Zur Chemie von 1,2,4-Triazin- und 1,2,4-Triazol-Analoga des Analgetikums *Flupirtin*

DISSERTATION

Zur Erlangung des akademischen Grades
„Doktor der Naturwissenschaften“
der Universität Hamburg
Fachbereich Chemie

vorgelegt von

Maria Anna Köllner
aus Kirchdorf

Hamburg 2008

Gutachter: Prof. Dr. Detlef Geffken
Prof. Dr. Claudia S. Leopold

eingereicht am: 19. September 2008
Tag der Disputation: 14. November 2008

Die vorliegende Arbeit entstand in der Zeit von August 2006 bis September 2008 am Institut für Pharmazie in Hamburg unter der Leitung von

Herrn Prof. Dr. D. Geffken,

dem ich für die Überlassung des reizvollen Themas, die überaus großzügige Förderung der Arbeit, seine zahlreichen, wertvollen Anregungen und seine uneingeschränkte Hilfsbereitschaft herzlich danke.

Frau Prof. Dr. C. Leopold

möchte ich für die Übernahme des Korreferats danken.

Ferner gilt mein Dank

- der Firma SCHWARZ PHARMA (Unternehmen der UCB-Gruppe), insbesondere den Herren Dr. T. Lauterbach und Dr. J. Hoppmann für die großzügige finanzielle Unterstützung des Projekts und die Durchführung der biologischen Testungen,
- Herrn Prof. Dr. J. Kopf und Frau I. Nevoigt für die Anfertigung zahlreicher Röntgenkristallstrukturanalysen,
- Herrn Dr. V. Sinnwell und seinen Mitarbeiten für die Anfertigung zahlreicher NMR-Spektren und Dr. E. Haupt für die hilfreichen Ratschläge zur ^{15}N NMR-Spektroskopie,
- Herrn Dr. U. Riederer für die wertvolle Hilfe bei computertechnischen Fragen,
- Frau A. Kloodt und ihren Kollegen für die schnelle und zuverlässige Arbeit in der Chemikalienausgabe,
- meiner Kollegin C. Wackendorff für ihre Hilfe beim Korrekturlesen sowie
- Finn Hansen, Michaela Seeger, Barbara Freund, Mehdi Khankischpur, Dani Dandan und anderen Mitarbeiten des Instituts für Pharmazie für zahlreiche fachliche Diskussionen und das angenehme Arbeitsklima.

Für meine Mutter und meinen Vater

LIED DER JAHRE

Wer bin ich und wie halte ich die Jahre,
die glühn, verflackern, sinken wie der Mohn?
Wohin der Duft? Und wer bewahrt den Ton?
Hoch flog der Ball im Aufwind junger Jahre.
Nun fällt er schon…?

Ist dies verloren, ist es je geschehen?
Schlaf unter Sternen; Küsten meerumblaut;
der Ströme Wandern; Städte hochgebaut? –
Ich könnte wieder alte Straßen gehen…
Sie wären nicht vertraut.

Wer bin ich, da mir dies entsunken?
Und wer vor dem, das Zukunft mir gespart?
Und wer, vom Winde wach, vom Weine trunken,
inmitten dieses Schwarms und dieser Fahrt
von Seelenvögeln und von Geisterfunken?
Gib Antwort, Gegenwart!

Ich bin, ich atme – eines: Mund und Flöte.
Ich spiele mir ein Lied; ich bin das Lied.
Ich bin der Hauch, der durch die Höhlung zieht,
der Spieler und das Spiel, der Leib der Flöte,
der Flöte Lied.

Was frag ich nach dem Lied verschollner Jahre…
Ich bin. Ich atme. Hör ich nicht den Ton?
Hell schwebt die Wolke. Leuchtend brennt der Mohn.
Die Flöte harrt. Lass singen deine Jahre.
Ich hör sie schon.

Rudolf Hagelstange

Abkürzungsverzeichnis

(A)AV	(Allgemeine) Arbeitsvorschrift
Abb.	Abbildung
abs.	absolut
AcOH	Essigsäure
Ar	Aromat
Ar-H	aromatisch gebundenes Proton
aromat.	aromatisch
Ausb. [%]	Ausbeute in Prozent
benzyl.	benzylisch
Bn	Benzyl
ber.	berechnet
bzw.	beziehungsweise
$CDCl_3$	Chloroform, deuteriert
CDI	1,1´-Carbonyldiimidazol
δ	chemische Verschiebung
d	Dublett
DC	Dünnschichtchromatographie
DCM	Dichlormethan
DEPT	Distortionless Enhancement by Polarization Transfer
DMF	*N,N*-Dimethylformamid
DMSO-d_6	Dimethylsulfoxid, deuteriert
E	Energie
erm.	ermittelt
EtAc	Ethylacetat
Et_2O	Diethylether
EtOH	Ethanol
FT	Fourier Transformation
gef.	gefunden
h	Stunde
HMBC	Heteronuclear Multible Bond Coherence
HSQC	Heteronuclear Single Quantum Coherence

Hz	Hertz
IR	Infrarot
konz.	konzentriert
L	Liter
m	Multiplett
m/z	Quotient aus Masse *m* und Ladung *z* (hier ist *m* = Masse und nicht Multiplett)
M	molar
MeOH	Methanol
MeONa	Natriummethanolat
min	Minuten
mL	Milliliter
mmol	Millimol
NMR	Nuclear Magnetic Resonance
Ph	Phenyl
ppm	parts per million
quart.	quartär
reflux	zum Sieden erhitzen
RT	Raumtemperatur
s	Singulett
s.	siehe
S.	Seite
Schmp.	Schmelzpunkt
t	Triplett
TEA	Triethylamin
TCDI	1,1´-Thiocarbonyldiimidazol
tert.	tertiär
THF	Tetrahydrofuran
TMS	Tetramethylsilan
u.a.	unter anderem
vgl.	vergleiche
W	Watt
wf.	wasserfrei
Zers.	Zersetzung

Inhaltsverzeichnis

Vorwort **13**

1 Einleitung **15**

2 Synthese von *Flupirtin*-Analoga mit zentralem 1,2,4-Triazin-Körper (1) **24**

2.1 Literatur-Übersicht 24

2.2 Syntheseplanung von Ethyl-5-amino-3-(4-fluorbenzylamino)-1,2,4-triazin-6-ylcarbamat (**1**) 28

2.2.1 Herstellung von 6-Amino-3-aralkylamino-1,2,4-triazin-5(2*H*)-onen (**16**) 34

2.2.2 Acylierung von 6-Amino-3-aralkylamino-1,2,4-triazin-5(2*H*)-onen (**16**) 37

2.2.3 Synthese von 6-Amino-3-aralkylamino-1,2,4-triazin-5(2*H*)-thionen (**17**) und deren Acylierung mit Pyrocarbonaten 42

2.2.4 Herstellung von N^3-Aralkyl-1,2,4-triazin-3,5,6-triaminen (**2**) 46

2.2.5 Acylierungen von 3,5,6-Triamino-1,2,4-triazinen (**2**) 50

2.2.5.1 Umsetzung von N^3-Aralkyl-1,2,4-triazin-3,5,6-triaminen (**2**) mit Ethylpyrocarbonat 50

2.2.5.2 Umsetzung von N^3-Aralkyl-1,2,4-triazin-3,5,6-triaminen (**2**) mit Säurechloriden 53

3 Weiterführende Untersuchungen an aminosubstituierten 1,2,4-Triazinen **58**

3.1 Synthese und Acylierung von N^5-Dialkyl-1,2,4-triazin-3,5,6-triaminen (**35**) 58

3.2 Acylierung von N^3-(4-Chlorbenzyl)-N^5-(cyclopropylmethyl)-1,2,4-triazin-3,5,6-triamin (**38**) 64

3.3 Herstellung und Eigenschaften von 3-(Ar)alkylmercapto- (**40**), 3-Phenethyl- (**41**), 3-(*N*-Benzyl-*N*-methyl)amino- (**42**) und 3-Aryl-1,2,4-triazin-Derivaten (**15**) 67
3.3.1 3-(Ar)alkylmercapto-1,2,4-triazin-Derivate 68
3.3.1.1 Allgemeines 68
3.3.1.2 Synthese und Acylierung von 3-(Ar)alkylmercapto-5-oxo-1,2,4-triazin-Derivaten (**40**) 71
3.3.1.3 Synthese und Acylierung von 3-(Ar)alkylmercapto-1,2,4-triazin-5,6-diamin-Derivaten (**52**) 77
3.3.2 Synthese und Acylierung von 6-Amino-3-phenylethyl-1,2,4-triazin-5(2*H*)-on (**41**) 80
3.3.3 Synthese und Acylierung von 6-Amino-3-(*N*-benzyl-*N*-methyl)amino-1,2,4-triazin-5(2*H*)-onen (**42**) 83
3.3.4 Herstellung von 6-Amino-3-aryl-1,2,4-triazin-5(2*H*)-onen (**15**) und Acylierung von **68** zu Ethyl-5-imino-3-(pyridin-2-yl)-2,5-dihydro-1,2,4-triazin-6-ylcarbamat (**69**) 88

4 Derivatisierungen ausgewählter 1,2,4-Triazine 93

4.1 Reaktion von 6-Amino-3-aralkylamino-1,2,4-triazin-5(2*H*)-onen (**16**) mit Oxalsäureethylesterchlorid 93
4.2 Herstellung von 5-Hydroxylamino-1,2,4-triazin-Derivaten (**77**) und deren Cyclisierung mit 1,1´-Carbonyldiimidazol zu 5-aminosubstituierten 8-Amino-3*H*-[1,2,4]oxadiazolo[4,3-*d*][1,2,4]triazin-3-onen (**79**) 100
4.3 Synthese von 5-Hydrazino-1,2,4-triazin-Derivaten (**80**) und deren Derivatisierung mit Ethylpyrocarbonat, 1,1´-Carbonyldiimidazol und Diphenylcyancarbonimidat 103
4.3.1 Synthese von 5-Hydrazino-1,2,4-triazin-Derivaten (**80**) und deren Acylierung mit Ethylpyrocarbonat .. 103
4.3.2 Umsetzung von 5-Hydrazino-1,2,4-triazin-Derivaten (**80**) mit 1,1´-Carbonyldiimidazol 105
4.3.3 Umsetzung von 5-Hydrazino-1,2,4-triazin-Derivaten (**80**) mit Diphenylcyancarbonimidat 107

5 3,5-Diamino-1,2,4-triazole als ringverengte Bioisostere zu *Flupirtin* 111

5.1 Literaturübersicht über ausgewählte bioaktive 1,2,4-Triazol-amine 112

5.2 Syntheseplanung zu acylierten 3,5-Diamino-1,2,4-triazolen 114

5.3 Acylierungsverhalten der 3,5-Diamino-1,2,4-triazole **92** gegenüber Säurechloriden 118

6 Abschließende Diskussion 124

7 Zusammenfassung 126

8 Summary 132

9 Experimenteller Teil 139

9.1 Verzeichnis der Geräte und Analysemethoden 139

9.2 Allgemeine Arbeitsvorschriften (**AAV**) und experimentelle Daten der hergestellten Verbindungen 141

9.2.1 Verbindungen aus Kapitel 2 141

9.2.2 Verbindungen aus Kapitel 3.1 und 3.2 166

9.2.3 Verbindungen aus Kapitel 2.2.2 und 2.2.3 171

9.2.4 Verbindungen aus Kapitel 3.3.1 181

9.2.5 Verbindungen aus Kapitel 3.3.2 193

9.2.6 Verbindungen aus Kapitel 3.3.3 197

9.2.7 Verbindungen aus Kapitel 3.3.4 204

9.2.8 Verbindungen aus Kapitel 4.1 207

9.2.9 Verbindungen aus Kapitel 4.2 215

9.2.10 Verbindungen aus Kapitel 4.3 218

9.2.11 Verbindungen aus Kapitel 5 226

10 Literaturverzeichnis 233

Anhang 243

Auswertung des ^{15}N NMR-Spektrums von Verbindung 31e 243

Gefahrenmerkmale und Sicherheitsratschläge 247

Vorwort

Das (Bio)Isosterie-Prinzip[1] genießt in der Wirkstoffforschung eine herausragende Bedeutung und eröffnet vielfältige Möglichkeiten zur gezielten Abwandlung und Optimierung von pharmakologisch interessanten Leitstrukturen, wobei für die Zielmoleküle sowohl gleichartige als auch unterschiedliche biologische Effekte – bezogen auf das „Leitmolekül“ - resultieren können.[11-17]

Die vorliegende Arbeit ist vor allem der (bio)isosteren Verfremdung des Analgetikums *Flupirtin*[2] gewidmet und beschreibt Synthese, Reaktivität und Eigenschaften von verschiedenartig substituierten 1,2,4-Triazinen und ihren ringverengten Derivaten. Zwar erbrachten die Untersuchungen nicht immer das erwartete Ergebnis, jedoch liefern die gewonnenen Erkenntnisse einen bemerkenswerten Beitrag zum besseren Verständnis substituierter 1,2,4-Triazine und ihrer Bioreaktivität.

---

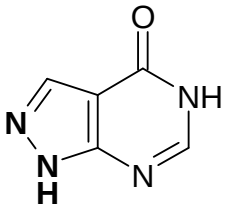
[1] Der Begriff Isosterie wurde von Langmuir 1919 geprägt[1, 2] und von Erlenmeyer[3-8] und Friedmann[9] auf biologisch aktive Substanzen ausgedehnt. Als isoster werden Atome oder Atomgruppierungen mit der gleichen Anzahl von Außenelektronen bezeichnet, die den betreffenden Molekülen ähnliche physikalisch-chemische Eigenschaften verleihen.[10] Bioisoster sind Wirkstoffmoleküle, die in vivo einen vergleichbaren oder antagonistischen Effekt erzielen.

[2] Handelsname: *Katadolon*®

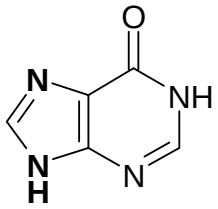
1 Einleitung

Nachfolgend aufgeführte Arzneistoffe mögen stellvertretend für viele andere Wirkstoffe den Nutzen des (Bio)Isosterie-Prinzips für die Wirkstoffforschung erhellen.

Allopurinol (**I**), ein Pyrazolo-Bioisoster zu Hypoxanthin (**II**), wird in der Gicht-Therapie als Xanthinoxidase-Hemmer eingesetzt und wirkt als falsches biologisches Substrat, wodurch die metabolische Umwandlung von Hypoxanthin zu Xanthin gehemmt wird.[18]

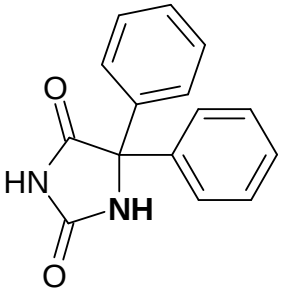


I

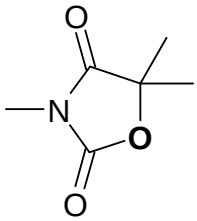


II

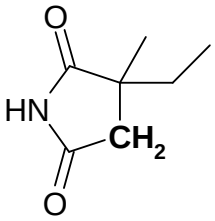
Phenytoin (**III**), *Trimethadion* (**IV**) und *Ethosuximid* (**V**) sind drei Wirkstoffmoleküle, die krampflösende Eigenschaften vereinen und zur Behandlung der Epilepsie zugelassen sind.[19]



III



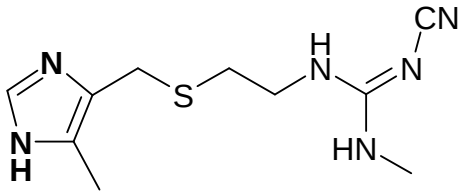
IV



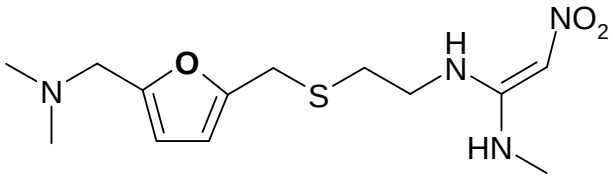
V

Phenytoin zeigt als heterocyclischen Körper ein Imidazolidin-2,4-dion. Tauscht man formal das nicht-imidische Stickstoff-Atom gegen ein Sauerstoff-Atom, resultiert im Kern ein acyliertes Urethan, das im *Trimethadion* zu finden ist. Gleichfalls ist der Tausch gegen eine CH_2-Gruppe zum

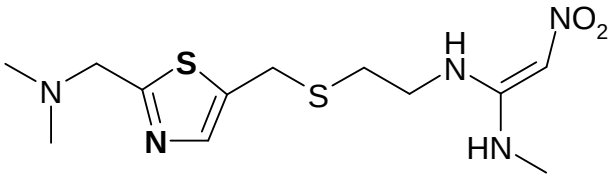
Pyrrolidin-2,5-dion erlaubt, das dem Arzneistoff *Ethosuximid* innewohnt.[1]



VII



VIII

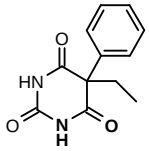


IX

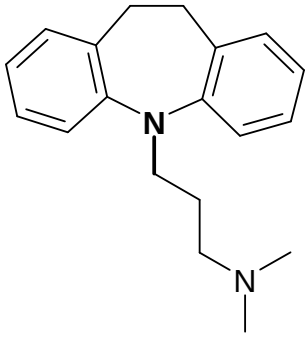
Am antihistaminisch wirkenden *Cimetidin* (**VII**) wurden zahlreiche chemische Veränderungen vorgenommen, die mit dem Tausch des enthaltenen Cyanoguanidins gegen eine Nitroethylendiamin-Struktur, sowie Abwandlung des enthaltenen Imidazols gegen ein Furan- oder Thiazol-Körper, die Wirkstoffe *Ranitidin* (**VIII**) und *Nizatidin* (**IX**) hervorbrachten.

---

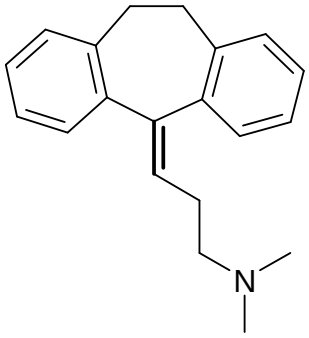
[1] Als ringerweitertes Derivat zu **III** kann *Phenobarbital* (**VI**) angesehen werden, das unter Einschub einer Carbonylgruppierung als Barbitursäure-Derivat gilt und als Sedativum eingesetzt wird.



VI



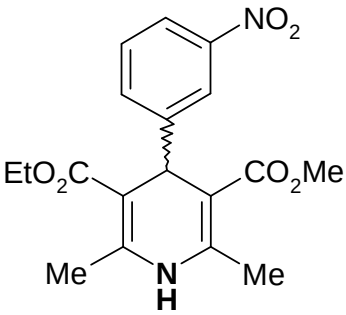
X



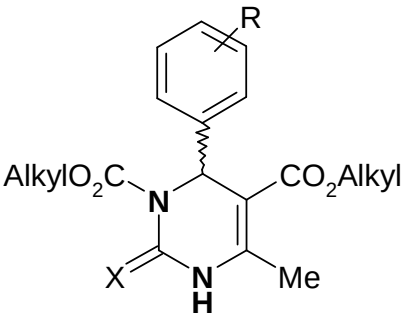
XI

Imipramin (**X**), welches 1958 als Antidepressivum in den Arzneischatz aufgenommen wurde, zeigt unverkennbare Ähnlichkeit zum vier Jahre später eingeführten *Amitriptylin* (**XI**), das anstelle des aromatischen, tertiären Amins ein Methin-Kohlenstoff-Atom trägt.[20]

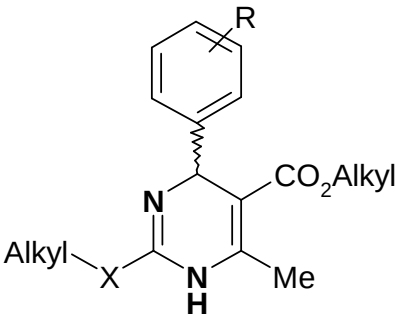
1,4-Dihydropyridine (**XII**) sind eine umfangreiche und viel studierte Klasse der Calciumkanal-Antagonisten, die praktische Anwendung in der Bluthochdrucktherapie finden.



XII



XIII



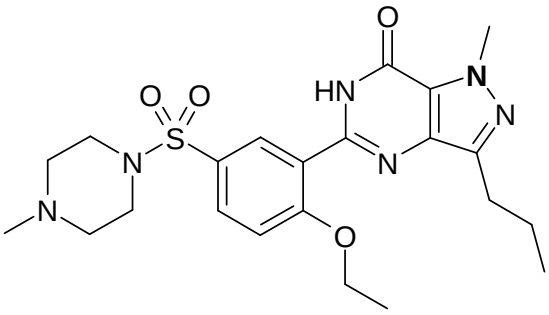
XIV

X = S, O
R = NO_2, CF_3, Cl

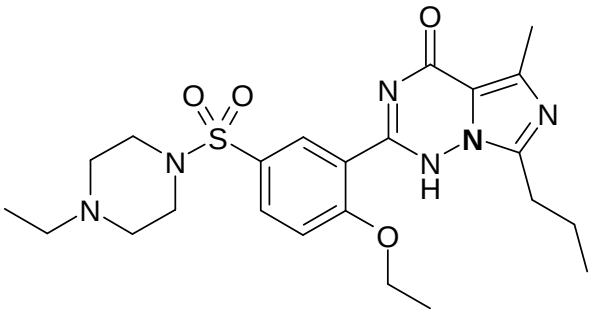
Atwal und andere[21-23] beschreiben die Synthese der bioisosteren Dihydropyrimidine und deren Wirksamkeit am Calcium-Kanal. In vitro zeigen 3-substituierte 1,4-Dihydropyrimidine (**XIII**) ausgeprägte Calcium-Kanal-blockierende Eigenschaften, die

denen der 2-Alkylthio/oxo-Derivate (**XIV**) noch überlegen sind. Der Vergleich zu *Nitrendipin* (**XII**) zeigt, dass die pharmakologische Potenz des Typs **XIII** nur geringfügig schwächer gegenüber den klassischen Calcium-Kanal-Antagonisten ist.

