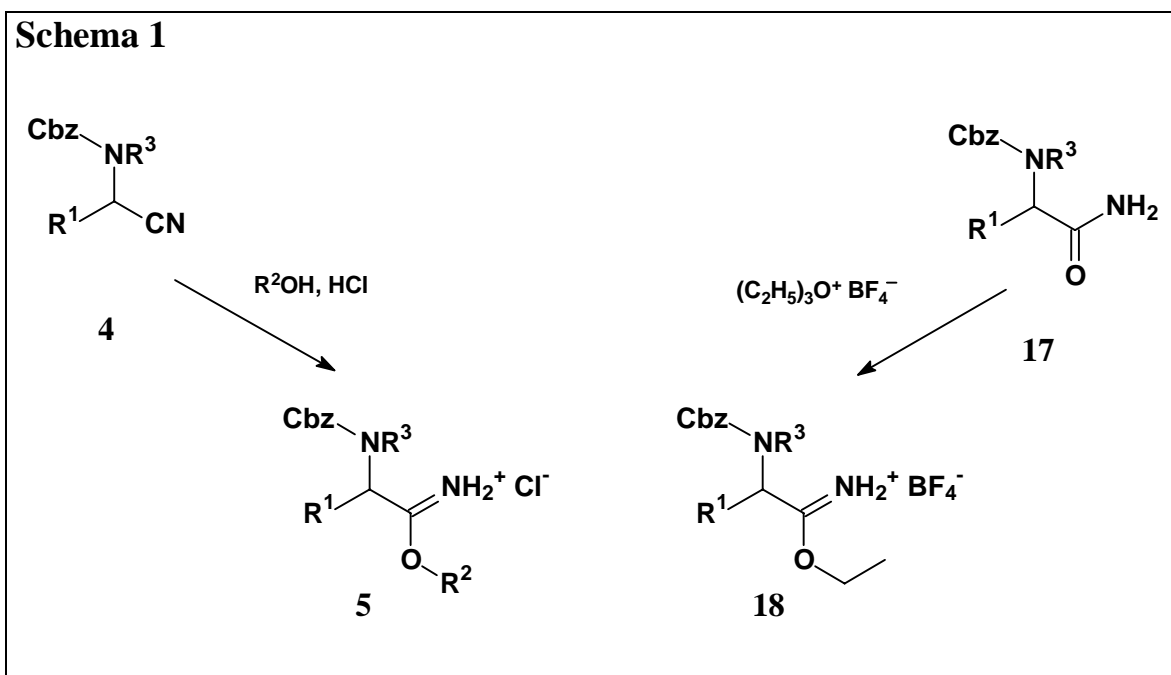


## 5 Zusammenfassung

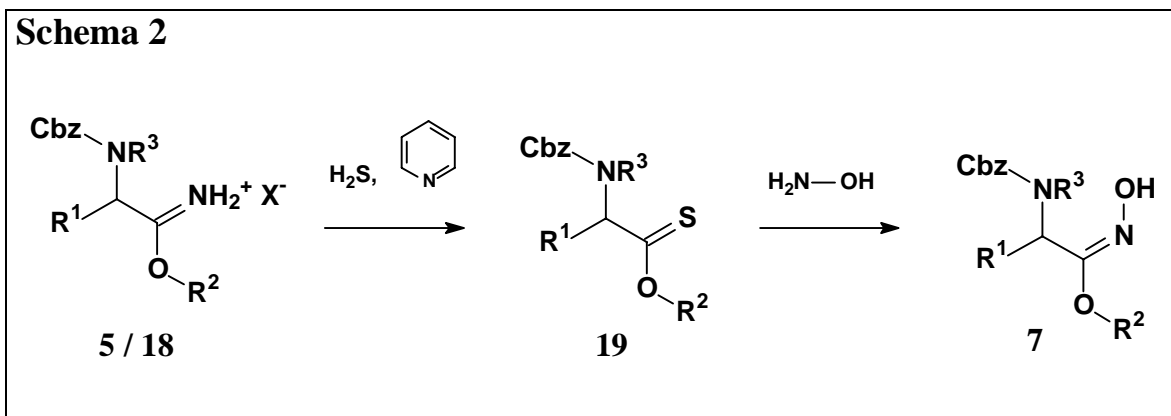
Die vorliegende Arbeit leistet einen Beitrag zu grundlegenden Erkenntnissen über die Chemie der Carbohydroximsäureester. Ein vielseitiges Syntheseverfahren, ausgehend von den bislang nicht literaturbekannten  $\alpha$ -Aminocarbohydroximsäureestern, erschließt die neue Stoffklasse der 3-alkoxysubstituierten 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  $\alpha$ -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  $\alpha$ -Aminosäureamide **17** bei Alkylierung mit Triethyloxonium-tetrafluoroborat die entsprechenden Imidoester-tetrafluoroborate **18** (**Schema 1**).

