

## Synthese von 4,5-Dihydro-1,2,4-oxadiazolen aus *N*-unsubstituierten Amidoximen

J. LESSEL und G. HERFS

*Herrn Professor Dr. Bernhard C. Lippold, Düsseldorf, mit den besten Wünschen zum 60. Geburtstag gewidmet.*

Aromatische und araliphatische Amidoxime lassen sich sowohl mit Aldehyden als auch mit Ketonen durch cyclisierende Kondensation in 4,5-Dihydro-1,2,4-oxadiazole überführen. Aus der Vielzahl erhaltener Heterocyclen mit unterschiedlichem Substitutionsmuster an C-3 und C-5 ergibt sich eine große Anwendungsbreite des einfachen Synthesepinzips.

### Synthesis of 4,5-dihydro 1,2,4-oxadiazoles from *N*-unsubstituted amidoximes

4,5-Dihydro 1,2,4-oxadiazoles can be synthesized from aromatic and araliphatic amidoximes by cyclocondensation with aldehydes and ketones. Resulting heterocycles differ in substitution at C-3 and C-5 showing the scope of the simple reaction.

#### 1. Einleitung

Amidoxime fungieren u. a. als NO-Donatoren [1], auch weisen einige als Hemmstoffe der Plättchenaggregation [2] biologische Aktivität auf. Einige Adamantanamin-Abkömmlinge, deren Aminogruppe in ein 4,5-Dihydro-1,2,4-oxadiazol eingebunden ist, wirken tumorhemmend oder antiviral [3,4]. Da  $\Delta^2$ -1,2,4-Oxadiazoline grundsätzlich aus Amidoximen zugänglich sind, wären zunächst systematische Untersuchungen zur Umwandlung von Amidoximen in diese Heterocyclen und zu deren Stabilität wünschenswert.

#### 2. Untersuchungen, Ergebnisse und Diskussion

##### 2.1. Darstellung und Charakterisierung der Amidoxime

Die Amidoxime **1** wurden aus den entsprechenden Nitrilen und Hydroxylamin in Anlehnung an Tiemann [5] synthetisiert. Mit Hilfe der Protonenresonanzspektroskopie wurde den Verbindungen **1** die *Z*-Konfiguration zugeordnet. Bekannt ist, dass *N*-unsubstituierte Amidoxime stets *Z*-konfiguriert sind [6]; lediglich bei *N,N*-disubstituierten Substanzen wurden geometrische Isomere nachgewiesen [7, 8]. Die aromatischen Vertreter **1a/b** zeichnen sich durch Signallagen für die Hydroxylprotonen in  $[D_6]DMSO$  bei 9,6–10 ppm aus, die Aryl-methyl-amidoxime **1c–h** weisen chemische Verschiebungen von ca. 9 ppm auf; dies ist für *Z*-konfigurierte Amidoxime charakteristisch [6–9]. Außerdem wurden ausgewählte Amidoxime mit Phenylboronsäure in die Oxadiazaborole **3** überführt, was die Zuordnung zur *Z*-Reihe stützt.

##### 2.2. Umsetzungen von Amidoximen mit Aldehyden und Ketonen

Zunächst mussten geeignete Reaktionsbedingungen für die Cyclokondensation der Amidoxime **1** mit Aldehyden und Ketonen gefunden werden. Als optimales Solvens erwies sich ein  $C_2H_5OH/H_2O$ -Gemisch für die Umsetzung mit aliphatischen Aldehyden und Eisessig für die Reaktion mit Ketonen und aromatischen Aldehyden [10]. Ein Ersatz der Carbonylverbindungen durch deren Ketale bzw. Acetale, wie von Tikhonow et al. [11] beschrieben, gelang hier nur

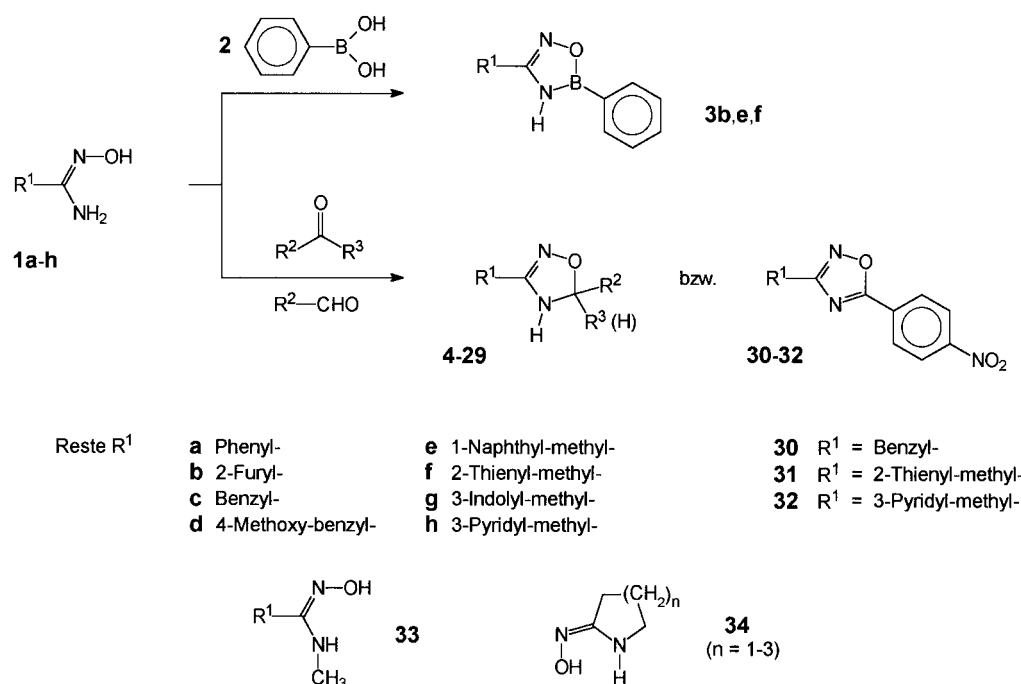
für die Umsetzung des Amidoxims **1c** mit Benzaldehyddiethylacetal zum Oxadiazol und scheint somit keine all-gemeingültige Darstellungsmethode zu sein. Aus den Umsetzungen resultierten, z. T. nach *sc* Reinigung, die Dihydrooxadiazole **4–29** (vgl. Tab. 1) in mäßigen bis mittleren Ausbeuten.

Deren ringgeschlossene Struktur wird zweifelsfrei mit Hilfe der  $^1H$ -NMR-Spektroskopie belegt; so wird nur noch ein austauschbares Proton registriert, und sowohl die Signallage als auch das Kopplungsmuster des Methinprotons 5-H bzw. der Methylenprotonen 5-H<sub>2</sub> sind bei den Aldehydabkömmlingen **4–24** charakteristisch. So werden die entsprechenden Protonen an C-5 der Derivate **6–14** aliphatischer Aldehyde in  $[D_6]DMSO$  bei ca. 5,2–5,6 ppm registriert, sie weisen zwei vicinale Kopplungen  $^3J$  (5-H/

**Tabelle 1: Reste R<sup>1</sup>–R<sup>3</sup> der Oxadiazole 4–29**

Verb.	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>
<b>4</b>	Phenyl-	H	H
<b>5</b>	4-Methoxy-benzyl-	H	H
<b>6</b>	2-Furyl-	CH <sub>3</sub>	H
<b>7</b>	Benzyl-	CH <sub>3</sub>	H
<b>8</b>	4-Methoxy-benzyl-	CH <sub>3</sub>	H
<b>9</b>	2-Thienyl-methyl-	CH <sub>3</sub>	H
<b>10</b>	1-Naphthyl-methyl-	CH <sub>3</sub>	H
<b>11</b>	Benzyl-	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H
<b>12</b>	2-Thienyl-methyl-	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H
<b>13</b>	1-Naphthyl-methyl-	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H
<b>14</b>	3-Indolyl-methyl-	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H
<b>15</b>	Benzyl-	4-Methoxy-phenyl	H
<b>16</b>	Benzyl-	3,4-Methylenedioxy-phenyl-	H
<b>17</b>	1-Naphthyl-methyl-	4-Hydroxy-3-methoxy-phenyl-	H
<b>18</b>	Benzyl-	2,3-Dimethoxy-phenyl-	H
<b>19</b>	2-Thienyl-methyl-	2,3-Dimethoxy-phenyl-	H
<b>20</b>	1-Naphthyl-methyl-	2,4-Dimethoxy-phenyl-	H
<b>21</b>	Benzyl-	3,4,5-Trimethoxy-phenyl-	H
<b>22</b>	2-Thienyl-methyl-	3,4,5-Trimethoxy-phenyl-	H
<b>23</b>	1-Naphthyl-methyl-	2,3,4-Trimethoxy-phenyl-	H
<b>24</b>	1-Naphthyl-methyl-	3-Nitro-phenyl-	H
<b>25</b>	Benzyl-	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>
<b>26</b>	2-Thienyl-methyl-	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>
<b>27</b>	Benzyl-	–(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> –	
<b>28</b>	2-Thienyl-methyl-	–(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> –	
<b>29</b>	Benzyl-	–(CH <sub>2</sub> ) <sub>6</sub> –	

## Schema



NH) und  $^3\text{J}$  (5-H/5- $\text{CH}_{2/3}$ ) auf. Das Methinproton 5-H erscheint bei den aus aromatischen Aldehyden synthetisierten Heterocyclen **15–24** bei ca. 6,2–6,5 ppm, es weist eine vicinale Kopplung mit dem austauschbaren NH-Proton auf.

