Synthese und Cyclisierung von Anthranilohydroxamsäuren

DISSERTATION

Zur Erlangung des Doktorgrades
der Universität Hamburg
Fachbereich Chemie

vorgelegt von

Muder Faruk Husen

aus Karbala

Hamburg 2004

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

Tag der mündlichen Prüfung: 15.07.2004

Die vorliegende Arbeit entstand in der Zeit von Februar 2001 bis April 2004 am Institut für Pharmazie der Universität Hamburg unter der Leitung von

Herrn Prof. Dr. D. Geffken.

Ihm danke ich für die interessante Themenstellung, seine engagierte und vorbildliche Betreuung und für die großzügigen Freiräume, die mir bei der Bearbeitung dieser Dissertation gewährt wurden.

Herrn Prof. Dr. H.-J. Duchstein

danke ich für die Übernahme des Korreferats.

Frau C. Wackendorff, Herrn Dr. W. Thimann und Herrn H. Karimzadeh gilt mein Dank für das Lesen der Korrekturen. Desweiteren gilt mein Dank allen Mitarbeitern des Instituts, die mit ihrer tatkräftigen Hilfe zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen haben.

Meinen Eltern möchte ich besonders dafür danken, daß sie mich die gesamte Zeit über bedingungslos unterstützt und mich in allen Situationen stets aufs Neue motiviert haben.

Abkürzungsverzeichnis

AAV	Allgemeine Arbeitsvorschrift
Abb.	Abbildung
Ar	Aryl
aromat.	aromatisch
ber.	berechnet
Bn	Benzyl
bzw.	beziehungsweise
$CDCl_3$-d_1	Chloroform, deuteriert
CDI	1,1´-Carbonyldiimidazol
δ	Chemische Verschiebung
d	Dublett
DC	Dünnschichtchromatographie
DMA	*N*,*N*-Dimethylacetamid
DMSO-d_6	Dimethylsulfoxid, deuteriert
FT-IR	Fourier-Transform-IR-Spektrum
gef.	gefunden
Hz	Hertz
IR	Infrarot
IUPAC	International Union of Pure and Applied Chemistry
J	Kopplungskonstante
Lit.	Literaturzitat
m	Multiplett
M	molar
MG	Relatives Molekulargewicht
n	Brechzahl, Brechungsindex
NMR	Nuclear Magnetic Resonance
Ph	Phenyl
ppm	parts per million
proz.	prozentig
q	Quartett
quart.	quartär
Rf	Retentionsfaktor
RT	Raumtemperatur
s	Singulett
s.	siehe
Sdp.	Siedepunkt
Schmp.	Schmelzpunkt
s.o.	siehe oben

t	Triplett
T	Transmission
Tab.	Tabelle
TCDI	1,1´-Thiocarbonyldiimidazol
TEA	Triethylamin
tert.	tertiär
THF	Tetrahydrofuran
TMS	Tetramethylsilan

Inhaltsverzeichnis

1 Einleitung 13

1.1 *N*-Phenylanthranilsäuren und deren Derivate bzw. *N*-Phenylanthranilohydroxamsäuren und deren Derivate 13
1.2 *N*-Alkylanthranilsäuren und deren Derivate bzw. *N*-Alkylanthranilohydroxamsäuren und deren Derivate 18

2 Problemstellung und Syntheseplanung 21

2.1 Problemstellung 21
2.2 Syntheseplanung 23

3 Darstellung von *N*-Phenylanthranilohydroxamsäuren bzw. *N*-Phenyl-*O*-alkyl(aralkyl)-anthranilohydroxamsäuren 26

3.1 *N*-Phenyl-*O*-alkyl(aralkyl)-anthranilohydroxamsäuren: Synthese und Eigenschaften 26

4 Direkte Umsetzung von *N*-Alkylisatosäureanhydriden mit *O*-Alkyl(Aralkyl)hydroxylaminen zu *N*-Alkylanthranilohydroxamsäuren bzw. *N*-Alkyl-*O*-alkyl(aralkyl)-anthranilohydroxamsäuren 32

4.1 Isatosäureanhydrid bzw. *N*-Alkyl(Aralkyl)-isatosäureanhydrid 32
4.1.1 Literaturübersicht 32
4.1.2 Synthese von *N*-Alkyl(Aralkyl)-isatosäureanhydrid 34
4.2 Synthese von *N*-Alkyl-*O*-alkyl(aralkyl)-anthranilohydroxamsäuren und Eigenschaften 40

5 Ringschlussreaktionen von *N*-substituierten-*O*-Alkyl(Aralkyl)-anthranilohydroxamsäuren 45

5.1 Einleitung 45
5.2 Umsetzung von *N*-substituierten-*O*-Alkyl(Aralkyl)-anthranilohydroxamsäuren mit 1,1´-Carbonyldiimidazol 46

5.3 Umsetzung von *N*-substituierten-*O*-Alkyl(Aralkyl)-anthranilohydroxamsäuren mit 1,1´-Thiocarbonyldiimidazol 51
5.4 Umsetzung von *N*-substituierten-*O*-Alkyl(Aralkyl)-anthranilohydroxamsäuren mit *N*-Cyaniminokohlensäurediphenylester 55

6 Darstellung der freien Hydroxamsäuren 62

7 Biologische Eigenschaften 66

7.1 Einleitung 66
7.2 Untersuchungen zur fungiziden Aktivität 68
7.3 Untersuchungen zur insektiziden und akariziden Aktivität 70
7.4 Untersuchungen zur herbiziden Aktivität 71

8 Zusammenfassung 72

9 Summary 76

10 Experimenteller Teil 80

10.1 Verzeichnis der Geräte und Analysenmethoden 80
10.2 Versuche zu Abschnitt 3 82
10.2.1 Darstellung von *N*-Phenyl-*O*-alkyl(aralkyl)-anthranilohydroxamsäuren (Abschnitt 3.1) 82
10.3 Versuche zu Abschnitt 4 91
10.3.1 Darstellung von *N*-Alkyl(Aralkyl)-isatosäureanhydrid (Abschnitt 4.1.2) 91
10.3.2 Darstellung von *N*-Benzyl-5-bromisatosäureanhydrid (Abschnitt 4.1.2) 93
10.3.3 Darstellung von *N*-Alkyl-*O*-alkyl(aralkyl)-anthranilohydroxamsäuren (Abschnitt 4.2) 94
10.4 Versuche zu Abschnitt 5 103
10.4.1 Cyclisierung der *N*-substituierten-*O*-Alkyl(Aralkyl)-anthranilohydroxamsäuren mit 1,1´-Carbonyldiimidazol (Abschnitt 5.2) 103
10.4.2 Cyclisierung der *N*-substituierten-*O*-Alkyl(Aralkyl)-anthranilohydroxamsäuren mit 1,1´-Thiocarbonyldiimidazol (Abschnitt 5.3) 118

10.4.3 Cyclisierung der
N-substituierten-*O*-Alkyl(Aralkyl)-anthranilohydroxamsäuren
mit *N*-Cyaniminokohlensäurediphenylester (Abschnitt 5.4)..... 129
10.5 Versuche zu Abschnitt 6..... 137
10.5.1 Darstellung der freien Hydroxamsäuren..... 137

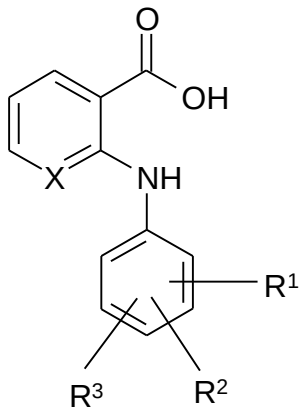
11 Literaturverzeichnis..... 141

12 Anhang: Gefahrstoffe..... 145

1 Einleitung

1.1 N-Phenylanthranilsäuren und deren Derivate bzw. N-Phenylanthranilohydroxamsäuren und deren Derivate

N-Substituierte Anthranilsäure-Derivate weisen vielfältige pharmakologische / biologische Wirkungen auf. *N*-Arylanthranilsäuren (sog. „Fenamate“) zeigen ausgeprägte analgetische und antiphlogistische Wirkungen* und sind im Arzneischatz durch *Mefenaminsäure* **I**, *Meclofenaminsäure* **II**, *Flufenaminsäure* **III** und deren Aza-Analogon *Niflunaminsäure* **IV** vertreten.



I-IV

I: Mefenaminsäure: 2,3-Dimethyl
II: Meclofenaminsäure: 2,6-Dichlor; 3-Methyl
III: Flufenaminsäure: 3-Trifluormethyl
IV: Niflunaminsäure: X = N; 3-Trifluormethyl

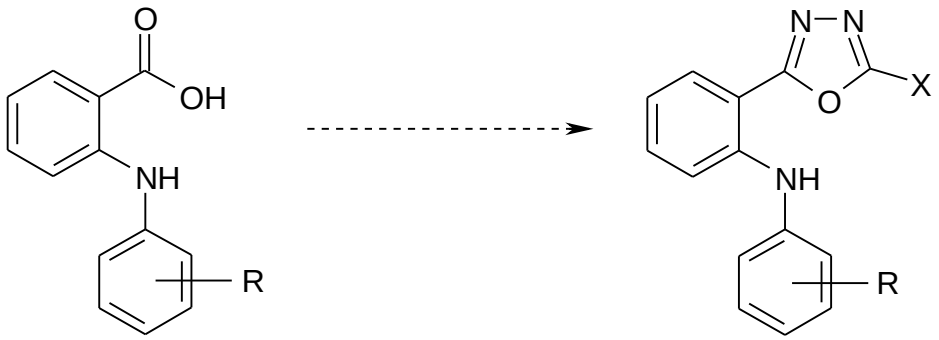
Die entzündungshenmmenden Eigenschaften der Fenamate beruhen vornehmlich auf der (unspezifischen) Hemmung der Cyclooxygenasen I/II. Daneben wird eine geringe Beeinflüssung der Lipoxygenase-Aktivität diskutiert [1, 2].

Der bioisostere Ersatz der Carboxylgruppe in den Fenamaten durch einen Oxazol-, Thiadiazol-, Triazol- oder Tetrazolkörper [3] führt zu Verbindungen

* Anthranilsäure als aza-analoge Salicylsäure zeigt keine entzündungshemmenden Eigenschaften [4].

vom Typ **VI** mit dualer Cyclooxygenase- und Lipoxygenase-Aktivität [3, 5] (Abbildung 1-1).

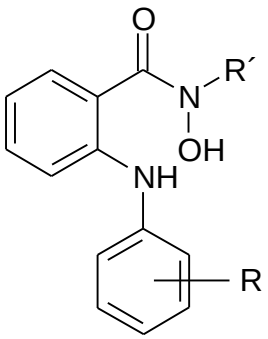
Abbildung 1-1: Bioisosterer Austausch der Carboxygruppe in den Fenamaten durch einen 5-Oxadiazolyl-Rest.



V **VI**

X= OH, SH, NH_2, NHC N

Ebenfalls eine duale Hemmwirkung von Cyclooxygenase und Lipoxygenase ergibt sich bei Umwandlung des Fenamat-Carboxyls in eine Hydroxamatgruppe, wobei interessanterweise *N*-substituierte Derivate vom Typ **VII** die stärkste inhibitorische Aktivität aufweise [6].



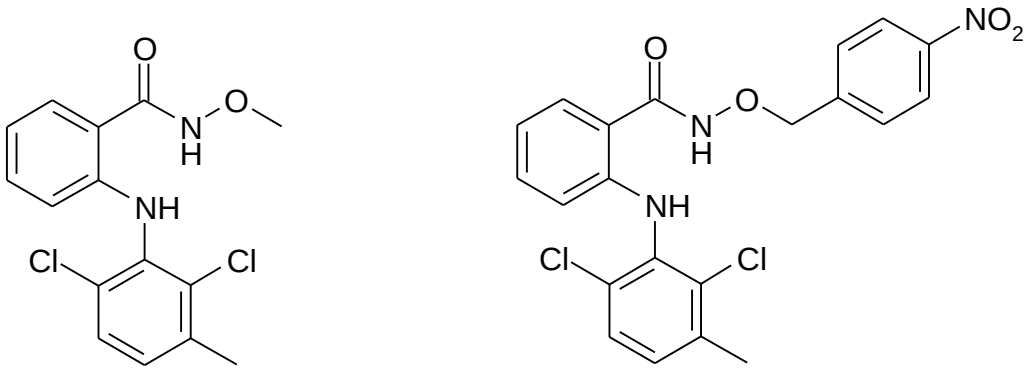
VII

R´ = H, Alkyl, Aralkyl

Durch Amidierung von *Meclofenaminsäure* mit Methoxyamin erhielten jüngst *A. S. Kalgutkar und Mitarb.* [7] die Hydroxamsäure **VIII** für welche – im

Unterschied zur Meclofenaminsäure – eine hohe Selektivität gegenüber Cyclooxygenase II gefunden wurde.
Eine noch höhere COX-II Selektivität - verbunden mit größerer Wirkstärke – zeigte die Meclofenamo-hydroxamsäure **IX**, in welche 4-Nitrobenzyloxyamin eingebaut ist (Abbildung 1-2).

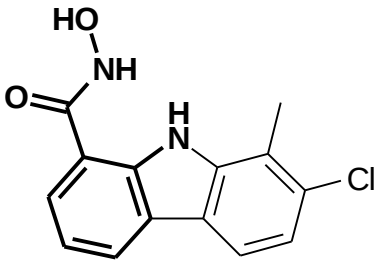
Abbildung 1-2: Hydroxamsäurederivate von Meclofenaminsäure mit ausgeprägter Aktivität gegenüber COX-II.



VIII **IX**

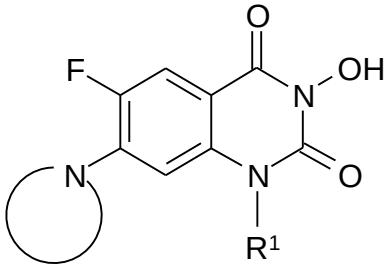
Die Einführung einer Hydroxamatgruppierung in die Fenamate ergibt bei geeigneter Modifikation des Grundgerüstes Verbindungen mit antifungaler oder antibakterieller Wirkung.

In den Forschungslaboratorien der Schering AG wurden beispielsweise die Carbazolo-carbohydroxamsäuren **X** entwickelt, die sich formal als rigidisierte Arylanthranilsäure-Derivate auffassen lassen (fettgezeichnete Struktur) und über sowohl antiphlogistische als auch antimykotische Aktivität verfügen [8].



X

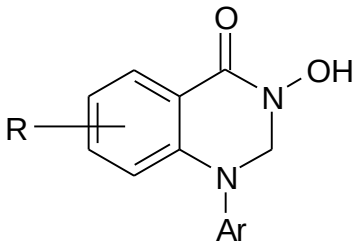
Als ringgeschlossene Anthranilo-carbohydroxamsäuren sind auch die 3-Hydroxychinazolin-2,4-dione vom Typ **XI** zu verstehen, die von *Domagala und Mitarbeitern* 1999 als antibakteriell wirksame Stoffe in einer Patentschrift vorgestellt wurden [9]. Der Wirkmechanismus dieser cyclischen Hydroxamsäuren (*N*-Hydroxyimide) beruht – wie bei den etablierten Arzneistoffen vom Typ der 4-Chinolon-3-carbonsäuren [10, 11] – auf der Hemmung der DNA Gyrase.



XI

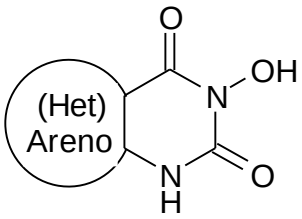
R^1= H, Alkyl, Cycloalkyl, Heterocyclyl, Aryl

Die formale Reduktion der 2-Carbonylgruppe in **XI** zum Methylen erbringt Chinazolin-4-on-Derivate des Typs **XII**, mit *N*-Hydroxyacylaminalstruktur für welche in einer Patentschrift der Fa. Warner-Lambert Co. [12] gute entzündungshemmende Eigenschaften beschrieben werden, die sowohl auf der (unspezifischen) Hemmung der Cyclooxygenase als auch Lipoxygenase beruhen.



XII

In jüngerer Zeit beanspruchen cyclische *N*-Hydroxyimide von 2-Aminoarylcarbohydroxamsäuren (Typ **XIII**) interessanterweise auch wachsendes Interesse als Glycinantagonisten [13].

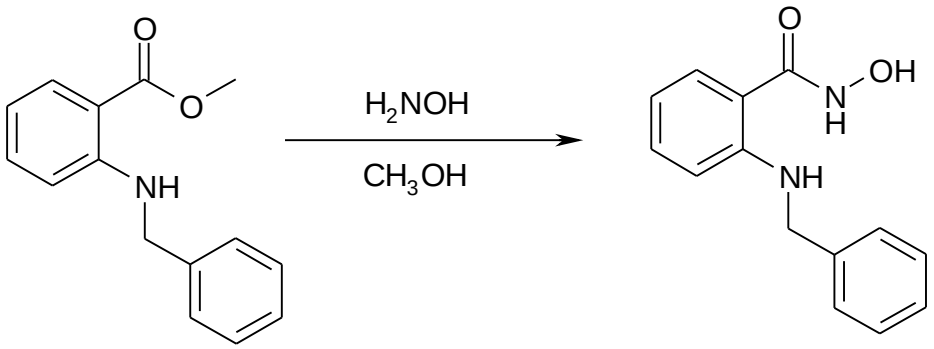


XIII

1.2 N-Alkylanthranilsäuren und N-Alkylanthranilohydroxamsäuren

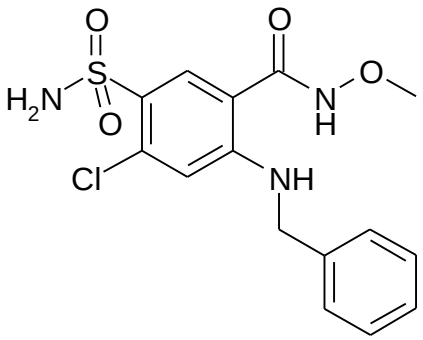
Hajime und *Yutaka* (Takeda Chemical Industries, Ltd.) haben in den Jahren 1964 und 1967 zwei Patente für verschiedene Anthranilohydroxamsäurederivate angemeldet, die als Analgetika, Antiphlogistika und Antipyretika beschrieben wurden [14, 15]. Beispielhaft sei *N*-Benzylanthranilohydroxamsäure **XV** aufgeführt, die gemäß nachfolgendem Schema (Schema 1-1) zugänglich ist:

Schema 1-1:



XIV **XV**

Sulfamoylanthranilohydroxamsäurederivate des Typs **XVI** wurden als nicht toxische und langwirksame Diuretika mit blutdrucksenkenden Eigenschaften beschrieben [16].

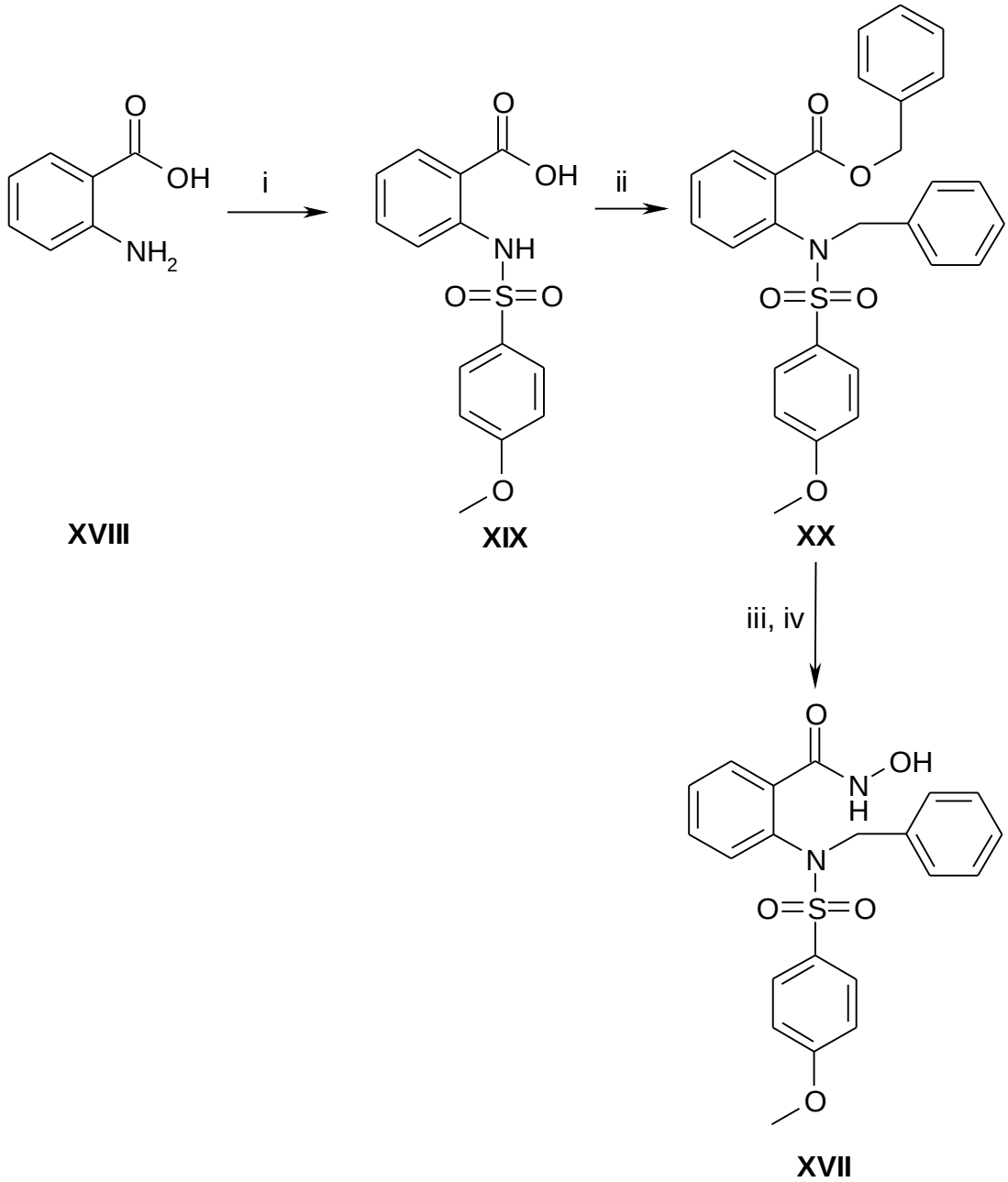


XVI

Eine neue Serie von MMP-1-, MMP-9-, MMP-13-(Matrix Metalloproteinase-) und TACE-(TNF-α converting enzyme)-Inhibitoren wurden von *Levin und Mitarbeitern* im Jahr 2001 entwickelt. Es handelt sich um Sulfonamidhydroxamsäuren, die von Anthranilsäurederivaten abstammen [17].

Die gewünschte Sulfonamidhydroxamsäuren (z.B. **XVII**) wurden nach Schema 1-2 hergestellt. Ausgehend von der entsprechenden Anthranilsäure **XVIII** wurde diese mit 4-Methoxybenzensulfonylchlorid am Stickstoff acyliert, um das entsprechende Sulfonamid **XIX** zu erhalten. Es folgte eine Alkylierung (Benzylierung) am Sulfonamid-Stickstoff **XIX** und am Sauerstoff der Carbonsäure **XIX**. Nach Hydrolyse des Benzylesters **XX** und anschließender Aktivierung der freien Säure mit Oxalylchlorid wurde durch Umsetzung mit Hydroxylamin die Hydroxamsäure **XVII** erhalten [17] (siehe auch Lit. [18, 19, 20 und 21]).

Schema 1-2:

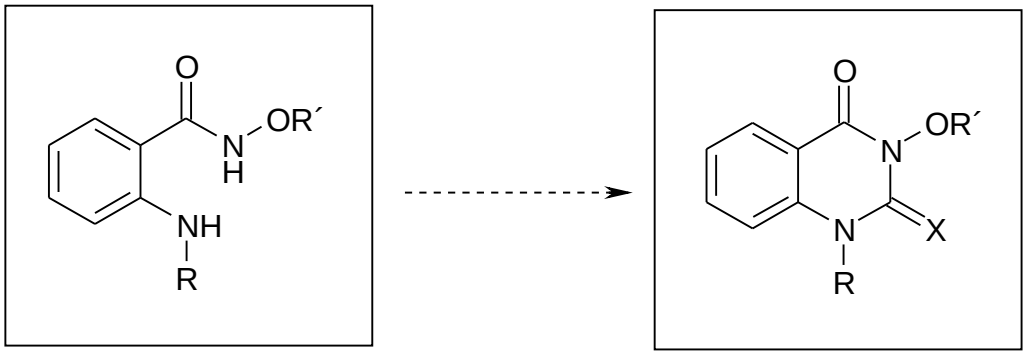


i: 4-MeOPhSO$_2$Cl, TEA; ii: PhCH$_2$Cl, NaH; iii: NaOH; iv: (a) (COCl)$_2$, DMF; (b) NH$_2$OH

2 Problemstellung und Syntheseplanung

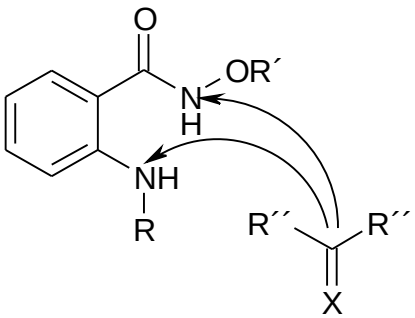
2.1 Problemstellung

Im Mittelpunkt der vorliegenden Arbeit steht die Synthese von *N*-substituierten *O*-Alkyl-Anthranilohydoxamsäuren **I** und deren Cyclisierung zu Chinazolinon-Derivaten **II**.



I **II**

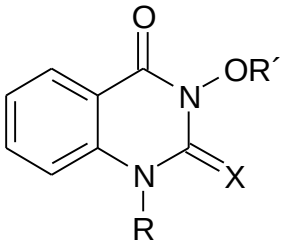
I A-E **A** : R= Phenyl R´= Alkyl(Aralkyl) X= O, S, NC N
II A-E **B** : R= Benzyl
C : R= Methyl
D : R= Ethyl
E : R= 4-Brombenzyl



I

X= O, S R´´= Imidazolyl
X= NC N R´´= Phenoxy-

Ausgehend von verschiedenen substituierten Vertretern der Stoffklasse **I** sollten neuartige heterocyclische Bindungssysteme vom Typ **II** hergestellt werden. Formal lassen sich diese Verbindungen als Chinazoline mit inkorporierter *O*-Alkyl(Aralkyl)-hydroxamsäure Struktur auffassen.

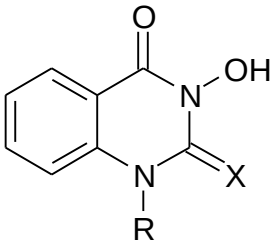


II

II AX$_{1-3}$ R= Phenyl
II BX$_{1-3}$ R= Benzyl
II CX$_{1-3}$ R= Methyl
II DX$_{1-3}$ R= Ethyl
II EX$_{1-3}$ R= 4-Brombenzyl

X$_1$ X= O
X$_2$ X= S
X$_3$ X= NC N

Ferner sollten Verbindungen **III** mit freier Hydroxyimidstruktur durch (*N-O*)-Desalkylierung der Heterocyclen **II** hergestellt werden.



III

III AX$_1$ R= Phenyl
III BX$_1$ R= Benzyl
III EX$_{1,3}$ R= 4-Brombenzyl

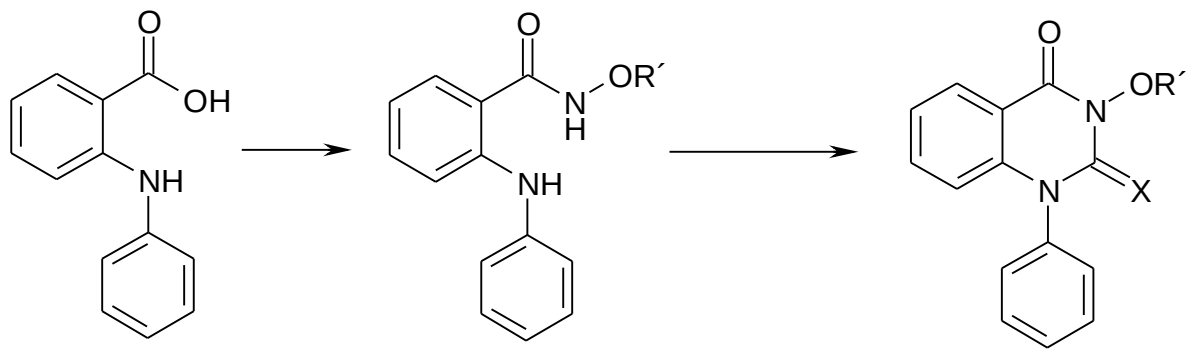
2.2 Syntheseplanung

Um die in Abschnitt 2.1 erwähnten Zielverbindungen **I**, **II** bzw. **III** zu erschließen, wurden zwei unterschiedliche Synthesewege erarbeitet:

Aus *N*-Phenylanthranilsäure: (Syntheseweg **A**)

N-Phenylanthranilsäure wird durch CDI aktiviert und mit *O*-substituierten Hydroxylaminen umgesetzt. Dabei entstehen *O*-substituierte *N*-Phenylanthranilohydroxamsäure **I A**, die mit verschiedenen Ringschlußreagenzien (CDI, TCDI, *N*-Cyaniminokohlensäurediphenylester) zu den entsprechende Chinazolinen **II A** abreagieren (Schema 2-1).

Schema 2-1:



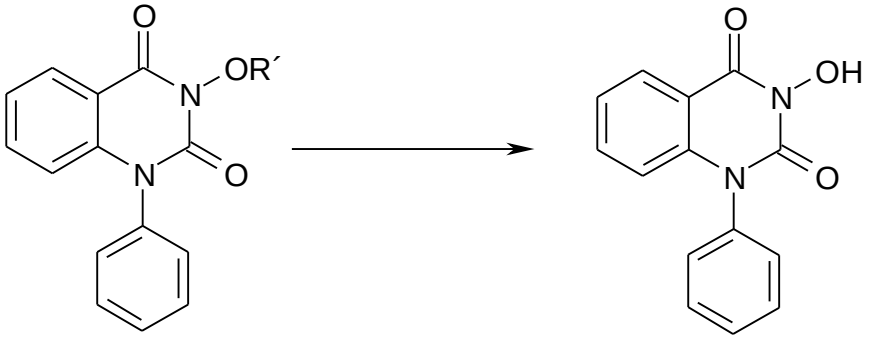
N-Phenylanthranilsäure **I A** **II A**

R´= Alkyl(Aralkyl)

II AX$_1$ X= O
II AX$_2$ X= S
II AX$_3$ X= NC N

Die nachfolgende Desalkylierung der Alkoxyimidgruppe in **II AX$_1$** sollte einen Zugang zu den *N*-Hydroxyimiden **III AX$_1$** eröffnen (Schema 2-2).

Schema 2-2:

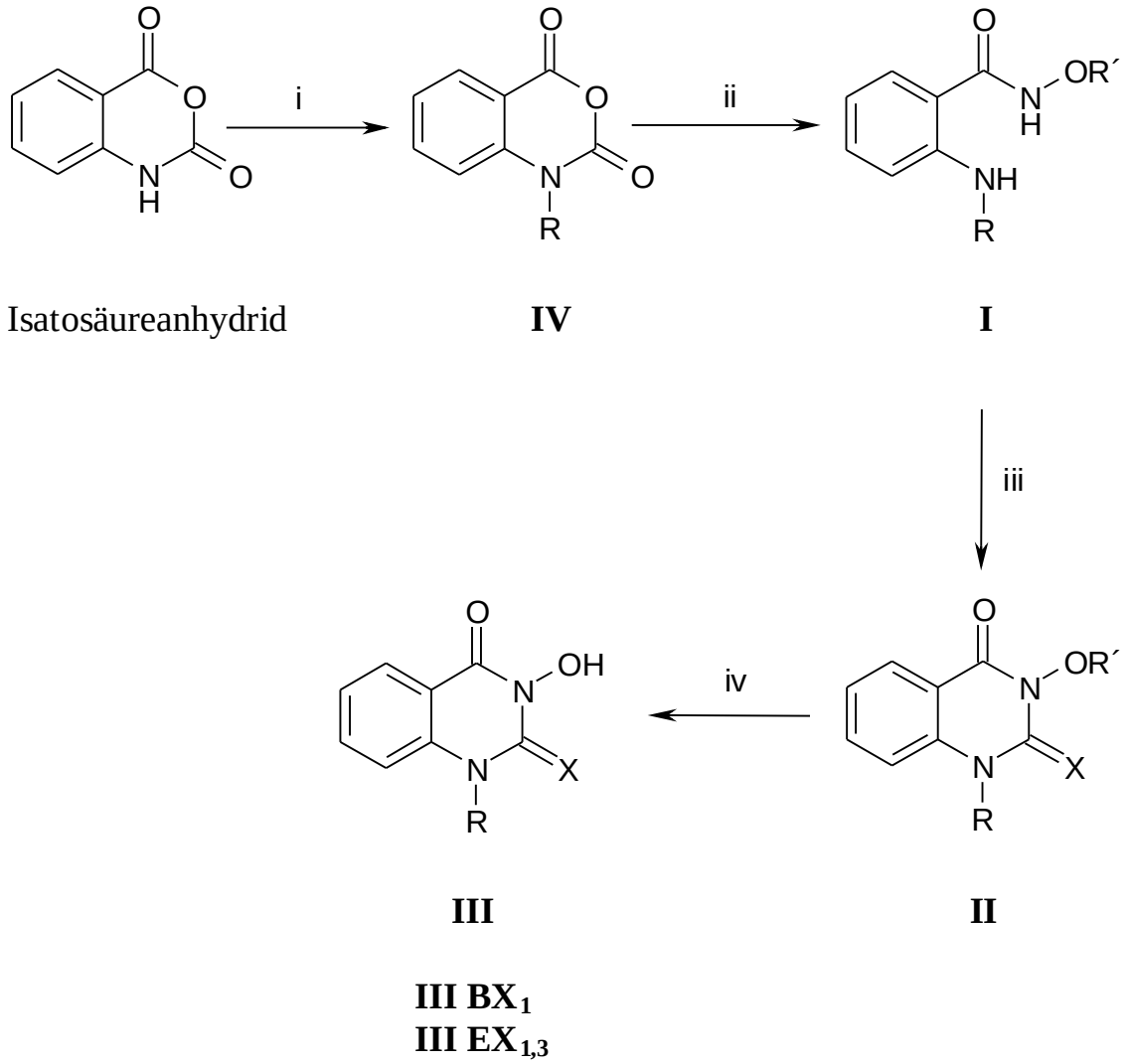


II AX$_1$ **III AX$_1$**

<u>Aus Isatosäureanhydrid</u>: (Syntheseweg **B**)

Isatosäureanhydrid wird am Stickstoffatom zu **IV** alkyliert und dann mit *O*-substituierten Hydroxylaminen umgesetzt, um die entsprechenden *O*-substituierten *N*-Alkylanthranilohydroxamsäuren **I B-E** zu erhalten. Diese Hydroxamate werden dann mit verschiedenen Ringschlußreagenzien (CDI, TCDI, *N*-Cyaniminokohlensäurediphenylester) umgesetzt, woraus die entsprechenden Chinazoline **II BX$_{1-3}$-EX$_{1-3}$** resultieren (Schema 2-3). Um die entsprechende Hydroxamsäure **III** zu erhalten, werden die Chinazoline **II BX$_1$** und **II EX$_{1,3}$** am Sauerstoff des N^3-Atoms desalkyliert (Schema 2-3).

Schema 2-3:

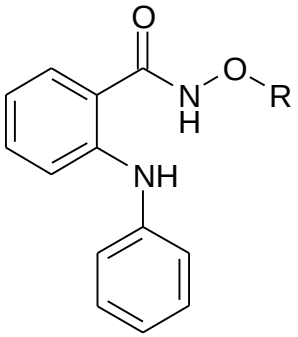


i: K_2CO_3, RCl, DMA; ii: CH_2Cl_2, H_2NOR'; iii: CDI o. TCDI o. *N*-Cyaniminokohlensäurediphenylester; iv: Lewatit®, CH_3OH o. H_2, Pd-C

3 Darstellung von *N*-Phenylanthranilohydroxamsäuren bzw. *N*-Phenyl-*O*-alkyl(aralkyl)-anthranilohydroxamsäuren

3.1 N-Phenyl-O-alkyl(aralkyl)-anthranilohydroxamsäuren: Synthese und Eigenschaften

Die Verbindungen **1a-j** (Tabelle 3-1) wurden in Anlehnung an eine Arbeitsvorschrift von *Geffken* zur Synthese von *N*-Alkoxy(Aralkoxy)-amiden [22] hergestellt (siehe auch Abschnitt 2.2 und Lit. [23]).



1

Tabelle 3-1: *N*-Phenyl-*O*-alkyl(aralkyl)-anthranilohydroxamsäuren

1	**R**
a	CH_2CHCH_2
b	CH_2CCH
c	CH_2Ph
d	CH_2CN
e	$C(CH_3)_2OCH_3$
f	CH_3
g	CH_2CH_2Ph
h	2,4-di-Cl-CH_2Ph
i	$CH_2COOCH_2CH_3$
j	4-Me-CH_2Ph

N-Phenylanthranilsäure (Schema 3-1) wurde in wasserfreiem Dichlormethan suspendiert und mit 1,1 Äquivalenten CDI bei RT versetzt. Nach Beendigung der Gasentwicklung (ca. 15-30 Minuten) entstand eine braune Lösung. Zu dieser Lösung wurden 1,1 Äquivalente von dem entsprechenden *O*-substituierten Hydroxylamin, in wasserfreiem Dichlormethan gelöst, unter Rühren zugetropft. Nach der Zugabe des *O*-substituierten Hydroxylamins wurde für ca. 15 Minuten bei RT gerührt. Anschließend wurde für 3-4 Stunden im Wasserbad erwärmt (45-50 °C) und über Nacht bei RT gerührt.
Am nächsten Tag wurde die Lösung im Vakuum eingeengt, das erhaltene Öl in Diethylether aufgenommen und mit eisgekühlter 2M Salzsäure extrahiert, um das überschüssige *O*-substituierte Hydroxylamin zu entfernen. Anschließend wurde durch Extraktion mit gesätt. Natriumhydrogencarbonat-Lösung die überschüssige Säure entfernt. Es wurde mit Aktivkohle entfärbt und schließlich über Magnisiumsulfat getrocknet. Die etherische Phase wurde am Rotationsverdampfer bis auf wenige Milliliter eingeengt. Das resultierende Öl kristallisierte im Kühlschrank nach Zugabe von wenig Petrolether aus. Umkristallisation aus Diethylether erbrachte die analysenreinen Verbindungen **1a-j**.

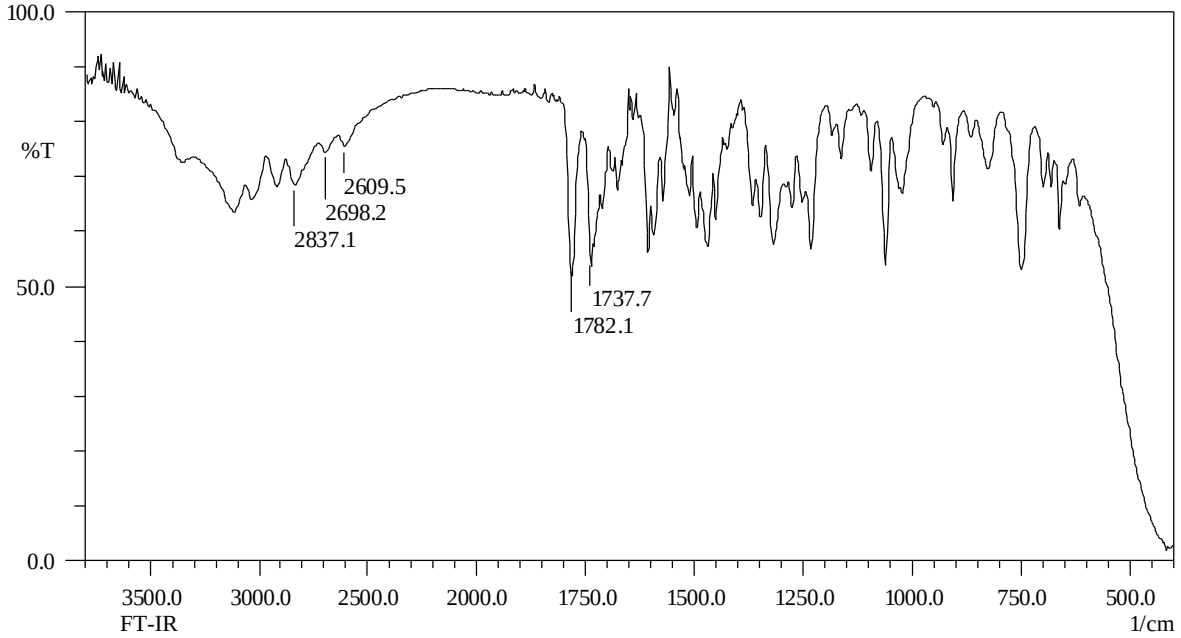
Der Reaktionsverlauf von *N*-Phenylanthranilsäure zu *N*-Phenyl-*O*-alkyl(aralkyl)-anthranilohydroxamsäuren ließ sich infrarot-spektroskopisch gut verfolgen, wie in den nachfolgenden Abbildung dargelegt:

Im Primärschritt der Reaktion erfolgt die Ausbildung des betreffenden Isatosäureanhydrides*, kenntlich an der Carbonyl-Valenzschwingung bei 1737 cm^{-1} und 1782 cm^{-1}.

Abbildung 3-1 zeigt das IR-Spektrum nach der Zugabe von CDI zu *N*-Phenylanthranilsäure nach 15 Minuten zwei eindeutige Absorptionsbanden der (C=O)-Valenzschwingung des Isatosäureanhydrids bei 1737 cm^{-1} und 1782 cm^{-1}. Gleichzeitig sind die Imidazolbanden bei 2609 cm^{-1}, 2698 cm^{-1} und 2837 cm^{-1} zu erkennen.

