

**4-Hydrazono-1,3-oxazolidin-2-one  
1,3,4-Oxadiazin-2-one und  
Furo[3,4-*d*]-pyrimidin-2,4,5-trione**

als

Leitstrukturen neuer antimikrobieller Wirkstoffe  
Synthese, Analytik und Bestimmung der biologischen Aktivität

**DISSERTATION**

Zur Erlangung des Doktorgrades  
der Universität Hamburg  
Fachbereich Chemie

vorgelegt von

**Tobias Mauz**  
aus Biberach a. d. Riß

Hamburg 2004

Gutachter: Prof. Dr. Detlef Geffken  
Prof. Dr. Peter Heisig

Tag der mündlichen Prüfung: 30.04.2004

Die vorliegende Arbeit entstand in der Zeit von November 2000 bis März 2004 am Institut für Pharmazie der Universität Hamburg unter der Leitung von **Herrn Prof. Dr. Detlef Geffken**, dem ich für die Aufnahme in seinen Arbeitskreis, für die Überlassung des Themas sowie die vorbildliche Betreuung und die stete Hilfsbereitschaft herzlich danke.

**Herrn Prof. Dr. Peter Heisig** gilt mein besonderer Dank für die freundliche Übernahme des Korreferats und die Ermöglichung der Testungen auf antibakterielle Aktivität.

Ich danke **Herrn Prof. Dr. Rolf D. Walter** vom Bernhardt-Nocht-Institut für Tropenmedizin in Hamburg für die Zurverfügungstellung von Arbeitsplatz und –material zur Durchführung der Anti-Malaria-Testungen. Weiterhin bedanke ich mich bei seinem Arbeitskreis, insbesondere bei Frau Dr. Zita Krnajski, Frau Ingrid Müller und Frau Bärbel Bergmann, für die Vorbereitungen und die tatkräftige Unterstützung bei den Messungen.

Für ihre große Unterstützung, hilfreiche Anregungen und Gespräche danke ich Frau Renata Mesaros, Frau Klaudia Beck, Herrn Dr. Thomas Meyer, Herrn Dr. Wolfgang Thimann, Herrn Uwe Kaula, Herrn Sinan Azakli, Herrn Khalid Widyan, Frau Katrin Schlüter, Frau Wamuyu Karuga, Frau Judith Möllenbeck, Frau Barbara Körber, Herrn Dr. V. Sinnwell mit seinen Mitarbeitern, Herrn Prof. Dr. J. Kopf, sowie allen anderen, die zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen haben.



## Abkürzungsverzeichnis

AAV	Allgemeine Arbeitsvorschrift
Abb.	Abbildung
Ar	Aryl
aromat.	aromatisch
ATCC	American-Type-Culture-Collection
ber.	berechnet
bzw.	beziehungsweise
Cbz	Benzyloxycarbonyl
CDI	1,1'-Carbonyldiimidazol
COSY	correlation spectroscopy
$\delta$	Chemische Verschiebung
d	Dublett
DC	Dünnschichtchromatographie
DMF	<i>N,N</i> -Dimethylformamid
DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub>	Dimethylsulfoxid, deuteriert
gef.	gefunden
HEPES	<i>N</i> -(2-Hydroxyethyl)piperazin- <i>N'</i> -2-ethansulfonsäure
HMBC	heteronuclear multiple bond correlation
HMQC	heteronuclear multiple quantum coherence
Hz	Hertz
IR	Infrarot
IUPAC	International Union of Pure and Applied Chemistry
<i>J</i>	Kopplungskonstante
KBE	Koloniebildende Einheiten
Lit.	Literaturzitat
m	Multiplett
M	molar
MG	relatives Molekulargewicht
MHB	Mueller-Hinton-Bouillon
MHK	minimale Hemmkonzentration
MIC	minimal inhibition concentration
NMR	nuclear magnetic resonance
P.	Plasmodium

Ph	Phenyl
ppm	parts per million
q	Quartett
quart.	quartär
RT	Raumtemperatur
s	Singulett
s.	siehe
Sdp.	Siedepunkt
Schmp.	Schmelzpunkt
s.o.	siehe oben
t	Triplett
T	Transmission
Tab.	Tabelle
TCDI	1,1'-Thiocarbonyldiimidazol
tert.	tertiär
TFA	Trifluoressigsäure
THF	Tetrahydrofuran
TMS	Tetramethylsilan
z.B.	zum Beispiel

# Inhaltsverzeichnis

VORWORT.....	11
<b>1 EINLEITUNG UND AUFGABENSTELLUNG .....</b>	<b>12</b>
<b>2 LITERATURÜBERSICHT .....</b>	<b>16</b>
2.1 AZINE .....	16
2.2 1,3-OXAZOLIDIN-2-ONE .....	17
<b>3 4-HYDRAZONO-1,3-OXAZOLIDIN-2-ONE.....</b>	<b>23</b>
3.1 SYNTHESPLANUNG .....	23
3.2 VORSTUFEN .....	26
3.2.1 Darstellung der $\alpha$ -Hydroxy-carbonitrile .....	26
3.2.2 Darstellung der $\alpha$ -Hydroxyimidoester-hydrochloride.....	27
3.2.3 Darstellung der $\alpha$ -Hydroxy-ethylimide .....	27
3.3 SYNTHESE VON 4-ETHOXY-1,3-OXAZOL-2(5H)-ONEN.....	28
3.3.1 Cyclisierung der $\alpha$ -Hydroxy-ethylimide .....	28
3.3.2 Stabilität der 4-Ethoxy-1,3-oxazol-2(5H)-one.....	29
3.3.3 Eigenschaften der 4-Ethoxy-1,3-oxazol-2(5H)-one.....	30
3.4 SYNTHESE VON 4-(ALKYLIDENHYDRAZONO)-1,3-OXAZOLIDIN-2-ONEN .....	34
3.4.1 Hydrazinolyse der 4-Ethoxy-1,3-oxazol-2(5H)-one .....	34
3.4.2 Eigenschaften der 4-Hydrazono-1,3-oxazolidin-2-one .....	37
3.4.3 Kondensation der 4-Hydrazono-1,3-oxazolidin-2-one mit Ketonen zu 4-(Alkylidenhydrazono)-1,3-oxazolidin-2-onen.....	38
3.4.4 Eigenschaften der (4Z)-4-(Alkylidenhydrazono)-1,3-oxazolidin-2-one .....	39
3.5 VARIATION DER AZIN-STRUKTUR .....	46
3.5.1 Synthese von 4-Morpholin-4-ylimino- / 4-Piperidin-1-ylimino-1,3-oxazolidin-2-onen .....	46
3.5.2 Eigenschaften der 4-Piperidin-1-ylimino / 4-Morpholin-4-ylimino-1,3-oxazolidin-2-one.....	47
3.5.3 Synthese von 4-(Acyldihydrazono)-1,3-oxazolidin-2-onen.....	47
3.5.4 Eigenschaften der 4-(Acyldihydrazono)-1,3-oxazolidin-2-one.....	48
3.5.5 Synthese von 4-(Thio)Semicarbazono- und 4-(N-Hydroxy)-semi-carbazono-1,3-oxazolidin- 2-onen.....	50
3.5.6 Eigenschaften der 4-(Thio)Semicarbazono- und 4-(N-Hydroxy)-semi-carbazono-1,3- oxazolidin-2-one .....	52
3.6 SYNTHESE VON 4-(ALKYLIDENHYDRAZONO)-3-METHYL-1,3-OXAZOLIDIN-2-ON-DERIVATEN.....	55
3.6.1 Alkylierung von 4-(Alkylidenhydrazono)-1,3-oxazolidin-2-onen .....	55
3.6.2 Eigenschaften der 4-(Alkylidenhydrazono)-3-methyl-1,3-oxazolidin-2-one .....	56
3.7 VERSUCHE ZUR VARIATION DER 2-POSITION DER LEITSTRUKTUR .....	59
3.7.1 Versuche zur Einführung einer Cyaniminogruppe.....	59
3.7.2 Versuche zur Acetalisierung.....	60
3.7.3 Cyclisierungsversuche zum 4,5-Dihydro-1,3-oxazol-Ringgerüst.....	61
3.8 VERSUCHE ZUR HERSTELLUNG VON 2,7-DIHYDRO-3H-[1,3]OXAZOLO[4,3-C][1,2,4]-TRIAZOL-3,5- DIONEN.....	63
<b>4 5-ETHOXY-3,6-DIHYDRO-2H-1,3,4-OXADIAZIN-2-ONE .....</b>	<b>66</b>
4.1 EINLEITUNG UND LITERATURÜBERSICHT .....	66
4.2 SYNTHESPLANUNG .....	68
4.3 SYNTHESE .....	70
4.3.1 Darstellung von (E/Z)-N-(1-Alkoxy-2-hydroxy-prop-1-yliden)-hydrazin-carbonsäureester..	70
4.3.2 Eigenschaften der (E/Z)-N'-(1-Ethoxy-2-hydroxy-prop-1-yliden)-hydrazin-carbonsäureester. .....	72
4.3.3 Eigenschaften der 2-[1-Amino-2-hydroxypropyliden]hydrazin-carbon-säure-ethylester	74
4.3.4 Ringschluss zu 5-Ethoxy-3,6-dihydro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-onen .....	80
4.3.5 Eigenschaften der 5-Ethoxy-3,6-dihydro-1,3,4-oxadiazin-2-one .....	81
4.3.6 Weitere Reaktivitätsuntersuchungen .....	85
4.3.7 Ausblick.....	88

<b>5</b>	<b>1H,7H-FURO[3,4-D]-PYRIMIDIN-2,4,5-TRIONE.....</b>	<b>90</b>
5.1	EINLEITUNG UND LITERATURÜBERSICHT.....	90
5.2	SYNTHESE.....	92
5.2.1	Darstellung von 4-Amino-2-oxo-2,5-dihydrofuran-3-carbonsäure-methyl-ester.....	92
5.2.2	Eigenschaften von 4-Amino-2-oxo-2,5-dihydrofuran-3-carbonsäure-methylester.....	93
5.2.3	Darstellung von 1H,7H-Furo[3,4-d]-pyrimidin-2,4,5-trionen und 2-Thioxo-2,3-dihydrofuro[3,4-d]-pyrimidin-4,5(1H,7H)-dionen.....	94
5.2.4	Eigenschaften der 1H,7H-Furo[3,4-d]-pyrimidin-2,4,5-trione und 2-Thioxo-2,3-dihydrofuro[3,4-d]-pyrimidin-4,5(1H,7H)-dione.....	95
<b>6</b>	<b>EXPERIMENTALTEIL .....</b>	<b>97</b>
6.1	VERZEICHNIS DER GERÄTE UND ANALYSENMETHODEN.....	97
6.2	SYNTHESEVORSCHRIFTEN UND ANALYTISCHE DATEN ZU KAPITEL 3 .....	99
6.2.1	Darstellung der $\alpha$ -Hydroxycarbonitrile <b>2</b> (Abschnitt 3.2.1).....	99
6.2.2	Darstellung der $\alpha$ -Hydroxyimidoester-hydrochloride <b>3</b> (Abschnitt 3.2.2).....	102
6.2.3	Darstellung der $\alpha$ -Hydroxy-ethylimide <b>4</b> (Abschnitt 3.2.3).....	106
6.2.4	Darstellung der 4-Ethoxy-1,3-oxazol-2(5H)-one <b>5</b> (Abschnitt 3.3.1).....	109
6.2.5	Darstellung der N'-(1,3-Oxazolidin-4-yliden)-hydrazincarbonsäure-benzylester <b>6Z</b> (Abschnitt 3.4.1).....	115
6.2.6	Darstellung der 4-Hydrazono-1,3-oxazolidin-2-one <b>6</b> (Abschnitt 3.4.1).....	117
6.2.7	Darstellung der (4Z)-4-(Alkylidenhydrazono)-1,3-oxazolidin-2-one <b>7</b> (Abschnitt 3.4.3)....	122
6.2.8	Darstellung der 4-(Morpholin-1-ylimino)- bzw. 4-(Piperidin-1-ylimino)-oxazolidin-2-one <b>8</b> (Abschnitt 3.5.1).....	137
6.2.9	Darstellung der N'-[(4Z)-2-Oxo-1,3-oxazolidin-4-yliden]-hydrazide <b>9</b> (Abschnitt 3.5.3)...	142
6.2.10	Darstellung der 1,3-Oxazolidin-2,4-dion-4-(thio)semicarbazone bzw. 4-(N-hydroxysemicarbazone) <b>10</b> (Abschnitt 3.5.5).....	147
6.2.11	Darstellung der (4E/Z)-4-(Alkylidenhydrazono)-3-methyl-1,3-oxazolidin-2-one <b>11</b> (Abschnitt 3.6).....	155
6.2.12	Darstellung von N'-Cyclohexyliden-2-hydroxy-2-phenyl-propan-hydrazonamid ( <b>RO</b> ) (Abschnitt 3.7).....	157
6.2.13	Darstellung der N'-(2-Oxo-oxazolidin-4-yliden)-hydrazincarbonsäure-alkylester <b>12</b> (Abschnitt 3.8).....	158
6.3	SYNTHESEVORSCHRIFTEN UND ANALYTISCHE DATEN ZU KAPITEL 4 .....	160
6.3.1	Darstellung der (E/Z)-2-(1-Ethoxy-2-hydroxy-propyliden)-hydrazin-carbonsäure-ester <b>13</b> (Abschnitt 4.3.1).....	160
6.3.2	Isolierung der 2-[1-Amino-2-hydroxypropyliden]-hydrazin-carbon-säureester <b>14</b> .....	168
6.3.3	Darstellung der 5-Ethoxy-3,6-dihydro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-one <b>15</b> (Abschnitt 4.3.4).....	172
6.4	SYNTHESEVORSCHRIFTEN UND ANALYTISCHE DATEN ZU KAPITEL 5 .....	178
6.4.1	Darstellung von 4-Amino-5-(4-chlorphenyl)-5-methyl-2-oxo-2,5-dihydrofuran-3-carbonsäure-methylester ( <b>16</b> ) (Abschnitt 5.2.1).....	178
6.4.2	Darstellung von Furo[3,4-d]-pyrimidin-2,4,5(1H,3H,7H)-trionen und 2-Thioxo-2,3-dihydrofuro[3,4-d]-pyrimidin-4,5(1H,7H)-dionen <b>17</b> (Abschnitt 5.2.3).....	179
<b>7</b>	<b>UNTERSUCHUNG DER BIOLOGISCHEN AKTIVITÄT .....</b>	<b>184</b>
7.1	BESTIMMUNG DER WACHSTUMSHEMMUNG VON <i>PLASMODIUM FALCIPARUM</i> .....	184
7.1.1	Material und Methoden.....	184
7.1.2	Durchführung der Testung.....	186
7.1.3	Auswertung und Ergebnisse.....	189
7.1.4	Diskussion.....	192
7.2	BESTIMMUNG DER MINIMALEN HEMMKONZENTRATION VON <i>E. COLI</i> , <i>S. AUREUS</i> , <i>E. FAECALIS</i> UND <i>P. AERUGINOSA</i> .....	194
7.2.1	Material und Methoden.....	194
7.2.2	Durchführung der Messungen.....	195
7.2.3	Auswertung und Ergebnisse.....	196
7.2.4	Diskussion.....	196
7.3	BESTIMMUNG DER FUNGIZIDEN, INSEKTIZIDEN, AKARIZIDEN UND HERBIZIDEN AKTIVITÄT .....	197
7.3.1	Untersuchungen zur fungiziden Aktivität.....	197
7.3.2	Untersuchungen zur insektiziden und akariziden Aktivität.....	199
7.3.3	Untersuchungen zur herbiziden Aktivität.....	199
7.4	UNTERSUCHUNG AUF ANTI-TUBERKULOSE-AKTIVITÄT .....	201



<b>8</b>	<b>ZUSAMMENFASSUNG.....</b>	<b>203</b>
<b>9</b>	<b>SUMMARY.....</b>	<b>209</b>
<b>10</b>	<b>LITERATURVERZEICHNIS.....</b>	<b>215</b>
	<b>ANHANG: GEFAHRENMERKMALE UND SICHERHEITSRATSCHLÄGE.....</b>	<b>219</b>



## Vorwort

Malaria wird durch eine Infektion mit Protozoen der Gattung *Plasmodium* verursacht. Vier humanpathogene *Plasmodium*-Arten sind bekannt, die zu jeweils spezifischen Krankheitsbildern führen: *P. falciparum* (Malaria tropica), *P. vivax* (Malaria tertiana), *P. ovale* (Malaria tertiana) und *P. malariae* (Malaria quartiana). Erkrankungen mit tödlichem Ausgang werden meist von *P. falciparum* verursacht.

Unter den Infektionskrankheiten stellt Malaria neben Aids und Tuberkulose die größte Bedrohung für Menschen in tropischen- und subtropischen Regionen dar. Schätzungen der WHO zufolge sind heute 40 % der Weltbevölkerung, vornehmlich Menschen der wirtschaftlich ärmsten Länder, durch Malaria gefährdet. Jährlich infiziert *P. falciparum* mehr als 300 Millionen Personen und führt zu 1-2 Millionen Todesfällen pro Jahr.

Obwohl Malaria in vielen Teilen der Welt bereits als ausgerottet galt, nimmt die Zahl der Erkrankungen auch in diesen Gebieten wieder zu. Der wichtigste Grund für diese bedrohliche Entwicklung ist die zunehmende Verbreitung von Resistenzen gegen Anti-Malaria-Medikamente.

Für die Forschung stellt daher die Entwicklung neuer Wirkstoffe gegen *P. falciparum*, die sich in ihrer chemischen Struktur und ihrem Wirkmechanismus von den bisher bekannten Arzneistoffen unterscheiden, eine große Herausforderung dar.

# 1 Einleitung und Aufgabenstellung

## Leitstruktur

Eine Leitstruktur ist eine chemische Modellsubstanz, die nachweislich eine erwünschte biologische Wirkung zeigt. Im allgemeinen besitzt sie aber geringe Wirkstärke oder andere Nachteile (bedenkliche Toxizität, schlechte Resorption im Magen-Darm-Trakt etc.).

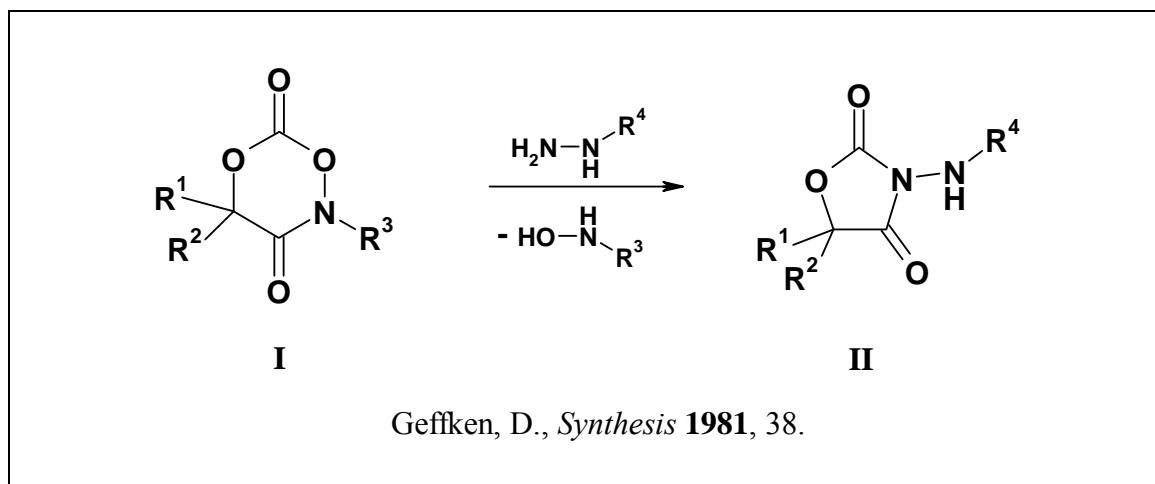
Zur Optimierung der Eigenschaften werden daher gezielte Veränderungen des Moleküls vorgenommen, wie zum Beispiel:

- Variation der Substituenten eines aromatischen oder heterocyclischen Ringes
- Einführung oder Eliminierung von Chiralitätszentren
- Verlängerung oder Verkürzung eines aliphatischen Restes oder eines Brückengliedes
- Einbau von Verzweigungen oder Anfügen von Ringen (Rigidisierung)
- Einführung raumerfüllender Substituenten
- Änderung der Ringgröße alicyclischer oder heterocyclischer Ringe
- Aufschneiden von Ringen
- Einführung oder Entfernung von Heteroatomen in Ketten oder Ringen

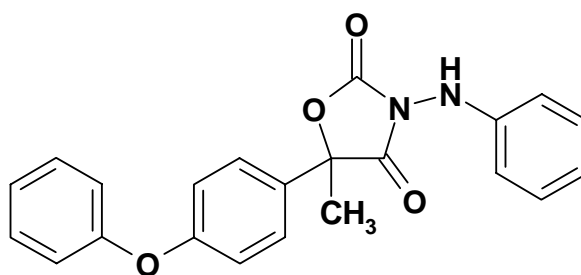
Für die spezifische Bindung an die molekulare Zielstruktur ist das Pharmakophor verantwortlich, dessen chemische Variation nur in engen Grenzen erlaubt ist. Zusätzliche Gruppen können höhere Affinität und somit eine gesteigerte biologische Aktivität bewirken oder die Lipophilie und damit den Transport und die Verteilung im biologischen System beeinflussen. Die Kenntnis dieser Struktur-Aktivitäts-Beziehungen von Leitsubstanzen ist von elementarer Bedeutung für deren Weiterentwicklung zu Arzneistoffen<sup>1,2</sup>.

Entwicklung der Leitstruktur für die vorliegende Arbeit

Aus der von *Geffken*<sup>3</sup> erschlossenen Stoffklasse der 3-Amino-1,3-oxazolidin-2,4-dione erwiesen sich zahlreiche Vertreter als stark wirksam gegen verschiedene phytopathogene Pilze.



Die Optimierung der fungiziden Eigenschaften durch systematische Variation der Leitstruktur **II** führte zu Famoxadon, welches bis zur Marktreife entwickelt wurde und sich seit 1998 in unterschiedlichen Kombinationspräparaten im Handel befindet<sup>\*4, 5</sup>.



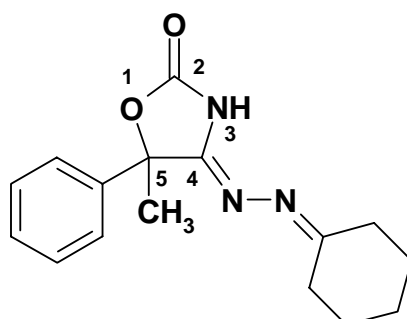
**Famoxadon**

Weitere Abwandlungen führten 1991 zu der von *Geffken* und *Holst* erstmals beschriebenen Stoffklasse der 4-(Alkylidenhydrazono)-1,3-oxazolidin-2-one<sup>6</sup>. *Willrodt* synthetisierte das davon abgeleitete 4-(Cyclohexylidenhydrazono)-5-methyl-5-phenyl-1,3-oxazolidin-2-on<sup>7</sup>, das nur noch geringe

\* Famoxadon (INN): Handelsbezeichnung Famoxate<sup>®</sup>; in Charisma<sup>®</sup> kombiniert mit Flusilazol, in Tanos<sup>®</sup> und Equation<sup>®</sup> Pro kombiniert mit Cymoxanil.

fungizide Aktivität besaß, aber eine auffallend starke Wirkung gegen *Plasmodium falciparum*, den Erreger von Malaria tropica, zeigte.

Für die vorliegende Arbeit wurde diese Verbindung als Leitstruktur für die Auffindung neuer Anti-Malaria-Wirkstoffe ausgewählt.

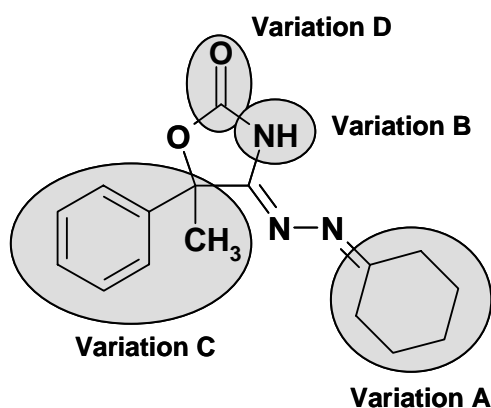


**Leitstruktur**

Grundkörper der Leitstruktur ist das 1,3-Oxazolidin-2-on Ringgerüst. Ringposition 4 ist mit einer Azin-Struktur, Position 5 mit einem Methyl- und einem Phenyl-Rest substituiert.

### Zielstrukturen

Mit dem Ziel Struktur-Aktivitätsbeziehungen aufzustellen, wurden neue 4-Hydrazono-1,3-oxazolidin-2-one entworfen. Bei den geplanten Verbindungen sollte die 4-Hydrazono-Struktur, die Positionen 2 und 3 sowie die Substituenten in 5-Position variiert werden:



In Ringposition 4 sollte der Alkyliden-Rest systematisch verändert und die Cycloalkylidenhydrazono-Teilstruktur durch Piperidin-1-ylimino- / Morpholin-4-ylimino-, Acylhydrazono- und (Thio)Semicarbazono-Strukturen substituiert werden (Variation A).

Variation B sieht die Alkylierung von NH in 3-Position vor.

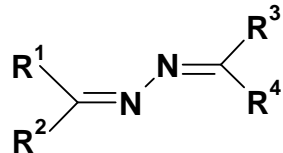
Der Phenyl-Substituent in 5-Position sollte durch unterschiedlich substituierte Aromaten und durch Alkyl ausgetauscht werden (Variation C).

Verschiedene Strukturen sollten die Oxo-Gruppe in 2-Position ersetzen (Variation D).

## 2 Literaturübersicht

### 2.1 Azine

Als Azine werden Kondensationsprodukte von Carbonylverbindungen mit Hydrazin gemäß der nachstehenden Formel bezeichnet\*:

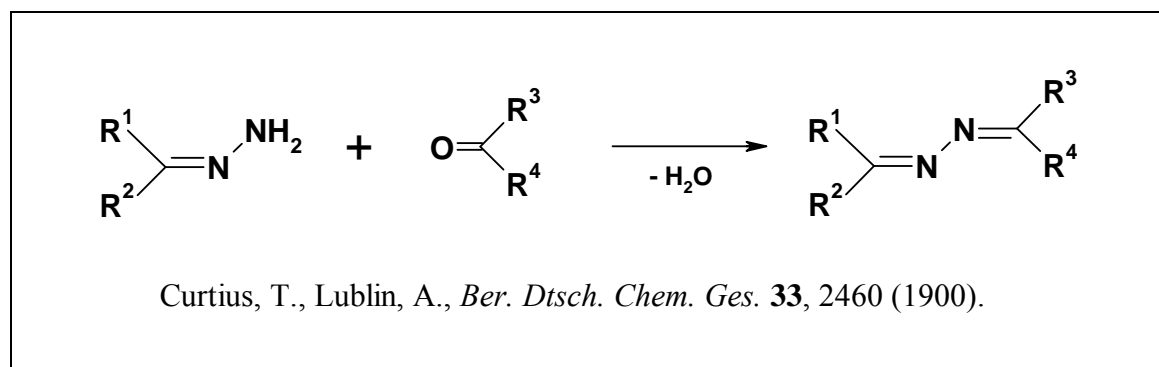


Man unterscheidet je nach Art der Substituenten symmetrische ( $\text{R}^1, \text{R}^2 = \text{R}^3, \text{R}^4$ ) und unsymmetrische ( $\text{R}^1, \text{R}^2 \neq \text{R}^3, \text{R}^4$ ) Azine.

#### Herstellung

Die Synthese symmetrischer Azine gelingt durch Reaktion von Hydrazin mit der doppelt molaren Menge Carbonylverbindung leicht und in guten Ausbeuten.

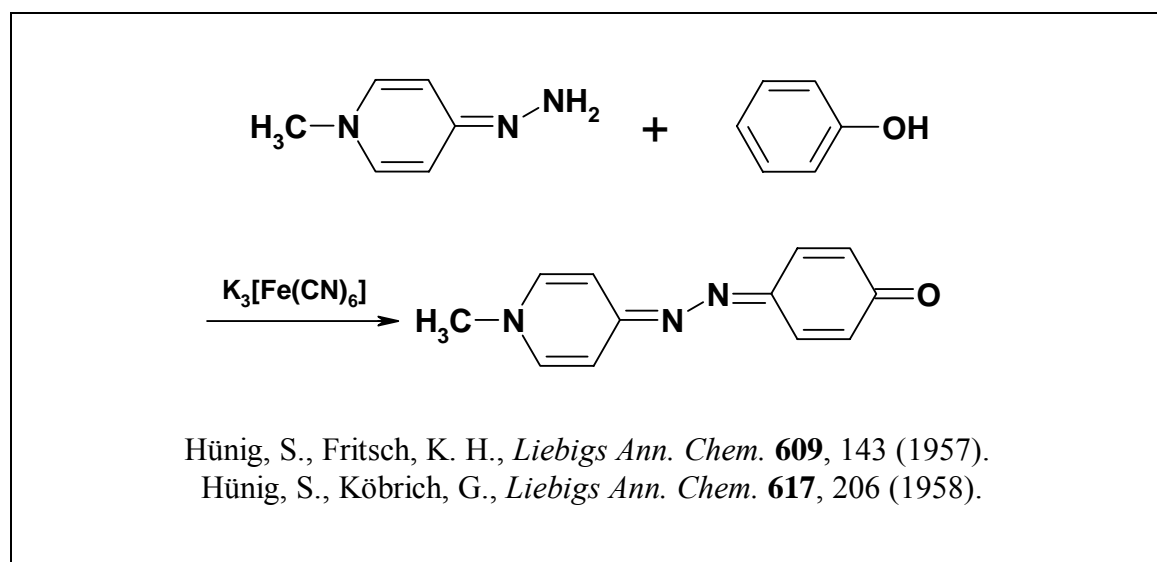
Ein häufig beschrittener Weg zur Darstellung von unsymmetrischen Azinen ist die Reaktion von Hydrazonen mit Aldehyden, Ketonen oder auch Chinonen<sup>8</sup>:



\* Gleichfalls wird der Begriff Azin als Gattungsname für eine Gruppe von heterocyclischen, sechsgliedrigen Kohlenwasserstoffen, die mindestens ein N-Atom im Ring enthalten, verwendet.



Als weitere Synthese sei die oxidative Kupplung genannt: Hydrazone, die am Hydrazon-Kohlenstoff oder vinylog dazu eine Amino-Gruppe enthalten, können in Gegenwart von Oxidationsmitteln mit Phenolen zu Farbstoffen kondensiert werden<sup>9, 10</sup>.



Bei der Herstellung der Hydrazone kann bereits die Bildung des entsprechenden symmetrischen Azins als Nebenreaktion auftreten.

Unsymmetrische Azine können zudem nach weiteren speziellen Methoden hergestellt werden, auf die an dieser Stelle nicht näher eingegangen werden soll.

## 2.2 1,3-Oxazolidin-2-one

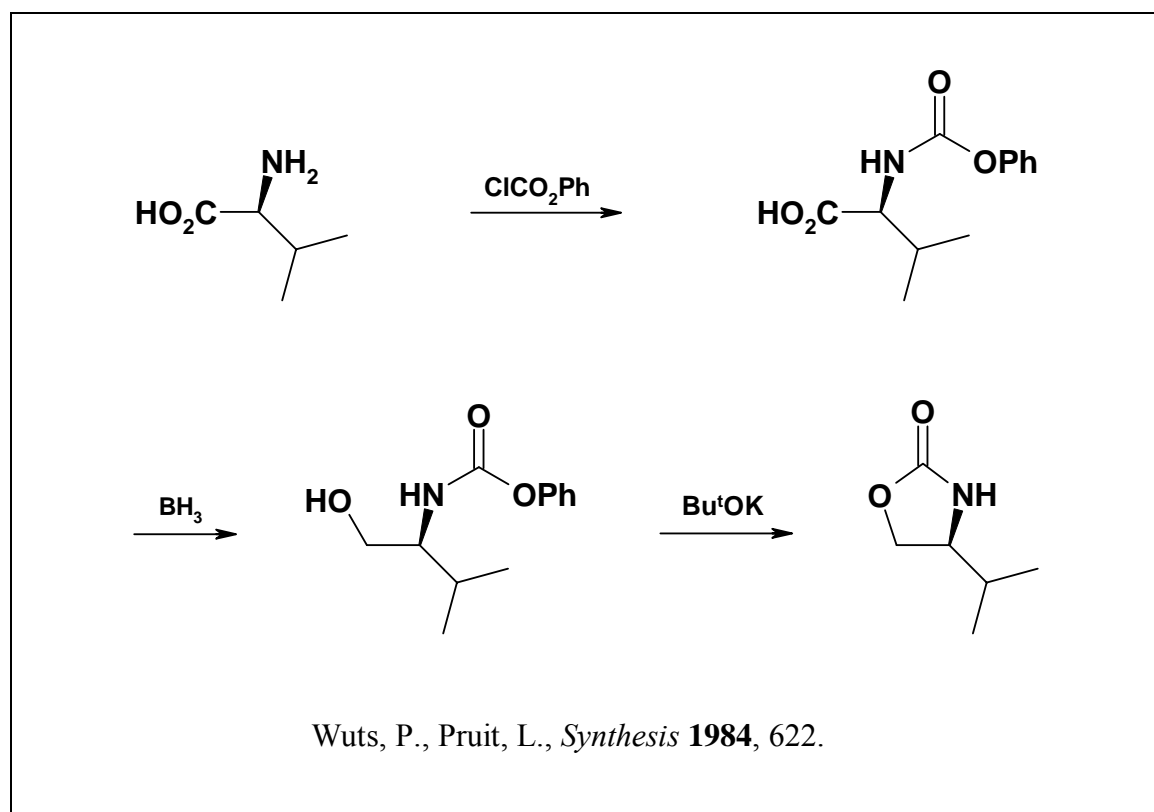
### Herstellung

Als Ausgangsverbindung für die Synthese von 1,3-Oxazolidin-2-onen werden häufig Aminosäuren verwendet, die nach Reduktion zu Aminoalkoholen durch Inkorporierung einer Carbonylkomponente\* ringgeschlossen werden.

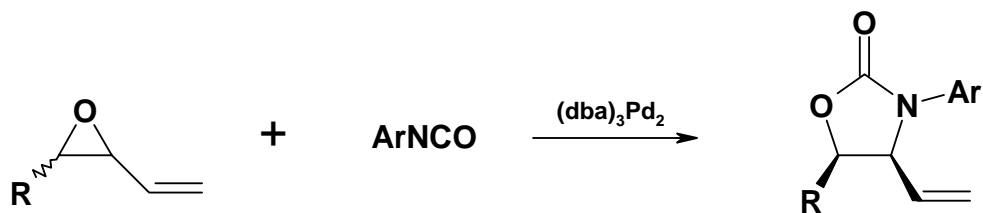
Die Cyclisierung mit  $\text{CS}_2$  und anschließende Oxidation mit  $\text{H}_2\text{O}_2$  stellt eine Variante dieser Methode dar<sup>11</sup>.

\* Die gebräuchlichsten Reagenzien sind Phosgen, Diphosgen, Triphosgen, CDI und CDT.

Weitere Synthesen wurden entwickelt, da die Isolierung der Aminoalkohole aufgrund ihrer Wasserlöslichkeit meist sehr aufwendig ist. Beginnt die Reaktionsfolge mit der Acylierung der Aminosäure, so wird dieses Problem vermieden<sup>12</sup>:

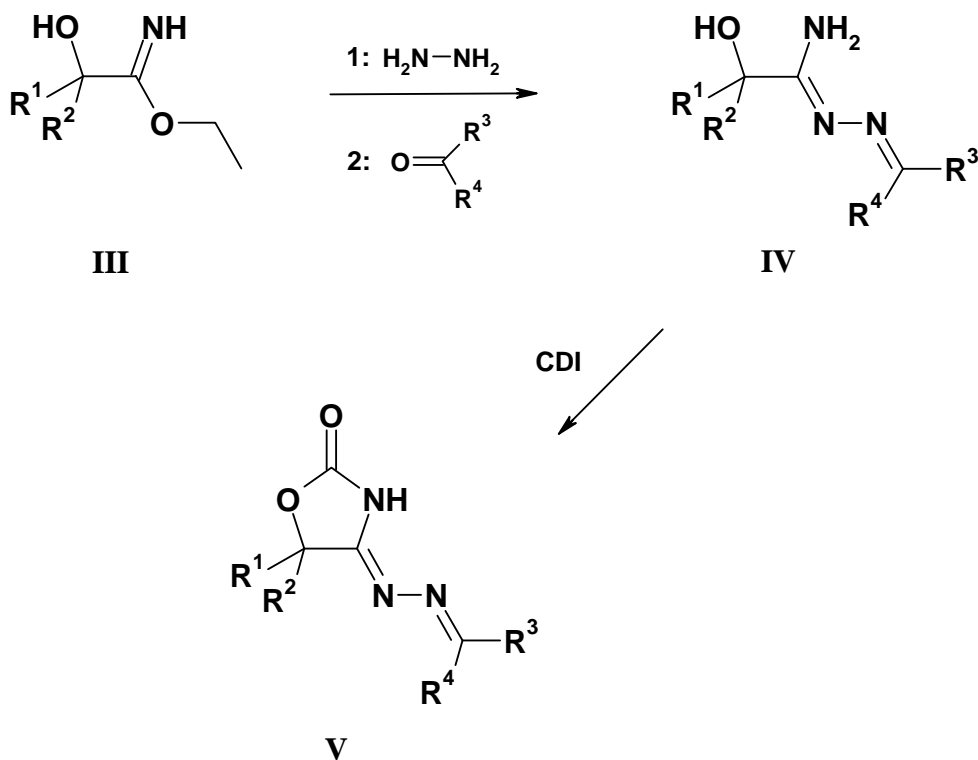


Im Jahr 1989 beschrieben *Trost* und *Hurnaus* die Synthese von 4,5-disubstituierten 1,3-Oxazolidin-2-onen aus Vinyl-Epoxiden und Arylisocyanaten. Auf diese Weise konnte aus beiden Isomeren des Epoxids stereoselektiv das thermodynamisch weniger stabile *cis*-Isomer des substituierten 1,3-Oxazolidin-2-ons gewonnen werden<sup>13</sup>:



Trost, B. M., Hurnaus, R., *Tetrahedron Lett.* **30**, 3893 (1989).

Von *Holst*<sup>14</sup> wurde folgende Synthese zur Darstellung von 4-(Alkylidenhydrazono)-1,3-oxazolidin-2-onen entwickelt: Hydrazinolyse von Alkyl-2-hydroxyimidaten **III** und anschließende Umsetzung mit einer Carbonylkomponente führt zu den offenkettigen *N'*-Alkyliden-2-hydroxyhydrazonamiden **IV**. Diese werden in einem weiteren Schritt zu den Verbindungen **V** cyclisiert.

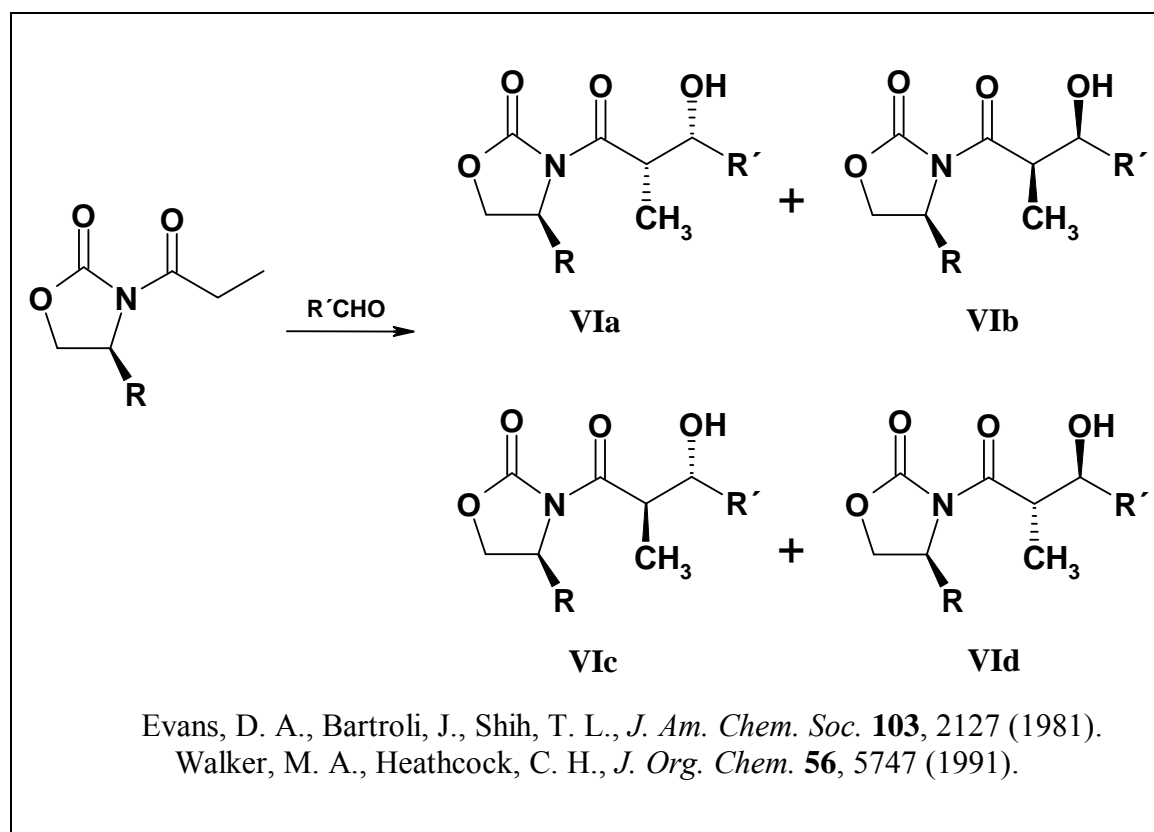


Holst, C., *Dissertation Hamburg*, 1992.

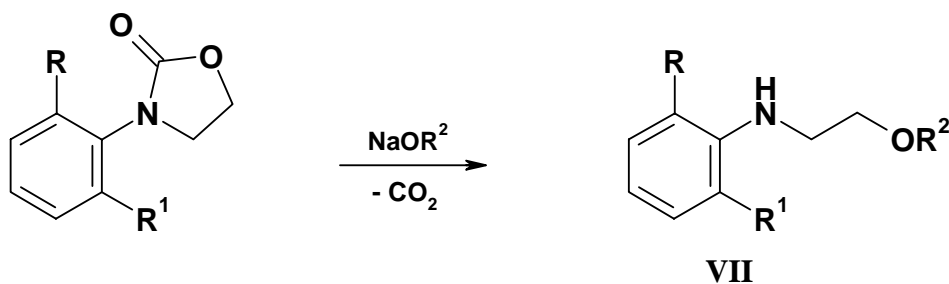
### Bedeutung der 1,3-Oxazolidin-2-one

Mit 1,3-Oxazolidin-2-onen verbindet man in der synthetischen Chemie meist deren Verwendung als Hilfssubstanzen für stereoselektive Synthesen.

Eine der am besten untersuchten Reaktionen, in der ein enantiomerenreines 1,3-Oxazolidin-2-on für eine chirale Umgebung sorgt, ist die Aldol-Reaktion. So konnten z. B. Bedingungen für die selektive Bildung der Diastereomeren **VIa-VIc** gefunden werden<sup>15, 16</sup>.

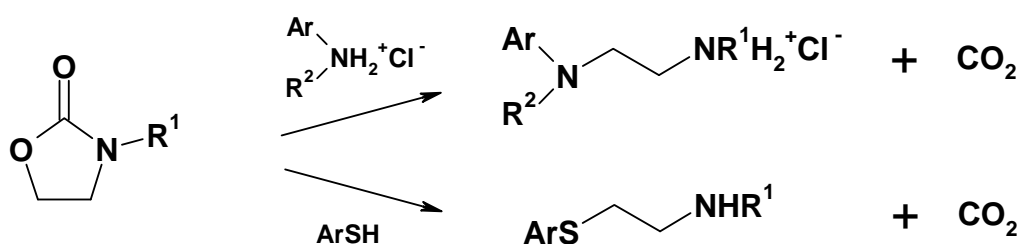


Desweiteren dienen 1,3-Oxazolidin-2-one als Zwischenprodukte zur Synthese von *N*-(2-Alkoxyethyl)-2,6-disubstituierten Anilinen **VII**, die weiter zu Analoga von kommerziell erhältlichen Chloracetanilid-Herbiziden umgesetzt werden<sup>17</sup>.



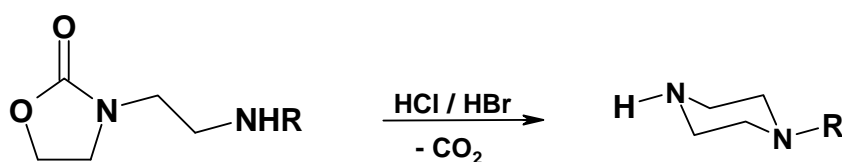
Fancher, L. W., Gless, R. D., *Tetrahedron Lett.* **29**, 5095 (1988).

In 4- und 5-Position unsubstituierte 1,3-Oxazolidin-2-one ergeben durch Reaktion mit Anilinen und Thiophenolen unter  $\text{CO}_2$ -Abspaltung *N*-Aryl-1,2-ethandiamine bzw. 2-(Arylthio)-ethanamine<sup>18</sup>:



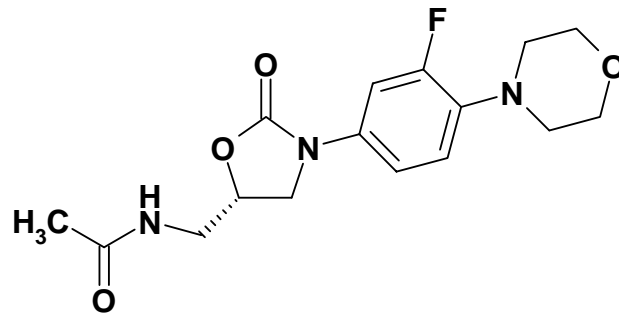
Poindexter, G. S., Owens, D. A., Dolan, P. L., Woo, E., *J. Org. Chem.* **57**, 6257 (1992).

*N*-Alkyl- und *N*-Aryl-substituierte 3-(2-Aminoethyl)-1,3-oxazolidin-2-one vollziehen in mineralisaurem Milieu unter  $\text{CO}_2$ -Abspaltung intramolekularen Ringschluss zu *N*-Alkyl- und *N*-Arylpiperazinen<sup>19</sup>:



Poindexter, G. S., *Tetrahedron Lett.* **35**, 7331 (1994).

Die bisher hauptsächlich als Zwischenverbindungen verwendeten 1,3-Oxazolidin-2-one haben in den letzten Jahren aufgrund ihrer antibakteriellen Eigenschaft großes Interesse in der pharmazeutischen Wirkstoffforschung geweckt. Als erster Vertreter einer neuen Antibiotikaklasse wurde Linezolid im April 2000 (unter dem Markennamen Zyvox<sup>®</sup>) zur Therapie von Infektionen durch Gram-positive Keime zugelassen.



**Linezolid**

Es wurden vielfältige Variationen, sowohl der Seitenketten, insbesondere der Acetamid-Struktur, als auch des Ringgerüsts vorgenommen und Struktur-Aktivitätsbeziehungen aufgestellt<sup>20-23</sup>.

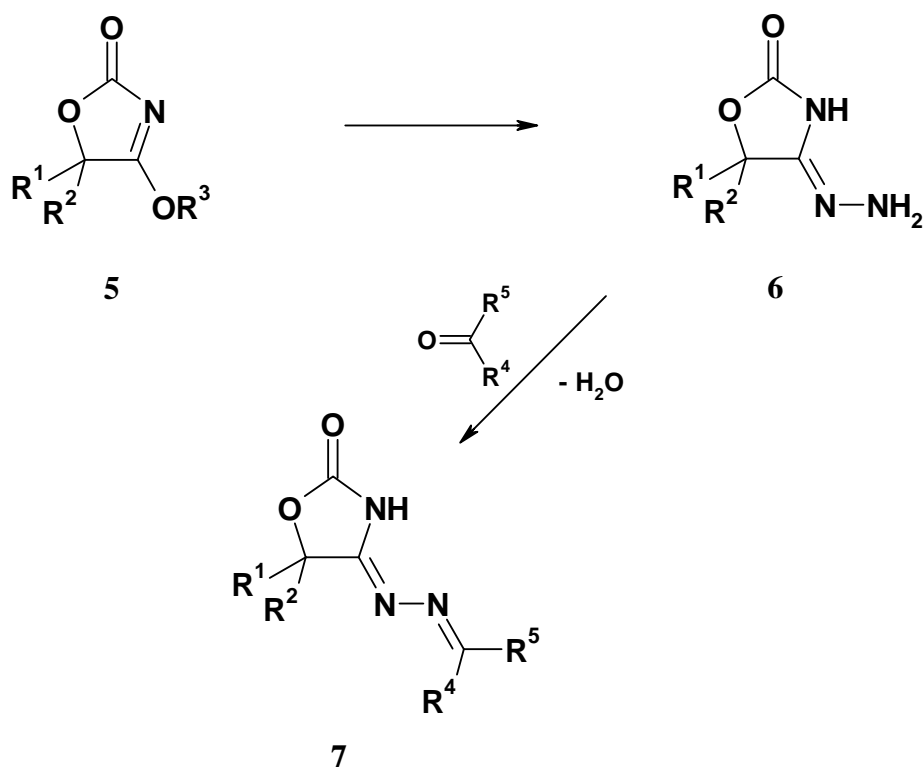
### 3 4-Hydrazono-1,3-oxazolidin-2-one

#### 3.1 Syntheseplanung

Um bei der Synthese der 4-Hydrazono-1,3-oxazolidin-2-one erst möglichst spät zu den unterschiedlich substituierten Derivaten zu verzweigen, wurde aufbauend auf vorangegangene Untersuchungen<sup>24,25</sup> ein Syntheseweg entworfen, der die Cyclisierung der 2-Hydroxyimide zu der Verbindungsklasse der 4-Alkoxy-1,3-oxazol-2(5*H*)-one **5** vorsah.

Zur Herstellung von 4-(Alkylidenhydrazono)-1,3-oxazolidin-2-onen sollten die cyclischen Imide **5** zu den *N*-unsubstituierten 4-Hydrazono-1,3-oxazolidin-2-onen **6** umgesetzt werden, um dann im letzten Reaktionsschritt mit unterschiedlichen Carbonylkomponenten zu den Zielstrukturen **7** zu kondensieren (Schema A).

Schema A:

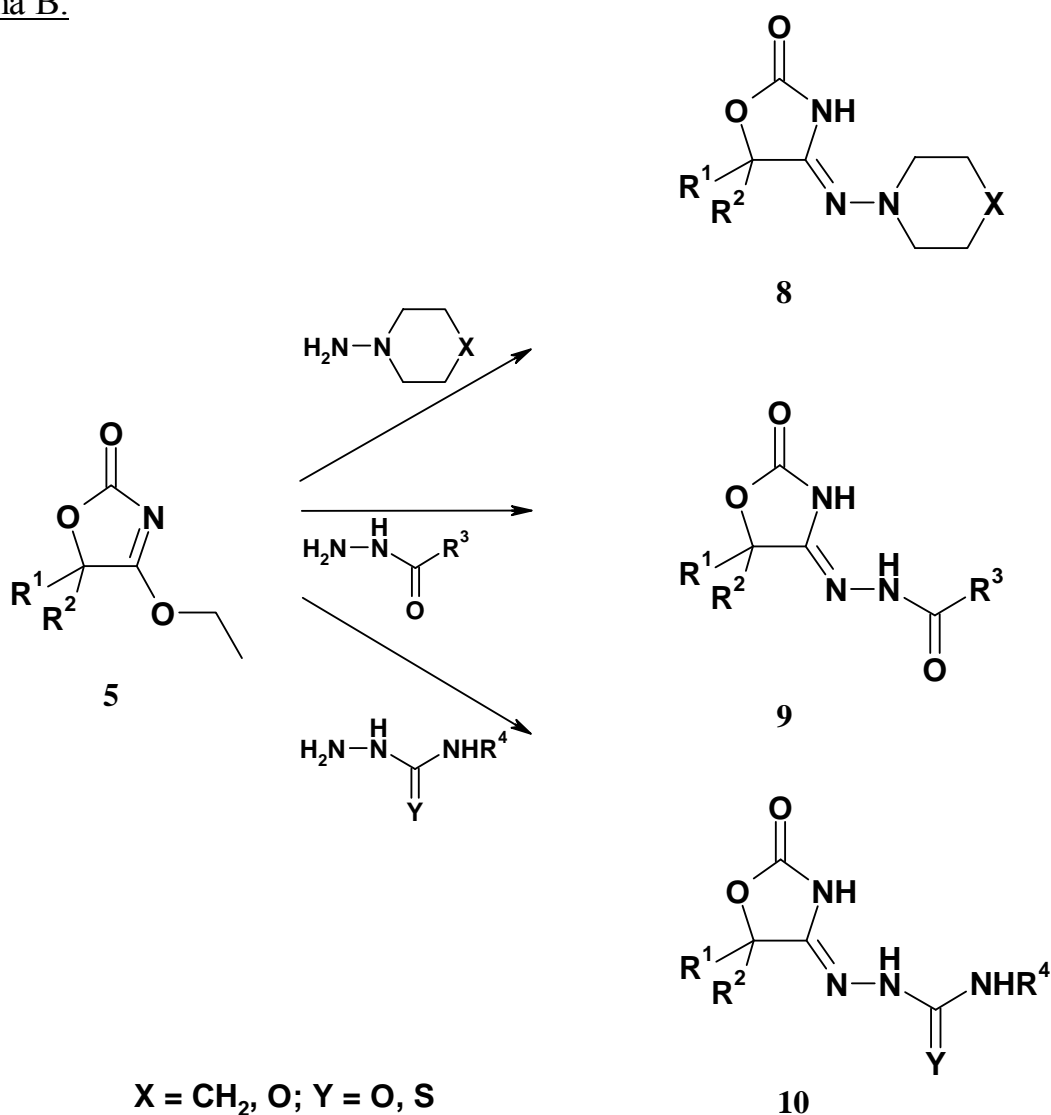


Den kritischen Syntheseschritt stellt die Darstellung des 4-Hydrazono-1,3-oxazolidins **6** dar. Nebenreaktionen, wie beispielsweise die Bildung des

Dimers oder die Spaltung des Ringgerüsts, sollten durch Einsatz von Schutzgruppen und schonende Syntheseverfahren zurückgedrängt werden.

Weiterhin sollte die Synthese der 4-Piperidin-1-ylimino- / 4-Morpholin-4-ylimino- **8**, 4-Acylhydrazono- **9** und 4-Semicarbazono-oxazolidin-2-one **10** durch Reaktion der 4-Alkoxy-1,3-oxazol-2(5*H*)-one **5** mit den entsprechenden Hydrazinderivaten erprobt werden (Schema B)\*.

Schema B:



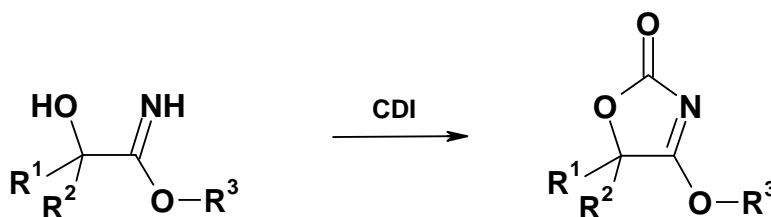
\* Die Verbindungen **9** werden nach IUPAC korrekt als *N*-substituierte Säurehydrazide, die Verbindungen **10** als 1,3-Oxazolidin-2,4-dion-4-semicarbazono-Derivate bezeichnet. Aus Gründen der Übersichtlichkeit werden sie im allgemeinen Teil dieser Arbeit 4-(Acylhydrazono)-1,3-oxazolidin-2-one bzw. 4-Semicarbazono-1,3-oxazolidin-2-one genannt. Der jeweilige IUPAC-Name findet sich im experimentellen Teil.



Diese Reaktionsfolge nutzt die 4-Alkoxy-1,3-oxazol-2(5*H*)-one **5** als gemeinsame Ausgangsverbindung für alle Derivate, die sich ausschließlich in der Substitution der 4-Position unterscheiden.

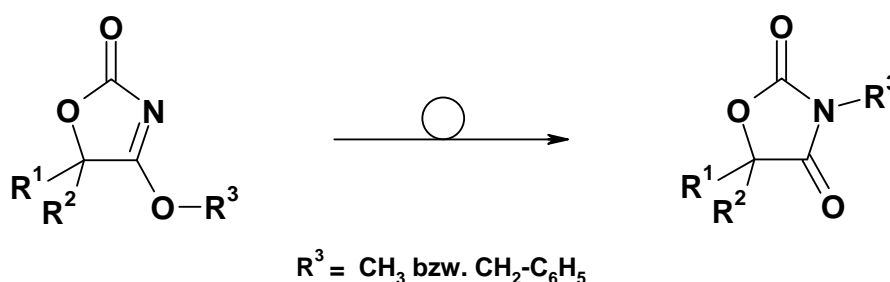
#### 4-Alkoxy-1,3-oxazol-2(5*H*)-one

Die Synthese der 4-Alkoxy-1,3-oxazol-2(5*H*)-one gelang *Geffken* und *Groetschel-Wessendorf* durch Umsetzung von 2-Hydroxy-imidaten mit 1,1'-Carbonyldiimidazol (CDI)<sup>24</sup>.



Geffken, D., Groetschel-Wessendorf, V., *Sci. Pharm.* **67**, 21-25 (1999).

*Riederer* führte Stabilitätsuntersuchungen zu dieser Verbindungsklasse durch. Dabei wurde die Umlagerungstendenz der 4-Benzyloxy- und der 4-Methoxy-1,3-oxazol-2(5*H*)-one zu den 3-Benzyl- bzw. 3-Methyl-1,3-oxazolidin-2,4-dionen unter thermischer Belastung oder bei Lagerung über längere Zeit beobachtet<sup>26</sup>.



R<sup>3</sup> = CH<sub>3</sub> bzw. CH<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>

Riederer, C., *Dissertation Hamburg*, 1999.

*Chapman* beschrieb derartige Umlagerungen erstmals 1925 für Phenyl-*N*-phenylbenzencarbonimidat<sup>27-29</sup>. Weitere Untersuchungen zur Umlagerung

von Alkylimidaten führten *Dessolin* und *Mitarbeiter* durch und postulierten einen intermolekularen Mechanismus<sup>30</sup>, der auch für die oben genannte Verbindungsklasse von *Riederer*<sup>26</sup> bestätigt werden konnte.

Da die 4-Ethoxy substituierten 1,3-oxazol-2(5*H*)-one diese Umlagerungstendenz nicht zeigten, schien diese Substanzklasse als Zwischenverbindung geeignet.

Um zu dieser Verbindungsklasse zu gelangen, werden 2-Hydroxynitrile in einer *Pinner-Reaktion*<sup>31</sup> mit Ethanol / HCl<sub>(g)</sub> zu Ethyl-2-hydroxyimidat-hydrochloriden umgesetzt. Nach Freisetzung der Base werden diese mit CDI cyclisiert.

## 3.2 Vorstufen

### 3.2.1 Darstellung der $\alpha$ -Hydroxy-carbonitrile

$\alpha$ -Hydroxy-carbonitrile (Cyanhydrine) sind wichtige Ausgangsverbindungen in der Synthese verschiedener heterocyclischer Ringsysteme. So können beispielsweise 1,3-Oxazolidin-2,4-dione durch Umsetzung von 2-Hydroxy-carbonitrilen mit Isocyanaten und anschließender Hydrolyse in einer Ein-Topf-Reaktion gewonnen werden<sup>32</sup>. Desweiteren dienen Cyanhydrine auch als Vorstufe für  $\alpha$ -Hydroxyimidoester-hydrochloride.

Die dargestellten  $\alpha$ -Hydroxy-carbonitrile wurden in einer modifizierten Synthese nach *Gassmann* und *Talley*<sup>33</sup> hergestellt.

Schema 3-1:

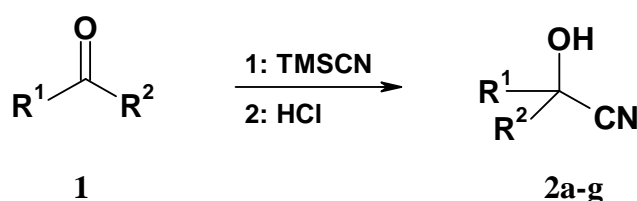


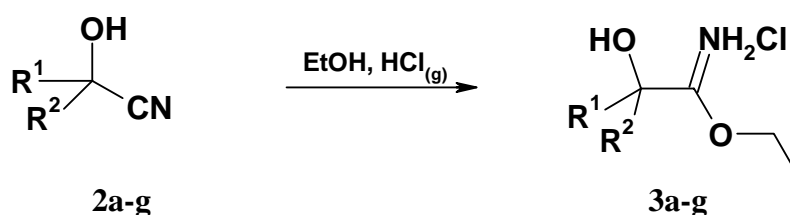
Tabelle 3-1:

<b>2</b>	<b>R<sup>1</sup></b>	<b>R<sup>2</sup></b>
<b>a</b>	CH <sub>3</sub>	Ph
<b>b</b>	CH <sub>3</sub>	4-F-Ph
<b>c</b>	CH <sub>3</sub>	4-Cl-Ph
<b>d</b>	CH <sub>3</sub>	4-CH <sub>3</sub> -Ph
<b>e</b>	CH <sub>3</sub>	3-Br-4-F-Ph
<b>f</b>	CH <sub>3</sub>	3-(CH <sub>3</sub> O)-Ph
<b>g</b>	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> -	

### 3.2.2 Darstellung der $\alpha$ -Hydroxyimidoester-hydrochloride

Die im Rahmen dieser Arbeit als Ausgangsstoffe verwendeten Imidoesterhydrochloride **3** konnten in guten Ausbeuten in einer *Pinner*-Reaktion<sup>31</sup> aus den Cyanhydrinen **2a-g** und Ethanol / HCl<sub>(g)</sub> hergestellt werden. Sie fallen als farblose, kristalline Verbindungen mit definiertem Schmelzpunkt an. Im Infrarotspektrum ist für die C=N-Valenzschwingung eine Absorption bei 1640-1660 cm<sup>-1</sup> charakteristisch.

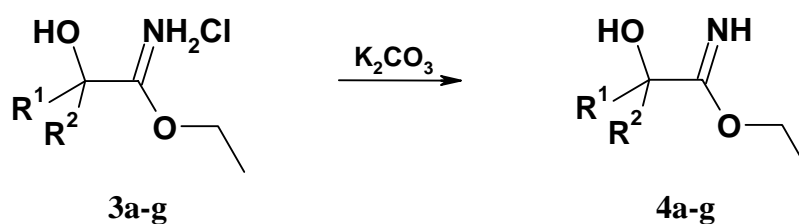
Schema 3-2:



### 3.2.3 Darstellung der $\alpha$ -Hydroxy-ethylimide

Die zur Darstellung der 4-Ethoxy-1,3-oxazol-2(5*H*)-one benötigten  $\alpha$ -Hydroxy-ethylimide konnten in guten Ausbeuten aus ihren Hydrochloriden, nach Zugabe eisgekühlter Kaliumcarbonatlösung durch Extraktion mit Diethylether gewonnen werden.

Die teilweise literaturbekannten Verbindungen stellen farblose, kristalline Verbindungen dar.

Schema 3-3:Tabelle 3-2:

3/4	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>
<b>a</b>	CH <sub>3</sub>	Ph
<b>b</b>	CH <sub>3</sub>	4-F-Ph
<b>c</b>	CH <sub>3</sub>	4-Cl-Ph
<b>d</b>	CH <sub>3</sub>	4-CH <sub>3</sub> -Ph
<b>e</b>	CH <sub>3</sub>	3-Br-4-F-Ph
<b>f</b>	CH <sub>3</sub>	3-(CH <sub>3</sub> O)-Ph
<b>g</b>	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> -	

**3.3 Synthese von 4-Ethoxy-1,3-oxazol-2(5H)-onen****3.3.1 Cyclisierung der  $\alpha$ -Hydroxy-ethylimide**

Zur Darstellung der 4-Ethoxy-1,3-oxazol-2(5H)-one **5** wurden die bifunktionellen Imidoester **4** mit 1,1'-Carbonyldiimidazol umgesetzt (s. Schema 3-4). In Anlehnung an *Groetschel-Wessendorf*<sup>24</sup> wurden die  $\alpha$ -Hydroxy-ethylimide in absolutem Dichlormethan gelöst und mit der doppelten Menge CDI unter Rückfluss erhitzt. Nach saurer Extraktion kristallisierten die Zielverbindungen bei einer Temperatur von 3-5 °C aus.

Schema 3-4:

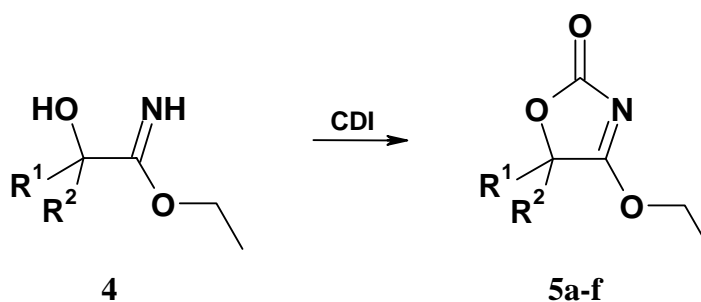


Tabelle 3-3:

<b>5</b>	<b>R<sup>1</sup></b>	<b>R<sup>2</sup></b>
<b>a</b>	CH <sub>3</sub>	Ph
<b>b</b>	CH <sub>3</sub>	4-F-Ph
<b>c</b>	CH <sub>3</sub>	4-Cl-Ph
<b>d</b>	CH <sub>3</sub>	4-CH <sub>3</sub> -Ph
<b>e</b>	CH <sub>3</sub>	3-(CH <sub>3</sub> O)-Ph
<b>f</b>	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> -	

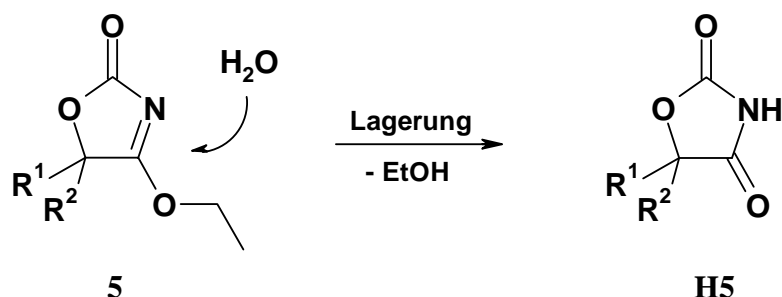
### 3.3.2 Stabilität der 4-Ethoxy-1,3-oxazol-2(5H)-one

Bei Lagerung unter Ausschluss von Feuchtigkeit liegen die 4-Ethoxy-1,3-oxazol-2(5H)-one nach einem Jahr unverändert vor. Die Gegenwart von Wasser führt zur Hydrolyse der Substanz in das entsprechende Oxazolidin-2,4-dion **H5** (s. Schema 3-5).

Öffnen von Lagergefäßen bedingt Eindringen von Luftfeuchtigkeit und führt zur Hydrolyse. Bei einer exemplarisch durchgeführten säulenchromatographischen Trennung der Substanz **5c** nach 2-jähriger Lagerung und wiederholtem Öffnen des Gefäßes zur Entnahme von Substanz, konnte die Bildung von 45 % Hydrolyseprodukt festgestellt werden.

Die Bildung des Hydrolyse-Produktes ist als Verflüssigung der Substanz zu erkennen.

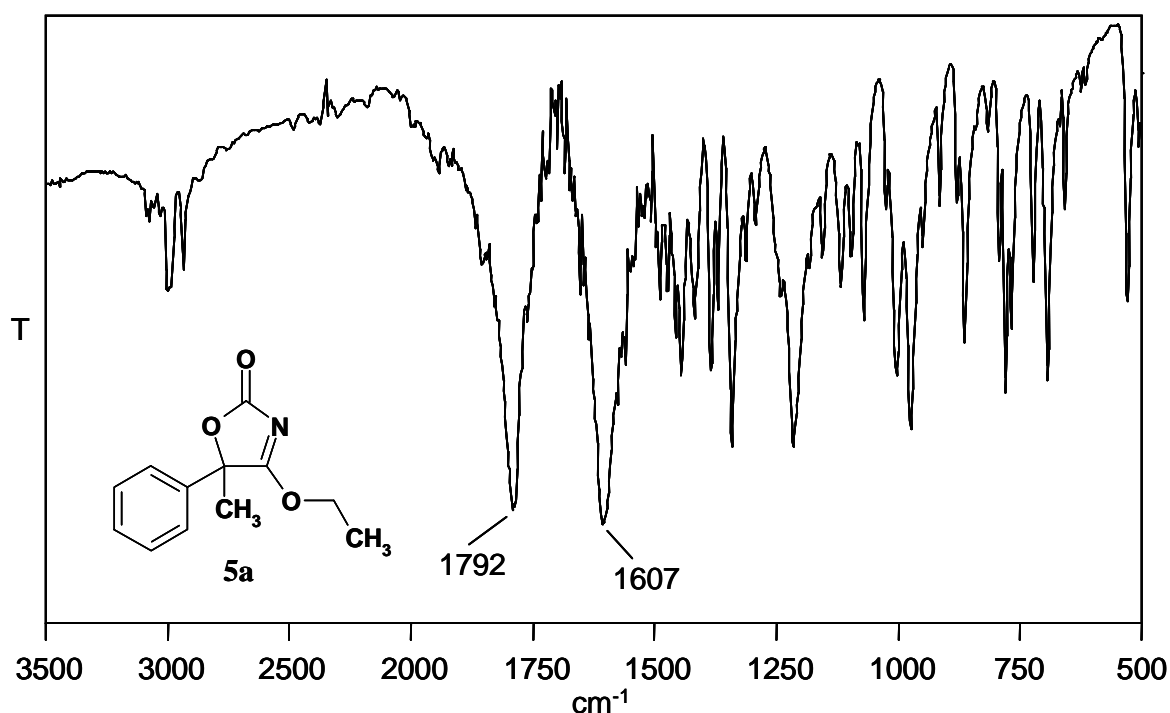
## Schema 3-5:

3.3.3 Eigenschaften der 4-Ethoxy-1,3-oxazol-2(5H)-one

Die in guten bis sehr guten Ausbeuten dargestellten 4-Ethoxy-1,3-oxazol-2(5H)-one sind farblose Verbindungen mit scharfem Schmelzpunkt. Bemerkenswert ist ihre Kristallisation in großen Plättchen.

