

Synthese und biologische Eigenschaften von N^3 -heterosubstituierten Dihydrouracilen

DISSERTATION

Zur Erlangung des Doktorgrades
der Universität Hamburg
Fachbereich Chemie

vorgelegt von

Carsten Goebel
aus Hamburg

Hamburg 2002

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

Tag der mündlichen Prüfung: 25.10.2002

Die vorliegende Arbeit entstand in der Zeit von Mai 1999 bis August 2002 am Institut für Pharmazie der Universität Hamburg unter der Leitung von

Herrn Prof. Dr. D. Geffken.

Ihm danke ich für die interessante Themenstellung, seine vorbildliche Betreuung und für die großzügigen Freiräume bei der Bearbeitung.

Herrn Prof. Dr. H.-J. Duchstein

danke ich für Übernahme des Korreferats.

Frau K. Beck und Herrn Dr. W. Thimann gilt mein Dank für das Lesen der Korrekturen. Weiterhin danke ich Frau C. Wackendorff, Frau C. Herforth, Frau M. Kyeremateng, Frau R. und Frau S. Mesaros, Herrn Dr. A. Golisade, Herrn T. Mauz, Herrn L. Oshinowo und allen, die zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen haben. Ferner möchte ich den Mitarbeitern unseres Arbeitskreises für die angenehme Atmosphäre und die gute Zusammenarbeit danken. Meinen Eltern danke ich dafür, dass sie mir dieses Studium ermöglicht und mich in allen Belangen stets unterstützt und motiviert haben.

Abkürzungsverzeichnis

AAV	Allgemeine Arbeitsvorschrift
Abb.	Abbildung
AIBN	α,α' -Azoisobutyronitril
Ar	Aryl
aromat.	aromatisch
ber.	berechnet
Bn	Benzyl
BOC	tert.-Butyloxycarbonyl
bzw.	beziehungsweise
Cbz	Benzyloxycarbonyl
CDCl ₃	Chloroform, deuteriert
CDI	1,1'-Carbonyldiimidazol
δ	Chemische Verschiebung
d	Dublett
DBU	1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en
DC	Dünnschichtchromatographie
DMA	N,N-Dimethylacetamid
[D ₆]-DMSO	Dimethylsulfoxid, deuteriert
gef.	gefunden
HMDS	Hexamethyldisilazan
Hz	Hertz
IR	Infrarot
IUPAC	International Union of Pure and Applied Chemistry
J	Kopplungskonstante
Lit.	Literaturzitat
m	Multiplett
M	molar
MG	Relatives Molekulargewicht
n	Brechzahl, Brechungsindex
NMR	nuclear magnetic resonance
Ph	Phenyl
ppm	parts per million
proz.	prozentig

q	Quartett
quart.	quartär
R _f	Retentionsfaktor
RT	Raumtemperatur
s	Singulett
s.	siehe
Sdp.	Siedepunkt
Schmp.	Schmelzpunkt
s.o.	siehe oben
t	Triplett
T	Transmission
Tab.	Tabelle
TCDI	1,1'-Thiocarbonyldiimidazol
TEA	Triethylamin
tert.	tertiär
TFA	Trifluoressigsäure
THF	Tetrahydrofuran
TMS	Tetramethylsilan

Inhaltsverzeichnis

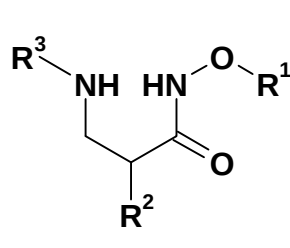
1	Einleitung.....	11
2	β-Aminocarbohydroxamsäuren.....	14
2.1	Literaturübersicht	14
2.2	Syntheseplanung.....	17
2.3	Darstellung der <i>O</i> -Alkyl- und <i>O</i> -Arylalkylhydroxylamine	20
2.4	Synthese von β -Aminocarbohydroxamsäuren unter Verwendung der Cbz-Schutzgruppe.....	21
2.4.1	Darstellung von <i>N</i> -Cbz-geschütztem β -Alanin	21
2.4.2	Aktivierung und Kupplung mit Hydroxylaminen	22
2.4.3	Abspaltung der Cbz-Schutzgruppe durch katalytische Hydrogenolyse	23
2.5	Synthese von <i>N</i> ³ -substituierten β -Aminohydroxamsäuren aus 3-Chlorcarbohydroxamsäuren.....	24
2.5.1	3-Chlorpropiohydroxamsäuren	24
2.5.2	<i>N</i> ³ -substituierte β -Aminocarbohydroxamsäuren.....	26
2.6	Einfache und ergiebige Synthese der 3-Amino-2-phenyl-propiohydroxamsäure..	30
2.7	Eigenschaften der β -Aminocarbohydroxamsäuren	32
3	<i>O</i>-Alkyl-α-cyanacetohydroxamsäuren.....	34
3.1	Einleitung und Literaturübersicht.....	34
3.2	Synthese der <i>O</i> -Alkyl- α -cyanacetohydroxamsäuren	35
3.2.1	Eigenschaften der <i>O</i> -Alkyl- α -cyanacetohydroxamsäuren.....	36
3.3	Die Reaktion von <i>O</i> -Alkyl- α -cyanacetohydroxamsäuren mit Isocyanaten.....	37
3.3.1	Eigenschaften der Acylalkoxyharnstoffe	38
3.4	Versuche zum Ringschluss der <i>O</i> -Alkyl- α -cyanacetohydroxamsäuren.....	38
3.5	Versuche zur Reduktion der Nitril-Funktion	40
4	3-Alkoxy-dihydrouracile	42
4.1	Einleitung.....	42
4.2	Literaturübersicht	42
4.3	Synthese von 3-Alkoxy-dihydrouracilen durch cyclisierende Carbonylierung (Derivate 23a – 23e).....	45
4.4	Synthese von 3-Alkoxy-dihydrouracilen aus 3-Isocyanatopropionylchlorid (Derivate 23f – 23j).....	46
4.5	Eigenschaften und spektroskopische Daten der 3-Alkoxy-dihydrouracile	49
4.6	Versuche zur Dehydrierung von 3-Alkoxy-dihydrouracilen.....	51
4.6.1	Versuche der Oxidation durch Alloxan	51
4.6.2	Versuche der Oxidation durch Bromierung/Dehydrohalogenierung.....	52
5	3-Alkoxy-5,6-dihydro-thiouracile	54
5.1	Cyclisierende Thiocarbonylierung von β -Aminocarbo-hydroxamsäuren mit 1,1'-Thiocarbonyldiimidazol	54
5.2	Eigenschaften der 3-Alkoxy-5,6-dihydro-thiouracile	56
6	3-Amino-dihydrouracile.....	58
6.1	Einleitung.....	58

6.2	Literaturübersicht	58
6.3	Synthese von 3-Amino-dihydrouracilen.....	59
6.3.1	Umsetzung von 3-Isocyanatopropionylchlorid mit Hydrazinen	59
6.3.2	Eigenschaften	61
6.3.3	Umsetzung von 3-Isocyanatopropionylchlorid mit Isonicotinsäure- hydrazid.....	61
6.3.4	Darstellung von 3-Amino-dihydrouracil.....	62
6.3.5	Umsetzung von 3-Amino-dihydrouracil mit Carbonylverbindungen und acylierenden Reagenzien.....	63
7	Die Reaktion von 1,3-Oxazin-2,6-dion und 2,2,6-Tri-methyl-1,3-dioxin-4-on mit O-Alkylhydroxylaminen.....	66
7.1	Die Umsetzung von 1,3-Oxazin-2,6-dion mit O-Alkylhydroxylaminen.....	66
7.1.2	Eigenschaften	69
7.2	Die Reaktion von 2,2,6-Trimethyl-1,3-dioxin-4-on mit O-Alkylhydroxylaminen.....	70
7.2.1	Eigenschaften	72
8	Biologische Eigenschaften	73
8.1	Einleitung.....	73
8.2	Untersuchungen zur fungiziden Aktivität.....	75
8.3	Untersuchungen zur insektiziden und akariziden Aktivität.....	76
8.4	Untersuchungen zur herbiziden Aktivität.....	77
9	Zusammenfassung.....	79
10	Summary	84
11	Experimenteller Teil.....	89
11.1	Verzeichnis der Geräte und Analysenmethoden	89
11.2	Versuche zu Abschnitt 2	91
11.2.1	Darstellung von <i>N</i> -Cbz-geschütztem β -Alanin	91
11.2.2	Darstellung von <i>N</i> ³ -Cbz-geschützten β -Aminohydroxamsäuren	92
11.2.3	Abspaltung der Cbz-Schutzgruppe durch katalytische Hydrogenolyse	96
11.2.4	Darstellung von 3-Chlor-2-phenylpropionylchlorid.....	99
11.2.5	Synthese von 3-Chlorcarbohydroxamsäuren	99
11.2.6	Aminolyse der 3-Chlorcarbohydroxamsäuren	103
11.2.7	Darstellung der O-Alkyl- und O-Arylalkyl-hydroxylamine	110
11.2.8	Darstellung der O-Alkyl-2-phenylacrylohydroxamsäuren	113
11.2.9	Darstellung der 3-Amino-2-phenylpropiohydroxamsäure ausgehend von 2-Phenylcyanessigsäureethylester	116
11.3	Versuche zu Abschnitt 3	118
11.3.1	Darstellung von Cyanessigsäurechlorid in Anlehnung an Lit. ⁴⁰	118
11.3.2	Darstellung der O-Alkyl-2-cyanacetohydroxamsäuren.....	118
11.3.3	Die Reaktion von O-Alkyl-2-cyanacetohydroxamsäuren mit Isocyanaten	121
11.4	Versuche zu Abschnitt 4	126
11.4.1	Cyclisierende Carbonylierung von β -Aminocarbohydroxamsäuren zu 3-Alkoxy-dihydrouracilen (23a – 23e)	126
11.4.2	Synthese von 3-Alkoxy-dihydrouracilen aus 3-Isocyanatopropionylchlorid (23f – 23j)	131
11.5	Versuche zu Abschnitt 5	137

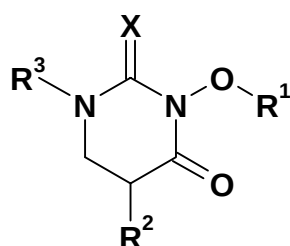
11.5.1	Cyclisierende Thiocarbonylierung von β -Aminocarbohydroxamsäuren zu 3-Alkoxy-5,6-dihydro-thiouracilen	137
11.6	Versuche zu Abschnitt 6	140
11.6.1	Darstellung von 3-Alkyl- / 3-Arylamino-dihydrouracilen.....	140
11.6.2	Umsetzung von 3-Isocyanatopropionylchlorid mit Isonicotinsäurehydrazid	145
11.6.3	Darstellung von Benzylcarbazat in Anlehnung an Lit. ⁶⁶	146
11.6.4	Synthese des 3-(Benzyloxycarbonylamino)-dihydrouracil.....	147
11.6.5	Hydrierung des 3-(Benzyloxycarbonylamino)-dihydrouracils	148
11.6.6	Umsetzungen von 3-Amino-dihydrouracil mit Ketonen und Aldehyden....	149
11.6.7	Umsetzungen von 3-Amino-dihydrouracil mit Isocyanaten.....	154
11.6.8	Umsetzungen von 3-Amino-dihydrouracil mit acylierenden Reagenzien..	156
11.7	Versuche zu Abschnitt 7	158
11.7.1	Darstellung des 1,3-Oxazin-2,6-dions nach Lit. ⁷¹	158
11.7.2	Umsetzung von 1,3-Oxazin-2,6-dion mit O-Alkylhydroxylaminen.....	159
11.7.3	Umsetzung von 2,2,6-Trimethyl-1,3-dioxin-4-on mit O-Alkylhydroxylaminen	161
12	Literaturverzeichnis.....	163
13	Anhang: Gefahrstoffe.....	167

1 Einleitung

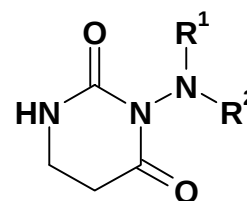
Gegenstand dieser Arbeit ist die Erschließung von neuen *O*-Alkyl- β -amino-carbohydroxamsäuren **I** und davon abgeleiteten Heterocyclen **II**. Für die 3-Alkoxy-substituierten Dihydrouracile **IIa** wurde eine weitere ergiebige Synthesemethode gefunden, welche sich auch zur Darstellung der 3-Amino-dihydrouracile **III** eignet.



I



IIa X = O
IIb X = S



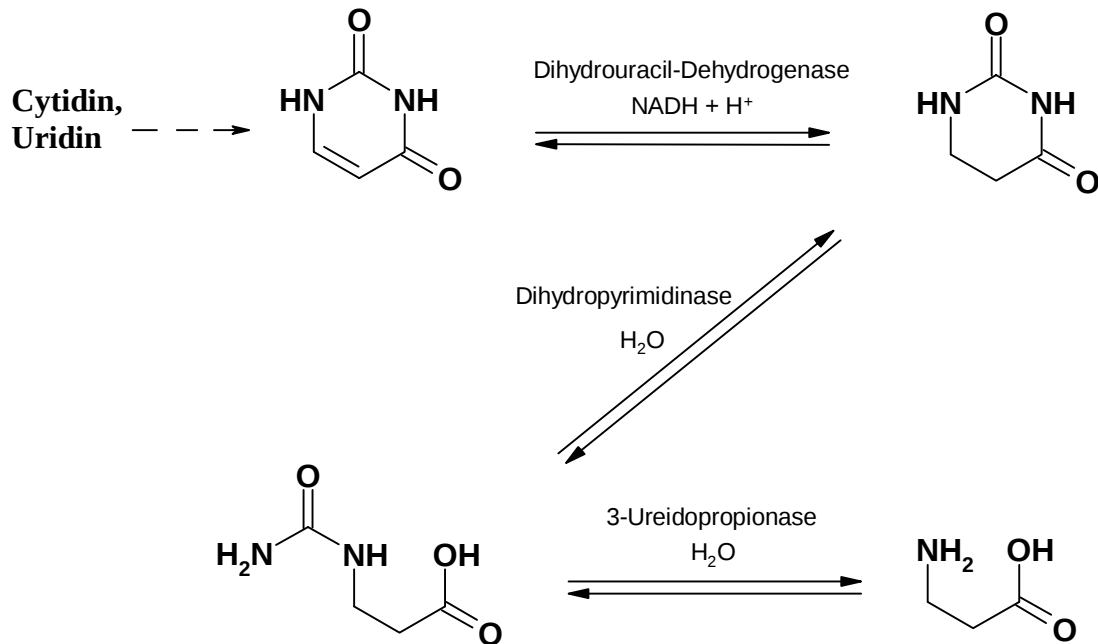
III

Diese formal als N^3 -substituierte Dihydrouracilderivate zu verstehenden Verbindungen **II** und **III** stellen synthetische Analoga zu Naturstoffen dar. Aus diesem Grund erschien es sinnvoll, einen Beitrag zur Chemie und den biologischen Eigenschaften von den bisher nur spärlich in der Literatur beschriebenen N^3 -heterosubstituierten 5,6-Dihydrouracilen zu liefern.

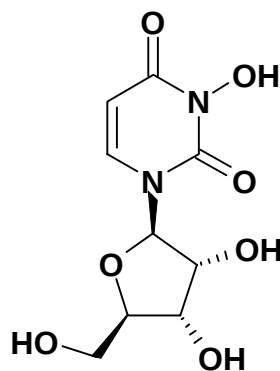
In der Natur kommt Dihydrouracil im Nukleotid-Stoffwechsel als direkter Metabolit des Uracils im Pyrimidinkatabolismus¹ vor (Schema 1-1)*. Zuständig für diese Umsetzung ist das eisenhaltige Enzym Dihydrouracil-Dehydrogenase², welches auch Arzneistoffe wie 5-Fluoruracil metabolisiert^{3,4}. Weiter gilt Dihydrouracil als natürliches Substrat von Zink-Enzymen, wie beispielsweise der Hydantoin-Amidohydrolase⁵. Es ist außerdem eine der sogenannten „seltenen Basen“, die in Nucleinsäuren (insbesondere tRNA) eingebaut werden^{1,6}.

* Die Metabolisierung von Cytidin führt durch Desaminierung ebenfalls zum Uracil, Thymidin wird über Dihydrothymidin zum β -Aminoisobutyrat verstoffwechselt.

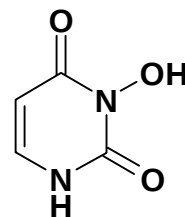
Schema 1-1: Pyrimidinkatabolismus



Ein interessantes natürliches Derivat des Uridins ist bei dem Moabi-Baum (*Baillonella Taxisperma*) zu finden. Als allelopathischer Faktor wurde von *Ohigashi und Mitarbeitern*⁷ das 3-Hydroxy-uridin beschrieben. Es wird hauptsächlich über die Blätter abgegeben und hemmt das Wachstum potentiell konkurrierender Pflanzen unterhalb der Baumkrone. 3-Hydroxy-uridin **IV** und 3-Hydroxy-uracil **V** zeigten in den von der Arbeitsgruppe durchgeführten biologischen Testungen beachtliche herbizide Wirkungen.



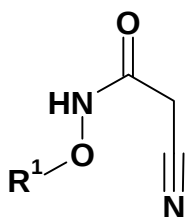
IV



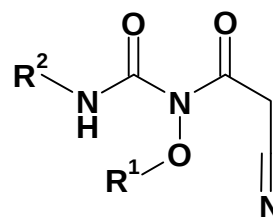
V

Im Rahmen dieser Arbeit sollte untersucht werden, ob sich die 3-Alkoxy-dihydrouracile **IIa** zu entsprechend substituierten 3-Alkoxy-uracilen, Derivaten von **V**, oxidieren lassen.

Ein weiterer Abschnitt widmet sich den α -Cyanacetoxyharnsäuren **VI** und davon abgeleiteten Acylalkoxyharnstoffen **VII**, welche die im Fungizid Cymoxanil⁸⁻¹⁰ enthaltene Teilstruktur des α -Cyanacetylharnstoffs* beinhalten.

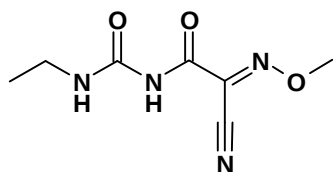


VI



VII

Die biologischen Eigenschaften einiger im Rahmen dieser Arbeit synthetisierten Verbindungen werden im letzten Abschnitt beschrieben. Den Kapiteln sind jeweils Bezug nehmende Literaturübersichten vorangestellt.



*

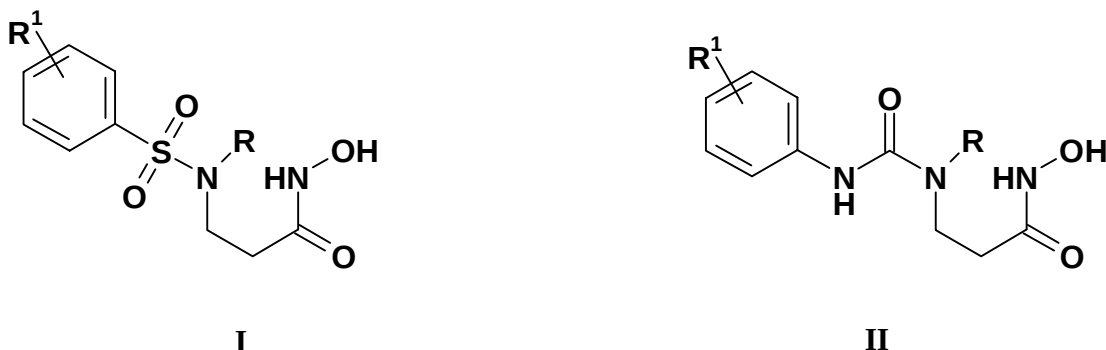
Cymoxanil

2 β -Aminocarbohydroxamsäuren

2.1 Literaturübersicht

Aufgrund ihrer biologischen Eigenschaften erregen neben α -Aminocarbohydroxamsäuren^{11,12} auch die β -Aminocarbohydroxamsäuren* regelmäßig das Interesse von Biochemikern und Pharmazeuten. Die bekannteste biochemische Eigenschaft bifunktioneller Hydroxamsäuren** ist ihre ausgeprägte Fähigkeit zur Komplexbildung mit Metallionen verschiedener Enzyme, wie zum Beispiel der Matrixmetalloproteinasen (MMP)^{15,16}. Als Beispiele finden sich in der Literatur die 1991 von *Odake*¹⁷ synthetisierten peptidischen β -Aminocarbohydroxamsäuren und die von *Scozzafava*¹⁸ hergestellten N^3 -substituierten Derivate **I** und **II**.

Schema 2-1:

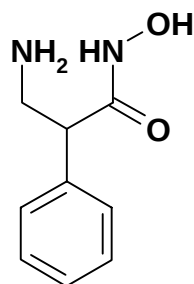


O-Substituierte α - und β -Aminocarbohydroxamsäuren wurden 1989 von *Johnson und Mitarbeitern*¹⁹ auf ihre Hemmung des hepatischen und zentralen Glycin-Spaltungssystems untersucht, welches Einfluss auf die Konzentration des inhibitorischen Neurotransmitters Glycin im Zentralnervensystem hat.

* Die Endungen „-hydroxamsäure“ und „-carbohydroxamsäure“ werden im Rahmen dieser Arbeit gleichbedeutend verwendet¹³.

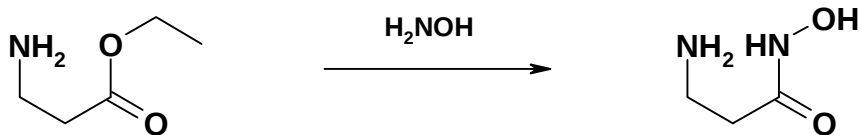
** Eine Übersicht über die Chemie der Hydroxamsäuren liefern Bauer und Exner¹⁴.

Ein weiteres Beispiel für β -Aminocarbohydroxamsäuren mit pharmakologischer Wirkung ist die von *Prager*²⁰ untersuchte 3-Amino-2-phenylpropiohydroxamsäure **III**, ein Aza-Analogon der Tropasäure. Sie wirkte im Tierversuch antagonistisch am GABA_B-Rezeptor.



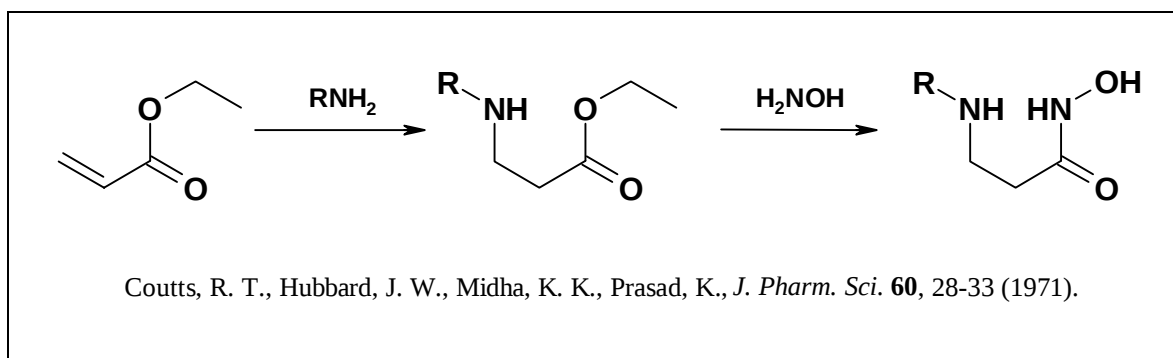
III

Die einfachste Struktur der β -Aminohydroxamsäuren, die 3-Aminopropiohydroxamsäure, wurde erstmals im Jahre 1964 von *Matveev*²¹ durch Hydroxylaminolyse von β -Alaninethylester gewonnen.



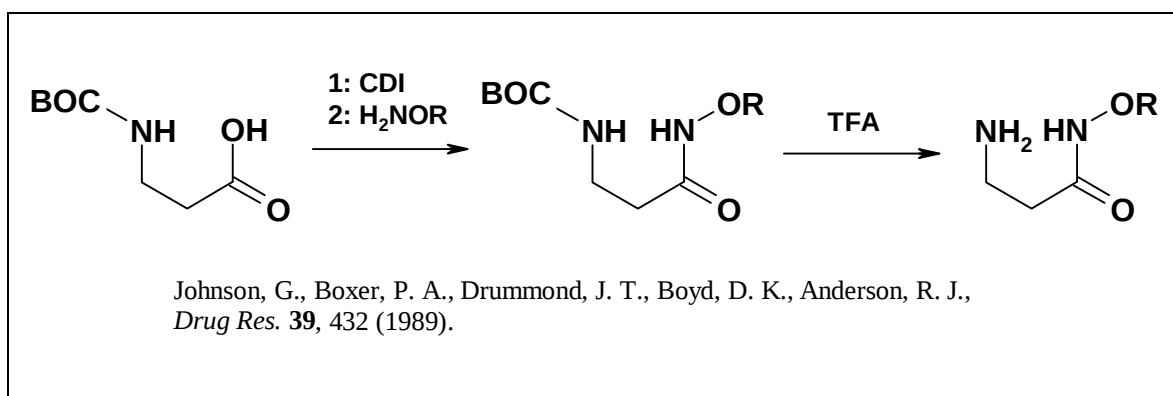
Matveev, B. V., Tsybaeva, G. G., *J. Gen. Chem. (Engl. Transl.)* **34**, 2512-2516 (1964).

1971 gewannen *Coutts und Mitarbeiter*²² durch Hydroxylaminolyse einiger *N*³-substituierter β -Aminocarbonsäureester eine Reihe der entsprechend substituierten β -Aminohydroxamsäuren.



Um zu den bisher wenig beschriebenen O-Alkyl- β -aminohydroxamsäuren zu gelangen, müssen Verfahren der Peptidchemie, also Schutzgruppenoperationen, eingesetzt werden, da es hier auch bei erhöhter Temperatur nicht zu einer Reaktion des Carbonsäureesters mit dem O-Alkylhydroxylamin kommt.

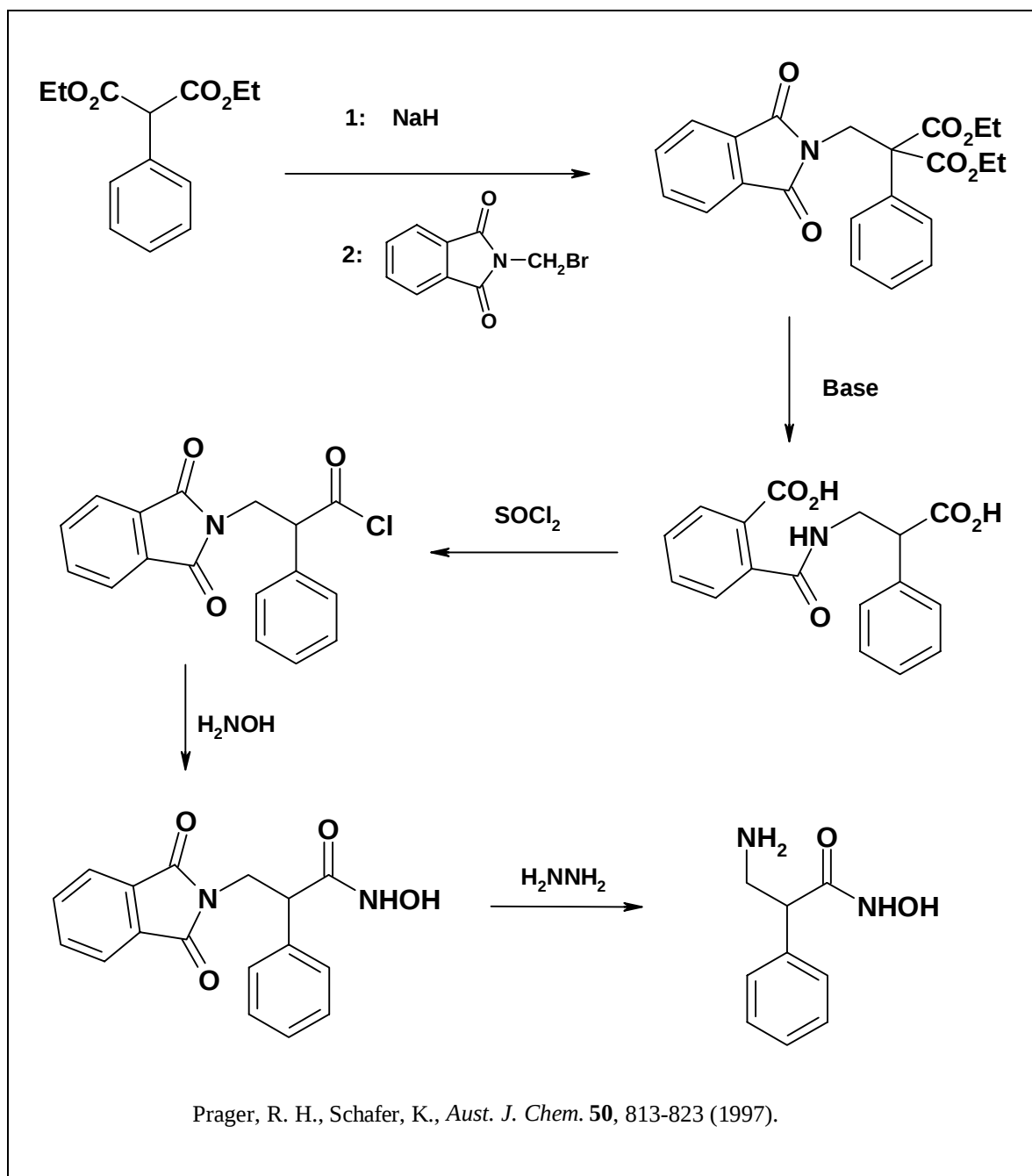
O-Methyl-3-amino-propiohydroxamsäure und O-Allyl-3-aminopropiohydroxamsäure wurden von *Johnson und Mitarbeitern*¹⁹, ausgehend von N-BOC-geschütztem β -Alanin, synthetisiert.



Auf analoge Weise, jedoch durch Aktivierung der Carbonsäure mit DCC/HOBt*, wurde N-BOC-geschützte O-Benzyl-3-aminopropiohydroxamsäure von *Odake*¹⁷ hergestellt, aus welcher er, ohne die freie Aminohydroxamsäure zu isolieren, ein Tripeptid synthetisierte.

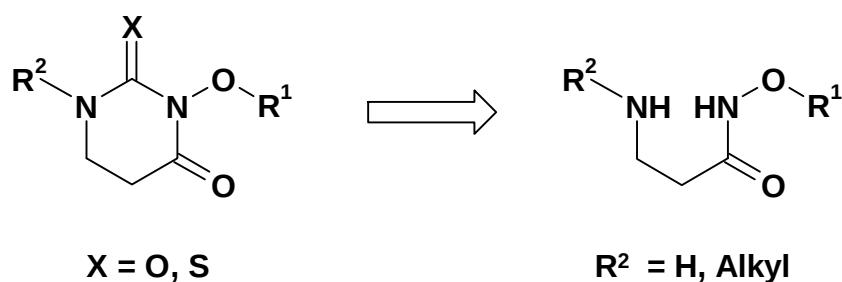
*Prager*²⁰ gewann 1997 die 3-Amino-2-phenylpropiohydroxamsäure in einer fünfstufigen Synthese über ein Phthaloyl-geschütztes N³-Stickstoffatom, obwohl diese Schutzgruppenoperation, wie in der vorliegenden Arbeit aufgezeigt wird, nicht notwendig ist.

* Dicyclohexylcarbodiimid (DCC), Hydroxybenzotriazol (HOBt)



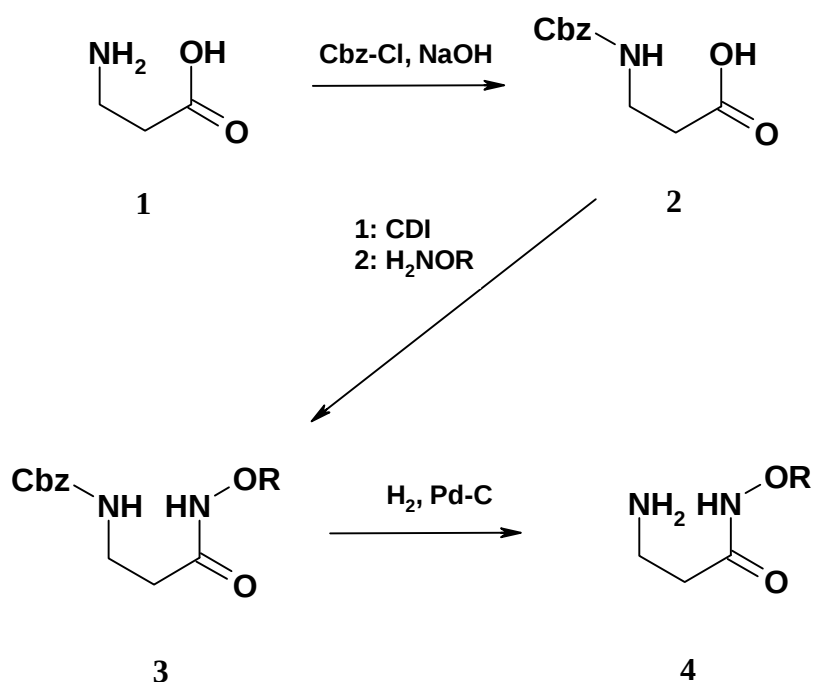
2.2 Syntheseplanung

Im Hinblick auf eine im folgenden Syntheseverlauf beabsichtigte Cyclisierung zu N^3 -Alkoxy-dihydrouracilen waren im Rahmen dieser Arbeit β -Aminohydroxamsäuren herzustellen, bei denen der Amin-Stickstoff noch mindestens ein Proton trägt (Schema 2-2).

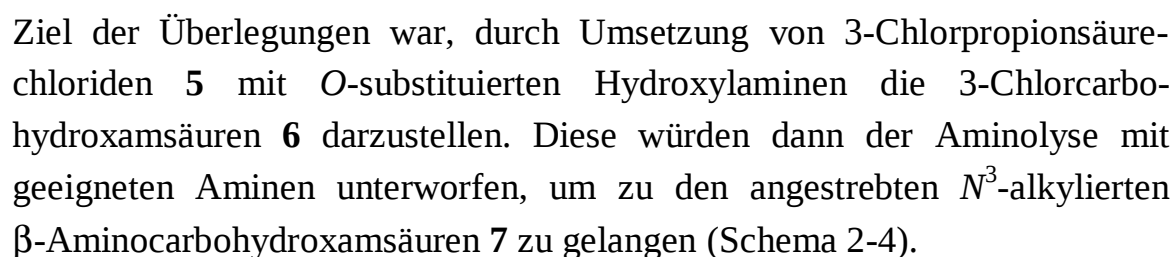
Schema 2-2:

Um zu den N^3 -unsubstituierten Derivaten zu gelangen, sollte eine Synthese mit Schutzgruppenoperationen²³, ausgehend von β -Alanin, gefunden werden.

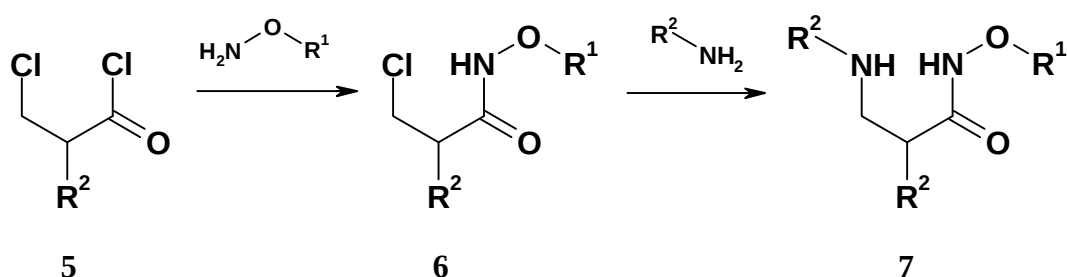
Es war beabsichtigt, die Cbz-Schutzgruppe hier gegenüber der BOC-Schutzgruppe bevorzugt einzusetzen, um die Salzbildung bei der Abspaltung der BOC-Schutzgruppe^{24,25} durch die entsprechende Säure (meist Trifluoressigsäure) und somit einen weiteren Aufarbeitungsschritt zu vermeiden (Schema 2-3).

Schema 2-3:

Zur Darstellung von N^3 -alkylierten β -Aminocarboxhydroxamsäuren war es geplant, eine von Ploetz²⁶ entwickelte Methode zur Synthese von



Schema 2-4:



2.3 Darstellung der O-Alkyl- und O-Arylalkylhydroxylamine

Die verwendeten O-substituierten Hydroxylamine* wurden durch eine Kombination zweier literaturbekannter Vorschriften hergestellt. Das Edukt *N*-Hydroxyphthalimid wurde nach *Froböse*²⁷ durch Umsetzung mit Alkylhalogeniden unter Zusatz äquimolarer Mengen Triethylamins in Acetonitril bzw. durch Addition an ein substituiertes Alken zu dem entsprechenden Imidether alkyliert. Aus diesem konnte anschließend in Anlehnung an eine Patentschrift der BASF AG²⁸ mittels Ethanolamin das entsprechende O-Alkylhydroxylamin freigesetzt und durch Rektifikation im Vakuum gereinigt werden (Schema 2-5). Diese Methode kann nur zur Darstellung wasserunlöslicher Hydroxylamine verwendet werden, in anderen Fällen ist einer Hydrazinolyse des Imidethers Vorzug zu geben.

Schema 2-5:

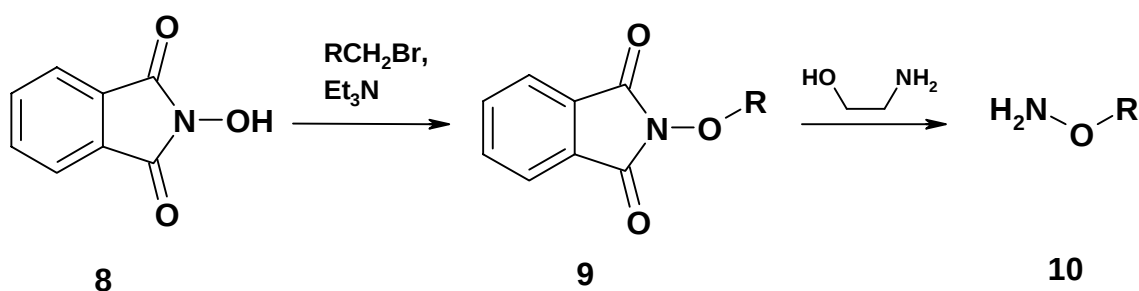


Tabelle 2-1:

10	R
a	PhCH ₂
b	4-Br-PhCH ₂
c	2,4-di-Cl-PhCH ₂
d	4-Me-PhCH ₂
e	PhCH ₂ CH ₂
f	CH ₂ CHCH ₂

* In der Literatur sind die Bezeichnungen O-Alkylhydroxylamin und Alkoxyamin gleichermaßen üblich.

Die Vorteile der Verwendung von Ethanolamin im Gegensatz zur ansonsten üblichen Hydrazinolyse liegen in der geringeren Toxizität des Reagenz und der Vermeidung des sonst anfallenden voluminösen Niederschlags des Phthalsäurehydrazids und der damit verbundenen Schwierigkeiten bei der Aufarbeitung.

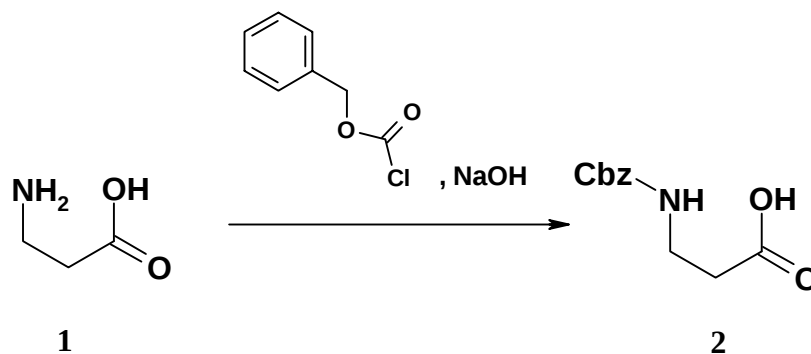
O-Methylhydroxylamin wurde aus dem käuflich erworbenen Hydrochlorid mit Kaliumhydroxid freigesetzt und durch Destillation gereinigt.

2.4 Synthese von β -Aminocarbohydroxamsäuren unter Verwendung der Cbz-Schutzgruppe

Die Verwendung der Cbz-Gruppe²⁹ zum Blockieren der Aminfunktion birgt die Möglichkeit zur hydrogenolytischen Abspaltung. Hierbei entstehen meist sehr reine Produkte. Bei der acidolytischen Entfernung einer BOC-Schutzgruppe werden die Produkte primär als Salze erhalten und bedürfen eines zusätzlichen Aufarbeitungsschrittes, der auf diese Weise vermieden werden konnte.

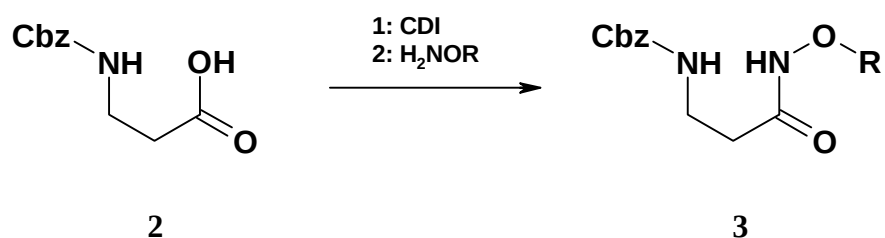
2.4.1 Darstellung von N-Cbz-geschütztem β -Alanin

N-Cbz- β -Alanin **2** wurde nach einer Standardmethode³⁰ durch Schotten-Baumann-Reaktion von β -Alanin **1** mit Chlorameisensäurebenzylester in Gegenwart von Natronlauge erhalten (Schema 2-6).

Schema 2-6:

2.4.2 Aktivierung und Kupplung mit Hydroxylaminen

Die Aktivierung von N-Cbz-β-alanin **2** wurde mittels der aus der Peptidchemie bekannten Azolid-Methode³¹ durch 1,1'-Carbonyl-diimidazol (CDI) durchgeführt (Schema 2-7). Die Kupplung erfolgt durch Zugabe des Hydroxylamins nach Beendigung der Gasentwicklung.

Schema 2-7:Tabelle 2-2:

3	R
a	PhCH_2CH_2
b	4-Br-PhCH_2
c	H_3C
d	CH_2CHCH_2

Auf diese Weise konnten die N^3 -Cbz-geschützten β -Aminohydroxamsäuren **3** in guten Ausbeuten als farblose und lagerbeständige, kristalline Substanzen gewonnen werden.

Im IR-Spektrum zeigen die Verbindungen zwei starke Absorptionsbanden für die (C=O)-Valenzschwingungen bei etwa 1655 cm^{-1} (Hydroxamat) und 1685 cm^{-1} (Urethan).

2.4.3 Abspaltung der Cbz-Schutzgruppe durch katalytische Hydrogenolyse

Die Standardmethode zur Abspaltung einer Benzyloxycarbonyl-Schutzgruppe ist die katalytische Hydrogenolyse mit molekularem Wasserstoff über Palladium-Aktivkohle. Zur Freisetzung der Aminofunktion wurden die N^3 -Cbz-geschützten β -Aminocarbohydroxamsäuren **3** in methanolischer Lösung bei einem Druck von 2 bar über einen Zeitraum von einer Stunde bei Raumtemperatur zu den entsprechenden β -Aminocarbohydroxamsäuren **4** hydriert (Schema 2-8). Die Kontrolle der Reaktion erfolgte IR-spektroskopisch als Film (Löschung der Absorptionsbande der Urethanfunktion bei 1710 cm^{-1}).

Bei den gewählten Bedingungen wurde von der N^3 -Cbz-geschützten O-(4-Brombenzyl)-3-aminopropiohydroxamsäure **3b** unter Erhalt der 4-Brombenzylhydroxamatfunktion selektiv die Cbz-Schutzgruppe abgespalten.

Schema 2-8:

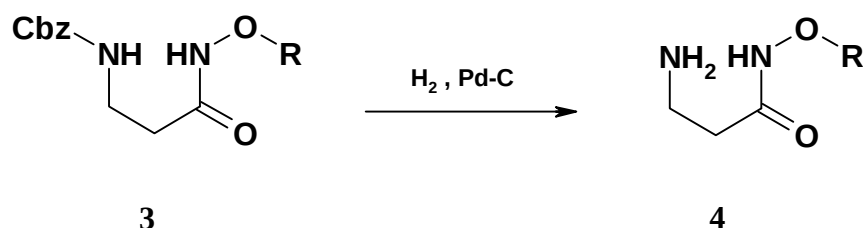


Tabelle 2-3:

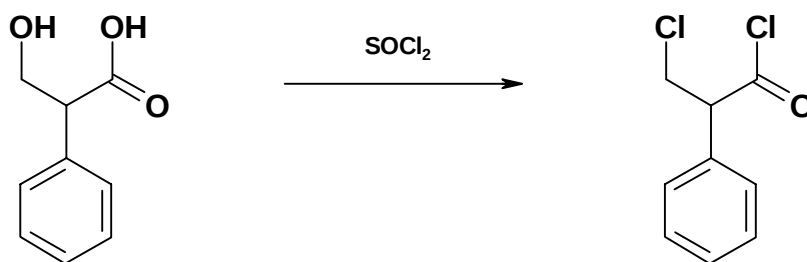
4	R
a	PhCH ₂ CH ₂
b	4-Br-PhCH ₂
c	CH ₃

Die Isolierung der langsam (teilweise erst nach mehrwöchiger Lagerung im Eisfach) kristallisierenden Verbindungen **4** erwies sich als schwierig durchführbar, da sich die angefallenen Kristalle bei der Filtration innerhalb kürzester Zeit auf der Glasfritte in Öle umwandelten.

2.5 Synthese von *N*³-substituierten β-Aminohydroxamsäuren aus 3-Chlorcarbohydroxamsäuren

2.5.1 3-Chlorpropiohydroxamsäuren

Um zu *N*³-alkylsubstituierten β-Aminocarbohydroxamsäuren zu gelangen, sollten 3-Chlorcarbohydroxamsäuren einer einfachen Aminolyse mit verschiedenen primären Aminen unterworfen werden. Zunächst mussten also die entsprechenden 3-Chlorhydroxamsäuren erzeugt werden. Es war geplant, diese ausgehend von den entsprechenden 3-Chlorcarbonsäurechloriden darzustellen. 3-Chlorpropionylchlorid **5a** wurde käuflich erworben. 3-Chlor-2-phenylpropionylchlorid **5b** wurde durch Umsetzung von Tropasäure mit Thionylchlorid gewonnen³².

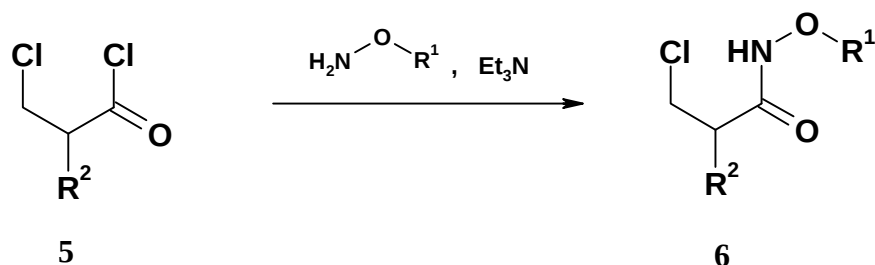


Lu, M. C., Wung, W. E., Shih, L. B., Callejas, S., Gearien, J. E., Thompson, E. B., *J. Med.Chem.* **30**, 273-278 (1987).

Die Synthese der Hydroxamsäuren **6** erfolgte anfangs nach einer Methode von *Geffken*³³ im Zweiphasensystem Wasser/Diethylether unter Verwendung von Natriumhydrogencarbonat als Hilfsbase.

Da die hier verwendeten Hydroxylamine am Sauerstoffatom alkyliert sind und somit keine *O*-Acylierung^{34,35} stattfinden kann, wurde im Folgenden die Reaktion unter vereinfachten Bedingungen in Tetrahydrofuran unter Eiskühlung mit Triethylamin als Hilfsbase durchgeführt (Schema 2-9).

Schema 2-9:



Auf diese Weise konnten die 3-Chlorpropiohydroxamsäuren **6** in Ausbeuten zwischen 55 und 75 % als farblose, kristalline und lagerstabile Substanzen gewonnen werden.

Tabelle 2-4:

6	R¹	R²
a	PhCH ₂	H
b	PhCH ₂ CH ₂	H
c	2,4-di-Cl-PhCH ₂	H
d	PhCH ₂ CH ₂	Ph

Im Infrarotspektrum zeigen die 3-Chlorpropiohydroxamsäuren eine ausgeprägte Carbonylbande bei 1650 - 1660 cm⁻¹.

2.5.2 N³-substituierte β -Aminocarbohydroxamsäuren

Zur Darstellung dieser Hydroxamsäuren wurden zunächst die Reaktionsbedingungen der von *Ploetz*²⁶ und *v.Zydowitz*³⁶ beschriebenen Methode zur Aminolyse von 2-Halogencarbohydroxamsäuren angewendet (Schema 2-10).

