

α -Funktionalisierte Carbohydroxamsäuren, 4-Hydroxysemicarbazide und Azoformamide

Ein Beitrag zu Synthese, Reaktivität und
analytischen Eigenschaften

Dissertation

Zur Erlangung des akademischen Grades
„Doktor der Naturwissenschaften“
der Universität Hamburg
Fachbereich Chemie

vorgelegt von

Michaela Sieglinde Seeger

aus Hamburg

Hamburg 2013

Gutachter: Prof. Dr. Detlef Geffken
Prof. Dr. Hans-Jürgen Duchstein

Tag der Disputation: 21. Juni 2013

Für meine Eltern



Musik von PAUL BURKHARD *

*Burkhard, Paul, Was isch das für e Nacht, In *D'Zäller Wiehnacht*, Musikverlag & Bühnenvertrieb: Zürich, (1965), Takt 13-20, 16.

Die vorliegende Arbeit entstand in der Zeit von Mai 2007 bis April 2013 am Institut für Pharmazie der Universität Hamburg unter der Leitung von **Herrn Prof. Dr. Detlef Geffken**, dem ich für die Aufnahme in seinen Arbeitskreis, für die Überlassung des Themas sowie die Betreuung und Unterstützung herzlich danke.

Mein besonderer Dank gilt **Herrn Prof. Dr. Hans-Jürgen Duchstein** für die freundliche Übernahme des Korreferats.

Herrn Dr. Ulrich Riederer danke ich herzlich für die angenehme Zusammenarbeit im Praktikum der organischen Chemie und der instrumentellen Analytik sowie die wertvolle Hilfe bei zahlreichen computertechnischen Fragen.

Des Weiteren danke ich Herrn Dr. Mehdi Khankischpur sowie Frau Maren Rohde für ihre wertvolle Hilfe beim Lesen der Korrekturen.

Ferner gilt mein Dank Herrn Prof. Dr. Jürgen Kopf und Frau Isabelle Nevoigt für ihre große Hilfsbereitschaft und die Anfertigung der Röntgenstrukturanalysen sowie Frau Dr. Olga Petina für ihre Unterstützung bei der NMR-Analytik.

Besonders herzlich möchte ich mich bei meinen Eltern Gabriele und Hartmut Seeger, bei meiner Familie und allen Freunden für ihre Geduld und Unterstützung während der Promotion bedanken.

Ein großer Dank gilt auch allen Mitarbeitern der Hubertus-Apotheke in Norderstedt für die stets hervorragende Zusammenarbeit.

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

Abkürzungsverzeichnis

AAV	Allgemeine Arbeitsvorschrift
Abb.	Abbildung
Ac	Acetyl
ACE	Angiotensin-Conversions-Enzym
ADAM	a disintegrin and metalloprotease
AFA	Azoformamid
AIDS	Acquired Immune Deficiency Syndrome
AMD	aktiviertes Mangandioxid
APP	Amyloid-Precursor-Protein
Ar	Aryl
aromat.	aromatisch
ber.	berechnet
Bn	Benzyl
br. s.	breites Singulett
bzw.	beziehungsweise
ca.	zirka
CAN	Cer(IV)-ammoniumnitrat
CCR5	CC-Motiv-Chemokin-Rezeptor 5
CDC	Centers for Disease Control and Prevention
CDI	1,1'-Carbonyldiimidazol
δ	chemische Verschiebung
d	Dublett
dt	Dublett eines Triplets
DC	Dünnschichtchromatographie
DMA	<i>N,N</i> -Dimethylacetamid
DMAP	4-Dimethylaminopyridin
DMF	<i>N,N</i> -Dimethylformamid
DMSO	Dimethylsulfoxid
DMSO- d_6	Dimethylsulfoxid, deuteriert
DNA	Desoxyribonukleinsäure
EDC	1-Ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl)-carbodiimid
EI-MS	Elektronenionenstoß-Massenspektrometrie
Et	Ethyl
etc.	et cetera

FDA	U.S. Food and Drug Administration
GABA	γ -Aminobuttersäure
gef.	gefunden
h	Stunde
H. pylori	Helicobacter pylori
HAGABA	Hydroxamsäure von GABA
HAT	Histon-Acetyltransferasen
HDAC	Histon-Deacetylasen
HDACi	Histon-Deacetylase-Inhibitoren
HIV	Humanes Immundefizienz-Virus
HMBC	heteronuclear multiple bond correlation
HOBt	1-Hydroxybenzotriazol
HPV	Humane Papillomaviren
HSC	4-Hydroxysemicarbazid
HSQC	heteronuclear single quantum coherence
Hz	Hertz
INSTI	integrase strand transfer inhibitors
IR	Infrarot
IUPAC	International Union of Pure and Applied Chemistry
<i>J</i>	Kopplungskonstante
LD ₅₀	mittlere letale Dosis
Lit.	Literaturwert
LO	Lipoxygenase
LTR	long terminal repeat
m	Multipllett
Me	Methyl
min	Minuten
MMP	Matrix-Metalloproteasen
MMPi	Matrix-Metalloprotease-Inhibitoren
NAD	Nicotinamid-Adenin-Dinukleotid
NBS	<i>N</i> -Bromsuccinimid
NCp	Nucleocapsidprotein
NMR	nuclear magnetic resonance
NNRTI	non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors
NRTI	nucleoside reverse transcriptase inhibitors
P. mirabilis	Proteus mirabilis

PEG	Polyethylenglykol
Ph	Phenyl
PI	protease inhibitors
ppm	parts per million
PTAB	Phenyltrimethylammoniumtribromid
quin	Quintett
quart.	Quartär
RNA	Ribonukleinsäure
RKI	Robert Koch-Institut
rt	Raumtemperatur
s	Singulett
SAHA	suberoylanilide hydroxamic acid
Schmp.	Schmelzpunkt
Spt	Septett
SVMP	snake venom metalloproteases
t	Triplett
Tab.	Tabelle
TACE	TNF- α -Conversions-Enzym
TBHAS	Tetrabutylammoniumhydrogensulfat
TEA	Triethylamin
tert.	tertiär
THF	Tetrahydrofuran
TNF- α	Tumornekrosefaktor- α
TMS	Tetramethylsilan
VdW	Van-der-Waals
VNS	vicarious nucleophilic substitution
z.B.	zum Beispiel
ZBG	zinkbindende Gruppe

Inhaltsverzeichnis

Abschnitt 1	17
1 Einleitung und Problemstellung	19
1.1 Einleitung	19
1.1.1 Anmerkungen zur Nomenklatur	19
1.1.2 Pharmakologische Wirksamkeit von Hydroxamsäuren	20
1.1.2.1 Hydroxamsäuren als ACE-Hemmer	20
1.1.2.2 Hydroxamsäuren als Antiepileptica	21
1.1.2.3 Hydroxamsäuren als Histon-Deacetylase-Inhibitoren zur Behandlung von Tumorerkrankungen	24
1.1.2.4 Hydroxamsäuren zur Behandlung von HIV	26
1.1.2.5 Hydroxamsäuren als Inhibitoren weiterer Metalloproteasen	28
1.1.2.6 Hydroxamsäuren in der Natur	32
1.1.3 Metabolisierung von Hydroxamsäuren	34
1.2 Problemstellung	38
2 α-Halogencarbohydroxamsäuren	41
2.1 Einleitung	41
2.2 Literaturübersicht	41
2.2.1 Synthesen von α -Halogencarbohydroxamsäuren	41
2.2.1.1 Einführen einer α -Halogenfunktion bei Carbonsäurederivaten	41
2.2.1.2 Herstellung einer Hydroxamsäurefunktion aus Carbonsäurederivaten	43
2.3 Syntheseplanung	46
2.4 Vorstufen	46
2.4.1 Darstellung von <i>N</i> -(Diphenylmethyl)-hydroxylamin (2d)	47
2.5 <i>N</i> -substituierte α -Halogencarbohydroxamsäuren	48
2.5.1 Synthese von <i>N</i> -substituierten α -Halogen-acetohydroxamsäuren (4a-e) und α -Chlor-phenylacetohydroxamsäuren (4f-h)	48
2.5.2 Eigenschaften der <i>N</i> -substituierten α -Halogen-acetohydroxamsäuren (4a-e) und α -Chlor-phenylacetohydroxamsäuren (4f-h)	49
2.5.2.1 Farbreaktion mit Eisen(III)-chlorid	49
2.5.2.2 Massenspektren	50
2.5.2.3 IR-Spektren	51
2.5.2.4 NMR-Spektren	52
2.5.2.5 Röntgenkristallstrukturanalyse	56
2.6 <i>O</i> -substituierte α -Halogencarbohydroxamsäuren	58
2.6.1 Synthese von α -Brom-acetohydroxamsäureestern (5a/b) und α -Chlor-phenylacetohydroxamsäureestern (5c/d)	58
2.6.2 Eigenschaften der α -Brom-acetohydroxamsäureester (5a/b) und α -Chlor-phenylacetohydroxamsäureester (5c/d)	59
2.6.2.1 Farbreaktion mit Eisen(III)-chlorid	59
2.6.2.2 IR-Spektren	59
2.6.2.3 NMR-Spektren	60
2.6.2.4 Röntgenkristallstrukturanalyse	61
2.7 Unsubstituierte α -Halogencarbohydroxamsäuren	63
2.7.1 Synthese von α -Brom-acetohydroxamsäure (6a) α -Chlor-phenylacetohydroxamsäure (6b)	63
3 Aminolysen von α-Halogencarbohydroxamsäuren: α-Aminocarbohydroxamsäuren	65

3.1	Einleitung	65
3.2	Literaturübersicht	65
3.3	Syntheseplanung	69
3.4	α -Aminocarbohydroxamsäuren	70
3.4.1	Vorversuche zur Reaktionsoptimierung	70
3.4.1.1	Lösemittel	70
3.4.1.2	Hilfsbase und Molverhältnis	71
3.4.2	Synthese von α -Aminocarbohydroxamsäuren (7-11)	71
3.4.2.1	Reaktion mit Piperidin und Morpholin	72
3.4.2.2	Reaktion mit Pyrrolidin	73
3.4.2.3	Reaktion mit Pyrrolidon	74
3.4.2.4	Reaktion mit Prolinmethylester	74
3.4.3	Eigenschaften der α -Aminocarbohydroxamsäuren (7-9)	75
3.4.3.1	Massenspektren	75
3.4.3.2	IR-Spektren	76
3.4.3.3	NMR-Spektren	77
3.4.3.4	Röntgenkristallstrukturanalyse	80
4	Hydrazinolyse von α-Halogencarbohydroxamsäuren	82
4.1	Einleitung	82
4.2	Literaturübersicht	82
4.3	Syntheseplanung	83
4.4	Versuche zur Synthese von α -Hydrazinocarbohydroxamsäuren	85
4.4.1	Versuche zur Synthese von α -Hydrazinocarbohydroxamsäuren mit unsubstituierter Hydrazin-Funktion (12)	85
4.4.1.1	Reaktion mit Hydrazinhydrat	85
4.4.1.2	Reaktion mit Carbazaten	85
4.4.1.3	Reaktion mit N-Aminophthalimid	87
4.4.2	Versuche zur Umsetzung mit monosubstituierten Hydrazinen (13)	87
4.4.3	Versuche zur Umsetzung mit N,N-disubstituierten Hydrazinen	88
4.4.3.1	Reaktion mit N-Aminomorpholin und N-Aminopiperidin	88
4.4.3.2	Reaktion mit N,N-Dimethylhydrazin und N,N-Diphenylhydrazin (14)	92
5	Schlussbemerkung	93
	Abschnitt 2	95
6	Einleitung und Problemstellung	97
6.1	Einleitung	97
6.1.1	Anmerkungen zur Nomenklatur	97
6.1.2	Pharmakologische Wirksamkeit von 4-Hydroxysemicarbaziden	98
6.1.2.1	Hemmung der Lipoxygenase	98
6.1.2.2	4-Hydroxysemicarbazide als Cytostatica	99
6.1.3	Pharmakologische Wirksamkeit von Azoformamiden	100
6.1.3.1	Azodiformamid	100
6.1.3.2	Azoformamide in der Krebstherapie	101
6.2	Problemstellung	103
7	4-Hydroxysemicarbazide	105
7.1	Literaturübersicht	105
7.1.1	Hydrazinolyse von Carbamaten	106
7.1.2	Hydroxylaminolyse von Carbazinsäurederivaten	108

7.2	Syntheseplanung	108
7.3	4-Hydroxysemicarbazide	109
7.3.1	Synthese von 4-Hydroxysemicarbaziden (18)	109
7.3.2	Eigenschaften der 4-Hydroxysemicarbazide (18)	111
7.3.2.1	Farbreaktion mit Eisen(III)-chlorid	111
7.3.2.2	IR-Spektren	111
7.3.2.3	NMR-Spektren	113
8	Azoformamide	115
8.1	Literaturübersicht	115
8.1.1	Synthese von Azoformamiden	115
8.1.1.1	Synthese aus Diazonium- und Nitrosoverbindungen	115
8.1.1.2	Synthese durch Oxidation von Semicarbaziden und Vorstufen	116
8.1.1.3	Synthese aus 4-Hydroxysemicarbaziden	121
8.2	Syntheseplanung	122
8.3	Azoformamide	123
8.3.1	Synthese von Azoformamiden (19)	123
8.3.2	Eigenschaften der Azoformamide (19)	125
8.3.2.1	Färbung der Substanzen	125
8.3.2.2	Farbreaktion mit Eisen(III)-chlorid	126
8.3.2.3	Massenspektren	126
8.3.2.4	IR-Spektren	127
8.3.2.5	NMR-Spektren	128
8.3.2.6	Röntgenkristallstrukturanalyse	130
8.3.3	Reaktion von 1-Benzyl-4-hydroxy-4-methylsemicarbazid (18d) mit Chlorameisensäuremethylester	130
9	1-Acylierte 4-Hydroxysemicarbazide	132
9.1	Einleitung	132
9.2	Literaturübersicht	132
9.3	Syntheseplanung	133
9.4	1-Acyl-4-hydroxysemicarbazide	133
9.4.1	Synthese von 1-Benzoyl-4-hydroxysemicarbaziden (20)	133
9.4.2	Eigenschaften der 1-Benzoyl-4-hydroxysemicarbazide (20)	134
9.4.2.1	Farbreaktion mit Eisen(III)-chlorid	134
9.4.2.2	IR-Spektren	135
9.4.2.3	NMR-Spektren	136
9.4.2.4	Röntgenkristallstrukturanalyse	137
9.5	Basenabhängigkeit der Reaktion von 4-Hydroxysemicarbaziden mit carbonylierenden Reagenzien	138
9.5.1	Reaktion von 4-Hydroxysemicarbaziden (18) mit Benzoylchlorid und Base	138
9.5.2	Acylierung von 1-Benzyl-4-hydroxy-4-methylsemicarbazid (18d)	140
10	Schlussbemerkung	142
11	Experimenteller Teil	143
11.1	Verzeichnis der Geräte und Analysemethoden	143
11.2	Synthesevorschriften und analytische Daten zu Kapitel 2	145
11.3	Synthesevorschriften und analytische Daten zu Kapitel 3	160
11.4	Synthesevorschriften und analytische Daten zu Kapitel 4	183

11.5	Synthesevorschriften und analytische Daten zu Kapitel 7	186
11.6	Synthesevorschriften und analytische Daten zu Kapitel 8	196
11.7	Synthesevorschriften und analytische Daten zu Kapitel 9	203
12	Zusammenfassung	212
13	Summary	217
14	Literaturverzeichnis	222
15	Anhang	233
15.1	Gefahrenmerkmale und Sicherheitsratschläge	233

Abschnitt 1

1 Einleitung und Problemstellung

1.1 Einleitung

Gegenstand der vorliegenden Arbeit sind Untersuchungen zur Synthese, Reaktivität und Analytik von α -Halogen-, α -Amino- und α -Hydrazinocarboxyhydroxamsäuren. Die Hydroxamsäurefunktion ist ein bedeutsames Pharmakophor mit interessanten chemischen, analytischen und pharmakologischen Eigenschaften. Das Erschließen neuartiger Substanzen und das Etablieren effizienter Synthesewege leisten einen wichtigen Beitrag zur Entwicklung neuer Zielstrukturen. Auch wenn Synthesen einen unerwarteten Weg gehen, ist durch die Aufklärung der abgelaufenen Reaktionen wertvolles Wissen über die Substanzeigenschaften und chemischen Grundlagen zu erlangen.

1.1.1 Anmerkungen zur Nomenklatur

Nach der IUPAC-Nomenklatur^[1] werden Verbindungen mit der Grundstruktur **I** als Hydroxamsäuren oder *N*-Hydroxyacetamide bezeichnet.

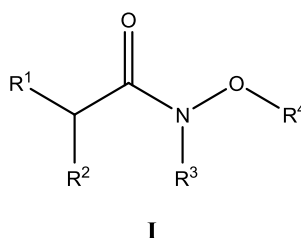


Abb. 1-1: Grundstruktur von Hydroxamsäuren (**I**)

Um die unterschiedlichen Substitutionsmuster einfach und klar darzustellen, werden alle Substanzen der Struktur **I** als Hydroxamsäuren angesehen und die Lokanten entsprechend vergeben. Somit befinden sich die Reste R^1 und R^2 in α -Position, die Reste R^3 und R^4 werden durch das jeweilige Heteroatom gekennzeichnet. Durch O-Substitution (R^4) entstehen Hydroxamsäureester.^[2] Der Ausdruck Carboxyhydroxamsäure wird nur als Oberbegriff verwendet. In der substanzspezifischen Nomenklatur dient die korrespondierende Carbonsäure als Namensgrundlage.

1.1.2 Pharmakologische Wirksamkeit von Hydroxamsäuren

Seit der Erstbeschreibung durch *Lossen* im Jahre 1869^[3] sind zahlreiche Hydroxamsäuren in den Fokus biologischer und pharmazeutischer Untersuchungen geraten. Durch die Fähigkeit zwei- und dreiwertige Kationen zu chelatisieren können sie verschiedene Enzyme inhibieren und als Therapeutica bei diversen Krankheitsbildern eingesetzt werden.^[4-6] Im Folgenden sollen beispielhaft einige der wichtigsten Angriffspunkte vorgestellt werden. Dabei erhalten Hydroxamsäure-Strukturen mit einem Stickstoff in α -Position besondere Aufmerksamkeit.

1.1.2.1 *Hydroxamsäuren als ACE-Hemmer*

Der therapeutische Eingriff in das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System stellt eine der wichtigsten Behandlungsmöglichkeiten von Hypertonie und Herzinsuffizienz dar. Die Spaltung des Dekapeptids Angiotensin I durch das Angiotensin-Conversions-Enzym (ACE) zum Oktapeptid Angiotensin II ist dabei einer der Hauptangriffspunkte, da von Angiotensin II die physiologische vasokonstriktorische Wirkung ausgeht. Außerdem werden einige vasodilatatorisch wirkende Peptide (Bradykinin, Kallidin und Substanz P) durch dieses Enzym abgebaut. Das ACE ist eine Metalloprotease mit Zink im aktiven Zentrum. Zur direkten Inhibition dieses Enzyms müssen Wirkstoffe in der Lage sein, dieses Zinkion zu binden. Struktur-Aktivitäts-Beziehungen haben gezeigt, dass Mercapto- (**Captopril**), Carboxy- (z.B. **Enalapril**), oder Phosphin-Gruppen (**Fosinopril**) dazu geeignet sind.^[7, 8]

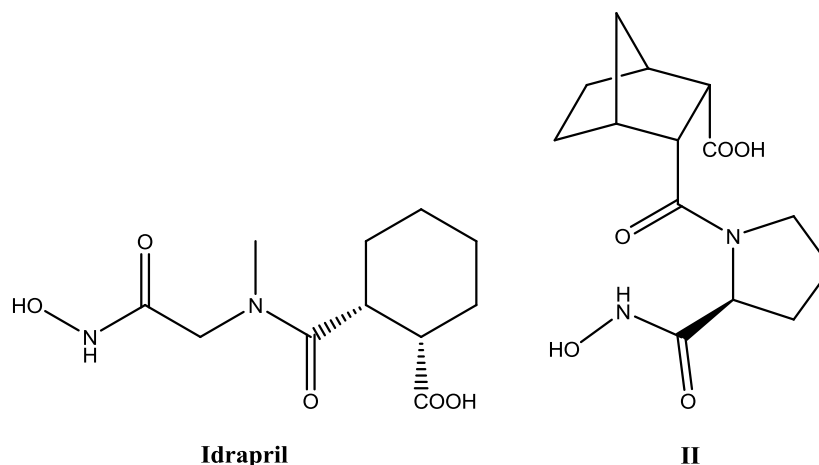


Abb. 1-2: Struktur von Idrapril und Ergebnis der Strukturentwicklung durch Rigidisierung (**II**)

Als erster ACE-Hemmstoff, der eine Hydroxamsäurefunktion als Zink-Chelator trägt, wurde 1992 **Idrapril** vorgestellt.^[9] Dieser Entdeckung vorangegangen waren Untersuchungen zum Einfluss bekannter, hydroxamsäurehaltiger Moleküle auf das ACE.^[4] Es konnte gezeigt werden, dass **Idrapril** in vitro und in vivo ähnlich potent wie **Captopril** ist.^[10] Der Versuch, durch Rigidisierung¹ zu einer wirksameren Struktur zu gelangen, schlug fehl. Jones *et al.* konnten für Verbindung **II** keine ACE-Hemmwirkung feststellen. Allerdings fanden sie Inhibition anderer Metalloproteasen, was die vielfältige Einsetzbarkeit von Hydroxamsäuren verdeutlicht.^{[11]2}

1.1.2.2 Hydroxamsäuren als Antiepileptica

Auch in der Therapie der Epilepsie wurde versucht, durch das Einführen einer Hydroxamsäure-Struktur eine verbesserte Wirksamkeit zu erlangen.

Kehl *et al.* untersuchten die antikonvulsive Wirkung der Hydroxamsäure von γ -Aminobuttersäure (**HAGABA**).^[15] **GABA** selbst hat als wichtigster

¹ Unter Rigidisierung versteht man die Einschränkung der Beweglichkeit eines Moleküls durch das Einführen von chemischen Brücken. Sie ist ein häufig verwendetes Mittel der Strukturoptimierung.

² Ende der neunziger Jahre untersuchten Parvathy *et al.* den Einfluss verschiedener Zink-Metalloprotease-Inhibitoren auf die Metabolisierung des Amyloid-Precursor-Proteins (APP), dessen Abbau durch β ^[12]- und γ ^[13]-Secretasen zum β -Amyloid eine entscheidende Rolle in der Entstehung der Amyloid-Plaques spielt, welche bei Morbus Alzheimer beobachtet werden. Gefunden wurde eine Inhibition der α -Secretase, die für den nicht-amyloidogenen Abbau des APP sorgt. Aufgrund zusätzlicher Untersuchungen mit dem ACE postulieren sie eine Ähnlichkeit dieses Enzyms zur α -Secretase.^[14] Die vor allem therapeutisch interessante Inhibition der γ -Secretase durch Metalloprotease-Inhibitoren ist noch nicht abschließend untersucht. Erste Ergebnisse wurden erst kürzlich publiziert.^[13]

hemmender Neurotransmitter und Gegenspieler von Glutamat eine große Bedeutung in der Pathophysiologie der Epilepsie, kann aber nicht direkt als Arzneistoff eingesetzt werden.

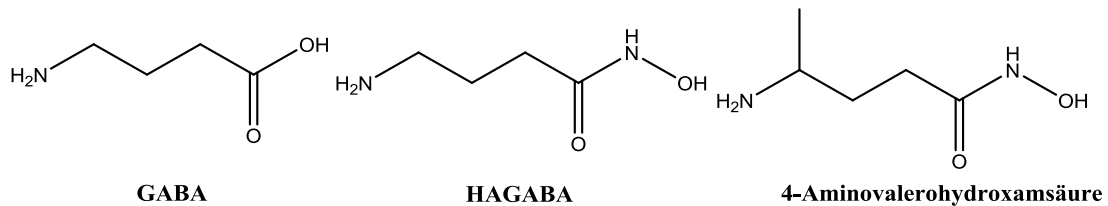


Abb. 1-3: Struktur von γ -Aminobuttersäure, γ -Aminobutyrohydroxamsäure und 4-Aminovalerohydroxamsäure

Es konnte gezeigt werden, dass **HAGABA** in Mäusen Bicucullin-induzierte Krampfanfälle verhindert, wohingegen sie sich bei Pentetrazol und Picrotoxin als Krampfauslöser wirkungslos zeigte. **HAGABA** wirkt folglich **GABA**-mimetisch und hat auch aufgrund des in diesem Modell ermittelten LD₅₀-Wertes von 1200 mg/kg Potential als Antiepilepticum eingesetzt zu werden.¹ *Hjeds et al.* synthetisierten Strukturanaloga von **GABA** in Form von γ -Aminohydroxamsäure-Derivaten der Butter- und Valeriansäure, welche zum Teil zusätzlich eine Hydroxylgruppe trugen. Neben den hydroxylierten Vertretern stellte sich **4-Aminovalerohydroxamsäure** als potenter Inhibitor der α -Ketoglutarat-GABA-Transaminase heraus.^[18]

Valproinsäure ist ein häufig eingesetzter Wirkstoff in der Behandlung der Epilepsie. *Levi et al.* synthetisierten diverse Valproinsäure-Derivate und fanden bei **Valproinhydroxamsäure** eine Steigerung der antiepileptischen Aktivität durch höhere intrinsische Aktivität. Desweiteren stellten sie fest, dass keine Metabolisierung zu **Valproinsäure** stattfindet, was einen Vorteil darstellt, da eine höhere therapeutische Breite erreicht werden könnte.^[19] *Eikel et al.* stellten hingegen in einem Mausmodell fest, dass eine solche Umwandlung, und somit auch eine mögliche Teratogenität, nicht ausgeschlossen werden kann.^[20]

¹ Bicucullin ist ein kompetitiver Antagonist von **GABA** am GABA_A-Rezeptor. Picrotoxin und Pentetrazol wirken über andere Modulationsstellen am GABA_A-Rezeptor und sind somit nicht-kompetitiv.^[7] Picrotoxin wirkt durch Stabilisierung der geschlossenen Form des Ionenkanals,^[16] Pentetrazol bindet vermutlich an eine eigene Bindungsstelle, welche sehr nah an der Picrotoxin-Bindungsstelle ist.^[17]

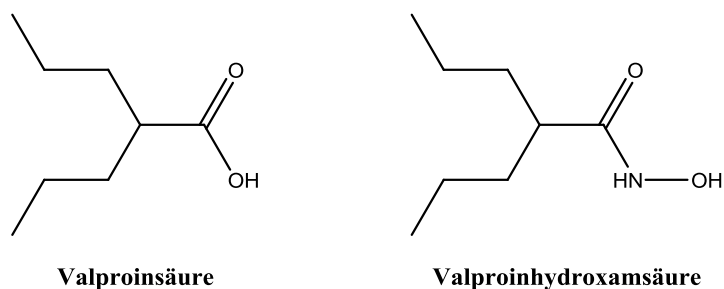


Abb. 1-4: Struktur von Valproinsäure und Valproinhydroxamsäure

Levetiracetam^[21] wurde ursprünglich als weiterentwickeltes Struktur-analogon von **Piracetam** hergestellt. Bei einem allgemeinen Screening wurde die antiepileptische Aktivität entdeckt, welche sich durch einen zu dem Zeitpunkt neuen Wirkmechanismus auszeichnete. *Kenda et al.* synthetisierten eine Vielzahl von Derivaten, darunter auch die entsprechenden Hydroxamsäuren (**III**). Allerdings stellte sich die Carboxamid-Struktur als essentiell für die Wirksamkeit heraus, die Hydroxamsäuren zeigten kaum intrinsische Aktivität.^[22]

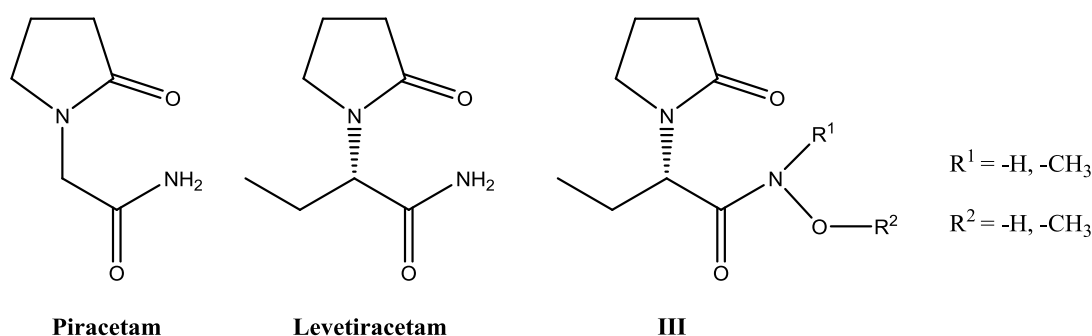


Abb. 1-5: Struktur von Piracetam, Levetiracetam und den getesteten Hydroxamsäure-Derivaten (**III**)

Neben ihrer antikonvulsiven Wirkung konnte **Valproinsäure** inhibitorische Aktivität gegenüber Histon-Deacetylasen nachgewiesen werden.^[23] Ein daraufhin durchgeführtes Screening anderer Antiepileptica auf Inhibitoraktivität an Histon-Deacetylasen konnte **Topiram** und den Carbonsäure-metaboliten von **Levetiracetam** als wirksam identifizieren. In dieser Wirkstoffklasse hat sich die Hydroxamsäure als herausragendes Strukturelement etabliert.^[24]

1.1.2.3 Hydroxamsäuren als Histon-Deacetylase-Inhibitoren zur Behandlung von Tumorerkrankungen

Die Entwicklung von Inhibitoren der Histon-Deacetylasen ist häufig Gegenstand aktueller Literatur.

In allen eukaryotischen Zellkernen ist die DNA mit weiteren Molekülen in Chromosomen verpackt. In einer Untereinheit, dem Nukleosom, ist DNA um einen Komplex aus Histonen gewickelt. Dieser Komplex besteht aus acht Histon-Proteinen, deren N-Termini aus dem Nukleosom herausragen. Histone sind Proteine mit einem hohen Anteil an basischen Aminosäuren. Durch die daraus resultierende positive Ladung wird die Bindung zur negativ geladenen DNA begünstigt. Eine Modifikation der Histone beeinflusst und reguliert den Zugang zur DNA und somit zur Weitergabe genetischer Information. Die Übertragung von Gruppen auf Histone findet durch spezialisierte Enzyme statt; neben der Methylierung ist vor allem die Acetylierung von pharmakologischem Interesse. Durch kovalente Bindung an den basischen Aminosäuren wird das Histon-Molekül nach außen hin neutraler und die Bindung zur DNA schwächer. Somit wird die DNA zugänglich für Transkriptionsprozesse.^[25, 26]

Die Acetylierung und Deacetylierung von Histonen ist ein reversibler Vorgang. Durch Histon-Acetyltransferasen (HAT) kann der Acetylrest von Acetyl-Coenzym A auf ein Lysin im N-terminalen Bereich eines Histons übertragen werden. Histon-Deacetylasen (HDAC) können diese Acetylreste wieder abspalten. Die Histon-Acetylierung führt zu einer Genaktivierung durch Relaxation des Chromatins, die Deacetylierung kondensiert das Chromatin und unterdrückt die Genaktivität.^[27] Zusätzlich werden weitere Nicht-Histon-Proteine wie Tubulin oder p53 durch diese Enzyme angegriffen.^[28] Inhibitoren der HDAC haben das Potenzial, in der Therapie von neurodegenerativen Krankheiten^[29], Entzündungen^[30], viralen Infektionen^[31], Malaria^[32-34] und vor allem Tumorerkrankungen eingesetzt zu werden.^[35-37]

Die Histon-Deacetylasen werden in vier Klassen unterteilt. Die Sirtuine (Klasse III) sind NAD^+ abhängig und unterscheiden sich in Sequenz und Mechanismus von den elf anderen im Menschen vorkommenden HDAC,

welche zinkabhängig sind. Einige Krebsarten zeigen eine geänderte Expression, eine gesteigerte Funktionalität oder eine Mutation von HDAC. Wird die HDAC durch Inhibitoren gehemmt, akkumuliert die acetylierte Form der Histone. Dadurch kann Wachstumshemmung, Apoptose, Zelltod durch reaktive Sauerstoffspezies oder mitotischer Zelltod ausgelöst werden.^[28]

Aus den bisher als Histon-Deacetylase-Inhibitoren (HDACi) identifizierten Substanzen lassen sich Strukturgemeinsamkeiten ablesen. Günstig erscheinen eine Zink-komplexierende Gruppe, ein alkylisches, arylisches oder vinylisches Verbindungsstück (Linker) und eine hydrophobe Abschlussgruppe (CAP group). Aus Untersuchungen der Wirksubstanz-HDAC Co-Kristalle konnte die Interaktion mit dem aktiven Zentrum abgeleitet werden. Bindung an das Zink verhindert die Amid-Hydrolyse, der Linker liegt in einer Art Tunnel, an dessen Ende die Abschlussgruppe mit der Außenseite der HDAC interagiert. Da in diesem Teil die größten Unterschiede der HDAC liegen, ist zu erwarten, dass durch Variation in der Abschlussgruppe Selektivität für einzelne HDAC erreicht werden kann.^[28, 38] Zu diesem Ziel wurden bereits Molecular Modelling Versuche durchgeführt und dabei neue Leitstrukturen entdeckt.^[35, 38, 39]

Das zu chelatisierende Zink-Ion legt die Verwendung von Hydroxamsäuren als Chelator nahe, und tatsächlich enthalten viele HDACi eine Hydroxamsäurestruktur. Als erster Wirkstoff erhielt 2006 **Vorinostat** (im englischen Sprachraum häufig als „SAHA“ für „suberoylanilide hydroxamic acid“ bezeichnet) die FDA-Zulassung zur Behandlung von T-Zell-Lymphomen. Auch **Romidepsin** erhielt eine Zulassung für dieselbe Indikation, weitere Verbindungen befinden sich in klinischen Studien.^[27]

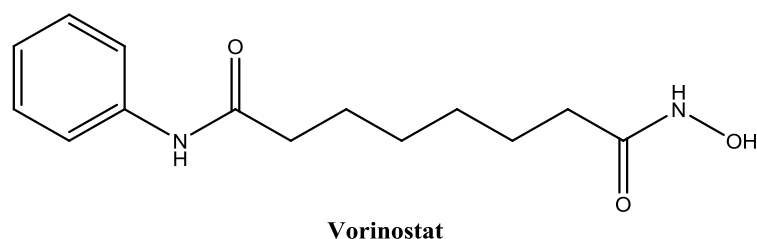


Abb. 1-6: Struktur des HDACi Vorinostat

In einem umfangreichen Patent wurde kürzlich eine Vielzahl von Substanzen als HDACi gesichert. Hierbei handelt es sich unter anderem um die freien Hydroxamsäuren (**IV** und **V**), welche dort aus der Hydroxylaminolyse der entsprechenden Ethylester hervorgehen. In meiner Arbeit wird die Synthese verwandter Strukturen über einen anderen Syntheseweg vorgestellt.^[40]

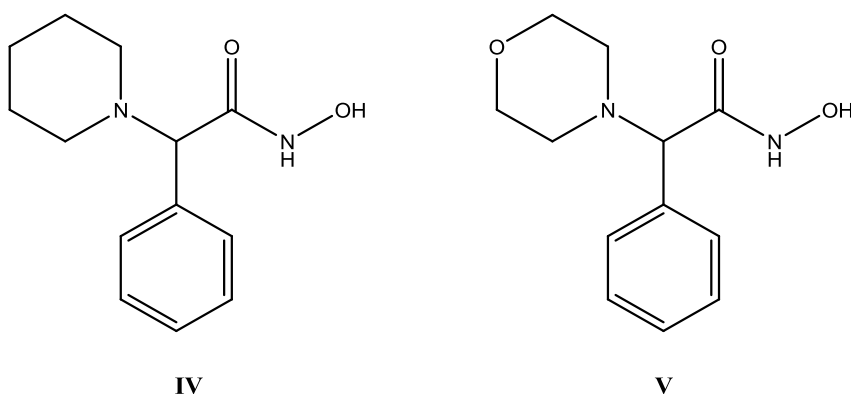


Abb. 1-7: Beispiele für patentgeschützte HDACi (IV+V)

1.1.2.4 Hydroxamsäuren zur Behandlung von HIV

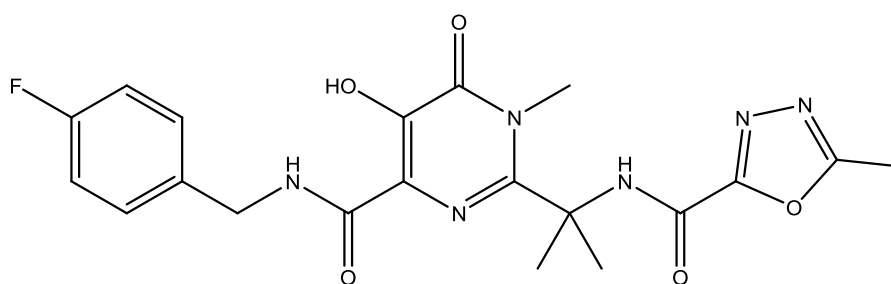
Durch die weltweite Ausbreitung, die Herausbildung von Resistenzen und die hohe Mortalität der durch das HIV ausgelösten Krankheitsbilder, die unter dem Namen AIDS zusammengefasst werden, bleiben, neben der Suche nach einem Impfstoff und der Möglichkeit der vollständigen HIV-Eradikation, die Eindämmung und die Verlangsamung des Krankheitsfortschritts Ziel der Pharmakotherapie.

Die medikamentöse Therapie einer HIV-Infektion umfasst meist eine Kombination von Wirkstoffen mit unterschiedlichen Angriffspunkten. In den aktuellen Therapieempfehlungen des amerikanischen CDC und des deutschen RKI werden Arzneistoffe aus fünf verschiedenen Gruppen aufgeführt: NRTI (nucleoside reverse transcriptase inhibitors), NNRTI (non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors), PI (protease inhibitors), INSTI (integrase strand transfer inhibitors) und CCR5-Antagonisten (Fusions-Inhibitoren).^[41, 42]

Ein großes Problem der HIV-Therapie ist das sich bildende Reservoir durch Integration der viralen DNA in T-Gedächtniszellen. In dieser latenten Form erfolgt kein Angriff durch antiretrovirale Therapie, was eine Eradikation

erschwert und für den Rebound bei einer Unterbrechung der Therapie verantwortlich gemacht wird. Die gezielte Reaktivierung sollte das Leeren dieser Speicher ermöglichen und die freigesetzten Viruspartikel für die Pharmakotherapie angreifbar machen. Unter den Mechanismen, die für den Transkriptionsstopp verantwortlich gemacht werden, ist der Angriff von HDAC am LTR (long terminal repeat)-Promoter in HIV-1 identifiziert worden. Die Inhibition der HDAC führt tatsächlich zu einer Aktivierung, was durch Untersuchung von dem schwachen HDACi **Valproinsäure** (siehe 1.1.2.2) und noch wirkungsvoller bei SAHA (**Vorinostat**) (siehe 1.1.2.3) gezeigt werden konnte. Die bereits erfolgte Zulassung von SAHA zur Behandlung von T-Zell-Lymphomen lässt hoffen, dass es zudem effektiv in der Therapie von HIV eingesetzt werden kann.^[43, 44]

Eine Hydroxamsäure-Struktur hat sich auch in Integrase-Inhibitoren als günstig erwiesen. Substanzen dieser Wirkstoffklasse sollen die Insertion der HIV-DNA in die humane DNA verhindern. Dabei greifen sie in den Strangtransfer ein.^[45] Der 2007 durch die FDA zugelassene Wirkstoff **Raltegravir**^[46] enthält ein Hydroxypyrimidon-Gerüst, dessen Hydroxylgruppe saure Eigenschaften hat und die Applikation als Kalium-Salz erlaubt. Das Grundgerüst kann als Stellungsisomer einer Hydroxamsäure angesehen werden und lädt somit zur Entwicklung hydroxamsäurehaltiger Integrase-Inhibitoren ein.^[47]



Raltegravir

Abb. 1-8: Struktur von Raltegravir

Im katalytischen Zentrum der Integrase sind zwei Aspartat-Reste und ein Glutamat-Rest identifiziert worden. Man nimmt an, dass dort Magnesium- und Mangan-Ionen gebunden werden, wobei Magnesium die größere biologische Relevanz zugesprochen wird. Es hat sich als günstig

herausgestellt, zwei Mg-Ionen durch ein Wirkstoffmolekül binden zu können. Aus dieser Erkenntnis heraus entwickelten Forscher in den Laboratorien von Pfizer neue Leitstrukturen: Azaindol-Hydroxamsäuren (VI) und N-Hydroxy-dihydronaphthyridinone (VII).^[48-50]

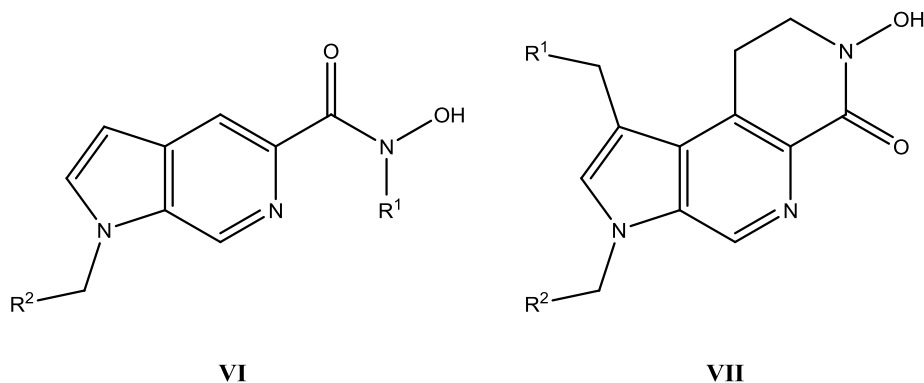


Abb. 1-9: Grundstruktur der Azaindol-Hydroxamsäuren (VI) und N-Hydroxy-dihydronaphthyridinone (VII)

Für beide Substanzklassen konnten in vitro Vertreter mit überlegenen Eigenschaften im Vergleich zu **Raltegravir** identifiziert werden.

1.1.2.5 Hydroxamsäuren als Inhibitoren weiterer Metalloproteasen

Die Wirkungen von Hydroxamsäuren als Inhibitoren der Lipoxxygenase (u.a. **Zileuton**^[51], siehe 6.1.2.1), Leukotrien A₄ Hydrolase, Cyclooxygenase und Peptid-Deformylase (PDF)^[52, 53] wurden eingehend untersucht.^[4] Weitere Angriffspunkte werden im Folgenden ausführlicher vorgestellt.

Matrix-Metalloprotease (MMP)

Die Familie der Matrix-Metalloproteasen besteht aus mehr als 20 differenzierten, zinkabhängigen Enzymen, welche in der extrazellulären Matrix für die Spaltung diverser Substrate verantwortlich sind. Zu den abbaubaren Proteinen zählen Kollagene, Fibronectin, Elastin und Proteoglycan. Die physiologische Funktion wird durch Aktivatoren und Inhibitoren kontrolliert. Ein Ungleichgewicht dieser Prozesse führt meist zu einem übermäßigen Abbau von Proteinen, was beispielsweise für die Zerstörungsvorgänge bei Rheumatoider Arthritis oder den Verlust der Gefäßwandstärke bei einem Aortenaneurisma verantwortlich gemacht wird.^[54]

So vielfältig wie die unter diesem Namen zusammengefassten Enzyme sind auch die therapeutischen Ziele der Matrix-Metalloprotease-Inhibitoren (MMPi). Neben Krebs handelt es sich vornehmlich um Therapieansätze, in denen ein Entzündungsgeschehen beeinflusst werden soll. So wurde der Einsatz von MMPi unter anderem bei Arthritis, Glomerulonephritis, Multipler Sklerose, bakterieller Meningitis und Schlaganfällen untersucht.^[54]

Einer der ersten als MMPi identifizierten Wirkstoffe ist **Batimastat**.^[55] Ihm folgten weitere Substanzen, welche die geforderten Struktureigenschaften – eine zinkbindende Gruppe (ZBG), ein Wasserstoffbrückenbildner (Donator) und Nebenketten zur VdW-Interaktion – auf sich vereinen können. Aufgrund guter Zink-Chelatisierungseigenschaften hat sich die Hydroxamsäure als ZBG gegenüber allen getesteten Alternativen durchgesetzt.¹ Die Hydroxamsäure kann als zweizahniger Ligand das Zinkion chelatisieren. Das am Stickstoff gebundene Proton bildet eine Wasserstoffbrücke zum Enzym. Die zu dieser Wirkstoffklasse zugehörigen Substanzen können in zwei chemische Klassen eingeteilt werden: Succinyl-Hydroxamate (**VIII**) und Sulfonamid-Hydroxamate (**IX**). Strukturentwicklungen führten bald zu abgewandelten Substanzen, welche lediglich eine Ähnlichkeit mit diesen Grundstrukturen aufweisen.^[4, 54]

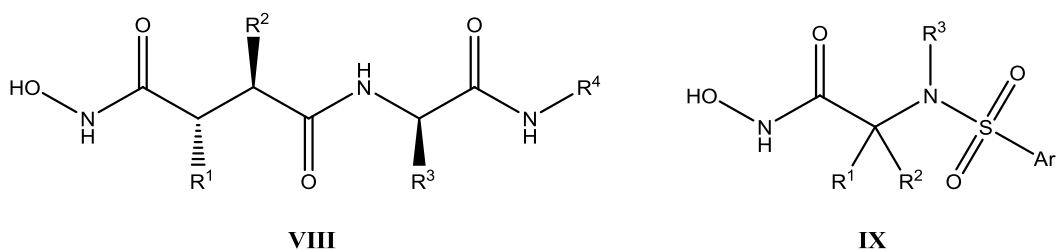


Abb. 1-10: Grundstruktur von Succinyl-Hydroxamaten (**VIII**) und Sulfonamid-Hydroxamaten (**IX**)

Zudem wurden bereits MMPi entwickelt, die Wirkungen auf mehrere Enzymsysteme in sich vereinen. So konnten Substanzen identifiziert werden, welche mehrere MMP oder ein MMP und eine andere Protease (z.B. Cathepsin) inhibieren.^[57] Von großem Interesse ist in diesem Zusammenhang eine Wirkkombination von den für das Krankheitsgeschehen von

¹ *Castelhana et al.* testeten am Beispiel von MMP1 diverse ZBG und fanden folgende Rangfolge der inhibitorischen Potenz: Hydroxamat >>> Formylhydroxylamin > Sulfhydryl > Phosphinat > α -Aminocarboxylat > Carboxylat.^[56]

Rheumatoider Arthritis relevanten MMP und TACE, der Protease, die TNF- α freisetzt.^[58]

TNF- α -Conversions-Enzym (TACE)

Tumornekrosefaktor- α (TNF- α) ist ein immunmodulierendes, pro-inflammatorisches Cytokin, welches an den pathogenen Vorgängen bei Rheumatoider Arthritis, Morbus Crohn, Multipler Sklerose und Kachexie bei Krebs oder HIV beteiligt ist. Noch bevor das für die Freisetzung von TNF- α verantwortliche Enzym identifiziert wurde, konnte festgestellt werden, dass hydroxamsäurehaltige MMPi die TNF- α Freisetzung inhibieren können.^[59]

Das TNF- α -Conversions-Enzym (TACE) gehört zu der Familie der Adamalysine^{[60]1} und kann membrangebundenes TNF- α abspalten, sodass gelöstes TNF- α entsteht. TACE hat eine Protease-Domäne in der drei Histidin-Reste das katalytische Zink koordinieren. Somit ist dieses Enzym ein interessantes Target, birgt es doch die Möglichkeit einer Inhibition durch kleine, oral applizierbare Stoffe und damit eine Alternative zu den bisher nur parenteral verfügbaren TNF- α -Blockern.^[61] Durch gezielte Struktur-entwicklung konnten bereits einige hydroxamsäurehaltige TACE-Inhibitoren identifiziert werden.^[62-64] Besonders hervorgehoben seien an dieser Stelle die von *Duan et al.* vorgestellten γ -Lactam-Hydroxamsäuren (X) aufgrund ihrer α -Amidocarbohydroxamsäure-Struktur.^[65]

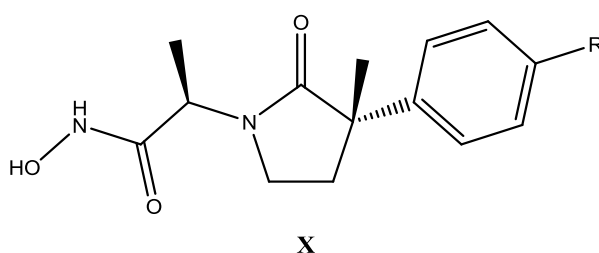


Abb. 1-11: Grundstruktur der γ -Lactam-Hydroxamsäuren als TACE-Inhibitoren (X)

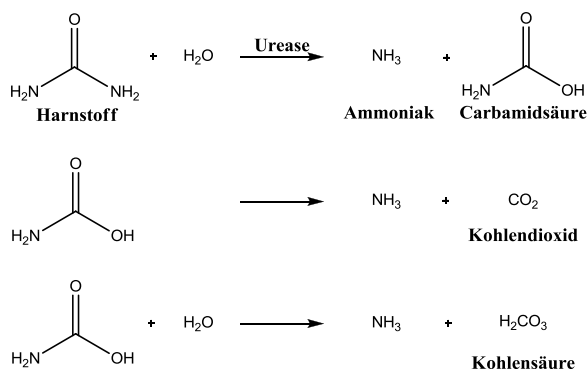
¹ Die Adamalysine werden in zwei Subfamilien aufgeteilt: die SVMPs (snake venom metalloproteases) und die ADAMs (Proteine mit einer Disintegrin- und einer Metalloprotease-Domäne (*a* disintegrin and metalloprotease)). TACE gehört zu den ADAMs und wird in der fortlaufenden Nummerierung dieser Enzyme auch als ADAM 17 bezeichnet.^[61]

Urease

Die Urease ist für die Spaltung von Harnstoff über Zwischenprodukte zu Ammoniak und Kohlendioxid verantwortlich.¹ Der Abbau geht mit einer pH-Steigerung einher, was sowohl für den menschlichen Organismus als auch in der Landwirtschaft negative Folgen haben kann. Die Ureaseaktivität spielt bei Harnsteinen, Glomerulonephritis, einigen Lebererkrankungen und Krebs eine Rolle und ist bei den pathologischen Vorgängen durch *Helicobacter pylori* und *Proteus* Bakterien von Interesse.^[4, 66, 67]

Im aktiven Zentrum der Urease befinden sich zwei Nickel-Ionen, deren Chelatisierung durch Wirkstoffe zu einer Inhibition des Enzyms führt. Prototyp dieser Substanzklasse ist **Acetohydroxamsäure**, deren inhibitorische Aktivität der Urease eingehend untersucht wurde.^[68, 69] Sie reagiert mit der Urease im stöchiometrischen Verhältnis von 2:1. Die Weiterentwicklung von der **Acetohydroxamsäure** zu Substanzen mit größeren Resten brachte eine Reihe wirksamer Inhibitoren hervor. Während die hydroxamsäurehaltigen Strukturen vom Typ **XI** pflanzliche und bakterielle Ureasen als Target haben, wurden Verbindungen **XII-XIV** hauptsächlich zur Inhibition der *H. pylori* Urease² und **XV** zur Inhibition der *P. mirabilis* Urease entwickelt.^[4, 66, 67]

¹ Beim Abbau von **Harnstoff** entsteht im ureasekatalysierten Schritt aus einem Äquivalent **Harnstoff** je ein Äquivalent **Ammoniak** und **Carbamidsäure**. Letztere zerfällt spontan zu einem weiteren Äquivalent **Ammoniak** und **Kohlendioxid**. Auch der hydrolytische Abbau zu **Ammoniak** und **Kohlensäure** wird diskutiert.^[66]



² Wird die ureolytische Aktivität von *H. pylori* unterdrückt, kann das Bakterium keinen Ammoniak mehr herstellen, der den sauren pH im Magen neutralisiert. Somit wird *H. pylori* durch die Magensäure geschädigt. Zudem wird die Motilität von *H. pylori* verringert. Beide Faktoren begünstigen den Heilungsprozess des Entzündungsgeschehens.

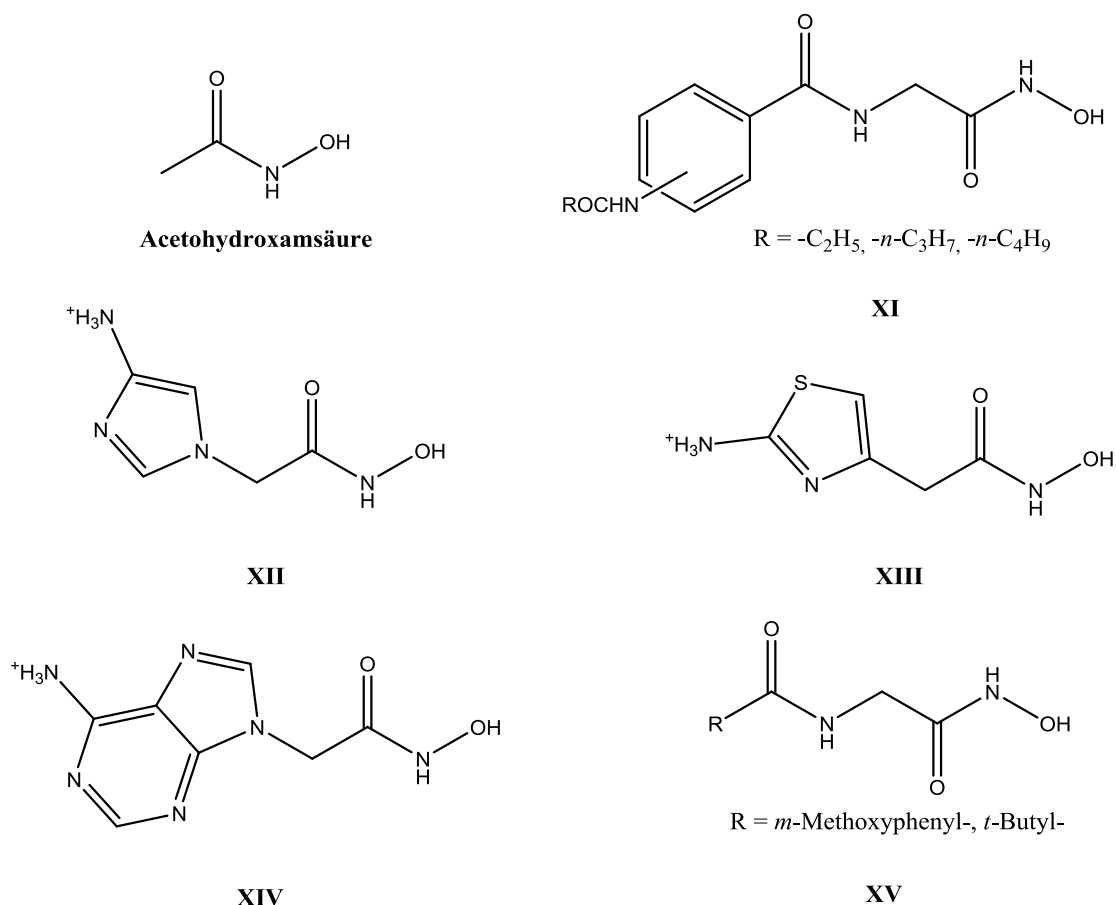


Abb. 1-12: Strukturen von Urease-Inhibitoren (Acetohydroxamsäure und **XI-XV**)

1.1.2.6 Hydroxamsäuren in der Natur

Hydroxamsäuren sind auch in der Natur weitverbreitet, was nicht verwunderlich ist, wenn man die Hydroxamsäure-Struktur als derivatisierte Aminosäure-Funktion ansieht. Die meisten natürlichen Hydroxamsäuren, deren biologische Aktivitäten untersucht wurden, stammen aus Pilzen und Actinomyceten. Sie konnten aber auch aus anderen Bakterien, Hefen und Pflanzen isoliert werden. Die Einteilung erfolgt nach Anzahl der Hydroxamsäurestrukturen pro Molekül.^[70, 71] Da es sich bei den im Rahmen dieser Arbeit hergestellten Verbindungen ausschließlich um Monohydroxamsäuren handelt, werden im Folgenden nur Beispiele dieser Substanzklasse abgebildet. Diese Kürzung aus chemischen Beweggründen soll keineswegs die Bedeutung von Substanzen mit mehr als einer Hydroxamsäurefunktion schmälern, welche vor allem als Siderophore zum Eisentransport eingesetzt werden.^[72, 73]

Aspergillsäure ist eine antibiotisch wirkende Hydroxamsäure, welche aus *Aspergillus flavus* stammt. Sie war die erste identifizierte natürliche Hydroxamsäure und steht hier stellvertretend für eine Reihe von Strukturanaloga. **Aspergillsäure** kann entweder in der Hydroxamsäure- oder in der tautomeren *N*-Oxid-Form dargestellt werden.^[71, 74] In der ersten Form ist die Bezeichnung des *N*-Hydroxypyrazinon-Gerüsts als cyclische α -Iminocarbohydroxamsäure möglich.^{[75]1}

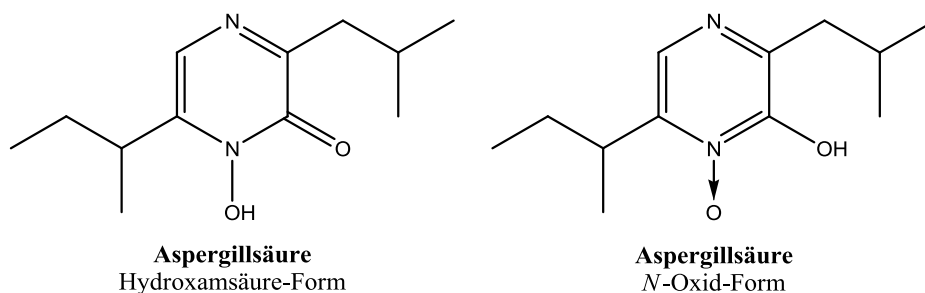
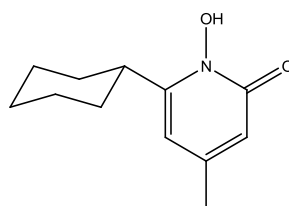


Abb. 1-13: Struktur von zwei tautomeren Formen der Aspergillsäure

Hadacidin (*N*-Formyl-*N*-hydroxyglycin) konnte aus *Penicillium*-Arten isoliert werden und zeigt strukturelle Verwandtschaft zur **Asparaginsäure**. Die der Substanz zugesprochene Antitumor-Aktivität ist ein Resultat der Inhibition der Adenylsuccinat-Synthetase und somit der Unterbindung der Adenin-Synthese, auf die besonders Tumorzellen angewiesen sind.^[71] Die Weiterentwicklung der **Hadacidin**-Struktur ist von aktuellem Forschungsinteresse.^[76] Zudem hat **Hadacidin** Bedeutung als Untersuchungssubstanz bei der Aufklärung von metabolischen Vorgängen, beispielsweise des Adenin-Metabolismus in *Plasmodium falciparum*.^[77]

¹ Das um einen Stickstoff ärmere *N*-Hydroxypyridon bildet den Grundkörper des Antimykoticums **Ciclopirox**.^[75]



Ciclopirox

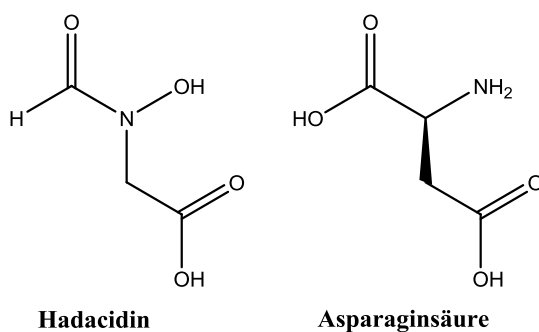


Abb. 1-14: Struktur von Hadacidin und Asparaginsäure

Fusarinin ist wegen seiner ungewöhnlichen N^{δ} -Hydroxyornithin-Struktur erwähnenswert.^[78] Zwar hat **Fusarinin** selbst keine physiologische Wirkung, die enthaltene N^{δ} -Hydroxyornithin-Struktur ist aber häufiger Bestandteil von tri-hydroxamathaltigen Siderophoren.^[74]

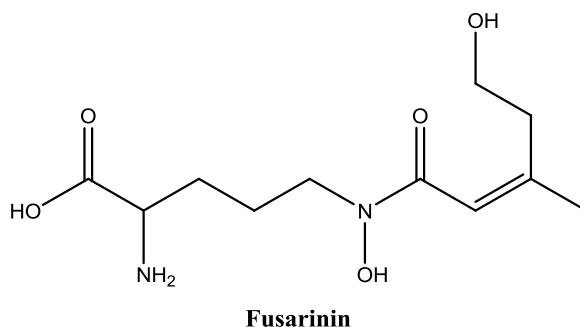


Abb. 1-15: Struktur von Fusarinin

1.1.3 Metabolisierung von Hydroxamsäuren

Der metabolische Abbau von Hydroxamsäuren wurde anhand von mehreren Mechanismen der Phase I- und Phase II-Reaktionen beschrieben. Diese metabolischen Vorgänge sind in Abb. 1-16 - Abb. 1-20 exemplarisch dargestellt: **Reduktion**^[79], **Hydrolyse**^[80], ***N*-O-Methylierung**^[81], ***N*-O-Sulfatierung**^[82, 83], ***O*-Acetylierung**^[84] und ***N*-O-Glucuronidierung**^[83].

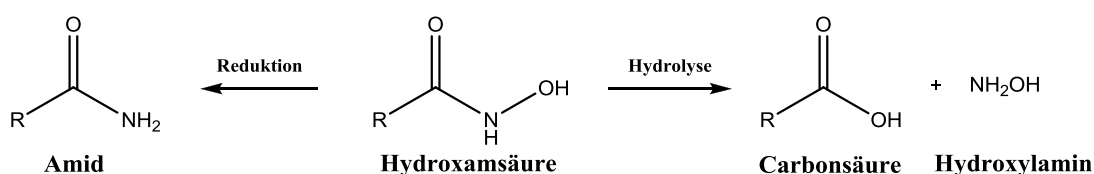


Abb. 1-16: Metabolische Reduktion und Hydrolyse von Hydroxamsäuren

Sugihara et al. nennen **Hydrolyse** und **Reduktion** als häufigste Reaktionen; *Peng et al.* erweitern diese Aufzählung um die **O-Glucuronidierung** als Hauptursachen einer schlechten Pharmakokinetik von Hydroxamsäuren.^[85]

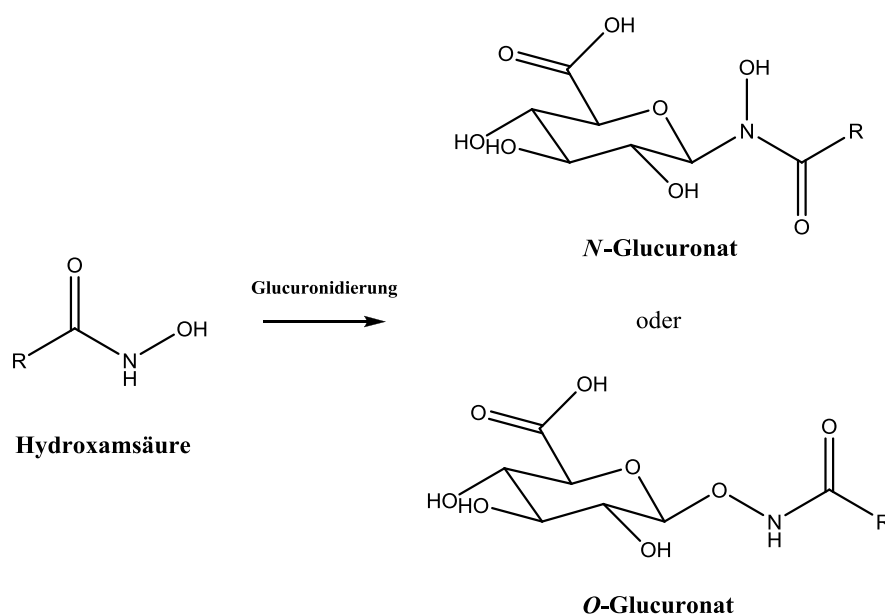


Abb. 1-17: Glucuronidierung von Hydroxamsäuren

Die **Glucuronate** von Hydroxamsäuren sind relativ stabil und können gut vom Organismus ausgeschieden werden.

Die **Methylierung** findet metabolisch unter Beteiligung von S-Adenosylmethionin statt. In meiner Arbeit werden N- und O-Methylhydroxamsäuren auf chemischem Weg hergestellt.

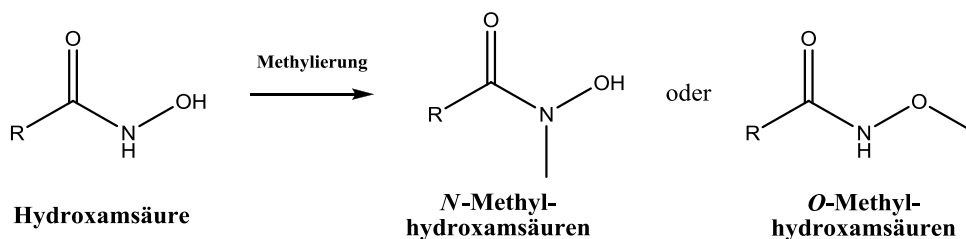


Abb. 1-18: Metabolische Methylierung von Hydroxamsäuren

Neben der direkten **Acetylierung** von Hydroxamsäuren hat dieser metabolische Prozess besondere Relevanz in der Verstoffwechselung von aromatischen Aminen.

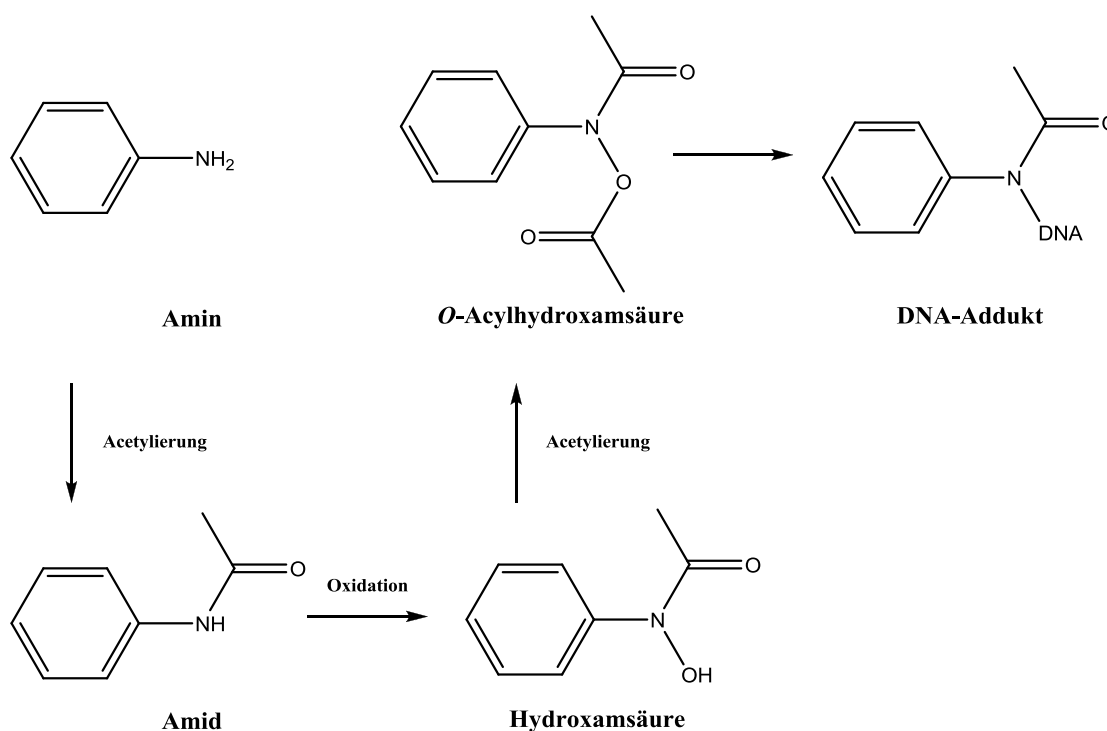


Abb. 1-19: Metabolisierung von aromatischen Aminen

Die Übertragung einer Acetyl-Gruppe auf den Stickstoff gefolgt von einer Hydroxylierung liefert mit den entstehenden *N*-Aryl-Hydroxamsäuren einen entscheidenden Beitrag zur Cancerogenität dieser Substanzklasse, da sie leicht zu reaktiven Species weiterreagieren, welche z.B. mit der DNA Addukte bilden können.^[86] Dies geschieht unter anderem durch **O-Acetylierung** der entstandenen *N*-Aryl-Hydroxamsäuren.^[84]

Hydroxamsäuren werden auch durch die **Sulfatierung** konjugiert.

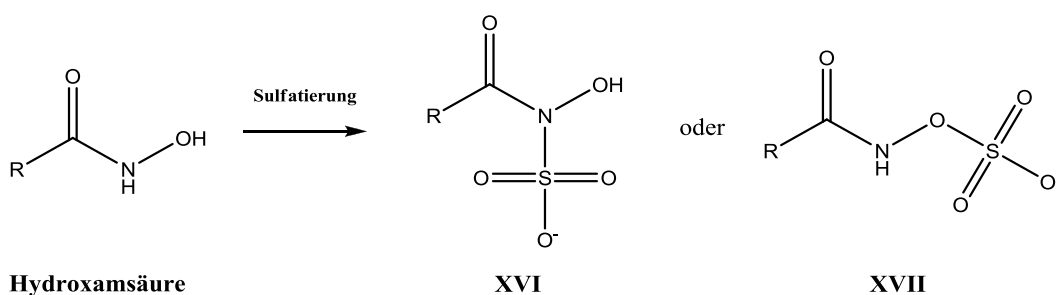


Abb. 1-20: Metabolische Sulfatierung von Hydroxamsäuren

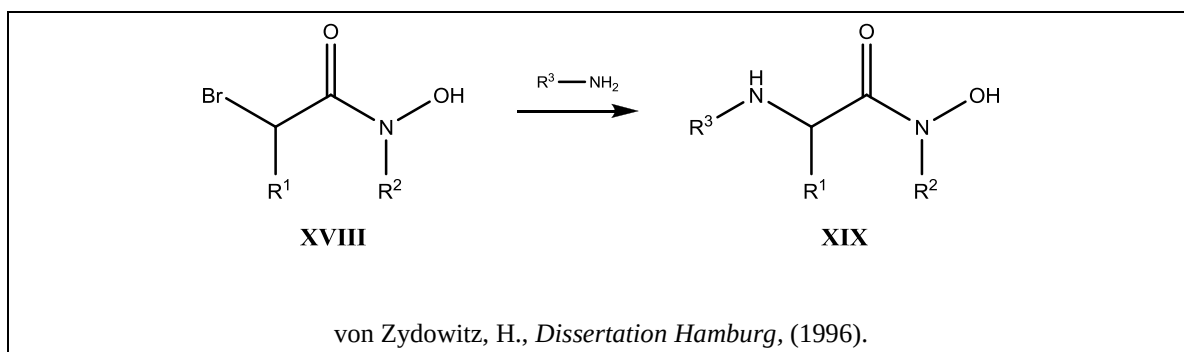
Auch dieser eigentlich zur Detoxifizierung gedachte Prozess kann potentiell toxische Metabolite generieren, die kovalente Bindungen zu zellulären Makromolekülen (neben der DNA natürlich auch RNA, Proteine etc.)

ausbilden können. Dieser Prozess wurde im Rahmen der Untersuchung zur Toxizität aromatischer Amine alternativ zur **Acetylierung** (siehe Abb. 1-19) beobachtet.^[82, 83]

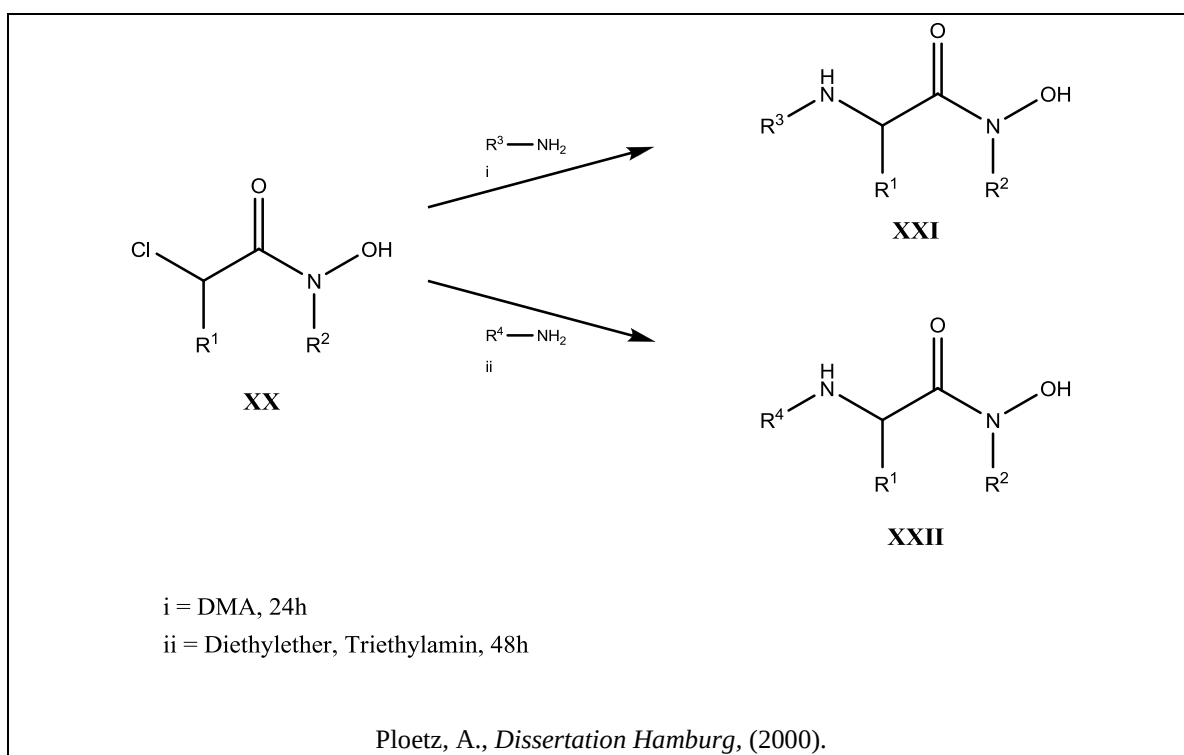
Aufgrund der eingangs vorgestellten Vielfalt der pharmakologischen Einsetzbarkeit von Hydroxamsäuren bildet diese Substanzklasse eine interessante Grundlage zur chemischen Forschung. Die Möglichkeit der Entstehung toxischer Metabolite und die häufig sehr schnell ablaufende Metabolisierung besonders bei unsubstituierten Hydroxamsäuren rechtfertigen die Synthese und Untersuchung substituierter Hydroxamsäure-Derivate. Vertreter dieser Stoffklasse werden in dieser Arbeit vorgestellt.

1.2 Problemstellung

Die Gewinnung von α -Aminocarbohydroxamsäuren aus α -Halogencarbohydroxamsäuren wurde bereits durch von Zydowitz^[87] und Ploetz^[88] vorgestellt.



Von Zydowitz legte einen Überschuss an Amin in Diethylether vor und tropfte die in Ether gelösten α -Bromcarbohydroxamsäuren (XVIII) dazu. Die α -Aminocarbohydroxamsäuren (XIX) konnten meist durch direkte Kristallisation gewonnen werden, sodass eine säulenchromatographische Reinigung selten notwendig war.^[87]



Ploetz löste die α -Chlorcarbohydroxamsäuren (**XX**) in *N,N*-Dimethylacetamid und gab das Amin tropfenweise im Überschuss hinzu. Nach 24h wurde der Ansatz auf Eiswasser gekippt und die α -Aminocarbohydroxamsäuren (**XXI**) fielen entweder direkt aus oder wurden mit Ethylacetat extrahiert. Bei wenig nucleophilen Aminen wechselte er auf Diethylether als Lösungsmittel, gab Triethylamin (TEA) als Hilfsbase hinzu und erhöhte die Reaktionsdauer auf 48h.^[88]

Von *Zydowitz*^[87] und *Ploetz*^[88] verwendeten für die Aminolysen ausschließlich primäre Amine und O-unsubstituierte Hydroxamsäuren, da beide eine nachfolgende Cyclisierung der gewonnenen α -Aminocarbohydroxamsäuren (**XIX**, **XXI**, **XXII**) zu 6-gliedrigen Heterocyclen anstrebten.

Intensive Literaturrecherchen ergaben, dass die durch Umsetzung mit sekundären Aminen theoretisch zugänglichen α -Aminocarbohydroxamsäuren weitestgehend unbekannt waren. Es erschien aussichtsreich, anhand dieser Reaktionen ein Aminolyseverfahren zu entwickeln, welches möglicherweise auf Hydrazinolysen übertragbar wäre.