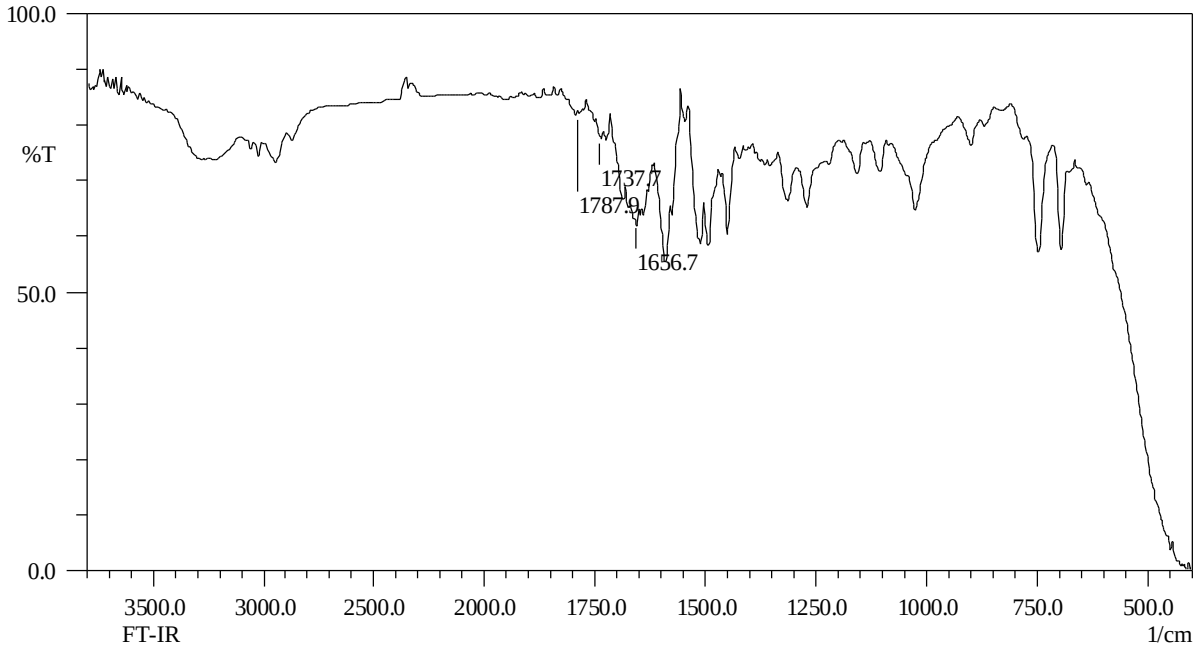
* Bei vorzeitigem Abbrechen der Reaktion lässt sich das Isatosäureanhydrid isolieren (Schema 3-1).

Abbildung 3-1: IR-Spektrum (Film)

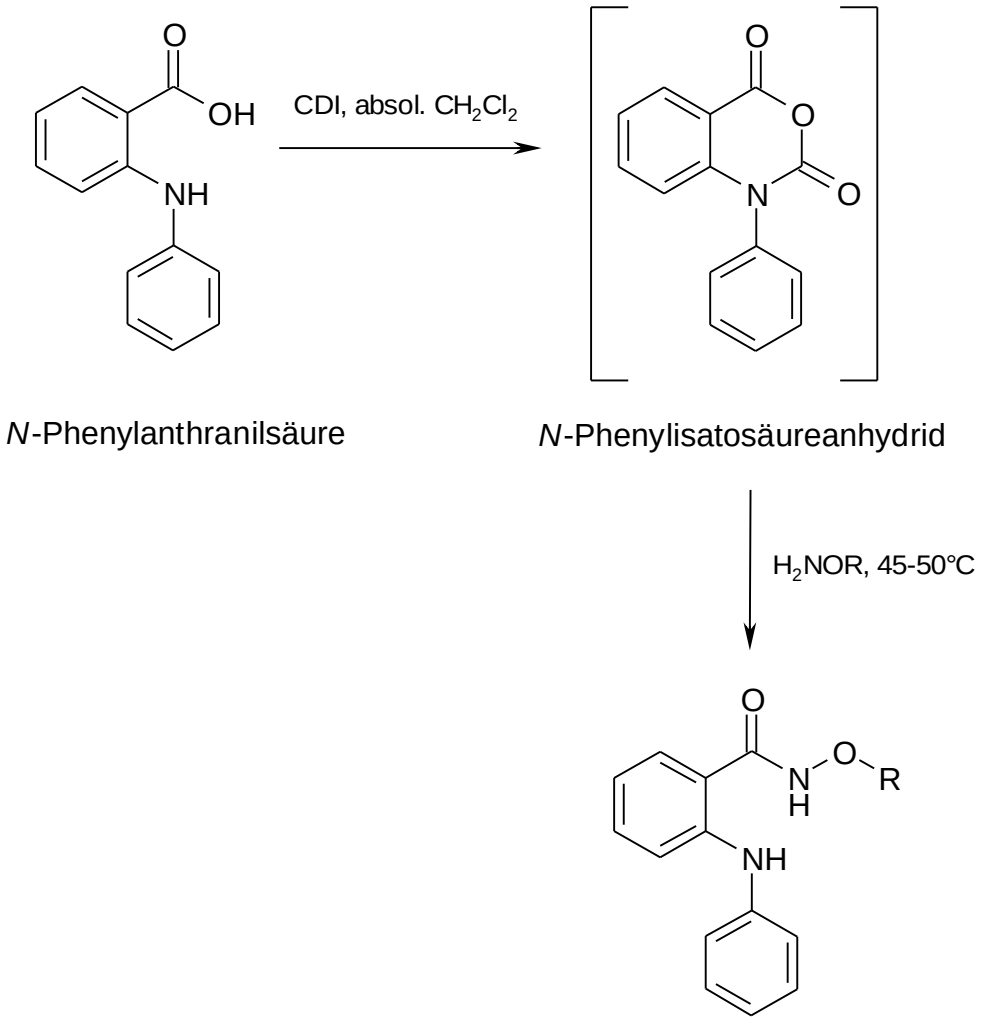


Ca. 5 Stunden nach der Zugabe von *O*-Phenylethylhydroxylamin erscheint die Absorptionsbande der (C=O)-Valenzschwingung der entstandenen *O*-Phenylethyl-*N*-phenylanthranilohydroxamsäure bei 1656 cm^{-1}. Daneben erkennt man noch die deutlich schwächeren Absorptionsbanden des Anhydrids bei 1737 cm^{-1} und 1787 cm^{-1} (Abb. 3-2).

Abbildung 3-2: IR-Spektrum (Film)



Schema 3-1:

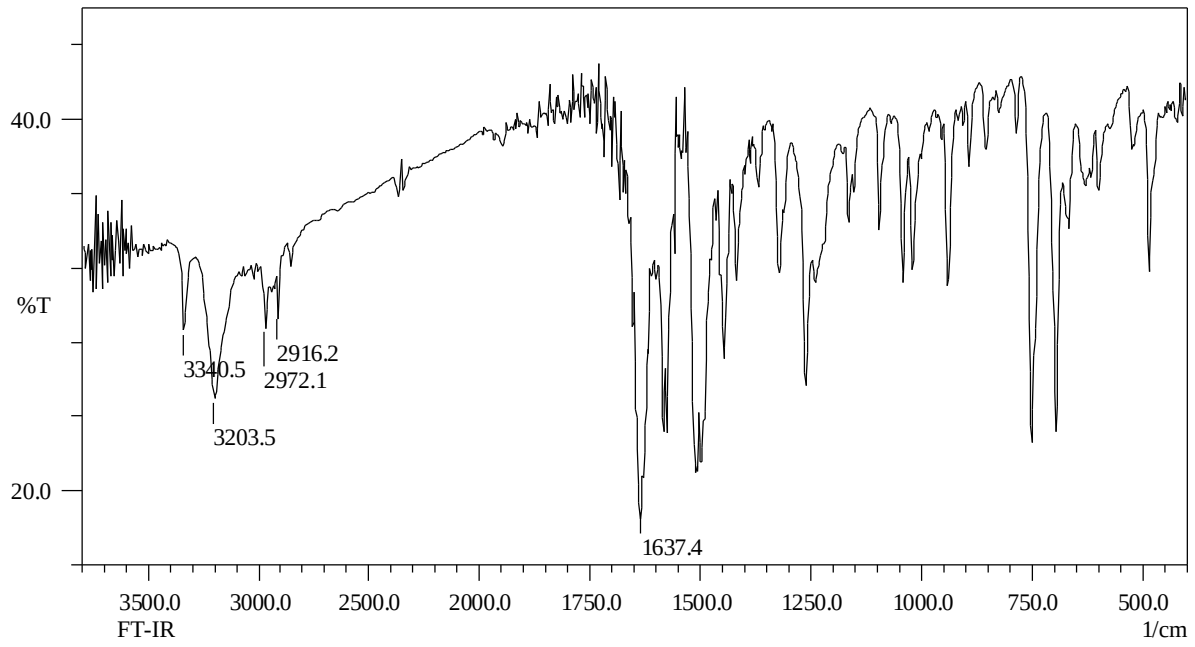


1a-j

Lässt man über Nacht rühren, verschwinden die Absorptionsbanden des Anhydrids vollständig zugunsten der ausgeprägten Absorptionsbande der (C=O)-Valenzschwingung der enstandenen Hydroxamsäure bei 1643 cm^{-1} (für die Verbindung **1g**).

Schließlich erhält man das Produkt (hier ist **1g**). Man kann die Absorptionsbande der (C=O)-Valenzschwingung bei 1637 cm^{-1} (KBr-Preßling) deutlich sehen, ebenso die Ethylengruppe bei 2916 cm^{-1} und 2972 cm^{-1}, die Absorptionsbande der (NH)-Valenzschwingung des Amids bei 3203 cm^{-1} und des Amins bei 3340 cm^{-1} (Abb. 3-3).

Abbildung 3-3: IR-Spektrum (KBr)



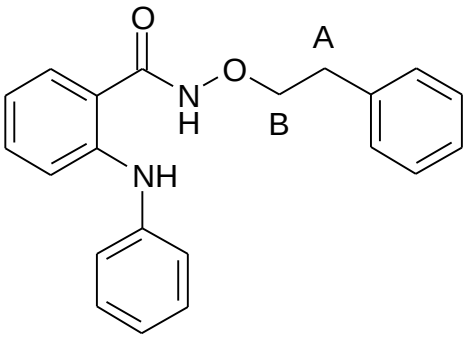
Bei den Verbindungen **1a-j** handelt es sich um weiße bis hellgelbe Pulver mit definiertem Schmelzpunkt, die bei kühler Lagerung unter Luftausschluss über einen Beobachtungszeitraum von 12 Monaten unzersetzt bleiben. Sie sind gut löslich in Diethylether oder Dichlormethan, sie haben aber eine geringere Löslichkeit in Ethanol oder Wasser.

Im IR-Spektrum erscheint die Carbonylbande der Hydroxamsäure im Bereich von 1635 cm^{-1}- 1645 cm^{-1}.

Im ^{1}H-NMR-Spektrum erscheinen die NH-Protonen zwischen 9,0 ppm-11,7 ppm.

Im ^{1}H-NMR-Spektrum (DMSO-d_6, 400 MHz) (**1g**) erscheinen die Methylen-Protonen (A) als Triplett bei 2,95 ppm und die Methylen-Protonen (B) als Triplett bei 4,11 ppm.

Die NH-Gruppe der Hydroxamsäure zeigt ein Singulett bei 11,69 ppm, die NH-Gruppe des Amins ist als Singulett bei 9,14 ppm deutlich zu erkennen.



1g

4 Direkte Umsetzung von *N*-Alkylisatosäureanhydriden mit *O*-Alkyl(Aralkyl)hydroxylaminen zu *N*-Alkylanthranilohydroxamsäuren bzw. *N*-Alkyl-*O*-alkyl(aralkyl)-anthranilohydroxamsäuren

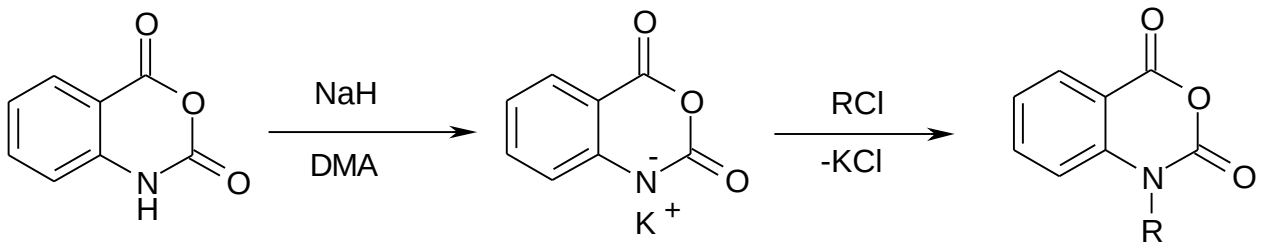
4.1 Isatosäureanhydrid bzw. N-Alkyl(Aralkyl)-isatosäureanhydrid

4.1.1 Literaturübersicht

Nachdem, wie im vorangehenden Kapitel dargelegt, *N*-Phenylanthranilohydroxamsäuren durch Reaktion von *N*-Phenylanthranilsäure mit CDI und Umsetzung mit den entspreschenden Hydroxylamin erschlossen werden konnten, interessierte nun mehr die Synthese *N*-alkylierter bzw. *N*-aralkylierter Hydroxamsäuren vom Typ **I B-E** (s. Abschnitt 2.2).
Dazu waren zunächst die entsprechenden *N*-Alkyl(Aralkyl)-isatosäureanhydride herzustellen, wobei literaturbekannte Verfahren [24] aufgegriffen wurden. Als besonders ergiebiges Verfahren zur Gewinnung von *N*-Alkyl(Aralkyl)-isatosäureanhydrid kommt dabei die Alkylierung bzw. Aralkylierung von Isatosäureanhydrid in Frage.

Um die entsprechenden *N*-Alkyl(Aralkyl)-isatosäureanhydride **4** herzustellen, wurde das Isatosäureanhydrid **2** am Stickstoffatom alkyliert. Die Alkylierung am Stickstoffatom wurde von *Hardtmann* beschrieben: Dazu wurde im Gegenwart einer Base z.B. Natriumhydrid ein Alkylhalogenid verwendet, die Reaktion wurde bei Raumtemperatur durchgeführt und dauerte ca. 18 Stunden (Schema 4-1) [24].

Schema 4-1:

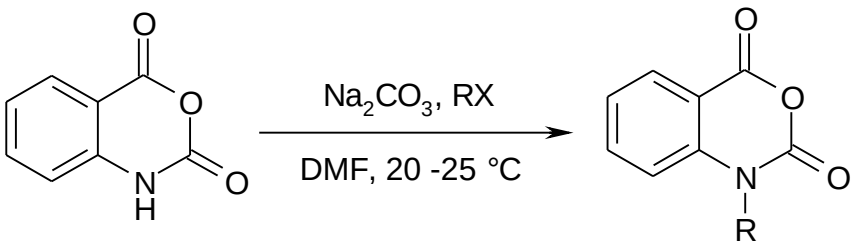


2 **3** **4**

R= Benzyl, 4-Brombenzyl

Sircar und seine Mitarbeiter verwendeten eine andere Base (wasserfreies Natriumcarbonat) und ein anderes Lösungsmittel (Dimethylformamid) (Schema 4-2) [25].

Schema 4-2:



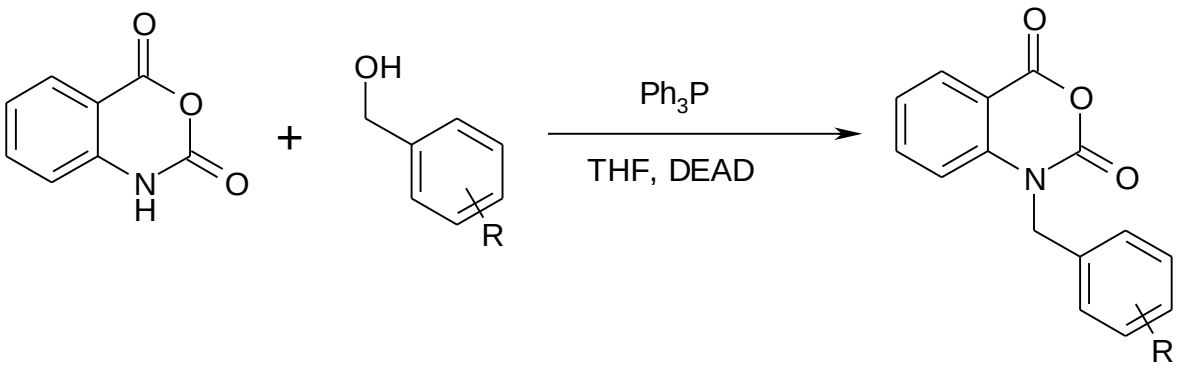
2 **4**

R= Benzyl, Methyl

Malamas und Mitarb. haben die *N*-Alkyl(Aralkyl)-isatosäureanhydride **4** mit guten Ausbeuten hergestellt, es wurde Natriumhydrid als Base mit Dimethylformamid vewendet. Die Reaktion war nach 8 Stunden abgeschlossen [26].

Eine weitere wichtige Methode zur Akylierung von **2** wurde von *Coppola* im Jahr 2002 beschrieben, diese Methode wurde als alternative und mildere Methode zur Alkylierung von **2** beschrieben. In dieser Methode brauchte man keine starke Base, da sie unter Mitsunobu-Bedienungen verläuft. Hier wurde Benzylalkohol **5** in Gegenwart von Triphenylphosphin und Diethylazodicarboxylat (DEAD) verwendet. Die Umsetzung dauerte nur eine Stunde und lieferte gute Ausbeuten an **6** (Schema 4-3) [27].

Schema 4-3:

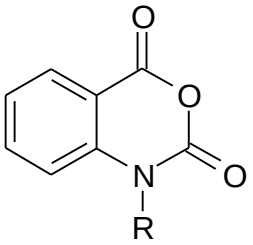


2 **5** **6**

4.1.2 Synthese von N-Alkyl(Aralkyl)-isatosäureanhydrid

Isatosäureanhydrid (2*H*-3,1-Benzoxazin-2,4-dion) ist eine käufliche Verbindung, die sich aufgrund ihrer hohen Reaktivität als günstiger Ausgangsstoff zur Erschließung heterocyclischer Bindungssysteme eignet [28].

Es wurden die Verbindungen **4a, b, c** hergestellt. Die Alkylierung wurde nach dem Verfahren von *Hardtmann* [24] durchgeführt. Dazu wurde das Isatosäureanhydrid in *N*,*N*-Dimethylacetamid bei RT gelöst und langsam eine Base zugegeben (in diesem Fall wurde Kaliumcarbonat verwendet) und das Gemisch für 1 Stunde bei RT gerührt. Das Gemisch wurde zähflüssiger und verfärbte sich braun. Danach wurde das Alkylhalogenid zugegeben und für 18 Stunden bei RT gerührt.
Die Mischung wurde heller und wieder dünnflüssiger. Das Lösemittel wurde im Vakuum eingeengt und der Rückstand auf eine Eis/Wasser-Mischung gegeben. Die ausgefallene Produkte **4a, b, c** wurden abfiltriert und aus Dichlormethan umkristallisiert [24] (Schema 4-4).

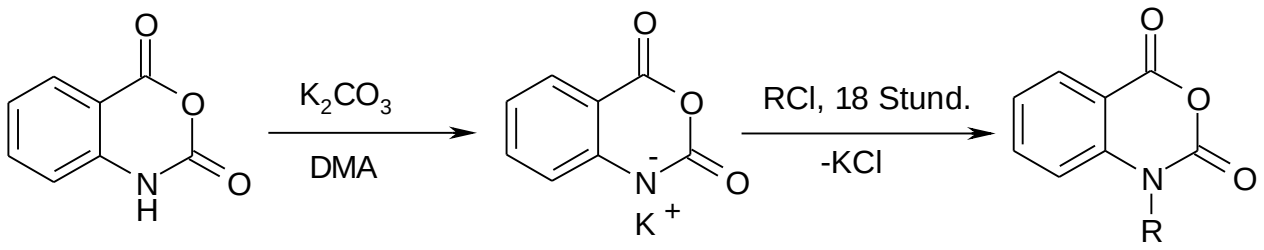


4

Tabelle 4-1: *N*-Alkyl(Aralkyl)-isatosäureanhydride

4	**R**
a	CH_2Ph
b	4-Br-CH_2Ph
c	CH_2CH_3

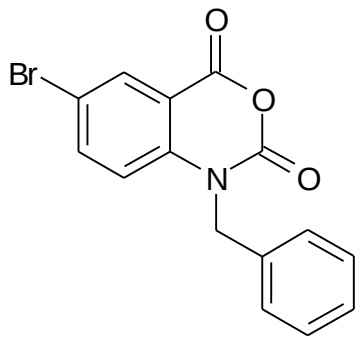
Schema 4-4:



2 **3** **4a, b, c**

R= Benzyl, 4-Brombenzyl, Ethyl

Desweiteren wurde *N*-Benzyl-5-bromisatosäureanhydrid **7** nach Lit. [25] hergestellt.



7

Die Verbindungen **4a, b, c** und **7** sind hellbraun und kristallin. Sie sind bevorzugt unter Kühlung zu lagern. Außerdem sind sie feuchtigkeitsempfindlich, deswegen sollten sie innerhalb kurzerer Zeit nach der Herstellung weiter verwendet werden. Sie sind gut löslich in Dichlormethan und leicht löslich in Diethylether.

Im Infrarotspektrum zeigen die *N*-Alkyl(Aralkyl)-isatosäureanhydride zwei ausgeprägte Carbonylbanden bei 1718 cm^{-1} und 1780 cm^{-1}.

Das ^{1}H-NMR-Spektrum zeigen die Resonanzsignale der Methylen-Protonen bei etwa 5,29 ppm.

Ein Beispiel dafür ist die Verbindung **4a**. Die Vollständigkeit der Reaktion konnte wiederrum infrarot-spektroskopisch verfolgt werden, da die Carbonyl-Frequenzen des Produkts **4a** (1718, 1780 cm^{-1}) (Abb. 4-1) sich deutlich von denen des Edukts **2** (1726, 1766 cm^{-1}) unterscheiden (Abb. 4-2).

Abbildung 4-1: IR-Spektrum (KBr)

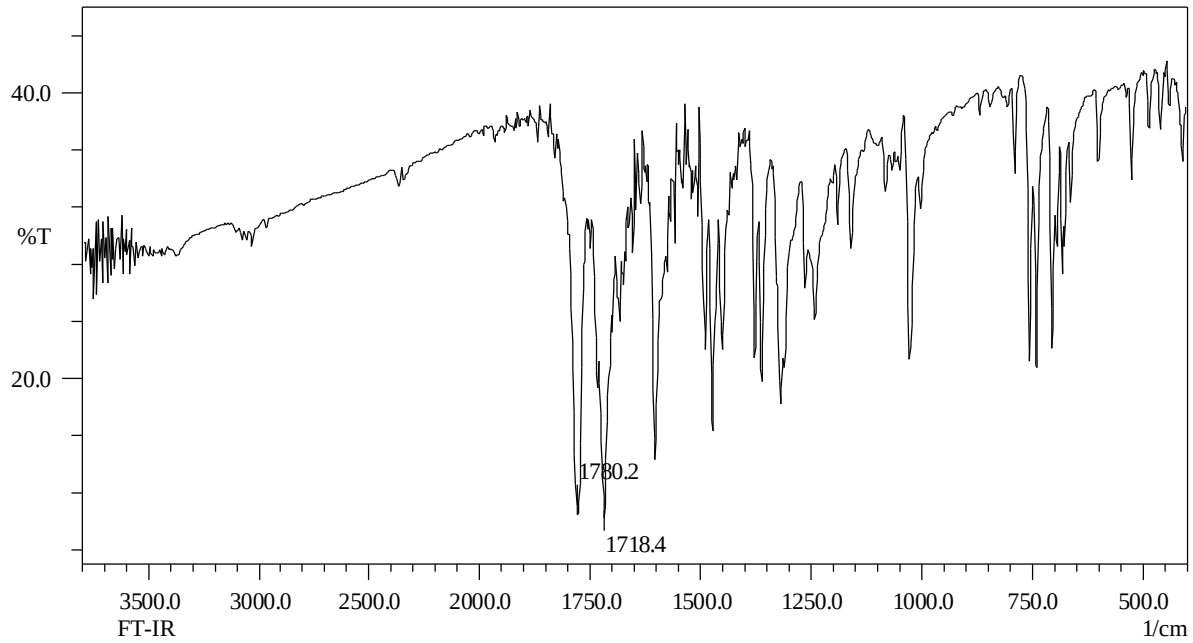
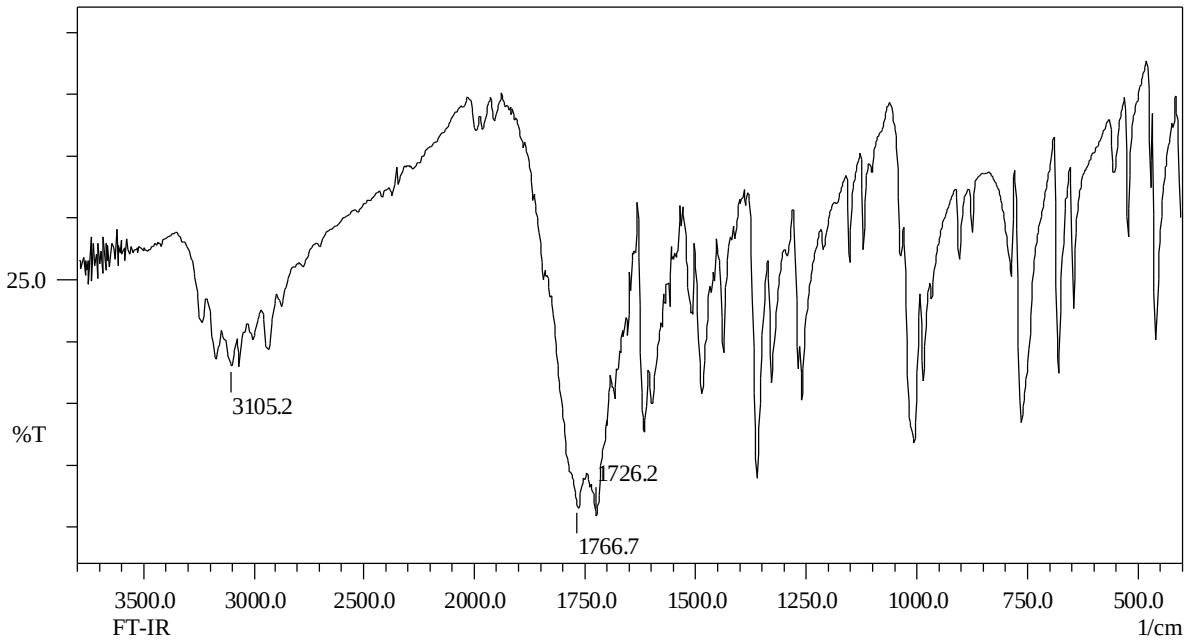


Abbildung 4-2: IR-Spektrum (KBr)



Das ^{1}H-NMR-Spektrum von **4a** zeigt eine Singulett für die CH_2-Protonen bei einer chemischen Verschiebung von 5,29 ppm (Abb. 4-3).

Im ^{13}C-NMR-Spektrum ergibt diese Methylengruppe ein Signal bei 47,47 ppm (Abb. 4-4).

Abbildung 4-3: ^{1}H-NMR-Spektrum von der Verbindung **4a** (DMSO-d_6, 400 MHz)

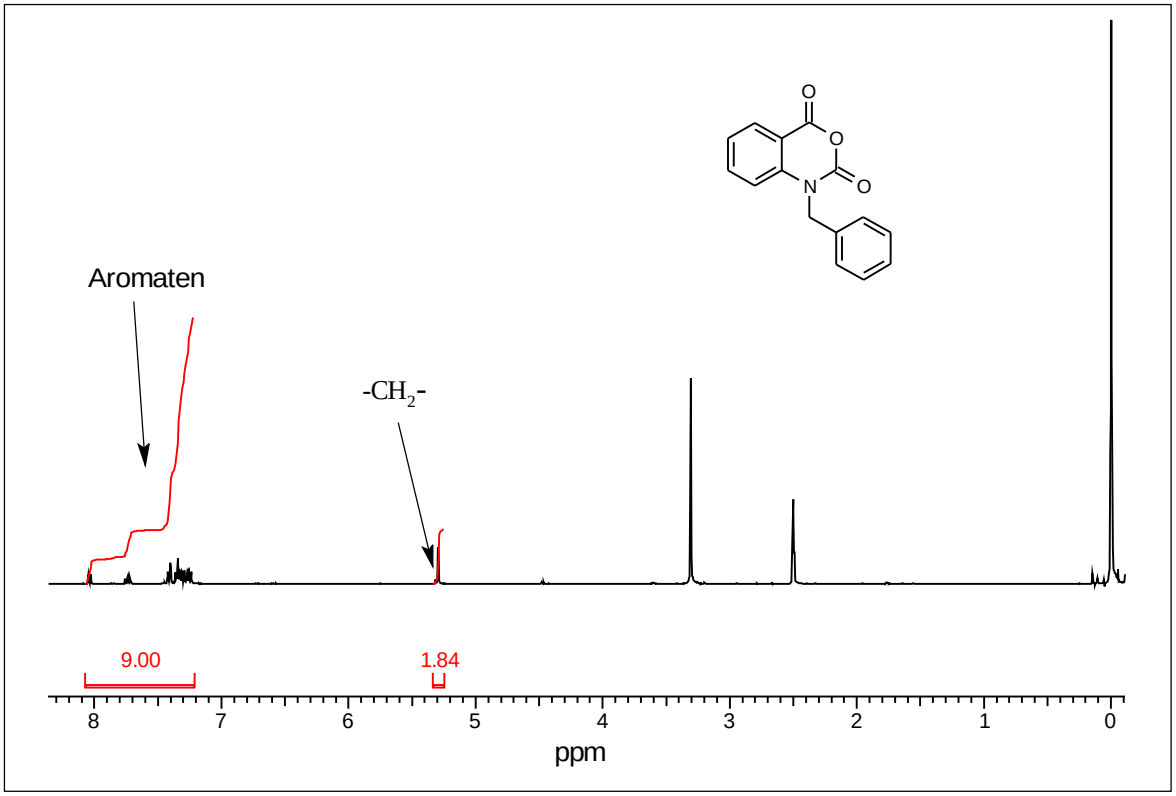
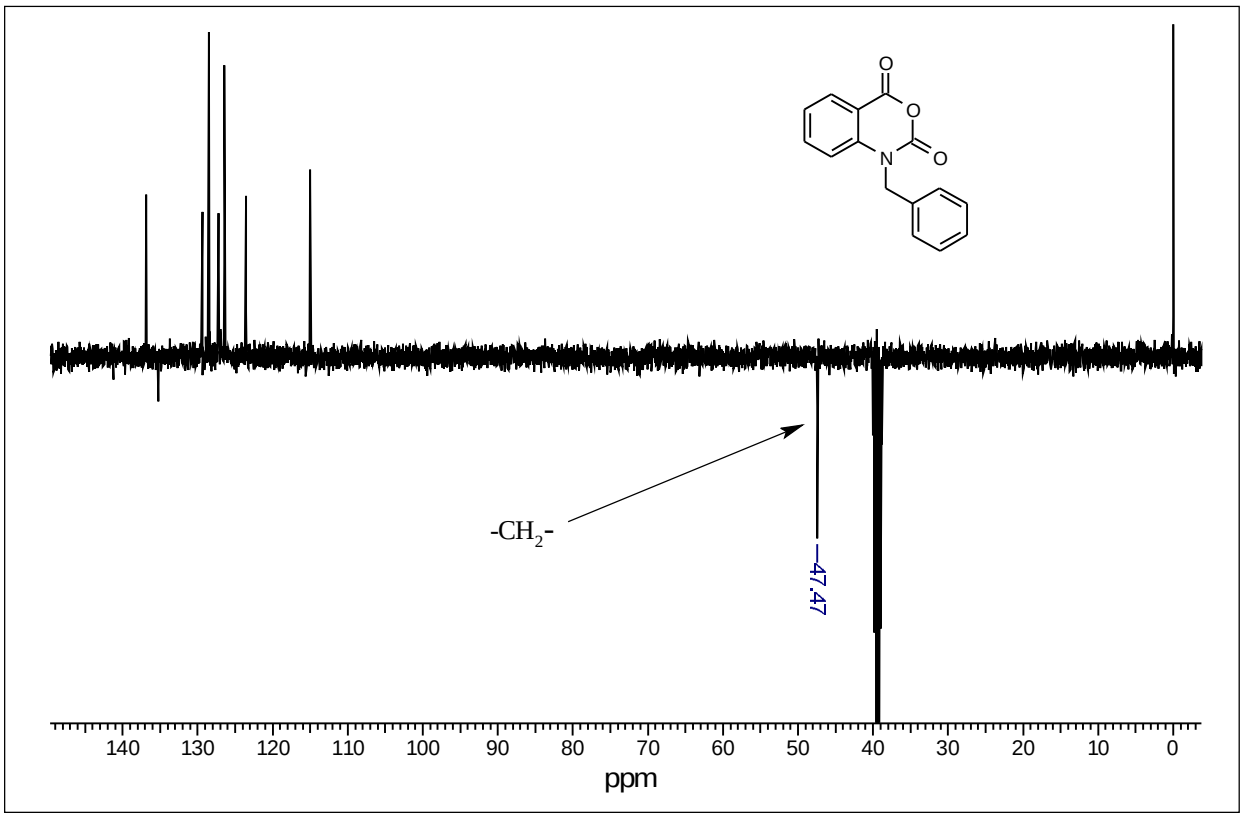


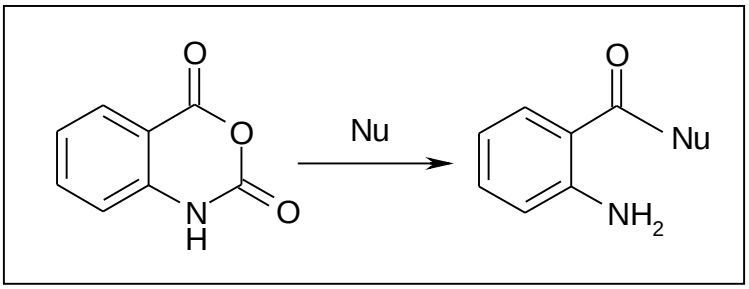
Abbildung 4-4: ^{13}C-NMR-Spektrum von der Verbindung **4a** (DMSO-d_6, 100,6 MHz)



4.2 Synthese von N-Alkyl-O-alkyl(aralkyl)-anthranilohydroxamsäuren und Eigenschaften

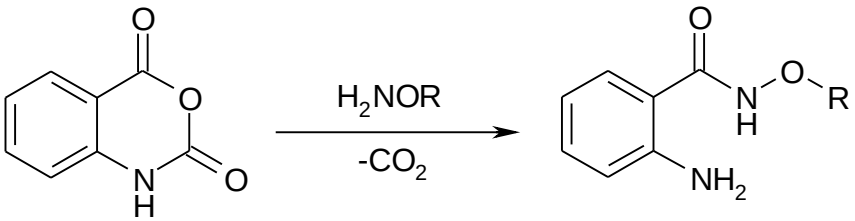
Durch nucleophilen Angriff an der C-4-Carbonyl-Position des Isatosäureanhydrids erhält man unter Freisetzung von Kohlendioxid *ortho*-Aminobenzoylderivate, die nützlich für Cyclisierungen zu weiteren Heterocyclen sind [29] (Schema 4-5).

Schema 4-5:



Die Herstellung von *O*-substituierten Anthranilohydroxamsäuren **8** durch die Umsetzung von Isatosäureanhydrid **2** wurde von *Geffken und Froböse* beschrieben [30] (Schema 4-6).

Schema 4-6:



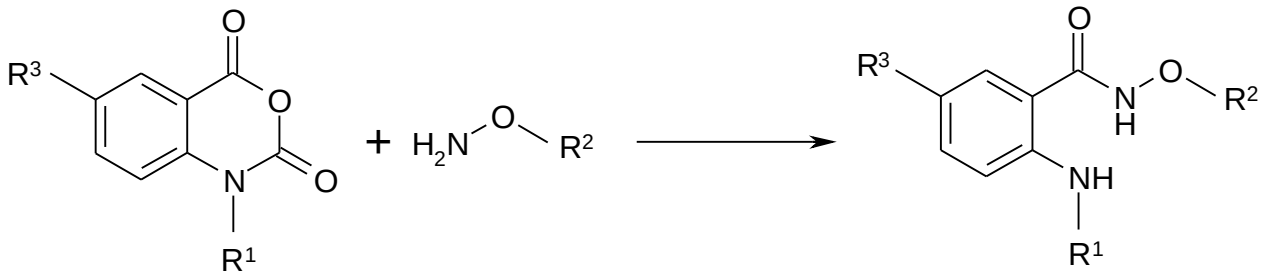
2 **8**

Weitere Beispiele zur Hydroxylaminolyse von Isatosäureanhydrid findet man in Lit. [31, 32, 33].

Die entsprechenden *N*-Alkyl-*O*-alkyl(aralkyl)-anthranilohydroxamsäuren **9a-j** (Tabelle 4-2) wurden in Anlehnung an Lit. [30] hergestellt. Erst wurden *N*-Alkylisatosäureanhydrid **10** und das entsprechende *O*-substituierte Hydroxylamin **11** für ca. 20 Std. bei Raumtemperatur zur Reaktion gebracht. Anschließend wurde im Vakuum bei Raumtemperatur eingeengt, der Rückstand in Ether aufgenommen, mit Aktivkohle entfärbt und filtriert. Das Filtrat wurde wieder eingeengt, der Rückstand mit Petrolether versetzt und unter Kühlung zur Kristallisation gebracht (Schema 4-7).

Die *N*-alkylierten Isatosäureanhydride **10** sind sehr reaktiv, man benötigt daher keinen zusätzlichen Aktivierungsschritt. Bereit kurz nach Zugabe des *O*-substituierten Hydroxylamins **11** begann die Bildung der entsprechenden Hydroxamsäure **9**, was an der sofort einsetzenden CO_2-Bildung zu beobachten war. Ein Erwärmen war nicht nötig, da die Reaktion exotherm verläuft. Vergleicht man die Reaktionsgeschwindigkeit dieser Reaktion mit der zuvor beschriebenen Hydroxamsäuresynthese ausgehend von *N*-Phenylanthranilsäure, so läßt sich feststellen, dass die Öffnung des Isatosäureanhydrids **2** durch Hydroxylamin weitaus schneller verläuft.

Schema 4-7:



10 **11** **9a-j**

R^2= CH_2CH_2Ph, $C(CH_3)_2OCH_3$, CH_2Ph, CH_3

Tabelle 4-2: *N*-Alkyl-*O*-alkyl(aralkyl)-anthranilohydroxamsäuren **9a-j**

9	**R^1**	**R^2**	**R^3**
a	H	CH_2CH_2Ph	H
b	CH_3	$C(CH_3)_2OCH_3$	H
c	CH_2Ph	CH_2CH_2Ph	H
d	CH_2Ph	CH_2Ph	H
e	H	CH_2CH_2Ph	Br
f	CH_2Ph	CH_2CH_2Ph	Br
g	CH_3	CH_3	H
h	CH_2Ph	$C(CH_3)_2OCH_3$	H
i	4-Br-CH_2Ph	CH_2Ph	H
j	CH_2CH_3	CH_2Ph	H

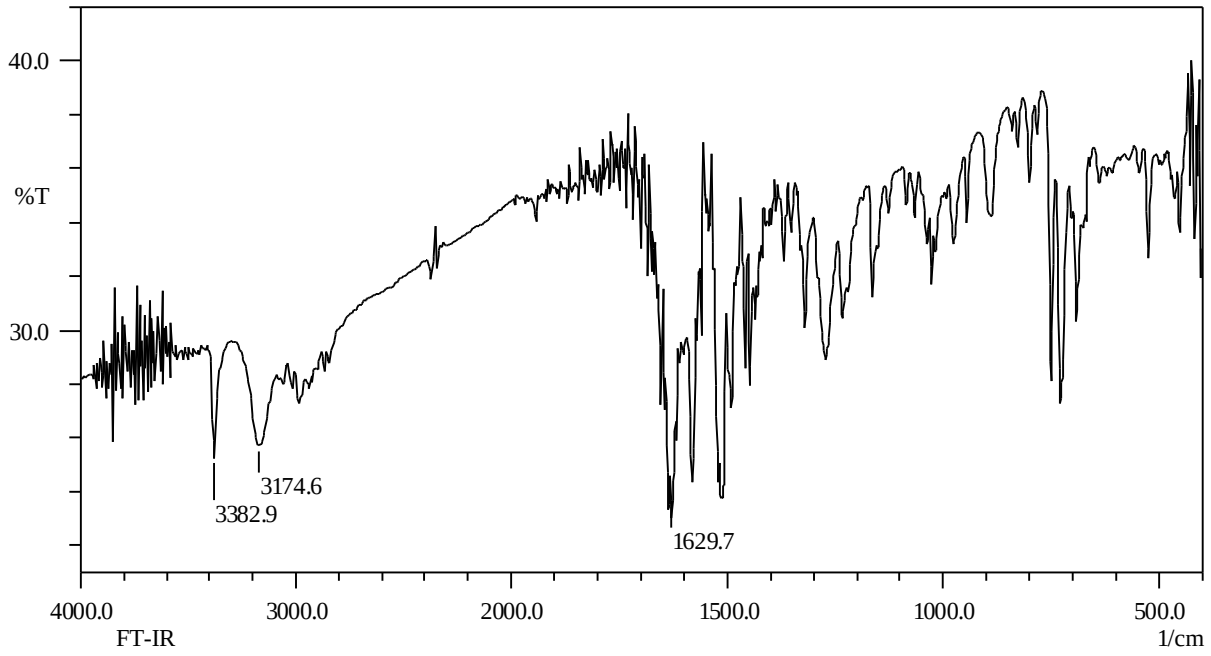
Die *N*-Alkyl-*O*-alkyl(aralkyl)-anthranilohydroxamsäuren **9a-j** sind weiße, lagerstabile Verbindungen und gut löslich in Dichlormethan.

Im IR-Spektrum erscheint die Absorptionsbande der Carbonyl-Valenzschwingung bei ca. 1629 cm^{-1}, die (NH)-Absorptionen (Amin, Alkoxyamid) erscheinen zwischen 3000-3400 cm^{-1}.