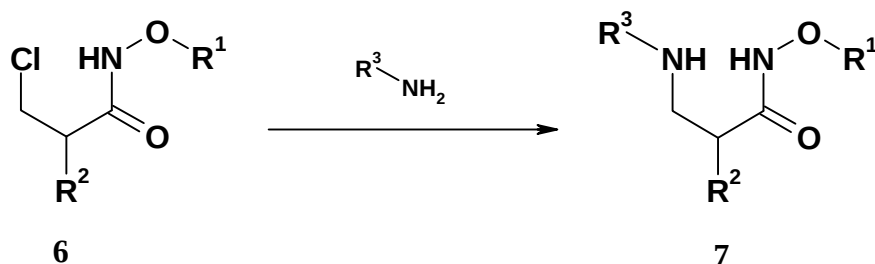
Von *Zydowitz* ließ die in Diethylether gelösten α -Bromcarbohydroxamsäuren zu dem im Überschuss vorgelegten Amin hinzutropfen und erhielt so verschieden substituierte α -Aminocarbohydroxamsäuren in Ausbeuten von 15 - 60 %.

Diese Methode verbesserte *Ploetz* durch Verwendung von Dimethylacetamid (DMA) als Lösungsmittel, so dass er bei der Umsetzung der α -Chlorhydroxamsäuren von Ausbeuten zwischen 28 und 80 % berichtet. In einigen Fällen konnte *Ploetz* allerdings kein Produkt isolieren. Die Aufarbeitung der Reaktionsansätze erwies sich aufgrund des in dreifachem Überschuss zugesetzten Amins häufig als problematisch, wenn die β -Aminocarbohydroxamsäure nicht sofort bei Zugabe von Eiswasser auskristallisierte.

Die Verwendung von Dimethylacetamid als Lösungsmittel erwies sich in ersten eigenen Versuchen als unvorteilhaft, da es nach Eiswasserzugabe in keinem Fall zur Kristallisation kam und sich bei Extraktion mit Ethylacetat ein schlecht aufzuarbeitendes Gemisch ergab. So wurde die Reaktion sowohl

in unterschiedlichen Lösungsmitteln als auch ohne Lösungsmittel in großem Aminüberschuss durchgeführt. Es konnte jedoch bei diesen Untersuchungen kein für alle Umsetzungen optimal geeignetes Lösungsmittel gefunden werden, so dass auf die zuvor beschriebene Verwendung von DMA zurückgegriffen wurde.

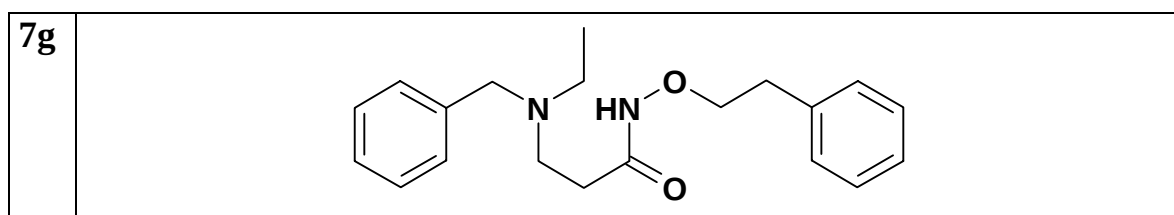
Schema 2-10:



Eine dünnschichtchromatographische Kontrolle der Ansätze zeigte stets die Bildung eines Produktgemisches an, so dass die angefallenen Öle teilweise mehrfach säulenchromatographisch gereinigt werden mussten, um zu folgenden N^3 -substituierten β -Aminocarboxhydroxamsäuren **7** in befriedigenden Ausbeuten zu gelangen (Tabelle 2-5):

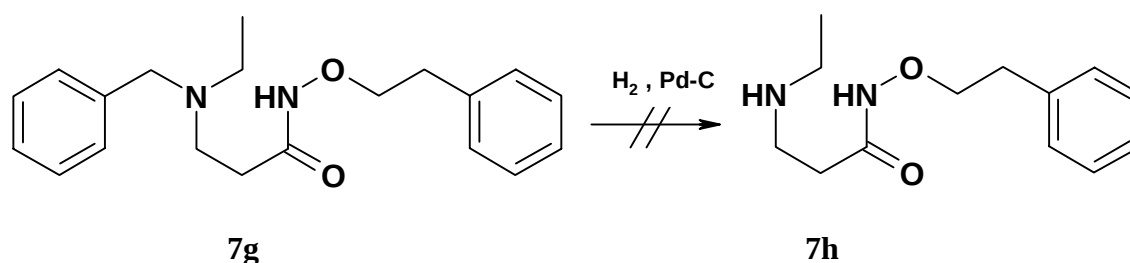
Tabelle 2-5:

7	R¹	R²	R³
a	PhCH ₂ CH ₂	H	PhCH ₂
b	2,4-di-Cl-PhCH ₂	H	PhCH ₂ CH ₂
c	PhCH ₂ CH ₂	H	PhCH ₂ CH ₂
d	PhCH ₂ CH ₂	H	C ₆ H ₁₃
e	PhCH ₂	H	CH ₂ CHCH ₂
f	PhCH ₂ CH ₂	Ph	PhCH ₂

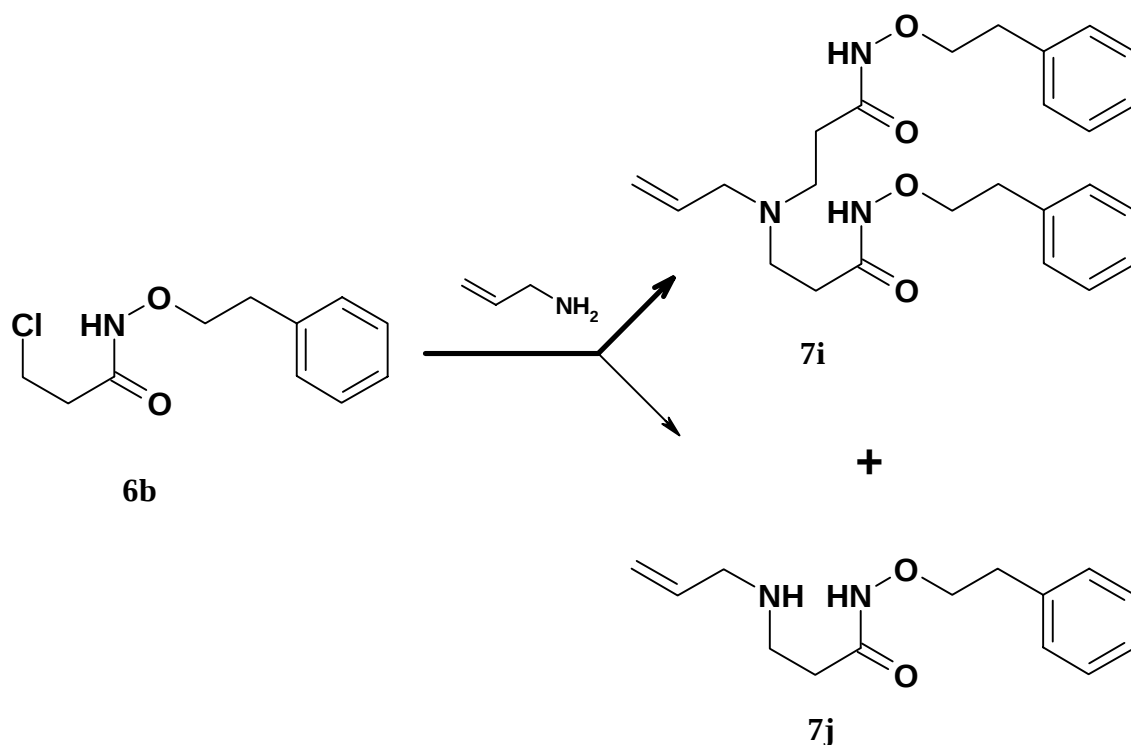


Zusätzlich zur Umsetzung mit primären Aminen wurde *O*-(2-Phenethyl)-3-chlorpropiohydroxamsäure **6b** mit *N*-Benzyl-*N*-ethylamin zu *O*-(2-Phenethyl)-3-(*N*-benzyl-*N*-ethylamino)-propiohydroxamsäure **7g** umgesetzt, um diese anschließend einer katalytischen Hydrogenolyse mit Palladium-Aktivkohle zu unterziehen. Hierbei sollte untersucht werden, ob selektiv die *N*-Benzylgruppe abgespalten würde und sich somit eine einfache Methode zur Darstellung der gesuchten sekundären Aminfunktion ergäbe. Da aus der Hydrogenolyse ein komplexes Produktgemisch resultierte, wurden diesbezüglich keine weiteren Untersuchungen vorgenommen (Schema 2-11).

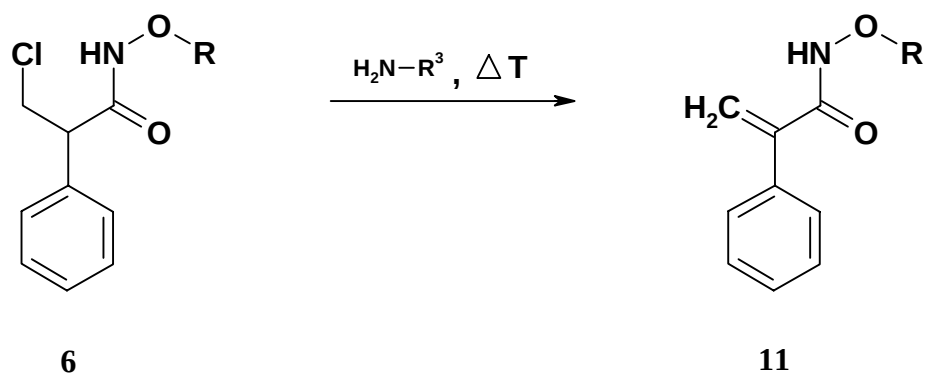
Schema 2-11:



Die Aminolyse der 3-Chlorhydroxamsäuren **6** führte regelmäßig zu Problemen wie schlechten Ausbeuten und unreinen Produkten. Eine Ursache liegt in der zu erwartenden Bildung von Produktgemischen. Hier stehen die üblichen Nebenreaktionen bei Aminolysen von Alkylhalogeniden wie Mehrfachalkylierung im Vordergrund. Im Fall der Umsetzung von *O*-(2-Phenylethyl)-3-chlorpropiohydroxamsäure **6b** mit Allylamin entstand als Hauptprodukt *O*-(2-Phenylethyl)-3-[allyl-(2-phenylethyloxycarbonyl-ethyl)-amino]propiohydroxamsäure **7i** und nur in Spuren *O*-(2-Phenylethyl)-3-(allylamino)-propiohydroxamsäure **7j** (Schema 2-12).

Schema 2-12:

Als weitere Nebenreaktion wurde auch eine Eliminierung zu den entsprechenden α,β -ungesättigten Hydroxamsäuren **11** beobachtet. Diese trat vor allem bei Versuchen mit erhöhter Temperatur und Phenylsubstituent in α -Stellung auf (Schema 2-13).

Schema 2-13:

Die Atropahydroxamsäurederivate **11** wurden bereits bei vorangehenden eigenen Untersuchungen zu Tropasäurederivaten in besseren Ausbeuten aus Atropasäure³⁷ **13** gewonnen (Schema 2-14).

Schema 2-14:

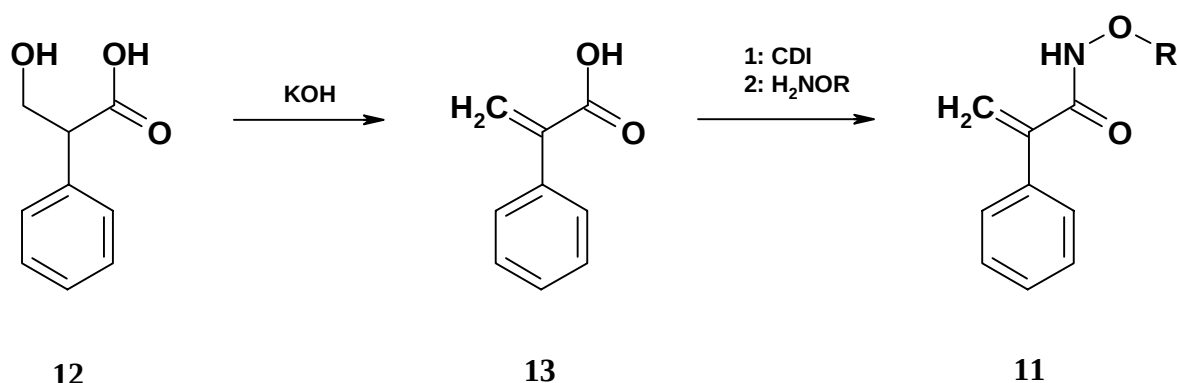


Tabelle 2-6:

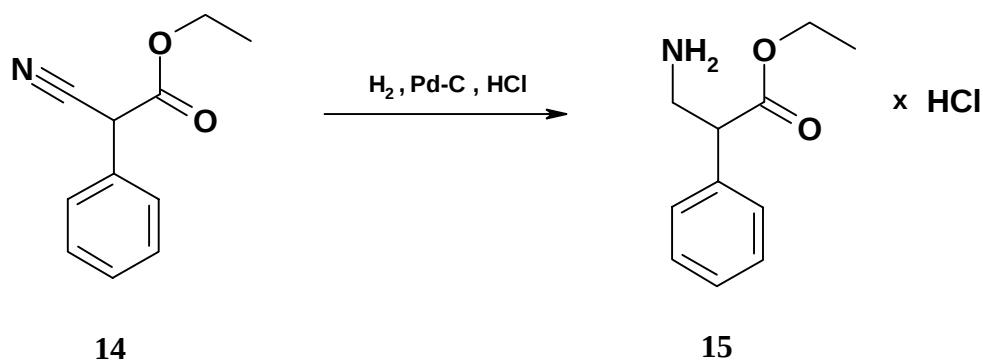
11	R
a	PhCH ₂
b	PhCH ₂ CH ₂

Bei Versuchen, die Acrylohydroxamsäurederivate **11** mit primären Aminen im Sinne einer Michael-Addition umzusetzen, konnten nur Edukte zurückgewonnen werden. Die dünnschichtchromatographische Kontrolle der Ansätze ergab keinen Hinweis auf eine Entstehung von β -Aminocarboxyhydroxamsäuren.

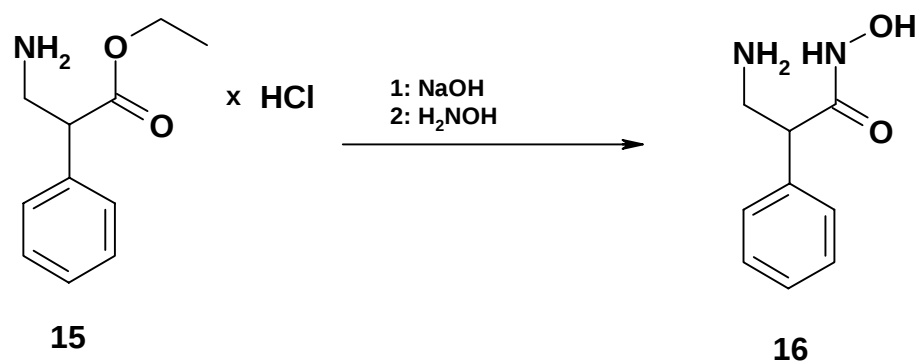
2.6 Einfache und ergiebige Synthese der 3-Amino-2-phenylpropiohydroxamsäure

Die von *Prager*²⁰ in einer fünfstufigen Synthese hergestellte 3-Amino-2-phenylpropiohydroxamsäure sollte in einer möglichst kurzen und ergiebigen Synthesesequenz dargestellt werden.

Hierzu wurde entsprechend einer Vorschrift von *Testa*³⁸ käuflicher, racemischer 2-Phenylcyanessigsäureethylester **14** einer katalytischen Hydrogenolyse in mit Chlorwasserstoff gesättigtem, wasserfreiem Ethanol unterworfen (Schema 2-15).

Schema 2-15:

Der so als Hydrochlorid des Racemats erhaltene 3-Amino-2-phenylpropionsäureethylester **15** wurde nach Freisetzung der Base durch Natriumhydroxid in Ethanol/Wasser einer Hydroxylaminolyse mittels 50 %iger Hydroxylaminlösung unterworfen (Schema 2-16).

Schema 2-16:

Die Reaktion verlief innerhalb von 24 Stunden fast quantitativ zur 3-Amino-2-phenylpropionhydroxamsäure **16**. Die Umsetzung wurde dünn-schichtchromatographisch mit Farbreaktion durch FeCl₃-Lösung überprüft.

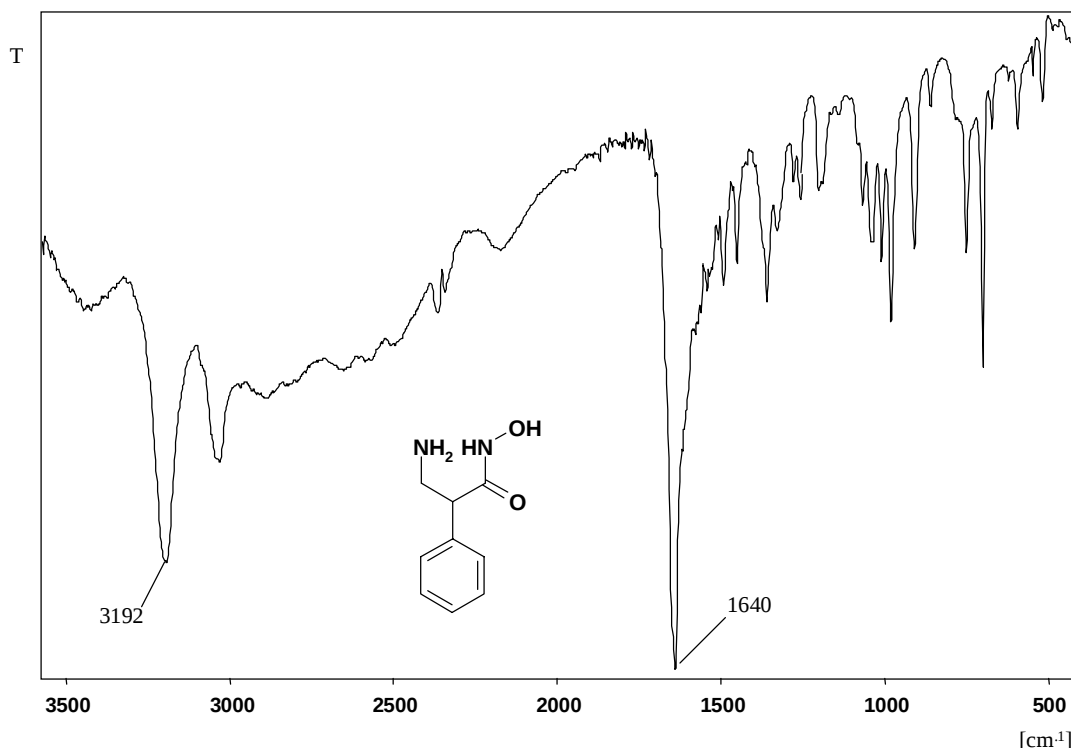
2.7 Eigenschaften der β -Aminocarbohydroxamsäuren

Einige Derivate der hergestellten β -Aminocarbohydroxamsäuren weisen im Infrarotspektrum salzartige Banden im Bereich von $2200 - 3000\text{ cm}^{-1}$ auf.

Abb. 2-1 gibt als Beispiel für eine β -Aminocarbohydroxamsäure mit freier OH-Gruppe das IR-Spektrum der Verbindung **16** wieder. Auch das in $[D_6]$ -DMSO aufgenommene ^1H -NMR-Spektrum bestätigt eine mögliche zwitterionische Form bzw. eine entsprechende Wasserstoffbrücke durch das Fehlen des Signals des OH-Protons bei üblicherweise 10 ppm .

Ähnliche spektroskopische Besonderheiten wurden bereits von *Ploetz*²⁶ und v. *Zydowitz*³⁶ für α -Aminocarbohydroxamsäuren mit freier OH-Gruppe beschrieben. Diese Erscheinungen traten, wenn auch in verminderter Form, bei den O-alkylierten Derivaten **4** und **7** auf.

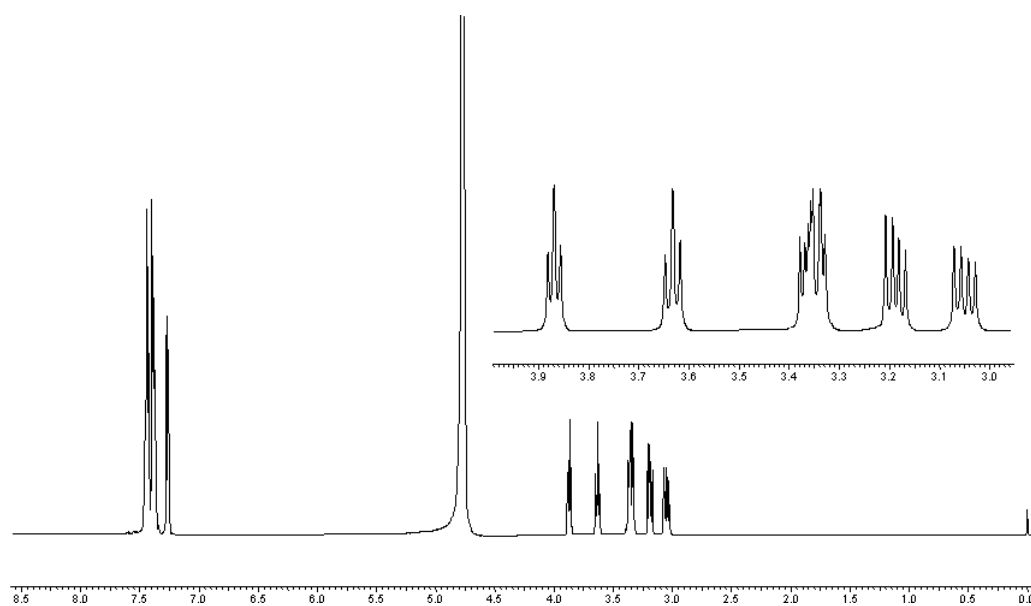
Abb. 2-1: IR-Spektrum (KBr) der Verbindung **16**



Die als Racemat vorliegende Verbindung **16** zeigte im ^1H -NMR-Spektrum einen ausgeprägten Diastereotopieeffekt. Bei dem in $[D_6]$ -DMSO aufgenommenen Spektrum erschienen die Signale des ABX-Systems wie erwartet

als ein Triplett und zwei doppelte Dubletts, wurde hingegen in D₂O vermessen, zeigte sich ein weitaus komplexeres Aufspaltungsmuster (Abb. 2-2).

Abb. 2-2: ¹H-NMR-Spektrum der Verbindung **16** (in D₂O)



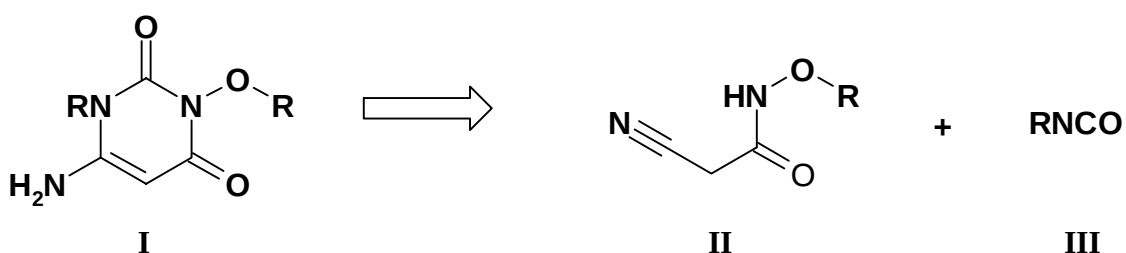
3 O-Alkyl- α -cyanacetohydroxamsäuren

3.1 Einleitung und Literaturübersicht

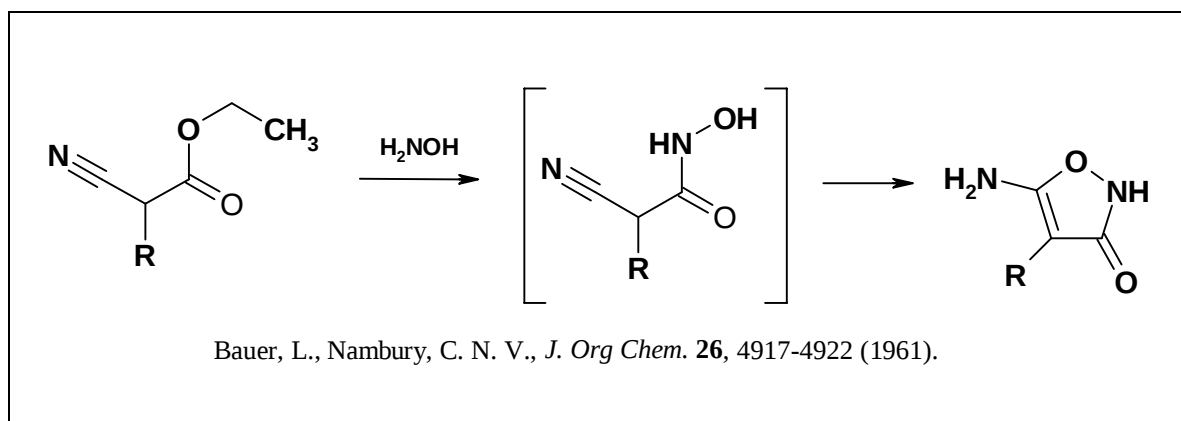
O-Alkyl- α -cyanacetohydroxamsäuren **II** können nach retrosynthetischen Überlegungen eine Rolle als mögliche Bausteine für die Synthese von N^3 -substituierten 6-Aminouracilen **I** spielen (Schema 3-1). Es bestünde die Möglichkeit, diese für eine Traube-Synthese zur Darstellung von N^1 -Alkoxy-substituierten Xanthinen zu verwenden.

Weiterhin sollte überprüft werden, ob O-Alkylcyanacetohydroxamsäuren sich durch Reduktion der Cyano-Gruppe in β -Aminocarbohydroxamsäuren überführen lassen.

Schema 3-1:



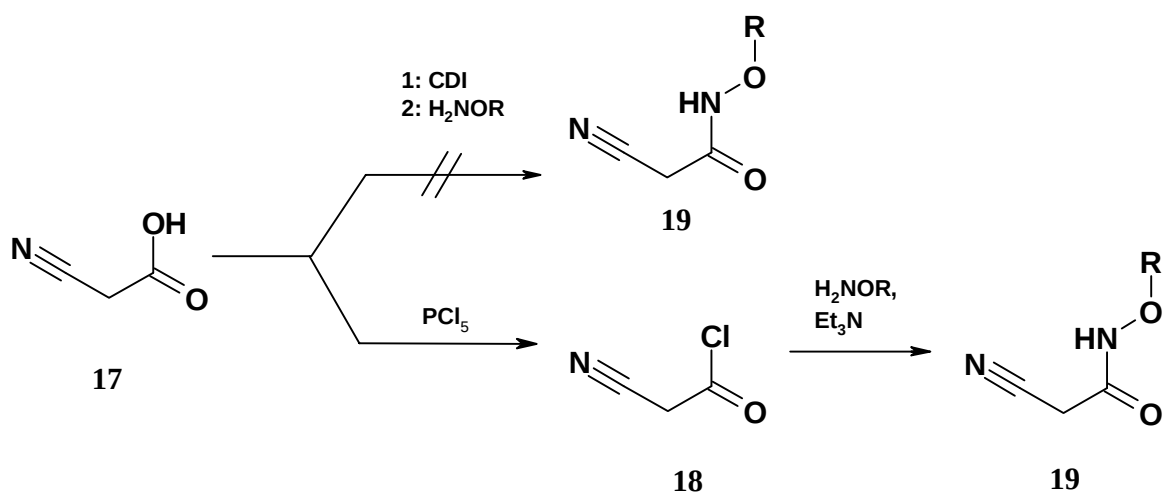
Cyanacetohydroxamsäuren wurden schon von *Bauer und Nambury*³⁹ aus Cyanessigsäureethylestern und Hydroxylamin als nicht isolierbare Intermediate hergestellt. Aus der am Sauerstoff unsubstituierten Form cyclisieren diese unter den gewählten Reaktionsbedingungen zu 5-Amino-3-isoxazolonen.



Bauer konnte durch direkte Umsetzung von α -Cyano- β -phenylpropionsäureethylester und Benzyloxyamin in Gegenwart von Natriummethanolat die korrespondierende *O*-Benzyl- α -cyano- β -phenylpropiohydroxamsäure in einer Ausbeute von 15 % gewinnen. Aufgrund dieser unbefriedigenden Umsetzung wurde im Rahmen der eigenen Arbeit geplant, eine ergiebigere Synthesemethode für *O*-Alkyl- α -cyanacetohydroxamsäuren zu entwickeln.

3.2 Synthese der *O*-Alkyl- α -cyanacetohydroxamsäuren

Es war beabsichtigt, die Cyanacetohydroxamsäuren **19**, ausgehend von käuflich erworbener Cyanessigsäure **17**, durch Aktivierung über die Azolid-Methode mit 1,1'-Carbonyldiimidazol (CDI) zu gewinnen. Diese Methode brachte keinen Erfolg, so dass die Reaktion über das literaturbekannte Cyanessigsäurechlorid geführt wurde. Eine Umsetzung mittels Thionylchlorid ergab nicht das Cyanessigsäurechlorid, wohl aber die Chlorierung durch Phosphorpentachlorid nach einer Methode von *Kuo*⁴⁰. Das durch Destillation gewonnene reine, aber sehr instabile Säurechlorid **18** musste zügig weiterverarbeitet werden, um die durch Färbung indizierte, innerhalb kürzester Zeit ablaufende Zersetzung zu vermeiden. Die Umsetzung mit den jeweiligen Alkoxyaminen wurde in trockenem Tetrahydrofuran unter Luftausschluss durchgeführt. Die *O*-Alkyl- α -cyanacetohydroxamsäuren **19** konnten auf diese Weise in guten Ausbeuten gewonnen werden (Schema 3-2).

Schema 3-2:Tabelle 3-1:

19	R
a	PhCH_2
b	$2,4\text{-di-Cl-PhCH}_2$
c	PhCH_2CH_2

3.2.1 Eigenschaften der O-Alkyl- α -cyanacetohydroxamsäuren

Die O-Alkyl- α -cyanacetohydroxamsäuren **19** stellen kristalline, farblose oder schwach gelb gefärbte Verbindungen dar. Sie besitzen definierte Schmelzpunkte und erwiesen sich als lagerbeständig über einen Zeitraum von zwei Jahren.

IR: Die Bande der Nitrilfunktion erscheint bei $2255 - 2261 \text{ cm}^{-1}$, die Carbonylabsorption liegt im Bereich von $1663 - 1673 \text{ cm}^{-1}$.

$^1\text{H-NMR}$: Die der Nitrilfunktion benachbarten Methylen-Protonen zeigen ein Singulett bei $3,60 \text{ ppm}$.

3.3 Die Reaktion von *O*-Alkyl- α -cyanacetohydroxamsäuren mit Isocyanaten

Um Vorstufen für eine mögliche Cyclisierungsreaktion zu 3-Alkyloxy-6-aminouracilen bereitzustellen, wurden die *O*-Alkyl- α -cyanacetohydroxamsäuren **19** mit Isocyanaten zu den entsprechenden Acylalkoxyharnstoffen **20** umgesetzt (Schema 3-3).

Schema 3-3:

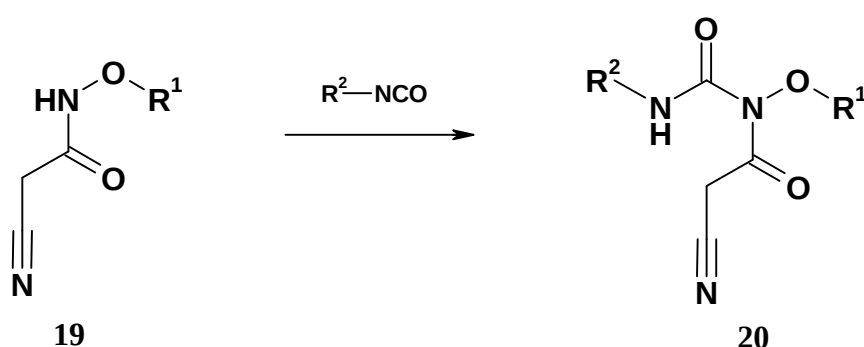


Tabelle 3-2:

20	R¹	R²
a	PhCH ₂	Ph
b	PhCH ₂	CH ₂ CHCH ₂
c	2,4-di-Cl-PhCH ₂	Ph
d	PhCH ₂ CH ₂	C ₄ H ₉
e		

Für die Umsetzungen wurden die Cyanacetohydroxamsäuren **19** mit äquimolaren Mengen des entsprechend substituierten Isocyanats in Toluol über einen Zeitraum von einer Stunde zum Rückfluss erhitzt. Nach Entfernen

des Lösungsmittels zeigten sich im Infrarotspektrum zwei (C=O)-Absorptionsbanden bei etwa 1730 und 1690 cm^{-1} , während die ehemalige Bande der Hydroxamsäure nicht mehr vorhanden war. Die (CN)-Valenzschwingung bei ca. 2260 cm^{-1} indizierte aber, dass es sich um ein offenkettiges Addukt handelte und ein Ringschluss zum 6-Aminouracil nicht stattgefunden hatte. Bei der Umsetzung von *O*-(2-Phenylethyl)- α -cyanoacetohydroxamsäure mit Methylisocyanat konnte neben dem Edukt nur das Produkt der zweifachen Addition von Methylisocyanat **20e** isoliert werden.

3.3.1 Eigenschaften der Acylalkoxyharnstoffe

Die Acylalkoxyharnstoffe **20** stellen kristalline, schwach gelb gefärbte Verbindungen dar. Erfolgte die Lagerung bei Raumtemperatur, so trat bei einigen Vertretern Brauntönung und ein blausäureartiger Geruch auf. Bei 4 °C erwiesen sich alle Verbindungen über einen längeren Beobachtungszeitraum als lagerbeständig.

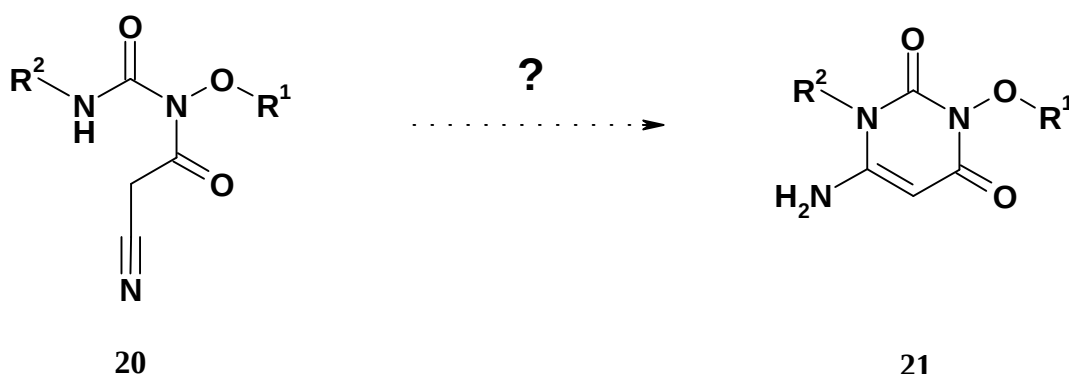
IR: Die (CN)-Bande der Nitrilfunktion erscheint bei 2255 – 2266 cm^{-1} , die Carbonylabsorption der Hydroxamatfunktion liegt im Bereich von 1724 – 1733 cm^{-1} , die (C=O)-Bande des Harnstoffs bei 1687 – 1703 cm^{-1} .

^1H -NMR: Die Resonanzsignale der Methylen-Protonen, die der Nitrilfunktion benachbart sind, zeigen sich im Vergleich zu denen der *O*-Alkyl- α -cyanacetohydroxamsäuren **19** tieffeldverschoben bei etwa 4,3 ppm.

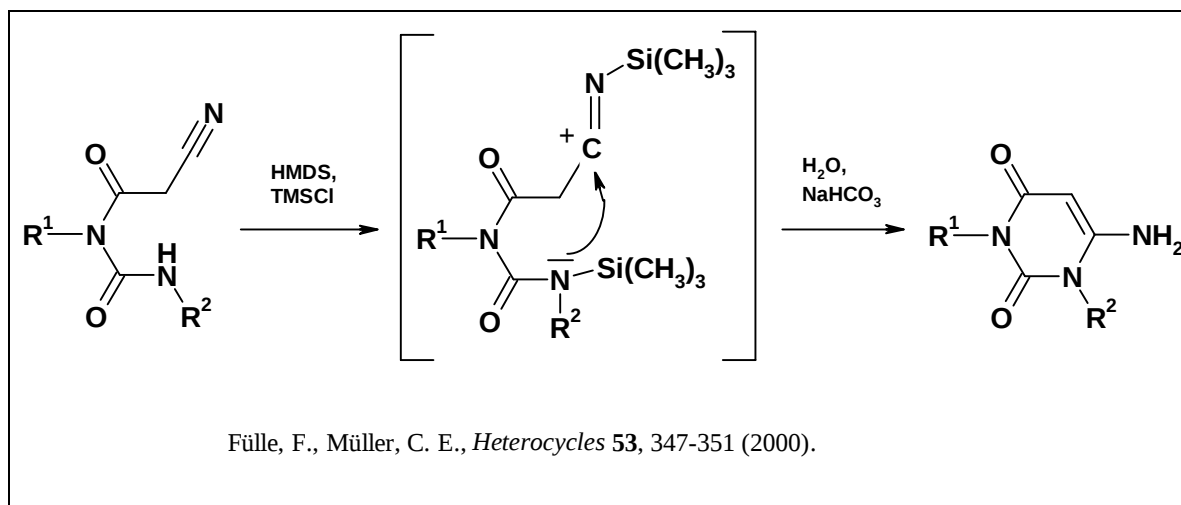
3.4 Versuche zum Ringschluss der O-Alkyl- α -cyanacetohydroxamsäuren

6-Aminouracile stellen Zwischenstufen der Traube-Synthese für Purine dar. Es ergab sich hier die Frage, ob sich die Cyanacetylalkoxyharnstoffe **20** zu 3-Alkoxy-6-aminouracilen **21** cyclisieren lassen würden (Schema 3-4).

Schema 3-4:

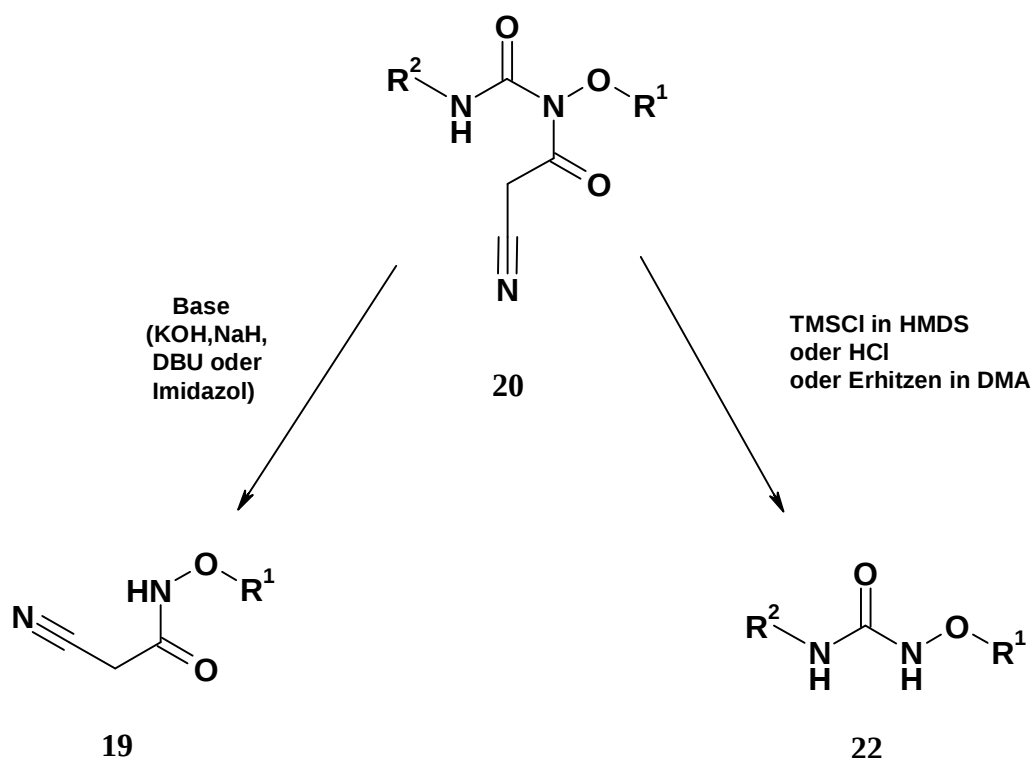


Üblicherweise wird der nukleophile Angriff des Amid-Stickstoffs auf die Nitril-Gruppe basisch katalysiert. So verwendete *Traube*⁴¹ für den Ringschluss von Cyanacetylharnstoff wässrige NaOH. Weiterhin bekannt ist die Cyclisierung mit Trimethylsilylchlorid in Hexamethyldisilazan (HMDS), die von *Fülle und Müller*⁴² bei Derivaten durchgeführt wurde, bei denen eine basische Katalyse keinen Erfolg zeigte.



Eigene Versuche zum basischen Ringschluss mit verschiedenen Basen wie KOH, NaH, DBU und Imidazol ergaben die quantitative Spaltung des Harnstoffs zur Cyanacetylhydroxamsäure **19**. Bei Verwendung von Trimethylsilylchlorid in Hexamethyldisilazan kam es zur Spaltung der Hydroxamsäure mit den entsprechenden Alkoxyharnstoffen **22** als Hauptprodukt. Diese entstanden ebenso bei Behandlung mit HCl oder auch beim Kochen der Cyanacetylalkoxyharnstoffe in DMA ohne Zusatz von weiteren Reagenzien (Schema 3-5).

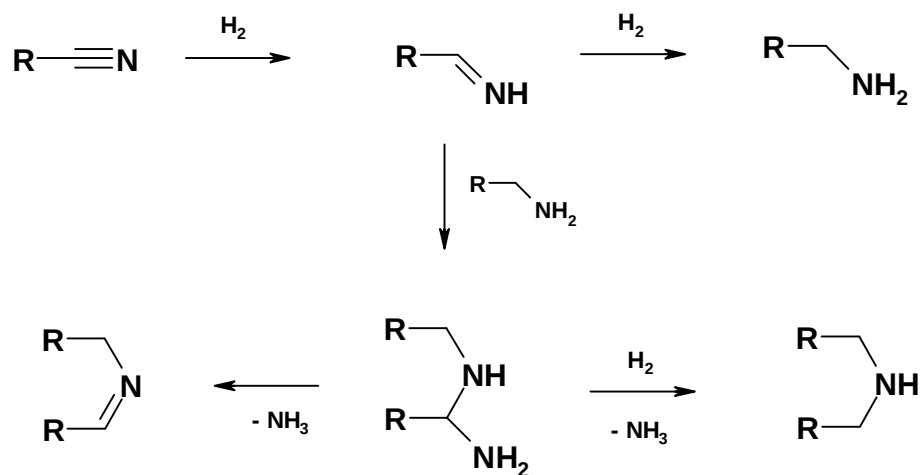
Schema 3-5:



So gelang es nicht, den gewünschten Ringschluss unter diesen variierten Reaktionsbedingungen zu erzielen.

3.5 Versuche zur Reduktion der Nitril-Funktion

Auf der Suche nach einer einfachen und ergiebigen Synthese für β -Aminocarbohydroxamsäuren sollte auch die Möglichkeit der Reduktion der Cyano-Gruppe in Cyanacetohydroxamsäuren erwogen werden. Übliche Schwierigkeiten bei katalytischen Reduktionen dieser Art sind jedoch die vielfältigen Nebenreaktionen durch Addition von primären Aminen an intermediär entstehende Imine⁴³⁻⁴⁵, welche eine Kaskade von Reaktionen wie Eliminierungen von Halbaminale zu substituierten Iminen und weiteren Additionen ermöglichen.



Rylander, P. N., *Catalytic Hydrogenation in Organic Synthesis*, Academic Press, INC., New York 1979.

Bei Vorversuchen mittels einfacher katalytischer Hydrogenolyse an Palladium-Aktivkohle konnte die Bildung von komplexen Produktgemischen durch Dünnschichtchromatographie bestätigt werden.

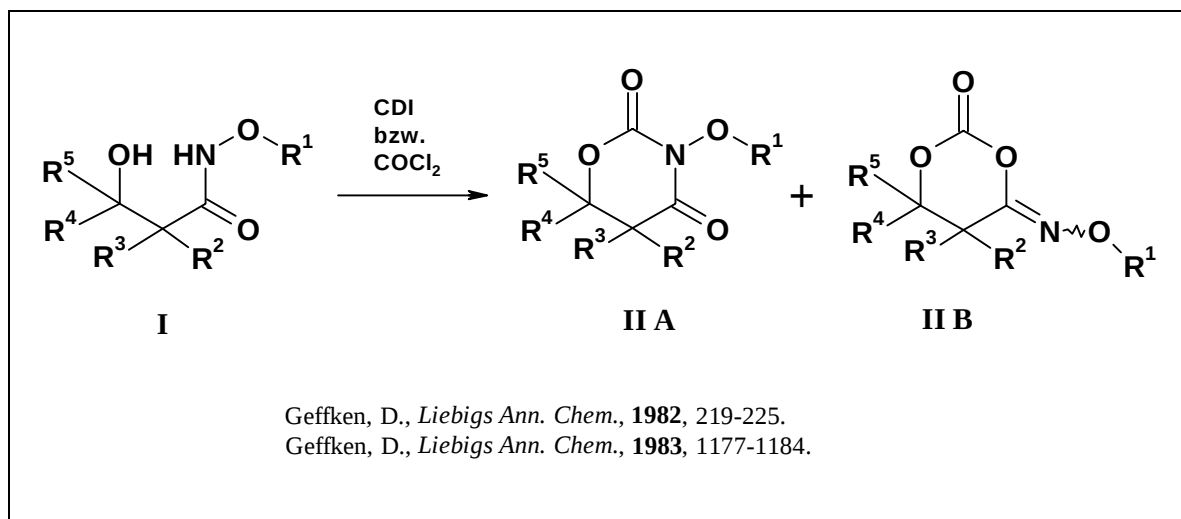
Gängige Methoden, diese Nebenreaktionen zu unterbinden, sind zum Beispiel Zusatz von Chlorwasserstoffgas, welches das entstehende Amin als Hydrochlorid der weiteren Reaktion entzieht, oder auch Ammoniak-Zusatz. Reaktionen unter Zusatz von Chlorwasserstoffgas zeigten hier keinen nennenswerten Erfolg. Es konnte zwar in einem Fall nach säulenchromatographischer Aufarbeitung eine geringe Menge O-(2-Phenylethyl)-3-aminopropiohydroxamsäure **4a** gewonnen werden, die Ausbeute war im Vergleich zu der zuvor verwendeten Schutzgruppensynthese (s. Kapitel 2.4) allerdings sehr schlecht, weshalb weitere Versuche zur Reduktion eingestellt wurden.

Versuche mit gasförmigem Ammoniak unterblieben, da zum entsprechenden Zeitpunkt nicht die apparativen Möglichkeiten zur Verfügung standen.

4 3-Alkoxy-dihydrouracile

4.1 Einleitung

Bifunktionelle Hydroxamsäuren bieten vielfältige Möglichkeiten zu Ringschlussreaktionen mit verschiedenen Carbonylreagenzien^{26,36,46,47}. Geffken⁴⁸⁻⁵⁰ synthetisierte eine Vielzahl von 3-Alkoxy-1,3-oxazinan-2,4-dionen **IIA**, welche Oxa-Analoga zu den in diesem Kapitel besprochenen 3-Alkoxy-5,6-dihydrouracilen darstellen, durch Umsetzung von 3-Hydroxy-carbohydroxamsäuren **I** mit 1,1'-Carbonyldiimidazol (CDI) oder Phosgen.