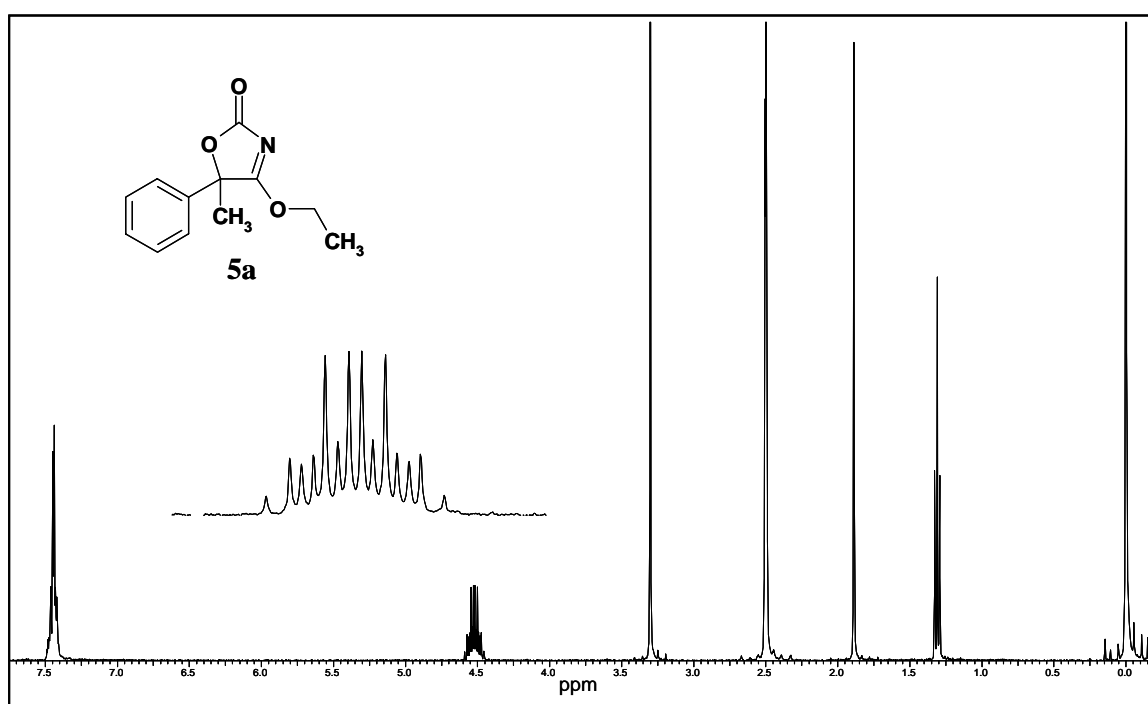
Im IR-Spektrum zeigt die Verbindungsklasse der 4-Ethoxy-1,3-oxazol-2(5H)-one im Bereich der Carbonylvalenzschwingungen zwei starke Absorptionsbanden. Die C=O-Valenzschwingung des Carbamates ist zwischen  $1780$  und  $1800\text{ cm}^{-1}$ , die C=N-Valenzschwingung des acylierten Imidates um  $1610\text{ cm}^{-1}$  zu erkennen. Die letztere Bande ist im Vergleich zum Edukt schwach bathochrom verschoben.

Abb. 3-1: IR-Spektrum (KBr) von Verbindung **5a**



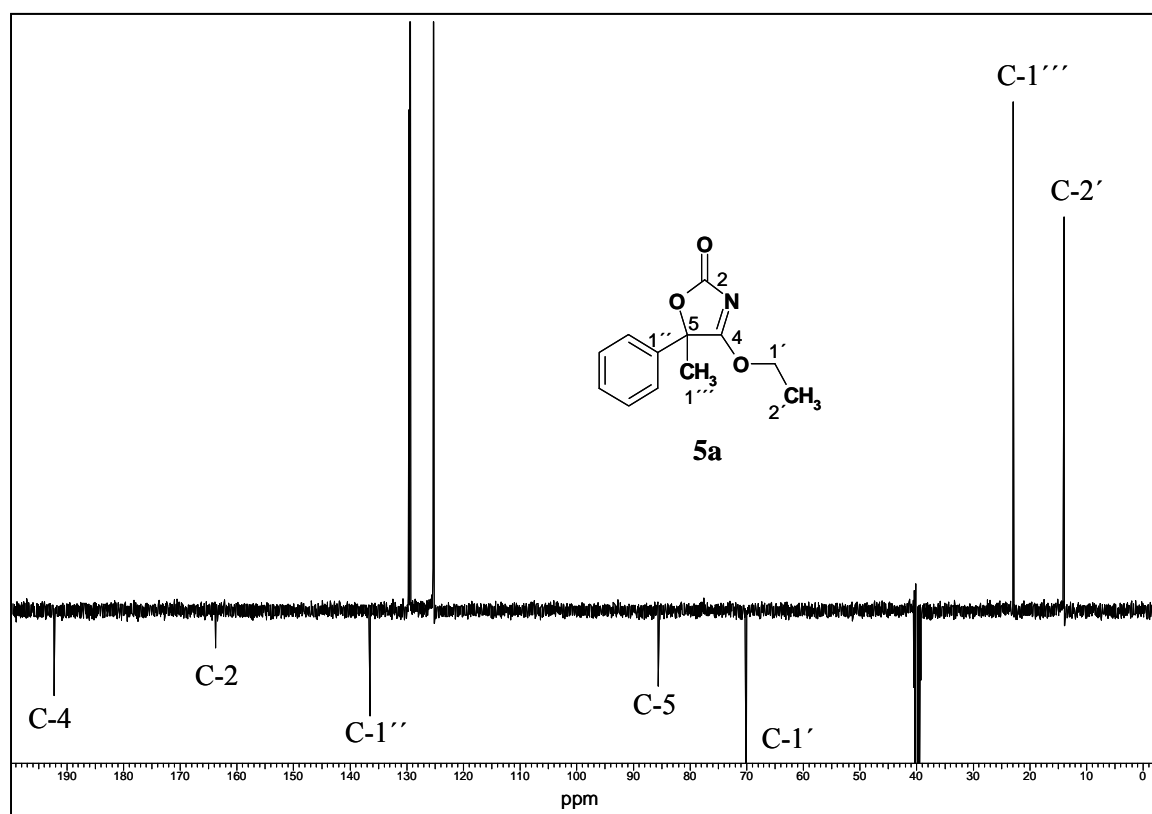
Im  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum (Abb. 3-2) der in  $\text{DMSO-}d_6$  gelösten Substanz geben die  $\text{CH}_3$ -Protonen der Ethoxy-Gruppe ein Triplett bei einer Verschiebung von 1,3 ppm. Die Methylenprotonen sind aufgrund ihrer Nachbarschaft zum asymmetrischen C-Atom in Position 5 des Ringes diastereotrop. Der Signalsatz erscheint im Bereich von 4,4–4,6 ppm als  $\text{ABX}_3$ -System\*. Durch Isolierung der 4 AB-Teilspektren aus dem komplexen AB-Teil wurde für  $^2J_{\text{AB}}$  ein Betrag von 14,2 Hz ermittelt. Die vicinale Kopplungskonstante  $^3J_{\text{AX}}$  bzw.  $^3J_{\text{BX}}$  beträgt 7,1 Hz.

Abb. 3-2:  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum von Verbindung **5a** ( $\text{DMSO-}d_6$ , 400 MHz)



Das  $^{13}\text{C-NMR}$ -Spektrum zeigt alle Signale bei den erwarteten Verschiebungen (s. Abb. 3-3). Die quartären Kohlenstoff-Atome C-2 und C-4 des Oxazolin-Ringes ergeben Resonanzsignale um 160 und 190 ppm. Zur eindeutigen Zuordnung wurde exemplarisch für die Substanz **5a** ein HMBC-Spektrum aufgenommen. Für das Signal bei 163,7 ppm sind keine Long-range-Kopplungen zu erkennen. Das Signal bei 192,2 ppm hingegen zeigt eine  $^3J_{\text{C,H}}$ -Korrelation zu den Protonen an C-1' und an C-1'''. Es kann somit eindeutig C-4 zugeordnet werden. Folglich gibt C-2 das Signal bei 163,7 ppm.

\* Substanz **5g** ergibt ein Quartett, da das C-Atom 5 nicht asymmetrisch ist.

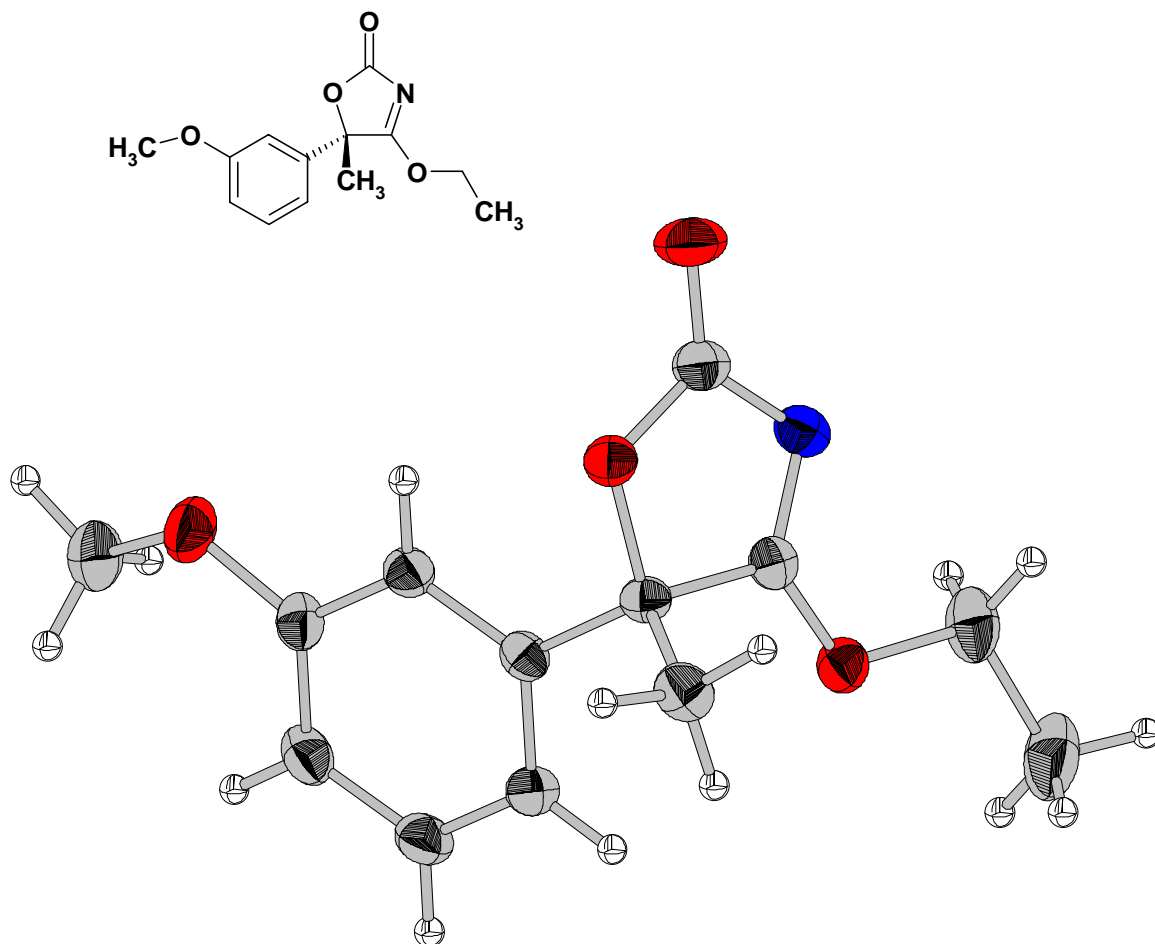
Abb. 3-3:  $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektrum von Verbindung **5a** (DMSO- $d_6$ , 101 MHz)

Mit Ausnahme der Verbindung **5f** besitzen alle dargestellten 4-Ethoxy-1,3-oxazol-2(5*H*)-one in 5-Position ein optisch aktives Zentrum, wobei das Produkt jeweils das Racemat darstellt. Im Kristallgerüst liegen beide Enantiomere nebeneinander vor.

Abb. 3-4 zeigt die Röntgenstruktur des *S*-Enantiomers der Verbindung **5e**.



Abb. 3-4: Darstellung der Röntgenstruktur von Verbindung **5e**  
(*Diamond-Visual Crystal Structure*)



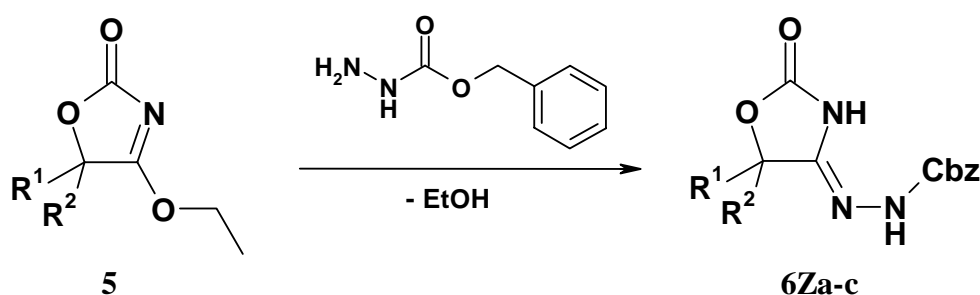
### 3.4 Synthese von 4-(Alkylidenhydrazono)-1,3-oxazolidin-2-onen

#### 3.4.1 Hydrazinolyse der 4-Ethoxy-1,3-oxazol-2(5H)-one

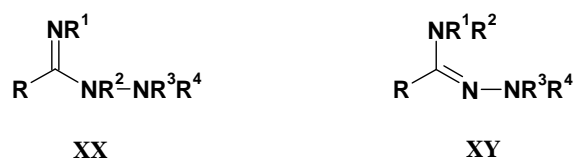
Um Nebenreaktionen, insbesondere die Dimerenbildung, zu vermeiden, sollte das *N*-unsubstituierte Amidrazon\* **6** (s. Abschnitt 3.1, Schema A) durch Hydrazinolyse des 4-Ethoxy-1,3-oxazol-2(5H)-ons mit Benzyloxycarbonyl\*\*-geschütztem Hydrazin (Benzylcarbazat) und anschließender Abspaltung der Schutzgruppe hergestellt werden.

Zur Umsetzung des cyclischen Imidates **5** mit Benzylcarbazat wurden die beiden Reaktanden in wasserfreiem Ethanol gelöst und Eisessig zur Katalyse zugegeben. Das Produkt fiel als weißer Niederschlag aus dem Reaktionsansatz aus. Durch Abfiltrieren des Niederschlages und Fällung weiteren Produktes aus der Mutterlauge wurden Ausbeuten von über 90 % erhalten.

#### Schema 3-6:



\* Als Amidrazone werden die Strukturen **XX** und **XY** bezeichnet, wenn die Möglichkeit zur Tautomerie besteht ( $R^2 = H$ , **XX**  $\rightleftharpoons$  **XY**). Ist die Position der Doppelbindung eindeutig lokalisierbar ( $R^2 \neq H$ ), werden die Verbindungen **XX** als Hydrazimide, die Verbindungen **XY** als Hydrazonamide bezeichnet.



\*\* Die Benzyloxycarbonyl- bzw. Carbobenzyoxy-Gruppe wird üblicherweise durch die Kurzbezeichnung Z, Cbo oder Cbz gekennzeichnet.

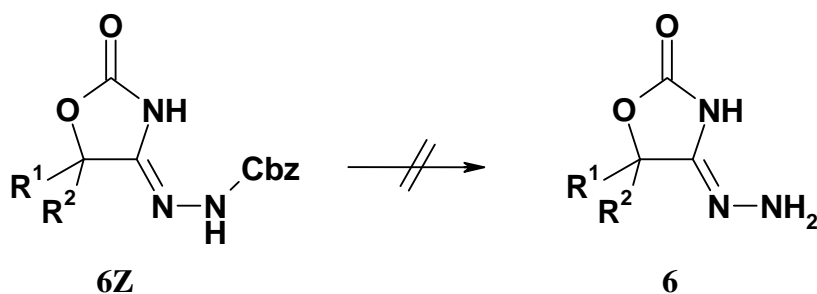
Tabelle 3-4:

<b>6Z</b>	<b>R<sup>1</sup></b>	<b>R<sup>2</sup></b>
<b>a</b>	CH <sub>3</sub>	Ph
<b>b</b>	CH <sub>3</sub>	4-Cl-Ph
<b>c</b>	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> -	

Als schonendes und selektives Standardverfahren zur Abspaltung der Benzyloxycarbonyl-Gruppe gilt die katalytische Hydrogenolyse über Palladium-Aktivkohle mit molekularem Wasserstoff<sup>34</sup>. Die Cbz-geschützten cyclischen Amidrazone wurden in absolutem THF gelöst und unter DC- und IR-Kontrolle bei atmosphärischem Druck mit Wasserstoff behandelt. Nach 10 Minuten lag das Edukt noch unverändert vor. Ab einer Reaktionszeit von 20 Minuten war im IR-Spektrum eine Abnahme der Intensität der Carbamat-Bande zu beobachten, was auf dem Dünnschichtchromatogramm mit dem Auftreten von mehreren polaren Verbindungen einherging. Nach 45 Minuten war das Edukt komplett umgesetzt. Wie laut IR-Spektrum zu erwarten war, führte die Hydrogenolyse nicht zur Abspaltung der Schutzgruppe, sondern zur Zersetzung des Moleküls in ein Produktgemisch, welches nicht aufgetrennt werden konnte.

Die in der Literatur<sup>35</sup> beschriebene Variante zur acidolytischen Abspaltung der Cbz-Schutzgruppe mit fünf bis zehnfachem Überschuss an Trifluoressigsäure unter Zusatz von Anisol führte ebenfalls nicht zur Zielverbindung **6**. Das Edukt konnte quantitativ wiedergewonnen werden.

Schema 3-7:

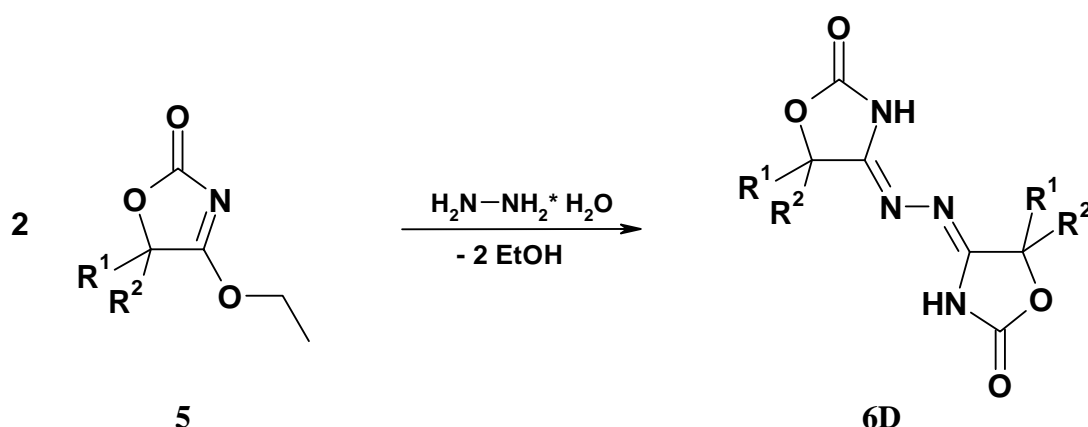


Da die Abspaltung der Schutzgruppe ohne Zerstörung des Ringes nicht möglich war, wurden weitere Versuche zur direkten Herstellung des *N*-unsubstituierten Amidrazons mit unsubstituiertem Hydrazin durchgeführt.

Zunächst wurde Hydrazinhydrobromid eingesetzt, welches nur eine nucleophile NH<sub>2</sub>-Gruppe aufweist und durch die Bildung des Amidrazon-Salzes die Dimerisierung verhindern sollte. Dies führte jedoch zu einem Gemisch von Produkten, welche nicht getrennt und identifiziert werden konnten.

Die Umsetzung äquimolarer Mengen Hydrazin-Monohydrat mit dem cyclischen Imidat **5** ergab als überwiegendes Produkt das Dimer **6D** (s. Schema 3-8).

Schema 3-8:



Die Gewinnung des gewünschten Produktes gelang schließlich durch Vorlegen der doppelt molaren Menge Hydrazin-Monohydrat in eisgekühltem Ethanol und langsames Zutropfen einer ethanolischen Lösung von 4-Ethoxy-1,3-oxazol-2(5*H*)-on. Das Eisbad wurde nach dem Zutropfen entfernt und der Ansatz weitere 2 Stunden unter Erwärmen auf Raumtemperatur gerührt. Der Reaktionsverlauf konnte mit der IR-Spektroskopie verfolgt werden: die Imidoester-Bande des Eduktes bei 1610 cm<sup>-1</sup> verschwand zugunsten einer Bande zwischen 1670 und 1700 cm<sup>-1</sup>. Die Kontrolle mittels DC bestätigte einen vollständigen Umsatz der Ausgangsverbindung zu einem wesentlich polareren Produkt. Das Lösungsmittel wurde anschließend unter reduziertem

Druck entfernt und das jeweils resultierende Öl entweder durch Zugabe von Diethylether zur Kristallisation gebracht oder direkt weiter umgesetzt.

Schema 3-9:

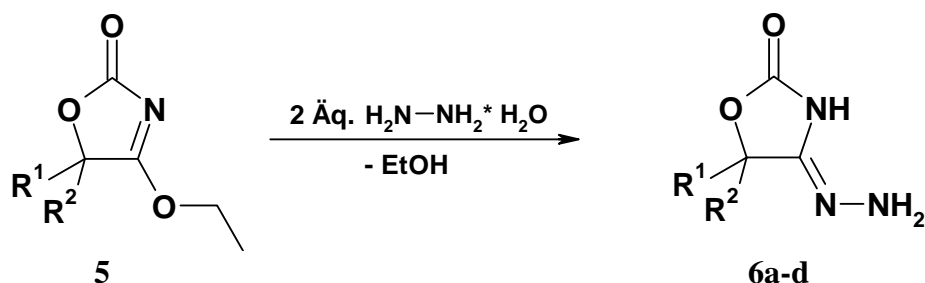


Tabelle 3-5:

<b>6</b>	$R^1$	$R^2$
<b>a</b>	CH <sub>3</sub>	Ph
<b>b</b>	CH <sub>3</sub>	4-F-Ph
<b>c</b>	CH <sub>3</sub>	4-Cl-Ph
<b>d</b>	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> -	

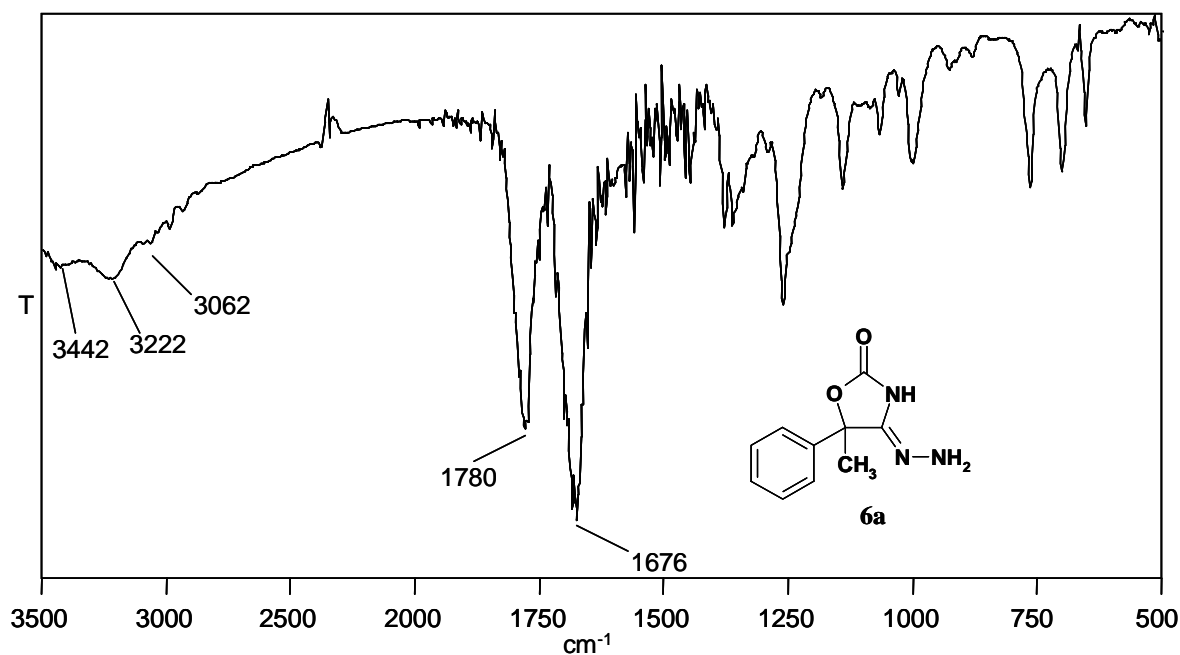
3.4.2 Eigenschaften der 4-Hydrazono-1,3-oxazolidin-2-one

Die *N*-unsubstituierten cyclischen Amidrazone **6** stellen leicht zersetzliche Verbindungen dar, die selbst gekühlt nur begrenzt lagerfähig sind und deshalb in den meisten Fällen sofort weiter umgesetzt wurden. Die Instabilität derartiger *N*-unsubstituierter Verbindungen ist auch in der Literatur beschrieben. Infolgedessen werden sie häufig über ihre Zersetzungsprodukte bzw. ihre Derivate charakterisiert<sup>36-40</sup>.

Das Auftreten theoretisch möglicher tautomerer Strukturen wurde bisher nicht beobachtet<sup>36, 38</sup>.

Im IR-Spektrum sind drei Absorptionsbanden der NH-Valenzschwingungen zwischen 3000 und 3500 cm<sup>-1</sup>, im Heterocarbonylbereich eine Bande um 1780 cm<sup>-1</sup> (C=O) sowie eine breite Bande im Bereich von 1670 bis 1700 cm<sup>-1</sup> (C=N) zu erkennen.

Diese spektroskopischen Daten stimmen gut mit Literaturangaben über acylierte, *N*-unsubstituierte Amidrazone überein<sup>41, 42</sup>.

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

Im  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum erscheint das NH-Proton bei einer Verschiebung von 6,1, die  $\text{NH}_2$ -Protonen bei 11,2 ppm.

### 3.4.3 Kondensation der 4-Hydrazono-1,3-oxazolidin-2-one mit Ketonen zu 4-(Alkylidenhydrazono)-1,3-oxazolidin-2-onen

Die jeweils frisch hergestellten *N*-unsubstituierten Amidrazone wurden in wasserfreiem Ethanol gelöst und mit dem entsprechenden Keton in 10 %igem Überschuss bei Raumtemperatur 8 Stunden gerührt. Nach Entfernen des Lösungsmittels wurde das resultierende Öl säulenchromatographisch gereinigt\*. Die Produkte kristallisierten nach Zugabe von wenig Diethylether in der Kälte aus.

\* Elutionsmittel: Dichlormethan / Ethylacetat (9 / 1)

Schema 3-10:

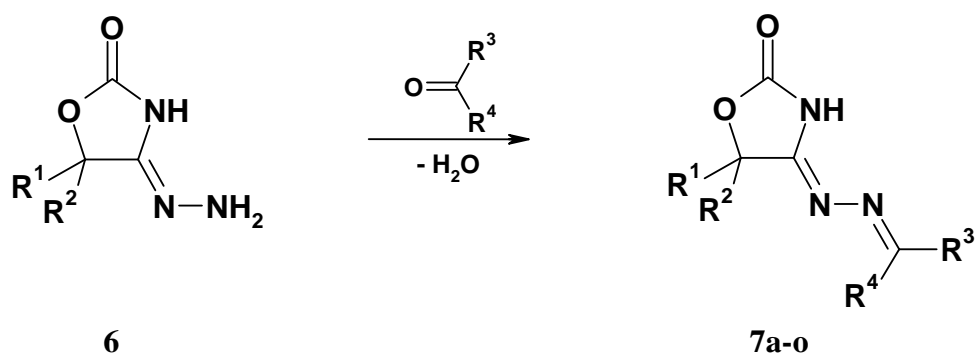


Tabelle 3-6:

<b>7</b>	<b>R<sup>1</sup></b>	<b>R<sup>2</sup></b>	<b>R<sup>3</sup></b>	<b>R<sup>4</sup></b>
<b>a</b>	CH <sub>3</sub>	Ph	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> -	
<b>b</b>	CH <sub>3</sub>	Ph	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> O(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	
<b>c</b>	CH <sub>3</sub>	Ph	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -	
<b>d</b>	CH <sub>3</sub>	Ph	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>6</sub> -	
<b>e</b>	CH <sub>3</sub>	Ph	-CHCH <sub>3</sub> -(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -CHCH <sub>3</sub> -	
<b>f</b>	CH <sub>3</sub>	Ph	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -CHPh-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	
<b>g</b>	CH <sub>3</sub>	Ph	CH <sub>3</sub>	Ph
<b>h</b>	CH <sub>3</sub>	Ph	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>
<b>i</b>	CH <sub>3</sub>	4-F-Ph	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> -	
<b>j</b>	CH <sub>3</sub>	4-F-Ph	-CHCH <sub>3</sub> -(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -CHCH <sub>3</sub> -	
<b>k</b>	CH <sub>3</sub>	4-F-Ph	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -CHPh-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	
<b>l</b>	CH <sub>3</sub>	4-Cl-Ph	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> -	
<b>m</b>	CH <sub>3</sub>	4-Cl-Ph	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>6</sub> -	
<b>n</b>	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> -		-(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> -	
<b>o</b>	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> -		-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -CHPh-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	

#### 3.4.4 Eigenschaften der (4Z)-4-(Alkylidenhydrazono)-1,3-oxazolidin-2-one

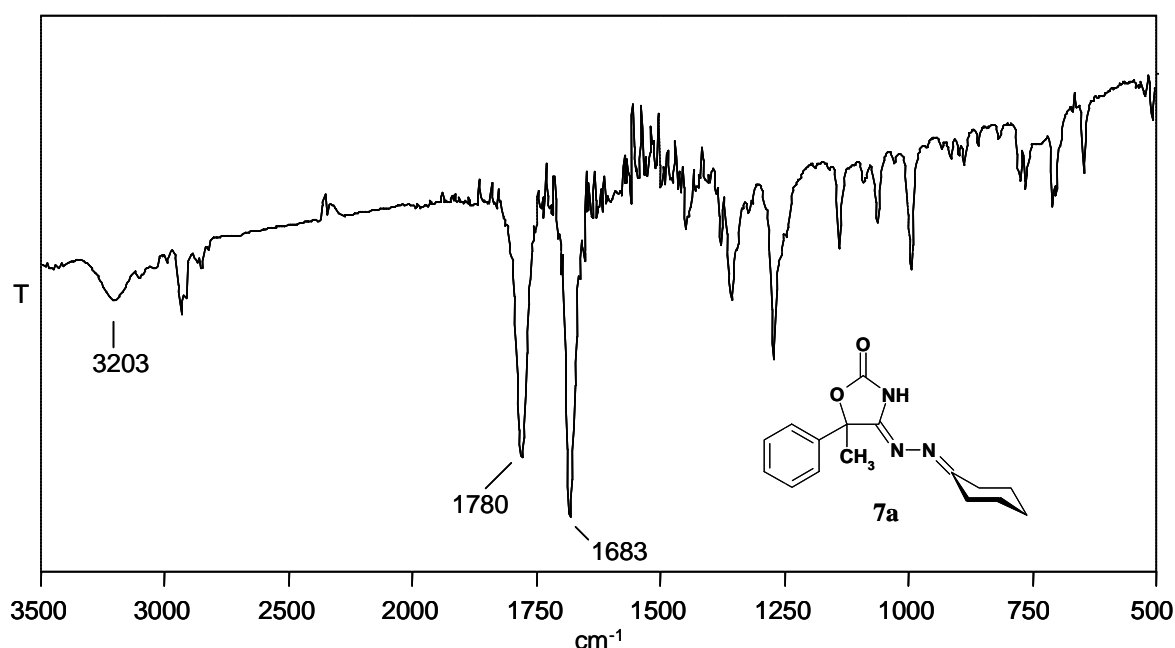
Röntgenkristallographische Untersuchungen beweisen das Vorliegen der Verbindungen **7** als (Z)-Isomer.

Die dargestellten (4Z)-4-(Alkylidenhydrazono)-1,3-oxazolidin-2-on-Derivate **7** sind amorphe Pulver oder kristalline Substanzen, besitzen einen

scharfen Schmelzpunkt und zeigen nach zweijähriger Lagerung bei Raumtemperatur keinerlei Anzeichen von Zersetzung.

Im IR-Spektrum sind für diese Verbindungsklasse zwei starke Absorptionsbanden im Bereich der Carbonylvalenzschwingungen charakteristisch. Die Absorption der C=O-Gruppe des cyclischen Carbamates ist um  $1780\text{ cm}^{-1}$  zu erkennen, die C=N-Banden überlappen sich zwischen  $1670$  und  $1680\text{ cm}^{-1}$ . Die NH-Absorptionsbande liegt um  $3200\text{ cm}^{-1}$ .

Abb. 3-6: IR-Spektrum (KBr) von Verbindung **7a**



Die Zuordnung der Signale im  $^1\text{H}$ - und  $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektrum soll hier exemplarisch für die Verbindung **7b** durchgeführt werden.

Im  $^1\text{H}$ -NMR-Spektrum der in  $\text{DMSO-}d_6$  gelösten Substanz ergibt die Methylgruppe an Position 5 ein Singulett bei  $1,88\text{ ppm}$ .

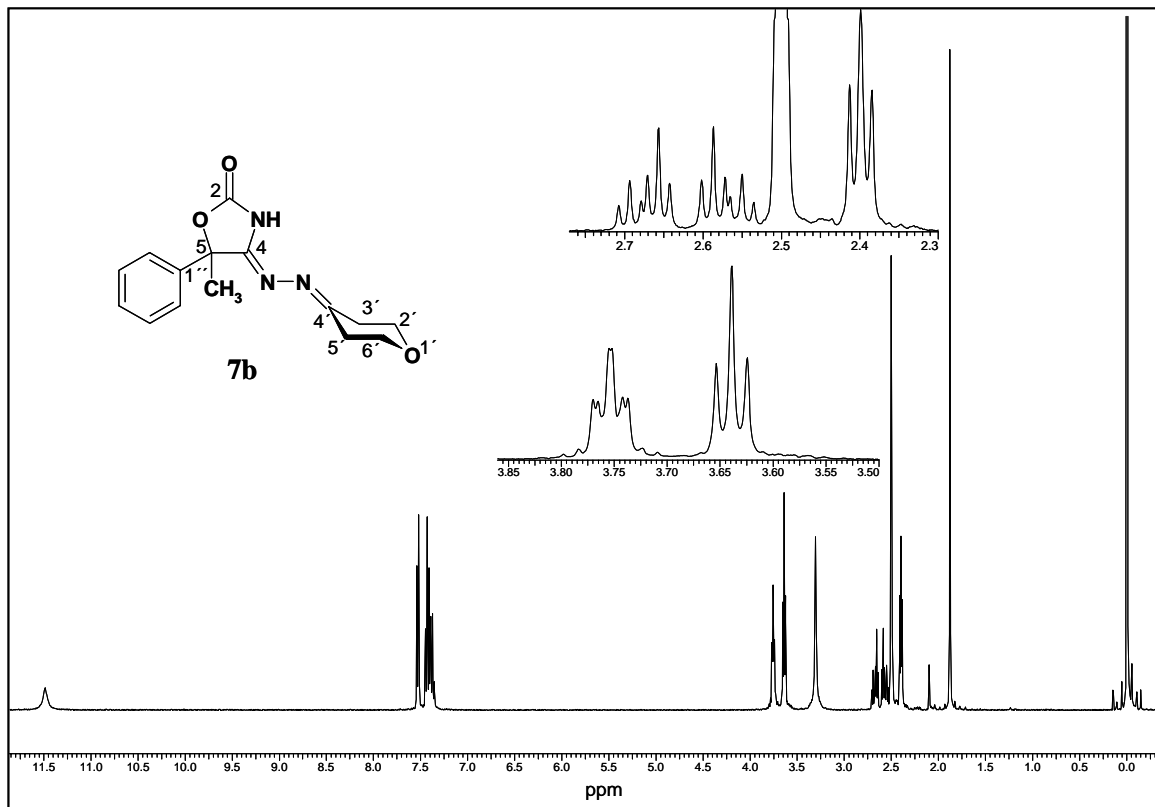
Bei  $2,40\text{ ppm}$  erscheint ein Signal mit der Intensität von  $2\text{H}$ . Es wird von den Protonen an C-3' verursacht. Erwartungsgemäß spalten sie in ein Triplett auf. Im  $\text{H,H-COSY}$ -Spektrum ist ein Kreuzsignal zum Signalsatz bei  $3,75\text{ ppm}$  zu sehen. Dieses wird folglich von den Protonen an C-2' erzeugt.

Bei  $2,62\text{ ppm}$  sind zwei doppelte Triplets der Intensität  $2\text{H}$  zu erkennen. Sie sind C-5' zuzuordnen. Eine mögliche Erklärung für die komplexe



Aufspaltung ist die Aufhebung der magnetischen Äquivalenz durch die räumliche Nähe zum freien Elektronenpaar des Stickstoffs an C-4'. Das Triplett bei 3,64 ppm zeigt im H,H-COSY-Spektrum ein Kreuzsignal zu den beiden Protonen an C-5'. Es wird von den Protonen an C-6' erzeugt.

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



Im  $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektrum der Verbindung **7b** weist die Methylgruppe an C-5 ein Signal bei 26,7 ppm auf.

Um die Signale der Methylen-Gruppen zuordnen zu können, wurde ein HMQC-Spektrum aufgenommen. Hiermit konnte folgende Zuordnung gemacht werden:

Tabelle 3-7:

ppm	C-Atom
29,6	C-5'
35,6	C-3'
66,6	C-6'
67,9	C-2'

C-5 ergibt ein Signal bei 84,3 ppm. Die Signale des aromatischen Kerns erscheinen bei 125,0, 128,9 und 129,0 ppm. Im HMQC-Spektrum konnte das Signal bei 125,0 ppm eindeutig den C-Atomen C-2'' und C-6'' zugeordnet werden.

Die weiteren Signale der vier quartären C-Atome wurden mit Hilfe eines HMBC-Spektrums (Abb. 3-11) den jeweiligen C-Atomen zugeordnet. Im HMBC-Spektrum lassen sich Korrelationssignale, die auf  $^2J_{C,H}$ - und  $^3J_{C,H}$ -Kopplungen basieren, erkennen. Innerhalb des aromatischen Bereichs treten meist nur  $^3J_{C,H}$ -Kopplungen auf, während im aliphatischen Bereich auch  $^2J_{C,H}$ -Kopplungen sichtbar sind.

Das Signal bei 140,2 ppm zeigt eine  $^3J_{C,H}$ -Kopplung zum aromatischen Kern und eine  $^3J_{C,H}$ -Korrelation zu den Protonen der Methylgruppe und stammt demzufolge von C-1''. Das Signal bei 165,8 ppm wird durch C-4' verursacht. Es zeigt eine  $^2J_{C,H}$ -Korrelation zu 3'-H und 5'-H und eine  $^3J_{C,H}$ -Korrelation zu 2'-H und 6'-H. C-4 liefert das Signal bei 156,8 ppm, da es eine  $^3J_{C,H}$ -Korrelation zu den Protonen der Methylgruppe aufweist. Für das Signal bei 154,7 ppm lassen sich keine Long-range-Korrelationssignale erkennen. Es ist C-2 zuzuordnen.

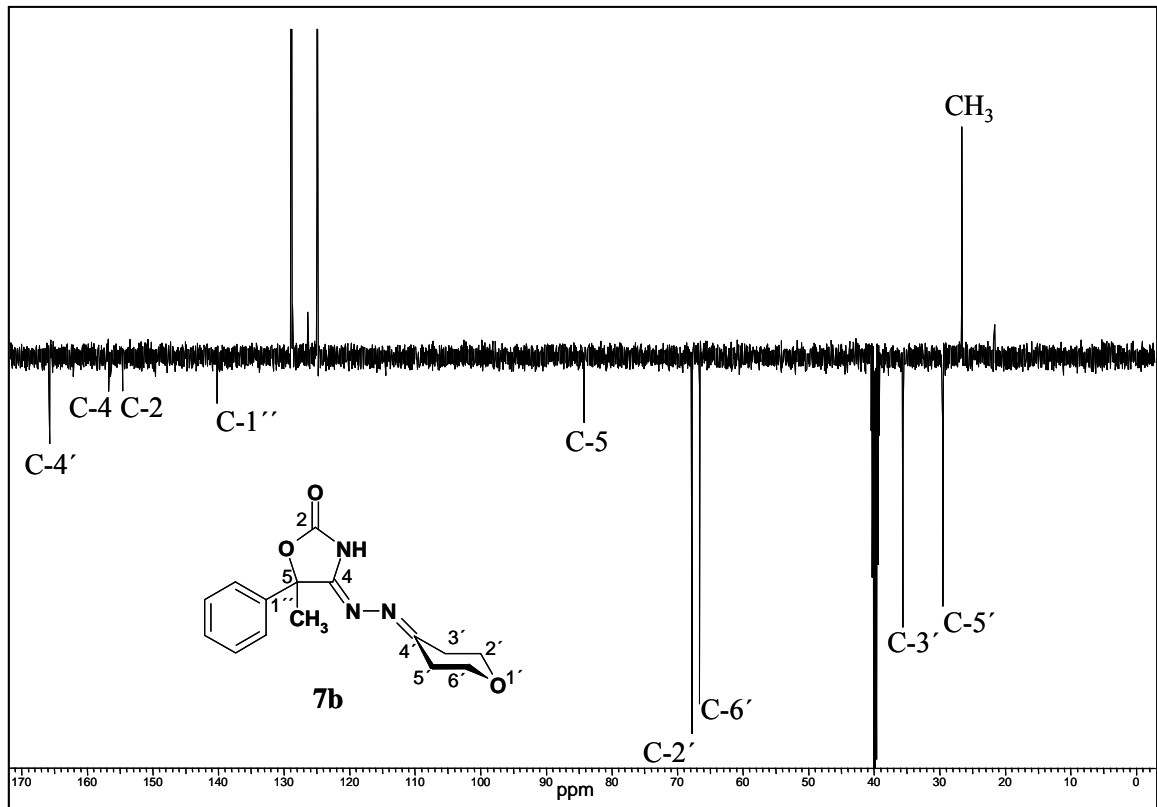
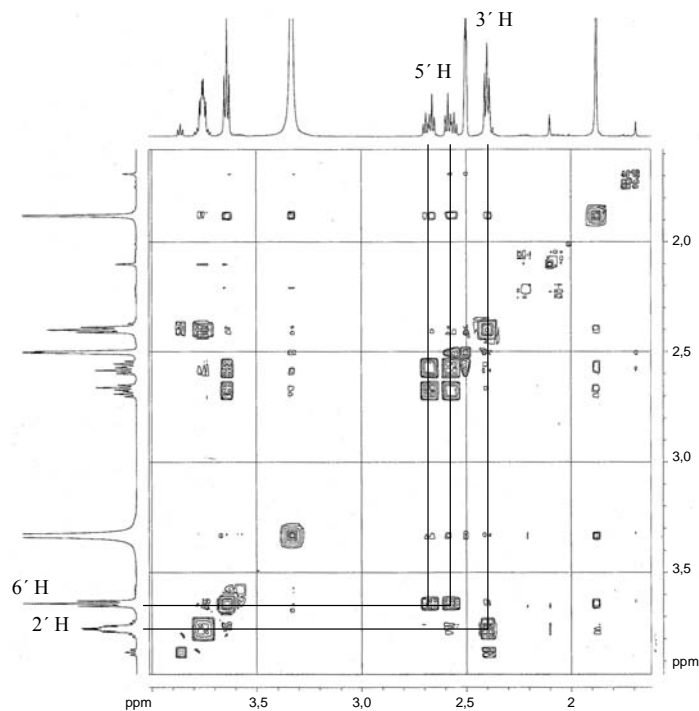
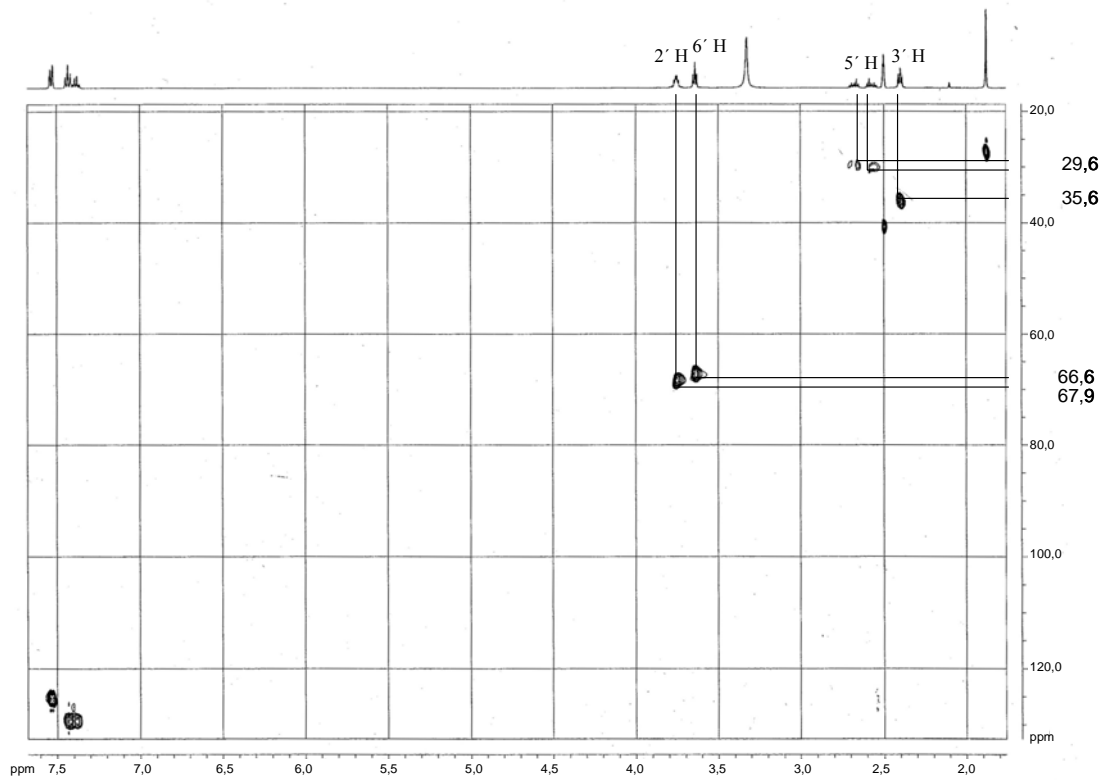
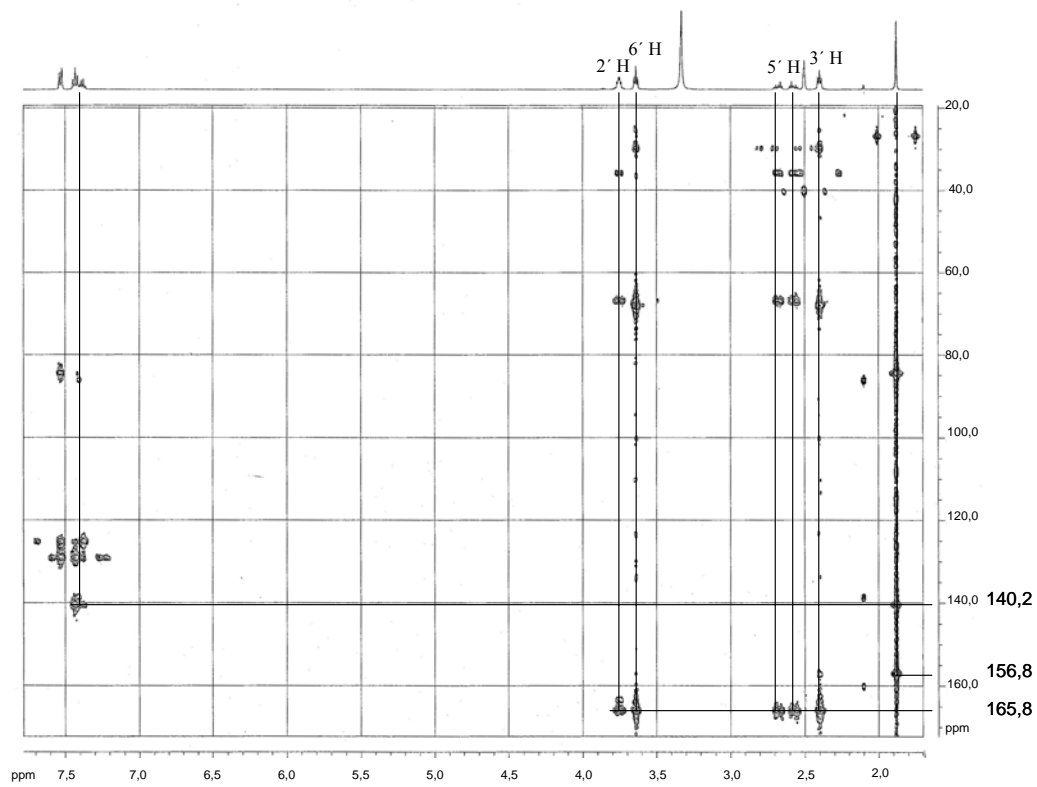
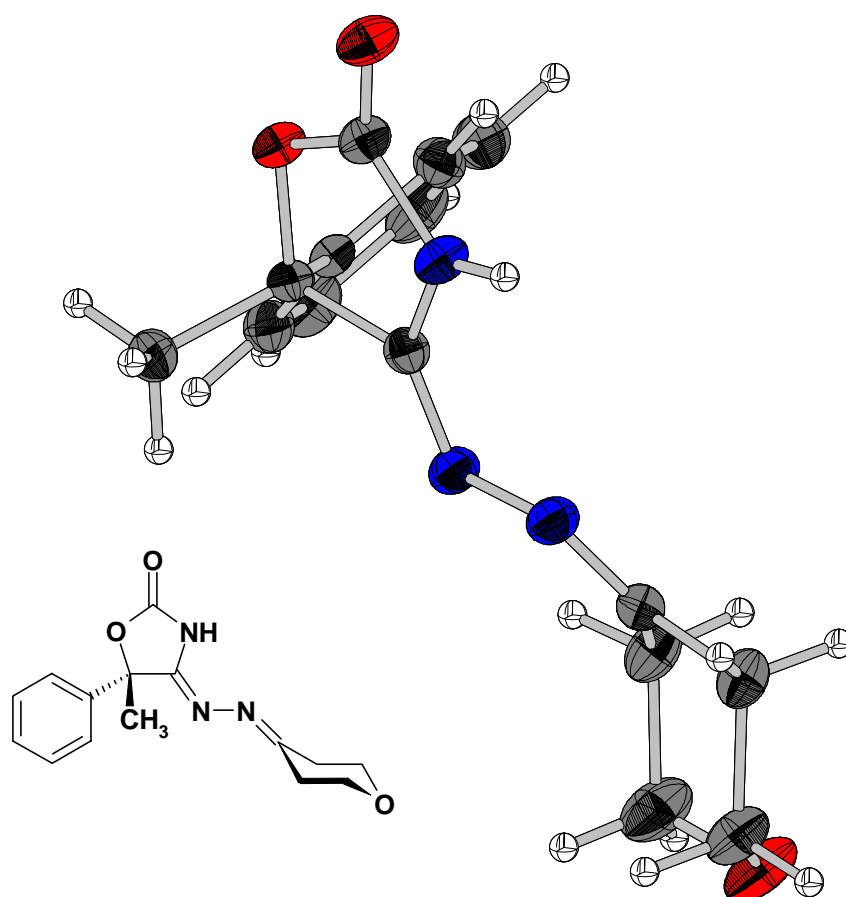
Abb. 3-8:  $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektrum von Verbindung **7b** (DMSO- $d_6$ , 101 MHz)Abb. 3-9:  $^1\text{H}$ -COSY-Spektrum von Verbindung **7b** (DMSO- $d_6$ , 500 MHz)

Abb. 3-10: HMQC-Spektrum von Verbindung **7b** (DMSO- $d_6$ , 500 MHz)Abb. 3-11: HMBC-Spektrum von Verbindung **7b** (DMSO- $d_6$ , 500 MHz)

Mit Ausnahme der in 5-Position durch Cyclohexyl-substituierten Verbindungen **7n** und **7o** besitzen alle dargestellten 4-(Alkylidenhydrazono)-1,3-oxazolidin-2-one in 5-Position ein asymmetrisches C-Atom und liegen jeweils als Racemat vor. In Abb. 3-12 ist die räumliche Struktur des *S*-Enantiomers der Verbindung **7b** veranschaulicht.

In der abgebildeten kristallographischen Darstellung des Moleküls lässt sich erkennen, dass der Methyl- und der Phenyl-Substituent in 5-Position in einer Ebene liegen, die senkrecht zur Ebene des 4-Hydrazono-1,3-oxazolidin-2-on-Gerüsts steht.

Abb. 3-12: Darstellung der Röntgenstruktur von Verbindung **7b**  
(*Diamond-Visual Crystal Structure*)



### 3.5 Variation der Azin-Struktur

#### 3.5.1 Synthese von 4-Morpholin-4-ylimino- / 4-Piperidin-1-ylimino-1,3-oxazolidin-2-onen

Die Synthese von 1,3-Oxazolidin-2-onen des Typs **8** (Schema 3-11) sollte durch Reaktion der Verbindung **5** mit *N*-Amino-morpholin und *N*-Amino-piperidin möglich sein.

*Grötschel-Wessendorf*<sup>24</sup> setzte 4-Ethoxy-1,3-oxazol-2(5*H*)-one **5** mit Arylhydrazinen in Toluol / Ethanol zu Arylhydrazonen um.

In Anlehnung an diese Synthese wurden in eigenen Versuchen *N*-Amino-morpholin und *N*-Amino-piperidin mit den Verbindungen **5** umgesetzt. Die Reaktion fand nur zu einem geringen Teil in der gewünschten Weise statt, so dass nur 20 – 30 % der theoretischen Ausbeute erhalten wurde. Bessere Ausbeuten erbrachte die Umsetzung der beiden Komponenten ohne zusätzliches Lösungsmittel. Zum kristallinen 4-Ethoxy-1,3-oxazol-2(5*H*)-on **5** wurde die flüssige Hydrazinkomponente in 4-fachem Überschuss gegeben. Ohne zu rühren war nach wenigen Stunden war eine klare Lösung entstanden. Aus dieser kristallisierte die Verbindung **8** aus. Nach Umkristallisation konnten die Verbindungen analysenrein in Ausbeuten von 50 – 70 % gewonnen werden.

Schema 3-11:

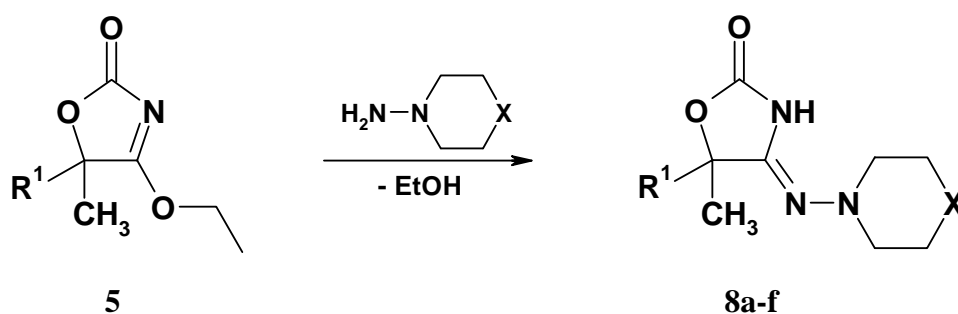


Tabelle 3-8:

<b>8</b>	<b>R<sup>1</sup></b>	<b>X</b>
<b>a</b>	Ph	O
<b>b</b>	4-F-Ph	O
<b>c</b>	4-Cl-Ph	O
<b>d</b>	4-Ph-O-Ph	O
<b>e</b>	Ph	CH <sub>2</sub>
<b>f</b>	3-(CH <sub>3</sub> O)-Ph	CH <sub>2</sub>

### 3.5.2 Eigenschaften der 4-Piperidin-1-ylimino / 4-Morpholin-4-ylimino-1,3-oxazolidin-2-one

Bei den 4-Piperidin-1-ylimino- / 4-Morpholin-4-ylimino-1,3-oxazolidin-2-onen handelt es sich um farblose, amorphe Festsubstanzen mit definiertem Schmelzpunkt. Die Verbindungen sind bei Raumtemperatur über einen Zeitraum von mindestens 2 Jahren lagerbeständig.

Im IR-Spektrum weisen sie zwischen 3200 und 3300 cm<sup>-1</sup> eine NH-Absorptionsbande, zwischen 1770 und 1790 cm<sup>-1</sup> die Bande des cyclischen Carbamates und zwischen 1640 und 1665 cm<sup>-1</sup> die C=N-Bande auf.

### 3.5.3 Synthese von 4-(Acyldiazono)-1,3-oxazolidin-2-onen

Die Umsetzung von **5** mit unterschiedlichen Hydraziden gelang in wasserfreiem Ethanol mit Eisessig als Katalysator. Nach Rühren über Nacht bei Raumtemperatur war das Acyldiazon ausgefallen und konnte abfiltriert werden. Weiteres Produkt wurde aus der Mutterlauge gewonnen. Nach Umkristallisation aus einem geeigneten Lösungsmittel wurden die 4-(Acyldiazono)-1,3-oxazolidin-2-one **9** analysenrein und in guten Ausbeuten erhalten.

Schema 3-12:

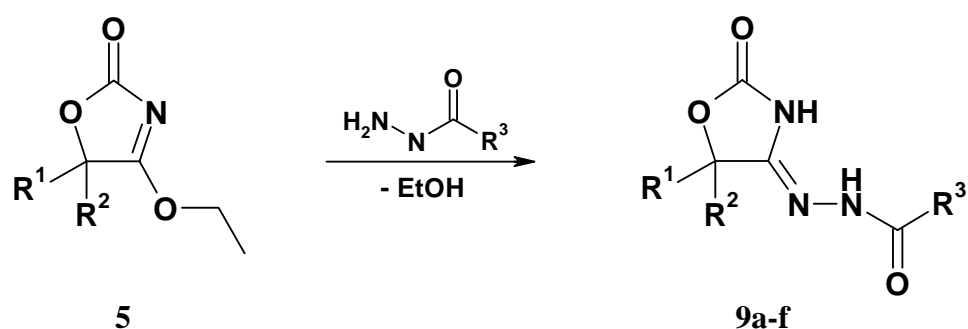


Tabelle 3-9:

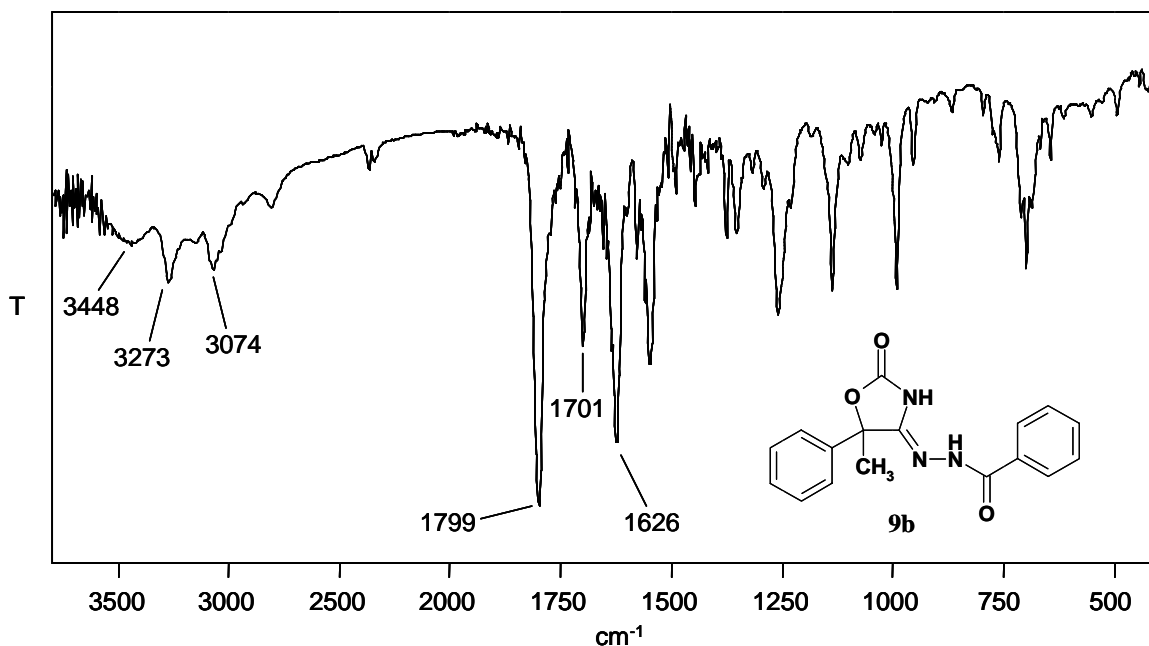
<b>9</b>	<b>R<sup>1</sup></b>	<b>R<sup>2</sup></b>	<b>R<sup>3</sup></b>
<b>a</b>	CH <sub>3</sub>	Ph	CH <sub>3</sub>
<b>b</b>	CH <sub>3</sub>	Ph	Ph
<b>c</b>	CH <sub>3</sub>	Ph	4-Pyridyl
<b>d</b>	CH <sub>3</sub>	4-F-Ph	4-Pyridyl
<b>e</b>	CH <sub>3</sub>	4-CH <sub>3</sub> -Ph	Ph
<b>f</b>	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> -		Ph

### 3.5.4 Eigenschaften der 4-(Acylhydrazono)-1,3-oxazolidin-2-one

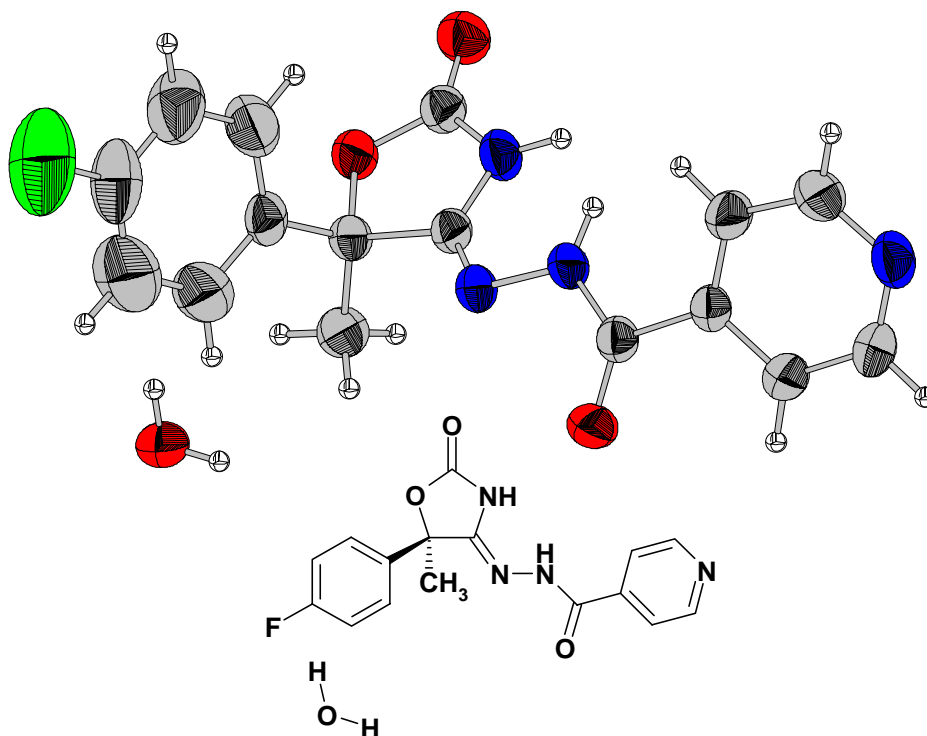
Die dargestellten 4-(Acylhydrazono)-1,3-oxazolidin-2-one **9** stellen kristalline oder amorphe farblose Verbindungen dar, die bei Lagerung über einen Zeitraum von mindestens 2 Jahren unverändert vorliegen.

Im IR-Spektrum sind zwischen 3500 und 3200 cm<sup>-1</sup> zwei breite NH-Absorptionsbanden zu erkennen. Die C=O-Bande des Carbamates erscheint um 1790, die C=N-Bande um 1700 cm<sup>-1</sup>. Die C=O-Gruppe des Acylhydrazons ergibt zwei Banden bei 1630 und 1550 cm<sup>-1</sup>, wie es für Amide charakteristisch ist (s. Abb. 3-13).



Abb. 3-13: IR-Spektrum (KBr) von Verbindung **9b**

Von Verbindung **9d** wurden Kristalle gezüchtet und röntgenrefraktometrisch vermessen. In Abb. 3-14 ist das *R*-Enantiomer dargestellt. Bemerkenswert ist die Kristallisation als Monohydrat.

Abb. 3-14: Darstellung der Röntgenstruktur von Verbindung **9d** (*Diamond-Visual Crystal Structure*)

### 3.5.5 Synthese von 4-(Thio)Semicarbazono- und 4-(N-Hydroxy)-semicarbazono-1,3-oxazolidin-2-onen

#### **4-Semicarbazono-1,3-oxazolidin-2-one**

Zur Herstellung der 4-Semicarbazono-1,3-oxazolidin-2-one wurde in Anlehnung an *Roehling*<sup>43</sup> Semicarbazid-hydrochlorid mit der doppelt molaren Menge Natriumacetat in einer Mischung aus Methanol und Wasser gelöst. Das 4-Ethoxy-1,3-oxazol-2(5*H*)-on **5** wurde in Methanol gelöst, mit der gepufferten Semicarbazid-Lösung vereinigt und bei Raumtemperatur gerührt. Nach wenigen Stunden war eine Trübung des Reaktionsansatzes zu erkennen, aus der sich nach 24 Stunden ein kräftiger weißer Niederschlag abschied. Dieser wurde abfiltriert und als das angestrebte Produkt identifiziert. Das Filtrat wurde unter reduziertem Druck eingeeengt, in Ethanol aufgenommen und mit wenig Petrolether versetzt. Mehrtägige Lagerung bei 5-7 °C ergab weiteres Produkt. Die Niederschläge wurden vereinigt und aus Ethanol umkristallisiert. Die Semicarbazone wurden auf diese Weise in Ausbeuten zwischen 70 und 90 % analysenrein erhalten.

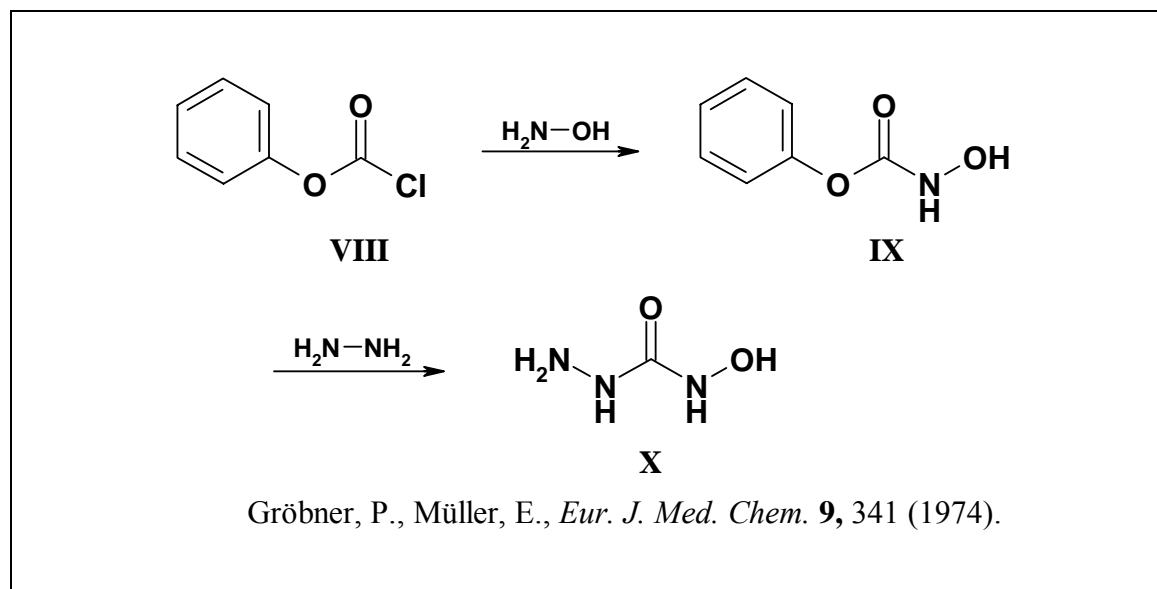
#### **4-Thiosemicarbazono-1,3-oxazolidin-2-one**

Thiosemicarbazid wurde unter Erwärmen in Ethanol / Eisessig (7 / 1) gelöst, das 4-Ethoxy-1,3-oxazol-2(5*H*)-on **5** zugegeben und der Ansatz bei Raumtemperatur gerührt. Dünnschichtchromatographisch konnte das Verschwinden der Edukte zugunsten mehrerer Produkte beobachtet werden. Nach mehrtägigem Rühren war das gesamte Ausgangsmaterial umgesetzt. Daraufhin wurde das Lösungsmittel unter reduziertem Druck entfernt, der ölige Rückstand in Ethanol / Diethylether aufgenommen und bei Raumtemperatur gelagert. Das Thiosemicarbazon kristallisierte nach einigen Tagen aus, dabei konnten Ausbeuten von 30 – 40 % erhalten werden.

#### **4-(N-Hydroxy)-semi-carbazono-1,3-oxazolidin-2-one**

Zur Synthese der 4-Hydroxysemicarbazone musste das 4-Hydroxysemicarbazid bereitgestellt werden. Erstmals wurde diese Verbindung 1968 von *Zinner*<sup>44</sup> durch Hydroxylaminolyse von Ethylcarbazat synthetisiert. *Gröbner* und *Müller* entwickelten eine allgemein anwendbare Synthese, die auch dazu geeignet war 4-Hydroxy-4-alkyl-semicarbazide herzustellen. Dabei setzten sie Chlorameisensäurephenylester mit

Hydroxylamin zu *N*-Hydroxy-carbaminsäurephenylester **IX** um, aus dem durch Hydrazinolyse 4-Hydroxy-semicarbazid gewonnen wurde<sup>45</sup>.



Das nach dieser Vorschrift hergestellte 4-Hydroxysemicarbazid wurde in Methanol / Eisessig (7 / 1) mit dem 4-Ethoxy-1,3-oxazol-2(5*H*)-on **5** vereinigt und 24 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Im Dünnschichtchromatogramm konnte die Bildung eines Hauptflecks, begleitet von mehreren Nebenflecken, beobachtet werden. Das Lösungsmittel wurde schonend entfernt und der ölige Rückstand säulenchromatographisch gereinigt.

Das 4-Hydroxysemicarbazon wurde als kristalline Verbindung in Ausbeuten von ca. 30 % gewonnen.

Schema 3-13:

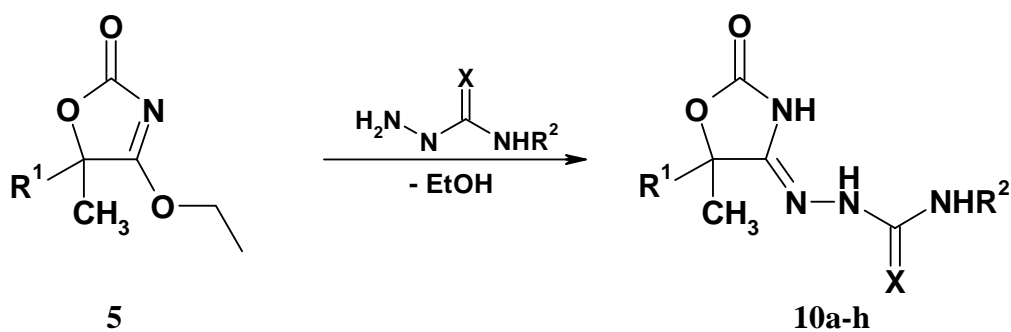
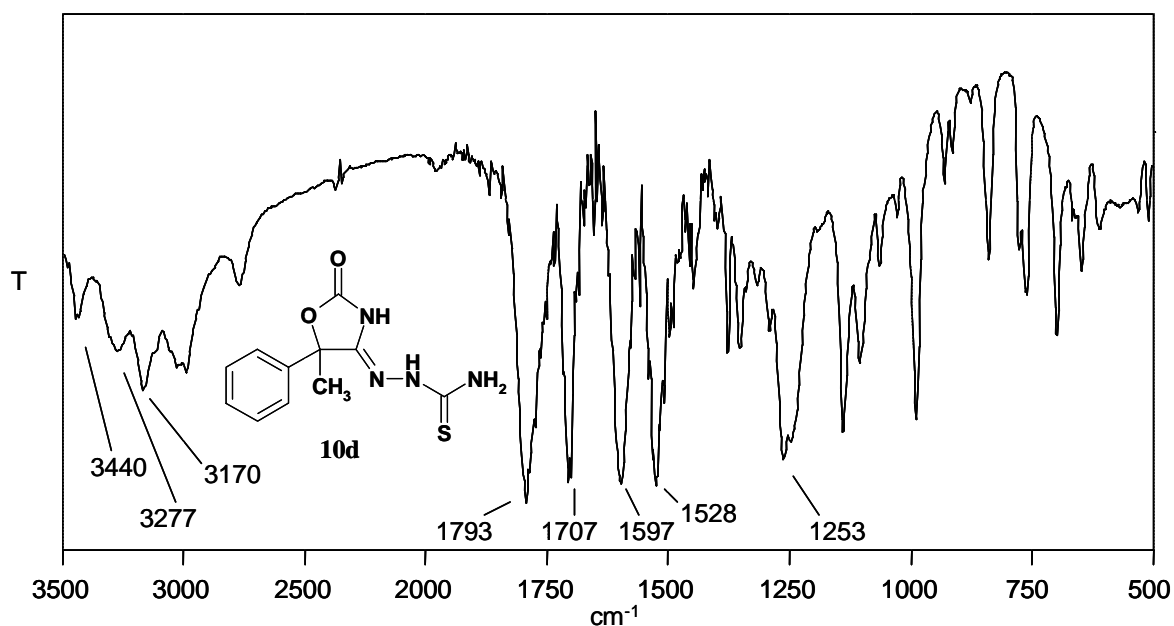


Tabelle 3-10:

<b>10</b>	<b>R<sup>1</sup></b>	<b>R<sup>2</sup></b>	<b>X</b>
<b>a</b>	Ph	H	O
<b>b</b>	4-F-Ph	H	O
<b>c</b>	4-Cl-Ph	H	O
<b>d</b>	Ph	H	S
<b>e</b>	4-F-Ph	H	S
<b>f</b>	4-Cl-Ph	H	S
<b>g</b>	Ph	OH	O
<b>h</b>	4-Cl-Ph	OH	O

### 3.5.6 Eigenschaften der 4-(Thio)Semicarbazono- und 4-(N-Hydroxy)-semicarbazono-1,3-oxazolidin-2-one

Im Bereich der Carbonylbanden sind die Absorptionen der C=O-Carbamat-Gruppe bei  $1790\text{ cm}^{-1}$  und der C=N-Hydrazono-Gruppe bei  $1700\text{ cm}^{-1}$  den Semicarbazono- und den Thiosemicarbazono-Derivaten gemein. Weiterhin sind für beide Stoffklassen 3 Absorptionsbanden der NH-Valenzschwingungen zwischen  $3450$  und  $3150\text{ cm}^{-1}$  zu sehen. Die C=O-Gruppe des Semicarbazons weist zwei Absorptionsbanden um  $1720$  und  $1580\text{ cm}^{-1}$  auf. Die Thiosemicarbazono-Derivate zeigen Absorptionsbanden bei  $1600$ ,  $1530$  und  $1250\text{ cm}^{-1}$  (s. Abb 3-15).

