-6-(4-fluorphenyl)-5,6-dihydro-2*H*-1,3-oxazin-2-on (**5c**) und 200 mg (4 mmol) Hydrazinhydrat nach **AAV 5**

Schmp.: 146.0 °C

Ausbeute: 91 % (406 mg), farbloses Pulver

IR: 3353 cm<sup>-1</sup>, 3291 cm<sup>-1</sup>, 3196 cm<sup>-1</sup> (NH); 1723 cm<sup>-1</sup> (C=O); 1684 cm<sup>-1</sup> (C=N)

6-(4-Chlorphenyl)-4-hydrazono-6-phenyl-1,3-oxazinan-2-on **7c**

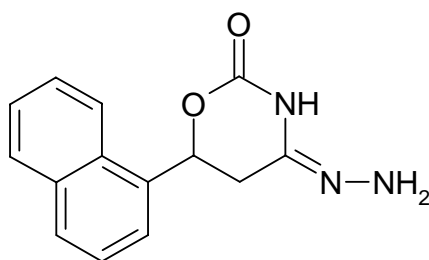


Aus 507 mg (2 mmol) 6-(4-Chlorphenyl)-4-ethoxy-5,6-dihydro-2*H*-1,3-oxazin-2-on (**5d**) und 200 mg (4 mmol) Hydrazinhydrat nach **AAV 5**

Schmp.: 220.0 °C (Zersetzung)

Ausbeute: 98 % (470 mg), farbloses Pulver  
IR: 3379  $\text{cm}^{-1}$ , 3217  $\text{cm}^{-1}$  (NH); 1708  $\text{cm}^{-1}$  (C=O); 1674  $\text{cm}^{-1}$  (C=N)

#### 4-Hydrazono-6-naphthalen-1-yl-1,3-oxazinan-2-on 7d



Aus 539 mg (2 mmol) 4-Ethoxy-6-naphthalen-1-yl-5,6-dihydro-2*H*-1,3-oxazin-2-on (**5h**) und 200 mg (4 mmol) Hydrazinhydrat nach **AAV 5**

Schmp.: 149.3 °C

Ausbeute: 99 % (505 mg), farbloses Pulver

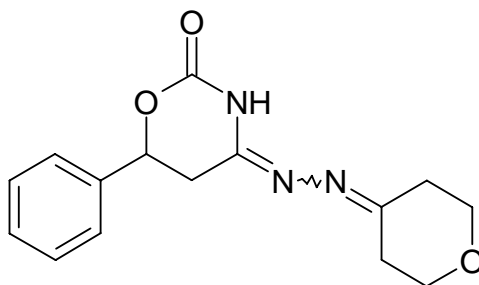
IR: 3293  $\text{cm}^{-1}$ , 3194  $\text{cm}^{-1}$  (NH); 1717  $\text{cm}^{-1}$  (C=O); 1687  $\text{cm}^{-1}$  (C=N)

#### 7.2.6 Darstellung der (4*E/Z*)-(Alkylidenhydrazono)-1,3-oxazinan-2-one 8 (Abschnitt 3.5.3)

#### Allgemeine Arbeitsvorschrift AAV 6

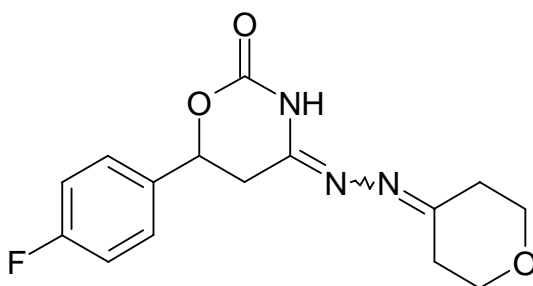
1,5 mmol des frisch hergestellten 4-Hydrazono-1,3-oxazinan-2-ons **7** werden in 5 ml absolutem Dichlormethan suspendiert. Nach Zugabe von 3 mmol der Carbonylkomponente wird 12 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wird das Lösungsmittel unter reduziertem Druck entfernt und das resultierende Öl säulenchromatographisch auf Kieselgel gereinigt (Elutionsmittel: 70 % *n*-Hexan, 30 % Ethylacetat). Die Verbindungen **8** fallen als amorphe Pulver an.

(4E/Z)-6-Phenyl-4-(tetrahydro-4H-pyran-4-ylidenhydrazono)-1,3-oxazinan-2-on 8a



Ausbeute: 65% (280 mg), amorphes Pulver; Schmp.: 172.0 °C (Ethylacetat / *n*-Hexan); Verhältnis (*E* : *Z*): 99 : 1; IR (KBr):  $\nu = 3249 \text{ cm}^{-1}$  (NH),  $1733 \text{ cm}^{-1}$  (C=O),  $1648 \text{ cm}^{-1}$ ,  $1619 \text{ cm}^{-1}$  (C=N);  $^1\text{H NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm (*E*-Isomer): 2.43 (t,  $J = 5.65 \text{ Hz}$ , 2H), 2.52 - 2.72 (m, 2H), 2.91 (dd,  $J = 16.06$ , 3.01 Hz, 1H), 3.11 (dd,  $J = 16.31$ , 10.79 Hz, 1H), 3.63 (t,  $J = 5.77 \text{ Hz}$ , 2H), 3.77 (t,  $J = 5.65 \text{ Hz}$ , 2H), 5.66 (dd,  $J = 10.79$ , 3.01 Hz, 1H), 7.36 - 7.53 (m, 5H), 9.85 (br. s., 1H);  $^{13}\text{C NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm (*E*-Isomer): 29.27, 32.62, 35.38, 66.47, 67.66, 76.17, 126.26, 128.58, 137.71, 147.60, 149.52, 164.68;  $\text{C}_{15}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_3$  [287,32]: Ber.: C, 62.71; H, 5.96; N, 14.62. Gef.: C, 62.81; H, 6.09; N, 14.63.

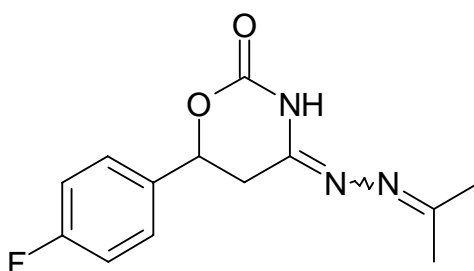
(4E/Z)-6-(4-Fluorphenyl)-4-(tetrahydro-4H-pyran-4-ylidenhydrazono)-1,3-oxazinan-2-on 8b



Ausbeute: 79% (362 mg), amorphes Pulver; Schmp.: 178.0 °C (Ethylacetat / *n*-Hexan); Verhältnis (*E* : *Z*): 51 : 49; IR (KBr):  $\nu = 3248 \text{ cm}^{-1}$  (NH),  $1719 \text{ cm}^{-1}$  (C=O),  $1655 \text{ cm}^{-1}$  (C=N);  $^1\text{H NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm (*E*-Isomer): 2.44 (t,  $J = 5.65 \text{ Hz}$ , 2H), 2.63 (td,  $J = 5.77$ , 2.51 Hz, 2H), 2.89 (dd,  $J = 16.06$ ,

3.26 Hz, 1H), 3.12 (dd,  $J = 16.06, 11.29$  Hz, 1H), 3.61 - 3.65 (m, 2H), 3.77 (t,  $J = 5.90$  Hz, 2H), 5.67 (dd,  $J = 11.04, 3.01$  Hz, 1H), 7.23 - 7.32 (m, 2H), 7.49 - 7.57 (m, 2H), 9.82 (br. s., 1H);  $^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm (*Z*-Isomer): 2.36 (t,  $J = 5.65$  Hz, 2H), 2.65 - 2.75 (m, 2H), 2.93 (dd,  $J = 16.94, 11.17$  Hz, 1 H), 3.51 (dd,  $J = 16.94, 3.39$  Hz, 1H), 3.63 - 3.67 (m, 2H), 3.73 (t,  $J = 5.65$  Hz, 2H), 5.55 (dd,  $J = 11.42, 3.14$  Hz, 1H), 7.23 - 7.31 (m, 2H), 7.49 - 7.57 (m, 2H), 10.61 (br. s., 1H);  $^{13}\text{C}$  NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm (*E/Z*-Isomerengemisch): 28.59, 29.24, 29.37, 32.57, 35.35, 35.53, 66.42, 66.44, 74.65, 75.56, 115.39 (d,  $^2J_{\text{C,F}} = 22.01$  Hz), 128.62 (d,  $^3J_{\text{C,F}} = 8.07$  Hz), 128.69 (d,  $^3J_{\text{C,F}} = 8.07$  Hz), 133.93 (d,  $^4J_{\text{C,F}} = 2.93$  Hz), 134.24 (d,  $^4J_{\text{C,F}} = 2.93$  Hz), 147.52, 149.42, 150.95, 155.07, 161.66 (d,  $^1J_{\text{C,F}} = 244.29$  Hz), 163.30 (d,  $^1J_{\text{C,F}} = 245.02$  Hz), 164.23, 164.68;  $\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{FN}_3\text{O}_3$  [305,31]: Ber.: C, 59.01; H, 5.28; N, 13.76. Gef.: C, 58.80; H, 5.38; N, 13.53.

(4*E/Z*)-6-(4-Fluorphenyl)-4-[(1-methylethyliden)hydrazono]-1,3-oxazinan-2-on **8c**

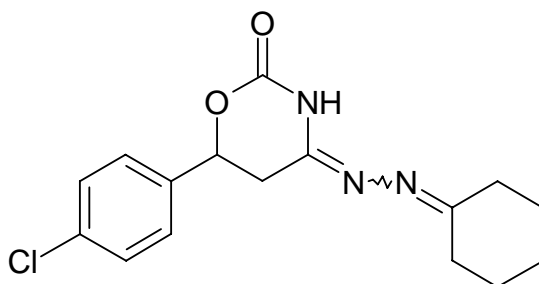


Ausbeute: 67% (264 mg), amorphes Pulver; Schmp.: 142.5 °C (Ethylacetat / *n*-Hexan); Verhältnis (*E* : *Z*): 75 : 25; IR (KBr):  $\nu = 3227$   $\text{cm}^{-1}$  (NH), 1724  $\text{cm}^{-1}$  (C=O), 1653  $\text{cm}^{-1}$ , 1624  $\text{cm}^{-1}$  (C=N);  $^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm (*E*-Isomer): 1.91 (s, 3H), 1.99 (s, 3H), 2.90 (dd,  $J = 16.15, 3.18$  Hz, 1H), 3.11 (dd,  $J = 16.02, 11.19$  Hz, 1H), 5.66 (dd,  $J = 10.81, 2.92$  Hz, 1H), 7.25 - 7.30 (m, 2H), 7.52 - 7.57 (m, 2H), 9.67 (br. s., 1H);  $^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm (*Z*-Isomer): 1.93 (s, 6H), 2.84 - 2.90 (m, 1H), 3.45 (dd,  $J = 16.91, 3.18$  Hz, 1H), 5.53 (dd,  $J = 11.32, 2.92$  Hz, 1H), 7.23 - 7.31 (m, 2H), 7.48 - 7.59 (m, 2H), 10.56 (br. s., 1H);  $^{13}\text{C}$  NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm (*E/Z*-Isomerengemisch): 18.24, 25.17, 25.21, 29.01, 32.95, 75.06, 76.03, 115.83 (d,  $^2J_{\text{C,F}} = 21.36$  Hz), 129.09 (d,  $^3J_{\text{C,F}} = 8.39$  Hz), 134.39 (d,  $^4J_{\text{C,F}} = 3.05$  Hz),



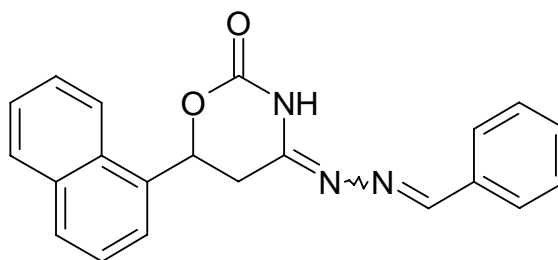
134.73 (d,  $^4J_{C,F} = 2.29$  Hz), 146.80, 149.87, 151.44, 154.11, 162.09 (d,  $^1J_{C,F} = 244.91$  Hz), 163.74 (d,  $^1J_{C,F} = 244.14$  Hz), 164.58; C<sub>13</sub>H<sub>14</sub>FN<sub>3</sub>O<sub>2</sub> [263,27]: Ber.: C, 59.31; H, 5.36; N, 15.96. Gef.: C, 59.53; H, 5.61; N, 15.87.

(4E/Z)-6-(4-Chlorphenyl)-4-(cyclohexylidenhydrazono)-1,3-oxazinan-2-on  
**8d**



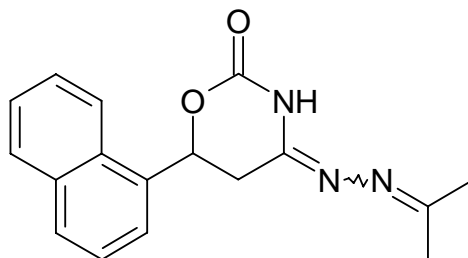
Ausbeute: 64% (307 mg), amorphes Pulver; Schmp.: 165.5 °C (Ethylacetat / *n*-Hexan); Verhältnis (*E* : *Z*): 45 : 55; IR (KBr):  $\nu = 3223$  cm<sup>-1</sup> (NH), 1718 cm<sup>-1</sup> (C=O), 1655 cm<sup>-1</sup> (C=N); <sup>1</sup>H NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  ppm (*E*-Isomer): 1.47 - 1.73 (m, 6H), 2.31 (t,  $J = 6.15$  Hz, 2H), 2.46 - 2.61 (m, 2H), 2.91 (dd,  $J = 16.06$ , 3.26 Hz, 1H), 3.07 (dd,  $J = 16.06$ , 11.04 Hz, 1H), 5.67 (dd,  $J = 10.79$ , 3.26 Hz, 1H), 7.47 - 7.54 (m, 4H), 9.70 (br. s., 1H); <sup>1</sup>H NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  ppm (*Z*-Isomer): 1.45 - 1.74 (m, 6 H), 2.24 (t,  $J = 6.02$  Hz, 2H), 2.46 - 2.61 (m, 2H), 2.87 (dd,  $J = 16.81$ , 11.29 Hz, 1H), 3.49 (dd,  $J = 16.94$ , 3.39 Hz, 1H), 5.55 (dd,  $J = 11.17$ , 3.39 Hz, 1H), 7.45 - 7.55 (m, 4H), 10.55 (br. s., 1H); <sup>13</sup>C NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  ppm (*E/Z*-Isomerengemisch): 25.33, 25.41, 26.08, 26.99, 27.13, 27.56, 27.61, 28.47, 32.56, 35.00, 35.18, 74.58, 75.52, 128.22, 128.25, 128.59, 133.20, 133.27, 136.77, 137.11, 146.98, 149.34, 150.94, 154.06, 168.70, 169.54; C<sub>16</sub>H<sub>18</sub>ClN<sub>3</sub>O<sub>2</sub> [319,79]: Ber.: C, 60.09; H, 5.67; N, 13.14. Gef.: C, 59.79; H, 5.77; N, 13.06.

(4E/Z)-6-Naphthalen-1-yl-4-[(2E)-(phenylmethyliden)hydrazono]-1,3-oxazinan-2-on 8e



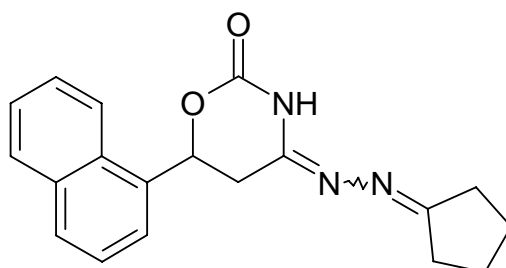
Ausbeute: 66% (340 mg), amorphes Pulver; Schmp.: 195.8 °C (Ethylacetat / *n*-Hexan); Verhältnis (*E* : *Z*): 62 : 38; IR (KBr):  $\nu = 3282 \text{ cm}^{-1}$  (NH),  $1721 \text{ cm}^{-1}$  (C=O),  $1648 \text{ cm}^{-1}$  (C=N);  $^1\text{H NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm (*E*-Isomer): 3.10 (dd,  $J = 16.08, 2.21 \text{ Hz}$ , 1H), 3.36 - 3.43 (m, 1H), 6.54 - 6.59 (m, 1H), 7.41 (br. s., 1H), 7.48 (br. s., 2H), 7.58 - 7.66 (m, 3H), 7.73 (d,  $J = 6.94 \text{ Hz}$ , 2H), 8.01 (t,  $J = 7.41 \text{ Hz}$ , 2H), 8.11 (d,  $J = 5.99 \text{ Hz}$ , 1H), 8.24 (d,  $J = 8.20 \text{ Hz}$ , 1H), 8.47 (s, 1H), 10.80 (br. s., 1H);  $^1\text{H NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm (*Z*-Isomer): 3.30 (dd,  $J = 17.02, 11.35 \text{ Hz}$ , 1H), 3.91 (dd,  $J = 16.87, 2.36 \text{ Hz}$ , 1H), 6.47 (dd,  $J = 10.88, 1.73 \text{ Hz}$ , 1H), 7.40 (br. s., 1H), 7.46 (br. s., 2H), 7.58 - 7.66 (m, 3H), 7.77 (d,  $J = 6.62 \text{ Hz}$ , 2H), 8.01 (t,  $J = 7.41 \text{ Hz}$ , 2H), 8.11 (d,  $J = 5.99 \text{ Hz}$ , 1H), 8.27 (d,  $J = 8.83 \text{ Hz}$ , 1H), 8.46 (s, 1H), 11.00 (br. s., 1H);  $^{13}\text{C NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm (*E/Z*-Isomeregemisch): 28.21, 32.13, 72.50, 73.08, 123.32, 123.37, 123.87, 124.14, 125.34, 125.37, 126.02, 126.04, 126.68, 126.71, 127.79, 128.42, 128.66, 128.71, 128.88, 129.27, 129.31, 130.04, 130.47, 130.75, 132.98, 133.30, 133.33, 134.37, 134.43, 149.77, 151.15, 151.60, 157.15, 158.21, 159.01;  $\text{C}_{21}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_2$  [343,39]: Ber.: C, 73.45; H, 4.99; N, 12.24. Gef.: C, 73.09; H, 5.13; N, 12.17.

(4E/Z)-4-[(1-methylethyliden)hydrazono]-6-naphthalen-1-yl-1,3-oxazinan-2-on  
**8f**



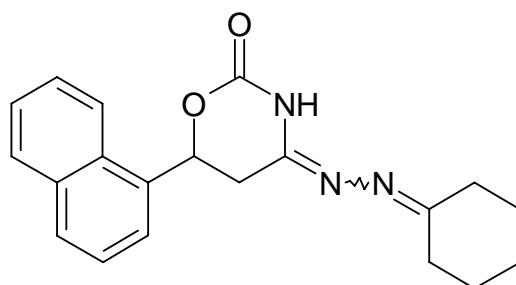
Ausbeute: 86% (381 mg), amorphes Pulver; Schmp.: 147.0 °C (Ethylacetat / *n*-Hexan); Verhältnis (*E* : *Z*): 50 : 50; IR (KBr):  $\nu = 3364 \text{ cm}^{-1}$  (NH),  $1739 \text{ cm}^{-1}$  (C=O),  $1649 \text{ cm}^{-1}$ ,  $1624 \text{ cm}^{-1}$  (C=N);  $^1\text{H NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm (*E*-Isomer): 1.94 (s, 3H), 2.02 (s, 3H), 3.04 (dd,  $J = 16.06, 3.26$  Hz, 1H), 3.28 (dd,  $J = 16.06, 10.79$  Hz, 1H), 6.48 (dd,  $J = 10.92, 3.14$  Hz, 1H), 7.55 - 7.61 (m, 3H), 7.70 (d,  $J = 7.03$  Hz, 1H), 7.98 - 8.02 (m, 2H), 8.21 (d,  $J = 8.28$  Hz, 1H), 9.74 (br. s., 1H);  $^1\text{H NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm (*Z*-Isomer): 1.91 (s, 3H), 1.95 (s, 3H), 3.08 (d,  $J = 11.29$  Hz, 1H), 3.61 (dd,  $J = 16.94, 3.39$  Hz, 1H), 6.36 (dd,  $J = 10.67, 3.14$  Hz, 1H), 7.55 - 7.66 (m, 4H), 7.96 - 8.01 (m, 2H), 8.19 (d,  $J = 6.78$  Hz, 1H), 10.63 (br. s., 1H);  $^{13}\text{C NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm (*E/Z*-Isomerengemisch): 18.29, 18.31, 25.24, 28.32, 32.33, 72.67, 73.62, 123.71, 123.75, 124.17, 124.24, 125.73, 125.75, 126.40, 126.44, 127.07, 127.10, 129.10, 129.11, 129.56, 129.70, 130.31, 130.42, 133.38, 133.69, 133.84, 147.21, 150.11, 151.68, 154.41, 163.69, 164.59;  $\text{C}_{17}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_2$  [295,34]: Ber.: C, 69.14; H, 5.80; N, 14.23. Gef.: C, 69.02; H, 5.80; N, 14.24.

(4E/Z)-4-(Cyclopentylidenhydrazono)-6-naphthalen-1-yl-1,3-oxazinan-2-on  
**8g**



Ausbeute: 72% (347 mg), amorphes Pulver; Schmp.: 158.0 °C (Ethylacetat / *n*-Hexan); Verhältnis (*E* : *Z*): 57 : 43; IR (KBr):  $\nu = 3383 \text{ cm}^{-1}$  (NH),  $1734 \text{ cm}^{-1}$  (C=O),  $1661 \text{ cm}^{-1}$ ,  $1624 \text{ cm}^{-1}$  (C=N);  $^1\text{H NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm (*E*-Isomer): 1.63 - 1.75 (m, 4H), 2.27 - 2.45 (m, 4H), 3.03 (dd,  $J = 16.15$ , 3.18 Hz, 1H), 3.27 (dd,  $J = 16.02$ , 10.68 Hz, 1H), 6.47 (dd,  $J = 10.81$ , 3.18 Hz, 1H), 7.54 - 7.63 (m, 3H), 7.69 (d,  $J = 7.12$  Hz, 1H), 7.95 - 8.02 (m, 2H), 8.19 (t,  $J = 8.14$  Hz, 1H), 9.72 (br. s., 1H);  $^1\text{H NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm (*Z*-Isomer): 1.63 - 1.73 (m, 4H), 2.27 - 2.45 (m, 4H), 3.07 (dd,  $J = 17.04$ , 10.68 Hz, 1H), 3.61 (dd,  $J = 17.04$ , 3.56 Hz, 1H), 6.36 (dd,  $J = 10.68$ , 3.56 Hz, 1H), 7.54 - 7.66 (m, 4H), 7.96 - 8.02 (m, 2H), 8.19 (t,  $J = 8.14$  Hz, 1H), 10.65 (br. s., 1H);  $^{13}\text{C NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm (*E/Z*-Isomerengemisch): 24.53, 24.57, 24.63, 28.37, 29.75, 32.27, 33.12, 72.66, 73.61, 123.70, 123.75, 124.07, 124.22, 125.72, 125.75, 126.39, 126.43, 127.07, 127.09, 129.09, 129.54, 129.69, 133.37, 133.69, 133.85, 146.83, 150.06, 151.62, 154.53, 176.17, 176.95;  $\text{C}_{19}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_2$  [321,38]: Ber.: C, 71.01; H, 5.96; N, 13.07. Gef.: C, 71.12; H, 6.11; N, 13.03.