Im ^{1}H-NMR-Spektrum erscheinen die Methylen-Protonen für das Amin bei ca. 4,39 ppm und für das (NH)-Signal (Amin, Alkoxyamid) zwischen 7-12 ppm.

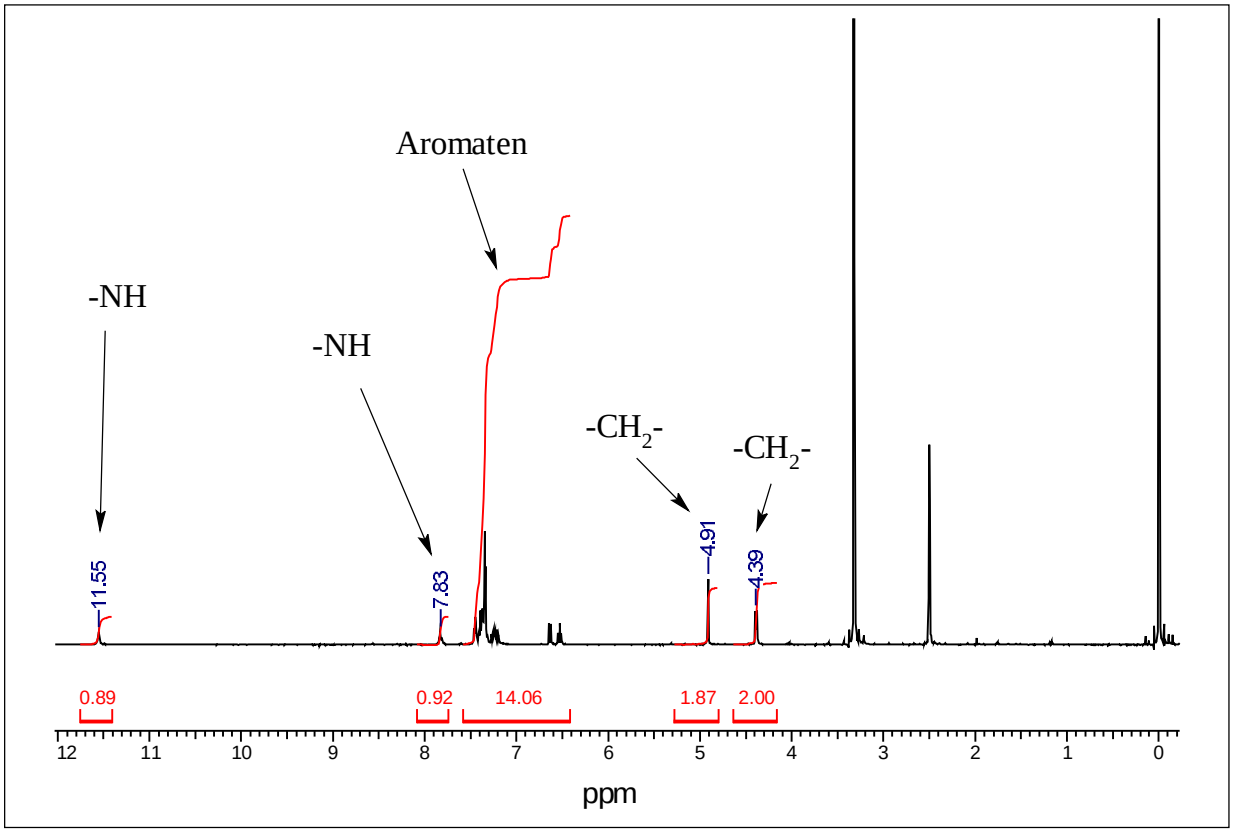
Als Beispiel dient hier die Verbindung **9d**. Sie zeigt im IR-Spektrum für die Carbonyl-Valenzschwingung eine Bande bei 1629 cm^{-1} (Hydroxamsäure). Die (NH)-Absorption des Amids erscheint bei 3174 cm^{-1} und die des Amins bei 3382 cm^{-1} (Abb. 4-5).

Abbildung 4-5: IR-Spektrum (KBr)



Im ^{1}H-NMR-Spektrum erscheinen die Methylen-Protonen für das Amin bei 4,39 ppm und die Methylen-Protonen für das Benzoxyamid bei 4,91 ppm.
Das (NH)-Signal für das Benzoxyamid erscheint bei 11,55 ppm und für das Amin bei 7,83 ppm (Abb. 4-6).

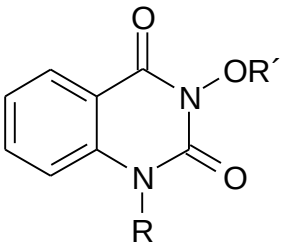
Abbildung 4-6: ^{1}H-NMR-Spektrum von der Verbindung **9d** (DMSO-d_6, 400 MHz)



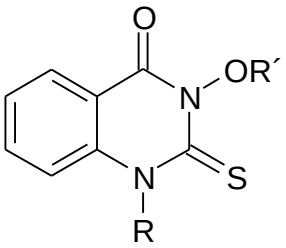
5 Ringschlussreaktionen von *N*-substituierten-*O*-Alkyl (Aralkyl)-anthranilohydroxamsäuren

5.1 Einleitung

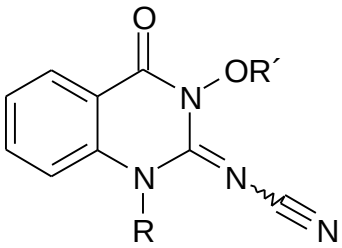
Nachdem eine größere Anzahl unterschiedlich substituierter *O*-Alkyl(Aralkyl)-anthranilohydroxamsäuren erschlossen werden konnte, interessierte deren Verhalten gegenüber ringschließenden Reagenzien wie 1,1´-Carbonyldiimidazol, 1,1´-Thiocarbonyldiimidazol und *N*-Cyaniminokohlensäurediphenylester, wobei Heterocyclen des Typs **I**, **II** und **III** erwartet wurden.



I



II



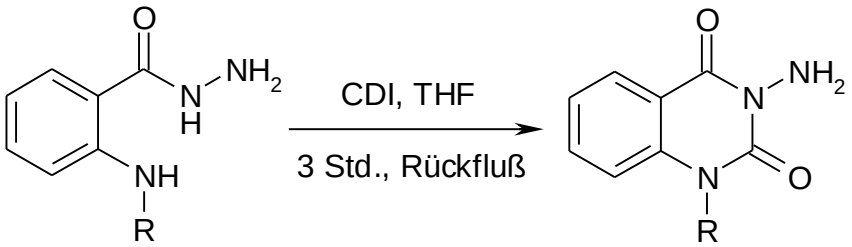
III

Ringschlussreaktionen von Anthranilohydroxamsäurederivaten sind in der Literatur gut dokumentiert [34-38].

5.2 Umsetzung von N-substituierten-O-Alkyl(Aralkyl)-anthranilo-hydroxamsäuren mit 1,1´-Carbonyldiimidazol

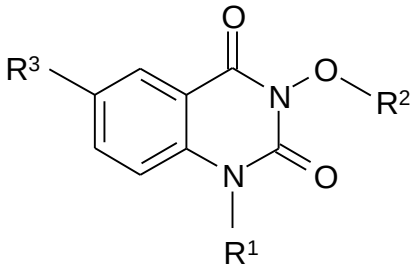
Die Umsetzung von Anthranilsäurehydrazid **12** mit 1,1´-Carbonyldiimidazol in Tetrahydrofuran wurde von *Davidson* beschrieben, es wurde die Verbindung **13** gebildet [39] (Schema 5-1) (s. auch Lit. [9, 26, 40, 41-61].

Schema 5-1:



12 **13**

Im Rahmen der vorliegenden Arbeit wurden die folgenden Chinazolidin-dione **14a-o** mit cyclischer Alkoxyimidfunktionalität in Anlehnung an Lit. [9] (Tabelle 5-1) hergestellt.



14a-o

Tabelle 5-1: Die hergestellten Derivate durch Umsetzung von *N*-substituierten-*O*-Alkyl(Aralkyl)-anthranilohydroxamsäuren mit CDI

14	**R^1**	**R^2**	**R^3**
a	Ph	CH_3	H
b	Ph	CH_2CH_2Ph	H
c	Ph	2,4-di-Cl-CH_2Ph	H
d	Ph	$CH_2COOCH_2CH_3$	H
e	Ph	CH_2CHCH_2	H
f	Ph	CH_2CCH	H
g	Ph	CH_2Ph	H
h	Ph	CH_2CN	H
i	Ph	$C(CH_3)_2OCH_3$	H
j	CH_2Ph	CH_2CH_2Ph	Br
k	CH_2Ph	CH_2CH_2Ph	H
l	CH_2Ph	CH_2Ph	H
m	CH_2Ph	$C(CH_3)_2OCH_3$	H
n	4-Br-CH_2Ph	CH_2Ph	H
o	CH_2CH_3	CH_2Ph	H

Zur Cyclisierung wurde die *O*-Alkyl(Aralkyl)-anthranilohydroxamsäure in wasserfreiem Dichlormethan (oder THF) gelöst und mit 1,1 Äquivalenten CDI versetzt. Nach 15-30 Minuten Rühren bei Raumtemperatur erwärmte man im Wasserbad bei ca. 50 °C für 3-4 Stunden (bei den Verbindungen **14j-o** rührt man für 3 Stunden bei RT ohne zu erwärmen). Danach wurde das Lösemittel im Vakuum entfernt und man erhielt ein helles, dickflüssiges Öl. Das Öl wurde in Diethylether aufgenommen und erst mit 2M Salzsäure/Eiswasser, danach mit gesätt. Natriumhydrogencarbonatlösung extrahiert. Anschließend wurde die organische Phase mit Aktivkohle entfärbt und mit $MgSO_4$ getrocknet. Das Lösemittel wurde weitgehend eingedampft, der Rückstand mit Petrolether versetzt und im Kühlschrank zur Kristallisation gebracht (weißer Niederschlag) **14**.

Die Verbindungen **14a-o** sind feste, weiße Pulver mit definierten Schmelzpunkten, die für längere Zeit stabil sind, wenn sie unter Kühlung gelagert werden. Sie sind gut löslich in Dichlormethan oder Diethylether. Die dünnschichchromatographischen Untersuchungen der Ansätze zeigten in der Regel nur einen Fleck für das entstandene Produkt **14**.

Im IR-Spektrum zeigen sie zwei eindeutige Carbonylbanden für die (C=O)-Valenzschwingungen bei 1685 cm^{-1} (Harnstoff) und 1720 cm^{-1} (Hydroxamsäure).

Das NMR-Spektrum lässt erkennen, daß ein zusätzliche Kohlenstoffatom eingeführt wurde, im ^{13}C-NMR-Spektrum erscheint diese Kohlenstoffatom (Carbonylgruppe) bei etwa 147 ppm.

Als Beispiel sind die Spektren der Verbindung **14c** aufgeführt (KBr-Preßling):

Abbildung 5-1 zeigt die Absorptionsbande der (C=O)-Valenzschwingung der *O*-Alkyl(Aralkyl)-anthranilohydroxamsäure bei 1641 cm^{-1}, die (NH)-Absorptionsbande erscheint bei 3290 cm^{-1}.

Abbildung 5-1: IR-Spektrum (KBr)

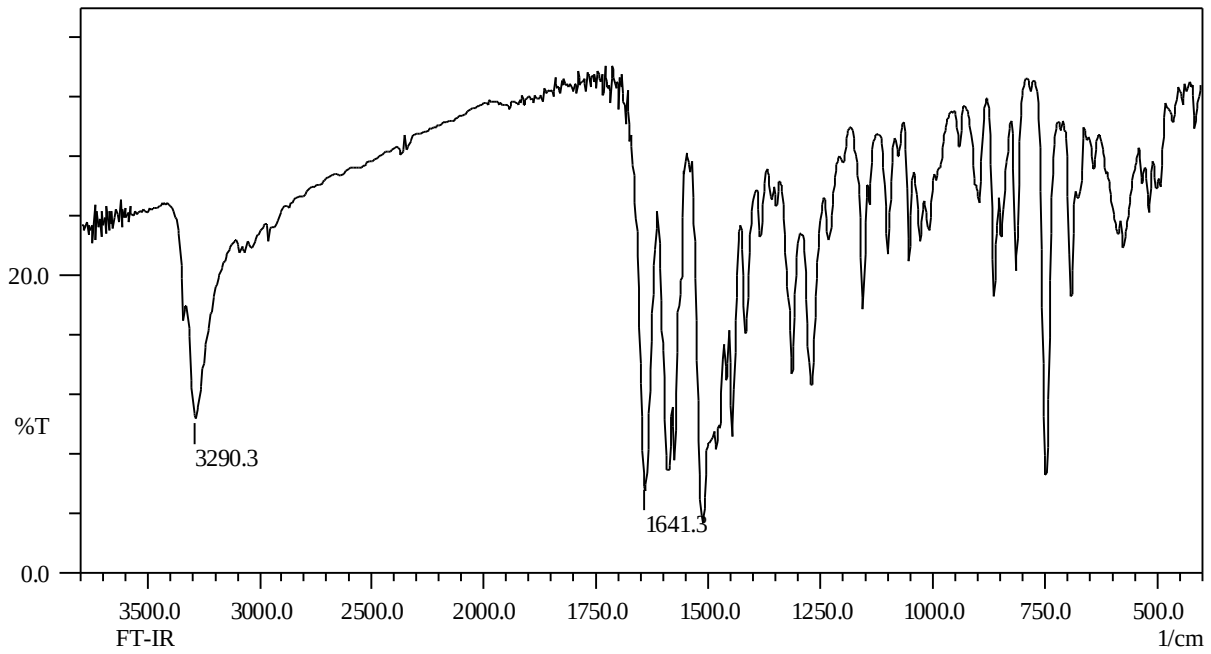


Abbildung 5-2 zeigt den geschlossenen Ring von **14c**. Es ist eine zweite Carbonylbande bei 1685 cm^{-1} (C2) zu sehen. Die Bande des (C4)-Carbonyls hat sich zu 1718 cm^{-1} verschoben. Gleichzeitig ist die (NH)-Absorptionsbande verschwunden.

Abbildung 5-2: IR-Spektrum (KBr)

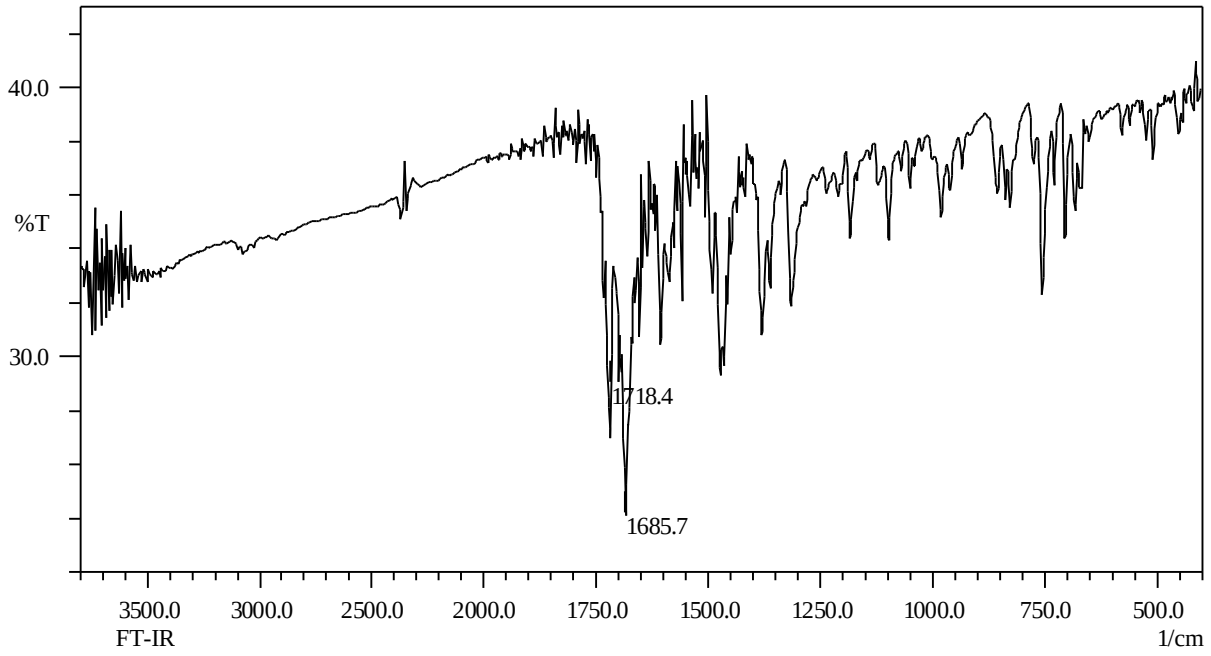


Abbildung 5-3 zeigt das IR-Spektrum für die Verbindung **14b** (Phenylrest): Die Absorptionsbanden der Carbonylgruppen erscheinen bei 1689 cm^{-1} (C2) und bei 1722 cm^{-1} (C4). Im Vergleich hierzu die Verbindung **14k** (Benzylrest) (Abbildung 5-4): Die beiden Carbonylgruppen erscheinen bei 1685cm^{-1} (C2) und bei 1718 cm^{-1} (C4).

Abbildung 5-3: IR-Spektrum (KBr)

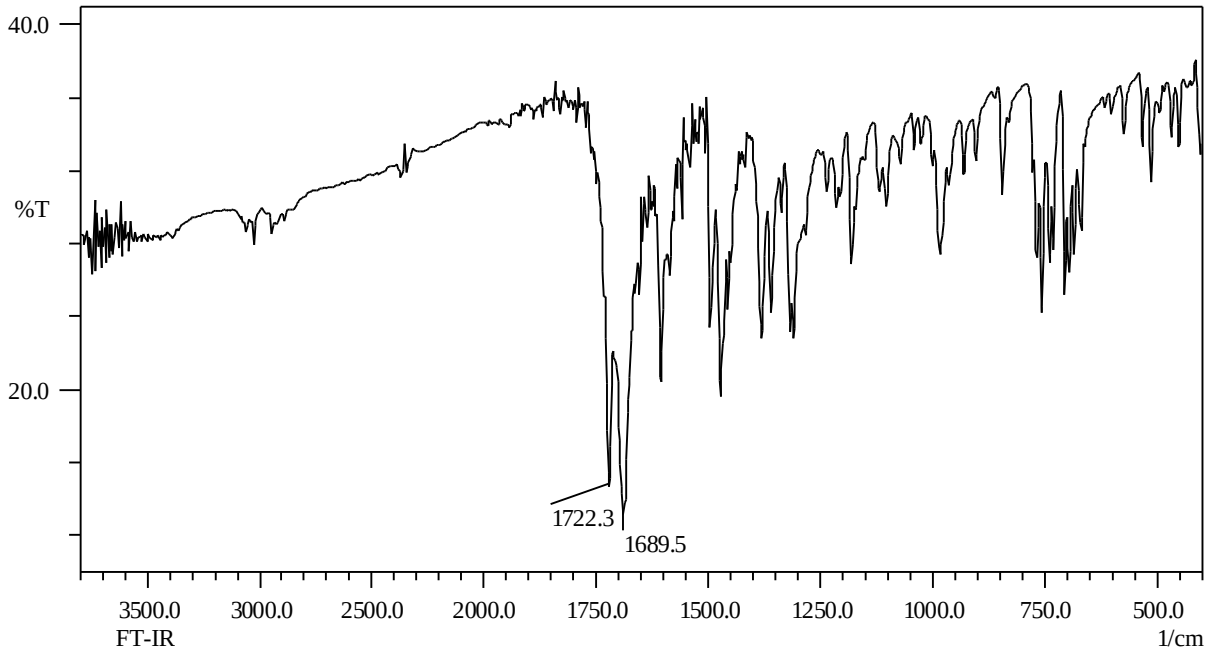
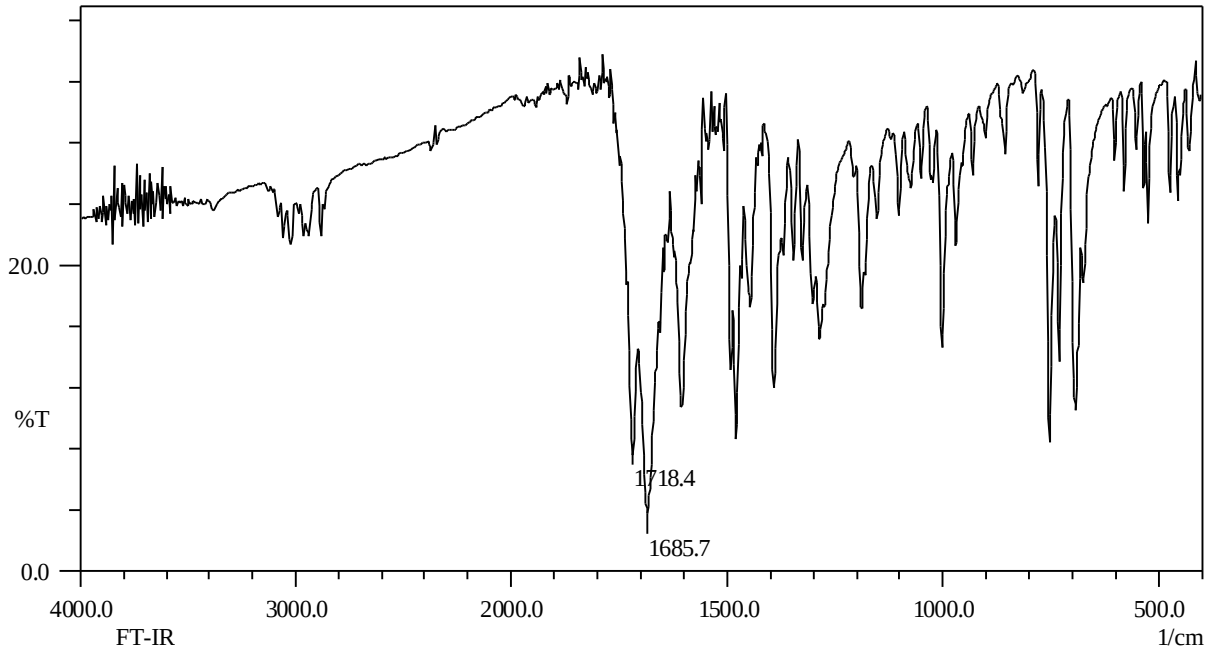
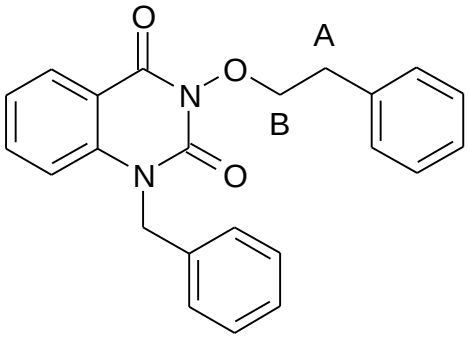


Abbildung 5-4: IR-Spektrum (KBr)



Das ^{1}H-NMR-Spektrum (DMSO-d_6, 400MHz) für die Verbindung **14k** zeigt ein Singulett für die CH_2-Protonen der Benzylgruppe bei einer chemischen Verschiebung von 5,37 ppm, ein Triplett für die Methylen-Protonen (A) bei 3,09 ppm und ein Triplett für die Methylen-Protonen (B) bei 4,40 ppm.



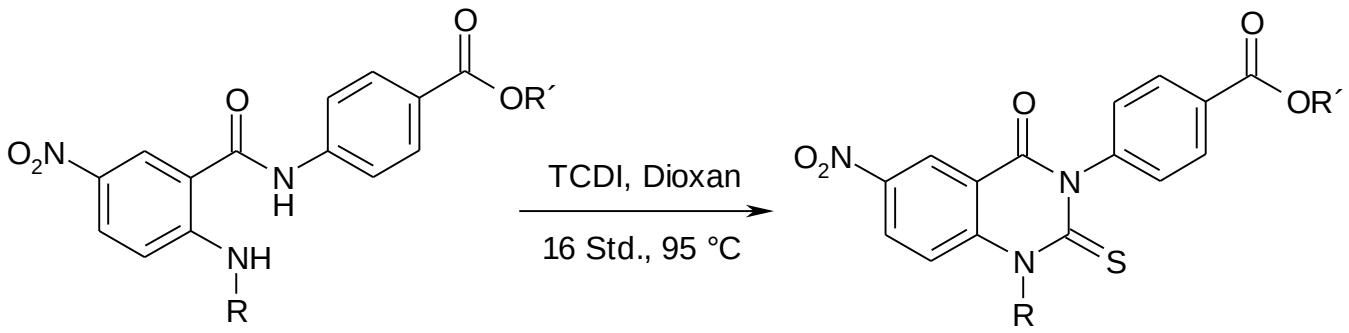
14k

In der Verbindung **14b** erscheinen die Methylen-Protonen (A) als Triplett bei 3,07 ppm und die Methylen-Protonen (B) als Triplett bei 4,39 ppm.

5.2 Umsetzung von N-substituierten-O-Alkyl(Aralkyl)-anthranilohydroxamsäuren mit 1,1´-Thiocarbonyldiimidazol

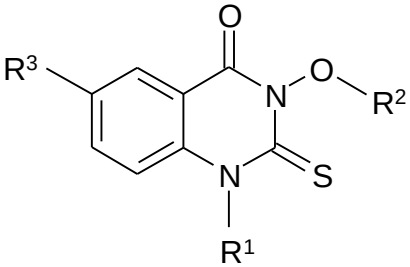
Die Cylisierung durch 1,1´-Thiocarbonyldiimidazol ist literaturbekannt [62], *Makino und Mitarb.* konnten durch die Umsetzung von 1,1´-Thiocarbonyldiimidazol mit der Verbindung **15** das entspreschende Chinazolin **16** erhalten [63] (Schema 5-2). Weitere Untersuchungen zu Reaktionen dieses Typs sind in den Literaturstellen [64, 65-79, 80, 62, 81] zu finden.

Schema 5-2:



15 **16**

In Anlehnung an die von *Chicharro und Mitarb.* [66] beschriebene Verfahrensweise zur Thiocarbonylierung durch TCDI wurden die Verbindungen **17a-k** hergestellt (Tabelle 5-2).



17a-k

Tabelle 5-2: Die hergestellten Derivate durch Umsetzung von *N*-substituierten-*O*-Alkyl(Aralkyl)-anthranilohydroxamsäuren mit TCDI

17	**R^1**	**R^2**	**R^3**
a	Ph	CH_2CH_2Ph	H
b	Ph	CH_2Ph	H
c	Ph	CH_2CCH	H
d	Ph	4-Me-CH_2Ph	H
e	Ph	$CH_2COOCH_2CH_3$	H
f	CH_2Ph	CH_2CH_2Ph	H
g	CH_2Ph	CH_2Ph	H
h	CH_3	CH_3	H
i	CH_2Ph	CH_2CH_2Ph	Br
j	4-Br-CH_2Ph	CH_2Ph	H
k	CH_2CH_3	CH_2Ph	H

Erst wurde die entsprechende *O*-Alkyl(Aralkyl)-anthranilohydroxamsäure im wasserfreiem Dichlormethan gelöst, danach wurden 1,1 Äquivalente TCDI zur Lösung zugegeben. Nach 15 Minuten Rühren bei Raumtemperatur wurde das Gemisch im Wasserbad für 3 Stunden auf ca. 45 °C erwärmt (bei den Verbindungen **17f-k** rührte man für 3 Stunden bei RT, ohne zu erwärmen). Als Hinweis auf eine erfolgreiche Umsetzung diente im IR-Spektrum das Erscheinen einer Bande um 1705 cm^{-1} und das Verschwinden der Banden für die NH-Gruppen.

Danach wurde das Lösemittel eingedampft, es resultierte ein hellgelbes dickflüssiges Öl. Das Öl wurde in Diethylether aufgenommen und mit Eiswasser extrahiert. Anschließend wurde die organische Phase mit Aktivkohle entfärbt und mit $MgSO_4$ getrocknet. (Manchmal wurde nach dem Extrahieren und Trocknen das Rohprodukt durch Säulenchromatographie an Kieselgel aufgereinigt. Als Elutionsmittel diente Dichlormethan). Die Verbindungen **17a-k** kristallisierten aus Dichlormethan/Petrolether als weißer Niederschlag in der Kälte aus. Sie besitzen definierte Schmelzpunkte und unter Kühlung erwiesen sich alle Verbindungen über einen längeren Beobachtungszeitraum als lagerbeständig.

Als Beispiele sind die IR-Spektren der Verbindungen **17a** (Abbildung 5-5) und **17f** (Abbildung 5-6) angeführt. Im IR-Spektrum zeigen diese Substanzen eine starke Carbonylbande im Bereich von 1701 bis 1706 cm^{-1}, die von der (C=O)-Valenzschwingung der Hydroxamatfunktion herrührt. Die (C=S)-Absorptionsbande kann aufgrund der vielfältigen Banden im Fingerprintbereich nicht eindeutig zugeordnet werden [80]. Alle Verbindungen zeigen aber eine Bande im Bereich von 1160 cm^{-1}, so dass angenommen werden kann, dass diese der (C=S)-Schwingung entspricht.

Abbildung 5-5: IR-Spektrum (KBr)

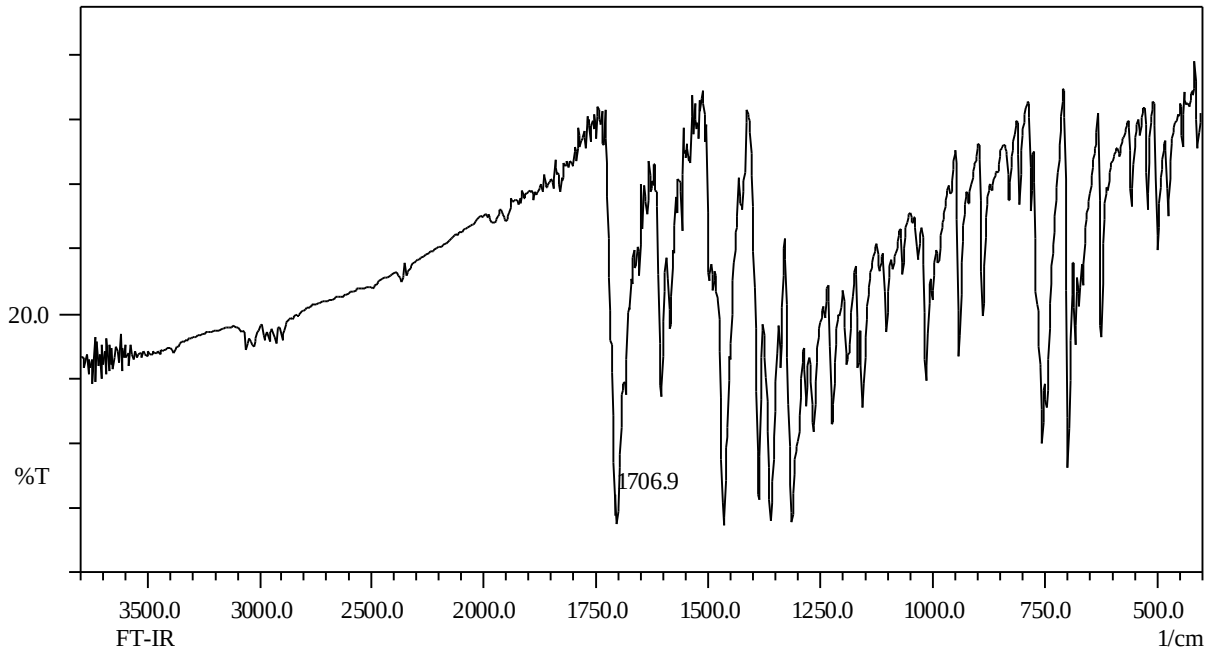
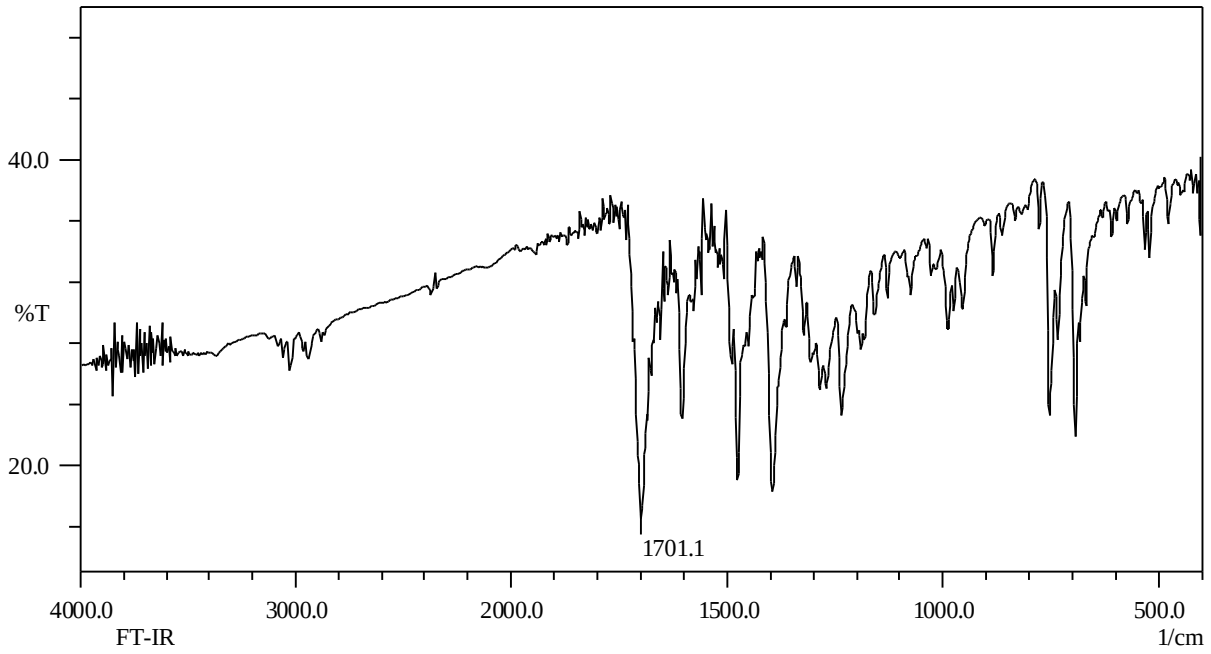


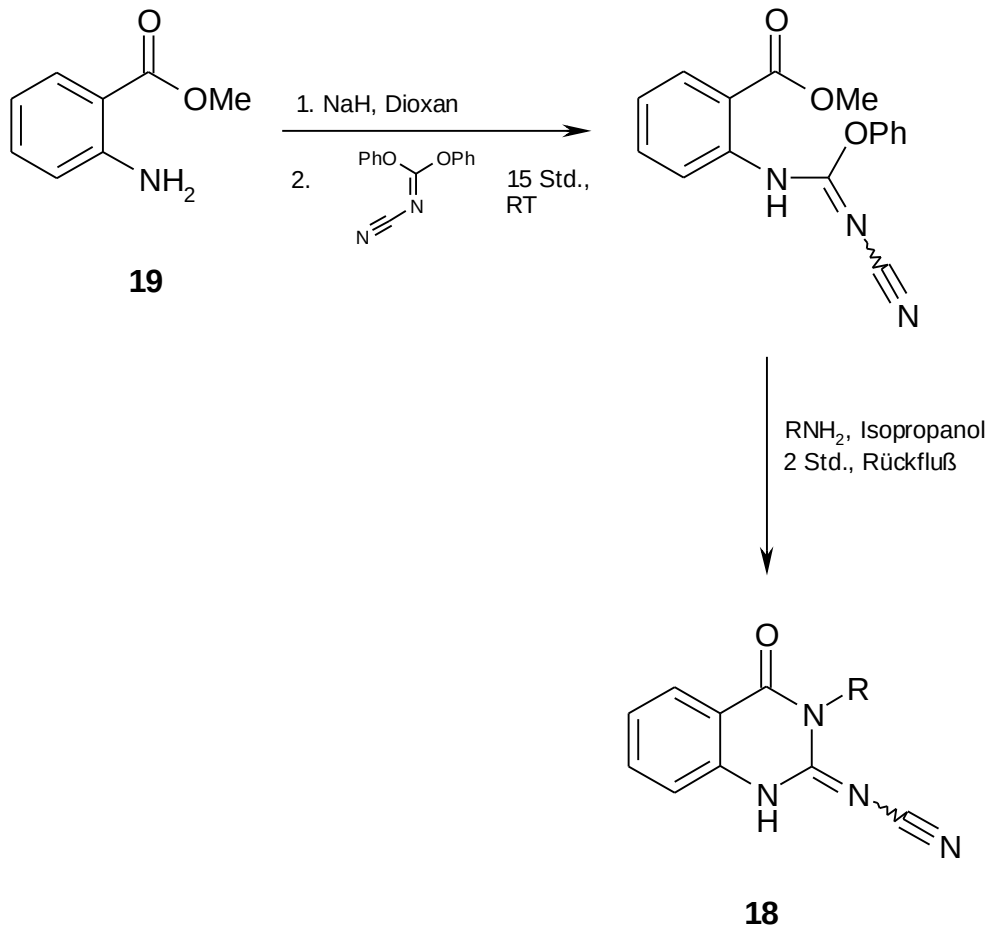
Abbildung 5-6: IR-Spektrum (KBr)



5.4 Umsetzung von N-substituierten-O-Alkyl(Aralkyl)-anthranilohydroxamsäuren mit N-Cyaniminokohlensäurediphenylester

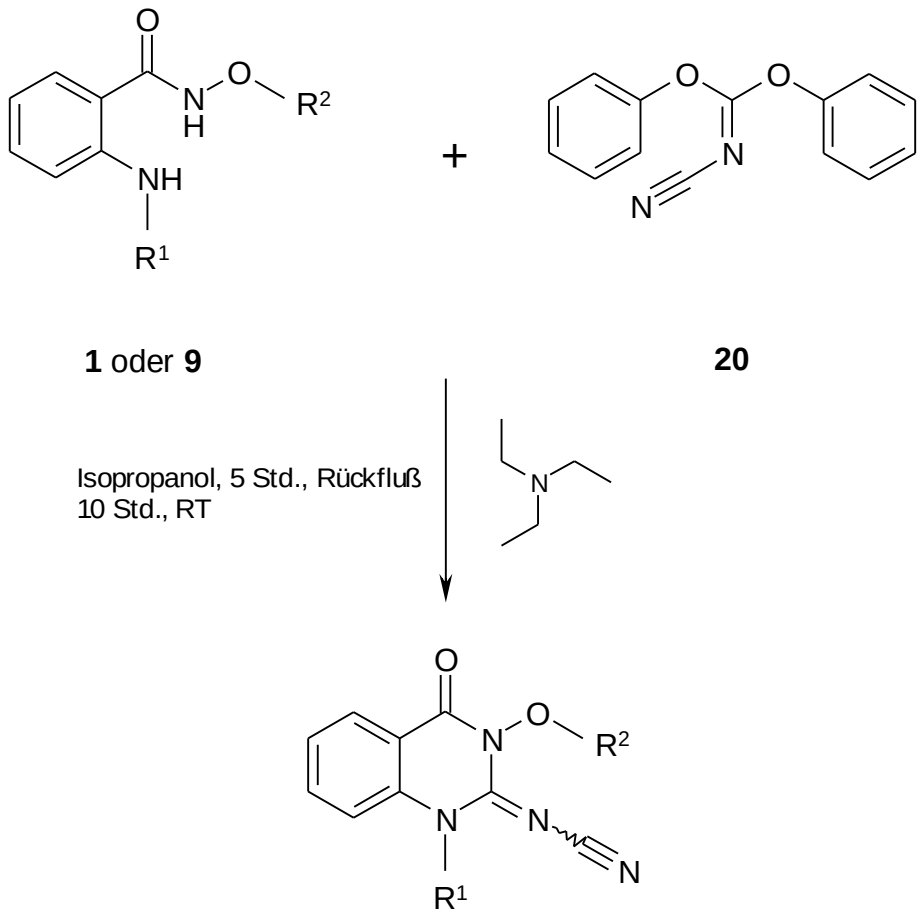
Garrat und Mitarb. konnten im Jahr 1989 die Verbindung **18** ausgehend von Anthranilsäurederivaten **19** unter Verwendung von *N*-Cyaniminokohlensäurediphenylester als Ringschlussreagenz gewinnen [82] (Schema 5-3) (s. auch Lit. [83-86]).

Schema 5-3:



In Anlehnung an [83] wurde zuerst *N*-Cyaniminokohlensäurediphenylester **20** verwendet und mit Erfolg zu **21** ringgeschlossen (Schema 5-4).

