

# $\Delta^2$ -1,2,4-Oxadiazoline durch Kondensation von Amidoximen mit Ketonen und Aldehyden

Jürgen Lessel

Institut für Pharmazeutische Chemie der Universität Düsseldorf, Universitätsstraße 1, W-4000 Düsseldorf 1

Eingegangen am 2. Juni 1992

## $\Delta^2$ -1,2,4-Oxadiazolines by Condensation of Amidoximes with Ketones and Aldehydes

Ketone und aromatische Aldehyde cyclisieren in Eisessig mit aromatischen Amidoximen des Typs **1** zu  $\Delta^2$ -1,2,4-Oxadiazolinen **3**, in neutralen Solventien hingegen bleibt die Reaktion aus. Dieses unterschiedliche Verhalten wird durch MNDO-Berechnungen erklärt; als reaktive Spezies sind die protonierten Carbonylverbindungen anzunehmen.

Using acetic acid as a solvent, ketones and aromatic aldehydes react with amidoximes **1** to cyclic products,  $\Delta^2$ -1,2,4-oxadiazolines **3**. The lack of reactivity in neutral milieu is explained by MNDO calculations. Protonated carbonyl compounds are discussed to be the reactive species.

Nach Literaturbefunden reagieren Amidoxime wie Benzamidoxim (**1a**) glatt mit aliphatischen Aldehyden **2** ( $R = H, R' = \text{Alkyl}$ ) in Wasser bzw. wäßrig-ethanolischem Milieu zu 4,5-Dihydrooxadiazolen des Typs **3**<sup>1-3</sup>.

Aromatische Aldehyde hingegen sollen unter diesen Bedingungen mit Ausnahme von Salicylaldehyd<sup>1,3</sup> keine analoge Kondensationsreaktion eingehen. Für Ketone **2** ( $R, R' \neq H$ ) ist lediglich die Cyclisierung von Cyclohexanon mit Benzamidoxim ohne Lösungsmittel zu **3f** beschrieben<sup>4</sup>, das homologe Cycloheptanon und Cyclopentanon hingegen reagieren hier nicht<sup>4</sup>.

Da einige der resultierenden  $\Delta^2$ -1,2,4-Oxadiazoline des Typs **3** fungizid wirken<sup>5</sup>, sollte diese auch aus pharmazeutischer Sicht interessante Cyclisierungsreaktion systematisch untersucht werden.

Nun wurde versucht, diese bereits unter milden Bedingungen rasch und in hoher Ausbeute verlaufende Cyclisierungsreaktion auf Ketone und aromatische Aldehyde zu übertragen, jedoch setzte sich **1a** mit 4-Methoxybenzaldehyd weder in Ethanol noch in wäßrig-ethanolischer Lösung um, auch in der Schmelze oder in Chloroform in Gegenwart katalytischer Mengen 4-Toluolsulfonsäure waren dc nur Edukte detektierbar. Zimtaldehyd und Salicylaldehyd gaben nach mehrwöchigem Stehen in ethanolischer Lösung in äußerst geringer Ausbeute die cyclischen Produkte **4a** bzw. **b**, deren Konstitution durch IR-, <sup>1</sup>H-NMR- und Massenspektren belegt wird.

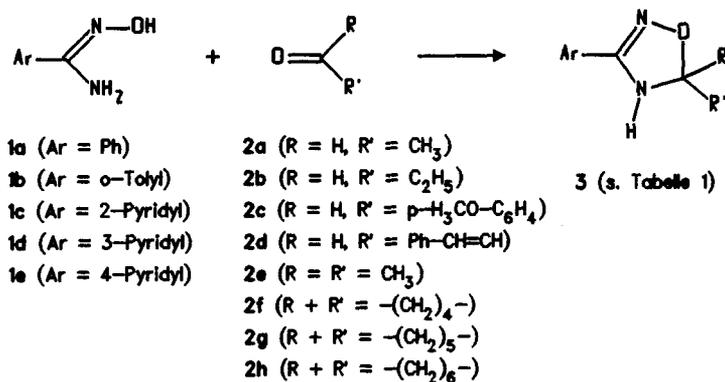
Das Oxadiazol **4b** entspricht im Schmp. dem von Zimmer<sup>3</sup> unter den gleichen Bedingungen erhaltenen, jedoch als 4,5-Dihydroderivat beschriebenen Heterocyclus.

Cyclohexanon wurde exemplarisch als Keton ausgewählt. Beläßt man es mit Benzamidoxim mehrere Wochen in ethanolischer Lösung oder ohne Solvens bei Raumtemp., so ist dc keine Umsetzung zu erkennen.

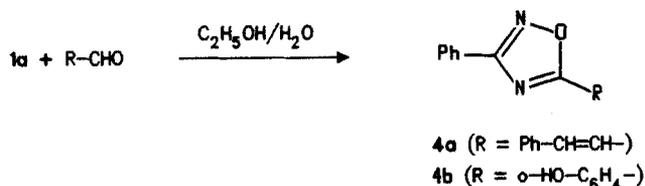
Vollkommen abweichende Ergebnisse erzielt man, wenn Benzamidoxim (**1a**) mit 4-Methoxybenzaldehyd und Zimt-

### Umsetzungen und Ergebnisse

Nacharbeiten der Umsetzung von Benzamidoxim (**1a**) mit aliphatischen Aldehyden nach den Vorschriften von Tiemann<sup>2</sup> und Zimmer<sup>3</sup> bestätigt deren Angaben. Die Konstitution der Cyclisierungsprodukte **3a** und **b** wird durch spektroskopische Daten gestützt.



Formelschema 1



Formelschema 2

aldehyd oder Ketonen wie Aceton, Cyclopentanon, -hexanon und -heptanon in Eisessig mehrere Wochen bei Raumtemp. belassen oder einige h auf 80-100°C erhitzt wird. Die entspr. Cyclisierungsprodukte **3c-h** (Tabelle 1), die in mittlerer Ausbeute isolierbar sind, fallen direkt aus, oder sie lassen sich nach Entfernen des Lösungsmittels i. Vak. gewinnen.

Tab. 1: Cyclisierungsprodukte 3

	Ar	R, R'	$\tilde{\nu}$ (NH) (cm <sup>-1</sup> )	$\delta$ (NH) (ppm)	$\delta$ (5-H) (ppm)	LM
3a	Ph	H, CH <sub>3</sub>	3260	7.8-7.2	5.8-5.5	a)
3b	Ph	H, C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	3230	4.80	5.64	b)
3c	Ph	H, p-H <sub>3</sub> C-O-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	3226	4.95	6.48	b)
3d	Ph	H, -CH=CH-Ph	3205	4.87	6.26	b)
3e	Ph	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -	3221	4.67	-	b)
3f	Ph	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> -	3216	4.54	-	b)
3g	Ph	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>6</sub> -	3292	4.50	-	b)
3h	Ph	CH <sub>3</sub> , CH <sub>3</sub>	3214	4.54	-	b)
3i	o-Tolyl	H, p-H <sub>3</sub> C-O-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	3196	7.78	6.44	a)
3k	o-Tolyl	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -	3203	7.6-7.2	-	a)
3l	o-Tolyl	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> -	3200	3.31	-	a)
3m	2-Pyridyl	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -	3237	5.65	-	b)
3n	2-Pyridyl	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> -	3320	5.88	-	b)
3o	3-Pyridyl	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> -	3210	4.70	-	b)
3p	3-Pyridyl	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> -	3275	7.64	-	a)
3q	4-Pyridyl	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> -	3226	4.87	-	b)

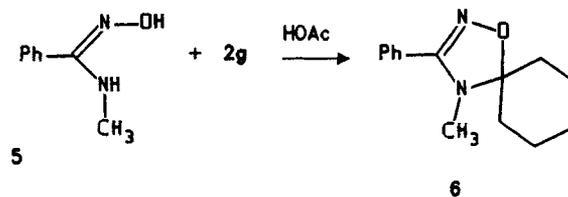
LM: Lösungsmittel, a) [D<sub>6</sub>]DMSO, b) CDCl<sub>3</sub>

Um diesen Syntheseweg der Kondensation von Amidoximen mit Ketonen und aromatischen Aldehyden in Eisessig zu verallgemeinern, wurden folgende Umsetzungen vorgenommen:

2-Methylbenzamidoxim (**1b**) reagiert mit 4-Methoxybenzaldehyd, Cyclopentanon und -hexanon zu den Oxadiazol-

derivaten **3i-l**. Das Reaktionsprinzip ist auch auf heteroaromatische Amidoxime wie die isomeren Pyridincarboxamidoxime **1c-e** übertragbar, hier resultieren die Cyclisierungsprodukte **3m-q** in mäßigen bis guten Ausbeuten.