(4*E/Z*)-4-(Cyclohexylidenhydrazono)-6-naphthalen-1-yl-1,3-oxazinan-2-on  
**8h**



Ausbeute: 73% (367 mg), amorphes Pulver; Schmp.: 135.5 °C (Ethylacetat / *n*-Hexan); Verhältnis (*E* : *Z*): 55 : 45; IR (KBr):  $\nu = 3366 \text{ cm}^{-1}$  (NH),  $1735 \text{ cm}^{-1}$  (C=O),  $1648 \text{ cm}^{-1}$  (C=N);  $^1\text{H NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm (*E*-Isomer): 1.49 - 1.72 (m, 6H), 2.35 (t,  $J = 6.23$  Hz, 2H), 2.52 - 2.64 (m, 2H), 3.03 (dd,  $J = 16.02$ , 3.05 Hz, 1H), 3.28 (dd,  $J = 16.02$ , 10.94 Hz, 1H), 6.48 (dd,  $J = 10.94$ , 3.05 Hz, 1H), 7.55 - 7.63 (m, 3H), 7.70 (d,  $J = 7.12$  Hz, 1H), 7.96 - 8.02 (m, 2H), 8.18 - 8.22 (m, 1H), 9.77 (br. s., 1H);  $^1\text{H NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm (*Z*-Isomer): 1.50 - 1.72 (m, 6H), 2.18 - 2.23 (m, 2H), 2.52 - 2.63 (m, 2H), 3.06 (dd,  $J = 17.04$ , 10.94 Hz, 1H), 3.64 (dd,  $J = 17.04$ , 3.56 Hz, 1H), 6.36 (dd,  $J$

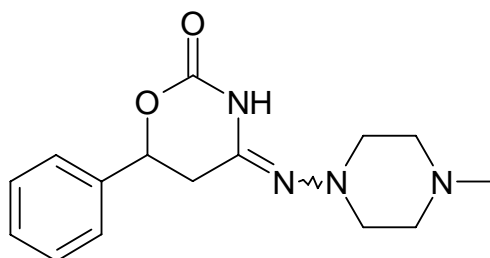
= 10.81, 3.18 Hz, 1H), 7.55 - 7.67 (m, 4H), 7.96 - 8.02 (m, 2H), 8.18 - 8.22 (m, 1H), 10.62 (br. s., 1H);  $^{13}\text{C}$  NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm (*E/Z*-Isomerengemisch): 25.77, 25.83, 26.51, 26.52, 27.45, 27.55, 28.00, 28.04, 28.27, 32.44, 35.46, 35.59, 72.70, 73.64, 123.71, 123.74, 124.19, 124.23, 125.73, 125.75, 126.40, 126.43, 127.06, 127.10, 129.09, 129.10, 129.54, 129.67, 130.30, 130.39, 133.42, 133.68, 133.87, 148.05, 150.09, 151.68, 154.89, 169.01, 169.96;  $\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_2$  [335,41]: Ber.: C, 71.62; H, 6.31; N, 12.53. Gef.: C, 71.51; H, 6.51; N, 12.33.

7.2.7 Darstellung der (4*E/Z*)-4-(Morpholin-4-ylimino)-, 4-(Piperidin-1-ylimino)-, 4-[(4-Methylpiperazin-1-yl)imino]- bzw. 4-(Dimethylhydrazono)-1,3-oxazinan-2-one **9** (Abschnitt 3.6.1)

Allgemeine Arbeitsvorschrift AAV 7

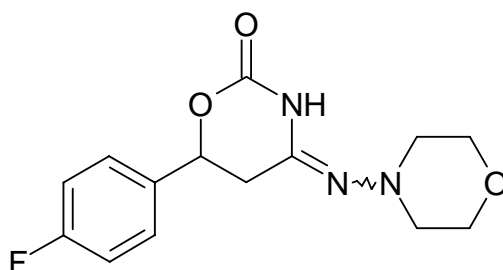
1,5 mmol 4-Ethoxy-5,6-dihydro-2*H*-1,3-oxazin-2-on **5** werden in 10 ml absolutem Dichlormethan gelöst. Zu dieser Lösung wird in 20-%igem Überschuss das entsprechende Hydrazinderivat hinzu gegeben und bei Raumtemperatur für 8 Stunden gerührt. Das Lösungsmittel wird anschließend unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand durch Säulenfiltration an Kieselgel gereinigt (Elutionsmittel: Ethylacetat 7 : *n*-Hexan 3). Das Produkt wird aus Diethylether / *n*-Hexan zur Kristallisation gebracht. Die Umkristallisation erfolgt aus Ethylacetat / *n*-Hexan.

(4*E/Z*)-4-[(4-Methylpiperazin-1-yl)imino]-6-phenyl-1,3-oxazinan-2-on **9a**



Ausbeute: 76% (329 mg), amorphes Pulver; Schmp.: 111.0 °C (Ethylacetat / *n*-Hexan); Verhältnis (*E* : *Z*): 65 : 35; IR (KBr):  $\nu = 3277 \text{ cm}^{-1}$  (NH),  $1734 \text{ cm}^{-1}$  (C=O),  $1648 \text{ cm}^{-1}$  (C=N);  $^1\text{H NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm (*E*-Isomer): 2.17 (s, 3H), 2.33 – 2.60 (m, 8H), 2.78 (dd,  $J = 16.06, 3.01 \text{ Hz}$ , 1H), 2.96 (dd,  $J = 15.81, 11.04 \text{ Hz}$ , 1H), 5.58 (dd,  $J = 10.67, 2.38 \text{ Hz}$ , 1H), 7.37 - 7.48 (m, 5H), 9.57 (br. s., 1H);  $^1\text{H NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm (*Z*-Isomer): 2.13 (s, 3H), 2.33 – 2.60 (m, 8H), 2.90 (dd,  $J = 16.69, 11.17 \text{ Hz}$ , 1H), 3.35 (dd,  $J = 16.69, 3.14 \text{ Hz}$ , 1H), 5.46 (dd,  $J = 11.29, 3.26 \text{ Hz}$ , 1H), 7.37 - 7.48 (m, 5H), 10.26 (br. s., 1H);  $^{13}\text{C NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm (*E/Z*-Isomerengemisch): 28.35, 32.38, 45.40, 45.40, 45.51, 53.54, 53.90, 54.02, 54.86, 75.08, 76.13, 126.28, 126.37, 128.55, 128.60, 128.64, 137.68, 138.15, 151.40;  $\text{C}_{15}\text{H}_{20}\text{N}_4\text{O}_2$  [288,35]: Ber.: C, 62.48; H, 6.99; N, 19.43. Gef.: C, 62.74; H, 7.26; N, 19.12.

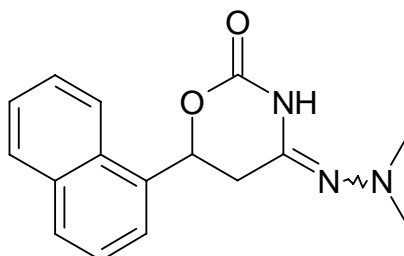
(4*E/Z*)-6-(4-Fluorphenyl)-4-(morpholin-4-ylimino)-1,3-oxazinan-2-on **9b**



Ausbeute: 75% (330 mg), amorphes Pulver; Schmp.: 174.5 °C (Ethylacetat / *n*-Hexan); Verhältnis (*E* : *Z*): 70 : 30; IR (KBr):  $\nu = 3283 \text{ cm}^{-1}$  (NH),  $1726 \text{ cm}^{-1}$  (C=O),  $1656 \text{ cm}^{-1}$  (C=N);  $^1\text{H NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm (*E*-Isomer): 2.46 – 2.64 (m, 4H), 2.77 (dd,  $J = 15.81, 3.01 \text{ Hz}$ , 1H), 2.99 (dd,  $J = 15.94, 11.17 \text{ Hz}$ , 1H), 3.72 (t,  $J = 4.64 \text{ Hz}$ , 4H), 5.60 (dd,  $J = 11.04, 3.01 \text{ Hz}$ , 1H), 7.23 - 7.30 (m, 2H), 7.49 - 7.56 (m, 2H), 9.87 (br. s., 1H);  $^1\text{H NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm (*Z*-Isomer): 2.46 – 2.64 (m, 4H), 2.92 (dd,  $J = 16.69, 11.42 \text{ Hz}$ , 1H), 3.41 (dd,  $J = 16.69, 3.14 \text{ Hz}$ , 1H), 3.63 (t,  $J = 4.14 \text{ Hz}$ , 4H), 5.48 (dd,  $J = 11.29, 3.01 \text{ Hz}$ , 1H), 7.23 - 7.30 (m, 2H), 7.49 - 7.56 (m, 2H), 10.41 (br. s., 1H);  $^{13}\text{C NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm (*E/Z*-Isomerengemisch): 28.35, 32.40, 54.75, 55.55, 65.18, 65.44, 74.53, 75.50, 115.41 (d,  $^2J_{\text{C,F}} = 21.58 \text{ Hz}$ ), 128.67 (d,  $^3J_{\text{C,F}} = 8.48 \text{ Hz}$ ), 128.80 (d,  $^3J_{\text{C,F}} = 8.48 \text{ Hz}$ ), 133.94 (d,  $^4J_{\text{C,F}} = 3.08 \text{ Hz}$ ), 134.34 (d,  $^4J_{\text{C,F}} = 3.08 \text{ Hz}$ ), 149.38,

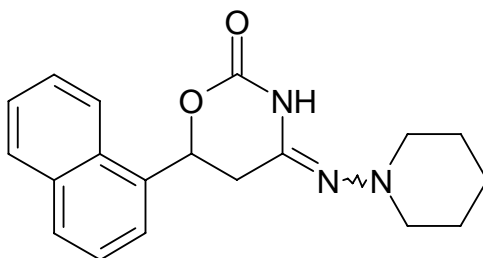
149.77, 162.12 (d,  $^1J_{C,F} = 245.07$  Hz);  $C_{14}H_{16}FN_3O_3$  [293,30]: Ber.: C, 57.33; H, 5.50; N, 14.33. Gef.: C, 57.24; H, 5.71; N, 14.21.

(4E/Z)-4-(Dimethylhydrazono)-6-naphthalen-1-yl-1,3-oxazinan-2-on 9c



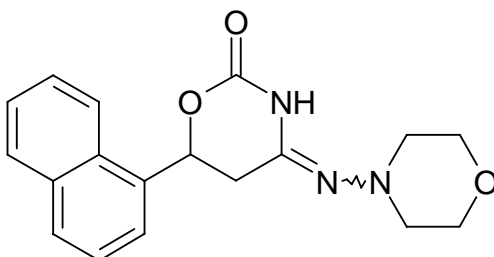
Ausbeute: 72% (316 mg), amorphes Pulver; Schmp.: 142.5 °C (Ethylacetat / *n*-Hexan); Verhältnis (*E* : *Z*): 68 : 32; IR (KBr):  $\nu = 3243$   $cm^{-1}$  (NH), 1733  $cm^{-1}$  (C=O), 1645  $cm^{-1}$  (C=N);  $^1H$  NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm (*E*-Isomer): 2.38 (s, 6H), 2.89 (dd,  $J = 15.81, 3.01$  Hz, 1H), 3.11 (dd,  $J = 15.06, 11.04$  Hz, 1H), 6.37 - 6.45 (m, 1H), 7.53 - 7.69 (m, 4H), 7.99 (t,  $J = 8.16$  Hz, 2H), 8.18 (d,  $J = 8.03$  Hz, 1H), 9.83 (br. s., 1H);  $^1H$  NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm (*Z*-Isomer): 2.35 (s, 6H), 3.05 (dd,  $J = 16.81, 11.04$  Hz, 1H), 3.54 (dd,  $J = 16.56, 3.26$  Hz, 1H), 6.30 (dd,  $J = 10.79, 3.01$  Hz, 1H), 7.53 - 7.69 (m, 4H), 7.99 (t,  $J = 8.16$  Hz, 2H), 8.18 (d,  $J = 8.03$  Hz, 1H), 10.14 (br. s., 1H);  $^{13}C$  NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm (*E/Z*-Isomerengemisch): 27.56, 31.70, 46.80, 47.61, 72.03, 73.08, 123.28, 123.31, 123.65, 123.77, 125.27, 125.32, 125.95, 126.00, 126.63, 128.68, 129.08, 129.24, 129.91, 129.99, 133.02, 133.29, 133.55;  $C_{16}H_{17}N_3O_3 \times \frac{1}{2}H_2O$  [292,34]: Ber.: C, 65.74; H, 6.21; N, 14.37. Gef.: C, 65.38; H, 6.10; N, 14.27. HRFAB-MS:  $[M+H]^+$  ber. 284.1399,  $[M+H]^+$  gef. 284.1389.

(4E/Z)-6-Naphthalen-1-yl-4-(piperidin-1-ylimino)-1,3-oxazinan-2-on  
9d



Ausbeute: 66% (320 mg), amorphes Pulver; Schmp.: 157.3 °C (Ethylacetat / *n*-Hexan); Verhältnis (*E* : *Z*): 63 : 37; IR (KBr):  $\nu = 3265 \text{ cm}^{-1}$  (NH),  $1730 \text{ cm}^{-1}$  (C=O),  $1654 \text{ cm}^{-1}$  (C=N);  $^1\text{H NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm (*E*-Isomer): 1.39 (br. s., 2H), 1.63 - 1.68 (m, 4H), 2.51 - 2.62 (m, 4H), 2.91 (dd,  $J = 15.94, 2.89$  Hz, 1H), 3.15 (dd,  $J = 15.81, 10.79$  Hz, 1H), 6.42 (dd,  $J = 10.42, 2.38$  Hz, 1H), 7.55 - 7.68 (m, 4H), 7.99 (t,  $J = 8.16$  Hz, 2H), 8.17 - 8.22 (m, 1H), 9.60 (br. s., 1H);  $^1\text{H NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm (*Z*-Isomer): 1.31 (br. s., 2H), 1.46 - 1.55 (m, 4H), 2.52 - 2.56 (m, 4H), 3.06 (dd,  $J = 16.56, 11.04$  Hz, 1H), 3.52 (dd,  $J = 16.56, 3.26$  Hz, 1H), 6.28 (dd,  $J = 10.92, 2.89$  Hz, 1H), 7.54 - 7.67 (m, 4H), 7.99 (t,  $J = 8.16$  Hz, 2 H), 8.17 - 8.21 (m, 1H), 10.38 (br. s., 1H);  $^{13}\text{C NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm (*E/Z*-Isomerengemisch): 23.14, 23.38, 24.52, 24.90, 27.59, 31.67, 55.56, 56.40, 72.13, 73.19, 123.32, 123.81, 123.93, 125.27, 125.32, 125.95, 126.00, 126.59, 126.64, 128.68, 129.11, 129.28, 129.96, 130.02, 132.92, 133.29, 133.58, 149.23, 149.98;  $\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_2$  [323,40]: Ber.: C, 70.57; H, 6.55; N, 12.99. Gef.: C, 70.22; H, 6.74; N, 12.74.

(4E/Z)-4-(Morpholin-4-ylimino)-6-naphthalen-1-yl-1,3-oxazinan-2-on  
9e



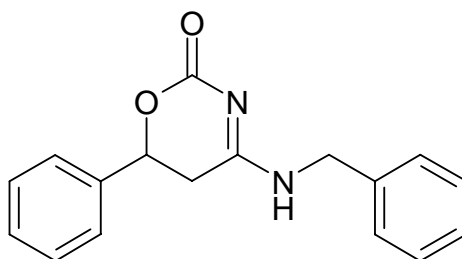


Ausbeute: 87% (425 mg), amorphes Pulver; Schmp.: 187.0 °C (Ethylacetat / *n*-Hexan); Verhältnis (*E* : *Z*): 59 : 41; IR (KBr):  $\nu = 3267 \text{ cm}^{-1}$  (NH),  $1728 \text{ cm}^{-1}$  (C=O),  $1654 \text{ cm}^{-1}$  (C=N);  $^1\text{H NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm (*E*-Isomer): 2.61 (t,  $J = 4.27 \text{ Hz}$ , 4H), 2.92 (dd,  $J = 15.94, 3.14 \text{ Hz}$ , 1H), 3.16 (dd,  $J = 16.06, 10.79 \text{ Hz}$ , 1H), 3.75 (t,  $J = 4.64 \text{ Hz}$ , 4H), 6.43 (dd,  $J = 10.79, 3.01 \text{ Hz}$ , 1H), 7.54 - 7.65 (m, 3H), 7.68 (d,  $J = 7.03 \text{ Hz}$ , 1H), 7.99 (t,  $J = 7.91 \text{ Hz}$ , 2H), 8.16 - 8.23 (m, 1H), 9.94 (br. s., 1H);  $^1\text{H NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm (*Z*-Isomer): 2.54 - 2.67 (m, 4H), 3.11 (dd,  $J = 16.81, 11.29 \text{ Hz}$ , 1H), 3.55 - 3.60 (m, 1H), 6.30 (dd,  $J = 11.04, 3.01 \text{ Hz}$ , 1H), 7.55 - 7.69 (m, 4H), 7.99 (t,  $J = 7.91 \text{ Hz}$ , 2H), 8.16 - 8.23 (m, 1H), 10.50 (br. s., 1H);  $^{13}\text{C NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm (*E/Z*-Isomerengemisch): 27.66, 31.77, 54.27, 54.79, 55.57, 65.22, 65.44, 65.73, 72.21, 73.10, 123.30, 123.36, 123.81, 124.06, 125.29, 125.33, 125.97, 126.02, 126.63, 126.66, 128.69, 129.18, 129.28, 130.00, 130.02, 132.91, 133.29, 133.41, 149.68, 150.02, 155.73;  $\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_3$  [325,37]: Ber.: C, 66.45; H, 5.89; N, 12.91. Gef.: C, 66.52; H, 6.10; N, 12.76.

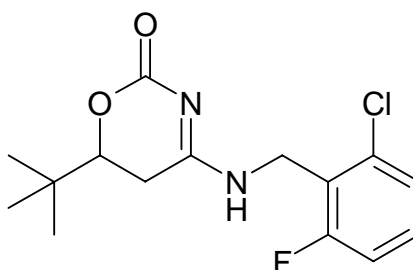
### 7.2.8 Darstellung der 4-aminosubstituierten 5,6-dihydro-2*H*-1,3-oxazin-2-one 10 (Abschnitt 3.6.3)

#### Allgemeine Arbeitsvorschrift AAV 8

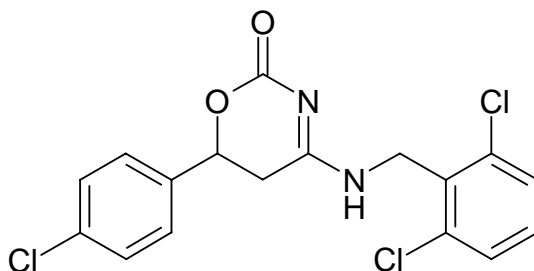
1,5 mmol 4-Ethoxy-5,6-dihydro-2*H*-1,3-oxazin-2-on **5** werden in 10 ml absolutem Dichlormethan gelöst. Zu dieser Lösung wird in 20-%igem Überschuss das entsprechende Amin zugegeben und bei Raumtemperatur für 5-8 Stunden gerührt. Im Falle von Ammoniak wird eine 2 molare ammoniakalische Lösung in THF verwendet. Das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck entfernt und das Produkt aus Diethylether / *n*-Hexan zur Kristallisation gebracht. Die Umkristallisation erfolgt aus Tetrahydrofuran / *n*-Hexan.

4-(Benzylamino)-6-phenyl-5,6-dihydro-2H-1,3-oxazin-2-on 10a

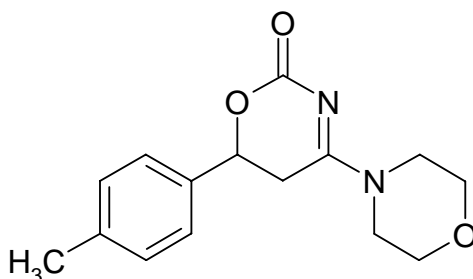
Ausbeute: 86% (362 mg), farblose Kristalle; Schmp.: 114.5 °C (THF / *n*-Hexan); IR (KBr):  $\nu = 3287 \text{ cm}^{-1}$  (NH),  $1663 \text{ cm}^{-1}$  (C=O),  $1591 \text{ cm}^{-1}$  (C=N);  $^1\text{H NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm: 2.67 - 2.89 (m, 2H), 4.45 - 4.63 (m, 2H), 5.39 (dd,  $J = 9.66, 4.58 \text{ Hz}$ , 1H), 7.22 - 7.44 (m, 10H), 8.97 (br. s., 1H);  $^{13}\text{C NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm: 32.46, 43.85, 74.46, 126.64, 127.54, 127.96, 128.72, 128.77, 128.89, 138.05, 139.30, 157.27, 168.71;  $\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_3$  [280,33]: Ber.: C, 72.84; H, 5.75; N, 9.99. Gef.: C, 72.52; H, 5.84; N, 9.99.

6-*tert*-Butyl-4-[(2-chlor-6-fluorbenzyl)amino]-5,6-dihydro-2H-1,3-oxazin-2-on 10b

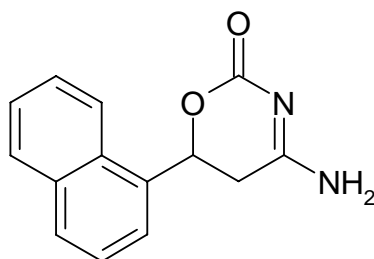
Ausbeute: 84% (394 mg), farblose Kristalle; Schmp.: 125.7 °C (THF / *n*-Hexan); IR (KBr):  $\nu = 3226 \text{ cm}^{-1}$  (NH),  $1687 \text{ cm}^{-1}$  (C=O),  $1582 \text{ cm}^{-1}$  (C=N);  $^1\text{H NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm: 0.89 (s, 9H), 2.28 - 2.48 (m, 2H), 3.86 (dd,  $J = 12.72, 3.05 \text{ Hz}$ , 1H), 4.52 - 4.70 (m, 2H), 7.30 (t,  $J = 8.65 \text{ Hz}$ , 1H), 7.37 - 7.50 (m, 2H), 8.65 (br. s., 1H);  $^{13}\text{C NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm: 25.24, 26.24, 33.69, 36.39, 80.32, 115.03, 122.74 (d,  $^2J_{\text{C,F}} = 18.31 \text{ Hz}$ ), 126.03, 131.23, 135.41 (d,  $^3J_{\text{C,F}} = 6.10 \text{ Hz}$ ), 157.68, 161.74 (d,  $^1J_{\text{C,F}} = 248.72 \text{ Hz}$ ), 169.35;  $\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{ClFN}_2\text{O}_2$  [312,77]: Ber.: C, 57.60; H, 5.80; N, 8.96. Gef.: C, 57.75; H, 5.99; N, 8.93.

6-(4-Chlorphenyl)-4-[(2,6-dichlorbenzyl)amino]-5,6-dihydro-2H-1,3-oxazin-2-on **10c**

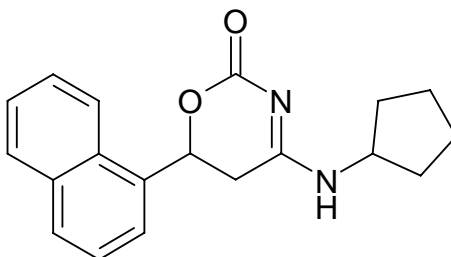
Ausbeute: 87% (501 mg), farblose Kristalle; Schmp.: 134.0 °C (THF / *n*-Hexan); IR (KBr):  $\nu = 3215 \text{ cm}^{-1}$  (NH),  $1686 \text{ cm}^{-1}$  (C=O),  $1576 \text{ cm}^{-1}$  (C=N);  $^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm: 2.67 - 2.85 (m, 2H), 4.65 - 4.79 (m, 2H), 5.40 (dd,  $J = 9.66, 4.58 \text{ Hz}$ , 1H), 7.40 - 7.50 (m, 5H), 7.52 - 7.58 (m, 2H), 8.73 (br. s., 1H);  $^{13}\text{C}$  NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm: 31.88, 40.98, 73.92, 128.74, 128.86, 128.92, 129.04, 131.31, 132.24, 133.36, 136.20, 138.21, 156.81, 168.35;  $\text{C}_{17}\text{H}_{13}\text{Cl}_3\text{N}_2\text{O}_2$  [383,66]: Ber.: C, 53.22; H, 3.42; N, 7.30. Gef.: C, 53.31; H, 3.43; N, 7.22.