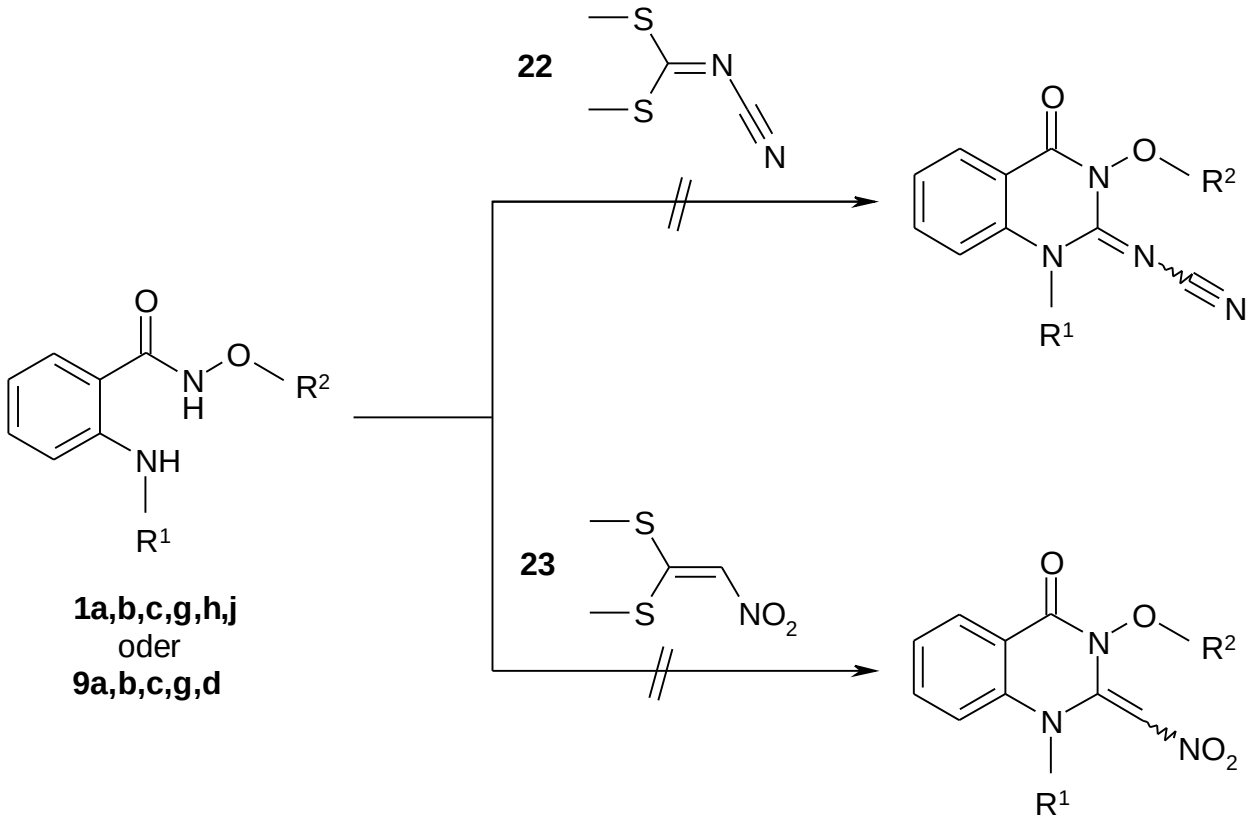
Schema 5-4:



21a-h

Unter gleichen Bedingungen wurde nun auch versucht, mit Cyanimidodithiokohlensäuredimethylester **22** und 1,1-Bis-(Methylthio)-2-nitroethylen **23** ringzuschließen. Dies führte aber zu keinem Erfolg (Schema 5-5). Selbst nach mehr als 12stündigem Kochen gab es keine Hinweise auf eine erfolgreiche Umsetzung zu den entsprechenden Produkten. Die Edukte konnten fast quantitativ zurückgewonnen werden. Dünnschichtchromatographische Untersuchungen, IR-Spekren und NMR-Spektren der Ansätze zeigten keine Änderungen bei den Edukten (Schema 5-5).

Schema 5-5:



Die Verbindungen **21a-h** (Tabelle 5-3) wurden nach Lit. [83] hergestellt. Erst wurde der entsprechende *O*-Alkyl(Aralkyl)-anthranilohydroxamsäure in Isopropanol gelöst, dann wurde der *N*-Cyaniminokohlensäurediphenylester **20** in äquivalenter Menge, sowie 1-1,5 ml Triethylamin dazugegeben. Danach wurde unter Rückfluß für 5 Stunden erhitzt und später für 10 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde das Lösemittel entfernt und der Rückstand durch Säulenchromatographie an Kieselgel gereinigt (Elutionsmittel Dichlormethan : Ethylacetat 19 : 1).

Die entsprechende Fraktion wurde im Vakuum eingeengt. Das Produkt kristallisierte aus Diethylether/Petrolether in der Kälte.

Tabelle 5-3: Hergestellte 2-Cyaniminochinazolinderivate

21	**R^1**	**R^2**
a	Ph	CH_2CH_2Ph
b	Ph	4-Me-CH_2Ph
c	Ph	CH_2Ph
d	CH_2Ph	CH_2CH_2Ph
e	CH_2Ph	CH_2Ph
f	CH_3	CH_3
g	4-Br-CH_2Ph	CH_2Ph
h	CH_2CH_3	CH_2Ph

Die Verbindungen **21a-h** sind feste, weiße Stoffe, die über eine Lagerdauer von zwei Jahren unter Kühlung keine Hinweise auf Zersetzung zeigten. Sie sind bevorzugt unter Feuchtigkeitsausschluss zu lagern, besitzen definierte Schmelzpunkte und sind gut löslich in Dichlormethan aber schwerlöslich in Ethanol oder Methanol.

Die IR-Spektren zeigen eine intensive Bande bei 1720 cm^{-1} für die Carbonylabsorption und eine ausgeprägte Bande bei 2187 cm^{-1} für die Cyano-Gruppe.

Im ^{13}C-Spektrum erscheint das Resonanzsignal des Kohlenstoffatoms der Cyano-Gruppe bei 112 ppm und für die Imino-Gruppe bei 148 ppm.

Der Reaktionsverlauf wurde durch Dünnschichtchromatographie und IR-Spektrum kontrolliert. Das IR-Spektrum von *N*-Cyaniminokohlensäurediphenylester (Abbildung 5-7) zeigt eine Bande für die Cyano-Gruppe bei 2218 cm^{-1}.

Abbildung 5-7: IR-Spektrum (Film)

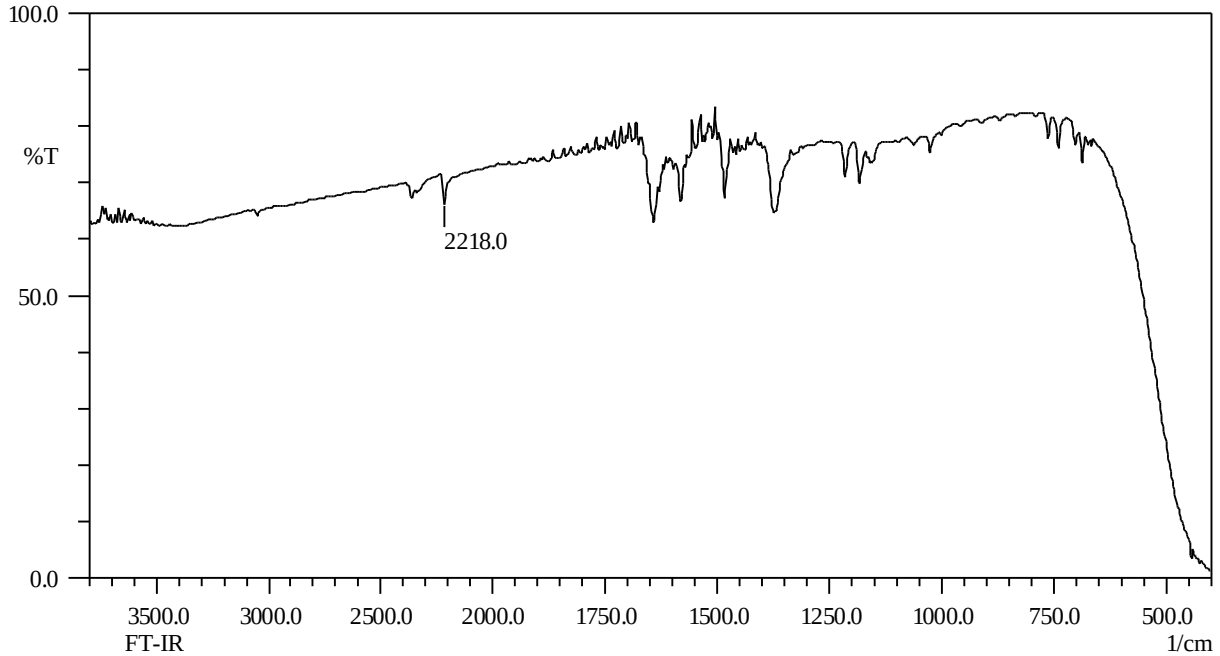


Abbildung 5-8 zeigt das IR-Spektrum des Ansatzes für **21a** nach einer halben Stunde Erhitzen unter Rückfluß: Es ist eine kleine Bande bei 1720 cm^{-1} für die Carbonyl-Gruppe, eine Bande bei 2218 cm^{-1} für die Cyano-Gruppe und eine breite Bande bei 3300 cm^{-1} für das freigesetzte Phenol zu beobachten.

Nach fünf Stunden unter Rückfluß wurden die Intensitäten der angegebenen Banden größer mit kleinen Änderungen der Wellenzahlen, wie man in Abbildung 5-9 sieht.

Abbildung 5-8: IR-Spektrum (Film)

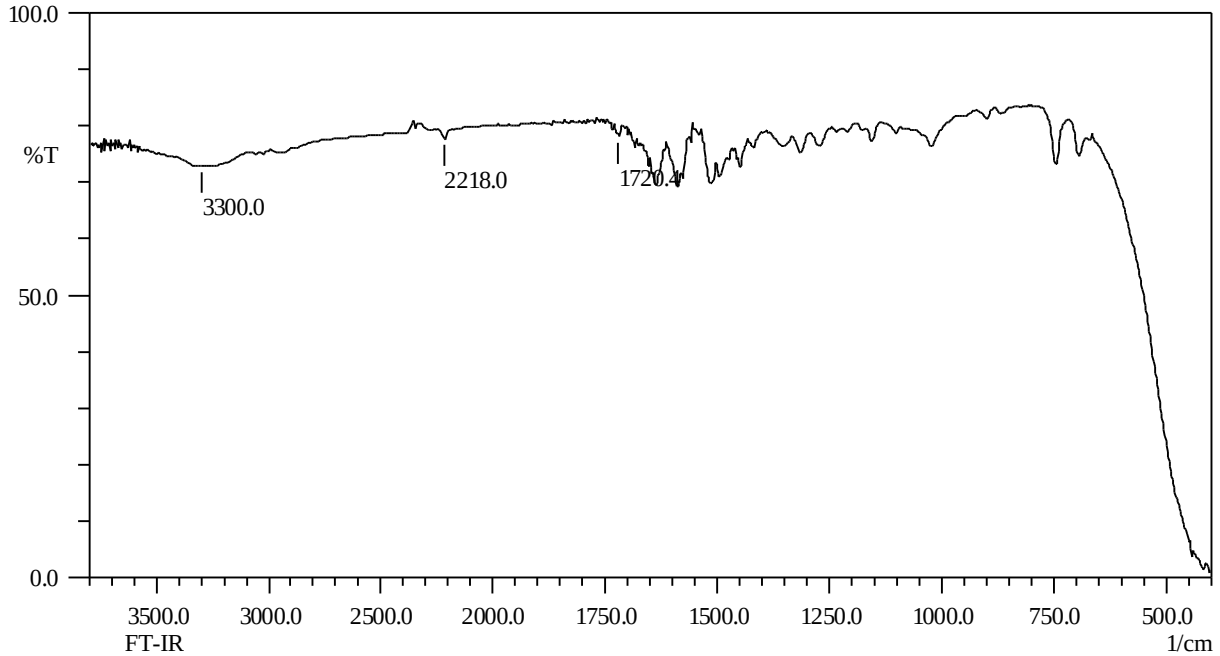
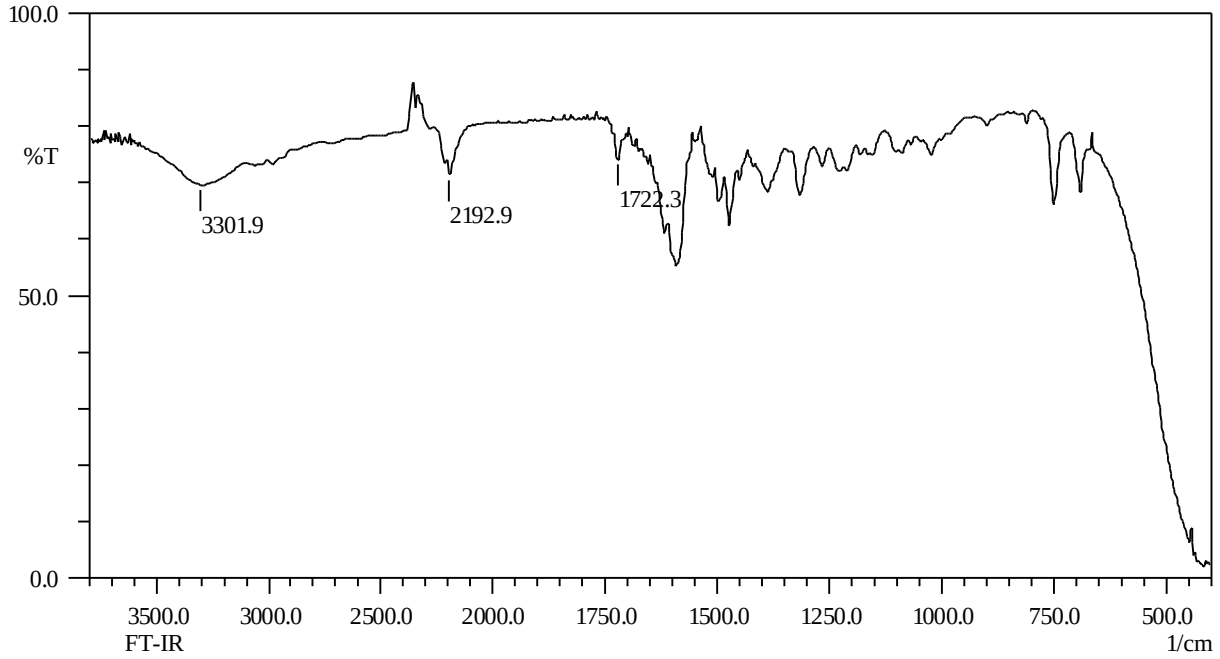


Abbildung 5-9: IR-Spektrum (Film)



Die Verbindung **21a** zeigt im IR-Spektrum (KBr-Preßling) eine Bande bei 1722 cm^{-1} (Carbonyl-Gruppe) und eine Bande bei 2187 cm^{-1} (Cyano-Gruppe) (Abbildung 5-10). Die Banden der Verbindung **21d**, die im Vergleich zu **21a** keinen Phenyl- sondern einen Benzylrest trägt, liegen bei 1718 cm^{-1} (Carbonyl-Gruppe) und 2185 cm^{-1} (Cyano-Gruppe) (Abbildung 5-11).

Abbildung 5-10: IR-Spektrum (KBr)

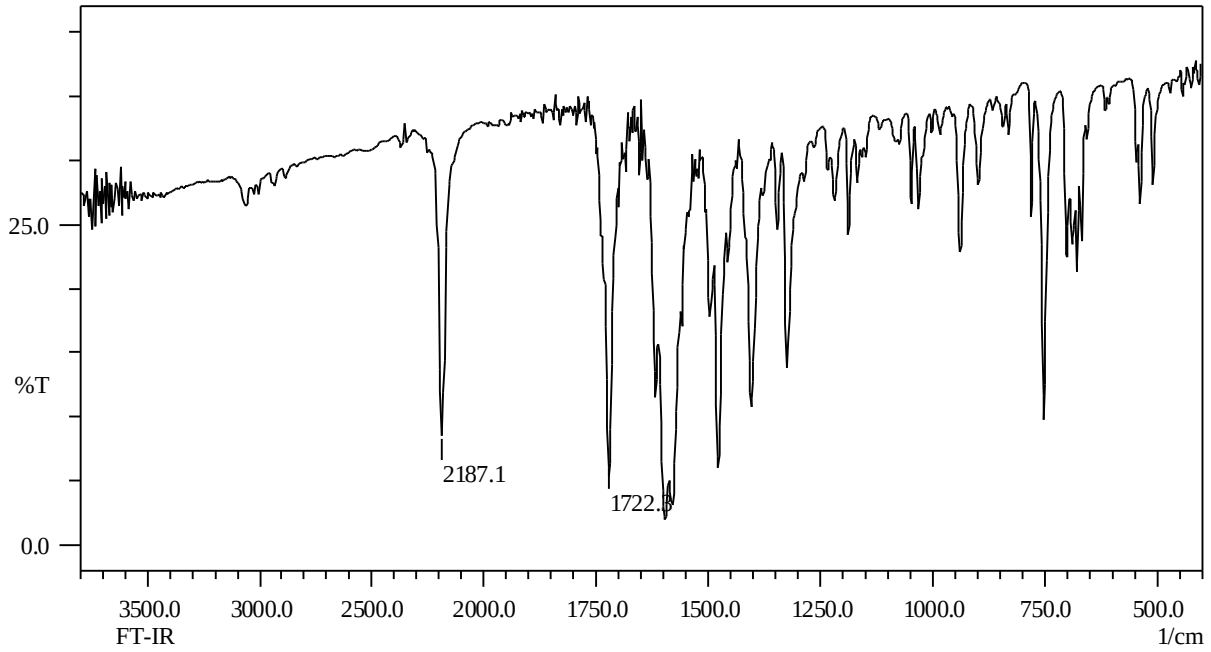
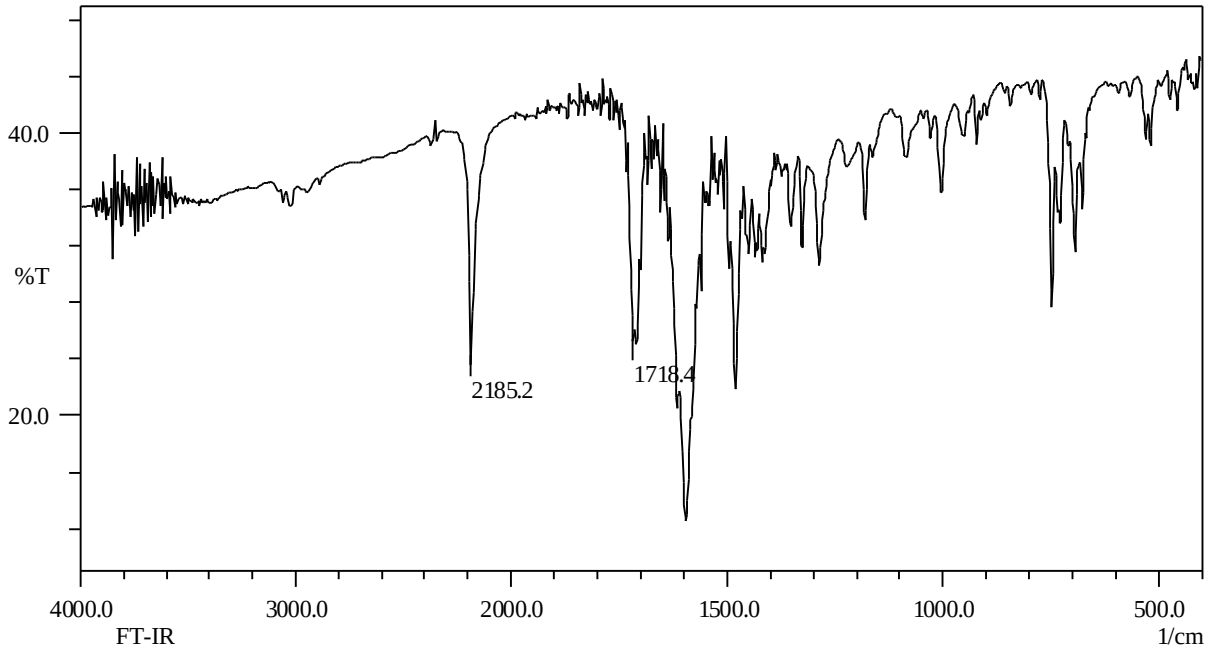


Abbildung 5-11: IR-Spektrum (KBr)

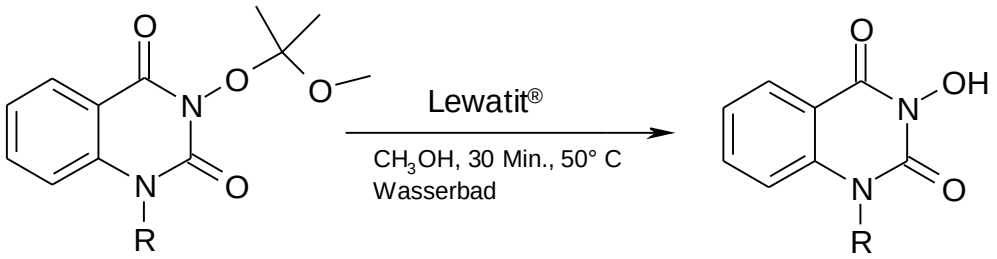


Das ^{13}C-NMR-Spektrum (DMSO-d_6, 100,6 MHz) für die Verbindung **21a** zeigt ein Singulett für die Cyano-Gruppe bei einer chemischen Verschiebung von 112,53 ppm und ein Singulett für die Imino-Gruppe bei 148,89 ppm.

6 Darstellung der freien Hydroxamsäuren

Um die freie Hydroxamsäuren zu erhalten, wurden zwei Verfahren verwendet; beim ersten Verfahren geschah dies durch saure Hydrolyse. Die zum Schutz der N-OH-Funktion in die Alkoxyamide eingebrachten acetalischen N-(1-Methoxy-1-methyl-ethoxy)-Substituenten ließen sich aus den entsprechenden Chinazolin-2,4-dionen bequem acidolytisch wieder entfernen. Die Hydrolyse erfolgt in methanolischer Lösung durch Erhitzen in Gegenwart eines sauren Ionenaustauschers. Diese katalytische Hydrolyse wurde von Froböse entwickelt [87, 22, 23].
Die entsprechenden Hydroxamsäuren (Tabelle 6-1) wurden aus den Verbindungen **14i** und **14m** in Anlehnung an Lit. [22, 23] hergestellt (s. auch [88-91]). Aus diesen Verbindungen konnten durch katalytische saure Hydrolyse in Methanol (Festkörperkatalysator Lewatit® SC 108/H (Bayer AG)) die angestrebten Hydroxamsäuren **24i** (3-Hydroxy-1-phenyl-1*H*-chinazolin-2,4-dion) und **24m** (1-Benzyl-3-hydroxy-1*H*-chinazolin-2,4-dion) freigesetzt werden (Schema 6-1).

Schema 6-1:



14i, m **24i, m**

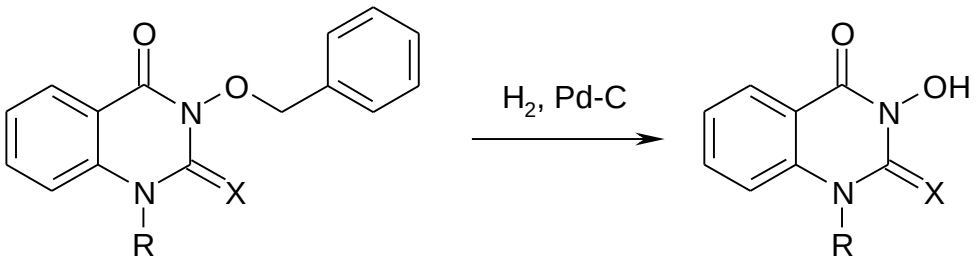
Tabelle 6-1: Die freie Hydroxamsäuren

24	R
i	Ph
m	CH_2Ph

Die Verbindung **14i** oder **14m** wurde in Methanol gelöst, mit ca. 300 mg Lewatit® SC 108/H (Bayer AG) versetzt und für ca. 30 Minuten im Wasserbad bei 50 °C gerührt. Anschließend wurde filtriert, im Vakuum eingeengt und der Rückstand aus Diethylether/Petrolether umkristallisiert.

Das zweite Verfahren ist die katalytische Hydrogenolyse. Die katalytische Hydrogenolyse über Palladium-Aktivkohle mit molekularem Wasserstoff wird als schonendes Verfahren zur Abspaltung der Schutzgruppe der N-OH-Funktion betrachtet [92] (s. auch Lit. [62, 80, 87]. Durch diese Hydrogenolyse gelang die Darstellung der freien Hydroxamsäuren **25n** und **25g** (Tabelle 6-2). Durch Behandlung der Verbindungen **14n** und **21g** mit molekularem Wasserstoff in Gegenwart katalytischer Mengen von Palladium-Aktivkohle in methanolischer Lösung erfolgt die Abspaltung des Benzylrestes. Dabei zeigte sich eine Reaktionszeit von 2 Stunden als erforderlich. Der Wasserstoffdruck betrug 2 atm (Schema 6-2).

Schema 6-2:



14n, 21g **25n, g**

Tabelle 6-2: Die freie Hydroxamsäuren

25	R	X
n	4-Br-CH_2Ph	O
g	4-Br-CH_2Ph	NC N

Die Verbindungen **24** und **25** sind feste weiße Stoffe, sie kristallisierten aus Dichlormethan/Petrolether als weißer Niederschlag in der Kälte aus. Sie besitzen definierte Schmelzpunkte und unter Kühlung erwiesen sich alle Verbindungen über einen längeren Beobachtungszeitraum als lagerbeständig.

Im IR-Spektrum zeigen sie eine Bande bei 3222 cm^{-1} für die OH-Absorption.

Im ^{1}H-NMR-Spektrum erscheint der Proton der OH-Funktion bei 8,8 ppm.

Ein Beispiel dafür ist die Verbindung **24i**. In der Abbildung 6-1 (KBr-Preßling) sieht man für die geschützte Verbindung **14i** zwei starke Banden bei 1695 cm^{-1} (C2) und bei 1737 cm^{-1} (C4). Diese Banden liegen bei der entschützten Verbindung **24i** bei 1654 cm^{-1} (C2) und bei 1726 cm^{-1} (C4). Außerdem entstand eine neu Bande bei 3222 cm^{-1} (OH-Gruppe) (Abbildung 6-2) (KBr-Preßling).

Das ^{1}H-NMR-Spektrum (DMSO-d_6, 400 MHz) für die Verbindung **24i** zeigt ein Singulett für die OH-Gruppe bei einer chemischen Verschiebung von 8,87 ppm.

Abbildung 6-1: IR-Spektrum (KBr)

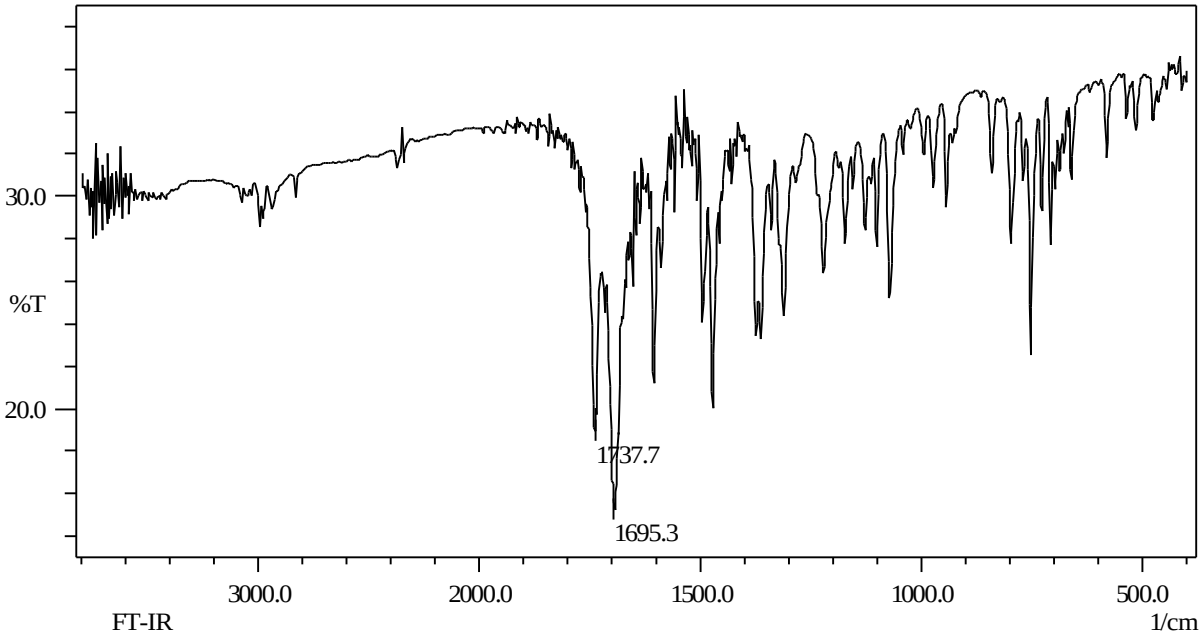
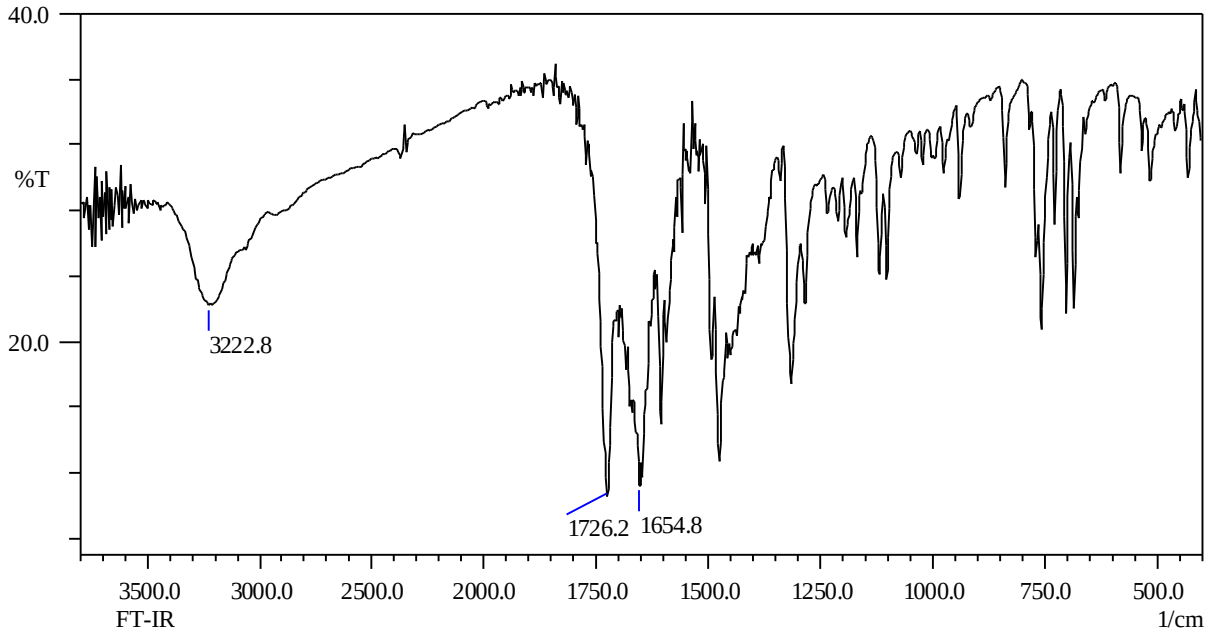


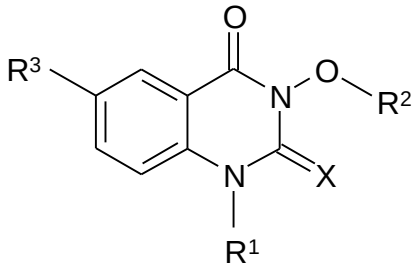
Abbildung 6-2: IR-Spektrum (KBr)



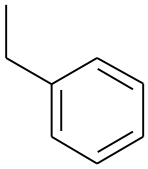
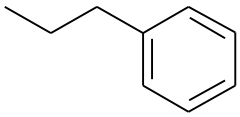
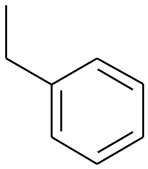
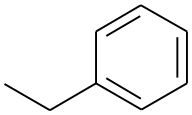
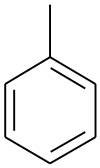
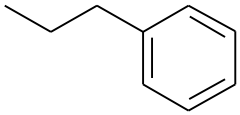
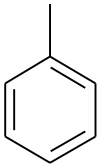
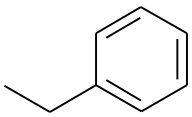
7 Biologische Eigenschaften

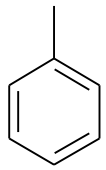
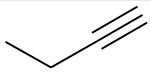
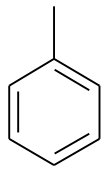
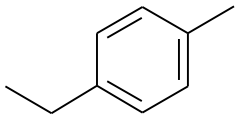
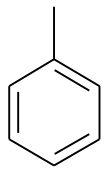
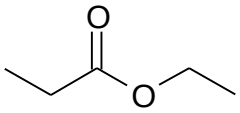
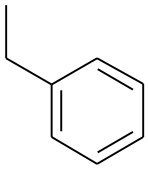
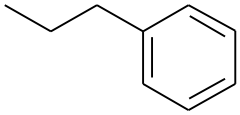
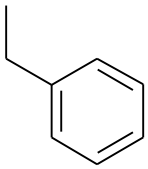
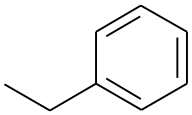
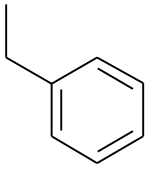
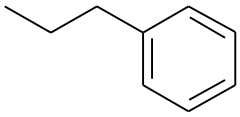
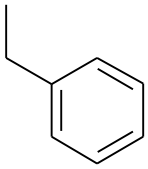
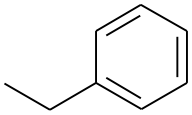
7.1 Einleitung

Eine Auswahl der zuvor hergestellten Heterocyclen (Verbindungen **14k,l**, **17a-h**, **21d-f**) wurden in der biologischen Abteilung des **Odawara Research Center** der Firma **Nippon Soda Co. (Japan)** auf ihre fungiziden, herbiziden, insektiziden und akariziden Eigenschaften untersucht.



14 / **17** / **21**

	R^1	R^2	R^3	X
14k			-H	O
14l			-H	O
17a			-H	S
17b			-H	S

17c			-H	S
17d			-H	S
17e			-H	S
17f			-H	S
17g			-H	S
17h	$-CH_3$	$-CH_3$	-H	S
21d			-H	NCN
21e			-H	NCN
21f	$-CH_3$	$-CH_3$	-H	NCN

Weiterhin wurden die Substanzen **9i**, **14n**, **14o**, **17j**, **17k**, **21h** und **25n** getestet.

7.2 Untersuchungen zur fungiziden Aktivität

Zur Bestimmung fungizider Aktivitäten werden *in vivo*- und *in vitro*-Untersuchungen durchgeführt. Für *in vivo*-Tests erfolgt ein Versprühen der prüfsubstanzhaltigen Testlösung auf Setzlinge von Kulturpflanzen. Nach dem Trocknen werden die Pflanzen mit den Sporen (oder Sporensuspensionen) der verschiedenen pathogenen Pilze beimpft. Die Wirksamkeit wird über den Prozentsatz der nicht erkrankten Pflanzen ermittelt. Die Konzentration der Testlösung beträgt in der ersten Testreihe 200 ppm. Wenn eine Substanz bei dieser Konzentration eine Wirksamkeit von mindestens 75 % zeigt, werden weitere Testreihen bei geringeren Konzentrationen (50 ppm, 12,5 ppm) durchgeführt.

Die Tabelle 7-1 gibt eine Übersicht über die in den *in vivo*-Tests verwendeten Krankheitserreger [93, 94], die Bezeichnung der Krankheit und die betroffene Kulturpflanze.

Tabelle 7-1

Krankheitserreger (Abk.)	Krankheit	Pflanze	getestet in
Venturia inaequalis (VI)	Schorf (*scab*)	Apfel	Topf
Botrytis cinerea (BC)	Grauschimmel (*gray mold*)	Kidneybohne	Blüte
Erysiphe graminis (EG)	Echter Mehltau (*powdery mildew*)	Weizen	Topf
Phytophtora infestans (PN)	Kraut-u. Knollenfäule (*late blight*)	Tomate	Topf
Plasmopala viticola (PV)	Falscher Mehltau (*downy mildew*)	Weinrebe	Topf

Für *in vitro*-Untersuchungen wurden 50 µl (200 ppm) Testlösung auf Mikrotiterplatten zu einer Bakterien-, Pilzsporen- oder Mycel-Suspension pipettiert und bei der für das jeweilige Pathogen optimalen Temperatur bebrütet. Anschließend wurden die Platten visuell ausgewertet.

Als Testkeime wurden verwendet:

- *Alternaria alternata apple pathotype* (AA)
- *Botrytis cinerea: Benzimidazol-resistent* (BCr)
- *Botrytis cinerea: Benzimidazol-sensitiv* (BCs)
- *Cercospora beticola* (CB)
- *Diaporthe citri* (DC)
- *Gibberella fujikuroi* (GF)
- *Penicillium italicum* (PI)
- *Phytophtora infestans* (PN)
- *Pseudomonas syringae pv. Lachrymans* (PL)
- *Pythium aphanidermatum* (PA)
- *Rhizoctonia solani* (RS)

In den *in vivo*-Tests zeigten die Verbindungen **17f**, **17g** eine bemerkenswerte Wirksamkeit von 75 - 100 % gegenüber *Venturia inaequalis* (Apfelschorf) bei einer Konzentration von 200 ppm und 50 ppm. Die Verbindungen **17a**, **17c** und **17d** zeigten eine schwache Wirkung gegenüber *Botrytis cinerea*. Gegenüber *Rhizoctonia solani* zeigten die Verbindungen **17b**, **17c**, **17e**, **17g** und **21e** geringe antimikrobielle Aktivität.

7.3 Untersuchungen zur insektiziden und akariziden Aktivität

Die von Testspezies befallenen Pflanzen wurden mit einer Lösung der zu untersuchenden Substanz (Konzentration 125 ppm) besprüht bzw. die Blätter in die Lösung eingetaucht (bei *Pseudaletia separata*) und nach mehreren Tagen die Mortalität (in %) gegenüber geeigneten Standardsubstanzen bestimmt. Als Kontrolle (= 100 %) wurde das Insektizid Cypermethrin (1,95 ppm) (Referenz für Armyworm und Baumwollblattlaus) bzw. das Acarizid Dicofol (125 ppm) (Referenz für Gemeine Spinnmilbe) eingesetzt (Tabelle 7-2).

Tabelle 7-2

Insekt	**Entwicklungsstadium**	**Applikation/ Einwirkungszeit**
Armyworm *(Pseudaletia separata)*	2. Larvenstadium	Blatt-Tauchung (Zuckermais); 7 Tage
Baumwollblattlaus *(Aphis gossypii Glover)*	1. Nymphenstadium	Besprühen (Gurke); 6 Tage
Gemeine Spinnmilbe *(Tetranychus urticae Koch)*	adultes Weibchen	Besprühen (Kidneybohne); 3 Tage

Die Verbindung **17a** zeigte gegenüber *Aphis gossypii Glover* eine schwache Wirkung (22 % Mortalität), **17e** und **17g** zeigten gegenüber *Tetranychus urticae Koch* eine akarizide Wirkung (20 %, 36 % Mortalität). Diese Ergebnisse gaben aber keinen Anlass zu weiteren Untersuchungen.

7.4 Untersuchungen zur herbiziden Aktivität

Die Testung im Gewächshaus auf herbizide Aktivität lässt sich in zwei Vorgehensweisen gliedern: Zum Ersten erfolgt der sogenannte „post-emergence test“, bei dem die Testsubstanzen in Konzentrationen von 0,5-2 kg/ha auf die Blätter von Unkräutern (Testpflanzen: *Digitaria adscendens, Setaria faberi, Abutilon theophrasti, Amaranthus retroflexus*) aufgebracht werden, zum Zweiten der Keimungstest, bei dem Samen der Unkräuter (Samen von: *Echinochloa utilis, Cyperus iria, Lactuca sativa*) auf ein Filterpapier gebracht werden, das mit einer Lösung der Testsubstanz (Konzentration 10 ppm) getränkt ist. In beiden Fällen wird nach Bebrütung der Ansätze eine visuelle Auswertung vorgenommen, bei der auf einer Skala von 1 (kein Effekt) bis 10 (Tod der Pflanze bzw. keine Keimung) die Wirkung der Substanzen eingeschätzt wird (als Kontroll-Herbizide wurden Alachlor (4 kg/ha bzw. 10ppm), Atrazin (1 kg/ha bzw. 10 ppm) und Glyphosat (1 kg/ha bzw. 100 ppm) eingesetzt).

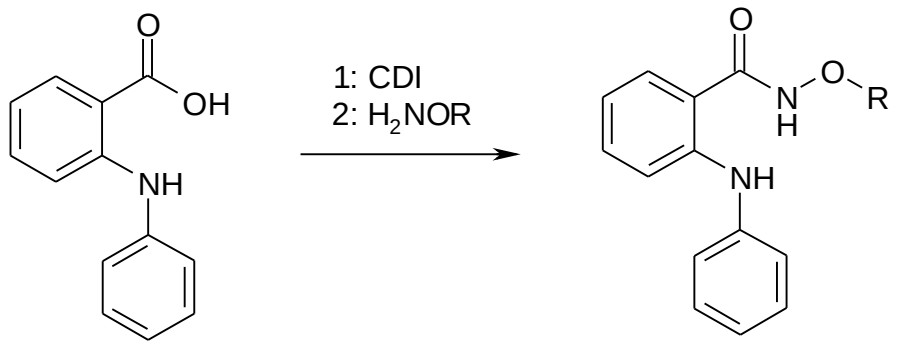
In diesen Untersuchungen erwiesen sich die Testsubstanzen als nahezu wirkungslos.

8 Zusammenfassung

Im Mittelpunkt der vorliegenden Arbeit steht die Synthese von *N*-substituierten *O*-Alkyl(Aralkyl)-anthranilohydroxamsäuren und ihre Cyclisierung sowie die Freisetzung der entsprechenden Hydroxamsäuren.

Der erste Teil beschäftigt sich mit den Synthesemöglichkeiten für *N*-substituierte *O*-Alkyl(Aralkyl)-anthranilohydroxamsäure **1** bzw. **9**.
Es wurden zwei unterschliedliche Methoden zur Darstellung der Verbindungen **1** bzw. **9** entwickelt. Die erste Methode geht von *N*-Phenylanthranilsäure als Startmaterial aus. Diese Säure wurde zunächst mit 1,1´-Carbonyldiimidazol aktiviert und anschließend mit *O*-Alkylhydroxylaminen umgesetzt, um die entsprechenden *N*-Phenyl-*O*-alkyl(aralkyl)-hydroxamsäuren **1** zu erhalten **(Schema 1)**.