Abb. 3-15: IR-Spektrum (KBr) von Verbindung **10d**

Im Gegensatz zu den Semicarbazonen, bei denen die  $\text{NH}_2$ -Protonen im  $^1\text{H}$ -Kernresonanzspektrum als ein Signal um 6,4 ppm zu sehen sind, spalten diese bei den Thiosemicarbazonen in 2 Signale um 7,8 und 8,2 ppm auf (s. Abb. 3-16). Dieser Befund deutet darauf hin, dass die Verbindungen **12** in  $\text{DMSO-}d_6$  in der tautomeren Thiolform **T2** vorliegt.

Schema 3-14:

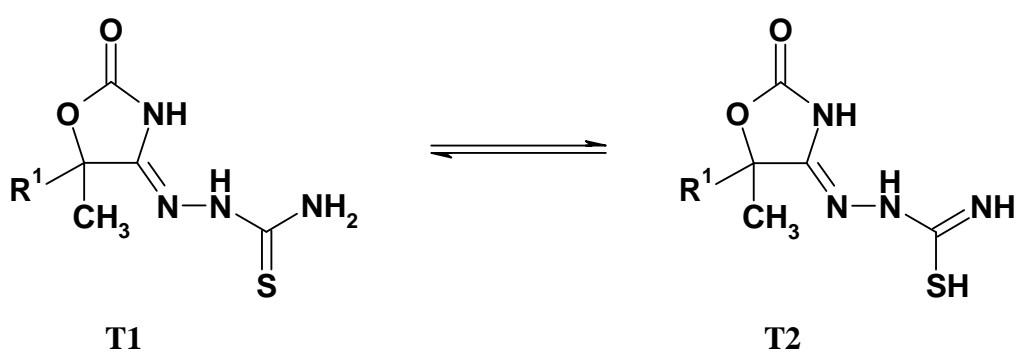
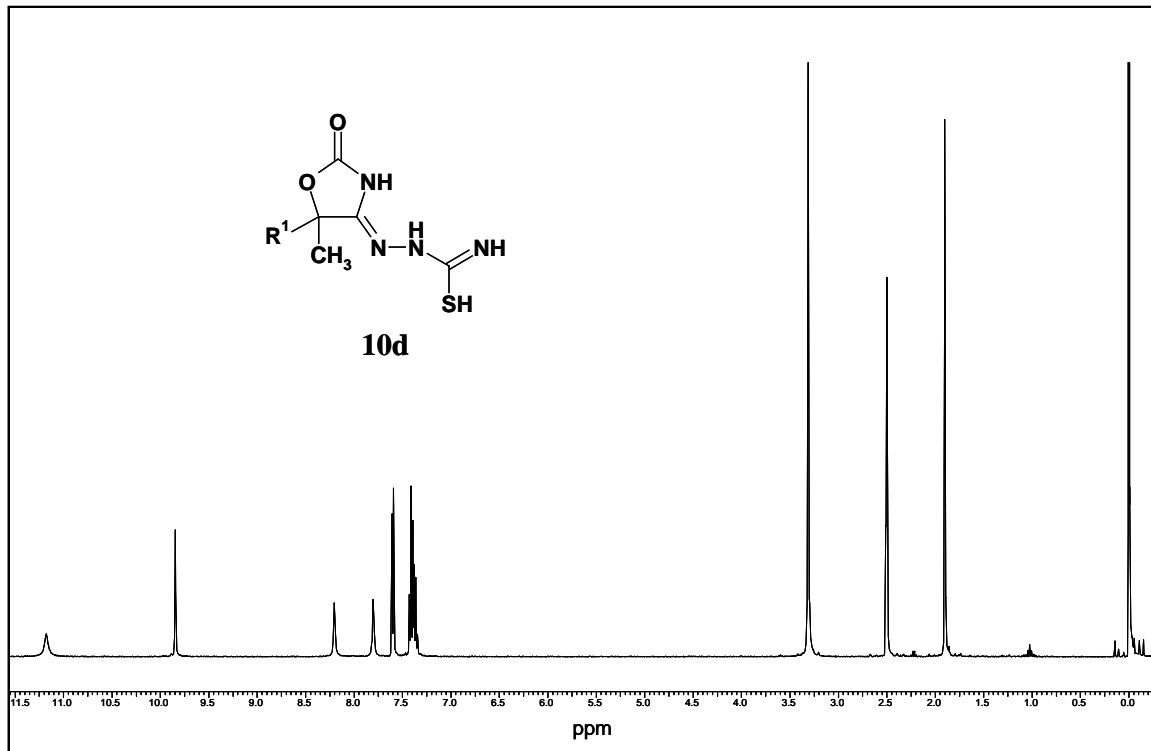
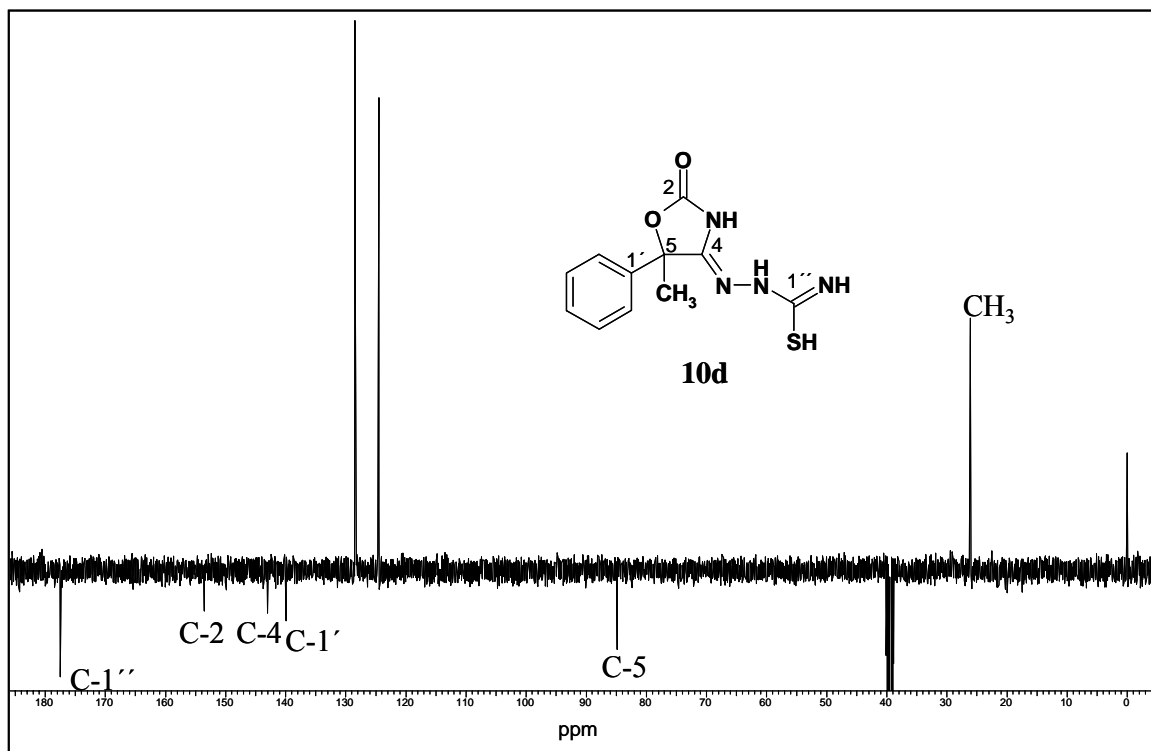


Abb. 3-16:  $^1\text{H}$ -NMR-Spektrum von Verbindung **10d** (DMSO- $d_6$ , 400 MHz)Abb. 3-17:  $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektrum von Verbindung **10d** (DMSO- $d_6$ , 101 MHz)

Im  $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektrum der Thiosemicarbazono-Derivate (Abb. 3-17) erscheint das Signal für C-1'' um 177 ppm und somit um etwa 20 ppm tieffeldverschoben im Vergleich zum entsprechenden Semicarbazon-C-Atom.

### 3.6 Synthese von 4-(Alkylidenhydrazono)-3-methyl-1,3-oxazolidin-2-on-Derivaten

#### 3.6.1 Alkylierung von 4-(Alkylidenhydrazono)-1,3-oxazolidin-2-onen

Zur Einführung der Methyl-Gruppe in 3-Position sollten die (4Z)-4-Alkylidenhydrazono-1,3-oxazolidin-2-one mit Methyljodid alkyliert werden. Das am Stickstoff gebundene Proton hat aufgrund der Nachbarschaft zu den beiden Carbonylgruppen imidischen Charakter. Die Abspaltung des Protons sollte unter Zuhilfenahme einer geeigneten Base möglich sein.

In Vorversuchen wurde die Verbindung **7b** in absolutem THF gelöst und Triethylamin als Base zugegeben. Durch dünnschichtchromatographische Kontrolle konnte beobachtet werden, dass die Deprotonierung nur zu einem sehr geringen Teil erfolgte. Die Zugabe von Natriumhydrid zu der in absolutem THF gelösten Substanz führte indes zu einer quantitativen Deprotonierung und zum Ausfallen des korrespondierenden Salzes, das durch Zugabe von DMF in Lösung gebracht werden konnte.

Die Methylierung wurde folglich nach Deprotonierung der Substanz mit Natriumhydrid in trockenem DMF unter Stickstoffbegasung durchgeführt. Methyljodid wurde der Lösung tropfenweise zugegeben und der Ansatz zwei Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde der Reaktionsansatz mit Diethylether versetzt und mehrmals mit Wasser extrahiert. Nach Trocknen und Einengen der organischen Phase fielen die Verbindungen **11** als Festsubstanzen an.

Schema 3-15:

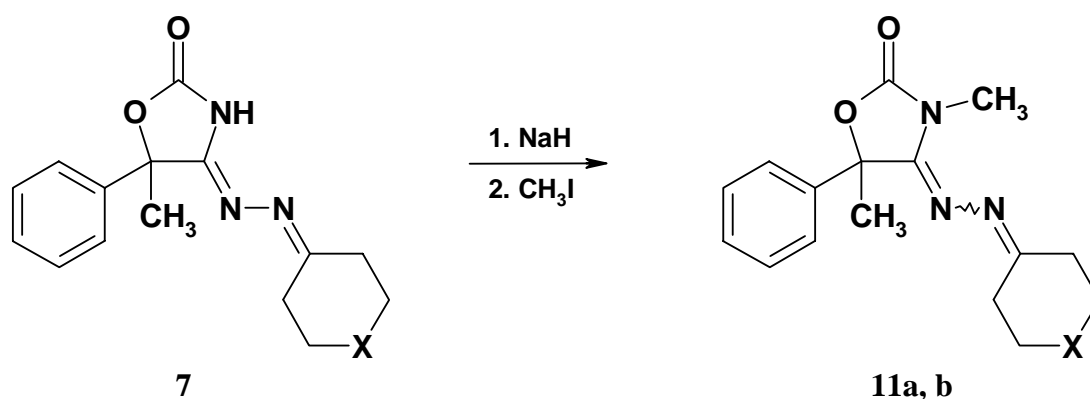


Tabelle 3-11:

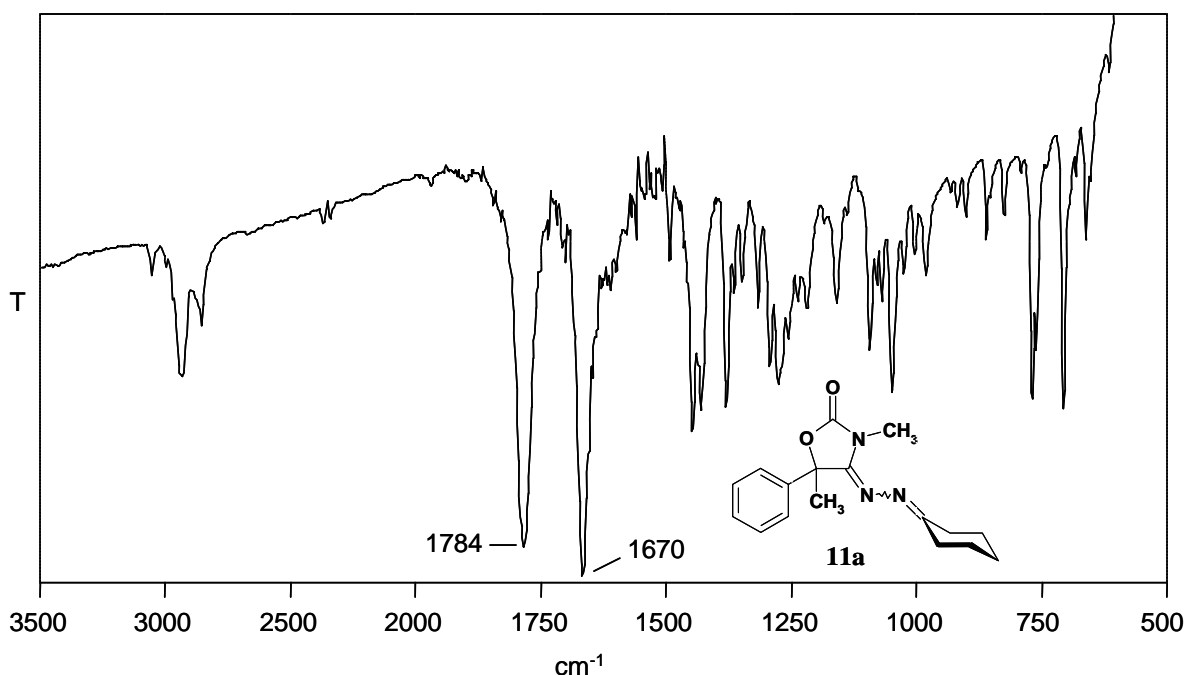
<b>11</b>	<b>X</b>
<b>a</b>	CH <sub>2</sub>
<b>b</b>	O

### 3.6.2 Eigenschaften der 4-(Alkylidenhydrazono)-3-methyl-1,3-oxazolidin-2-one

Die dargestellten 4-(Alkylidenhydrazono)-3-methyl-1,3-oxazolidin-2-one sind farblose, amorphe Pulver mit einem Schmelzpunkt zwischen 80 und 90 °C. Die gegenüber den Ausgangsverbindungen deutlich niedrigeren Schmelzpunkte können durch die fehlende Möglichkeit zur Ausbildung von Wasserstoffbrücken erklärt werden.

Im IR-Spektrum der Verbindungen **11** (Abb. 3-18) fehlt im Vergleich zum Edukt die NH-Bande bei 3200 cm<sup>-1</sup> und eine leicht bathochrome Verschiebung der C=N-Absorptionsbande von 1685 nach 1670 cm<sup>-1</sup> fällt auf.

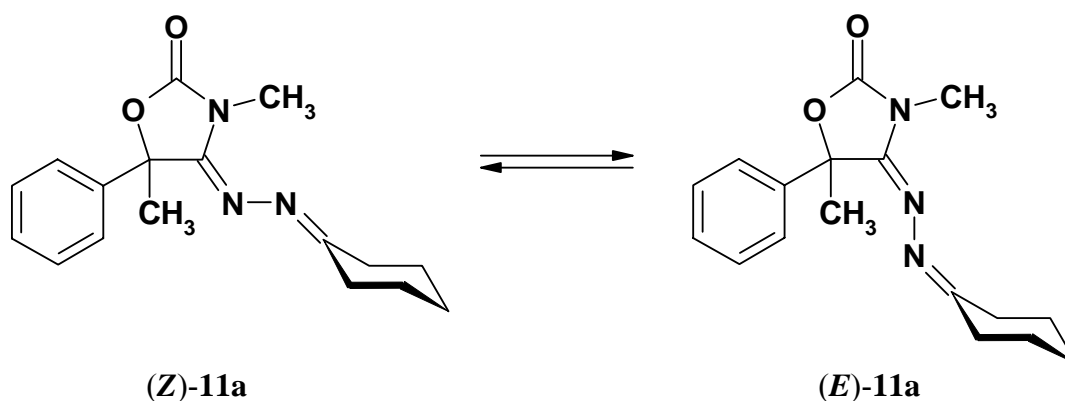
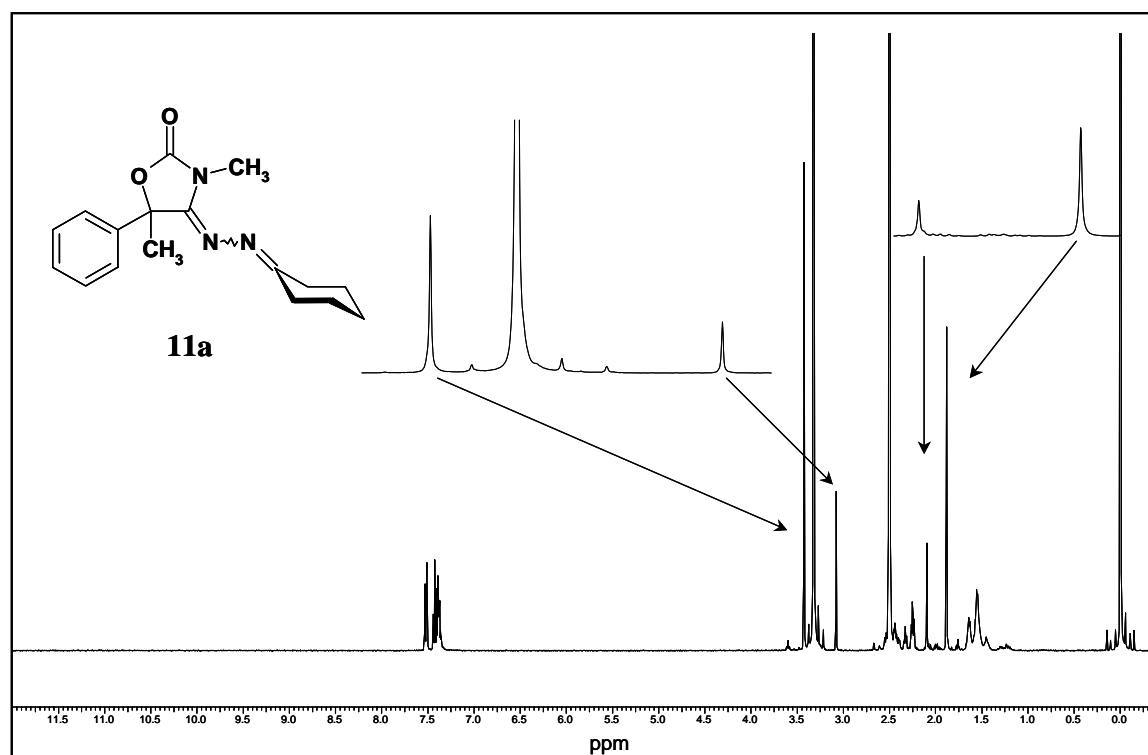


Abb. 3-18: IR-Spektrum (KBr) von Verbindung **11a**

Im <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum (Abb. 3-19) fehlt im Vergleich zu der Ausgangsverbindung das NH-Signal bei 11,5 ppm.

Auffallend ist das Auftreten von doppelten Signalsätzen bei zeitnaher Messung der in DMSO-*d*<sub>6</sub> gelösten Verbindungen. Die Methylgruppe an C-5 ergibt bei 1,9 und 2,1 ppm, die *N*-Methyl-Gruppe bei 3,5 und 3,1 ppm je ein Singulett, deren Verhältnis 2 : 1 beträgt. Bei erneutem Vermessen der Lösungen nach 3 Wochen lässt sich eine deutliche Veränderung der Intensitätsverhältnisse erkennen: Die Signale bei 1,9 und 3,5 ppm stellen nun nur noch 5 % der jeweiligen Gesamtintensität dar. Eine mögliche Erklärung dafür ist die Umwandlung vom (*Z*)- zum thermodynamisch stabileren (*E*)-Isomer aus sterischen Gründen, insbesondere der raumerfüllenden Methylgruppe an *N*-3.

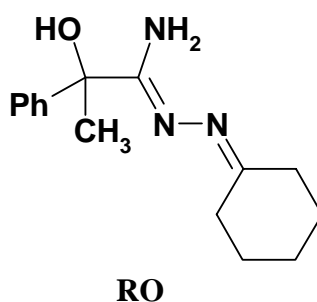
## Schema 3-16:

Abb. 3-19:  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum von Verbindung **11a** ( $\text{DMSO-}d_6$ , 400 MHz)

Auch im  $^{13}\text{C-NMR}$ -Spektrum der Verbindungen **11** sind jeweils doppelte Signalsätze zu erkennen. Die Methylgruppe an C-5 zeigt Signale bei 26 und 21 ppm, für N-CH<sub>3</sub> sind Signale bei 33 und 27 ppm zu sehen. Nach Isomerisierung verbleiben noch die Signale bei 21 und 27 ppm.

### 3.7 Versuche zur Variation der 2-Position der Leitstruktur

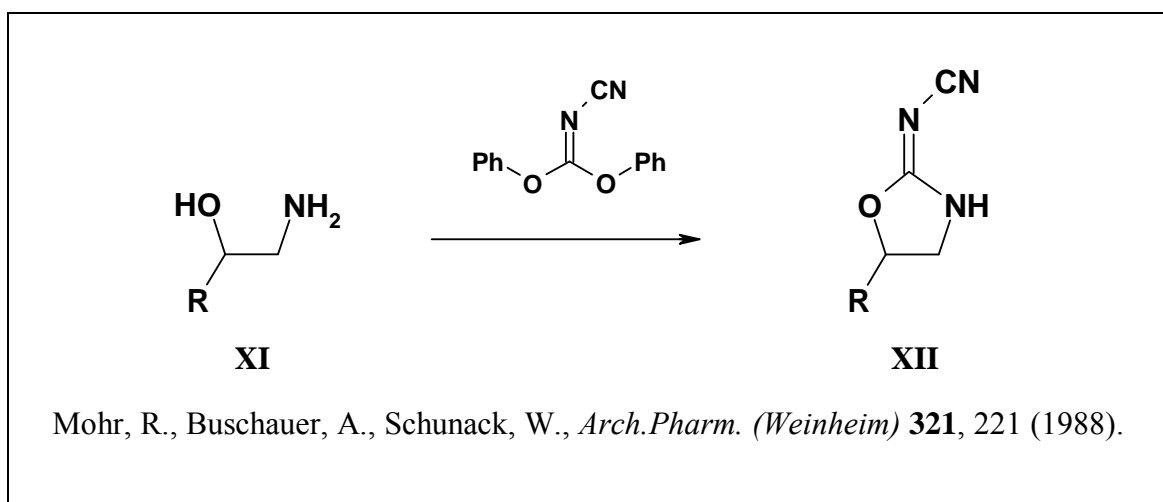
Um den Einfluss der Carbonylgruppe in Ringposition 2 der Leitstruktur auf die biologische Aktivität beurteilen zu können, erfolgten Versuche diese durch unterschiedliche Bausteine zu ersetzen. Hierzu wurde jeweils *N'*-Cyclohexyliden-2-hydroxy-2-phenylpropanamidrazon **RO** als Vertreter der 2-Hydroxy-*N'*-alkylidenamidrazone, die von *Holst*<sup>14</sup> und *Willrodt*<sup>7</sup> mittels CDI ringgeschlossen wurden (siehe Abschnitt 2.2), als Ausgangsverbindung für weitere Syntheseveruche verwendet.



#### 3.7.1 Versuche zur Einführung einer Cyaniminogruppe

Diphenyl-*N*-cyanocarbonimidat reagiert mit bifunktionellen Nucleophilen zu einer Vielzahl von 5-gliedrigen Heterocyclen<sup>46, 47</sup>.

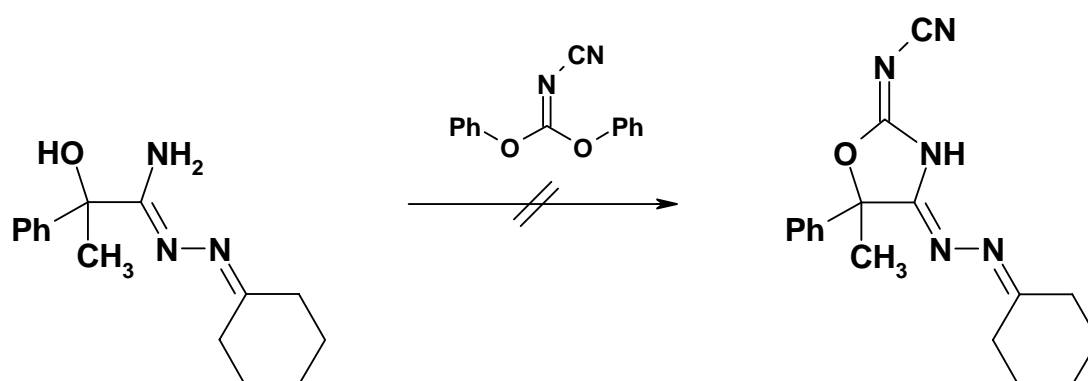
In 2-Position substituierte Ethanolamine wurden 1988 von *Mohr* und *Mitarbeitern*<sup>48</sup> zu den 1,3-Oxazolidin-2-yliden-cyanamiden **XII** umgesetzt.



Bei eigenen Versuchen Verbindung **RO** mit Diphenyl-*N*-cyanocarbonimidat zum Ring zu schließen war im Dünnschichtchromatogramm die Entstehung

von Phenol zu beobachten. Aber weder durch Extraktion mit eisgekühlter Kaliumcarbonat-Lösung, noch durch säulenchromatographische Trennung konnte ein Reaktionsprodukt in reiner Form isoliert werden. Die Cyclisierungsversuche wurden in unterschiedlichen Lösungsmitteln (Isopropanol, Ethanol und Dichlormethan) mit und ohne Zusatz von Triethylamin als Hilfsbase durchgeführt, sie blieben allerdings erfolglos.

### Schema 3-17:



### 3.7.2 Versuche zur Acetalisierung

Zur Einführung von Alkyl- bzw. Arylsubstituenten in 2-Position des 1,3-Oxazolidin-Ringgerüsts sollte die Verbindung **RO** nach literaturbekanntem Verfahren<sup>49</sup> mit Aldehyden bzw. Ketonen zum *N,O*-Acetal cyclisiert werden.

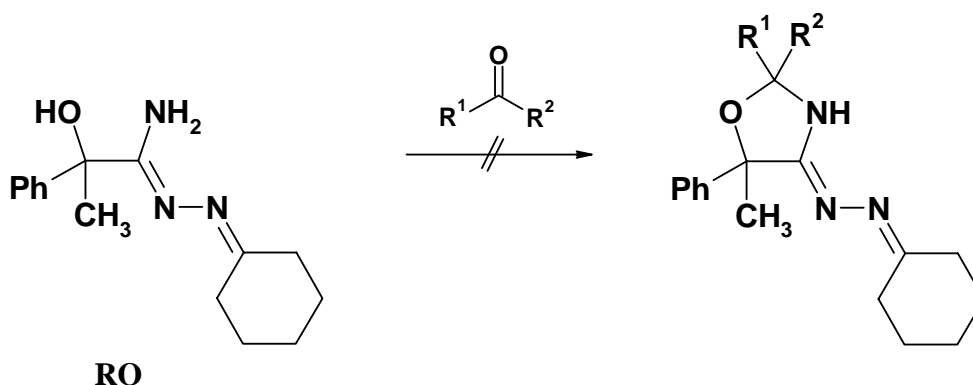
Die in Toluol gelöste Ausgangsverbindung wurde mit 1,2-fachem Äquivalentzusatz der Carbonylkomponente\* (s. Schema 3-18) und katalytischen Mengen *p*-Toluensulfonsäure am Wasserabscheider unter Rückfluss erhitzt. Die Kontrolle des Reaktionsverlaufs mittels DC und IR-Spektrum zeigte selbst nach mehreren Tagen Erhitzen keine Umsetzung. Die Ausgangsverbindung **RO** konnte annähernd quantitativ zurückgewonnen werden.

Ebenfalls in der Literatur beschrieben ist die *N,O*-Acetalbildung zum 2,2-Dimethyl-1,3-oxazolidin mit Aceton in Dichlormethan als Lösungsmittel<sup>50</sup> oder in reinem Aceton<sup>51</sup> unter *p*-Toluensulfonsäure-

\* Als Carbonylkomponente wurden Acetaldehyd ( $R^1 = H, R^2 = CH_3$ ), Benzaldehyd ( $R^1 = H, R^2 = Ph$ ), Aceton ( $R^1 = R^2 = CH_3$ ) und Cyclohexanon ( $R^{1/2} = -(CH_2)_5-$ ) eingesetzt.

Katalyse. Aber auch diese Versuche führten nicht zum gewünschten Heterocyclus.

Schema 3-18:



Eine mögliche Erklärung für das Ausbleiben der Acetalbildung ist die Abnahme der Reaktionsfreudigkeit zur Bildung von Acetalen von primären zu tertiären Alkoholen<sup>52</sup>.

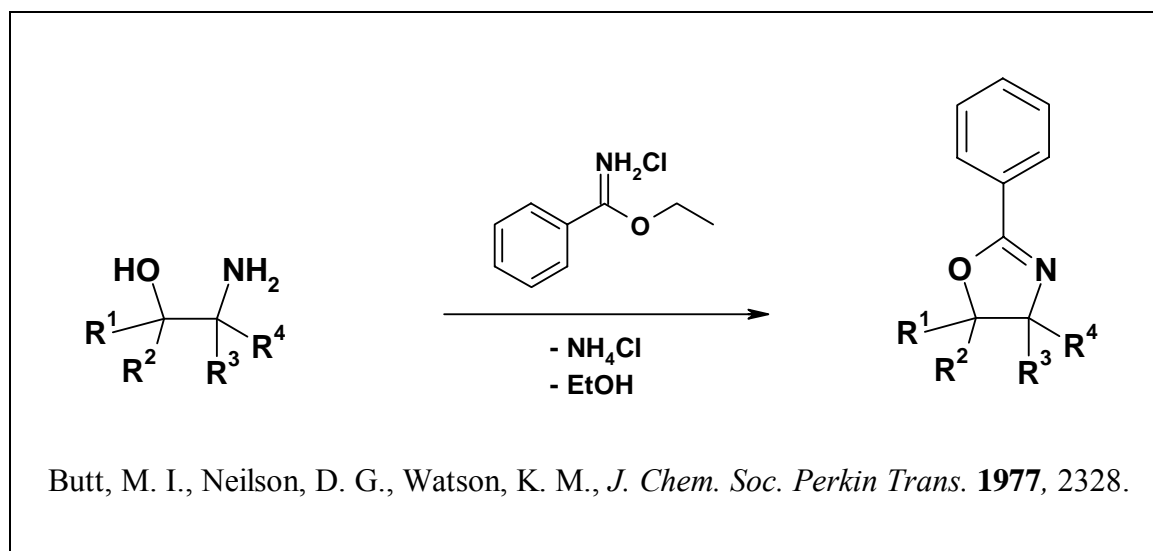
3.7.3 Cyclisierungsversuche zum 4,5-Dihydro-1,3-oxazol-Ringgerüst

In der Literatur bekannt sind sowohl Ringschlüsse von 2-Aminophenolen als auch von Ethanolaminen mit Orthoameisensäure- oder Orthoessigsäure-triethylester zu Benzoxazolen<sup>53</sup> bzw. 4,5-Dihydrooxazolen<sup>54, 55</sup>.

In Anlehnung an diese Vorschriften wurde die Verbindung **RO** im entsprechenden Orthoester gelöst und bei 80 °C erhitzt. Nach 48-stündigem Erhitzen war im Dünnschichtchromatogramm kein Ausgangsmaterial mehr detektierbar, stattdessen hatten sich mehrere Produkte gebildet. Nach säulenchromatographischer Trennung des Reaktionsansatzes konnte jedoch kein Produkt isoliert werden.

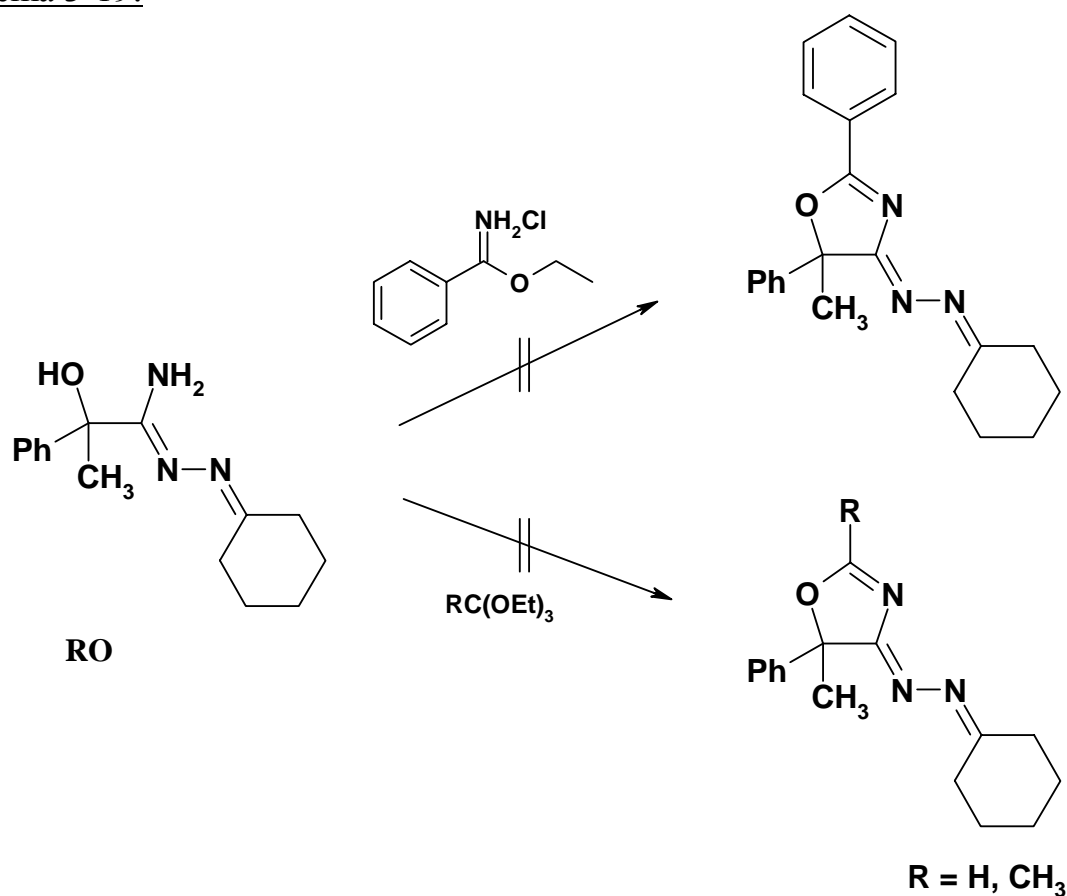
Auch eine Veränderung der Reaktionsbedingungen durch Zugabe von Essigsäure bzw. konzentrierter Salzsäure zur Katalyse führte nicht zum geplanten Produkt.

Eine weitere Möglichkeit zur Herstellung des Oxazol-Ringgerüsts ist die Umsetzung von Ethanolaminen mit Imidat-Salzen. So konnten von *Butt* und *Mitarbeitern*<sup>55</sup> eine Reihe von 4,5-Dihydro-1,3-oxazolen durch die Umsetzung von Benzimidat-hydrochlorid mit verschiedenen Ethanolaminen synthetisiert werden:



Eigene Versuche mit Verbindung **RO** als Ethanolamin-Komponente und Benzimidat-hydrochlorid führten zu keiner erkennbaren Umsetzung und erbrachten nicht das angestrebte Ringsystem.

Schema 3-19:



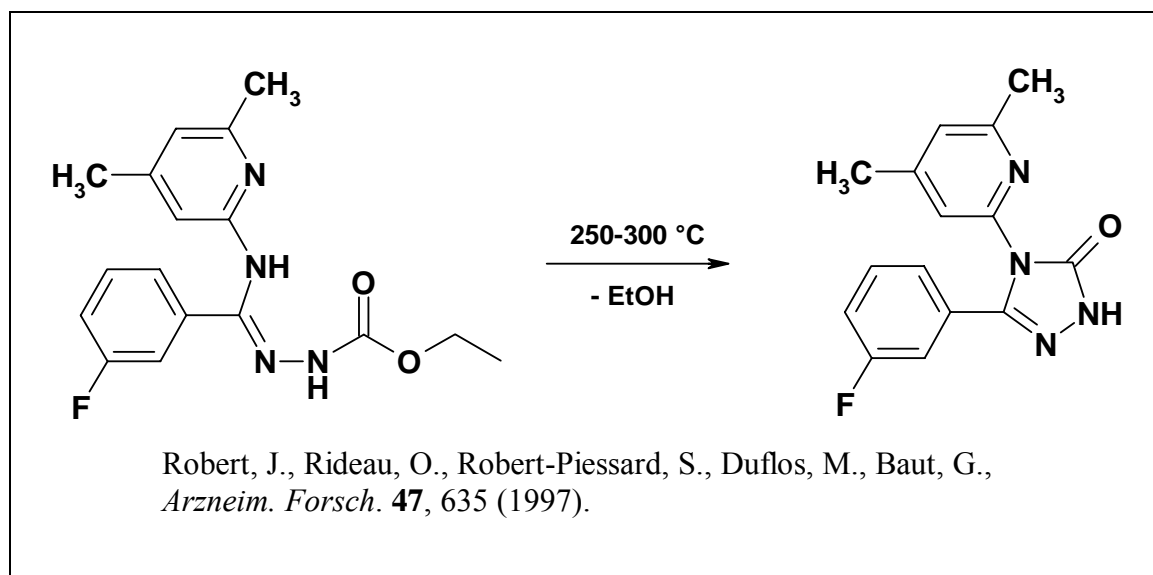
Vormals durchgeführte Ringschlussversuche zur Substanzklasse der 4-(Alkylidenhydrazono)-1,3-oxazolidin-2-thione unter Verwendung von verschiedenen Thiocarbonylierungsreagenzien\* wurden von *Willrodt*<sup>7</sup> ebenfalls als erfolglos beschrieben. Weiterhin konnte von ihr weder die Substanzklasse der 4-Hydrazono-1,2,3-oxathiazolidin-2-oxide mit Thionylchlorid als Reagenz, noch die der 4-Hydrazono-1,2,3-oxathiazolidin-2,2-dioxide mittels Sulfurylchlorid bzw. Sulfuryldiimidazol erschlossen werden. Von weiteren Versuchen zur Einführung dieser Strukturen wurde abgesehen.

### 3.8 Versuche zur Herstellung von 2,7-Dihydro-3H-[1,3]oxazolo [4,3-c][1,2,4]-triazol-3,5-dionen

Eine Methode zur Herstellung von 1,2,4-Triazol-3-onen besteht darin, *N'*-Alkoxy-carbonylamidrazone in einer intramolekularen Reaktion unter Abspaltung des entsprechenden Alkohols zu cyclisieren. In der Literatur finden sich hierzu unterschiedliche Reaktionsbedingungen. *Madding* und *Mitarbeiter* erhitzen *N*-Methoxycarbonylamidrazone in Toluol für 2,5 Stunden zum Rückfluss und erhielten so 1,2,4-Triazol-3-one<sup>56</sup>. *Neidlein* und *Kolb* verwendeten DMF als Lösungsmittel und erhitzen 4 Stunden unter Rückfluss<sup>57</sup>. Als weitere Möglichkeit wird der intramolekulare Ringschluss nach Deprotonierung des Eduktes mit Natriumhydrid bei Raumtemperatur in THF beschrieben<sup>58</sup>. Die französische Arbeitsgruppe um *Robert* berichtete 1997 von analogen Ringschlüssen durch trockenes Erhitzen von *N*-Ethoxycarbonylamidrazonen<sup>59</sup>.

---

\* Verwendung fanden 1,1'-Thiocarbonyldiimidazol (TCDI), 1,1'-Thiocarbonyldi-2,2'-pyridon (TCP), Thiophosgen und Schwefelkohlenstoff.



Es schien interessant, ob derartige Ringschlüsse auch mit den 4-(Alkoxycarbonylhydrazone)-1,3-oxazolidin-2-onen möglich sind. Die Methyl- bzw. Ethyl-Derivate **12** waren entsprechend der Herstellung der Cbz-geschützten Amidrazone leicht und in guten Ausbeuten zugänglich (s. Abschnitt 3.4.1).

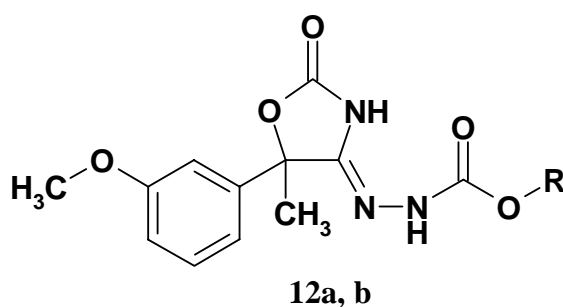


Tabelle 3-12:

<b>12</b>	<b>R</b>
<b>a</b>	CH <sub>3</sub>
<b>b</b>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>

Die Verbindung **12a** wurde in unterschiedlichen Lösungsmitteln zum Sieden erhitzt. In Toluol löste sich die Verbindung selbst in der Siedehitze nach mehreren Stunden nicht vollständig. Im IR-Spektrum und im Dünnschichtchromatogramm war keine Veränderung des Eduktes zu erkennen. Die Zugabe von DMF ergab eine klare Lösung. Nach weiterem



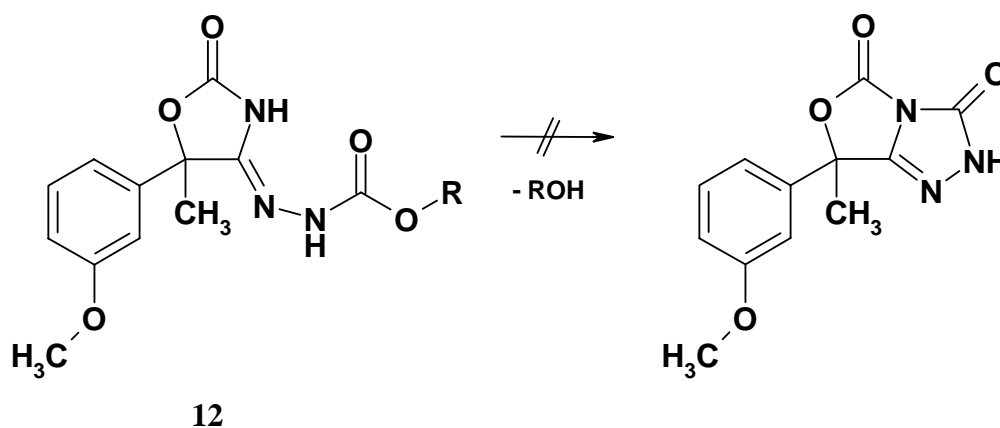
Erhitzen der Lösung über mehrere Stunden konnte lediglich das Edukt wiedergewonnen werden.

Auch beim Cyclisierungsversuch in reinem DMF blieb das Edukt nach mehreren Stunden Erhitzen unter Rückfluss unverändert.

Die mit Natriumhydrid zum Anion deprotonierte Verbindung **12b** ergab in THF eine Suspension. Zugabe von DMF führte auch hier zu einer klaren Lösung. Rühren bei Raumtemperatur über 24 Stunden ergab nach Aufarbeitung wiederum das Edukt.

Zudem wurde Verbindung **12b** bis zur klaren Schmelze auf 200 °C erhitzt und ging daraus unverändert hervor.

Schema 3-20:



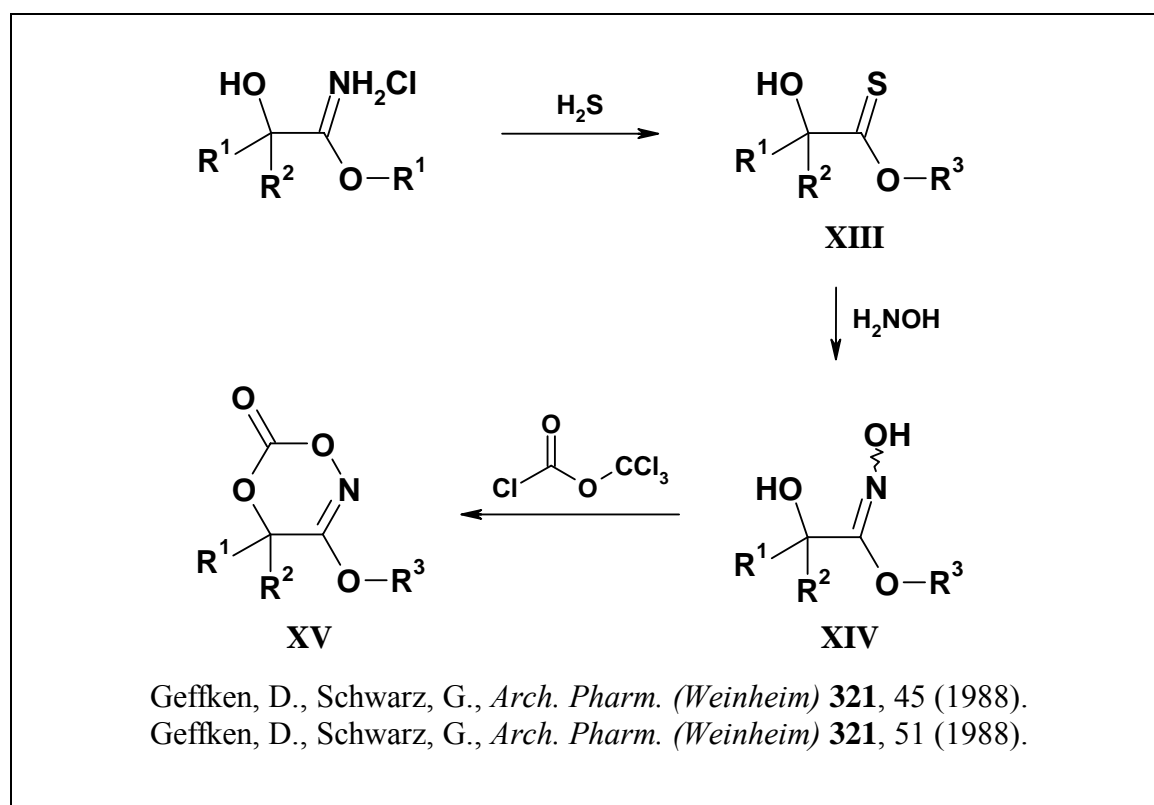
Versuche, das *N*-unsubstituierte Amidrazon **6a** mit CDI zum bicyclischen System ringzuschließen, blieben ebenfalls erfolglos.

## 4 5-Ethoxy-3,6-dihydro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-one

### 4.1 Einleitung und Literaturübersicht

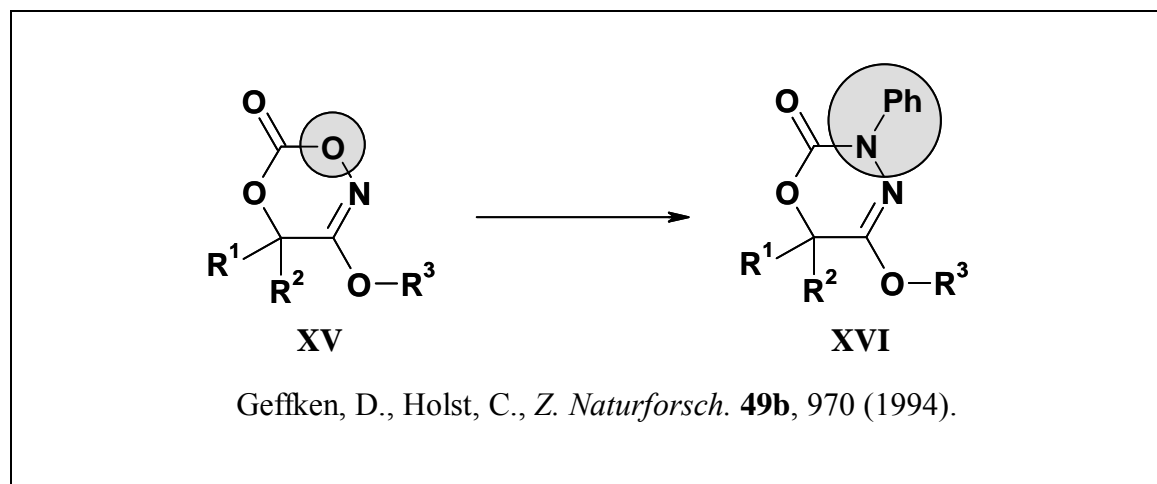
$\alpha$ -Hydroxy-imidoester-hydrochloride dienten in Kapitel 3 als Ausgangsverbindungen für die Substanzen **5-11**. Sie ermöglichten gleichfalls die Synthese weiterer biologisch aktiver Heterocyclen:

Von Geffken und Schwarz<sup>60, 61</sup> wurde 1988 die Stoffklasse der 3-Alkoxy-4H-1,5,2-dioxazin-6-one **XV** erschlossen: Sulphydrolyse von  $\alpha$ -Hydroxy-imidoester-hydrochloriden führte zu den  $\alpha$ -Hydroxythioestern, die mit Hydroxylamin zu den (*E/Z*)  $\alpha$ -Hydroxyhydroximsäureestern reagierten. Die anschließende Cyclisierung wurde mit Diphosgen erzielt.



Die Heterocyclen **XV** zeigten eine interessante Aktivität gegen phytopathogene Pilze, sodass Abwandlungen dieses Ringsystems durchgeführt wurden: Basierend auf der oben vorgestellten Synthesesequenz waren die 5-Alkoxy-3-phenyl-3,6-dihydro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-one **XVI**,

die azalog zu den Verbindungen des Typs **XV** sind, durch Austausch von Hydroxylamin gegen Phenylhydrazin zugänglich<sup>62</sup>.

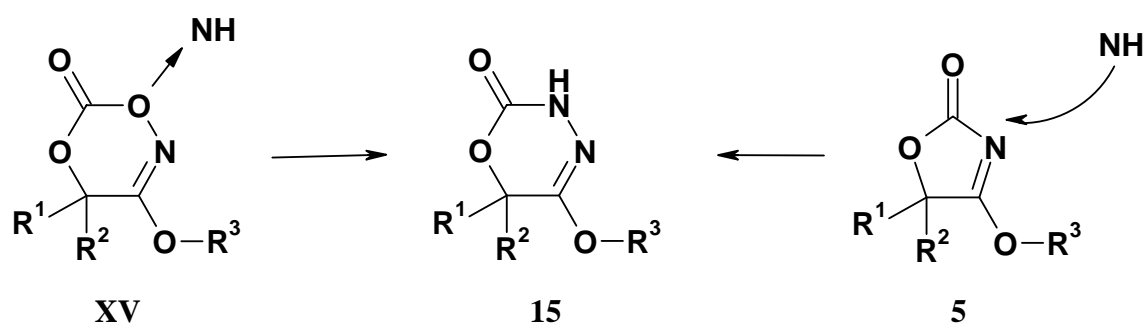


Für weitere biologische Untersuchungen waren die von den Verbindungen **XVI** abgeleiteten, an *N*-3 unsubstituierten Derivate **15** interessant\*.

Formal kann diese Substanzklasse einerseits von den 3-Alkoxy-4*H*-1,5,2-dioxazin-6-onen **XV** durch Austausch von O in Position 1 durch NH abgeleitet werden. Andererseits führt auch eine Ringerweiterung der in Abschnitt 3.3 vorgestellten 4-Ethoxy-1,3-oxazol-2(5*H*)-one **5** durch formale Insertion von -NH- zu den 5-Ethoxy-3,6-dihydro-2*H*-1,3,4-oxadiazin-2-onen **15** (s. Schema 4-1).

\* Vielfältige Wirkungen auf das zentrale Nervensystem wiesen auch die an *N*-3 unsubstituierten, in Position 5 mit einer Methyl-Gruppe versehenen 3,6-Dihydro-2*H*-1,3,4-oxadiazin-2-one auf<sup>63</sup>.

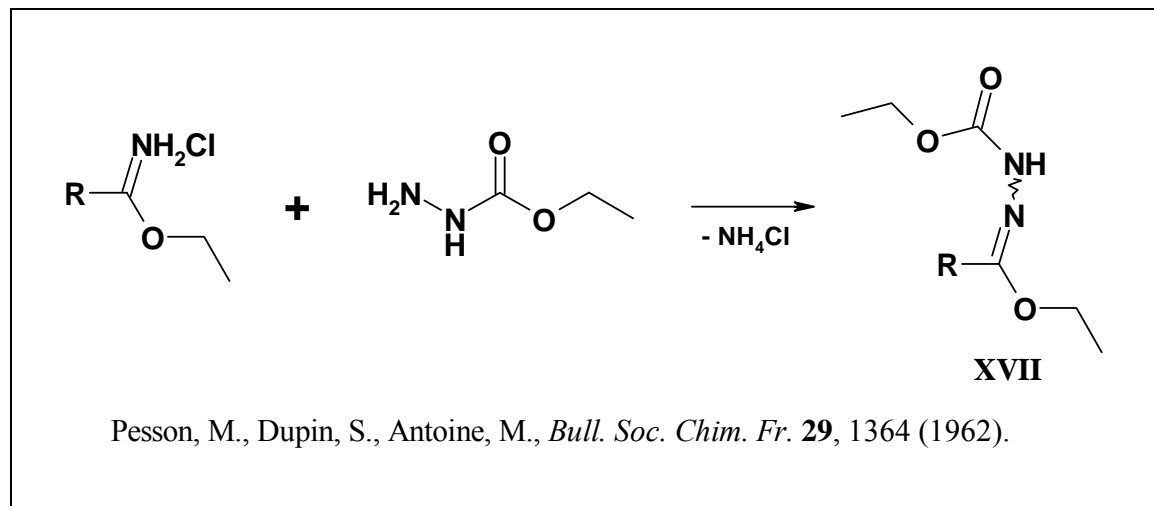
## Schema 4-1:



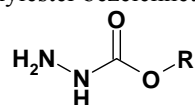
## 4.2 Syntheseplanung

Zur Einführung des Hydrazin-Carbonyl-Bausteins in einem Reaktionsschritt sind Carbazate\* geeignet.

Die Umsetzung von Imidoester-hydrochloriden mit Carbazaten ist erstmals 1962 in der Literatur beschrieben<sup>64</sup>: In gekühlter ethanolischer Lösung bildet sich nach Vereinigung der Reaktanden unter Abspaltung von Ammoniumchlorid der Carbazon-ester **XVII**\*\*.



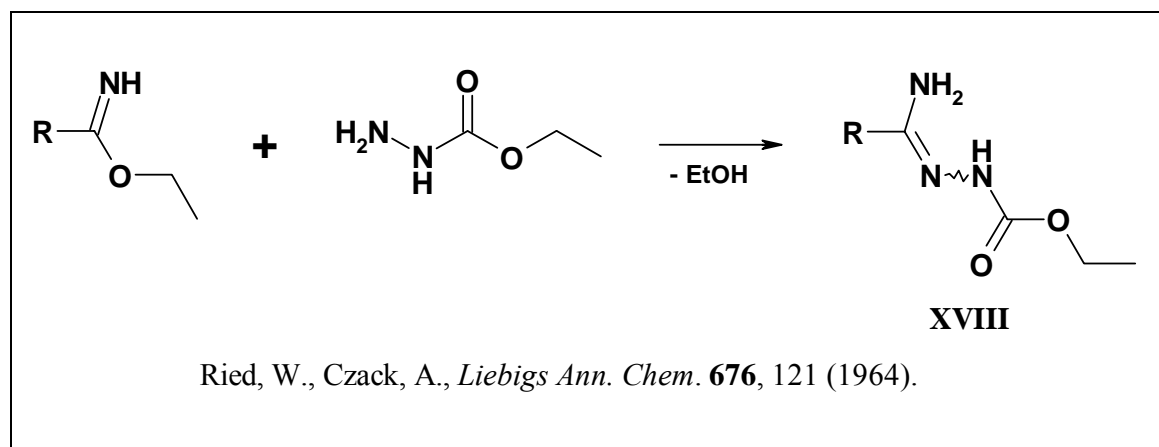
\* Carbazate werden auch als Hydrazincarboxylester bezeichnet und haben die allgemeine Struktur:



Sie stellen ein funktionalisiertes Hydrazin dar, wobei der Carbonylester-Rest auch als Schutzgruppe dienen kann, die hydrolytisch entfernt wird (R = Benzyl).

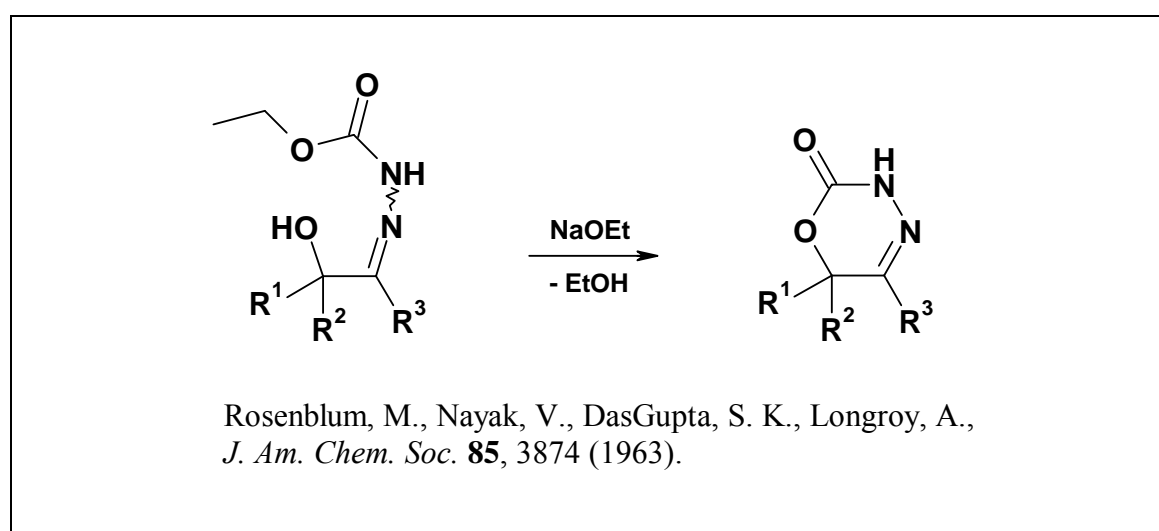
\*\* Die nach IUPAC korrekt als *N'*-Alkylden-hydrazincarbonsäure-ester bezeichneten Substanzen werden in der Literatur auch als Ethoxycarbonylhydrazon-ester oder Carbazon-ester bezeichnet. Aus Gründen der Übersichtlichkeit wird im Folgenden der Name Carbazon-ester verwendet.

Ried und Czack erhitzen Imidoester als freie Basen mit Carbazaten mehrere Stunden in Ethanol zum Rückfluss und erhielten unter Abspaltung des Alkohols das *N'*-Ethoxycarbonylamidrazon **XVIII**<sup>65</sup>.



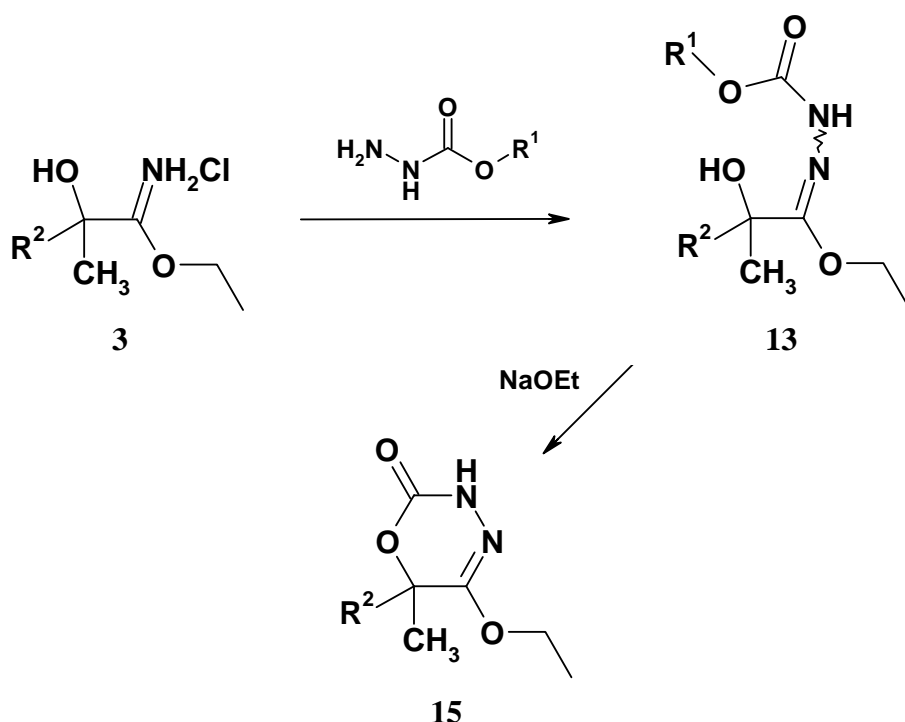
Die Verbindungen **XVII** und **XVIII** dienen als Ausgangsmaterial für eine Vielzahl von Heterocyclen (s. Abschnitt 4.3.6 und 4.3.7).

In der Literatur ist bisher weder die Reaktion von  $\alpha$ -Hydroxyimidoesterhydrochloriden **3** noch der korrespondierenden Basen mit Carbazaten beschrieben. Die aus der Reaktion der Verbindungen **3** mit Carbazaten zu erwartenden  $\alpha$ -Hydroxycarbazon-ester eröffnen die Möglichkeit der intramolekularen Cyclisierung, wie sie erstmals von *Rosenblum* und *Mitarbeitern* für  $\alpha$ -Hydroxycarbazone berichtet wurde<sup>66</sup>.



Für die angestrebten 5-Ethoxy-3,6-dihydro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-one **15** schien die in Schema 4-2 dargestellte Reaktionsfolge erfolgversprechend: Umsetzung von  $\alpha$ -Hydroxyimidoester-hydrochloriden mit Ethylcarbazat zu den bisher unbekanntenen (*E/Z*)- $\alpha$ -Hydroxycarbazon-estern mit anschließendem intramolekularem Ringschluss.

Schema 4-2:



## 4.3 Synthese

### 4.3.1 Darstellung von (*E/Z*)-*N*-(1-Alkoxy-2-hydroxy-prop-1-yliden)-hydrazin-carbonsäureester

In Anlehnung an *Pesson*<sup>64</sup> wurden die  $\alpha$ -Hydroxyimidoester-hydrochloride **3** in absolutem Ethanol gelöst und auf 0 °C gekühlt. 1,1 Äquivalente des Carbazats wurden gleichfalls in absolutem Ethanol gelöst und langsam zur gekühlten Lösung zugetropft. Innerhalb von 30 Minuten wurde der Ansatz milchig-trüb und nach einer Stunde hatte sich bereits ein kräftiger weißer Niederschlag von Ammoniumchlorid gebildet. Um die Reaktion vollständig ablaufen zu lassen, wurde der Reaktionsansatz für 24 Stunden gerührt. Das

Ammoniumchlorid wurde abfiltriert und das Filtrat vollständig eingedampft. Der viskose Rückstand kristallisierte nach Zugabe von Eiswasser und konnte abfiltriert werden. Die Festsubstanz wurde mit Wasser und Petrolether gewaschen und gut getrocknet. So konnten die angestrebten Verbindungen **13** mit Ausbeuten von 50 –80 % gewonnen werden.

Da auch das zur Kristallisation zugegebene Eiswasser nach Abtrennung der Kristalle Fluoreszenzlöschung auf dem Dünnschichtchromatogramm zeigte, wurde es mit gesättigter  $\text{NaHCO}_3$ -Lösung bis zur alkalischen Reaktion versetzt und mit Diethylether extrahiert. Die etherische Phase wurde getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Nach Zugabe von wenig Diethylether / Petrolether wurde bei gekühlter Lagerung ein amorpher Niederschlag gewonnen, der als  $\alpha$ -Hydroxy-*N'*-ethoxycarbonylamidrazon **14** identifiziert werden konnte. Diese Nebenreaktion lief unter den oben genannten Bedingungen zu 5-10 % ab. Wurde das Carbazat zu einer ungekühlten Lösung des  $\alpha$ -Hydroxyimidoesterhydrochlorids gegeben, konnte eine Bildung von bis zu 14 % des Nebenproduktes festgestellt werden.

Bisher ist in der Literatur die Entstehung von *N'*-Ethoxycarbonylamidrazon neben dem erwarteten Hauptprodukt bei der Reaktion eines Imidoesterhydrochlorids mit Carbazaten nicht beschrieben.

Schema 4-3:

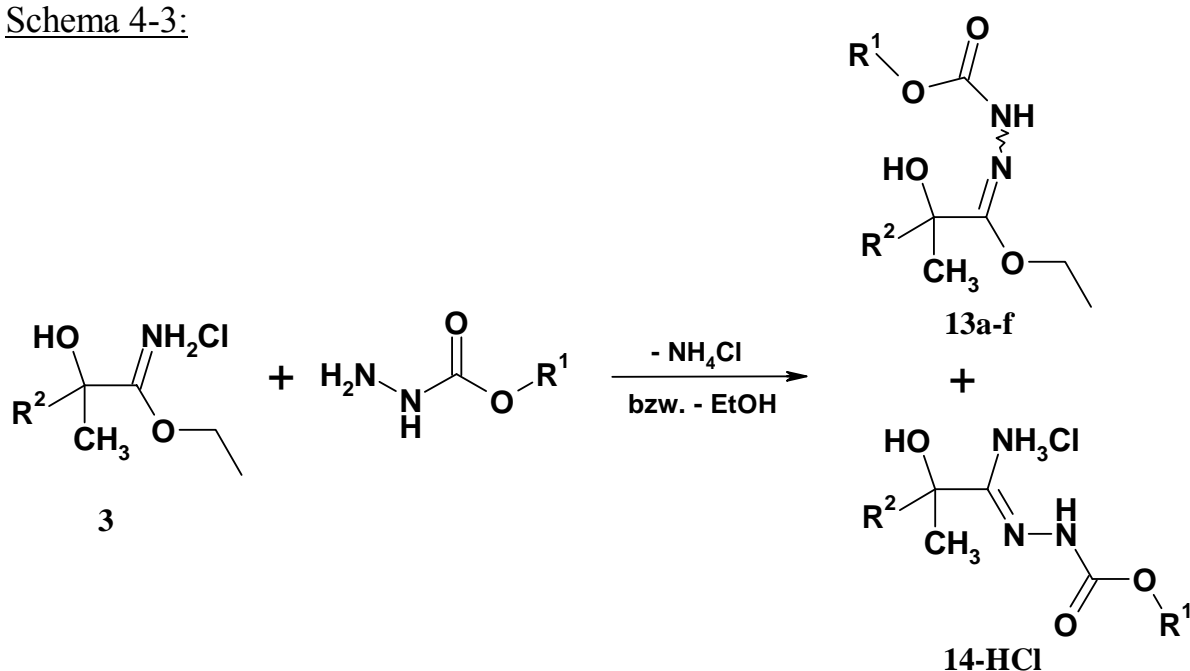


Tabelle 4-1:

<b>13</b>	<b>14</b>	<b>R<sup>1</sup></b>	<b>R<sup>2</sup></b>	<b>13 : 14</b>
<b>a1</b>	-	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	Ph	-
<b>a2</b>	-	CH <sub>3</sub>	Ph	-
<b>b</b>	<b>b</b>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	4-F-Ph	56 : 07
<b>c</b>	<b>c</b>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	4-Cl-Ph	53 : 05
<b>d</b>	-	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	3-Br-4-F-Ph	-
<b>e</b>	<b>e</b>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	3-(CH <sub>3</sub> O)-Ph	68 : 07
<b>f</b>	<b>f</b>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	4-CH <sub>3</sub> -Ph	51 : 14

#### 4.3.2 Eigenschaften der (E/Z)-N'-(1-Ethoxy-2-hydroxy-prop-1-yliden)-hydrazin-carbonsäureester

Die als Isomerengemische anfallenden N'-(1-Alkoxy-2-hydroxy-prop-1-yliden)-hydrazin-carbonsäure-ester **13** stellen farblose, amorphe oder kristalline Substanzen dar, die über einen Zeitraum von einem Jahr keine Anzeichen von Zersetzung erkennen ließen. Das (E/Z)-Isomerenverhältnis der Verbindung **13** ist in Tabelle 4-2 wiedergegeben. Bei allen Derivaten wurde bevorzugt die (E)-Form gebildet.

Tabelle 4-2:

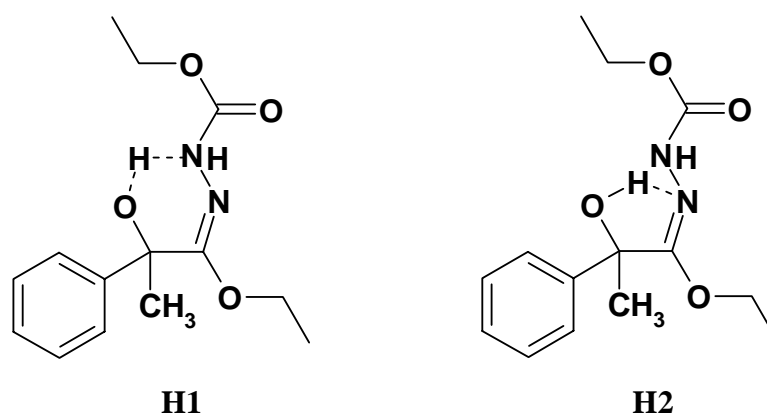
<b>13</b>	<b>(E) : (Z)</b>
<b>a1</b>	66 : 44
<b>a2</b>	84 : 16
<b>b</b>	96 : 4
<b>c</b>	91 : 9
<b>d</b>	83 : 17
<b>e</b>	95 : 5
<b>f</b>	65 : 35

Durch fraktionierende Kristallisation der Verbindung **13a1** konnten beide Isomere dieser Verbindung in reiner Form erhalten werden.