6-(4-Methylphenyl)-4-morpholin-4-yl-5,6-dihydro-2H-1,3-oxazin-2-on **10d**

Ausbeute: 85% (350 mg), farblose Kristalle; Schmp.: 161.7 °C (THF / *n*-Hexan); IR (KBr):  $\nu = 1686 \text{ cm}^{-1}$  (C=O),  $1561 \text{ cm}^{-1}$  (C=N);  $^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm: 2.31 (s, 3H), 2.69 (dd,  $J = 16.44, 11.67 \text{ Hz}$ , 1H), 3.10 (dd,  $J = 16.44, 3.64 \text{ Hz}$ , 1H), 3.50 - 3.77 (m, 7H), 3.91 (ddd,  $J = 13.11, 5.58, 3.14 \text{ Hz}$ , 1H), 5.22 (dd,  $J = 11.67, 3.39 \text{ Hz}$ , 1H), 7.22 (d,  $J = 7.78 \text{ Hz}$ , 2H), 7.32 (d,  $J = 7.78 \text{ Hz}$ , 2H);  $^{13}\text{C}$  NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm: 20.69, 29.28, 43.73, 46.21, 65.59, 66.04, 73.84, 126.33, 128.95, 135.96, 137.64, 156.78, 168.13;  $\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_3$  [274,32]: Ber.: C, 65.68; H, 6.61; N, 10.21. Gef.: C, 65.39; H, 6.69; N, 10.15.

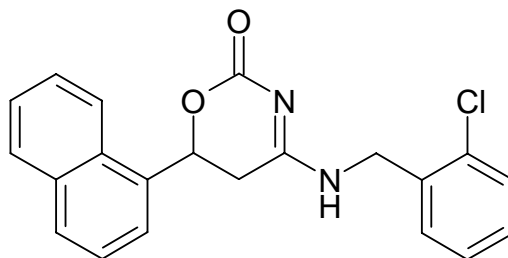
4-Amino-6-naphthalen-1-yl-5,6-dihydro-2H-1,3-oxazin-2-on 10e

Ausbeute: 81% (292 mg), farbloses Pulver; Schmp.: 120.0 °C Zersetzung (THF / *n*-Hexan); IR (KBr):  $\nu = 3356 \text{ cm}^{-1}$ ,  $3186 \text{ cm}^{-1}$  (NH),  $\nu = 1691 \text{ cm}^{-1}$  (C=O),  $1655 \text{ cm}^{-1}$  (C=N);  $^1\text{H NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm: 2.77 - 2.97 (m, 2H), 6.16 (dd,  $J = 9.91, 3.89 \text{ Hz}$ , 1H), 7.52 - 7.64 (m, 4H), 7.97 (dd,  $J = 17.32, 7.78 \text{ Hz}$ , 2H), 8.14 (d,  $J = 7.53 \text{ Hz}$ , 1H), 8.17 (br. s., 2H);  $^{13}\text{C NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm: 30.98, 71.00, 123.51, 124.50, 125.73, 126.33, 126.89, 128.61, 128.69, 130.92, 133.32, 134.42, 157.22, 171.41;  $\text{C}_{14}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_2$  [240,26]: Ber.: C, 69.99; H, 5.03; N, 11.66. Gef.: C, 69.61; H, 5.29; N, 11.42.

4-(Cyclopentylamino)-6-naphthalen-1-yl-5,6-dihydro-2H-1,3-oxazin-2-on 10f

Ausbeute: 80% (370 mg), farbloses Pulver; Schmp.: 133.0 °C (THF / *n*-Hexan); IR (KBr):  $\nu = 3226 \text{ cm}^{-1}$  (NH),  $1677 \text{ cm}^{-1}$  (C=O),  $1590 \text{ cm}^{-1}$  (C=N);  $^1\text{H NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm: 1.36 - 1.46 (m, 1H), 1.50 - 1.72 (m, 5H), 1.84 - 2.00 (m, 2H), 2.78 - 2.93 (m, 2H), 4.25 - 4.40 (m, 1H), 6.14 (dd,  $J = 10.29, 4.27 \text{ Hz}$ , 1H), 7.52 - 7.62 (m, 4H), 7.90 - 8.02 (m, 2H), 8.14 (d,  $J = 7.78 \text{ Hz}$ , 1H), 8.51 (d,  $J = 6.78 \text{ Hz}$ , 1H);  $^{13}\text{C NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm: 23.88, 23.92, 31.91, 32.33, 52.17, 71.48, 123.63, 123.78, 125.75, 126.28, 126.85, 129.08, 129.10, 130.20, 133.68, 134.85, 157.37;  $\text{C}_{19}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_2$  [308,38]: Ber.: C, 74.00; H, 6.54; N, 9.08. Gef.: C, 73.86; H, 6.79; N, 8.91.

4-[(2-Chlorbenzyl)amino]-6-naphthalen-1-yl-5,6-dihydro-2H-1,3-oxazin-2-on  
10g



Ausbeute: 82% (449 mg), farblose Kristalle; Schmp.: 130.5 °C (THF / *n*-Hexan); IR (KBr):  $\nu = 3227 \text{ cm}^{-1}$  (NH),  $1676 \text{ cm}^{-1}$  (C=O),  $1597 \text{ cm}^{-1}$  (C=N);  $^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm: 2.97 - 3.09 (m, 2H), 4.57 (dd,  $J = 15.56, 5.02 \text{ Hz}$ , 1H), 4.69 (dd,  $J = 15.56, 5.52 \text{ Hz}$ , 1H), 6.24 (dd,  $J = 9.54, 4.52 \text{ Hz}$ , 1H), 7.31 - 7.37 (m, 3H), 7.46 - 7.50 (m, 1H), 7.53 - 7.63 (m, 4H), 7.93 - 8.02 (m, 2H), 8.16 (d,  $J = 8.03 \text{ Hz}$ , 1H), 8.98 (t,  $J = 5.27 \text{ Hz}$ , 1H);  $^{13}\text{C}$  NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm: 31.75, 42.02, 71.68, 123.65, 123.90, 125.75, 126.33, 126.91, 127.66, 129.14, 129.17, 129.47, 129.61, 129.80, 130.18, 132.70, 133.71, 134.61, 135.03, 157.23, 169.16;  $\text{C}_{21}\text{H}_{17}\text{ClN}_2\text{O}_2$  [364,83]: Ber.: C, 69.14; H, 4.70; N, 7.68. Gef.: C, 69.43; H, 4.84; N, 7.74.

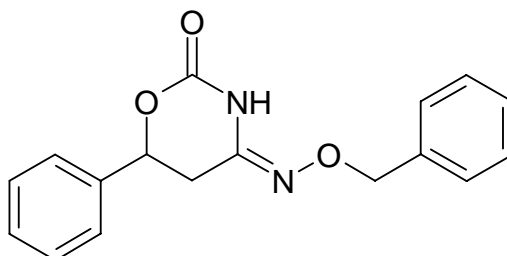
7.2.9 Darstellung der 4-Alkoxy/Aralkoxyimino-1,3-oxazinan-2-one 11  
 (Abschnitt 3.6.5)

Allgemeine Arbeitsvorschrift AAV 9

1,5 mmol 4-Ethoxy-5,6-dihydro-2H-1,3-oxazin-2-on **5** wird in 10 ml absolutem Dichlormethan gelöst. Zu dieser Lösung wird in 20-%igem Überschuss das entsprechende *O*-substituierte Hydroxylamin zugegeben und bei Raumtemperatur für 5-8 Stunden gerührt. Im Falle von freiem Hydroxylamin wird eine 50 proz. wässrige Hydroxylaminlösung verwendet. Das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck eingeeengt und das Produkt aus Diethylether / *n*-Hexan zur Kristallisation gebracht. Die

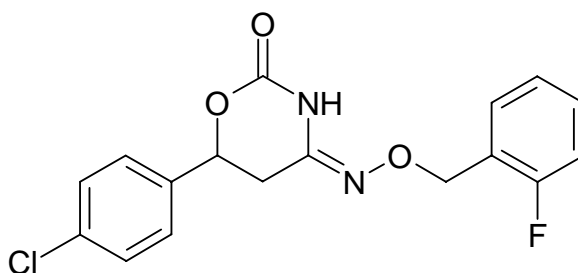
Umkristallisation erfolgt aus Ethylacetat / *n*-Hexan. Im Falle von Verbindung **11g** wird aus Methanol umkristallisiert.

(4Z)-6-Phenyl-1,3-oxazinan-2,4-dion 4-(*O*-benzyloxim) **11a**



Ausbeute: 89% (396 mg), farbloses Pulver; Schmp.: 188.5 °C (Ethylacetat / *n*-Hexan); IR (KBr):  $\nu = 3220 \text{ cm}^{-1}$  (NH),  $1718 \text{ cm}^{-1}$  (C=O),  $1666 \text{ cm}^{-1}$  (C=N);  $^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm: 2.77 (dd,  $J = 15.66, 3.03$  Hz, 1H), 2.92 (dd,  $J = 15.54, 10.74$  Hz, 1H), 4.99 (s, 2H), 5.58 (dd,  $J = 10.48, 2.91$  Hz, 1H), 7.28 - 7.44 (m, 10H), 10.32 (br. s., 1H);  $^{13}\text{C}$  NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm: 30.01, 74.76, 76.15, 126.25, 127.41, 127.60, 128.07, 128.54, 128.64, 137.68, 138.10, 142.60, 149.43;  $\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_3$  [296,33]: Ber.: C, 68.91; H, 5.44; N, 9.45. Gef.: C, 68.87; H, 5.56; N, 9.22.

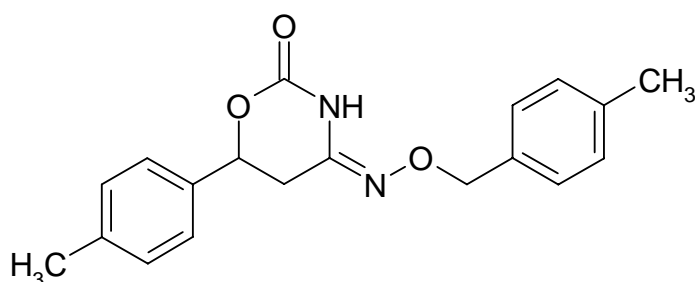
(4Z)-6-(4-Chlorphenyl)-1,3-oxazinan-2,4-dion 4-[*O*-(2-fluorbenzyl)oxim] **11b**



Ausbeute: 92% (481 mg), farbloses Pulver; Schmp.: 114.5 °C (Ethylacetat / *n*-Hexan); IR (KBr):  $\nu = 3233 \text{ cm}^{-1}$  (NH),  $1719 \text{ cm}^{-1}$  (C=O),  $1668 \text{ cm}^{-1}$  (C=N);  $^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm: 2.75 - 2.95 (m, 2H), 5.04 (s, 2H), 5.61 (dd,  $J = 10.79, 3.01$  Hz, 1H), 7.15 - 7.22 (m, 2H), 7.34 - 7.40 (m, 1H), 7.45 - 7.50 (m,

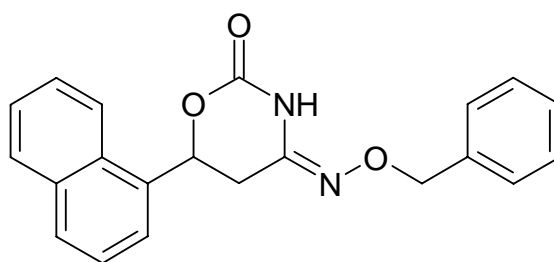
4H), 7.52 - 7.56 (m, 1H), 10.37 (s, 1H);  $^{13}\text{C}$  NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm: 29.90, 68.43 (d,  $J = 3.85$  Hz), 75.41, 114.98 (d,  $^2J_{\text{C,F}} = 21.58$  Hz), 124.16 (d,  $^4J_{\text{C,F}} = 3.08$  Hz), 124.70 (d,  $^2J_{\text{C,F}} = 14.64$  Hz), 128.19, 128.57, 129.69 (d,  $^3J_{\text{C,F}} = 8.48$  Hz), 130.60 (d,  $^3J_{\text{C,F}} = 3.85$  Hz), 133.28, 136.66, 142.76, 149.24, 160.03 (d,  $^1J_{\text{C,F}} = 245.07$  Hz);  $\text{C}_{17}\text{H}_{14}\text{ClFN}_2\text{O}_3$  [348,76]: Ber.: C, 58.55; H, 4.05; N, 8.03. Gef.: C, 58.55; H, 4.34; N, 7.84.

(4Z)-6-(4-Methylphenyl)-1,3-oxazinan-2,4-dion 4-[O-(4-methylbenzyl)oxim] 11c



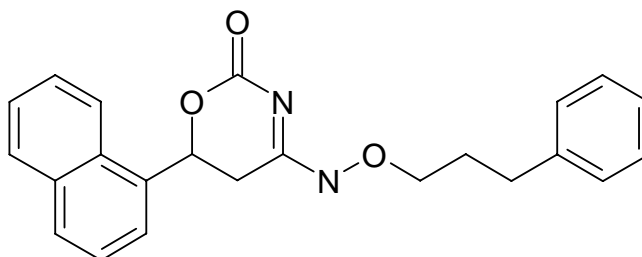
Ausbeute: 88% (428 mg), farbloses Pulver; Schmp.: 173.5 °C (Ethylacetat / *n*-Hexan); IR (KBr):  $\nu = 3279$   $\text{cm}^{-1}$  (NH), 1719  $\text{cm}^{-1}$  (C=O), 1657  $\text{cm}^{-1}$  (C=N);  $^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm: 2.29 (s, 3H), 2.31 (s, 3H), 2.71 (dd,  $J = 15.56$ , 3.26 Hz, 1H), 2.88 (dd,  $J = 15.69$ , 10.67 Hz, 1H), 4.93 (s, 2H), 5.51 (dd,  $J = 10.54$ , 3.01 Hz, 1H), 7.14 (d,  $J = 8.03$  Hz, 2H), 7.21 (d,  $J = 8.03$  Hz, 2H), 7.29 (dd,  $J = 13.55$ , 8.03 Hz, 4H), 10.24 (s, 1H);  $^{13}\text{C}$  NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm: 20.69, 20.71, 30.01, 74.65, 76.09, 126.22, 127.75, 128.61, 129.05, 134.70, 135.03, 136.57, 138.03, 142.49, 149.47;  $\text{C}_{19}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_3$  [324,38]: Ber.: C, 70.35; H, 6.21; N, 8.64. Gef.: C, 70.23; H, 6.37; N, 8.49.

(4Z)-6-Naphthalen-1-yl-1,3-oxazinan-2,4-dion 4-(O-benzylloxim) 11d



Ausbeute: 87% (452 mg), farbloses Pulver; Schmp.: 141.5 °C (Ethylacetat / *n*-Hexan); IR (KBr):  $\nu = 3310 \text{ cm}^{-1}$  (NH),  $1721 \text{ cm}^{-1}$  (C=O),  $1662 \text{ cm}^{-1}$  (C=N);  $^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm: 2.89 (dd,  $J = 15.79, 2.91$  Hz, 1H), 3.10 (dd,  $J = 15.66, 10.86$  Hz, 1H), 5.03 (s, 2H), 6.41 (dd,  $J = 10.61, 2.53$  Hz, 1H), 7.27 - 7.33 (m, 1H), 7.36 (t,  $J = 7.33$  Hz, 2H), 7.41 - 7.45 (m, 2H), 7.52 - 7.66 (m, 4H), 7.98 (t,  $J = 7.07$  Hz, 2H), 8.17 (d,  $J = 7.83$  Hz, 1H), 10.42 (s, 1H);  $^{13}\text{C}$  NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm: 29.40, 73.13, 74.79, 123.34, 123.80, 125.30, 126.03, 126.69, 127.45, 127.66, 128.10, 128.68, 129.29, 129.98, 132.94, 133.26, 138.12, 142.82, 149.65;  $\text{C}_{21}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_3$  [346,39]: Ber.: C, 72.82; H, 5.24; N, 8.09. Gef.: C, 72.86; H, 5.37; N, 8.15.

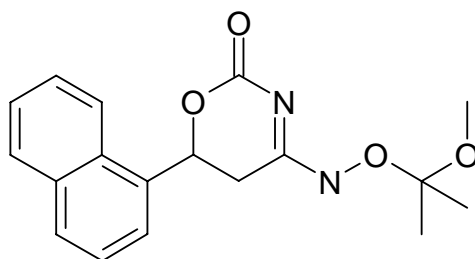
(4Z)-6-Naphthalen-1-yl-1,3-oxazinan-2,4-dion 4-[O-(3-phenylpropyl)oxim]  
**11e**



Ausbeute: 73% (410 mg), farbloses Pulver; Schmp.: 134.5 °C (Ethylacetat / *n*-Hexan); IR (KBr):  $\nu = 3229 \text{ cm}^{-1}$  (NH),  $1718 \text{ cm}^{-1}$  (C=O),  $1654 \text{ cm}^{-1}$  (C=N);  $^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm: 1.85 - 1.96 (m, 2H), 2.72 (t,  $J = 7.58$  Hz, 2H), 2.90 (dd,  $J = 15.66, 2.53$  Hz, 1H), 3.11 (dd,  $J = 15.66, 11.12$  Hz, 1H), 3.95 (t,  $J = 6.19$  Hz, 2H), 6.42 (dd,  $J = 10.74, 2.15$  Hz, 1H), 7.14 - 7.22 (m, 1H), 7.22 - 7.33 (m, 4H), 7.53 - 7.64 (m, 3H), 7.67 (d,  $J = 7.07$  Hz, 1H), 7.99 (t,  $J = 7.45$  Hz, 2H), 8.18 (d,  $J = 7.83$  Hz, 1H), 10.29 (s, 1H);  $^{13}\text{C}$  NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm: 29.53, 30.28, 31.37, 72.28, 73.21, 123.32, 123.79, 125.32, 125.66, 126.03, 126.70, 128.22, 128.37, 128.69, 129.27, 129.95, 133.04, 133.27, 141.89, 142.27, 149.80;  $\text{C}_{23}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_3$  [374,44]: Ber.: C, 73.78; H, 5.92; N, 7.48. Gef.: C, 73.45; H, 6.07; N, 7.45.

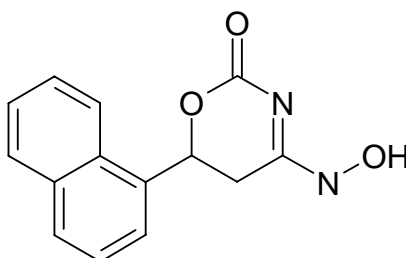
(4Z)-6-Naphthalen-1-yl-1,3-oxazinan-2,4-dion 4-[O-(1-methoxy-1-methyl-ethyl)oxim] **11f**





Ausbeute: 82% (404 mg), farbloses Pulver; Schmp.: 175.7 °C (Ethylacetat / *n*-Hexan); IR (KBr):  $\nu = 3243 \text{ cm}^{-1}$  (NH),  $1735 \text{ cm}^{-1}$  (C=O),  $1666 \text{ cm}^{-1}$  (C=N);  $^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm: 1.39 (s, 3H), 1.42 (s, 3H), 2.96 (dd,  $J = 15.79$ , 2.91 Hz, 1H), 3.13 (s, 3H), 3.15 (dd,  $J = 15.92$ , 10.61 Hz, 1H), 6.42 (dd,  $J = 10.48$ , 2.65 Hz, 1H), 7.54 - 7.65 (m, 3H), 7.68 (d,  $J = 7.07$  Hz, 1H), 7.99 (t,  $J = 7.20$  Hz, 2H), 8.19 (d,  $J = 8.08$  Hz, 1H), 10.30 (br. s., 1H);  $^{13}\text{C}$  NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm: 23.52, 23.87, 29.61, 48.40, 73.22, 102.68, 123.37, 123.81, 125.26, 126.00, 126.66, 128.67, 129.29, 130.02, 132.96, 133.29, 143.04, 149.83;  $\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_4$  [328,37]: Ber.: C, 65.84; H, 6.14; N, 8.53. Gef.: C, 65.55; H, 6.20; N, 8.60.

**4-(Hydroxyamino)-6-naphthalen-1-yl-5,6-dihydro-2H-1,3-oxazin-2-on 11g**



Ausbeute: 90% (346 mg), farbloses Pulver; Schmp.: 222.0 °C (Ethylacetat / *n*-Hexan); IR (KBr):  $\nu = 3246 \text{ cm}^{-1}$  (OH),  $1698 \text{ cm}^{-1}$  (C=O);  $^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm: 2.91 (dd,  $J = 15.56$ , 3.26 Hz, 1H), 3.07 (dd,  $J = 15.56$ , 10.79 Hz, 1H), 6.38 (dd,  $J = 10.79$ , 3.01 Hz, 1H), 7.54 - 7.64 (m, 3H), 7.67 (d,  $J = 7.03$  Hz, 1H), 7.99 (t,  $J = 8.03$  Hz, 2H), 8.18 (d,  $J = 8.03$  Hz, 1H), 10.00 (br. s., 1H), 10.30 (br. s., 1H);  $^{13}\text{C}$  NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm: 35.03, 78.56, 128.53, 128.94, 130.56, 131.23, 131.90, 133.92, 134.44, 135.19, 138.44, 138.52, 146.74, 155.04;  $\text{C}_{14}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_3$  [256,26]: Ber.: C, 65.62; H, 4.72; N, 10.93. Gef.: C, 65.44; H, 5.07; N, 10.85.

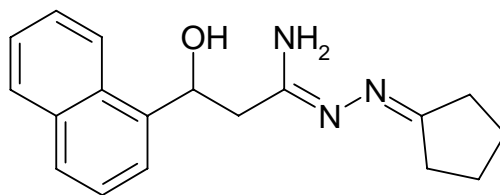
## 7.3 Synthesevorschriften und analytische Daten zu Kapitel 4

### 7.3.1 Darstellung der (Z)-N'-Alkyliden(aralkyliden)-3-hydroxypropanhydrazonamide 13 (Abschnitt 4.2.2)

#### Allgemeine Arbeitsvorschrift AAV 10

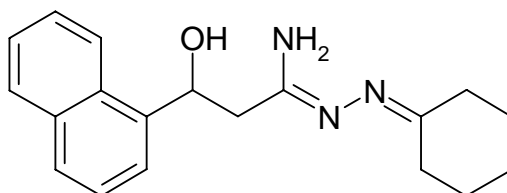
2 mmol des entsprechenden  $\beta$ -Hydroxyimidoester-hydrochlorids **3** werden in 20 ml Diethylether suspendiert, mit 10 ml einer gesättigten Kaliumcarbonatlösung und Eis versetzt und zügig extrahiert. Die Extraktion der wässrigen Phase wird zweimal wiederholt und die vereinigten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck (Wasserbad 40 °C) entfernt. Der ölige Rückstand wird in 15 ml absolutem Dichlormethan gelöst. Unter Eiskühlung und Rühren werden der Lösung jetzt die äquimolare Menge Hydrazinhydrat hinzu gegeben. Nach 5 Min. wird das Eisbad entfernt und der Reaktionsansatz für 4 bis 6 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Die Umsetzung des Edukts zugunsten eines wesentlich polareren Produktes ist an der Bildung einer farblosen Suspension erkennbar. Das Produkt wird abfiltriert und mit wenig absol. Diethylether auf der Glasfritte gewaschen. Die erhaltenen N-unsubstituierten Amidrazone **12** stellen leicht zersetzliche Verbindungen dar, die direkt weiter umgesetzt werden. Hierzu werden die frisch hergestellten Amidrazone in 10 ml absol. Dichlormethan suspendiert und mit 3 mmol der Carbonylkomponente versetzt. Nach Zugabe der Carbonylkomponente wird für 10 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wird das Lösungsmittel unter reduziertem Druck entfernt und das resultierende Öl säulenchromatographisch an Kieselgel gereinigt (Elutionsmittel: 70 % *n*-Hexan, 30 % Ethylacetat). Die Verbindungen **13** fallen nach Kristallisation aus Diethylether / *n*-Hexan als farblose Pulver an. Im Fall von Verbindung **13k** wird die entsprechende Imidatbase in 10 ml absol. Dichlormethan gelöst und mit der äquimolaren Menge Cyclohexanhydrazon versetzt. Nach 8-stündigem Rühren wird in gleicher Weise aufgearbeitet.