Sildenafil (**XV**) und *Vardenafil* (**XVI**) sind zwei PDE-5-Hemmer, die sich primär durch ein verpflanztes Stickstoff-Atom unterscheiden.[1] Struktur **XV** beinhaltet ein Pyrazolo[4,3-*d*]pyrimidin-7-on, Verbindung **XVI** dagegen ein Imidazo[1,5-*f*][1,2,4]triazin-4-on, das trotz strukturellem Unterschied mit vergleichbaren pharmakologischen Wirkungen ausgestattet ist.[24-26]



XV



XVI

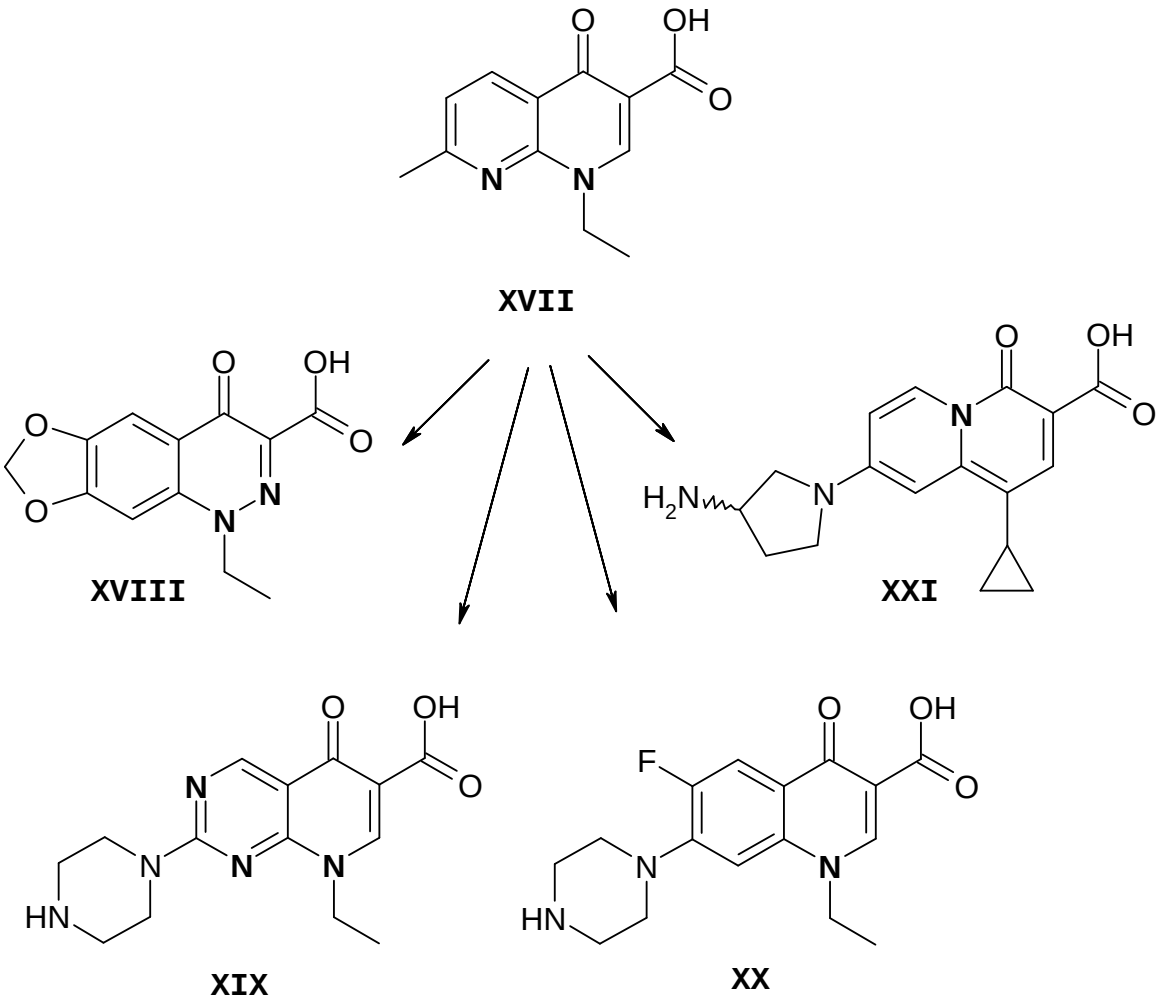
Im Jahre 1962 führten Molekülvariationen antimalarial wirksamer Chinolin-Derivate u.a. zur Entwicklung von *Nalidixinsäure*[27] (**XVII**), einem antibakteriell wirksamen Synthese-Nebenprodukt[2] mit 1,8-Naphthyridin-4-on-Struktur, die wiederum als Leitsubstanz für die therapeutisch wichtigen Gyrase-Hemmstoffe diente.[28]

---

[1] *Sildenafil* (*Viagra®*) wurde 1998 von der Firma *Pfizer*, *Vardenafil* (*Levitra®*) im Jahre 2000 von der Firma Bayer auf den Markt gebracht.
PDE = Phosphodiesterase

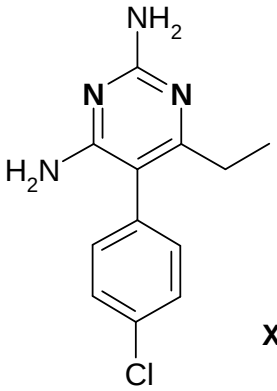
[2] Das Ziel bestand darin, *Chloroquin*-Analoga zu synthetisieren. Die Umsetzung von 2-Amino-5-methylpyridin mit Diethyl-2-(ethoxymethylen)malonat führte nach Ethylierung zum Ethyl-1-ethyl-7-methyl-4-oxo-1,4-dihydro-1,8-naphthyridin-3-carboxylat, der veresterten *Nalidixinsäure*.

Schema 1 *Nalidixinsäure* (**XVII**) und ihre Bioisosteren **XVIII-XXI**

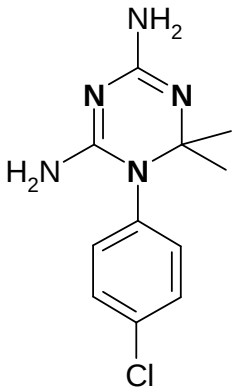


Bioisostere Molekülabwandlungen von **XVII** erbrachten u.a. die antibakteriellen Wirkstoffe *Cinoxazin* (**XVIII**) mit Cinnolinon-Grundkörper, *Pipemidsäure* (**XIX**) mit Pyrido-pyrimidin-5(8*H*)-on-Struktur, *Norfloxazin* (**XX**), ein unverzichtbarer Wirkstoff aus der Fluorchinolon-Gruppe, und ABT-719 (**XXI**) mit Chinolizidin-Körper, in dem der verpflanzte Stickstoff nun als Brückenkopfatom wirkt.[29, 30] Alle aufgeführten Strukturen entfalten ausgeprägte inhibitorische Aktivität an der Topoisomerase vom Typ II.

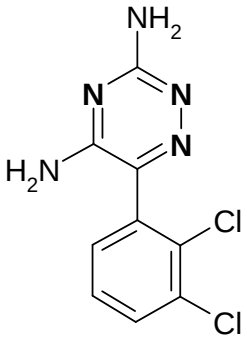
Der aktive Metabolit (**XXIII**) von *Proguanil*[1] ist formal ein 1,3,5-Triazin-Analogon zum *Pyrimethamin* (**XXII**), die beide mit antiprotozoalen Eigenschaften ausgestattet sind. Das chemisch verwandte 6-(2,3-Dichlorphenyl)-1-2-4-triazin-3,5-diamin(**XXIV**) zeigt gleichfalls Antimalaria-Aktivität[31, 32], wurde jedoch 1992 aufgrund Natrium- und Calcium-Kanal-blockierender Eigenschaften von der Firma *GlaxoSmithKline* unter dem Namen *Lamotrigin* (*Lamictal*®) als Antiepileptikum eingeführt.[2]



XXII



XXIII

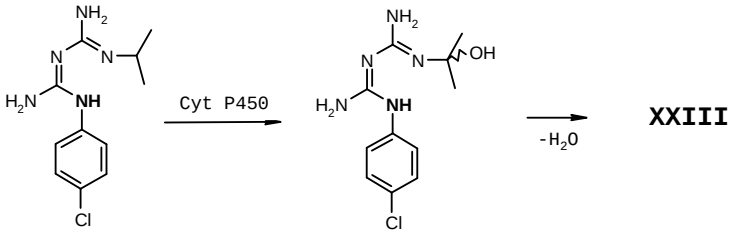


XXIV

---

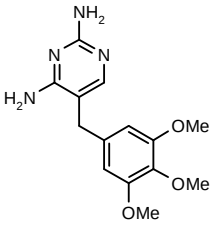
[1] Das Prodrug *Proguanil* (**XXV**, ein Biguanid) wird mit dem Cytochrom P450-System in das hydroxylierte Derivat überführt, das nach Cyclokondensation den aktiven Metaboliten **XXIII** von *Proguanil* gibt.

Schema 2 Bioaktivierung von Proguanil (**XXV**)

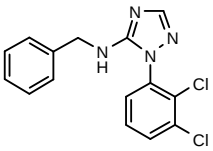


XXV

[2] *Trimethoprim* (**XXVI**) gehört als 2,4-Diamino-pyrimidin auch in die Gruppe der Dihydrofolat-Inhibitoren und wird bei bakteriellen Infektionen eingesetzt. **XXVII** und ähnlich substituierte 1,2,4-Triazol-Derivate wirken als Bioisostere am $P2X_7$-Rezeptor (ionotrop, ATP-empfindlich) antagonistisch, was einen Einfluss auf immunologische und schmerzentstehende Prozesse hat.[33] (1,2,4-Triazole sind Isostere zum Pyrimidin-Körper.)

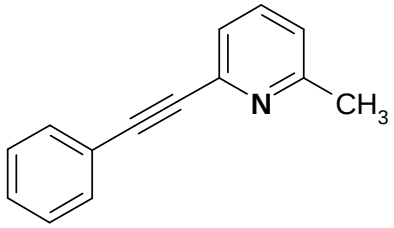


XXVI

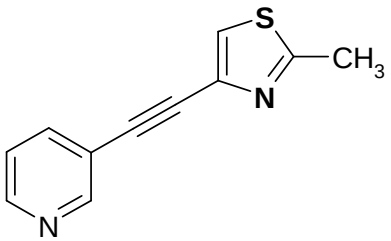


XXVII

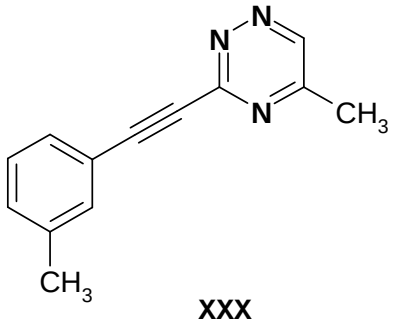
2-Methyl-6-(phenylethynyl)pyridin (MPEP, **XXVIII**) ist ein selektiver mGluR5[1]-Antagonist, der im Tierversuch das Verlangen einer abhängigen Ratte nach Ethanol oder Cocain reduzieren kann.[34, 35]



XXVIII



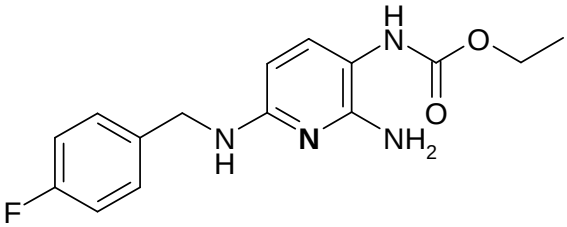
XXIX



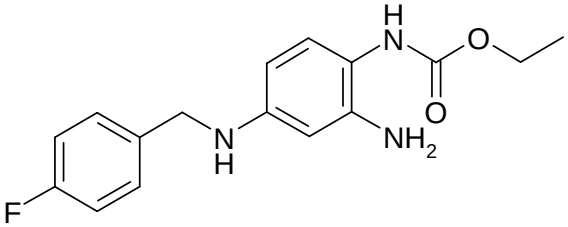
XXX

Die isosteren Thiazol- (**XXIX**) und 1,2,4-Triazin-Analoga (**XXX**) zeigen vergleichbar potente Wirkung am Glutamat-Rezeptor und illustrieren eindrucksvoll die pharmakophore Ähnlichkeit chemisch sehr unterschiedlicher Heterocyclen.[36, 37]

Im Jahre 1970 ist *Flupirtin* (**XXXI**) erstmals von der „Deutschen Gold- und Silber-Scheideanstalt vormals Roessler“ (*Degussa*) als Ethyl-2-amino-6-(4-fluorbenzylamino)pyridin-3-ylcarbamat beschrieben worden.[38]



XXXI



XXXII

1978 wurden antiphlogistische und analgetische Aktivitäten dieser Verbindung bekannt[39], und nur sieben Jahre später wurde sie von der Firma *Asta* unter dem Handelsnamen *Katadolon*® auf dem deutschen Markt eingeführt. Seit dem wird es als zentral wirksames Nicht-Opioid-Analgetikum mit muskelrelaxierenden und

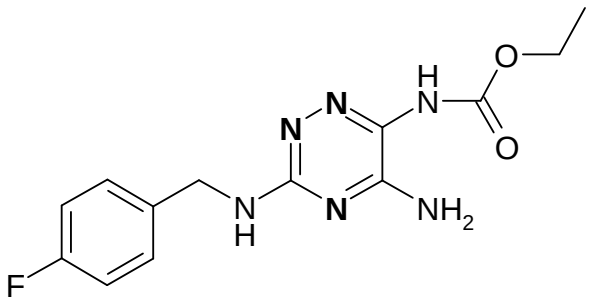
[1] mGluR5 = metabotropic glutamate 5 receptor

neuroprotektiven Eigenschaften eingesetzt[1].[42-52] Als Wirkungsmechanismus wird eine selektive Öffnung von neuronalen Kalium-Kanälen[51] und ein funktioneller NMDA-Antagonismus[53, 54] beschrieben.

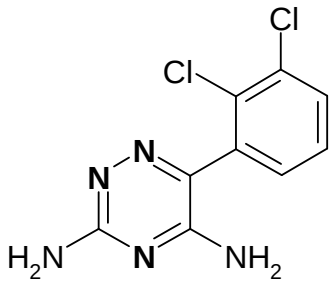
Fünfzehn Jahre später wurde eine chemisch verwandte Struktur mit dem Namen *Retigabin* (**XXXII**) patentiert, der antikonvulsive und analgetische Wirkungen innewohnen.[55-58] Der Wirkmechanismus beruht auf einer Aktivierung des Kaliumionenstromes in kortikalen Neuronen sowie in mit NGF[2] stimulierten PC12-Zellen[3].[59] Zur Zeit befindet sich Retigabin in der klinischen Phase III.[60]

Formal wurde der zentrale Pyridin-Körper von **XXXI** gegen einen Benzen-Kern getauscht, der anstelle des Stickstoff-Atoms ein Methin-Kohlenstoff-Atom zeigt.

Erstaunlicherweise wurden systematische bioisostere Abwandlungen des Pyridinrings im *Flupirtin* gegen isostere heterocyclische Systeme nicht vorgenommen, weshalb es lohnenswert erschien, im Rahmen der vorliegenden Untersuchungen 1,2,4-Triazin-Analoga von *Flupirtin* (**1**) herzustellen und bezüglich ihrer Bioreaktivität und ihrer chemischen Eigenschaften gründlich zu untersuchen.[4]



1



XXIV

[1] Weiterführende Untersuchungen deckten Wirkungen auf das hämatopoetische Zellsystem[40] neben der möglichen Verwendung gegen Zellschäden durch Apoptose und Nekrose[41] auf.
[2] NGF = nerve groth factor
[3] PC = Phäochromozytom Zelllinie
[4] Entsprechende Untersuchungen an Pyrimidin-, Pyrazin-, Thiophen- und Thiazol-Analoga zu Flupirtin sind gleichfalls Gegenstand wissenschaftlicher Arbeiten im Arbeitskreis Geffken.

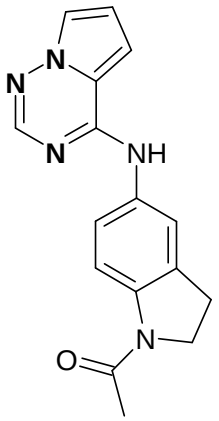
Deutliche Ähnlichkeit zeigt die bis heute unbekannte Struktur **1** mit dem Antiepileptikum *Lamotrigin* (**XXIV**). Der chemische Unterschied ist lediglich der in 3-Stellung haftende 4-Fluorbenzylamino-Rest und die in 6-Stellung verweilende Urethan-Gruppierung anstelle des 2,3-Dichlorphenyl-Substituenten. Als besonders erstrebenswert erschien es, einerseits Synthesewege zum Ethyl-5-amino-3-(4-fluorbenzylamino)-1,2,4-triazin-6-ylcarbamat zu ebnen und andererseits geeignete Substitutionsmuster zu erstellen, die strukturelle Ähnlichkeit zu anderen Wirkstoffmolekülen erkennen lassen. Daneben sollte unter formaler Ringkontraktion die Klasse der 1,2,4-Triazole als bioisostere 5-Ring-Analoga von *Flupirtin/Retigabin* erschlossen werden.

2 Synthese von *Flupirtin*-Analoga mit zentralem 1,2,4-Triazin-Körper (1)

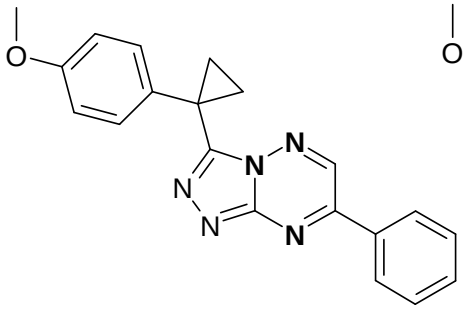
2.1 Literatur-Übersicht

Biologisch/pharmakologisch aktive 1,2,4-Triazin-Derivate wurden in der Literatur – insbesondere in jüngerer Zeit - mehrfach beschrieben.[61-75] Die Strukturen **XXXIII-XLII** stellen eine beispielhafte Auswahl von Wirkstoffen mit 1,2,4-Triazin-Körper dar.

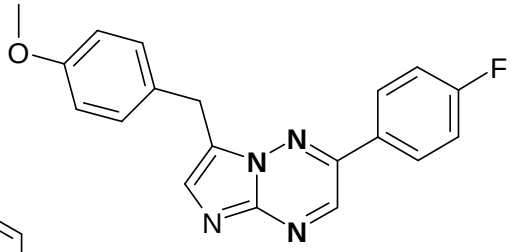
Abbildung 1 Auswahl bioaktiver 1,2,4-Triazin-Derivate (**XXXIII-XXXVIII**)



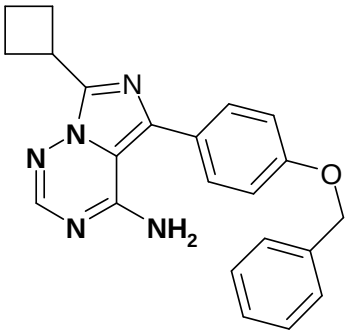
XXXIII



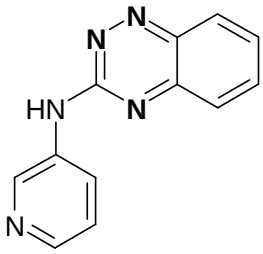
XXXIV



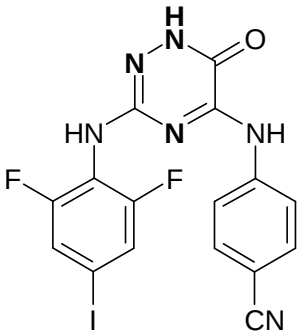
XXXV



XXXVI



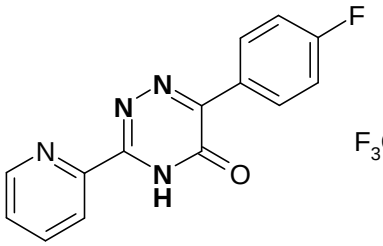
XXXVII



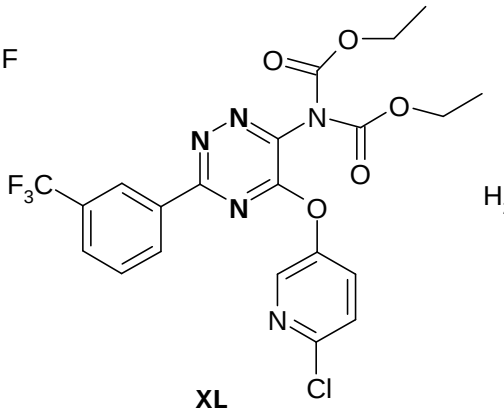
XXXVIII

Pyrrolo[1,2,4]triazine[63] (**XXXIII**), [1,2,4]Triazolo[1,2,4]triazine[64] (**XXXIV**), Imidazo[1,2,4]triazine[65, 66] (**XXXV, XXXVI**) und Benzo[1,2,4]triazine[67] (**XXXVII**) wurden jüngst als Kinase-Inibitoren beschrieben, wobei Imidazo[1,2,4]triazine mit abweichendem Substitutionsmuster phosphodiesterase-inhibitorische Eigenschaften aufweisen.[68]
Dem 1,2,4-Triazin-6-on-Derivat **XXXVIII** wohnen HIV-inhibierende Eigenschaften inne[69], während für **XXXIX** antifungale Aktivität beschrieben wurde.[70] Verbindung **XL** wirkt inhibierend auf Kinesin in der Zellteilungsphase[71] und das 3,5-diamino-substituierte 6-Cyano-1,2,4-triazin **XLI** wurde als Glutamat-Rezeptor-Antagonist beschrieben.[72] *Metribuzin* (**XLII**) ist ein von der Firma *Bayer* eingeführtes Herbizid, das unter dem Namen *Sencor WG* kommerziell erhältlich ist und eine hemmende Wirkung auf den photosynthetischen Elektronentransport entfaltet.[76]

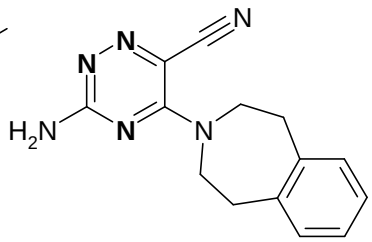
Abbildung 2 Weitere bioaktive 1,2,4-Triazin-Derivate (**XXXIX-XLII**)



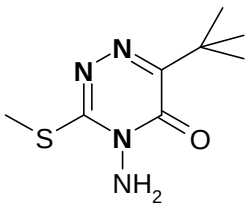
XXXIX



XL



XLI



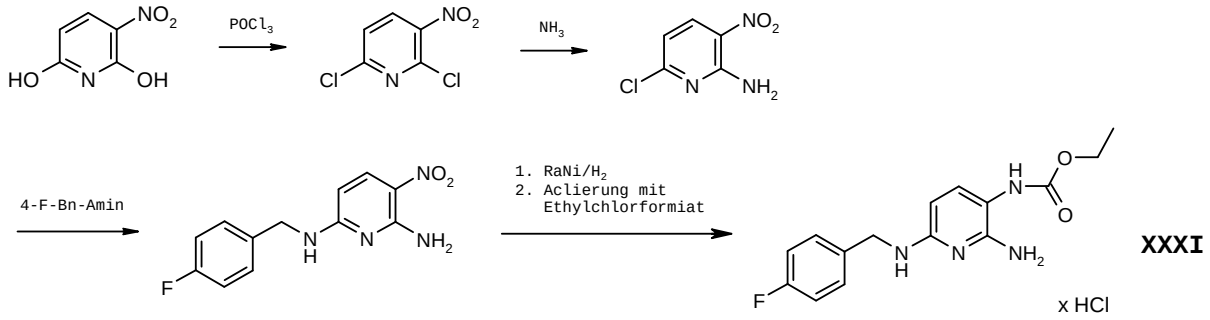
XLII

Im Gegensatz zu *Flupirtin* und *Retigabin*, deren Synthese entsprechend Schema[1] 3 und 4 mit Hilfe der leicht zugänglichen Bausteine 3-Nitro-pyridin-2,6-diol und 2-Nitro-1,4-phenylendiamin möglich ist[44, 52, 55], mussten im Rahmen der vorliegenden Arbeit zunächst leistungsfähige Wege zu mehrfach funktionalisierten 1,2,4-Triazinen erschlossen werden.

Die formale retrosynthetische Fragmentierung des angestrebten Wirkstoffmoleküls **1** führt prinzipiell zu unterschiedlichen [4+2]-Synthesebausteinen, welche in Abbildung 3 zusammengefasst sind.