Aus den Ansätzen der Amidoxime **1c, f** und **h** und p-Nitrobenzaldehyd hingegen wurden anstelle der Dihydroverbindungen die heteroaromatischen 1,2,4-Oxadiazole **30–32** isoliert. Für deren Entstehung ist davon auszugehen, daß zunächst auch hier die entsprechenden 4,5-Dihydrooxadiazole gebildet werden, die sodann durch den Nitrobenzaldehyd Dehydrierung zu den Produkten erfahren.

### 2.3. Theoretische Betrachtungen zur Reaktion

Um die Anwendungsbreite der Reaktion auszuloten, wurden semiempirische Berechnungen mit dem MNDO-Verfahren [13] durchgeführt. In Tabelle 2 sind die so ermittelten Durchschnittswerte der Reaktionsenthalpien für die Umsetzung aromatischer und araliphatischer Amidoxime mit Carbonylverbindungen zu Oxadiazolen aufgeführt. Der Vergleich der Werte zeigt folgende Tendenz: zunehmende Substitution an C-5 der Oxadiazole – d. h. Übergang von Formaldehyd über die Homologen zu Ketonen – sollte aus energetischen Gründen eine geringere Bildungsbereitschaft der heterocyclischen Produkte nach sich ziehen; verantwortlich hierfür dürften sterische Interaktionen sein.

**Tabelle 2: Berechnete Reaktionsenthalpien  $\Delta\Delta\text{HF}$  (MNDO) für die Umsetzung N-unsubstituierter Amidoxime 1 mit Carbonylverbindungen zu Oxadiazolen**

Carbonylverbindung	$\Delta\Delta\text{HF}$ (kJ/mol)
Formaldehyd	–63
Acetaldehyd	–48
Propionaldehyd	–41
aromatische Aldehyde	–39
Aceton	–27
Cyclohexanon	–25

Allerdings ist zu berücksichtigen, daß Cyclisierungsprodukte aus allen eingesetzten Carbonylverbindungen erhalten wurden.

Vergleichende Untersuchungen mit N-substituierten Amidoximen **33** bzw. cyclischen Lactamoximen **34** ergaben in wenigen Fällen heterocyclische Kondensationsprodukte; zumeist handelt es sich bei diesen im Gegensatz zu den Feststoffen **4–29** um instabile, zur Zersetzung neigende Öle [10]. Ausschlaggebend dafür, ob die untersuchte Reaktion von Amidoximen mit Aldehyden und Ketonen zu Oxadiazolen führt, dürfte die physikalisch-chemische Stabilität der Produkte sein. Nur mit stabilen Feststoffen, die durch Auskristallisieren dem Gleichgewicht mit den Edukten entzogen werden können, führt die Reaktion in präparativen Ausbeuten zu den Heterocyclen. Dies trifft vor allem auf N-unsubstituierte Amidoxime wie **1a–h** zu.

Insbesondere an C-5 unsubstituierte Dihydrooxadiazole wie **4, 5** könnten auch aus pharmazeutischer Sicht von Interesse sein, da die Geometrie im Heterocyclen von der entsprechender therapeutisch verwendeter Dihydroimidazole kaum abweicht [10].

## 3. Experimenteller Teil

Die Ergebnisse der Elementaranalysen (C, H, N) lagen in den üblichen Grenzen. Weitere experimentelle Angaben, insbesondere spektroskopische Daten, vgl. [10].

### 3.1. Amidoxime 1

Das in  $\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$  gelöste Nitril wird mit äquimolaren Mengen wässriger Lösungen von Hydroxylammoniumchlorid und  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  versetzt und einige Stunden erwärmt. Nach Abdestillieren des  $\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$  im Vakuum extrahiert man mit  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  bzw.  $(\text{C}_2\text{H}_5)_2\text{O}$ , trocknet und engt ein.

#### 3.1.1. (Z)-2-Furylcarboxamidoxim (**1b**)

Aus 5,30 g (56,9 mmol) 2-Cyanfuran. Ausb.: 5,0 g (70%); braunes Öl (vgl. [12]);  $^1\text{H-NMR}$  ( $[\text{D}_6]\text{DMSO}$ ):  $\delta = 9,56$  (s, 1H, aust., OH), 7,62 („d“, „J“  $\approx 1,8$  Hz, 1H, 5-H), 6,70 („d“, „J“ = 3,3 Hz, 1H, 3-H), 6,47 (dd, „J“ = 1,8, „J“ = 3,3 Hz, 1H, 4-H), 5,66 (s, 2H, aust.,  $\text{NH}_2$ ); MS: 127 (11,  $\text{M}^+ + \text{H}$ ), 126 (100), 109 (87), 94 (27), 67 (17), 55 (41).  $\text{C}_5\text{H}_6\text{N}_2\text{O}$  (126,1)

3.1.2. (Z)-4-Methoxy-phenylacetamidoxim (**1d**)

Aus 22,5 g (0,15 mol) 4-Methoxyphenylacetamidoxim. Ausb.: 18,5 g (67%); weißes Pulver (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/Diisopropylether), Schmp. 102 °C; <sup>1</sup>H-NMR ([D<sub>6</sub>]DMSO): δ = 8,85 (s, 1 H, aust., OH), 7,01 („dd“, „J“ = 8,6, „J“ = 1,9 Hz, 4 arom. H), 5,32 (s, br., 2 H, aust., NH<sub>2</sub>), 3,71 (s, 3 H, OCH<sub>3</sub>), 3,18 (s, 2 H, CH<sub>2</sub>); MS: 181 (13, M<sup>+</sup> + H), 180 (44), 163 (43), 147 (37), 132 (24), 121 (100), 91 (28), 77 (43), 51 (31). C<sub>9</sub>H<sub>12</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (180,2)

3.1.3. (Z)-1-Naphthylacetamidoxim (**1e**)

Aus 16,7 g (0,10 mol) 1-Naphthylacetamidoxim. Ausb.: 8,3 g (42%); braunweiße Festsubstanz [(C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>)<sub>2</sub>O], Schmp. 124 °C; <sup>1</sup>H-NMR ([D<sub>6</sub>]DMSO): δ = 8,96 (s, 1 H, aust., OH), 8,20 („t“, „J“ = 4,8 Hz, 1 H, 8'-H), 7,94–7,40 (m, 6 H, 2'-H–7'-H), 5,41 (s, 2 H, aust., NH<sub>2</sub>), 3,76 (s, 2 H, CH<sub>2</sub>); MS: 201 (11, M<sup>+</sup> + H), 200 (70), 199 (13), 183 (100), 182 (38), 166 (49), 156 (18), 141 (95), 115 (99). C<sub>12</sub>H<sub>12</sub>N<sub>2</sub>O (200,2)

3.1.4. (Z)-2-Thienylacetamidoxim (**1f**)

Aus 20,0 g (0,16 mol) 2-Thienylacetamidoxim. Ausb.: 10,2 g (40%); hellbraunes Pulver (C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>OH/Diisopropylether), Schmp. 81 °C; <sup>1</sup>H-NMR ([D<sub>6</sub>]DMSO): δ = 8,95 (s, 1 H, aust., OH), 7,33 (dd, <sup>3</sup>J = 3,9, <sup>4</sup>J = 2,4 Hz, 1 H, 5'-H), 6,94–6,91 (m, 2 H, 3'-H, 4'-H), 5,43 (s, 2 H, aust., NH<sub>2</sub>), 3,46 (s, 2 H, CH<sub>2</sub>); MS: 156 (47; M<sup>+</sup>), 139 (12), 122 (20), 112 (28), 97 (100), 71 (6), 58 (11), 45 (59). C<sub>6</sub>H<sub>8</sub>N<sub>2</sub>OS (156,2)