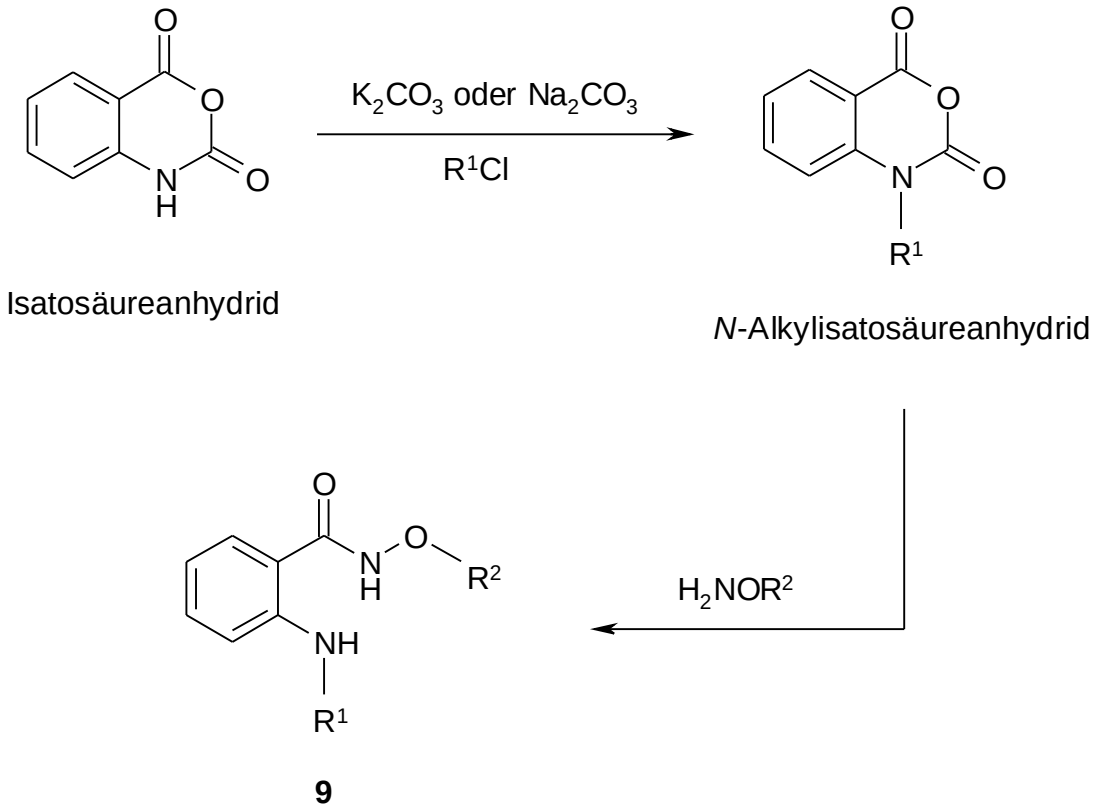
Schema 1:



N-Phenylanthranilsäure **1**

Die zweite Methode bechreibt den Syntheseweg ausgehend von Isatosäureanhydrid. Zuerst wurde das Anhydrid am Stickstoffsatom durch ein Alkylhalogenid in Anwesenheit einer Base (z.B. Kaliumcarbonat oder Natriumcarbonat) alkyliert und das Produkt isoliert.
Anschließend setzte man das entsprechende *N*-Alkylisatosäureanhydrid mit *O*-Alkylhydroxylaminen um, um die entsprechenden *N*-Alkyl-*O*-alkyl(aralkyl)-anthranilohydroxamsäuren **9** zu erhalten **(Schema 2)**.

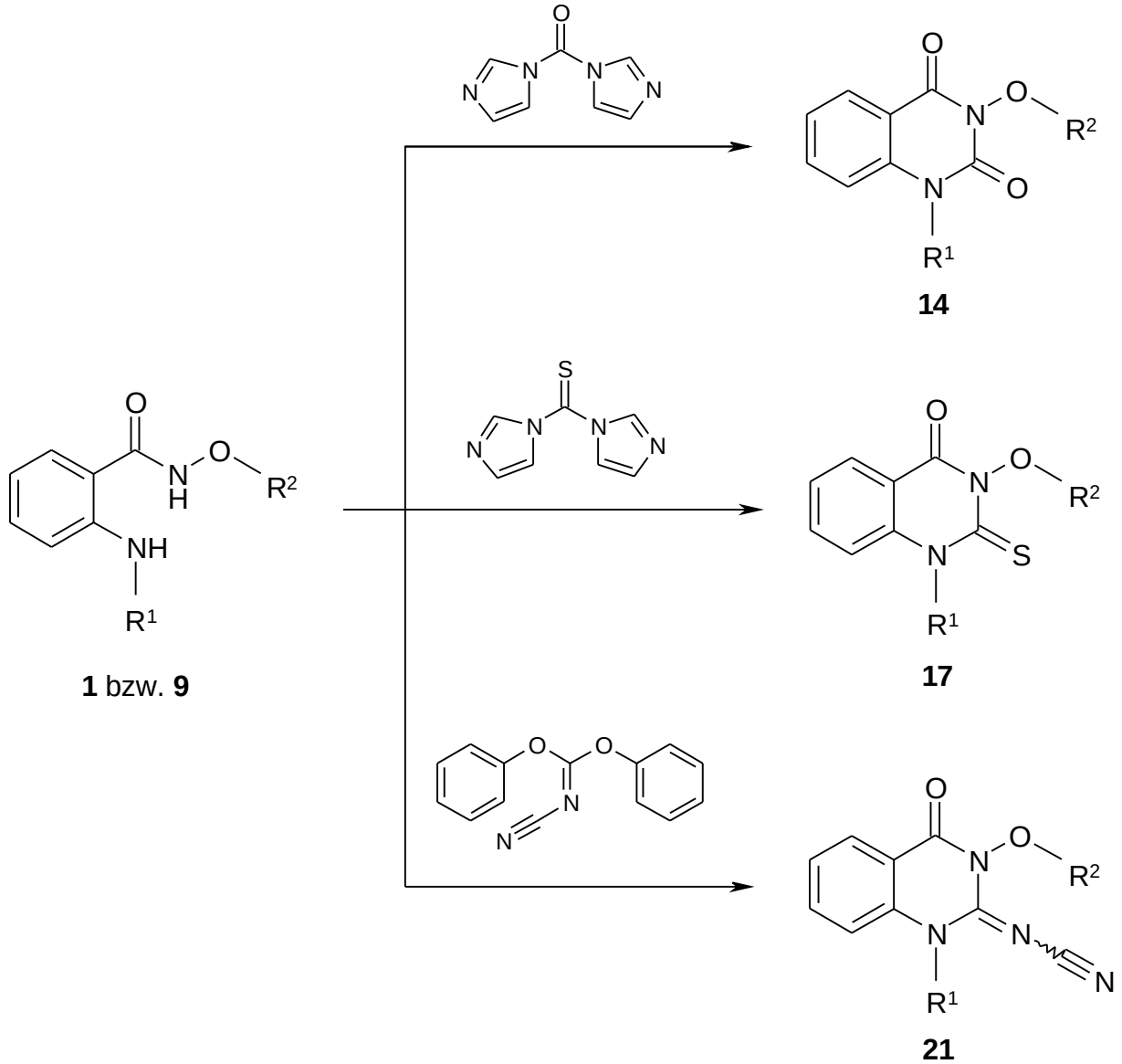
Schema 2:



Im zweiten Teil der vorliegenden Arbeit sollten die zuvor gewonnenen *N*-substituierten *O*-Alkyl(Aralkyl)-anthranilohydroxamsäuren **1** bzw. **9** durch geeignete Reagenzien zu den entsprechenden Chinazolinen **14**, **17** und **21** cyclisiert werden.

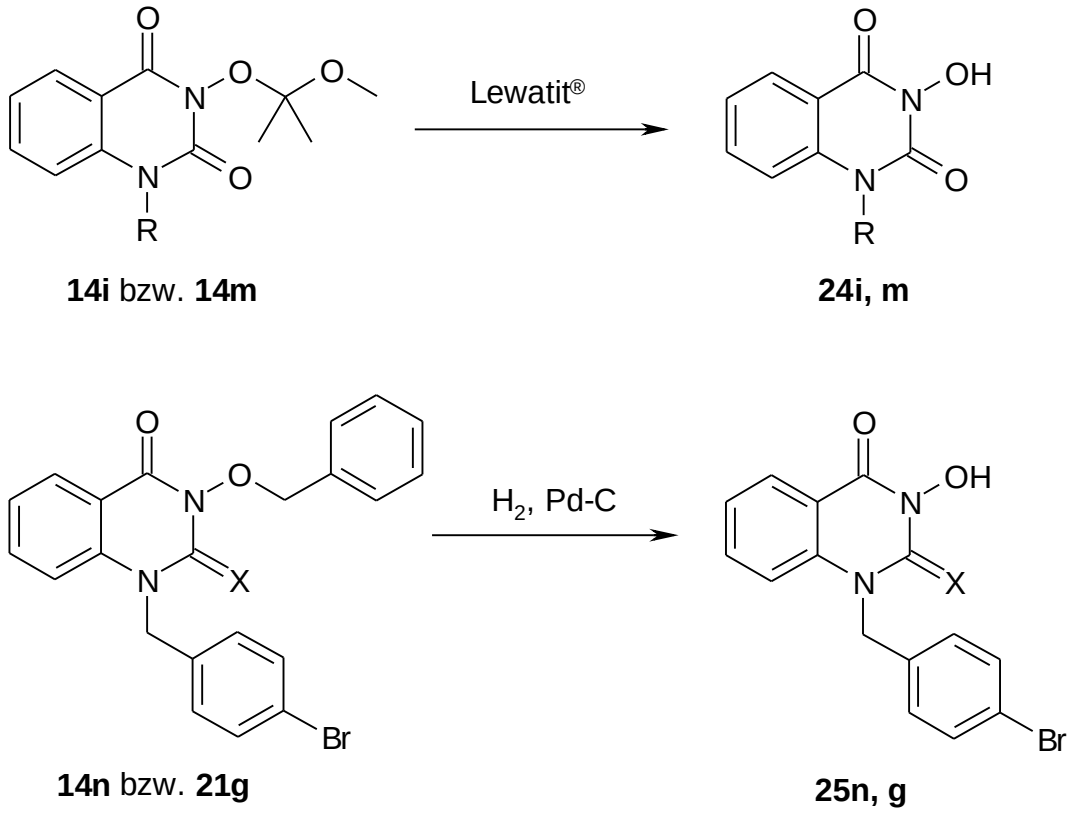
Als Reagenzien wurden 1,1´-Carbonyldiimidazol (CDI), 1,1´-Thiocarbonyldiimidazol (TCDI) und *N*-Cyaniminokohlensäurediphenylester verwendet **(Schema 3)**.

Schema 3:



Im letzten Teil dieser Arbeit wurden die Verbindungen **14i** und **14m** durch saure Hydrolyse und die Verbindungen **14n** und **21g** durch katalytische Hydrogenolyse zu den entsprechenden freien Hydroxamsäuren **24i**, **24m**, **25n** und **25g** dealkyliert **(Schema 4)**.

Schema 4:



Eine großere Anzahl der hergestellten neuen Verbindungen wurden in der biologischen Abteilung des **Odawara Research Center** der Firma **Nippon Soda Co. (Japan)** auf ihre fungiziden, herbiziden, insektiziden und akariziden Eigenschaften untersucht, wobei fungizide Wirkung bei den Verbindungen **17** festgestellt wurde.

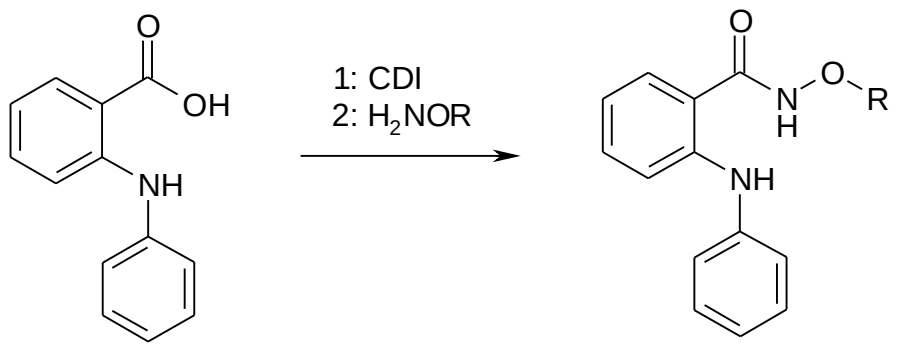
9 Summary

The current study focuses on the synthesis of *N*-substituted *O*-alkyl(aralkyl)-anthranilohydroxamic acids and their cyclization as well as the synthesis of the appropriate free hydoxamic acids.

Within the first part of this work, synthetic pathways yielding *N*-substituted *O*-alkyl(aralkyl)-athranilohydroxamic acids **1** and **9** respectively.

Two different methods were used to synthesize **1** and **9**. In the first method *N*-phenylathranilic acid as starting material was used. This acid was activated by 1,1´-carbonyldiimidazole followed by the addition of the *O*-alkylhydroxylamine to obtain the appropriate *N*-phenyl-*O*-alkyl(aralkyl)-hydroxamic acids **1** **(Scheme 1)**.

Scheme 1:

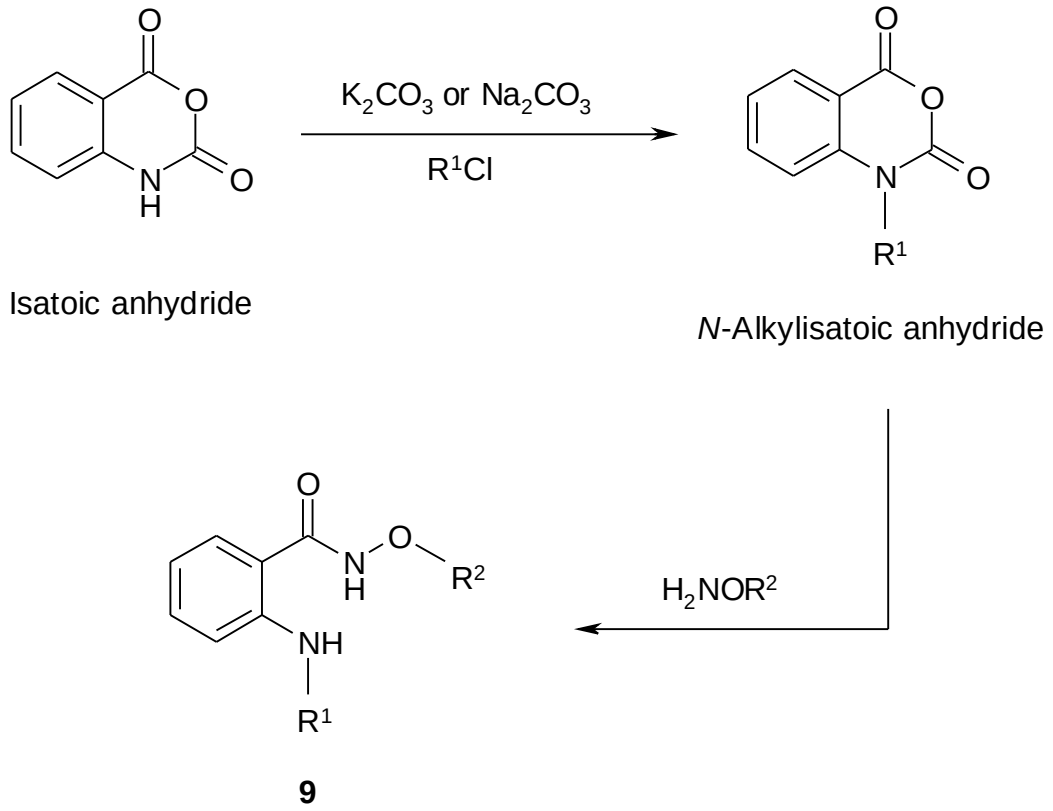


N-Phenylanthranilic acid **1**

The second method describes a procedure starting from isatoic anhydride. First the nitrogen atom of isatoic anhydride was alkylated by alkylhalide in present of a base (e.g. Potasium carbonate or sodium carbonate) and the product was isolated.

After that an *O*-alkylhydroxylamine was added to the appropriate *N*-alkylisatoic anhydride to get the appropriate *N*-alkyl-*O*-alkyl(aralkyl)-anthranilohydroxamic acid **9 (Scheme 2)**.

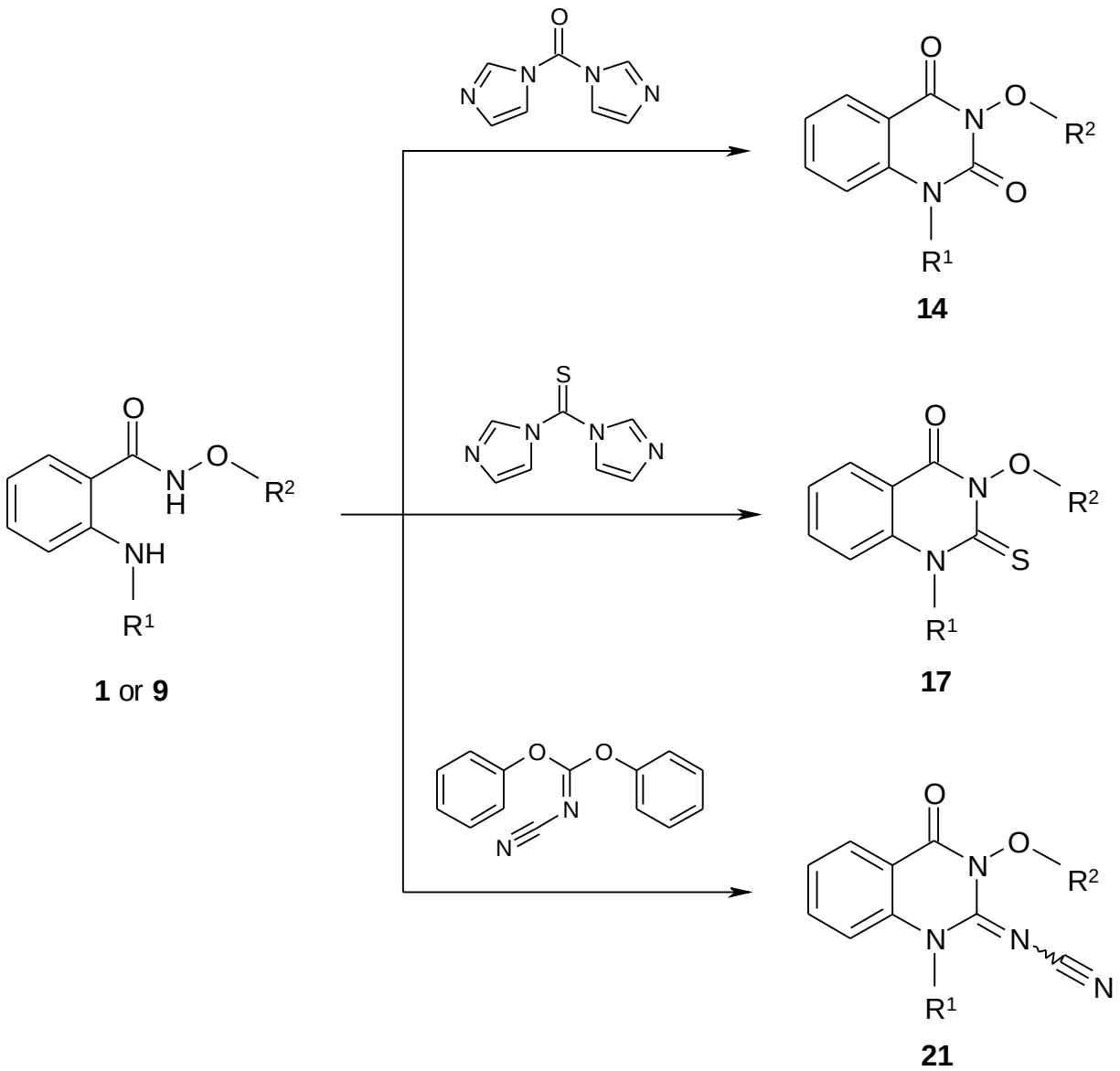
Scheme 2:



In the second part of this work the above mentioned *N*-substituted *O*-alkyl(aralkyl)-anthranilohydroxamic acids **1** and **9** were cyclized using suitable reagents to the appropriate quinazoline **14**, **17** and **21**.

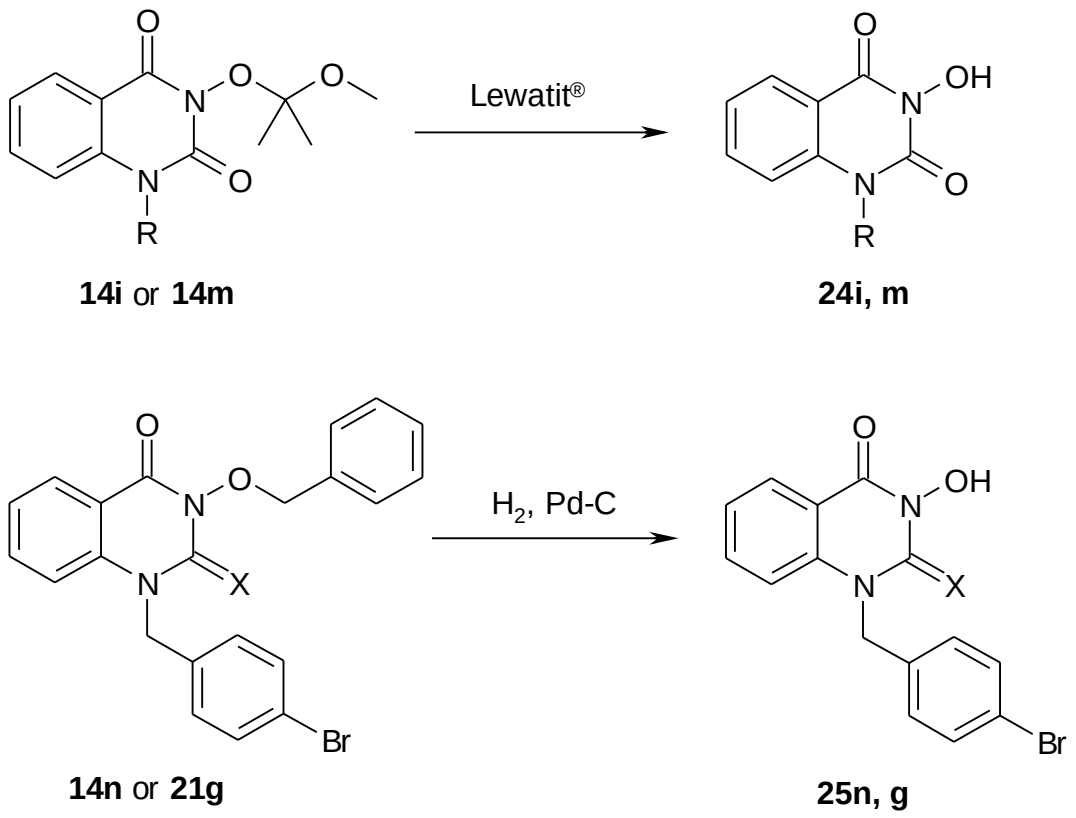
The reagents used were 1,1´-carbonyldiimidazole (CDI), 1,1´-thiocarbonyldiimidazole (TCDI) and diphenyl cyanocarbonimidate **(Scheme 3)**.

Scheme 3:



In the last part of this work the compounds **14i** and **14m** were dealkylated by acidic hydrolysis and the compounds **14n** and **21g** were dealkylated by catalytic hydrogenation to the appropriate free hydroxamic acids **24i**, **24m**, **25n** and **25g** **(Scheme 4)** .

Scheme 4:



In cooperation with the **Odawara Research Center** of **Nippon Soda Co. (Japan)**, selected compounds were tested regarding their fungicidal, herbicidal, insecticidal and acaricidal properties. The derivatives of Compound **17** gave good fungicidal activity.

10 Experimenteller Teil

10.1 Verzeichnis der Geräte und Analysenmethoden

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

Brechungsindices
Abbé-Refraktometer, Firma Carl Zeiss

IR-Spektren
Shimadzu FTIR 8300,
Vermessen als KBr-Pressling oder als Film auf NaCl-Fenster

^{1}H-NMR-Spektren
Bruker AMX 400 (400 MHz),
Chemische Verschiebung mit δ-Werten in ppm,
Innerer Standard: Tetramethylsilan (TMS),
Ermittlung der Protonenverhältnisse durch Integration,
Nachweis von NH-/OH-Protonen durch Austausch mit D_2O,
Abkürzungen der durch Spin-Kopplung auftretenden Signalmultiplizitäten:
s = Singulett, d = Dublett, t = Triplett, q = Quartett, sep = Septett, m = Multiplett
Angabe der Kopplungskonstanten *J* in Hz, für Spin-Spin-Systeme höherer Ordnung nur für vollständig aufgelöste Signalsätze

^{13}C-NMR-Spektren
Bruker AMX 400 (100,6 MHz),
Chemische Verschiebung mit δ-Werten in ppm,
Innerer Standard: Tetramethylsilan (TMS),
Es wurden breitbandentkoppelte und DEPT-Spektren aufgenommen.

Elementaranalyse

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

Cl, Br: Bestimmung durch Titration mit 0,005 M $Hg(ClO_4)_2$-Lösung gegen Diphenylcarbazon nach Verbrennung in der „Mikroverbrennungsapparatur nach Schöniger“

S: Bestimmung durch Titration mit 0,005 M $Ba(ClO_4)_2$-Lösung gegen Sulfonazo III nach Verbrennung in der „Mikroverbrennungsapparatur nach Schöniger“ und anschließender Oxidation mit H_2O_2

Dünnschichtchromatographie

DC-Mikrokarten Polygram SIL G/UV_{254}, Firma Macherey-Nagel, Düren, Schichtdicke: 0,25 mm

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

Säulenchromatographie

Kieselgel ICN Silica 100-200, aktiv 60 Å

Trockenmittel für organische Phasen

Wasserfreies Magnesiumsulfat

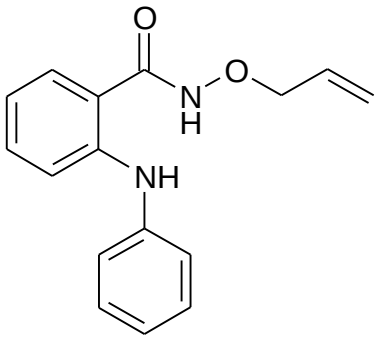
10.2 Versuche zu Abschnitt 3

10.2.1 Darstellung von *N*-Phenyl-*O*-alkyl(aralkyl)-anthranilohydroxamsäuren (Abschnitt 3.1)

Allgemeine Arbeitsvorschrift **AAV 1**

2,1323 g (10 mmol) *N*-Phenylanthranilsäure werden in 10 ml wasserfreiem Dichlormethan suspendiert und mit 1,7836 g (11 mmol) CDI bei RT versetzt. Nach Beendung der Gasentwicklung (ca. 15-30 min.) wird eine Lösung von 11 mmol des entsprechenden *O*-substituierten Hydroxylamins in 3 ml wasserfreiem Dichlormethan unter Rühren zugetropft. Nach der Zugabe des *O*-substituierten Hydroxylamins wird für ca. 15 Minuten bei RT gerührt. Dann wird für 3-4 Std. im Wasserbad erwärmt (45-50 °C) und anschließend über Nacht bei RT gerührt.
Am nächsten Tag wird unter Vakuum eingeengt, das erhaltene Öl in 10 ml Diethylether aufgenommen und mit 2 ml eisgekühlter 2N Salzsäure extrahiert, um das überschüssige *O*-substituierte Hydroxylamin zu entfernen. Anschließend wird durch Extraktion mit 3 ml gesättigter $NaHCO_3$-Lösung die überschüssige Säure entfernt. Es wird mit Aktivkohle entfärbt und schließlich über Magnesiumsulfat getrocknet. Die etherische Phase wird am Rotationsverdampfer bis auf wenige Milliliter eingeengt. Das resultierende Öl kristallisierte im Kühlschrank nach Zugabe von wenig Petrolether aus. Die Kristalle werden durch Umkristallisation aus Diethylether/Petrolether gereinigt.

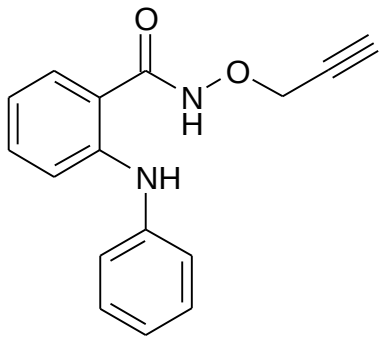
N-Allyloxy-2-phenylaminobenzamid **1a**



Aus 2,1323 g (10 mmol) *N*-Phenylanthranilsäure und 0,8040 g (11 mmol) *O*-Allylhydroxylamin nach **AAV 1**

Ausbeute: 55 % (1,5 g), weißes Pulver
Schmp.: 103,1 °C (Diethylether/Petrolether)
IR (KBr): 3219 cm^{-1} (NH), 1633 cm^{-1} (C=O)
^{1}H-NMR (DMSO-d_6): δ (ppm):
4,40 (d, *J* = 6,11 Hz, 2H, OCH_2); 5,25 – 5,37 (m, 2H, $OCH_2CH$$CH_2$); 5,94 – 6,04 (m, 1H, $OCH_2$$CH$$CH_2$); 6,80 –7,49 (m, 9H, aromat.); 9,12 (s, 1H, *NH* Amin); 11,66 (s, 1H, *NH* Hydroxamsäure)
^{13}C-NMR (DMSO-d_6): δ (ppm):
75,98 (OCH_2); 119,22 ($OCH_2CH$$CH_2$); 120,84 (1C quart., aromat.); 115,19, 118,21, 119,32, 121,23, 128,44, 129,22, 129,28, 129,37, 132,99 (9C tert., aromat.); 134,93 ($OCH_2$$CH$$CH_2$); 141,33, 143,98 (2C quart., aromat.); 166,45 (C=O Hydroxamsäure)
$C_{16}H_{16}N_2O_2$ MG = 268,3181
Ber. [%]: C 71,62 H 6,01 N 10,44
Gef. [%]: C 71,44 H 6,12 N 10,49

<u>2-Phenylamino-*N*-propargyloxybenzamid **1b**</u>



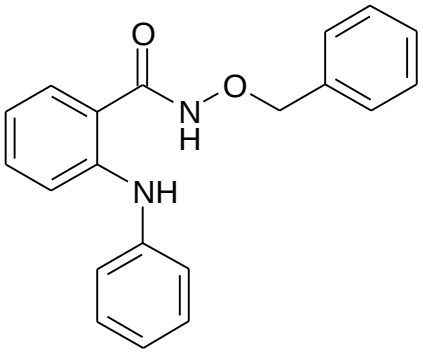
Aus 2,1323 g (10 mmol) *N*-Phenylanthranilsäure und 0,7818 g (11 mmol) *O*-Propargylhydroxylamin nach **AAV 1**

Ausbeute: 63 % (1,7 g), weißes-hellgelbes Pulver
Schmp.: 85,4 °C (Diethylether/Petrolether)
IR (KBr): 3271 cm^{-1}, 3174 cm^{-1} (NH), 1633 cm^{-1} (C=O)

^{1}H-NMR (DMSO-d_6): δ (ppm):
3,60 (t, J = 2,29 Hz, 1H, C≡*CH*); 4,59 (d, J = 1,78 Hz, 2H, O*CH*$_2$); 6,82 – 7,66 (m, 9H, aromat.); 9,13 (s, 1H, *NH* Amin); 11,87 (s, 1H, *NH* Hydroxamsäure)
^{13}C-NMR (DMSO-d_6): δ (ppm):
62,46 (O*CH*$_2$); 78,69 (C≡*CH*); 81,69 (1C quart., *C*≡CH); 120,03 (1C quart., aromat); 115,11, 118,13, 119,51, 121,85, 128,55, 129,28, 132,27 (9C tert., aromat); 141,22, 144,09 (2C quart., aromat.); 167,31 (C=O Hydroxamsäure)
$C_{16}H_{14}N_2O_2$ MG = 266,3022

Ber. [%]:	C 72,17	H 5,30	N 10,52
Gef. [%]:	C 72,08	H 5,42	N 10,72

<u>*N*-Benzyloxy-2-phenylaminobenzamid **1c**</u>



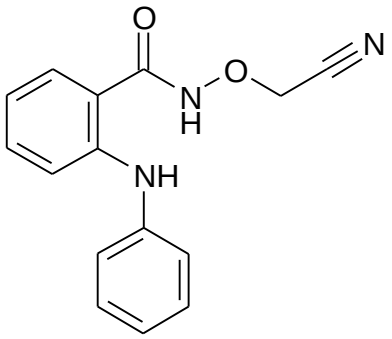
Aus 2,1323 g (10 mmol) *N*-Phenylanthranilsäure und 1,3547 g (11 mmol) *O*-Benzylhydroxylamin nach **AAV 1**

Ausbeute: 67 % (2,1364 g), weißes Pulver
Schmp.: 115,8 °C (Diethylether/Petrolether)
IR (KBr): 3288 cm^{-1} (NH), 1635 cm^{-1} (C=O)
^{1}H-NMR ($CDCl_3$-d_1): δ (ppm):
5,02 (s, 2H, O*CH*$_2$), 6,69 – 7,43 (m, 14H, aromat.); 8,58 (s, 1H, *NH* Amin); 8,93 (s, 1H, *NH* Hydroxamsäure)
^{13}C-NMR ($CDCl_3$-d_1): δ (ppm):
78,45 (O*CH*$_2$); 117,15 (1C quart., aromat.); 115,58, 118,95, 121,11, 122,83, 127,56, 128,72, 128,85, 129,35, 132,66, 132,80 (14C tert., aromat.); 137,38, 141,30, 145,28 (3C quart., aromat.); 167,44 (C=O Hydroxamsäure)

$C_{20}H_{18}N_2O_2$ MG = 318,3787

Ber. [%]:	C 75,45	H 5,70	N 8,80
Gef. [%]:	C 75,53	H 5,85	N 9,00

<u>*N*-Cyanomethoxy-2-phenylaminobenzamid **1d**</u>

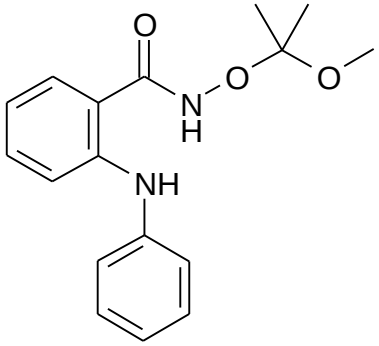


Aus 2,1323 g (10 mmol) *N*-Phenylanthranilsäure und 0,7927 g (11 mmol) 2-(Aminooxy)-acetonitril nach **AAV 1**

Ausbeute: 54 % (1,4610 g), weißes-hellgelbes Pulver
Schmp.: 141,0 °C (Diethylether/Petrolether)
IR (KBr): 3342 cm^{-1}, 3178 cm^{-1} (NH), 1652 cm^{-1} (C=O)
^{1}H-NMR (DMSO-d_6): δ (ppm):
4,94 (s, 2H, OCH_2); 6,82 – 7,56 (m, 9H, aromat.); 9,12 (s, 1H, *NH* Amin); 10,03 (s, 1H, *NH* Hydroxamsäure)
^{13}C-NMR (DMSO-d_6): δ (ppm):
60,68 (OCH_2), 116,67 (1C quart., C≡N); 120,57 (1C quart., aromat.); 115,08, 118,11, 119,81, 122,08, 128,66, 129,99, 132,57 (9C tert., aromat.); 141,10, 144,32 (2C quart., aromat); 167,16 (C=O Hydroxamsäure)
$C_{15}H_{13}N_3O_2$ MG = 267,2898

Ber. [%]:	C 67,41	H 4,90	N 15,72
Gef. [%]:	C 67,62	H 4,83	N 15,77

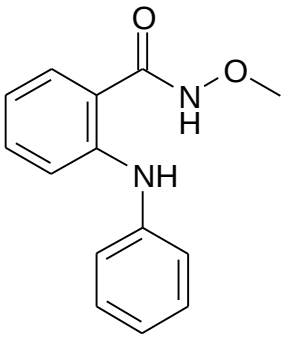
N-(1-Methoxy-1-methylethoxy)-2-phenylaminobenzamid **1e**



Aus 2,1323 g (10 mmol) *N*-Phenylanthranilsäure und 1,1565 g (11 mmol) *O*-(1-Methoxy-1-methylethyl)-hydroxylamin nach **AAV 1**

Ausbeute: 61 % (1,8347 g), weißes Pulver
IR (KBr): 3251 cm^{-1} (NH), 1631 cm^{-1} (C=O)
^{1}H-NMR (DMSO-d_6): δ (ppm):
1,41 (s, 6H, C$(CH_3)_2$); 3,25 (s, 3H, OCH_3); 6,83 – 7,51 (m, 9H, aromat.); 9,13 (s, 1H, *NH* Amin); 11,70 (s, 1H, *NH* Hydroxamsäure)
^{13}C-NMR (DMSO-d_6): δ (ppm):
22,35 (2C, C$(CH_3)_2$); 48,75 (OCH_3); 104,11 (1C quart., $C(CH_3)_2$); 120,35 (1C quart., aromat); 115,12, 118,09, 119,61, 121,90, 128,40, 130,03, 132,25 (9C tert., aromat.); 141,12, 143,88 (2C quart., aromat.); 167,10 (C=O Hydroxamsäure)
$C_{17}H_{20}N_2O_3$ MG = 300,3605
Die Verbindung **1e** konnte nicht analysenrein gewonnen werden.

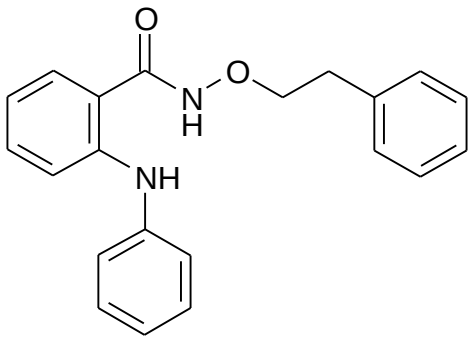
N-Methoxy-2-phenylaminobenzamid **1f**



Aus 2,1323 g (10 mmol) *N*-Phenylanthranilsäure und 0,5176 g (11 mmol) *O*-Methylhydroxylamin nach **AAV 1**

Ausbeute: 68 % (1,6551 g), weißes Pulver
Schmp.: 121,9 °C (Diethylether/Petrolether)
IR (KBr): 3240 cm^{-1} (NH), 1635 cm^{-1} (C=O)
^{1}H-NMR (DMSO-d_6): δ (ppm):
3,70 (s, 3H, OCH_3); 6,80 – 7,50 (m, 9H, aromat.); 9,19 (s, 1H, *NH* Amin); 11,71 (s, 1H, *NH* Hydroxamsäure)
^{13}C-NMR (DMSO-d_6): δ (ppm):
63,12 (OCH_3); 120,41 (1C quart., aromat); 115,18, 118,19, 119,37, 121,75, 128,41, 129,29, 132,07 (9C tert., aromat); 141,33, 144,90 (2C quart., aromat); 167,51 (C=O Hydroxamsäure)
$C_{14}H_{14}N_2O_2$ MG = 242,2799
Ber. [%]: C 69,41 H 5,82 N 11,56
Gef. [%]: C 69,56 H 5,84 N 11,47

<u>*N*-(2-Phenylethoxy)-2-phenylaminobenzamid **1g**</u>



Aus 2,1323 g (10 mmol) *N*-Phenylanthranilsäure und 1,5090 g (11 mmol) *O*-(2-Phenylethyl)-hydroxylamin nach **AAV 1**

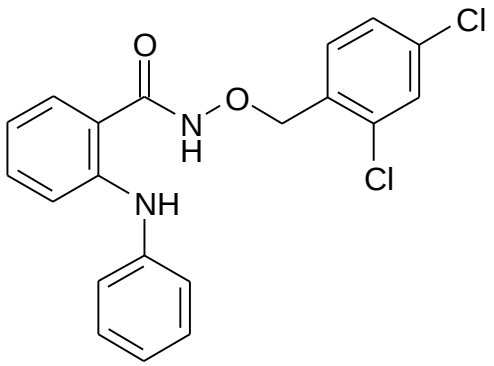
Ausbeute: 80 % (2,6631 g), weißes Pulver
Schmp.: 104,5 °C (Diethylether/Petrolether)
IR (KBr): 3203 cm^{-1} (NH), 1637 cm^{-1} (C=O)
^{1}H-NMR (DMSO-d_6): δ (ppm):
2,95 (t, J = 6,86 Hz, 2H, CH_2Ph); 4,11 (t, J = 6,86 Hz, 2H, OCH_2); 6,82 – 7,51 (m, 14H, aromat.); 9,14 (s, 1H, *NH* Amin); 11,69 (s, 1H, *NH* Hydroxamsäure)

^{13}C-NMR (DMSO-d_6): δ (ppm):
34,43 (CH_2Ph); 76,12 (OCH_2); 119,60 (1C quart., aromat.); 115,77, 118,73, 119,78, 122,17, 126,53, 128,65, 129,00, 129,22, 129,74, 132,51 (14C tert., aromat.); 138,68, 141,88, 144,44 (3C quart., aromat.); 166,96 (C=O Hydroxamsäure)

$C_{21}H_{20}N_2O_2$ MG = 332,4058

Ber. [%]:	C 75,88	H 6,06	N 8,43
Gef. [%]:	C 75,70	H 6,17	N 8,29

<u>*N*-(2,4-Dichlorbenzyloxy)-2-phenylaminobenzamid **1h**</u>



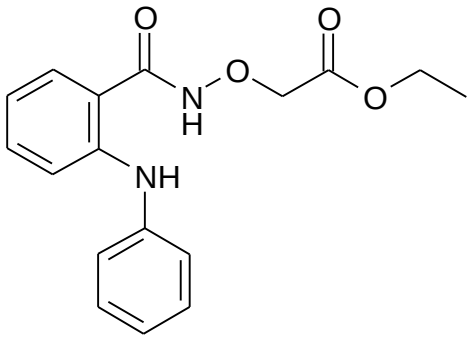
Aus 2,1323 g (10 mmol) *N*-Phenylanthranilsäure und 2,1125 g (11 mmol) *O*-(2,4-Dichlorbenzyl)-hydroxylamin nach **AAV 1**

Ausbeute: 70 % (2,7192 g), weißes Pulver
Schmp.: 96,0 °C (Diethylether/Petrolether)
IR (KBr): 3290 cm^{-1} (NH), 1641 cm^{-1} (C=O)
^{1}H-NMR (DMSO-d_6): δ (ppm):
5,02 (s, 2H, OCH_2); 6,79 – 7,65 (m, 12H, aromat.); 9,04 (s, 1H, *NH* Amin); 11,75 (s, 1H, *NH* Hydroxamsäure)
^{13}C-NMR (DMSO-d_6): δ (ppm):
77,28 (OCH_2); 120,78 (1C quart., aromat.); 115,33, 118,23, 119,37, 121,75, 127,29, 128,55, 128,70, 129,27, 132,14, 132,71 (12C tert., aromat.); 133,10, 133,93, 137,67, 141,42, 145,43 (5C quart., aromat.); 167,81 (C=O Hydroxamsäure)

$C_{20}H_{16}Cl_2N_2O_2$ MG = 387,2687

Ber. [%]:	C 62,03	H 4,16	Cl 18,31	N 7,23
Gef. [%]:	C 61,81	H 4,23	Cl 18,08	N 7,13

(2-Phenylaminobenzoylaminooxy)-essigsäureethylester **1i**

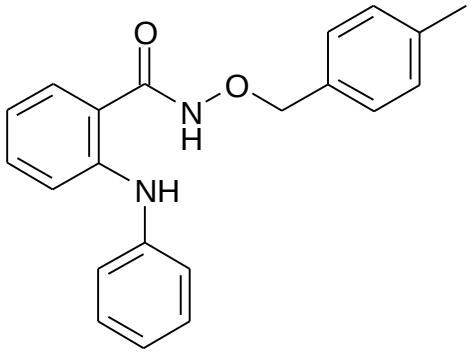


Aus 2,1323 g (10 mmol) *N*-Phenylanthranilsäure und 1,3103 g (11 mmol) 2-(Aminooxy)-essigsäureethylester nach **AAV 1**

Ausbeute: 59 % (1,8594 g), weißes Pulver
Schmp.: 124,5 °C (Diethylether/Petrolether)
IR (KBr): 3255 cm^{-1} (NH), 1747 cm^{-1} (C=O Ester), 1637 cm^{-1} (C=O Hydroxamsäure)
^{1}H-NMR ($CDCl_3$-d_1): δ (ppm):
1,30 (t, J = 7,12 Hz, 3H, CH_2CH_3); 4,26 (q, J = 7,12 Hz, 2H, CH_2CH_3); 4,59 (s, 2H, $NOCH_2$); 6,72 – 7,41 (m, 9H, aromat.); 9,09 (s, 1H, *NH* Amin); 11,70 (s, 1H, *NH* Hydroxamsäure)
^{13}C-NMR ($CDCl_3$-d_1): δ (ppm):
14,17 (CH_2CH_3); 61,51 (CH_2CH_3); 72,30 ($NOCH_2$); 114,49 (1C quart., aromat.); 115,55, 117,96, 121,25, 122,97, 127,70, 129,39, 133,08 (9C tert., aromat.); 141,19, 146,05 (2C quart., aromat.); 165,28 (C=O Hydroxamsäure); 169,94 (C=O Ester)
$C_{17}H_{18}N_2O_4$ MG = 314,3440

Ber. [%]:	C 64,96	H 5,77	N 8,91
Gef. [%]:	C 64,71	H 5,93	N 8,77

N-(4-Methylbenzyloxy)-2-phenylaminobenzamid **1j**



Aus 2,1323 g (10 mmol) *N*-Phenylanthranilsäure und 1,5090 g (11 mmol) *O*-(4-Methylbenzyl)-hydroxylamin nach **AAV 1**

Ausbeute: 72 % (2,4156 g), weißes Pulver
Schmp.: 97,7 °C (Diethylether/Petrolether)
IR (KBr): 3369 cm^{-1}, 3122 cm^{-1} (NH), 1624 cm^{-1} (C=O)
^{1}H-NMR (DMSO-d_6): δ (ppm):
2,30 (s, 3H, CH_3); 4,87 (s, 2H, OCH_2); 6,80 – 7,65 (m, 13H, aromat.); 9,11 (s, 1H, *NH* Amin); 11,70 (s, 1H, *NH* Hydroxamsäure)
^{13}C-NMR (DMSO-d_6): δ (ppm):
21,17 (CH_3); 77,24 (OCH_2); 117,53 (1C quart., aromat.); 115,70, 118,68, 119,82, 122,19, 128,02, 129,21, 129,74, 130,55, 132,50 (13C tert., aromat.); 133,13, 137,98, 141,84, 144,43 (4C quart., aromat.); 166,96 (C=O Hydroxamsäure)
$C_{21}H_{20}N_2O_2$ MG = 332,4058
Ber. [%]: C 75,88 H 6,06 N 8,43
Gef. [%]: C 75,95 H 6,30 N 8,32

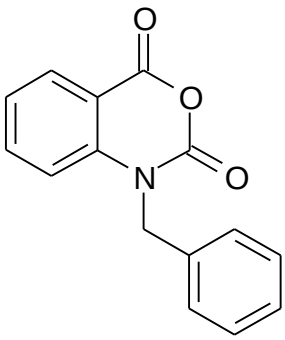
10.3 Versuche zu Abschnitt 4

10.3.1 Darstellung von *N*-Alkyl(Aralkyl)-isatosäureanhydrid (Abschnitt 4.1.2)

Allgemeine Arbeitsvorschrift **AAV 2**

(in Anlehnung an Lit. [24])
3,2626 g (20 mmol) Isatosäureanhydrid werden in 40 ml *N*,*N*-Dimethylacetamid bei RT gelöst. Dann werden 3,0406 g (22 mmol) Kaliumcarbonat in mehreren Portionen über 20 Minuten dazugegeben und das Gemisch für 1 Stunde bei RT gerührt. Das Gemisch wird zähflüssiger und verfärbt sich braun. Danach werden 22 mmol des entsprechendes Alkylhalogenids dazugegeben und für 18 Std. bei RT gerührt.
Die Mischung wird heller und wieder dünnflüssiger. Es werden Zweidrittel des Lösungsmittel unter Vakuum evaporiert und der Rückstand auf 50 ml Eis/Wasser-Mischung gegeben. Das ausgefallene Produkt wird abfiltriert und aus Dichlormethan umkristallisiert.