(1Z)-N'-Cyclopentyliden-3-hydroxy-3-naphthalen-1-yl-propanhydrazonamid **13a**



Ausbeute: 55% (325 mg), farbloses Pulver; Schmp.: 116.1 °C (Ethylacetat / *n*-Hexan); IR (KBr):  $\nu = 3454 \text{ cm}^{-1}$ ,  $3319 \text{ cm}^{-1}$  (NH, OH),  $1647 \text{ cm}^{-1}$ ,  $1618 \text{ cm}^{-1}$  (C=N);  $^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm: 1.64 - 1.73 (m, 4H), 2.27 - 2.40 (m, 4H), 2.47 - 2.53 (m, 1H), 2.62 - 2.66 (m, 1H), 5.70 (dd,  $J = 8.90, 3.05$  Hz, 1H), 6.15 (br. s., 1H), 6.31 (br. s., 2H), 7.46 - 7.57 (m, 3H), 7.70 (d,  $J = 7.12$  Hz, 1H), 7.82 (d,  $J = 7.88$  Hz, 1H), 7.90 - 7.96 (m, 1H), 8.21 (d,  $J = 8.14$  Hz, 1H);  $^{13}\text{C}$  NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm: 24.23, 24.31, 28.82, 32.56, 41.16, 67.43, 122.93, 123.41, 125.33, 125.37, 125.83, 127.19, 128.55, 129.87, 133.23, 140.51, 157.96, 170.77;  $\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}$  [295,39]: Ber.: C, 73.19; H, 7.17; N, 14.23. Gef.: C, 73.47; H, 7.21; N, 14.11.

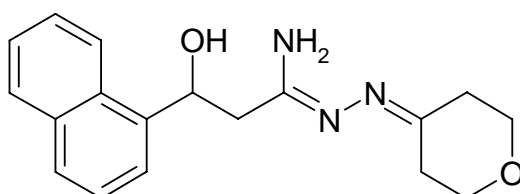
(1Z)-N'-Cyclohexyliden-3-hydroxy-3-naphthalen-1-yl-propanhydrazonamid **13b**



Ausbeute: 65% (402 mg), farbloses Pulver; Schmp.: 109.5 °C (Ethylacetat / *n*-Hexan); IR (KBr):  $\nu = 3375 \text{ cm}^{-1}$ ,  $3193 \text{ cm}^{-1}$  (NH, OH),  $1649 \text{ cm}^{-1}$ ,  $1618 \text{ cm}^{-1}$  (C=N);  $^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm: 1.48 - 1.67 (m, 6H), 2.24 (t,  $J = 5.90$  Hz, 2H), 2.52 - 2.54 (m, 3H), 2.60 - 2.69 (m, 1H), 5.71 (dd,  $J = 8.78, 3.26$  Hz, 1H), 5.98 (br. s., 1H), 6.27 (br. s., 2H), 7.45 - 7.57 (m, 3H), 7.70 (d,  $J = 7.03$  Hz, 1H), 7.82 (d,  $J = 8.03$  Hz, 1H), 7.90 - 7.97 (m, 1H), 8.23 (d,  $J = 8.03$  Hz, 1H);  $^{13}\text{C}$  NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm: 26.09, 26.46, 27.58, 35.78, 41.96, 67.81, 123.35, 123.83, 125.75, 125.78, 126.22, 127.60, 128.95, 130.27, 133.62, 141.08,

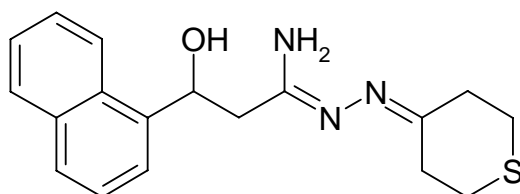
158.62, 163.74; C<sub>19</sub>H<sub>23</sub>N<sub>3</sub>O [309,41]: Ber.: C, 73.76; H, 7.49; N, 13.58. Gef.: C, 73.48; H, 7.48; N, 13.44.

(1Z)-3-Hydroxy-3-naphthalen-1-yl-N'-(tetrahydro-4H-pyran-4-yliden)-propanhydrazonamid **13c**



Ausbeute: 66% (411 mg), farbloses Pulver; Schmp.: 133.1 °C (Ethylacetat / *n*-Hexan); IR (KBr):  $\nu = 3367 \text{ cm}^{-1}$ ,  $3199 \text{ cm}^{-1}$  (NH, OH),  $1654 \text{ cm}^{-1}$ ,  $1625 \text{ cm}^{-1}$  (C=N); <sup>1</sup>H NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  ppm: 2.35 (t, *J* = 5.59 Hz, 2H), 2.52 – 2.67 (m, 2H), 2.63 (t, *J* = 5.72 Hz, 2H), 3.61 (t, *J* = 5.72 Hz, 2H), 3.73 (t, *J* = 5.59 Hz, 2H), 5.72 (dd, *J* = 8.90, 3.56 Hz, 1H), 5.87 (br. s., 1H), 6.35 (br. s., 2H), 7.46 - 7.57 (m, 3H), 7.69 (d, *J* = 7.12 Hz, 1H), 7.82 (d, *J* = 8.14 Hz, 1H), 7.89 - 7.97 (m, 1H), 8.23 (d, *J* = 7.88 Hz, 1H); <sup>13</sup>C NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  ppm: 28.93, 35.68, 41.75, 66.61, 67.43, 67.89, 122.96, 123.45, 125.33, 125.35, 125.80, 127.18, 128.53, 129.90, 133.23, 140.73, 158.50, 158.60; C<sub>18</sub>H<sub>21</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub> [311,39]: Ber.: C, 69.43; H, 6.80; N, 13.49. Gef.: C, 69.22; H, 6.83; N, 13.44.

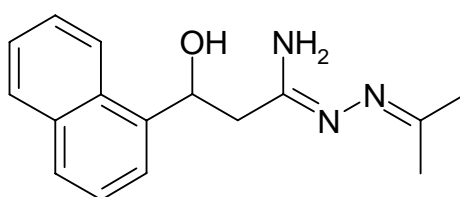
(1Z)-3-Hydroxy-3-naphthalen-1-yl-N'-(tetrahydro-4H-thiopyran-4-yliden)-propanhydrazonamid **13d**



Ausbeute: 71% (465 mg), farbloses Pulver; Schmp.: 138.2 °C (Ethylacetat / *n*-Hexan); IR (KBr):  $\nu = 3374 \text{ cm}^{-1}$ ,  $3197 \text{ cm}^{-1}$  (NH, OH),  $1654 \text{ cm}^{-1}$ ,  $1612 \text{ cm}^{-1}$  (C=N); <sup>1</sup>H NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  ppm: 2.52 - 2.60 (m, 2H), 2.52 – 2.68 (m, 2H), 2.60 - 2.69 (m, 2H), 2.74 - 2.80 (m, 2H), 2.84 (dd, *J* = 7.50, 4.45 Hz, 2H), 5.72

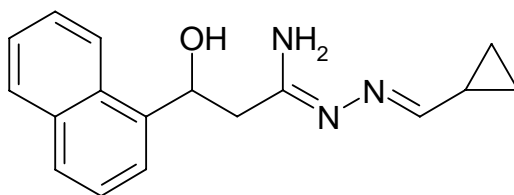
(dd,  $J = 8.77, 3.69$  Hz, 1H), 5.85 (br. s., 1H), 6.36 (br. s., 2H), 7.45 - 7.58 (m, 3H), 7.69 (d,  $J = 6.87$  Hz, 1H), 7.82 (d,  $J = 8.14$  Hz, 1H), 7.89 - 7.97 (m, 1H), 8.23 (d,  $J = 8.14$  Hz, 1H);  $^{13}\text{C}$  NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm: 33.98, 35.10, 35.16, 42.88, 47.45, 73.08, 128.65, 129.13, 131.02, 131.04, 131.49, 132.88, 134.21, 135.56, 138.89, 146.41, 164.16, 165.88;  $\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{OS}$  [327,45]: Ber.: C, 66.03; H, 6.46; N, 12.83. Gef.: C, 66.24; H, 6.53; N, 12.71.

(1Z)-3-Hydroxy-*N'*-(1-methylethyliden)-3-naphthalen-1-yl-propanhydrazonamid 13e



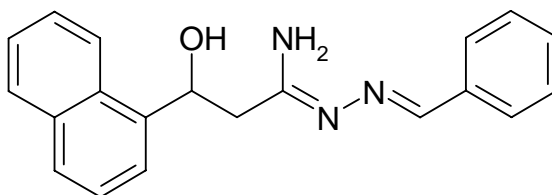
Ausbeute: 63% (339 mg), farbloses Pulver; Schmp.: 106.7 °C (Ethylacetat / *n*-Hexan); IR (KBr):  $\nu = 3459\text{ cm}^{-1}$ ,  $3309\text{ cm}^{-1}$  (NH, OH),  $1625\text{ cm}^{-1}$  (C=N);  $^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm: 1.90 (s, 3H), 1.93 (s, 3H), 2.48 – 2.54 (m, 1H), 2.60 - 2.69 (m, 1H), 5.72 (dd,  $J = 8.90, 3.31$  Hz, 1H), 6.02 (s, 1H), 6.27 (br. s., 2H), 7.47 - 7.57 (m, 3H), 7.70 (d,  $J = 6.87$  Hz, 1H), 7.82 (d,  $J = 8.14$  Hz, 1H), 7.90 - 7.96 (m, 1H), 8.22 (d,  $J = 8.14$  Hz, 1H);  $^{13}\text{C}$  NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm: 17.89, 25.35, 41.84, 67.84, 123.31, 123.80, 125.75, 125.78, 126.24, 127.60, 128.96, 130.26, 133.62, 141.03, 158.23, 158.31;  $\text{C}_{16}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}$  [269,35]: Ber.: C, 71.35; H, 7.11; N, 15.60. Gef.: C, 71.27; H, 6.99; N, 15.41.

(1Z)-*N'*-[(1E)-Cyclopropylmethyliden]-3-hydroxy-3-naphthalen-1-yl-propanhydrazonamid 13f



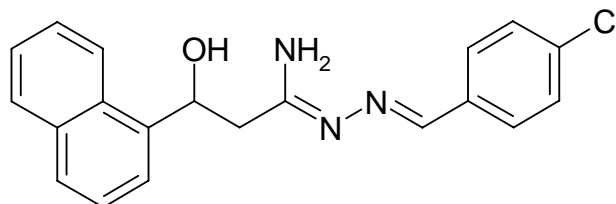
Ausbeute: 55% (309 mg), farbloses Pulver; Schmp.: 127.6 °C (Ethylacetat / *n*-Hexan); IR (KBr):  $\nu = 3482 \text{ cm}^{-1}$ ,  $3367 \text{ cm}^{-1}$  (NH),  $1639 \text{ cm}^{-1}$ ,  $1611 \text{ cm}^{-1}$  (C=N);  $^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm: 0.65 - 0.71 (m, 2H), 0.81 - 0.87 (m, 2H), 1.57 - 1.70 (m, 1H), 2.43 - 2.49 (m, 1H), 2.55 - 2.64 (m, 1H), 5.69 (dd,  $J = 9.16, 3.05$  Hz, 1H), 5.86 (br. s., 1H), 6.38 (br. s., 2H), 7.11 (d,  $J = 8.14$  Hz, 1H), 7.46 - 7.57 (m, 3H), 7.69 (d,  $J = 6.87$  Hz, 1H), 7.82 (d,  $J = 7.88$  Hz, 1H), 7.90 - 7.96 (m, 1H), 8.20 (d,  $J = 8.14$  Hz, 1H);  $^{13}\text{C}$  NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm: 6.29, 14.09, 41.86, 67.74, 123.27, 123.77, 125.79, 126.26, 127.62, 128.96, 130.20, 133.60, 141.17, 159.52, 159.56;  $\text{C}_{17}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}$  [281,36]: Ber.: C, 72.57; H, 6.81; N, 14.93. Gef.: C, 72.31; H, 6.81; N, 14.86.

(1*Z*)-3-Hydroxy-3-naphthalen-1-yl-*N'*-[(1*E*)-phenylmethyliden]-propanhydrazonamid **13g**



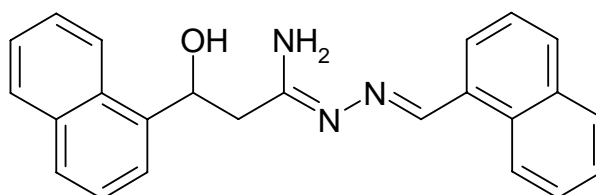
Ausbeute: 68% (432 mg), farbloses Pulver; Schmp.: 110.9 °C (Ethylacetat / *n*-Hexan); IR (KBr):  $\nu = 3455 \text{ cm}^{-1}$ ,  $3315 \text{ cm}^{-1}$  (NH),  $1623 \text{ cm}^{-1}$ ,  $1594 \text{ cm}^{-1}$  (C=N);  $^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm: 2.58 (dd,  $J = 14.68, 9.16$  Hz, 1H), 2.72 (dd,  $J = 14.56, 3.51$  Hz, 1H), 5.79 (d,  $J = 8.78$  Hz, 1H), 5.86 (d,  $J = 3.01$  Hz, 1H), 6.83 (br. s., 2H), 7.37 - 7.44 (m, 3H), 7.49 - 7.60 (m, 3H), 7.73 (d,  $J = 7.03$  Hz, 1H), 7.83 (d,  $J = 7.53$  Hz, 2H), 7.95 (d,  $J = 7.78$  Hz, 1H), 8.27 (d,  $J = 8.28$  Hz, 1H), 8.32 (s, 1H);  $^{13}\text{C}$  NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm: 41.81, 67.44, 122.93, 123.43, 125.40, 125.88, 127.26, 127.42, 128.44, 128.57, 129.36, 129.85, 133.24, 135.67, 140.80, 151.64, 161.69;  $\text{C}_{20}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}$  [317,39]: Ber.: C, 75.69; H, 6.03; N, 13.24. Gef.: C, 75.37; H, 6.16; N, 13.20.

(1Z)-N'-[(1E)-(4-Chlorphenyl)methyliden]-3-hydroxy-3-naphthalen-1-yl-propanhydrazonamid **13h**



Ausbeute: 70% (492 mg), farbloses Pulver; Schmp.: 131.0 °C (Ethylacetat / *n*-Hexan); IR (KBr):  $\nu = 3461 \text{ cm}^{-1}$ ,  $3351 \text{ cm}^{-1}$  (NH),  $1625 \text{ cm}^{-1}$ ,  $1598 \text{ cm}^{-1}$  (C=N);  $^1\text{H NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm: 2.58 (dd,  $J = 14.24, 9.41$  Hz, 1H), 2.72 (dd,  $J = 14.62, 3.18$  Hz, 1H), 5.79 (dd,  $J = 8.65, 2.03$  Hz, 1H), 5.86 (br. s., 1H), 6.93 (br. s., 2H), 7.45 - 7.60 (m, 5H), 7.73 (d,  $J = 6.87$  Hz, 1H), 7.83 (d,  $J = 8.14$  Hz, 1H), 7.88 (d,  $J = 8.39$  Hz, 2H), 7.95 (d,  $J = 7.88$  Hz, 1H), 8.27 (d,  $J = 8.14$  Hz, 1H), 8.32 (s, 1H);  $^{13}\text{C NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm: 41.86, 67.45, 122.93, 123.41, 125.40, 125.88, 127.27, 128.51, 128.58, 129.02, 129.84, 133.24, 133.76, 134.67, 140.80, 150.27, 162.07;  $\text{C}_{20}\text{H}_{18}\text{ClN}_3\text{O}$  [351,84]: Ber.: C, 68.28; H, 5.16; N, 11.94. Gef.: C, 68.37; H, 5.12; N, 11.83.

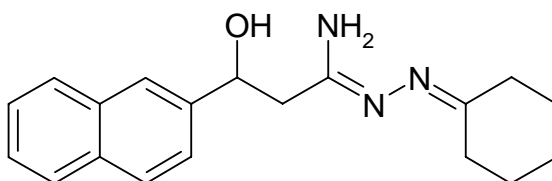
(1Z)-3-Hydroxy-3-(1-naphthyl)-N'-[(1E)-1-naphthylmethyliden]-propanhydrazonamid **13i**



Ausbeute: 79% (580 mg), farbloses Pulver; Schmp.: 166.7 °C (Ethylacetat / *n*-Hexan); IR (KBr):  $\nu = 3483 \text{ cm}^{-1}$ ,  $3367 \text{ cm}^{-1}$  (NH, OH),  $1610 \text{ cm}^{-1}$  (C=N);  $^1\text{H NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm: 2.67 (dd,  $J = 14.24, 9.66$  Hz, 1H), 2.76 - 2.84 (m, 1H), 5.88 (d,  $J = 8.39$  Hz, 1H), 5.95 (br. s., 1H), 6.90 (br. s., 2H), 7.48 - 7.66 (m, 6H), 7.79 (d,  $J = 7.12$  Hz, 1H), 7.85 (d,  $J = 7.88$  Hz, 1H), 7.92 - 8.04 (m, 3H), 8.18 (d,  $J = 6.87$  Hz, 1H), 8.34 (d,  $J = 8.39$  Hz, 1H), 8.84 (d,  $J = 8.39$  Hz, 1H), 9.07 (s, 1H);  $^{13}\text{C NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm: 41.94, 67.54, 122.99, 123.49,

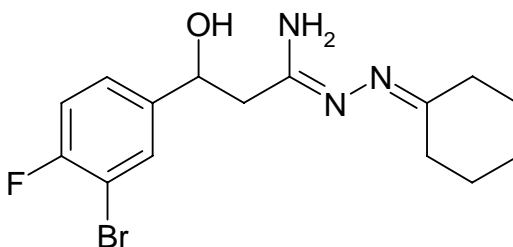
124.37, 125.44, 125.91, 125.96, 126.99, 127.15, 127.31, 128.52, 128.60, 129.73, 129.89, 130.59, 130.87, 133.28, 133.46, 140.89, 151.16, 161.59; C<sub>24</sub>H<sub>21</sub>N<sub>3</sub>O [367,45]: Ber.: C, 78.45; H, 5.76; N, 11.44. Gef.: C, 78.55; H, 5.43; N, 11.28.

(1Z)-N'-Cyclohexyliden-3-hydroxy-3-naphthalen-2-yl-propanhydrazonamid  
**13j**



Ausbeute: 74% (458 mg), farbloses Pulver; Schmp.: 119.6 °C (Ethylacetat / *n*-Hexan); IR (KBr):  $\nu = 3453 \text{ cm}^{-1}$ ,  $3326 \text{ cm}^{-1}$  (NH, OH),  $1619 \text{ cm}^{-1}$  (C=N); <sup>1</sup>H NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  ppm: 1.42 - 1.64 (m, 6H), 2.21 (t,  $J = 6.10 \text{ Hz}$ , 2H), 2.46 (t,  $J = 6.36 \text{ Hz}$ , 2H), 2.54 (d,  $J = 6.61 \text{ Hz}$ , 2H), 5.10 (t,  $J = 6.49 \text{ Hz}$ , 1H), 5.94 (br. s., 1H), 6.21 (br. s., 2H), 7.44 - 7.51 (m, 2H), 7.54 (dd,  $J = 8.65, 1.27 \text{ Hz}$ , 1H), 7.84 - 7.90 (m, 4H); <sup>13</sup>C NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  ppm: 26.05, 26.43, 27.57, 35.72, 42.49, 70.91, 124.46, 125.00, 125.87, 126.31, 127.79, 127.82, 128.09, 132.63, 133.15, 143.00, 158.15, 163.75; C<sub>19</sub>H<sub>23</sub>N<sub>3</sub>O [309,41]: Ber.: C, 73.76; H, 7.49; N, 13.56. Gef.: C, 73.85; H, 7.55; N, 13.51.

(1Z)-3-(3-Brom-4-fluorphenyl)-N'-cyclohexyliden-3-hydroxy-propanhydrazonamid  
**13k**



Ausbeute: 44% (313 mg), farbloses Pulver; Schmp.: 105.5 °C (Ethylacetat / *n*-Hexan); IR (KBr):  $\nu = 3362 \text{ cm}^{-1}$ ,  $3210 \text{ cm}^{-1}$  (NH, OH),  $1655 \text{ cm}^{-1}$ ,  $1617$

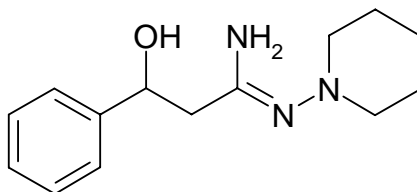


cm<sup>-1</sup> (C=N); <sup>1</sup>H NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm: 1.45 - 1.64 (m, 6H), 2.21 (t, *J* = 6.02 Hz, 2H), 2.37 - 2.48 (m, 4H), 4.94 (t, *J* = 6.53 Hz, 1H), 5.87 (br. s., 1H), 6.13 (br. s., 2H), 7.30 (t, *J* = 8.78 Hz, 1H), 7.39 (ddd, *J* = 8.47, 5.08, 2.01 Hz, 1H), 7.65 (dd, *J* = 7.03, 2.01 Hz, 1H); <sup>13</sup>C NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm: 26.06, 26.49, 27.54, 27.59, 35.71, 42.42, 69.63, 107.67 (d, <sup>2</sup>*J*<sub>C,F</sub> = 21.36 Hz), 116.51 (d, <sup>2</sup>*J*<sub>C,F</sub> = 22.13 Hz), 127.55 (d, <sup>3</sup>*J*<sub>C,F</sub> = 6.87 Hz), 131.18, 143.65 (d, <sup>4</sup>*J*<sub>C,F</sub> = 3.82 Hz), 157.45 (d, <sup>1</sup>*J*<sub>C,F</sub> = 242.62 Hz), 157.47, 163.78; C<sub>15</sub>H<sub>19</sub>BrFN<sub>3</sub>O [356,24]: Ber.: C, 50.57; H, 5.38; N, 11.80. Gef.: C, 50.73; H, 5.52; N, 11.74.

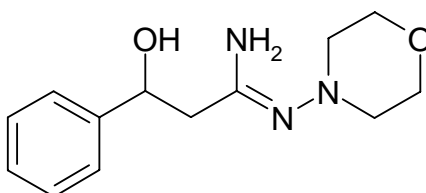
### 7.3.2 Darstellung der β-Hydroxy-amidrazone **14**, -amidine **15**, -amidoxime **16** (Abschnitt 4.3.2 und 4.4.2)

#### Allgemeine Arbeitsvorschrift AAV 11

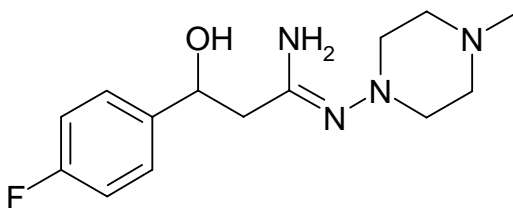
2 mmol β-Hydroxyimidoester-hydrochlorid **3** werden in 10 ml absolutem Dichlormethan suspendiert. Unter Eiskühlung wird die äquimolare Menge des entsprechenden Stickstoffnukleophils hinzu gegeben. Nach 5 Minuten wird das Eisbad abgenommen und der Reaktionsansatz für weitere 5 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wird das Lösungsmittel unter reduziertem Druck entfernt und der resultierende Rückstand mit 5 ml einer eisgekühlten gesättigten Kaliumcarbonatlösung versetzt und 3 mal mit jeweils 10 ml Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel entfernt. Die Zielverbindungen werden aus Ethylacetat / *n*-Hexan zur Kristallisation gebracht und aus selbigem Lösungsmittel umkristallisiert.