3.1.5. (Z)-3-Pyridylacetamidoxim (**1h**)

Aus 10,0 g (86,2 mmol) 3-Pyridylacetamidoxim. Ausb.: 5,4 g (41%); weiße Nadeln (CH<sub>3</sub>OH/Diisopropylether), Schmp. 153 °C; <sup>1</sup>H-NMR ([D<sub>6</sub>]DMSO): δ = 8,97 (s, 1 H, aust., OH), 8,48 (d, <sup>4</sup>J = 1,9 Hz, 1 H, 2'-H), 8,40 (dd, <sup>3</sup>J = 4,8, <sup>4</sup>J = 1,9 Hz, 1 H, 6'-H), 7,66 („dt“, <sup>3</sup>J = 8,1, <sup>4</sup>J = 1,9 Hz, 1 H, 4'-H), 7,31 (dd, <sup>3</sup>J = 4,8, <sup>3</sup>J = 8,1 Hz, 1 H, 5'-H), 5,51 (s, br., 2 H, aust., NH<sub>2</sub>), 3,29 (s, 2 H, CH<sub>2</sub>); MS: 152 (6, M<sup>+</sup> + H), 151 (9), 150 (3), 134 (100), 107 (19), 93 (37), 92 (77), 65 (58). C<sub>7</sub>H<sub>9</sub>N<sub>3</sub>O (151,2)

## 3.2. Oxadiazaborole 3

Das Amidoxim **1** wird in 10 ml CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> mit der äquimolaren Menge Phenylboronsäure (**2**) und einigen g Molekularsieb 4 Å erwärmt. Das Filtrat wird eingengt.

3.2.1. 4-(2-Furyl)-2-phenyl-2,3-dihydro-1,3,5,2-oxadiazaborol (**3b**)

Aus 1,0 g (7,9 mmol) **1b**. Ausb.: 1,1 g (66%); gelbe Kristalle (Diisopropylether), Schmp. 153 °C; <sup>1</sup>H-NMR ([D<sub>6</sub>]DMSO): δ = 10,49 (s, 1 H, aust., NH), 7,96 („d“, „J“ = 1,2 Hz, 1 H, 5-H (C<sub>4</sub>H<sub>3</sub>O)), 7,90 [dd, <sup>3</sup>J = 7,3, <sup>4</sup>J = 1,7 Hz, 2 H, 2-H, 6-H (C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>)], 7,58–7,45 [m, 3 H, 3-H–5-H (C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>)], 7,21 („d“, „J“ = 3,4 Hz, 1 H, 3-H (C<sub>4</sub>H<sub>3</sub>O)), 6,74 [dd, <sup>3</sup>J = 3,4, <sup>3</sup>J = 1,2 Hz, 1 H, 4-H (C<sub>4</sub>H<sub>3</sub>O)]; MS: 213 (10, M<sup>+</sup> + H), 212 (68), 211 (22), 108 (73), 77 (25), 53 (100). C<sub>11</sub>H<sub>9</sub>BN<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (212,0)

3.2.2. 4-(1-Naphthylmethyl)-2-phenyl-2,3-dihydro-1,3,5,2-oxadiazaborol (**3e**)

Aus 0,50 g (2,5 mmol) **1e**. Ausb.: 0,45 g (63%); durchsichtige Kristalle (Aceton/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>), Schmp. 179 °C; <sup>1</sup>H-NMR ([D<sub>6</sub>]DMSO): δ = 9,95 (s, 1 H, aust., NH), 8,19 [dd, <sup>3</sup>J = 6,7, <sup>4</sup>J = 2,1 Hz, 1 H, 8-H (C<sub>10</sub>H<sub>7</sub>)], 7,98–7,32 (m, 11 arom. H), 4,40 (s, 2 H, CH<sub>2</sub>); MS: 287 (5, M<sup>+</sup> + H), 286 (28), 285 (35), 209 (22), 182 (59), 141 (53), 115 (80), 104 (24), 77 (100), 51 (20). C<sub>18</sub>H<sub>15</sub>BN<sub>2</sub>O (286,1)

3.2.3. 2-Phenyl-4-(2-thienylmethyl)-2,3-dihydro-1,3,5,2-oxadiazaborol (**3f**)

Aus 1,50 g (9,6 mmol) **1f**. Ausb.: 1,2 g (50%); weiße Nadeln (Aceton/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>), Schmp. 115 °C; <sup>1</sup>H-NMR ([D<sub>6</sub>]DMSO): δ = 10,04 (s, br., 1 H, aust., NH), 7,81 („dt“, „J“ = 5,7, „J“ = 1,8 Hz, 2 H, 2-H, 6-H (C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>)), 7,55–7,40 [m, 4 H, 3-H–5-H (C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 5-H (C<sub>4</sub>H<sub>3</sub>S)], 7,05 [dd, <sup>3</sup>J = 3,5, <sup>4</sup>J = 1,0 Hz, 1 H, 3-H (C<sub>4</sub>H<sub>3</sub>S)], 7,00 [dd, <sup>3</sup>J = 3,5, <sup>3</sup>J = 5,0 Hz, 1 H, 4-H (C<sub>4</sub>H<sub>3</sub>S)], 4,15 (s, 2 H, CH<sub>2</sub>); MS: 243 (10, M<sup>+</sup> + H), 242 (47), 241 (22), 165 (12), 138 (27), 104 (15), 97 (100), 77 (61), 51 (78), 45 (90). C<sub>12</sub>H<sub>11</sub>BN<sub>2</sub>OS (242,1)

## 3.3. Dihydrooxadiazole aus Amidoximen und aliphatischen Aldehyden

Das Amidoxim **1** wird mit dem Aldehyd in 50% C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>OH erwärmt.

3.3.1. 3-Phenyl-4,5-dihydro-1,2,4-oxadiazol (**4**)

Aus 1,36 g (10,0 mmol) **1a** und 3,0 g (0,10 mol) Formalin, 1,5 h 70 °C; SC: Kieselgel, Länge 6 cm, ∅ 2 cm, Ethylacetat/CHCl<sub>3</sub> (1 + 1), R<sub>f</sub> = 0,88. Ausb.: 0,3 g (20%); weiße wachsartige Substanz, Schmp. 89 °C; <sup>1</sup>H-NMR

([D<sub>6</sub>]DMSO): δ = 7,72–7,66 (m, 2 H, 2'-H, 6'-H), 7,52–7,42 (m, 3H, 3'-H–5'-H), 7,40 („s“, br., 1 H, aust., NH), 5,31 (d, <sup>3</sup>J = 3,1 Hz, nach D<sub>2</sub>O-Aust. s, 2 H, CH<sub>2</sub>); MS: 149 (9, M<sup>+</sup> + H), 148 (63), 147 (35), 119 (100), 103 (12), 91 (49), 77 (79), 64 (37), 51 (58). C<sub>8</sub>H<sub>8</sub>N<sub>2</sub>O (148,2)

3.3.2. 3-(4-Methoxybenzyl)-4,5-dihydro-1,2,4-oxadiazol (**5**)

Aus 0,90 g (5,0 mmol) **1d** und 0,40 g (5,0 mmol) Formalin, 12 h 60 °C; SC: Kieselgel, Länge 8 cm, ∅ 1,5 cm, Ethylacetat/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1 + 1), R<sub>f</sub> = 0,8. Ausb.: 0,2 g (21%); gelbweiße Plättchen, Schmp. 93 °C; <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ = 7,04 („dd“, „J“ = 8,7, „J“ = 2,1 Hz, 4 arom. H), 5,23 (d, <sup>3</sup>J = 3,2 Hz, nach D<sub>2</sub>O-Aust. s, 2 H, 5-H<sub>2</sub>), 4,10 („s“, br., 1 H, aust., NH), 3,80 (s, 3 H, OCH<sub>3</sub>), 3,60 (s, 2 H, 3-CH<sub>2</sub>); MS: 192 (28; M<sup>+</sup>), 147 (30), 121 (100), 91 (15), 77 (32), 63 (15), 51 (26), 39 (12). C<sub>10</sub>H<sub>12</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (192,2)

3.3.3. 3-(2-Furyl)-5-methyl-4,5-dihydro-1,2,4-oxadiazol (**6**)