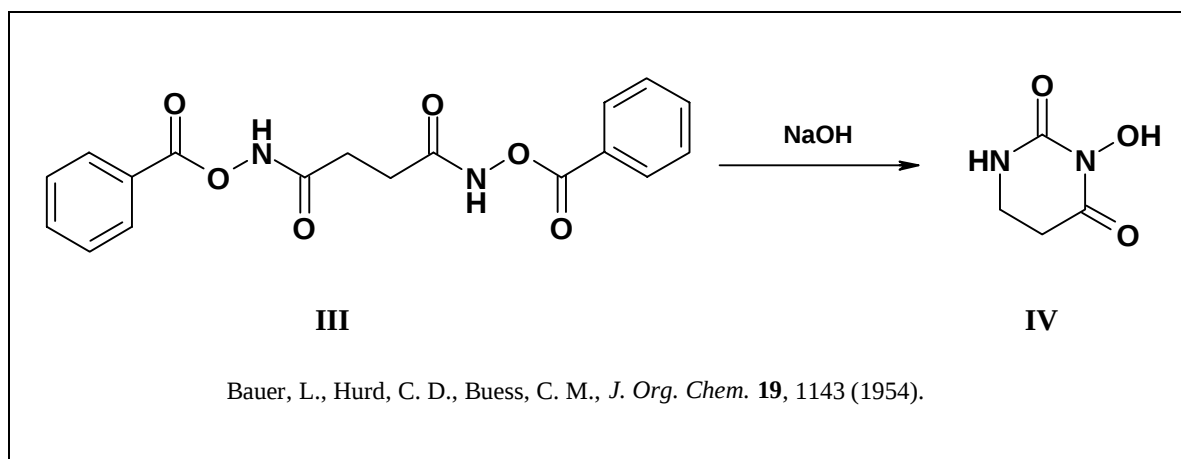


Im folgenden Kapitel werden zunächst Versuche zur cyclisierenden Carbonylierung von β -Aminocarbohydroxamsäuren mittels 1,1'-Carbonyldiimidazol zu 3-Alkoxy-dihydrouracilen vorgestellt.

Anschließend soll eine weitere effiziente Synthesemethode für 3-Alkoxy-dihydrouracile aus 3-Isocyanatopropionylchlorid beschrieben werden.

4.2 Literaturübersicht

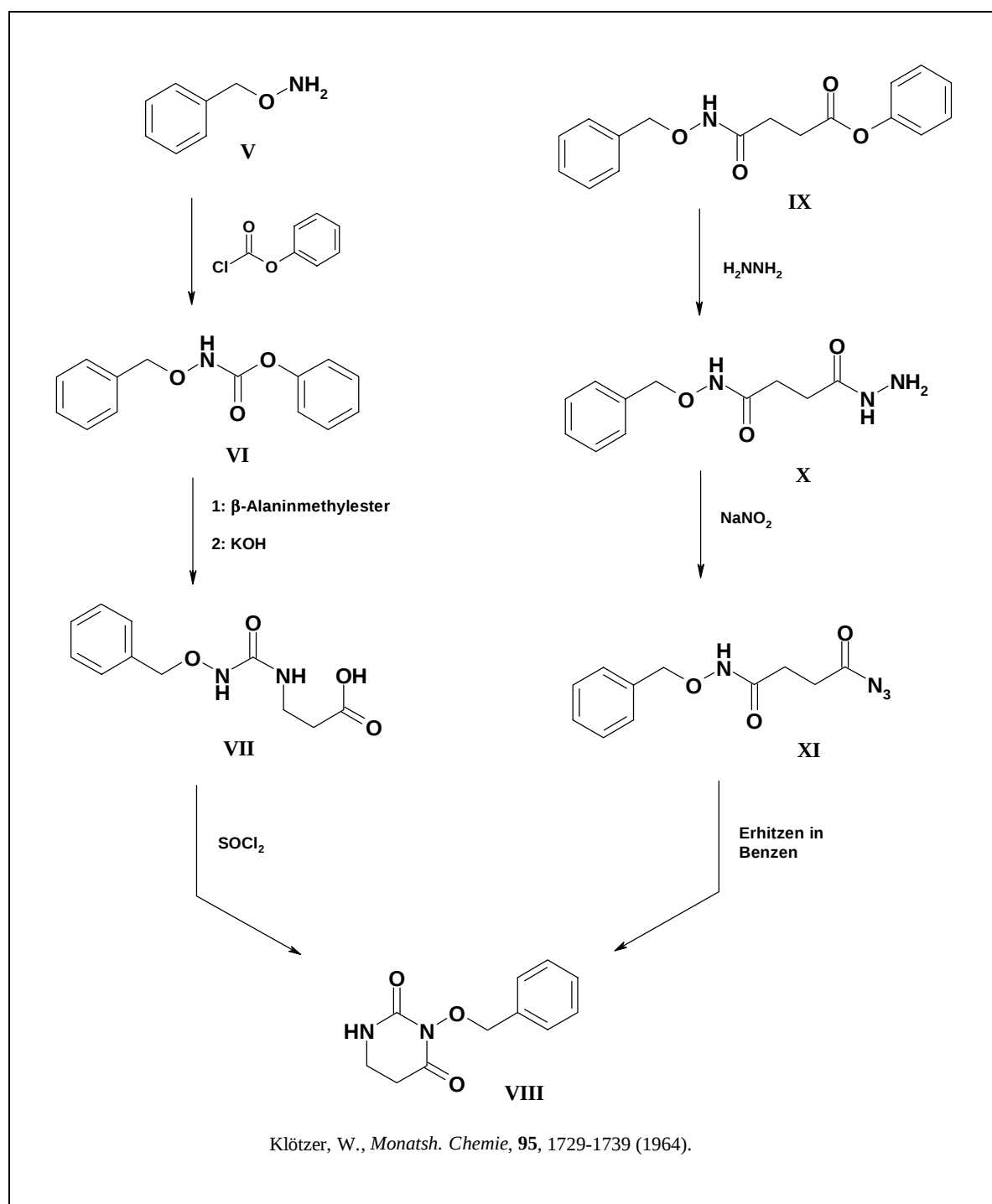
Die Darstellung des einfachsten Vertreters dieser Stoffklasse, 3-Hydroxy-dihydrouracil **IV**, gelang Bauer⁵¹ erstmalig durch Umlagerung von *N,N'*-bis-Benzoyloxy-succinamid **III** in Ausbeuten unter 30 %.



Weiterhin literaturbekannt ist das 3-Benzoyloxy-dihydrouracil **VIII**, welches 1964 von Klötzer⁵² auf zwei unterschiedliche Weisen dargestellt wurde.

Er setzt hierzu das aus Phenylchloroformiat und *O*-Benzylhydroxylamin erhaltene Phenylurethan **VI** mit β -Alaninmethylester zu dem Alkoxyharnstoff **VII** um, welcher sich durch Behandlung mit Thionylchlorid zum 3-Benzoyloxy-dihydrouracil **VIII** cyclisieren lässt.

Die zweite Synthese führt, ausgehend von Bernsteinsäurephenylesterchlorid, durch Umsetzung mit *O*-Benzylhydroxylamin zum Phenylester **IX**, der nach Hydrazinolyse und anschließender Nitrosierung das instabile Säureazid **XI** bildet. Dieses geht beim Erhitzen in Benzen eine cyclisierende Umlagerung zu 3-Benzoyloxy-dihydrouracil **VIII** ein.



4.3 Synthese von 3-Alkoxy-dihydrouracilen durch cyclisierende Carbonylierung (Derivate 23a – 23e)

In Anlehnung an die von *Geffken*^{48,49} aus 3-Hydroxycarbohydroxamsäuren hergestellten 3-Alkoxy-1,3-oxazinan-2,4-dione sollten aus β -Aminocarbohydroxamsäuren mit einem geeigneten Carbonylierungsmittel die entsprechenden Dihydrouracilderivate gewonnen werden. Als Mittel der Wahl erwies sich hier aufgrund der im Gegensatz zu Phosgen⁵³ sehr guten Handhabbarkeit und dennoch guten Reaktivität ebenfalls 1,1'-Carbonyldiimidazol^{54,55}.

Die durch katalytische Hydrogenolyse erhaltenen N^3 -unsubstituierten β -Aminocarbohydroxamsäuren **4** sowie die durch Aminolyse gewonnenen N^3 -substituierten Derivate **7** wurden in wasserfreiem Tetrahydrofuran suspendiert und portionsweise mit der 1,1-fachen Menge CDI versetzt. Die Suspension löste sich daraufhin innerhalb kurzer Zeit auf. Eine IR-spektroskopische Prüfung des Reaktionsansatzes zeigte nach wenigen Minuten die Bildung von zwei neuen Banden bei etwa 1730 und 1700 cm^{-1} . Nachdem die Carbonylbande der Hydroxamsäure bei 1650 - 1660 cm^{-1} nicht mehr zu erkennen war, wurde das Tetrahydrofuran am Rotationsverdampfer schonend entfernt, 30 ml Ethylacetat hinzugefügt und mit kalter 0,1 M HCl ausgeschüttelt. Nach anschließender Trocknung und Entfernen des Lösungsmittels wurde das Reaktionsprodukt zur Kristallisation gebracht. In einigen Fällen musste der verbleibende Rückstand säulenchromatographisch aufgearbeitet werden. Nach dieser Methode konnten die 3-Alkoxy-dihydrouracile **23** in Ausbeuten von 52 bis 75 % gewonnen werden (Schema 4-1).

Schema 4-1:

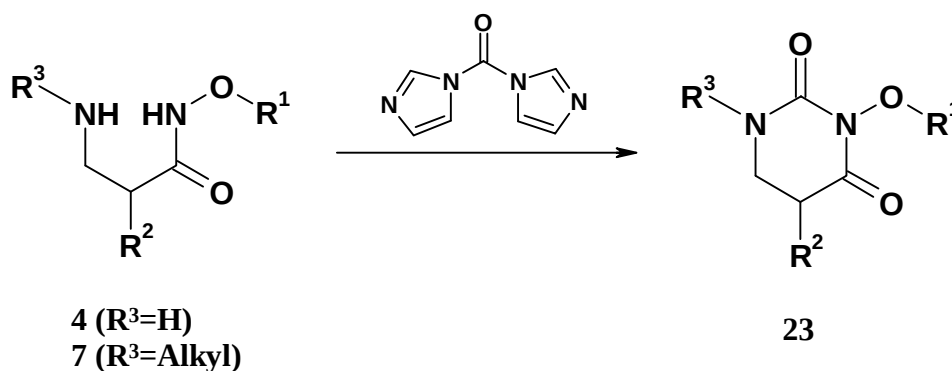


Tabelle 4-1:

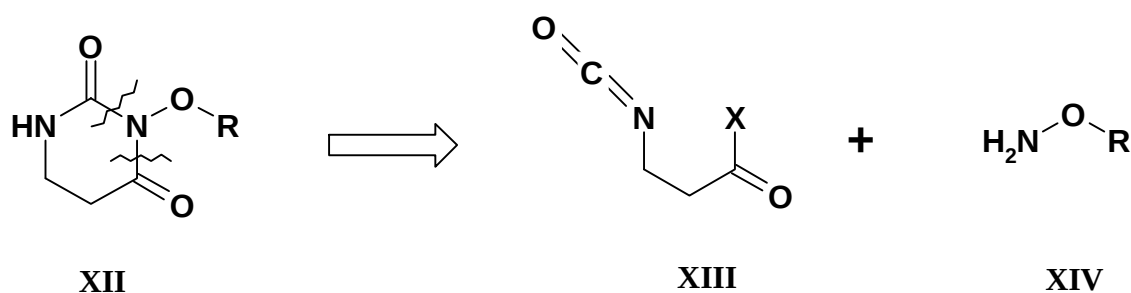
23	R ¹	R ²	R ³
a	PhCH ₂ CH ₂	H	H
b	PhCH ₂ CH ₂	Ph	PhCH ₂
c	PhCH ₂ CH ₂	H	PhCH ₂
d	PhCH ₂ CH ₂	H	C ₆ H ₁₃
e	PhCH ₂	H	CH ₂ CHCH ₂

4.4 Synthese von 3-Alkoxy-dihydrouracilen aus 3-Isocyanatopropionylchlorid (Derivate 23f – 23j)

Da die Synthesemöglichkeiten für *N*¹-substituierte Dihydrouracile durch cyclisierende Carbonylierung von β -Aminohydroxamsäuren aufgrund der im vorangegangenen Kapitel 2 beschriebenen Schwierigkeiten der Zugänglichkeit der β -Aminohydroxamsäuren begrenzt sind, sollte ein weiterer Syntheseweg gefunden werden.

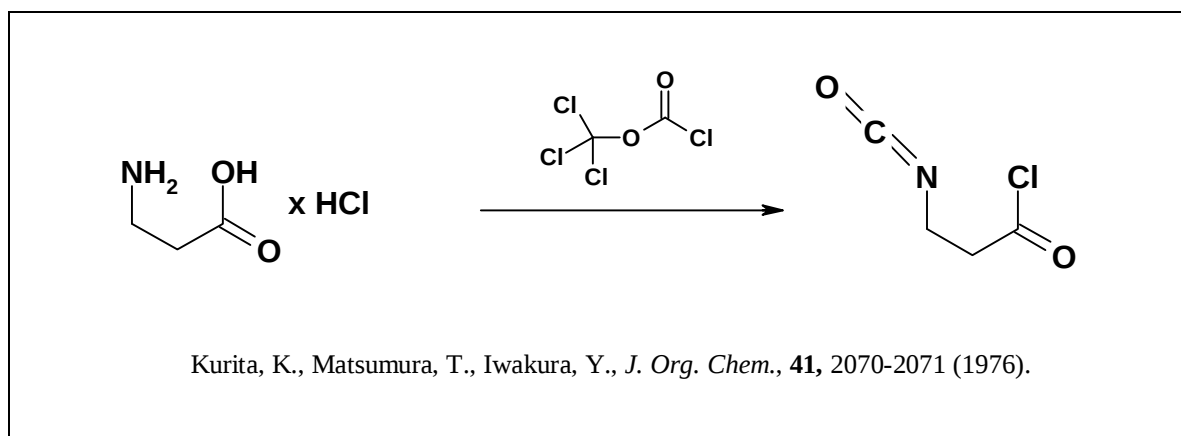
Für *N*¹-unsubstituierte 3-Alkoxy-dihydrouracile ergab die retrosynthetische Analyse neben dem oben beschriebenen Weg die in Schema 4-2 dargestellten möglichen Edukte:

Schema 4-2:



So kann das in **XII** enthaltene Harnstoff-Strukturelement neben der Carbonylierung zweier Stickstoffatome auch durch Addition eines *N*-Nukleophils an ein Isocyanat erhalten werden. Die Hydroxamat-Teilstruktur sollte aus einem Carbonsäurederivat und einem *O*-substituierten Hydroxylamin **XIV** zugänglich sein. Aufgrund der nicht ausreichend hohen Reaktivität eines Carbonsäureesters wäre hier ein Carbonsäurehalogenid vorzuziehen. Das entsprechende Edukt **XIII** enthält somit die Teilstrukturen eines Isocyanats und eines Säurehalogenids.

Die Literatur zeigt 3-Isocyanatopropionylchlorid als mögliches Edukt auf. Es wurde erstmalig im Jahre 1966 von *Iwakura*⁵⁶ durch Reaktion von β -Alanin-Hydrochlorid mit Phosgen beschrieben. *Kurita und Mitarbeiter*⁵⁷ konnten die Ausbeuten der Synthese durch Verwendung von weniger reaktivem Trichlormethylchlorformiat optimieren.



Zur Cyclisierung wurden die entsprechenden *O*-Alkylhydroxylamine mit Triethylamin als Hilfsbase in wasserfreiem Tetrahydrofuran vorgelegt und das ebenfalls in Tetrahydrofuran gelöste Isocyanatopropionylchlorid unter Eiskühlung langsam zugetropft. Hierbei wurde aufgrund seiner leichten

Hydrolysierbarkeit unter Stickstoffbegasung gearbeitet. Zur Vervollständigung der Reaktion wurde noch eine weitere Stunde bei Raumtemperatur gerührt, anschließend das ausgefallene Triethylamin-Hydrochlorid abfiltriert, am Rotationsverdampfer eingengt und in der Kälte zur Kristallisation gebracht. Einige Verbindungen waren erst nach säulenchromatographischer Reinigung an Kieselgel kristallin erhältlich (Schema 4-3).

Schema 4-3:

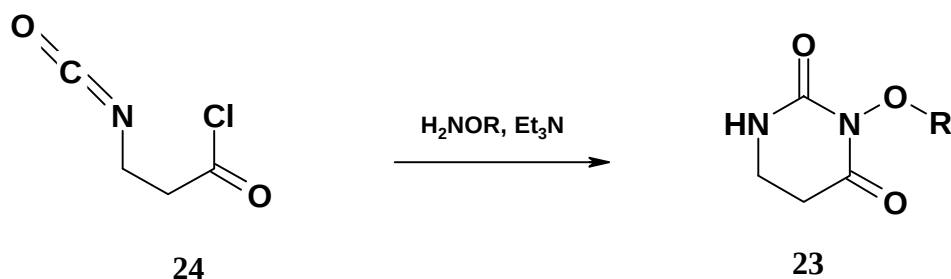


Tabelle 4-2: N^1 -unsubstituierte 3-Alkoxy-dihydrouracile

23	R
f	PhCH ₂
g	4-Br-PhCH ₂
h	4-Me-PhCH ₂
i	H ₃ C
j	H

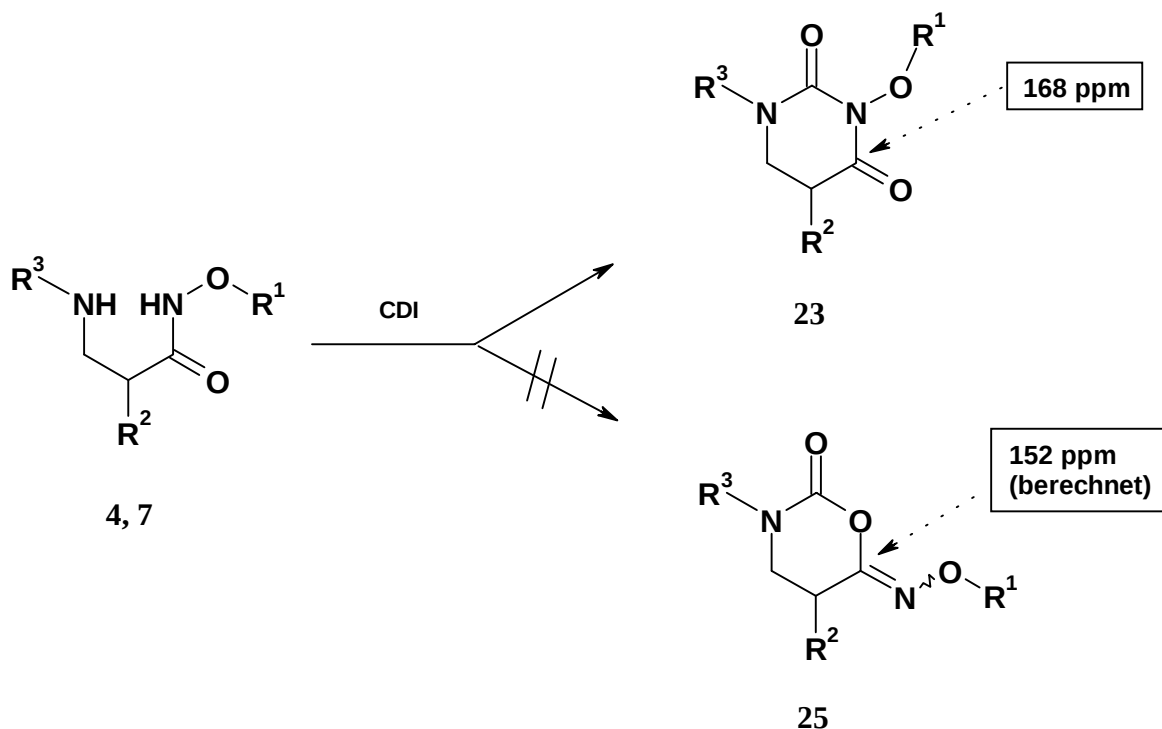
Das in Abschnitt 4.3 beschriebene Derivat **23a** konnte auch durch Anwendung dieser Methode gewonnen werden. Das Derivat **23j** entstand bei der Umsetzung von Isocyanatopropanoylchlorid mit *O*-[2-(2-Methoxypropyl)]-hydroxylamin. Hier kam es durch die bei der Reaktion frei werdende Salzsäure zu einer Öffnung der Acetalstruktur.

4.5 Eigenschaften und spektroskopische Daten der 3-Alkoxy-dihydrouracile

Bei den gewonnenen Verbindungen **23** handelt es sich um farblose, gut kristallisierende Feststoffe mit definierten Schmelzpunkten. Es wurden über einen Zeitraum von einem Jahr keine Anzeichen von Zersetzung beobachtet. Das Derivat **23d** ist bei Raumtemperatur flüssig. **23j** ergibt mit Eisen(III)-chlorid-Lösung eine intensive braun-violette Färbung.

Die Absicherung der Konstitution gegen eine mögliche Isoimidstruktur wird im Folgenden dargestellt. Für die carbonylierende Cyclisierung der 3-Hydroxy-carbohydroxamsäuren beschrieb *Geffken*⁴⁸ die Entstehung von zwei Produkten. Parallel zu den 3-Alkoxy-1,3-oxazinan-2,4-dionen bildeten sich 4-Alkoxyimino-1,3-dioxan-2-one. Überträgt man diese Befunde auf die carbonylierende Cyclisierung der 3-Aminocarbohydroxamsäuren, wäre die Entstehung der isomeren 6-Alkoxyimino-1,3-oxazinan-2-one **25** möglich. Dieses hypothetische Produkt konnte jedoch nicht isoliert werden, auch gab es keine Hinweise auf seine Entstehung. Die dünnschicht-chromatographischen Untersuchungen der Ansätze zeigten in der Regel nur einen Fleck für das entstandene Produkt **23** (Schema 4-4).

Schema 4-4:



Die Struktur der 3-Alkoxy-dihydrouracile **23** lässt sich eindeutig anhand der IR-spektroskopischen Daten belegen. Einerseits fehlt die auf die 6-Alkoxyimino-1,3-oxazinan-2-one **25** hindeutende (C=N)-Valenzschwingung, andererseits lassen sich die beiden starken Carbonylbanden bei 1730 und 1700 cm^{-1} nur durch die Struktur **23** erklären. Die Auswertung der ^{13}C -NMR-Spektren zeigte ebenfalls, dass die Cyclisierungsprodukte in der Konstitution **23** vorliegen. Das Kohlenstoffatom C-4 zeigt ein Signal bei 168 ppm. Durch Berechnung mit Hilfe eines empirischen Inkrementensystems* (berechneter Wert: 170 ppm) konnten die experimentell gewonnenen Daten bestätigt werden. Für die Isoimidstruktur **25** beträgt der berechnete Wert 152 ppm.

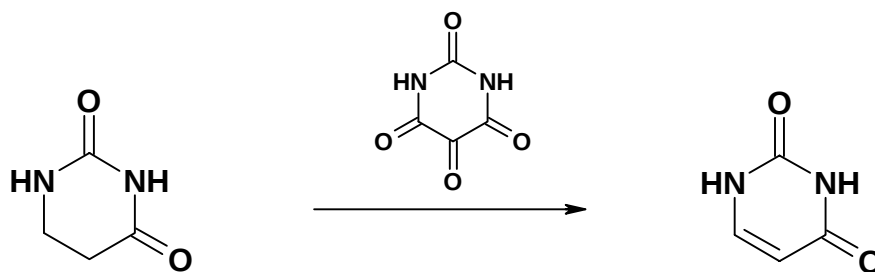
* Die Berechnung erfolgte mit der Software ChemWindow, Version 3.0.0.C13 der Firma SoftShell International Ltd.

4.6 Versuche zur Dehydrierung von 3-Alkoxy-dihydrouracilen

Im Folgenden sollen Methoden zur formalen Dehydrierung von Dihydrouracil zu Uracil vorgestellt werden. In der Literatur sind neben analytischen Reaktionen⁵⁸ zwei Methoden für die präparative Darstellung beschrieben worden: Die direkte Oxidation durch Alloxan und eine Methode mittels Eliminierungsreaktion über Bromierung/Dehydrohalogenierung.

4.6.1 Versuche der Oxidation durch Alloxan

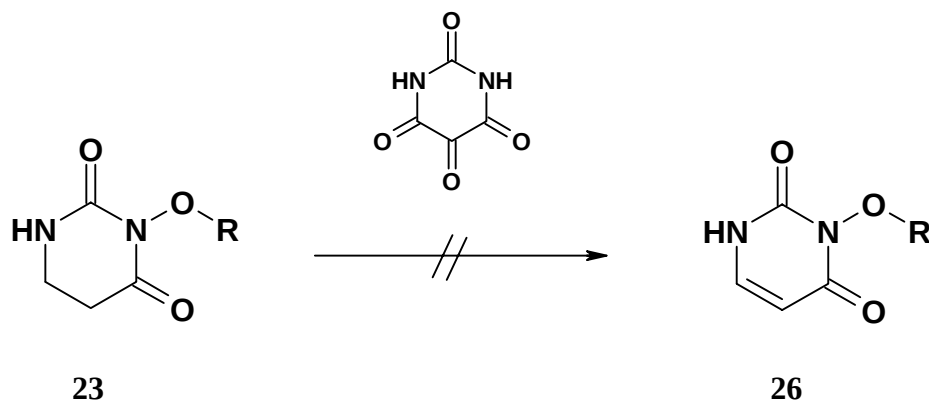
Nach *Johnson*⁵⁹ lässt sich Dihydrouracil nicht mittels Wasserstoffperoxid oder Kaliumpermanganat oxidieren, wohl aber durch Alloxan. Er erhielt das Uracil quantitativ durch viereinhalbstündiges Kochen in wässriger Lösung unter Zusatz von Alloxan.



Johnson, T. B., *J. Amer. Chem. Soc.* **63**, 263-264 (1941).

Bei eigenen Versuchen konnten diese Befunde nicht auf die 3-Alkoxy-dihydrouracile **23** übertragen werden. Selbst nach dreitägigem Kochen in wässriger Lösung gab es keine Hinweise auf eine erfolgreiche Umsetzung zu den oxidierten Produkten **26**. Die Edukte wurden fast quantitativ zurückgewonnen (Schema 4-5).

Schema 4-5:



4.6.2 Versuche der Oxidation durch Bromierung/Dehydrohalogenierung

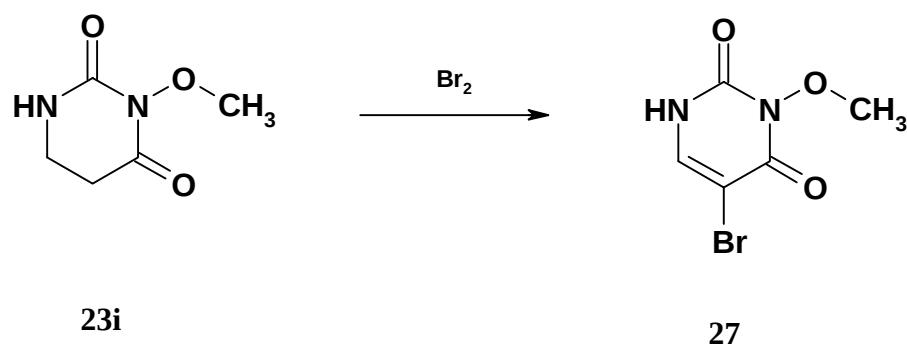
Die Bromierung von Dihydrouracil, aber auch N^1 -substituierter Dihydrouracile, ist in der Literatur mehrfach beschrieben worden^{60,61,62}. Übliche Bromierungsmittel hierfür sind Brom in Eisessig und *N*-Bromsuccinimid mit Azobisisobutyronitril. Nach Literaturangaben kommt es häufig zu Mehrfachbromierungen in 5-Position.

Aromatisch substituierte Verbindungen können nicht mit elementarem Brom selektiv in 5-Position bromiert werden, da es hier bevorzugt zur Kernsubstitution kommt.

Bei der Reaktion von 3-Methoxy-dihydrouracil **23i** mit *N*-Bromsuccinimid unter Katalyse von Azobisisobutyronitril konnte auch unter verschiedenen Reaktionsbedingungen kein definiertes Produkt gewonnen werden. Neben dem Edukt zeigte die dünnschichtchromatographische Untersuchung eine Vielzahl von Produkten.

Demgegenüber konnte bei der Bromierung der Verbindung **23i** mit Brom in Eisessig 5-Brom-3-methoxyuracil **27** in geringer Ausbeute isoliert werden (Schema 4-6).

Schema 4-6:

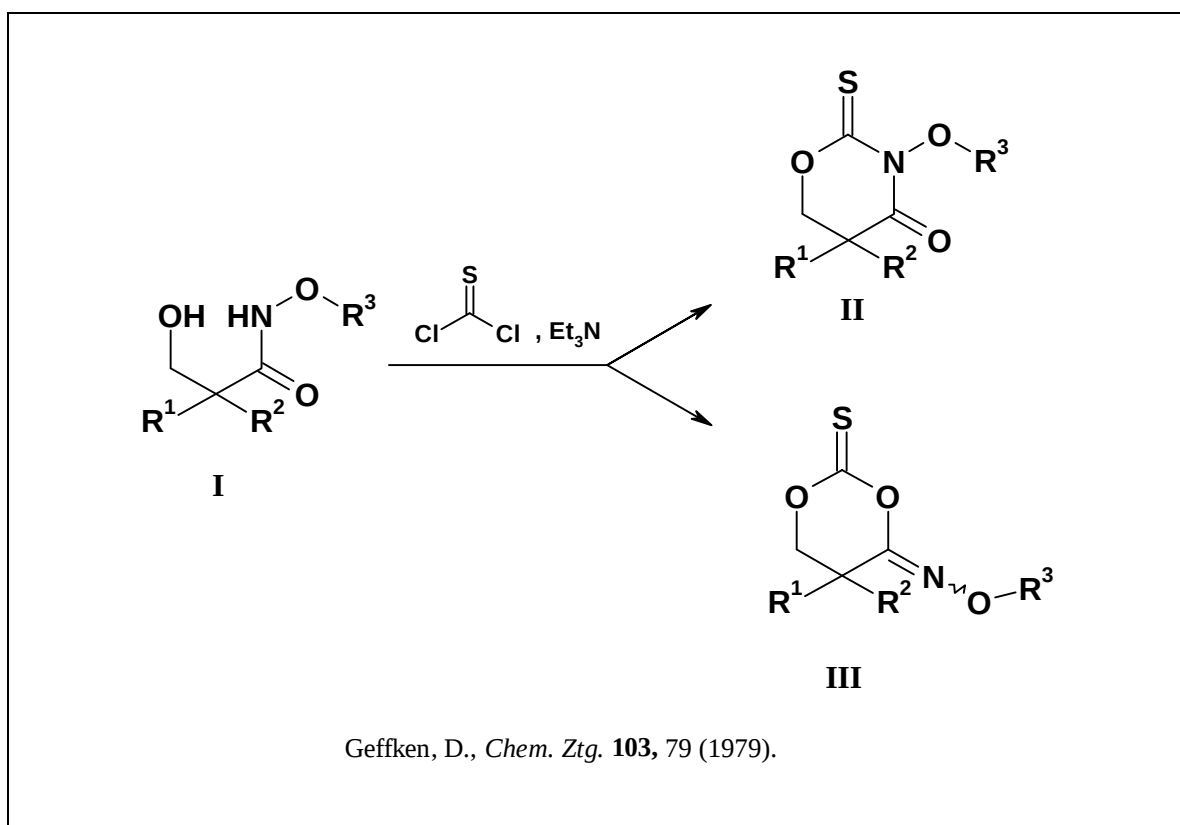


Ob es in diesem Fall erst zu einer Dibromierung in 5-Position mit anschließender Eliminierung von Bromwasserstoff oder zu einer Bromierung der ungesättigten Verbindung kam, konnte nicht geklärt werden.

5 3-Alkoxy-5,6-dihydro-thiouracile

5.1 Cyclisierende Thiocarbonylierung von β -Aminocarbohydroxamsäuren mit 1,1'-Thiocarbonyldiimidazol

In Anlehnung an die von *Geffken*⁶³ beschriebene Verfahrensweise der ringschließenden Thiocarbonylierung von 3-Hydroxycarbohydroxamsäuren **I** zu 3-Alkoxy-2-thioxoperhydro-1,3-oxazin-4-onen **II** und 4-Alkoxyimino-1,3-dioxan-2-thionen **III** sollte eine entsprechende Methode zum Ringschluss von β -Aminocarbohydroxamsäuren zu der bisher unbekannten Stoffklasse der 3-Alkoxy-5,6-dihydro-thiouracile entwickelt werden.



Als Alternative zum verwendeten Cyclisierungsreagenz Thiophosgen sollte aufgrund der besseren Handhabbarkeit auf das mildere 1,1'-Thiocarbonyldiimidazol (TCDI) zurückgegriffen werden. Ansonsten wurde auf gleiche Weise verfahren wie bei der Darstellung der 3-Alkoxy-dihydrouracile **23**

(Kapitel 4). Zu einer Suspension der entsprechenden β -Aminohydroxamsäure **4** in wasserfreiem Tetrahydrofuran wurde portionsweise die äquimolare Menge TCDI hinzugefügt und bei Raumtemperatur gerührt. Nach etwa einer halben Stunde ging die Suspension in eine Lösung über, was als Hinweis auf eine erfolgreiche Umsetzung gedeutet werden konnte. In einem von diesem Ansatz gefertigten IR-Spektrum erschien die Carbonylfunktion stark hypsochrom verschoben bei etwa 1730 cm^{-1} . Nach Entfernung des Lösungsmittels wurde säulenchromatographisch an Kieselgel* aufgearbeitet. Die 3-Alkoxy-5,6-dihydro-thiouracile **28** kristallisierten aus Diethylether/n-Hexan in Ausbeuten von 46 bis 75 % (Schema 5-1).

Schema 5-1:

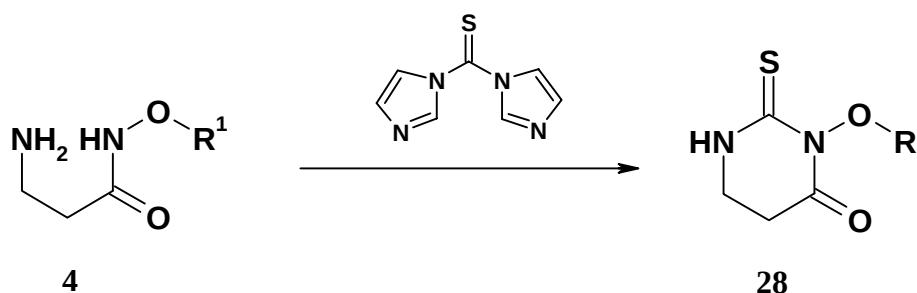
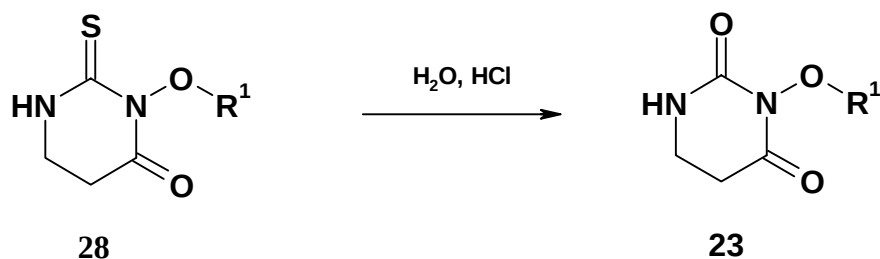


Tabelle 5-1:

28	R¹
a	PhCH ₂ CH ₂
b	4-Br-PhCH ₂
c	H ₃ C

Bei der Aufarbeitung musste zügig und wasserfrei gearbeitet werden, um eine Hydrolyse von **28** zu **23** zu vermeiden. Diese konnte in Vorversuchen beim Aufarbeiten mit 0,1 M HCl beobachtet werden (Schema 5-2).

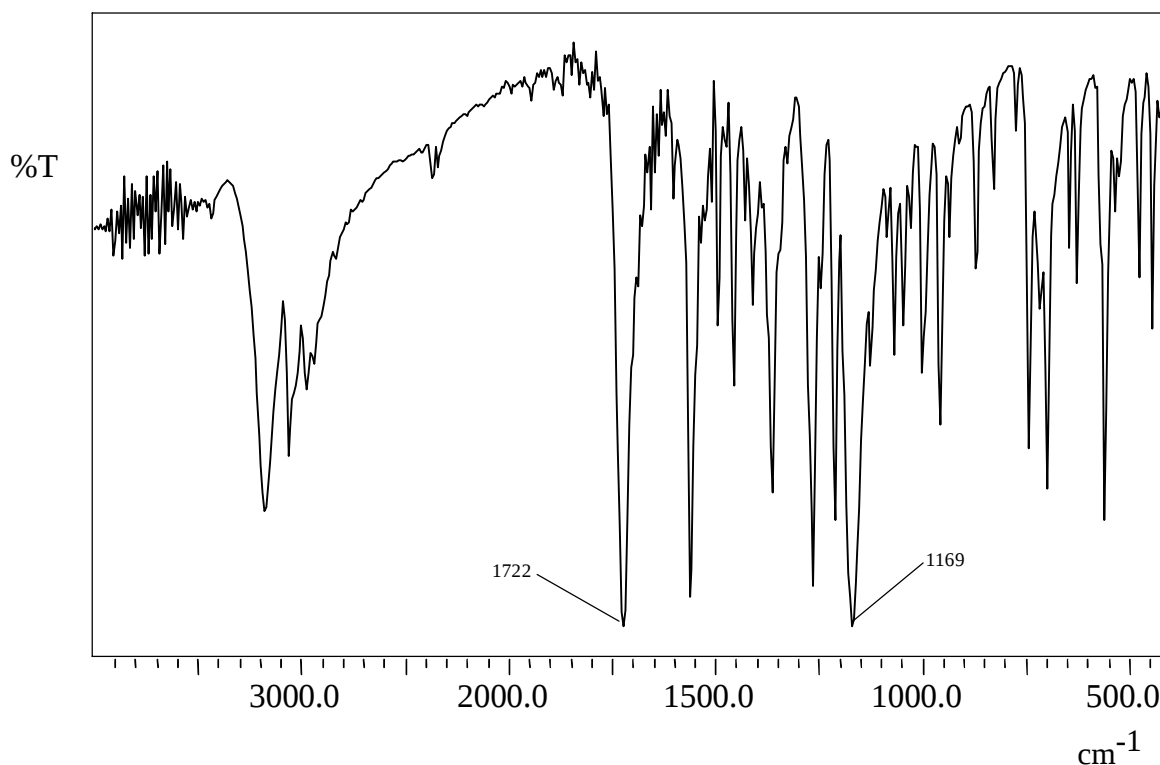
* Elutionsmittel: Dichlormethan

Schema 5-2:

5.2 Eigenschaften der 3-Alkoxy-5,6-dihydro-thiouracile

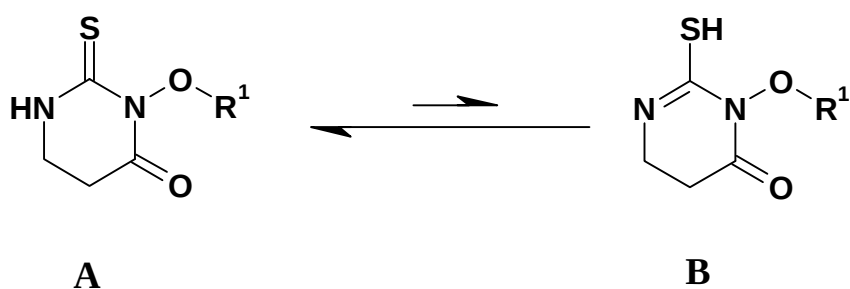
Die 3-Alkoxy-5,6-dihydro-thiouracile **28** stellen kristalline, leicht gelblich gefärbte Verbindungen mit definierten Schmelzpunkten dar. Sie sind unter Ausschluss von Luftfeuchtigkeit bei Lagerung im Kühlschrank beständig.

Im IR-Spektrum zeigen die Substanzen eine starke Carbonylbande im Bereich von 1720 bis 1740 cm^{-1} , die von der (C=O)-Valenzschwingung der Hydroxamatfunktion herrührt. Die (C=S)-Absorptionsbande kann aufgrund der vielfältigen Banden im Fingerprintbereich nicht eindeutig zugeordnet werden. Allen Verbindungen gemein ist eine recht starke Bande bei 1166 - 1170 cm^{-1} , so dass angenommen werden kann, dass diese der (C=S)-Schwingung entspricht.

Abb. 5-1: IR-Spektrum (KBr) der Verbindung **28a**

Aufgrund des Fehlens einer für die (S-H)-Valenzschwingung typischen Absorptionsbande bei $2600 - 2500 \text{ cm}^{-1}$ kann belegt werden, dass die 3-Alkoxy-5,6-dihydro-thiouracile **28** nicht als tautomere Isothioharnstoffe **B** (Schema 5-3) vorliegen. Auch im ^1H -NMR-Spektrum erscheint kein Signal für ein entsprechendes Proton einer Mercaptofunktion.

Schema 5-3:



Eine theoretisch denkbare Isoimidstruktur (vgl. Abschnitt 5.1 und 4.5) konnte nicht isoliert werden, auch gab es keine Hinweise auf deren Entstehung.

6 3-Amino-dihydrouracile

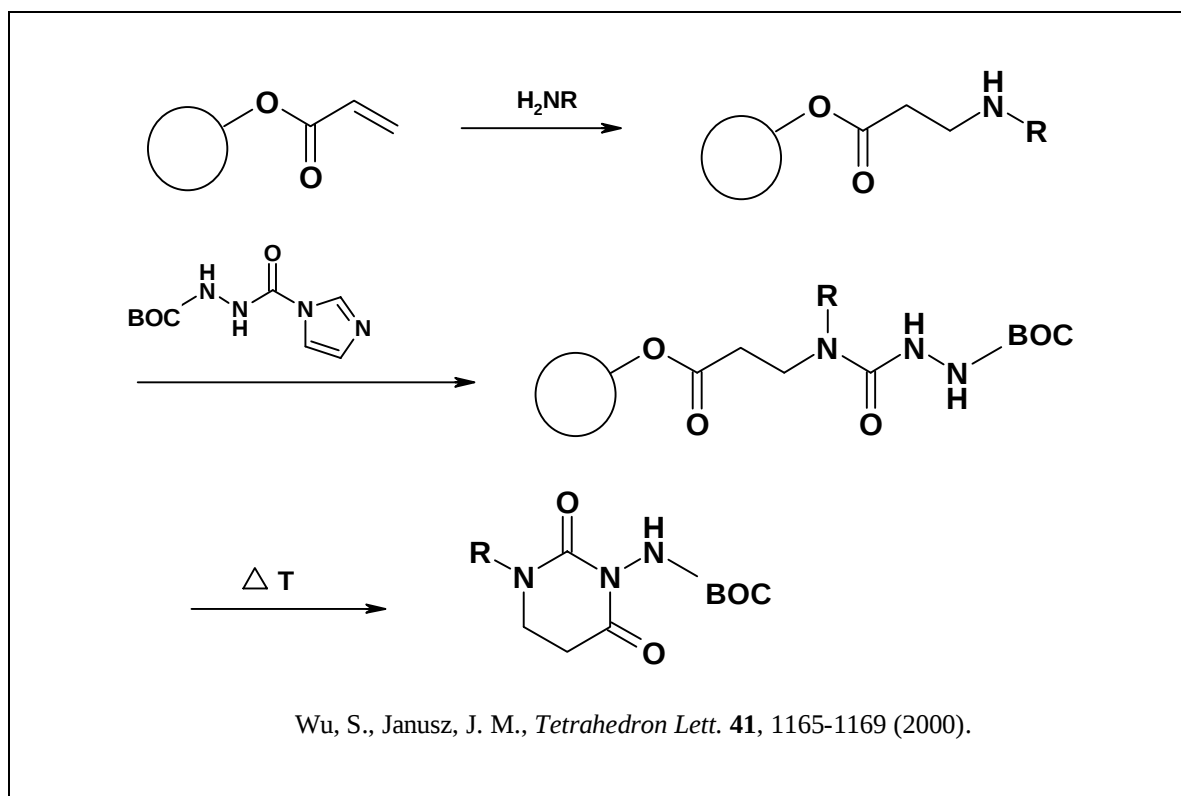
6.1 Einleitung

Die im Abschnitt 4.4 gewonnenen Erkenntnisse über die hervorragenden Eigenschaften des 3-Isocyanatopropionylchlorids **24** als ringschließendes Reagenz sollten nun auch auf substituierte Hydrazine übertragen und so die Stoffklasse der 3-Amino-dihydrouracile erschlossen werden.

6.2 Literaturübersicht

3-Amino-dihydrouracile sind in der Literatur wenig bekannt*. *N*³-Boc-geschützte Derivate wurden von *Wu und Janusz*⁶⁵ im Jahre 2000 beschrieben. Hierbei handelt es sich um eine Reaktion an der Festphase mit Gesamtausbeuten von bis zu 49 %.

* Das unsubstituierte 3-Amino-dihydrouracil wurde aufgrund unterschiedlicher Nomenklaturverfahren unter der Bezeichnung 1-Amino-dihydrouracil im Jahre 1967 veröffentlicht⁶⁴.



6.3 Synthese von 3-Amino-dihydrouracilen

Ausgehend vom 3-Isocyanatopropionylchlorid sollte durch Umsetzung mit verschieden substituierten Hydrazinen, aber auch Hydraziden und Carbazaten der Ringschluss zu am exocyclischen Stickstoff substituierten 3-Amino-dihydrouracilen gelingen. Ziel war es weiterhin, die Grundstruktur, das 3-Amino-dihydrouracil, auf eine einfache und ergiebige Weise darzustellen und durch Umsetzung mit verschiedenen Reagenzien zu derivatisieren.

6.3.1 Umsetzung von 3-Isocyanatopropionylchlorid mit Hydrazinen

Analog der für die Synthese von 3-Alkoxy-dihydrouracilen im Abschnitt 4 beschriebenen Reaktionsbedingungen wurden die entsprechenden Hydrazine mit Triethylamin als Hilfsbase in wasserfreiem Tetrahydrofuran vorgelegt und das in Tetrahydrofuran gelöste 3-Isocyanatopropionylchlorid **24** unter

Eiskühlung und Stickstoffbegasung langsam zugetropft. Nach einer weiteren Stunde Rühren bei Raumtemperatur, Filtration des Triethylamin-Hydrochlorids und Entfernen des Lösungsmittels konnten die entsprechenden 3-Aryl- bzw. 3-Alkylamino-dihydrouracile **29** kristallin gewonnen werden (Schema 6-1).

Schema 6-1:

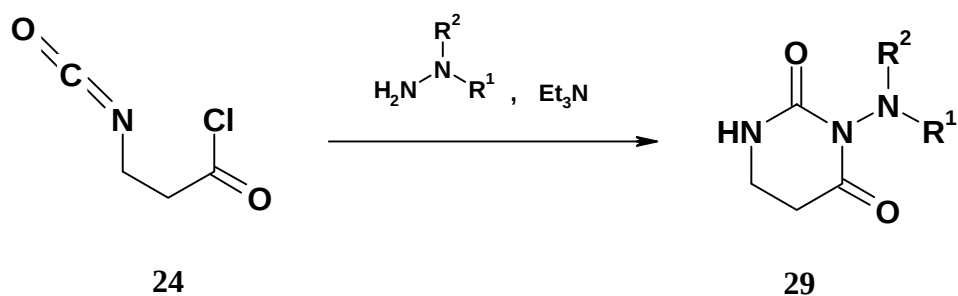


Tabelle 6-1:

29	R¹	R²
a	H ₃ C	H ₃ C
b	H	Ph
c	H ₃ C	Ph
29d		
29e		

Die Substanzen **29a-e** konnten in Ausbeuten von 39 – 89 % dargestellt werden.

6.3.2 Eigenschaften

Bei den 3-Amino-dihydrouracilen **29** handelt es sich um farblose, kristalline Substanzen mit definiertem Schmelzpunkt, die bei Raumtemperatur über einen Zeitraum von einem Jahr unzersetzt lagerfähig sind.

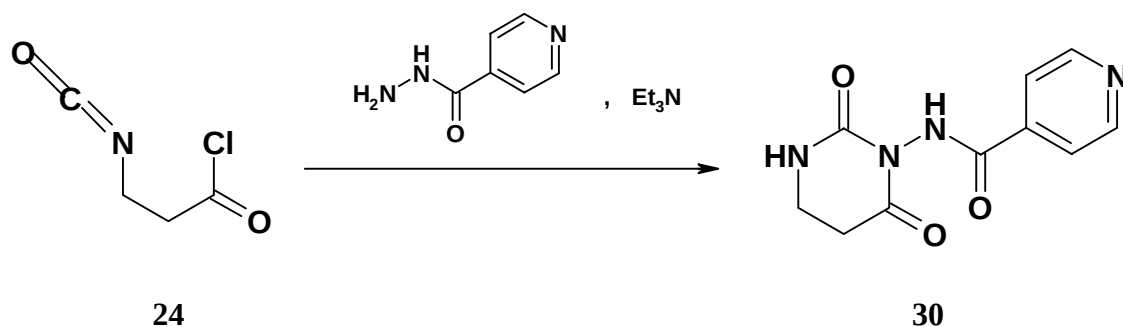
Im IR-Spektrum liegt die Carbonylbande des cyclischen Harnstoffs zwischen 1720 und 1735 cm^{-1} . Die (C=O)-Bande der cyclischen Amidfunktion erscheint im Bereich von 1680 - 1695 cm^{-1} .

Im ^1H -NMR-Spektrum erscheinen die Methylen-Protonen der Heterocyclen bei ca. 2,7 und 3,3 ppm.