Die für diese Versuche benötigten α -Halogencarbohydroxamsäuren (**4/5**) sind aus den jeweiligen N- (**2**) oder O-substituierten (**3**) Hydroxylaminen durch Reaktion mit α -Halogencarbonsäurechloriden (**1**) zu gewinnen. Es sollte versucht werden, auf diesem Weg auch unsubstituierte Hydroxamsäuren (**6**) herzustellen.

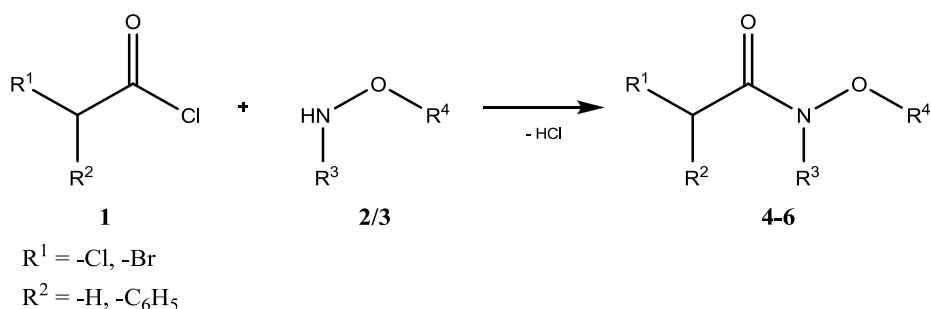


Abb. 1-21: Geplante Synthese von α -Halogencarbohydroxamsäuren (**4-6**)

Diese Verbindungen wurden im weiteren Verlauf zunächst Aminolysen unterzogen, auch um im Hinblick auf die durchzuführenden Hydrazinolysen Reaktionsbedingungen zu optimieren und Vergleichssubstanzen zu erhalten.

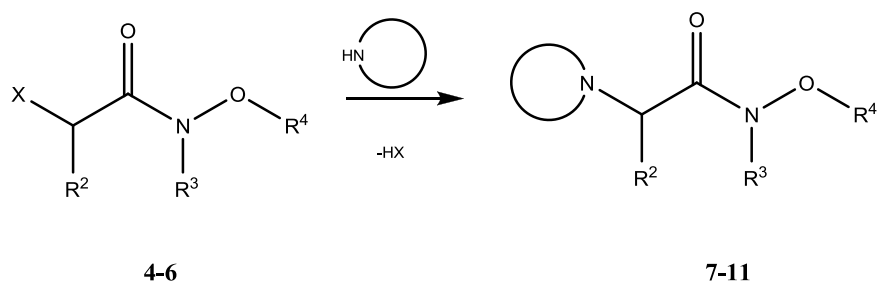


Abb. 1-22: Theoretischer Ablauf der Aminolyse von α -Halogencarbohydroxamsäuren (**4-6**)

Zusätzlich sollte ausgehend von dem in Abb. 1-22 dargestellten Aminolyseverfahren untersucht werden, ob in analoger Weise Hydrazinolysen zu α -Hydrazinocarbohydroxamsäuren (**12-14**) führen.

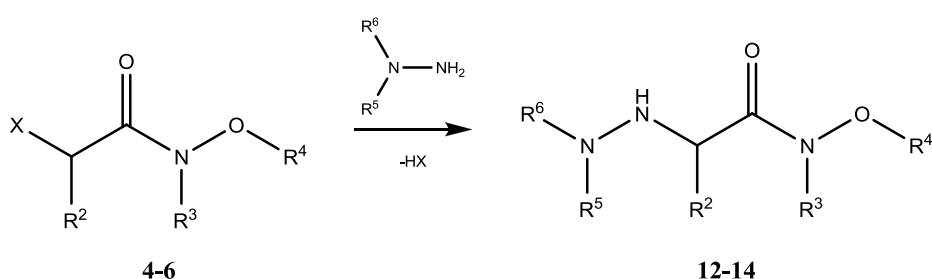


Abb. 1-23: Theoretischer Ablauf der Hydrazinolysen von α -Halogencarbohydroxamsäuren (**4-6**)

2 α -Halogencarbohydroxamsäuren

2.1 Einleitung

Wie in der Aufgabestellung erläutert, wurden für die geplanten weiteren Synthesen α -Halogencarbohydroxamsäuren als Edukte benötigt. Im Folgenden werden zunächst die Zugangsmöglichkeiten zu einer α -Halogencarbohydroxamsäurestruktur dargelegt und anschließend die Synthese und Analytik der hergestellten Derivate vorgestellt und bewertet.

2.2 Literaturübersicht

2.2.1 Synthesen von α -Halogencarbohydroxamsäuren

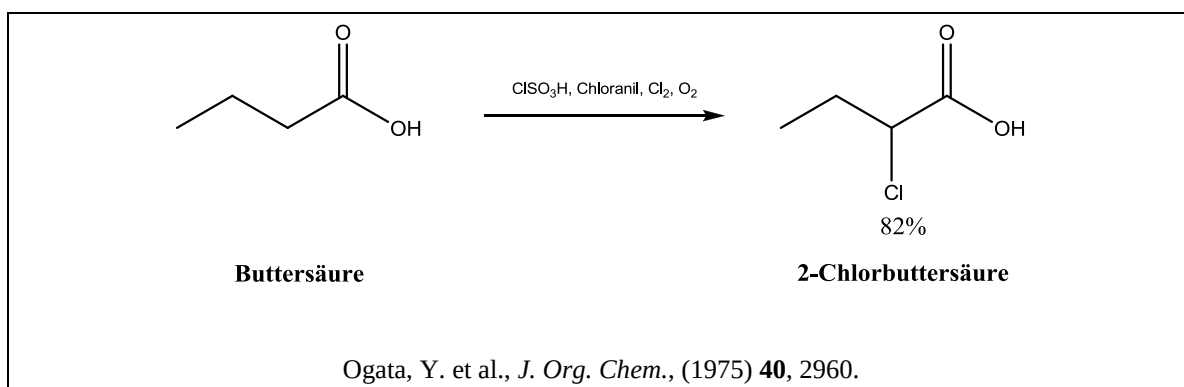
Die Literatur kennt eine Reihe von Wegen, um Hydroxamsäuren zu erschließen. Beschrieben ist die Synthese unter anderem aus Carbonsäuren, Carbonsäureestern, Amiden und Aldehyden.^[89] Da eine vollständige Diskussion derer den Rahmen dieser Arbeit sprengen würde, werden an dieser Stelle nur die Hauptwege betrachtet, welche den Zugang zu α -Halogencarbohydroxamsäuren ermöglichen.¹

2.2.1.1 *Einführen einer α -Halogenfunktion bei Carbonsäurederivaten*

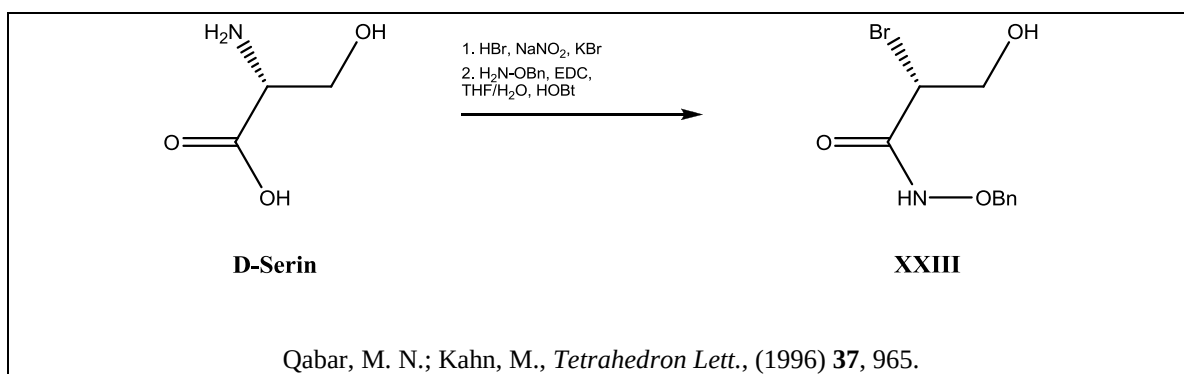
Betrachtet man die Verteilung der Elektronendichte in aliphatischen Carbonsäuren, so ist diese in α -Stellung zum Carbonyl herabgesetzt, was die Substitution eines Wasserstoffs durch ein Halogen ermöglichen kann. Allerdings sind bei ungeeignetem Reaktionsmilieu weitere Halogenierungen, besonders in β -Stellung, denkbar. *Ogata et al.* haben nach umfassenden Untersuchungen Reaktionsbedingungen gefunden, die die Gewinnung von α -Halogencarbonsäuren aus aliphatischen Carbonsäuren mit Chlorgas in annehmbarer Ausbeute ermöglichen.^{[90]2}

¹ Nicht alle ausgewählten Publikationen beschäftigen sich ausschließlich mit α -Halogencarbohydroxamsäuren. Für die Darstellung in den Abbildungen ist darum beispielhaft eine in der Veröffentlichung enthaltene α -Halogencarbohydroxamsäure-Synthese gewählt. Gegebenenfalls wurde die Substanz mit der größten Ähnlichkeit zu den in dieser Arbeit hergestellten Vertretern ausgesucht. Für weitere Informationen sei hier auf die zugrunde liegende Originalliteratur verwiesen.

² Zur α -Halogencarbohydroxamsäuresynthese wurde diese Publikation mehrfach in Kombination mit einer Arbeit von *Lai et al.* zitiert.^[91]

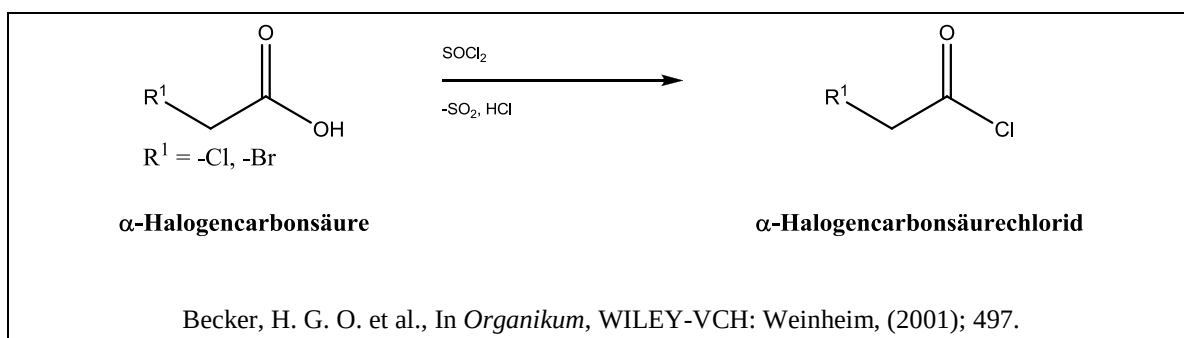


Um eine α -Bromierung von Serin zu erreichen, nutzen Qabar *et al.* Bromwasserstoff, Natriumnitrit und Kaliumbromid nach einer Vorschrift von Dener *et al.*^[92, 93] Diese Reaktion wird hier herausgestellt, da im weiteren Verlauf aus der Carbonsäurefunktion des Serins eine Hydroxamsäure als Intermediat zu einem Lactamring hergestellt wird, was das entstehende Zwischenprodukt (**XXIII**) zu einer α -Halogencarbohydroxamsäure macht.



Gebräuchliche und in dieser Arbeit verwendete Grundbausteine zur Synthese von Hydroxamsäuren sind α -Halogencarbonsäurechloride. Neben der Verwendung von Chlor^[90] oder Brom^[94] können zur selektiven α -Halogenierung auch deren *N*-Halogensuccinimide dienen.^[96, 97] Nachdem das Halogen in eine Carbonsäure eingeführt wurde, kann aus diesen leicht das Carbonsäurechlorid, beispielsweise mit Thionylchlorid, gewonnen werden.^[98]

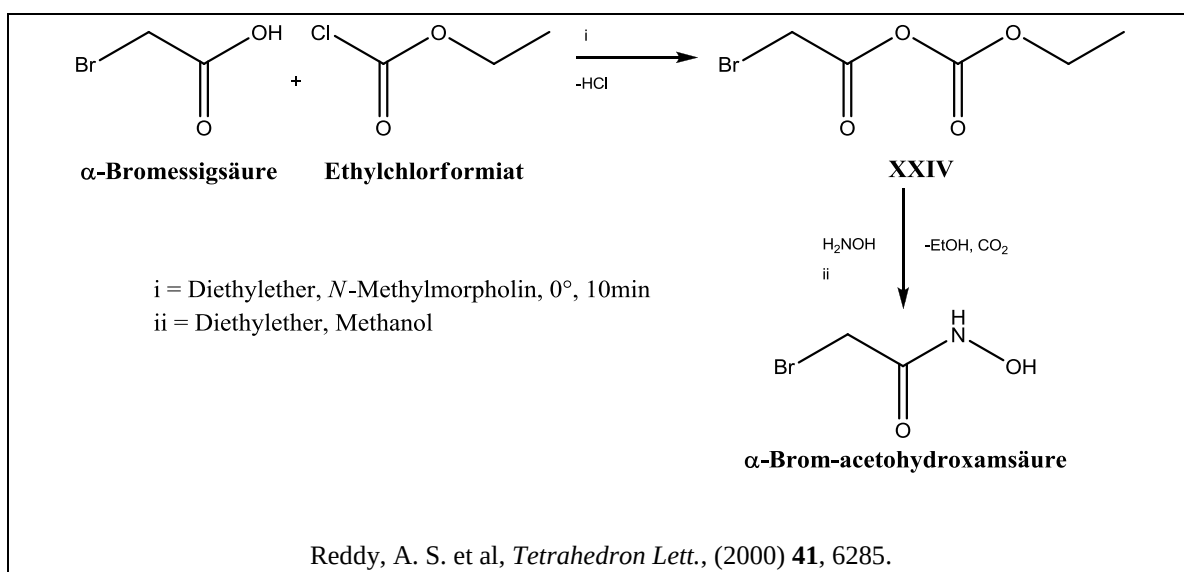
¹ Gängiges Verfahren ist zudem die Hell-Volhard-Zelinsky Reaktion, in welcher Brom mit katalytischen Mengen Phosphor an Carbonsäuren in α -Position reagiert.^[95]



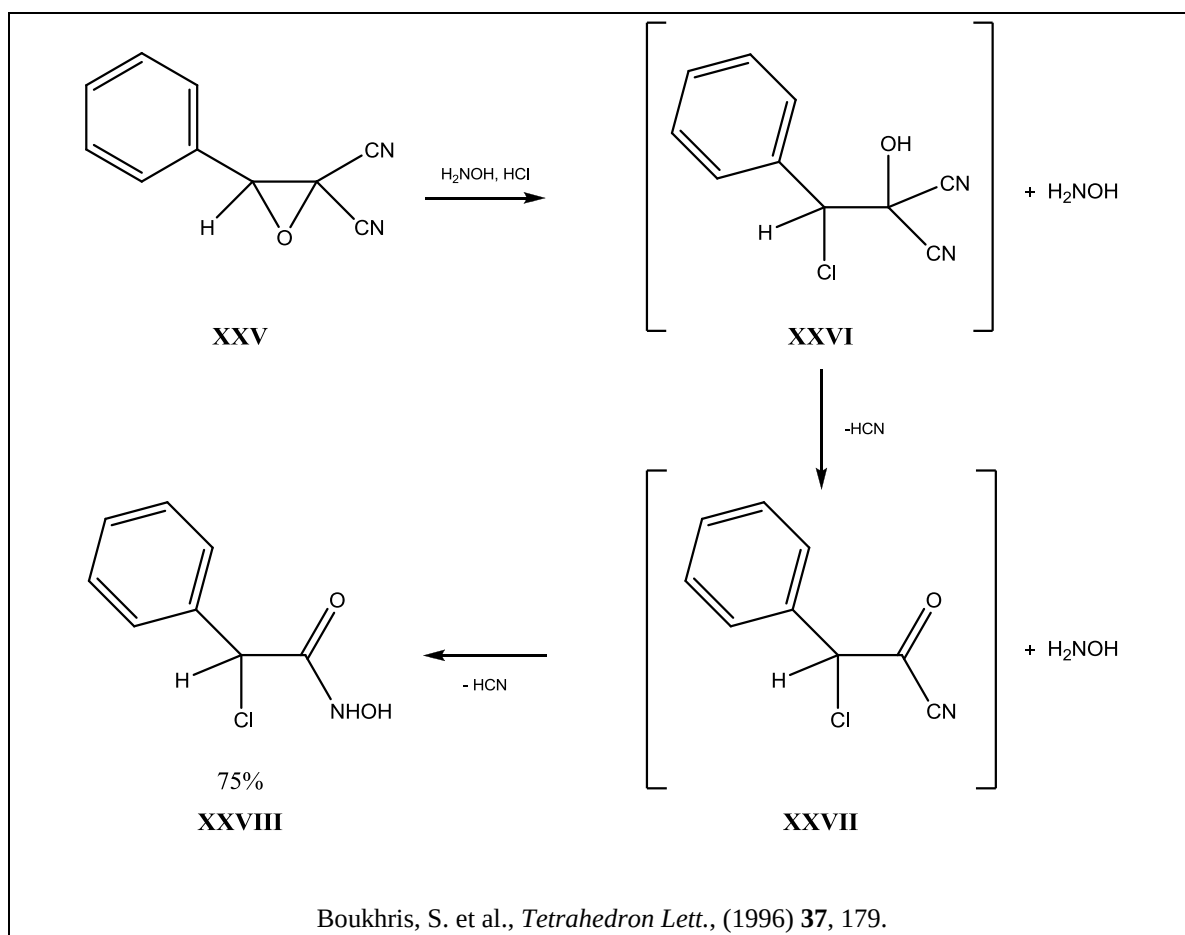
2.2.1.2 Herstellung einer Hydroxamsäurefunktion aus Carbonsäurederivaten

Die Umwandlung eines α -Halogencarbonsäurederivates zu einer Hydroxamsäurefunktion ist je nach Beschaffenheit des Eduktes auf unterschiedlichen Wegen möglich. Wie in Abschnitt 2.2.1.1 abgebildet, ist *Qabar et al.* die Umsetzung einer Carbonsäure mit einem O-substituierten Hydroxylamin nach Aktivierung mit 1-Ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl)-carbodiimid (EDC) gelungen.

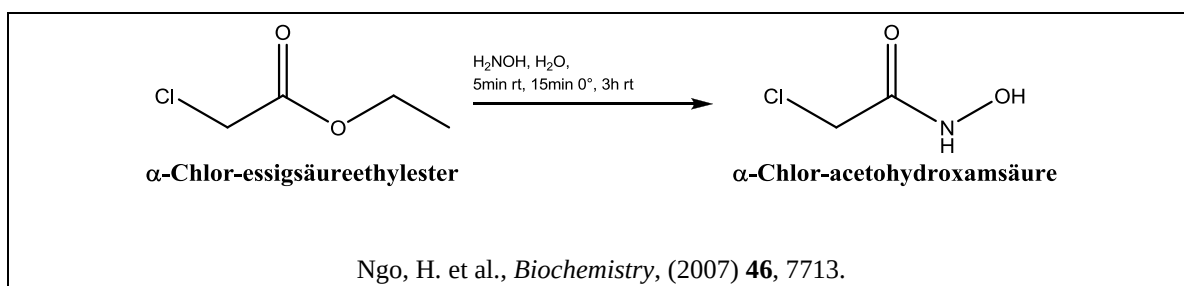
Reddy et al. entwickelten im Rahmen ihrer Forschung ein Verfahren, in dem basenlabile Carbonsäurederivate unter neutralen Bedingungen ohne zwischenzeitliche Aufreinigung zu Hydroxamsäuren umgewandelt werden können.^[99] Dabei werden die Carbonsäuren mit Ethylchlorformiat zum Kohlensäureanhydrid (XXIV) umgesetzt und können anschließend mit Hydroxylamin zu N- und O-unsubstituierten Hydroxamsäuren überführt werden.



Einen direkten Zugang zu α -Chlorcarbohydroxamsäuren bietet die Umsetzung von geminalen Dicyanoepoxiden (**XXV**) mit Hydroxylammoniumchlorid in Acetonitril.^[100] Neben unsubstituierten Hydroxamsäuren (**XXVIII**) konnten nach diesem Verfahren auch Methoxyamide erhalten werden.



Auf die Gewinnung von Hydroxamsäuren durch Hydroxylaminolyse von Carbonsäureestern wurde bereits in der Einleitung verwiesen (siehe 1.1.2.3). Vielfach wird von den Methyl- oder Ethylestern ausgegangen.^[101-103] Mit diesem Verfahren sind besonders N- und O-unsubstituierte Hydroxamsäuren zugänglich. Die Synthese einer α -Halogencarbohydroxamsäure ist unter anderem für α -Chlor-acetohydroxamsäure beschrieben und wurde 2007 von *Ngo et al.* nach einem Verfahren von *Jones et al.* publiziert.^[104, 105]



Die direkte Gewinnung von Hydroxamsäuren aus Carbonsäurehalogeniden bedarf einer bedachten Auswahl des Lösemittels, der Reaktionstemperatur, des eingesetzten Molverhältnisses, der Art des Hydroxylamins und der Hilfsbase. Tetrahydrofuran, Methanol, Diethylether, Chloroform oder Dichlormethan können unter geeigneten Bedingungen verwendet werden. Um einen unkontrollierten Reaktionsablauf zu vermeiden, wird in vielen Verfahren unter Kühlung gearbeitet. Die Hilfsbase dient zur Aktivierung der Reaktion, zum Abfangen der entstehenden Halogenwasserstoffsäuren und der Freisetzung des Hydroxylamins, wenn dieses als Salz vorliegt. Sie kann organischen (Triethylamin) oder anorganischen Charakter (NaOH, KOH, Na_2CO_3 , NaHCO_3 , K_2CO_3) haben. In basensensitiven Verfahren kann das Hydroxylamin selbst zeitgleich als Hilfsbase fungieren. Es können sowohl N- als auch O-substituierte Hydroxylamine eingesetzt werden.^[103, 106-115]

In dem für die folgenden Reaktionen verwendeten Verfahren läuft die Umsetzung in einem Zweiphasensystem aus Diethylether und Wasser ab. Zu dem bereits gelösten Hydroxylamin wird das entsprechende α -Halogencarbonsäurechlorid in trockenem Diethylether unter starkem Rühren und Eiskühlung zugetropft. Natriumhydrogencarbonat wird als Hilfsbase verwendet. Entwickelt wurde die Reaktion von *Exner*^[116], der allerdings zunächst das in wässriger, basischer Lösung freigesetzte Hydroxylamin mit Ether extrahieren ließ, um anschließend die Bildung der Hydroxamsäure in Ether zu realisieren. Die Möglichkeit, diese Reaktion direkt in einem Zweiphasensystem durchzuführen, wurde 1987 von *Geffken*^[117] publiziert und später durch *Ploetz*^[88] und von *Zydowitz*^[87] angewendet. Dieses Verfahren wurde gewählt, weil unter einfachen Bedingungen eine große Vielfalt unterschiedlich substituierter Hydroxamsäuren zugänglich ist.¹

¹ Zum Formelbild dieses Herstellungsverfahrens siehe Abb. 2-2.

2.3 Syntheseplanung

Im Hinblick auf die geplanten Untersuchungen zur Aminolyse und Hydrazinolyse von α -Halogencarbohydroxamsäuren (**4-6**) wurden unterschiedliche Vertreter zur Synthese ausgewählt. Abb. 2-1 zeigt eine Übersicht über die verschiedenen Substitutionskombinationen. Hierbei sollten aber nicht alle möglichen Permutationen hergestellt werden. Bei der Auswahl für R^3 und R^4 sei darauf hingewiesen, dass entweder der Stickstoff oder der Sauerstoff ein Proton tragen sollte. Reaktionen mit unsubstituiertem Hydroxylamin zur freien Hydroxamsäure sollten zwar versucht werden, da aber alternative Synthesestrategien vorhanden und die in Kapitel 3 avisierten α -Aminocarbohydroxamsäuren zum Teil bereits literaturbekannt waren, lag auf dieser Reaktion nicht das Hauptaugenmerk.

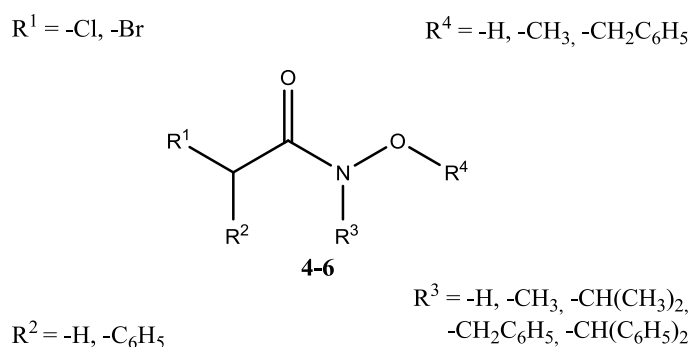
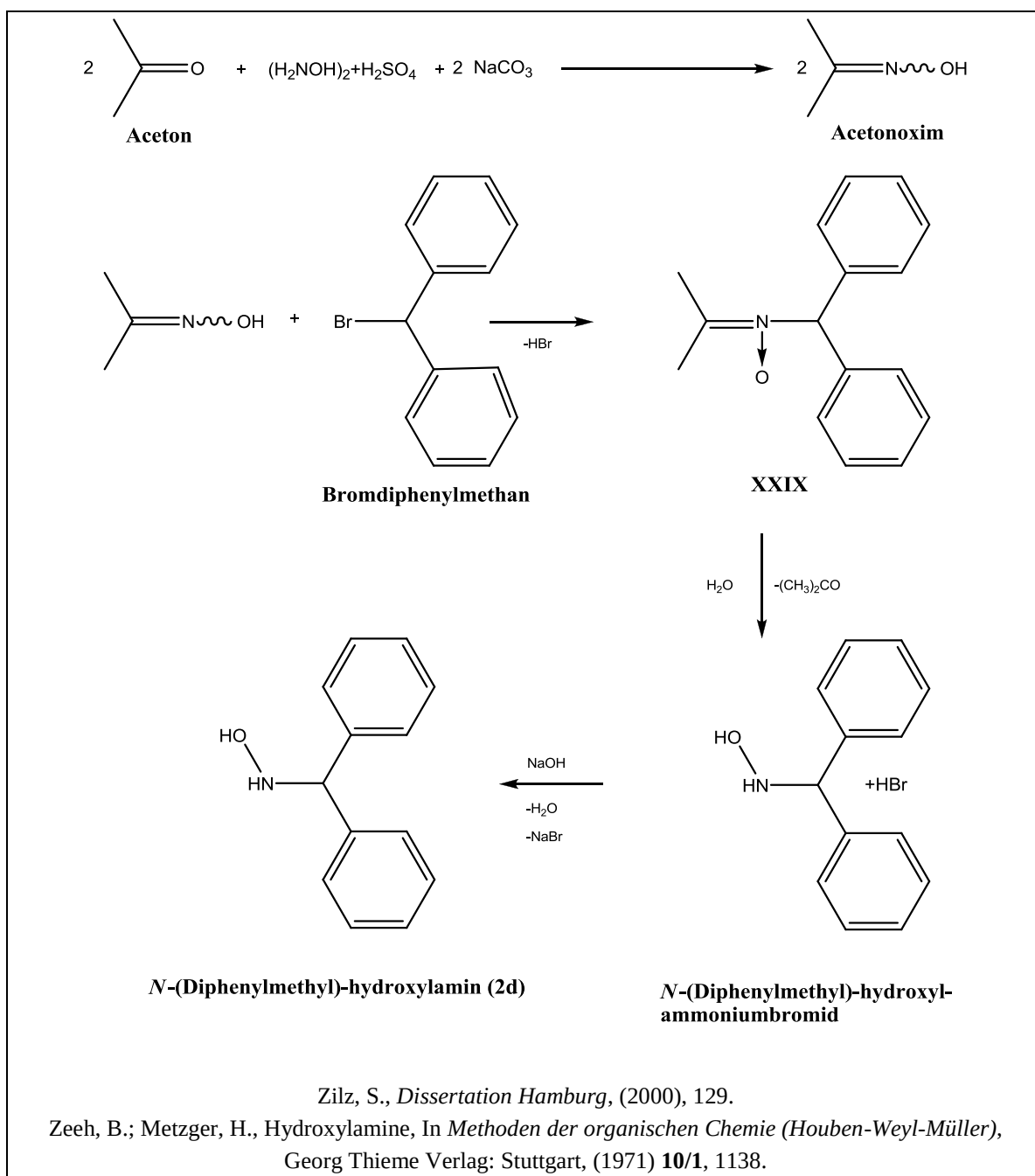


Abb. 2-1: Geplante Strukturmodifikationen der α -Halogencarbohydroxamsäuren (**4-6**)

2.4 Vorstufen

Die in den folgenden Synthesen eingesetzten α -Halogencarbonsäurechloride (**1**) sowie ein Großteil der eingesetzten Hydroxylamine (**2**), konnten käuflich erworben werden. *N*-(Diphenylmethyl)-hydroxylamin (**2d**) wurde nach einem Verfahren von Zeeh und Metzger hergestellt.^[118]

2.4.1 Darstellung von *N*-(Diphenylmethyl)-hydroxylamin (2d)

Hydroxylammoniumsulfat wurde mit einer äquimolaren Menge Natriumcarbonat (10% wässrige Lösung) versetzt und unter Rühren gelöst, wobei Hydroxylamin aus seinem Salz freigesetzt wurde. Anschließend wurde ein Äquivalent Aceton hinzugegeben und für 24h stehen gelassen. Nach erschöpfender Extraktion mit Diethylether konnte durch Verdampfen das kristalline Acetonoxim gewonnen werden. Da dieses stark flüchtig ist, wurde es sofort weiter umgesetzt, indem es mit 0.7 Teilen

Bromdiphenylmethan in Essigsäure 75% 30min zum Rückfluss erhitzt und dann zur Trockene eingedampft wurde. Der Rückstand wurde in einer 1:1 Mischung aus Wasser und Diethylether aufgenommen, die Phasen getrennt und die wässrige Phase, in der das intermediär entstandene Nitron (XXIX) hydrolysiert wurde, erneut mit Diethylether gereinigt. Durch Einengen dieser Phase wurde *N*-(Diphenylmethyl)-hydroxylammoniumbromid gewonnen, aus dem anschließend durch Rühren in 5M Natronlauge *N*-(Diphenylmethyl)-hydroxylamin (**2d**) als farblose, kristalline Substanz gewonnen werden konnte.

2.5 *N*-substituierte α -Halogencarbohydroxamsäuren

2.5.1 Synthese von *N*-substituierten α -Halogen-acetohydroxamsäuren (**4a-e**) und α -Chlor-phenylacetohydroxamsäuren (**4f-h**)

Die Gewinnung der α -Halogencarbohydroxamsäuren (**4**) erfolgte durch eine Methode nach *Geffken*.^[117]

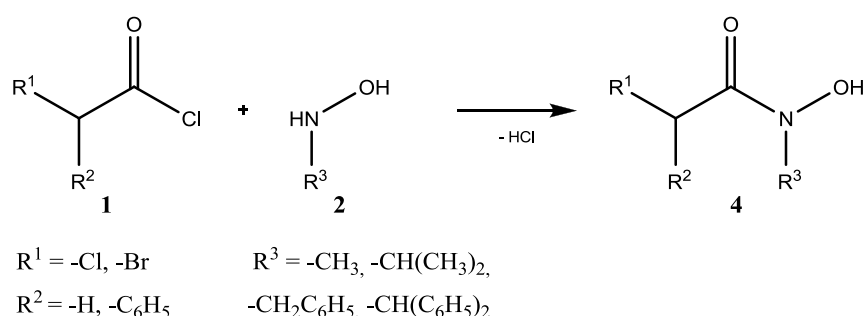


Abb. 2-2: *Synthese von N-substituierten α -Halogencarbohydroxamsäuren (4)*

Zu einer eisgekühlten Lösung des entsprechenden Hydroxylamins (**2**) oder seines Salzes in einem Gemisch aus Diethylether und wässriger Natriumhydrogencarbonatlösung (25%) wurde unter starkem Rühren das α -Halogencarbonsäurechlorid (**1**) in trockenem Diethylether hinzuge tropft. Nach einer Reaktionszeit von zwei Stunden wurde mit Diethylether extrahiert. Aus der getrockneten und eingeeengten organischen Phase konnte die entstandene α -Halogencarbohydroxamsäure (**4**) durch Fällung in Diethylether/Petrolether als kristalline Verbindung gewonnen werden. In einigen Fällen war eine vorherige säulenchromatographische Reinigung des

Reaktionsansatzes an Kieselgel nötig. Tab. 2-1 gibt einen Überblick über die hergestellten Vertreter.

4	R¹	R²	R³	Ausbeute
a	Cl	H	CH ₃	78%
b	Br	H	CH(CH ₃) ₂	63%
c	Br	H	CH ₂ C ₆ H ₅	88%
d	Br	H	CH(C ₆ H ₅) ₂	67%
e	Cl	H	CH(C ₆ H ₅) ₂	61%
f	Cl	C ₆ H ₅	CH ₃	68%
g	Cl	C ₆ H ₅	CH(CH ₃) ₂	93%
h	Cl	C ₆ H ₅	CH ₂ C ₆ H ₅	72%

Tab. 2-1: Synthetisierte N-substituierte α -Halogencarbohydroxamsäuren (4)

2.5.2 Eigenschaften der N-substituierten α -Halogen-acetohydroxamsäuren (4a-e) und α -Chlor-phenylacetohydroxamsäuren (4f-h)

2.5.2.1 Farbreaktion mit Eisen(III)-chlorid

Die in der Einleitung vielfach als Begründung pharmakologischer Wirksamkeit herangezogene Fähigkeit von Hydroxamsäuren zur Komplexierung zwei- und dreiwertiger Ionen^[119] ist auch in der Analytik dieser Verbindungen von hoher Relevanz.^[120] So bietet die Reaktion von Hydroxamsäuren (XXX) mit Eisen(III)-chlorid die Möglichkeit, Hydroxamsäuren durch Bildung eines Komplexes (XXXI) farblich nachzuweisen. Abb. 2-3 zeigt die Stöchiometrie dieser Reaktion. Hydroxamsäure und Fe³⁺ reagieren in geeignetem pH-Milieu¹ im Verhältnis von 3:1, so dass ein octaedrischer Komplex entsteht.^[74]

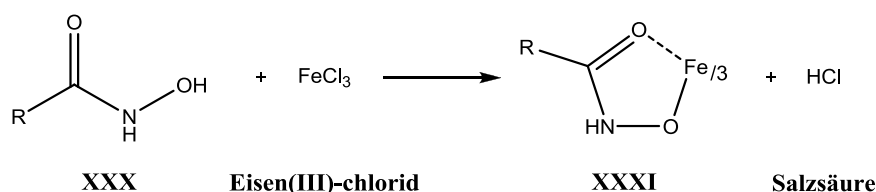


Abb. 2-3: Reaktion von Hydroxamsäuren mit Eisen(III)-chlorid

¹ Bei niedrigem pH-Wert treten 1:1 Komplexe auf, welche bei steigendem pH über 2:1 zu 3:1 Komplexen werden.^[70]

In Abb. 2-3 wurde die Reaktion anhand einer N- und O-unsubstituierten Hydroxamsäurefunktion aufgezeigt. Aus dieser Darstellung ist leicht ersichtlich, dass die Reaktion auch mit N-substituierten Hydroxamsäuren ablaufen kann. O-substituierte Hydroxamsäuren liefern hingegen keinen gefärbten Eisen-Komplex. In Anlehnung an eine Vorschrift im Reagenzienteil des Europäischen Arzneibuches^[121] wurde eine ethanolische Eisen(III)-chlorid-Lösung hergestellt, mit der alle folgenden Eisen(III)-chlorid-Reaktionen durchgeführt wurden (siehe 11.1).

Den Erwartungen entsprechend liefern alle hergestellten N-substituierten α -Halogencarbohydroxamsäuren (**4**) eine positive Eisen(III)-chlorid-Reaktion, ausgezeichnet durch eine tief rotviolette Verfärbung der Untersuchungslösung.

2.5.2.2 Massenspektren

Die durch Elektronenionenstoß-Massenspektrometrie (EI-MS) erhaltenen Massenspektren der Verbindungen **4** wurden vornehmlich angefertigt, um die Gesamtmasse des synthetisierten Reaktionsproduktes zu bestimmen, obwohl die entstehenden Fragmente auch Informationen über die Bindungsverhältnisse erlauben. Durch die Isotopenverhältnisse sind besonders die Molpeaks der Bromverbindungen sehr charakteristisch, denn es gibt stets einen weiteren, ähnlich hohen Peak. Verursacht wird dieser durch das um zwei Masseneinheiten schwerere Brom-Isotop bei dem m/z -Wert, der zwei Einheiten über der exakten berechneten Masse liegt.

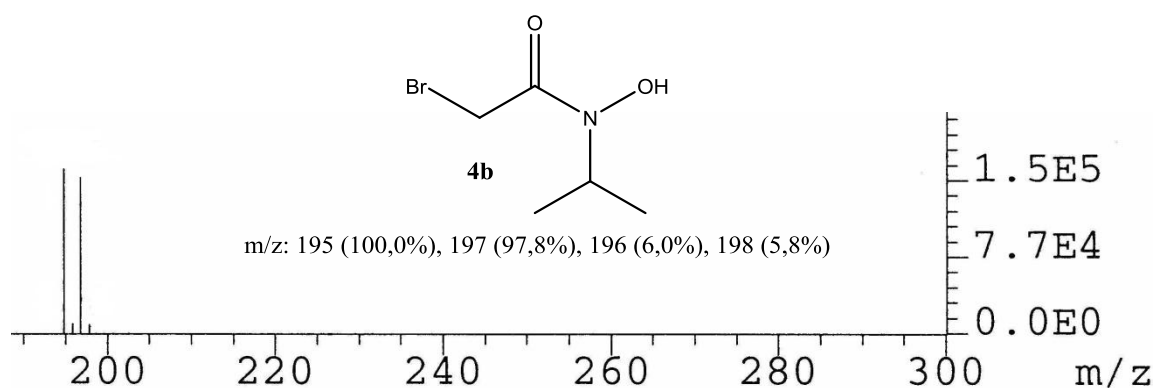


Abb. 2-4: Ausschnitt aus dem EI-MS-Spektrum von α -Brom-N-isopropylacetohydroxamsäure (**4b**)

Abb. 2-4 zeigt den Molekülpeak von Verbindung **4b** zusammen mit den erwarteten Werten. Die chlorhaltigen Verbindungen zeigen einen Peak für das Gesamtmolekül entsprechend der exakten Masse und zumeist ein um zwei Masseneinheiten höheres Signal, welches aufgrund des Isotopenverhältnisses annähernd ein Viertel der Größe des Molpeaks hat.

2.5.2.3 IR-Spektren

Die Reaktion zu α -Halogencarbohydroxamsäuren (**4**) kann mit der Infrarotspektroskopie verfolgt werden. So zeigt sich eine bathochrome Verschiebung des Signals der Carbonylfunktion von 1790 cm^{-1} der Carbonsäurehalogenide (**1**) zu $1610\text{-}1640\text{ cm}^{-1}$ für die Hydroxamsäurefunktion. Das besonders bei mit stark raumfordernden Substituenten ausgestatteten Hydroxylaminen auftretende O-acylierte Nebenprodukt zeichnet sich im Reaktionsansatz durch eine Carbonylschwingung bei $1730\text{-}1750\text{ cm}^{-1}$ aus. Die Entstehung dieses Produktes ist ausschlaggebend für die aufgetretene Minderung der Ausbeuten.

Die IR-Spektren der α -Halogencarbohydroxamsäuren (**4**) wurden aus Kaliumbromid-Presslingen aufgenommen. In allen Spektren ist ein deutliches Signal zwischen $1612\text{ und }1633\text{ cm}^{-1}$ für die Valenzschwingung des Carbonyls zu sehen. Desweiteren sind neben den substanzspezifischen (CH)-Valenzschwingungen auch die (OH)-Schwingungen bei $3119\text{-}3189\text{ cm}^{-1}$ gut zu erkennen. Abb. 2-5 zeigt das Spektrum von Substanz **4f**.

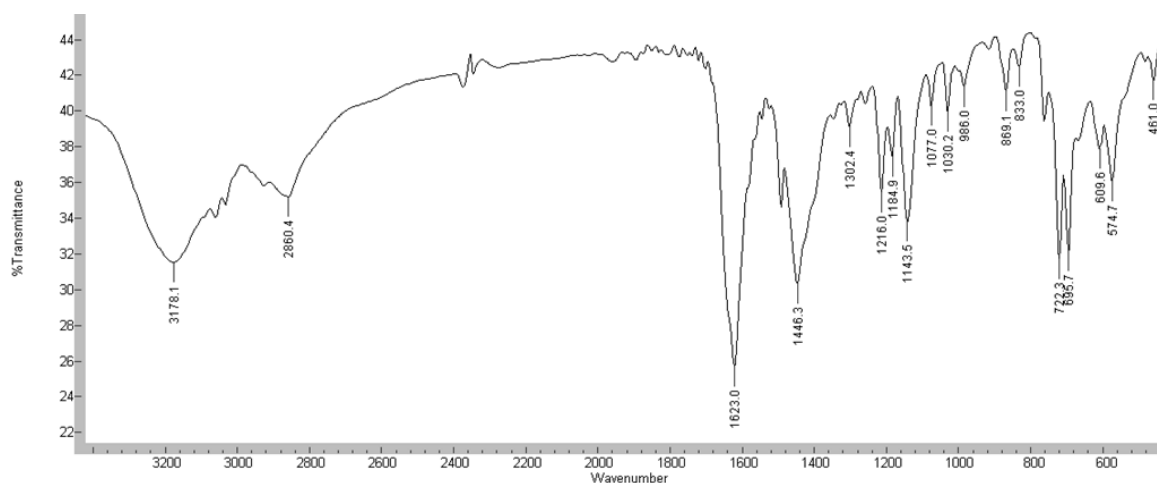


Abb. 2-5: IR-Spektrum (KBr) von Substanz α -Chlor-N-methyl-phenylacetohydroxamsäure (**4f**)

2.5.2.4 NMR-Spektren

Die Grundstrukturen der hergestellten Verbindungen sind in Abb. 2-6 zusammen mit den dazugehörigen Resonanzdaten charakteristischer Strukturelemente dargestellt.

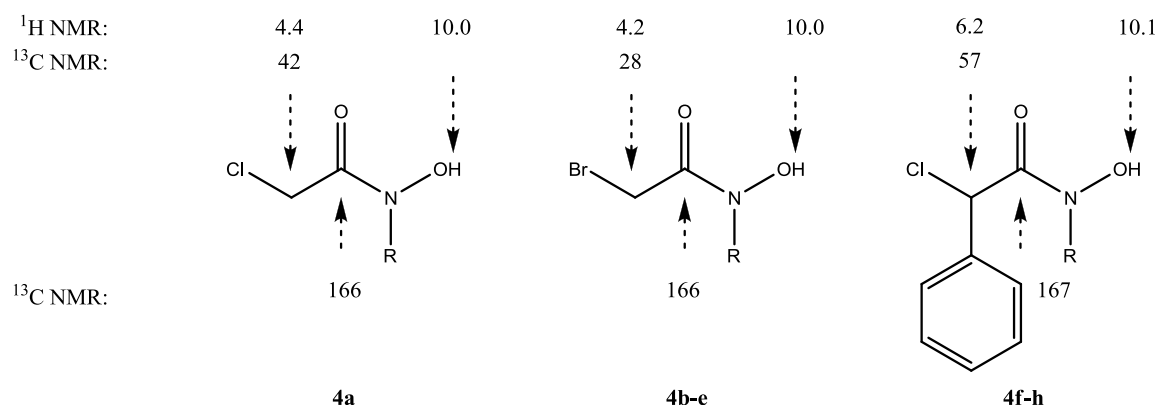


Abb. 2-6: Durchschnittliche Werte der chemischen Verschiebung (in ppm)

Die Protonenresonanzspektren der α -Halogen-acetohydroxamsäuren (**4a-e**) zeigen für die Methylenkomponente zwischen dem Halogen und dem Carbonyl eine chemische Verschiebung von 4.36-4.53 ppm für Chlor und 4.10-4.27 ppm für Brom. Diese Kohlenstoffe haben im ^{13}C NMR ein Signal bei 41.57-42.16 (Cl) respektive 27.46-28.16 ppm (Br). Diese Werte zeigen die stärkere Entschirmung der Kerne durch Chlor im Vergleich zu Brom, unter anderem bedingt durch den Unterschied der Elektronegativitäten. Die α -Chlor-phenylacetohydroxamsäuren (**4f-h**) besitzen im ^1H NMR ein (CH)-Signal bei 6.14-6.23 ppm und die für aromatisch gebundene Protonen

typischen, als Multiplett auftretenden Peaks um 7.4 ppm. Im ^{13}C NMR finden sich die korrespondierenden Signale der (CH)-Gruppe bei 56.68-57.21 ppm und die des Aromaten bei 127-129 ppm.

Allen α -Halogencarbohydroxamsäuren (**4**) gemein ist das ^1H NMR-Signal der (OH)-Funktion bei 9.67-10.29 ppm sowie das ^{13}C NMR-Signal des Carbonyls bei 165.70-166.74 ppm.

Stellvertretend für die Verbindungen stehen die Spektren von *N*-Benzyl- α -brom-acetohydroxamsäure (**4c**).

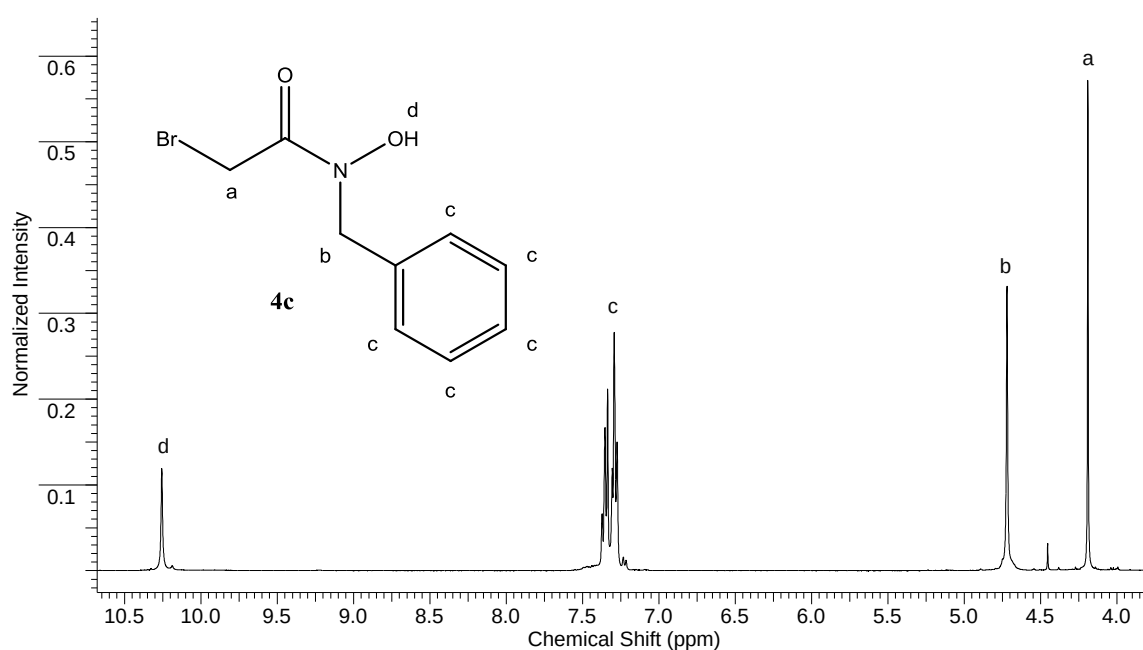


Abb. 2-7: Ausschnitt aus dem ^1H NMR-Spektrum von Verbindung **4c** in $\text{DMSO}-d_6$

Das Spektrum von **4c** enthält erwartungsgemäß zwei Signale für (CH_2) -Gruppen, die denen im Molekül nun zuzuordnen sind. Der Einfluss der diesen Baustein flankierenden Gruppen bedingt eine unterschiedliche chemische Verschiebung. Peak a entspricht den durch die anderen Substanzen dieser Klasse bekannten Daten für BrCH_2 -, somit wirkt sich die Bindung an das Stickstoffatom und den Aromaten in einer Tieffeldverschiebung aus.

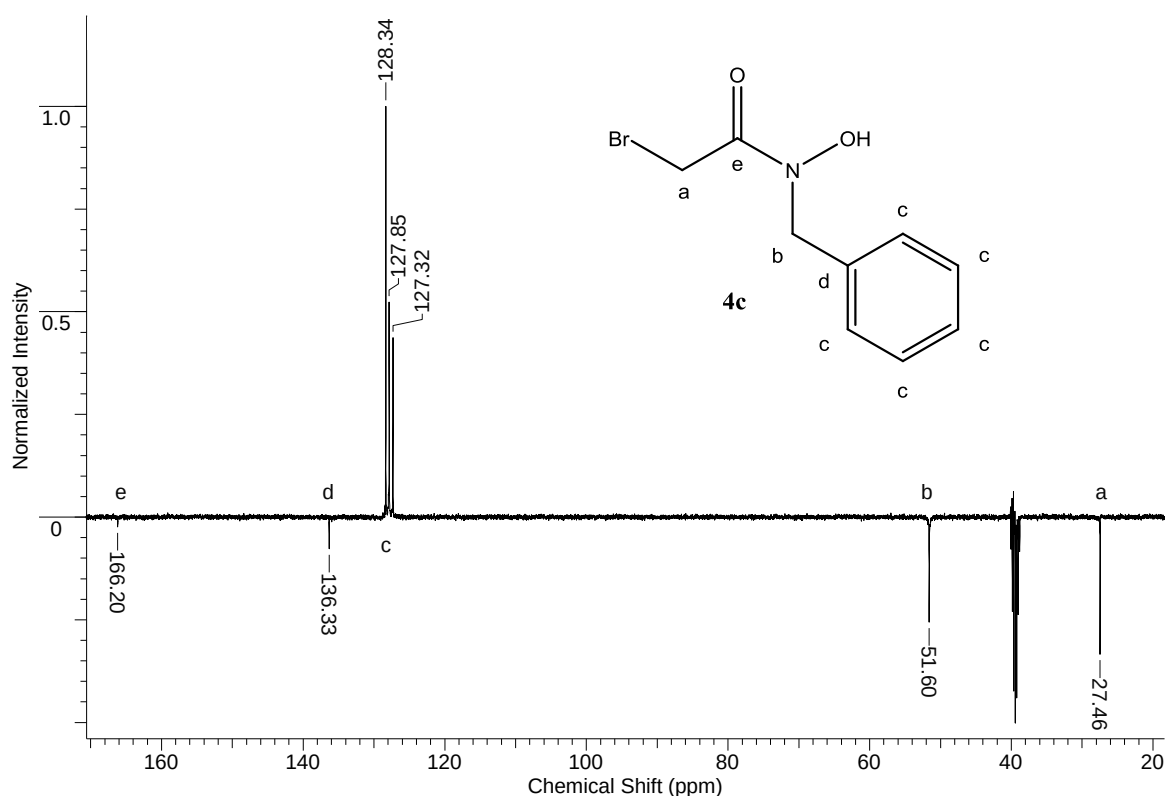


Abb. 2-8: Ausschnitt aus dem ^{13}C NMR-Spektrum von Verbindung **4c** in DMSO-d_6

Weitaus deutlicher als im ^1H NMR unterscheiden sich die beiden dem Molekül eigenen (CH_2) -Gruppen durch die Lage im ^{13}C NMR. Auch hier lässt die mögliche Zuordnung des bereits bekannten Wertes für **a** um 28 ppm die Zuordnung von (NCH_2) bei 51.6 ppm erahnen.

Für die eindeutige Zuordnung der Protonenresonanz-Daten zu den C-Daten beider (CH_2) -Gruppen wurde ein HSQC-Spektrum angefertigt. Dieses bestätigt die direkte Verbindung der als zusammengehörig erwarteten Signale. Das HMBC-Spektrum unterstützt diese Ergebnisse.

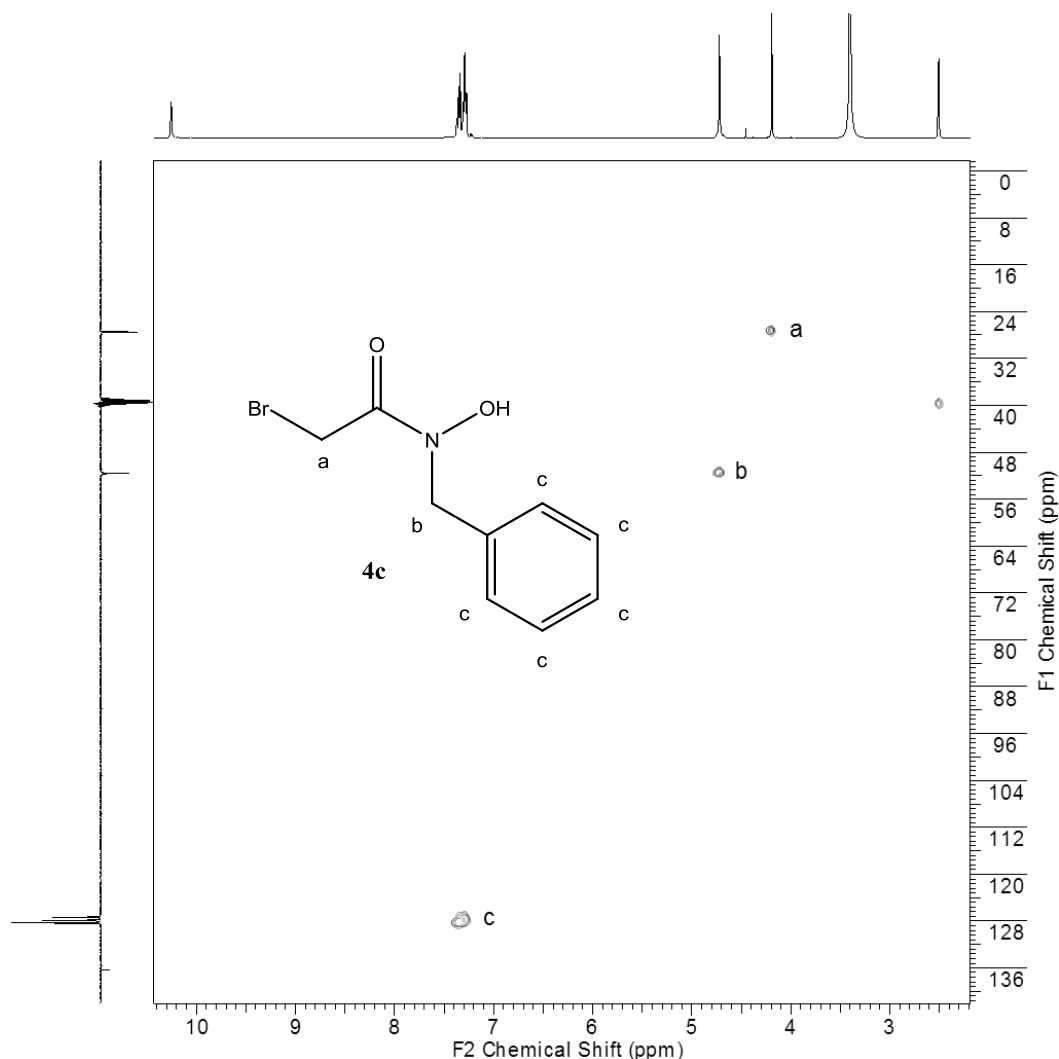


Abb. 2-9: Ausschnitt aus dem HSCQ-Spektrum von Verbindung **4c** in DMSO- d_6

Über die Auswertung von HSQC- und HMBC-Spektren konnten auch für die anderen Substanzen die im ungekoppelten NMR uneindeutigen Signale zweifelsfrei zugeordnet werden.

Die Substanzen sind in den für die NMR-Spektroskopie üblichen Lösemitteln nicht stabil: ein in deuteriertem CDCl_3 bzw. DMSO- d_6 aufgenommenes Spektrum von analysenreinem **4c** zeigte eine schnelle Zersetzung in nicht näher untersuchte Verbindungen (siehe Abb. 2-10 und Abb. 2-11).

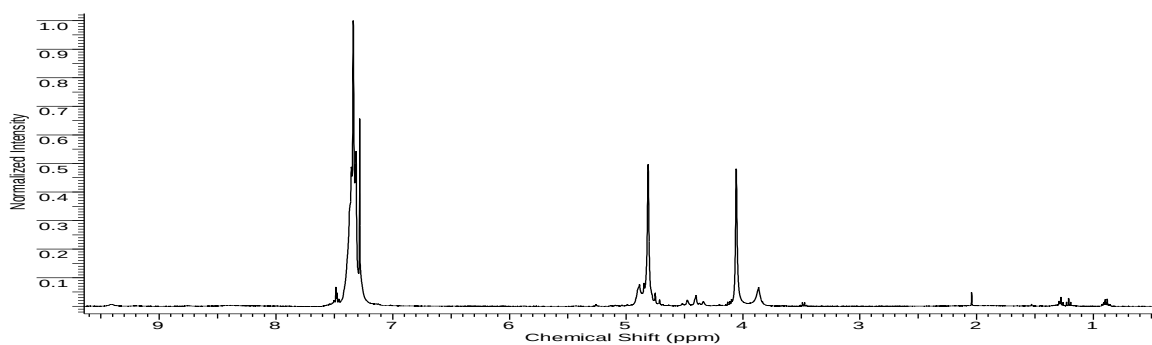


Abb. 2-10: Ausschnitt aus dem ^1H NMR-Spektrum von Verbindung **4c** in CDCl_3

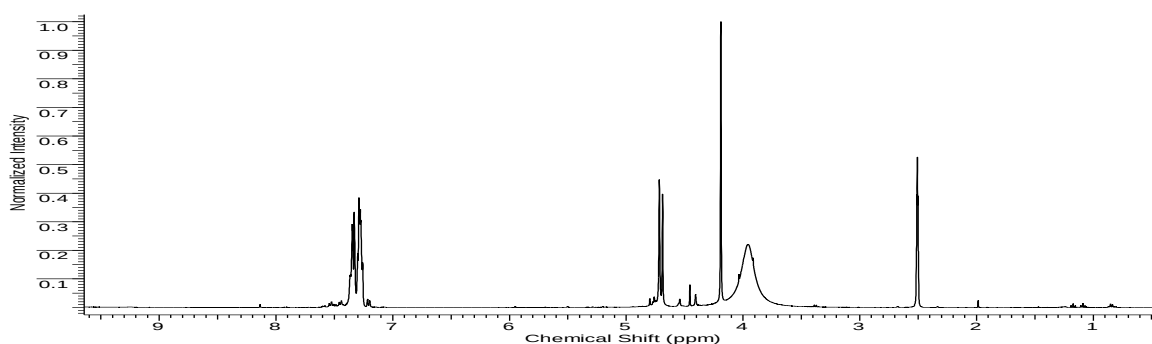


Abb. 2-11: Ausschnitt aus dem ^1H NMR-Spektrum von Verbindung **4c** in $\text{DMSO}-d_6$ nach zwei Tagen

Eine einsetzende Zersetzung beziehungsweise ein unreines Produkt zeigte sich in den Spektren der Bromverbindungen vor allem im ^{13}C NMR-Spektrum durch das Auftreten eines zusätzlichen (CH_2)-Signals bei 59 ppm. Dieses könnte für die Entstehung einer α -Hydroxy-acetohydroxamsäure sprechen.

2.5.2.5 Röntgenkristallstrukturanalyse

Von der bisher literaturunbekannten Substanz **4b** konnte die Molekülstruktur durch Röntgenkristallstrukturanalyse eindeutig bewiesen werden (siehe Abb. 2-12).

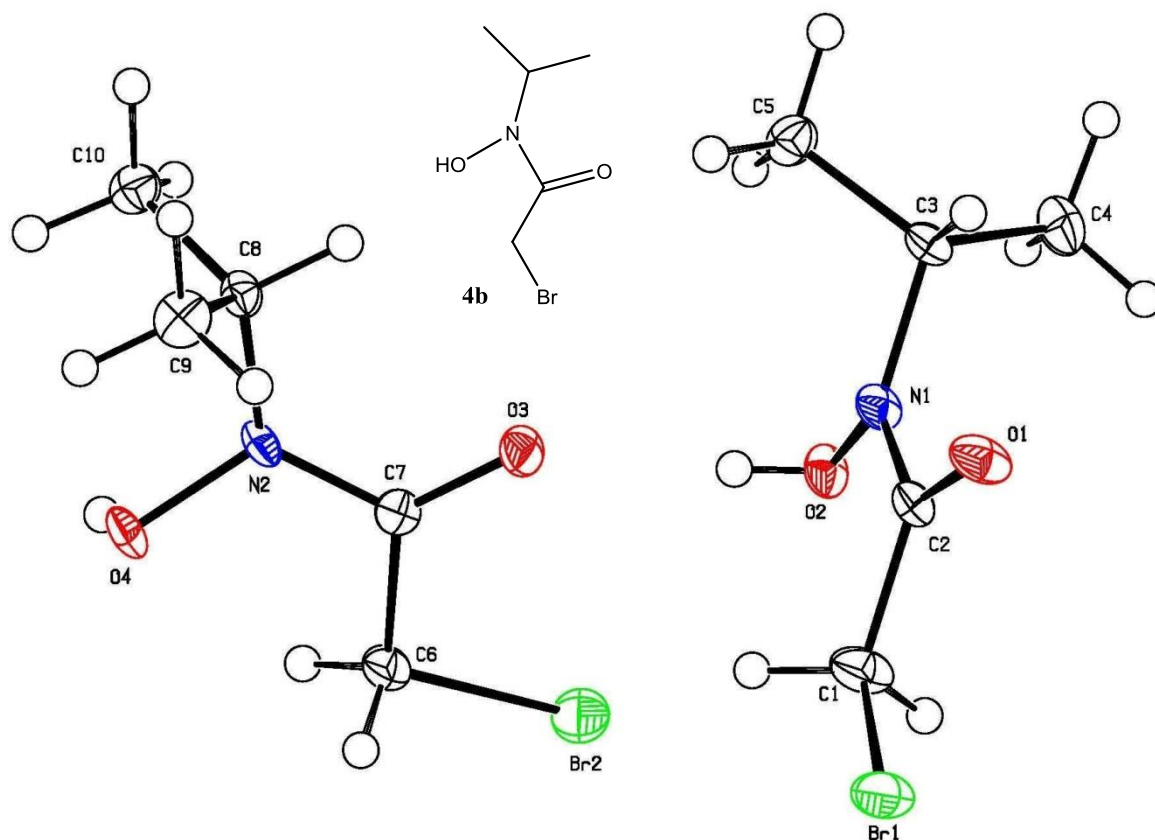


Abb. 2-12: Molekülstruktur von α -Brom-N-isopropyl-acetohydroxamsäure (**4b**)

Bei genauerer Betrachtung der Molekülstruktur erkennt man eine *trans*-Konfiguration der Hydroxamsäurestruktur von **4b**. Das ist bemerkenswert, da im Regelfall aufgrund des H-Brückenchelats die *cis*-Konfiguration bevorzugt ist.^{[122]1} Aus dieser Konfiguration heraus findet zudem die für die Vielzahl der pharmakologischen Wirkungen verantwortliche Bildung von Metallionen-Chelaten statt.^[64] Die positive Eisen(III)-chlorid-Reaktion von **4b** legt nahe, dass in Lösung ein Gleichgewicht vorliegt, sodass eine Komplexbildung möglich ist.²

¹ Grigat und Zinner beschrieben 1985 die Ergebnisse ihrer gezielten Suche nach Hydroxamsäuren mit stabiler *s-trans*-Anordnung, bei denen auch die Eisen(III)-chlorid-Reaktion negativ ausfiel.^[123]

² Für Formohydroxamsäure ist bekannt, dass sie im Kristall in *trans*- und in Lösung in *cis*-Stellung bevorzugt vorliegt. Im Verlauf der Untersuchungen von Kakkar *et al.* wurde festgestellt, dass Hydroxamsäuren in Lösung bevorzugt in *cis*-Form vorliegen. Mit steigendem Alkylsubstitutionsgrad gleichen sich die Stabilitäten der Konfigurationen an, so dass von einem Gleichgewichtszustand ausgegangen werden kann.^[122]

2.6 O-substituierte α -Halogencarbohydroxamsäuren

2.6.1 Synthese von α -Brom-acetohydroxamsäureestern (5a/b) und α -Chlor-phenylacetohydroxamsäureestern (5c/d)

Die Herstellung von α -Halogencarbohydroxamsäureestern (5) durch das Verfahren nach *Geffken*^[117] wurde bisher nicht publiziert. Da *Exner*^[116] bereits α -Chlor-acetoydroxamsäurebenzylester nach seiner, der mit *Geffken* nah verwandten, Methode herstellte, war zu erwarten, dass auch O-substituierte α -Halogencarbohydroxamsäuren leicht zugänglich sein sollten.

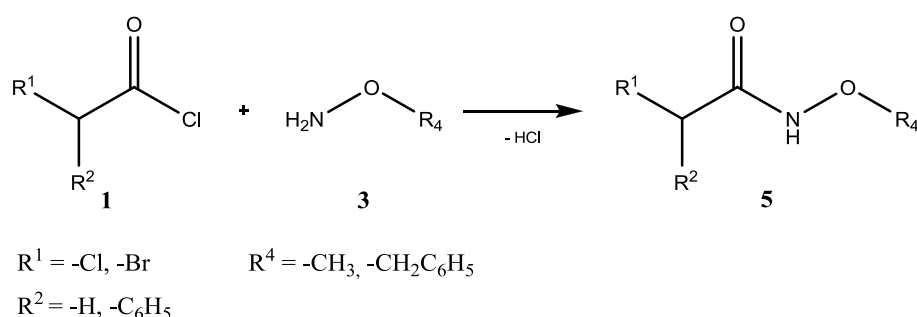


Abb. 2-13: *Synthese von α -Halogencarbohydroxamsäureestern (5)*

Tatsächlich konnten nach gleicher Methode die gewünschten Verbindungen hergestellt werden. Dabei war bei der Synthese von **5b** überraschenderweise kein Ausschütteln mit Diethylether nötig. Die Substanz fiel stattdessen schon im Reaktionsansatz in Diethylether und der wässrigen Natriumhydrogencarbonatlösung rein und kristallin aus und konnte direkt abfiltriert werden. Zur Kristallisation dieser Verbindungen eignete sich eine Mischung aus Ethylacetat/*n*-Hexan. Eine säulenchromatographische Aufreinigung war für keinen Vertreter notwendig.

Die in diesem Abschnitt hergestellten Verbindungen sind in Tab. 2-2 dargestellt.

5	R¹	R²	R⁴	Ausbeute
a	Br	H	CH ₃	52%
b	Br	H	CH ₂ C ₆ H ₅	70%
c	Cl	C ₆ H ₅	CH ₃	39%
d	Cl	C ₆ H ₅	CH ₂ C ₆ H ₅	75%

Tab. 2-2: Synthetisierte α -Halogencarbohydroxamsäureester (**5**)

2.6.2 Eigenschaften der α -Brom-acetohydroxamsäureester (**5a/b**) und α -Chlor-phenylacetohydroxamsäureester (**5c/d**)

2.6.2.1 Farbreaktion mit Eisen(III)-chlorid

Die Substitution am Sauerstoff der Hydroxamsäurefunktion verhindert die Ausbildung eines octaedrischen Eisen-Komplexes. Folglich verläuft die Nachweisreaktion für die α -Halogencarbohydroxamsäureester (**5**) erwartungsgemäß negativ.

2.6.2.2 IR-Spektren

Analog zu den Beobachtungen bei der Herstellung von N-substituierten α -Halogencarbohydroxamsäuren (**4**) lässt sich der Reaktionsverlauf anhand der bathochromen Verschiebung der Carbonylschwingung beobachten. Durch die vorhandene O-Substitution der Hydroxylamine können als Nebenprodukte keine O-Acyl-Derivate entstehen.

Die IR-Spektren der Verbindungen **5** (KBr-Pressling) zeigen die Schwingung des Carbonyls bei 1655-1672 cm⁻¹ und somit bei einer höheren Wellenzahl als die der N-substituierten Vertreter.

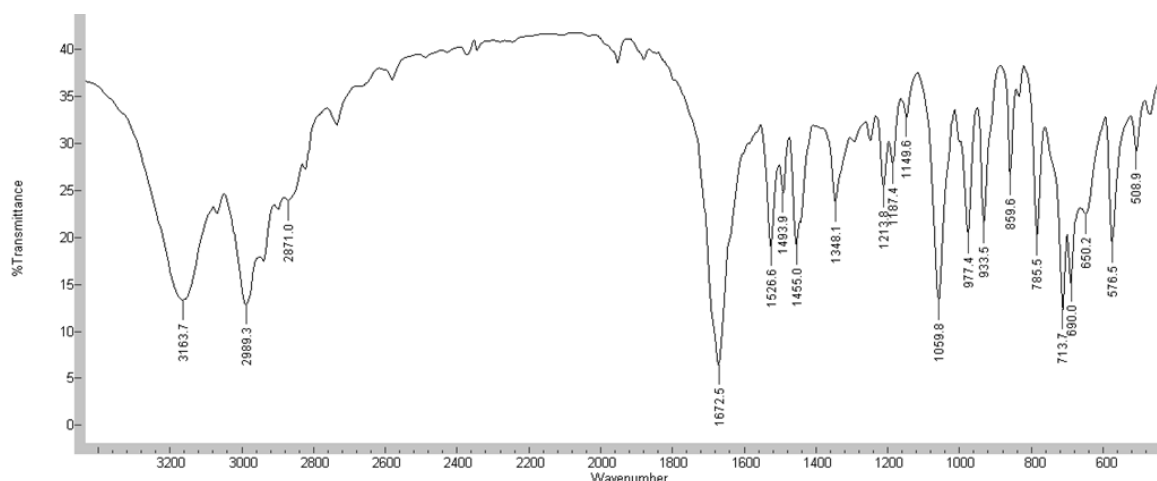


Abb. 2-14: IR-Spektrum (KBr) von α -Chlor-phenylacetohydroxamsäuremethylester (5c)

2.6.2.3 NMR-Spektren

Abb. 2-15 zeigt die durchschnittlichen chemischen Verschiebungen der Grundstrukturen von den Verbindungen 5. Während sich im ^{13}C NMR-Spektrum kaum ein Unterschied für die Lage der Signale der (BrCH_2) -respektive (ClCH) -Gruppe im Vergleich zu den N-substituierten Vertretern ausmachen lässt, liegen die Protonen deutlich im höheren Feld. Das Carbonylsignal erscheint im ^{13}C NMR leicht hochfeldverschoben bei 163 ppm, das heteroatomgebundene Proton liegt bei über 11 ppm.

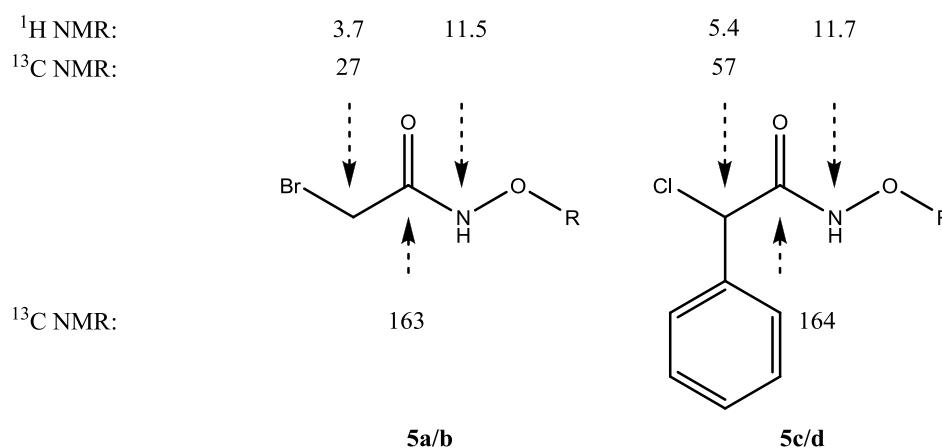


Abb. 2-15: Durchschnittliche Werte der chemischen Verschiebung (in ppm)

Stellt man die Reste gegenüber, so zeigt sich die höhere Elektronegativität des Sauerstoffs im Vergleich zum Stickstoff durch einen entschirmenden Einfluss. Die chemischen Verschiebungen der Methyl- und Benzylreste

liegen, besonders im ^{13}C NMR, im tieferen Feld. In Abb. 2-16 ist dies am Beispiel von **5b** zu sehen.

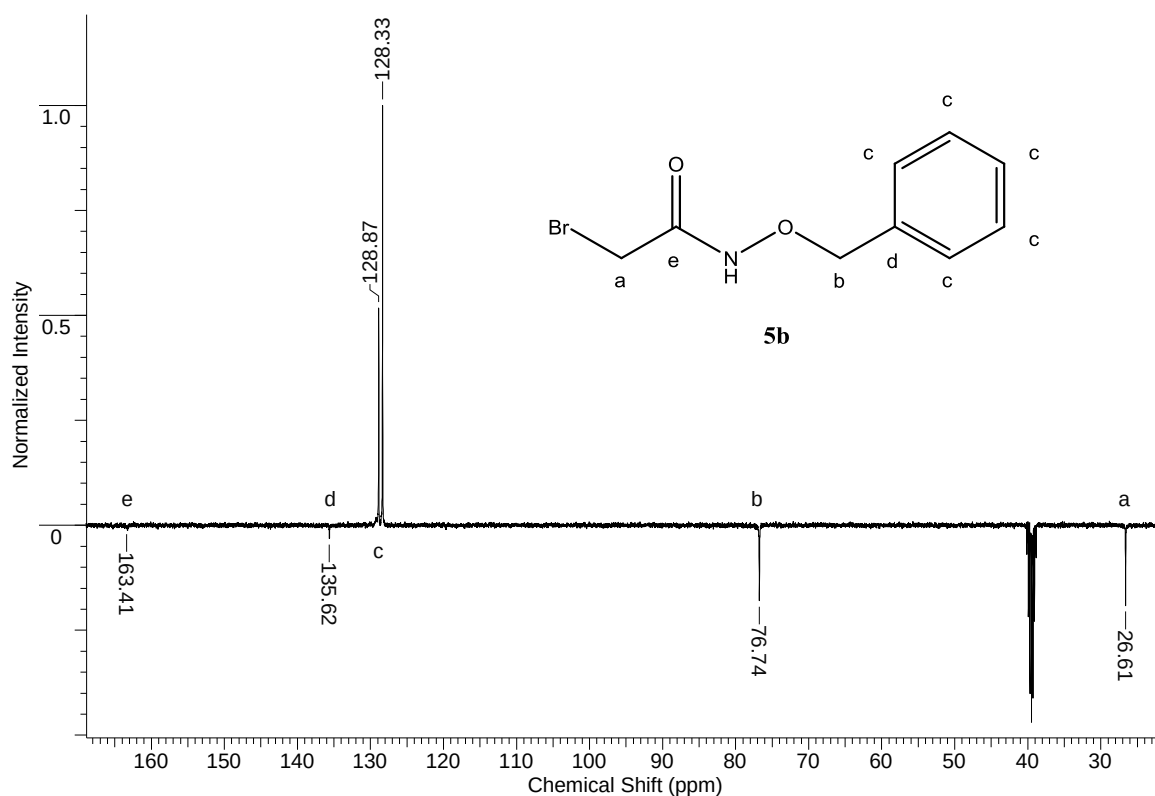


Abb. 2-16: Ausschnitt aus dem ^{13}C NMR-Spektrum von Verbindung **5b** in DMSO-d_6

2.6.2.4 Röntgenkristallstrukturanalyse

Die guten Kristallisationseigenschaften dieser Verbindungen ermöglichten die Durchführung einer Röntgenkristallstrukturanalyse von **5b** und **5c**, deren Ergebnisse in Abb. 2-17 und Abb. 2-18 abgebildet sind.