Aus 1,00 g (7,9 mmol) **1b** und 2,00 g (45,4 mmol) Acetaldehyd, 3 h 80 °C; SC: Kieselgel, Länge 10 cm, ∅ 1,8 cm, Ethylacetat/CHCl<sub>3</sub> (1 + 1), R<sub>f</sub> = 0,4. Ausb.: 0,2 g (17%); weiße wachsartige Substanz (Diisopropylether), Schmp. 24–25 °C; <sup>1</sup>H-NMR ([D<sub>6</sub>]DMSO): δ = 7,85 („d“, „J“ = 1,1 Hz, 1 H, 5'-H), 7,47 („s“, 1 H, aust., NH), 6,90 („d“, „J“ = 3,2 Hz, 1 H, 3'-H), 6,64 (dd, <sup>3</sup>J = 3,2, <sup>3</sup>J = 1,1 Hz, 1 H, 4'-H), 5,65 (dq, <sup>3</sup>J = 5,2, <sup>3</sup>J = 2,4 Hz, nach D<sub>2</sub>O-Aust. q, 1 H, 5-H), 1,33 (d, <sup>3</sup>J = 5,2 Hz, 3 H, CH<sub>3</sub>); <sup>13</sup>C-NMR ([D<sub>6</sub>]DMSO): δ = 148,70 (C-3), 144,97 (C-5'), 140,66 (C-2'), 111,97, 111,63 (C-3', C-4'), 88,99 (C-5), 21,48 (CH<sub>3</sub>); MS: 153 (19, M<sup>+</sup> + H), 152 (44), 137 (45), 109 (100), 53 (33), 43 (96). C<sub>7</sub>H<sub>8</sub>N<sub>2</sub>O (152,2)

3.3.4. 3-Benzyl-5-methyl-4,5-dihydro-1,2,4-oxadiazol (**7**)

Aus 1,50 g (0,01 mol) **1c** und 8,81 g (0,20 mol) Acetaldehyd in 20 ml H<sub>2</sub>O, 3 h 50 °C. Ausb.: 1,40 g (80%); weiße, feine Nadeln (C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>OH/H<sub>2</sub>O), Schmp. 79 °C; <sup>1</sup>H-NMR ([D<sub>6</sub>]DMSO): δ = 7,37–7,20 (m, 5 H, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 6,91 („s“, 1 H, aust., NH), 5,47 (dq, <sup>3</sup>J = 5,0, <sup>3</sup>J = 1,7 Hz, nach D<sub>2</sub>O-Aust. q, 1 H, 5-H), 3,49 (s, 2 H, CH<sub>2</sub>), 1,20 (d, <sup>3</sup>J = 5,0 Hz, 3 H, CH<sub>3</sub>); MS: 176 (8; M<sup>+</sup>), 161 (24), 133 (11), 91 (100), 77 (9), 65 (17), 51 (11). C<sub>10</sub>H<sub>12</sub>N<sub>2</sub>O (176,2)

3.3.5. 3-(4-Methoxybenzyl)-5-methyl-4,5-dihydro-1,2,4-oxadiazol (**8**)

Aus 0,90 g (5,0 mmol) **1d** und 0,50 g (11,3 mmol) Acetaldehyd, 2 h 50 °C; SC: Kieselgel, Länge 9 cm, ∅ 1,5 cm, Ethylacetat/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1 + 1), R<sub>f</sub> = 0,74. Ausb.: 0,3 g (29%); weiße Kristalle (Diisopropylether), Schmp. 81 °C; <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ = 7,04 („dd“, „J“ = 8,6, „J“ = 1,9 Hz, 4 arom. H), 4,04 (s, br., 1 H, aust., NH), 3,60 (dq, <sup>3</sup>J = 5,0, <sup>3</sup>J = 2,6 Hz, nach D<sub>2</sub>O-Aust. q, 1 H, 5-H), 3,80 (s, 3 H, OCH<sub>3</sub>), 3,56 (s, 2 H, CH<sub>2</sub>), 1,36 (d, <sup>3</sup>J = 5,0 Hz, 3 H, 5-CH<sub>3</sub>); MS: 206 (9; M<sup>+</sup>), 191 (9), 163 (6), 121 (100), 77 (19), 51 (11). C<sub>11</sub>H<sub>14</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (206,2)

3.3.6. 5-Methyl-3-(2-thienylmethyl)-4,5-dihydro-1,2,4-oxadiazol (**9**)

Aus 0,78 g (5,0 mmol) **1f** und 8,8 g (0,2 mol) Acetaldehyd, 2 h 70 °C. Ausb.: 0,21 g (23%); weißbraunes Pulver (Aceton/Diisopropylether), Schmp. 48 °C; <sup>1</sup>H-NMR ([D<sub>6</sub>]DMSO): δ = 7,40 („t“, „J“ = 3,2 Hz, 1 H, 5'-H), 6,97 („d“, „J“ = 3,5 Hz, 3 H, davon 1 H aust., 3'-H, 4'-H, NH), 5,51 (dq, <sup>3</sup>J = 5,0, <sup>3</sup>J = 1,6 Hz, nach D<sub>2</sub>O-Aust. q, 1 H, 5-H), 3,73 (s, 2 H, CH<sub>2</sub>), 1,22 (d, <sup>3</sup>J = 5 Hz, 3 H, CH<sub>3</sub>); MS: 183 (7; M<sup>+</sup> + H), 182 (12), 167 (22), 139 (12), 99 (16), 97 (100), 45 (28). C<sub>8</sub>H<sub>10</sub>N<sub>2</sub>OS (182,2)

3.3.7. 5-Methyl-3-(1-naphthylmethyl)-4,5-dihydro-1,2,4-oxadiazol (**10**)

Aus 1,0 g (5,0 mmol) **1e** und 2,2 g (50 mmol) Acetaldehyd, 1 h 60 °C; SC: Kieselgel, Länge 10 cm, ∅ 3 cm, Ethylacetat/CHCl<sub>3</sub> (1 + 1), R<sub>f</sub> = 0,58. Ausb.: 0,2 g (18%); weiße Kristalle (Diisopropylether), Schmp. 106 °C; <sup>1</sup>H-NMR ([D<sub>6</sub>]DMSO): δ = 8,12 (ddd, <sup>3</sup>J = 7, <sup>4</sup>J = 3, <sup>5</sup>J = 1 Hz, 1 H, 8'-H), 7,97–7,46 (m, 6 arom. H), 6,98 („s“, 1 H, aust., NH), 5,47 (dq, <sup>3</sup>J = 5,0, <sup>3</sup>J = 1,7 Hz, nach D<sub>2</sub>O-Aust. q, 1 H, 5-H), 3,97 (s, 2 H, CH<sub>2</sub>), 1,19 (d, <sup>3</sup>J = 5,0 Hz, 3 H, CH<sub>3</sub>); <sup>13</sup>C-NMR ([D<sub>6</sub>]DMSO): δ = 156,11 (C-3), 133,28, 131,68, 131,53 (C-4'a, C-8'a, C-1'), 128,14 (C-4'), 127,48, 127,14 (C-5', C-2'), 126,13, 125,75, 125,48 (C-7', C-6', C-3'), 123,68 (C-8'), 88,44 (C-5), 27,67 (CH<sub>2</sub>), 21,75 (CH<sub>3</sub>); es wurde ein <sup>1</sup>H-<sup>13</sup>C-korreliertes Spektrum aufgenommen; MS: 226 (15; M<sup>+</sup>), 211 (15), 183 (18), 166 (32), 141 (100), 115 (33). C<sub>14</sub>H<sub>14</sub>N<sub>2</sub>O (226,3)

3.3.8. 3-Benzyl-5-ethyl-4,5-dihydro-1,2,4-oxadiazol (**11**)

Aus 1,0 g (6,7 mmol) **1c** und 11,6 g (0,20 mol) Propionaldehyd, 3 h 70 °C. Ausb.: 1,3 g (68%); weißgelbe Kristalle (Aceton/Diisopropylether), Schmp. 60 °C; <sup>1</sup>H-NMR ([D<sub>6</sub>]DMSO): δ = 7,36–7,15 (m, 5 H, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 6,96 („s“, 1 H, aust., NH), 5,31 („t“, „J“ = 4,0 Hz, nach D<sub>2</sub>O-Aust. t, 1 H,

5-H), 3,50 (s, 2H, 3-CH<sub>2</sub>), 1,53–1,43 (m, 2H, 5-CH<sub>2</sub>), 0,81 (t, <sup>3</sup>J = 7,4 Hz, 3 H, CH<sub>3</sub>); MS: 190 (3; M<sup>+</sup>), 161 (24), 133 (13), 91 (100), 77 (7), 65 (16), 51 (8).  
C<sub>11</sub>H<sub>14</sub>N<sub>2</sub>O (190,2)