6.3.3 Umsetzung von 3-Isocyanatopropionylchlorid mit Isonicotinsäurehydrazid

Es sollte nun überprüft werden, ob Carbonsäurehydrazide eine ausreichende Nukleophilie besitzen, um den Ringschluss mit 3-Isocyanatopropionylchlorid zu vollziehen. Unter den oben beschriebenen Reaktionsbedingungen konnte Isonicotinsäurehydrazid in 77 % Ausbeute zu **30** umgesetzt werden (Schema 6-2).

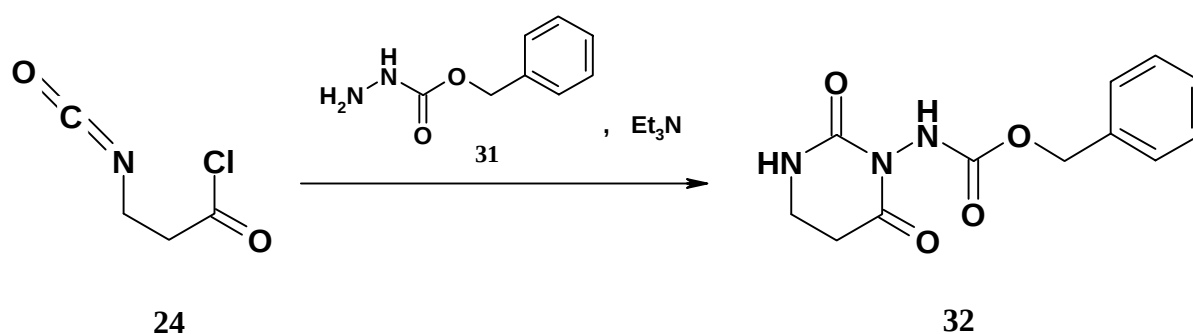
Schema 6-2:



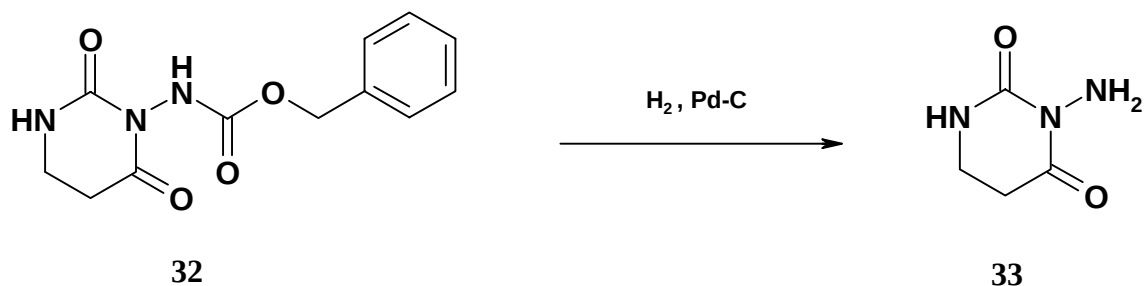
6.3.4 Darstellung von 3-Amino-dihydrouracil

Die oben gewonnene Erkenntnis über die ausreichende Reaktivität eines Carbonsäurehydrazids gegenüber 3-Isocyanatopropionylchlorid ließ eine Synthesesequenz zum 3-Amino-dihydrouracil über dessen Cbz-geschütztes Derivat möglich erscheinen. Wenig versprechende Vorversuche, 3-Isocyanatopropionylchlorid direkt mit Hydrazinhydrat umzusetzen, hatten wie erwartet zu keinem einheitlichen Produkt geführt. Die Umsetzung von 3-Isocyanatopropionylchlorid mit dem nach einer Methode von *Wünsch*⁶⁶ hergestellten Carbazat **31** führte aber glatt zum Cbz-geschützten 3-Amino-dihydrouracil **32** in 71 % Ausbeute (Schema 4-3).

Schema 4-3:



32 wurde anschließend einer katalytischen Hydrogenolyse mit Palladium-Aktivkohle unterworfen. Es wurde über einen Zeitraum von einer Stunde bei 2 bar Druck und Raumtemperatur mit Wasserstoff behandelt. Das IR-Spektrum zeigte nun nicht mehr die fast alle Carbonylbanden überdeckende breite Bande des Urethans bei 1709 cm^{-1} . Nach Entfernen des Lösungsmittels konnte aus apolaren Lösungsmitteln 3-Amino-dihydrouracil **33** in 93 % Ausbeute zur Kristallisation gebracht werden (Schema 6-4).

Schema 6-4:

6.3.5 Umsetzung von 3-Amino-dihydrouracil mit Carbonylverbindungen und acylierenden Reagenzien

Die Derivatisierung von 3-Amino-dihydrouracil **33** mit verschiedenen Ketonen und Aldehyden verläuft in glatter Reaktion (Schema 6-5). Bei flüssigen und flüchtigen Reagenzien wurde in deren Überschuss zum Rückfluss erhitzt, bei festen Substanzen konnte ebenso auf ein Lösungsmittel verzichtet werden. Diese wurden als Festsubstanzen fein verrieben, gut durchmischt und vorsichtig zur Schmelze erhitzt. Die erforderliche Temperatur wurde jeweils noch für weitere 10 min beibehalten. Beim Erkalten kam es in der Regel zur Kristallisation der Hydrazone **34**, die durch Umkristallisation in Ethylacetat oder Ethanol rein gewonnen werden konnten.

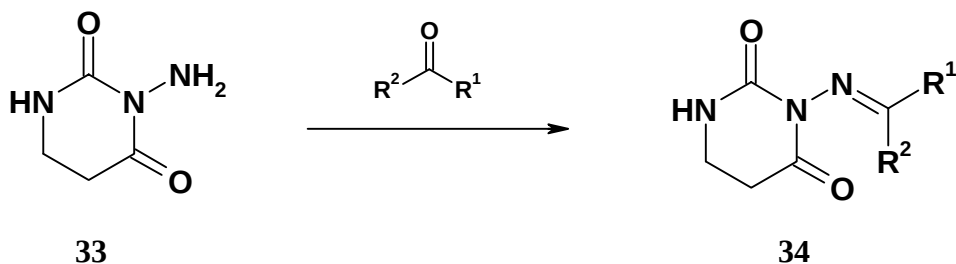
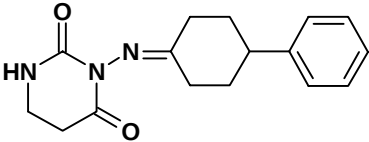
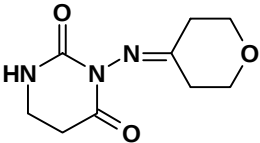
Schema 6-5:

Tabelle 6-2:

34	R¹	R²
a	H	3,4-Dichlorphenyl
b	H	1-Naphthyl
c	CH ₃	CH ₃

34d		
34e		

Für die Reaktion mit Isocyanaten wurde in wasserfreiem Tetrahydrofuran zum Rückfluss erhitzt, bis die Absorptionsbande des Isocyanates im IR-Spektrum nicht mehr zu erkennen war. Nach Eindampfen des Lösungsmittels konnten die Derivate **35** kristallin gewonnen werden (Schema 6-6).

Schema 6-6 :

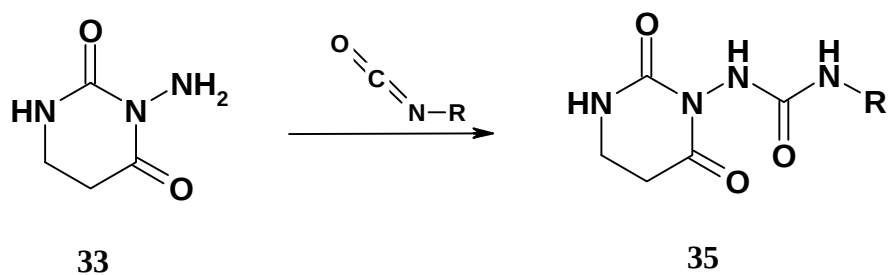
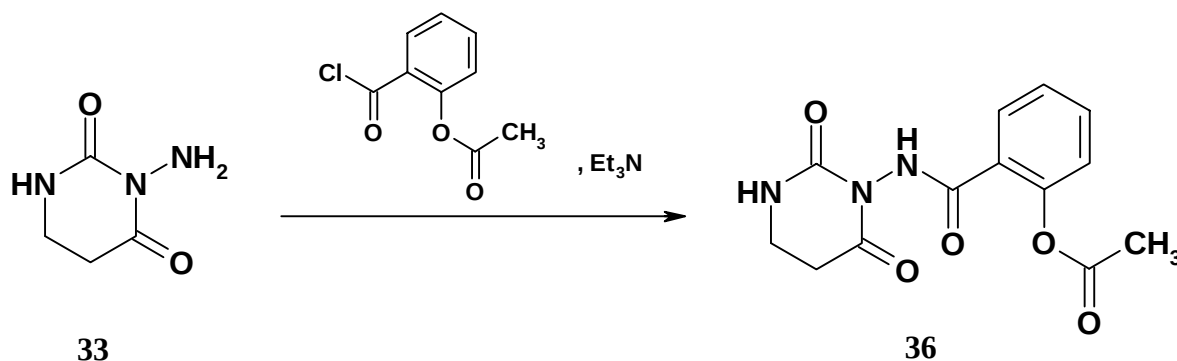


Tabelle 6-3:

35	R
a	Cyclohexyl
b	3,4-Dichlorphenyl

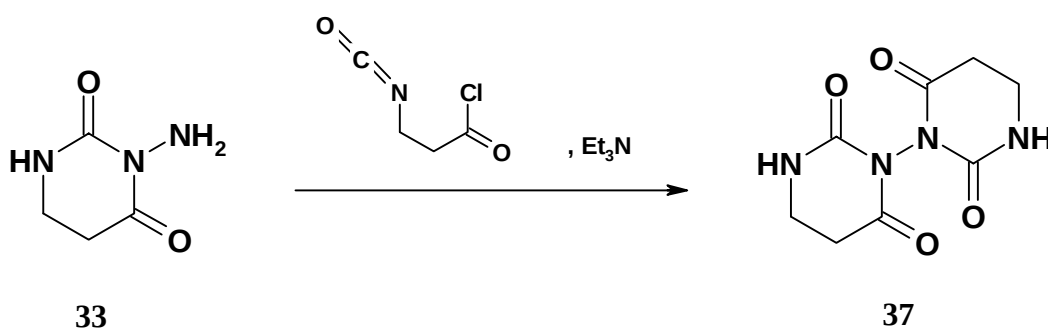
Zusätzlich wurde 3-Amino-dihydrouracil **33** mit Acetylsalicylsäurechlorid umgesetzt, um ein für die biologischen Testungen interessantes Derivat **36** zu erhalten (Schema 6-7).

Schema 6-7:



Des Weiteren erschien die Frage interessant, ob sich 3-Amino-dihydrouracil mit 3-Isocyanatopropionylchlorid zu einem entsprechenden Dimer **37** umsetzen lässt. Bei den üblichen Reaktionsbedingungen (Abschnitt 6.3.1) konnte dieses, wenn auch nur in 26 % Ausbeute, gewonnen werden (Schema 6-8). Eine Ursache hierfür könnte in einer sterischen Hinderung liegen.

Schema 6-8:

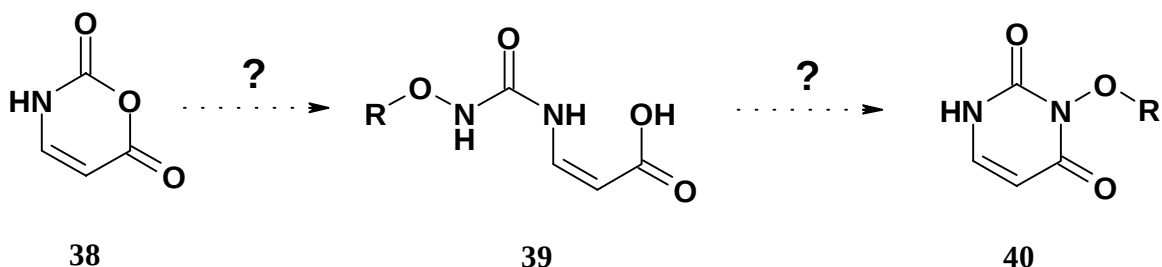


7 Die Reaktion von 1,3-Oxazin-2,6-dion und 2,2,6-Tri-methyl-1,3-dioxin-4-on mit O-Alkylhydroxylaminen

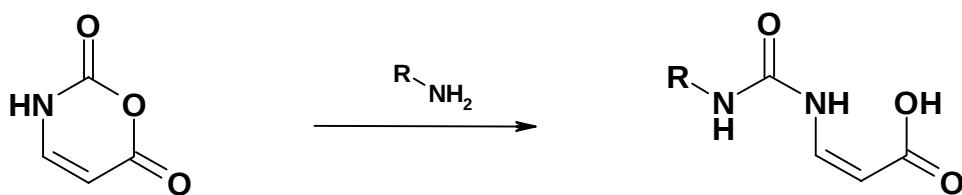
7.1 Die Umsetzung von 1,3-Oxazin-2,6-dion mit O-Alkylhydroxylaminen

1,3-Oxazin-2,6-dion **38** stellt ein interessantes Reagenz für Umsetzungen mit Nukleophilen dar^{67,68}. Im Rahmen dieser Arbeit sollte untersucht werden, wie dieses Oxa-analoge Uracil sich gegenüber einem nukleophilen Angriff von O-Alkylhydroxylaminen verhält. Besonderes Interesse wurde hier auf eine denkbare Ringöffnung zum Alkoxyharnstoff **39** gelenkt (Schema 7-1), welcher zu einem entsprechenden 3-Alkoxyuracil cyclisiert werden könnte.

Schema 7-1:

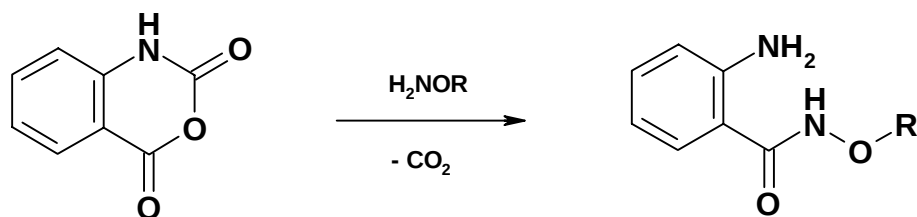


In der Literatur werden Angriffspunkte von Nukleophilen mit den daraus resultierenden offenkettigen Produkten beschrieben. Eine ringöffnende Reaktion mit Aminen führt nach *Farkas und Mitarbeitern*⁶⁹ durch Angriff an dem Urethan-Kohlenstoff zu einem Harnstoff. Bei Zusatz von Methyljodid werden zusätzlich 3-(Methoxycarbonylamino)-acrylsäureamide als Beiprodukte erhalten.



Farkas, J., Hapala, J., Jindrova, O., Skoda, J., *Collect. Czech. Chem. Commun.* **47**, 2932-2945 (1982).

Die strukturelle Ähnlichkeit zu Isatosäureanhydrid lässt bei Umsetzung mit *O*-Alkylhydroxylaminen auch die Bildung einer 3-Aminohydroxamsäure durch Angriff des Nukleophils am Ester-Kohlenstoff wahrscheinlich werden. Die Umsetzung von Isatosäureanhydrid zu 2-Aminobenzohydroxamsäure wurde von *Geffken und Froböse*⁷⁰ beschrieben.



Geffken, D., Froböse, J., *Chem. Ztg.* **336**, 550-552 (1994).

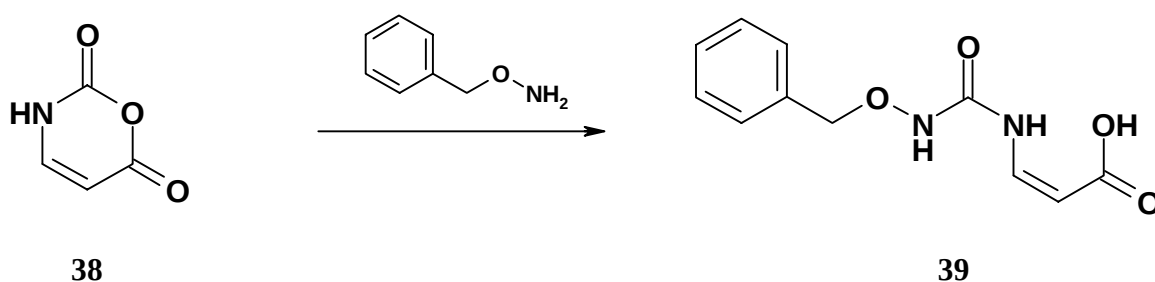
1,3-Oxazin-2,6-dion **38** wurde nach einer Vorschrift von *Warren und Mitarbeitern*⁷¹, ausgehend von Maleinsäureanhydrid, hergestellt.



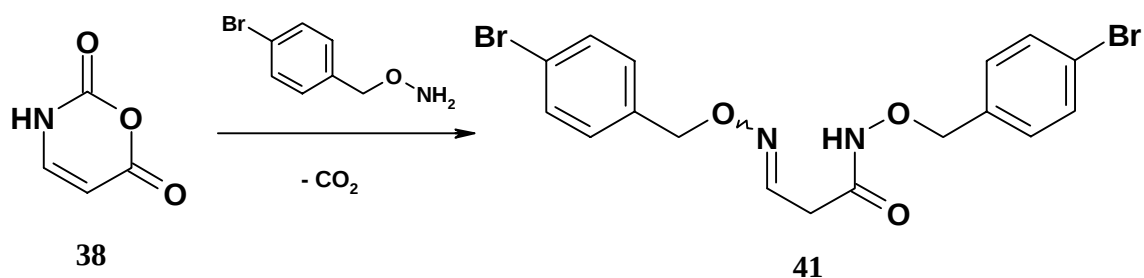
Warren, J. D., MacMillan, J. H., Washburne, S. S., *J. Org. Chem.* **40**, 745 (1975).

Für die Umsetzung von 1,3-Oxazin-2,6-dion **38** mit *O*-Benzylhydroxylamin wurden äquimolare Mengen beider Edukte in Tetrahydrofuran 12 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Da im IR-Spektrum noch die Carbonylbande von **38** bei 1790 cm^{-1} erschien, wurde anschließend eine weitere Stunde zum Rückfluss erhitzt. Nach Entfernen des Lösungsmittels konnte die Benzyloxyureido-acrylsäure **39** durch fraktionierte Kristallisation in befriedigender Ausbeute gewonnen werden (Schema 7-2).

Schema 7-2:



Die Ergebnisse der ringöffnenden Reaktion entsprechen somit dem von *Farkas und Mitarbeitern* beschriebenen Angriff des Nukleophils unter Erhalt beider Carbonylfunktionen und Bildung eines Harnstoffderivates. Versuche, die bei dieser Reaktion entstandene Verbindung **39** mit CDI, DCC oder Phosgen zum 3-Alkoxyuracil ringzuschließen, verliefen allerdings erfolglos. Unter variierten Reaktionsbedingungen wurde die Reaktion nun mit *O*-(4-Brombenzyl)-hydroxylamin (30 % Überschuss) unter Erwärmen ohne Lösungsmittelzusatz durchgeführt. Der Reaktionsverlauf gestaltete sich in diesem Fall andersartig. Auffällig war die von Beginn an starke Gasentwicklung. Nach Beendigung derselben kam es spontan zur Kristallisation der Oxyiminopropiohydroxamsäure **41** (Schema 7-3).

Schema 7-3:7.1.2 Eigenschaften3-(Benzyloxyureido)-acrylsäure 39

IR: Für die farblose und lagerstabile Verbindung finden sich im IR-Spektrum die Banden für die (C=O)-Valenzschwingungen bei 1709 cm^{-1} (Carbonsäure) und 1673 cm^{-1} (Harnstoff).

^1H -NMR: Das zur Säuregruppe α -ständige Methin-Proton zeigt ein Dublett bei 5,01 ppm, während das Signal des β -ständigen Methin-Protons vom Multipllett der aromatischen Protonen bei 7,4 ppm überdeckt wird.

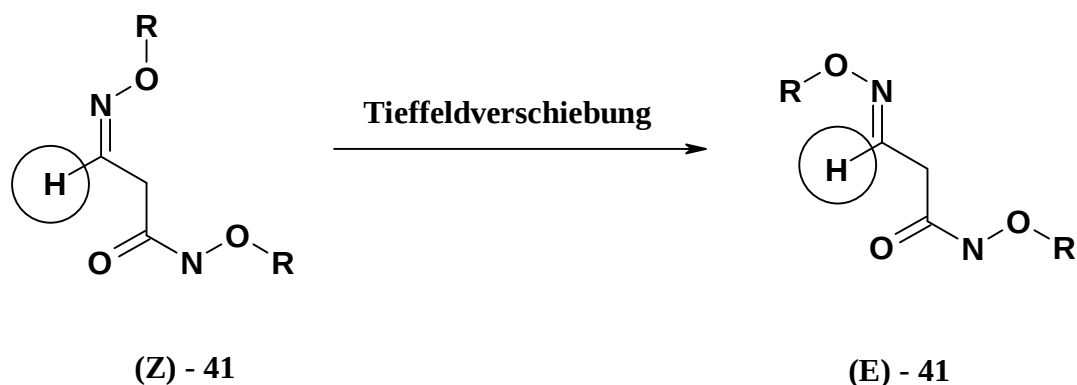
O-(4-Brombenzyl)-3-(4-brombenzyloxyimino)-propiohydroxamsäure 41

IR: Die O-(4-Brombenzyl)-3-(4-brombenzyloxyimino)-propiohydroxamsäure **41** stellt eine sehr gut kristallisierende, farblose und stabile Verbindung dar. Im IR-Spektrum erscheint die Absorptionsbande der (C=O)-Valenzschwingung bei 1657 cm^{-1} . Sie zeigt bei kleineren Wellenzahlen eine leichte Schulter, die von der (C=N)-Valenzschwingung stammen dürfte.

^1H -NMR: Das ^1H -NMR-Spektrum lässt erkennen, dass **41** als Isomerengemisch vorliegt, da sich je zwei Signale für die der Oxim-Gruppe benachbarten Protonen ergeben. Die quantitative

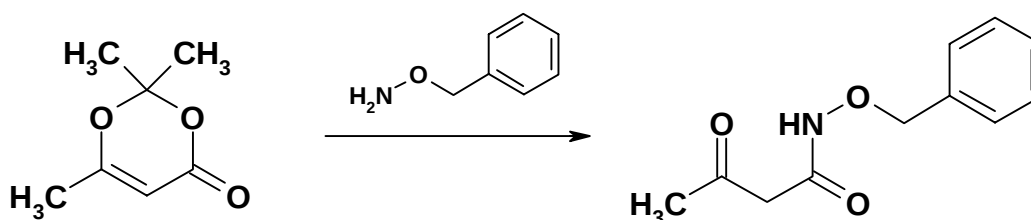
Auswertung des Isomerenverhältnisses wurde über die Integrale der (CH=NOR)-Methin-Protonen geführt^{72,73}. Es ergab sich ein Verhältnis von 45 % (E) : 55 % (Z).

Schema 7-4:



7.2 Die Reaktion von 2,2,6-Trimethyl-1,3-dioxin-4-on mit O-Alkylhydroxylaminen

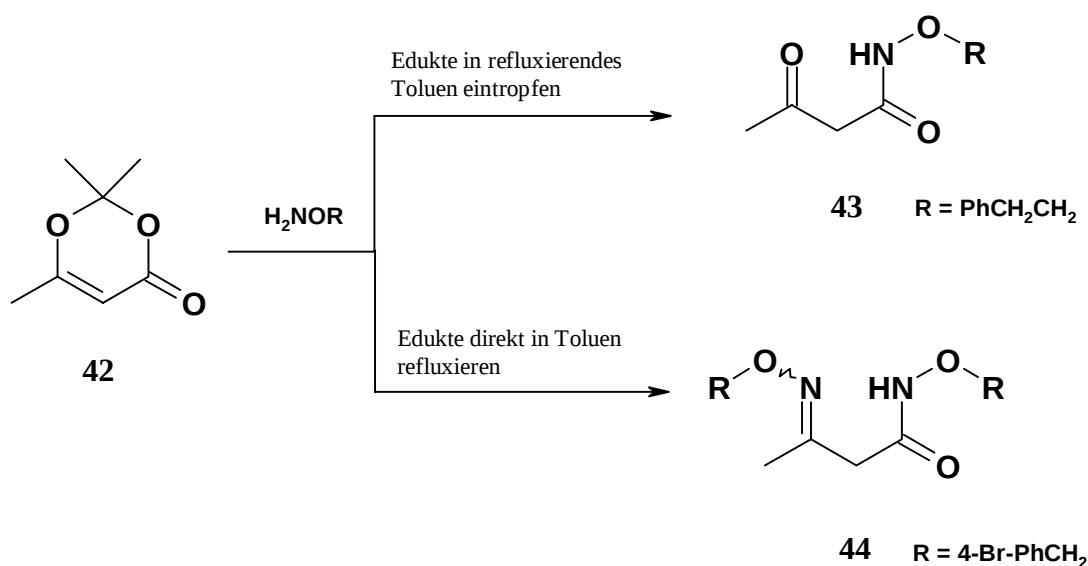
2,2,6-Trimethyl-1,3-dioxin-4-on **42** stellt ein recht stabiles Diketen-Aceton-Addukt dar, welches gut zu handhaben ist^{74,75}. *Sakaki und Mitarbeiter*⁷⁶ führten 1989 die Umsetzung von 2,2,6-Trimethyl-1,3-dioxin-4-on mit O-Benzyl-hydroxylamin zur O-Benzyl-3-oxobutyrohydroxamsäure durch, indem sie die Edukte in siedendes Xylen eintropfen ließen.



Sakaki, J., Kobayashi, S., Sato, M., Kaneko, C., *Chem. Pharm. Bull.* **37**, 2952-2960 (1989).

Bei gleichen Reaktionsbedingungen konnte in eigenen Versuchen die *O*-(2-Phenylethyl)-3-oxobutyrohydroxamsäure **43** in guten Ausbeuten gewonnen werden. Wurden 2,2,6-Trimethyl-1,3-dioxin-4-on **42** und *O*-(4-Brombenzyl)-hydroxylamin von Anfang an in äquimolaren Mengen in Toluol zum Rückfluss erhitzt, entstanden dagegen fast quantitativ die Oxyiminobutyrohydroxamsäure **44** und das entsprechende Acetonoxim (nicht im Schema aufgeführt) (Schema 7-5).

Schema 7-5:



Eine mögliche Ursache für den unterschiedlichen Reaktionsverlauf ist die im Vergleich zum entstehenden Keton wahrscheinlich nur wenig höhere Reaktivität des eingesetzten Dioxinons. Zum anderen könnte sich das im Ansatz befindliche Hydroxylamin katalytisch auf einen anderen Mechanismus der Ringöffnung auswirken.

7.2.1 Eigenschaften

O-(2-Phenylethyl)-3-oxobutyrohydroxamsäure **43**

IR: **43** zeigt im IR-Spektrum die Banden für die (C=O)-Valenzschwingungen bei 1728 cm^{-1} (Keton) und 1658 cm^{-1} (Hydroxamsäure). Die (NH)-Absorption erscheint bei 3159 cm^{-1} .

^1H -NMR: Die α -ständigen Methylen-Protonen zeigen ein Singulett bei 3,22 ppm. Das (NH)-Signal erscheint bei 11,14 ppm.

O-(4-Brombenzyl)-3-(4-brombenzyloxyimino)-propiohydroxamsäure **44**

IR: Die Bande der Carbonylabsorption erscheint bei 1651 cm^{-1} und zeigt eine durch die (C=N)-Valenzschwingung verursachte Schulter bei kleineren Wellenzahlen. Die (NH)-Absorption erscheint bei 3149 cm^{-1} .

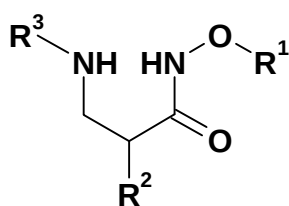
^1H -NMR: Für die als Isomerengemisch vorliegende Verbindung **44** wurden die Isomerenverhältnisse über die Integrale der dem Oxim-Kohlenstoff benachbarten Methylen-Protonen bei 2,88 und 3,11 ppm durchgeführt^{72,73}. Es ergab sich ein Verhältnis von 75 % (E) : 25 % (Z).

8 Biologische Eigenschaften

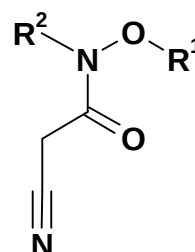
8.1 Einleitung

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

Folgende Verbindungen wurden auf fungizide, insektizide und herbizide Wirkungen untersucht:

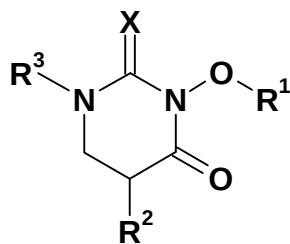


4 / 7

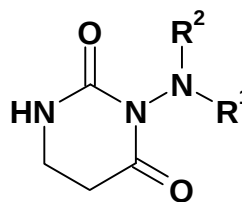


19 / 20

	R¹	R²	R³
4b	4-Br-PhCH ₂	H	H
7a	PhCH ₂ CH ₂	H	PhCH ₂
7b	2,4-di-Cl-PhCH ₂	H	PhCH ₂ CH ₂
7e	PhCH ₂ CH ₂	H	PhCH ₂ CH ₂
7f	PhCH ₂ CH ₂	Ph	PhCH ₂
19a	PhCH ₂	H	-
19b	PhCH ₂ CH ₂	H	-
20a	PhCH ₂ CH ₂	PhNHCO	-
20b	PhCH ₂ CH ₂	CH ₂ CHCH ₂ NHCO	-
20c	2,4-di-Cl-PhCH ₂	PhNHCO	-
20d	PhCH ₂ CH ₂	C ₄ H ₉ NHCO	-



23 / 28



29 - 37

	R ¹	R ²	R ³	X
23a	PhCH ₂ CH ₂	H	H	O
23b	PhCH ₂ CH ₂	H	PhCH ₂	O
23c	PhCH ₂ CH ₂	H	PhCH ₂	O
23d	PhCH ₂ CH ₂	H	C ₆ H ₁₃	O
23e	PhCH ₂	H	CH ₂ CHCH ₂	O
23f	PhCH ₂	H	H	O
23g	4-Br-PhCH ₂	H	H	O
23h	4-CH ₃ -PhCH ₂	H	H	O
23i	H ₃ C	H	H	O
28a	PhCH ₂ CH ₂	H	H	S
28b	4-Br-PhCH ₂	H	H	S
29a	H ₃ C	H ₃ C	-	-
29b	Ph	H	-	-
29c	H ₃ C	H	-	-
29e	-(CH ₂) ₂ -O-(CH ₂) ₂ -		-	-
30	Isonicotinoyl	H	-	-
33	H	H	-	-
34b	Naphthylmethyliden		-	-
34c	Isopropyliden		-	-
34d	4-Phenylcyclohexyliden		-	-
34e	4-Tetrahydropyranyliden		-	-
35a	c-(C ₆ H ₁₁)NHCO	H	-	-
35b	3,4-di-Cl-PhNHCO	H	-	-
36	2-(CH ₃ COO)-PhCO	H	-	-
37	-CO(CH ₂) ₂ NHCO-		-	-

Weiterhin wurden die Substanzen **11b**, **41**, **43** und **44** getestet.

8.2 Untersuchungen zur fungiziden Aktivität

Zur Bestimmung fungizider Aktivitäten werden *in vitro*- und *in vivo*-Untersuchungen durchgeführt. Für *in vivo*-Tests erfolgt ein Versprühen der prüfsubstanzhaltigen Testlösung auf Setzlinge von Kulturpflanzen. Nach dem Trocknen werden die Pflanzen mit den Sporen (oder Sporensuspensionen) der verschiedenen pathogenen Pilze beimpft. Die Wirksamkeit wird über den Prozentsatz der nicht erkrankten Pflanzen ermittelt. Die Konzentration der Testlösung beträgt in der ersten Testreihe 200 ppm. Zeigt eine Substanz bei dieser Konzentration eine Wirksamkeit von mindestens 75 %, werden weitere Testreihen bei geringeren Konzentrationen (50 ppm, 12,5 ppm) durchgeführt.

Tabelle 8-1 gibt eine Übersicht über die in den *in vivo*-Tests verwendeten Krankheitserreger^{77,78}, die Bezeichnung der Krankheit und die betroffene Kulturpflanze.

Tabelle 8-1:

Krankheitserreger	Krankheit	Pflanze
<i>Venturia inaequalis</i>	Schorf (<i>scab</i>)	Apfel
<i>Botrytis cinerea</i>	Grauschimmel (<i>gray mold</i>)	Kidneybohne
<i>Erysiphe graminis</i>	Echter Mehltau (<i>powdery mildew</i>)	Weizen
<i>Phytophthora infestans</i>	Kraut- u. Knollenfäule (<i>late blight</i>)	Tomate
<i>Plasmopala viticola</i>	Falscher Mehltau (<i>downy mildew</i>)	Weinrebe

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

Als Testkeime wurden verwendet:

- *Alternaria alternata* apple pathotype
- *Botrytis cinerea*, Benzimidazol-resistent
- *Botrytis cinerea*, Benzimidazol-sensitiv
- *Cercospora beticola*

- *Diaporthe citri*
- *Gibberella fujikuroi*
- *Penicillium italicum*
- *Phytophthora infestans*
- *Pseudomonas syringae* pv. *Lachrymans*
- *Pythium aphanidermatum*
- *Rhizoctonia solani*

In den *in vivo*-Tests zeigte nur die von der Tropasäure abgeleitete β -Aminohydroxamsäure **7f** eine bemerkenswerte Wirksamkeit von 75 – 100 % an mit *Plasmopala viticola* infizierten Weinpflanzen bei einer Konzentration von 200 ppm in der ersten Testreihe. Wurde die Konzentration auf 50 ppm gesenkt, betrug die Wirksamkeit 75 %. Die 3-Aminodihydrouracile **34c**, **34d**, **34e**, **36** und **37** zeigten bei einer Konzentration von 200 ppm eine schwache Aktivität gegen *Plasmopala viticola*.

Auch in den *in vitro*-Tests zeigten einige 3-Amino-dihydrouracile eine schwache Wirkung. Eine vollständige Kontrolle von *Pseudomonas syringae* pv. *Lachrymans* wurde von dem 3-(2-Phenylethyloxy)-5,6-dihydro-thiouracil **28a** sowie von den 3-Amino-dihydrouracilen **29b**, **29c** und **29e** erreicht.

8.3 Untersuchungen zur insektiziden und akariziden Aktivität

Die von Testspezies befallenen Pflanzen wurden mit einer Lösung der zu untersuchenden Substanz (Konzentration 125 ppm) besprüht (bei *Pseudaletia separata* wurden die Blätter eingetaucht) und nach mehreren Tagen die Mortalität in % gegenüber geeigneten Standardsubstanzen* bestimmt (Tabelle 8-2).

* Referenzen für Armyworm und Baumwollblattlaus: Cypermethrin (1,95 ppm)
Referenz für gemeine Spinnmilbe: Dicofol (125 ppm)

Tabelle 8-2:

Insekt	Entwicklungsstadium	Applikation/ Einwirkungszeit
Armyworm (<i>Pseudaletia separata</i>)	2. Larvenstadium	Blatt-Tauchung (Zuckermals); 7 Tage
Baumwollblattlaus (<i>Aphis gossypii</i> Glover)	1. Nymphenstadium	Besprühen (Gurke); 6 Tage
Gemeine Spinnmilbe (<i>Tetranychus urticae</i> Koch)	adultes Weibchen	Besprühen (Kidney- Bohne); 3 Tage

Die getesteten Verbindungen zeigten keine nennenswerte insektizide und akarizide Aktivität, so dass keine weiteren Untersuchungen unternommen wurden.

8.4 Untersuchungen zur herbiziden Aktivität

Die Testung im Gewächshaus auf herbizide Aktivität lässt sich in zwei Vorgehensweisen gliedern: Zum Ersten erfolgt der sogenannte „post-emergence test“, bei dem die Testsubstanzen in Konzentrationen von 0,5 – 2 kg/ha auf die Blätter von Unkräutern* aufgebracht werden, zum Zweiten der Keimungstest, bei dem Samen der Unkräuter** auf ein Filterpapier gebracht werden, das mit einer Lösung der Testsubstanz (Konzentration 10 ppm) getränkt ist. In beiden Fällen wird nach Bebrütung der Ansätze eine visuelle Auswertung vorgenommen, bei der auf einer Skala von 1 (kein Effekt) bis 10 (Tod der Pflanze bzw. keine Keimung) die Wirkung der Substanzen eingeschätzt wird***.

Die Verbindungen **23g** und **29c** zeigten eine gute bis vollständige Kontrolle (Skalenwert 8 und 10) von *Setaria faberi*. **29a** und **34d** zeigten vollständige Kontrolle (Skalenwert 10) von *Digitaria adscendens*. Im Keimungstest

* Testpflanzen: *Digitaria adscendens*, *Setaria faberi*, *Abutilon theophrasti*, *Amaranthus retroflexus*

** Samen von: *Echinochloa utilis*, *Cyperus iria*, *Lactuca sativa*

*** Als Kontroll-Herbizide wurden Alachlor (4 kg/ha bzw. 10 ppm), Atrazin (1 kg/ha bzw. 10 ppm) und Glyphosat (1 kg/ha bzw. 100 ppm) eingesetzt.

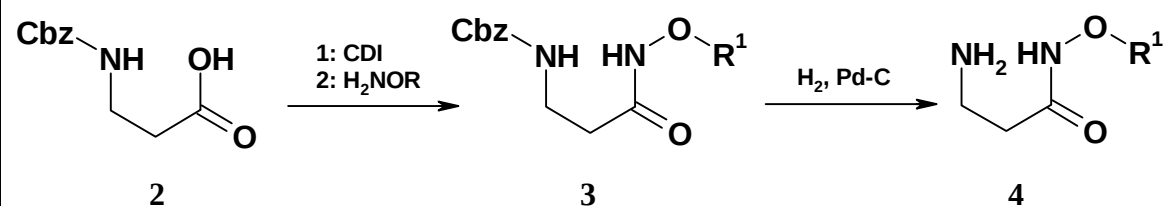
erwies sich das 3-Aminodihydrouracil **33** als keimungshemmend gegen die Samen von *Cyperus iria* und *Lactuca sativa* (Skalenwert 8).

9 Zusammenfassung

Im Mittelpunkt der vorliegenden Arbeit steht die Synthese von β -Aminocarbohydroxamsäuren, deren Cyclisierung mit Carbonylreagenzien sowie die Darstellung von α -Cyanacetohydroxamsäuren und von in 3-Position heterosubstituierten Dihydrouracilen.

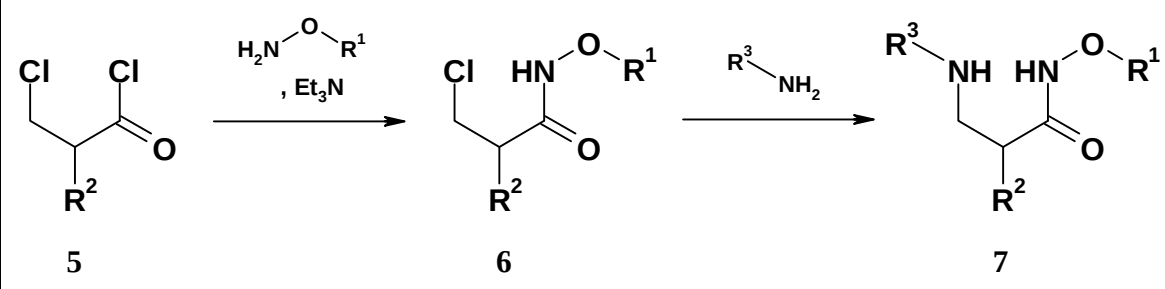
Der erste Abschnitt beschäftigt sich mit den Synthesemöglichkeiten für *O*-Alkyl- β -aminocarbohydroxamsäuren **4** und **7**. Gemäß der **Schemata 1** und **2** wurden zwei unterschiedliche Methoden zu deren Darstellung angewandt. Am Amin-Stickstoff unsubstituierte Derivate **4** konnten über eine Schutzgruppensynthese hergestellt werden.

Schema 1

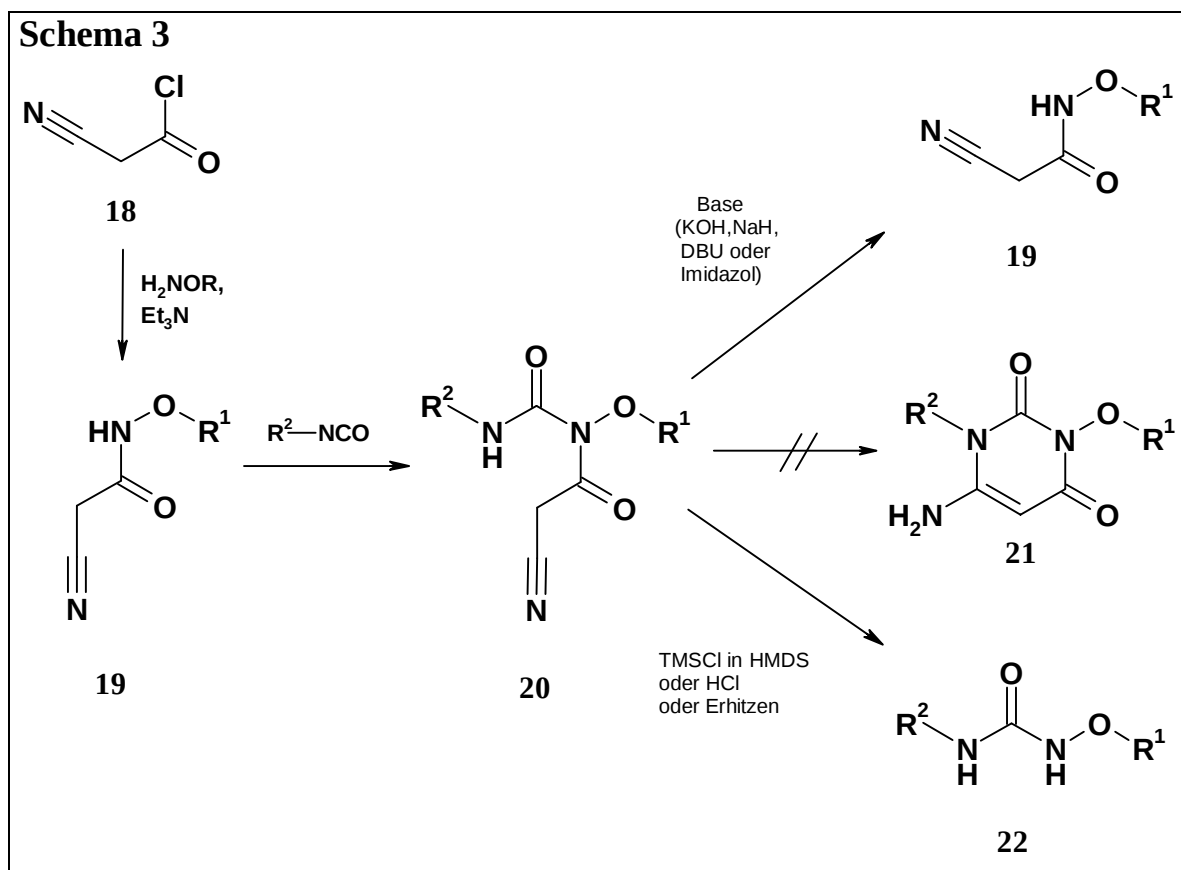


N^3 -substituierte β -Aminocarbohydroxamsäuren **7** wurden durch Umsetzung von 3-Chlorpropionsäurechloriden **5** zu 3-Chlorpropiohydroxamsäuren **6** und anschließende Aminolyse gewonnen.

Schema 2



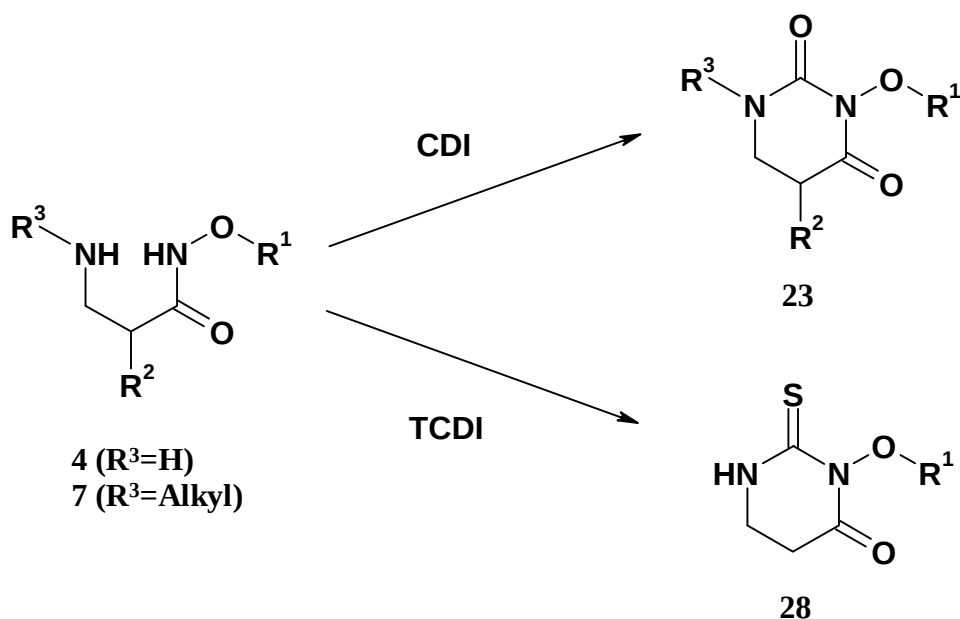
Cyanacetohydroxamsäuren **19** wurden durch Reaktion des aus Cyanessigsäure gewonnenen Säurechlorids **18** mit Alkoxyaminen dargestellt. Sie ließen sich mit Isocyanaten zu den Acylalkoxyharnstoffen **20** derivatisieren. Versuche, diese zu den 6-Aminouracilen **21** ringzuschließen, ergaben Spaltungen zu **19** und **22** (Schema 3).



Für die Darstellung von 3-Alkoxy-dihydrouracilen **23** konnten zwei Methoden, ausgehend von O-Alkyl-β-aminocarbohydroxamsäuren **4** und **7** (Schema 4) bzw. 3-Isocyanatopropionylchlorid **24** (Schema 5), angewandt werden.

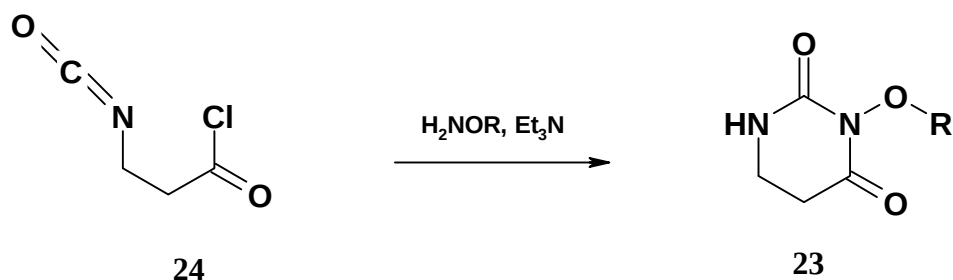
Bei der ersten Methode wurden **4** und **7** mittels 1,1'-Carbonyldiimidazol (CDI) cyclisiert. Wurde stattdessen 1,1'-Thiocarbonyldiimidazol (TCDI) eingesetzt, erschloss sich die Stoffklasse der 3-Alkoxy-5,6-dihydro-thiouracile **28** (Schema 4).