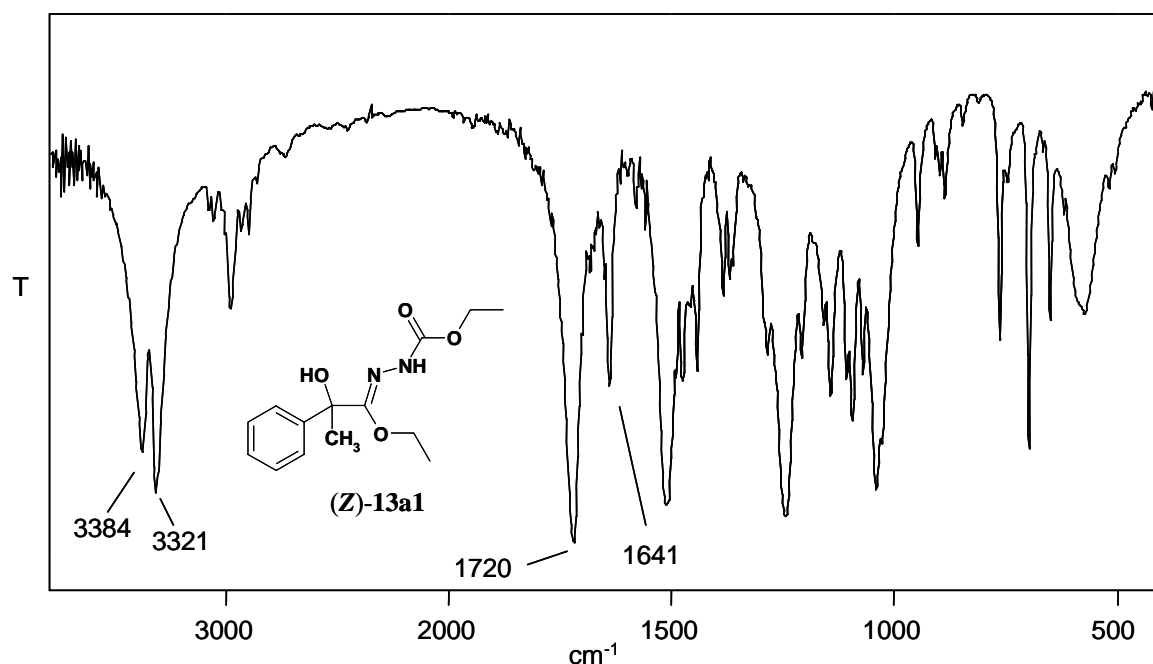


Im IR-Spektrum weist das (*Z*)-Isomer zwei intensive Banden der OH- bzw. NH-Valenzschwingungen bei 3380 und 3320  $\text{cm}^{-1}$  auf. Für die C=O-Gruppe ist bei 1720  $\text{cm}^{-1}$  eine starke, für die C=N-Gruppe bei 1640  $\text{cm}^{-1}$  eine schwache Absorptionsbande zu erkennen (s. Abb. 4-1). Im Unterschied dazu zeigt das (*E*)-Isomer eine stark verbreiterte Bande zwischen 3500 und 3200  $\text{cm}^{-1}$ , sowie eine bathochrome Verschiebung der C=N-Bande, im Vergleich zur (*Z*)-Form. Eine mögliche Erklärung für dieses Phänomen ist die Ausbildung intramolekularer Wasserstoffbrücken. Wie in Schema 4-4 dargestellt, gibt es zwei theoretisch denkbare Möglichkeiten der Wasserstoffbrückenbildung, wobei die Struktur **H2**, die auch die bathochrome Verschiebung der C=N-Bande erklärt, wahrscheinlicher ist. Zudem ist der Abstand des alkoholischen Protons zum Imino-Stickstoff mit 3,069 Å kleiner als der zum amidischen Stickstoff mit 3,086 Å\*.

Schema 4-4:



\* Der Abstand wurde aus der Kristallstruktur der Verbindung **13f** mit dem „Diamond-Visual Crystal Structure Informations System“ der Firma „CRYSTALL IMPACT“ bestimmt.

Abb. 4-1: IR-Spektrum (KBr) von Verbindung (Z)-**13a1**

Die Interpretation der <sup>1</sup>H- und <sup>13</sup>C-NMR-Spektren wird hier am Beispiel der Verbindung **13a1** exemplarisch durchgeführt:

Im <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum des (*E/Z*)-Isomerengemisches des Ethyl-carbazonoethylimidates sind für die CH<sub>3</sub>-Protonen der beiden Ethyl-Gruppen 4 Triplets bei den Verschiebungen 0,94, 1,12, 1,22 und 1,25 ppm zu erkennen. Die Zuordnung der Signale zur Carbazono-Gruppe bzw. zur Imidat-Gruppe erfolgte durch Vergleich mit dem Signalsatz des <sup>1</sup>H-NMR-Spektrums des (*E/Z*)-Isomerengemisches des Methyl-carbazonoethylimidates (**13a2**). So konnten die Triplets bei 0,94 und 1,25 ppm den Protonen an C-1'' zugeordnet werden. Folglich werden die Signale bei 1,12 und 1,22 ppm durch die Protonen an C-2'' verursacht. Die Zuordnung zu den entsprechenden Isomeren erfolgte durch Vergleich mit dem <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum des mittels Röntgenanalyse als (*E*)-Isomer identifizierten Derivates. So konnten die Signale bei 1,12 und 1,25 ppm dem (*E*)-Isomer und die Signale bei 0,94 und 1,22 ppm dem (*Z*)-Isomer zugeordnet werden. Die Protonen an C-3 sind als Singulett bei 1,61 ppm ((*E*)-Isomer) bzw. bei 1,56 ppm ((*Z*)-Isomer) zu erkennen.

Die CH<sub>2</sub>-Protonen der beiden Ethyl-Gruppen erscheinen beim (*E*)-Isomer als Multipllett zwischen 3,91 und 4,06 ppm. Beim (*Z*)-Isomer findet eine Aufspaltung in zwei Signalsätze statt: Zwischen 3,55 und 3,63 ppm findet

sich das Multiplett eines Protons, die drei weiteren erscheinen als Multiplett zwischen 4,07 und 4,19 ppm. Im C,H-COSY-Spektrum ist die Kopplung des Multipletts des isolierten Protons mit C-1' zu erkennen.

Das Signal des OH-Protons ist beim (*E*)-Isomer (7,11 ppm) im Vergleich zum (*Z*)-Isomer (6,13 ppm) tieffeldverschoben. Ebenso verhält es sich mit den NH-Signalen: (*E*)-Isomer: 9,94 ppm; (*Z*)-Isomer: 9,30 ppm.

Dieses Phänomen kann, wie Schema 4-4 veranschaulicht, auf die Entschirmung des amidischen und alkoholischen Protons beim (*E*)-Isomers durch intramolekulare Wasserstoffbrückenbindungen zurückgeführt werden:

Abb. 4-2:  $^1\text{H}$ -NMR-Spektrum des (*E/Z*)-Isomerengemisches von Verbindung **13a1** (DMSO- $d_6$ , 400 MHz)

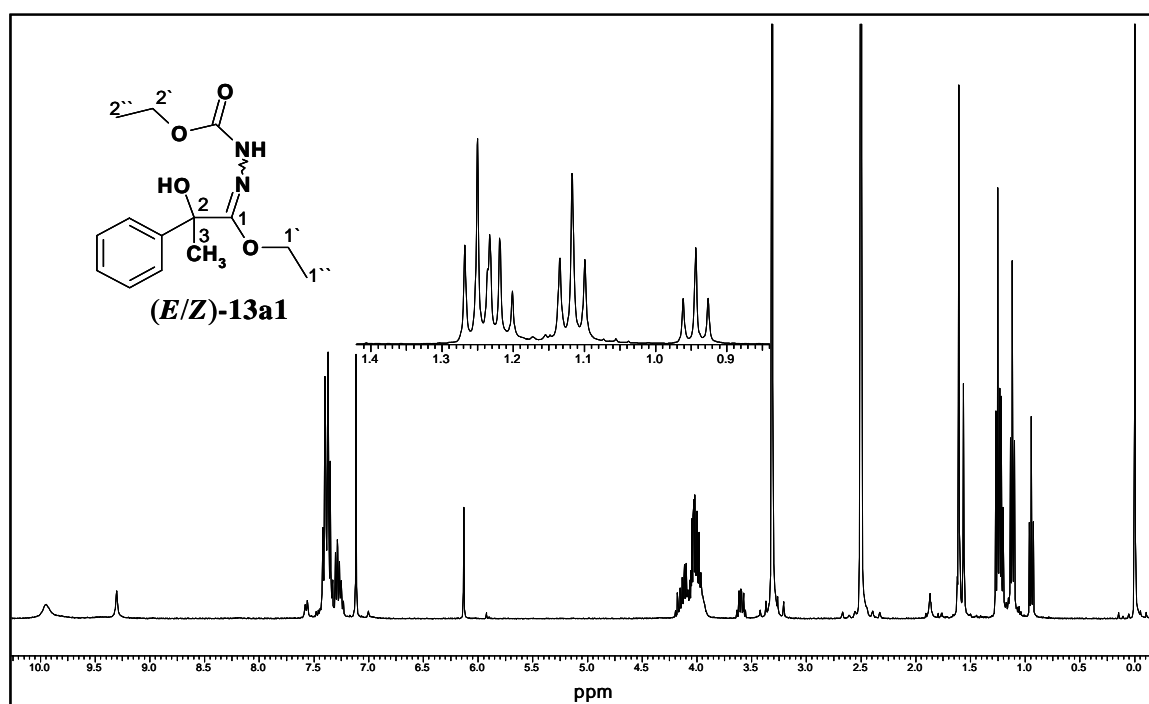


Tabelle 4-3: Chemische Verschiebungen im  $^1\text{H}$ -NMR (DMSO- $d_6$ ) in  $\delta$  (ppm)

Protonen an	C-2''	C-1''	C-3	C-1'	C-2'	O	N
( <i>E</i> )- <b>13a1</b>	1,12	1,25	1,61	3,91-4,06		7,11	9,94
( <i>Z</i> )- <b>13a1</b>	1,22	0,94	1,56	3,55-3,63 4,07-4,19		6,13	9,30

Abb. 4-3:  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum von Verbindung (*E*)-**13a1** ( $\text{DMSO-}d_6$ , 400 MHz)

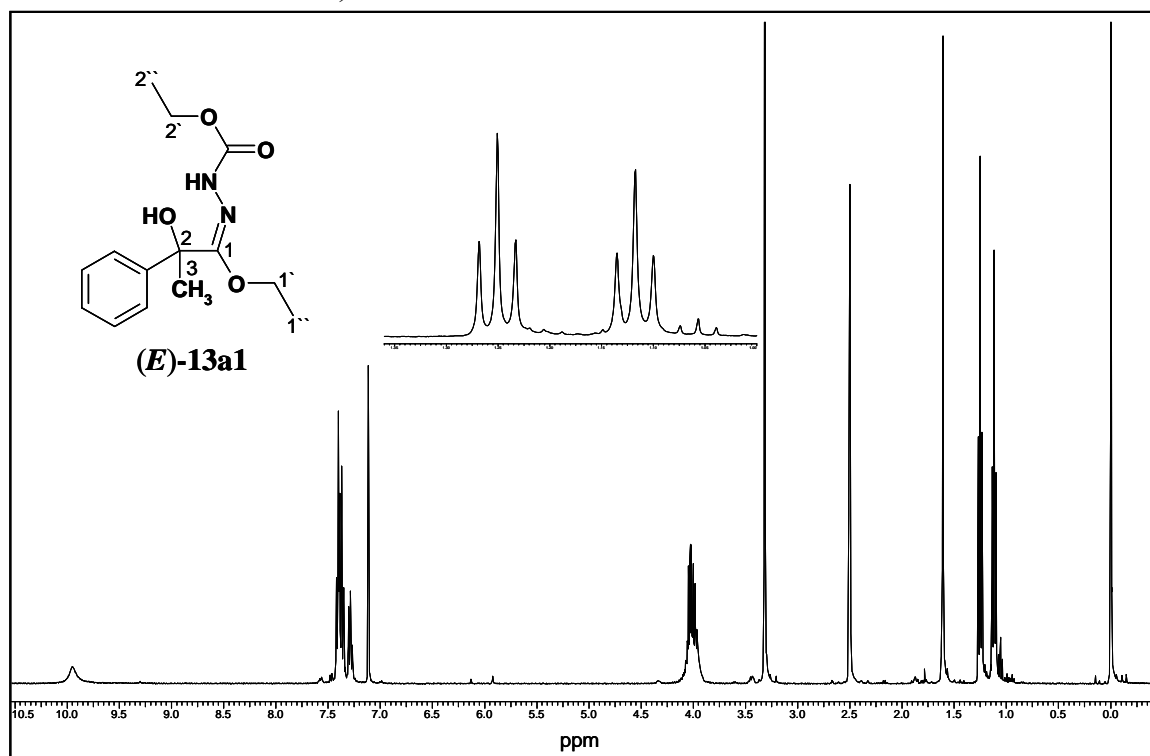
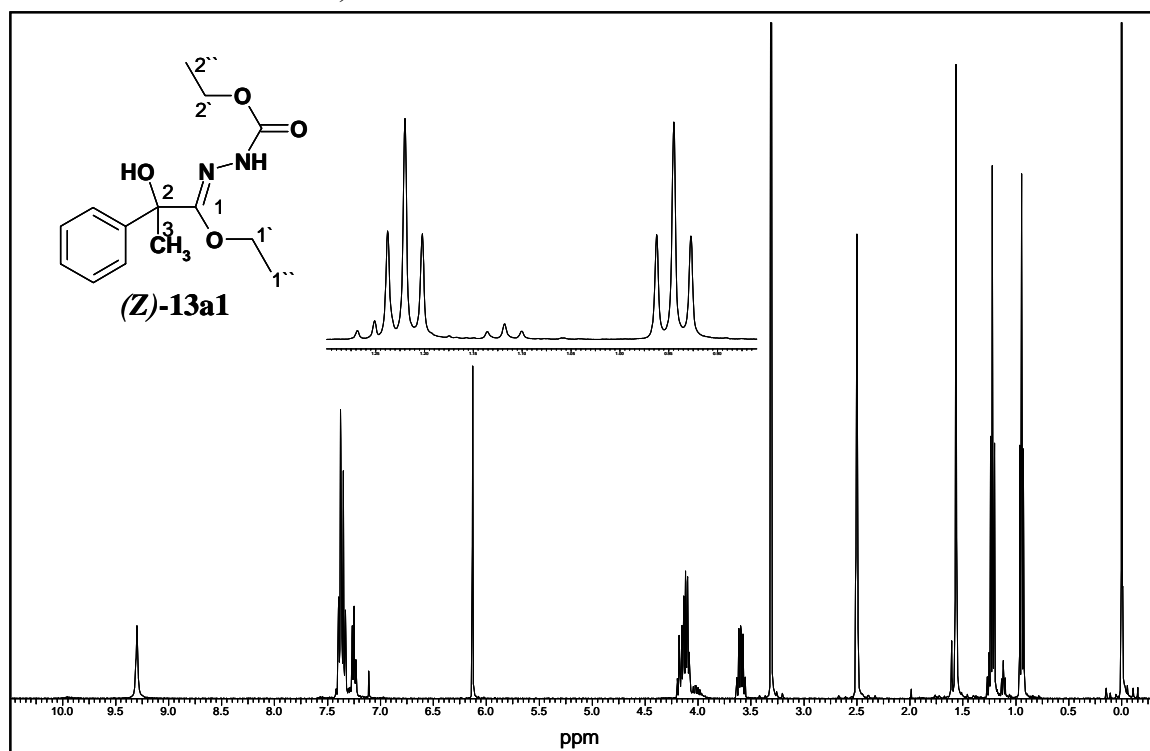


Abb. 4-4:  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum von Verbindung (*Z*)-**13a1** ( $\text{DMSO-}d_6$ , 400 MHz)



Die Signale der primären C-Atome der Ethylgruppen finden sich im  $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektrum bei den Verschiebungen 14,0, 14,4, 14,5 und 14,9 ppm. Durch Vergleich mit dem Signalsatz des  $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektrums des (*E/Z*)-Isomerengemisches des Methyl-carbazono-ethylimidates (**13a2**) konnten die Signale bei 14,4 und 14,9 ppm eindeutig C-1'' zugeordnet werden. Die Signale bei 14,0 und 14,5 ppm werden folglich von C-2'' verursacht. Im  $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektrum des mittels Röntgenstruktur als (*E*)-Isomer identifizierten Produktes waren Signale bei 14,0 und 14,4 ppm zu erkennen. Somit konnten alle Signale eindeutig zugeordnet werden.

Für die sekundären C-Atome der Ethylgruppen sind nur 3 Signale vorhanden. Durch Vergleich mit dem Spektrum der Verbindung **13a2** und dem des reinen (*E*)-Isomers konnten auch diese eindeutig zugeordnet werden: Das (*E*)- und (*Z*)-Isomer ergeben für C-2' ein Signal bei 60,1 ppm. Das Signal für C-1' des (*E*)-Isomers ist bei 62,0, das des (*Z*)-Isomers im tieferen Feld bei 65,3 ppm zu erkennen.

Bei 74,9 ppm liegt das Signal von C-2 des (*Z*)-Isomers, das des (*E*)-Isomers bei 77,0 ppm.

Für das quartäre aromatische C-Atom findet sich das Signal des (*E*)-Isomers bei 143,8 ppm, für das (*Z*)-Isomer bei 145,3 ppm.

Bei einigen Derivaten waren im  $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektrum keine Signale für die quartären C-Atome C-1 und C-4 zu sehen. Weder eine Erhöhung der Anzahl der „scans“, noch ein vergrößertes „delay“ bei den Messungen konnten Abhilfe schaffen. Exemplarisch wurde für die Verbindung **13f** ein HMBC-Spektrum vermessen: Es war für das (*E*)- und das (*Z*)-Isomer je eine  $^3J_{\text{C,H}}$ -Kopplung der Protonen an C-3 mit C-1 zu sehen. C-4 zeigt eine  $^3J_{\text{C,H}}$ -Korrelation mit den Protonen an C-2'. Folgende Zuordnung konnte somit getroffen werden:

Tabelle 4-4: Zuordnung der quartären Signale von C-1 und C-4

	( <i>E</i> )-C-1	( <i>Z</i> )-C-1	( <i>E</i> )-C-4	( <i>Z</i> )-C-4
$\delta$ (ppm)	156,4	153,4	153,1	154,4

Abb. 4-5:  $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektrum von Verbindung (*E/Z*)-13a1 (DMSO- $d_6$ , 101 MHz)

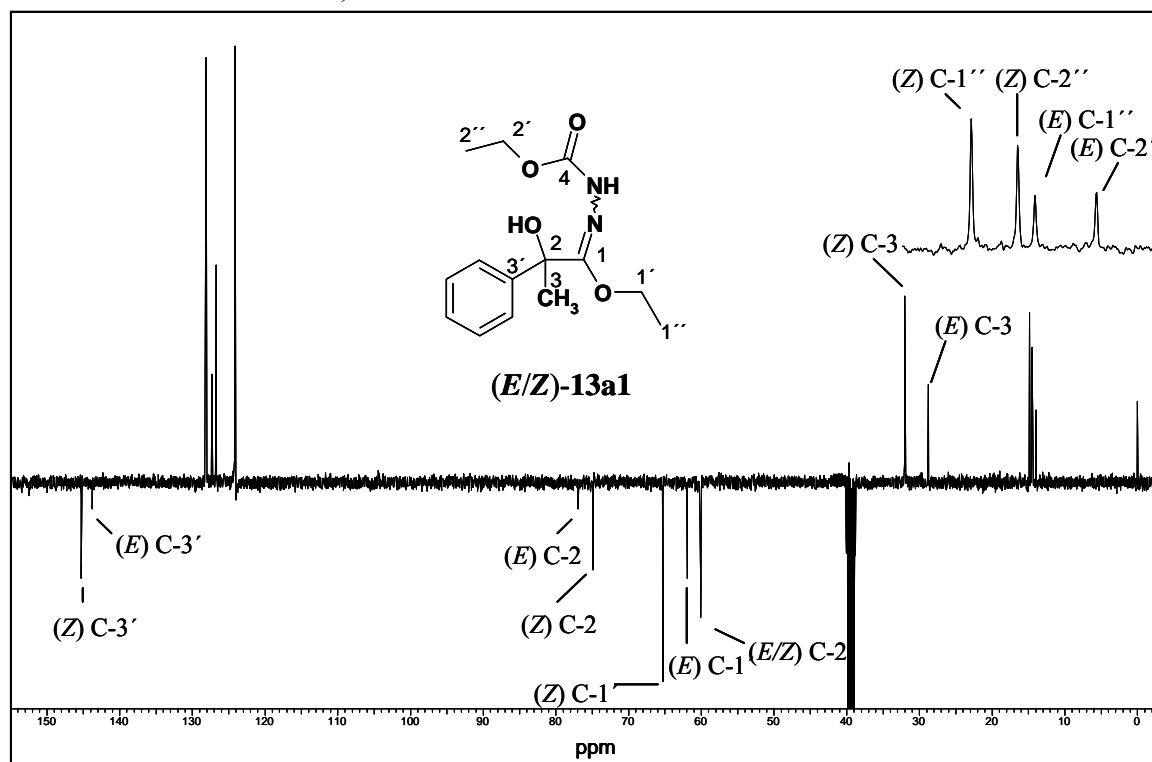
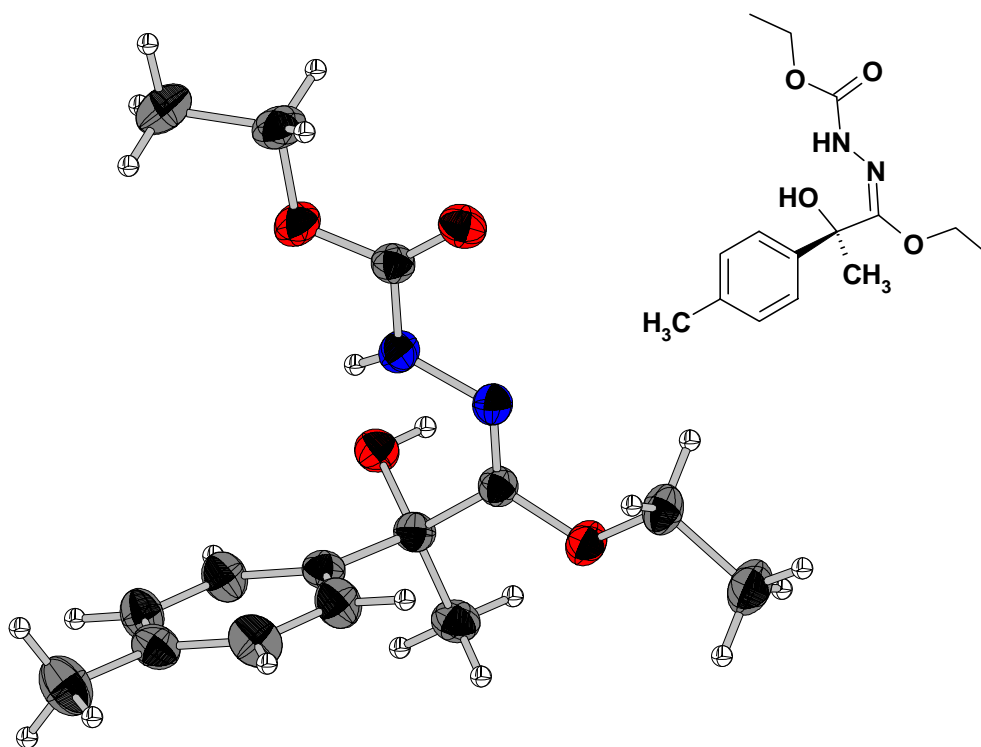


Abb. 4-6: Darstellung der Röntgenstruktur von Verbindung (*E*)-13f (*Diamond-Visual Crystal Structure*)



### 4.3.3 Eigenschaften der 2-[1-Amino-2-hydroxypropyliden]hydrazin-carbonsäure-ethylester **14**

Die bei der Umsetzung von  $\alpha$ -Hydroxyimidoester-hydrochloriden mit Carbazaten als Nebenprodukt entstehenden 2-[1-Amino-2-hydroxypropyliden]-hydrazin-carbonsäureestern **14** liegen zunächst als Hydrochloride in der wässrigen Phase vor. Die Verbindungen **14** stellen die dazu korrespondierenden Basen dar und werden als solche im Folgenden charakterisiert:

Bei den dargestellten 2-[1-Amino-2-hydroxypropyliden]-hydrazin-carbonsäure-estern **14** handelt es sich um amorphe oder kristalline Festsubstanzen, die sich durch einen deutlich höheren Schmelzpunkt als die Verbindungen **13** auszeichnen (s. Tabelle 4-5).

Tabelle 4-5:

<b>13</b>	<b>Schmp.</b>	<b>14</b>	<b>Schmp.</b>
<b>b</b>	126,8 °C	<b>b</b>	140,5 °C
<b>c</b>	106,1 °C	<b>c</b>	126,1 °C
<b>e</b>	92,6 °C	<b>e</b>	128,6 °C
<b>f</b>	103,8 °C	<b>f</b>	125,7 °C

Im Dünnschichtchromatogramm ist jeweils nur ein Fleck zu sehen und auch die spektroskopischen Befunde liefern keinen Anhaltspunkt für das Vorliegen einer tautomeren oder isomeren Form.

Im IR-Spektrum sind zwischen 3500 und 3200  $\text{cm}^{-1}$  vier Absorptionsbanden der OH- bzw. NH-Valenzschwingungen zu sehen. Bezüglich der Lage der C=O- und C=N-Banden entspricht das Spektrum dem der Verbindungen **13**. Die Intensität der C=N-Bande bei 1640  $\text{cm}^{-1}$  der Verbindungen **14** ist jedoch deutlich größer.

Im  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum erscheinen die  $\text{NH}_2$ -Protonen als Singulett bei einer Verschiebung von 5,7 ppm. Bei 5,8 ppm findet sich das OH-Proton und weiter im tiefen Feld bei 8,9 ppm das Signal des amidischen NH.

## 4.3.4 Ringschluss zu 5-Ethoxy-3,6-dihydro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-onen

Zur intramolekularen Ringschlussreaktion ist bei Raumtemperatur nur jenes geometrische Isomer befähigt, bei welchem die OH-Gruppe und die Carbonylfunktion sich in räumlicher Nähe zueinander befinden. Dies gilt für das (*E*)-Isomer. Da in der Literatur die Isomerisierung von Carbazonen bei höheren Temperaturen beschrieben ist<sup>63</sup> und dies auch für die Carbazonoester **13** zu erwarten war, wurde im allgemeinen keine Trennung der  $\alpha$ -Hydroxycarbazon-ester **13** in (*E*)- und (*Z*)-Form angestrebt, sondern das Isomerengemisch für die Cyclisierungsreaktion eingesetzt.

Die (*E/Z*)- $\alpha$ -Hydroxycarbazon-ester **13** wurden in absolutem Ethanol gelöst und mit äquimolaren Mengen Natriumethanolat unter Rückfluss erhitzt. Die Kontrolle des Reaktionsverlaufs erfolgte mittels Dünnschichtchromatographie. So konnte schon nach wenigen Minuten im siedenden Ethanol die Bildung eines weniger polaren Produktes festgestellt werden. Nach zwei Stunden war das gesamte Ausgangsmaterial zugunsten dieses Produktes umgesetzt. Nach Entfernen des Lösungsmittels unter vermindertem Druck und Zugabe von Wasser wurde mehrmals mit Diethylether extrahiert. Die vereinigten etherischen Phasen wurden getrocknet und bis auf wenige Milliliter eingeeengt. Lagerung bei 5 - 7 °C erbrachte den angestrebten Heterocyclus in Ausbeuten von 80 - 90 %.

Die Isomerisierung der Ausgangsverbindungen unter den angeführten Reaktionsbedingungen konnte somit bestätigt werden.

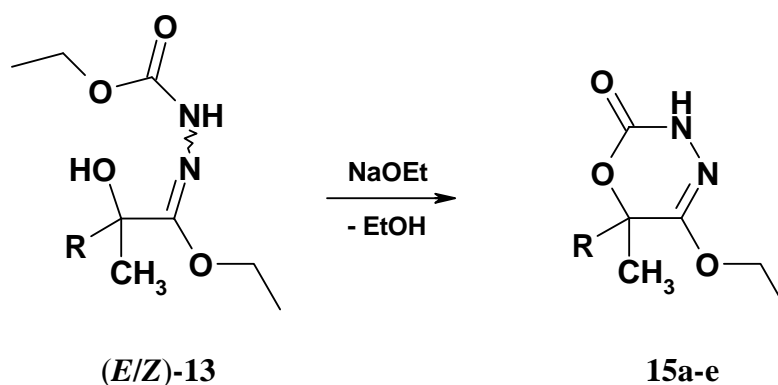
Schema 4-5:



Tabelle 4-6:

<b>15</b>	<b>R</b>
<b>a</b>	Ph
<b>b</b>	4-F-Ph
<b>c</b>	4-Cl-Ph
<b>d</b>	3-Br-4-F-Ph
<b>e</b>	3-(CH <sub>3</sub> O)-Ph

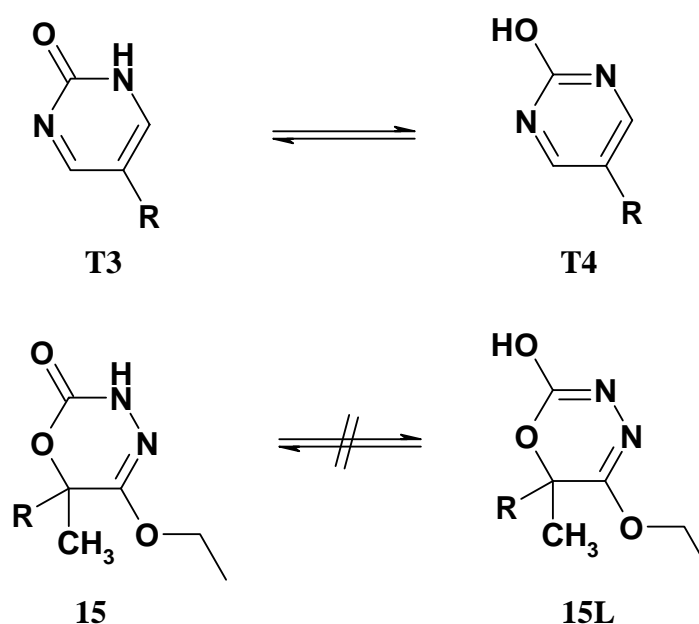
Mit dieser Reaktionsfolge wurde ein Weg beschritten, der ausgehend von  $\alpha$ -Hydroxyimidoester-hydrochloriden in zwei Stufen zu den 5-Ethoxy-3,6-dihydro-1,3,4-oxadiazin-2-onen führt und dabei beide Konfigurationen der  $\alpha$ -Hydroxycarbazon-ester **13** zum Ring schließt.

#### 4.3.5 Eigenschaften der 5-Ethoxy-3,6-dihydro-1,3,4-oxadiazin-2-one

Alle 5-Ethoxy-3,6-dihydro-1,3,4-oxadiazin-2-one **15** stellen farblose, kristalline und lagerbeständige Feststoffe dar.

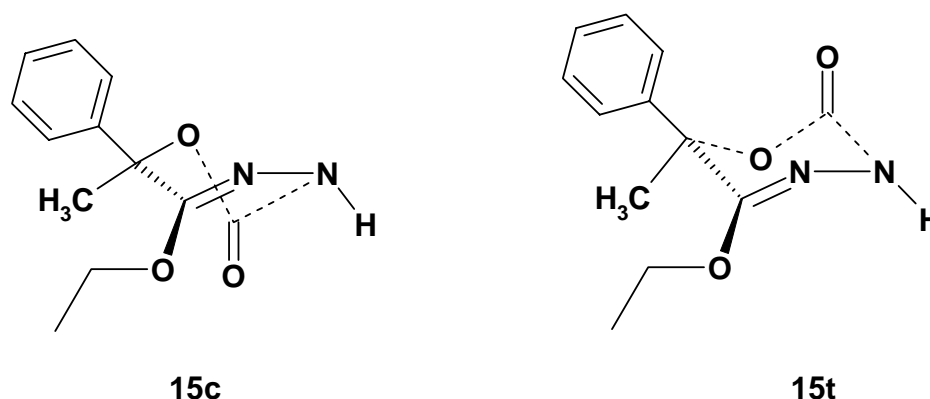
Im IR-Spektrum ist die starke Bande der OH-Valenzschwingung der Ausgangssubstanz oberhalb  $3300\text{ cm}^{-1}$  nicht mehr zu erkennen. Für alle dargestellten Verbindungen **15** sind zwei Banden der NH-Schwingungen zu sehen: bei  $3250$  und  $3140\text{ cm}^{-1}$ . Das theoretisch denkbare Vorliegen einer tautomeren Lactim-Form **15L** kann ausgeschlossen werden, da das Spektrum keine OH-Absorption im Bereich von  $3500$  bis  $3300\text{ cm}^{-1}$  zeigt und im  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum das entsprechende Proton ebenfalls nur ein Signal zeigt. Für 2-Hydroxy-pyrimidin hingegen ist das Vorliegen von zwei tautomeren Formen beschrieben, was sich durch die Stabilität des aromatischen Systems **T4** (Schema 4-6) erklären lässt<sup>67</sup>. Die theoretisch denkbare tautomere Form **15L** der 5-Ethoxy-3,6-dihydro-1,3,4-oxadiazin-2-one stellt kein aromatisches, energiearmes System dar und wird nicht ausgebildet.

Schema 4-6:



Das Vorhandensein der beiden Absorptionsbanden kann durch die in Schema 4-7 dargestellten Konformationen des Ringes erklärt werden, die durch partielle Inversion an der Lacton-Gruppe ineinander übergehen können. Die Absorption bei  $3150\text{ cm}^{-1}$  wird der Konformation zugeordnet, bei der sich C=O und NH auf derselben Ringseite befinden, also *cis* angeordnet sind (**15c**), bei  $3250\text{ cm}^{-1}$  absorbiert die entsprechende *trans*-Anordnung (**15t**). Dieser Befund stimmt gut mit literaturbekannten Werten überein<sup>68</sup>.

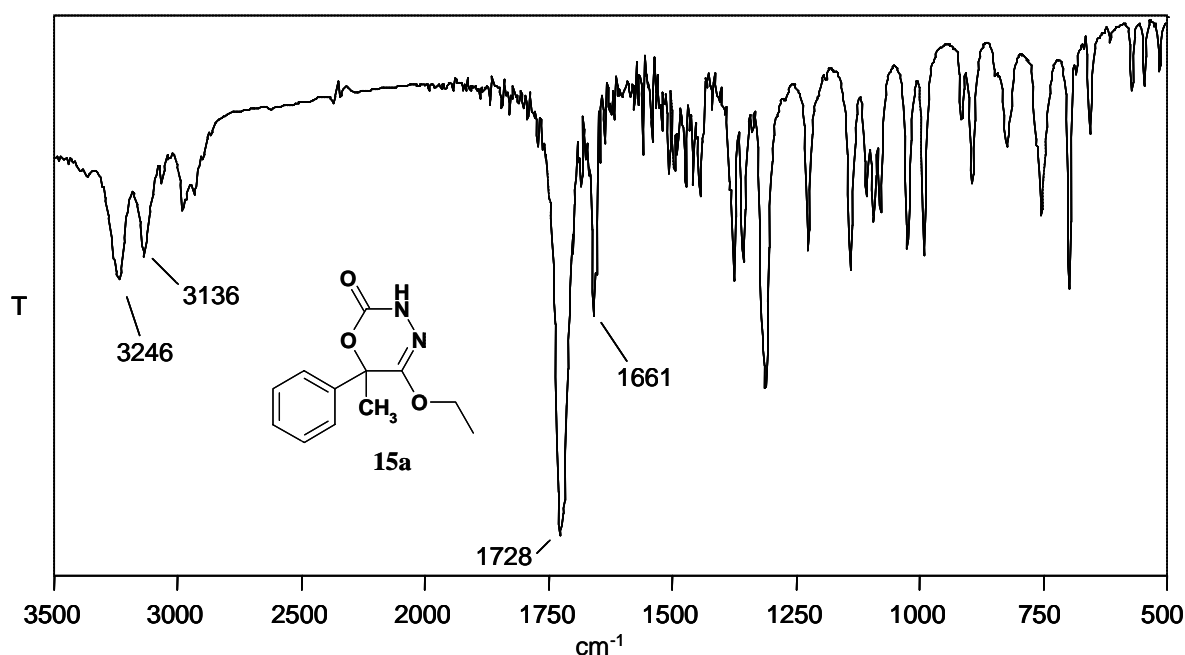
Schema 4-7:



Gohee und Mitarbeiter alkylierten 3,6-Dihydro-1,3,4-oxadiazin-2-one und erhielten ausschließlich das an *N*-3 alkylierte Produkt<sup>63</sup>, was das Ausbleiben von tautomeren Formen bei dieser Stoffklasse unterstreicht.

Die C=O-Absorptionsbande im Carbonyl-Bereich entspricht bezüglich Lage und Intensität der des Ausgangsmaterials. Die schwach ausgeprägte Bande der C=N-Schwingung wurde durch den Ringschluss hypsochrom zu einer Wellenzahl von  $1660\text{ cm}^{-1}$  verschoben.

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



Ausgehend von den  $^1\text{H}$ - und  $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektren der Verbindungen **13** ist der erfolgte Ringschluss durch das Fehlen der Signale des abgespaltenen Ethyl-Restes und des OH-Protons zu erkennen. Somit konnte die richtige Zuordnung der Ethyl-Signale zur Carbazono- bzw. Imidat-Gruppe der Ausgangsverbindungen bestätigt werden.

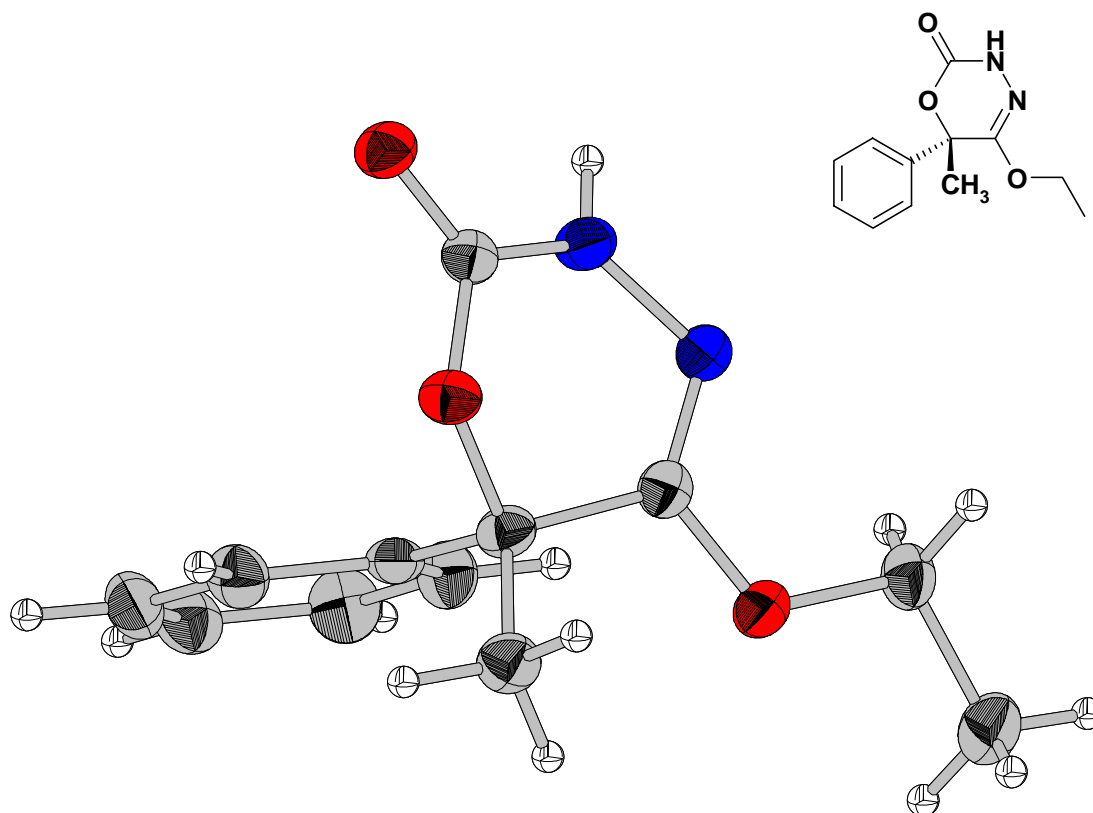
Der Ringschluss führte zu einer Fixierung der Konfiguration der C=N-Bindung zum (*E*)-Isomer welche sich auf die Lage der Signale in den  $^1\text{H}$ - und  $^{13}\text{C}$ -Spektren auswirkt.

In Tabelle 4-7 sind exemplarisch die Verschiebungen der Methylgruppen im  $^1\text{H}$ - und  $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektrum des (*E*)- und (*Z*)-Isomers von Edukt **13a1** denen des rigidisierten Derivates **15a** gegenübergestellt.

Tabelle 4-7:

	$^1\text{H-NMR}$ ( $[\text{D}_6]$ -DMSO): $\delta$ (ppm):			$^{13}\text{C-NMR}$ ( $[\text{D}_6]$ -DMSO): $\delta$ (ppm):		
	$\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OC=O}$	$\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OC=N}$	$\text{PhCCH}_3$	$\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OC=O}$	$\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OC=N}$	$\text{PhCCH}_3$
<b>15a</b>	-	1,33	1,70	-	13,9	25,2
<b>(E)-13a1</b>	1,12	1,25	1,61	14,0	14,4	28,8
<b>(Z)-13a1</b>	1,22	0,94	1,56	14,5	14,9	32

Abb. 4-8: Darstellung der Röntgenstruktur von Verbindung **15a**  
(*Diamond-Visual Crystal Structure*)

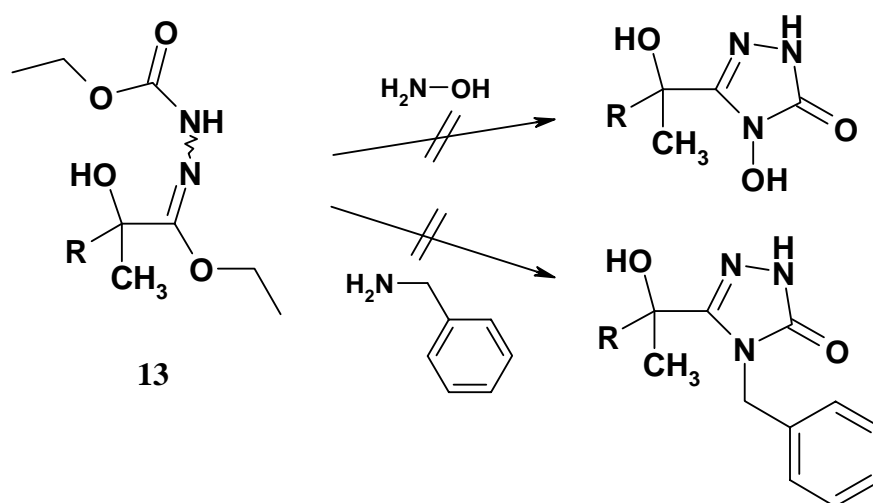


4.3.6 Weitere Reaktivitätsuntersuchungen4.3.6.1 *Umsetzungsversuche der  $\alpha$ -Hydroxycarbazon-ester 13*

Carbazon-ester vom Typ **XV** wurden vielfach als Ausgangsmaterialien für die Synthese von Heterocyclen genutzt. Kondensation mit substituierten Aminen<sup>69</sup>, Hydroxylaminen<sup>70</sup>, substituierten<sup>71</sup> und unsubstituierten Hydrazinen<sup>72</sup> führte unter Abspaltung von 2 Äquivalenten Alkohol zu den an *N*-4 entsprechend substituierten 2,4-Dihydro[1,2,4]-triazol-3-onen. Dazu wurden alkoholische Lösungen der Carbazon-ester mit dem Nucleophil unter Rückfluss erhitzt.

Eigene Versuche zur Umsetzung der  $\alpha$ -Hydroxycarbazon-ester **13** mit Nucleophilen unter vergleichbaren Bedingungen erbrachten nicht die entsprechenden Heterocyclen:

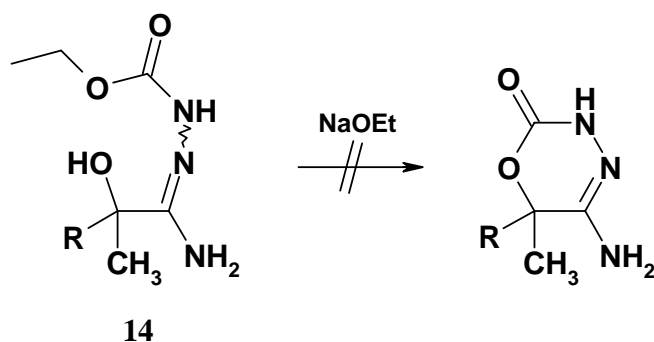
Schema 4-8:



Die Hydroxygruppe der Verbindungen reagierte in Konkurrenz zu den Amin-Derivaten und es entstanden Produktgemische, die nicht getrennt werden konnten. In einem Fall konnte das durch intramolekularen Ringschluss entstandene 5-Ethoxy-3,6-dihydro-1,3,4-oxadiazin-2-on isoliert werden.

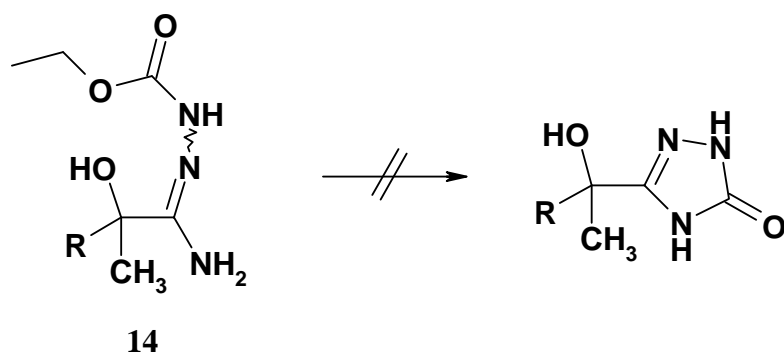
4.3.6.2 Umsetzungsversuche der  $\alpha$ -Hydroxy-*N'*-ethoxycarbonylamidrazone

Cyclisierungsversuche mit den als Nebenprodukt gebildeten  $\alpha$ -Hydroxy-*N'*-ethoxycarbonylamidrazonen **14** mit Natriumethanolat erbrachten nicht die 5-Amino-3,6-dihydro-1,3,4-oxadiazin-2-one:

Schema 4-9:

*Ried* und *Czack* cyclisierten *N'*-Ethoxycarbonylamidrazone durch trockenes Erhitzen über ihren Schmelzpunkt oder kurzes Erwärmen in Eisessig zu 2,4-Dihydro-3*H*-1,2,4-triazol-3-onen<sup>65</sup>.

Eigene Versuche zur analogen Herstellung von 5-Hydroxymethyl-substituierten 2,4-Dihydro-3*H*-1,2,4-triazol-3-onen führten nicht zu dem angestrebten Ringsystem.

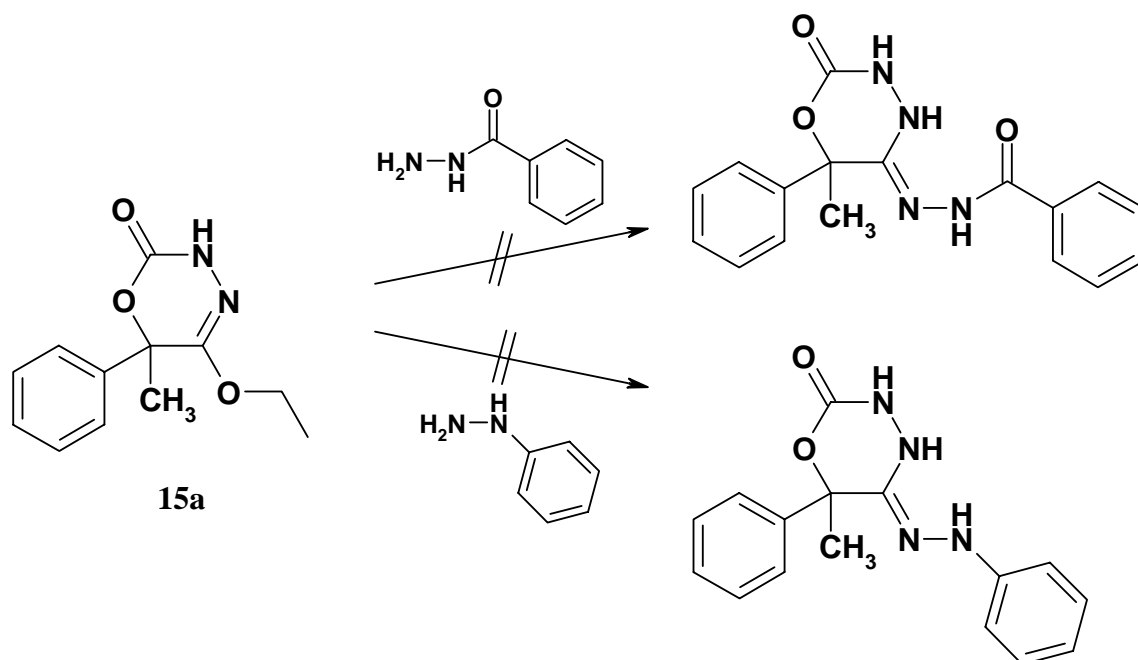
Schema 4-10:

### 4.3.6.3 Umsetzungsversuche mit 5-Ethoxy-3,6-dihydro-1,3,4-oxadiazin-2-onen

Wie in den Abschnitten 3-4 und 3-5 dargestellt, zeigen acylierte cyclische Imidate **5** eine gute Reaktivität gegenüber Nucleophilen. Hier soll nun untersucht werden, wie sich der formale Einschub von -NH- auf die Reaktivität auswirkt. Zu erwarten ist eine Abnahme der Reaktivität, da die Polarisierung der C=N-Bindung weniger stark ausgeprägt ist.

Wie in Abschnitt 3.5.3 dargelegt, reagieren Hydrazide bereits bei Raumtemperatur, durch Eisessig katalysiert, mit 4-Ethoxy-1,3-oxazol-2(5H)-onen **5**. Unter denselben Reaktionsbedingungen tritt mit den Hydrazonestern **15** keine Reaktion ein. Nach mehrtägigem Rühren lagen beide Ausgangsstoffe unverändert vor. Selbst nach Erhitzen der essigsaurigen, ethanolischen Lösung über mehrere Stunden war das Eintreten einer Reaktion im IR-Spektrum und im Dünnschichtchromatogramm nicht zu erkennen. Auch Phenylhydrazin konnte nicht erfolgreich mit den Verbindungen **6** umgesetzt werden.

Schema 4-11:



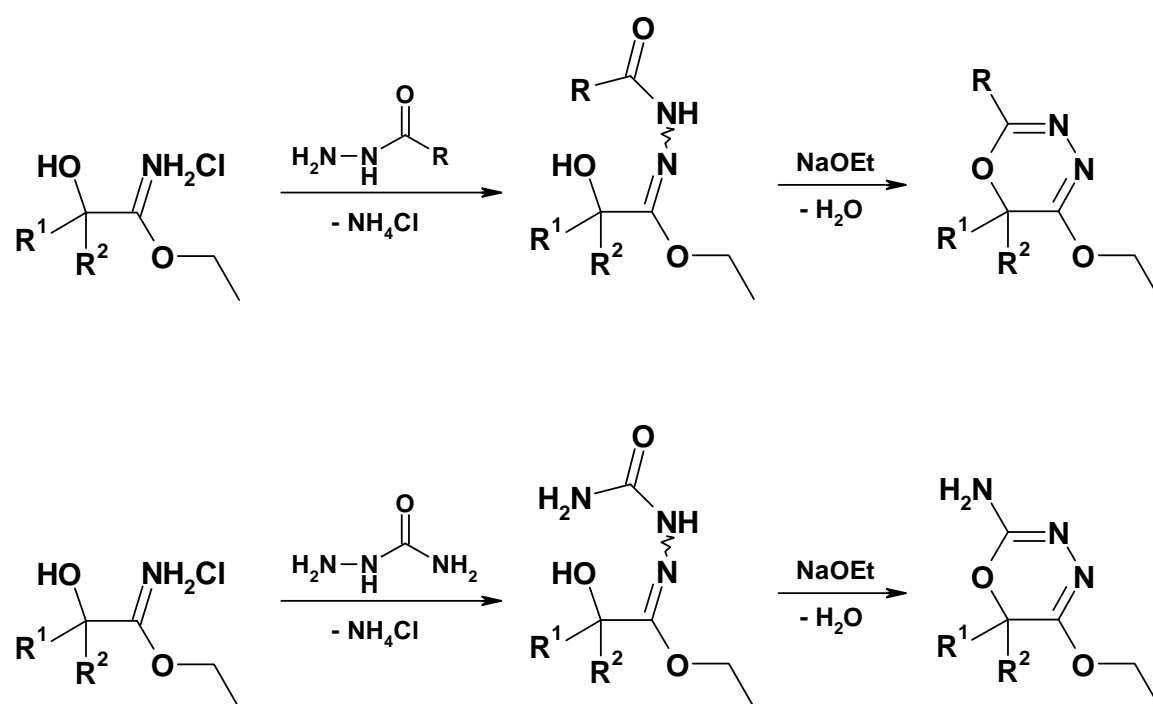
4.3.7 Ausblick

Die in Kapitel 4 dargestellten Verbindungen eröffnen vielfältige Möglichkeiten zur weiteren Umsetzung. Zwei aussichtsreiche Synthesen sollen im Folgenden vorgestellt werden.

4.3.7.1 *Synthese von weiteren  $\alpha$ -Hydroxyhydrazon-ester-Derivaten*

In der Literatur werden neben Carbazaten auch Hydrazide<sup>64</sup> und Semicarbazide<sup>73</sup> mit Imidoester-hydrochloriden umgesetzt. Entsprechende Reaktionen mit  $\alpha$ -Hydroxy-imidoester-hydrochloriden eröffnen die Möglichkeit zur Darstellung weiterer, bisher unbekannter Heterocyclen. Die Umsetzungen werden in Schema 4-12 veranschaulicht.

Schema 4-12:

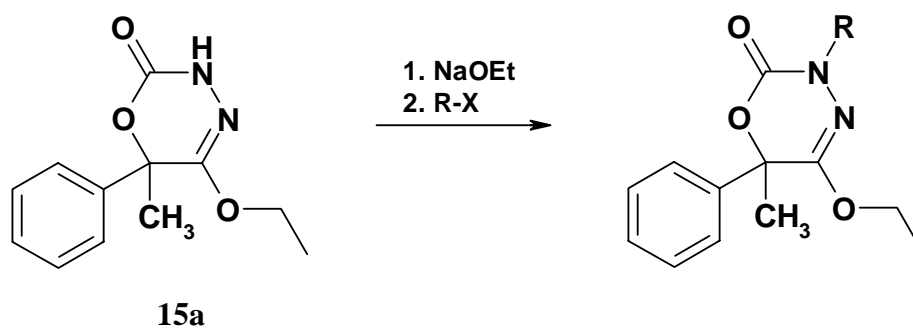
4.3.7.2 *Alkylierung der 5-Ethoxy-3,6-dihydro-1,3,4-oxadiazin-2-one*

In der Literatur beschrieben sind Alkylierungen von 3,6-Dihydro-1,3,4-oxadiazin-2-onen<sup>63</sup>, bei denen nach Deprotonierung mit Natriummethanolat Methyljodid bzw. Benzylchlorid als Alkylanzien dienten.

Auf diesem Weg sollte es möglich sein in 3-Position unterschiedliche Substituenten einzuführen.



Schema 4-13:

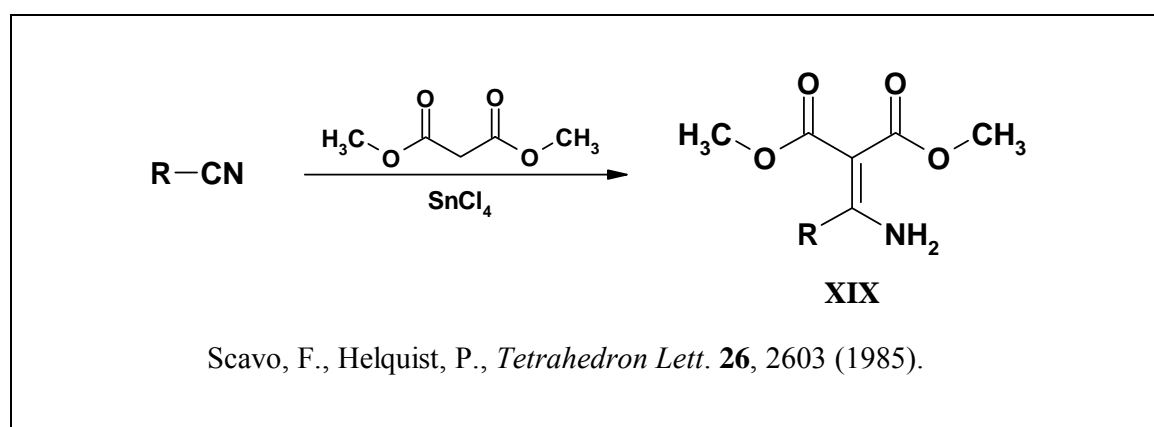


## 5 1*H*,7*H*-Furo[3,4-*d*]-pyrimidin-2,4,5-trione

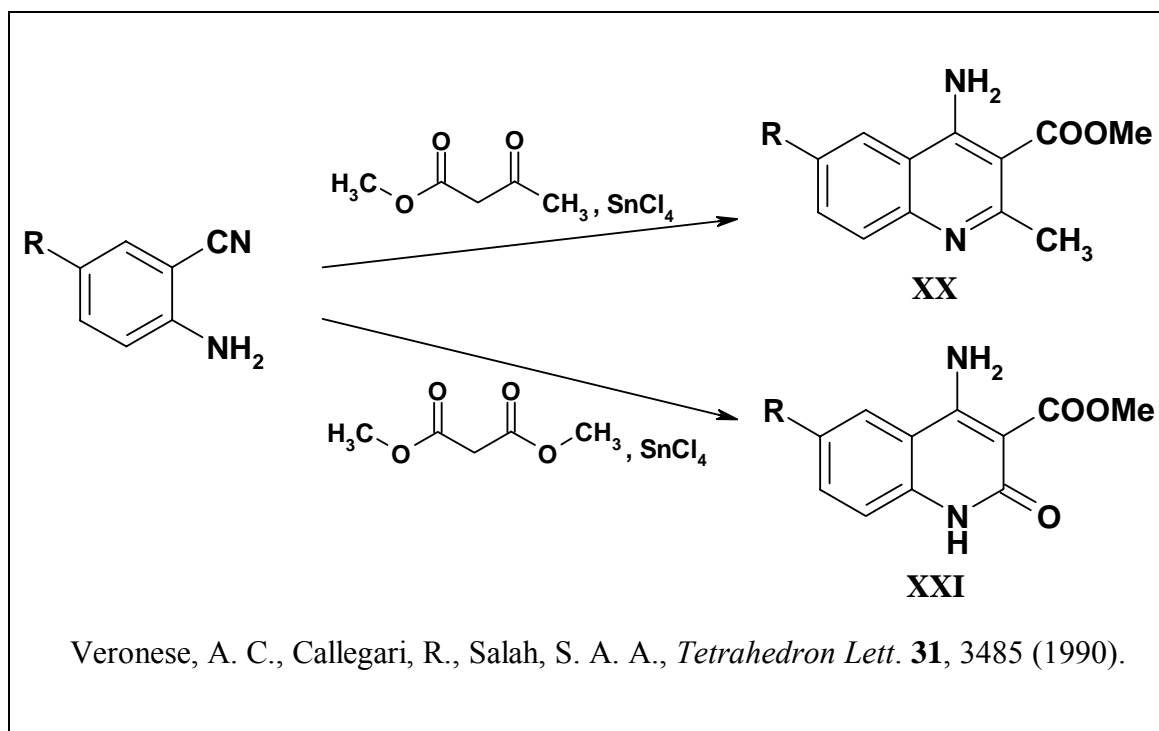
### 5.1 Einleitung und Literaturübersicht

Von dem Bestreben geleitet, neue und interessante Heterocyclen zu synthetisieren, wurden Nachforschungen über das Reaktionsverhalten in  $\alpha$ - oder  $\beta$ -Position funktionalisierter Nitrile angestellt. Dies erbrachte folgende Befunde:

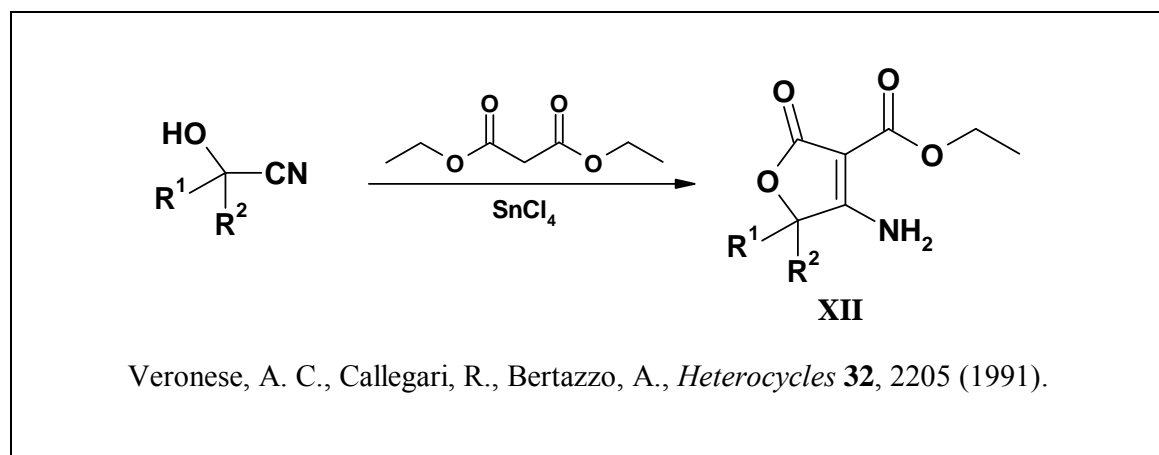
Scavo und Helquist<sup>74</sup> berichten 1985 erstmals von der Umsetzung von Malonsäurediestern mit Nitrilen unter Verwendung äquimolarer Mengen Zinn(IV)-chlorid als Lewis-Säure. Dabei erhielten sie die  $\alpha,\beta$ -Dehydro- $\beta$ -amino-carbonsäure-diester **XIX**.



Um 4-Aminochinolin-Derivate zu synthetisieren, die in der Entwicklung von Anti-Malaria-Wirkstoffen eine wichtige Rolle spielen<sup>75</sup>, brachten Veronese und Mitarbeiter<sup>76</sup> 2-Aminobenzonitril mit Acetessigester bzw. Malonsäurediester zur Reaktion. Der Kondensation zu den Enamin-Derivaten folgte eine intramolekulare Cyclisierung, sodass in einem Reaktionsschritt die 4-Aminochinoline **XX** bzw. die 4-Amino-2-chinolone **XXI** resultierten.

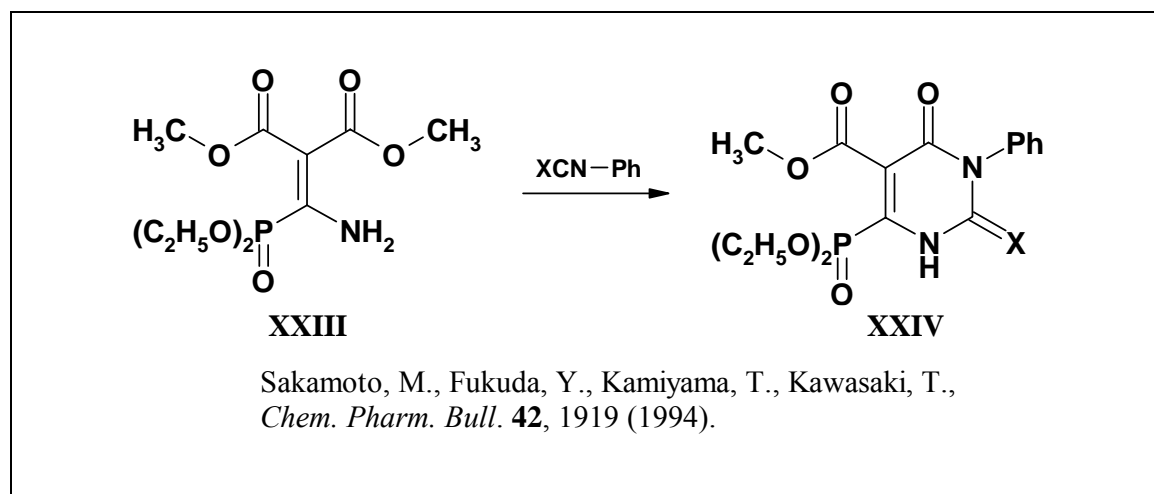


In Fortführung der Umsetzung funktionalisierter Nitrile mit  $\beta$ -Dicarbonylverbindungen setzten sie  $\alpha$ -Hydroxy-carbonitrile analog dazu um, wobei das Additionsprodukt ebenfalls spontan cyclisierte<sup>77</sup>.



Während *Veronese* und *Mitarbeiter* die dabei entstandenen 4-Amino-2-oxo-2,5-dihydrofuran-3-carbonsäure-ester zu Tetronsäure-Derivaten hydrolysierten, schien diese Verbindungsklasse für den Aufbau weiterer Heterocyclen interessant.

Die Arbeitsgruppe um *Sakamoto* cyclisierte  $\alpha,\beta$ -Dehydro- $\beta$ -aminocarbonsäure-ester **XXIII** zu den Uracil-6-phosphonaten **XXIV** unter Verwendung von Isocyansäure- und Isothiocyansäureestern<sup>78</sup>.



Durch die Umsetzung von 4-Amino-2-oxo-2,5-dihydrofuran-3-carbonsäureestern **XXII** mit Iso(thio)cyansäureestern sollte die Darstellung Furanon-anellierter Uracil-Derivate möglich sein. Bicyclen dieser Art sind bisher in der Literatur nicht beschrieben.

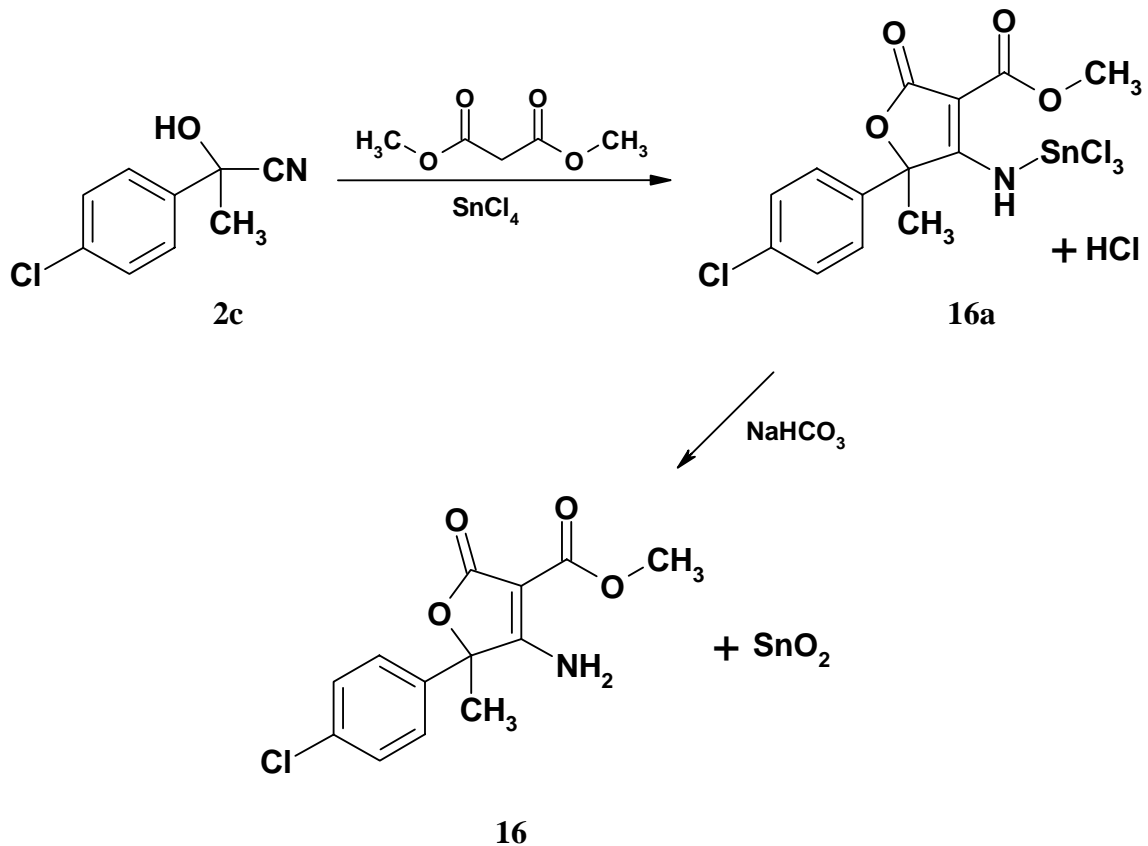
## 5.2 Synthese

### 5.2.1 Darstellung von 4-Amino-2-oxo-2,5-dihydrofuran-3-carbonsäuremethyl-ester

Zur Darstellung des 4-Amino-2-oxo-2,5-dihydrofuran-3-carbonsäuremethyl-ester wurde das  $\alpha$ -Hydroxy-carbonitril **2c** mit Malonsäuredimethylester in absolutem Ethylacetat unter Stickstoff-Atmosphäre gelöst. Zinn(IV)-chlorid wurde vorsichtig mit einer Spritze durch ein Septum zugegeben, wobei starke Wärmeentwicklung festzustellen war. Es bildete sich zunächst ein weißer Niederschlag, der das Zinnchlorid-Addukt an die entstandene Verbindung (**16a**) darstellt<sup>79,80</sup>. Dieser wurde abgetrennt, in Aceton gelöst und mit gesättigter NaHCO<sub>3</sub>-Lösung auf pH 7 eingestellt. Das dabei entstehende Zinn(IV)-oxid wurde abfiltriert und mit Ethylacetat nachgespült. Die organische Phase der Mutterlauge wurde getrocknet und unter vermindertem Druck eingedunstet. Nach Umkristallisation des dabei

resultierenden Rückstandes konnte die Verbindung **16** in Ausbeuten von 40 - 60 % gewonnen werden.

Schema 5-1:



5.2.2 Eigenschaften von 4-Amino-2-oxo-2,5-dihydrofuran-3-carbonsäure-methylester

Der 4-Amino-2-oxo-2,5-dihydrofuran-3-carbonsäure-methylester **16** fiel als amorphe Festsubstanz mit einem Schmelzpunkt von 219,3 °C an.

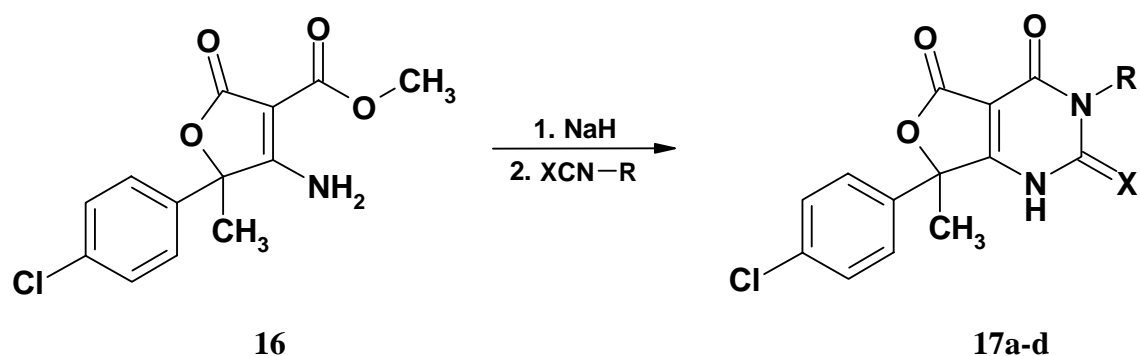
Charakteristische Absorptionsbanden im IR-Spektrum sind für die NH-Valenzschwingungen bei 3430 und 3180 cm<sup>-1</sup>, für die C=O-Schwingungen des vinylogenen Urethan bei 1740, 1640 und 1580 cm<sup>-1</sup> zu sehen.