### 3.3.9. 5-Ethyl-3-(2-thienylmethyl)-4,5-dihydro-1,2,4-oxadiazol (12)

Aus 0,62 g (4,0 mmol) **1f** und 4,65 g (80,0 mmol) Propionaldehyd, 3 h 70 °C. Ausb.: 0,55 g (70%); braune Kristalle (Aceton/Diisopropylether), Schmp. 53 °C; <sup>1</sup>H-NMR ([D<sub>6</sub>]DMSO): δ = 7,40 (dd, <sup>3</sup>J = 3,7, <sup>4</sup>J = 2,8 Hz, 1H, 5-H), 7,03 („s“, 1H, aust., NH), 6,96 (m, 2H, 3'-H, 4'-H), 5,35 (dt, <sup>3</sup>J = 4,7, <sup>3</sup>J = 1,8 Hz, nach D<sub>2</sub>O-Aust. t, <sup>3</sup>J = 4,7 Hz, 1H, 5-H), 3,73 (s, 2H, 3-CH<sub>2</sub>), 1,59–1,43 (m, 2H, 5-CH<sub>2</sub>), 0,83 (t, <sup>3</sup>J = 7,4 Hz, 3 H, CH<sub>3</sub>); MS: 197 (2; M<sup>+</sup> + H), 196 (4), 167 (25), 139 (13), 99 (18), 97 (100), 45 (22).  
C<sub>9</sub>H<sub>12</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (196,3)

### 3.3.10. 5-Ethyl-3-(1-naphthylmethyl)-4,5-dihydro-1,2,4-oxadiazol (13)

Aus 1,0 g (5,0 mmol) **1e** und 2,9 g (50,0 mmol) Propionaldehyd, 2 h 60 °C. Ausb.: 0,7 g (62%); weißes Pulver (Diisopropylether), Schmp. 104 °C; <sup>1</sup>H-NMR ([D<sub>6</sub>]DMSO): δ = 8,14–7,43 (m, 7 arom. H), 6,95 (s, 1H, aust., NH), 5,31 (dt, <sup>3</sup>J = 4,7, <sup>3</sup>J = 2,0 Hz, nach D<sub>2</sub>O-Aust. t, <sup>3</sup>J = 4,8 Hz, 1H, 5-H), 3,34 (s, 2H, 3-CH<sub>2</sub>), 1,56–1,45 (m, 2H, 5-CH<sub>2</sub>), 0,80 (t, <sup>3</sup>J = 7,4 Hz, 3 H, CH<sub>3</sub>); MS: 240 (4; M<sup>+</sup>), 211 (18), 183 (18), 166 (23), 141 (100), 115 (33).  
C<sub>15</sub>H<sub>16</sub>N<sub>2</sub>O (240,3)

### 3.3.11. 5-Ethyl-3-(3-indolylmethyl)-4,5-dihydro-1,2,4-oxadiazol (14)

Aus 1,5 g (7,9 mmol) **1g** und 0,70 g (12,1 mmol) Propionaldehyd, 20 h bei Raumtemp. Ausb.: 0,52 g (29%); braunrotes Pulver (CH<sub>3</sub>OH/Diisopropylether), Schmp. 111 °C; <sup>1</sup>H-NMR ([D<sub>6</sub>]DMSO): δ = 10,93 (s, 1H, aust., 1'-NH), 7,56 („d“, „J“ = 7,6 Hz, 1H, 4'-H), 7,35 („d“, „J“ = 7,7 Hz, 1H, 7'-H), 7,22 („d“, „J“ = 2,2 Hz, nach D<sub>2</sub>O-Aust. s, 1H, 2'-H), 7,08–6,98 (m, 2H, 5'-H, 6'-H), 6,81 (s, 1H, aust., 4-NH), 5,29 (dt, <sup>3</sup>J = 4,7, <sup>3</sup>J = 1,8 Hz, nach CF<sub>3</sub>COOD-Aust. t, <sup>3</sup>J = 4,8 Hz, 1H, 5-H), 3,60 (s, 2H, 3-CH<sub>2</sub>), 1,56–1,42 (m, 2H, 5-CH<sub>2</sub>), 0,81 (t, <sup>3</sup>J = 7,4 Hz, 3 H, CH<sub>3</sub>); MS: 229 (5; M<sup>+</sup>), 200 (10), 172 (7), 155 (9), 130 (100), 103 (9).  
C<sub>13</sub>H<sub>15</sub>N<sub>3</sub>O (229,3)

## 3.4. Dihydrooxadiazole aus Amidoximen und Ketonen bzw. aromatischen Aldehyden

Das Amidoxim **1** wird mit der Carbonylverbindung in Eisessig erwärmt.

### 3.4.1. 3-Benzyl-5-(4-methoxyphenyl)-4,5-dihydro-1,2,4-oxadiazol (15)

Aus 4,00 g (26,6 mmol) **1c** und 7,24 g (52,2 mmol) 4-Methoxybenzaldehyd, 3 h 80 °C; SC: Kieselgel, Länge 25 cm, ∅ 3 cm, Ethylacetat/CHCl<sub>3</sub> (1 + 1), R<sub>f</sub> = 0,7. Ausb.: 0,2 g (3%); weiße Nadeln (Diisopropylether), Schmp. 120 °C; <sup>1</sup>H-NMR ([D<sub>6</sub>]DMSO): δ = 7,44 („s“, 1H, aust., NH), 7,35–7,23 [m, 7H, 2-H–6-H (C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 2-H, 6-H (C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>)], 6,92 [„d“, „J“ = 8,7, „J“ ≈ 2,4 Hz, 2H, 3-H, 5-H (C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>)], 6,25 (d, <sup>3</sup>J = 1,6 Hz, nach D<sub>2</sub>O-Aust. s, 1H, 5-H), 3,75 (s, 3 H, OCH<sub>3</sub>), 3,59 (s, 2H, CH<sub>2</sub>); MS: 269 (5, M<sup>+</sup> + H), 268 (22), 267 (19), 151 (34), 135 (97), 117 (13), 108 (35), 91 (100), 77 (42), 65 (32), 51 (23).  
C<sub>16</sub>H<sub>16</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (268,3)

### 3.4.2. 3-Benzyl-5-(3,4-methylenedioxyphenyl)-4,5-dihydro-1,2,4-oxadiazol (16)

Aus 1,5 g (10,0 mmol) **1c** und 1,5 g (10,0 mmol) Piperonal, 12 h 80 °C; SC: Kieselgel, Länge 8 cm, ∅ 1,8 cm, Ethylacetat/CHCl<sub>3</sub> (1 + 1), R<sub>f</sub> = 0,57. Ausb.: 0,15 g (5%); grünweiße Kristalle (Aceton/Diisopropylether), Schmp. 110 °C; <sup>1</sup>H-NMR ([D<sub>6</sub>]DMSO): δ = 7,47 („s“, 1H, aust., NH), 7,34–7,28 (m, 5 H, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 6,88–6,84 (m, 3H, C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>), 6,23 (d, <sup>3</sup>J = 1,6 Hz, nach D<sub>2</sub>O-Aust. s, 1H, 5-H), 6,01 (s, 2H, OCH<sub>2</sub>O), 3,58 (s, 2H, 3-CH<sub>2</sub>); MS: 282 (11, M<sup>+</sup>), 165 (20), 149 (87), 148 (26), 122 (35), 91 (100), 77 (17), 65 (48).  
C<sub>16</sub>H<sub>14</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (282,3)

### 3.4.3. 5-(4-Hydroxy-3-methoxyphenyl)-3-(1-naphthylmethyl)-4,5-dihydro-1,2,4-oxadiazol (17)

Aus 1,0 g (5,0 mmol) **1e** und 0,76 g (5,0 mmol) Vanillin, 3 h 80 °C; SC: Kieselgel, Länge 12 cm, ∅ 2 cm, Ethylacetat/CHCl<sub>3</sub> (1 + 1), R<sub>f</sub> = 0,45. Ausb.: 0,4 g (24%); weiße Kristalle [(C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>)<sub>2</sub>O/Diisopropylether], Schmp. 165 °C; <sup>1</sup>H-NMR ([D<sub>6</sub>]DMSO): δ = 9,11 („s“, br., 1H, aust., OH), 8,21 [„dd“, „J“ ≈ 6,3, „J“ ≈ 2,1 Hz, 1H, 8-H (C<sub>10</sub>H<sub>7</sub>)], 7,98–7,91 [m, 1H, 4-H (C<sub>10</sub>H<sub>7</sub>)], 7,87 [dd, <sup>3</sup>J = 7,6, <sup>4</sup>J = 1,1 Hz, 1H, 5-H (C<sub>10</sub>H<sub>7</sub>)], 7,63–7,39 [m, 5 H, davon 1 H aust., 2-H, 3-H, 6-H, 7-H (C<sub>10</sub>H<sub>7</sub>), NH], 6,77–6,68 (m, 3 H, C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>), 6,20 (d, <sup>3</sup>J = 1,6 Hz, nach D<sub>2</sub>O-Aust. s, 1H, 5-H), 4,01/4,10 (dd, <sup>3</sup>J = 15,6 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>), 3,52 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>); <sup>13</sup>C-NMR ([D<sub>6</sub>]DMSO): δ = 155,57, 147,41, 147,18 (C-3'', C-4'', C-3), 133,27 (C-8a'), 131,61, 131,50, 131,23 (C-4a', C-1', C-1''), 128,38 (C-5'), 127,47, 127,33 (C-4', C-2'), 126,09, 125,70, 125,44 (C-3', C-6', C-7'), 123,71 (C-8'),

