

Lipoxygenase-Inhibitoren, 4. Mitt.¹⁾: Synthese und Cyclisierungsreaktionen offenkettiger N¹-arylsubstituierter Amidrazone

Petra Froberg^{a)}, Cornelia Kupfer^{a)}, Peter Stenger^{a)}, Ute Baumeister^{b)} und Peter Nuhn^{a)}

^{a)}Institut für Pharmazeutische Chemie der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg, Weinbergweg 15, 06120 Halle

^{b)}Institut für Physikalische Chemie der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg, Mühlpforte 1, 06108 Halle

Eingegangen am 29. November 1994

Lipoxygenase Inhibitors, IV¹⁾: Synthesis and Cyclization Reactions of Open-Chain N¹-Aryl-Substituted Amidrazones

Ausgehend von α -Carbonylcarbonsäurearylhazonochloriden, die durch *Japp-Klingemann*-Spaltung erhalten werden, werden α -Carbonylcarbonsäurearylhazonoamide, -ester sowie -thioester synthetisiert, deren inhibitorische Wirkung gegenüber 15- bzw. 5-Lipoxygenase beschrieben wird. Umsetzungen der Amidrazonderivate mit Formaldehyd führen zu Triazol-, Triazolin- und in unerwarteter Weise zu Benzotriazepinderivaten.

α -Carbonyl carboxylic acid arylhydrazonochlorides obtained by *Japp-Klingemann* reaction are the starting substances for the synthesis of α -carbonyl carboxylic acid arylhydrazonoamides, -esters and -thioesters. The inhibiting activity of these compounds against 15- and 5-lipoxygenase is described. Reactions of derivatives of amidrazones with formaldehyde give triazole, triazoline and unexpected benzotriazepine derivatives.

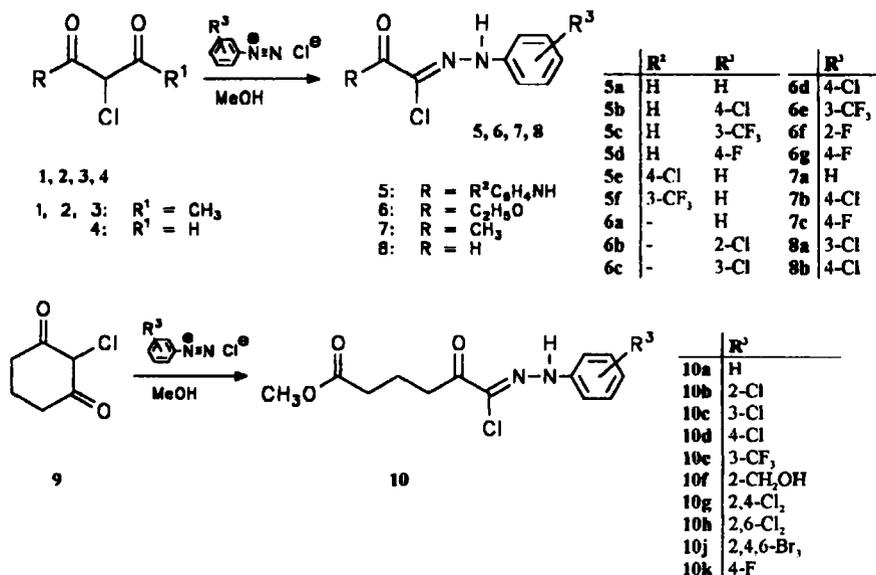
Die starke Hemmung von Lipoxygenasen (LOX) durch offenkettige Amidrazonderivate²⁾ veranlaßte uns, weitere Verbindungen dieser Substanzklasse sowie Vertreter davon abgeleiteter Strukturen zu synthetisieren und deren Wirkung gegenüber der 15- und 5-LOX zu untersuchen. Darüber hinaus sollte das Verhalten einiger Amidrazonderivate in Cyclisierungsreaktionen studiert werden.

Die Darstellung von α -Carbonylcarbonsäurearylhazonochloriden durch die *Japp-Klingemann*-Spaltung ist schon lange bekannt^{3,4)}. Ausgehend von den 2-Chlor-1,3-dicarbonylverbindungen 1–4, die durch Chlorierung der entspr. 1,3-Dicarbonylverbindungen mit Sulfurylchlorid erhalten wurden, wurden die Carbonsäurearylhazonochloride 5–8 (Schema 1) hergestellt. Die Arbeitsgruppe um *Stetter* beschäftigte sich mit der Umsetzung von monoalkylierten Cyclohexandionen mit diazotierten Anilinen, die unter Ringöffnung verläuft⁵⁾. Bisher findet man jedoch noch keine Angaben über Reaktionen an 2-Chlor-1,3-cyclohexan-

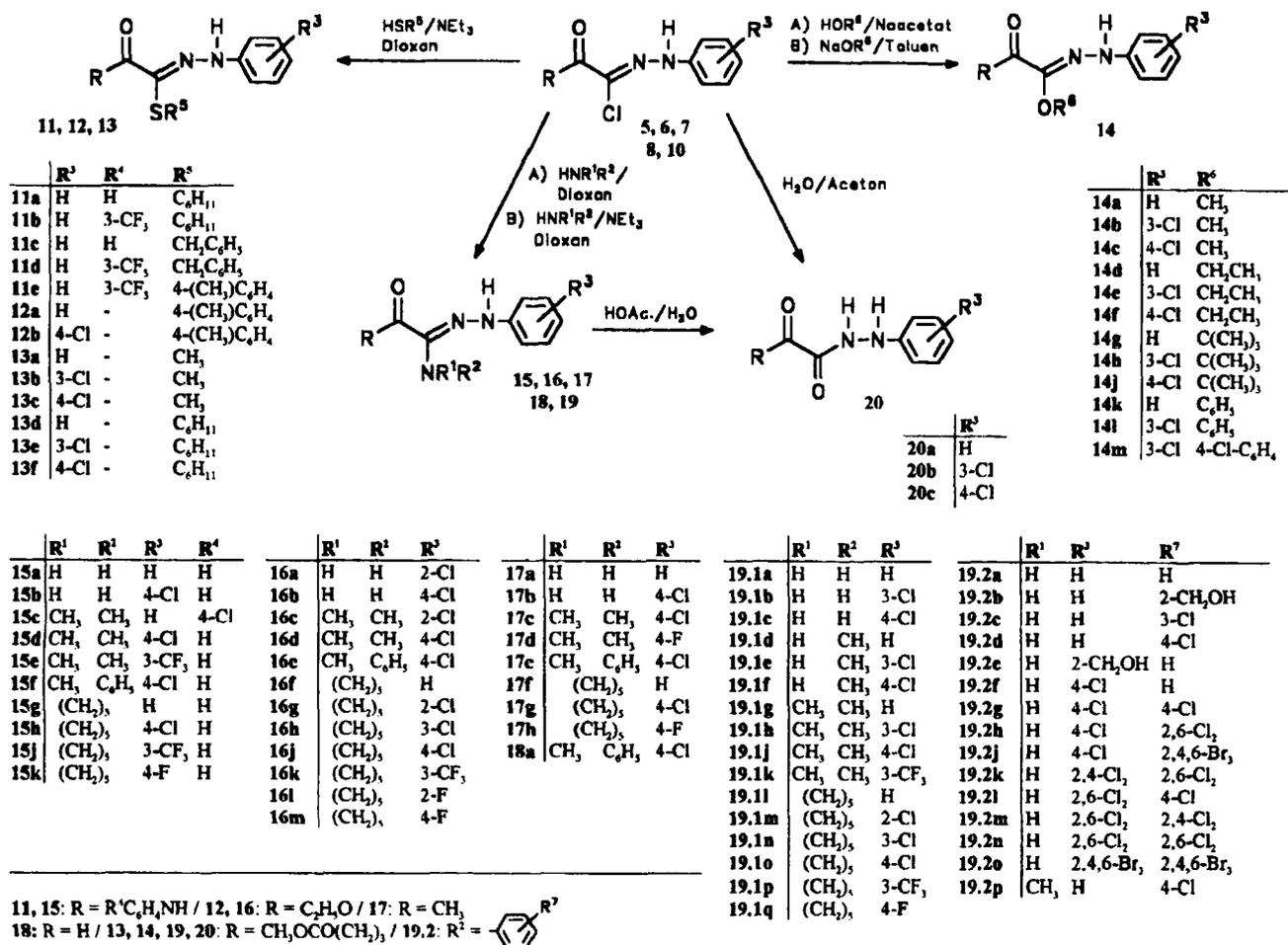
dion 9. Beim Arbeiten in methanolischer Lösung entstehen die Methylester der 2-Oxadipinsäure-1-arylhydrazonochloride 10. Diese sind nicht oxidationsempfindlich und weisen selbst nach längerer Lagerung keine Zersetzungerscheinungen auf.

Untersuchungen und Ergebnisse Synthese offenkettiger Verbindungen

Die Halogenfunktion der Verbindungen 5–8 bzw. 10 läßt sich gegen sauerstoff-, schwefel- sowie stickstoffhaltige Nucleophile austauschen. So führte die Hydrolyse von 2-Oxadipinsäure-1-arylhydrazonochlorid-6-methylester (10) in Wasser/Aceton⁶⁾ zu den freien Carbonsäurearylhazonidaziden 20, welche ebenfalls durch Erhitzen der entspr. N³,N³-pentamethylensubstituierten Amidrazone 19.11,



Schema 1



Schema 2

19.1n bzw. 19.1o in verd. Essigsäure⁷⁾ zugänglich waren (Schema 2).

Die Synthese der alkyl- bzw. arylsubstituierten Carbonsäurearyldiazonoester 14 gelang auf unterschiedlichen Wegen. Die Alkylester 14 mit R⁶ = Alkyl wurden dargestellt, indem in Natriumacetat gepuffertem Reaktionsmedium gearbeitet, und der betreffende Alkohol als Lösungsmittel eingesetzt wurde. Zur Darstellung der Arylester 14 mit R⁶ = Aryl wurde 10 mit einer Phenolatsuspension in Toluol⁹⁾ umgesetzt. Entsprechend Literaturvorschriften führte die Reaktion der Carbonäurearyldiazonoester 5, 6 und 10 mit Alkyl- bzw. Arylmercaptanen unter Katalyse mit Triethylamin¹⁰⁾ zu den Produkten 11–13. Die analoge Reaktion mit Aminen (Weg A) oder Anilinen (Weg B) führte zu den Amidrazonderivaten 15–19.