Als *N*-monosubstituierte Analogsubstanz wurde *N*-Methylbenzamidoxim (**5**) exemplarisch mit Cyclohexanon zu der Spiroverbindung **6** umgesetzt.



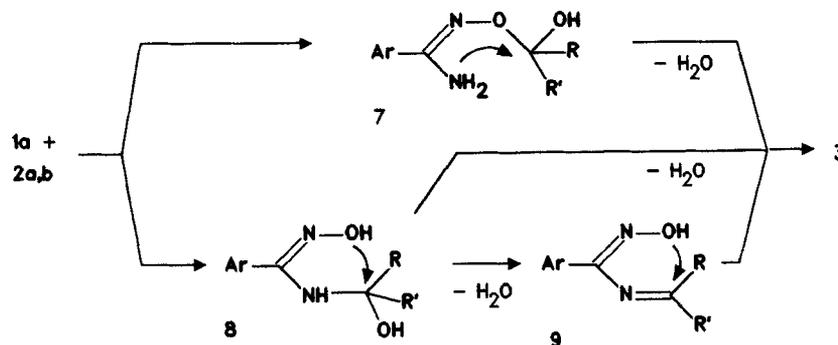
Formelschema 3

Die ringgeschlossene Struktur der Heterocyclen des Typs **3** folgt aus den spektroskopischen Daten (Tabelle 1): In den IR-Spektren der N<sup>4</sup>-unsubstituierten Dihydrooxadiazole **3a-d** und **i** wird die NH-Valenzschwingung als starke Bande bei ca. 3200 cm<sup>-1</sup> registriert. Die Cyclisierungsprodukte **3a-q** und **6** weisen in den Massenspektren einen Molpeak auf; darüber hinaus sind bei den Spiroverbindungen **3e, f** und **k-m** sowie **3o, p** die Fragmentionen "M<sup>+</sup> - C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>" sowie m/z = 55 entsprechend "H<sub>2</sub>C=CH-C≡O<sup>+</sup>" charakteristisch<sup>6)</sup>. In den Protonenresonanzspektren der N<sup>4</sup>-un-, 5-monosubstituierten Heterocyclen **3a-d** und **i** wird das Signal des Methinprotons 5-H bei jeweils ca. 5,5-6,5 ppm registriert, und die vicinale Kopplung <sup>3</sup>J<sub>5,H,NH</sub> ist nach D<sub>2</sub>O-Austausch nicht mehr erkennbar. Zu **3** konstitutionsisomere Imine des Typs **9** können somit sicher ausgeschlossen werden. Die Lage des NH-Protons ist erwartungsgemäß stark lösungsmittelabhängig. Die Struktur der 5,5-dialkylierten Oxadiazolderivate **3e-h** und **3k-q** wird durch die exemplarische Aufnahme eines <sup>13</sup>C-NMR-Spektrums bestätigt: hier belegt die chem. Verschiebung des Spiro-C-Atoms von **3f** -  $\delta$  = 98 ppm - die cyclische Struktur.

### Reaktionsmechanismus

Der beschriebene Verlauf der Cyclisierung von Amidoximen mit Aldehyden<sup>5)</sup> weist Widersprüche auf.

Folgende Betrachtungen sind als sicher anzunehmen: In Abwesenheit von Säure kann das Amidoxim **1a** durch nucleophilen Angriff des Sauerstoffatoms an die Carbonylfunktion von Acet- bzw. Propionaldehyd ein Halbacetal **7** bilden, das zu den Heterocyclen **3a, b** kondensiert. Alternativ ist eine Reaktion des "Amid"-N-Atoms von **1a** zu einer carbinolaminartigen Struktur **8** denkbar, die entweder direkt



Formelschema 4

– nach Art einer  $S_N2$ -Reaktion – oder nach Dehydratisierung zu dem Imin **9** die Produkte **3a, b** liefert. Die Carbonylaktivität von Ketonen und aromatischen Aldehyden ist jedoch offensichtlich zu gering, hier bleibt die Reaktion aus. Zimtaldehyd verhält sich wie ein vinyloger aromatischer Aldehyd.

In Anwesenheit von Protonendonatoren, d.h. bei Verwendung von Eisessig als Solvens, ist einerseits Protonierung der Carbonylverbindung zu **10** denkbar, was deren Elektrophilie erhöht. Andererseits kann auch die Dehydratisierung der Zwischenprodukte **7** bzw. **8** zu den entspr. Oxoniumionen **11** bzw. Iminiumionen **12** oder der aus diesen erfolgende Ringschluß protonenkatalysiert verlaufen, wobei die entspr. protonierten Spezies eine erhöhte Reaktivität aufweisen.

Die Bildung der Heteroaromaten **4a** und **b** kann nicht durch Reaktion des Amidoxims mit durch Autoxidation entstandener Zimt- bzw. Salicylsäure erklärt werden; Benzamidoxim reagiert nämlich bei Raumtemp. mit Salicylsäure in ethanolischer Lösung auch nach mehreren Wochen nicht. Vielmehr sind hier im Rahmen der Autoxidation der Aldehyde bekannte Intermediate, wie z.B. die entspr. Benzoyl- und Cinnamoyl-Radikale, als reaktive Spezies zu diskutieren.

#### MNDO-Berechnungen

Um die unterschiedliche Reaktivität von aliphatischen Aldehyden einerseits und (vinylogen) aromatischen Aldehyden sowie Ketonen andererseits, gegenüber Amidoximen in Abhängigkeit vom Lösungsmittel erklären zu können, wurden exemplarische MNDO-Berechnungen mit dem semiempirischen quantenchemischen Molekülorbitalprogramm "VAMP" durchgeführt. In Tab. 2 sind die ermittelten Bildungsenthalpien ausgewählter Edukte und Produkte sowie deren Differenzen aufgeführt. Diese Werte sagen hier verallgemeinernd bei thermodynamischer, d.h. produktorientierter Betrachtungsweise eine Abnahme der Reaktionsenthalpien von aliphatischen über aromatische Aldehyde zu den Ketonen hin voraus und stehen mit den experimentellen Beobachtungen in Einklang.

Mit Hilfe der von Fukui<sup>7,8)</sup> entwickelten Störungstheorie sollte nun aus kinetischer Sicht, d.h. eduktorientiert, die

Tab. 2: Bildungsenthalpien (kJ/mol)

Edukte*		Produkte*		Differenz
<b>1a</b> + <b>2a</b>	-124.2	<b>3a</b> + H <sub>2</sub> O	-169.9	-45.8
<b>1a</b> + <b>2c</b>	-153.8	<b>3c</b> + H <sub>2</sub> O	-187.8	-34.0
<b>1a</b> + <b>2g</b>	-193.3	<b>3f</b> + H <sub>2</sub> O	-201.7	-8.5

\* Formeln siehe Schema 1

Wechselwirkung der potentiell reaktiven nucleophilen Zentren des Amidoxims **1a** mit Acetaldehyd (**2a**), 4-Methoxybenzaldehyd (**2c**) und Cyclohexanon (**2g**) untersucht werden. Die hierzu benötigten Ladungen, Orbitalenergien und -besetzungen sind in den Tab. 3 und 4 angegeben, wobei auch die entspr. protonierten Carbonylverbindungen **10c** und **g** berechnet wurden.