119,30 (C-2''), 114,78 (C-6''), 109,92 (C-5''), 92,13 (C-5), 55,09 (OCH<sub>3</sub>), 27,62 (CH<sub>2</sub>); es wurde ein <sup>1</sup>H-<sup>13</sup>C-korreliertes Spektrum aufgenommen; MS: 335 (7, M<sup>+</sup> + H), 334 (16), 333 (6), 183 (16), 167 (40), 166 (40), 151 (61), 141 (100), 115 (40).  
C<sub>20</sub>H<sub>18</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (334,4)

### 3.4.4. 3-Benzyl-5-(2,3-dimethoxyphenyl)-4,5-dihydro-1,2,4-oxadiazol (18)

Aus 1,5 g (10,0 mmol) **1c** und 1,1 g (6,6 mmol) 2,3-Dimethoxybenzaldehyd, 45 Min. 60 °C; SC: Kieselgel, Länge 10 cm, ∅ 2,5 cm, Ethylacetat/CHCl<sub>3</sub> (1 + 1), R<sub>f</sub> = 0,62. Ausb.: 0,6 g (20%); beige Festsubstanz (Diisopropylether), Schmp. 155 °C; <sup>1</sup>H-NMR ([D<sub>6</sub>]DMSO): δ = 7,34–7,23 (m, 6H, davon 1H aust., C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, NH), 7,07–7,02 (m, 2H) und 6,96–6,89 [m, 1H, 4-H–6-H {C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>(OCH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>}], 6,53 (d, <sup>3</sup>J = 1,9 Hz, nach D<sub>2</sub>O-Aust. s, 1H, 5-H), 3,80 (s, 3 H, OCH<sub>3</sub>), 3,73 (s, 3 H, OCH<sub>3</sub>), 3,58 (s, 2H, CH<sub>2</sub>); MS: 298 (9, M<sup>+</sup>), 297 (8), 267 (14), 165 (24), 138 (19), 91 (100), 77 (32), 65 (34), 51 (25).  
C<sub>17</sub>H<sub>18</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (298,3)

### 3.4.5. 5-(2,3-Dimethoxyphenyl)-3-(2-thienylmethyl)-4,5-dihydro-1,2,4-oxadiazol (19)

Aus 1,56 g (10,0 mmol) **1f** und 1,66 g (10,0 mmol) 2,3-Dimethoxybenzaldehyd, 2 h 80 °C. Ausb.: 0,5 g (16%); weißes Pulver (CH<sub>3</sub>OH/Diisopropylether), Schmp. 139 °C; <sup>1</sup>H-NMR ([D<sub>6</sub>]DMSO): δ = 7,40 [m, 2H, davon 1H aust.; nach CF<sub>3</sub>COOD-Aust. dd, <sup>3</sup>J = 4,8, <sup>4</sup>J = 1,1 Hz, 5-H (C<sub>4</sub>H<sub>3</sub>S), NH], 7,13–6,94 [m, 5 H, 3-H, 4-H (C<sub>4</sub>H<sub>3</sub>S), 4-H–6-H {C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>(OCH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>}], 6,56 (d, <sup>3</sup>J = 1,6 Hz, nach CF<sub>3</sub>COOD-Aust. s, 1H, 5-H), 3,81 („s“, 6H, 2 × OCH<sub>3</sub>), 3,74 (s, 2H, CH<sub>2</sub>); <sup>13</sup>C-NMR ([D<sub>6</sub>]DMSO): δ = 155,29 (C-3), 152,14, 146,43 (C-2'', C-3''), 137,44 (C-2'), 133,51 (C-1''), 126,78, 126,54, 125,04, 123,91, 118,16 (C-3', C-5', C-5'', C-6''), 113,30 (C-4''), 87,09 (C-5), 60,69, 55,66 (2 × OCH<sub>3</sub>), 24,30 (CH<sub>2</sub>); MS: 304 (9, M<sup>+</sup>), 303 (4), 273 (7), 165 (24), 138 (15), 97 (100), 45 (26).  
C<sub>15</sub>H<sub>16</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>S (304,4)

### 3.4.6. 5-(2,4-Dimethoxyphenyl)-3-(1-naphthylmethyl)-4,5-dihydro-1,2,4-oxadiazol (20)

Aus 0,50 g (2,5 mmol) **1e** und 0,41 g (2,5 mmol) 2,4-Dimethoxybenzaldehyd, 1,5 h 60 °C; SC: Kieselgel, Länge 12 cm, ∅ 2 cm, Ethylacetat/CHCl<sub>3</sub> (1 + 1), R<sub>f</sub> = 0,59. Ausb.: 0,27 g (31%); weißes Pulver [(C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>)<sub>2</sub>O/Diisopropylether], Schmp. 122 °C; <sup>1</sup>H-NMR ([D<sub>6</sub>]DMSO): δ = 8,17–8,11 [m, 1H, 8-H (C<sub>10</sub>H<sub>7</sub>)], 7,97–7,93 [m, 1H, 4-H (C<sub>10</sub>H<sub>7</sub>)], 7,86 [dd, <sup>3</sup>J = 7,3, <sup>4</sup>J = 2,1 Hz, 1H, 5-H (C<sub>10</sub>H<sub>7</sub>)], 7,61–7,53 [m, 2H, 6-H, 7-H (C<sub>10</sub>H<sub>7</sub>)], 7,50–7,43 [m, 2H, 2-H, 3-H (C<sub>10</sub>H<sub>7</sub>)], 7,21–7,17 [m, 2H, davon 1H aust., nach D<sub>2</sub>O-Aust. „d“, 3-H {C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>(OCH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>}, NH], 6,55 („d“, „J“ ≈ 2,3 Hz, nach D<sub>2</sub>O-Aust. s, 1H, 5-H), 6,47 („t“, „J“ ≈ 2,3 Hz, 1H) und 6,44 [„d“, „J“ ≈ 2,3 Hz, 1H, 5-H, 6-H {C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>(OCH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>}], 4,03 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 3,75 (s, 3 H, OCH<sub>3</sub>), 3,75 (s, 3 H, OCH<sub>3</sub>); MS: 348 (20, M<sup>+</sup>), 347 (9), 182 (15), 181 (14), 167 (53), 166 (100), 165 (83), 141 (90), 115 (45).  
C<sub>21</sub>H<sub>20</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (348,4)

### 3.4.7. 3-Benzyl-5-(3,4,5-trimethoxyphenyl)-4,5-dihydro-1,2,4-oxadiazol (21)

Aus 1,00 g (6,6 mmol) **1c** und 0,70 g (3,6 mmol) 3,4,5-Trimethoxybenzaldehyd, 3 h 70 °C. Ausb.: 0,52 g (44%); weiße, feine Nadeln (CH<sub>3</sub>OH/Diisopropylether), Schmp. 151 °C; <sup>1</sup>H-NMR ([D<sub>6</sub>]DMSO): δ = 7,55 („s“, 1H, aust., NH), 7,36–7,24 (m, 5 H, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 6,63 [s, 2H, 2-H, 6-H {C<sub>6</sub>H<sub>2</sub>(OCH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>}], 6,27 („s“, 1H, 5-H), 3,69 (s, 6H, 2 × OCH<sub>3</sub>), 3,63 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3,58 („t“, „J“ = 4,4 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>); MS: 328 (18, M<sup>+</sup>), 327 (15), 326 (10), 211 (15), 195 (38), 168 (20), 117 (11), 91 (100), 77 (22), 65 (26), 51 (19).  
C<sub>18</sub>H<sub>20</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub> (328,4)