Schema 4



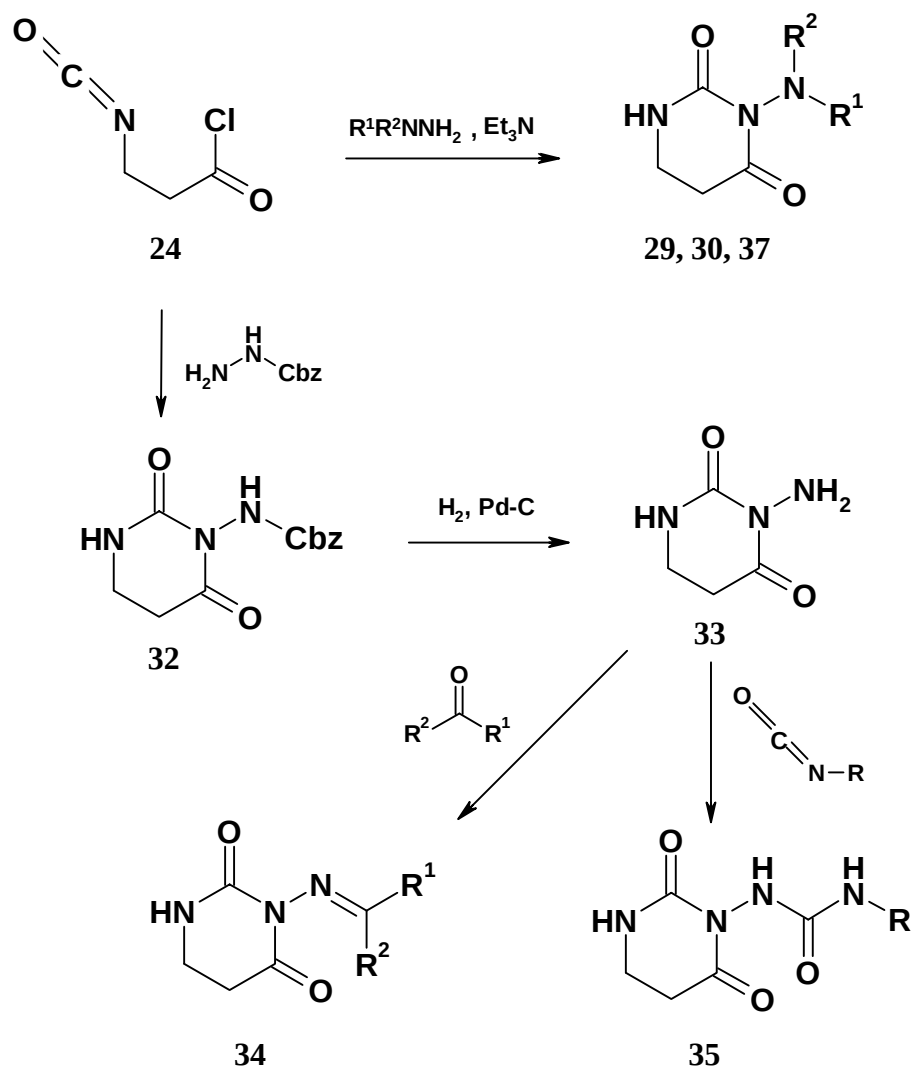
Daneben wurde eine zweite ergiebige Synthesemethode für 3-Alkoxydihydrouracile **23** entwickelt. Der Ringschluss ergab sich hierbei glatt durch die Umsetzung von Alkoxyaminen mit dem sehr reaktiven 3-Isocyanatopropionylchlorid **24** (Schema 5). Versuche, **23** zu den korrespondierenden 3-Alkoxyuracilen zu oxidieren, führten jedoch nicht zum gewünschten Erfolg.

Schema 5



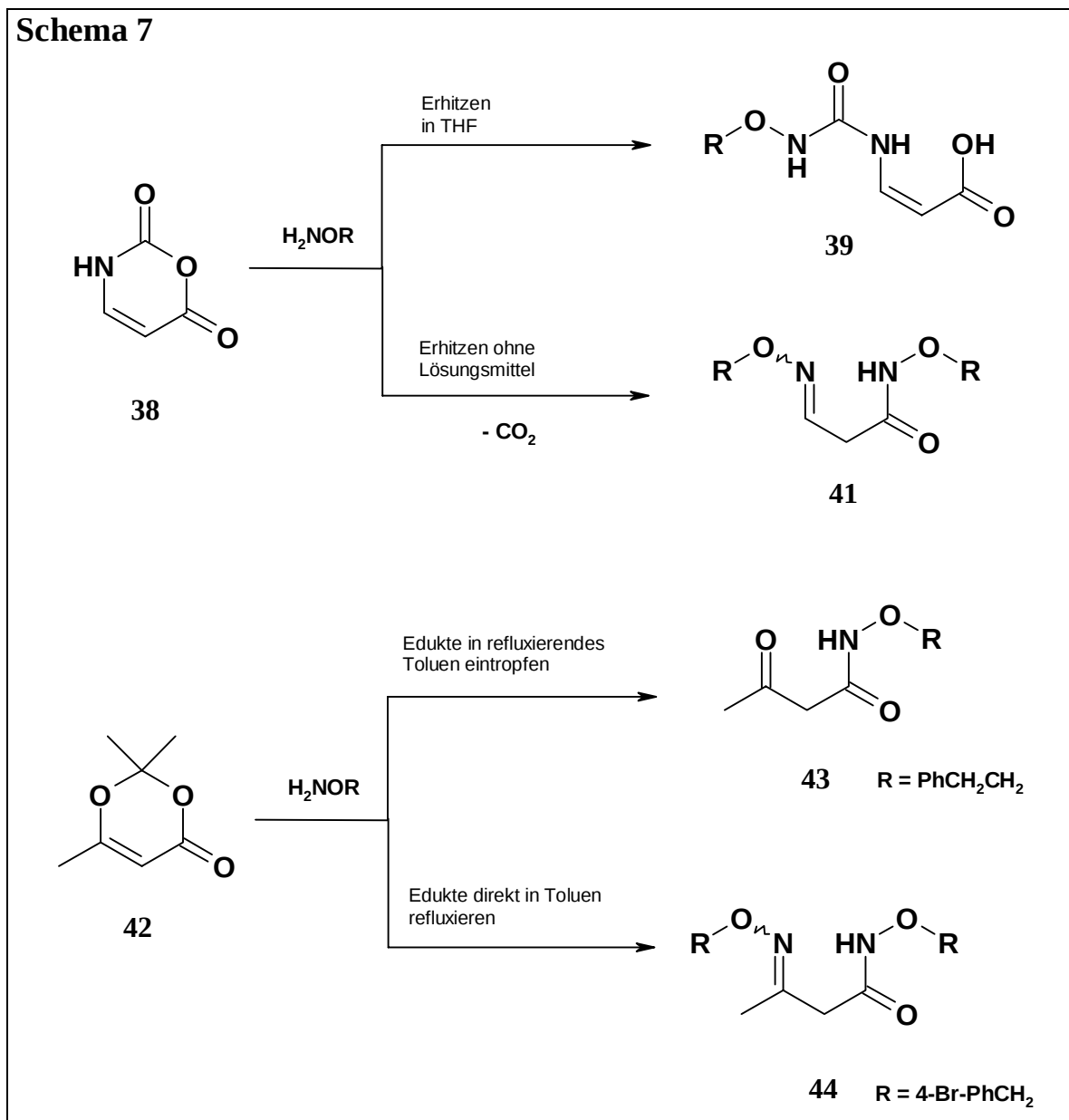
3-Isocyanatopropionylchlorid **24** stellte sich als sehr potentes ringschließendes Reagenz heraus, so dass weitere Umsetzungen mit Hydrazinderivaten zu den entsprechend substituierten 3-Amino-dihydrouracilen **29**, **30** und **37** unternommen wurden. Durch Reaktion der exocyclischen Aminogruppe des 3-Amino-dihydrouracils **33** mit Isocyanaten und Carbonylverbindungen konnten die Derivate **34** und **35** gewonnen werden (Schema 6).

Schema 6



Weiterhin wurden 1,3-Oxazin-2,6-dion **38** und 2,2,6-Trimethyl-1,3-dioxin-4-on **42** mit *O*-Alkylhydroxylaminen umgesetzt (Schema 7). Je nach gewählten Reaktionsbedingungen ergaben sich hierfür unterschiedliche Produkte. Es konnten so die 3-Oxyiminohydroxamsäuren **41** und **44**, die Ureidoacrylsäure **39** sowie die Ketohydroxamsäure **43** gewonnen werden.

Schema 7

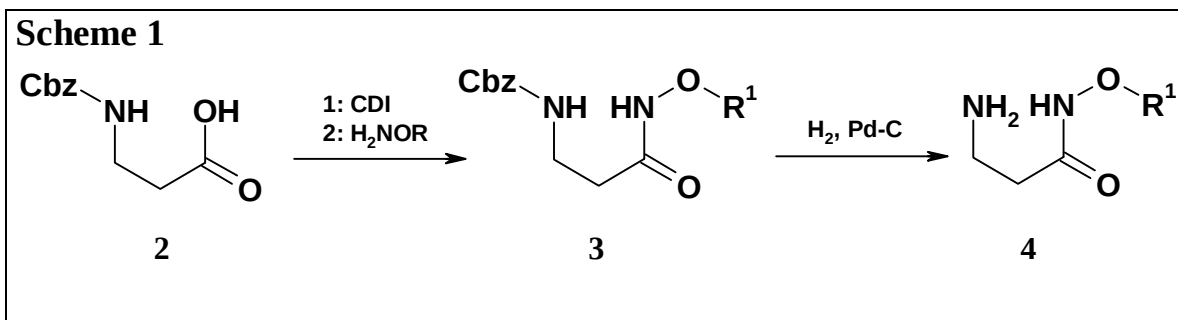


Ausgewählte Verbindungen wurden in der biologischen Abteilung des **Odawara Research Center** der Firma **Nippon Soda Co. (Japan)** auf ihre fungiziden, herbiziden, insektiziden und akariziden Eigenschaften untersucht. Hierbei zeigten vorwiegend Derivate der 3-Amino-dihydrouracile fungizide und herbizide Eigenschaften.

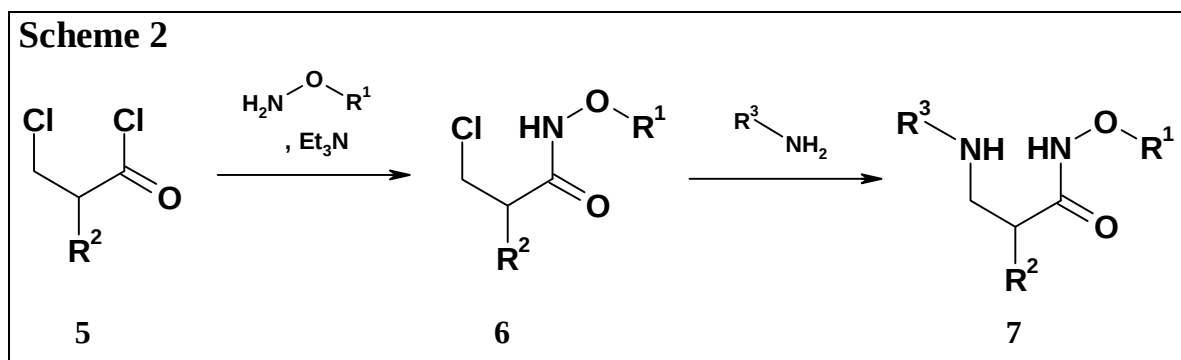
10 Summary

The current study focuses on the synthesis of differently substituted β -aminocarbohydroxamic acids, their cyclization with carbonylating reagents as well as on the synthesis of α -cyanoacetohydroxamic acids and N^3 -heterosubstituted dihydrouracils.

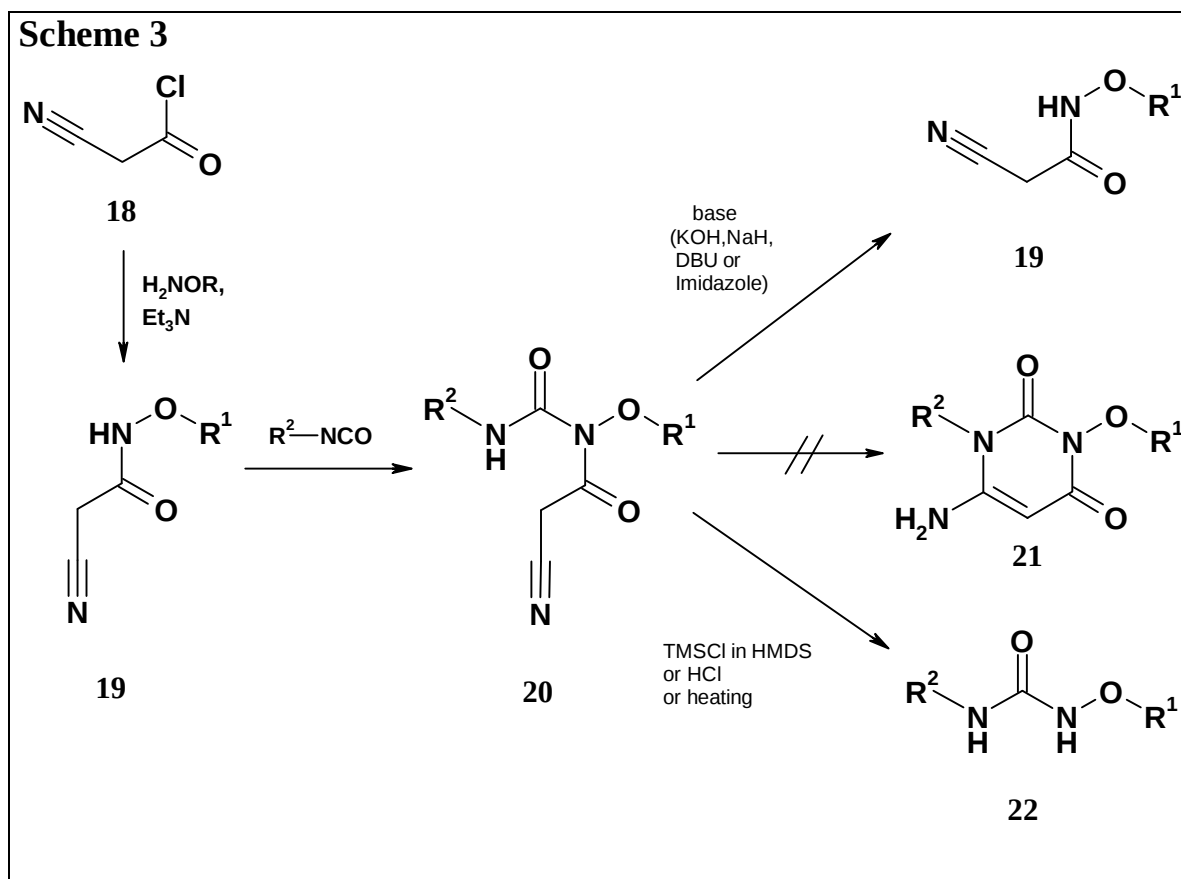
Within the first part of this work, synthetic pathways yielding *O*-alkyl- β -aminocarbohydroxamic acids **4** and **7** are described. According to schemes **1** and **2** two different synthetic approaches were developed. N^3 -unsubstituted *O*-alkyl- β -aminocarbohydroxamic acids **4** were prepared based on protecting group operation.



The synthesis of N^3 -substituted *O*-alkyl- β -aminocarbohydroxamic acids **7** started from appropriate 3-chloropropionic acid chlorides **5**. Reaction with *O*-substituted hydroxylamines provided 3-chlorohydroxamic acids **6**, which in turn could be converted to β -aminocarbohydroxamic acids **7** by treatment with several amines.

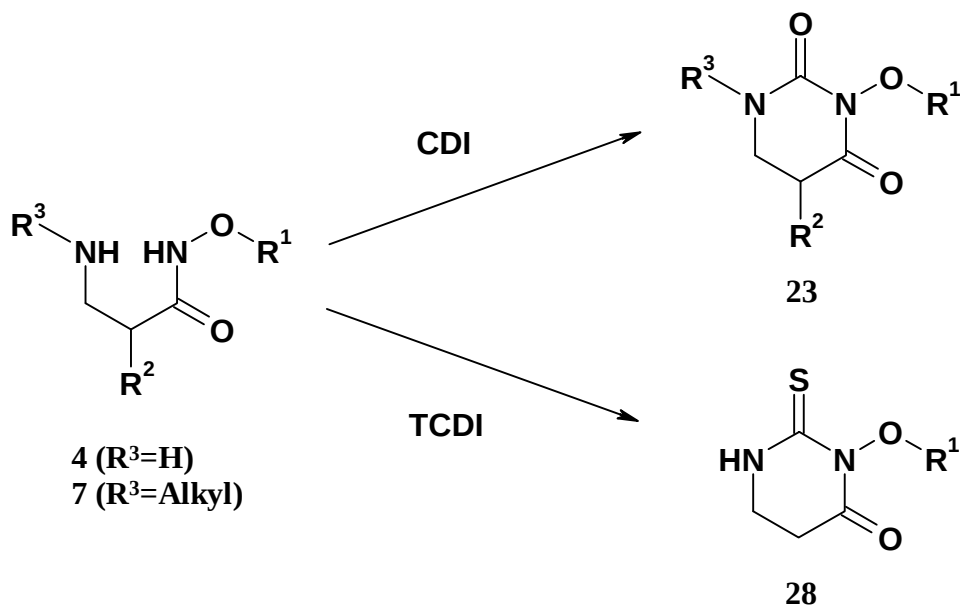


Cyanoacetohydroxamic acids **19** were obtained converting cyanoacetic acid chloride **18** with alkoxyamines. Subsequent reaction with isocyanates yielded the corresponding acylalkoxyureas **20**. Attempts to cyclize **20** to 6-amino-uracils **21** led to cleavage of the molecules to starting material **19** or **22** (scheme 3).



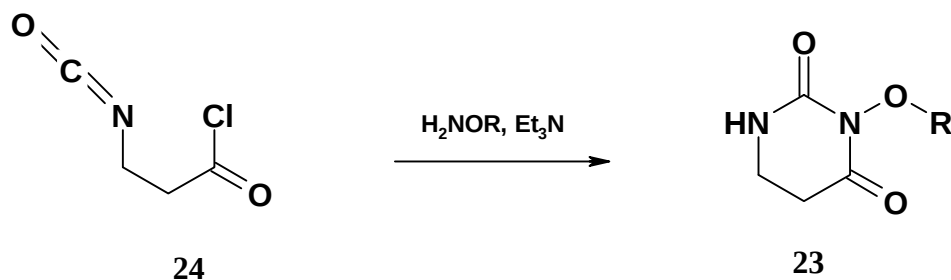
For the preparation of 3-alkoxy-dihydrouracils **23** two methods were applied starting from β -aminocarbohydroxamic acids **4** and **7**, respectively (scheme 4), or 3-isocyanatopropionyl chloride **24** (scheme 5). The first approach consisted of the cyclization of **4** and **7** with 1,1'-carbonyldiimidazole (CDI) leading to **23**. When using 1,1'-thiocarbonyldiimidazole (TCDI) instead of CDI 3-alkoxy-5,6-dihydro-thiouracils **28** were obtained (scheme 4).

Scheme 4



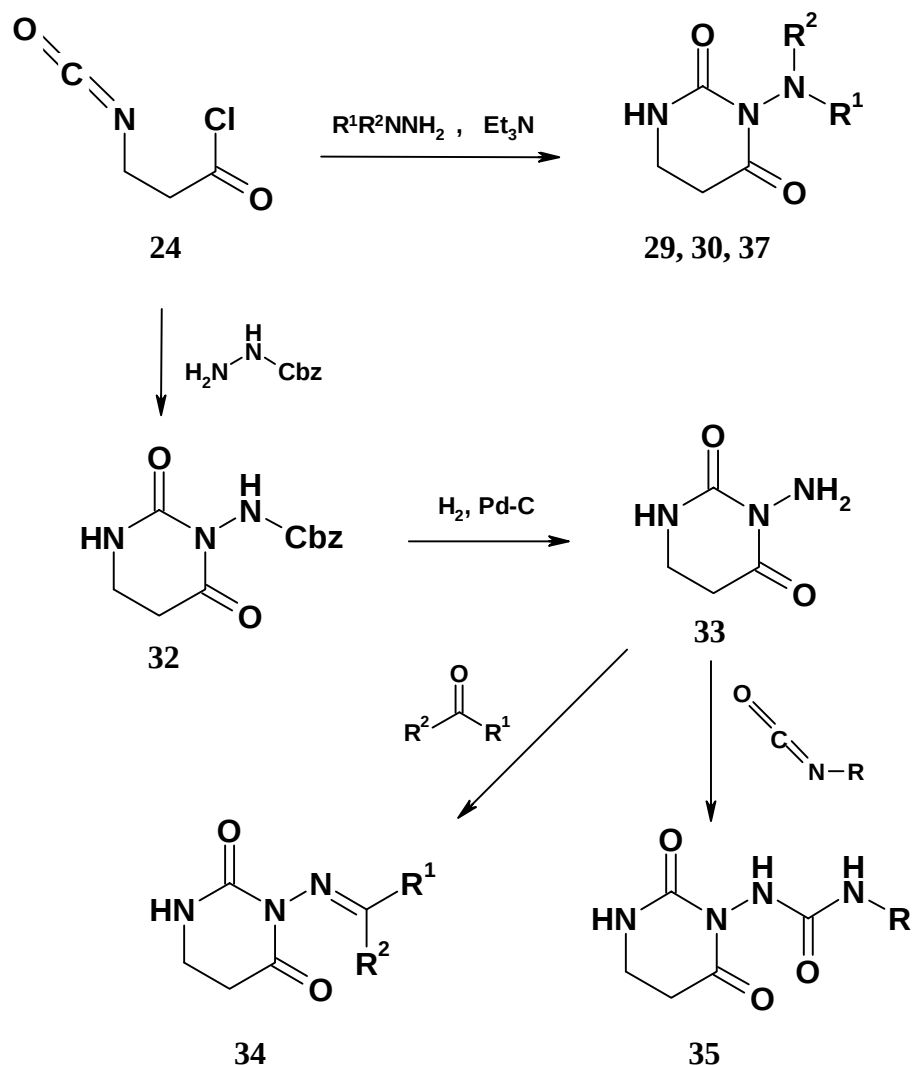
Another efficient route for the synthesis of 3-substituted dihydrouacils **23** was developed. As outlined in **scheme 5**, cyclization of 3-isocyanatopropionyl chloride **24** with alkoxyamines gave smoothly N^1 -unsubstituted 3-alkoxy-dihydrouacils **23**. However, attempts to oxidize **23** to the corresponding uracils were not successful.

Scheme 5



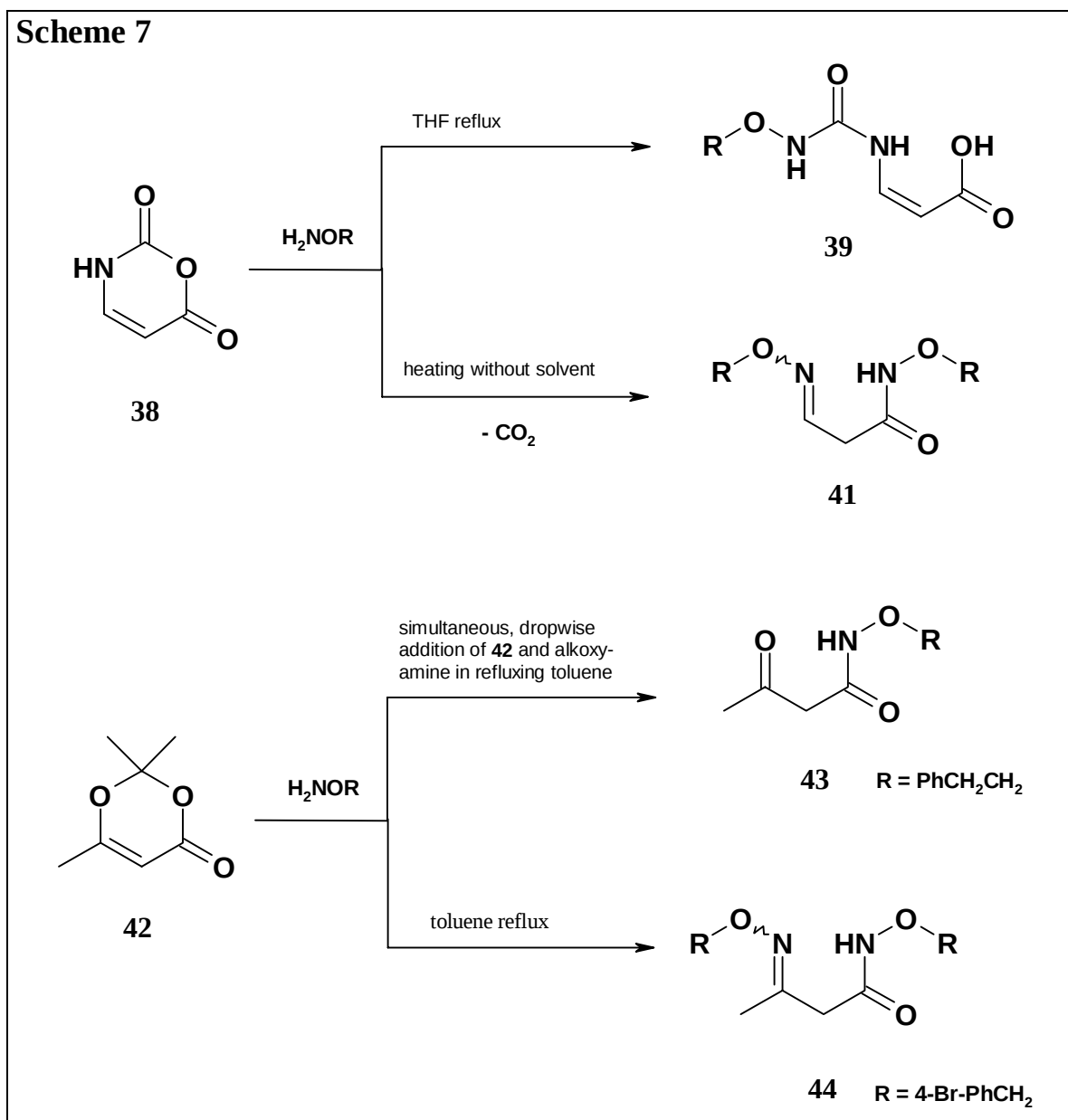
3-Isocyanatopropionyl chloride **24** also proved to be a powerful cyclizing agent when agitating with substituted hydrazines. Several derivatives of the 3-amino-dihydrouacils could be obtained by either acylating the exocyclic amino group of compound **33** or its treatment with carbonyls (**scheme 6**).

Scheme 6



Further, the reaction of 1,3-oxazin-2,6-dione **38** and 2,2,6-trimethyl-1,3-dioxin-4-one **42** with alkoxyamines was investigated (scheme 7). Depending on reaction conditions the conversion of **38** and **42** led to different products. Thus, 3-oxyiminohydroxamic acids **41** and **44**, ureidoacrylic acid **39** as well as 3-oxhydroxamic acid **43** were obtained.

Scheme 7



In cooperation with the **Odawara Research Center** of **Nippon Soda Co. (Japan)**, selected compounds were tested regarding their fungicidal, herbicidal, insecticidal and acaricidal properties. Several 3-amino-dihydrouracil derivatives displayed good fungicidal and herbicidal activity.

11 Experimenteller Teil

11.1 Verzeichnis der Geräte und Analysenmethoden

Schmelzpunkte

Schmelzpunktapparatur nach Linström (unkorrigiert),
Mettler FP 62 (für klarschmelzende Verbindungen mit Schmelzpunkt
<300 °C)

Brechungsindices

Abbé-Refraktometer, Firma Carl Zeiss

IR-Spektren

Shimadzu FTIR 8300,
Vermessen als KBr-Pressling oder als Film auf NaCl-Fenster

¹H-NMR-Spektren

Bruker AMX 400 (400 MHz),
Chemische Verschiebung mit δ -Werten in ppm,
Innerer Standard: Tetramethylsilan (TMS),
Ermittlung der Protonenverhältnisse durch Integration,
Nachweis von NH-/OH-Protonen durch Austausch mit D₂O,
Abkürzungen der durch Spin-Kopplung auftretenden Signalmultiplizitäten:
s=Singulett, d=Dublett, t=Triplett, q=Quartett, sep=Septett, m=Multiplett
Angabe der Kopplungskonstanten J in Hz, für Spin-Spin-Systeme höherer
Ordnung nur für vollständig aufgelöste Signalsätze

¹³C-NMR-Spektren

Bruker AMX 400 (100,6 MHz),
Chemische Verschiebung mit δ -Werten in ppm,
Innerer Standard: Tetramethylsilan (TMS),
Es wurden breitbandentkoppelte und DEPT-Spektren aufgenommen.

Massenspektrum

Massenspektrometer: Finnigan MAT 311A,

Quelle: 250 °C, Elektronenbeschleunigung: 70 eV

Elementaranalyse

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

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

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

Dünnschichtchromatographie

DC-Mikroarten Polygram SIL G/UV₂₅₄, Firma Macherey-Nagel, Düren,
Schichtdicke: 0,25 mm

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

Säulenchromatographie

Kieselgel ICN Silica 100-200, aktiv 60Å

Trockenmittel für organische Phasen

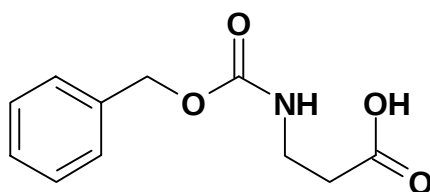
Wasserfreies Magnesiumsulfat

11.2 Versuche zu Abschnitt 2

11.2.1 Darstellung von *N*-Cbz-geschütztem β -Alanin

8,91 g (100 mmol) des käuflich erworbenen β -Alanin **1** werden in 120 ml 2 M Natronlauge gelöst. Unter Eiskühlung und intensivem Rühren werden 18,8 g Chlorameisensäure-benzylester (110 mmol) zugetropft. Nach 1 Stunde wird der Ansatz mit 2 M HCl angesäuert und mit 100 ml Diethylether extrahiert. Nach Trocknung der organischen Phase über Natriumsulfat und teilweiser Entfernung des Lösungsmittels im Vakuum wird das *N*-(Benzyloxycarbonyl)- β -alanin **2** aus Diethylether/Petrolether zur Kristallisation gebracht. Das Kristallisat wird abgesaugt und mit Wasser gewaschen, getrocknet und aus Diethylether umkristallisiert.

N-(Benzyloxycarbonyl)- β -alanin **2**



Aus 8,91 g (100 mmol) β -Alanin

Ausbeute: 94 % (21,02 g), farblose Kristalle

Schmp.: 103,0 °C (Diethylether), Lit.⁷⁹: 103 –105 °C

IR: 3333 cm⁻¹ (NH), 1691 cm⁻¹ (C=O)

C₁₁H₁₃NO₄ [223,23]

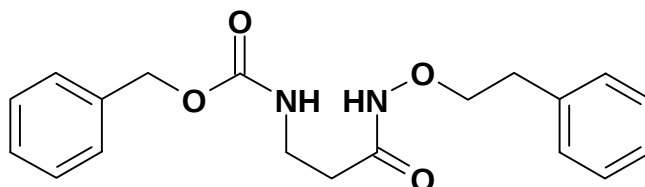
11.2.2 Darstellung von N^3 -Cbz-geschützten β -Aminohydroxamsäuren

Allgemeine Arbeitsvorschrift AAV 1

Zu einer Lösung von 10 mmol *N*-(Benzyloxycarbonyl)- β -alanin **2** in 30 ml wasserfreiem Tetrahydrofuran werden unter Eiskühlung 1,8 g 1,1'-Carbonyldiimidazol (11 mmol) langsam zugegeben. Man lässt bis zur Beendigung der Kohlendioxid-Entwicklung ca. 30 Minuten rühren. In die klare Lösung werden unter weiterer Eiskühlung 10 mmol des *O*-Alkylhydroxylamins **10** gegeben. Der Reaktionsansatz wird bei Raumtemperatur etwa eine Stunde lang gerührt und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt.

Das verbleibende Rohöl wird in 30 ml Ethylacetat aufgenommen und mehrfach mit jeweils 5 ml kalter 1 M HCl extrahiert. Die organische Phase wird über Natriumsulfat getrocknet. Beim anschließenden Einengen im Vakuum oder nach Zugabe eines apolaren Lösungsmittels kommt es zur Fällung der Hydroxamsäure **3**. Zur Analyse wird aus Ethylacetat umkristallisiert.

3-(Benzyloxycarbonylamino)-*O*-(2-phenylethyl)-propiohydroxamsäure **3a**



Aus 2,23 g (10 mmol) *N*-(Benzyloxycarbonyl)- β -alanin **2** und 1,37 g (10 mmol) *O*-(2-Phenylethyl)-hydroxylamin **10e** nach AAV 1

Ausbeute: 82 % (2,81 g), farblose Kristalle

Schmp.: 95,9 °C (Ethylacetat)

IR: 3333 cm^{-1} , 3211 cm^{-1} (NH), 1684 cm^{-1} , 1656 cm^{-1} (C=O)

^1H -NMR ([D_6]-DMSO): δ (ppm):

2,15 (t, J = 6,62 Hz, 2H, $\text{CH}_2\text{C}=\text{O}$); 2,86 (t, J = 6,61 Hz, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Ph}$); 3,15 - 3,26 (m, 2H, NCH_2); 3,96 (t, J = 6,62 Hz, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{Ph}$); 5,00 (s, 2H, PhCH_2O); 7,15 – 7,40 (m, 10 H, arom. und 1H, NH Urethan, überlagert); 11,01 (s, 1H, NH Hydroxamsäure)

^{13}C -NMR ($[\text{D}_6]$ -DMSO): δ (ppm):

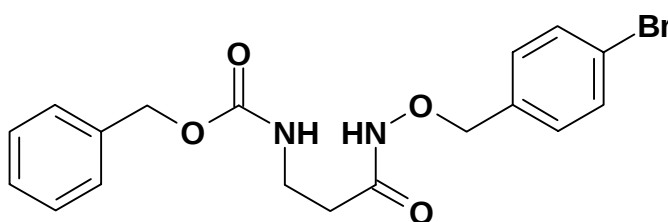
32,7 ($\text{CH}_2\text{C}=\text{O}$); 33,8 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Ph}$); 38,8 (NCH_2); 75,5 ($\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{Ph}$); 65,1 (PhCH_2O); 126,0, 127,5, 127,6, 128,1, 128,2, 128,7 (10C tert., aromat.); 137,1, 138,2 (2C quart., aromat.); 155,9 ($\text{C}=\text{O}$ Urethan); 167,3 ($\text{C}=\text{O}$ Hydroxamsäure)

$\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_4$ [342,40]

Ber. [%]: C 66,65 H 6,48 N 8,18

Gef. [%]: C 66,02 H 6,27 N 7,60

3-(Benzyloxycarbonylamino)-O-(4-brombenzyl)-propiohydroxamsäure **3b**



Aus 2,23 g (10 mmol) *N*-(Benzyloxycarbonyl)- β -alanin **2** und 2,02 g (10 mmol) *O*-(4-Brombenzyl)-hydroxylamin **10b** nach **AAV 1**

Ausbeute: 89 % (3,62 g), farblose Kristalle

Schmp.: 159,8 °C (Ethylacetat)

IR: 3312 cm^{-1} , 3207 cm^{-1} (NH), 1680 cm^{-1} , 1647 cm^{-1} ($\text{C}=\text{O}$)

^1H -NMR ($[\text{D}_6]$ -DMSO): δ (ppm):

2,16 (t, J = 6,87 Hz, 2H, $\text{CH}_2\text{C}=\text{O}$); 3,15 - 3,29 (m, 2H, NCH_2); 4,76 (s, 2H, NOCH_2); 5,02 (s, 2H, PhCH_2O); 7,20 - 7,65 (m, 9 H, aromat. und 1H, *NH* Urethan, überlagert); 11,01 (s, 1H, *NH* Hydroxamsäure)

^{13}C -NMR ($[\text{D}_6]$ -DMSO): δ (ppm):

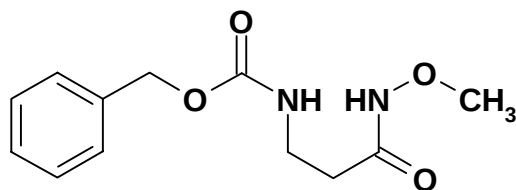
32,7 ($\text{CH}_2\text{C}=\text{O}$); 38,8 (NCH_2); 65,1 (OCH_2Ph); 75,5 (NOCH_2Ph); 121,4 (1C quart. aromat); 127,2, 128,2, 128,4, 130,8, 131,1 (9C tert., aromat.); 135,4, 137,1 (2C quart., aromat.); 155,9 ($\text{C}=\text{O}$ Urethan); 167,4 ($\text{C}=\text{O}$ Hydroxamsäure)

$\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{BrN}_2\text{O}_4$ [407,27]

Ber. [%]: C 53,09 H 4,70 N 6,88

Gef. [%]: C 53,07 H 4,26 N 6,92

3-(Benzyloxycarbonylamino)-O-methyl-propiohydroxamsäure **3c**



Aus 2,23 g (10 mmol) *N*-(Benzyloxycarbonyl)- β -alanin **2** und 0,47 g (10 mmol) *O*-Methylhydroxylamin nach **AAV 1**

Ausbeute: 61 % (1,53 g), farblose Kristalle

Schmp.: 91,1 °C (Ethylacetat)

IR: 3323 cm⁻¹, 3213 cm⁻¹ (NH), 1681 cm⁻¹, 1660 cm⁻¹ (C=O)

¹H-NMR ([D₆]-DMSO): δ (ppm):

2,11 (t, J = 6,86 Hz, 2H, CH₂C=O); 3,15 – 3,30 (m, 2H, NCH₂); 3,56 (s, 3H, NOCH₃); 5,01 (s, 2H, PhCH₂O); 7,20 – 7,40 (m, 5 H, aromat. und 1H, NH Urethan, überlagert); 11,00 (s, 1H, NH Hydroxamsäure)

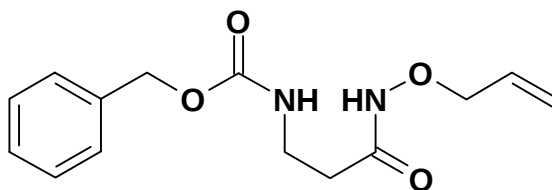
¹³C-NMR ([D₆]-DMSO): δ (ppm):

32,7 (CH₂C=O); 36,7 (NCH₂); 63,1 (OCH₃); 65,1 (NOCH₂Ph); 127,6, 127,6, 128,2 (5C tert., aromat.); 137,1 (1C quart., aromat.); 155,9 (C=O Urethan); 167,0 (C=O Hydroxamsäure)

C₁₂H₁₆N₂O₄ [252,27]

Ber. [%]: C 57,13 H 6,39 N 11,10

Gef. [%]: C 57,54 H 6,22 N 10,70

O-Allyl-3-(benzyloxycarbonylamino)-propiohydroxamsäure **3d**

Aus 2,23 g (10 mmol) *N*-(Benzyloxycarbonyl)- β -alanin **2** und 0,73 g (10 mmol) *O*-Allylhydroxylamin **10f** nach **AAV 1**

Ausbeute: 50 % (1,4 g), farblose Kristalle

Schmp.: 83,5 °C (Ethylacetat)

IR: 3306 cm⁻¹, 3229 cm⁻¹ (NH), 1681 cm⁻¹, 1658 cm⁻¹ (C=O)

¹H-NMR ([D₆]-DMSO): δ (ppm):

2,14 (t, J = 6,61 Hz, 2H, CH₂C=O); 3,15 - 3,25 (m, 2H, NCH₂); 4,25 (d, J = 5,34 Hz, 2H, OCH₂CHCH₂); 5,01 (s, 2H, PhCH₂O); 5,25 (m, 2H, OCH₂CHCH₂); 5,82 – 5,96 (m, 1H, OCH₂CHCH₂); 7,17 – 7,51 (m, 5H, arom. und 1H, NH Urethan, überlagert); 10,95 (s, 1H, NH Hydroxamsäure)

¹³C-NMR ([D₆]-DMSO): δ (ppm):

32,7 (CH₂C=O); 36,8 (NCH₂); 65,1 (PhCH₂O); 75,8 (OCH₂CHCH₂); 118,9 (CHCH₂); 127,6, 127,7, 128,2 (5C tert., arom.); 133,1 (CHCH₂); 137,1 (1C quart., arom.); 155,9 (C=O Urethan); 167,2 (C=O Hydroxamsäure)

C₁₄H₁₈N₂O₄ [278,31]

Ber. [%]: C 60,42 H 6,52 N 10,07

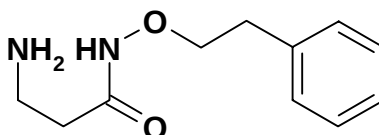
Gef. [%]: C 60,27 H 6,50 N 10,07

11.2.3 Abspaltung der Cbz-Schutzgruppe durch katalytische Hydrogenolyse (Abschnitt 2.4.3)

Allgemeine Arbeitsvorschrift AAV 2

5 mmol der *N*-Cbz-geschützten β -Aminohydroxamsäure **3** werden in 60 ml Methanol gelöst. Anschließend wird die Lösung eine Minute lang mit Stickstoff durchspült. Nach Zugabe von 400 mg Palladium auf Aktivkohle (10 % Pd) wird der Reaktionsansatz über einen Zeitraum von einer halben Stunde bei atmosphärischem Druck und Raumtemperatur mit molekularem Wasserstoff behandelt. Danach wird der Katalysator abfiltriert und das Lösungsmittel schonend entfernt. Die erhaltenen Rohöle werden aus Ethanol/Diethylether im Eisfach zur Kristallisation gebracht (Dauer: teilweise mehrere Wochen).

3-Amino-*O*-(2-phenylethyl)-propiohydroxamsäure **4a**



Aus 1,71 g (5 mmol) 3-(Benzyloxycarbonylamino)-*O*-(2-phenylethyl)-propiohydroxamsäure **3a** nach AAV 2

Ausbeute: 63 % (0,65 g), farblose Kristalle

Schmp.: 103,8 °C (Ethanol/Diethylether)

IR: 3192 cm⁻¹ (NH), 1647 cm⁻¹ (C=O)

¹H-NMR ([D₆]-DMSO): δ (ppm):

2,06 (t, J = 6,63 Hz, 2H, CH₂C=O); 2,65 – 2,81 (m, 2H, NCH₂); 2,91 (t, J = 6,62 Hz, 2H, CH₂CH₂Ph); 3,95 (t, J = 6,62 Hz, OCH₂CH₂Ph); 7,15 – 7,43 (m, 5 H, arom.); 11,00 (s, 1H, NH Hydroxamsäure)

^{13}C -NMR ($[\text{D}_6]$ -DMSO): δ (ppm):

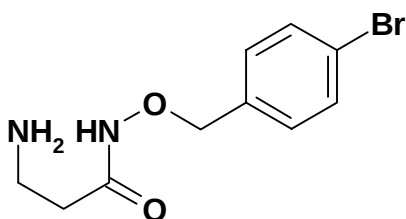
33,8 ($\text{CH}_2\text{C}=\text{O}$); 36,3 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Ph}$); 38,0 (NCH_2); 75,5 ($\text{NOCH}_2\text{CH}_2\text{Ph}$); 126,0, 158,2, 128,7 (5C tert., aromat.); 138,3 (1C quart., aromat.); 168,5 ($\text{C}=\text{O}$)

$\text{C}_{11}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_2$ [208,26]

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

Gef. [%]: C 62,80 H 7,57 N 13,31

3-Amino-O-(4-brombenzyl)-propiohydroxamsäure **4b**



Aus 2,03 g (5 mmol) 3-(Benzyloxycarbonylamino)-O-(4-brombenzyl)-propiohydroxamsäure **3b** nach **AAV 2**

Ausbeute: 70 % (0,95 g), farblose Kristalle

IR: 3195 cm^{-1} (NH), 1658 cm^{-1} ($\text{C}=\text{O}$)

^1H -NMR ($[\text{D}_6]$ -DMSO): δ (ppm):

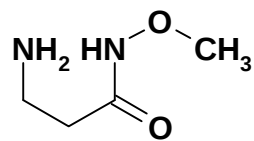
2,36 (t, $J = 7,37$ Hz, 2H, $\text{CH}_2\text{C}=\text{O}$); 2,93 – 3,07 (m, 2H, NCH_2); 4,82 (s, 2H, NOCH_2Ph); 7,33 – 7,45 (m, 4H, aromat.); 11,27 (s, 1H, NH Hydroxamsäure)

^{13}C -NMR ($[\text{D}_6]$ -DMSO): δ (ppm):

29,3 ($\text{CH}_2\text{C}=\text{O}$); 35,2 (NCH_2); 76,9 (NOCH_2Ph); 128,3, 128,7, 131,2 (5C tert., aromat.); 135,8 (1C quart., aromat.); 166,5 ($\text{C}=\text{O}$)

$\text{C}_{10}\text{H}_{13}\text{BrN}_2\text{O}_2$ [273,13]

Die Verbindung **4b** konnte nicht analysenrein gewonnen werden.

3-Amino-O-methyl-propiohydroxamsäure **4c**

Aus 1,26 g (5 mmol) 3-(Benzyloxycarbonylamino)-O-methyl-propiohydroxamsäure **3c** nach **AAV 2**

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

IR: 3210 cm⁻¹ (NH), 1651 cm⁻¹ (C=O)

¹H-NMR ([D₆]-DMSO): δ (ppm):

2,08 (t, *J* = 6,36 Hz, 2H, CH₂C=O); 2,73 – 2,84 (m, 2H, NCH₂); 3,58 (s, 3H, NOCH₃); 11,17 (s, 1H, NH Hydroxamsäure)

¹³C-NMR ([D₆]-DMSO): δ (ppm):

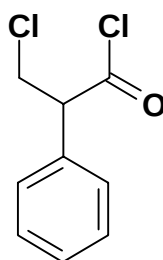
33,4 (CH₂C=O); 37,2 (NCH₂); 63,2 (OCH₃); 166,2 (C=O)

C₄H₁₀N₂O₂ [118,14]

Die Verbindung **4c** konnte nicht analysenrein gewonnen werden.

11.2.4 Darstellung von 3-Chlor-2-phenylpropionylchlorid **5b**

In Anlehnung an Lit.³² werden 20 mmol (3,32 g) DL-Tropasäure in 100 mmol (7,5 ml) Thionylchlorid 3 Stunden zum Rückfluss erhitzt. Anschließend wird das Thionylchlorid am Rotationsverdampfer unter mehrfacher Zugabe von wasserfreiem Toluol als Schleppmittel entfernt. Das so erhaltene farblose Öl wird ohne weitere Reinigungsschritte für nachfolgende Umsetzungen verwendet.



Ausbeute: 98 % Rohprodukt (3,97 g), farbloses Öl

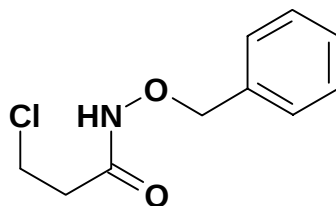
IR (Film): 1780 cm⁻¹ (C=O)

11.2.5 Synthese von 3-Chlorcarbohydroxamsäuren (Abschnitt 2.5)

Allgemeine Arbeitsvorschrift AAV 3

20 mmol O-substituiertes Hydroxylamin **10** und 20 mmol (2,02 g) Triethylamin werden in 30 ml trockenem Tetrahydrofuran vorgelegt. Unter Eiskühlung werden nun 20 mmol des entsprechenden Säurechlorids, im gleichen Volumen wasserfreien Tetrahydrofuran gelöst, langsam zugetropft, wobei auf Feuchtigkeitsausschluss zu achten ist. Zur Vervollständigung der Reaktion lässt man auf Raumtemperatur erwärmen und rührt für weitere zwei Stunden. Das ausgefallene Triethylammoniumchlorid wird durch Filtration entfernt und das Filtrat am Rotationsverdampfer bis auf wenige Milliliter eingeeignet.

Die resultierenden Öle kristallisieren im Kühlschrank nach Zugabe von wenig Petrolether aus und werden in Diethylether umkristallisiert.