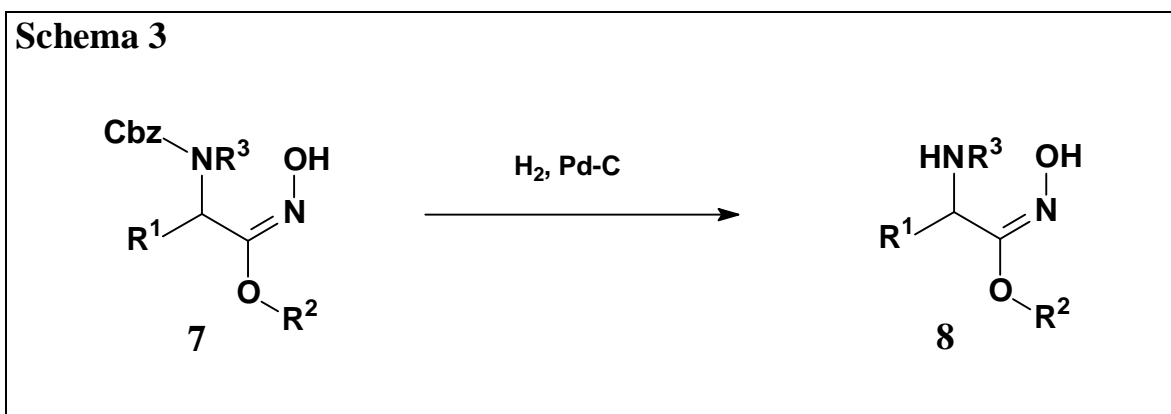


Die Sulphydrolyse von **5** bzw. **18** in wasserfreiem Pyridin lieferte in guten Ausbeuten die korrespondierenden Thiocarbonsäure-*O*-ester **19**, welche durch Behandlung mit Hydroxylamin in glatter Reaktion in die entsprechenden *N*-Cbz-geschützten  $\alpha$ -Aminocarbohydroximsäureester **7** überführt werden konnten (**Schema 2**).



Die Auswertung der spektralen Daten und der Vergleich mit literaturbekannten Carbohydroximsäureestern zeigte, daß durch die beschriebene Verfahrensweise nur die (*E*)-konfigurierten Verbindungen **7** gewonnen wurden. Die Zuordnung der Konfiguration konnte sowohl anhand der gewonnenen  $^1\text{H-NMR}$ -Spektren, als auch durch Vergleich der  $^{13}\text{C}$ -Resonanzsignale für das Hydroximsäureester-C-Atom eindeutig belegt werden. Der Erfolg von Cyclisierungsreaktionen (s.u.) kann zudem als Beweis für die (*E*)-Konfiguration gewertet werden.