---

[1] **Schema 3** Synthese von Flupirtin-Hydrochlorid (**XXXI**)[44, 52]



Schema 4 Synthese von Retigabin-Dihydrochlorid (**XXXII**)[55]

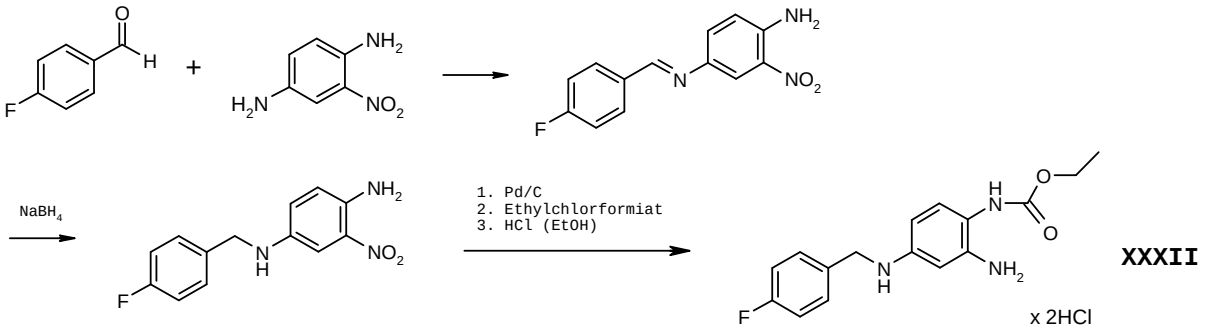
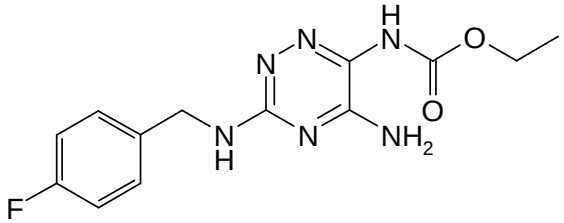
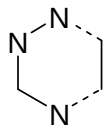
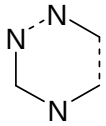


Abbildung 3 Zerlegung des 1,2,4-Triazin-Körpers in [4+2]-Fragmente

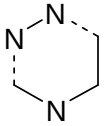




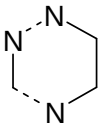
A



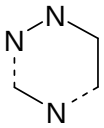
B



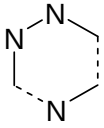
C



D



E



F

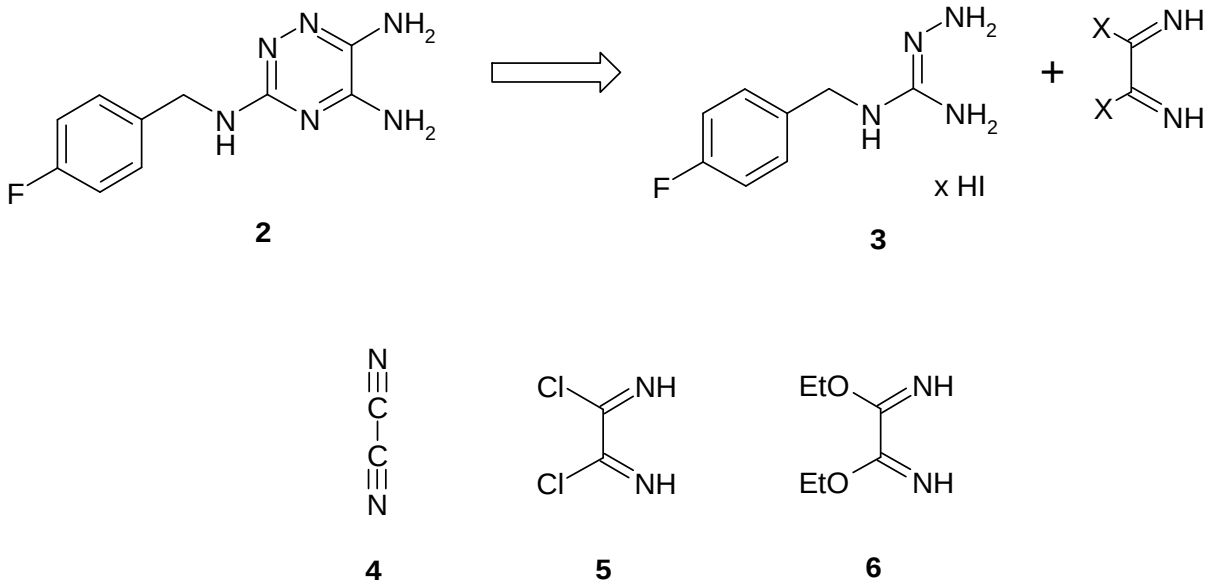
N(1)N(2)C(3)N(4) + C(5)C(6) (**A**)
N(2)C(3)N(4)C(5) + C(6)N(1) (**B**)
C(3)N(4)C(5)C(6) + N(1)N(2) (**C**)
N(4)C(5)C(6)N(1) + N(2)C(3) (**D**)
C(5)C(6)N(1)N(2) + C(3)N(4) (**E**)
C(6)N(1)N(2)C(3) + N(4)C(5) (**F**)

Literaturbekannte Synthesen von 1,2,4-Triazinen nach Methode A beinhalten bevorzugt die Vereinigung eines N^1-Amino-guanidins oder Amidrazons mit einem geeigneten C_2-Körper und wurden umfänglich untersucht.[75, 77] Daneben findet man in der Literatur auch ringschließende Reaktionen von α-Acylamino-carbonyl-Verbindungen mit Hydrazin zu 1,2,4-Triazinen (Methode C), während die Herstellung nach Methode B keine Erwähnung findet.

2.2 Syntheseplanung von Ethyl-5-amino-3-(4-fluorbenzyl-amino)-1,2,4-triazin-6-ylcarbamat (1)

Für meine eigenen Untersuchungen wurde zunächst die Synthese des Zielmoleküls **2** gemäß Schema 5 aus *N*[1]-Amino-*N*[2]-(4-fluorbenzyl)-guanidin-hydroiodid (**3**) mit den funktionalisierten C_2-Körpern wie Dicyan[1] (**4**), Oxalimidoyldichlorid (**5**) oder Diethyloxalimidat (**6**) in Erwägung gezogen, wobei die Ausbildung der gewünschten 5,6-Diaminosubstitution direkt resultieren sollte.

Schema 5 Retrosynthetische Zerlegung der Verbindung **2** neben möglichen C_2-Bausteinen



Zur Herstellung der benötigten *N*[1]-Amino-*N*[2]-arylmethylguanidin-hydroiodide[2] **3**[79] wurde *S*-Methyl-isothiosemicarbazid-hydro-

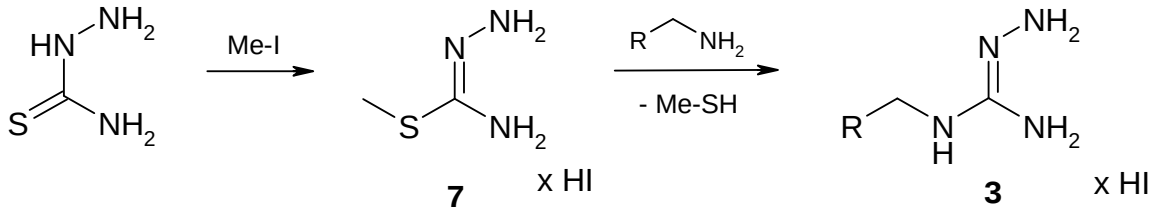
---

[1] Dicyan (**5**), auch Oxalsäuredinitril, Cyanogen oder einfach Cyan genannt, ist ein farbloses und giftiges, stechend-süßlich riechendes Gas mit einem Siedepunkt von -21°C, das kommerziell nicht mehr erhältlich ist. Es gibt mit trockenem Hydrogenchlorid Oxalimidoyldichlorid (**5**).[78]

[2] In der vorliegenden Arbeit wird der Ausdruck „Aminoguanidin-Hydroiodid“ als Bezeichnung für substituierte *N*[1]-Amino-*N*[2]-arylmethylguanidin-hydroiodide verwendet.

iodid[1] (**7**), welches aus Thiosemicarbazid und Methyliodid erhältlich ist[80], mit Arylmethylaminen in Isopropylalkohol bei Raumtemperatur zur Reaktion gebracht und nach Beendigung der Methylmercaptan-Freisetzung das anfallende Produkt abgetrennt.[2]

Schema 6 Synthese der Aminoguanidin-Hydroiodide **3a-h**



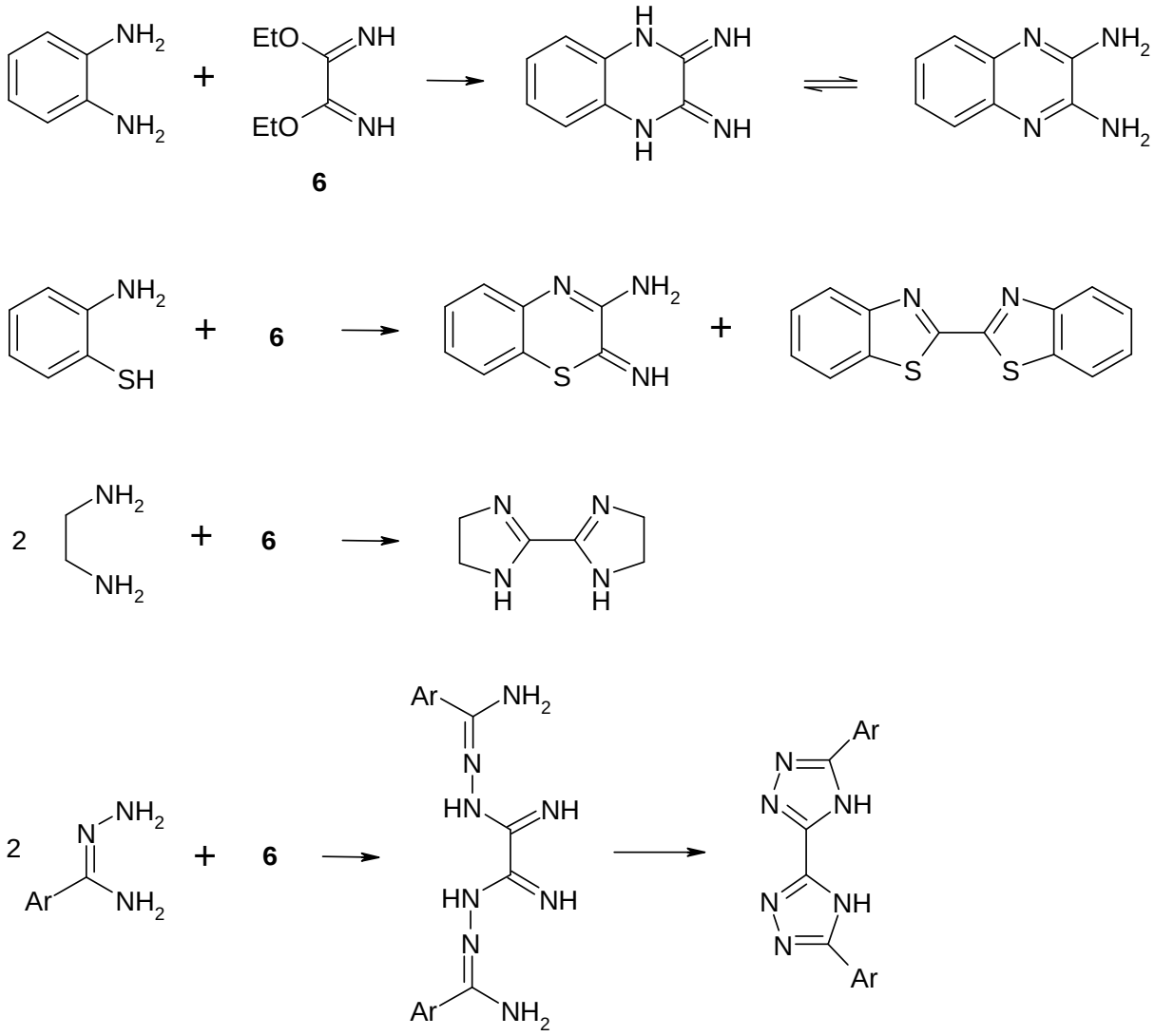
3	R	Ausb. [%]
a	4-Fluor-Ph	93
b	4-Chlor-Ph	85
c	Ph	87
d	4-Methyl-Ph	71
e	Thiophen-2-yl	42
f	Ph-CH_2	52
g	4-Fluor-Ph-CH_2	80
h	2,4-Difluor-Ph	37

Im Rahmen meiner Arbeit wurde Diethyloxalimidat (**6**) eingesetzt, welches als ringschließendes Agens in der Heterocyclenchemie mehrfach verwendet wurde[84, 85] (Schema 7) und auf einfache Weise im Laboratorium aus in situ hergestelltem Dicyan erschlossen werden kann.[84, 86-89] Dabei wird Kalium- oder Natriumcyanid in einer Wasser-Ethanol-Mischung gelöst. Abweichend zu den Literaturangaben wird die Temperatur stets zwischen -5°C und +5°C gehalten und solange Chlor-Gas eingeleitet, bis die Temperatur des Reaktions-

[1] Eine alternative Bezeichnung ist *S*-Methyl-hydrazincarboximidothioat-hydroiodid.
[2] Die Aminoguanidin-Hydroiodide haben eine schlechte Kristallisationsneigung und fallen häufig erst nach längerem Stehenlassen aus Isopropylalkohol/Ethylacetat aus.
Die Verbindungen geben mit 1-Naphthol und Natriumhypochloritlösung eine analoge Sakaguchi-Reaktion (Rot-Färbung).[81-83]

ansatzes nicht mehr ansteigt. Dann wird der pH-Wert der Lösung mit Hilfe einer NaOH-Lösung (25%ig) auf 12 eingestellt und 30 min in der Kälte gerührt. Danach wird erneut alkalisiert und nach Extraktion der wässrigen Phase mit Diethylether das Oxaldiimidat **6** als farbloses Öl, das in der Kälte allmählich durchkristallisiert, erhalten.[1] Das IR-Spektrum von **6** zeigt eine ausgeprägte (C=N)-Bande bei 1634 cm^{-1}.

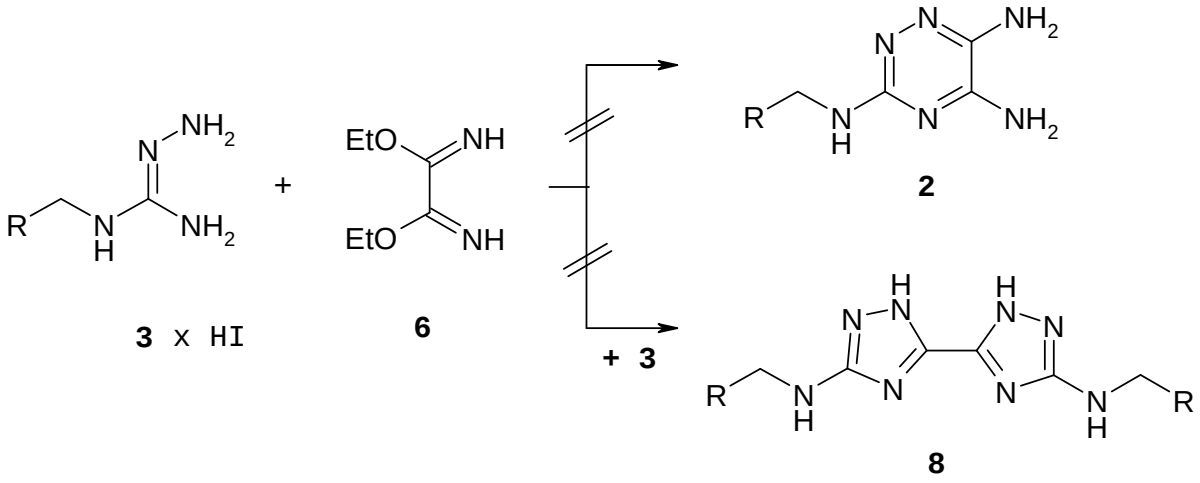
Schema 7 Beispiele für die Verwendung von Diethyloxalimidat (**6**) in der Heterocyclenchemie[84, 85]



[1] Als Reaktionsmechanismus ist primär die Bildung von Chlorcyan anzunehmen, das mit einem weiteren Molekül NaCN unter Entbindung von NaCl intermediär Dicyan formt, welches mit Ethanol zum Produkt abreagiert.

Auf der Grundlage der in Schema 7 zusammengefassten Heterocyclisierungen war ich zuversichtlich, in analoger Weise die Aminoguanidin-Hydroiodide **3** mit Diethyloxalimidat (**6**) zu den gewünschten Zielverbindungen **2** umsetzen zu können, wobei theoretisch auch mit einer konkurrierenden Ausbildung der 1,2,4-Triazol-Abkömmlinge **8** gerechnet werden musste.

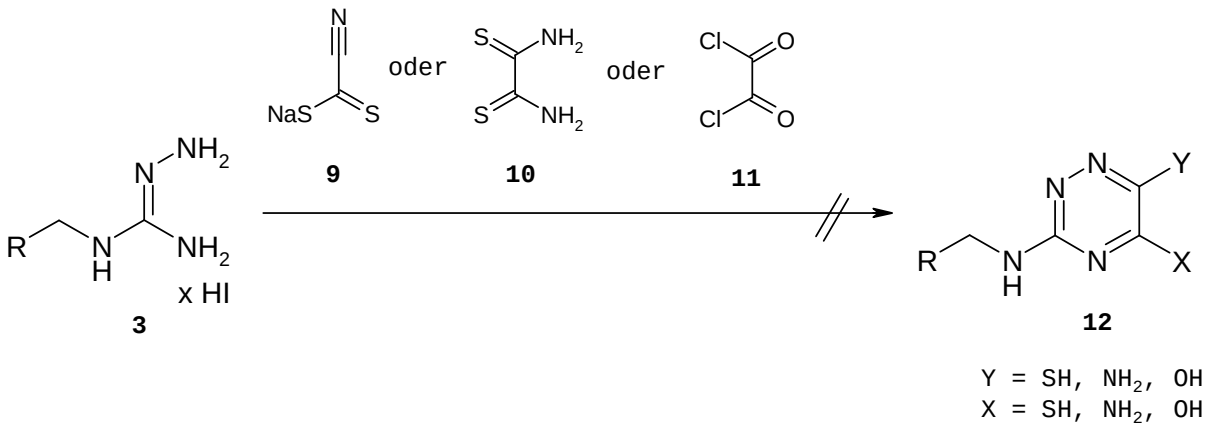
Schema 8 Umsetzung von Aminoguanidin-Hydroiodiden (**3**) mit Diethyloxalimidat (**6**)



Bedauerlicherweise schlugen aber die diesbezüglichen Versuche fehl: Aus den tiefdunkel gefärbten Reaktionsansätzen (als Lösungsmittel fanden Verwendung: Tetrahydrofuran, Ethanol, Isopropylalkohol, Acetonitril) resultierten stets harzartige Rückstände, die auch nach (mehrfacher) Säulenchromatographie kein definiertes Reaktionsprodukt freigaben.

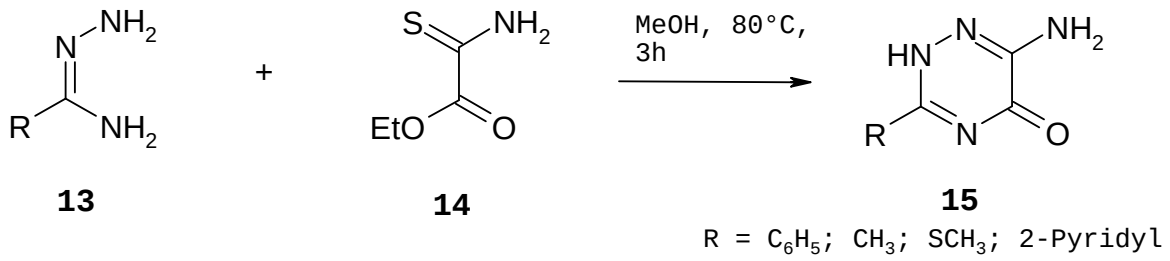
Ebenfalls erfolglos blieben die Bemühungen, mit den C_2-Bausteinen **9**, **10** oder **11** einen Ringschluss der Aminoguanidin-Hydroiodide **3** zum betreffenden 1,2,4-Triazin **12** zu erzielen (Schema 9): es erfolgte entweder keine Reaktion oder aber harzartige Reaktionsrückstände blieben zurück.

Schema 9 Erfolglose Ringschlussreaktionen mit Aminoguanidin-Hydroiodiden (**3**) mit **9**, **10** und **11**



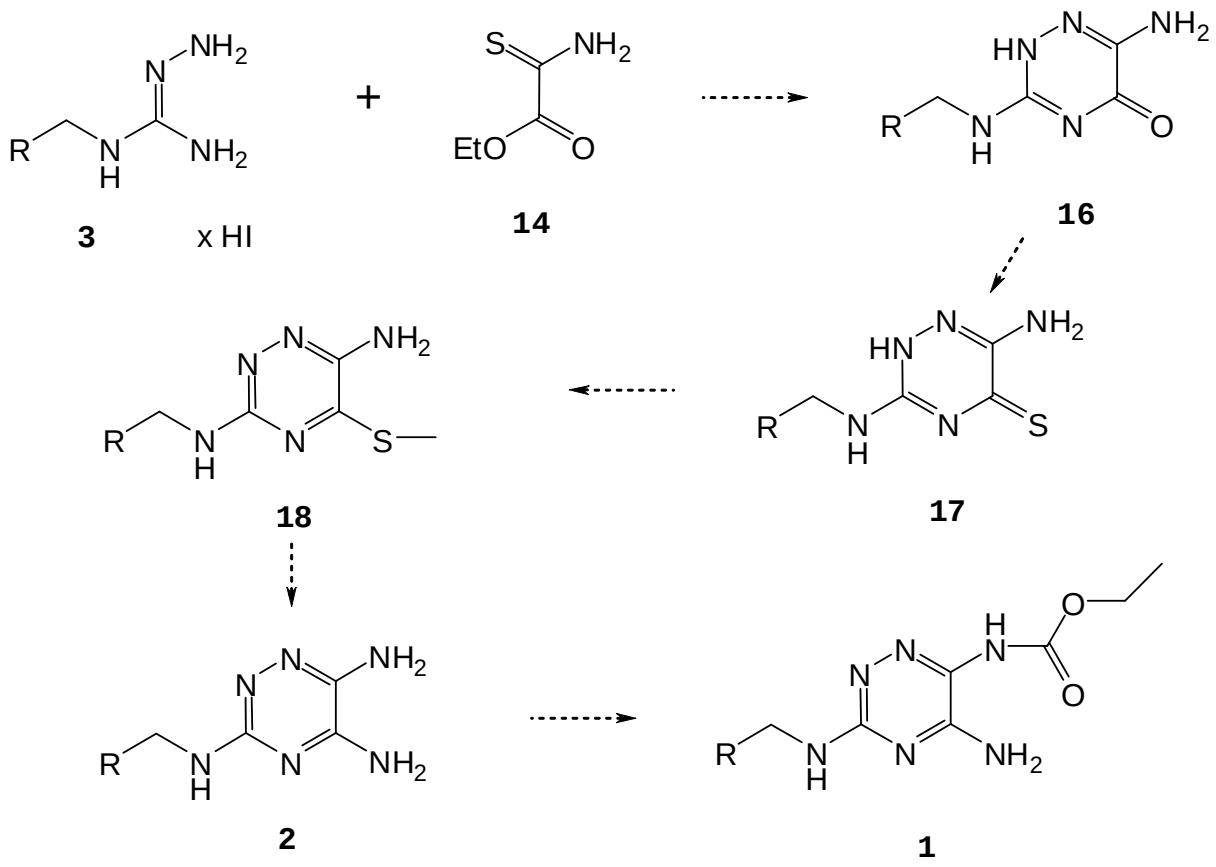
Aufbauend auf dem Literaturbefund, dass Amidrazone (**13**) mit Ethyl-2-amino-2-thioxo-acetat (**14**) in Methanol 3-substituierte 6-Amino-1,2,4-triazin-5(2*H*)-one (**15**) ausbilden[90] (Schema 10),

Schema 10 Synthese von 6-Amino-1,2,4-triazin-5(2*H*)-onen (**15**) aus Amidrazonen bzw. *S*-Methylisothiosemicarbazid (**13**) mit **14**[90]



untersuchte ich anschließend die betreffende Reaktion der Aminoguanidin-Hydroiodide **3** mit Ethyl-2-amino-2-thioxo-acetat (**14**), in der Erwartung, dass sich die 5-Oxo-1,2,4-triazin-Derivate **16** formen würden (Schema 11).

Schema 11 Geplante, mehrstufige Synthese der 1,2,4-Triazin-Derivate **1** über 6-Amino-3-aralkylamino-1,2,4-triazin-5(2*H*)-one (**16**)



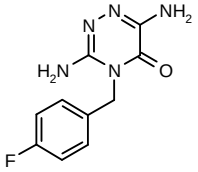
Aus diesen sollten durch Thionierung die korrespondierenden 5-Thioxo-Derivate (**17**) hervorgehen, die durch anschließende Methylierung und Ammonolyse von **17** schließlich einen Weg zu den Zielverbindungen **2**/**1** ebnen könnten.

2.2.1 Herstellung von 6-Amino-3-aralkylamino-1,2,4-triazin-5(2*H*)-onen (16)

Wenn N^1-Amino-N^2-(4-fluorbenzyl)-guanidin-hydroiodid (**3**) mit Ethyl-2-amino-2-thioxo-acetat (**14**) nach Literaturvorschrift[90] in siedendem Methanol zur Reaktion gebracht wurde, erfolgte keine Umsetzung zum gewünschten Heterocyclus **16**. Nach Tausch des Lösungsmittels und Basenzugabe konnte jedoch ein Zugang zum 6-Amino-3-(4-fluorbenzylamino)-1,2,4-triazin-5(2*H*)-on **16** eröffnet werden.

Vereinigte man das Aminoguanidin-Hydroiodid **3** mit **14** in Dimethylsulfoxid im Molverhältnis 1:1.2, versetzte anschließend mit 1.2 Äquivalenten Kaliumcarbonat und erhitzte das Gemisch 3-4 Stunden bei 80°C im Ultraschallbad, so änderte sich die Farbe des Kolbeninhaltes von rot über grün, dunkelbraun und fast schwarz wieder zu hellbraun, womit das Ende der Reaktion signalisiert wurde. Nach Aufgießen auf Wasser konnten tatsächlich die gewünschten 1,2,4-Triazin-5-on-Derivate **16a-h** als gelbliche Feststoffe in Ausbeuten von 40-60% gefasst werden.[1]

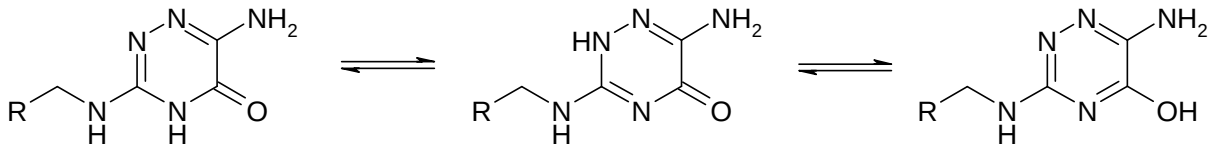
[1] Die Entstehung des Konstitutionisomeres **19** konnte anhand der spektroskopischen Daten ausgeschlossen werden.