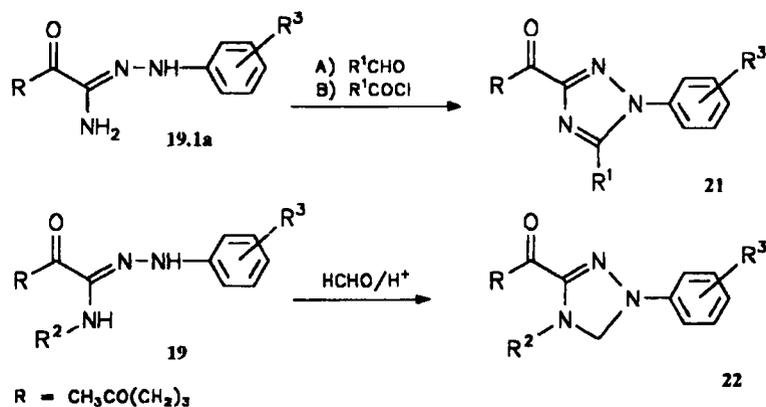
Synthese cyclischer Verbindungen

Cyclisierungsreaktionen von Amidrazonderivaten mit Mono- bzw. Dicarbonylverbindungen wurden untersucht (Übersichtsartikel¹¹⁾). Wie erwartet, führte die Umsetzung des N³-unsubstituierten Amidrazonderivates 19.1a mit Formaldehyd¹²⁾ zum Triazolderivat 21a (Schema 3). Die Reaktionen von 19.1a mit Benzoyl- bzw. 19.1c mit Dodecanoylchlorid^{13,14)} gaben ebenfalls die erwarteten Triazol-

derivate 21b und 21c. Die Verbindungen 21a und 21b sind weiße bis hellgelbe, kristalline Substanzen, 21c wurde als Öl isoliert. Die spektroskopischen Daten bestätigen die Struktur der Triazole, im ¹H-Spektrum der Verbindung 21a läßt sich das Singulett bei 8.6 ppm dem heteroaromatischen 5-H zuordnen.

Weiterhin wurden N³-monosubstituierte Amidrazone mit Formaldehyd umgesetzt. Es konnten die Verbindungen 22a–d (Schema 3) erhalten werden. Die Reaktionsbedingungen zur Darstellung der Triazolinderivate wurden analog Lit.¹⁵⁾ gewählt, zur Darstellung von 22d wurde lediglich das Lösungsmittel variiert. Die spektroskopischen Untersuchungen zeigten neben den bekannten Daten im ¹H-NMR-Spektrum die chem. Verschiebung der heterocyclischen Methylenprotonen als Singulett zwischen 5 und 6 ppm. Die Lösungen der Triazolinderivate fluoreszieren bei Tageslicht intensiv grün.

Die Reaktion des N³-phenylsubstituierten Amidrazonderivates 19.2a mit Formaldehyd unter Katalyse mit *p*-Toluensulfonsäure führte zu einer intensiv gelben, in langen Nadeln kristallisierenden Verbindung, die völlig unerwartet im IR-Spektrum eine starke, scharfe Bande im Bereich von 3300 cm⁻¹ aufweist, welche nur einer NH-Schwingung zugeordnet werden konnte. Diese Tatsache schloß das Vorliegen eines Triazolinderivates der erwarteten Struktur 22

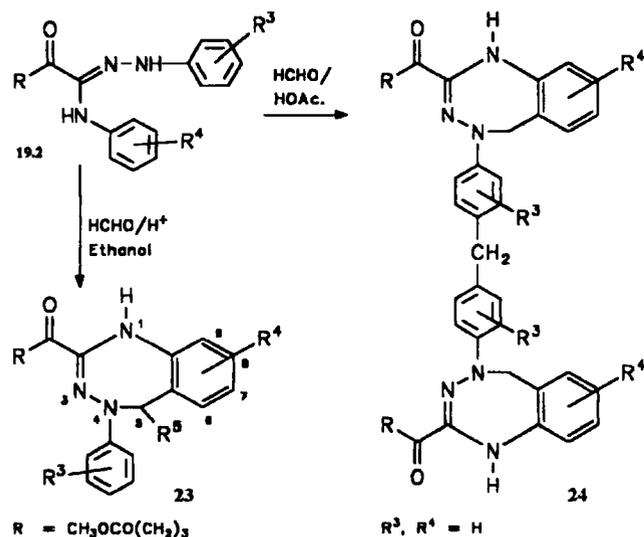


	R ¹ /R ²	R ³	Ausgangs- verbindung
21a	H	H	19.1a
21b	C ₆ H ₅	H	19.1a
21c	C ₁₁ H ₂₁	4-Cl	19.1a
22a	CH ₃	4-Cl	19.1f
22b	2,6-Cl ₂ C ₆ H ₃	4-Cl	19.2b
22c	2,4,6-Br ₃ C ₆ H ₂	4-Cl	19.2j
22d	2,6-Cl ₂ C ₆ H ₃	2,6-Cl ₂	19.2n

Schema 3

(Schema 3) aus. Weitere ¹H- und ¹³C-NMR-spektroskopische Untersuchungen zeigten, daß bei dieser Umsetzung einer der beiden Aromaten der Amidrazonstruktur angegriffen wurde, da im ¹H-NMR-Spektrum lediglich Signale für 9 Aromat-Protonen zu verzeichnen waren und im ¹³C-NMR-Spektrum im Bereich der aromatischen C-Atome die Signale nur eine Symmetrieebene erkennen ließen. Außerdem konnte im APT-¹³C-NMR-Spektrum¹⁶⁾ ein Signal der aromatischen C-Atome nicht dem erwarteten aromatischen

CH zugeordnet werden. Folgend wurden Umsetzungen vorgenommen, bei denen Amidrazonderivate mit gezielt substituierten Aromaten am N¹ oder N³ der Amidrazonstruktur zum Einsatz kamen. Besonders interessierte die Verwendung von Amidrazonderivaten mit 4-chlorsubstituierten Aromaten. Es wurden die Verbindungen 19.2b, 19.2d, 19.2f und 19.2g mit Formaldehyd bzw. 19.2a mit Benzaldehyd umgesetzt. Die gelben Produkte kristallisieren durchweg sehr gut. Das ¹H-NMR-Spektrum des Produktes aus 2-Oxadipinsäure-6-methylester-1-N³-(4-chlorphenyl)-N¹-phenylamidrazon 19.2d und Formaldehyd zeigt einerseits ein Multiplett unter den Aromatenprotonen, was darauf hinweist, daß der unsubstituierte Phenylring am N¹ während der Cyclisierung nicht angegriffen wird. Andererseits erscheinen die Protonen des Produktes aus 2-Oxadipinsäure-6-methylester-1-N¹-(4-chlorphenyl)-N³-phenylamidrazon (19.2f) und Formaldehyd nur als Dubletts und Triplets. Diese Daten geben Anlaß dazu, den Produkten die Struktur 23 (Schema 4) zuzuordnen.



	R ³	R ⁴	R ⁵	Ausgangs- verbindung
23a	H	H	H	19.2a
23b	H	7-Cl	H	19.2d
23c	H	9-CH ₂ OH	H	19.2b
23d	H	H	C ₆ H ₅	19.2a
23e	4-Cl	7-Cl	H	19.2g
23f	4-Cl	H	H	19.2f

Schema 4

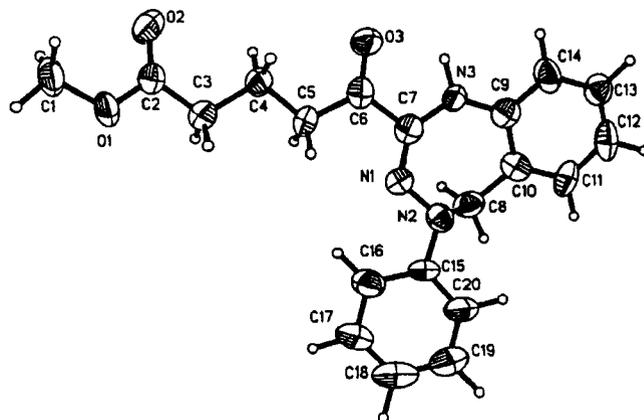


Abb. 1: ORTEP¹⁷⁾-Zeichnung der Struktur eines der beiden symmetrieunabhängigen Moleküle im Kristall von Verbindung 23a mit Atombezeichnung

Die Röntgenkristallstrukturanalyse von Verbindung **23a** bestätigte die vermutete Struktur (Abb. 1).

Die Variation des Lösungsmittels bei der Umsetzung von **19.2a** mit Formaldehyd unter Verwendung von Eisessig anstelle von Ethanol führte zu einem Reaktionsgemisch, in dem sich erstaunlicherweise der Anteil des Benzotriazepinderivates **23a** als gering erwies. Den Hauptanteil bildete eine Substanz, die wesentlich höher als **23a** schmilzt und in polaren Lösungsmitteln weniger gut löslich ist. Das Produkt wurde so gereinigt. Erste Untersuchungen zeigten eine überraschende Ähnlichkeit im Verhalten dieser Substanz im Vergleich mit Verbindung **23a**. Das IR-Spektrum war weitestgehend identisch, im ¹H-NMR-Spektrum erschien lediglich bei 3.91 ppm ein zusätzliches Singulett für ein Proton. Darüber hinaus konnten nur 8 Aromatenprotonen gefunden werden. Im Massenspektrum erscheint der Molpeak bei *m/z* = 714. Aus diesen Angaben läßt sich für dieses Produkt Struktur **24** ableiten. Die Bildung von **24** ist auf den Überschuß an Formaldehyd, mit dem bei der Umsetzung der Amidrazonderivate gearbeitet wurde, zurückzuführen (Schema 4). Verbindungen des Types der 2-substituierten 4-Phenyl-4,5-dihydro-1*H*-1,3,4-benzotriazepine wurden erstmals von *Fusco* und Mitarbeiter 1982¹⁸⁾ beschrieben.

Lipoxygenasehemmung

Ausgewählte Verbindungen der offenkettigen Amidrazonderivate wurden *in vitro* auf ihre Hemmwirkung gegenüber der Sojabohnen-(15-)Lipoxygenase¹⁹⁾ untersucht,

außerdem gegenüber 5-LOX (Testsystem s. Experimenteller Teil). Die Hemmwerte enthält Tab. 1.

Die Amidrazonderivate der Oxanilsäure (**15**), der Oxalsäureester (**16**) und der Brenztraubensäure (**17**) erweisen sich als die wirksamsten Hemmer der 15-LOX. Etwa 10 mal weniger wirksam sind die 2-Oxadipinsäureamidrazone (**19.1**). Die Verbindungen der Arylhydrazonoalkylthioester (**13**) und -ester (**14**) der 2-Oxadipinsäure zeigen eine 100 bis 1000 mal schwächere Wirkung als ihre analogen Amidrazonderivate. Die IC₅₀-Werte der Arylhydrazonothioester der Oxanilsäure (**11**) und der Oxalsäureester (**12**) unterscheiden sich um 2 Zehnerpotenzen, hier lassen sich keine verallgemeinernden Aussagen treffen. Erstaunlicherweise rufen die Arylhydrazide der Oxoadipinsäure (**20**) mit ihren analogen N³-unsubstituierten Amidrazonderivaten vergleichbare, z. T. sogar stärkere Hemmung der 15-LOX hervor. Arylsubstituenten am N³-Amidrazonstickstoff bewirken einen Verlust an Hemmaktivität. Durch die Variation des N¹-Phenylsubstituenten wird die Hemmwirkung gegenüber der SB-LOX nur geringfügig verändert. Lediglich eine *ortho*-Substitution des Phenylringes führt bei den Oxalsäureesteramidrazonen zu einem starken Wirkverlust.

Die röntgenographischen Untersuchungen wurden vom Fond für Chemische Industrie unterstützt.