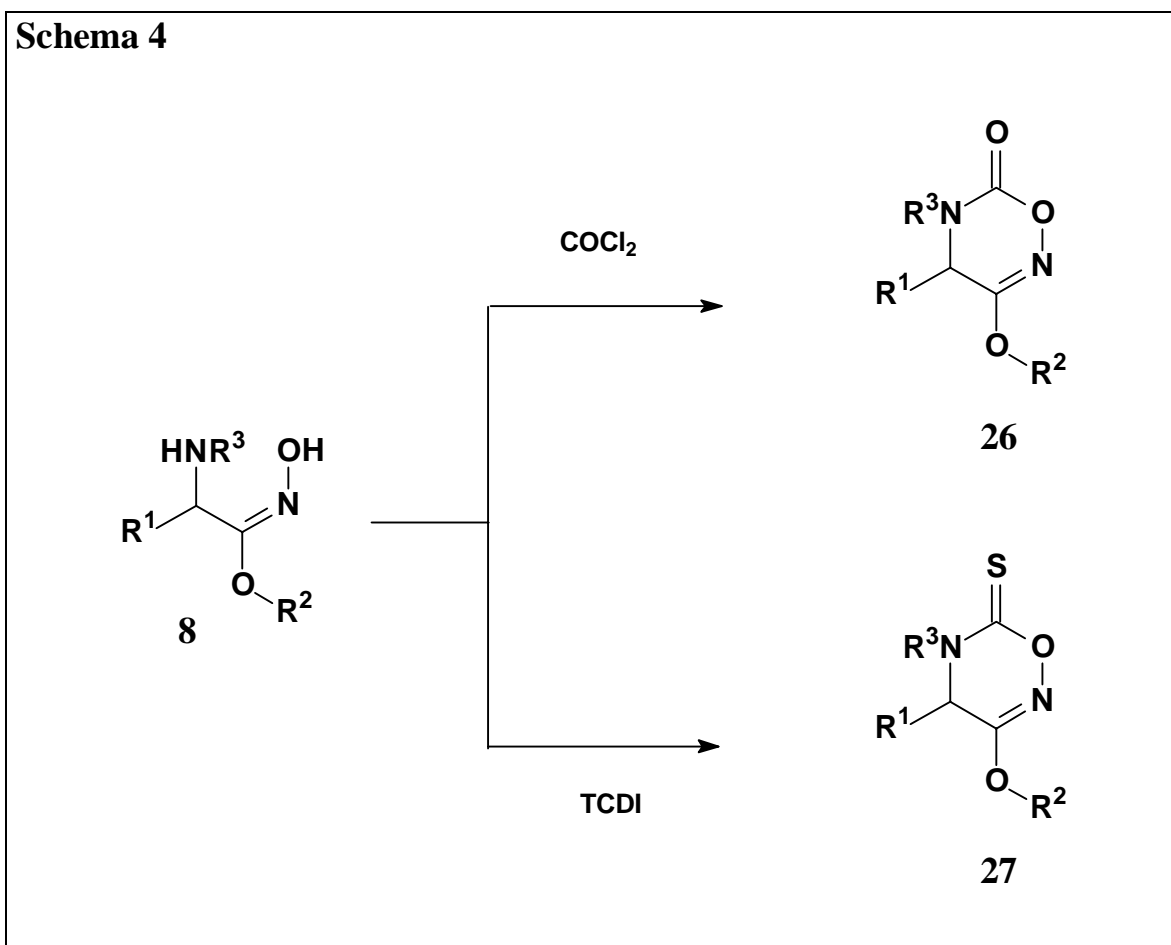
Die katalytische Hydrogenolyse der *N*-Cbz-geschützten  $\alpha$ -Aminocarbohydroximsäureester **7** über Palladium-Aktivkohle lieferte unter Erhalt der N-O-Bindung die Zielverbindungen **8** (**Schema 3**).



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

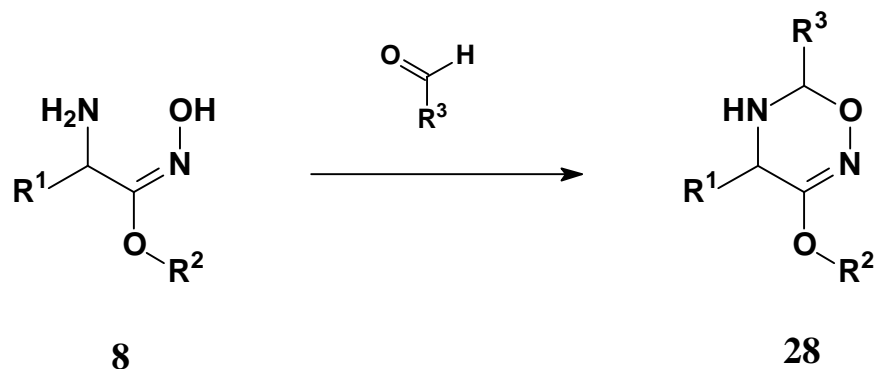
Im zweiten Teil der vorliegenden Arbeit sollten die zuvor gewonnenen  $\alpha$ -Aminocarbohydroximsäureester **8** durch geeignete Reagenzien zu entsprechenden heterocyclischen Verbindungen cyclisiert werden.

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**).



