

Synthese und Cyclisierung von α -Aminocarbohydroximsäureestern

DISSERTATION

Zur Erlangung des Doktorgrades
der Universität Hamburg
Fachbereich Chemie

vorgelegt von

Wolfgang Thimann
aus Hemer

Hamburg 2000

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

Tag der mündlichen Prüfung: 05.05.2000

Die vorliegende Arbeit entstand in der Zeit von November 1996 bis April 2000 am Institut für Pharmazie der Universität Hamburg unter der Leitung von

Herrn Prof. Dr. D. Geffken.

Meinem Doktorvater und Lehrer, Herrn Prof. Dr. D. Geffken, möchte ich an dieser Stelle für die Überlassung des Themas, die großzügige Förderung und seine stete Hilfsbereitschaft danken.

Herrn Prof. Dr. H.-J. Duchstein

danke ich für Übernahme des Korreferats.

Frau Katrin Vermehr und Herrn Alf Ploetz danke ich für die Hilfe beim Lesen der Korrekturen. Desweiteren gilt mein Dank den Mitarbeitern des Instituts für Pharmazie, die zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen haben.

Abkürzungsverzeichnis

AAV	Allgemeine Arbeitsvorschrift
Abb.	Abbildung
Ar	Aryl
aromat.	aromatisch
ber.	berechnet
Bn	Benzyl
bzw.	beziehungsweise
CDCl ₃	Chloroform, deuteriert
CDI	1,1'-Carbonyldiimidazol
δ	Chemische Verschiebung
d	Dublett
DC	Dünnschichtchromatographie
DMSO- <i>d</i> ₆	Dimethylsulfoxid, deuteriert
gef.	gefunden
Hz	Hertz
IR	Infrarot
IUPAC	International Union of Pure and Applied Chemistry
J	Kopplungskonstante
Lit.	Literaturzitat
m	Multipllett
M	molar
MG	Relatives Molekulargewicht
m/z	Masse-Ladungs-Verhältnis
n	Brechzahl, Brechungsindex
N	normal
NMR	nuclear magnetic resonance
Ph	Phenyl
ppm	parts per million
proz.	prozentig
q	Quartett
quart.	quartär
Rf	Retentionsfaktor
RT	Raumtemperatur

s	Singulett
s.	siehe
Sdp.	Siedepunkt
sep	Septett
Schmp.	Schmelzpunkt
s.o.	siehe oben
s.u.	siehe unten
t	Triplett
T	Transmission
Tab.	Tabelle
TCDI	1,1'-Thiocarbonyldiimidazol
TEA	Triethylamin
tert.	tertiär
THF	Tetrahydrofuran
TMS	Tetramethylsilan
UV	ultraviolett

Inhaltsverzeichnis

1 Einleitung	13
1.1 Einleitung und Problemstellung	13
1.2 Begriffsbestimmungen und Nomenklatur.....	14
1.3 Syntheseplanung	16
2 Darstellung von α-Aminocarbohydroximsäureestern	17
2.1 Literaturübersicht.....	17
2.2 Synthese von Carbohydroximsäureestern durch Hydroxylaminolyse von Imidaten	22
2.2.1 Übersicht über die geplante Syntheseführung.....	22
2.2.2 Vorstufen.....	23
2.2.2.1 Darstellung von 2-Aminocarbonitrilen	23
2.2.2.2 Darstellung von <i>N</i> -Cbz-geschützten 2-Aminocarbonitrilen.....	24
2.2.2.3 Darstellung von <i>N</i> -Cbz-geschützten 2-Amino-alkanimidaten	25
2.2.3 Hydroxylaminolyse von Imidaten	27
2.3 Synthese von Carbohydroximsäureestern durch Hydroxylaminolyse von Thiocarbonsäure- <i>O</i> -estern	29
2.3.1 Übersicht über die geplante Syntheseführung.....	29
2.3.2 Vorstufen.....	30
2.3.2.1 Darstellung von <i>N</i> -Cbz-geschützten Aminosäuren.....	30
2.3.2.2 Darstellung von <i>N</i> -Cbz-geschützten α -Aminosäureamiden	31
2.3.2.3 Darstellung von Imidaten durch <i>O</i> -Alkylierung von Carboxamiden	33
2.3.2.4 Darstellung von Thiocarbonsäure- <i>O</i> -estern	34
2.3.3 Hydroxylaminolyse von Thiocarbonsäure- <i>O</i> -estern	36
2.3.4 Eigenschaften der <i>N</i> -Cbz-geschützten α -Aminocarbohydroximsäureester.....	39
2.3.5 Abspaltung der Schutzgruppe durch katalytische Hydrogenolyse	44
2.4 Synthese von Carbohydroximsäureestern durch <i>O</i> -Alkylierung von <i>O</i> -Benzyl-geschützten α -Aminocarbohydroxamsäuren.....	47
2.4.1 Übersicht über die geplante Syntheseführung.....	47
2.4.2 Darstellung von <i>N</i> -Cbz- <i>O</i> -benzyl- α -phenylglycinohydroxamsäure	47
2.4.3 <i>O</i> -Alkylierung von <i>N</i> -Cbz- <i>O</i> -benzyl- α -phenylglycinohydroxamsäure	48
2.4.4 Katalytische Hydrogenolyse	48
2.5 Photoisomerisierung von (<i>E</i>)- <i>N</i> -Cbz-geschützten α -Aminocarbohydroximsäureestern	50
2.5.1 Einleitung	50
2.5.2 Eigene Versuche.....	50

3	Cyclisierung von α-Aminocarbohydroximsäureestern.....	53
3.1	Einleitung.....	53
3.2	Literaturübersicht.....	53
3.3	Synthese von 3-Alkoxy-5,6-dihydro-4 <i>H</i> -1,2,5-oxadiazin-6-onen durch cyclisierende Carbonylierung.....	56
3.3.1	Überlegungen zur cyclisierenden Carbonylierung von α -Aminocarbohydroximsäureestern.....	56
3.3.2	Cyclisierende Carbonylierung von α -Aminocarbohydroximsäureestern mit Phosgen.....	59
3.3.3	Eigenschaften der 3-Alkoxy-5,6-dihydro-4 <i>H</i> -1,2,5-oxadiazin-6-one.....	60
3.4	Synthese von 3-Alkoxy-5,6-dihydro-4 <i>H</i> -1,2,5-oxadiazin-6-thionen durch cyclisierende Thiocarbonylierung.....	65
3.4.1	Cyclisierende Thiocarbonylierung von α -Aminocarbohydroximsäureestern mit 1,1'-Thiocarbonyldiimidazol.....	65
3.4.2	Eigenschaften der 3-Alkoxy-5,6-dihydro-4 <i>H</i> -1,2,5-oxadiazin-6-thione.....	67
3.5	Synthese von 3-Alkoxy-5,6-dihydro-4 <i>H</i> -1,2,5-oxadiazinen durch Umsetzung mit Carbonylverbindungen.....	71
3.5.1	Überlegungen zur Cyclisierung von α -Aminocarbohydroximsäureestern durch Umsetzung mit Carbonylverbindungen.....	71
3.5.2	Synthese von 3-Alkoxy-5,6-dihydro-4 <i>H</i> -1,2,5-oxadiazinen durch cyclisierende Acetalisierung mit Aldehyden.....	72
3.5.3	Eigenschaften der 3-Alkoxy-5,6-dihydro-4 <i>H</i> -1,2,5-oxadiazine.....	74
3.5.4	Synthese von 3-Alkoxy-5,6-dihydro-4 <i>H</i> -1,2,5-oxadiazinen durch Umsetzung mit Ketonen.....	77
3.5.5	Eigenschaften der 3-Alkoxy-5,6-dihydro-4 <i>H</i> -1,2,5-oxadiazine und 3-Alkoxy-6,6-cycloalkylen-5,6-dihydro-4 <i>H</i> -1,2,5-oxadiazine.....	79
3.6	Weitere Versuche zur Cyclisierung von α -Aminocarbohydroximsäureestern.....	82
3.6.1	Umsetzungsversuche von α -Aminocarbohydroximsäureestern mit Carbonsäurederivaten.....	82
3.6.2	Umsetzungsversuche von α -Aminocarbohydroximsäureestern mit Thionylchlorid bzw. 1,1'-Thionyl-diimidazol.....	83
4	Biologische Eigenschaften	85
4.1	Einleitung.....	85
4.2	Untersuchungen zur fungiziden Aktivität.....	85
4.3	Untersuchungen zur herbiziden Aktivität.....	87

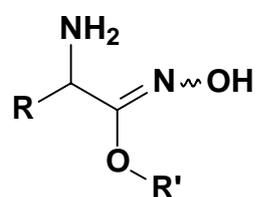
5 Zusammenfassung	89
6 Summary	93
7 Experimenteller Teil	97
7.1 Verzeichnis der Geräte und Analysenmethoden	97
7.2 Versuche zu Abschnitt 2.2	100
7.2.1 Darstellung 2-Aminocarbonitrilen (Abschnitt 2.2.2.1)	100
7.2.2 Darstellung von <i>N</i> -Cbz-geschützten 2-Aminocarbonitrilen (Abschnitt 2.2.2.2)	102
7.2.3 Darstellung von <i>N</i> ^α -Cbz-geschützten 2-Amino-alkanimidaten (Abschnitt 2.2.2.3)	104
7.2.4 Hydroxylaminolyse von Imidaten (Abschnitt 2.2.3).....	107
7.3 Versuche zu Abschnitt 2.3	109
7.3.1 Darstellung von <i>N</i> -Cbz-geschützten Aminosäuren (Abschnitt 2.3.2.1)	109
7.3.2 Darstellung von <i>N</i> ^α -Cbz-geschützten α-Aminosäureamiden (Abschnitt 2.3.2.2)	112
7.3.3 Darstellung von Imidaten durch <i>O</i> -Alkylierung von Carboxamiden (Abschnitt 2.3.2.3).....	116
7.3.4 Darstellung von Thiocarbonsäure- <i>O</i> -estern (Abschnitt 2.3.2.4).....	117
7.3.5 Hydroxylaminolyse von Thiocarbonsäure- <i>O</i> -estern (Abschnitt 2.3.3)	136
7.3.6 Abspaltung der Schutzgruppe durch katalytische Hydrogenolyse (Abschnitt 2.3.5)	150
7.4 Versuche zu Abschnitt 2.4	159
7.4.1 Darstellung von <i>N</i> -Cbz- <i>O</i> -benzyl-α-phenylglycinohydroxamsäure (Abschnitt 2.4.2).....	159
7.4.2 <i>O</i> -Alkylierung von <i>N</i> -Cbz- <i>O</i> -benzyl-α-phenylglycinohydroxamsäure (Abschnitt 2.4.3).....	160
7.4.3 Katalytische Hydrogenolyse (Abschnitt 2.4.4).....	161
7.5 Versuche zu Abschnitt 2.5	163
7.5.1 Photoisomerisierung von (<i>E</i>)- <i>N</i> -Cbz-geschützten α-Aminocarbohydroximsäureestern (Abschnitt 2.5.2).....	163
7.6 Versuche zu Abschnitt 3.3	164
7.6.1 Cyclisierende Carbonylierung von α-Aminocarbohydroximsäureestern mit Phosgen (Abschnitt 3.3.2).....	164
7.7 Versuche zu Abschnitt 3.4	172
7.7.1 Cyclisierende Thiocarbonylierung von α-Aminocarbohydroximsäureestern mit 1,1'-Thiocarbonyldiimidazol (Abschnitt 3.4.1)	172
7.8 Versuche zu Abschnitt 3.5	180

7.8.1	Synthese von 3-Alkoxy-5,6-dihydro-4 <i>H</i> -oxadiazinen durch cyclisierende Acetalisierung mit Aldehyden (Abschnitt 3.5.2)	180
7.8.2	Synthese von 3-Alkoxy-5,6-dihydro-4 <i>H</i> -oxadiazinen durch Umsetzung mit Ketonen (Abschnitt 3.5.4).....	192
8	Literaturverzeichnis	203
9	Anhang: Gefahrstoffe	209

1 Einleitung

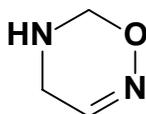
1.1 Einleitung und Problemstellung

Gegenstand dieser Arbeit ist die Erschließung neuer heterocyclischer Bindungssysteme aus der Stoffklasse der 1,2,5-Oxadiazine, ausgehend von α -Aminocarbohydroximsäureestern **A**.

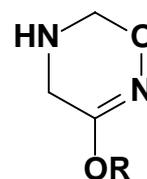


A

Literaturbekannte Verfahren zur Gewinnung der 1,2,5-Oxadiazine vom Typ **B** gehen in der Regel von 2-Amino-oximen als Startmaterial aus. Entsprechende Verfahrensweisen sind seit 1930 bekannt und wiederholt beschrieben worden. Die im Rahmen dieser Arbeit hergestellten 3-alkoxyfunktionalisierten 1,2,5-Oxadiazine **C** sind in der Literatur bislang nicht bekannt.



B



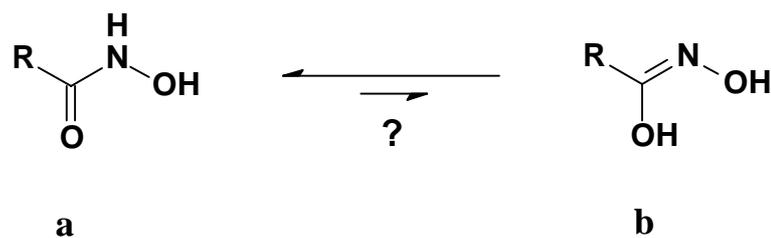
C

Neben neuen Erkenntnissen zur Chemie der 1,2,5-Oxadiazine soll ein Beitrag zu den bisher weitgehend unbekanntem biologischen Eigenschaften dieser Stoffklasse erbracht werden. Von besonderem Interesse waren Untersuchungen zur Wirksamkeit gegenüber phytopathogenen Noxen.

1.2 Begriffsbestimmungen und Nomenklatur

Nach Empfehlung der IUPAC¹ bezeichnet das Suffix -hydroximsäure bzw. -carbohydroximsäure die theoretisch denkbare tautomere Form zur (Carbo)hydroxamsäure **a** (Schema 1-1).

Schema 1-1:

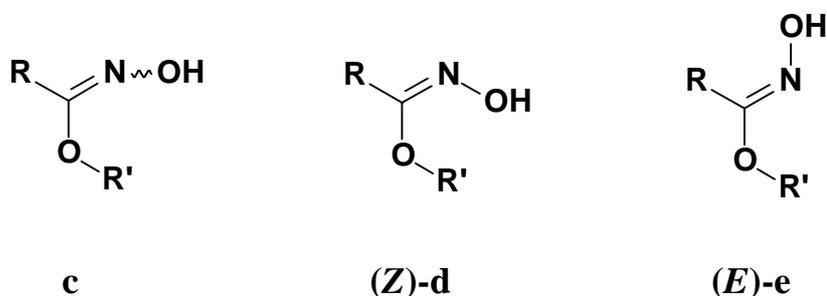


Während zur Stoffklasse der Carbohydroxamsäuren **a** umfangreiche Kenntnisse bestehen, gilt die reale Existenz der freien Hydroximsäure **b** als nicht eindeutig gesichert. Durch Röntgendiffraktion am Kristall gelang der Nachweis der tautomeren Form **b** bisher nicht, aber auch in Lösung geben alle bekannten spektroskopischen Methoden keinen direkten Hinweis auf ein – auch nur teilweises – Vorliegen der tautomeren Form **b**^{*}. Ein direkter Beweis für die Hydroxamsäure-Form **a** konnte u. a. durch ¹⁵N-NMR-spektroskopische Untersuchungen erbracht werden. In DMSO gelöste p-Nitrobenzohydroxamsäure zeigt eine für die NH-Gruppe charakteristische Spin-Spin-Kopplung ($J_{\text{NH}} = 102 \text{ Hz}$)³. Andererseits läßt sich das Reaktionsverhalten vieler Hydroxamsäuren nur mit der Beteiligung der Hydroxyiminogruppe aus der tautomeren Form **b** erklären. In älterer Literatur werden Hydroxamsäuren häufig als Hydroximsäuren bezeichnet. Die aus Hydroximsäuren **b** formal ableitbaren Ester **c** und auch die an beiden OH-Gruppen substituierten Vertreter sind hingegen in der Literatur wohl bekannt und stellen in der vorliegenden Arbeit wichtige Schlüsselverbindungen dar.

^{*} Zum Hydroxamsäure-Hydroximsäure-Gleichgewicht s. auch Lit.² und dort zitierte Literatur.

Als Hydroximsäureester bzw. Carbohydroximsäureester bezeichnet man nach IUPAC Verbindungen der allgemeinen Struktur **c**. Die Benennung als -hydrox(y)imidsäureester bzw. Carbonsäure-ester-hydroximid findet nur wenig praktische Anwendung. In der englischsprachigen Literatur finden die Bezeichnungen -hydroximic ester oder -hydroximate Verwendung. Die geometrischen Isomere **d** und **e** werden nach der heute gebräuchlichen (*Z/E*)-Nomenklatur benannt. Acyl(Alkyl)-Substitution am Hydroxylaminsauerstoff wird durch das Präfix *O*-Acyl(Alkyl)- kenntlich gemacht (Schema 1-2).

Schema 1-2:

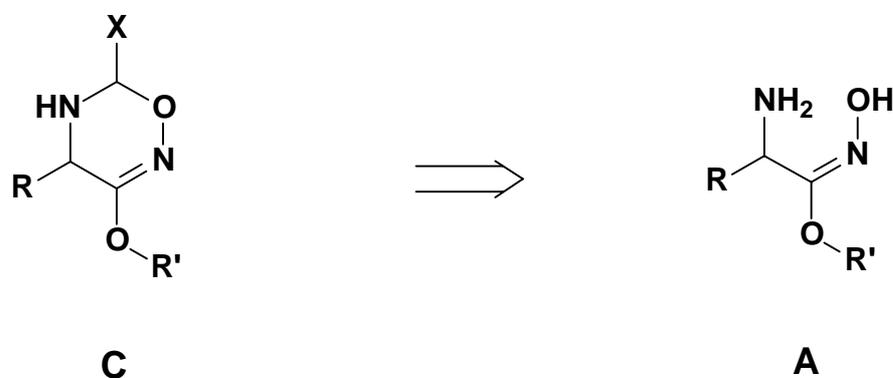


Im Rahmen der vorliegenden Arbeit soll im allgemeinen die Bezeichnung Carbohydroximsäureester verwendet werden. Im Experimentellen Teil (Abschnitt 7) wird überwiegend ein an die substitutive Nomenklatur für Carbonsäureester angelehntes System der Benennung verwendet.

1.3 Syntheseplanung

Aus der retrosynthetischen Betrachtungsweise sollten 3-alkoxy-funktionalisierte 1,2,5-Oxadiazin-Derivate **C** durch Cyclisierungsreaktionen aus (*E*)-konfigurierten α -Aminocarbohydroximsäureestern **A** zugänglich sein (Schema 1-3).

Schema 1-3:

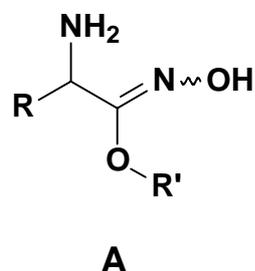


Im Rahmen meiner Untersuchungen wurde zunächst ein ergiebiges und generell anwendbares Verfahren zur Gewinnung unterschiedlich substituierter Derivate vom Typ **A** erarbeitet. Darüber hinaus entwickelte Cyclisierungsreaktionen führten weiter zu den Zielverbindungen **C**. Sowohl das von mir synthetisierte heterocyclische Material **C**, als auch eine Auswahl von bislang in der Literatur nicht bekannten Vorstufen wurden in Zusammenarbeit mit der Firma **E. I. du Pont de Nemours** verschiedenen biologischen Screeningverfahren auf pestizide Eigenschaften unterworfen.

2 Darstellung von α -Aminocarbohydroximsäureestern

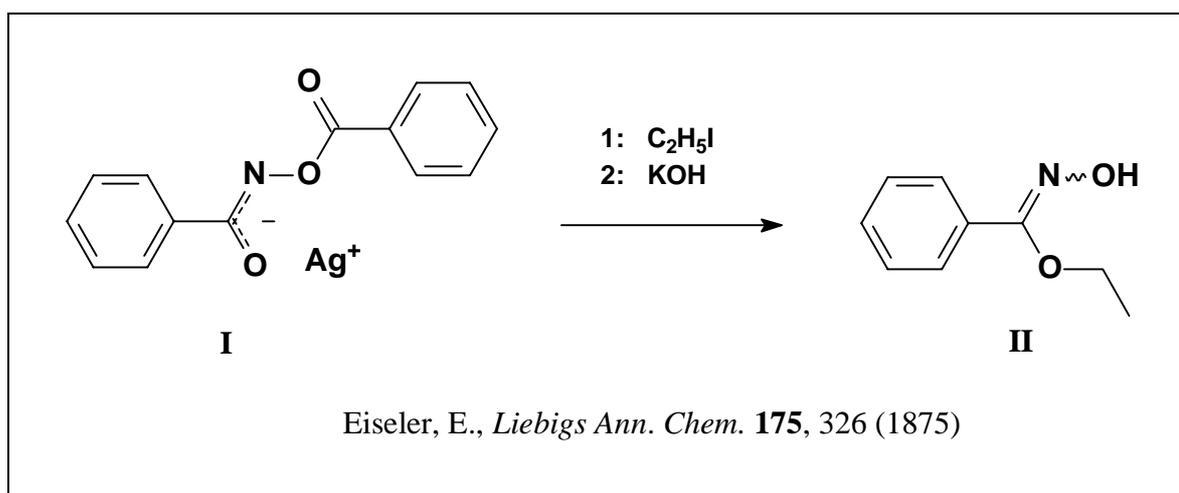
2.1 Literaturübersicht

Während bislang nur vereinzelt und von vergleichsweise wenigen Verfahren² zur Darstellung von Carbohydroximsäureestern berichtet worden ist, wurde die gezielte Synthese von α -Aminocarbohydroximsäureestern **A** in der Literatur bisher nicht beschrieben.



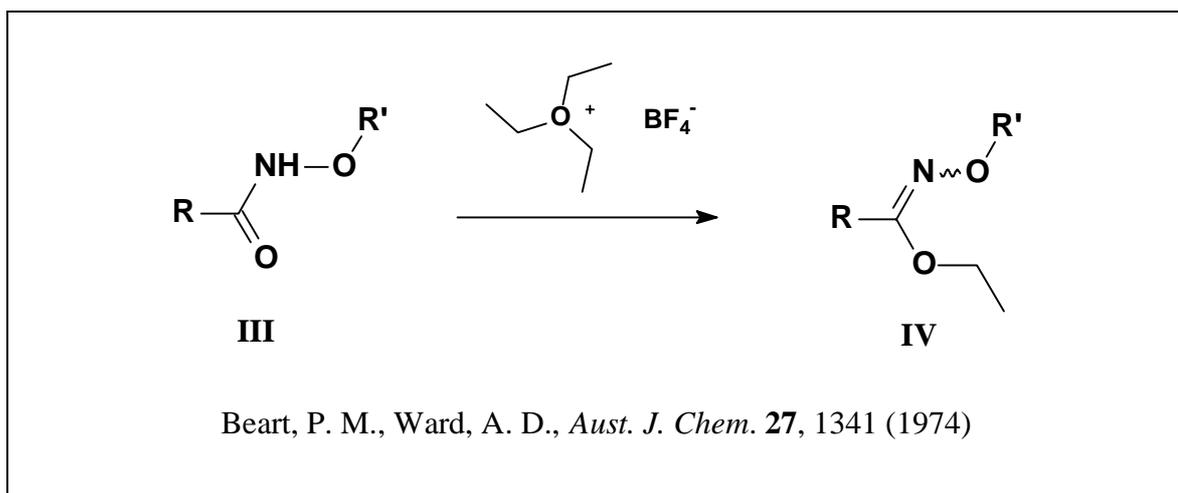
Im folgenden soll in Auswahl eine Übersicht über literaturbekannte Methoden² zur Gewinnung von Carbohydroximsäureestern gegeben werden.

Die Erschließung der Stoffklasse der Carbohydroximsäureester begann im ausgehenden 19. Jahrhundert. Bereits 1875 beschrieb *Eiseler*⁴ die Gewinnung einer öligen Flüssigkeit aus der Umsetzung des Silbersalzes der *O*-Benzoyl-benzohydroxamsäure **I** mit Ethyliodid und nachfolgender alkalischer Hydrolyse. Er bezeichnete die neue Substanz als *Aethylbenzhydroxamsäure* **II**.

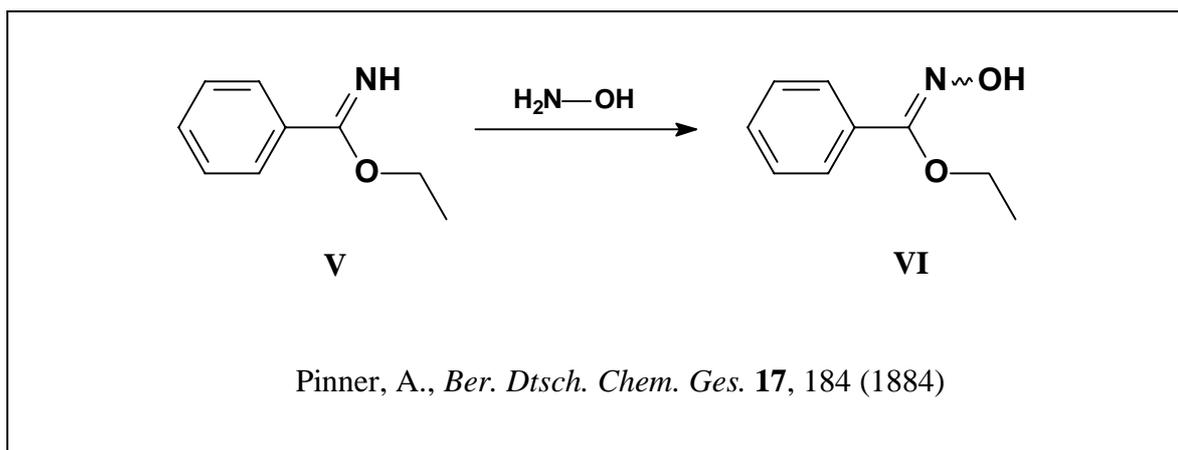


Spätere Untersuchungen von *Lossen*⁵ und *Gürke*⁶ bestätigten *Eiseler*s Entdeckung.

Weitere Arbeiten zur Alkylierung von Carbohydroxamsäuren zu den korrespondierenden Carbohydroximsäureestern fanden schnell Einzug in die Literatur. Einen Überblick über die frühen Arbeiten zur Alkylierung von Carbohydroxamsäuren gibt Lit.⁷. Die beschriebenen Vefahrensweisen erwiesen sich zumeist als präparativ unzureichend, da im allgemeinen Produktgemische von *N*-alkylierten Carbohydroxamsäuren und *O*-Alkyl-carbohydroximsäureestern als (*E/Z*)-Isomerengemische erhalten wurden. Die gezielte Synthese von am Hydroxylamin-*O*-Atom nicht substituierten Verbindungen gelang nicht. Darüber hinaus muß die Richtigkeit einiger früherer Arbeiten in Ermangelung an entsprechenden spektroskopischen Befunden aus heutiger Sicht bezweifelt werden. Eine umfassende Übersicht zur Alkylierung von Benzohydroxamsäure bietet der von *Johnson und Mitarbeitern*⁸ verfaßte Artikel aus dem Jahre 1971. An dieser Stelle sollen ebenfalls zwei Methoden Erwähnung finden, die eine selektive *O*-Alkylierung des Hydroxamsäure-Carbonylatoms ermöglichen. *Blaser, Imfeld und Schindler*⁹ berichteten 1969 über die Alkylierung von *O*-Alkylhydroxamsäuren **III** mit Diazomethan, während *Beart und Ward*¹⁰ Triethyloxonium-tetrafluorborat und Fluorsulfonsäure-methylester zur gezielten Alkylierung einsetzten. Auch durch diese Verfahren ließen sich allerdings nur die *O*-Alkyl-carbohydroximsäureester **IV** gewinnen.

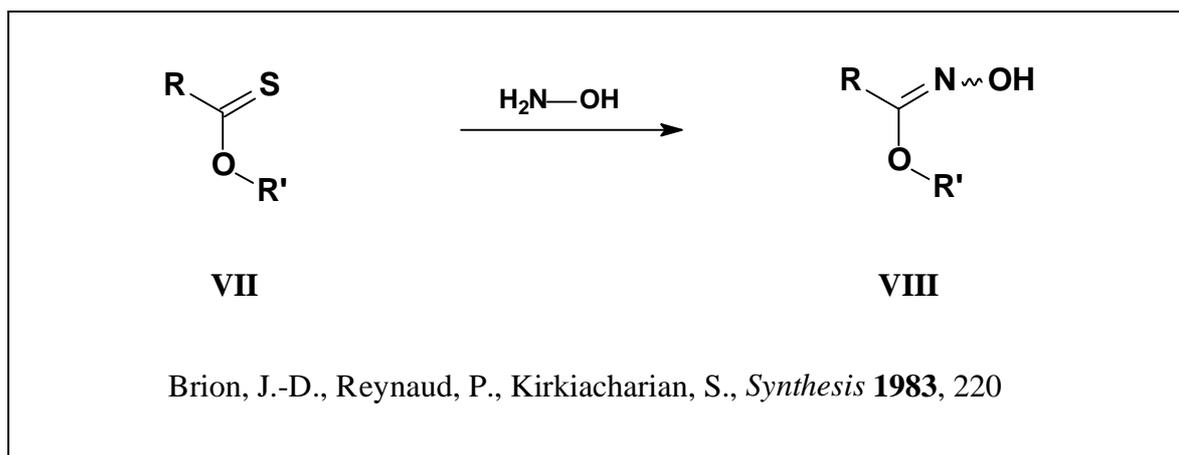


1884 beschrieb *Pinner*¹¹ die Gewinnung des Benzohydroximsäure-ethylesters **VI** durch Behandlung von Benzimidssäure-ethylester **V** mit Hydroxylamin. Die von ihm gewonnene Verbindung erwies sich als identisch mit der 19 Jahre zuvor von *Eiseler* beschriebenen Verbindung **II**.

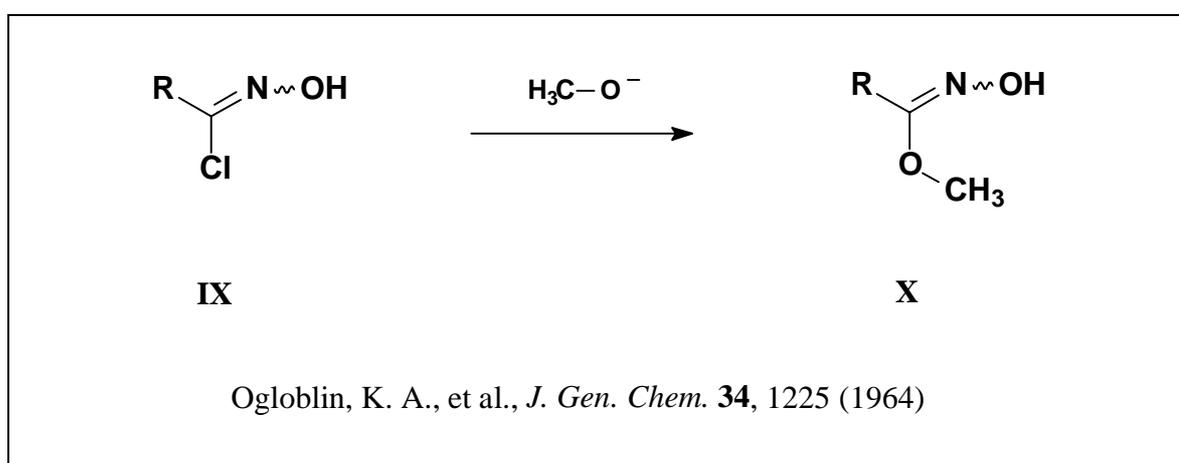


In Anlehnung an die von *Pinner* beschriebene Verfahrensweise gelang *Houben und Schmidt*¹² 1913 die Synthese von Vertretern aus der aliphatischen Reihe.

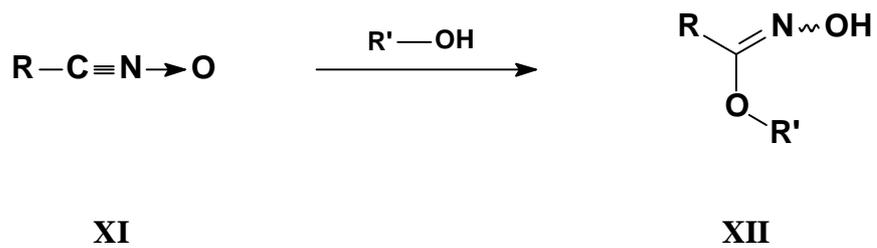
Ein ergiebiges Syntheseverfahren stellten *Brion, Reynaud und Kirkiacharian*¹³ im Jahr 1983 vor. Die Autoren berichteten über die Synthese einiger Carbohydroximsäureester **VIII** durch Hydroxylaminolyse von Thiocarbonsäure-*O*-estern **VII**. Diese Verfahrensweise konnte später von *Geffken und Schwarz*¹⁴ erfolgreich auf verschiedene Glycolthiocarbonsäure-*O*-ester übertragen werden.



Andere Literaturberichte zur Gewinnung von Carbohydroximsäureestern mit freier Hydroxyiminogruppe geben zumeist Einzelbeobachtungen wieder, deren systematische Nachbearbeitung bisher noch nicht erfolgt ist. So beschrieben *Ogloblin und Mitarbeiter*¹⁵ die Gewinnung von Carbohydroximsäureestern **X** durch Umsetzung von – durch Oxidation von Aldoximen mit Chlor oder Nitrosylchlorid leicht zugänglichen – Carbonsäure-hydroxyiminoyl-chloriden **IX** mit Natriummethanolat.



In analoger Weise reagieren Nitriloxide **XI** mit Alkoholen zu Carbohydroximsäureestern **XII**¹⁶.



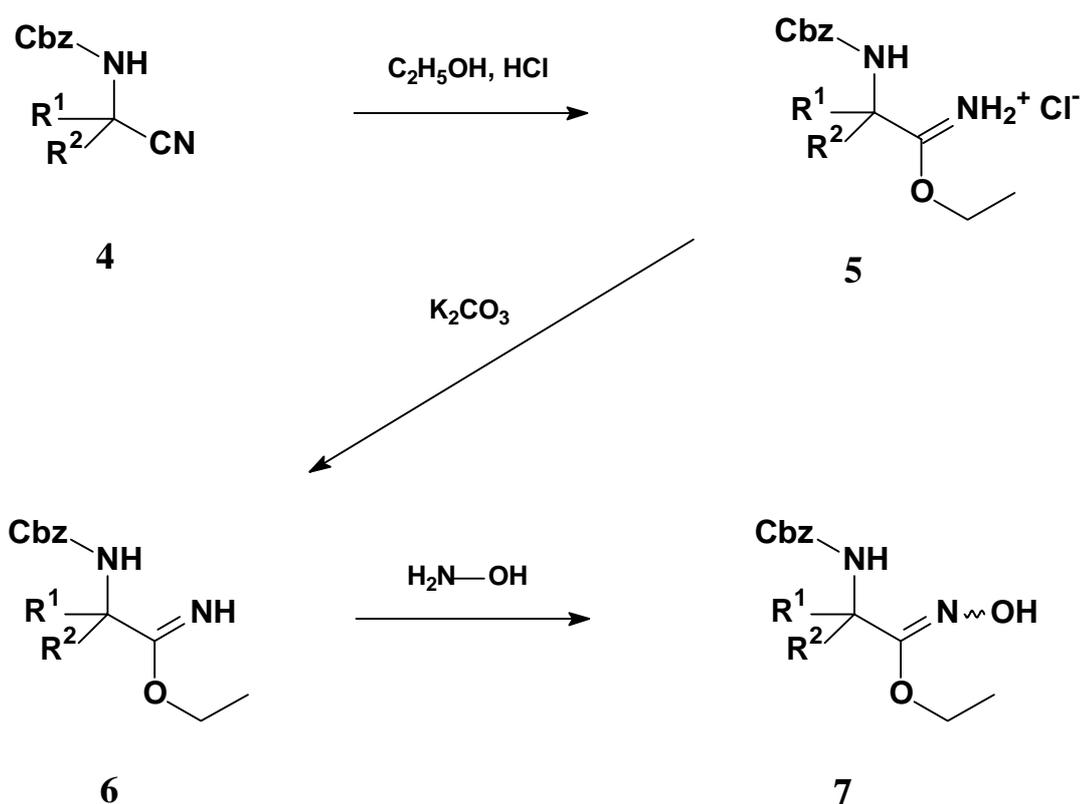
Grundmann, G., Frommeld, H. D., *J. Org. Chem.* **31**, 157 (1966)

2.2 Synthese von Carbohydroximsäureestern durch Hydroxylaminolyse von Imidaten

2.2.1 Übersicht über die geplante Syntheseführung

1956 beschrieb *Mengelberg*¹⁷ die Synthese von *N*-Cbz-geschützten 2-Aminoalkanimidaten* **6** durch *Pinner*-Reaktion^{18**}. Eine Verknüpfung dieses Syntheseweges mit dem von *Pinner* beschriebenen Verfahren zur Gewinnung von Carbohydroximsäureestern (s.o.) sollte zu Zielverbindungen vom Typ **7** führen (Schema 2-1).

Schema 2-1:



* Die Bezeichnung Imidat ist gleichbedeutend mit Imidoester bzw. Iminoether. *Pinner* wählte die Bezeichnung *Imidoäther* (s. Lit.¹⁸). Der Begriff Imidat soll hier für die freie Base verwendet werden.

** Im Rahmen dieser Arbeit soll als *Pinner*-Reaktion nur die in Lit.¹⁸ beschriebene Verfahrensweise bezeichnet werden.

Im Rahmen meiner Untersuchungen sollte zunächst die Eignung dieses Verfahrens zur Gewinnung von 2-aminofunktionalisierten Carbohydroximsäureester-Derivaten untersucht werden.

2.2.2 Vorstufen

2.2.2.1 Darstellung von 2-Aminocarbonitrilen

2-Aminocarbonitrile **2** sind wichtige Zwischenprodukte zur Synthese von α -Aminosäuren nach *Strecker*¹⁹. Die von mir gewonnenen Aminonitrile wurden durch modifizierte *Strecker*-Synthesen in der Variante nach *Zelinsky, Stadnikoff und Bucherer*^{20, 21} gewonnen. Dieses Verfahren erwies sich als überlegen gegenüber anderen Methoden, da einerseits die Entwicklung größerer Mengen freier Blausäure vermieden wurde, andererseits die schnell einsetzende Verharzung der gewonnenen Produkte durch Eigenkondensation im Sinne einer Nitrilaminolyse bzw. durch die ebenfalls mögliche Aldolisierung zurückgedrängt werden konnte. Zu einer Mischung, bestehend aus in Diethylether gelöster Carbonylverbindung **1** und wässriger Ammoniumchlorid-Lösung, wurde unter Eiskühlung und intensivem Rühren tropfenweise gesättigte Kaliumcyanid-Lösung gegeben. Die angefallenen 2-Aminocarbonitrile **2** stellen thermodynamisch instabile Verbindungen dar, deren Isolierung nur in Form der beständigeren Aminonitril-hydrochloride **3** gelang (Schema 2-2).*

* Verbindung **2c** wurde auch als 2-Aminocarbonitril-Base in guter Ausbeute isoliert, erwies sich aber als nicht lagerbeständig.

Schema 2-2:

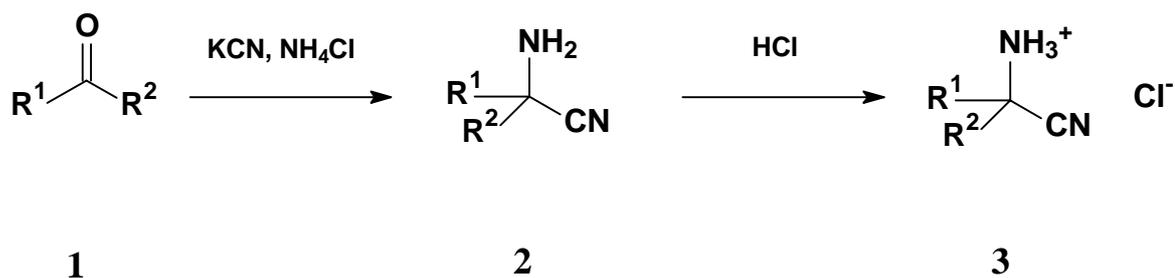


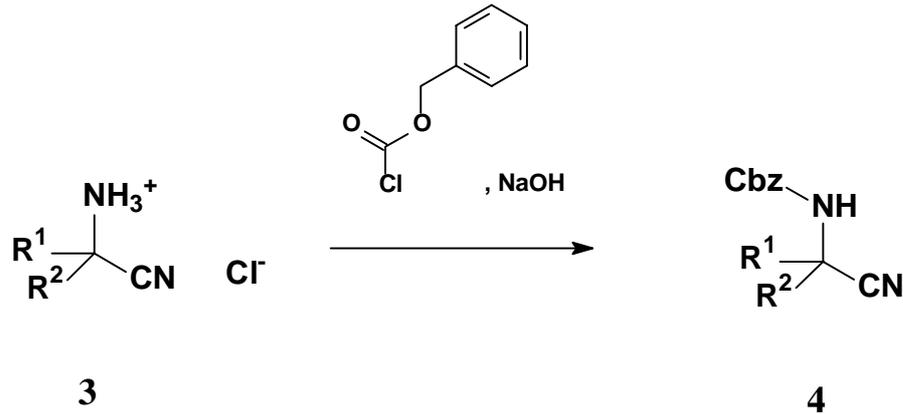
Tabelle 2-1:

3	R¹	R²
a	H	H
b	CH ₃	CH ₃
c	Ph	H

2.2.2.2 Darstellung von *N*-Cbz-geschützten 2-Aminocarbonitrilen

Obwohl die Synthese von Imidoester-hydrochloriden **5** durch *Pinner*-Reaktion auch aus den ungeschützten, basischen 2-Aminocarbonitrilen **2** grundsätzlich möglich ist²²⁻²⁴, so bringt diese Verfahrensweise erhebliche experimentelle Schwierigkeiten mit sich. Zum einen führt die Abscheidung von Aminonitril-hydrochlorid infolge von Salzbildung der freien Aminogruppe zum raschen Stillstand der Reaktion, zum anderen würde die basische Aminofunktion an späterer Stelle der Reaktionsfolge die sofortige Aminolyse des Imidates bewirken, wodurch nicht kontrollierbare Dimerisierungs- oder Polykondensationsreaktionen zu erwarten wären. Durch Einführen eines geeigneten Acyl-Substituenten als Schutzgruppe sollte die Basizität und Nukleophilie der Aminogruppe herabgesetzt werden. Die Wahl fiel auf die säurestabile Benzyloxycarbonylgruppe*, welche durch *Schotten-Baumann*-Reaktion mit Chlorameisensäure-benzylester in guter Ausbeute von über 80 % eingeführt werden konnte (Schema 2-3).

* Die Benzyloxycarbonyl- bzw. Carbobenzyloxygruppe wird üblicherweise durch die Kurzbezeichnungen Z, Cbo oder Cbz gekennzeichnet.

Schema 2-3:*2.2.2.3 Darstellung von N-Cbz-geschützten 2-Amino-alkanimidaten*

In Anlehnung an Lit.¹⁷ sollten die Imidoester-hydrochloride **5** durch *Pinner*-Reaktion aus den *N*-Cbz-geschützten 2-Aminocarbonitrilen **4** gewonnen werden.

Verbindung **5a** wurde als gut kristallisierende Verbindung in 86 %iger Ausbeute gewonnen.

Zur weiteren Umsetzung wurde das Imidat **6a** durch eisgekühlte Kaliumcarbonatlösung aus seinem Salz freigesetzt und durch Extraktion mit Ethylacetat isoliert (Schema 2-4).

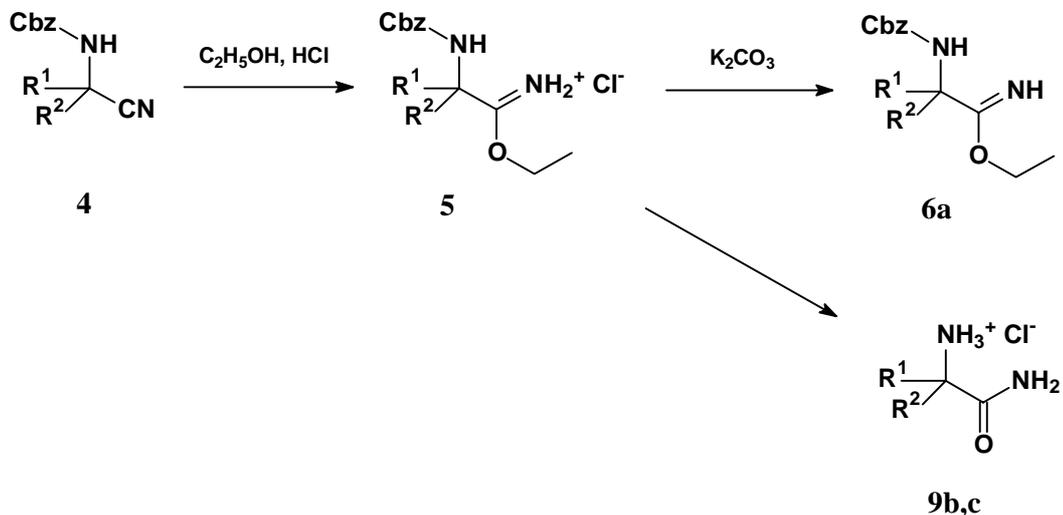
Schema 2-4:

Tabelle 2-2:

4	R¹	R²
a	H	H
b	CH ₃	CH ₃
c	Ph	H

Aus den Edukten **4b** und **c** konnten durch diese Verfahrensweise die gewünschten Imidoester-hydrochloride **5** nicht gewonnen werden. Statt dessen kam es zur Abscheidung der korrespondierenden Carboxamide* in Form ihrer Hydrochloride **9b** und **c**, also unter Verlust der Schutzgruppe**. Bereits 1952 konnten *Baksheev und Gavrilov*²⁴ unter den Bedingungen der *Pinner*-Reaktion aus α -Phenylglycinonitril lediglich das entsprechende Carboxamid in annähernd quantitativer Ausbeute isolieren. Da die von mir durchgeführten *Pinner*-Reaktionen stets unter strengem Ausschluß von Feuchtigkeit durchgeführt wurden, läßt sich diese Zersetzung nicht auf die generelle Neigung der Imidoester zur Hydrolyse (welche im allgemeinen zu Carbonsäureestern führt) zurückführen. Vielmehr muß von einer spontanen Desalkylierung des intermediär entstehenden Imidoester-hydrochlorides ausgegangen werden. Eine generelle Instabilität der 2-Amino-alkanimidate muß jedoch bezweifelt werden. In Kapitel 2.3.4 beschriebene eigene Untersuchungen führten zu stabilen Imidaten.

* *Steinkopf und Malinowski*²⁵ untersuchten das Verhalten von in alpha-Position elektronegativ substituierten Carbonitrilen unter den Bedingungen der *Pinner*-Reaktion. Die Tendenz zur Ausbildung von Carboxamiden scheint stark von der Art des alpha-Substituenten abzuhängen.

** Auch durch Variation von Reaktionsbedingungen und Substitution ließ sich die Bildung von Carboxamiden **9** nicht verhindern: Weitere Reaktionen wurden bei erniedrigter Temperatur (- 50 °C) durchgeführt, außerdem wurde das Lösungsmittelvolumen variiert. Als Schutzgruppe wurde zudem die *tert.*-Butoxycarbonyl-, Allyloxycarbonyl- sowie die Ethoxycarbonylgruppe verwendet. Auch wurden Versuche mit am Stickstoffatom benzyl- und methylsubstituierten Vertretern durchgeführt. Als Alkoholkomponente wurde neben Ethanol auch Benzylalkohol eingesetzt.

2.2.3 Hydroxylaminolyse von Imidaten

Die Durchsicht der entsprechenden Literatur zeigte, daß die Hydroxylaminolyse von Imidaten **6** im allgemeinen zu den Amidoximen **10** führt, während die Bildung von Carbohydroximsäureestern **7** als Nebenreaktion betrachtet werden muß. Die Nachbearbeitung der von *Pinner* beschriebenen Reaktion in neuerer Zeit bekräftigen diese Aussage. *Exner und Mitarbeiter*²⁶ erzielten bei ihren Untersuchungen eine maximale Ausbeute von 32 % Carbohydroximsäureester. Die von *Schwarz*²⁷ durchgeführten Untersuchungen an Glycolimidaten ergaben Ausbeuten zwischen 8 und 25 % Carbohydroximsäureester.

Eigene Untersuchungen führten ebenfalls zu unbefriedigenden Ergebnissen. Verbindung **6a** lieferte Ausbeuten zwischen 0 und 8 % an α -Amino-carbohydroximsäureester **7a**. Das korrespondierende Amidoxim **10a** konnte in Ausbeuten zwischen 50 und 63 % gewonnen werden (Schema 2-5).

Schema 2-5:

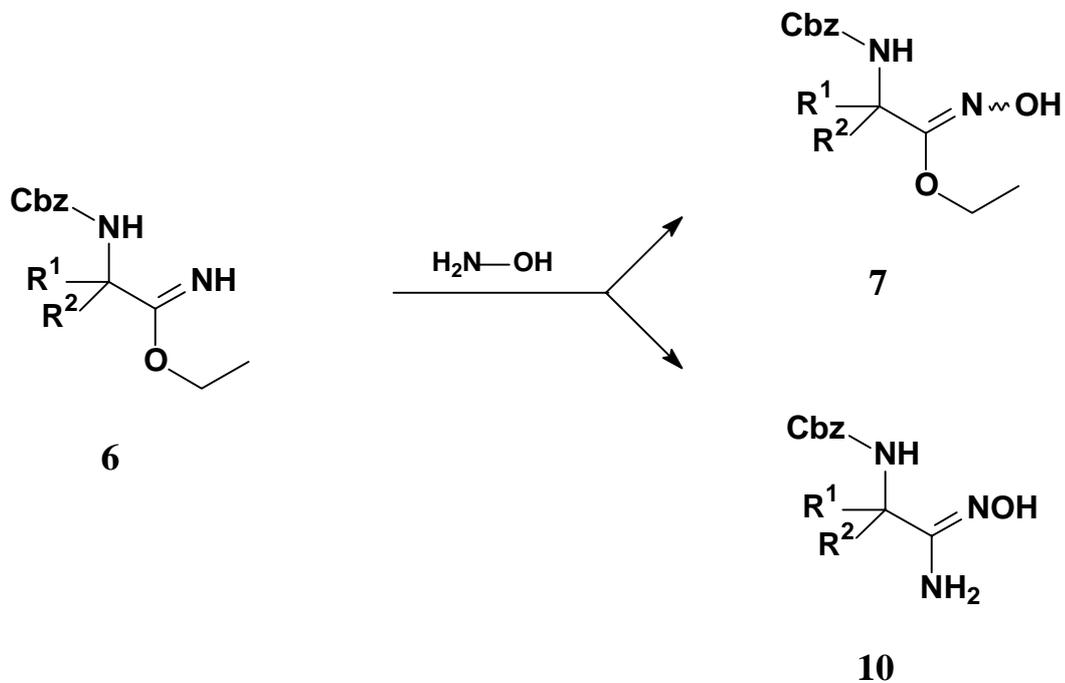


Tabelle 2-3:

6, 7, 10	R ¹	R ²
a	H	H

Durch dünnschichtchromatographische Kontrolle der Reaktionsansätze konnte der Carbohydroximsäureester **7a** nicht detektiert werden. Bei niedrigem R_f-Wert* zeigte sich eine Zone, die mit ethanolischer Eisen(III)-chlorid-Lösung eine für die Amidoxime typische rotbraune Färbung²⁸ gab.

* Fließmittel: Dichlormethan / Diethylether 5:1

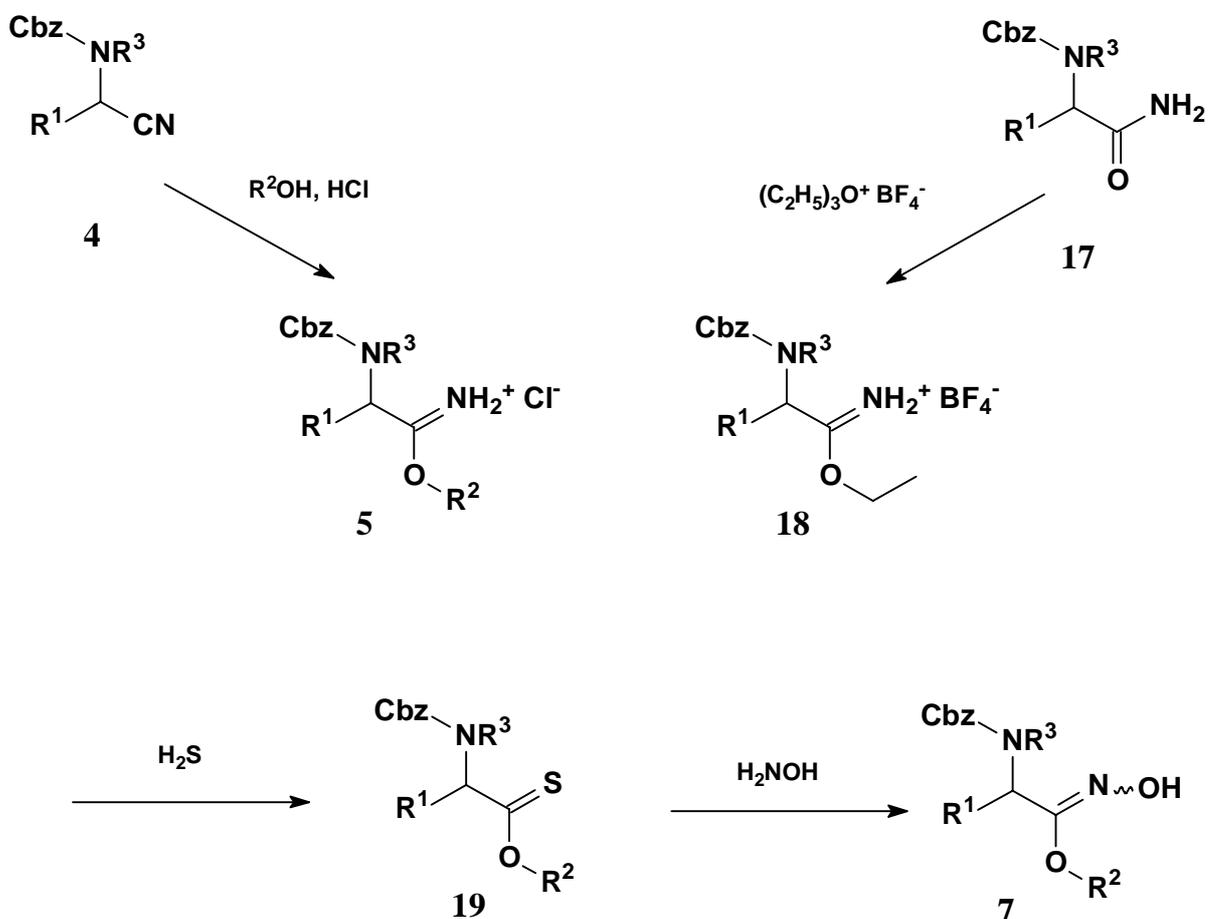
2.3 Synthese von Carbohydroximsäureestern durch Hydroxylaminolyse von Thiocarbonsäure-*O*-estern

2.3.1 Übersicht über die geplante Syntheseführung

Wie bereits in der Literaturübersicht dargestellt, ist die Synthese von Carbohydroximsäureestern aus Thiocarbonsäure-*O*-estern prinzipiell möglich^{13, 14}. Durch Hydroxylaminolyse von *N*-Cbz-geschützten 2-Amino-thiocarbonsäure-*O*-estern **19** sollten sich die angestrebten Carbohydroximsäureester **7** gewinnen lassen. Einen leichten Zugang zu den benötigten Thiocarbonsäure-*O*-estern **19** erhält man wiederum durch die Sulfhydrolyse von Imidaten **6**^{29, 30*}. Aufgrund der in Abschnitt 2.2.2.3 beschriebenen präparativen Schwierigkeiten bei der Gewinnung von 2-Aminoalkanimidaten **6** durch *Pinner*-Reaktion sollte ein alternatives Verfahren zur Bereitung dieser Stoffklasse herangezogen werden. Imidat-tetrafluoroborate **18** sind durch selektive *O*-Alkylierung von Carboxamiden mit Meerwein-Salzen³² wie Triethyloxonium-tetrafluoroborat zugänglich. Dieses Verfahren wurde von *Ried und Schmidt*³⁰ bereits im Jahre 1966 auf *N*-geschützte α -Aminosäureamide **17** angewendet (Schema 2-6).

* Einen Überblick über gebräuchliche Syntheseverfahren für Thiocarbonsäure-*O*-ester bietet Lit.³¹.

Schema 2-6:



2.3.2 Vorstufen

2.3.2.1 Darstellung von N-Cbz-geschützten Aminosäuren

Im Jahre 1932 berichteten *Bergmann und Zervas*³³ erstmals über die Verwendung der Benzyloxycarbonylgruppe zum Schutz der Aminofunktion. Die Schutzgruppe hat eine große Bedeutung in der Peptid-Synthese erlangt und gilt heute als vielseitige Standard-Schutzgruppe für Aminogruppen. Ausgehend von den käuflich erworbenen α -Aminosäuren* **14** wurde die

* Als Ausgangsstoffe fanden die (*S*)-konfigurierten α -Aminosäuren Verwendung. α -Phenylglycin **14d** wurde als Racemat eingesetzt. Untersuchungen bezüglich der absoluten Konfiguration von den im weiteren Syntheseverlauf erhaltenen Verbindungen wurden nicht unternommen. Zur Vereinfachung wurde auf die zwitterionische Darstellung der Aminosäuren **14** verzichtet.

Schutzgruppe durch Umsetzung mit Chlorameisensäure-benzylester in Gegenwart von Natronlauge eingeführt³⁴ (Schema 2-7).