Tab. 1: Hemmung der Sojabohnen-Lipoxygenase (IC₅₀ [µmol/l]) sowie der 5-LOX (% Hemmung LTB₄ bei 10 µmol/l bzw. IC₅₀ [µmol/l]) durch ausgewählte Derivate der Verbindungen 11–19

Nr.	IC ₅₀ (SB-LOX)	Nr.	IC ₅₀ (SB-LOX)	Nr.	IC ₅₀ (SB-LOX)	Nr.	% Hemmung LTB ₄ (IC ₅₀)
11a	16,00	15g	0,007	18a	2,10	14b	10
11b	4,00	15h	0,025	19.1a	0,15	14g	23
11c	0,33	15j	0,028	19.1b	0,60	15a	96
11d	0,12	15k	0,011	19.1c	0,10	15b	100
11e	20,00	16a	0,070	19.1d	0,42	15d	78
12a	10,00	16b	0,063	19.1e	0,87	15f	65
12b	0,12	16c	0,24	19.1f	0,27	15h	90
13a	140,00	16d	0,048	19.1g	0,42	16b	100
13b	52,00	16e	0,62	19.1h	0,67	16c	33
13c	41,00	16f	0,037	19.1j	0,52	16f	94
13d	125,00*	16g	2,20	19.1k	3,30	17e	75
13e	125,00*	16h	0,031	19.1l	0,32	18a	0
14a	4,60	16j	0,045	19.1m	0,90	19.1a	98 (5,4)
14b	1,50	16k	0,041	19.1n	0,31	19.1b	100 (3,1)
14c	6,50	16l	0,084	19.1o	0,21	19.1c	100 (2,0)
14g	9,20	16m	0,029	19.1p	2,00	19.1e	96
14h	12,50	17a	0,058	19.1q	0,22	19.1g	49
14j	23,00	17b	0,058	19.2c	2,50	19.1h	38
15a	0,054	17c	0,22	19.2f	120,00	19.1j	37
15b	0,12	17d	0,19	19.2p	3,60	19.1k	35
15c	0,016	17e	7,10	20a	0,03	19.2p	0
15d	0,020	17f	0,13	20b	0,51	20a	43
15e	0,017	17g	0,065	20c	0,17	20b	75
15f	0,47	17h	0,039				

* 30 % Hemmung

Experimenteller Teil

IR: Specord 75 IR (Carl Zeiss Jena).—NMR: WP 200 Fa. Bruker (¹H-NMR: 200 MHz; ¹³C-NMR: 500 MHz) in CDCl₃, wenn nicht anders angegeben.—MS: AMD 402 Fa. AMD INTECRA (70 eV).—Röntgenkristallstrukturanalyse: Automatisches Vierkreisdiffraktometer Stadi4 Fa. Stoe & Cie.—Weitere Angaben, insbesondere spektroskopische Daten, vgl. Lit.²⁰⁾.

Die Arylhydrazonochloride 5–8 wurden nach Literaturvorschriften synthetisiert 5⁸⁾ 6a^{21,22)} 6b^{23,24)} 6c^{18,19)} 6d^{18,19)} 6e²⁵⁾ 6f^{21,26)} 6g^{21,23)} 7a^{27,28)} 7b²⁵⁾ 7c^{23,29)} 8a³⁰⁾ 8b³¹⁾.

2-Oxadipinsäure-1-arylhydrazonochlorid-6-methylester 10

14.5 g (0.1 mol) 2-Chlorcyclohexan-1,3-dion³²⁾ und 25.0 g Natriumacetat werden in 500 ml Methanol gelöst und anschließend filtriert. Zu dieser Lösung wird bei 5–10 °C eine durch Diazotierung von 0.1 mol Arylamin, gelöst in 50 ml 18 proz. HCl, mit 6.9 g (0.1 mol) NaNO₂, gelöst in 25 ml H₂O, bei 0–5 °C hergestellte Aryldiazoniumsalzlösung getropft und 1 h bei dieser Temp. gerührt. Der Niederschlag wird abgesaugt, mit wenig kaltem Methanol sowie mit H₂O gewaschen und aus Methanol oder Ethanol umkristallisiert, Tab. 2.

Oxalsäure-2-anilid-1-arylhydrazonoalkyl/arylthioester 11,
Oxalsäure-1-arylhydrazono-(4-methylphenyl)thioester-2-ethylester 12,
2-Oxadipinsäure-1-arylhydrazonoalkylthioester-6-methylester 13d–f

1.4 ml (0.01 mol) Triethylamin in wenig Dioxan werden zu einer Lösung von 0.01 mol Carbonsäurearylhydrazonochlorid und 0.01 mol Mercaptan in

25 ml Dioxan gegeben. Der Ansatz wird 3 h auf 80 °C erhitzt, abgekühlt und in H₂O gegossen, das sich fest abscheidende Produkt abgesaugt, mit H₂O gewaschen, getrocknet und aus Methanol oder *iso*-Propanol umkristallisiert, Tab. 3.

2-Oxadipinsäure-1-arylhydrazonomethylthioester-6-methylester 13a–c

0.01 mol 2-Oxadipinsäure-1-arylhydrazonochlorid-6-methylester 10 und 1.4 ml (0.01 mol) Triethylamin werden in 25 ml Dioxan gelöst. In diese Lösung leitet man aus Methylisothiuroniumsulfat freigesetztes Methylmercaptan³³⁾. Die Umsetzung wird dc verfolgt (Laufmittel Toluol/Ether 7:3). Innerhalb von 5–6 h ist die Umsetzung vollständig abgelaufen. Der Reaktionsansatz wird in Wasser gegossen, das sich fest abscheidende Produkt abgesaugt, mit H₂O gewaschen und getrocknet. Zur Reinigung wird dreimal aus Methanol umkristallisiert, Tab. 3.

2-Oxadipinsäure-1-arylhydrazonoalkylester-6-methylester 14a–j

5 mmol 2-Oxadipinsäure-1-arylhydrazonochlorid-6-methylester 10 und 0.7 g (5 mmol) Natriumacetat × 3H₂O werden in 400 ml des betreffenden Alkohols gelöst und 0.5–2 h unter Rückfluß erhitzt. Beim Einsatz von *t*-Butanol als Lösungsmittel wird dieser vorher getrocknet und 0.4 g wasserfreies Natriumacetat verwendet. Die Reaktion wird dc verfolgt. Nach dem Abkühlen wird auf etwa 50 ml eingengt, und man läßt im Tiefkühlschrank kristallisieren. Das Produkt wird abgesaugt und ein- bis zweimal aus dem entspr. Alkohol oder aus Methanol umkristallisiert.

Die Verbindungen 14d und 14h fielen stets als Öle an, die mittels SC gereinigt wurden. Als Laufmittel dienten Toluol/Hexan 1:2, 1:1 und 2:1 in dieser Reihenfolge, Tab. 4.

Tab. 2: 2-Oxadipinsäure-1-arylhydrazonochlorid-6-methylester 10

Nr.	Schmp. [°C]	Ausb. [%]	Summenformel	Mol-masse	Elementaranalyse [%]							
					C		H		N		Cl	
					ber.	gef.	ber.	gef.	ber.	gef.	ber.	gef.
10a	112-14	68	C ₁₃ H ₁₅ ClN ₂ O ₃	282,7	55,23	55,02	5,35	5,31	9,91	9,83	12,54	12,41
10b	57-58	65	C ₁₃ H ₁₄ Cl ₂ N ₂ O ₃	317,2	49,23	49,25	4,55	4,50	8,83	8,85	22,36	22,10
10c	117-18	72	C ₁₃ H ₁₄ Cl ₂ N ₂ O ₃	317,2	49,23	49,03	4,55	4,53	8,83	8,89	22,36	22,20
10d	120-22	63	C ₁₃ H ₁₄ Cl ₂ N ₂ O ₃	317,2	49,23	49,03	4,55	4,49	8,83	8,84	22,36	22,24
10e	123-24	73	C ₁₄ H ₁₄ ClF ₃ N ₂ O ₃	350,7	47,94	48,00	4,02	4,04	7,99	7,99		
10f	76-78	45	C ₁₄ H ₁₇ ClN ₂ O ₄	312,8	53,77	53,63	5,48	5,50	8,96	8,88	11,34	11,19
10g	69-70	36	C ₁₃ H ₁₃ Cl ₃ N ₂ O ₃	351,6	44,41	43,90	3,73	3,68	7,97	7,87	30,25	30,44
10h	45-47	53	C ₁₃ H ₁₃ Cl ₃ N ₂ O ₃	351,6	44,41	43,74	3,73	3,73	7,97	7,78	30,25	30,61
10j	118-24	53	C ₁₃ H ₁₇ Br ₃ ClN ₂ O ₃	519,4	30,06	30,41	2,33	2,52	5,39	5,52		
10k	126-27	82	C ₁₃ H ₁₄ ClFN ₂ O ₃	300,7	51,92	51,99	4,69	4,69	9,32	9,34		

Tab. 3: Oxalsäure-2-anilid-1-arylhydrazonoalkyl/arylthioester 11, Oxalsäure-1-arylhydrazonoarylthioester-2-ethylester 12, 2-Oxadipinsäure-1-arylhydrazonoalkylthioester-6-methylester 13

Nr.	Schmp. [°C]	Ausb. [%]	Summenformel	Mol-masse	Elementaranalyse [%]							
					C		H		N		S	
					ber.	gef.	ber.	gef.	ber.	gef.	ber.	gef.
11a	120-21	54	C ₂₀ H ₂₂ N ₂ OS	352,5	68,15	67,94	6,29	6,47	11,92	11,62	9,10	8,84
11b	104-05	43	C ₂₁ H ₂₁ F ₃ N ₂ OS	420,5	59,99	59,85	5,03	5,28	9,99	9,94	7,62	7,76
11c	116-18	67	C ₂₁ H ₁₉ N ₂ OS	361,5	69,78	69,71	5,30	5,12	11,63	11,43	8,87	8,48
11d	131-32	69	C ₂₂ H ₁₈ F ₃ N ₂ OS	429,5	61,53	61,24	4,22	4,03	9,78	10,01	7,47	7,63
11e	171-73	44	C ₂₂ H ₁₈ F ₃ N ₂ OS	429,5	61,53	61,67	4,22	4,38	9,78	9,93	7,47	7,23
12a	124-26	79	C ₁₇ H ₁₈ N ₂ O ₂ S	314,4	64,94	65,04	5,77	5,77	8,91	9,19	10,20	10,15
12b	119-21	65	C ₁₇ H ₁₇ ClN ₂ O ₂ S	348,8	58,53	58,79	4,91	4,61	8,03	7,87	9,19	9,40
13a	98-100	88	C ₁₄ H ₁₈ N ₂ O ₃ S	294,4	57,12	57,11	6,16	6,12	9,52	9,49	10,89	11,07
13b	81-84	22	C ₁₄ H ₁₇ ClN ₂ O ₃ S	328,8	51,14	51,12	5,21	5,27	8,52	8,46	9,75	9,75
13c	84-85	15	C ₁₄ H ₁₇ ClN ₂ O ₃ S	328,8	51,14	50,60	5,21	5,13	8,52	8,56	9,75	9,26
13d	71-73	55	C ₁₇ H ₂₃ N ₂ O ₃ S	361,5	63,13	63,11	6,97	6,99	7,75	7,71	8,87	8,90
13e	90-91	55	C ₁₇ H ₂₃ ClN ₂ O ₃ S	395,9	57,64	57,63	6,11	6,27	7,07	7,12	8,10	8,01
13f	85-87	45	C ₁₉ H ₂₄ ClN ₂ O ₃ S	395,9	57,64	57,49	6,11	6,21	7,07	7,00	8,10	8,12