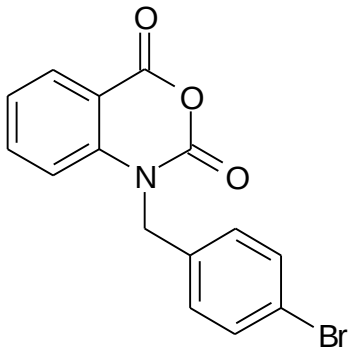
N-Benzylisatosäureanhydrid **4a**



Aus 3,2626 g (20 mmol) Isatosäureanhydrid und 2,7849 g (22 mmol) Benzylchlorid nach **AAV 2**

Ausbeute: 86 % (4,3729 g), hellbraunes Pulver
Schmp.: 140,2 °C
IR (KBr): 1780 cm^{-1}, 1718 cm^{-1} (C=O)
$C_{15}H_{11}NO_3$ MG = 253,2598

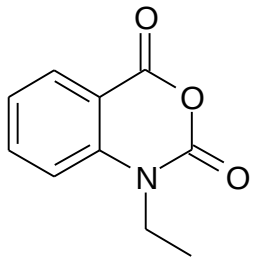
N-(4-Brombenzyl)-isatosäureanhydrid **4b**



Aus 3,2626 g (20 mmol) Isatosäureanhydrid und 5,4984 g (22 mmol) 4-Brombenzylbromid nach **AAV 2**

Ausbeute: 77 % (5,6266 g), hellbraunes Pulver
Schmp.: 175,2 °C
IR (KBr): 1772 cm^{-1}, 1718 cm^{-1} (C=O)
$C_{15}H_{10}BrNO_3$ MG = 332,16

N-Ethylisatosäureanhydrid **4c**

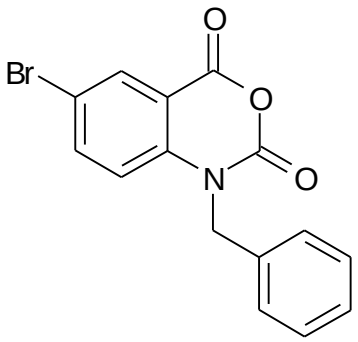


Aus 3,2626 g (20 mmol) Isatosäureanhydrid und 2,3973 g (22 mmol) Ethylbromid nach **AAV 2**

Ausbeute: 66 % (2,7760 g), weißes Pulver
Schmp.: 113,0 °C
IR (KBr): 1774 cm^{-1}, 1724 cm^{-1} (C=O)
$C_{10}H_9NO_3$ MG = 191,19

10.3.2 Darstellung von *N*-Benzyl-5-bromisatosäureanhydrid **7** (Abschnitt 4.1.2)

(in Anlehnung an Lit. [25])
4,8406 g (20 mmol) 5-Bromisatosäureanhydrid werden in 20 ml *N*,*N*-Dimethylformamid bei RT gelöst. Dann werden 2,3317 g (22 mmol) wasserfreies Natriumcarbonat in mehreren Portionen über 10 Minuten dazugegeben und das Gemisch für 10 Minuten bei RT gerührt. Danach werden 5,1311 g (30 mmol) Benzylbromid dazugegeben und für 18 Std. bei RT gerührt. Anschließend wird das Gemisch auf 165 ml Eis/Wasser-Mischung gegeben. Das ausgefallene Produkt wird abfiltriert, mit Wasser gewaschen und im Hochvakuum getrocknet.



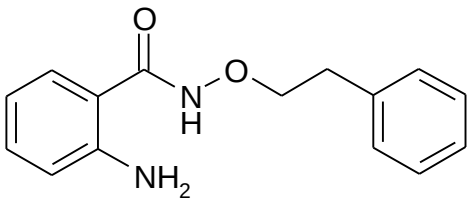
Ausbeute: 69 % (4,5914 g), hellbraunes Pulver
Schmp.: 169 °C
IR (KBr): 1780 cm^{-1}, 1718 cm^{-1} (C=O)
$C_{15}H_{10}BrNO_3$ MG = 332,1558

10.3.3 Darstellung von *N*-Alkyl-*O*-alkyl(aralkyl)-anthranilohydroxamsäuren (Abschnitt 4.2)

Allgemeine Arbeitsvorschrift **AAV 3**

10 mmol *N*-Alkylisatosäureanhydrid und 11 mmol des entsprechenden *O*-substituierten Hydroxylamin werden für ca. 20 Std. bei Raumtemperatur zur Reaktion gebracht. Anschließend wird im Vakuum bei Raumtemperatur eingeengt, der Rückstand in 50 ml Diethylether aufgenommen, mit Aktivkohle entfärbt und filtriert. Das Filtrat wird wieder im Vakuum eingeengt, der Rückstand mit Petrolether versetzt und unter Kühlung zur Kristallisation gebracht. Das Produkt wird durch Umkristallisation aus Diethylether/Petrolether gereinigt.

2-Amino-*N*-(2-phenylethoxy)-benzamid **9a**

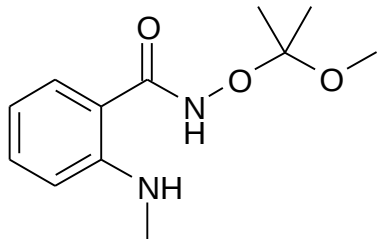


Aus 1,6313 g (10 mmol) Isatosäureanhydrid und 1,5090 g (11 mmol) *O*-(2-Phenylethyl)-hydroxylamin nach **AAV 3**

Ausbeute: 53 % (1,3615 g), weißes Pulver
Schmp.: 64,7 °C (Diethylether/Petrolether)
IR (KBr): 3369 cm^{-1}, 3250 cm^{-1} (NH), 1654 cm^{-1} (C=O)
^{1}H-NMR (DMSO-d_6): δ (ppm):
2,94 (t, J = 6,87 Hz, 2H, CH_2Ph); 4,08 (t, J = 6,87, 2H, OCH_2); 6,46 –7,34 (m, 9H, aromat.); 6,26 (s, 2H, NH_2 Amin); 11,36 (s, 1H, *NH* Hydroxamsäure)
^{13}C-NMR (DMSO-d_6): δ (ppm):
33,98 (CH_2Ph); 75,55 (OCH_2); 112,28 (1C quart., aromat.); 114,49, 116,19, 126,04, 127,67, 128,18, 128,76, 131,92 (9C tert., aromat.); 138,33, 149,46 (2C quart., aromat.); 167,05 (C=O Hydroxamsäure)
$C_{15}H_{16}N_2O_2$ MG = 256,3070

Ber. [%]:	C 70,29	H 6,29	N 10,93
Gef. [%]:	C 70,50	H 6,44	N 10,64

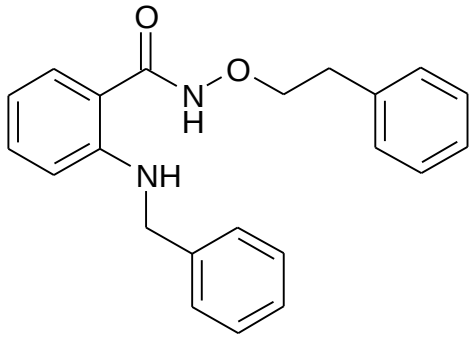
N-(1-Methoxy-1-methylethoxy)-2-methylaminobenzamid **9b**



Aus 1,7716 g (10 mmol) *N*-Methylisatosäureanhydrid und 1,1565 g (11 mmol) *O*-(1-Methoxy-1-methylethyl)-hydroxylamin nach **AAV 3**

Ausbeute: 40 % (0,9574 g), weißes Pulver
Schmp.: 87,1 °C (Diethylether/Petrolether)
IR (KBr): 3382 cm^{-1}, 3200 cm^{-1} (NH), 1635 cm^{-1} (C=O)
^{1}H-NMR (DMSO-d_6): δ (ppm):
1,36 (s, 6H, C$(CH_3)_2$); 2,77 (d, J = 5,08 Hz, 3H, NCH_3); 3,28 (s, 3H, OCH_3); 6,54 – 7,33 (m, 4H, aromat.); 7,43 (q, J = 7,63 Hz, 1H, *NH* Amin); 10,73 (s, 1H, *NH* Hydroxamsäure)
^{13}C-NMR (DMSO-d_6): δ (ppm):
23,38 (2C, C$(CH_3)_2$); 29,72 (NCH_3); 49,69 (OCH_3); 105,64 (1C quart., $C(CH_3)_2$); 113,80 (1C quart., aromat.); 110,80, 114,35, 128,80, 132,96 (4C tert., aromat.); 150,14 (1C quart., aromat.); 168,71 (C=O Hydroxamsäure)
$C_{12}H_{18}N_2O_3$ MG = 238,2889
Ber. [%]: C 60,49 H 7,61 N 11,76
Gef. [%]: C 60,26 H 7,80 N 12,01

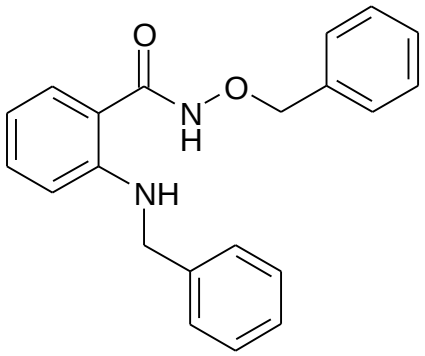
2-Benzylamino-*N*-(2-phenylethoxy)-benzamid **9c**



Aus 2,5325 g (10 mmol) *N*-Benzylisatosäureanhydrid **4a** und 1,5090 g (11 mmol) *O*-(2-Phenylethyl)-hydroxylamin nach **AAV 3**

Ausbeute: 75 % (2,6125 g), weißes Pulver
Schmp.: 81,5 °C (Diethylether/Petrolether)
IR (KBr): 3367 cm^{-1}, 3246 cm^{-1} (NH), 1635 cm^{-1} (C=O)
^{1}H-NMR (DMSO-d_6): δ (ppm):
2,94 (t, *J* = 6,87 Hz, 2H, CH_2CH_2Ph); 4,10 (t, *J* = 6,87 Hz, 2H, OCH_2); 4,38 (d, *J* = 5,15 Hz, 2H, NCH_2Ph); 6,52 – 7,42 (m, 14H, aromat.); 7,86 (q, *J* = 8,14 Hz, 1H, *NH* Amin); 11,50 (s, 1H, *NH* Hydroxamsäure)
^{13}C-NMR (DMSO-d_6): δ (ppm):
34,00 (CH_2CH_2Ph); 45,95 (NCH_2Ph); 75,63 (OCH_2); 112,97 (1C quart., aromat.); 111,50, 114,42, 126,06, 126,76, 126,99, 127,97, 128,19, 128,37, 128,77, 132,47 (14C tert., aromat.); 138,29, 139,41, 148,73 (3C quart., aromat.); 167,23 (C=O Hydroxamsäure)
$C_{22}H_{22}N_2O_2$ MG = 346,4328
Ber. [%]: C 76,28 H 6,40 N 8,09
Gef. [%]: C 76,01 H 6,61 N 8,28

2-Benzylamino-*N*-benzyloxybenzamid **9d**

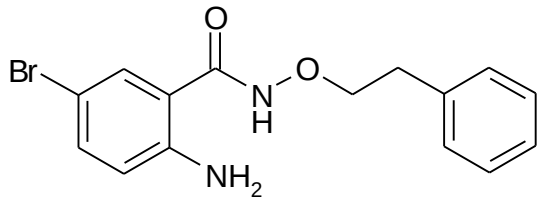


Aus 2,5325 g (10 mmol) *N*-Benzylisatosäureanhydrid **4a** und 1,3547 g (11 mmol) *O*-Benzylhydroxylamin nach **AAV 3**

Ausbeute: 60 % (2,0257 g), weißes Pulver
Schmp.: 92,3 °C (Diethylether/Petrolether)
IR (KBr): 3382 cm^{-1}, 3174 cm^{-1} (NH), 1629 cm^{-1} (C=O)

^{1}H-NMR (DMSO-d_6): δ (ppm):
4,39 (d, J = 5,85 Hz, 2H, NCH_2Ph); 4,91 (s, 2H, OCH_2); 6,51 - 7,46 (m, 14H, aromat.); 7,83 (t, J = 5,85 Hz, 1H, *NH* Amin); 11,55 (s, 1H, *NH* Hydroxamsäure)
^{13}C-NMR (DMSO-d_6): δ (ppm):
45,93 (NCH_2Ph); 76,86 (OCH_2); 112,58 (1C quart., aromat.); 111,49, 114,41, 126,03, 126,77, 127,00, 127,91, 128,18, 128,38, 128,78, 132,48 (14C tert., aromat.); 137,58, 139,40, 148,71 (3C quart., aromat.); 167,24 (C=O Hydroxamsäure)
$C_{21}H_{20}N_2O_2$ MG = 332,4058
Ber. [%]: C 75,88 H 6,06 N 8,43
Gef. [%]: C 75,60 H 5,89 N 8,31

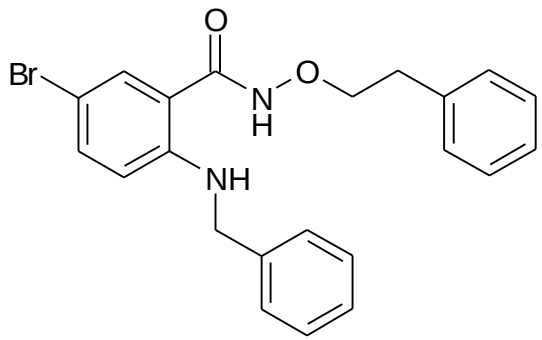
2-Amino-5-brom-*N*-(2-phenylethoxy)-benzamid **9e**



Aus 2,4203 g (10 mmol) 5-Bromisatosäureanhydrid und 1,5090 g (11 mmol) *O*-(2-Phenylethyl)-hydroxylamin nach **AAV 3**

Ausbeute: 55 % (1,8763 g), weißes Pulver
Schmp.: 112.9 °C (Diethylether/Petrolether)
IR (KBr): 3400 cm^{-1}, 3315 cm^{-1} (NH), 1650 cm^{-1} (C=O)
^{1}H-NMR (DMSO-d_6): δ (ppm):
2,93 (t, J = 6,83 Hz, 2H, CH_2Ph); 4,01 (t, J = 6,83 Hz, 2H, OCH_2); 6,42 – 7,33 (m, 8H, aromat.); 6,15 (s, 2H, NH_2 amin); 11,40 (s, 1H, *NH* Hydroxamsäure)
^{13}C-NMR (DMSO-d_6): δ (ppm):
33,93 (CH_2Ph); 75,55 (OCH_2); 112,41 (1C quart., aromat.); 114,85 (1C quart., aromat.); 114,60, 126,10, 127,91, 128,16, 128,77, 132,11 (8C tert., aromat.); 138,30, 149,43 (2C quart., aromat.); 167,04 (C=O Hydroxamsäure)
$C_{15}H_{15}BrN_2O_2$ MG = 335,2030
Ber. [%]: C 53,75 H 4,51 Br 23,84 N 8,36
Gef. [%]: C 53,52 H 4,24 Br 24,00 N 8,62

2-Benzylamino-5-brom-*N*-(2-phenylethoxy)-benzamid **9f**

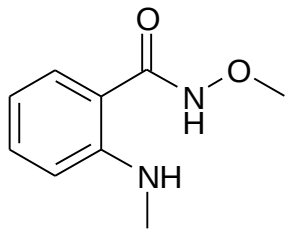


Aus 3,3215 g (10 mmol) *N*-Benzyl-5-bromisatosäureanhydrid **7** und 1,5090 g (11 mmol) *O*-(2-Phenylethyl)-hydroxylamin nach **AAV 3**

Ausbeute: 59 % (2,5439 g), weißes Pulver
Schmp.: 111,5 °C (Diethylether/Petrolether)
IR (KBr): 3357 cm^{-1}, 3217 cm^{-1} (NH), 1645 cm^{-1} (C=O)
^{1}H-NMR (DMSO-d_6): δ (ppm):
2,95 (t, *J* = 6,86 Hz, 2H, CH_2CH_2Ph); 4,11 (t, *J* = 6,86 Hz, 2H, OCH_2); 4,39 (d, *J* = 5,85 Hz, 2H, NCH_2Ph); 6,44 – 7,55 (m, 13H, aromat.); 8,61 (t, *J* = 5,85 Hz, 1H, *NH* Amin); 11,51 (s, 1H, *NH* Hydroxamsäure)
^{13}C-NMR (DMSO-d_6): δ (ppm):
34,44 (CH_2CH_2Ph); 46,30 (NCH_2Ph); 76,08 (OCH_2); 111,29 (1C quart., aromat.); 115,12 (1C quart., aromat.); 114,65, 126,06, 126,78, 126,99, 127,95, 128,19, 128,39, 128,77, 133,11 (13C tert., aromat.); 138,73, 139,43, 148,22 (3C quart., aromat.); 166,21 (C=O Hydroxamsäure)
$C_{22}H_{21}BrN_2O_2$ MG = 425,3289

Ber. [%]:	C 62,13	H 4,98	Br 18,79	N 6,59
Gef. [%]:	C 61,86	H 5,24	Br 19,00	N 6,67

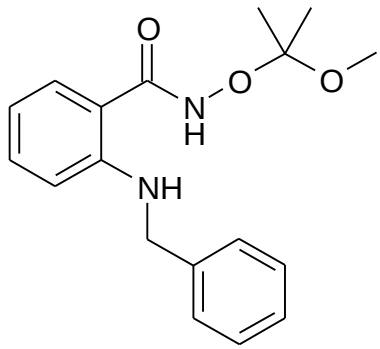
N-Methoxy-2-methylaminobenzamid **9g**



Aus 1,7716 g (10 mmol) *N*-Methylisatosäureanhydrid und 0,5176 g (11 mmol) *O*-Methylhydroxylamin nach **AAV 3**

Ausbeute: 77 % (1,4037 g), weißes Pulver
Schmp.: 92,0 °C (Diethylether/Petrolether)
IR (KBr): 3411 cm^{-1}, 3165 cm^{-1} (NH), 1629 cm^{-1} (C=O)
^{1}H-NMR (DMSO-d_6): δ (ppm):
2,77 (d, J = 5,80 Hz, 3H, NCH_3); 3,71 (s, 3H, OCH_3); 6,54 – 7,33 (m, 4H, aromat.); 7,45 (q, J = 5,80 Hz, 1H, *NH* Amin); 11,50 (s, 1H, *NH* Hydroxamsäure)
^{13}C-NMR (DMSO-d_6): δ (ppm):
29,72 (NCH_3); 63,12 (OCH_3); 113,80 (1C quart., aromat.); 110,78, 114,30, 128,80, 132,96 (4C tert., aromat.); 150,15 (1C quart., aromat.); 167,50 (C=O Hydroxamsäure)
$C_9H_{12}N_2O_2$ MG = 180,2082
Ber. [%]: C 59,99 H 6,71 N 15,55
Gef. [%]: C 59,78 H 6,57 N 15,74

2-Benzylamino-*N*-(1-methoxy-1-methylethoxy)-benzamid **9h**

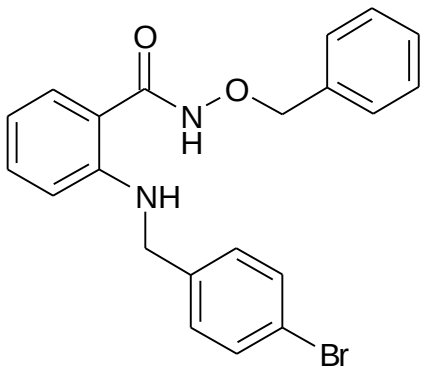


Aus 2,5325 g (10 mmol) *N*-Benzylisatosäureanhydrid **4a** und 1,1565 g (11 mmol) *O*-(1-Methoxy-1-methylethyl)-hydroxylamin nach **AAV 3**

Ausbeute: 61 % (1,9346 g), weißes Pulver
Schmp.: 105,0 °C (Diethylether/Petrolether)
IR (KBr): 3361 cm^{-1}, 3219 (NH), 1639 cm^{-1} (C=O)
^{1}H-NMR (DMSO-d_6): δ (ppm):
1,36 (s, 6H, C$(CH_3)_2$); 3,28 (s, 3H, OCH_3); 4,38 (d, *J* = 5,85 Hz, 2H, NCH_2Ph); 6,51 – 7,45 (m, 9H, aromat.); 7,83 (t, *J* = 5,85 Hz, 1H, *NH* Amin); 10,77 (s, 1H, *NH* Hydroxamsäure)
^{13}C-NMR (DMSO-d_6): δ (ppm):
23,39 (2C, C$(CH_3)_2$); 45,95 (NCH_2Ph); 49,69 (OCH_3); 105,66 (1C quart., $C(CH_3)_2$); 112,97 (1C quart., aromat.); 110,80, 114,30, 126,85, 127,97, 128,83, 128,77, 132,99 (9C tert., aromat.); 139,41, 148,73 (2C quart., aromat.); 168,71 (C=O Hydroxamsäure)
$C_{18}H_{22}N_2O_3$ MG = 314,3876

Ber. [%]:	C 68,77	H 7,05	N 8,91
Gef. [%]:	C 68,53	H 7,19	N 9,02

<u>*N*-Benzyloxy-2-(4-brombenzylamino)-benzamid **9i**</u>



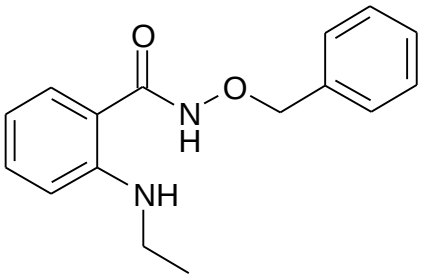
Aus 3,32 g (10 mmol) *N*-(4-Brombenzyl)-isatosäureanhydrid **4b** und 1,35 g (11 mmol) *O*-Benzylhydroxylamin nach **AAV 3**

Ausbeute: 62 % (2,79 g), weißes Pulver
Schmp.: 98,8 °C (Diethylether/Petrolether)
IR (KBr): 3321 cm^{-1}, 3087 cm^{-1} (NH), 1614 cm^{-1} (C=O)

^{1}H-NMR (DMSO-d_6): δ (ppm):
4,40 (d, J = 5,86 Hz, 2H, NCH_2Ph); 4,90 (s, 2H, OCH_2); 6,51 - 7,47 (m, 13H, aromat.); 7,84 (t, J = 5,86 Hz, 1H, *NH* Amin); 11,48 (s, 1H, *NH* Hydroxamsäure)
^{13}C-NMR (DMSO-d_6): δ (ppm):
45,94 (NCH_2Ph); 76,87 (OCH_2); 112,63 (1C quart., aromat.); 120,90 (1C quart., aromat.); 111,50, 114,23, 126,06, 127,10, 127,89, 128,20, 128,38, 128,77, 132,51 (13C tert., aromat.); 136,95, 137,05, 148,71 (3C quart., aromat.); 167,30 (C=O Hydroxamsäure)
$C_{21}H_{19}BrN_2O_2$ MG = 411,30

Ber. [%]:	C 61,33	H 4,66	Br 19,43	N 6,81
Gef. [%]:	C 61,68	H 4,38	Br 19,09	N 7,17

<u>*N*-Benzyloxy-2-ethylaminobenzamid **9j**</u>



Aus 1,91 g (10 mmol) *N*-Ethylisatosäureanhydrid **4c** und 1,35 g (11 mmol) *O*-Benzylhydroxylamin nach **AAV 3**

Ausbeute: 58 % (1,71 g), weißes Pulver
Schmp.: 102,4 °C (Diethylether/Petrolether)
IR (KBr): 3367 cm^{-1}, 3173 (NH), 1629 cm^{-1} (C=O)
^{1}H-NMR (DMSO-d_6): δ (ppm):
1,17 (t, J = 5,87 Hz, 3H, CH_3); 3,21 (m, 2H, N$CH_2$$CH_3$); 4,89 (s, 2H, O$CH_2$); 6,60 – 7,40 (m, 9H, aromat.); 7,82 (t, J = 5,87 Hz, 1H, *NH* Amin); 11,55 (s, 1H, *NH* Hydroxamsäure)
^{13}C-NMR (DMSO-d_6): δ (ppm):
14,55 (CH_2CH_3); 39,10 (N$CH_2$$CH_3$); 76,91 (O$CH_2$); 112,63 (1C quart., aromat.); 111,51, 114,38, 126,03, 127,04, 128,22, 128,40, 132,49 (9C tert., aromat.); 137,58, 148,69 (2C quart., aromat.); 167,30 (C=O Hydroxamsäure)

$C_{16}H_{18}N_2O_2$ MG = 270,33

Ber. [%]:	C 71,09	H 6,71	N 10,36
Gef. [%]:	C 70,74	H 7,09	N 10,60

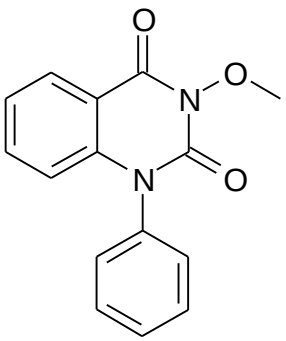
10.4 Versuche zu Abschnitt 5

10.4.1 Cyclisierung der *N*-substituierten-*O*-Alkyl(Aralkyl)-anthranilohydroxamsäuren mit 1,1´-Carbonyldiimidazol (Abschnitt 5.2)

Allgemeine Arbeitsvorschrift **AAV 4**

2 mmol der entsprechenden *N*-substituierten-*O*-Alkyl(Aralkyl)-anthranilohydroxamsäure werden in 4 ml wasserfreiem Dichlormethan (oder THF) gelöst und mit 0,3567 g (2,2 mmol) CDI versetzt. Nach 15-30 Minuten Rühren bei Raumtemperatur erwärmt man im Wasserbad bei ca. 50° C für 3-4 Stunden. Danach wird das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und man erhält ein helles dickflüssiges Öl. Das Öl wird in 5 ml Diethylether aufgenommen und erst mit 1 ml 2N Salzsäure/Eiswasser, danach mit 2 ml gesättigter $NaHCO_3$-Lösung extrahiert. Anschließend wird die organische Phase mit Aktivkohle entfärbt und mit $MgSO_4$ getrocknet. Der Ether wird bis auf weniger als ein Drittel entfernt, der Rückstand mit Petrolether versetzt und im Kühlschrank zur Kristallisation gebracht. Das Produkt wird durch Umkristallisation aus Diethylether/Petrolether gereinigt.

3-Methoxy-1-phenyl-1H-chinazolin-2,4-dion **14a**



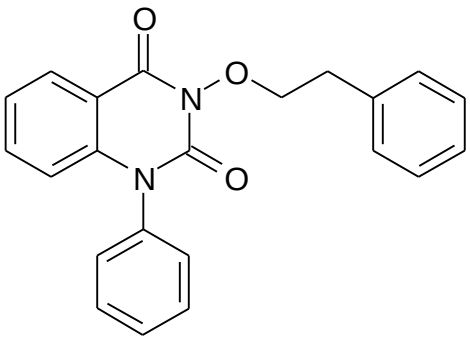
Aus 0,4845 g (2 mmol) *N*-Methoxy-2-phenylaminobenzamid **1f** und 0,3567 g (2,2 mmol) CDI nach **AAV 4**

Ausbeute: 49 % (0,2651 g), weißes Pulver
Schmp.: 129,5 °C (Diethylether/Petrolether)
IR (KBr): 1720 cm^{-1} (C=O Hydroxamsäure), 1683 cm^{-1} (C=O Harnstoff)

^{1}H-NMR (DMSO-d_6): δ (ppm):
3,93 (s, 3H, OCH_3); 6,43 – 8,12 (m, 9H, aromat.)
^{13}C-NMR (DMSO-d_6): δ (ppm):
63,24 (OCH_3); 114,93 (1C quart., aromat.); 115,32, 122,98, 127,49, 129,25, 130,08, 134,91, 135,04 (9C tert., aromat.); 136,08, 140,76 (2C quart., aromat.); 147,78 (C=O Harnstoff); 158,06 (C=O Hydroxamsäure)
$C_{15}H_{12}N_2O_3$ MG = 268,2745

Ber. [%]:	C 67,16	H 4,51	N 10,44
Gef. [%]:	C 67,03	H 4,25	N 10,14

3-(2-Phenylethoxy)-1-phenyl-1H-chinazolin-2,4-dion **14b**

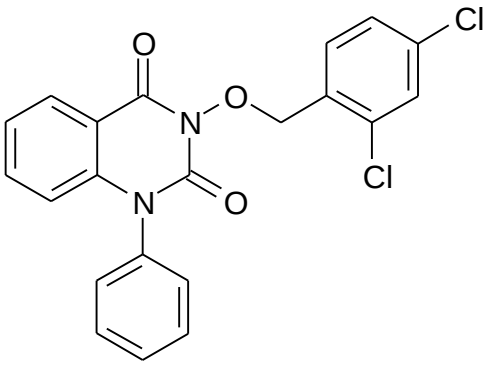


Aus 0,6648 g (2 mmol) *N*-(2-Phenylethoxy)-2-phenylaminobenzamid **1g** und 0,3567 g (2,2 mmol) CDI nach **AAV 4**

Ausbeute: 52 % (0,3732 g), weißes Pulver
Schmp.: 140,3 °C (Diethylether/Petrolether)
IR (KBr): 1722 cm^{-1} (C=O Hydroxamsäure), 1689 cm^{-1} (C=O Harnstoff)
^{1}H-NMR (DMSO-d_6): δ (ppm):
3,07 (t, J = 6,87 Hz, 2H, CH_2Ph); 4,39 (t, J = 6,87 Hz, 2H, OCH_2); 6,43 – 8,12 (m, 14H, aromat.)
^{13}C-NMR (DMSO-d_6): δ (ppm):
33,79 (CH_2Ph); 75,67 (OCH_2); 115,01 (1C quart., aromat.); 115,29, 122,97, 126,14, 127,57, 128,17, 128,65, 129,25, 130,08, 134,86, 135,14 (14C tert. aromat.); 136,17, 137,63, 140,79 (3C quart., aromat.); 148,09 (C=O Harnstoff); 158,38 (C=O Hydroxamsäure)
$C_{22}H_{18}N_2O_3$ MG = 358,4004

Ber. [%]:	C 73,73	H 5,06	N 7,82
Gef. [%]:	C 74,01	H 4,83	N 8,07

3-(2,4-Dichlorbenzyloxy)-1-phenyl-1H-chinazolin-2,4-dion **14c**

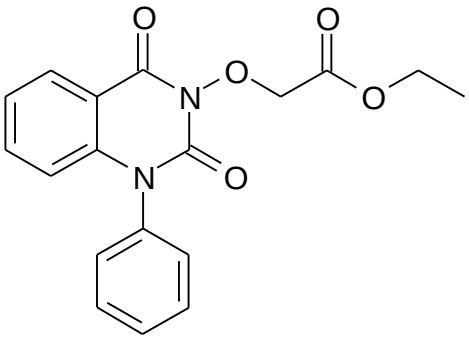


Aus 0,7745 g (2 mmol) *N*-(2,4-Dichlorbenzyloxy)-2-phenylaminobenzamid **1h** und 0,3567 g (2,2 mmol) CDI nach **AAV 4**

Ausbeute: 47 % (0,3892 g), weißes Pulver
Schmp.: 171,3 °C (Diethylether/Petrolether)
IR (KBr): 1718 cm^{-1} (C=O Hydroxamsäure), 1685 cm^{-1} (C=O Harnstoff)
^{1}H-NMR (DMSO-d_6): δ (ppm):
5,29 (s, 2H, CH_2Ph); 6,45 – 8,12 (m, 12H, aromat.)
^{13}C-NMR (DMSO-d_6): δ (ppm):
73,25 (CH_2Ph); 114,91 (1C quart., aromat.); 115,33, 123,06, 127,48, 127,56, 128,68, 129,18, 129,30, 130,11, 133,03, 134,99 (12C tert., aromat.); 131,47, 134,13, 134,18, 136,04, 140,76 (5C quart., aromat.); 148,04 (C=O Harnstoff); 158,29 (C=O Hydroxamsäure)
$C_{21}H_{14}Cl_2N_2O_3$ MG = 413,2633

Ber. [%]:	C 61,03	H 3,41	Cl 17,16	N 6,78
Gef. [%]:	C 60,82	H 3,16	Cl 17,31	N 6,97

(2,4-Dioxo-1-phenyl-1,4-dihydro-2H-chinazolin-3-yloxy)-essigsäureethylester
14d

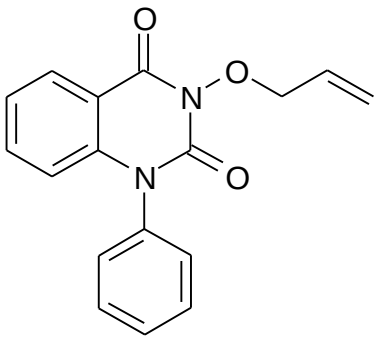


Aus 0,6286 g (2 mmol) (2-Phenylaminobenzoylaminooxy)-essigsäureethylester **1i** und 0,3567 g (2,2 mmol) CDI nach **AAV 4**

Ausbeute: 47 % (0,3201 g), weißes Pulver
Schmp.: 146,5 °C (Diethylether/Petrolether)
IR (KBr): 1751 cm^{-1} (C=O Ester), 1726 cm^{-1} (C=O Hydroxamsäure), 1685 cm^{-1} (C=O Harnstoff)
^{1}H-NMR (DMSO-d_6): δ (ppm):
1,22 (t, J = 7,12 Hz, 3H, CH_2CH_3); 4,19 (q, J = 7,12 Hz, 2H, CH_2CH_3); 4,79 (s, 2H, $NOCH_2$); 6,44 – 8,12 (m, 9H, aromat.)
^{13}C-NMR (DMSO-d_6): δ (ppm):
14,34 (CH_2CH_3); 61,11 (CH_2CH_3); 72,28 ($NOCH_2$); 115,41 (1C qaurt., aromat.); 115,81, 122,01, 123,54, 128,01, 129,75, 130,58, 135,49 (9C tert., aromat.); 136,46, 141,20 (2C quart., aromat.); 148,22 (C=O Harnstoff); 158,54 (C=O Hydroxamsäure); 166,97 (C=O Ester)
$C_{18}H_{16}N_2O_5$ MG = 340,3386

Ber. [%]:	C 63,53	H 4,74	N 8,23
Gef. [%]:	C 63,70	H 4,59	N 8,16

3-Allyloxy-1-phenyl-1H-chinazolin-2,4-dion **14e**

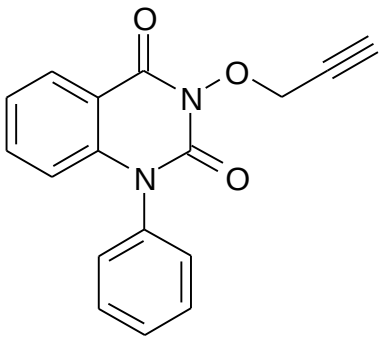


Aus 0,5366 g (2 mmol) *N*-Allyloxy-2-phenylaminobenzamid **1a** und 0,3567 g (2,2 mmol) CDI nach **AAV 4**

Ausbeute: 44 % (0,2605 g), weißes Pulver
Schmp.: 166,3 °C (Diethylether/Petrolether)
IR (KBr): 1722 cm^{-1} (C=O Hydroxamsäure), 1687 cm^{-1} (C=O Harnstoff)
^{1}H-NMR (DMSO-d_6): δ (ppm):
4,67 (d, J = 6,35 Hz, OCH_2); 5,31 - 5,44 (m, 2H, $OCH_2CH$$CH_2$); 6,01 - 6,12 (m, 1H, $OCH_2$$CH$$CH_2$); 6,43 - 8,12 (m, 9H, aromat.)
^{13}C-NMR (DMSO-d_6): δ (ppm):
76,47 (OCH_2); 114,87 (1C quart., aromat.); 120,82 ($OCH_2CH$$CH_2$); 131,74 ($OCH_2$$CH$$CH_2$); 115,32, 123,02, 127,56, 129,23, 130,09, 134,92, 135,16 (9C tert., aromat.); 136,08, 140,73 (2C quart., aromat.); 148,12 (C=O Harnstoff); 158,40 (C=O Hydroxamsäure)
$C_{17}H_{14}N_2O_3$ MG = 294,3127

Ber. [%]:	C 69,38	H 4,79	N 9,52
Gef. [%]:	C 69,25	H 5,02	N 9,68

1-Phenyl-3-propargyloxy-1H-chinazolin-2,4-dion **14f**

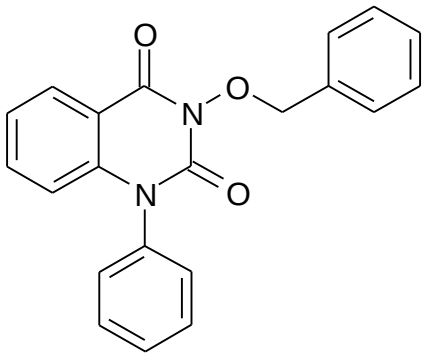


Aus 0,5326 g (2 mmol) 2-Phenylamino-*N*-propargyloxybenzamid **1b** und 0,3567 g (2,2 mmol) CDI nach **AAV 4**

Ausbeute: 51 % (0,3004 g), weißes Pulver
Schmp.: 115,7 °C (Diethylether/Petrolether)
IR (KBr): 1724 cm^{-1} (C=O Hydroxamsäure), 1685 cm^{-1} (C=O Harnstoff)
^{1}H-NMR (DMSO-d_6): δ (ppm):
3,73 (t, J = 2,29 Hz, 1H, C≡*CH*); 4,85 (d, J = 2,54 Hz, 2H, OCH_2); 6,44 – 8,13 (m, 9H, aromat.)
^{13}C-NMR (DMSO-d_6): δ (ppm):
62,91 (OCH_2); 76,99 (1C quart., *C*≡CH); 80,25 (C≡*CH*); 114,82 (1C quart., aromat.); 115,36, 123,11, 127,60, 129,18, 130,12, 133,32, 135,06 (9C tert., aromat.); 135,98, 140,73 (2C quart., aromat.); 147,91 (C=O Harnstoff); 158,20 (C=O Hydroxamsäure)
$C_{17}H_{12}N_2O_3$ MG = 292,2968

Ber. [%]:	C 69,86	H 4,14	N 9,58
Gef. [%]:	C 70,11	H 4,28	N 9,46

3-Benzyloxy-1-phenyl-1H-chinazolin-2,4-dion **14g**

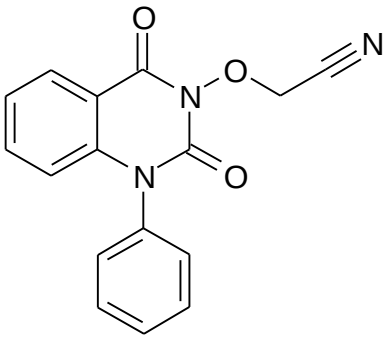


Aus 0,6367 g (2 mmol) *N*-Benzyloxy-2-phenylaminobenzamid **1c** und 0,3567 g (2,2 mmol) CDI nach **AAV 4**

Ausbeute: 59 % (0,4100 g), weißes Pulver
Schmp.: 154,4°C (Diethylether/Petrolether)
IR (KBr): 1722 cm^{-1} (C=O Hydroxamsäure), 1689 cm^{-1} (C=O Harnstoff)
^{1}H-NMR (DMSO-d_6): δ (ppm):
5,16 (s, 2H, OCH_2); 6,46 – 8,14 (m, 14H, aromat.)
^{13}C-NMR (DMSO-d_6): δ (ppm):
77,39 (OCH_2); 114,99 (1C quart., aromat.); 115,34, 123,03, 127,55, 128,26, 128,77, 129,24, 129,38, 130,08 ,134,93, 135,23 (14C tert., aromat.); 134,36, 136,11, 140,79 (3C quart., aromat.); 148,11 (C=O Harnstoff); 158,36 (C=O Hydroxamsäure)
$C_{21}H_{16}N_2O_3$ MG = 344,3733

Ber. [%]:	C 73,24	H 4,68	N 8,13
Gef. [%]:	C 73,40	H 4,91	N 7,95

(2,4-Dioxo-1-phenyl-1,4-dihydro-2H-chinazolin-3-yloxy)-acetonitril **14h**

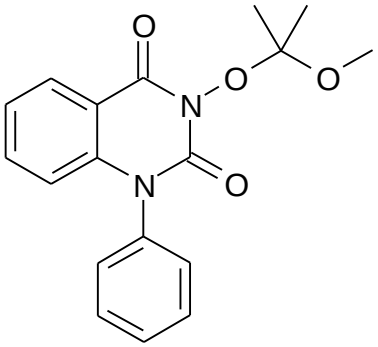


Aus 0,5345 g (2 mmol) *N*-Cyanomethoxy-2-phenylaminobenzamid **1d** und 0,3567 g (2,2 mmol) CDI nach **AAV 4**

Ausbeute: 47 % (0,2813 g), weißes Pulver
Schmp.: 191,3 °C (zers.) (Diethylether/Petrolether)
IR (KBr): 1728 cm^{-1} (C=O Hydroxamsäure), 1678 cm^{-1} (C=O Harnstoff)
^{1}H-NMR (DMSO-d_6): δ (ppm):
5,20 (s, 2H, OCH_2); 6,46 – 8,14 (m, 9H, aromat.)
^{13}C-NMR (DMSO-d_6): δ (ppm):
60,88 ((OCH_2); 114,81 (1C quart., aromat.); 115,56 (1C quart., *C*≡N); 115,43, 123,22, 127,66, 129,15, 129,38, 130,14, 135,23 (9C tert., aromat.); 135,88, 140,78 (2C quart., aromat.); 147,68 (C=O Harnstoff); 158,04 (C=O Hydroxamsäure)
$C_{16}H_{11}N_3O_3$ MG = 293,2844

Ber. [%]:	C 65,53	H 3,78	N 14,33
Gef. [%]:	C 65,38	H 4,02	N 14,13

3-(1-Methoxy-1-methylethoxy)-1-phenyl-1H-chinazolin-2,4-dion **14i**

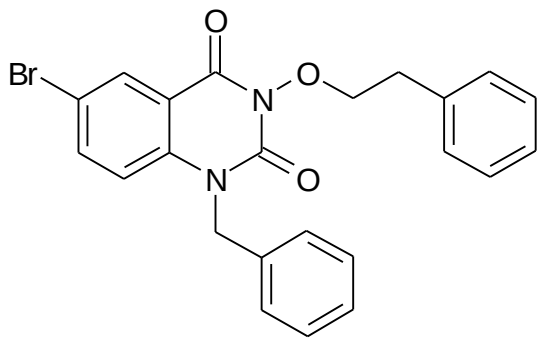


Aus 1,5018 g (5 mmol) *N*-(1-Methoxy-1-methylethoxy)-2-phenylaminobenzamid **1e** und 0,8918 g (5,5 mmol) CDI nach **AAV 4**
Abweichung von der Vorschrift: Extrahiert wird nur einmal mit 3 ml Eiswasser.