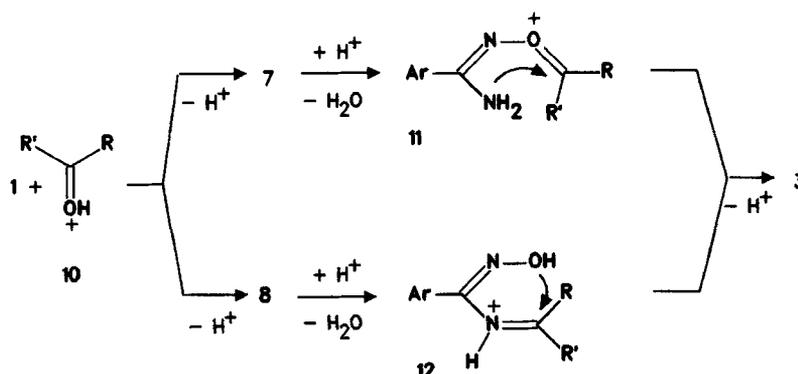
Tab. 3: MNDO-Ladungsdichten

Verbindung	Atom	Ladung
<b>1a</b>	NH <sub>2</sub>	-0.255
	OH	-0.223
<b>2a</b>	C=O	0.242
<b>2c</b>	C=O	0.311
<b>2g</b>	C=O	0.217
<b>10c</b> *	*C-OH	0.384
<b>10g</b> *	*C-OH	0.377

\* **10c**: protoniertes **2c**, **10g**: protoniertes **2g**

Nach einer von Klopman und Salem entwickelten Gleichung<sup>9,10)</sup> läßt sich die "Störung" vereinfachend durch Addition eines Ladungstermes, der die elektrostatische Wechselwirkung zwischen den unterschiedlich geladenen nucleophilen und elektrophilen Zentren nach dem Coulomb'schen Gesetz beschreibt, und einem Orbitalterm, der die Interaktionen der beteiligten Orbitale wiedergibt, berechnen<sup>11)</sup>.

Die Werte aus den Tab. 3 bis 5 lassen folgende Schlüsse zu:



Formelschema 5

Tab. 4: Orbitalenergien und -koeffizienten

Verbindung	Orbital-Nr.	Eigenwert (eV) [a]	Atom	c [b]	Orbital-Typ	relevant [c]
<b>1a</b>	26	-9.45	NH <sub>2</sub>	0.48	π, HOMO	+
			OH	0.47		
	23	-11.33	NH <sub>2</sub>	0.34	π	-
			OH	0.46		
	22	-12.28	NH <sub>2</sub>	0.60	π	-
			OH	0.39		
<b>2a</b>	10	0.75	C=O	0.78	π*, LUMO	+
	11	3.37	C=O	0.35	σ*, NLUMO	
	12	3.77	C=O	0.39	σ*	
	13	3.81	C=O	0.19	σ*	
	14	4.03	C=O	0.53	σ*	
	15	5.24	C=O	0.30	σ*	
	16	7.21	C=O	0.68	σ*	
<b>2c</b>	27	-0.47	C=O	0.30	π*, LUMO	+
	29	1.30	C=O	0.66	π*	
	30	2.37	C=O	0.34	π*	
	48	7.48	C=O	0.68	σ*	
<b>2g</b>	21	0.71	C=O	0.76	π*, LUMO	+
	38	7.28	C=O	0.67	σ*	
<b>10c*</b>	27	-6.13	*C-OH	0.62	π*, LUMO	+
	29	-4.03	*C-OH	0.47	π*	
	48	1.71	*C-OH	0.52	σ*	
<b>10g*</b>	21	-6.84	*C-OH	0.86	π*, LUMO	+

\* **10c**: protoniertes **2c**, **10g**: protoniertes **2g**

[a] Energie des betrachteten Molekülorbitals

[b] Der Koeffizient c gibt den Beitrag des Atomorbitals zum Molekülorbital an. Außerdem stellt dessen Quadrat ein Maß für die Elektronenverteilung dar.

[c] Als "relevant" für die untersuchten Nucleophil-Elektrophil-Reaktionen werden nur die tiefliegenden unbesetzten π\*-MO des Elektrophils und die hochliegenden besetzten π-Molekülorbitale des Nucleophils angesehen; diese sind mit "+" gekennzeichnet.

Die Reaktion des Amidoxims mit Acetaldehyd (**2a**) ist orbital kontrolliert. Die hohe Dielektrizitätskonstante des Solvens Wasser ( $\epsilon_r = 80.3$ ) verringert nämlich den Ladungsterm. Die für Ethanol ( $\epsilon_r = 24.6$ ) bzw. Eisessig ( $\epsilon_r = 6.2$ ) berechneten *Coulomb*-Terme für die Reaktion von Benzamidoxim mit 4-Methoxybenzaldehyd (**2c**) und Cyclohexanon (**2g**) sind um einen Faktor von ca. 3 bzw. 18 größer. Dies allein erklärt jedoch nicht das Ausbleiben der Cyclisierungsreaktion in Ethanol verglichen mit Eisessig, denn in Ethylacetat, das eine Dielektrizitätskonstante von  $\epsilon_r = 6.0$  aufweist, setzt sich Benzamidoxim nicht mit Cyclohexanon um.

Die positive Partialladung am Carbonyl-C des Aldehyds **2c** und des Ketons **2g** wird durch die Protonierung zu **10c** und **g** logischerweise erhöht (Tab. 3). Bemerkenswert ist der Effekt der Protonierung auf die Lage der unbesetzten π\*-Orbitale der Carbonylverbindungen (Tab. 4) und somit auf die Grenzorbitalterme (Tab. 5): die Orbitalenergien werden um ca. 6 eV gesenkt, dies vergrößert die Orbitalterme um einen Faktor von ca. 2-4. Somit kann festgestellt werden, daß die Protonierung der Aldehyde und Ketone

$$\Delta E = \frac{-Q_{\text{nuc}} \cdot Q_{\text{elek.}}}{\epsilon \cdot R} \cdot \sum \frac{2 (c_{\text{nuc}} \cdot c_{\text{elek}} \cdot \beta)^2}{E_{\text{HOMO(nuc.)}} - E_{\text{LUMO(elek.)}}}$$

	<i>Coulomb</i> -Term	Grenzorbital-Term
ΔE	Energie, die aus der Wechselwirkung der Zentren resultiert	
Q <sub>nuc.</sub>	Ladung des nucleophilen Zentrums	
Q <sub>elek.</sub>	Ladung des elektrophilen Zentrums	
ε	lokale Dielektrizitätskonstante, ε = ε <sub>0</sub> × ε <sub>r</sub>	
R	Abstand zwischen den Zentren, hier wurde R = 0.15 nm angenommen	
c	Koeffizient des Atomorbitals im Molekülorbital	
β	Resonanzintegral	
E	Energie (Eigenwert) des Molekülorbitals	

Tab. 5: Ladungs- und Orbitalterme (kJ/mol)

Reaktanden	Orbitalterm <sup>a</sup>	Ladungsterm	
<b>1a</b> (NH <sub>2</sub> ) + <b>2a</b>	357	0.71	a)
<b>1a</b> (OH) + <b>2a</b>	292	0.62	a)
<b>1a</b> (NH <sub>2</sub> ) + <b>2c</b>	360	2.99	b) 11.85 c)
<b>1a</b> (OH) + <b>2c</b>	299	2.61	b) 10.36 c)
<b>1a</b> (NH <sub>2</sub> ) + <b>2g</b>	340	2.08	b) 8.27 c)
<b>1a</b> (OH) + <b>2g</b>	277	1.82	b) 7.23 c)
<b>1a</b> (NH <sub>2</sub> ) + <b>10c*</b>	787		14.63 c)
<b>1a</b> (OH) + <b>10c*</b>	661		12.80 c)
<b>1a</b> (NH <sub>2</sub> ) + <b>10g*</b>	1319		14.37 c)
<b>1a</b> (OH) + <b>10g*</b>	1123		12.56 c)

\* **10c**: protoniertes **2c**, **10g**: protoniertes **2g**

a) H<sub>2</sub>O, b) C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>OH, c) HOAc

# nach Lit.<sup>[7]</sup> wird für β<sub>CN</sub> ein Wert von 7.20 eV und für β<sub>CO</sub> ein Wert von 7.05 eV bei Wechselwirkungsabständen von 150 pm angenommen.

sowohl den Ladungs- als auch den Orbitalterm für die Reaktion mit Benzamidoxim drastisch erhöht, was das unterschiedliche Verhalten erklärt. Weiterhin ergibt sich, daß für alle berechneten Umsetzungen das "Amid"-Stickstoffatom eine geringfügig erhöhte Reaktivität verglichen mit der "Oxim"-Hydroxygruppe aufweist. Dies spricht eher für einen Reaktionsverlauf über die carbinolaminartige Zwischenstufe **8** als über halbacetalartige Intermediate des Typs **7**.