Schema 2-7:

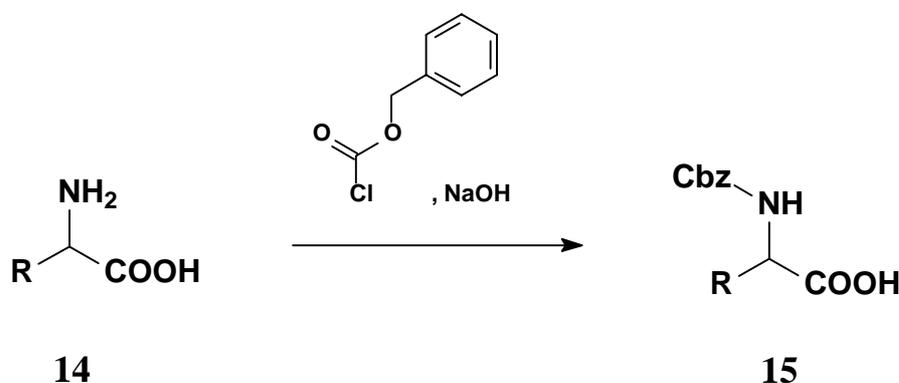


Tabelle 2-4:

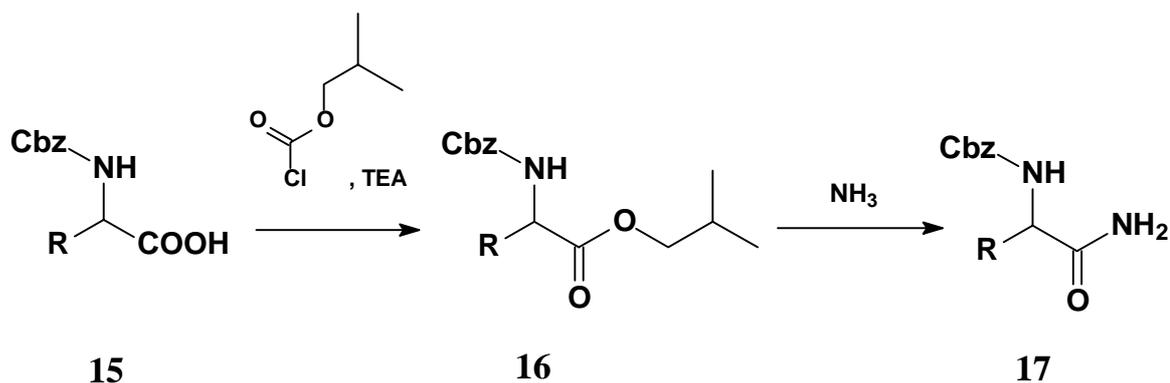
14, 15	R
a	CH ₃
b	(CH ₃) ₂ CH
c	(CH ₃) ₂ CH-CH ₂
d	Ph
e	PhCH ₂
15f	

2.3.2.2 Darstellung von *N*-Cbz-geschützten α -Aminosäureamiden

Nachdem Vorversuche gezeigt hatten, daß die direkte Ammonolyse von *N*-Cbz-geschützten α -Aminosäureestern (welche leicht aus den käuflich erwerblichen α -Aminosäureester-hydrochloriden zu gewinnen sind) nur langsam (Reaktionszeit Tage bis Wochen) und oft in niedrigen Ausbeuten vonstatten ging, wurden die *N*-Cbz-geschützten α -Aminosäureamide **17**

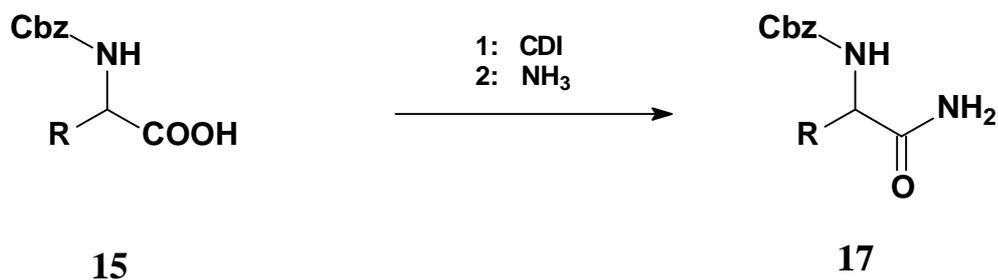
durch alternative, allgemein bekannte Verfahrensweisen hergestellt. Das aus der entsprechenden *N*-Cbz-geschützten α -Aminosäure **15** und Chlorameisensäure-isobutylester^{*35, 36} herstellbare gemischte Anhydrid **16** wurde der Ammonolyse mit Ammoniak-Gas unterworfen (Methode 1), (Schema 2-8).

Schema 2-8:



Als weitere Methode zur Aktivierung der Aminosäure **15** kam die aus der Peptidchemie bekannte Azolid-Methode³⁷ zur Anwendung. *Staab und Mitarbeiter*³⁸ modifizierten die Verfahrensweise zur Synthese von Carboxamiden (Methode 2), (Schema 2-9).

Schema 2-9:



* Der ebenfalls gebräuchliche Chlorameisensäure-ethylester liefert zumeist niedrigere Ausbeuten.

Die *N*-Cbz-geschützten α -Aminosäureamide **17** konnten in Ausbeuten von 50 – 80 % als farblose, kristalline Festsubstanzen mit definierten Schmelzpunkten oder Schmelzbereichen gewonnen werden.

Im IR-Spektrum zeigen die Verbindungen eine starke Absorptionsbande für die C=O-Valenzschwingung der amidischen Carbonylgruppe im Bereich von 1650 – 1680 cm^{-1} (Amid-I-Bande). Die Carbonylbande der Schutzgruppe wird im KBr-Preßling oft durch eine breite Schulter der Amid-I-Bande überdeckt.

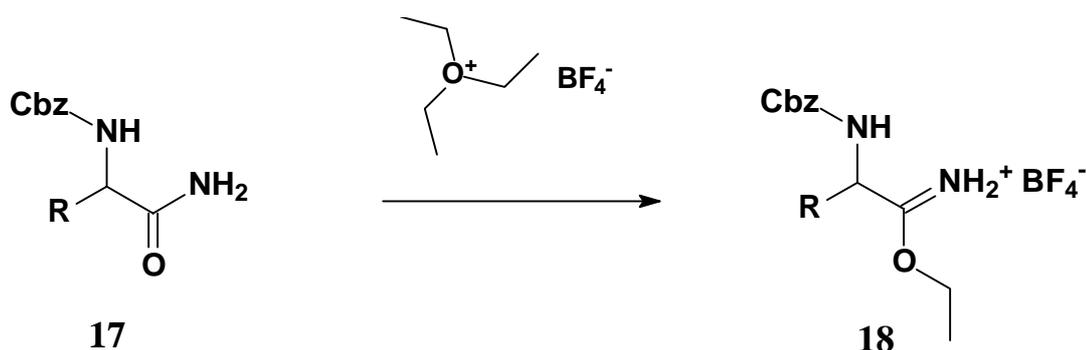
Die $^1\text{H-NMR}$ Spektren zeigen die für primäre Säureamide typische Aufspaltung der Protonen der NH_2 -Gruppe in zwei einzelne Signale, bedingt durch die Anisotropie der Amidgruppe³⁹.

2.3.2.3 Darstellung von Imidaten durch *O*-Alkylierung von Carboxamiden

Die gezielte Alkylierung des Sauerstoffatoms der Amidgruppe von *N*-Cbz-geschützten α -Aminosäureamiden **17** ist mit den gebräuchlichen Alkylierungsmitteln nicht zu erreichen. Meerweinsalze, wie Triethyloxonium-tetrafluoroborat⁴⁰, weisen hingegen eine hohe, von keinem anderen Alkylans erreichte Reaktionsfähigkeit auf. Daneben zeigen sie eine bemerkenswerte Selektivität in der Alkylierung des elektronegativeren Atoms in ambidenten Strukturen. Die Reaktion gelang im allgemeinen durch 1 stündiges Erhitzen der *N*-Cbz-geschützten α -Aminosäureamide **17** in Gegenwart von Triethyloxonium-tetrafluoroborat in wasserfreiem Dichlormethan* (Schema 2-10).

* Eine interessante Variante beschreibt Lit.⁴¹: *N*-Aloc-geschützte α -Aminosäureamide lassen sich mit Triethyloxonium-hexafluorophosphat zu den korrespondierenden Imidoester-Salzen alkylieren.

Schema 2-10:



Auch bei Verwendung eines Überschusses an Oxoniumsalz konnte eine Alkylierung der Carbamat-Gruppierung der Schutzgruppe bzw. der terminalen NH₂-Gruppe des Amides nicht beobachtet werden. Die so erhaltenen Imidoester-tetrafluoroborate **18** stellen leicht zersetzliche, stark hygroskopische Substanzen dar, die zum Teil nicht in kristalliner Form isolierbar sind³⁰ und ohne weitere analytische Charakterisierung sofort der nachfolgenden Sulphydrolyse unterworfen wurden. Auf die Freisetzung der freien Imidoester-Basen aus ihren Salzen wurde aus präparativen Gründen (s.u.) verzichtet.*

2.3.2.4 Darstellung von Thiocarbonsäure-O-estern

Die Umsetzung von Imidat-hydrochloriden^{**} **5** (s. Abschnitt 2.2.2.3) oder den nach Abschnitt 2.3.2.3 gewonnenen Imidat-tetrafluoroboraten **18** mit trockenem Schwefelwasserstoff in wasserfreiem Pyridin führte in glatter Reaktion zu Thiocarbonsäure-O-estern **19**. Dabei erwies sich eine Reaktionstemperatur von - 20 °C als günstig^{***}.

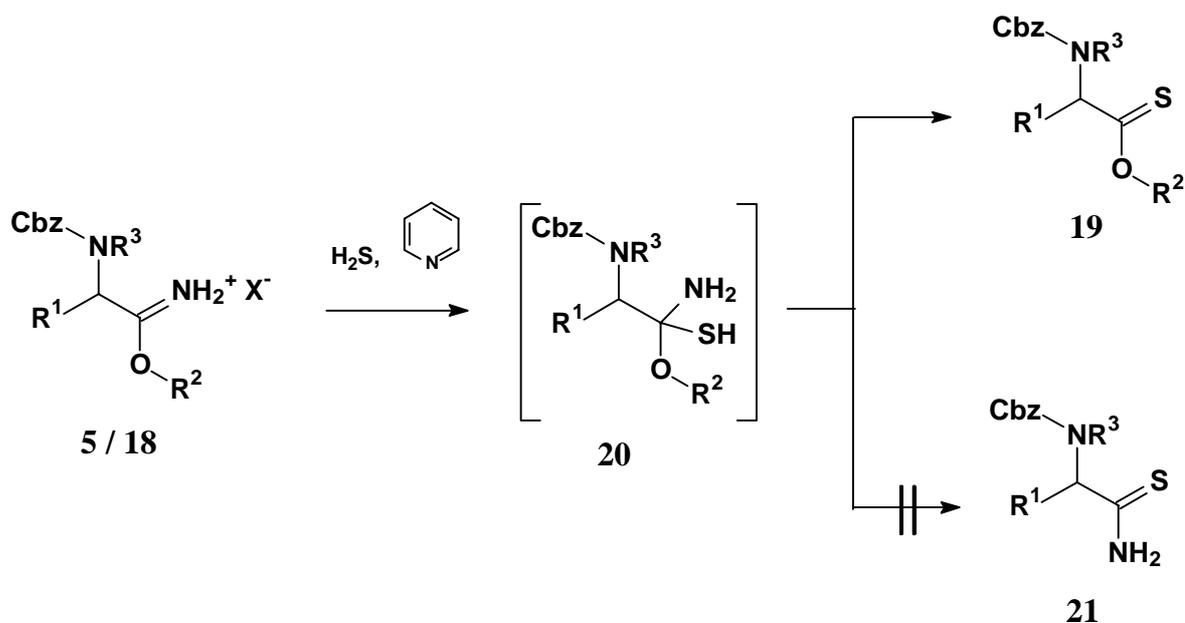
* Zur analytischen Charakterisierung wurde exemplarisch Ethyl *N*-Cbz- α -phenylglycinimidat **18D** isoliert.

** Als Alkohol-Komponenten fanden neben Ethanol auch Methanol, Isopropanol, Benzylalkohol, 2-Phenylethanol, Cyclohexanol und n-Pentanol Verwendung.

*** Eine unzureichende Kühlung führte bereits beim Einbringen der Imidat-tetrafluoroborate **18** in Pyridin zur spontanen Abspaltung der Schutzgruppe.

Die aus dem intermediär gebildeten Additionsprodukt **20** von Imidat und H_2S durch Abspaltung von HO-R^2 theoretisch denkbare Bildung von Thionamiden⁴² **21** konnte in keinem Fall beobachtet werden. Nach Lit.^{29, 43} soll insbesondere bei Einsatz der freien Imidat-Basen die Entstehung von Thionamiden **21** begünstigt sein. Nur in Einzelfällen wurden neben Thiocarbonsäure-*O*-estern **19** auch die korrespondierenden Carbonsäureester erhalten, bedingt durch die partielle Hydrolyse der Imidate. Die Thiocarbonsäure-*O*-ester **19** konnten nach säulenchromatographischer Aufreinigung an Kieselgel oder Destillation im Feinvakuum kristallin oder als hellgelb gefärbte Öle von charakteristischem Geruch gewonnen werden (Schema 2-11).

Schema 2-11:



Die IR-Spektren der Thiocarbonsäure-*O*-ester **19** zeigen neben der erwartungsgemäß im Bereich von $1700 - 1720 \text{ cm}^{-1}$ erscheinenden Carbonylabsorption der Schutzgruppe und der NH-Valenzschwingung bei 3300 cm^{-1} ausgeprägte Absorptionen im Fingerprintbereich. Stets zeigt sich eine Absorption im Bereich von $1130 - 1180 \text{ cm}^{-1}$ neben einer Bande von starker Intensität im Bereich von $1230 - 1280 \text{ cm}^{-1}$. Die genaue Lage der C=S-Valenzschwingung dieser Verbindungsklasse ist umstritten, *Raman-*

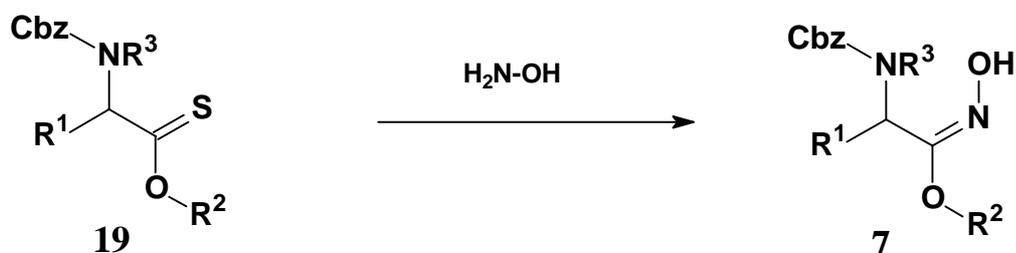
spektroskopische Untersuchungen machen jedoch eine Lokalisierung im Bereich von $1200 - 1300 \text{ cm}^{-1}$ als wahrscheinlich.

Die von mir gewonnenen Thiocarbonsäure-*O*-ester **19** zeigen im Dünnschichtchromatogramm hohe R_f -Werte von $0,9^*$. Mit ethanolischer Silbernitrat-Lösung geben die Verbindungen **19** eine schwarze Fällung, die als Identitätsnachweis für diese Stoffklasse genutzt werden kann.

2.3.3 Hydroxylaminolyse von Thiocarbonsäure-*O*-estern

Zu einer Lösung von Thiocarbonsäure-*O*-ester **19** und Triethylamin in Diethylether wurde unter intensivem Rühren bei Raumtemperatur eine gesättigte wäßrige Lösung von Hydroxylamin-hydrochlorid zugegeben. Unter leichter Wärmetönung kam es sofort zu einer lebhaften Entwicklung von Schwefelwasserstoff. Die Ansätze verfärbten sich nach gelb-orange. Nach wenigen Stunden war mit Blei(II)-acetatpapier keine nennenswerte H_2S -Entwicklung mehr nachzuweisen. Nach 18 Stunden war die gelbe Färbung der Ansätze meist verschwunden, die organische Phase wurde abgetrennt und zur Entfernung von Nebenprodukten (s.u.) mit 2 N HCl mehrfach ausgeschüttelt. Die Carbohydroximsäureester **7** konnten aus Ether/Petrolether oder nach säulenchromatographischer Reinigung an Kieselgel** in unterschiedlichen Ausbeuten kristallin gewonnen werden. Verbindung **7h** wurde als farblose Flüssigkeit erhalten (Schema 2-12).

Schema 2-12:

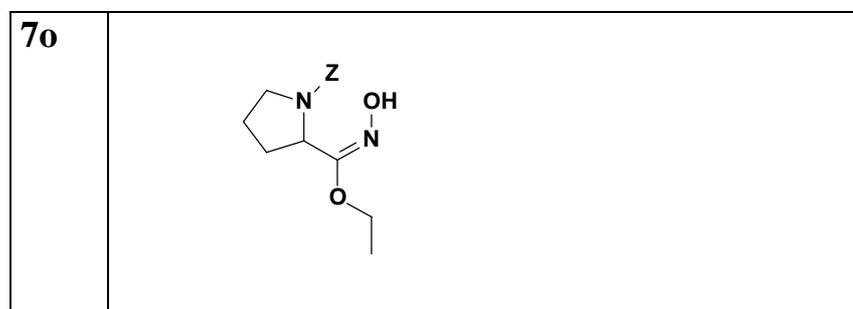


* Fließmittel: Dichlormethan / Diethylether 85:15

** Elutionsmittel: n-Hexan / Ethylacetat 3:1

Tabelle 2-5:

7	R¹	R²	R³
a	H	C ₂ H ₅	H
b	H	C ₂ H ₅	CH ₃
c	H	(CH ₃) ₂ CH	H
d	H	c-Hexyl	H
e	H	C ₂ H ₄ Ph	H
f	CH ₃	C ₂ H ₅	H
g	(CH ₃) ₂ CH	C ₂ H ₅	H
h	(CH ₃) ₂ CH-CH ₂	C ₂ H ₅	H
i	Ph	C ₂ H ₅	H
j	PhCH ₂	C ₂ H ₅	H
k	H	CH ₃	H
l	H	C ₅ H ₁₁	H
m	H	PhCH ₂	H
n	H	C ₂ H ₅	Ph



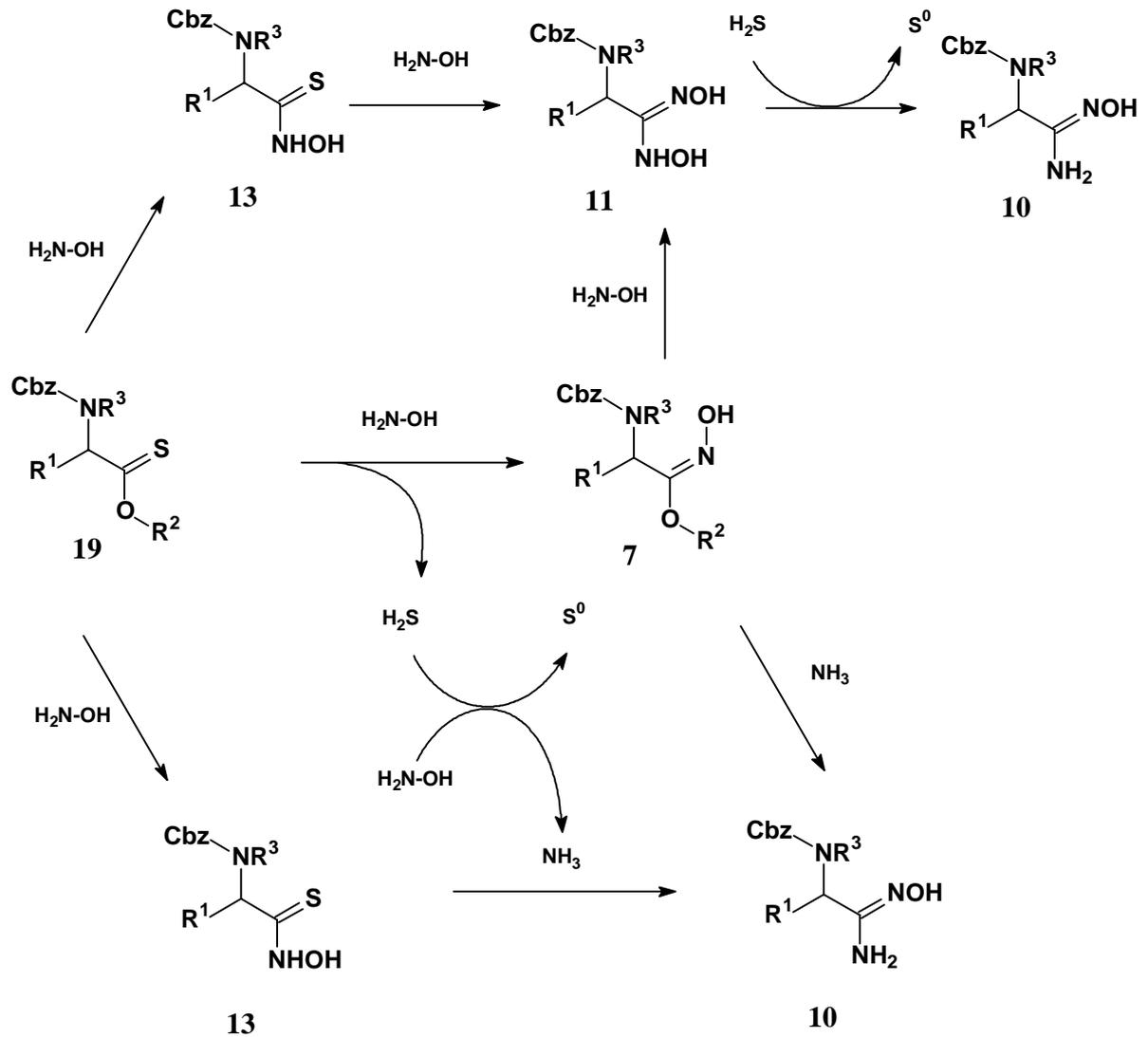
Wurde beim Aufarbeiten der Reaktionsansätze auf die Extraktion mit Salzsäure verzichtet, konnten durch chromatographische Trennung und fraktionierende Kristallisation zwei Nebenprodukte isoliert werden. In Ausbeuten bis zu 8 % wurde Amidoxim **10** gewonnen. Daneben wurde in geringerer Ausbeute eine kristalline Substanz erhalten, deren Konstitution als Hydroxyamidoxim **11** bestimmt wurde.

Die Bildung von Amidoxim **10** kann nur durch Redox-Prozesse, hervorgerufen durch den bei der Hydroxylaminolyse freigesetzten Schwefelwasserstoff, hinreichend erklärt werden. Schwefelwasserstoff kann einerseits das eingesetzte Hydroxylamin direkt zu Ammoniak reduzieren, welcher dann die Ammonolyse der bereits entstandenen Carbohydroximsäureester **7** (oder Thiohydroxamsäuren **13** s.u.) bewirkt, andererseits ist auch eine direkte Reduktion von Hydroxyamidoxim **11** zum Amidoxim **10** denkbar. Aus den Reaktionsansätzen schied sich nach längerer Verweildauer im Kühlschrank stets elementarer Schwefel ab.

Die als Konkurrenzreaktion zur Hydroximsäureester-Synthese theoretisch mögliche Bildung von Thiohydroxamsäuren⁴⁴ **13** wurde in keinem Fall beobachtet. Andererseits läßt sich die Bildung von Hydroxyamidoximen **11** auch durch die Hydroxylaminolyse von Thiohydroxamsäuren erklären. In eigenen Versuchen ließ sich die Bildung der Hydroxyamidoxime **11** durch Umsetzung von Carbohydroximsäureestern **7** mit Hydroxylamin nicht bewirken.

Einen Überblick über mögliche Nebenreaktionen soll Schema 2-13 geben.

Schema 2-13:

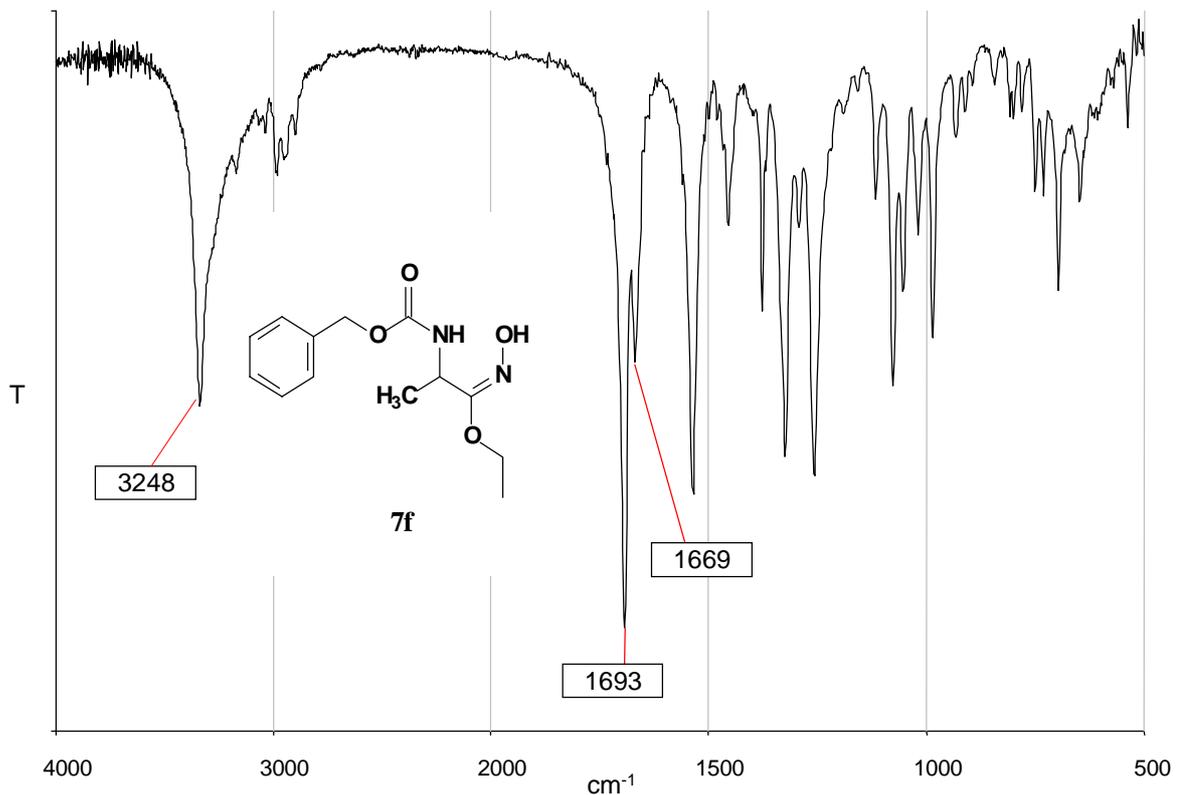


2.3.4 Eigenschaften der *N*-Cbz-geschützten α -Aminocarbohydroximsäureester

Die *N*-Cbz-geschützten α -Aminocarbohydroximsäureester **7** stellen zumeist farblose, kristalline Verbindungen dar, die über eine Lagerdauer von 2 Jahren bei Raumtemperatur keine Hinweise auf Zersetzung zeigten.

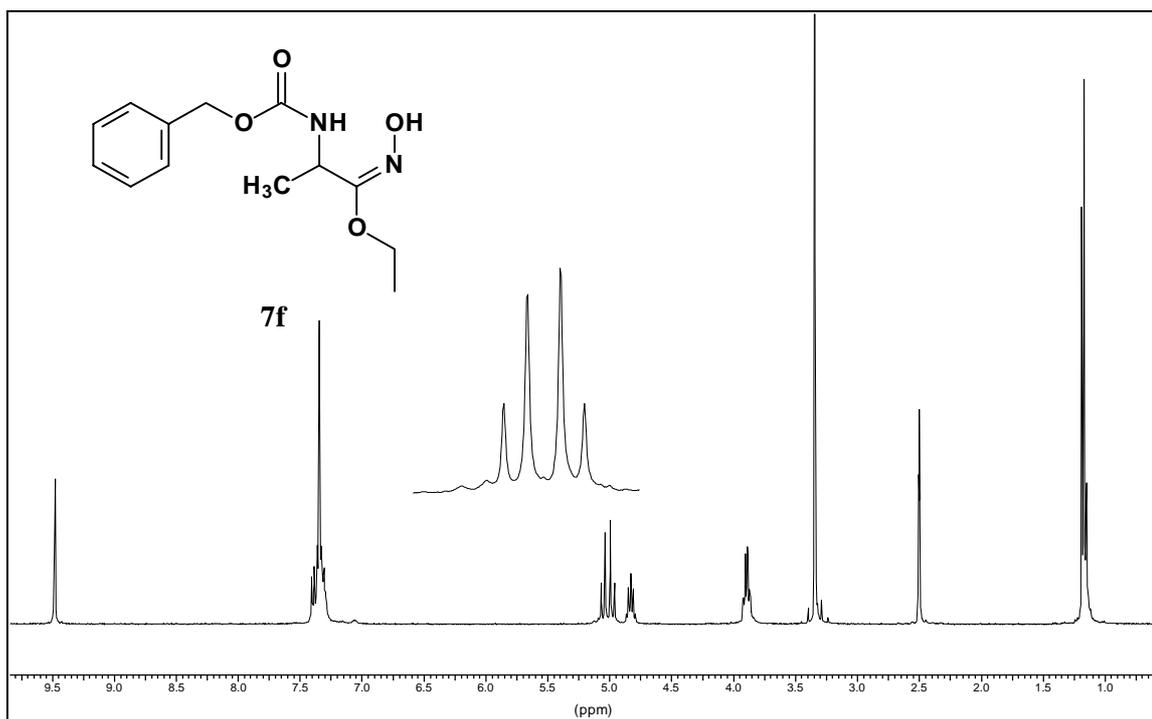
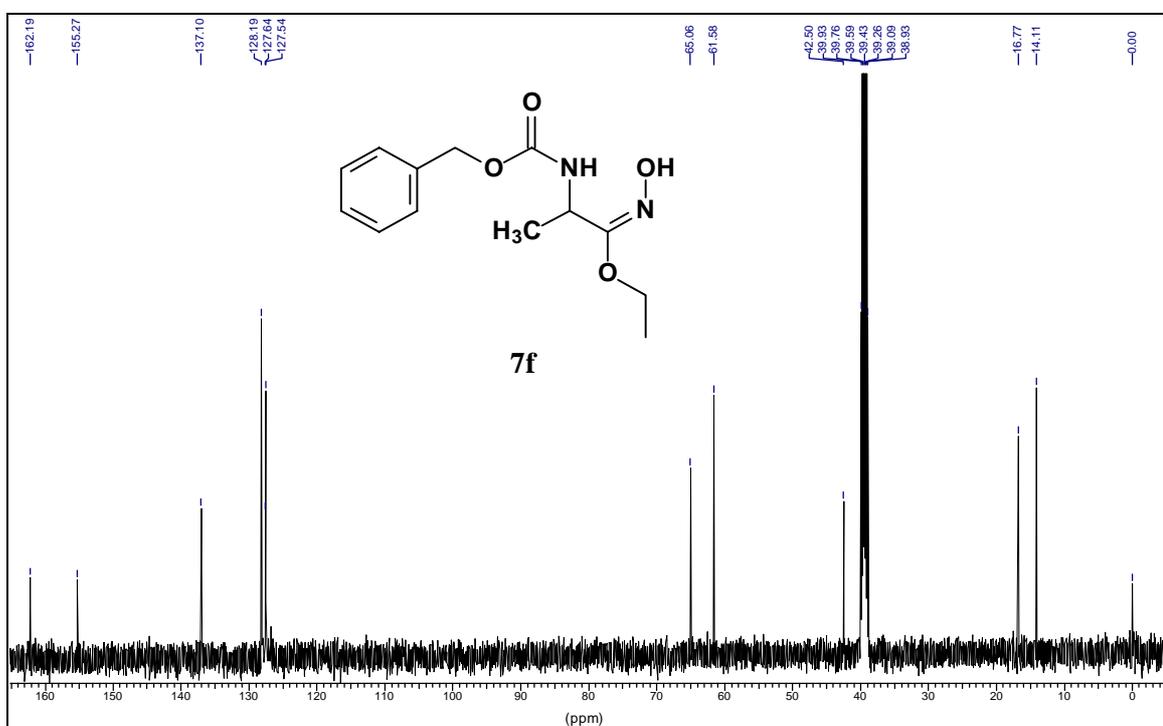
Die IR-Spektren zeigen neben der intensiven Carbonylabsorption der Carbamat-Schutzgruppe bei 1700 cm^{-1} eine weitere Absorptionsbande zwischen 1640 und 1670 cm^{-1} , die der $\text{C}=\text{N}$ -Valenzschwingung zuzuordnen ist.

Abb. 2-1: IR-Spektrum (KBr) von Verbindung **7f**



Die in $\text{DMSO-}d_6$ aufgenommenen $^1\text{H-NMR}$ -Spektren der angefallenen Produkte zeigen ein scharfes Singulett im Bereich von $9,4 - 9,7\text{ ppm}$, welches der Hydroxyiminogruppe zuzuordnen ist. Bei Verbindungen, die ein asymmetrisches Kohlenstoffatom aufweisen, erscheint das Signal für die benzyliche Methylengruppe der Schutzgruppe als doppeltes Dublett. Die magnetische Nichtäquivalenz der beiden Methylen-Protonen führt zur Ausbildung eines AB-Systems. Diese Erscheinung wird nach einem Vorschlag von *Mislow*⁴⁵ auch als *Diastereotopie-Effekt* bezeichnet.

Im ^{13}C -Spektrum erscheint das Resonanzsignal des quartären Kohlenstoffatoms der Hydroximsäureester-Funktion zwischen 159 und 164 ppm .

Abb. 2-2: $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum von Verbindung **7f** (DMSO- d_6 , 400 MHz)Abb. 2-3: $^{13}\text{C-NMR}$ -Spektrum der Verbindung **7f** (DMSO- d_6 , 101 MHz)

Die Auswertung der spektralen Daten und die Ergebnisse der Cyclisierungsreaktionen aus Abschnitt 3 ergaben, daß nur die (*E*)-konfigurierten Carbohydroximsäureester **7** isolierbar waren. Die Analyse von in der Literatur⁴⁶ beschriebenen ¹H-NMR-Daten für Carbohydroximsäureester zeigte, daß der Einfluß der chemischen Umgebung offensichtlich nur einen geringen Einfluß auf die magnetischen Eigenschaften der Hydroximsäureester-Funktion hat. Die von mir gewonnenen ¹H-NMR-spektroskopischen Daten ließen daher einen direkten Vergleich mit bereits beschriebenen Carbohydroximsäureestern bekannter Konfiguration* zu. Zur Bestimmung der Konfiguration wurden die chemischen Verschiebungen für die Signale der Hydroxyiminogruppe und der Methylengruppe** (Alkohol-Komponente des Carbohydroximsäureesters) herangezogen. Da die (*Z*)-konfigurierten Verbindungen in keinem Falle analytisch rein gewonnen werden konnten und somit kein direkter Vergleich der spektroskopischen Daten zur Verfügung stand, wurden außerdem die in Abschnitt 2.5 gewonnenen Daten der (*Z*)-konfigurierten Isomere zur Auswertung herangezogen.

Für die (*Z*)-konfigurierten Verbindungen zeigt sich eine paramagnetische Verschiebung des Resonanzsignals der Methylengruppe. In DMSO-*d*₆ als Lösungsmittel erscheint das Signal der OH-Gruppe der (*E*)-konfigurierten Isomere stets als scharfes Singulett bei 9,4 – 9,7 ppm. Das entsprechende Signal der (*Z*)-konfigurierten Form ist als breites Singulett tieffeldverschoben im Bereich von 10,1 – 10,6 ppm zu finden.

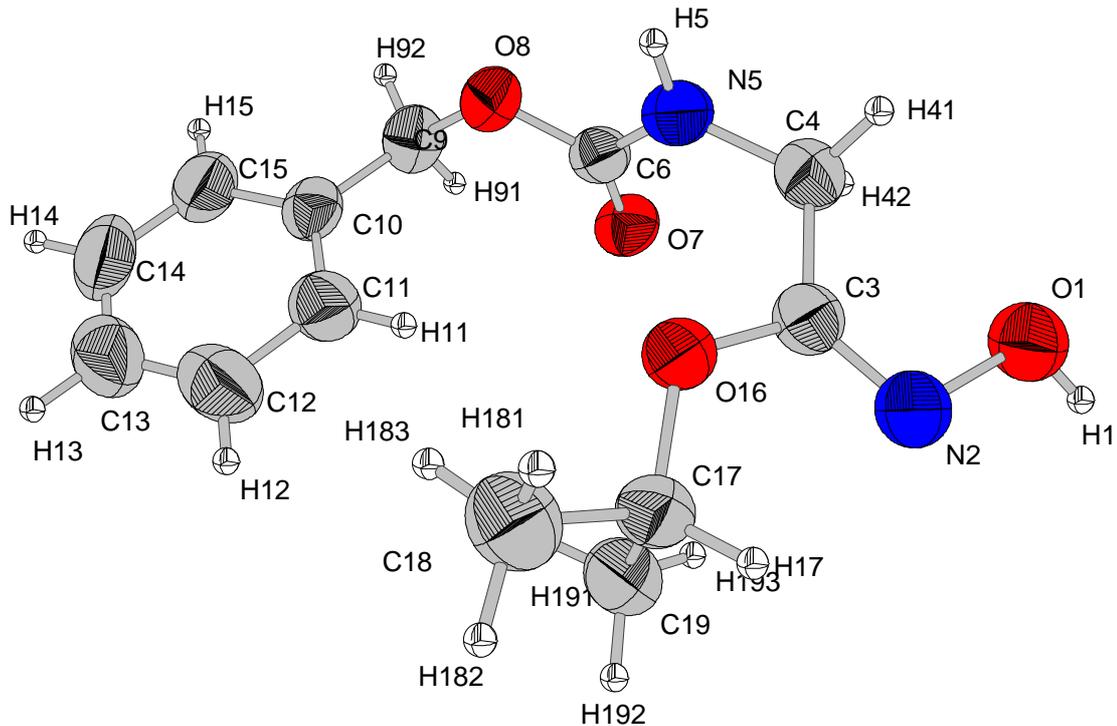
Zur Konfigurationsbestimmung konnten ebenfalls die ¹³C-NMR-Daten herangezogen werden. Der Literaturvergleich⁴⁶ zeigt, daß bei (*E*)-konfigurierten Carbohydroximsäureestern für das quartäre Hydroximsäure-C-Atom stets eine Resonanzfrequenz im Bereich von 159 – 164 ppm zu erwarten ist, während die entsprechenden (*Z*)-konfigurierten Derivate Resonanz bei 155 ppm zeigen.

* Der Begriff Konfiguration bezieht sich in diesem Abschnitt nur auf die geometrische Lage der Hydroxyiminogruppe.

** Bei Ethoxysubstitution

Die Richtigkeit der oben beschriebenen Zuordnungsmerkmale bestätigt die kristallographische Untersuchung von Verbindung **7c**.

Abb. 2-4: Darstellung der Röntgenstruktur von Verbindung **7c** (*Diamond-Visual Crystal Structure*)



Während Lit.¹³ ebenfalls die Gewinnung (*E*)-konfigurierter Produkte beschreibt, erhielt Schwarz²⁷ für die, durch vergleichbare Verfahrensweisen gewonnenen Glycolhydroximsäureester stets Isomerengemische*. Die dünnschichtchromatographische Kontrolle eigener Reaktionsansätze zeigte nach Detektion mit ethanolischer Eisen(III)-chlorid-Lösung bei einem Rf-Wert** von 0,6 eine für Carbohydroximsäureester typische^{12, 47} orangerot gefärbte Substanzzone, die dem (*E*)-Isomer zuzuordnen war. Das (*Z*)-Isomer war nicht nachweisbar.

* Die Bildung von Isomerengemischen scheint von der Reaktionstemperatur abhängig zu sein. Im Rahmen dieser Arbeit durchgeführte Reaktionen erfolgten bei Raumtemperatur. Untersuchungen bei erhöhter Temperatur wurden nicht vorgenommen.

** Fließmittel: n-Hexan / Ethylacetat 3:1

Bei einem Rf-Wert von 0,1 – 0,3 fand sich stets die rotbraun anfärbbare Zone des Amidoxims **10**. Im Startbereich war zudem eine türkisgrün gefärbte Zone sichtbar, die vermutlich von den Hydroxyamidoximen **11** hervorgerufen wurde. Die $^1\text{H-NMR}$ -spektroskopischen Untersuchungen der Rohöle und Mutterlaugen ergaben keinen Hinweis auf das (Z)-Isomer. Nach einer Lagerdauer von 2 Jahren wurden für die von mir gewonnenen Verbindungen **7** erneut $^1\text{H-NMR}$ -Spektren aufgenommen. Eine Isomerisierung war nicht festzustellen.

2.3.5 Abspaltung der Schutzgruppe durch katalytische Hydrogenolyse

Als schonendes und selektives Standardverfahren zur Abspaltung der Benzyloxycarbonylgruppe hat sich die katalytische Hydrogenolyse³³ über Palladium-Aktivkohle mit molekularem Wasserstoff bewährt. Die nach Abschnitt 2.3.3 gewonnenen Verbindungen **7** wurden in THF gelöst und über einen Zeitraum von einer Stunde bei atmosphärischem Druck und Raumtemperatur mit Wasserstoff behandelt. Durch IR-spektroskopische Kontrolle der Ansätze konnte der Erfolg der Reaktion bestätigt werden. Die Schutzgruppe konnte unter Erhaltung der Hydroximsäureester-Gruppierung quantitativ abgelöst werden. Die Konfiguration der am Stickstoffatom nicht geschützten Carbohydroximsäureester **8** blieb dabei erhalten (Schema 2-14).

Schema 2-14:

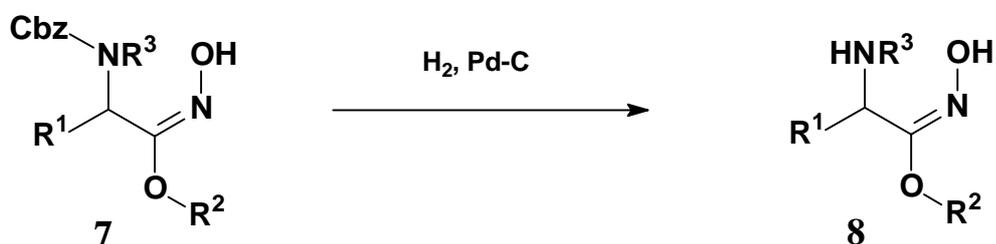
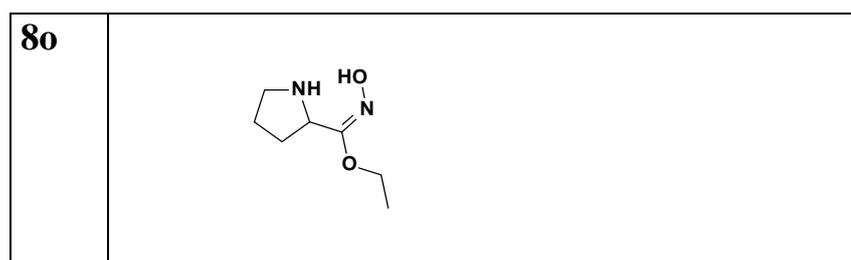


Tabelle 2-6:

8	R¹	R²	R³
a	H	C ₂ H ₅	H
b	H	C ₂ H ₅	CH ₃
c	H	(CH ₃) ₂ CH	H
d	H	c-Hexyl	H
e	H	C ₂ H ₄ Ph	H
f	CH ₃	C ₂ H ₅	H
g	(CH ₃) ₂ CH	C ₂ H ₅	H
i	Ph	C ₂ H ₅	H
j	PhCH ₂	C ₂ H ₅	H
l	H	C ₅ H ₁₁	H

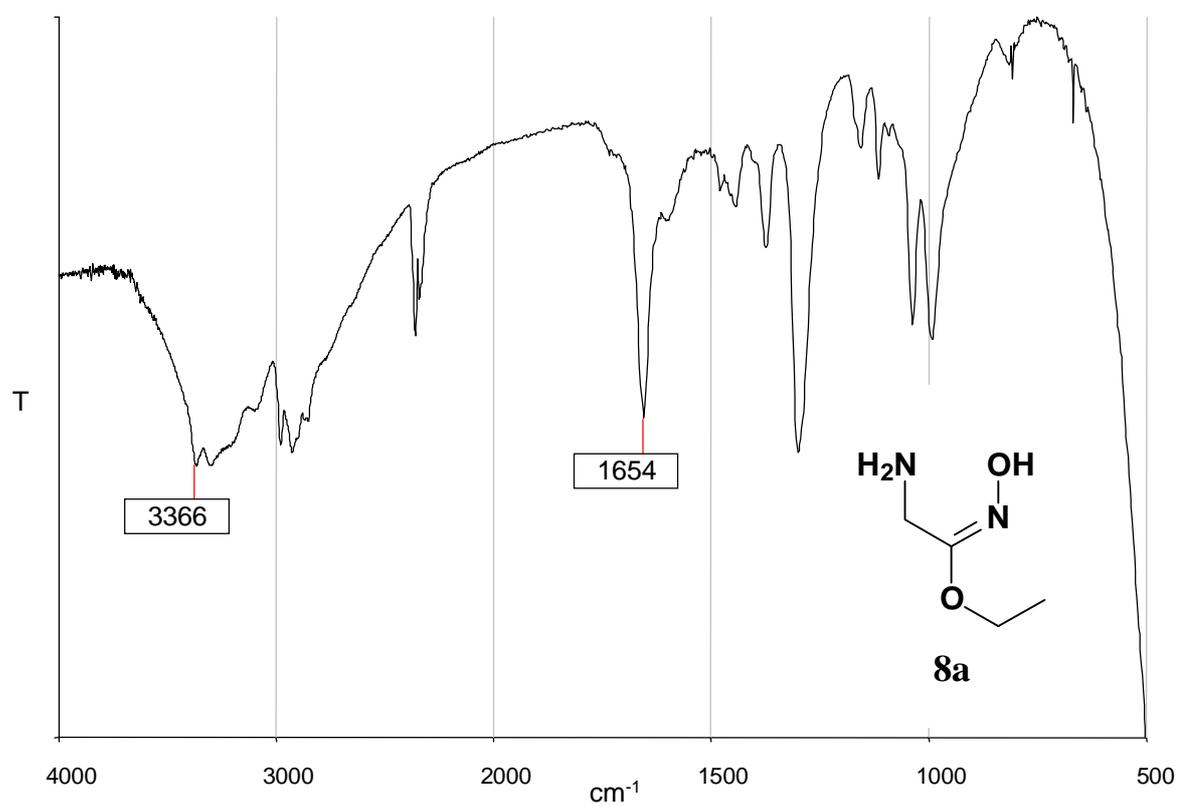


Die am Stickstoffatom ungeschützten α -Aminocarbohydroximsäureester **8** erwiesen sich als nicht lagerbeständige Verbindungen, die sich bereits beim schonenden Verdampfen des Lösungsmittels rasch braun verfärbten. Die Verbindungen **8a**, **b**, **c**, **i**, **j** und **o** konnten kristallin gewonnen werden und waren begrenzt lagerfähig. Viele Verbindungen zersetzten sich noch vor der elementaranalytischen Charakterisierung. Zur weiteren Reaktion wurden zumeist die erhaltenen Rohöle nach IR- und NMR-spektroskopischer Identifizierung eingesetzt.

Die IR-Spektren weisen einen breit ausgeprägten Bauch im Bereich von 3000 – 3600 cm⁻¹ für die sich überlagernden OH- und NH-Valenzschwingungen auf. Die C=N-Valenzschwingung zeigt eine deutliche Absorption bei 1650 cm⁻¹.

Die am Stickstoffatom ungeschützten α -Aminocarbohydroximsäureester **8** geben ebenfalls die bereits für die Verbindungen **7** beobachtete Farbreaktion mit Eisen(III)-Ionen.

Abb. 2-5: IR-Spektrum (Film) von Verbindung **8a**



2.4 Synthese von Carbohydroximsäureestern durch O-Alkylierung von O-Benzyl-geschützten α -Aminocarbo- hydroxamsäuren

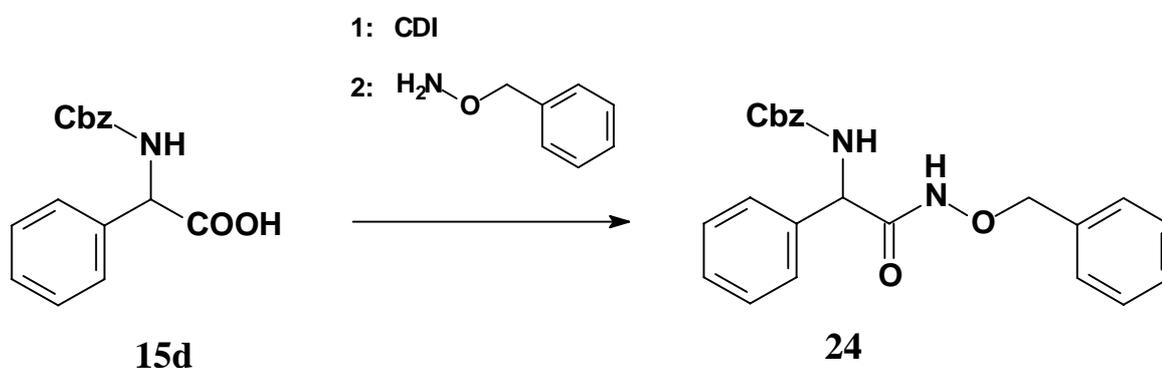
2.4.1 Übersicht über die geplante Syntheseführung

In Anlehnung an Lit.¹⁰ sollte eine *N*-Cbz-geschützte *O*-Alkyl-2-amino-carbohydroxamsäure **24** mit Triethylxonium-tetrafluorborat zum korrespondieren *O*-Alkyl-carbohydroximsäureester **25** alkyliert werden. Dabei fiel die Wahl des Alkylsubstituenten auf die Benzylgruppe. Diese sollte durch katalytische Hydrogenolyse⁴⁸ zusammen mit der Benzylloxycarbonylgruppe in einem Arbeitsgang abgespalten werden können (s. Schema 2-17).

2.4.2 Darstellung von *N*-Cbz-*O*-benzyl- α -phenylglycinohydroxamsäure

Die Aktivierung von *N*-Cbz- α -phenylglycin **15d** mit CDI in wasserfreiem Dichlormethan und anschließende Hydroxylaminolyse mit Benzyloxyamin führte in guter Ausbeute zu *N*-Cbz-*O*-benzyl- α -phenylglycinohydroxamsäure **24** (Schema 2-15).

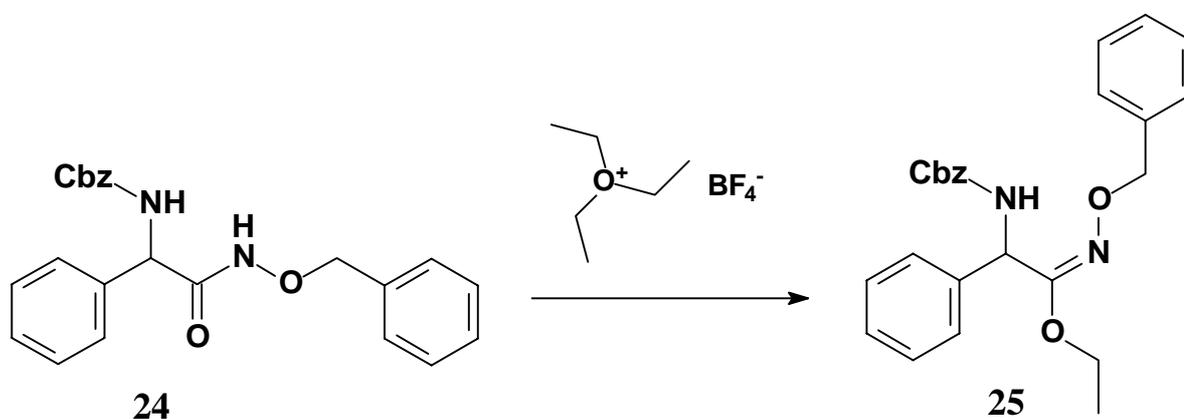
Schema 2-15:



2.4.3 O-Alkylierung von N-Cbz-O-benzyl- α -phenylglycinoxamsäure

Die selektive O-Alkylierung des Hydroxamsäure-Carbonylatoms gelang durch Umsetzung von **24** mit einer äquimolaren Menge Triäthylxonium-tetrafluorborat in siedendem Dichlormethan. Nach Extraktion des Reaktionsansatzes mit 10 %iger Natriumhydrogencarbonat-Lösung und säulenchromatographischer Abtrennung von nicht umgesetztem Edukt konnte der korrespondierende O-Benzyl-carbohydroximsäureethylester **25** in 38 % Ausbeute kristallin gewonnen werden (Schema 2-16).

Schema 2-16:



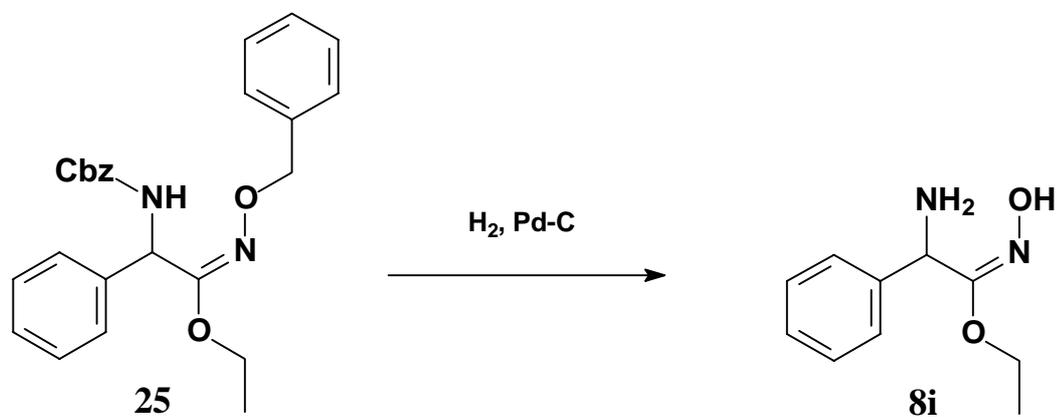
Aus den NMR-Daten von Verbindung **25** und aufgrund des Reaktionsverhaltens des Folgeproduktes **8i** (s.u.) in unter Abschnitt 3 beschriebenen Cyclisierungsreaktionen wurde **25** als (*E*)-konfiguriert charakterisiert.

2.4.4 Katalytische Hydrogenolyse

Die gezielte Abspaltung von Schutzgruppe und Benzylsubstituent in einem Arbeitsgang gelang durch Einwirken von molekularem Wasserstoff auf die methanolische Lösung von **25** in Gegenwart katalytischer Mengen von

Palladium-Aktivkohle. Dabei zeigte sich eine Reaktionszeit von 5 Stunden als erforderlich. Der Wasserstoffüberdruck betrug 2 atm (Schema 2-17).

Schema 2-17:



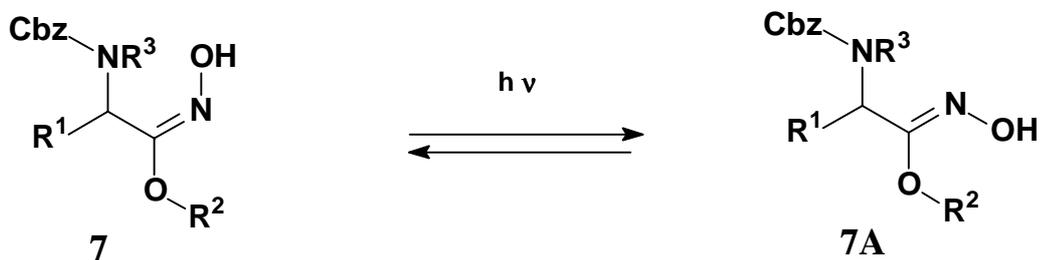
Das erhaltene Produkt erwies sich als identisch mit der unter Abschnitt 2.3.5 dargestellten Verbindung **8i**.

2.5 Photoisomerisierung von (*E*)-*N*-Cbz-geschützten α -Aminocarbohydroximsäureestern

2.5.1 Einleitung

Durch Zufuhr von *Isomerisierungsenergie* in Form von energiereicher Strahlung oder Wärme lassen sich *cis-trans*-Isomere, welche C=C-, C=N- oder N=N-Doppelbindungen aufweisen, ineinander überführen. Da die zuvor vorgestellten Syntheseverfahren die isomeren (*Z*)-Formen der *N*-Cbz-geschützten α -Aminocarbohydroximsäureester **7** nicht isolieren ließen, sollten diese durch Photoisomerisierung aus den (*E*)-konfigurierten Verbindungen gewonnen werden (Schema 2-18).

Schema 2-18:



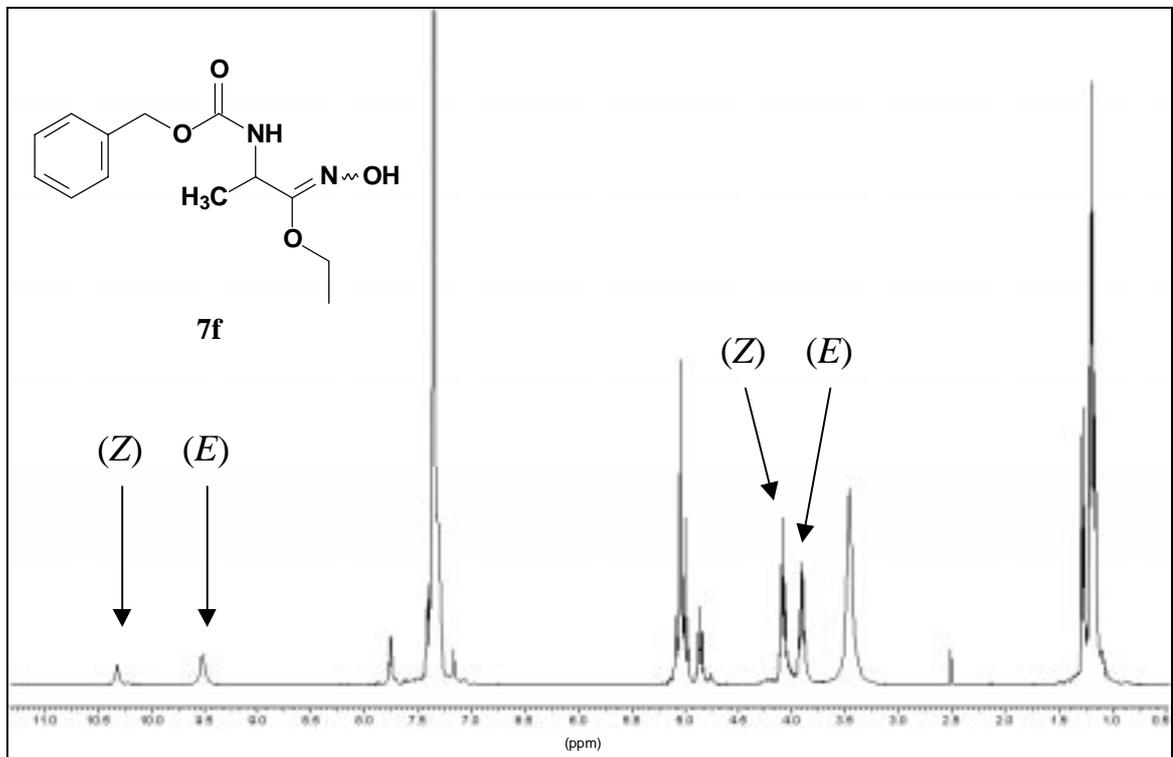
2.5.2 Eigene Versuche

Eine Auswahl der unter Abschnitt 2.3.3 gewonnenen (*E*)-*N*-Cbz-geschützten α -Aminocarbohydroximsäureester **7** wurden in wasserfreiem Dichlormethan gelöst und mit einer UV-Tauchlampe bestrahlt. Um thermische Isomerisierung* auszuschließen, wurde auf 20 °C temperiert. Außerdem wurde zur Unterdrückung von Zersetzungsreaktionen durch entstehendes Ozon unter Stickstoffatmosphäre gearbeitet. Die ¹H-NMR-spektroskopische

* Im Rahmen dieser Arbeit wurden Untersuchungen zur thermischen Isomerisierung nicht vorgenommen.

