

8 Zusammenfassung

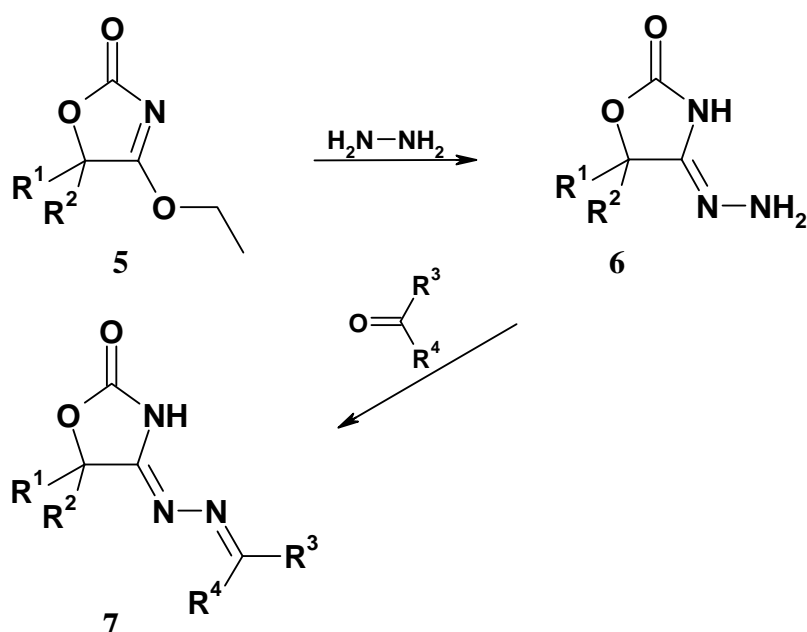
Die vorliegende Arbeit beschäftigt sich mit der Synthese, Analytik und der Messung der biologischen Aktivität von 4-Hydrazono-1,3-oxazolidin-2-onen, 5-Ethoxy-3,6-dihydro-2*H*-1,3,4-oxadiazin-2-onen und 1*H*,7*H*-Furo[3,4-*d*]-pyrimidin-2,4,5-trionen.

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 α -Hydroxy-carbonitrilen und Ethanol / $\text{HCl}_{(g)}$ die α -Hydroxyimidoester-hydrochloride gewonnen. Die durch basische Extraktion freigesetzten korrespondierenden α -Hydroxyethylimide konnten mit CDI zu den 4-Ethoxy-1,3-oxazol-2(5*H*)-onen **5** cyclisiert werden.