Tab. 4: 2-Oxadipinsäure-1-arylhydrazonoalkyl/arylester-6-methylester 14

Nr.	Schmp. [°C]	Ausb. [%]	Summenformel	Molmasse	Elementaranalyse [%]							
					C		H		N		Cl	
					ber.	gef.	ber.	gef.	ber.	gef.	ber.	gef.
14a	109-11	33	C ₁₄ H ₁₈ N ₂ O ₄	278,3	60,42	60,05	6,52	6,57	10,06	10,44		
14b	86-88	62	C ₁₄ H ₁₇ ClN ₂ O ₄	312,7	53,77	53,39	5,48	5,15	8,96	8,99	11,33	11,81
14c	84-85	37	C ₁₄ H ₁₇ ClN ₂ O ₄	312,7	53,77	53,60	5,48	5,27	8,96	8,92	11,33	11,54
14d	19-20	54*	C ₁₃ H ₂₀ N ₂ O ₄	292,3	61,69	61,47	6,89	6,82	9,58	9,58		
14e	41-43	15	C ₁₅ H ₁₉ ClN ₂ O ₄	326,7	55,13	55,07	5,86	5,78	8,57	8,55	10,85	10,91
14f	54-55	12	C ₁₅ H ₁₉ ClN ₂ O ₄	326,7	55,13	54,86	5,86	6,02	8,57	8,58	10,85	10,73
14g	43-44	37	C ₁₇ H ₂₄ N ₂ O ₄	320,3	63,73	63,75	7,55	7,66	8,74	8,82		
14h	41-43	32*	C ₁₇ H ₂₃ ClN ₂ O ₄	354,8	57,55	57,76	6,53	6,53	7,89	7,77	9,99	9,93
14j	103-05	39	C ₁₇ H ₂₃ ClN ₂ O ₄	354,8	57,55	57,69	6,53	6,66	7,89	7,75	9,99	9,87
14k	58-60	30	C ₁₉ H ₂₀ N ₂ O ₄	328,3	67,04	67,02	5,93	6,04	8,23	8,18		
14l	92-94	40	C ₁₉ H ₁₉ ClN ₂ O ₄	374,8	60,88	60,49	5,10	5,02	7,47	7,39	9,46	9,70
14m	110-12	95	C ₁₆ H ₁₈ Cl ₂ N ₂ O ₄	409,2	55,76	55,59	4,43	4,53	6,84	6,79	17,32	17,27

* Rohausbeute

Tab. 6: 2-Oxadipinsäure-6-methylester-1-arylhydrazide 20

Nr.	Schmp. [°C]	Ausb. [%] (Methode)	Summenformel	Molmasse	Elementaranalyse [%]							
					C		H		N		Cl	
					ber.	gef.	ber.	gef.	ber.	gef.	ber.	gef.
20a	63-65	- (A), 10(B)	C ₁₃ H ₁₆ N ₂ O ₄	264,3	59,08	58,15	6,10	6,06	10,60	10,23		
20b	88-90	15(A), 32(B)	C ₁₃ H ₁₅ ClN ₂ O ₄	298,7	52,27	52,33	5,06	5,16	9,38	9,26	11,87	11,64
20c	64-68	11(A), 45(B)	C ₁₄ H ₁₅ ClN ₂ O ₄	298,7	52,27	52,12	5,06	5,10	9,38	9,27	11,87	11,54

2-Oxadipinsäure-1-arylhydrazonoarylester-6-methylester 14k-n

Aus 0,2 g (0,01 mol) Na und 0,01 mol des betreffenden Phenols wird in 20 ml getrocknetem Toluol eine Natriumphenolatsuspension hergestellt. Dazu wird unter Eiskühlung 0,01 mol 2-Oxadipinsäure-1-arylhydrazono-chlorid-6-methylester **10**, gelöst in wenig absol. Toluol, getropft und danach noch 30 min unter Rückfluß erhitzt. Nach dem Abkühlen wird das Lösungsmittel i. Vak. entfernt und der Rückstand bis zum Festwerden mehrmals mit H₂O gewaschen. Es wird aus Hexan umkristallisiert, Tab. 4.

Oxalsäure-2-anilid-, Oxalsäure-2-ethylester-, Brenztraubensäure-, 2-Oxadipinsäure-6-methylester-1-N¹-arylamidrazon sowie -N¹-aryl-N³-mono- bzw. dialkylamidrazon 15a-e, g-k, 16a-d, f-m, 17a-d, f-h, 19.1

0,02 mol Amin werden in 10 ml Dioxan vorgelegt. Dazu wird die Lösung von 0,01 mol Carbonsäurearylhydrazonochlorid in etwa 30-50 ml Dioxan gegeben und bei Raumtemp. über Nacht stehen gelassen. Schon nach kurzer Zeit färbt sich der Ansatz gelb-orange, und es scheidet sich Aminhydrochlorid ab. Nach vollständigem Umsatz (dc Kontrolle) wird der Ansatz in H₂O gegossen und das sich fest abscheidende Produkt abgesaugt, mit viel H₂O gewaschen und getrocknet. Es wird aus Alkohol, meist Methanol, umkristallisiert. Produkte, die sich als Öl abscheiden, werden vom H₂O dekantiert, in Ether aufgenommen, die etherische Lösung wird sorgfältig mit Na₂SO₄ getrocknet, abfiltriert, und die Hydrochloride werden durch Einleiten von HCl gefällt und aus *iso*-Propanol umkristallisiert.

Oxalsäure-2-anilid-, Oxalsäure-2-ethylester-, Brenztraubensäure-, Glyoxal-säure-, 2-Oxadipinsäure-6-methylester-1-N¹-(4-chlorphenyl)-N³-methyl-N³-phenylamidrazon 15f, 16e, 17e, 18a, 19.2p sowie 2-Oxadipinsäure-6-methylester-1-N¹,N³-diarylamidrazon 19.2

Es wird analog vorstehender Vorschrift gearbeitet, wobei 0,01 mol aromatisches Amin und 0,01 mol Triethylamin vorgelegt werden. Die Reaktionszeit beträgt etwa 2-3 d, Tab. 5.

2-Oxadipinsäure-6-methylester-1-arylhydrazide 20

Methode A:

0,01 mol 2-Oxadipinsäure-1-arylhydrazonochlorid-6-methylester **10** werden in 300 ml Aceton/H₂O (1:1) unter Rückfluß 8 h erhitzt. Beim Abkühlen kristallisiert nicht umgesetztes **10** aus. Es wird abgesaugt, die Reaktionslösung wird zur Trockne eingeeengt, in Methanol aufgenommen und über Nacht in den Tiefkühlschrank gestellt. Dabei kristallisiert noch etwas **10** aus. Es wird abgesaugt, das Lösungsmittel i. Vak. entfernt und der Rückstand im Falle der Verbindung **20c** zuerst aus viel Hexan und anschließend aus Aceton/H₂O umkristallisiert. Verbindung **20b** fällt beim Entfernen des Lösungsmittels als Öl an. Es schließt sich eine Flash-Chromatographie mit dem Laufmittel CHCl₃/Ether 9:1 an. Die Fraktionen mit dem Reaktionsprodukt werden eingeeengt, in Hexan aufgenommen und über Nacht in den Tiefkühlschrank gestellt. Das ausgefallene Öl wird angerieben, der spontan kristallisierende Feststoff abgesaugt und getrocknet. Verbindung **20a** konnte nach dieser Methode nicht erhalten werden.

Methode B:

5 mmol 2-Oxadipinsäure-6-methylester-1-N¹-aryl-N³,N³-penta-methylenamidrazon **19.11**, **19.1n** bzw. **19.1o** werden in 40 ml Eisessig und 5 ml H₂O 1 h unter Rückfluß erhitzt. Nach dem Abkühlen wird in H₂O gegossen, im Falle der Verbindung **20c** wird der Feststoff abgesaugt und aus Aceton/H₂O umkristallisiert. Die Verbindungen **20a** und **20b** werden als Öle isoliert, mittels SC (Laufmittel CHCl₃/Ether 9:1) gereinigt und danach analog Methode A aufgearbeitet, Tab. 6.

5-(5-Alkyl/Aryl-1,2,4-triazol-3-yl)-5-oxopentansäuremethylester 21

Methode A:

5-(1-Phenyl-1,2,4-triazol-3-yl)-5-oxopentansäuremethylester (21a)
2,6 g (0,01 mol) 2-Oxadipinsäure-6-methylester-1-N¹-phenylamidrazon (**19.1a**) werden in 75 ml Ethanol gelöst und mit Formaldehydlösung in 1,5 fache Überschub versetzt. Der Ansatz wird 2 h unter Rückfluß erhitzt, danach auf etwa 25 ml eingeeengt. Der auskristallisierte Niederschlag wird abgesaugt und aus Methanol umkristallisiert.

Tab. 5: Oxalsäure-2-anilid-1-N¹-arylamidrazone 15, Oxalsäure-2-ethylester-1-N¹-arylamidrazone 16, Brenztraubensäure-N¹-arylamidrazone 17, Glyoxalsäure-N¹-arylamidrazone 18, 2-Oxoadipinsäure-6-methylester-1-N¹-arylamidrazone 19