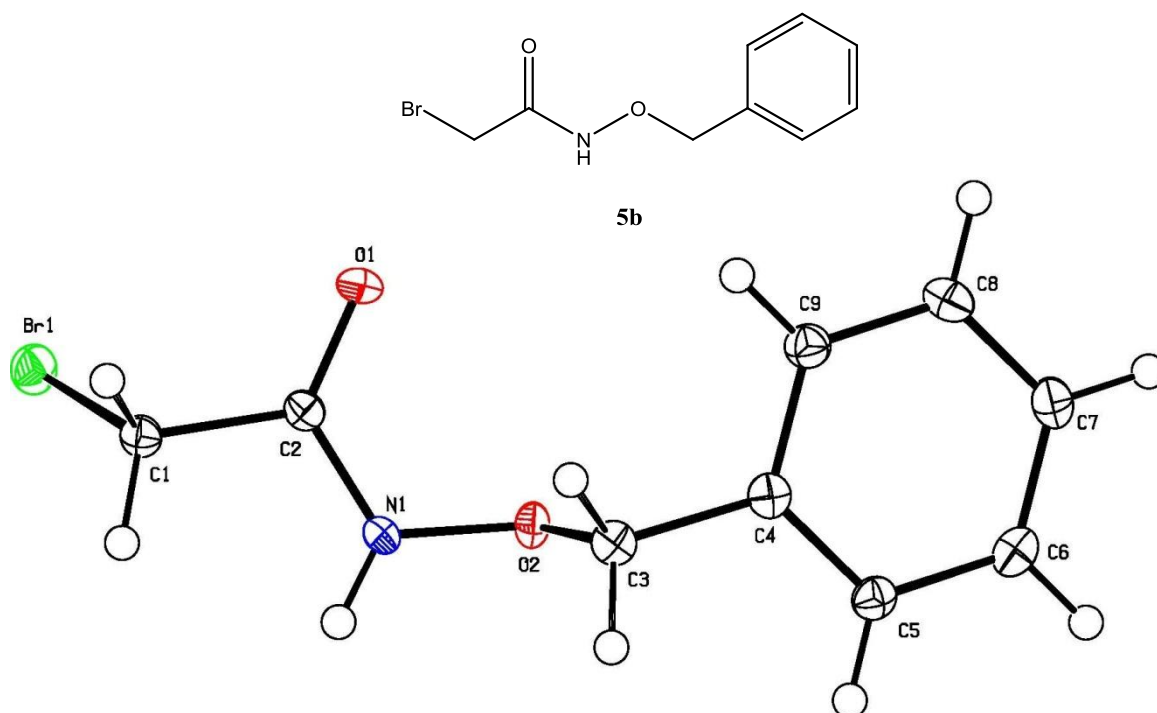


Abb. 2-17: Molekülstruktur von α -Brom-acetohydroxamsäurebenzylester (5b)

Der formelle Einschub eines Phenylkerns von α -Halogenacetohydroxamsäuren zu α -Chlor-phenylacetohydroxamsäuren wandelt den stereochemischen Status der Verbindungen von prochiral zu chiral. Das Carbonyl in direkter Nachbarschaft zum chiralen Zentrum ermöglicht allerdings eine Tautomerie. Aufgrund der zu erwartenden Racemisierungseigenschaften in Lösung wurde keine enantioselektive Synthese durchgeführt.

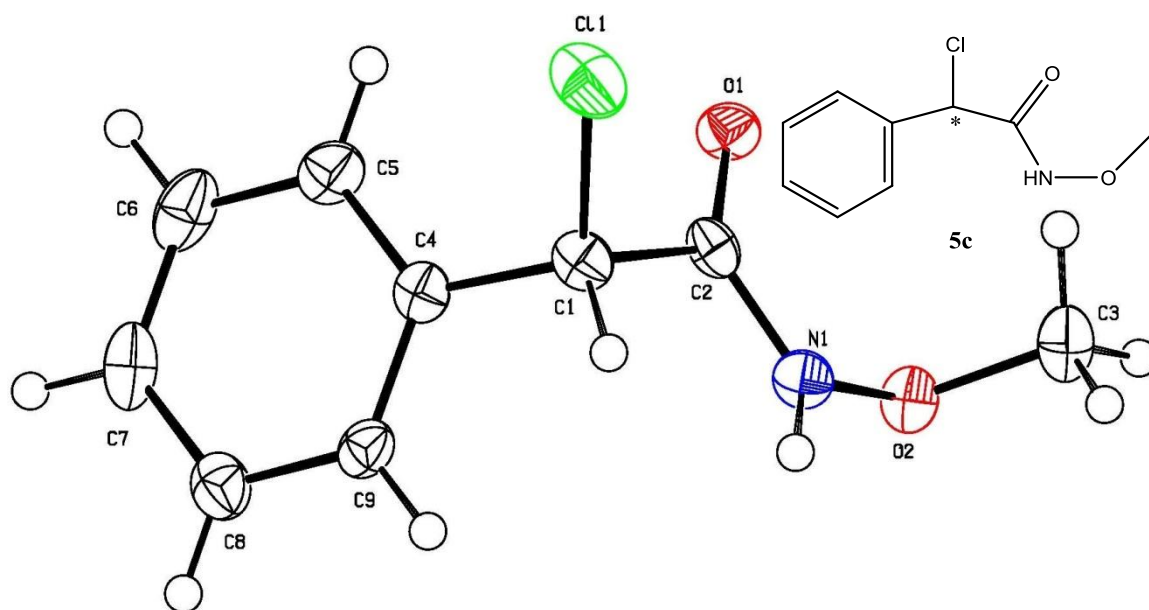


Abb. 2-18: Molekülstruktur von α -Chlor-phenylacetohydroxamsäuremethylester (**5c**)

2.7 Unsubstituierte α -Halogencarbohydroxamsäuren

2.7.1 Synthese von α -Brom-acetohydroxamsäure (**6a**) α -Chlor-phenylacetohydroxamsäure (**6b**)

Der Versuch, nach dem in diesem Kapitel verwendeten Syntheseverfahren auch unsubstituierte Hydroxamsäuren (**6**) herzustellen, scheiterte.

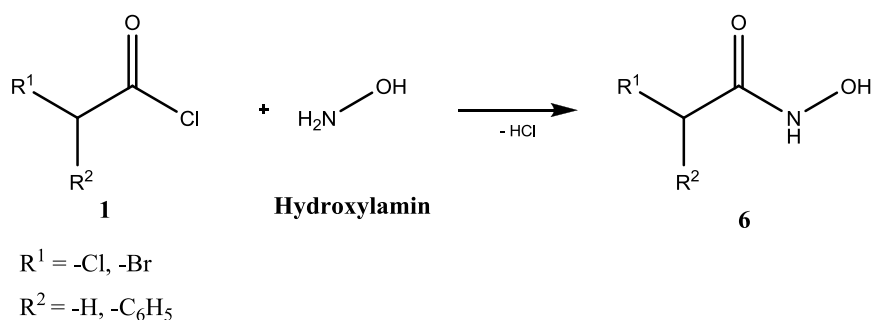


Abb. 2-19: Theoretischer Reaktionsverlauf der Synthese von unsubstituierten α -Halogencarbohydroxamsäuren (**6**)

Hydroxylamin wurde sowohl als Salz ($\text{H}_2\text{NOH} \cdot \text{HCl}$), als auch direkt in 50% wässriger Lösung eingesetzt. In allen Reaktionsversuchen war durch die eindeutig positive Eisen(III)-chlorid-Reaktion des Ansatzes von dem Entstehen einer Hydroxamsäurefunktion auszugehen. Im Fall von α -Brom-acetohydroxamsäure (**6a**) ließ sich diese nur in minimaler Ausbeute aus der

wässrigen Phase extrahieren. Bei α -Chlor-phenylacetohydroxamsäure (**6b**) entstand nach dem Eindampfen der organischen Phase ein amorpher, gelb gefärbter Feststoff, der dünnschichtchromatographisch ein Produktgemisch zeigte, aus dem säulenchromatographisch nicht das erwünschte Reaktionsprodukt isolierbar war. Da alternative Herstellungsverfahren für diese Substanzen publiziert^[99, 100, 105, 124] und auch die im nächsten Kapitel erstrebten α -Aminocarbohydroxamsäuren dieser Verbindungen zum Teil bereits bekannt waren, wurden meinerseits keine weiteren Untersuchungen zur Herstellung von **6** vorgenommen.

3 Aminolysen von α -Halogencarbohydroxamsäuren: α -Aminocarbohydroxamsäuren

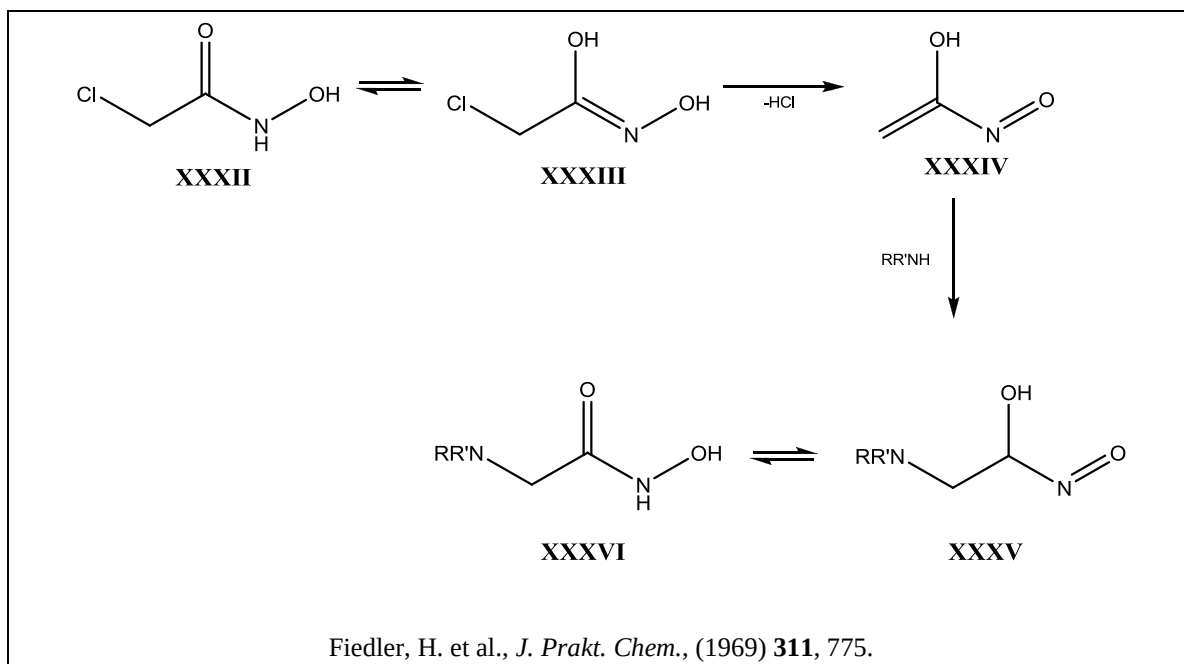
3.1 Einleitung

Die in Kapitel 2 vorgestellten Hydroxamsäuren (4/5) wurden in α -Position mit einem Halogen ausgestattet, da diese Funktionalität gute Eigenschaften als Abgangsgruppe für Substitutionsreaktionen besitzt. Damit sollten durch Umsetzen mit sekundären Aminen α -Aminocarbohydroxamsäuren zugänglich sein, deren Synthese und Eigenschaften im Folgenden vorgestellt werden.

3.2 Literaturübersicht

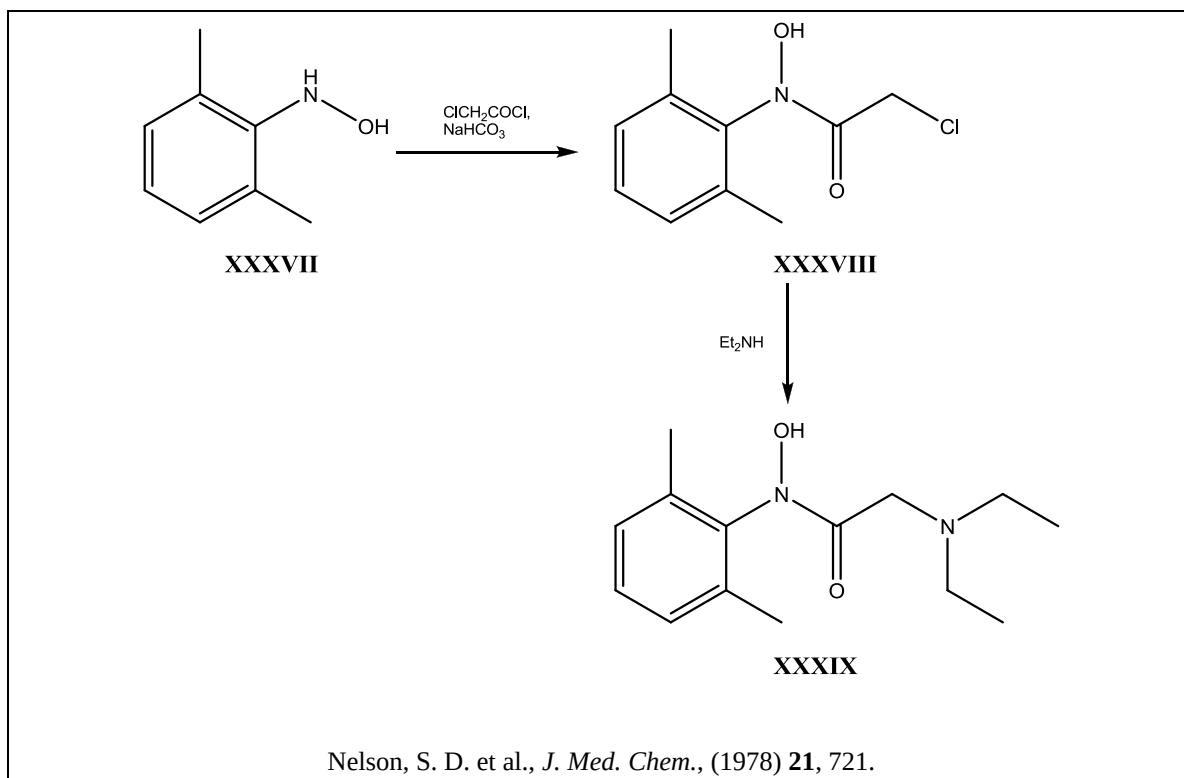
In den Synthesen der Zielstruktur dieses Kapitels, den α -Aminocarbohydroxamsäuren, ist der letzte Reaktionsschritt in der Regel entweder die Umsetzung eines Amins mit einer α -Halogencarbohydroxamsäure, oder die Herstellung der Hydroxamsäurefunktion aus einem α -Aminocarbonsäure-Derivat. Da für die Reaktionen in meiner Arbeit der erste Ansatz geplant war, liegt das Hauptaugenmerk in dieser Literaturübersicht auf den Publikationen, welche sich mit den Synthesen dieses Reaktionsablaufes beschäftigen.

Fiedler et al. untersuchten 1969 die Substitution des Halogenatoms in α -Halogencarbohydroxamsäuren durch basische Nucleophile und wiesen nach, dass diese nach einem Eliminierungs-Additions-Mechanismus verläuft. Vor allem bei den Acetohydroxamsäuren könnte man vermuten, dass aufgrund des primär gebundenen Halogens eine S_N2 -Reaktion ablaufen würde. Dass doch eine S_N1 -Reaktion ablaufen kann, ist mit der möglichen Entstehung eines Nitrosoolefins (XXXIV), also einer Mesomeriestabilisierung der Zwischenstufe, zu begründen. Diesen Reaktionsverlauf konnten sie unter anderem für die Umsetzung von α -Chlor-acetohydroxamsäure (XXXII) mit Piperidin nachweisen. Er gilt aber zunächst nur für N- und O-unsubstituierte Hydroxamsäure-Derivate.^[103]

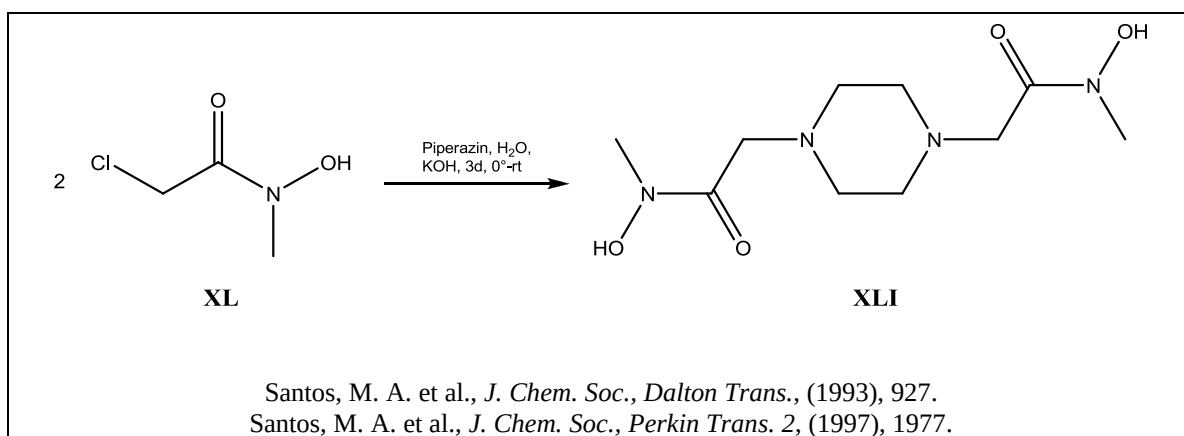


Bereits in der Problemstellung wurde auf die Arbeiten von *Ploetz*^[88] und von *Zydowicz*^[87] verwiesen, die α -Halogencarbohydroxamsäuren Aminolysen unterzogen haben. Im Gegensatz zu den in meiner Arbeit angestrebten Verbindungen, fanden dort Umsetzungen mit primären Aminen statt. Die Formelschemata sind unter 1.2 abgebildet. Von *Zydowicz* gelang die Reaktion von ausgewählten α -Bromcarbohydroxamsäuren (**XVIII**) mit Methyl- oder Benzylamin zu α -Aminocarbohydroxamsäuren (**XIX**) in Diethylether.^[87] *Ploetz* löste die α -Chlorcarbohydroxamsäuren (**XX**) in *N,N*-Dimethylacetamid oder Diethylether und gab die primären aliphatischen und aromatischen Amine im Überschuss hinzu.^[88]

Zur Untersuchung der Metabolite von **Lidocain** setzten *Nelson et al.* Diethylamin mit einer α -Halogencarbohydroxamsäure (**XXXVIII**) zu einer α -Aminocarbohydroxamsäure (**XXXIX**) um. Dies gelang durch Erhitzen der Reaktionspartner in Benzen. Diethylamin lag im Überschuss vor und fungierte zudem als Hilfsbase.^[114]

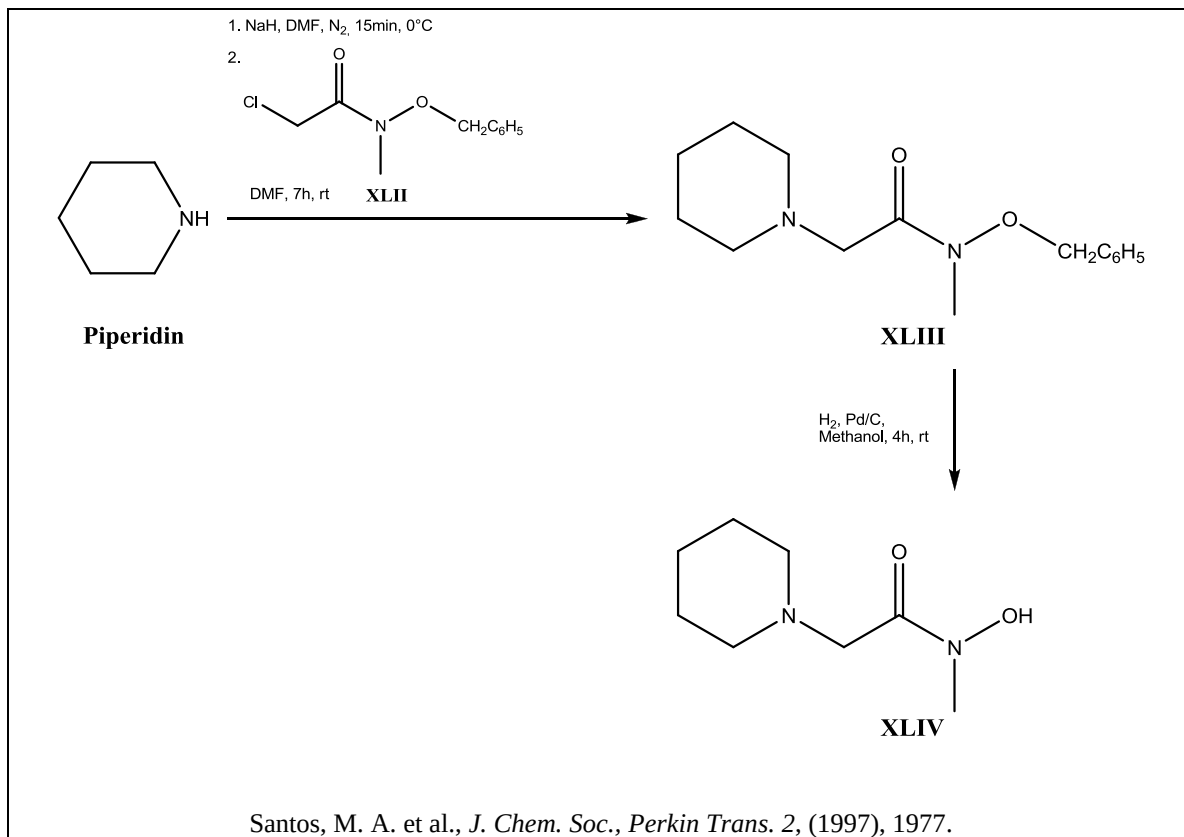


Santos *et al.* synthetisierten Piperazin-1,4-bis-(*N*-methylacetohydroxamsäure) (XLI) als Siderophor und untersuchten die pH-abhängigen Strukturunterschiede in wässriger Lösung.^[108] Dazu wurde Piperazin in einem basischen Medium mit α -Chlor-*N*-methylacetohydroxamsäure (XL) umgesetzt. Diese Reaktion erbrachte nach einer Reaktionsdauer von drei Tagen das gewünschte Produkt in einer Ausbeute von 21%.^[112]



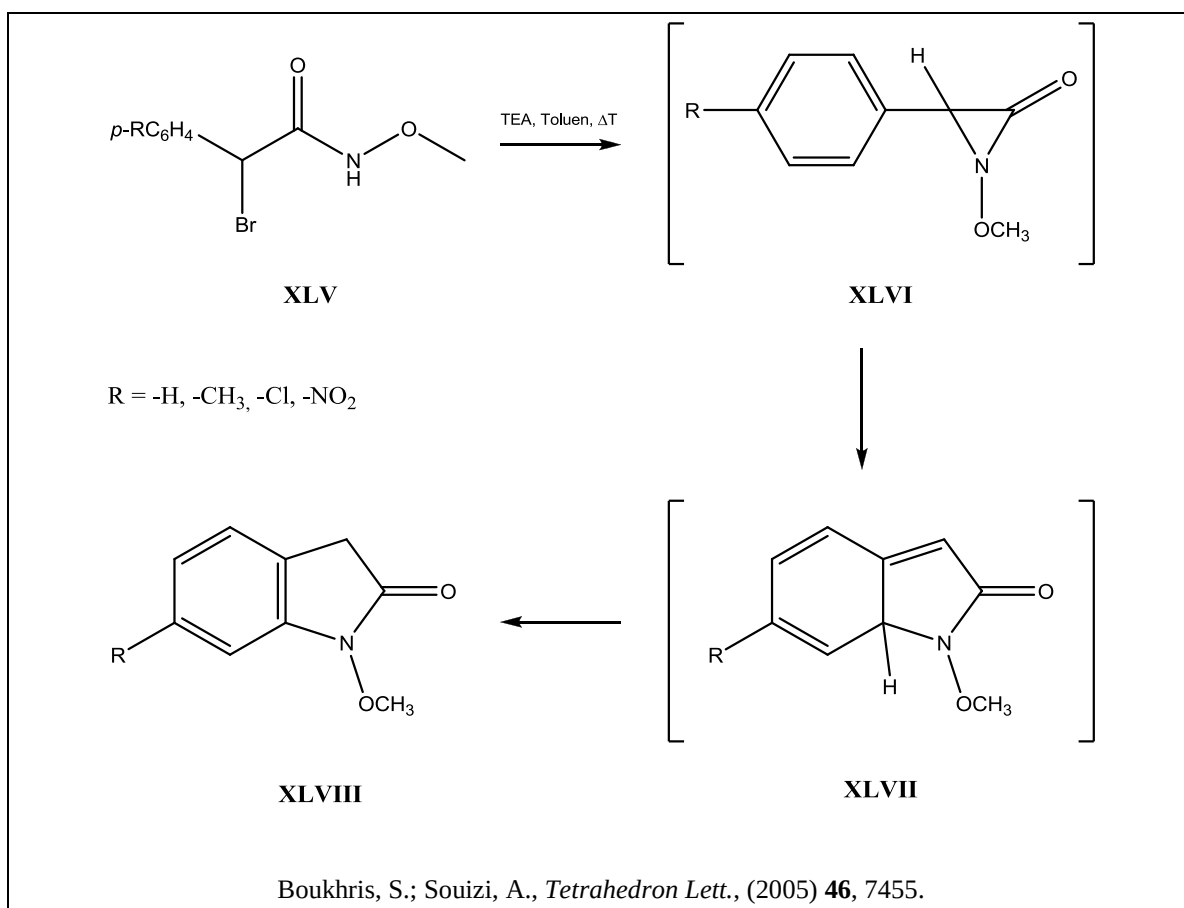
Im Rahmen dieser Untersuchungen stellten sie zudem α -Piperidino-(*N*-methylacetohydroxamsäure) (XLIV) her. Bei dieser Reaktion verwendeten sie *O*-Benzyl- α -chlor-*N*-methylacetohydroxamsäure^[113, 125] (XLII) und

Piperidin und entfernten erst im Anschluss die Benzylschutzgruppe hydrogenolytisch mit Palladium/Aktivkohle.



Ono et al. gelang die Umsetzung von α -Chlorcarbohydroxamsäuren mit zwei Äquivalenten eines sekundären Amins in Methanol oder Tetrahydrofuran.^[115]

Interessant, vor allem im Hinblick auf Nebenreaktionen bei der geplanten Umsetzung der α -Halogencarbohydroxamsäureester (5), ist eine von *Boukhris* und *Souizi* publizierte Synthese von *N*-Methoxyindolinonen (XLVIII) aus α -Bromcarbohydroxamsäuren (XLV).^[126]



3.3 Syntheseplanung

Die in Tab. 2-1 und Tab. 2-2 zusammengefassten α -Halogencarbohydroxamsäuren (4/5) sollten mit einer Reihe von sekundären Aminen zu α -Aminocarbohydroxamsäuren (7-11) umgesetzt werden. Dabei ist die Anordnung von den Resten R¹, R² und R³ durch die jeweils verwendeten α -Halogencarbohydroxamsäuren (4/5) vorgegeben.

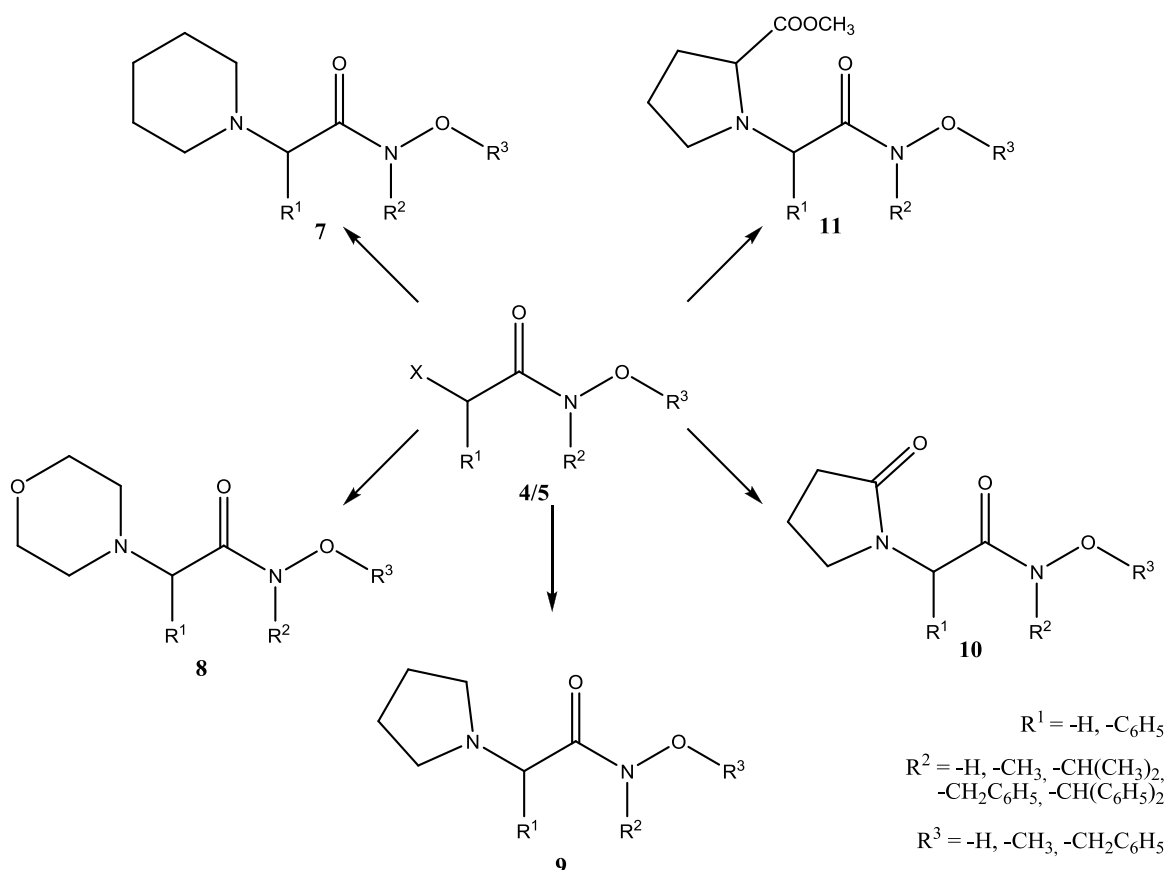


Abb. 3-1: Geplante Strukturmodifikationen der α -Aminocarbohydroxamsäuren (7-11)

3.4 α -Aminocarbohydroxamsäuren

3.4.1 Vorversuche zur Reaktionsoptimierung

3.4.1.1 Lösemittel

Basierend auf dem Verfahren nach *Ploetz*^[88] wurden parallel zu den Vorversuchen mit sekundären Aminen auch erste Reaktionen mit Hydrazinen durchgeführt (siehe 4.4.3.1). Bei diesen stellte sich heraus, dass die entstehenden Reaktionsprodukte in *N,N*-Dimethylacetamid nicht bei Zugabe auf Eiswasser ausfielen und nicht durch Ausschütteln extrahierbar waren. Durch Zugabe von Säure und Base wurde die Extraktion bei pH-Werten im schwach Sauren, Neutralen und schwach Basischen versucht.¹ Der Reaktionsansatz zeigte eine starke Eisen(III)-chlorid-Reaktion. Bei

¹ Die wässrige Phase wurde mit Essigsäure auf einen pH-Wert um 4 eingestellt. Mit 1M Natronlauge wurde sie neutralisiert und mit Natriumcarbonat-Lösung dann auf pH 9 gebracht.

keinem pH-Wert ging diese in die organische Phase über. Zwar hätte durch Bestimmung des pKa-Wertes und eine exakte Einstellung des pH-Wertes versucht werden können, das Produkt aus der wässrigen Phase zu isolieren, dies erschien allerdings für die Vielzahl der herzustellenden Vertreter nicht als sinnvoll oder praktikabel. Alternativ wurde versucht, die Umsetzung in einem anderen Lösemittel durchzuführen, bei dem keine Zugabe von Wasser nötig war. Dabei stellte sich Tetrahydrofuran als geeignet heraus.

3.4.1.2 Hilfsbase und Molverhältnis

Während in vielen Verfahren das zugetropfte Amin nicht nur als direkter Reaktionspartner, sondern zudem als Hilfsbase fungiert,^[87, 88, 114] sollte, vor allem im Hinblick auf die teuren Hydrazine, versucht werden, ob eine andere Hilfsbase den Reaktionsablauf unterstützen kann. Wegen der guten Handhabung wurde zunächst Triethylamin ausgewählt. Dieses war erfolgreich, wenn es im doppelt äquivalenten Überschuss zugegeben wurde. Da das im Reaktionsverlauf entstehende Triethylammoniumhalogenid in Tetrahydrofuran unlöslich ist, ermöglichte dies zudem eine gute Kontrolle des Fortgangs der Synthese. Um Mehrfachalkylierungen zu vermeiden, wurde zusätzlich zur Kühlung des Ansatzes mit einem Überschuss der Aminkomponente gearbeitet.

3.4.2 Synthese von α -Aminocarbohydroxamsäuren (7-11)

Die α -Halogencarbohydroxamsäuren (4/5) wurden mit Piperidin, Morpholin, Pyrrolidin, Pyrrolidon und L-Prolinmethylester umgesetzt. Dabei wurde zunächst versucht, eine Reaktion zu entwickeln, welche die direkte Umsetzung in Anwesenheit einer Hilfsbase ermöglicht. Dieses war für Piperidin und Morpholin erfolgreich.

3.4.2.1 Reaktion mit Piperidin und Morpholin

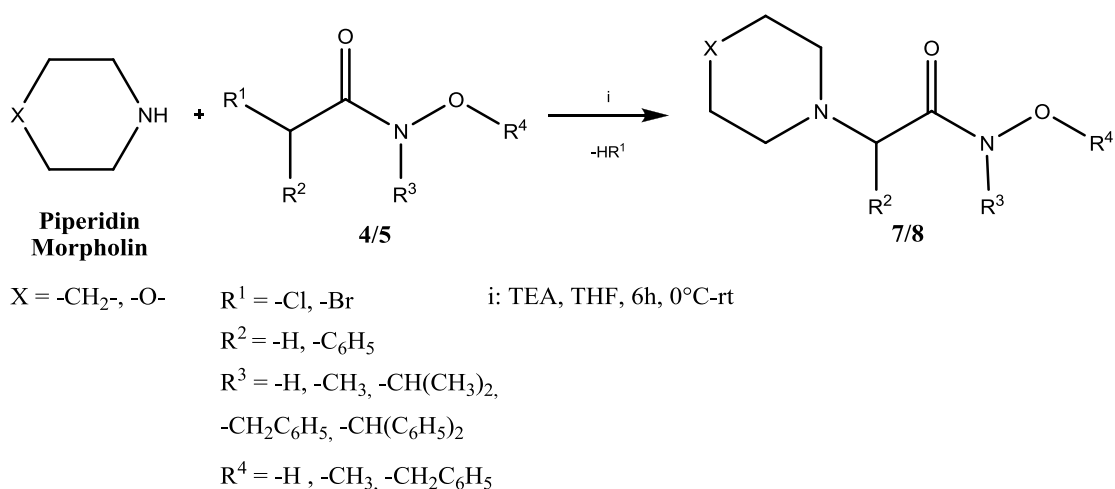


Abb. 3-2: Reaktionsschema der Aminolyse von α -Halogencarbohydroxamsäuren (4/5) zu α -Piperidino-carbohydroxamsäuren (7) und α -Morpholino-carbohydroxamsäuren (8)

Das Amin und die äquimolare Menge Triethylamin wurden in Tetrahydrofuran vorgelegt. Unter Eiskühlung wurde die in Tetrahydrofuran gelöste α -Halogencarbohydroxamsäure (4/5) hinzuge tropft und das Reaktionsgemisch anschließend für 6 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Der Ablauf der Reaktion ging zunächst mit einer Trübung der Lösung, im weiteren Verlauf dann mit der Entstehung eines farblosen Niederschlages durch das Triethylammoniumhalogenid einher, welches abfiltriert wurde. Die flüchtigen Bestandteile wurden unter vermindertem Druck entfernt. Das gewünschte Produkt konnte mit Dichlormethan/*n*-Hexan zur Kristallisation gebracht werden.

Die erhaltenen Reaktionsprodukte sind in Tab. 3-1 und Tab. 3-2 zusammengefasst.¹

¹ Bei den Reaktionen mit 5a entstanden Produktgemische, die nicht weiter getrennt werden konnten.

7	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	Ausbeute
a	NC ₅ H ₁₀	H	CH ₃	H	93%
b		H	CH(CH ₃) ₂	H	50%
c		H	CH ₂ C ₆ H ₅	H	66%
d		H	CH(C ₆ H ₅) ₂	H	61%
e		C ₆ H ₅	CH ₃	H	81%
f		C ₆ H ₅	CH(CH ₃) ₂	H	59%
g		C ₆ H ₅	CH ₂ C ₆ H ₅	H	97%
h		H	H	CH ₂ C ₆ H ₅	82%
i		C ₆ H ₅	H	CH ₃	63%
j		C ₆ H ₅	H	CH ₂ C ₆ H ₅	85%

Tab. 3-1: Synthetisierte α -Piperidino-carbohydroxamsäuren (7)

8	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	Ausbeute
a	NC ₄ H ₈ O	H	CH ₃	H	66%
b		H	CH(CH ₃) ₂	H	76%
c		H	CH ₂ C ₆ H ₅	H	74%
d		H	CH(C ₆ H ₅) ₂	H	67%
e		C ₆ H ₅	CH ₃	H	60%
f		C ₆ H ₅	CH(CH ₃) ₂	H	79%
g		C ₆ H ₅	CH ₂ C ₆ H ₅	H	89%
h		H	H	CH ₂ C ₆ H ₅	80%
i		C ₆ H ₅	H	CH ₃	71%
j		C ₆ H ₅	H	CH ₂ C ₆ H ₅	86%

Tab. 3-2: Synthetisierte α -Morpholino-carbohydroxamsäuren (8)

3.4.2.2 Reaktion mit Pyrrolidin

Die unter Abb. 3-2 vorgestellte Umsetzung ließ sich auch mit Pyrrolidin durchführen. Allerdings war hier eine säulenchromatographische Reinigung an Kieselgel mit Ethylacetat/*n*-Hexan als Elutionsmittel notwendig (siehe Abb. 3-3).

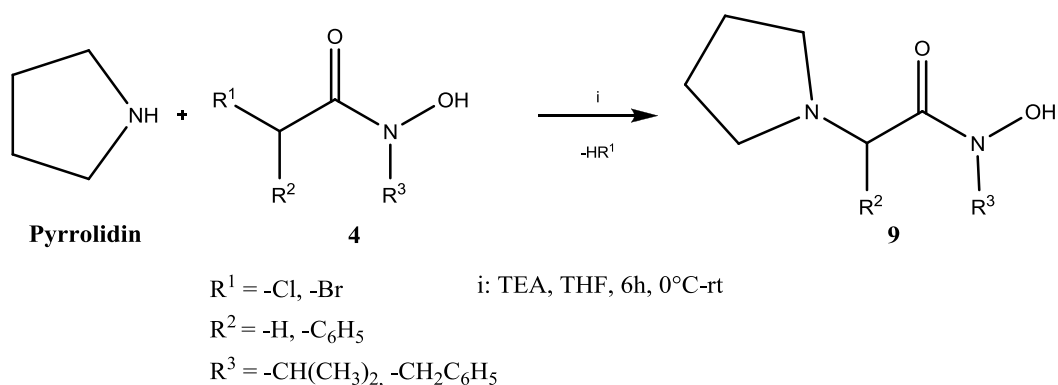


Abb. 3-3: Reaktionsschema der Aminolyse von α -Halogencarbohydroxamsäuren (**4**) zu α -Pyrrolidino-carbohydroxamsäuren (**9**)

In Tab. 3-3 sind die hergestellten Verbindungen zusammengefasst.

9	R¹	R²	R³	R⁴	Ausbeute
b	NC ₄ H ₈	H	CH(CH ₃) ₂	H	62%
g		C ₆ H ₅	CH ₂ (C ₆ H ₅)	H	73%

Tab. 3-3: Synthetisierte α -Pyrrolidino-carbohydroxamsäuren (**9**)

3.4.2.3 Reaktion mit Pyrrolidon

Aufgrund der strukturellen Ähnlichkeit der aus einer Reaktion von α -Halogencarbohydroxamsäuren mit Pyrrolidon resultierenden Strukturen zum eingangs vorgestellten **Piracetam** und **Levetiracetam** (siehe 1.1.2.2, Abb. 1-5) wurde diese Umsetzung versucht. Mit Pyrrolidon war eine direkte Umsetzung nicht möglich. Die Lactamstruktur zeigte sich als nicht ausreichend reaktiv, und so konnten nach dem eben vorgestellten Verfahren nur die Edukte aus dem Ansatz isoliert werden. Zur Aktivierung der (NH)-Struktur des Pyrrolidons für Alkylierungsreaktionen sind Reaktionen mit Natriumhydrid in Tetrahydrofuran beschrieben.^[127-130] Darauf basierend wurde NaH (60% in Petrolether) unter Eiskühlung in Tetrahydrofuran suspendiert und Pyrrolidon hinzugegeben. Nach 30min wurde **4a** hinzugegropft und für 24h bei Raumtemperatur Rühren gelassen. Auch in diesem Fall fand keine Umsetzung zu einer α -Aminocarbohydroxamsäure (**10**) statt.

3.4.2.4 Reaktion mit Prolinmethylester

Als Aminosäure mit einem sekundären Amin fügt sich L-Prolin in die Reihe der möglichen Edukte ein. Zur Synthese wurde der Methylester verwendet.

Alkylierungsreaktionen mit L-Prolinmethylester wurden bereits beschrieben.^[131, 132]

Bedauerlicherweise konnte aus der Umsetzung der α -Halogencarbohydroxamsäuren **4a** und **4c** mit L-Prolinmethylesterhydrochlorid in Tetrahydrofuran in Gegenwart überschüssigen Triethylamins kein definiertes Reaktionsprodukt isoliert werden.

3.4.3 Eigenschaften der α -Aminocarbohydroxamsäuren (7-9)

3.4.3.1 *Massenspektren*

Die EI-Massenspektren der α -Piperidino-carbohydroxamsäuren (**7**) und α -Morpholino-carbohydroxamsäuren (**8**) zeigen neben den entsprechenden Molpeaks gleichbleibende Fragmente in Abhängigkeit vom Aminrest. So weisen die α -Piperidino-carbohydroxamsäuren (**7**) ein Signal bei $m/z = 84$ und 98 (bei den Acetohydroxamsäuren **a-d, h**) respektive 174 (bei den Phenylacetohydroxamsäuren **e-g, i+j**) auf, welche charakteristisch für die Substitution durch Piperidin sind. Dementsprechend zeigen die α -Morpholino-carbohydroxamsäuren (**8**) Peaks bei $m/z = 86$ und $100/176$. Diese Fragmente sind in Abb. 3-4 zur Verdeutlichung im Formelbild dargestellt.

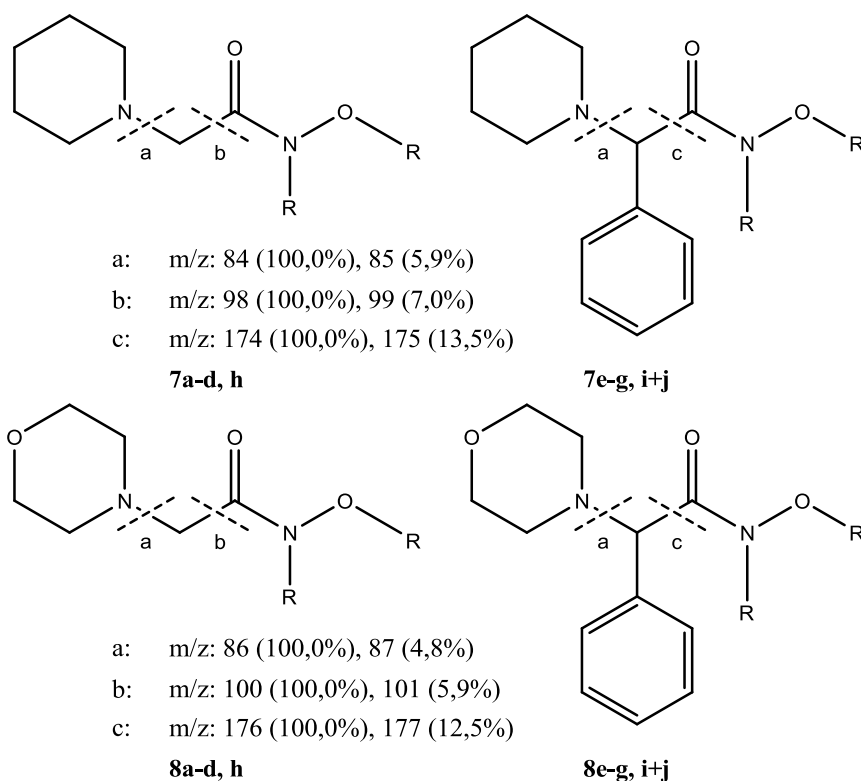


Abb. 3-4: Massenfragmente in den EI-MS-Spektren der α -Piperidino-carbohydroxamsäuren (7) und α -Morpholino-carbohydroxamsäuren (8)

Diesem Befund entsprechend, zeigen die Massenspektren der α -Pyrrolidino-carbohydroxamsäuren (9) Fragmente bei $m/z = 70$ und $84/160$.

3.4.3.2 IR-Spektren

Die (C=O)-Banden der N-substituierten α -Piperidino- (7) und α -Morpholino-carbohydroxamsäuren (8) liegen bei $1614\text{--}1654\text{ cm}^{-1}$, jene der O-substituierten Derivate bei $1660\text{--}1678\text{ cm}^{-1}$. Ploetz^[88] und von Zydowitz^[87] beschrieben für die von ihnen hergestellten α -Aminocarbohydroxamsäuren den Verlust einer klaren (OH)-Schwingung im Bereich über 3000 cm^{-1} zu Gunsten von breiten Banden bei 2600 cm^{-1} aufgrund von intermolekularen Wasserstoffbrücken. Im Gegensatz dazu zeigen die α -Piperidino- (7) und α -Morpholino-carbohydroxamsäuren (8) zumeist eine deutliche (NH/OH)-Valenzschwingung bei über 3100 cm^{-1} ; nur bei 7c, 7d, 7g, 8c und 8g fehlt dieses Signal. Bei den α -Pyrrolidino-carbohydroxamsäuren (9) liegt die (C=O)-Bande bei 1640 cm^{-1} .

3.4.3.3 NMR-Spektren

Für die α -Piperidino- (**7**) und α -Morpholino-carbohydroxamsäuren (**8**) sind die durchschnittlichen NMR-Daten in Abb. 3-5 und Abb. 3-6 zusammengefasst.

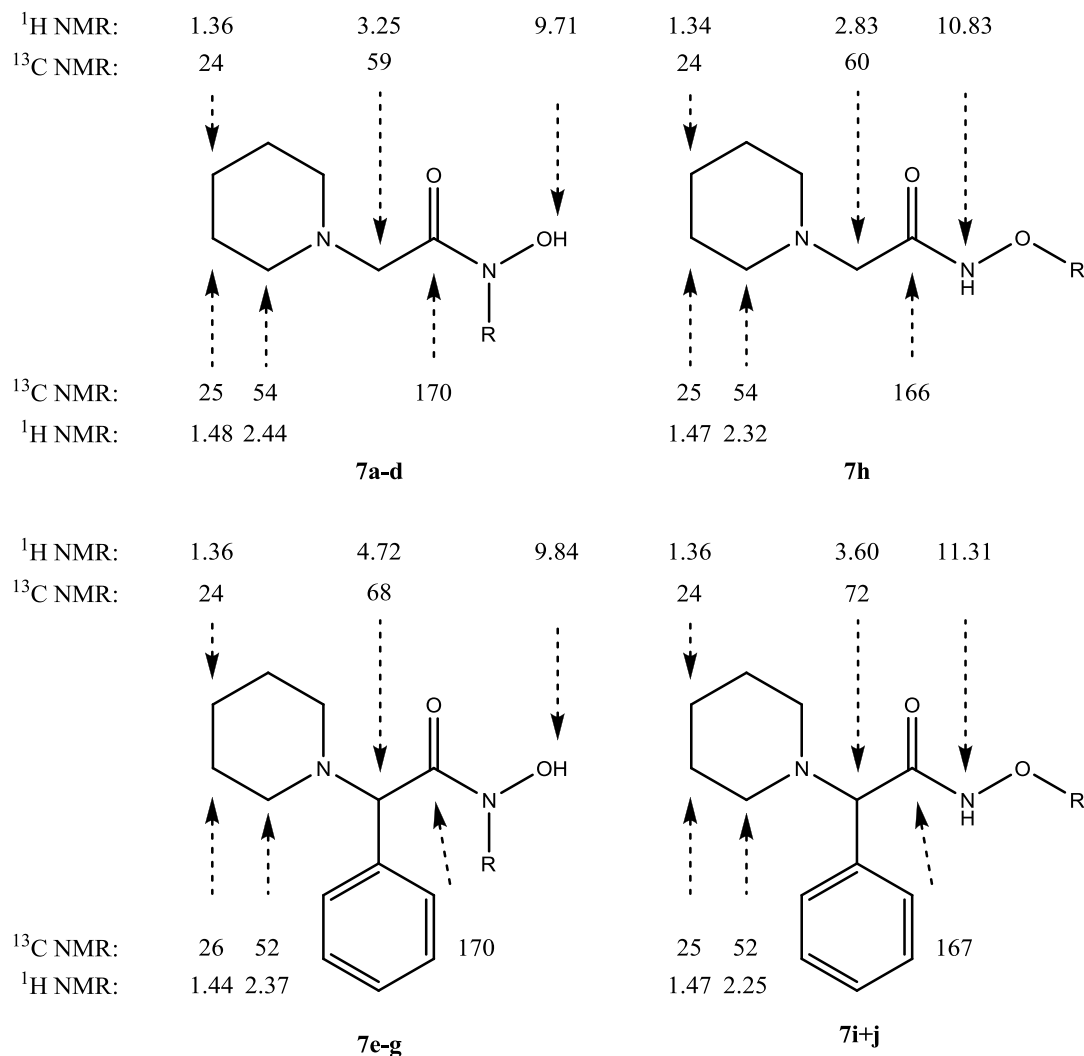


Abb. 3-5: Durchschnittliche Werte der chemischen Verschiebung der α -Piperidino-carbohydroxamsäuren (**7**) (in ppm)

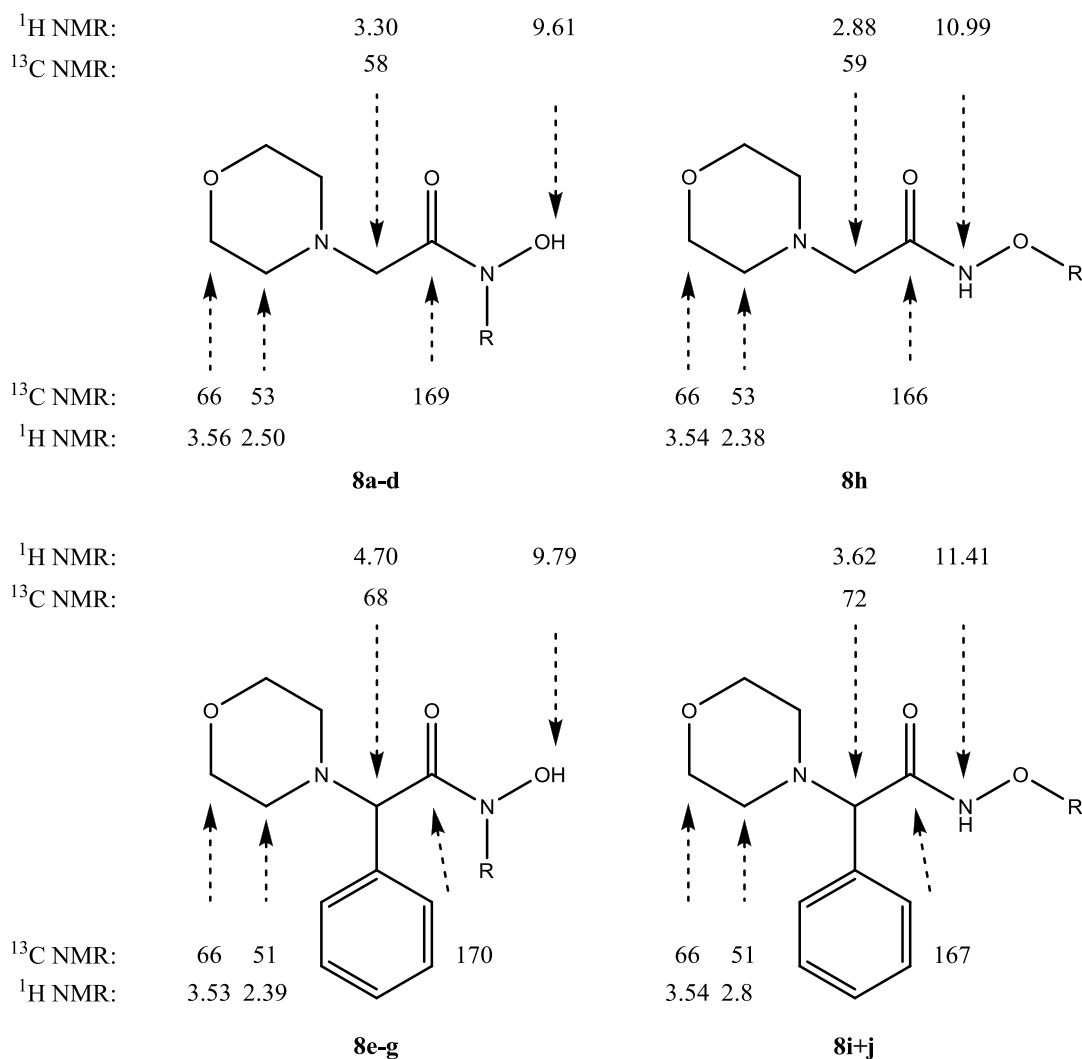


Abb. 3-6: Durchschnittliche Werte der chemischen Verschiebung der α -Morpholino-carbohydroxamsäuren (**8**) (in ppm)

Die Substitution des Halogens durch ein Amin bewirkt eine Tieffeldverschiebung der Resonanzsignale des α -C-Atoms sowohl im ^1H NMR- als auch im ^{13}C NMR-Spektrum. Auch die Signale der jeweiligen Carbonylkohlenstoffe liegen deutlich im tieferen Feld. Alle weiter vom Reaktionszentrum entfernten Molekülstrukturen zeigen kaum Veränderung im Vergleich zum Edukt. In den Spektren sind nun zudem die charakteristischen (CH_2) -Signale der Piperidin- und Morpholin-Struktur enthalten. Diese weisen allerdings selten die erwartete Multiplizität auf und sind vielmehr als Multiplett oder breites Singulett zu sehen. Die bereits bei den α -Halogencarbohydroxamsäuren (**4**) beobachtete Instabilität der Substanzen in CDCl_3 war auch bei diesen Verbindungen zu verzeichnen. Darum wurden die Spektren in $\text{DMSO}-d_6$ aufgenommen. Dabei wurden bei

wenigen Vertretern im ^1H NMR-Spektrum die (CH_2) -Signale durch Wasser und/oder $\text{DMSO-}d_6$ überlagert (siehe 11.3), konnten aber durch die Auswertung der HMBC- und HSQC-Spektren nachgewiesen werden.

Der bei **9b** enthaltene Pyrrolidino-Rest zeigt im ^1H NMR-Spektrum ein Signal bei 1.94 ppm für die vier Protonen in β -Stellung zum Stickstoff. Die (CH_2) -Gruppen in direkter Nachbarschaft zum N liegen bei 3.38 ppm. Für **9g** liegen die Signale mit 1.65 ppm und 2.4/2.5 ppm im höheren Feld. Im ^{13}C NMR treten für den Pyrrolidino-Rest Signale bei 22 und um 53 ppm auf.

Beispielhaft für die Verbindungen stehen das ^1H NMR-Spektrum und ^{13}C NMR-Spektrum von **7f**.

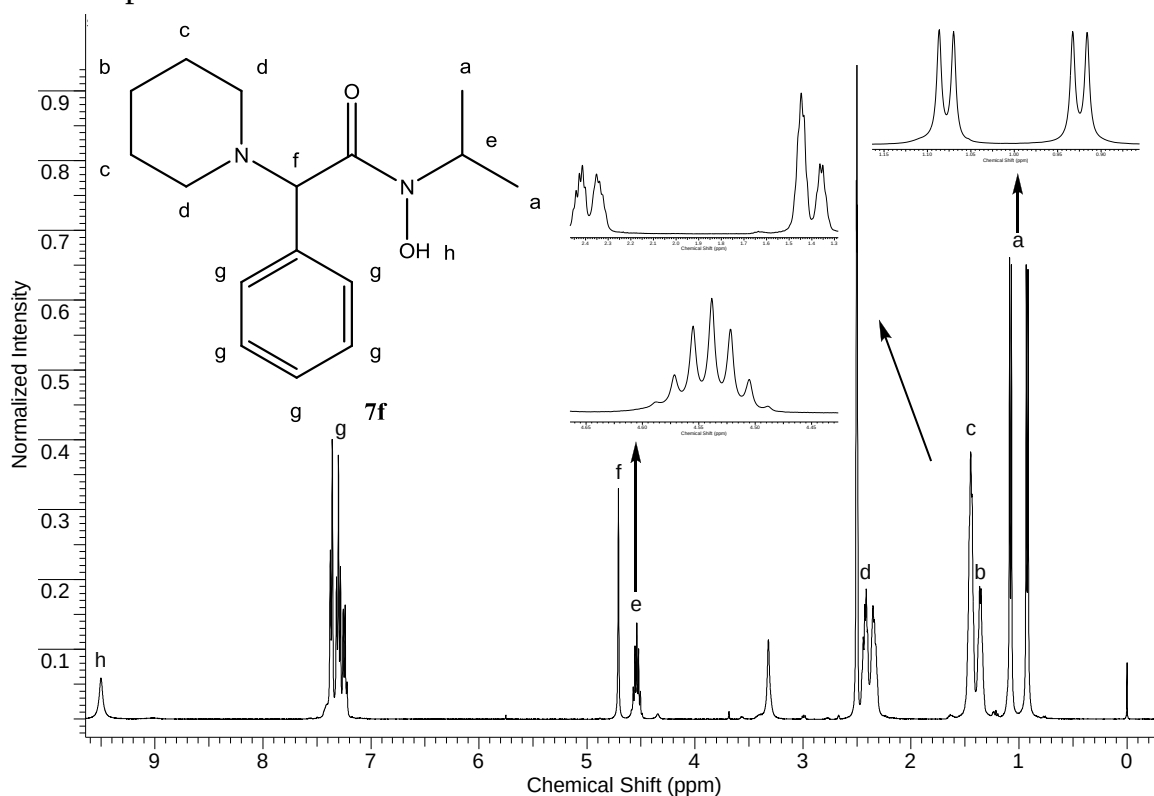


Abb. 3-7: ^1H NMR-Spektrum von Verbindung **7f** aufgenommen in $\text{DMSO-}d_6$

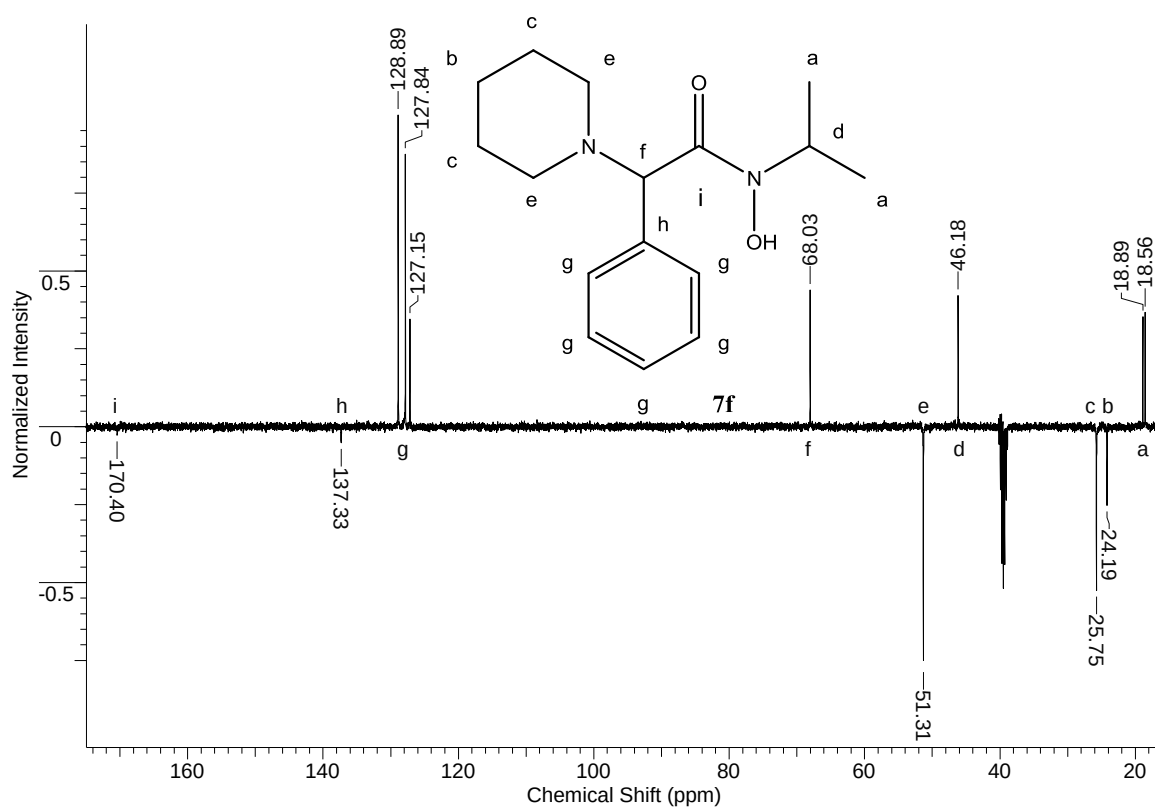


Abb. 3-8: ^{13}C NMR-Spektrum von Verbindung **7f** aufgenommen in DMSO-d_6

3.4.3.4 Röntgenkristallstrukturanalyse

Von den Substanzen **8b** (siehe Abb. 3-9) und **8h** (siehe Abb. 3-10) konnte durch Röntgenkristallstrukturanalyse die Molekülstruktur dargestellt werden, wobei **8b** wiederum eine *trans*-Konfiguration der Hydroxamsäurefunktion aufweist.

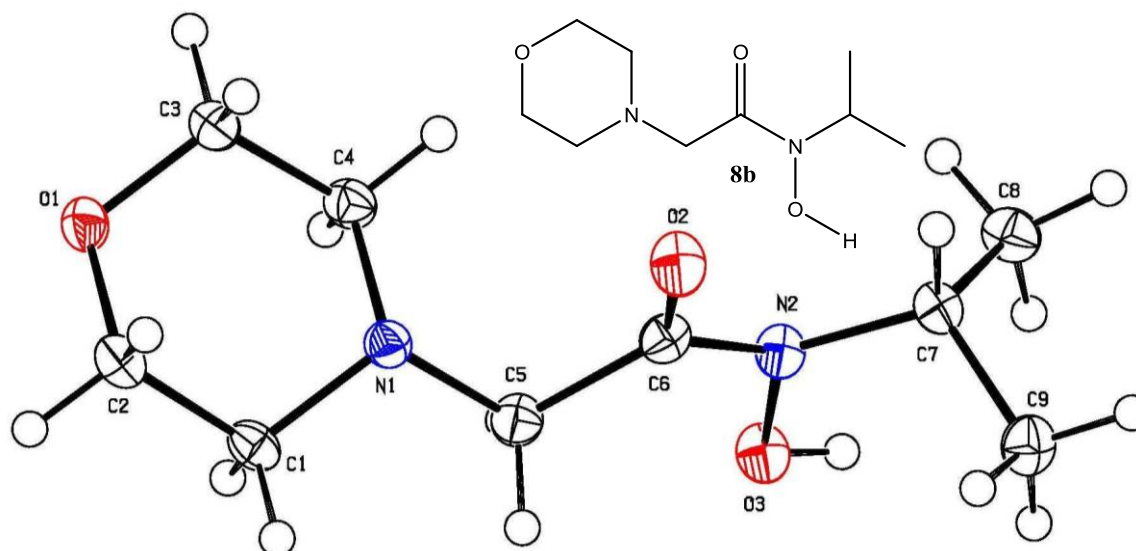


Abb. 3-9: Molekülstruktur von *N*-Isopropyl- α -morpholino-acetohydroxamsäure (**8b**)

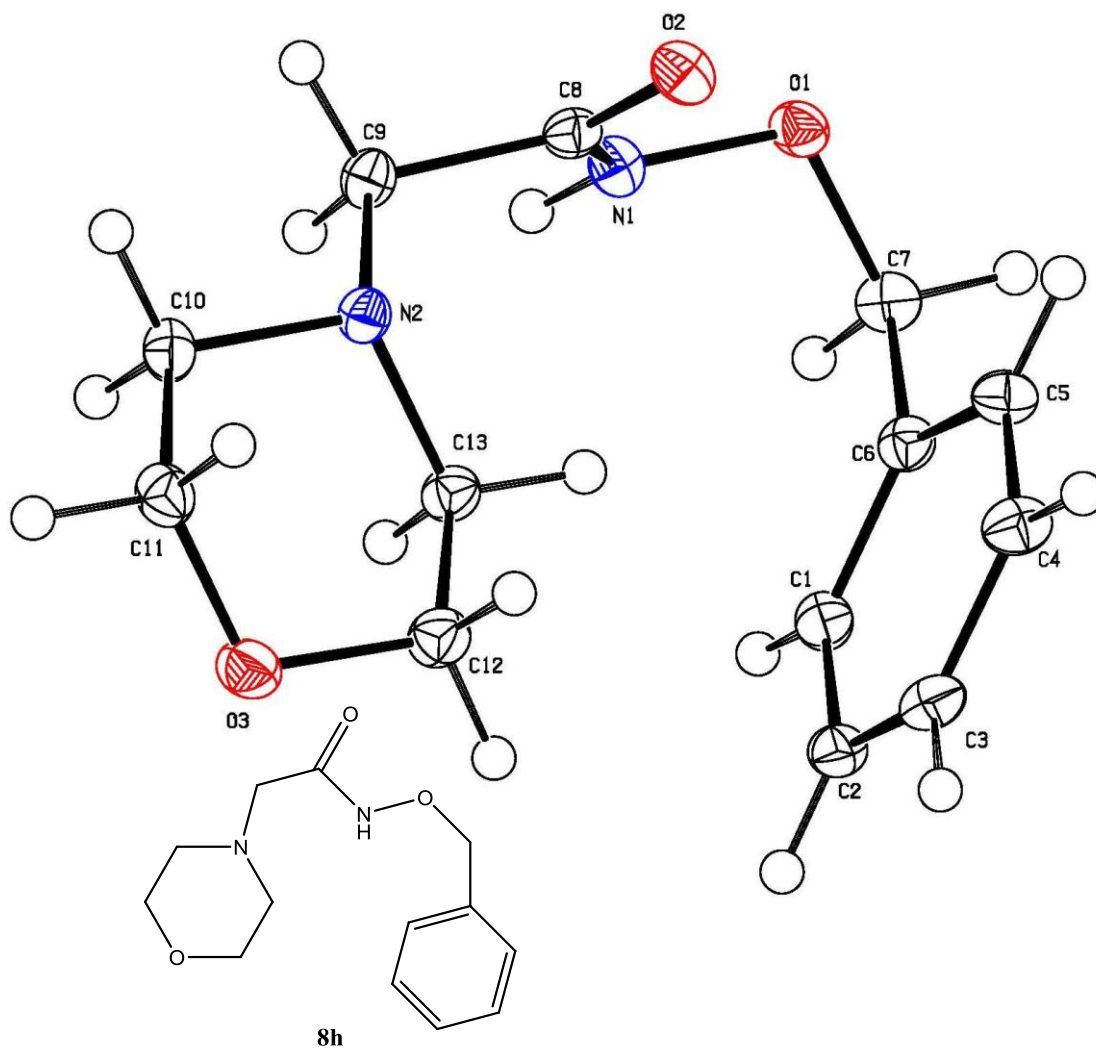


Abb. 3-10: Molekülstruktur von α -Morpholino-acetohydroxamsäurebenzylester (**8h**)

4 Hydrazinolysen von α -Halogencarbohydroxamsäuren

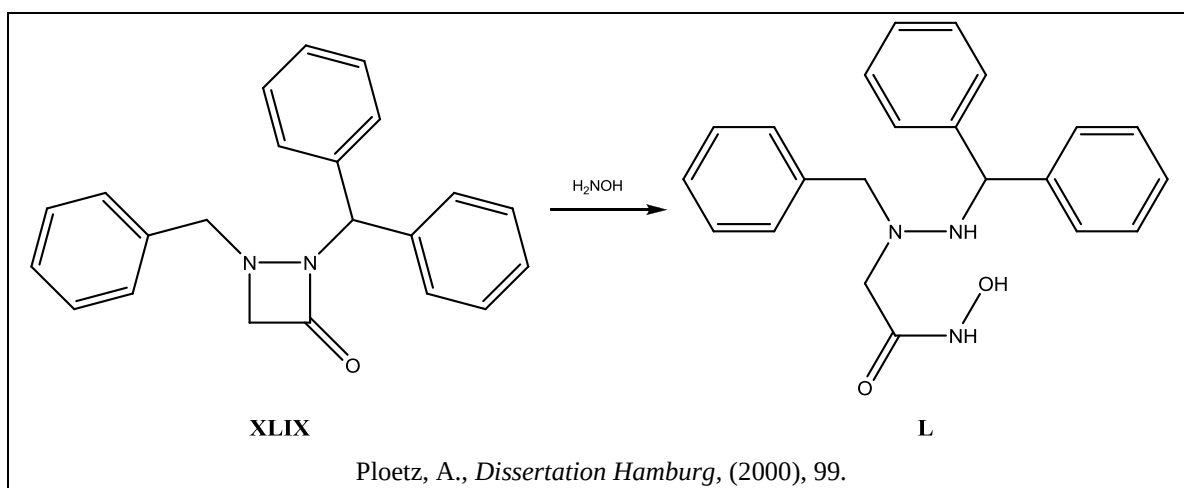
4.1 Einleitung

Analog zu den in Kapitel 3 vorgestellten Aminolysen sollte untersucht werden, ob durch Umsetzen mit Hydrazinen α -Hydrazinocarbohydroxamsäuren aus den in Kapitel 2 hergestellten α -Halogencarbohydroxamsäuren (4/5) zugänglich sind. Um die erhaltenen Ergebnisse strukturiert darstellen zu können, wird im Folgenden vom bisherigen Kapitelaufbau abgewichen. So werden die Vorversuche, daraus resultierende Erkenntnisse, relevante Literatur und eventuelle Synthesen und Eigenschaften für zusammengehörige Gruppen nacheinander besprochen.

4.2 Literaturübersicht

In dem im Band 40b der Science of Synthesis-Reihe enthaltenen Kapitel zu Hydrazinen schreibt *Rademacher* nach der Erläuterung zu den möglichen Substitutionsgraden dieser Stoffklasse: „Although the structures of these compounds appear to be quite simple, at least those with several substituents are generally difficult to access.“ Diese Feststellung wird durch die in meiner Arbeit vorgestellten Versuche bestätigt. *Rademacher* hat in dem Artikel unter anderem eine Auswahl der literaturbekannten Alkylierungs-Verfahren von Hydrazinen aufgeführt.^[133]

Ringoffene α -Hydrazinocarbohydroxamsäuren sind weitestgehend literaturunbekannt. *Ploetz* erhielt im Rahmen seiner Forschung eine solche Struktur (**L**) durch Hydroxylaminolyse eines Aza- β -lactams (**XLIX**).^[88]



Außerhalb von Unterstrukturen der Peptidchemie^[134, 135] finden sich α -Hydrazinocarbohydroxamsäuren nur in wenigen Patenten zu Glycintransport-Inhibitoren (**LI**)^[136], PDF-Inhibitoren (**LII**)^[137] und als Vorstufe zu p53-Regulatoren (**LIII**)^[138].

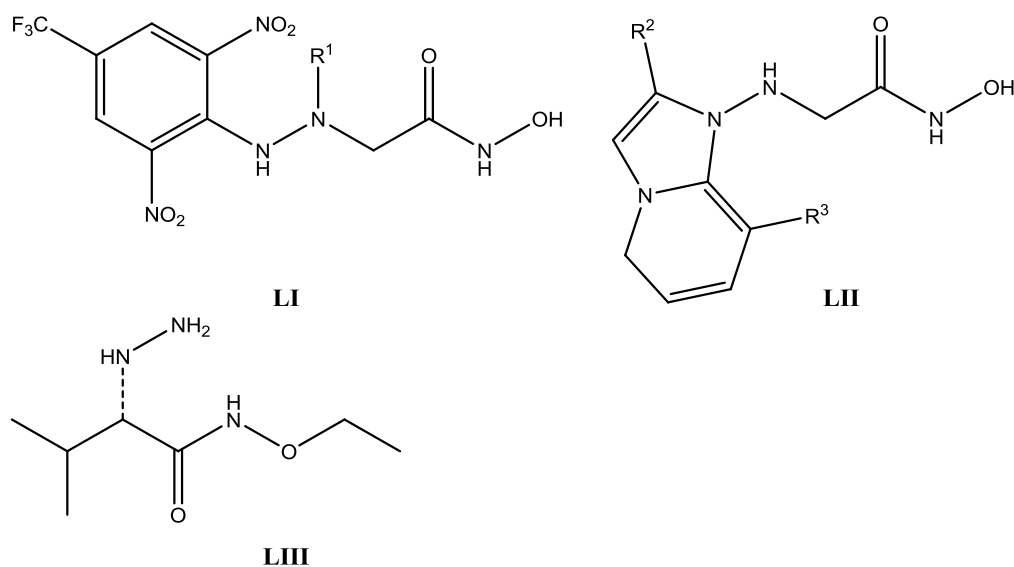


Abb. 4-1: Strukturen patentgeschützter α -Hydrazinocarbohydroxamsäuren (**LI-LIII**)

4.3 Syntheseplanung

Die in Kapitel 2 vorgestellten α -Halogencarbohydroxamsäuren (**4/5**) sollten mit Hydrazinen umgesetzt werden.¹ Da bei erfolgreicher Synthese einer α -

¹ Retrosynthetisch betrachtet könnte der umgekehrte Reaktionsablauf, also die Synthese einer Hydrazinstruktur und der anschließende Aufbau der Säure- und Hydroxamsäure-Funktion zu α -

Hydrazinocarbohydroxamsäure (**12-14**) eine weitere Cyclisierung mit einem Carbonylreagenz geplant war, sollten die ausgewählten Hydrazine mindestens an einem der beiden Stickstoffe nach Ablauf der Reaktion noch unsubstituiert sein. Abb. 4-2 gibt einen Überblick über die geplanten Reaktionsverläufe.

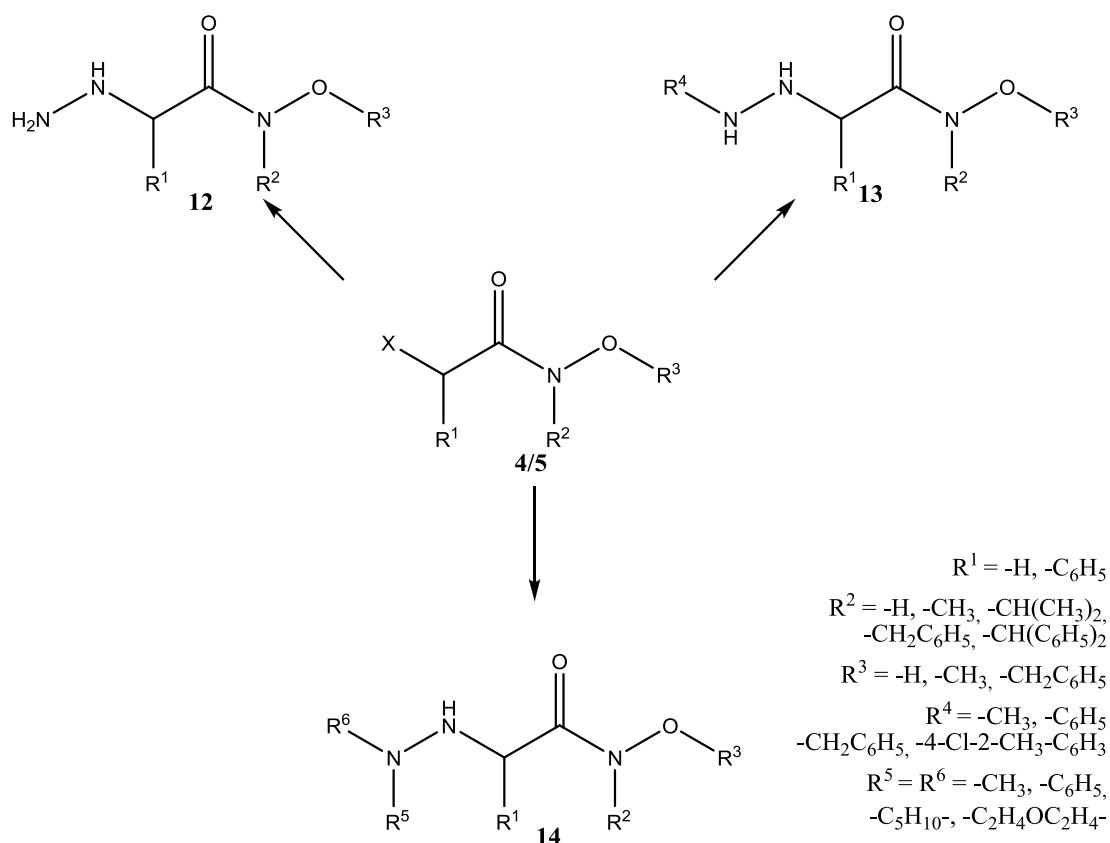


Abb. 4-2: Geplante Strukturmodifikationen der α -Hydrazinocarbohydroxamsäuren (**12-14**)

Zur Umsetzung wurden Hydrazin-Hydrat, mit Schutzgruppen versehene Hydrazin-Strukturen und mono- und N,N-disubstituierte Hydrazine ausgewählt. Da zumeist mit Mehrfachalkylierungen zu rechnen war, sollten die Hydrazine immer in einem Überschuss vorgelegt und das Alkylans unter Kühlung zugegeben werden.