19

Vielfältige Versuche, die Ausbeute an **16** durch Variation der Reaktionsbedingungen (Lösungsmittel: 2-Propanol, *N*,*N*-Dimethylformamid oder Pyridin; *N*-Ethyl-*N*-diisopropylamin oder Triethylamin anstelle von Kaliumcarbonat; erhöhte Reaktionstemperatur) zu steigern, blieben erfolglos.

Schema 12 Tautomere Formen von 6-Amino-3-aralkylamino-1,2,4-triazin-5(2*H*)-onen (**16A-C**)



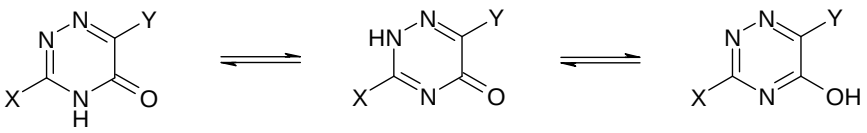
16 A **16 B** **16 C**

16	R	Ausb. [%]
a	4-Fluor-Ph	53
b	4-Chlor-Ph	60
c	Ph	45
d	4-Methyl-Ph	47
e	Thiophen-2-yl	40
f	Ph-CH_2	43
g	4-Fluor-Ph-CH_2	58
h	2,4-Difluor-Ph	48

Die 3,6-diaminosubstituierten 1,2,4-Triazin-5-one **16** können theoretisch drei tautomere Formen **16A, 16B** oder **16C** ausbilden (Schema 12). Tautomer **16A** zeigt das bewegliche Proton in Ringposition 4 (Lactam), Verbindung **16B** in Ringposition 2 (vinyloges Lactam) und **16C** als Teil der 5-Hydroxylgruppe.[1]

Im IR-Spektrum von **16** beobachtet man eine (C=O)-Bande bei 1637-1655 cm^{-1}. Das ^1H NMR-Spektrum zeigt ein Signal für die (NH_2)-Gruppe bei 5.8 ppm. Das Signal der benzylischen CH_2-Gruppe bei 4.4 ppm wird aufgrund der Kopplung mit anhaftender (NH)-Gruppe als Dublett registriert, das korrespondierende

[1] Über die Tautomeriefähigkeit von Heterocyclen wird mehrfach in der Literatur berichtet.[91-93] Für 1,2,4-Triazin-5-one wurden in Abhängigkeit von der Natur der Substituenten X und Y in Ringposition 3/6 sowie den Untersuchungsmethoden die tautomeren Formen **A-C** nachgewiesen.[94-100]



A **B** **C**

Triplett der (NH)-Gruppe erscheint bei 7 ppm. Ein weiteres (NH)-Resonanzsignal findet man bei 11 ppm.[1]

Abbildung 4 IR-Spektrum von Verbindung **16c**

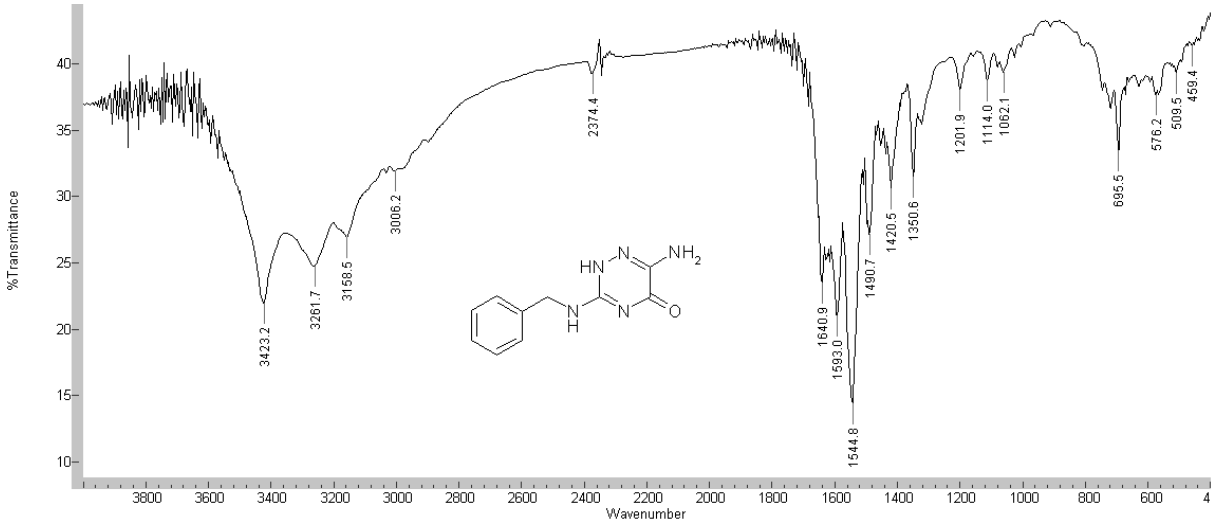
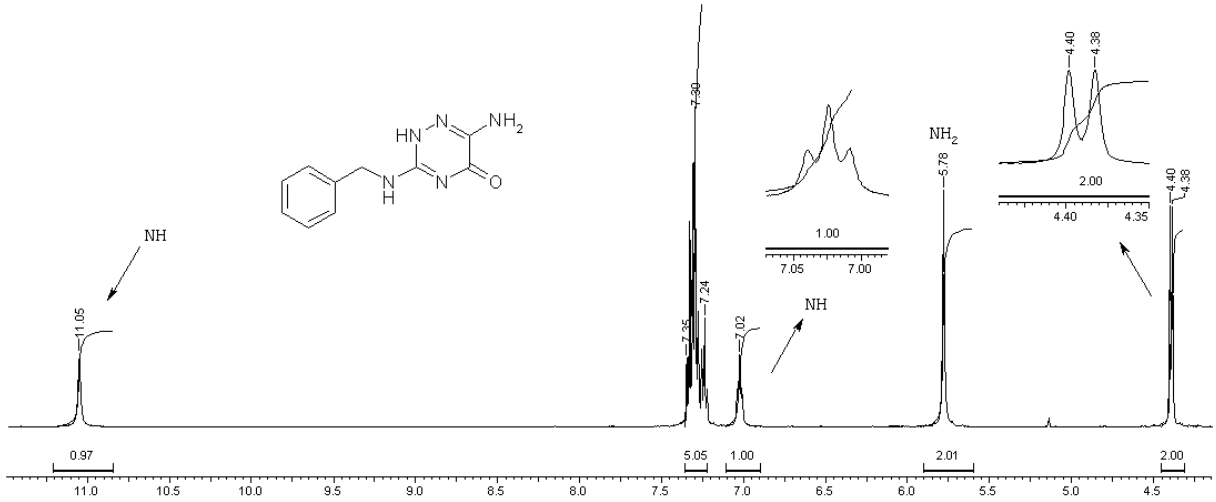
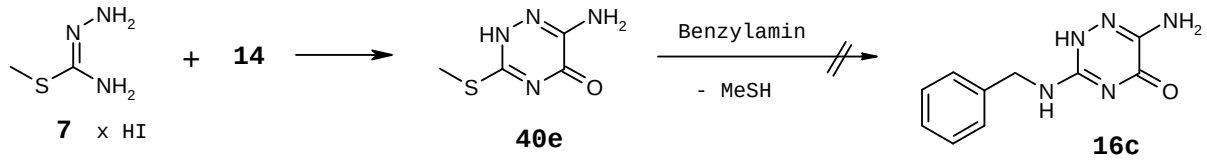


Abbildung 5 ^{1}H NMR-Spektrum von Verbindung **16c**



[1] Mehrfache Versuche, 6-Amino-3-methylmercapto-1,2,4-triazin-5(2*H*)-on (**40e**) mit Benzylamin in 6-Amino-3-benzylamino-1,2,4-trizin-5(2*H*)-on (**16c**) umzuwandeln, blieben ergebnislos. Stets wurde unverändertes Edukt zurückgewonnen (Schema 13, vgl. Kapitel 3.3.1.2, S. 71).

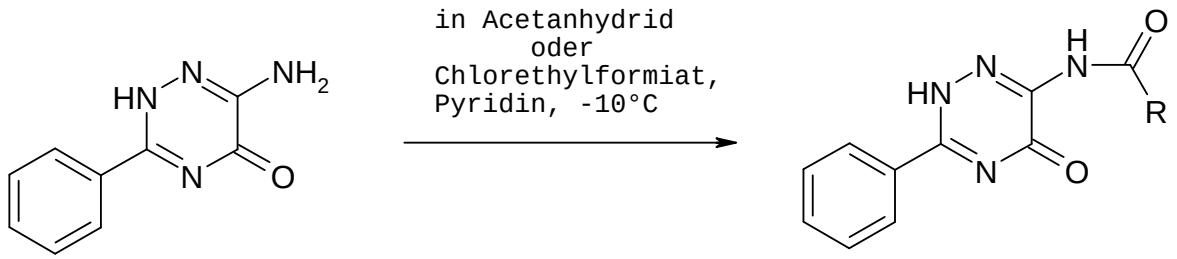
Schema 13 Erfolglose Umsetzung der Struktur **40e** mit Benzylamin



2.2.2 Acylierung von 6-Amino-3-aralkylamino-1,2,4-triazin-5(2*H*)-onen (16)

Unter Berücksichtigung des Literaturbefundes, dass 3-Phenyl-1,2,4-triazin-5(*2H*)-on (**15a**) in siedendem Acetanhydrid bzw. mit Chlorethylformiat in Pyridin unter Eiskühlung zum 6-Acylamino-3-phenyl-1,2,4-triazin-5(2*H*)-on (**20**) reagiert[90, 101], war für **16** eine Monoacylierung der 6-ständigen Aminogruppe zum 1,2,4-Triazin-Abkömmling **21** zu erwarten, welches als Sauerstoff-Analogon der angestrebten Zielverbindung angesehen werden kann.

Schema 14 Acylierung von 6-Amino-3-phenyl-1,2,4-triazin-5(2*H*)-on (**15**a) mit Acetanhydrid bzw. Chlorethylformiat[90, 101]



15a **20**

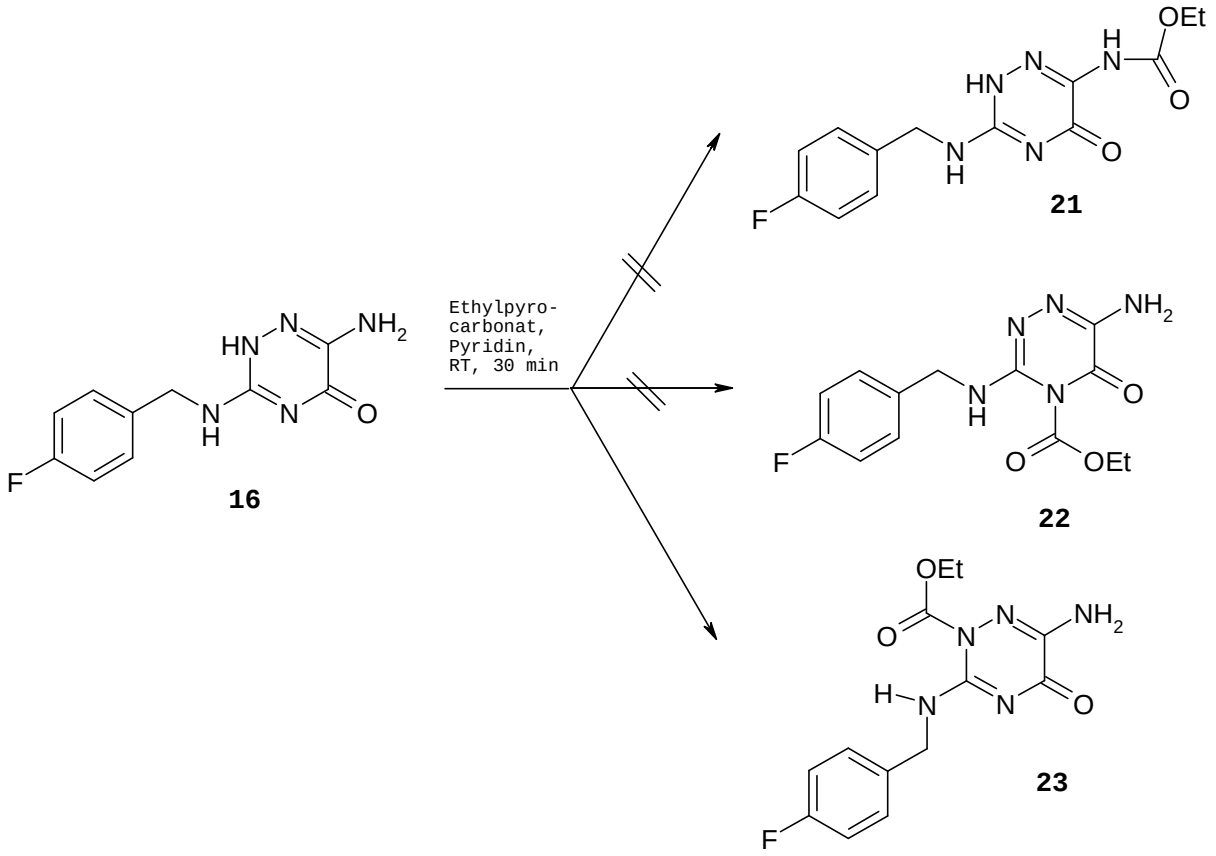
R = Methyl, Ethoxy

Tatsächlich formte sich bei der Umsetzung von **16a** mit Diethylpyrocarbonat[1] in Pyridin unter Zugabe von katalytischen Mengen 4-Dimethylaminopyridin ein farbloses und lagerstabiles Kristallisat, dessen IR-Spektrum neben einer Amid-Bande bei 1659 cm^{-1} eine starke Bande bei 1728 cm^{-1} aufweist. Das Massenspektrum mit einem Molekülpeak bei 307 belegte für das fragliche Reaktionsprodukt eine Monoacylierung von **16a**. Überraschenderweise musste jedoch die erwartete Struktur **21**

[1] Um eine Aminogruppe mit einem Ethyloxycarbonyl-Rest auszustatten, bedarf es eines Reagenzes mit guter Abgangsgruppe am Carbonyl-Kohlenstoffatom. Ein bewährtes Acylierungsreagenz ist z.B. Ethylpyrocarbonat (auch Diethyldicarbonat genannt), das bei erfolgender Acylierung Kohlenstoffdioxid und Ethanol freisetzt.

unter Berücksichtigung der kernresonanzspektrometrischen Daten ausgeschlossen werden.

Schema 15 Acylierung von 6-Amino-3-aralkylamino-1,2,4-triazin-5(2*H*)-onen (**16**) mit Ethylpyrocarbonat

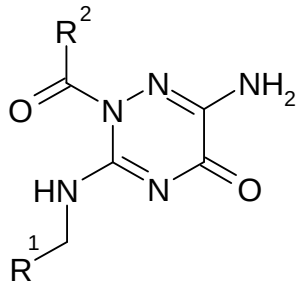


Das ^{1}H NMR-Spektrum des Reaktionsprodukts zeigte nicht, wie für **21** erwartet, drei ^{1}H-Signale für Stickstoff-gebundene Protonen, sondern lediglich ein Signal mit der Intensität zwei bei 6.4 ppm, welches nach D_2O-Zugabe verschwand (NH_2). Das Triplett-Signal des benzylamino-gebundenen Protons bei 9.1 ppm war vergleichsweise zum Edukt um 2 ppm ins Tieffeld verschoben, so dass die Struktur **21** ausgeschlossen werden konnte. Allerdings erlaubten die spektroskopischen Befunde keine sichere Unterscheidung zwischen den beiden isomeren Formen **22** und **23**, deren Entstehung – unter Berücksichtigung der zuvor diskutierten

tautomeren Formen von **16** - auch in Betracht gezogen werden konnte.[1]

Glücklicherweise fiel **23k** in derbkistalliner Form an, so dass mit Hilfe einer Röntgenkristallstrukturanalyse[102] eindeutig die Struktur eines Benzyl-6-amino-3-benzylamino-5-oxo-1,2,4-triazin-2(5*H*)-carboxylates gesichert werden und im Analogieschluss auch den anderen hergestellten Monoacylprodukten **23** die Konstitution eines 2-acylierten 1,2,4-Triazin-Derivates zugewiesen werden konnte.

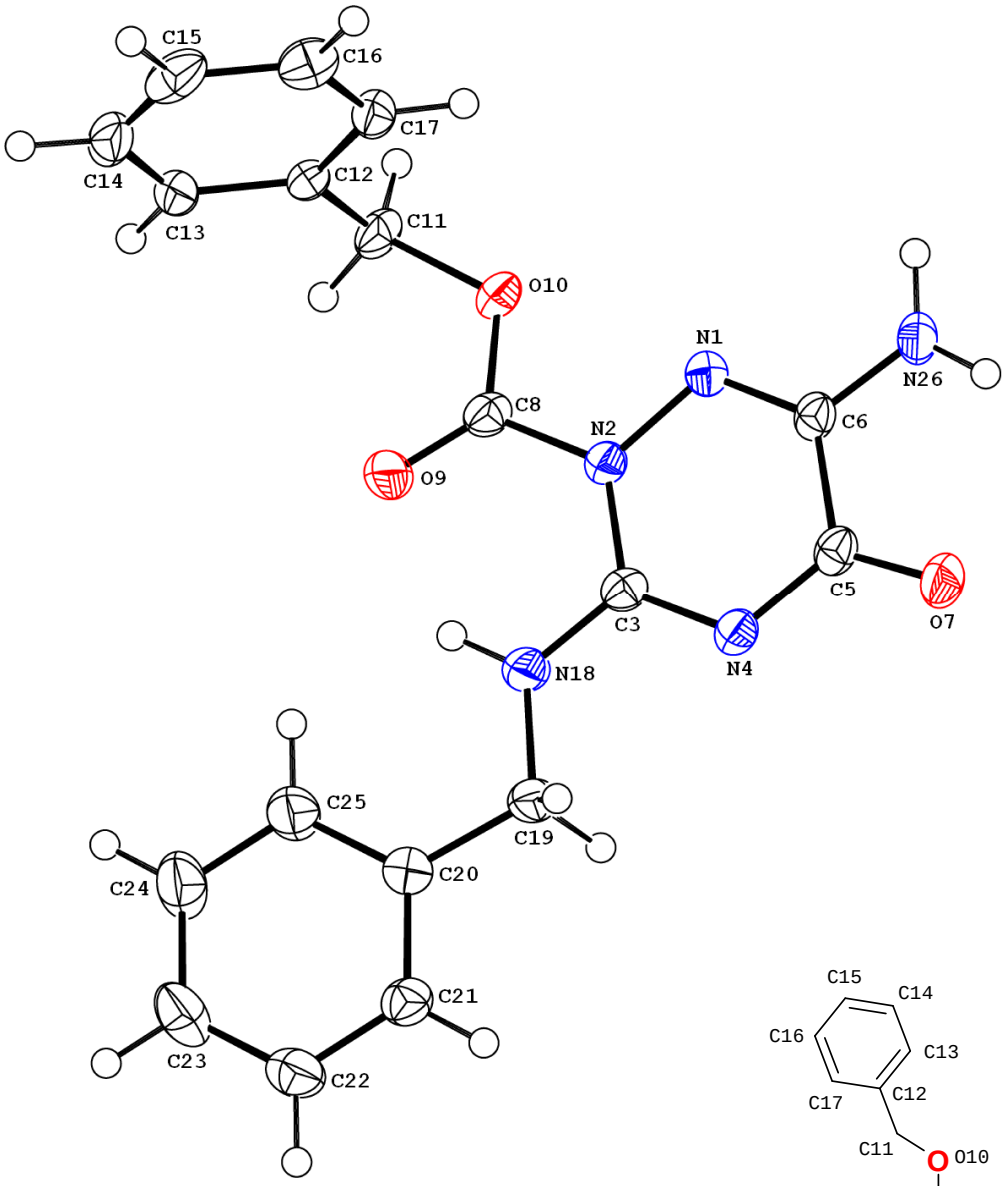
Tabelle 1 Hergestellte 3-aminosubstituierte 2-Alkyl/2-Alkoxycarbonyl-6-amino-1,2,4-triazin-5(2*H*)-one (**23a-m**)

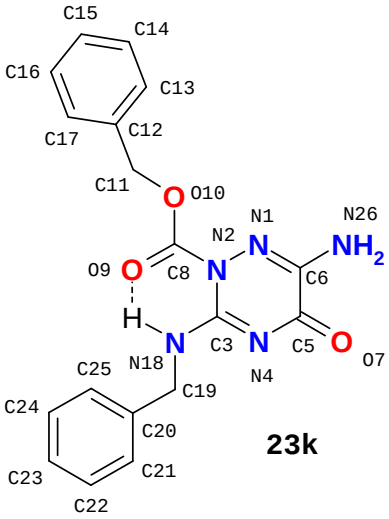


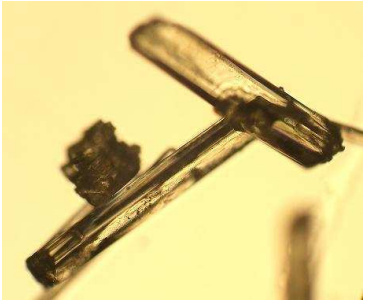
23	R^1	R^2	Ausb. [%]
a	4-Fluor-Ph	Ethoxy	55
b	4-Fluor-Ph	Methyl	47
c	4-Fluor-Ph	Ethyl	85
d	4-Fluor-Ph	*tert*-Butoxy	45
e	4-Fluor-Ph	Methoxy	51
f	4-Chlor-Ph	Ethoxy	45
g	4-Chlor-Ph	Methyl	72
h	4-Chlor-Ph	Benzyloxy	55
i	Ph	Ethoxy	57
j	Ph	Ethyl	89
k	Ph	Benzyloxy	62
l	4-Methyl-Ph	Ethoxy	47
m	Ph-CH_2	Ethoxy	63

[1] Die Entstehung eines Acylierungsproduktes aus dem Tautomer **16C** ist aufgrund der IR-spektroskoischen Daten unwahrscheinlich.

Abbildung 6 Molekülstruktur und Kristallfoto von Benzyl-6-amino-3-benzylamino-5-oxo-1,2,4-triazin-2(5*H*)-carboxylat (**23k**)







Die Röntgenkristallstrukturanalyse zeigt deutlich erkennbar ein Sechsring-Chelat zwischen dem Carbonyl-Sauerstoff-Atom des Carbamats und dem Wasserstoff-Atom des benzylisch-gebundenen Stickstoff-Atoms.

Inwieweit das H-Brücken-Chelat in **23k** die regioselektive Acylierung des N2-Atoms begünstigt, kann an dieser Stelle nicht abschließend beurteilt werden. Allerdings erbringt die Acylierung des 6-Amino-3-(*N*-benzyl-*N*-methyl-amino)-1,2,4-triazin-5(2*H*)-ons (**42a**, vgl. Kapitel 3.3.3, S. 86) ausschließlich Produkte, die den Acyl-Rest an der Aminogruppe am C6-Atom tragen, wodurch die Begünstigung der N2-Acylierung durch die Möglichkeit der Ausbildung einer H-Brücke im Verbindungstyp **23** plausibel erscheint.

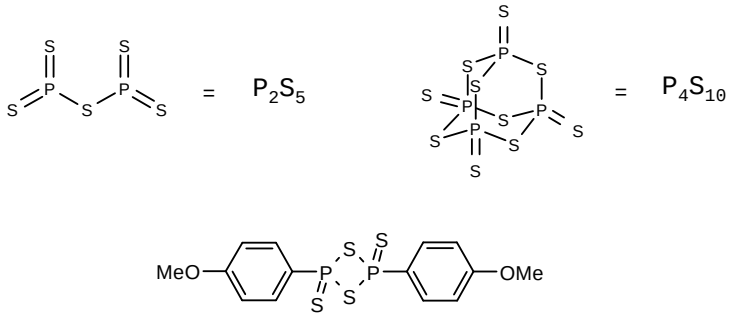
2.2.3 Synthese von 6-Amino-3-aralkylamino-1,2,4-triazin-5(2*H*)-thionen (17) und deren Acylierung mit Pyrocarbonaten

Nachdem die Herstellung mehrerer 3-(arylmethyl)amino-substituierter 6-Amino-1,2,4-triazin-5(2*H*)-one (**16**) gelungen war, interessierte mich deren Umwandlung in die betreffenden 6-Amino-3-aralkylamino-1,2,4-triazin-5(2*H*)-**thi**one (**17**) als Vorstufen für die Zielverbindungen **1** (s. S. 33) sowie deren Verhalten gegenüber acylierenden Agenzien.[1]

Wurden die 3-aminosubstituierten 6-Amino-1,2,4-triazin-5(2*H*)-onen (**16**) mit überschüssigem Diphosphorpentasulfid in Pyridin unter Einwirken von Ultraschall 3-4 Stunden bei 80°C erhitzt und die eingeengte Reaktionsmischung anschließend auf Wasser gegeben und über Nacht gerührt, so konnten die 1,2,4-Triazin-5(2*H*)-**thion**-Derivate **17a-g** als gelb gefärbte Feststoffe in 59-92% Ausbeute als beständige feinkristalline Substanzen erhalten werden[2].