Nr.	Schmp. [°C]	Ausb. [%]	Summen- formel	Mol- masse	Elementaranalyse [%]							
					C		H		N		Cl	
					ber.	gef.	ber.	gef.	ber.	gef.	ber.	gef.
15a ¹⁾	161-65	87	C ₁₄ H ₁₃ ClN ₄ O	290,8	57,83	57,65	5,20	5,20	19,27	19,41	12,19	12,17
15b ¹⁾	181-84	61	C ₁₄ H ₁₄ Cl ₂ N ₄ O	325,2	51,71	51,86	4,34	4,43	17,23	17,20	21,80	21,77
15c	197-201	68	C ₁₆ H ₁₇ ClN ₄ O	316,8	60,66	60,93	5,41	5,42	17,68	17,50	11,19	11,05
15d ¹⁾	181-85	50	C ₁₆ H ₁₈ Cl ₂ N ₄ O	353,2	54,40	54,35	5,14	5,19	15,86	15,75	21,07	21,11
15e ¹⁾	97-102	67	C ₁₇ H ₁₈ ClF ₃ N ₄ O	386,8	52,79	53,05	4,69	4,44	14,48	14,63		
15f	206-08	70	C ₂₁ H ₁₉ ClN ₄ O	377,8	66,58	66,32	5,05	5,19	14,79	14,73	9,36	9,31
15g	126-30	56	C ₁₉ H ₂₂ N ₄ O	322,4	70,78	70,62	6,88	6,88	17,39	17,76		
15h	121-23	64	C ₁₉ H ₂₁ ClN ₄ O	356,8	63,95	63,70	5,93	6,01	15,70	15,53	9,93	9,97
15j	115-19	13	C ₂₀ H ₂₁ F ₂ N ₄ O	390,4	61,53	61,61	5,42	5,67	14,35	14,68		
15k	140-43	53	C ₁₉ H ₂₁ FN ₄ O	340,4	67,04	67,11	6,22	6,36	16,46	16,29		
16a ¹⁾	156-63	24	C ₁₀ H ₁₃ Cl ₂ N ₂ O ₂	278,1	43,18	43,32	4,71	4,91	15,11	14,98	25,49	25,40
16b ¹⁾	133-37	54	C ₁₀ H ₁₃ Cl ₂ N ₂ O ₂	278,1	43,18	43,20	4,71	4,78	15,11	15,06	25,49	25,39
16c ¹⁾	144-46	69	C ₁₂ H ₁₇ Cl ₂ N ₂ O ₂	306,2	47,07	46,99	5,60	5,54	13,72	13,69	23,16	23,39
16d ¹⁾	149-52	48	C ₁₂ H ₁₇ Cl ₂ N ₂ O ₃	306,2	47,07	47,30	5,60	5,42	13,72	13,53	23,16	23,10
16e	73-80	26	C ₁₇ H ₁₈ ClN ₄ O ₂	331,8	61,54	61,54	5,46	5,50	12,66	12,48	10,68	10,84
16f	55-57	69	C ₁₅ H ₂₁ N ₃ O ₂	275,4	65,43	65,46	7,69	7,51	15,26	14,96		
16g ¹⁾	148-52	58	C ₁₅ H ₂₁ Cl ₂ N ₃ O ₂	346,3	52,03	52,21	6,11	6,29	12,13	12,01	20,48	20,64
16h ¹⁾	156-61	80	C ₁₅ H ₂₁ Cl ₂ N ₃ O ₂	346,3	52,03	52,17	6,11	5,97	12,13	11,94	20,48	20,79
16j ¹⁾	153-59	67	C ₁₅ H ₂₁ Cl ₂ N ₃ O ₂	346,3	52,03	51,91	6,11	6,07	12,13	12,06	20,48	20,67
16k ¹⁾	133-35	20	C ₁₆ H ₂₁ ClF ₃ N ₃ O ₂	391,3	50,60	50,53	5,57	5,41	11,06	10,89		
16l ¹⁾	164-68	64	C ₁₅ H ₂₁ ClFN ₄ O ₂	329,8	54,63	54,56	6,42	6,44	12,74	12,56		
16m	121-22	24	C ₁₅ H ₂₀ FN ₃ O ₂	293,3	61,42	61,31	6,87	6,62	14,32	14,59		
17a	181-82	45	C ₉ H ₁₁ N ₃ O	177,2	61,00	60,97	6,26	6,34	23,71	23,76		
17b	154-57	61	C ₉ H ₁₀ ClN ₃ O	211,6	51,07	51,06	4,76	4,87	19,85	19,77	16,75	16,78
17c	106-08	32	C ₁₁ H ₁₄ ClN ₃ O	239,7	55,12	55,15	5,89	5,91	17,53	17,57	14,79	14,83
17d	128-30	28	C ₁₁ H ₁₄ FN ₃ O	223,2	59,18	59,23	6,32	6,30	18,82	18,88		
17e	153-56	55	C ₁₆ H ₁₆ ClN ₃ O	301,8	63,68	63,43	5,34	5,45	13,92	13,87	11,75	11,77
17f	101-03	48	C ₁₄ H ₁₉ N ₃ O	245,3	68,54	68,47	7,81	7,67	17,13	17,31		
17g	96-99	62	C ₁₄ H ₁₈ ClN ₃ O	279,8	60,10	60,49	6,49	6,32	15,02	14,77	12,67	12,70
17h	98-100	51	C ₁₄ H ₁₈ FN ₃ O	263,3	63,86	63,55	6,89	6,76	15,96	16,31		
18a	170-71	49	C ₁₅ H ₁₄ ClN ₃ O ₂	287,7	62,61	62,72	4,90	4,90	14,60	15,00	12,36	12,29
19.1a	118-19	40	C ₁₃ H ₁₇ N ₃ O ₃	263,3	59,30	59,52	6,51	6,40	15,95	15,84		
19.1b	126-27	54	C ₁₃ H ₁₆ ClN ₃ O ₃	297,7	52,44	52,31	5,42	5,49	14,11	14,16	11,91	11,77
19.1c	155-59	70	C ₁₃ H ₁₆ ClN ₃ O ₃	297,7	52,44	52,26	5,42	5,36	14,11	14,06	11,91	11,83
19.1d	61-64	31	C ₁₄ H ₁₉ N ₃ O ₃	277,4	60,62	61,25	6,92	7,06	15,15	15,09		
19.1e	110-14	70	C ₁₄ H ₁₈ ClN ₃ O ₃	312,8	53,94	53,68	5,82	5,84	13,48	13,24	11,37	11,28
19.1f	84-88	58	C ₁₄ H ₁₈ ClN ₃ O ₃	312,8	53,94	53,99	5,82	5,89	13,48	13,36	11,37	11,56
19.1g	86-87	44	C ₁₅ H ₂₁ N ₃ O ₃	291,3	61,84	61,68	7,26	7,23	14,42	14,36		
19.1h	81-83	55	C ₁₅ H ₂₀ ClN ₃ O ₃	325,8	55,30	55,33	6,19	6,20	12,90	12,81	10,88	10,76
19.1j	73-76	89	C ₁₅ H ₂₀ ClN ₃ O ₃	325,8	55,30	55,26	6,19	6,21	12,90	12,85	10,88	10,71
19.1k	52-55	55	C ₁₆ H ₂₀ F ₂ N ₃ O ₃	359,3	53,48	53,34	5,61	5,71	11,69	11,79		
19.1l	48-54	45	C ₁₈ H ₂₅ N ₃ O ₃	331,4	65,23	64,81	7,60	7,41	12,68	12,58		
19.1m ¹⁾	144-48	45	C ₁₈ H ₂₅ Cl ₂ N ₃ O ₃	402,3	53,74	53,69	6,26	6,19	10,44	10,58	17,26	17,37
19.1n	58-61	41	C ₁₈ H ₂₄ ClN ₃ O ₃	365,9	59,09	58,74	6,61	6,59	11,48	11,42	9,69	9,53
19.1o ¹⁾	130-34	39	C ₁₈ H ₂₅ Cl ₂ N ₃ O ₃	402,3	53,74	54,49	6,26	6,68	10,44	10,61	17,26	17,32
19.1p ¹⁾	120-25	33	C ₁₉ H ₂₅ ClF ₃ N ₃ O ₃	435,9	52,35	52,74	5,78	5,99	9,64	9,62		
19.1q	52-54	37	C ₁₈ H ₂₄ FN ₃ O ₃	349,5	61,86	61,67	6,93	7,02	12,02	12,15		
19.2a	137-38	73	C ₁₉ H ₂₁ N ₃ O ₃	339,4	67,24	67,60	6,24	6,25	12,38	12,37		
19.2c	94-96	58	C ₁₉ H ₂₀ ClN ₃ O ₃	373,8	61,04	60,87	5,39	5,53	11,24	11,20	9,48	9,47
19.2d	103-05	80	C ₁₉ H ₂₀ ClN ₃ O ₃	373,8	61,04	60,89	5,39	5,38	11,24	11,27	9,48	9,42
19.2e	95-97	59	C ₂₀ H ₂₃ N ₃ O ₃	369,4	65,03	64,91	6,27	6,43	11,37	11,26		
19.2f	121-22	71	C ₁₉ H ₂₀ ClN ₃ O ₃	373,8	61,04	60,79	5,39	5,48	11,24	11,24	9,48	9,25
19.2g	86-87	72	C ₁₉ H ₁₉ Cl ₂ N ₃ O ₃	408,3	55,89	56,02	4,69	4,46	10,29	10,73	17,37	17,19
19.2h	115-21	37	C ₁₉ H ₁₈ Cl ₃ N ₃ O ₃	442,7	51,55	51,48	4,10	4,44	9,49	9,15	24,02	23,18
19.2k	92-95	31	C ₁₉ H ₁₇ Cl ₄ N ₃ O ₃	477,2	47,83	47,76	3,59	3,31	8,81	8,93	29,72	29,57
19.2l	72-74	62	C ₁₉ H ₁₈ Cl ₃ N ₃ O ₃	442,7	51,55	51,91	4,10	4,16	9,49	9,59	24,02	23,94
19.2m	101-03	65	C ₁₉ H ₁₇ Cl ₄ N ₃ O ₃	477,2	47,83	48,07	3,59	3,67	8,81	9,05	29,72	29,48
19.2n	96-97	57	C ₁₉ H ₁₇ Cl ₄ N ₃ O ₃	477,2	47,83	47,87	3,59	3,68	8,81	8,93	29,72	29,69
19.2o	123-26	69	C ₁₉ H ₁₅ Br ₂ N ₃ O ₃	812,8	28,08	28,03	1,86	1,84	5,17	5,07	59,00	58,71
19.2p	95-98	60	C ₂₀ H ₂₂ ClN ₃ O ₃	387,9	61,93	61,89	5,72	5,87	10,83	10,80	9,14	9,07

1) Substanzen liegen als Hydrochloride vor

Tab. 7: 5-(5-Alkyl/Aryl-1-aryl-1,2,4-triazol-3-yl)-5-oxopentansäuremethylester 21, 5-(1-Aryl-4-aryl/alkyl- Δ^2 -1,2,4-triazolin-3-yl)-5-oxopentansäuremethylester 22, 5-(4-Aryl-4,5-dihydro-1H-1,3,4-benzotriazepin-2-yl)-5-oxopentansäuremethylester 23, Di-[4-[3-(1-oxo-4-methoxycarbonylbut-1-yl)-3,4-dihydro-1H-1,3,4-benzotriazepin-1-yl]-phenyl]-methan 24