Hydrazinocarbohydroxamsäure führen. Da bei den Reaktionen zu Hydroxamsäuren mit Nebenreaktionen an der Hydrazin-Struktur zu rechnen ist, wurde dieser Weg nicht weiter verfolgt.

4.4 Versuche zur Synthese von α -Hydrazinocarbohydroxamsäuren

4.4.1 Versuche zur Synthese von α -Hydrazinocarbohydroxamsäuren mit unsubstituierter Hydrazin-Funktion (12)

Zur Herstellung von α -Hydrazinocarbohydroxamsäuren (12) aus α -Halogencarbohydroxamsäuren (4/5) wurden verschiedene Ansätze zur Einführung einer Hydrazinteilstruktur verfolgt.

4.4.1.1 Reaktion mit Hydrazinhydrat

Die direkte, einfache Alkylierung von Hydrazin ist aufgrund der möglichen Mehrfachreaktion und daraus resultierenden Produktgemischen schwierig. Dennoch wurden erfolgreiche Synthesen publiziert.^[133, 139-141] Darum sollte auch hier diese Umsetzung versucht werden, bevor der Zugang zur Zielstruktur über indirekte Wege untersucht wurde.

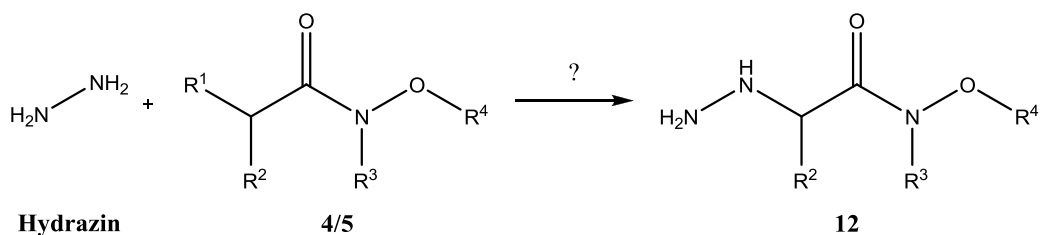


Abb. 4-3: Theoretischer Reaktionsverlauf der Alkylierung von Hydrazin

Zu einem Überschuss von Hydrazinhydrat wurde unter Eiskühlung in Tetrahydrofuran gelöstes **4a** getropft und für 8h bei Raumtemperatur gerührt. Bei einem weiteren Ansatz wurde analog verfahren, allerdings erfolgte eine Zugabe von Triethylamin. In beiden Fällen konnte kein Hydrochlorid abfiltriert werden. Nach Entfernen des Lösemittels unter vermindertem Druck entstand ein klebriges Produkt, welches dünnschicht-chromatographisch ein Produktgemisch offenbarte und nicht weiter aufgetrennt werden konnte.

4.4.1.2 Reaktion mit Carbazaten

In der Carbazatstruktur verbirgt sich ein geschütztes Hydrazin; eine Alkylierung und anschließende Freisetzung könnte somit zu der gewünschten Zielstruktur führen. Zudem ist dieses Verfahren zur Synthese

von α -Hydrazinoessigsäure bereits literaturbekannt.^[141, 142] Die einfachsten verwendeten Vertreter sind *t*-Butylcarbazat und Benzylcarbazat. Mit beiden wurden Versuche zur Umsetzung mit α -Halogencarbohydroxamsäuren (**4**) durchgeführt.

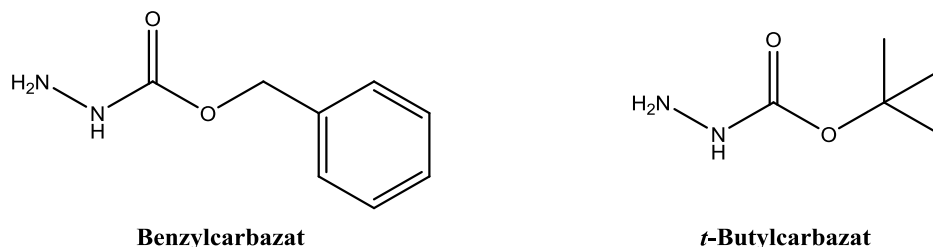
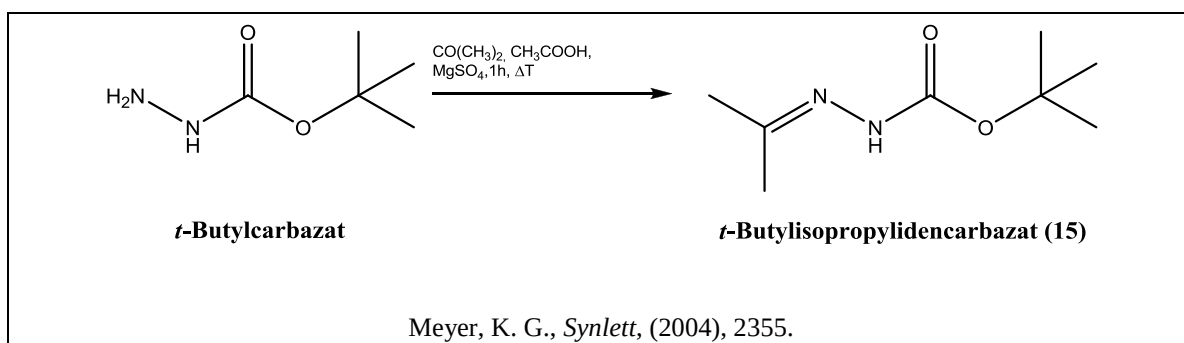


Abb. 4-4: Struktur von Benzylcarbazat und *t*-Butylcarbazat

In Anlehnung an die Aminolysen wurden stets das Carbazat und die Hilfsbase in dem entsprechenden Lösemittel gelöst, anschließend die α -Halogencarbohydroxamsäure (**4**) unter Eiskühlung zugetropft und für 6-8h bei Raumtemperatur gerührt. Als Lösemittel wurden Dimethylsulfoxid, Methanol, *N,N*-Dimethylacetamid und Tetrahydrofuran verwendet, **4a** und **4b** wurden als α -Halogencarbohydroxamsäure ausgewählt und Natriumhydroxid, Hünigbase und Triethylamin als Base eingesetzt.¹ Aus keinem Ansatz konnte das erwünschte Produkt isoliert werden.



Zur Steuerung des Substitutionsgrades zur Synthese von Monoalkylhydrazinen setzte Meyer *t*-Butylcarbazat mit Aceton zu *t*-Butylisopropylidencarbazat (**15**) um.^[143] Auch dieses konnte nicht mit einer α -Halogencarbohydroxamsäure (**4a**, **4e**) zur Reaktion gebracht werden. Dabei wurden sowohl die weitere Umsetzung nach Meyer mit TBHAS

¹ Die Umsetzung in Methanol mit NaOH als Hilfsbase entspricht der Synthese nach Portoghese.^[142] Dieses Verfahren sieht, wie auch die Reaktion in DMA, in der Aufbereitung eine Trennung mit Wasser/Ethylacetat vor. Aufgrund der hohen Hydrophilie der Edukte und der eventuell entstandenen Produkte konnte keine quantitative Trennung von der wässrigen Phase erfolgen.

(Tetrabutylammoniumhydrogensulfat) und KOH in Toluol als auch eine Reaktion nach dem Aminolyse-Verfahren (siehe 3.4.2) mit Triethylamin in Tetrahydrofuran versucht.

4.4.1.3 Reaktion mit *N*-Aminophthalimid

N-Aminophthalimid ist als geschütztes Hydrazinderivat auf verschiedenen Wegen umsetzbar. So kann nach Reaktion mit einem Aldehyd und anschließender Reduktion und Hydrazinolyse die Synthese von mono- und *N,N*-disubstituierten Hydrazinen erfolgen.^[144, 145] Zudem wird *N*-Aminophthalimid in Anwesenheit von Alkenen häufig zur Darstellung von Aziridinen verwendet, welche gegebenenfalls weiter umgesetzt werden können.^[146, 147] Eine Alkylierungsreaktion zur Herstellung eines geschützten Hydrazins wurde 2003 von *Brosse et al.* für *N*-(Acyl)- und *N*-(Alkoxycarbonyl)-aminophthalimid beschrieben.^[148] Eine einfache Alkylierung mit einem Halogenalkan ist bisher nicht literaturbekannt.

Bei der Reaktion von *N*-Aminophthalimid mit **4a** und **4e** in Tetrahydrofuran und Triethylamin entstanden Produktgemische, die nicht weiter getrennt werden konnten.

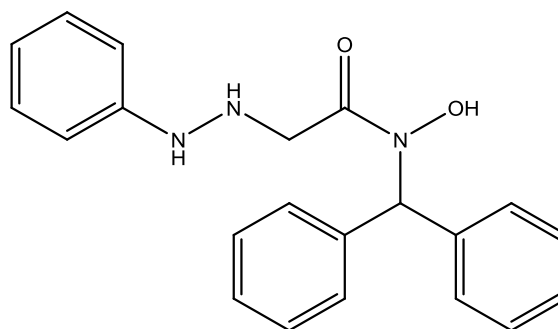
4.4.2 Versuche zur Umsetzung mit monosubstituierten Hydrazinen (13)

Als mögliche Reaktionspartner wurden Benzyl-, 4-Chlor-2-methylphenyl-, Methyl- und Phenylhydrazin ausgewählt. Da Benzyl- und 4-Chlor-2-methylphenylhydrazin lagerstabil als Hydrochloride vorliegen, wurden die freien Hydrazine mit Triethylamin in Tetrahydrofuran daraus freigesetzt. Anschließend erfolgte die Zugabe der α -Halogencarbohydroxamsäure (**4**). Mit dem Methylhydrazin wurde analog der Reaktion mit freiem Hydrazin verfahren. Es entstanden Produktgemische, die nicht weiter isoliert werden konnten.

Die Umsetzung von Phenylhydrazin¹ mit **4e** in Tetrahydrofuran und einem Überschuss Triethylamin war bei Raumtemperatur unvollständig. Darum wurde der Ansatz für 24h zum Rückfluss erhitzt. Nach säulenchromatographischer Reinigung an Kieselgel mit Ethylacetat/*n*-Hexan

¹ Über Phenylhydrazin ist bekannt, dass es mit Alkylhalogeniden in Abhängigkeit von dem Alkylans und den Reaktionsbedingungen selektiv an einem der beiden Stickstoffe umgesetzt werden kann.^[149]

wurde eine Substanz isoliert, die eine positive Eisen(III)-chlorid-Reaktion und den erforderlichen Molpeak im Massenspektrum von $m/z = 347$ aufweist. Die mit IR- und NMR-Analytik erhaltenen Daten sprechen für die Entstehung der entsprechenden α -Hydrazinocarbohydroxamsäure (**13a**). Dieser Befund war mit **4a**, **4d** und **5b** nicht reproduzierbar. Die geringe Ausbeute ist unter anderem durch die mangelnde Hitzestabilität des Produktes und der Edukte zu erklären.

**13a**Abb. 4-5: *N*-(Diphenylmethyl)- α -(2-phenylhydrazino)-acetohydroxamsäure (**13a**)

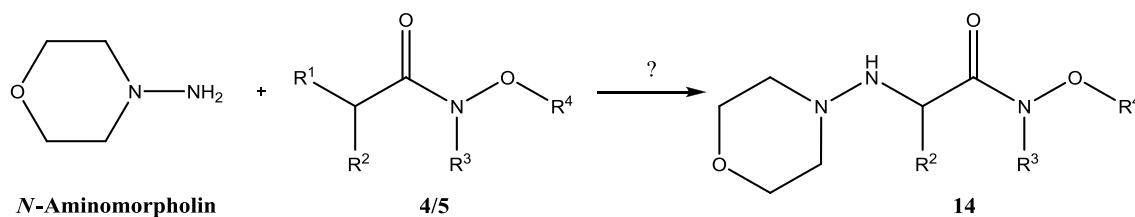
	Ausbeute
13a	18%

Tab. 4-1: *Hergestellte α -Hydrazinocarbohydroxamsäure (13a)*

4.4.3 Versuche zur Umsetzung mit N,N-disubstituierten Hydrazinen

4.4.3.1 *Reaktion mit N-Aminomorpholin und N-Aminopiperidin*

Nachdem, wie in Kapitel 3 dargestellt, α -Halogencarbohydroxamsäuren (**4/5**) mit Morpholin umgesetzt werden konnten, wurde zunächst das um eine Aminogruppe erweiterte *N*-Aminomorpholin als Reaktionspartner gewählt. Die doppelte Substitution an einem der Hydrazinstickstoffe sollte dabei die Reaktion am anderen Stickstoff begünstigen.

Abb. 4-6: Theoretischer Verlauf der Reaktion mit *N*-Aminomorpholin

In einem Vorversuch wurden diese Reaktionspartner unter den Aminolyse-Bedingungen nach *Ploetz* in *N,N*-Dimethylacetamid umgesetzt.^[88] Beim Aufarbeiten durch Zugabe auf Eiswasser fiel kein Niederschlag an. Die Lösung wies durch eine positive Eisen(III)-chlorid-Reaktion auf den Erhalt der Hydroxamsäure-Teilstruktur hin. Allerdings konnte diese Verbindung nicht durch Extraktion bei verschiedenen pH-Werten¹ daraus gewonnen werden. Darum wurde ein Verfahren gewählt, in dem kein Isolationschritt unter Beteiligung von Wasser nötig war.

4e wurde unter Eiskühlung zu einem Überschuss *N*-Aminomorpholin und Triethylamin in Tetrahydrofuran getropft. Im Gegensatz zu den bei Raumtemperatur ablaufenden Aminolyse-Reaktionen war hier zur vollständigen Umsetzung Siedehitze erforderlich. Nach 8h wurden das entstandene Triethylammoniumchlorid abfiltriert und die flüchtigen Bestandteile unter vermindertem Druck entfernt. Nach säulen-chromatographischer Reinigung an Kieselgel mit Ethylacetat/*n*-Hexan und Umkristallisieren in Dichlormethan/*n*-Hexan konnte ein farbloser, kristalliner Niederschlag gewonnen werden.

Die analytischen Daten entsprachen nicht den erwarteten Ergebnissen für eine α -Hydrazinocarbohydroxamsäure (**14**). Das Massenspektrum zeigte einen Molpeak bei $m/z = 326$ statt 341 und im ¹H NMR fehlte ein (NH)-Resonanzsignal. Tatsächlich stimmten alle Werte mit denen des α -Morpholino-Derivates **8d** überein. Folglich ist in dieser Reaktion *N*-(Diphenylmethyl)- α -morpholino-acetohydroxamsäure (**8d**) entstanden. Dieses Ergebnis konnte mit **4c** nach Umsetzung mit *N*-Aminomorpholin bestätigt werden.

¹ Die wässrige Phase wurde mit Essigsäure auf einen pH-Wert um 4 eingestellt. Mit 1M Natronlauge wurde neutralisiert und mit Natriumcarbonat-Lösung dann auf pH 9 gebracht.

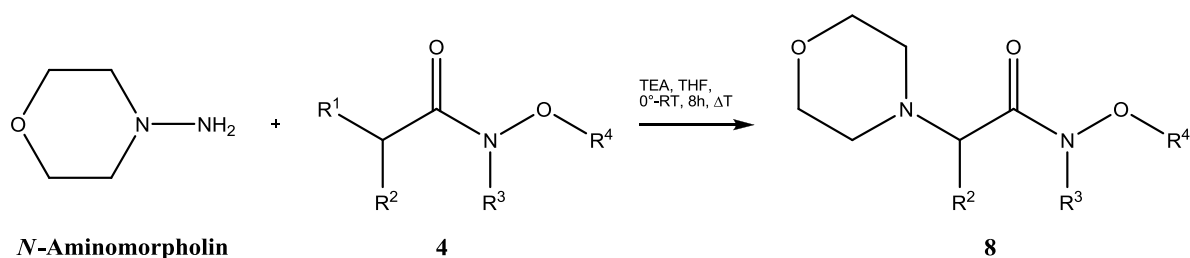


Abb. 4-7: Tatsächlicher Verlauf der Reaktion von α -Aminocarbohydroxamsäuren (**4**) mit N -Aminomorpholin

8	R¹	R²	R³	R⁴	Ausbeute
c	NC ₄ H ₈ O	H	CH ₂ C ₆ H ₅	H	41%
d		H	CH(C ₆ H ₅) ₂	H	31%

Tab. 4-2: Synthetisierte α -Morpholino-carbohydroxamsäuren (**8**) mit N -Aminomorpholin

Da diese Reaktion einer Zufuhr von Energie bedarf, wurde versucht, durch mikrowellenunterstützte Synthese die Reaktionsdauer zu verkürzen.^[150] Dabei konnte in einem äquimolaren Ansatzverhältnis von N -Aminomorpholin und der α -Morpholino-carbohydroxamsäure **4c** gearbeitet werden. **4c** und Aminomorpholin wurden in Tetrahydrofuran und einem Überschuss von Triethylamin zunächst für 5min durch Mikrowellen zur Reaktion gebracht. Eine dann durchgeführte dünnschichtchromatographische Überprüfung des Reaktionsverlaufes zeigte, dass noch Edukt im Ansatz vorhanden war. Nach weiteren 5min war die Reaktion vollständig abgelaufen. Anschließend wurden alle flüchtigen Bestandteile unter vermindertem Druck entfernt, das Produkt an Ethylacetat/ n -Hexan säulenchromatographisch gereinigt und aus Dichlormethan/ n -Hexan zur Kristallisation gebracht.

8	R¹	R²	R³	R⁴	Ausbeute
c	NC ₄ H ₈ O	H	CH ₂ C ₆ H ₅	H	41%

Tab. 4-3: Mikrowellenunterstützte Synthese von **8c**

Die mikrowellenunterstützte Synthese erbrachte somit keine Steigerung der Ausbeute, aber eine deutliche Verkürzung der Reaktionszeit.

Auch *N*-Aminopiperidin konnte mit α -Halogencarbohydroxamsäuren (**4**) in Tetrahydrofuran und Triethylamin zur Reaktion gebracht werden.

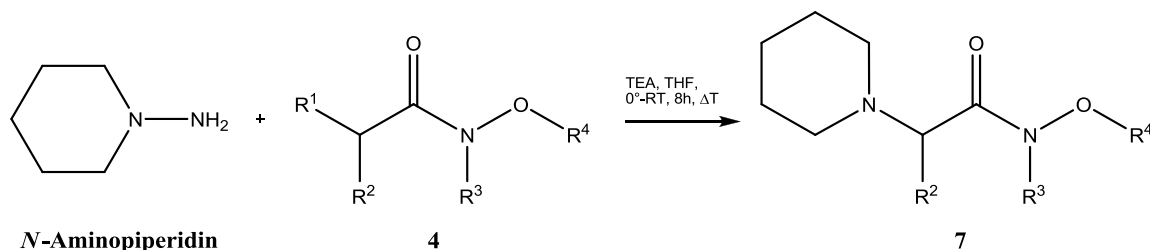


Abb. 4-8: Reaktion von *N*-Aminopiperidin mit α -Aminocarbohydroxamsäuren (**4**)

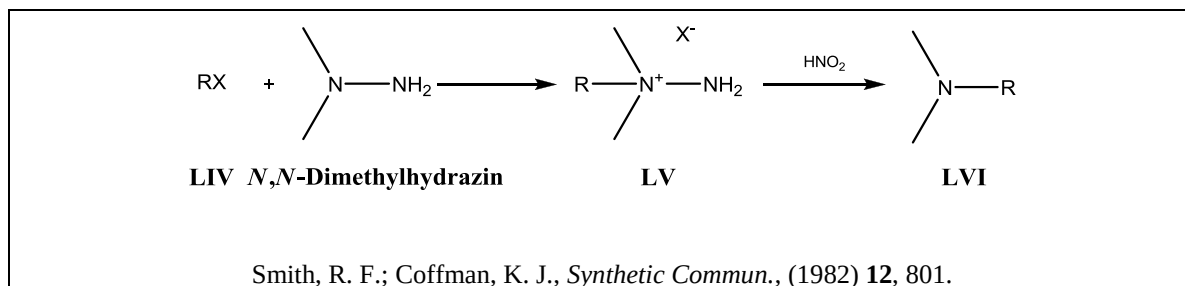
Dabei entstanden, wie in Abb. 4-8 dargestellt, α -Piperidino-carbohydroxamsäuren (**7**) in den in Tab. 4-4 aufgeführten Ausbeuten.

7	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	Ausbeute
a	NC ₅ H ₁₀	H	CH ₃	H	37%
d		H	CH(C ₆ H ₅) ₂	H	29%

Tab. 4-4: Synthetisierte α -Piperidino-carbohydroxamsäuren (**7**) mit *N*-Aminopiperidin

Sowohl die Synthese und Aufarbeitung als auch die Ausbeuten sind dem Herstellungsverfahren von α -Aminocarbohydroxamsäuren (**7/8**) durch die unter 3.4.2 vorgestellte Aminolyse unterlegen. Aus chemischer Sicht bedarf diese Reaktion hingegen einer genaueren Betrachtung.

Der Verlust eines Stickstoffes durch das Aufbrechen der (N-N)-Bindung bedeutet einen formellen Reduktionsschritt und legt nahe, dass die Alkylierung möglicherweise am bereits dreifach substituierten N-Atom stattgefunden hat. Eine in diesem Zusammenhang vorgenommene Literaturrecherche ergab, dass die Reaktion von Hydrazin-Verbindungen zu Hydraziniumsalzen tatsächlich eine Synthesemöglichkeit für tertiäre Amine bietet.



Smith et al. beschrieben ein Verfahren, in dem die reduktive Spaltung eines aus *N,N*-Dimethylamin und einem Halogenalkan gewonnenen Hydraziniumsalzes durch Zugabe von HNO_2 erreicht wurde.^[151]

Grundsätzlich ist über die Alkylierung von Hydrazinen bekannt, dass diese bevorzugt am substituierten Stickstoff stattfindet, wenn die bereits eingebrachten Reste die Basizität dort erhöhen und keine sterische Hinderung vorherrscht.^[152] Reduktion von Hydraziniumsalzen führt zumeist zum Aufbrechen der (N-N)-Bindung, als Reduktionsmittel wurden unter anderem Zn/H^+ , Natrium, Magnesium oder Hydrogensulfid verwendet.^[153]¹

Die Entstehung der α -Aminocarbohydroxamsäuren (**7/8**) fand hier ohne die Zugabe eines Reduktionsmittels statt. Es ist beschrieben, dass Hydroxamsäuren ein Redoxpotential aufweisen und somit eine inter- oder intramolekulare Redoxreaktion nicht auszuschließen ist.^[157] Dieser Reaktionsverlauf würde neben der mangelnden Hitzestabilität eine Erklärung für die geringen Ausbeuten bieten. Aus dem Reaktionsansatz konnten jedoch keine weiteren stabilen Verbindungen isoliert werden, um diese Hypothese zu belegen.

4.4.3.2 Reaktion mit *N,N*-Dimethylhydrazin und *N,N*-Diphenylhydrazin (**14**)

Als weitere *N,N*-disubstituierte Vertreter wurden *N,N*-Dimethylhydrazin und *N,N*-Diphenylhydrazin ausgewählt. *N,N*-Diphenylhydrazin liegt lagerstabil als Hydrochlorid vor und wurde darum vor Zugabe der α -Halogencarbohydroxamsäure **4a** mit Triethylamin aus seinem Salz freigesetzt. Von *N,N*-Dimethylhydrazin ist bekannt, dass Alkylierungen bevorzugt am bereits substituierten Stickstoff stattfinden.^[154] Dennoch sollte eine Umsetzung versucht werden. Mit beiden Substanzen wurde nach dem unter 3.4.2.1 beschriebenen Vorgehen verfahren. In beiden Fällen entstanden Produktgemische, die nicht in definierte Verbindungen aufgetrennt werden konnten. Auch die korrespondierenden Umsetzungen mit *N,N*-Dimethylhydrazin und **4c** nach einer Methode von *Smith et al.* (siehe 4.4.3.1) blieben leider erfolglos.^[151]

¹ Unter Aufspaltung der (N-N)-Bindung ist Trimethylhydraziniumiodid im Rahmen einer stellvertretenden nucleophilen aromatischen Substitution (VNS) in der Lage, unter reduktiven Bedingungen Nitroaromaten zu aminieren.^[154-156]

5 Schlussbemerkung

In diesem Abschnitt wurden neben neuen Zugangswegen zu literaturbekannten Verbindungen auch eine Vielzahl neuer Substanzen vorgestellt. Neben den Reaktionen zur Herstellung von α -Halogen- (4/5) und α -Aminocarbohydroxamsäuren (7-9), welche weitestgehend den Erwartungen entsprachen, wurden im Bereich der Hydrazinolysen überraschende Ergebnisse beobachtet, welche zu weiteren Untersuchungen einladen. Besonders die Aufklärung des Reaktionsmechanismus der Entstehung von α -Aminocarbohydroxamsäuren (7/8) durch Umsetzung mit Hydrazinen und die damit verbundenen Möglichkeiten zum Einfluss auf den Reaktionsverlauf könnte die gezielte Synthese von α -Hydrazinocarbohydroxamsäuren (12-14) erleichtern.

Abschnitt 2

6 Einleitung und Problemstellung

6.1 Einleitung

Parallel zu den in Abschnitt 1 vorgestellten Untersuchungen widmete ich mich auch der Chemie von 4-Hydroxysemicarbaziden, die – wie von *Zilz*^[158] gezeigt – unter geeigneten Bedingungen einen Zugang zu Azoformamiden eröffnen.

6.1.1 Anmerkungen zur Nomenklatur

Die Nomenklatur und Lokantenvergabe wird nachfolgend am Beispiel der Grundsubstanz **4-Hydroxysemicarbazid** erläutert.

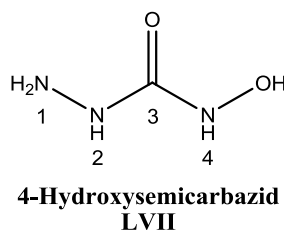


Abb. 6-1: 4-Hydroxysemicarbazid (LVII)

Die Lokantennummerierung entspricht der des unsubstituierten Semicarbazids und ist in Abb. 6-1 dargestellt.^[1] Auf eine Bezeichnung als Hydroxyharnstoffderivat wird zur Vereinfachung verzichtet.

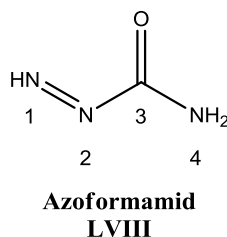


Abb. 6-2: Azoformamid (LVIII)

Abb. 6-2 zeigt das Grundgerüst der Azoformamide (LVIII). Die Lokantenvergabe der N-Atome entspricht der bei 4-Hydroxysemicarbaziden. In der deutschsprachigen Literatur findet auch die Bezeichnung als Azocarbonamid Verwendung.^[159] In der englischsprachigen Literatur werden die Verbindungen vielfach als „diazenecarboxamides“ bezeichnet. Dies

fürhte bei der Betrachtung von pharmakologischer Wirkung zu der chemisch uneindeutigen Namensverkürzung „Diazene“.^[160-166]¹

6.1.2 Pharmakologische Wirksamkeit von 4-Hydroxysemicarbaziden

Während in der Nomenklatur auf die Bezeichnung von 4-Hydroxysemicarbaziden als Hydroxyharnstoffderivat im Rahmen dieser Arbeit bewusst verzichtet wurde, ist bei Betrachtung der pharmakologischen Wirksamkeit dieser Substanzklasse die nahe Verwandtschaft zu Hydroxyharnstoffen nicht zu vernachlässigen. Ausgehend von den Hydroxyharnstoffen, deren Vertreter in vielfältigen Wirkstoffklassen zur Anwendung kommen, erfolgte die Weiterentwicklung zu den um eine Amino-Gruppe erweiterten 4-Hydroxysemicarbaziden. Einige Anwendungsgebiete werden im Folgenden ausführlicher vorgestellt.

6.1.2.1 *Hemmung der Lipoxxygenase*

Bekanntester Vertreter der Lipoxxygenase-Inhibitoren ist **Zileuton**, welches unter anderem in den USA zur Behandlung des Asthma bronchiale eingesetzt wird. Das Wirkprinzip beruht auf der Hemmung der 5-Lipoxxygenase (5-LO) durch Chelatisierung von Eisen-Ionen.^[4, 168] Durch diesen Eingriff in den Arachidonsäure-Metabolismus wird die Bildung von Leukotrienen und damit deren Einfluss auf die Pathophysiologie des Asthma bronchiale verringert.^[51] Chemisch ist der Wirkstoff, wie auch das durch Wirkstoffentwicklung nach Untersuchungen zu Struktur-Wirkungs-Beziehungen entstandene **Atreleuton**, den Hydroxyharnstoffen zuzuordnen. Im Rahmen von Struktur-Aktivitäts-Untersuchungen wurde auch das 4-Hydroxysemicarbazid-Analogon des Zileutons (**LIX**) entwickelt, wodurch aber keine Aktivitätssteigerung eintrat.^[169]

¹ Der Begriff Diazen wird synonym für H_2N_2 , also Diimin oder Azowasserstoff verwendet. Damit sind Diazene gleichbedeutend zu Azoverbindungen zu sehen.^[1] Zudem wird diese Bezeichnung auch für die Azocarbonsäuren (Diazencarboxyl-Verbindungen) angewendet.^[167]

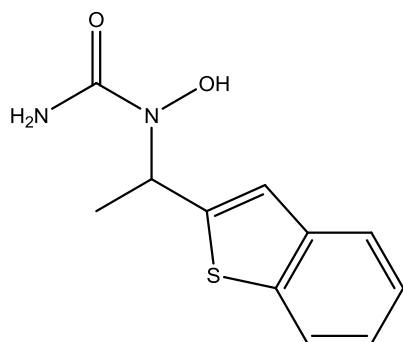
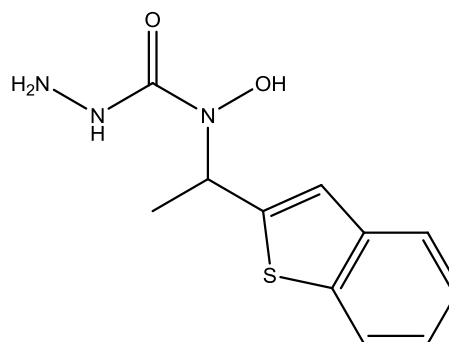
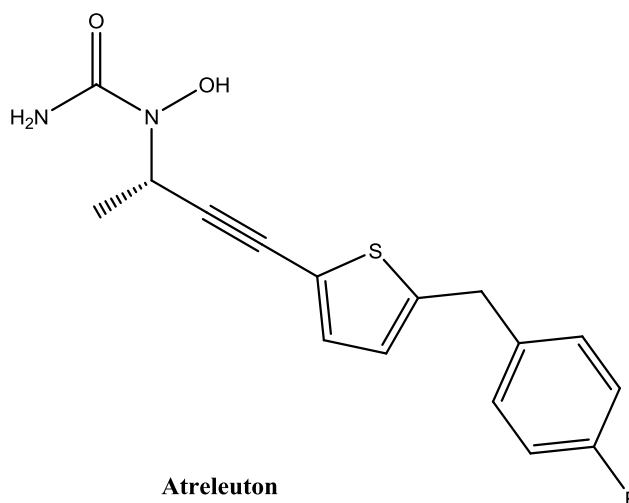
**Zileuton****LIX****Atreleuton**

Abb. 6-3: Struktur von ausgewählten 5-LO-Inhibitoren (Zileuton, **LIX** und Atreleuton)

Neben dem Asthma bronchiale wird der Einsatz von 5-LO-Inhibitoren bei Krebs, Fibrose und Herzerkrankungen untersucht.^[6]

6.1.2.2 4-Hydroxysemicarbazide als Cytostatica

Hydroxyharnstoff ist ein Wirkstoff, der in der Krebstherapie zur Behandlung von malignen Melanomen, Leukämie und Ovarialkarzinomen eingesetzt wird. Erst kürzlich wurden Untersuchungsergebnisse mit neuen Hydroxyharnstoff-Derivaten zur Behandlung des multiplen Myeloms publiziert. Während letztere als 20S-Proteasom-Inhibitoren fungieren, wirkt Hydroxyharnstoff durch Angriff auf die Ribonucleotidreduktase.^[170]

Auch 4-Hydroxysemicarbazide haben nach Derivatisierung zu Schiffschen Basen (**LX**) inhibitorische Eigenschaften gegenüber der Ribonucleotid-

reduktase gezeigt. Dieses Enzym ist an der DNA-Synthese beteiligt und ist somit ein interessanter Angriffspunkt für antineoplastische Therapeutica.^[171, 172] Die Grundstruktur der untersuchten Verbindungen ist in Abb. 6-4 dargestellt.

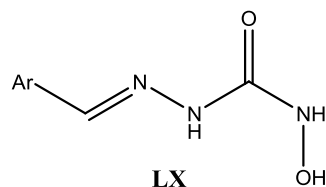


Abb. 6-4: Grundstruktur der Schiffschen Basen von 4-Hydroxysemicarbaziden (LX)

Die Erweiterung des Anwendungsbereiches von Hydroxyharnstoff zur Behandlung von AIDS kann in Zukunft auch für die pharmazeutisch wirksamen 4-Hydroxysemicarbazide eine Indikationsausweitung bedeuten.

6.1.3 Pharmakologische Wirksamkeit von Azoformamiden

6.1.3.1 Azodiformamid

Ein einfacher Vertreter der Azoformamide, das **Azodiformamid**, hat seine Hauptanwendungsbereiche außerhalb der Pharmazie und Medizin. Bekannt ist es unter dem Zusatzstoffnamen E927 als Antioxidans in Mehl^[173-175] und als Schaumbildner in der plastikverarbeitenden Industrie.^[176] Während für die erstgenannte Verwendung die chemischen Eigenschaften der Azobindung relevant sind, beruht die Schaumbildung auf der Entstehung von Gasen (CO₂, N₂, etc.) bei Verbrennung. Gesundheitliche Bedenken wurden eingehend untersucht und betrafen sowohl die unerwünschte Bildung von schädlichen Semicarbaziden in Mehl^[173-175], als auch die Risiken für die mit dem Stoff umgehenden Menschen.^[177, 178]

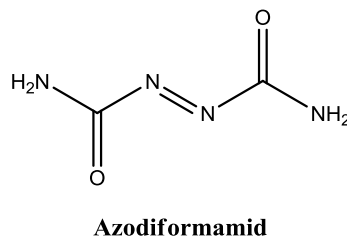


Abb. 6-5: Struktur von Azodiformamid

Medizinisch wurde der Einsatz von **Azodiformamid** zur Bekämpfung des HI-Virus untersucht.^[179] An dessen Replikationsprozess ist ein Nucleocapsidprotein (NCp7) beteiligt, welches von der HIV-RNA abgespalten werden muss, bevor die reverse Transkription einsetzen kann.^[180] Das Protein weist zwei Zink-bindende Domänen auf. Diese Domänen enthalten neben einem Histidin- drei Cystein-Reste, deren Thiol-Gruppen von **Azodiformamid** angegriffen werden können,^[181]¹ wodurch Zink nicht mehr gebunden werden kann, die Proteinstruktur verloren geht und die Replikation gestört wird.^[182] Damit wurde ein erster Vertreter einer neuen Wirkstoffgruppe, den Nucleocapsid Inhibitoren², vorgestellt.^[183] Erste klinische Studien ergaben eine Wirksamkeit bei einer auf drei Gaben aufgeteilten Tagesdosis von 6 g.^[184, 185] Zudem wurde **Azodiformamid** in Kombination mit Cyclosporin A zur Anwendung in der Transplantationsmedizin^[186] und zur Behandlung von HPV-induzierten Tumoren untersucht.^[187]

6.1.3.2 Azoformamide in der Krebstherapie

Zahlreiche Publikationen zu diesem Themengebiet entstammen einer Kooperation universitärer Forschungsgruppen aus Kroatien und Slowenien, die sich in der letzten Dekade ausführlich mit der Chemie und Pharmakologie bestimmter Azoformamide auseinandergesetzt haben.^[161-166, 188] Ausgangspunkt der Untersuchungen zur Antitumorwirkung von Azoformamiden war die Entdeckung, dass Carbonsäureester mit einer Azobindung in α -Position in der Lage sind, Thiole zu Disulfiden zu oxidieren.^[188] Mangelnde Stabilität und schlechte Löslichkeit begründeten die chemische Weiterentwicklung und führten zu einer Reihe von Azoformamiden, welche neben günstigeren physikalischen Eigenschaften interessante, pharmakologisch relevante Effekte aufweisen. So zeigen sie sich gegenüber diversen Tumorzelllinien cytotoxisch.^[161, 188] Als zellulärer Angriffspunkt wird Glutathion diskutiert³, dessen gezielte Oxidation speziell in cancerösem Gewebe die Wirksamkeit von Cytostatica erhöhen soll.^[160] Allerdings wurden auch cytotoxische Diazene beschrieben, die keinen

¹ Topol et al. zeigten, dass die Reaktion an einem der drei Cystein-Reste ausreicht, um die Zink-Bindung zu destabilisieren.^[181]

² Von De Clercq wurde der Wirkstoff als „Uncoating Inhibitor“ bezeichnet.^[180]

³ Ein ähnlicher Verlauf wurde von Kosower et al. als möglicher Wirkmechanismus für Diazen-Antibiotica vorgeschlagen.^[189]

Einfluss auf die intrazelluläre Glutathion-Konzentration haben und folglich auf einem anderen Weg zum Zelltod führen.^[162, 163] Aus den Untersuchungen konnten Struktur-Aktivitäts-Beziehungen abgeleitet werden. So erscheinen ein unsubstituierter oder ein mit einem Substituenten mit +M-Effekt versehener Benzenring am Amidstickstoff und eine basische Funktionalität im Molekül als günstig.^[162] Glutathion ist maßgeblich an der Resistenz gegen Cytostatica beteiligt; für Cisplatin wurde dies mehrfach beschrieben. Darum wurden kürzlich neue Azoformamid-Derivate vorgestellt, die in der Lage sind Platin zu binden mit dem Ziel, sie als multifunktionelles Cytostaticum einsetzen zu können.^[164-166]

Abb. 6-6 zeigt eine Auswahl bioaktiver Azoformamide.^[162, 163, 188]

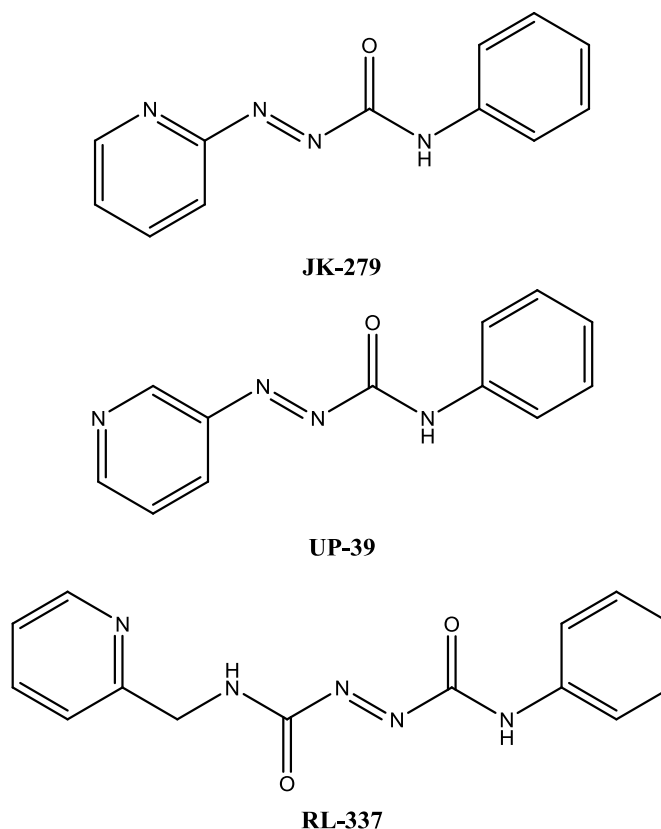
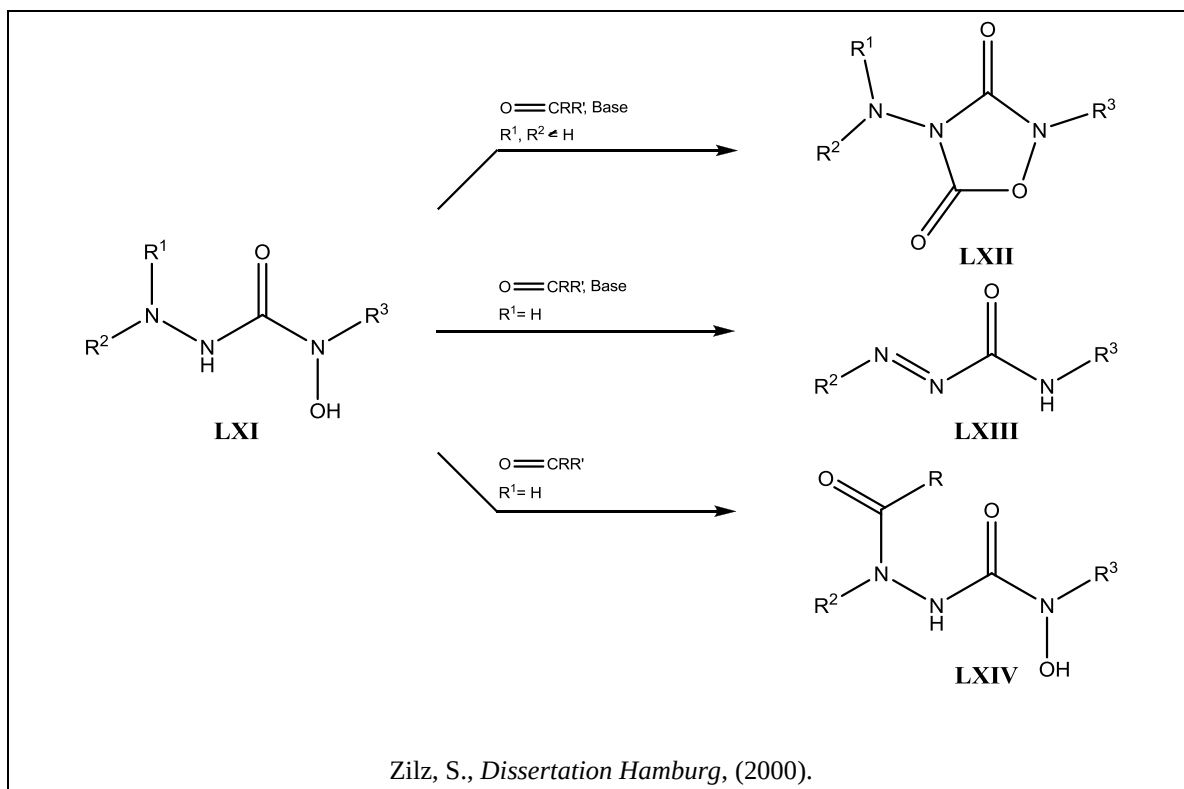


Abb. 6-6: Strukturen von ausgewählten Azoformamiden aus der Krebstherapie-forschung

Nach den pharmakologischen Betrachtungen zu den in diesem Abschnitt relevanten Strukturen soll nun die Chemie dieser Verbindungen eingehender untersucht werden.

6.2 Problemstellung

In der Dissertation von Zilz wurde die Bildung von Azoformamiden (**LXIII**) aus 4-Hydroxysemicarbaziden (**LXI**) als überraschendes Ergebnis beim Versuch der Umsetzung von 4-Hydroxy-1-phenylsemicarbazid mit einem carbonylierenden Agens wie 1,1'-Carbonyldiimidazol (CDI) oder Chlorameisensäuremethylester beschrieben. Diese Reaktion wurde in ihrer Arbeit am Beispiel von insgesamt drei Vertretern kurz erläutert. Da ihr Ziel die Cyclisierung der 4-Hydroxysemicarbazide zu 4-Amino-1,2,4-oxadiazolidin-3,5-dionen (**LXII**) war, hat sie diesen Vorgang nicht näher untersucht.^[158]



Die von Zilz^[158] erhobenen Befunde legen die Schlussfolgerung nahe, dass 4-Hydroxysemicarbazide durch Acylierung in basischem Milieu in Azoformamide übergehen können, sofern die N¹- und N²-Atome ein Proton tragen. Zur Verifizierung dieses Sachverhalts wurden von mir die nachfolgend geschilderten Untersuchungen vorgenommen.

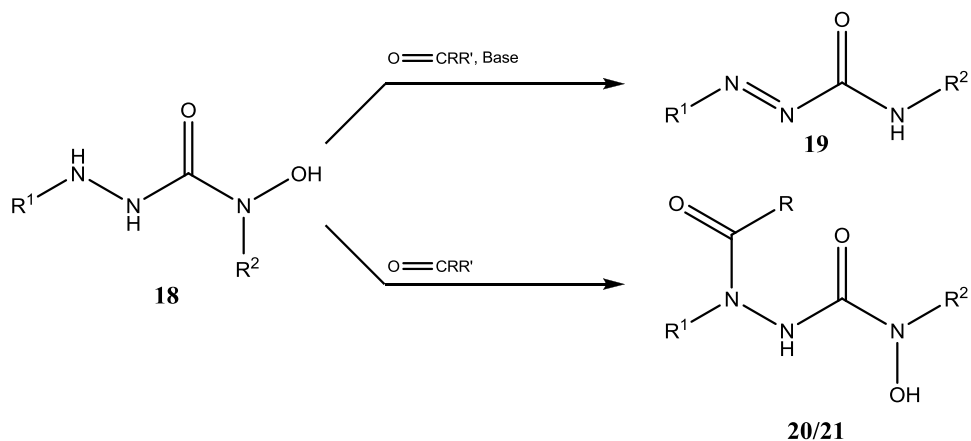


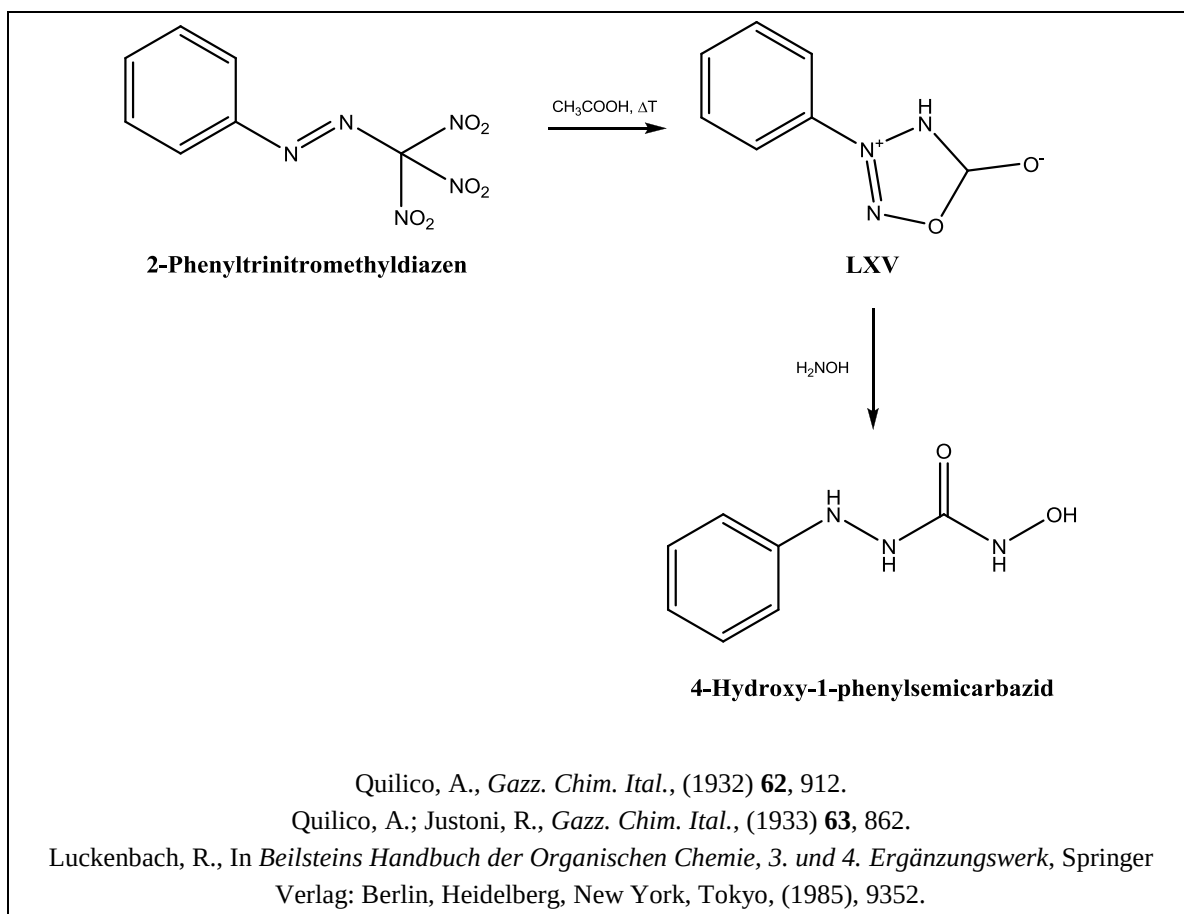
Abb. 6-7: Geplante Synthesen von Azoformamiden (**19**) und acylierten 4-Hydroxysemicarbaziden (**20/21**) aus 4-Hydroxysemicarbaziden (**18**)

Die gewählten Synthesewege basieren auf den Arbeitsanweisungen von Zilz^[158], wurden aber an einigen Stellen weiterentwickelt. Die detaillierte Syntheseplanung ist in dem jeweiligen Kapitel zu finden.

7 4-Hydroxysemicarbazide

7.1 Literaturübersicht

Die erste Beschreibung von 4-Hydroxy-1-phenylsemicarbazid erfolgte 1932/33 von *Quilico*, der dieses aus 2-Phenyltrinitromethyldiazen durch Erhitzen in Eisessig herstellen konnte.^[190, 191]



Dass die Reaktion über ein Betain (**LXV**) verläuft, wurde erst nachträglich festgestellt.^[192] Zur gezielten Synthese von 4-Hydroxysemicarbaziden ist dieses Verfahren allerdings aufgrund von Nebenreaktionen und daraus resultierenden schlechten Ausbeuten, sowie der von den Trinitromethanverbindungen ausgehenden Explosionsgefahr, wenig geeignet.

Retrosynthetisch betrachtet bestehen 4-Hydroxysemicarbazide (**LVII**) aus einer Hydrazin- und einer Hydroxylamin-Komponente, die durch ein Carbonyl verbunden sind. Dieser Ansatz ist in Abb. 7-1 dargestellt.

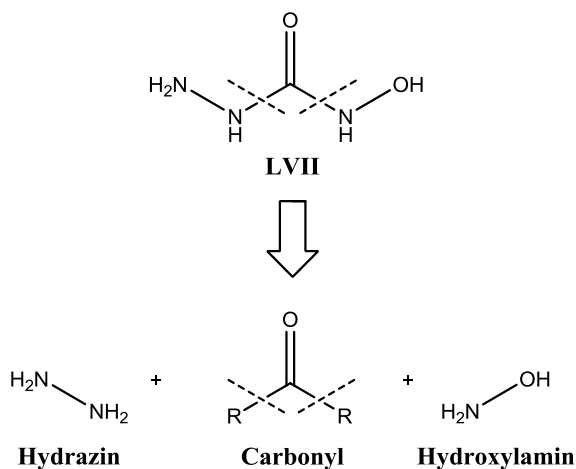


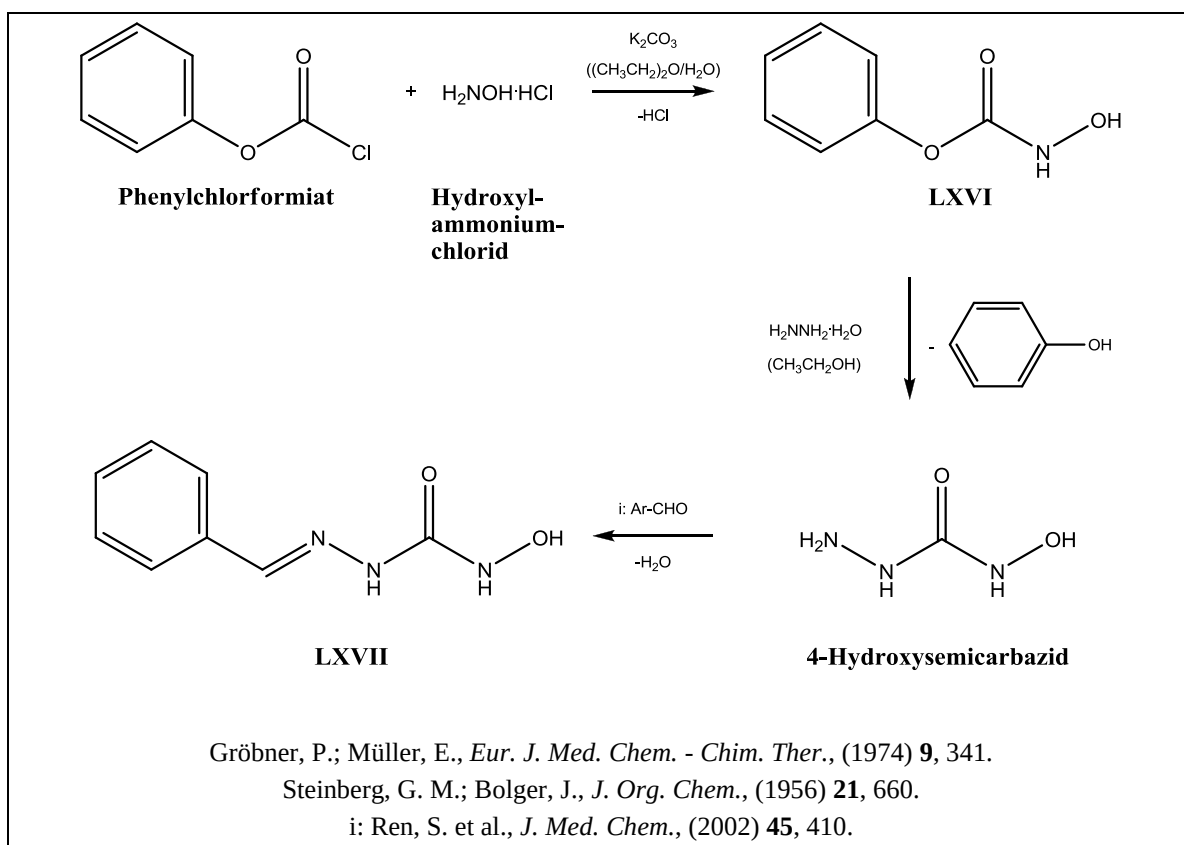
Abb. 7-1: Retrosynthetischer Ansatz zur Synthese von 4-Hydroxysemicarbaziden

In einer Vielzahl der Synthesen werden darum Hydrazine oder Hydroxylamine mit einem carbonylierenden Agens umgesetzt, welches eine gute Abgangsgruppe trägt, um anschließend zum Endprodukt reagieren zu können. Je nachdem, welche Komponente im letzten Schritt zugegeben wird, können die Synthesen in Hydroxylaminolysen und Hydrazinolysen eingeteilt werden.

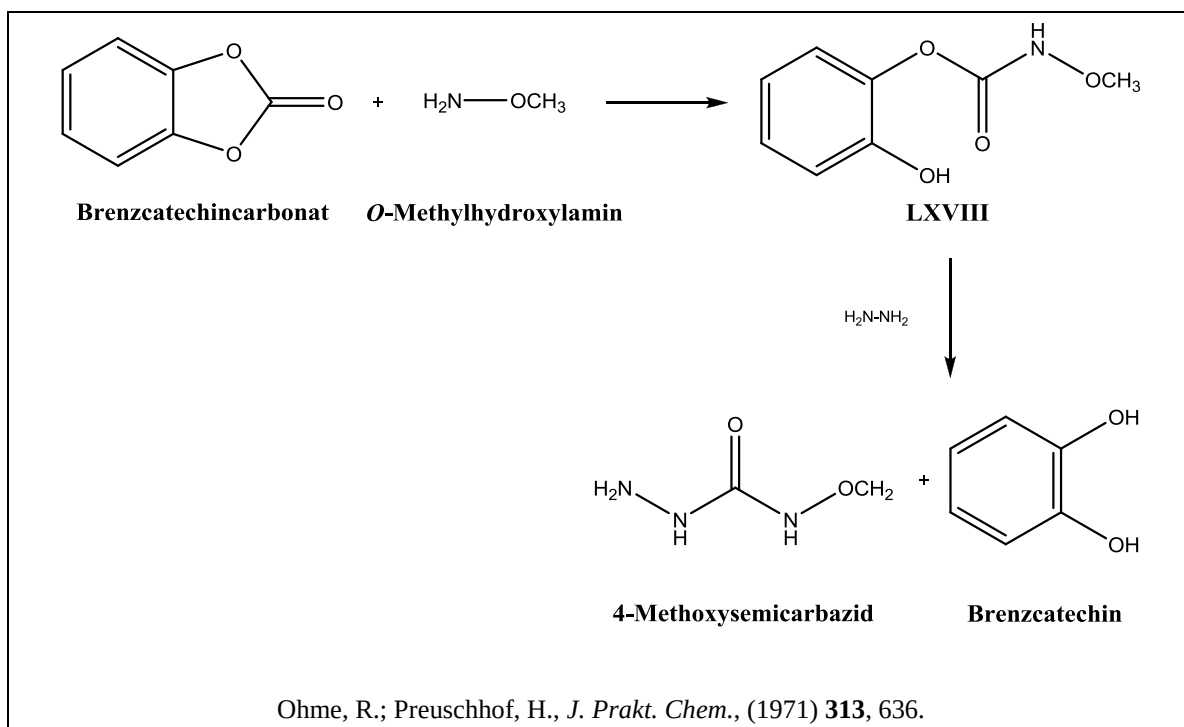
7.1.1 Hydrazinolyse von Carbamaten

Ein Verfahren, auf das in der aktuellen Literatur verwiesen wird,^[171] ist die Synthese nach Gröbner^[193] und Steinberg.^[194] Dabei wird ein Hydroxylamin mit Phenylchlorformiat oder 4-Chlorphenylchlorformiat zu einem *N*-Hydroxycarbat (**LXVI**) umgesetzt, welches anschließend mit Hydrazin unter Abspaltung von Phenol oder 4-Chlorphenol zu 4-Hydroxysemicarbaziden reagieren kann.

7 4-Hydroxysemicarbazide

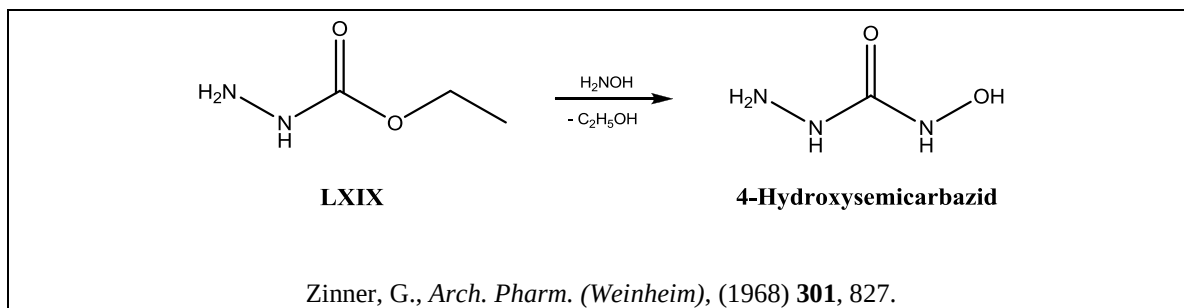


Ohme und Preuschhof stellten 4-Methoxysemicarbazid durch Hydrazinolyse eines aus Brenzcatechincarbonat und *O*-Methylhydroxylamin gewonnenen *N*-Methoxycarbamates (**LXVIII**) her.^[195]



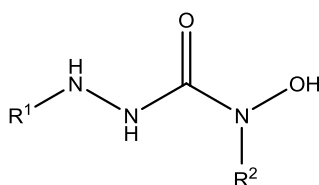
7.1.2 Hydroxylaminolyse von Carbazinsäurederivaten

Zinner stellte 1968 erstmalig die Synthese von 4-Hydroxysemicarbazid durch Hydroxylaminolyse von Carbazinsäureethylester (**LXIX**) vor.^[196]



Gröbner und Müller weiteten dieses Verfahren durch Umsetzung mit N-substituierten Hydroxylaminen weiter aus.^[193] Als Carbonylkomponente zur Herstellung der Carbazinsäureester wurde neben Ethyl- auch Methylchlorformiat verwendet. Zudem wurden Vorschriften publiziert, welche die Synthese von Carbazinsäurederivaten aus einem Hydrazin und Phosgen^[169] oder CDI^[158, 197, 198] beschreiben, die durch anschließende Hydroxylaminolyse zu 4-Hydroxysemicarbaziden umgesetzt werden können.

Auf die Reaktion von 4-Hydroxysemicarbaziden mit CDI wird unter 7.3.1 genauer eingegangen.

7.2 **Syntheseplanung**

18

Abb. 7-2: Geplante Strukturmodifikationen der 4-Hydroxysemicarbazide (**18**)

7.3 4-Hydroxysemicarbazide

7.3.1 Synthese von 4-Hydroxysemicarbaziden (18)

Da eine Vielzahl der eingesetzten Hydroxylamine und Hydrazine als lagerstabiles Salz vorliegen, mussten die freien Basen daraus freigesetzt werden, um die weitere Umsetzung zu ermöglichen. Das von *Zilz* durchgeführte Verfahren sah die Abtrennung und säulenchromatographische Reinigung der freien Basen vor Beginn der Reaktion vor.^[158] Ob eine Eintopfreaktion ohne vorherige Aufreinigung möglich ist, sollte im Folgenden untersucht werden. Tab. 7-1 gibt einen Überblick über die hergestellten Verbindungen.

18	R¹	R²	Ausbeute
a	C ₆ H ₅	CH ₃	75%
b	4-Cl-2-CH ₃ -C ₆ H ₃	CH ₃	45%
c	C(CH ₃) ₃	CH ₃	62%
d	CH ₂ C ₆ H ₅	CH ₃	26%
e	C(CH ₃) ₃	CH ₂ C ₆ H ₅	66%
f	C ₆ H ₅	CH(CH ₃) ₂	75%
g	C ₆ H ₅	H	75%

Tab. 7-1: Synthetisierte 4-Hydroxysemicarbazide (**18**)

Zunächst wurde ein Verfahren entwickelt, welches in Dichlormethan durchgeführt werden konnte (siehe Abb. 7-3, **Weg 1**).

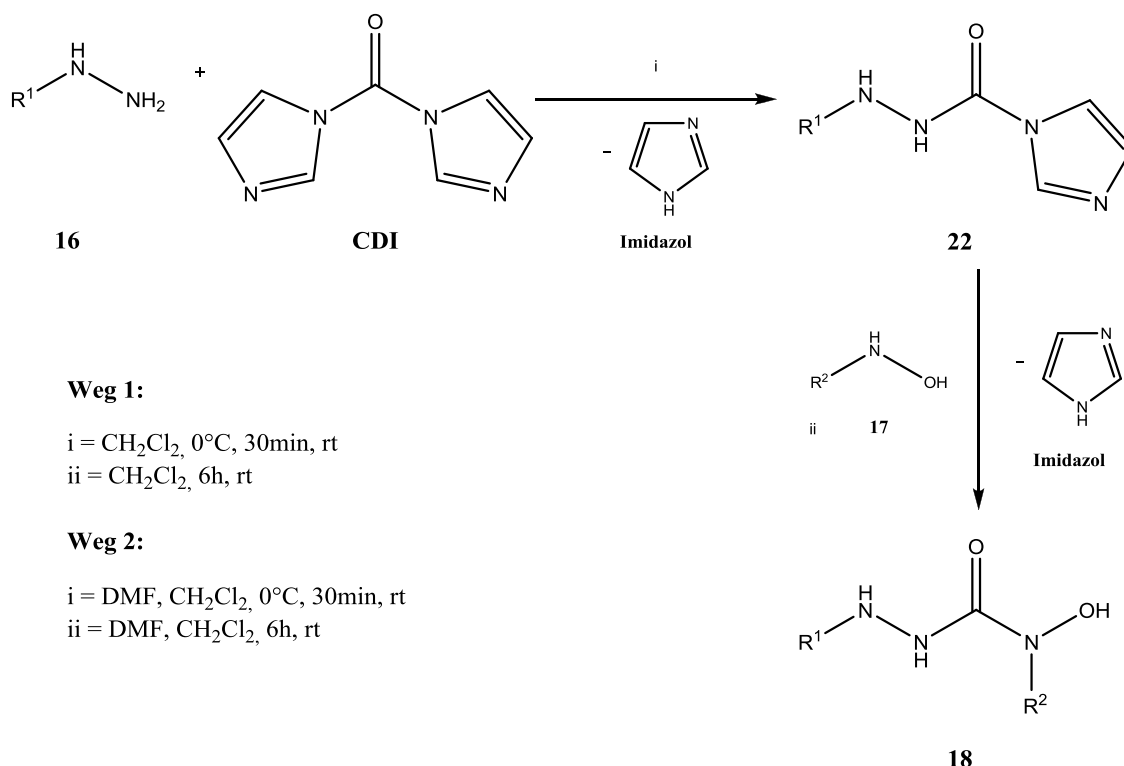


Abb. 7-3: Eintopfsynthese von 4-Hydroxysemicarbaziden (**18**) in Dichlormethan (**Weg 1**) und in *N,N*-Dimethylformamid und Dichlormethan (**Weg 2**)

Die Verbindungen **18a**, **18b** und **18f** waren durch Reaktion der entsprechenden Hydrazine und Hydroxylamine mit CDI in Gegenwart von *N*-Ethyldiisopropylamin (Hünigbase) in Dichlormethan zugänglich (**Weg 1**).

Der erste Schritt der Umsetzung zu 4-Hydroxysemicarbaziden (**18**) bestand in der tropfenweisen Zugabe des in Dichlormethan¹ gelösten Hydrazins in eine eisgekühlte Suspension von CDI in Dichlormethan. Die Entscheidung, zunächst das Hydrazin (**16**) statt des Hydroxylamins (**17**) mit CDI umzusetzen, war mit der dadurch ermöglichten Entstehung eines intermediären *N*-Aminoisocyanats begründet, welches durch die Verwendung *N*-substituierter Hydroxylamine bei Umkehr der Reihenfolge unmöglich ist. Dieser Reaktionsweg steigert die Reaktivität der nachfolgenden Hydroxylaminolyse.^[158] Es wurden Hydrazine (**16**) gewählt, bei denen zu erwarten war, dass durch mesomere, induktive sowie sterische Effekte der Angriff an dem erwünschten Stickstoff bevorzugt ablaufen sollte.

¹ Wenn die Hydrazine lagerstabil als Salze vorlagen, wurden sie in einer Mischung aus Dichlormethan und Hünigbase gelöst.

Man ließ eine halbe Stunde bei Raumtemperatur rühren und tropfte dann das in Dichlormethan freigesetzte Hydroxylamin (**17**) zu. Nach 6-stündigem Rühren wurde das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt, das anfallende Öl mit 1M HCl angesäuert und mit Natriumchlorid gesättigt. Anschließend wurde mit Ethylacetat extrahiert, die organische Phase über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösemittel unter vermindertem Druck entfernt. Mit Hilfe von Diethylether/Petrolether wurde das Öl zur Kristallisation gebracht und aus Ethylacetat umkristallisiert.

t-Butylhydrazinhydrochlorid und Benzylhydrazindihydrochlorid ließen sich nach dem eben vorgestellten Verfahren wegen ihrer schlechten Löslichkeit in Dichlormethan nicht zufriedenstellend umsetzen, weshalb für diese Umsetzung ein Gemisch von *N,N*-Dimethylformamid (DMF)/Dichlormethan/Isopropylalkohol herangezogen wurde (**Weg 2**).

Nach Ablauf der Reaktionszeit wurde mit Hilfe von Toluol ein Großteil der Lösemittel unter vermindertem Druck entfernt. Anschließend wurde der Ansatz auf Eiswasser gegossen, mit Natriumchlorid gesättigt und mit Ethylacetat extrahiert. Das nach Trocknung und Entfernung der organischen Phase anfallende Öl wurde mit Dichlormethan/Diethylether/Ethylacetat säulenchromatographisch an Kieselgel gereinigt. Durch Anreiben konnten die 4-Hydroxysemicarbazide als kristalline Verbindungen **18c**, **18d**, **18e** und **18g** erhalten werden.

7.3.2 Eigenschaften der 4-Hydroxysemicarbazide (**18**)

7.3.2.1 *Farbreaktion mit Eisen(III)-chlorid*

Die 4-Hydroxysemicarbazide (**18**) enthalten eine Hydroxamsäureteilstruktur und zeigen somit eine positive Eisen(III)-chlorid-Reaktion, gekennzeichnet durch eine tiefröte Verfärbung der Testlösung.

7.3.2.2 *IR-Spektren*

Wurde die Reaktion in Dichlormethan durchgeführt, so konnte der Reaktionsverlauf IR-spektroskopisch gut verfolgt werden. War allerdings *N,N*-Dimethylformamid im Ansatz enthalten, überlagerte dieses die Banden der Edukte und Produkte und machte eine Auswertung unmöglich.

Nach dem Zutropfen der Hydrazinlösung zum in Dichlormethan suspendierten CDI zeigte das IR-Spektrum des Reaktionsansatzes eine Bande bei 1730 cm^{-1} (zunehmende Carbonylabsorption des Carbazinsäureimidazolid (**22**)) und die Imidazol-(NH)-Schwingung zwischen 2600 und 3200 cm^{-1} . Die Tropfgeschwindigkeit war gegebenenfalls so langsam zu wählen, dass möglichst keine Absorption zwischen 1620 - 1660 cm^{-1} auftrat, welche das Entstehen eines Kohlensäuredihydrazids anzeigt. Die ablaufende Hydroxylaminolyse ging mit einer bathochromen Verlagerung der Carbonylschwingung einher. Im IR-Spektrum ließ sich die Verschiebung der Absorptionsbande bei 1730 cm^{-1} zugunsten einer Bande bei 1630 - 1660 cm^{-1} beobachten.

Abb. 7-4 zeigt das IR-Spektrum von 1-(4'-Chlor-2'-methylphenyl)-4-hydroxy-4-methylsemicarbazid (**18b**). Deutlich zu sehen sind die drei Valenzschwingungen der Heteroatom-Wasserstoff-Bindungen bei 3208 cm^{-1} , 3318 cm^{-1} und 3394 cm^{-1} . Das Carbonyl schwingt bei 1637 cm^{-1} .

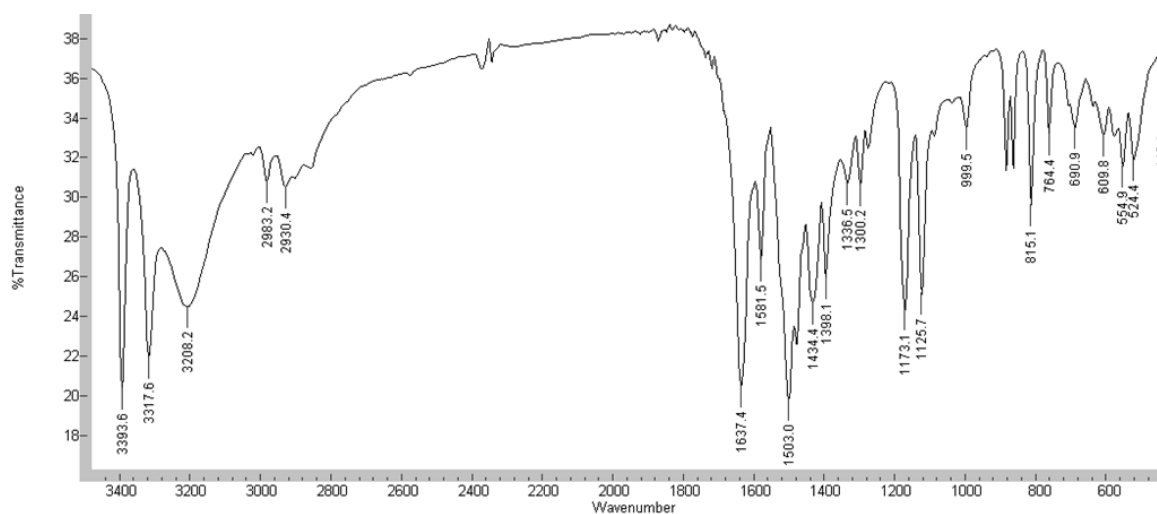


Abb. 7-4: IR-Spektrum (KBr) von 1-(4'-Chlor-2'-methylphenyl)-4-hydroxy-4-methylsemicarbazid (**18b**)

Von allen Substanzen **18** wurden Spektren der KBr-Presslinge aufgenommen. Diese zeigen charakteristisch eine Carbonylschwingung zwischen 1625 und 1655 cm^{-1} und die substitutionsspezifischen (CH)-Valenzschwingungen.

7.3.2.3 NMR-Spektren

Durch die unterschiedlichen Substitutionsmuster haben die Verbindungen **18** in den ^1H NMR-Spektren nur das Auftreten von drei Signalen für heteroatomgebundene Protonen gemein. Dabei tritt bei einigen Vertretern eine Aufspaltung der (NH)-Signale in jeweils ein Dublett auf. In den ^{13}C NMR-Spektren liegt das quartäre Carbonylkohlenstoffatom der 4-Hydroxysemicarbazide (**18**) bei 160.64-162.44 ppm.

Beispielhaft für die Substanzen **18** werden das ^1H NMR-Spektrum von **18e** und das ^{13}C NMR-Spektrum von **18c** abgebildet.