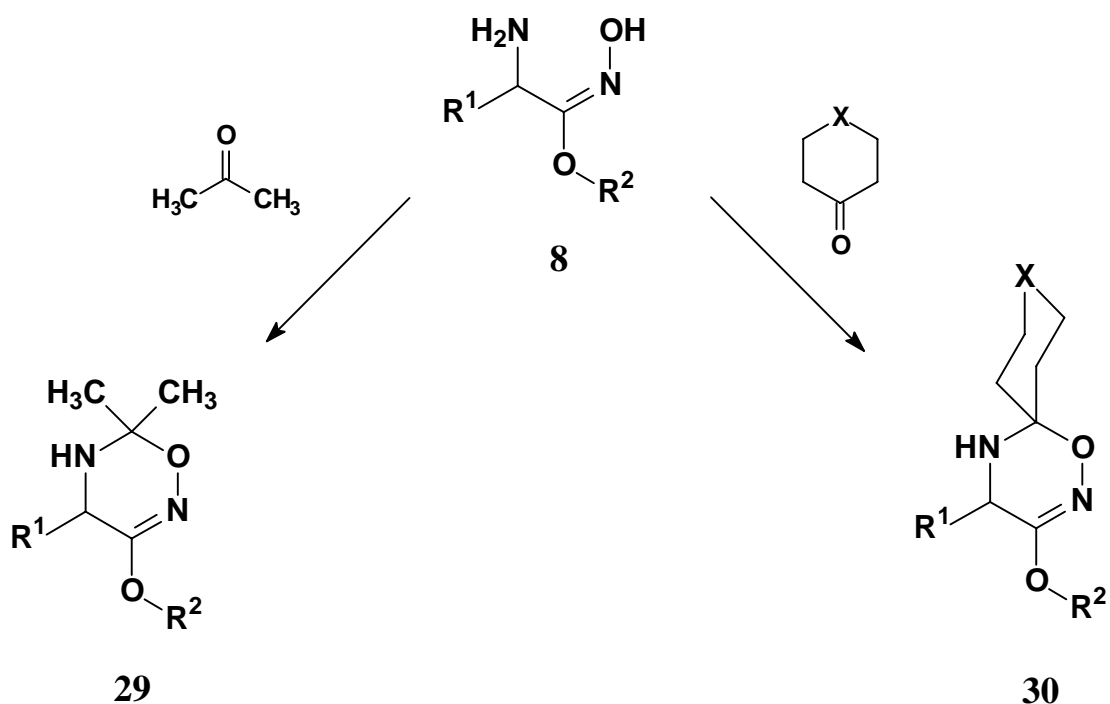
Die Umsetzung von  $\alpha$ -Aminocarbohydroximsäureestern **8** mit einer Auswahl an Carbonylverbindungen führte in guten Ausbeuten zu den an C-6 substituierten 3-Alkoxy-5,6-dihydro-4*H*-1,2,5-oxadiazinen **28** (Schema 5).