Auswertung der Versuche zeigte, daß sich nach einer Belichtungszeit von 2 – 3 Stunden ein photostationäres Gleichgewicht zwischen den beiden geometrischen Isomeren **7** und **7A** einstellte, dessen prozentuale Zusammensetzung* sich bei Verlängerung der Belichtungszeit nur unerheblich änderte. Von einer Bestrahlung über 5 Stunden hinaus wurde abgesehen, da die Ansätze durch Braunfärbung schon deutliche Anzeichen von Zersetzung zeigten. Die erneute Vermessung der NMR-Proben nach einem Tag ergab keinen Hinweis auf Reisomerisierung.

Abb. 2-6: ^1H -NMR-Spektrum der Verbindung **7f** (DMSO- d_6 , 400 MHz) (Gemisch der geometrischen Isomere nach 2 stündiger UV-Belichtung)



* Ermittelt aus den Integralhöhen der ^1H -NMR-Spektren für die erhaltenen Isomerengemische. Eine Isomerentrennung wurde nicht durchgeführt.

Tabelle 2-7: Verteilung der geometrischen Isomere nach 2 stündiger UV-Belichtung und $^1\text{H-NMR}$ -Daten ($\text{DMSO-}d_6$)

7	Verhältnis	δ (ppm) OCH_2CH_3		δ (ppm) OH	
		(E)	(Z)	(E)	(Z)
a	75:25	3,91	4,10	9,53	10,20
f	60:40	3,92	4,09	9,52	10,32
g	0:100*	-	4,18	-	10,62
j	70:30	3,92	4,10	9,58	10,14

* Infolge von starker Zersetzung war im Rahmen der Nachweisgrenze NMR-spektroskopischer Methoden die (E)-Form nicht mehr nachweisbar.

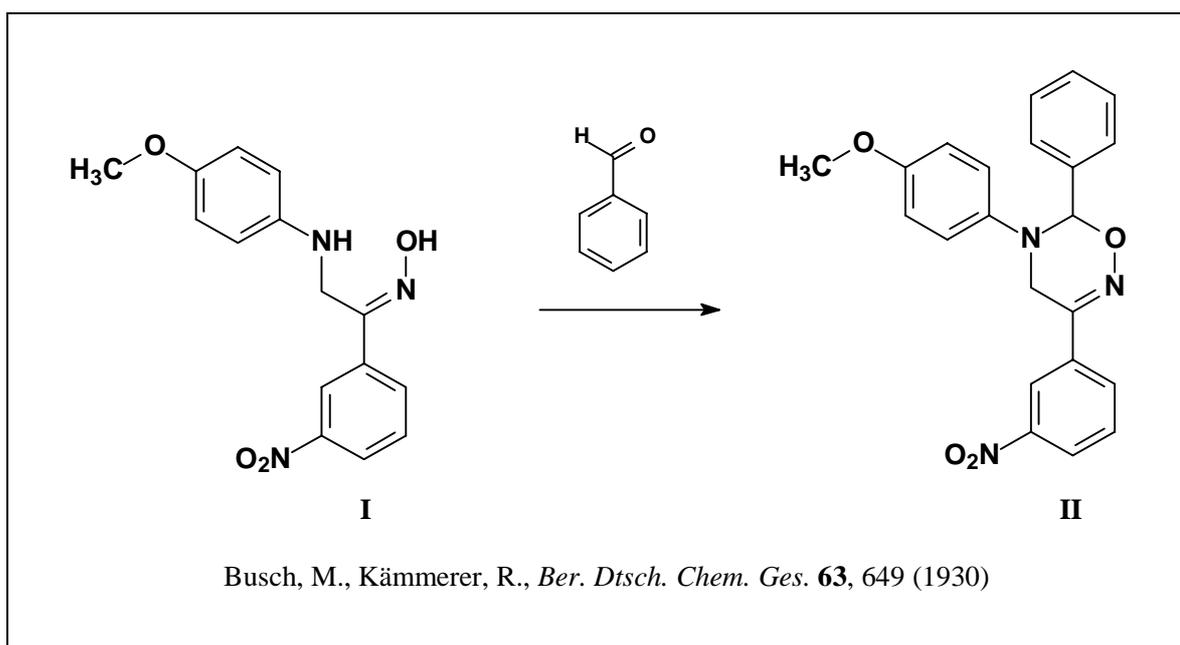
3 Cyclisierung von α -Aminocarbohydroximsäureestern

3.1 Einleitung

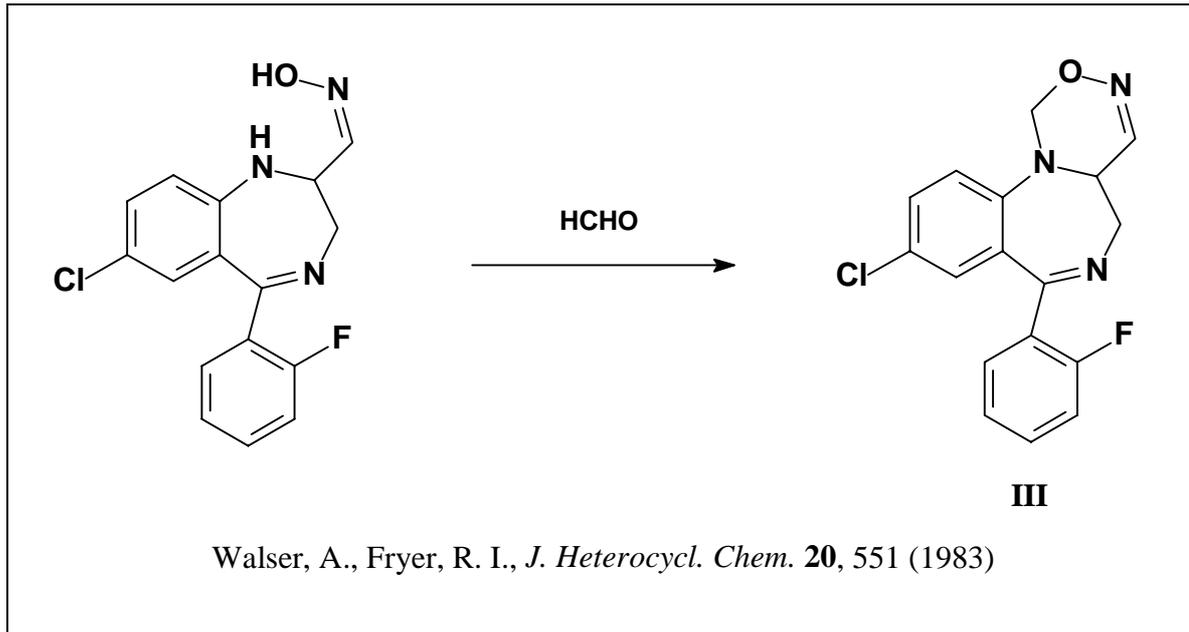
Ringschließende Reaktionen an bifunktionellen Strukturelementen stellen in der organischen Synthese ein einfaches und verbreitetes Konzept zur Erschließung heterocyclischer Strukturen dar. Die im Rahmen dieser Arbeit gewonnenen Heterocyclen wurden durch cyclisierende Carbonylierung bzw. Thiocarbonylierung und Ringschlußreaktionen mit Carbonylverbindungen, ausgehend von den im vorhergehenden Abschnitt beschriebenen α -Aminocarbohydroximsäureestern **8** erhalten.

3.2 Literaturübersicht

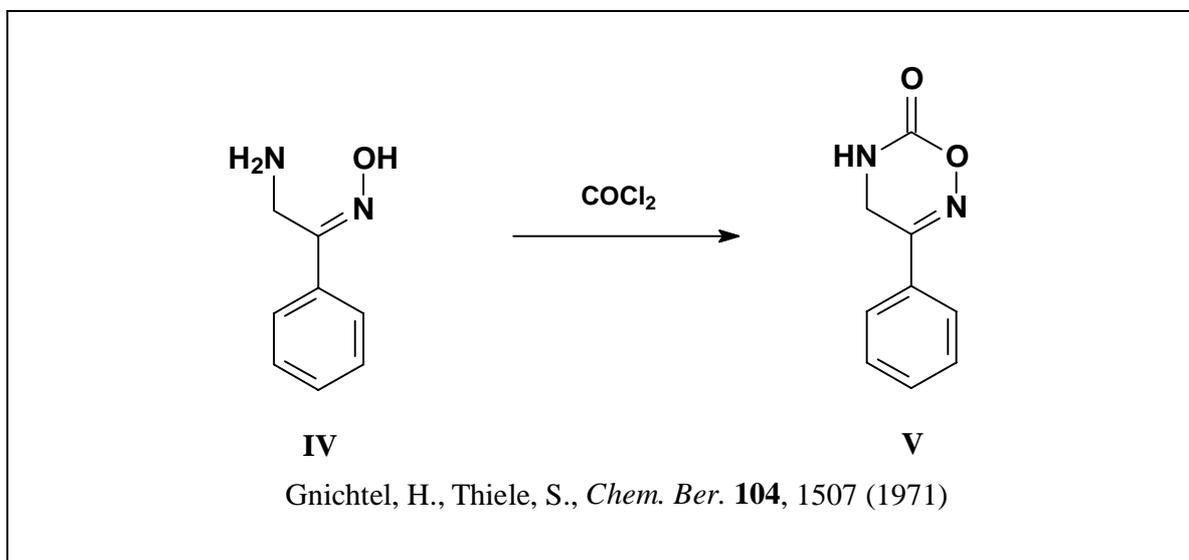
Das Ringgerüst der 5,6-Dihydro-4*H*-1,2,5-oxadiazine **II** wurde erstmals im Jahre 1930 von *Busch und Kämmerer*⁴⁹ beschrieben. Die cyclisierende Acetalisierung von (*Z*)-2-Amino-ketoximen **I** mit Benzaldehyd führte zum entsprechenden heterocyclischen Grundkörper.



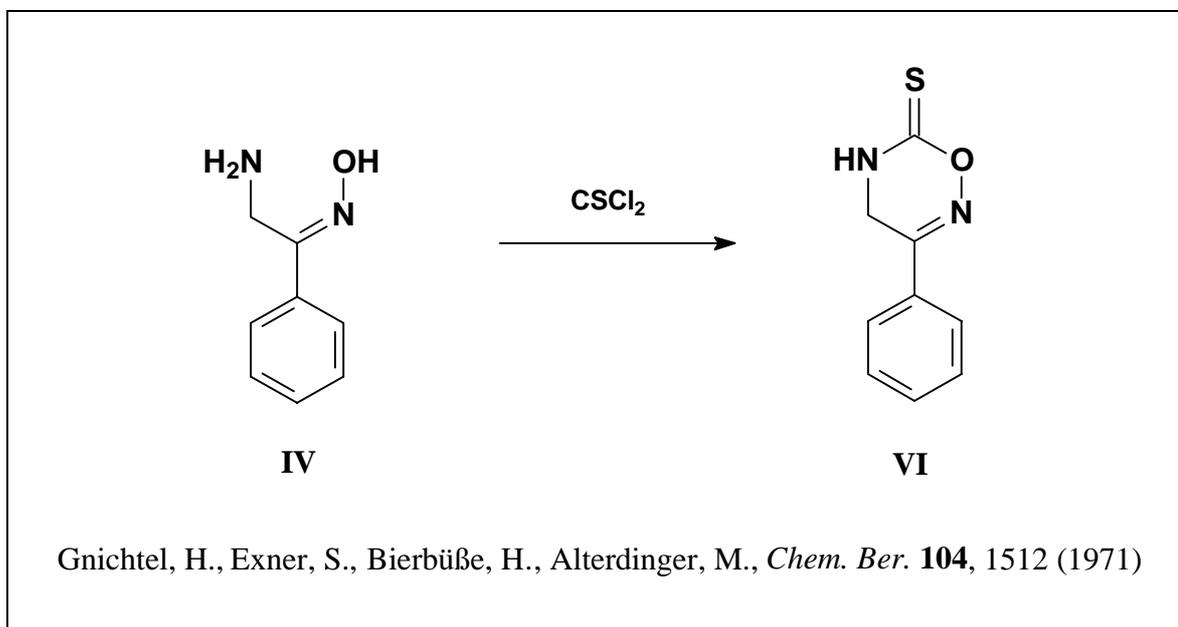
Weitere Untersuchungen zu Reaktionen dieses Typs und die Bestätigung der Konstitution durch spektroskopische Befunde wurden 1970 von *Gnichtel*⁵⁰ und 1978 von *Kiersznicki und Rajca*⁵¹ vorgenommen. Eine interessante Variante des oben beschriebenen Syntheseweges zeigt die von *Walser und Fryer*⁵² vorgestellte Inkorporation des 1,2,5-Oxadiazin-Ringes in ein biologisch aktives Wirkstoffmolekül **III** aus der Arzneistoffgruppe der Benzodiazepine.



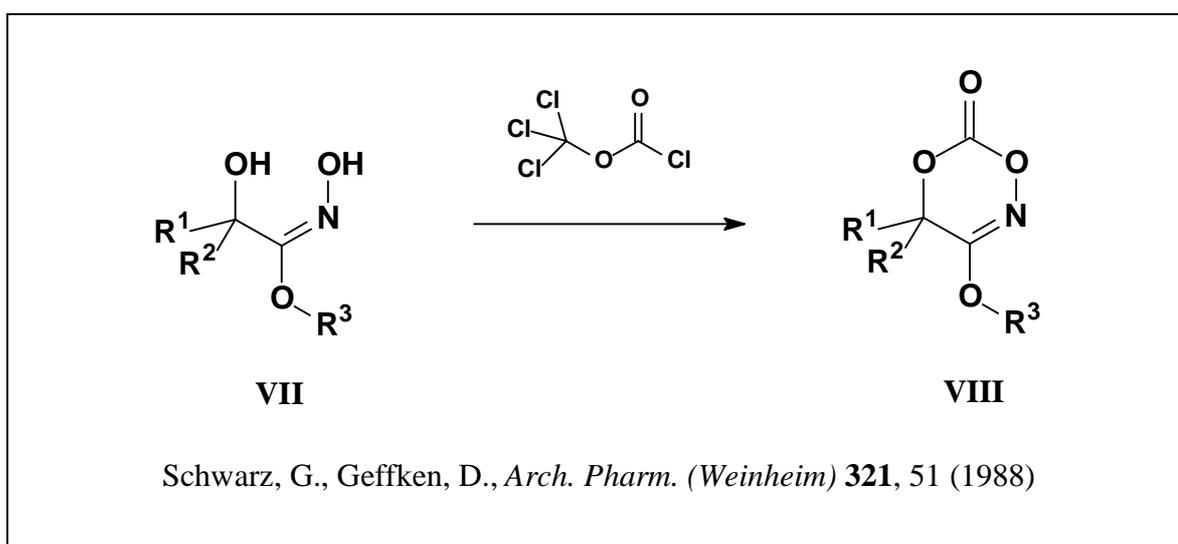
Durch Reaktion von (*Z*)-2-Amino-ketoximen **IV** mit Phosgen konnte von *Gnichtel und Thiele*⁵³ im Jahre 1971 die Stoffklasse der 5,6-Dihydro-4*H*-1,2,5-oxadiazin-6-one **V** erschlossen werden.



Die entsprechenden 6-Thioxo-5,6-dihydro-4*H*-1,2,5-oxadiazin-Derivate **VI** wurden von *Gnichtel und Mitarbeitern*⁵⁴ aus der Umsetzung von (*Z*)-2-Amino-ketoximen **IV** mit Thiophosgen gewonnen.



In dieser Übersicht nicht unerwähnt bleiben soll der von *Schwarz und Geffken*⁵⁵ erarbeitete Syntheseweg zur Erschließung von 3-Alkoxy-1,5,2-dioxazin-Derivaten **VIII**, die formal als 5-Oxalogen der im Rahmen dieser Arbeit angestrebten heterocyclischen Verbindungen angesehen werden können. Diese Stoffklasse ist durch cyclisierende Carbonylierung von Glycolhydroximsäureestern **VII** zugänglich.



3.3 Synthese von 3-Alkoxy-5,6-dihydro-4H-1,2,5-oxadiazin-6-onen durch cyclisierende Carbonylierung

3.3.1 Überlegungen zur cyclisierenden Carbonylierung von α -Aminocarbohydroximsäureestern

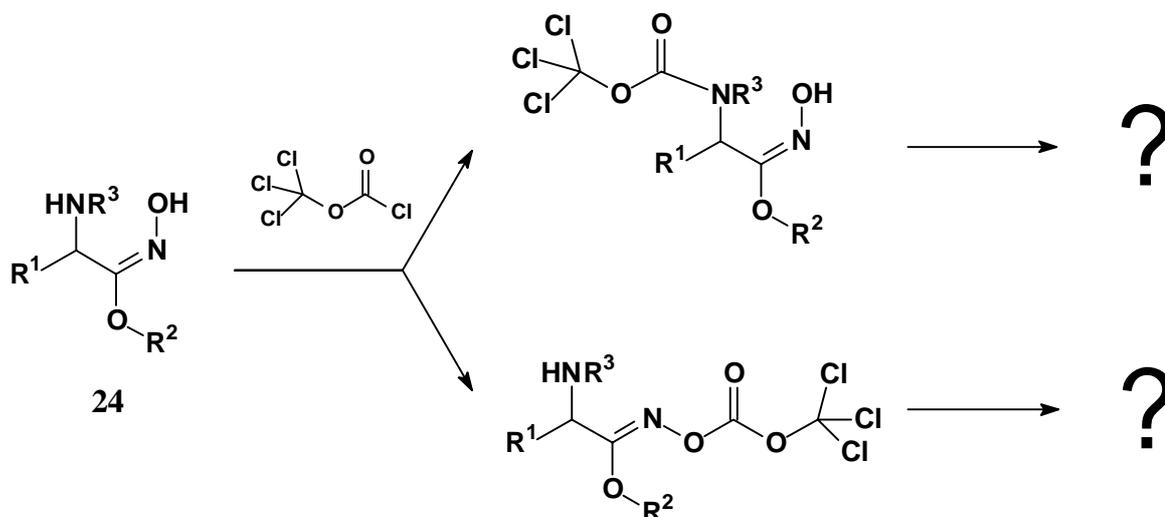
In orientierenden Vorversuchen sollte zunächst ein geeignetes Carbonylierungsmittel zur Cyclisierung* der Carbohydroximsäureester **8** gefunden werden. Zur Auswahl standen dabei Phosgen, Diphosgen (Chlorameisensäure-trichlormethylester), Triphosgen (Bis-(trichlormethyl)-carbonat) und CDI**. Dabei fiel die Wahl auf Phosgen. Umsetzungen mit Diphosgen führten zwar auch zu den gewünschten Zielverbindungen, die Reaktionsansätze waren aber schwerer aufzuarbeiten. Die säulenchromatographische Reinigung der Ansätze erbrachte immer mehrere Fraktionen, die im IR-Spektrum eine intensive Carbonylabsorption von 1735 cm^{-1} zeigten. Zu vermuten ist, daß es lediglich zur Acylierung der Aminogruppe gekommen war. Auch nach längerer Reaktionszeit und Erhöhung der Konzentration an Hilfsbase konnten die cyclischen Verbindungen nur in schlechten Ausbeuten gewonnen werden. Dieser Sachverhalt gilt in noch stärkerem Maße für Triphosgen.

Angemerkt werden muß außerdem, daß eine Cyclisierung zu dem gewünschten 1,2,5-Oxadiazin-Körper nur aus dem eingesetzten (*E*)-konfigurierten Carbohydroximsäureester **8** erfolgen kann, eine Konfigurationsinversion durch Acylierung des Hydroximsäureester-*O*-Atoms jedoch nicht auszuschließen ist. In der Literatur finden sich diesbezüglich widersprüchliche Angaben (Schema 3-1).

* Versuche, die am Stickstoffatom geschützten α -Aminocarbohydroximsäureester **7** ohne vorangehende Deblockierung zu cyclisieren, gelangen nicht.

** Umsetzungen mit CDI führten nur im Falle von Verbindung **26h** zu akzeptablen Ausbeuten.

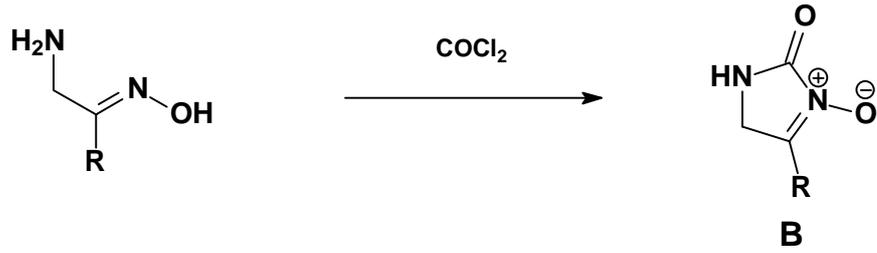
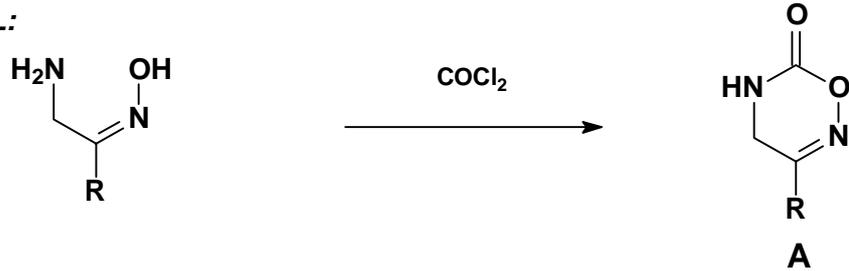
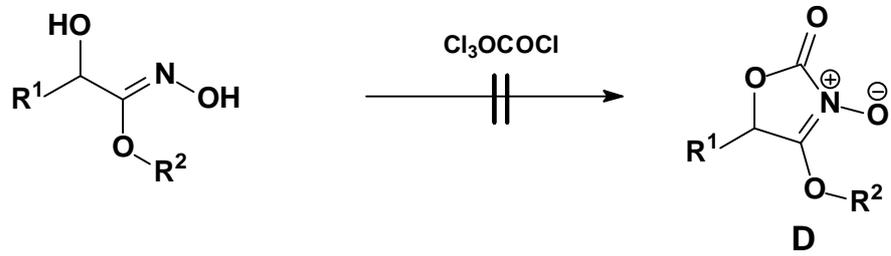
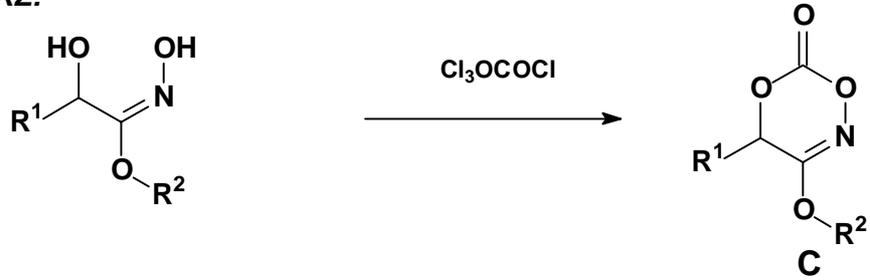
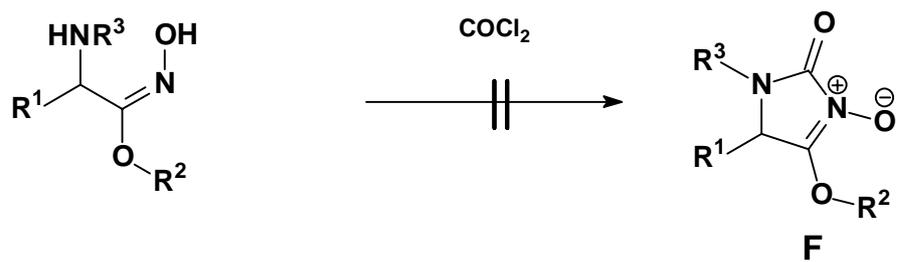
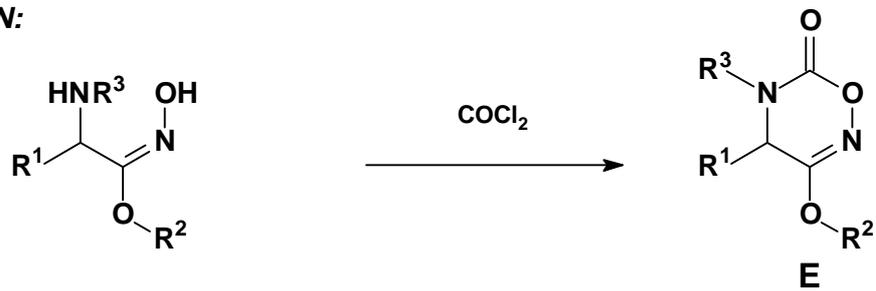
Schema 3-1:



Unter der Annahme, daß bei Acylierung des Hydroximsäureester-*O*-Atoms durch die oben genannten Carbonylierungsmittel ein Konfigurationswechsel eintritt, wäre auch die Bildung der korrespondierenden Imidazolinon-*N*-oxide **F** nicht ausgeschlossen. *Gnichtel und Mitarbeiter*⁵⁶ konnten zeigen, daß die Cyclisierung von (*E*)-2-Amino-ketoximen mit Phosgen Imidazolinon-*N*-oxide **B** erbringt*. Andererseits konnte *Schwarz*²⁷ im Rahmen ihrer Untersuchungen zu Glycolhydroximsäureestern die Bildung von entsprechenden Oxazolinon-*N*-oxiden **D** nicht bestätigen, auch dann nicht, wenn die (*Z*)-konfigurierten Verbindungen direkt der carbonylierenden Cyclisierung unterworfen wurden (Schema 3-2).

Im Rahmen meiner Untersuchungen wurden stets 1,2,5-Oxadiazin-Körper **E** erhalten. Die Nitron-Struktur der isomeren Imidazolinon-*N*-oxide **F** konnte aufgrund der IR-spektroskopischen Daten ausgeschlossen werden. Nitrone zeigen eine intensive Absorption bei 1200 cm^{-1} . Die Farbreaktion auf Nitrone nach *Coats und Katritzky*⁵⁷ verlief negativ. Den erhärtenden Beweis für das Vorliegen von Konstitution **E** gibt die Röntgenstrukturanalyse von Verbindung **26a** (s. Abb. 3-5).

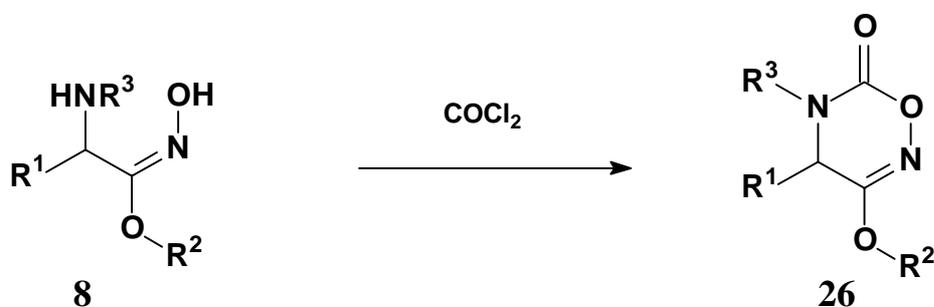
* Analoge Ergebnisse erhielten *Gnichtel und Mitarbeiter*⁵⁴ für die Umsetzungen mit Thiophosgen.

Schema 3-2:**GNICHTEL:****SCHWARZ:****THIMANN:**

3.3.2 Cyclisierende Carbonylierung von α -Aminocarbohydroximsäureestern mit Phosgen

Die durch katalytische Hydrogenolyse erhaltenen α -Aminocarbohydroximsäureester **8** (s. Abschnitt 2.3.5) wurden in wasserfreiem Dichlormethan gelöst. Nach Zugabe einer doppelt-molaren Menge Hilfsbase (trockenes Pyridin) wurde über einen Zeitraum von 30 Minuten Phosgen-Lösung (ca. 20 %ige Lösung in Toluol) zugetropft. Da die Reaktion stark mit der Bildung von braun gefärbten Zersetzungsprodukten einhergeht, erwies es sich als vorteilhaft, die Reaktionstemperatur auf $-50\text{ }^{\circ}\text{C}$ abzusenken. Nach mehrfacher Extraktion mit HCl, Trocknung der organischen Phase und Entfernung des Lösungsmittels im Vakuum fielen zumeist dunkelrot gefärbte Rohöle an, aus denen durch säulenchromatographische Reinigung an Kieselgel und anschließender Kristallisation aus THF/Petrolether die 3-Alkoxy-5,6-dihydro-4*H*-1,2,5-oxadiazin-6-one **26** gewonnen werden konnten (Schema 3-3)*.

Schema 3-3:



* Einige Derivate vom Typ **26** kristallisierten erst nach mehrwöchiger (bzw. mehrmonatiger) Lagerung im Tiefkühlschrank.

Im Rahmen der von mir durchgeführten Untersuchungen konnten nicht alle der zuvor beschriebenen Carbohydroximsäureester **7** bzw. **8** zu analytisch reinen Produkten **26** cyclisiert werden. Auf die weitere Charakterisierung von nicht kristallin gewonnenen Verbindungen wurde verzichtet.

Tabelle 3-1:

26	R¹	R²	R³
a	H	C ₂ H ₅	H
b	H	C ₂ H ₅	CH ₃
c	H	CH(CH ₃) ₂	H
d	H	c-Hexyl	H
e	H	C ₂ H ₄ Ph	H
f	CH ₃	C ₂ H ₅	H
g	(CH ₃) ₂ CH	C ₂ H ₅	H
h	Ph	C ₂ H ₅	H
i	PhCH ₂	C ₂ H ₅	H

Die so hergestellten 1,2,5-Oxadiazin-6-one **26** fielen in mäßigen Ausbeuten von 13 – 47 % an. Gründe für diesen Sachverhalt sind zum einen in der oben beschriebenen theoretischen Möglichkeit zur Konfigurationsumkehr der eingesetzten Edukte **8** zu suchen. Zum anderen neigen Carbohydroximsäureester bei Acylierung mit reaktiven Säurechloriden zur Zersetzung. Diese Reaktion verläuft ähnlich der *Beckmann*-Umlagerung⁵⁸ für Ketoxime zunächst unter Öffnung der N-O-Bindung⁸.

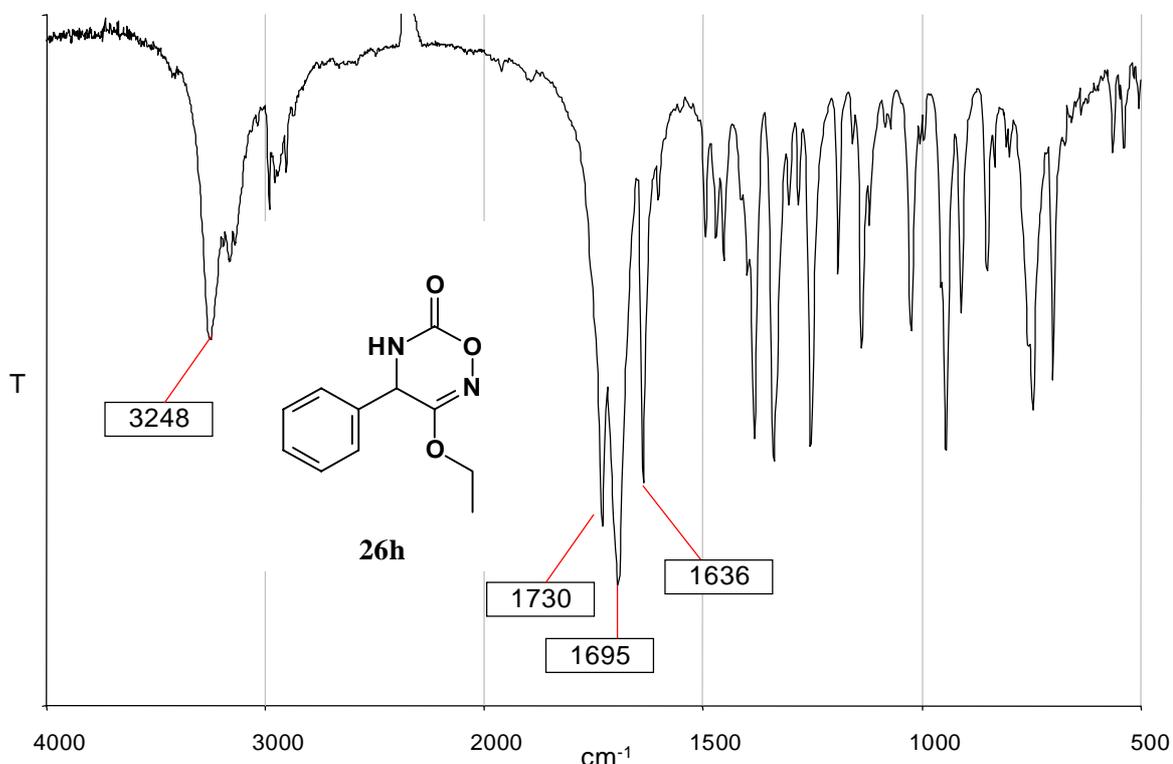
3.3.3 Eigenschaften der 3-Alkoxy-5,6-dihydro-4*H*-1,2,5-oxadiazin-6-one

Die von mir gewonnenen 3-Alkoxy-5,6-dihydro-4*H*-1,2,5-oxadiazin-6-one **26** stellen farblose, kristalline Feststoffe mit definierten Schmelzpunkten dar. Alle Verbindungen erwiesen sich bei Raumtemperatur über lange Zeit als lagerbeständig.

Im IR-Spektrum (Film) tritt die für sechsgliedrige cyclische Carbamate typische Carbonylabsorption bei 1735 cm⁻¹ auf⁵⁹. Von KBr-Preßlingen aufgenommene IR-Spektren zeigen die Carbonylschwingung oft in zwei, nicht symmetrische Teilbanden im Bereich von 1700 – 1750 cm⁻¹

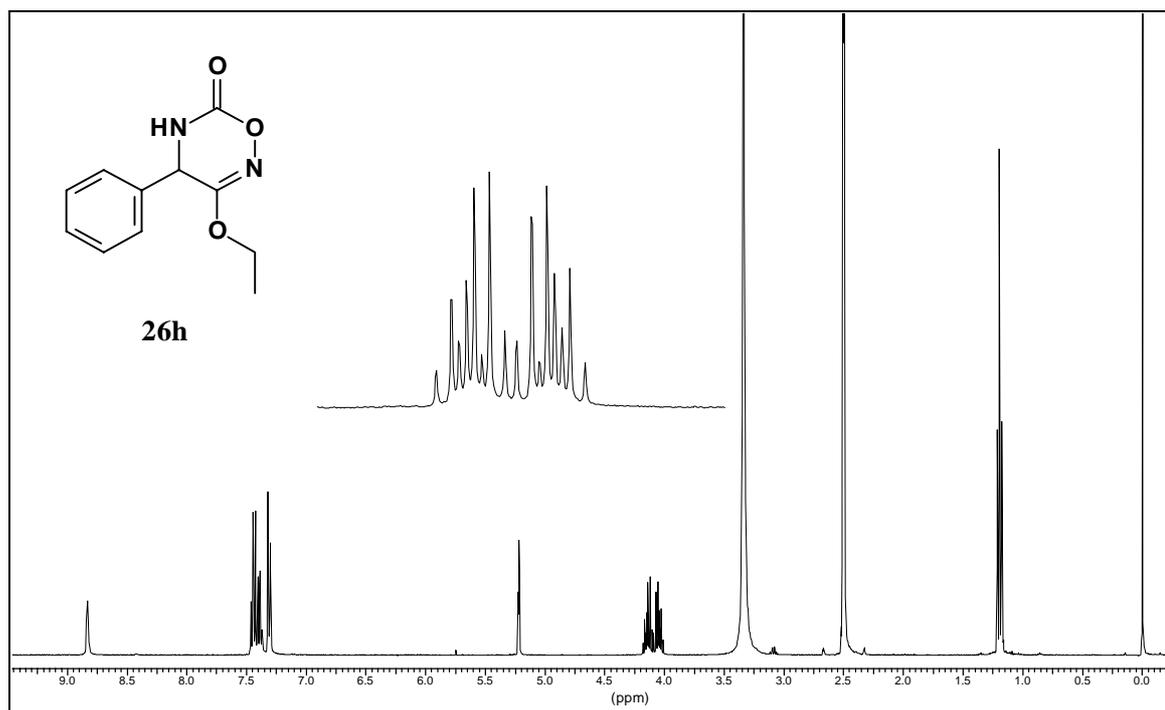
aufgespalten. In schwächerer Intensität zur Carbonylbande ist die C=N-Valenzschwingung bei 1635 cm^{-1} zu beobachten.

Abb. 3-1: IR-Spektrum (KBr) von Verbindung **26h**



Die $^1\text{H-NMR}$ -Spektren zeigen bei Verwendung von $\text{DMSO-}d_6$ als Lösungsmittel für die am Stickstoff nicht substituierten Vertreter im Bereich von 9,2 – 9,5 ppm das Singulett der NH-Gruppe. Spin-Spin-Kopplung zwischen dem NH-Proton und den vicinalen Protonen am C-4-Atom wird nur bei Verbindung **26h** beobachtet ($^3J_{\text{HH}} = 3,5\text{ Hz}$). Bei Verbindung **26h** verhalten sich die Methylenprotonen der Ethoxygruppe diastereotop. Der Signalsatz erscheint als ABX_3 -System. Durch Isolierung der 4 AB-Teilspektren aus dem komplexen AB-Teil konnte für $^2J_{\text{AB}}$ ein Betrag von 14,2 Hz ermittelt werden. Die vicinale Kopplungskonstante $^3J_{\text{AX}}$ bzw. $^3J_{\text{BX}}$ beträgt 7,1 Hz.

Abb. 3-2: ^1H -NMR-Spektrum von Verbindung **26h** (DMSO- d_6 , 400 MHz)



Bei allen anderen Vertretern wird für die Ethoxygruppe keine Aufspaltung höherer Ordnung beobachtet. Verbindung **26g** zeigt für die Isopropyl-Substitution am C-4-Atom Diastereotopie. Man findet für die beiden Methylgruppen eine Aufspaltung in zwei Dubletts, zentriert bei 0,85 ppm und 0,91 ppm mit $^3J_{\text{HH}} = 6,8$ Hz.

Die ^{13}C -NMR-Spektren zeigen für das neu hinzugekommene quartäre Kohlenstoffatom der cyclischen Carbamat-Gruppierung ein Resonanzsignal bei 152 ppm.

Das Elektronenstoß-Ionisations-Massenspektrum von Verbindung **26a** konnte im Rahmen dieser Arbeit nicht hinreichend gedeutet werden. Bemerkenswert ist die Feststellung, daß das zu erwartende Auftreten von Massenfragment $M - 44$ (CO_2 -Abspaltung) nur in einer Intensität von 2 % registriert werden konnte. Diese Beobachtung entspricht den von *Gnichtel*⁵³ gewonnenen massenspektrometrischen Daten für 1,2,5-Oxadiazin-6-one. Eine weitere Auffälligkeit ist die Fragmentierung in 2 Hauptbruchstücke nicht geklärter Konstitution der Massen 56 und 88. Die Summe dieser Bruchstücke ergibt das Molekulargewicht von 144.

Abb. 3-3: ^{13}C -NMR-Spektrum von Verbindung **26h** (DMSO- d_6 , 101 MHz)

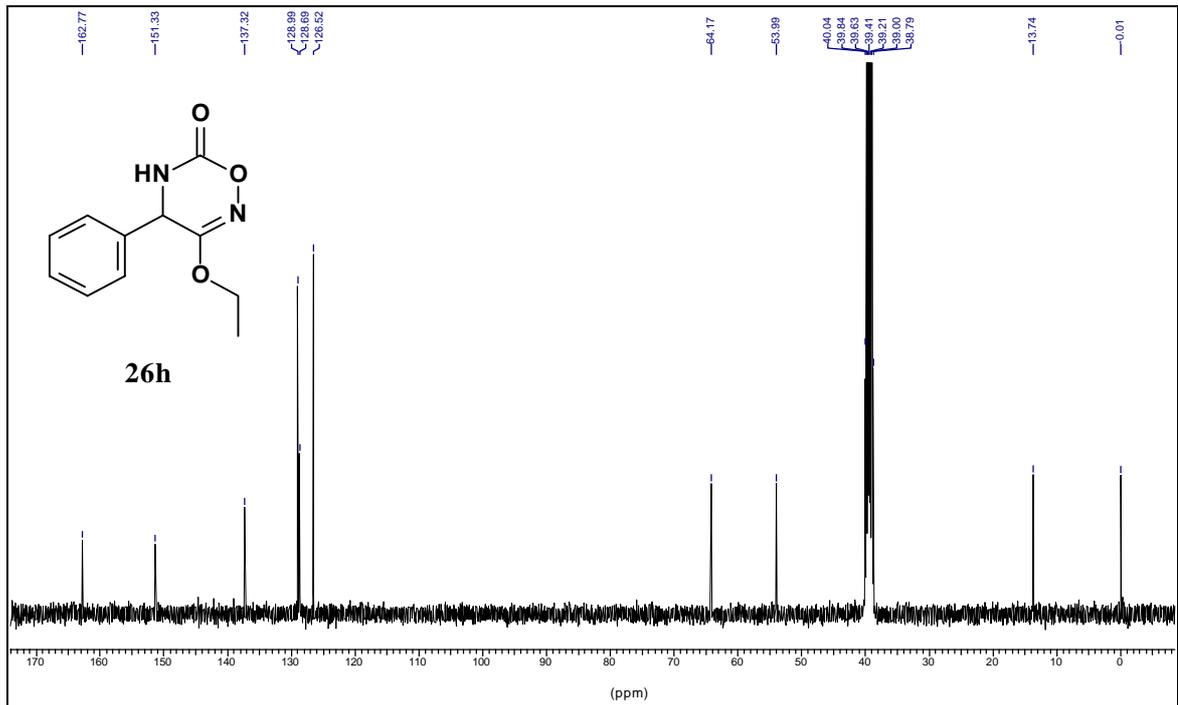


Abb. 3-4: Elektronenstoß-Ionisations-Massenspektrum (EI-MS) von Verbindung **26a**

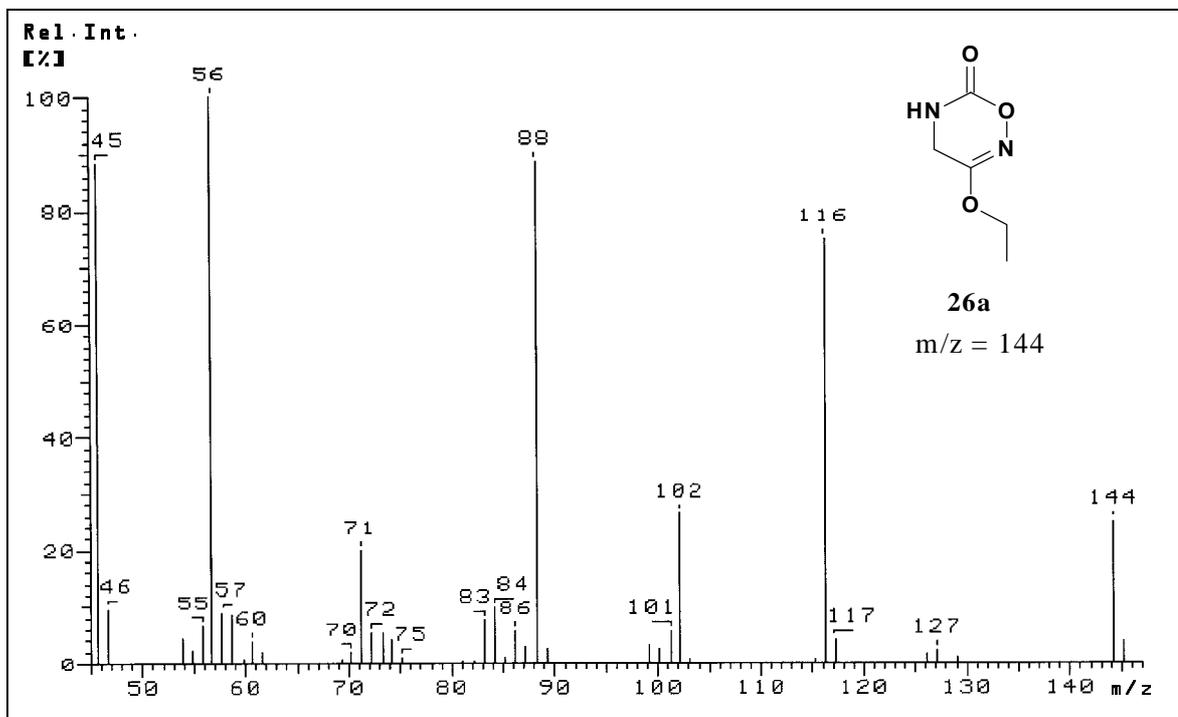
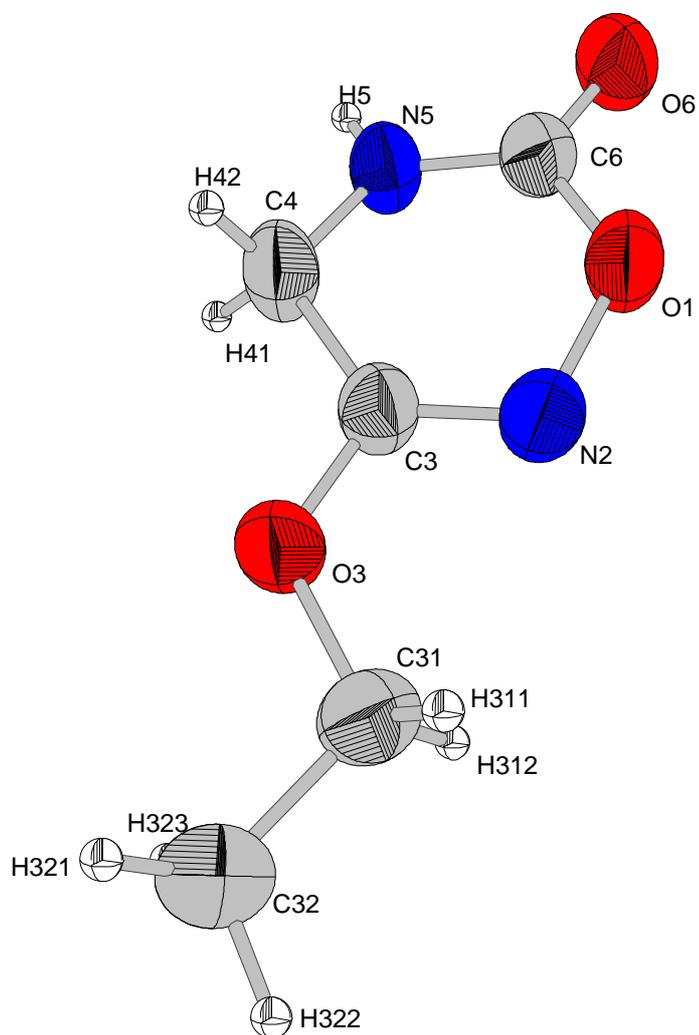


Abb. 3-5: Darstellung der Röntgenstruktur von Verbindung **26a**
(*Diamont-Visual Crystal Structure*)



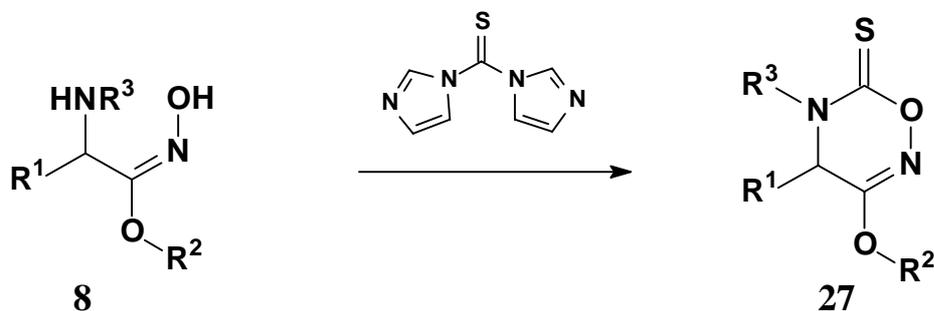
3.4 Synthese von 3-Alkoxy-5,6-dihydro-4H-1,2,5-oxadiazin-6-thionen durch cyclisierende Thiocarbonylierung

3.4.1 Cyclisierende Thiocarbonylierung von α -Aminocarbohydroximsäureestern mit 1,1'-Thiocarbonyldiimidazol

In Anlehnung an die von *Gnichtel und Mitarbeitern*⁵⁴ beschriebene Verfahrensweise zur Thiocarbonylierung von (Z)-2-Amino-ketoximen mit Thiophosgen wurden eigene Untersuchungen durchgeführt. Die Umsetzungen erbrachten stets dunkelbraun gefärbte, komplexe Stoffgemische, aus denen Produkte definierter Zusammensetzung nur schwer zu isolieren waren.

Als Alternative bot sich das Thiocarbonylierungsreagenz 1,1'-Thiocarbonyldiimidazol (TCDI) an. Zu einer Lösung von α -Aminocarbohydroximsäureester **8** in wasserfreiem Dichlormethan wurde bei Raumtemperatur in kleinen Portionen solange TCDI zugegeben, bis eine schwache Gelbfärbung der Lösung gerade noch bestehen blieb. Die Reaktionsansätze wurden sofort aufgearbeitet (Schema 3-4).

Schema 3-4:



Diese empirische Verfahrensweise erwies sich als vorteilhaft, da bei der Umsetzung von äquimolaren Stoffmengen miteinander stets tiefrot gefärbte

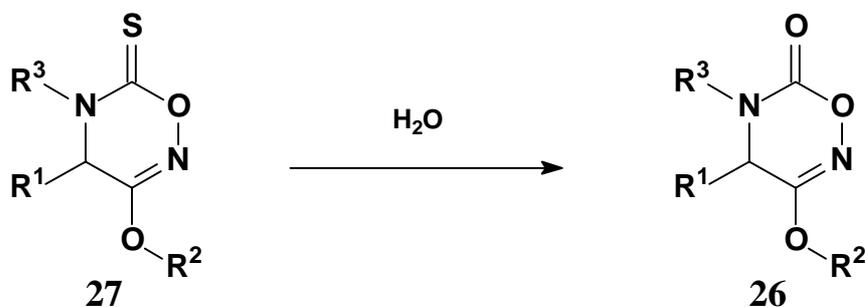
Ansätze resultierten, aus denen die Zielverbindungen **27** nicht in farbloser Form zu gewinnen waren.

Tabelle 3-2:

27	R¹	R²	R³
a	H	C ₂ H ₅	H
b	H	C ₂ H ₅	CH ₃
c	H	CH(CH ₃) ₂	H
d	H	c-Hexyl	H
e	H	C ₂ H ₄ Ph	H
f	H	C ₅ H ₁₁	H
g	CH ₃	C ₂ H ₅	H
h	Ph	C ₂ H ₅	H
i	PhCH ₂	C ₂ H ₅	H

Eine zügige und streng wasserfreie Aufarbeitung der Reaktionsansätze war stets erforderlich. Die gewonnenen Verbindungen **27** erwiesen sich als hydrolyse-empfindlich gegenüber Basen und Säuren. Durch wiederholte säulenchromatographische Reinigung an Kieselgel konnten die Zielverbindungen **27** mit zutreffenden Elementaranalysen gewonnen werden. In einigen Fällen wurden auch die durch partielle Hydrolyse aus **27** hervorgehenden oxoanalogen 1,2,5-Oxadiazin-6-one **26** als Nebenprodukte erhalten. Diese Beobachtung läßt einen Rückschluß auf die Struktur von **27** zu (Schema 3-5).

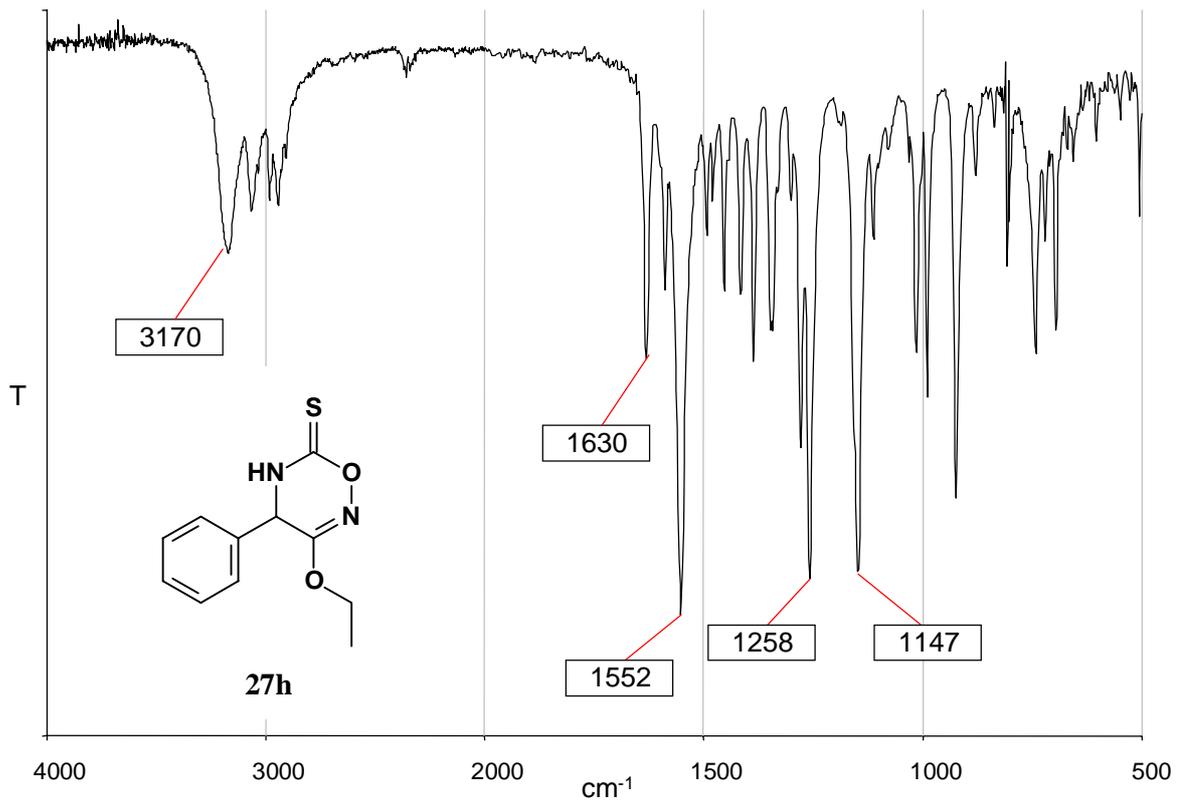
Schema 3-5:



3.4.2 Eigenschaften der 3-Alkoxy-5,6-dihydro-4H-1,2,5-oxadiazin-6-thione

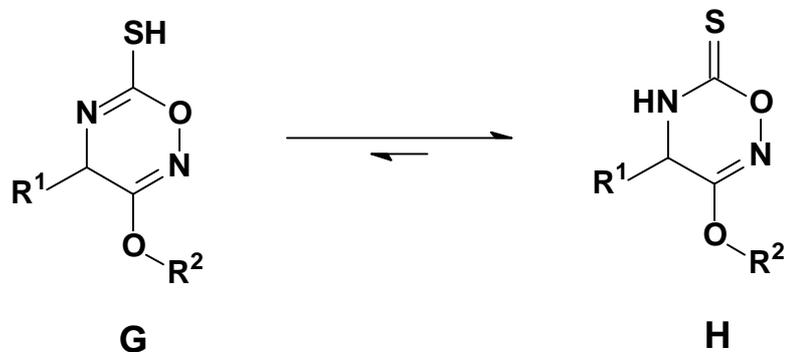
Die 3-Alkoxy-5,6-dihydro-4H-1,2,5-oxadiazin-6-thione **27** stellen kristalline, farblose oder schwach gelb gefärbte Verbindungen dar. Sie besitzen definierte Schmelzpunkte oder zeigen spontane Zersetzung. Erfolgte die Lagerung bei Raumtemperatur, so traten bei einigen Vertretern Brauntönung oder Verflüssigung auf. Bei 0 °C erwiesen sich alle Verbindungen über einen längeren Beobachtungszeitraum als lagerbeständig.

Die IR-Spektren der gewonnenen Verbindungen **27** zeigen neben der im Vergleich zu den offenkettigen Edukten **8** schwach bathochrom verschobenen C=N-Valenzschwingung bei 1630 cm⁻¹ und der intensiven Amid-II-Bande bei 1550 cm⁻¹ mehrere Banden im Fingerprintbereich, die eine sichere Zuordnung der C=S-Absorption erschweren. Die in der Literatur zu findenden Angaben für cyclische Thiocarbamate sind widersprüchlich. Während *Gnichtel und Mitarbeiter*⁵⁴ für die oben genannten 1,2,5-Oxadiazin-6-thione **VI** die Lage der C=S-Absorption bei 1140 cm⁻¹ beschreiben, ist die Lokalisierung bei 1250 – 1320 cm⁻¹ als wahrscheinlicher anzunehmen. Die Befunde von *Geffken*⁶⁰ und *Holst*⁶¹ deuten auf diesen Bereich hin. Auch die von *Ploetz*⁶² gewonnenen 6-Thioxo-1,2,5-oxadiazinan-3-one zeigen eine deutliche Absorption bei 1300 cm⁻¹. Alle von mir gewonnenen Verbindungen **27** weisen eine intensive Absorption im Bereich von 1250 – 1320 cm⁻¹ auf. Die von *Gnichtel und Mitarbeitern* beschriebene Absorption bei 1140 cm⁻¹ ist ebenfalls stets zu beobachten. Sie ist nach Lit.⁶³ möglicherweise der C-O-Valenzschwingung des Thiocarbamates zuzuordnen.