Die NH<sub>2</sub>-Protonen ergeben im <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum je ein Singulett bei 8,3 und 8,6 ppm.

### 5.2.3 Darstellung von 1H,7H-Furo[3,4-d]-pyrimidin-2,4,5-trionen und 2-Thioxo-2,3-dihydrofuro[3,4-d]-pyrimidin-4,5(1H,7H)-dionen

Unter Stickstoff-Atmosphäre wurde eine Lösung des 4-Amino-2-oxo-2,5-dihydrofuran-3-carbonsäure-methylesters **16** in trockenem THF bei Raumtemperatur mit Natriumhydrid gerührt und anschließend auf 50 °C erhitzt, bis die Wasserstoffbildung beendet war. Nach Abkühlung des Reaktionsansatzes auf 0 °C wurde der Isocyan säureester bzw. Isothiocyan säureester vorsichtig zugetropft und weitere 6 Stunden unter Erwärmen auf Raumtemperatur gerührt. Nach Entfernen des Lösungsmittels wurde Wasser hinzugegeben und mit Essigsäure neutralisiert, was einen weißen Niederschlag erbrachte. Dieser wurde abfiltriert, mit Wasser gewaschen und in Ethylacetat umkristallisiert.

#### Schema 5-2:



#### Tabelle 5-1:

<b>17</b>	<b>R</b>	<b>X</b>
<b>a</b>	Ph	O
<b>b</b>	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	O
<b>c</b>	Ph	S
<b>d</b>	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	S

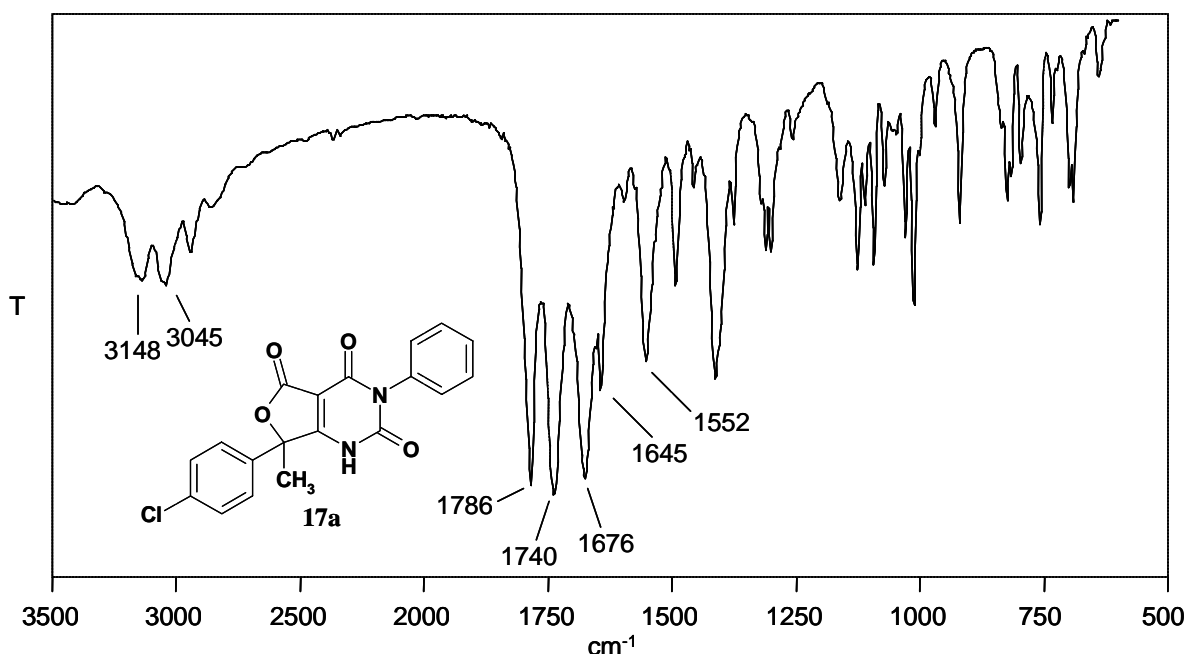
Die Bicyclen **17** können als Furanon-annellierte Uracil-Derivate angesehen werden und stellen interessante Strukturen für weitere biologische Untersuchungen dar.

### 5.2.4 Eigenschaften der 1*H*,7*H*-Furo[3,4-*d*]-pyrimidin-2,4,5-trione und 2-Thioxo-2,3-dihydrofuro[3,4-*d*]-pyrimidin-4,5(1*H*,7*H*)-dione

Die dargestellten 1*H*,7*H*-Furo[3,4-*d*]-pyrimidin-2,4,5-trione konnten als farblose Kristalle gewonnen werden, die einen Schmelzpunkt über 250 °C aufweisen.

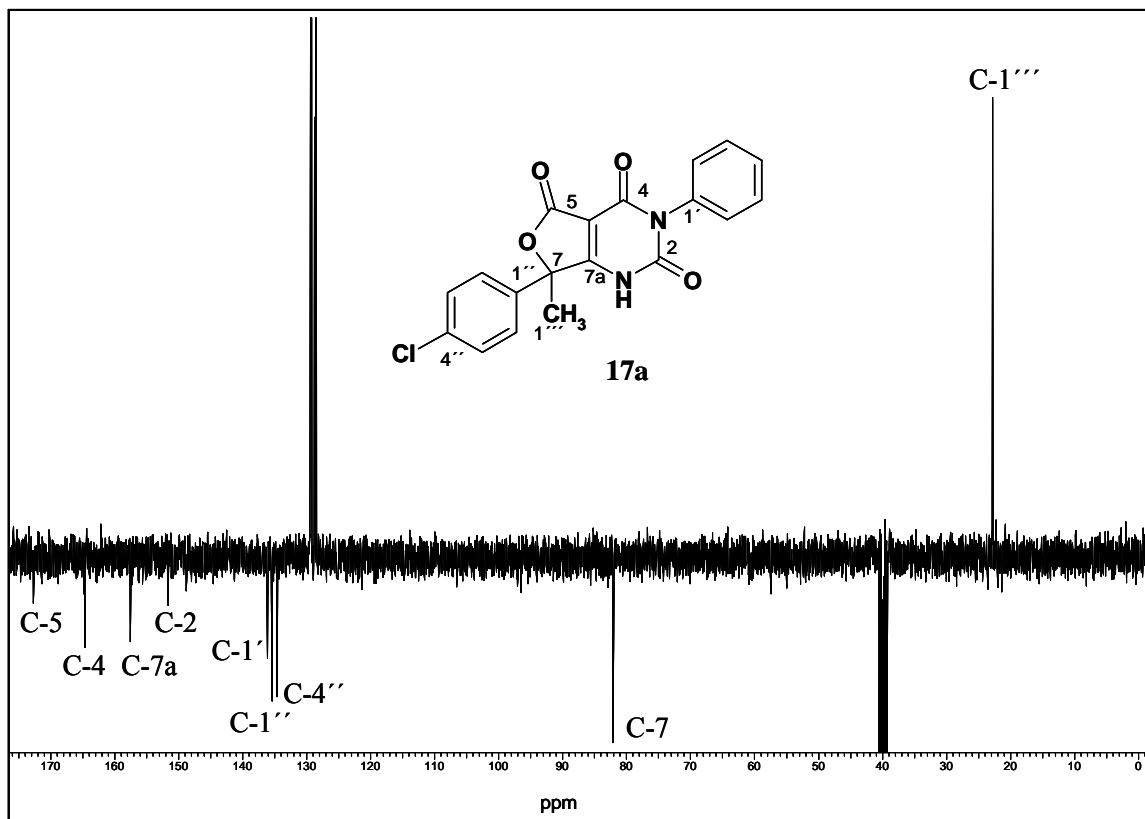
Auffallend im IR-Spektrum sind drei stark ausgeprägte Carbonyl-Absorptionsbanden zwischen 1790 und 1670 cm<sup>-1</sup>, sowie zwei mittelstarke Absorptionen bei 1645 und 1552 cm<sup>-1</sup>.

Abb. 5-1: IR-Spektrum (KBr) von Verbindung **17a**



Das Signal des Protons an N-1 liegt im <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum weit im tiefen Feld bei 13 ppm.

Im <sup>13</sup>C-NMR-Spektrum (s. Abb. 5-2) gibt C-1''' ein Signal bei 23 und C-7 bei 82 ppm. Bei 134, 135 und 136 ppm erscheinen die drei Signale der quartären aromatischen Kohlenstoffe C-4'', C-1'' und C-1'. Für die vier weiteren quartären Kohlenstoffe sind Signale bei 152, 158, 165 und 173 ppm zu sehen.

Abb. 5-2:  $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektrum von Verbindung **17a** (DMSO- $d_6$ , 101 MHz)

Die 2-Thio-2,3-dihydrofuro[3,4-*d*]-pyrimidin-4,5(1*H*,7*H*)-dione stellen weiße oder gelbliche, amorphe Substanzen dar.

Bei 14 ppm ist im  $^1\text{H}$ -NMR-Spektrum das Signal des Protons an N-1 zu sehen.

Im Vergleich mit den 2-Oxo-Derivaten erscheint im  $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektrum das Signal für C-2 um etwa 8 ppm tieffeldverschoben bei 180 ppm.



## 6 Experimententeil

### 6.1 Verzeichnis der Geräte und Analysemethoden

#### Schmelzpunkte

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

#### IR-Spektren

Shimadzu FTIR 8300,

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

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

Bruker AMX 400 (400 MHz),

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

Innerer Standard: Tetramethylsilan (TMS),

Ermittlung der Protonenverhältnisse durch Integration,

Nachweis von NH-/OH-Protonen durch Austausch mit D<sub>2</sub>O,

Abkürzungen der durch Spin-Kopplung auftretenden Signalmultiplizitäten:

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

Angabe der Kopplungskonstanten  $J$  in Hz, für Spin-Spin-Systeme höherer Ordnung nur für vollständig aufgelöste Signalsätze

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

Bruker AMX 400 (100,6 MHz),

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

Innerer Standard: Tetramethylsilan (TMS),

Es wurden breitbandenkoppelte und DEPT-Spektren aufgenommen.

#### Massenspektrum

Massenspektrometer: Finnigan MAT 311A,

Quelle: 250 °C, Elektronenbeschleunigung: 70 eV

### **Röntgenstrukturanalyse**

Diffraktometer: Hilger & Watts (Y290)

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

### **Elementaranalyse**

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

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

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

### **Dünnschichtchromatographie (DC)**

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

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

### **Säulenchromatographie**

Kieselgel ICN Silica 100-200, aktiv 60Å

### **Trockenmittel für organische Phasen**

Wasserfreies Magnesiumsulfat

## 6.2 Synthesevorschriften und analytische Daten zu Kapitel 3

### 6.2.1 Darstellung der $\alpha$ -Hydroxycarbonitrile **2** (Abschnitt 3.2.1)

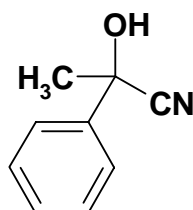
#### Allgemeine Arbeitsvorschrift AAV 1

Es werden 100 mmol des entsprechenden Ketons in 110 mmol Trimethylsilylcyanid gelöst, katalytische Mengen Zinkiodid hinzugegeben und 4 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Das Einsetzen der Reaktion ist an der Wärmeentwicklung zu erkennen. Im IR-Spektrum kann der Reaktionsverlauf durch das Erscheinen einer starken Silylether-Bande bei  $846\text{ cm}^{-1}$  und das Verschwinden der Carbonylbande bei  $1680\text{ cm}^{-1}$  verfolgt werden.

Die Spaltung des Silylethers erfolgt nach Zusatz von 100 ml 3M-HCl und Erhitzen unter Rückfluss für 2 Stunden. Die Silylether-Bande verschwindet im IR-Spektrum zugunsten einer breiten OH-Bande bei  $3400\text{ cm}^{-1}$ .

Es wird dreimal mit Diethylether extrahiert, die vereinigten organischen Phasen werden mit  $\text{MgSO}_4$  getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Die  $\alpha$ -Hydroxy-carbonitrile **2** fallen als gelbliche Öle an oder kristallisieren aus Diethylether bei  $5 - 7\text{ }^\circ\text{C}$ .

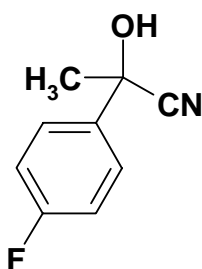
#### 2-Hydroxy-2-phenyl-propionitril **2a**



Aus 12,0 g (100 mmol) 1-Phenylethanon nach **AAV 1**

Ausbeute: 95 % (14,0 g), hellgelbes Öl

IR:  $3415\text{ cm}^{-1}$  (OH);  $2243\text{ cm}^{-1}$  ( $\text{C}\equiv\text{N}$ )

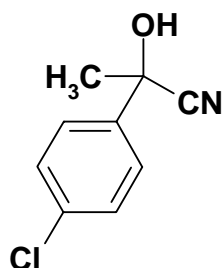
2-(4-Fluorphenyl)-2-hydroxy-propionitril **2b**

Aus 13,8 g (100 mmol) 1-(4-Fluorphenyl)ethanon nach **AAV 1**

Schmp.: 57,1 °C (Diethylether/Petrolether)

Ausbeute: 92 % (15,2 g), farblose Kristalle

IR: 3392 cm<sup>-1</sup> (OH); 2245 cm<sup>-1</sup> (C≡N)

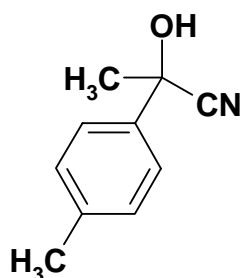
2-(4-Chlorphenyl)-2-hydroxy-propionitril **2c**

Aus 15,4 g (100 mmol) 1-(4-Chlorphenyl)ethanon nach **AAV 1**

Schmp.: 87,1 °C (Diethylether/Petrolether)

Ausbeute: 85 % (15,4 g), farblose Kristalle

IR: 3386 cm<sup>-1</sup> (OH); 2239 cm<sup>-1</sup> (C≡N)

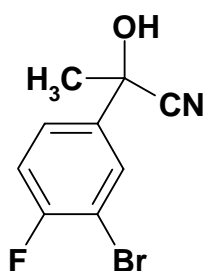
2-(4-Methylphenyl)-2-hydroxy-propionitril 2d

Aus 13,4 g (100 mmol) 1-(4-Methylphenyl)ethanon nach **AAV 1**

Schmp.: 78,9 °C (Diethylether/Petrolether)

Ausbeute: 79 % (12,7 g), farblose Kristalle

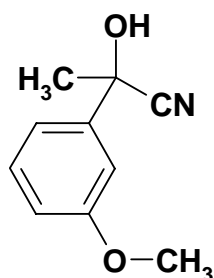
IR: 3400 cm<sup>-1</sup> (OH); 2241 cm<sup>-1</sup> (C≡N)

2-(3-Brom-4-fluorphenyl)-2-hydroxy-propionitril 2e

Aus 10,1 g (50 mmol) 1-(3-Brom-4-fluorphenyl)ethanon **AAV 1**

Ausbeute: 71 % (8,6 g), hellgelbes Öl

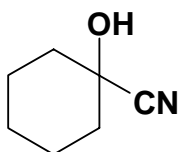
IR: 3376 cm<sup>-1</sup> (OH); 2235 cm<sup>-1</sup> (C≡N)

2-(3-Methoxyphenyl)-2-hydroxy-propionitril **2f**

Aus 15,2 g (100 mmol) 1-(3-Methoxyphenyl)ethanon **AAV 1**

Ausbeute: 77 % (13,6 g), hellgelbes Öl

IR: 3376  $\text{cm}^{-1}$  (OH); 2250  $\text{cm}^{-1}$  ( $\text{C}\equiv\text{N}$ )

1-Hydroxy-cyclohexan-carbonitril **2g**

Aus 9,8 g (100 mmol) Cyclohexanon nach **AAV 1**

Ausbeute: 79 % (9,9 g), hellgelbes Öl

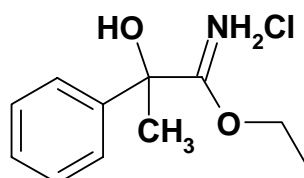
IR: 3336  $\text{cm}^{-1}$  (OH); 2242  $\text{cm}^{-1}$  ( $\text{C}\equiv\text{N}$ )

6.2.2 Darstellung der  $\alpha$ -Hydroxyimidoester-hydrochloride **3** (Abschnitt 3.2.2)Allgemeine Arbeitsvorschrift **AAV 2**

Zu einer Lösung von 80 mmol Cyanhydrin **2** in trockenem Diethylether werden 88 mmol absoluter Ethanol gegeben. Unter Ausschluss von Luftfeuchtigkeit wird anschließend bei 0 °C trockener Chlorwasserstoff bis

zur Sättigung eingeleitet. Die  $\alpha$ -Hydroxyimidoester-hydrochloride **3** kristallisieren bei 0 - 5 °C aus und werden mit Diethylether gewaschen.

Ethyl-2-hydroxy-2-phenyl-propanimidat-hydrochlorid **3a**



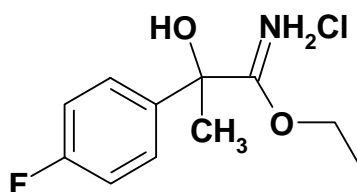
Aus 11,8 g (80 mmol) 2-Hydroxy-2-phenyl-propionitril (**2a**) und 4,0 g (88 mmol) Ethanol nach **AAV 2**

Schmp.: 95,1 °C

Ausbeute: 67 % (12,3 g), farblose Kristalle

IR: 1657  $\text{cm}^{-1}$  (C=N)

Ethyl-2-(4-fluorphenyl)-2-hydroxy-propanimidat-hydrochlorid **3b**

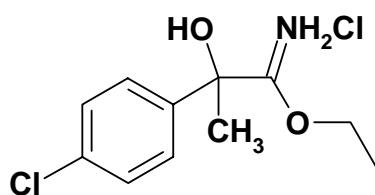


Aus 13,3 g (80 mmol) 2-(4-Fluorphenyl)-2-hydroxy-propionitril (**2b**) und 4,0 g (88 mmol) Ethanol nach **AAV 2**

Schmp.: 91,2 °C

Ausbeute: 88 % (17,4 g), farblose Kristalle

IR: 1637  $\text{cm}^{-1}$  (C=N)

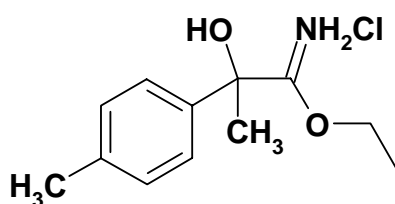
Ethyl-2-(4-chlorphenyl)-2-hydroxy-propanimidat-hydrochlorid **3c**

Aus 14,5 g (80 mmol) 2-(4-Chlorphenyl)-2-hydroxy-propionitril (**2c**) und 4,0 g (88 mmol) Ethanol nach **AAV 2**

Schmp.: 104,7 °C

Ausbeute: 71 % (15,0 g), farblose Kristalle

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

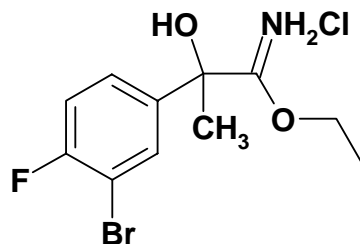
Ethyl-2-hydroxy-2-(4-methylphenyl)propanimidat-hydrochlorid **3d**

Aus 11,3 g (70 mmol) 2-(4-Methylphenyl)-2-hydroxy-propionitril (**2d**) und 3,5 g (77 mmol) Ethanol nach **AAV 2**

Schmp.: 87,5 °C

Ausbeute: 91 % (15,4 g), farblose Kristalle

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

Ethyl-2-(3-brom-4-fluorphenyl)-2-hydroxy-propanimidat-hydrochlorid **3e**



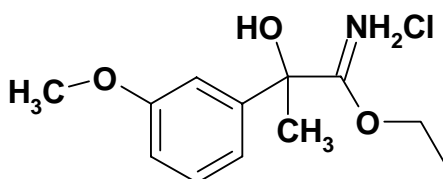
Aus 6,1 g (25 mmol) 2-(3-Brom-4-fluorphenyl)-2-hydroxy-propionitril (**2e**) und 1,25 g (27,5 mmol) Ethanol nach **AAV 2**

Schmp.: 99,2 °C

Ausbeute: 81 % (6,6 g), farblose Kristalle

IR: 1647  $\text{cm}^{-1}$  (C=N)

Ethyl-2-hydroxy-2-(3-methoxyphenyl)propanimidat-hydrochlorid **3f**



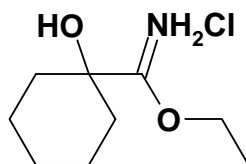
Aus 4,4 g (25 mmol) 2-(3-Methoxyphenyl)-2-hydroxy-propionitril (**2f**) und 1,25 g (27,5 mmol) Ethanol nach **AAV 2**

Schmp.: 97,0 °C

Ausbeute: 75 % (4,8 g), farblose Kristalle

IR: 1633  $\text{cm}^{-1}$  (C=N)

Ethyl-1-hydroxy-cyclohexancarboximidat-hydrochlorid **3g**



Aus 6,3 g (50 mmol) 1-Hydroxy-cyclohexan-carbonitril (**2g**) und 2,5 g (55 mmol) Ethanol nach **AAV 2**

Schmp.: 90,3 °C

Ausbeute: 66 % (6,8 g), farblose Kristalle

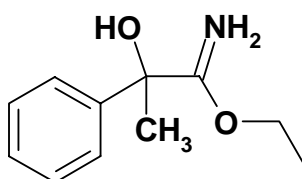
IR: 1655  $\text{cm}^{-1}$  (C=N)

### 6.2.3 Darstellung der $\alpha$ -Hydroxy-ethylimide 4 (Abschnitt 3.2.3)

#### Allgemeine Arbeitsvorschrift AAV 3

Es werden 100 mmol Imidat-hydrochlorid **3** in 100 ml Diethylether suspendiert, mit der doppelt molaren Menge 30 %iger Kaliumcarbonatlösung und Eis versetzt und zügig extrahiert. Die Extraktion der wässrigen Phase wird zweimal wiederholt und die vereinigten organischen Phasen werden mit Eiswasser gewaschen. Es wird mit  $\text{MgSO}_4$  getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck bis auf wenige Milliliter entfernt. Nach Zusatz von wenig Petrolether kristallisieren die  $\alpha$ -Hydroxy-ethylimide **4** in der Kälte aus.

#### Ethyl-2-hydroxy-2-phenyl-propanimidat 4a



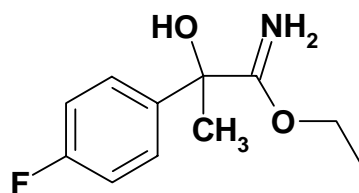
Aus 11,5 g (50 mmol)  $\alpha$ -Hydroxyimidoester-hydrochlorid **3a** nach AAV 3

Schmp.: 56,6 °C

Ausbeute: 93 % (9,0 g), farblose Kristalle

IR: 3304  $\text{cm}^{-1}$  (NH); 3200  $\text{cm}^{-1}$  (OH); 1647  $\text{cm}^{-1}$  (C=N)

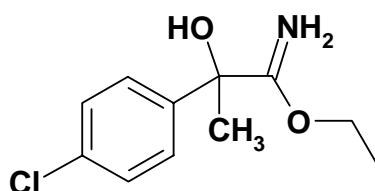
#### Ethyl-2-(4-fluorphenyl)-2-hydroxy-propanimidat 4b



Aus 12,4 g (50 mmol)  $\alpha$ -Hydroxy-imidoester-hydrochlorid **3b** nach AAV 3

Schmp.: 74,7 °C  
Ausbeute: 88 % (9,3 g), farblose Kristalle  
IR: 3312 cm<sup>-1</sup> (NH); 3228 cm<sup>-1</sup> (OH); 1653 cm<sup>-1</sup> (C=N)

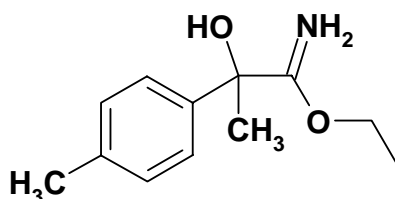
Ethyl-2-(4-chlorphenyl)-2-hydroxy-propanimidat **4c**



Aus 13,2 g (50 mmol)  $\alpha$ -Hydroxy-imidoester-hydrochlorid **3c** nach **AAV 3**

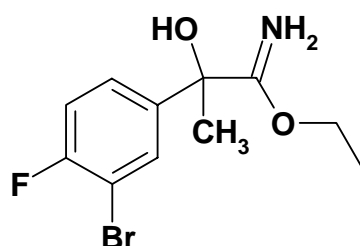
Schmp.: 84,6 °C  
Ausbeute: 90 % (10,2 g), farblose Kristalle  
IR: 3323 cm<sup>-1</sup> (NH); 3247 cm<sup>-1</sup> (OH); 1647 cm<sup>-1</sup> (C=N)

Ethyl-2-hydroxy-2-(4-methylphenyl)propanimidat **4d**



Aus 12,2 g (50 mmol)  $\alpha$ -Hydroxy-imidoester-hydrochlorid **3d** nach **AAV 3**

Schmp.: 69,5 °C  
Ausbeute: 92 % (9,5 g), farblose Kristalle  
IR: 3337 cm<sup>-1</sup> (NH); 3231 cm<sup>-1</sup> (OH); 1644 cm<sup>-1</sup> (C=N)

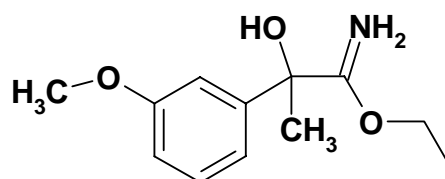
Ethyl-2-(3-brom-4-fluorphenyl)-2-hydroxy-propanimidat **4e**

Aus 16,3 g (50 mmol)  $\alpha$ -Hydroxy-imidoester-hydrochlorid **3e** nach **AAV 3**

Schmp.: 82,0 °C

Ausbeute: 87 % (12,6 g), farblose Kristalle

IR: 3352 cm<sup>-1</sup> (NH); 3219 cm<sup>-1</sup> (OH); 1649 cm<sup>-1</sup> (C=N)

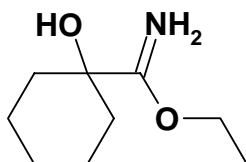
Ethyl-2-hydroxy-2-(3-methoxyphenyl)propanimidat **4f**

Aus 13,0 g (50 mmol)  $\alpha$ -Hydroxy-imidoester-hydrochlorid **3f** nach **AAV 3**

Schmp.: 72,6 °C

Ausbeute: 84 % (9,4 g), farblose Kristalle

IR: 3317 cm<sup>-1</sup> (NH); 3212 cm<sup>-1</sup> (OH); 1656 cm<sup>-1</sup> (C=N)

Ethyl-1-hydroxy-cyclohexancarboximidat **4g**

Aus 10,4 g (50 mmol)  $\alpha$ -Hydroxy-imidoester-hydrochlorid **3g** nach **AAV 3**

Schmp.: 92,7 °C

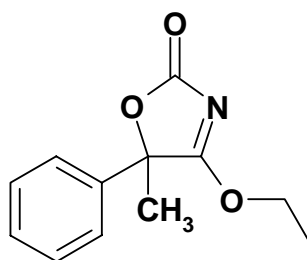
Ausbeute: 76 % (6,5 g), farblose Kristalle  
 IR: 3293  $\text{cm}^{-1}$  (NH); 3229  $\text{cm}^{-1}$  (OH); 1637  $\text{cm}^{-1}$  (C=N)

#### 6.2.4 Darstellung der 4-Ethoxy-1,3-oxazol-2(5H)-one **5** (Abschnitt 3.3.1)

##### Allgemeine Arbeitsvorschrift AAV 4

50 mmol des entsprechenden  $\alpha$ -Hydroxy-ethylimidates **4** und 100 mmol 1,1'-Carbonyldiimidazol werden in 100 ml abs. Dichlormethan gelöst und unter Rückfluss 2 Stunden erhitzt. Nach Abkühlen der Lösung werden 250 ml Diethylether zugegeben, mit 50 ml eisgekühlter 1M-HCl und anschließend mit 50 ml gesättigter  $\text{NaHCO}_3$ -Lösung extrahiert. Die organische Phase wird mit  $\text{MgSO}_4$  getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Die Zielverbindungen kristallisieren aus Diethylether / Petrolether bei 3-5 °C.

##### 4-Ethoxy-5-methyl-5-phenyl-1,3-oxazol-2(5H)-on **5a**



Aus 9,66 g  $\alpha$ -Hydroxy-ethylimidat **4a** nach AAV 4

Ausbeute: 87 % (9,52 g), farblose Kristalle  
 Schmp.: 65,4 °C (Diethylether/Petrolether)  
 IR: 1793  $\text{cm}^{-1}$  (C=O); 1608  $\text{cm}^{-1}$  (C=N)

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

1,31 (t,  $J = 7,1$  Hz, 3H,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ); 1,89 (s, 3H,  $\text{C}^5\text{-CH}_3$ );  
 4,46-4,59 (m,  $^2J_{\text{AB}} = -14,2$  Hz, 2H,  $\text{ABX}_3$ -System,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ );  
 7,41-7,49 (m, 5H, arom.)

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

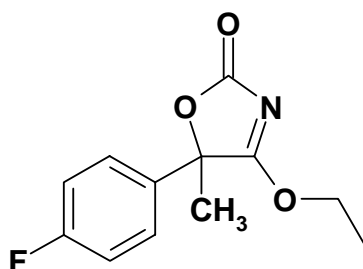
14,0 (OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 22,9 (C<sup>5</sup>-CH<sub>3</sub>), 70,1 (OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 85,5 (C<sup>5</sup>);  
125,3, 129,4, 129,6 (5C tert., arom.); 136,5 (C quart.,  
aromat.); 163,7 (C=O); 192,2 (O-C=N)

C<sub>12</sub>H<sub>13</sub>NO<sub>3</sub> [219,24]

Ber. [%]: C 65,74 H 5,98 N 6,39

Gef. [%]: C 65,57 H 6,01 N 6,24

4-Ethoxy-5-(4-fluorphenyl)-5-methyl-1,3-oxazol-2(5H)-on **5b**



Aus 10,95 g  $\alpha$ -Hydroxy-ethylimidat **4b** nach **AAV 4**

Ausbeute: 74 % (8,78 g), farblose Kristalle

Schmp.: 60,0 °C (Diethylether/Petrolether)

IR: 1786 cm<sup>-1</sup> (C=O); 1599 cm<sup>-1</sup> (C=N)

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

1,31 (t,  $J = 7,1$  Hz, 3H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 1,88 (s, 3H, C<sup>5</sup>-CH<sub>3</sub>);  
4,46-4,59 (m,  $^2J_{\text{AB}} = -14,2$  Hz, 2H, ABX<sub>3</sub>-System, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>);  
7,26-7,50 (m, 4H, arom.)

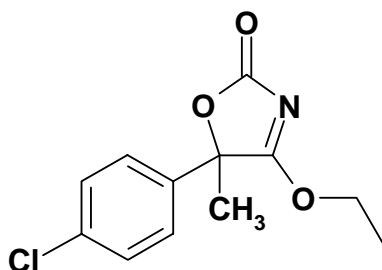
$^{13}\text{C}$ -NMR (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  (ppm):

13,5 (OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 22,6 (C<sup>5</sup>-CH<sub>3</sub>), 69,7 (OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 82,4 (C<sup>5</sup>);  
115,7, 115,9, 127,3, 127,4 (4C tert., arom.); 130,4 (C quart.,  
aromat.); 153,7 (C<sup>1</sup> quart., arom.); 161,7 (C<sup>4</sup> quart., arom.,  
 $J_{\text{C,F}} = 245,7$  Hz); 166,7 (C=O); 181,7 (O-C=N)

C<sub>12</sub>H<sub>13</sub>NO<sub>3</sub> [237,23]

Ber. [%]: C 60,76 H 5,10 N 5,90

Gef. [%]: C 60,31 H 4,93 N 6,08

4-Ethoxy-5-(4-chlorphenyl)-5-methyl-1,3-oxazol-2(5H)-on 5c

Aus 11,38 g  $\alpha$ -Hydroxy-ethylimidat **4c** nach **AAV 4**

Ausbeute: 82 % (10,40 g), farblose Kristalle

Schmp.: 84,6 °C (Diethylether/Petrolether)

IR: 1794  $\text{cm}^{-1}$  (C=O); 1610  $\text{cm}^{-1}$  (C=N)

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

1,31 (t,  $J = 7,1$  Hz, 3H,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ); 1,88 (s, 3H,  $\text{C}^5\text{-CH}_3$ );  
4,46-4,59 (m,  $^2J_{\text{AB}} = -14,2$  Hz, 2H, ABX<sub>3</sub>-System,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ );  
7,41-7,54 (m, 4H, arom.)

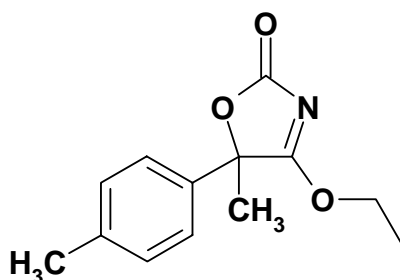
$^{13}\text{C-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  (ppm):

13,5 ( $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ); 22,5 ( $\text{C}^5\text{-CH}_3$ ), 69,8 ( $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ); 84,6 ( $\text{C}^5$ );  
126,9, 129,0 (4C tert., arom.); 133,9 ( $\text{C}^1$  quart., arom.);  
135,0 ( $\text{C}^4$  quart., arom.); 167,0 (C=O); 191,4 (O-C=N)

$\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{ClNO}_3$  [253,69]

Ber. [%]: C 56,82      H 4,77      N 5,52      Cl 13,98

Gef. [%]: C 56,44      H 4,92      N 5,21      Cl 13,63

4-Ethoxy-5-methyl-5-(methylphenyl)-1,3-oxazol-2(5H)-on 5d

Aus 10,36 g  $\alpha$ -Hydroxy-ethylimidat **4d** nach **AAV 4**

Ausbeute: 84 % (9,79 g), farblose Kristalle  
 Schmp.: 68,5 °C (Diethylether/Petrolether)  
 IR: 1786 cm<sup>-1</sup> (C=O); 1612 cm<sup>-1</sup> (C=N)

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ (ppm):

1,30 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 1,87 (s, 3H, C<sup>5</sup>-CH<sub>3</sub>); 2,31 (s, 3H, Ph-CH<sub>3</sub>); 4,44-4,58 (m, <sup>2</sup>*J*<sub>AB</sub> = -14,2 Hz, 2H, ABX<sub>3</sub>-System, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 7,25-7,31 (m, 4H, aromat.)

<sup>13</sup>C-NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ (ppm):

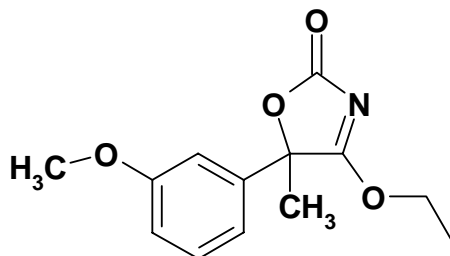
14,0 (OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 21,0 (Ph-CH<sub>3</sub>); 22,7 (C<sup>5</sup>-CH<sub>3</sub>), 70,0 (OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 85,5 (C<sup>5</sup>); 125,2, 129,9 (4C tert., aromat.); 133,5 (C<sup>1</sup> quart., aromat.); 139,2 (C<sup>4</sup> quart., aromat.); 163,8 (C=O); 192,4 (O-C=N)

C<sub>13</sub>H<sub>15</sub>NO<sub>3</sub> [233,27]

Ber. [%]: C 66,94 H 6,48 N 6,00

Gef. [%]: C 66,78 H 6,53 N 5,89

#### 4-Ethoxy-5-(3-methoxyphenyl)-5-methyl-1,3-oxazol-2(5H)-on **5e**



Aus 11,16 g α-Hydroxy-ethylimidat **4f** nach **AAV 4**

Ausbeute: 71 % (8,85 g), farblose Kristalle

Schmp.: 65,0 °C (Diethylether/Petrolether)

IR: 1786 cm<sup>-1</sup> (C=O); 1602 cm<sup>-1</sup> (C=N)

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ (ppm):

1,32 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 1,87 (s, 3H, C<sup>5</sup>-CH<sub>3</sub>); 4,48-4,57 (m, <sup>2</sup>*J*<sub>AB</sub> = -14,2 Hz, 2H, ABX<sub>3</sub>-System, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 6,93-7,40 (m, 4H, aromat.)



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

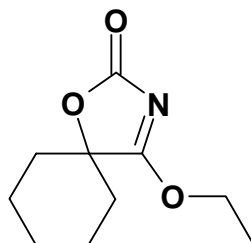
14,0 (OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 23,1 (C<sup>5</sup>-CH<sub>3</sub>), 55,6 (OCH<sub>3</sub>), 70,1 (OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 85,4 (C<sup>5</sup>); 111,2, 114,8, 117,3, 130,6 (4C tert., arom.); 138,0 (C<sup>1</sup> quart., arom.); 163,6 (C<sup>3</sup> quart., arom.); 159,9 (C=O); 192,1 (O-C=N)

C<sub>13</sub>H<sub>15</sub>NO<sub>4</sub> [249,27]

Ber. [%]: C 62,64 H 6,07 N 5,62

Gef. [%]: C 62,63 H 6,04 N 5,66

4-Ethoxy-1-oxa-3-azaspiro[4.5]-dec-3-en-2-on **5f**



Aus 8,56 g  $\alpha$ -Hydroxy-ethylimidat **4g** nach **AAV 4**

Ausbeute: 77 % (7,59 g), farblose Kristalle

Schmp.: 115,1 °C (Diethylether/Petrolether)

IR: 1784 cm<sup>-1</sup> (C=O); 1612 cm<sup>-1</sup> (C=N)

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

1,35 (t,  $J = 7,1$  Hz, 3H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 1,45-1,76 (m, 10H, (CH<sub>2</sub>)<sub>5</sub>-);  
4,49 (q,  $J = 7,1$  Hz, 2H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)

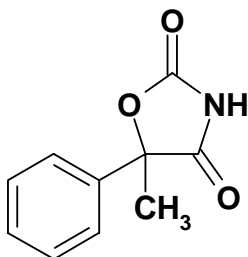
$^{13}\text{C}$ -NMR (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  (ppm):

13,7 (OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 21,2, 23,6, 31,5 (5C, -(CH<sub>2</sub>)<sub>5</sub>-); 68,8 (OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 84,2 (C<sup>5</sup>); 162,0 (C=O); 193,2 (O-C=N)

C<sub>10</sub>H<sub>15</sub>NO<sub>3</sub> [197,24]

Ber. [%]: C 60,90 H 7,67 N 7,10

Gef. [%]: C 60,93 H 7,65 N 7,09

5-Methyl-5-Phenyl-oxazolidin-2,4-dion (H5a)

Schmp.: 72,3 °C

IR: 3240 cm<sup>-1</sup> (NH); 1818 cm<sup>-1</sup> (C=O, Urethan); 1747 cm<sup>-1</sup> (C=O, Amid)

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ (ppm):

1,86 (s, 3H, C5CH<sub>3</sub>); 7,39-7,50 (m, 5H, arom.); 12,14 (s, 1H, NH)

<sup>13</sup>C-NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ (ppm):

23,3 (C<sup>5</sup>-CH<sub>3</sub>); 85,9 (C<sup>5</sup>); 124,5, 128,7, 128,8 (5C tert., arom.); 136,9 (C quart., arom.); 154,4 (C=O, Urethan); 175,7 (C=O, Amid)

C<sub>10</sub>H<sub>19</sub>NO<sub>3</sub> [191,19]

Ber. [%]: C 62,88 H 4,74 N 7,33

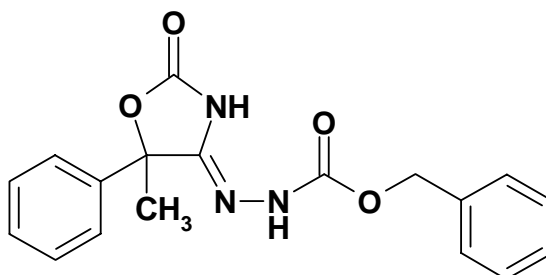
Gef. [%]: C 63,05 H 4,80 N 7,39

### 6.2.5 Darstellung der *N'*-(1,3-Oxazolidin-4-yliden)-hydrazincarbonsäurebenzylester **6Z** (Abschnitt 3.4.1)

#### Allgemeine Arbeitsvorschrift **AAV 5**

Zu einer Lösung von 5 mmol 4-Ethoxy-5*H*-oxazol-2-on **5** in 20 ml wasserfreiem Ethanol werden 4 ml Eisessig und 5,5 mmol Benzylcarbazat gegeben und 24 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Das Produkt fällt als weißer Niederschlag aus. Es wird vom überstehenden Lösungsmittel abfiltriert, mit Petrolether gewaschen und getrocknet. Nach Einengen der Mutterlauge erhält man weiteres Produkt.

#### *N'*-(5-Methyl-2-oxo-5-phenyl-1,3-oxazolidin-4-yliden)-hydrazincarbonsäurebenzylester **6Za**



Aus 1,10 g 4-Ethoxy-1,3-oxazol-2(5*H*)-on **5a** nach **AAV 5**

Ausbeute: 80 % (1,469 g), amorphes Pulver

Schmp.: 167,2 °C

IR: 3411 cm<sup>-1</sup>, 3203 cm<sup>-1</sup> (NH); 1795 cm<sup>-1</sup> (C=O, Oxazolidin);  
1710 cm<sup>-1</sup> (C=O, Carbazon); 1682 cm<sup>-1</sup> (C=N)

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ (ppm):

1,86 (s, 3H, CH<sub>3</sub>); 5,11 (s, 2H, CH<sub>2</sub>); 7,35-7,53 (m, 10H, arom.); 9,56 (s, 1H, NHN); 11,01 (s, 1H, NH)

<sup>13</sup>C-NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ (ppm):

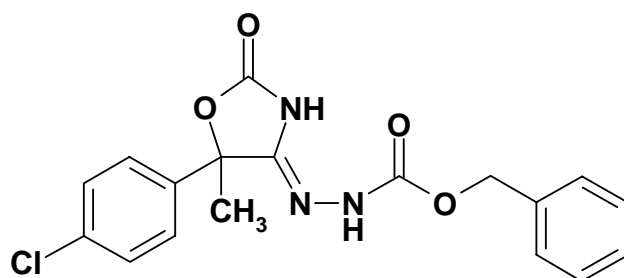
26,4 (CH<sub>3</sub>); 66,7 (CH<sub>2</sub>); 85,2 (C<sup>5</sup>); 125,2, 127,6, 128,2, 128,4, 128,7, 131,7 (10C tert., arom.); 133,4, 134,2 (2C quart., arom.); 153,3 (C=O); 155,7 (C=O); 177,4 (N-C=N)

$C_{18}H_{17}N_3O_4$  [339,35]

Ber. [%]: C 63,71 H 5,05 N 12,38

Gef. [%]: C 63,45 H 5,12 N 12,35

*N'*-[5-(4-Chlorphenyl)-5-methyl-2-oxo-oxazolidin-4-yliden]-hydrazin-carbonsäure-benzylester **6Zb**



Aus 1,27 g 4-Ethoxy-1,3-oxazol-2(5*H*)-on **5c** nach **AAV 5**

Ausbeute: 71 % (1,321 g), amorphes Pulver

Schmp.: 184,2 °C

IR: 3424  $cm^{-1}$ , 3277  $cm^{-1}$  (NH); 1801  $cm^{-1}$  (C=O, Oxazolidin);  
1701  $cm^{-1}$  (C=O, Carbazon); 1672  $cm^{-1}$  (C=N)

$^1H$ -NMR (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  (ppm):

1,85 (s, 3H, CH<sub>3</sub>); 5,12 (s, 2H, CH<sub>2</sub>); 7,33-7,56 (m, 9H, arom.); 9,55 (s, 1H, NHN); 10,98 (s, 1H, NH)

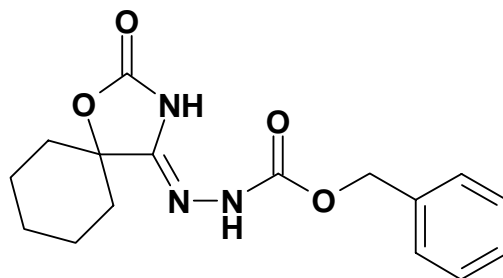
$^{13}C$ -NMR (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  (ppm):

26,0 (CH<sub>3</sub>); 66,0 (CH<sub>2</sub>); 84,0 (C<sup>5</sup>); 126,8, 127,9, 128,0, 128,3, 128,6 (9C tert., arom.); 133,4 (1C quart., arom.); 136,3 (1C quart., arom.); 147,0 (1C quart., arom.); 153,3 (C=O); 158,7 (C=O); 176,4 (N-C=N)

$C_{18}H_{16}ClN_3O_4$  [373,80]

Ber. [%]: C 57,84 H 4,31 N 11,24

Gef. [%]: C 57,85 H 4,52 N 11,28

N'-(2-Oxo-1-oxa-3-aza-spiro[4.5]-dec-4-yliden)-hydrazincarbonsäurebenzylester **6Zc**

Aus 0,99 g 4-Ethoxy-1-oxa-3-aza-spiro[4.5]dec-3-en-2-on (**5f**) nach **AAV 5**

Ausbeute: 79 % (0,499 g), amorphes Pulver

Schmp.: 145,7 °C

IR: 3363 cm<sup>-1</sup>, 3273 cm<sup>-1</sup> (NH); 1801 cm<sup>-1</sup> (C=O, Oxazolidin);  
1735 cm<sup>-1</sup> (C=O, Carbazon); 1710 cm<sup>-1</sup> (C=N)

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ (ppm):

1,25-1,85 (m, 10H, c-Hexyl-CH<sub>2</sub>); 5,11 (s, 2H, CH<sub>2</sub>); 7,35-7,38 (m, 5H, arom.); 9,43 (s, 1H, NHN); 10,64 (s, 1H, NH)

<sup>13</sup>C-NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ (ppm):

21,1, 23,8, 34,0 (5CH<sub>2</sub>, c-Hexyl); 66,3 (CH<sub>2</sub>); 85,7 (C<sup>5</sup>); 128,1, 128,2, 128,3, 128,4, 128,8 (5C tert., arom.); 136,9 (1C quart., arom.); 155,1 (C=O); 156,6 (C=O); 177,6 (N-C=N)

C<sub>16</sub>H<sub>19</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub> [317,35]

Ber. [%]: C 60,56 H 6,03 N 13,24

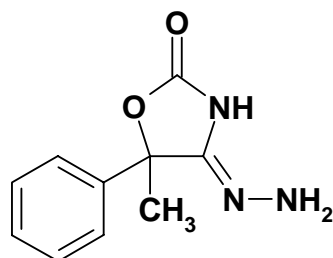
Gef. [%]: C 60,27 H 6,16 N 13,35

6.2.6 Darstellung der 4-Hydrazono-1,3-oxazolidin-2-one **6** (Abschnitt 3.4.1)Allgemeine Arbeitsvorschrift **AAV 6**

4 mmol Hydrazinhydrat werden in 10 ml Ethanol gelöst und auf 0 °C abgekühlt. Dazu wird eine Lösung von 2 mmol des entsprechenden 4-Ethoxy-1,3-oxazol-2(5*H*)-on-Derivates in 10 ml Ethanol unter intensivem Rühren langsam zugetropft. Nach Beendigung des Zutropfens wird die

Eiskühlung entfernt und der Ansatz weitere zwei Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Dünnschichtchromatographische Kontrolle der Reaktion zeigt eine vollständige Umsetzung des Eduktes zugunsten eines wesentlich polareren Produktes. Im IR-Spektrum ist die Edukt-Bande bei  $1610\text{ cm}^{-1}$  einer neuen Bande zwischen  $1670$  und  $1700\text{ cm}^{-1}$  gewichen. Das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck vollständig entfernt und das Produkt entweder durch Zugabe von wenig Diethylether / Petrolether in der Kälte zur Kristallisation gebracht oder direkt weiter umgesetzt.

#### 4-Hydrazono-5-methyl-5-phenyl-1,3-oxazolidin-2-on **6a**



Aus 0,88 g 4-Ethoxy-1,3-oxazol-2(5*H*)-on **5a** nach **AAV 6**

Ausbeute: 63 % (0,52 g), amorphes Pulver

Schmp.: 103,4 °C

IR:  $3442\text{ cm}^{-1}$ ,  $3222\text{ cm}^{-1}$ ,  $3062\text{ cm}^{-1}$  (NH);  $1780\text{ cm}^{-1}$  (C=O);  
 $1676\text{ cm}^{-1}$  (C=N)

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

1,69 (s, 3H, CH<sub>3</sub>); 6,07 (s, 1H, NH); 7,22-7,42 (m, 5H, arom.); 11,15 (s, 1H, NH); 11,21 (s, 1H, NH)

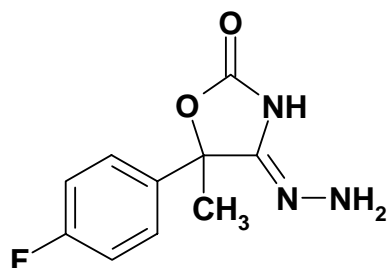
$^{13}\text{C-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  (ppm):

28,2 (CH<sub>3</sub>); 70,8 (C<sup>5</sup>); 124,8, 126,8, 127,8 (5C tert., arom.);  
145,3 (1C quart., arom.); 152,2 (C=O); 156,2 (C=O)

C<sub>10</sub>H<sub>11</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub> [205,22]

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

Gef. [%]: C 58,79 H 5,47 N 19,82

5-(4-Fluorphenyl)-4-hydrazono-5-methyl-1,3-oxazolidin-2-on **6b**

Aus 0,95 g 4-Ethoxy-1,3-oxazol-2(5*H*)-on **5b** nach **AAV 6**

Ausbeute: 55 % (0,49 g), amorphes Pulver

Schmp.: 107,6 °C

IR: 3433 cm<sup>-1</sup>, 3209 cm<sup>-1</sup> (NH); 1786 cm<sup>-1</sup> (C=O); 1676 cm<sup>-1</sup> (C=N)

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ (ppm):

1,68 (s, 3H, CH<sub>3</sub>); 6,16 (s, 1H, NH); 7,12-7,45 (m, 4H, arom.); 11,23 (s, 2H, NH)

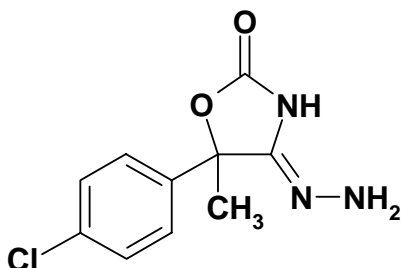
<sup>13</sup>C-NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ (ppm):

28,2 (CH<sub>3</sub>); 69,3 (C<sup>5</sup>); 115,5, 115,7, 127,9, 128,0 (4C tert., arom.); 131,9 (1C quart., arom.); 151,2 (C=O); 158,3 (C=N); 162,9 (C<sup>4</sup> quart., arom., *J*<sub>C,F</sub> = 246,7 Hz)

C<sub>10</sub>H<sub>10</sub>FN<sub>3</sub>O<sub>2</sub> [223,21]

Ber. [%]: C 53,81 H 4,52 N 18,83

Gef. [%]: C 54,30 H 4,44 N 18,69

5-(4-Chlorphenyl)-4-hydrazono-5-methyl-1,3-oxazolidin-2-on **6c**

Aus 1,0 g 4-Ethoxy-1,3-oxazol-2(5*H*)-on **5c** nach **AAV 6**

Ausbeute: 73 % (0,70 g), hellgelbes Öl

IR: 3207  $\text{cm}^{-1}$  (NH); 1778  $\text{cm}^{-1}$  (C=O); 1693  $\text{cm}^{-1}$  (C=N)

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

1,68 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ); 6,24 (s, 1H, NH); 7,39-7,52 (m, 4H, arom.); 11,25 (s, 2H, NH)

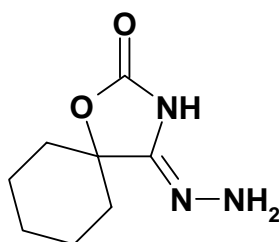
$^{13}\text{C-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  (ppm):

27,9 ( $\text{CH}_3$ ), 83,9 ( $\text{C}^5$ ); 126,7, 128,4 (4C tert., arom.); 132,6 ( $\text{C}^1$  quart., arom.); 137,2 ( $\text{C}^4$  quart., arom.); 152,1 (C=O); 161,0 (C=N)

$\text{C}_{10}\text{H}_{10}\text{ClN}_3\text{O}_2$  [239,66]

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

#### 4-Hydrazono-1-oxa-3-azaspiro[4.5]-decan-2-on **6d**



Aus 0,79 g 4-Ethoxy-1,3-oxazol-2(5H)-on **5f** nach **AAV 6**

Ausbeute: 68 % (0,50 g), hellgelbes Öl

IR: 3227  $\text{cm}^{-1}$  (NH); 1783  $\text{cm}^{-1}$  (C=O); 1687  $\text{cm}^{-1}$  (C=N)

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

1,45-1,76 (m, 10H,  $-(\text{CH}_2)_5-$ ); 6,22 (s, 1H, NH); 11,20 (s, 2H, NH)

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

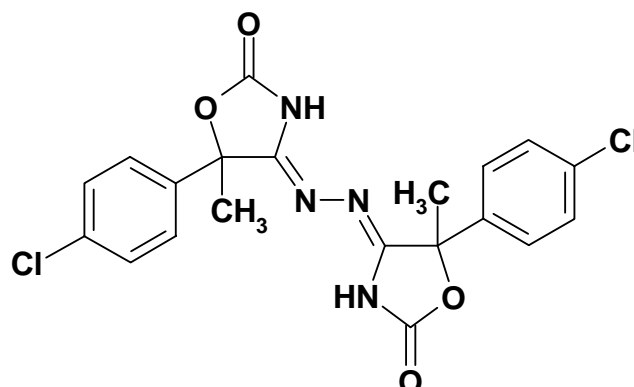
21,3, 23,6, 31,7 (5C,  $-(\text{CH}_2)_5-$ ); 84,1 ( $\text{C}^5$ ); 152,5 (C=O); 159,2 (C=N)

$\text{C}_8\text{H}_{13}\text{N}_3\text{O}_2$  [183,21]

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



5-(4-Chlorphenyl)-4- {[5-(4-chlorphenyl)-5-methyl-2-oxo-1,3-oxazolidin-4-yliden]-hydrazono}-5-methyl-1,3-oxazolidin-2-on **6cD**



Schmp.: 263,9 °C

IR: 3217 cm<sup>-1</sup> (NH); 1782 cm<sup>-1</sup> (C=O); 1676 cm<sup>-1</sup> (C=N)

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ (ppm):

1,82 (s, 6H, CH<sub>3</sub>); 7,39-7,70 (m, 8H, arom.); 11,25 (s, 2H, NH)

<sup>13</sup>C-NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ (ppm):

27,9 (CH<sub>3</sub>), 84,2 (C<sup>5</sup>); 126,7, 128,4 (8C tert., arom.); 132,9 (C<sup>1</sup> quart., arom.); 137,1 (C<sup>4</sup> quart., arom.); 152,1 (C=O); 161,1 (C=N)

C<sub>20</sub>H<sub>16</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub> [447,28]

Ber. [%]: C 53,71 H 3,61 N 12,53

Gef. [%]: C 53,21 H 4,10 N 12,35

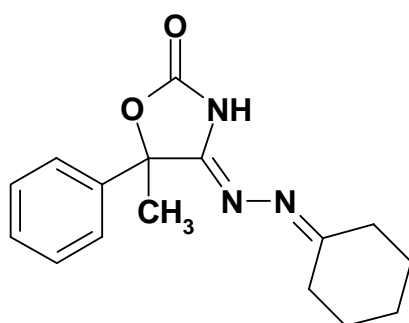
### 6.2.7 Darstellung der (4Z)-4-(Alkylidenhydrazono)-1,3-oxazolidin-2-one 7 (Abschnitt 3.4.3)

#### Allgemeine Arbeitsvorschrift AAV 7

2 mmol des frisch hergestellten 4-Hydrazono-1,3-oxazolidin-2-ones **6** werden in 5 ml wasserfreiem Ethanol gelöst. Nach Zugabe von 2,2 mmol der Carbonylkomponente wird 24 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wird das Lösungsmittel unter reduziertem Druck entfernt und das resultierende Öl säulenchromatographisch auf Kieselgel gereinigt (Elutionsmittel: 90 % Dichlormethan, 10 % Ethylacetat).

Die Verbindungen **7** fallen als amorphe Pulver oder als Kristalle an.

#### (4Z)-4-(Cyclohexylidenhydrazono)-5-methyl-5-phenyl-1,3-oxazolidin-2-on **7a**



Aus 0,410 g 4-Hydrazono-1,3-oxazolidin-2-on **6a** nach **AAV 7**

Ausbeute: 45 % (0,256 g), amorphes Pulver

Schmp.: 147,5 °C

IR: 3203 cm<sup>-1</sup> (NH); 1780 cm<sup>-1</sup> (C=O); 1683 cm<sup>-1</sup> (C=N)

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ (ppm):

1,54-1,65 und 2,27-2,45 (m, 10H, Cyclohexyliden-CH<sub>2</sub>); 1,87 (s, 3H, CH<sub>3</sub>); 7,37-7,54 (m, 5H, arom.); 11,40 (s, 1H, NH)

<sup>13</sup>C-NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ (ppm):

26,2 (CH<sub>3</sub>); 25,2, 25,8, 26,8, 27,4, 34,8 (5CH<sub>2</sub>); 83,8 (C<sup>5</sup>); 124,5, 128,4, 128,5 (5C tert., arom.); 144,6 (C quart.,

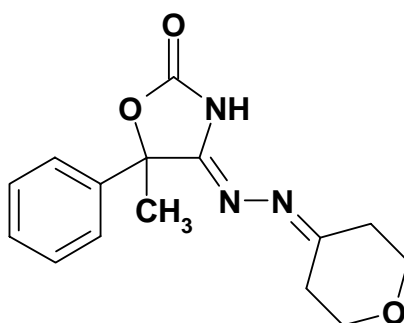
aromat.); 150,1 (C=O); 157,4 (N-C=N); 169,7 (N=C, Cyclohexyliden)

$C_{16}H_{19}N_3O_2$  [285,35]

Ber. [%]: C 67,35 H 6,71 N 14,73

Gef. [%]: C 67,26 H 6,77 N 14,54

(4Z)-5-Methyl-5-phenyl-4-[(tetrahydropyran-4-yliden)-hydrazono]-1,3-oxazolidin-2-on **7b**



Aus 0,410 g 4-Hydrazono-1,3-oxazolidin-2-on **6a** nach **AAV 7**

Ausbeute: 61 % (0,350 g), farblose Kristalle

Schmp.: 133,7 °C

IR: 3241  $cm^{-1}$  (NH); 1795  $cm^{-1}$  (C=O); 1681  $cm^{-1}$  (C=N)

$^1H$ -NMR (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  (ppm):

1,88 (s, 3H, CH<sub>3</sub>); 2,38-2,72 und 3,62-3,78 (m, 8H, Cycloalkyliden-CH<sub>2</sub>); 7,30-7,54 (m, 5H, aromat.); 11,49 (s, 1H, NH)

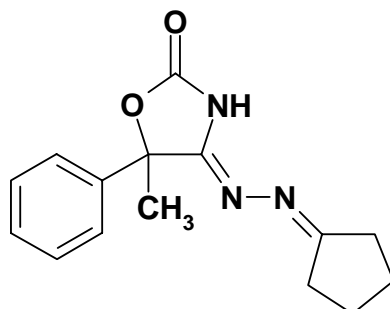
$^{13}C$ -NMR (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  (ppm):

26,7 (CH<sub>3</sub>); 29,6, 35,6 (C<sup>3</sup>/C<sup>5</sup>, tetrahydropyran-4-yliden); 66,6, 67,9 (C<sup>2</sup>/C<sup>6</sup>, tetrahydropyran-4-yliden); 84,3 (C<sup>5</sup>); 125,0, 128,9, 129,0 (5C tert., aromat.); 140,2 (C quart., aromat.); 154,7 (C=O); 156,8 (N-C=N); 165,8 (N=C, Cycloalkyliden)

$C_{15}H_{17}N_3O_3$  [287,32]

Ber. [%]: C 62,71 H 5,96 N 14,62

Gef. [%]: C 62,51 H 5,95 N 14,55

(4Z)-4-(Cyclopentylidenhydrazono)-5-methyl-5-phenyl-1,3-oxazolidin-2-on  
7c

Aus 0,410 g 4-Hydrazono-1,3-oxazolidin-2-on **6a** nach **AAV 7**

Ausbeute: 47 % (0,254 g), amorphes Pulver

Schmp.: 138,4 °C

IR: 3213 cm<sup>-1</sup> (NH); 1774 cm<sup>-1</sup> (C=O); 1670 cm<sup>-1</sup> (C=N)

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm):

1,78-1,83 und 2,34-2,66 (m, 8H, Cyclopentyliden-CH<sub>2</sub>); 1,94 (s, 3H, CH<sub>3</sub>); 7,32-7,67 (m, 5H, arom.); 7,26 (s, 1H, NH)

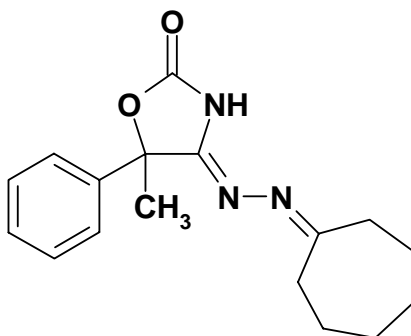
<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm)

27,8 (CH<sub>3</sub>); 24,6, 24,7, 30,1, 33,3 (4CH<sub>2</sub>); 85,4 (C5); 124,7, 128,5, 128,6 (5C tert., arom.); 138,9 (C quart., arom.); 153,4 (C=O); 155,7 (N-C=N); 177,9 (N=C, Cyclopentyliden)

C<sub>15</sub>H<sub>17</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub> [271,32]

Ber. [%]: C 66,40 H 6,32 N 15,49

Gef. [%]: C 66,22 H 6,35 N 15,45

(4Z)-4-(Cycloheptylidenhydrazono)-5-methyl-5-phenyl-1,3-oxazolidin-2-on  
**7d**

Aus 0,410 g 4-Hydrazono-1,3-oxazolidin-2-on **6a** nach **AAV 7**

Ausbeute: 65 % (0,389 g), amorphes Pulver

Schmp.: 109,2 °C

IR: 3207 cm<sup>-1</sup> (NH); 1776 cm<sup>-1</sup> (C=O); 1670 cm<sup>-1</sup> (C=N)

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ (ppm):

1,23-1,64 (m, 8H, Cycloheptyliden-CH<sub>2</sub>); 1,86 (s, 3H, CH<sub>3</sub>);  
2,33-2,67 (m, 4H, Cycloheptyliden-CH<sub>2</sub>); 7,34-7,55 (m, 5H, arom.); 11,28 (s, 1H, NH)

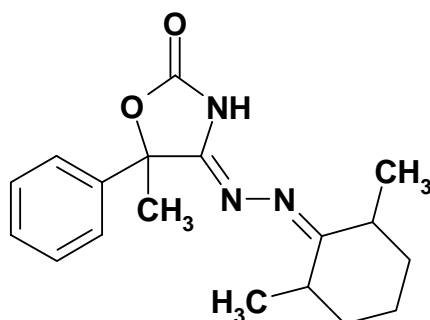
<sup>13</sup>C-NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ (ppm):

26,3 (CH<sub>3</sub>); 24,3, 26,2, 29,7, 30,8 (6CH<sub>2</sub>); 88,6 (C<sup>5</sup>); 124,5,  
128,3, 128,4 (5C tert., arom.); 137,7 (C quart., arom.);  
153,1 (C=O); 157,5 (N-C=N); 175,4 (N=C, Cycloheptyliden)

C<sub>17</sub>H<sub>21</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub> [299,38]

Ber. [%]: C 68,21      H 7,07      N 14,04

Gef. [%]: C 68,08      H 7,15      N 13,96

(4Z)-4-[(2,6-Dimethylcyclohexyliden)-hydrazono]-5-methyl-5-phenyl-1,3-oxazolidin-2-on 7e

Aus 0,410 g 4-Hydrazono-1,3-oxazolidin-2-on **6a** nach **AAV 7**

Ausbeute: 41 % (0,257 g), amorphes Pulver

Schmp.: 128,9 °C

IR: 3253 cm<sup>-1</sup> (NH); 1784 cm<sup>-1</sup> (C=O); 1681 cm<sup>-1</sup> (C=N)

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ (ppm):

0,85 (d, *J* = 7,1 Hz, 3H, CHCH<sub>3</sub>); 1,08 (d, *J* = 6,6 Hz, 3H, CHCH<sub>3</sub>); 1,13-2,10 (m, 6H Cyclohexyliden-CH<sub>2</sub>); 1,89 (s, 3H, C<sup>5</sup>-CH<sub>3</sub>); 2,32 -2,68 (m, 2H CHCH<sub>3</sub>); 7,34-7,55 (m, 5H, arom.); 11,19 (s, 1H, NH)

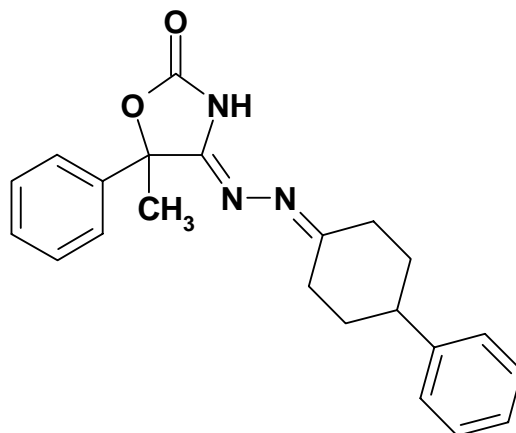
<sup>13</sup>C-NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ (ppm):

16,7, 17,0 (2C, CHCH<sub>3</sub>); 26,0 (C<sup>5</sup>-CH<sub>3</sub>); 20,0, 31,9, 35,7 (3CH<sub>2</sub>, Cycloalkyliden); 29,7, 34,2 (2C, CHCH<sub>3</sub>); 83,8 (C<sup>5</sup>); 124,4, 125,9, 128,4 (5C tert., arom.); 140,0 (C quart., arom.); 150,3 (C=O); 156,6 (N-C=N); 164,62 (N=C, Cycloalkyliden)

C<sub>18</sub>H<sub>23</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub> [313,40]

Ber. [%]: C 68,98 H 7,40 N 13,41

Gef. [%]: C 68,69 H 7,46 N 13,07

(4Z)-5-Methyl-4-[(4-phenylcyclohexyliden)-hydrazono]-5-phenyl-1,3-oxazolidin-2-on **7f**

Aus 0,410 g 4-Hydrazono-1,3-oxazolidin-2-on **6a** nach **AAV 7**

Ausbeute: 65 % (0,470 g), amorphes Pulver

Schmp.: 135,0 °C

IR: 3236 cm<sup>-1</sup> (NH); 1776 cm<sup>-1</sup> (C=O); 1670 cm<sup>-1</sup> (C=N)

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ (ppm):

0,81-2,12 und 2,54-2,88 (m, 8H, Cyclohexyliden-CH<sub>2</sub>); 1,88 (s, 3H, CH<sub>3</sub>); 2,37-2,46 (m, 1H, CHPh); 7,15-7,56 (m, 10H, arom.); 11,47 (s, 1H, NH)

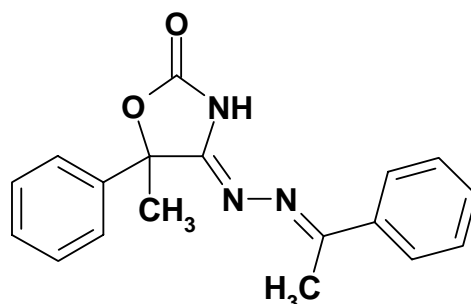
<sup>13</sup>C-NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ (ppm):

26,2 (CH<sub>3</sub>); 27,0, 33,0, 33,9, 34,5 (4CH<sub>2</sub>); 44,7 (CHPh); 83,8 (C<sup>5</sup>); 124,5, 124,6, 126,0, 126,6, 128,2, 128,3, 128,39, 128,14, 128,49, 128,51 (10C tert., arom.); 145,8 (2C quart., arom.); 149,9 (C=O); 156,0 (N-C=N); 168,9 (N=C, Cyclohexyliden)

C<sub>22</sub>H<sub>23</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub> [361,45]

Ber. [%]: C 73,11 H 6,41 N 11,63

Gef. [%]: C 72,71 H 6,46 N 11,80

(4Z)-5-Methyl-5-phenyl-4-[(1-phenylethylidene)-hydrazono]-1,3-oxazolidin-2-on 7g

Aus 0,410 g 4-Hydrazono-1,3-oxazolidin-2-on **6a** nach **AAV 7**

Ausbeute: 46 % (0,282 g), amorphes Pulver

Schmp.: 148,7°C

IR: 3222 cm<sup>-1</sup> (NH); 1774 cm<sup>-1</sup> (C=O); 1655 cm<sup>-1</sup> (C=N)

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ (ppm):

1,96 (s, 3H, C<sup>5</sup>-CH<sub>3</sub>); 2,35 (s, 3H, N=C-CH<sub>3</sub>); 7,38-8,03 (m, 10H, arom.); 11,70 (s, 1H, NH)

<sup>13</sup>C-NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ (ppm):

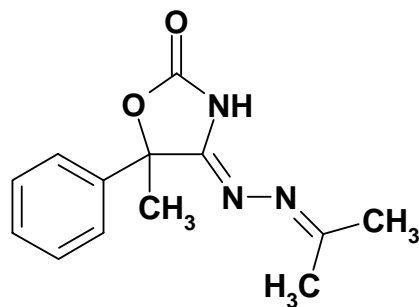
14,6 (N=C-CH<sub>3</sub>); 26,7 (C<sup>5</sup>-CH<sub>3</sub>); 84,5 (C<sup>5</sup>); 125,0, 126,3, 126,7, 127,5, 128,4, 128,6, 128,8, 128,9, 129,0, 130 (10C tert., arom.); 138,0, 140,2 (2C quart., arom.); 154,8 (C=O); 157,8 (N-C=N); 162,9 (N=C-Ph)

C<sub>18</sub>H<sub>17</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub> [307,36]

Ber. [%]: C 70,34 H 5,58 N 13,67

Gef. [%]: C 70,35 H 5,61 N 13,55



(4Z)-5-Methyl-5-phenyl-4-[(2-propyliden)-hydrazono]-1,3-oxazolidin-2-on  
7h

Aus 0,410 g 4-Hydrazono-1,3-oxazolidin-2-on **6a** nach **AAV 7**

Ausbeute: 36 % (0,176 g), amorphes Pulver

Schmp.: 106,1°C

IR: 3222 cm<sup>-1</sup> (NH); 1774 cm<sup>-1</sup> (C=O); 1670 cm<sup>-1</sup> (C=N)

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ (ppm):

1,87 (s, 3H, C<sup>5</sup>-CH<sub>3</sub>); 1,89, 1,96 (jeweils s, N=C-CH<sub>3</sub>); 7,35-7,56 (m, 5H, arom.); 11,37 (s, 1H, NH)

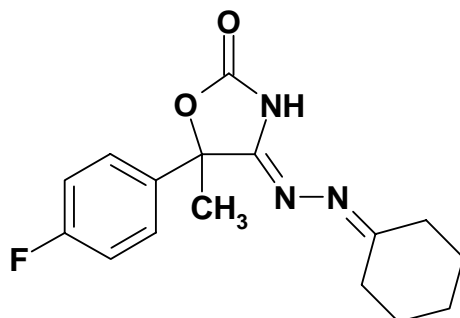
<sup>13</sup>C-NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ (ppm):