3-Hydroxy-3-phenyl-*N'*-piperidin-1-yl-propanimidamid **14a**

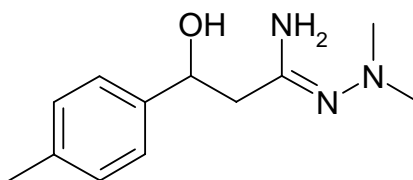
Ausbeute: 62% (307 mg), farbloses Pulver; Schmp.: 132.1 °C (Ethylacetat / *n*-Hexan); IR (KBr):  $\nu = 3428 \text{ cm}^{-1}$ ,  $3313 \text{ cm}^{-1}$  (OH, NH),  $1627 \text{ cm}^{-1}$  (C=N);  $^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm: 1.34 (br. s., 2H), 1.55 (quin,  $J = 5.47 \text{ Hz}$ , 4H), 2.30 (d,  $J = 6.61 \text{ Hz}$ , 2H), 2.40 (br. s., 4H), 4.83 (t,  $J = 6.36 \text{ Hz}$ , 1H), 5.96 (br. s., 3H), 7.17 - 7.24 (m, 1H), 7.26 - 7.37 (m, 4H);  $^{13}\text{C}$  NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm: 24.04, 25.52, 41.82, 55.70, 70.68, 126.19, 127.09, 128.20, 145.24, 158.08;  $\text{C}_{14}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}$  [247,34]: Ber.: C, 67.98; H, 8.56; N, 16.99. Gef.: C, 68.15; H, 8.52; N, 16.92.

3-Hydroxy-*N'*-morpholin-4-yl-3-phenyl-propanimidamid **14b**

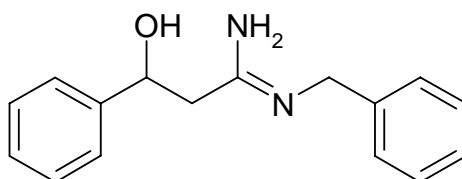
Ausbeute: 61% (304 mg), farbloses Pulver; Schmp.: 122.2 °C (Ethylacetat / *n*-Hexan); IR (KBr):  $\nu = 3438 \text{ cm}^{-1}$ ,  $3309 \text{ cm}^{-1}$  (OH, NH),  $1629 \text{ cm}^{-1}$  (C=N);  $^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm: 2.28 - 2.33 (m, 2H), 2.44 (br. s., 4H), 4.84 (dd,  $J = 7.40$ ,  $5.65 \text{ Hz}$ , 1H), 5.78 (s, 1H), 6.05 (br. s., 2H), 7.17 - 7.24 (m, 1H), 7.26 - 7.38 (m, 4H);  $^{13}\text{C}$  NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm: 41.65, 54.55, 65.72, 70.30, 125.78, 126.69, 127.79, 144.83, 157.97;  $\text{C}_{13}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_2$  [249,32]: Ber.: C, 62.63; H, 7.68; N, 16.85. Gef.: C, 62.62; H, 7.72; N, 16.75.

3-(4-Fluorphenyl)-3-hydroxy-*N'*-(4-methylpiperazin-1-yl)-propanimidamid 14c

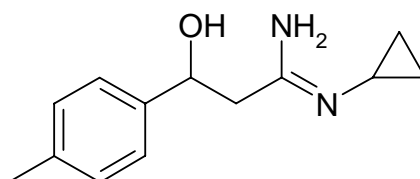
Ausbeute: 65% (364 mg), farblose Kristalle; Schmp.: 136.2 °C (Ethylacetat / *n*-Hexan); IR (KBr):  $\nu = 3430 \text{ cm}^{-1}$ ,  $3320 \text{ cm}^{-1}$  (OH, NH),  $1627 \text{ cm}^{-1}$  (C=N);  $^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm: 2.14 (s, 3H), 2.25 - 2.55 (m, 10H), 4.85 (dd,  $J = 7.50$ , 5.21 Hz, 1H), 5.96 (br. s., 3H), 7.11 (t,  $J = 8.90$  Hz, 2H), 7.37 (dd,  $J = 8.52$ , 5.72 Hz, 2H);  $^{13}\text{C}$  NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm: 41.57, 45.60, 53.68, 54.20, 69.66, 114.42 (d,  $^2J_{\text{C,F}} = 20.81$  Hz), 127.70 (d,  $^3J_{\text{C,F}} = 8.48$  Hz), 140.98 (d,  $^4J_{\text{C,F}} = 2.31$  Hz), 157.71, 161.07 (d,  $^1J_{\text{C,F}} = 241.98$  Hz);  $\text{C}_{14}\text{H}_{21}\text{FN}_4\text{O}$  [280,35]: Ber.: C, 59.98; H, 7.55; N, 19.98. Gef.: C, 59.70; H, 7.66; N, 20.14.

3-Hydroxy-*N,N'*-dimethyl-3-(4-methylphenyl)-propanhydrazonamid 14d

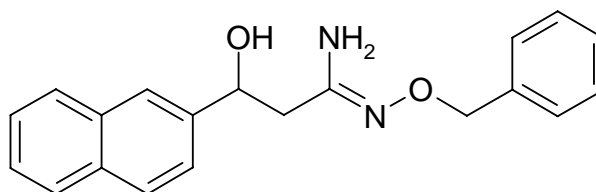
Ausbeute: 60% (265 mg), farbloses Pulver; Schmp.: 112.2 °C (Ethylacetat / *n*-Hexan); IR (KBr):  $\nu = 3426 \text{ cm}^{-1}$ ,  $3307 \text{ cm}^{-1}$  (NH),  $1629 \text{ cm}^{-1}$  (C=N);  $^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm: 2.23 (s, 6H), 2.25 (br. s., 2H), 2.27 (s, 3H), 5.84 (br. s, 1H), 5.96 (br. s, 1H), 4.79 (t,  $J = 6.44$  Hz, 1H), 7.10 (d,  $J = 7.83$  Hz, 2H), 7.22 (d,  $J = 8.08$  Hz, 2 H);  $^{13}\text{C}$  NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm: 20.66, 41.55, 46.59, 70.11, 125.70, 128.37, 135.64, 141.90, 157.85;  $\text{C}_{12}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}$  [221,30]: Ber.: C, 65.13; H, 8.65; N, 18.99. Gef.: C, 66.03; H, 9.05; N, 18.65.

***N'*-Benzyl-3-hydroxy-3-phenyl-propanimidamid 15a**

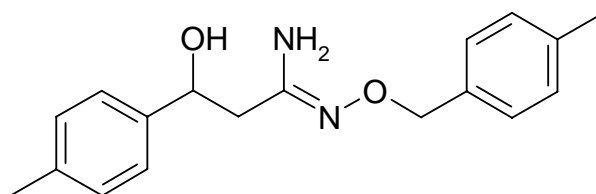
Ausbeute: 74% (369 mg), farbloses Pulver; Schmp.: 77.5 °C (Ethylacetat / *n*-Hexan); IR (KBr):  $\nu = 3311 \text{ cm}^{-1}$  (OH, NH),  $1617 \text{ cm}^{-1}$  (C=N);  $^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm: 2.33 - 2.47 (m, 2H), 3.36 (br. s., 1H), 4.18 (s, 2H), 4.92 (dd,  $J = 9.03, 3.69 \text{ Hz}$ , 1H), 6.68 (br. s., 2H), 7.19 - 7.45 (m, 10H);  $^{13}\text{C}$  NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm: 43.61, 48.42, 70.89, 126.10, 126.60, 127.13, 127.70, 128.32, 128.48, 141.29, 145.37, 160.70;  $\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}$  [254,33]: Ber.: C, 75.56; H, 7.13; N, 11.01. Gef.: C, 75.45; H, 7.10; N, 10.86.

***N'*-Cyclopropyl-3-hydroxy-3-phenyl-propanimidamid 15b**

Ausbeute: 75% (327 mg), farbloses Pulver; Schmp.: 144.6 °C (Ethylacetat / *n*-Hexan); IR (KBr):  $\nu = 3342 \text{ cm}^{-1}$  (OH, NH),  $1619 \text{ cm}^{-1}$  (C=N);  $^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm: 0.57 - 0.61 (m, 2H), 0.79 - 0.85 (m, 2H), 2.54 - 2.75 (m, 3H), 3.36 (br. s., 1H), 5.00 (dd,  $J = 9.54, 3.94 \text{ Hz}$ , 1H), 7.15 (d,  $J = 7.88 \text{ Hz}$ , 2H), 7.30 (d,  $J = 7.88 \text{ Hz}$ , 2H), 8.83 (br. s., 2H);  $^{13}\text{C}$  NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm: 6.16, 20.65, 23.54, 41.58, 69.78, 125.53, 128.59, 136.29, 141.08, 166.62;  $\text{C}_{13}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}$  [218,30]: Ber.: C, 71.53; H, 8.31; N, 12.83. Gef.: C, 71.17; H, 8.50; N, 12.87.

*N'*-(Benzyloxy)-3-hydroxy-3-naphthalen-2-yl-propanimidamid **16a**

Ausbeute: 60% (384 mg), farbloses Pulver; Schmp.: 131.1 °C (Ethylacetat / *n*-Hexan); IR (KBr):  $\nu = 3480 \text{ cm}^{-1}$ ,  $3320 \text{ cm}^{-1}$  (OH, NH),  $1646 \text{ cm}^{-1}$  (C=N);  $^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm: 2.30 - 2.43 (m, 2H), 4.80 (s, 2H), 4.98 - 5.10 (m, 1H), 5.48 (d,  $J = 4.32 \text{ Hz}$ , 1H), 5.76 (s, 2H), 7.17 - 7.32 (m, 5H), 7.44 - 7.54 (m, 3H), 7.80 - 7.91 (m, 4H);  $^{13}\text{C}$  NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm: 40.80, 70.66, 73.93, 124.43, 125.00, 125.89, 126.31, 127.40, 127.73, 127.80, 127.85, 128.13, 128.34, 132.66, 133.13, 139.56, 143.13, 152.06;  $\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_2$  [320,39]: Ber.: C, 74.98; H, 6.29; N, 8.74. Gef.: C, 74.71; H, 6.39; N, 8.64.

3-Hydroxy-*N'*-[(4-methylbenzyl)oxy]-3-(4-methylphenyl)-propanimidamid **16b**

Ausbeute: 55% (328 mg), farbloses Pulver; Schmp.: 129.4 °C (Ethylacetat / *n*-Hexan); IR (KBr):  $\nu = 3482 \text{ cm}^{-1}$ ,  $3301 \text{ cm}^{-1}$  (OH, NH),  $1648 \text{ cm}^{-1}$  (C=N);  $^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm: 2.15 - 2.26 (m, 2H), 2.27 (s, 3H), 2.28 (s, 3H), 4.76 (s, 2H), 4.77 - 4.84 (m, 1H), 5.23 (d,  $J = 4.29 \text{ Hz}$ , 1H), 5.66 (br. s., 2H), 7.08 - 7.12 (m, 2H), 7.16 - 7.25 (m, 2H);  $^{13}\text{C}$  NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm: 20.65, 20.70, 40.49, 69.95, 73.48, 125.68, 127.54, 128.41, 128.53, 135.67, 136.04, 136.13, 142.18, 151.74;  $\text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_2$  [298,39]: Ber.: C, 72.46; H, 7.43; N, 9.39. Gef.: C, 72.36; H, 7.50; N, 9.25.

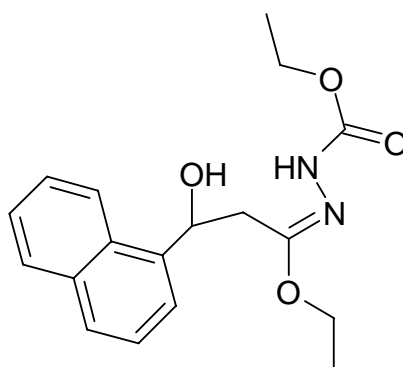
## 7.4 Synthesevorschriften und analytische Daten zu Kapitel 5

### 7.4.1 Darstellung der (2E)-2-(1-Alkoxy(aralkoxy)-3-hydroxy-propyliden)-hydrazincarbonsäureester 17 (Abschnitt 5.2.1)

#### Allgemeine Arbeitsvorschrift AAV 12

2,5 mmol des entsprechenden  $\beta$ -Hydroxyimidoester-hydrochlorids **3** werden in 15 ml absolutem Dichlormethan suspendiert. Unter Eiskühlung werden 1,1 Äquivalente Carbazat, gelöst in wenig Dichlormethan, hinzugegeben. Nach 5 Minuten wird das Eisbad abgenommen und der Reaktionsansatz für weitere 8 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wird das Lösungsmittel unter reduziertem Druck entfernt und der resultierende Rückstand mit 5 ml einer eisgekühlten gesättigten Kaliumcarbonatlösung versetzt und 3 mal mit jeweils 10 ml Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel entfernt. Der ölige Rückstand wird säulenchromatographisch an Kieselgel gereinigt. Die Zielverbindungen kristallisieren aus Ethylacetat / *n*-Hexan im Eisfach aus.

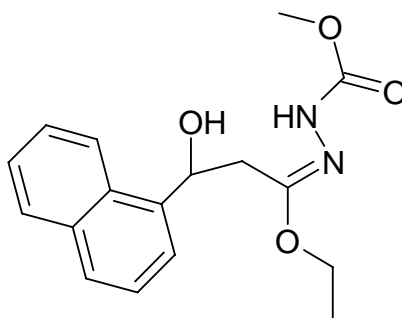
#### (2E)-2-(1-Ethoxy-3-hydroxy-3-naphthalen-1-yl-propyliden)-hydrazincarbonsäure-ethylester **17a**



Ausbeute: 60% (495 mg), farbloses Pulver; Schmp.: 104.0 °C (Ethylacetat / *n*-Hexan); IR (KBr):  $\nu = 3421 \text{ cm}^{-1}$ ,  $3313 \text{ cm}^{-1}$  (OH, NH),  $1718 \text{ cm}^{-1}$  (C=O),

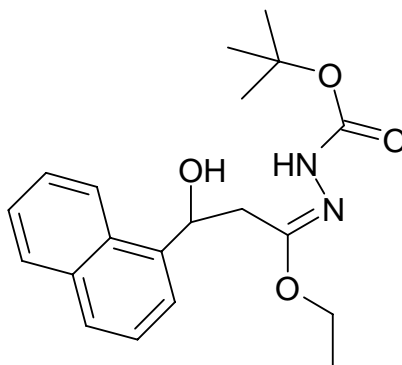
1638  $\text{cm}^{-1}$  (C=N);  $^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm: 1.06 (t,  $J = 7.03$  Hz, 3H), 1.20 (t,  $J = 7.15$  Hz, 3H), 2.69 (dd,  $J = 14.18, 3.64$  Hz, 1H), 2.86 (dd,  $J = 14.31, 8.28$  Hz, 1H), 3.92 (m,  $J = 10.60, 7.12, 7.12, 3.76, 3.76$  Hz, 2H), 4.07 (q,  $J = 7.19$  Hz, 2H), 5.70 (dt,  $J = 8.09, 4.11$  Hz, 1H), 6.00 (d,  $J = 4.27$  Hz, 1H), 7.48 - 7.60 (m, 3H), 7.66 (d,  $J = 7.03$  Hz, 1H), 7.84 (d,  $J = 8.28$  Hz, 1H), 7.92 - 7.98 (m, 1H), 8.09 (d,  $J = 8.28$  Hz, 1H), 9.48 (br. s., 1H);  $^{13}\text{C}$  NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm: 13.93, 14.62, 37.88, 60.03, 61.49, 66.76, 122.74, 122.80, 125.31, 125.44, 126.02, 127.45, 128.65, 129.62, 133.15, 140.02, 154.15;  $\text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_4$  [330,39]: Ber.: C, 65.44; H, 6.71; N, 8.48. Gef.: C, 65.27; H, 6.72; N, 8.52.

(2E)-2-(1-Ethoxy-3-hydroxy-3-naphthalen-1-yl-propyliden)-hydrazin-carbonsäure-methylester **17b**



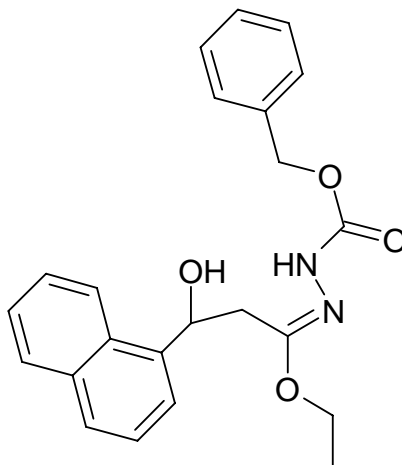
Ausbeute: 61% (482 mg), farbloses Pulver; Schmp.: 117.0 °C (Ethylacetat / *n*-Hexan); IR (KBr):  $\nu = 3421$   $\text{cm}^{-1}$ , 3264  $\text{cm}^{-1}$  (OH, NH), 1724  $\text{cm}^{-1}$  (C=O), 1641  $\text{cm}^{-1}$  (C=N);  $^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm: 1.06 (t,  $J = 6.99$  Hz, 3H), 2.69 (dd,  $J = 14.24, 3.56$  Hz, 1H), 2.87 (dd,  $J = 14.24, 8.39$  Hz, 1H), 3.61 (s, 3H), 3.92 (m,  $J = 10.68, 7.22, 7.22, 3.72, 3.72$  Hz, 2H), 5.71 (dt,  $J = 8.33, 4.10$  Hz, 1H), 6.02 (d,  $J = 4.58$  Hz, 1H), 7.46 - 7.61 (m, 3H), 7.67 (d,  $J = 6.87$  Hz, 1H), 7.84 (d,  $J = 8.14$  Hz, 1H), 7.89 - 7.99 (m, 1H), 8.09 (d,  $J = 8.39$  Hz, 1H), 9.53 (br. s., 1H);  $^{13}\text{C}$  NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm: 14.33, 38.28, 52.00, 61.94, 67.14, 123.13, 123.19, 125.72, 125.86, 126.44, 127.87, 129.06, 130.01, 133.55, 140.39, 155.02;  $\text{C}_{17}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_4$  [316,36]: Ber.: C, 64.54; H, 6.37; N, 8.85. Gef.: C, 64.42; H, 6.44; N, 8.76.

(2E)-2-(1-Ethoxy-3-hydroxy-3-naphthalen-1-yl-propyliden)-hydrazin-carbonsäure-tert-butylester 17c



Ausbeute: 56% (502 mg), farbloses Pulver; Schmp.: 131.9 °C (Ethylacetat / *n*-Hexan); IR (KBr):  $\nu = 3403 \text{ cm}^{-1}$ ,  $3351 \text{ cm}^{-1}$  (OH, NH),  $1714 \text{ cm}^{-1}$  (C=O),  $1643 \text{ cm}^{-1}$  (C=N);  $^1\text{H NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm: 1.07 (t,  $J = 7.07$  Hz, 3H), 2.69 (dd,  $J = 14.27$ , 3.41 Hz, 1H), 2.83 (dd,  $J = 14.40$ , 8.34 Hz, 1H), 3.86 - 4.00 (m, 2H), 5.70 (dt,  $J = 8.02$ , 3.95 Hz, 1H), 5.98 (d,  $J = 4.55$  Hz, 1H), 7.48 - 7.59 (m, 3H), 7.67 (d,  $J = 7.07$  Hz, 1H), 7.84 (d,  $J = 8.08$  Hz, 1H), 7.95 (d,  $J = 7.83$  Hz, 1H), 8.10 (d,  $J = 8.34$  Hz, 1H), 9.21 (br. s., 1H);  $^{13}\text{C NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm: 13.97, 28.15, 37.92, 61.38, 66.80, 78.55, 122.78, 125.31, 125.43, 126.00, 127.45, 128.66, 129.65, 133.18, 140.08, 153.34;  $\text{C}_{20}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_4$  [358,44]: Ber.: C, 67.02; H, 7.31; N, 7.82. Gef.: C, 67.29; H, 7.53; N, 7.66.

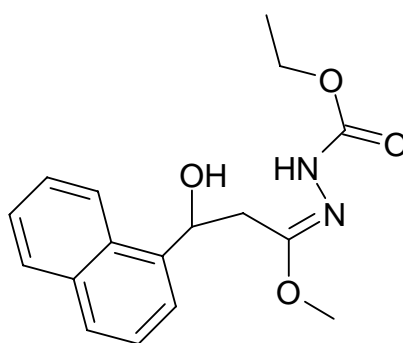
(2E)-2-(1-Ethoxy-3-hydroxy-3-naphthalen-1-yl-propyliden)-hydrazin-carbonsäure-benzylester 17d





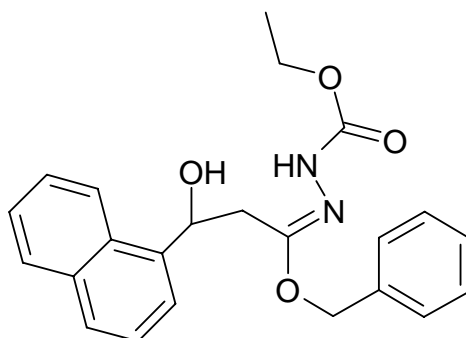
Ausbeute: 58% (569 mg), farbloses Pulver; Schmp.: 167.4 °C (Ethylacetat / *n*-Hexan); IR (KBr):  $\nu = 3404 \text{ cm}^{-1}$ ,  $3275 \text{ cm}^{-1}$  (OH, NH),  $1727 \text{ cm}^{-1}$  (C=O),  $1638 \text{ cm}^{-1}$  (C=N);  $^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm: 1.07 (t,  $J = 6.99$  Hz, 3H), 2.71 (dd,  $J = 14.37$ , 3.69 Hz, 1H), 2.89 (dd,  $J = 14.24$ , 8.39 Hz, 1H), 3.94 (m,  $J = 10.43$ , 6.96, 6.96, 3.59, 3.59 Hz, 2H), 5.11 (s, 2H), 5.66 - 5.74 (m, 1H), 5.98 (d,  $J = 3.81$  Hz, 1H), 7.30 - 7.41 (m, 5H), 7.47 - 7.56 (m, 3H), 7.66 (d,  $J = 7.12$  Hz, 1H), 7.84 (d,  $J = 8.14$  Hz, 1H), 7.91 - 7.97 (m, 1H), 8.06 - 8.12 (m, 1H), 9.65 (br. s., 1H);  $^{13}\text{C}$  NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm: 14.34, 38.27, 61.96, 65.92, 67.05, 123.16, 123.22, 125.72, 125.84, 126.43, 127.86, 128.22, 128.26, 128.76, 129.05, 130.03, 133.55, 137.30, 140.41, 154.40;  $\text{C}_{23}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_4$  [392,46]: Ber.: C, 70.39; H, 6.16; N, 7.14. Gef.: C, 70.30; H, 6.29; N, 7.08.

(2E)-2-(3-Hydroxy-1-methoxy-3-naphthalen-1-yl-propyliden)-hydrazin-carbonsäure-ethylester 17e



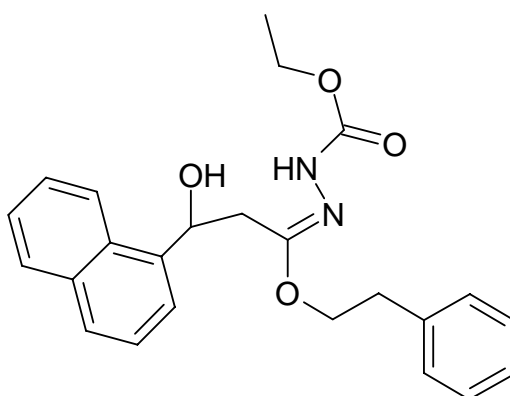
Ausbeute: 62% (490 mg), farbloses Pulver; Schmp.: 139.4 °C (Ethylacetat / *n*-Hexan); IR (KBr):  $\nu = 3335 \text{ cm}^{-1}$ ,  $3281 \text{ cm}^{-1}$  (OH, NH),  $1718 \text{ cm}^{-1}$  (C=O),  $1646 \text{ cm}^{-1}$  (C=N);  $^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm: 1.21 (t,  $J = 7.12$  Hz, 3H), 2.69 (dd,  $J = 14.50$ , 3.31 Hz, 1H), 2.88 (dd,  $J = 14.50$ , 9.16 Hz, 1H), 3.59 (s, 3H), 4.08 (q,  $J = 7.12$  Hz, 2H), 5.70 (dd,  $J = 8.77$ , 2.92 Hz, 1H), 6.03 (br. s., 1H), 7.47 - 7.63 (m, 3H), 7.69 (d,  $J = 7.12$  Hz, 1H), 7.85 (d,  $J = 8.14$  Hz, 1H), 7.90 - 8.00 (m, 1H), 8.08 (d,  $J = 8.39$  Hz, 1H), 9.54 (br. s., 1H);  $^{13}\text{C}$  NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm: 15.03, 38.22, 53.97, 60.48, 67.05, 123.06, 123.14, 125.77, 125.89, 126.51, 127.91, 129.10, 129.92, 133.56, 140.46, 154.58;  $\text{C}_{17}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_4$  [316,36]: Ber.: C, 64.54; H, 6.37; N, 8.85. Gef.: C, 64.29; H, 6.49; N, 8.76.