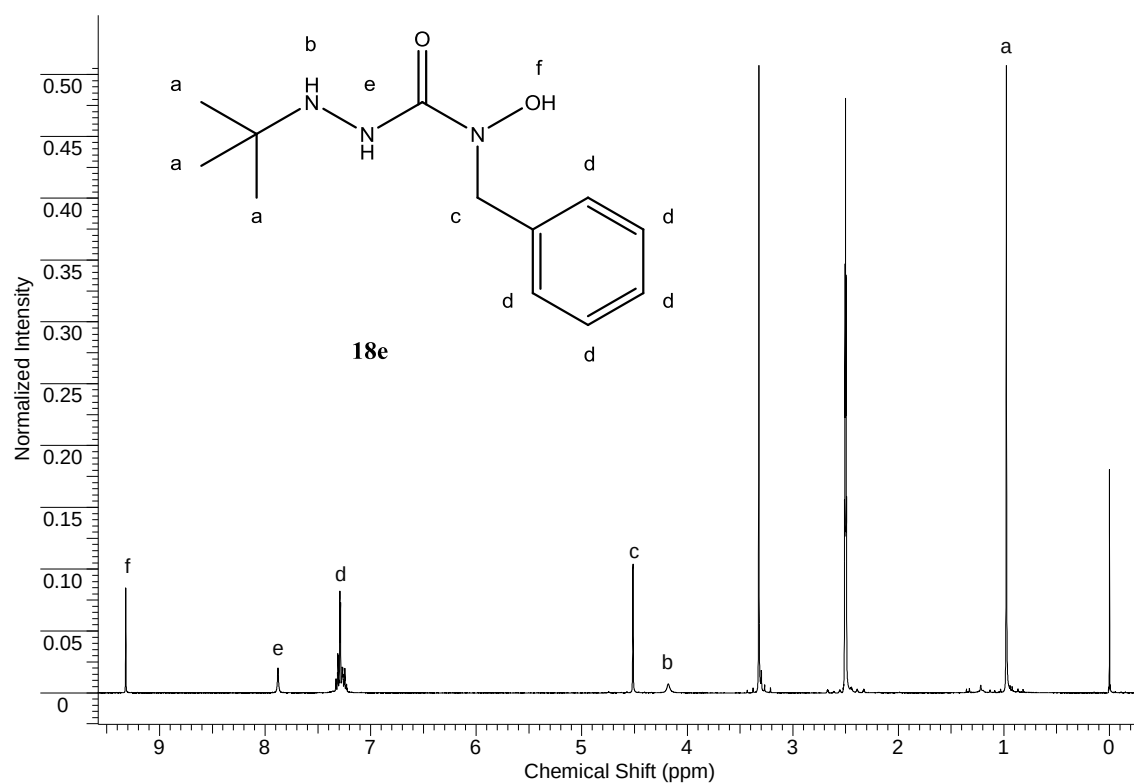


Abb. 7-5: ^1H NMR-Spektrum von Verbindung **18e** aufgenommen in $\text{DMSO}-d_6$

7 4-Hydroxysemicarbazide

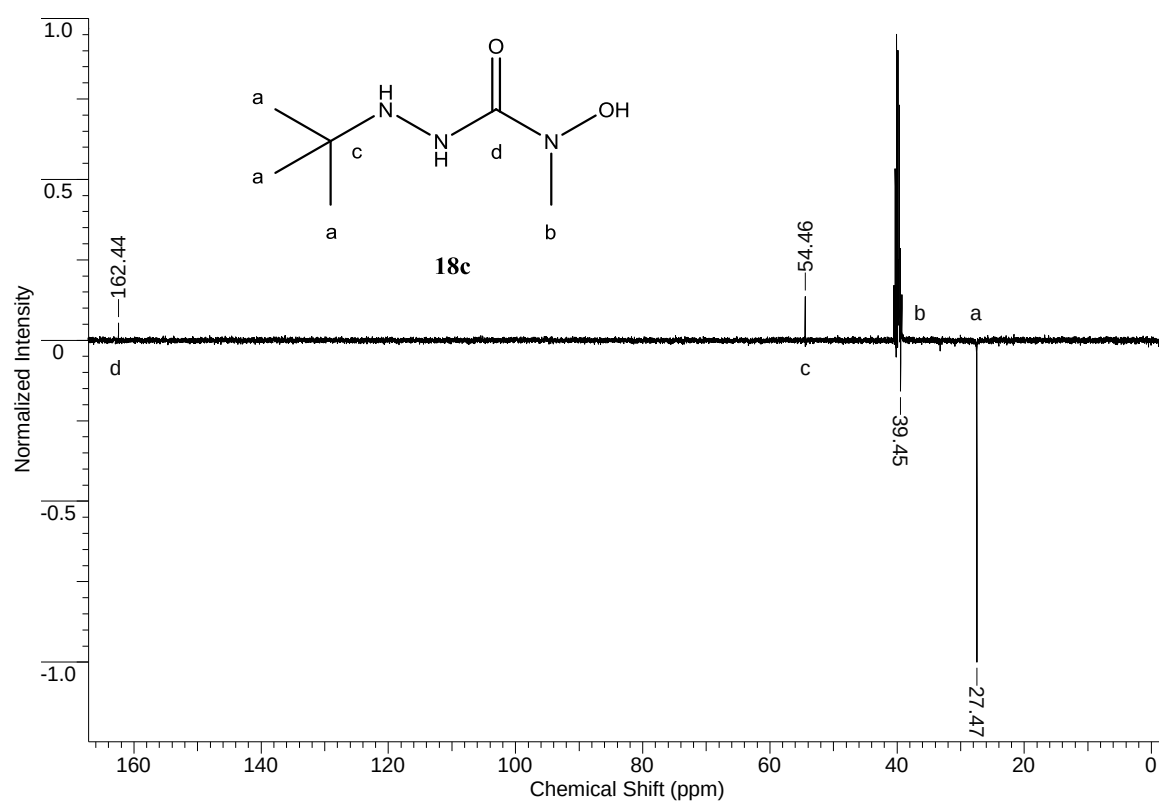


Abb. 7-6: ^{13}C NMR-Spektrum von Verbindung **18c** aufgenommen in DMSO-d_6

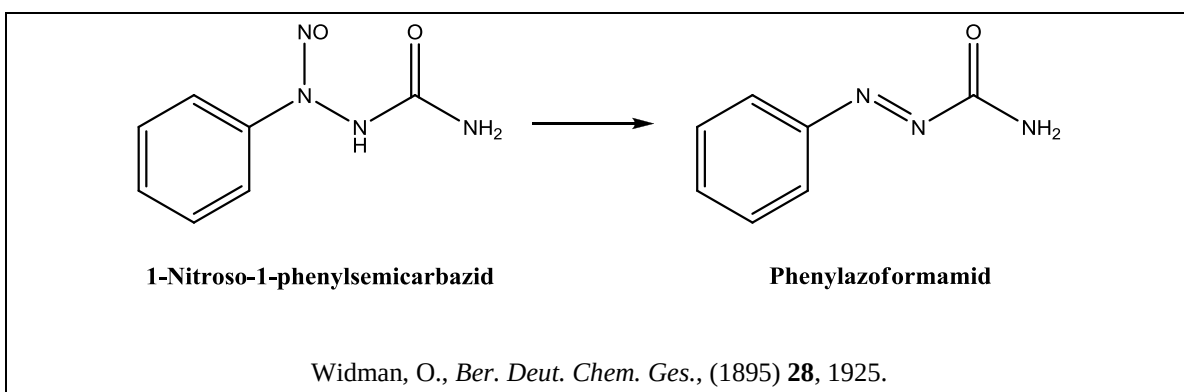
8 Azoformamide

8.1 Literaturübersicht

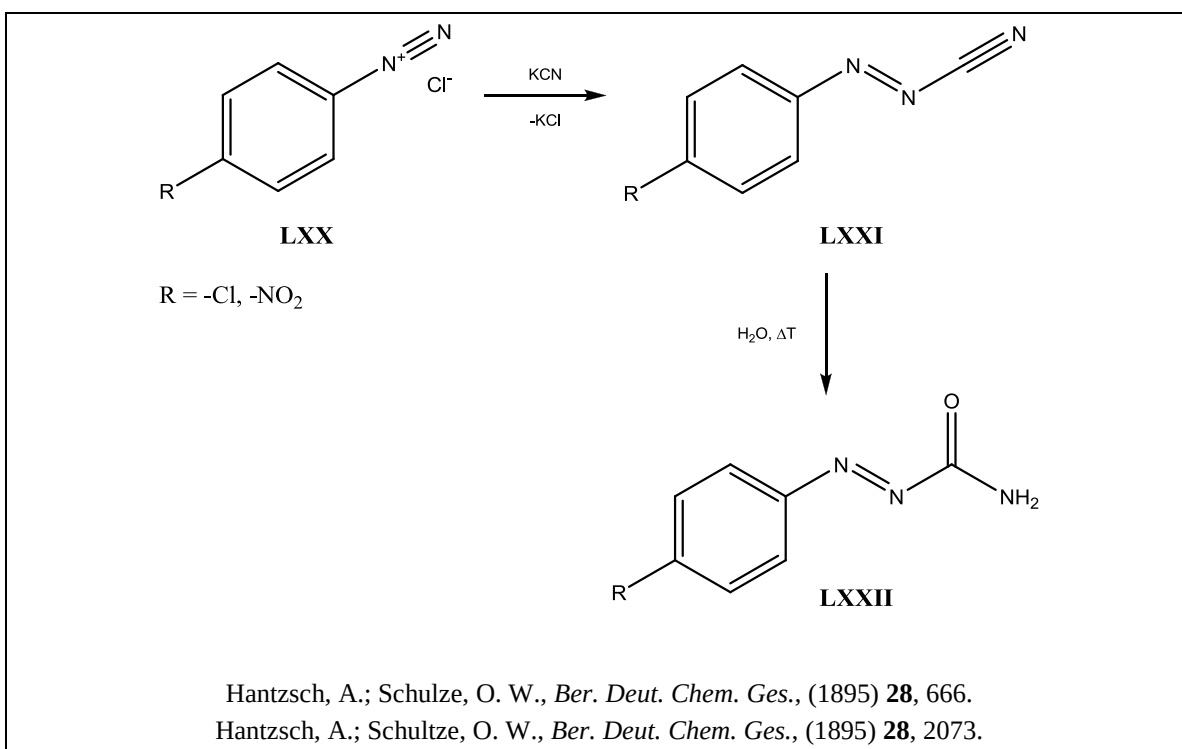
8.1.1 Synthese von Azoformamiden

8.1.1.1 *Synthese aus Diazonium- und Nitrosoverbindungen*

Erste Beschreibungen von Phenylazoformamiden erfolgten bereits 1895 durch *Hantzsch* und *Schultze*^[199], *Widman*^[200] und *Thiele*^[201].



Während *Widman* das Phenylazoformamid als Alterungsprodukt von 1-Nitroso-1-phenylsemicarbazid isolieren konnte, stellten *Hantzsch* und *Schultze* die Gewinnung von *p*-Chlor- und *p*-Nitrophenylazoformamid (**LXXII**) aus den entsprechenden Diazocyaniden (**LXXI**) vor. Diese Diazocyanide entstehen nach Umsetzung von Diazoniumchloriden (**LXX**) mit KCN.^[202] Die Hydrate der Diazocyanide, die Azoformamide, können durch Erhitzen der wässrigen Lösungen erhalten werden.^[199]

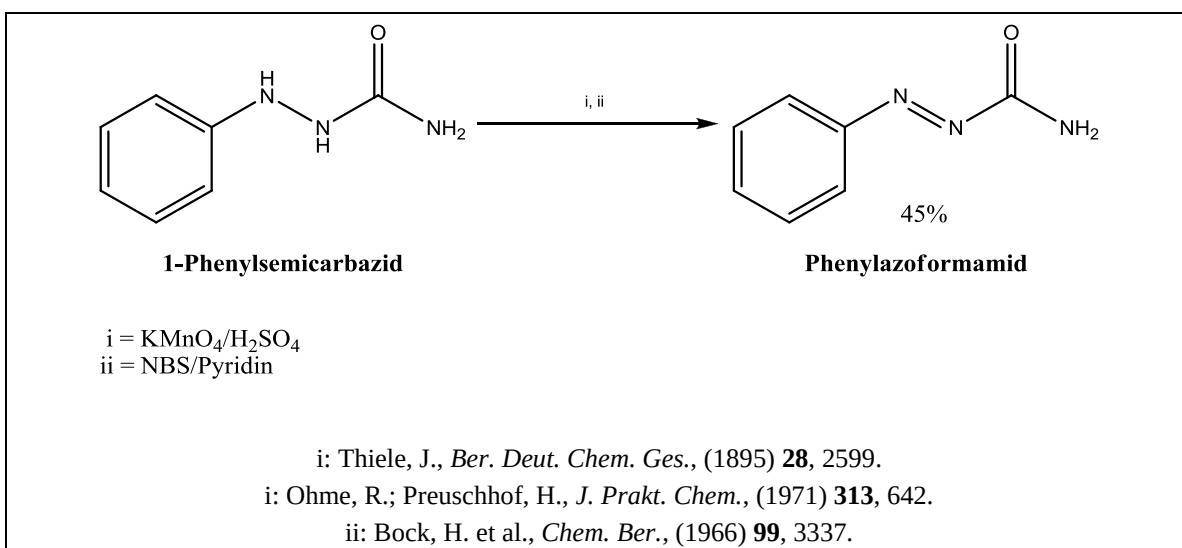


Die Synthese von *Thiele* wird im folgenden Absatz besprochen.

8.1.1.2 Synthese durch Oxidation von Semicarbaziden und Vorstufen

Die meisten in der Literatur beschriebenen Synthesen von Azoformamiden gehen von einem Semicarbazid aus, welches in Anwesenheit eines Oxidationsmittels zum gewünschten Produkt umgesetzt werden kann.

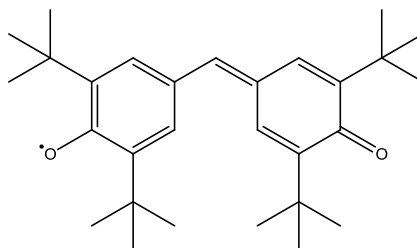
Thiele gelang die gezielte Synthese durch Oxidation von 1-Phenylsemicarbazid mit Permanganatlösung. Auch *Ohme* und *Preuschhof* konnten 1-Phenylazoformamid aus 1-Phenylsemicarbazid durch Erhitzen in $\text{KMnO}_4/\text{H}_2\text{SO}_4$ gewinnen.^[203] *Bock et al.* nutzten das den Autoren bereits aus der Oxidation von Hydrazinen^[204] bekannte *N*-Bromsuccinimid (NBS) mit Pyridin.^[159]



Aus China stammt eine Reihe von Publikationen zur Oxidation von Semicarbaziden (**LXXIII**) zu Azoformamiden (**LXXIV**). Nach der in meiner Arbeit verwendeten Nomenklatur handelt es sich dabei hauptsächlich um 4-Aryl-1-phenylazoformamide. Als Oxidationsmittel kamen Galvinoxyl¹/ $\text{Fe}(\text{CN})_6^{3-}/\text{NaOH}$ ^[205], $\text{NBS}/\text{Pyridin}$ ^[206], $\text{KClO}_3/\text{FeSO}_4/\text{H}_2\text{SO}_4$ ^[207], DMF-NO_2 ^[208], $\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}/\text{H}_2\text{SO}_4$ ^[209], 4-Hydroxy-2,2,6,6-tetramethyl-1-piperidinyloxy/ $\text{K}_2\text{Fe}(\text{CN})_6/\text{NaOH}$ ^[210] und PEG-NO_2 ^[211] zum Einsatz.

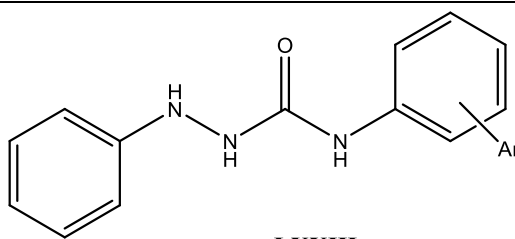
Neben den nasschemischen Methoden sind auch Festphasensynthesen unter Anwendung von $\text{MnO}_2/\text{H}_2\text{SO}_4$ ^[212], $\text{Fe}(\text{NO}_3)_3 \cdot 9\text{H}_2\text{O}/\text{NaHSO}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$ ^[213], $\text{AMD}/\text{H}_2\text{SO}_4$ ^[214] und MagtrieveTM^[215] beschrieben.²

1



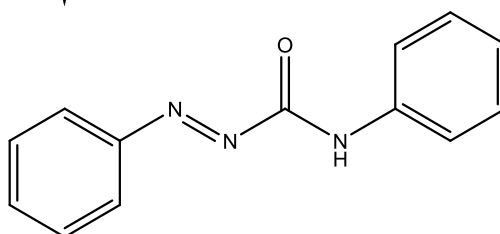
Galvinoxyl Radikal

² AMD steht für aktiviertes Mangandioxid.^[214] MagtrieveTM enthält gebundenes CrO_2 und kann nach einer Reaktion durch einen Magneten reaktiviert werden.^[215]



LXXIII

a: Galvinoxyl/ $\text{Fe}(\text{CN})_6^{3-}/\text{NaOH}$, CH_2Cl_2
 b: $(\text{CH}_2\text{CO})_2\text{NBr}$, $\text{C}_6\text{H}_5\text{N}$
 c: $\text{KClO}_3/\text{H}_2\text{SO}_4/\text{FeSO}_4$, CH_3COCH_3
 d: $\text{DMF}-\text{NO}_2$, CH_3COCH_3 , $38-45^\circ\text{C}$
 e: $\text{FeCl}_3\cdot\text{H}_2\text{O}/\text{H}_2\text{SO}_4$
 f: 4-Hydroxy-2,2,6,6-tetramethyl-1-piperidinyloxy/ $\text{K}_3\text{Fe}(\text{CN})_6/\text{NaOH}$
 g: $\text{PEG}-\text{NO}_2$
 h: $\text{MnO}_2/\text{H}_2\text{SO}_4/\text{Silica Gel}$
 i: $\text{Fe}(\text{NO}_3)_3\cdot\text{H}_2\text{O}/\text{NaHSO}_4\cdot\text{H}_2\text{O}$, Festphase
 j: $\text{AMD}/\text{Silica Gel}/\text{H}_2\text{SO}_4$, Festphase
 k: MagtrieveTM



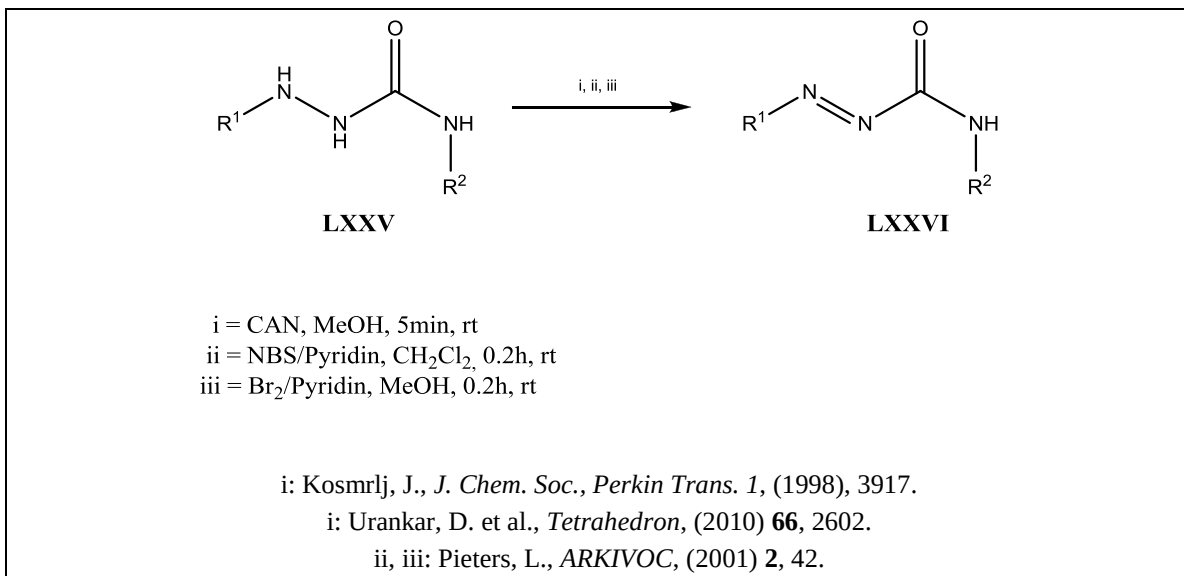
LXXIV

- a: Wang, Y. L., *Synthetic Commun.*, (1996) **26**, 3579.
 b: lu Wang, Y., *Synthetic Commun.*, (1997) **27**, 1737.
 c: Wang, C.-l., *Synthetic Commun.*, (1997) **27**, 3723.
 d: Wang, C., *Org. Prep. Proced. Int.*, (1998) **30**, 97.
 e: Wang, C., *J. Chin. Chem. Soc. (Taipei)*, (1999) **46**, 131.
 f: Wang, X.-Y., *Synthetic Commun.*, (1999) **29**, 157.
 g: Qiao, R.-Z., *Green Chem.*, (2001) **3**, 186.
 h: Wang, H., *Indian J. Chem., Sect. B: Org. Chem. Incl. Med. Chem.*, (2002) **41B**, 220.
 i: Xue, W.-X., *J. Chin. Chem. Soc. (Taipei, Taiwan)*, (2004) **51**, 997.
 j: Xue, W.-X., *J. Chin. Chem. Soc. (Taipei, Taiwan)*, (2006) **53**, 1199.
 k: Wan, H.; Peng, Y., *Monatsh. Chem.*, (2008) **139**, 909.

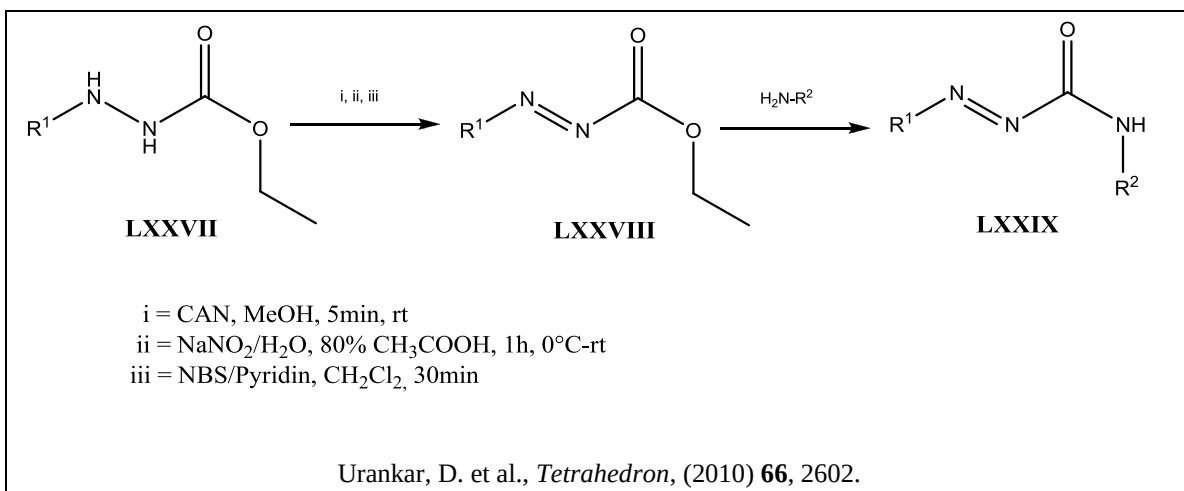
Bereits in 6.1.3.2 wurde auf die umfangreichen Untersuchungen zur Pharmakologie bestimmter Azoformamide verwiesen. In dieser Literatur werden auch die verwendeten Synthesewege beschrieben, bei denen die Azoformamid-Struktur (**LXXVI**) entweder direkt aus einem Semicarbazid (**LXXV**) oder aus einer Vorstufe desselben dargestellt wird. Wenn die Herstellung der Semicarbazide¹ in annehmbaren Ausbeuten gelingt, können diese mit Cer(IV)-ammoniumnitrat (CAN) schnell und in ausgezeichneten

¹ Urankar et al. stellen Semicarbazide durch Hydrazinolyse von Isocyanaten her, welche aus einem Amin mit Triphosgen (in Triethylamin/Dichlormethan) zugänglich sind.^[165]

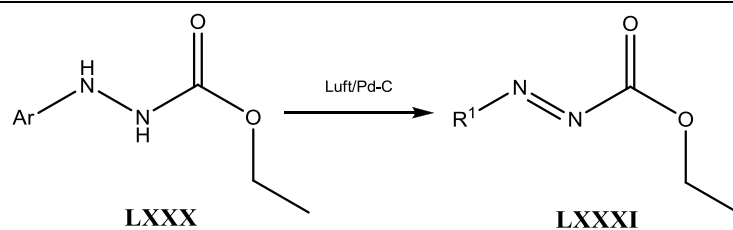
Ausbeuten in Methanol umgesetzt werden.^[160, 188] Auch NBS/Pyridin oder Brom/Pyridin sind gebräuchliche Reagenzien.^[161]



War die direkte Synthese der Semicarbazide nicht möglich, zeigten *Urankar et al.* einen alternativen Zugang zu den gewünschten Strukturen. Dafür wurde das Hydrazin zunächst mit Ethylchloroformiat zum Carbazat (**LXXVII**) derivatisiert, welches anschließend mit CAN, Natriumnitrit oder NBS oxidiert wurde. Daraus konnten dann durch Aminolyse mit dem entsprechenden Amin die Azoformamide gewonnen werden.

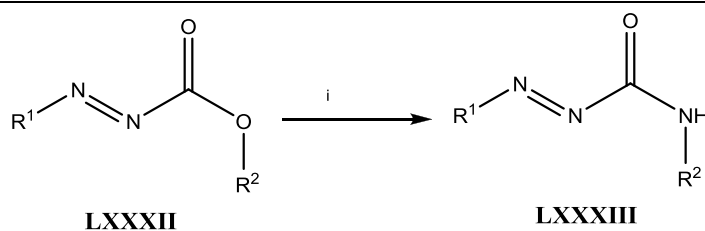


Die Synthese von **LXXXI** aus **LXXX** wurde schon 1981 mit Luft an Palladium/Aktivkohle beschrieben.^[216]



Gaviraghi, G. et al., *Synthesis*, (1981), 608.

1989 zeigten *Simionescu et al.* die Gewinnung von Phenylazoformamid und Derivaten durch Aminolyse von **LXXXII** mit Ammoniak und primären Aminen.^[217] Dieses Vorziehen des Oxidationsschrittes wurde auch von *Bock et al.* für zwei Derivate beschrieben. Sie synthetisierten aus Phenylazocarbonsäuremethylestern (**LXXXII**) durch Aminolyse mit Dimethylamin die entsprechenden Azoformamide (**LXXXIII**).^[159]



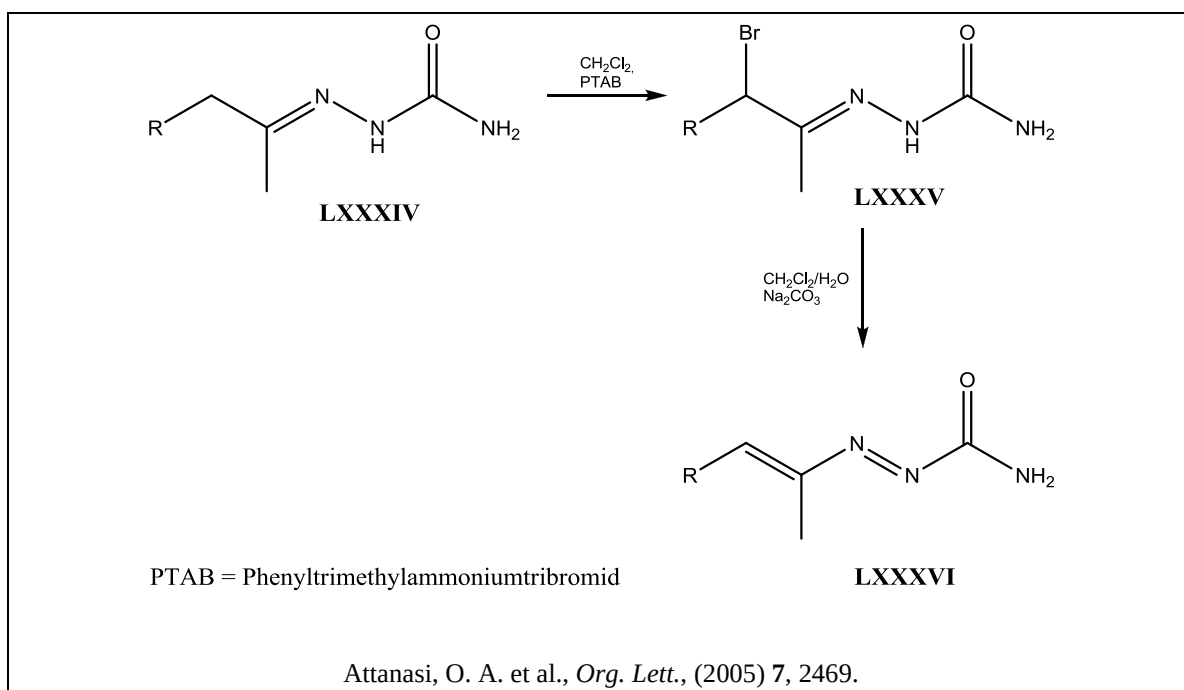
a: $\text{R}^1 = -\text{C}_6\text{H}_5$, $\text{R}^2 = -\text{CH}_2\text{CH}_3$, $i = \text{NH}_3$, $\text{H}_2\text{N}-\text{R}$

b: $\text{R}^1 = -\text{C}_6\text{H}_5$, $4-\text{NO}_2-\text{C}_6\text{H}_5$, $\text{R}^2 = -\text{CH}_3$, $i = \text{HN}(\text{CH}_3)_2$

a: Simionescu, C. I. et al., *Rev. Roum. Chim.*, (1989) **34**, 317.

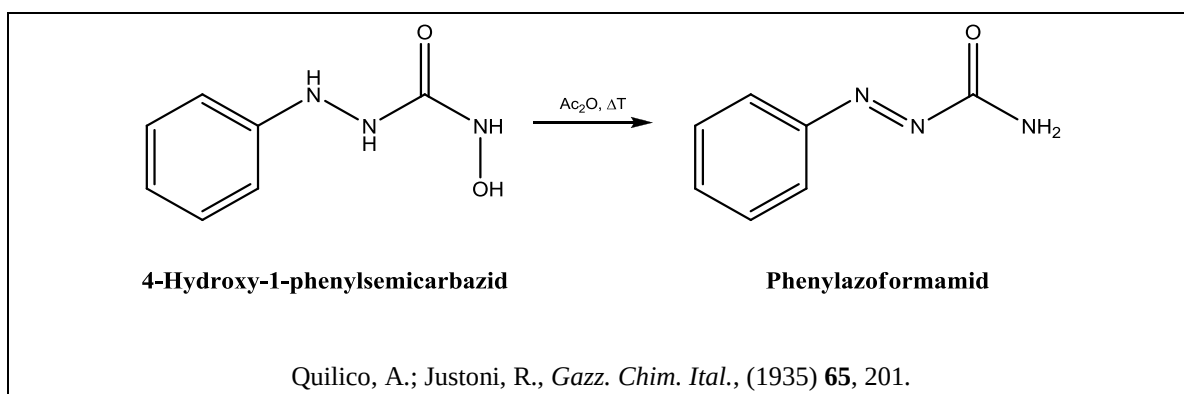
b: Bock, H. et al., *Chem. Ber.*, (1966) **99**, 3337.

Durch 1,4-Dehydrohalogenierung wandelten *Attanasi et al.* die Schiffsche Base eines Semicarbazides (**LXXXIV**) in ein 1,2-Diaza-1,3-butadien-Derivat (**LXXXVI**) um.^[218]

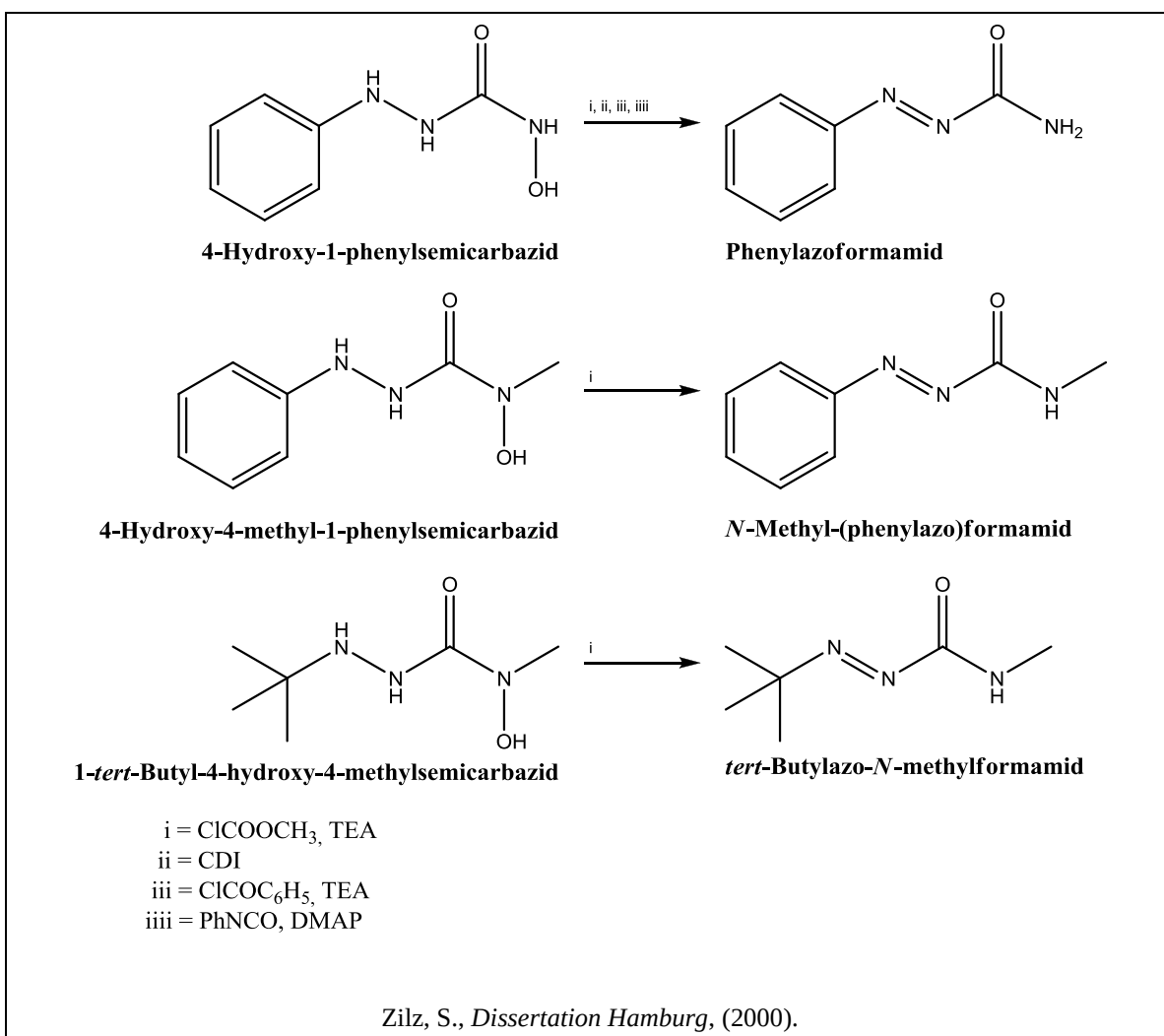


8.1.1.3 Synthese aus 4-Hydroxysemicarbaziden

Zur Synthese von Azoformamiden aus 4-Hydroxysemicarbaziden ist bisher wenig bekannt. 1935 publizierten *Quilico* und *Justoni* eine Vorschrift, nach der Phenylazoformamid aus 4-Hydroxy-1-phenyl-semicarbazid durch Erhitzen mit Acetanhydrid herzustellen ist.^[219]



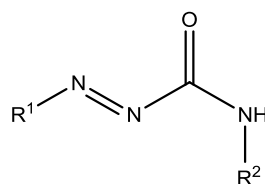
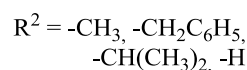
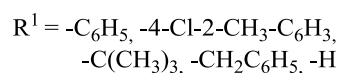
Zilz konnte in ihrer Arbeit die Reaktion von *Quilico et al.* bestätigen und betonte, dass diese tatsächlich erst beim Erhitzen eintritt.^[158] Sie beschreibt in ihrer Dissertation die in der folgenden Abbildung zusammengefassten Befunde.



Diese unerwartete Reaktion wurde von mir im Rahmen dieser Dissertation eingehender untersucht.

8.2 Syntheseplanung

Für meine Untersuchungen wurden die in Kapitel 7 in Tab. 7-1 aufgeführten 4-Hydroxysemicarbazide (**18**) herangezogen, wobei als carbonylierendes und nicht basisches Agens Chlorameisensäuremethylester diente.



19

Abb. 8-1: Geplante Strukturmodifikationen der Azoformamide (19)

8.3 Azoformamide

8.3.1 Synthese von Azoformamiden (19)

Tab. 8-1 stellt die aus den 4-Hydroxysemicarbaziden (18) theoretisch zugänglichen Azoformamide (19) zusammen mit ihrer tatsächlichen Ausbeute dar.

19	R ¹	R ²	Ausbeute
a	C ₆ H ₅	CH ₃	80%
b	4-Cl-2-CH ₃ -C ₆ H ₃	CH ₃	81%
c	C(CH ₃) ₃	CH ₃	75%
d	CH ₂ C ₆ H ₅	CH ₃	0%
e	C(CH ₃) ₃	CH ₂ C ₆ H ₅	59%
f	C ₆ H ₅	CH(CH ₃) ₂	47%
g	C ₆ H ₅	H	67%

Tab. 8-1: Synthetisierte Azoformamide (19)

Besonderes Augenmerk bedarf in Tab. 8-1 **19d**, dessen Ausbeute bei 0% liegt. Aus dem Reaktionsansatz konnte kein Azoformamid gewonnen werden. Genauere Aufklärung des Reaktionsablaufes erfolgt in Absatz 9.5.

Das 4-Hydroxysemicarbazid (18) wurde in Tetrahydrofuran gelöst und mit der äquimolaren Menge Triethylamin versetzt. Unter Eiskühlung wurde die entsprechende Menge Chlorameisensäuremethylester in Tetrahydrofuran zugetropft und für eine Stunde gerührt. Zumeist entstand im Laufe der Reaktion ein Niederschlag von Triethylammoniumchlorid, der nicht

abfiltriert wurde. Der Fortgang der Reaktion zum Azoformamid war durch die gelb/orange/rötliche Verfärbung des Reaktionsmediums erkennbar. Der betreffende Reaktionsansatz von **19d** blieb hingegen farblos.

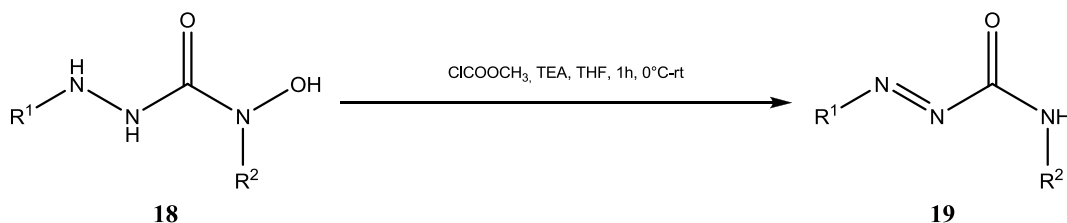


Abb. 8-2: Synthese von Azoformamiden (**19**) aus 4-Hydroxysemicarbaziden (**18**)

Nach Beendigung der Reaktion wurden die flüchtigen Bestandteile unter vermindertem Druck entfernt und der Ansatz in Dichlormethan aufgenommen, mit Wasser ausgeschüttelt, die organische Phase über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Gegebenenfalls wurde der Rückstand aus Ethylacetat umkristallisiert oder einer säulenchromatographischen Reinigung an Kieselgel unterzogen.

Wie in 8.1.1 erläutert, ist es erstaunlich, dass Azoformamide auf diese Weise entstehen, da im Großteil der bisher beschriebenen Synthesen in der Regel Semicarbazide oder 4-Hydroxysemicarbazide nur unter Einwirkung eines starken Oxidationsmittels zu Azoformamiden umgesetzt werden konnten. Ein möglicher Mechanismus der überraschenden Umwandlung von 4-Hydroxysemicarbaziden (**18**) zu Azoformamiden (**19**) ist in Abb. 8-3 dargestellt.

Da für den Ablauf der Reaktion eine Base notwendig ist (siehe 9.5), liegt es nahe, dass diese den Angriffspunkt des acylierenden Agens beeinflusst. So wäre denkbar, dass durch Deprotonierung der Hydroxyfunktion von **18** die Acylierung dort stattfindet (**23**, **24**). Es entsteht ein instabiles Zwischenprodukt (**24**), aus dem sich Methylcarbonat abspaltet, welches zu Kohlendioxid und Methanolat zerfällt. Zurück bleibt eine positiv geladene Verbindung (**25**), aus der nach einer tautomeren Verschiebung der Ladung das Proton durch das Methanolat abgespalten werden kann (**26**, **27**). Nach erneuter Tautomerie entsteht das Azoformamid (**19**). Besonders in der

Reihenfolge von Tautomerie, Mesomerie und Deprotonierung zwischen **25** und **27** kann die tatsächlich ablaufende Reaktion von der hier abgebildeten Darstellung abweichen.

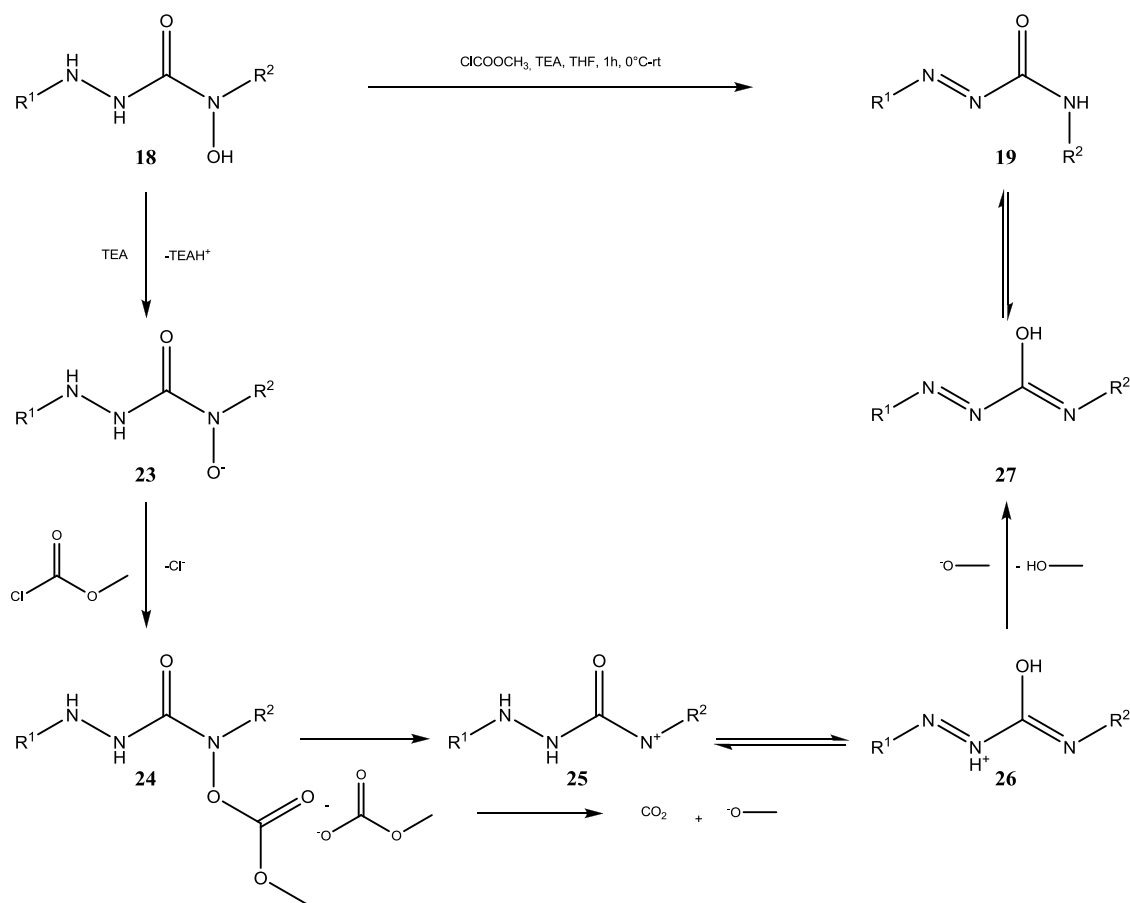


Abb. 8-3: Möglicher Mechanismus der Azoformamid-Bildung

8.3.2 Eigenschaften der Azoformamide (**19**)

8.3.2.1 Färbung der Substanzen

Das erste Indiz für die Entstehung eines Azoformamides (**19**) ist der Farbwechsel des Reaktionsansatzes von farblos zu orange-rot. Je nach Größe des entstehenden chromophoren Systems sind die Substanzen in kristalliner Form gelb (bei $\text{R}^1 = t\text{-Butyl}$, **19c**, **19e**) bis rot (bei $\text{R}^1 = \text{Phenyl}$, **19a**).

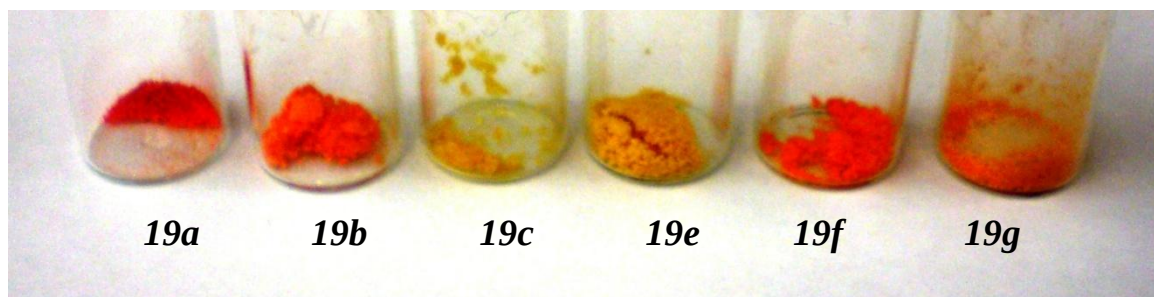


Abb. 8-4: Färbung der Azoformamide (**19**)

8.3.2.2 Farbreaktion mit Eisen(III)-chlorid

Durch den Verlust der Hydroxamsäureteilstruktur fehlt den Azoformamiden (**19**) das entscheidende Strukturelement zur Bildung eines gefärbten Eisen-Komplexes. Folglich verlief die Farbreaktion für alle Vertreter dieser Substanzklasse negativ.

8.3.2.3 Massenspektren

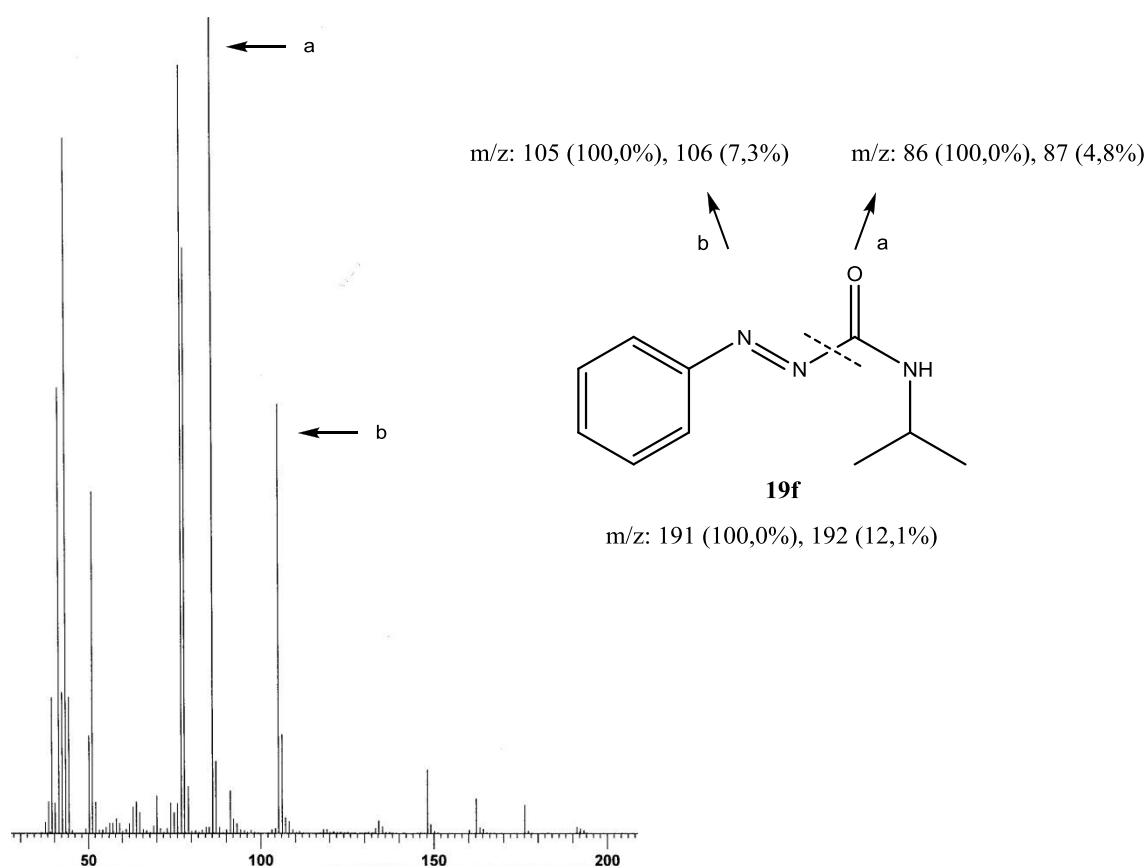


Abb. 8-5: Ausschnitt aus dem Massenspektrum von **19f**

Während die Massenspektren für die 4-Hydroxysemicarbazide (**18**) einen deutlichen Molpeak zur Bestimmung der Molekülmasse enthielten, ist dieser

für die Azoformamide (**19**) meist nicht vorhanden oder nur sehr klein. Stattdessen lassen die entstehenden Fragmente einen Schluss auf die Gesamtmasse zu. In jedem Spektrum sind starke Signale für die jeweiligen Fragmente vorhanden, die durch Spaltung der Verbindung zwischen dem Carbonyl und N² entstehen.

8.3.2.4 IR-Spektren

Der Verlauf der Reaktion ließ sich anhand der hypsochromen Verschiebung der Carbonylbande im IR-Film des Ansatzes gut beobachten. Während das Carbonyl der 4-Hydroxysemicarbazide (**18**) bei 1625-1655 cm⁻¹ schwingt, zeigt das IR-Spektrum der Azoformamide (**19**) eine Schwingung um 1700 cm⁻¹.

Abb. 8-6 zeigt das Spektrum von Substanz **19b**. Neben der deutlichen Carbonylbande bei 1708 cm⁻¹ ist nur noch eine (NH)-Valenzschwingung bei 3300 cm⁻¹ zu erkennen.

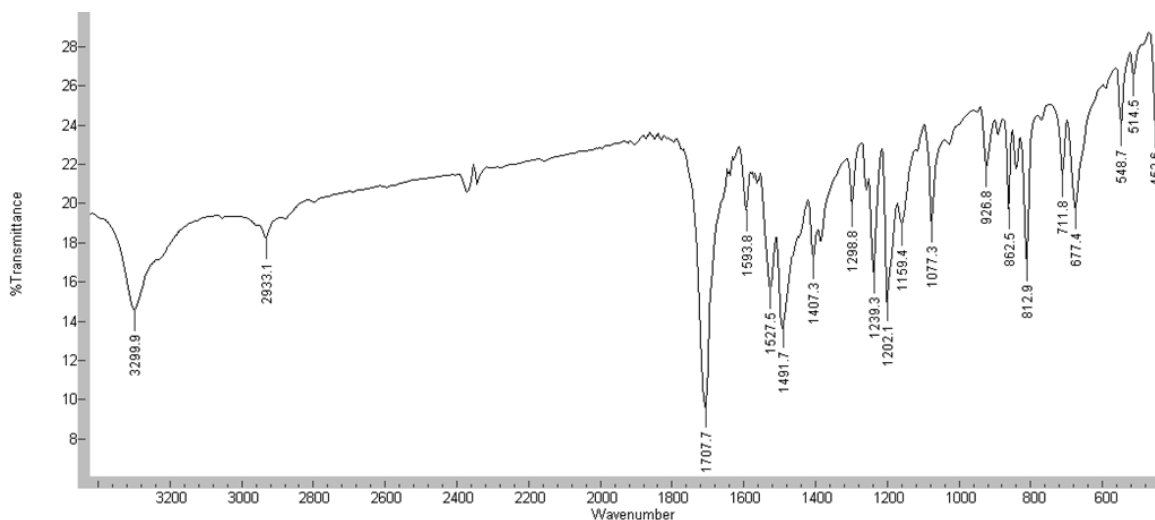


Abb. 8-6: IR-Spektrum (KBr) von Substanz **19b**

Le Fèvre et al. haben sich 1953 mit den IR-Signalen von Azo-Verbindungen auseinandergesetzt. Neben weiteren Derivaten wurden auch Azoformamide untersucht. Die Ergebnisse zeigten die Azobindung entweder bei 1406 cm⁻¹ oder bei 1579 cm⁻¹, eine eindeutige Zuordnung war zu dem Zeitpunkt nicht möglich.^[220] Tatsächlich liegen die Signale der Azobindung um 1575 cm⁻¹, sind aber zumeist sehr schwach oder aufgrund von Inaktivität im IR oder Überlagerung durch andere Banden gar nicht sichtbar.^[221] In den Spektren

der Substanzen aus Tab. 8-1 kann keine charakteristische Bande für die (N=N)-Bindung ausgemacht werden.

8.3.2.5 NMR-Spektren

Die ^1H NMR-Spektren der Verbindungen **19** sind gekennzeichnet durch ein (NH)-Resonanzsignal bei 8.01-8.64 ppm, das überwiegend als breites Singulett beobachtet wird und das durch Kopplung mit den direkt angebenen (CH_x)-Gruppen eine Aufspaltung in ein Dublett auslöst. Eine saubere Aufspaltung des (NH)-Signals ist hingegen selten. Exemplarisch ist dies am ^1H NMR-Spektrum von **19e** zu sehen.

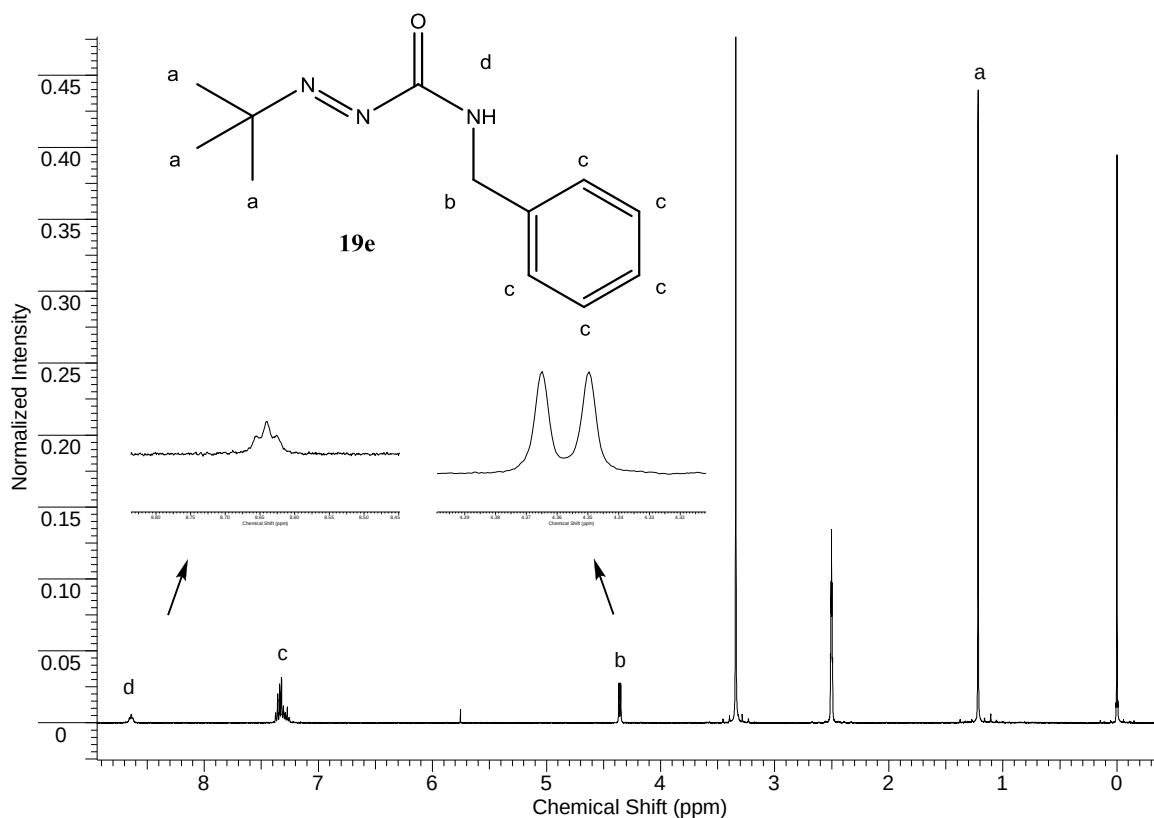


Abb. 8-7: ^1H NMR-Spektrum von Verbindung **19e** aufgenommen in $\text{DMSO}-d_6$

Die Umwandlung in ein Azoformamid bewirkt eine Tieffeldverschiebung der Protonenresonanz der an Position 1 gebundenen Reste. Die (CH_x)-Signale der Reste in Position 4 liegen nach der Reaktion im höheren Feld.

Abb. 8-8 zeigt das ^{13}C NMR-Spektrum von **19c** und verdeutlicht die Unterschiede zu den Spektren der jeweiligen Edukte.

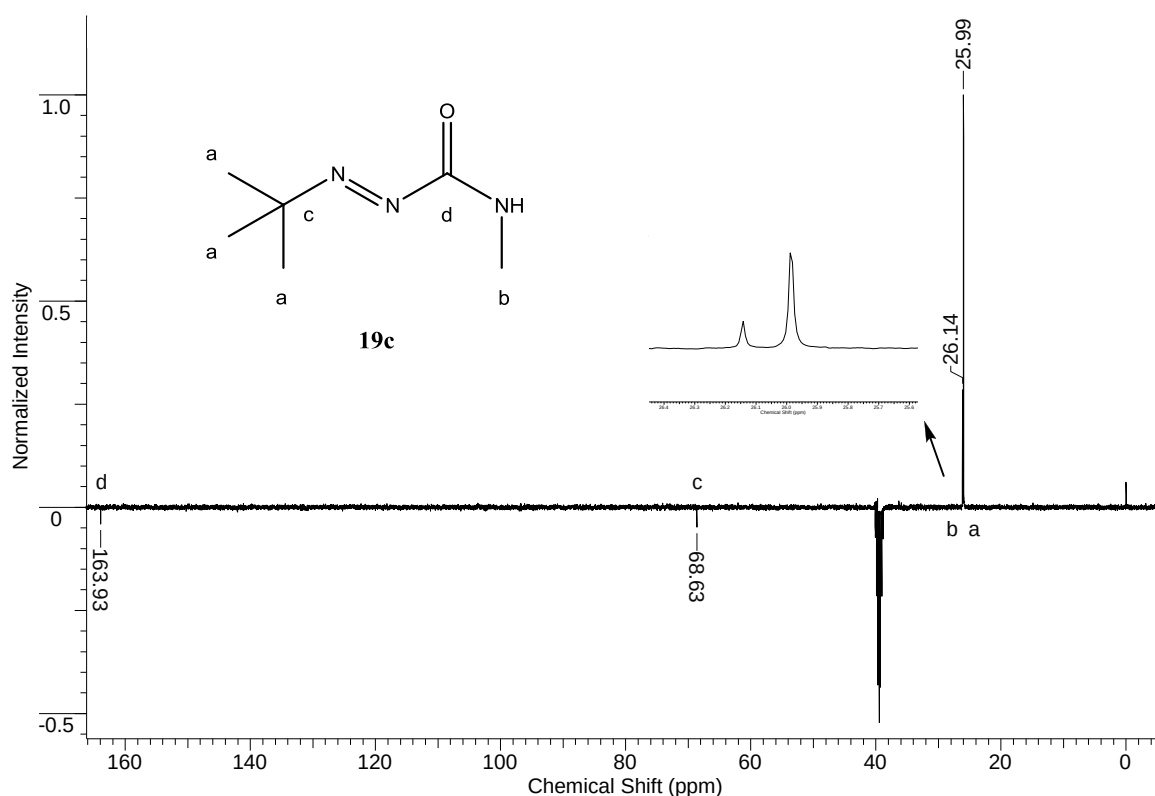


Abb. 8-8: ¹³C NMR-Spektrum von Verbindung **19c** aufgenommen in DMSO-*d*₆

	C gebunden an N ¹			C gebunden an N ⁴	
	HSC (18)	AFA (19)		HSC (18)	AFA (19)
a	150.53	151.05	a	39.07	26.47
b	146.54	147.67	b	38.58	26.42
c	54.46	68.63	c	39.45	26.14
e	54.60	68.84	e	54.53	42.99
f	150.10	151.50	f	49.13	42.52
g	149.95	151.00	g		

Tab. 8-2: ¹³C NMR-Resonanzdaten der an N¹ und N⁴ gebundenen Kohlenstoffe in den 4-Hydroxysemicarbaziden (**18**) und Azoformamiden (**19**)

Das (C=O)-Resonanzsignal liegt im Vergleich zu den betreffenden Signalen der 4-Hydroxysemicarbazide (**18**) leicht tieffeldverschoben bei 162.54-164.70 ppm. Die Verschiebung der jeweiligen aliphatischen und aromatischen C-Atome, die sich bereits im ¹H NMR angedeutet hat, setzt sich hier fort. Tab. 8-2 zeigt die Resonanzdaten der Kohlenstoffe, die in den 4-Hydroxysemicarbaziden (**HSC**, **18**) und Azoformamiden (**AFA**, **19**) direkt in Position 1/4 gebunden sind. Neben der diskutierten Gesetzmäßigkeit ist

zudem zu sehen, dass innerhalb der Substanzklassen chemisch gleiche Reste sehr ähnliche chemische Verschiebungen haben.

8.3.2.6 Röntgenkristallstrukturanalyse

Zur Verifizierung der Molekülstruktur wurde von **19f** eine Röntgenkristallstrukturanalyse angefertigt, die in Abb. 8-9 dargestellt ist.

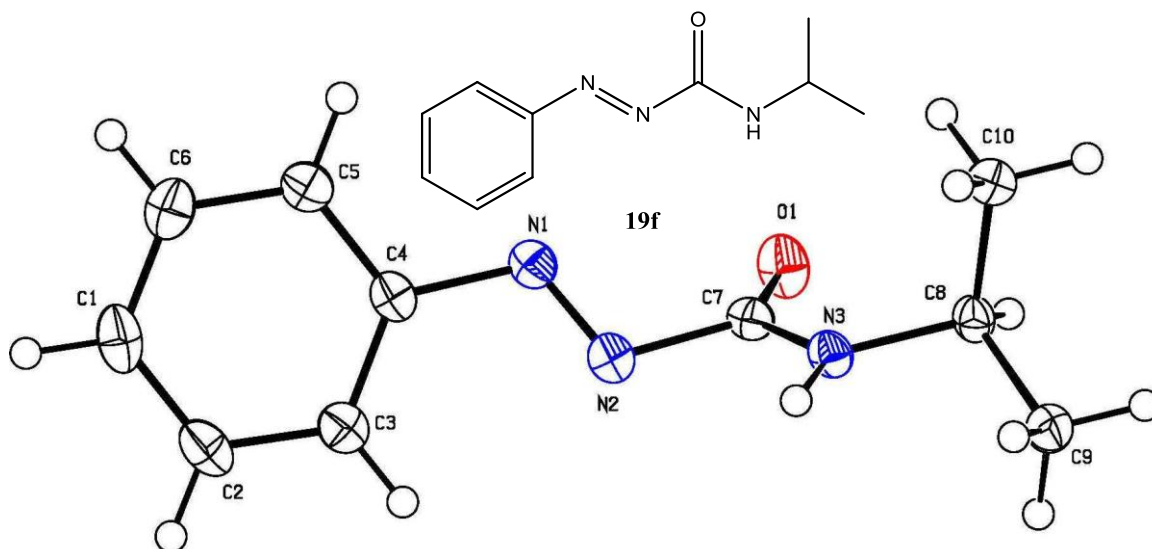


Abb. 8-9: Molekülstruktur von *N*-Isobutyl-(phenylazo)formamid (**19f**)

8.3.3 Reaktion von 1-Benzyl-4-hydroxy-4-methylsemicarbazid (**18d**) mit Chlorameisensäuremethylester

Wie zuvor erwähnt, ließ sich aus dem Reaktionsansatz von **18d** kein entsprechendes Azoformamid, sondern lediglich eine farblos-kristalline Substanz isolieren.

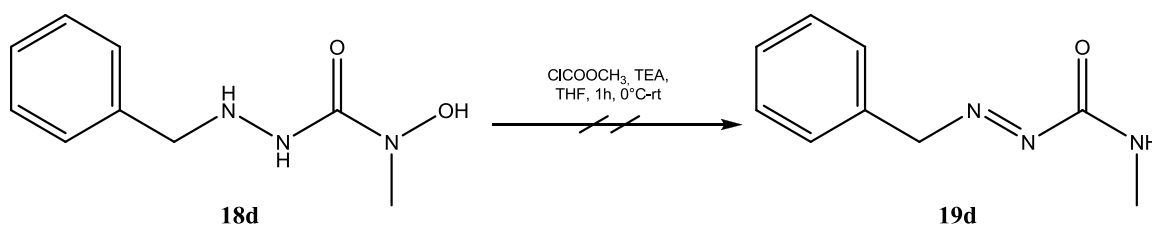


Abb. 8-10: Reaktion von 1-Benzyl-4-hydroxy-4-methylsemicarbazid (**18d**) mit Chlorameisensäuremethylester

Eine mit dem Reaktionsprodukt durchgeführte Eisen(III)-chlorid-Reaktion erbrachte einen blaugrünen Komplex, die IR- und NMR-Spektren unterstützten die Annahme, dass kein Azoformamid (**19d**) entstanden sein konnte. Da das Produkt stattdessen Eigenschaften der acylierten Derivate zeigte, wird die Strukturaufklärung und der Reaktionsablauf im nächsten Kapitel unter 9.5.2 diskutiert.

9 1-Acylierte 4-Hydroxysemicarbazide

9.1 Einleitung

In diesem Kapitel wird gezeigt, dass die 4-Hydroxysemicarbazide (**18**) in **Abwesenheit** einer Base mit einem Carbonylierungsreagenz nicht zu Azoformamiden (**19**) reagieren, sondern stabile Acylderivate ausbilden.

9.2 Literaturübersicht

Die 4-Hydroxysemicarbazide (**18**) bieten einem acylierenden Reagenz mehrere Angriffspunkte, die in Abb. 9-1 aufgeführt sind.

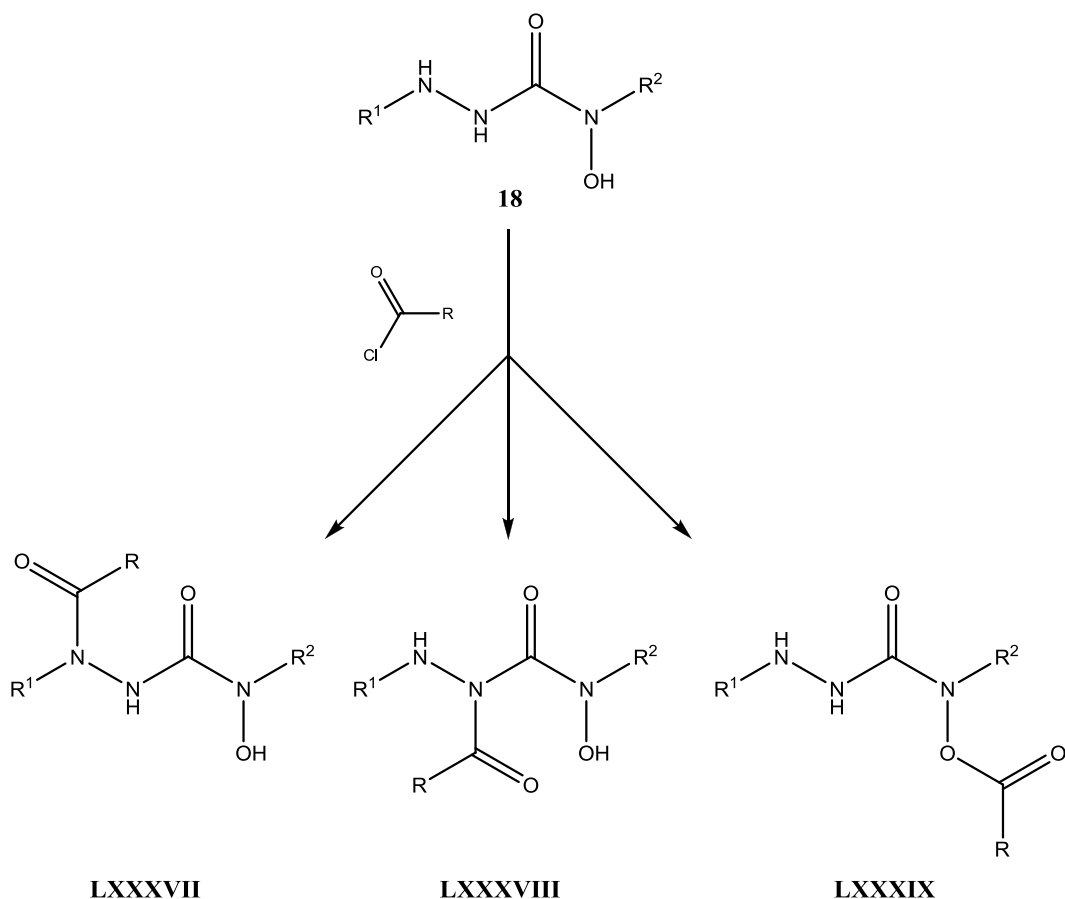
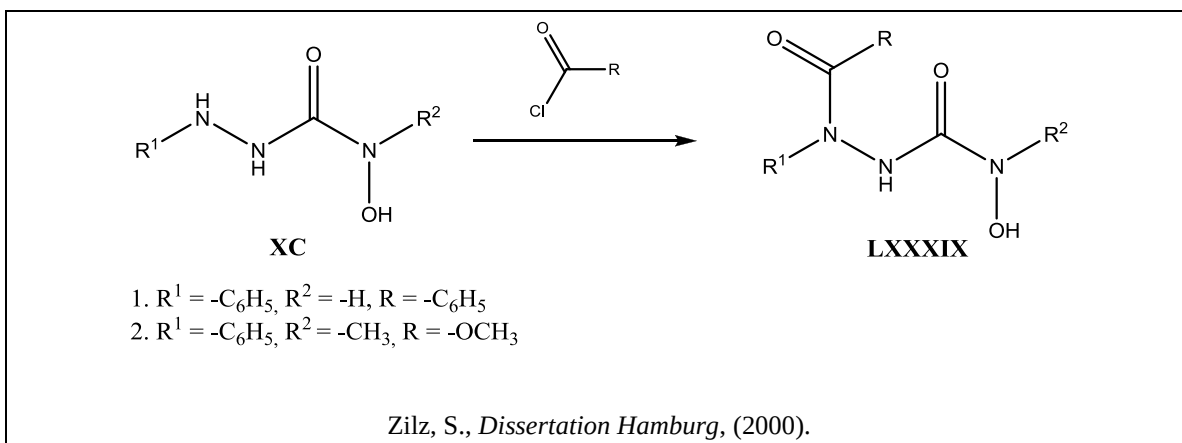


Abb. 9-1: Denkbare Acylderivate von 4-Hydroxysemicarbaziden (**18**)

Zilz konnte zeigen, dass bei der Umsetzung von 4-Hydroxy-1-phenylsemicarbaziden (**XC**) mit Benzoylchlorid oder Chlorameisensäuremethylester **ohne Basenzusatz** selektiv das N^1 -Atom acyliert wird.^[158]



9.3 Syntheseplanung

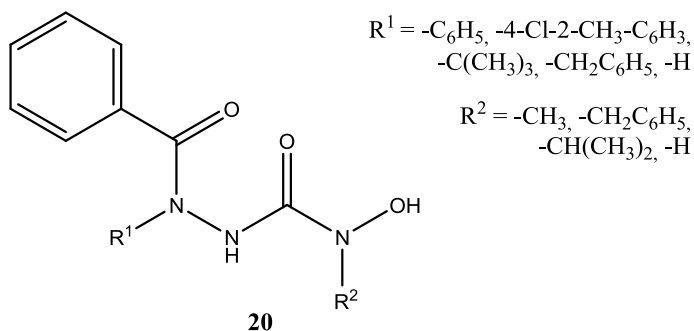


Abb. 9-2: Geplante Strukturmodifikationen der 1-Benzoyl-4-hydroxysemicarbazide (20)

9.4 1-Acyl-4-hydroxysemicarbazide

9.4.1 Synthese von 1-Benzoyl-4-hydroxysemicarbaziden (20)

20	R^1	R^2	Ausbeute
a	C_6H_5	CH_3	80%
b	4-Cl-2- $CH_3-C_6H_3$	CH_3	82%
c	$C(CH_3)_3$	CH_3	66%
d	$CH_2C_6H_5$	CH_3	70%
e	$C(CH_3)_3$	$CH_2C_6H_5$	56%
f	C_6H_5	$CH(CH_3)_2$	69%
g	C_6H_5	H	85%

Tab. 9-1: Synthetisierte 1-benzoylierte 4-Hydroxysemicarbazide (20)

Die Synthese der 1-Benzoyl-4-hydroxysemicarbazide (**20**) erfolgte in Anlehnung an das von Zilz genutzte Verfahren.^[158] Zu einer Lösung des 4-Hydroxysemicarbazids (**18**) in Tetrahydrofuran wurde die äquimolare Menge Benzoylchlorid in Tetrahydrofuran getropft, das Reaktionsgemisch wurde anschließend 2.5-4h unter Rückfluss erhitzt und danach eine Stunde bei Raumtemperatur offen stehen gelassen.

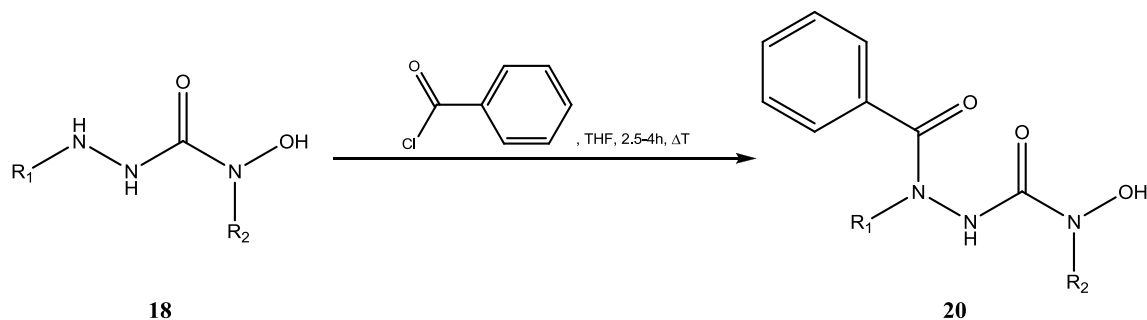


Abb. 9-3: Synthese von 1-benzoylierten 4-Hydroxysemicarbaziden (**20**)

Anschließend wurden die flüchtigen Bestandteile unter vermindertem Druck entfernt. Das resultierende Öl wurde mit Hilfe von Diethylether zur Kristallisation gebracht und der entstandene Niederschlag abfiltriert. Gegebenenfalls wurde aus Ethylacetat umkristallisiert oder eine säulenchromatographische Reinigung an Kieselgel vorgenommen.

9.4.2 Eigenschaften der 1-Benzoyl-4-hydroxysemicarbazide (**20**)

9.4.2.1 Farbreaktion mit Eisen(III)-chlorid

Die Verbindungen **20** reagieren mit Eisen(III)-chlorid in Ethanol zu einem grünlich-blauen Komplex.

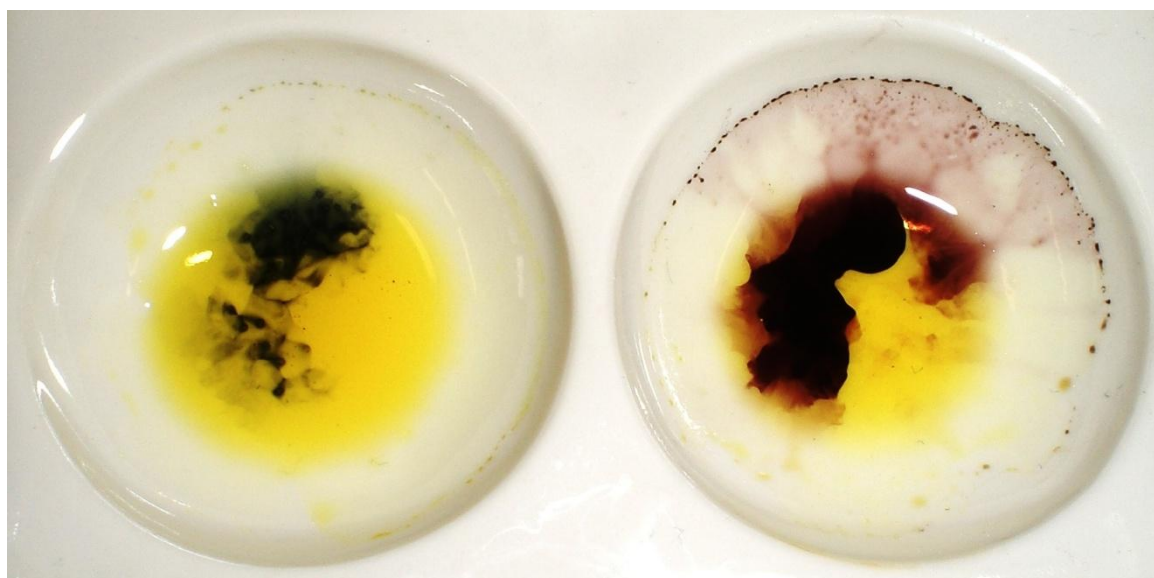


Abb. 9-4: Einsetzende Eisen(III)-chlorid-Reaktion von **20a** (links) und **18a** (rechts)

9.4.2.2 IR-Spektren

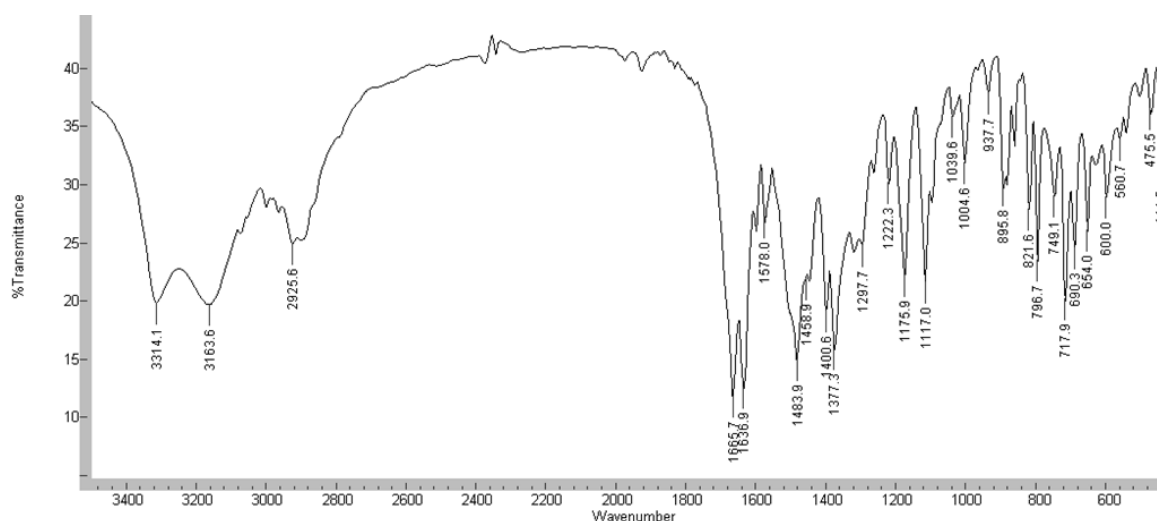


Abb. 9-5: IR-Spektrum (KBr) von Substanz **20b**

Die (C=O)-Valenzschwingungen der 1-Benzoyl-4-hydroxysemicarbazide **20a**, **20b** und **20g** liegen im IR-Spektrum bei 1627-1637 cm^{-1} (Semicarbazid) und 1664-1684 cm^{-1} (Benzoyl-Rest). Bei den Verbindungen **20c-f** überlagern sich diese mit Signalen um 1650 cm^{-1} . Beispielhaft soll für die Substanzklasse das IR-Spektrum von **20b** stehen, in dem sowohl zwei Heteroatom-Wasserstoff-Valenzschwingungen als auch die beiden Carbonylvalenzschwingungen erkennbar sind (siehe Abb. 9-5).