18,2, 24,9 (2C, N=C-CH<sub>3</sub>); 26,7 (C<sup>5</sup>-CH<sub>3</sub>); 84,2 (C<sup>5</sup>); 125,0, 128,8, 128,9, (5C tert., arom.); 140,4 (C quart., arom.); 154,7 (C=O); 155,5 (N-C=N); 165,1 (N=C-CH<sub>3</sub>)

C<sub>13</sub>H<sub>15</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub> [245,28]

Ber. [%]: C 63,66      H 6,16      N 17,13

Gef. [%]: C 63,56      H 6,16      N 16,95

(4Z)-4-(Cyclohexylidenhydrazono)-5-(4-fluorphenyl)-5-methyl-1,3-oxazolidin-2-on **7i**

Aus 0,446 g 4-Hydrazono-1,3-oxazolidin-2-on **6b** nach **AAV 7**

Ausbeute: 48 % (0,290 g), amorphes Pulver

Schmp.: 124,9 °C

IR: 3219 cm<sup>-1</sup> (NH); 1782 cm<sup>-1</sup> (C=O); 1678 cm<sup>-1</sup> (C=N)

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ (ppm):

1,45-1,67 (m, 6H, Cyclohexyliden-CH<sub>2</sub>); 1,86 (s, 3H, CH<sub>3</sub>);  
2,08-2,45 (m, 4H, Cyclohexyliden-CH<sub>2</sub>); 7,24-7,59 (m, 4H,  
aromat.); 11,44 (s, 1H, NH)

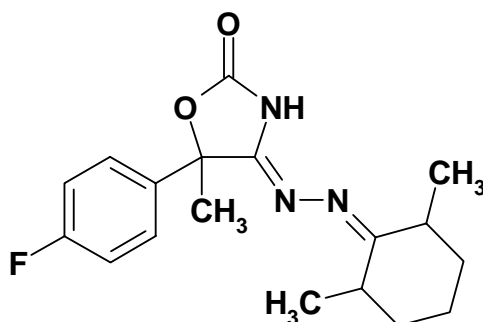
<sup>13</sup>C-NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ (ppm):

26,4 (CH<sub>3</sub>); 25,2, 25,9, 26,8, 27,4, 34,8 (5CH<sub>2</sub>,  
Cyclohexyliden); 83,4 (C<sup>5</sup>); 115,2, 115,4 (C<sup>3</sup>/C<sup>5</sup> tert.,  
aromat.); 126,86, 126,94 (C<sup>2</sup>/C<sup>6</sup> tert.,  
aromat.); 143,3 (C<sup>1</sup> quart.,  
aromat.); 154,1 (C=O); 155,5 (N-C=N); 163,1 (C<sup>4</sup> quart.,  
aromat., *J*<sub>C,F</sub> = 245,7 Hz); 169,8 (N=C, Cyclohexyliden)

C<sub>16</sub>H<sub>18</sub>FN<sub>3</sub>O<sub>2</sub> [303,34]

Ber. [%]: C 63,35 H 5,98 N 13,85

Gef. [%]: C 62,86 H 6,00 N 13,76

(4Z)-4-[(2,6-Dimethylcyclohexyliden)-hydrazono]-5-(4-fluorphenyl)-5-methyl-1,3-oxazolidin-2-on **7j**

Aus 0,446 g 4-Hydrazono-1,3-oxazolidin-2-on **6b** nach **AAV 7**

Ausbeute: 29 % (0,192 g), amorphes Pulver

Schmp.: 125,5 °C

IR: 3246 cm<sup>-1</sup> (NH); 1793 cm<sup>-1</sup> (C=O); 1683 cm<sup>-1</sup> (C=N)

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ (ppm):

0,87 (d, *J* = 7,6 Hz, 3H, CHCH<sub>3</sub>); 1,15 (d, *J* = 7,6 Hz, 3H, CHCH<sub>3</sub>); 1,23-1,83 (m, 6H Cyclohexyliden-CH<sub>2</sub>); 1,87 (s, 3H, C<sup>5</sup>-CH<sub>3</sub>); 2,33-2,46 (m, 1H CHCH<sub>3</sub>); 2,61-2,67 (m, 1H CHCH<sub>3</sub>); 7,18-7,60 (m, 4H, arom.); 11,24 (s, 1H, NH)

<sup>13</sup>C-NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ (ppm):

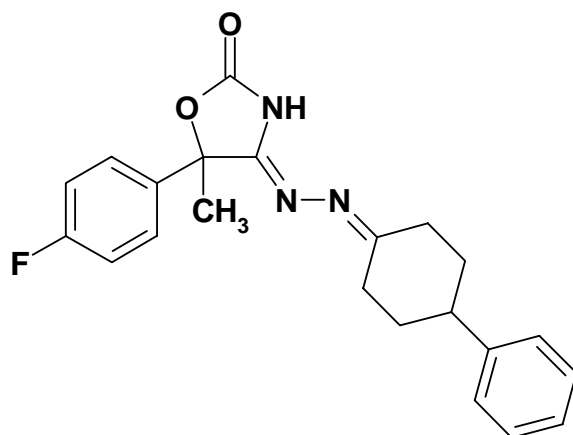
18,5, 20,4 (2C, CHCH<sub>3</sub>); 26,3 (C<sup>5</sup>-CH<sub>3</sub>); 30,4, 30,9, 31,9 (3CH<sub>2</sub>, Cycloalkyliden); 30,5, 36,0 (2C, CHCH<sub>3</sub>); 83,4 (C<sup>5</sup>); 115,1, 115,3 (C<sup>3</sup>/C<sup>5</sup> tert., arom.); 126,7, 126,9 (C<sup>2</sup>/C<sup>6</sup> tert., arom.); 138,2 (C<sup>1</sup> quart., arom.); 153,9 (C=O); 156,4 (N-C=N); 163,1 (C<sup>4</sup> quart., arom., *J*<sub>C,F</sub> = 245,2 Hz); 175,0 (N=C, Cycloalkyliden)

C<sub>18</sub>H<sub>22</sub>FN<sub>3</sub>O<sub>2</sub> [331,39]

Ber. [%]: C 65,24      H 6,69      N 12,68

Gef. [%]: C 64,47      H 6,57      N 12,56

(4Z)-5-(4-Fluorphenyl)-5-methyl-4-[(4-phenylcyclohexyliden)-hydrazono]-1,3-oxazolidin-2-on **7k**



Aus 0,446 g 4-Hydrazono-1,3-oxazolidin-2-on **6b** nach **AAV 7**

Ausbeute: 52 % (0,395 g), amorphes Pulver

Schmp.: 139,2 °C

IR: 3221 cm<sup>-1</sup> (NH); 1780 cm<sup>-1</sup> (C=O); 1670 cm<sup>-1</sup> (C=N)

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ (ppm):

0,81-2,11 und 2,54-2,88 (m, 8H, Cyclohexyliden-CH<sub>2</sub>); 1,88 (s, 3H, CH<sub>3</sub>); 2,33-2,46 (m, 1H, CH-Cyclohexyliden); 7,16-7,61 (m, 9H, arom.); 11,52 (s, 1H, NH)

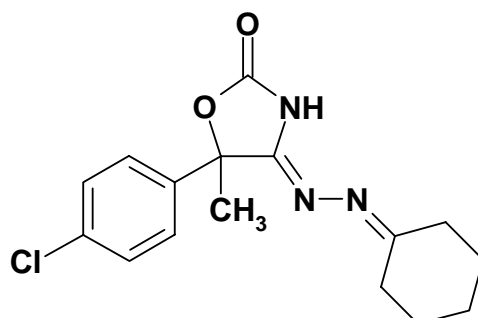
<sup>13</sup>C-NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ (ppm):

26,4 (CH<sub>3</sub>); 27,0, 33,0, 33,9, 34,5 (4CH<sub>2</sub>, Cyclohexyliden); 42,7 (CHPh); 83,4 (C<sup>5</sup>); 115,2, 115,5, 126,0, 126,6, 126,86, 126,92, 126,95, 127,01, 128,2 (9C tert., arom.); 145,8 (2C quart., arom.); 153,8 (C=O); 163,2 (N-C=N); 167,3 (C<sup>4</sup> quart., arom., *J*<sub>C,F</sub> = 246,7 Hz); 175,0 (N=C, Cyclohexyliden)

C<sub>22</sub>H<sub>22</sub>FN<sub>3</sub>O<sub>2</sub> [379,44]

Ber. [%]: C 69,64 H 5,84 N 11,07

Gef. [%]: C 69,02 H 5,87 N 11,12

(4Z)-5-(4-Chlorphenyl)-4-(cyclohexylidenhydrazono)-5-methyl-1,3-oxazolidin-2-on **71**

Aus 0,480 g 4-Hydrazono-1,3-oxazolidin-2-on **6c** nach **AAV 7**

Ausbeute: 67 % (0,428 g), amorphes Pulver

Schmp.: 141,7 °C

IR: 3224 cm<sup>-1</sup> (NH); 1784 cm<sup>-1</sup> (C=O); 1680 cm<sup>-1</sup> (C=N)

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ (ppm):

1,46-1,69 (m, 6H, Cyclohexyliden-CH<sub>2</sub>); 1,86 (s, 3H, CH<sub>3</sub>);  
2,23-2,58 (m, 4H, Cyclohexyliden-CH<sub>2</sub>); 7,43-7,56 (m, 4H,  
aromat.); 11,47 (s, 1H, NH)

<sup>13</sup>C-NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ (ppm):

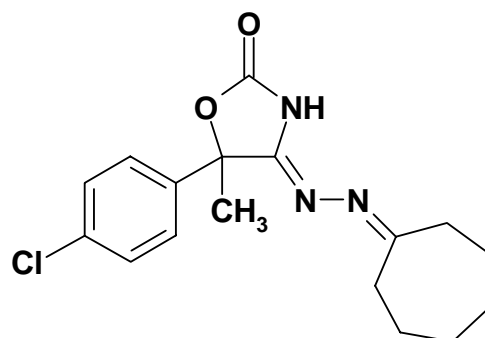
26,7 (CH<sub>3</sub>); 25,7, 26,3, 27,2, 27,9, 35,2 (5CH<sub>2</sub>); 83,7 (C<sup>5</sup>);  
127,0 (C<sup>2</sup>/C<sup>6</sup> tert., aromat.); 129,0 (C<sup>3</sup>/C<sup>5</sup> tert., aromat.); 133,6  
(C<sup>4</sup> quart., aromat.); 139,3 (C quart., aromat.); 154,6 (C=O);  
155,7 (N-C=N); 170,4 (N=C, Cyclohexyliden)

C<sub>16</sub>H<sub>18</sub>ClN<sub>3</sub>O<sub>2</sub> [319,79]

Ber. [%]: C 60,09 H 5,67 N 13,14

Gef. [%]: C 59,36 H 5,56 N 12,90

(4Z)-5-(4-Chlorphenyl)-4-(cycloheptylidenhydrazono)-5-methyl-1,3-oxazolidin-2-on **7m**



Aus 0,480 g 4-Hydrazono-1,3-oxazolidin-2-on **6c** nach **AAV 7**

Ausbeute: 61 % (0,407 g), amorphes Pulver

Schmp.: 135,7 °C

IR: 3217 cm<sup>-1</sup> (NH); 1784 cm<sup>-1</sup> (C=O); 1674 cm<sup>-1</sup> (C=N)

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ (ppm):

1,24-1,62 und 2,33-2,67 (m, 8H, Cycloheptyliden-CH<sub>2</sub>); 1,86 (s, 3H, CH<sub>3</sub>); 2,41-2,61 (m, 4H, Cycloheptyliden-CH<sub>2</sub>); 7,41-7,58 (m, 4H, arom.); 11,41 (s, 1H, NH)

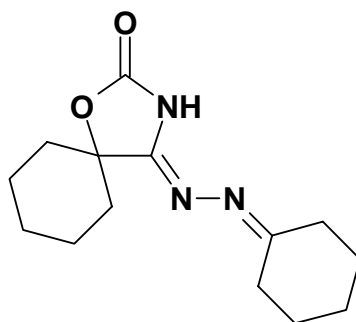
<sup>13</sup>C-NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ (ppm):

26,4 (CH<sub>3</sub>); 24,3, 26,3, 29,3, 29,7, 30,8, 36,2 (6CH<sub>2</sub>); 83,3 (C<sup>5</sup>); 126,5 (C<sup>2</sup>/C<sup>6</sup> tert., arom.); 128,5 (C<sup>3</sup>/C<sup>5</sup> tert., arom.); 133,1 (C<sup>4</sup> quart., arom.); 138,9 (C<sup>1</sup> quart., arom.); 153,8 (C=O); 154,1 (N-C=N); 172,4 (N=C, Cycloheptyliden)

C<sub>17</sub>H<sub>20</sub>ClN<sub>3</sub>O<sub>2</sub> [333,82]

Ber. [%]: C 61,17 H 6,04 N 12,59

Gef. [%]: C 60,78 H 5,93 N 12,44

(4Z)-4-(Cyclohexylidenhydrazono)-1-oxa-3-aza-spiro[4.5]-decan-2-on 7n

Aus 0,366 g 4-Hydrazono-1-oxa-3-azaspiro[4.5]-decan-2-on (**6g**) nach **AAV 7**

Ausbeute: 69 % (0,363 g), amorphes Pulver

Schmp.: 168,0 °C

IR: 3211 cm<sup>-1</sup> (NH); 1774 cm<sup>-1</sup> (C=O); 1672 cm<sup>-1</sup> (C=N)

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ (ppm):

1,24-2,30 (m, 20H, CH<sub>2</sub>); 11,00 (s, 1H, NH)

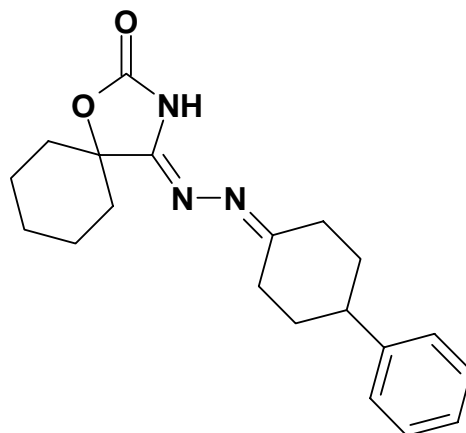
<sup>13</sup>C-NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ (ppm):

21,1, 23,9, 25,3, 25,9, 26,8, 27,3, 34,1, 34,8, (10CH<sub>2</sub>); 83,2 (C<sup>5</sup>); 154,4 (C=O); 156,7 (N-C=N); 168,9 (N=C, Cyclohexyliden)

C<sub>14</sub>H<sub>21</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub> [263,34]

Ber. [%]: C 63,85 H 8,04 N 15,96

Gef. [%]: C 63,40 H 8,06 N 15,89

(4Z)-4-[(4-Phenylcyclohexylidene)-hydrazono]-1-oxa-3-aza-spiro[4.5]-decan-2-on 7o

Aus 0,366 g 4-Hydrazono-1-oxa-3-azaspiro[4.5]-decan-2-on (**6g**) nach **AAV 7**

Ausbeute: 54 % (0,366 g), amorphes Pulver

Schmp.: 164,4 °C

IR: 3212 cm<sup>-1</sup> (NH); 1778 cm<sup>-1</sup> (C=O); 1676 cm<sup>-1</sup> (C=N)

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ (ppm):

1,24-2,02 (m, 16H, CH<sub>2</sub>); 2,33-2,44 (m, 1H, CH-Ph); 2,54-3,43 (m, 2H, CH<sub>2</sub>); 7,16-7,31 (m, 5H, arom.); 11,14 (s, 1H, NH)

<sup>13</sup>C-NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ (ppm):

21,1, 23,9, 26,9, 33,0, 33,9, 34,1, 34,2, 34,5 (9CH<sub>2</sub>); 42,8 (CHPh); 83,2 (C<sup>5</sup>); 145,8 (C quart., arom.); 154,4 (C=O); 157,0 (N-C=N); 168,1 (N=C, Cyclohexyliden)

C<sub>20</sub>H<sub>25</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub> [339,44]

Ber. [%]: C 70,77 H 7,42 N 12,38

Gef. [%]: C 70,16 H 7,37 N 12,52



### 6.2.8 Darstellung der 4-(Morpholin-1-ylimino)- bzw. 4-(Piperidin-1-ylimino)-oxazolidin-2-one **8** (Abschnitt 3.5.1)

#### Allgemeine Arbeitsvorschrift **AAV 8**, (Methode 1):

2 mmol 4-Ethoxy-1,3-oxazol-2(5*H*)-on **5** wird in 10 ml Toluol gelöst. *N*-Aminomorpholin / *N*-Aminopiperidin wird in 20 %igem Überschuss zugegeben und bei Raumtemperatur für 48 Stunden gerührt. Das Produkt fällt als amorpher Niederschlag aus und wird abgetrennt. Die Umkristallisation erfolgt aus Ethylacetat / Toluol.

Weiteres Produkt wird durch Einengen der Mutterlauge gewonnen.

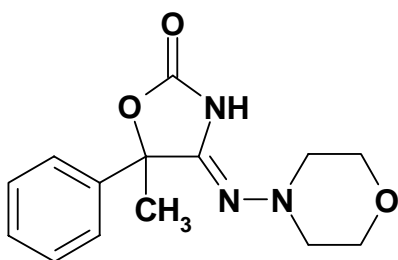
#### Allgemeine Arbeitsvorschrift **AAV 8**, (Methode 2):

Zu 2 mmol des kristallinen 4-Ethoxy-1,3-oxazol-2(5*H*)-on **5** gibt man 8 mmol des flüssigen *N*-Aminomorpholins / *N*-Aminopiperidins. Nach 4-6 Stunden Stehenlassen hat sich eine klare Lösung gebildet. Die Kristallisation des Produktes findet aus der Lösung statt. Nach Beginn der Kristallisation wird der Reaktionsansatz weitere 24 Stunden stehen gelassen. Anschließend wird nach Zugabe von 5 ml Toluol für eine Stunde vorsichtig gerührt.

Die Kristalle werden abgetrennt, mit Toluol gewaschen und aus Ethylacetat / Toluol umkristallisiert.

Weiteres Produkt wird durch Einengen der Mutterlauge gewonnen.

### 5-Methyl-4-(morpholin-4-ylimino)-5-phenyl-1,3-oxazolidin-2-on **8a**



Aus 0,438 g 4-Ethoxy-1,3-oxazol-2(5*H*)-on **5a** nach **AAV 8** (Methode 2)

Ausbeute: 65 % (0,359 g), farblose Kristalle

Schmp.: 153,6 °C

IR: 3298 cm<sup>-1</sup> (NH); 1766 cm<sup>-1</sup> (C=O); 1651 cm<sup>-1</sup> (C=N)

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ (ppm):

1,82 (s, 3H, CH<sub>3</sub>); 2,59-2,91 und 3,53-3,79 (m, 8H, CH<sub>2</sub>);  
7,35-7,53 (m, 5H, arom.); 10,39 (s, 1H, NH)

<sup>13</sup>C-NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ (ppm):

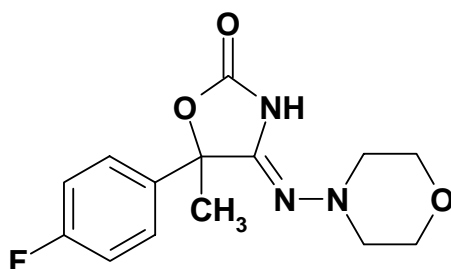
27,6 (CH<sub>3</sub>); 54,7, 65,2 (4C, CH<sub>2</sub>); 88,6 (C<sup>5</sup>); 124,7, 125,9,  
128,3 (5C tert., arom.); 139,0 (C quart., arom.); 153,9  
(C=N); 158,5 (C=O)

C<sub>14</sub>H<sub>17</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub> [275,31]

Ber. [%]: C 61,08 H 6,22 N 15,26

Gef. [%]: C 60,97 H 6,21 N 15,08

5-(4-Fluorphenyl)-5-methyl-4-(morpholin-4-ylimino)-1,3-oxazolidin-2-on  
**8b**



Aus 0,475 g 4-Ethoxy-1,3-oxazol-2(5*H*)-on **5b** nach **AAV 8** (Methode 2)

Ausbeute: 56 % (0,328 g), farblose Kristalle

Schmp.: 158,9 °C

IR: 3335 cm<sup>-1</sup> (NH); 1788 cm<sup>-1</sup> (C=O); 1665 cm<sup>-1</sup> (C=N)

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ (ppm):

1,84 (s, 3H, CH<sub>3</sub>); 2,56-3,20 und 3,42-3,77 (m, 8H,  
Cycloalkylen-CH<sub>2</sub>); 7,12-7,47 (m, 4H, arom.); 10,67 (s,  
1H, NH)

<sup>13</sup>C-NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ (ppm):

26,5 (CH<sub>3</sub>); 54,7, 65,2 (4C, CH<sub>2</sub>); 84,4 (C<sup>5</sup>); 115,0, 115,3  
(C<sup>3</sup>/C<sup>5</sup> tert., arom.); 128,3, 128,4 (C<sup>2</sup>/C<sup>6</sup> tert., arom.); 138,0

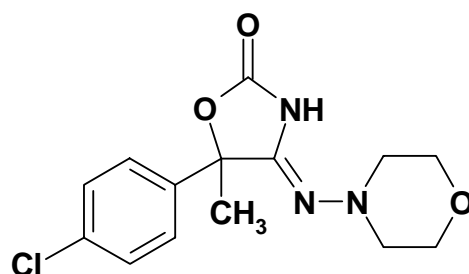
(C<sup>1</sup> quart., arom.); 152,9 (C=N); 158,9 (C=O); 162,2 (C<sup>4</sup> quart., arom.,  $J_{C,F} = 245,7$  Hz)

C<sub>14</sub>H<sub>16</sub>FN<sub>3</sub>O<sub>3</sub> [293,30]

Ber. [%]: C 57,33 H 5,50 N 14,33

Gef. [%]: C 58,02 H 5,65 N 13,61

5-(4-Chlorphenyl)-5-methyl-4-(morpholin-4-ylimino)-1,3-oxazolidin-2-on  
**8c**



Aus 0,507 g 4-Ethoxy-1,3-oxazol-2(5*H*)-on **5c** nach **AAV 8** (Methode 1)

Ausbeute: 29 % (0,180 g), farblose Kristalle

Schmp.: 163,2 °C

IR: 3416 cm<sup>-1</sup> (NH); 1763 cm<sup>-1</sup> (C=O); 1659 cm<sup>-1</sup> (C=N)

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ (ppm):

1,81 (s, 3H, CH<sub>3</sub>); 2,55-3,02 und 3,41-3,77 (m, 8H, Cycloalkyliden-CH<sub>2</sub>); 7,34-7,56 (m, 4H, arom.); 10,49 (s, 1H, NH)

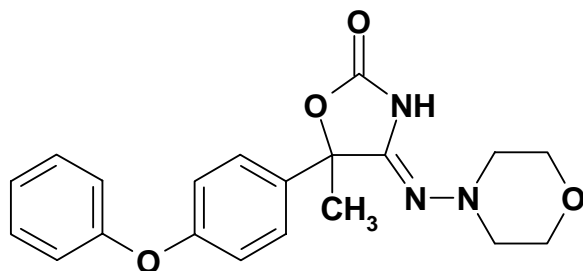
<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm):

27,8 (CH<sub>3</sub>); 51,6, 55,2, 66,1, 66,3 (4C, CH<sub>2</sub>); 85,0 (C<sup>5</sup>); 126,2, 127,7, 128,8, 136,6 (4C tert., arom.); 134,9 (C<sup>4</sup> quart., arom.); 137,6 (C<sup>1</sup> quart., arom.); 153,5 (C=N); 158,1 (C=O)

C<sub>14</sub>H<sub>16</sub>ClN<sub>3</sub>O<sub>3</sub> [309,75]

Ber. [%]: C 54,29 H 5,21 N 13,57

Gef. [%]: C 54,17 H 5,44 N 13,87

5-Methyl-4-(morpholin-4-ylimino)-5-(4-phenoxyphenyl)-1,3-oxazolidin-2-on 8d

Aus 0,622 g 4-Ethoxy-5-methyl-5-(4-phenoxyphenyl)-1,3-oxazol-2(5H)-on nach **AAV 8** (Methode 2)

Ausbeute: 69 % (0,504 g), farblose Kristalle

Schmp.: 163,9 °C

IR: 3223 cm<sup>-1</sup> (NH); 1774 cm<sup>-1</sup> (C=O); 1655 cm<sup>-1</sup> (C=N)

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm):

1,91 (s, 3H, CH<sub>3</sub>); 2,10-3,80 (m, 8H, CH<sub>2</sub>); 6,96-7,58 (m, 9H, arom.); 7,26 (s, 1H, NH)

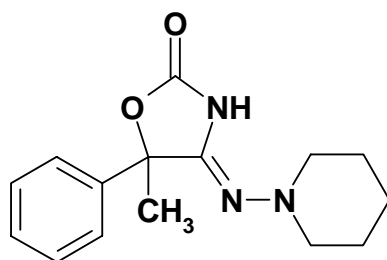
<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm):

27,6 (CH<sub>3</sub>); 55,2, 66,2 (4C, CH<sub>2</sub>); 85,4 (C<sup>5</sup>); 118,3, 119,4, 123,6, 123,9, 126,4, 129,9 (9C tert., arom.); 133,4 (C<sup>1</sup> quart., arom.); 145,7 (C=N); 156,5, 158,0 (2C, C-O, arom.); 158,8 (C=O)

C<sub>20</sub>H<sub>21</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub> [367,41]

Ber. [%]: C 65,38 H 5,76 N 11,44

Gef. [%]: C 65,24 H 5,86 N 11,33

5-Methyl-5-phenyl-4-(piperidin-1-ylimino)-1,3-oxazolidin-2-on 8e

Aus 0,438 g 4-Ethoxy-1,3-oxazol-2(5*H*)-on **5a** nach **AAV 8** (Methode 1)

Ausbeute: 23 % (0,125 g), farblose Kristalle

Schmp.: 175,6 °C

IR: 3269 cm<sup>-1</sup> (NH); 1759 cm<sup>-1</sup> (C=O); 1641 cm<sup>-1</sup> (C=N)

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ (ppm):

1,98 (s, 3H, CH<sub>3</sub>); 0,88-1,61, 2,02-2,45 und 2,68-3,19 (m, 10H, 5CH<sub>2</sub>); 7,35-7,50 (m, 5H, arom.); 8,86 (s, 1H, NH)

<sup>13</sup>C-NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ (ppm):

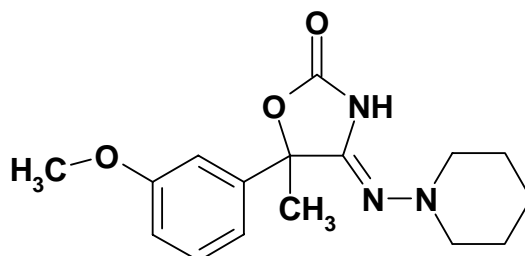
22,6 (CH<sub>3</sub>); 22,9, 23,2, 25,2, 55,9, 56,4 (5C, CH<sub>2</sub>); 86,2 (C<sup>5</sup>); 124,8, 126,3, 128,3 (5C tert., arom.); 136,7 (C quart., arom.); 152,9 (C=N); 157,4 (C=O);

C<sub>15</sub>H<sub>19</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub> [273,34]

Ber. [%]: C 65,91 H 7,01 N 15,37

Gef. [%]: C 65,66 H 6,89 N 15,38

5-(3-Methoxy-phenyl-5-methyl-4-(piperidin-1-ylimino)-1,3-oxazolidin-2-on  
**8f**



Aus 0,499 g 4-Ethoxy-1,3-oxazol-2(5*H*)-on **5e** nach **AAV 8** (Methode 2)

Ausbeute: 52 % (0,315 g), farblose Kristalle

Schmp.: 177,4 °C

IR: 3257 cm<sup>-1</sup> (NH); 1764 cm<sup>-1</sup> (C=O); 1643 cm<sup>-1</sup> (C=N)

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ (ppm):

1,96 (s, 3H, CH<sub>3</sub>); 0,90-1,61, 2,05-2,45 und 2,70-2,96 (m, 10H, 5CH<sub>2</sub>); 3,77 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>); 6,87-7,05 (m, 3H, arom.); 7,31-7,37 (q, 1H, arom.); 9,77 (s, 1H, NH)

<sup>13</sup>C-NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ (ppm):

20,6 (CH<sub>3</sub>); 22,7, 23,2, 25,1, 55,7, 56,6 (5C, CH<sub>2</sub>); 84,2 (C<sup>5</sup>);  
 112,7, 113,7, 118,5, 129,9, (4C tert., arom.); 139,4 (C<sup>1</sup>  
 quart., arom.); 138,4 (C<sup>3</sup> quart., arom.); 154,5 (C=N);  
 159,4 (C=O)

C<sub>16</sub>H<sub>21</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub> [303,36]

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

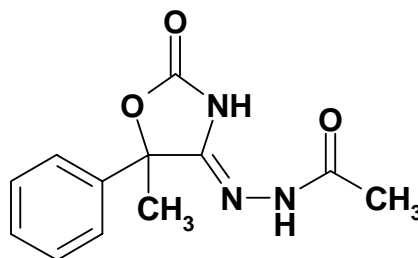
Gef. [%]: C 63,39 H 7,07 N 13,86

### 6.2.9 Darstellung der N'-[(4Z)-2-Oxo-1,3-oxazolidin-4-yliden]-hydrazide 9 (Abschnitt 3.5.3)

#### Allgemeine Arbeitsvorschrift AAV 9:

Zu einer Lösung von 2 mmol 4-Ethoxy-1,3-oxazol-2(5H)-on (**5**) in 10 ml trockenem Ethanol und 1 ml Eisessig gibt man das Hydrazid in 10 %igem Überschuss und lässt bei Raumtemperatur rühren. Die Lösung trübt sich zunehmend und es entsteht ein kräftiger, weißer Niederschlag. Nach 48 Stunden wird das Produkt abfiltriert und mit Ethanol und Petrolether gewaschen. Die Mutterlauge wird eingeeengt, der Rückstand in Diethylether aufgenommen und mit wenig Petrolether versetzt. Bei 5 – 8 °C scheidet sich weiteres Produkt als kristalliner Niederschlag ab. Die vereinigten Niederschläge werden aus Ethanol umkristallisiert.

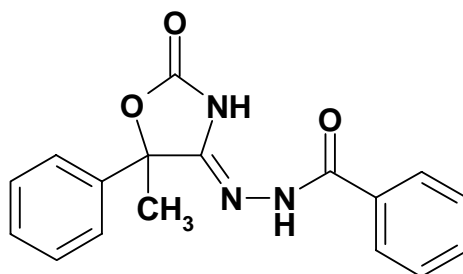
#### N'-[(4Z)-5-Methyl-2-oxo-5-phenyl-1,3-oxazolidin-4-yliden]-acethydrazid 9a



Aus 0,438 g 4-Ethoxy-1,3-oxazol-2(5H)-on **5a** nach **AAV 9**

Ausbeute: 53 % (0,262 g), amorphes Pulver  
 Schmp.: 223,1 °C  
 IR: 3479 cm<sup>-1</sup>, 3269 cm<sup>-1</sup> (NH); 1801cm<sup>-1</sup> (C=O, Oxazolidin);  
 1707 (C=O, Acethydrazon); 1651 cm<sup>-1</sup> (C=N)  
<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ (ppm):  
 1,86 (s, 3H, C<sup>5</sup>-CH<sub>3</sub>); 1,88 (s, 3H, O=C-CH<sub>3</sub>); 7,37-7,53 (m,  
 5H, arom.); 9,83 (s, 1H, NHN); 11,05 (s, 1H, NH)  
<sup>13</sup>C-NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ (ppm):  
 19,7 (O=C-CH<sub>3</sub>) 26,3 (C<sup>5</sup>-CH<sub>3</sub>); 84,6 (C<sup>5</sup>); 124,4, 125,0, 128,5  
 (5C tert., arom.); 139,7 (C quart., arom.); 153,4 (C=N);  
 157,5 (C=O, Oxazolidin); 171,3 (C=O, Acethydrazon)  
 C<sub>12</sub>H<sub>13</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub> [247,26]  
 Ber. [%]: C 58,29 H 5,30 N 16,99  
 Gef. [%]: C 57,96 H 5,28 N 16,80

*N*'-[(4*Z*)-5-Methyl-2-oxo-5-phenyl-1,3-oxazolidin-4-yliden]-benzhydrazid  
**9b**



Aus 0,438 g 4-Ethoxy-1,3-oxazol-2(5*H*)-on **5a** nach **AAV 9**

Ausbeute: 76 % (0,470 g), amorphes Pulver  
 Schmp.: 212,1 °C  
 IR: 3448 cm<sup>-1</sup>, 3273 cm<sup>-1</sup> (NH); 1799 cm<sup>-1</sup> (C=O, Oxazolidin);  
 1701 (C=O, Benzhydrazon); 1626 cm<sup>-1</sup> (C=N)  
<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ (ppm):  
 1,95 (s, 3H, CH<sub>3</sub>); 7,41-7,86 (m, 10H, arom.); 10,37 (s, 1H,  
 NHN); 11,59 (s, 1H, NH)

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

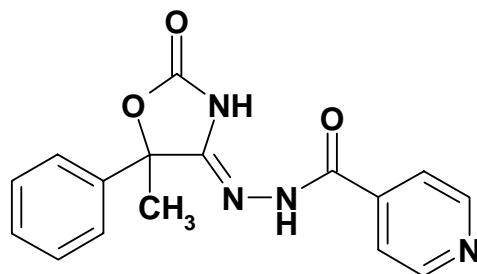
25,7 (CH<sub>3</sub>); 84,6 (C<sup>5</sup>); 125,0, 127,4, 128,2, 128,6, 128,7, 131,4 (10C tert., arom.); 133,2 (C quart., arom., Benzhydrazon); 139,1 (C quart., arom.); 153,3 (C=N); 154,0 (C=O, Oxazolidin); 162,9 (C=O, Benzhydrazon)

C<sub>17</sub>H<sub>15</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub> [309,33]

Ber. [%]: C 66,01 H 4,89 N 13,58

Gef. [%]: C 65,95 H 4,84 N 13,63

N'-[(4Z)-5-Methyl-2-oxo-5-phenyl-1,3-oxazolidin-4-yliden]-isonicotinsäurehydrazid **9c**



Aus 0,438 g 4-Ethoxy-1,3-oxazol-2(5H)-on **5a** nach **AAV 9**

Ausbeute: 49 % (0,306 g), farblose Kristalle

Schmp.: 179,1 °C

IR: 3402 cm<sup>-1</sup>, 3219 cm<sup>-1</sup> (NH); 1801 cm<sup>-1</sup> (C=O, Oxazolidin); 1695 (C=O, Isonicotinsäurehydrazon); 1654 cm<sup>-1</sup> (C=N)

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

1,96 (s, 3H, CH<sub>3</sub>); 7,40-8,75 (m, 9H, arom.); 10,75 (s, 1H, NHN); 11,65 (s, 1H, NH)

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

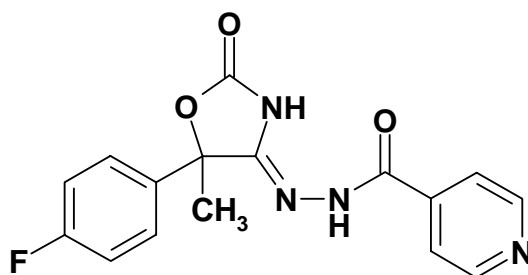
26,2 (CH<sub>3</sub>); 85,5 (C<sup>5</sup>); 121,4, 125,0, 128,6, 128,7, 150,0 (9C tert., arom.); 134,1, 138,1 (2C quart., arom.); 151,6 (C=N); 155,8 (C=O, Oxazolidin); 164,5 (C=O, Isonicotinsäurehydrazon)

C<sub>16</sub>H<sub>14</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub> [310,31]

Ber. [%]: C 61,93 H 4,55 N 18,05

Gef. [%]: C 61,41 H 4,57 N 17,57



*N'*-[(4*Z*)-5-(4-Fluorphenyl)-5-methyl-2-oxo-1,3-oxazolidin-4-yliden]-isonicotinsäurehydrazid **9d**

Aus 0,475 g 4-Ethoxy-1,3-oxazol-2(5*H*)-on **5b** nach **AAV 9**

Ausbeute: 50 % (0,326 g), farblose Kristalle

Schmp.: 161,7 °C

IR: 3489 cm<sup>-1</sup>, 3408 cm<sup>-1</sup>, 3180 cm<sup>-1</sup> (NH); 1772 cm<sup>-1</sup> (C=O, Oxazolidin); 1701 (C=O, Isonicotinsäurehydrazon); 1655 cm<sup>-1</sup> (C=N)

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ (ppm):

1,95 (s, 3H, CH<sub>3</sub>); 7,28-8,75 (m, 8H, arom.); 10,76 (s, 1H, NHN); 11,70 (s, 1H, NH)

<sup>13</sup>C-NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ (ppm):

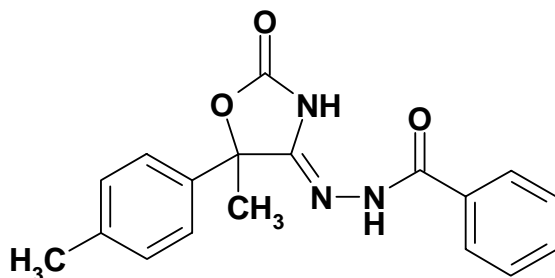
26,0 (CH<sub>3</sub>); 84,5 (C<sup>5</sup>); 115,3, 115,5, 121,4, 127,4, 127,5, 150,0 (8C tert., arom.); 131,2 138,1 (2C quart., arom.); 153,7 (C=N); 160,9 (C=O, Oxazolidin); 163,4 (C=O, Isonicotinsäurehydrazon); 165,3 (C<sup>4</sup> quart., arom., *J*<sub>C,F</sub> = 241,6 Hz)

C<sub>16</sub>H<sub>13</sub>FN<sub>4</sub>O<sub>3</sub> [328,31]

Ber. [%]: C 58,54 H 3,99 N 17,07

Gef. [%]: C 58,26 H 3,68 N 16,73

*N'*-[(4*Z*)-5-Methyl-5-(4-methylphenyl)-2-oxo-1,3-oxazolidin-4-yliden]-benzhydrazid **9e**



Aus 0,467 g 4-Ethoxy-1,3-oxazol-2(5*H*)-on **5d** nach **AAV 9**

Ausbeute: 75 % (0,485 g), amorphes Pulver

Schmp.: 211,2 °C

IR: 3423 cm<sup>-1</sup>, 3255 cm<sup>-1</sup> (NH); 1783 cm<sup>-1</sup> (C=O, Oxazolidin);  
1705 (C=O, Benzhydrazon); 1619 cm<sup>-1</sup> (C=N)

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ (ppm):

1,92 (s, 3H, C<sup>5</sup>-CH<sub>3</sub>); 2,32 (s, 3H, Ph-CH<sub>3</sub>); 7,25-7,86 (m, 9H, arom.); 10,45 (s, 1H, NHN); 11,48 (s, 1H, NH)

<sup>13</sup>C-NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ (ppm):

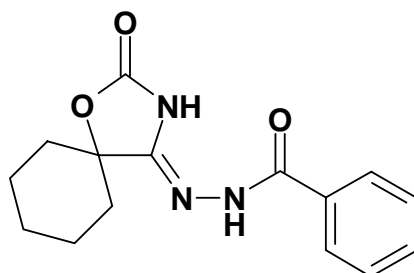
21,0 (CH<sub>3</sub>); 85,0 (C<sup>5</sup>); 125,5, 127,3, 127,9, 128,7, 129,5, 131,9 (9C tert., arom.); 133,7, 138,6 (2C quart., arom.); 147,8 (C=N); 151,7 (C=O, Oxazolidin); 163,4 (C=O, Benzhydrazon)

C<sub>18</sub>H<sub>17</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub> [323,35]

Ber. [%]: C 66,86 H 5,30 N 13,00

Gef. [%]: C 66,52 H 5,37 N 13,00

*N'*-[(4*Z*)-2-oxo-1-oxa-3-azaspiro[4.5]-dec-4-yliden]-benzhydrazid **9f**



Aus 0,394 g 4-Ethoxy-1,3-oxazol-2(5*H*)-on **5d** nach **AAV 9**

Ausbeute: 51 % (0,294 g), amorphes Pulver

Schmp.: 240,2 °C

IR: 3423 cm<sup>-1</sup>, 3305 cm<sup>-1</sup> (NH); 1792 cm<sup>-1</sup> (C=O, Oxazolidin);  
1701 (C=O, Benzhydrazon); 1626 cm<sup>-1</sup> (C=N)

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ (ppm):

1,33-1,85 (m, 10H, CH<sub>2</sub>); 7,47-7,86 (m, 5H, arom.); 10,28 (s, 1H, NHN); 11,26 (s, 1H, NH)

<sup>13</sup>C-NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ (ppm):

21,1, 23,9, 34,0 (5C, CH<sub>2</sub>); 84,0 (C<sup>5</sup>); 127,4, 128,2, 131,3 (5C tert., arom.); 133,4 (C quart., arom.); 153,9 (C=N); 154,2 (C=O, Oxazolidin); 162,9 (C=O, Benzhydrazon)

C<sub>15</sub>H<sub>17</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub> [287,32]

Ber. [%]: C 62,71 H 5,96 N 14,62

Gef. [%]: C 62,71 H 5,99 N 14,47

#### 6.2.10 Darstellung der 1,3-Oxazolidin-2,4-dion-4-(thio)semicarbazone bzw. 4-(*N*-hydroxysemicarbazone) **10** (Abschnitt 3.5.5)

##### Allgemeine Arbeitsvorschrift **AAV 10a**:

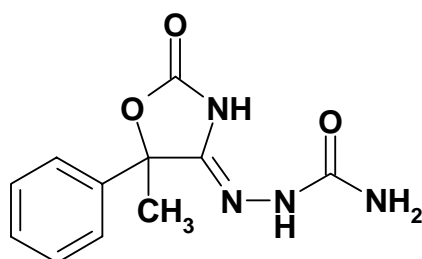
Es werden 2 mmol 4-Ethoxy-1,3-oxazol-2(5*H*)-on **5** in 3 ml Methanol gelöst und zu einer Lösung von 2,2 mmol Semicarbazid-hydrochlorid und 4,4 mmol Natriumacetat in 3 ml eines Methanol / Wasser Gemisches (2 / 1) zugetropft. Rühren bei Raumtemperatur über 24 Stunden erbringt einen kräftigen Niederschlag. Dieser wird abgetrennt und das Filtrat eingengt. Der Rückstand wird in Ethanol aufgenommen, mit wenig Petrolether versetzt und kühl gelagert. Der dabei entstandene Niederschlag wird wiederum abfiltriert. Die vereinigten Niederschläge werden aus Ethanol umkristallisiert.

Allgemeine Arbeitsvorschrift AAV 10b:

Unter Erwärmen werden 2 mmol Thiosemicarbazid in 8 ml einer Mischung von Ethanol / Eisessig (7 / 1) gelöst. Das entsprechende 4-Ethoxy-1,3-oxazol-2(5*H*)-on **5** wird zugegeben und der Ansatz bei Raumtemperatur für 48 Stunden gerührt. Das Lösungsmittel wird schonend entfernt und der ölige Rückstand in wenig Ethanol / Diethylether aufgenommen und bei Raumtemperatur gelagert. Das Thiosemicarbazon kristallisiert nach einigen Tagen aus. Nach Abtrennen von der Mutterlauge wird das Produkt mit einem gekühlten Gemisch von Diethylether / Petrolether gewaschen und anschließend getrocknet.

Allgemeine Arbeitsvorschrift AAV 10c:

2,2 mmol 4-Hydroxysemicarbazid werden in 15 ml einer Mischung von Methanol / Eisessig (7 / 1) gelöst, das entsprechende 4-Ethoxy-1,3-oxazol-2(5*H*)-on **5** zugegeben und 24 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Das Lösungsmittel wird schonend entfernt und der ölige Rückstand säulenchromatographisch gereinigt (Elutionsmittel: 90 % Dichlormethan, 10 % Ethanol).

5-Methyl-5-phenyl-1,3-oxazolidin-2,4-dion-4-semicarbazon **10a**

Aus 0,438 g 4-Ethoxy-1,3-oxazol-2(5*H*)-on **5a** nach **AAV 10a**

Ausbeute: 75 % (0,372 g), amorphes Pulver

Schmp.: 190,8 °C

IR: 3396 cm<sup>-1</sup>, 3300 cm<sup>-1</sup>, 3205 cm<sup>-1</sup> (NH); 1786 cm<sup>-1</sup> (C=O, Oxazolidin); 1718 (C=O, Semicarbazon); 1701 cm<sup>-1</sup> (C=N)

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

1,88 (s, 3H, CH<sub>3</sub>); 6,39 (s, 2H, NH<sub>2</sub>); 7,35-7,59 (m, 5H, arom.); 8,49 (s, 1H, NHN); 10,75 (s, 1H, NH)

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

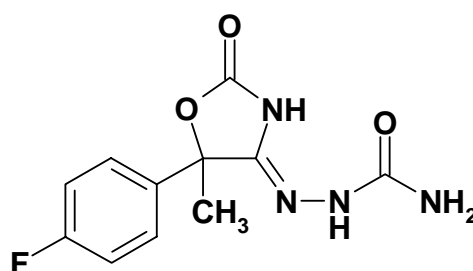
26,3 (CH<sub>3</sub>); 84,5 (C<sup>5</sup>); 124,4, 124,9, 128,0, 128,3, 128,4 (5C tert., arom.); 140,2 (C quart., arom.); 152,7 (C=N); 153,7 (C=O, Oxazolidin); 156,7 (C=O, Semicarbazon)

C<sub>11</sub>H<sub>12</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub> [248,24]

Ber. [%]: C 53,22 H 4,87 N 22,57

Gef. [%]: C 53,09 H 4,87 N 22,50

5-(4-Fluorphenyl)-5-methyl-1,3-oxazolidin-2,4-dion-4-semicarbazon **10b**



Aus 0,472 g 4-Ethoxy-1,3-oxazol-2(5H)-on **5b** nach **AAV 10a**

Ausbeute: 72 % (0,386 g), amorphes Pulver

Schmp.: 198,0 °C

IR: 3398 cm<sup>-1</sup>, 3290 cm<sup>-1</sup>, 3215 cm<sup>-1</sup> (NH); 1784 cm<sup>-1</sup> (C=O, Oxazolidin); 1726 (C=O, Semicarbazon); 1701 cm<sup>-1</sup> (C=N)

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

1,87 (s, 3H, CH<sub>3</sub>); 6,41 (s, 2H, NH<sub>2</sub>); 7,22-7,65 (m, 4H, arom.); 8,53 (s, 1H, NHN); 10,82 (s, 1H, NH)

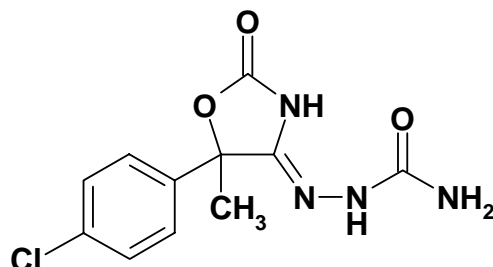
$^{13}\text{C-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  (ppm):

26,5 (CH<sub>3</sub>); 84,1 (C<sup>5</sup>); 115,1, 115,3, 126,8, 127,0 (4C tert., arom.); 136,5 (C<sup>1</sup> quart., arom.); 153,6 (C=N); 153,7 (C=O, Oxazolidin); 156,7 (C=O, Semicarbazon); 161,9 (C<sup>4</sup> quart., arom.,  $J_{\text{C,F}} = 245,2$  Hz)

C<sub>11</sub>H<sub>11</sub>FN<sub>4</sub>O<sub>3</sub> [266,23]

Ber. [%]:	C 49,63	H 4,16	N 21,04
Gef. [%]:	C 49,68	H 4,25	N 21,05

5-(4-Chlorphenyl)-5-methyl-1,3-oxazolidin-2,4-dion-4-semicarbazon **10c**



Aus 0,507 g 4-Ethoxy-1,3-oxazol-2(5*H*)-on **5c** nach **AAV 10a**

Ausbeute: 93 % (0,525 g), amorphes Pulver

Schmp.: 205,6 °C

IR: 3398 cm<sup>-1</sup>, 3298 cm<sup>-1</sup>, 3217 cm<sup>-1</sup> (NH); 1782 cm<sup>-1</sup> (C=O, Oxazolidin); 1722 (C=O, Semicarbazon); 1701 cm<sup>-1</sup> (C=N)

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ (ppm):

1,87 (s, 3H, CH<sub>3</sub>); 6,44 (s, 2H, NH<sub>2</sub>); 7,46-7,63 (m, 4H, arom.); 8,49 (s, 1H, NHN); 10,81 (s, 1H, NH)

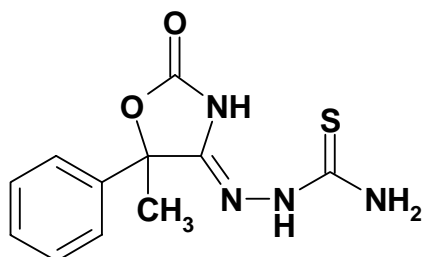
<sup>13</sup>C-NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ (ppm):

26,3 (CH<sub>3</sub>); 84,1 (C<sup>5</sup>); 126,5, 127,0, 128,0, 128,4 (4C tert., arom.); 133,1 (C<sup>4</sup> quart., arom.); 139,2 (C<sup>1</sup> quart., arom.); 148,9 (C=N); 153,5 (C=O, Oxazolidin); 156,7 (C=O, Semicarbazon)

C<sub>11</sub>H<sub>11</sub>ClN<sub>4</sub>O<sub>3</sub> [282,69]

Ber. [%]: C 46,74 H 3,92 N 19,82

Gef. [%]: C 46,68 H 4,12 N 19,95

5-Methyl-5-phenyl-1,3-oxazolidin-2,4-dion-4-thiosemicarbazon **10d**

Aus 0,438 g 4-Ethoxy-1,3-oxazol-2(5*H*)-on **5a** nach **AAV 10b**

Ausbeute: 39 % (0,206 g), amorphes Pulver

Schmp.: 190,0 °C

IR: 3440 cm<sup>-1</sup>, 3277 cm<sup>-1</sup>, 3170 cm<sup>-1</sup> (NH); 1793 cm<sup>-1</sup> (C=O);  
1707 cm<sup>-1</sup> (C=N); 1253 (C=S)

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ (ppm):

1,90 (s, 3H, CH<sub>3</sub>); 7,37-7,61 (m, 5H, arom.); 7,81 und 8,12  
(s, je 1H, NH<sub>2</sub>); 9,85 (s, 1H, NHN); 11,18 (s, 1H, NH)

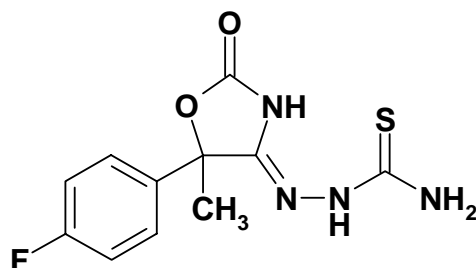
<sup>13</sup>C-NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ (ppm):

26,1 (CH<sub>3</sub>); 84,8 (C<sup>5</sup>); 124,5, 128,3, 128,4 (5C tert., arom.);  
139,9 (C quart., arom.); 143,0 (C=N); 153,5 (C=O); 177,4  
(C=S)

C<sub>11</sub>H<sub>12</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>S [264,31]

Ber. [%]: C 49,99 H 4,58 N 21,20 S 12,11

Gef. [%]: C 49,75 H 4,77 N 21,25 S 12,19

5-(4-Fluorphenyl)-5-methyl-1,3-oxazolidin-2,4-dion-4-thiosemicarbazon **10e**

Aus 0,472 g 4-Ethoxy-1,3-oxazol-2(5*H*)-on **5b** nach **AAV 10b**

Ausbeute: 31 % (0,175 g), amorphes Pulver

Schmp.: 188,6 °C  
 IR: 3445 cm<sup>-1</sup>, 3290 cm<sup>-1</sup>, 3174 cm<sup>-1</sup> (NH); 1791 cm<sup>-1</sup> (C=O);  
 1705 cm<sup>-1</sup> (C=N); 1236 (C=S)

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ (ppm):  
 1,89 (s, 3H, C5-CH<sub>3</sub>); 7,21-7,70 (m, 4H, arom.); 7,84 und  
 8,22 (s, je 1H, NH<sub>2</sub>); 9,85 (s, 1H, NHN); 11,20 (s, 1H, NH)

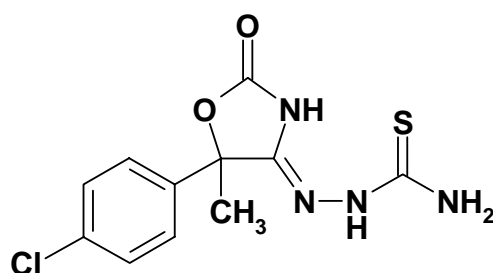
<sup>13</sup>C-NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ (ppm):  
 26,3 (C<sup>5</sup>-CH<sub>3</sub>); 84,4 (C<sup>5</sup>); 115,1, 115,3, 126,8, 126,9 (4C tert.,  
 arom.); 136,2 (C<sup>1</sup> quart., arom.); 142,8 (C=N); 153,3  
 (C=O); 162,0 (d, C<sup>4</sup> quart., arom., *J*<sub>C,F</sub> = 245,7 Hz); 177,5  
 (C=S)

C<sub>11</sub>H<sub>11</sub>FN<sub>4</sub>O<sub>2</sub>S [282,30]

Ber. [%]: C 46,80 H 3,93 N 19,85 S 11,36

Gef. [%]: C 46,73 H 4,07 N 19,95 S 11,42

5-(4-Chlorphenyl)-5-methyl-1,3-oxazolidin-2,4-dion-4-thiosemicarbazon **10f**



Aus 0,507 g 4-Ethoxy-1,3-oxazol-2(5*H*)-on **5c** nach **AAV 10b**

Ausbeute: 31 % (0,370 g), amorphes Pulver

Schmp.: 191,7 °C

IR: 3423 cm<sup>-1</sup>, 3257 cm<sup>-1</sup>, 3174 cm<sup>-1</sup> (NH); 1793 cm<sup>-1</sup> (C=O);  
 1708 cm<sup>-1</sup> (C=N); 1255 (C=S)

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ (ppm):  
 1,89 (s, 3H, CH<sub>3</sub>); 7,46-7,65 (m, 4H, arom.); 7,85 und 8,23 (s,  
 je 1H, NH<sub>2</sub>); 9,85 (s, 1H, NHN); 11,20 (s, 1H, NH)



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

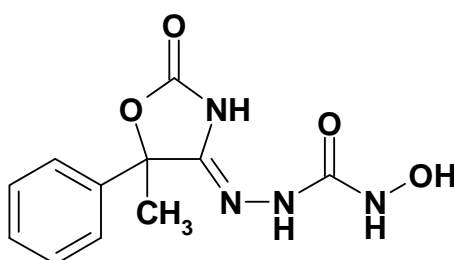
26,1 (CH<sub>3</sub>); 84,3 (C<sup>5</sup>); 126,6, 128,4 (4C tert., arom.); 133,2 (C<sup>4</sup> quart., arom.); 138,9 (C<sup>1</sup> quart., arom.); 142,5 (C=N); 153,3 (C=O); 177,5 (C=S)

C<sub>11</sub>H<sub>11</sub>ClN<sub>4</sub>O<sub>2</sub>S [298,75]

Ber. [%]: C 44,22 H 3,71 N 18,75 S 10,73

Gef. [%]: C 44,21 H 3,81 N 18,82 S 10,78

5-Methyl-5-phenyl-1,3-oxazolidin-2,4-dion-4-(N-hydroxysemicarbazon) 10g



Aus 0,438 g 4-Ethoxy-1,3-oxazol-2(5H)-on **5a** nach **AAV 10c**

Ausbeute: 30 % (0,160 g), amorphes Pulver

Schmp.: 170,5 °C

IR: 3278 cm<sup>-1</sup> (NH, OH); 1786 cm<sup>-1</sup> (C=O, Oxazolidin); 1716 (C=O, Semicarbazon); 1699 cm<sup>-1</sup> (C=N)

$^1\text{H}$ -NMR ([D<sub>6</sub>]- DMSO):  $\delta$  (ppm):

1,87 (s, 3H, CH<sub>3</sub>); 7,40-7,57 (m, 4H, arom.); 8,60 und 9,17 (s, je 1H, NH); 8,81 (s, 1H, OH); 11,20 (s, 1H, NH)

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

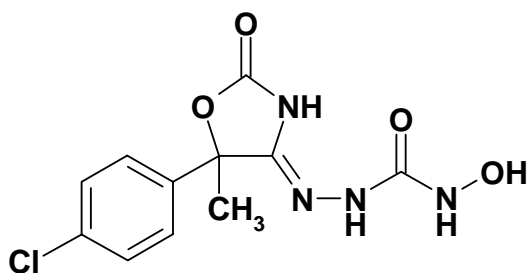
26,3 (CH<sub>3</sub>); 84,6 (C<sup>5</sup>); 124,4, 128,4, 128,6 (5C tert., arom.); 140,0 (C<sup>1</sup> quart., arom.); 149,6 (C=N); 154,8 (C=O, Oxazolidin); 164,7 (C=O, Semicarbazon)

C<sub>11</sub>H<sub>12</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub> [264,24]

Ber. [%]: C 50,00 H 4,58 N 21,20

Gef. [%]: C 50,06 H 4,81 N 21,12

5-(4-Chlorphenyl)-5-methyl-1,3-oxazolidin-2,4-dion-4-(N-hydroxysemi-  
carbazon) 10h



Aus 0,507 g 4-Ethoxy-1,3-oxazol-2(5*H*)-on **5c** nach **AAV 10c**

Ausbeute: 33 % (0,196 g), amorphes Pulver

Schmp.: 156,1 °C

IR: 3269 cm<sup>-1</sup> (NH, OH); 1782 cm<sup>-1</sup> (C=O, Oxazolidin); 1714  
(C=O, Semicarbazon); 1705 cm<sup>-1</sup> (C=N)

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ (ppm):

1,85 (s, 3H, CH<sub>3</sub>); 7,47-7,61 (m, 4H, arom.); 8,62 und 9,21  
(s, je 1H, NH); 8,82 (s, 1H, OH); 11,17 (s, 1H, NH)

<sup>13</sup>C-NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ (ppm):

27,9 (CH<sub>3</sub>); 84,0 (C<sup>5</sup>); 126,7, 127,0, 128,0, 128,4 (4C tert.,  
aromat.); 133,2 (C<sup>4</sup> quart., arom.); 143,2 (C<sup>1</sup> quart., arom.);  
149,4 (C=N); 153,2 (C=O, Oxazolidin); 165,7 (C=O,  
Semicarbazon)

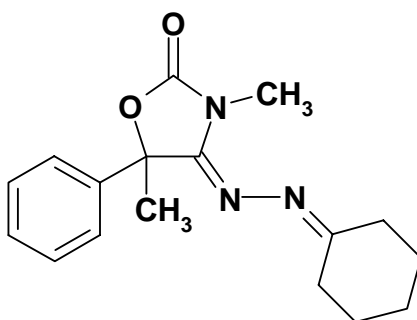
C<sub>11</sub>H<sub>11</sub>ClN<sub>4</sub>O<sub>4</sub> [298,69]

Ber. [%]: C 44,23 H 3,71 N 18,76

Gef. [%]: C 44,12 H 4,11 N 19,23

6.2.11 Darstellung der (4E/Z)-4-(Alkylidenhydrazono)-3-methyl-1,3-oxazolidin-2-one **11** (Abschnitt 3.6)Allgemeine Arbeitsvorschrift **AAV 11**:

Unter Stickstoff-Atmosphäre wird 1 mmol des entsprechenden 4-(Alkylidenhydrazono)-1,3-oxazolidin-2-ons **7** in 5 ml DMF gelöst. Nach Zusatz von 1,2 mmol Natriumhydrid (60 %ige Suspension in Öl) wird solange gerührt, bis die Wasserstoffentwicklung beendet ist. Durch ein Septum werden langsam 1,2 mmol Methyljodid zugetropft und der Ansatz weitere zwei Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Es werden 20 ml Diethylether zugesetzt und dreimal mit 10 ml Wasser extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit MgSO<sub>4</sub> getrocknet und das Lösungsmittel bis auf wenige Milliliter entfernt. Nach Zugabe von Petrolether werden die Verbindungen **11** bei gekühlter Lagerung als amorphe Festsubstanzen erhalten.

(4E/Z)-4-(Cyclohexylidenhydrazono)-3,5-dimethyl-5-phenyl-1,3-oxazolidin-2-on **11a**

Aus 0,285 g 4-(Alkylidenhydrazono)-1,3-oxazolidin-2-on **7a** nach **AAV 11**

Ausbeute: 67 % (0,200 g), amorphes Pulver

Schmp.: 80,7 °C

IR: 1784 cm<sup>-1</sup> (C=O); 1670 cm<sup>-1</sup> (C=N)

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

*Z*-Isomer: 1,45-1,64 und 2,23-2,46 (m, 10H,  $\text{CH}_2$ ); 1,88 (s, 3H,  $\text{C}^5\text{-CH}_3$ ); 3,43 (s, 3H,  $\text{N-CH}_3$ ); 7,35-7,53 (m, 5H, arom.)

*E*-Isomer: 1,18-1,58 und 1,95-2,35 (m, 10H, Cyclohexyliden- $\text{CH}_2$ ); 2,10 (s, 3H,  $\text{C}^5\text{-CH}_3$ ); 3,08 (s, 3H,  $\text{N-CH}_3$ ); 7,35-7,41 (m, 5H, arom.)

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

*Z*-Isomer: 26,1 ( $\text{C}^5\text{-CH}_3$ ); 25,2, 25,7, 26,7, 26,9, 34,7 (5C,  $\text{CH}_2$ ); 32,8 ( $\text{N-CH}_3$ ); 87,4 ( $\text{C}^5$ ); 124,7, 128,3, 128,4 (5C tert., arom.); 139,9 (C quart., arom.); 150,7 ( $\text{C=O}$ ); 157,3 ( $\text{N-C=N}$ ); 171,9 ( $\text{N=C}$ , Cyclohexyliden)

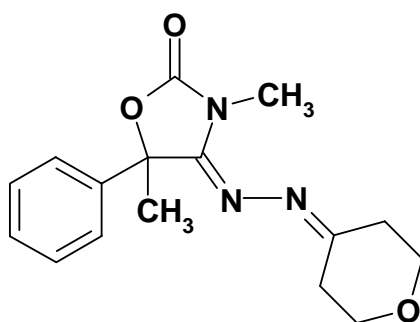
*E*-Isomer: 21,0 ( $\text{C}^5\text{-CH}_3$ ); 25,1, 25,7, 26,7, 26,8, 34,6 (5C,  $\text{CH}_2$ ); 27,1 ( $\text{N-CH}_3$ ); 84,9 ( $\text{C}^5$ ); 126,0, 128,2, 128,5 (5C tert., arom.); 137,9 (C quart., arom.); 154,6 ( $\text{C=O}$ ); 157,6 ( $\text{N-C=N}$ ); 168,7 ( $\text{N=C}$ , Cyclohexyliden)

$\text{C}_{17}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_2$  [299,38]

Ber. [%]: C 68,21 H 7,07 N 14,04

Gef. [%]: C 68,30 H 7,20 N 14,01

(4*E/Z*)-3,5-Dimethyl-5-phenyl-4-[(tetrahydropyran-4-yliden)-hydrazono]-oxazolidin-2-on **11b**



Aus 0,287 g 4-(Alkylidenhydrazono)-1,3-oxazolidin-2-on **7b** nach **AAV 11**

Ausbeute: 71 % (0,213 g), amorphes Pulver

Schmp.: 88,3 °C

IR: 1782  $\text{cm}^{-1}$  ( $\text{C=O}$ ); 1674  $\text{cm}^{-1}$  ( $\text{C=N}$ )

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

*Z*-Isomer: 2,04-2,72 und 3,22-3,76 (m, 8H,  $\text{CH}_2$ ); 1,89 (s, 3H,  $\text{C}^5\text{-CH}_3$ );  
3,45 (s, 3H,  $\text{N-CH}_3$ ); 7,35-7,54 (m, 5H, arom.)

*E*-Isomer: 2,04-2,72 und 3,22-3,76 (m, 8H,  $\text{CH}_2$ ); 2,11 (s, 3H,  $\text{C}^5\text{-CH}_3$ );  
3,09 (s, 3H,  $\text{N-CH}_3$ ); 7,35-7,54 (m, 5H, arom.)

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

*Z*-Isomer: 26,1 ( $\text{C}^5\text{-CH}_3$ ); 28,7, 35,1 ( $\text{C}^3/\text{C}^5$ , tetrahydropyran-4-yliden);  
66,1, 67,3 ( $\text{C}^2/\text{C}^6$ , tetrahydropyran-4-yliden); 32,8 ( $\text{N-CH}_3$ );  
84,9 ( $\text{C}^5$ ); 124,6, 128,3, 128,5 (5C tert., arom.); 137,8  
(C quart., arom.); 155,0 ( $\text{C=O}$ ); 158,0 ( $\text{N-C=N}$ ); 165,1  
( $\text{N=C}$ , Cyclohexyliden)

*E*-Isomer: 20,9 ( $\text{C}^5\text{-CH}_3$ ); 28,6, 35,0 ( $\text{C}^3/\text{C}^5$ , tetrahydropyran-4-yliden);  
66,2, 67,4 ( $\text{C}^2/\text{C}^6$ , tetrahydropyran-4-yliden); 27,2 ( $\text{N-CH}_3$ );  
84,9 ( $\text{C}^5$ ); 126,0, 128,3, 128,6 (5C tert., arom.); 137,8  
(C quart., arom.); 154,6 ( $\text{C=O}$ ); 158,0 ( $\text{N-C=N}$ ); 164,4  
( $\text{N=C}$ , Cyclohexyliden)

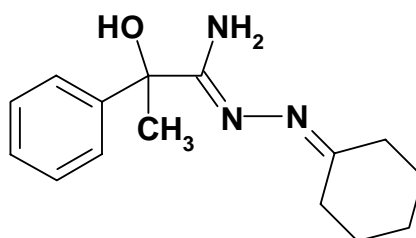
$\text{C}_{16}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_3$  [301,35]

Ber. [%]: C 63,77      H 6,36      N 13,94

Gef. [%]: C 63,82      H 6,53      N 13,90

### 6.2.12 Darstellung von *N'*-Cyclohexyliden-2-hydroxy-2-phenyl-propanhydrazonamid (**RO**) (Abschnitt 3.7)

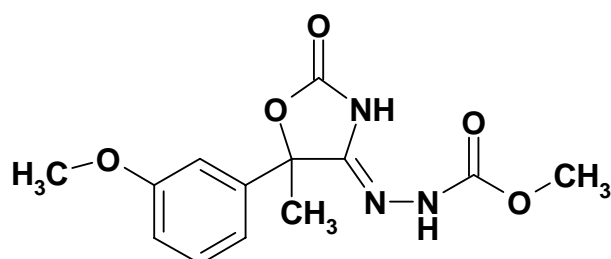
Zur Synthese und Analytik von *N'*-Cyclohexyliden-2-hydroxy-2-phenyl-propanhydrazonamid (**RO**) siehe Literatur<sup>7</sup>.



6.2.13 Darstellung der *N'*-(2-Oxo-oxazolidin-4-yliden)-hydrazincarbonsäure-alkylester **12** (Abschnitt 3.8)

Die Synthese erfolgte nach **AAV 5** unter Verwendung von Methyl- bzw. Ethylcarbazat.

*N'*-[5-(3-Methoxyphenyl)-5-methyl-2-oxo-oxazolidin-4-yliden]-hydrazin-carbonsäure-methylester **12a**



Aus 1,25 g 4-Ethoxy-1,3-oxazol-2(5*H*)-on **5e** nach **AAV 5**

Ausbeute: 91 % (1,335 g), amorphes Pulver

Schmp.: 191,3 °C

IR: 3192 cm<sup>-1</sup> (NH); 1793 cm<sup>-1</sup> (C=O, Oxazolidin); 1703 cm<sup>-1</sup> (C=O, Carbazon); 1678 cm<sup>-1</sup> (C=N)

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ (ppm):

1,85 (s, 3H, C<sup>5</sup>-CH<sub>3</sub>); 3,64 (s, 3H, OCH<sub>3</sub> Carbazon); 3,77 (s, 3H, OCH<sub>3</sub> Phenyl); 6,96-7,38 (m, 4H, arom.); 9,39 (s, 1H, NHN); 10,95 (s, 1H, NH)

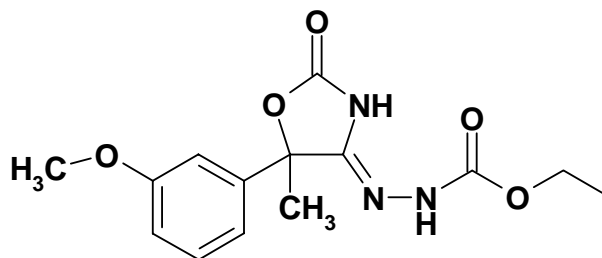
<sup>13</sup>C-NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ (ppm):

26,5 (C<sup>5</sup>-CH<sub>3</sub>); 52,4 (OCH<sub>3</sub> Carbazon); 55,6 (OCH<sub>3</sub> Phenyl); 83,8 (C<sup>5</sup>); 111,4, 114,2, 117,3, 130,2 (4C tert., arom.); 133,5 (C quart., arom.); 152,1 (C=O, C<sup>2</sup>); 154,8 (C=O, Carbazon); 157,4 (N-C=N); 159,7 (COCH<sub>3</sub>)

C<sub>13</sub>H<sub>15</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub> [293,28]

Ber. [%]: C 53,24 H 5,16 N 14,33

Gef. [%]: C 53,17 H 5,18 N 14,18

*N'*-[5-(3-Methoxyphenyl)-5-methyl-2-oxo-oxazolidin-4-yliden]-hydrazin-carbonsäure-ethylester **12b**

Aus 1,25 g 4-Ethoxy-1,3-oxazol-2(5*H*)-on **5e** nach **AAV 5**

Ausbeute: 67 % (1,030 g), amorphes Pulver

Schmp.: 170,5 °C

IR: 3207 cm<sup>-1</sup> (NH); 1797 cm<sup>-1</sup> (C=O, Oxazolidin); 1699 cm<sup>-1</sup> (C=O, Carbazon); 1678 cm<sup>-1</sup> (C=N)

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ (ppm):

1,20 (t, *J* = 6,9 Hz, 3H, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 1,84 (s, 3H, C<sup>5</sup>-CH<sub>3</sub>); 3,77 (s, 3H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 4,09 (q, *J* = 6,9 Hz, 2H CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 6,96-7,37 (m, 4H, arom.); 9,37 (s, 1H, NHN); 10,93 (s, 1H, NH)

<sup>13</sup>C-NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ (ppm):

14,9 (CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 26,6 (C<sup>5</sup>-CH<sub>3</sub>); 55,5 (CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 61,0 (CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 83,8 (C<sup>5</sup>); 111,4, 114,1, 117,3, 129,5 (4C tert., arom.); 132,5 (C quart., arom.); 153,1 (C=O, C<sup>2</sup>); 153,8 (C=O, Carbazon); 158,4 (N-C=N); 162,7 (COCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)

C<sub>14</sub>H<sub>17</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub> [307,31]

Ber. [%]: C 54,72 H 5,58 N 13,67

Gef. [%]: C 54,73 H 5,58 N 13,59

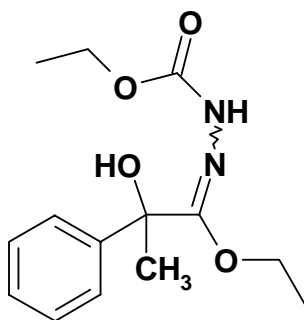
## 6.3 Synthesevorschriften und analytische Daten zu Kapitel 4

### 6.3.1 Darstellung der (E/Z)-2-(1-Ethoxy-2-hydroxy-propyliden)-hydrazin-carbonsäure-ester **13** (Abschnitt 4.3.1)

#### Allgemeine Arbeitsvorschrift AAV 12:

Es werden 10 mmol des entsprechenden  $\alpha$ -Hydroxyimidoesterhydrochlorids **3** in 10 ml wasserfreiem Ethanol gelöst und die Lösung auf 0-10 °C gekühlt. 11 mmol des Carbazates werden gleichfalls in wasserfreiem Ethanol gelöst und langsam zur gekühlten Lösung zugetropft. Es bildet sich innerhalb von 30 Minuten ein kräftiger, weißer Niederschlag von Ammoniumchlorid. Es wird für weitere 24 Stunden bei Raumtemperatur gerührt, der Niederschlag abfiltriert und der Reaktionsansatz vollständig eingeeengt. Die Zugabe von 15 ml Eiswasser zum öligen Rückstand erbringt einen weißen Niederschlag. Dieser wird abgetrennt, mit Wasser und Petrolether gewaschen und getrocknet.