(2E)-2-[1-(Benzyloxy)-3-hydroxy-3-naphthalen-1-yl-propyliden]-hydrazin-carbonsäure-ethylester **17f**



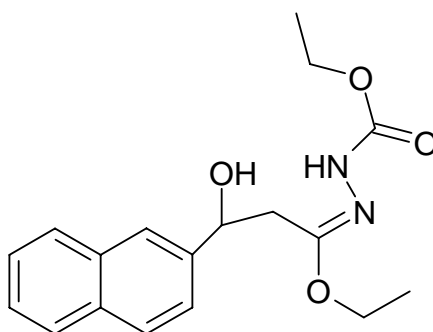
Ausbeute: 59% (579 mg), farbloses Pulver; Schmp.: 108.0 °C (Ethylacetat / *n*-Hexan); IR (KBr):  $\nu = 3403 \text{ cm}^{-1}$ ,  $3284 \text{ cm}^{-1}$  (OH, NH),  $1718 \text{ cm}^{-1}$  (C=O),  $1652 \text{ cm}^{-1}$  (C=N);  $^1\text{H NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm: 1.22 (t,  $J = 7.07$  Hz, 3H), 2.82 (dd,  $J = 14.15, 2.78$  Hz, 1H), 2.97 (dd,  $J = 14.27, 7.96$  Hz, 1H), 4.10 (q,  $J = 6.91$  Hz, 2H), 4.86 - 5.00 (m, 2H), 5.72 - 5.83 (m, 1H), 6.10 (d,  $J = 4.29$  Hz, 1H), 7.10 - 7.20 (m, 2H), 7.28 (br. s., 3H), 7.47 - 7.58 (m, 3H), 7.68 (d,  $J = 7.07$  Hz, 1H), 7.85 (d,  $J = 7.83$  Hz, 1H), 7.91 - 8.02 (m, 1H), 8.05 - 8.16 (m, 1H), 9.64 (br. s., 1H);  $^{13}\text{C NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm: 14.62, 37.89, 60.13, 66.81, 67.32, 122.75, 122.78, 125.36, 125.45, 126.04, 127.53, 127.56, 127.63, 128.07, 128.68, 129.63, 133.24, 136.64, 139.86, 154.15;  $\text{C}_{23}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_4$  [392,46]; Ber.: C, 70.39; H, 6.16; N, 7.14. Gef.: C, 70.43; H, 6.30; N, 7.10.

(2E)-2-[3-Hydroxy-3-naphthalen-1-yl-1-(2-phenylethoxy)-propyliden]-hydrazincarbonsäure-ethylester **17g**



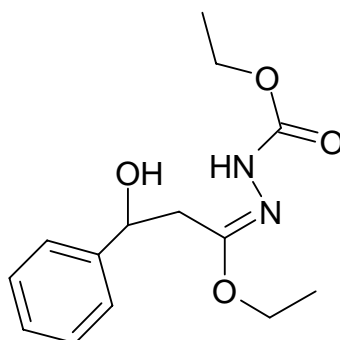
Ausbeute: 57% (579 mg), farbloses Pulver; Schmp.: 115.0 °C (Ethylacetat / *n*-Hexan); IR (KBr):  $\nu = 3465 \text{ cm}^{-1}$ ,  $3320 \text{ cm}^{-1}$  (OH, NH),  $1718 \text{ cm}^{-1}$  (C=O),  $1646 \text{ cm}^{-1}$  (C=N);  $^1\text{H NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm: 1.20 (t,  $J = 7.07$  Hz, 3H), 2.61 (dd,  $J = 14.27$ , 2.91 Hz, 1H), 2.78 (tq,  $J = 13.42$ , 6.88 Hz, 2H), 2.89 (dd,  $J = 14.27$ , 8.72 Hz, 1H), 4.03 - 4.17 (m, 4H), 5.59 - 5.67 (m, 1H), 5.98 (d,  $J = 4.29$  Hz, 1H), 7.17 - 7.24 (m, 3H), 7.25 - 7.32 (m, 2H), 7.48 - 7.57 (m, 3H), 7.66 (d,  $J = 7.07$  Hz, 1H), 7.85 (d,  $J = 8.08$  Hz, 1H), 7.92 - 8.00 (m, 2H), 9.49 (br. s., 1H);  $^{13}\text{C NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm: 14.63, 34.24, 37.86, 60.10, 66.46, 66.78, 122.65, 122.69, 125.36, 125.49, 126.05, 126.15, 127.50, 128.22, 128.71, 128.83, 129.55, 133.17, 138.52, 140.00;  $\text{C}_{24}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_4$  [406,49]: Ber.: C, 70.92; H, 6.45; N, 6.89. Gef.: C, 70.93; H, 6.45; N, 6.83.

(2E)-2-(1-Ethoxy-3-hydroxy-3-naphthalen-2-yl-propyliden)-hydrazin-carbonsäure-ethylester **17h**



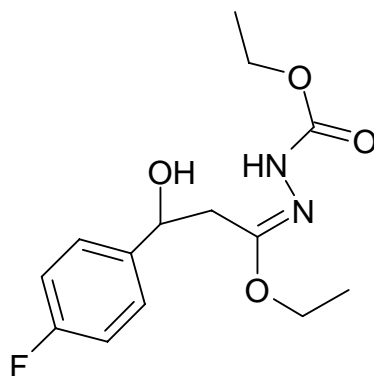
Ausbeute: 63% (520 mg), farbloses Pulver; Schmp.: 95.5 °C (Ethylacetat / *n*-Hexan); IR (KBr):  $\nu = 3444 \text{ cm}^{-1}$ ,  $3291 \text{ cm}^{-1}$  (OH, NH),  $1720 \text{ cm}^{-1}$  (C=O),  $1639 \text{ cm}^{-1}$  (C=N);  $^1\text{H NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm: 1.08 (t,  $J = 7.12$  Hz, 3H), 1.19 (t,  $J = 7.12$  Hz, 3H), 2.64 (dd,  $J = 14.24$ , 4.58 Hz, 1H), 2.88 (dd,  $J = 14.24$ , 8.39 Hz, 1H), 3.89 - 4.00 (m, 2H), 4.05 (q,  $J = 7.12$  Hz, 2H), 5.09 (dt,  $J = 8.20$ , 4.16 Hz, 1H), 5.96 (d,  $J = 4.32$  Hz, 1H), 7.44 - 7.57 (m, 3H), 7.80 - 7.95 (m, 4H), 9.47 (br. s., 1H);  $^{13}\text{C NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm: 13.98, 14.62, 38.29, 60.01, 61.45, 69.95, 123.99, 124.34, 125.65, 126.03, 127.45, 127.56, 127.73, 132.36, 132.72, 141.99, 154.10;  $\text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_4$  [330,39]: Ber.: C, 65.44; H, 6.71; N, 8.48. Gef.: C, 65.33; H, 6.80; N, 8.52.

(2E)-2-(1-Ethoxy-3-hydroxy-3-phenyl-propyliden)-hydrazincarbonsäure-ethylester 17i



Ausbeute: 64% (448 mg), farbloses Pulver; Schmp.: 113.0 °C (Ethylacetat / *n*-Hexan); IR (KBr):  $\nu = 3342 \text{ cm}^{-1}$ ,  $3247 \text{ cm}^{-1}$  (OH, NH),  $1707 \text{ cm}^{-1}$  (C=O),  $1638 \text{ cm}^{-1}$  (C=N);  $^1\text{H NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm: 1.11 (t,  $J = 7.12$  Hz, 3H), 1.19 (t,  $J = 7.12$  Hz, 3H), 2.50 - 2.55 (m, 1H), 2.78 (dd,  $J = 14.24$ , 8.39 Hz, 1H), 3.94 (q,  $J = 6.95$  Hz, 2H), 4.05 (q,  $J = 6.95$  Hz, 2H), 4.90 (dt,  $J = 8.46$ , 4.29 Hz, 1H), 5.81 (d,  $J = 4.58$  Hz, 1H), 7.21 - 7.27 (m, 1H), 7.29 - 7.37 (m, 4H), 9.42 (br. s., 1H);  $^{13}\text{C NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm: 14.40, 15.01, 60.39, 61.81, 70.18, 126.06, 127.47, 128.35, 144.82, 154.54;  $\text{C}_{14}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_4$  [280,33]: Ber.: C, 59.99; H, 7.19; N, 9.99. Gef.: C, 59.84; H, 7.17; N, 9.92.

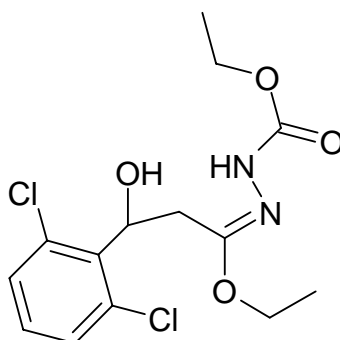
(2E)-2-[1-Ethoxy-3-(4-fluorphenyl)-3-hydroxy-propyliden]-hydrazin-carbonsäure-ethylester 17j



Ausbeute: 60% (447 mg), farbloses Pulver; Schmp.: 113.0 °C (Ethylacetat / *n*-Hexan); IR (KBr):  $\nu = 3351 \text{ cm}^{-1}$ ,  $3256 \text{ cm}^{-1}$  (OH, NH),  $1708 \text{ cm}^{-1}$  (C=O),

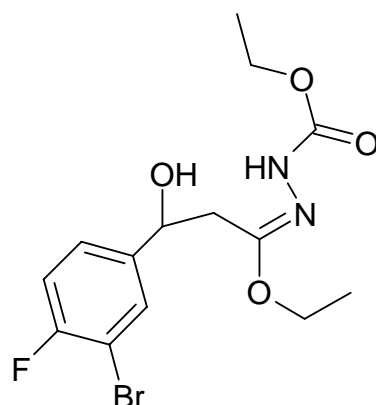
1638  $\text{cm}^{-1}$  (C=N);  $^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm: 1.11 (t,  $J = 7.03$  Hz, 3H), 1.19 (t,  $J = 7.03$  Hz, 3H), 2.54 (dd,  $J = 14.18, 4.89$  Hz, 1H), 2.77 (dd,  $J = 14.18, 8.16$  Hz, 1H), 3.93 (q,  $J = 7.03$  Hz, 2H), 4.05 (q,  $J = 7.11$  Hz, 2H), 4.86 - 4.95 (m, 1H), 5.83 (d,  $J = 4.52$  Hz, 1H), 7.10 - 7.17 (m, 2H), 7.35 - 7.40 (m, 2H), 9.40 (br. s., 1H);  $^{13}\text{C}$  NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm: 13.96, 14.59, 59.98, 61.39, 69.05, 114.59 (d,  $^2J_{\text{C,F}} = 21.27$  Hz), 127.64 (d,  $^3J_{\text{C,F}} = 8.07$  Hz), 140.54 (d,  $^4J_{\text{C,F}} = 2.93$  Hz), 154.10, 161.27 (d,  $^1J_{\text{C,F}} = 242.09$  Hz);  $\text{C}_{14}\text{H}_{19}\text{FN}_2\text{O}_4$  [298,32]: Ber.: C, 56.37; H, 6.42; N, 9.39. Gef.: C, 56.42; H, 6.58; N, 9.32.

(2E)-2-[3-(2,6-Dichlorphenyl)-1-ethoxy-3-hydroxy-propyliden]-hydrazin-carbonsäure-ethylester **17k**



Ausbeute: 58% (506 mg), farbloses Pulver; Schmp.: 160.5 °C (Ethylacetat / *n*-Hexan); IR (KBr):  $\nu = 3264$   $\text{cm}^{-1}$  (NH), 1706  $\text{cm}^{-1}$  (C=O), 1639  $\text{cm}^{-1}$  (C=N);  $^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm: 1.10 (t,  $J = 7.12$  Hz, 3H), 1.18 (t,  $J = 7.12$  Hz, 3H), 2.75 (dd,  $J = 14.11, 6.23$  Hz, 1H), 3.18 (dd,  $J = 14.24, 8.39$  Hz, 1H), 3.90 - 3.98 (m, 2H), 4.04 (q,  $J = 7.04$  Hz, 2H), 5.60 - 5.67 (m, 1H), 5.93 (d,  $J = 4.32$  Hz, 1H), 7.29 (dd,  $J = 8.65, 7.38$  Hz, 1H), 7.41 (d,  $J = 7.88$  Hz, 2H), 9.32 (br. s., 1H);  $^{13}\text{C}$  NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm: 13.88, 14.60, 33.69, 59.98, 61.60, 66.66, 129.36, 129.56, 134.03, 137.25, 154.18;  $\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}_4$  [349,22]: Ber.: C, 48.15; H, 5.20; N, 8.02. Gef.: C, 47.69; H, 5.22; N, 8.12. HRFAB-MS:  $[\text{M}+\text{H}]^+$  ber. 349.0722,  $[\text{M}+\text{H}]^+$  gef. 349.0723.

(2E)-2-[3-(3-Brom-4-fluorphenyl)-1-ethoxy-3-hydroxypropyliden]-hydrazincarbonsäure-ethylester 17I



Ausbeute: 55% (519 mg), farbloses Pulver; Schmp.: 113.0 °C (Ethylacetat / *n*-Hexan); IR (KBr):  $\nu = 3326 \text{ cm}^{-1}$ ,  $3241 \text{ cm}^{-1}$  (OH, NH),  $1706 \text{ cm}^{-1}$  (C=O),  $1639 \text{ cm}^{-1}$  (C=N);  $^1\text{H NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm: 1.11 (t,  $J = 6.99$  Hz, 3H), 1.19 (t,  $J = 6.99$  Hz, 3H), 2.59 (dd,  $J = 13.99$ , 5.09 Hz, 1H), 2.77 (dd,  $J = 14.11$ , 7.76 Hz, 1H), 3.92 (q,  $J = 7.12$  Hz, 2H), 4.05 (q,  $J = 7.12$  Hz, 2H), 4.91 (br. s., 1H), 5.91 (br. s., 1H), 7.28 - 7.41 (m, 2H), 7.66 (dd,  $J = 6.74$ , 1.91 Hz, 1H), 9.40 (br. s., 1H);  $^{13}\text{C NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm: 13.97, 14.61, 38.01, 60.01, 61.42, 68.41, 107.40 (d,  $^2J_{\text{C,F}} = 21.08$  Hz), 116.17 (d,  $^2J_{\text{C,F}} = 22.00$  Hz), 127.13 (d,  $^3J_{\text{C,F}} = 8.25$  Hz), 130.70, 142.59 (d,  $^4J_{\text{C,F}} = 3.67$  Hz), 157.24 (d,  $^1J_{\text{C,F}} = 243.77$  Hz);  $\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{BrFN}_2\text{O}_4$  [377,21]: Ber.: C, 44.58; H, 4.81; N, 7.43. Gef.: C, 44.69; H, 5.00; N, 7.36.

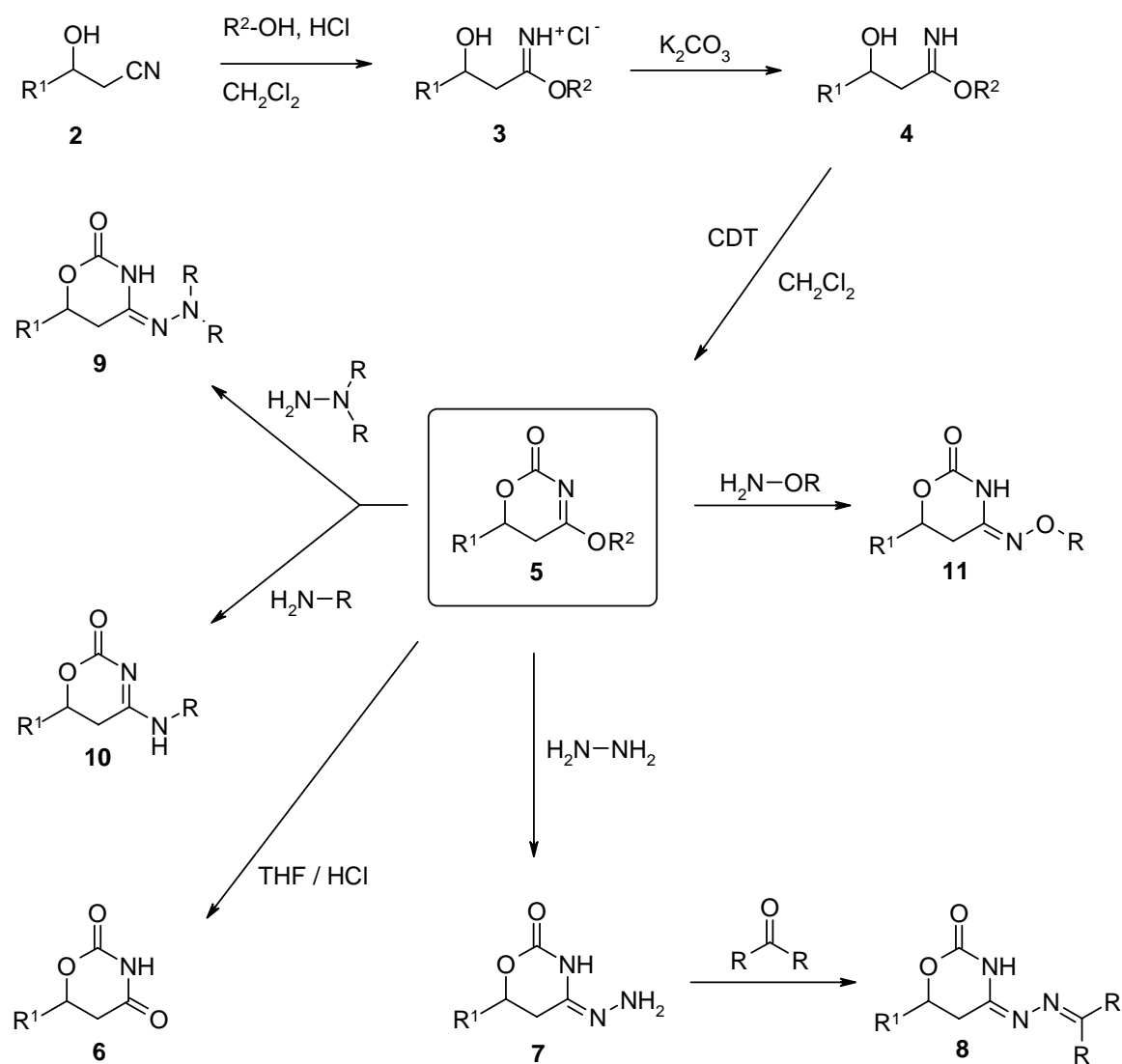
## 8 Zusammenfassung

Die vorliegende Arbeit beschäftigt sich mit der Synthese, Analytik und der Messung der biologischen Aktivität von 4-funktionalisierten 1,3-Oxazinan-2-onen, *N'*-Alkyliden(aralkyliden)-3-hydroxy-propanhydrazonamiden und  $\beta$ -Hydroxy-hydrazonaten. Im Rahmen von Strukturmodifikationen zweier Leitsubstanzen wurden 4-funktionalisierte 1,3-Oxazinan-2-one und  $\beta$ -Hydroxy-hydrazonate zur Testung auf Anti-Malaria-Aktivität synthetisiert. Darüber hinaus war es von Interesse, offenkettige Vertreter der *N'*-Alkyliden(aralkyliden)-3-hydroxy-propanhydrazonamide zu synthetisieren, um diese ebenfalls hinsichtlich ihrer antiplasmodialen Eigenschaften zu untersuchen. Der erste Teil dieser Arbeit beschäftigt sich mit der Synthese von ringerweiterten 4-funktionalisierten 1,3-Oxazinan-2-onen, die eine Weiterentwicklung der 1,3-Oxazolidin-2-one darstellen. Dabei wurde ein Syntheseweg entwickelt, der die Stoffklasse der 4-Alkoxy-5,6-dihydro-2*H*-1,3-oxazin-2-one **5** als gemeinsame Zwischenverbindung nutzt:

In einer *Pinner*-Reaktion wurden aus  $\beta$ -Hydroxy-carbonitrilen **2** und verschiedenen Alkoholen /  $\text{HCl}_{(g)}$  die  $\beta$ -Hydroxyimidoester-hydrochloride **3** gewonnen. Die durch basische Extraktion freigesetzten korrespondieren  $\beta$ -Hydroxy-imidate **4** konnten mit 1,1'-Carbonyl-di-(1,2,4-triazol) zu den 4-Alkoxy-5,6-dihydro-2*H*-1,3-oxazin-2-onen **5** zyklisiert werden. Diese semizyklischen Imidoester zeigten im weiteren Verlauf eine bemerkenswerte Reaktionsbereitschaft gegenüber Nucleophilen. Die saure Hydrolyse der Verbindungen **5** ermöglichte einen neuen chemischen Zugang zu 6-substituierten 1,3-Oxazinan-2,4-dionen **6**. Durch Hydrazinolyse von **5** und anschließender Kondensation mit unterschiedlichen Ketonen und Aldehyden konnte die Substanzklasse der 4-(Alkyliden(aralkyliden)hydrazono)-1,3-oxazinan-2-one **8** erschlossen werden. NMR-Spektroskopische Untersuchungen zeigten, dass die Verbindungen **8** in einem (*E/Z*)-Isomerengemisch vorlagen. Das Azin-Strukturelement in Position 4 wurde durch 4-Morpholin-4-ylimino- / 4-Piperidin-1-ylimino-, 4-(4-Methylpiperazin-1-yl)imino- / 4-Dimethylhydrazono-Strukturen **9** substituiert, indem die Verbindungen **5** mit den entsprechenden Hydrazin-Derivaten zur Reaktion gebracht wurden. Um die Position 4 mit weiteren Funktionalitäten zu versehen, wurden die Verbindungen **5** mit

unterschiedlichen Aminen und *O*-substituierten Hydroxylaminen zur Reaktion gebracht. Die Molekülstruktur der auf diese Weise gewonnenen 4-aminosubstituierten 5,6-dihydro-2*H*-1,3-oxazin-2-one **10** und 4-Alkoxy/Aralkoxyimino-1,3-oxazin-2-one **11** wurde neben NMR-spektroskopischen Messungen zusätzlich durch röntgenkristallographische Untersuchungen aufgeklärt.