---

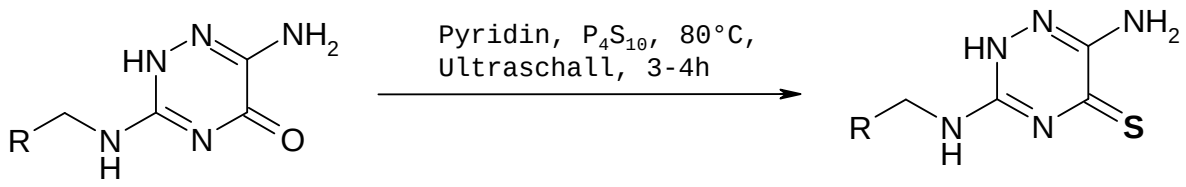
[1] Eine Carbonyl-Gruppe kann auf unterschiedliche Weise thioniert werden: Neben H_2S ist Diphosphorpentasulfid (P_2S_5, gewöhnlich als P_4S_{10}-Komplex) das klassische Thionierungsreagenz für Carbonyl-Gruppen von Ketonen, Carbonsäureestern und Carboxamiden.[103] Lawessons Reagenz (**24**), welches aus P_4S_{10} und Anisol als 2,4-Bis-(4-methoxyphenyl)-1,3,2,4-dithiadiphosphetan-2,4-disulfid gebildet wird, besitzt gegenüber P_4S_{10} den Vorteil größerer Reaktivität und besserer Löslichkeit in organischen Lösungsmitteln.[104, 105]



24

[2] Durch Zugabe von Wasser wird überschüssiges P_2S_5 zu Schwefelwassertoff und Phosphorsäure hydrolysiert.

Schema 16 Herstellung von 6-Amino-3-aralkylamino-1,2,4-triazin-5(2*H*)-thionen (**17a-g**) aus den entsprechenden Oxo-Derivaten **16** durch Thionierung mit Diphosphorpentasulfid

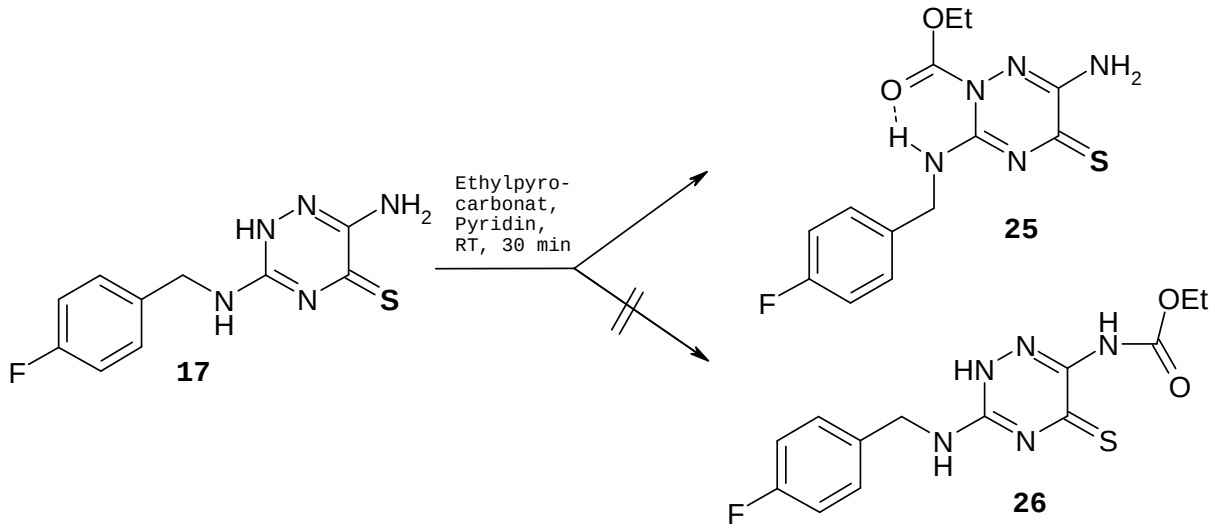


16 **17**

17	R	Ausb. [%]
a	4-Fluor-Ph	89
b	4-Chlor-Ph	59
c	Ph	86
d	4-Methyl-Ph	61
e	Thiophen-2-yl	92
f	Ph-CH_2	76
g	4-Fluor-Ph-CH_2	59

Eingedenk der Tatsache, dass die Umsetzungen von **16** mit Pyrocarbonaten ausschließlich N2-acylierte Produkte (**23**) lieferten, war es interessant, entsprechende Versuche auch mit den 5-Thioxo-1,2,4-triazin-Derivaten **17** vorzunehmen.

Schema 17 Reaktion von 6-Amino-3-aralkylamino-1,2,4-triazin-5(2*H*)-thionen (**17**) mit Ethylpyocarbonat

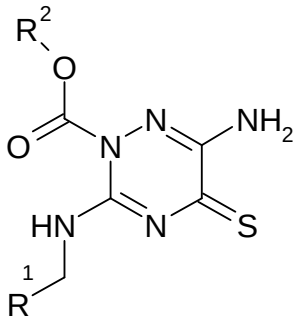


17 **25** **26**

Ließ man auf **17** Ethylpyrocarbonat in Pyridin bei Raumtemperatur einwirken, so resultierte ein gelb gefärbter, kristalliner Feststoff mit vergleichsweise zu **23** ähnlichen spektroskopischen Daten. Eine scharfe Bande im IR-Spektrum bei 1723 cm^{-1} sowie die ^{1}H und ^{13}C NMR-Spektren sprachen für die Konstitution **25** mit der Ethoxycarbonylgruppe in Ringposition 2. Durch Röntgenkristallstrukturanalyse konnte auch in diesem Falle die Struktur von **25b,** die ebenfalls durch ein H-Brücken-Chelat zwischen dem Carbonyl an N2 sowie dem (NH) der benzylischen Aminogruppe an C3 charakterisiert ist, zweifelsfrei geklärt werden.

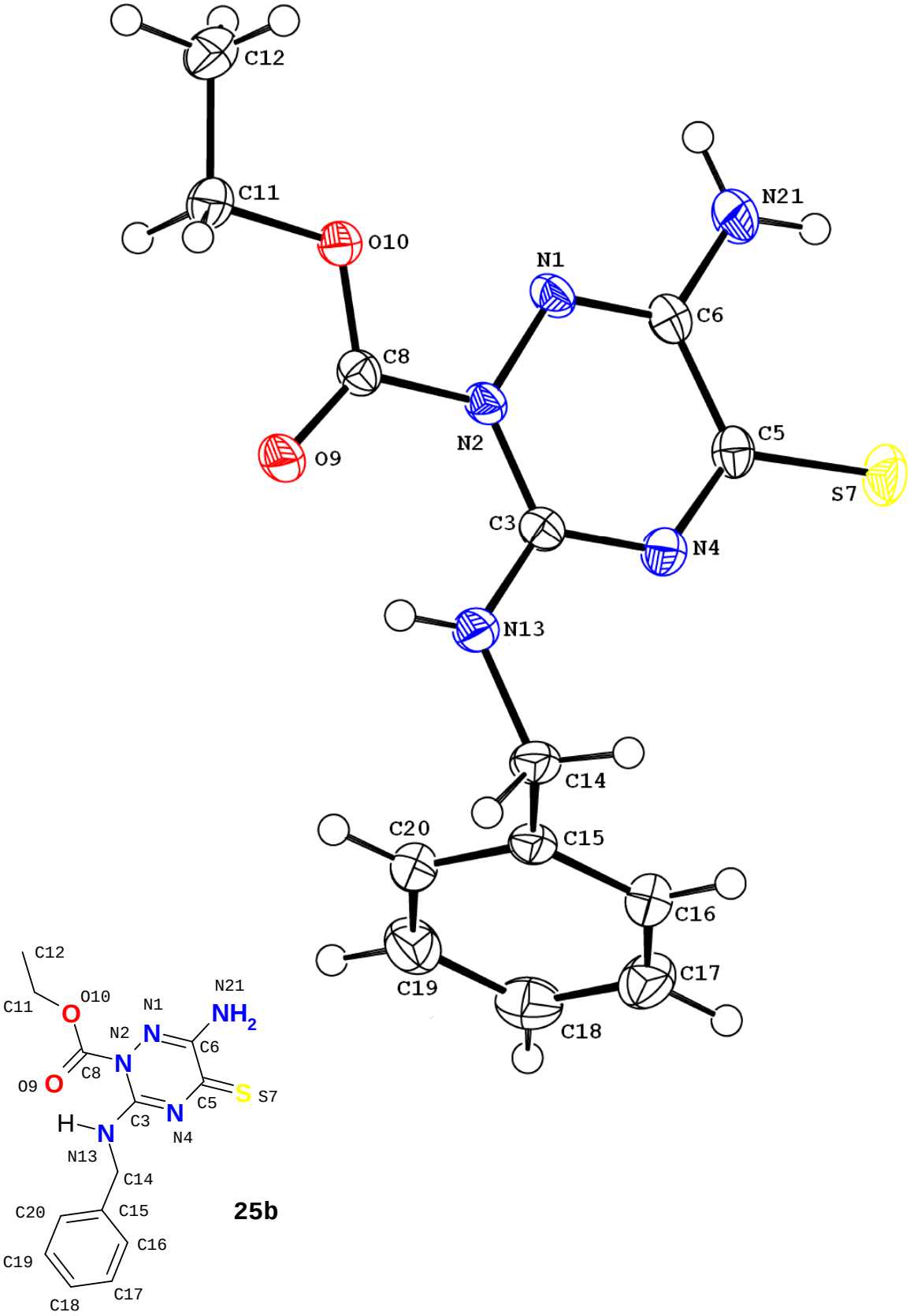
Die in Tabelle 2 zusammengefassten 3-(arylmethyl)amino-substituierten 6-Amino-5-thioxo-1,2,4-triazin-2(5*H*)-carboxylate (**25a-d**) sind gelb gefärbte kristalline Körper, die über einen Beobachtungszeitraum von 6 Monaten unverändert blieben.

Tabelle 2 Hergestellte 3-(arylmethyl)amino-substituierte 6-Amino-5-thioxo-1,2,4-triazin-2(5*H*)-carboxylate (**25**)



25	R^1	R^2	Ausb. [%]
a	4-Fluor-Ph	Ethoxy	72
b	Ph	Ethoxy	78
c	4-Methyl-Ph	Ethoxy	55
d	4-Methyl-Ph	Benzyloxy	51

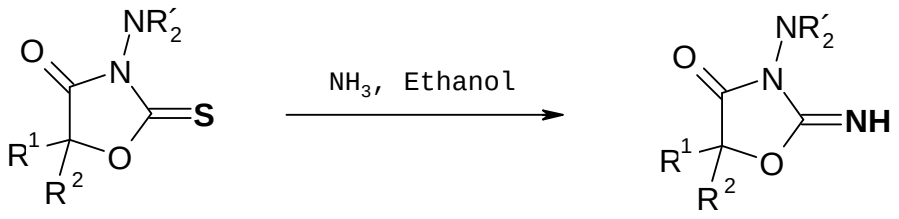
Abbildung 7 Molekülstruktur von Ethyl-6-amino-3-benzylamino-5-thioxo-1,2,4-triazin-2(5*H*)-carboxylat (**25b**)



2.2.4 Herstellung von *N*³-Aralkyl-1,2,4-triazin-3,5,6-triaminen (2)

Die Umwandlung von 6-Amino-3-aralkylamino-1,2,4-triazin-5(2*H*)-thionen (**17**) zu 3,5,6-triaminosubstituierten 1,2,4-Triazinen (**2**) beinhaltet den nukleophilen Austausch eines Schwefel-Atoms gegen ein Stickstoff-Atom. Der erfolgreiche direkte Tausch einer Thion- gegen eine Imino-Funktionalität wurde u.a. von Geffken beschrieben, der aus substituierten 3-Amino-2-**thioxo-**oxazolidin-4-onen (**27**) mit Ammoniak unter Freisetzung von Hydrogensulfid 3-Amino-2-**imino**oxazolidin-4-one (**28**) formte.[106]

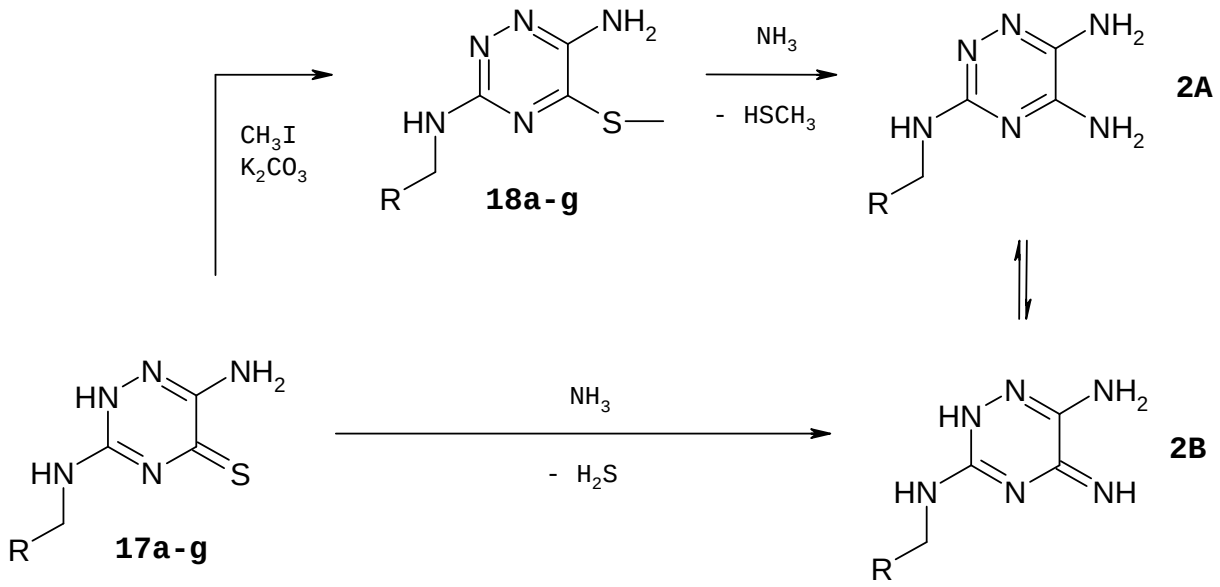
Schema 18 Ammonolyse von 3-Amino-2-thioxo-oxazolidin-3-onen (**27**) nach Literatur [106]



27 **28**

Alternativ kann durch Methylierung der Thioxo-Gruppe ein Methylmercapto-Substituent geschaffen werden, welcher leicht einer Ammonolyse unter Eliminierung von Methylmercaptan unterliegt.

Schema 19 Ammonolyse von **17** bzw. **18** zu 3,5,6-triaminosubstituierten 1,2,4-Triazin-Derivaten **2**



2	R	Ausb. [%]	Ausb. [%] als Hydrochlorid
a	4-Fluor-Ph	82	78
b	4-Chlor-Ph	94	80
c	Ph	93	76
d	4-Methyl-Ph	96	66
e	Thiophen-2-yl	73	-
f	Ph-CH_2	73	-

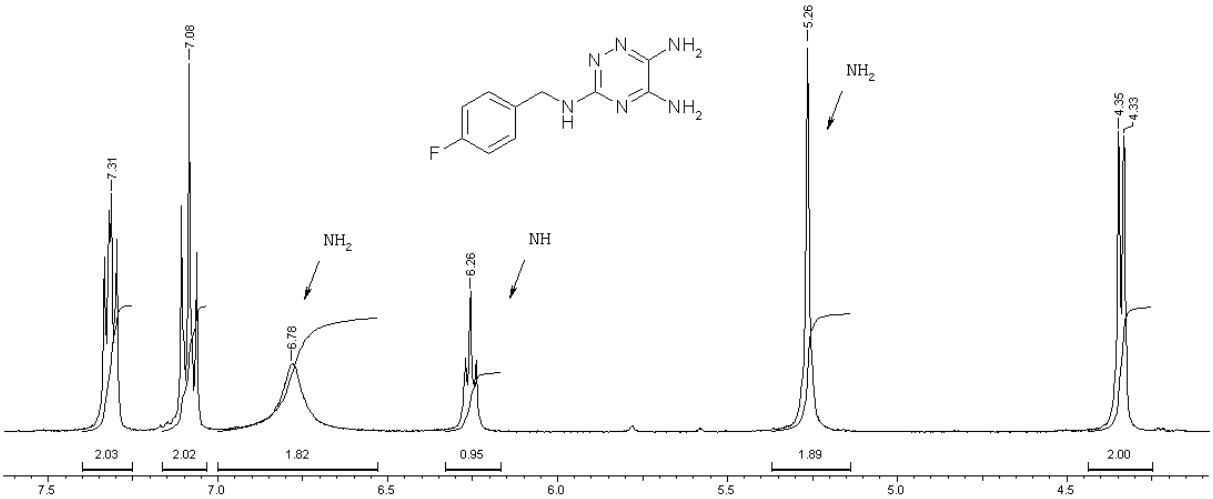
Sowohl die direkte Ammonolyse von **17** als auch die Ammonolyse von **18** erbrachten die angestrebten 3,5,6-Triamino-1,2,4-triazin-Derivate **2**, welche nach Chromatographie an Kieselgel (EtAc/MeOH, 5:1) zunächst als gelbgefärbte ölige Verbindungen in 73-96 % Ausbeute anfielen[1]. Diese konnten mit methanolischer

[1] Die Umsetzung erfolgte in mit Ammoniak gesättigtem Methanol unter dem Einwirken von Mikrowellenstrahlung bei einem Druck von 6 bar. Nach vier Stunden Reaktionszeit wurde erneut der eingeengte Reaktionsansatz mit frischem ammonialkalischen Methanol zur Reaktion gebracht und dieser Vorgang so häufig wiederholt, bis dünnschichtchromatographisch kein Edukt mehr nachweisbar war. Einzig die Verbindung **2a** konnte als Feststoff mit definiertem Schmelzpunkt gewonnen werden.

Salzsäure in die betreffenden, kristallinen Hydrochloride überführt werden.

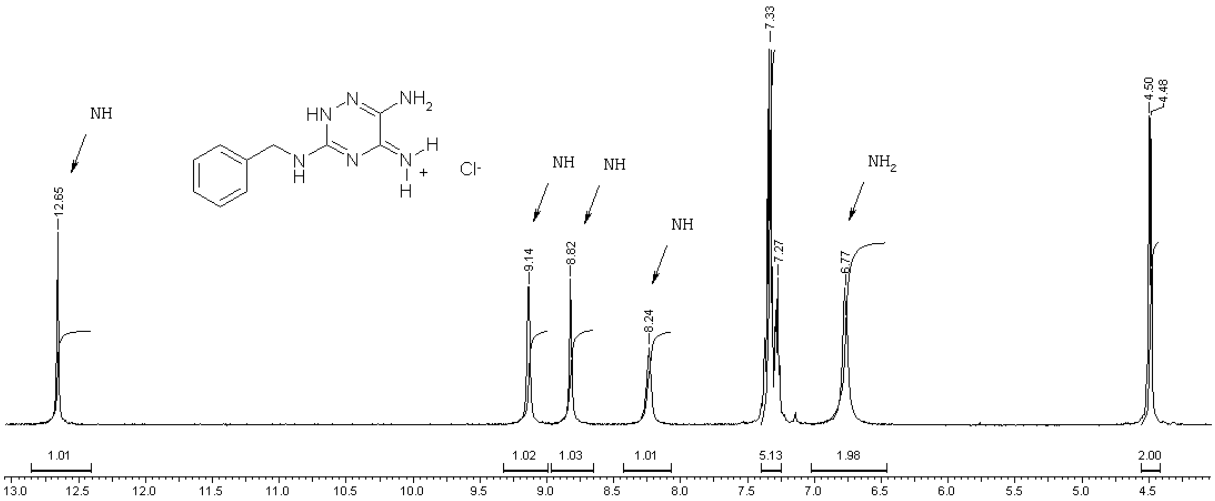
Das ^{1}H NMR-Spektrum der freien Base **2Aa** (s. Abb. 8) zeigt zwei charakteristische Singulett-Signale für die (NH_2)-Gruppen bei 5.26 und 6.78 ppm.

Abbildung 8 ^{1}H NMR-Spektrum von *N*^{3}-(4-Fluorbenzyl)-1,2,4-triazin-3,5,6-triamin (**2Aa**)



In den ^{1}H NMR-Spektren der 3,5,6-Triamino-1,2,4-triazin-hydrochloride (**2-HCl**) wurden überraschenderweise vier (N-H)- und ein (NH_2)-Resonanzsignale gefunden (s. Abb. 9), die eine plausible Erklärung durch die Struktur **2Bc-HCl** finden, welche die protonierte Iminogruppe in Ringposition 5 mit zwei nicht-äquivalenten Protonen (eingeschränkte Drehbarkeit um die (C=N)-Bindung) enthält.

Abbildung 9 ^{1}H NMR-Spektrum von *N*^{3}-Benzyl-1,2,4-triazin-3,5,6-triamin-Hydrochlorid (**2Bc-HCl**)

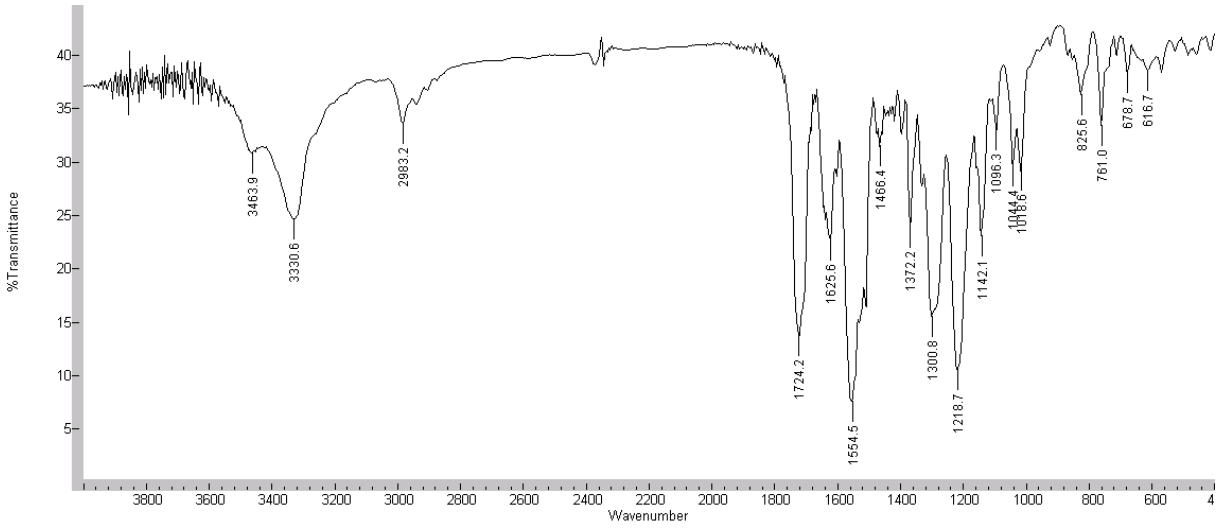


2.2.5 Acylierungen von 3,5,6-Triamino-1,2,4-triazinen (2)

2.2.5.1 Umsetzung von *N*[3]-Aralkyl-1,2,4-triazin-3,5,6-triaminen (2) mit Ethylpyrocarbonat

Nach der erfolgreichen Synthese der 1,2,4-Triazin-3,5,6-triamin-Derivate **2** lenkte ich mein Augenmerk auf deren Verhalten gegenüber Acylantien, wobei zunächst **2** in Pyridin mit katalytischen Mengen 4-Dimethylaminopyridin gelöst und anschließend eine Lösung von Ethylpyrocarbonat (1.2 Moläquivalente) in wenig Tetrahydrofuran zugetropft wurde. Nach 60 Minuten wurde das Lösemittel am Rotationsverdampfer entfernt[1] und der ölige Rückstand mit Dichlormethan/Ethylacetat (6:4) an Kieselgel chromatographiert. Erhalten wurde ein farbloser Feststoff, dessen Massenspektrum den Molekülpeak bei 378 (Zweifachacylierung) zeigte und dessen IR-Spektrum durch eine ausgeprägte Bande bei 1724 cm^{-1} gekennzeichnet war.