Somit wurde ein allgemeiner, präparativ äußerst einfacher Syntheseweg zur Stoffklasse substituierter Δ<sup>2</sup>-1,2,4-Oxadiazoline geschaffen und der Mechanismus plausibel erklärt.

## Experimenteller Teil

Schmp.: Linström, uncorr.- IR: Perkin-Elmer-IR-Spektralphotometer 177 und Perkin-Elmer-FT-IR-Spektralphotometer 1600, KBr-Preßlinge, Wellenzahlen  $\tilde{\nu}$  (cm<sup>-1</sup>).- <sup>1</sup>H-NMR: Bruker AC-200 (200 MHz) und Varian

FT-80A (80 MHz).-  $^{13}\text{C}$ -NMR: Bruker AC-200 (50 MHz); int. Stand. TMS; ppm,  $\delta$ -Skala.- MS: Finnigan 3500; Ionisierungsenergie 70 eV.- DC: DC-Alufolien, Kieselgel 60 F 254 (Merck), Ethylacetat/Triethylamin (100 + 2); Detektion: UV-Lösung bei 254 nm, für Amidoxime 3proz. wäßrige  $\text{FeCl}_3$ -Lösung.- Elementaranalysen: Zentrale Einrichtung Chemie/Pharmazie "Mikroanalyse" der Universität Düsseldorf.

MNDO-Berechnungen: "VAMP" (Erlangen Vectorized Molecular Orbital Package), Version 4.40, unter Verwendung des Keyword "PRECISE"; Convex C210, Rechenzentrum der Universität Düsseldorf. Eingangsgeometrien: Alchemy II (TRIPOS Associates, Inc., 1988) und PCMODEL (Serena Software, Version 4.0).

### $\Delta^2$ -1,2,4-Oxadiazoline **3** (Allgemeine Vorschrift)

Das Amidoxim **1** wird mit der Carbonylverbindung **2** in 30 ml HOAc bei Raumtemp. belassen bzw. erhitzt, man engt i. Vak. zur Trockne ein.

#### (Z)-2-Methyl-benzamidoxim (**1b**)

58.5 g (0.50 mol) 2-Methylbenzonitril werden mit 41.7 g (0.60 mol)  $\text{NH}_2\text{OH} \times \text{HCl}$  und 63.6 g (0.60 mol) wasserfreiem  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  in 600 ml  $\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}/\text{H}_2\text{O}$  (1 + 1) 3 h erhitzt, der Alkohol wird i. Vak. abdestilliert. Weißes Pulver vom Schmp. 137° ( $\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$ ). Ausb. 26.0 g (35%).- IR:  $\tilde{\nu}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) = 3490 (s), 3370 (s), 3220 (br; NH), 3600-2700 (OH), 1655 (s, C=N).-  $^1\text{H}$ -NMR ( $[\text{D}_6]\text{DMSO}$ ):  $\delta$  (ppm) = 9.31 (s; 1H, OH; aust.), 7.22 ("s"; 4H, arom. H), 5.69 (s; 2H,  $\text{NH}_2$ ; aust.), 2.34 (s; 3H,  $\text{CH}_3$ ).-  $\text{C}_8\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}$  (150.2) Gef. (ms) 150.- Ber. C 64.0 H 6.71 N 18.7 Gef. C 63.9 H 6.61 N 18.6.

#### (Z)-Pyridin-2-carboxamidoxim (**1c**)

Darst. nach Lit.<sup>12</sup>). Weiße Nadeln vom Schmp. 117°C ( $\text{CH}_3\text{OH}$ ).- IR:  $\tilde{\nu}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) = 3480 (s), 3355 (s), 3150 (s, br; NH), 3600-2300 (OH), 1645 (s, C=N).-  $^1\text{H}$ -NMR ( $[\text{D}_6]\text{DMSO}$ ):  $\delta$  (ppm) = 9.92 (s; 1H, OH; aust.), 8.57 (dt; 1H, 6-H;  $^3\text{J} = 4.8$ ,  $^4\text{J} = 1.2$  Hz,  $^5\text{J} = 1.2$  Hz), 7.95-7.64 (m; 2H, 3-H, 4-H), 7.56-7.28 (m; 1H, 5-H), 5.84 (s; 2H,  $\text{NH}_2$ ; aust.).-  $\text{C}_6\text{H}_7\text{N}_3\text{O}$  (137.1) Gef. (ms) 137.- Ber. C 52.5 H 5.14 N 30.6 Gef. C 52.4 H 5.05 N 30.4.

#### (Z)-Pyridin-3-carboxamidoxim (**1d**)

41.6 g (0.40 mol) 3-Cyanpyridin in 150 ml  $\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$  werden mit 29.2 g (0.42 mol)  $\text{NH}_2\text{OH} \times \text{HCl}$  und 16.8 g (0.42 mol) NaOH, gelöst in 150 ml  $\text{H}_2\text{O}$ , versetzt. Nach Abklingen der exothermen Reaktion wird der Alkohol i. Vak. abdestilliert. Weiße Kristalle vom Schmp. 131°C ( $\text{CH}_3\text{OH}/\text{Diisopropylether}$ ). Ausb. 36.8 g (67%).- IR:  $\tilde{\nu}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) = 3420 (s), 3150 (s, br; NH), 3600-2300 (OH), 1645 (s, C=N).-  $^1\text{H}$ -NMR ( $[\text{D}_6]\text{DMSO}$ ):  $\delta$  (ppm) = 9.85 (s; 1H, OH; aust.), 8.88 (d; 1H, 2-H;  $^4\text{J} = 1.9$  Hz), 8.57 (dd; 1H, 6-H;  $^3\text{J} = 4.8$ ,  $^4\text{J} = 1.9$  Hz), 8.03 ("dt"; 1H, 4-H;  $^3\text{J} = 8.1$ ,  $^4\text{J} = 1.9$  Hz (2 x)), 7.40 (dd; 1H, 5-H;  $^3\text{J} = 8.1$ ,  $^3\text{J} = 4.8$  Hz), 5.99 (s; 2H,  $\text{NH}_2$ ; aust.).-  $\text{C}_6\text{H}_7\text{N}_3\text{O}$  (137.1) Gef. (ms) 137.- Ber. C 52.5 H 5.14 N 30.6 Gef. C 52.6 H 5.15 N 30.6.