#### (E/Z)-2-(1-Ethoxy-2-hydroxy-2-phenylpropyliden)-hydrazincarbonsäure-ethylester **13a1**



Aus 2,3 g  $\alpha$ -Hydroxyimidoesterhydrochlorid **3a** nach AAV 12

Ausbeute: 74 % (2,07 g), amorphes Pulver

Schmp.: 112,7 °C

Verhältnis (E : Z): 66 : 44



IR: 3384  $\text{cm}^{-1}$ , 3321  $\text{cm}^{-1}$  (NH; OH); 1720  $\text{cm}^{-1}$  (C=O); 1641  $\text{cm}^{-1}$  (C=N)

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

*E*-Isomer: 1,12 (t,  $J = 7,0$  Hz, 3H,  $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OC}=\text{O}$ ); 1,25 (t,  $J = 7,0$  Hz, 3H,  $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OC}=\text{N}$ ); 1,61 (s, 3H,  $\text{PhCCH}_3$ ); 3,91-4,06 (m, 4H,  $\text{CH}_2$ ); 7,11 (s, 1H, OH); 7,37-7,42 (m, 5H, arom.); 9,94 (s, 1H, NH)

*Z*-Isomer: 0,94 (t,  $J = 7,0$  Hz, 3H,  $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OC}=\text{N}$ ); 1,22 (t,  $J = 7,0$  Hz, 3H,  $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OC}=\text{O}$ ); 1,56 (s, 3H,  $\text{PhCCH}_3$ ); 3,55-3,63 (m, 1H,  $\text{CH}_2$ ); 4,07-4,19 (m, 3H,  $\text{CH}_2$ ); 6,13 (s, 1H, OH); 7,23-7,35 (m, 5H, arom.); 9,30 (s, 1H, NH)

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

*E*-Isomer: 14,0 ( $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OC}=\text{O}$ ); 14,4 ( $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OC}=\text{N}$ ); 28,8 ( $\text{C}^3$ ); 60,1 ( $\text{CH}_2\text{OC}=\text{O}$ ); 62,0 ( $\text{CH}_2\text{OC}=\text{N}$ ); 77,0 ( $\text{C}^2$ ); 124,1, 127,3, 128,2 (5C tert., arom.); 143,8 (C quart., arom.); 156,7 (C=O)

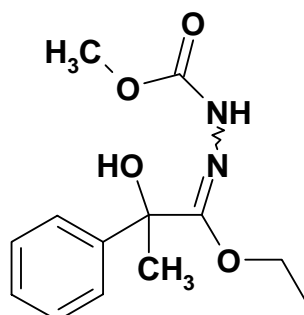
*Z*-Isomer: 14,5 ( $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OC}=\text{O}$ ); 14,9 ( $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OC}=\text{N}$ ); 32,0 ( $\text{C}^3$ ); 60,1 ( $\text{CH}_2\text{OC}=\text{O}$ ); 65,3 ( $\text{CH}_2\text{OC}=\text{N}$ ); 74,9 ( $\text{C}^2$ ); 124,2, 126,8, 128,1 (5C tert., arom.); 145,3 (C quart., arom.)

$\text{C}_{14}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_4$  [280,33]

Ber. [%]: C 59,99 H 7,19 N 9,99

Gef. [%]: C 59,66 H 7,08 N 10,01

(*E/Z*)-*N'*-(1-Ethoxy-2-hydroxy-2-phenyl-propyliden)-hydrazincarbonsäure-methylester **13a2**



Aus 2,3 g  $\alpha$ -Hydroxyimidoester-hydrochlorid **3a** nach **AAV 12**

Ausbeute: 65 % (1,73 g), amorphes Pulver

Schmp.: 98,7 °C

Verhältnis (E : Z): 84 : 16

IR: 3348 cm<sup>-1</sup> (NH; OH); 1724 cm<sup>-1</sup> (C=O); 1637 cm<sup>-1</sup> (C=N)

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ (ppm):

*E*-Isomer: 1,25 (t, *J* = 7,0 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>OC=N); 1,60 (s, 3H, PhCCH<sub>3</sub>); 4,00-4,06 (m, 4H, CH<sub>2</sub>); 7,13 (s, 1H, OH); 7,24-7,42 (m, 5H, arom.); 9,96 (s, 1H, NH)

*Z*-Isomer: 0,94 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>OC=N); 1,56 (s, 3H, PhCCH<sub>3</sub>); 4,00-4,06 (m, 3H, CH<sub>2</sub>); 4,12-4,20 (m, 1H, CH<sub>2</sub>); 6,13 (s, 1H, OH); 7,24-7,42 (m, 5H, arom.); 9,38 (s, 1H, NH)

<sup>13</sup>C-NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ (ppm):

*E*-Isomer: 14,4 (CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 29,2 (C<sup>3</sup>); 52,1 (OCH<sub>3</sub>); 62,5 (CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 77,4 (C<sup>2</sup>); 124,5, 127,8, 128,7 (5C tert., arom.); 144,3 (C quart., arom.); 150,6 (C=N); 163,1 (C=O)

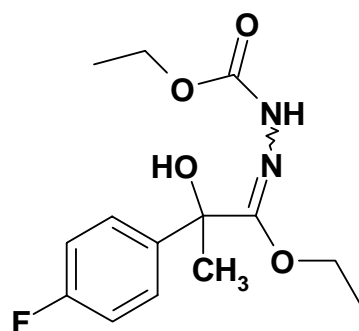
*Z*-Isomer: 15,3 (CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 32,5 (C<sup>3</sup>); 59,4 (OCH<sub>3</sub>); 65,7 (CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 75,3 (C<sup>2</sup>); 124,6, 127,2, 128,6 (5C tert., arom.); 145,8 (C quart., arom.); 150,6 (C=N); 162,5 (C=O)

C<sub>13</sub>H<sub>18</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub> [266,30]

Ber. [%]: C 58,64 H 6,81 N 10,52

Gef. [%]: C 58,56 H 6,92 N 10,49

(*E/Z*)-*N'*-(1-Ethoxy-2-(4-fluorphenyl)-2-hydroxy-propyliden)-hydrazin-carbonsäure-ethylester **13b**



Aus 2,5 g  $\alpha$ -Hydroxyimidoester-hydrochlorid **3b** nach **AAV 12**

Ausbeute: 63 % (1,88 g), amorphes Pulver

Schmp.: 126,8 °C

Verhältnis (E : Z): 96 : 4

IR: 3315  $\text{cm}^{-1}$ , (NH; OH); 1712  $\text{cm}^{-1}$  (C=O); 1628  $\text{cm}^{-1}$  (C=N)

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

*E*-Isomer: 1,13 (t,  $J = 7,0$  Hz, 3H,  $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OC}=\text{O}$ ); 1,24 (t,  $J = 7,0$  Hz, 3H,  $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OC}=\text{N}$ ); 1,61 (s, 3H,  $\text{PhCCH}_3$ ); 3,93-4,08 (m, 4H,  $\text{CH}_2$ ); 7,20 (s, 1H, OH); 7,16-7,45 (m, 4H, arom.); 9,96 (s, 1H, NH)

*Z*-Isomer: 0,97 (t,  $J = 7,0$  Hz, 3H,  $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OC}=\text{N}$ ); 1,22 (t,  $J = 7,0$  Hz, 3H,  $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OC}=\text{O}$ ); 1,56 (s, 3H,  $\text{PhCCH}_3$ ); 3,57-3,66 (m, 1H,  $\text{CH}_2$ ); 4,08-4,21 (m, 3H,  $\text{CH}_2$ ); 6,21 (s, 1H, OH); 7,16-7,45 (m, 4H, arom.); 9,35 (s, 1H, NH)

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

*E*-Isomer: 13,9 ( $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OC}=\text{O}$ ); 14,4 ( $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OC}=\text{N}$ ); 28,7 ( $\text{C}^3$ ); 60,1 ( $\text{CH}_2\text{OC}=\text{O}$ ); 62,0 ( $\text{CH}_2\text{OC}=\text{N}$ ); 76,8 ( $\text{C}^2$ ); 114,9, 115,1, 126,3, 126,4 (4C tert., arom.); 140,0 ( $\text{C}^1$  quart., arom.); 160,1 (C=N); 162,5 ( $\text{C}^4$  quart., arom.,  $J_{\text{C,F}} = 245,2$ )

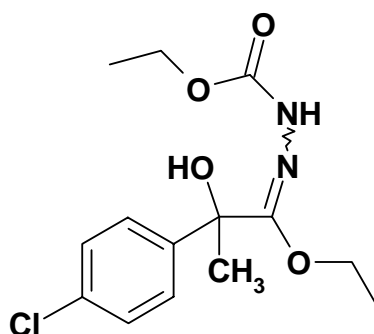
*Z*-Isomer: 14,5 ( $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OC}=\text{O}$ ); 14,9 ( $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OC}=\text{N}$ ); 31,9 ( $\text{C}^3$ ); 60,1 ( $\text{CH}_2\text{OC}=\text{O}$ ); 65,4 ( $\text{CH}_2\text{OC}=\text{N}$ ); 74,7 ( $\text{C}^2$ ); 114,8, 115,0, 126,3, 126,4 (4C tert., arom.); 140,0 ( $\text{C}^1$  quart., arom.); 160,1 (C=N); 162,5 ( $\text{C}^4$  quart., arom.,  $J_{\text{C,F}} = 245,2$  Hz)

$\text{C}_{14}\text{H}_{19}\text{FN}_2\text{O}_4$  [298,32]

Ber. [%]: C 56,37 H 6,42 N 9,39

Gef. [%]: C 56,34 H 6,51 N 9,49

(*E/Z*)-*N'*-(1-Ethoxy-2-(4-chlorphenyl)-2-hydroxy-propyliden)-hydrazin-carbonsäure-ethylester **13c**



Aus 2,6 g  $\alpha$ -Hydroxyimidoester-hydrochlorid **3c** nach **AAV 12**

Ausbeute: 81 % (2,55 g), amorphes Pulver

Schmp.: 106,1 °C

Verhältnis (E : Z): 91 : 9

IR: 3307 cm<sup>-1</sup>, (NH; OH); 1721 cm<sup>-1</sup> (C=O); 1631 cm<sup>-1</sup> (C=N)

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>):  $\delta$  (ppm):

*E*-Isomer: 1,13 (t,  $J = 7,0$  Hz, 3H, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>OC=O); 1,24 (t,  $J = 7,0$  Hz, 3H, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>OC=N); 1,60 (s, 3H, PhCCH<sub>3</sub>); 3,93-4,07 (m, 4H, CH<sub>2</sub>); 7,23 (s, 1H, OH); 7,38-7,45 (m, 4H, arom.); 9,87 (s, 1H, NH)

*Z*-Isomer: 0,98 (t,  $J = 7,0$  Hz, 3H, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>OC=N); 1,22 (t,  $J = 7,0$  Hz, 3H, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>OC=O); 1,56 (s, 3H, PhCCH<sub>3</sub>); 3,57-3,63 (m, 1H, CH<sub>2</sub>); 4,08-4,17 (m, 3H, CH<sub>2</sub>); 6,24 (s, 1H, OH); 7,38-7,45 (m, 4H, arom.); 9,36 (s, 1H, NH)

<sup>13</sup>C-NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>):  $\delta$  (ppm):

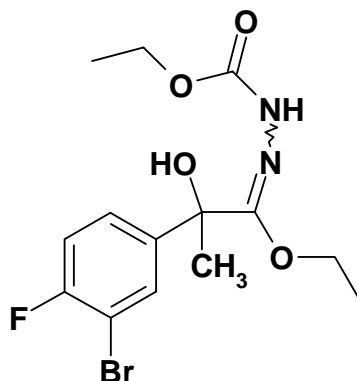
*E*-Isomer: 13,9 (CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>OC=O); 14,4 (CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>OC=N); 28,5 (C<sup>3</sup>); 60,1 (CH<sub>2</sub>OC=O); 62,1 (CH<sub>2</sub>OC=N); 76,7 (C<sup>2</sup>); 126,2, 128,2 (4C tert., arom.); 132,0 (C<sup>4</sup> quart., arom.); 142,8 (C<sup>1</sup> quart., arom.)

*Z*-Isomer: 14,5 (CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>OC=O); 14,9 (CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>OC=N); 31,7 (C<sup>3</sup>); 60,1 (CH<sub>2</sub>OC=O); 65,4 (CH<sub>2</sub>OC=N); 74,7 (C<sup>2</sup>); 126,3, 128,1 (4C tert., arom.); 131,4 (C<sup>4</sup> quart., arom.); 144,4 (C<sup>1</sup> quart., arom.)

C<sub>14</sub>H<sub>19</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>4</sub> [314,77]

Ber. [%]: C 53,42      H 6,08      N 8,90

Gef. [%]: C 53,33      H 6,03      N 8,91

(E/Z)-N'-(2-(3-Brom-4-fluorphenyl)-1-ethoxy-2-hydroxy-propyliden)-hydrazin-carbonsäure-ethylester **13d**

Aus 3,3 g  $\alpha$ -Hydroxyimidoester-hydrochlorid **3e** nach **AAV 12**

Ausbeute: 67 % (2053 g), amorphes Pulver

Schmp.: 109,2 °C

Verhältnis (E : Z): 83 : 17

IR: 3334  $\text{cm}^{-1}$  (NH; OH); 1710  $\text{cm}^{-1}$  (C=O); 1637  $\text{cm}^{-1}$  (C=N)

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

*E*-Isomer: 1,13 (t,  $J = 7,0$  Hz, 3H,  $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OC}=\text{O}$ ); 1,23 (t,  $J = 7,0$  Hz, 3H,  $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OC}=\text{N}$ ); 1,62 (s, 3H,  $\text{PhCCH}_3$ ); 3,96-4,07 (m, 4H,  $\text{CH}_2$ ); 7,27-7,44 (m, 2H, arom.); 7,40 (s, 1H, OH); 7,63-7,69 (m, 1H, arom.); 9,89 (s, 1H, NH)

*Z*-Isomer: 1,01 (t,  $J = 7,0$  Hz, 3H,  $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OC}=\text{N}$ ); 1,22 (t,  $J = 7,1$  Hz, 3H,  $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OC}=\text{O}$ ); 1,57 (s, 3H,  $\text{PhCCH}_3$ ); 3,61-3,68 (m, 1H,  $\text{CH}_2$ ); 4,08-4,17 (m, 3H,  $\text{CH}_2$ ); 5,75, 6,34 (s, 1H, OH); 7,27-7,44 (m, 2H, arom.); 7,63-7,69 (m, 1H, arom.); 9,44 (s, 1H, NH)

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

*E*-Isomer: 14,4 ( $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OC}=\text{O}$ ); 14,9 ( $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OC}=\text{N}$ ); 28,9 ( $\text{C}^3$ ); 60,6 ( $\text{CH}_2\text{OC}=\text{O}$ ); 62,6 ( $\text{CH}_2\text{OC}=\text{N}$ ); 77,0 ( $\text{C}^2$ ); 108,1 (d,  $\text{C}^3$  quart., arom.,  $J_{\text{C,Br}} = 21,4$  Hz.); 117,0, 126,4, 129,8 (3C tert., arom.); 142,5 ( $\text{C}^1$  quart., arom.); 159,1 ( $\text{C}^4$  quart., arom.,  $J_{\text{C,F}} = 245,7$  Hz); 166,4 (C=N)

*Z*-Isomer: 15,0 ( $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OC}=\text{O}$ ); 15,4 ( $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OC}=\text{N}$ ); 32,0 ( $\text{C}^3$ ); 60,6 ( $\text{CH}_2\text{OC}=\text{O}$ ); 66,1 ( $\text{CH}_2\text{OC}=\text{N}$ ); 74,9 ( $\text{C}^2$ ); 108,3 (d,  $\text{C}^3$  quart., arom.,  $J_{\text{C,Br}} = 21,4$  Hz.); 117,2, 126,5, 129,7 (3C tert.,

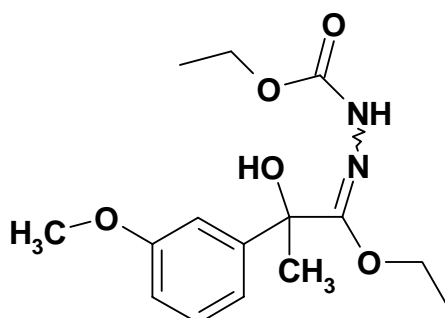
aromat.); 142,5 (C<sup>1</sup> quart., aromat.); 156,7 (C<sup>4</sup> quart., aromat.,  
 $J_{C,F} = 245,7$  Hz); 169,5 (C=N)

C<sub>14</sub>H<sub>18</sub>BrFN<sub>2</sub>O<sub>4</sub> [377,21]

Ber. [%]: C 44,58 H 4,81 N 7,43

Gef. [%]: C 44,69 H 4,83 N 7,15

(E/Z)-N'-(1-Ethoxy-2-hydroxy-2-(3-methoxyphenyl)-propyliden)-hydrazin-carbonsäure-ethylester **13e**



Aus 2,6 g  $\alpha$ -Hydroxyimidoester-hydrochlorid **3f** nach **AAV 12**

Ausbeute: 56 % (1,68 g), amorphes Pulver

Schmp.: 92,6 °C

Verhältnis (E : Z): 95 : 5

IR: 3330 cm<sup>-1</sup>, 3363 cm<sup>-1</sup>, (NH; OH); 1716 cm<sup>-1</sup> (C=O); 1637 cm<sup>-1</sup> (C=N)

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>):  $\delta$  (ppm):

*E*-Isomer: 1,12 (t,  $J = 7,0$  Hz, 3H, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>OC=O); 1,26 (t,  $J = 7,0$  Hz, 3H, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>OC=N); 1,59 (s, 3H, PhCCH<sub>3</sub>); 3,75 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>); 3,92-4,06 (m, 4H, CH<sub>2</sub>); 6,85-6,97 (m, 3H, aromat.); 7,12 (s, 1H, OH); 7,29 (t,  $J = 7,9$  Hz, 1H, aromat.); 9,90 (s, 1H, NH)

*Z*-Isomer: 0,97 (t,  $J = 7,0$  Hz, 3H, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>OC=N); 1,22 (t,  $J = 7,1$  Hz, 3H, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>OC=O); 1,56 (s, 3H, PhCCH<sub>3</sub>); 3,75 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>); 3,56-3,64 (m, 1H, CH<sub>2</sub>); 4,10-4,21 (m, 3H, CH<sub>2</sub>); 6,13 (s, 1H, OH); 6,85-6,97 (m, 3H, aromat.); 7,29 (t,  $J = 7,9$  Hz, 1H, aromat.); 9,29 (s, 1H, NH)

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

*E*-Isomer: 14,0 ( $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OC}=\text{O}$ ); 14,4 ( $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OC}=\text{N}$ ); 28,8 ( $\text{C}^3$ ); 54,9 ( $\text{OCH}_3$ ); 60,1 ( $\text{CH}_2\text{OC}=\text{O}$ ); 62,0 ( $\text{CH}_2\text{OC}=\text{N}$ ); 76,8 ( $\text{C}^2$ ); 110,2, 112,3, 116,3, 129,4 (4C tert., arom.); 145,4 ( $\text{C}^1$  quart., arom.); 159,1 ( $\text{C}^3$ , quart., arom.)

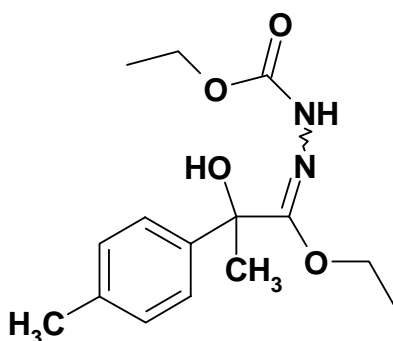
*Z*-Isomer: 14,5 ( $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OC}=\text{O}$ ); 14,9 ( $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OC}=\text{N}$ ); 31,9 ( $\text{C}^3$ ); 56,3 ( $\text{OCH}_3$ ); 60,1 ( $\text{CH}_2\text{OC}=\text{O}$ ); 65,3 ( $\text{CH}_2\text{OC}=\text{N}$ ); 75,2 ( $\text{C}^2$ ); 109,7, 111,8, 116,5, 130,5 (4C tert., arom.); 145,4 ( $\text{C}^1$  quart., arom.); 159,1 ( $\text{C}^3$ , quart., arom.)

$\text{C}_{15}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_5$  [310,35]

Ber. [%]: C 58,05 H 7,15 N 9,03

Gef. [%]: C 57,98 H 7,16 N 9,08

(*E/Z*)-*N'*-[1-Ethoxy-2-hydroxy-2-(4-methylphenyl)-propyliden]-hydrazin-carbonsäure-ethylester **13f**



Aus 2,4 g  $\alpha$ -Hydroxyimidoester-hydrochlorid **3d** nach **AAV 12**

Ausbeute: 79 % (2,32 g), amorphes Pulver

Schmp.: 103,8 °C

Verhältnis (*E* : *Z*): 65 : 35

IR: 3340  $\text{cm}^{-1}$ , 3377  $\text{cm}^{-1}$ , (NH; OH); 1720  $\text{cm}^{-1}$  (C=O); 1639  $\text{cm}^{-1}$  (C=N)

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

*E*-Isomer: 1,12 (t,  $J = 7,0$  Hz, 3H,  $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OC}=\text{O}$ ); 1,24 (t,  $J = 7,0$  Hz, 3H,  $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OC}=\text{N}$ ); 1,58 (s, 3H,  $\text{PhCCH}_3$ ); 2,28 (s, 3H,  $\text{PhCH}_3$ ); 3,90-4,07 (m, 4H,  $\text{CH}_2$ ); 7,03 (s, 1H, OH); 7,09-7,41 (m, 4H, arom.); 9,95 (s, 1H, NH)

*Z*-Isomer: 0,96 (t,  $J = 7,0$  Hz, 3H,  $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OC}=\text{N}$ ); 1,22 (t,  $J = 7,1$  Hz, 3H,  $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OC}=\text{O}$ ); 1,54 (s, 3H,  $\text{PhCCH}_3$ ); 2,28 (s, 3H,  $\text{PhCH}_3$ ); 3,55-3,63 (m, 1H,  $\text{CH}_2$ ); 4,09-4,21 (m, 3H,  $\text{CH}_2$ ); 6,13 (s, 1H, OH); ); 7,09-7,41 (m, 4H, arom.); 9,26 (s, 1H, NH)

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

*E*-Isomer: 14,4 ( $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OC}=\text{O}$ ); 14,8 ( $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OC}=\text{N}$ ); 20,9 (Ph- $\text{CH}_3$ ); 29,2 ( $\text{C}^3$ ); 60,5 ( $\text{CH}_2\text{OC}=\text{O}$ ); 62,4 ( $\text{CH}_2\text{OC}=\text{N}$ ); 77,4 ( $\text{C}^2$ ); 124,5, 129,2 (4C tert., arom.); 136,9 ( $\text{C}^4$ , quart., arom.); 141,3 ( $\text{C}^1$  quart., arom.)

*Z*-Isomer: 15,0 ( $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OC}=\text{O}$ ); 15,4 ( $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OC}=\text{N}$ ); 20,9 (Ph- $\text{CH}_3$ ); 32,5 ( $\text{C}^3$ ); 60,5 ( $\text{CH}_2\text{OC}=\text{O}$ ); 65,7 ( $\text{CH}_2\text{OC}=\text{N}$ ); 75,2 ( $\text{C}^2$ ); 124,6, 129,1 (4C tert., arom.); 136,2 ( $\text{C}^4$  quart., arom.); 142,8 ( $\text{C}^1$  quart., arom.)

$\text{C}_{15}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_4$  [294,35]

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

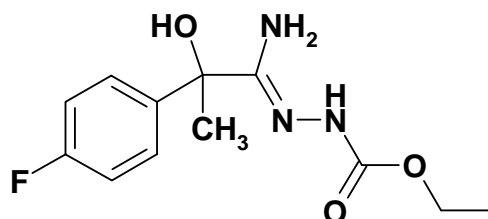
Gef. [%]: C 61,35 H 7,65 N 9,47

### 6.3.2 Isolierung der 2-[1-Amino-2-hydroxypropyliden]-hydrazin-carbonsäureester **14**

#### Allgemeine Arbeitsvorschrift AAV 13:

Die vereinigten wässrigen Phasen der Synthese der Verbindungen **13** (s. AAV 12) werden mit gesättigter  $\text{NaHCO}_3$ -Lösung bis zur alkalischen Reaktion versetzt und dreimal mit Diethylether extrahiert. Nach Trocknen der vereinigten etherischen Phasen mit  $\text{MgSO}_4$  wird das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Das resultierende Öl wird in Diethylether aufgenommen, mit Petrolether versetzt und bei  $5 - 7$  °C gelagert. Es entsteht ein amorpher Niederschlag. Dieser wird abgetrennt, getrocknet und mit Petrolether gewaschen.



2-[1-Amino-2-(4-fluorphenyl)-2-hydroxypropyliden]-hydrazin-carbonsäure-ethylester **14b**

Aus 2,5 g  $\alpha$ -Hydroxyimidoester-hydrochlorid **3b** nach **AAV 12**

Ausbeute: 11 % (0,30 g), amorphes Pulver

Schmp.: 140,5 °C

IR: 3492, 3444, 3385, 3230  $\text{cm}^{-1}$ , (NH; OH); 1701  $\text{cm}^{-1}$  (C=O);  
1630  $\text{cm}^{-1}$  (C=N)

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

1,19 (t,  $J = 7,1$  Hz, 3H,  $\text{CH}_3\text{CH}_2$ ); 1,58 (s, 3H,  $\text{HOCCH}_3$ ); 4,05 (q, 2H,  $\text{CH}_2$ ); 5,74 (s, 2H,  $\text{NH}_2$ ); 5,84 (s, 1H, OH); 7,07-7,53 (m, 4H, arom.); 8,90 (s, 1H, NH)

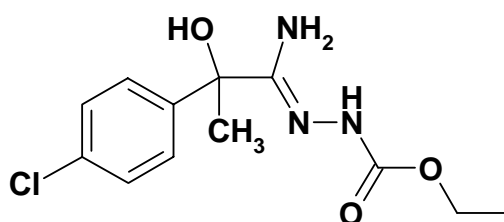
$^{13}\text{C-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  (ppm):

14,6 ( $\text{CH}_3\text{CH}_2$ ); 28,5 ( $\text{HOCCH}_3$ ); 59,6 ( $\text{CH}_2$ ); 73,6 ( $\text{HOCCH}_3$ ); 114,0, 114,2, 126,8, 126,9 (4C tert., arom.); 142,90 ( $\text{C}^1$  quart., arom.); 142,93 (C=N); 153,8 (C=O); 162,5 (d,  $\text{C}^4$  quart., arom.,  $J_{\text{C,F}} = 241,6$  Hz)

$\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{FN}_3\text{O}_3$  [269,28]

Ber. [%]: C 53,53 H 5,99 N 15,60

Gef. [%]: C 53,40 H 6,09 N 15,40

2-[1-Amino-2-(4-chlorphenyl)-2-hydroxypropyliden]-hydrazin-carbonsäure-ethylester **14c**

Aus 2,6 g  $\alpha$ -Hydroxyimidoester-hydrochlorid **3c** nach **AAV 12**

Ausbeute: 7 % (0,20 g), amorphes Pulver

Schmp.: 126,1 °C

IR: 3485, 3409, 3369, 3244  $\text{cm}^{-1}$ , (NH; OH); 1716  $\text{cm}^{-1}$  (C=O);  
1633  $\text{cm}^{-1}$  (C=N)

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

1,19 (t,  $J = 7,1$  Hz, 3H,  $\text{CH}_3\text{CH}_2$ ); 1,58 (s, 3H,  $\text{HOCCCH}_3$ ); 4,05  
(q, 2H,  $\text{CH}_2$ ); 5,74 (s, 2H,  $\text{NH}_2$ ); 5,88 (s, 1H, OH); 7,33-7,51  
(m, 4H, arom.); 8,91 (s, 1H, NH)

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

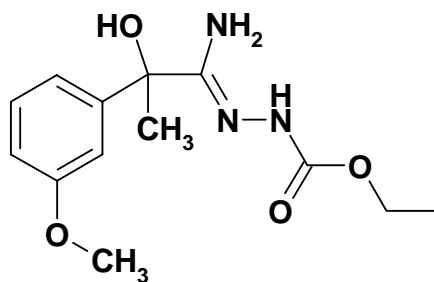
14,6 ( $\text{CH}_3\text{CH}_2$ ); 28,3 ( $\text{HOCCCH}_3$ ); 59,6 ( $\text{CH}_2$ ); 73,6 ( $\text{HOCCCH}_3$ );  
126,9, 127,4 (4C tert., arom.); 131,1 ( $\text{C}^4$  quart., arom.);  
135,2 ( $\text{C}^1$  quart., arom.); 145,8 (C=N); 153,5 (C=O)

$\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{ClN}_3\text{O}_3$  [285,73]

Ber. [%]: C 50,44 H 5,64 N 14,71

Gef. [%]: C 50,23 H 5,76 N 14,70

2-[1-Amino-2-hydroxy-2-(3-methoxyphenyl)-propyliden]-hydrazin-carbon-  
säureethylester **14e**



Aus 2,6 g  $\alpha$ -Hydroxyimidoester-hydrochlorid **3f** nach **AAV 12**

Ausbeute: 14 % (0,39 g), amorphes Pulver

Schmp.: 128,6 °C

IR: 3489, 3435, 3390, 3219  $\text{cm}^{-1}$ , (NH; OH); 1701  $\text{cm}^{-1}$  (C=O);  
1641  $\text{cm}^{-1}$  (C=N)

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

1,19 (t,  $J = 7,1$  Hz, 3H,  $\text{CH}_3\text{CH}_2$ ); 1,57 (s, 3H,  $\text{HOCCCH}_3$ ); 3,73 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ); 4,05 (q, 2H,  $\text{CH}_2$ ); 5,69 (s, 2H,  $\text{NH}_2$ ); 5,76 (s, 1H, OH); 6,76-7,21 (m, 4H, arom.); 8,88 (s, 1H, NH)

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

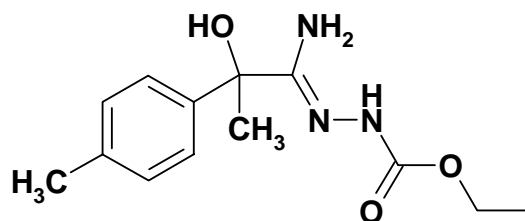
14,6 ( $\text{CH}_3\text{CH}_2$ ); 28,4 ( $\text{HOCCCH}_3$ ); 54,8 ( $\text{OCH}_3$ ); 59,6 ( $\text{CH}_2$ ); 73,8 ( $\text{HOCCCH}_3$ ); 111,1, 111,5, 117,2, 128,5 (4C tert., arom.); 132,2 ( $\text{C}^1$  quart., arom.); 148,4 ( $\text{C}=\text{N}$ ); 158,7 ( $\text{C}^3$  quart., arom.)

$\text{C}_{13}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_4$  [281,31]

Ber. [%]: C 55,51 H 6,81 N 14,94

Gef. [%]: C 50,49 H 6,88 N 14,84

2-[1-Amino-2-hydroxy-2-(4-methylphenyl)-propyliden]-hydrazin-carbonsäureethylester **14f**



Aus 2,4 g  $\alpha$ -Hydroxyimidoester-hydrochlorid **3d** nach **AAV 12**

Ausbeute: 12 % (0,318 g), amorphes Pulver

Schmp.: 125,7 °C

IR: 3481, 3437, 3364, 3238  $\text{cm}^{-1}$ , (NH; OH); 1715, 1699  $\text{cm}^{-1}$  (C=O); 1634  $\text{cm}^{-1}$  (C=N)

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

1,19 (t,  $J = 7,1$  Hz, 3H,  $\text{CH}_3\text{CH}_2$ ); 1,56 (s, 3H,  $\text{HOCCCH}_3$ ); 2,26(2,27) (s, 3H,  $\text{PhCH}_3$ ); 4,04 (q, 2H,  $\text{CH}_2$ ); 5,67 (s, 2H,  $\text{NH}_2$ ); 5,68 (s, 1H, OH); 7,07-7,37 (m, 4H, arom.); 8,87 (s, 1H, NH)

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

15,1 ( $\text{CH}_3\text{CH}_2$ ); 20,9 ( $\text{PhCH}_3$ ); 28,9 ( $\text{HOCCCH}_3$ ); 60,0 ( $\text{CH}_2$ );  
74,2 ( $\text{HOCCCH}_3$ ); 125,3, 128,5 (4C tert., aromat.); 135,8 ( $\text{C}^1$   
quart., aromat.); 144,3 ( $\text{C}=\text{N}$ )

$\text{C}_{13}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_3$  [265,31]

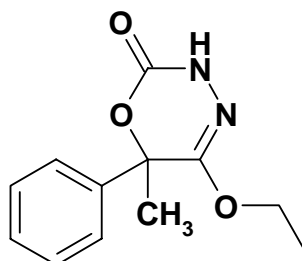
Ber. [%]: C 58,85 H 7,22 N 15,84

Gef. [%]: C 85,90 H 7,24 N 15,80

### 6.3.3 Darstellung der 5-Ethoxy-3,6-dihydro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-one **15** (Abschnitt 4.3.4)

#### Allgemeine Arbeitsvorschrift AAV 14:

Eine Lösung von 5 mmol (*E/Z*)-2-(1-Ethoxy-2-hydroxy-propyliden)-hydrazin-carbonsäure-ester **13** wird mit 5 mmol Natrium-ethanolat in 10 ml wasserfreiem Ethanol gelöst und zwei Stunden unter Rückfluss erhitzt. Der Reaktionsansatz wird eingeeengt, der verbleibende ölige Rückstand mit 20 ml Wasser versetzt und dreimal mit je 20 ml Diethylether extrahiert. Die vereinigten etherischen Phasen werden mit  $\text{MgSO}_4$  getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Zu dem verbleibenden gelblichen Rückstand wird wenig Diethylether gegeben. Es entsteht eine gelbliche Lösung mit weißem Rückstand. Nach Zugabe von wenig Petrolether wird der Ansatz weitere 24 Stunden bei 5 - 7 °C gelagert. Der Niederschlag wird abgetrennt und mit Petrolether gewaschen. Nach Trocknen erhält man das 5-Ethoxy-3,6-dihydro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-on **15**.

5-Ethoxy-6-methyl-6-phenyl-3,6-dihydro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-on 15a

Aus 1,4 g (*E/Z*)-2-(1-Ethoxy-2-hydroxy-2-alkyliden)-hydrazin-carbonsäure-ethylester **13a1** nach **AAV 14**

Ausbeute: 83 % (0,97 g), amorphes Pulver

Schmp.: 126,7 °C

IR: 3246 cm<sup>-1</sup>, 3136 cm<sup>-1</sup> (NH; OH); 1728 cm<sup>-1</sup> (C=O); 1660 cm<sup>-1</sup> (C=N)

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ (ppm):

1,33 (t, *J* = 7,0 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>); 1,70 (s, 3H, C<sup>6</sup>-CH<sub>3</sub>); 4,20 (q, *J* = 7,0 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>); 7,35-7,47 (m, 5H, arom.); 10,18 (s, 1H, NH)

<sup>13</sup>C-NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ (ppm):

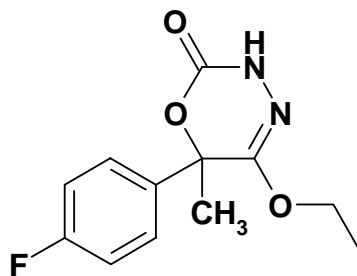
13,9 (CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 25,2 (C<sup>6</sup>-CH<sub>3</sub>); 63,3 (CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 79,6 (C<sup>6</sup>); 124,0, 128,7, 128,8 (5C tert., arom.); 139,4 (C quart., arom.); 149,6 (C=N); 155,3 (C=O)

C<sub>12</sub>H<sub>14</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub> [234,26]

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

Gef. [%]: C 61,40 H 6,08 N 11,89

5-Ethoxy-6-(4-fluorphenyl)-6-methyl-3,6-dihydro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-on  
15b



Aus 1,5 g (*E/Z*)-2-(1-Ethoxy-2-hydroxy-2-alkyliden)-hydrazin-carbonsäure-ethylester **13b** nach **AAV 14**

Ausbeute: 75 % (0,945 g), amorphes Pulver

Schmp.: 151,9 °C

IR: 3259 cm<sup>-1</sup>, 3140 cm<sup>-1</sup> (NH; OH); 1718 cm<sup>-1</sup> (C=O); 1659 cm<sup>-1</sup> (C=N)

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ (ppm):

1,32 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>); 1,70 (s, 3H, C<sup>6</sup>-CH<sub>3</sub>); 4,20 (q, *J* = 7,1 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>); 7,26-7,42 (m, 4H, arom.); 10,24 (s, 1H, NH)

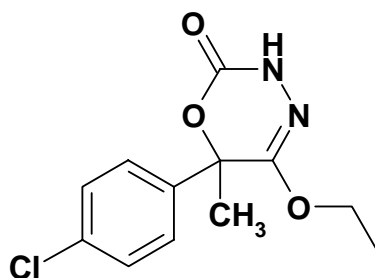
<sup>13</sup>C-NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ (ppm):

13,9 (CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 25,1 (C<sup>6</sup>-CH<sub>3</sub>); 63,4 (CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 79,3 (C<sup>6</sup>); 115,6, 115,8, 126,5, 126,6 (4C tert., arom.); 135,6 (C<sup>1</sup> quart., arom.); 149,4 (C=N); 155,1 (C=O); 162,0 (d, C<sup>4</sup> quart., arom., *J*<sub>C,F</sub> = 245,7 Hz)

C<sub>12</sub>H<sub>13</sub>FN<sub>2</sub>O<sub>3</sub> [252,25]

Ber. [%]: C 57,14 H 5,19 N 11,11

Gef. [%]: C 57,10 H 5,58 N 11,37

5-Ethoxy-6-(4-chlorphenyl)-6-methyl-3,6-dihydro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-on  
15c

Aus 1,6 g (*E/Z*)-2-(1-Ethoxy-2-hydroxy-2-alkyliden)-hydrazin-carbonsäure-ethylester **13c** nach **AAV 14**

Ausbeute: 88 % (1,18 g), amorphes Pulver

Schmp.: 207,7 °C

IR: 3267 cm<sup>-1</sup>, 3144 cm<sup>-1</sup> (NH; OH); 1707 cm<sup>-1</sup> (C=O); 1655 cm<sup>-1</sup> (C=N)

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ (ppm):

1,32 (t, *J* = 7,0 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>); 1,70 (s, 3H, C<sup>6</sup>-CH<sub>3</sub>); 4,20 (q, *J* = 7,0 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>); 7,37-7,53 (m, 4H, arom.); 10,26 (s, 1H, NH)

<sup>13</sup>C-NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ (ppm):

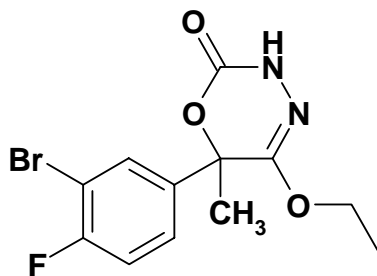
13,8 (CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 24,9 (C<sup>6</sup>-CH<sub>3</sub>); 63,4 (CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 79,2 (C<sup>6</sup>); 126,2, 128,9 (4C tert., arom.); 133,4 (C<sup>4</sup> quart., arom.); 138,3 (C<sup>1</sup> quart., arom.); 149,3 (C=N); 154,9 (C=O)

C<sub>12</sub>H<sub>13</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>3</sub> [268,70]

Ber. [%]: C 53,64 H 4,88 N 10,43

Gef. [%]: C 53,84 H 4,93 N 10,16

6-(3-Brom-4-fluorphenyl)-5-ethoxy-6-methyl-3,6-dihydro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-on **15d**



Aus 1,9 g (*E/Z*)-2-(1-Ethoxy-2-hydroxy-2-alkyliden)-hydrazin-carbonsäure-ethylester **13d** nach **AAV 14**

Ausbeute: 72 % (1,19 g), amorphes Pulver

Schmp.: 126,8 °C

IR: 3246 cm<sup>-1</sup>, 3143 cm<sup>-1</sup> (NH; OH); 1718 cm<sup>-1</sup> (C=O); 1657 cm<sup>-1</sup> (C=N)

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ (ppm):

1,31 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>); 1,73 (s, 3H, C<sup>6</sup>-CH<sub>3</sub>); 4,21 (q, *J* = 7,0 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>); 7,38-7,65 (m, 3H, arom.); 10,32 (s, 1H, NH)

<sup>13</sup>C-NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ (ppm):

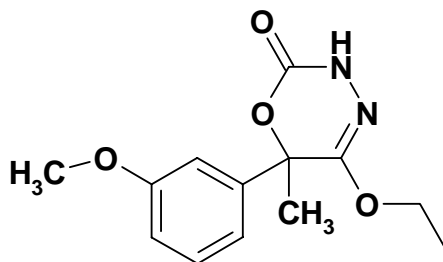
14,3 (CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 25,2 (C<sup>6</sup>-CH<sub>3</sub>); 64,0 (CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 79,2 (C<sup>6</sup>); 109,0 (d, C<sup>3</sup> quart., arom., *J*<sub>C,Br</sub> = 21,4 Hz.); 117,6, 126,5, 129,9 (3C tert., arom.); 137,8 (C<sup>1</sup> quart., arom.); 149,5 (C=N); 155,0 (C=O), 158,7 (d, C<sup>4</sup> quart., arom., *J*<sub>C,F</sub> = 246,7 Hz.)

C<sub>12</sub>H<sub>12</sub>FCIN<sub>2</sub>O<sub>3</sub> [331,14]

Ber. [%]: C 43,53 H 3,65 N 8,46

Gef. [%]: C 43,51 H 3,65 N 8,26



5-Ethoxy-6-(3-methoxyphenyl)-6-methyl-3,6-dihydro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-on 15e

Aus 1,6 g (*E/Z*)-2-(1-Ethoxy-2-hydroxy-2-alkyliden)-hydrazin-carbonsäure-ethylester **13e** nach **AAV 14**

Ausbeute: 66 % (0,871 g), amorphes Pulver

Schmp.: 103,7 °C

IR: 3240 cm<sup>-1</sup>, 3134 cm<sup>-1</sup> (NH; OH); 1718 cm<sup>-1</sup> (C=O); 1655 cm<sup>-1</sup> (C=N)

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ (ppm):

1,33 (t, *J* = 7,0 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>); 1,69 (s, 3H, C<sup>6</sup>-CH<sub>3</sub>); 3,76 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>); 4,21 (q, 2H, CH<sub>2</sub>, *J* = 7,0 Hz); 6,86-7,38 (m, 4H, arom.); 10,19 (s, 1H, NH)

<sup>13</sup>C-NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ (ppm):

13,9 (CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 25,2 (C<sup>6</sup>-CH<sub>3</sub>); 55,1 (OCH<sub>3</sub>); 63,3 (CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 79,5 (C<sup>6</sup>); 110,1, 113,7, 116,0, 130,1 (4C tert., arom.); 141,1 (C<sup>1</sup> quart., arom.); 149,6 (C=N); 155,3 (C=O), 159,4 (C<sup>3</sup> quart., arom.)

C<sub>13</sub>H<sub>16</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub> [264,28]

Ber. [%]: C 59,08 H 6,10 N 10,60

Gef. [%]: C 59,01 H 6,17 N 10,60

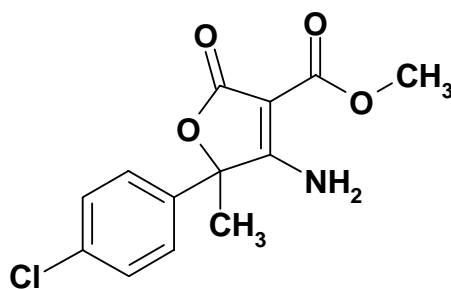
## 6.4 Synthesevorschriften und analytische Daten zu Kapitel 5

### 6.4.1 Darstellung von 4-Amino-5-(4-chlorphenyl)-5-methyl-2-oxo-2,5-dihydrofuran-3-carbonsäure-methylester (16) (Abschnitt 5.2.1)

#### Allgemeine Arbeitsvorschrift AAV 15:

Unter Stickstoff-Atmosphäre werden 30 mmol  $\alpha$ -Hydroxy-carbonitril und 36 mmol Malonsäure-dimethylester in absolutem Ethylacetat gelöst. Durch ein Septum werden langsam 60 mmol Zinn(IV)-chlorid zugegeben und anschließend 24 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Der entstandene Niederschlag wird abgetrennt, in Aceton gelöst und mit gesättigter  $\text{NaHCO}_3$ -Lösung auf pH 7 eingestellt. Der dabei entstehende Niederschlag ( $\text{SnO}_2$ ) wird abfiltriert und mit Ethylacetat nachgewaschen. Die organische Phase der Mutterlauge wird getrocknet und unter vermindertem Druck eingeeengt. Der resultierende Niederschlag wird aus Ethylacetat umkristallisiert.

#### 4-Amino-5-(4-chlorphenyl)-5-methyl-2-oxo-2,5-dihydrofuran-3-carbonsäure-methylester (16)



Aus 5,44 g  $\alpha$ -Hydroxy-carbonitril **2c** nach **AAV 15**

Ausbeute: 63 % (5,32 g), amorphes Pulver

Schmp.: 219,3 °C

IR: 3431, 3176  $\text{cm}^{-1}$  (NH); 1744  $\text{cm}^{-1}$  (C=O); 1641, 1576  $\text{cm}^{-1}$

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

1,87 (s, 3H,  $\text{C}^5\text{-CH}_3$ ); 3,69 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ); 7,43-7,51 (m, 4H, arom.); 8,28, 8,62 (s, 1H, NH)

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

23,1 ( $\text{C}^5\text{-CH}_3$ ); 50,9 ( $\text{OCH}_3$ ); 81,2 ( $\text{C}^5$ ); 128,0, 129,0 (4C tert., arom.); 133,9 ( $\text{C}^4$  quart., arom.); 138,4 ( $\text{C}^1$  quart., arom.); 164,3 ( $\text{CNH}_2$ ); 167,6 ( $\text{COOCH}_3$ ); 178,5 ( $\text{C}^2$ )

$\text{C}_{13}\text{H}_{12}\text{ClNO}_4$  [281,70]

Ber. [%]: C 55,43 H 4,29 N 4,97

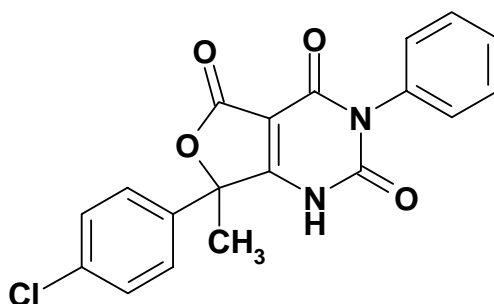
Gef. [%]: C 55,43 H 4,47 N 4,92

#### 6.4.2 Darstellung von Furo[3,4-*d*]-pyrimidin-2,4,5(1*H*,3*H*,7*H*)-trionen und 2-Thioxo-2,3-dihydrofuro[3,4-*d*]-pyrimidin-4,5(1*H*,7*H*)-dionen **17** (Abschnitt 5.2.3)

##### Allgemeine Arbeitsvorschrift AAV 16:

Eine Lösung von 2 mmol des 4-Amino-2-oxo-2,5-dihydrofuran-3-carbonsäure-methylesters **16** in THF werden unter Stickstoff-Atmosphäre mit 2,4 mmol Natriumhydrid (60 %ige Suspension in Öl) versetzt und so lange auf 50 °C erhitzt, bis die Wasserstoffbildung beendet ist. Nach Abkühlen auf 0 °C werden 2 mmol Isocyansäureester bzw. Isothiocyansäureester durch ein Septum zugespritzt und weitere 6 Stunden unter Erwärmen auf Raumtemperatur gerührt. Das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck entfernt und 5 ml Wasser zum öligen Rückstand gegeben. Neutralisation mit Essigsäure erbringt einen weißen Niederschlag. Dieser wird abgetrennt, mit Wasser gewaschen und aus Ethylacetat umkristallisiert.

7-(4-Chlorphenyl)-7-methyl-3-phenylfuro[3,4-*d*]-pyrimidin-2,4,5  
(1*H*,3*H*,7*H*)-trion **17a**



Aus 0,56 g 4-Amino-5-(4-chlorphenyl)-5-methyl-2-oxo-2,5-dihydrofuran-3-carbonsäure-methylester (**16**) nach **AAV 16**

Ausbeute: 52 % (0,383 g), amorphes Pulver

Schmp.: 273,2 °C

IR: 3148 cm<sup>-1</sup> (NH); 1786, 1740, 1676, 1645, 1553 cm<sup>-1</sup> (C=O)

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ (ppm):

2,04 (s, 3H, CH<sub>3</sub>); 7,27-7,62 (m, 9H, arom.); 13,00 (s, 1H, NH)

<sup>13</sup>C-NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ (ppm):

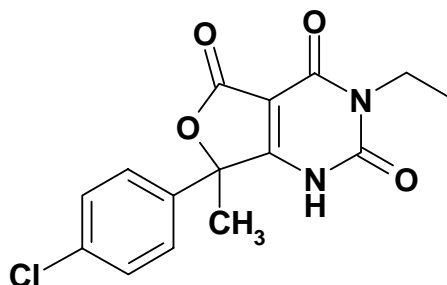
22,8 (CH<sub>3</sub>); 82,1 (CCH<sub>3</sub>); 128,5, 128,7, 129,20, 129,23, 129,3 (9C tert., arom.); 134,6 (C<sup>4</sup> quart., arom.); 135,4, 136,1 (2C, C<sup>1</sup> quart., arom.); 151,6, 157,5, 164,6, 172,7 (4C, quart.)

C<sub>19</sub>H<sub>13</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>4</sub> [368,78]

Ber. [%]: C 61,88 H 3,55 N 7,60

Gef. [%]: C 61,91 H 3,71 N 7,32

7-(4-Chlorphenyl)-3-ethyl-7-methylfuro[3,4-*d*]-pyrimidin-2,4,5(1*H*,3*H*,7*H*)-trion **17b**



Aus 0,56 g 4-Amino-5-(4-chlorphenyl)-5-methyl-2-oxo-2,5-dihydrofuran-3-carbonsäure-methylester (**16**) nach **AAV 16**

Ausbeute: 59 % (0,378 g), amorphes Pulver

Schmp.: 264,5 °C

IR: 3192 cm<sup>-1</sup> (NH); 1784, 1761, 1685, 1643, 1553 cm<sup>-1</sup> (C=O)

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ (ppm):

1,10 (t, *J* = 6,9 Hz, 3H, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 1,98 (s, 3H, OCCH<sub>3</sub>); 3,79 (dd, 2H CH<sub>2</sub>, *J* = 6,9 Hz); 7,52 (s, 4H, arom.); 12,84 (s, 1H, NH)

<sup>13</sup>C-NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ (ppm):

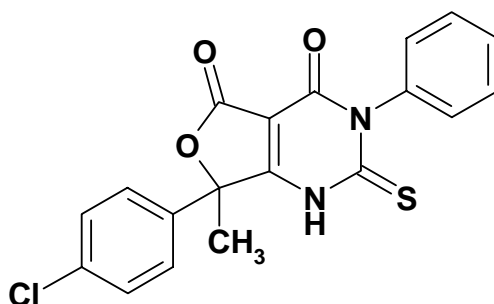
12,9 (CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 22,6 (OCCH<sub>3</sub>); 35,5 (CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 81,9 (OCCH<sub>3</sub>); 128,4, 129,2 (4C tert., arom.); 134,5 (C<sup>4</sup> quart., arom.); 136,0 (C<sup>1</sup> quart., arom.); 151,3, 157,1, 164,6, 172,0 (4C, quart.)

C<sub>15</sub>H<sub>13</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>4</sub> [320,73]

Ber. [%]: C 56,17 H 4,09 N 8,73

Gef. [%]: C 56,20 H 4,19 N 8,38

7-(4-Chlorophenyl)-7-methyl-3-phenyl-2-thioxo-2,3-dihydrofuro[3,4-*d*]-  
pyrimidin-4,5(1*H*,7*H*)-dion **17c**



Aus 0,56 g 4-Amino-5-(4-chlorphenyl)-5-methyl-2-oxo-2,5-dihydrofuran-3-carbonsäure-methylester (**16**) nach **AAV 16**

Ausbeute: 62 % (0,478 g), amorphes gelbliches Pulver

Schmp.: 267,7 °C

IR: 3170 cm<sup>-1</sup> (NH); 1774, 1672, 1630, 1541 cm<sup>-1</sup> (C=O);  
1224 cm<sup>-1</sup> (C=S)

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ (ppm):

2,10 (s, 3H, CH<sub>3</sub>); 7,21-7,62 (m, 9H, arom.); 14,10 (s, 1H, NH)

<sup>13</sup>C-NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ (ppm):

22,3 (CH<sub>3</sub>); 82,3 (CCH<sub>3</sub>); 128,74, 128,87, 128,91, 129,15, 129,59 (9C tert., arom.); 134,7 (C<sup>4</sup> quart., arom.); 135,7, 139,1 (2C, C<sup>1</sup> quart., arom.); 146,9, 155,8, 164,5, 180,0 (4C, quart.)

C<sub>19</sub>H<sub>13</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>3</sub>S [384,84]

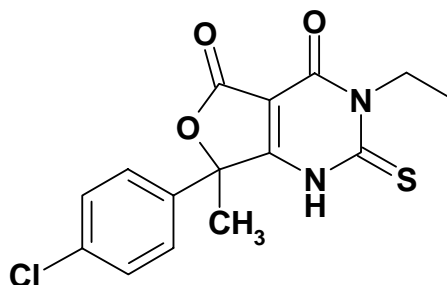
Ber. [%]: C 59,30 H 3,40 N 7,28 S 8,33

Gef. [%]: C 59,00 H 3,43 N 7,23 S 8,31

HRFAB-MS: Ber.: 385,0335

[M+H]<sup>+</sup> Gef.: 385,0298

7-(4-Chlorphenyl)-3-ethyl-7-methyl-2-thioxo-2,3-dihydrofuro[3,4-*d*]-  
pyrimidin-4,5(1*H*,7*H*)-dion **17d**



Aus 0,56 g 4-Amino-5-(4-chlorphenyl)-5-methyl-2-oxo-2,5-dihydrofuran-3-carbonsäure-methylester (**16**) nach **AAV 16**

Ausbeute: 52 % (0,350 g), amorphes Pulver

Schmp.: 259,3 °C

IR: 3163  $\text{cm}^{-1}$  (NH); 1774 (C=O); 1676, 1637, 1560  $\text{cm}^{-1}$  (C=O);  
1230  $\text{cm}^{-1}$  (C=S)

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

1,19 (t,  $J = 7,0$  Hz, 3H,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ); 2,03 (s, 3H,  $\text{OCCH}_3$ ); 4,30  
(q,  $J = 7,0$  Hz, 2H,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ); 7,53 (s, 4H, arom.); 13,94 (s,  
1H, NH)

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

11,4 ( $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ); 22,2 ( $\text{OCCH}_3$ ); 41,4 ( $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ); 82,2  
( $\text{OCCH}_3$ ); 128,8, 129,1 (4C tert., arom.); 134,6 ( $\text{C}^4$  quart.,  
arom.); 135,6 ( $\text{C}^1$  quart., arom.); 155,1, 159,9, 164,5, 181,1  
(4C, quart.)

$\text{C}_{15}\text{H}_{13}\text{ClN}_2\text{O}_3\text{S}$  [336,80]

Ber. [%]: C 53,49 H 3,89 N 8,32 S 9,52

Gef. [%]: C 53,73 H 4,31 N 7,77 S 8,80

## 7 Untersuchung der biologischen Aktivität

### 7.1 Bestimmung der Wachstumshemmung von *Plasmodium falciparum*

In Zusammenarbeit mit der Arbeitsgruppe *Walter*, Abteilung Biochemie am Bernhardt-Nocht-Institut für Tropenmedizin in Hamburg, wurden die dargestellten 4-Hydrazono-1,3-oxazolidin-2-one hinsichtlich ihrer wachstumshemmenden Wirkung auf die Plasmodienstämme Dd2 (Chloroquin-resistent) und 3D7 (Chloroquin-sensitiv) untersucht.

#### 7.1.1 Material und Methoden

Die Durchführung erfolgte nach der 1979 von *Desjardins* beschriebenen Methode zur quantitativen Bestimmung der *in vitro*-Anti-Malaria-Aktivität<sup>81</sup>. Hypoxanthin kann die Membran von Plasmodien passieren<sup>82</sup> und wird nach Umwandlung in Adenosin bzw. Guanosin sowohl in Ribonucleinsäuren als auch in Desoxyribonucleinsäuren eingebaut. Das verstoffwechselte Hypoxanthin kann somit als Parameter für den metabolische Status der Plasmodien dienen. Werden die Plasmodien durch den Zusatz der Testsubstanzen in ihrem Wachstum gehemmt oder abgetötet, sollte die Aufnahme von Hypoxanthin nur noch vermindert bzw. nicht mehr stattfinden.

Bei diesem Testsystem wird den Plasmodien ausschließlich radioaktiv markiertes Hypoxanthin angeboten. Der Einbau in die Nucleinsäuren kann durch Messung der Radioaktivität quantifiziert werden.

#### ***P. falciparum*-Stämme**

3D7 (Niederlande)

Dd2 (Indochina)



## **Kultivierung von *P. falciparum***

### Gepuffertes RPMI 1640-Medium

Zu RPMI-1640-Medium mit 25 mM HEPES (15,43 g / 960 ml) wurde 20 mM NaHCO<sub>3</sub> und 40 µg / ml Gentamicin zugesetzt. Die Lösungen wurden steril filtriert verwendet.

### Komplettmedium

Gepuffertem RPMI 1640-Medium wurde 10 % (V / V) Hitze-inaktiviertes humanes Plasma (A<sup>+</sup>) zugegeben.

### Erythrozyten

Erythrozyten-Konzentrat (Blutgruppe A<sup>+</sup>) wurde zweimal mit gepuffertem RPMI 1640-Medium gewaschen und zur Lagerung bei 4 °C mit Komplettmedium auf eine 50 %ige Zellsuspension eingestellt.

Die *P. falciparum*-Stämme wurden in Petrischalen (9,2 cm, Greiner) oder Kulturflaschen (150 cm<sup>2</sup>, Nerbe) bei einem Hämatokritanteil von 2,5 bis 5 % (V/V) bei täglichem Mediumwechsel in einer Atmosphäre aus 90 % N<sub>2</sub>, 5 % O<sub>2</sub> und 5 % CO<sub>2</sub> bei 37 °C kultiviert (Trager und Jensen, 1976; Jensen und Trager, 1977).

Die Parasitämie der Plasmodienkulturen wurde über mit Giemsa gefärbte Blutausstriche bestimmt. Dazu wurden luftgetrocknete Ausstriche zunächst für 5 Minuten in Methanol fixiert und anschließend für 30 Minuten in einer 10 %igen (V/V) Giemsa-Lösung in Giemsa-Puffer (3,6 mM KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>, 6,1 mM Na<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub>) gefärbt. Die Objektträger wurden unter Leitungswasser abgespült, luftgetrocknet und dann bei 1000-facher Vergrößerung unter dem Lichtmikroskop analysiert. Die Parasitämie wurde über die Anzahl der infizierten roten Blutzellen von 1000 ausgezählten Erythrozyten als Prozentwert bestimmt.

## **Herstellung der Verdünnungsreihen**

Von jeder Testsubstanz wurden 20 µMol in 400 µl DMSO gelöst, was eine Konzentration von 50 mM ergibt. Durch anschließende 1 : 10 Verdünnungen mit Ethanol / Wasser 50 % (V / V) wurden die zu vermessenden Lösungen V<sub>1</sub> - V<sub>3</sub> mit den Konzentrationen 5, 0,5 und 0,05 mM hergestellt.

## **Geräte**

Die Stammlösung und die Verdünnungen wurden unter Verwendung von 100 bzw. 1000 µl Eppendorfpipetten hergestellt. Verwendet wurden Mikrotiterplatten mit  $8 \times 12 = 96$  Kavitäten zu je 300 µl. Die Testsubstanzverdünnungen wurden mittels einer 10 µl Pipette auf die Platten aufgebracht. Zum Befüllen mit parasitärer Erythrozyten-Suspension wurde eine 250 µl Multistep-Eppendorfpipette verwendet.

Das Absaugen der Mikrotiterplatten erfolgte mit einem 96-Kanal-Zellharvester IH 100 der Firma Inotech.

Die Radioaktivitätsmessung wurde mit dem Flüssig-Scintillations-Spektrometer 1450 MicroBeta Trilux der Firma Wallac durchgeführt.

## **Isotopenverdünnung**

Aus einer käuflich erworbenen 8- $^3\text{H}$ -Hypoxanthin-Lösung der Konzentration 1mCi / ml (37 MBq / ml) wurde mit demineralisiertem Wasser eine 1 : 100 Verdünnung der Konzentration 10 µCi / ml ( $3,7 \times 10^5$  Bq / ml) hergestellt.

### 7.1.2 Durchführung der Testung

Das Präparieren der Mikrotiterplatten wurde unter aseptischen Bedingungen unter Verwendung einer Sicherheitswerkbank mit laminarer Verdrängungsströmung durchgeführt.

## **Präparieren der Mikrotiterplatten**

### Wachstumskontrolle

Um das Wachstum der Plasmodien ohne Einwirken einer Substanz zu ermitteln wurden auf jeder präparierten Mikrotiterplatte 8 Vertiefungen (s. Abb. 7-1: 1,2 A-D) ausschließlich mit 250 µl der mit *P. falciparum* infizierten Erythrozyten-Suspension befüllt und nicht mit weiteren Substanzen versehen.

### Chloroquinkontrolle

Zur Bestimmung der verbleibenden Radioaktivität bei maximaler Hemmung der Plasmodien wurden vier weitere Vertiefungen (s. Abb. 7-1: 3 A-D) mit je 5 µl einer 580 µM Chloroquin-Lösung versetzt. Die Endkonzentration des Chloroquins betrug nach Zugabe der Erythrozyten-Suspension 12 µM. Bei dieser Konzentration findet eine vollständige Hemmung, auch Chloroquin-resistenter Plasmodienstämme statt<sup>81</sup>.

### Lösungsmittelkontrolle

Die geringe Löslichkeit der Substanzen in Ethanol / Wasser 50 % (V / V) bedingte die Herstellung der Stammlösung (S) mit DMSO als Lösungsmittel. Um eventuell auftretende Effekte des Lösungsmittels auf die Plasmodien ausschließen zu können, wurden die unter Abschnitt 7.1.1 genannten Verdünnungen unter Einsatz derselben Lösungsmittel ohne Testsubstanz hergestellt (LM<sub>1</sub>-LM<sub>3</sub>). 5 µl jeder Lösungsmittelverdünnung wurden in je vier Vertiefungen gegeben (s. Abb. 7-1: 4,5,6 A-D) und entsprechend der Testsubstanzverdünnungen mit Erythrozyten-Suspension versetzt.

### Testsubstanzen

Für jede Verdünnung (V<sub>1</sub>-V<sub>3</sub>) der Testsubstanzen wurden vier Vertiefungen mit je 5 µl versetzt (s. Abb. 7-1: z.B. Substanz1: 7,8,9 A-D).

Anschließend erfolgte die Zugabe von 250 µl einer mit *P. falciparum* infizierten Erythrozyten-Suspension (1,5 % Hämatokrit, 1,5 % Parasitämie) in jede Vertiefung der Platte. Durch Anklopfen an die Plattenseiten wurde der Inhalt durchmischt.

Durch Zugeben von 250 µl Erythrozyten-Suspension zu 5 µl der Testsubstanz-Verdünnungen V<sub>1</sub>-V<sub>3</sub> erhält man Endkonzentrationen von 100, 10 und 1 µM.

Abb. 7-1: Belegungsschema der Mikrotiterplatte für die Bestimmung der Wachstumshemmung von *P. falciparum*

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
A	WK	WK	Chl.	LM1	LM2	LM3	1V1	1V2	1V3	2V1	2V2	2V3
B	WK	WK	Chl.	LM1	LM2	LM3	1V1	1V2	1V3	2V1	2V2	2V3
C	WK	WK	Chl.	LM1	LM2	LM3	1V1	1V2	1V3	2V1	2V2	2V3
D	WK	WK	Chl.	LM1	LM2	LM3	1V1	1V2	1V3	2V1	2V2	2V3
E	3V1	3V2	3V3	4V1	4V2	4V3	5V1	5V2	5V3	6V1	6V2	6V3
F	3V1	3V2	3V3	4V1	4V2	4V3	5V1	5V2	5V3	6V1	6V2	6V3
G	3V1	3V2	3V3	4V1	4V2	4V3	5V1	5V2	5V3	6V1	6V2	6V3
H	3V1	3V2	3V3	4V1	4V2	4V3	5V1	5V2	5V3	6V1	6V2	6V3

Die so beschickten Mikrotiterplatten wurden in einem Behälter mit einer Gasmischung aus 90 % N<sub>2</sub>, 5 % O<sub>2</sub> und 5 % CO<sub>2</sub> gespült, luftdicht verschlossen und für 24 Stunden bei 37 °C inkubiert.

Anschließend wurden die Platten herausgenommen und in jede der Vertiefungen 10 µl einer 8-[<sup>3</sup>H]-Hypoxanthin-Lösung der Konzentration 10 µCi / ml ( $3,7 \times 10^5$  Bq / ml) zugegeben, was einer Radioaktivität von 100 nCi ( $3,7 \times 10^3$  Bq) pro Vertiefung entspricht.

Die Platten wurden in das Behältnis zurückgestellt, erneut mit 90 % N<sub>2</sub>, 5 % O<sub>2</sub>, 5 % CO<sub>2</sub> gespült, dicht verschlossen und bei 37 °C für weitere 24 Stunden inkubiert.

### Bestimmung der Radioaktivität

Der Inhalt der Vertiefungen wurde durch ein Glasfaser-Filterpapier abgesaugt, viermal mit demineralisiertem Wasser gewaschen und bei 70 °C 30 Minuten getrocknet. Das trockene Filterpapier wurde in eine Plastikfolie mit 4 ml einer auf Toluol basierenden Scintillationsflüssigkeit luftfrei eingeschweißt.

Jeder der 96 Flecke auf dem Filterpapier, entsprechend den 96 Kavitäten der Mikrotiterplatte, wurde mit einem Flüssig-Scintillations-Spektrometer für die Dauer von einer Minute vermessen.

### 7.1.3 Auswertung und Ergebnisse

Von der ermittelten Radioaktivität (Angabe in „counts per minute“) der Testsubstanzverdünnungen und der Wachstumskontrolle wurde die der Chloroquinkontrolle (verbleibende Radioaktivität bei maximaler Hemmung) subtrahiert. Aus den so korrigierten Werten wurde die prozentuale Hemmung errechnet.

Aus den vierfach-Bestimmungen wurden jeweils die Mittelwerte gebildet.

Für jede Testsubstanz wurde die Bestimmung der Wachstumshemmung von *P. falciparum* in zwei voneinander unabhängigen Versuchen ermittelt.

Tabelle 7-1: Hemmwirkung der Testsubstanzen auf den Plasmodienstamm Dd2 (Chloroquin-resistent)

Verbindung	Hemmung [%]		
	100 $\mu$ M	10 $\mu$ M	1 $\mu$ M
7a	100	58	16
7b	100	44	4
7c	100	52	7
7d	n. g.	n. g.	n. g.
7e	100	56	23
7f	100	46	2
7g	88	25	22
7h	100	64	10
7i	100	60	6
7j	100	44	9
7k	100	67	0
7l	n. g.	n. g.	n. g.
7m	n. g.	n. g.	n. g.
7n	99	13	1
7o	100	7	0
8a	n. g.	n. g.	n. g.
8c	28	9	8
8e	n. g.	n. g.	n. g.
8f	n. g.	n. g.	n. g.
9b	0	0	0
10b	3	2	2
10e	8	5	2
11a	n. g.	n. g.	n. g.
12b	0	0	0
13d	n. g.	n. g.	n. g.
13f	n. g.	n. g.	n. g.
14f	n. g.	n. g.	n. g.
15b	5	0	0
17a	10	0	0
RO	42	14	8

n. g.: nicht getestet

Tabelle 7-2: Hemmwirkung der Testsubstanzen auf den Plasmodienstamm 3D7 (Chloroquin-sensitiv)

Verbindung	Hemmung [%]		
	100 $\mu$ M	10 $\mu$ M	1 $\mu$ M
<b>7a</b>	99	37	1
<b>7b</b>	97	26	8
<b>7c</b>	99	30	0
<b>7d</b>	99	45	4
<b>7e</b>	99	18	8
<b>7f</b>	98	27	2
<b>7g</b>	81	0	3
<b>7h</b>	98	33	0
<b>7i</b>	98	35	8
<b>7j</b>	98	27	13
<b>7k</b>	98	48	0
<b>7l</b>	99	94	0
<b>7m</b>	99	88	0
<b>7n</b>	95	0	7
<b>7o</b>	99	5	5
<b>8a</b>	3	3	0
<b>8c</b>	24	1	2
<b>8e</b>	2	0	0
<b>8f</b>	0	0	0
<b>9b</b>	17	0	0
<b>10b</b>	11	3	1
<b>10e</b>	20	1	0
<b>11a</b>	26	0	0
<b>12b</b>	0	0	0
<b>13d</b>	100	98	85
<b>13f</b>	92	40	17
<b>14f</b>	0	0	0
<b>15b</b>	12	0	0
<b>17a</b>	9	0	0
<b>RO</b>	n. g.	n. g.	n. g.

n. g.: nicht getestet

Aufgrund der Verfügbarkeit der mit *P. falciparum* infizierten Erythrozyten-Suspension konnten nicht alle Substanzen an beiden Plasmodienstämmen getestet werden.

Die Substanzen **7d**, **7l**, **7m**, **8a**, **8e**, **8f**, **11a**, **13d** **13f** und **14f** wurden nicht mit dem Plasmodienstamm Dd2 getestet, **RO** nicht mit 3D7.

#### 7.1.4 Diskussion

Das Lösungsmittel zeigte keinen Einfluss auf das Wachstum der Plasmodien.

##### **Hemmwirkung auf *P. falciparum* Dd2**

Alle 4-(Alkylidenhydrazono)-1,3-oxazolidin-2-one (**7a-7o**) zeigten bei einer Konzentration von 100  $\mu\text{M}$  eine 100 %ige Wachstumshemmung des Chloroquin-resistenten *P. falciparum*-Stammes Dd2. Bei 10  $\mu\text{M}$  konnte noch ein deutlicher Effekt festgestellt werden, wobei eine Alkyl-, Aryl-Substitution in 5-Position (**7a-7m**) der Alkyl-, Alkyl- Substitution (**7n**, **7o**) überlegen war. Die Testsubstanzen **7e** und **7f** zeigten bei der geringsten Messkonzentration von 1  $\mu\text{M}$  eine Hemmung von 23 bzw. 22 %, was im Vergleich zur Leitsubstanz **7a** (Hemmwirkung: 16 %) eine leichte Wirkverstärkung bedeutet.

##### **Hemmwirkung auf *P. falciparum* 3D7**

Die Wirkung der Testsubstanzen auf den Chloroquin-sensitiven *P. falciparum*-Stamm 3D7 war im Allgemeinen etwas geringer als auf den Stamm Dd2.