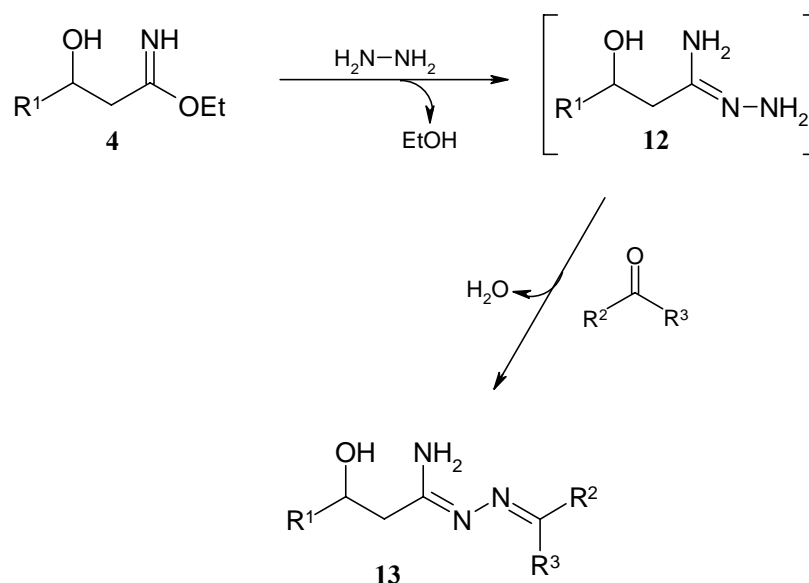
Schema 8-1:





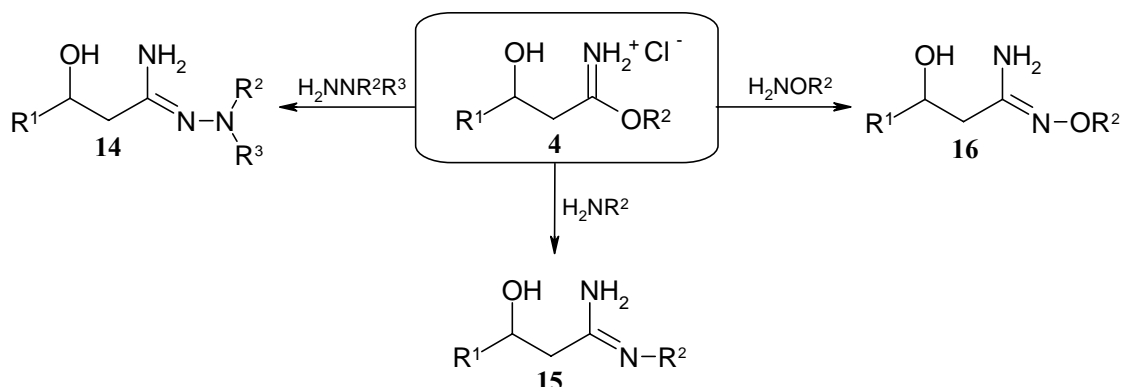
Im zweiten Teil der vorliegenden Arbeit wurden ringoffene, formal in Ringposition 2 decarbonylierte, Derivate mit entsprechenden Funktionalitäten synthetisiert. Durch die Reaktion der  $\beta$ -Hydroxy-imidate **4** mit Hydrazinhydrat konnten unsubstituierte Amidrazone **12** gewonnen werden, welche sich mit Carbonylverbindungen zu den *N'*-Alkyliden(aralkyliden)-3-hydroxy-propanhydrazonamiden **13** umsetzen ließen.

Schema 8-2:



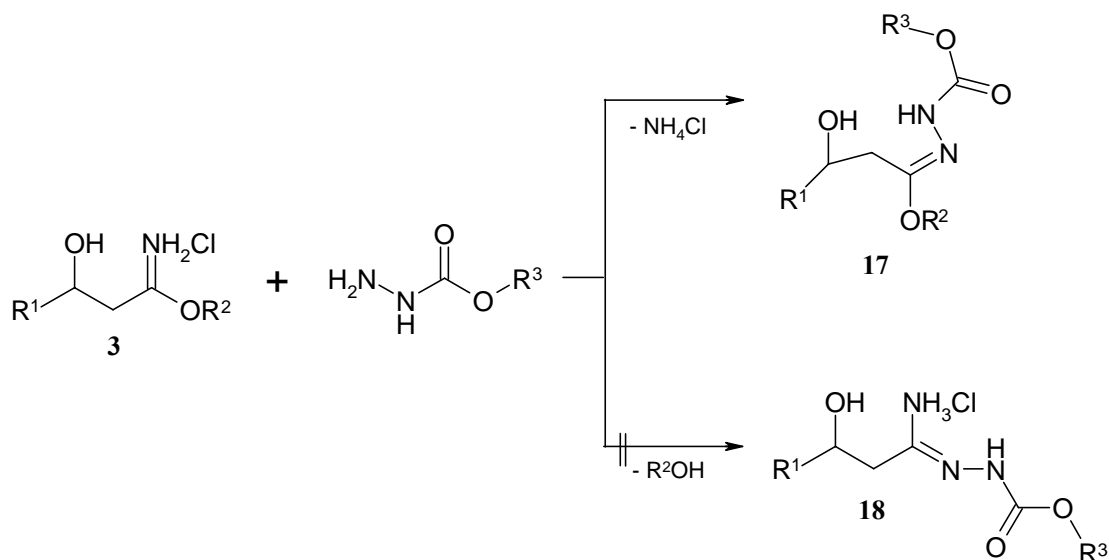
Die  $\beta$ -Hydroxy-amidrazone **14**, -amidine **15** und -amidoxime **16** ließen sich durch die Umsetzung der  $\beta$ -Hydroxyimidoester-hydrochloride **3** mit entsprechenden *N,N*-disubstituierten Hydrazinen, primären Aminen und *O*-substituierten Hydroxylaminen gewinnen.

Schema 8-3:



Die Reaktion der  $\beta$ -Hydroxyimidoester-hydrochloride **3** mit Carbazaten führte zu den (*E*)- $\beta$ -Hydroxy-hydrasonaten **17**. Die Entstehung von Amidrazonen **18** als Konkurrenzprodukt, durch Abspaltung des Alkohols anstelle des Ammoniumchlorids, trat dagegen nicht auf.

Schema 8-4:



Ausgewählte Substanzen wurden hinsichtlich ihrer antiplasmodialen Eigenschaften untersucht. Die Durchführung der Testreihen erfolgte in Kooperation mit dem Bernhard-Nocht-Institut in Hamburg. Während die Heterozyklen vom Typ **6-11** sowie die  $\beta$ -Hydroxy-hydrasonate **17** nur eine schwache bis keine Aktivität aufwiesen, zeigten die offenkettigen Vertreter der (*Z*)-*N'*-Alkyliden(aralkyliden)-3-hydroxy-propanhydrazonamide **13** eine deutlich größere Hemmaktivität als die Leitstruktur. Aus den Bestimmungen der Wachstumshemmung von *P. falciparum* konnten folgende Struktur-Aktivitäts-Beziehungen abgeleitet werden:

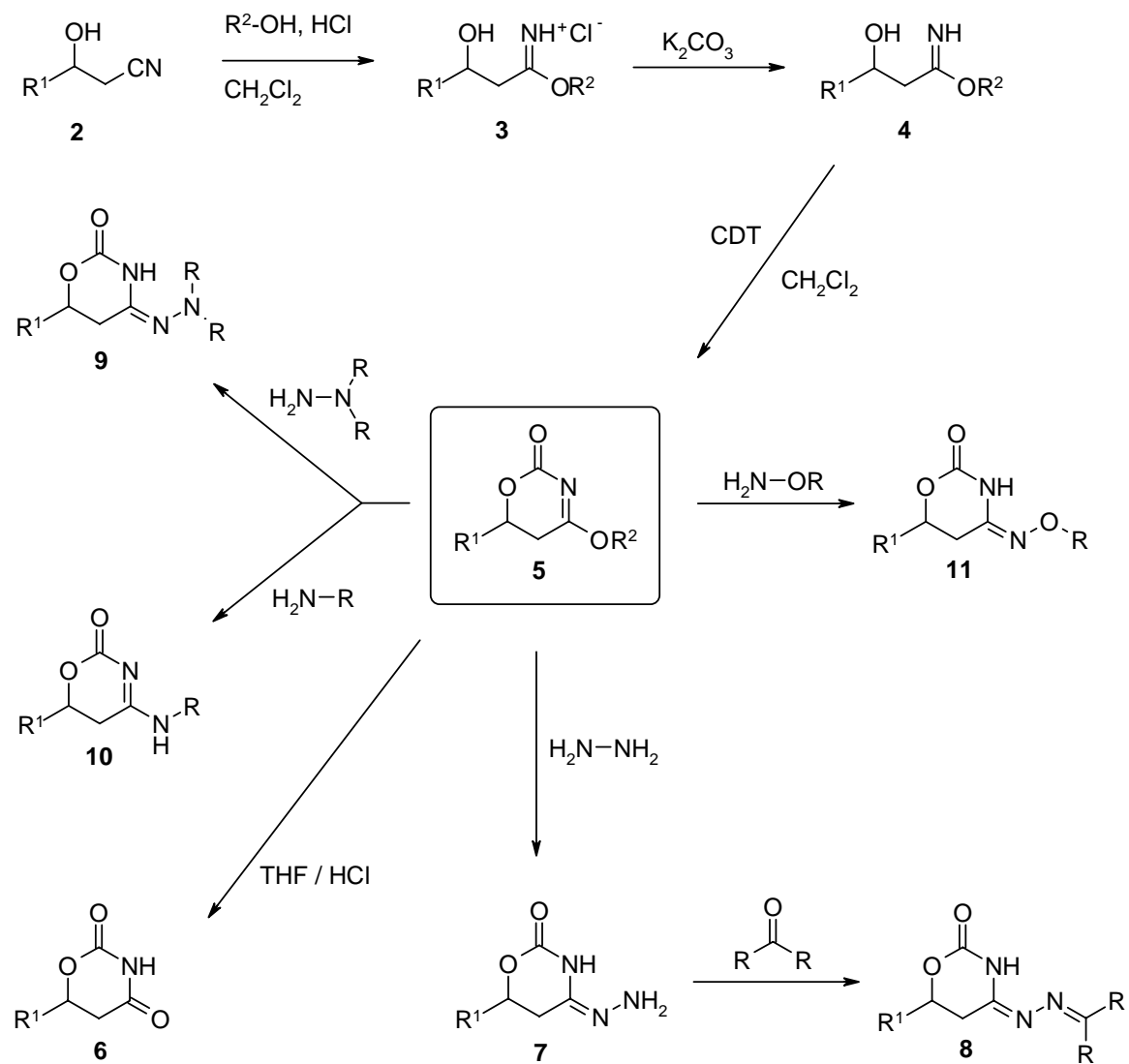
- Das Azin-Strukturelement ist essentiell für die Wirkung.
- Der Austausch des Alkyliden-Teils gegen Aralkyliden erbringt eine deutliche Aktivitätssteigerung.
- Die Verbrückung der (OH)- und (NH<sub>2</sub>)-Funktion über ein Carbonyl führt zu starker Aktivitätsminderung.

## 9 Summary

The aim of this work was the synthesis, analysis and biological evaluation of 4-functionalized 1,3-oxazinan-2-ones, *N'*-alkylidene(aralkylidene)-3-hydroxypropanehydrazonamides and  $\beta$ -hydroxyhydrazonates. In the context of structure variations a series of 4-functionalized 1,3-oxazinan-2-ones and  $\beta$ -hydroxyhydrazonates were prepared and tested for their antimalarial activity. With regard to their antiplasmodial properties it appeared interesting to additionally synthesize and investigate open-chained derivatives of type of *N'*-alkylidene(aralkylidene)-3-hydroxypropanehydrazonamides. The first part of this work deals with the synthesis of ring extended 4-functionalized 1,3-oxazinan-2-ones which present a further development of the 1,3-oxazolidin-2-ones. Hereby a new synthetic pathway, using the 4-alkoxy-5,6-dihydro-2*H*-1,3-oxazin-2-ones **5** as common intermediates, was established:

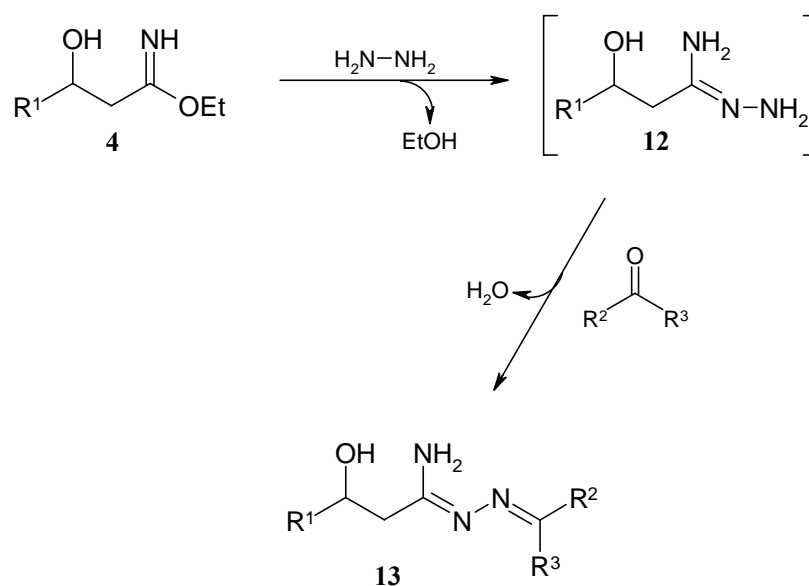
$\beta$ -hydroxycarbonitriles **2** and alcohol /  $\text{HCl}_{(\text{g})}$  yielded in a *Pinner*-reaction the  $\beta$ -hydroxyimidate-hydrochlorides **3**. The corresponding bases which were obtained via basic extraction could be cyclized with 1,1'-carbonyl-di-(1,2,4-triazole) resulting in the formation of 4-alkoxy-5,6-dihydro-2*H*-1,3-oxazin-2-ones **5**. In the course of the investigation these semicyclic imidates showed a remarkable reactivity towards nucleophiles. The acidic hydrolysis of compounds **5** resulted in a novel chemical route to 6-substituted 1,3-oxazinan-2,4-dions **6**. The substance class of 4-(alkylidene(aralkylidene)hydrazono)-1,3-oxazinan-2-ones **8** was accessible by hydrazinolysis of **5** followed by condensation with various ketones and aldehydes. NMR-spectroscopic investigations showed that compounds **8** exist as a mixture of (*E/Z*)-isomers. Different hydrazine derivatives were successfully used to convert **5** into the 4-morpholin-4-ylimino / 4-piperidin-1-ylimino, 4-(4-methylpiperazin-1-yl)imino / 4-dimethylhydrazono derivatives **9** as a modification of the 4-positioned azine-structure. For further variation compounds **5** were reacted with amines and *O*-substituted hydroxylamines to furnish various functionalities in position 4 of the oxazine ring. The molecule structures of compounds **10** and **11** were not only elucidated by nmr spectroscopy, but furthermore by x-ray crystallography.

Scheme 9-1:



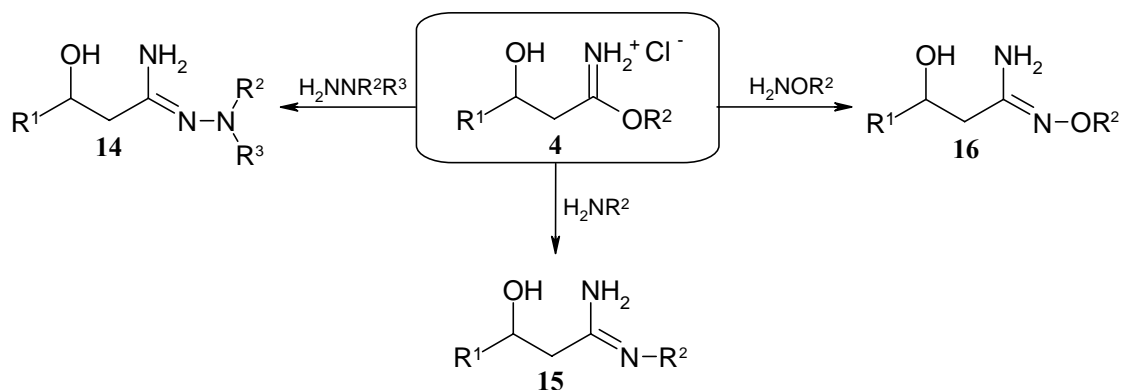
In the second part of this work ring-opened derivatives - formally decarbonylated in position 2 - with corresponding functionalities were synthesized.  $\beta$ -Hydroxyimidoates **4** were reacted with hydrazine hydrate to give the free amidrazones **12**, which were subsequently reacted with aldehydes / ketones to afford *N'*-alkylidene(alkylidene)-3-hydroxypropanehydrazoneamides **13**.

Scheme 9-2:



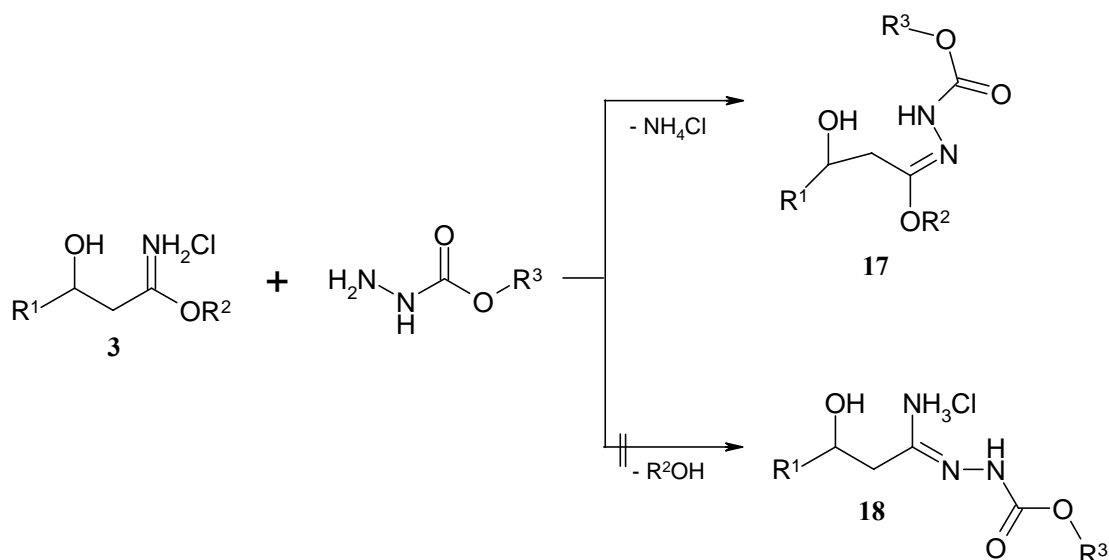
$\beta$ -Hydroxyamidrazones **14**, -amidines **15** and -amidoximes **16** were prepared from  $\beta$ -hydroxyimidoester hydrochlorides **3** with *N,N*-disubstituted hydrazines, primary amines and *O*-substituted hydroxylamines, respectively.

Scheme 9-3:



The reaction of  $\beta$ -hydroxyimidoester hydrochlorides **3** with carbazates provided (*E*)- $\beta$ -hydroxyhydrazonates **17**. The formation of amidrazones **18** via elimination of the alkoxy group instead of ammonia chloride was not observed.

*Scheme 9-4:*



Selected representatives of the different substance classes were tested for their potential antimalarial activity. The biological testing was performed in collaboration with the Bernhard-Nocht-Institute in Hamburg. While the heterocyclic compounds of type **6-11** and the  $\beta$ -hydroxyhydrazonates **17** were almost inactive some derivatives of the *N'*-alkylidene(aralkylidene)-3-hydroxypropanehydrazonamides **13** showed remarkably higher antimalarial activity than the lead structure. Evaluation of the antimalarial activity of compounds **13** resulted in the following structure-activity-relationships:

- The azine structure is essential for the antimalarial effect.
- The exchange of the alkylidene part against aralkylidene increases clearly the activity.
- Carbonylation of the (OH)- and (NH<sub>2</sub>)-function strongly decreases the activity.

## 10 Literaturverzeichnis

- [1] Trouiller, P.; Olliaro, P.; Torreele, E.; Orbinski, J.; Laing, R.; Ford, N., *Lancet*, (2002), **359**, 2188.
- [2] Chirac, P.; Torreele, E., *Lancet*, (2006), **367**, 1560.
- [3] Wiesner, J.; Ortmann, R.; Jomaa, H.; Schlitzer, M., *Angew. Chem. Int. Ed.*, (2003), **42**, 5274.
- [4] Schlitzer, M., *ChemMedChem*, (2007), **2**, 944.
- [5] Schlitzer, M., *Arch. Pharm.*, (2008), **341**, 149.
- [6] Egan, T. J., *Targets*, (2003), **2**, 115.
- [7] O'Neill, P. M.; Ward, S. A.; Berry, N. G.; Jeyadevan, J. P.; Biagini, G. A.; Asadollaly, E.; Park, B. K.; Bray, P. G., *Curr. Top. Med. Chem.*, (2006), **6**, 479.
- [8] Tilley, L.; Loria, P.; Foley, M. in: *Chloroquine and other quinoline antimalarials* (Rosenthal PJ, Antimalarial Chemotherapy: Mechanisms of action, resistance and new directions in drug discovery), 1st. Ed., 113, Humana Press, Totowa, NJ, USA, 2001.
- [9] White, N. J., *New Engl. J. Med.*, (2006), **355**, 1956.
- [10] Ridley Robert, G., *Nature*, (2002), **415**, 686.
- [11] Davis, T. M. E.; Hung, T.-Y.; Sim, I.-K.; Karunajeewa, H. A.; Ilett, K. F., *Drugs*, (2005), **65**, 75.
- [12] Looareesuwan, S.; Kyle, D. E.; Viravan, C.; Vanijanonta, S.; Wilairatana, P.; Wernsdorfer, W. H., *Am. J. Trop. Med. Hyg.*, (1996), **54**, 205.
- [13] Pradines, B.; Mamfoumbi, M. M.; Parzy, D.; Medang, M. O.; Lebeau, C.; Mbina, J. R. M.; Doury, J. C.; Kombila, M., *Am. J. Trop. Med. Hyg.*, (1999), **60**, 105.
- [14] Basco, L. K.; Bickii, J.; Ringwald, P., *Antimicrob. Agents Chemother.*, (1998), **42**, 2347.
- [15] Shanks, G. D.; Edstein, M. D., *Drugs*, (2005), **65**, 2091.
- [16] Haynes, R. K.; Vonwiller, S. C., *Acc. Chem. Res.*, (1997), **30**, 73.
- [17] Pradines, B.; Hovette, P.; Fusai, T.; Atanda, H. L.; Baret, E.; Cheval, P.; Mosnier, J.; Callec, A.; Cren, J.; Amalvict, R.; Gardair, J. P.; Rogier, C., *J. Clin. Microbiol.*, (2006), **44**, 2404.

- [18] Pradines, B.; Tall, A.; Ramiandrasoa, F.; Spiegel, A.; Sokhna, C.; Fusai, T.; Mosnier, J.; Daries, W.; Trape, J. F.; Kunesch, G.; Parzy, D.; Rogier, C., *J. Antimicrob. Chemother.*, (2006), **57**, 1093.
- [19] Cazelles, J.; Robert, A.; Meunier, B., *J. Org. Chem.*, (2002), **67**, 609.
- [20] Srivastava, I. K.; Vaidya, A. B., *Antimicrob. Agents Chemother.*, (1999), **43**, 1334.
- [21] Wiesner, J.; Jomaa, H., *Curr. Drug Targets*, (2007), **8**, 3.
- [22] Wiesner, J.; Seeber, F., *Expert Opin. Ther. Targets*, (2005), **9**, 23.
- [23] Jomaa, H.; Wiesner, J.; Sanderbrand, S.; Altincicek, B.; Weidemeyer, C.; Hintz, M.; Turbachova, I.; Eberl, M.; Zeidler, J.; Lichtenthaler, H. K.; Soldati, D.; Beck, E., *Science*, (1999), **285**, 1573.
- [24] Hashimoto, M.; Hemmi, K.; Kamiya, T.; Takeno, H., US 4206156, Chem. Abstr. (1980) **93**, 150378.
- [25] Ginsburg, H., *Acta Trop.*, (2005), **96**, 16.
- [26] Pradines, B.; Mamfoumbi, M. M.; Tall, A.; Sokhna, C.; Koeck, J.-L.; Fusai, T.; Mosnier, J.; Czarnecki, E.; Spiegel, A.; Trape, J.-F.; Kombila, M.; Rogier, C., *Antimicrob. Agents Chemother.*, (2006), **50**, 3225.
- [27] Sternberg, J. A.; Geffken, D.; Adams, J. B., Jr.; Jordan, D. B.; Postages, R.; Sternberg, C. G.; Campbell, C. L.; Moberg, W. K.; Livingston, R. S., *ACS Symp. Ser.*, (1998), **686**, 216.
- [28] Joshi, M. M.; Sternberg, J. A., *Brighton Crop Protection Conf.- Pests and Diseases*, (1996), 21.
- [29] Geffken, D., *Synthesis*, (1981), 38.
- [30] Mauz, T., *Dissertation Hamburg* (2004).
- [31] Siebert, C. C., *Chem. Unserer Zeit*, (2004), **38**, 320.
- [32] Patani, G. A.; LaVoie, E. J., *Chem. Rev.*, (1996), **96**, 3147.
- [33] Grimm, H. G., *Z. Elektrochem. Angew. Phys. Chem.*, (1925), **31**, 474.
- [34] Grimm, H. G., *Naturwissenschaften*, (1929), **17**, 535.
- [35] Beecken, H.; Gottschalk, E. M.; Gizycki, U. v.; Kraemer, H.; Maassen, D.; Matthies, H. G.; Musso, H.; Rathjen, C.; Zahorszky, U. I., *Angew. Chem.*, (1961), **73**, 665.
- [36] Franchimont, A. P. N.; Lublin, A., *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas*, (1902), **21**, 45.
- [37] Dox, A. W.; Yoder, L., *J. Am. Chem. Soc.*, (1923), **45**, 723.
- [38] Weickmann, A., DE 858402, Chem. Abstr. (1952) **47**, 66225.