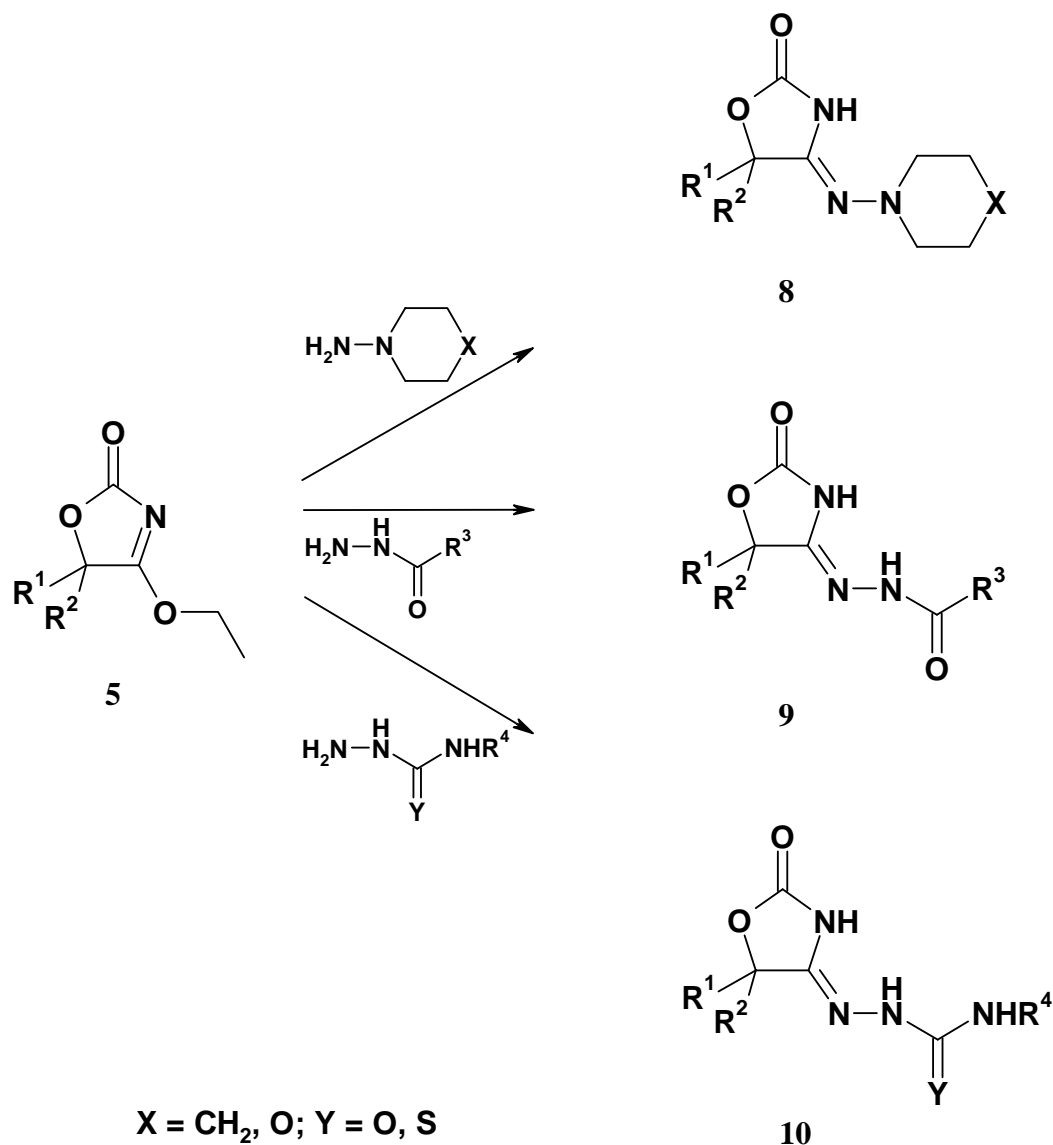
Durch Hydrazinolyse der Verbindungen **5** und anschließender Kondensation mit unterschiedlichen Ketonen wurde der Alkylden-Rest variiert (Schema 1). Für die Substituenten in 5-Position (R^1 , R^2) wurden Methyl-, Aryl- sowie mit Cyclohexyl- eine Alkyl-, Alkyl-Kombination realisiert. Röntgenkristallographische Untersuchungen zeigten, dass die Verbindungen **7** in (*Z*)-Konfiguration, bezogen auf die Doppelbindung an C-4, vorliegen.

Schema 1:



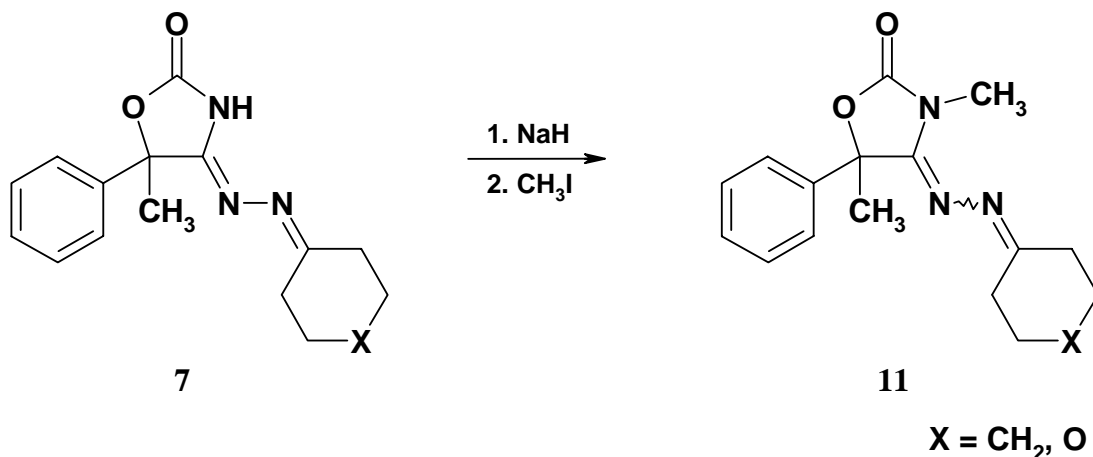
Das Azin-Strukturelement in 4-Position wurde durch Piperidin-1-ylimino / Morpholin-4-ylimino- **8**, Acylhydrazono- **9** und (Thio)Semicarbazono-Strukturen **10** substituiert, indem die Verbindungen **5** mit den entsprechenden Hydrazin-Derivaten zur Reaktion gebracht wurden.