O-Benzyl-3-chlorpropiohydroxamsäure 6a

Aus 2,54 g (20 mmol) 3-Chlorpropionylchlorid und 2,46 g (20 mmol) O-Benzylhydroxylamin nach **AAV 3**

Ausbeute: 66 % (2,8 g), farblose nadelförmige Kristalle

Schmp.: 83,7 °C (Diethylether)

IR: 3180 cm⁻¹ (NH), 1658 cm⁻¹ (C=O)

¹H-NMR ([D₆]-DMSO): δ (ppm):

2,46 (t, *J* = 6,11 Hz, 2H, CH₂C=O); 3,80 (t, *J* = 6,11 Hz, 2H, CH₂Cl); 4,80 (s, 2H, OCH₂); 7,25 – 7,50 (m, 5 H, aromat.); 11,16 (s, 1H, NH Hydroxamsäure)

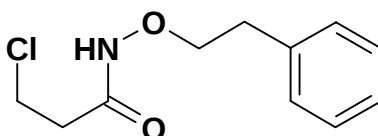
¹³C-NMR ([D₆]-DMSO): δ (ppm):

35,8 (CH₂C=O); 40,9 (CH₂Cl), 77,3(OCH₂); 128,7, 129,2, 129,6 (5C tert., aromat.); 136,3 (1C quart., aromat.); 166,5 (C=O)

C₁₀H₁₂ClNO₂ [213,67]

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

Gef. [%]:	C 56,20	H 5,69	N 6,53	Cl 16,59
-----------	---------	--------	--------	----------

3-Chlor-O-(2-phenylethyl)-propiohydroxamsäure 6b

Aus 2,54 g (20 mmol) 3-Chlorpropionylchlorid und 2,74 g (20 mmol) O-(2-Phenylethyl)-hydroxylamin nach **AAV 3**

Ausbeute: 74,7 % (3,4 g), farblose nadelförmige Kristalle

Schmp.: 94,4 °C (Diethylether)

IR: 3152 cm^{-1} (NH), 1655 cm^{-1} (C=O)

^1H -NMR ($[\text{D}_6]$ -DMSO): δ (ppm):

2,46 (t, $J = 6,10$ Hz, 2H, $\text{CH}_2\text{C}=\text{O}$); 2,88 (t, $J = 6,61$ Hz, 2H, CH_2Ph); 3,80 (t, $J = 6,10$ Hz, 2H, CH_2Cl); 3,99 (t, $J = 6,61$ Hz, 2H, OCH_2); 7,15 – 7,35 (m, 5 H, arom.); 11,16 (s, 1H, NH Hydroxamsäure)

^{13}C -NMR ($[\text{D}_6]$ -DMSO): δ (ppm):

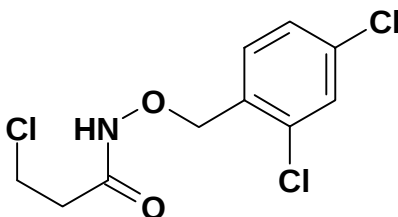
33,7 ($\text{CH}_2\text{C}=\text{O}$); 35,2 (CH_2Ph); 40,6 (CH_2Cl), 75,6 (OCH_2); 126,1, 128,2, 128,7 (5C tert., arom.); 138,2 (1C quart., arom.); 165,9 (C=O)

$\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{ClNO}_2$ [227,69]

Ber. [%]: C 58,03 H 6,20 N 6,15

Gef. [%]: C 58,36 H 6,24 N 6,25

3-Chlor-O-(2,4-dichlorbenzyl)-propiohydroxamsäure 6c



Aus 2,54 g (20 mmol) 3-Chlorpropionylchlorid und 3,84 g (20 mmol) O-(2,4-Dichlorbenzyl)-hydroxylamin nach **AAV 3**

Ausbeute: 78 % (4,4 g), farblose Kristalle

Schmp.: 69,4 °C (Diethylether)

IR: 3159 cm^{-1} (NH), 1660 cm^{-1} (C=O)

^1H -NMR ($[\text{D}_6]$ -DMSO): δ (ppm):

2,45 (t, $J = 6,10$ Hz, 2H, $\text{CH}_2\text{C}=\text{O}$); 3,79 (t, $J = 6,10$ Hz, 2H, CH_2Cl); 4,90 (s, 2H, OCH_2); 7,40 - 7,75 (m, 3H, arom.); 11,22 (s, 1H, NH Hydroxamsäure)

^{13}C -NMR ($[\text{D}_6]$ -DMSO): δ (ppm):

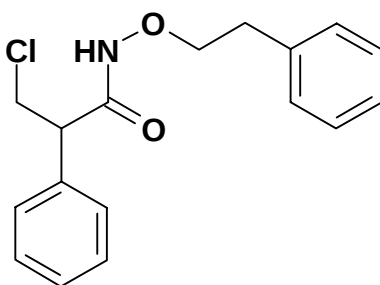
35,3 ($\text{CH}_2\text{C}=\text{O}$); 40,4 (CH_2Cl), 73,1 (OCH_2); 127,3, 128,7, 132,5 (3C tert., arom.); 133,8, 134,2, 139,4 (3C quart., arom.); 166,2 ($\text{C}=\text{O}$)

$\text{C}_{10}\text{H}_{10}\text{Cl}_3\text{NO}_2$ [282,56]

Ber. [%]: C 42,51 H 3,57 N 4,96

Gef. [%]: C 42,92 H 3,63 N 4,92

3-Chlor-2-phenyl-*O*-(2-phenylethyl)-propiohydroxamsäure **6d**



Aus 4,06 g (20 mmol) 3-Chlor-2-phenylpropionylchlorid und 2,74 g (20 mmol) *O*-(2-Phenylethyl)-hydroxylamin nach **AAV 3**

Ausbeute: 55,2 % (3,1 g), farblose Kristalle

IR: 3206 cm^{-1} (NH), 1650 cm^{-1} ($\text{C}=\text{O}$)

^1H -NMR ($[\text{D}_6]$ -DMSO): δ (ppm):

2,82 (t, $J = 6,61$ Hz, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Ph}$); 3,43 (dd, $J = 9,16/5,55$ Hz, 1H, AB-System, ClCHH); 3,52 (dd, $J = 10,17/5,50$ Hz, 1H, AB-System ClCHH); 3,91 – 3,98 (m, 2H, OCH_2 und 1H, PhCH , überlagert); 7,12 – 7,43 (m, 10 H, arom.); 11,17 (s, 1H, NH)

^{13}C -NMR ($[\text{D}_6]$ -DMSO): δ (ppm):

33,7 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Ph}$); 40,0 (ClCH_2CH); 51,4 (PhCH); 75,5 (NOCH_2); 126,0, 126,8, 127,8, 128,1, 128,7, 128,9 (10C tert., arom.); 137,5, 138,2 (2C quart., arom.); 168,5 ($\text{C}=\text{O}$)

$\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{ClNO}_2$ [303,79]

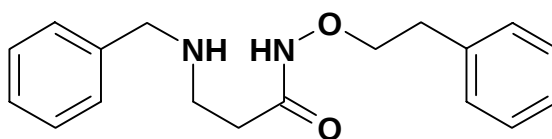
Die Verbindung **6d** konnte nicht analysenrein gewonnen werden.

11.2.6 Aminolyse der 3-Chlorcarbohydroxamsäuren

Allgemeine Arbeitsvorschrift AAV 4

5 mmol der 3-Chlorcarbohydroxamsäure **6** werden in 20 ml DMA gelöst. 15 mmol des entsprechenden Amins werden zugetropft. Nach 24 Stunden Rühren bei Raumtemperatur wird der Ansatz auf Eiswasser gegossen. Anschließend wird mit Ethylacetat erschöpfend extrahiert, eingengt und die β -Aminohydroxamsäuren **7** aus Ethanol/Diethylether in der Kälte zur Kristallisation gebracht. Einige Substanzen kristallisieren erst nach mehreren Wochen im Eisfach, andere müssen aufgrund ausbleibender Kristallisation teilweise mehrfach säulenchromatographisch gereinigt werden.

3-Benzylamino-O-(2-phenylethyl)-propiohydroxamsäure **7a**



Aus 1,14 g (5 mmol) 3-Chlor-O-(2-phenylethyl)-propiohydroxamsäure **6b** und 1,65 g (15 mmol) Benzylamin nach **AAV 4**

Ausbeute: 58 % (0,87 g), farblose Kristalle

Schmp.: 78,2 °C (Ethanol/Diethylether)

IR: 3287 cm^{-1} (NH), 1667 cm^{-1} (C=O)

$^1\text{H-NMR}$ ($[\text{D}_6]$ -DMSO): δ (ppm):

2,18 (t, $J = 6,61$ Hz, 2H, $\text{CH}_2\text{C=O}$); 2,73 (t, $J = 7,12$ Hz, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Ph}$); 2,86 (t, $J = 6,61$ Hz, 2H, NCH_2CH_2); 3,71 (s, 2H, $\text{Ph CH}_2\text{NH}$); 3,97 (t, $J = 7,12$ Hz 2H, OCH_2CH_2); 7,00 – 7,51 (m, 10 H, arom.); 11,12 (s, 1H, NH)

^{13}C -NMR ($[\text{D}_6]$ -DMSO): δ (ppm):

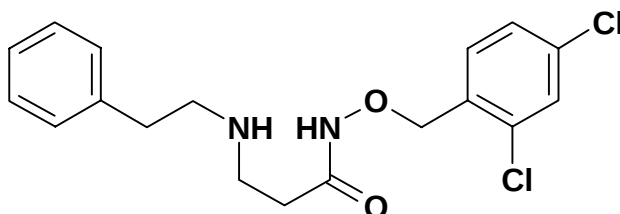
32,6 ($\text{CH}_2\text{C}=\text{O}$); 33,8 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Ph}$); 44,5 (NCH_2CH_2);
52,4(NCH_2Ph); 75,5 (NOCH_2); 126,0, 126,6, 127,9, 128,0,
128,2, 128,7 (10C tert., aromat.); 138,3 (1C quart., aromat.);
140,0 (1C quart., aromat.); 168,3 ($\text{C}=\text{O}$)

$\text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_2$ [298,39]

Ber. [%]: C 72,46 H 7,43 N 9,39

Gef. [%]: C 72,48 H 7,29 N 9,26

O-(2,4-Dichlorbenzyl)-3-(2-phenylethylamino)-propiohydroxamsäure **7b**



Aus 1,41 g (5 mmol) 3-Chlor-O-(2,4-dichlorbenzyl)-propiohydroxamsäure **6b** und 1,85 g (15 mmol) 2-Phenylethylamin nach **AAV 4**

Ausbeute: 65 % (1,21 g), farblose Kristalle

Schmp.: 194,4 °C (Zers.), (Ethanol/Diethylether)

IR: 3242 cm^{-1} (NH), 1660 cm^{-1} ($\text{C}=\text{O}$)

^1H -NMR ($[\text{D}_6]$ -DMSO): δ (ppm):

2,46 (t, $J = 6,87$ Hz, 2H, $\text{CH}_2\text{C}=\text{O}$); 2,91 (t, $J = 7,63$ Hz, 2H,
 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Ph}$); 3,11 – 3,25 (m, 4H, NCH_2 und NCH_2); 4,92 (s,
2H, OCH_2); 7,15 – 7,67 (m, 8H, aromat.); 11,32 (s, 1H, NH)

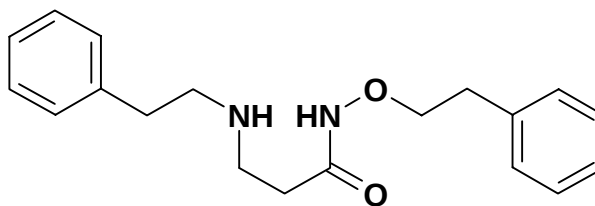
^{13}C -NMR ($[\text{D}_6]$ -DMSO): δ (ppm):

28,8 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Ph}$); 31,8 ($\text{CH}_2\text{C}=\text{O}$); 42,5 (NCH_2CH_2); 48,1
($\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{Ph}$); 73,5 (NOCH_2); 127,1, 127,8, 129,0, 129,2,
132,9, 133,0 (8C tert., aromat.); 133,0, 134,2, 134,5, 137,6 (4C
quart., aromat.); 166,9 ($\text{C}=\text{O}$)

$\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}_2$ [367,28]

Ber. [%]: C 58,87 H 5,49 N 7,63

Gef. [%]: C 58,91 H 5,31 N 7,04

O-(2-Phenylethyl)-3-(2-phenylethylamino)-propiohydroxamsäure 7c

Aus 1,14 g (5 mmol) 3-Chlor-O-(2-phenylethyl)-propiohydroxamsäure **6b** und 1,82 g (15 mmol) 2-Phenylethylamin nach **AAV 4**

Ausbeute: 48 % (0,75 g), farblose Kristalle

IR: 3313 cm^{-1} (NH), 1649 cm^{-1} (C=O)

$^1\text{H-NMR}$ ($[\text{D}_6]$ -DMSO): δ (ppm):

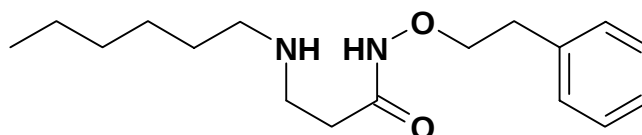
2,13 (t, $J = 6,61$ Hz, 2H, $\text{CH}_2\text{C=O}$); 2,51 – 2,80 (m, 6H, PhCH_2 und PhCH_2 und NCH_2 , überlagert); 2,82 (t, $J = 6,61$ Hz, 2H, NCH_2); 3,93 (t, $J = 7,13$ Hz, 2H, OCH_2); 6,89 – 7,31 (m, 10H, arom.;); 11,27 (s, 1H, NH)

$^{13}\text{C-NMR}$ ($[\text{D}_6]$ -DMSO): δ (ppm):

33,0 ($\text{CH}_2\text{C=O}$); 33,8 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Ph}$); 35,8 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Ph}$); 40,1 (NCH_2CH_2); 50,6 (NCH_2CH_2); 75,6 (NOCH_2); 126,1, 126,5, 128,2, 128,4, 128,5, 128,7 (10C tert., arom.); 138,3, 140,3 (2C quart., arom.); 168,5 (C=O)

$\text{C}_{19}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_2$ [312,42]

Die Verbindung **7c** konnte nicht analysenrein gewonnen werden.

3-Hexylamino-O-(2-phenylethyl)-propiohydroxamsäure 7d

Aus 1,14 g (5 mmol) 3-Chlor-O-(2-phenylethyl)-propiohydroxamsäure **6b** und 1,52 g (15 mmol) n-Hexylamin nach **AAV 4**

Ausbeute: 32 % (0,46 g), farblose Kristalle

Schmp.: 148,3 °C (Zers.), (Ethanol/Diethylether)

IR: 3195 cm^{-1} (NH), 1674 cm^{-1} (C=O)

^1H -NMR ($[\text{D}_6]$ -DMSO): δ (ppm):

0,87 (t, $J = 7,18$ Hz, 3H, CH_3); 1,20 – 1,34 (m, 6H, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$); 1,51 – 1,67 (m, 2H, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$); 2,46 (t, $J = 7,37$ Hz, 2H, $\text{CH}_2\text{C}=\text{O}$); 2,75 – 2,95 (m, 4H, NCH_2 und CH_2Ph , überlagert); 3,05 (t, $J = 7,38$ Hz, 2H, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{C}=\text{O}$); 3,99 (t, $J = 6,87$ Hz, 2H, OCH_2CH_2); 7,15 – 7,35 (m, 5 H, arom.)

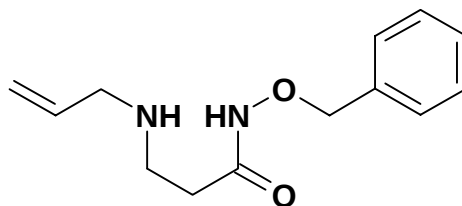
^{13}C -NMR ($[\text{D}_6]$ -DMSO): δ (ppm):

14,2 (CH_3); 22,2, 25,8, 27,2, 34,2 (4C sek., n-Hexyl) 29,0 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Ph}$); 31,1 ($\text{CH}_2\text{C}=\text{O}$); 43,0 (NCH_2CH_2); 47,2 ($\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$); 76,1 (NOCH_2); 126,5, 128,6, 129,2 (5C tert., arom.); 138,6 (1C quart., arom.); 166,4 (C=O)

$\text{C}_{17}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_2$ [292,42]

Ber. [%]: C 69,83 H 9,65 N 9,58

Gef. [%]: C 69,77 H 9,32 N 9,14

3-Allylamino-O-benzyl-propiohydroxamsäure 7e

Aus 1,06 g (5 mmol) *O*-Benzyl-3-chlorpropiohydroxamsäure **6a** und 0,86 g (15 mmol) Allylamin nach **AAV 4**

Ausbeute: 23 % (0,29 g), farbloses Öl

IR: 3182 cm⁻¹ (NH), 1664 cm⁻¹ (C=O)

¹H-NMR ([D₆]-DMSO): δ (ppm):

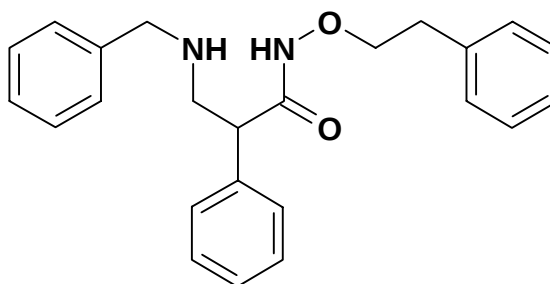
2,10 (t, *J* = 6,61 Hz, 2H, CH₂C=O); 2,63 (t, *J* = 6,87 Hz, 2H, NCH₂CH₂); 3,02 (d, *J* = 5,85 Hz, 2H, NCH₂CH); 4,78 (s, 2H, OCH₂); 5,11 (m, 2H, NCH₂CHCH₂); 5,64 – 5,83 (m, 1H, CH₂CHCH₂); 7,26 – 7,43 (m, 5H, arom.); 10,94 (s, 1H, NH Hydroxamsäure)

¹³C-NMR ([D₆]-DMSO): δ (ppm):

32,9 (CH₂C=O); 44,5 (NCH₂CH₂); 51,2 (CH₂CHCH₂N); 76,7 (NOCH₂); 115,1 (H₂CCHCH₂N); 128,1, 128,2, 128,7 (5C tert., arom.); 136,0 (1C quart., arom.); 137,4 (H₂CCHCH₂N); 168,5 (C=O)

C₁₄H₂₂N₂O₂ [250,34]

Die Verbindung **7e** konnte nicht analysenrein gewonnen werden.

3-Benzylamino-2-phenyl-O-(2-phenylethyl)-propiohydroxamsäure 7f

Aus 1,41 g (5 mmol) 3-Chlor-2-phenyl-*O*-(2-phenylethyl)-propiohydroxamsäure **6d** und 1,61 g (15 mmol) Benzylamin nach **AAV 4**

Ausbeute: 33 % (0,62 g), farblose Kristalle

Schmp.: 120,3 °C (Ethanol/Diethylether)

IR: 3141 cm⁻¹ (NH), 1655 cm⁻¹ (C=O)

¹H-NMR ([D₆]-DMSO): δ (ppm):

2,63 – 2,73 (m, 1H, NCH₂CH); 2,82 (t, *J* = 6,61 Hz, 2H, CH₂CH₂Ph); 3,06 – 3,15 (m, 1H, PhCH); 3,43 – 3,52 (m, 1H, NCH₂CH); 3,64 – 3,75 (m, 2H, PhCH₂NH); 3,93 (t, *J* = 6,61 Hz, 2H, OCH₂CH₂Ph); 7,03 – 7,36 (m, 15 H, arom.); 11,28 (s, NH)

¹³C-NMR ([D₆]-DMSO): δ (ppm):

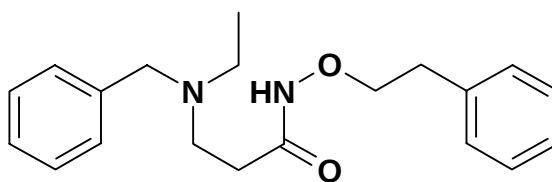
33,7 (CH₂CH₂Ph); 48,7 (PhCH); 51,2 (NCH₂CH); 52,5 (NCH₂Ph); 75,5 (OCH₂CH₂Ph); 126,0, 126,4, 126,8, 127,6, 127,7, 127,9, 128,1, 128,2, 128,7 (15C tert., arom.); 138,2, 139,1, 141,2 (3C quart., arom.); 137,2 (1C quart., arom.); 167,3 (C=O)

C₂₄H₂₆N₂O₂ [374,49]

Ber. [%]: C 76,98 H 7,00 N 7,48

Gef. [%]: C 76,27 H 6,92 N 7,36

3-(*N*-Benzyl-*N*-ethyl-amino)-*O*-(2-phenylethyl)-propiohydroxamsäure **7g**



Aus 1,13 g (5 mmol) 3-Chlor-*O*-(2-phenylethyl)-propiohydroxamsäure **6b** und 2,03 g (15 mmol) *N*-Benzyl-*N*-ethylamin nach **AAV 4**

Ausbeute: 67 % (1,1 g), gelbes Öl

IR: 3185 cm⁻¹ (NH), 1658 cm⁻¹ (C=O)

¹H-NMR ([D₆]-DMSO): δ (ppm):

0,95 (t, *J* = 7,12 Hz, 3H, NCH₂CH₃); 2,15 (t, *J* = 6,87 Hz, 2H, CH₂C=O); 2,42 (q, *J* = 7,12 Hz, 2H, NCH₂CH₃); 2,67 (t, *J* =

6,87 Hz, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Ph}$); 2,87 (t, $J = 6,87$ Hz, 2H, NCH_2CH_2); 3,53 (s, 2H, PhCH_2N); 3,97 (t, $J = 6,86$ Hz, 2H, OCH_2CH_2); 7,13 – 7,40 (m, 10 H, arom.); 10,96 (s, 1H, NH)

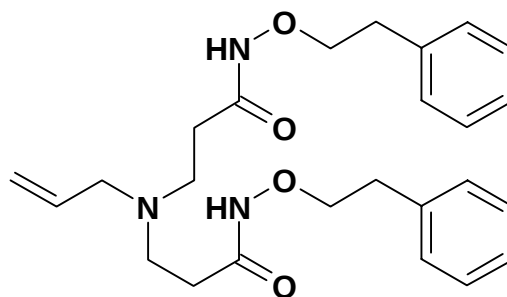
^{13}C -NMR ($[\text{D}_6]$ -DMSO): δ (ppm):

11,5 (CH_3); 30,3 ($\text{CH}_2\text{C}=\text{O}$); 33,8 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Ph}$); 46,2 (NCH_2CH_3); 48,5 (NCH_2CH_2); 56,9 (PhCH_2N); 75,5 (OCH_2); 126,0, 126,6, 127,9, 128,1, 128,2, 128,4 (10C tert., arom.); 138,3, 139,5 (2C quart., arom.); 168,3 ($\text{C}=\text{O}$)

$\text{C}_{20}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_2$ [326,44]

Die Verbindung **7g** konnte nicht analysenrein gewonnen werden.

3-[Allyl-(2-phenylethyloxycarbamoyl)ethyl]-amino]-O-(2-phenylethyl)-propiohydroxamsäure **7i**



Aus 1,13 g (5 mmol) 3-Chlor-O-(2-phenylethyl)-propiohydroxamsäure **6b** und 0,86 g (15 mmol) Allylamin nach **AAV 4**

Ausbeute: 28 % (0,31 g), farblose Kristalle

Schmp.: 111,4 °C, (Ethanol/Diethylether)

IR: 3151 cm^{-1} (NH), 1642 cm^{-1} ($\text{C}=\text{O}$)

^1H -NMR ($[\text{D}_6]$ -DMSO): δ (ppm):

2,02 – 2,16 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{C}=\text{O}$ und 2H, $\text{CH}_2\text{C}=\text{O}$, überlagert); 2,56 – 2,67 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Ph}$ und 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Ph}$, überlagert); 2,81 – 2,90 (m, 2H, NCH_2CH_2 und 2H, NCH_2CH_2 , überlagert); 3,03 (d, $J = 6,10$ Hz, 2H, $\text{CH}_2\text{CHCH}_2\text{N}$); 3,90 – 4,00 (m, 2H, OCH_2CH_2 und 2H, OCH_2CH_2 , überlagert); 5,01 – 5,03 (m, 2H, $\text{H}_2\text{CCHCH}_2\text{N}$); 5,71 – 5,84 (m, 1H, $\text{H}_2\text{CCHCH}_2\text{N}$); 7,15 – 7,35 (m, 10 H, arom.); 10,92 (s, 2H, NH)

^{13}C -NMR ($[\text{D}_6]$ -DMSO): δ (ppm):

30,3 ($\text{CH}_2\text{C}=\text{O}$); 33,8 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Ph}$); 48,6 (NCH_2CH_2); 55,8 ($\text{NCH}_2\text{CHCH}_2$); 75,5 (NOCH_2); 117,1 ($\text{H}_2\text{CCHCH}_2\text{N}$); 126,0, 128,2, 128,7 (5C tert., aromat.); 135,7 (1C quart., aromat.); 138, ($\text{H}_2\text{CCHCH}_2\text{N}$); 168,3 ($\text{C}=\text{O}$)

$\text{C}_{25}\text{H}_{33}\text{N}_3\text{O}_4$ [439,56]

Ber. [%]: C 68,31 H 7,57 N 9,56

Gef. [%]: C 67,77 H 7,57 N 9,60

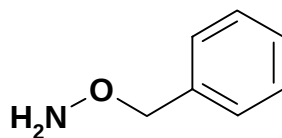
11.2.7 Darstellung der O-Alkyl- und O-Arylalkyl-hydroxylamine

Allgemeine Arbeitsvorschrift AAV 5

Für wasserunlösliche Hydroxylamine (in Anlehnung an Lit.^{27,28})

32,6 g (200 mmol) *N*-Hydroxyphthalimid und 20 g (200 mmol) Triethylamin in 250 ml Acetonitril werden unter Eiskühlung langsam mit der äquimolaren Menge des Alkylhalogenids versetzt. Nach einstündigem Rühren bei Raumtemperatur wird die nun farblose Mischung in ca. 1 l Eiswasser gegossen und der entstandene Niederschlag abgesaugt. Das Rohprodukt wird in Dichlormethan aufgenommen und die organische Phase dreimal mit NaHCO_3 -Lösung gewaschen. Nach dem Trocknen der organischen Phase über Magnesiumsulfat engt man am Rotationsverdampfer ein und lässt das Produkt aus Dichlormethan/Petrolether auskristallisieren.

Das entstandene *N*-Alkoxyphthalimid wird nun in 75 ml Ethanolamin zwei Stunden bei 60 °C gerührt und anschließend in Wasser eingegossen. Durch Extraktion mit Dichlormethan und fraktionierte Destillation im Vakuum wird das entsprechende Alkoxyamin als farbloses Öl isoliert.

O-Benzylhydroxylamin **10a**

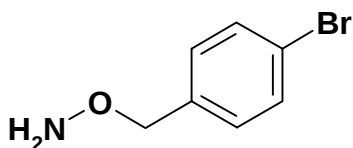
Aus 34,2 g (200 mmol) Benzylbromid nach Vorschrift **AAV 5**

Ausbeute: 73 % (18,08 g), farbloses Öl

Sdp.: 91 °C / 20 mbar, Lit.⁸⁰: 115 °C / 40 mbar

IR (Film): 3313 cm⁻¹, 3240 cm⁻¹ (NH)

C₇H₉NO [123,16]

O-(4-Brombenzyl)-hydroxylamin **10b**

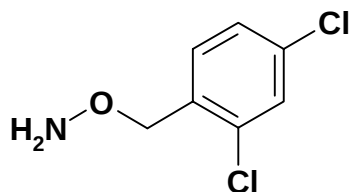
Aus 49,98 g (200 mmol) 4-Brombenzylbromid nach Vorschrift **AAV 5**

Ausbeute: 76 % (30,33 g), farbloses Öl, kristallisiert im Eisfach

Sdp.: 120 °C / 5,4 mbar, Lit.⁸¹: 104-109 °C / 0,27 mbar

IR (Film): 3315 cm⁻¹, 3244 cm⁻¹ (NH)

C₇H₈BrNO [202,05]

O-(2,4-Dichlorbenzyl)-hydroxylamin **10c**

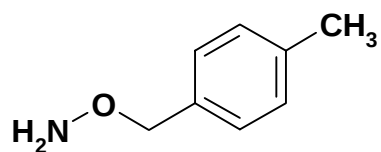
Aus 39,08 g (200 mmol) 2,4-Dichlorbenzylchlorid nach Vorschrift **AAV 5**

Ausbeute: 89 % (14,5 g), farbloses Öl

Sdp.: 68 °C / 0,4 mbar, Lit.⁸²: 85-86 °C / 0,1 mbar

IR(Film): 3320 cm⁻¹, 3246 cm⁻¹ (NH)

CH₇Cl₂NO [192,05]

O-(4-Methylbenzyl)-hydroxylamin **10d**

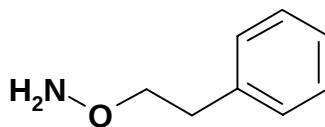
Aus 28,12 g (200 mmol) 4-Methylbenzylchlorid nach Vorschrift **AAV 5**

Ausbeute: 70 % (19,20 g), farbloses Öl

Sdp.: 76 °C / 1,7 mbar, Lit.⁸³: 67 °C / 0,4 mbar

IR(Film): 3320 cm⁻¹, 3242 cm⁻¹ (NH)

C₈H₁₁NO [137,18]

O-(2-Phenylethyl)-hydroxylamin **10e**

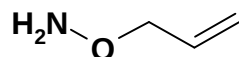
Aus 37,01 g (200 mmol) 2-Phenylethylbromid nach Vorschrift **AAV 5**

Ausbeute: 79 % (21,66 g), farbloses Öl

Sdp.: 96 °C / 8,5 mbar, Lit.⁸⁴: 65-67 °C / 1,2 mbar

IR(Film): 3321 cm⁻¹, 3213 cm⁻¹ (NH)

C₈H₁₁NO [137,18]

O-Allylhydroxylamin **10f**

Aus 24,18 g (200 mmol) Allylbromid nach Vorschrift **AAV 5**

Ausbeute: 26 % (3,80 g), farbloses Öl

Sdp.: 80 °C, Lit.⁸⁵: 80 °C

IR(Film): 3350 cm⁻¹ (NH)

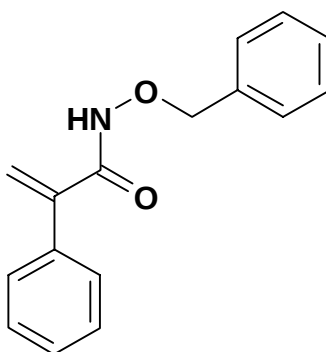
C₃H₇NO [73,10]

11.2.8 Darstellung der O-Alkyl-2-phenylacrylohydroxamsäurenAllgemeine Arbeitsvorschrift **AAV 6**

10 mmol (1,48 g) der nach *Baker*³⁷ hergestellten Atropasäure werden in 20 ml wasserfreiem Tetrahydrofuran gelöst. Anschließend werden 1,8 g 1,1'-Carbonyldiimidazol (11 mmol) unter Eiskühlung langsam zugegeben. Bis zur Beendigung der Kohlendioxid-Entwicklung (ca. 30 Minuten) wird der Reaktionsansatz gerührt. In die klare Lösung werden unter weiterer Eiskühlung 10 mmol des O-Alkylhydroxylamins gegeben. Man lässt den

Reaktionsansatz bei Raumtemperatur etwa eine Stunde lang rühren und entfernt das Lösungsmittel. Das verbleibende Rohöl wird in 30 ml Ethylacetat aufgenommen und mehrfach mit jeweils 5 ml kalter 1 M HCl extrahiert. Die organische Phase wird über Natriumsulfat getrocknet. Beim anschließenden Einengen im Vakuum oder nach Zugabe eines apolaren Lösungsmittels kommt es zur Fällung der Hydroxamsäure **11**. Zur Analyse wird aus Ethylacetat umkristallisiert.

O-Benzyl-2-phenyl-acrylohydroxamsäure **11a**



Aus 1,48 g (10 mmol) Atropasäure **13** und 1,23 g (10 mmol) O-Benzylhydroxylamin nach **AAV 6**

Ausbeute: 77 % (1,95 g), farblose Kristalle

Schmp.: 124,4 °C (Ethylacetat)

IR: 3328 cm⁻¹ (NH), 1649 cm⁻¹ (C=O)

¹H-NMR ([D₆]-DMSO): δ (ppm):

4,92 (s, 2H, OCH₂); 5,52 (s, 1H, HHC=C); 5,82 (s, 1H, HHC=C); 7,25 – 7,53 (m, 10 H, arom.); 11,52 (s, 1H, NH)

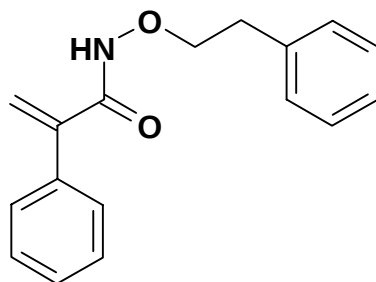
¹³C-NMR ([D₆]-DMSO): δ (ppm):

76,8 (OCH₂); 118,0 (H₂C=C); 126,5, 128,2, 128,3, 128,9 (10C tert., arom.); 135,0, 135,9 (2C quart., arom.); 142,3 (H₂C=C); 165,6 (C=O)

C₁₆H₁₅NO₂ [253,30]

Ber. [%]: C 75,87 H 5,97 N 5,53

Gef. [%]: C 75,39 H 6,21 N 5,93

2-Phenyl-O-(2-phenylethyl)-acrylohydroxamsäure **11b**

Aus 1,48 g (10 mmol) Atropasäure **13** und 1,37 g (10 mmol) O-(2-Phenylethyl)-hydroxylamin nach **AAV 6**

Ausbeute: 62 % (1,65), farblose Kristalle

Schmp.: 104,7 °C (Ethylacetat)

IR: 3302 cm⁻¹ (NH), 1650 cm⁻¹ (C=O)

¹H-NMR ([D₆]-DMSO): δ (ppm):

2,93 (t, *J* = 6,62 Hz, 2H, CH₂CH₂Ph); 4,09 (t, *J* = 6,62 Hz, 2H, OCH₂CH₂Ph); 5,56 (s, 1H, HHC=C); 5,84 (s, 1H, HHC=C); 7,05 – 7,55 (m, 10 H, arom.); 11,49 (s, 1H, NH (Hydroxamsäure))

¹³C-NMR ([D₆]-DMSO): δ (ppm):

33,9 (CH₂CH₂Ph); 75,6 (OCH₂); 118,0 (H₂C=C); 126,1, 126,5, 128,2, 128,3, 128,8 (10C tert., arom.); 135,9 (1C quart., arom.); 138,2 (1C quart., arom.); 142,2 (H₂C=C); 165,6 (C=O)

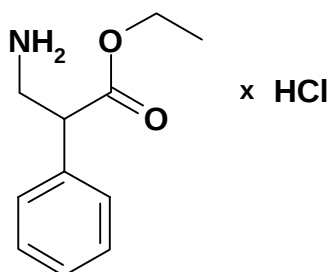
C₁₇H₁₇NO₂ [267,33]

Ber. [%]: C 76,38 H 6,41 N 5,42

Gef. [%]: C 75,97 H 6,58 N 5,60

11.2.9 Darstellung der 3-Amino-2-phenylpropiohydroxamsäure ausgehend von 2-Phenylcyanessigsäureethylester

3-Amino-2-phenylpropionsäureethylester-Hydrochlorid³⁸ 15



50 mmol (9,45 g) DL-2-Phenylcyanessigsäureethylester werden in 100 ml wasserfreiem Ethanol gelöst. Durch Einleiten von Chlorwasserstoff-Gas wird eine gesättigte Lösung hergestellt. Nach Zugabe von 500 mg Palladium auf Aktivkohle (5 % Pd) wird der Reaktionsansatz über einen Zeitraum von zwei Stunden bei einem Druck von 2 bar und Raumtemperatur mit molekularem Wasserstoff behandelt. Anschließend wird der Katalysator abfiltriert und das Lösungsmittel schonend bis auf 30 ml entfernt und im Kühlschrank zur vollständigen Kristallisation gebracht.

Ausbeute: 80 % (9,15 g), farblose Kristalle

Schmp.: 160,1 °C (Ethanol/Diethylether), Lit.⁸⁶: 158-160 °C

IR: 1726 cm⁻¹ (C=O)

¹H-NMR ([D₆]-DMSO): δ (ppm):

1,13 (t, J = 7,12 Hz, 3H, CH₂CH₃); 3,05 (dd, J = 12,72/6,61 Hz, 1H, AB-System, NCHH); 3,45 (dd, J = 12,72/8,56 Hz, 1H, AB-System NCHH); 4,03 - 4,18 (m, 3H, CH₂CH₃ und CHPh, überlagert) 7,24 – 7,47 (m, 5H, arom.); 8,22 (s, 3H, NH₃)

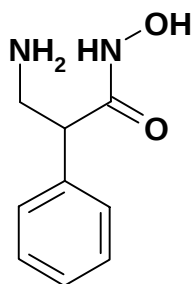
¹³C-NMR ([D₆]-DMSO): δ (ppm):

13,7 (CH₂CH₃); 40,7 (NCH₂); 48,4 (CHPh); 60,9 (CH₂CH₃); 127,8, 127,9, 135,5 (5C tert., arom.); 135,5 (1C quart., arom.); 170,8 (C=O)

C₁₁H₁₆ClNO₂ [229,71]

Ber. [%]: C 57,52 H 7,02 N 6,10

Gef. [%]: C 57,52 H 7,14 N 6,17

3-Amino-2-phenylpropiohydroxamsäure **16**

10 mmol (2,29 g) 3-Amino-2-phenylpropionsäureethylester-Hydrochlorid **13** werden in 30 ml Ethanol suspendiert. Nach Zugabe von 1 ml 50 %iger Natronlauge und 3 ml 50 %iger wässriger Hydroxylamin-Lösung wird der Ansatz 24 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wird am Rotationsverdampfer eingengt und in der Kälte aus Ethanol/Diethylether zur Kristallisation gebracht.

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

Schmp.: 196,3 °C (Ethanol/Diethylether)

IR: 3199 cm⁻¹ (NH), 1641 cm⁻¹ (C=O)

¹H-NMR (D₂O): δ (ppm):

3,05 (dd, *J* = 6,93/14,50 Hz, 0,5H); 3,18 (dd, *J* = 7,25/12,93 Hz, 0,5H); 3,31 – 3,40 (m, 1H); 3,63 (t, *J* = 7,56 Hz, 0,5H); 3,87 (t, *J* = 6,30 Hz, 0,5H); 7,24 – 7,48 (m, 5H, arom.)

¹³C-NMR (D₂O): δ (ppm):

42,6 (NCH₂); 50,0 (CHPh); 127,8, 128,3, 129,4 (5C tert., arom.); 137,4 (1C quart., arom.); 167,9 (C=O)

C₉H₁₂N₂O₂ [180,21]

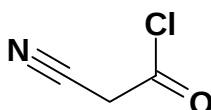
Ber. [%]: C 59,99 H 6,71 N 15,55

Gef. [%]: C 59,29 H 6,61 N 15,06

11.3 Versuche zu Abschnitt 3

11.3.1 Darstellung von Cyanessigsäurechlorid **18** in Anlehnung an Lit.⁴⁰

Cyanessigsäurechlorid **18**



Aus 13,1 g (144 mmol) Cyanessigsäure **16** und 31,8 g (144 mmol) PCl_5

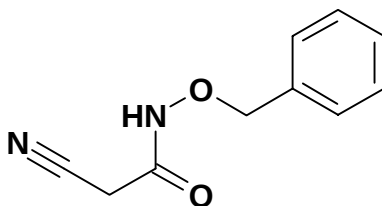
Ausbeute: 82 % (12,8 g), farbloses Öl

IR: 2269 cm^{-1} (Niril), 1794 cm^{-1} (C=O)

11.3.2 Darstellung der O-Alkyl-2-cyanacetohydroxamsäuren

Allgemeine Arbeitsvorschrift AAV 7

20 mmol des entsprechend substituierten Hydroxylamins **10** und 20 mmol (2,04 g) Triethylamin werden in 100 ml wasserfreiem Tetrahydrofuran gelöst. Unter Eiskühlung und heftigem Rühren werden nun 20 mmol (2,06 g) Cyanessigsäurechlorid, gelöst in 20 ml wasserfreiem Tetrahydrofuran, innerhalb von 10 min zugetropft, wobei auf Feuchtigkeitsausschluss zu achten ist. Zur Vervollständigung der Reaktion lässt man auf Raumtemperatur erwärmen und rührt für eine Stunde. Durch Filtration wird das ausgefallene Triethyl-ammoniumchlorid entfernt, anschließend das Filtrat am Rotationsverdampfer eingeengt und in der Kälte aus Ethylacetat/Diethylether zur Kristallisation gebracht. Umkristallisiert wird aus Ethylacetat/n-Hexan.

O-Benzyl-2-cyanacetohydroxamsäure **19a**

Aus 2,06 g (20 mmol) Cyanessigsäurechlorid **18** und 2,46 g (20 mmol) O-Benzylhydroxylamin **10a** nach **AAV 7**

Ausbeute: 63 % (2,4 g), farblose Kristalle

Schmp.: 72,6 °C (Ethylacetat/n-Hexan)

IR: 2255 cm⁻¹ (Nitril), 1663 cm⁻¹ (C=O Hydroxamsäure)

¹H-NMR ([D₆]-DMSO): δ (ppm):

3,59 (s, 2H, CH₂C=O); 4,81 (s, 2H, OCH₂); 7,23 – 7,56 (m, 5H, arom.); 11,44 (s, 1H, NH)

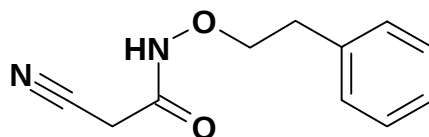
¹³C-NMR ([D₆]-DMSO): δ (ppm):

22,9 (CH₂C=O); 77,0 (OCH₂); 115,5 (CH₂CN); 128,3, 128,4, 128,8 (5C tert., arom.); 135,5 (1C quart., arom.); 159,6 (C=O)

C₁₀H₁₀N₂O₂ [190,20]

Ber. [%]: C 63,15 H 5,30 N 14,73

Gef. [%]: C 62,95 H 5,50 N 14,77

2-Cyano-O-(2-phenylethyl)-acetohydroxamsäure **19b**

Aus 2,06 g (20 mmol) Cyanessigsäurechlorid **18** und 2,74 g (20 mmol) O-(2-Phenylethyl)-hydroxylamin **10e** nach **AAV 7**

Ausbeute: 82 % (3,35 g), farblose Kristalle

Schmp.: 82,6 °C (Ethylacetat/n-Hexan)

IR: 2261 cm⁻¹ (Nitril), 1673 cm⁻¹ (C=O Hydroxamsäure)

$^1\text{H-NMR}$ ($[\text{D}_6]$ -DMSO): δ (ppm):

2,87 (t, $J = 7,12$ Hz, 2H, CH_2Ph); 3,60 (s, 2H, $\text{CH}_2\text{C=O}$); 4,01 (t, $J = 7,12$ Hz, 2H, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{Ph}$); 7,08 – 7,42 (m, 5H, arom.); 11,37 (s, 1H, NH)

$^{13}\text{C-NMR}$ ($[\text{D}_6]$ -DMSO): δ (ppm):

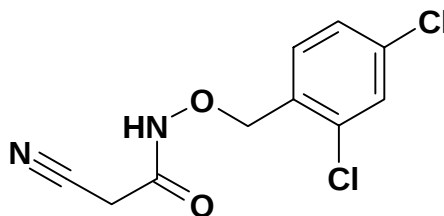
23,0 ($\text{CH}_2\text{C=O}$); 33,7 (CH_2Ph); 75,8 (OCH_2); 115,5 (CH_2CN); 126,1, 128,2, 128,7 (5C tert., arom.); 138,0 (1C quart., arom.); 159,5 (C=O)

$\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_2$ [204,23]

Ber. [%]: C 64,69 H 5,92 N 13,72

Gef. [%]: C 64,34 H 5,99 N 13,73

2-Cyano-O-(2,4-dichlorbenzyl)-acetohydroxamsäure **19c**



Aus 2,06 g (20 mmol) Cyanessigsäurechlorid **18** und 3,84 g (20 mmol) O-(2,4-Dichlorbenzyl)-hydroxylamin **10c** nach **AAV 7**

Ausbeute: 95 % (4,9 g), farblose Kristalle

Schmp.: 101,1 °C (Ethylacetat/n-Hexan)

IR: 2256 cm^{-1} (Nitril), 1666 cm^{-1} (C=O)

$^1\text{H-NMR}$ ($[\text{D}_6]$ -DMSO): δ (ppm):

3,57 (s, 2H, $\text{CH}_2\text{C=O}$); 4,93 (s, 2H, OCH_2); 7,36 – 7,81 (m, 3H, arom.); 11,42 (s, 1H, NH)

$^{13}\text{C-NMR}$ ($[\text{D}_6]$ -DMSO): δ (ppm):

22,9 ($\text{CH}_2\text{C=O}$); 73,3 (OCH_2); 115,4 (CH_2CN); 127,4, 128,8, 132,7 (3C tert., arom.); 132,3, 134,0, 134,3 (3C quart., arom.); 159,7 (C=O)

$\text{C}_{10}\text{H}_8\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}_2$ [259,09]

Ber. [%]: C 46,36 H 3,11 N 10,81

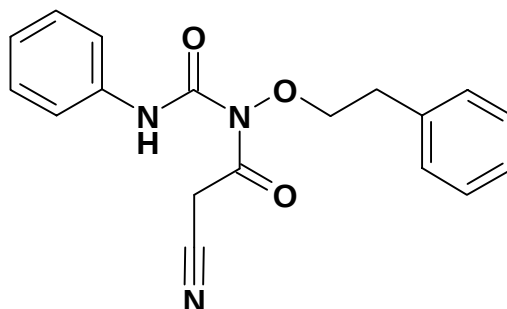
Gef. [%]: C 46,43 H 3,54 N 10,63

11.3.3 Die Reaktion von *O*-Alkyl-2-cyanacetohydroxamsäuren mit Isocyanaten

Allgemeine Arbeitsvorschrift AAV 8

5 mmol der jeweiligen *O*-Alkyl-2-cyanacetohydroxamsäure **19** werden mit 5 mmol des betreffenden Isocyanats über einen Zeitraum von einer Stunde in Toluol zum Rückfluss erhitzt. Das Lösungsmittel wird entfernt und das resultierende Öl durch Zusatz von Diethylether zur Kristallisation gebracht. Umkristallisiert wird aus Ethanol.

N-(2-Cyanacetyl)-*N'*-phenyl-*N*-(2-phenylethoxy)-harnstoff **20a**



Aus 1,02 g (5 mmol) 2-Cyano-*O*-(2-phenylethyl)-acetohydroxamsäure **19b** und 0,60 g (5 mmol) Phenylisocyanat nach **AAV 8**

Ausbeute: 62 % (1,0 g), farblose Kristalle

IR: 3387 cm⁻¹ (NH), 2266 cm⁻¹ (Nitril), 1730 cm⁻¹ (C=O Hydroxam-säure), 1703 cm⁻¹ (C=O Harnstoff)

¹H-NMR ([D₆]-DMSO): δ (ppm):

3,04 (t, *J* = 7,12 Hz, 2H, CH₂Ph); 4,22 – 4,34 (m, 2H, OCH₂ und 2H, CH₂C=O, überlagert); 7,05 – 7,62 (m, 10H, arom.); 9,76 (s, 1H, NH)

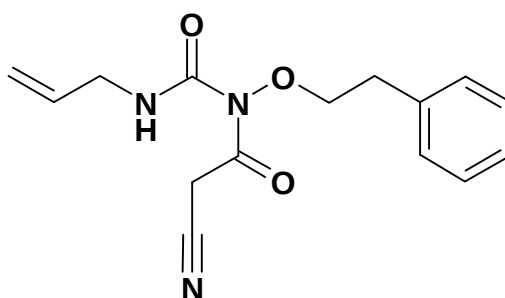
^{13}C -NMR ($[\text{D}_6]$ -DMSO): δ (ppm):

27,8 ($\text{CH}_2\text{C}=\text{O}$); 33,5 (CH_2Ph); 76,6 (OCH_2); 114,9 (CH_2CN);
120,9, 124,4, 126,4, 128,3, 128,7, 128,8 (10C tert., aromat.);
136,9, 137,3 (2C quart., aromat.); 149,0 ($\text{C}=\text{O}$ Harnstoff);
163,9 ($\text{C}=\text{O}$ Hydroxamsäure)

$\text{C}_{18}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_3$ [323,35]

Die Verbindung **20a** konnte nicht analysenrein gewonnen werden.

N'-Allyl-*N*-(2-cyanacetyl)-*N*-(2-phenylethyloxy)-harnstoff **20b**



Aus 1,02 g (5 mmol) 2-Cyano-*O*-(2-phenylethyl)-acetohydroxamsäure **19b**
und 0,29 g (5 mmol) Allylisocyanat nach **AAV 8**

Ausbeute: 52 % (0,7 g), farblose Kristalle

IR: 3352 cm^{-1} (NH), 2256 cm^{-1} (Nitril), 1724 cm^{-1} ($\text{C}=\text{O}$
Hydroxam-säure), 1691 cm^{-1} ($\text{C}=\text{O}$ Harnstoff)

^1H -NMR ($[\text{D}_6]$ -DMSO): δ (ppm):

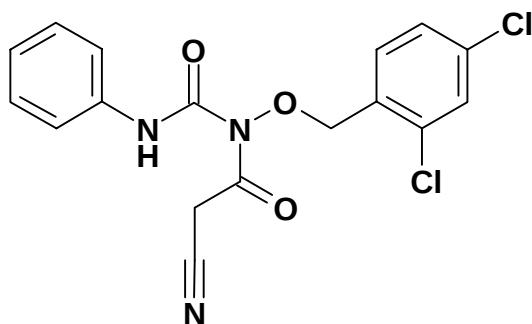
3,00 (t, $J = 7,13$ Hz, 2H, CH_2Ph); 3,77 (d, $J = 5,33$ Hz, 2H,
 $\text{NCH}_2\text{CHCH}_2$); 4,12 – 4,28 (m, 2H, OCH_2 und 2H, $\text{CH}_2\text{C}=\text{O}$,
überlagert); 5,04 – 5,19 (m, 2H, $\text{NCH}_2\text{CHCH}_2$); 5,77 – 6,10
(m, 1H, $\text{NCH}_2\text{CHCH}_2$); 7,18 – 7,42 (m, 5H, aromat.); 7,53 (s,
1H, NH)

^{13}C -NMR ($[\text{D}_6]$ -DMSO): δ (ppm):

27,8 ($\text{CH}_2\text{C}=\text{O}$); 33,3 (CH_2Ph); 41,9 (NCH_2); 76,2 (OCH_2);
115,0 ($\text{H}_2\text{C}=\text{C}$); 115,3 (CH_2CN); 126,3, 128,3, 128,7 (5 C tert.,
aromat.); 137,4 (1C quart., aromat.); 150,8 ($\text{C}=\text{O}$ Harnstoff);
164,1 ($\text{C}=\text{O}$ Hydroxamsäure)

$\text{C}_{15}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_3$ [287,32]

Die Verbindung **20b** konnte nicht analysenrein gewonnen werden.