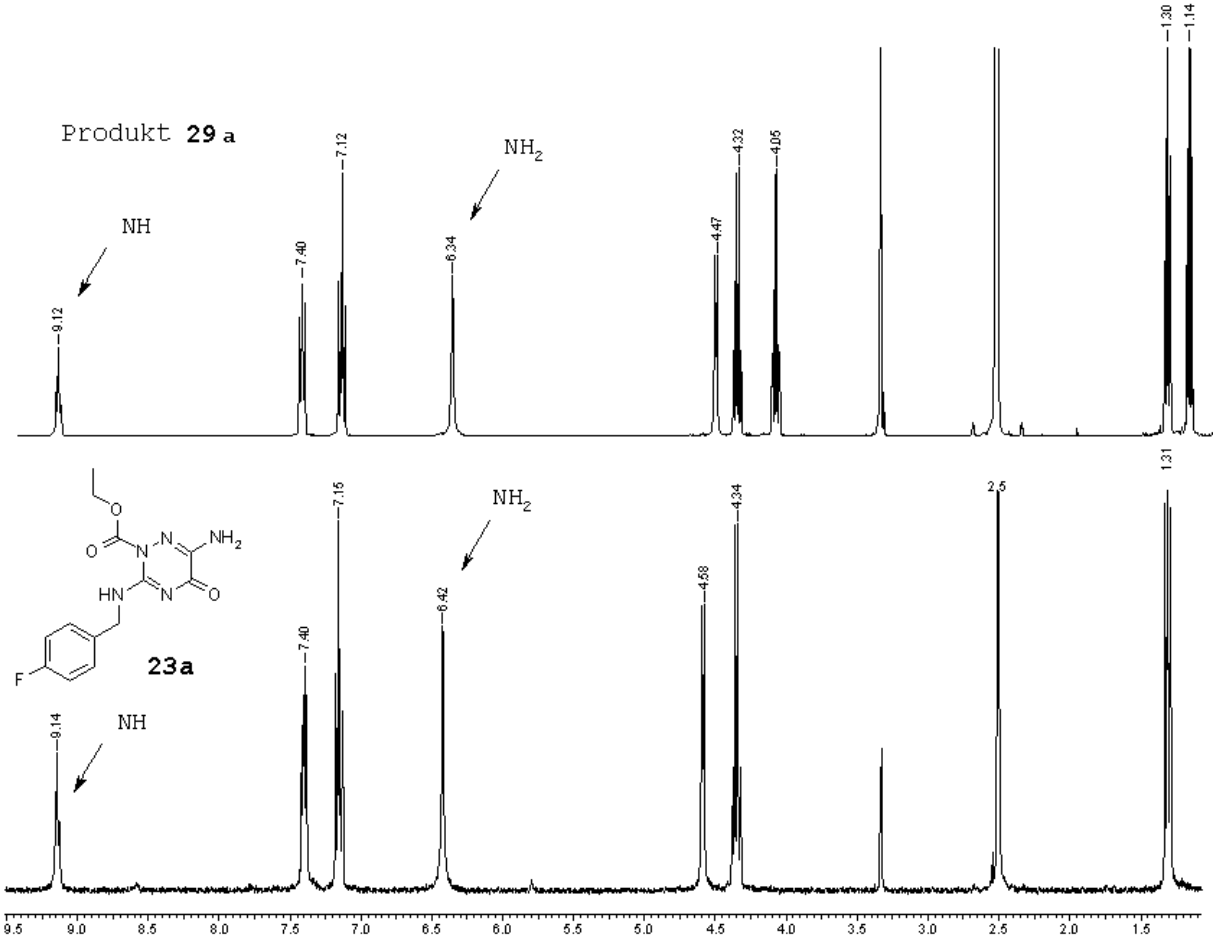
Abbildung 10 IR-Spektrum des bis(ethoxycarbonyl)substituierten 1,2,4-Triazin-3,5,6-diamin-Derivats **29a**



[1] In Dichlormethan suspendiert bleibt wenig fester Rückstand zurück, der nach Überführung in das korrespondierende Hydrochlorid als Verbindungstyp **31** identifiziert werden konnte (siehe Kapitel 2.2.5.2).

Das ^{1}H NMR-Spektrum des fraglichen Bisacylprodukts **29** zeigte zwei Tripletts bei 1.14 und 1.30 ppm, zwei Quartetts bei 4.05 und 4.32 ppm, sowie ein Dublett (2H) und ein Triplett (1H), welches nach D_2O-Zugabe, ebenso wie das Singulett (2H) bei 6.34 ppm, verschwand.

Abbildung 11 ^{1}H NMR-Spektren von bis(ethoxycarbonyl)substituierten 1,2,4-Triazin-3,5,6-diamin **29** und Verbindung **23a**

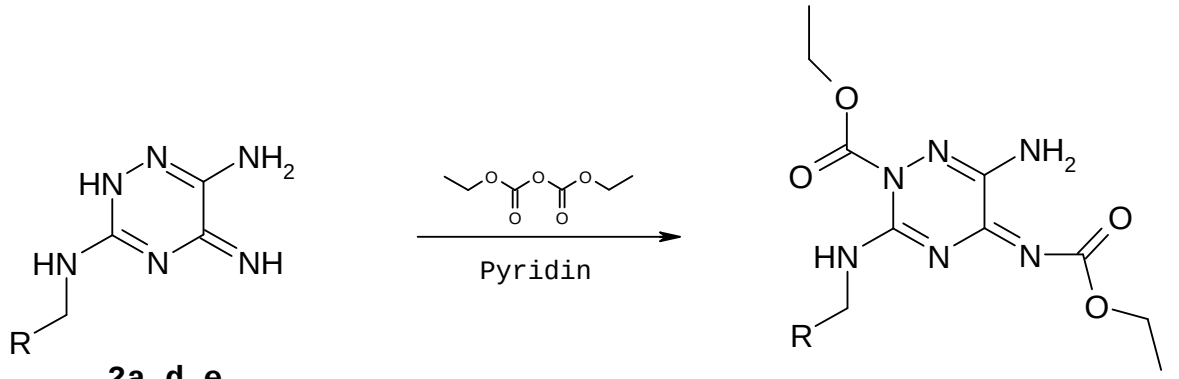


Das ^{1}H NMR-Spektrum der erhaltenen Verbindung zeigt deutliche Ähnlichkeit zum Spektrum der N2-acylierten Lactame **23**.

Dem erhaltenen Produkt wohnen somit zwei nicht äquivalente Ethoxycarbonyl-Gruppen inne, ferner eine (NH_2)-Gruppe sowie ein sekundärer Arylmethylamino-Rest. Unter Berücksichtigung dieses Tatbestandes und auf der Grundlage sämtlicher spektros-

kopischer Befunde wurde schließlich dem Acylierungsprodukt die Struktur **29** zugewiesen.[1]

Schema 20 Acylierung von **2a, d** und **e** mit Ethylpyrocarbonat in Pyridin



2a,d,e

29a,d,e

R = 4-Fluor-phenyl (a),
4-Methyl-phenyl (d),
Thiophen-2-yl (e)

[1] Ein eindeutiger Strukturbeweis bedarf der Kristallstrukturanalyse, die bislang in Ermangelung geeigneter Kristalle noch nicht durchgeführt werden konnte.

2.2.5.2 Umsetzung von *N*^{3}-Aralkyl-1,2,4-triazin-3,5,6-triaminen (2) mit Säurechloriden

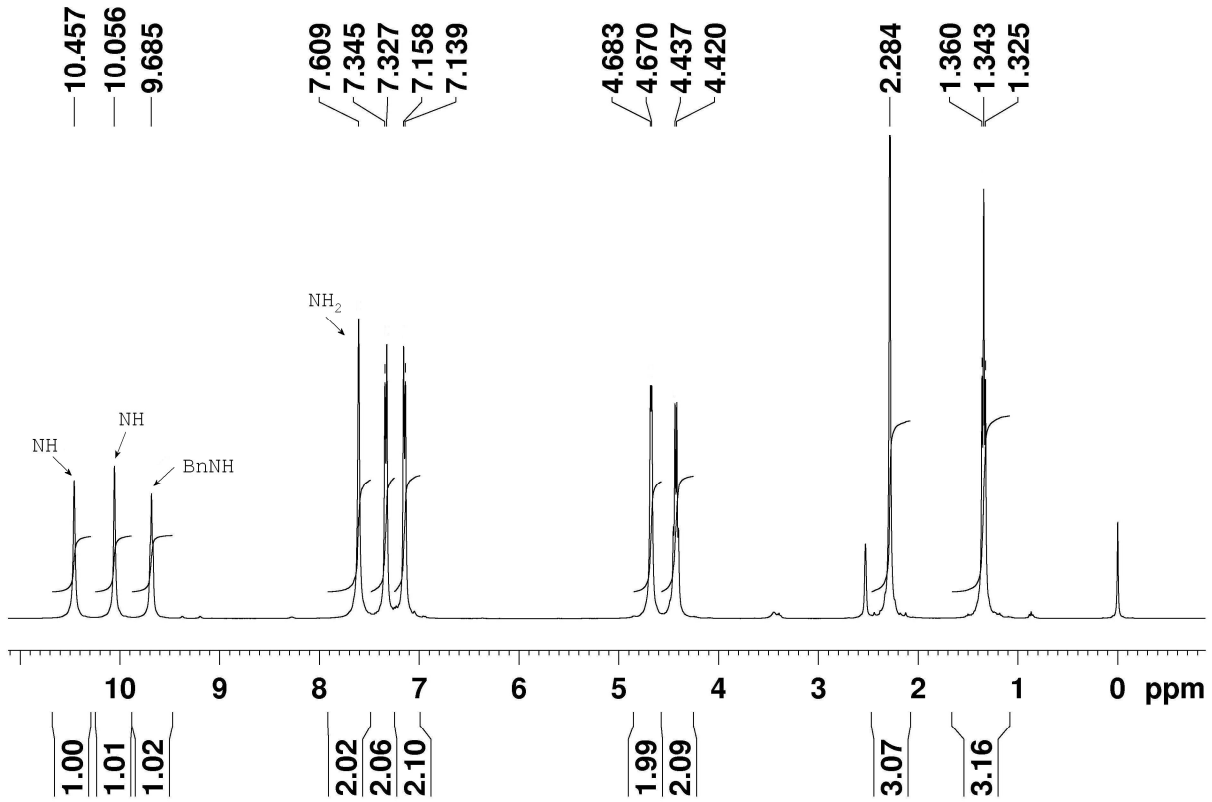
Nachdem sich die 1,2,4-Triazin-3,5,6-triamine **2** einer Monoacylierung zum Zielprodukt **1** entzogen hatten, wurden weitere Acylierungen unter verschiedenen Reaktionsbedingungen vorgenommen, um das angestrebte Ziel einer regioselektiven Monoacylierung der primären Aminogruppe in Ringposition 6 zu erreichen.

Wurde das 1,2,4-Triazin-3,5,6-triamin-Derivat **2** in Tetrahydrofuran gelöst und unter Eiskühlung 1.1 Äquivalente Chlorethylformiat tropfenweise hinzugefügt, so bildete sich nach zehnminütigem Rühren eine Suspension, die für weitere vier Stunden bei Raumtemperatur belassen wurde. Die Elementaranalyse des abgeschiedenen Feststoffes entsprach tatsächlich einem monoacylierten Produkt, welches im IR-Spektrum eine ausgeprägte Bande bei 1736 cm^{-1} offenbarte.

Das ^{1}H NMR-Spektrums des fraglichen Produkts bestätigte das Vorliegen einer monoacylierten Verbindung, welche drei (NH)-Resonanzsignale und ein (NH_2)-Signal lieferte, die nach D_2O-Zugabe verschwanden.[1]

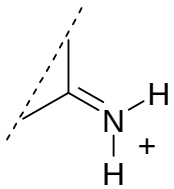
[1] Wurde die eingeengte Mutterlauge mit *N*-Ethyl-*N*-diisopropyl-amin versetzt, der Rückstand mit Ethylacetat und Wasser behandelt, so konnte der organischen Phase das doppelt acylierte Produkt **29** (s. S. 52) mit einer Ausbeute < 10% als Nebenprodukt entzogen werden.

Abbildung 12 ^{1}H NMR-Spektrum des Monoacylprodukts von **2**



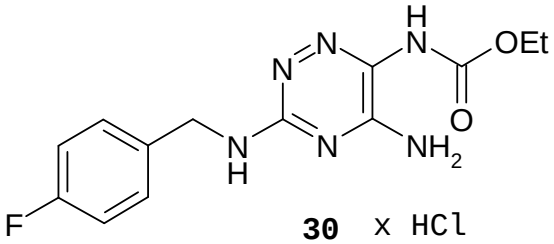
Eingedenk der Tatsache, dass bei der Monoacylierung des Verbindungstyps **2** theoretisch fünf verschiedene Regioisomere (**30-34**, s. Abb. 13) ausgebildet werden könnten, die einen Stickstoffanteil von ca. 25% besitzen, wurde zur weiteren Strukturabsicherung des entstandenen Produkts neben der 2D- auch die ^{15}N NMR-Spektroskopie herangezogen (Auswertung siehe Anhang).[1]

Diese Analysemethode lieferte die wichtige Erkenntnis, dass im Molekül zwei (NH_2)-Gruppe vorhanden sind, von denen eine zwei nicht äquivalente Protonen trägt. Ein solches Strukturmerkmal wohnt einer protonierten Iminogruppe inne, in der am Stickstoff-Atom aufgrund eingeschränkter Drehbarkeit zwei unterscheidbare Protonen haften. Dieser Befund schließt somit die Strukturen **30** und **34** aus.

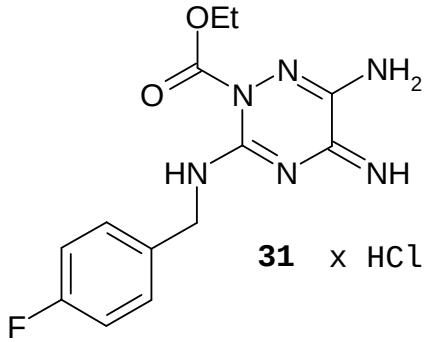


[1] Mein Dank an dieser Stelle gilt Herrn Dr. E. Haupt vom Institut für Anorganische und Angewandte Chemie der Universität Hamburg für das Vermessen zahlreicher Proben und seine stete Diskussionsbereitschaft.

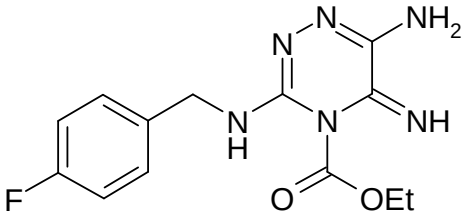
Abbildung 13 Theoretisch denkbare Regioisomere (**30-34**) der Monoethoxycarbonylierung von Verbindungstyp **2**



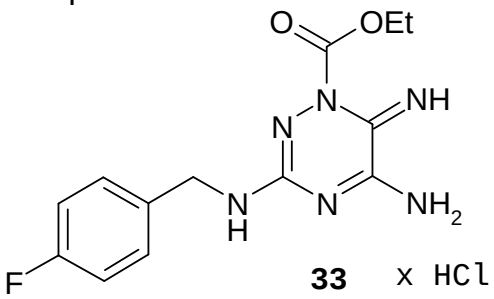
30 x HCl



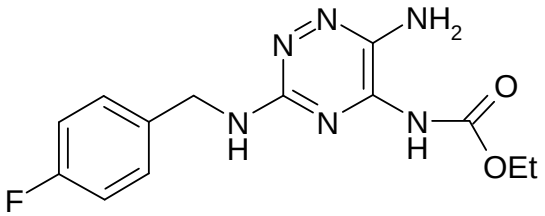
31 x HCl



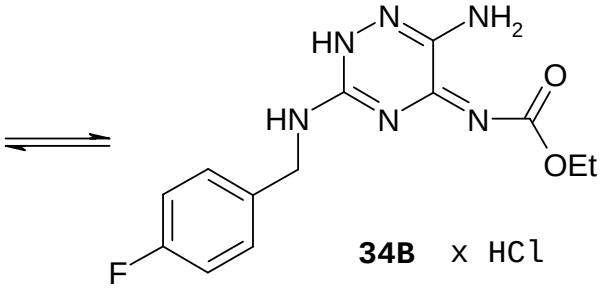
32 x HCl



33 x HCl



34A x HCl



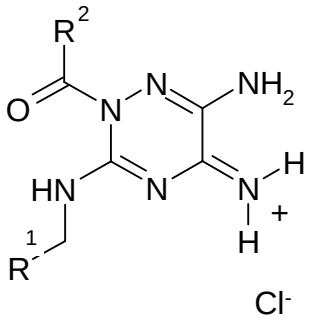
34B x HCl

Unter Zuhilfenahme der ^{13}C und ^{15}N HSQC/HMBC NMR-Spektren konnten die Signale des ^{13}C und ^{15}N NMR-Spektrums nahezu eindeutig den jeweiligen Atomen zugeordnet werden.[1]

[1] Die Signale für das C3- und C5-Kohlenstoff-Atom des 1,2,4-Triazins ließen sich nicht eindeutig zuordnen, da sie im ^{13}C NMR-Spektrum sehr ähnliche chemische Verschiebungen zeigen.

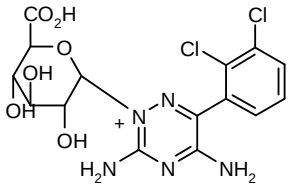
Schließlich konnte durch eine Röntgenkristallstrukturanalyse die Konstitution der Verbindung **31** eindeutig bewiesen werden (s. Abb. 14).[1]

Tabelle 3 Hergestellte 3-aminosubstituierte N2-acylierte 6-Amino-1,2,4-triazin-5(2*H*)-iminium chloride (**31a-i**)



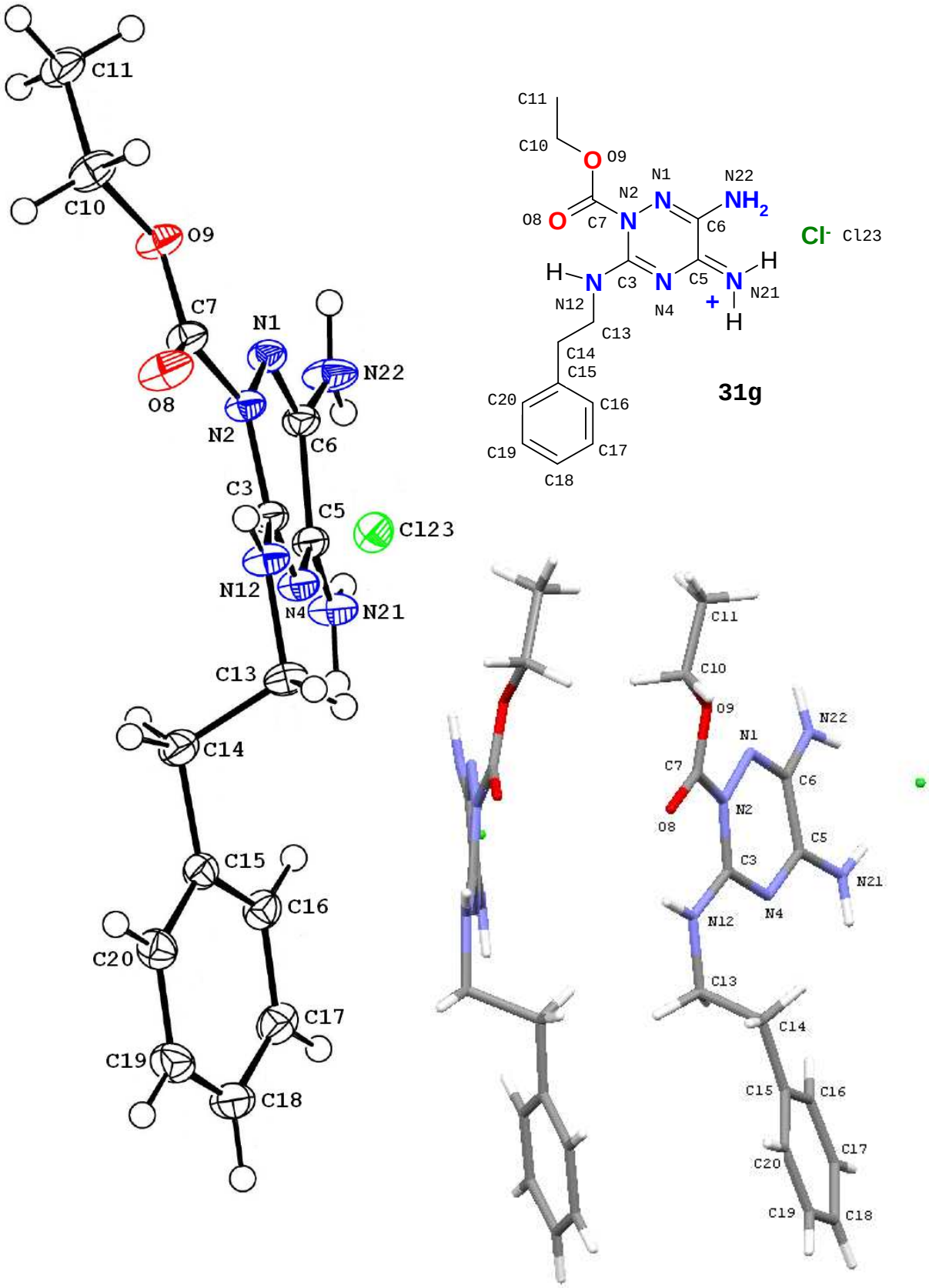
31	R^1	R^2	Ausb. [%]
a	4-Fluor-Ph	Ethoxy	76
b	4-Fluor-Ph	Ethyl	62
c	4-Chlor-Ph	Ethoxy	85
d	Ph	Ethoxy	70
e	4-Methyl-Ph	Ethoxy	64
f	Thiophen-2-yl	Ethoxy	75
g	Ph-CH_2-	Ethoxy	80
h	Ph-CH_2-	Ethyl	75
i	Ph-CH_2-	Methyl	78

[1] Interessanterweise wird das Antiepileptikum *Lamotrigin* am N2 zu **XLIII** metabolisiert, ein Beleg für die hohe Nucleophilie des N2-Atoms im aminosubstituierten 1,2,4-Triazinkörper.[107-109]



XLIII

Abbildung 14 Molekülstruktur von 6-Amino-2-(ethoxycarbonyl)-3-(phenethylamino)-1,2,4-triazin-5(2*H*)-iminium-chlorid (**31g**) neben unterschiedlichen räumlichen Darstellungen

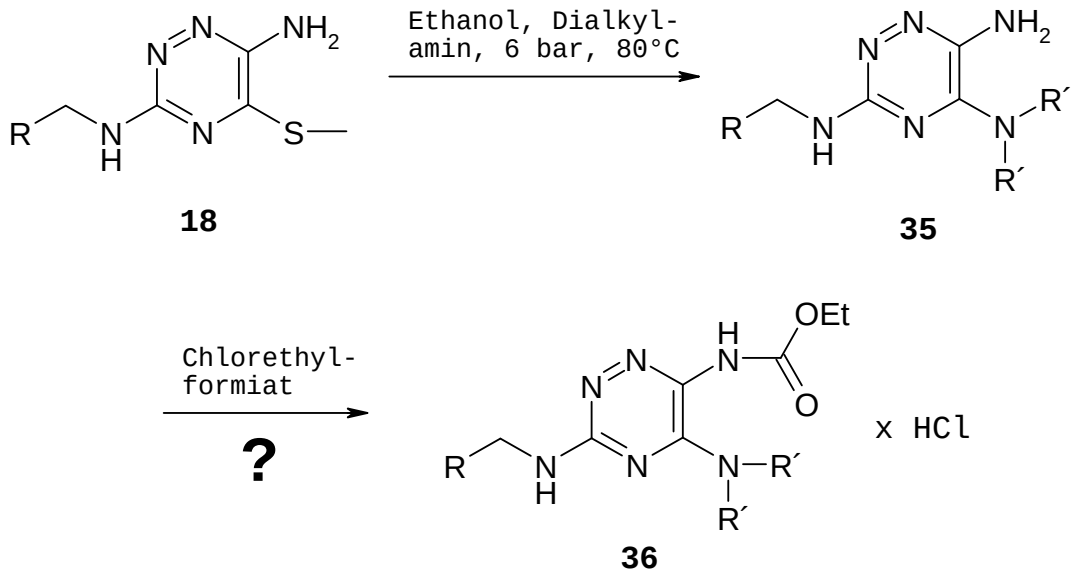


3 Weiterführende Untersuchungen an aminosubstituierten 1,2,4-Triazinen

3.1 Synthese und Acylierung von *N*[5]-Dialkyl-1,2,4-triazin-3,5,6-triaminen (35)

Nachdem gezeigt werden konnte, dass die 1,2,4-Triazin-Derivate vom Typ **2** regioselektiv am N2 acyliert werden, stellte sich die Frage, ob dieses Acylierungsverhalten auch für die 1,2,4-Triazine **35** mit Dialkylaminosubstitution in Ringposition 5, welche keine Prototropie mit dem N2-Atom erlaubt, zutrifft, so dass möglicherweise der Acylrest sich mit dem N-Atom in Ringposition 6 vereint (s. Schema 21).