Ausbeute: 57 % (0,9336 g), weißes Pulver
Schmp.: 194,4 °C (Diethylether/Petrolether)
IR (KBr): 1737 cm^{-1} (C=O Hydroxamsäure), 1695 cm^{-1} (C=O Harnstoff)
^{1}H-NMR (DMSO-d_6): δ (ppm):
1,47 (s, 6H, C$(CH_3)_2$); 3,42 (s, 3H, OCH_3); 6,42 – 8,09 (m, 9H, aromat.)
^{13}C-NMR (DMSO-d_6): δ (ppm):
23,53 (2C, C$(CH_3)_2$); 51,04 (OCH_3); 110,26 (1C quart., $C(CH_3)_2$); 115,58 (1C quart., aromat.); 115,70, 123,34, 127,85, 128,17, 127,70, 130,57, 135,22 (9C tert., aromat.); 136,95, 141,15 (2C quart., aromat.); 150,20 (C=O Harnstoff); 157,02 (C=O Hydroxamsäure)
$C_{18}H_{18}N_2O_4$ MG = 326,3552

Ber. [%]:	C 66,25	H 5,56	N 8,58
Gef. [%]:	C 65,98	H 5,35	N 8,41

1-Benzyl-6-brom-3-(2-phenylethoxy)-1H-chinazolin-2,4-dion **14j**

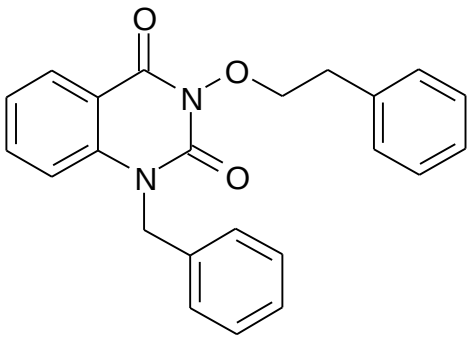


Aus 0,8506 g (2 mmol) 2-Benzylamino-5-brom-*N*-(2-phenylethoxy)-benzamid **9f** und 0,3567 g (2,2 mmol) CDI nach **AAV 4**
Abweichung von der Vorschrift: der Ansatz wird 3 Stunden bei Raumtemperatur gerührt.

Ausbeute: 56 % (0,5114 g), weißes Pulver
Schmp.: 135,1 °C (Diethylether/Petrolether)
IR (KBr): 1724 cm^{-1} (C=O Hydroxamsäure), 1685 cm^{-1}(C=O Harnstoff)
^{1}H-NMR (DMSO-d_6): δ (ppm):
3,08 (t, J = 6,87 Hz, 2H, CH_2CH_2Ph); 4,40 (t, J = 6,87 Hz, 2H, OCH_2); 5,35 (s, 2H, NCH_2); 6,56 – 8,14 (m, 13H, aromat.)
^{13}C-NMR (DMSO-d_6): δ (ppm):
33,76 (CH_2CH_2Ph); 46,60 (NCH_2); 75,77 (OCH_2); 114,81 (1C quart., aromat.); 117,50 (1C quart., aromat.); 114,46, 123,53, 127,27, 128,19, 128,66, 130,23, 129,52, 134,70, 137,44 (13C tert., aromat.); 135,47, 137,55, 138,16 (3C quart., aromat.); 148,74 (C=O Harnstoff); 157,07 (C=O Hydroxamsäure)
$C_{23}H_{19}BrN_2O_3$ MG = 451,3235

Ber. [%]:	C 61,21	H 4,24	Br 17,70	N 6,21
Gef. [%]:	C 61,37	H 4,15	Br 17,81	N 6,36

1-Benzyl-3-(2-phenylethoxy)-1H-chinazolin-2,4-dion **14k**

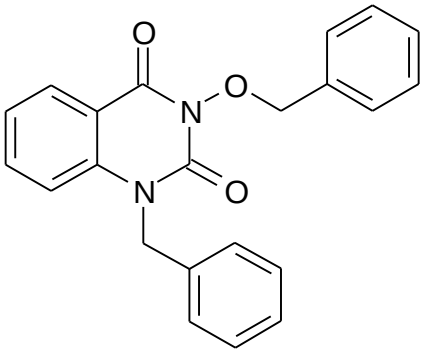


Aus 0,6928 g (2 mmol) 2-Benzylamino-*N*-(2-phenylethoxy)-benzamid **9c** und 0,3567 g (2,2 mmol) CDI nach **AAV 4**
Abweichung von der Vorschrift: der Ansatz wird 3 Stunden bei Raumtemperatur gerührt.

Ausbeute: 75 % (0,5621 g), weißes Pulver
Schmp.: 135,7 °C (Diethylether/Petrolether)
IR (KBr): 1718 cm^{-1} (C=O Hydroxamsäure), 1685 cm^{-1} (C=O Harnstoff)
^{1}H-NMR (DMSO-d_6): δ (ppm):
3,09 (t, J = 6,86 Hz, 2H, CH_2CH_2Ph); 4,40 (t, J = 6,86 Hz, 2H, OCH_2); 5,37 (s, 2H, NCH_2Ph); 6,45 – 8,10 (m, 14H, aromat.)
^{13}C-NMR (DMSO-d_6): δ (ppm):
33,78 (CH_2CH_2Ph); 46,40 (NCH_2); 75,70 (OCH_2); 115,49 (1C quart., aromat.); 115,12, 123,01, 126,15, 126,38, 127,19, 127,77, 128,18, 128,58, 128,66, 135,11 (14C tert., aromat.); 135,87, 137,61, 138,88 (3C quart., aromat.); 149,00 (C=O Harnstoff); 158,04 (C=O Hydroxamsäure)
$C_{23}H_{20}N_2O_3$ MG = 372,4275

Ber. [%]:	C 74,18	H 5,41	N 7,52
Gef. [%]:	C 74,00	H 5,63	N 7,76

1-Benzyl-3-benzyloxy-1H-chinazolin-2,4-dion **14l**

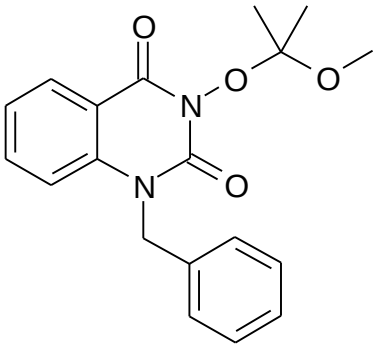


Aus 0,6648 g (2 mmol) 2-Benzylamino-*N*-benzyloxybenzamid **9d** und 0,3567 g (2,2 mmol) CDI nach **AAV 4**
Abweichung von der Vorschrift: der Ansatz wird 3 Stunden bei Raumtemperatur gerührt.

Ausbeute: 65 % (0,4682 g), weißes Pulver
Schmp.: 141,8 °C (Diethylether/Petrolether)
IR (KBr): 1718 cm^{-1} (C=O Hydroxamsäure), 1685 cm^{-1} (C=O Harnstoff)
^{1}H-NMR (DMSO-d_6): δ (ppm):
4,57 (s, 2H, NCH_2); 5,10 (s, 2H, OCH_2); 6,50 – 8,11 (m, 14H, aromat.)
^{13}C-NMR (DMSO-d_6): δ (ppm):
44,89 (NCH_2); 76,93 (OCH_2); 115,51 (1C quart., aromat.); 115,11, 123,10, 126,17, 126,38, 127,20, 127,73, 128,20, 128,50, 129,01, 135,10 (14C tert., aromat.); 135,88, 137,65, 138,85 (3C quart., aromat.); 147,81 (C=O Harnstoff); 158,30 (C=O Hydroxamsäure)
$C_{22}H_{18}N_2O_3$ MG = 358,4004

Ber. [%]:	C 73,73	H 5,06	N 7,82
Gef. [%]:	C 73,52	H 5,25	N 7,60

1-Benzyl-3-(1-methoxy-1-methylethoxy)-1H-chinazolin-2,4-dion **14m**

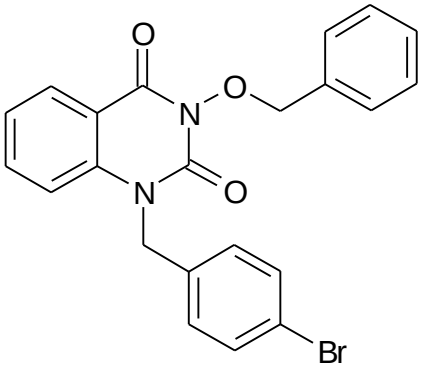


Aus 1,5719 g (5 mmol) 2-Benzylamino-*N*-(1-methoxy-1-methylethoxy)-benzamid **9h** und 0,8918 g (5,5 mmol) CDI nach **AAV 4**
Abweichung von der Vorschrift: der Ansatz wird 3 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Extrahiert wird nur einmal mit 3 ml Eiswasser.

Ausbeute: 60 % (1,0259 g), weißes Pulver
Schmp.: 143,6 °C (Diethylether/Petrolether)
IR (KBr): 1725 cm^{-1} (C=O Hydroxamsäure), 1689 cm^{-1} (C=O Harnstoff)
^{1}H-NMR (DMSO-d_6): δ (ppm):
1,60 (s, 6H, C$(CH_3)_2$); 3,85 (s, 3H, OCH_3); 5,10 (s, 2H, NCH_2); 6,55 – 8,14 (m, 9H, aromat.)
^{13}C-NMR (DMSO-d_6): δ (ppm):
23,49 (2C, C$(CH_3)_2$); 50,17 (OCH_3); 52,34 (NCH_2); 109,31 (1C quart., $C(CH_3)_2$); 115,33 (1C quart., aromat.); 115,01, 123,05, 127,70, 127,62, 128,15, 129,89, 135,20 (9C tert., aromat.); 135,57, 138,12 (2C quart., aromat.); 146,73 (C=O Harnstoff); 154,41 (C=O Hydroxamsäure)
$C_{19}H_{20}N_2O_4$ MG = 340,3823

Ber. [%]:	C 67,05	H 5,92	N 8,23
Gef. [%]:	C 67,20	H 6,17	N 8,50

3-Benzyloxy-1-(4-brombenzyl)-1H-chinazolin-2,4-dion **14n**

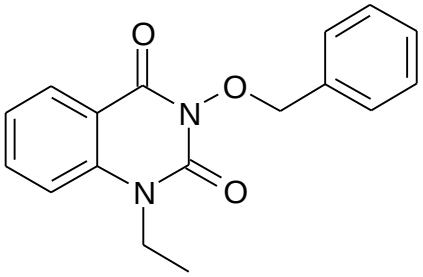


Aus 0,8226 g (2 mmol) *N*-Benzyloxy-2-(4-brombenzylamino)-benzamid **9i** und 0,3567 g (2,2 mmol) CDI nach **AAV 4**
Abweichung von der Vorschrift: der Ansatz wird 3 Stunden bei Raumtemperatur gerührt.

Ausbeute: 64 % (0,6156 g), weißes Pulver
Schmp.: 168,3 °C (Diethylether/Petrolether)
IR (KBr): 1714 cm^{-1} (C=O Hydroxamsäure), 1681 cm^{-1} (C=O Harnstoff)
^{1}H-NMR (DMSO-d_6): δ (ppm):
4,60 (s, 2H, NCH_2); 5,11 (s, 2H, OCH_2); 6,51 – 8,05 (m, 13H, aromat.)
^{13}C-NMR (DMSO-d_6): δ (ppm):
46,01 (NCH_2); 76,90 (OCH_2); 115,55 (1C quart., aromat.); 121,23 (1C quart., aromat); 115,11, 123,15, 126,15, 127,25, 127,73, 128,19, 128,50, 128,95, 134,63 (13C tert., aromat.); 135,74, 136,88, 140,10 (3C quart., aromat.); 147,90 (C=O Harnstoff); 158,25 (C=O Hydroxamsäure)
$C_{22}H_{17}BrN_2O_3$ MG = 437,30

Ber. [%]:	C 60,43	H 3,92	Br 18,27	N 6,41
Gef. [%]:	C 60,04	H 4,29	Br 17,95	N 6,81

3-Benzyloxy-1-ethyl-1H-chinazolin-2,4-dion **14o**



Aus 0,5406 g (2 mmol) *N*-Benzyloxy-2-ethylaminobenzamid **9j** und 0,3567 g (2,2 mmol) CDI nach **AAV 4**
Abweichung von der Vorschrift: der Ansatz wird 3 Stunden bei Raumtemperatur gerührt.

Ausbeute: 60 % (0,3910 g), weißes Pulver
Schmp.: 146,5 °C (Diethylether/Petrolether)
IR (KBr): 1716 cm^{-1} (C=O Hydroxamsäure), 1681 cm^{-1} (C=O Harnstoff)
^{1}H-NMR (DMSO-d_6): δ (ppm):
2,00 (t, J = 5,86 Hz, 3H, CH_2CH_3); 3,81 (q, J = 5,86 Hz, 2H, NCH_2CH_3); 5,11 (s, 2H, OCH_2); 6,60 – 7,98 (m, 9H, aromat.)
^{13}C-NMR (DMSO-d_6): δ (ppm):
14,90 (CH_2CH_3); 43,33 (NCH_2CH_3); 77,01 (OCH_2); 114,72 (1C quart., aromat.); 115,05, 122,15, 126,10, 127,11, 128,10, 128,45, 135,10 (9C tert., aromat.); 136,46, 140,15 (2C quart., aromat.); 147,65 (C=O Harnstoff); 157,97 (C=O Hydroxamsäure)
$C_{17}H_{16}N_2O_3$ MG = 296,33

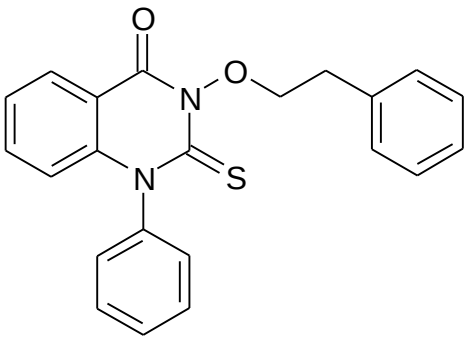
Ber. [%]:	C 68,91	H 5,44	N 9,45
Gef. [%]:	C 69,25	H 5,73	N 9,07

10.4.2 Cyclisierung der *N*-substituierten-*O*-Alkyl(Aralkyl)-anthranilohydroxamsäuren mit 1,1´-Thiocarbonyldiimidazol (Abschnitt 5.3)

Allgemeine Arbeitsvorschrift **AAV 5**

2 mmol der entsprechenden *N*-substituierten-*O*-Alkyl(Aralkyl)-anthranilohydroxamsäure werden im 4 ml wasserfreiem Dichlormethan gelöst, danach werden 0,3920 g (2,2 mmol) TCDI zur Lösung gegeben. Nach 15 Minuten Rühren bei Raumtemperatur wird das Gemisch im Wasserbad für 3 Stunden auf ca. 45° C erwärmt.
Danach wird das Lösungsmittel eingedampft, es resultiert ein hellgelbes dickflüssiges Öl. Das Öl wird in 5 ml Diethylether aufgenommen und mit 4 ml Eiswasser extrahiert. Anschließend wird die organische Phase mit Aktivkohle entfärbt und mit $MgSO_4$ getrocknet, filtriert und eingeengt. Die Verbindungen **17a-k** kristallisieren aus Dichlormethan/Petrolether unter Kühlung aus, werden aus Dichlormethan/Petrolether umkristallisiert und eventuell durch Säulenchromatographie an Kieselgel aufgereinigt (Säulendurchmesser 2 cm, Füllhöhe 8 cm Kieselgel). Als Elutionsmittel dient Dichlormethan. Die entsprechende Fraktion wird im Vakuum eingeengt und unter Kühlung nach Zugabe von Petrolether auskristallisiert.

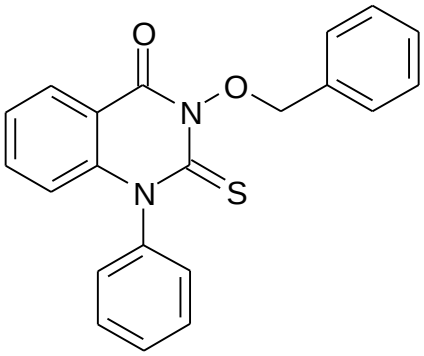
3-(2-Phenylethoxy)-1-phenyl-2-thioxo-2,3-dihydro-1H-chinazolin-4-on **17a**



Aus 0,6648 g (2 mmol) *N*-(2-Phenylethoxy)-2-phenylaminobenzamid **1g** und 0,3920 g (2,2 mmol) TCDI nach **AAV 5**

Ausbeute: 53 % (0,4031 g), weißes Pulver
Schmp.: 167,7 °C (Dichlormethan/Petrolether)
IR (KBr): 1706 cm^{-1} (C=O), 1157 cm^{-1} (C=S)
^{1}H-NMR ($CDCl_3$-d_1): δ (ppm):
3,23 (t, J = 7,63 Hz, 2H, CH_2CH_2Ph); 4,59 (t, J = 7,63 Hz, 2H, OCH_2); 6,43 – 8,28 (m, 14H, aromat.)
^{13}C-NMR ($CDCl_3$-d_1): δ (ppm):
34,27 (CH_2CH_2Ph); 75,49 (OCH_2); 117,14 (1C quart., aromat.); 116,97, 124,69, 126,49, 128,44, 128,58, 129,05, 129,10, 129,50, 130,58, 135,00 (14C tert., aromat.); 137,18, 140,16, 141,88 (3C quart., aromat.); 156,09 (C=O); 174,57 (C=S)
$C_{22}H_{18}N_2O_2S$ MG = 374,4650
Ber. [%]: C 70.57% H 4.85% N 7.48% S 8.56%
Gef. [%]:

3-Benzyloxy-1-phenyl-2-thioxo-2,3-dihydro-1H-chinazolin-4-on **17b**



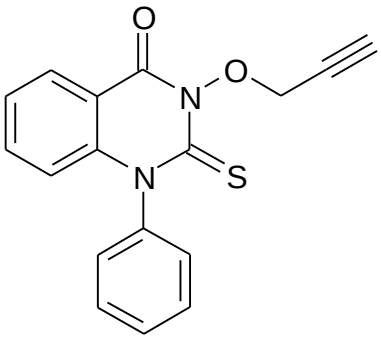
Aus 0,6367 g (2 mmol) *N*-Benzyloxy-2-phenylaminobenzamid **1c** und 0,3920 g (2,2 mmol) TCDI nach **AAV 5**

Ausbeute: 54 % (0,3912 g), weißes Pulver
Schmp.: 155,8 °C (Dichlormethan/Petrolether)
IR (KBr): 1701 cm^{-1} (C=O), 1155 cm^{-1} (C=S)
^{1}H-NMR ($CDCl_3$-d_1): δ (ppm):
5,39 (s, 2H, OCH_2); 6,47 – 8,32 (m, 14H, aromat.)
^{13}C-NMR ($CDCl_3$-d_1): δ (ppm):
78,35 (OCH_2); 117,18 (1C quart., aromat.); 117,05, 121,93, 124,79, 128,51, 128,57, 129,19, 129,56, 130,22, 130,63, 135,11 (14C tert., aromat.); 133,70, 140,13, 141,98 (3C quart., aromat.) 156,16 (C=O); 174,64 (C=S)

$C_{21}H_{16}N_2O_2S$ MG = 360,4379

Ber. [%]:	C 69,98	H 4,47	N 7,77	S 8,90
Gef. [%]:	C 69,74	H 4,32	N 7,88	S 8,72

1-Phenyl-3-propargyloxy-2-thioxo-2,3-dihydro-1H-chinazolin-4-on **17c**

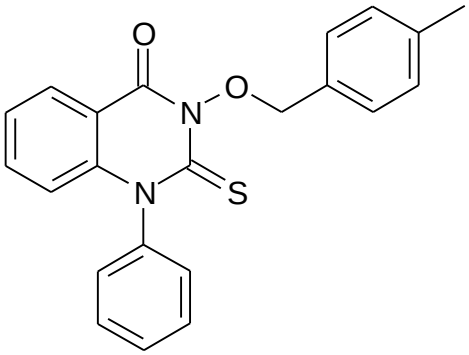


Aus 0,5326 g (2 mmol) 2-Phenylamino-*N*-propargyloxybenzamid **1b** und 0,3920 g (2,2 mmol) TCDI nach **AAV 5**

Ausbeute: 46 % (0,2873 g), weißes Pulver
Schmp.: 169,0 °C (Dichlormethan/Petrolether)
IR (KBr): 1701 cm^{-1} (C=O), 1157 cm^{-1} (C=S)
^{1}H-NMR ($CDCl_3$-d_1): δ (ppm):
2,61 (s, 1H, C≡*CH*); 5,09 (s, 2H, O*CH*$_2$); 6,46 – 8,30 (m, 9H, aromat.)
^{13}C-NMR ($CDCl_3$-d_1): δ (ppm):
62,72 (O*CH*$_2$); 76,28 (*C*≡CH); 77,86 (C≡*CH*); 116,95 (1C quart., aromat.); 115,71, 124,11, 128,74, 129,08, 129,64, 130,66, 135,27 (9C tert., aromat.); 130,46, 141,92 (2C quart., aromat.); 155,60 (C=O); 174,49 (C=S)
$C_{17}H_{12}N_2O_2S$ MG = 308,3614

Ber. [%]:	C 66,22	H 3,92	N 9,08	S 10,40
Gef. [%]:	C 66,41	H 4,00	N 9,32	S 10,17

3-(4-Methylbenzyloxy)-1-phenyl-2-thioxo-2,3-dihydro-1H-chinazolin-4-on **17d**

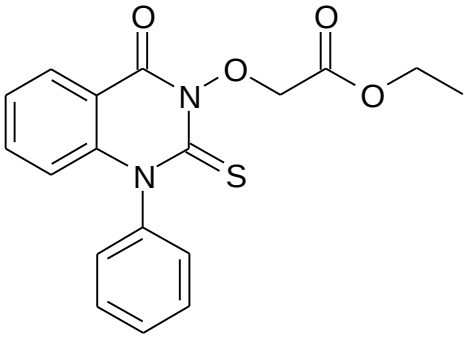


Aus 0,6648 g (2 mmol) *N*-(4-Methylbenzyloxy)-2-phenylaminobenzamid **1j** und 0,3920 g (2,2 mmol) TCDI nach **AAV 5**

Ausbeute: 60 % (0,4561 g), weißes Pulver
Schmp.: 155,7 °C (Dichlormethan/Petrolether)
IR (KBr): 1703 cm^{-1} (C=O), 1160 cm^{-1} (C=S)
^{1}H-NMR ($CDCl_3$-d_1): δ (ppm):
2,49 (s, 3H, CH_3); 5,10 (s, 2H, OCH_2); 6,46 – 8,32 (m, 13H, aromat.)
^{13}C-NMR ($CDCl_3$-d_1): δ (ppm):
21,07 (CH_3); 78,40 (OCH_2); 117,21 (1C quart., aromat.); 117,10, 121,90, 128,09, 128,44, 128,57, 129,10, 129,49, 130,57, 135,11 (13C tert., aromat.); 132,87, 138,53, 140,07, 141,64 (4C quart., aromat.); 155,63 (C=O); 176,79 (C=S)
$C_{22}H_{18}N_2O_2S$ MG = 374,4650

Ber. [%]:	C 70,57	H 4,85	N 7,48	S 8,56
Gef. [%]:	C 70,42	H 5,09	N 7,75	S 8,73

(4-Oxo-1-phenyl-2-thioxo-1,4-dihydro-2H-chinazolin-3-yloxy)-essigsäureethylester **17e**

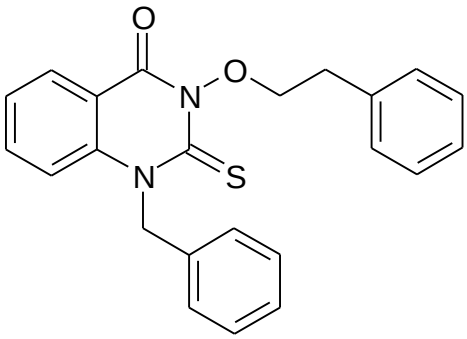


Aus 0,6286 g (2 mmol) (2-Phenylaminobenzoylaminooxy)-essigsäureethylester **1i** und 0,3920 g (2,2 mmol) TCDI nach **AAV 5**

Ausbeute: 51 % (0,3635 g), weißes Pulver
Schmp.: 141,9 °C (Dichlormethan/Petrolether)
IR (KBr): 1730 cm^{-1} (C=O Ester), 1706 cm^{-1} (C=O Hydroxamsäure), 1159 cm^{-1} (C=S)
^{1}H-NMR ($CDCl_3$-d_1): δ (ppm):
1,32 (t, J = 7,12 Hz, 3H, CH_2CH_3); 4,31 (q, J = 7,12 Hz, 2H, CH_2CH_3); 4,98 (s, 2H, OCH_2); 6,46 – 8,29 (m, 9H, aromat.)
^{13}C-NMR ($CDCl_3$-d_1): δ (ppm):
14,14 (CH_2CH_3); 61,62 (CH_2CH_3); 71,11 (OCH_2); 116,87 (1C quart., aromat.); 117,10, 121,95, 124,95, 128,64, 129,67, 130,67, 135,37 (9C tert., aromat.); 139,85, 141,88 (2C quart., aromat.); 155,89 (C=O Hydroxamsäure); 166,63 (C=O Ester); 173,97 (C=S)
$C_{18}H_{16}N_2O_4S$ MG = 356,4032

Ber. [%]:	C 60,66	H 4,53	N 7,86	S 9,00
Gef. [%]:	C 60,43	H 4,79	N 8,05	S 9,26

1-Benzyl-3-(2-phenylethoxy)-2-thioxo-2,3-dihydro-1H-chinazolin-4-on **17f**

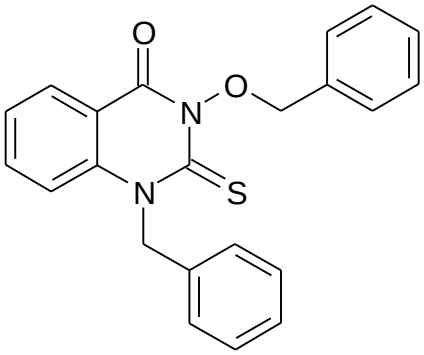


Aus 0,6928 g (2 mmol) 2-Benzylamino-*N*-(2-phenylethoxy)-benzamid **9c** und 0,3920 g (2,2 mmol) TCDI nach **AAV 5**
Abweichung von der Vorschrift: Der Ansatz wird 3 Stunden bei RT gerührt.

Ausbeute: 58 % (0,4516 g), weißes Pulver
Schmp.: 123,0 °C (Dichlormethan/Petrolether)
IR (KBr): 1701 cm^{-1} (C=O), 1159cm^{-1} (C=S)
^{1}H-NMR (DMSO-d_6): δ (ppm):
3,13 (t, J = 7,12 Hz, 2H, CH_2CH_2Ph); 4,51 (t, J = 7,12 Hz, 2H, OCH_2); 5,38 (s, 2H, NCH_2); 6,59 – 8,15 (m, 14H, aromat.)
^{13}C-NMR (DMSO-d_6): δ (ppm):
33,65 (CH_2CH_2Ph); 53,10 (NCH_2); 74,44 (OCH_2); 117,27 (1C quart., aromat.); 116,73, 124,85, 126,10, 126,20, 127,04, 127,73, 128,20, 128,53, 128,71, 135,51 (14C tert., aromat.); 135,01, 137,42, 139,45 (3C quart., aromat.); 155,28 (C=O); 174,68 (C=S)
$C_{23}H_{20}N_2O_2S$ MG = 388,4921

Ber. [%]:	C 71,11	H 5,19	N 7,21	S 8,25
Gef. [%]:	C 70,80	H 4,95	N 7,37	S 8,02

1-Benzyl-3-benzyloxy-2-thioxo-2,3-dihydro-1H-chinazolin-4-on **17g**

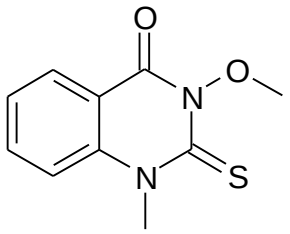


Aus 0,6648 g (2 mmol) 2-Benzylamino-*N*-benzyloxybenzamid **9d** und 0,3920 g (2,2 mmol) TCDI nach **AAV 5**
Abweichung von der Vorschrift: Der Ansatz wird 3 Stunden bei RT gerührt.

Ausbeute: 52 % (0,3961 g), weißes Pulver
Schmp.: 235,6°C (Dichlormethan/Petrolether)
IR (KBr): 1691 cm^{-1} (C=O), 1157 cm^{-1} (C=S)
^{1}H-NMR (DMSO-d_6): δ (ppm):
4,60 (s, 2H, NCH_2); 5,15 (s, 2H, OCH_2); 6,55 – 8,15 (m, 14H, aromat.)
^{13}C-NMR (DMSO-d_6): δ (ppm):
53,15 (NCH_2); 74,50 (OCH_2); 117,30 (1C quart., aromat.); 116,77, 124,90, 126,12, 126,19, 127,04, 127,75, 128,25, 128,53, 129,11, 135,60 (14C tert., aromat.); 135,21, 137,54, 139,83 (3C quart., aromat.); 155,49 (C=O); 174,31 (C=S)
$C_{22}H_{18}N_2O_2S$ MG = 374,4650

Ber. [%]:	C 70,57	H 4,85	N 7,48	S 8,56
Gef. [%]:	C 70,30	H 5,03	N 7,23	S 8,42

3-Methoxy-1-methyl-2-thioxo-2,3-dihydro-1H-chinazolin-4-on **17h**

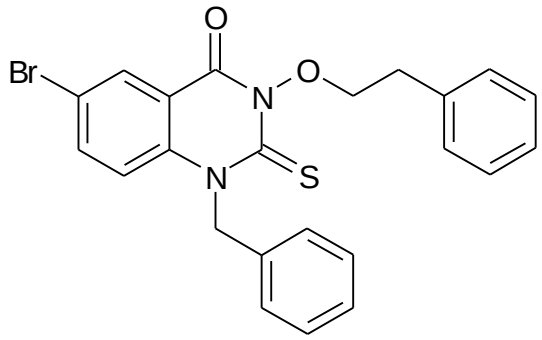


Aus 0,3604 g (2 mmol) *N*-Methoxy-2-methylaminobenzamid **9g** und 0,3920 g (2,2 mmol) TCDI nach **AAV 5**
Abweichung von der Vorschrift: Der Ansatz wird 3 Stunden bei RT gerührt.

Ausbeute: 63 % (0,2811 g), weißes Pulver
Schmp.: 175,9 °C (Dichlormethan/Petrolether)
IR (KBr): 1718 cm^{-1} (C=O), 1164 cm^{-1} (C=S)
^{1}H-NMR (DMSO-d_6): δ (ppm):
3,20 (s, 3H, NCH_3); 3,95 (s, 3H, OCH_3); 6,54 – 8,00 (m, 4H, aromat.)
^{13}C-NMR (DMSO-d_6): δ (ppm):
47,39 (NCH_3); 63,70 (OCH_3); 117,33 (1C quart., aromat.); 116,70, 124,25, 127,56, 135,45 (4C tert., aromat.), 140,50 (1C quart., aromat.); 155,50 (C=O); 174,25 (C=S)
$C_{10}H_{10}N_2O_2S$ MG = 222,2674

Ber. [%]:	C 54,04	H 4,53	N 12,60	S 14,43
Gef. [%]:	C 54,33	H 4,80	N 12,71	S 14,50

1-Benzyl-6-brom-3-(2-phenylethoxy)-2-thioxo-2,3-dihydro-1H-chinazolin-4-on
17i

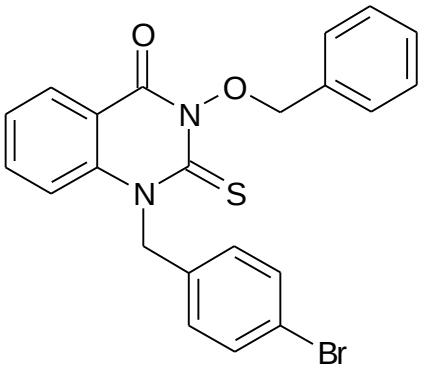


Aus 0,8506 g (2 mmol) 2-Benzylamino-5-brom-*N*-(2-phenylethoxy)-benzamid **9f** und 0,3920 g (2,2 mmol) TCDI nach **AAV 5**
Abweichung von der Vorschrift: Der Ansatz wird 3 Stunden bei RT gerührt.

Ausbeute: 50 % (0,4722 g), weißes Pulver
Schmp.: 106,4 °C (Dichlormethan/Petrolether)
IR (KBr): 1703 cm^{-1} (C=O), 1186 cm^{-1} (C=S)
^{1}H-NMR (DMSO-d_6): δ (ppm):
3,13 (t, J = 7,13 Hz, 2H, CH_2CH_2Ph); 4,53 (t, J = 7,13 Hz, 2H, OCH_2); 5,37 (s, 2H, NCH_2); 6,55 – 8,15 (m, 13H, aromat.)
^{13}C-NMR (DMSO-d_6): δ (ppm):
33,77 (CH_2CH_2Ph); 53,11 (NCH_2); 75,43 (OCH_2); 114,87 (1C quart., aromat.); 117,59 (1C quart., aromat.); 114,83, 123,47, 127,30, 128,19, 128,66, 129,51, 130,26, 135,19, 137,49 (9C tert., aromat.); 135,49, 137,60, 139,51 (3C quart., aromat.); 155,45 (C=O; 174,67 (C=S)
$C_{23}H_{19}BrN_2O_2S$ MG = 467,3881

Ber. [%]:	C 59,11	H 4,10	Br 17,10	N 5,99	S 6,86
Gef. [%]:	C 59,05	H 4,25	Br 17,22	N 6,07	S 7,04

3-Benzyloxy-1-(4-brombenzyl)-2-thioxo-2,3-dihydro-1H-chinazolin-4-on **17j**

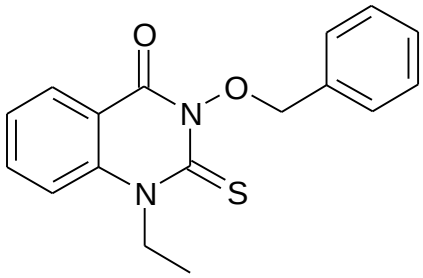


Aus 0,8226 g (2 mmol) *N*-Benzyloxy-2-(4-brombenzylamino)-benzamid **9i** und 0,3920 g (2,2 mmol) TCDI nach **AAV 5**
Abweichung von der Vorschrift: Der Ansatz wird 3 Stunden bei RT gerührt.

Ausbeute: 57 % (0,5683 g), weißes Pulver
Schmp.: 207,9 °C (Dichlormethan/Petrolether)
IR (KBr): 1708 cm^{-1} (C=O), 1157 cm^{-1} (C=S)
^{1}H-NMR (DMSO-d_6): δ (ppm):
4,61 (s, 2H, NCH_2); 5,17 (s, 2H, OCH_2); 6,60 – 8,13 (m, 13H, aromat.)
^{13}C-NMR (DMSO-d_6): δ (ppm):
53,15 (NCH_2); 76,59 (OCH_2); 116,84 (1C quart., aromat.); 122,21 (1C quart., aromat.); 115,76, 124,90, 126,16, 127,25, 127,76, 128,20, 128,50, 128,90, 135,55 (13C tert., aromat.); 135,74, 136,90, 140,48 (3C quart., aromat.); 155,40 (C=O); 174,19 (C=S)
$C_{22}H_{17}BrN_2O_2S$ MG = 453,36

Ber. [%]:	C 58,29	H 3,78	Br 17,62	N 6,18	S 7,07
Gef. [%]:	C 57,92	H 4,17	Br 17,98	N 5,80	S 6,73

3-Benzyloxy-1-ethyl-2-thioxo-2,3-dihydro-1H-chinazolin-4-on **17k**



Aus 0,5406 g (2 mmol) *N*-Benzyloxy-2-ethylaminobenzamid **9j** und 0,3920 g (2,2 mmol) TCDI nach **AAV 5**
Abweichung von der Vorschrift: Der Ansatz wird 3 Stunden bei RT gerührt.