Nr.	Schmp. [°C]	Ausb. [%] (Methode)	Summenformel	Mol-masse	Elementaranalyse [%]							
					C		H		N		Cl	
					ber.	gef.	ber.	gef.	ber.	gef.	ber.	gef.
21a	139-40	55(A)	C ₁₄ H ₁₅ N ₃ O ₃	273,3	61,50	61,75	5,53	5,60	15,38	15,48		
21b	84-86	36(B)	C ₂₀ H ₁₉ N ₃ O ₃	349,4	68,75	68,75	5,48	5,66	12,03	12,07		
21c	Öl	76(B)	C ₂₅ H ₂₆ ClN ₃ O ₃	462,0	64,99	65,34	7,85	7,98	9,09	8,98	7,67	7,46
22a	61-68	41(A)	C ₁₃ H ₁₈ ClN ₃ O ₃	323,8	55,65	54,63	5,60	5,60	12,98	12,64	10,94	11,02
22b	82-88	55(A)	C ₂₀ H ₁₈ Cl ₂ N ₃ O ₃	454,7	52,83	53,14	3,99	3,99	9,24	9,37	23,39	23,06
22c	109-13	19(A)	C ₂₀ H ₁₇ BrClN ₃ O ₃	622,5	38,59	38,62	2,75	2,81	6,75	6,82		
22d	71-73	28(B)	C ₂₀ H ₁₇ Cl ₂ N ₃ O ₃	489,2	49,10	49,43	3,50	3,42	9,81	8,77	28,99	28,80
23a	118-20	64	C ₂₀ H ₂₁ N ₃ O ₃	351,4	68,36	68,83	6,02	6,25	11,96	11,96		
23b	136-38	68	C ₂₀ H ₂₀ ClN ₃ O ₃	385,8	62,26	62,48	5,22	5,31	10,89	10,95	9,19	9,12
23c	114-16	19	C ₂₁ H ₂₃ N ₃ O ₄	381,4	66,13	66,43	6,08	6,10	11,02	11,09		
23d	124-26	32	C ₂₀ H ₂₃ N ₃ O ₃	427,5	73,04	74,05	5,89	6,29	9,82	9,83		
23e	167-70	35	C ₂₀ H ₁₉ Cl ₂ N ₃ O ₃	420,3	57,16	56,02	4,46	4,56	10,00	10,73	16,87	17,19
23f	106-08	73	C ₂₀ H ₂₀ ClN ₃ O ₃	385,8	62,26	62,39	5,22	5,26	10,89	10,93	9,19	9,20
24	154-56	29	C ₄₁ H ₄₂ N ₆ O ₆	714,3	68,89	68,37	5,92	5,90	11,76	11,44		

Tab. 8: IR-, massen- sowie ¹H-NMR-spektroskopische Daten ausgewählter Derivate der Verbindungen 13-22

Nr.	v [cm ⁻¹]		m/z (%)	δ [ppm]
	NH ₂ , NH	C=O		
13a	3210 1710, 1650	294 (40, M ⁺) 129 (100)	2,01 (m, J = 7,2 Hz, 2H, CH ₂); 2,33 (s, 3H, CH ₃); 2,39 (t, J = 7,3 Hz, 2H, CH ₂); 3,00 (t, J = 7,2 Hz, 2H, CH ₂); 3,64 (s, 3H, CH ₃); 4,05 (s, 3H, CH ₃); 6,99-7,37 (m, 5H, Ar-H); 9,19 (s, 1H, NH)	
13d	3210 1720, 1660	362 (20, M ⁺) 93 (100)	1,18-1,91 (m, 10H, Cyclohexyl-H); 2,01 (m, J = 7,3 Hz, 2H, CH ₂); 2,39 (t, J = 7,3 Hz, 2H, CH ₂); 3,01 (t, J = 7,3 Hz, 2H, CH ₂); 3,33 (m, 1H, Cyclohexyl-H); 3,64 (s, 3H, CH ₃); 6,98-7,37 (m, 5H, Ar-H); 9,37 (s, 1H, NH)	
14a	3280 1710, 1670	278 (100, M ⁺)	2,00 (m, J = 7,0 Hz, 2H, CH ₂); 2,42 (t, J = 7,0 Hz, 2H, CH ₂); 2,98 (t, J = 7,0 Hz, 2H, CH ₂); 3,70 (s, 3H, CH ₃); 4,05 (s, 3H, CH ₃); 6,8-7,4 (m, 5H, Ar-H); 8,35 (s, 1H, NH)	
14f	3310 1710, 1680	326 (100, M ⁺)	1,98 (m, J = 7,0 Hz, 2H, CH ₂); 1,38 (t, J = 7,2 Hz, 3H, CH ₃); 2,38 (t, J = 7,0 Hz, 2H, CH ₂); 2,94 (t, J = 7,0 Hz, 2H, CH ₂); 3,65 (s, 3H, CH ₃); 4,40 (m, J = 7,2 Hz, 2H, CH ₂); 6,8-7,4 (m, 5H, Ar-H); 8,35 (s, 1H, NH)	
14m	3250 1710, 1680	408 (15, M ⁺) 129 (100)	1,94 (m, J = 7,2 Hz, 2H, CH ₂); 2,36 (t, J = 7,2 Hz, 2H, CH ₂); 2,97 (t, J = 7,2 Hz, 2H, CH ₂); 3,65 (s, 3H, CH ₃); 6,8-7,2 (m, 8H, Ar-H); 8,51 (s, 1H, NH)	
15f	3370, 3210 1660 (Amid)	378 (80, M ⁺) 107 (100)	3,21 (s, 3H, CH ₃); 6,72-7,64 (m, 14H, Ar-H); 8,3 (s, 1H, CONH); 8,68 (s, 1H, C=NNH)	
16e	3260 1700 (Ester)	332 (53, M ⁺) 107 (100)	1,15 (t, J = 7,1 Hz, 3H, CH ₃); 3,15 (s, 3H, CH ₃); 4,15 (m, J = 7,1 Hz, 2H, CH ₂); 6,60-7,27 (m, 9H, Ar-H); 8,79 (s, 1H, NH)	
17e	3210 1660 (Keton)	302 (20, M ⁺) 107 (100)	2,50 (s, 3H, CH ₃ CO); 3,08 (s, 3H, NCH ₃); 6,60-7,28 (m, 9H, Ar-H); 8,63 (s, 1H, NH)	
19.1c	3420, 3350, 3270 1710, 1690	297 (78, M ⁺) 129 (100)	1,87 (m, J = 7,3 Hz, 2H, CH ₂); 2,27 (t, J = 7,3 Hz, 2H, CH ₂); 2,89 pm (t, J = 7,3 Hz, 2H, CH ₂); 3,54 (s, 3H, CH ₃); 6,91-7,10 (m, 4H, Ar-H); 7,72 (s, 1H, NH)	
19.1f	3280, 3240 1710, 1690	311 (50, M ⁺) 129 (100)	1,97 (m, J = 7,3 Hz, 2H, CH ₂); 2,37 (t, J = 7,3 Hz, 2H, CH ₂); 2,68 (d, J = 5,2 Hz, 3H, CH ₃); 2,96 (t, J = 7,3 Hz, 2H, CH ₂); 3,64 (s, 3H, CH ₃); 4,50 (d, J = 5,1 Hz, 1H, NH); 7,02-7,25 (m, 4H, Ar-H); 7,68 (s, 1H, NH)	
19.1j	3260 1710, 1670	325 (100, M ⁺)	1,93 (m, J = 7,3 Hz, 2H, CH ₂); 2,36 (t, J = 7,3 Hz, 2H, CH ₂); 2,85 (t, J = 7,3 Hz, 2H, CH ₂); 3,63 (s, 3H, CH ₃); 7,05-7,25 (m, 4H, Ar-H); 9,04 (s, 1H, NH)	
19.2a	3310, 3280 1710, 1650	339 (100, M ⁺)	2,04 (m, J = 7,1 Hz, 2H, CH ₂); 2,42 (t, J = 7,2 Hz, 2H, CH ₂); 3,11 (t, J = 7,3 Hz, 2H, CH ₂); 3,66 (s, 3H, CH ₃); 6,61-7,30 (m, 12H, 10Ar-H und 2NH)	
20b	3270 1720, 1680	298 (45, M ⁺) 101 (100)	1,93 (m, J = 7,1 Hz, 2H, CH ₂); 2,36 (t, J = 7,1 Hz, 2H, CH ₂); 2,98 (t, J = 7,1 Hz, 2H, CH ₂); 3,64 (s, 3H, CH ₃); 6,24 (d, J = 4,1 Hz, 1H, CONH); 6,6-7,9 (m, 4H, Ar-H); 8,72 (d, J = 3,8 Hz, 1H, ClC ₆ H ₄ NH)	
21a	1705, 1680	273 (25, M ⁺) 172 (100)	2,10 (m, J = 7,2 Hz, 2H, CH ₂); 2,44 (t, J = 7,2 Hz, 2H, CH ₂); 3,20 (t, J = 7,2 Hz, 2H, CH ₂); 3,65 (s, 3H, CH ₃); 7,38-7,73 (m, 5H, Ar-H); 8,59 (s, 1H, CH)	
22a	1730, 1680	324 (45, M ⁺) 323 (100)	1,95 (m, J = 7,1 Hz, 2H, CH ₂); 2,36 (t, J = 7,2 Hz, 2H, CH ₂); 2,92 (t, J = 7,2 Hz, 2H, CH ₂); 3,10 (s, 3H, CH ₃ N); 3,63 (s, 3H, CH ₃ OCO); 5,01 (s, 2H, CH ₂); 6,81-7,28 (m, 4H, Ar-H)	
22c	1720, 1670	622 (100, M ⁺)	1,88 (m, J = 7,2 Hz, 2H, CH ₂); 2,37 (t, J = 7,4 Hz, 2H, CH ₂); 3,01 (t, J = 7,3 Hz, 2H, CH ₂); 3,61 (s, 3H, CH ₃ OCO); 5,56 (s, 2H, CH ₂); 7,08/7,36 (d/d, J = 9,0 Hz, 2H/2H, 4-ClC ₆ H ₄) / (Lösungsmittel: Acteon-d6)	

Methode B

5-(1,5-Diphenyl bzw. 1-[4-Chlorphenyl]-]5-undecyl-1,2,4-triazol-3-yl)-5-oxopentansäuremethylester **21b**, **21c**

0.01 mol **19.1a** bzw. **19.1c** werden in 50 ml CHCl₃ gelöst, bei Raumtemp. wird die äquimolare Menge Carbonsäurechlorid zugetropft und über Nacht gerührt. Zum vollständigen Umsatz wird die Mischung noch 2 h unter Rückfluß erhitzt. Nach dem Abkühlen wird mit H₂O versetzt, die org. Phase zweimal mit H₂O gewaschen, getrocknet und das Lösungsmittel i. Vak. entfernt. Der Rückstand wird bei **21b** aus Methanol umkristallisiert, **21c** wird sc gereinigt (CHCl₃/Ether 7:3), Tab. 7.

5-(1-Aryl-4-aryl/alkyl-Δ²-1,2,4-triazolin-3-yl)-5-oxopentansäuremethylester **22**

Methode A:

0.01 mol 2-Oxadipinsäure-6-methylester-1-N¹-aryl-N³-alkyl/arylamidrazon werden in 75 ml Ethanol gelöst, mit dem 1.5fachen Überschuß 37 proz. Formaldehydlösung und 0.2 g 4-Toluensulfonsäure 2 h unter Rückfluß erhitzt. Nach dem Einengen auf 25 ml wird in den Tiefkühlschrank gestellt. Das Produkt kristallisiert in der Regel über Nacht aus. Es wird schnell abgesaugt und über P₄O₁₀ unter Lichtausschluß getrocknet, da die Substanzen bis auf Verbindung **22c** gegenüber Luftfeuchtigkeit und Luftsauerstoff empfindlich sind. Es wird aus Methanol umkristallisiert. Die Proben werden unter N₂ im Tiefkühlschrank aufbewahrt.