9.4.2.3 NMR-Spektren

Während zwischen den 4-Hydroxysemicarbaziden (**18**) und den Azoformamiden (**19**) noch klare Gesetzmäßigkeiten in der Lage der Kernresonanzsignale auftraten, sind die Änderungen durch die Reaktion zu 1-benzoylierten 4-Hydroxysemicarbaziden (**20**) heterogener. Gemeinsam sind den ^1H NMR-Spektren jeweils zwei Signale für die an Heteroatome gebundenen Wasserstoffe. Die Reste in Position 1 liegen im tieferen, die Reste in Position 4 im leicht höheren Feld (siehe Abb. 9-6).

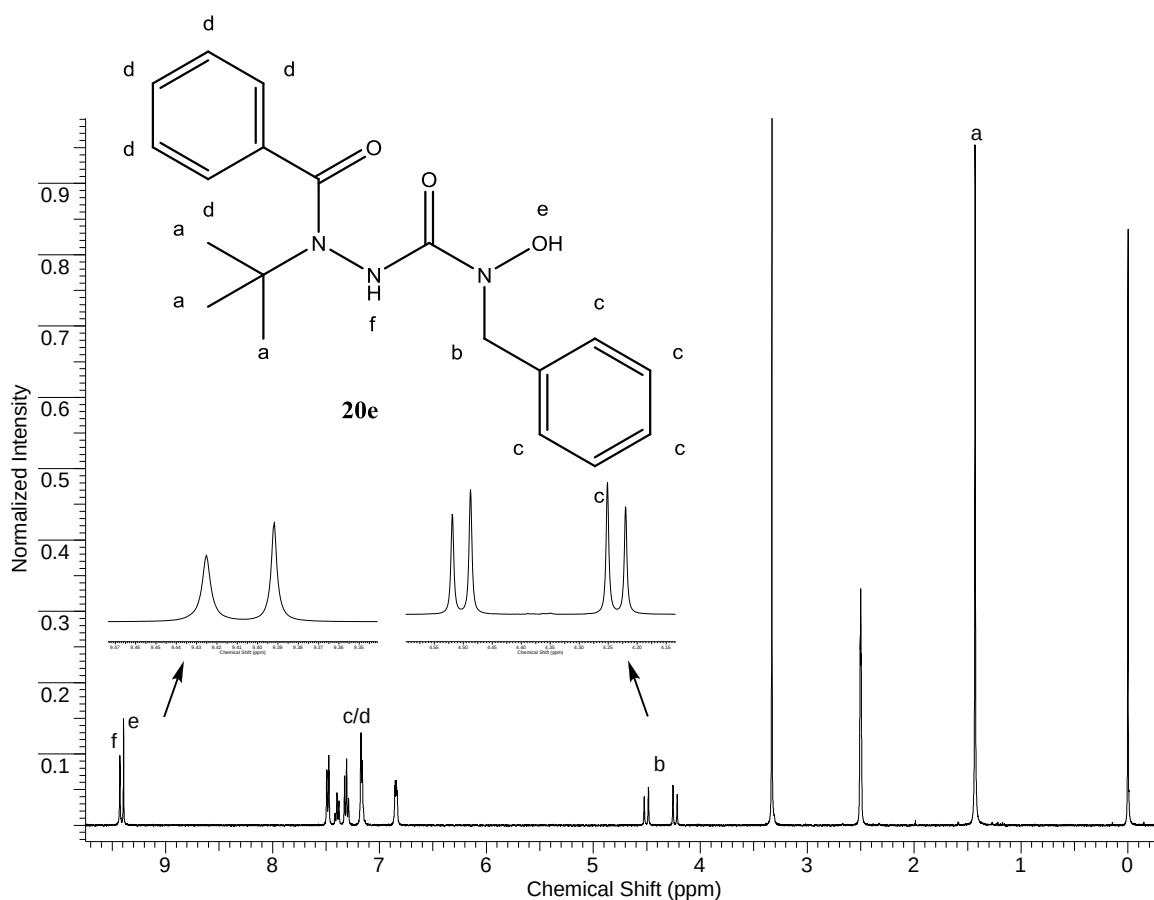


Abb. 9-6: ^1H NMR-Spektrum von Verbindung **20e** aufgenommen in $\text{DMSO}-d_6$

In den ^{13}C NMR-Spektren war nur bei **20c** und **20e** neben dem Semicarbazid-Carbonyl, dessen chemische Verschiebung sich allgemein im Vergleich zu den Ausgangsverbindungen leicht erniedrigt hat, ein weiteres Carbonylsignal bei 172 ppm detektierbar. In allen Fällen, in denen ein quartärer Kohlenstoff eines Aromaten direkt an den Stickstoff in Position 1 gebunden ist, erscheint dessen Signal beim 1-benzoylierten Vertreter bei einem kleineren ppm-Wert. Dies gilt auch für die (CH_2) -Gruppe des

Benzylrestes von **20d**. Der quartäre Kohlenstoff der *t*-Butyl-Reste in **20c** und **20e** wird im Vergleich zu den Edukten hingegen ins tiefere Feld verschoben. Die chemischen Verschiebungen der Kohlenstoffe in Position 4 sind bei **20a-20e** um weniger als 2 ppm geringer als die von **18a-18e** und bei **20f** um 0.7 ppm größer. Um den direkten Vergleich fortzuführen, ist in Abb. 9-7 das ^{13}C NMR-Spektrum von **20c** abgebildet.

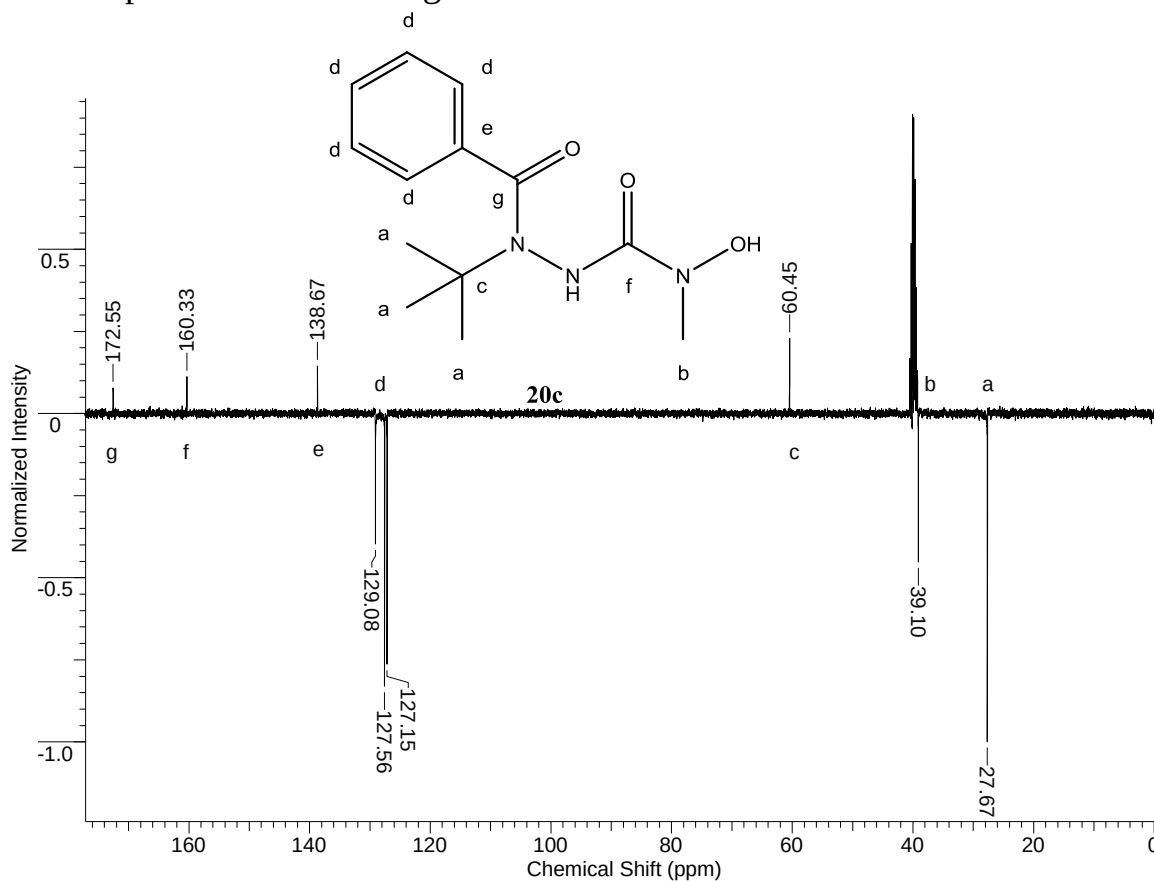


Abb. 9-7: ^{13}C NMR-Spektrum von Verbindung **20c** aufgenommen in $\text{DMSO}-d_6$

9.4.2.4 Röntgenkristallstrukturanalyse

Eine zweifelsfreie Strukturzuordnung für **20e** war mittels Röntgenkristallstrukturanalyse möglich (siehe Abb. 9-8).

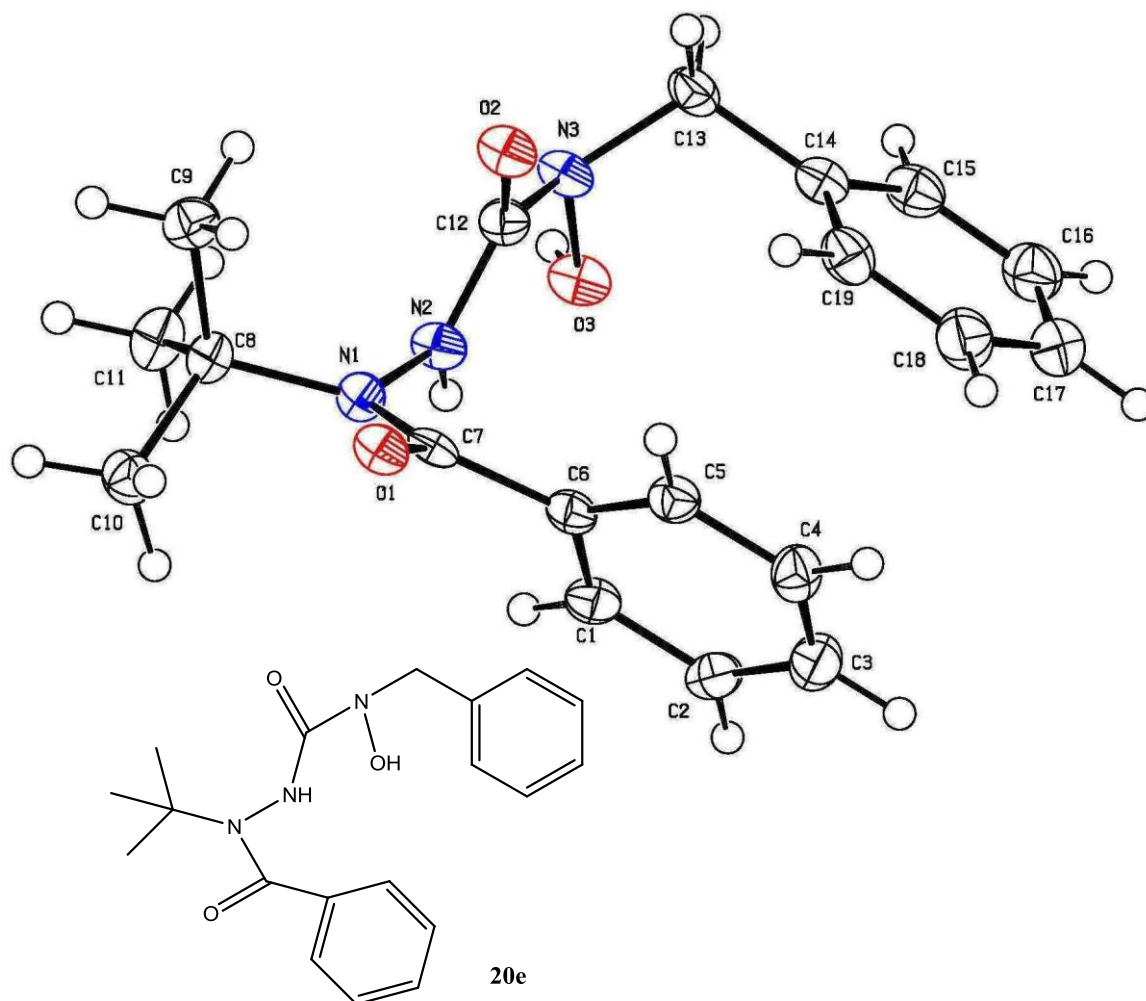


Abb. 9-8: Molekülstruktur von 1-Benzoyl-4-benzyl-1-t-butyl-4-hydroxysemicarbazid (**20e**)

9.5 Basenabhängigkeit der Reaktion von 4-Hydroxysemicarbaziden mit carbonylierenden Reagenzien

9.5.1 Reaktion von 4-Hydroxysemicarbaziden (**18**) mit Benzoylchlorid und Base

Um die Basenabhängigkeit der Reaktion von 4-Hydroxysemicarbaziden (**18**) mit carbonylierenden Reagenzien weiter zu untersuchen und um auszuschließen, dass Benzoylchlorid ein signifikant anderes Reaktionsverhalten als Chlorameisensäuremethylester zeigt, wurden drei hergestellte 4-Hydroxysemicarbazide (**18b**, **18d**, **18g**) in Anwesenheit von Triethylamin unter gleichen Bedingungen wie in 8.3.1 umgesetzt. Bei der

Aufarbeitung der Ansätze konnte im Falle der Bildung von Azoformamiden (**19**) auf den Prozess des Ausschüttelns verzichtet werden. Das anfallende Triethylammoniumchlorid wurde stattdessen nach Entfernen des Tetrahydrofurans und Aufnahme des öligen Rückstandes in Diethylether abfiltriert.

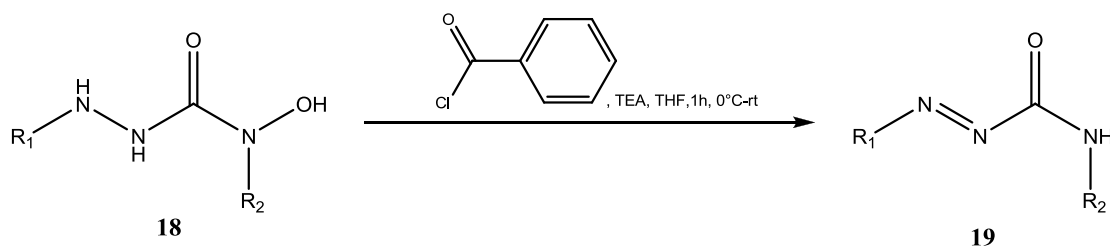


Abb. 9-9: Azoformamide (**19**) aus der Reaktion von **18** mit Benzoylchlorid

In Tab. 9-2 sind die Ergebnisse dieser Versuche zusammengefasst.

19	R¹	R²	Ausbeute
b	4-Cl-2-CH ₃ -C ₆ H ₃	CH ₃	82%
d	CH ₂ C ₆ H ₅	CH ₃	0%
g	C ₆ H ₅	H	60%

Tab. 9-2: Hergestellte Azoformamide (**19**) mit Benzoylchlorid

Aus Tab. 9-2 ist zu entnehmen, dass die Azoformamide **19b** und **19g** in leicht geringeren Ausbeuten als nach dem Verfahren aus 8.3.1 entstanden sind. Die analytischen Daten entsprechen denen der nach 8.3.1 hergestellten Derivate.

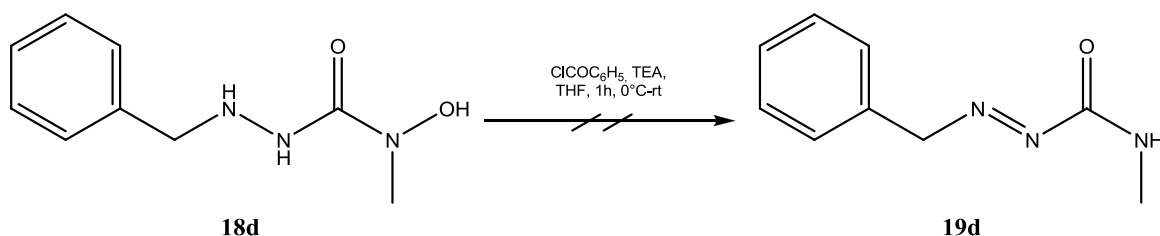


Abb. 9-10: Reaktion von 1-Benzyl-4-hydroxy-4-methylsemicarbazid (**18d**) mit Benzoylchlorid

9.5.2 Acylierung von 1-Benzyl-4-hydroxy-4-methylsemicarbazid (**18d**)

Wie in Tab. 8-1 und Tab. 9-2 dargestellt, ist aus 1-Benzyl-4-hydroxy-4-methylsemicarbazid (**18d**) kein Azoformamid (**19d**) zu gewinnen. Stattdessen entstehen farblose Produkte, deren analytische Daten nach Reaktion mit Benzoylchlorid 1-Benzoyl-1-benzyl-4-hydroxy-4-methylsemicarbazid (**20d**) entsprechen. Dieser Befund legte nahe, dass auch im Fall von **18d** mit Chlorameisensäuremethylester ein acyliertes Derivat entstanden sein könnte. Betrachtet man die analytischen Daten dahingehend, ist dies eindeutig der Fall. Der Molpeak im Massespektrum entspricht dem eines acylierten Produktes, das IR-Spektrum zeigt zwei Carbonylvalenzschwingungen¹. Im ¹H NMR-Spektrum erscheint neben dem Peak für die an den Stickstoff in Position 4 gebundene Methylgruppe bei 2.96 ein wegen des Einflusses des Sauerstoffes stark ins tiefe Feld verschobenes Methyl-Signal bei 3.60 ppm. Dies lässt auf die folgenden, in Abb. 9-11 dargestellten, Reaktionsverläufe schließen. Die Ausbeuten sind in Tab. 9-3 zusammengefasst.

¹ Die Schwingungen liegen bei 1651 cm⁻¹ für das Semicarbazid-Carbonyl und 1698 cm⁻¹ für das formale Carbazat-Carbonyl.

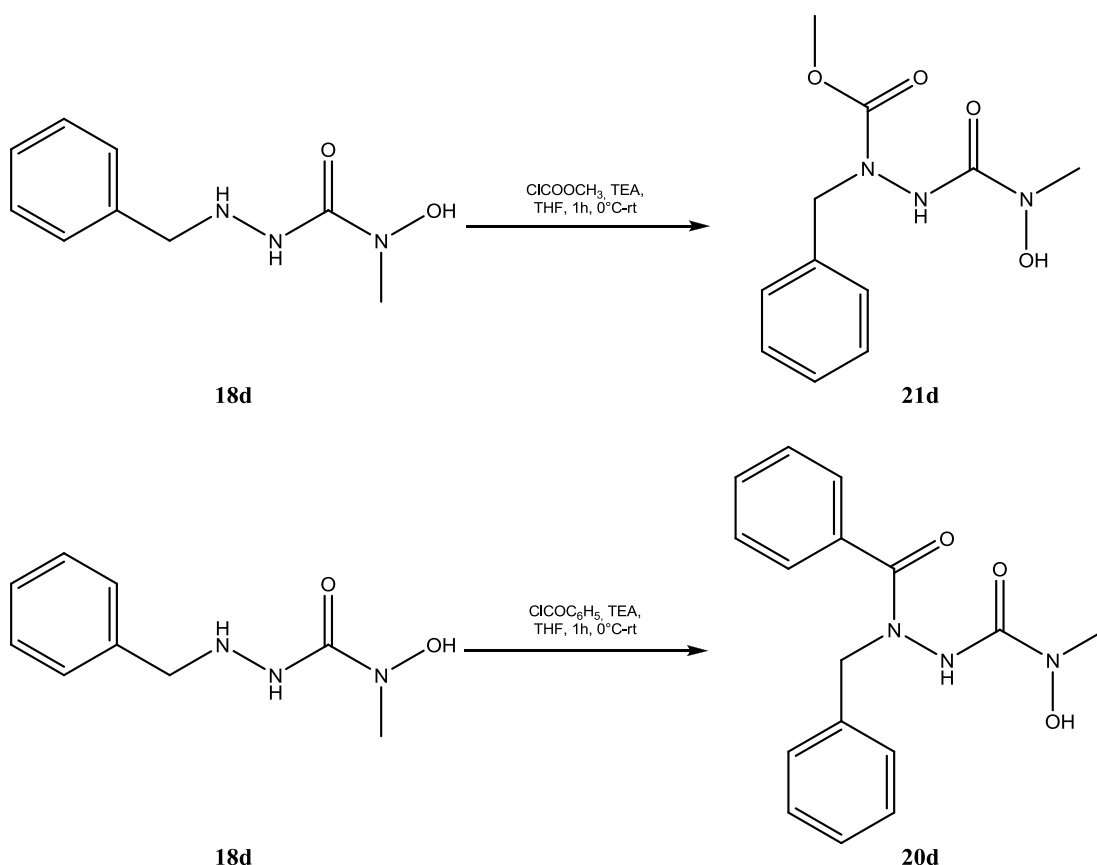


Abb. 9-11: Synthese von acylierten 4-Hydroxysemicarbaziden aus 1-Benzyl-4-hydroxy-4-methylsemicarbazid (**18d**) in Anwesenheit einer Base

	Ausbeute
21d	34%
20d	64%

Tab. 9-3: Synthetisierte 1-acylierte 4-Hydroxysemicarbazide in Anwesenheit einer Base

Schon unter den eingangs verwendeten Hydrazinen bildet das Benzylhydrazin eine Ausnahme, ist es doch das einzige, das als lagerstabiles Salz ein Dihydrochlorid formt. Offensichtlich ist die Reaktivität des Protons in Position 1 so groß, dass unter Basenzusatz dort und nicht an der Hydroxyfunktion deprotoniert wird, respektive am Stickstoff immer die größere Nucleophilie liegt. Somit bildet dieser Vertreter die Ausnahme zu der in der Aufgabenstellung formulierten These, alle 4-Hydroxysemicarbazide seien bei Anwesenheit einer Base mit carbonylierenden Reagenzien zu Azoforamiden umwandelbar.

10 Schlussbemerkung

Die Untersuchungen zum Reaktionsverhalten von carbonylierenden Reagenzien mit 4-Hydroxysemicarbaziden (**18**) erbrachten Einblicke in die Reaktivität dieser Substanzklasse. Desweiteren wurden bisher literaturunbekannte Vertreter der drei behandelten Stoffklassen, den 4-Hydroxysemicarbaziden (**18**), Azoformamiden (**19**) und 1-Acyl-4-hydroxysemicarbaziden (**20/21**) vorgestellt. Die formulierte Problemstellung konnte an den gewählten Vertretern unter Beachtung der beschriebenen Ausnahme (**20d**) bestätigt werden. Damit wurde ein einfacher und effizienter Zugangsweg zu Azoformamiden vorgestellt.

11 Experimenteller Teil

11.1 Verzeichnis der Geräte und Analysemethoden

Schmelzpunktapparatur

Electrothermal IA 9100 (unkorrigiert)

IR-Spektren

ATI Genesis Series FT-IR, Varian 800 FT-IR und Shimadzu IRAffinity-1 FT-IR, vermessen als KBr-Pressling oder als Film auf NaCl-Fenster

^1H NMR-Spektren

Bruker AMX 400 (400 MHz) oder Bruker DRX 500 (500 MHz), chemische Verschiebung mit δ -Werten in ppm, innerer Standard: Tetramethylsilan (TMS), Ermittlung der Protonenverhältnisse durch Integration, Nachweis von (NH)- und (OH)-Protonen durch Austausch mit D_2O . Die durch Spin-Kopplung hervorgerufenen Signalmultiplizitäten werden wie folgt abgekürzt: s = Singulett, b. s. = breites Singulett, d = Dublett, dt = Dublett eines Triplets, t = Triplett, quin = Quintett, spt = Septett, m = Multiplett. Angabe der Beträge der Kopplungskonstanten J in Hertz (Hz).

^{13}C NMR-Spektren

Bruker AMX 400 (100.6 MHz) oder Bruker DRX 500 (126 MHz), chemische Verschiebung mit δ -Werten in ppm, innerer Standard: Tetramethylsilan (TMS). Die Spektren wurden nach dem DEPT-Verfahren und breitband-entkoppelt aufgenommen. Es wurden folgende Abkürzungen verwendet: tert., aromat. = tertiäres, aromatisches C-Atom; quart., aromat. = quartäres, aromatisches C-Atom.

Massenspektren

EI-Massenspektren: Massenspektrometer MAT 311A, Einheit m/z (Quotient aus der Masse m und der Ladung z)

Röntgenkristallstruktur-Analysen

Bruker SMART APEX CCD, Strahlung Mo-K α , Wellenlänge 0.71073 Å, Temperatur 100K (Oxford Cryosystem, 700 series Cryostream Cooler)

Elementar-Analysen

C, H, N: EA 1108 CHNS-O, 1020°C, Angabe der berechneten (ber.) und gefundenen (gef.) Werte in Prozent.

Mikrowelle

CEM Discover, Software: Chemdriver Version 3.6.0, Discover Applications Software

Dünnschichtchromatographie

DC-Mikroarten Polygram[®] SIL G/UV254, Firma Macherey-Nagel, Düren, Schichtdicke: 0.2 mm Kieselgel. Die Chromatographie wurde über eine Laufstrecke von 6 cm durchgeführt.

Säulenchromatographie

Kieselgel MP Silica 100-200, aktiv 60Å

Trockenmittel für organische Phasen

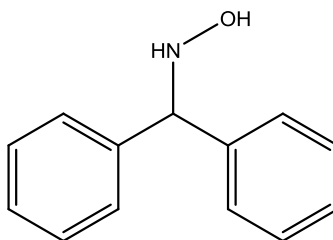
Magnesiumsulfat Hydrat

Eisen(III)-chlorid-Lösung^[121]

2,0 g Eisen(III)-chlorid werden in Ethanol 96% zu 100,0 mL gelöst.

11.2 Synthesevorschriften und analytische Daten zu Kapitel 2

N-(Diphenylmethyl)-hydroxylamin (2d)^[118, 158]



8.21 g Hydroxylammoniumsulfat (50 mmol Hydroxylammoniumsulfat entsprechen 100 mmol Hydroxylamin) werden mit 124 mL (100 mmol) einer wässrigen Natriumcarbonat-Lösung (10%) versetzt und unter Rühren gelöst. Anschließend werden 5.81 g (100 mmol) Aceton hinzugegeben und für 24h stehen gelassen. Nach erschöpfender Extraktion mit Diethylether und Trocknung mit Magnesiumsulfat kann durch Verdampfen das kristalline Acetonoxim gewonnen werden. Aufgrund der starken Flüchtigkeit wurde die hergestellte Verbindung sofort weiter umgesetzt.

6.21 g (85 mmol) Acetonoxim werden mit 14.83 g (60 mmol) Bromdiphenylmethan in 50 mL Essigsäure 75% 30min zum Rückfluss erhitzt und dann zur Trockene eingedampft. Der Rückstand wird in einer Mischung aus jeweils 50 mL Wasser und Diethylether aufgenommen, die Phasen werden getrennt und die wässrige erneut mit 50 mL Diethylether extrahiert. Durch Einengen der wässrigen Phase wird *N*-(Diphenylmethyl)-hydroxylammoniumbromid gewonnen, aus dem anschließend durch Rühren in 50 mL 5M Natronlauge *N*-(Diphenylmethyl)-hydroxylamin als farblose Kristalle gewonnen werden kann.

Ausbeute: 56% (bezogen auf Bromdiphenylmethan), farbloses Pulver

Schmp.: 78°C (Diethylether/Petrolether); Lit.^[118]: 75°C, Lit.^[158]: 78°C

IR: 3251 cm⁻¹ (NH/OH)

^1H NMR: (400 MHz, DMSO- d_6), δ (ppm): 5.06 (s, 1H, CH), 6.23 (s, 1H, NH/OH), 7.14-7.44 (m, 10H, aromat.), 7.36 (s, 1H, NH/OH)

^{13}C NMR: (101 MHz, DMSO- d_6), δ (ppm): 69.78 (CH), 126.58, 126.85, 127.47, 127.97, 128.22, 128.25, 128.41, 128.77 (tert., aromat.), 142.50 (quart., aromat.)

$\text{C}_{13}\text{H}_{13}\text{NO}$ [199]

Ber.[%]:	C 78.36	H 6.58	N 7.03
----------	---------	--------	--------

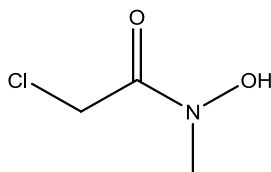
Gef.[%]:	C 78.29	H 6.69	N 6.86
----------	---------	--------	--------

AAV 1: Synthese von α -Halogencarbohydroxamsäuren (4/5)

Zu einer eisgekühlten Lösung von 27.5 mmol des entsprechenden Hydroxylamins oder seines Salzes in einem Gemisch aus 60 mL Diethylether und 20 mL wässriger Natriumhydrogencarbonatlösung (25%) werden unter starkem Rühren 25 mmol¹ α -Halogencarbonsäurechlorid in 20 mL trockenem Diethylether hinzugetropft. Nach einer Reaktionszeit von zwei Stunden wird erschöpfend mit Diethylether extrahiert. Aus der getrockneten und eingeeengten organischen Phase kann die entstandene α -Halogencarbohydroxamsäure durch Fällung in Diethylether/Petrolether (für N-substituierte Derivate) oder Ethylacetat/*n*-Hexan (für O-substituierte Derivate) als kristalline Verbindung gewonnen werden. Tritt keine Kristallisation ein, sollte das Öl säulenchromatographisch an Kieselgel gereinigt werden.

¹ Es wurde zum Teil mit abweichenden Ansatzgrößen gearbeitet. Alle Einwaagen wurden dann dementsprechend angepasst.

α -Chlor-*N*-methyl-acetohydroxamsäure (**4a**)



Aus 2.30 g *N*-Methylhydroxylammoniumchlorid und 2.82 g Chloracetylchlorid nach **AAV 1**.

Ausbeute: 78%, farbloses Pulver

Schmp.: 70°C (Diethylether/Petrolether); Lit.^[116]: 70°C

IR: 3139 cm⁻¹ (OH), 1628 cm⁻¹ (C=O)

¹H NMR: (500 MHz, DMSO-*d*₆), δ (ppm): 3.13 (s, 3H, CH₃), 4.36 (s, 2H, ClCH₂), 10.15 (s, 1H, OH)

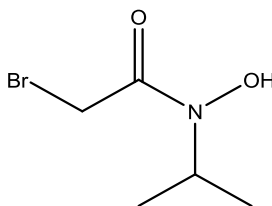
¹³C NMR: (126 MHz, DMSO-*d*₆), δ (ppm): 36.12 (CH₃), 41.57 (ClCH₂), 165.92 (C=O)

C₃H₆ClNO₂ [123]

Ber.[%]: C 29.17 H 4.90 N 11.34

Gef.[%]: C 29.53 H 4.96 N 11.48

α -Brom-*N*-isopropyl-acetohydroxamsäure (**4b**)



Aus 3.07 g *N*-Isopropylhydroxylammoniumchlorid und 3.94 g Bromacetylchlorid nach **AAV 1**. Das entstandene Öl wird säulenchromatographisch mit Diethylether/Ethylacetat gereinigt.

Ausbeute: 63%, farblose Kristalle

Schmp.: 56°C (Diethylether/Petrolether)

IR: 3155 cm⁻¹ (OH), 1620 cm⁻¹ (C=O)

¹H NMR: (400 MHz, DMSO-*d*₆), δ (ppm): 1.07 (d, *J* = 6.55 Hz, 6H, CH₃), 4.10 (s, 2H, BrCH₂), 4.50 (dt, *J* = 13.09, 6.55 Hz, 1H, CH), 9.67 (s, 1H, OH)

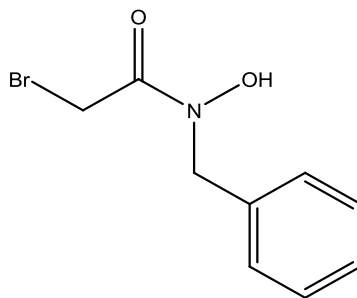
¹³C NMR: (101 MHz, DMSO-*d*₆), δ (ppm): 18.57 (CH₃), 28.16 (BrCH₂), 46.92 (CH), 165.70 (C=O)

C₅H₁₀BrNO₂ [196]

Ber.[%]: C 30.63 H 5.14 N 7.14

Gef.[%]: C 31.09 H 5.24 N 7.44

N-Benzyl- α -brom-acetohydroxamsäure (**4c**)



Aus 4.39 g N-Benzylhydroxylammoniumchlorid und 3.94 g Bromacetylchlorid nach **AAV 1**.

Ausbeute: 88%, farblose Kristalle

Schmp.: 98°C (Diethylether/Petrolether); Lit.^[87]: 97°C

IR: 3189 cm⁻¹ (OH), 1612 cm⁻¹ (C=O)

¹H NMR: (400 MHz, DMSO-*d*₆), δ (ppm): 4.19 (s, 2H, BrCH₂), 4.72 (s, 2H, PhCH₂), 7.24-7.40 (m, 5H, aromat.), 10.26 (s, 1H, OH)

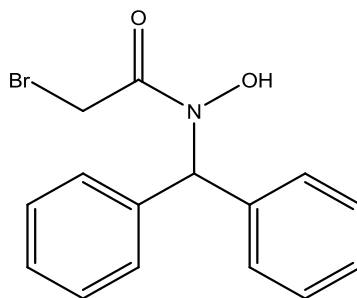
¹³C NMR: (101 MHz, DMSO-*d*₆), δ (ppm): 27.46 (BrCH₂), 51.60 (PhCH₂), 127.32, 127.85, 128.34 (tert., aromat.), 136.33 (quart., aromat.), 166.20 (C=O)

C₉H₁₀BrNO₂ [244]

Ber.[%]: C 44.29 H 4.13 N 5.74

Gef.[%]: C 43.82 H 4.24 N 5.77

α -Brom-*N*-(diphenylmethyl)-acetohydroxamsäure (**4d**)



Aus 3.21 g *N*-(Diphenylmethyl)-hydroxylamin und 2.36 g Bromacetylchlorid nach **AAV 1**. Das entstehende Öl wird säulenchromatographisch mit Ethylacetat/*n*-Hexan gereinigt.

Ausbeute: 67%, farbloses Pulver

Schmp.: 104°C (Diethylether/Petrolether); Lit.^[87]: 98°C

IR: 3177 cm⁻¹ (OH), 1622 cm⁻¹ (C=O)

¹H NMR: (400 MHz, DMSO-*d*₆), δ (ppm): 4.27 (s, 2H, BrCH₂), 6.74 (s, 1H, CH), 7.23-7.42 (m, 10H, aromat.), 9.97 (s, 1H, OH)

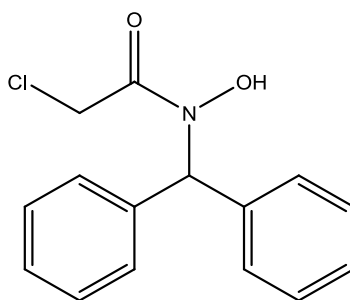
¹³C NMR: (101 MHz, DMSO-*d*₆), δ (ppm): 28.10 (BrCH₂), 62.30 (CH), 127.40, 128.22, 128.69 (tert., aromat.), 138.69 (quart., aromat.), 166.53 (C=O)

C₁₅H₁₄BrNO₂ [320]

Ber.[%]: C 56.27 H 4.41 N 4.37

Gef.[%]: C 56.52 H 4.46 N 4.41

α -Chlor-*N*-(diphenylmethyl)-acetohydroxamsäure (**4e**)



Aus 4.05 g *N*-(Diphenylmethyl)-hydroxylamin und 2.21 g Chloracetylchlorid nach **AAV 1**. Das entstehende Öl wird säulenchromatographisch mit Ethylacetat/*n*-Hexan gereinigt.

Ausbeute: 61%, farbloses Pulver

Schmp.: 126°C (Diethylether/Petrolether); Lit.^[222]: 128°C

IR: 3151 cm⁻¹ (OH), 1631 cm⁻¹ (C=O)

¹H NMR: (400 MHz, DMSO-*d*₆), δ (ppm): 4.53 (s, 2H, ClCH₂), 6.72 (s, 1H, CH), 7.22-7.41 (m, 10H, arom.), 9.90 (s, 1H, OH)

¹³C NMR: (101 MHz, DMSO-*d*₆), δ (ppm): 42.16 (ClCH₂), 62.52 (CH), 127.32, 128.15, 128.61 (tert., arom.), 138.59 (quart., arom.)¹

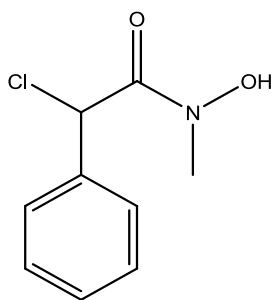
C₁₅H₁₄ClNO₂ [275]

Ber.[%]: C 65.34 H 5.12 N 5.08

Gef.[%]: C 65.47 H 5.21 N 5.10

¹ Weitere quartäre Kohlenstoffe wurden nicht detektiert.

α -Chlor-*N*-methyl-phenylacetohydroxamsäure (**4f**)



Aus 2.30 g *N*-Methylhydroxylammoniumchlorid und 4.73 g α -Chlorphenylacetylchlorid nach **AAV 1**. Das entstehende Öl wird säulenchromatographisch mit Ethylacetat/*n*-Hexan gereinigt.

Ausbeute: 68%, farbloses Pulver

Schmp.: 105°C (Diethylether/Petrolether); Lit.^[222]: 96°C

IR: 3172 cm⁻¹ (OH), 1627 cm⁻¹ (C=O)

¹H NMR: (400 MHz, DMSO-*d*₆), δ (ppm): 3.12 (s, 1H, CH₃), 6.19 (s, 1H, ClCH), 7.31-7.56 (m, 5H, arom.), 10.26 (s, 1H, OH)

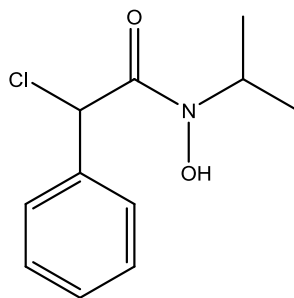
¹³C NMR: (101 MHz, DMSO-*d*₆), δ (ppm): 36.26 (CH₃), 56.58 (ClCH), 128.20, 128.48, 128.64 (tert., arom.), 136.89 (quart., arom.), 166.44 (C=O)

C₉H₁₀ClNO₂ [200]

Ber.[%]:	C 54.15	H 5.05	N 7.02
----------	---------	--------	--------

Gef.[%]:	C 54.53	H 5.20	N 7.06
----------	---------	--------	--------

α -Chlor-*N*-isopropyl-phenylacetohydroxamsäure (**4g**)



Aus 3.07 g *N*-Isopropylhydroxylammoniumchlorid und 4.73 g α -Chlorphenylacetylchlorid nach **AAV 1**. Das entstehende Öl wird säulenchromatographisch mit Ethylacetat/*n*-Hexan gereinigt.

Ausbeute: 93%, farbloses Pulver

Schmp.: 128°C (Diethylether/Petrolether)

IR: 3171 cm⁻¹ (OH), 1634 cm⁻¹ (C=O)

¹H NMR: (400 MHz, DMSO-*d*₆), δ (ppm): 0.96 (d, *J* = 6.57 Hz, 3H, CH₃), 1.10 (d, *J* = 6.82 Hz, 3H, CH₃), 4.50 (spt, *J* = 6.53 Hz, 1H, CH), 6.14 (s, 1H, ClCH), 7.31-7.51 (m, 10H, arom.), 9.76 (s, 1 H, OH)

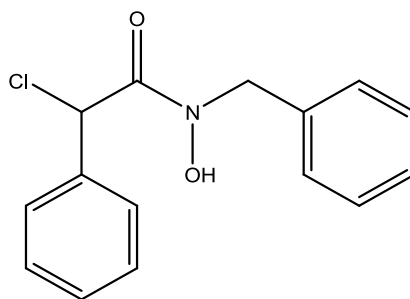
¹³C NMR: (101 MHz, DMSO-*d*₆), δ (ppm): 18.52 (CH₃), 47.34 (CH), 57.21 (ClCH), 128.12, 128.46, 128.56 (tert., arom.), 136.86 (quart., arom.), 166.37 (C=O)

C₁₁H₁₄ClNO₂ [228]

Ber.[%]: C 58.03 H 6.20 N 6.15

Gef.[%]: C 58.20 H 6.56 N 6.37

N-Benzyl- α -chlor-phenylacetohydroxamsäure (**4h**)



Aus 4.39 g N-Benzylhydroxylammoniumchlorid und 4.73 g α -Chlorphenylacetylchlorid nach **AAV 1**.

Ausbeute: 72 %, farbloses Pulver

Schmp.: 136°C (Ethylacetat/Diethylether/Petrolether); Lit.^[222]: 82°C

IR: 3138 cm⁻¹ (OH), 1623 cm⁻¹ (C=O)

¹H NMR: (400 MHz, DMSO-*d*₆), δ (ppm): 4.63-4.79 (m, 2H, CH₂), 6.23 (s, 1H, ClCH), 7.13-7.56 (m, 10H, aromat.), 10.29 (s, 1H, OH)

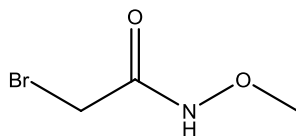
¹³C NMR: (101 MHz, DMSO-*d*₆), δ (ppm): 51.87 (CH₂), 56.74 (ClCH), 127.31, 127.81, 128.25, 128.29, 128.48, 128.71 (tert., aromat.), 136.19, 136.73 (quart., aromat), 166.74 (C=O)

C₁₅H₁₄ClNO₂ [276]

Ber.[%]: C 65.34 H 5.12 N 5.08

Gef.[%]: C 65.47 H 5.25 N 5.12

α -Brom-acetohydroxamsäuremethylester (**5a**)



Aus 1.15 g *O*-Methylhydroxylammoniumchlorid und 1.97 g Bromacetylchlorid nach **AAV 1**.

Ausbeute: 52%, farblose Kristalle

Schmp.: 62°C (Ethylacetat/*n*-Hexan)

IR: 3168 cm⁻¹ (OH), 1658 cm⁻¹ (C=O)

¹H NMR: (400 MHz, DMSO-*d*₆), δ (ppm): 3.60 (s, 1H, CH₃), 3.72 (s, 2H, BrCH₂), 11.50 (br. s, 1H, NH)

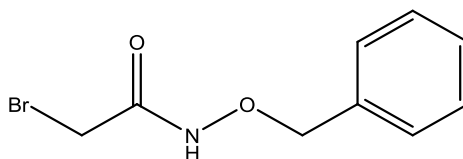
¹³C NMR: (101 MHz, DMSO-*d*₆), δ (ppm): 26.59 (BrCH₂), 62.07 (CH₃), 163.16 (C=O)

C₃H₆BrNO₂ [168]

Ber.[%]:	C 21.45	H 3.60	N 8.34
----------	---------	--------	--------

Gef.[%]:	C 22.08	H 3.69	N 8.46
----------	---------	--------	--------

α -Brom-acetohydroxamsäurebenzylester (**5b**)



Aus 2.19 g *O*-Benzylhydroxylammoniumchlorid und 1.97 g Bromacetylchlorid nach **AAV 1**. Das kristalline Produkt kann direkt aus dem Reaktionsansatz abfiltriert werden. Bei unbefriedigender Ausbeute kann mit Ethylacetat extrahiert und nach **AAV 1** weiter verfahren werden.

Ausbeute: 70%, farblose Kristalle

Schmp.: 100°C (Ethylacetat/*n*-Hexan); Lit.^[110]: 98-99°C

IR: 3162 cm⁻¹ (OH), 1655 cm⁻¹ (C=O)

¹H NMR: (400 MHz, DMSO-*d*₆), δ (ppm): 3.76 (s, 2H, BrCH₂), 4.82 (s, 2H, PhCH₂), 7.34-7.45 (m, 5H, arom.), 11.50 (s, 1H, OH)

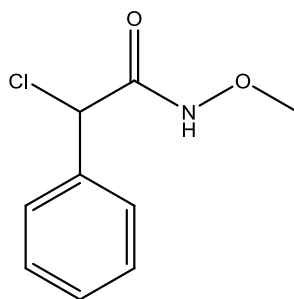
¹³C NMR: (101 MHz, DMSO-*d*₆), δ (ppm): 26.61 (BrCH₂), 76.74 (PhCH₂), 128.33, 128.87 (tert., arom.), 135.62 (quart., arom.), 163.41 (C=O)

C₉H₁₀BrNO₂ [244]

Ber.[%]: C 44.29 H 4.13 N 5.74

Gef.[%]: C 44.39 H 4.14 N 5.76

α -Chlor-phenylacetohydroxamsäuremethylester (5c)



Aus 1.15 g O-Methylhydroxylammoniumchlorid und 2.37 g α -Chlorphenylacetylchlorid nach **AAV1**.

Ausbeute: 39%, farbloses Pulver

Schmp.: 105°C (Ethylacetat/*n*-Hexan); Lit.^[109]: 103-105°C

IR: 3164 cm⁻¹ (OH), 1672 cm⁻¹ (C=O)

¹H NMR: (400 MHz, DMSO-*d*₆), δ (ppm): 3.60 (s, 3H, CH₃), 5.39 (s, 1H, ClCH), 7.35-7.55 (m, 5H, aromat.), 11.76 (s, 1H, OH)

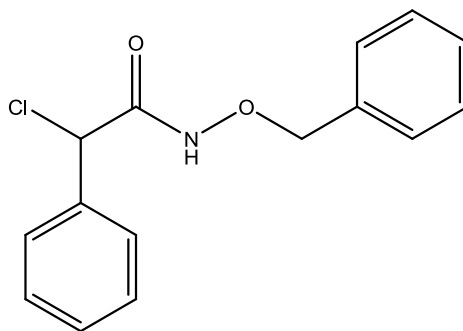
¹³C NMR: (101 MHz, DMSO-*d*₆), δ (ppm): 57.09 (ClCH), 63.23 (CH₃), 127.85, 128.57, 128.95 (tert., aromat.), 136.47 (quart., aromat.), 163.81 (C=O)

C₉H₁₀ClNO₂ [199]

Ber.[%]: C 54.15 H 5.05 N 7.02

Gef.[%]: C 54.28 H 5.18 N 7.20

α -Chlor-phenylacetohydroxamsäurebenzylester (**5d**)



Aus 2.19 g O-Benzylhydroxylammoniumchlorid und 2.37 g α -Chlorphenylacetylchlorid nach **AAV1**.

Ausbeute: 75%, farbloses Pulver

Schmp.: 91°C (Ethylacetat/*n*-Hexan)

IR: 3150 cm⁻¹ (OH), 1661 cm⁻¹ (C=O)

¹H NMR: (400 MHz, DMSO-*d*₆), δ (ppm): 4.79 (s, 2H, CH₂), 5.38 (s, 1H, CH), 7.28-7.52 (m, 10H, arom.), 11.68 (s, 1H, NH)

¹³C NMR: (101 MHz, DMSO-*d*₆), δ (ppm): 57.04 (ClCH), 76.77 (CH₂), 127.84, 128.31, 128.42, 128.55, 128.94, 129.01 (tert., arom.), 135.41, 136.48 (quart., arom.), 164.01 (C=O)

C₁₅H₁₄ClNO₂ [275]

Ber.[%]:	C 65.34	H 5.12	N 5.08
Gef.[%]:	C 65.55	H 5.26	N 5.18

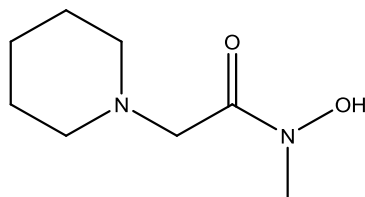
11.3 Synthesevorschriften und analytische Daten zu Kapitel 3

AAV 2: Synthese von α -Aminocarbohydroxamsäuren (7-9) – Aminolyse mit Piperidin, Morpholin und Pyrrolidin

3 mmol des Amins und die äquimolare Menge Triethylamin werden in 4 mL Tetrahydrofuran vorgelegt. Unter Eiskühlung werden 1.5 mmol¹ α -Halogenocarbohydroxamsäure in 4 mL Tetrahydrofuran hinzugetropft und das Reaktionsgemisch anschließend für 6 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wird der entstandene Niederschlag abfiltriert und die flüchtigen Bestandteile werden unter vermindertem Druck entfernt. Das gewünschte Produkt kann mit Dichlormethan/*n*-Hexan zur Kristallisation gebracht werden. Die α -Pyrrolidino-carbohydroxamsäuren werden zuvor säulenchromatographisch an Kieselgel mit Ethylacetat/*n*-Hexan als Elutionsmittel gereinigt.

¹ Es wurde zum Teil mit abweichenden Ansatzgrößen gearbeitet. Alle Einwaagen wurden dann dementsprechend angepasst.

N-Methyl- α -piperidino-acetohydroxamsäure (7a)



- a) Nach **AAV 2** aus 0.246 g **4a**, 0.340 g Piperidin und 0.404 g Triethylamin.
b) Nach **AAV 3** aus 0.246 g **4a**, 0.400 g N-Aminopiperidin und 0.404 g Triethylamin.

Ausbeute: a) 93%, b) 37%, farbloses Pulver

Schmp.: 103°C (Dichlormethan/*n*-Hexan); Lit.^[108]: 86-88°C, Lit.^[115]: 180-182°C

IR: 3292 cm⁻¹ (OH), 1648 cm⁻¹ (C=O)

¹H NMR: (400 MHz, DMSO-*d*₆), δ(ppm): 1.28-1.40 (m, 2H, N(CH₂)₂(CH₂)₂CH₂), 1.48 (quin, 4H, *J* = 5.49 Hz, N(CH₂)₂(CH₂)₂CH₂), 2.43 (br. s., 4H, N(CH₂)₂(CH₂)₂CH₂), 3.06 (br. s., 3H, CH₃), 3.19 (br. s., 2H, NCH₂CO), 9.83 (br. s., 1H, OH)

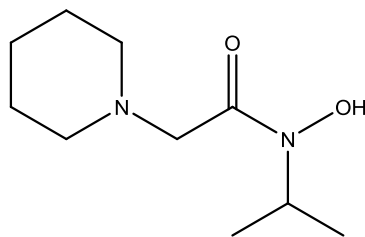
¹³C NMR: (101 MHz, DMSO-*d*₆), δ(ppm): 23.62 (N(CH₂)₂(CH₂)₂CH₂), 25.41 (N(CH₂)₂(CH₂)₂CH₂), 35.82 (CH₃), 53.72 (N(CH₂)₂(CH₂)₂CH₂), 58.13 (NCH₂CO), 169.61 (C=O)

C₈H₁₆N₂O₂ [172]

Ber.[%]: C 55.79 H 9.36 N 16.27

Gef.[%]: C 55.99 H 9.47 N 16.19

N-Isopropyl- α -piperidino-acetohydroxamsäure (7b)



Nach **AAV 2** aus 0.392 g **4b**, 0.340 g Piperidin und 0.404 g Triethylamin.

Ausbeute: 50%, farbloses Pulver

Schmp.: 118°C (Dichlormethan/*n*-Hexan)

IR: 3130 cm⁻¹ (OH), 1630 cm⁻¹ (C=O)

¹H NMR: (400 MHz, DMSO-*d*₆), δ(ppm): 1.05 (d, 6H, *J* = 5.81 Hz, CH(CH₃)₂), 1.32-1.41 (m, 2H, N(CH₂)₂(CH₂)₂CH₂), 1.48 (quin, 4H, *J* = 5.43 Hz, N(CH₂)₂(CH₂)₂CH₂), 2.43 (br. s., 4H, N(CH₂)₂(CH₂)₂CH₂), 3.19 (br. s., 2H, NCH₂CO), 4.49 (br. s., 1H, CH(CH₃)₂), 9.29 (br. s., 1H, OH)

¹³C NMR: (101 MHz, DMSO-*d*₆), δ(ppm): 18.77 (CH(CH₃)₂), 23.64 (N(CH₂)₂(CH₂)₂CH₂), 25.45 (N(CH₂)₂(CH₂)₂CH₂), 45.91 (CH(CH₃)₂), 53.75 (N(CH₂)₂(CH₂)₂CH₂), 58.79 (NCH₂CO)¹

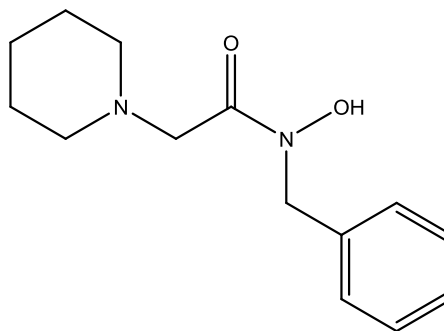
C₁₀H₂₀N₂O₂ [200]

Ber.[%]: C 59.97 H 10.07 N 13.99

Gef.[%]: C 59.05 H 9.92 N 13.75

¹ Ein quartäres Kohlenstoffatom wurde nicht detektiert.

N-Benzyl- α -piperidino-acetohydroxamsäure (7c)



Nach **AAV 2** aus 0.366 g **4c**, 0.255 g Piperidin und 0.303 g Triethylamin.

Ausbeute: 66%, farbloses Pulver

Schmp.: 107°C (Dichlormethan/*n*-Hexan)

IR: 1662 cm⁻¹ (C=O)

¹H NMR: (400 MHz, DMSO-*d*₆), δ(ppm): 1.37 (d, 2H, *J* = 4.77 Hz, N(CH₂)₂(CH₂)₂CH₂), 1.48 (br. s., 4H, N(CH₂)₂(CH₂)₂CH₂), 2.46 (br. s., 4H, N(CH₂)₂(CH₂)₂CH₂), 3.27 (br. s., 2H, NCH₂CO), 4.67 (br. s., 2H, PhCH₂), 7.16-7.39 (m, 5H, arom.), 9.85 (br. s., 1H, OH)

¹³C NMR: (101 MHz, DMSO-*d*₆), δ(ppm): 23.64 (N(CH₂)₂(CH₂)₂CH₂), 25.45 (N(CH₂)₂(CH₂)₂CH₂), 51.16 (PhCH₂), 53.78 (N(CH₂)₂(CH₂)₂CH₂), 58.45 (NCH₂CO), 127.05, 127.80, 128.20 (tert., arom.), 137.07 (quart., arom.)¹

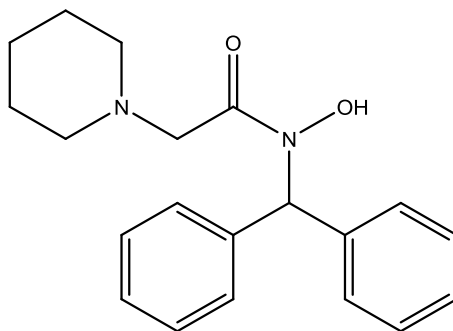
C₁₄H₂₀N₂O₂ [248]

Ber.[%]: C 67.71 H 8.12 N 11.28

Gef.[%]: C 67.60 H 8.07 N 11.08

¹ Ein quartäres Kohlenstoffatom wurde nicht detektiert.

N-(Diphenylmethyl)- α -piperidino-acetohydroxamsäure (7d)



- a) Nach **AAV 2** aus 0.480 g **4d**, 0.255 g Piperidin und 0.303 g Triethylamin.
b) Nach **AAV 3** aus 0.550 g **4e**, 0.400 g N-Aminopiperidin und 0.404 g Triethylamin.

Ausbeute: a) 61%, b) 29%, farbloses Pulver

Schmp.: 114°C (Dichlormethan/*n*-Hexan)

IR: 1642 cm⁻¹ (C=O)

¹H NMR: (500 MHz, DMSO-*d*₆), δ (ppm): 1.36 (d, 2H, *J* = 4.41 Hz, N(CH₂)₂(CH₂)₂CH₂), 1.46 (br. s., 4H, N(CH₂)₂(CH₂)₂CH₂), 2.44 (br. s., 4H, N(CH₂)₂(CH₂)₂CH₂), 3.33 (CH₂CO)¹, 6.75 (s, 1H, CH), 7.21-7.40 (m, 10H, aromat.), 9.87 (br. s., 1H, OH)

¹³C NMR: (126 MHz, DMSO-*d*₆), δ (ppm): 23.57 (N(CH₂)₂(CH₂)₂CH₂), 25.41 (N(CH₂)₂(CH₂)₂CH₂), 53.71 (N(CH₂)₂(CH₂)₂CH₂), 127.19, 128.12, 128.62 (tert., aromat.), 139.25 (quart., aromat.)²

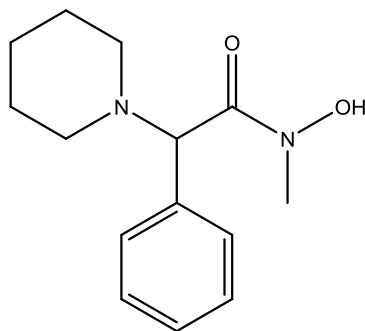
C₂₀H₂₄N₂O₂ [324]

Ber.[%]:	C 74.04	H 7.46	N 8.64
Gef.[%]:	C 73.80	H 7.35	N 8.39

¹ Liegt unter dem H₂O-Signal.

² Weitere Signale für Kohlenstoffatome wurden nicht detektiert.

N-Methyl- α -piperidino-phenylacetohydroxamsäure (7e)



Nach **AAV 2** aus 0.298 g **4f**, 0.255 g Piperidin und 0.303 g Triethylamin.

Ausbeute: 81%, farbloses Pulver

Schmp.: 151°C (Dichlormethan/*n*-Hexan)

IR: 3149 cm⁻¹ (OH), 1614 cm⁻¹ (C=O)

¹H NMR: (500 MHz, DMSO-*d*₆), δ(ppm): 1.36 (d, 2H, *J* = 4.73 Hz, N(CH₂)₂(CH₂)₂CH₂), 1.44 (d, 4H, *J* = 5.04 Hz, N(CH₂)₂(CH₂)₂CH₂), 2.26-2.43 (m, 4H, N(CH₂)₂(CH₂)₂CH₂), 3.06 (s, 3H, CH₃), 4.69 (br. s., 1H, CH), 7.18-7.45 (m, 5H, aromat.), 9.98 (br. s., 1H, OH)

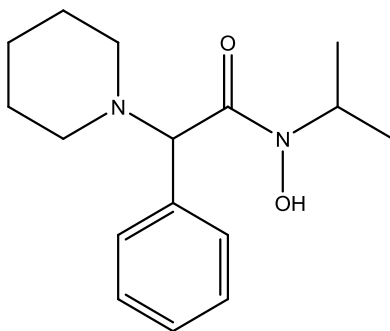
¹³C NMR: (101 MHz, DMSO-*d*₆), δ(ppm): 24.16 (N(CH₂)₂(CH₂)₂CH₂), 25.66 (N(CH₂)₂(CH₂)₂CH₂), 35.71 (CH₃), 51.47 (N(CH₂)₂(CH₂)₂CH₂), 67.73 (CH), 127.30, 127.94, 128.95 (tert., aromat.), 137.35 (quart., aromat.), 170.49 (C=O)

C₁₄H₂₀N₂O₂ [248]

Ber.[%]: C 67.71 H 8.12 N 11.28

Gef.[%]: C 67.42 H 7.88 N 10.97

N-Isopropyl- α -piperidino-phenylacetohydroxamsäure (7f)



Nach **AAV 2** aus 0.341 g **4g**, 0.255 g Piperidin und 0.303 g Triethylamin.

Ausbeute: 59%, farbloses Pulver

Schmp.: 135°C (Dichlormethan/*n*-Hexan)

IR: 3176 cm⁻¹ (OH), 1617 cm⁻¹ (C=O)

¹H NMR: (400 MHz, DMSO-*d*₆), δ(ppm): 0.92 (d, 3H, *J* = 6.57 Hz, CH₃), 1.08 (d, 3H, *J* = 6.57 Hz, CH₃), 1.36 (d, 2H, *J* = 5.05 Hz, N(CH₂)₂(CH₂)₂CH₂), 1.44 (d, 4H, *J* = 4.80 Hz, N(CH₂)₂(CH₂)₂CH₂), 2.29-2.47 (m, 4H, N(CH₂)₂(CH₂)₂CH₂), 4.54 (spt, 1H, *J* = 6.61 Hz, CH(CH₃)₂), 4.71 (s, 1H, PhCH), 7.18-7.43 (m, 5H, arom.), 9.50 (br. s., 1H, OH)

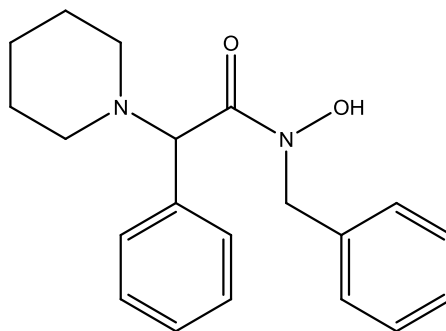
¹³C NMR: (101 MHz, DMSO-*d*₆), δ(ppm): 18.56 (CH₃), 18.89 (CH₃), 24.19 (N(CH₂)₂(CH₂)₂CH₂), 25.75 (N(CH₂)₂(CH₂)₂CH₂), 46.18 (CH(CH₃)₂), 51.31 (N(CH₂)₂(CH₂)₂CH₂), 68.03 (CH), 127.15, 127.84, 128.89 (tert., arom.), 137.33 (quart., arom.), 170.40 (C=O)

C₁₆H₂₄N₂O₂ [276]

Ber.[%]: C 69.53 H 8.75 N 10.14

Gef.[%]: C 69.45 H 8.73 N 10.11

N-Benzyl- α -piperidino-phenylacetohydroxamsäure (7g)



Nach **AAV 2** aus 0.413 g **4h**, 0.255 g Piperidin und 0.303 g Triethylamin.

Ausbeute: 97%, farbloses Pulver

Schmp.: 125°C (Dichlormethan/*n*-Hexan)

IR: 1613 cm⁻¹ (C=O)

¹H NMR: (400 MHz, DMSO-*d*₆), δ(ppm): 1.36 (d, 2H, *J* = 4.27 Hz, N(CH₂)₂(CH₂)₂CH₂), 1.44 (d, *J* = 4.89 Hz, N(CH₂)₂(CH₂)₂CH₂), 2.39 (d, *J* = 14.56 Hz, N(CH₂)₂(CH₂)₂CH₂), 4.58-4.72 (m, 2H, PhCH₂), 4.75 (s, 1H, CH), 7.10-7.47 (m, 10H, arom.), 10.03 (br. s., 1H, OH)

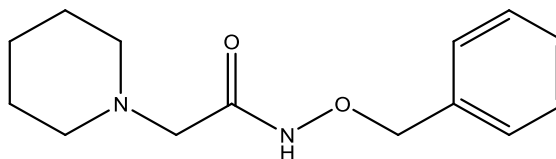
¹³C NMR: (101 MHz, DMSO-*d*₆), δ(ppm): 24.19 (N(CH₂)₂(CH₂)₂CH₂), 25.72 (N(CH₂)₂(CH₂)₂CH₂), 51.19 (PhCH₂), 51.41 (N(CH₂)₂(CH₂)₂CH₂), 67.93 (CH), 127.04, 127.35, 127.67, 127.95, 128.17, 129.02 (tert., arom.), 136.97, 137.17 (quart., arom.), 170.62 (C=O)

C₂₀H₂₄N₂O₂ [324]

Ber.[%]: C 74.04 H 7.46 N 8.64

Gef.[%]: C 73.81 H 7.43 N 8.54

α -Piperidino-acetohydroxamsäurebenzylester (**7h**)



Nach **AAV 2** aus 0.366 g **5b**, 0.255 g Piperidin und 0.303 g Triethylamin.

Ausbeute: 82%, farbloses Pulver

Schmp.: 98°C (Dichlormethan/*n*-Hexan)

IR: 3156 cm⁻¹ (NH), 1678 cm⁻¹ (C=O)

¹H NMR: (400 MHz, DMSO-*d*₆), δ (ppm): 1.28-1.39 (m, 2H, N(CH₂)₂(CH₂)₂CH₂), 1.47 (quin, 4H, *J* = 5.49 Hz, N(CH₂)₂(CH₂)₂CH₂), 2.32 (br. s., 4H, N(CH₂)₂(CH₂)₂CH₂), 2.83 (s, 2H, NCH₂), 4.80 (s, 2H, PhCH₂), 7.28-7.44 (m, 5H, arom.), 10.83 (br. s., 1H, NH)

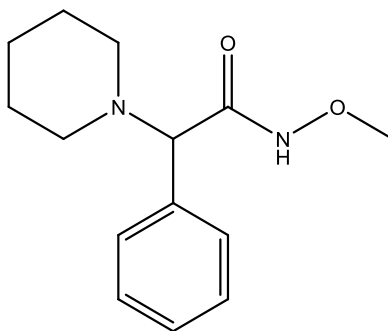
¹³C NMR: (101 MHz, DMSO-*d*₆), δ (ppm): 23.45 (N(CH₂)₂(CH₂)₂CH₂), 25.26 (N(CH₂)₂(CH₂)₂CH₂), 53.88 (N(CH₂)₂(CH₂)₂CH₂), 60.07 (NCH₂), 76.66 (PhCH₂), 128.10, 128.15, 128.67 (tert., arom.), 135.85 (quart., arom.), 166.08 (C=O)

C₁₄H₂₀N₂O₂ [248]

Ber.[%]: C 67.71 H 8.12 N 11.28

Gef.[%]: C 67.22 H 8.15 N 11.17

α -Piperidino-phenylacetohydroxamsäuremethylester (**7i**)



Nach **AAV 2** aus 0.298 g **5c**, 0.255 g Piperidin und 0.303 g Triethylamin.

Ausbeute: 63%, farbloses Pulver

Schmp.: 123°C (Dichlormethan/*n*-Hexan)

IR: 3175 cm⁻¹ (NH), 1664 cm⁻¹ (C=O)

¹H NMR: (400 MHz, DMSO-*d*₆), δ (ppm): 1.37 (d, 2H, *J* = 4.80 Hz, N(CH₂)₂(CH₂)₂CH₂), 1.48 (dt, 4H, *J* = 10.55, 5.21 Hz, N(CH₂)₂(CH₂)₂CH₂), 2.27 (br. s., 4H, N(CH₂)₂(CH₂)₂CH₂), 3.54 (s, 3H, CH₃), 3.59 (s, 1H, CH), 7.22-7.43 (m, 5H, arom.), 11.33 (br. s., 1H, NH)

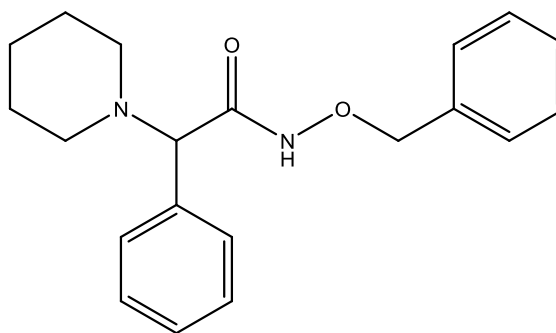
¹³C NMR: (101 MHz, DMSO-*d*₆), δ (ppm): 23.93 (N(CH₂)₂(CH₂)₂CH₂), 25.35 (N(CH₂)₂(CH₂)₂CH₂), 51.72 (N(CH₂)₂(CH₂)₂CH₂), 63.00 (CH₃), 72.35 (CH), 127.53, 128.02, 128.36 (tert., arom.), 137.30 (quart., arom.), 166.91 (C=O)

C₁₄H₂₀N₂O₂ [248]

Ber.[%]: C 67.71 H 8.12 N 11.28

Gef.[%]: C 67.38 H 8.00 N 11.01

α -Piperidino-phenylacetohydroxamsäurebenzylester (7j)



Nach **AAV 2** aus 0.413 g **5d**, 0.255 g Piperidin und 0.303 g Triethylamin.

Ausbeute: 85%, farbloses Pulver

Schmp.: 110°C (Dichlormethan/*n*-Hexan)

IR: 3180 cm⁻¹ (NH), 1664 cm⁻¹ (C=O)

¹H NMR: (400 MHz, DMSO-*d*₆), δ (ppm): 1.36 (d, 2H, *J* = 4.55 Hz, N(CH₂)₂(CH₂)₂CH₂), 1.40-1.51 (m, 4H, N(CH₂)₂(CH₂)₂CH₂), 2.23 (br. s., 4H, N(CH₂)₂(CH₂)₂CH₂), 3.61 (s, 1H, CH), 4.75 (s, 2H, PhCH₂), 7.25-7.40 (m, 10H, arom.), 11.29 (br. s., 1H, NH)

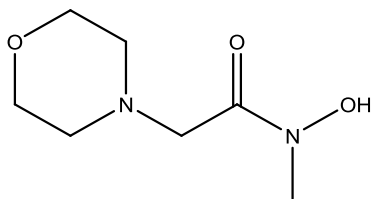
¹³C NMR: (101 MHz, DMSO-*d*₆), δ (ppm): 23.92 (N(CH₂)₂(CH₂)₂CH₂), 25.35 (N(CH₂)₂(CH₂)₂CH₂), 51.69 (N(CH₂)₂(CH₂)₂CH₂), 72.20 (CH), 76.55 (PhCH₂), 127.50, 127.98, 128.11, 128.38, 128.82 (tert., arom.), 135.72, 137.37 (quart., arom.), 167.06 (C=O)

C₂₀H₂₄N₂O₂ [324]

Ber.[%]: C 74.04 H 7.46 N 8.64

Gef.[%]: C 73.83 H 7.41 N 8.50

N-Methyl- α -morpholino-acetohydroxamsäure (**8a**)



Nach **AAV 2** aus 0.246 g **4a**, 0.348 g Morpholin und 0.404 g Triethylamin.

Ausbeute: 66%, farbloses Pulver

Schmp.: 95°C (Dichlormethan/*n*-Hexan); Lit.^[115]: 78-79°C

IR: 3369 cm⁻¹ (OH), 1633 cm⁻¹ (C=O)

¹H NMR: (400 MHz, DMSO-*d*₆), δ(ppm): 2.50 (N(CH₂)₂)¹, 3.07 (br. s., 3H, CH₃), 3.26 (br. s., 2H, CH₂CO), 3.53-3.60 (m, 4H, O(CH₂)₂), 9.77 (br. s., 1H, OH)

¹³C NMR: (101 MHz, DMSO-*d*₆), δ(ppm): 35.53 (CH₃), 53.03 (N(CH₂)₂), 57.38 (CH₂CO), 66.09 (O(CH₂)₂), 169.37 (C=O)

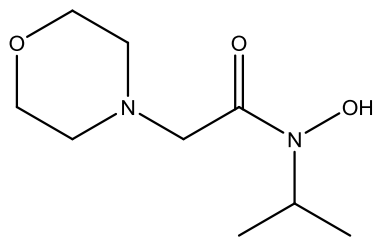
C₇H₁₄N₂O₃ [174]

Ber.[%]: C 48.26 H 8.10 N 16.08

Gef.[%]: C 48.01 H 7.92 N 16.17

¹ Liegt unter dem DMSO-Signal.

N-Isopropyl- α -morpholino-acetohydroxamsäure (**8b**)



Nach **AAV 2** aus 0.392 g **4b**, 0.348 g Morpholin und 0.404 g Triethylamin.

Ausbeute: 76%, farbloses Pulver

Schmp.: 111°C (Dichlormethan/*n*-Hexan)

IR: 3153 cm⁻¹ (OH), 1626 cm⁻¹ (C=O)

¹H NMR: (500 MHz, DMSO-*d*₆), δ(ppm): 1.05 (d, 6H, *J* = 5.67 Hz, CH(CH₃)₂), 2.50 (N(CH₂)₂)¹, 3.22 (br. s., 2H, CH₂CO), 3.51-3.60 (m, 4H, O(CH₂)₂), 4.50 (br. s., 1H, CH(CH₃)₂), 9.27 (br. s., 1H, OH)

¹³C NMR: (126 MHz, DMSO-*d*₆), δ(ppm): 18.77 (CH₃), 45.91 (CH), 53.06 (N(CH₂)₂), 57.95 (CH₂CO), 66.15 (O(CH₂)₂), 169.10 (C=O)

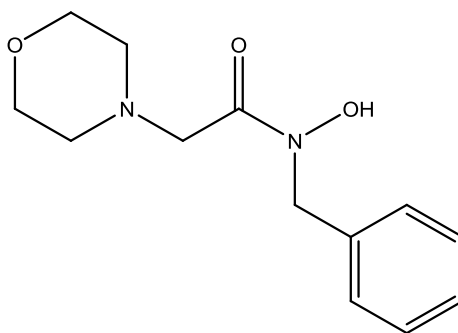
C₉H₁₈N₂O₃ [202]

Ber.[%]: C 53.45 H 8.97 N 13.85

Gef.[%]: C 53.05 H 9.01 N 13.74

¹ Liegt unter dem DMSO-Signal.

N-Benzyl- α -morpholino-acetohydroxamsäure (**8c**)



- a) Nach **AAV 2** aus 0.488 g **4c**, 0.348 g Morpholin und 0.404 g Triethylamin.
b) Nach **AAV 3** aus 0.488 g **4c**, 0.408 g *N*-Aminomorpholin und 0.404 g Triethylamin.
c) Nach **AAV 4** aus 0.488 g **4c**, 0.204 g *N*-Aminomorpholin und 0.404 g Triethylamin.

Ausbeute: a) 74%, b), 41%, c) 41%, farbloses Pulver

Schmp.: 111°C (Dichlormethan/*n*-Hexan)

IR: 3120 cm⁻¹ (OH), 1617 cm⁻¹ (C=O)

¹H NMR: (500 MHz, DMSO-*d*₆), δ(ppm): 2.50 (N(CH₂)₂), 3.32 (br. s., 2H, NCH₂CO), 3.57 (br. s., 4H, O(CH₂)₂), 4.67 (br. s., 2H, PhCH₂), 7.21-7.39 (m, 5H, arom.), 9.80 (br. s., 1H, OH)¹

¹³C NMR: (126 MHz, DMSO-*d*₆), δ(ppm): 51.15 (PhCH₂), 53.07 (N(CH₂)₂), 57.51 (NCH₂CO), 66.14 (O(CH₂)₂), 127.13, 127.88, 128.28 (tert., arom.), 137.01 (quart., arom.)²

C₁₃H₁₈N₂O₃ [250]

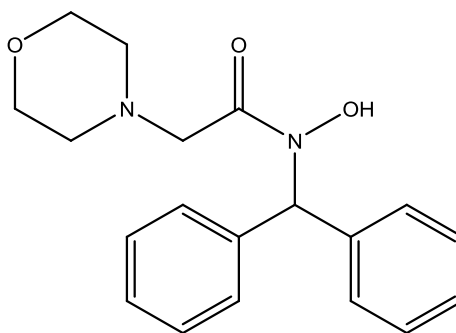
Ber.[%]: C 62.38 H 7.25 N 11.19

Gef.[%]: C 62.06 H 7.33 N 11.24

¹ Liegt unter dem DMSO-Signal.

² Weitere Signale für quartäre Kohlenstoffatome wurden nicht detektiert.

N-(Diphenylmethyl)- α -morpholino-acetohydroxamsäure (**8d**)



- a) Nach **AAV 2** aus 0.550 g **4e**, 0.348 g Morpholin und 0.404 g Triethylamin.
b) Nach **AAV 3** aus 0.550 g **4e**, 0.408 g N-Aminomorpholin und 0.404 g Triethylamin.