#### (Z)-Pyridin-4-carboxamidoxim (**1e**)

20.8 g (0.20 mol) 4-Cyanpyridin in 75 ml  $\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$  werden mit 14.6 g (0.21 mol)  $\text{NH}_2\text{OH} \times \text{HCl}$  und 8.4 g (0.21 mol) NaOH, gelöst in 75 ml  $\text{H}_2\text{O}$ , versetzt. Nach Abklingen der exothermen Reaktion saugt man ab. Weiße Nadeln vom Schmp. 207°C ( $\text{CH}_3\text{OH}$ ). Ausb. 25.5 g (93%).- IR:  $\tilde{\nu}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) = 3465 (s), 3320 (s), 3170 (s, br; NH), 3600-2300 (OH), 1635 (s, C=N).-  $^1\text{H}$ -NMR ( $[\text{D}_6]\text{DMSO}$ ):  $\delta$  (ppm) = 10.04 (s; 1H, OH; aust.), 8.58 ("dd"; 2H, 2-H, 6-H;  $^3\text{J} = 4.7$ ,  $^4\text{J} = 1.6$  Hz), 7.64 ("dd"; 2H, 3-H, 5-H;  $^3\text{J} = 4.7$ ,  $^4\text{J} = 1.6$  Hz; AA'BB'-System), 6.00 (s; 2H,  $\text{NH}_2$ ; aust.).-  $\text{C}_6\text{H}_7\text{N}_3\text{O}$  (137.1) Gef. (ms) 137.- Ber. C 52.5 H 5.14 N 30.6 Gef. C 52.4 H 5.33 N 30.7.

#### 5-Methyl-3-phenyl-4,5-dihydro-1,2,4-oxadiazol (**3a**)

Aus 1.36 g (10.0 mmol) **1a**<sup>13</sup>) und 0.78 g (18.0 mmol)  $\text{CH}_3\text{CHO}$  nach Lit.<sup>2</sup>). Weiße Kristalle vom Schmp. 74°C ( $\text{H}_2\text{O}$ ; Lit.<sup>2</sup>): Schmp. 82°C). Ausb. 1.40 g (86%).- IR:  $\tilde{\nu}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) = 3260 (s, NH).- MS (50°C): m/z (rel.Int./%) = 162 (14,  $\text{M}^{+}$ ), 147 (69), 119 (97), 103 (97), 91 (42), 77 (100).-  $^1\text{H}$ -NMR ( $[\text{D}_6]\text{DMSO}$ ):  $\delta$  (ppm) = 7.83-7.20 (m; 6H, arom. H, NH; davon 1H aust.), 5.83-5.51 (m; 1H, 5-H; nach  $\text{D}_2\text{O}$ -Aust. q ( $^3\text{J} = 5.1$  Hz)), 1.36 (d; 3H,  $\text{CH}_3$ ;  $^3\text{J} = 5.1$  Hz).-  $\text{C}_9\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}$  (162.2) Ber. C 66.6 H 6.21 N 17.3 Gef. C 66.4 H 6.30 N 17.4.

#### 5-Ethyl-3-phenyl-4,5-dihydro-1,2,4-oxadiazol (**3b**)

Aus 1.36 g (10.0 mmol) **1a**<sup>13</sup>) und 0.87 g (15.0 mmol)  $\text{C}_2\text{H}_5\text{CHO}$  nach Lit.<sup>3</sup>). Weiße Kristalle vom Schmp. 71°C ( $\text{H}_2\text{O}$ ; Lit.<sup>3</sup>): Schmp. 64°C). Ausb. 1.20 g (68%).- IR:  $\tilde{\nu}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) = 3230 (s, br, NH).- MS (60°C): m/z (rel.Int./%) = 176 (9,  $\text{M}^{+}$ ), 147 (43), 119 (100), 103 (33), 77 (95).-  $^1\text{H}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) = 7.80-7.48 (m; 2H, 2'-H, 6'-H), 7.48-7.20 (m; 3H, 3'-H - 5'-H), 5.64 ("q"; 1H, 5-H; "J" = 4.6 Hz; nach  $\text{D}_2\text{O}$ -Aust. t), 4.80 ("s"; 1H, NH; aust.), 2.00-1.57 (m; 2H,  $\text{CH}_2$ ), 1.01 (t; 3H,  $\text{CH}_3$ ;  $^3\text{J} = 7.3$  Hz).-  $\text{C}_{10}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}$  (176.2) Ber. C 68.2 H 6.86 N 15.9 Gef. C 67.9 H 6.84 N 15.9.

#### 5-(4-Methoxyphenyl)-3-phenyl-4,5-dihydro-1,2,4-oxadiazol (**3c**)

Aus 4.0 g (29.4 mmol) **1a**<sup>13</sup>) und 8.0 g (59.0 mmol) 4-Methoxybenzaldehyd nach allg. Vorschrift (5 d, Raumtemp.). Weißes leichtes Pulver vom Schmp. 118°C (Diisopropylether/Cyclohexan). Ausb. 1.9 g (25%).- IR:  $\tilde{\nu}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) = 3226 (s, NH).- MS (80°C): m/z (rel.Int./%) = 254 (5,  $\text{M}^{+}$ ), 208 (4), 151 (37), 135 (100), 77 (78).-  $^1\text{H}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) = 7.76-7.54 (m; 2H, 2-H, 6-H ( $\text{C}_6\text{H}_5$ )), 7.50-7.31 (m; 5H, 3-H - 5-H ( $\text{C}_6\text{H}_5$ ), 2-H, 6-H ( $\text{C}_6\text{H}_4\text{-OCH}_3$ )), 6.90 ("d"; 2H, 3-H, 5-H ( $\text{C}_6\text{H}_4\text{OCH}_3$ ); AA'BB'-System), 6.48 (d; 1H, 5-H;  $^3\text{J} = 3.6$  Hz; nach  $\text{D}_2\text{O}$ -Aust. s), 4.95 ("s"; br, 1H, NH; aust.), 3.80 (s; 3H,  $\text{CH}_3$ ).-  $\text{C}_{15}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_2$  (254.3) Ber. C 70.9 H 5.55 N 11.0 Gef. C 70.9 H 5.36 N 11.2.

#### (E)-3-Phenyl-5-styryl-4,5-dihydro-1,2,4-oxadiazol (**3d**)

Aus 4.0 g (29.4 mmol) **1a**<sup>13</sup>) und 8.0 g (60.5 mmol) Zimtaldehyd nach allg. Vorschrift (5 d, Raumtemp.). Hellgelbe Kristalle vom Schmp. 112°C (Ether). Ausb. 2.4 g (33%).- IR:  $\tilde{\nu}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) = 3205 (s, NH).- MS (80°C): m/z (rel.Int./%) = 250 (15;  $\text{M}^{+}$ ), 173 (10), 146 (38), 130 (100), 104 (44), 103 (44), 77 (23).-  $^1\text{H}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) = 7.78 (m; 2H, 2-H, 6-H ( $3\text{-C}_6\text{H}_5$ )), 7.55-7.33 (m; 8H, 3-H - 5-H ( $3\text{-C}_6\text{H}_5$ ), 2-H - 6-H ( $\text{C}_6\text{H}_5\text{-CH=CH}$ )), 6.86 (d; 1H,  $\text{C}_6\text{H}_5\text{-CH}$ ;  $^3\text{J} = 15.6$  Hz), 6.42 (dd; 1H,  $\text{C}_6\text{H}_5\text{-CH=CH}$ ;  $^3\text{J} = 15.6$ ,  $^3\text{J} = 7.2$  Hz), 6.26 (dd; 1H, 5-H;  $^3\text{J} = 7.2$ ,  $^3\text{J} = 3.3$  Hz; nach  $\text{D}_2\text{O}$ -Aust. d), 4.87 (s; br, 1H, NH; aust.).-  $\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}$  (250.3) Ber. C 76.8 H 5.64 N 11.2 Gef. C 77.0 H 5.75 N 10.7.