N-(2-Cyanacetyl)-*N*-(2,4-dichlorbenzyloxy)-*N'*-phenyl-harnstoff **20c**

Aus 1,30 g (5 mmol) 2-Cyano-*O*-(2,4-dichlorbenzyl)-acetohydroxamsäure **19c** und 0,60 g (5 mmol) Phenylisocyanat nach **AAV 8**

Ausbeute: 79 % (1,5 g), farblose Kristalle

Schmp.: 158,4 °C (Ethanol)

IR: 3392 cm⁻¹ (NH), 2264 cm⁻¹ (Nitril), 1733 cm⁻¹ (C=O Hydroxam-säure), 1687 cm⁻¹ (C=O Harnstoff)

¹H-NMR ([D₆]-DMSO): δ (ppm):

4,39 (s, 2H, CH₂C=O); 5,20 (s, 2H, OCH₂); 7,03 – 7,89 (m, 8H, aromat.); 9,82 (s, 1H, NH)

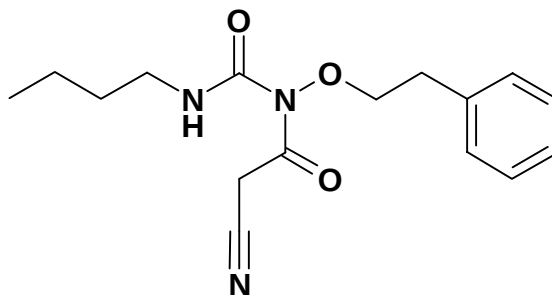
¹³C-NMR ([D₆]-DMSO): δ (ppm):

28,5 (CH₂C=O); 74,4 (OCH₂); 115,3 (CH₂CN); 131,2, 135,0, 135,2, 137,4 (4C quart., aromat.); 121,1, 124,7, 127,9, 129,1, 129,2, 129,3, 133,2, 134,1 (8C tert., aromat); 149,8 (C=O Harnstoff); 168,3 (C=O Hydroxamsäure)

C₁₇H₁₃Cl₂N₃O₃ [378,22]

Ber. [%]: C 53,99 H 3,46 N 11,11

Gef. [%]: C 54,36 H 3,57 N 10,60

N'-Butyl-*N*-(2-cyanacetyl)-*N*-(2-phenylethoxy)-harnstoff **20d**

Aus 1,02 g (5 mmol) 2-Cyano-*O*-(2-phenylethyl)-acetohydroxamsäure **19b**
und 0,50 g (5 mmol) Butylisocyanat nach **AAV 8**

Ausbeute: 74 % (1,1 g), farblose Kristalle

Schmp.: 48,9 °C (Ethanol)

IR: 3357 cm⁻¹ (NH), 2258 cm⁻¹ (Nitril), 1726 cm⁻¹ (C=O Hydroxam-säure), 1691 cm⁻¹ (C=O Harnstoff)

¹H-NMR ([D₆]-DMSO): δ (ppm):

0,87 (t, *J* = 7,38 Hz, 3H, CH₃); 1,13 – 1,50 (m, 4H, H₃CCH₂CH₂);

2,99 (t, *J* = 7,12 Hz, 2H, CH₂Ph); 3,10 (t, *J* = 6,87 Hz, 2H, NCH₂);

4,17 (t, *J* = 7,12 Hz, 2H, OCH₂); 4,18 (s, 2H, CH₂C=O); 7,21 – 7,38 (m, 5H, aromat.); 7,69 (s, 1H, NH);

¹³C-NMR ([D₆]-DMSO): δ (ppm):

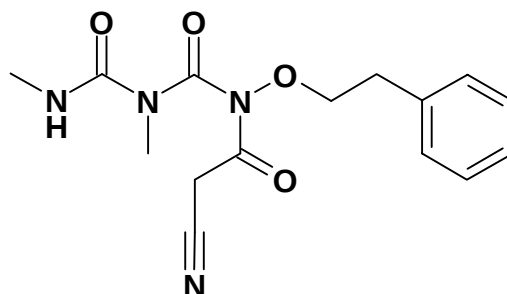
8,5 (CH₃); 19,3 (H₃CCH₂); 27,8 (CH₂C=O); 31,0 (H₃CCH₂CH₂); 33,4 (CH₂Ph); 45,5 (NCH₂); 76,2 (OCH₂); 115,0 (CH₂CN); 126,4, 128,3, 128,7 (5 C tert., aromat.); 137,4 (1C quart., aromat.); 150,9 (C=O Harnstoff); 163,1 (C=O Hydroxamsäure)

C₁₆H₂₁N₃O₃ [303,36]

Ber. [%]: C 63,35 H 6,98 N 13,85

Gef. [%]: C 62,56 H 6,97 N 13,61

N-(2-Cyanacetyl)-*N*'(methyl)-*N*'-(methylcarbamoyl)-*N*-(2-phenylethyloxy)-harnstoff **20e**



Aus 1,02 g (5 mmol) 2-Cyano-*O*-(2-phenylethyl)-acetohydroxamsäure **19b** und 0,29 g (5 mmol) Methylisocyanat nach **AAV 8**

Ausbeute: 45 % (0,36 g) bezogen auf Methylisocyanat, farblose Kristalle

Schmp.: 107,5 °C (Zers.), (Ethanol)

IR: 3348 cm⁻¹ (NH), 2194 cm⁻¹ (Nitril), 1728 cm⁻¹ (C=O Hydroxamsäure), 1707 cm⁻¹ (C=O Harnstoff), 1682 cm⁻¹ (C=O Harnstoff)

¹H-NMR ([D₆]-DMSO): δ (ppm):

2,56 – 2,64 (m, 3H, CH₃ und 3H, CH₃); 2,89 (t, *J* = 7,12 Hz, 2H, CH₂Ph); 3,59 (s, 2H, CH₂C=O); 3,85 (t, *J* = 7,12 Hz, 2H, OCH₂); 7,21 – 7,34 (m, 5H, aromat.); 9,06 (s, 1H, NH)

¹³C-NMR ([D₆]-DMSO): δ (ppm):

25,1 (CH₂C=O); 25,7 (CH₃); 25,8 (CH₃); 33,9 (CH₂Ph); 76,1 (OCH₂); 116,1 (CH₂CN); 126,1, 128,2, 128,8 (5 C tert., aromat.); 138,4 (1C quart., aromat.); 146,8 (C=O Harnstoff); 160,3 (C=O Harnstoff); 162,4 (C=O Hydroxamsäure)

C₁₅H₁₈N₄O₄ [318,34]

Ber. [%]: C 56,60 H 5,70 N 17,60

Gef. [%]: C 56,50 H 5,81 N 17,44

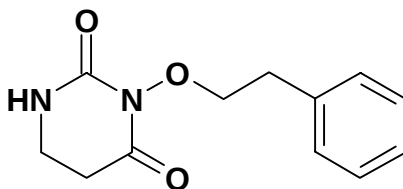
11.4 Versuche zu Abschnitt 4

11.4.1 Cyclisierende Carbonylierung von β -Aminocarbohydroxamsäuren zu 3-Alkoxy-dihydrouracilen (23a – 23e)

Allgemeine Arbeitsvorschrift AAV 9

Zu einer Suspension von 2 mmol der nach **AAV 2** und **AAV 4** gewonnenen β -Aminocarbohydroxamsäuren **4** bzw. **7** in 20 ml wasserfreiem Tetrahydrofuran werden unter Rühren portionsweise 2,2 mmol 1,1'-Carbonyldiimidazol gegeben. Nach einer Stunde wird das Tetrahydrofuran am Rotationsverdampfer schonend entfernt, 30 ml Ethylacetat hinzugefügt und mit 30 ml kalter 0,1 M HCl ausgeschüttelt. Die organische Phase wird abgetrennt, über Magnesiumsulfat getrocknet und eingengt. Falls noch keine Kristallisation eingesetzt hat, wird der verbleibende ölige Rückstand auf eine Chromatographiesäule gegeben (Säulendurchmesser 1 cm, Füllhöhe 10 cm Kieselgel). Die Produkte **23** werden mit Petrolether/Ethylacetat 1+1 eluiert. Die entsprechende Fraktion wird im Vakuum eingengt. Die Heterocyclen **23** kristallisieren aus Diethylether/Petrolether in der Kälte.

3-(2-Phenylethyloxy)-dihydrouracil 23a



Aus 0,41 g (2 mmol) 3-Amino-O-(2-phenylethyl)-propiohydroxamsäure **4a** und 0,36 g (2,2 mmol) 1,1'-Carbonyldiimidazol nach **AAV 9**

Ausbeute: 63 % (0,29 g), farblose Kristalle

Schmp.: 111,0 °C (Diethylether/Petrolether)

IR: 3338 cm^{-1} (NH), 1716 cm^{-1} (C=O Hydroxamsäure), 1689 cm^{-1} (C=O Harnstoff)

^1H -NMR ($[\text{D}_6]$ -DMSO): δ (ppm):

2,64 (t, $J = 6,61$ Hz, 2H, $\text{CH}_2\text{C}=\text{O}$); 3,11 – 3,19 (m, 2H, NCH_2); 2,94 (t, $J = 7,12$ Hz, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Ph}$); 4,12 (t, $J = 7,12$ Hz, 2H, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{Ph}$); 7,15 – 7,35 (m, 5 H, arom.); 7,86 (s, 1H, NH)

^{13}C -NMR ($[\text{D}_6]$ -DMSO): δ (ppm):

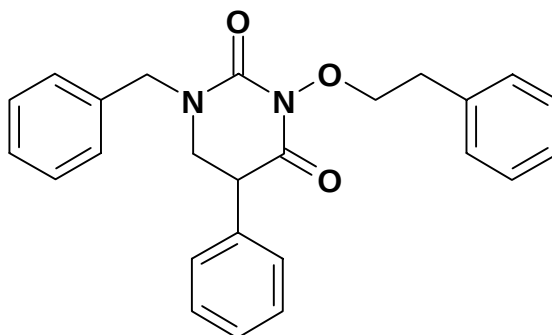
31,6 ($\text{CH}_2\text{C}=\text{O}$); 33,7 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Ph}$); 33,9 (NCH_2); 75,6 ($\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{Ph}$); 126,1, 128,2, 128,6 (5C tert., arom.); 137,8 (1C quart., arom.); 151,5 (C=O Harnstoff); 168,5 (C=O Hydroxamsäure)

$\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_3$ [234,25]

Ber. [%]: C 61,53 H 6,02 N 11,96

Gef. [%]: C 61,68 H 5,97 N 12,03

1-Benzyl-5-phenyl-3-(2-phenylethyloxy)-dihydrouracil **23b**



Aus 0,75 g (2 mmol) 3-Benzylamino-2-phenyl-*O*-(2-phenylethyl)-propiohydroxamsäure **7f** und 0,36 g (2,2 mmol) 1,1'-Carbonyldiimidazol nach **AAV 9**

Ausbeute: 75 % (0,61 g), farblose Kristalle

Schmp.: 118,3 °C (Diethylether/Petrolether)

IR: 1730 cm^{-1} (C=O Hydroxamsäure), 1700 cm^{-1} (C=O Harnstoff)

^1H -NMR ($[\text{D}_6]$ -DMSO): δ (ppm):

2,99 (t, $J = 6,62$ Hz, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Ph}$); 3,48 (d, $J = 7,63$ Hz, 2H, NCH_2CH); 4,16 (t, $J = 7,63$ Hz, 1H, PhCH); 4,24 (t, $J =$

6,62 Hz, 2H, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{Ph}$); 4,45 – 4,65 (m, 2H, PhCH_2N);
7,14 – 7,48 (m, 15H, arom.)

^{13}C -NMR ($[\text{D}_6]$ -DMSO): δ (ppm):

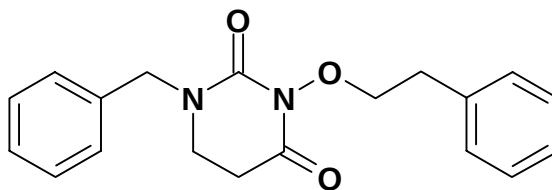
33,7 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Ph}$); 46,3 (PhCH); 46,6 (NCH_2CH); 50,6 (NCH_2Ph); 75,7 ($\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{Ph}$); 126,1, 127,3, 127,5, 128,2, 128,4, 128,6, 128,8 (15C tert., arom.); 135,7, 136,8, 138,3 (3C quart., arom.); 151,1 (C=O Harnstoff); 166,6 (C=O Hydroxamsäure)

$\text{C}_{25}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_3$ [400,48]

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

Gef. [%]: C 74,68 H 6,20 N 6,94

1-Benzyl-3-(2-phenylethoxy)-dihydrouracil 23c



Aus 0,59 g (2 mmol) 3-Benzylamino-O-(2-phenylethyl)-propiohydroxamsäure **7a** und 0,36 g (2,2 mmol) 1,1'-Carbonyldiimidazol nach **AAV 9**

Ausbeute: 59 % (0,38 g), farblose Kristalle

Schmp.: 96,2 °C (Diethylether/Petrolether)

IR: 1730 cm^{-1} (C=O Hydroxamsäure), 1695 cm^{-1} (C=O Harnstoff)

^1H -NMR ($[\text{D}_6]$ -DMSO): δ (ppm):

2,69 (t, $J = 6,61$ Hz, 2H, $\text{CH}_2\text{C=O}$); 2,96 (t, $J = 7,12$ Hz, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Ph}$); 3,24 (t, $J = 6,61$ Hz, 2H, NCH_2CH_2); 4,17 (t, $J = 7,12$ Hz, 2H, OCH_2CH_2); 4,54 (s, 2H, PhCH_2N); 7,25 – 7,45 (m, 10 H, arom.)

^{13}C -NMR ($[\text{D}_6]$ -DMSO): δ (ppm):

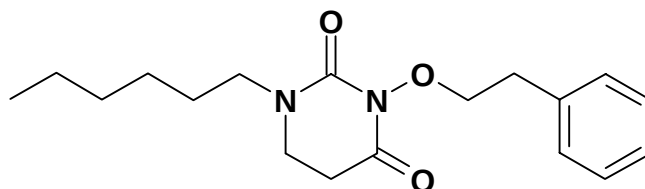
30,9 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Ph}$); 33,8 ($\text{CH}_2\text{C}=\text{O}$); 50,5 (NCH_2CH_2); 64,8 (NCH_2Ph); 75,6 (OCH_2CH_2); 126,1, 127,3, 127,5, 128,2, 128,5, 128,6 (10C tert., aromat.); 136,7 (1C quart., aromat.); 137,8 (1C quart., aromat.); 151,3 ($\text{C}=\text{O}$ Harnstoff); 165,7 ($\text{C}=\text{O}$ Hydroxamsäure)

$\text{C}_{19}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_3$ [324,38]

Ber. [%]: C 70,35 H 6,21 N 8,64

Gef. [%]: C 70,43 H 6,24 N 8,67

1-Hexyl-3-(2-phenylethyloxy)-dihydrouracil 23d



Aus 0,58 g (2 mmol) 3-Hexylamino-O-(2-phenylethyl)-propiohydroxamsäure **7d** und 0,36 g (2,2 mmol) 1,1'-Carbonyldiimidazol nach **AAV 9**

Ausbeute: 52 % (0,33 g), farblose Kristalle

Schmp.: 32,5 °C (Diethylether/Petrolether)

IR: 1732 cm^{-1} ($\text{C}=\text{O}$ Hydroxamsäure), 1699 cm^{-1} ($\text{C}=\text{O}$ Harnstoff)

^1H -NMR ($[\text{D}_6]$ -DMSO): δ (ppm):

0,87 (t, $J = 7,14$ Hz, 3H, CH_2CH_3); 1,42 – 1,54 (m, 2H, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$); 1,15 – 1,34 (m, 6H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$); 2,67 (t, $J = 6,62$ Hz, 2H, $\text{CH}_2\text{C}=\text{O}$); 2,94 (t, $J = 7,14$ Hz, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Ph}$); 4,12 (t, $J = 7,12$ Hz, 2H, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{Ph}$); 3,20 – 3,37 (m, 2H, NCH_2CH_2 und 2H, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$, überlagert); 7,14 – 7,48 (m, 5H, *Ph*)

^{13}C -NMR ($[\text{D}_6]$ -DMSO): δ (ppm):

13,8 (CH_3); 21,9, 25,7, 26,7, 31,0 (4C, sek., n-Hexyl) 30,9 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Ph}$); 33,7 ($\text{CH}_2\text{C}=\text{O}$); 43,0 (NCH_2CH_2); 47,2 ($\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$); 75,5 (NOCH_2); 126,1, 128,2, 128,6 (5C tert.,

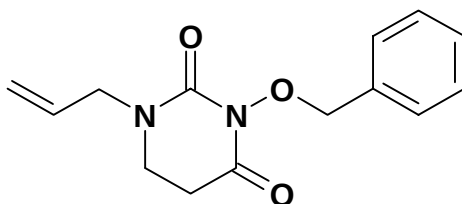
aromat.); 137,8 (1C quart., aromat.); 153,5 (1C quart., aromat.); 166,4 (C=O)

$C_{18}H_{26}N_2O_3$ [318,41]

Ber. [%]: C 67,90 H 8,23 N 8,80

Gef. [%]: C 68,32 H 7,93 N 8,14

1-Allyl-3-benzyloxy-dihydrouracil 23e



Aus 0,50 g (2 mmol) 3-Allylamino-*O*-benzyl-propiohydroxamsäure **7e** und 0,36 g (2,2 mmol) 1,1'-Carbonyldiimidazol nach **AAV 9**

Ausbeute: 46 % (0,23 g), farblose Kristalle

Schmp.: 149,8 °C (Diethylether/Petrolether)

IR: 1730 cm^{-1} (C=O Hydroxamsäure), 1697 cm^{-1} (C=O Harnstoff)

1H -NMR ($[D_6]$ -DMSO): δ (ppm):

2,62 (t, $J = 6,61$ Hz, 2H, $CH_2C=O$); 3,28 (t, $J = 6,87$ Hz, 2H, NCH_2CH_2); 3,35 (t, $J = 7,63$ Hz, 2H, NCH_2CH); 5,00 (s, 2H, OCH_2); 7,18 – 7,35 (m, 5H, aromat.); 7,45 – 7,52 (m, 1H, CH_2CHCH_2); 7,61 – 7,66 (m, 2H, NCH_2CHCH_2);

^{13}C -NMR ($[D_6]$ -DMSO): δ (ppm):

33,0 ($CH_2C=O$); 40,4 (NCH_2CH_2); 49,7 (H_2CCHCH_2N); 73,0 (OCH_2Ph); 126,2, 127,3, 128,3 (5C tert., aromat.); 131,8 (H_2CCHCH_2N); 132,9 (H_2CCHCH_2N); 138,6 (1C quart., aromat.); 150,5 (C=O Harnstoff); 165,8 (C=O Hydroxamsäure)

$C_{14}H_{16}N_2O_3$ [260,29]

Ber. [%]: C 64,60 H 6,20 N 10,76

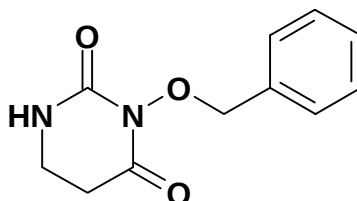
Gef. [%]: C 64,23 H 6,02 N 10,41

11.4.2 Synthese von 3-Alkoxy-dihydrouracilen aus 3-Isocyanatopropionylchlorid (23f – 23j)

Allgemeine Arbeitsvorschrift AAV 10

5 mmol des *O*-substituierten Hydroxylamins **10** und 5 mmol (0,51 g) Triethylamin werden in 50 ml trockenem Tetrahydrofuran gelöst. Unter Eiskühlung und heftigem Rühren werden 5 mmol (0,66 g) 3-Isocyanatopropionylchlorid, gelöst in 10 ml trockenem Tetrahydrofuran, langsam zugetropft, wobei auf Feuchtigkeitsausschluss zu achten ist. Zur Vervollständigung der Reaktion lässt man auf Raumtemperatur erwärmen und rührt für eine Stunde. Durch Filtration wird das ausgefallene Triethylamin-hydrochlorid entfernt. Anschließend wird das Filtrat am Rotationsverdampfer eingengt und in der Kälte zur Kristallisation gebracht. Einige Verbindungen sind erst nach säulenchromatographischer Reinigung an Kieselgel kristallin erhältlich. Umkristallisiert wird aus Ethylacetat/n-Hexan oder Ethanol/Ether.

3-Benzoyloxy-dihydrouracil 23f



Aus 0,66 g (5 mmol) 3-Isocyanatopropionylchlorid und 0,62 g (5 mmol) *O*-Benzylhydroxylamin nach AAV 10

Ausbeute: 85 % (0,94 g), farblose Kristalle

Schmp.: 117,4 °C (Ethylacetat/n-Hexan), Lit.⁵²: 118-120 °C

IR: 3294 cm⁻¹ (NH), 1731 cm⁻¹ (C=O Hydroxamsäure), 1701 cm⁻¹ (C=O Harnstoff)

¹H-NMR ([D₆]-DMSO): δ (ppm):

2,68 (t, *J* = 6,62 Hz, 2H, CH₂C=O); 3,11 – 3,25 (m, 2H, NCH₂CH₂); 4,92 (s, 2H, OCH₂Ph); 7,19 – 7,16 (m, 5H, arom.); 7,92 (s, 1H, NH)

^{13}C -NMR ($[\text{D}_6]$ -DMSO): δ (ppm):

32,1 ($\text{CH}_2\text{C}=\text{O}$); 34,4 (NCH_2CH_2); 77,7 (OCH_2Ph); 128,6,
129,1, 129,5 (5C tert., aromat.); 135,2 (1C quart., aromat.);
152,0 ($\text{C}=\text{O}$

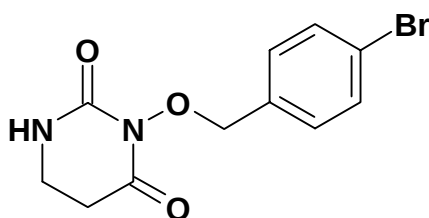
Harnstoff); 166,8 ($\text{C}=\text{O}$ Hydroxamat)

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

Ber. [%]: C 59,99 H 5,49 N 12,72

Gef. [%]: C 59,47 H 5,59 N 12,56

3-(4-Brombenzyloxy)-dihydrouracil 23g



Aus 0,66 g (5 mmol) 3-Isocyanatopropionylchlorid und 1,01 g (5 mmol)
O-(4-Brombenzyl)-hydroxylamin nach **AAV 10**

Ausbeute: 76 % (1,13 g), farblose Kristalle

Schmp.: 140,1 °C (Diethylether/Petrolether)

IR: 3236 cm^{-1} (NH), 1739 cm^{-1} ($\text{C}=\text{O}$ Hydroxamsäure), 1704 cm^{-1}
($\text{C}=\text{O}$ Harnstoff)

^1H -NMR ($[\text{D}_6]$ -DMSO): δ (ppm):

2,68 (t, $J = 6,62$ Hz, 2H, $\text{CH}_2\text{C}=\text{O}$); 3,15 - 3,25 (m, 2H,
 NCH_2CH_2); 4,90 (s, 2H, OCH_2Ph); 7,52 (dd, $J = 8,65/53,41$
Hz, 4H, aromat.); 7,96 (s, 1H, NH)

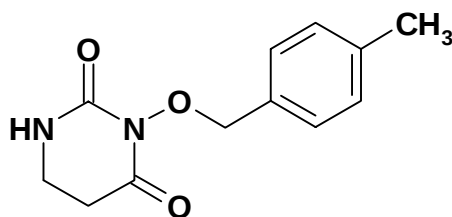
^{13}C -NMR ($[\text{D}_6]$ -DMSO): δ (ppm):

32,0 ($\text{CH}_2\text{C}=\text{O}$); 34,4 (NCH_2CH_2); 76,8 (OCH_2Ph); 122,2 (1 C
quart., aromat.); 131,6, 131,7 (4 C tert., aromat.); 134,7 (1C
quart., aromat.); 151,9 ($\text{C}=\text{O}$ Harnstoff); 166,8 ($\text{C}=\text{O}$
Hydroxamsäure)

$\text{C}_{11}\text{H}_{11}\text{BrN}_2\text{O}_3$ [299,13]

Ber. [%]: C 44,17 H 3,71 N 9,37

Gef. [%]: C 44,07 H 3,81 N 9,22

3-(4-Methylbenzyloxy)-dihydrouracil **23h**

Aus 0,66 g (5 mmol) 3-Isocyanatopropionylchlorid und 0,69 g (5 mmol) O-(4-Methylbenzyl)-hydroxylamin nach **AAV 10**

Ausbeute: 73 % (0,86 g), farblose Kristalle

Schmp.: 122,4 °C (Ethylacetat/n-Hexan)

IR: 3228 cm⁻¹ (NH), 1739 cm⁻¹ (C=O Hydroxamsäure), 1701 cm⁻¹ (C=O Harnstoff)

¹H-NMR ([D₆]-DMSO): δ (ppm):

2,50 (s, 3H, CH₃); 2,67 (t, *J* = 6,62 Hz, 2H, CH₂C=O); 3,12 – 3,23 (m, 2H, NCH₂CH₂); 4,86 (s, 2H, NOCH₂); 7,27 (dd, *J* = 7,88/68,67 Hz, 4H, arom.); 7,89 (s, 1H, NH)

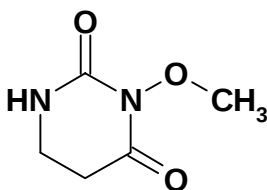
¹³C-NMR ([D₆]-DMSO): δ (ppm):

21,2 (CH₃); 32,1 (CH₂C=O); 34,4 (NCH₂CH₂); 77,5 (NOCH₂); 132,2 (1 C quart., arom.); 129,2, 129,7 (4 C tert., arom.); 138,3 (1C quart., arom.); 152,0 (C=O Harnstoff); 166,8 (C=O Hydroxamsäure)

C₁₂H₁₄N₂O₃ [234,26]

Ber. [%]: C 61,53 H 6,02 N 11,96

Gef. [%]: C 61,44 H 6,08 N 11,98

3-Methoxy-dihydrouracil 23i

Aus 0,66 g (5 mmol) 3-Isocyanatopropionylchlorid und 0,24 g (5 mmol) *O*-Methylhydroxylamin (freigesetzt aus dem Hydrochlorid und destilliert) nach **AAV 10**

Ausbeute: 91 % (0,66 g), farblose Kristalle

Schmp.: 106,9 °C (Ethylacetat/n-Hexan)

IR: 3348 cm⁻¹ (NH), 1730 cm⁻¹ (C=O Hydroxamsäure), 1697 cm⁻¹ (C=O Harnstoff)

¹H-NMR ([D₆]-DMSO): δ (ppm):

2,65 (t, *J* = 6,62 Hz, 2H, CH₂C=O); 3,12 – 3,24 (m, 2H, NCH₂CH₂); 3,69 (s, 3H, OCH₃); 7,86 (s, 1H, NH)

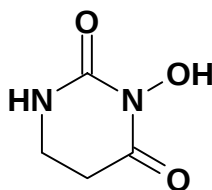
¹³C-NMR ([D₆]-DMSO): δ (ppm):

31,5 (CH₂C=O); 33,9 (NCH₂CH₂); 63,1 (CH₃); 151,2 (C=O Harnstoff); 166,0 (C=O Hydroxamsäure)

C₅H₈N₂O₃ [144,13]

Ber. [%]: C 41,67 H 5,59 N 19,44

Gef. [%]: C 41,22 H 4,98 N 18,60

3-Hydroxy-dihydrouracil 23j

Aus 0,66 g (5 mmol) 3-Isocyanatopropionylchlorid und 0,53 g (5 mmol) *O*-(1-Methoxy-1-methyl-ethyl)-hydroxylamin nach **AAV 10**

Ausbeute: 44 % (0,28 g), farblose Kristalle

Schmp.: 181,8 °C (Ethylacetat/n-Hexan), Lit.⁵¹: 162 °C (Ethylacetat)

IR: 3298 cm⁻¹ (NH), 3211 cm⁻¹ (OH), 1720 cm⁻¹ (C=O Hydroxamsäure), 1685 cm⁻¹ (C=O Harnstoff)

¹H-NMR ([D₆]-DMSO): δ (ppm):

2,63 (t, *J* = 6,62 Hz, 2H, CH₂C=O); 3,11 – 3,24 (m, 2H, NCH₂CH₂); 7,74 (s, 1H, OH); 9,61 (s, 1H, NH)

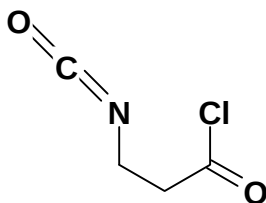
¹³C-NMR ([D₆]-DMSO): δ (ppm):

31,9 (CH₂C=O); 34,5 (NCH₂CH₂); 153,0 (C=O Harnstoff); 167,0 (C=O Hydroxamsäure)

C₄H₆N₂O₃ [130,10]

Ber. [%]: C 36,93 H 4,65 N 21,53

Gef. [%]: C 36,11 H 4,78 N 20,44

3-Isocyanatopropionylchlorid 24

(Arbeitsvorschrift in Anlehnung an Lit.⁵⁷)

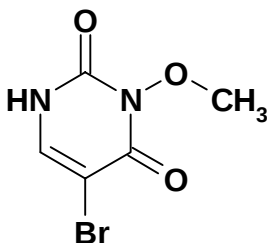
Zu 250 ml trockenem Dioxan werden 12,6 g (0,1 mol) fein gepulvertes β-Alanin-HCl und 37,9 ml (62,6 g, 0,3 mol) Trichlormethylchlorformiat unter starkem Rühren gegeben. Es wird 12 Stunden bei 55 °C in einer

Rückflussapparatur erhitzt. Hierbei ist zu beachten, dass die Temperatur 60 °C auf keinen Fall überschreitet. Anschließend wird das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Nach fraktionierender Destillation im Vakuum erhält man das 3-Isocyanatopropionylchlorid als farbloses, niedrigvisköses Öl.

Ausbeute: 83 % (11,08 g), farbloses Öl

Sdp.: 60-75 °C, 3 mbar, Lit.⁵⁷: 77-80 °C, 10 mm Hg

5-Brom-3-methoxy-uracil 27



0,36 g (2,5 mmol) 3-Methoxy-dihydrouracil werden zusammen mit 0,4 g (2,5 mmol) Brom in 10 ml Eisessig zwei Stunden zum Rückfluss erhitzt. Nach Entfernen des Lösungsmittels und Zugabe von Diethylether scheidet sich **27** in der Kälte kristallin ab.

Ausbeute: 9 % (0,05 g), farblose Kristalle

IR: 3250 cm⁻¹ (NH), 1737 cm⁻¹ (C=O Hydroxamsäure), 1672 cm⁻¹ (C=O Harnstoff)

¹H-NMR ([D₆]-DMSO): δ (ppm):

3,81 (s, 3H, OCH₃); 7,95 (s, 1H, NCH)

¹³C-NMR ([D₆]-DMSO): δ (ppm):

63,2 (CH₃); 93,6 (BrC); 140,1(NCH); 148,3 (C=O Harnstoff); 156,5 (C=O Hydroxamsäure)

C₅H₄BrN₂O₃ [221,01]

Ber. [%]: C 27,17 H 2,28 N 12,68

Gef. [%]: C 26,32 H 1,88 N 12,14

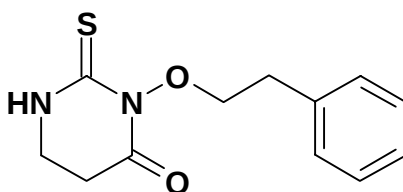
11.5 Versuche zu Abschnitt 5

11.5.1 Cyclisierende Thiocarbonylierung von β -Aminocarbohydroxamsäuren zu 3-Alkoxy-5,6-dihydro-thiouracilen

Allgemeine Arbeitsvorschrift AAV 11

Zu einer Suspension von 2 mmol der nach **AAV 2** gewonnenen β -Aminocarbohydroxamsäuren **4** in 20 ml wasserfreiem Tetrahydrofuran werden unter Rühren portionsweise 2,2 mmol 1,1'-Thiocarbonyldiimidazol gegeben. Nach einer Stunde wird das Tetrahydrofuran am Rotationsverdampfer schonend entfernt. Der verbleibende ölige Rückstand wird auf eine Chromatographiesäule gegeben (Säulendurchmesser 1 cm, Füllhöhe 10 cm Kieselgel). Die Produkte werden mit Dichlormethan/Diethylether eluiert. Die entsprechende Fraktion wird im Vakuum eingeeengt. Die Heterocyclen **28** kristallisieren aus Ethylacetat/n-Hexan in der Kälte.

3-(2-Phenylethyloxy)-5,6-dihydro-thiouracil **28a**



Aus 0,41 g (2 mmol) 3-Amino-O-(2-phenylethyl)-propiohydroxamsäure **4a** und 0,39 g (2,2 mmol) 1,1'-Thiocarbonyldiimidazol nach **AAV 11**

Ausbeute: 68 % (0,34 g), farblose Kristalle

Schmp.: 95,0 °C (Ethylacetat/Petrolether)

IR: 3172 cm⁻¹ (NH), 1722 cm⁻¹ (C=O Hydroxamat), 1168 cm⁻¹ (C=S)

$^1\text{H-NMR}$ ($[\text{D}_6]$ -DMSO): δ (ppm):

2,76 (t, $J = 6,87$ Hz, 2H, $\text{CH}_2\text{C}=\text{O}$); 2,98 (t, $J = 7,12$ Hz, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Ph}$); 3,25 – 3,30 (m, 2H, NCH_2); 4,23 (t, $J = 7,12$ Hz, 2H, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{Ph}$); 7,17 – 7,33 (m, 5H, arom.); 9,81 (s, 1H, NH)

$^{13}\text{C-NMR}$ ($[\text{D}_6]$ -DMSO): δ (ppm):

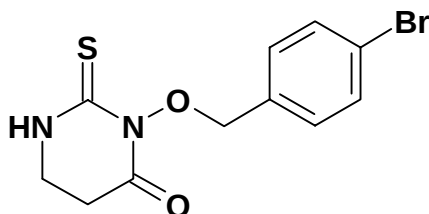
30,8 ($\text{CH}_2\text{C}=\text{O}$); 33,5 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Ph}$); 38,8 (NCH_2); 75,3 ($\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{Ph}$); 126,2, 128,2, 128,6 (5C tert., arom.); 137,6 (1C quart., arom.); 163,3 (C=S); 178,2 (C=O)

$\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$ [250,32]

Ber. [%]: C 57,58 H 5,64 N 11,19 S 12,81

Gef. [%]: C 57,58 H 5,54 N 11,19 S 12,60

3-(4-Brombenzyloxy)-5,6-dihydro-thiouracil **28b**



Aus 0,54 g (2 mmol) 3-Amino-O-(4-brombenzyl)-propiohydroxamsäure **4b** und 0,39 g (2,2 mmol) 1,1'-Thiocarbonyldiimidazol nach **AAV 11**

Ausbeute: 75 % (0,47 g), farblose Kristalle

IR: 3186 cm^{-1} (NH), 1740 cm^{-1} (C=O Hydroxamat), 1167 cm^{-1} (C=S)

$^1\text{H-NMR}$ ($[\text{D}_6]$ -DMSO): δ (ppm):

2,81 (t, $J = 6,87$ Hz, 2H, $\text{CH}_2\text{C}=\text{O}$); 3,30 – 3,38 (m, 2H, NCH_2); 5,00 (s, OCH_2Ph); 7,22 – 7,72 (m, 5H, arom.); 9,91 (s, 1H, NH)

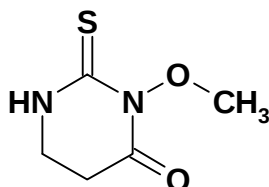
$^{13}\text{C-NMR}$ ($[\text{D}_6]$ -DMSO): δ (ppm):

31,3 ($\text{CH}_2\text{C}=\text{O}$); 37,5 (NCH_2); 76,9 (NOCH_2Ph); 122,4 (1C quart., arom.); 128,6, 129,7 (4C tert., arom.); 134,8 (1C quart., arom.); 163,7 (C=S); 178,6 (C=O)

$C_{11}H_{11}BrN_2O_2S$ [315,19]

Die Verbindung **28b** konnte nicht analysenrein gewonnen werden.

3-Methoxy-5,6-dihydro-thiouracil **23c**



Aus 0,24 g (2 mmol) 3-Amino-*O*-methyl-propiohydroxamsäure **4c** und 0,39 g (2,2 mmol) 1,1'-Thiocarbonyldiimidazol nach **AAV 11**

Ausbeute: 46 % (0,32 g), farblose Kristalle

Schmp.: 130,8 °C (Ethylacetat/Petrolether)

IR: 3126 cm^{-1} (NH), 1722 cm^{-1} (C=O Hydroxamat), 1161 cm^{-1} (C=S)

$^1\text{H-NMR}$ ($[\text{D}_6]$ -DMSO): δ (ppm):

2,78 (t, $J = 6,86$ Hz, 2H, $\text{CH}_2\text{C=O}$); 3,33 (t, $J = 6,86$ Hz, 2H, NCH_2); 3,77 (s, 3H, OCH_3); 9,80 (s, 1H, NH)

$^{13}\text{C-NMR}$ ($[\text{D}_6]$ -DMSO): δ (ppm):

30,7 ($\text{CH}_2\text{C=O}$); 38,8 (NCH_2); 62,9 (OCH_3); 163,1 (C=S); 177,8 (C=O)

$C_5H_8N_2O_2S$ [160,19]

Ber. [%]:	C 37,49	H 5,03	N 17,49	S 20,02
-----------	---------	--------	---------	---------

Gef. [%]:	C 37,48	H 5,07	N 17,39	S 20,20
-----------	---------	--------	---------	---------

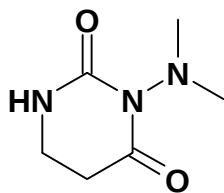
11.6 Versuche zu Abschnitt 6

11.6.1 Darstellung von 3-Alkyl- / 3-Arylamino-dihydrouracilen 29

Allgemeine Arbeitsvorschrift AAV 12

5 mmol des entsprechend substituierten Hydrazins (Hydrazids) und 5 mmol (0,51 g) Triethylamin werden in 50 ml trockenem Tetrahydrofuran gelöst. Unter Eiskühlung und heftigem Rühren werden 5 mmol (0,66 g) 3-Isocyanato-propionylchlorid, gelöst in 10 ml trockenem Tetrahydrofuran, langsam zugetropft, wobei auf Feuchtigkeitsausschluss zu achten ist. Zur Vervollständigung der Reaktion lässt man auf Raumtemperatur erwärmen und rührt für eine Stunde. Durch Filtration wird das ausgefallene Triethylamin-hydrochlorid entfernt, anschließend das Filtrat am Rotationsverdampfer eingeeengt und in der Kälte zur Kristallisation gebracht. Einige Verbindungen sind erst nach säulenchromatographischer Reinigung an Kieselgel kristallin erhältlich. Umkristallisiert wird aus Ethylacetat/n-Hexan oder Ethanol/Ether.

3-Dimethylamino-dihydrouracil 29a



Aus 0,66 g (5 mmol) 3-Isocyanatopropionylchlorid **24** und 0,30 g (5 mmol) *N,N*-Dimethylhydrazin nach **AAV 12**

Ausbeute: 65 % (0,51 g), farblose Kristalle

Schmp.: 188,1 °C (Ethylacetat/n-Hexan)

IR: 3243 cm⁻¹ (NH), 1715 cm⁻¹ (C=O Hydrazid), 1703 cm⁻¹ (C=O Harnstoff)

$^1\text{H-NMR}$ ($[\text{D}_6]$ -DMSO): δ (ppm):

2,56 (t, $J = 6,62$ Hz, 2H, $\text{CH}_2\text{C=O}$); 2,71 (s, 6H, CH_3); 3,08 – 3,17 (m, 2H, NCH_2); 7,69 (s, 1H, NH)

$^{13}\text{C-NMR}$ ($[\text{D}_6]$ -DMSO): δ (ppm):

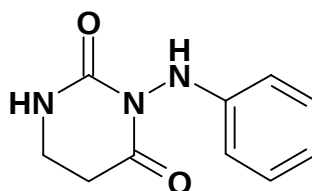
32,4 ($\text{CH}_2\text{C=O}$); 34,0 (NCH_2); 43,3 (CH_3); 153,3 (C=O Harnstoff); 169,2 (C=O Hydrazid)

$\text{C}_6\text{H}_{11}\text{N}_3\text{O}_4$ [157,17]

Ber. [%]: C 45,85 H 7,05 N 26,73

Gef. [%]: C 45,48 H 7,13 N 25,88

3-Phenylamino-dihydrouracil **29b**



Aus 0,66 g (5 mmol) 3-Isocyanatopropionylchlorid **24** und 0,54 g (5 mmol) Phenylhydrazin nach **AAV 12**

Ausbeute: 89 % (0,91 g), farblose Kristalle

Schmp.: 204,9 °C (Ethylacetat/n-Hexan)

IR: 3303 cm^{-1} (NH), 1724 cm^{-1} (C=O Hydrazid), 1689 cm^{-1} (C=O Harnstoff)

$^1\text{H-NMR}$ ($[\text{D}_6]$ -DMSO): δ (ppm):

2,77 (t, $J = 6,11$ Hz, 2H, $\text{CH}_2\text{C=O}$); 3,25 – 3,35 (m, 2H, NCH_2); 6,58 – 7,17 (m, 5H, arom.); 7,97 (s, 1H, NH); 7,98 (s, 1H, NH);

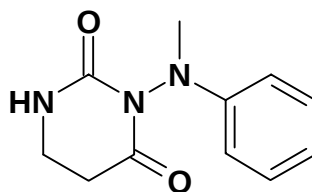
$^{13}\text{C-NMR}$ ($[\text{D}_6]$ -DMSO): δ (ppm):

31,6 ($\text{CH}_2\text{C=O}$); 34,0 (NCH_2); 111,9, 118,7, 128,6 (5C tert., arom.); 147,8 (1C quart., arom.); 153,2 (C=O Harnstoff); 169,0 (C=O Hydrazid)

$\text{C}_{10}\text{H}_{11}\text{N}_3\text{O}_2$ [205,22]

Ber. [%]: C 58,53 H 5,40 N 20,48

Gef. [%]: C 58,23 H 5,57 N 19,85

3-(*N*-Methyl-*N*-phenyl-amino)-dihydrouracil **29c**

Aus 0,66 g (5 mmol) 3-Isocyanatopropionylchlorid **24** und 0,61 g (5 mmol) *N*-Methyl-*N*-phenylhydrazin nach **AAV 12**

Ausbeute: 40 % (0,44 g), farblose Kristalle

Schmp.: 149,1 °C (Ethylacetat/*n*-Hexan)

IR: 3325 cm⁻¹ (NH), 1741 cm⁻¹ (C=O Hydrazid), 1703 cm⁻¹ (C=O Harnstoff)

¹H-NMR ([D₆]-DMSO): δ (ppm):

2,76 (t, *J* = 6,12 Hz, 2H, CH₂C=O); 3,10 (s, 3H, CH₃); 3,22 – 3,35 (m, 2H, NCH₂); 6,54 – 7,25 (m, 5H, arom.); 7,97 (s, 1H, NH);

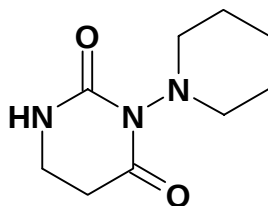
¹³C-NMR ([D₆]-DMSO): δ (ppm):

31,7 (CH₂C=O); 34,0 (NCH₂); 38,8 (CH₃); 110,8, 117,7, 128,8 (5C tert., arom.); 148,0 (1C quart., arom.); 152,5 (C=O Harnstoff); 168,8 (C=O Hydrazid)

C₁₁H₁₃N₃O₂ [219,25]

Ber. [%]: C 60,26 H 5,98 N 19,17

Gef. [%]: C 59,72 H 6,10 N 18,74

3-(Piperidin-1-yl)-dihydrouracil **29d**

Aus 0,66 g (5 mmol) 3-Isocyanatopropionylchlorid **24** und 0,50 g (5 mmol) 1-Aminopiperidin nach **AAV 12**

Ausbeute: 39 % (0,39 g), farblose Kristalle

Schmp.: 194,0 °C (Ethylacetat/n-Hexan)

IR: 3238 cm^{-1} (NH), 1735 cm^{-1} (C=O Hydrazid), 1685 cm^{-1} (C=O Harnstoff)

$^1\text{H-NMR}$ ($[\text{D}_6]$ -DMSO): δ (ppm):

1,25 – 1,40 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$); 1,45 – 1,63 (m, 4H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$); 2,56 (t, $J = 6,61$ Hz, 2H, $\text{CH}_2\text{C=O}$); 2,97 – 3,17 (m, 2H, C=ONHCH_2 und 4H, CH_2NCH_2 , überlagert); 7,67 (s, 1H, NH)

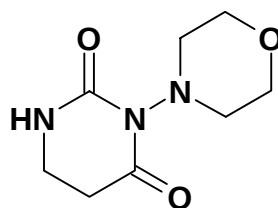
$^{13}\text{C-NMR}$ ($[\text{D}_6]$ -DMSO): δ (ppm):

23,1 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$); 25,9 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$); 32,6 ($\text{CH}_2\text{C=O}$); 34,1 (NCH_2); 51,6 (CH_2NCH_2); 153,5 (C=O Harnstoff); 169,2 (C=O Hydrazid)

$\text{C}_9\text{H}_{15}\text{N}_3\text{O}_4$ [197,24]

Ber. [%]: C 54,81 H 7,67 N 21,30

Gef. [%]: C 54,10 H 7,66 N 20,87

3-(Morpholin-4-yl)-dihydrouracil **29e**

Aus 0,66 g (5 mmol) 3-Isocyanatopropionylchlorid **24** und 0,51 g (5 mmol) 4-Aminomorpholin nach **AAV 12**

Ausbeute: 65 % (0,65 g), farblose Kristalle

Schmp.: 209,7 °C (Ethylacetat/n-Hexan)

IR: 3238 cm⁻¹ (NH), 1739 cm⁻¹ (C=O Hydrazid), 1685 cm⁻¹ (C=O Harnstoff)

¹H-NMR ([D₆]-DMSO): δ (ppm):

2,59 (t, *J* = 6,61 Hz, 2H, CH₂C=O); 2,99 – 3,22 (m, 2H, C=ONHCH₂ und 4H, CH₂NCH₂, überlagert); 3,48 – 3,75 (m, 4H, CH₂OCH₂); 7,76 (s, 1H, NH)

¹³C-NMR ([D₆]-DMSO): δ (ppm):

32,5 (CH₂C=O); 34,0 (NCH₂); 50,9 (CH₂NCH₂); 67,0 (CH₂OCH₂); 153,3 (C=O Harnstoff); 169,3 (C=O Hydrazid)

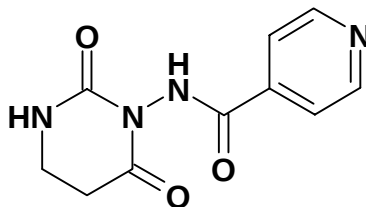
C₈H₁₃N₃O₃ [199,20]

Ber. [%]:	C 48,23	H 6,58	N 21,09
-----------	---------	--------	---------

Gef. [%]:	C 48,09	H 6,69	N 20,76
-----------	---------	--------	---------

11.6.2 Umsetzung von 3-Isocyanatopropionylchlorid mit Isonicotinsäurehydrazid

3-Isonicotinoylamino-dihydrouracil **30**



Aus 0,66 g (5 mmol) 3-Isocyanatopropionylchlorid **24** und 0,69 g (5 mmol) Isonicotinsäurehydrazid nach **AAV 12**

Ausbeute: 77 % (0,90 g), farblose Kristalle

Schmp.: 239,2 °C (Ethylacetat/n-Hexan)

IR: 3243 cm^{-1} (NH), 1741 cm^{-1} (C=O cycl. Hydrazid), 1704 cm^{-1} (C=O Hydrazid), 1681 cm^{-1} (C=O Harnstoff)

^1H -NMR ([D₆]-DMSO): δ (ppm):

2,47 – 2,87 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{C=O}$); 3,25 – 3,40 (m, 2H, NHCH_2);
7,92 – 8,04 (m, 2H, arom.); 8,16 (s, 1H, NH); 8,75 – 9,01 (m, 2H, arom.); 11,21 (s, 1H, NH)

^{13}C -NMR ([D₆]-DMSO): δ (ppm):

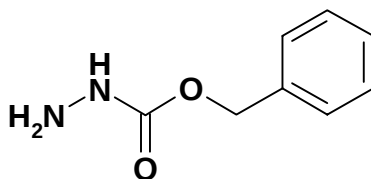
31,2 ($\text{CH}_2\text{C=O}$); 34,1 (NCH_2); 122,4, 148,3 (4C, tert., arom.); 140,8 (1C, quart., arom.); 151,8 (C=O Harnstoff); 162,8 (C=O Hydrazid); 167,9 (C=O cycl. Hydrazid)

$\text{C}_{10}\text{H}_{10}\text{N}_4\text{O}_3$ [234,22]

Ber. [%]: C 51,28 H 4,30 N 23,92

Gef. [%]: C 51,28 H 4,60 N 23,99

11.6.3 Darstellung von Benzylcarbazat **31** in Anlehnung an Lit.⁶⁶



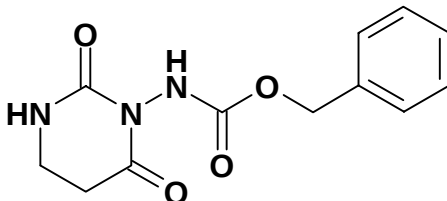
Zu einer auf $-5\text{ }^{\circ}\text{C}$ gekühlten Mischung von 4,86 ml (100 mmol) Hydrazinhydrat und 20 ml Diethylether tropft man unter kräftigem Rühren und Kühlen während 75 min 3,4 g (20 mmol) Chlorameisensäurebenzylester so zu, dass eine Reaktionstemperatur von 0 bis $2\text{ }^{\circ}\text{C}$ eingehalten wird. Man rührt eine Stunde ohne Kühlung nach, gibt bis zur Auflösung des gebildeten Niederschlags Wasser zu und trennt die Phasen. Die organische Phase wird wiederholt mit wenig Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und vorsichtig am Rotationsverdampfer eingeengt und in der Kälte zur Kristallisation gebracht. Umkristallisiert wird in Diethylether/Petrolether.