Methode B:

Es wird analog vorstehender Vorschrift gearbeitet. Als Lösungsmittel wird Eisessig verwendet, es wird 10 min unter Rückfluß erhitzt. Nach beendeter Reaktion wird das Lösungsmittel i. Vak. vollständig entfernt, der Rückstand in Methanol aufgenommen und im Tiefkühlschrank zur Kristallisation gebracht. Weitere Aufarbeitung nach Methode A, Tab. 7.

5-(4-Aryl-4,5-dihydro-1H-1,3,4-benzotriazepin-2-yl)-5-oxopentansäuremethylester **23**

0.01 mol 2-Oxadipinsäure-6-methylester-1-N¹,N³-diarylamidrazon werden wie für die Triazolinderivate **22**, Methode A umgesetzt. Die Reaktionszeit beträgt 10–20 h, die Reaktion wird dc verfolgt. Die Produkte werden aus Methanol umkristallisiert, Tab. 7.

23b

¹H-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 2.04 (m, J = 7.3 Hz, 2H, CH₂); 2.43 (t, J = 7.3 Hz, 2H, CH₂); 3.10 (t, J = 7.3 Hz, 2H, CH₂); 3.67 (s, 3H, CH₃); 4.72 (s, 2H, CH₂); 6.78 (d, J = 7.9 Hz, 1H, Ar2-H); 7.01 (m, J = 2.7 Hz, 1H, Ar1-H); 7.15 (2H: d, J = 7.9 Hz, 1H, und s, 1H, Ar2-H); 7.34 (m, J = 2.7 Hz, 4H, Ar1-H); 7.77 (s, 1H, NH) (Ar1 = nicht-kondensierter Arylsubstituent, Ar2 = kondensierter Aromat)

23f

¹H-NMR (CDCl₃) δ (ppm) = 2.05 (m, J = 7.3 Hz, 2H, CH₂); 2.43 (t, J = 7.3 Hz, 2H, CH₂); 3.10 (t, J = 7.3 Hz, 2H, CH₂); 3.68 (s, 3H, CH₃); 4.73 (s, 2H, CH₂); 6.85 (d, J = 7.6 Hz, 1H, Ar2-H); 6.89 (t, J = 7.6 Hz, 1H, Ar2-H); 7.17 (d, J = 7.6 Hz, 1H, Ar2-H); 7.21 (t, J = 7.6 Hz, 1H, Ar2-H); 7.28 (s, 4H, Ar1-H); 7.77 (s, 1H, NH) (Ar1 = nichtkondensierter Arylsubstituent, Ar2 = kondensierter Aromat).

Röntgenstrukturanalyse von **23a**

Experimentelle Daten siehe Tab. 10 und Tab. 11, weitere Angaben können beim Fachinformationszentrum Karlsruhe, Gesellschaft f. wissenschaftlich-technische Information mbH, D-76344 Eggenstein-Leopoldshafen 2, unter Angabe der Hinterlegungsnummer HCS D 401362, der Autoren und des Zeitschriftenzitates angefordert werden.

Di-(4-[3-(1-oxo-4-methoxycarbonylbut-1-yl)-3,4-dihydro-1H-1,3,4-benzotriazepin-1-yl]-phenyl)-methan (**24**)

3.4 g (0.01 mol) 2-Oxadipinsäure-6-methylester-1-N¹,N³-phenylamidrazon (**19.2a**) werden in 75 ml Eisessig gelöst und mit 2.5 ml 37 proz. Formaldehydlösung 30 min. unter Rückfluß erhitzt. Nach dem Abkühlen wird das Lösungsmittel i. Vak. entfernt und das Rohprodukt sc gereinigt (Toluol/CHCl₃ 7:3). Aus Aceton fällt ein gelber, amorpher Niederschlag, Schmp. 154–56 °C, Tab. 7.

5-Lipoxygenase-Assay

Material

Heparin-Natrium (aus Schweinemucosa) 10000 I.E./ml von Hoffmann-La Roche AG (Liquemin N 10000).– Infukoll 6% von Serum-Werk Bernburg AG (mit Dextran 70).– Ficoll-Paque von Pharmacia (Schweden).– Arachidonsäure (AA), 99 proz. Sigma; Calcium Ionophor A23187 von Boehringer:

Tab. 9: ¹H-NMR-, IR- sowie massenspektroskopische Daten der Benzotriazepinderivate **23** und **24**

	δ [ppm]					Aromaten-H (m)	NH (s)	ν [cm ⁻¹] (KBr)	m/z (%)
	CH ₃ OOC (s,3H)	-CH ₂ - (t,2H)	-CH ₂ - (m,2H)	-CH ₂ - (t,2H)	Sonstige Protonen				
23a	3,68	2,44	2,06	3,12	4,77 (s, 2H, CH ₂)	6,8-7,4 (9H)	8,77	3310 1720, 1690	351 (100, M ⁺)
23b	3,67	2,43	2,04	3,10	4,72 (s, 2H, CH ₂)	6,7-7,4 (8H)	7,77	3310 1710, 1680	385 (100, M ⁺)
23c	3,58	2,40	1,86	3,05	4,83 (s, 2H, CH ₂); 4,53 (d, 2H) / 5,69 (t, 1H, J = 4,5 Hz, CH ₂ OH)*	6,8-7,4 (8H)	9,31	3250 1710, 1670	381 (100, M ⁺)
23d	3,63	2,27	1,89	2,95	6,35 (s, 1H, CH)	6,8-7,4 (14H)	7,52	3300 1710, 1680	427 (80, M ⁺) 129 (100)
23e	3,68	2,42	2,02	3,04	4,67 (s, 2H, CH ₂)	6,8-7,4 (7H)	7,78	3310 1720, 1690	419 (100, M ⁺)
23f	3,68	2,43	2,05	3,10	4,73 (s, 2H, CH ₂)	6,8-7,3 (8H)	7,77	3310 1710, 1680	385 (100, M ⁺)
24	3,64 6H	2,37 4H	2,01 4H	3,06 4H	4,72 (s, 2x2H, CH ₂) 3,91 (s, 2H, ArCH ₂ Ar)	6,8-7,3 (16H)	8,77	3320 1710, 1680	714 (36, M ⁺) 456 (45), 185 (71)

* Lösungsmittel: DMSO-d₆

Kopplungskonstante aliphatischer Protonen: 7 Hz

(E) = Ester
(K) = Keton

Tab. 10: Experimentelle Einzelheiten und Ergebnisse der Röntgenkristallstrukturanalyse von 5-(4-Phenyl-4,5-dihydro-1H-1,3,4-benzotriazepin-2-yl)-5-oxopentansäuremethylester (23a)

Kristalldaten		Datensammlung / Verfeinerung ¹⁾	
Summenformel	C ₂₀ H ₂₁ N ₃ O ₃	Meßbereich h	0-39
Molmasse	351,4	k	0-7
Kristallsystem	orthorhombisch	l	0-21
Raumgruppe	Pca ₂ ₁	Zahl gem. Reflexe	7425
a [pm]	3289,7(5)	davon Symmetrie-unab.	3106 (R _{int} = 0,016)
b [pm]	600,7(1)	beob. Reflexe [F _o > 3,92σ (F _o)]	1895
c [pm]	1836,3(2)	Absorptionskoeffizient [cm ⁻¹]	0,80
α [°]	90,0	Absorptionskorrektur	keine
β [°]	90,0	Strukturauflösung	SHELX-86 ¹³⁴⁾
γ [°]	90,0	Strukturverfeinerung	full matrix least squares auf F ²⁾
V [pm ³] × 10 ⁶	3628,8	Reflexe/Parameter	1895/470
Z (Formeleinheiten je Elementarzelle)	8	R	0,075
Dm (Mg m ⁻³)	-	wR	0,077
Dx (Mg m ⁻³)	1,286	S	2,826
Reflexanzahl für Gitterparameter	78	(Δ/σ) _{max}	0,05
θ-Bereich für Gitterparameter [°]	8,5-11,9	(Δρ) _{min} /(Δρ) _{max} (e Å ⁻³)	-0,284/0,388
Strahlung/Wellenlänge [pm]	Mo(K _α)/71,073	Wichtungsschema	w = 2,71/(σ ² (F _o)+0,001F _o ²)
Kristallbeschreibung	gelbe klare Prismen	Meßmethode	ω/θ
Kristallgröße [mm]	0,65x0,38x0,15 (geschnitten)	Methode der Extinktionskorrektur	keine
		Standardreflexe (Intervall, Var.)	3 (60min, ±2,3 %)
		Quelle der Atomformfaktoren	SHELX-76 ¹³⁵⁾

¹⁾ keine Bestimmung der absoluten Struktur

²⁾ Behandlung der H-Atome: Lokalisierung nach geometrischen Gesichtspunkten, während der Verfeinerung: Reitermodell; H an N3 aus Differenz-Fouriermap

LTB₄; 6-trans-LTB₄; 6-trans-12-epi-LTB₄; 20-Carboxy-LTB₄; 20-Hydroxy-LTB₄; 5-HETE von CASCADE (Great Britain).

Präparation von menschlichen polymorphkernigen neutrophilen Leukozyten (PMNL)

Die Präparation von humanen PMNL erfolgte nach Roth, modifiziert nach Heinisch³⁶⁾. Heparinisiertes, venöses Blut (100 ml) von einem gesunden Probanden, der mindestens 7 d keine Analgetika eingenommen haben sollte, wird mit 0,2 Volumenanteilen 6proz. Dextran pro ml Blut unter vorsichtigem Schwenken versetzt. Das in Zentrifugengläser abgefüllte Blut bleibt im Wasserbad bei 37 °C so lange stehen, bis das obere Drittel der Proben größtenteils erythrozytenfrei ist (ca. 35–40 min). Dieser leukozytenreiche Überstand wird nach Unterschichtung mit Ficoll-Paque einer Dichtegradientenzentrifugation unterworfen (400 g; 30 min, Raumtemp.). Das erhaltene Pellett wird mit PBS-Puffer (pH = 7,4) gewaschen, die verbliebenen Erythrozyten werden mit destilliertem H₂O lysiert, danach wird mit PBS versetzt und zentrifugiert (400 g, 15 min). Nach einem weiteren Waschschrift wird mit HBS-Puffer auf eine Zellkonzentration von 5 × 10⁶ Zellen/ml eingestellt. Die Ausb. beträgt etwa 1–2 × 10⁸ Zellen.

Inkubation

Je 1 ml der Zellsuspension wird nach Temperierung im Wasserbad auf 37 °C und Zusatz von 5 µl des Lösungsmittels bzw. 5 µl der Lösung des Inhibitors nach einer Inkubationsdauer von 5 min mit Calcium-Ionophor A 23187 (Endkonzentration 5 µM) stimuliert. Nach 5 min wird der AA-Metabolismus mit 1 ml eiskaltem Methanol unter starkem Schütteln beendet. Nach Zusatz

von 5 µl konz. Essigsäure zur pH-Einstellung auf 3 bis 3,5 werden die Proben mindestens 2 h im Tiefkühlschrank gelagert. Danach wird jede Probe durch Zusatz von H₂O auf eine Methanolkonzentration von 25 vol. proz. eingestellt und 20 min bei 400 g zentrifugiert.