Schema 2:



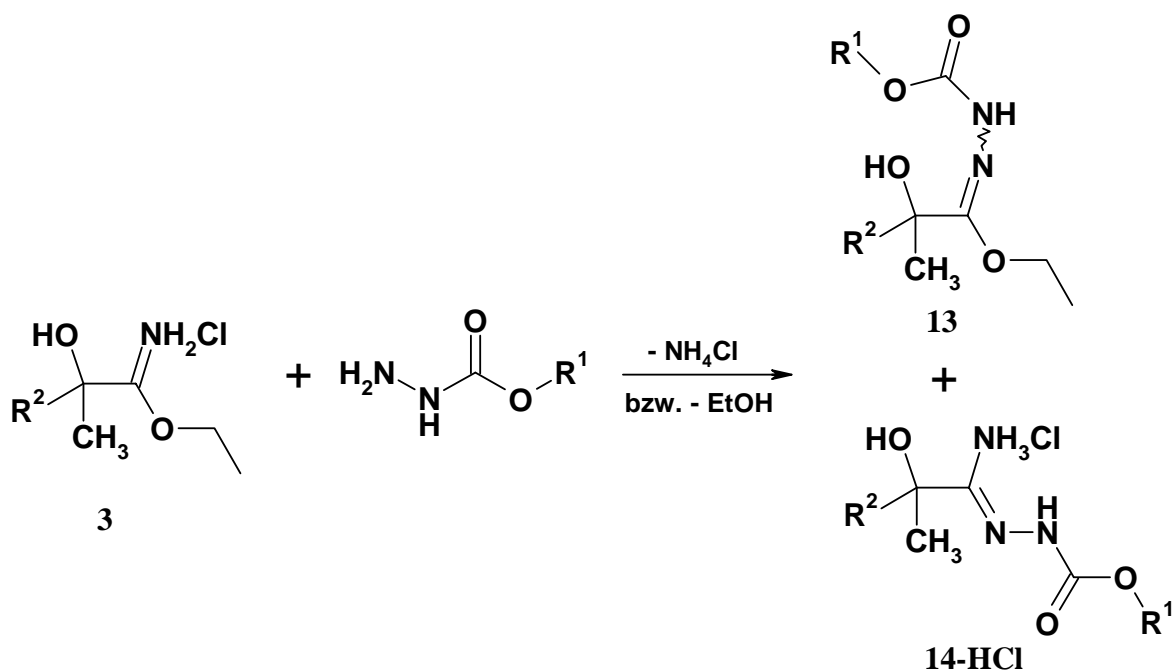
N-3 der Leitstruktur **7** konnte mit Methyljodid alkyliert werden. Die Verbindungen **11** fielen als (*E/Z*)-Isomerengemische an, die sich in DMSO-*d*₆ gelöst vollständig in die (*Z*)-Form umwandelten.

Schema 3:



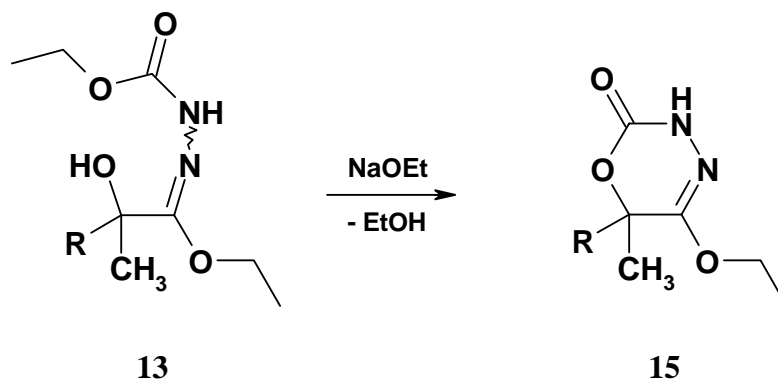
Die Reaktion der α -Hydroxyimidoester-hydrochloride **3** mit Carbazaten führte zu den (*E/Z*)- α -Hydroxycarbazon-estern **13**, wobei das (*E*)-Isomer stets in größerem Ausmaß gebildet wurde. Als Nebenreaktion trat unter Abspaltung von Ethanol anstelle des Ammoniumchlorids die Bildung von α -Hydroxy-*N'*-ethoxycarbonylamidrazonen **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:

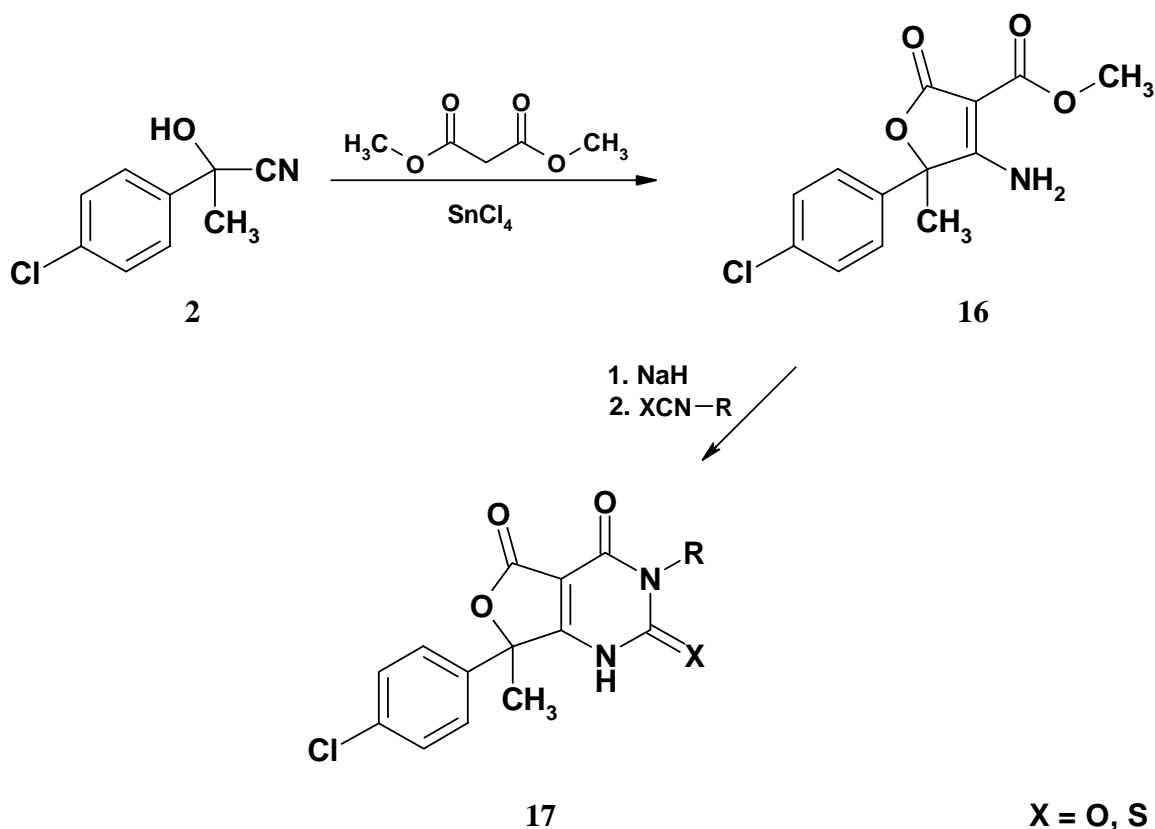


Mit der Addition der Hydrazin-carbonyl-Komponente an α -Hydroxyimidoester-hydrochloride und anschließendem intramolekularem Ringschluss wurde ein elegantes Syntheseverfahren zur Darstellung der an *N*-3 unsubstituierten 5-Ethoxy-3,6-dihydro-2*H*-1,3,4-oxadiazin-2-onen entwickelt.

In einer zweistufigen Synthesefolge wurde, ausgehend von α -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 α -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*.