Abb. 3-6: IR-Spektrum (KBr) von Verbindung **27h**

Das Vorliegen der tautomeren Thiolform **G** kann aufgrund der spektroskopischen Daten eindeutig ausgeschlossen werden. Die für S-H-Gruppen charakteristische Infrarotabsorption im Bereich von 2600 cm⁻¹ als auch das ¹H-Kernresonanzsignal der Mercaptogruppe ist nicht zu beobachten (Schema 3-6).

Schema 3-6:



Im $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum zeigt sich im Vergleich zu den 1,2,5-Oxadiazin-6-onen **26** eine deutliche Entschirmung des NH-Protons. Das entsprechende Singulett ist tieffeldverschoben im Bereich von 10,5 – 11,3 ppm zu finden. Wie bereits bei Verbindung **26h** beobachtet, zeigt der an C-4 phenylsubstituierte Vertreter **27h** für die Ethoxygruppe eine komplexe Signalaufspaltung, die einem Spektrum vom ABX_3 -Typ zugeordnet werden muß ($^2J_{\text{AB}} = -14,2 \text{ Hz}$; $^3J_{\text{AX}}, ^3J_{\text{BX}} = 7,3 \text{ Hz}$).

Abb. 3-7: $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum von Verbindung **27h** ($\text{DMSO-}d_6$, 400 MHz)

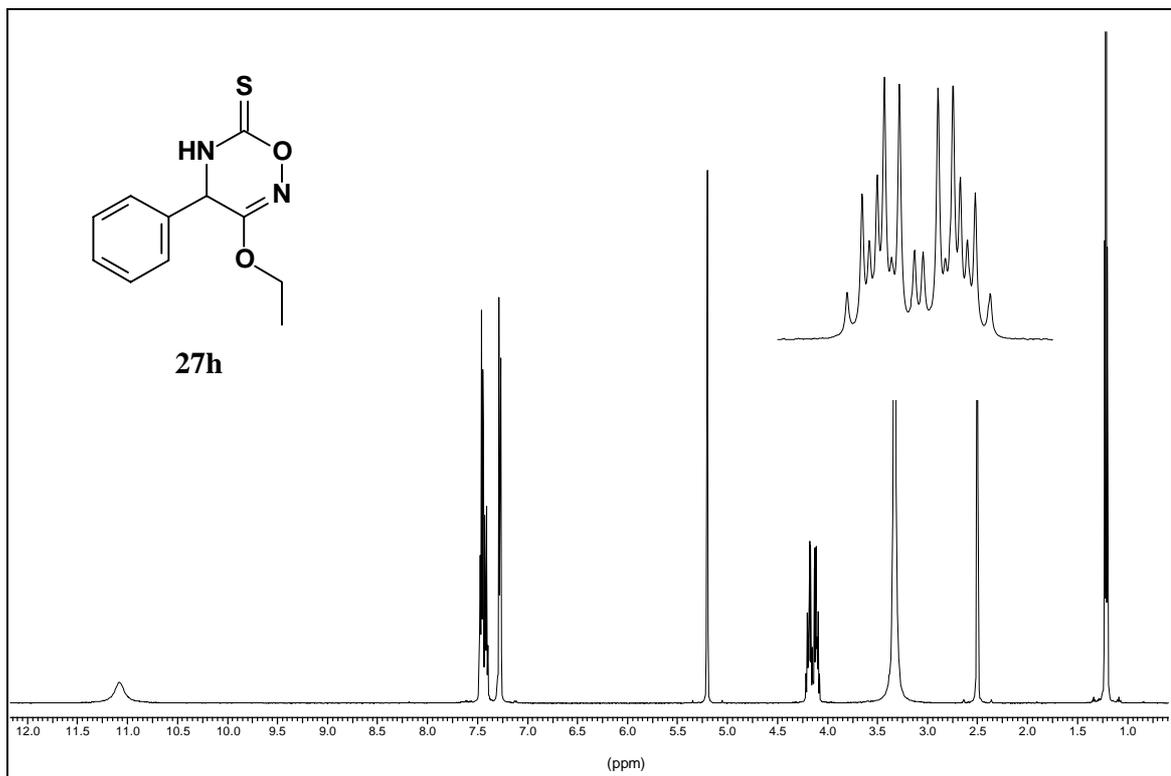
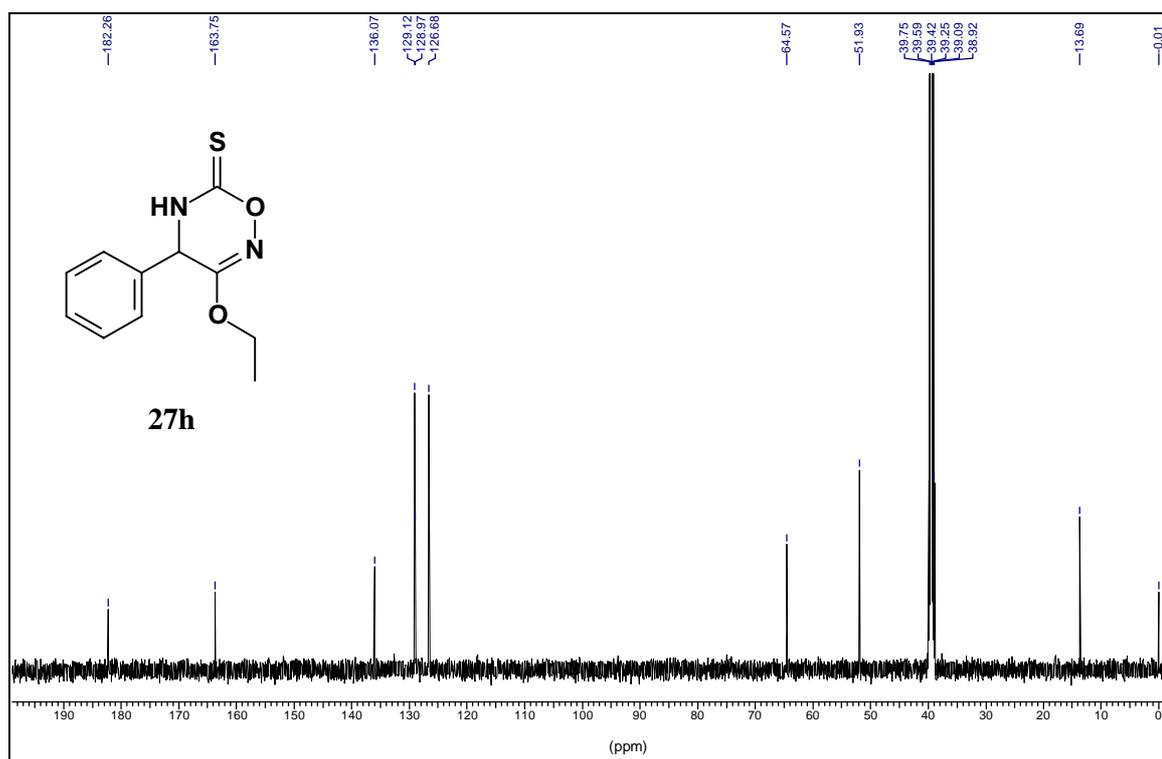


Abb. 3-8: ^{13}C -NMR-Spektrum von Verbindung **27h** (DMSO- d_6 , 101 MHz)

Das C-6-Atom der Thiocarbonylgruppe weist eine Resonanzfrequenz von 182 ppm auf.

Im Dünnschichtchromatogramm zeigen die 1,2,5-Oxadiazin-6-thione **27** im Gegensatz zu den oxoanalogen Verbindungen **26** hohe R_f -Werte*. Sie geben keine Färbung mit ethanolischer Silbernitrat-Lösung. Der auf Thiocarbonyl-Gruppierungen hindeutende *Grote*-Nachweis⁶⁴ fällt positiv aus.

* Fließmittel: Dichlormethan / Diethylether 5:1

3.5 Synthese von 3-Alkoxy-5,6-dihydro-4*H*-1,2,5-oxadiazinen durch Umsetzung mit Carbonylverbindungen

3.5.1 Überlegungen zur Cyclisierung von α -Aminocarbohydroximsäureestern durch Umsetzung mit Carbonylverbindungen

Die Umsetzung von am Stickstoff nicht substituierten α -Aminocarbohydroximsäureestern **8** mit Carbonylverbindungen läßt prinzipiell drei verschiedene Reaktionsprodukte erwarten. In Anlehnung an die von *Gnichtel*⁵⁰ gemachten Erfahrungen zur Cyclisierung von (*Z*)-konfigurierten 2-Amino-ketoximen mit Benzaldehyd sollten die von mir eingesetzten (*E*)-konfigurierten α -Aminocarbohydroximsäureester **8** unter Erhalt der Konfiguration zu den, als cyclische *N,O*-Acetale zu verstehenden 1,2,5-Oxadiazinen **C** reagieren. Im Falle eines Konfigurationswechsels der Hydroxyiminogruppe im Verlauf des Synthesegeschehens wäre die theoretisch denkbare Bildung von Imidazolin-*N*-oxiden **B** nicht auszuschließen. Außerdem ist auch die Entstehung von Azomethinen **A** möglich, die wiederum durch Ring-Ketten-Tautomerie im Gleichgewicht zu den oben genannten cyclischen Verbindungen **C** vorliegen können (Schema 3-7).

carbaldehyd, Pyridin-3-carbaldehyd sowie 1-Naphthaldehyd), so setzte die exotherme Reaktion sofort ein. Nach einstündigem Rühren bei Raumtemperatur über wasserfreiem Magnesiumsulfat zur Bindung von Reaktionswasser und anschließender säulenchromatographischer Reinigung an Kieselgel konnten die Zielverbindungen **28** kristallin und in guten Ausbeuten erhalten werden (Schema 3-8).

Schema 3-8:

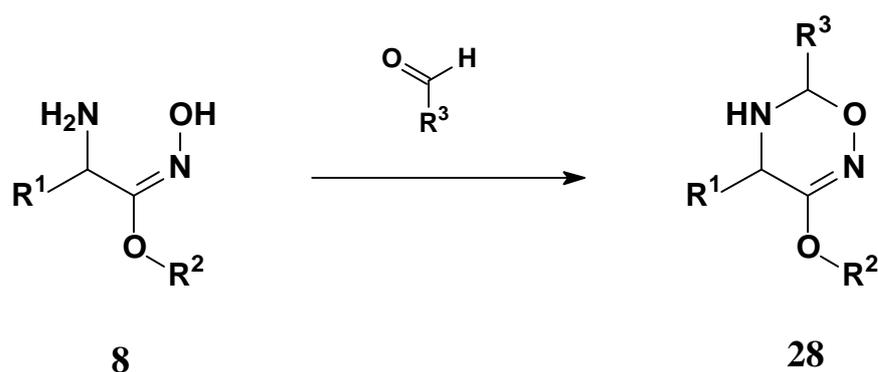


Tabelle 3-3:

28	R¹	R²	R³
a	H	C ₂ H ₅	Ph
b	Ph	C ₂ H ₅	H
c	Ph	C ₂ H ₅	Ph
d	H	C ₂ H ₅	1-Naphthyl
e	H	C ₂ H ₅	3-Pyridyl
f	H	C ₂ H ₅	3-Thienyl
g	H	CH(CH ₃) ₂	CH(CH ₃) ₂
h	H	CH(CH ₃) ₂	Ph
i	H	C ₂ H ₄ Ph	CH ₃
j	H	C ₂ H ₄ Ph	Ph
k	H	C ₂ H ₄ Ph	3-Pyridyl
l	H	C ₂ H ₄ Ph	3-Thienyl

3.5.3 Eigenschaften der 3-Alkoxy-5,6-dihydro-4*H*-1,2,5-oxadiazine

Alle Verbindungen **28** stellen farblose, kristalline Feststoffe mit definierten Schmelzpunkten dar. Substanzen ohne aromatische Substitution weisen oft niedrige Schmelzpunkte unterhalb von 50 °C auf. Viele Verbindungen sind nur begrenzte Zeit bei Raumtemperatur lagerfähig. Insbesondere Luftfeuchtigkeit führt zur Ringöffnung unter Freisetzung der entsprechenden Aldehyde. Mit ethanolischer Eisen(III)-chlorid-Lösung zeigen sie infolge von Rückspaltung zu den Edukten **8** die für α -Aminocarbohydroximsäureester charakteristische orangerote Färbung. Die Verbindungen **28e** und **k** sind zudem lichtempfindlich. Alle Verbindungen konnten bei 0 °C in gut verschlossenen Gefäßen über einen Zeitraum von 1 Jahr ohne Anzeichen auf Zersetzung gelagert werden.

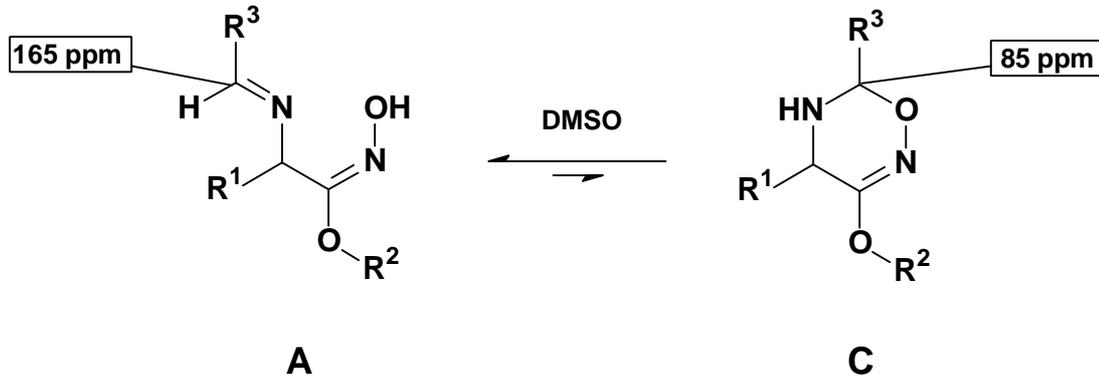
Charakteristisch für diese Stoffklasse ist eine gegenüber den Edukten **8** deutlich bathochrome Verschiebung der C=N-Valenzschwingung zu Werten bei 1610 cm⁻¹. Die NH-Valenzschwingung bildet eine außergewöhnlich scharfe Absorptionsbande bei 3200 cm⁻¹.

In CDCl₃ aufgenommene ¹H-NMR-Spektren für Verbindungen, die an C-4 keine Substitution aufweisen, zeigen neben dem neu gewonnenen C-6-Proton bei 6 ppm für die C-4-Methylengruppe eine charakteristische Signalaufspaltung. Durch das hinzugekommene asymmetrische Kohlenstoffatom C-6 wird Diastereotopie induziert. Die geminalen C-4-Protonen bilden durch magnetische Nichtäquivalenz jetzt ein AB-System. Die geminalen Kopplungskonstanten liegen im Bereich von ²J_{AB} = - 18 Hz. Das NH-Proton erscheint zumeist als breiter Bauch bei 1,6 – 2,5 ppm. Spin-Spin-Kopplung zwischen dem NH-Proton und den C-4- bzw. C-6-Protonen wird nicht beobachtet.

Die Auswertung der ¹³C-NMR-Spektren zeigte, daß in CDCl₃ die cyclischen *N,O*-Acetale der Konstitution **C** vorliegen. Das tertiäre Kohlenstoffatom C-6 zeigt ein Signal bei 85 ppm. In DMSO-*d*₆ hingegen liegen ausschließlich die isomeren offenkettigen Azomethine **A** vor. Das Azomethin-Kohlenstoffatom zeigt eine für Schiff'sche Basen typische chemische Verschiebung von

165 ppm. Durch Berechnung mittels eines empirischen Inkrementsystems* (berechneter Wert: 164 ppm) konnten die experimentell gewonnenen Daten bestätigt werden (Schema 3-9).

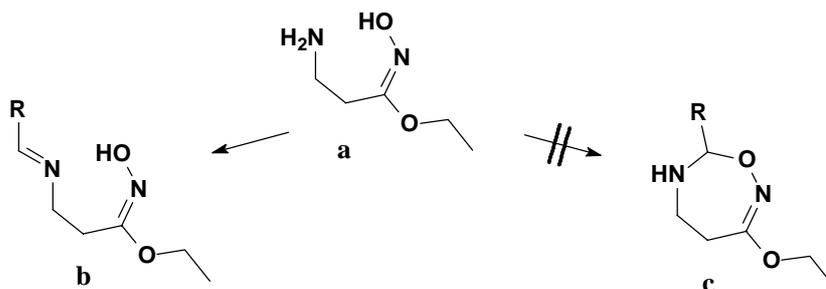
Schema 3-9:



In kristalliner Form liegen ausschließlich die cyclischen Verbindungen **C** vor**. Die Struktur läßt sich eindeutig anhand der IR-spektroskopischen Daten zuweisen. Einerseits fehlt die auf das Azomethin **A** hindeutende zweite C=N-Valenzschwingung, andererseits zeigen die Spektren keine OH-Absorptionsbande.

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

** Eigene Untersuchungen ergaben, daß β -Amino-propiohydroximsäureethylester **a** ausschließlich das entsprechende Azomethin **b** bildet. Eine Cyclisierung zum entsprechenden 4,5,6,7-Tetrahydro-1,2,6-oxadiazepin-System **c** konnte nicht beobachtet werden.

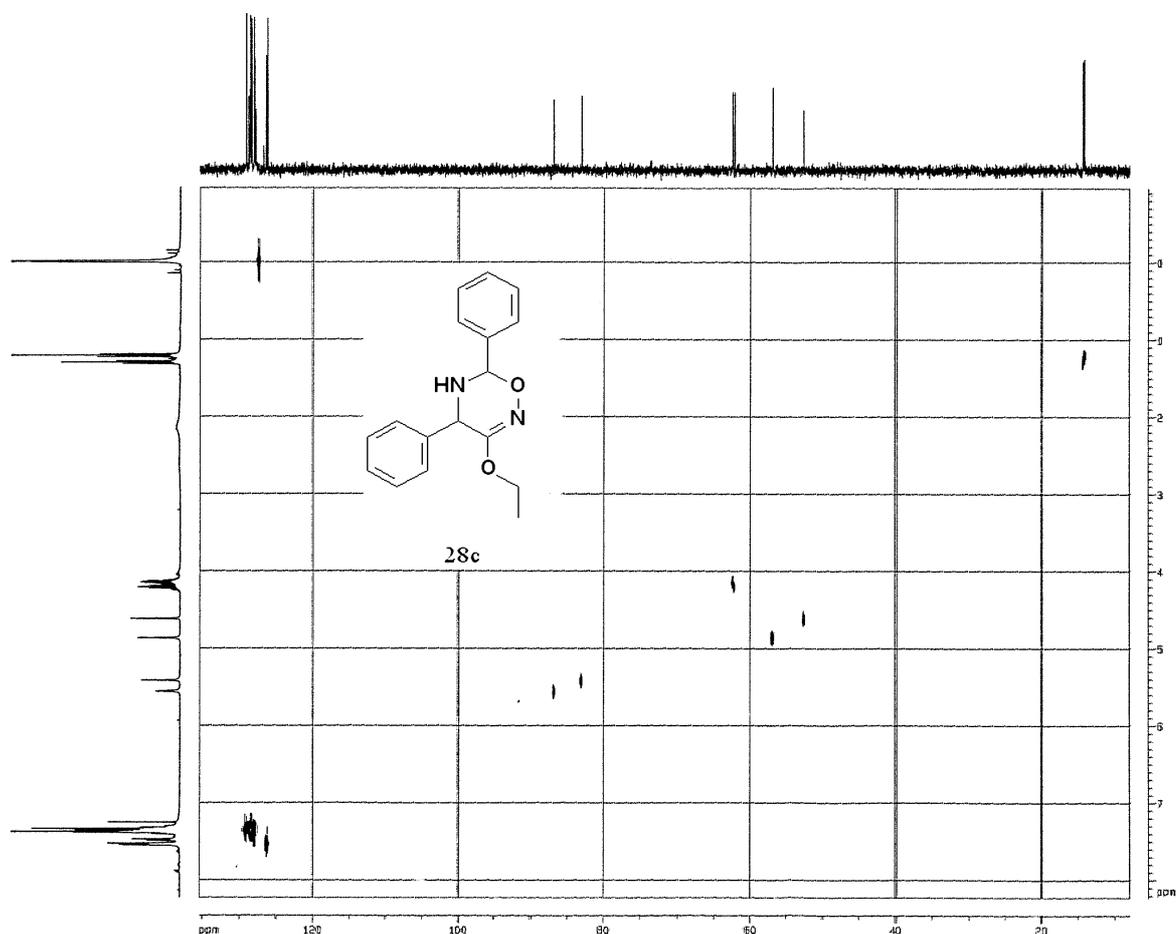


Verbindung **28c** wurde als Diastereomerenmischung kristallin erhalten*.

Im ^1H -NMR-Spektrum zeigen alle Protonen, insbesondere die C-4- und C-6-Protonen einen doppelten Signalsatz. Im ^{13}C -Spektrum erhält man für die genannten Kohlenstoffatome ebenfalls jeweils zwei deutlich getrennte Resonanzsignale. Die Zuordnung der Protonenresonanzen zu den entsprechenden Kohlenstoffatomen erfolgte durch korrelierte $^1\text{H} / ^{13}\text{C}$ -NMR-Spektroskopie ($^1\text{H} / ^{13}\text{C}$ -COSY). Die Auswertung der relativen Höhen der Integrationskurven ergab ein Diastereomerenverhältnis von 1 : 1. Die chromatographische Trennung der Enantiomerenpaare war aufgrund der dicht beieinander liegenden Rf-Werte nicht erfolgreich.

* Als Startmaterial wurde racemisches α -Phenylglycin **15d** eingesetzt.

Abb. 3-9: $^1\text{H} / ^{13}\text{C}$ -COSY-Spektrum (CDCl_3 , 400 MHz / 101 MHz) des Diastereomerenpaares **28c**



3.5.4 Synthese von 3-Alkoxy-5,6-dihydro-4H-1,2,5-oxadiazinen durch Umsetzung mit Ketonen

In Anlehnung an die in Abschnitt 3.5.2 beschriebene Verfahrensweise wurden zunächst Cyclisierungsversuche bei Raumtemperatur vorgenommen. Nach Verdampfen von Lösungsmittel und Carbonylverbindung konnten nur die Edukte **8** zurückgewonnen werden. Auch die Verwendung von literaturbekannten Katalysatoren wie p-Tosylchlorid oder Zirkon(IV)-chlorid führten nicht zum Erfolg. Die Reaktion gelang jedoch durch Umsetzung der Ketone in Benzen bei Siedehitze. Die Verwendung von Benzen erwies sich als vorteilhaft, da zum einen aufgrund der niedrigen Siedetemperatur die

bereits eintretende Zersetzung der Edukte begrenzt wurde, andererseits das Reaktionswasser azeotrop entfernt werden konnte. Nach säulenchromatographischer Reinigung an Kieselgel konnten die Verbindungen **29** und **30** in guten Ausbeuten gewonnen werden. Versuche, aromatische Ketone wie Acetophenon oder Benzophenon in oben beschriebener Weise umzusetzen, scheiterten (Schema 3-10).

Schema 3-10:

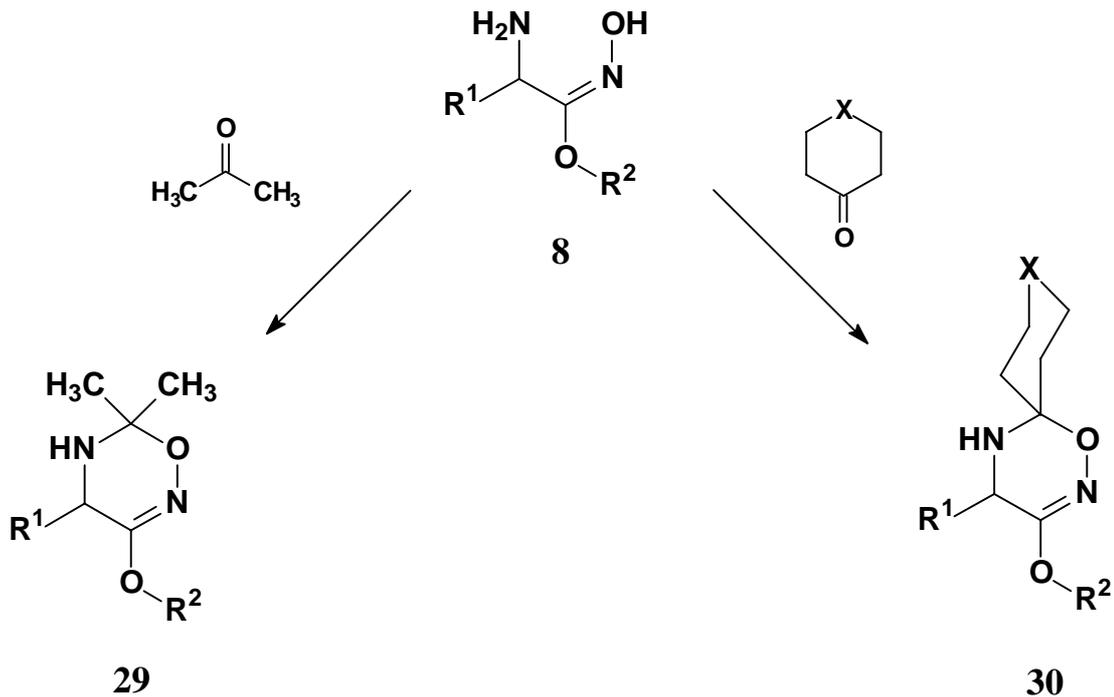


Tabelle 3-4:

29	R¹	R²
a	H	C ₂ H ₅
b	H	c-Hexyl

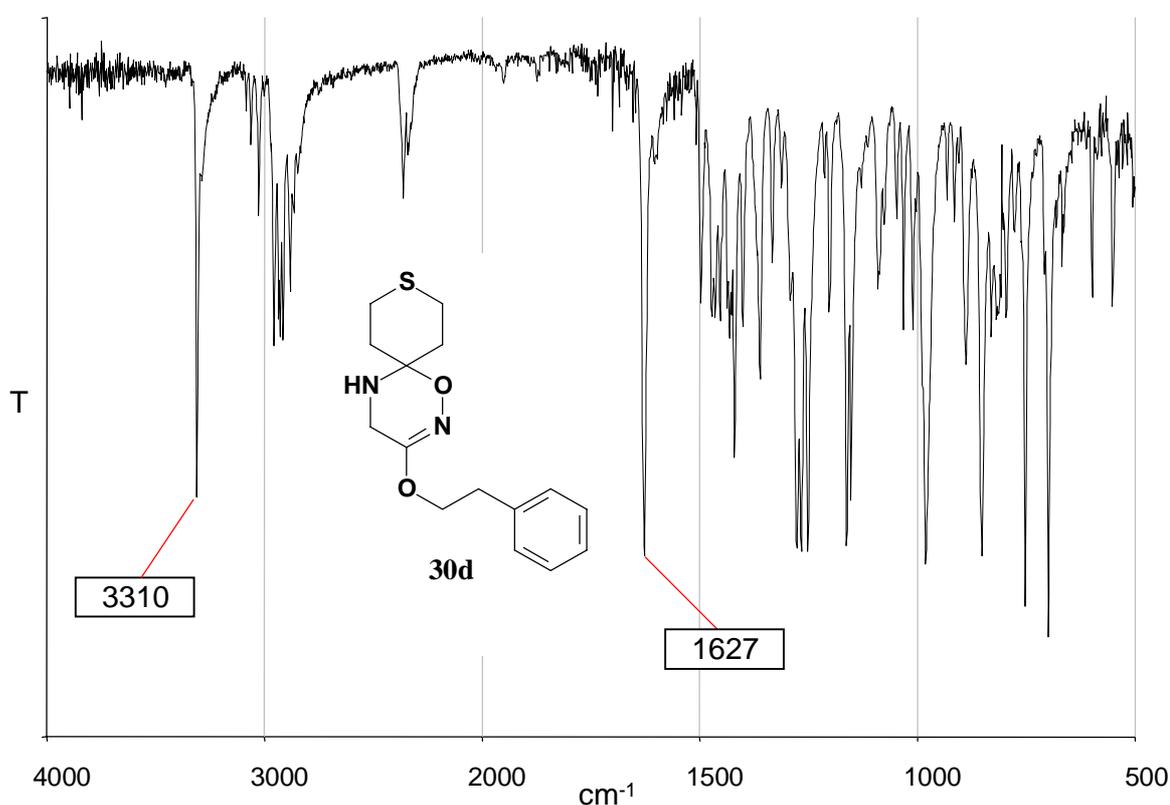
Tabelle 3-5:

30	R¹	R²	X
a	H	C ₂ H ₅	CH ₂
b	H	C ₂ H ₄ Ph	CH ₂
c	H	C ₂ H ₅	S
d	H	C ₂ H ₄ Ph	S
e	H	C ₂ H ₅	N-CH ₃
f	H	C ₂ H ₄ Ph	N-CH ₃
g	H	C ₂ H ₅	N-Bn
h	H	C ₂ H ₄ Ph	N-Bn

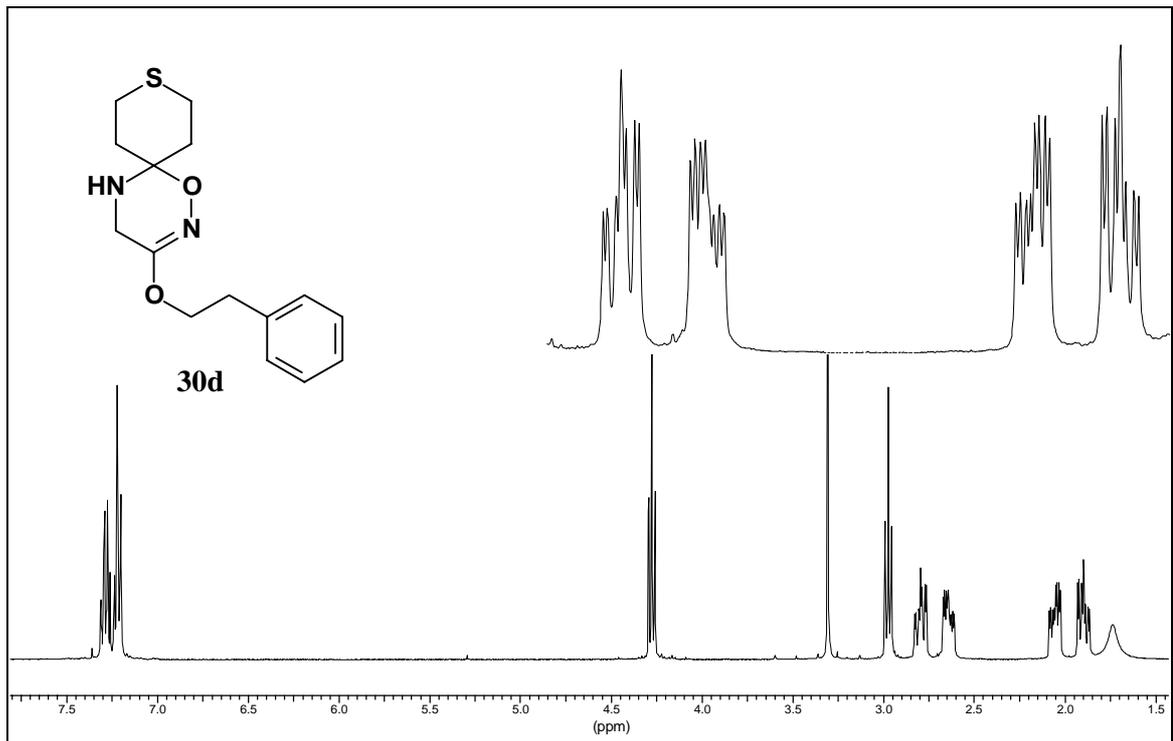
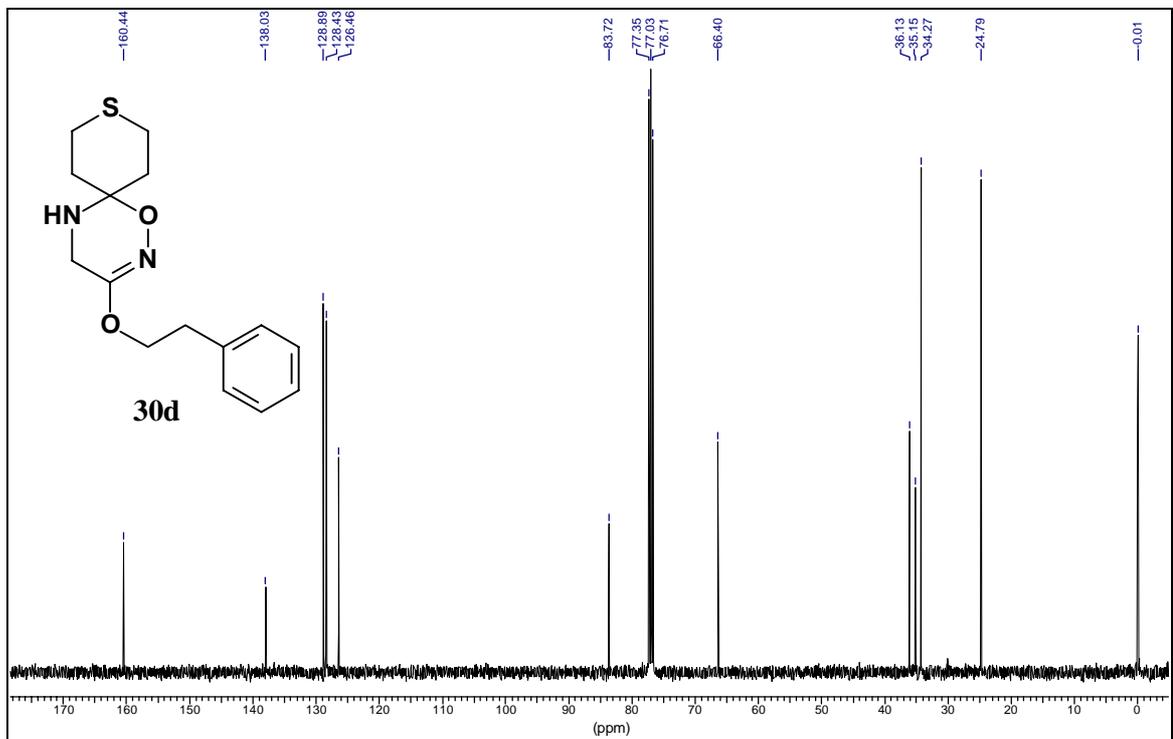
3.5.5 Eigenschaften der 3-Alkoxy-5,6-dihydro-4H-1,2,5-oxadiazine und 3-Alkoxy-6,6-cycloalkyliden-5,6-dihydro-4H-1,2,5-oxadiazine

Bei den gewonnenen Verbindungen **29** und **30** handelt es sich um farblose, kristalline Feststoffe mit definierten Schmelzpunkten. Sie zeigen nicht die ausgeprägte Hydrolse-Empfindlichkeit der zuvor beschriebenen Verbindungen **28**. In den Infrarotspektren ist die, für Verbindungen vom Typ **28** zuvor beschriebene deutlich bathochrome Verschiebung der C=N-Valenzschwingung zu Werten von 1620 cm^{-1} zu beobachten.

Abb. 3-10: IR-Spektrum (KBr) von Verbindung **30d**



Die ^1H -Kernresonanzspektren zeigen für die Methylengruppen der Cycloalkyliden-Ringe im Bereich von 1,5 – 2,9 ppm komplexe Signalaufspaltungen. Die vollständige Interpretation der erhaltenen Multipletts war aufgrund der mangelnden Auflösung des verwendeten Kernresonanz-Spektrometers und zahlreicher Signalüberlagerungen nicht möglich.

Abb. 3-11: ^1H -NMR-Spektrum von Verbindung **30d** (CDCl_3 , 400 MHz)Abb. 3-12: ^{13}C -NMR-Spektrum von Verbindung **30d** (CDCl_3 , 101 MHz)

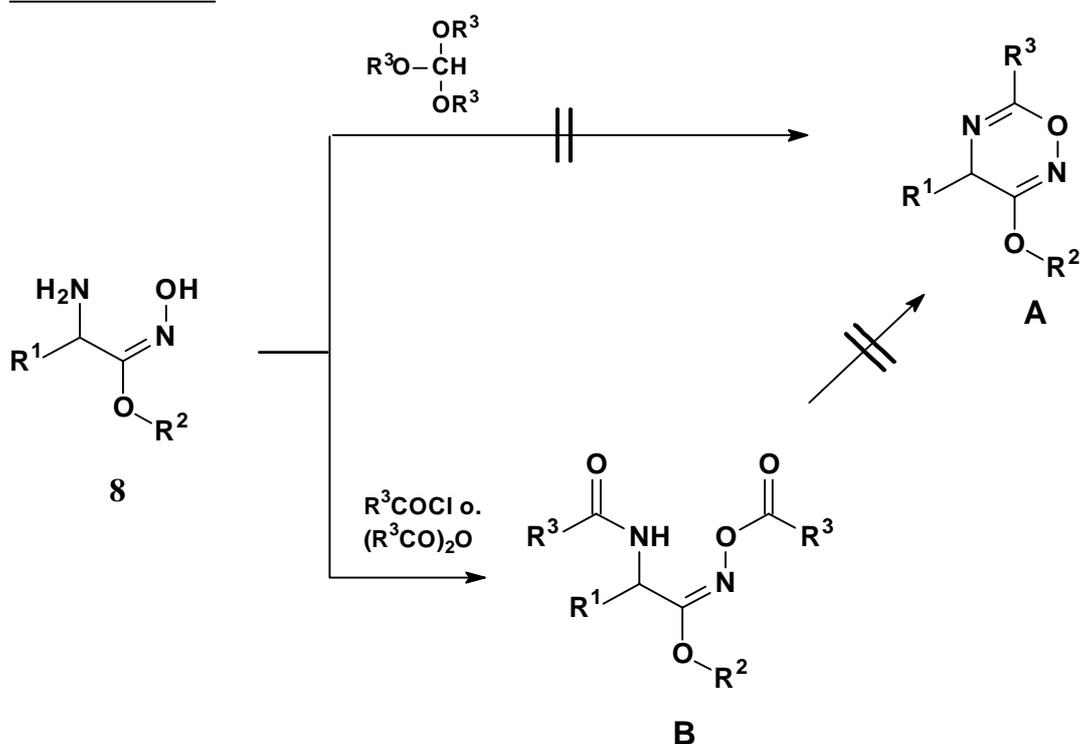
Die in Abschnitt 3.5.3 beschriebene Ring-Ketten-Tautomerie konnte nicht beobachtet werden. Auch in Lösung liegen die Verbindungen **29** und **30** ausschließlich in Form der cyclischen *N,O*-Ketale vor.

3.6 Weitere Versuche zur Cyclisierung von α -Aminocarbohydroximsäureestern

3.6.1 Umsetzungsversuche von α -Aminocarbohydroximsäureestern mit Carbonsäurederivaten

Durch Umsetzung von **8** mit Carbonsäurederivaten sollte das theoretisch denkbare Ringgerüst der 3-Alkoxy-4*H*-1,2,5-oxadiazine **A** zugänglich sein. Von mir durchgeführte Reaktionen mit Säurechloriden (Acetylchlorid, Benzoylchlorid) und Acetanhydrid führten nicht zum gewünschten Produkt **A**. Statt dessen wurden die biacylierten α -Aminocarbohydroximsäureester-Derivate **B** isoliert. Auch Umsetzungen mit Orthoameisensäure-trimethylester waren nicht erfolgreich. Die IR-spektroskopische Kontrolle der Reaktionsansätze zeigte keinen Hinweis auf Reaktion. Es ließen sich stets die Edukte **8** zurückgewinnen (Schema 3-11).

Schema 3-11:

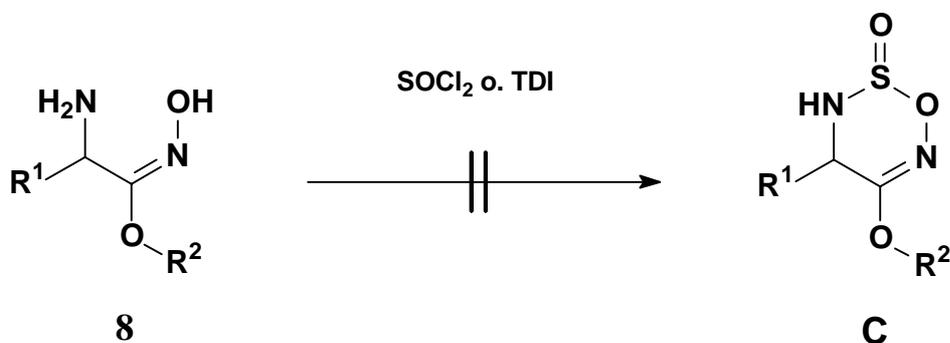


Die Variation der Reaktionsbedingungen (Lösungsmittel, Temperatur sowie die Verwendung von 4-Dimethylamino-pyridin (DMAP)⁶⁵ als Acylierungskatalysator) erbrachte keine Veränderung.

3.6.2 Umsetzungsversuche von α -Aminocarbohydroximsäureestern mit Thionylchlorid bzw. 1,1'-Thionyl-diimidazol

In Anlehnung an die Umsetzungen mit Phosgen (Abschnitt 3.3.2) sollte die Reaktion von **8** mit Thionylchlorid zur Stoffklasse der 1,2,3,6-Oxathiadiazin-2-one **C** führen. Sowohl die Umsetzungen mit Thionylchlorid bei $-50\text{ }^{\circ}\text{C}$ als auch die Behandlung mit dem *in situ* bereiteten milden Thionylierungsreagenz 1,1'-Thionyl-diimidazol (TDI)⁶⁶ in der Kälte führten unter Schwefeldioxidentwicklung zur sofortigen Zersetzung. Es schied sich eine teerartige, in Lösungsmitteln unlösliche Masse ab, aus der keine definierten Produkte zu isolieren waren (Schema 3-12).

Schema 3-12:



4 Biologische Eigenschaften

4.1 Einleitung

Eine Auswahl sowohl der zuvor beschriebenen Carbohydroximsäureester **7** als auch der heterocyclischen Verbindungen **26 – 30** wurden im **Stine-Haskell Research Center** der Firma **I. E. du Pont de Nemours, Newark, Delaware (USA)** auf fungizide und herbizide Eigenschaften untersucht.

4.2 Untersuchungen zur fungiziden Aktivität

Die Untersuchungen auf fungizide Wirksamkeit von neuen Substanzen erfolgt zunächst an orientierenden in-vitro-Screeningverfahren. Es werden Konzentrationen von 5 ppm und 0,5 ppm der jeweiligen Substanz auf ein entsprechendes Testsystem aufgebracht. Die Wachstumshemmung wird im Vergleich zu einem Standard in Prozent angegeben. Vielversprechende Substanzen werden einem umfangreichen in-vivo-Test im Gewächshaus unterzogen.

Bei Drucklegung dieser Arbeit lagen nur für wenige Substanzen die entsprechenden Ergebnisse vor. Es wurden mehr als 50 der von mir gewonnenen Verbindungen für biologische Testungen bereitgestellt. Für Gewächshaus-Testungen wurden bisher keine verbindlichen Ergebnisse erhalten.

Tabelle 4-1 gibt einen Überblick über die zur Anwendung gekommenen Krankheitserreger⁶⁷, die Bezeichnung der Erkrankung und die betroffenen Kulturpflanzen.

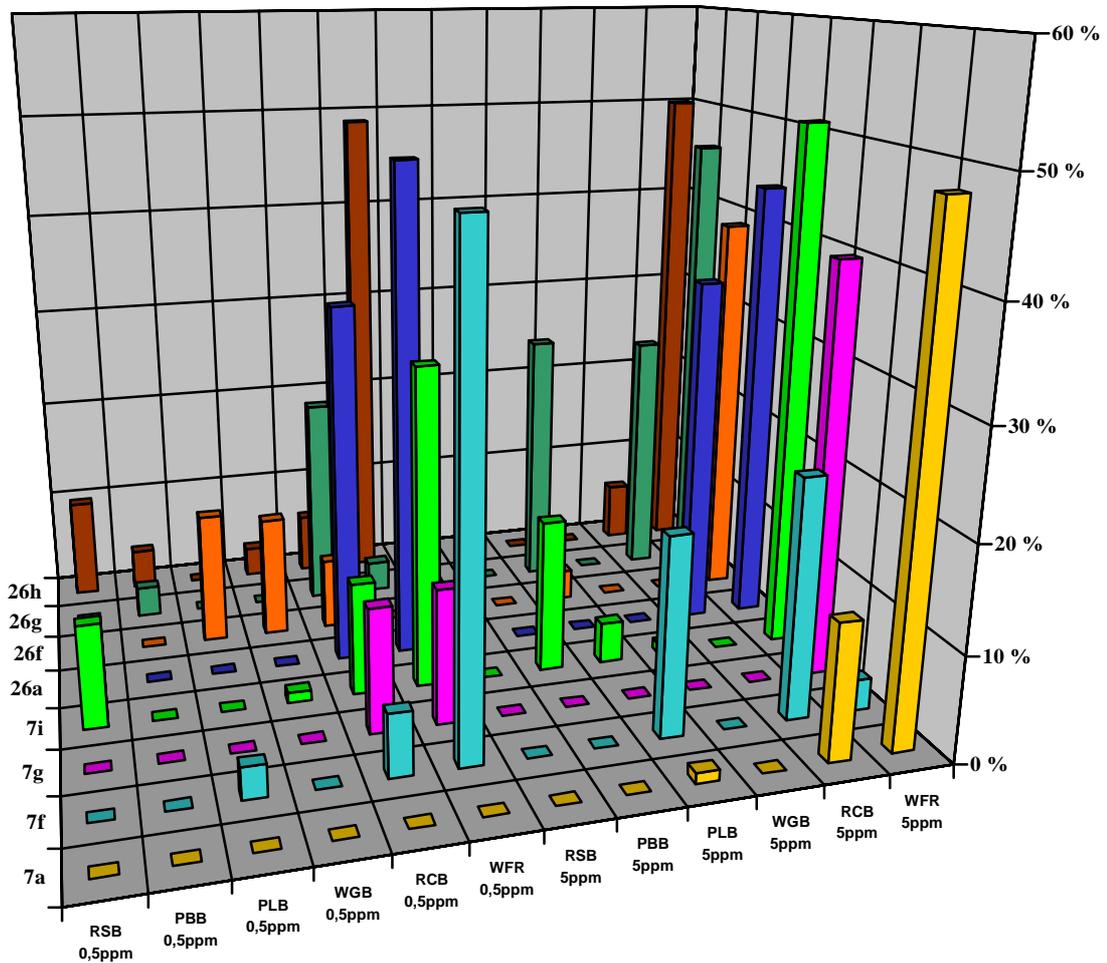
Tabelle 4-1:

Krankheitserreger	Krankheit	Testsystem
<i>Pseudocercospora herpotrichoides</i>	Halmbruchkrankheit bei Weizen (Wheat foot rot)	WFR
<i>Septoria nodorum</i>	Spelzenbräune bei Weizen (Wheat glume blotch)	WGB
<i>Pyricularia grisea</i>	Blattfleckenkrankheit bei Reis (Rice blast)	RCB
<i>Rhizoctonia solani</i>	Wurzeltöter bei Kartoffeln (Rice sheat blight)	RSB
<i>Phytophthora infestans</i>	Kraut- und Knollenfäule bei Kartoffeln und Tomaten (Potato late blight)	PLB
<i>Monilinia fructicola</i>	Monilia-Fäule bei Pfirsichen (Peach blossom blight)	PBB

Die Auswertung der in-vitro-Testungen von 4 Carbohydroximsäureestern **7** und 4 Heterocyclen **26** ergab zusammenfassend folgendes Ergebnis: Alle Verbindungen zeigen für die Testsysteme WFR und RCB eine signifikante Aktivität. Nicht in jedem Fall bewirkt eine Erhöhung der Testkonzentration von 0,5 ppm auf 5 ppm auch eine Aktivitätssteigerung. In Einzelfällen zeigt sich auch Wirksamkeit in anderen Testsystemen, wobei eine maximale Aktivität von 25 % gegenüber dem Kontrollstandard zu beobachten ist.

Eine Zusammenfassung der bei Abschluß dieser Arbeit vorliegenden Ergebnisse gibt Abbildung 4-1.

Abb. 4-1: Darstellung der in-vitro-Wachstumshemmung (Angaben in % zum Kontrollstandard)



4.3 Untersuchungen zur herbiziden Aktivität

Zur Ermittlung der herbiziden Wirksamkeit werden Lösungen der Testsubstanzen mit Konzentrationen von 10 und 20 ppm auf ausgewählte Pflanzen* aufgetragen und deren Wachstumshemmung bzw. Absterberate bestimmt. Keine der getesteten Verbindungen zeigt in diesem Testverfahren nennenswerte herbizide Eigenschaften.

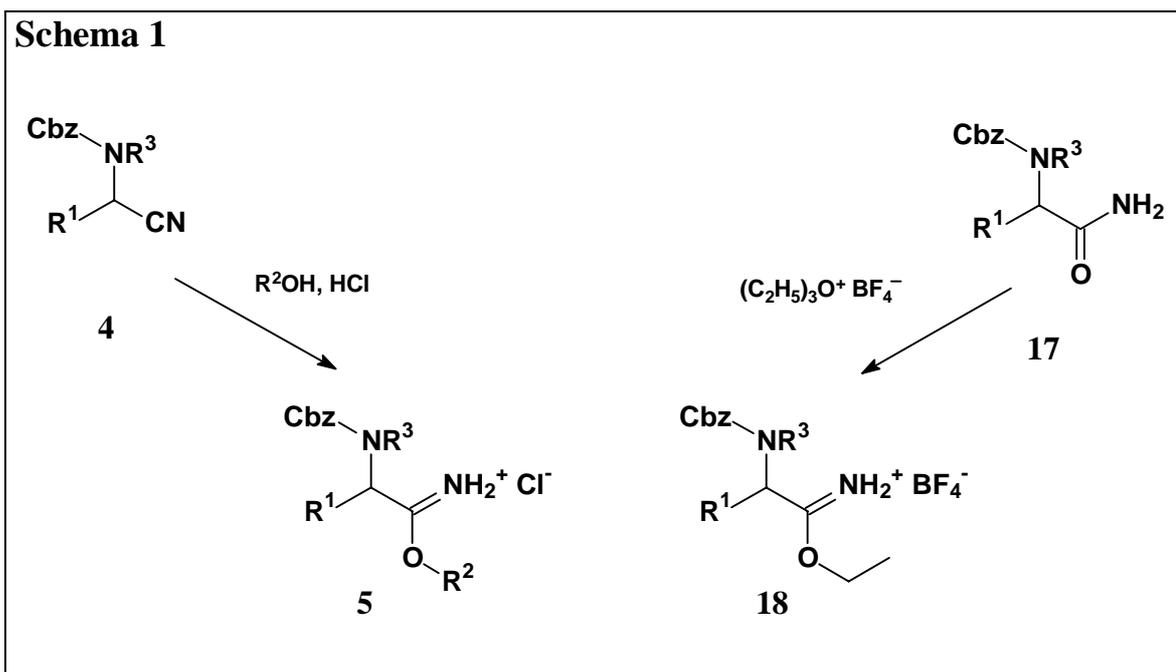
* Testpflanzen: *Digitaria sanguinalis*, *Arabidopsis thaliana*, *Browallia americana*, *Coleus blumei* Benth., *Petunia*-Hybriden, *Tabacum nicotiana rustica*

5 Zusammenfassung

Die vorliegende Arbeit leistet einen Beitrag zu grundlegenden Erkenntnissen über die Chemie der Carbohydroximsäureester. Ein vielseitiges Syntheseverfahren, ausgehend von den bislang nicht literaturbekannten α -Aminocarbohydroximsäureestern, erschließt die neue Stoffklasse der 3-alkoxy-substituierten 1,2,5-Oxadiazine. Ausgewählte Verbindungen wurden im **Stine-Haskell Research Center** der Firma **I. E. du Pont de Nemours, Newark, Delaware (USA)** auf fungizide und herbizide Eigenschaften untersucht.

Im ersten Abschnitt der vorliegenden Arbeit wurde ein ergiebiges Syntheseverfahren zur Gewinnung der α -Aminocarbohydroximsäureester **8** entwickelt.

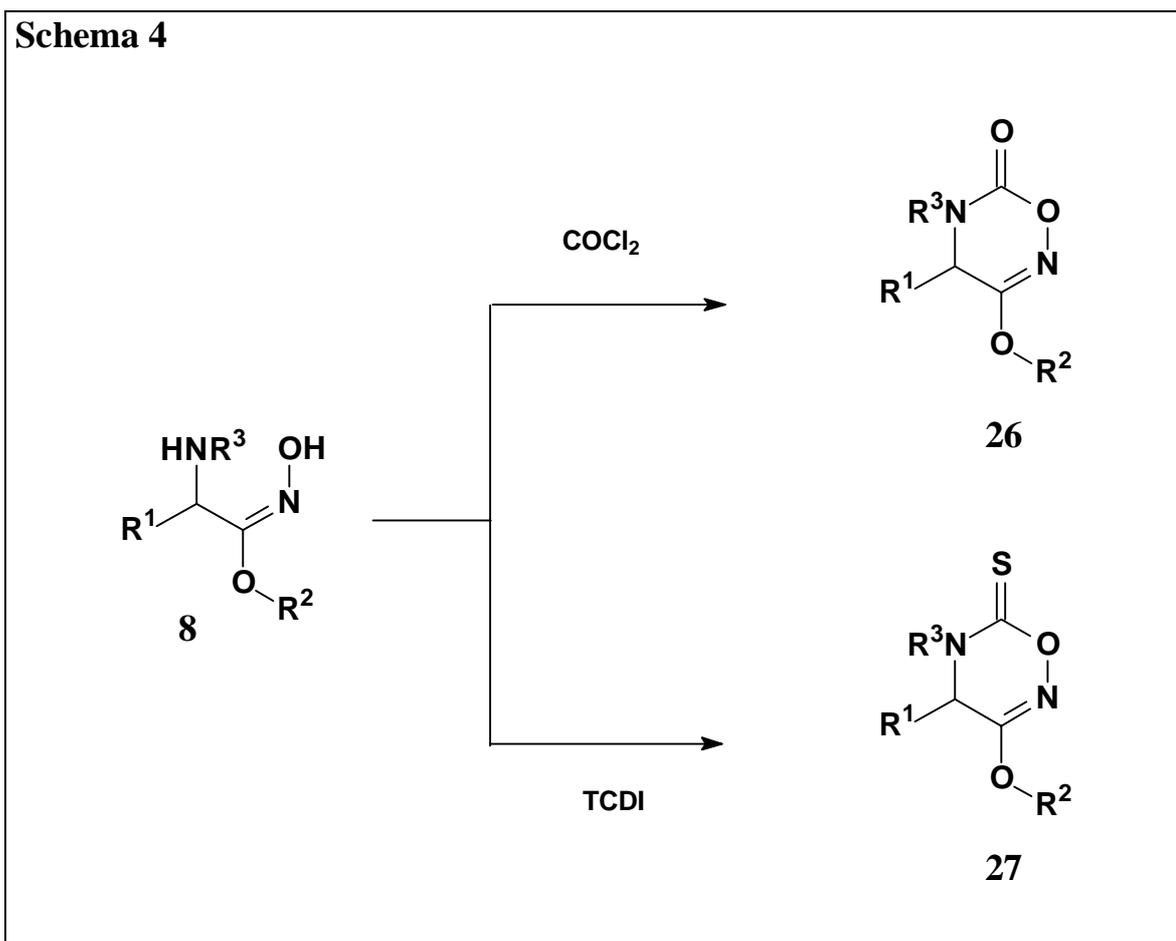
Ausgehend von *N*-Cbz-geschützten 2-Aminocarbonitrilen **4** wurden durch *Pinner*-Reaktion die korrespondierenden Imidoester-hydrochloride **5** gewonnen. Alternativ zu dieser Verfahrensweise gaben *N*-Cbz-geschützte α -Aminosäureamide **17** bei Alkylierung mit Triethyloxonium-tetrafluoroborat die entsprechenden Imidoester-tetrafluoroborate **18** (**Schema 1**).



Die am Stickstoffatom ungeschützten α -Aminocarbohydroximsäureester **8** erwiesen sich als nicht lagerbeständige Verbindungen und wurden sofort weiterverarbeitet.

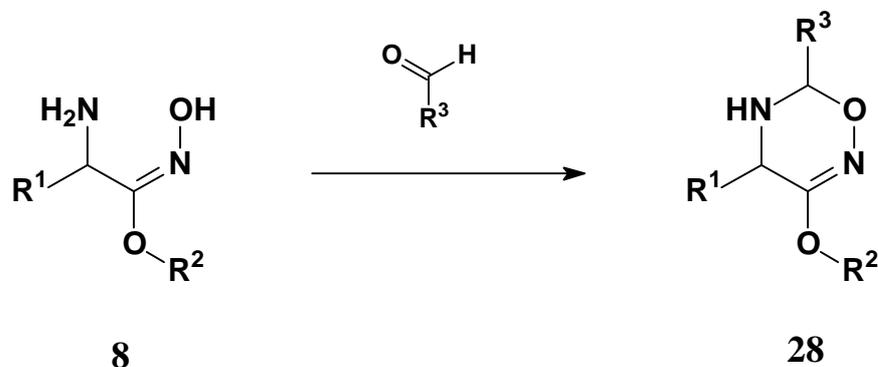
Im zweiten Teil der vorliegenden Arbeit sollten die zuvor gewonnenen α -Aminocarbohydroximsäureester **8** durch geeignete Reagenzien zu entsprechenden heterocyclischen Verbindungen cyclisiert werden.

Die Reaktion von **8** mit Phosgen bei tiefer Temperatur führte unter Begleitung von deutlich wahrnehmbaren Zersetzungsreaktionen zu den entsprechenden 3-Alkoxy-5,6-dihydro-4*H*-1,2,5-oxadiazin-6-onen **26**, deren Konstitution durch die spektroskopischen Daten eindeutig bestätigt werden konnte. Der entsprechende thiocarbonylierende Ringschluß zu 3-Alkoxy-5,6-dihydro-4*H*-1,2,5-oxadiazin-6-thionen **27** war durch Umsetzung mit 1,1'-Thiocarbonyldiimidazol (TCDI) möglich (**Schema 4**).