- [39] Hayes, K., *J. Am. Chem. Soc.*, (1955), **77**, 2333.
- [40] Hayes, K. J., US 2702292, Chem. Abstr. (1955) **50**, 1743.
- [41] Schmidt, K., DE 1252689, Chem. Abstr. (1967) **68**, 95834.
- [42] Schmidt, K., DE 1257147, Chem. Abstr. (1967) **69**, 10447.
- [43] Lott, W. A., US 2940971, Chem. Abstr. (1960) **55**, 8223.
- [44] Sullivan, J. M.; Efner, H. F., *J. Org. Chem.*, (1968), **33**, 2134.
- [45] Fauran, C.; Douzon, C.; Raynaud, G.; Sergant, M., DE 2221409, Chem. Abstr. (1972) **78**, 58434.
- [46] Fauran, C. P.; Douzon, C.; Raynaud, G. M.; Sergant, M. Y., US 3821215, Chem. Abstr. (1974) **82**, 125412.
- [47] Bassus, J.; Pacheco, H.; Chaireire, M.; Cier, A., *Eur. J. Med. Chem.*, (1974), **9**, 416.
- [48] Kupchan, S. M.; Komoda, Y.; Court, W. A.; Thomas, G. J.; Smith, R. M.; Karim, A.; Gilmore, C. J.; Haltiwanger, R. C.; Bryan, R. F., *J. Am. Chem. Soc.*, (1972), **94**, 1354.
- [49] Engel, J.; Emig, P.; Nickel, B.; Szelenyi, I., DE 3915184, Chem. Abstr. (1989) **112**, 235286.
- [50] Jin, F.; Confalone, P. N., WO 2000000481, Chem. Abstr. (2000) **132**, 78560.
- [51] Ina, S.; Yamana, K.; Noda, K., WO 9804534, Chem. Abstr. (1998) **128**, 167432.
- [52] Lohray, B. B.; Baskaran, S.; Reddy, B. Y.; Rao, K. S., *Tetrahedron Lett.*, (1998), **39**, 6555.
- [53] Frick, J. A.; Klassen, J. B.; Bathe, A.; Abramson, J. M.; Rapoport, H., *Synthesis*, (1992), 621.
- [54] Brickner, S. J.; Hutchinson, D. K.; Barbachyn, M. R.; Manninen, P. R.; Ulanowicz, D. A.; Garmon, S. A.; Grega, K. C.; Hendges, S. K.; Toops, D. S.; et al., *J. Med. Chem.*, (1996), **39**, 673.
- [55] Ella-Menye, J.-R.; Sharma, V.; Wang, G., *J. Org. Chem.*, (2005), **70**, 463.
- [56] Wang, G.; Ella-Menye, J.-R.; Sharma, V., *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, (2006), **16**, 2177.
- [57] Wang, G., WO 2007092961, Chem. Abstr. (2007) **147**, 277618.
- [58] Wang, G., *Anti-Infect. Agents Med. Chem.*, (2008), **7**, 32.
- [59] Corey, E. J., *Chem. Soc. Rev.*, (1988), **17**, 111.
- [60] Corey, E. J., *Angew. Chem.*, (1991), **103**, 469.

- [61] Kaiser, E. M.; Hauser, C. R., *J. Org. Chem.*, (1968), **33**, 3402.
- [62] Stoss, P., *Chem. Ber.*, (1978), **111**, 314.
- [63] Geffken, D.; Groetschel-Wessendorf, V., *Sci. Pharm.*, (1999), **67**, 21.
- [64] Pinner, A., *Die Imidoether und ihre Derivate*, Oppenheim (Gustav Schmidt), Berlin, 1892.
- [65] Cramer, F.; Pawelzik, K.; Baldauf, H. J., *Chem. Ber.*, (1958), **91**, 1049.
- [66] Cramer, F.; Baldauf, H. J., *Chem. Ber.*, (1959), **92**, 370.
- [67] Roger, R.; Neilson, D. G., *Chem. Rev. (Washington, DC, U. S.)*, (1961), **61**, 179.
- [68] Neilson, D. G. in: *Imidates including cyclic imidates* (Patai, S., The Chemistry of Amidines and Imidates), Vol. 2, 918, Wiley, Chichester, UK, 1991.
- [69] Nakajima, N.; Ubukata, M., *Sci. Synth.*, (2005), **22**, 343.
- [70] Meerwein, H. in: *Methoden der Organischen Chemie* (Houben-Weyl-Müller), 4. Aufl., Bd. 6/3, 325, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 1965.
- [71] Meerwein, H.; Battenberg, E.; Gold, H.; Pfeil, E.; Willfang, G., *J. Prakt. Chem.*, (1939), **154**, 83.
- [72] Fulop, F.; Huber, I.; Bernath, G.; Hoenig, H.; Seuffer-Wasserthal, P., *Synthesis*, (1991), 43.
- [73] Staab, H. A., Bauer, H., Schneider, K. M. in: *Azolides in Organic Synthesis and Biochemistry* Wiley-VCH, Weinheim, 1998.
- [74] Staab, H. A., *Angew. Chem.*, (1962), **74**, 407.
- [75] Safir, S. R.; Lopresti, R. J., US 2797217, *Chem. Abstr.* (1957) **52**, 2185.
- [76] Testa, E.; Fontanella, L.; Cristiani, G.; Gallo, G. G., *J. Org. Chem.*, (1959), **24**, 1928.
- [77] Neilson, D. G.; Roger, R.; Heatlie, J. W. M.; Newlands, L. R., *Chem. Rev.*, (1970), **70**, 151.
- [78] Pinner, A.; Caro, N., *Ber. Dtsch. Chem. Ges.*, (1895), **28**, 465.
- [79] Hesse, M., Meier, H., Zeeh, B. in: *Spektroskopische Methoden in der organischen Chemie*, 7. Aufl., 456, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 2005.

- [80] Kurz, T.; Widyan, K.; Wackendorff, C.; Schlueter, K., *Synthesis*, (2004), 1987.
- [81] Kurz, T., *Tetrahedron*, (2005), **61**, 3091.
- [82] Dimroth, O., *Justus Liebigs Ann. Chem.*, (1909), **364**, 183.
- [83] Wild, J.; Goetz, N.; Will, W.; Kohler, R. D.; Plath, P., DE 3615473, *Chem. Abstr.* (1987) **108**, 111952.
- [84] Geffken, D., *Arch. Pharm.*, (1985), **318**, 895.
- [85] Burchardt, A.; Geffken, D., *Arch. Pharm.*, (1990), **323**, 181.
- [86] Pinner, A., *Ber. Dtsch. Chem. Ges.*, (1884), 182.
- [87] Geffken, D.; Holst, C., *Pharmazie*, (1994), **49**, 821.
- [88] Bukowski, L.; Janowiec, M., *Pharmazie*, (1996), **51**, 27.
- [89] Bukowski, L.; Janowiec, M.; Zwolska-Kwiek, Z.; Andrzejczyk, Z., *Pharmazie*, (1999), **54**, 651.
- [90] Cocco, M. T.; Congiu, C.; Onnis, V.; Pusceddu, M. C.; Schivo, M. L.; De Logu, A., *Eur. J. Med. Chem.*, (1999), **34**, 1071.
- [91] Mamolo, M. G.; Falagiani, V.; Zampieri, D.; Vio, L.; Banfi, E., *Farmaco*, (2001), **56**, 587.
- [92] Ulusoy, N.; Gursoy, A.; Otuk, G., *Farmaco*, (2001), **56**, 947.
- [93] Kucukguzel, S. G.; Rollas, S.; Kucukguzel, I.; Kiraz, M., *Eur. J. Med. Chem.*, (1999), **34**, 1093.
- [94] Rando, D. G.; Sato, D. N.; Siqueira, L.; Malvezzi, A.; Leite, C. Q. F.; do Amaral, A. T.; Ferreira, E. I.; Tavares, L. C., *Bioorg. Med. Chem.*, (2002), **10**, 557.
- [95] Maccari, R.; Ottana, R.; Vigorita, M. G., *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, (2005), **15**, 2509.
- [96] Walcourt, A.; Loyevsky, M.; Lovejoy, D. B.; Gordeuk, V. R.; Richardson, D. R., *Int. J. Biochem. Cell Biol.*, (2004), **36**, 401.
- [97] Savini, L.; Chiasserini, L.; Gaeta, A.; Pellerano, C., *Bioorg. Med. Chem.*, (2002), **10**, 2193.
- [98] Gemma, S.; Kukreja, G.; Fattorusso, C.; Persico, M.; Romano, M. P.; Altarelli, M.; Savini, L.; Campiani, G.; Fattorusso, E.; Basilico, N.; Taramelli, D.; Yardley, V.; Butini, S., *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, (2006), **16**, 5384.
- [99] Mamolo, M. G.; Vio, L.; Banfi, E.; Predominato, M.; Fabris, C.; Asaro, F., *Farmaco*, (1992), **47**, 1055.

- [100] Mamolo, M. G.; Vio, L.; Banfi, E.; Predominato, M.; Fabris, C.; Asaro, F., *Farmaco*, (1993), **48**, 529.
- [101] Banfi, E.; Mamolo, M. G.; Vio, L.; Predominato, M., *J. Chemother.*, (1993), **5**, 164.
- [102] Mamolo, M. G.; Vio, L.; Banfi, E., *Farmaco*, (1996), **51**, 65.
- [103] Billington, D. C.; Coleman, M. D.; Ibiabuo, J.; Lambert, P. A.; Rathbone, D. L.; Tims, K. J., *Drug Des. Discov.*, (1998), **15**, 269.
- [104] Rathbone, D. L.; Parker, K. J.; Coleman, M. D.; Lambert, P. A.; Billington, D. C., *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, (2006), **16**, 879.
- [105] Parker, K. J.; Rathbone, D. L.; Lambert, P. A.; Coleman, M. D.; Hilton, A. C.; Worthington, A.; Billington, D. C., WO 2006075159, Chem. Abstr. (2006) **145**, 163084.
- [106] Gokhale, N. H.; Padhye, S. B.; Billington, D. C.; Rathbone, D. L.; Croft, S. L.; Kendrick, H. D.; Anson, C. E.; Powell, A. K., *Inorg. Chim. Acta*, (2003), **349**, 23.
- [107] Holton, T. L.; Schechter, H., *J. Org. Chem.*, (1995), **60**, 4725.
- [108] Pinner, A., *Liebig's Ann.*, (1897), **297**, 221.
- [109] Fraser, J. K.; Neilson, D. G.; Newlands, L. R.; Watson, K. M.; Butt, M. I., *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, (1975), 2280.
- [110] Neunhoefffer, H.; Weischedel, F., *Justus Liebigs Ann. Chem.*, (1972), **761**, 34.
- [111] Cocco, M. T.; Congiu, C.; Lilliu, V.; Onnis, V., *Arch. Pharm. (Weinheim, Ger.)*, (2006), **339**, 7.
- [112] Khankischpur, M.; Kurz, T., *Eur. J. Org. Chem.*, (2008), 6029.
- [113] Furch, J. A.; Kuhn, D. G.; Hunt, D. A.; Asselin, M.; Baffic, S. P.; Diehl, R. E.; Palmer, Y. L.; Trotto, S. H., *ACS Symp. Ser.*, (1998), **686**, 178.
- [114] Kuhn, D. G.; Furch, J. A.; Hunt, D. A.; Asselin, M.; Baffic, S. P.; Diehl, R. E.; Miller, T. P.; Palmer, Y. L.; Treacy, M. F.; Trotto, S. H., *ACS Symp. Ser.*, (1998), **686**, 185.
- [115] Kageyama, S.; Kontani, T.; Fujii, M.; Igarashi, K.; Yamamoto, O., WO 9858905, Chem. Abstr. (1998) **130**, 81527.
- [116] Cotter, H. V. T.; Hunt, D. A.; Kuhn, D. G., WO 2008092817, Chem. Abstr. (2008) **149**, 217414.
- [117] Ranft, D.; Seyfarth, T.; Schaper, K.-J.; Lehwark-Yvetot, G.; Bruhn, C.; Buge, A., *Arch. Pharm. (Weinheim, Ger.)*, (1999), **332**, 427.

- [118] Ranft, D.; Lehwerk-Yvetot, G.; Schaper, K. J.; Buge, A., *Pharmazie*, (2001), **56**, 266.
- [119] Nuhn, P.; Buege, A.; Harenberg, P.; Lettau, H.; Moschner, K.; Rauchmaul, M.; Schneider, R., *Pharmazie*, (1993), **48**, 340.
- [120] Lettau, H.; Buege, A.; Harenberg, P.; Haertel, S.; Jarmer, K.; Kock, K.; Poeppel, W.; Schikora, A.; Schneider, R.; et al., *Pharmazie*, (1993), **48**, 410.
- [121] Buege, A.; Locke, C.; Koehler, T.; Nuhn, P., *Arch. Pharm. (Weinheim, Ger.)*, (1994), **327**, 99.
- [122] Frohberg, P.; Kupfer, C.; Stenger, P.; Baumeister, U.; Nuhn, P., *Arch. Pharm. (Weinheim, Ger.)*, (1995), **328**, 505.
- [123] Junek, H.; Mittelbach, M.; Thierrichter, B., *Monatsh. Chem.*, (1979), **110**, 1279.
- [124] Snyder, H. R.; Foster, H. M., *J. Am. Chem. Soc.*, (1954), **76**, 118.
- [125] Clement, B., *Drug Metab. Rev.*, (2002), **34**, 565.
- [126] Ettmayer, P.; Amidon, G. L.; Clement, B.; Testa, B., *J. Med. Chem.*, (2004), **47**, 2393.
- [127] Nicolaidis, D. N.; Varella, E. A., *Chem. Acid Deriv.*, (1992), **2**, 875.
- [128] Eloy, F.; Lenaers, R., *Chem. Rev.*, (1962), **62**, 155.
- [129] Briggs, L. H.; Cambie, R. C.; Dean, I. C.; Rutledge, P. S., *Aust. J. Chem.*, (1976), **29**, 357.
- [130] Schaefer, F. C.; Peters, G. A., *J. Org. Chem.*, (1961), **26**, 412.
- [131] Mueller, H. G.; Hartke, K., *Arch. Pharm. (Weinheim, Ger.)*, (1988), **321**, 879.
- [132] Ikizler, A.; Demirbas, N.; Ikizler, A. A., *J. Heterocycl. Chem.*, (1996), **33**, 1765.
- [133] Ikizler, A. A.; Yildirim, N., *J. Heterocycl. Chem.*, (1998), **35**, 377.
- [134] Ayca, E.; Ikizler, A. A.; Aslan, R., *Chim. Acta Turc.*, (1984), **12**, 305.
- [135] Kossentini, M.; Ben Mosbah, M.; Chabcnoub, F.; Le Bigot, Y.; Salem, M., *Phys. Chem. News*, (2002), **5**, 115.
- [136] Malbec, F.; Milcent, R.; Barbier, G., *J. Heterocycl. Chem.*, (1984), **21**, 1689.
- [137] Rigo, B.; Fasseur, D.; Cauliez, P.; Couturier, D., *Synth. Commun.*, (1989), **19**, 2321.
- [138] Coburn, R. A.; Bhooshan, B.; Glennon, R. A., *J. Org. Chem.*, (1973), **38**, 3947.

- [139] Wing, K. D., EP 361645, Chem. Abstr. (1990) **113**, 151998.
- [140] Gy., E. T., GB 1382781, Chem. Abstr. (1975) **83**, 43386.
- [141] Ishida, S.; Koike, K., JP 48028421, Chem. Abstr. (1973) **79**, 65812.
- [142] Yoshimoto, T.; Hosono, A.; Miki, J.; Oda, K.; Ura, M.; Sato, N.; Toyama, T.; Tachibana, H.; et al., DE 2944783, Chem. Abstr. (1980) **93**, 167904.
- [143] Nesvadba, H., DE 2659528, Chem. Abstr. (1977) **87**, 117863.
- [144] Schmidt, E., *Ber. Dtsch. Chem. Ges.*, (1914), **47**, 2545.
- [145] Magedov, I. V.; Usorov, M. I.; Smushkevich, Y. I., *Zh. Org. Khim.*, (1991), **27**, 282.
- [146] Ikizler, A. A.; Ikizler, A.; Yuksek, H.; Bahceci, S.; Sancak, K., *Turk. J. Chem.*, (1994), **18**, 51.
- [147] Postovskii, I. Y.; Ershov, V. A.; Sidorov, E. O.; Serebryakova, N. V., *Khim. Geterotsykl. Soedin.*, (1977), 1564.
- [148] Ainsworth, C., *J. Am. Chem. Soc.*, (1956), **78**, 1973.
- [149] Pesson, M.; Dupin, S.; Antoine, M., *Bull. Soc. Chim. Fr.*, (1962), 1364.
- [150] Atkinson, M. R.; Polya, J. B., *J. Chem. Soc.*, (1954), 3319.
- [151] Jerchel, D.; Fischer, H., *Ann.*, (1951), **574**, 85.
- [152] Desjardins, R. E.; Canfield, C. J.; Haynes, J. D.; Chulay, J. D., *Antimicrob. Agents Chemother.*, (1979), **16**, 710.
- [153] Manandhar, M. S. P.; Van Dyke, K., *Exp. Parasitol.*, (1975), **37**, 138.
- [154] Trager, W.; Jensen, J. B., *Science*, (1976), **193**, 673.
- [155] Meurer, R., *Dissertation Hamburg* (2008).

## **11 Anhang**

## 11.1 Gefahrenmerkmale und Sicherheitsratschläge

Nachfolgend sind die wichtigsten verwendeten Reagenzien und Lösungsmittel aufgeführt, die nach den Anhängen 2-4 der Richtlinie 67/548/EWG mit Gefahrensymbolen und Sicherheitsratschlägen versehen sind. 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.

| Lösungsmittel   | Gefahrensymbole        | Sicherheitsratschläge  |
|-----------------|------------------------|------------------------|
| Aceton          | Xi, F                  | 9-16-26                |
| Dichlormethan   | Xn                     | 23-24/25-36/37         |
| Diethylether    | F <sup>+</sup> , Xn    | 9-16-29-33             |
| Ethanol         | F                      | 7-16                   |
| Ethylacetat     | Xi, F                  | 16-26-33               |
| n-Hexan         | F, Xn, N               | 9-16-29-33-36/37-61-62 |
| Methanol        | F, T                   | 7-16-36/37-45          |
| Petroleumbenzin | F <sup>+</sup> , Xn, N | 9-16-29-33-61-62       |
| Tetrahydrofuran | F, Xi                  | 16-29-33               |

| Reagenzien                   | Gefahrensymbole | Sicherheitsratschläge |
|------------------------------|-----------------|-----------------------|
| n-Butyllithiumlösung (1.6 M) | C, F, Xn        | 5-16-36/37/39-45      |
| Acetonitril                  | F, Xn           | 16-36/37              |
| Benzaldehyd                  | Xn              | 24                    |
| Pivalinaldehyd               | F, Xi           | 16-23-24-33           |
| 4-Fluorbenzaldehyd           | Xi              | 26-27-36/37/39        |
| 4-Chlorbenzaldehyd           | Xn              | 26-36                 |
| p-Tolylaldehyd               | Xi              | 26-37/39              |
| 3-Brom,4-Fluorbenzaldehyd    | Xi              | 26-37/39              |
| 1-Naphthaldehyd              | Xn              | 26-36                 |
| 2-Naphthaldehyd              | Xi              | 26-36                 |
| 3-Methylthiophen-2-aldehyd   | Xn              | 7/9-26-36             |
| Cyclopropancarboxaldehyd     | C, F            | 16-26-36/37/39-45     |
| Benzylalkohol                | Xn              | 26                    |



|                                |         |                        |
|--------------------------------|---------|------------------------|
| 2-Phenylethanol                | Xn      | 26-36/37/39            |
| Salzsäure 25%                  | C       | 26-45                  |
| Kaliumcarbonat                 | Xn      | 36                     |
| Hydrazinhydrat                 | T, N    | 53-45-60-61            |
| Hydroxylamin-Lösung (50%)      | Xn, N   | 22-26-36/37/39-61      |
| Cyclohexanon                   | Xn      | 25                     |
| Cyclopentanon                  | Xi      | 23                     |
| Tetrahydropyran-4-on           | Xi      | 26-36                  |
| Tetrahydrothiopyran-4-on       | Xi      | 22-26-36/37/39         |
| Chlorwasserstoff               | T, C    | 9-26-36/37/39-45       |
| 1-Amino-4-methylpiperazin      | Xi      | 24/25                  |
| 4-Aminomorpholin               | Xi      | 16-23                  |
| 1-Aminopiperidin               | Xi      | 16-26-36/37/39-45      |
| N,N-Dimethylhydrazin           | F, T, N | 53-45-61               |
| Benzylamin                     | C       | 26-36/37/39-45         |
| 2-Chlor-6-fluorbenzylamin      | C       | 26-36/37/39-45         |
| 2,6-Dichlorbenzylamin          | C       | 26-36/37/39-45         |
| 2-Chlorbenzylamin              | Xi      | 22-36                  |
| Cyclopentylamin                | T, C, F | 16-25-36/37/39-45      |
| Cyclopropylamin                | C, F    | 7/9-16-26-33           |
| Morpholin                      | C       | 23-36-45               |
| Ammoniak (2.0 M in THF)        | T, N    | 9-16-26-36/37/39-45-61 |
| Ethylcarbazat                  | Xi      | 26-36/37/39-45         |
| Methylcarbazat                 | T       | 26-36                  |
| tert-Butylcarbazat             | F       | 16-36/37/39-45         |
| Benzylcarbazat                 | Xi      | 24/25                  |
| 1,1'-Carbonyl-diimidazol       | Xn      | 26-27-36/37/39-45      |
| 1,1'-Carbonyl-di-1,2,4-triazol | A       | 22-24/25               |

## 11.2 Publikationsliste

**Kurz, Thomas; Widyan, Khalid; Khankischpur, Mehdi.** Microwave-assisted base-catalysed rearrangement of 3-aryl(arylalkyl)-4-iminooxazolidin-2-ones into 4-arylimino- and 4-arylalkyliminooxazolidin-2-ones. *Synthesis* 11, 1803-1806 (2006).

**Kurz, Thomas; Khankischpur, Mehdi; Widyan, Khalid.** Rapid microwave-assisted synthesis of 3-substituted 4-thioxo-oxazolidin-2-ones. *Tetrahedron Lett.* 47, 4241-4243 (2006).

**Khankischpur, Mehdi; Kurz, Thomas.** Convenient microwave-assisted synthesis of 5-functionalized 1,2,4-triazolium ylides starting from N',N'-disubstituted carbohydrazonamides. *Eur. J. Org. Chem.* 35, 6029-6033 (2008). [*Synfacts* 02/09]

**Kurz, Thomas; Khankischpur, Mehdi.** Synthesis and reactivity of 4-arylalkoxy(alkoxy)-5,6-dihydro-2H-1,3-oxazine-2-ones. *Synthesis* (2009). [In Press]

### 11.3 Posterpräsentationen

**Khankischpur, Mehdi; Kurz, Thomas; Widyan, Khalid.** Rapid microwave-assisted synthesis of 4-functionalized oxazolidin-2-ones. Jahrestagung der DPhG 2006 (*Joint Meeting* zusammen mit der Ungarischen und der Tschechischen Pharmazeutischen Gesellschaft) in Marburg vom 4.10. bis 07.10.2006.

**Khankischpur, Mehdi; Kurz, Thomas.** Microwave-assisted synthesis of 5-functionalized 1,2,4-triazolium ylides. “*The Fifth Jordanian International Conference of Chemistry*” in Irbid (Yarmouk University) vom 17.06. bis 19.06.2008.