#### 3-Phenyl-1-oxa-2,4-diaza-spiro[4,4]nonen-2 (**3e**)

Aus 4.0 g (29.4 mmol) **1a**<sup>13</sup>) und 7.0 g (83.2 mmol) Cyclopentanon nach allg. Vorschrift (1 h, Rückfluß). Reinigungssäule Kieselgel, 10 cm x 2.5 cm, Ethylacetat/Triethylamin (100 + 2),  $R_f = 0.9$ . Weiße feine Nadelchen vom Schmp. 146°C (Diisopropylether). Ausb. 0.5 g (8%).- IR:  $\tilde{\nu}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) = 3221 (s, NH).- MS (50°C): m/z (rel.Int./%) = 202 (56,  $\text{M}^{+}$ ), 173 (75), 119 (56), 118 (39), 103 (42), 77 (50), 55 (100).-  $^1\text{H}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) = 7.75-7.50 (m; 2H, 2'-H, 6'-H), 7.50-7.25 (m; 3H, 3'-H - 5'-H), 4.67 (s; 1H, NH; aust.), 2.30-1.55 (m; 8H, 6-H<sub>2</sub> - 9-H<sub>2</sub>).-  $\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}$  (202.3) Ber. C 71.3 H 6.98 N 13.9 Gef. C 71.5 H 6.84 N 13.9.

#### 3-Phenyl-1-oxa-2,4-diaza-spiro[4,5]decen-2 (**3f**)

Aus 4.0 g (29.4 mmol) **1a**<sup>13</sup>) und 8.0 g (81.5 mmol) Cyclohexanon nach allg. Vorschrift (5 d, Raumtemp.; das Produkt fällt aus). Weiße feine

Nadelchen vom Schmp. 212°C (HOAc; Lit.<sup>14</sup>): Schmp. 160°C). Ausb. 0.8 g (13%).- IR:  $\tilde{\nu}$  (cm<sup>-1</sup>) = 3216 (s, NH).- MS (120°C): m/z (rel.Int./%) = 216 (6, M<sup>+</sup>), 187 (3), 173 (38), 118 (79), 104 (47), 103 (50), 77 (50), 76 (59), 55 (100).- <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  (ppm) = 7.75-7.50 (m; 2H, 2'-H, 6'-H), 7.50-7.25 (m; 3H, 3'-H - 5'-H), 4.54 (s; 1H, NH; aust.), 2.25-1.30 (m; 10 H, 6-H<sub>2</sub> - 10-H<sub>2</sub>).- <sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>, DEPT-Spektrum):  $\delta$  (ppm) = 155.34 (C-3), 130.57 (C-4'), 128.60, 126.36 (C-2', C-3', C-5', C-6'), 126.21 (C-1'), 97.96 (C-5), 36.84 (C-6, C-10), 24.79 (C-8), 23.36 (C-7, C-9).- C<sub>13</sub>H<sub>16</sub>N<sub>2</sub>O (216.3) Ber. C 72.2 H 7.46 N 13.0 Gef. C 71.9 H 7.57 N 12.8.

### 3-Phenyl-1-oxa-2,4-diaza-spiro[4,6]undecen-2 (3g)

Aus 4.0 g (29.4 mmol) **1a**<sup>13</sup> und 6.7 g (59.7 mmol) Cycloheptanon nach allg. Vorschrift (3 h, 80°C). Weiße feine Nadeln vom Schmp. 141°C (CH<sub>3</sub>OH/Ether). Ausb. 1.6 g (24%).- IR:  $\tilde{\nu}$  (cm<sup>-1</sup>) = 3292 (s, NH).- MS (70°C): m/z (rel.Int./%) = 230 (0.4, M<sup>+</sup>), 188 (1), 174 (2), 104 (29), 77 (19), 55 (100).- <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  (ppm) = 7.75-7.50 (m; 2H, 2'-H, 6'-H), 7.46-7.25 (m; 3H, 3'-H - 5'-H), 4.50 (s; 1H, NH; aust.), 2.40-1.90 (m; 4H, 6-H<sub>2</sub>, 11-H<sub>2</sub>), 1.90-1.40 (m; 8H, 7-H<sub>2</sub> - 10-H<sub>2</sub>).- C<sub>14</sub>H<sub>18</sub>N<sub>2</sub>O (230.3) Ber. C 73.0 H 7.88 N 12.2 Gef. C 72.7 H 7.94 N 12.4.

### 5,5-Dimethyl-3-phenyl-4,5-dihydro-1,2,4-oxadiazol (3h)

Aus 4.0 g (29.4 mmol) **1a**<sup>13</sup> und 5.2 g (89.5 mmol) Aceton nach allg. Vorschrift (1 h, 50°C). Weiße Kristalle vom Schmp. 134°C (Aceton/Diisopropylether). Ausb. 4.0 g (77%).- IR:  $\tilde{\nu}$  (cm<sup>-1</sup>) = 3214 (s, NH).- MS (50°C): m/z (rel.Int./%) = 176 (12, M<sup>+</sup>), 161 (53), 119 (100), 104 (16).- <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  (ppm) = 7.75-7.50 (m; 2H, 2'-H, 6'-H), 7.50-7.30 (m; 3H, 3'-H - 5'-H), 4.54 (br.s; 1H, NH; aust.), 1.59 (s; 6H, CH<sub>3</sub> (2 x)).- C<sub>10</sub>H<sub>12</sub>N<sub>2</sub>O (176.2) Ber. C 68.2 H 6.86 N 15.9 Gef. C 67.9 H 6.76 N 16.0.

### 5-(4-Methoxyphenyl)-3-(2-methylphenyl)-4,5-dihydro-1,2,4-oxadiazol (3i)

Aus 4.0 g (26.6 mmol) **1b** und 8.0 g (58.8 mmol) 4-Methoxybenzaldehyd nach allg. Vorschrift (6 d, Raumtemp.). Weißes Pulver vom Schmp. 113°C (Ether). Ausb. 3.1 g (42%).- IR:  $\tilde{\nu}$  (cm<sup>-1</sup>) = 3196 (s, NH).- MS (100°C): m/z (rel.Int./%) = 269 (23, (M + H)<sup>+</sup>), 268 (47, M<sup>+</sup>), 267 (20), 251 (100), 135 (42).- <sup>1</sup>H-NMR ([D<sub>6</sub>]DMSO):  $\delta$  (ppm) = 7.78 (s; 1H, NH; aust.), 7.46 ("d"; 2H, 2-H, 6-H (C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>OCH<sub>3</sub>); "J" = 8.7 Hz), 7.60-7.20 (m; 4H, 3-H - 6-H (C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>CH<sub>3</sub>)), 6.99 ("d"; 2H, 3-H, 5-H (C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>OCH<sub>3</sub>); "J" = 8.7 Hz; AA'BB'-System), 6.44 ("s"; 1H, 5-H; die Halbwertsbreite verringert sich nach D<sub>2</sub>O-Aust. von ca. 4 auf ca. 2 Hz), 3.77 (s; 3H, OCH<sub>3</sub>), 2.47 (s; 3H, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-CH<sub>3</sub>).- C<sub>16</sub>H<sub>16</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (268.3) Ber. C 71.6 H 6.01 N 10.4 bzw. C<sub>16</sub>H<sub>16</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> x 0.5 H<sub>2</sub>O (277.3) Ber. C 69.3 H 6.18 N 10.1 Gef. C 69.6 H 5.91 N 10.2.

### 3-(2-Methylphenyl)-1-oxa-2,4-diaza-spiro[4,4]nonen-2 (3k)

Aus 4.0 g (26.6 mmol) **1b** und 9.0 g (107.0 mmol) Cyclopentanone nach allg. Vorschrift (15 min, Rückfluß). Weiße Kristalle vom Schmp. 143°C (CH<sub>3</sub>OH/Ether). Ausb. 0.85 g (15%).- IR:  $\tilde{\nu}$  (cm<sup>-1</sup>) = 3203 (s, NH).- MS (50°C): m/z (rel.Int./%) = 216 (17, M<sup>+</sup>), 187 (35), 132 (56), 116 (21), 104 (15), 55 (100).- <sup>1</sup>H-NMR ([D<sub>6</sub>]DMSO):  $\delta$  (ppm) = 7.60-7.15 (m; 5H, arom. H, NH; davon 1H aust.), 2.42 (s; 3H, CH<sub>3</sub>), 2.00-1.50 (m; 8H, 6-H<sub>2</sub> - 9-H<sub>2</sub>).- C<sub>13</sub>H<sub>16</sub>N<sub>2</sub>O (216.3) Ber. C 72.2 H 7.46 N 13.0 Gef. C 72.0 H 7.30 N 13.1.