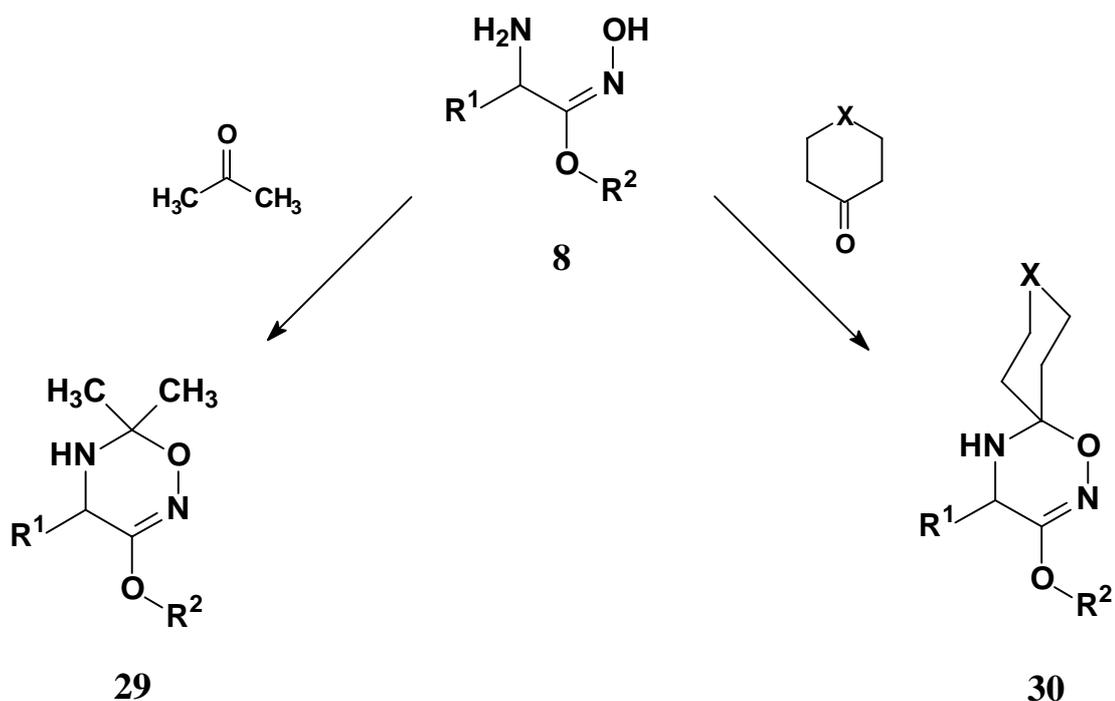
Die Umsetzung von α -Aminocarbohydroximsäureestern **8** mit einer Auswahl an Carbonylverbindungen führte in guten Ausbeuten zu den an C-6 substituierten 3-Alkoxy-5,6-dihydro-4*H*-1,2,5-oxadiazinen **28** (Schema 5).

Schema 5



In analoger Weise gelang nach Modifikation der Reaktionsbedingungen die Umsetzung mit Ketonen. Die Reaktion mit Aceton erbrachte Verbindungen vom Typ **29**, während cyclische Ketone zu den entsprechenden spiroverknüpften *N,O*-Ketalen **30** reagierten (Schema 6).

Schema 6

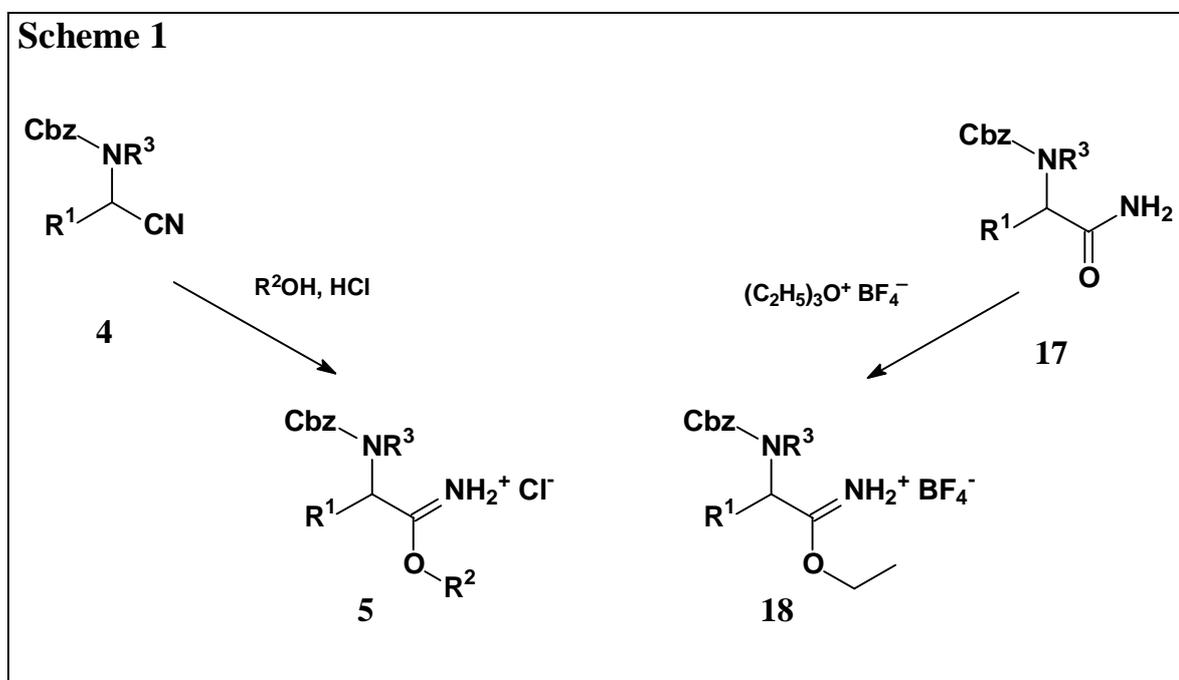


6 Summary

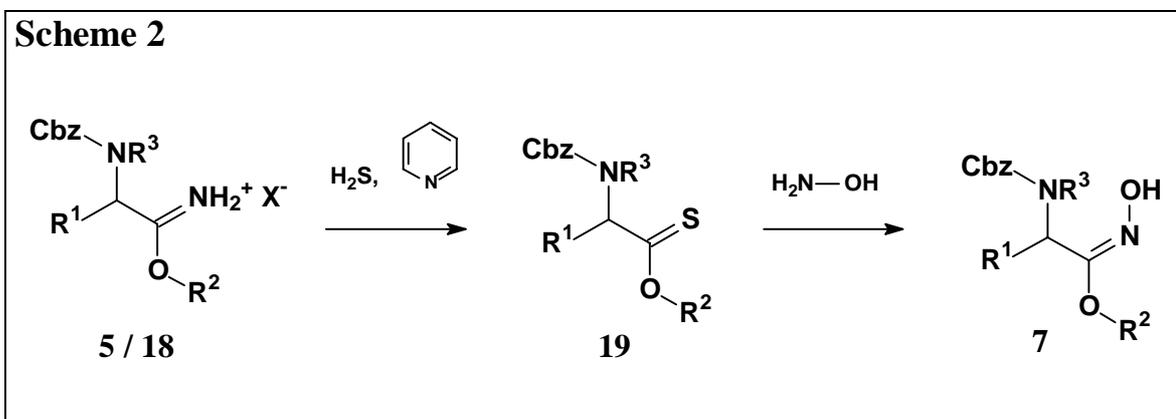
This work encourages further investigations in chemistry of hydroxamic esters. A versatile synthetic route to new 3-alkoxy-substituted 1,2,5-oxadiazin derivatives, starting from until hitherto unknown α -amino alkyl hydroximates is given. Additionally a selection of compounds was tested for their fungicidal and herbicidal properties at the **Stine-Haskell Research Center of I. E. du Pont de Nemours, Newark, Delaware (USA)**.

In the first part of this work a practical synthetic pathway to α -amino alkyl hydroximates **8** has been developed.

Starting from *N*-Cbz-protected 2-amino nitriles **4** *Pinner* reaction gave the corresponding imino ether hydrochlorides **5**. Alternatively to this method alkylation of *N*-Cbz-protected α -aminocarboxamides **17** with triethyloxonium tetrafluoroborate formed imino ether tetrafluoroborates **18** (Scheme 1).

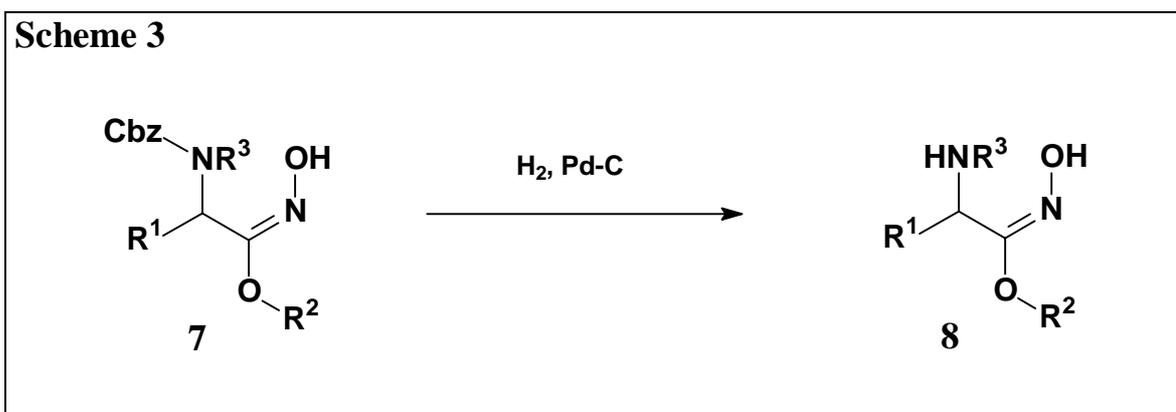


Sulphydrolysis of **5** or **18** in dry pyridine furnished the corresponding thiocarboxylic *O*-esters **19** in good yields which in turn afforded *N*-Cbz-protected hydroxamic esters **7** by treating with hydroxylamine (Scheme 2).



The stereochemical assignment based on spectral data and comparison with other alkyl hydroximates of known configuration showed that the above described method produced the (*E*)-configured isomers of hydroxamic esters exclusively. The geometric configuration of the products could be determined both by ¹H-NMR data and chemical shift data of the hydroximate moiety carbon atom. In addition the configuration could be proven by cyclization reactions.

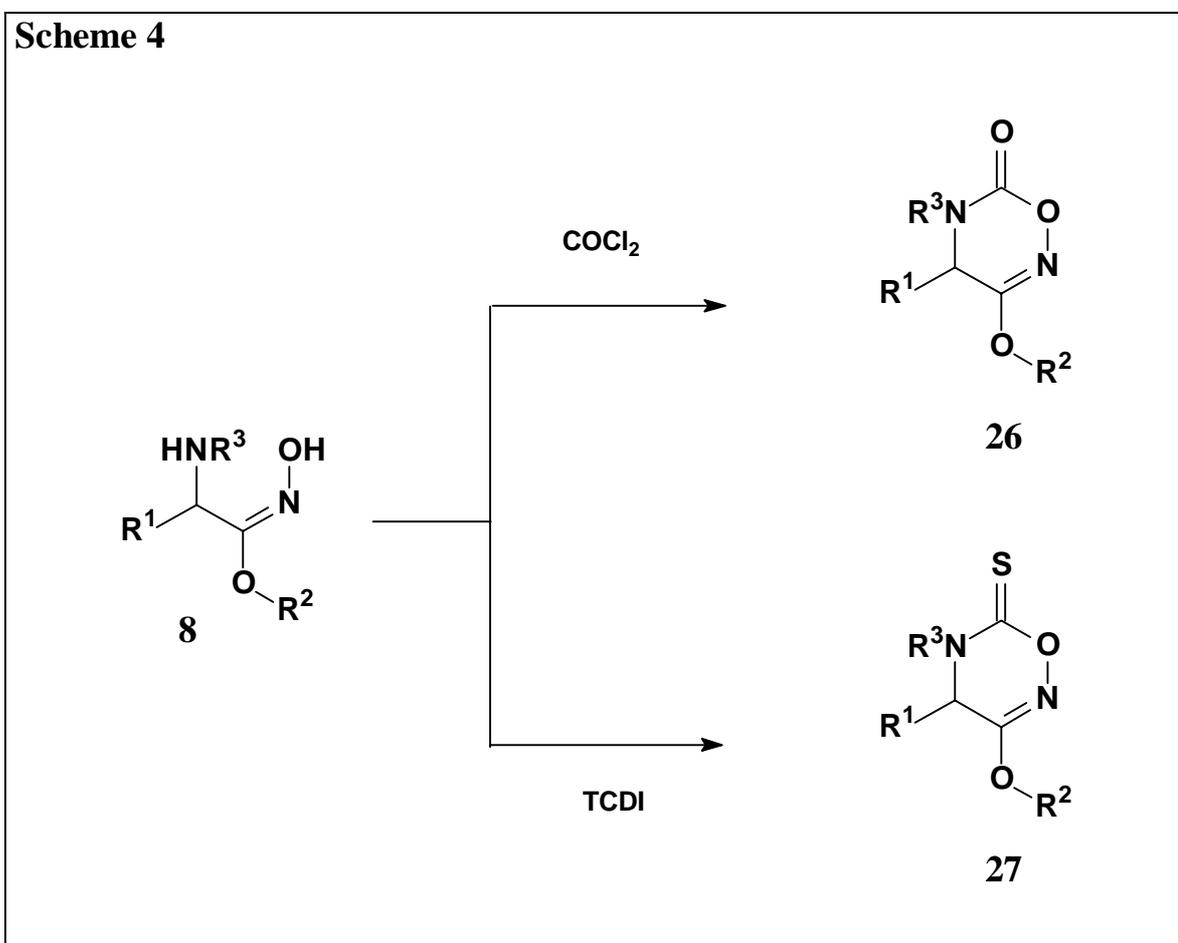
Cleavage of the Cbz group by catalytic hydrogenation over palladium-charcoal afforded the target compounds **8** without detriment to the N-O bond (Scheme 3).



The unprotected α -amino alkyl hydroximates **8** proved to be unstable compounds which were immediately used for further reactions.

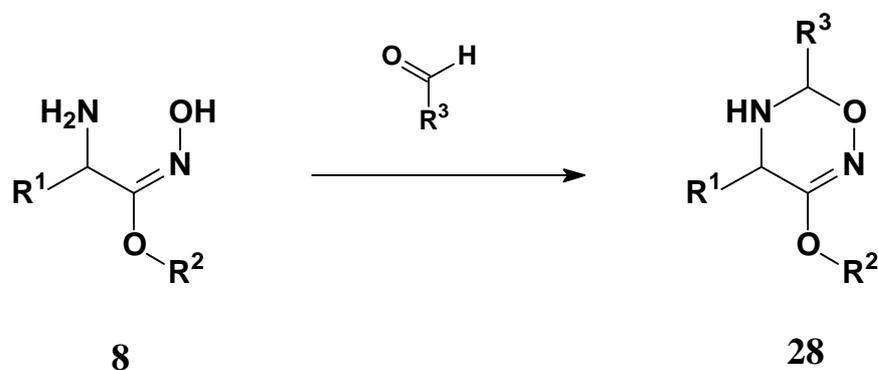
In the second part of this work cyclization of the above mentioned α -amino alkyl hydroximates **8** by suitable reagents has been reported.

The treatment of **8** with phosgene at low temperature, competing with troublesome side reactions, furnished 3-alkoxy-5,6-dihydro-4*H*-1,2,5-oxadiazin-6-ones **26**, the structure of which has been proven by spectroscopic methods. Cyclic thiocarbonylation with 1,1'-thiocarbonyl-diimidazole (TCDI) gave the corresponding 3-alkoxy-5,6-dihydro-4*H*-1,2,5-oxadiazin-6-thiones **27** (Scheme 4).



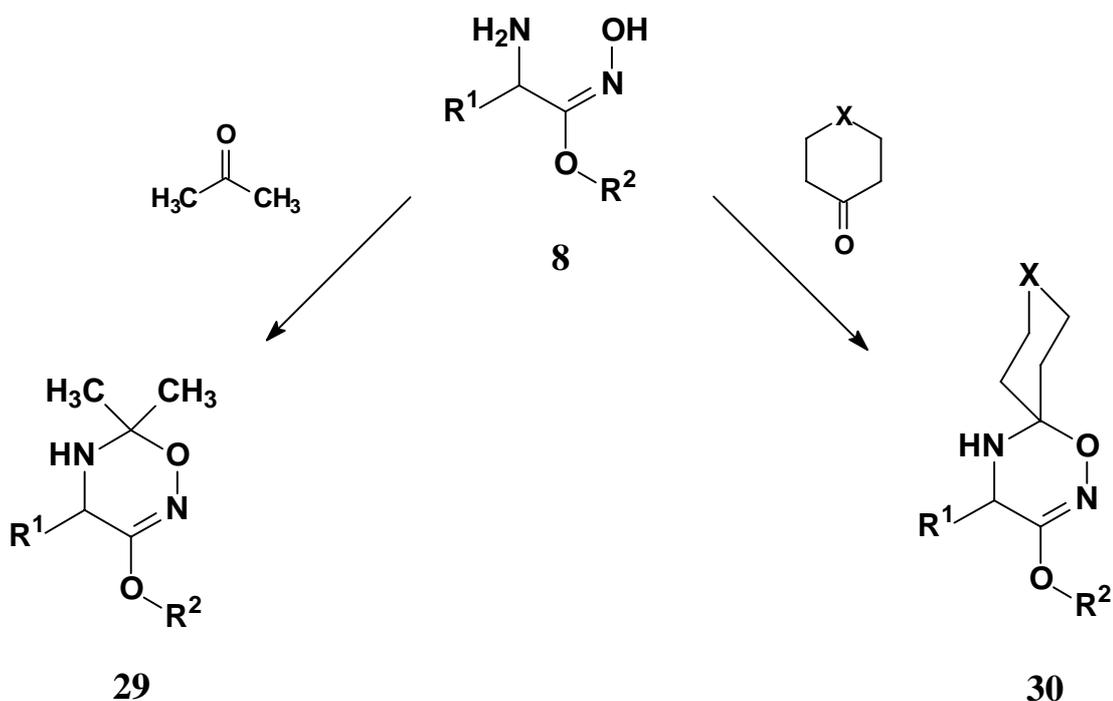
Reaction of **8** with a selection of carbonyl compounds achieved C-6 substituted 3-alkoxy-5,6-dihydro-4*H*-1,2,5-oxadiazines **28** in good yields (Scheme 5).

Scheme 5



The above mentioned procedure could be modified to work with some ketones analogously. Treatment of **8** with acetone produced compounds of type **29** while cyclic ketones reacted to the corresponding spirocoupled *N,O*-ketales **30** (Scheme 6).

Scheme 6



7 Experimenteller Teil

7.1 Verzeichnis der Geräte und Analysemethoden

Schmelzpunkte

Schmelzpunktapparatur nach Linström, (unkorrigiert)

Mettler FP 62 (für klarschmelzende Verbindungen mit Schmelzpunkt $< 300\text{ °C}$)

Siedepunkte

Laborthermometer ($- 15 - 360\text{ °C}$), (unkorrigiert), zugehörige Vakua in hPa, ermittelt mit Präzisionsmanometer, Firma Emil Kammerer, Berg.-Gladbach

Brechungsindices

Abbé-Refraktometer, Firma Carl Zeiss

IR-Spektren

Perkin Elmer 1600 Series FTIR

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

$^1\text{H-NMR-Spektren}$

Bruker AMX 400 (400 MHz)

Chemische Verschiebung mit δ -Werten in ppm

Innerer Standard: Tetramethylsilan (TMS)

Ermittlung der Protonenverhältnisse aus den Integralhöhen der Integration

Nachweis von NH- / OH-Protonen durch Austausch mit D_2O

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 breitbandenkoppelte und DEPT-Spektren aufgenommen

Massenspektrum

Massenspektrometer: Finnigan MAT 311A

Quelle: 250 °C, Elektronenbeschleunigung: 70 eV

Röntgenstrukturanalysen

Diffraktometer: Hilger & Watts (Y290)

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

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)

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

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

Rotationschromatographie

Chromatotron 8924, Harrison Research, 840 Moana Court, Palo Alto (USA)

Beschichtung: Kieselgel 60 PF₂₅₄ gipshaltig, Merck, Darmstadt

Fließgeschwindigkeit: 5 ml/min bei 2 mm Schichtdicke

Säulenchromatographie (SC)

Kieselgel ICN Silica 100 – 200, aktiv 60 Å

Trockenmittel für organische Phasen

Wasserfreies Natriumsulfat

7.2 Versuche zu Abschnitt 2.2

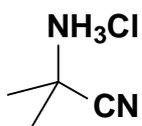
7.2.1 Darstellung 2-Aminocarbonitrilen (Abschnitt 2.2.2.1)

Die 2-Aminocarbonitril-hydrochloride **3a** und **3b'** wurden käuflich erworben.

Allgemeine Arbeitsvorschrift AAV 1:

Unter einem gut ziehenden Abzug werden 500 mmol Carbonylverbindung **1** in 250 ml Diethylether gelöst und eine Lösung von 500 mmol Ammoniumchlorid (bzw. Amin-hydrochlorid) in möglichst wenig Wasser zugefügt. Unter Eiskühlung und intensivem Rühren wird innerhalb einer Stunde eine Lösung von 32,5 g Kaliumcyanid in 80 ml Wasser zugetropft. Nach Verlauf von weiteren 3 Stunden (Verbindung **3b**: 24 Stunden) wird die Etherschicht abgetrennt, die wäßrige Phase mit 50 ml Diethylether extrahiert und die vereinigten Etherauszüge mehrfach mit jeweils 50 ml Wasser gewaschen. Der nach Trocknung der organischen Phase und Einengen im Vakuum erhaltene ölige Rückstand wird in wenig Ether aufgenommen und erneut eingedampft. Der verbleibende Rückstand besteht aus einer klaren, hellgelben Flüssigkeit von charakteristischem Geruch.

Zur Gewinnung der Aminonitril-hydrochloride wird das Rohöl in 500 ml Ether aufgenommen und unter Eiskühlung und Rühren tropfenweise mit Chlorwasserstoff gesättigtem Ether versetzt bis die Fällung abgeschlossen ist. Das entstandene Aminonitril-hydrochlorid wird abgesaugt und mit viel Ether gewaschen. Die Aminonitril-hydrochloride werden als Rohprodukte weiter umgesetzt. Zur Analyse wird aus Ethanol umkristallisiert.

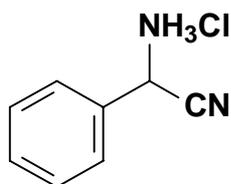
2-Amino-isobutyronitril-hydrochlorid⁶⁸ **1b**

Aus 29,0 g Aceton **1b** (500 mmol) und Ammoniumchlorid nach Vorschrift **AAV 1**

Ausbeute: 22 % (13,3 g), farblose Kristalle

Schmp.: ab 144 °C (Zers.), (Ethanol), Lit.⁶⁹: 144 – 146 °C

IR (KBr): 2223 cm⁻¹ (C≡N)

2-Amino-2-phenyl-acetonitril-hydrochlorid²⁰ **1c**

Aus 53,1 g Benzaldehyd **1c** (500 mmol) und Ammoniumchlorid nach Vorschrift **AAV 1**

Ausbeute: 47 % (39,6 g), farblose Kristalle

Schmp.: 172 °C (Ethanol), Lit.⁷⁰: 171 – 172 °C

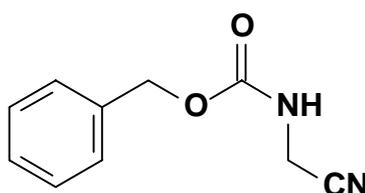
IR (KBr): 2250 cm⁻¹ (C≡N)

7.2.2 Darstellung von N-Cbz-geschützten 2-Aminocarbonitrilen (Abschnitt 2.2.2.2)

Allgemeine Arbeitsvorschrift AAV 2 (in Anlehnung an Lit.¹⁷):

100 mmol 2-Aminocarbonitril-hydrochlorid **3** werden in 18,8 g Chlorameisensäure-benzylester (110 mmol) suspendiert. Unter Eiskühlung und intensivem Rühren werden 110 ml 2 N Natronlauge zugetropft wobei die Temperatur im Reaktionsansatz 5 °C nicht übersteigen sollte. Zur Vervollständigung der Reaktion läßt man den Ansatz auf Raumtemperatur erwärmen und rührt für eine weitere Stunde. Durch Zugabe von 100 ml Diethylether wird das sich bereits ölig oder kristallin abgeschiedene Produkt in die organische Phase überführt. Die Etherphase wird abgetrennt, mehrfach mit Wasser gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Die Verbindungen **4** kristallisieren beim Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum. Die Rohprodukte werden direkt weiter umgesetzt oder gegebenenfalls aus Ether/Petrolether umkristallisiert. Verbindung **4b'** ist eine Flüssigkeit und wird durch Säulenchromatographie an Kieselgel gereinigt.

N-(Benzyloxycarbonyl)-amino-acetonitril **4a**

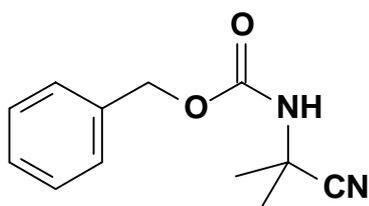


Aus 9,3 g (100 mmol) Amino-acetonitril-hydrochlorid **3a** nach Vorschrift **AAV 2**

Ausbeute: 82 % (15,6 g), farblose Kristalle

Schmp.: 58 °C (Ether/Petrolether), Lit.¹⁷: 62 °C

IR (KBr): 3303 cm⁻¹ (NH); 2255 cm⁻¹ (C≡N); 1697 cm⁻¹ (C=O)

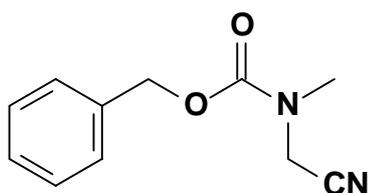
N-(Benzyloxycarbonyl)-2-amino-isobutyronitril **4b**

Aus 12,1 g (100 mmol) 2-Amino-isobutyronitril-hydrochlorid **3b** nach
Vorschrift **AAV 2**

Ausbeute: 86 % (18,8 g), farblose Kristalle

Schmp.: 98 °C (Ether/Petrolether), Lit.¹⁷: 100 – 101 °C

IR (KBr): 3385 cm⁻¹ (NH); 2239 cm⁻¹ (C≡N); 1706 cm⁻¹ (C=O)

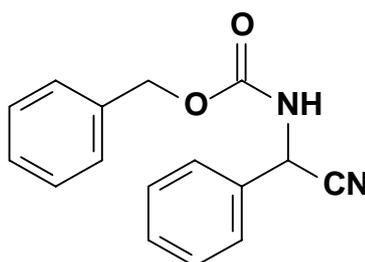
N-(Benzyloxycarbonyl)sarcosinnitril **4b'**⁷¹

Aus 10,6 g (100 mmol) Sarcosinnitril-hydrochlorid **3b'** nach Vorschrift
AAV 2

Ausbeute: 86 % (17,6 g), farblose Flüssigkeit

n_D^{20} : 1,5251

IR (Film): 2253 cm⁻¹ (C≡N); 1703 cm⁻¹ (C=O)

N-(Benzyloxycarbonyl)-2-amino-2-phenyl-acetonitril **4c**

Aus 16,9 g (100 mmol) 2-Amino-2-phenyl-acetonitril-hydrochlorid **3c** nach
Vorschrift **AAV 2**

Ausbeute: 69 % (18,4 g), farblose Kristalle

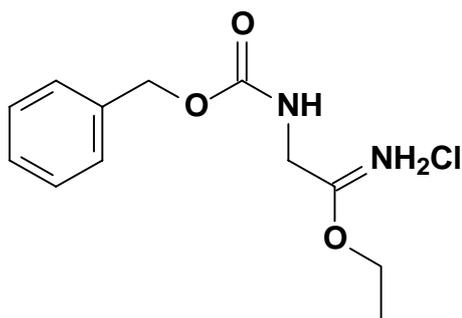
Schmp.: 112 °C (Ether/Petrolether), Lit.⁷²: 114 °C, Lit.¹⁷: 103 –105 °C

IR (KBr): 3310 cm⁻¹ (NH); 2250 cm⁻¹ (C≡N); 1700 cm⁻¹ (C=O)

7.2.3 Darstellung von *N*^α-Cbz-geschützten 2-Amino-alkanimidaten
(Abschnitt 2.2.2.3)

Allgemeine Arbeitsvorschrift **AAV 3**:

Zu einer Lösung von 100 mmol *N*-Cbz-geschütztem 2-Aminocarbonitril **4** in 300 ml trockenem Diethylether wird der entsprechende absolute Alkohol in 100 % Überschuß gegeben. Anschließend wird unter Ausschluß von Luftfeuchtigkeit bei 0 °C trockener Chlorwasserstoff bis zur Sättigung eingeleitet. Das Produkt scheidet sich innerhalb von 30 Minuten kristallin ab. Zur vollständigen Kristallisation beläßt man den Ansatz für 12 Stunden bei - 20 °C. Zur Analyse wird aus Ethanol umkristallisiert.

Ethyl N^{α} -(benzyloxycarbonyl)glycinimidat-hydrochlorid **5a**

Aus 19,0 g (100 mmol) *N*-(Benzyloxycarbonyl)-amino-acetonitril **4a** und Ethanol nach Vorschrift **AAV 3**

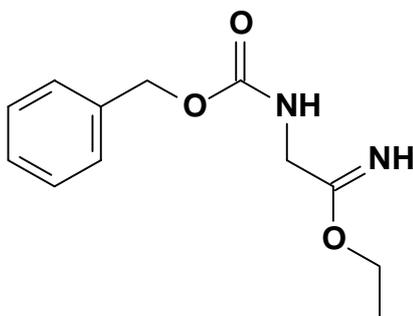
Ausbeute: 83 % (22,6 g), farblose Kristalle

Schmp.: 118 °C (Ethanol), Lit.¹⁷: 118 – 119 °C

IR (KBr): 1718 cm^{-1} (C=O); 1657 cm^{-1} (C=N)

Freisetzung des Imidates **6a** aus dem Imidat-hydrochlorid **5a**

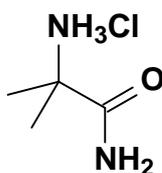
13,6 g Imidat-hydrochlorid **5a** (50 mmol) werden in 100 ml eisgekühlte 10 %ige Kaliumcarbonatlösung eingetragen und zügig mit 300 ml Ethylacetat in einem Scheidetrichter extrahiert. Nach Trocknung der organischen Phase über Natriumsulfat und Entfernung des Lösungsmittels im Vakuum verbleibt ein kristalliner, stark hygroskopischer Rückstand der unverzüglich gemäß der nachfolgenden Vorschrift weiterverarbeitet wird.

Ethyl N^{α} -(benzyloxycarbonyl)glycinimidat **6a**

Ausbeute: 69 % (8,2 g), farblose Kristalle
 IR (KBr): 1719 cm^{-1} (C=O); 1663 cm^{-1} (C=N)

Aus den Verbindungen **4b** und **4c** konnten keine Imidoester-hydrochloride **5** gewonnen werden. Es kam zur Abscheidung der Verbindungen **6b** und **6c**.

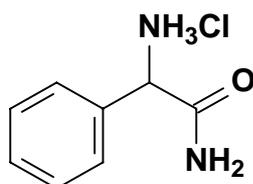
2-Amino-isobutyramid-hydrochlorid 6b



Aus 10.9 g (50 mmol) *N*-(Benzyloxycarbonyl)-2-amino-isobutyronitril **4b** und Ethanol nach Vorschrift **AAV 3**

Ausbeute: 57 % (4,0 g), farblose Kristalle
 Schmp.: 251 °C (Ethanol), Lit.⁷³: 245 – 247 °C, Lit.⁷⁴: 254 – 256 °C
 IR (KBr): 1694 cm^{-1} (C=O)

2-Amino-2-phenyl-acetamid-hydrochlorid 6c



Aus 13,3 g (50 mmol) *N*-(Benzyloxycarbonyl)-2-amino-2-phenyl-acetonitril **4c** und Ethanol nach Vorschrift **AAV 3**

Ausbeute: 71 % (6,6 g), farblose Kristalle
 Schmp.: 287 °C (Zers.), (Ethanol), Lit.²⁴: 280 – 281 °C (Zers.)
 IR (KBr): 1687 cm^{-1} (C=O)

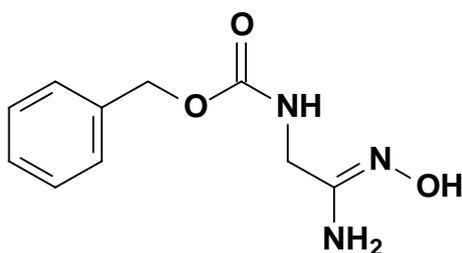
7.2.4 Hydroxylaminolyse von Imidaten (Abschnitt 2.2.3)

7,1 g des nach vorangehender Vorschrift gewonnenen Imidates **6a** (30 mmol) werden in 100 ml Diethylether aufgenommen. Unter Rühren wird eine Lösung von 2,1 g Hydroxylamin-hydrochlorid (30 mmol) in möglichst wenig Wasser zugegeben. Nach einer Reaktionszeit von 4 Stunden wird mehrfach mit wenig Wasser extrahiert und die etherische Phase gründlich getrocknet. Nach Zugabe von wenig HCl-gesättigtem Diethylether kommt es zur Fällung von Amidoxim-hydrochlorid. Zur Vervollständigung der Fällung beläßt man für 24 Stunden im Tiefkühlschrank. Das Amidoxim-hydrochlorid wird abgesaugt.

Aus der Mutterlauge kann nach teilweiser Entfernung des Lösungsmittels und säulenchromatographischer Reinigung an Kieselgel der Carbohydroximsäureester **7a** in maximal 8 %iger Ausbeute isoliert werden (analytische Daten s.u.).

Zur Freisetzung des Amidoxims **10** wird das Hydrochlorid in wenig 10 %iger Kaliumcarbonatlösung aufgenommen, mit Ethylacetat/THF extrahiert und nach Entfernung des Lösungsmittels zur Kristallisation gebracht.

N^{α} -(Benzyloxycarbonyl)glycinamidoxim **10a**



Aus 7,1 g Imidat **6a** (30 mmol) und Hydroxylamin-hydrochlorid nach vorangehender Vorschrift

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

Schmp.: 108 °C (Ether/Ethanol)

IR (KBr): 3438 cm^{-1} (OH); 3340 cm^{-1} (NH); 1693 cm^{-1} (C=O); 1678 cm^{-1} (C=N)

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

3,58 (d, $J = 6,1$ Hz, 2H, NCH₂); 5,03 (s, 2H, OCH₂Ph); 5,27 (s, 2H, NH₂, breit); 7,28 – 7,37 (m, 5H, arom.); 7,41 (t, $J = 6,1$ Hz, 1H, NH); 9,03 (s, 1H, OH)

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

40,6 (NCH₂); 65,4 (OCH₂Ph); 127,6, 127,7, 128,3 (5C tert., arom.); 136,9 (C quart., arom.); 150,2 (C=N); 156,2 (C=O)

$\text{C}_{10}\text{H}_{13}\text{N}_3\text{O}_3$ [223,23]

Ber. [%]: C 53,81 H 5,87 N 18,82

Gef. [%]: C 53,42 H 5,84 N 17,69

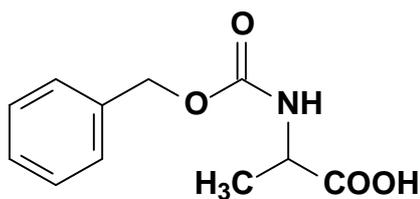
7.3 Versuche zu Abschnitt 2.3

7.3.1 Darstellung von *N*-Cbz-geschützten Aminosäuren (Abschnitt 2.3.2.1)

Allgemeine Arbeitsvorschrift AAV 5:

100 mmol der käuflich erworbenen α -Aminosäure **14** werden in 120 ml 2 N Natronlauge gelöst. Unter Eiskühlung und intensivem Rühren werden 18,8 g Chlorameisensäure-benzylester (110 mmol) zugetropft. Nach 1 Stunde wird der Ansatz mit 2 N HCl angesäuert und mit 100 ml Diethylether extrahiert. Nach Trocknung der organischen Phase über Natriumsulfat und teilweiser Entfernung des Lösungsmittels im Vakuum wird das Produkt **15** aus Ether/Petrolether zur Kristallisation gebracht. Das Kristallisat wird abgesaugt und mit Wasser gewaschen. Verbindung **15d** ist verschiedenen Literaturangaben^{75, 76} zufolge nicht zu kristallisieren und wird durch Säulenchromatographie an Kieselgel gereinigt.

N-(Benzyloxycarbonyl)alanin **15a**

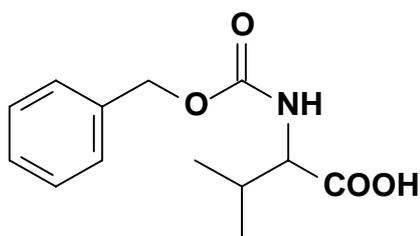


Aus 8,9 g (100 mmol) L-Alanin **14a** nach Vorschrift **AAV 5**

Ausbeute: 95,1 % (21,2 g), farblose Kristalle

Schmp.: 113 °C (Ether/Petrolether), Lit.⁷⁷: 114 – 115 °C

IR (KBr): 1710 cm⁻¹ (C=O)

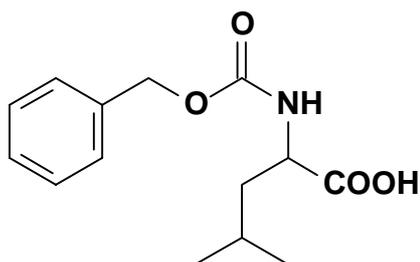
N-(Benzyloxycarbonyl)valin **15b**

Aus 11,7 g (100 mmol) L-Valin **14b** nach Vorschrift **AAV 5**

Ausbeute: 81 % (20,4 g), farblose Kristalle

Schmp.: 60 °C (Ether/Petrolether), Lit.⁷⁸: 57 – 61 °C

IR (KBr): 1692 cm⁻¹ (C=O)

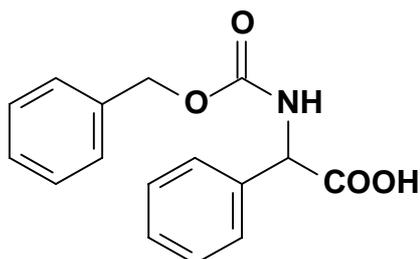
N-(Benzyloxycarbonyl)leucin **15c**^{75, 76}

Aus 13,1 g (100 mmol) L-Leucin **14c** nach Vorschrift **AAV 5**

Ausbeute: 75 % (19,9 g), farblose Flüssigkeit

n_D^{20} : 1,5022

IR (Film): 1715 cm⁻¹ (C=O)

N-(Benzyloxycarbonyl)- α -phenylglycin **15d**

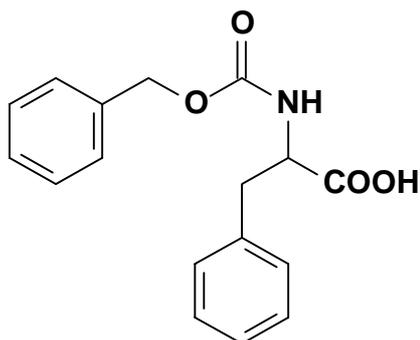
Aus 15,1 g (100 mmol) D,L- α -Phenylglycin **14d** nach Vorschrift **AAV 5**

Ausbeute: 83 % (23,7 g), farblose Kristalle

Schmp.: 131 °C (Ether/Petrolether), Lit.⁷⁹: 132 °C

IR (KBr): 1718 cm⁻¹ (C=O)

N-(Benzyloxycarbonyl)phenylalanin **15e**



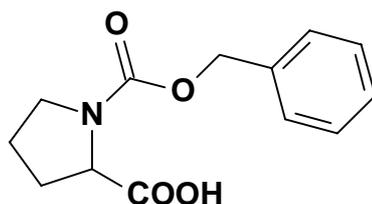
Aus 16,5 g (100 mmol) L-Phenylalanin **14e** nach Vorschrift **AAV 5**

Ausbeute: 84 % (25,1 g), farblose Kristalle

Schmp.: 88 °C (Ether/Petrolether), Lit.⁸⁰: 88 °C

IR (KBr): 1700 cm⁻¹ (C=O)

N-(Benzyloxycarbonyl)prolin **15f**



Aus 11,5 g (100 mmol) L-Prolin **14f** nach Vorschrift **AAV 5**

Ausbeute: 59 % (14,7 g), farblose Kristalle

Schmp.: 76 °C (Ether/Petrolether), Lit.⁸¹: 74 – 75 °C

IR (KBr): 1758 cm⁻¹ (C=O)

7.3.2 Darstellung von N^α -Cbz-geschützten α -Aminosäureamiden (Abschnitt 2.3.2.2)

Allgemeine Arbeitsvorschrift AAV 6, (Methode 1):

100 mmol der nach Vorschrift **AAV 5** hergestellten *N*-Cbz-geschützten Aminosäure **15** und 11,1 g wasserfreies Triethylamin (110 mmol) werden in 300 ml trockenem THF zusammengegeben und auf eine Temperatur von - 50 °C gekühlt. Unter intensivem Rühren wird über einen Zeitraum von 15 Minuten in schneller Tropffolge 15,0 g Chlorameisensäure-isobutylester (110 mmol) zugegeben. Man läßt weitere 15 Minuten rühren und saugt sofort von ausgefallenem Salz ab. In das erhaltene Filtrat wird unter fortwährender Kühlung trockenes Ammoniak-Gas bis zur Sättigung eingeleitet. Es kommt zur Fällung des Carboxamides **17**. Das Kristallisat wird abgesaugt und zur Entfernung von Salzresten mit Wasser gewaschen. Zur Analyse wird umkristallisiert.

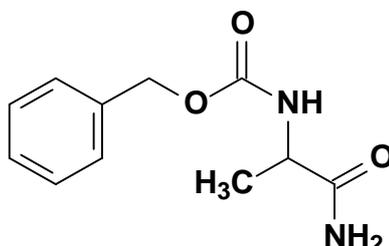
Allgemeine Arbeitsvorschrift AAV 7, (Methode 2):

Zu einer Lösung von 100 mmol *N*-Cbz-geschützter Aminosäure **15** in 250 ml wasserfreiem Dichlormethan wird unter Eiskühlung 17,8 g 1,1'-Carbonyldiimidazol (CDI) (110 mmol) langsam zugegeben. Man läßt bis zur Beendigung der Kohlendioxid-Abgabe ca. 30 Minuten rühren. In die klare Lösung wird unter weiterer Eiskühlung trockenes Ammoniak-Gas bis zur Sättigung eingeleitet. Es kommt zur Fällung des Carboxamides **17**. Die Kristallisation wird durch Zugabe von 150 ml Diethylether und 18 stündige Lagerung im Tiefkühlfach vervollständigt. Das Präzipitat wird abgesaugt und mit Diethylether nachgewaschen.

Bleibt die Fällung des Carboxamides **17** während der Ammoniak-Einleitung aus, so wird der Reaktionsansatz bis zur vollständigen Entfernung von Ammoniak im Vakuum eingengt, das verbleibende Rohöl wird in 250 ml Ethylacetat aufgenommen und mehrfach mit jeweils 50 ml 1 N HCl extrahiert. Die organische Phase wird über Natriumsulfat getrocknet. Beim anschließenden Einengen im Vakuum oder nach Zugabe eines apolaren

Lösungsmittels kommt es zur Fällung des Carboxamides **17**. Zur Analyse wird umkristallisiert.

N^α-(Benzyloxycarbonyl)alaninamid **17a**



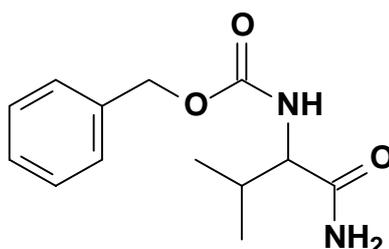
Aus 22,3 g (100 mmol) *N*-(Benzyloxycarbonyl)alanin **15a** nach Vorschrift **AAV 7, (Methode 2)**

Ausbeute: 56 % (12,5 g), farblose Kristalle

Schmp.: 131 °C (Ethanol/Wasser), Lit.³⁰: 132 °C

IR (KBr): 3393 cm⁻¹, 3314 cm⁻¹ und 3200 cm⁻¹ (NH); 1699 cm⁻¹ und 1658 cm⁻¹ (C=O)

N^α-(Benzyloxycarbonyl)valinamid **17b**

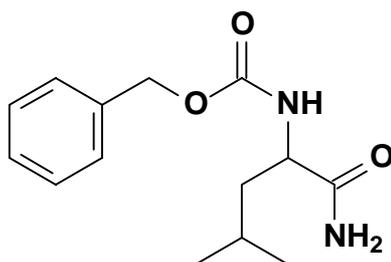


Aus 25,1 g (100 mmol) *N*-(Benzyloxycarbonyl)valin **15b** nach Vorschrift **AAV 6, (Methode 1)**

Ausbeute: 80 % (20,0 g), farblose Kristalle

Schmp.: 199 °C (Ethanol), Lit.³⁰: 203 – 204 °C

IR (KBr): 3382 cm⁻¹, 3315 cm⁻¹ und 3198 cm⁻¹ (NH); 1703 cm⁻¹ und 1653 cm⁻¹ (C=O)

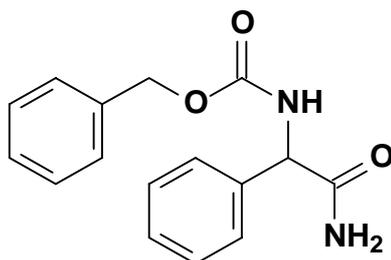
N^α-(Benzyloxycarbonyl)leucinamid **17c**

Aus 26,5 g (100 mmol) *N*-(Benzyloxycarbonyl)leucin **15c** nach Vorschrift **AAV 7, (Methode 2)**

Ausbeute: 67 % (17,7 g), farblose Kristalle

Schmp.: 118 – 127 °C (Ethylacetat/n-Hexan), Lit.⁸²: 124 – 125 °C

IR (KBr): 1710 cm⁻¹ (C=O)

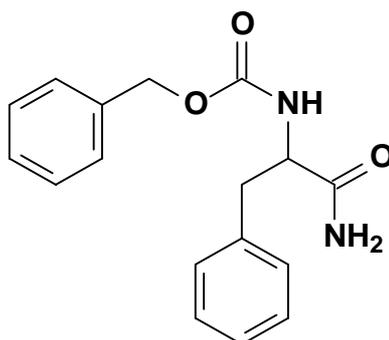
N^α-(Benzyloxycarbonyl)- α -phenylglycinamid **17d**

Aus 28,5 g (100 mmol) *N*-(Benzyloxycarbonyl)- α -phenylglycin **15d** nach Vorschrift **AAV 6, (Methode 1)**

Ausbeute: 56 % (15,9 g), farblose Kristalle

Schmp.: 148 °C (Ethanol), Lit.⁸³: 148 – 152 °C

IR (KBr): 3385 cm⁻¹ und 3241 cm⁻¹ (NH); 1711 cm⁻¹ und 1670 cm⁻¹ (C=O)

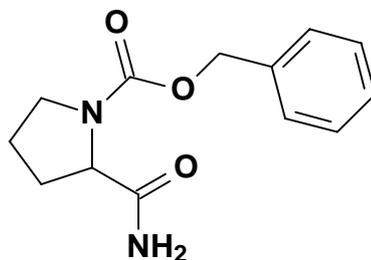
N^α-(Benzyloxycarbonyl)phenylalaninamid **17e**

Aus 29,9 g (100 mmol) *N*-(Benzyloxycarbonyl)phenylalanin **15e** nach
Vorschrift **AAV 6, (Methode 1)**

Ausbeute: 75 % (22,3 g), farblose Kristalle

Schmp.: 158 °C (Ethylacetat/n-Hexan), Lit.⁸⁴: 154 – 157 °C

IR (KBr): 3385 cm⁻¹ und 3241 cm⁻¹ (NH); 1711 cm⁻¹ und 1670 cm⁻¹
(C=O)

N^α-(Benzyloxycarbonyl)prolinamid **17f**

Aus 24,9 g (100 mmol) *N*-(Benzyloxycarbonyl)prolin **15f** nach Vorschrift
AAV 7, (Methode 2)

Ausbeute: 33 % (8,2 g), farblose Kristalle

Schmp.: 95 °C (Ethanol/Wasser), Lit.⁸⁵: 93 – 94 °C

IR (KBr): 3385 cm⁻¹ und 3202 cm⁻¹ (NH); 1698 cm⁻¹ und 1670 cm⁻¹
(C=O)

7.3.3 Darstellung von Imidaten durch O-Alkylierung von Carboxamiden (Abschnitt 2.3.2.3)

Allgemeine Arbeitsvorschrift AAV 8:

100 mmol N^α -Cbz-geschütztes Aminosäureamid **17** werden in 150 ml wasserfreiem Dichlormethan suspendiert. Nach Zugabe von 20,9 g Triethyloxonium-tetrafluoroborat* (110 mmol) wird unter Feuchtigkeitsausschluß für 1 Stunde rückfließend erhitzt. Nach Entfernung von Bortrifluorid und Lösungsmittel im Vakuum fallen die Imidoester-tetrafluoroborate **18** als schwach gelb gefärbte Flüssigkeiten von hoher Viskosität an.

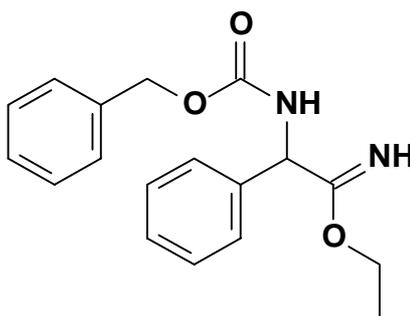
Die so erhaltenen Rohöle werden ohne analytische Charakterisierung unverzüglich den nachfolgenden Umsetzungen unterworfen.

Freisetzung von Ethyl N^α -(benzyloxycarbonyl)- α -phenylglycinimidat **18D**

3 g Rohöl, nach Vorschrift **AAV 8** gewonnen, werden in 50 ml wasserfreiem Dichlormethan aufgenommen. Nach vorsichtiger Extraktion mit eisgekühlter 10 %iger Kaliumcarbonat-Lösung wird die organische Phase getrocknet und anschließend das Trocknungsmittel und ausgefallenes Edukt **17d** abgesaugt. Das Filtrat wird im Vakuum eingeeengt. Das verbleibende Rohöl wird in 2 ml THF aufgenommen und der Rotationschromatographie** zugeführt.

* Die Qualität von im Chemikalienhandel erhältlichem Triethyloxonium-tetrafluoroborat erwies sich für die im Rahmen dieser Arbeit durchgeführten Synthesen als unzureichend. Nach Literaturvorschrift⁴⁰ frisch bereitetes Triethyloxonium-tetrafluoroborat war, mit Diethylether zur Stabilisierung befeuchtet und in einem gut verschlossenen Gefäß im Tiefkühlschrank gelagert, mehrere Monate lang verwendbar. Vor Einwaage der benötigten Mengen wurde der zugesetzte Diethylether im Vakuum entfernt.

** Elutionsmittel: THF / Methanol 5:1

Ethyl N^α -(benzyloxycarbonyl)- α -phenylglycinimidat **18D**

Ausbeute: 1,2 g, farblose Kristalle

Schmp.: 62 °C (THF/Methanol)

IR (KBr): 3218 cm^{-1} (NH); 1717 cm^{-1} (C=O); 1652 cm^{-1} (C=N)

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

1,11 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H, OCH_2CH_3); 4,00 – 4,09 (m, $^2J_{\text{AB}} = -14,2$ Hz, 2H, ABX₃-System, OCH_2CH_3); 5,06 (s, 2H, OCH_2Ph); 5,21 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H, NCH); 7,28 – 7,37 (m, 10H, arom.); 8,05 (s, 1H, C=NH); 8,22 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H, NH)

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

14,3 (OCH_2CH_3); 58,1 (NCH); 61,4 (OCH_2CH_3); 66,2 (OCH_2Ph); 127,6 – 128,9 (10C tert., arom.); 137,1, 138,5 (2C quart., arom.); 155,9 (C=O); 169,8 (C=N)

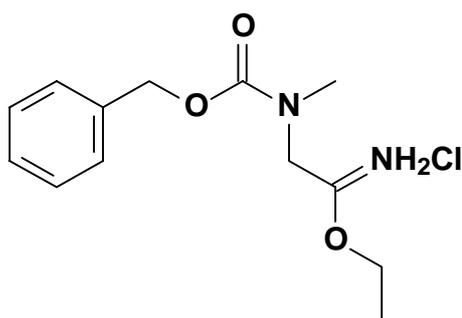
$\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_3$ [312,37]

Ber. [%]: C 69,21 H 6,45 N 8,97

Gef. [%]: C 69,29 H 6,57 N 8,98

7.3.4 Darstellung von Thiocarbonsäure-*O*-estern (Abschnitt 2.3.2.4)Gewinnung weiterer Imidoester-hydrochloride **5**

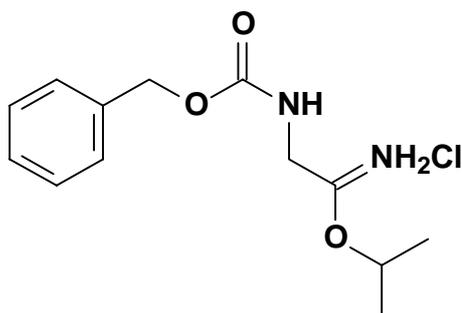
Nach Vorschrift **AAV 3** können weitere N^α -Cbz-geschützte 2-Amino-alkanimidat-hydrochloride **5** gewonnen werden. Sie werden ohne weitere analytische Charakterisierung weiterverarbeitet.

Ethyl N^{α} -(benzyloxycarbonyl)sarkosinimidat-hydrochlorid **5b**

Aus 20,4 g (100 mmol) *N*-(Benzyloxycarbonyl)sarcosinnitril **4b'** und Ethanol nach Vorschrift **AAV 3**

Ausbeute: 63 % (18,1 g), farblose Kristalle

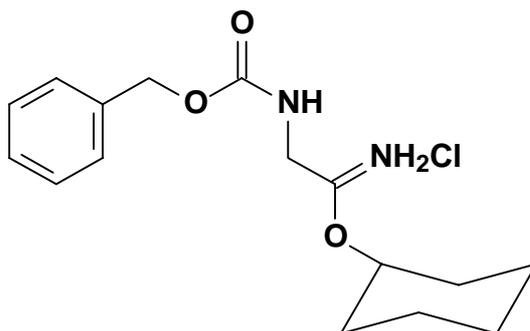
IR (KBr): 1720 cm^{-1} (C=O); 1667 cm^{-1} (C=N)

2-Propyl N^{α} -(benzyloxycarbonyl)glycinimidat-hydrochlorid **5c**

Aus 19,0 g (100 mmol) *N*-(Benzyloxycarbonyl)-amino-acetonitril **4a** und 2-Propanol nach Vorschrift **AAV 3**

Ausbeute: 45 % (12,9 g), farblose Kristalle

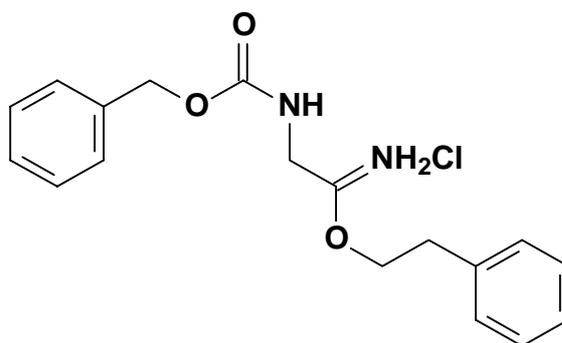
IR (KBr): 1698 cm^{-1} (C=O); 1670 cm^{-1} (C=N)

c-Hexyl N^α -(benzyloxycarbonyl)glycinimidat-hydrochlorid **5d**

Aus 19,0 g (100 mmol) *N*-(Benzyloxycarbonyl)-amino-acetonitril **4a** und *c*-Hexanol nach Vorschrift **AAV 3**

Ausbeute: 41 % (13,4 g), farblose Kristalle

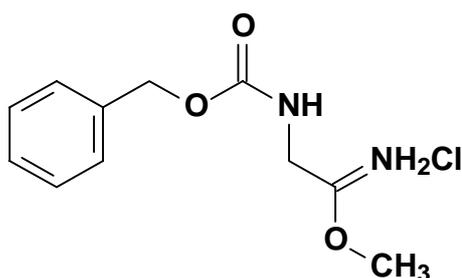
IR (KBr): 1696 cm^{-1} (C=O); 1668 cm^{-1} (C=N)

2-Phenylethyl N^α -(benzyloxycarbonyl)glycinimidat-hydrochlorid **5e**

Aus 19,0 g (100 mmol) *N*-(Benzyloxycarbonyl)-amino-acetonitril **4a** und 2-Phenyl-ethanol nach Vorschrift **AAV 3**

Ausbeute: 72 % (25,1 g), farblose Kristalle

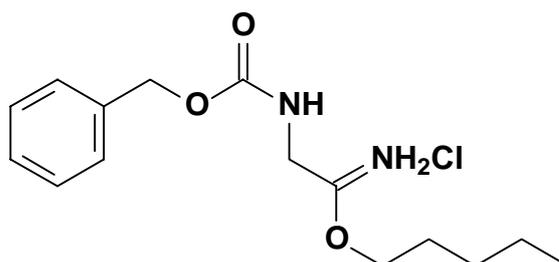
IR (KBr): 1698 cm^{-1} (C=O); 1670 cm^{-1} (C=N)

Methyl N^α -(benzyloxycarbonyl)glycinimidat-hydrochlorid **5k**

Aus 19,0 g (100 mmol) *N*-(Benzyloxycarbonyl)-amino-acetonitril **4a** und Methanol nach Vorschrift **AAV 3**

Ausbeute: 33 % (8,5 g), farblose Kristalle

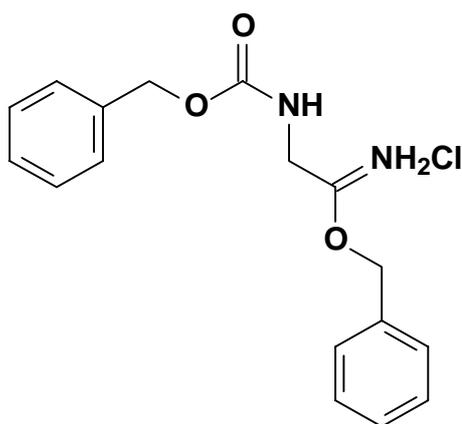
IR (KBr): 1700 cm^{-1} (C=O); 1664 cm^{-1} (C=N)

1-Pentyl N^α -(benzyloxycarbonyl)glycinimidat-hydrochlorid **5l**

Aus 19,0 g (100 mmol) *N*-(Benzyloxycarbonyl)-amino-acetonitril **4a** und 1-Pentanol nach Vorschrift **AAV 3**

Ausbeute: 52 % (16,4 g), farblose Kristalle

IR (KBr): 1694 cm^{-1} (C=O); 1665 cm^{-1} (C=N)

Benzyl N^α -(benzyloxycarbonyl)glycinimidat-hydrochlorid **5m**

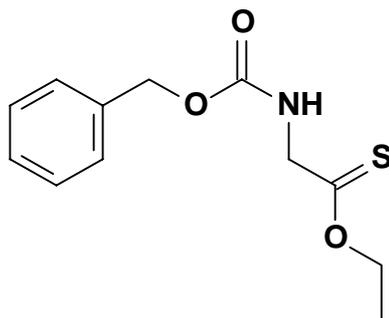
Aus 19,0 g (100 mmol) *N*-(Benzyloxycarbonyl)-amino-acetonitril **4a** und Benzylalkohol nach Vorschrift **AAV 3**

Ausbeute: 78 % (26,1 g), farblose Kristalle

IR (KBr): 1689 cm^{-1} (C=O); 1665 cm^{-1} (C=N)

Allgemeine Arbeitsvorschrift **AAV 9** zur Sulphydrolyse von Imidaten:

100 mmol der nach Vorschrift **AAV 3** gewonnenen Imidoesterhydrochloride **5** bzw. die nach Vorschrift **AAV 8** erhaltenen Rohöle der Imidoester-tetrafluoroborate **18**, in 10 ml absolutem THF gelöst, werden unter intensivem Rühren bei - 20 °C in 200 ml wasserfreies Pyridin eingetragen. Unter fortwährender Kühlung wird über einen Zeitraum von 30 Minuten trockener Schwefelwasserstoff eingeleitet. Man läßt für eine Stunde weiter rühren. Anschließend wird der Reaktionsansatz mit eisgekühlter 5 N HCl angesäuert und wiederholt mit Diethylether extrahiert. Die vereinigten Etherauszüge werden getrocknet und im Vakuum eingengt. Die analysenreinen Thiocarbonsäure-*O*-ester **19** werden durch anschließende säulenchromatographische Reinigung an Kieselgel oder Destillation im Feinvakuum gewonnen.