Schema 21 Synthese und denkbare Acylierung von 5-Dialkylamino-1,2,4-triazin-3,6-diaminen (**35**)

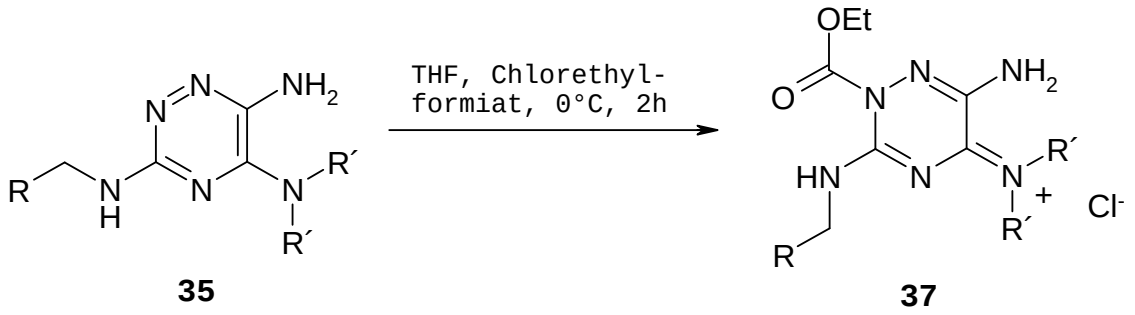


35	R	R´	Ausb. [%]
a	4-Chlor-Ph	Methyl-	80
b	4-Chlor-Ph	$(CH_2CH_2)_2O$	70
c	4-Fluor-CH_2-Ph	Methyl-	63

Die Synthese der kristallinen und lagerbeständigen 1,2,4-Triazin-Derivate **35** erfolgte durch Reaktion der 5-Methylmercapto-1,2,4-triazin-3,5-diamine (**18**) mit Dimethylamin oder Morpholin in Ethanol in der Mikrowelle (80°C, 6 bar, 50 W, 0.5-1.5h) in Ausbeuten von 63-80%.
Behandelte man **35a-c** mit Chlorethylformiat in Tetrahydrofuran unter Eiskühlung in Abwesenheit einer Hilfsbase, so wurden feinkristalline Substanzen erhalten, deren ^{1}H NMR-Spektren folgendes Ergebnis brachten:

Anstatt der erwarteten (NH)-Signale für Verbindung **36** wurde neben dem Triplett für das benzylisch gebundene (NH) ein Singulett für eine (NH_2)-Gruppe registriert, die beide nach D_2O-Zugabe verschwanden. Dieser Befund schloss eine Struktur gemäß **36** für das fragliche Acylierungsprodukt aus und sprach vielmehr erneut für ein N2-acyliertes 1,2,4-Triazin-Derivat entsprechend Formel **37,** die schließlich durch eine am Beispiel von **37c** durchgeführte Röntgenkristallstrukturanalyse auch gesichert werden konnte (s. Abb. 15).

Schema 22 Acylierung von 5-Dialkylamino-1,2,4-triazin-3,6-diaminen (**35**)



37	R	R´	Ausb. [%]
a	4-Chlor-Ph	Methyl-	75
b	4-Chlor-Ph	$(CH_2CH_2)_2O$	91
c	4-Fluor-CH_2-Ph	Methyl-	89

Die ^{1}H NMR-spektroskopischen Daten der 1,2,4-Triazin-Derivate **31c** und **37a** sind in Tabelle 5 gegenübergestellt.

Tabelle 5 Gegenüberstellung der ^{1}H NMR-Signale der 1,2,4-Triazin-Derivate **31c** und **37a**

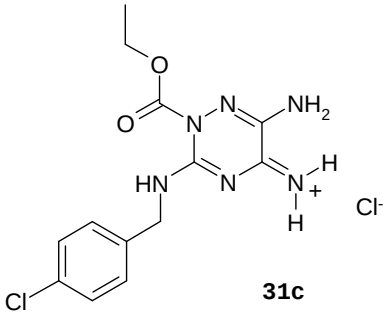
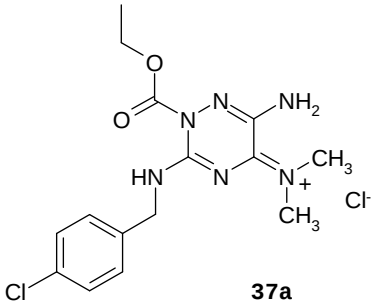
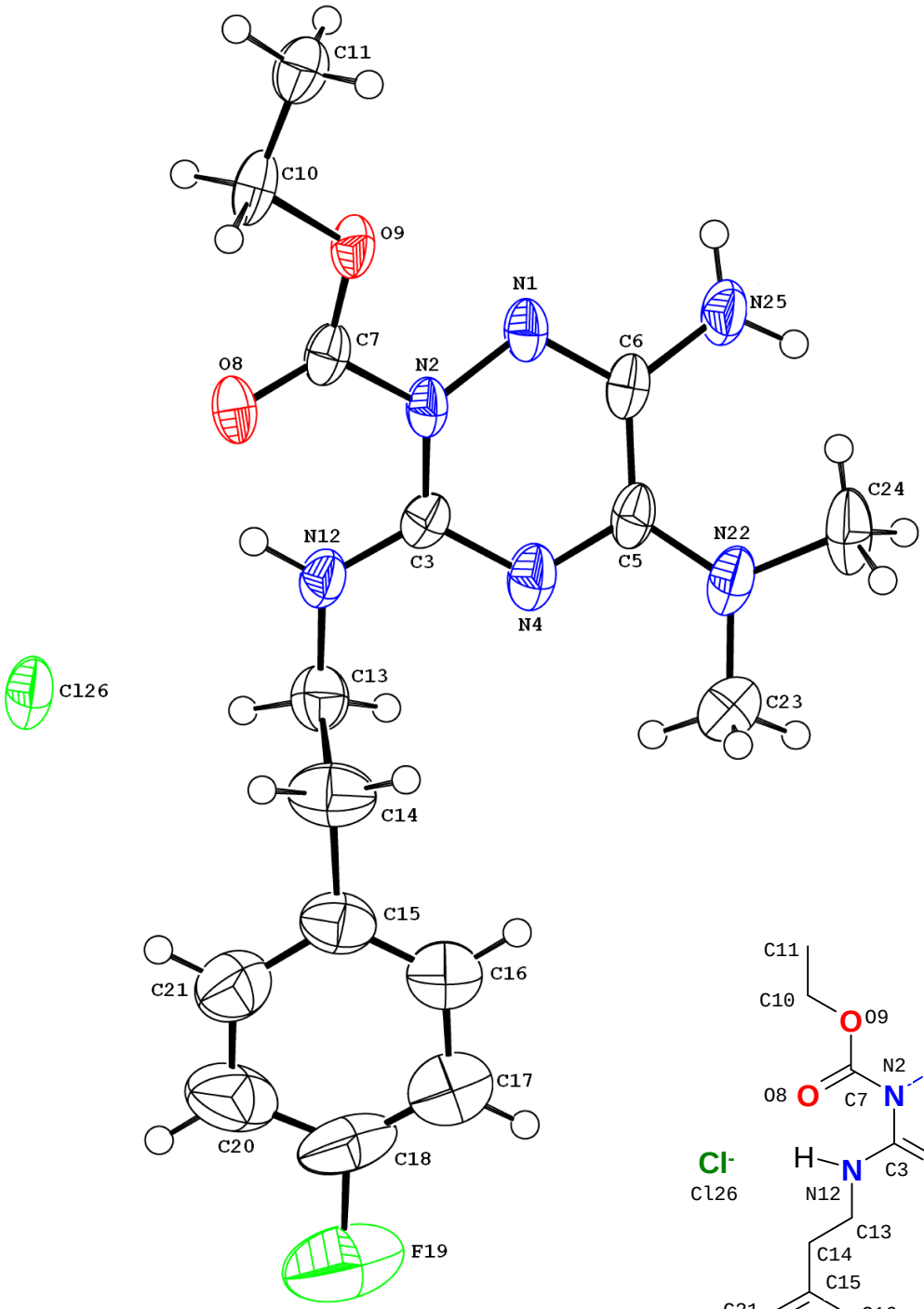
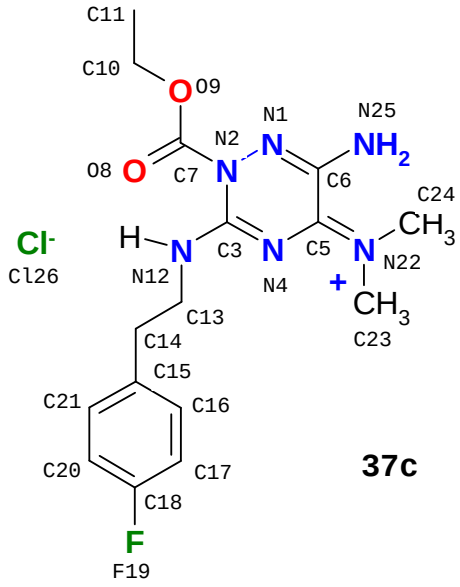
 **31c**	 **37a**	
δ[ppm]	δ[ppm]	Zuordnung
1,33	1,33	$-CH_2CH_3$
-	3,17	$-CH_3$
-	3,49	$-CH_3$
4,41	4,41	$-CH_2CH_3$
4,67	4,68	$-CH_2NH-$
7,36	6,82	$-NH_2$
7,38-7,46	7,38-7,44	Ar-H
9,75	9,67	$-CH_2NH-$
9,95	-	NH
9,98	-	NH

Abbildung 15 Molekülstruktur von *N*-(6-Amino-3-(4-fluorphenethylamino)-2-(ethoxycarbonyl)-1,2,4-triazin-5(2*H*)-yliden)-*N*-methylmethanammonium-chlorid (**37c**)





37c

Abbildung 16 Unterschiedliche räumliche Darstellungen der Molekülstruktur von **37c** (**A** + **B**; bearbeitet mit *Mercury 1.4.2*)

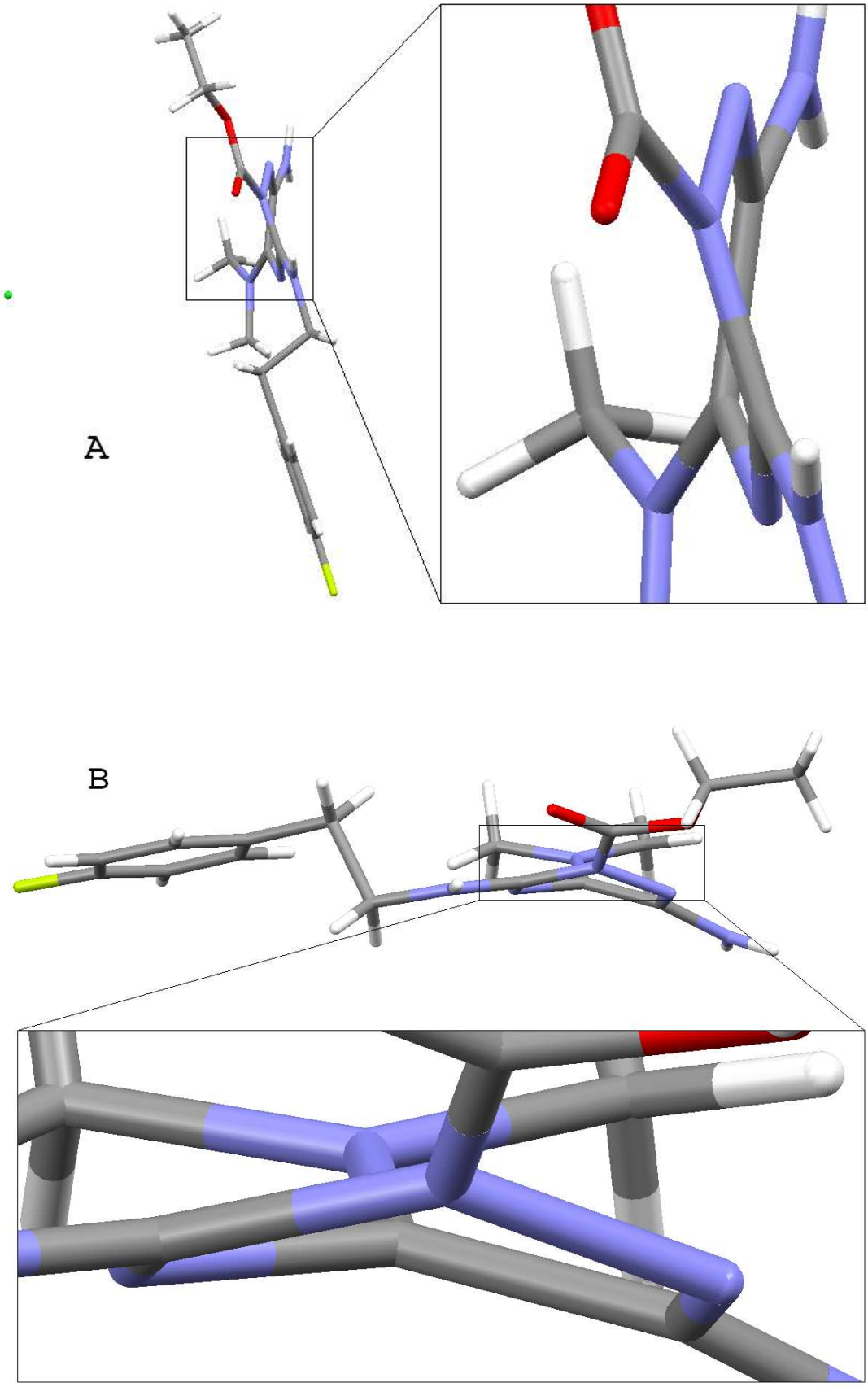
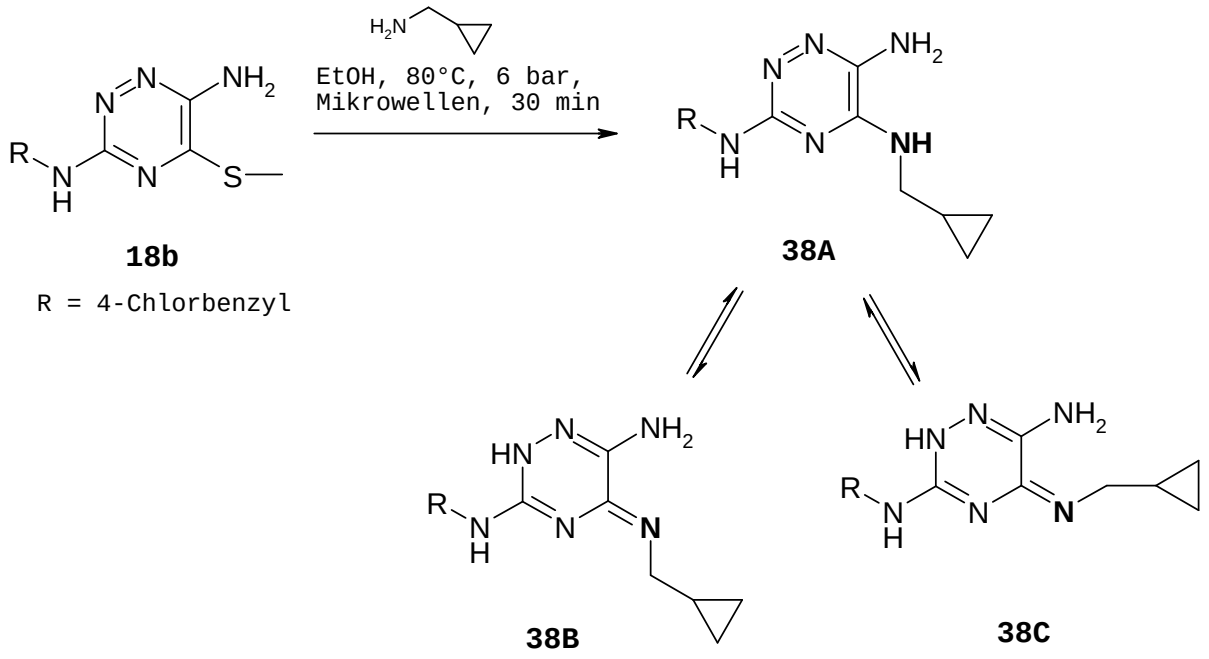


Abbildung 16 mit verschiedenen perspektivischen Darstellungen von **37c** verdeutlicht die nichtplanare Konstitution des zentralen 1,2,4-Triazin-Körpers, die Anordnung sowie die Raumerfüllung der Dimethylaminogruppe an C5, welche möglicherweise aufgrund sterischer Effekte auch zur Regioselektivität der Acylierung am N2-Atom beiträgt.

3.2 Acylierung von N^3-(4-Chlorbenzyl)-N^5-(cyclopropylmethyl)-1,2,4-triazin-3,5,6-triamin (38)

Aus der Umsetzung von N^3-(4-Chlorbenzyl)-5-(methylthio)-1,2,4-triazin-3,6-diamin (**18b**) mit Cyclopropylmethanamin in Ethanol in der Mikrowelle (80°C, 6 bar, 50 W) resultierte in glatter Reaktion das korrespondierende 5-(Cyclopropylmethylamino)-1,2,4-triazin-Derivat **38** (Ausbeute 70%), für das theoretisch die tautomeren bzw. diastereomeren Formen (**38A-C**) erwogen werden können (Schema 23).

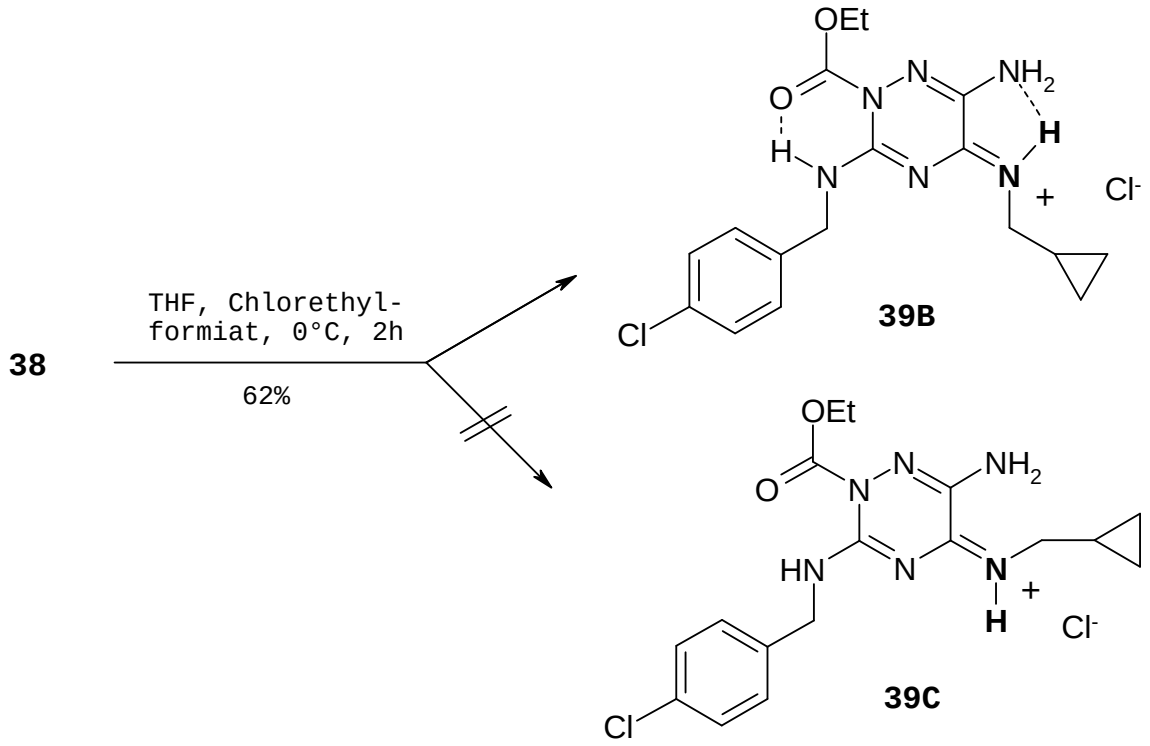
Schema 23 Synthese von N^3-(4-Chlorbenzyl)-N^5-(cyclopropylmethyl)-1,2,4-triazin-3,5,6-triamin (**38**) aus Verbindung **18b**



Dementsprechend sollte die Acylierung von **38** auch ein Diasteromerengemisch **39B/39C** liefern. Tatsächlich erbrachte aber die Umsetzung von **38** mit Ethylchlorformiat nur das (*Z*)-konfigurierte Produkt **39B,** dessen Struktur eindeutig aus den spektroskopischen Daten folgt: Das IR-Spektrum zeigt eine ausgeprägte Bande bei 1732 cm^{-1}, im ^1H NMR-Spektrum wird das Signal für die NH_2-Gruppe vergleichbar der Struktur **31** bei 7.32 ppm registriert und zeigt somit im Vergleich zum Edukt (wie

auch das benzylisch gebundene Heteroproton) eine Tieffeldverschiebung um 2 ppm.

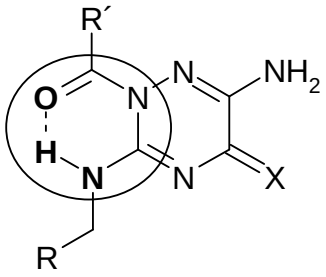
Schema 24 Ethoxycarbonylierung des 1,2,4-Triazin-Derivats **38**



Aufgrund dessen kann auch hier ein H-Brückenchelat zwischen der (C5)-Iminiumgruppe und der primären Aminogruppe in 6-Stellung angenommen werden, dessen Ausbildung eine (*Z*)-Konfiguration voraussetzt.

Die bislang geschilderten Befunde zur Acylierung der von mir hergestellten 3-aminosubstituierten 1,2,4-Triazin-Derivate (**23**, **25**, **31**, **37** und **39**) demonstrieren eindrucksvoll, dass die hohe Regioselektivität der Acylierung am N2-Atom durch die Ausbildung des H-Brücken-Chelats (s. Abb. 17) im Produkt begünstigt wird.