Extraktion

Aus dem Überstand werden die Lipoxygenase-Produkte mit Hilfe von RP-18 SPE-Kartuschen extrahiert. Die Kartuschen werden zunächst mit je 10 ml Methanol, H₂O und 25 vol. proz. Methanol konditioniert. Nach dem Waschen mit je 2 ml H₂O und 25 vol. proz. Methanol werden die Eicosanoide mit 2 ml Methanol eluiert. Nach Verdampfen des Lösungsmittels und Wiederaufnahme in 100 µl 80 vol. proz. Methanol wird durch HPLC getrennt.

HPLC Analyse

Für die Trennung der LOX-Produkte wird eine LiChrospher 100 RP-18 Säule (250 × 4 mm; 5 µm) zusammen mit einem Hewlett-Packard HP 1050 System mit quartärärer Pumpe und einem Multiwellenlängen-Detektor verwendet. Als geeignetes Elutionsmittel erwies sich Methanol/H₂O/Essigsäure 79/21/0,1 bei einem Fluß von 1 ml/min; der Wellenlängendetektor wurde auf 270 nm für LTB₄ und LTB₄-Isomere und nach 15 min auf 235 nm zur Bestimmung der 5-HETE programmiert. Die LOX-Produkte wurden durch Vergleich mit Standardsubstanzen identifiziert.

Tab. 11: Atomparameter - Koordinaten der Nichtwasserstoffatome und deren äquivalente Ausrichtungparameter (Å²)

$$U_{eq} = (1/3)\sum_i \sum_j U_{ij} a_i a_j$$

Atom	x/a	y/b	z/c	U _{eq}
C1A	0,1738(9)	-0,201(3)	0,212 (1)	0,35(2)
C2A	0,2051(4)	-0,981(2)	0,1339(7)	0,104(5)
C3A	0,2147(3)	-0,815(2)	0,0802(7)	0,085(4)
C4A	0,1779(2)	-0,701(1)	0,0464(5)	0,064(3)
C5A	0,1898(3)	-0,520(1)	-0,0073(6)	0,071(3)
C6A	0,1544(3)	-0,394(1)	-0,0384(5)	0,058(3)
C7A	0,1620(2)	-0,199(1)	-0,0852(5)	0,049(3)
C8A	0,1941(2)	-0,938(2)	-0,2000(5)	0,064(3)
C9A	0,1534(2)	-0,821(1)	-0,1971(5)	0,051(3)
C10A	0,1224(2)	-0,915(1)	-0,1546(5)	0,048(3)
C11A	0,0843(3)	-1,822(1)	-0,1577(5)	0,069(3)
C12A	0,0777(3)	-1,633(2)	-0,1988(6)	0,083(4)
C13A	0,1086(3)	-1,532(2)	-0,2353(6)	0,078(4)
C14A	0,1451(3)	-0,634(2)	-0,2368(5)	0,071(4)
C15A	0,2560(2)	-0,922(1)	-0,1213(5)	0,052(3)
C16A	0,2711(3)	-0,721(2)	-0,1499(6)	0,074(4)
C17A	0,3119(3)	-0,670(2)	-0,1423(7)	0,084(4)
C18A	0,3379(3)	-0,807(2)	-0,1092(6)	0,068(4)
C19A	0,3228(3)	-0,006(2)	-0,0816(5)	0,069(4)
C20A	0,2827(3)	-0,059(1)	-0,0860(5)	0,058(3)
N1A	0,2009(2)	-0,146(1)	-0,0884(4)	0,055(2)
N2A	0,2128(2)	-0,965(1)	-0,1285(4)	0,056(2)
N3A	0,1282(2)	-0,109(1)	-0,1126(4)	0,061(3)
O1A	0,1737(3)	-0,060(3)	0,142(1)	0,28(1)
O2A	0,2304(3)	-0,054(2)	0,1746(7)	0,175(6)
O3A	0,1203(2)	-0,451(1)	-0,0272(4)	0,072(2)
C1B	0,4065(3)	-0,672(2)	-0,2643(5)	0,073(4)
C2B	0,4383(3)	-0,403(1)	-0,1888(4)	0,047(3)
C3B	0,4315(2)	-0,215(1)	-0,1382(5)	0,052(3)
C4B	0,4703(2)	-0,078(1)	-0,1212(5)	0,051(3)
C5B	0,4607(2)	0,100(1)	-0,0665(5)	0,052(3)
C6B	0,4966(3)	0,249(1)	-0,0485(4)	0,048(3)
C7B	0,4890(2)	0,444(1)	0,0009(4)	0,046(3)
C8B	0,4654(2)	0,687(1)	0,1264(5)	0,058(3)
C9B	0,5323(2)	0,748(1)	0,0574(5)	0,052(3)
C10B	0,5037(2)	0,828(1)	0,1110(5)	0,052(3)
C11B	0,5122(3)	1,019(1)	0,1481(5)	0,062(3)
C12B	0,5486(3)	1,131(1)	0,1359(6)	0,068(3)
C13B	0,5761(3)	1,055(1)	0,0855(5)	0,058(3)
C14B	0,5682(2)	0,861(1)	0,0471(5)	0,063(3)
C15B	0,3977(2)	0,668(1)	0,0717(5)	0,053(3)
C16B	0,3721(2)	0,494(2)	0,0486(5)	0,065(3)
C17B	0,3305(3)	0,518(2)	0,0601(6)	0,079(4)
C18B	0,3158(3)	0,707(2)	0,0933(6)	0,080(4)
C19B	0,3408(3)	0,874(2)	0,1151(5)	0,073(4)
C20B	0,3811(2)	0,850(1)	0,1036(5)	0,061(3)
N1B	0,4520(2)	0,473(1)	0,0194(4)	0,047(2)
N2B	0,4400(2)	0,652(1)	0,0619(4)	0,051(2)
N3B	0,5246(2)	0,558(1)	0,0167(4)	0,050(2)
O1B	0,4038(2)	-0,4836(9)	-0,2145(4)	0,066(2)
O2B	0,4709(2)	-0,481(1)	-0,2059(4)	0,088(3)
O3B	0,5309(2)	0,2156(9)	-0,0721(4)	0,064(2)

Literatur

- 1 A. Büge, Ch. Locke, Th. Köhler, P. Nuhn, *Arch. Pharm. (Weinheim)* **1994**, *327*, 99–103.
- 2 P. Nuhn, A. Büge, P. Harenberg, H. Lettau, K. Moschner, M. Rauchmaul, R. Schneider, *Pharmazie* **1993**, *48*, 340–342.
- 3 D. Bowack, A. Lapworth, *J. Chem. Soc.* **1905**, *87*, 1854–1869.
- 4 W. Dieckmann, L. Platz, *Ber. Dtsch. Chem. ges.* **1905**, *38*, 2986–2990.
- 5 H. Stetter, R. Engl, H. Rauhut, *Chem. Ber.* **1959**, *92*, 1184–1188.
- 6 J.B. Aylword, F.L. Scott, *J. Chem. Soc. (B)*, **1969**, 1080–1084.
- 7 A.S. Shawali, A. Osman, H.H. Hassaneen, *Indian Chem.* **1972**, *10*, 965–967.
- 8 J.B. Aylword, F.L. Scott, *J. Chem. Soc.(C)*, **1970**, 968–970.
- 9 A.S. Shawali, A. Osman, *Tetrahedron* **1971**, *27*, 2517–2528.
- 10 J. Perronnet, P. Girault, *Bull. Soc. Chim. France* **1973**, 2843–2847.
- 11 K.N. Zelenin, O.V. Solod, V.A. Khrustalev, *Khim. Geterotsikl. Soedin.* **1989**, *7*, 867–887; *Chem. Abstr.* **1990**, *113*, 70910.
- 12 K.N. Zelenin, V.A. Khrustalev, V.P. Sergutina, *Zh. Org. Khim.* **1980**, *16*, 942–950; *Chem. Abstr.* **1981**, *94*, 65532.
- 13 H.J. Shine, A.K.M.M. Hoque, *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 4349–4353.
- 14 M.R. Atkinson, J.B. Polya, *J. Chem. Soc.* **1954**, 3319–3324.
- 15 H. Case, *J. Heterocycl. Chem.* **1971**, *8*, 173–175.
- 16 E. Kleinpeter, R. Borsdorf, *¹³C-NMR-Spektroskopie in der organischen Chemie* Akademie-Verlag, Berlin, **1981**.
- 17 C.K. Johnson, ORTEP. Report ORNL-5138; Oak Ridge National Laboratory, Tennessee, U.S.A., **1976**.
- 18 R. Fusco, F. Sannicolo, *Tetrahedron Lett.* **1982**, *23*, 1829–1830.
- 19 T. Köhler, J. Landgraf, P. Nuhn, *Pharmazie* **1988**, *43*, 178–184.
- 20 P. Frohberg, Dissertation, Universität Halle, **1993**.
- 21 A.S. Shawali, H.A. Albar, *Can. J. Chem.* **1986**, *64*, 871–875.
- 22 Schering AG, FR2320095, **1977**. *Chem. Abstr.* **1977**, *87*, 5962.
- 23 BASF, DE 1668025, **1971**; *Chem. Abstr.* **1970**, *72*, 78682.
- 24 M.O. Lozinskii, S.N. Kukota, P.S. Pel'kis, *Ukr. Khim. Zh.* **1967**, *33*, 1295–1296; *Chem. Abstr.* **1968**, *69*, 51762.
- 25 E. Schiewald, W. Walek, M. Heschel, Ger. Offen DE 4131544, **1993**, *Chem. Abstr.*, **1993**, *119*, 49398.
- 26 H. Biere, E. Schroeder, H. Ahrens, J.F. Kapp, I. Boettcher, *Eur. J. Med. Chem. - Chim. Ther.* **1982**, *17*, 27–34.
- 27 P.W. Neber, H. Wörner, *Liebigs Ann. Chem.* **1936**, 173–187.
- 28 N.F. Eweiss, A. Osman, *J. Heterocycl. Chem.* **1980**, *17*, 1713–1717.
- 29 H. Biere, Eur. Pat. Appl. 22906, **1981**, *Chem. Abstr.* **1981**, *95*, 62194.
- 30 Bayer AG, US 3636112, **1972**. *Chem. Abstr.* **1972**, *76*, 140166.
- 31 M.O. Lozinskii, A.A. Gershkovich, *Zh. Org. Khim.* **1972**, *8*, 785–788.
- 32 M. Mühlstedt, E. Bordes, *J. Prakt. Chem. IV* **1963**, *20*, 285–290.
- 33 F. Arndt, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1921**, *54*, 2236–2242.
- 34 G.M. Sheldrick, SHELXS86, Programm zur Lösung von Kristallstrukturen, Univ. Göttingen, **1986**.
- 35 G.M. Sheldrick, SHELXS76, Programm zur Bestimmung von Kristallstrukturen, Univ. Cambridge **1976**.
- 36 T. Köhler, M. Heinisch, M. Kirchner, G. Peinhardt, R. Hirschelmann, P. Nuhn, *Biochem. Pharmacol.* **1992**, *44*, 805–813.

[Ph306]