O-Ethyl N-(benzyloxycarbonyl)glycinothioat **19a**

Aus 27,3 g (100 mmol) Imidat-hydrochlorid **5a** nach Vorschrift **AAV 9**

Ausbeute: 70 % (17,7 g), hellgelbe Kristalle

Schmp.: 27 °C

IR (Film): 3343 cm⁻¹ (NH); 1723 cm⁻¹ (C=O); 1268 cm⁻¹ (C=S)

¹H-NMR (DMSO-*d*₆): δ (ppm):

1,33 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H, OCH₂CH₃); 3,98 (d, *J* = 7,6 Hz, 2H, NCH₂); 4,55 (q, *J* = 7,1 Hz, 2H, OCH₂CH₃); 5,05 (s, 2H, OCH₂Ph); 7,22 – 7,40 (m, 5H, arom.); 7,81 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H, NH)

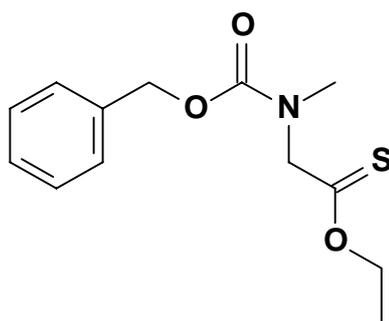
¹³C-NMR (DMSO-*d*₆): δ (ppm):

13,3 (OCH₂CH₃); 51,9 (NCH₂); 65,4 (OCH₂Ph); 68,5 (OCH₂CH₃); 127,5, 127,7, 128,2 (5C tert., arom.); 137,0 (C quart., arom.); 156,3 (C=O); 217,7 (C=S)

C₁₂H₁₅NO₃S [253,32]

Ber. [%]: C 56,90 H 5,97 N 5,53 S 12,66

Gef. [%]: C 57,19 H 6,08 N 5,61 S 12,04

O-Ethyl N-(benzyloxycarbonyl)sarcosinthioat **19b**

Aus 28,7 g (100 mmol) Imidat-hydrochlorid **5b'** nach Vorschrift **AAV 9**

Ausbeute: 64 % (17,0 g), hellgelbes Öl

n_D^{20} : 1,5735

IR (Film): 1713 cm^{-1} (C=O); 1259 cm^{-1} (C=S)

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

1,28 und 1,33 (2t, $J = 7,1$ Hz, je 1,5H, OCH_2CH_3); 2,92 und 2,96 (2s, je 1,5H, NCH_3); 4,25 und 4,28 (2s, je 1H, NCH_2); 4,47 – 4,55 (m, 2H, OCH_2CH_3); 5,03 und 5,11 (2s, je 1H, OCH_2Ph); 7,27 – 7,38 (m, 5H, arom.)

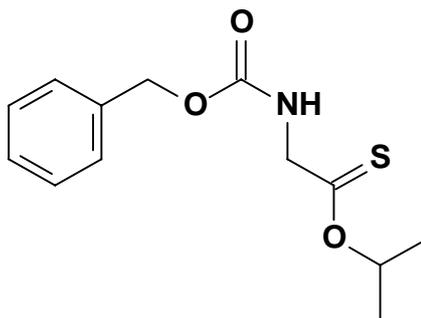
$^{13}\text{C-NMR}$ (DMSO- d_6): δ (ppm):

13,2 und 13,3 (OCH_2CH_3); 35,0 und 35,6 (NCH_3); 59,6 und 59,9 (NCH_2); 66,2 (OCH_2Ph); 68,6 (OCH_2CH_3); 127,2, 127,7, 127,7, 128,2, 128,3 (5C tert., arom.); 136,8 (C quart., arom.); 155,7 (C=O); 218,1 (C=S)

$\text{C}_{13}\text{H}_{17}\text{NO}_3\text{S}$ [267,34]

Ber. [%]: C 58,41 H 6,41 N 5,24 S 11,99

Gef. [%]: C 58,13 H 6,50 N 5,53 S 11,51

O-2-Propyl N-(benzyloxycarbonyl)glycynthioat **19c**

Aus 28,7 g (100 mmol) Imidat-hydrochlorid **5c** nach Vorschrift **AAV 9**

Ausbeute: 60 % (16,0 g), hellgelbes Öl

n_D^{20} : 1,5360

Sdp._{0,8}: 174 °C

IR (Film): 3342 cm⁻¹ (NH); 1716 cm⁻¹ (C=O); 1272 cm⁻¹ (C=S)

¹H-NMR (DMSO-*d*₆): δ (ppm):

1,30 (d, *J* = 7,1 Hz, 6H, OCH(CH₃)₂); 3,96 (d, *J* = 8,9 Hz, 2H, NCH₂); 5,06 (s, 2H, OCH₂Ph); 5,57 (sep, *J* = 7,1 Hz, 1H, OCH(CH₃)₂); 7,29 – 7,42 (m, 5H, arom.); 7,82 (t, *J* = 8,9 Hz, 1H, NH)

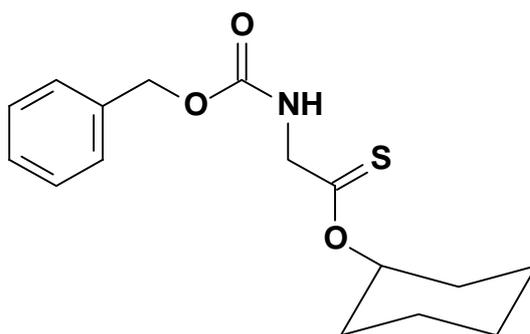
¹³C-NMR (DMSO-*d*₆): δ (ppm):

20,6 (OCH(CH₃)₂); 52,2 (NCH₂); 65,3 (OCH₂Ph); 75,9 (OCH(CH₃)₂); 127,5, 127,7, 128,2 (5C tert., arom.); 137,0 (C quart., arom.); 156,2 (C=O); 206,4 (C=S)

C₁₃H₁₇NO₃S [267,34]

Ber. [%]: C 58,41 H 6,41 N 5,24 S 11,99

Gef. [%]: C 58,56 H 6,38 N 5,56 S 11,77

O-c-Hexyl N-(benzyloxycarbonyl)glycynthioat **19d**

Aus 32,7 g (100 mmol) Imidat-hydrochlorid **5d** nach Vorschrift **AAV 9**

Ausbeute: 94 % (28,9 g), hellgelbes Öl

n_D^{20} : 1,5470

Sdp._{0,4}: 184 °C

IR (Film): 3342 cm⁻¹ (NH); 1718 cm⁻¹ (C=O); 1276 cm⁻¹ (C=S)

¹H-NMR (DMSO-*d*₆): δ (ppm):

1,25 – 1,92 (4m, 10H, c-Hexyl-CH₂); 3,96 (d, *J* = 8,1 Hz, 2H, NCH₂); 5,05 (s, 2H, OCH₂Ph); 5,39 (m, 1H, c-Hexyl-OCH); 7,29 – 7,39 (m, 5H, arom.); 7,79 (t, *J* = 8,1 Hz, 1H, NH)

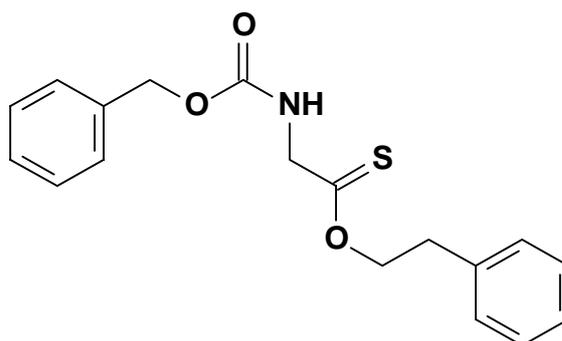
¹³C-NMR (DMSO-*d*₆): δ (ppm):

22,6, 22,9, 24,6, 29,8, 30,9 (5CH₂, c-Hexyl); 52,5 (NCH₂); 65,4 (OCH₂Ph); 79,9 (OCH, c-Hexyl); 127,3, 127,6, 128,2 (5C tert., arom.); 137,0 (C quart., arom.); 156,3 (C=O); 218,4 (C=S)

C₁₆H₂₁NO₃S [307,41]

Ber. [%]: C 62,52 H 6,89 N 4,56 S 10,43

Gef. [%]: C 62,74 H 7,03 N 5,19 S 9,95

O-2-Phenylethyl N-(benzyloxycarbonyl)glycynthioat **19e**

Aus 34,9 g (100 mmol) Imidat-hydrochlorid **5e** nach Vorschrift **AAV 9**

Ausbeute: 62 % (20,3 g), farblose Kristalle

Schmp.: 74 °C (Ether/Petrolether)

IR (KBr): 3333 cm⁻¹ (NH); 1721 cm⁻¹ (C=O); 1275 cm⁻¹ (C=S)

¹H-NMR (DMSO-*d*₆): δ (ppm):

3,05 (t, *J* = 6,6 Hz, 2H, OCH₂CH₂PH); 3,98 (d, *J* = 6,1 Hz, 2H, NCH₂); 4,66 (t, *J* = 6,6 Hz, 2H, OCH₂CH₂PH); 5,06 (s, 2H, OCH₂Ph); 7,21 – 7,38 (m, 10H, arom.); 7,83 (t, *J* = 6,6 Hz, 1H, NH)

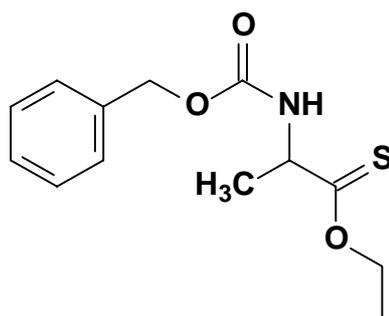
¹³C-NMR (DMSO-*d*₆): δ (ppm):

33,5 (OCH₂CH₂PH); 51,9 (NCH₂); 65,4 (OCH₂Ph); 72,8 (OCH₂CH₂PH); 126,4 – 128,8 (10C tert., arom.); 136,9, 137,5 (2C quart., arom.); 156,2 (C=O); 219,6 (C=S)

C₁₈H₁₉NO₃S [329,41]

Ber. [%]: C 65,63 H 5,81 N 4,25 S 9,73

Gef. [%]: C 65,60 H 5,72 N 4,49 S 9,74

O-Ethyl N-(benzyloxycarbonyl)alaninthioat **19f**

Aus 22,2 g (100 mmol) N^{α} -(Benzyloxycarbonyl)alaninamid **17a** nach
Vorschrift **AAV 8** und sofortiger Weiterverarbeitung nach Vorschrift **AAV 9**
Ausbeute: 70 % (18,8 g), bezogen auf Verbindung **17a**, hellgelbe
Kristalle

Schmp.: 57 °C (Petrolether)

IR (KBr): 3343 cm^{-1} (NH); 1690 cm^{-1} (C=O); 1264 cm^{-1} (C=S)

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

1,31 (d, $J = 7,1$ Hz, 3H, CHCH₃); 1,32 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H,
OCH₂CH₃); 4,32 (m, 1H, NCH); 4,50 (q, $J = 7,1$ Hz, 2H,
OCH₂CH₃); 5,03 (dd, $J = 21,7/-12,7$ Hz, 2H, AB-System,
OCH₂Ph); 7,28 – 7,40 (m, 5H, arom.); 7,88 (d, $J = 7,1$ Hz,
1H, NH)

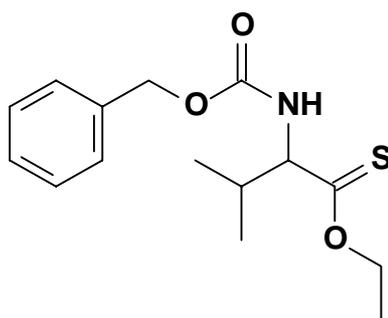
$^{13}\text{C-NMR}$ (DMSO- d_6): δ (ppm):

13,3 (OCH₂CH₃); 19,7 (CHCH₃); 58,2 (NCH); 65,2
(OCH₂Ph); 68,6 (OCH₂CH₃); 127,6, 127,7, 128,2 (5C tert.,
aromat.); 137,0 (C quart., arom.); 155,5 (C=O); 206,4 (C=S)

$\text{C}_{13}\text{H}_{17}\text{NO}_3\text{S}$ [267,34]

Ber. [%]: C 58,41 H 6,41 N 5,24 S 11,99

Gef. [%]: C 58,61 H 6,28 N 5,00 S 11,88

O-Ethyl N-(benzyloxycarbonyl)valinthioat **19g**

Aus 25,0 g (100 mmol) N^{α} -(Benzyloxycarbonyl)valinamid **17b** nach
Vorschrift **AAV 8** und sofortiger Weiterverarbeitung nach Vorschrift **AAV 9**

Ausbeute: 52 % (15,2 g), bezogen auf Verbindung **17b**, gelbes Öl

n_D^{20} : 1,5481

Sdp._{0,2}: 148 °C

IR (Film): 3344 cm^{-1} (NH); 1725 cm^{-1} (C=O); 1236 cm^{-1} (C=S)

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

0,87 und 0,89 (2d, $J = 6,6$ Hz, je 3H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$); 1,33 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H, OCH_2CH_3); 2,06 (m, 1H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$); 4,14 (m, 1H, NCH); 4,51 (q, $J = 7,1$ Hz, 2H, OCH_2CH_3); 5,03 (dd, $J = 20,4/-12,7$ Hz, 2H, AB-System, OCH_2Ph); 7,32 – 7,39 (m, 5H, arom.); 7,76 (d, $J = 8,7$ Hz, 1H, NH)

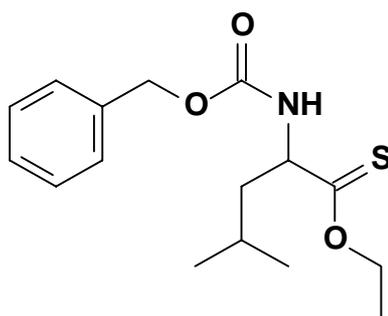
$^{13}\text{C-NMR}$ (DMSO- d_6): δ (ppm):

13,3 (OCH_2CH_3); 18,1 und 19,2 ($\text{CH}(\text{CH}_3)_2$); 31,8 ($\text{CH}(\text{CH}_3)_2$); 65,3 (OCH_2Ph); 68,3 (NCH); 68,4 (OCH_2CH_3); 127,5, 127,7, 128,2, 128,3, 128,6 (5C tert., arom.); 137,0 (C quart., arom.); 156,0 (C=O); 220,2 (C=S)

$\text{C}_{15}\text{H}_{21}\text{NO}_3\text{S}$ [295,40]

Ber. [%]: C 60,99 H 7,17 N 4,74 S 10,85

Gef. [%]: C 61,43 H 7,21 N 4,43 S 10,40

O-Ethyl N-(benzyloxycarbonyl)leucinthioat **19h**

Aus 26,4 g (100 mmol) N^α -(Benzyloxycarbonyl)leucinamid **17c** nach
Vorschrift **AAV 8** und sofortiger Weiterverarbeitung nach Vorschrift **AAV 9**

Ausbeute: 58 % (18,0 g), bezogen auf Verbindung **17c**, gelbes Öl

n_D^{20} : 1,5368

Sdp._{0,2}: 153 °C

IR (Film): 3335 cm^{-1} (NH); 1724 cm^{-1} (C=O); 1245 cm^{-1} (C=S)

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

0,86 und 0,88 (2d, $J = 6,6$ Hz, je 3H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$); 1,33 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H, OCH_2CH_3); 1,44 – 1,72 (m, 3H, CHCH_2CHN); 4,31 (m, 1H, NCH); 4,50 (q, $J = 7,1$ Hz, 2H, OCH_2CH_3); 5,03 (dd, $J = 23,7/-12,2$ Hz, 2H, AB-System, OCH_2Ph); 7,32 – 7,38 (m, 5H, arom.); 7,85 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H, NH)

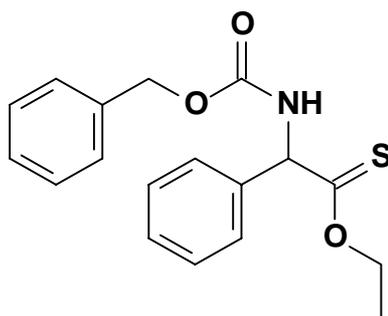
$^{13}\text{C-NMR}$ (DMSO- d_6): δ (ppm):

13,2 (OCH_2CH_3); 21,1 und 22,7 ($\text{CH}(\text{CH}_3)_2$); 24,4 ($\text{CH}(\text{CH}_3)_2$); 42,4 (NCH CH_2); 61,2 (NCH); 65,3 (OCH_2Ph); 68,5 (OCH_2CH_3); 127,5, 127,7, 128,2 (5C tert., arom.); 137,0 (C quart., arom.); 155,8 (C=O); 223,1 (C=S)

$\text{C}_{16}\text{H}_{23}\text{NO}_3\text{S}$ [309,42]

Ber. [%]: C 62,11 H 7,49 N 4,53 S 10,36

Gef. [%]: C 62,13 H 7,40 N 4,55 S 10,52

O-Ethyl *N*-(benzyloxycarbonyl)- α -phenylglycinothioat **19i**

Aus 26,4 g (100 mmol) *N* ^{α} -(Benzyloxycarbonyl)- α -phenylglycinamid **17d** nach Vorschrift **AAV 8** und sofortiger Weiterverarbeitung nach Vorschrift **AAV 9**

Ausbeute: 74 % (24,2 g), bezogen auf Verbindung **17d**, hellgelbe Kristalle

Schmp.: 52 °C (Ether/Petrolether)

IR (Film): 3335 cm⁻¹ (NH); 1718 cm⁻¹ (C=O); 1236 cm⁻¹ (C=S)

¹H-NMR (DMSO-*d*₆): δ (ppm):

1,25 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H, OCH₂CH₃); 4,40 – 4,58 (m, 2H, ABX₃-System, überlagert, OCH₂CH₃); 5,06 (dd, $J = 18,3/-12,7$ Hz, 2H, AB-System, OCH₂Ph); 5,51 (d, $J = 8,7$ Hz, 1H, NCH); 7,31 – 7,45 (m, 10H, arom.); 8,32 (d, $J = 8,7$ Hz, 1H, NH)

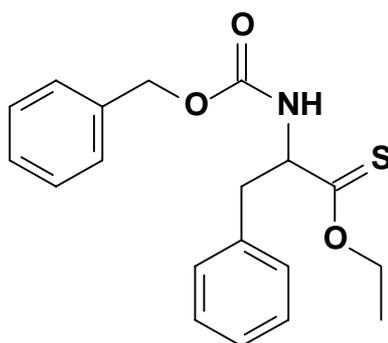
¹³C-NMR (DMSO-*d*₆): δ (ppm):

13,1 (OCH₂CH₃); 65,6 (OCH₂Ph); 66,3 (NCH); 68,9 (OCH₂CH₃); 127,5 – 128,4 (10C tert., arom.); 136,8, 137,4 (2C quart., arom.); 155,6 (C=O); 220,3 (C=S)

C₁₈H₁₉NO₃S [329,41]

Ber. [%]: C 65,63 H 5,81 N 4,25 S 9,73

Gef. [%]: C 65,00 H 5,85 N 4,24 S 9,71

O-Ethyl *N*-(benzyloxycarbonyl)phenylalaninthioat **19j**

Aus 29,8 g (100 mmol) *N*^α-(Benzyloxycarbonyl)phenylalaninamid **17e** nach
Vorschrift **AAV 8** und sofortiger Weiterverarbeitung nach Vorschrift **AAV 9**

Ausbeute: 50 % (17,0 g), bezogen auf Verbindung **17e**, hellgelbes Öl

n_D^{20} : 1,5627

Sdp._{0,15}: 170 °C

IR (Film): 3330 cm⁻¹ (NH); 1715 cm⁻¹ (C=O); 1264 cm⁻¹ (C=S)

¹H-NMR (DMSO-*d*₆): δ (ppm):

1,27 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H, OCH₂CH₃); 2,88 – 3,06 (m, 2H, ABX-System, PhCH₂CH); 4,45 (q, *J* = 7,1 Hz, 2H, OCH₂CH₃); 4,52 (m, 1H, NCH); 5,05 (dd, *J* = 17,0/-12,7 Hz, 2H, AB-System, OCH₂Ph); 7,20 – 7,45 (m, 10H, arom.); 8,02 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H, NH)

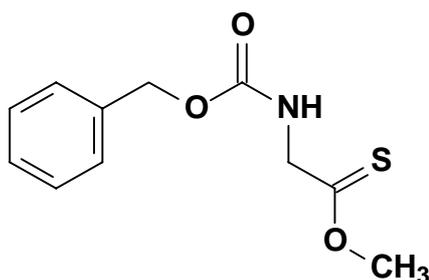
¹³C-NMR (DMSO-*d*₆): δ (ppm):

13,1 (OCH₂CH₃); 39,4 (PhCH₂CH); 64,4 (NCH); 65,2 (OCH₂Ph); 68,5 (OCH₂CH₃); 126,4 - 129,0 (10C tert., arom.); 136,9, 137,2 (2C quart., arom.); 155,6 (C=O); 221,0 (C=S)

C₁₉H₂₁NO₃S [343,44]

Ber. [%]: C 66,45 H 6,16 N 4,08 S 9,33

Gef. [%]: C 66,08 H 5,89 N 4,32 S 9,14

O-Methyl *N*-(benzyloxycarbonyl)glycynthioat **19k**

Aus 25,9 g (100 mmol) Imidat-hydrochlorid **5k** nach Vorschrift **AAV 9**

Ausbeute: 66 % (15,8 g), hellgelbes Öl

n_D^{20} : 1,5491

Sdp._{0,8}: 180 °C

IR (Film): 3342 cm⁻¹ (NH); 1710 cm⁻¹ (C=O); 1259 cm⁻¹ (C=S)

¹H-NMR (DMSO-*d*₆): δ (ppm):

4,02 (d, *J* = 6,6 Hz, 2H, NCH₂); 4,08 (s, 3H, OCH₃); 5,06 (s, 2H, OCH₂Ph); 7,26 – 7,39 (m, 5H, arom.); 7,87 (t, *J* = 6,1 Hz, 1H, NH)

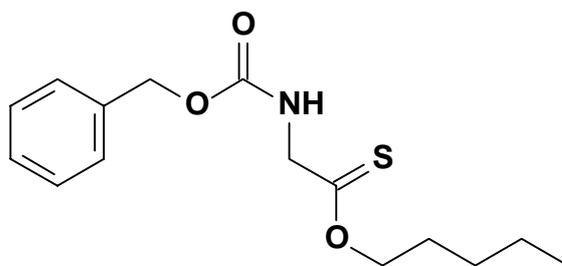
¹³C-NMR (DMSO-*d*₆): δ (ppm):

51,7 (NCH₂); 59,3 (OCH₃); 65,4 (OCH₂Ph); 127,5, 127,6, 127,7, 128,3 (5C tert., arom.); 136,9 (C quart., arom.); 156,2 (C=O); 220,5 (C=S)

C₁₁H₁₃NO₃S [239,29]

Ber. [%]: C 55,21 H 5,48 N 5,85 S 13,40

Gef. [%]: C 54,92 H 5,32 N 5,38 S 13,11

O-1-Pentyl *N*-(benzyloxycarbonyl)glycynthioat **19l**

Aus 31,5 g (100 mmol) Imidat-hydrochlorid **5l** nach Vorschrift **AAV 9**

Ausbeute: 62 % (18,3 g), hellgelbes Öl

n_D^{20} : 1,5320

Sdp._{0,14}: 153 °C

IR (Film): 3346 cm⁻¹ (NH); 1717 cm⁻¹ (C=O); 1265 cm⁻¹ (C=S)

¹H-NMR (DMSO-*d*₆): δ (ppm):

0,87 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H, CH₂CH₃); 1,26 – 1,36 (m, 4H, CH₂CH₂CH₃); 1,64 – 1,75 (m, 2H, OCH₂CH₂); 4,01 (d, *J* = 6,1 Hz, 2H, NCH₂); 4,46 (t, *J* = 6,6 Hz, 2H, OCH₂CH₂); 5,06 (s, 2H, OCH₂Ph); 7,26 – 7,39 (m, 5H, arom.); 7,83 (t, *J* = 6,6 Hz, 1H, NH)

¹³C-NMR (DMSO-*d*₆): δ (ppm):

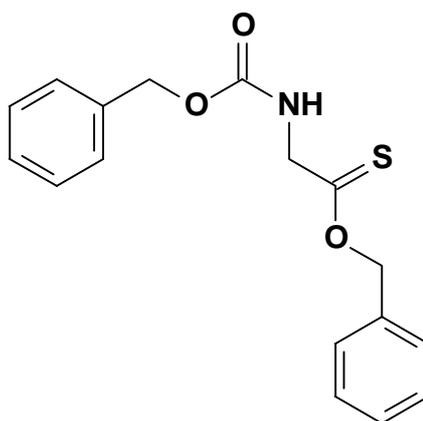
14,2 (CH₂CH₃); 22,1 (CH₂CH₃); 27,5 (CH₂CH₂CH₃); 27,8 (OCH₂CH₂); 52,5 (NCH₂); 65,8 (OCH₂Ph); 72,9 (OCH₂CH₂); 128,0, 128, 128,7 (5C tert., arom.); 137,4 (C quart., arom.); 156,7 (C=O); 220,2 (C=S)

C₁₅H₂₁NO₃S [295,40]

Ber. [%]: C 60,99 H 7,17 N 4,74 S 10,85

Gef. [%]: C 60,59 H 6,98 N 4,84 S 10,60

O-Benzyl *N*-(benzyloxycarbonyl)glycynthioat **19m**



Aus 33,5 g (100 mmol) Imidat-hydrochlorid **5m** nach Vorschrift **AAV 9**

Ausbeute: 45 % (14,3 g), hellgelbe Kristalle

Schmp.: 74 °C (Ether/Petrolether)

IR (KBr): 3325 cm⁻¹ (NH); 1699 cm⁻¹ (C=O); 1270 cm⁻¹ (C=S)

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

4,06 (d, $J = 6,6$ Hz, 2H, NCH_2); 5,06 (s, 2H, OCH_2Ph (Cbz));
5,56 (s, 2H, OCH_2Ph); 7,31 – 7,45 (m, 10H, arom.); 7,89 (t,
 $J = 6,6$ Hz, 1H, NH)

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

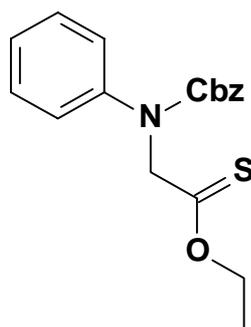
52,0 (NCH_2); 65,4 (OCH_2Ph (Cbz)); 73,6 (OCH_2Ph); 127,2 -
128,4 (10C tert., arom.); 134,7, 136,9 (2C quart., arom.);
156,3 (C=O); 219,4 (C=S)

$\text{C}_{17}\text{H}_{17}\text{NO}_3\text{S}$ [315,39]

Ber. [%]: C 64,74 H 5,43 N 4,44 S 10,17

Gef. [%]: C 64,14 H 5,43 N 4,18 S 11,14

O-Ethyl *N*-(benzyloxycarbonyl)-*N*-phenyl-glycynthioat **19n**



Aus 25,0 g (88 mmol) N^α -(Benzyloxycarbonyl)- N^α -phenyl-glycinamid* **17g**
nach Vorschrift **AAV 8** und sofortiger Weiterverarbeitung nach Vorschrift
AAV 9

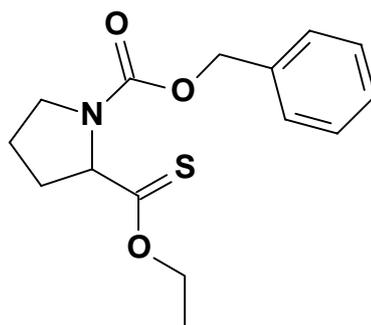
Ausbeute: 39 % (11,3 g), bezogen auf Verbindung **17g**, rotes Öl

IR (Film): 1722 cm^{-1} (C=O); 1255 cm^{-1} (C=S)

$\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{NO}_3\text{S}$ [329,41]

Die Verbindung **19n** konnte nicht analysenrein gewonnen werden.

* Gewonnen aus 18,7 g (200 mmol) 2-Chlor-acetamid und Anilin in Anlehnung an Lit.⁸⁶ und anschließendes Einführen der Schutzgruppe durch Umsetzung mit Chlorameisensäure-benzylester. (Ausbeute: 45 % (25,6 g))

O-Ethyl N-(benzyloxycarbonyl)prolinthioat **19o**

Aus 24,8 g (100 mmol) N^α -(Benzyloxycarbonyl)prolinamid **17f** nach
Vorschrift **AAV 8** und sofortiger Weiterverarbeitung nach Vorschrift **AAV 9**

Ausbeute: 62 % (18,2 g), bezogen auf Verbindung **17f**, hellgelbes Öl

n_D^{20} : 1,5460

Sdp._{0,33}: 154 °C

IR (Film): 1708 cm^{-1} (C=O); 1267 cm^{-1} (C=S)

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

1,25 und 1,32 (2t, $J = 7,1$ Hz, je 1,5H, OCH_2CH_3); 1,78 – 1,98,
2,20 – 2,39 und 3,41 – 3,57 (3m, 6H, Cycloalkylden- CH_2);
4,39 – 4,57 (m, 2H, OCH_2CH_3); 4,59 – 4,68 (m, 1H, NCH);
4,95 – 5,10 (m, 2H, OCH_2Ph); 7,25 – 7,39 (m, 5H, arom.)

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

13,1 und 13,2 (OCH_2CH_3); 22,4 und 23,2, 30,6 und 31,9, 46,3
und 46,9 (Cycloalkylden- CH_2); 65,8 (OCH_2Ph); 67,5 und 68,0
(CHN); 68,5 (OCH_2CH_3); 127,0 – 128,5 (5C tert., arom.);
136,6 und 137,0 (C quart., arom.); 153,3 und 153,7 (C=O);
206,3 (C=S)

$\text{C}_{15}\text{H}_{19}\text{NO}_3\text{S}$ [293,38]

Ber. [%]: C 61,41 H 6,53 N 4,77 S 10,93

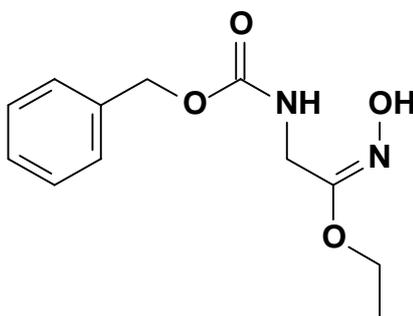
Gef. [%]: C 61,09 H 6,58 N 4,54 S 10,66

7.3.5 Hydroxylaminolyse von Thiocarbonsäure-*O*-estern (Abschnitt 2.3.3)

Allgemeine Arbeitsvorschrift AAV 10:

Zu einer Lösung von 50 mmol Thiocarbonsäure-*O*-ester **19** und 7,6 g Triethylamin (75 mmol) in 250 ml Diethylether wird unter intensivem Rühren eine gesättigte wäßrige Lösung von 3,5 g Hydroxylaminhydrochlorid (50 mmol) eingetragen. Es kommt sofort zu einer lebhaften Entwicklung von Schwefelwasserstoff unter Verfärbung des Reaktionsansatzes nach gelb-orange. Zur Vertreibung von Schwefelwasserstoff wird über einen Zeitraum von 30 Minuten Stickstoff durch den Ansatz geleitet. Nach 18 Stunden Rühren bei Raumtemperatur ist die Färbung der Ansätze meist verschwunden. Die organische Phase wird abgetrennt und wiederholt mit 2 N HCl extrahiert. Nach Trocknung über wasserfreiem Natriumsulfat und Entfernung des Lösungsmittels im Vakuum werden die *N*-Cbz-geschützten α -Aminocarbohydroximsäureester **7** aus Ethylacetat/*n*-Hexan in der Kälte zur Kristallisation gebracht. Einige Verbindungen sind erst nach säulenchromatographischer Reinigung an Kieselgel kristallin erhältlich. Umkristallisiert wird aus Ethylacetat/*n*-Hexan oder Ether/Petrolether.

(*E*)-Ethyl *N*-(benzyloxycarbonyl)glycinhydroximat **7a**



Aus 12,7 g (50 mmol) Thiocarbonsäure-*O*-ester **19a** nach Vorschrift **AAV 10**

Ausbeute: 66 % (8,3 g), farblose Kristalle

Schmp.: 84 °C (Ether/Petrolether)

IR (KBr): 3330 cm⁻¹ (NH, OH, breit); 1698 cm⁻¹ (C=O); 1664 cm⁻¹ (C=N)

¹H-NMR (DMSO-*d*₆): δ (ppm):

1,17 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H, OCH₂CH₃); 3,91 (q, *J* = 7,1 Hz, 2H, OCH₂CH₃, überlagert); 3,95 (d, *J* = 6,1 Hz, 2H, NCH₂); 5,04 (s, 2H, OCH₂Ph); 7,29 – 7,40 (m, 5H, arom.); 7,38 (t, *J* = 6,1 Hz, 1H, NH, überlagert); 9,53 (s, 1H, OH)

¹³C-NMR (DMSO-*d*₆): δ (ppm):

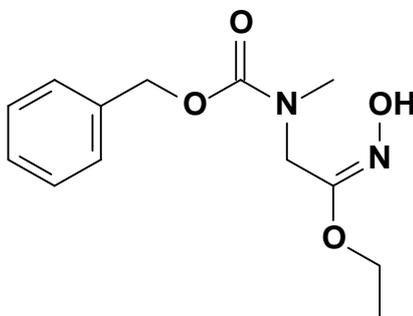
14,1 (OCH₂CH₃); 36,1 (NCH₂); 61,8 (OCH₂CH₃); 65,1 (OCH₂Ph); 127,5, 127,6, 128,2 (5C tert., arom.); 137,1 (C quart., arom.); 156,2 (C=O); 159,4 (C=N)

C₁₂H₁₆N₂O₄ [252,27]

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

Gef. [%]: C 57,18 H 6,39 N 11,05

(E)-Ethyl *N*-(benzyloxycarbonyl)sarcosinhydroximat **7b**



Aus 13,4 g (50 mmol) Thiocarbonsäure-*O*-ester **19b** nach Vorschrift **AAV 10**

Ausbeute: 75 % (10,0 g), farblose Kristalle

Schmp.: 61 °C (Ethylacetat/*n*-Hexan)

IR (KBr): 3330 cm⁻¹ (OH, breit); 1708 cm⁻¹ (C=O); 1667 cm⁻¹ (C=N)

¹H-NMR (DMSO-*d*₆): δ (ppm):

1,13 und 1,17 (2t, *J* = 7,1 Hz, je 1,5H, OCH₂CH₃); 2,89 und 2,93 (2s, je 1,5H, NCH₃); 3,89 – 3,95 (m, 2H, OCH₂CH₃); 4,20 und 4,22 (2s, je 1H, NCH₂); 5,05 und 5,07 (2s, je 1H,

OCH₂Ph); 7,23 – 7,38 (m, 5H, arom.); 9,62 und 9,63 (2s, je 0,5H, OH)

¹³C-NMR (DMSO-*d*₆): δ (ppm):

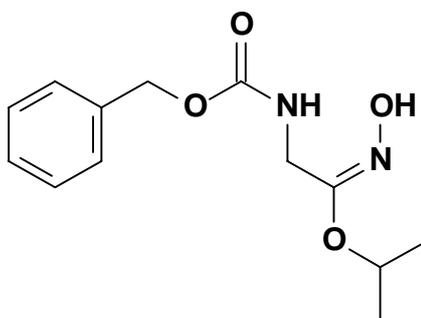
14,0 und 14,1 (OCH₂CH₃); 34,6 und 34,7 (NCH₃); 44,0 und 44,3 (NCH₂); 61,9 (OCH₂CH₃); 66,2 (OCH₂Ph); 127,0, 127,2, 127,6, 128,2, 128,3 (5C tert., arom.); 137,0 (C quart., arom.); 155,9 (C=O); 164,0 (C=N)

C₁₃H₁₈N₂O₄ [266,30]

Ber. [%]: C 58,63 H 6,81 N 10,52

Gef. [%]: C 58,88 H 6,96 N 10,35

(E)-2-Propyl N-(benzyloxycarbonyl)glycinhydroximat 7c



Aus 13,4 g (50 mmol) Thiocarbonsäure-*O*-ester **19c** nach Vorschrift **AAV 10**

Ausbeute: 55 % (7,2 g), farblose Kristalle

Schmp.: 85 °C (Ethylacetat/*n*-Hexan)

IR (KBr): 3407 cm⁻¹ (OH); 3341 cm⁻¹ (NH); 1695 cm⁻¹ (C=O); 1652 cm⁻¹ (C=N)

¹H-NMR (DMSO-*d*₆): δ (ppm):

1,15 (d, *J* = 6,1 Hz, 6H, OCH(CH₃)₂); 3,92 (d, *J* = 6,1 Hz, 2H, NCH₂); 4,66 (sep, *J* = 6,1 Hz, 1H, OCH(CH₃)₂); 5,04 (s, 2H, OCH₂Ph); 7,29 – 7,42 (m, 5H, arom. und 1H, NH, überlagert); 9,46 (s, 1H, OH)

¹³C-NMR (DMSO-*d*₆): δ (ppm):

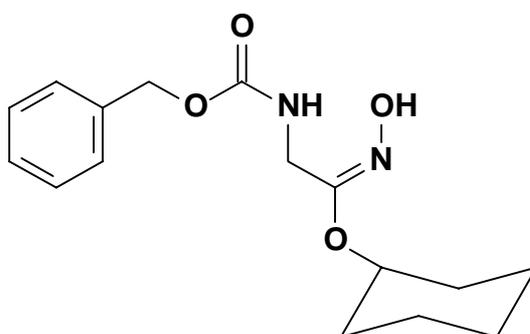
21,5 (OCH(CH₃)₂); 36,3 (NCH₂); 65,1 (OCH₂Ph); 68,4 (OCH(CH₃)₂); 127,4, 127,6, 128,2 (5C tert., arom.); 137,2 (C quart., arom.); 156,2 (C=O); 158,7 (C=N)

$C_{13}H_{18}N_2O_4$ [266,30]

Ber. [%]: C 58,63 H 6,81 N 10,52

Gef. [%]: C 58,87 H 6,72 N 10,25

(E)-c-Hexyl N-(benzyloxycarbonyl)glycinhydroximat **7d**



Aus 15,4 g (50 mmol) Thiocarbonsäure-*O*-ester **19d** nach Vorschrift **AAV 10**

Ausbeute: 65 % (9,8 g), farblose Kristalle

Schmp.: 99 °C (Zers.), (Ethylacetat/n-Hexan)

IR (KBr): 3360 cm^{-1} (NH, OH, breit); 1694 cm^{-1} (C=O); 1650 cm^{-1} (C=N)

1H -NMR (DMSO- d_6): δ (ppm):

1,16 – 1,80 (4m, 10H, c-Hexyl- CH_2); 3,92 (d, $J = 6,1$ Hz, 2H, NCH_2); 4,43 (m, 1H, c-Hexyl-OCH); 5,05 (s, 2H, OCH_2Ph); 7,30 – 7,40 (m, 5H, aromat. und 1H, NH, überlagert); 9,44 (s, 1H, OH)

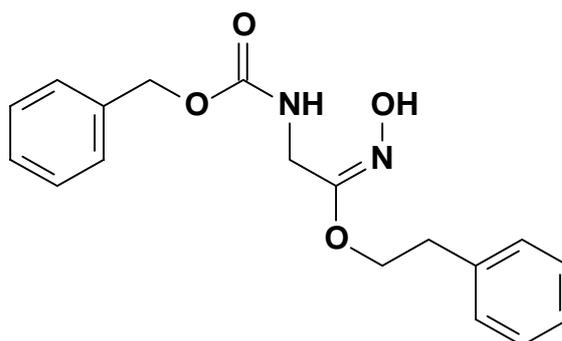
^{13}C -NMR (DMSO- d_6): δ (ppm):

23,1, 25,5, 30,6 ($5CH_2$, c-Hexyl, 2 Signale überlagert); 36,3 (NCH_2); 65,4 (OCH_2Ph); 72,9 (OCH, c-Hexyl); 127,5, 127,6, 128,2 ($5C$ tert., aromat.); 137,2 (C quart., aromat.); 156,3 (C=O); 158,5 (C=N)

$C_{16}H_{22}N_2O_4$ [306,36]

Ber. [%]: C 62,73 H 7,24 N 9,14

Gef. [%]: C 62,70 H 7,13 N 9,19

(E)-2-Phenylethyl N-(benzyloxycarbonyl)glycinhydroximat 7e

Aus 16,5 g (50 mmol) Thiocarbonsäure-*O*-ester **19e** nach Vorschrift **AAV 10**

Ausbeute: 80 % (13,1 g), farblose Kristalle

Schmp.: 111 °C (Ethylacetat/n-Hexan)

IR (KBr): 3311 cm⁻¹ (NH, OH, breit); 1700 cm⁻¹ (C=O); 1667 cm⁻¹ (C=N)

¹H-NMR (DMSO-*d*₆): δ (ppm):

2,87 (t, *J* = 6,9 Hz, 2H, OCH₂CH₂PH); 3,96 (d, *J* = 6,1Hz, 2H, NCH₂); 4,05 (t, *J* = 6,9 Hz, 2H, OCH₂CH₂PH); 5,04 (s, 2H, OCH₂Ph); 7,19 – 7,39 (m, 10H, arom. und 1H, NH, überlagert); 9,58 (s, 1H, OH)

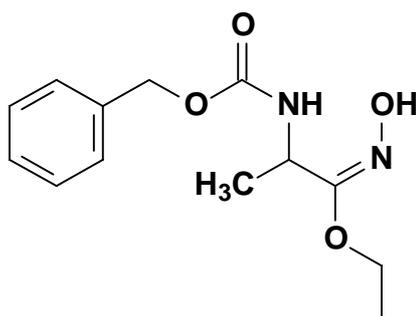
¹³C-NMR (DMSO-*d*₆): δ (ppm):

34,4 (OCH₂CH₂PH); 36,0 (NCH₂); 65,3 (OCH₂Ph); 66,7 (OCH₂CH₂PH); 126,0 – 128,8 (10C tert., arom.); 137,1, 138,3 (2C quart., arom.); 156,2 (C=O); 159,5 (C=N)

C₁₈H₂₀N₂O₄ [328,37]

Ber. [%]: C 65,84 H 6,14 N 8,53

Gef. [%]: C 65,12 H 6,09 N 8,54

(E)-Ethyl N-(benzyloxycarbonyl)alaninhydroximat 7f

Aus 13,4 g (50 mmol) Thiocarbonsäure-*O*-ester **19f** nach Vorschrift **AAV 10**

Ausbeute: 53 % (7,0 g), farblose Kristalle

Schmp.: 87 °C (Ethylacetat/n-Hexan)

IR (KBr): 3334 cm⁻¹ (NH, OH, breit); 1693 cm⁻¹ (C=O); 1668 cm⁻¹ (C=N)

¹H-NMR (DMSO-*d*₆): δ (ppm):

1,17 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H, OCH₂CH₃, überlagert); 1,18 (d, *J* = 7,1 Hz, 3H, CHCH₃, überlagert); 3,90 (m, 2H, ABX₃-System, OCH₂CH₃); 4,83 (m, 1H, NCH); 5,01 (dd, *J* = 31,5/-12,7 Hz, 2H, AB-System, OCH₂Ph); 7,28 – 7,36 (m, 5H, arom.); 7,39 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H, NH); 9,48 (s, 1H, OH)

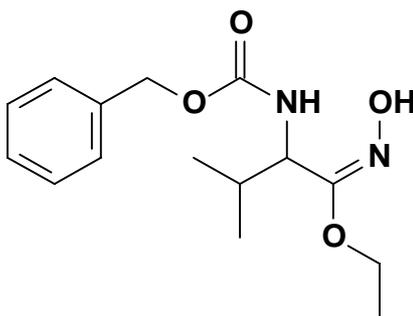
¹³C-NMR (DMSO-*d*₆): δ (ppm):

14,1 (OCH₂CH₃); 16,7 (CHCH₃); 42,5 (NCH); 61,6 (OCH₂CH₃); 65,1 (OCH₂Ph); 127,5, 127,6, 128,2 (5C tert., arom.); 137,1 (C quart., arom.); 155,3 (C=O); 162,2 (C=N)

C₁₃H₁₈N₂O₄ [266,30]

Ber. [%]: C 58,63 H 6,81 N 10,52

Gef. [%]: C 58,56 H 6,77 N 10,38

(E)-Ethyl N-(benzyloxycarbonyl)valinhydroximat 7g

Aus 14,8 g (50 mmol) Thiocarbonsäure-*O*-ester **19g** nach Vorschrift **AAV 10**

Ausbeute: 43 % (6,3 g), farblose Kristalle

Schmp.: 80 °C (Ethylacetat/n-Hexan)

IR (KBr): 3332 cm⁻¹ (NH, OH, breit); 1694 cm⁻¹ (C=O); 1666 cm⁻¹ (C=N)

¹H-NMR (DMSO-*d*₆): δ (ppm):

1,17 (t, *J* = 7,0 Hz, 3H, OCH₂CH₃); 0,85, 1,22 – 1,37, 1,51 (3m, 7H, CH(CH₃)₂); 3,90 (m, 2H, ABX₃-System, OCH₂CH₃); 4,83 (m, 1H, NCH); 5,01 (dd, *J* = 30,0/-12,6 Hz, 2H, AB-System, OCH₂Ph); 7,28 – 7,38 (m, 5H, arom. und 1H, NH, überlagert); 9,44 (s, 1H, OH)

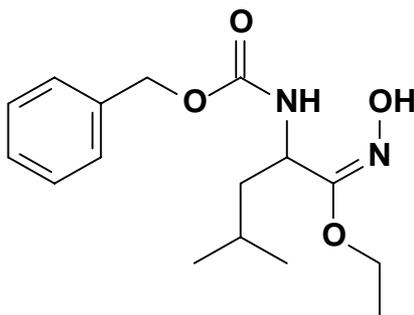
¹³C-NMR (DMSO-*d*₆): δ (ppm):

14,2 (OCH₂CH₃); 13,4, 18,4 (CH(CH₃)₂); 32,8 (CH(CH₃)₂); 46,3 (NCH); 61,5 (OCH₂CH₃); 65,1 (OCH₂Ph); 127,6, 127,6, 128,2 (5C tert., arom.); 137,1 (C quart., arom.); 155,6 (C=O); 161,6 (C=N)

C₁₅H₂₂N₂O₄ [294,35]

Ber. [%]: C 61,21 H 7,53 N 9,52

Gef. [%]: C 60,90 H 7,43 N 9,42

(E)-Ethyl N-(benzyloxycarbonyl)leucinhydroximat 7h

Aus 15,5 g (50 mmol) Thiocarbonsäure-*O*-ester **19h** nach Vorschrift **AAV 10**

Ausbeute: 47 % (7,2 g), farbloses Öl

n_D^{20} : 1,5100

IR (Film): 3334 cm^{-1} (NH, OH, breit); 1701 cm^{-1} (C=O); 1656 cm^{-1} (C=N)

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

0,86 und 0,87 (2d, $J = 6,6$ Hz, je 3H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, überlagert);
 1,19 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H, OCH_2CH_3); 1,31 – 1,69 (m, 3H, CHCH_2CHN); 3,90 (q, $J = 7,1$ Hz, 2H, OCH_2CH_3); 4,95 (m, 1H, NCH); (dd, $J = 29,7/-12,7$ Hz, 2H, AB-System, OCH_2Ph); 7,30 – 7,38 (m, 5H, arom. und 1H, NH, überlagert); 9,46 (s, 1H, OH)

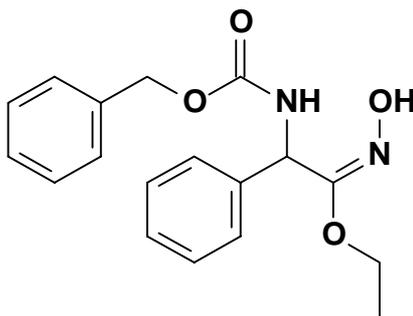
$^{13}\text{C-NMR}$ (DMSO- d_6): δ (ppm):

14,1 (OCH_2CH_3); 21,3 und 22,9 ($\text{CH}(\text{CH}_3)_2$); 24,1 ($\text{CH}(\text{CH}_3)_2$); 39,7 (NCH CH_2); 45,0 (NCH); 61,5 (OCH_2CH_3); 65,1 (OCH_2Ph); 127,5, 127,7, 128,2 (5C tert., arom.); 137,1 (C quart., arom.); 155,5 (C=O); 161,8 (C=N)

$\text{C}_{16}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_4$ [308,38]

Ber. [%]: C 62,32 H 7,84 N 9,08

Gef. [%]: C 62,82 H 7,61 N 8,70

(E)-Ethyl N-(benzyloxycarbonyl)- α -phenylglycinhydroximat **7i**

Aus 16,5 g (50 mmol) Thiocarbonsäure-*O*-ester **19i** nach Vorschrift **AAV 10**

Ausbeute: 56 % (9,2 g), farblose Kristalle

Schmp.: 94 °C (Ethylacetat/n-Hexan)

IR (KBr): 3276 cm⁻¹ (NH, OH, breit); 1719 cm⁻¹ (C=O); 1670 cm⁻¹ (C=N)

¹H-NMR (DMSO-*d*₆): δ (ppm):

1,19 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H, OCH₂CH₃); 3,90 – 4,00 (m, 2H, ABX₃-System, überlagert, OCH₂CH₃); 5,06 (dd, $J = 22,9/-12,2$ Hz, 2H, AB-System, OCH₂Ph); 6,15 (d, $J = 9,2$ Hz, 1H, NCH); 7,25 – 7,38 (m, 10H, arom.); 7,95 (d, $J = 9,2$ Hz, 1H, NH); 9,73 (s, 1H, OH)

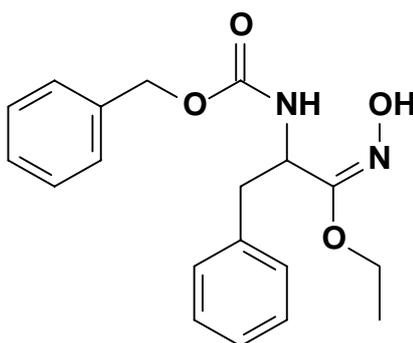
¹³C-NMR (DMSO-*d*₆): δ (ppm):

14,1 (OCH₂CH₃); 49,6 (NCH); 62,0 (OCH₂CH₃); 65,5 (OCH₂Ph); 126,8 – 128,2 (10C tert., arom.); 136,9, 138,0 (2C quart., arom.); 155,7 (C=O); 160,1 (C=N)

C₁₈H₂₀N₂O₄ [328,37]

Ber. [%]: C 65,84 H 6,14 N 8,53

Gef. [%]: C 65,84 H 6,17 N 8,60

(E)-Ethyl N-(benzyloxycarbonyl)phenylalaninhydroximat 7j

Aus 17,2 g (50 mmol) Thiocarbonsäure-*O*-ester **19j** nach Vorschrift **AAV 10**

Ausbeute: 64 % (10,9 g), farblose Kristalle

Schmp.: 117 °C (Ethylacetat/n-Hexan)

IR (KBr): 3235 cm⁻¹ (NH, OH, breit); 1703 cm⁻¹ (C=O); 1666 cm⁻¹ (C=N)

¹H-NMR (DMSO-*d*₆): δ (ppm):

1,19 (t, *J* = 6,9 Hz, 3H, OCH₂CH₃); 2,74 – 2,79 und 2,89 – 2,92 (2m, 2H, ABX-System, PhCH₂CHN); 3,92 (q, 2H, OCH₂CH₃); 4,95 (dd, *J* = 34,4/-12,9 Hz, 2H, AB-System, OCH₂Ph); 5,02 (m, 1H, NCH, überlagert); 7,20 – 7,35 (m, 10H, arom.); 7,47 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H, NH); 9,58 (s, 1H, OH)

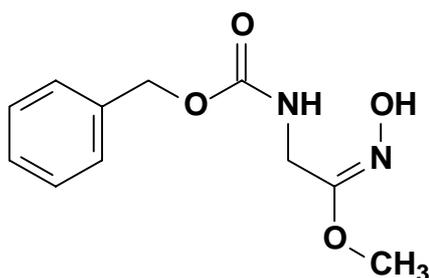
¹³C-NMR (DMSO-*d*₆): δ (ppm):

14,2 (OCH₂CH₃); 36,5 (CH₂NCH); 48,7 (NCH); 61,7 (OCH₂CH₃); 65,0 (OCH₂Ph); 126,2 – 128,9 (10C tert., arom.); 137,1, 138,1 (2C quart., arom.); 155,5 (C=O); 161,2 (C=N)

C₁₉H₂₂N₂O₄ [342,39]

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

Gef. [%]: C 66,05 H 6,46 N 8,11

(E)-Methyl N-(benzyloxycarbonyl)glycinhydroximat 7k

Aus 12,0 g (50 mmol) Thiocarbonsäure-*O*-ester **19k** nach Vorschrift **AAV 10**

Ausbeute: 74 % (8,8 g), farblose Kristalle

Schmp.: 104 °C (Ethylacetat/n-Hexan)

IR (KBr): 3322 cm⁻¹ (NH, OH, breit); 1692 cm⁻¹ (C=O); 1667 cm⁻¹ (C=N)

¹H-NMR (DMSO-*d*₆): δ (ppm):

3,56 (s, 3H, OCH₃); 3,97 (d, 2H, *J* = 6,1 Hz, NCH₂); 5,03 (s, 2H, OCH₂Ph); 7,29 – 7,37 (m, 5H, arom.); 7,42 (t, *J* = 6,1 Hz, 1H, NH); 9,61 (s, 1H, OH)

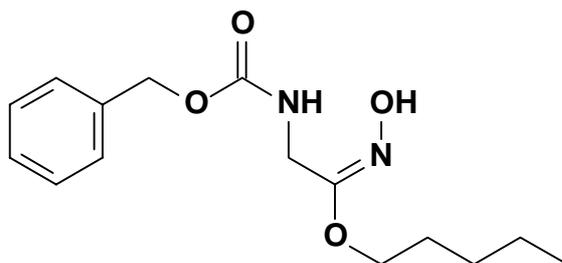
¹³C-NMR (DMSO-*d*₆): δ (ppm):

36,0 (NCH₂); 53,7 (OCH₃); 65,3 (OCH₂Ph); 127,5, 127,7, 128,2 (5C tert., arom.); 137,0 (C quart., arom.); 156,2 (C=O); 159,9 (C=N)

C₁₁H₁₄N₂O₄ [238,24]

Ber. [%]: C 55,46 H 5,92 N 11,76

Gef. [%]: C 55,21 H 5,82 N 11,19

(E)-1-Pentyl N-(benzyloxycarbonyl)glycinhydroximat 7l

Aus 14,8 g (50 mmol) Thiocarbonsäure-*O*-ester **19l** nach Vorschrift **AAV 10**

Ausbeute: 68 % (10,0 g), farblose Kristalle

Schmp.: 69 °C (Ethylacetat/n-Hexan)

IR (KBr): 3219 cm⁻¹ (NH, OH, breit); 1690 cm⁻¹ (C=O); 1671 cm⁻¹ (C=N)

¹H-NMR (DMSO-*d*₆): δ (ppm):

0,85 (t, *J* = 6,6 Hz, 3H, CH₂CH₃); 1,21 – 1,32 (m, 4H, CH₂CH₂CH₃); 1,51 – 1,60 (m, 2H, OCH₂CH₂); 3,84 (t, *J* = 6,6 Hz, 2H, OCH₂CH₂); 3,94 (d, *J* = 6,1 Hz, 2H, NCH₂); 5,03 (s, 2H, OCH₂Ph); 7,31 – 7,39 (m, 5H, arom. und 1H, NH, überlagert); 9,50 (s, 1H, OH)

¹³C-NMR (DMSO-*d*₆): δ (ppm):

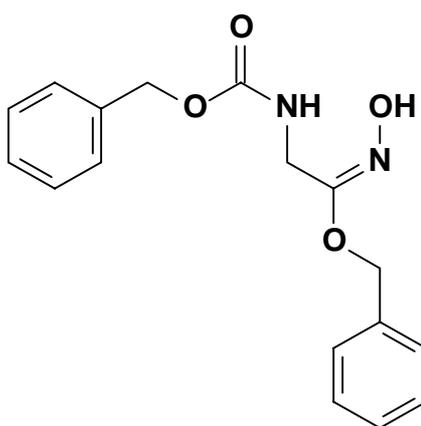
13,8 (CH₂CH₃); 21,7 (CH₂CH₃); 27,4 (CH₂CH₂CH₃); 27,8 (OCH₂CH₂); 36,1 (NCH₂); 65,2 (OCH₂CH₂); 65,9 (OCH₂Ph); 127,4, 127,6, 128,2 (5C tert., arom.); 137,1 (C quart., arom.); 156,3 (C=O); 159,6 (C=N)

C₁₅H₂₂N₂O₄ [294,35]

Ber. [%]: C 61,21 H 7,53 N 9,52

Gef. [%]: C 61,08 H 7,24 N 9,49

(*E*)-Benzyl *N*-(benzyloxycarbonyl)glycinhydroximat **7m**



Aus 15,8 g (50 mmol) Thiocarbonsäure-*O*-ester **19m** nach Vorschrift **AAV 10**

Ausbeute: 50 % (7,8 g), farblose Kristalle

Schmp.: 112 °C (Ethylacetat/n-Hexan)
 IR (KBr): 3329 cm⁻¹ (NH, OH, breit); 1691 cm⁻¹ (C=O); 1664 cm⁻¹ (C=N)

¹H-NMR (DMSO-*d*₆): δ (ppm):
 4,02 (d, *J* = 6,1 Hz, 2H, NCH₂); 4,96 (s, 2H, OCH₂Ph); 5,04 (s, 2H, OCH₂Ph (Cbz)); 7,31 – 7,35 (m, 10H, arom.); 7,49 (t, *J* = 6,1 Hz, 1H, NH); 9,70 (s, 1H, OH)

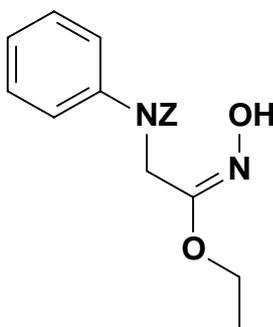
¹³C-NMR (DMSO-*d*₆): δ (ppm):
 36,2 (NCH₂); 65,3 (OCH₂Ph (Cbz)); 67,4 (OCH₂Ph); 127,1 – 128,3 (10C tert., arom.); 136,9 und 137,0 (2C quart., arom.); 156,4 (C=O); 159,2 (C=N)

C₁₇H₁₈N₂O₄ [314,34]

Ber. [%]: C 64,96 H 5,77 N 8,91

Gef. [%]: C 64,53 H 5,70 N 8,29

(E)-Ethyl *N*-(benzyloxycarbonyl)-*N*-phenyl-glycinhydroximat **7n**



Aus 9,9 g (30 mmol) Thiocarbonsäure-*O*-ester **19n** nach Vorschrift **AAV 10**

Ausbeute: 23 % (2,3 g), farblose Kristalle

Schmp.: 62 °C (Ethylacetat/n-Hexan)

IR (Film): 3415 cm⁻¹ (OH, breit); 1698 cm⁻¹ (C=O); 1654 cm⁻¹ (C=N)

¹H-NMR (DMSO-*d*₆): δ (ppm):
 1,13 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H, OCH₂CH₃); 3,89 (q, 2H, *J* = 7,1 Hz, OCH₂CH₃); 4,58 (s, 2H, NCH₂); 5,12 (s, 2H, OCH₂Ph); 7,21 – 7,38 (m, 10H, arom.); 9,61 (s, 1H, OH)

¹³C-NMR (DMSO-*d*₆): δ (ppm):

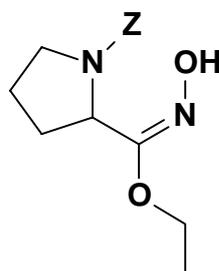
14,1 (OCH₂CH₃); 36,9 (NCH₂); 61,7 (OCH₂CH₃); 65,3 (OCH₂Ph); 127,1 – 128,3 (10C tert., arom.); 137,0 und 137,3 (2C quart., arom.); 156,2 (C=O); 160,1 (C=N)

C₁₈H₂₀N₂O₄ [328,37]

Ber. [%]: C 65,84 H 6,14 N 8,53

Gef. [%]: C 65,50 H 6,02 N 8,13

(E)-Ethyl N-(benzyloxycarbonyl)prolinhydroximat 7o



Aus 14,7 g (50 mmol) Thiocarbonsäure-*O*-ester **19o** nach Vorschrift **AAV 10**

Ausbeute: 51 % (6,8 g), farblose Kristalle

Schmp.: 79 °C (Ethylacetat/n-Hexan)

IR (KBr): 3380 cm⁻¹ (OH, breit); 1685 cm⁻¹ (C=O); 1654 cm⁻¹ (C=N)

¹H-NMR (DMSO-*d*₆): δ (ppm):

1,08 und 1,12 (2t, *J* = 7,1 Hz, je 1,5H, OCH₂CH₃); 1,73 – 1,88, 2,10 – 2,26 und 3,31 – 3,46 (3m, 6H, Cycloalkyliden-CH₂); 3,73 – 3,95 (m, 2H, OCH₂CH₃); 4,59 – 4,68 (m, 1H, NCH); 5,01 – 5,15 (m, 2H, OCH₂Ph); 7,26 – 7,38 (m, 5H, arom.); 9,46 und 9,51 (2s, je 0,5H, OH)

¹³C-NMR (DMSO-*d*₆): δ (ppm):

14,1 (OCH₂CH₃); 22,9 und 23,7, 29,4 und 30,4, 46,2 und 46,8 (Cycloalkyliden-CH₂); 52,6 und 53,2 (CHN); 62,1 (OCH₂CH₃); 65,9 (OCH₂Ph); 127,3 – 128,7 (5C tert., arom.); 137,1 und 137,2 (1C quart., arom.); 153,4 (C=O); 162,2 (C=N)

C₁₅H₂₀N₂O₄ [292,33]

Ber. [%]: C 61,63 H 6,90 N 9,58

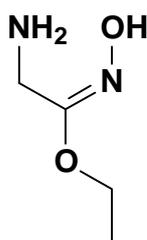
Gef. [%]: C 61,28 H 6,91 N 9,59

7.3.6 Abspaltung der Schutzgruppe durch katalytische Hydrogenolyse (Abschnitt 2.3.5)

Allgemeine Arbeitsvorschrift AAV 11:

5 mmol der nach **AAV 10** gewonnenen *N*-Cbz-geschützten α -Aminocarboxihydroximsäureester **7** werden in 75 ml THF gelöst. Anschließend wird die Lösung 1 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 atmosphärischem Druck und Raumtemperatur mit molekularem Wasserstoff behandelt. Anschließend wird der Katalysator abfiltriert und das Lösungsmittel schonend entfernt. Die erhaltenen Rohöle werden nach spektroskopischer Identifizierung unverzüglich weiterverarbeitet. Die Verbindungen **8a**, **b**, **c**, **i**, **j** und **o** kristallisieren nach längerer Lagerung bei - 18 °C aus THF/Petrolether.