**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**

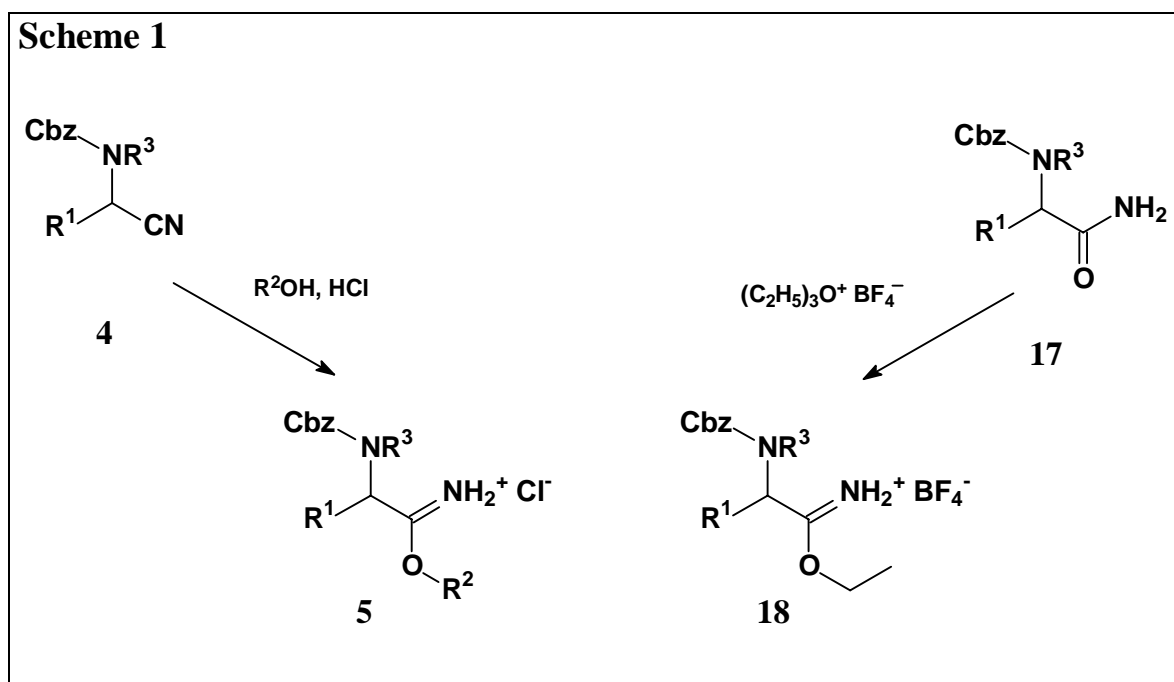


## 6 Summary

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  $\alpha$ -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)**.

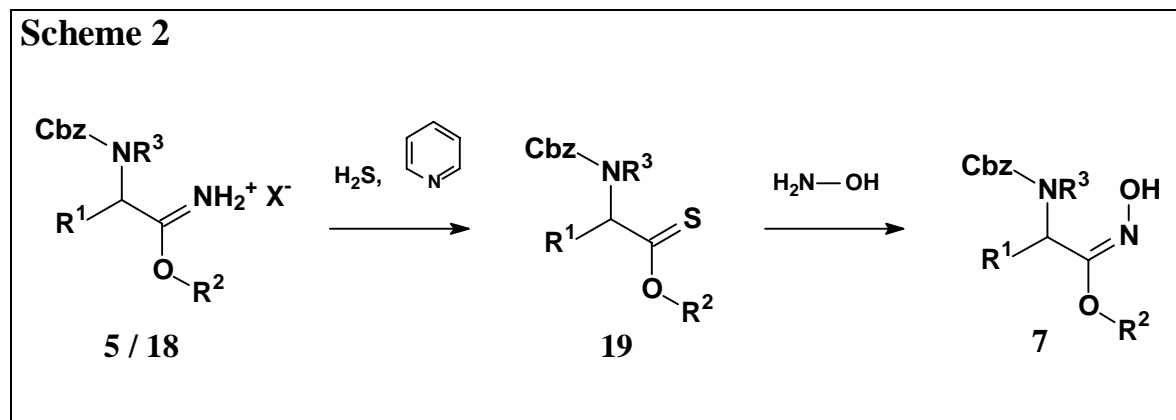
In the first part of this work a practical synthetic pathway to  $\alpha$ -amino alkyl hydroximates **8** has been developed.

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  $\alpha$ -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).

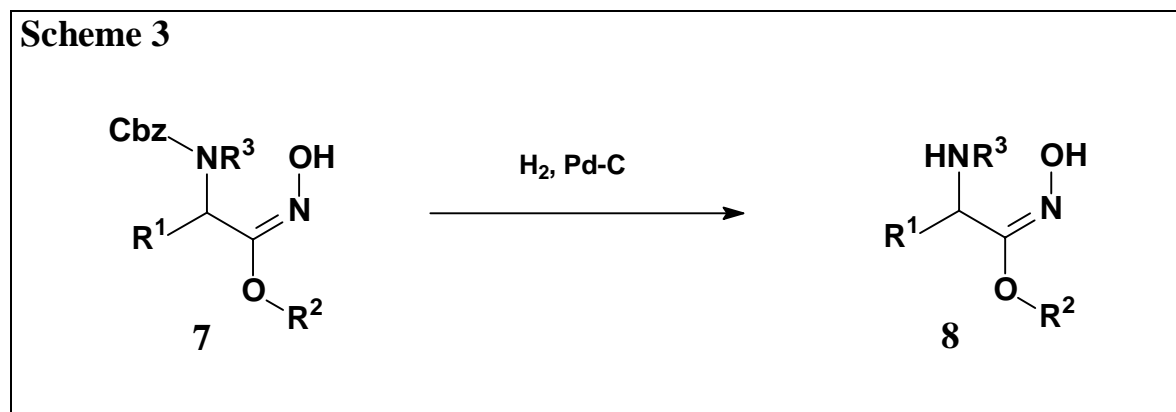
Scheme 2



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).