### 3.4.8. 5-(3,4,5-Trimethoxyphenyl)-3-(2-thienylmethyl)-4,5-dihydro-1,2,4-oxadiazol (22)

Aus 1,56 g (10,0 mmol) **1f** und 2,94 g (15,0 mmol) 3,4,5-Trimethoxybenzaldehyd, 3 h 70 °C. Ausb.: 0,25 g (8%); weißbraune Kristalle (CH<sub>3</sub>OH/CHCl<sub>3</sub>), Schmp. 159 °C; <sup>1</sup>H-NMR ([D<sub>6</sub>]DMSO): δ = 7,59 (d, <sup>3</sup>J = 1,5 Hz, 1H, aust., NH), 7,43 [dd, <sup>3</sup>J = 5,0, <sup>4</sup>J = 1,4 Hz, 1H, 5-H (C<sub>4</sub>H<sub>3</sub>S)], 7,05–6,96 [m, 2H, 3-H, 4-H (C<sub>4</sub>H<sub>3</sub>S)], 6,68 [s, 2H, 2-H, 6-H {C<sub>6</sub>H<sub>2</sub>(OCH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>}], 6,29 (d, <sup>3</sup>J = 1,5 Hz, nach D<sub>2</sub>O-Aust. s, 1H, 5-H), 3,83 („t“, <sup>3</sup>J = 6,6 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>), 3,72 (s, 6 H, 2 × OCH<sub>3</sub>), 3,64 (s, 3 H, OCH<sub>3</sub>); MS: 335 (4, M<sup>+</sup> + H), 334 (20), 333 (7), 332 (7), 211 (8), 195 (31), 168 (12), 123 (8), 97 (100), 45 (21).  
C<sub>16</sub>H<sub>18</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>S (334,4)

### 3.4.9. 3-(1-Naphthylmethyl)-5-(2,3,4-trimethoxyphenyl)-4,5-dihydro-1,2,4-oxadiazol (23)

Aus 1,50 g (7,5 mmol) **1e** und 1,96 g (10,0 mmol) 2,3,4-Trimethoxybenzaldehyd, 12 h 70 °C; SC: Kieselgel, Länge 8 cm, ∅ 2,5 cm, Ethylacetat/CHCl<sub>3</sub> (1 + 1), R<sub>f</sub> = 0,55. Ausb.: 1,7 g (60%); weißes Pulver (CH<sub>3</sub>OH/Diisopropylether), Schmp. 135 °C; <sup>1</sup>H-NMR ([D<sub>6</sub>]DMSO): δ = 8,18–8,14 [m, 1H, 8-H (C<sub>10</sub>H<sub>7</sub>)], 7,98–7,93 [m, 1H, 4-H (C<sub>10</sub>H<sub>7</sub>)], 7,87 [dd,

$^3J = 7,4$ ,  $^4J = 1,6$  Hz, 1 H, 5-H (C<sub>10</sub>H<sub>7</sub>), 7,60–7,47 [m, 4 H, 2-H, 3-H, 6-H, 7-H (C<sub>10</sub>H<sub>7</sub>)], 7,27 (d,  $^3J = 1,8$  Hz, 1 H, aust., NH), 7,00/6,75 [dd,  $^3J = 8,7$  Hz, 2 H, 5-H, 6-H (C<sub>6</sub>H<sub>2</sub>(OCH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>)], 6,45 (d,  $^3J = 1,8$  Hz, nach D<sub>2</sub>O-Aust. s, 1 H, 5-H), 4,06 (s, 2 H, CH<sub>2</sub>), 3,78 (s, 3 H, OCH<sub>3</sub>), 3,76 (s, 3 H, OCH<sub>3</sub>), 3,73 (s, 3 H, OCH<sub>3</sub>); MS: 378 (14, M<sup>+</sup>), 377 (7), 195 (41), 179 (33), 167 (37), 166 (49), 141 (100), 115 (40).  
C<sub>22</sub>H<sub>22</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub> (378,4)

#### 3.4.10. 3-(1-Naphthylmethyl)-5-(3-nitrophenyl)-4,5-dihydro-1,2,4-oxadiazol (24)

Aus 1,0 g (5,0 mmol) **1e** und 1,0 g (6,6 mmol) 3-Nitrobenzaldehyd, 18 h 60 °C; SC: Kieselgel, Länge 8 cm, ∅ 2 cm, Ethylacetat/CHCl<sub>3</sub> (1 + 1), R<sub>f</sub> = 0,57. Ausb.: 0,1 g (6%); weiße, durchsichtige Nadeln (Aceton/Diisopropylether), Schmp. 126 °C; <sup>1</sup>H-NMR ([D<sub>6</sub>]DMSO): δ = 8,25–8,12 [m, 3 H, 8-H (C<sub>10</sub>H<sub>7</sub>)], 2-H, 4-H (C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>NO<sub>2</sub>), 7,98–7,79 [m, 3 H, 5-H, 6-H (C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>NO<sub>2</sub>)], 4-H (C<sub>10</sub>H<sub>7</sub>), 7,75–7,66 (m, 2 H, davon 1 H aust., 5-H (C<sub>10</sub>H<sub>7</sub>), NH), 7,65–7,43 [m, 4 H, 2-H, 3-H, 6-H, 7-H (C<sub>10</sub>H<sub>7</sub>)], 6,50 (d, 1 H,  $^3J = 1,9$  Hz, nach D<sub>2</sub>O-Aust. s, 5-H), 4,11 (s, 2 H, CH<sub>2</sub>); MS: 333 (9, M<sup>+</sup>), 183 (14), 167 (30), 166 (50), 150 (39), 141 (100), 115 (41).  
C<sub>19</sub>H<sub>15</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub> (333,3)

#### 3.4.11. 3-Benzyl-5,5-dimethyl-4,5-dihydro-1,2,4-oxadiazol (25)

Aus 6,00 g (0,040 mol) **1c** und 23,2 g (0,40 mol) Aceton, 12 h 70 °C. Ausb.: 2,2 g (29%); gelbe Kristalle (Aceton/Diisopropylether), Schmp. 127 °C; <sup>1</sup>H-NMR ([D<sub>6</sub>]DMSO): δ = 7,37–7,21 (m, 5H, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 6,88 (s, 1 H, aust., NH), 3,46 (s, 2 H, CH<sub>2</sub>), 1,29 (s, 6 H, 2 × CH<sub>3</sub>); MS: 190 (4, M<sup>+</sup>), 175 (22), 91 (100), 77 (6), 65 (12), 51 (7).  
C<sub>11</sub>H<sub>14</sub>N<sub>2</sub>O (190,2)

#### 3.4.12. 5,5-Dimethyl-3-(2-thienylmethyl)-4,5-dihydro-1,2,4-oxadiazol (26)

Aus 3,10 g (19,8 mmol) **1f** und 17,3 g (0,30 mol) Aceton, 12 h 70 °C. Ausb.: 0,4 g (10%); braune Nadeln (CH<sub>3</sub>OH/Diisopropylether), Schmp. 109 °C; <sup>1</sup>H-NMR ([D<sub>6</sub>]DMSO): δ = 7,40 („t“, „J“ ≈ 3,3 Hz, 1 H, 5'-H), 6,96 („d“, „J“ ≈ 3,3 Hz, 3 H, davon 1 H aust., 3'-H, 4'-H, NH), 3,70 (s, 2 H, CH<sub>2</sub>), 1,31 (s, 6 H, 2 × CH<sub>3</sub>); MS: 196 (6, M<sup>+</sup>), 181 (23), 139 (26), 97 (100), 58 (11), 45 (17).  
C<sub>9</sub>H<sub>12</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>S (196,3)

#### 3.4.13. 3-Benzyl-1-oxa-2,4-diaza-spiro[4,5]dec-2-en (27)

Aus 2,03 g (13,5 mmol) **1c** und 3,98 g (40,5 mmol) Cyclohexanon, 3 h 70 °C. Ausb.: 1,9 g (61%); weiße Nadeln (Aceton/Diisopropylether), Schmp. 154 °C; <sup>1</sup>H-NMR ([D<sub>6</sub>]DMSO): δ = 7,36–7,21 (m, 5H, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 6,99 (s, 1 H, aust., NH), 3,47 (s, 2 H, 3-CH<sub>2</sub>), 1,61–1,29 (m, 10 H, 6-H<sub>2</sub>–10-H<sub>2</sub>); MS: 231 (2, M<sup>+</sup> + H), 230 (11), 187 (40), 133 (21), 91 (100), 77 (6), 65 (14), 55 (25).  
C<sub>14</sub>H<sub>18</sub>N<sub>2</sub>O (230,3)