(E)-Ethyl glycinhydroximat **8a**



Aus 1,26 g (5 mmol) Carboxihydroximsäureester **7a** nach Vorschrift **AAV 11**

Ausbeute: 88 % (520 mg), farblose Kristalle

Schmp.: 103 °C (Zers.), (THF/Petrolether)

IR (KBr): 3300 cm⁻¹ (NH₂, OH, breit); 1654 cm⁻¹ (C=N)

¹H-NMR (DMSO-*d*₆): δ (ppm):

1,22 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H, OCH₂CH₃); 2,5 – 3,7 (s, 3H, NH₂, OH, breit); 3,33 (s, 2H, NCH₂); 3,92 (q, *J* = 7,1 Hz, 2H, OCH₂CH₃)

^{13}C -NMR (DMSO- d_6): δ (ppm):

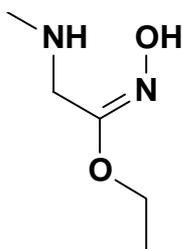
14,2 (OCH_2CH_3); 36,9 (NCH_2); 61,4 (OCH_2CH_3); 163,3
($\text{C}=\text{N}$)

$\text{C}_4\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}_2$ [118,14]

Ber. [%]: C 40,67 H 8,53 N 23,71

Gef. [%]: C 40,05 H 8,25 N 23,66

(E)-Ethyl sarcosinhydroximat **8b**



Aus 1,33 g (5 mmol) Carbohydroximsäureester **7b** nach Vorschrift **AAV 11**

Ausbeute: 74 % (490 mg), farblose Kristalle

Schmp.: 78 °C (Zers.), (THF/Petrolether)

IR (KBr): 3299 cm^{-1} (NH, OH, breit); 1669 cm^{-1} ($\text{C}=\text{N}$)

^1H -NMR (DMSO- d_6): δ (ppm):

1,22 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H, OCH_2CH_3); 2,23 (s, 3H, NCH_3); 3,0 –
3,7 (s, 2H, NH, OH, breit); 3,31 (s, 2H, NCH_2); 3,93 (q, $J =$
7,1 Hz, 2H, OCH_2CH_3)

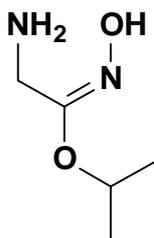
^{13}C -NMR (DMSO- d_6): δ (ppm):

14,3 (OCH_2CH_3); 35,5 (NCH_2); 45,9 (NCH_3); 61,3
(OCH_2CH_3); 161,3 ($\text{C}=\text{N}$)

$\text{C}_5\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_2$ [132,16]

Ber. [%]: C 45,44 H 9,15 N 21,20

Gef. [%]: C 45,48 H 8,42 N 20,51

(E)-2-Propyl glycinhydroximat 8c

Aus 1,33 g (5 mmol) Carbohydroximsäureester **7c** nach Vorschrift **AAV 11**

Ausbeute: 64 % (420 mg), farblose Kristalle

Schmp.: 22 °C (THF/Petrolether)

IR (Film): 3300 cm⁻¹ (NH₂, OH, breit); 1656 cm⁻¹ (C=N)

¹H-NMR (DMSO-*d*₆): δ (ppm):

1,14 (d, *J* = 6,1 Hz, 6H, OCH(CH₃)₂); 2,5 – 3,5 (s, 3H, NH₂, OH, breit); 3,30 (s, 2H, NCH₂); 4,66 (sep, *J* = 6,1 Hz, 1H, OCH(CH₃)₂)

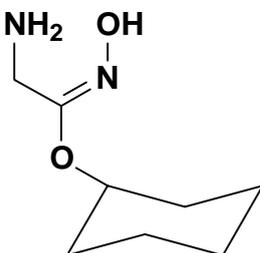
¹³C-NMR (DMSO-*d*₆): δ (ppm):

21,5 (OCH(CH₃)₂); 37,8 (NCH₂); 67,7 (OCH(CH₃)₂); 162,5 (C=N)

C₅H₁₂N₂O₂ [132,16]

Ber. [%]: C 45,44 H 9,15 N 21,20

Gef. [%]: C 45,20 H 8,94 N 20,90

(E)-c-Hexyl glycinhydroximat 8d

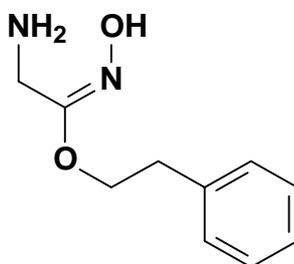
Aus 1,53 g (5 mmol) Carbohydroximsäureester **7d** nach Vorschrift **AAV 11**

farbloses Öl

IR (Film): 3368 cm⁻¹ (NH₂, OH, breit); 1649 cm⁻¹ (C=N)

Die Verbindung **8d** konnte nicht analysenrein gewonnen werden.

(E)-2-Phenylethyl glycinhydroximat **8e**

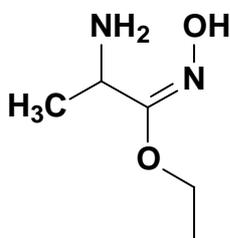


Aus 1,64 g (5 mmol) Carbohydroximsäureester **7e** nach Vorschrift **AAV 11**
 farbloses Öl

IR (Film): 3368 cm⁻¹ (NH₂, OH, breit); 1655 cm⁻¹ (C=N)

Die Verbindung **8e** konnte nicht analysenrein gewonnen werden.

(E)-Ethyl alaninhydroximat **8f**



Aus 1,33 g (5 mmol) Carbohydroximsäureester **7f** nach Vorschrift **AAV 11**
 farbloses Öl

IR (Film): 3368 cm⁻¹ (NH₂, OH, breit); 1654 cm⁻¹ (C=N)

¹H-NMR (DMSO-*d*₆): δ (ppm):

1,08 (d, *J* = 6,6 Hz, 3H, CHCH₃); 1,21 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H, OCH₂CH₃); 3,1 – 3,7 (s, 3H, NH₂, OH, breit); 3,91 (q, *J* = 7,1 Hz, 2H, OCH₂CH₃); 4,04 (q, *J* = 6,6 Hz, 1H, NCH)

¹³C-NMR (DMSO-*d*₆): δ (ppm):

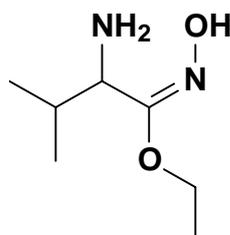
14,2 (OCH₂CH₃); 20,0 (CHCH₃); 42,3 (NCH); 61,2 (OCH₂CH₃); 164,9 (C=N)

$C_5H_{12}N_2O_2$ [132,16]

Ber. [%]: C 45,44 H 9,15 N 21,20

Gef. [%]: C 44,97 H 9,11 N 20,68

(E)-Ethyl valinhydroximat **8g**

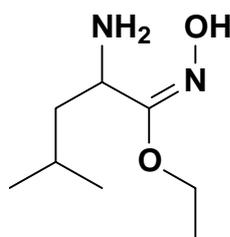


Aus 1,47 g (5 mmol) Carbohydroximsäureester **7g** nach Vorschrift **AAV 11**
 farbloses Öl

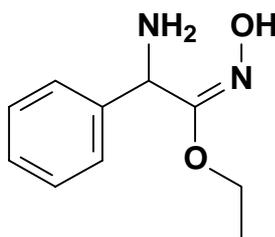
IR (Film): 3362 cm^{-1} (NH₂, OH, breit); 1656 cm^{-1} (C=N)

Die Verbindung **8g** konnte nicht analysenrein gewonnen werden.

(E)-Ethyl leucinhydroximat **8h**



Verbindung **8h** konnte nicht gewonnen werden. Aufgrund von Verunreinigungen mit elementarem Schwefel in dem ölig anfallenden Edukt **7h** scheiterte die katalytische Hydrogenolyse infolge von Vergiftung des Palladium-Katalysators.

(E)-Ethyl α -phenylglycinhydroximat **8i**

Aus 1,64 g (5 mmol) Carbohydroximsäureester **7i** nach Vorschrift **AAV 11**

Ausbeute: 70 % (680 mg), farblose Kristalle

Schmp.: 58 °C (THF/Petrolether)

IR (Film): 3360 cm^{-1} (NH₂, OH, breit); 1658 cm^{-1} (C=N)

¹H-NMR (DMSO-*d*₆): δ (ppm):

1,18 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H, OCH₂CH₃); 3,1 – 3,4 (s, 3H, NH₂, OH, breit); 3,87 – 4,00 (m, 2H, ABX₃-System, überlagert, OCH₂CH₃); 5,23 (s, 1H, NCH); 7,20 – 7,40 (m, 5H, arom.)

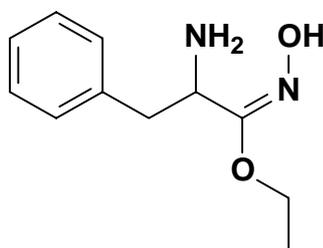
¹³C-NMR (DMSO-*d*₆): δ (ppm):

14,1 (OCH₂CH₃); 49,6 (NCH); 61,6 (OCH₂CH₃); 126,3, 126,6, 126,8, 127,7, 128,2 (5C tert., arom.); 141,8 (C quart., arom.); 163,0 (C=N)

C₁₀H₁₄N₂O₂ [194,23]

Ber. [%]: C 61,84 H 7,27 N 14,42

Gef. [%]: C 60,94 H 7,31 N 14,11

(E)-Ethyl phenylalaninhydroximat **8j**

Aus 1,71 g (5 mmol) Carbohydroximsäureester **7j** nach Vorschrift **AAV 11**

Ausbeute: 68 % (710 mg), farblose Kristalle

Schmp.: 65 °C (THF/Petrolether)

IR (KBr): 3077 cm^{-1} (NH_2 , OH, breit); 1661 cm^{-1} (C=N)

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

1,15 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H, OCH_2CH_3); 2,69 – 2,74 und 2,78 – 2,84 (2m, 2H, ABX-System, PhCH_2CHN); 3,1 – 3,5 (s, 3H, NH_2 , OH, breit); 3,85 (q, $J = 7,1$ Hz, 2H, OCH_2CH_3); 4,21 (t, $J = 7,1$ Hz, 1H, NCH); 7,17 – 7,28 (m, 5H, arom.)

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

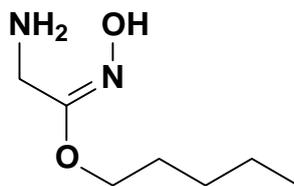
14,1 (OCH_2CH_3); 39,8 (CH_2NCH); 48,3 (NCH); 61,2 (OCH_2CH_3); 125,9, 127,9, 129,1 (5C tert., arom.); 138,4 (C quart., arom.); 163,3 (C=N)

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

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

Gef. [%]: C 62,99 H 7,53 N 13,73

(E)-1-Pentyl glycinhydroximat **8l**



Aus 1,47 g (5 mmol) Carbohydroximsäureester **7l** nach Vorschrift **AAV 11**
farbloses Öl

IR (Film): 3288 cm^{-1} (NH_2 , OH, breit); 1656 cm^{-1} (C=N)

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

0,88 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H, CH_2CH_3); 1,26 – 1,36 (m, 4H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$); 1,58 – 1,65 (m, 2H, OCH_2CH_2); 3,2 – 3,5 (s, 2H NH_2 , breit); 3,33 (s, 2H, NCH₂); 3,85 (t, $J = 6,6$ Hz, 2H, OCH_2CH_2); 9,2 – 9,6 (s, 1H, OH, breit)

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

13,8 (CH_2CH_3); 21,8 (CH_2CH_3); 27,6 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$); 27,9 (OCH_2CH_2); 37,6 (NCH₂); 65,6 (OCH_2CH_2); 163,4 (C=N)

Die Verbindung **8l** konnte nicht analysenrein gewonnen werden.

(E)-Ethyl prolinhydroximat 8o

Aus 1,46 g (5 mmol) Carbohydroximsäureester **7o** nach Vorschrift **AAV 11**

Ausbeute: 56 % (440 mg), farblose Kristalle

Schmp.: 50 °C (THF/Petrolether)

IR (Film): 3216 cm^{-1} (NH, OH, breit); 1653 cm^{-1} (C=N)

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

1,19 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H, OCH_2CH_3); 1,49 – 1,77, 1,84 – 1,93
und 2,66 – 2,91 (3m, 6H, Cycloalkyliden- CH_2); 3,1 – 3,6 (s,
1H, NH, breit); 3,90 (q, $J = 7,1$ Hz, 2H, OCH_2CH_3); 4,17 (t, J
 $= 7,1$ Hz, 1H, NCH); 9,2 – 9,8 (s, 1H, OH, breit)

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

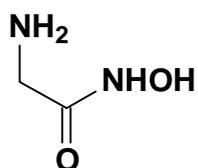
14,2 (OCH_2CH_3); 25,4, 29,0, 46,5 (Cycloalkyliden- CH_2); 52,6
(CHN); 61,3 (OCH_2CH_3); 163,6 (C=N)

$\text{C}_7\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_2$ [158,20]

Ber. [%]: C 53,15 H 8,92 N 17,71

Gef. [%]: C 53,12 H 8,55 N 17,21

Zu den Carbohydroximsäureestern **7k** und **7n** wurden keine Untersuchungen zur katalytischen Hydrogenolyse durchgeführt. Für Verbindung **7m** gelang die selektive Ablösung der Cbz-Gruppe nicht. Durch reduktive Spaltung des Benzylesters entstand die korrespondierende Glycinohydroxamsäure **8'm**⁸⁷.

Glycinohydroxamsäure **8'm**

Aus 1,57 g (5 mmol) Carbohydroximsäureester **7m** nach Vorschrift **AAV 11**

Ausbeute: 76 % (340 mg), farblose Kristalle

Schmp.: 136 °C (Ethanol/Wasser)

IR (KBr): 3167 cm⁻¹ (NH, OH, breit); 1646 cm⁻¹ (C=O)

¹H-NMR (DMSO-*d*₆): δ (ppm):

2,99 (s, 2H, NCH₂); 3,0 – 3,7 (s, 4H, NH₂, NHOH, breit)

¹³C-NMR (DMSO-*d*₆): δ (ppm):

42,8 (NCH₂); 169,7 (C=O)

C₂H₆N₂O₂ [90,08]

Ber. [%]: C 26,67 H 6,71 N 31,10

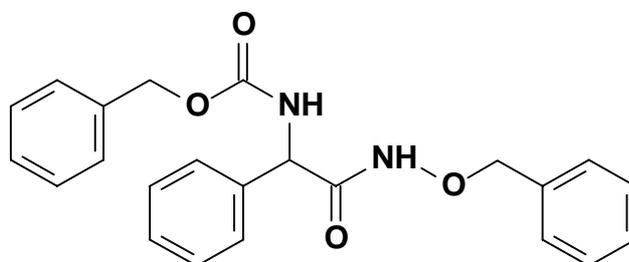
Gef. [%]: C 26,29 H 6,72 N 31,13

7.4 Versuche zu Abschnitt 2.4

7.4.1 Darstellung von *N*-Cbz-*O*-benzyl- α -phenylglycinohydroxamsäure (Abschnitt 2.4.2)

Zu einer Lösung von 14,3 g *N*-(Benzyloxycarbonyl)- α -phenylglycin **15d** (50 mmol) in 100 ml trockenem Dichlormethan werden langsam 8.9 g CDI (55 mmol) zugegeben. Nach Beendigung der Kohlendioxid-Entwicklung wird der Ansatz mit 6,2 g Benzyloxyamin* (50 mmol) versetzt und über einen Zeitraum von 24 Stunden bei Raumtemperatur und unter Feuchtigkeitsausschluß gerührt. Nach Zugabe von 100 ml Diethylether scheidet sich das Produkt **24** in der Kälte kristallin ab. Die Fällung wird abgesaugt und mit Diethylether nachgewaschen.

N-(Benzyloxycarbonyl)-*O*-benzyl- α -phenylglycinohydroxamsäure **24**



Aus 14,3 g (50 mmol) *N*-(Benzyloxycarbonyl)- α -phenylglycin **15d**

Ausbeute: 77 % (15,0 g), farblose Kristalle

Schmp.: 131 °C (Diethylether/Ethanol)

IR (KBr): 3296 cm⁻¹, 3232 cm⁻¹ (NH); 1690 cm⁻¹, 1662 cm⁻¹ (C=O)

¹H-NMR (DMSO-*d*₆): δ (ppm):

4,73 (s, 2H, OCH₂Ph); 5,05 (s, 2H, OCH₂Ph (Cbz)); 5,09 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H, NCH); 7,30 – 7,39 (m, 15H, arom.); 8,05 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H, NH); 11,52 (s, 1H, NHO)

* In Anlehnung an Lit.⁸⁸ hergestellt.

^{13}C -NMR (DMSO- d_6): δ (ppm):

30,6 (NCH); 65,5 (OCH₂Ph (Cbz)); 76,6 (OCH₂Ph); 127,1 –
128,9 (10C tert., aromat.); 135,6, 137,8 (2C quart., aromat.);
155,6 (C=O (Cbz)); 166,8 (C=O)

C₂₃H₂₂N₂O₄ [390,44]

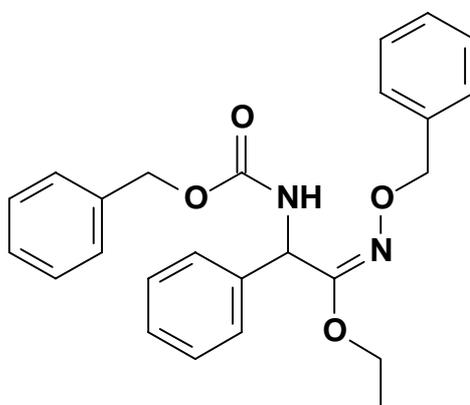
Ber. [%]: C 70,75 H 5,68 N 7,17

Gef. [%]: C 70,41 H 6,19 N 6,47

7.4.2 O-Alkylierung von N-Cbz-O-benzyl- α -phenylglycinohydroxamsäure (Abschnitt 2.4.3)

3,9 g N-Cbz-O-benzyl- α -phenylglycinohydroxamsäure **24** (10 mmol) werden in 100 ml wasserfreiem Dichlormethan suspendiert. Nach Zugabe von 2,1 g Triethyloxonium-tetrafluoroborat (11 mmol) wird unter Feuchtigkeitsausschluß 5 Stunden rückfließend erhitzt. Anschließend wird der Ansatz mit 10%iger Natriumhydrogencarbonatlösung extrahiert. Nach Trocknung der organischen Phase über wasserfreiem Natriumsulfat und teilweiser Entfernung des Lösungsmittels wird durch Säulenchromatographie an Kieselgel von nicht umgesetztem Edukt **24** gereinigt. Das Produkt **25** kristallisiert aus Ether/Petrolether in der Kälte.

(E)-Ethyl N-(benzyloxycarbonyl)-O-benzyl- α -phenylglycinhydroximat **25**



Aus 3,9 g (10 mmol) *N*-Cbz-*O*-benzyl- α -phenylglycinohydroxamsäure **24**

Ausbeute: 38 % (1,6 g), farblose Kristalle

Schmp.: 57 °C (Ether/Petrolether)

IR (KBr): 3328 cm⁻¹ (NH); 1693 cm⁻¹ (C=O); 1624 cm⁻¹ (C=N)

¹H-NMR (DMSO-*d*₆): δ (ppm):

1,16 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H, OCH₂CH₃); 3,96 (q, *J* = 7,1 Hz, 2H, OCH₂CH₃); 4,90 (s, 2H, OCH₂Ph); 5,07 (dd, *J* = 24,3/-12,2 Hz, 2H, AB-System, OCH₂Ph (Cbz)); 6,14 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H, NCH); 7,24 – 7,38 (m, 15H, arom.); 8,04 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H, NH)

¹³C-NMR (DMSO-*d*₆): δ (ppm):

13,8 (OCH₂CH₃); 50,5 (NCH); 62,7 (OCH₂CH₃); 65,6 (OCH₂Ph (Cbz)); 75,1 (OCH₂Ph); 126,8 – 128,3 (15C tert., arom.); 136,8, 137,3, 137,6 (3C quart., arom.); 155,7 (C=O); 161,4 (C=N)

C₂₅H₂₆N₂O₄ [418,49]

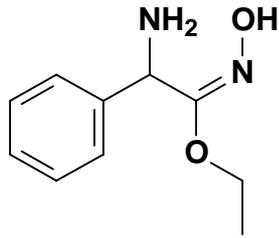
Ber. [%]: C 71,75 H 6,26 N 6,69

Gef. [%]: C 71,75 H 6,23 N 6,73

7.4.3 Katalytische Hydrogenolyse (Abschnitt 2.4.4)

1,25 g von Verbindung **25** (3 mmol) werden in 100 ml Methanol gelöst. Anschließend wird die Lösung 1 Minute lang mit Stickstoff durchspült. Nach Zugabe von 400 mg Palladium auf Aktivkohle (10 % Pd) wird der Reaktionsansatz über einen Zeitraum von 5 Stunden bei 2 atm Wasserstoffüberdruck und Raumtemperatur mit molekularem Wasserstoff behandelt. Anschließend wird der Katalysator abfiltriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Die verbleibende ölige Flüssigkeit erstarrt nach einigen Tagen im Tiefkühlfach zu einer kristallinen Masse. Das Produkt ist identisch mit der unter Abschnitt 7.3.6 beschriebenen Verbindung **8i**.

(E)-Ethyl α -phenylglycinhydroximat **8i**



Ausbeute: 67 % (390 mg), farblose Kristalle

Analytische Daten s.o.

7.5 Versuche zu Abschnitt 2.5

7.5.1 Photoisomerisierung von (*E*)-*N*-Cbz-geschützten α -Aminocarbohydroximsäureestern (Abschnitt 2.5.2)

500 mg Carbohydroximsäureester **7** werden in 100 ml Dichlormethan gelöst. Unter Temperierung auf 20 °C und Stickstoffspülung des Reaktionsgefäßes wird die Lösung mit UV-Licht bestrahlt (Labor-Tauchlampe Hanau, 190 – 300 nm, breitbandig, Leistung: 150 W, minimaler Abstand zur Lampenoberfläche: 2,0 cm). Über einen Zeitraum von 5 Stunden werden stündlich 10 ml der Lösung entnommen und nach Entfernung des Lösungsmittels ¹H-NMR-spektroskopisch vermessen. Die Ergebnisse der Untersuchungen gibt Tabelle 2-7 in Abschnitt 2.5.2 wieder.

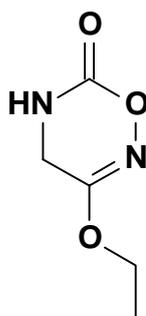
7.6 Versuche zu Abschnitt 3.3

7.6.1 Cyclisierende Carbonylierung von α -Aminocarbohydroximsäureestern mit Phosgen (Abschnitt 3.3.2)

Allgemeine Arbeitsvorschrift AAV 12:

Die nach **AAV 11** gewonnenen Rohöle **8** (resultierend aus 5 mmol eingesetztem *N*-Cbz-geschützten Carbohydroximsäureester **7**) werden in 100 ml trockenem Dichlormethan aufgenommen und mit 0,8 g wasserfreiem Pyridin (10 mmol) versetzt. Unter Kühlung auf $-50\text{ }^{\circ}\text{C}$ und intensivem Rühren werden innerhalb von 30 Minuten 5 ml Phosgen-Lösung (ca. 20 %ige toluenische Lösung, entsprechend 10 mmol Phosgen) zugetropft. Anschließend wird mehrfach mit jeweils 10 ml 2 N HCl extrahiert. Die organische Phase wird abgetrennt und über Natriumsulfat getrocknet. Der nach unvollständiger Entfernung des Lösungsmittels im Vakuum verbleibende braun gefärbte Rückstand wird auf eine Chromatographiesäule gegeben (Säulendurchmesser: 1 cm, Füllhöhe: 10 cm Kieselgel). Nach hinreichender Elution mit Ether/Dichlormethan wird das Produkt **26** mit THF vom Kieselgel gespült. Das entsprechende Eluat wird im Vakuum eingengt. Die Zielverbindungen **26** kristallisieren aus THF/Petrolether in der Kälte.

3-Ethoxy-5,6-dihydro-4*H*-1,2,5-oxadiazin-6-on **26a**



Aus 1,26 g (5 mmol) Carbohydroximsäureester **7a** nach Vorschrift **AAV 11** und anschließender Cyclisierung nach Vorschrift **AAV 12**

Ausbeute: 33 % (240 mg), bezogen auf Verbindung **7a**, farblose Kristalle

Schmp.: 183 °C (Zers.), (THF/Petrolether)

IR (KBr): 3284 cm⁻¹ (NH); 1735 cm⁻¹ (C=O); 1654 cm⁻¹ (C=N)

¹H-NMR (DMSO-*d*₆): δ (ppm):

1,27 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H, OCH₂CH₃); 3,97 (s, 2H, NCH₂); 4,11 (q, *J* = 7,1 Hz, 2H, OCH₂CH₃); 8,12 (s, 1H, NH)

¹³C-NMR (DMSO-*d*₆): δ (ppm):

13,9 (OCH₂CH₃); 39,4 (NCH₂); 63,8 (OCH₂CH₃); 151,6 (C=O); 162,3 (C=N)

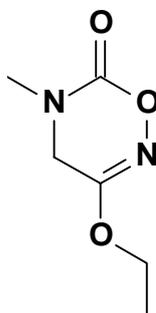
MS: m/z = 144 (M⁺)

C₅H₈N₂O₃ [144,13]

Ber. [%]: C 41,67 H 5,60 N 19,43

Gef. [%]: C 41,64 H 5,53 N 19,09

3-Ethoxy-5-methyl-5,6-dihydro-4*H*-1,2,5-oxadiazin-6-on **26b**

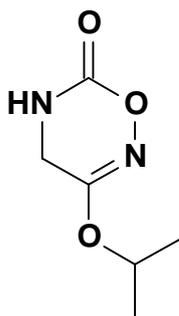


Aus 1,33 g (5 mmol) Carbohydroximsäureester **7b** nach Vorschrift **AAV 11** und anschließender Cyclisierung nach Vorschrift **AAV 12**

Ausbeute: 14 % (110 mg), bezogen auf Verbindung **7b**, farbloses Öl

IR (Film): 1728 cm⁻¹ (C=O); 1652 cm⁻¹ (C=N)

Verbindung **26b** konnte nicht analysenrein gewonnen werden.

3-(2-Propyloxy)-5,6-dihydro-4H-1,2,5-oxadiazin-6-on 26c

Aus 1,33 g (5 mmol) Carbohydroximsäureester **7c** nach Vorschrift **AAV 11** und anschließender Cyclisierung nach Vorschrift **AAV 12**

Ausbeute: 41 % (320 mg), bezogen auf Verbindung **7c**, farblose Kristalle

Schmp.: 128 °C (Zers.), (THF/Petrolether)

IR (KBr): 3267 cm⁻¹ (NH); 1735 / 1705 cm⁻¹ (C=O); 1639 cm⁻¹ (C=N)

¹H-NMR (DMSO-*d*₆): δ (ppm):

1,27 (d, *J* = 6,1 Hz, 6H, OCH(CH₃)₂); 3,93 (s, 2H, NCH₂);

4,83 (sep, *J* = 6,1 Hz, 1H, OCH(CH₃)₂); 8,11 (s, 1H, NH)

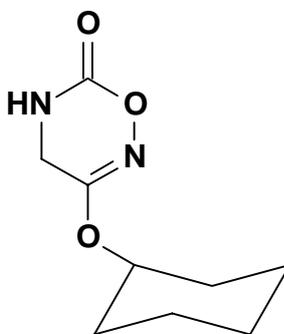
¹³C-NMR (DMSO-*d*₆): δ (ppm):

21,2 (OCH(CH₃)₂); 39,5 (NCH₂); 71,4 (OCH(CH₃)₂); 151,8 (C=O); 161,7 (C=N)

C₆H₁₀N₂O₃ [158,16]

Ber. [%]: C 45,57 H 6,37 N 17,71

Gef. [%]: C 45,22 H 6,09 N 17,31

3-c-Hexyloxy-5,6-dihydro-4H-1,2,5-oxadiazin-6-on 26d

Aus 1,53 g (5 mmol) Carbohydroximsäureester **7d** nach Vorschrift **AAV 11** und anschließender Cyclisierung nach Vorschrift **AAV 12**

Ausbeute: 29 % (290 mg), bezogen auf Verbindung **7d**, farblose Kristalle

Schmp.: 133 °C (Zers.), (THF/Petrolether)

IR (KBr): 3249 cm⁻¹ (NH); 1717 cm⁻¹ (C=O); 1644 cm⁻¹ (C=N)

¹H-NMR (DMSO-*d*₆): δ (ppm):

1,18 – 1,98 (4m, 10H, c-Hexyl-CH₂); 3,96 (s, 2H, NCH₂); 4,59 (m, 1H, c-Hexyl-OCH); 8,09 (s, 1H, NH)

¹³C-NMR (DMSO-*d*₆): δ (ppm):

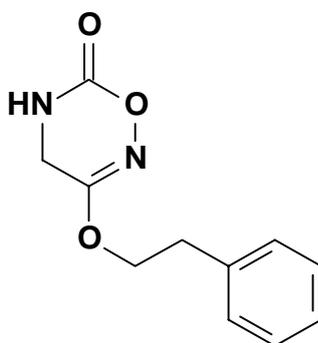
22,9, 24,7, 30,6 (5CH₂, c-Hexyl, 2 Signale überlagert); 39,6 (NCH₂); 75,9 (OCH, c-Hexyl); 152,2 (C=O); 161,6 (C=N)

C₉H₁₄N₂O₃ [198,22]

Ber. [%]: C 54,53 H 7,12 N 14,13

Gef. [%]: C 53,98 H 6,99 N 14,01

3-(2-Phenylethoxy)-5,6-dihydro-4H-1,2,5-oxadiazin-6-on **26e**



Aus 1,64 g (5 mmol) Carbohydroximsäureester **7e** nach Vorschrift **AAV 11** und anschließender Cyclisierung nach Vorschrift **AAV 12**

Ausbeute: 30 % (330 mg), bezogen auf Verbindung **7e**, farblose Kristalle

Schmp.: 167 °C (Zers.), (THF/Petrolether)

IR (KBr): 3258 cm⁻¹ (NH); 1730 / 1712 cm⁻¹ (C=O); 1655 cm⁻¹ (C=N)

¹H-NMR (DMSO-*d*₆): δ (ppm):

2,99 (t, *J* = 6,6 Hz, 2H, OCH₂CH₂PH); 3,96 (s, 2H, NCH₂); 4,28 (t, *J* = 6,6 Hz, 2H, OCH₂CH₂PH); 7,21 – 7,33 (m, 5H, arom.); 8,13 (s, 1H, NH)

¹³C-NMR (DMSO-*d*₆): δ (ppm):

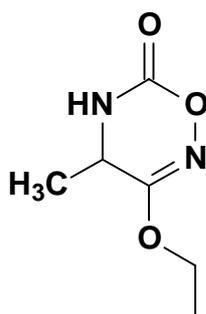
34,0 (OCH₂CH₂PH); 39,4 (NCH₂); 68,2 (OCH₂CH₂PH);
126,4, 128,3, 128,7 (5C tert., arom.); 137,5 (C quart.,
arom.); 151,6 (C=O); 162,3 (C=N)

C₁₁H₁₂N₂O₃ [220,23]

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

Gef. [%]: C 58,95 H 5,41 N 12,11

3-Ethoxy-4-methyl-5,6-dihydro-4H-1,2,5-oxadiazin-6-on 26f



Aus 1,33 g (5 mmol) Carbohydroximsäureester **7f** nach Vorschrift **AAV 11**
und anschließender Cyclisierung nach Vorschrift **AAV 12**

Ausbeute: 48 % (380 mg), bezogen auf Verbindung **7f**, farblose Kristalle

Schmp.: 82 °C (THF/Petrolether)

IR (KBr): 3256 cm⁻¹ (NH); 1735 / 1710 cm⁻¹ (C=O); 1637 cm⁻¹ (C=N)

¹H-NMR (DMSO-*d*₆): δ (ppm):

1,27 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H, OCH₂CH₃, überlagert); 1,27 (d, *J* = 6,6
Hz, 3H, CHCH₃, überlagert); 4,10 (q, *J* = 7,1 Hz, 2H,
OCH₂CH₃); 4,17 (m, 1H, NCH); 8,28 (s, 1H, NH)

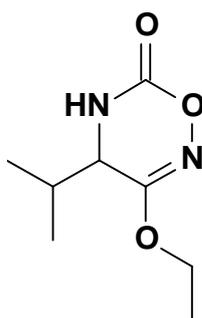
¹³C-NMR (DMSO-*d*₆): δ (ppm):

13,9 (OCH₂CH₃); 18,7 (CHCH₃); 45,9 (NCH); 63,9
(OCH₂CH₃); 151,6 (C=O); 164,4 (C=N)

C₆H₁₀N₂O₃ [158,16]

Ber. [%]: C 45,57 H 6,37 N 17,71

Gef. [%]: C 45,42 H 6,38 N 17,48

3-Ethoxy-4-(2-propyl)-5,6-dihydro-4H-1,2,5-oxadiazin-6-on **26g**

Aus 1,47 g (5 mmol) Carbohydroximsäureester **7g** nach Vorschrift **AAV 11** und anschließender Cyclisierung nach Vorschrift **AAV 12**

Ausbeute: 13 % (120 mg), bezogen auf Verbindung **7g**, farblose Kristalle

Schmp.: 76 °C (THF/Petrolether)

IR (KBr): 3284 cm⁻¹ (NH); 1735 / 1705 cm⁻¹ (C=O); 1637 cm⁻¹ (C=N)

¹H-NMR (DMSO-*d*₆): δ (ppm):

0,85 und 0,92 (2d, *J* = 7,1 Hz, je 3H, CH(CH₃)₂); 1,27 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H, OCH₂CH₃); 1,94 (m, 1H, CH(CH₃)₂); 3,86 (m, 1H, NCH); 4,11 (q, *J* = 7,1 Hz, 2H, OCH₂CH₃); 8,35 (s, 1H, NH)

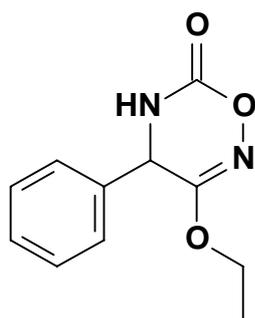
¹³C-NMR (DMSO-*d*₆): δ (ppm):

13,9 (OCH₂CH₃); 16,6 und 17,6 (CH(CH₃)₂); 31,8 (CH(CH₃)₂); 55,7 (NCH); 63,7 (OCH₂CH₃); 151,8 (C=O); 163,0 (C=N)

C₈H₁₄N₂O₃ [186,21]

Ber. [%]: C 51,60 H 7,58 N 15,04

Gef. [%]: C 51,49 H 7,41 N 14,84

3-Ethoxy-4-phenyl-5,6-dihydro-4H-1,2,5-oxadiazin-6-on **26h**

Aus 1,64 g (5 mmol) Carbohydroximsäureester **7i** nach Vorschrift **AAV 11** und anschließender Cyclisierung nach Vorschrift **AAV 12**

Ausbeute: 47 % (520 mg), bezogen auf Verbindung **7i**, farblose Kristalle

Schmp.: 144 °C (Zers.), (THF/Petrolether)

IR (KBr): 3248 cm⁻¹ (NH); 1730 / 1695 cm⁻¹ (C=O); 1636 cm⁻¹ (C=N)

¹H-NMR (DMSO-*d*₆): δ (ppm):

1,20 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H, OCH₂CH₃); 4,01 – 4,18 (m, ²*J*_{AB} = -14,2 Hz, 2H, ABX₃-System, OCH₂CH₃); 5,23 (d, *J* = 3,5 Hz, 1H, NCH); 7,30 – 7,47 (m, 5H, arom.); 8,84 (d, *J* = 3,5 Hz, 1H, NH)

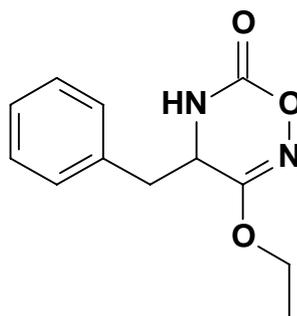
¹³C-NMR (DMSO-*d*₆): δ (ppm):

13,8 (OCH₂CH₃); 54,0 (NCH); 64,2 (OCH₂CH₃); 126,6, 128,7, 129,0 (5C tert., arom.); 137,3 (C quart., arom.); 151,3 (C=O); 162,8 (C=N)

C₁₁H₁₂N₂O₃ [220,23]

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

Gef. [%]: C 59,81 H 5,50 N 12,51

4-Benzyl-3-ethoxy-5,6-dihydro-4H-1,2,5-oxadiazin-6-on 26i

Aus 1,71 g (5 mmol) Carbohydroximsäureester **7j** nach Vorschrift **AAV 11** und anschließender Cyclisierung nach Vorschrift **AAV 12**

Ausbeute: 15 % (170 mg), bezogen auf Verbindung **7j**, farblose Kristalle

Schmp.: 67 °C (THF/Petrolether)

IR (KBr): 3274 cm⁻¹ (NH); 1734 cm⁻¹ (C=O); 1639 cm⁻¹ (C=N)

¹H-NMR (DMSO-*d*₆): δ (ppm):

1,26 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H, OCH₂CH₃); 2,81 – 2,87 und 2,90 – 2,96 (2m, 2H, ABX-System, PhCH₂CHN); 4,04 (m, 2H, ABX₃-System, überlagert, OCH₂CH₃); 4,39 (m, 1H, NCH); 7,18 – 7,34 (m, 5H, arom.); 8,32 (s, 1H, NH)

¹³C-NMR (DMSO-*d*₆): δ (ppm):

13,9 (OCH₂CH₃); 38,4 (CH₂NCH); 51,5 (NCH); 63,6 (OCH₂CH₃); 126,9, 128,2, 129,6 (5C tert., arom.); 134,9 (C quart., arom.); 150,9 (C=O); 162,0 (C=N)

C₁₂H₁₄N₂O₃ [234,25]

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

Gef. [%]: C 60,70 H 5,87 N 11,87

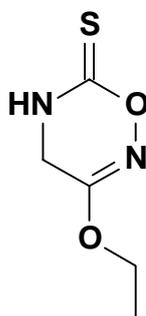
7.7 Versuche zu Abschnitt 3.4

7.7.1 Cyclisierende Thiocarbonylierung von α -Aminocarbohydroximsäureestern mit 1,1'-Thiocarbonyldiimidazol (Abschnitt 3.4.1)

Allgemeine Arbeitsvorschrift AAV 13:

Die nach **AAV 11** gewonnenen Rohöle **8** (resultierend aus 5 mmol eingesetztem *N*-Cbz-geschützten Carbohydroximsäureester **7**) werden in 100 ml trockenem Dichlormethan aufgenommen. Unter Rühren bei Raumtemperatur wird über einen Zeitraum von 15 Minuten in kleinen Portionen TCDI zugegeben bis eine schwache Gelbfärbung des Ansatzes gerade noch bestehen bleibt. Nach unvollständiger Entfernung des Lösungsmittels im Vakuum wird gegebenenfalls mehrfach über Kieselgel chromatographiert (Säulendurchmesser: 1 cm, Füllhöhe: 10 cm; Elutionsmittel: Dichlormethan/Ether: 10:1). Die zuerst eluierende Fraktion enthält die Zielverbindungen **27**, die aus Ether/Petrolether zur Kristallisation gebracht werden.

3-Ethoxy-5,6-dihydro-4*H*-1,2,5-oxadiazin-6-thion **27a**



Aus 1,26 g (5 mmol) Carbohydroximsäureester **7a** nach Vorschrift **AAV 11** und anschließender Cyclisierung nach Vorschrift **AAV 13**

Ausbeute: 34 % (275 mg), bezogen auf Verbindung **7a**, farblose Kristalle

Schmp.: 91 °C (Zers.), (Ether/Petrolether)

IR (KBr): 3177 / 3090 cm^{-1} (NH); 1637 cm^{-1} (C=N); 1296 cm^{-1} (C=S)

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

1,29 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H, OCH_2CH_3); 3,91 (s, 2H, NCH_2); 4,15 (q, $J = 7,1$ Hz, 2H, OCH_2CH_3); 10,45 (s, 1H, NH)

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

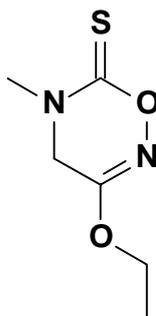
13,8 (OCH_2CH_3); 37,6 (NCH_2); 64,2 (OCH_2CH_3); 162,2 (C=N); 182,6 (C=S)

$\text{C}_5\text{H}_8\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$ [160,19]

Ber. [%]: C 37,49 H 5,03 N 17,48 S 20,02

Gef. [%]: C 37,16 H 4,97 N 17,14 S 19,87

3-Ethoxy-5-methyl-5,6-dihydro-4H-1,2,5-oxadiazin-6-thion **7b**



Aus 1,33 g (5 mmol) Carbohydroximsäureester **7b** nach Vorschrift **AAV 11** und anschließender Cyclisierung nach Vorschrift **AAV 13**

Ausbeute: 57 % (510 mg), bezogen auf Verbindung **7b**, farblose Kristalle

Schmp.: 79 °C (Zers.), (Ether/Petrolether)

IR (KBr): 1649 cm^{-1} (C=N); 1307 cm^{-1} (C=S)

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

1,30 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H, OCH_2CH_3); 3,29 (s, 3H, NCH_3); 4,16 (q, $J = 7,1$ Hz, 2H, OCH_2CH_3 , überlagert); 4,17 (s, 2H, NCH_2 , überlagert)

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

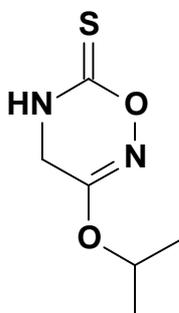
13,8 (OCH_2CH_3); 41,2 (NCH_2); 43,9 (NCH_3); 64,2 (OCH_2CH_3); 163,3 (C=N); 182,6 (C=S)

$\text{C}_6\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$ [174,22]

Ber. [%]: C 41,37 H 5,79 N 16,08 S 18,40

Gef. [%]: C 41,32 H 5,88 N 16,03 S 18,22

3-(2-Propoxy)-5,6-dihydro-4H-1,2,5-oxadiazin-6-thion 27c



Aus 1,33 g (5 mmol) Carbohydroximsäureester **7c** nach Vorschrift **AAV 11** und anschließender Cyclisierung nach Vorschrift **AAV 13**

Ausbeute: 52 % (455 mg), bezogen auf Verbindung **7c**, farblose Kristalle

Schmp.: 97 °C (Zers.), (Ether/Petrolether)

IR (KBr): 3166 / 3090 cm^{-1} (NH); 1627 cm^{-1} (C=N); 1287 cm^{-1} (C=S)

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

1,29 (d, $J = 6,1$ Hz, 6H, $\text{OCH}(\text{CH}_3)_2$); 3,87 (s, 2H, NCH_2);

4,87 (sep, $J = 6,1$ Hz, 1H, $\text{OCH}(\text{CH}_3)_2$); 10,43 (s, 1H, NH)

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

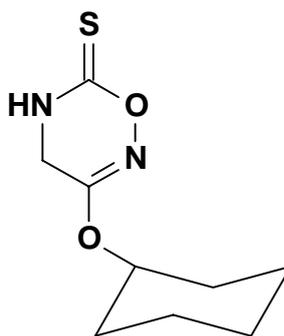
21,2 ($\text{OCH}(\text{CH}_3)_2$); 34,7 (NCH_2); 72,0 ($\text{OCH}(\text{CH}_3)_2$); 162,6

(C=N); 182,8 (C=S)

$\text{C}_6\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$ [174,22]

Ber. [%]: C 41,37 H 5,79 N 16,08 S 18,40

Gef. [%]: C 40,77 H 5,84 N 15,75 S 18,15

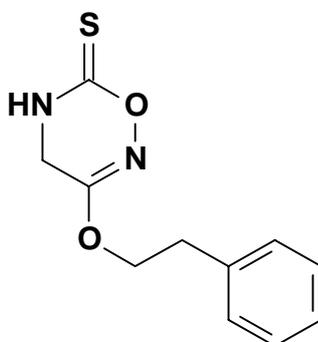
3-c-Hexyloxy-5,6-dihydro-4H-1,2,5-oxadiazin-6-thion **27d**

Aus 1,53 g (5 mmol) Carbohydroximsäureester **7d** nach Vorschrift **AAV 11**
und anschließender Cyclisierung nach Vorschrift **AAV 13**

Gelbes Öl

IR (Film): 3240 cm^{-1} (NH); 1644 cm^{-1} (C=N); 1280 (C=S)

Die Verbindung **27d** konnte nicht analysenrein gewonnen werden.

3-(2-Phenylethoxy)-5,6-dihydro-4H-1,2,5-oxadiazin-6-thion **27e**

Aus 1,64 g (5 mmol) Carbohydroximsäureester **7e** nach Vorschrift **AAV 11**
und anschließender Cyclisierung nach Vorschrift **AAV 13**

Ausbeute: 36 % (430 mg), bezogen auf Verbindung **7e**, farblose Kristalle

Schmp.: 107 °C (Zers.), (Ether/Petrolether)

IR (KBr): 3189 / 3113 cm^{-1} (NH); 1645 cm^{-1} (C=N); 1286 cm^{-1} (C=S)

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

3,00 (t, $J = 6,6$ Hz, 2H, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{PH}$); 3,90 (s, 2H, NCH_2);
4,32 (t, $J = 6,6$ Hz, 2H, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{PH}$); 7,21 – 7,33 (m, 5H,
aromat.); 10,45 (s, 1H, NH, breit)

^{13}C -NMR (DMSO- d_6): δ (ppm):

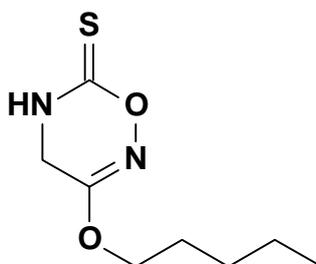
33,9 ($\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{PH}$); 37,6 (NCH_2); 68,5 ($\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{PH}$);
126,4, 128,3, 128,8 (5C tert., aromat.); 137,4 (C quart.,
aromat.); 163,2 (C=N); 182,6 (C=S)

$\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$ [236,29]

Ber. [%]: C 55,92 H 5,12 N 11,86 S 13,57

Gef. [%]: C 55,04 H 5,16 N 11,54 S 13,43

3-(1-Pentyloxy)-5,6-dihydro-4H-1,2,5-oxadiazin-6-thion 27f



Aus 1,47 g (5 mmol) Carbohydroximsäureester **7l** nach Vorschrift **AAV 11**
und anschließender Cyclisierung nach Vorschrift **AAV 13**

Ausbeute: 19 % (190 mg), bezogen auf Verbindung **7l**, hellgelbe Kristalle

Schmp.: 70 °C (Zers.), (Ether/Petrolether)

IR (KBr): 3191 / 3088 cm^{-1} (NH); 1641 cm^{-1} (C=N); 1288 cm^{-1} (C=S)

^1H -NMR (DMSO- d_6): δ (ppm):

0,88 (t, $J = 6,6$ Hz, 3H, CH_2CH_3); 1,28 – 1,36 (m, 4H,
 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$); 1,63 – 1,70 (m, 2H, OCH_2CH_2); 3,92 (s, 2H,
 NCH_2); 4,09 (t, $J = 6,6$ Hz, 2H, OCH_2CH_2); 10,44 (s, 1H, NH)

^{13}C -NMR (DMSO- d_6): δ (ppm):

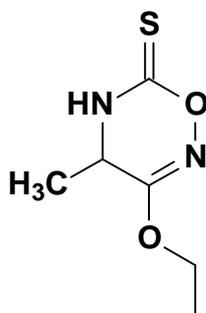
13,7 (CH_2CH_3); 21,6 (CH_2CH_3); 27,2 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$); 27,5
(OCH_2CH_2); 37,6 (NCH_2); 68,1 (OCH_2CH_2); 163,4 (C=N);
182,6 (C=S)

$\text{C}_8\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$ [202,27]

Ber. [%]: C 47,50 H 6,98 N 13,85 S 15,85

Gef. [%]: C 45,75 H 6,67 N 13,60 S 15,92

3-Ethoxy-4-methyl-5,6-dihydro-4H-1,2,5-oxadiazin-6-thion 27g



Aus 1,33 g (5 mmol) Carbohydroximsäureester **7f** nach Vorschrift **AAV 11** und anschließender Cyclisierung nach Vorschrift **AAV 13**

Ausbeute: 47 % (405 mg), bezogen auf Verbindung **7f**, farblose Kristalle

Schmp.: 93 °C (Ether/Petrolether)

IR (KBr): 3202 / 3071 cm^{-1} (NH); 1636 cm^{-1} (C=N); 1286 cm^{-1} (C=S)

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

1,29 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H, OCH_2CH_3 , überlagert); 1,29 (d, $J = 7,1$ Hz, 3H, CHCH_3 , überlagert); 4,13 (m, 1H, NCH, überlagert); 4,14 (q, $J = 7,1$ Hz, 2H, OCH_2CH_3 , überlagert); 10,57 (s, 1H, NH)

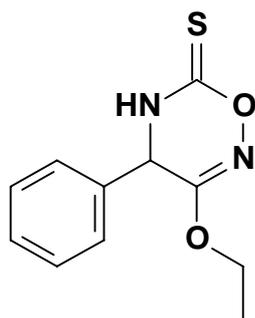
$^{13}\text{C-NMR}$ (DMSO- d_6): δ (ppm):

13,8 (OCH_2CH_3); 17,6 (CHCH_3); 44,1 (NCH); 64,3 (OCH_2CH_3); 165,3 (C=N); 182,6 (C=S)

$\text{C}_6\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$ [174,22]

Ber. [%]: C 41,37 H 5,79 N 16,08 S 18,41

Gef. [%]: C 41,08 H 5,77 N 15,88 S 18,04

3-Ethoxy-4-phenyl-5,6-dihydro-4H-1,2,5-oxadiazin-6-thion 27h

Aus 1,64 g (5 mmol) Carbohydroximsäureester **7i** nach Vorschrift **AAV 11** und anschließender Cyclisierung nach Vorschrift **AAV 13**

Ausbeute: 53 % (625 mg), bezogen auf Verbindung **7i**, hellgelbe Kristalle

Schmp.: 124 °C (Zers.), (Ether/Petrolether)

IR (KBr): 3170 / 3062 cm⁻¹ (NH); 1630 cm⁻¹ (C=N); 1258 cm⁻¹ (C=S)

¹H-NMR (DMSO-*d*₆): δ (ppm):

1,21 (t, *J* = 7,3 Hz, 3H, OCH₂CH₃); 4,08 – 4,21 (m, ²*J*_{AB} = -14,2 Hz, 2H, ABX₃-System, OCH₂CH₃); 5,20 (s, 1H, NCH); 7,27 – 7,47 (m, 5H, arom.); 11,08 (s, 1H, NH, breit)

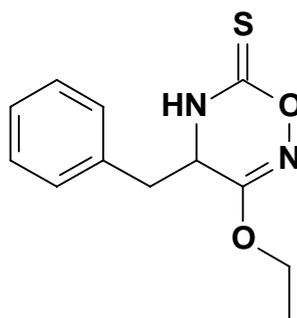
¹³C-NMR (DMSO-*d*₆): δ (ppm):

13,7 (OCH₂CH₃); 51,9 (NCH); 64,6 (OCH₂CH₃); 126,7, 129,0, 129,1 (5C tert., arom.); 136,1 (C quart., arom.); 163,8 (C=N); 182,3 (C=S)

C₁₁H₁₂N₂O₂S [236,29]

Ber. [%]: C 55,92 H 5,12 N 11,86 S 13,57

Gef. [%]: C 55,65 H 5,18 N 11,75 S 13,84

4-Benzyl-3-ethoxy-5,6-dihydro-4H-1,2,5-oxadiazin-6-thion 27i

Aus 1,71 g (5 mmol) Carbohydroximsäureester **7j** nach Vorschrift **AAV 11** und anschließender Cyclisierung nach Vorschrift **AAV 13**

Ausbeute: 21 % (250 mg), bezogen auf Verbindung **7j**, farblose Kristalle

Schmp.: 109 °C (Ether/Petrolether)

IR (KBr): 3250 / 3200 cm⁻¹ (NH); 1634 cm⁻¹ (C=N); 1307 cm⁻¹ (C=S)

¹H-NMR (DMSO-*d*₆): δ (ppm):

1,28 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H, OCH₂CH₃); 2,89 – 2,99 (m, 2H, ABX-System, PhCH₂CHN); 4,08 (m, 2H, ABX₃-System, überlagert, OCH₂CH₃); 4,39 (m, 1H, NCH); 7,15 – 7,35 (m, 5H, arom.); 10,60 (s, 1H, NH)

¹³C-NMR (DMSO-*d*₆): δ (ppm):

13,8 (OCH₂CH₃); 37,5 (CH₂NCH); 49,6 (NCH); 64,0 (OCH₂CH₃); 127,0, 128,2, 129,6 (5C tert., arom.); 134,5 (C quart., arom.); 163,1 (C=N); 182,4 (C=S)

C₁₂H₁₄N₂O₂S [250,32]

Ber. [%]:	C 57,58	H 5,67	N 11,19	S 12,81
-----------	---------	--------	---------	---------

Gef. [%]:	C 56,46	H 5,82	N 10,86	S 12,62
-----------	---------	--------	---------	---------

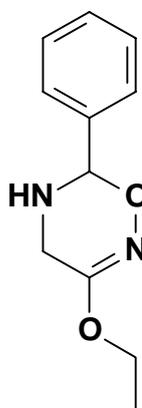
7.8 Versuche zu Abschnitt 3.5

7.8.1 Synthese von 3-Alkoxy-5,6-dihydro-4H-oxadiazinen durch cyclisierende Acetalisierung mit Aldehyden (Abschnitt 3.5.2)

Allgemeine Arbeitsvorschrift AAV 14:

Die nach **AAV 11** gewonnenen Rohöle **8** (resultierend aus 5 mmol eingesetztem *N*-Cbz-geschützten Carbohydroximsäureester **7**) werden in 100 ml trockenem Dichlormethan aufgenommen. Nach Zugabe von 5 mmol frisch destilliertem Aldehyd läßt man den Ansatz für 1 Stunde über wasserfreiem Natriumsulfat bei Raumtemperatur rühren. Anschließend wird filtriert und das Filtrat im Vakuum eingeeengt. Zur Entfernung von nicht umgesetztem Aldehyd beläßt man das erhaltene Rohöl gegebenenfalls für 5 Stunden im Feinvakuum. Nach säulenchromatographischer Abtrennung von Edukt **8** werden die Zielverbindungen **28** aus Ether/Petrolether kristallin gewonnen. Ausschließlich aliphatisch substituierte Vertreter kristallisieren aus lösungsmittelfreiem Öl oder *n*-Hexan nach längerer Lagerung bei -18 °C.