Ausbeute: 55 % (0,3779 g), weißes Pulver
Schmp.: 139,1 °C (Dichlormethan/Petrolether)
IR (KBr): 1691 cm^{-1} (C=O), 1164 cm^{-1} (C=S)
^{1}H-NMR (DMSO-d_6): δ (ppm):
2,03 (t, J = 5,87 Hz, 3H, CH_2CH_3); 3,85 (q, J = 5,87 Hz, 2H, NCH_2CH_3); 5,11 (s, 2H, OCH_2); 6,61 – 7,95 (m, 9H, aromat.)
^{13}C-NMR (DMSO-d_6): δ (ppm):
14,96 (CH_2CH_3); 49,00 (NCH_2CH_3); 77,10 (OCH_2); 115,19 (1C quart., aromat.); 115,10, 122,15, 126,09, 127,11, 128,24, 128,44, 135,12 (9C tert., aromat.); 136,50, 141,07 (2C quart., aromat.); 155,50 (C=O); 173,89 (C=S)
$C_{17}H_{16}N_2O_2S$ MG = 312,39

Ber. [%]:	C 65,36	H 5,16	N 8,97	S 10,26
Gef. [%]:	C 64,96	H 5,37	N 9,24	S 9,87

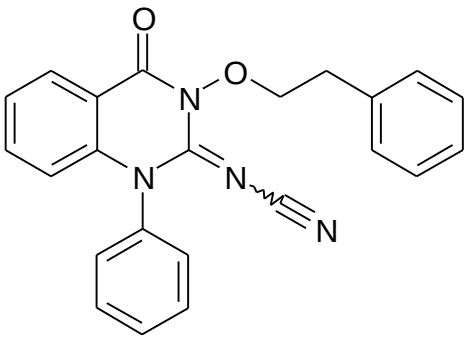
10.4.3 Cyclisierung der *N*-substituierten-*O*-Alkyl(Aralkyl)-anthranilohydroxamsäuren mit *N*-Cyaniminokohlensäurediphenylester (Abschnitt 5.4)

Allgemeine Arbeitsvorschrift **AAV 6**

2 mmol der entsprechenden *N*-substituierten-*O*-Alkyl(Aralkyl)-anthranilohydroxamsäure werden in 3 ml Isopropanol gelöst. Dann werden 0,4764 g (2 mmol) des *N*-Cyaniminokohlensäurediphenylesters sowie 1-1,5 ml Triethylamin dazugegeben. Danach wird unter Rückfluß für 5 Std. erhitzt und später für 10 Std. bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wird das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und der Rückstand durch Säulenchromatographie an Kieselgel gereinigt (Säulendurchmesser 2 cm, Füllhöhe 8 cm Kieselgel, Elutionsmittel Dichlormethan : Ethylacetat 19 : 1).

Die entsprechende Fraktion wird im Vakuum eingeengt. Das Produkt kristallisiert aus Diethylether/Petrolether in der Kälte aus. Umkristallisiert wird aus Diethylether/Petrolether.

4-Oxo-3-(2-phenylethoxy)-1-phenyl-3,4-dihydro-1H-chinazolin-2-yliden-cyanamid **21a**



Aus 0,6648 g (2 mmol) *N*-(2-Phenylethoxy)-2-phenylaminobenzamid **1g** und 0,4764 g (2 mmol) *N*-Cyaniminokohlensäurediphenylester nach **AAV 6**

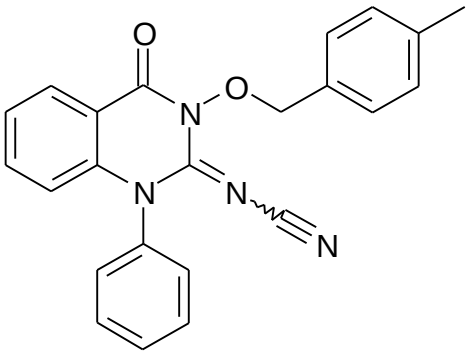
Ausbeute: 57 % (0,4368 g), weißes Pulver
Schmp.: 168,4 °C (Diethylether/Petrolether)
IR (KBr): 2187 cm^{-1} (C≡N), 1722 cm^{-1} (C=O)

^{1}H-NMR (DMSO-d_6): δ (ppm):
3,25 (t, J = 7,37 Hz, 2H, CH_2CH_2Ph); 4,54 (t, J = 7,37 Hz, 2H, OCH_2); 6,44 – 8,14 (m, 14H, aromat.)
^{13}C-NMR (DMSO-d_6): δ (ppm):
32,32 (CH_2CH_2Ph); 77,34 (OCH_2); 112,53 (1C quart., C≡N); 115,44 (1C quart., aromat.); 116,41, 124,18, 126,30, 127,41, 128,30, 128,72, 129,24, 129,62, 130,29, 135,56 (14C tert., aromat.); 136,88, 136,99, 140,70 (3C quart., aromat.); 148,89 (1C quart., C=N); 156,39 (C=O)

$C_{23}H_{18}N_4O_2$ MG = 382,4255

Ber. [%]:	C 72,24	H 4,74	N 14,65
Gef. [%]:	C 72,00	H 4,86	N 14,86

<u>3-(4-Methylbenzyloxy)-4-oxo-1-phenyl-3,4-dihydro-1H-chinazolin-2-yliden-cyanamid **21b**</u>

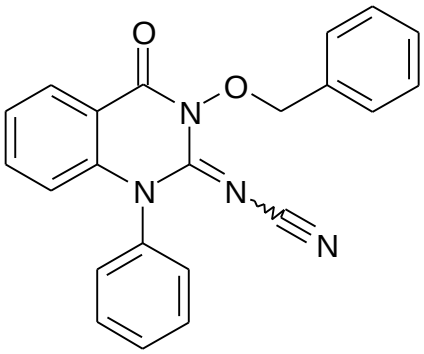


Aus 0,6648 g (2 mmol) *N*-(4-Methylbenzyloxy)-2-phenylaminobenzamid **1j** und 0,4764 g (2 mmol) *N*-Cyaniminokohlensäurediphenylester nach **AAV 6**

Ausbeute: 54 % (0,4199 g), weißes Pulver
Schmp.: 253,5°C (Diethylether/Petrolether)
IR (KBr): 2181 cm^{-1} (C≡N), 1722 cm^{-1} (C=O)
^{1}H-NMR (DMSO-d_6): δ (ppm):
2,51 (s, 3H, CH_3); 5,15 (s, 2H, OCH_2); 6,44 – 8,15 (m, 13H, aromat.)
^{13}C-NMR (DMSO-d_6): δ (ppm):
21,15 (CH_3); 77,49 (OCH_2); 112,52 (1C quart., C≡N); 115,47 (1C quart., aromat.); 116,41, 124,17, 127,39, 128,33, 128,70, 129,24, 129,70, 130,31, 135,56 (13C tert., aromat.); 132,63, 136,85, 137,11, 140,95 (4C quart., aromat.); 147,97 (1C quart., C=N); 156,40 (C=O)

$C_{23}H_{18}N_4O_2$ MG = 382,4255
Ber. [%]: C 72,24 H 4,74 N 14,65
Gef. [%]: C 72,40 H 4,79 N 14,93

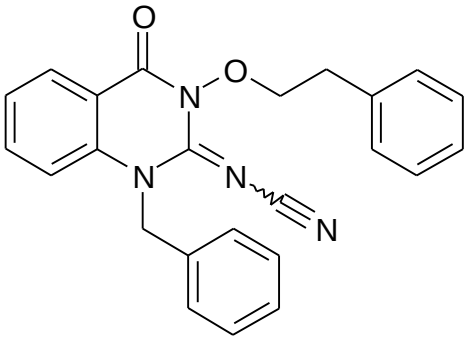
3-Benzyloxy-4-oxo-1-phenyl-3,4-dihydro-1H-chinazolin-2-yliden-cyanamid **21c**



Aus 0,6367 g (2 mmol) *N*-Benzyloxy-2-phenylaminobenzamid **1c** und 0,4764 g (2 mmol) *N*-Cyaniminokohlensäurediphenylester nach **AAV 6**

Ausbeute: 55 % (0,4083 g), weißes Pulver
Schmp.: 212,2 °C (Diethylether/Petrolether)
IR (KBr): 2187 cm^{-1} (C≡N), 1722 cm^{-1} (C=O)
^{1}H-NMR (DMSO-d_6): δ (ppm):
5,17 (s, 2H, OCH_2); 6,45 – 8,15 (m, 14H, aromat.)
^{13}C-NMR (DMSO-d_6): δ (ppm):
77,37 (OCH_2); 112,52 (1C quart., C≡N); 115,55 (1C quart., aromat.); 116,38, 124,20, 126,34, 127,40, 128,33, 128,83, 129,24, 129,61, 129,89, 135,60 (14C tert., aromat.); 136,64, 136,85, 140,73 (3C quart., aromat.); 148,90 (1C quart., C=N); 157,01 (C=O)
$C_{22}H_{16}N_4O_2$ MG = 368,3984
Ber. [%]: C 71,73 H 4,38 N 15,21
Gef. [%]: C 71,52 H 4,25 N 15,40

1-Benzyl-4-oxo-3-(2-phenylethoxy)-3,4-dihydro-1H-chinazolin-2-yliden-cyanamid **21d**

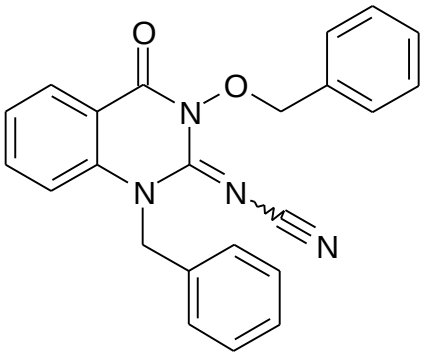


Aus 0,6928 g (2 mmol) 2-Benzylamino-*N*-(2-phenylethoxy)-benzamid **9c** und 0,4764 g (2 mmol) *N*-Cyaniminokohlensäurediphenylester nach **AAV 6**

Ausbeute: 64 % (0,5100 g), weißes Pulver
Schmp.: 154,6 °C (Diethylether/Petrolether)
IR (KBr): 2185 cm^{-1} (C≡N), 1718 cm^{-1} (C=O)
^{1}H-NMR (DMSO-d_6): δ (ppm):
3,26 (t, J = 7,37 Hz, 2H, CH_2CH_2Ph); 4,55 (t, J = 7,37 Hz, 2H, OCH_2); 5,52 (s, 2H, NCH_2), 6,53 – 8,12 (m, 14H, aromat.)
^{13}C-NMR (DMSO-d_6): δ (ppm):
32,26 (CH_2CH_2Ph), 49,46 (NCH_2); 77,43 (OCH_2); 112,75 (1C quart., C≡N); 116,03 (1C quart., aromat.); 115,11, 124,28, 126,29, 127,22, 127,64, 128,29, 128,52, 128,74, 129,24, 135,80 (14C tert., aromat.) 134,92, 136,99, 138,89 (3C quart., aromat.) 148,95 (1C quart., C=N); 156,13 (C=O)
$C_{24}H_{20}N_4O_2$ MG = 396,4526

Ber. [%]:	C 72,71	H 5,08	N 14,13
Gef. [%]:	C 72,43	H 5,31	N 14,25

1-Benzyl-3-benzyloxy-4-oxo-3,4-dihydro-1H-chinazolin-2-yliden-cyanamid **21e**

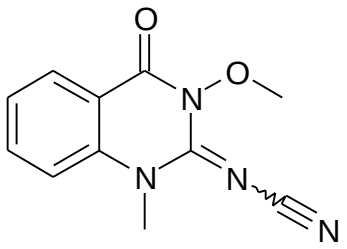


Aus 0,6648 g (2 mmol) 2-Benzylamino-*N*-benzyloxybenzamid **9d** und 0,4764 g (2 mmol) *N*-Cyaniminokohlensäurediphenylester nach **AAV 6**

Ausbeute: 62 % (0,4761 g), weißes Pulver
Schmp.: 232,0 °C (Diethylether/Petrolether)
IR (KBr): 2185 cm^{-1} (C≡N), 1718 cm^{-1} (C=O)
^{1}H-NMR (DMSO-d_6): δ (ppm):
5,19 (s, 2H, NCH_2); 5,50 (s, 2H, OCH_2); 6,53 – 8,14 (m, 14H, aromat.)
^{13}C-NMR (DMSO-d_6): δ (ppm):
49,31 (NCH_2); 77,53 (OCH_2); 112,75 (1C quart., C≡N); 116,09 (1C quart., aromat.); 115,10, 124,30, 126,27, 127,23, 127,64, 128,29, 128,54, 128,73, 129,30, 135,65 (14C tert., aromat.); 134,95, 136,87, 139,14 (3C quart., aromat.); 148,87 (1C quart., C=N); 156,15 (C=O)
$C_{23}H_{18}N_4O_2$ MG = 382,4255

Ber. [%]:	C 72,24	H 4,74	N 14,65
Gef. [%]:	C 72,29	H 4,92	N 14,91

3-Methoxy-1-methyl-4-oxo-3,4-dihydro-1H-chinazolin-2-yliden-cyanamid **21f**

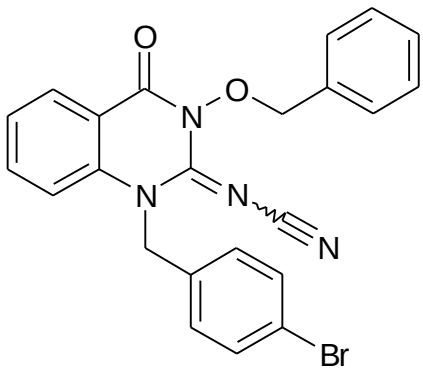


Aus 0,3604 g (2 mmol) *N*-Methoxy-2-methylaminobenzamid **9g** und 0,4764 g (2 mmol) *N*-Cyaniminokohlensäurediphenylester nach **AAV 6**

Ausbeute: 65 % (0,3024 g), weißes Pulver
Schmp.: 269,7 °C (Diethylether/Petrolether)
IR (KBr): 2187 cm^{-1} (C≡N), 1720 cm^{-1} (C=O)
^{1}H-NMR (DMSO-d_6): δ (ppm):
3,23 (s, 3H, NCH_3); 3,93 (s, 3H, OCH_3); 6,55 – 7,95 (m, 4H, aromat.)
^{13}C-NMR (DMSO-d_6): δ (ppm):
48,11 (NCH_3); 63,79 (OCH_3); 112,83 (1C quart., C≡N); 117,20 (1C quart., aromat.); 116,85, 124,33, 127,57, 135,51 (4C tert., aromat.); 139,93 (1C quart., aromat.); 148,90 (1C quart., C=N); 156,31 (C=O)
$C_{11}H_{10}N_4O_2$ MG = 230,2279

Ber. [%]:	C 57,39	H 4,38	N 24,34
Gef. [%]:	C 57,16	H 4,28	N 24,47

3-Benzyloxy-1-(4-brombenzyl)-4-oxo-3,4-dihydro-1H-chinazolin-2-yliden-cyanamid **21g**

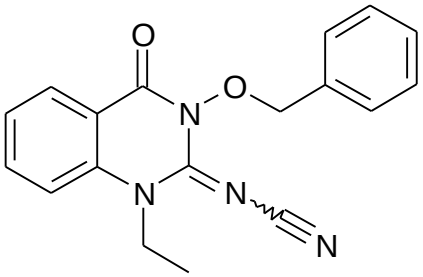


Aus 0,8226 g (2 mmol) *N*-Benzyloxy-2-(4-brombenzylamino)-benzamid **9i** und 0,4764 g (2 mmol) *N*-Cyaniminokohlensäurediphenylester nach **AAV 6**

Ausbeute: 56 % (0,5166 g), weißes Pulver
Schmp.: 154,0 °C (Diethylether/Petrolether)
IR (KBr): 2189 cm^{-1} (C≡N), 1714 cm^{-1} (C=O)
^{1}H-NMR (DMSO-d_6): δ (ppm):
5,22 (s, 2H, NCH_2); 5,49 (s, 2H, OCH_2); 6,59 – 8,15 (m, 13H, aromat.)
^{13}C-NMR (DMSO-d_6): δ (ppm):
48,79 (NCH_2); 76,95 (OCH_2); 112,80 (1C quart., C≡N); 116,81 (1C quart., aromat.); 121,21 (1C quart., aromat.); 115,62, 124,86, 126,24, 127,30, 128,05, 128,20, 128,53, 129,11, 135,59 (13C tert., aromat.); 135,73, 136,94, 141,00 (3C quart., aromat.); 148,85 (1C quart., C=N); 156,15 (C=O)
$C_{23}H_{17}BrN_4O_2$ MG = 461,32

Ber. [%]:	C 59,88	H 3,71	Br 17,32	N 12,14
Gef. [%]:	C 59,64	H 4,11	Br 17,04	N 11,77

<u>3-Benzyloxy-1-ethyl-4-oxo-3,4-dihydro-1H-chinazolin-2-yliden-cyanamid **21h**</u>



Aus 0,5406 g (2 mmol) *N*-Benzyloxy-2-ethylaminobenzamid **9j** und 0,4764 g (2 mmol) *N*-Cyaniminokohlensäurediphenylester nach **AAV 6**

Ausbeute: 54 % (0,3459 g), weißes Pulver
Schmp.: 170,9 °C (Diethylether/Petrolether)
IR (KBr): 2185 cm^{-1} (C≡N), 1705 cm^{-1} (C=O)
^{1}H-NMR (DMSO-d_6): δ (ppm):
2,15 (t, J = 5,87 Hz, 3H, CH_2CH_3); 3,89 (q, J = 5,87 Hz, 2H, NCH_2CH_3); 5,15 (s, 2H, OCH_2); 6,58 – 7,98 (m, 9H, aromat.)

^{13}C-NMR (DMSO-d_6): δ (ppm):

15,00 (CH_2*CH_3); 43,42 (N*CH_2*CH_3); 77,02 (O*CH_2*); 112,83 (1C quart., C≡N); 115,02 (1C quart., aromat.); 114,95, 124,72, 126,15, 127,15, 128,20, 128,51, 135,60 (9C tert., aromat.); 136,46, 141,05 (2C quart., aromat.); 148,89 (1C quart., C=N); 158,23 (C=O)

$C_{18}H_{16}N_4O_2$ MG = 320,35

Ber. [%]:	C 67,49	H 5,03	N 17,49
Gef. [%]:	C 67,78	H 5,31	N 17,10

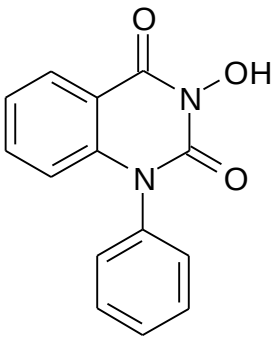
10.5 Versuche zu Abschnitt 6

10.5.1 Darstellung von Hydroxamsäuren

Allgemeine Arbeitsvorschrift **AAV 7**

2 mmol der Verbindung **14i** oder **14m** werden in 4 ml Methanol gelöst, mit ca. 300 mg Lewatit® SC 108/H (Bayer AG) versetzt und für ca. 30 Minuten im Wasserbad bei 50° C gerührt. Anschließend wird filtriert, im Vakuum eingeengt und der Rückstand in Diethylether/Petrolether zur Kristallisation gebracht. Die gewonnenen Kristalle werden nochmals aus Diethylether/Petrolether umkristallisiert.

3-Hydroxy-1-phenyl-1H-chinazolin-2,4-dion **24i**



Aus 0,6527 g (2 mmol) 3-(1-Methoxy-1-methylethoxy)-1-phenyl-1H-chinazolin-2,4-dion **14i** nach **AAV 7**

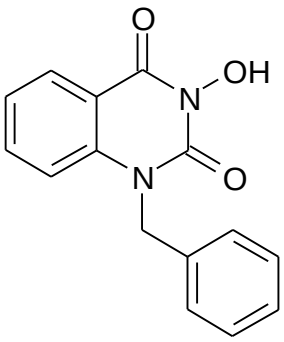
Ausbeute: 51 % (0,2601 g), weißes Pulver
Schmp.: 205,7 °C (Diethylether/Petrolether)
IR (KBr): 3222 cm^{-1} (OH), 1726 cm^{-1} (C=O Hydroxamsäure), 1654 cm^{-1} (C=O Harnstoff)
^{1}H-NMR (DMSO-d_6): δ (ppm):
8,87 (s, 1H, *OH*); 6,56 – 8,18 (m, 9H, aromat.)

^{13}C-NMR (DMSO-d_6): δ (ppm):
114,23 (1C quart., aromat.); 115,84, 123,78, 127,84, 129,12, 129,46, 130,37, 135,83 (9C tert., aromat.); 135,57 , 140,85 (2C quart., aromat.), 157,38 (C=O Harnstoff); 163,35 (C=O Hydroxamsäure)

$C_{14}H_{10}N_2O_3$ MG = 254,2474

Ber. [%]:	C 66,14	H 3,96	N 11,02
Gef. [%]:	C 66,22	H 3,77	N 10,95

1-Benzyl-3-hydroxy-1H-chinazolin-2,4-dion **24m**



Aus 0,6807 g (2mmol) 1-Benzyl-3-(1-methoxy-1-methylethoxy)-1H-chinazolin-2,4-dion **14m** nach **AAV 7**

Ausbeute: 57 % (0,3102 g), weißes Pulver
Schmp.: 155,2 °C (Diethylether/Petrolether)
IR (KBr): 3225 cm^{-1} (OH), 1717 cm^{-1} (C=O Hydroxamsäure), 1675 cm^{-1} (C=O Harnstoff)
^{1}H-NMR (DMSO-d_6): δ (ppm):
5,15 (s, 2H, NCH_2); 8,89 (s, 1H, *OH*); 6,57 – 8,16 (m, 9H, aromat.)
^{13}C-NMR (DMSO-d_6): δ (ppm):
51,65 (NCH_2); 115,23 (1C quart., aromat.); 115,09, 123,11, 127,70, 127,59, 128,21, 129,90, 135,15 (9C tert., aromat.); 135,50, 137,45 (2C quart., aromat.); 155,67 (C=O Harnstoff); 161,43 (C=O Hydroxamsäure)

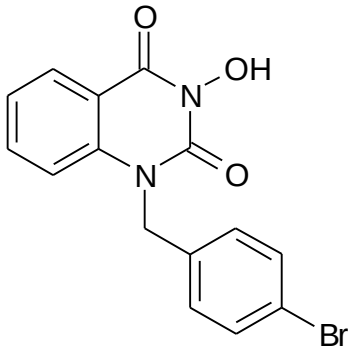
$C_{15}H_{12}N_2O_3$ MG = 268,2745

Ber. [%]:	C 67,16	H 4,51	N 10,44
Gef. [%]:	C 67,02	H 4,47	N 10,54

Allgemeine Arbeitsvorschrift **AAV 8**

2 mmol der Verbindung **14n** oder **21g** werden in 100 ml Methanol gelöst. Anschließend wird die Lösung eine Minute lang mit Stickstoff durchspült. Nach Zugabe von 400 mg Palladium auf Aktivkohle (10 % Pd) wird der Reaktionsansatz über einen Zeitraum von zwei Stunden bei einem Druck von zwei bar und Raumtemperatur mit molekularem Wasserstoff behandelt. Anschließend wird der Katalysator abfiltriert, das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und in der Kälte zur Kristallisation gebracht.

1-(4-Brombenzyl)-3-hydroxy-1H-chinazolin-2,4-dion **25n**

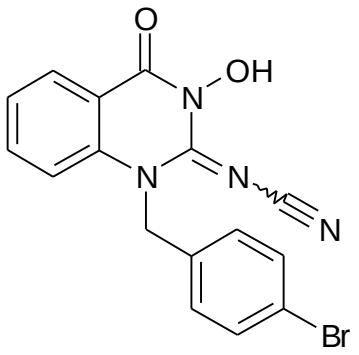


Aus 0,8746 g (2mmol) 3-Benzyloxy-1-(4-brombenzyl)-1H-chinazolin-2,4-dion **14n** nach **AAV 8**

Ausbeute: 51 % (0,3540 g), weißes Pulver
Schmp.: 176,1 °C (Diethylether/Petrolether)
IR (KBr): 3398 cm^{-1} (OH), 1710 cm^{-1} (C=O Hydroxamsäure), 1666 cm^{-1} (C=O Harnstoff)
^{1}H-NMR (DMSO-d_6): δ (ppm):
5,10 (s, 2H, NCH_2); 8,95 (s, 1H, *OH*); 6,60 – 8,19 (m, 8H, aromat.)
^{13}C-NMR (DMSO-d_6): δ (ppm):
52,06 (NCH_2); 115,59 (1C quart., aromat.); 121,25 (1C quart., aromat); 115,16, 123,15, 127,30, 127,74, 129,00, 135,02 (8C tert., aromat.); 136,90, 141,02 (2C quart., aromat.); 155,66 (C=O Harnstoff); 160,92 (C=O Hydroxamsäure)
$C_{15}H_{11}BrN_2O_3$ MG = 347,17

Ber. [%]:	C 51,90	H 3,19	Br 23,02	N 8,07
Gef. [%]:	C 51,66	H 2,82	Br 22,67	N 8,45

1-(4-Brombenzyl)-3-hydroxy-4-oxo-3,4-dihydro-1H-chinazolin-2-yliden-cyanamid **25g**



Aus 0,9226 g (2mmol) 3-Benzyloxy-1-(4-brombenzyl)-4-oxo-3,4-dihydro-1H-chinazolin-2-yliden-cyanamid **21g** nach **AAV 8**

Ausbeute: 50 % (0,3711 g), weißes Pulver
Schmp.: 163,8 °C (Diethylether/Petrolether)
IR (KBr): 3213 cm^{-1} (OH), 2198 cm^{-1} (C≡N), 1701 cm^{-1} (C=O)
^{1}H-NMR (DMSO-d_6): δ (ppm):
5,31 (s, 2H, NCH_2); 9,05 (s, 1H, *OH*); 6,55 – 8,20 (m, 8H, aromat.)
^{13}C-NMR (DMSO-d_6): δ (ppm):
52,11 (NCH_2); 112,93 (1C quart., C≡N); 116,81 (1C quart., aromat.); 121,23 (1C quart., aromat.); 115,60, 124,86, 127,29, 128,01, 129,18, 135,59 (8C tert., aromat.); 136,94, 141,08 (2C quart., aromat.); 152,63 (1C quart., C=N); 162,21 (C=O)
$C_{16}H_{11}BrN_4O_2$ MG = 371,20

Ber. [%]:	C 51,77	H 2,99	Br 21,53	N 15,09
Gef. [%]:	C 52,16	H 3,23	Br 21,24	N 14,79

11 Literaturverzeichnis

1. Kaltenbronn, J. S., *Arzneimittel-Forschung/Drug Research*, **33 (1)**, 4a, 621 (1983).
2. McLean, J. R., Gluckman, M. I., *Arzneimittel-Forschung/Drug Research*, **33 (1)**, 4a, 627 (1983).
3. Boschelli, D. H., Connor, D. T., Bornemeier, D. A., *J. Med. Chem.*, **36**, 1802 (1993).
4. Auterhoff, H., Knabe, J., Höltje, H. D. in : Lehrbuch der Pharmazeutischen Chemie, 13. Auflage, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft, Stuttgart, (1994).
5. Juby, P. F., Hudyma, T. W., Brown, M., *J. Med. Chem.*, **11**, 111 (1968).
6. Patent : Connor, D. T., Flynn, D. L. (Warner-Lambert Co., USA), *PCT Int. Appl. WO 89/03818* 05 Mai 1989; *Int. Appl. No. PCT/US88/03789*, 75 pp., (1989).
7. Kalgutkar, A. S., Marnett, L. J., *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **12**, 4, 521 (2002).
8. A: Patent : Schering-AG, *DE2431292* 1976; *Chem. Abstr.* **84**, *164603j*, (1976).
   B: Patent : Schering-AG, *CH619213* 1980, *DE2337154* 1975; *Chem. Abstr.* **82**, *156068g*, (1975).
9. Patent : Domagala, J. M., Ellsworth, E. L., (Warner-Lambert Co., USA), *PCT Int. Appl. WO 99/21840* 06 Mai 1999; *Int. Appl. No. PCT/US98/19877*, 137 pp., (1999).
10. Review: Meth- Cohn, O., *Heterocycles*, **35**, 1, 539 (1993).
11. A: Zeitschrift: *Pharmazie in unserer Zeit*, **5**, (2001).
    B: Watson, B. M., Sanchez, J. P., Domagala, J. M., *Technical Reports*, **4**, 21, (2000).
12. Patent: Connor, D. T., Flynn, D. L., (Warner-Lambert Co., USA), Patent No. 5155110, Date of Patent Oct. 13 1992.
13. Romine, J. L., Martin, S. W., Meanwell, N. A., *Synthesis*, **8**, 846 (1994).
14. Patent : Takeda Chem. Ind. Ltd., *JP6724578* 1967; *Chem. Abstr.* **70**, 11330d, (1969).
15. Patent : Takeda Chem. Ind. Ltd., *JP6724587* 1964; *Chem. Abstr.* **69**, 35685d, (1968).
16. Patent : Farbwerke Hoechst AG, *NL6515475* 1964; *Chem. Abstr.* **65**, 13619, (1966).
17. Levin, J. I., Du, M. T., *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **11**, 235 (2001).
18. Levin, J. I., Chen, J., *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **11**, 2189 (2001).
19. Levin, J. I., Chen, J., *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **11**, 2975 (2001).
20. Levin, J. I., Gu, Y., *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **11**, 239 (2001).
21. Chen, J. M., Levin, J. I., Nelson, F. C., *J. Am. Chem. Soc.*, **122**, 9648 (2000).

22. Geffken, D., *Arch. Pharm. (Weinheim)*, **320**, 743 (1987).
23. Geffken, D., Willmann, W., *Pharmazie*, **48**, 407 (1993).
24. Hardtmann, G. E., *J. Heterocycl. Chem.*, **12**, 565 (1975).
25. Sircar, J. C., Capiris, T., *J. Med. Chem.*, **24**, 6, 735 (1981).
26. Malamas, M. S., Millen, J., *J. Med. Chem.*, **34**, 4, 1492 (1991).
27. Coppola, G. M., *Synth. Commun.*, **32**, 7, 1009 (2002).
28. Review : Coppola, G. M., *Synthesis*, 505 (1980).
29. Takahashi, M., Gunji, T., Ichikawa, A., *J. Heterocyclic Chem.*, **39**, 1029 (2002).
30. Geffken, D., Froböse, J., *J. Prakt. Chem./Chem.-Ztg.*, **336**, 6, 550 (1994).
31. Kohl, H., Wolf, E., *Liebigs Ann. Chem.*, **766**, 106 (1972).
32. Eddy, F. D., Vaughan, K., Stevens, M. F. G., *Can. J. Chem.*, **56**, 1616 (1978).
33. Navas, F., Norman, M. H., *Bioorg. Med. Chem.*, **6**, 6, 811 (1998).
34. Fetisov, V. I., Kotov, A. V., Gordeev, P. B., Bachurin, S. O., Petrova, L. N., Lukyanov, O. A., *Dokl. Chem. (Engl. Transl.)*, **367**, 6, 201 (1999); *Dokl. Akad. Nauk*, RU, **367**, 6, 776 (1999).
35. Lukyanov, O. A., Gordeev, P. B., *Russ. Chem. Bl.*, Engl., **47**, 12, 2441 (1998); *Izv. Akad. Nauk Ser. Khim.*, RU, **12**, 2523 (1998).
36. Reddy, V. P., Raq, V. B., Ratnam, C. V., *Indian J. Chem. Sect. B*, **23**, 6, 560 (1984).
37. Sharma, S. D., Kaur, V., Sharma, P., *Indian J. Chem. Sect. B*, **32**, 5, 517 (1993).
38. Lessel, J., *Arch. Pharm. (Weinheim)*, **327**, 9, 571 (1994).
39. Davidson, J. S., *Monatshefte für Chemie*, **115**, 565 (1984).
40. Kienzle, F., Kaiser, A., Chodnekar, M. S., *Eur. J. Med. Chem. Chim. Ther.*, **17**, 6, 547 (1982).
41. Staab, *Justus Liebigs Ann. Chem.*, **609**, 75 (1957).
42. Schwiebert, K. E., Chin, D. N., MacDonald, J. C., *J. Amer. Chem. Soc.*, **118**, 17, 4018 (1996).
43. Sham, H. L., Betebenner, D. A., Herrin, T., Kumar, G., *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **11**, 11, 1351 (2001).
44. Stoss, P., Satzinger, G., *Chem. Ber.*, **105**, 2575 (1972).
45. Narayanan, S., Vangapandu, S., Jain, R., *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **11**, 9, 1133 (2001).
46. Nordlander, E., Zhivich, A. B., Koldobskii, G. I., Dubinskii, M. Y., *Russ. J. Org. Chem.*, Engl., **32**, 12, 1825 (1996); *Zh. Org. Khim.*, RU, **32**, 12, 1883 (1996).
47. Arcari, G., Bernardi, L., Cimaschi, R., Falconi, G., *Arzneim. Forsch.*, **34**, 11, 1467 (1984).
48. Cottam, H. B., Shih, H., Tehrani, L. R., Wasson, D. B., *J. Med. Chem.*, **39**, 1, 2 (1996).
49. Michne, W. F., Schröder, J. D., Guiles, J. W., *J. Med. Chem.*, **38**, 14, 2557 (1995).

50. Guetschow, M., Droessler, K., Leistner, S., *Arch. Pharm. (Weinheim)*, **328**, 3, 277 (1995).
51. Suesse, M., Johne, S., *Monatsh. Chem.*, **118**, 71 (1987).
52. Dreyer, D. L., Brenner, R. C., *Phytochemistry*, **19**, 935 (1980).
53. Bowden, K., Malik, F. P., Pallett, K. E., Tomlinson, I. D., *J. Chem. Res. Miniprint*, **11**, 2901 (1991).
54. Heller, *J. Prakt. Chem.*, **116**, 7 (1927).
55. Cohen, *J. Amer. Chem. Soc.*, **82**, 2731 (1960).
56. Dziewonski, Schoen, *Bull. Acad. Pol. Sci. Ser. Sci. Chim.*, **A**, 101 (1950).
57. Baronnet, R., Callendret, R., Blanchard, L., *Eur. J. Med., Chem. Chim. Ther.*, FR, **18**, 3, 241 (1983).
58. Lalezari, I., Stein, C. A., *J. Heterocycl. Chem.*, **21**, 1, 5 (1984).
59. Cortez, R., Rivero, I. A., Somanathan, R., Aguirre, G., *Synth. Commun.*, **21**, 2, 285 (1991).
60. Garcia, J. D., Somanathan, R., Rivero, I. A., Aguirre, G., *Synth. Commun.*, **30**, 15, 2707 (2000).
61. Kihlberg, T., Karimi, F., Laengstroem, B., *J. Org. Chem.*, **67**, 11, 3687 (2002).
62. Thimann, W., *Dissertation Hamburg* (2000).
63. Makino, S., Nakanishi, E., Tsuji, T., *Tetrahedron Letters*, **42**, 1749 (2001).
64. Geffken, D., Kämpf, H. J., *Chem. Ztg.*, **103**, 19 (1979).
65. Venuti, M. C., Jones, G. H., Alvarez, R., Bruno, J. J., *J. Med. Chem.*, **30**, 2, 303 (1987).
66. Chicharro, J. L., Prados, P., Mendoza, J., *J. Chem. Soc. Chem. Commun.*, **10**, 1193 (1994).
67. Jiricek, R., Lehmann, J., Rob, B., Scheuring, M., *Carbohydr. Res.*, **250**, 1, 31 (1993).
68. Grillot, A. L., Hart, D. J., *Heterocycles*, **39**, 2, 435 (1994).
69. Grillot, A. L., Hart, D. J., *Tetrahedron*, **51**, 42, 11377 (1995).
70. Chan, A. W.-Y., Ganem, B., *Tetrahedron Lett.*, **36**, 6, 811 (1995).
71. Wippich, P., Guetschow, M., Leistner, S., *Synthesis*, **5**, 714 (2000).
72. Iemura, R., Hori, M., Saito, T., Ohtaka, H., *Chem. Pharm. Bull.*, **37**, 10, 2723 (1989).
73. Stewart, *J. Prakt. Chem.*, **44**, 416 (1891).
74. Abuzar, S., Sharma, S., *Z. Naturforsch. B Anorg. Chem. Org. Chem.*, **36**, 1, 108 (1981).
75. Chan, C.-H., Shish, F.-J., Liu, K.-C., Chern, J.-W., *Heterocycles*, **26**, 12, 3193 (1987).
76. Nawrocka, W., Sztuba, B., *Pol. J. Chem.*, **70**, 2, 197 (1996).
77. Nawrocka, W., Stasko, J. J., *Pol. J. Chem.*, **71**, 6, 792 (1997).
78. Guetschow, M., Powers, J. C., *J. Heterocycl. Chem.*, **38**, 2, 419 (2001).
79. Waisser, K., Gregor, J., Dostal, H., Kunes, J., Kubicova, L., *Farmaco*, **56**, 803 (2001).

80. Goebel, C., *Dissertation Hamburg* (2002).
81. Ploetz, A., *Dissertation Hamburg* (2000).
82. Garratt, P. J., Hobbs, C. J., *J. Org. Chem.*, **54**, 1062 (1989).
83. Garratt, P. J., Hobbs, C. J., Wrigglesworth, R., *Tetrahedron*, **45**, 3, 829 (1989).
84. Trinka, P., Reiter, J., *J. Prakt. Chem./Chem.-Ztg.*, **339**, 8, 750 (1997).
85. Finkelstein, B. L., Benner, E. A., Hendrixson, M. C., *Bioorg. Med. Chem.*, **10**, 3, 599 (2002).
86. Boschelli, D. H., Connor, D. T., Bornemeier, D. A., *J. Med. Chem.*, **36**, 1802 (1993).
87. Froböse, J., *Dissertation Hamburg* (1992).
88. Geffken, D., *Arch. Pharm. (Weinheim)*, **321**, 235 (1988).
89. Geffken, D., Groll, G., *Pharmazie*, **48**, H.11, 801 (1993).
90. Geffken, D., *Z. Naturforsch.*, **42b**, 1202 (1987).
91. Pomykala, P., *Dissertation Hamburg* (1999).
92. Geffken, D., Strohauer, K., *Arch. Pharm. (Weinheim)*, **319**, 1084 (1986).
93. Börner, H., *Pflanzenkrankheiten und Pflanzenschutz*, Ulmer, Stuttgart, (1997).
94. Hoffmann, G. M., Nienhaus, F., Poehling, H.-M., Schönbeck, F., Weltzien, H. C., Wilbert, H., *Lehrbuch der Phytomedizin*, Blackwell, Berlin, (1994).

12 Anhang: Gefahrstoffe

Über die toxikologischen Eigenschaften der meisten im Rahmen dieser Arbeit verwendeten Chemikalien bzw. synthetisierten Verbindungen liegen keine Daten im Sinne des Chemikaliengesetzes vor. Gefährliche Eigenschaften können nicht ausgeschlossen werden. Die Substanzen sind mit der für gefährliche Chemikalien üblichen Vorsicht zu handhaben.

Nachfolgend sind die wichtigsten verwendeten Reagenzien und Lösungsmittel aufgeführt, die nach Anhang 6 der Gefahrstoffverordnung mit Gefahrensymbolen und Sicherheitsratschlägen versehen sind.

Lösungsmittel	Gefahrensymbole	Sicherheitsratschläge
Aceton	F	9-16-23-33
Acetonitril	T, F	16-27-45
Chloroform	Xn	36/37
Dichlormethan	Xn	23.2-24/25-36/37
Dimethylacetamid	Xn	26-28-38
Diethylether	F^+	9-16-29-33
Eisessig	C	2-23-26
Ethanol	F	7-16
Ethylacetat	F	16-23-29-33
n-Hexan	Xn, F	9-16-24/25-29-51
Methanol	T, F	7-16-24-45
Petrolether	Xn, F	9-16-23.2-24-33-62
Tetrahydrofuran	Xi, F	16-25-29-33
Toluen	Xn, F	16-25-29-33

Reagenzien	Gefahrensymbole	Sicherheitsratschläge
Benzylbromid	C	9-19-21
Benzylchlorid	T	53-45
1,1-Bis-(methylthio)-2-nitroethylen	Xi	26-37/39
4-Brombenzylbromid	C	26-27-28-36/37/39-45
5-Bromisatosäureanhydrid	Xi	24-26-37
1,1´-Carbonyldiimidazol	Xn	22-24/25
Chlorwasserstoff	T, C	9-26-36/37/39-45
Cyanimidodithiokohlensäure-dimethylester	Xi	26-28-27-36/37/39-45

N-Cyaniminokohlensäure-diphenylester	Xi	26-37/39
N-Hydroxyphthalimid	Xi	26-36
Hydroxylamin-Lösung (50%)	Xn	26-36/37/39-61
Isatosäureanhydrid	Xi	24-26-37
Kaliumcarbonat	Xi	22-26
Kaliumhydroxid	C	22-26-37/39
2-Methoxypropen	F, Xn	9-16-29-33
O-Methylhydroxylamin·HCl	Xn	26-36/37/39-45
N-Methylisatosäureanhydrid	Xi	26-37/39
Natriumcarbonat	Xi	22-26
Natriumhydroxid	C	26-37/39-45
Natriumhydrogencarbonat	-	22-24/25
N-Phenylanthranilsäure	Xi	26-37/39
Phosphorylchlorid	C	7/8-26-45
Salzsäure	C	26-36/37/39-45
1,1´-Thiocarbonyldiimidazol	-	22-24/25
Triethylamin	C, F	3-16-26-29-36/37/39-45

Lebenslauf

Name:	Muder Faruk Husen
Geburtsdatum:	14.12.1969
Geburtsort:	Karbala/Irak
Familienstand:	ledig

1974 – 1980:	Grundschule in Karbala / Irak
1980 – 1986:	Gymnasium in Karbala / Irak, naturwissenschaftlicher Zweig (Abitur)
1986 – 1991:	Studium der Chemie an der Universität Mosul / Irak, Abschluß: Bachelor der Wissenschaft in Chemie (B.Sc. in Chemistry)
1991 – 1993:	Wehrdienst
1993 – 1996:	Arbeit als Chemiker, Karbala / Irak
1997 – 1998:	Sprachkurs an der Universität Greifswald, Abschluß: DSH (Deutsche Sprachprüfung für den Hochschulzugang ausländischer Studienbewerber)
1997 – 2000:	Studium der Chemie an der Universität Greifswald, Abschluß: Diplom Chemiker
seit 02.01:	Wissenschaftlicher Mitarbeiter an der Universität Hamburg, Institut für Pharmazie