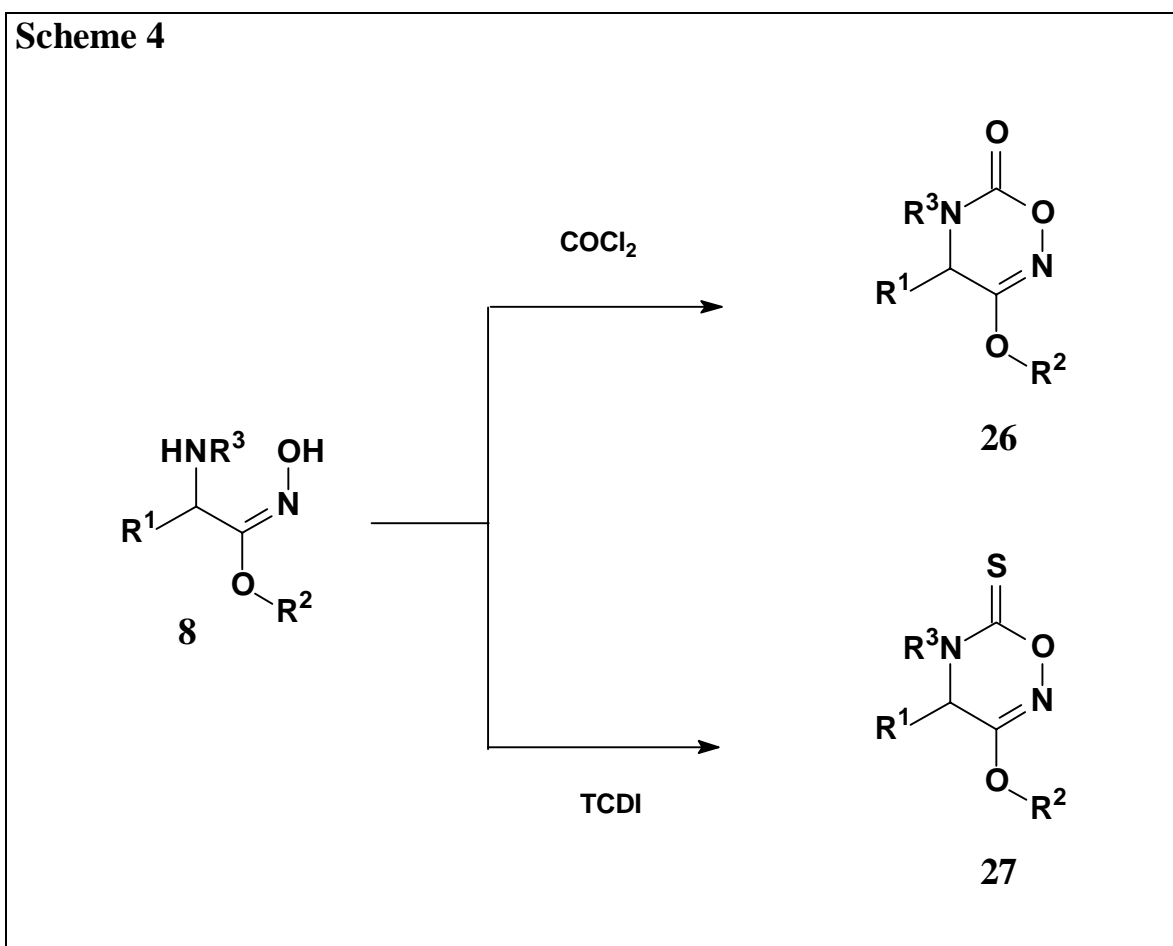
Scheme 3



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

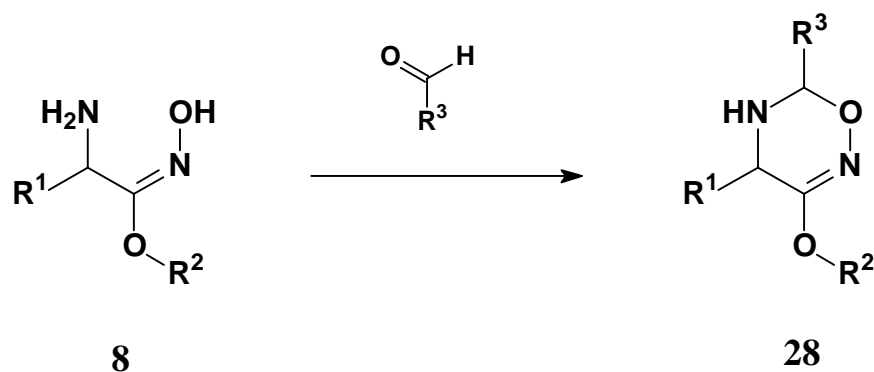
In the second part of this work cyclization of the above mentioned  $\alpha$ -amino alkyl hydroximates **8** by suitable reagents has been reported.

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