Alle 4-(Alkylidenhydrazono)-1,3-oxazolidin-2-one (**7a-7o**) zeigten bei einer Konzentration von 100  $\mu\text{M}$  eine nahezu vollständige Hemmung des Wachstums. Auch bei einer Konzentration von 10  $\mu\text{M}$  konnte noch ein deutlicher Effekt festgestellt werden, der im Allgemeinen jedoch etwas schwächer ausgeprägt war als bei dem Dd2-Stamm. Auch hier zeigte sich die Überlegenheit der Alkyl-, Aryl-Substitution in 5-Position (**7a-7m**) gegenüber der Alkyl-, Alkyl- Substitution (**7n**, **7o**). Die Chlorphenyl-substituierten Derivate **7l** und **7m** zeigten bei einer Konzentration von 10  $\mu\text{M}$  eine beachtliche Hemmung um 90 %. Mit 13% zeigte die Verbindung **7j** die stärkste Hemmung bei einer Konzentration von 1  $\mu\text{M}$ .



### Struktur-Wirkungsbeziehungen

Auf der Grundlage der durchgeführten Messungen können folgende Aussagen über Struktur-Wirkungsbeziehungen der 4-Hydrazono-1,3-oxazolidin-2-one in Bezug auf die Anti-Malaria-Aktivität gemacht werden:

- Das Azin-Strukturelement in 4-Position ist essentiell für die Aktivität. Der Austausch durch Imino-morpholin-4-yl-(**8c**) / Imino-piperidin-1-yl-(**8f**), Acylhydrazon-(**9b**), Semicarbazon-(**10b**) oder Thiosemicarbazon-(**10e**) führt zum Verlust der Wirksamkeit.
- Die Variation des Alkyliden-Teils (Verbindungen **7a-h**) erbrachte nur geringe Wirkverstärkung oder –verminderung.
- Methylierung von *N*-3 (**11a**) führt zu starker Wirkverminderung. Dies kann zum einen durch den sterischen Effekt der Methylgruppe und das Ausbleiben der Möglichkeit der H-Brückenbindung bedingt sein, zum anderen durch die Umwandlung der (*Z*)- in die (*E*)-Form und der daraus resultierenden Anordnung im Raum (s. Abschnitt 3.6).
- Formales Entfernen der Carbonylgruppe in 2-Position (**RO**) geht gleichfalls mit Abschwächung der Wirkung einher.
- In Position 5 erwies sich die Aryl-, Alkyl-Substitution (**7a-7m**) einer Alkyl-, Alkyl-Substitution (**7n, 7o**) überlegen.

Es wurde je ein Vertreter der Stoffklassen **13**, **14**, **15** und **17** exemplarisch auf ihre Aktivität gegen Plasmodien getestet.

Einen bemerkenswerten Befund lieferten dabei die  $\alpha$ -Hydroxy-carbazon-ester **13**: Mit einer 98 %igen Hemmwirkung auf den Plasmodienstamm 3D7 bei einer Konzentration von 10  $\mu$ M und einer 85 %igen Hemmung bei 1  $\mu$ M zeigte Verbindung **13d** den stärksten Effekt aller gemessenen Verbindungen auf diesen Stamm und ermutigt zu weiteren Testungen dieser Substanzklasse.

## 7.2 Bestimmung der minimalen Hemmkonzentration von *E. coli*, *S. aureus*, *E. faecalis* und *P. aeruginosa*

Aus den unterschiedlichen Stoffklassen der Kapitel 3-5 wurde je ein Vertreter hinsichtlich seiner Wirkung auf bakterielle Krankheitserreger untersucht. Dazu wurde in Zusammenarbeit mit der Arbeitsgruppe Heisig, Abteilung Biologie und Mikrobiologie des Instituts für Pharmazie in Hamburg, der Einfluss auf das Wachstum von *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus*, *Enterococcus faecalis* und *Pseudomonas aeruginosa* ermittelt. Die minimalen Hemmkonzentration (MHK) wurde dabei durch Mikrobouillonverdünnungstests bestimmt.

### 7.2.1 Material und Methoden

Nachfolgende Testung wurde nach DIN 58940 Teil 8 (Methoden zur Empfindlichkeitsprüfung von bakteriellen Krankheitserregern gegen Chemotherapeutika) durchgeführt.

#### **Bakterienstämme**

<i>Escherichia coli</i>	(ATCC 25922)
<i>Staphylococcus aureus</i>	(ATCC 25923)
<i>Enterococcus faecalis</i>	(ATCC 29212)
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	(ATCC 27853)

#### **Kultivierung der Bakterien**

Als Nährmedium wurde sterile Mueller-Hinton Bouillon (MHB) verwendet. Die Beimpfung erfolgte durch Vergleich mit einem standardisierten Inokulum, das durch Einstellen einer Trübung nach McFarland-Standard 0,5 erhältlich ist. Hierzu wurden, nach DIN 58940, 4 bis 5 Kolonien einer Übernachtskultur auf Chinablau-Lactose-Agar auf MHB überimpft und auf  $1 \times 10^8$  KBE / ml eingestellt (UV-spektroskopische Kontrolle der Trübung). Diese Suspension wurde in MHB auf eine Keimzahl von  $1 \times 10^6$  KBE / ml verdünnt. In den Vertiefungen der Mikrotiterplatte ergab sich durch die Mischung mit den Substanzverdünnung bzw. den Kontrollen im Verhältnis 1 : 2 eine tatsächliche Keimzahl von  $5 \times 10^5$  KBE / ml.

### **Herstellung der Verdünnungsreihen**

Zur Herstellung der Stammlösungen (S) wurde von jeder Testsubstanz wurden 5,1 mg in 1 ml DMSO gelöst. Um eine Verdünnung der Konzentration 128 µg / ml ( $V_1$ ) zu erhalten wurden 25 µl der jeweiligen Stammlösung zu einer Mischung aus 900 µl MHB und 75 µl DMSO zugegeben\*. Durch serielle Verdünnungen, beginnend mit  $V_1$ , im Verhältnis 1 : 2 mit MHB wurden die Verdünnungen  $V_2$ - $V_{11}$  mit Substanzkonzentrationen von 64 bis 0,125 µg / ml hergestellt.

### **Geräte**

Verwendet wurden Mikrotiterplatten mit  $8 \times 12 = 96$  Kavitäten zu je 300 µl. Zum Befüllen mit Bakteriensuspension wurde eine 50 µl Mehrkanalpipette eingesetzt. Die Testsubstanzverdünnung wurde mittels einer 50 µl Pipette auf die Platten aufgebracht.

#### 7.2.2 Durchführung der Messungen

50 µl der Testsubstanzverdünnung  $V_1$ - $V_{11}$  wurden in die Vertiefungen einer Mikrotiterplatte in 2 Reihen pipettiert (mit fallender Konzentration von Vertiefung „1“ bis „11“).

Zur Überprüfung des Testsystems wurde eine Reihe mit den Verdünnungen eines Antibiotikums mit bekannter MHK für die jeweiligen Stämme beschickt. Dafür wurde Norfloxacin verwendet.

Als Wachstumskontrolle wurde eine Reihe mit 50 µl MHB ohne weiteren Zusatz von Substanz befüllt.

Zur Prüfung auf eventuell auftretende antibakterielle Effekte des Lösungsmittels wurde eine Verdünnungsreihe unter Verwendung des Lösungsmittels (DMSO) ohne Testsubstanz hergestellt und analog den Testsubstanzverdünnungen aufgegeben.

Alle Kavitäten der Testreihe wurden anschließend mit 50 µl der Verdünnung des Bakterienstammes befüllt. Dadurch wurden die Konzentrationen der eingebrachten Substanzlösungen nochmals um die Hälfte reduziert, was später beim Ablesen der MHK berücksichtigt wurde.

---

\* Ohne den Zusatz von DMSO blieben die Substanzen bei Zugabe von MHB nicht in Lösung.

Der Inhalt der Platten wurde nach Beimpfen durch Anklopfen an die Plattenseiten durchmischt und für 16 Stunden bei 37 °C bebrütet.

Um die Wahrscheinlichkeit der Kontamination mit fremden Keimen möglichst klein zu halten, wurden die Arbeiten grundsätzlich an einer Sterilwerkbank mit laminarer Verdrängungsströmung durchgeführt. Die Sterilität des MHB wurde überprüft, indem das Originalgefäß ebenfalls für 16 Stunden bei 37 °C bebrütet und auf Wachstum kontrolliert wurde.

### 7.2.3 Auswertung und Ergebnisse

Nach Bebrütung wurde das Testergebnis von der Mikrotiterplatte mit bloßem Auge im Durchlicht mit Hilfe eines Spiegels ermittelt. Die Testsubstanzkonzentration, bei der gerade keine Trübung (Sediment) erkennbar war, wurde als minimale Hemmkonzentration abgelesen.

Tabelle 7-3: MHK-Werte gegenüber *E. coli*, *S. aureus*, *E. faecalis* und *P. aeruginosa*

Testsubstanz	MHK (µg / ml)			
	<i>E. coli</i> (ATCC 25922)	<i>S. aureus</i> (ATCC 25923)	<i>E. faecalis</i> (ATCC 29212)	<i>P. aerug.</i> (ATCC 27853)
<b>7m</b>	> 64	<b>64</b>	<b>64</b>	> 64
<b>10a</b>	> 64	> 64	> 64	> 64
<b>10e</b>	> 64	> 64	> 64	> 64
<b>10h</b>	> 64	> 64	> 64	> 64
<b>15a</b>	> 64	> 64	> 64	> 64
<b>Norfloxacin</b>	0,06	0,5	2	2

### 7.2.4 Diskussion

Keine der getesteten Verbindungen zeigte Einfluss auf das Wachstum von *E. coli* und *P. aeruginosa*. Für die Substanz **7m** wurde für *E. faecalis* und *P. aeruginosa* die MHK von 64 µg / ml ermittelt.

Von weiteren Untersuchungen auf antibakterielle Aktivität wurde abgesehen.

## 7.3 Bestimmung der fungiziden, insektiziden, akariziden und herbiziden Aktivität

Ausgewählte Derivate der  $\alpha$ -Hydroxycarbazon-ester (**13a1**, **13d**, **13e**), der 5-Ethoxy-3,6-dihydro-1,3,4-oxadiazin-2-one (**15b**, **15c**, **15d**, **15e**), der 4-Amino-2-oxo-2,5-dihydrofuran-3-carbonsäure-methylester **16** und das 1*H*,7*H*-Furo[3,4-*d*] pyrimidin-2,4,5-trion **17a** wurden in der biologischen Abteilung des **Odawara Research Center** der Firma **Nippon Soda Co. (Japan)** auf ihre fungiziden, herbiziden, insektiziden und akariziden Eigenschaften untersucht.

### 7.3.1 Untersuchungen zur fungiziden Aktivität

Zur Bestimmung der fungiziden Aktivität wurden sowohl *in vitro*- als auch *in vivo*-Untersuchungen durchgeführt.

#### **Testung der fungiziden Aktivität *in vitro***

Die *in vitro*-Testungen erfolgten mit jeweils 50  $\mu$ l einer Lösung der Testsubstanz (Konzentration 25 ppm) und demselben Volumen von Bakterien-, Pilzsporen- oder Mycelsuspension auf Mikrotiterplatten. Nach Inkubation wurden die Platten visuell ausgewertet.

Folgende Testkeime wurden verwendet:

- *Pseudomonas syringae* pv. *Lachrymans* (PL)
- *Pythium aphanidermatum* (PA)
- *Rhizoctonia solani* (RS)
- *Botrytis cinerea*, Benzimidazol-resistent (BC<sub>r</sub>)
- *Botrytis cinerea*, Benzimidazol-sensitiv (BC<sub>s</sub>)
- *Penicillium italicum* (PI)
- *Cercospora beticola* (CB)
- *Diaporthe citri* (DC)
- *Alternaria alternata* apple pathotype (AA)
- *Gibberella fujikuroi* (GF)
- *Septoria nodorum* (SN)

Das Ergebnis der *in vitro*-Testungen wird in Tabelle 7-4 als antimikrobieller Aktivitäts-Index wiedergegeben:

Tabelle 7-4: Antimikrobieller Aktivitäts-Index

Verbindung	PL	PA	RS	BC <sub>r</sub>	BC <sub>s</sub>	PI	CB	DC	AA	GF	SN
<b>13a1</b>	<b>1</b>	<b>1</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>3</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>2</b>	<b>0</b>
<b>13d</b>	<b>1</b>	<b>0</b>	<b>5</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>3</b>	<b>0</b>
<b>13e</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>1</b>	<b>0</b>
<b>15b</b>	<b>2</b>	<b>1</b>	<b>4</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>1</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>1</b>
<b>15c</b>	<b>1</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>0</b>
<b>15d</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>1</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>1</b>	<b>0</b>
<b>15e</b>	<b>0</b>	<b>1</b>	<b>4</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>1</b>	<b>0</b>	<b>2</b>	<b>0</b>
<b>16</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>1</b>	<b>0</b>
<b>17a</b>	<b>2</b>	<b>0</b>	<b>4</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>3</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>1</b>	<b>0</b>

0: kein Effekt, 10: komplette Wachstumshemmung

### Testung der fungiziden Aktivität *in vivo*

Zur Bestimmung der *in vivo*-Aktivität wurden Setzlinge mit einer 0,01 %igen Lösung der Testsubstanz besprüht („Topfmethode“) oder die Blüten („Blütenmethode“) bzw. die Wurzel („Wurzelmethode“) der Pflanze in diese Lösung getaucht. Nach dem Trocknen wurden die Pflanzen mit Sporensuspensionen der verschiedenen pathogenen Pilze beimpft. Die Wirksamkeit wurde über den Prozentsatz der nicht erkrankten Pflanzen ermittelt. Die Konzentration der Testlösung betrug in der ersten Testreihe 100 ppm. Tabelle 7-5 gibt eine Übersicht über die in den *in vivo*-Tests verwendeten Krankheitserreger<sup>83, 84</sup>, die Bezeichnung der Krankheit und die betroffene Kulturpflanze.

Tabelle 7-5:

Krankheitserreger	Krankheit	Pflanze
<i>Venturia inaequalis</i>	Schorf ( <i>scab</i> )	Apfel
<i>Botrytis cinerea</i>	Grauschimmel ( <i>gray mold</i> )	Kidneybohne
<i>Erysiphe graminis</i>	Echter Mehltau ( <i>powdery mildew</i> )	Weizen
<i>Phytophthora infestans</i>	Kraut- u. Knollenfäule ( <i>late blight</i> )	Tomate
<i>Puccinia recondita</i>	Blattrost ( <i>leaf rust</i> )	Weizen

In den *in vivo*-Tests zeigten nur die Verbindungen **15e** und **17a** eine Wirksamkeit von jeweils 13 % an mit *Venturia inaequalis* infizierten Apfelbaum-Setzlingen. Die Verbindung **13a1** war ebenfalls mit 13 % schwach aktiv gegen *Erysiphe graminis* auf Weizen.

### 7.3.2 Untersuchungen zur insektiziden und akariziden Aktivität

Die von Testspezies befallenen Pflanzen wurden mit einer Lösung der zu untersuchenden Substanz (Konzentration 125 ppm) besprüht (bei *Pseudaletia separata* wurden die Blätter eingetaucht) und nach mehreren Tagen die Mortalität der Schädlinge in Prozent gegenüber geeigneten Standardsubstanzen bestimmt (s. Tabelle 7-6). Als Referenz für Armyworm und Baumwollblattlaus wurde Cypermethrin (1,95 ppm), für die gemeine Spinnmilbe Dicofol (125 ppm) verwendet.

Tabelle 7-6:

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

In der getesteten Konzentration zeigten die Verbindungen **15c** und **15e** eine 14 %ige, Verbindung **17a** eine 7 %ige Hemmung des Wachstums der Gemeinen Spinnmilbe.

### 7.3.3 Untersuchungen zur herbiziden Aktivität

Die Testung im Gewächshaus auf herbizide Aktivität wurde als „post-emergence-Test“ und als „pre-emergence-Test“ durchgeführt.

#### „post-emergence-Test“

Im Blattstadium wurden Lösungen bestimmter Konzentration der Testsubstanzen auf die Blätter der Unkräuter\* aufgetragen. Zwei Wochen nach der Behandlung wurde die herbizide Aktivität mit einer Skala von 0 (kein Effekt) bis 10 (Tod der Pflanze) bewertet.

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

Tabelle 7-7: Ergebnisse des „post-emergence-Tests“

<b>Verbindung</b>	<b>Aktivität</b>	<b>Pflanze</b>
<b>13a1</b>	2	<i>Amaranthus retroflexus</i>
<b>15c</b>	4	<i>Setaria faberi</i>
<b>15b</b>	2	<i>Setaria faberi</i>
<b>15b</b>	3	<i>Amaranthus retroflexus</i>

Die weiteren getesteten Verbindungen zeigten keine Aktivität. Die ermittelte herbizide Aktivität der getesteten Verbindungen gab keinen Anlass für weitere Untersuchungen.

#### „pre-emergence-Test“

In einen lehmigen Sandboden wurden die Samen\* in einer Tiefe von 5 mm gesät. Die Lösung der Testsubstanzen wurde über die Oberfläche des Bodens versprüht. Drei Wochen nach der Behandlung wurden die herbiziden Effekte visuell bestimmt und nach oben genannter Skala eingeteilt.

Keine der getesteten Substanzen zeigte im „pre-emergence-Test“ Aktivität.

Aufgrund der geringen fungiziden, insektiziden, akariziden und herbiziden Aktivität der getesteten Verbindungen wurde von weiteren diesbezüglichen Untersuchungen abgesehen.

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



## 7.4 Untersuchung auf Anti-Tuberkulose-Aktivität

Zur Förderung der Entwicklung neuer Arzneimittel gegen Tuberkulose wurde 1994 vom „National Institute of Allergy and Infectious Disease“ (NIAID) in den USA die „Tuberculosis Antimicrobial Acquisition & Coordinating Facility“ (TAACF) gegründet. Die TAACF umfasst neben vielen anderen Teilbereiche der Arzneimittelentwicklung auch *in vitro*- und *in vivo*-Aktivitätstestungen von Substanzen gegen *Mycobacterium tuberculosis*.

Eine Auswahl der dargestellten Substanzen wurde von der TAACF auf Anti-Tuberkulose-Aktivität gegen *Mycobacterium tuberculosis* H<sub>37</sub>Rv (ATCC 27294) getestet.

Die Aktivität wurde mit dem Mikrobouillonverdünnungstest „Microplate Alamar Blue Assay“ (MABA)<sup>85</sup> bestimmt.

Der „Almar blue“-Farbstoff stellt einen allgemeinen Indikator für zelluläres Wachstum dar. Die oxidierte Form (blau, nichtfluoreszierend) wird bei Reduktion rosa und zeigt Fluoreszenz. Wachstum kann folglich visuell oder fluorimetrisch bestimmt werden.

Als Nährmedium wurde BACTEC-12B verwendet.

Tabelle 7-8: Aktivität von ausgewählten Testsubstanzen gegen *Mycobacterium tuberculosis* H<sub>37</sub>Rv (ATCC 27294)

<b>Verbindung</b>	<b>MHK (µg / ml)</b>	<b>Hemmung [%]</b>
<b>7c</b>	> 6,25	0
<b>7m</b>	> 6,25	0
<b>7o</b>	> 6,25	0
<b>9b</b>	> 6,25	0
<b>9c</b>	> 6,25	0
<b>9d</b>	> 6,25	0
<b>9e</b>	> 6,25	0
<b>10a</b>	> 6,25	0
<b>10c</b>	> 6,25	0

Keine der getesteten Verbindungen zeigte Aktivität gegen *Mycobacterium tuberculosis*.

Für weitere Untersuchungen sind Substanzen interessant, die bei einer Konzentration von 6,25 µg / ml eine 90%ige Hemmung zeigen.

## 8 Zusammenfassung

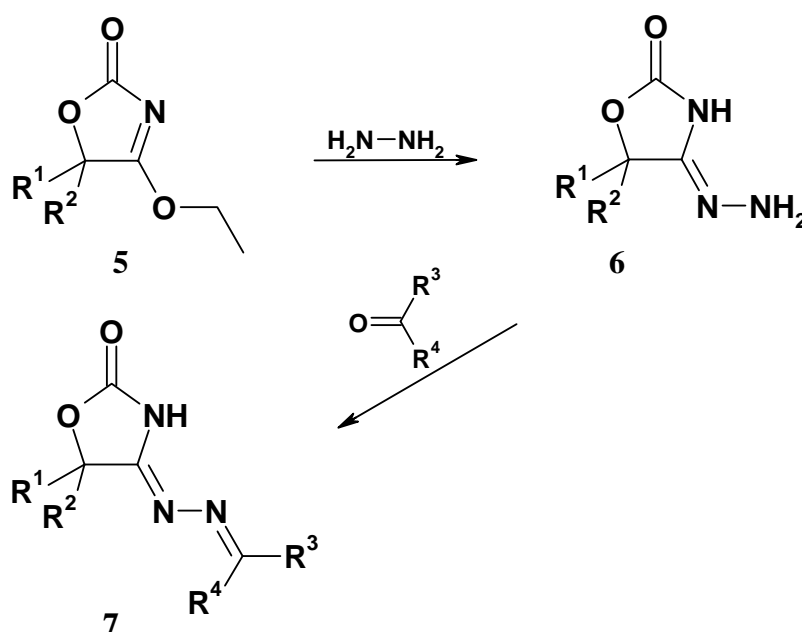
Die vorliegende Arbeit beschäftigt sich mit der Synthese, Analytik und der Messung der biologischen Aktivität von 4-Hydrazono-1,3-oxazolidin-2-onen, 5-Ethoxy-3,6-dihydro-2*H*-1,3,4-oxadiazin-2-onen und 1*H*,7*H*-Furo[3,4-*d*]-pyrimidin-2,4,5-trionen.

Im Rahmen von Strukturmodifikationen einer Leitsubstanz wurden 4-Hydrazono-1,3-oxazolidin-2-one zur Testung auf Anti-Malaria-Aktivität synthetisiert. Dabei wurde ein Syntheseweg entwickelt, der die Stoffklasse der 4-Ethoxy-1,3-oxazol-2(5*H*)-one **5** als Zwischenverbindung nutzt:

In einer *Pinner*-Reaktion wurden aus  $\alpha$ -Hydroxy-carbonitrilen und Ethanol /  $\text{HCl}_{(g)}$  die  $\alpha$ -Hydroxyimidoester-hydrochloride gewonnen. Die durch basische Extraktion freigesetzten korrespondierenden  $\alpha$ -Hydroxyethylimide konnten mit CDI zu den 4-Ethoxy-1,3-oxazol-2(5*H*)-onen **5** cyclisiert werden.

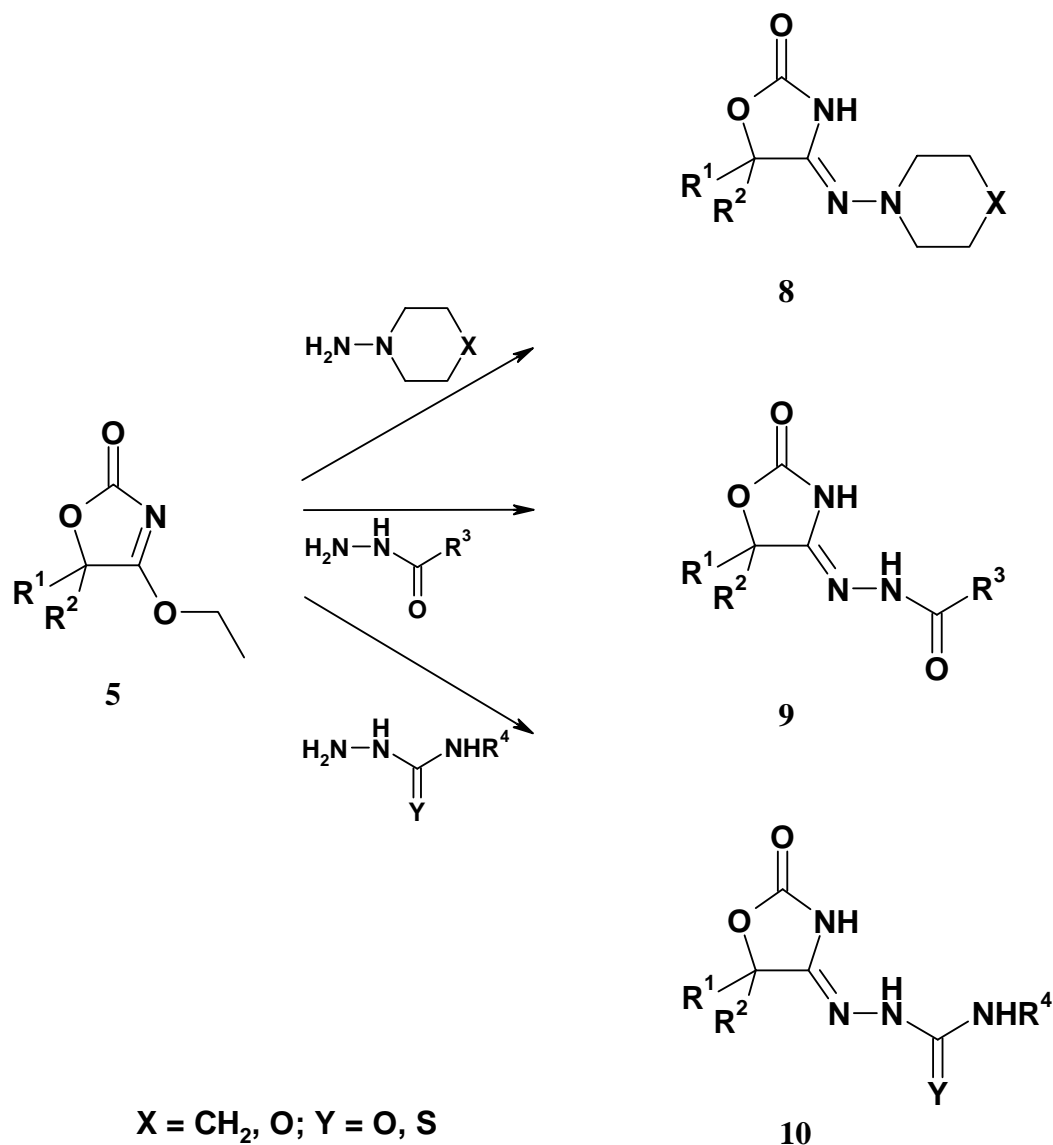
Durch Hydrazinolyse der Verbindungen **5** und anschließender Kondensation mit unterschiedlichen Ketonen wurde der Alkylden-Rest variiert (Schema 1). Für die Substituenten in 5-Position ( $\text{R}^1$ ,  $\text{R}^2$ ) wurden Methyl-, Aryl- sowie mit Cyclohexyl- eine Alkyl-, Alkyl-Kombination realisiert. Röntgenkristallographische Untersuchungen zeigten, dass die Verbindungen **7** in (*Z*)-Konfiguration, bezogen auf die Doppelbindung an C-4, vorliegen.

Schema 1:



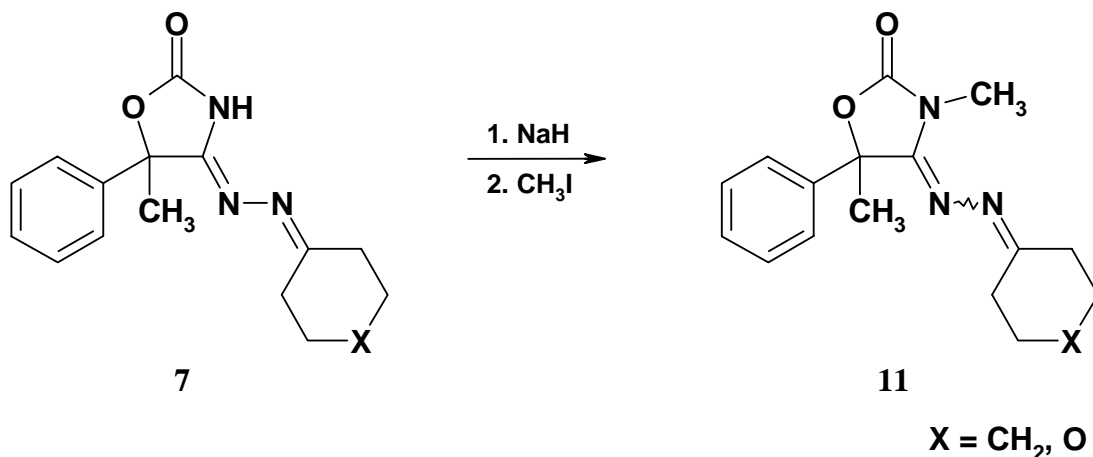
Das Azin-Strukturelement in 4-Position wurde durch Piperidin-1-ylimino / Morpholin-4-ylimino- **8**, Acylhydrazono- **9** und (Thio)Semicarbazono-Strukturen **10** substituiert, indem die Verbindungen **5** mit den entsprechenden Hydrazin-Derivaten zur Reaktion gebracht wurden.

Schema 2:



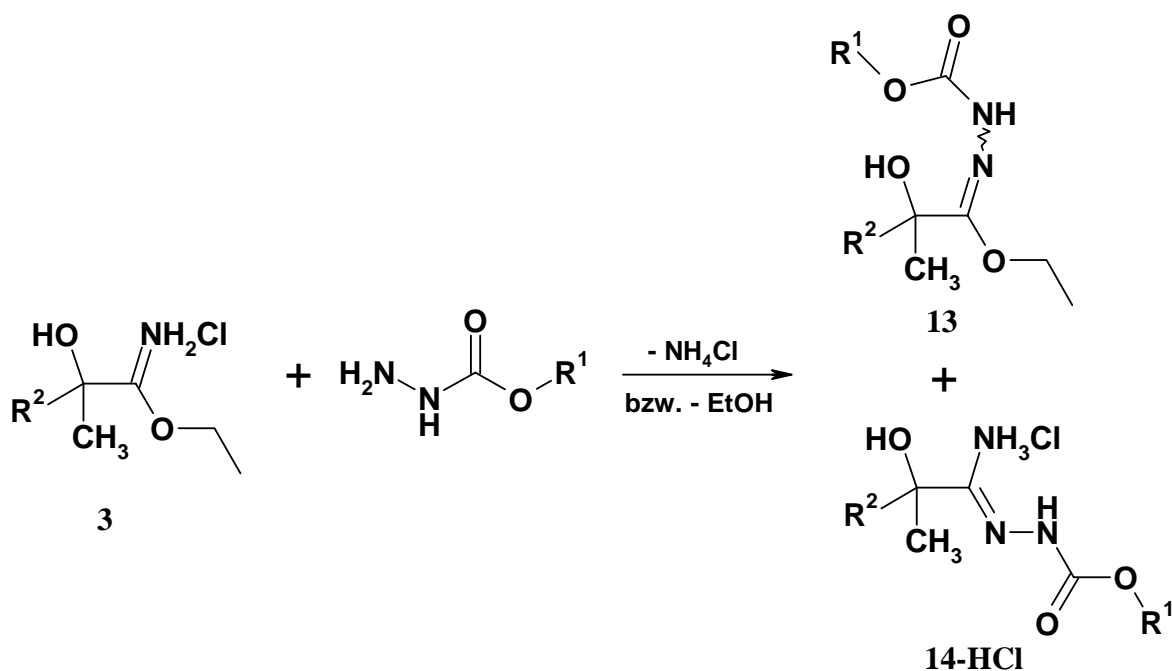
*N*-3 der Leitstruktur **7** konnte mit Methyljodid alkyliert werden. Die Verbindungen **11** fielen als (*E/Z*)-Isomerengemische an, die sich in DMSO-*d*<sub>6</sub> gelöst vollständig in die (*Z*)-Form umwandelten.

Schema 3:



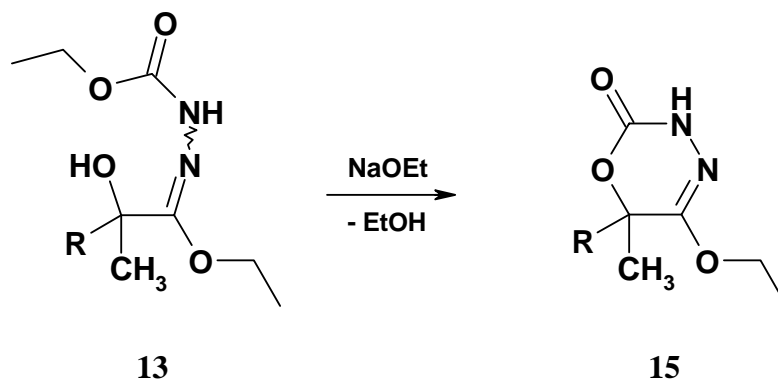
Die Reaktion der  $\alpha$ -Hydroxyimidoester-hydrochloride **3** mit Carbazaten führte zu den (*E/Z*)- $\alpha$ -Hydroxycarbazon-estern **13**, wobei das (*E*)-Isomer stets in größerem Ausmaß gebildet wurde. Als Nebenreaktion trat unter Abspaltung von Ethanol anstelle des Ammoniumchlorids die Bildung von  $\alpha$ -Hydroxy-*N'*-ethoxycarbonylamidrazonen **14** auf.

Schema 4:



Das (*E/Z*)-Isomerengemisch **13** konnte in sehr guten Ausbeuten mit Natriummethanolat in siedendem Ethanol cyclisiert werden. Somit konnte die in der Literatur beschriebene Isomerisierung bei höheren Temperaturen bestätigt werden.

## Schema 5:

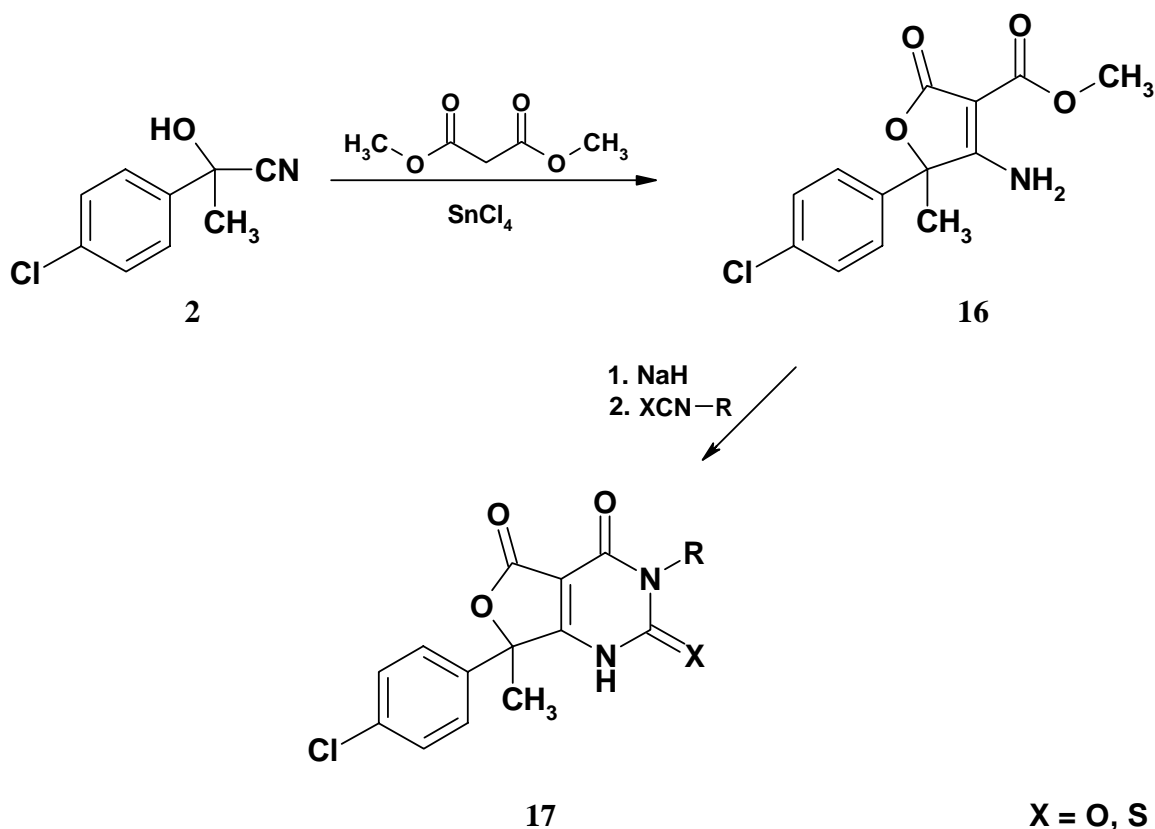


Mit der Addition der Hydrazin-carbonyl-Komponente an  $\alpha$ -Hydroxyimidoester-hydrochloride und anschließendem intramolekularem Ringschluss wurde ein elegantes Syntheseverfahren zur Darstellung der an *N*-3 unsubstituierten 5-Ethoxy-3,6-dihydro-2*H*-1,3,4-oxadiazin-2-onen entwickelt.

In einer zweistufigen Synthesefolge wurde, ausgehend von  $\alpha$ -Hydroxy-carbonitrilen, das bisher unbekannte bicyclische Ringgerüst der 1*H*,7*H*-Furo[3,4-*d*]pyrimidin-2,4,5-trione **17** aufgebaut.

Mit Hilfe von Zinn(IV)-chlorid als Lewis-Säure findet die Addition von Dimethylmalonat an  $\alpha$ -Hydroxy-carbonitril und anschließend spontaner Ringschluss zum 4-Amino-2-oxo-2,5-dihydrofuran-3-carbonsäure-methylester **16** statt. Der Deprotonierung von **16** folgt die Umsetzung mit Iso(thio)-cyansäureester, der sich wiederum ein intramolekularer Ringschluss zum Bicyclus **17** anschließt.

## Schema 6:



Aus den Bestimmungen der Wachstumshemmung von *P. falciparum* der 4-Hydrazono-1,3-oxazolidin-2-one **7-11** konnten folgende Struktur-Aktivitäts-Beziehungen abgeleitet werden:

- Das Azin-Strukturelement in 4-Position ist essentiell für die Wirkung.
- Die Variation des Alkylden-Teils erbrachte keine wesentliche Wirkverstärkung oder -verminderung.
- Methylierung von N-3 führt zu starker Wirkverminderung.
- Formales Entfernen der Carbonylgruppe in 2-Position geht gleichfalls mit Abschwächung der Wirkung einher.
- In Position-5 erwies sich die Aryl-, Alkyl-Substitution der Alkyl-, Alkyl-Substitution als überlegen.

Ausgewählte Substanzen wurden auf antibakterielle Eigenschaften untersucht. Dabei zeigte die Verbindung **7m** eine Hemmung des Wachstums von *S. aureus* und *E. faecalis*. Die MHK betrug jeweils 64 µg/ml.

Die Testungen auf fungizide, insektizide, akarizide und herbizide Aktivität zeigten keine oder nur sehr geringe Wirkungen.

Keine der auf Anti-Tuberkulose-Aktivität getesteten Verbindungen zeigte Wirkung gegen *Mycobacterium tuberculosis*.



## 9 Summary

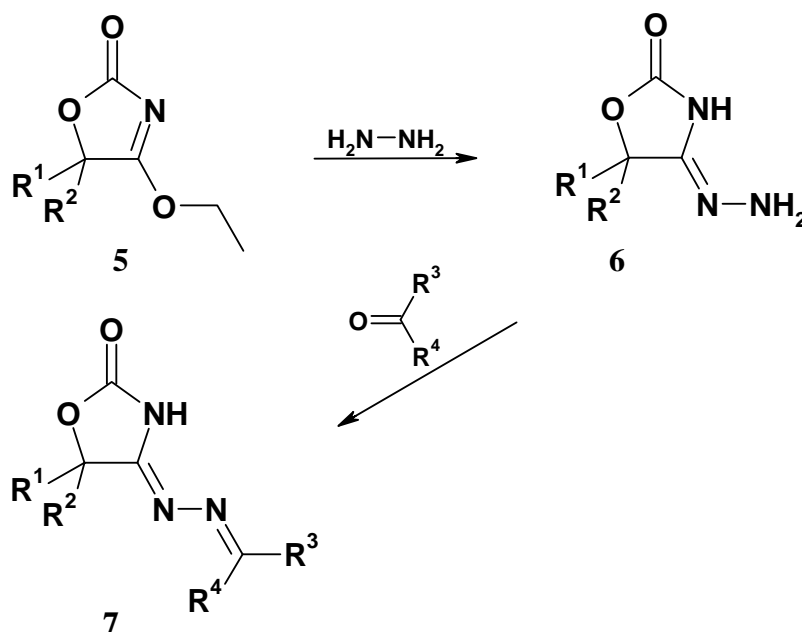
The objective of this work was the synthesis, analysis and biological evaluations of 4-hydrazono-1,3-oxazolidin-2-ones, 5-ethoxy-3,6-dihydro-2*H*-1,3,4-oxadiazin-2-ones and 1*H*,7*H*-furo[3,4-*d*]-pyrimidin-2,4,5-triones.

In the context of structure variations a series of 4-hydrazono-1,3-oxazolidin-2-ones were prepared and tested for antimalarial activity. Hereby a new synthetic pathway, using the 4-ethoxy-1,3-oxazol-2(5*H*)-ones **5** as intermediates, was established:

$\alpha$ -hydroxy-carbonitriles and ethanol /  $\text{HCl}_{(g)}$  gave in a *Pinner*-reaction the  $\alpha$ -hydroxy-ethylimidate-hydrochlorides. Cyclisation of the correspondent bases with 1,1'-carbonyldiimidazole (CDI) lead to the 4-ethoxy-1,3-oxazol-2(5*H*)-ones **5**.

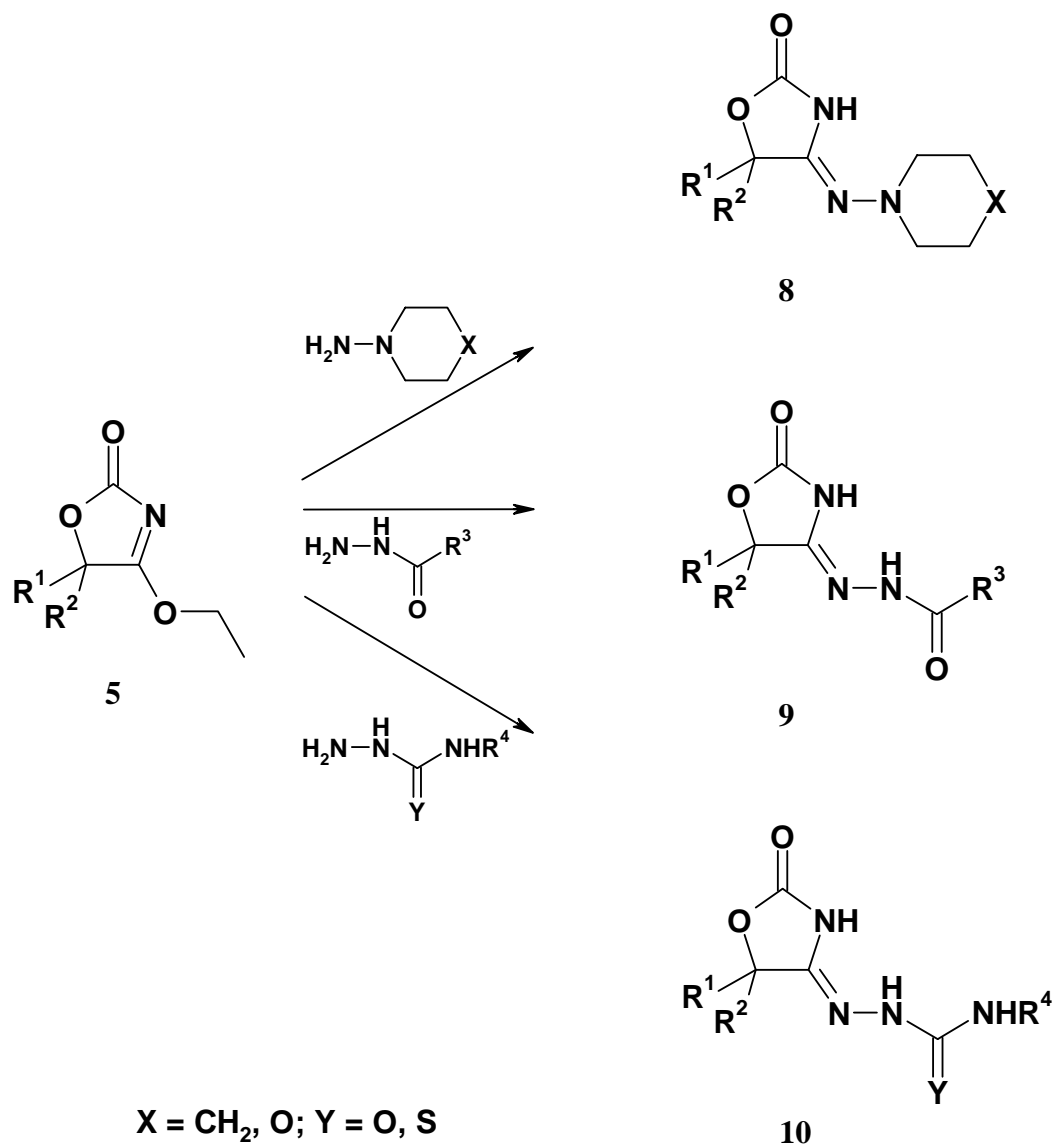
Hydrazinolysis of **5** followed by condensation with various ketones gave the final compounds, differing in the alkylidene-substituents (**scheme 1**). Derivatives with methyl-, aryl- as well as cyclohexyl- as an alkyl-, alkyl-substitution pattern were synthesized. Crystallographic investigations prove the (*Z*)-configuration of **7**.

**scheme 1:**



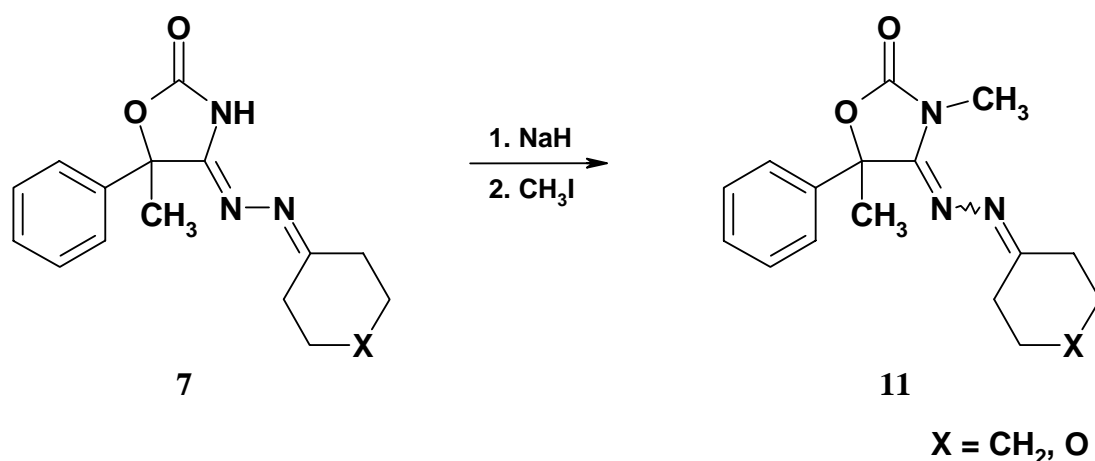
Different hydrazine-derivatives were successfully used to convert **5** into the 4-morpholine-4-ylimino-**8**, 4-acylhydrazono-**9** and 4-(thio)semicarbazono-derivatives **10** as a modification of the 4-positioned azine-structure.

**scheme 2:**



*N*-3 of the pharmaceutical lead **7** was methylated with iodomethane. The compound **11** was obtained as a mixture of the (*E*)- and (*Z*)-isomer. Dissolved in DMSO, complete transformation to the (*Z*)-isomer was discovered.

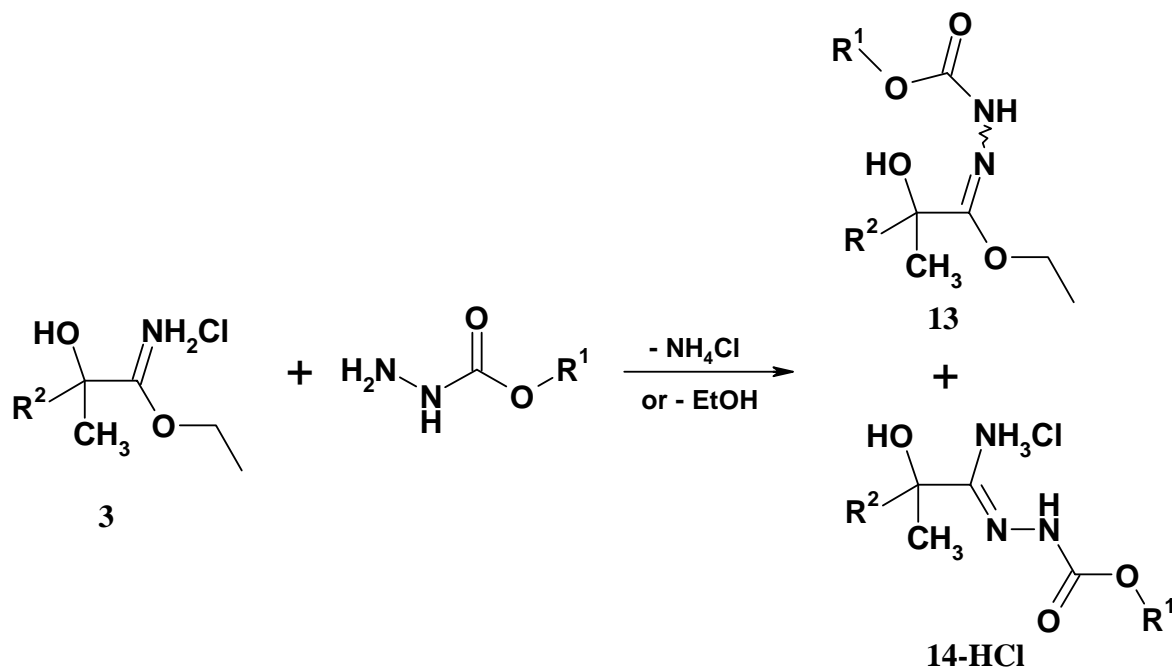
## scheme 3:



Variations of the antifungal active 5-alkoxy-3-phenyl-3,6-dihydro-2*H*-1,3,4-oxadiazin-2-one resulted in the 5-ethoxy-3,6-dihydro-2*H*-1,3,4-oxadiazin-2-ones **15** that were also accessible from the  $\alpha$ -hydroxy-ethylimidate-hydrochlorides.

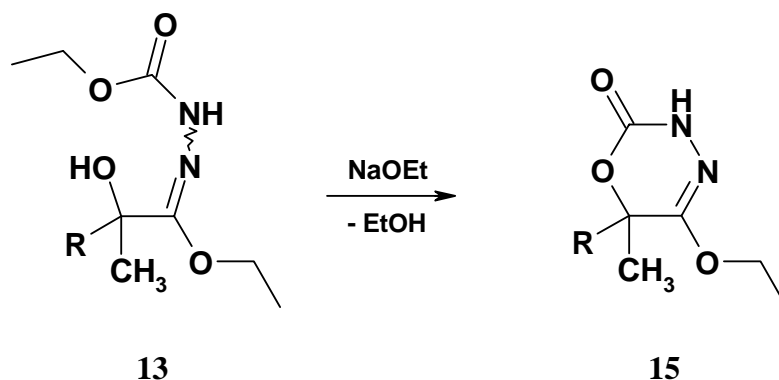
Reaction of the  $\alpha$ -hydroxy-ethylimidate-hydrochlorides **3** with carbazates yielded the (*E/Z*)  $\alpha$ -hydroxycarbazon-ester **13**, whereas the formation of the *E*-isomer was preferred. As a side reaction  $\alpha$ -hydroxy-*N'*-ethoxycarbonylamidrazone **14** was formed by loss of ethanol instead of ammoniumchloride.

## scheme 4:



Heating of the (*E/Z*) mixture of **13** in ethanol with sodium ethoxide afforded cyclisation in a very high yield. Thus isomerisation at high temperatures as described in literature could be confirmed.

## scheme 5:

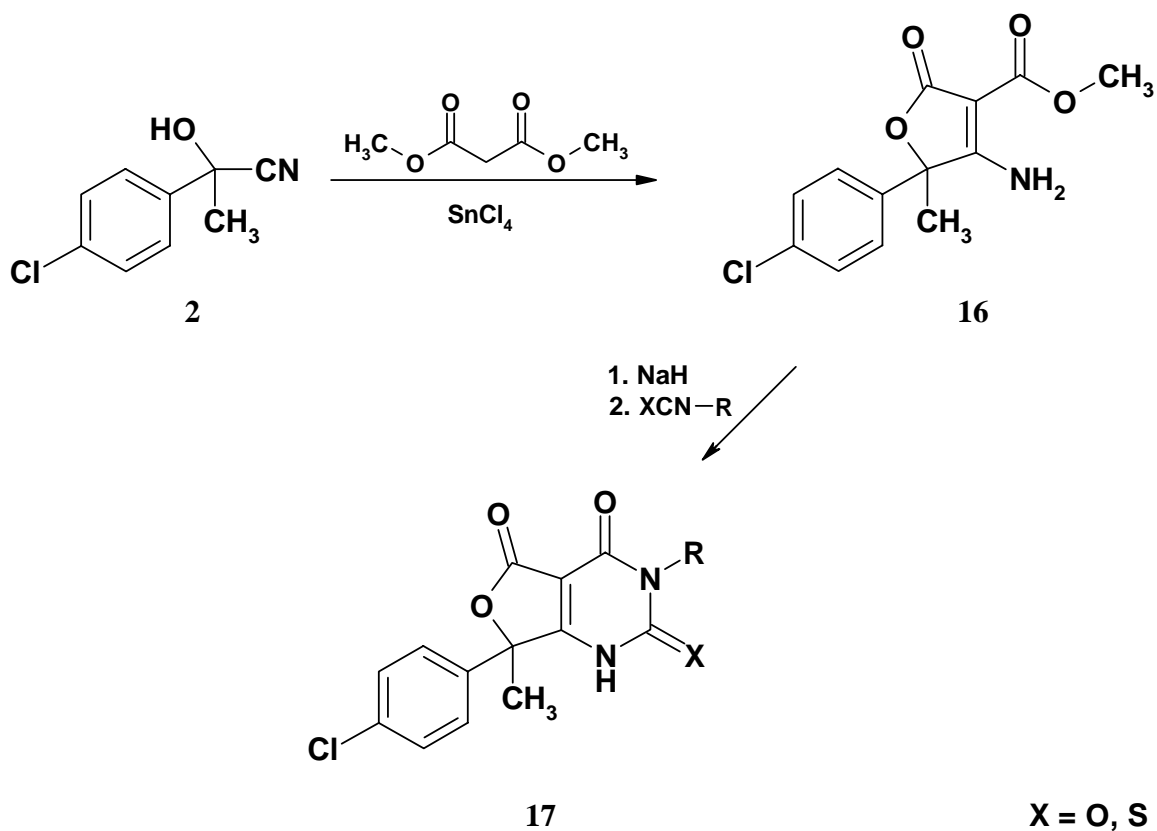


On addition of the hydrazine-carbonyl-component and subsequent intramolecular ring closure, an elegant pathway for synthesizing 5-ethoxy-3,6-dihydro-2*H*-1,3,4-oxadiazin-2-ones unsubstituted on the *N*-3 was developed.

Starting from  $\alpha$ -hydroxy-carbonitriles the bicyclic system 1*H*,7*H*-furo[3,4-*d*]-pyrimidin-2,4,5-trione **17** was built up in a two-step reaction.

Adding dimethylmalonate to  $\alpha$ -hydroxy-carbonitrile and spontaneous ring closure by means of tin(IV)-chloride as a Lewis acid leads to the methyl-4-amino-2-oxo-2,5-dihydrofuran-3-carboxylate **16**. Deprotonating of **16** and the addition of iso(thio)cyanates is followed again by spontaneous intramolecular cyclisation.

**scheme 6:**



The synthetic and analytical chapters are followed by the methods of the biological evaluations and the discussion of their results.

Evaluation of the antimalarial activity of 4-hydrazono-1,3-oxazolidin-2-ones **7-11** resulted in the following structure-activity-relationships:

- The 4-positioned azine structure is essential for the antimalarial effect.
- Variation of the alkylidene part did not essentially effect the activity.
- Methylation of *N*-3 goes along with an enormous diminution of the effect.

- Elimination of the carbonyl-group in 2-position is also associated with an effect diminishment.
- Aryl- alkyl-substitution in 5-position is predominant to alkyl- alkyl-substitution.

Selected substances were evaluated for antibacterial properties. Herein, compound **7m** revealed inhibition of the growth of *S. aureus* and *E. faecalis*, each with a MIC of 64 µg/ml.

Tests for fungicide, insecticide, acaricide and herbicide activity showed little or no effects.

None of the substances screened for antituberculosis activity showed any effect on *Mycobacterium tuberculosis*.

## 10 Literaturverzeichnis

1. Wess, G., Urmann, M., Sickenberger, B., *Angew. Chem.* **113**, 3443 (2001).
2. Mager, P. P., *Pharmazie in unserer Zeit* **16**, 97 (1987).
3. Geffken, D., *Synthesis* **1981**, 38.
4. Sternberg, J. A., Geffken, D., Adams, J. B. Jr., Jordan, D. B., Pöstges, R., Sternberg, C. G., Campbell, C. L., Moberg, W. K., Livingston, R. S., *Synthesis and Chemistry of Agrochemicals V ACS Symp. Ser.* **686**, 216 (1998).
5. Joshi, M. M., Sternberg, J. A., *Proc. Br. Crop. Prot. Con. - Pests Dis.* **1**, 21 (1996).
6. Geffken, D., Holst, C., *Pharmazie* **49**, 821 (1994).
7. Willrodt, I., *Dissertation Hamburg* (1997).
8. Curtius, T., Lublin, A., *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **33**, 2460 (1900).
9. Hünig, S., Fritsch, K. H., *Liebigs Ann. Chem.* **609**, 143 (1957).
10. Hünig, S., Köbrich, G., *Liebigs Ann. Chem.* **617**, 206 (1958).
11. Moreno-Manas, M., Padros, I., *J. Heterocycl. Chem.* **30**, 1235 (1993).
12. Wuts, P. G. M., Pruitt, L. E., *Synthesis*, 622 (1989).
13. Trost, B. M., Hurnaus, R., *Tetrahedron Lett.* **30**, 3893 (1989).
14. Holst, *Dissertation Hamburg* (1992).
15. Evans, D. A., Bartroli, J., Shih, T. L., *J. Am. Chem. Soc.* **103**, 2127 (1981).
16. Walker, M. A., Heathcock, C. H., *J. Org. Chem.* **56**, 5747 (1991).
17. Fancher, L. W., Gless, R. D., *Tetrahedron Lett.* **29**, 5095 (1988).
18. Poindexter, G. S., Owens, D. A., Dolan, P. L., Woo, E., *J. Org. Chem.* **57**, 6257 (1992).
19. Poindexter, G., S., Bruce, M., A., LeBoulluec, K., L., Monkovic, I., *Tetrahedron Lett.* **35**, 7331 (1994).
20. Tokuyama, R., Takahashi, Y., Tomita, Y., Suzuki, T., Yoshida, T., Iwasaki, N., Kado, N., Okezaki, E., Nagata, O., *Chem. Pharm. Bull.* **49**, 347 (2001).
21. Tokuyama, R., Takahashi, Y., Tomita, Y., Suzuki, T., Yoshida, T., Iwasaki, N., Kado, N., Okezaki, E., Nagata, O., *Chem. Pharm. Bull.* **49**, 353 (2001).
22. Tokuyama, R., Takahashi, Y., Tomita, Y., Tsubouchi, M., Iwasaki, N., Kado, N., Okezaki, E., Nagata, O., *Chem. Pharm. Bull.* **49**, 361 (2001).
23. Barbachyn, M. R., Cleek, G. J., Dolak, L. A., Garmon, S. A., Morris, J., Seest, E. P., Thomas, R. C., Toops, D. S., Watt, W., Wishka, D. G., Ford, C. W., Zurenko, G. E., Hamel, J. C., Schaadt, R. D., Stapert, D., Yagi, B. H., Adams, W. J., Friis, J. M., Slatter, J. G., Sams, J. P., Oien,

- N. L., Zaya, M. J., Wienkers, L. C., Wynalda, M. A., *J. Med. Chem.* **46**, 284 (2003).
24. Geffken, D., Groetschel-Wessendorf, V., *Sci. Pharm.* **67**, 21 (1999).
  25. Geffken, D., Riederer, C., *Sci. Pharm.* **69**, 265 (2001).
  26. Riederer, C., *Dissertation Hamburg* (1999).
  27. Chapman, A. W., *J. Chem. Soc.* **1925**, 1992.
  28. Chapman, A. W., *J. Chem. Soc.* **1927**, 1743.
  29. Chapman, A. W., *J. Chem. Soc.* **1927**, 569.
  30. Dessolin, M., Eisenstein, O., Golfier, M., Prangé, T., Sautet, P., *J. Chem. Soc. Chem. Commun.*, **1992**, 132.
  31. Pinner, A., *Die Imidoether und ihre Derivate* (Oppenheim (Gustav Schmidt): Berlin, 1892).
  32. Garcia, M. V., Menendez, J. C., Villacampa, M., Sollhuber, M., *Synthesis* **9**, 697 (1991).
  33. Gassmann, P. G., Talley, J. J., *Tetrahedron Lett.* **40**, 3733 (1978).
  34. Bergmann, M., Zervas, L., *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **65**, 1192 (1932).
  35. Yajima, H., Fujii, N., Ogawa, H., Kawatani, H., *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1974**, 107.
  36. Neilson, D. G., Roger, R., Heatlie, J. W. M., Newlands, L. R., *Chem. Rev.* **70**, 151 (1970).
  37. Pinner, A., Caro, N., *Chem. Ber.* **28**, 465 (1895).
  38. Pinner, A., *Liebigs Ann. Chem.* **297**, 221 (1897).
  39. Pinner, A., Caro, N., *Chem. Ber.* **27**, 984 (1894).
  40. Pinner, A., *Liebigs Ann. Chem.* **298**, 1 (1897).
  41. Stoss, P., *Chem. Ber.* **1**, 314 (1978).
  42. Berkowitz, P. T., Long, R. A., Dea, P., Robins, R. K., Matthews, T. R., *J. Med. Chem.* **20**, 134 (1976).
  43. Roechling, H., Hoerlein, G., *Liebigs Ann. Chem.* **1974**, 504.
  44. Zinner, *Arch. Pharm. (Weinheim)* **301**, 827 (1968).
  45. Gröbner, P., Müller, E., *Eur. J. Med. Chem.* **9**, 341 (1974).
  46. Webb, L., Labaw, C., *J. Heterocycl. Chem.* **19**, 1205 (1982).
  47. Webb, R., Eggleston, D., Labaw, C., *J. Heterocycl. Chem.* **24**, 275 (1987).
  48. Mohr, R., Buschauer, A., Schunack, W., *Arch. Pharm. (Weinheim)* **321**, 221 (1988).
  49. *Organikum*, 437
  50. Antstiss, M., Clayden, J., Grube, A., Youssef, L., *Synlett* **2**, 290 (2002).
  51. Kanemasa, S., Onimura, K., *Tetrahedron* **48**, 8631 (1992).
  52. Bayer, O., *Methoden der Organischen Chemie (Houben Weyl)* **Bd.7/1**, 413 (1954).
  53. Meyer, M. D., Hancock, A. A., Tietje, K., Sippy, K. B., Prasad, R., *J. Med. Chem.* **40**, 1049 (1997).



54. Herrin, T. R., *J. Med. Chem.* **18**, 1216 (1975).
55. Butt, M. I., Neilson, D. G., Watson, K. M., *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I* **1977**, 2328.
56. Madding, G. D., Smith, D. W., Sheldon, R. I., Lee, B., *J. Heterocycl. Chem.* **22**, 1121 (1985).
57. Neidlein, R., Kolb, N., *Arch. Pharm. (Weinheim)* **312**, 397 (1979).
58. Fray, M., Bull, D., Cooper, K., Perry, M., Stefaniak, M., *J. Med. Chem.* **38**, 3524 (1995).
59. Robert, J., Rideau, O., Robert-Piessard, S., Duflos, M., Baut, G., *Arzneim. Forsch.* **47**, 635 (1997).
60. Geffken, D., Schwarz, G., *Arch. Pharm. (Weinheim)* **321**, 45 (1988).
61. Geffken, D., Schwarz, G., *Arch. Pharm. (Weinheim)* **321**, 51 (1988).
62. Geffken, D., Holst, C., *Z. Naturforsch.* **49b**, 970 (1994).
63. Gohee, Y., Boucherle, A., Robin, M., *Eur. J. Med. Chem.* **21**, 403 (1986).
64. Pesson, M., Dupin, S., Antoine, M., *Bull. Soc. Chim. Fr.* **29**, 1364 (1962).
65. Ried, W., Czack, A., *Liebigs Ann. Chem.* **676**, 121 (1964).
66. Rosenblum, M., Nayak, V., DasGupta, S. K., Longroy, A., *J. Am. Chem. Soc.* **85**, 3874 (1963).
67. Hopkins, G. C., Jonak, J. P., Tieckelmann, H., Minnemeyer, H. J., *J. Org. Chem.* **31**, 3969 (1966).
68. Avram, M., Mateescu, G. D., *Infrared Spectroscopy*, 449 (1972).
69. Chang, L. L., Ashton, W. T., Flanagan, K. L., Strelitz, R. A., MacCoss, M., *J. Med. Chem.* **36**, 2558 (1993).
70. Ikizler, A. A., Sancak, K., *Monatsh. Chem.* **123**, 257 (1992).
71. Malbec, F., Milcent, R., Barbier, G., *J. Heterocycl. Chem.* **21**, 1689 (1984).
72. Malbec, F., Milcent, R., Vicart, P., Bure, M. A., *J. Heterocycl. Chem.* **21**, 1769 (1984).
73. Magyedov, I. V., Usorov, M. I., Smushkevich, U. I., *Zhurnal Organicheskoi Khimii* **27**, 282 (1991).
74. Scavo, F., Helquist, P., *Tetrahedron Lett.* **26**, 2603 (1985).
75. Meyer, T., Geffken, D., *Pharmazie*, im Druck (2004).
76. Veronese, A. C., Callegari, R., Salah, S. A. A., *Tetrahedron Lett.* **31**, 3485 (1990).
77. Veronese, A. C., Callegari, R., Bertazzo, A., *Heterocycles* **32**, 2205 (1991).
78. Sakamoto, M., Fukuda, Y., Kamiyama, T., Kawasaki, T., *Chem. Pharm. Bull.* **42**, 1919 (1994).
79. Corain, B., Longato, B., Basato, M., Angeletti, R., Veronese, A. C., *Inorg. Chim. Acta* **117**, 39 (1986).

80. Veronese, A. C., Gadolfi, V., Basato, M., Corain, B., *J. Chem. Res. Miniprint* **8**, 1843 (1988).
81. Desjardins, R. E., Canfield, C. J., Haynes, J. D., *Antimicrob. Agents Chemother.* **16**, 710 (1979).
82. Manandhar, M. S. P., Van Dyke, K., *Exp. Parasitol.* **37**, 138 (1975).
83. Börner, H., *Pflanzenkrankheiten und Pflanzenschutz*, Ulmer, Stuttgart (1997).
84. Hoffmann, G. M., Nienhaus, F., Poehling, H.-M., Schönbeck, F., Weltzien, H. C., Wilbert, H., *Lehrbuch der Phytomedizin*, Blackwell, Berlin (1994).
85. Collins, L., Franzblau, S. G., *Antimicrob. Agents Chemother.* **41**, 1004 (1997).

## Anhang: Gefahrenmerkmale und Sicherheitsratschläge

Daten im Sinne des Chemikaliengesetzes über die toxikologischen Eigenschaften der im Rahmen dieser Arbeit verwendeten Chemikalien bzw. 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 verwendeten Reagenzien und Lösungsmittel aufgeführt, die nach Anhang 6 der Gefahrstoffverordnung mit Gefahrensymbolen und Sicherheitsratschlägen versehen sind.

Lösungsmittel	Gefahrensymbole	Sicherheitsratschläge
Aceton	F	9-16-23-33
Dichlormethan	Xn	23.2-24/25-36/37
Dimethylformamid	T	53-45
<i>N,N</i> -Dimethylsulfoxid	Xi	36/38
Diethylether	F <sup>+</sup>	9-16-29-33
Eisessig	C	2-23-26
Ethanol	F	7-16
Ethylacetat	F	16-23-29-33
Methanol	T, F	7-16-24-45
Petrolether	Xn, F	9-16-23.2-24-33-62
Tetrahydrofuran	Xi, F	16-25-29-33
Toluen	Xn, F	16-25-29-33

Reagenzien	Gefahrensymbole	Sicherheitsratschläge
Acetaldehyd	F <sup>+</sup> , Xn	16-33-36/37
Acethydrazid	Xn	-
<i>N</i> -Aminomorpholin	Xi	26-36
<i>N</i> -Aminopiperidin	Xi, F	26-36/37/39
Benzaldehyd	Xn	24
Benzylamin	C	26
Benzylcarbazat	Xi	26-36

1,1'-Carbonyldiimidazol	Xn	22-24/25
Chlorameisensäurephenylester	T <sup>+</sup>	26-28.1-36/37/39-45
Chlorwasserstoff	T, C	9-26-36/37/39-45
Diphenyl- <i>N</i> -cyanocarbonimidat	Xn	36/37
Ethylcarbazat	T	22-36/37-45
Ethylisocyanat	F, T <sup>+</sup>	16-23.2-36/37/39-45
Ethylisothiocyanat	Xi	-
Hydrazinhydrat	T	53-45
Hydroxylamin-Lösung(50%)	Xn	26-36/37/39-61
Isonicotinsäurehydrazid	Xn	24/25
Kaliumhydroxid	C	22-26-37/39
Methylcarbazat	T	22-36/37-45
Methyliodid	T	36/37-38-45
Natriumcarbonat	Xi	22-26
Natriumethanolat	F, C	8-16-26-43.6-45
Natriumhydrid	F, C	7/8-26-36/37/39-43.6-45
Natriumhydroxid	C	26-37/39-45
Orthoameisensäuretriethyl-ester	Xi	10-36/37/38
Phenylhydrazin	T	28-44
Phenylisocyanat	T <sup>+</sup>	26-28
Phenylisothiocyanat	T	28.3-36/37-45
Salzsäure	C	26-36/37/39-45
Semicarbazid-hydrochlorid	T	22-37-45
Thiosemicarbazid	T <sup>+</sup>	28.1-36/37-45
<i>para</i> -Toluensulfonsäure	Xi	36/37/38
Triethylamin	C, F	3-16-26-29-36/37-45
Trimethylsilylcyanid	T	36-45
Wasserstoff	F <sup>+</sup>	9-16-33
Zinn(IV)-chlorid	C	34-52/53

## Lebenslauf

Tobias Mauz

geb. 01.08.1974

in Biberach a. d. Riß

ledig

---

08.1981 – 07.1985	Grundschule in Ummendorf
08.1985 – 07.1994	Gymnasium in Biberach a. d. Riß
06.1994	Allgemeine Hochschulreife
09.1994 – 10.1995	Zivildienst beim Roten Kreuz, Biberach a. d. Riß
10.1995 – 09.1997	Studium der Pharmazie an der Albert-Ludwigs-Universität Freiburg i. Br.
10.1997 – 10.1999	Studium der Pharmazie an der Universität Hamburg
11.1999 – 04.2000	Pharmaziepraktikum in der Bären-Apotheke in Hamburg
05.2000 – 10.2000	Pharmaziepraktikum bei der Gesellschaft für Studienmanagement und Onkologie GSO mbH
12.2000	Pharmazeutische Prüfung und Approbation zum Apotheker
11.2000 – 05.2004	Wissenschaftlicher Mitarbeiter in der Abteilung „Pharmazeutische Chemie“ am Institut für Pharmazie der Universität Hamburg
11.2000 – 03.2004	Anfertigung einer Dissertation unter Leitung von Prof. Dr. D. Geffken am Institut für Pharmazie der Universität Hamburg