3-Ethoxy-6-phenyl-5,6-dihydro-4H-1,2,5-oxadiazin **28a**



Aus 1,26 g (5 mmol) Carbohydroximsäureester **7a** und Benzaldehyd nach
Vorschrift **AAV 11** und anschließender Cyclisierung nach Vorschrift
AAV 14

Ausbeute: 59 % (610 mg), bezogen auf Verbindung **7a**, farblose Kristalle

Schmp.: 82 °C (Ether/Petrolether)

IR (KBr): 3303 cm⁻¹ (NH); 1624 cm⁻¹ (C=N)

¹H-NMR (CDCl₃): δ (ppm):

1,27 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H, OCH₂CH₃); 2,2 – 2,4 (s, 1H, NH,
breit); 3,54 (dd, *J* = 65,2/-18,3 Hz, 2H, AB-System, NCH₂);
4,11 (q, *J* = 7,1 Hz, 2H, OCH₂CH₃); 5,41 (s, 1H, CHPh.); 7,30
– 7,55 (m, 5H, arom.)

¹³C-NMR (CDCl₃): δ (ppm):

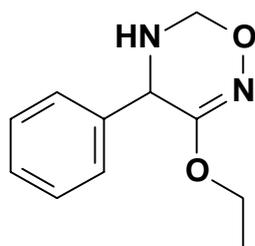
14,3 (OCH₂CH₃); 40,6 (NCH₂); 62,1 (OCH₂CH₃); 86,0
(CHPh); 126,3, 128,4, 128,6, 128,7, 131,0 (5C tert., arom.);
137,1 (C quart., arom.); 161,5 (C=N)

C₁₁H₁₄N₂O₂ [206,24]

Ber. [%]: C 64,06 H 6,84 N 13,58

Gef. [%]: C 64,08 H 6,73 N 13,35

3-Ethoxy-4-phenyl-5,6-dihydro-4H-1,2,5-oxadiazin **28b**



Aus 1,64 g (5 mmol) Carbohydroximsäureester **7i** und Formaldehyd nach
Vorschrift **AAV 11** und anschließender Cyclisierung nach Vorschrift
AAV 14

Ausbeute: 42 % (430 mg), bezogen auf Verbindung **7i**, farblose Kristalle

Schmp.: 88 °C (Ether/Petrolether)

IR (KBr): 3315 cm⁻¹ (NH); 1622 cm⁻¹ (C=N)

¹H-NMR (DMSO-*d*₆): δ (ppm):

1,19 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H, OCH_2CH_3); 3,85 (s, 1H, NH); 4,05 (m, 2H, ABX_3 -System, überlagert, OCH_2CH_3); 4,48 (s, 1H, NCH); 4,52 (dd, $J = 142,4/-18,0$ Hz, 2H, AB-System, NCH_2); 7,19 – 7,30 (m, 5H, arom.)

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

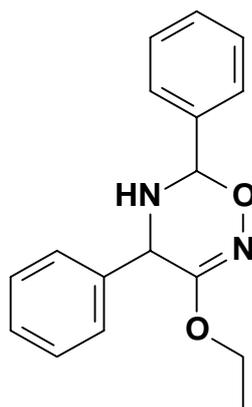
14,0 (OCH_2CH_3); 55,1 (NCH); 61,4 (OCH_2CH_3); 77,0 (NCH_2); 127,4, 127,9, 128,1 (5C tert., arom.); 138,5 (C quart., arom.); 159,1 (C=N)

$\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_2$ [206,24]

Ber. [%]: C 64,06 H 6,84 N 13,58

Gef. [%]: C 63,99 H 6,60 N 12,88

3-Ethoxy-4,6-diphenyl-5,6-dihydro-4H-1,2,5-oxadiazin 28c



Aus 1,64 g (5 mmol) Carbohydroximsäureester **7i** und Benzaldehyd nach Vorschrift **AAV 11** und anschließender Cyclisierung nach Vorschrift **AAV 14**

Ausbeute: 66 % (930 mg), bezogen auf Verbindung **7i**, farblose Kristalle, Diastereomeregemisch

Schmp.: 87 °C (Ether/Petrolether)

IR (KBr): 3295 cm^{-1} (NH); 1608 cm^{-1} (C=N)

^1H -NMR (CDCl_3): δ (ppm):

1,21 und 1,30 (2t, $J = 7,1$ Hz, je 3H, OCH_2CH_3); 2,0 – 2,3 (s, 2H, NH, breit); 4,11 – 4,25 (2m, je 2H, ABX_3 -Systeme, überlagert, OCH_2CH_3); 4,62 und 4,87 (2s, je 1H, NCH); 5,42 und 5,56 (2s, je 1H, OCHPhN); 7,31 – 7,55 (m, 20H, arom.)

^{13}C -NMR (CDCl_3): δ (ppm):

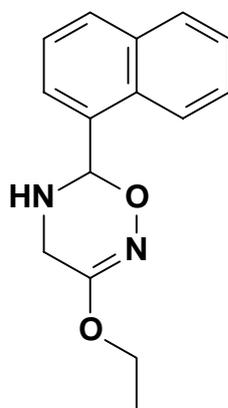
14,2 und 14,4 (OCH_2CH_3); 52,6 und 56,9 (NCH); 62,3 und 62,5 (OCH_2CH_3); 83,0 und 86,9 (OCHPhN); 126,2 – 129,1 (20C tert., arom.); 136,8 – 138,9 (4C quart., arom.); 163,7 (C=N)

$\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_2$ [282,34]

Ber. [%]: C 72,32 H 6,43 N 9,92

Gef. [%]: C 72,60 H 6,28 N 9,81

3-Ethoxy-6-(1-naphthyl)-5,6-dihydro-4H-1,2,5-oxadiazin **28d**



Aus 1,26 g (5 mmol) Carbohydroximsäureester **7a** und 1-Naphthaldehyd nach Vorschrift **AAV 11** und anschließender Cyclisierung nach Vorschrift **AAV 14**

Ausbeute: 69 % (880 mg), bezogen auf Verbindung **7a**, farblose Kristalle

Schmp.: 103 °C (Ether/Petrolether)

IR (KBr): 3300 cm^{-1} (NH); 1617 cm^{-1} (C=N)

^1H -NMR (CDCl_3): δ (ppm):

1,35 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H, OCH_2CH_3); 2,2 – 2,7 (s, 1H, NH, breit); 3,73 (dd, $J = 90,5/-18,3$ Hz, 2H, AB-System, NCH_2); 4,14 – 4,23 (m, 2H, ABX_3 -System, überlagert, OCH_2CH_3); 5,96 (s, 1H, CHPh); 7,45 – 8,20 (4m, 7H, arom.)

^{13}C -NMR (CDCl_3): δ (ppm):

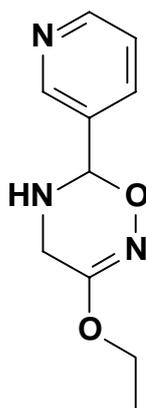
14,4 (OCH_2CH_3); 41,3 (NCH_2); 62,3 (OCH_2CH_3); 84,3 (CHAR); 123,3 – 128,7 (7C tert., arom.); 129,5 – 133,7 (4C quart., arom.); 161,6 (C=N)

$C_{15}H_{16}N_2O_2$ [256,30]

Ber. [%]: C 70,29 H 6,29 N 10,93

Gef. [%]: C 70,01 H 6,25 N 10,84

3-Ethoxy-6-(3-pyridyl)-5,6-dihydro-4H-1,2,5-oxadiazin **28e**



Aus 1,26 g (5 mmol) Carbohydroximsäureester **7a** und Pyridin-3-carbaldehyd nach Vorschrift **AAV 11** und anschließender Cyclisierung nach Vorschrift **AAV 14**

Ausbeute: 70 % (720 mg), bezogen auf Verbindung **7a**, farblose Kristalle

Schmp.: 90 °C (Ether/Petrolether)

IR (KBr): 3298 cm^{-1} (NH); 1618 cm^{-1} (C=N)

1H -NMR ($CDCl_3$): δ (ppm):

1,31 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H, OCH_2CH_3); 2,27 (s, 1H, NH); 3,58 (dd, $J = 66,3/-18,8$ Hz, 2H, AB-System, NCH_2); 4,13 (q, $J = 7,1$ Hz, 3H, 2H, OCH_2CH_3); 5,46 (s, 1H, $CHAR$); 7,31, 7,87, 8,61, 8,81 (4m, je 1H, 3-Pyridyl)

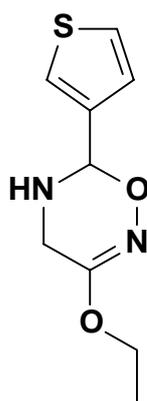
^{13}C -NMR ($CDCl_3$): δ (ppm):

14,3 (OCH_2CH_3); 40,1 (NCH_2); 62,3 (OCH_2CH_3); 84,2 ($CHAR$); 123,3, 134,1, 148,2, 150,0 (4C tert., aromat.); 132,7 (C quart., aromat.); 161,6 (C=N)

$C_{10}H_{13}N_3O_2$ [207,23]

Ber. [%]: C 57,96 H 6,32 N 20,28

Gef. [%]: C 57,36 H 6,38 N 19,88

3-Ethoxy-6-(3-thienyl)-5,6-dihydro-4H-1,2,5-oxadiazin 28f

Aus 1,26 g (5 mmol) Carbohydroximsäureester **7a** und Thiophen-3-carbaldehyd nach Vorschrift **AAV 11** und anschließender Cyclisierung nach Vorschrift **AAV 14**

Ausbeute: 81 % (860 mg), bezogen auf Verbindung **7a**, farblose Kristalle

Schmp.: 101 °C (Ether/Petrolether)

IR (KBr): 3305 cm⁻¹ (NH); 1622 cm⁻¹ (C=N)

¹H-NMR (CDCl₃): δ (ppm):

1,31 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H, OCH₂CH₃); 2,0 – 2,5 (s, 1H, NH, breit); 3,52 (dd, *J* = 61,4/-18,3 Hz, 2H, AB-System, NCH₂); 4,09 – 4,16 (m, 2H, ABX₃-System, überlagert, OCH₂CH₃); 5,42 (s, 1H, CHAr); 7,20 – 7,43 (m, 3H, 3-Thienyl)

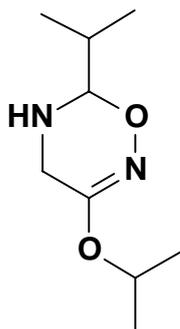
¹³C-NMR (CDCl₃): δ (ppm):

14,3 (OCH₂CH₃); 40,3 (NCH₂); 62,2 (OCH₂CH₃); 83,7 (CHAr); 122,9, 126,0 (3C tert., arom.); 138,4 (4C quart., arom.); 161,7 (C=N)

C₉H₁₂N₂O₂S [212,27]

Ber. [%]: C 50,93 H 5,70 N 13,20 S 15,10

Gef. [%]: C 50,71 H 5,68 N 12,96 S 15,24

6-(2-Propyl)-3-(2-propyloxy)-5,6-dihydro-4H-1,2,5-oxadiazin 28g

Aus 1,33 g (5 mmol) Carbohydroximsäureester **7c** und Isobutyraldehyd nach
Vorschrift **AAV 11** und anschließender Cyclisierung nach Vorschrift
AAV 14

Ausbeute: 47 % (440 mg), bezogen auf Verbindung **7c**, farblose Kristalle

Schmp.: 36 °C (Ether/Petrolether)

IR (KBr): 3321 cm⁻¹ (NH); 1621 cm⁻¹ (C=N)

¹H-NMR (CDCl₃): δ (ppm):

1,01 und 1,03 (2d, *J* = 6,6 Hz, je 3H, CHCH(CH₃)₂); 1,25 und
1,27 (2d, *J* = 6,1 Hz, je 3H, OCH(CH₃)₂); 1,89 (m, 1H,
CHCH(CH₃)₂); 3,45 (dd, *J* = 41,5/-18,3 Hz, 2H, AB-System,
NCH₂); 4,04 (d, *J* = 5,6 Hz, 1H, CHCH(CH₃)₂); 4,91 (sep, *J* =
6,1 Hz, 1H, OCH(CH₃)₂)

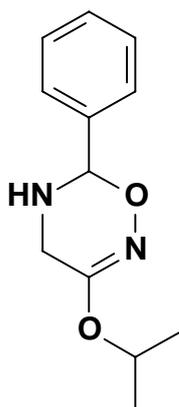
¹³C-NMR (CDCl₃): δ (ppm):

17,8 (CHCH(CH₃)₂); 21,8 (OCH(CH₃)₂); 31,4
(CHCH(CH₃)₂); 41,4 (NCH₂); 68,9 (OCH(CH₃)₂); 90,0
(CHCH(CH₃)₂); 160,5 (C=N)

C₉H₁₈N₂O₂ [186,25]

Ber. [%]: C 58,04 H 9,74 N 15,04

Gef. [%]: C 58,06 H 9,55 N 14,75

6-Phenyl-3-(2-propyloxy)-5,6-dihydro-4H-1,2,5-oxadiazin **28h**

Aus 1,33 g (5 mmol) Carbohydroximsäureester **7c** und Benzaldehyd nach
Vorschrift **AAV 11** und anschließender Cyclisierung nach Vorschrift
AAV 14

Ausbeute: 77 % (850 mg), bezogen auf Verbindung **7c**, farblose Kristalle

Schmp.: 59 °C (Ether/Petrolether)

IR (KBr): 3280 cm⁻¹ (NH); 1622 cm⁻¹ (C=N)

¹H-NMR (CDCl₃): δ (ppm):

1,28 und 1,30 (2d, *J* = 6,1 Hz, je 3H, OCH(CH₃)₂); 3,56 (dd, *J* = 65,8/-18,3 Hz, 2H, AB-System, NCH₂); 4,97 (sep, *J* = 6,1 Hz, 1H, OCH(CH₃)₂); 5,40 (s, 1H, CHPh); 7,33 – 7,55 (m, 5H, arom.)

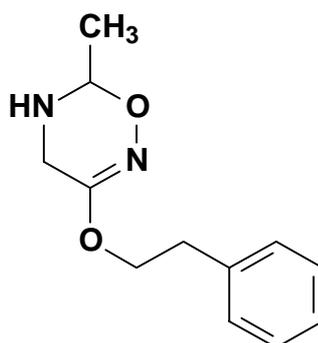
¹³C-NMR (CDCl₃): δ (ppm):

21,8 (OCH(CH₃)₂); 41,8 (NCH₂); 69,1 (OCH(CH₃)₂); 86,0 (CHPh); 126,3, 128,4, 128,6, 128,7 (5C tert., arom.); 137,2 (C quart., arom.); 160,8 (C=N)

C₁₂H₁₆N₂O₂ [220,27]

Ber. [%]: C 65,43 H 7,32 N 12,72

Gef. [%]: C 65,11 H 7,25 N 12,51

6-Methyl-3-(2-phenylethoxy)-5,6-dihydro-4H-1,2,5-oxadiazin 28i

Aus 1,64 g (5 mmol) Carbohydroximsäureester **7e** und Acetaldehyd nach
Vorschrift **AAV 11** und anschließender Cyclisierung nach Vorschrift
AAV 14

Ausbeute: 53 % (580 mg), bezogen auf Verbindung **7e**, farblose Kristalle

Schmp.: 90 °C (Ether/Petrolether)

IR (KBr): 3316 cm⁻¹ (NH); 1625 cm⁻¹ (C=N)

¹H-NMR (CDCl₃): δ (ppm):

1,35 (d, *J* = 5,9 Hz, 3H, CHCH₃); 1,7 – 2,0 (s, 1H, NH, breit);
2,97 (t, *J* = 6,9 Hz, OCH₂CH₂Ph); 3,44 (dd, *J* = 65,1/-18,6 Hz,
2H, AB-System, NCH₂); 4,21 – 4,30 (m, 2H, ABX₂-System,
überlagert, OCH₂CH₂Ph); 4,42 (q, *J* = 5,7 Hz, 1H, CHCH₃);
7,21 – 7,31 (m, 5H, arom.)

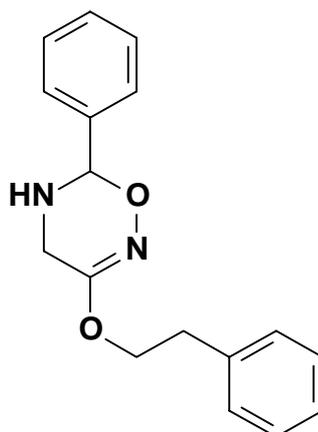
¹³C-NMR (CDCl₃): δ (ppm):

19,1 (CHCH₃); 35,1 (OCH₂CH₂Ph); 40,6 (NCH₂); 66,5
(OCH₂CH₂Ph); 82,8 (CHCH₃); 126,4, 128,4, 128,8 (5C tert.,
aromat.); 138,1 (C quart., arom.); 161,0 (C=N)

C₁₂H₁₆N₂O₂ [220,27]

Ber. [%]: C 65,43 H 7,32 N 12,72

Gef. [%]: C 65,23 H 7,19 N 12,78

6-Phenyl-3-(2-phenylethoxy)-5,6-dihydro-4H-1,2,5-oxadiazin **28j**

Aus 1,64 g (5 mmol) Carbohydroximsäureester **7e** und Benzaldehyd nach
Vorschrift **AAV 11** und anschließender Cyclisierung nach Vorschrift
AAV 14

Ausbeute: 65 % (910 mg), bezogen auf Verbindung **7e**, farblose Kristalle

Schmp.: 98 °C (Ether/Petrolether)

IR (KBr): 3341 cm⁻¹ (NH); 1622 cm⁻¹ (C=N)

¹H-NMR (CDCl₃): δ (ppm):

1,9 – 2,5 (s, 1H, NH, breit); 3,00 (t, *J* = 6,6 Hz, OCH₂CH₂Ph);
3,57 (dd, *J* = 63,0/-18,3 Hz, 2H, AB-System, NCH₂); 4,26 –
4,35 (m, 2H, ABX₂-System, überlagert, OCH₂CH₂Ph); 5,39 (s,
1H, CHPh); 7,19 – 7,54 (m, 10H, arom.)

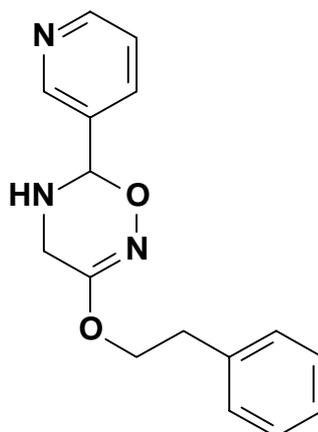
¹³C-NMR (CDCl₃): δ (ppm):

19,1 (CHCH₃); 35,1 (OCH₂CH₂Ph); 40,5 (NCH₂); 66,7
(OCH₂CH₂Ph); 86,1 (CHCH₃); 126,3 – 129,0 (10C tert.,
aromat.); 137,0 und 138,1 (2C quart., arom.); 161,4 (C=N)

C₁₇H₁₈N₂O₂ [282,34]

Ber. [%]: C 72,32 H 6,43 N 9,92

Gef. [%]: C 72,08 H 6,41 N 9,89

3-(2-Phenylethoxy)-6-(3-pyridyl)-5,6-dihydro-4H-1,2,5-oxadiazin **28k**

Aus 1,64 g (5 mmol) Carbohydroximsäureester **7e** und Pyridin-3-carbaldehyd nach Vorschrift **AAV 11** und anschließender Cyclisierung nach Vorschrift **AAV 14**

Ausbeute: 58 % (820 mg), bezogen auf Verbindung **7e**, farblose Kristalle

Schmp.: 85 °C (Ether/Petrolether)

IR (KBr): 3337 cm⁻¹ (NH); 1618 cm⁻¹ (C=N)

¹H-NMR (CDCl₃): δ (ppm):

2,1 – 2,4 (s, 1H, NH, breit); 3,00 (t, *J* = 6,6 Hz, OCH₂CH₂Ph);
3,56 (dd, *J* = 66,1/-18,3 Hz, 2H, AB-System, NCH₂); 4,30 (t, *J*
= 6,6 Hz, 2H, OCH₂CH₂Ph); 5,45 (s, 1H, CHAR); 7,18 – 7,33
(m, 6H, arom.); 7,86, 8,60, 8,80 (3m, je 1H, Pyridin-H)

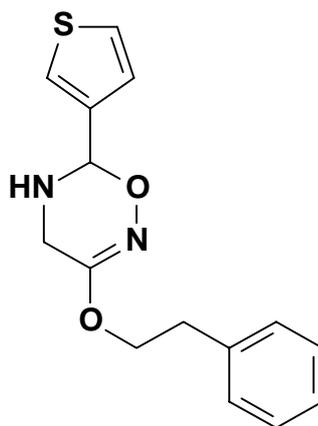
¹³C-NMR (CDCl₃): δ (ppm):

35,1 (OCH₂CH₂Ph); 40,0 (NCH₂); 66,8 (OCH₂CH₂Ph); 84,3
(CHAR); 123,3 – 128,9 (6C tert., arom.); 134,1, 148,2, 150,0
(3C tert., Pyridin-C); 132,7 und 138,0 (2C quart., arom.);
161,5 (C=N)

C₁₆H₁₇N₃O₂ [283,33]

Ber. [%]: C 67,83 H 6,05 N 14,83

Gef. [%]: C 66,55 H 5,99 N 14,11

3-(2-Phenylethoxy)-6-(3-thienyl)-5,6-dihydro-4H-1,2,5-oxadiazin **281**

Aus 1,64 g (5 mmol) Carbohydroximsäureester **7e** und Thiophen-3-carbaldehyd nach Vorschrift **AAV 11** und anschließender Cyclisierung nach Vorschrift **AAV 14**

Ausbeute: 69 % (1,00 g), bezogen auf Verbindung **7e**, farblose Kristalle

Schmp.: 69 °C (Ether/Petrolether)

IR (KBr): 3336 cm⁻¹ (NH); 1622 cm⁻¹ (C=N)

¹H-NMR (CDCl₃): δ (ppm):

2,0 – 2,5 (s, 1H, NH, breit); 3,00 (t, *J* = 6,6 Hz, OCH₂CH₂Ph);
3,55 (dd, *J* = 61,1/-18,5 Hz, 2H, AB-System, NCH₂); 4,25 –
4,35 (m, 2H, ABX₂-System, überlagert, OCH₂CH₂Ph); 5,41 (s,
1H, CHAr); 7,19 – 7,43 (m, 8H, arom.)

¹³C-NMR (CDCl₃): δ (ppm):

35,1 (OCH₂CH₂Ph); 40,2 (NCH₂); 66,7 (OCH₂CH₂Ph); 83,7
(CHAr); 123,0 – 128,9 (8C tert., arom.); 138,1 und 138,4
(2C quart., arom.); 161,3 (C=N)

C₁₅H₁₆N₂O₂S [288,36]

Ber. [%]: C 62,48 H 5,59 N 9,71 S 11,12

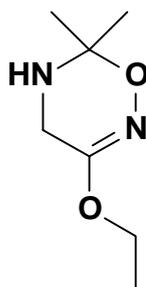
Gef. [%]: C 62,16 H 5,57 N 9,82 S 11,33

7.8.2 Synthese von 3-Alkoxy-5,6-dihydro-4H-oxadiazinen durch Umsetzung mit Ketonen (Abschnitt 3.5.4)

Allgemeine Arbeitsvorschrift AAV 15:

Die nach **AAV 11** gewonnenen Rohöle **8** (resultierend aus 5 mmol eingesetztem *N*-Cbz-geschützten Carbohydroximsäureester **7**) werden in 100 ml Benzen aufgenommen. Nach Zugabe von 5 mmol Keton (Aceton: 300 % Überschuß) wird 30 Minuten lang am Wasserabscheider rückfließend erhitzt. Anschließend wird im Vakuum eingengt. Zur Entfernung von nicht umgesetztem Keton beläßt man den erhaltenen Rückstand gegebenenfalls für 5 Stunden im Feinvakuum. Nach säulenchromatographischer Reinigung an Kieselgel (Säulendurchmesser: 1 cm, Füllhöhe: 10 cm; Elutionsmittel: Dichlormethan/Ether: 10:1, (für die Umsetzungen mit basischen Ketonen: Ether/THF)) fallen die Produkte **29** und **30** in der Kälte kristallin aus. Ausschließlich aliphatisch substituierte Vertreter kristallisieren aus lösungsmittelfreiem Öl oder *n*-Hexan nach längerer Lagerung bei - 18 °C.

3-Ethoxy-6,6-dimethyl-5,6-dihydro-4H-1,2,5-oxadiazin **29a**



Aus 1,26 g (5 mmol) Carbohydroximsäureester **7a** und Aceton nach Vorschrift **AAV 11** und anschließender Cyclisierung nach Vorschrift **AAV 15**

Ausbeute: 28 % (220 mg), bezogen auf Verbindung **7a**, farblose Kristalle

Schmp.: 32 °C (*n*-Hexan)

IR (KBr): 3325 cm⁻¹ (NH); 1634 cm⁻¹ (C=N)

¹H-NMR (CDCl₃): δ (ppm):

1,29 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H, OCH_2CH_3); 1,41 (s, 6H, $\text{NC}(\text{CH}_3)_2\text{O}$);
3,88 (s, 2H, NCH_2); 4,10 (q, $J = 7,1$ Hz, 2H, OCH_2CH_3)

^{13}C -NMR (CDCl_3): δ (ppm):

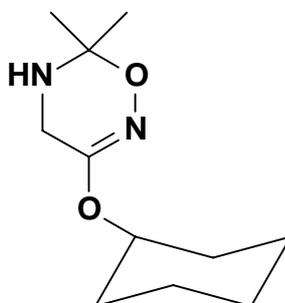
14,3 (OCH_2CH_3); 24,1 ($\text{NC}(\text{CH}_3)_2\text{O}$); 37,4 (NCH_2); 61,8
(OCH_2CH_3); 84,7 ($\text{NC}(\text{CH}_3)_2\text{O}$); 159,8 ($\text{C}=\text{N}$)

$\text{C}_7\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_2$ [158,20]

Ber. [%]: C 53,15 H 8,92 N 17,71

Gef. [%]: C 52,67 H 8,45 N 16,81

3-c-Hexyl-6,6-dimethyl-5,6-dihydro-4H-1,2,5-oxadiazin 29b



Aus 1,53 g (5 mmol) Carbohydroximsäureester **7d** und Aceton nach
Vorschrift **AAV 11** und anschließender Cyclisierung nach Vorschrift
AAV 15

Ausbeute: 24 % (250 mg), bezogen auf Verbindung **7d**, farblose Kristalle

Schmp.: 69 °C (n-Hexan)

IR (KBr): 3313 cm^{-1} (NH); 1617 cm^{-1} ($\text{C}=\text{N}$)

^1H -NMR (CDCl_3): δ (ppm):

1,22 – 1,99 (4m, 10H, c-Hexyl- CH_2); 1,40 (s, 6H,
 $\text{NC}(\text{CH}_3)_2\text{O}$); 3,34 (s, 2H, NCH_2); 4,68 (m, 1H, c-Hexyl-OCH)

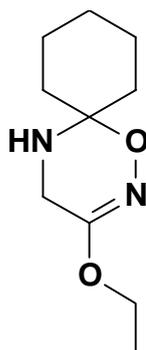
^{13}C -NMR (CDCl_3): δ (ppm):

23,7, 25,6, 31,4 (5CH_2 , c-Hexyl, 2 Signale überlagert); 24,2
($\text{NC}(\text{CH}_3)_2\text{O}$); 37,8 (NCH_2); 73,8 (OCH, c-Hexyl); 84,5
($\text{NC}(\text{CH}_3)_2\text{O}$); 159,1 ($\text{C}=\text{N}$)

$\text{C}_{11}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_2$ [212,29]

Ber. [%]: C 62,24 H 9,50 N 13,20

Gef. [%]: C 62,03 H 9,24 N 13,02

3-Ethoxy-1-oxa-2,5-diazaspiro[5.5]undec-2-en 30a

Aus 1,26 g (5 mmol) Carbohydroximsäureester **7a** und Cyclohexanon nach
Vorschrift **AAV 11** und anschließender Cyclisierung nach Vorschrift
AAV 15

Ausbeute: 53 % (530 mg), bezogen auf Verbindung **7a**, farblose Kristalle

Schmp.: 32 °C (n-Hexan)

IR (KBr): 3319 cm^{-1} (NH); 1633 cm^{-1} (C=N)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ (ppm):

1,29 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H, OCH_2CH_3); 1,35 – 1,82 (3m, 10H, c-Hexyl- CH_2); 3,34 (s, 2H, NCH_2); 4,10 (q, $J = 7,1$ Hz, 2H, OCH_2CH_3)

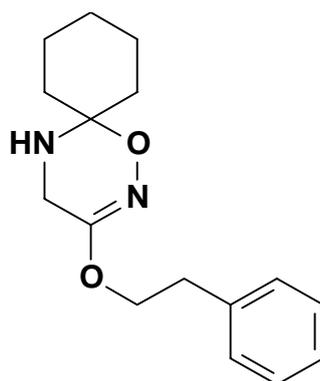
$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): δ (ppm):

14,4 (OCH_2CH_3); 22,2, 25,7, 32,9 (5CH_2 , c-Hexyl, 2 Signale überlagert); 36,8 (NCH_2); 61,8 (OCH_2CH_3); 85,3 (C-6); 160,4 (C=N)

$\text{C}_{10}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_2$ [198,27]

Ber. [%]: C 60,58 H 9,15 N 14,13

Gef. [%]: C 60,59 H 9,04 N 13,98

3-(2-Phenylethoxy)-1-oxa-2,5-diazaspiro[5.5]undec-2-en **30b**

Aus 1,64 g (5 mmol) Carbohydroximsäureester **7e** und Cyclohexanon nach
Vorschrift **AAV 11** und anschließender Cyclisierung nach Vorschrift
AAV 15

Ausbeute: 63 % (870 mg), bezogen auf Verbindung **7e**, farblose Kristalle

Schmp.: 74 °C (Ether/Petrolether)

IR (KBr): 3306 cm⁻¹ (NH); 1633 cm⁻¹ (C=N)

¹H-NMR (CDCl₃): δ (ppm):

1,36 – 1,76 (3m, 10H, c-Hexyl-CH₂); 2,98 (t, *J* = 6,6 Hz,
OCH₂CH₂Ph); 3,32 (s, 2H, NCH₂); 4,28 (t, *J* = 6,6 Hz, 2H,
OCH₂CH₂Ph); 7,21 – 7,31 (m, 5H, arom.)

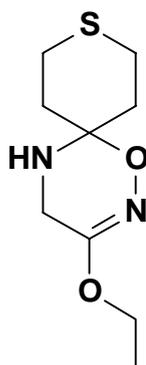
¹³C-NMR (CDCl₃): δ (ppm):

22,2, 25,7, 32,8 (5CH₂, c-Hexyl, 2 Signale überlagert); 35,2
(OCH₂CH₂Ph); 36,7 (NCH₂); 66,3 (OCH₂CH₂Ph); 85,4 (C-6);
126,4, 128,4, 128,9 (5C tert., arom.); 138,2 (C quart.,
aromat.); 160,3 (C=N)

C₁₆H₂₂N₂O₂ [274,36]

Ber. [%]: C 70,04 H 8,08 N 10,21

Gef. [%]: C 69,77 H 8,01 N 9,92

3-Ethoxy-1-oxa-9-thia-2,5-diazaspiro[5.5]undec-2-en 30c

Aus 1,26 g (5 mmol) Carbohydroximsäureester **7a** und Tetrahydro-4*H*-thiopyran-4-on nach Vorschrift **AAV 11** und anschließender Cyclisierung nach Vorschrift **AAV 15**

Ausbeute: 72 % (780 mg), bezogen auf Verbindung **7a**, farblose Kristalle

Schmp.: 77 °C (Ether/Petrolether)

IR (KBr): 3313 cm⁻¹ (NH); 1631 cm⁻¹ (C=N)

¹H-NMR (CDCl₃): δ (ppm):

1,29 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H, OCH₂CH₃); 1,5 – 1,8 (s, 1H, NH, breit); 1,89 – 2,86 (4m, 8H, c-Alkyliden-CH₂); 3,34 (s, 2H, NCH₂); 4,09 (q, *J* = 7,1 Hz, 2H, OCH₂CH₃)

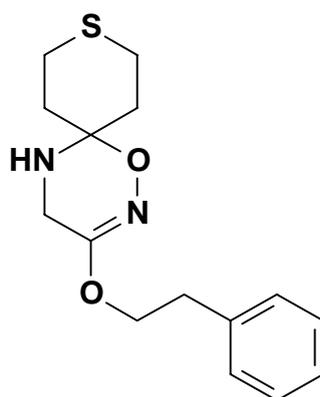
¹³C-NMR (CDCl₃): δ (ppm):

14,3 (OCH₂CH₃); 24,8, 34,3 (4CH₂, c-Alkyliden, 2 Signale überlagert); 36,2 (NCH₂); 62,0 (OCH₂CH₃); 83,6 (C-6); 160,6 (C=N)

C₉H₁₆N₂O₂S [216,30]

Ber. [%]: C 49,98 H 7,46 N 12,95 S 14,82

Gef. [%]: C 49,82 H 7,31 N 12,70 S 15,41

3-(2-Phenylethoxy)-1-oxa-9-thia-2,5-diazaspiro[5.5]undec-2-en **30d**

Aus 1,64 g (5 mmol) Carbohydroximsäureester **7e** und Tetrahydro-4*H*-thiopyran-4-on nach Vorschrift **AAV 11** und anschließender Cyclisierung nach Vorschrift **AAV 15**

Ausbeute: 68 % (990 mg), bezogen auf Verbindung **7e**, farblose Kristalle

Schmp.: 125 °C (Ether/Petrolether)

IR (KBr): 3310 cm⁻¹ (NH); 1627 cm⁻¹ (C=N)

¹H-NMR (CDCl₃): δ (ppm):

1,6 – 1,9 (s, 1H, NH, breit); 1,85 – 2,83 (4m, 8H, c-Alkyliden-CH₂); 2,98 (t, *J* = 6,6 Hz, OCH₂CH₂Ph); 3,31 (s, 2H, NCH₂); 4,28 (t, *J* = 6,6 Hz, 2H, OCH₂CH₂Ph); 7,20 – 7,31 (m, 5H, arom.)

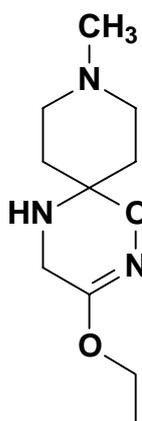
¹³C-NMR (CDCl₃): δ (ppm):

24,2, 33,8 (4CH₂, c-Alkyliden, 2 Signale überlagert); 34,3 (OCH₂CH₂Ph); 35,0 (NCH₂); 65,6 (OCH₂CH₂Ph); 83,5 (C-6); 126,2, 128,2, 128,7 (5C tert., arom.); 138,1 (C quart., arom.); 159,8 (C=N)

C₁₅H₂₀N₂O₂S [292,40]

Ber. [%]: C 61,62 H 6,89 N 9,58 S 10,96

Gef. [%]: C 61,50 H 6,74 N 9,41 S 11,36

3-Ethoxy-9-methyl-1-oxa-2,5,9-triazaspiro[5.5]undec-2-en 30e

Aus 1,26 g (5 mmol) Carbohydroximsäureester **7a** und 1-Methyl-4-piperidinon nach Vorschrift **AAV 11** und anschließender Cyclisierung nach Vorschrift **AAV 15**

Ausbeute: 22 % (230 mg), bezogen auf Verbindung **7a**, farblose Kristalle

Schmp.: 57 °C (THF/Petrolether)

IR (KBr): 3300 cm⁻¹ (NH); 1627 cm⁻¹ (C=N)

¹H-NMR (CDCl₃): δ (ppm):

1,29 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H, OCH₂CH₃); 1,74 – 2,58 (4m, 8H, c-Alkyliden-CH₂); 2,32 (s, 3H, NCH₃); 3,36 (s, 2H, NCH₂); 4,09 (q, *J* = 7,1 Hz, 2H, OCH₂CH₃)

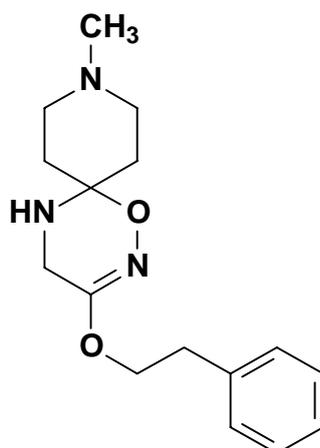
¹³C-NMR (CDCl₃): δ (ppm):

14,3 (OCH₂CH₃); 32,6 (2CH₂, c-Alkyliden, 1 Signal überlagert); 36,8 (NCH₂); 45,9 (NCH₃); 51,6 (2CH₂, c-Alkyliden, 1 Signal überlagert); 61,9 (OCH₂CH₃); 83,1 (C-6); 160,5 (C=N)

C₁₀H₁₉N₃O₂ [213,28]

Ber. [%]: C 56,32 H 8,98 N 19,70

Gef. [%]: C 55,99 H 8,87 N 19,38

3-(2-Phenylethoxy)-1-oxa-2,5,9-triazaspiro[5.5]undec-2-en 30f

Aus 1,64 g (5 mmol) Carbohydroximsäureester **7e** und 1-Methyl-4-piperidinon nach Vorschrift **AAV 11** und anschließender Cyclisierung nach Vorschrift **AAV 15**

Ausbeute: 17 % (240 mg), bezogen auf Verbindung **7e**, farblose Kristalle

Schmp.: 78 °C (THF/Petrolether)

IR (KBr): 3303 cm⁻¹ (NH); 1632 cm⁻¹ (C=N)

¹H-NMR (CDCl₃): δ (ppm):

1,72 – 2,57 (4m, 8H, c-Alkyliden-CH₂); 1,8 – 1,9 (s, 1H, NH, breit); 2,31 (s, 3H, NCH₃); 2,98 (t, *J* = 6,6 Hz, OCH₂CH₂Ph); 3,33 (s, 2H, NCH₂); 4,28 (t, *J* = 6,6 Hz, 2H, OCH₂CH₂Ph); 7,20 – 7,31 (m, 5H, arom.)

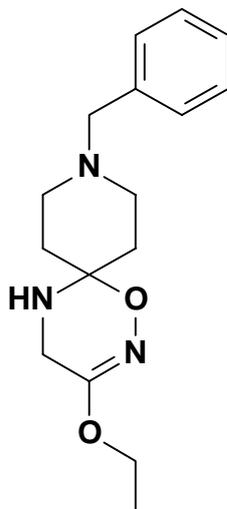
¹³C-NMR (CDCl₃): δ (ppm):

32,6 (2CH₂, c-Alkyliden, 1 Signal überlagert); 35,2 (OCH₂CH₂Ph); 36,7 (NCH₂); 45,8 (NCH₃); 51,6 (2CH₂, c-Alkyliden, 1 Signal überlagert); 66,4 (OCH₂CH₂Ph); 83,2 (C-6); 126,5, 128,4, 128,9 (5C tert., arom.); 138,1 (C quart., arom.); 160,4 (C=N)

C₁₆H₂₃N₃O₂ [289,38]

Ber. [%]: C 66,41 H 8,01 N 14,52

Gef. [%]: C 65,32 H 8,15 N 14,17

9-Benzyl-3-ethoxy-1-oxa-2,5,9-triazaspiro[5.5]undec-2-en 30h

Aus 1,26 g (5 mmol) Carbohydroximsäureester **7a** und 1-Benzyl-4-piperidinon nach Vorschrift **AAV 11** und anschließender Cyclisierung nach Vorschrift **AAV 15**

Ausbeute: 37 % (530 mg), bezogen auf Verbindung **7a**, farblose Kristalle

Schmp.: 84 °C (THF/Petrolether)

IR (KBr): 3305 cm^{-1} (NH); 1625 cm^{-1} (C=N)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ (ppm):

1,28 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H, OCH_2CH_3); 1,71 – 2,60 (4m, 8H, c-Alkyliden- CH_2 und 1H, NH, überlagert); 3,35 (s, 2H, NCH_2); 3,54 (s, 2H, NCH_2Ph); 4,08 (q, $J = 7,1$ Hz, 2H, OCH_2CH_3); 7,23 – 7,31 (m, 5H, arom.)

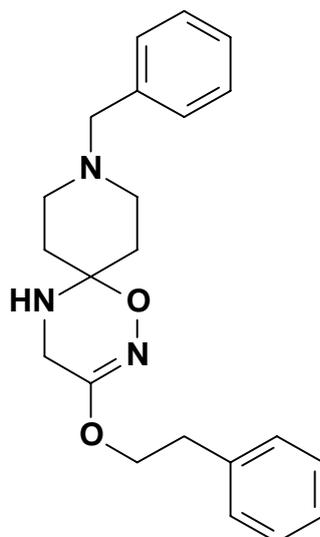
$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): δ (ppm):

14,3 (OCH_2CH_3); 32,6 (2CH_2 , c-Alkyliden, 1 Signal überlagert); 36,8 (NCH_2); 49,5 (2CH_2 , c-Alkyliden, 1 Signal überlagert); 61,9 (OCH_2CH_3); 62,7 (NCH_2Ph); 83,7 (C-6); 127,0, 128,2, 129,1 (5C tert., arom.); 138,5 (C quart., arom.); 160,5 (C=N)

$\text{C}_{16}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}_2$ [289,38]

Ber. [%]: C 66,41 H 8,01 N 14,52

Gef. [%]: C 66,23 H 8,04 N 14,10

9-Benzyl-3-(2-phenylethoxy)-1-oxa-2,5,9-triazaspiro[5.5]undec-2-en 30f

Aus 1,64 g (5 mmol) Carbohydroximsäureester **7e** und 1-Benzyl-4-piperidinon nach Vorschrift **AAV 11** und anschließender Cyclisierung nach Vorschrift **AAV 15**

Ausbeute: 44 % (810 mg), bezogen auf Verbindung **7e**, farblose Kristalle

Schmp.: 127 °C (THF/Petrolether)

IR (KBr): 3303 cm⁻¹ (NH); 1624 cm⁻¹ (C=N)

¹H-NMR (CDCl₃): δ (ppm):

1,69 – 2,58 (4m, 8H, c-Alkyliden-CH₂); 2,97 (t, *J* = 6,6 Hz, OCH₂CH₂Ph); 3,32 (s, 2H, NCH₂); 3,54 (s, 2H, NCH₂Ph); 4,27 (t, *J* = 6,6 Hz, 2H, OCH₂CH₂Ph); 7,20 – 7,32 (m, 5H, arom.)

¹³C-NMR (CDCl₃): δ (ppm):

32,5 (2CH₂, c-Alkyliden, 1 Signal überlagert); 35,2 (OCH₂CH₂Ph); 36,7 (NCH₂); 49,5 (NCH₂Ph); 62,7 (2CH₂, c-Alkyliden, 1 Signal überlagert); 66,5 (OCH₂CH₂Ph); 83,8 (C-6); 126,4 – 129,1 (5C tert., arom.); 138,1 (2C quart., arom.); 160,4 (C=N)

C₂₂H₂₇N₃O₂ [365,48]

Ber. [%]: C 72,30 H 7,45 N 11,50

Gef. [%]: C 72,18 H 7,43 N 11,28

8 Literaturverzeichnis

1. Deutscher Zentralausschuß für Chemie, *Internationale Regeln für die chemische Nomenklatur und Terminologie*, Verlag Chemie, Weinheim, 1976.
2. a) Metzger, H. in: *Methoden der Organischen Chemie* (Houben-Weyl-Müller), 4. Aufl., Bd. 10/4, 199, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 1968.
b) Hennecka, H., Kurtz, P. in: *Methoden der Organischen Chemie* (Houben-Weyl-Müller), 4. Aufl., Bd. 13, 690, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 1952.
c) Pielartzik, H., Irmisch-Pielartzik, B., Eicher, T. in: *Methoden der Organischen Chemie* (Houben-Weyl-Müller), 4. Aufl., Bd. E5, 825, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 1985.
3. Bauer, L., Exner, O., *Angew. Chem.* **86**, 419 (1974).
4. Eiseler, E., *Liebigs Ann. Chem.* **175**, 326 (1875).
5. Lossen, W., *Liebigs Ann. Chem.* **252**, 170 (1889).
6. Gürke, O., *Liebigs Ann. Chem.* **205**, 273 (1880).
7. Yale, H. L., *Chem. Rev.* **33**, 209 (1943).
8. Johnson, J. E., Springfield, J. R., Hwang, J. S., Hayes, L. J., Cunningham, W. C., McClaugherty, D. L., *J. Org. Chem.* **36**, 284 (1971).
9. Blaser, R., Imfeld, P., Schindler, O., *Helv. Chim. Acta* **52**, 569 (1969).
10. Beart, P. M., Ward, A. D., *Aust. J. Chem.* **27**, 1341 (1974).
11. Pinner, A., *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **17**, 184 (1884).
12. Houben, J., Schmidt, E., *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **46**, 3616 (1913).
13. Brion, J.-D., Reynaud, P., Kirkiacharian, S., *Synthesis* **1983**, 220.

14. Geffken, D., Schwarz, G., *Arch. Pharm. (Weinheim)* **321**, 45 (1988).
15. Ogloblin, K. A., Kalikhevich, V. N., Potekhin, A. A., Semenov, V. P., *J. Gen. Chem. (Engl. Transl.)* **34**, 1225 (1964).
16. Grundmann, C., Frommeld, H. D., *J. Org. Chem.* **31**, 157 (1966).
17. Mengelberg, M., *Chem. Ber.* **89**, 1185 (1956).
18. Pinner, A., *Die Imidoether und ihre Derivate*, Oppenheim (Gustav Schmidt), Berlin, 1892.
19. Srecker, A., *Liebigs Ann. Chem.* **75**, 27 (1850).
20. Zelinsky, N., Stadnikoff, G., *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **39**, 1722 (1906).
21. Bucherer, H., *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **39**, 2033 (1906).
22. Curtius, T., *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **31**, 2489 (1898).
23. Freudenberg, K., Eichel, H., Leitet, F., *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **65**, 1183 (1932).
24. Baksheev, A. N., Gavrilov, N. I., *J. Gen. Chem. (Engl. Transl.)* **22**, 2077 (1952).
25. Steinkopf, W., Malinowski, W., *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **44**, 2898 (1911).
26. Exner, O., Jehlicka, V., Reiser, A., *Collect. Czech. Chem. Commun.* **24**, 3207 (1959).
27. Schwarz, G., *Dissertation Braunschweig* (1987).
28. Pearse, G. A., *J. Am. Chem. Soc.* **81**, 6505 (1959).
29. Schmidt, N., Heymann, E., Kabitzke, K., *Chem. Ber.* **96**, 1478 (1963).
30. Ried, W., Schmidt, E., *Liebigs Ann. Chem.* **695**, 217 (1966).
31. Mayer, R., Scheihauer, S. in: *Methoden der Organischen Chemie* (Houben-Weyl-Müller), 4. Aufl., Bd. E5, 785, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 1985.

32. Meerwein, H. in: *Methoden der Organischen Chemie* (Houben-Weyl-Müller), 4. Aufl., Bd. 6/3, 325, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 1965.
33. Bergmann, M., Zervas, L., *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **65**, 1192 (1932).
34. Wieland, T., in: *Methoden der Organischen Chemie* (Houben-Weyl-Müller), 4. Aufl., Bd. 11/2, 343, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 1958.
35. Wieland, T., Bernhard, H., *Liebigs Ann. Chem.* **572**, 190 (1951).
36. Vaughan, J. R., *J. Am. Chem. Soc.* **73**, 3547 (1951).
37. Anderson, G. W., *J. Am. Chem. Soc.* **80**, 4423 (1958).
38. Staab, H. A., Lüking, M., Dürr, F. H., *Chem. Ber.* **95**, 1275 (1962).
39. Robin, M. B., Bovey, F. A., Basch, H., *Molecular and electronic structure of the amid group*, John Wiley & sons: Rehovoth, Israel, 1970.
40. Meerwein, H., Battenberg, E., Gold, H., Pfeil, E., Willfang, G., *J. Prakt. Chem.* **154**, 83 (1940).
41. North, M., Pattenden, G., *Tetrahedron* **46**, 8267 (1990).
42. Reynaud, P., Moreau, R. C., *Bull. Soc. Chim. Fr.* **31**, 2999 (1964).
43. Brutsche, A., Hartke, K., *Liebigs Ann. Chem.* **1992**, 921.
44. Mizukami, S., Nagata, K., *Chem. Pharm. Bull.* **14**, 1249 (1966).
45. Günther, H., *NMR-Spektroskopie*, 2. verbesserte Auflage, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, New York, 1983.
46. Kjaer, A., Larsen, I. K., Sivertsen, P., *Acta Chem. Scand. Ser. B* **31**, 415 (1977).
47. Werner, A., Buss, H., *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **27**, 2198 (1894).
48. Hartung, W. H., Simonoff, R., *Org. React.* **VII**, 263 (1953).
49. Busch, M., Kämmerer, R., *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **63**, 649 (1930).
50. Gnichtel, H., *Chem. Ber.* **103**, 3442 (1970).

51. Kiersznicki, T., Rajca, A., *Pol. J. Chem.* **52**, 1827 (1978).
52. Walser, A., Fryer, R. I., *J. Heterocycl. Chem.* **20**, 551 (1983).
53. Gnichtel, H., Thiele, S., *Chem. Ber.* **104**, 1507 (1971).
54. Gnichtel, H., Exner, S., Bierbüße, H., Alterdinger, M., *Chem. Ber.* **104**, 1512 (1971).
55. Schwarz, G., Geffken, D., *Arch. Pharm. (Weinheim)* **321** (1988).
56. Gnichtel, H., Walentowski, R., Schuster, K.-E., *Chem. Ber.* **105**, 1701 (1972).
57. Coats, N. A., Katritzky, A. R., *J. Org. Chem.* **24**, 1836 (1959).
58. Donaruma, L. G., Heldt, W. Z., *Org. React.* **11**, 1 (1960).
59. Hall, H. K., Zbinden, R., *J. Am. Chem. Soc.* **80**, 6428 (1958).
60. Geffken, D., *Z. Naturforsch.* **38b**, 1008 (1983).
61. Holst, C., Geffken, D., *Z. Naturforsch.* **49b**, 970 (1994).
62. Ploetz, A., *Dissertation (in Vorbereitung) Hamburg* (1999).
63. Ettliger, M. G., *J. Am. Chem. Soc.* **72**, 4699 (1950).
64. Grote, J., *J. Biol. Chem.* **93** (1931).
65. Höfle, G., Steglich, W., Vorbrüggen, H., *Angew. Chem.* **90**, 602 (1978).
66. Staab, H. A., Wendel, K., *Liebigs Ann. Chem.* **694**, 86 (1966).
67. Börner, H., *Pflanzenkrankheiten und Pflanzenschutz*, Ulmer, Stuttgart, 1997.
68. Bucherer, H. T., Steiner, W., *J. Prakt. Chem.* **140**, 308 (1934).
69. Gulewitsch, W., Wasmus, T., *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **39**, 1181 (1906).
70. Sundberg, M. W., Meares, C. F., Goodwin, D. A., Diamanti, C. I., *J. Med. Chem.* **17**, 1304 (1974).

71. Culbertson, T. P., Domagala, J. M., Peterson, P., Bongers, S., Nichols, J. B., *J. Heterocycl. Chem.* **24**, 1509 (1987).
72. Katritzky, A. R., Urogdi, L., *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1990**, 1853.
73. Pinchuk, A. M., Kosinskaya, I. M., Shevchenko, V. I., *J. Gen. Chem. (Engl. Transl.)* **37**, 805 (1967).
74. Lee, Y. B., Lee, Y. M., Lee, Y. Y., Lee, J. K., *Tetrahedron Lett.* **30**, 7439 (1989).
75. Bergmann, M., Zervas, L., *J. Biol. Chem.* **115**, 593 (1936).
76. Pearson, A. J., Bruhn, P. R., *J. Org. Chem.* **56**, 7092 (1991).
77. Losse, G., Weddige, H., *Liebigs Ann. Chem.* **636**, 144 (1960).
78. Schroeder, E., *Liebigs Ann. Chem.* **692**, 241 (1966).
79. Schnabel, E., *Liebigs Ann. Chem.* **688**, 238 (1965).
80. Schwenzer, B., Weber, E., Losse, E., *J. Prakt. Chem.* **327**, 479 (1985).
81. Gross, H., Bilk, L., *Liebigs Ann. Chem.* **725**, 212 (1969).
82. Weygand, F., Steglich, W., *Chem. Ber.* **93**, 2983 (1960).
83. Katritzky, A. R., Pilarski, B., *Synthesis* **1989**, 949.
84. Appel, R., Hiester, E., *Chem. Ber.* **116**, 2037 (1983).
85. Bagley, M. C., Buck, R. T., Hind, S. L., Moody, C. J., *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1998**, 591.
86. Meyer, P. J., *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **8**, 1157 (1875).
87. Ley, H., Männchen, A., *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **46**, 754 (1913).
88. Froböse, J., *Dissertation Hamburg* (1992).

9 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
Benzen	T, F	45-53
Chloroform	Xn	36/37
Dichlormethan	Xn	23.2-24/25-36/37
Diethylether	F ⁺	9-16-29-33
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
Pyridin	Xn, F	26-28
Tetrahydrofuran	Xi, F	16-25-29-33

Reagenzien	Gefahrensymbole	Sicherheitsratschläge
Acetylchlorid	C, F	9-16-26
Acetaldehyd	Xn, F ⁺	16-33-36/37
Acetanhydrid	C	26
Acetophenon	Xn	-
Ammoniak	T	7/9-16-38
Benzaldehyd	Xn	24
Benzylalkohol	Xn	26

Benzyl-chlorformiat	C	26
1,1'-Carbonyldiimidazol	Xn	22-24/25
Chlorwasserstoff	T, C	9-26-36/37/39-45
Cyclohexanol	Xn	24/25
Cyclohexanon	Xn	25
Diphosgen	T ⁺	7/9-24/25-45
Formaldehyd	T	26-36/37/39-45-51
Hydroxylamin-hydrochlorid	Xn, N	22-24-37-61
Imidazol	C	22-26-36/37/39-45
Isobutyl-chlorformiat	T	26-36/37/39-45
Isobutyraldehyd	F	9-16-23.2/25-33
Kaliumcarbonat	Xn	22-28
Kaliumcyanid	T ⁺	7-28.1-29-45
Kaliumhydroxid	C	22-26-37/39
Natriumcarbonat	Xi	22-26
Natriumhydroxid	C	26-37/39-45
1-Pentanol	Xn	24/25
2-Phenyl-ethanol	Xi	-
Phosgen	T ⁺	9-26-36/37/39-45
2-Propanol	F	7-16
Pyridin-3-carbaldehyd	Xi	23.2-26-39
Salzsäure	C	26-36/37/39-45
Schwefelwasserstoff	T ⁺ , F ⁺ , N	9-16-28.1-36/37-45-61
1,1'-Thiocarbonyldiimidazol	-	22-24/25
Thionylchlorid	C	26-45
Thiophen-3-carbaldehyd	-	23-24/25
Thiophosgen	T	23-36/39-44
Triethylamin	C, F	3-16-26-29-36/37-45
Triphosgen	T ⁺	7/9-24/25-45
Wasserstoff	F ⁺	9-16-33

Lebenslauf

Name: Wolfgang Thimann
Geburtsdatum: 27.03.1968
Geburtsort: Hemer
Familienstand: ledig

1974 – 1978: Grundschule Lauerholz, Lübeck

1978 – 1987: Gymnasium Katharineum zu Lübeck
Juni 1987: Allgemeine Hochschulreife

1987 – 1989: Berufsausbildung zum Pharmazeutisch-Technischen-Assistenten (PTA) an der Berufsfachschule Dr. v. Morgenstern in Lüneburg

1989 – 1990: Berufspraktikum zum PTA in der Dom-Apotheke in Lübeck

1990 – 1991: Berufstätigkeit als PTA in der Dom-Apotheke in Lübeck

1991 – 1995: Studium der Pharmazie an der Universität Hamburg

11.95 – 10.96: Pharmaziepraktikum in der Goldbek-Apotheke in Hamburg

seit 11.96: Wissenschaftlicher Mitarbeiter an der Universität Hamburg, Institut für Pharmazie

02.97: Approbation als Apotheker