### 3-(2-Methylphenyl)-1-oxa-2,4-diaza-spiro[4,5]decen-2 (3l)

Aus 4.0 g (26.6 mmol) **1b** und 8.0 g (81.5 mmol) Cyclohexanon nach allg. Vorschrift (30 min, Rückfluß). Weiße feine Nadelchen vom Schmp. 161°C (Ether). Ausb. 3.4 g (54%).- IR:  $\tilde{\nu}$  (cm<sup>-1</sup>) = 3200 (s, NH).- MS (100°C): m/z (rel.Int./%) = 230 (40, M<sup>+</sup>), 201 (8), 187 (73), 132 (100),

116 (27), 104 (20), 55 (81).- <sup>1</sup>H-NMR ([D<sub>6</sub>]DMSO):  $\delta$  (ppm) = 7.55-7.10 (m; 4H arom.), 3.31 (s; 1H, NH; aust.), 2.42 (s; 3H, CH<sub>3</sub>), 1.85-1.25 (m; 10 H, 6-H<sub>2</sub> - 10-H<sub>2</sub>).- C<sub>14</sub>H<sub>18</sub>N<sub>2</sub>O (230.3) Ber. C 73.0 H 7.88 N 12.2 bzw. C<sub>14</sub>H<sub>18</sub>N<sub>2</sub>O x 0.4 H<sub>2</sub>O (237.5) Ber. C 70.8 H 7.98 N 11.8 Gef. C 71.0 H 7.70 N 12.0.

### 3-(2-Pyridyl)-1-oxa-2,4-diaza-spiro[4,4]nonen-2 (3m)

Aus 4.0 g (29.2 mmol) **1c** und 9.0 g (107.0 mmol) Cyclopentanone nach allg. Vorschrift (1 h, 80°C). Der Rückstand wird in CHCl<sub>3</sub> aufgenommen und über Kieselgel filtriert. Feine weiße Kristalle vom Schmp. 155°C (Diisopropylether). Ausb. 0.5 g (8%).- IR:  $\tilde{\nu}$  (cm<sup>-1</sup>) = 3237 (s, NH).- MS (120°C): m/z (rel.Int./%) = 203 (4, M<sup>+</sup>), 174 (60), 105 (100), 78 (76), 55 (54).- <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  (ppm) = 8.56 ("dt"; 1H, 6'-H; "J" = 4.8, "J" = 1.2 Hz), 7.98 ("dt"; 1H, 3'-H; "J" = 7.7, "J" = 1.2 Hz (2 x)), 7.73 ("dt"; 1H, 4'-H; "J" = 7.7 Hz (2 x), "J" = 1.6 Hz), 7.32 (ddd; 1H, 5'-H; "J" = 6.4 Hz (2 x), "J" = 1.6 Hz), 5.65 (s; 1H, NH; aust.), 2.35-1.60 (m; 8H, 6-H<sub>2</sub> - 9-H<sub>2</sub>).- C<sub>11</sub>H<sub>13</sub>N<sub>3</sub>O (203.2) Ber. C 65.0 H 6.45 N 20.7 Gef. C 64.7 H 6.46 N 20.8.

### 3-(2-Pyridyl)-1-oxa-2,4-diaza-spiro[4,5]decen-2 (3n)

Aus 4.1 g (29.9 mmol) **1c** und 8.9 g (90.7 mmol) Cyclohexanon nach allg. Vorschrift (6 d, Raumtemp.). Der ausgefallene Feststoff wird abgesaugt. Gelbliches Pulver vom Schmp. 78°C (HOAc). Ausb. 6.4 g (99%).- IR:  $\tilde{\nu}$  (cm<sup>-1</sup>) = 3320 (s, NH).- MS (70°C): m/z (rel.Int./%) = 217 (7, M<sup>+</sup>), 188 (8), 174 (100), 161 (37), 105 (40), 78 (35).- <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  (ppm) = 8.56 (dd; 1H, 6'-H; <sup>3</sup>J = 5.2, <sup>4</sup>J = 1.1 Hz), 8.06-7.64 (m; 2H, 4'-H, 3'-H), 7.37 ("dt"; 1H, 5'-H; <sup>3</sup>J = 5.2 Hz (2 x), <sup>4</sup>J = 1.6 Hz), 5.88 (s; 1H, NH; aust.), 2.10-1.30 (m; 10 H, 6-H<sub>2</sub> - 10-H<sub>2</sub>).- C<sub>12</sub>H<sub>15</sub>N<sub>3</sub>O (217.3) Ber. C 66.3 H 6.96 N 19.3 Gef. C 66.6 H 6.82 N 19.3.

### 3-(3-Pyridyl)-1-oxa-2,4-diaza-spiro[4,5]decen-2 (3o)

Aus 4.1 g (29.9 mmol) **1d** und 8.9 g (90.7 mmol) Cyclohexanon nach allg. Vorschrift (10 d, Raumtemp.). Weißes Pulver vom Schmp. 126°C (Diisopropylether). Ausb. 5.3 g (82%).- IR:  $\tilde{\nu}$  (cm<sup>-1</sup>) = 3210 (s, NH).- MS (120°C): m/z (rel.Int./%) = 217 (18, M<sup>+</sup>), 188 (18), 174 (100), 120 (62), 119 (42), 105 (10), 104 (10), 78 (16), 55 (16).- <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  (ppm) = 8.88 (dd; 1H, 2'-H; <sup>4</sup>J = 2.0, <sup>5</sup>J = 0.7 Hz), 8.65 (dd; 1H, 6'-H; <sup>3</sup>J = 4.8, <sup>4</sup>J = 2.0 Hz), 8.02 ("dt"; 1H, 4'-H; <sup>3</sup>J = 8.0, <sup>4</sup>J = 2.0 Hz (2 x)), 7.34 (ddd; 1H, 5'-H; <sup>3</sup>J = 8.0, <sup>3</sup>J = 4.8, <sup>5</sup>J = 0.7 Hz), 4.70 (s; 1H, NH; aust.), 2.20-1.25 (m; 10 H, 6-H<sub>2</sub> - 10-H<sub>2</sub>).- C<sub>12</sub>H<sub>15</sub>N<sub>3</sub>O (217.3) Ber. C 66.3 H 6.96 N 19.3 Gef. C 66.4 H 7.08 N 19.4.

### 3-(3-Pyridyl)-1-oxa-2,4-diaza-spiro[4,6]undecen-2 (3p)

Aus 4.0 g (29.2 mmol) **1d** und 6.7 g (59.7 mmol) Cycloheptanon nach allg. Vorschrift (1 h, 100°C). Weiße Kristalle vom Schmp. 132°C (Ether). Ausb. 1.1 g (16%).- IR:  $\tilde{\nu}$  (cm<sup>-1</sup>) = 3275 (s, NH).- MS (90°C): m/z (rel.Int./%) = 231 (1, M<sup>+</sup>), 202 (1), 188 (4), 174 (3), 120 (35), 104 (12), 78 (30), 55 (100).- <sup>1</sup>H-NMR ([D<sub>6</sub>]DMSO):  $\delta$  (ppm) = 8.85 (dd; 1H, 2'-H; <sup>4</sup>J = 2.0, <sup>5</sup>J = 0.9 Hz), 8.64 (dd; 1H, 6'-H; <sup>3</sup>J = 4.8, <sup>4</sup>J = 2.0 Hz), 8.03 ("dt"; 1H, 4'-H; <sup>3</sup>J = 8.1, <sup>4</sup>J = 2.0 Hz (2 x)), 7.64 (s; 1H, NH; aust.), 7.48 (ddd; 1H, 5'-H; <sup>3</sup>J = 8.1, <sup>3</sup>J = 4.8, <sup>5</sup>J = 0.9 Hz), 2.05-1.70 ("s"; 4H, 6-H<sub>2</sub>, 11-H<sub>2</sub>), 1.70-1.40 ("s"; 8H, 7-H<sub>2</sub> - 10-H<sub>2</sub>).- C<sub>13</sub>H<sub>17</sub>N<sub>3</sub>O (231.3) Ber. C 67.5 H 7.41 N 18.2 Gef. C 66.7 H 7.31 N 18.8.