#### 3.4.14. 3-(2-Thienylmethyl)-1-oxa-2,4-diaza-spiro[4,5]dec-2-en (28)

Aus 0,40 g (2,6 mmol) **1f** und 2,60 g (26,5 mmol) Cyclohexanon, 3 h 70 °C; SC: Kieselgel, Länge 10 cm, ∅ 2,5 cm, Ethylacetat/CHCl<sub>3</sub> (1 + 1), R<sub>f</sub> = 0,64. Ausb.: 2,1 g (34%); weiße Festsubstanz (Aceton/Diisopropylether), Schmp. 101 °C; <sup>1</sup>H-NMR ([D<sub>6</sub>]DMSO): δ = 7,39 („t“, „J“ ≈ 3,2 Hz, 1 H, 5-H (C<sub>4</sub>H<sub>3</sub>S)); 7,07 (s, 1 H, aust., NH), 6,96 („d“, „J“ ≈ 3,2 Hz, 2 H, 3-H, 4-H (C<sub>4</sub>H<sub>3</sub>S)), 3,70 (s, 2 H, 3-CH<sub>2</sub>), 1,7–1,2 (m, br, 10 H, 6-H<sub>2</sub>–10-H<sub>2</sub>); MS: 236 (13, M<sup>+</sup>), 193 (23), 139 (38), 97 (100), 55 (28).  
C<sub>12</sub>H<sub>16</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>S (236,3)

#### 3.4.15. 3-Benzyl-1-oxa-2,4-diaza-spiro[4,6]undec-2-en (29)

Aus 0,47 g (3,1 mmol) **1c** und 3,47 g (31,0 mmol) Cycloheptanon, 3 h 70 °C; SC: Kieselgel, Länge 10 cm, ∅ 3 cm, Ethylacetat/CHCl<sub>3</sub> (1 + 1), R<sub>f</sub> = 0,63. Ausb.: 0,10 g (13%); weiße, feine Nadeln (C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>OH/Diisopropylether), Schmp. 101 °C; <sup>1</sup>H-NMR ([D<sub>6</sub>]DMSO): δ = 7,37–7,23 (m, 5H, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 7,04 (s, 1 H, aust., NH), 3,46 (s, 2 H, 3-CH<sub>2</sub>), 1,89–1,61 (m, 4 H, 6-H<sub>2</sub>, 11-H<sub>2</sub>), 1,48 („s“, br, 8 H, 7-H<sub>2</sub>–10-H<sub>2</sub>); MS: 244 (7, M<sup>+</sup>), 201 (15), 187 (28), 133 (19), 91 (100), 77 (7), 65 (13), 55 (31).  
C<sub>15</sub>H<sub>20</sub>N<sub>2</sub>O (244,3)

#### 3.4.16. 3-Benzyl-5-(4-nitrophenyl)-1,2,4-oxadiazol (30)

Aus 1,5 g (10 mmol) **1c** und 1,5 g (10 mmol) 4-Nitrobenzaldehyd, 7 h 70 °C. Ausb.: 0,8 g (28%); orangenes Pulver (CH<sub>3</sub>OH), Schmp. 119 °C; <sup>1</sup>H-NMR ([D<sub>6</sub>]DMSO): δ = 8,42/8,33 („dt“, „J“ = 9,0, „J“ = 2,0 Hz, 4 H, 2-H, 3-H, 5-H, 6-H (C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>)), 7,40–7,24 (m, 5H, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 4,23 (s, 2 H, CH<sub>2</sub>); MS: 281 (31, M<sup>+</sup>), 150 (86), 131 (80), 103 (67), 91 (100), 77 (55), 76 (61), 65 (45).  
C<sub>15</sub>H<sub>11</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub> (281,3)

#### 3.4.17. 5-(4-Nitrophenyl)-3-(2-thienylmethyl)-1,2,4-oxadiazol (31)

Aus 1,56 g (10 mmol) **1f** und 1,51 g (10 mmol) 4-Nitrobenzaldehyd, 10 h 60 °C. Ausb.: 0,75 g (26%); orangene, fein glänzende Kristalle (CH<sub>3</sub>OH/Diisopropylether), Schmp. 119 °C; <sup>1</sup>H-NMR ([D<sub>6</sub>]DMSO): δ = 8,44/8,35 [ddd,  $^3J \approx 8,8$ ,  $^4J \approx 2,2$  Hz, 4 H, 2-H, 3-H, 5-H, 6-H (C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>)], 7,45 [dd,  $^3J \approx 5,0$ ,  $^4J \approx 1,0$  Hz, 1 H, 5-H (C<sub>4</sub>H<sub>3</sub>S)], 7,08 [dd,  $^3J \approx 3,2$ ,  $^4J \approx 1,0$  Hz, 1 H, 3-H (C<sub>4</sub>H<sub>3</sub>S)], 7,00 [dd,  $^3J \approx 5,0$ ,  $^3J \approx 3,2$  Hz, 1 H, 4-H (C<sub>4</sub>H<sub>3</sub>S)], 4,47 (s, 2 H, CH<sub>2</sub>); MS: 288 (10, M<sup>+</sup> + H), 287 (44), 150 (34), 137 (100), 109 (31), 97 (90), 45 (62).  
C<sub>13</sub>H<sub>9</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>S (287,3)

#### 3.4.18. 5-(4-Nitrophenyl)-3-(3-pyridylmethyl)-1,2,4-oxadiazol (32)

Aus 1,20 g (7,9 mmol) **1h** und 1,50 g (9,9 mmol) 4-Nitrobenzaldehyd, 24 h 45 °C; SC: Kieselgel, Länge 10 cm, ∅ 2 cm, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/Ethylacetat (1 + 1), R<sub>f</sub> = 0,33. Ausb.: 0,4 g (18%); orangene Kristalle (Petroläther 60/80/CH<sub>3</sub>OH), Schmp. 129 °C; <sup>1</sup>H-NMR ([D<sub>6</sub>]DMSO): δ = 8,63 („s“, 1 H, 2-H (C<sub>5</sub>H<sub>4</sub>N)), 8,50 („d“,  $^3J \approx 4,8$  Hz, 1 H, 6-H (C<sub>5</sub>H<sub>4</sub>N)), 8,43/8,34 [ddd,  $^3J \approx 8,9$ ,  $^4J \approx 2,1$  Hz, 4 H, 2-H, 3-H, 5-H, 6-H (C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>)], 7,80 („dt“,  $^3J \approx 7,5$ ,  $^4J \approx 2,0$  Hz, 1 H, 4-H (C<sub>5</sub>H<sub>4</sub>N)), 7,39 [dd,  $^3J = 7,5$ ,  $^3J = 4,8$  Hz, 1 H, 5-H (C<sub>5</sub>H<sub>4</sub>N)], 4,30 (s, 2 H, CH<sub>2</sub>); MS: 282 (2, M<sup>+</sup>), 281 (6), 253 (22), 150 (100), 104 (84), 92 (68), 77 (25), 65 (52), 51 (44), 39 (42).  
C<sub>14</sub>H<sub>10</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub> (282,3)

Wir danken dem Fonds der Chemischen Industrie für die Unterstützung der Arbeit.

#### Literatur

- Mansuy, D.; Boucher, J. L.; Clement, B.: *Biochimie* **77**, 661 (1995)
- Rehse, K.; Brehme, F.: *Arch. Pharm. Pharm. Med. Chem.* **331**, 375 (1998)
- Chimirri, A.; Grasso, S.; Montforte, A.-M.; Rao, A.; Zappala, M.: *Farmaco* **51**, 125 (1996)
- Chimirri, A.; Grasso, S.; Montforte, A.-M.; Montforte, P.; Zappala, M.; Carotti, A.: *Farmaco* **49**, 509 (1994)
- Tiemann, F.: *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **17**, 126 (1884)
- Exner, O.; Jehlicka, V.; Dondoni, A.; Boicelli, A. C.: *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, 567 (1974)
- Gozlan, H.; Michelot, R.; Riche, C.; Rips, R.: *Tetrahedron* **33**, 2535 (1977)
- Möhrle, H.; Lessel, J.: *Z. Naturforsch.* **47b**, 1333 (1992)
- Bushey, D. F.; Hoover, F. C.: *J. Org. Chem.* **45**, 4198 (1980)
- Herfs, G.: *Diss. Univ. Düsseldorf* (1998)
- Tikhonov, Y.; Belova, N. V.; Volodarskii, L. B.; Gatilov, Y. V.: *J. Org. Chem. USSR* **21**, 177 (1985)
- Eloy, F.; Lenaers, R.: *Chem. Rev.* **62**, 155 (1962)
- Dewar, M. J. S.; Thiel, W.: *J. Am. Chem. Soc.* **99**, 4899 (1977)

Eingegangen am 4. Mai 1999  
Angenommen am 6. Juli 1999

Priv.-Doz. Dr. J. Lessel  
Institut für Pharmazeutische Chemie  
Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf  
Universitätsstr. 1  
D-40225 Düsseldorf