Ausbeute: 88 % (2,9 g), farblose Kristalle

Schmp.: $68,4\text{ }^{\circ}\text{C}$ (Diethylether/Petrolether), Lit.⁸⁷: $66,5\text{--}67\text{ }^{\circ}\text{C}$

11.6.4 Synthese des 3-(Benzyloxycarbonylamino)-dihydrouracil

3-(Benzyloxycarbonylamino)-dihydrouracil **32**



Aus 0,66 g (5 mmol) 3-Isocyanatopropionylchlorid **24** und 0,83 g (5 mmol) Benzylcarbazat **31** nach **AAV 12**

Ausbeute: 71 % (0,93 g), farblose Kristalle

Schmp.: 180,4 °C (Ethylacetat/n-Hexan)

IR: 3315 cm⁻¹ (NH), 1757 cm⁻¹ (C=O), 1709 cm⁻¹ (C=O Urethan, breit)

¹H-NMR ([D₆]-DMSO): δ (ppm):

2,71 (t, *J* = 6,36 Hz, 2H, CH₂C=O); 3,15 – 3,30 (m, 2H, NHCH₂); 5,11 (s, 2H, OCH₂Ph); 7,18 – 7,46 (m, 5H, arom.); 7,98 (s, 1H, NH); 9,60 (s, 1H, NH);

¹³C-NMR ([D₆]-DMSO): δ (ppm):

31,2 (CH₂C=O); 34,0 (NCH₂); 66,2 (OCH₂Ph); 126,6, 127,8, 128,3 (5C tert., arom.); 136,4 (1C quart., arom.); 152,5 (C=O Harnstoff); 155,1 (C=O Urethan); 168,3 (C=O Hydrazid)

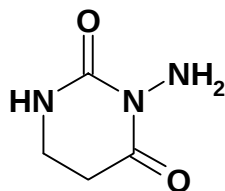
C₁₂H₁₃N₃O₄ [263,26]

Ber. [%]: C 54,75 H 4,98 N 15,96

Gef. [%]: C 54,62 H 5,12 N 15,81

11.6.5 Hydrierung des 3-(Benzyloxycarbonylamino)-dihydrouracils

3-Amino-dihydrouracil 33



0,53 g (2 mmol) der Verbindung **32** werden in 100 ml Methanol gelöst. Anschließend wird die Lösung eine Minute lang mit Stickstoff durchspült. Nach Zugabe von 400 mg Palladium auf Aktivkohle (10 % Pd) wird der Reaktionsansatz über einen Zeitraum von einer Stunde bei einem Druck von zwei bar und Raumtemperatur mit molekularem Wasserstoff behandelt. Anschließend wird der Katalysator abfiltriert, das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und in der Kälte zur Kristallisation gebracht.

Ausbeute: 93 % (0,24 g), farblose Kristalle

Schmp.: 199,1 °C (Ethylacetat/n-Hexan), Lit.⁶⁴: 229 – 231 °C

IR: 3320 cm⁻¹ (NH), 1721 cm⁻¹ (C=O Hydrazid), 1679 cm⁻¹ (C=O Harnstoff)

¹H-NMR ([D₆]-DMSO): δ (ppm):

2,60 (t, *J* = 6,86 Hz, 2H, CH₂C=O); 3,10 – 3,22 (m, 2H, NHCH₂); 4,79 (s, 2H, NH₂); 7,77 (s, 1H, NH)

¹³C-NMR ([D₆]-DMSO): δ (ppm):

31,3 (CH₂C=O); 34,5 (NCH₂); 153,6 (C=O Harnstoff); 167,6 (C=O Hydrazid)

C₄H₇N₃O₂ [129,12]

Ber. [%]: C 37,21 H 5,46 N 32,54

Gef. [%]: C 37,32 H 5,55 N 32,43

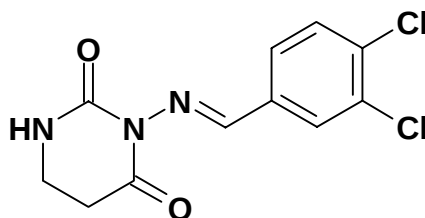
11.6.6 Umsetzungen von 3-Amino-dihydrouracil mit Ketonen und Aldehyden

Allgemeine Arbeitsvorschrift AAV 13

2,5 mmol 3-Amino-dihydrouracil **33** und 2,5 mmol des entsprechenden Aldehyds bzw. Ketons werden als Festsubstanzen fein verrieben, gut durchmischt und vorsichtig zur Schmelze erhitzt. Die erforderliche Temperatur wird noch für weitere 10 min beibehalten. Beim Erkalten kommt es in der Regel zur Kristallisation. Umkristallisiert wird aus Ethylacetat/n-Hexan.

Abweichend von dieser Vorschrift wird bei flüssigen und flüchtigen Aldehyden und Ketonen in deren Überschuss eine Stunde zum Rückfluss erhitzt, anschließend im Vakuum eingeeengt und zur Kristallisation gebracht.

3-(3,4-Dichlorbenzylidenamino)-dihydrouracil **34a**



Aus 0,32 g (2,5 mmol) 3-Amino-dihydrouracil **33** und 0,43 g (2,5 mmol) 3,4-Dichlorbenzaldehyd nach AAV 13

Ausbeute: 69 % (0,49 g), farblose Kristalle

Schmp.: 197,0 °C (Ethylacetat/n-Hexan)

IR: 3240 cm⁻¹ (NH), 1732 cm⁻¹ (C=O Hydrazid), 1695 cm⁻¹ (C=O Harnstoff)

¹H-NMR ([D₆]-DMSO): δ (ppm):

2,78 (t, *J* = 6,36 Hz, 2H, CH₂C=O); 3,26 – 3,32 (m, 2H, NHCH₂); 7,55 – 8,20 (m, 1H, aromat. und 1H, NH, überlagert); 8,85 (N=CH)

^{13}C -NMR ($[\text{D}_6]$ -DMSO): δ (ppm):

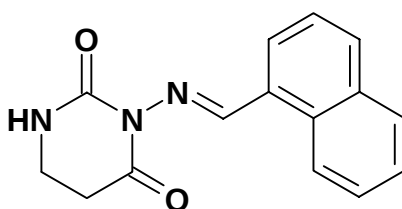
31,8 ($\text{CH}_2\text{C}=\text{O}$); 33,7 (NCH_2); 128,1, 128,9, 129,3 (3C tert.,
aromat.); 129,6, 135,1, 137,0 (3C quart., aromat.) 151,5 ($\text{C}=\text{O}$
Harnstoff); 160,6 ($\text{N}=\text{CH}$); 166,8 ($\text{C}=\text{O}$ Hydrazid)

$\text{C}_{11}\text{H}_9\text{Cl}_2\text{N}_3\text{O}_2$ [286,12]

Ber. [%]: C 46,18 H 3,17 N 14,69

Gef. [%]: C 45,46 H 3,35 N 15,19

3-(Naphth-1-yl-methylidenamino)-dihydrouracil **34b**



Aus 0,32 g (2,5 mmol) 3-Amino-dihydrouracil **33** und 0,39 g (2,5 mmol) Naphthalin-1-carbaldehyd nach **AAV 13**

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

Schmp.: 254,3 °C (zers.) (Ethylacetat/n-Hexan)

IR: 3238 cm^{-1} (NH), 1724 cm^{-1} ($\text{C}=\text{O}$ Hydrazid), 1690 cm^{-1} ($\text{C}=\text{O}$
Harnstoff)

^1H -NMR ($[\text{D}_6]$ -DMSO): δ (ppm):

2,83 (t, $J = 6,61$ Hz, 2H, $\text{CH}_2\text{C}=\text{O}$); 3,37 (t, $J = 6,61$ Hz, 2H,
 NHCH_2); 7,50 – 8,95 (m, 7H, aromat. und 1H, NH,
überlagert); 9,06 ($\text{N}=\text{CH}$)

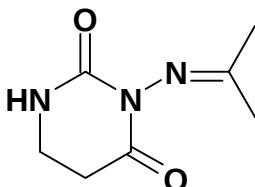
^{13}C -NMR ($[\text{D}_6]$ -DMSO): δ (ppm):

31,6 ($\text{CH}_2\text{C}=\text{O}$); 33,9 (NCH_2); 124,7, 125,4, 126,5, 127,7,
128,7, 130,0, 132,4 (7C, aromat); 128,2, 130,4, 133,3 (3C,
quart., aromat); 152,0 ($\text{C}=\text{O}$ Harnstoff); 167,0 ($\text{N}=\text{CH}$); 166,8
($\text{C}=\text{O}$ Hydrazid)

$\text{C}_{15}\text{H}_{13}\text{N}_3\text{O}_2$ [267,29]

Ber. [%]: C 67,41 H 4,90 N 15,72

Gef. [%]: C 66,85 H 5,19 N 15,63

3-Isopropylidenamino-dihydrouracil 34c

Aus 0,32 g (2,5 mmol) 3-Amino-dihydrouracil **33** und Überschuss (10 ml) Aceton nach **AAV 13**

Ausbeute: 76 % (0,32 g), farblose Kristalle

Schmp.: 111,1 °C (Ethylacetat/n-Hexan)

IR: 3249 cm⁻¹ (NH), 1711 cm⁻¹ (C=O Hydrazid), 194 cm⁻¹ (C=O Harnstoff)

¹H-NMR ([D₆]-DMSO): δ (ppm):

1,70 (s, 3H, CH₃); 2,08 (s, 3H, CH₃); 2,67 (t, *J* = 6,36 Hz, 2H, CH₂C=O); 3,20 – 3,30 (m, 2H, NH CH₂); 7,80 (s, 1H, NH);

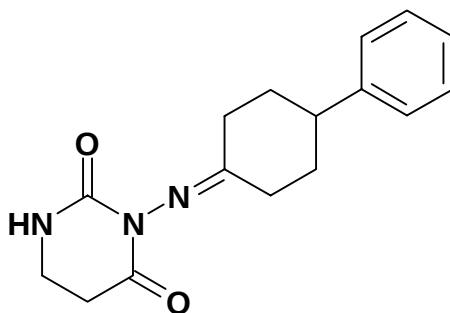
¹³C-NMR ([D₆]-DMSO): δ (ppm):

18,8 (CH₃); 24,4 (CH₃); 31,4 (CH₂C=O); 34,2 (NCH₂); 151,2 (C=O Harnstoff); 165,5 (C=O Hydrazid); 177,5 (N=C)

C₇H₁₁N₃O₂ [169,18]

Ber. [%]: C 49,70 H 6,55 N 24,84

Gef. [%]: C 49,04 H 6,62 N 25,28

3-(4-Phenyl-cyclohexylidenamino)-dihydrouracil **34d**

Aus 0,32 g (2,5 mmol) 3-Amino-dihydrouracil **33** und 0,47 g (2,5 mmol) 4-Phenylcyclohexanon nach **AAV 13**

Ausbeute: 82 % (0,58 g) farblose Kristalle

Schmp.: 209,8 °C (zers.) (Ethylacetat/n-Hexan)

IR: 3243 cm⁻¹ (NH), 1719 cm⁻¹ (C=O Hydrazid), 1684 cm⁻¹ (C=O Harnstoff)

¹H-NMR ([D₆]-DMSO): δ (ppm):

1,50 – 2,12 (m, 4H, CH₂CHCH₂); 2,51 – 2,62 (m, 4H, CH₂CCH₂);

2,72 (t, *J* = 6,61 Hz, 2H, CH₂C=O); 2,87 – 2,98 (m, 1H, PhCH); 3,21 – 3,36 (m, 2H, NHCH₂); 7,15 – 7,36 (m, 5H, aromat.); 7,82 (s, 1H, NH)

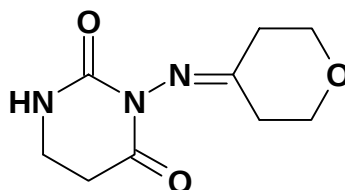
¹³C-NMR ([D₆]-DMSO): δ (ppm):

28,7, 31,3, 32,7, 33,7, 34,2, 34,4 (4C sek., Cyclohexyl und 2C, CH₂CH₂C=O, überlagert); 42,1 (CHPh); 126,1, 126,5, 128,3 (5C, tert., aromat); 145,3 (1C quart., aromat.); 151,5 (C=O Harnstoff); 165,9 (C=O Hydrazid); 180,9 (N=C)

C₁₆H₁₉N₃O₂ [285,35]

Ber. [%]: C 67,35 H 6,71 N 14,73

Gef. [%]: C 67,21 H 6,75 N 14,68

3-(Tetrahydropyran-4-ylidenamino)-dihydrouracil **34e**

Aus 0,32 g (2,5 mmol) 3-Amino-dihydrouracil **33** und 0,26 g (2,5 mmol) Tetrahydropyran-4-on nach **AAV 13**

Ausbeute: 58 % (0,30 g), farblose Kristalle

Schmp.: 151,7 °C (Ethanol)

IR: 3330 cm⁻¹ (NH), 1716 cm⁻¹ (C=O Hydrazid), 1695 cm⁻¹ (C=O cycl. Harnstoff)

¹H-NMR ([D₆]-DMSO): δ (ppm):

2,19 (t, *J* = 5,35 Hz, 2H, CH₂CH₂O); 2,52 (t, *J* = 5,50 Hz, 2H, CH₂CH₂O); 2,68 (t, *J* = 6,63 Hz, 2H, CH₂C=O); 3,15 – 3,30 (m, 2H, NHCH₂); 3,62 (t, *J* = 5,09 Hz, 2H, CH₂CH₂O); 3,79 (t, *J* = 5,09 Hz, 2H, CH₂CH₂O); 7,84 (s, 1H, NH);

¹³C-NMR ([D₆]-DMSO): δ (ppm):

30,9 (CH₂CH₂O); 31,3 (CH₂C=O); 34,1 (NCH₂); 35,9 (CH₂CH₂O); 66,2 (CH₂CH₂O); 67,5 (CH₂CH₂O); 151,2 (C=O Harnstoff); 165,7 (C=O Hydrazid); 177,6 (N=C)

C₉H₁₃N₃O₃ [211,22]

Ber. [%]: C 51,18 H 6,20 N 19,89

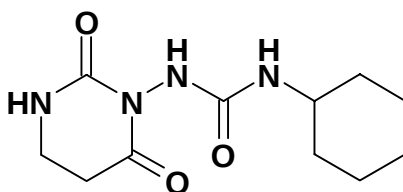
Gef. [%]: C 50,57 H 6,18 N 19,45

11.6.7 Umsetzungen von 3-Amino-dihydrouracil mit Isocyanaten

Allgemeine Arbeitsvorschrift AAV 14

1 mmol (0,13 g) 3-Amino-dihydrouracil **33** und 1 mmol des entsprechenden Isocyanats werden in 20 ml wasserfreiem Tetrahydrofuran 30 min zum Rückfluss erhitzt. Anschließend wird im Vakuum eingengt und zur Kristallisation gebracht. Umkristallisiert wird aus Ethanol/Diethylether.

3-(N'-Cyclohexylureido)-dihydrouracil **35a**



Aus 0,13 g (1 mmol) 3-Amino-dihydrouracil **33** und 0,13 g (1 mmol) Cyclohexylisocyanat nach **AAV 14**

Ausbeute: 87 % (0,22 g), farblose Kristalle

Schmp.: 213,8 °C (Ethanol/Diethylether)

IR: 3302 cm⁻¹ (NH), 1743 cm⁻¹ (C=O Hydrazid), 1708 cm⁻¹ (C=O cycl. Harnstoff), 1662 cm⁻¹ (C=O Harnstoff)

¹H-NMR ([D₆]-DMSO): δ (ppm):

0,95 – 1,80 (m, 10H sek., Cyclohexyl); 2,65 (t, *J* = 6,61 Hz, 2H, CH₂C=O); 3,11 – 3,27 (m, 2H, NHCH₂); 3,31 – 3,40 (m, 1H, NHCH); 6,27 (d, *J* = 7,88 Hz, CONHCH); 7,71 (s, 1H, NH); 7,80 (s, 1H, NH)

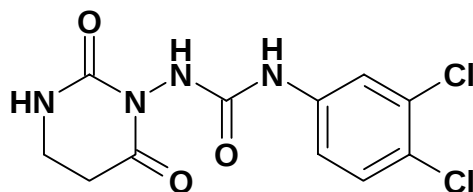
¹³C-NMR ([D₆]-DMSO): δ (ppm):

24,5, 25,1, 31,4, 32,9 (5C sek., Cyclohexyl und 1C, CH₂CH₂C=O, überlagert); 34,0 (NHCH₂); 48,1 (NHCH); 153,1 (C=O cycl. Harnstoff); 155,9 (C=O Harnstoff); 168,6 (C=O Hydrazid)

C₁₁H₁₈N₄O₃ [254,29]

Ber. [%]: C 51,96 H 7,13 N 22,03

Gef. [%]: C 51,10 H 7,02 N 22,41

3-[N'-(3,4-Dichlorphenyl)-ureido]-dihydrouracil **35b**

Aus 0,13 g (1 mmol) 3-Amino-dihydrouracil **33** und 0,19 g (1 mmol) 3,4-Dichlorphenylisocyanat nach **AAV 14**

Ausbeute: 95 % (0,30 g), farblose Kristalle

Schmp.: 260,8 °C (Ethanol/Diethylether)

IR: 3367 cm⁻¹ (NH), 1734 cm⁻¹ (C=O Hydrazid), 1706 cm⁻¹ (C=O cycl. Harnstoff), 1670 cm⁻¹ (C=O Harnstoff)

¹H-NMR ([D₆]-DMSO): δ (ppm):

2,73 (t, *J* = 6,36 Hz, 2H, CH₂C=O); 3,15 – 3,33 (m, 2H, NHCH₂); 7,10 – 7,90 (m, 3H, arom.); 7,97 (s, 1H, NH); 8,48 (s, 1H, NH); 9,31 (s, 1H, NH);

¹³C-NMR ([D₆]-DMSO): δ (ppm):

31,3 (CH₂C=O); 34,0 (NCH₂); 118,4, 119,4 130,4 (3C tert., arom.); 123,2, 130,8, 139,7 (3C quart., arom.); 152,8 (C=O cycl. Harnstoff); 153,1 (C=O Harnstoff); 168,6 (C=O Hydrazid)

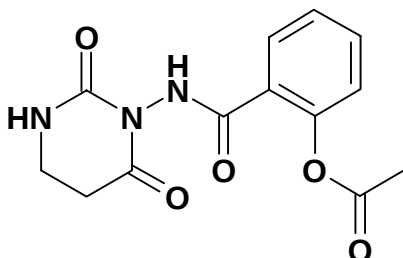
C₁₁H₁₀Cl₂N₄O₃ [317,13]

Ber. [%]: C 41,66 H 3,18 N 17,67

Gef. [%]: C 41,65 H 3,08 N 17,46

11.6.8 Umsetzungen von 3-Amino-dihydrouracil mit acylierenden Reagenzien

3-(Acetylsalicyloylamino)-dihydrouracil 36



2,5 mmol 3-Amino-dihydrouracil **33** und 2,5 mmol (0,25 g) Triethylamin werden in 30 ml trockenem Tetrahydrofuran gelöst. Unter Eiskühlung und heftigem Rühren werden 2,5 mmol (0,49 g) Acetylsalicylsäurechlorid, gelöst in 10 ml trockenem Tetrahydrofuran, langsam zugetropft, wobei auf Feuchtigkeitsausschluss zu achten ist. Zur Vervollständigung der Reaktion lässt man auf Raumtemperatur erwärmen und rührt für eine weitere Stunde. Durch Filtration wird das ausgefallene Triethylaminhydrochlorid entfernt. Anschließend wird das Filtrat am Rotationsverdampfer eingeeengt und in der Kälte zur Kristallisation gebracht. Umkristallisiert wird aus Ethanol/Diethylether.

Ausbeute: 82 % (0,59 g), farblose Kristalle

Schmp.: 214,6 °C (Ethanol/Diethylether)

IR: 3227 cm^{-1} (NH), 1763 cm^{-1} (C=O Ester), 1747 cm^{-1} (C=O cycl. Hydrazid), 1701 cm^{-1} (C=O Hydrazid), 1686 cm^{-1} (C=O Harnstoff)

$^1\text{H-NMR}$ ($[\text{D}_6]$ -DMSO): δ (ppm):

2,24 (s, 3H, CH_3); 2,75 (t, $J = 6,36$ Hz, 2H, $\text{CH}_2\text{C=O}$); 3,22 – 3,31 (m, 2H, NHCH_2); 7,15 – 7,70 (m, 4H, arom.); 8,0 (s, 1H, NH); 10,35 (s, 1H, NNH);

^{13}C -NMR ($[\text{D}_6]$ -DMSO): δ (ppm):

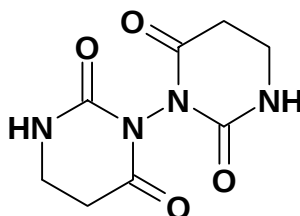
20,7 (CH_3); 31,2 ($\text{CH}_2\text{C}=\text{O}$); 34,1 (NCH_2); 123,6, 125,9, 129,3, 131,9 (4C, tert., aromat.); 126,9, 148,1 (2C quart., aromat.); 152,0 ($\text{C}=\text{O}$ Harnstoff); 163,6 ($\text{C}=\text{O}$ Hydrazid); 167,7 ($\text{C}=\text{O}$ Ester); 168,8 ($\text{C}=\text{O}$ cycl. Hydrazid)

$\text{C}_{13}\text{H}_{13}\text{N}_3\text{O}_5$ [291,27]

Ber. [%]: C 53,61 H 4,50 N 14,43

Gef. [%]: C 52,37 H 4,70 N 14,58

Tetrahydro-[1,1']bipyrimidinyl-2,6,2',6'-tetraon **37**



Aus 0,33 g (2,5 mmol) 3-Isocyanatopropionylchlorid **24** und 0,32 g (2,5 mmol) 3-Amino-dihydrouracil **33** nach AAV 12

Ausbeute: 26 % (0,15 g), farblose Kristalle

IR: 3255 cm^{-1} (NH), 1720 cm^{-1} ($\text{C}=\text{O}$ Hydrazid), 1701 cm^{-1} ($\text{C}=\text{O}$ Harnstoff)

^1H -NMR ($[\text{D}_6]$ -DMSO): δ (ppm):

2,71 – 2,84 (m, 4H, $\text{CH}_2\text{C}=\text{O}$); 3,26 – 3,30 (m, 4H, NCH_2); 8,12 (s, 2H, NH)

^{13}C -NMR ($[\text{D}_6]$ -DMSO): δ (ppm):

31,1 ($\text{CH}_2\text{C}=\text{O}$); 34,1 (NCH_2); 150,8 ($\text{C}=\text{O}$ Harnstoff); 167,6 ($\text{C}=\text{O}$ Hydrazid)

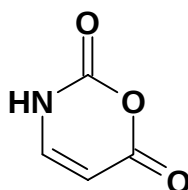
$\text{C}_8\text{H}_{10}\text{N}_4\text{O}_4$ [226,19]

Die Verbindung **37** konnte nicht analysenrein gewonnen werden.

11.7 Versuche zu Abschnitt 7

11.7.1 Darstellung des 1,3-Oxazin-2,6-dions nach Lit.⁷¹

1,3-Oxazin-2,6-dion **38**



Eine Lösung aus 49 mmol (4,8 g) Maleinsäureanhydrid und 52 mmol (6,0 g) Trimethylsilylazid in 15 ml Chloroform wird eine Stunde zum Rückfluss erhitzt. Nach Beendigung der Gasentwicklung wird auf 0 °C gekühlt und mit absolutem Ethanol hydrolysiert. Das kristalline Produkt wird mit Chloroform gewaschen und aus Ethylacetat umkristallisiert.

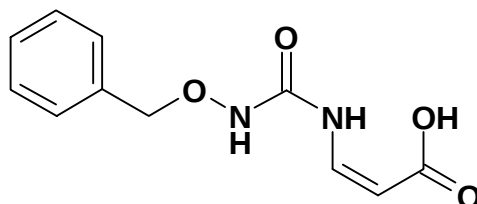
Ausbeute: 54 % (3,0 g), farblose Kristalle

Schmp.: 157,3 °C (Ethylacetat), Lit.⁷¹: 158 – 158,5 °C

IR: 1790 cm⁻¹ (C=O), 1711 cm⁻¹ (C=O)

11.7.2 Umsetzung von 1,3-Oxazin-2,6-dion **38** mit *O*-Alkylhydroxyl- aminen

3-(Benzyloxyureido)-acrylsäure **39**



0,56 g (5 mmol) 1,3-Oxazin-2,6-dion **38** und 0,62 g (5 mmol) *O*-Benzylhydroxylamin in 20 ml THF werden 12 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wird eine Stunde zum Rückfluss erhitzt, das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und in der Kälte aus Diethylether kristallisiert.

Ausbeute: 42 % (0,5 g), farblose Kristalle

Schmp.: 148,7 °C (Diethylether/Petrolether)

IR: 3347 cm⁻¹ (NH), 1709 cm⁻¹ (C=O Carbonsäure), 1673 cm⁻¹ (C=O Harnstoff)

¹H-NMR ([D₆]-DMSO): δ (ppm):

4,81 (s, 2H, OCH₂); 5,01 (d, *J* = 8,65 Hz, 1H, CHCHCO); 7,27 – 7,50 (m, 5H arom. und 1H, NCH); 10,49 (s, 2H, NH)

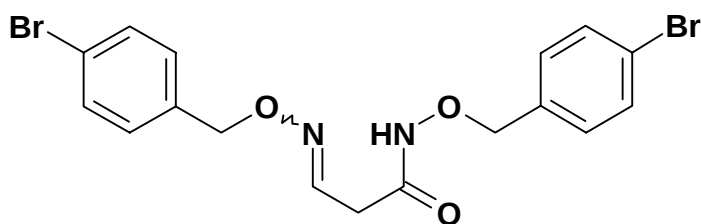
¹³C-NMR ([D₆]-DMSO): δ (ppm):

78,1 (OCH₂Ph); 94,5 (CHCHCO); 128,2, 128,6, 129,2 (5C tert., arom.); 135,0 (1C quart., arom.); 140,0 (NCH); 154,6 (C=O Harnstoff); 170,0 (C=O Carbonsäure)

C₁₁H₁₂N₂O₄ [236,23]

Ber. [%]: C 55,93 H 5,12 N 11,86

Gef. [%]: C 56,50 H 5,19 N 11,87

O-(4-Brombenzyl)-3-(4-brombenzyloxyimino)-propiohydroxamsäure **41**

1,8 g (16 mmol) 1,3-Oxazin-2,6-dion **38** und 4,0 g (20 mmol) O-(4-Brombenzyl)-hydroxylamin werden unter vorsichtigem Erwärmen bis zum Beenden der Gasentwicklung gerührt. Anschließend wird noch eine Stunde bei Raumtemperatur gerührt. Die sich abscheidenden Kristalle werden abgesaugt, gewaschen und in Ethanol umkristallisiert.

Ausbeute: 53 % (2,4 g) bezogen auf eingesetztes 4-Brombenzyloxyamin; Isomerengemisch (lt. Verhältnis der Integrale der ^1H -NMR-Signale: 45 % (E)- und 55 % (Z)- Isomer), farblose Kristalle

Schmp.: 121,4 °C (Ethanol)

IR: 3197 cm^{-1} (NH), 1657 cm^{-1} (C=O)

^1H -NMR ($[\text{D}_6]$ -DMSO): δ (ppm):

2,96 (d, $J = 6,10$ Hz, 0,9H, (E)- $\text{CH}_2\text{C}=\text{O}$); 4,12 (d, $J = 4,84$ Hz, 1,1H, (Z)- $\text{CH}_2\text{C}=\text{O}$); 4,76 (s, 2H, NOCH_2 Hydroxamsäure); 4,99 (s, 0,9H, (E)- $\text{C}=\text{NOCH}_2$); 5,06 (s, 1,1H, (Z)- $\text{C}=\text{NOCH}_2$); 6,96 (t, $J = 5,08$ Hz, 1,1H, (Z)- $\text{N}=\text{CH}$); 7,20 – 7,42 (m, 4H arom.); 7,49 (t, $J = 6,11$ Hz, 0,9H, (E)- $\text{N}=\text{CH}$); 7,52 – 7,64 (m, 4H, arom.); 11,19 (s, 1H, NH)

^{13}C -NMR ($[\text{D}_6]$ -DMSO): δ (ppm):

29,9 und 33,2 ($\text{CH}_2\text{C}=\text{O}$); 73,8 ($\text{C}=\text{ONCH}_2$); 74,0 und 75,9 ($\text{C}=\text{NOCH}_2$); 120,7, 121,4 (2C, quart. arom.); 129,9, 130,1, 130,9, 131,1, 131,1 (8C, tert. arom.); 135,3, 137,2 (2C, quart. arom.); 145,3 und 146,3 ($\text{N}=\text{CH}$); 164,9 ($\text{C}=\text{ONCH}_2$)

$\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{Br}_2\text{N}_2\text{O}_3$ [456,14]

Ber. [%]: C 44,76 H 3,54 Br 35,04 N 6,14

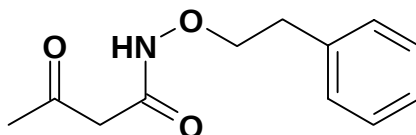
Gef. [%]: C 44,75 H 3,96 Br 35,28 N 6,29

HRFAB-MS: Ber.: 454,9528

$[\text{M}+\text{H}]^+$ Gef.: 454,9599

11.7.3 Umsetzung von 2,2,6-Trimethyl-1,3-dioxin-4-on mit O-Alkylhydroxylaminen

O-(2-Phenylethyl)-3-oxobutyrohydroxamsäure 43



2,85 g (20 mmol) 2,2,6-Trimethyl-1,3-dioxin-4-on und 2,74 g (20 mmol) O-(2-Phenylethyl)-hydroxylamin, gelöst in 100 ml Xylol, werden über einen Zeitraum von 15 min in 200 ml siedendes Xylol eingetropft. Anschließend wird das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und zur Kristallisation gebracht. Die sich abscheidenden Kristalle werden abgesaugt, gewaschen und in Ethanol umkristallisiert.

Ausbeute: 46 % (2,05 g), farblose Kristalle

Schmp.: 110,8 °C (Ethanol)

IR: 3159 cm^{-1} (NH), 1728 cm^{-1} (C=O Keton), 1658 cm^{-1} (C=O Hydroxamsäure)

^1H -NMR ($[\text{D}_6]$ -DMSO): δ (ppm):

2,15 (s, 3H, CH_3); 2,88 (t, $J = 6,87$ Hz, 2H, CH_2Ph); 3,22 (s, 2H, $\text{CH}_2\text{C}=\text{O}$); 3,99 (t, $J = 6,87$ Hz, 2H, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{Ph}$); 7,16 – 7,34 (m, 5H, arom.); 11,14 (s, 1H, NH)

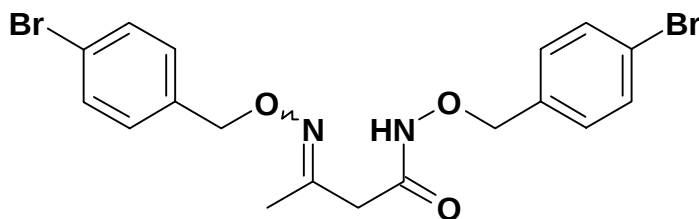
^{13}C -NMR ($[\text{D}_6]$ -DMSO): δ (ppm):

29,9 (CH_3); 33,7 (CH_2Ph); 48,3 ($\text{CH}_2\text{C}=\text{O}$); 75,6 ($\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{Ph}$); 126,0, 128,2, 128,7 (5C, tert. arom.); 138,1 (1C, quart. arom.); 163,1 (C=ONH), 202,2 (C=O)

$\text{C}_{12}\text{H}_{15}\text{NO}_3$ [221,26]

Ber. [%]: C 65,14 H 6,83 N 6,33

Gef. [%]: C 65,99 H 7,06 N 6,58

O-(4-Brombenzyl)-3-(4-brombenzyloxyimino)-butyrohydroxamsäure 44

2,85 g (20 mmol) 2,2,6-Trimethyl-1,3-dioxin-4-on und 4,04 g (20 mmol) O-(4-Brombenzyl)-hydroxylamin, gelöst in 20 ml Xylol, werden über einen Zeitraum von einer Stunde zum Rückfluss erhitzt. Beim Abkühlen auf Raumtemperatur kommt es zur Kristallisation. Es wird filtriert, gewaschen und in Ethanol umkristallisiert.

Ausbeute: 78 % (3,7 g) bezogen auf eingesetztes Hydroxylamin; Isomerengemisch (lt. Verhältnis der Integrale der ^1H -NMR-Signale: 75 % (E)- und 25 % (Z)- Isomer), farblose Kristalle

Schmp.: 141,2 °C (Ethanol)

IR: 3149 cm^{-1} (NH), 1651 cm^{-1} (C=O)

^1H -NMR ($[\text{D}_6]$ -DMSO): δ (ppm):

1,81 (s, 3H, CH_3); 2,88 (s, 1,5H, (E)- $\text{CH}_2\text{C}=\text{O}$); 3,11 (s, 0,5H, (Z)- $\text{CH}_2\text{C}=\text{O}$); 4,75 (s, 2H, OCH_2); 5,00 (s, 2H, OCH_2); 7,26 – 7,37 (m, 4H, arom.); 7,50 – 7,61 (m, 4H, arom.); 11,21 (s, 1H, NH)

^{13}C -NMR ($[\text{D}_6]$ -DMSO): δ (ppm):

14,2 (CH_3); 33,4 ($\text{CH}_2\text{C}=\text{O}$); 73,6 (OCH_2); 75,9 (OCH_2); 120,5, 121,4 (2C, quart. arom.); 129,7, 130,9, 131,1, 131,1 (8C tert., arom.); 135,3, 137,6 (2C quart., arom.); 152,0, 153,1 ((E)/(Z)-N=CH); 165,0 (C=O)

$\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{Br}_2\text{N}_2\text{O}_3$ [470,16]

Ber. [%]: C 45,98 H 3,86 N 5,96

Gef. [%]: C 46,32 H 3,90 N 5,81

12 Literaturverzeichnis

1. Voet, D., Voet, J. G., *Biochemie*, VCH, Weinheim, 1992.
2. Tatsumi, K., Yamauchi, T., Kiyono, K., Kishi, K., Yanagihara, Y., Imaoka, T., Kawaguchi, T., *J. Biochem.* **144**, 912 (1993).
3. Kamataki, T., Yokoi, T., Fujita, K., Ando, Y., *Cancer Chemother. Pharmacol.* **42**, 50 (1998).
4. Raida, M., Schwabe, W., Hausler, P., Van Kuilenburg, A. B., Van Gennip, AH., Behnke, D., Hoffken, K., *Clin. Cancer Res.* **7**, 2832 (2001).
5. Siemann, M., Alvarado-Marin, A., Pietzsch, M., Syldatk, C., *J. Mol. Catal. B-Enzymatic* **6**, 387 (1999).
6. Scott, T., Brewer, M., *Concise encyclopedia of biochemistry*, Walter de Gruyter, Berlin, 1983.
7. Ohigashi, H., Kaji, M., Sakaki, M., Koshimizu, K., *Phytochemistry* **28**, 1365 (1989).
8. Serres, M., Carraro, G. A., *Meded. Fac. Landbouwet. Rijksuniv. Gent* **41**, 645 (1976).
9. Geddens, R. M., Martin, M. J., (E.I. DuPont de Nemours & Co.), *PCT, Int. Appl. WO 97 02,745 (Cl. A01N43/76)*, 30 Jan 1997, *US Appl.* **1,088**, 12 Jul 1995; *Chem. Abstr.* **126**, 182652q, 1997.
10. Tomlin, C. D. S., *The Pesticide Manual 12th edition*, 229, British Crop Protection Council, Farnham, U.K., 2000.
11. Ley, H., Männchen, F., *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **107**, 576 (1913).
12. Bade, M. L., *J. Am. Chem. Soc.* **93**, 949 (1971).
13. Deutscher Zentrallausschuß für Chemie, *Internationale Regeln für die chemische Nomenklatur und Terminologie*, Verlag Chemie, Weinheim, 1976.
14. Bauer, L., Exner, O., *Angew. Chem.* **12**, 419 (1974).
15. Bottomley, K. M., Johnson, W. H., Walter, D. S., *J. Enzyme Inhib.* **13**, 79 (1998).
16. Kahari, V. M., Saarialho-Kere, U., *Ann. Med.* **31**, 34 (1999).
17. Odake, S., Okayama, T., Obata, M., Morikawa, T., Hattori, S., Hori, H., Nagai, Y., *Chem. Pharm. Bull.* **39**, 1489 (1991).
18. Scozzafava, A., Supuran, C. T., *J. Med. Chem.* **43**, 1858 (2000).

19. Johnson, G., Boxer, P. A., Drummond, J. T., Boyd, D. K., Anderson, R. J., *Drug Res.* **39**, 432 (1989).
20. Prager, R. H., Schafer, K., *Aust. J. Chem.* **50**, 813 (1997).
21. Matveev, B. V., Tsybaeva, G. G., *J. Gen. Chem. USSR (Engl. Transl.)* **34**, 2512 (1964).
22. Coutts, R. T., Hubbard, J. W., Midha, K. K., Prasad, K., *J. Pharm. Sci.* **60**, 28 (1971).
23. Wünsch, E. in: *Houben-Weyl, Methoden der Org. Chemie*, Band 15/1, 46, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 1974.
24. Moroder, L., Hallett, A., Wünsch, E., Keller, G., *Hoppe-Seyler's Z. Physiol. Chem.* **357**, 1651 (1976).
25. Meienhofer, J., *Protected amino acids in peptid synthesis*, 297, Verlag Chapman and Hall, 1985.
26. Ploetz, A., *Dissertation Hamburg* (2000).
27. Froböse, J., *Dissertation Hamburg* (1992).
28. Wild, J., Goetz, N., Will, W., Kohler, R.-D., Plath, P. (BASF AG), *Ger. Offen. DE3615473A1* 12 Nov 1987; *Chem. Abstr.* **108**, P 111952e, 1988.
29. Bergmann, M., Zervas, L., *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **65**, 1192 (1932).
30. Wieland, T. in: *Houben-Weyl, Methoden der Org. Chemie, Stickstoffverbindungen II/III, Band 11/2*, 343, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 1974.
31. Anderson, G. W., *J. Am. Chem. Soc.* **80**, 4423 (1958).
32. Lu, M. C., Wung, W. E., Shih, L. B., Callejas, S., Gearien, J. E., Thompson, E. B., *J. Med. Chem.* **30**, 273 (1987).
33. Geffken, D., *Arch. Pharm. (Weinheim)* **320**, 382 (1987).
34. Zinner, G., *Arch. Pharm. (Weinheim)* **292**, 329 (1959).
35. Munson, J. W., *The Chemistry of Functional Groups. The Chemistry of Acid Derivatives*, Suppl. B, Vol.2, 849, Hrsg.: Patai, S., Wiley and Sons Ltd., New York, 1992.
36. von Zydowitz, H., *Dissertation Hamburg* (1996).
37. Baker, W., Eccles, A., *J. Chem. Soc.*, 2129 (1927).
38. Testa, E., *Liebigs Ann. Chem.* **614**, 163 (1958).
39. Bauer, L., Nambury, C. N. V., *J. Org. Chem.* **26**, 4917 (1961).
40. Kuo, E. A., Hambleton, P. T., Kay, D. P., Evans, P. L., Matharu, S. S., *J. Med. Chem.* **39**, 4608 (1993).

41. Traube, *Chem. Ber.* **33**, 3044 (1900).
42. Fülle, F., Müller, C. E., *Heterocycles* **53**, 347 (2000).
43. Rylander, P. N., *Catalytic Hydrogenation in Organic Synthesis*, Academic Press, INC., New York, 1979.
44. Freidlin, L. K., Sladkova, T. A., *Russ. Chem. Rev.* **33**, 319 (1964).
45. Kindler, K., Schrader, K., Middelhoff, B., *Arch. Pharm.(Weinheim)* **283**, 184 (1950).
46. Geffken, D., *Z. Naturforsch.* **38b**, 1008 (1983).
47. Lukyanow, O., Gordeev, P., *Russ. Chem. Bull.* **47**, 669 (1998).
48. Geffken, D., *Liebigs Ann. Chem.*, 219 (1982).
49. Geffken, D., *Liebigs Ann. Chem.*, 1177 (1983).
50. Geffken, D., *Chem. Ber.* **112**, 600 (1979).
51. Bauer, L., Hurd, C. D., Buess, C. M., *J. Org. Chem.* **19**, 1143 (1954).
52. Klötzer, W., *Monatsh. Chem.* **95**, 1729 (1964).
53. Bernardi, L., Coda, S., Pergrassi, L., Suchowsky, G. K., *Experientia* **24**, 774 (1968).
54. Staab, H. A., Bauer, H., Schneider, K. M., *Azolides in Organic Synthesis and Biochemistry*, WILEY-VCH GmbH, Weinheim, 1998.
55. Staab, H. A., *Liebigs Ann. Chem.* **60**, 75 (1957).
56. Iwakura, Y., *J. Org. Chem.* **31**, 142 (1966).
57. Kurita, K., Matsumura, T., Iwakura, Y., *J. Org. Chem.* **41**, 2070 (1976).
58. Hiroshi, N., Michiaki, T., Shinya, N., Kaoru, H., *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **60** (1987).
59. Johnson, T. B., *J. Amer. Chem. Soc.* **63**, 263 (1941).
60. Gearien, J. E., Binkley, S. B., *J. Org. Chem.* **23**, 491 (1958).
61. Gabel, N. B., Binkley, S. B., *J. Org. Chem.* **23**, 643 (1957).
62. Moltke-Leth, C., Joergensen, K. A., *Acta Chem. Scand.* **47**, 1117 (1993).
63. Geffken, D., *Chem. Ztg.* **103**, 79 (1979).
64. Novacek, A., Gut, J., *Collection Czech. Chem. Commun.* **32**, 190 (1967).
65. Wu, S., Janusz, J. M., *Tetrahedron Lett.* **41**, 1165 (2000).
66. Wünsch, E., *Chem. Ber.* **98**, 802 (1964).
67. Farkas, J., *Collect. Czech. Chem. Commun.* **41**, 2059 (1976).
68. Washburne, S. S., *Tetrahedron Lett.*, 243 (1976).

69. Farkas, J., Hapala, J., Jindrova, O., Skoda, J., *Collect. Czech. Chem. Commun.* **47**, 2932 (1982).
70. Geffken, D., Froböse, J., *Chem. Ztg.* **336**, 550 (1994).
71. Warren, J. D., MacMillan, J. H., Washburne, S. S., *J. Org. Chem.* **40**, 745 (1975).
72. Schoenewaldt, E. F., Kinnel, R. B., Davis, P., *J. Org. Chem.* **33**, 4270 (1968).
73. Oussaid, B., Fayet, J.-P., Pelletier, G., Garrigues, B., *Bull. Soc. Chim. Belg.* **101**, 969 (1992).
74. Bader, C., *J. Amer. Chem. Soc.* **75**, 5400 (1953).
75. Clemens, R. J., Witzeman, S. J., *J. Amer. Chem. Soc.* **111**, 2186 (1989).
76. Sakaki, J., Kobayashi, S., Sato, M., Kaneko, C., *Chem. Pharm. Bull.* **37**, 2952 (1989).
77. Börner, H., *Pflanzenkrankheiten und Pflanzenschutz*, Ulmer, Stuttgart, 1997.
78. Hoffmann, G. M., Nienhaus, F., Poehling, H.-M., Schönbeck, F., Weltzien, H. C., Wilbert, H., *Lehrbuch der Phytomedizin*, Blackwell, Berlin, 1994.
79. Kricheldorf, H. R., *Angew. Chemie* **89**, 570 (1977).
80. Schumann, E. L., *J. Med. Chem.* **7**, 329 (1964).
81. Roussel, P., *Ger. Offen. DE 243368, Fr. Demande FR 2244483*, 1975.
82. Criechio, R., *J. Med. Chem.* **17**, 396 (1974).
83. Kano, K., Anselme, J.-P., *Tetrahedron* **48**, 10075 (1992).
84. Nicolaus, B. J. R., *Helv. Chim. Acta* **45**, 1381 (1962).
85. Grochowski, J., *Synthesis*, 682 (1976).
86. Boden, P. R., Eden, J. M., Higginbottom, M., Hill, D. R., Horwell, D. C., *Eur. J. Med. Chem. Chim. Ther.* **28**, 47 (1993).
87. Boeshagen, U., *Chem. Ber.* **92**, 1478 (1959).

13 Anhang: Gefahrstoffe

Über die toxikologischen Eigenschaften der meisten im Rahmen dieser Arbeit verwendeten Chemikalien bzw. synthetisierten Verbindungen liegen keine Daten im Sinne des Chemikaliengesetzes vor. Gefährliche Eigenschaften können nicht ausgeschlossen werden. Die Substanzen sind mit der für gefährliche Chemikalien üblichen Vorsicht zu handhaben.

Nachfolgend sind die wichtigsten verwendeten Reagenzien und Lösungsmittel aufgeführt, die nach Anhang 6 der Gefahrstoffverordnung mit Gefahrensymbolen und Sicherheitsratschlägen versehen sind.

Lösungsmittel	Gefahrensymbole	Sicherheitsratschläge
Aceton	F	9-16-23-33
Acetonitril	T, F	16-27-45
Chloroform	Xn	36/37
Dichlormethan	Xn	23.2-24/25-36/37
Dimethylacetamid	Xn	26-28-38
Diethylether	F ⁺	9-16-29-33
Eisessig	C	2-23-26
Ethanol	F	7-16
Ethylacetat	F	16-23-29-33
n-Hexan	Xn, F	9-16-24/25-29-51
Methanol	T, F	7-16-24-45
Petrolether	Xn, F	9-16-23.2-24-33-62
Tetrahydrofuran	Xi, F	16-25-29-33
Toluen	Xn, F	16-25-29-33

Reagenzien	Gefahrensymbole	Sicherheitsratschläge
ß-Alanin	-	2
α,α'-Azoisobutyronitril	E, Xn	39-41-47.1-61
aliphatische Aldehyde	F, Xn	12-36/37-40
aliphatische Amine	F, C	11-21/22-34
N-Aminomorpholin	Xi	26-36

Aminopiperidin	Xi, F	26-36/37/39
aromatische Aldehyde	Xn	22
Benzylbromid	C	9-19-21
Benzyl-chlorformiat	C	26
Benzylamin	C	26
N-Bromsuccinimid	Xn	26-36
1,1`-Carbonyldiimidazol	Xn	22-24/25
3-Chlorpropionylchlorid	T ⁺	8-16/36/37/39/38-45
Chlorwasserstoff	T, C	9-26-36/37/39-45
Cyanessigsäure	C	26-36/37/39-45-61
3,4-Dichlorphenylisocyanat	T ⁺	26-36/37/39-45
N,N`-Dimethylhydrazin	Xi, T, C	53-45
Hexamethyldisilazan	F, Xn	11-20/21/22-36/37/38
Hydrazinhydrat	T	53-45
Hydroxylamin-Lösung (50%)	Xn	26-36/37/39-61
Isonicotinsäurehydrazid	Xn	24/25
Kaliumhydroxid	C	22-26-37/39
Methylhydrazin	F, T	16-36/37/39-45
O-Methylhydroxylamin·HCl	Xn	26-36/37/39-45
N-Methyl-N-phenylhydrazin	T	23/24/25-33
Natriumcarbonat	Xi	22-26
Natriumhydroxid	C	26-37/39-45
Phenylisocyanat	T ⁺	26-28
Phenylhydrazin	T	28-44
Phosgen	T ⁺	9-26-36/37/39-45
Phosphorpentachlorid	T ⁺	14-22-26-34-48/20
Salzsäure	C	26-36/37/39-45
1,1`-Thiocarbonyldiimidazol	-	22-24/25
Triethylamin	C, F	3-16-26-29-36/37-45
2,2,6-Trimethyl-1,3-dioxin- 4-on	Xn	26-36
D,L-Tropasäure	-	24/25
Triphosgen	T ⁺	7/9-24/25-45
Wasserstoff	F ⁺	9-16-33