Ausbeute: a) 67%, b) 31%, farbloses Pulver

Schmp.: 134°C (Dichlormethan/*n*-Hexan)

IR: 1648 cm⁻¹ (C=O)

¹H NMR: (400 MHz, DMSO-*d*₆), δ (ppm): 2.50 (N(CH₂)₂)¹, 3.38 (s, 2H, CH₂), 3.55 (br. s., 4H, O(CH₂)₂), 6.73 (s, 1H, CH), 7.20-7.38 (m, 10H, aromat.), 9.60 (br. s., 1H, OH)

¹³C NMR: (101 MHz, DMSO-*d*₆), δ (ppm): 52.94 (N(CH₂)₂), 66.04 (O(CH₂)₂), 127.13, 128.08, 128.59 (tert., aromat.), 139.17 (quart., aromat.)²

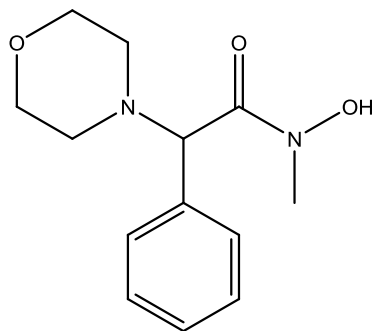
C₁₉H₂₂N₂O₃ [326]

Ber.[%]:	C 69.92	H 6.79	N 8.58
Gef.[%]:	C 69.54	H 6.79	N 8.58

¹ Liegt unter dem DMSO-Signal.

² Weitere Signale für quartäre Kohlenstoffe wurden nicht detektiert.

N-Methyl- α -morpholino-phenylacetohydroxamsäure (**8e**)



Nach **AAV 2** aus 0.298 g **4f**, 0.261 g Morpholin und 0.303 g Triethylamin.

Ausbeute: 60%, farbloses Pulver

Schmp.: 151°C (Dichlormethan/*n*-Hexan)

IR: 3126 cm⁻¹ (OH), 1611 cm⁻¹ (C=O)

¹H NMR: (500 MHz, DMSO-*d*₆), δ (ppm): 2.38 (br. s., 4H, N(CH₂)₂), 3.07 (s, 3H, CH₃), 3.53 (t, 4H, *J* = 4.41 Hz, O(CH₂)₂), 4.68 (s, 1H, CH), 7.21-7.46 (m, 5H, arom.), 9.95 (br. s., 1H, OH)

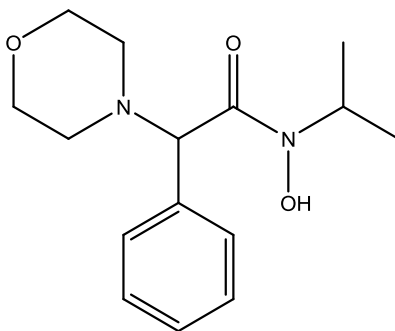
¹³C NMR: (126 MHz, DMSO-*d*₆), δ (ppm): 35.76 (CH₃), 51.04 (N(CH₂)₂), 66.25 (O(CH₂)), 67.60 (CH), 127.53, 128.06, 129.08 (tert., arom.), 136.55 (quart., arom.), 169.99 (C=O)

C₁₃H₁₈N₂O₂ [250]

Ber.[%]:	C 62.38	H 7.25	N 11.19
----------	---------	--------	---------

Gef.[%]:	C 61.94	H 7.24	N 11.00
----------	---------	--------	---------

N-Isopropyl- α -morpholino-phenylacetohydroxamsäure (8f)



Nach **AAV 2** aus 0.341 g **4g**, 0.261 g Morpholin und 0.303 g Triethylamin.

Ausbeute: 79%, farbloses Pulver

Schmp.: 148°C (Dichlormethan/*n*-Hexan)

IR: 3176 cm⁻¹ (OH), 1618 cm⁻¹ (C=O)

¹H NMR: (400 MHz, DMSO-*d*₆), δ (ppm): 0.90 (d, 3H, *J* = 6.57 Hz, CH₃), 1.08 (d, 3H, *J* = 6.57 Hz, CH₃), 2.28-2.46 (m, 4H, N(CH₂)₂), 3.53 (t, 4H, *J* = 4.29 Hz, O(CH₂)₂), 4.53 (spt, 1H, *J* = 6.57 Hz, CH(CH₃)₂), 4.68 (s, 1H, PhCH), 7.18-7.44 (m, 5H, arom.), 9.42 (br. s., 1H, OH)

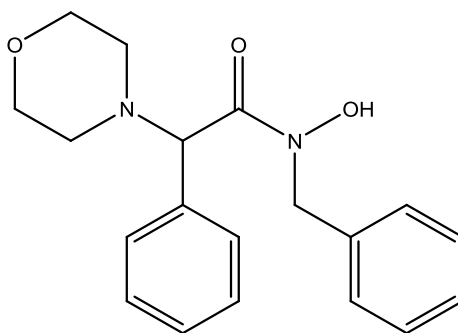
¹³C NMR: (101 MHz, DMSO-*d*₆), δ (ppm): 18.51 (CH₃), 18.88 (CH₃), 46.30 (CH(CH₃)₂), 50.92 (N(CH₂)₂), 66.32 (O(CH₂)), 67.87 (CH), 127.39, 127.96, 129.00 (tert., arom.), 136.57 (quart., arom.), 170.09 (C=O)

C₁₅H₂₂N₂O₃ [278]

Ber.[%]:	C 64.73	H 7.97	N 10.06
----------	---------	--------	---------

Gef.[%]:	C 64.66	H 7.96	N 9.88
----------	---------	--------	--------

N-Benzyl- α -morpholino-phenylacetohydroxamsäure (**8g**)



Nach **AAV 2** aus 0.413 g **4h**, 0.261 g Morpholin und 0.303 g Triethylamin.

Ausbeute: 89%, farbloses Pulver

Schmp.: 161°C (Dichlormethan/*n*-Hexan)

IR: 1654 cm⁻¹ (C=O)

¹H NMR: (400 MHz, DMSO-*d*₆), δ (ppm): 2.41 (d, 4H, $J = 3.47$ Hz, N(CH₂)₂), 3.54 (t, 4H, $J = 4.10$ Hz, O(CH₂)₂), 4.58-4.72 (m, 2H, CH₂), 4.74 (s, 1H, CH), 7.08-7.48 (m, 10H, arom.), 9.99 (br. s., 1H, OH)

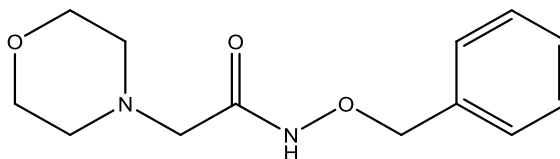
¹³C NMR: (101 MHz, DMSO-*d*₆), δ (ppm): 51.00 (N(CH₂)₂), 51.24 (CH₂), 66.28 (O(CH₂)), 67.78 (CH), 127.05, 127.61, 127.64, 128.08, 128.19, 129.14 (tert., arom.), 136.37, 136.86 (quart., arom.), 170.19 (C=O)

C₁₉H₂N₂O₃ [326]

Ber.[%]: C 69.92 H 6.79 N 8.58

Gef.[%]: C 69.55 H 6.70 N 8.59

α -Morpholino-acetohydroxamsäurebenzylester (**8h**)



Nach **AAV 2** aus 0.366 g **5b**, 0.261 g Morpholin und 0.303 g Triethylamin.

Ausbeute: 80%, farbloses Pulver

Schmp.: 84°C (Dichlormethan/*n*-Hexan)

IR: 3177 cm⁻¹ (NH), 1660 cm⁻¹ (C=O)

¹H NMR: (400 MHz, DMSO-*d*₆), δ (ppm): 2.34-2.41 (m, 4H, N(CH₂)₂), 2.88 (s, 2H, CH₂CO), 3.48-3.59 (m, 4H, O(CH₂)₂), 4.81 (s, 2H, PhCH₂), 7.29-7.43 (m, 5H, arom.), 10.99 (br. s., 1H, NH)

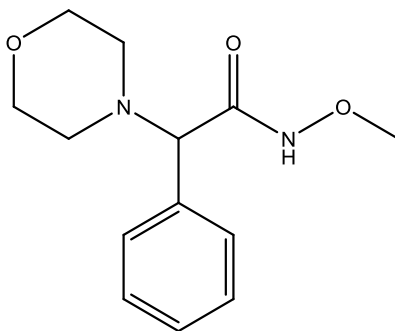
¹³C NMR: (101 MHz, DMSO-*d*₆), δ (ppm): 53.01 (N(CH₂)₂), 59.32 (NCH₂), 65.90 (O(CH₂)₂), 76.70 (PhCH₂), 128.14, 128.17, 128.68 (tert., arom.), 135.81 (quart., arom.), 165.62 (C=O)

C₁₃H₁₈N₂O₃ [250]

Ber.[%]: C 62.38 H 7.25 N 11.19

Gef.[%]: C 62.15 H 7.34 N 11.17

α -Morpholino-phenylacetohydroxamsäuremethylester (**8i**)



Nach **AAV 2** aus 0.298 g **5c**, 0.261 g Morpholin und 0.303 g Triethylamin.

Ausbeute: 71%, farbloses Pulver

Schmp.: 150°C (Dichlormethan/*n*-Hexan)

IR: 3192 cm⁻¹ (NH), 1670 cm⁻¹ (C=O)

¹H NMR: (400 MHz, DMSO-*d*₆), δ (ppm): 2.24-2.36 (m, 4H, N(CH₂)₂), 3.55 (s, 3H, CH₃), 3.57 (t, 4H, *J* = 4.55 Hz, O(CH₂)₂), 3.61 (s, 1H, CH), 7.26-7.47 (m, 5H, arom.), 11.43 (s, 1H, NH)

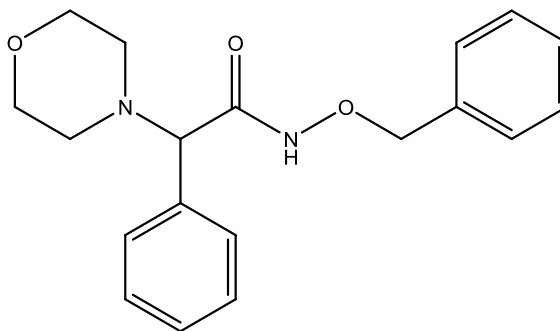
¹³C NMR: (101 MHz, DMSO-*d*₆), δ (ppm): 51.29 (N(CH₂)₂), 63.13 (CH₃), 66.03 (O(CH₂)), 72.11 (CH), 127.89, 128.23, 128.55 (tert., arom.), 136.53 (quart., arom.), 166.48 (C=O)

C₁₃H₁₈N₂O₃ [250]

Ber.[%]:	C 62.38	H 7.25	N 11.19
----------	---------	--------	---------

Gef.[%]:	C 62.06	H 7.22	N 11.30
----------	---------	--------	---------

α -Morpholino-phenylacetohydroxamsäurebenzylester (**8j**)



Nach **AAV 2** aus 0.413 g **5d**, 0.261 g Morpholin und 0.303 g Triethylamin.

Ausbeute: 68%, farbloses Pulver

Schmp.: 105°C (Dichlormethan/*n*-Hexan)

IR: 3166 cm⁻¹ (NH), 1670 cm⁻¹ (C=O)

¹H NMR: (400 MHz, DMSO-*d*₆), δ (ppm): 2.17-2.33 (br. s., 4H, N(CH₂)₂), 3.48-3.53 (m, 4H, O(CH₂)₂), 3.62 (s, 1H, CH), 4.76 (s, 2H, CH₂), 7.28-7.43 (m, 10H, arom.), 11.39 (br. s., 1H, NH)

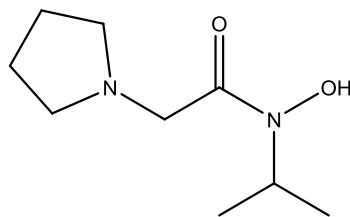
¹³C NMR: (101 MHz, DMSO-*d*₆), δ (ppm): 51.26 (N(CH₂)₂), 66.02 (O(CH₂)₂), 72.00 (CH), 76.66 (CH₂), 126.47, 127.48, 127.84, 127.93, 128.19, 128.24, 128.57, 128.76, 128.93 (tert., arom.), 135.72, 136.59 (quart., arom.), 166.61 (C=O)

C₁₉H₂₂N₂O₃ [326]

Ber.[%]:	C 69.92	H 6.79	N 8.58
----------	---------	--------	--------

Gef.[%]:	C 69.64	H 6.79	N 8.57
----------	---------	--------	--------

N-Isopropyl- α -pyrrolidino-acetohydroxamsäure (**9b**)



Nach **AAV 2** aus 0.392 g **4b**, 0.284 g Pyrrolidin und 0.404 g Triethylamin.

Ausbeute: 62%, farbloses Pulver

Schmp.: 140°C (Dichlormethan/*n*-Hexan)

IR: 3062 cm⁻¹ (OH), 1640 cm⁻¹ (C=O)

¹H NMR: (400 MHz, DMSO-*d*₆), δ ppm: 1.12 (d, *J* = 6.82 Hz, 6H, CH₃), 1.90-1.97 (m, 4H, N(CH₂)₂(CH₂)₂), 3.38 (N(CH₂)₂(CH₂)₂)¹, 4.27 (s, 2H, CH₂), 4.52 (spt, *J* = 6.65 Hz, 1H, CH), 9.81 (br. s., 1H, OH)

¹³C NMR: (101 MHz, DMSO-*d*₆), δ ppm: 18.73 (CH₃), 22.67 (N(CH₂)₂(CH₂)₂), 47.13 (CH), 54.29 (N(CH₂)₂(CH₂)₂), 54.98 (CH₂), 164.44 (C=O)

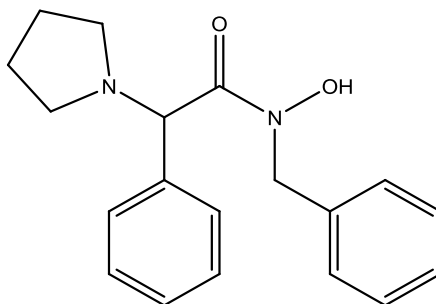
C₉H₁₈N₂O₂ [186]

Ber.[%]: C 58.04 H 9.74 N 15.04

Gef.[%]: C 57.59 H 9.58 N 14.96

¹ Liegt unter dem H₂O-Signal.

N-Benzyl- α -pyrrolidino-phenylacetohydroxamsäure (**9f**)



Nach **AAV 2** aus 0.413 g **4h**, 0.213 g Pyrrolidin und 0.303 g Triethylamin.

Ausbeute: 73%, farbloses Pulver

Schmp.: 154°C (Dichlormethan/*n*-Hexan)

IR: 3064 cm⁻¹ (NH), 1640 cm⁻¹ (C=O)

¹H NMR: (400 MHz, DMSO-*d*₆), δ(ppm): 1.66 (br. s., 4H, N(CH₂)₂(CH₂)₂), 2.39 (br. s., 2H, N(CH₂)₂(CH₂)₂), 2.50 (br. s., 2H, N(CH₂)₂(CH₂)₂)¹, 4.51-4.77 (m, 2H, CH₂), 4.68 (br. s., 1H, CH), 7.06-7.52 (m, 10H, arom.), 9.96 (br. s., 1H, OH)

¹³C NMR: (101 MHz, DMSO-*d*₆), δ(ppm): 22.94 (N(CH₂)₂(CH₂)₂), 51.27 (N(CH₂)₂(CH₂)₂), 51.32 (CH₂), 67.19 (CH), 126.99, 127.42, 127.52, 127.98, 128.14, 128.71 (tert., arom.), 136.94 (quart., arom.), 170.62 (C=O)

C₁₉H₂₂N₂O₂ [310]

Ber.[%]: C 73.52 H 7.14 N 9.03

Gef.[%]: C 73.10 H 7.07 N 8.91

¹ Liegt unter dem DMSO-Signal.

11.4 Synthesevorschriften und analytische Daten zu Kapitel 4

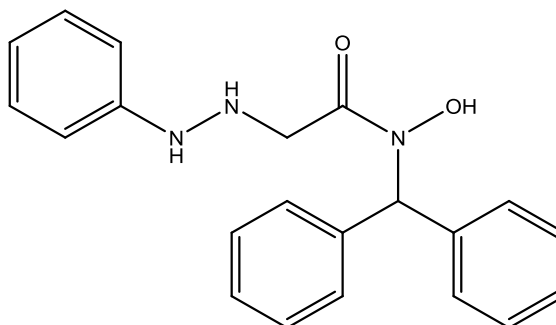
AAV 3: Reaktion der α -Halogencarbohydroxamsäuren (4) mit *N*-Aminomorpholin und *N*-Aminopiperidin

Zu einer eisgekühlten Mischung aus 4 mmol Triethylamin und 4 mmol *N*-Aminomorpholin oder *N*-Aminopiperidin in 7 mL Tetrahydrofuran werden 2 mmol der α -Halogencarbohydroxamsäure (4) in 3 mL Tetrahydrofuran unter Rühren zugetropft. Nach Erwärmen auf Raumtemperatur wird der Ansatz für 8h zum Rückfluss erhitzt und der entstandene Niederschlag abfiltriert. Die flüchtigen Bestandteile werden unter vermindertem Druck entfernt und das zurückbleibende Öl säulenchromatographisch an Kieselgel mit Ethylacetat/*n*-Hexan gereinigt. Aus Dichlormethan/*n*-Hexan kann die Substanz anschließend zur Kristallisation gebracht werden.

AAV 4: Mikrowellenunterstützte Umsetzung von α -Halogencarbohydroxamsäuren (4) mit *N*-Aminomorpholin

In einem Mikrowellen-Druckgefäß werden 2 mmol *N*-Aminomorpholin, 2 mmol der α -Halogencarbohydroxamsäure (4) und 4 mmol Triethylamin in 5 mL Tetrahydrofuran gelöst. Die Reaktion wird unter folgenden Parametern in der CEM Discover Mikrowelle durchgeführt: eine Maximalleistung von 300W, eine Maximaltemperatur von 80°C, ein Maximaldruck von 10.0 bar sowie einer Reaktionszeit von 10min nach einer Aufwärmzeit (ramp time) von 30s. Anschließend wird der entstandene Niederschlag abfiltriert. Die flüchtigen Bestandteile werden unter vermindertem Druck entfernt und das zurückbleibende Öl säulenchromatographisch an Kieselgel mit Ethylacetat/*n*-Hexan gereinigt. Aus Dichlormethan/*n*-Hexan kann die Substanz anschließend zur Kristallisation gebracht werden.

N-(Diphenylmethyl)- α -(2-phenylhydrazino)-acetohydroxamsäure (**13a**)



Zu einer eisgekühlten Mischung aus 0.404 g (4 mmol) Triethylamin und 0.216 g (2 mmol) Phenylhydrazin in 7 mL Tetrahydrofuran werden 0.550 g (2 mmol) **4e** in 3 mL Tetrahydrofuran unter Rühren zugetropft. Nach Erwärmen auf Raumtemperatur wird der Ansatz für 24h zum Rückfluss erhitzt. Die flüchtigen Bestandteile werden unter vermindertem Druck entfernt und das zurückbleibende Öl säulenchromatographisch an Kieselgel mit Ethylacetat/*n*-Hexan gereinigt. Aus Dichlormethan/*n*-Hexan kann die Substanz anschließend zur Kristallisation gebracht werden.

Ausbeute: 18%, farbloses Pulver

Schmp.: 178°C (Dichlormethan/*n*-Hexan)

IR: 1664 cm⁻¹ (C=O)

¹H NMR: (400 MHz, DMSO-*d*₆), δ (ppm): 4.44 (br. s., 2H, NH), 4.51 (s, 2H, CH₂), 6.68 (s, 1H, CH), 6.62-7.41 (m, 15H, aromat.), 9.77 (s, 1H, OH)

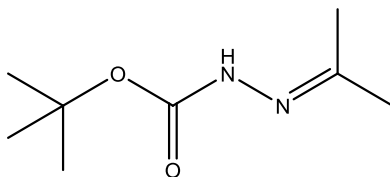
¹³C NMR: (101 MHz, DMSO-*d*₆), δ (ppm): 54.54 (CH₂), 61.91 (CH), 112.29, 116.65, 127.29, 128.21, 128.43, 128.66, 128.75, 129.18 (tert., aromat.), 139.05, 151.92 (quart., aromat.), 170.68 (C=O)

C₂₁H₂₁N₃O₂ [347]

Ber.[%]: C 72.60 H 6.09 N 12.10

Gef.[%]: C 71.30 H 5.96 N 11.60

t-Butylisopropylidencarbazat (**15**)^[143]



Zu einer Lösung von 10 g *t*-Butylcarbazat (75.6 mmol) in 75 mL Aceton werden ca. 2 g Magnesiumsulfat und 5 Tropfen Essigsäure gegeben. Es wird 1h zum Rückfluss erhitzt, nach dem Abkühlen filtriert und unter vermindertem Druck eingengt, sodass das kristalline Produkt gewonnen werden kann.

Ausbeute: 98%, farbloses Pulver

Schmp.: 87°C (Aceton); Lit.^[143]: 85-87°C

IR: 3246 cm⁻¹ (NH), 1725 cm⁻¹, 1709 cm⁻¹ (C=O)

¹H NMR: (400 MHz, DMSO-*d*₆), δ(ppm): 1.43 (s, 9H, C(CH₃)₃), 1.78 (s, 3H, CH₃), 1.85 (s, 3H, CH₃), 9.27 (br. s., 1H, NH)

¹³C NMR: (101 MHz, DMSO-*d*₆), δ(ppm): 17.10 (CH₃), 24.86 (CH₃), 28.11 (C(CH₃)₃), 78.67 (C(CH₃)₃), 153.17 (C=O)¹

C₈H₁₆N₂O₂ [172]

Ber.[%]: C 55.79 H 9.36 N 16.27

Gef.[%]: C 55.85 H 9.42 N 16.22

¹ Ein quartäres Kohlenstoffatom wurde nicht detektiert.

11.5 Synthesevorschriften und analytische Daten zu Kapitel 7

AAV 5: Synthese von 4-Hydroxysemicarbaziden in Dichlormethan (18)

Liegen Reaktionskomponenten als Salze vor, so müssen die freien Basen zunächst daraus freigesetzt werden.

Freisetzung eines Hydrazins aus seinem Salz:

Die angegebene Menge Hydrazinsalz wird in 10 mL Dichlormethan suspendiert. Es wird eine äquimolare Menge *N*-Ethyl-diisopropylamin zugegeben und für mindestens 20 min bei Raumtemperatur gerührt. Sollte danach noch keine klare Lösung entstanden sein, wird das Rühren solange fortgesetzt, bis eine solche entstanden ist.

Freisetzung eines Hydroxylamins aus seinem Salz:

Die angegebene Menge Hydroxylaminsalz wird in der geringstmöglichen Menge Methanol angelöst (ca. 2 mL) und mit einer Mischung aus 10 mL Dichlormethan und einer äquimolaren Menge *N*-Ethyl-diisopropylamin versetzt. Man lässt 20 min bei Raumtemperatur rühren. Sollte danach noch keine klare Lösung entstanden sein, wird das Rühren solange fortgesetzt, bis eine solche entstanden ist.

Die Lösungen der freigesetzten Salze werden unverändert eingesetzt. Liegen keine Salze vor, so wird das Hydrazin in 5 mL Dichlormethan gelöst. 10 mmol¹ 1,1'-Carbonyldiimidazol (CDI) werden in 7.5 mL Dichlormethan suspendiert und unter Eiskühlung wird sehr langsam eine Lösung von 10 mmol des Hydrazinderivates zugetropft. Man lässt eine halbe Stunde bei Raumtemperatur rühren und tropft dann das in Dichlormethan gelöste Hydroxylamin (20 mmol) zu. Nach 6 Stunden Rühren wird das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt, das anfallende Öl mit 1M HCl angesäuert und mit Natriumchlorid gesättigt. Es wird zweimal mit 50 mL Ethylacetat extrahiert, die organische Phase über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösemittel unter vermindertem Druck entfernt. Mit Hilfe

¹ Es wurde zum Teil mit abweichenden Ansatzgrößen gearbeitet. Alle Einwaagen wurden dann dementsprechend angepasst.

von Diethylether/Petrolether wird das Öl zur Kristallisation gebracht und aus Ethylacetat umkristallisiert.

AAV 6: Synthese von 4-Hydroxysemicarbaziden in Dichlormethan und *N,N*-Dimethylformamid (18)

Liegen Reaktionskomponenten als Salze vor, so müssen die freien Basen zunächst daraus freigesetzt werden.

Freisetzung eines Hydrazins aus seinem Salz:

Die angegebene Menge Hydrazinsalz wird mit 5 mL *N,N*-Dimethylformamid versetzt und 15min bei Raumtemperatur gerührt. Es wird eine äquimolare Menge *N*-Ethyl-diisopropylamin zugegeben und für weitere 20min gerührt. Sollte danach noch keine klare Lösung entstanden sein, wird das Rühren solange fortgesetzt, bis eine solche entstanden ist. Um die Viskosität der Lösung zu verringern, werden anschließend 2.5 mL Dichlormethan zugesetzt.

Freisetzung eines Hydroxylamins aus seinem Salz:

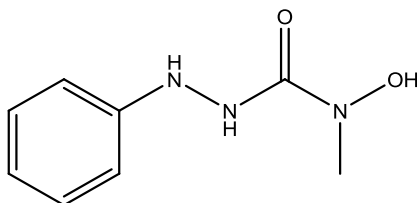
Die angegebene Menge Hydroxylaminsalz wird in 7.5 mL *N,N*-Dimethylformamid durch 15min Rühren bei Raumtemperatur gelöst. Es wird eine äquimolare Menge *N*-Ethyl-diisopropylamin zugegeben und, sollte Phasentrennung auftreten, 1 mL Isopropanol hinzugefügt und für weitere 20min gerührt. Sollte danach noch keine klare Lösung entstanden sein, wird das Rühren solange fortgesetzt, bis eine solche entstanden ist.

Die Lösungen der freigesetzten Salze werden unverändert eingesetzt. Liegen keine Salze vor, werden 5 mL Dichlormethan als Lösungsmittel verwendet. 10 mmol¹ 1,1'-Carbonyldiimidazol werden in 7.5 mL Dichlormethan suspendiert und unter Eiskühlung sehr langsam die Lösung des Hydrazinderivates zugetropft. Man lässt eine halbe Stunde bei Raumtemperatur rühren und tropft dann das in Dichlormethan gelöste Hydroxylamin zu. Dieses lässt man für 6 Stunden rühren. Aus dem Ansatz werden die flüchtigen Bestandteile unter vermindertem Druck entfernt.

¹ Es wurde zum Teil mit abweichenden Ansatzgrößen gearbeitet. Alle Einwaagen wurden dann dementsprechend angepasst.

Dieser Vorgang wird nach Zugabe von je 10 mL Toluol fünfmal wiederholt. Anschließend wird das Reaktionsgemisch auf ca. 50 mL Eis gegeben, mit NaCl gesättigt und fünfmal mit 20 mL Ethylacetat extrahiert. Die organische Phase wird über Magnesiumsulfat getrocknet und die flüchtigen Bestandteile unter vermindertem Druck entfernt, wobei hier zweimal 10 mL Toluol zugegeben werden. Das anfallende Öl wird an Kieselgel mit Dichlormethan/Diethylether/Ethylacetat säulenchromatographisch gereinigt. Die Fraktion mit positiver Eisen(III)-chlorid-Reaktion wird aufgefangen, die flüchtigen Bestandteile unter vermindertem Druck entfernt, durch Anreiben zur Kristallisation gebracht und aus Ethylacetat umkristallisiert.

4-Hydroxy-4-methyl-1-phenylsemicarbazid (**18a**)



Nach **AAV 5** aus 1.08 g Phenylhydrazin, 1.62 g CDI und 1.68 g *N*-Methylhydroxylammoniumchlorid.

Ausbeute: 75%, farbloses Pulver

Schmp.: 154°C (Ethylacetat); Lit.^[158]: 147°C

IR(KBr): 3427 cm⁻¹, 3305 cm⁻¹ (OH/NH), 1625 cm⁻¹ (C=O)

¹H NMR: (400 MHz, DMSO-*d*₆), δ(ppm): 2.97 (s, 3H, CH₃), 6.56-7.17 (m, 5H, arom.), 7.42 (br. s., 1H, NH), 8.76 (s, 1H, NH), 9.47 (s, 1H, OH)

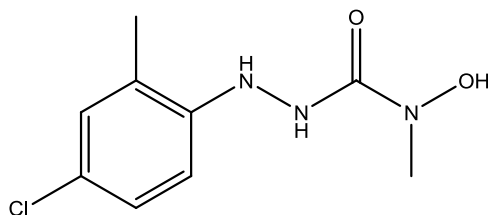
¹³C NMR: (101 MHz, DMSO-*d*₆), δ(ppm): 39.07 (CH₃), 112.29, 118.31, 128.87 (tert., arom.), 150.53 (quart., arom.), 161.45 (C=O)

C₈H₁₁N₃O₂ [181.09]

Ber.[%]: C 53.03 H 6.12 N 23.19

Gef.[%]: C 52.91 H 6.18 N 23.09

1-(4'-Chlor-2'-methylphenyl)-4-hydroxy-4-methylsemicarbazid (**18b**)



Nach **AAV 5** aus 0.97 g 4-Chlor-2-methylphenylhydrazin, 0.81 g CDI und 0.84 g *N*-Methylhydroxylammoniumchlorid.

Ausbeute: 45%, farbloses Pulver

Schmp.: 176°C (Ethylacetat)

IR(KBr): 3394 cm⁻¹, 3318 cm⁻¹, 3208 cm⁻¹ (OH/NH), 1637 cm⁻¹ (C=O)

¹H NMR: (400 MHz, DMSO-*d*₆), δ(ppm): 2.12 (s, 3H, PhCH₃), 2.98 (s, 3H, NCH₃), 6.61-6.65 (m, 1H, arom.), 6.99 (d, *J* = 2.26 Hz, 1H, NH), 7.02-7.07 (m, 2H, arom.), 8.83 (d, *J* = 2.26 Hz, 1H, NH), 9.51 (s, 1H, OH)

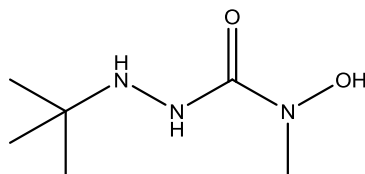
¹³C NMR: (101 MHz, DMSO-*d*₆), δ(ppm): 16.88 (PhCH₃), 38.58 (NCH₃), 112.11, 125.66, 129.01 (tert., arom.), 121.08, 123.42, 146.54 (quart., arom.), 160.75 (C=O)

C₉H₁₂ClN₃O₂ [229.67]

Ber.[%]: C 47.07 H 5.27 N 18.30

Gef.[%]: C 47.14 H 5.42 N 18.11

1-*t*-Butyl-4-hydroxy-4-methylsemicarbazid (18c)



Nach **AAV 6** aus 1.25 g *t*-Butylhydrazinhydrochlorid, 1.62 g CDI und 1.68 g *N*-Methylhydroxylammoniumchlorid.

Ausbeute: 62%, farbloses Pulver

Schmp.: 144°C (Ethylacetat); Lit.^[158]: 143°C

IR(KBr): 3396 cm⁻¹, 3328 cm⁻¹, 3286 cm⁻¹ (OH/NH), 1655 cm⁻¹ (C=O)

¹H NMR: (400 MHz, DMSO-*d*₆), δ(ppm): 0.97 (s, 9H, C(CH₃)₃), 2.95 (s, 3H, NCH₃), 4.11 (s, 1H, NH), 7.83 (s, 1H, NH), 9.34 (s, 1H, OH)

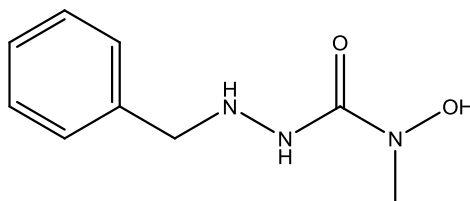
¹³C NMR: (101 MHz, DMSO-*d*₆), δ(ppm): 27.47 (C(CH₃)₃), 39.45 (NCH₃), 54.46 (C(CH₃)₃), 162.44 (C=O)

C₆H₁₅N₃O₂ [161.21]

Ber.[%]: C 44.71 H 9.38 N 26.07

Gef.[%]: C 44.63 H 9.43 N 26.06

1-Benzyl-4-hydroxy-4-methylsemicarbazid (**18d**)



Nach **AAV 6** aus 1.96 g Benzylhydrazindihydrochlorid, 1.62 g CDI und 1.68 g *N*-Methylhydroxylammoniumchlorid.

Ausbeute: 26%, farbloses Pulver

Schmp.: 110°C (Ethylacetat)

IR(KBr): 3298 cm⁻¹, 3246 cm⁻¹ (OH/NH), 1654 cm⁻¹ (C=O)

¹H NMR: (400 MHz, DMSO-*d*₆), δ(ppm): 2.94 (s, 3H, CH₃), 3.87 (br. s., 2H, CH₂), 4.74 (br. s., 1H, NH), 7.21-7.36 (m, 5H, arom.), 8.15 (br. s., 1H, NH), 9.28 (s, 1H, OH)

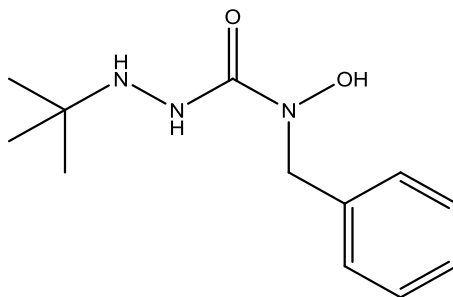
¹³C NMR: (101 MHz, DMSO-*d*₆), δ(ppm): 39.15 (CH₃), 55.43 (CH₂), 127.19, 128.49, 128.71 (tert., arom.), 139.08 (quart., arom.), 161.95 (C=O)

C₉H₁₃N₃O₂ [195.22]

Ber.[%]: C 55.37 H 6.71 N 21.52

Gef.[%]: C 55.06 H 6.67 N 21.40

4-Benzyl-1-*t*-butyl-4-hydroxysemicarbazid (**18e**)



Nach **AAV 6** aus 0.62 g *t*-Butylhydrazinhydrochlorid, 0.81 g CDI und 1.60 g *N*-Benzylhydroxylammoniumchlorid. Die Freisetzung des *N*-Benzylhydroxylamins wurde nach **AAV 5** durchgeführt.

Ausbeute: 66%, farbloses Pulver

Schmp.: 153°C (Ethylacetat)

IR(KBr): 3329 cm⁻¹, 3212 cm⁻¹ (OH/NH), 1654 cm⁻¹ (C=O)

¹H NMR: (400 MHz, DMSO-*d*₆), δ(ppm): 0.98 (s, 9H, C(CH₃)₃), 4.18 (br. s., 1H, NH), 4.51 (s, 2H, CH₂), 7.22-7.34 (m, 5H, arom.), 7.88 (s, 1H, NH), 9.32 (s, 1H, OH)

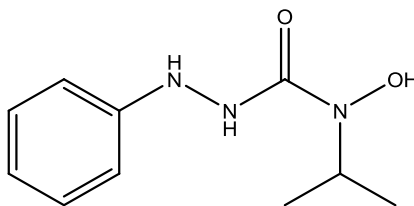
¹³C NMR: (101 MHz, DMSO-*d*₆), δ(ppm): 27.49 (C(CH₃)₃), 54.53 (CH₂), 54.60 (C(CH₃)₃), 127.32, 128.42, 128.62 (tert., arom.), 138.14 (quart., arom.), 161.68 (C=O)

C₁₂H₁₉N₃O₂ [237.30]

Ber.[%]: C 60.74 H 8.07 N 17.71

Gef.[%]: C 60.63 H 8.02 N 17.60

4-Hydroxy-4-isopropyl-1-phenylsemicarbazid (**18f**)



Nach **AAV 5** aus 1.08 g Phenylhydrazin, 1.62 g CDI und 2.24 g *N*-Isopropylhydroxylammoniumchlorid.

Ausbeute: 75%, farbloses Pulver

Schmp.: 192°C (Ethylacetat); Lit.^[158]: 180°C

IR(KBr): 3388 cm⁻¹, 3305 cm⁻¹, 3201 cm⁻¹ (OH/NH), 1630 cm⁻¹ (C=O)

¹H NMR: (400 MHz, DMSO-*d*₆), δ(ppm): 1.04 (d, *J* = 6.61 Hz, 6H, CH₃), 4.16 (quin, *J* = 6.61 Hz, 1H, CH), 6.59-7.14 (m, 5H, aromat.), 7.45 (d, *J* = 2.54 Hz, 1H, NH), 8.74 (d, *J* = 2.54 Hz, 1H, NH), 8.94 (s, 1H, OH)

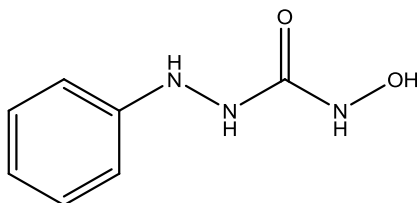
¹³C NMR: (101 MHz, DMSO-*d*₆), δ(ppm): 18.26 (CH₃), 49.13 (CH), 111.77, 117.80, 128.38 (tert., aromat.), 150.01 (quart., aromat.), 160.64 (C=O)

C₁₀H₁₅N₃O₂ [209.25]

Ber.[%]: C 57.40 H 7.23 N 20.08

Gef.[%]: C 57.06 H 7.25 N 20.02

4-Hydroxy-1-phenylsemicarbazid (18g)



Nach **AAV 6** aus 0.54 g Phenylhydrazin, 0.81 g CDI und 0.70 g Hydroxylammoniumchlorid.

Ausbeute: 75%, farbloses Pulver

Schmp.: 162°C (Ethylacetat); Lit.^[158]: 163°C

IR(KBr): 3296 cm⁻¹, 3249 cm⁻¹ (OH/NH), 1654 cm⁻¹ (C=O)

¹H NMR: (400 MHz, DMSO-*d*₆), δ(ppm): 6.63-7.16 (m, 5H, arom.), 7.42 (d, *J* = 2.03 Hz, 1 H, NH), 8.48 (s, 1 H, NH), 8.59 (s, 1H, NH), 8.68 (s, 1 H, OH)

¹³C NMR: (101 MHz, DMSO-*d*₆), δ(ppm): 111.87, 117.94, 128.40 (tert., arom.), 149.95 (quart., arom.), 161.21 (C=O)

C₇H₉N₃O₂ [167.17]

Ber.[%]: C 50.30 H 5.43 N 25.14

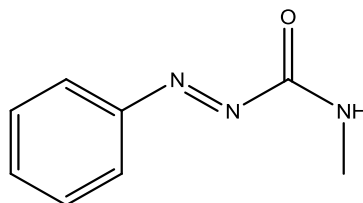
Gef.[%]: C 50.09 H 5.59 N 25.01

11.6 Synthesevorschriften und analytische Daten zu Kapitel 8

AAV 7: Synthese von Azoformamiden mit Chlorameisensäuremethylester (19)

Das Hydroxysemicarbazid (1 mmol) wird in 10 mL Tetrahydrofuran gelöst und mit der äquimolaren Menge Triethylamin versetzt. Unter Eiskühlung wird die entsprechende Menge Chlorameisensäuremethylester (1 mmol) in 5 mL Tetrahydrofuran zugetropft und für 1h gerührt. Danach werden die flüchtigen Bestandteile unter vermindertem Druck entfernt und der Ansatz in 10 mL Dichlormethan aufgenommen, mit Wasser extrahiert und über Magnesiumsulfat getrocknet. Nach Entfernen des Lösungsmittels unter vermindertem Druck wird die Substanz erhalten. Gegebenenfalls wird aus Ethylacetat umkristallisiert. Sollte die Reinheit nicht zufriedenstellend sein, kann säulenchromatographische Reinigung an Kieselgel mit Dichlormethan/Diethylether erfolgen.

N-Methyl-(phenylazo)formamid (**19a**)



Nach **AAV 7** aus 0.181 g **18a**, 0.101 g Triethylamin und 0.945 g Chlorameisensäuremethylester.

Ausbeute: 80%, rotorangenes Pulver

Schmp.: 87°C (Ethylacetat); Lit.^[158]: 85°C

IR(KBr): 3255 cm⁻¹ (NH), 1705 cm⁻¹ (C=O)

¹H NMR: (400 MHz, DMSO-*d*₆), δ(ppm): 2.83 (d, *J* = 4.58 Hz, 3H, CH₃), 7.59-7.86 (m, 5H, arom.), 8.51 (br. s., 1H, NH)

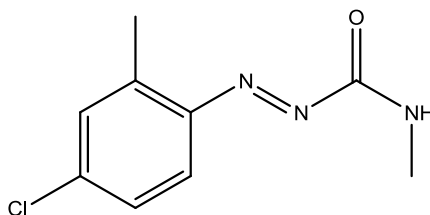
¹³C NMR: (101 MHz, DMSO-*d*₆), δ(ppm): 26.47 (CH₃), 122.78, 129.63, 133.11 (tert., arom.), 151.05 (quart., arom.), 163.26 (C=O)

C₈H₁₁N₃O₂ [163,18]

Ber.[%]: C 58.89 H 5.56 N 25.75

Gef.[%]: C 58.73 H 5.72 N 25.48

4'-Chloro-2'-methylphenylazo-*N*-methylformamid (**19b**)



- a) Nach **AAV 7** aus 0.229 g **18b**, 0.101 g Triethylamin und 0.945 g Chlorameisensäuremethylester
b) Nach **AAV 9** aus 0.229 g **18b**, 0.101 g Triethylamin und 0.141 g Benzoylchlorid.

Ausbeute: a) 81%, b) 82%, oranges Pulver

Schmp.: 128°C (Ethylacetat)

IR(KBr): 3300 cm⁻¹ (NH), 1708 cm⁻¹ (C=O)

¹H NMR: (400 MHz, DMSO-*d*₆), δ(ppm): 2.61 (s, 3H, PhCH₃), 2.83 (d, *J* = 4.58 Hz, 3H, NCH₃), 7.38-7.61 (m, 3H, arom.), 8.47 (br. s., 1H, NH)

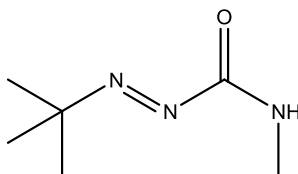
¹³C NMR: (101 MHz, DMSO-*d*₆), δ(ppm): 16.64 (PhCH₃), 26.42 (NCH₃), 116.76, 126.85, 131.15 (tert., arom.), 137.38, 140.89, 147.76 (quart., arom.), 163.16 (C=O)

C₉H₁₀ClN₃O [211,65]

Ber.[%]: C 51.07 H 4.76 N 19.85

Gef.[%]: C 51.04 H 5.11 N 19.88

t-Butylazo-*N*-methylformamid (**19c**)



Nach **AAV 7** aus 0.161 g **18c**, 0.101 g Triethylamin und 0.945 g Chlorameisensäuremethylester.

Ausbeute: 75%, gelbe Kristalle

Schmp.: 38°C; Lit.^[158]: 36°C

IR(KBr): 3306 cm⁻¹ (NH), 1701 cm⁻¹ (C=O)

¹H NMR: (400 MHz, DMSO-*d*₆), δ(ppm): 1.21 (s, 9H, C(CH₃)₃), 2.72 (d, *J* = 4.58 Hz, 3H, NCH₃), 8.01 (br. s, 1H, NH)

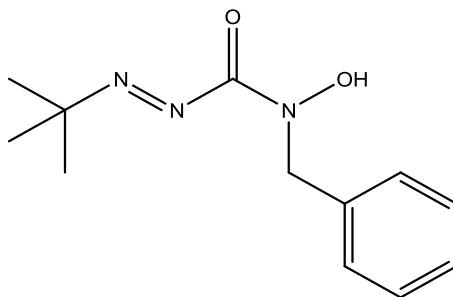
¹³C NMR: (101 MHz, DMSO-*d*₆), δ(ppm): 25.99 (C(CH₃)₃), 26.14 (NCH₃), 68.63 (C(CH₃)₃), 163.93 (C=O)

C₆H₁₃N₃O [143,19]

Ber.[%]: C 50.33 H 9.15 N 29.35

Gef.[%]: C 50.50 H 9.30 N 29.45

N-Benzyl-(*t*-butylazo)formamid (**19e**)



Nach **AAV 7** aus 0.237 g **18e**, 0.101 g Triethylamin und 0.945 g Chlorameisensäuremethylester. Säulenchromatographische Reinigung erfolgt mit Dichlormethan/Diethylether.

Ausbeute: 59%, gelbes Pulver

Schmp.: 60°C (Ethylacetat)

IR(KBr): 3272 cm⁻¹ (NH), 1696 cm⁻¹ (C=O)

¹H NMR: (400 MHz, DMSO-*d*₆), δ(ppm): 1.22 (s, 9H, C(CH₃)₃), 4.36 (d, *J* = 6.10 Hz, 2H, CH₂), 7.24-7.39 (m, 5H, aromat.), 8.64 (br. s, 1H, NH)

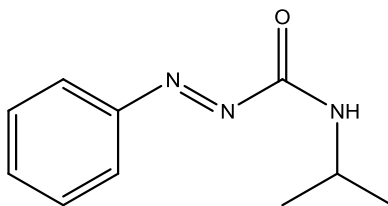
¹³C NMR: (101 MHz, DMSO-*d*₆), δ(ppm): 25.97 (C(CH₃)₃), 42.99 (CH₂), 68.84 (C(CH₃)₃), 127.01, 127.35, 128.30 (tert., aromat.), 138.52 (quart., aromat.), 163.88 (C=O)

C₁₂H₁₇N₃O [219,29]

Ber.[%]: C 65.73 H 7.81 N 19.16

Gef.[%]: C 65.66 H 7.91 N 19.17

N-Isobutyl-(phenylazo)formamid (**19f**)



Nach **AAV 7** aus 0.209 g **18f**, 0.101 g Triethylamin und 0.945 g Chlorameisensäuremethylester. Säulenchromatographische Reinigung erfolgt mit Dichlormethan/Diethylether.

Ausbeute: 47%, orangene Kristalle

Schmp.: 101°C (Ethylacetat)

IR(KBr): 3278 cm⁻¹ (NH), 1686 cm⁻¹ (C=O)

¹H NMR: (400 MHz, DMSO-*d*₆), δ(ppm): 1.19 (d, *J* = 6.36 Hz, 6H, CH₃), 3.87-3.97 (m, 1H, CH), 7.58-7.90 (m, 5H, aromat.), 8.47 (d, *J* = 7.37 Hz, 1H, NH)

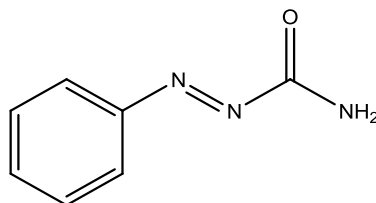
¹³C NMR: (101 MHz, DMSO-*d*₆), δ(ppm): 22.54 (CH₃), 42.52 (CH(CH₃)₂), 123.12, 129.95, 133.35 (tert., aromat.), 151.50 (quart., aromat.), 162.54 (C=O)

C₁₀H₁₃N₃O [191,23]

Ber.[%]: C 62.81 H 6.85 N 21.97

Gef.[%]: C 62.52 H 6.95 N 21.71

Phenylazoformamid (**19g**)



- a) Nach **AAV 7** aus 0.167 g **18g**, 0.101 g Triethylamin und 0.945 g Chlorameisensäuremethylester.
b) Nach **AAV 9** aus 0.167 g **18g**, 0.101 g Triethylamin und 0.141 g Benzoylchlorid.

Ausbeute: a) 67%, b) 60%, dunkelorangees Pulver

Schmp.: 113°C (Ethylacetat); Lit.^[158]: 112°C, Lit.^[201]: 114°C

IR(KBr): 3392 cm⁻¹, 3257 cm⁻¹ (NH₂), 1726 cm⁻¹, 1703 cm⁻¹ (CONH₂)

¹H NMR: (400 MHz, DMSO-*d*₆), δ(ppm): 7.59-7.66 (m, 3H, arom.), 7.75 (br. s., 1H, NH), 7.79-7.90 (m, 3H, arom. und NH)

¹³C NMR: (101 MHz, DMSO-*d*₆), δ(ppm): 122.56, 129.48, 132.79 (tert., arom.), 151.00 (quart., arom.), 164.70 (C=O)

C₇H₇N₃O [149,15]

Ber.[%]: C 56.37 H 4.73 N 28.17

Gef.[%]: C 56.27 H 4.79 N 27.82

11.7 Synthesevorschriften und analytische Daten zu Kapitel 9

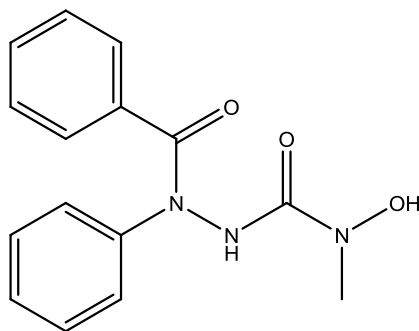
AAV 8: Synthese von benzoylierten 4-Hydroxysemicarbaziden (20)

Zu einer Lösung des 4-Hydroxysemicarbazids (1 mmol) in 5 mL Tetrahydrofuran wird eine äquimolare Menge Benzoylchlorid in 5 mL Tetrahydrofuran hinzuge tropft. Das Reaktionsgemisch wird dann 2.5h unter Rückfluss erhitzt und anschließend eine Stunde bei Raumtemperatur offen stehen gelassen. Anschließend werden die flüchtigen Bestandteile unter vermindertem Druck entfernt, wobei zu beachten ist, dass bei größeren Ansätzen zum Schutz der verwendeten Gerätschaften dem Auffangbehälter eine verdünnte Lauge (1M Natronlauge) zugefügt werden sollte, um die entstandene Salzsäure abzufangen. Das entstehende Öl wird in Diethylether kristallisiert und der Feststoff abfiltriert. Gegebenenfalls wird aus Ethylacetat umkristallisiert. Sollte die Reinheit nicht zufriedenstellend sein, kann säulenchromatographische Reinigung an Kieselgel mit Dichlormethan/Diethylether erfolgen.

AAV 9: Synthese von Azoformamiden mit Benzoylchlorid (19b, 19g)

Das Hydroxysemicarbazid (1 mmol) wird in 5 mL Tetrahydrofuran gelöst und mit der äquimolaren Menge Triethylamin versetzt. Unter Eiskühlung wird die entsprechende Menge Benzoylchlorid (1 mmol) in 5 mL Tetrahydrofuran zugetropft und für 1h gerührt. Danach werden die flüchtigen Bestandteile unter vermindertem Druck entfernt, der Ansatz in 10 mL Diethylether aufgenommen und der entstehende Niederschlag abfiltriert. Nach Entfernen des Lösungsmittels unter vermindertem Druck wird die Substanz erhalten. Gegebenenfalls wird aus Ethylacetat umkristallisiert.

1-Benzoyl-4-hydroxy-4-methyl-1-phenylsemicarbazid (**20a**)



Nach **AAV 8** aus 0.181 g **18a** und 0.141 g Benzoylchlorid.

Ausbeute: 80%, farbloses Pulver

Schmp.: 185°C (Ethylacetat)

IR(KBr): 3215 cm⁻¹ (OH/NH), 1674 cm⁻¹, 1633 cm⁻¹ (C=O)

¹H NMR: (400 MHz, DMSO-*d*₆), δ(ppm): 2.89 (br. s., 3H, CH₃), 7.12-7.64 (m, 10H, arom.), 9.63 (s, 1H, NH/OH), 10.05 (br. s, 1H, NH/OH)

¹³C NMR: (101 MHz, DMSO-*d*₆), δ(ppm): 38.59 (CH₃), 126.28, 128.08, 128.74, 130.35 (tert., arom.), 136.14 (quart., arom.), 159.28 (C=O)¹

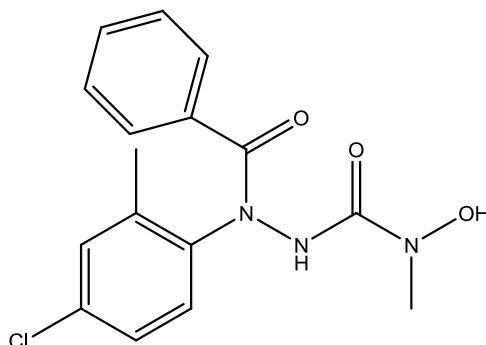
C₁₅H₁₅N₃O₃ [285.31]

Ber.[%]: C 63.15 H 5.30 N 14.73

Gef.[%]: C 63.04 H 5.43 N 14.66

¹ Weitere Signale für quartäre Kohlenstoffatome wurden nicht detektiert.

1-Benzoyl-1-(4'-chloro-2'-methylphenyl)-4-hydroxy-4-methylsemicarbazid (20b)



Nach **AAV 8** aus 0.229 g **18b** und 0.141 g Benzoylchlorid. Säulen-
chromatographische Reinigung erfolgt mit Dichlormethan/Diethylether.

Ausbeute: 82%, farbloses Pulver

Schmp.: 161°C (Ethylacetat)

IR(KBr): 3314 cm⁻¹, 3164 cm⁻¹ (OH/NH), 1666 cm⁻¹, 1637 cm⁻¹ (C=O)

¹H NMR: (400 MHz, CDCl₃), δ(ppm): 2.30 (s, 3H, PhCH₃), 3.26 (s, 3H, NCH₃), 6.95-7.41 (m, 8H, arom.), 8.67 (s, 1H, NH/OH), 8.77 (s, 1H, NH/OH)

¹³C NMR: (101 MHz, CDCl₃), δ(ppm): 18.11 (PhCH₃), 37.51 (NCH₃), 126.83, 128.05, 128.62, 130.86, 131.08 (tert., arom.), 133.80, 136,78 (quart., arom.)¹

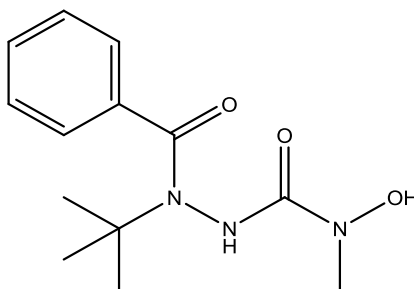
C₁₆H₁₆ClN₃O₃ [333.78]

Ber.[%]: C 57.58 H 4.83 N 12.59

Gef.[%]: C 57.48 H 4.96 N 12.50

¹ Weitere Signale für quartäre Kohlenstoffatome wurden nicht detektiert.

1-Benzoyl-1-*t*-butyl-4-hydroxy-4-methylsemicarbazid (**20c**)



Nach **AAV 8** aus 0.161 g **18c** und 0.141 g Benzoylchlorid. Die Reaktionszeit wird auf 4h verlängert. Säulenchromatographische Reinigung erfolgt mit Dichlormethan/Diethylether.

Ausbeute: 66%, farbloses Pulver

Schmp.: 176°C (Ethylacetat)

IR(KBr): 3329 cm⁻¹, 3188 cm⁻¹ (OH/NH), 1655 cm⁻¹ (C=O)

¹H NMR: (400 MHz, DMSO-*d*₆), δ(ppm): 1.42 (s, 9H, C(CH₃)₃), 2.75 (s, 3H, NCH₃), 7.23-7.48 (m, 5H, arom.), 9.38 (s, 1H, 1NH/OH), 9.39 (s, 1H, 1NH/OH)

¹³C NMR: (101 MHz, DMSO-*d*₆), δ(ppm): 27.67 (C(CH₃)₃), 39.10 (NCH₃), 60.45 (quart., C(CH₃)₃), 127.15, 127.56, 129.08 (tert., arom.), 138.67 (quart, arom.), 160.33, 172.55 (C=O)¹

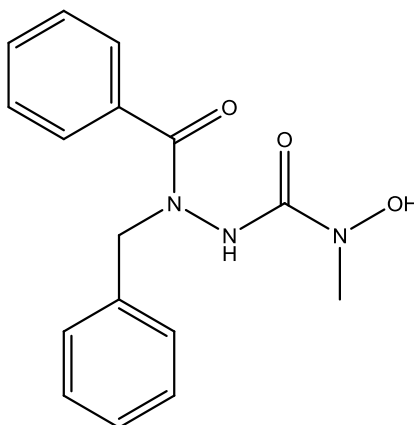
C₁₃H₁₉N₃O₃ [265.31]

Ber.[%]: C 58.85 H 7.22 N 15.84

Gef.[%]: C 58.92 H 7.22 N 15.92

¹ Weitere Signale für quartäre Kohlenstoffatome wurden nicht detektiert.

1-Benzoyl-1-benzyl-4-hydroxy-4-methylsemicarbazid (**20d**)



- a) Nach **AAV 8** aus 0.195 g **18d** und 0.141 g Benzoylchlorid.
b) Nach **AAV 8** aus 0.195 g **18d**, 0.101 g Triethylamin und 0.141 g Benzoylchlorid. Das Triethylamin wird der Benzoylchlorid-Lösung in Tetrahydrofuran zugefügt.

Ausbeute: a) 70%, b) 64%, farbloses Pulver

Schmp.: 192°C (Ethylacetat)

IR(KBr): 3315 cm⁻¹, 3154 cm⁻¹ (OH/NH), 1645 cm⁻¹ (C=O)

¹H NMR: (400 MHz, DMSO-*d*₆), δ(ppm): 2.80 (br. s., 3H, CH₃), 4.02-5.57 (m, 2H, CH₂), 7.20-7.73 (m, 10H, arom.), 9.45 (br. s., 1H, OH), 9.63 (br. s., 1H, NH)

¹³C NMR: (101 MHz, DMSO-*d*₆), δ(ppm): 38.25 (CH₃), 52.46 (CH₂), 126.95, 127.44, 128.02, 128.30, 129.63 (tert., arom.), 135.25, 136.62 (quart., arom.), 158.74 (C=O)¹

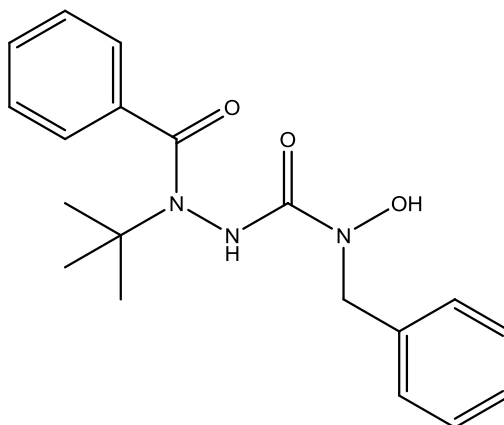
C₁₅H₁₄N₃O₃ [299.33]

Ber.[%]: C 64.20 H 5.72 N 14.04

Gef.[%]: C 64.12 H 5.75 N 14.11

¹ Weitere Signale für quartäre Kohlenstoffatome wurden nicht detektiert.

1-Benzoyl-4-benzyl-1-*t*-butyl-4-hydroxysemicarbazid (**20e**)



Nach **AAV 8** aus 0.237 g **18e** und 0.141 g Benzoylchlorid.

Ausbeute: 56%, farbloses Pulver

Schmp.: 178°C (Ethylacetat)

IR(KBr): 3319 cm⁻¹ (OH/NH), 1660 cm⁻¹, 1639 cm⁻¹ (C=O)

¹H NMR: (400 MHz, DMSO-*d*₆), δ(ppm): 1.43 (s, 9H, C(CH₃)₃), 4.18-4.56 (m, 2H, CH₂), 6.78-7.53 (m, 10H, arom.), 9.39 (s, 1H, OH), 9.43 (s, 1H, NH)

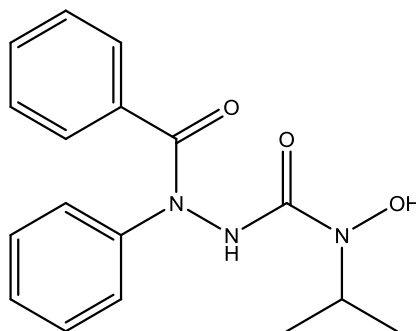
¹³C NMR: (101 MHz, DMSO-*d*₆), δ(ppm): 27.24 (C(CH₃)₃), 53.13 (CH₂), 60.13 (C(CH₃)₃), 126.60, 126.93, 127.15, 127.46, 127.84, 128.72 (tert., arom.), 137.02, 138.19 (quart., arom.), 158.44 (C=O), 172.19 (PhC=O)

C₁₉H₂₃N₃O₃ [341.41]

Ber.[%]: C 66.84 H 6.79 N 12.31

Gef.[%]: C 66.79 H 6.83 N 12.28

1-Benzoyl-4-hydroxy-4-isobutyl-1-phenylsemicarbazid (**20f**)



Nach **AAV 8** aus 0.209 g **18f** und 0.141 g Benzoylchlorid.

Ausbeute: 69%, farbloses Pulver

Schmp.: 189°C (Ethylacetat)

IR(KBr): 3321 cm⁻¹, 3211 cm⁻¹ (OH/NH), 1656 cm⁻¹ (C=O)

¹H NMR: (400 MHz, DMSO-*d*₆), δ(ppm): 0.90 (br. s., 6H, CH₃), 3.94-4.09 (m, 1H, CH), 7.10-7.75 (m, 10H, aromat.), 9.06 (s, 1H, NH/OH), 10.13 (br. s, 1H, NH/OH)

¹³C NMR: (101 MHz, DMSO-*d*₆), δ(ppm): 49.80 (CH(CH₃)₂), 126.12, 127.97, 128.07, 128.70, 130.30 (tert., aromat.), 136.19 (quart., aromat.), 159.39 (C=O)¹

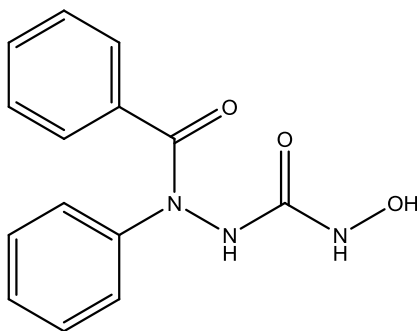
C₁₇H₁₉N₃O₃ [313.36]

Ber.[%]: C 65.16 H 6.11 N 13.41

Gef.[%]: C 65.02 H 6.15 N 13.47

¹ Weitere Signale für quartäre Kohlenstoffatome sowie die CH₃-Gruppen wurden nicht detektiert.

1-Benzoyl-4-hydroxy-1-phenylsemicarbazid (20g)



Nach **AAV 8** aus 0.167 g **18g** und 0.141 g Benzoylchlorid.

Ausbeute: 85%, farbloses Pulver

Schmp.: 195°C (Ethylacetat); Lit.^[158]: 181°C

IR(KBr): 3338 cm⁻¹, 3191 cm⁻¹ (OH/NH), 1684 cm⁻¹, 1627 cm⁻¹ (C=O)

¹H NMR: (400 MHz, DMSO-*d*₆), δ(ppm): 6.97-7.69 (m, 10H, arom.), 8.79 (s, 1H, NH/OH), 8.91 (br. s., 1H, NH/OH), 9.92 (br. s., 1H, NH/OH)

¹³C NMR: (101 MHz, DMSO-*d*₆), δ(ppm): 126.25, 128.09, 128.73, 130.36 (tert., arom.), 136.16 (quart., arom.), 159.68 (C=O)¹

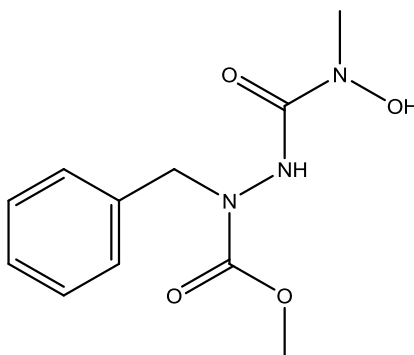
C₁₄H₁₃N₃O₃ [271.28]

Ber.[%]: C 61.99 H 4.83 N 15.49

Gef.[%]: C 61.70 H 4.84 N 15.20

¹ Weitere Signale für quartäre Kohlenstoffatome wurden nicht detektiert.

1-Benzyl-4-hydroxy-1-methoxycarbonyl-4-methylsemicarbazid (**21d**)



Nach **AAV 7** aus 0.195 g **18d**, 0.101 g Triethylamin und 0.945 g Chlorameisensäuremethylester. Säulenchromatographische Reinigung erfolgt mit Dichlormethan/Diethylether.

Ausbeute: 34%, farbloses Pulver

Schmp.: 161°C (Ethylacetat)

IR(KBr): 3345 cm⁻¹, 3209 cm⁻¹ (NH/OH), 1698 cm⁻¹, 1651 cm⁻¹ (C=O)

¹H NMR: (400 MHz, DMSO-*d*₆), δ(ppm): 2.96 (s, 3H, NCH₃), 3.60 (br. s., 3H, OCH₃), 4.55 (br. s., 2H, CH₂), 7.18-7.37 (m, 5H, arom.), 9.25 (s, 1H, NH/OH), 9.54 (s, 1H, NH/OH)

¹³C NMR: (101 MHz, DMSO-*d*₆), δ(ppm): 38.51 (NCH₃), 53.28 (OCH₃), 54.13 (CH₂), 127.35, 128.23, 128.48 (tert., arom.), 137.66 (quart., arom.), 159.32 (C=O)¹

C₁₁H₁₅N₃O₄ [253.26]

Ber.[%]: C 52.17 H 5.97 N 16.59

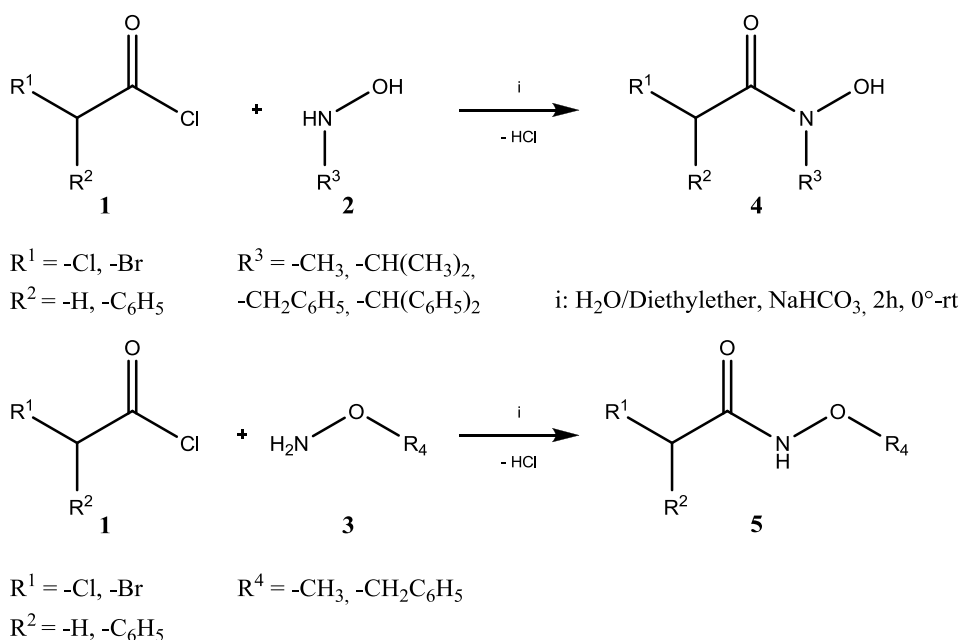
Gef.[%]: C 52.09 H 6.02 N 16.65

¹ Weitere Signale für quartäre Kohlenstoffatome wurden nicht detektiert.

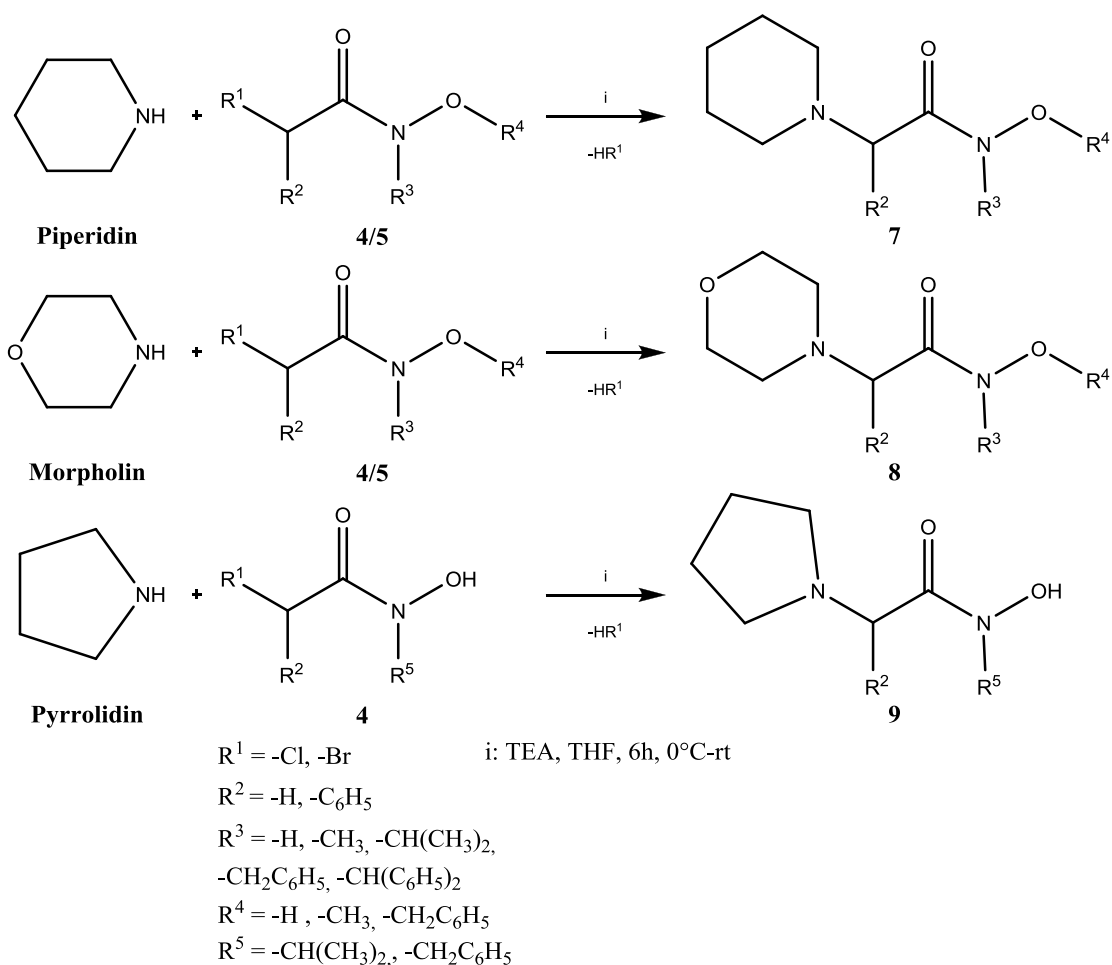
12 Zusammenfassung

Die vorliegende Arbeit beschäftigt sich im ersten Abschnitt mit der Synthese und Auswertung der analytischen Eigenschaften von α -Halogen- (4/5), α -Amino- (7-11) und α -Hydrazinocarbohydroxamsäuren (12-14). Substanzen mit einer Hydroxamsäurefunktion tragen ein beachtenswertes Potential für interessante pharmakologische oder toxikologische Wirkungen.

In Kapitel 2 wurde die Synthese von α -Halogenocarbohydroxamsäuren (4/5) aus α -Halogen-carbonsäurechloriden (1) und N- (2) oder O-substituierten (3) Hydroxylaminen beschrieben. Diese gelang in einem Zweiphasensystem aus Wasser und Diethylether unter Zugabe von Natriumhydrogencarbonat.

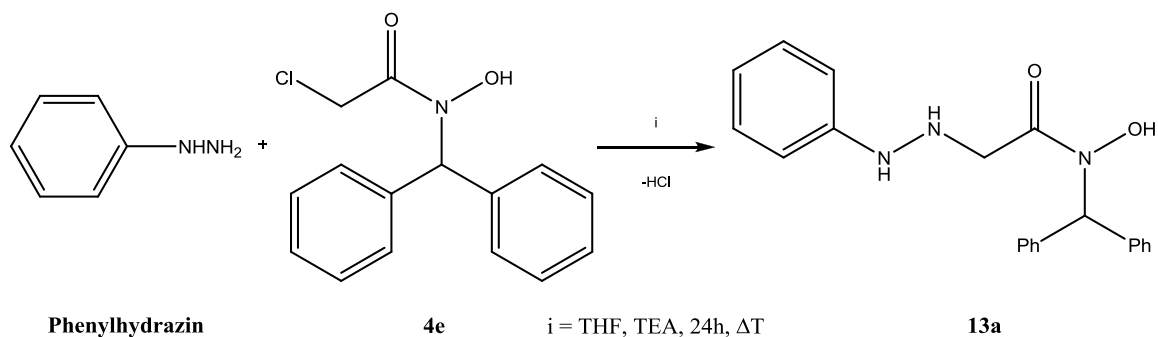


Im weiteren Verlauf wurden die hergestellten α -Halogenocarbohydroxamsäuren (4/5) im 3. Kapitel mit einer Reihe von sekundären Aminen zur Reaktion gebracht. Dabei konnten α -Piperidino- (7), α -Morpholino- (8) und α -Pyrrolidino-carbohydroxamsäuren (9) zugänglich gemacht werden. Diese Umsetzung wurde in Tetrahydrofuran mit Triethylamin realisiert.



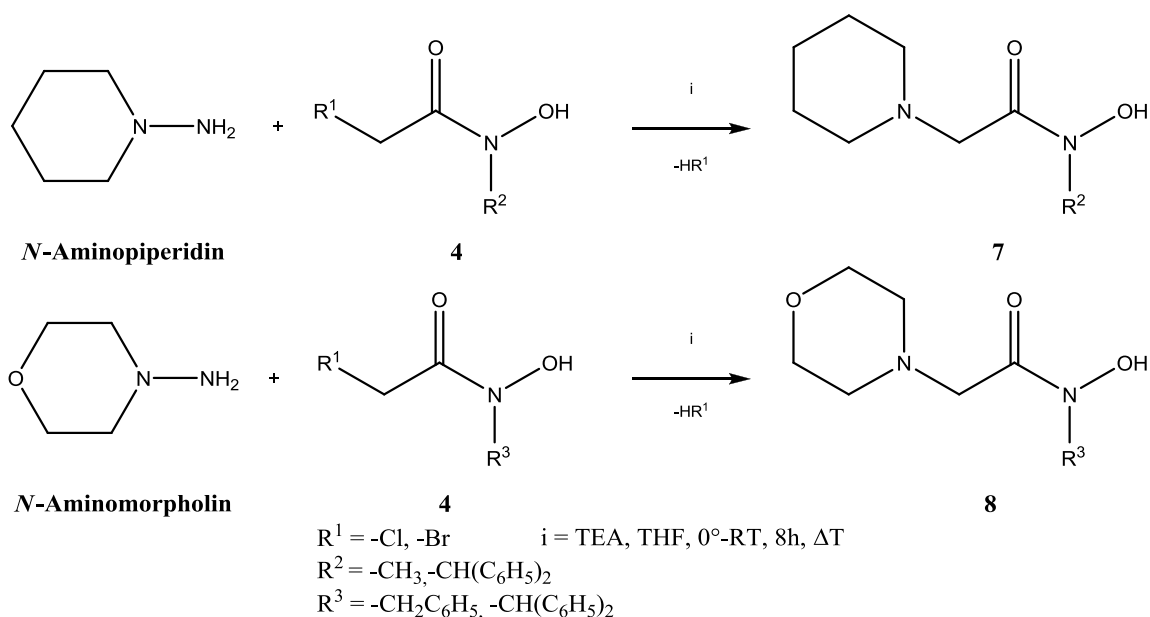
Die in Kapitel 4 beschriebenen Hydrazinolysereaktionen von α -Halogencarbohydroxamsäuren (**4/5**) erbrachten zumeist keine α -Hydrazinocarbohydroxamsäuren.

Mit **4e** und Phenylhydrazin in Tetrahydrofuran und Triethylamin ließ sich die α -Hydrazinocarbohydroxamsäure **13a** herstellen.