### 3-(4-Pyridyl)-1-oxa-2,4-diaza-spiro[4,5]decen-2 (3q)

Aus 4.1 g (29.9 mmol) **1e** und 8.9 g (90.7 mmol) Cyclohexanon nach allg. Vorschrift (10 d, Raumtemp.). Der Ansatz wird i. Vak. auf die Hälfte eingeeengt. Weißes Pulver vom Schmp. 84°C (HOAc). Ausb. 6.3 g (97%).- IR:  $\tilde{\nu}$  (cm<sup>-1</sup>) = 3226 (s, NH).- MS (80°C): m/z (rel.Int./%) = 217 (17, M<sup>+</sup>), 188 (15), 174 (100), 120 (56), 78 (37).- <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  (ppm) = 8.64

("dd"; 2H, 2'-H, 6'-H; "J" = 4.7, "J" = 1.6 Hz), 7.58 ("dd"; 2H, 3'-H, 5'-H; "J" = 4.7, "J" = 1.6 Hz; AA'BB'-System), 4.87 (s; br, 1H, NH; aust.), 2.05-1.28 (m; 10 H, 6-H<sub>2</sub> - 10-H<sub>2</sub>)- C<sub>12</sub>H<sub>15</sub>N<sub>3</sub>O (217.3) Ber. C 66.3 H 6.96 N 19.3 Gef. C 66.7 H 6.87 N 19.4.

*(E)*-3-Phenyl-5-styryl-1,2,4-oxadiazol (**4a**)

2.04 g (15.0 mmol) **1a**<sup>13</sup> werden mit 1.98 g (15.0 mmol) Zimtaldehyd in 20 ml C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>OH 3 Wochen belassen, dann saugt man ab. Gelbe Kristalle vom Schmp. 94°C (C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>OH; Lit.<sup>15</sup>): Schmp. 92-93°C). Ausb. 80 mg (2%)- MS (100°C): m/z (rel.Int./%) = 248 (30, M<sup>+</sup>), 247 (54), 131 (73), 129 (63), 128 (86), 103 (100), 91 (45), 77 (80), 51 (59).- <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  (ppm) = 8.25-7.95 (m; 2H, 2-H, 6-H (3-C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>)), 7.90 (d; 1H, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>-CH=CH; <sup>3</sup>J = 16.3 Hz), 7.70-6.30 (m; 8H, restliche arom. H), 7.06 (d; 1H, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>-CH; <sup>3</sup>J = 16.3 Hz).- C<sub>16</sub>H<sub>12</sub>N<sub>2</sub>O (248.3) Ber. C 77.4 H 4.87 N 11.3 Gef. C 77.3 H 5.00 N 11.4.

5-(2-Hydroxyphenyl)-3-phenyl-1,2,4-oxadiazol (**4b**)

a) 1.36 g (10.0 mmol) **1a**<sup>13</sup> werden mit 1.20 g (9.8 mmol) 2-Hydroxybenzaldehyd in 20 ml C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>OH 3 h rückfließend erhitzt, man versetzt mit H<sub>2</sub>O.

b) 2.04 g (15.0 mmol) **1a**<sup>13</sup> werden mit 1.83 g (15.0 mmol) 2-Hydroxybenzaldehyd in 20 ml C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>OH 3 Wochen belassen, dann wird auf die Hälfte eingengt. Gelbliche Nadeln vom Schmp. 156°C (C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>OH). Ausb. a) 0.10 g (4%), b) 0.07 g (2%)- IR:  $\tilde{\nu}$  (cm<sup>-1</sup>) = 3300-3000 (w, OH).- MS (50°C): m/z (rel.Int./%) = 238 (11, M<sup>+</sup>), 121 (100), 103 (11), 91 (14), 77 (9), 76 (9).- <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  (ppm) = 10.50 (s; 1H, OH; aust.), 8.27-7.87 (m; 3H, 2-H, 6-H (C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 6-H (C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>)), 7.68-7.36 (m; 4H, 3-H - 5-H (C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>), 4-H (C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>)), 7.24-6.85 (m; 2H, 3-H, 5-H (C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>)).- C<sub>14</sub>H<sub>10</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (238.2) Ber. C 70.6 H 4.23 N 11.8 Gef. C 70.9 H 4.18 N 11.8.

4-Methyl-3-phenyl-1-oxa-2,4-diaza-spiro[4,5]decen-2 (**6**)

Aus 2.0 g (13.3 mmol) *N*-Methylbenzamidoxim (**5**)<sup>16</sup> und 4.0 g (40.8 mmol) Cyclohexanon nach allg. Vorschrift (1 h, 80°C). Farblose Kristalle

vom Schmp. 113°C (Ether). Ausb. 0.3 g (10%)- MS (100°C): m/z (rel.Int./%) = 231 (3; (M + H)<sup>+</sup>), 230 (5, M<sup>+</sup>), 187 (14), 133 (44), 103 (16), 77 (36), 55 (100).- <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  (ppm) = 7.60-7.30 (m; 5H arom.), 2.71 (s; 3H, CH<sub>3</sub>), 2.15-1.45 (m; 10 H, 6-H<sub>2</sub> - 10-H<sub>2</sub>)- C<sub>14</sub>H<sub>18</sub>N<sub>2</sub>O (230.3) Ber. C 73.0 H 7.88 N 12.2 Gef. C 73.2 H 7.95 N 12.1.

## Literatur

- 1 F. Eloy, R. Lenaers, *Chem. Rev.* **1962**, *62*, 155-183.
- 2 F. Tiemann, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1889**, *22*, 2412-2417.
- 3 H. Zimmer, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1889**, *22*, 3140-3147.
- 4 C. Ainsworth, W.E. Buting, J. Davenport, M.E. Callender, M.C. McCowen, *J. Med. Chem.* **1967**, *10*, 208-211.
- 5 R.M. Srivastava, M.V.S. Freire, A.S.S.C. Chaves, T.M. Beltrão, G.B. Carpenter, *J. Heterocycl. Chem.* **1987**, *24*, 101-105.
- 6 J.F.C. de Albuquerque, R.M. Srivastava, *J. Heterocycl. Chem.* **1981**, *18*, 95-100.
- 7 K. Fukui, *Fortschr. Chem. Forsch.* **1970**, *15*, 1-85.
- 8 R.F. Hudson, *Angew. Chem.* **1973**, *85*, 63-84.
- 9 L. Salem, *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, *90*, 543-552.
- 10 G. Klopman, *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, *90*, 223-234.
- 11 I. Fleming, *Grenzorbitale und Reaktionen organischer Verbindungen*, S. 45, VCH Verlagsgesellschaft mbH, Weinheim, **1990**.
- 12 G.A. Pearse, Jr., *Chem. Scr.* **1978-79**, *13*, 110-111; *Chem. Abstr.* **1979**, *91*, 192697f.
- 13 F. Tiemann, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1884**, *17*, 126-129.
- 14 R.M. Srivastava, I.M. Brinn, *J. Org. Chem.* **1977**, *42*, 1555-1558.
- 15 C.D. Bedford, R.A. Howd, O.D. Dailey, A. Müller, H.W. Nolen, III, R.A. Kenley, J.R. Kern, J.S. Winterle, *J. Med. Chem.* **1986**, *29*, 2174-2183.
- 16 K. Takács, K. Harsányi, *Chem. Ber.* **1970**, *103*, 2330-2335.
- 17 K.N. Houk, J. Sims, C.R. Watts, L.J. Luskus, *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 7301-7315.

[Ph67]