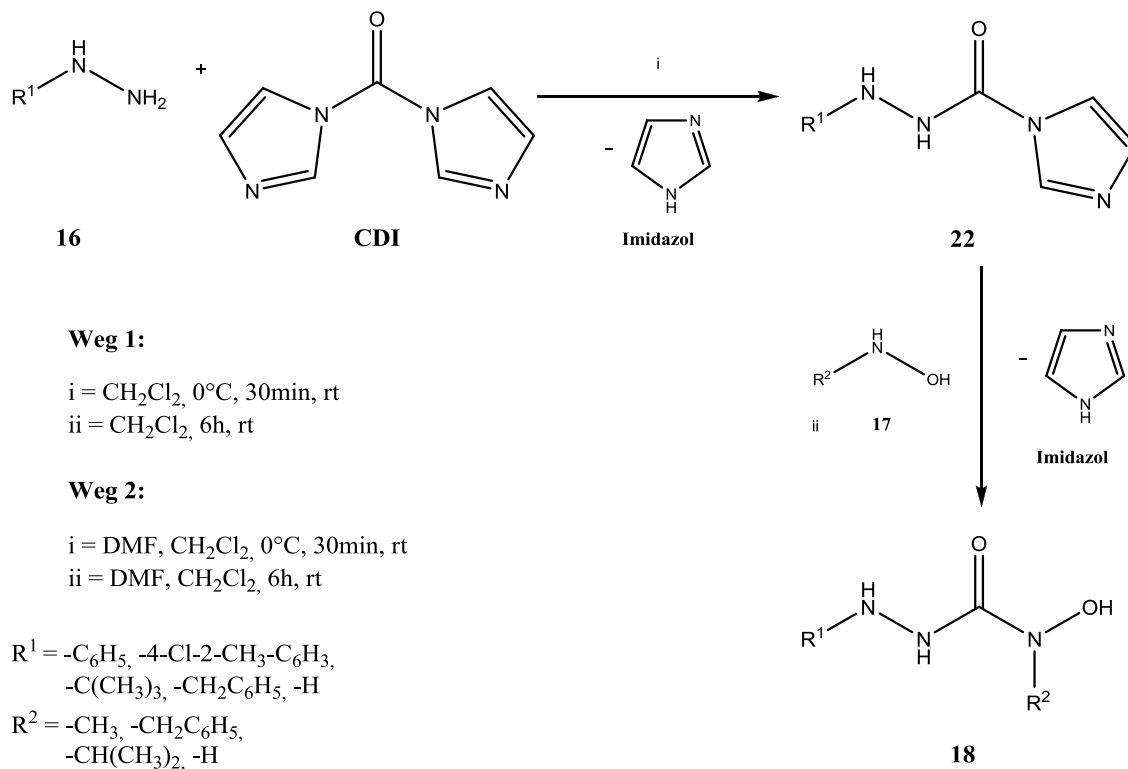


Aus der Reaktion von α -Halogencarbohydroxamsäuren (**4**) mit *N*-Aminopiperidin und *N*-Aminomorpholin in Tetrahydrofuran und

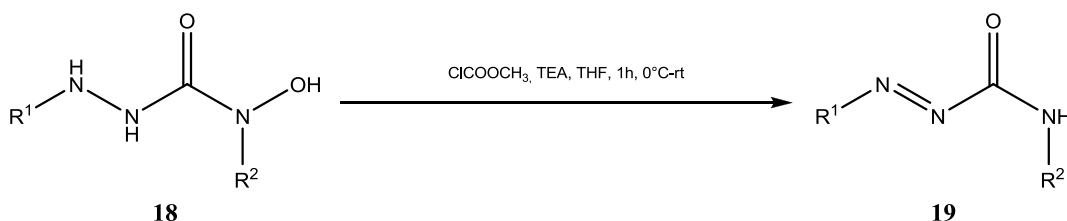
Triethylamin ließen sich die in Kapitel 3 beschriebenen α -Amino-Derivate (**7/8**) gewinnen.



Der zweite Abschnitt leistet einen Beitrag zur Chemie von 4-Hydroxysemicarbaziden (**18**), mit deren Herstellung sich Kapitel 7 befasst. Diese erfolgte aus einer Hydrazin- (**16**) und einer Hydroxylamin- (**17**) Komponente sowie CDI in Dichlormethan oder DMF/Dichlormethan.



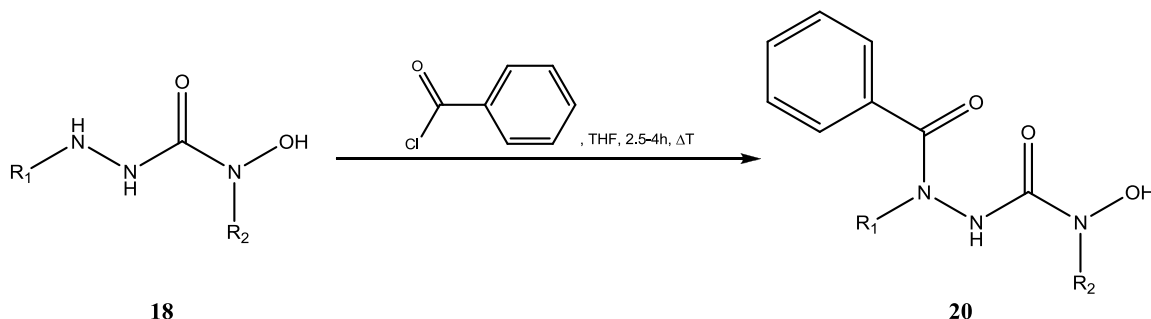
In Kapitel 8 wurde eine ergiebige Synthese von Azoformamiden (**19**) aus den 4-Hydroxysemicarbaziden (**18**) entwickelt. In Anwesenheit der Base Triethylamin konnten die gewünschten Produkte, mit Ausnahme von **19d**, durch Reaktion von **18** mit Chlorameisensäuremethylester in Tetrahydrofuran gewonnen werden.



$\text{R}^1 = -\text{C}_6\text{H}_5, -4\text{-Cl-2-CH}_3\text{-C}_6\text{H}_3,$
 $-\text{C}(\text{CH}_3)_3, -\text{H}$

$\text{R}^2 = -\text{CH}_3, -\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5,$
 $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2, -\text{H}$

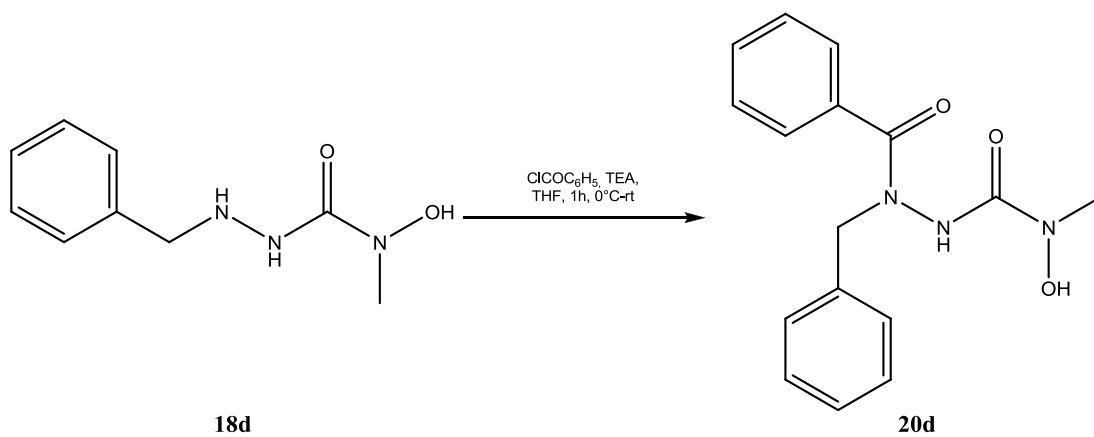
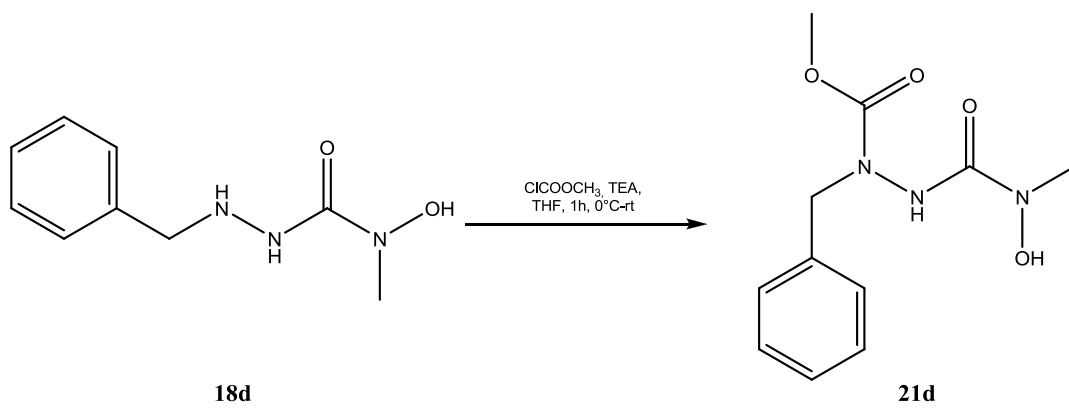
Zur Untersuchung der Basenabhängigkeit der Azoformamidbildung aus 4-Hydroxysemicarbaziden (**18**) wurden diese mit Benzoylchlorid zu 1-Benzoyl-4-hydroxysemicarbaziden (**20**) umgesetzt. Dadurch konnte festgestellt werden, dass die Azoformamid-Bildung nur nach Zugabe einer Base erfolgt.



$\text{R}^1 = -\text{C}_6\text{H}_5, -4\text{-Cl-2-CH}_3\text{-C}_6\text{H}_3,$
 $-\text{C}(\text{CH}_3)_3, -\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5, -\text{H}$

$\text{R}^2 = -\text{CH}_3, -\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5,$
 $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2, -\text{H}$

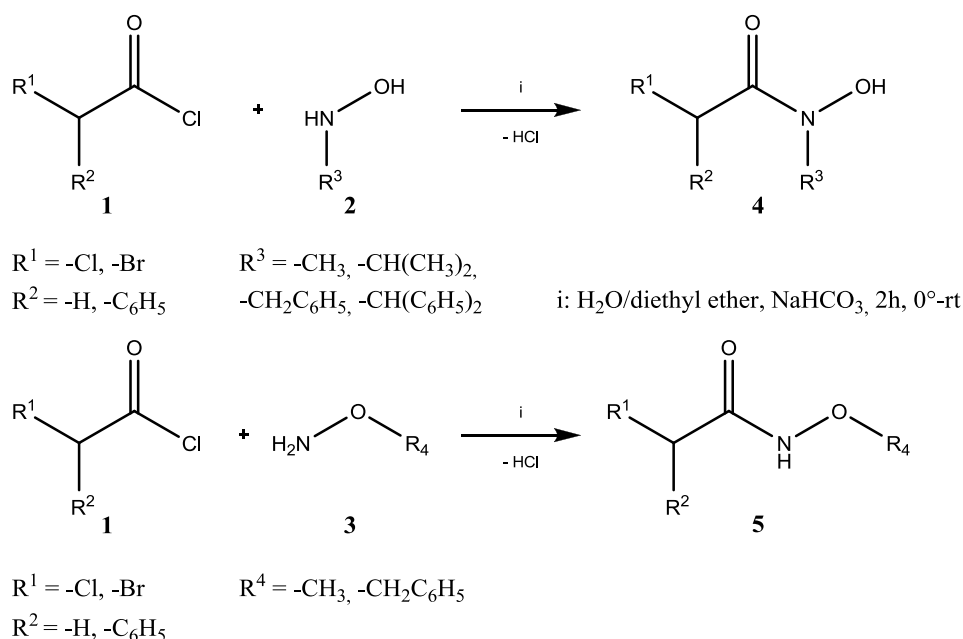
Zudem zeigte sich, dass **18d** trotz Zusatz einer Base nicht zu einem Azoformamid umgewandelt werden kann. Stattdessen entstand nach Reaktion mit Benzoylchlorid und Chlorameisensäuremethylester stets der jeweilige 1-acylierte Vertreter (**20d/21d**).



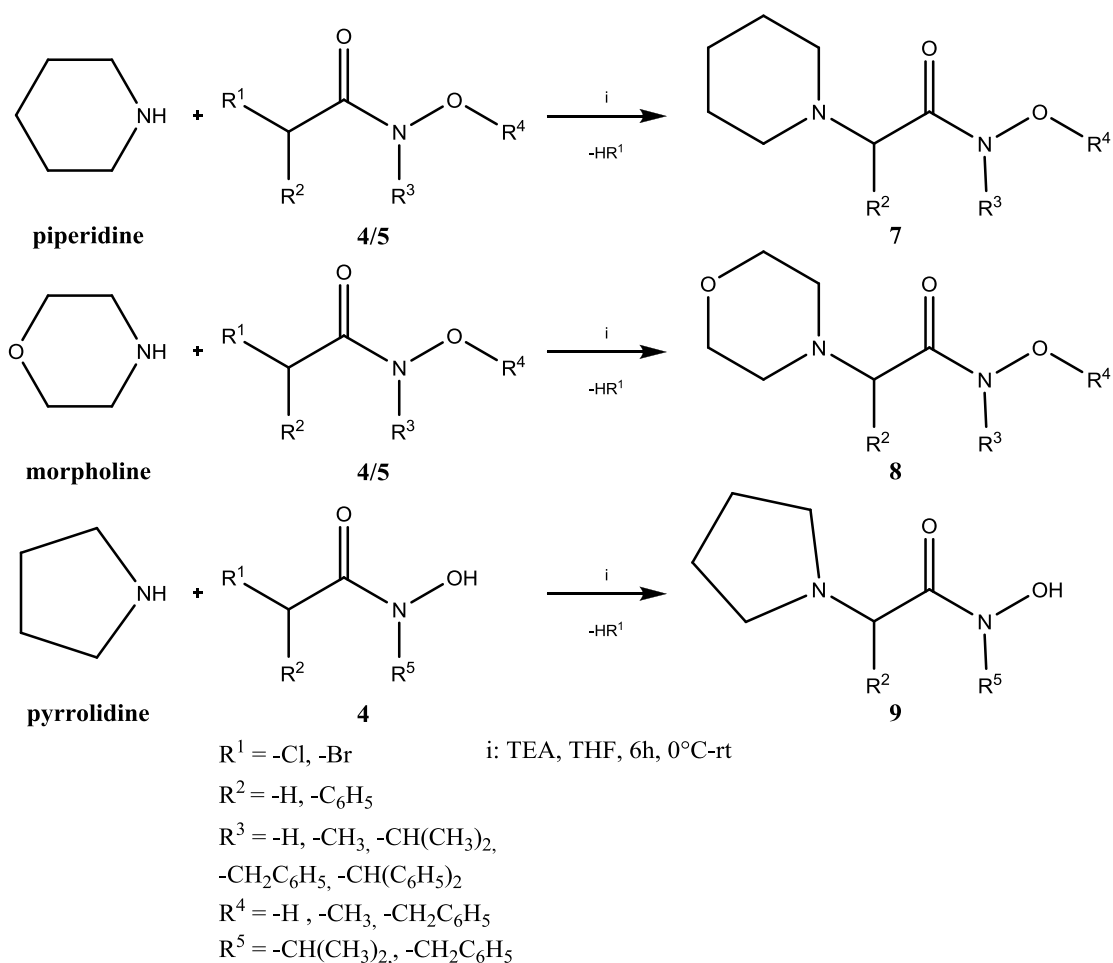
13 Summary

In the first part the present thesis deals with the synthesis and the evaluation of analytical properties of certain α -halogen- (4/5), α -amino- (7-11) and α -hydrazinocarbohydroxamic acids (12-14). Substances with an inherent hydroxamic group carry a remarkable potential for a variety of pharmacological and toxicological usages.

In chapter 2, the synthesis of α -halogencarbohydroxamic acids (4/5) from α -halogencarboxylic acid chlorides (1) and N- (2) or O-substituted (3) hydroxylamines has been described. This was achieved in a two phase system of diethyl ether and water with added sodium hydrogen carbonate.

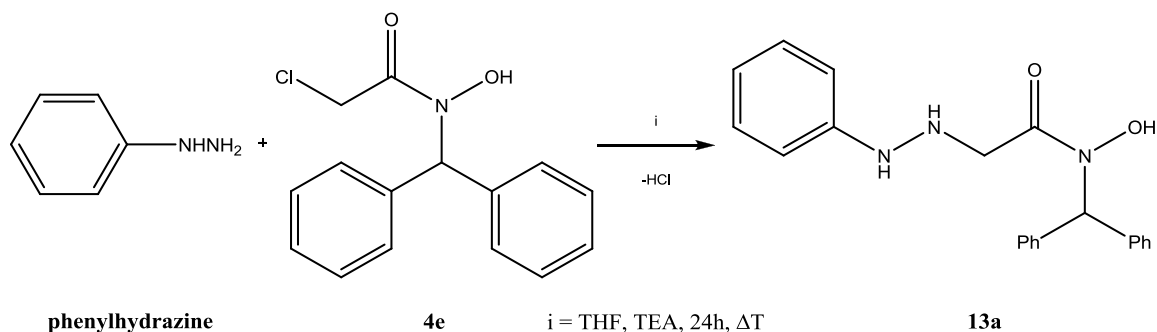


In further proceedings, the α -halogencarbohydroxamic acids (4/5) were reacted with secondary amines, as described in chapter 3. These reactions provided α -piperidino (7), α -morpholino (8) and α -pyrrolidino-carbohydroxamic acids (9) and were carried out in tetrahydrofuran with triethylamine.



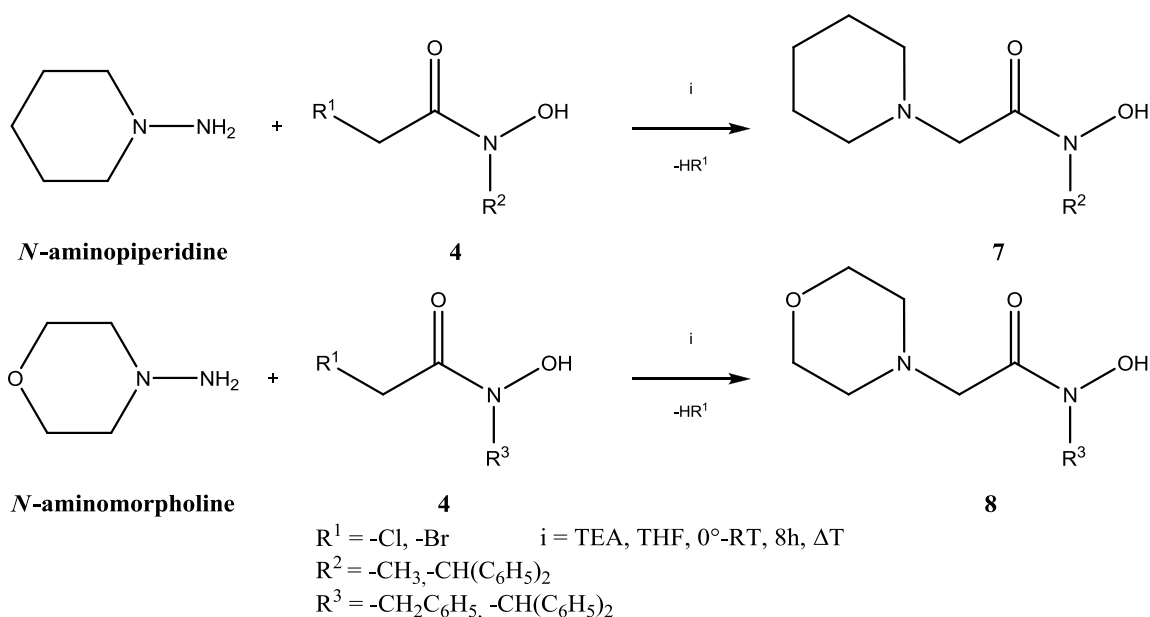
The hydrazinolysis reactions of α -halogenocarbohydroxamic acids (**4/5**) described in chapter 4 did not, for the most part, result in α -hydrazinocarbohydroxamic acids.

4e and phenylhydrazine yielded the α -hydrazinocarbohydroxamic acid **13a** after a reaction in tetrahydrofuran with triethylamine.

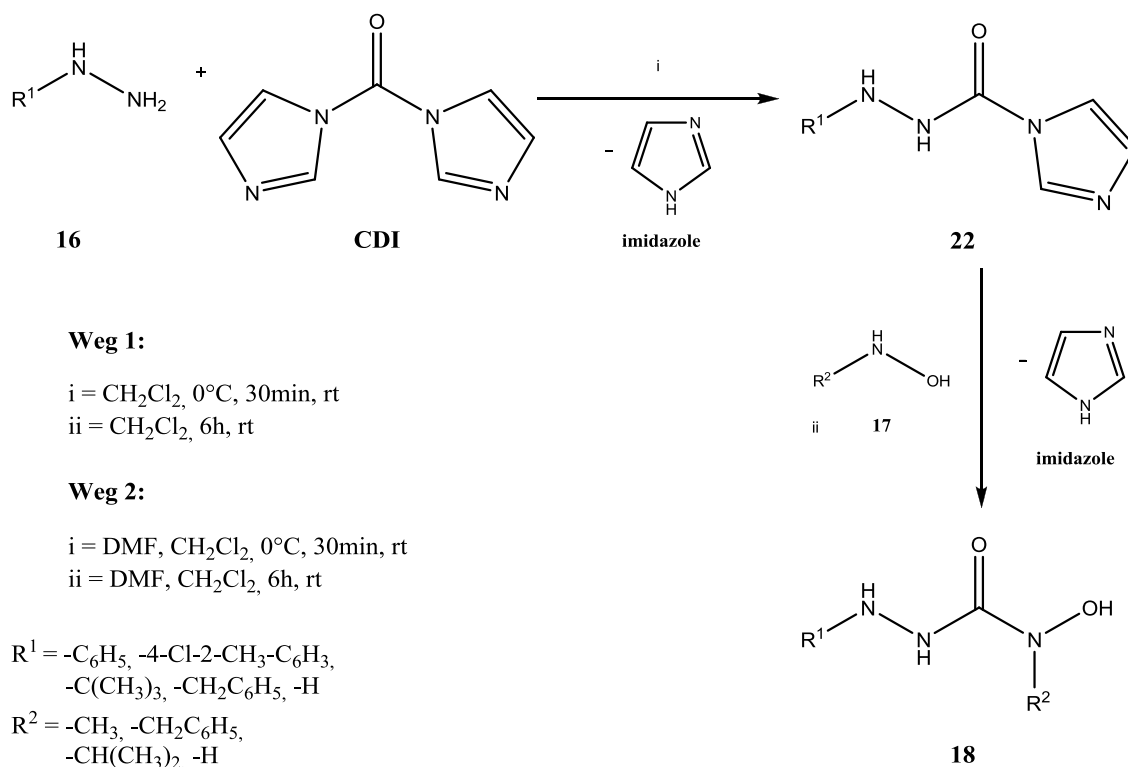


The reaction of α -halogenocarbohydroxamic acids (**4**) with *N*-aminopiperidine and *N*-aminomorpholine in tetrahydrofuran with triethylamine resulted in the

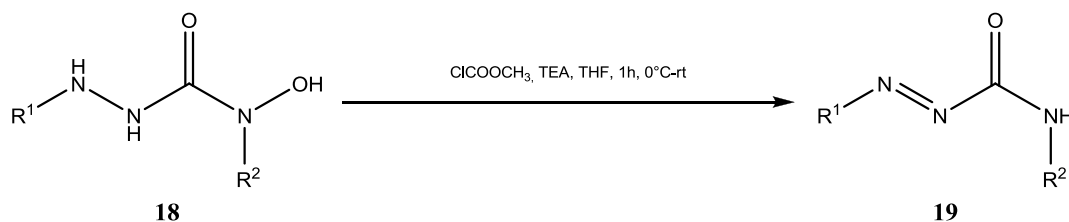
formation of the same α -amino-derivatives (**7/8**) that had been introduced in chapter 3.



The objective of the second part of this thesis was a contribution to the chemistry of 4-hydroxysemicarbazides (**18**), the synthesis of which is the subject of chapter 7. It was realized from a hydrazine (**16**) and a hydroxylamine (**17**) component as well as CDI in dichloromethane or DMF/dichloromethane.



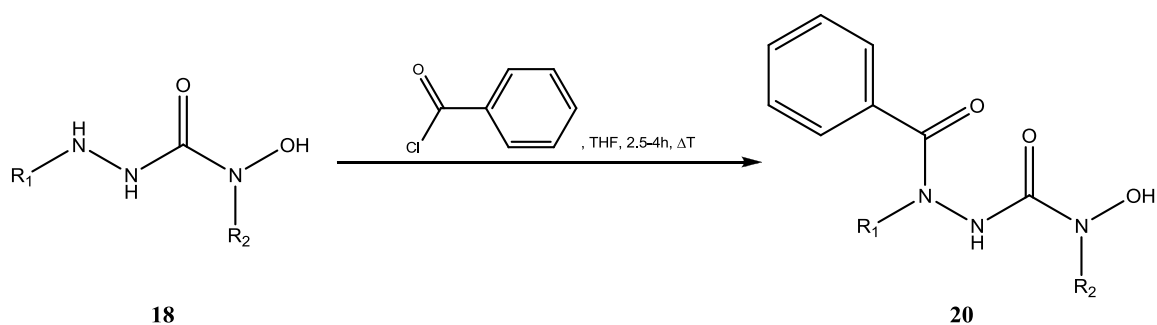
In chapter 8, an efficient synthesis for azoformamides from 4-hydroxysemicarbazides (**18**) has been developed. In the presence of the base triethylamine, the desired product was, with the exception of **19d**, gained by reaction of **18** with methyl chloroformate in tetrahydrofuran.



$\text{R}^1 = -\text{C}_6\text{H}_5, -4\text{-Cl-2-CH}_3\text{-C}_6\text{H}_3,$
 $-\text{C}(\text{CH}_3)_3, -\text{H}$

$\text{R}^2 = -\text{CH}_3, -\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5,$
 $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2, -\text{H}$

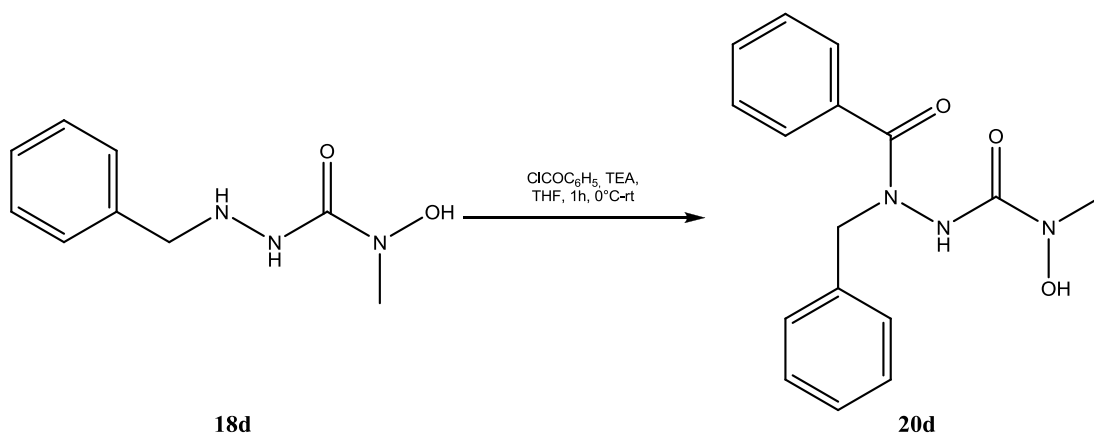
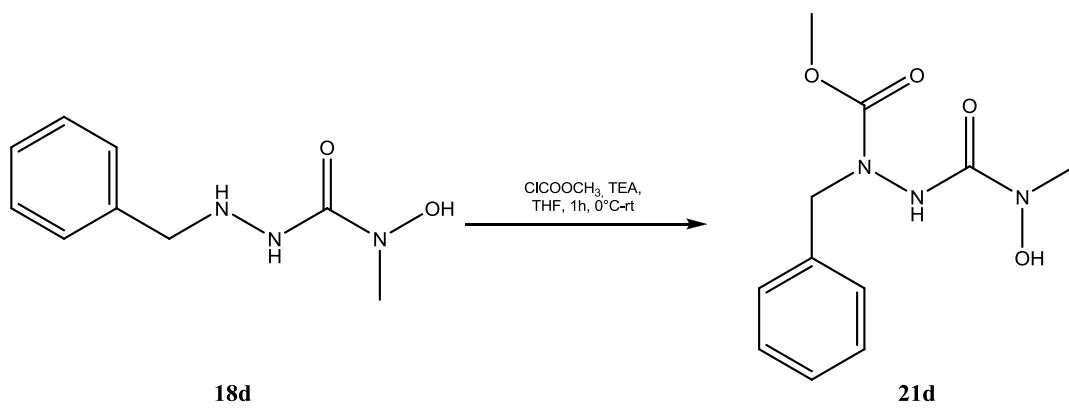
For further investigation of the base dependency of the azoformamide formation, the 4-hydroxysemicarbazides (**18**) were reacted with benzoyl chloride to give 1-benzoyl-4-hydroxysemicarbazides (**20**). Thereby it was shown, that azoformamides only form, when a base is added to the reaction mixture.



$\text{R}^1 = -\text{C}_6\text{H}_5, -4\text{-Cl-2-CH}_3\text{-C}_6\text{H}_3,$
 $-\text{C}(\text{CH}_3)_3, -\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5, -\text{H}$

$\text{R}^2 = -\text{CH}_3, -\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5,$
 $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2, -\text{H}$

Furthermore, even with addition of base, the compound **18d** could not be converted to an azoformamide. After reaction with benzoyl chloride or methyl chloroformate the result was always the 1-acylated derivative (**20d/21d**).



14 Literaturverzeichnis

- [1] *Pure Appl. Chem.*, (1995) **67**, 1307.
- [2] Bauer, L.; Exner, O., *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, (1974) **13**, 376.
- [3] Lossen, H., *Liebigs Ann.*, (1869) **150**, 314.
- [4] Muri, E. M. F.; Nieto, M. J.; Sindelar, R. D.; Williamson, J. S., *Curr. Med. Chem.*, (2002) **9**, 1631.
- [5] Muri, E. M. F.; Nieto, M. J.; Williamson, J. S., *Med. Chem. Rev. - Online*, (2004) **1**, 385.
- [6] Mai, A., Hydroxamic Acids: Biological Properties and Potential Uses as Therapeutic Agents, In *PATAI'S Chemistry of Functional Groups: The Chemistry of Hydroxylamines, Oximes and Hydroxamic Acids Volume 2*, John Wiley & Sons, Ltd: Chichester, (2009), 731.
- [7] Aktories, K.; Foerstermann, U.; Hofmann, F. B.; Starke, K., In *Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie*, Urban & Fischer Verlag: München, (2005), 450.
- [8] Lemke, T. L.; Williams, D. A., In *Foye's Principles of Medicinal Chemistry; Fifth Edition*, Lippincott Williams & Wilkins: Philadelphia, Baltimore, (2002), 533.
- [9] Subissi, A.; Criscuoli, M.; Sardelli, G.; Guelfi, M.; Giachetti, A., *J. Cardiovasc. Pharmacol.*, (1992) **20**, 139.
- [10] Latini, R.; Masson, S.; Luvara, G.; Jeremic, G.; Fiordaliso, F., *Cardiovasc. Drug Rev.*, (1996) **14**, 351.
- [11] Jones, I. G.; Jones, W.; North, M., *Tetrahedron*, (1999) **55**, 279.
- [12] Belyaev, N. D.; Kellett, K. A. B.; Beckett, C.; Makova, N. Z.; Revett, T. J.; Nalivaeva, N. N.; Hooper, N. M.; Turner, A. J., *J. Biol. Chem.*, (2010) **285**, 41443.
- [13] Ho, M.; Hoke, D. E.; Chua, Y. J.; Li, Q.-X.; Culvenor, J. G.; Masters, C.; White, A. R.; Evin, G., *Int. J. Alz. Dis.*, (2011) **2011**, 1.
- [14] Parvathy, S.; Hussain, I.; Karran, E. H.; Turner, A. J.; Hooper, N. M., *Biochemistry*, (1998) **37**, 1680.
- [15] Kehl, H.; Fountain, K., *Naturwissenschaften*, (1982) **69**, 149.
- [16] Newland, C. F.; Cull-Candy, S. G., *J. Physiol. (London)*, (1991) **447**, 191.
- [17] Jung, M. E.; Lal, H.; Gatch, M. B., *Neurosci. Biobehav. R.*, (2002) **26**, 429.
- [18] Hjeds, H.; Honore, T., *Acta Chem. Scand., Ser. B*, (1978) **B32**, 187.
- [19] Levi, M.; Yagen, B.; Bialer, M., *Pharm. Res.*, (1997) **14**, 213.
- [20] Eikel, D.; Hoffmann, K.; Zoll, K.; Lampen, A.; Nau, H., *Drug Metab. Dispos.*, (2006) **34**, 612.
- [21] Ulloa, C. M.; Towfigh, A.; Safdieh, J., *Neuropsychiatr. Dis. Treat.*, (2009) **5**, 467.

- [22] Kenda, B. M.; Matagne, A. C.; Talaga, P. E.; Pasau, P. M.; Differding, E.; Lallemand, B. I.; Frycia, A. M.; Moureau, F. G.; Klitgaard, H. V.; Gillard, M. R.; Fuks, B.; Michel, P., *J. Med. Chem.*, (2004) **47**, 530.
- [23] Göttlicher, M.; Minucci, S.; Zhu, P.; Kramer, O. H.; Schimpf, A.; Giavara, S.; Sleeman, J. P.; Lo Coco, F.; Nervi, C.; Pelicci, P. G.; Heinzl, T., *EMBO J.*, (2001) **20**, 6969.
- [24] Eyal, S.; Yagen, B.; Sobol, E.; Altschuler, Y.; Shmuel, M.; Bialer, M., *Epilepsia*, (2004) **45**, 737.
- [25] Jenuwein, T.; Allis, C. D., *Science (Washington, DC, U. S.)*, (2001) **293**, 1074.
- [26] Reinhard, E.; Dingermann, T.; Kreis, W.; Rimpler, H., In *Pharmazeutische Biologie*, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH: Stuttgart, (2001), 75.
- [27] Varasi, M.; Thaler, F.; Abate, A.; Bigogno, C.; Boggio, R.; Carenzi, G.; Cataudella, T.; Dal Zuffo, R.; Fulco, M. C.; Rozio, M. G.; Mai, A.; Dondio, G.; Minucci, S.; Mercurio, C., *J. Med. Chem.*, (2011) **54**, 3051.
- [28] Marks, P. A.; Xu, W. S., *J. Cell. Biochem.*, (2009) **107**, 600.
- [29] Wiech, N. L.; Fisher, J. F.; Helquist, P.; Wiest, O., *Curr. Top. Med. Chem. (Sharjah, United Arab Emirates)*, (2009) **9**, 257.
- [30] Halili, M. A.; Andrews, M. R.; Sweet, M. J.; Fairlie, D. P., *Curr. Top. Med. Chem. (Sharjah, United Arab Emirates)*, (2009) **9**, 309.
- [31] Rotili, D.; Simonetti, G.; Savarino, A.; Palamara, A. T.; Migliaccio, A. R.; Mai, A., *Curr. Top. Med. Chem. (Sharjah, United Arab Emirates)*, (2009) **9**, 272.
- [32] Dow, G. S.; Chen, Y.; Andrews, K. T.; Cardia, D.; Gerena, L.; Gettayacamin, M.; Johnson, J.; Li, Q.; Melendez, V.; Obaldia, N., III; Tran, T. N.; Kozikowski, A. P., *Antimicrob. Agents Ch.*, (2008) **52**, 3467.
- [33] Andrews, K. T.; Tran, T. N.; Lucke, A. J.; Kahnberg, P.; Le, G. T.; Boyle, G. M.; Gardiner, D. L.; Skinner-Adams, T. S.; Fairlie, D. P., *Antimicrob. Agents Ch.*, (2008) **52**, 1454.
- [34] Andrews, K. T.; Tran, T. N.; Wheatley, N. C.; Fairlie, D. P., *Curr. Top. Med. Chem. (Sharjah, United Arab Emirates)*, (2009) **9**, 292.
- [35] Zhang, L.; Fang, H.; Xu, W., *Med. Res. Rev.*, (2010) **30**, 585.
- [36] Jung, M., *Curr. Med. Chem.*, (2001) **8**, 1505.
- [37] Bolden, J. E.; Peart, M. J.; Johnstone, R. W., *Nat. Rev. Drug Discov.*, (2006) **5**, 769.
- [38] Wang, D., *Curr. Top. Med. Chem. (Sharjah, United Arab Emirates)*, (2009) **9**, 241.
- [39] Ortore, G.; Di Colo, F.; Martinelli, A., *J. Chem. Inf. Model.*, (2009) **49**, 2774.

- [40] Tessier, P.; Leit, S.; Smil, D.; Deziel, R.; Ajamian, A.; Chantigny, Y. A.; Dominguez, C., WO 2008122115, Chem. Abstr. (2008) **149**, 471110.
- [41] Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents, Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in HIV-1-Infected Adults and Adolescents, Department of Health and Human Services, <http://aidsinfo.nih.gov/guidelines>, 15.01.2013.
- [42] RKI-Ratgeber für Ärzte, HIV/AIDS, Robert Koch-Institut http://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Merkblaetter/Ratgeber_HIV_AIDS.html, 15.01.2013.
- [43] Contreras, X.; Schweneker, M.; Chen, C.-S.; McCune, J. M.; Deeks, S. G.; Martin, J.; Peterlin, B. M., *J. Biol. Chem.*, (2009) **284**, 6782.
- [44] Archin, N. M.; Espeseth, A.; Parker, D.; Cheema, M.; Hazuda, D.; Margolis, D. M., *AIDS Res. Hum. Retrov.*, (2009) **25**, 207.
- [45] Powderly, W. G., *J. Antimicrob. Chemother.*, (2010) **65**, 2485.
- [46] Anonymous, *AIDS Patient Care STDS*, (2007) **21**, 889.
- [47] Anker, M.; Corales, R. B., *Expert Opin. Invest. Drugs*, (2008) **17**, 97.
- [48] Plewe, M. B.; Butler, S. L.; Dress, K.; Hu, Q.; Johnson, T. W.; Kuehler, J. E.; Kuki, A.; Lam, H.; Liu, W.; Nowlin, D.; Peng, Q.; Rahavendran, S. V.; Tanis, S. P.; Tran, K. T.; Wang, H.; Yang, A.; Zhang, J., *J. Med. Chem.*, (2009) **52**, 7211.
- [49] Johnson, T. W.; Tanis, S. P.; Butler, S. L.; Dalvie, D.; DeLisle, D. M.; Dress, K. R.; Flahive, E. J.; Hu, Q.; Kuehler, J. E.; Kuki, A.; Liu, W.; McClellan, G. A.; Peng, Q.; Plewe, M. B.; Richardson, P. F.; Smith, G. L.; Solowiej, J.; Tran, K. T.; Wang, H.; Yu, X.; Zhang, J.; Zhu, H., *J. Med. Chem.*, (2011) **54**, 3393.
- [50] Tanis, S. P.; Plewe, M. B.; Johnson, T. W.; Butler, S. L.; Dalvie, D.; DeLisle, D.; Dress, K. R.; Hu, Q.; Huang, B.; Kuehler, J. E.; Kuki, A.; Liu, W.; Peng, Q.; Smith, G. L.; Solowiej, J.; Tran, K. T.; Wang, H.; Yang, A.; Yin, C.; Yu, X.; Zhang, J.; Zhu, H., *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, (2010) **20**, 7429.
- [51] Berger, W.; De Chandt, M. T. M.; Cairns, C. B., *Int. J. Clin. Pract.*, (2007) **61**, 663.
- [52] Yuan, Z.; White, R. J., *Biochem. Pharmacol.*, (2006) **71**, 1042.
- [53] Johnson, K. W.; Lofland, D.; Moser, H. E., *Curr. Drug Targets Infect. Disord.*, (2005) **5**, 39.
- [54] Whittaker, M.; Floyd, C. D.; Brown, P.; Gearing, A. J. H., *Chem. Rev. (Washington, D. C.)*, (1999) **99**, 2735.
- [55] Botos, I.; Scapozza, L.; Zhang, D.; Liotta, L. A.; Meyer, E. F., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, (1996) **93**, 2749.
- [56] Castelhana, A. L.; Billedeau, R.; Dewdney, N.; Donnelly, S.; Horne, S.; Kurz, L. J.; Liak, T. J.; Martin, R.; Uppington, R.; Zhengyu, Y.; Krantz, A., *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, (1995) **5**, 1415.

- [57] Yamamoto, M.; Ikeda, S.; Kondo, H.; Inoue, S., *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, (2002) **12**, 375.
- [58] Kottirsch, G.; Koch, G.; Feifel, R.; Neumann, U., *J. Med. Chem.*, (2002) **45**, 2289.
- [59] Gearing, A. J. H.; Beckett, P.; Christodoulou, M.; Churchill, M.; Clements, J.; Davidson, A. H.; Drummond, A. H.; Galloway, W. A.; Gilbert, R.; Gordon, J. L.; Leber, T. M.; Mangan, M.; Miller, K.; Nayee, P.; Owen, K.; Patel, S.; Thomas, W.; Wells, G.; Wood, L. M.; Woolley, K., *Nature*, (1994) **370**, 555.
- [60] van Goor, H.; Melenhorst, W. B. W. H.; Turner, A. J.; Holgate, S. T., *J. Pathol.*, (2009) **219**, 277.
- [61] Killar, L.; White, J.; Black, R. O. Y.; Peschon, J., *Ann. NY Acad. Sci.*, (1999) **878**, 442.
- [62] Park, K.; Aplasca, A.; Du, M. T.; Sun, L.; Zhu, Y.; Zhang, Y.; Levin, J. I., *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, (2006) **16**, 3927.
- [63] Lombart, H.-G.; Feyfant, E.; Joseph-McCarthy, D.; Huang, A.; Lovering, F.; Sun, L.; Zhu, Y.; Zeng, C.; Zhang, Y.; Levin, J., *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, (2007) **17**, 4333.
- [64] Sawa, M.; Kiyoi, T.; Kurokawa, K.; Kumihara, H.; Yamamoto, M.; Miyasaka, T.; Ito, Y.; Hirayama, R.; Inoue, T.; Kirii, Y.; Nishiwaki, E.; Ohmoto, H.; Maeda, Y.; Ishibushi, E.; Inoue, Y.; Yoshino, K.; Kondo, H., *J. Med. Chem.*, (2002) **45**, 919.
- [65] Duan, J. J. W.; Chen, L.; Wasserman, Z. R.; Lu, Z.; Liu, R.-Q.; Covington, M. B.; Qian, M.; Hardman, K. D.; Magolda, R. L.; Newton, R. C.; Christ, D. D.; Wexler, R. R.; Decicco, C. P., *J. Med. Chem.*, (2002) **45**, 4954.
- [66] Amtul, Z.; Attar, R.; Siddiqui, R. A.; Choudhary, M. I., *Curr. Med. Chem.*, (2002) **9**, 1323.
- [67] Follmer, C., *J. Clin. Pathol.*, (2010) **63**, 424.
- [68] Fishbein, W. N.; Carbone, P. P., *J. Bio. Chem.*, (1965) **240**, 2407.
- [69] Kobashi, K.; Hase, J. i.; Uehara, K., *Biochim. Biophys. Acta*, (1962) **65**, 380.
- [70] Neilands, J. B., *Science (Washington, D. C.)*, (1967) **156**, 1433.
- [71] Emery, T., Hydroxamic Acids of Natural Origin, In *Adv. Enzymol. RAMB*, John Wiley & Sons, Inc.: (1971) **35**, 135.
- [72] Shanzer, A.; Felder, C. E.; Barda, Y., Natural and biomimetic hydroxamic acid based siderophores, In *PATAI'S Chemistry of Functional Groups: The Chemistry of Hydroxylamines, Oximes and Hydroxamic Acids Volume 1*, John Wiley & Sons, Ltd: Chichester, (2009), 751.
- [73] d'Hardemare, A.; Torelli, S.; Serratrice, G.; Pierre, J.-L., *BioMetals*, (2006) **19**, 349.
- [74] Maehr, H., *Pure Appl. Chem.*, (1971) **28**, 603.

- [75] Gupta, A. K.; Plott, T., *Int. J. Dermatol.*, (2004) **43**, 3.
- [76] Tibrewal, N.; Elliott, G. I., *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, (2011) **21**, 517.
- [77] Mehrotra, S.; Bopanna, M. P.; Bulusu, V.; Balaram, H., *Exp. Parasitol.*, (2010) **125**, 147.
- [78] Sayer, J. M.; Emery, T. F., *Biochemistry*, (1968) **7**, 184.
- [79] Sugihara, K.; Kitamura, S.; Tatsumi, K., *Chem. Pharm. Bull.*, (1983) **31**, 3366.
- [80] Peng, S. X.; Strojnowski, M. J.; Hu, J. K.; Smith, B. J.; Eichhold, T. H.; Wehmeyer, K. R.; Pikul, S.; Almstead, N. G., *J. Chromatog.-Biomed.*, (1999) **724**, 181.
- [81] Lotlikar, P. D., *Biochim. Biophys. Acta, Gen. Subj.*, (1968) **170**, 468.
- [82] Gilissen, R. A. H. J.; Ringer, D. P.; Stavenuiter, H. J. F. C.; Mulder, G. J.; Meerman, J. H. N., *Carcinogenesis (London)*, (1992) **13**, 1699.
- [83] Mulder, G. J.; Meerman, J. H. N., *EHP, Environ. Health Perspect.*, (1983) **49**, 27.
- [84] Jones, R. F.; Land, S. J.; King, C. M., *Carcinogenesis (London)*, (1996) **17**, 1729.
- [85] Park, K.; Gopalsamy, A.; Aplasca, A.; Ellingboe, J. W.; Xu, W.; Zhang, Y.; Levin, J. I., *Bioorgan. Med. Chem.*, (2009) **17**, 3857.
- [86] Land, S. J.; Zukowski, K.; Lee, M.-S.; Debiec-Rychter, M.; King, C. M.; Wang, C. Y., *Carcinogenesis (London)*, (1989) **10**, 727.
- [87] von Zydowitz, H., *Dissertation Hamburg*, (1996).
- [88] Ploetz, A., *Dissertation Hamburg*, (2000).
- [89] Porcheddu, A.; Giacomelli, G., Synthesis of Oximes and Hydroxamic Acids, In *PATAI'S Chemistry of Functional Groups: The Chemistry of Hydroxylamines, Oximes and Hydroxamic Acids Volume 1*, John Wiley & Sons, Ltd: Chichester, (2008), 163.
- [90] Ogata, Y.; Harada, T.; Matsuyama, K.; Ikejiri, T., *J. Org. Chem.*, (1975) **40**, 2960.
- [91] Lai, J. T., *Tetrahedron Lett.*, (1982) **23**, 595.
- [92] Qabar, M. N.; Kahn, M., *Tetrahedron Lett.*, (1996) **37**, 965.
- [93] Dener, J. M.; Zhang, L. H.; Rapoport, H., *J. Org. Chem.*, (1993) **58**, 1159.
- [94] Natelson, S.; Gottfried, S., *Org. Synth.*, (1943) **23**, 37.
- [95] Walter, W.; Francke, W., In *Beyer Walter Lehrbuch der Organischen Chemie, 24., überarbeitete Auflage*, S. Hirzel Verlag: Stuttgart, Leipzig, (2004), 287.
- [96] Harpp, D. N.; Bao, L. Q.; Black, C. J.; Gleason, J. G.; Smith, R. A., *J. Org. Chem.*, (1975) **40**, 3420.
- [97] Zhang, L. H.; Duan, J.; Xu, Y.; Dolbier Jr, W. R., *Tetrahedron Lett.*, (1998) **39**, 9621.

- [98] Becker, H. G. O.; Beckert, R.; Domschke, G.; E., F.; Habicher, W. D.; Metz, P.; Dietrich, P.; Schwetlick, K., In *Organikum*, WILEY-VCH: Weinheim, (2001), 497.
- [99] Reddy, A. S.; Kumar, M. S.; Reddy, G. R., *Tetrahedron Lett.*, (2000) **41**, 6285.
- [100] Boukhris, S.; Souizi, A.; Albert, R., *Tetrahedron Lett.*, (1996) **37**, 179.
- [101] El-Helby, A. A.; Amin, M. A.; Ibrahim, M. K.; El-Adl, K., *Egypt. J. Biomed. Sci.*, (2003) **11**, 60.
- [102] Rustoy, E. M.; Baldessari, A., *Eur. J. Org. Chem.*, (2005) **2005**, 4628.
- [103] Fiedler, H.; Hampel, M.; Lunkwitz, K.; Pritzkow, W., *J. Prakt. Chem.*, (1969) **311**, 775.
- [104] Ngo, H.; Harris, R.; Kimmich, N.; Casino, P.; Niks, D.; Blumenstein, L.; Barends, T. R.; Kulik, V.; Weyand, M.; Schlichting, I.; Dunn, M. F., *Biochemistry*, (2007) **46**, 7713.
- [105] Jones, L. W.; Werner, L. F., *J. Am. Chem. Soc.*, (1917) **39**, 413.
- [106] Hoffman, R. V.; Nayyar, N. K., *J. Org. Chem.*, (1994) **59**, 3530.
- [107] Shaw, S. J.; Chen, Y.; Zheng, H.; Fu, H.; Burlingame, M. A.; Marquez, S.; Li, Y.; Claypool, M.; Carreras, C. W.; Crumb, W.; Hardy, D. J.; Myles, D. C.; Liu, Y., *J. Med. Chem.*, (2009) **52**, 6851.
- [108] Santos, M. A.; Esteves, M. A.; Vaz, M. C.; Frausto, d. S. J. J. R.; Noszal, B.; Farkas, E., *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, (1997), 1977.
- [109] Richter, S. B.; Kaplan, E. H., US3917664A, *Chem. Abstr.* (1975) **84**, 58661.
- [110] Casadei, M. A.; Di Rienzo, B.; Inesi, A.; Moracci, F. M., *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, (1992), 375.
- [111] Casadei, M. A.; Di Rienzo, B.; Inesi, A.; Moracci, F. M., *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, (1992), 379.
- [112] Santos, M. A.; Esteves, M. A.; Vaz, M. C. T.; Goncalves, M. L. S. S., *J. Chem. Soc., Dalton Trans.*, (1993), 927.
- [113] Esteves, M. A.; Vaz, M. C. T.; Goncalves, M. L. S. S.; Farkas, E.; Santos, M. A., *J. Chem. Soc., Dalton Trans.*, (1995), 2565.
- [114] Nelson, S. D.; Nelson, W. L.; Trager, W. F., *J. Med. Chem.*, (1978) **21**, 721.
- [115] Ono, M.; Shinoki, H., JP63316743A, *Chem. Abstr.* (1988) **111**, 77166.
- [116] Exner, O.; Simon, W., *Collect. Czech. Chem. Commun.*, (1965) **30**, 4078.
- [117] Geffken, D., *Arch. Pharm. (Weinheim)*, (1987) **320**, 382.
- [118] Zeeh, B.; Metzger, H., Hydroxylamine, In *Methoden der organischen Chemie (Houben-Weyl-Müller)*, Georg Thieme Verlag: Stuttgart, (1971) **10/1**, 1138.

- [119] Marmion, Celine J.; Griffith, D.; Nolan, Kevin B., *Eur. J. Inorg. Chem.*, (2004) **2004**, 3003.
- [120] Ponikvar, M.; Liebman, J. F., Use of oximes, hydroxamic acids and related species as reagents in inorganic analytical chemistry, In *PATAI'S Chemistry of Functional Groups: The Chemistry of Hydroxylamines, Oximes and Hydroxamic Acids Volume 1*, John Wiley & Sons Ltd.: Chichester, (2009), 515.
- [121] Reagenzien-Verzeichnis, In *Europäisches Arzneibuch 6. Ausgabe Grundwerk 2008*, Deutscher Apothekerverlag Stuttgart, Govi-Verlag, Pharmazeutischer Verlag GmbH Eschborn: (2008), 593.
- [122] Kakkar, R.; Grover, R.; Chadha, P., *Org. Biomolec. Chem.*, (2003) **1**, 2200.
- [123] Grigat, H.; Zinner, G., *Arch. Pharm. (Weinheim)*, (1986) **319**, 1037.
- [124] Ramadan, N.; Porath, J., *J. Chromatogr. A*, (1985) **321**, 81.
- [125] Lee, B. H.; Gerfen, G. J.; Miller, M. J., *J. Org. Chem.*, (1984) **49**, 2418.
- [126] Boukhris, S.; Souizi, A., *Tetrahedron Lett.*, (2005) **46**, 7455.
- [127] Sasaki, H.; Mori, Y.; Nakamura, J.; Shibasaki, J., *J. Med. Chem.*, (1991) **34**, 628.
- [128] Wei, L.-L.; Mulder, J. A.; Xiong, H.; Zifcsak, C. A.; Douglas, C. J.; Hsung, R. P., *Tetrahedron*, (2001) **57**, 459.
- [129] Bremner, J. B.; Perkins, D. F., *Tetrahedron*, (2005) **61**, 2659.
- [130] Ohmura, N.; Nakamura, A.; Hamasaki, A.; Tokunaga, M., *Eur. J. Org. Chem.*, (2008) **2008**, 5042.
- [131] Park, S. H.; Kang, H. J.; Ko, S.; Park, S.; Chang, S., *Tetrahedron-Asymmetr.*, (2001) **12**, 2621.
- [132] Lam, H.; Cheng, X.; Steed, J. W.; Aldous, D. J.; Hii, K. K., *Tetrahedron Lett.*, (2002) **43**, 5875.
- [133] Rademacher, P., Product class 7: hydrazines and hydrazinium salts, In *Science of Synthesis*, Georg Thieme Verlag: Stuttgart, New York, (2009) **40b**, 1133.
- [134] Marshall, G. R.; Rosik, L. O.; Schall, O. F.; Slomczynska, U. J., WO2000004868A2, Chem. Abstr. (2000) **132**, 137205.
- [135] Le Grel, P.; Salaun, A.; Mocquet, C.; Le Grel, B.; Roisnel, T.; Potel, M., *J. Org. Chem.*, (2011) **76**, 8756.
- [136] Ali, S. M.; Brunden, K. R.; Doller, D.; Herbert, B.; Jiang, J. B.; Jordan, A., WO2002019967A2, Chem. Abstr. (2002) **136**, 247396.
- [137] Thormann, M., WO2006114261A1, Chem. Abstr. (2006) **145**, 471529.
- [138] Mallams, A. K.; Dasmahapatra, B.; Neustadt, B. R.; Demma, M.; Vaccaro, H. A., WO2007011623A1, Chem. Abstr. (2007) **146**, 184486.
- [139] Stroh, H.-H.; Scharnow, H.-G., *Chem. Ber.*, (1965) **98**, 1588.

- [140] Kametani, T.; Kigasawa, K.; Hiiragi, M.; Wagatsuma, N.; Uryu, T.; Araki, K., *J. Med. Chem.*, (1973) **16**, 301.
- [141] Knobloch, W.; Niedrich, H., *J. Prakt. Chem.*, (1962) **17**, 273.
- [142] Portoghesi, P. S., US4730048A, *Chem. Abstr.* (1988) **109**, 38020.
- [143] Meyer, K. G., *Synlett*, (2004), 2355.
- [144] Hearn, M. J.; Lucero, E. R., *J. Het. Chem.*, (1982) **19**, 1537.
- [145] Nara, S.; Sakamoto, T.; Miyazawa, E.; Kikugawa, Y., *Synthetic Commun.*, (2003) **33**, 87.
- [146] Atkinson, R. S.; Grimshire, M. J.; Kelly, B. J., *Tetrahedron*, (1989) **45**, 2875.
- [147] Carpino, L. A.; Kirkley, R. K., *J. Am. Chem. Soc.*, (1970) **92**, 1784.
- [148] Brosse, N.; Pinto, M.-F.; Jamart-Grégoire, B., *Eur. J. Org. Chem.*, (2003) **2003**, 4757.
- [149] Enders, E., Methoden zur Herstellung und Umwandlung von Arylhydrazinen und Arylhydrazonen, In *Methoden der Organischen Chemie (Houben-Weyl)*, Georg Thieme Verlag: Stuttgart, (1967) **10/2**, 396.
- [150] Caddick, S.; Fitzmaurice, R., *Tetrahedron*, (2009) **65**, 3325.
- [151] Smith, R. F.; Coffman, K. J., *Synthetic Commun.*, (1982) **12**, 801.
- [152] Le Berre, A.; Porte, C., *Bull. Soc. Chim. Fr.*, (1976), 476.
- [153] Sisler, H. H.; Omietanski, G. M.; Rudner, B., *Chem. Rev. (Washington, D. C.)*, (1957) **57**, 1021.
- [154] Pagoria, P. F.; Mitchell, A. R.; Schmidt, R. D., *J. Org. Chem.*, (1996) **61**, 2934.
- [155] Makosza, M.; Winiarski, J., *Accounts Chem. Res.*, (1987) **20**, 282.
- [156] Bastrakov, M. A.; Starosotnikov, A. M.; Leontieva, M. A.; Shakhnes, A. K.; Shevelev, S. A., *Mendeleev Commun.*, (2009) **19**, 47.
- [157] Onomura, O., Electrochemistry of hydroxylamines, oximes and hydroxamic acids, In *PATAI'S Chemistry of Functional Groups: The Chemistry of Hydroxylamines, Oximes and Hydroxamic Acids Volume 1*, John Wiley & Sons Ltd.: Chichester, (2009), 499.
- [158] Zilz, S., *Dissertation Hamburg*, (2000).
- [159] Bock, H.; Baltin, E.; Kroner, J., *Chem. Ber.*, (1966) **99**, 3337.
- [160] Kosmrlj, J.; Kocevar, M.; Polanc, S., *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, (1998), 3917.
- [161] Pieters, L.; Kosmrlj, J.; Lenarsic, R.; Kocevar, M.; Polanc, S., *ARKIVOC*, (2001) **2**, 42.
- [162] Moskatelo, D.; Benjak, A.; Laketa, V.; Polanc, S.; Kosmrlj, J.; Osmak, M., *Chemotherapy (Basel, Switz.)*, (2002) **48**, 36.
- [163] Jakopcic, S.; Dubravcic, K.; Brozovic, A.; Polanc, S.; Osmak, M., *Cell Biol. Toxicol.*, (2006) **22**, 61.
- [164] Urankar, D.; Košmrlj, J., *Inorg. Chim. Acta*, (2010) **363**, 3817.

- [165] Urankar, D.; Steinbücher, M.; Kosjek, J.; Košmrlj, J., *Tetrahedron*, (2010) **66**, 2602.
- [166] Urankar, D.; Pevec, A.; Košmrlj, J., *Eur. J. Inorg. Chem.*, (2011) **2011**, 1921.
- [167] Huang, P.-K. C.; Kosower, E. M., *J. Am. Chem. Soc.*, (1968) **90**, 2354.
- [168] Summers, J. B.; Kim, K. H.; Mazdiyasni, H.; Holms, J. H.; Ratajczyk, J. D.; Stewart, A. O.; Dyer, R. D.; Carter, G. W., *J. Med. Chem.*, (1990) **33**, 992.
- [169] Stewart, A. O.; Bhatia, P. A.; Martin, J. G.; Summers, J. B.; Rodriques, K. E.; Martin, M. B.; Holms, J. H.; Moore, J. L.; Craig, R. A.; Kolasa, T.; Ratajczyk, J. D.; Mazdiyasni, H.; Kerdesky, F. A. J.; DeNinno, S. L.; Maki, R. G.; Bouska, J. B.; Young, P. R.; Lanni, C.; Bell, R. L.; Carter, G. W.; Brooks, C. D. W., *J. Med. Chem.*, (1997) **40**, 1955.
- [170] Gallastegui, N.; Beck, P.; Arciniega, M.; Huber, R.; Hillebrand, S.; Groll, M., *Angew. Chem.*, (2012) **124**, 251.
- [171] Ren, S.; Wang, R.; Komatsu, K.; Bonaz-Krause, P.; Zyrianov, Y.; McKenna, C. E.; Csipke, C.; Tokes, Z. A.; Lien, E. J., *J. Med. Chem.*, (2002) **45**, 410.
- [172] Raichurkar, A. V.; Kulkarni, V. M., *J. Med. Chem.*, (2003) **46**, 4419.
- [173] Oser, B. L.; Oser, M.; Morgareidge, K.; Sternberg, S. S., *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, (1965) **7**, 445.
- [174] Ye, J.; Wang, X.-H.; Sang, Y.-X.; Liu, Q., *J. Agri. Food Chem.*, (2011) **59**, 9313.
- [175] Becalski, A.; Lau, B. P. Y.; Lewis, D.; Seaman, S. W., *J. Agri. Food Chem.*, (2004) **52**, 5730.
- [176] Ito, H., *Jap. Plast. Age*, (1969) **7**, 46.
- [177] Slovak, A. J., *Thorax*, (1981) **36**, 906.
- [178] Bonsall, J. L., *Contact Dermatitis*, (1984) **10**, 42.
- [179] M. Witvrouw, M. V., J.-P. Tassignon, J.-C. Schmit, J. Desmyter and E. De Clercq, *Antivir. Res.*, (1996) **30**, A41.
- [180] De Clercq, E., *Mini Rev. Med. Chem.*, (2002) **2**, 163.
- [181] Topol, I. A.; Nemukhin, A. V.; Dobrogorskaya, Y. I.; Burt, S. K., *J. Phys. Chem. B*, (2001) **105**, 11341.
- [182] Huang, M.; Maynard, A.; Turpin, J. A.; Graham, L.; Janini, G. M.; Covell, D. G.; Rice, W. G., *J. Med. Chem.*, (1998) **41**, 1371.
- [183] Rice, W. G.; Turpin, J. A.; Huang, M.; Clanton, D.; Buckheit, R. W.; Covell, D. G.; Wallqvist, A.; McDonnell, N. B.; DeGuzman, R. N.; Summers, M. F.; Zalkow, L.; Bader, J. P.; Haugwitz, R. D.; Sausville, E. A., *Nat. Med.*, (1997) **3**, 341.

- [184] Goebel, F.-D.; Hemmer, R.; Schmit, J.-C.; Bogner, J. R.; Clercq, E. d.; Witvrouw, M.; Pannecouque, C.; Valeyev, R.; Vandeveld, M.; Margery, H.; Tassignon, J.-P., *AIDS*, (2001) **15**, 33.
- [185] Tassignon, J.; Ismaili, J.; Moine, A. L.; Van Laethem, F.; Leo, O.; Vandeveld, M.; Goldman, M., *Nat. Med.*, (1999) **5**, 947.
- [186] Tassignon, J.; Vandeveld, M.; Goldman, M., *Clin. Immunol.*, (2001) **100**, 24.
- [187] Zehbe, I.; Richard, C.; Lee, K. F.; Campbell, M.; Hampson, L.; Hampson, I. N., *Antivir. Res.*, (2011) **91**, 161.
- [188] Osmak, M.; Bordukalo, T.; Jernej, B.; Kosmrlj, J.; Polanc, S., *Anti-Cancer Drugs*, (1999) **10**, 853.
- [189] Kosower, E. M.; Miyadera, T., *J. Med. Chem.*, (1972) **15**, 307.
- [190] Quilico, A., *Gazz. Chim. Ital.*, (1932) **62**, 912.
- [191] Quilico, A.; Justoni, R., *Gazz. Chim. Ital.*, (1933) **63**, 862.
- [192] Luckenbach, R., In *Beilsteins Handbuch der Organischen Chemie*, 3. und 4. *Ergänzungswerk*, Springer Verlag: Berlin, Heidelberg, New York, Tokyo, (1985), 9352.
- [193] Groebner, P.; Mueller, E., *Eur. J. Med. Chem. - Chim. Ther.*, (1974) **9**, 341.
- [194] Steinberg, G. M.; Bolger, J., *J. Org. Chem.*, (1956) **21**, 660.
- [195] Ohme, R.; Preuschhof, H., *J. Prakt. Chem.*, (1971) **313**, 636.
- [196] Zinner, G., *Arch. Pharm. (Weinheim)*, (1968) **301**, 827.
- [197] Geffken, D.; Burchardt, A., *Pharmazie*, (1993) **48**, 669.
- [198] Ali, A. S.; Wilkie, J. S.; Winzenberg, K. N., *Aust. J. Chem.*, (1996) **49**, 927.
- [199] Hantzsch, A.; Schultze, O. W., *Ber. deut. chem. Ges.*, (1895) **28**, 2073.
- [200] Widman, O., *Ber. deut. chem. Ges.*, (1895) **28**, 1925.
- [201] Thiele, J., *Ber. deut. chem. Ges.*, (1895) **28**, 2599.
- [202] Hantzsch, A.; Schulze, O. W., *Ber. deut. chem. Ges.*, (1895) **28**, 666.
- [203] Ohme, R.; Preuschhof, H., *J. Prakt. Chem.*, (1971) **313**, 642.
- [204] Bock, H.; Rudolph, G.; Baltin, E., *Chem. Ber.*, (1965) **98**, 2054.
- [205] Wang, Y. L.; Wang, J. Y.; Li, J. P.; Ma, D. L., *Synthetic Commun.*, (1996) **26**, 3579.
- [206] lu Wang, Y.; Wang, X. Y.; Ping Li, J.; Ma, D. I.; Wang, H., *Synthetic Commun.*, (1997) **27**, 1737.
- [207] Wang, C.-l.; Wang, Y.-l.; Wang, X.-y.; Li, J.-p.; Ma, D.-l.; Wang, H., *Synthetic Commun.*, (1997) **27**, 3723.
- [208] Wang, C.; Wang, Y.; Wang, X.; Li, J.; Wang, H.; Zhang, S., *Org. Prep. Proced. Int.*, (1998) **30**, 97.
- [209] Wang, C.; Wang, Y.; Wang, X.; Li, J.; Wang, H., *J. Chin. Chem. Soc. (Taipei)*, (1999) **46**, 131.

- [210] Wang, X.-Y.; Wang, Y.-L.; Li, J.-P.; Zhang, Z.-Y., *Synthetic Commun.*, (1999) **29**, 157.
- [211] Qiao, R.-Z.; Zhang, Y.; Hui, X.-P.; Xu, P.-F.; Zhang, Z.-Y.; Wang, X.-Y.; Wang, Y.-L., *Green Chem.*, (2001) **3**, 186.
- [212] Wang, H.; Wang, Y.; Zhang, G.; Li, J., *Indian J. Chem., Sect. B: Org. Chem. Incl. Med. Chem.*, (2002) **41B**, 220.
- [213] Xue, W.-X.; Li, J.-P.; Li, W.; Wang, Y.-L., *J. Chin. Chem. Soc. (Taipei, Taiwan)*, (2004) **51**, 997.
- [214] Xue, W.-X.; Su, Y.-X.; Li, J.-P., *J. Chin. Chem. Soc. (Taipei, Taiwan)*, (2006) **53**, 1199.
- [215] Wan, H.; Peng, Y., *Monatsh. Chem.*, (2008) **139**, 909.
- [216] Gaviraghi, G.; Pinza, M.; Pifferi, G., *Synthesis*, (1981), 608.
- [217] Simionescu, C. I.; Popa, A. A.; Comanita, E.; Barboiu, V., *Rev. Roum. Chim.*, (1989) **34**, 317.
- [218] Attanasi, O. A.; De Crescentini, L.; Favi, G.; Filippone, P.; Lillini, S.; Mantellini, F.; Santeusano, S., *Org. Lett.*, (2005) **7**, 2469.
- [219] Quilico, A.; Justoni, R., *Gazz. Chim. Ital.*, (1935) **65**, 201.
- [220] Le Fevre, J. W.; O'Dwyer, M. F.; Werner, R. L., *Aust. J. Chem.*, (1953) **6**, 341.
- [221] Zeeh, B., Infrarot- und Raman-Spektren, In *Spektroskopische Methoden in der organischen Chemie*, Thieme: Stuttgart, New York, (2005), 56.
- [222] Geffken, D.; Ploetz, A.; Zydowitz, H. V., *Sci. Pharm.*, (2002) **70**, 325.

15 Anhang

15.1 Gefahrenmerkmale und Sicherheitsratschläge

Daten im Sinne des Chemikaliengesetzes über die toxikologischen Eigenschaften der im Rahmen dieser Arbeit synthetisierten Verbindungen liegen häufig nicht vor. Gefährliche Eigenschaften können nicht ausgeschlossen werden. Die Substanzen sind mit der für gefährliche Chemikalien üblichen Vorsicht zu handhaben.

Nachfolgend sind die wichtigsten im Rahmen dieser Arbeit verwendeten Lösungsmittel und Reagenzien mit ihren Gefahrenmerkmalen (Hazard; H) und Sicherheitsratschlägen (Precaution; P) aufgeführt. Die Angaben erfolgen gemäß Globally Harmonized System of Classification, Labelling and Packaging of Chemicals (GHS) bzw. Verordnung Nr. 1272/2008 (Annex VI) des Europäischen Parlaments und des Rates (GHS-Verordnung) oder den vorliegenden Sicherheitsdatenblättern.

Lösungsmittel	GHS-Sig	GHS Gefahren	GHS Maßnahmen
Aceton	Gefahr F !	EUH066, H225, H319, H336	P210, P233, P240, P241, P303+P361+P353, P305+P351+P338, P405, P501
Dichlormethan	Achtung L	H351	P260, P262, P280
Diethylether	Gefahr F !	EUH019, EUH066, H224, H302, H336	P210, P243, P273, P403
<i>N,N</i> -Dimethylformamid	Gefahr ! L	H312, H319, H332, H360D	P261, P280, P281, P305+P351+P338, P405, P501
Essigsäure	Gefahr F C	H226, H314	P210, P233, P240, P241, P242, P243, P260, P264, P280, P301+P330+P331, P303+P361+P353, P304+P340, P305+P351+P338, P310, P321, P370, P403+P235, P405, P501
Ethanol 96%	Gefahr F	H225	P210, P233, P240, P241, P242, P243, P280, P303+P361+P353, P370+P378, P403+P235, P501
Ethylacetat	Gefahr F !	EUH066, H225, H319, H336	P210, P233, P240, P241, P242, P243, P264, P280, P303+P361+P353, P305+P351+P338, P337+P313, P370+P378, P403+P235, P501
Methanol	Gefahr F T L	H225, H301, H311, H331, H370	P210, P240, P241, P242, P243, P260, P264, P280, P301+P310, P302+P352, P303+P361+P353, P304+P340, P307+P311, P403+P233, P403+P235, P405, P501
Natronlauge (5M)	Gefahr C	H314	P260, P264, P280, P301+P330+P331, P303+P361+P353, P304+P340, P305+P351+P338, P310, P321, P405, P501
<i>n</i> -Hexan	Gefahr F ! L N	H225, H304, H315, H336, H361, H373, H411	P201, P202, P210, P233, P240, P241, P242, P243, P244, P260, P264, P273, P280, P281, P301+P310, P302+P352, P303+P361+P353,

			P308+P313, P321, P331, P332+P313, P370+P378, P405, P501
Petrolether	Gefahr F	H225	P210, P233, P240, P241, P242, P243, P280, P303+P361+P353, P370+P378, P403+P235, P501
Salzsäure	Gefahr C !	H314, H335	P260, P264, P280, P301+P330+P331, P303+P361+P353, P304+P340, P305+P351+P338, P310, P321, P403+P233, P405, P501
Tetrahydrofuran	Gefahr F !	EUH019, H225, H319, H335	P210, P240, P241, P242, P243, P261, P264, P280, P303+P361+P353, P304+P340, P305+P351+P338, P321, P337+P313, P370+P378, P403+P233, P403+P235, P405, P501
Toluen	Gefahr, F ! L	H221, H304, H215, H336, H361, H373	P201, P202, P210, P233, P240, P241, P242, P243, P244, P260, P264, P280, P281, P301+P310, P302+P352, P303+P361+P353, P308+P313, P321, P331, P332+P313, P370+P378, P403+P235, P405, P501

Reagenz	GHS-Sig	GHS Gefahren	GHS Maßnahmen
1,1'-Carbonyl-diimidazol	Gefahr C !	H302, H314	P260, P264, P273, P280, P301+P312, P301+P330+P331, P303+P361+P353, P304+P340, P305+P351+P338, P310, P321, P405, P501
4-Chlor-2-methylphenylhydrazin	Achtung !	H302, H312, H315, H319, H332, H335	P261
N-Aminomorpholin	Achtung !	H302, H312, H315, H319, H332, H335	P261, P264, P280, P301+P312, P302+P352, P304+P340, P305+P351+P338, P321, P330, P332+P313, P337+P313, P362, P403+P233, P405, P501
N-Aminopiperidin	Gefahr F !	H226, H315, H319, H335	P210, P240, P241, P242, P243, P260, P261, P264, P280, P302+P352, P303+P361+P353, P304+P340, P305+P351+P338, P312, P321, P332+P313, P337+P313, P370+P378, P403+P233, P403+P235, P405, P501
Benzoylchlorid	Gefahr C !	H302, H312, H314, H317, H332	P260, P264, P280, P301+P312, P301+P330+P331, P302+P352, P303+P361+P353, P304+P340, P305+P351+P338, P310, P321, P333+P313, P405, P501
Benzyldiazin-dihydrochlorid	Achtung !	H315, H319, H335	P261, P264, P280, P302+P352, P304+P340, P305+P351+P338, P312, P321, P332+P313, P337+P313, P362, P403+P233, P405, P501
Bromacetylchlorid	Gefahr C !	EUH014, H314, H335	P260, P264, P280, P301+P330+P331, P303+P361+P353, P304+P340, P305+P351+P338, P310, P321, P403+P233, P405,

			P501
Bromdiphenylmethan	Gefahr C !	H314, H335	P260, P264, P280, P301+P330+P331, P303+P361+P353, P304+P340, P305+P351+P338, P310, P321, P403+P233, P405, P501
Chloracetylchlorid	Gefahr C T L N	EUH014, EUH029, H301, H311, H314, H331, H372, H400	P260, P264, P273, P280, P301+P310, P301+P330+P331, P302+P352, P303+P361+P353, P304+P340, P305+P351+P338, P314, P321, P391, P403+P233, P405, P501
Chlorameisensäure-methylester	Gefahr F C T	H225, H302, H312, H314, H330	P210, P240, P241, P242, P243, P244, P260, P264, P280, P281, P301+P312, P301+P330+P331, P302+P352, P303+P361+P353, P304+P340, P305+P351+P338, P310, P320, P370+P378, P403+P233, P403+P235, P405, P501
Eisen(III)-chlorid	Gefahr C !	H302, H315, H318	P264, P280, P301+P312, P302+P352, P305+P351+P338, P310, P321, P330, P332+P313, P362, P501
Hydroxyl-ammoniumsulfat	Achtung C ! L N	H290, H302, H312, H315, H317, H319, H351, H373, H400	P201, P202, P243, P260, P264, P273, P280, P281, P301+P312, P302+P352, P305+P351+P338, P308+P313, P321, P330, P333+P313, P337+P313, P362, P390, P405, P406, P501
Magnesiumsulfat	Die Substanz ist nach GHS Kriterien nicht kennzeichnungspflichtig.		
Morpholin	Gefahr, F C !	H226, H302, H312, H314, H332	P210, P233, P240, P241, P242, P243, P244, P260, P264, P280, P301+P312, P301+P330+P331, P302+P352, P303+P361+P353, P304+P340,

			P305+P351+P338, P310, P321, P370+P378, P403+P235, P405, P501
N-Ethyldiisopropylamin	Gefahr, F C !	H225, H302, H314, H412	P210, P233, P240, P241, P242, P243, P244, P260, P264, P273, P280, P301+P312, P301+P330+P331, P303+P361+P353, P304+P340, P305+P351+P338, P310, P321, P370+P378, P403+P235, P405, P501
Natriumcarbonat	Achtung !	H319	P264, P280, P305+P351+P338, P337+P313
Natriumchlorid	Die Substanz ist nach GHS Kriterien nicht kennzeichnungspflichtig.		
Natriumhydrogen-carbonat	Die Substanz ist nach GHS Kriterien nicht kennzeichnungspflichtig.		
N-Benzylhydroxyl-ammoniumchlorid	Achtung !	H315, H319, H335	P261, P264, P280, P302+P352, P304+P340, P305+P351+P338, P312, P321, P332+P313, P337+P313, P362, P403+P233, P405, P501
N-Isopropylhydroxyl-ammoniumchlorid	Achtung !	H312, H315, H319, H335	P261, P264, P280, P302+P352, P304+P340, P305+P351+P338, P312, P321, P332+P313, P337+P313, P362, P403+P233, P405, P501
N-Methylhydroxyl-ammoniumchlorid	Achtung !	H315, H319	P264, P280, P302+P352, P305+P351+P338, P321, P332+P313, P337+P313, P362
O-Benzylhydroxyl-ammoniumchlorid	Gefahr C !	H314, H317	P280, P301+P330+P331, P302+P352, P305+P351+P338, P309+P310
O-Methylhydroxyl-ammoniumchlorid	Gefahr C ! N	H302, H312, H314, H317, H332, H400	P260, P264, P273, P280, P301+P312, P301+P330+P331, P302+P352, P303+P361+P353, P304+P340, P305+P351+P338, P310, P321, P333+P313, P391, P405, P501
Phenylhydrazin	Gefahr T L N	H301, H311,	P201, P202, P260, P264,

		H315, H317, H319, H331, H341, H350, H372, H400	P273, P280, P281, P301+P310, P302+P352, P304+P340, P305+P351+P338, P308+P313, P321, P330, P333+P313, P337+P313, P361, P391, P403+P233, P406, P501
Piperidin	Gefahr F C T	H225, H311, H314, H331	P210, P240, P241, P242, P243, P260, P264, P280, P301+P330+P331, P302+P352, P303+P361+P353, P304+P340, P305+P351+P338, P310, P321, P370+P378, P403+P233, P403+P235, P405, P501
<i>t</i> -Butylcarbazat	Die Substanz ist nach GHS Kriterien nicht kennzeichnungspflichtig.		
<i>t</i> -Butylhydrazin-hydrochlorid	Achtung !	H315, H319, H335	P261, P280, P305+P351+P338, P321, P405, P501
Triethylamin	Gefahr F C !	H225, H302, H312, H314, H332	P210, P233, P240, P241, P242, P243, P260, P264, P280, P301+P312, P301+P330+P331, P302+P352, P303+P361+P353, P304+P340, P305+P351+P338, P310, P321, P370+P378, P403+P235, P405, P501
α -Chlorphenyl-acetylchlorid	Gefahr C !	H314, H335	P260, P264, P280, P301+P330+P331, P303+P361+P353, P304+P340, P305+P351+P338, P310, P321, P403+P235, P405, P501

Lebenslauf

entfällt aus datenschutzrechtlichen Gründen.