Abbildung 17 H-Brücken-Chelat in 2-Acyl-3-aralkylamino-2*H*-1,2,4-triazin-Derivaten



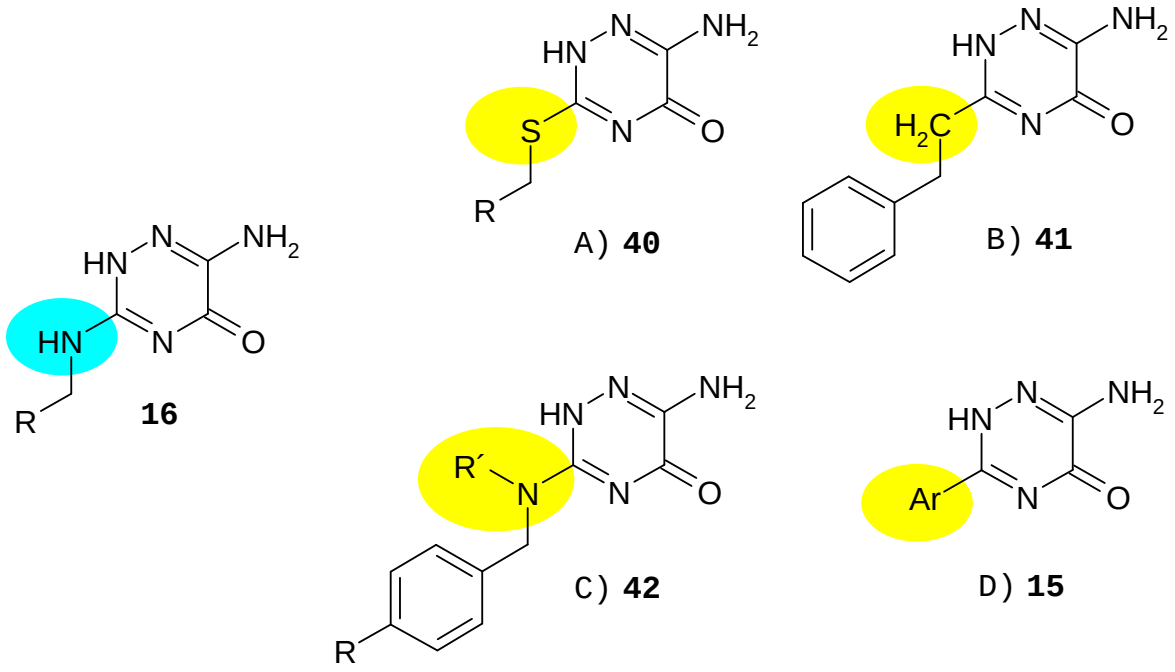
X = O, S, N^+H_2Cl,
$N^+(Alkyl)_2Cl$,
$N^+(H)(Alkyl)Cl$

Folgerichtig müssten aminosubstituierte 1,2,4-Triazin-Derivate, welche in Ringposition 3 keine (NH)-Gruppe aufweisen und somit auch nicht zur Ausbildung eines H-Brücken-Chelats mit einer Acylgruppe am N2-Atom befähigt sind, ein abweichendes Reaktionsverhalten gegenüber Acylantien zeigen. Wie im nachfolgenden Kapitel ausgeführt, wird diese Annahme durch die Ergebnisse der Acylierung unterschiedlich 3-substituierter 1,2,4-Triazin-Derivate nachdrücklich gestützt.

3.3 Herstellung und Eigenschaften von 3-(Ar)alkylmercapto- (40), 3-Phenethyl- (41), 3-(*N*-Benzyl-*N*-methyl)-amino- (42) und 3-Aryl-1,2,4-triazin-Derivaten (15)

Im Folgenden sind die in meine Untersuchungen einbezogenen (bio)isosteren 1,2,4-Triazin-Derivate aufgeführt, welche kein H-Brücken-Chelat mit einer am N2-Atom haftenden Acylgruppe ausbilden können und demzufolge an der C6-(NH_2)-Gruppe acyliert werden sollten.

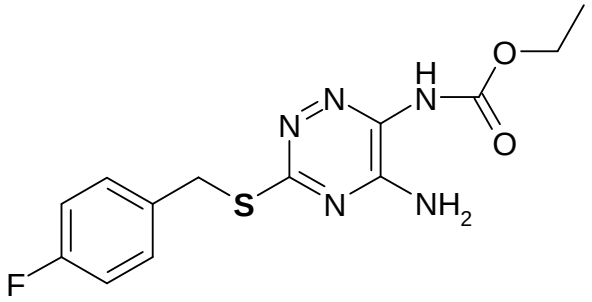
Abbildung 18 6-Amino-1,2,4-triazin-5(2*H*)-one mit unterschiedlicher Substitution an C3 (**15**, **16**, **40**-**42**)



3.3.1 3-(Ar)alkylmercapto-1,2,4-triazin-Derivate

3.3.1.1 Allgemeines

Wie zuvor erwähnt, erschließt der formale Austausch des N-Atoms an C3 gegen ein **Schwefel**-Atom im 1,2,4-triazinanalogen Flupirtin das bioisostere Ethyl-5-amino-3-(4-fluorbenzyl**thio**)-1,2,4-triazin-6-ylcarbamat (**43**).



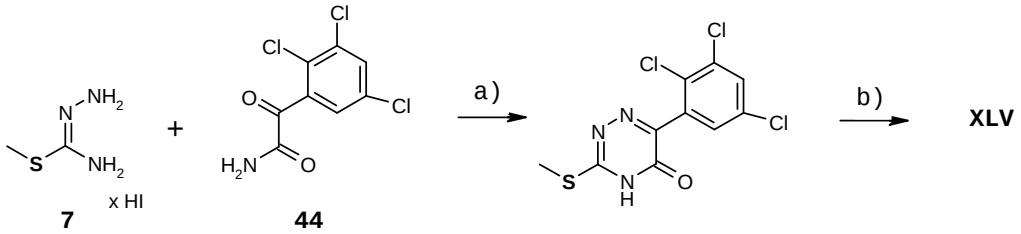
43

In der Literatur wird ein breites Spektrum von 3-Mercapto-1,2,4-triazin-Derivaten beschrieben, aus dem im Folgenden einige interessante Vertreter kurz vorgestellt werden sollen.

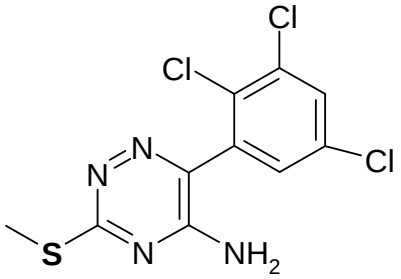
Im Rahmen von Struktur-Aktivitäts-Untersuchungen an *Lamotrigin* wurde u.a. das 3-Methylthio-Derivat **XLV** beschrieben[110], welches aus der Reaktion von *S*-Methylisothiosemicarbazid-hydroiodid (**7**) mit 2-Oxo-2-(2,3,5-trichlorphenyl)acetamid (**44**) und anschließender Umsetzung mit Oxalylchlorid und Ammoniak hervorging (Schema 25)[1].

---

[1] **Schema 25** Synthese von 3-(Methylthio)-6-(2,3,5-trichlorphenyl)-1,2,4-triazin-5-amin (**XLV**)



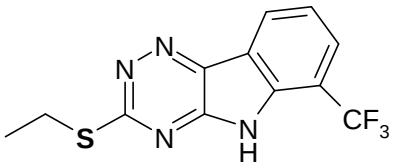
a) EtOH, reflux, E, 91%; b) i. Oxalylchlorid, 1,4-Dioxan, ii. NH_3, 2-Propanol, 91%



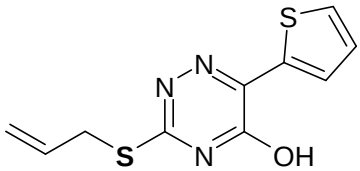
XLV

3-(Ethylthio)-6-(trifluormethyl)-5*H*-[1,2,4]triazino[5,6-*b*]indol (**XLVI**) und seine Derivate, welche aus 7-Trifluormethyl-Isatin und Thiosemicarbazid mit anschließender Alkylierung gewonnen wurden, zeigten in vitro Aktivität gegen Plasmodium falciparum.[111] Das 1,2,4-Triazin-Derivat **XLVII** und verwandte 3-Mercapto-1,2,4-triazine fanden im Jahre 2007 als antibakteriell wirksame Verbindungen Eingang in die Literatur[112] und Substanz **XLVIII** findet im Pflanzenschutz als Herbizid mit dem Wirkstoffnamen *Metribuzin* Anwendung (vgl. S. 25).[76]

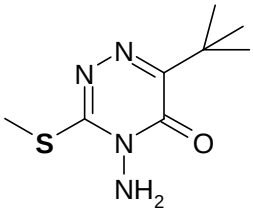
Abbildung 22 Pharmakologisch/Biologisch wirksame 3-Mercapto-1,2,4-triazin-Derivate (**XLVI-L**)



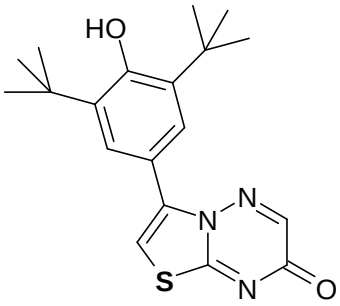
XLVI



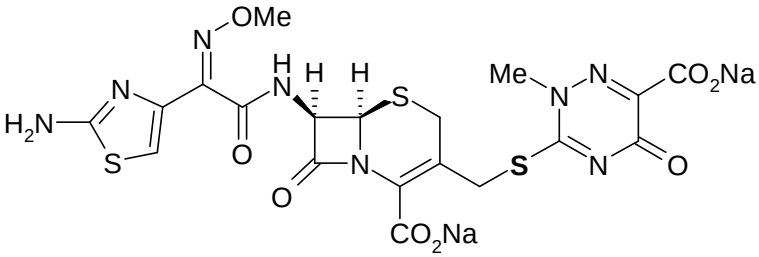
XLVII



XLVIII



IL



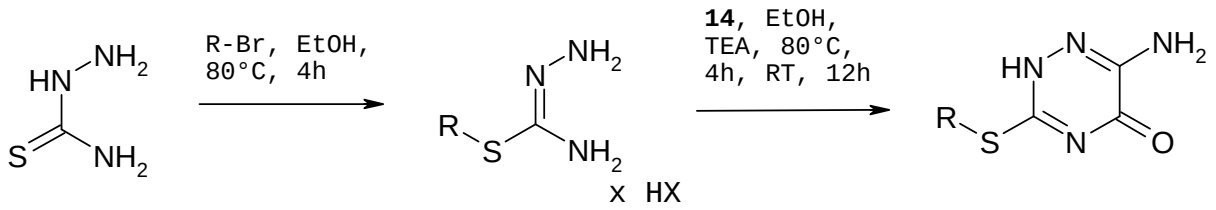
L

Das thiazolo-anellierte 1,2,4-Triazin-on **IL** zeigt antiinflammatorische Eigenschaften[113], Ceftriaxon (**L**) ist als Cephalosporin der 3. Generation mit bakteriziden Eigenschaften ausgestattet und befindet sich seit 1982 unter dem Handelsnamen *Rocephin*® (*Hoffmann-La Roche*) im Arzneischatz.

3.3.1.2 Synthese und Acylierung von 3-(Ar)alkylmercapto-5-oxo-1,2,4-triazin-Derivaten (40)

Gemäß Schema 26 erbrachte die Alkylierung von Thiosemicarbazid in glatter Reaktion die betreffenden *S*-(Ar)alkyl-isothiosemicarbazid-Salze (**45**, X = Br; **7**, R = Me, X = I), deren anschließende Kondensation mit Ethyl-2-amino-2-thioxo-acetat (**14**) in Ethanol bei 80°C die gewünschten Heterocyclen **40** in 45-76% Ausbeute lieferte.

Schema 26 Darstellung der 6-Amino-3-(ar)alkyl-mercapto-1,2,4-triazin-5(2*H*)-one **40a-e**



7, 45a-d **40**

40	R	Ausb. [%]
a	4-Fluor-Bn	56
b	Allyl	76
c	Pyridin-2-ylmethyl	49
d	Ph-CH_2	45
e	Me	61 (Lit.[90] 62)

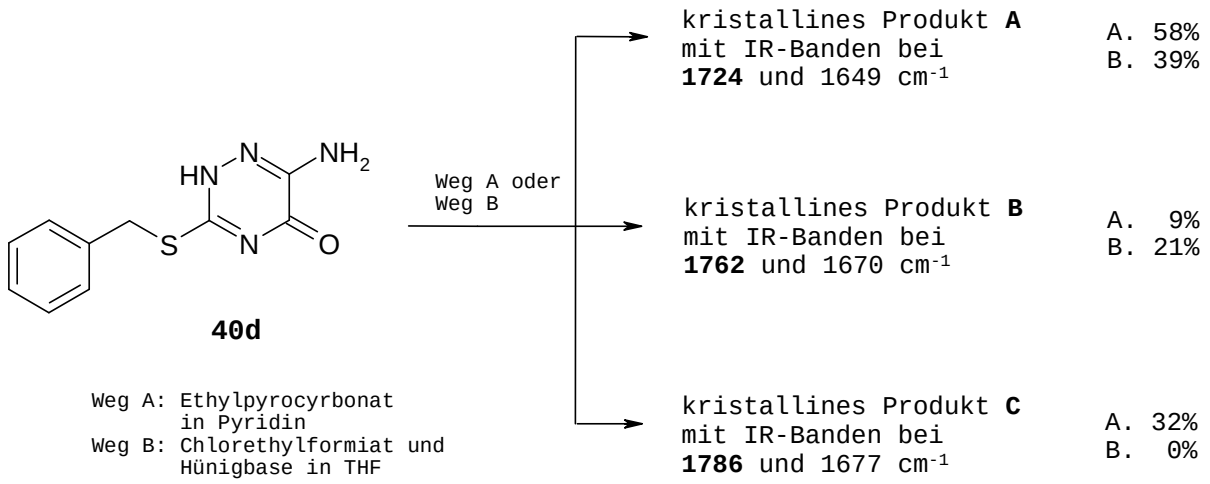
Die pulverförmig anfallenden Verbindungen **40a-e** zeigen im Infrarot-Spektrum eine charakteristische Bande bei 1679 cm^{-1}.[1]

Die beispielhaft an **40d** mit Ethylpyrocarbonat vorgenommene Umsetzung in Pyridin oder mit Chlorethylformiat in Tetrahydrofuran in Gegenwart von *N*-Ethyl-*N*-diisopropylamin (Hünig Base) lieferte nach chromatographischer Aufarbeitung

[1] Aufgrund schlechter Löslichkeit in organischen Lösungsmitteln war es nicht möglich, NMR-Spektren in DMSO-d_6 zu registrieren.

drei verschiedene Produkte, die sich in ihren infrarot-spektroskopischen Daten deutlich voneinander unterschieden.[1]

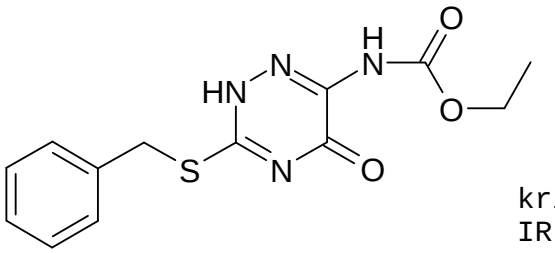
Schema 27 Ergebnis der Ethoxycarbonylierung von 6-Amino-3-benzylamino-1,2,4-triazin-5(2*H*)-on (**40d**) mit Ethylpyrocarbonat bzw. Chlorethylformiat



Die Elementaranalyse und das Massenspektrum für die Substanz **A** verwiesen auf ein monoacyliertes Produkt, während für die Produkte **B**/**C** zwei Ethoxycarbonylgruppen in Rechnung zu stellen waren. Das ^{1}H NMR-Spektrum der Substanz **A** offenbarte zwei (NH)-Signale bei 8.3 ppm und 12.5 ppm, die nach D_2O Zugabe verschwanden. Substanz **A** konnte deswegen die Konstitution **46** zugeordnet werden.

[1] Da bei einer Umsetzung von 1:1.1 Äquivalenten jeweils ca. 80% Edukt zurückerhalten wurde, musste mit großem Überschuss an Acylierungsreagenz gearbeitet werden.

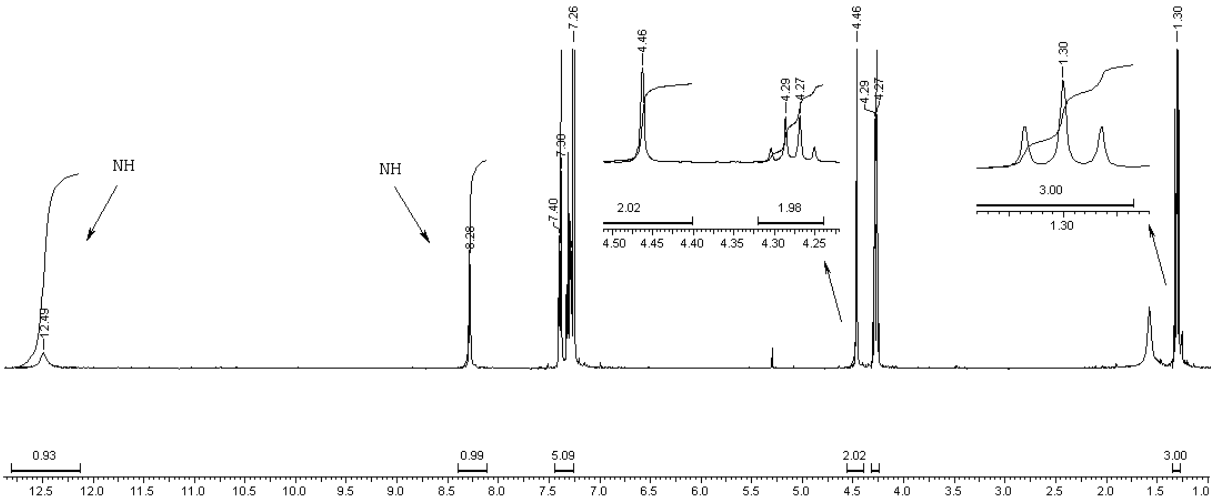
Abbildung 23 Ethyl-3-benzylthio-5-oxo-2,5-dihydro-1,2,4-triazin-6-ylcarbamat (**46**, Substanz **A**)



46

kristallines Produkt **A** mit IR-Banden bei **1724** und 1649 cm^{-1}

Abbildung 24 ^1H NMR-Spektrum von Verbindung **46** (in $CDCl_3$)

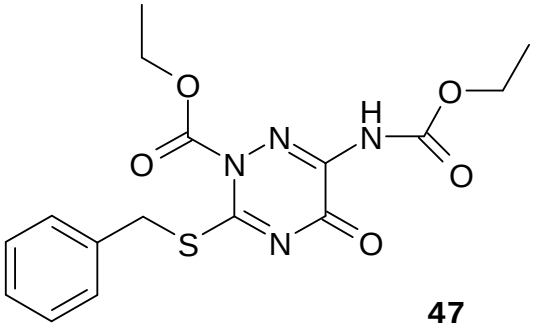


Produkt **B** zeigte im ^1H NMR-Spektrum vier Signalsätze für zwei chemisch unterschiedliche Ethyl-Gruppen, wohingegen im ^1H NMR-Spektrum von Substanz **C** ein Triplett bei 1.2 ppm und ein Quartett bei 4.2 ppm gefunden wurden, die auf zwei chemisch gleichwertige Ethyloxycarbonyl-Reste verwiesen. **B**/**C** zeigten darüber hinaus ein (NH)-Resonanzignal bei 8.1 ppm (**B**) und 12 ppm (**C**).[1]

[1] Das Produktverhältnis **B**:**C** ist abhängig von der Natur des Acylans: Chlorethylformiat begünstigt die Bildung von **B**, Ethylpyrocarbonat fördert die Bildung von **C**.

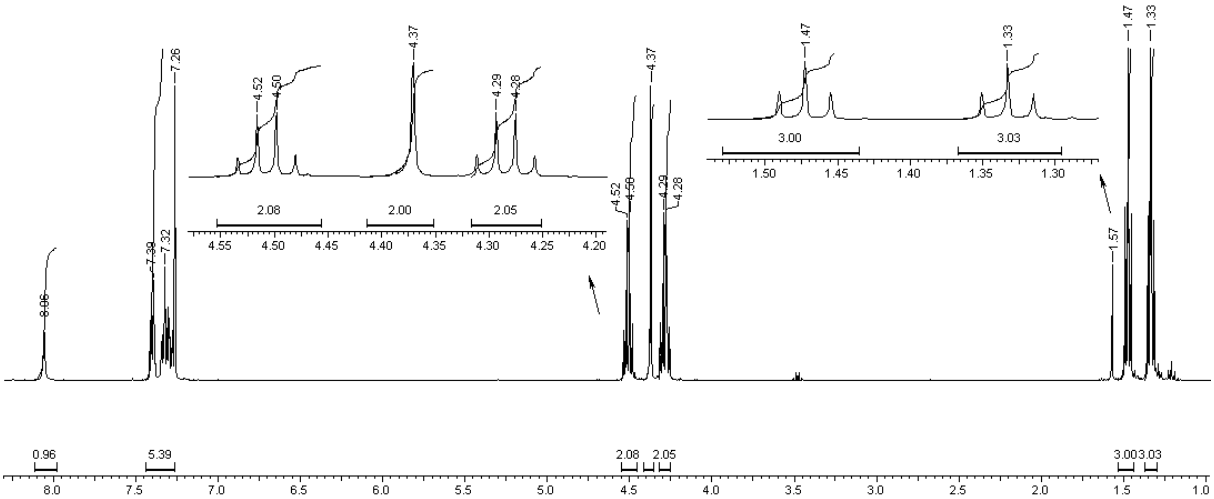
Unter Berücksichtigung dieser Daten konnte der Substanz **B** die Konstitution **47** zugeordnet werden.

Abbildung 25 Ethyl-3-benzylthio-6-(ethoxy-carbonylamino)-5-oxo-1,2,4-triazin-2(5*H*)-carboxylat mit dem zugehörigen ^{1}H NMR-Spektrum in $CDCl_3$ (**47**, Substanz **B**)

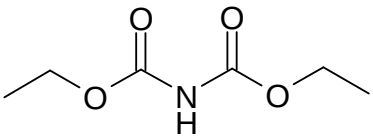


47

kristallines Produkt **B** mit IR-Banden bei **1762** und 1670 cm^{-1}

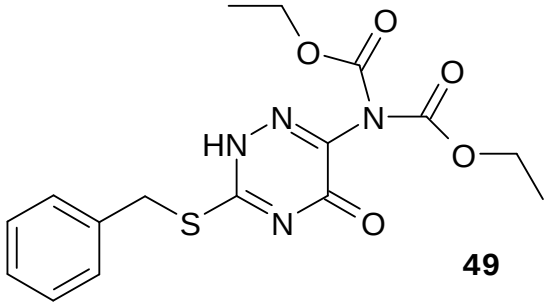


Dem Produkt **C** schließlich wurde anhand der IR- und ^{1}H NMR-Daten die Konstitution **49** zugewiesen, die eine Imido-dikohlensäure-diethylester-Teilstruktur enthält, welche im IR-Spektrum – wie die Muttersubstanz (**48**, Diethyl-iminodicarbonat)[114] – eine hochfrequente (C=O)-Bande bei 1780-1800 cm^{-1} veranlasst.



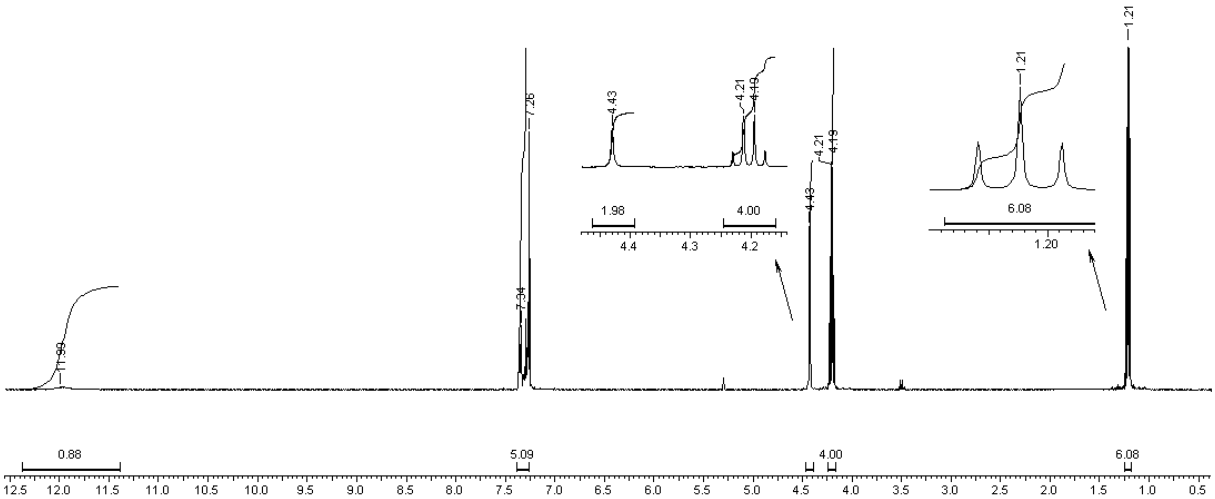
48

Abbildung 26 3-Benzylthio-6-(bisethoxycarbonyl)imino-1,2,4-triazin-5(2*H*)-on mit dem zugehörigen ^{1}H NMR-Spektrum in $CDCl_3$ (**49**, Substanz **C**)



49

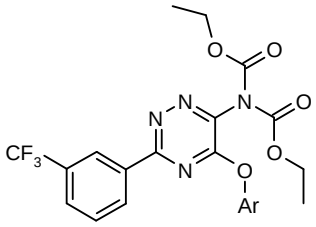
kristallines Produkt **C** mit IR-Banden bei **1786** und 1677 cm^{-1}



Eine zweifelsfreie Absicherung der Struktur von **49,** das als Monohydrat kristallisierte, erfolgte wiederum mittels Röntgenkristallstrukturanalyse, deren Ergebnis in Abbildung 24 dargestellt ist.[1]

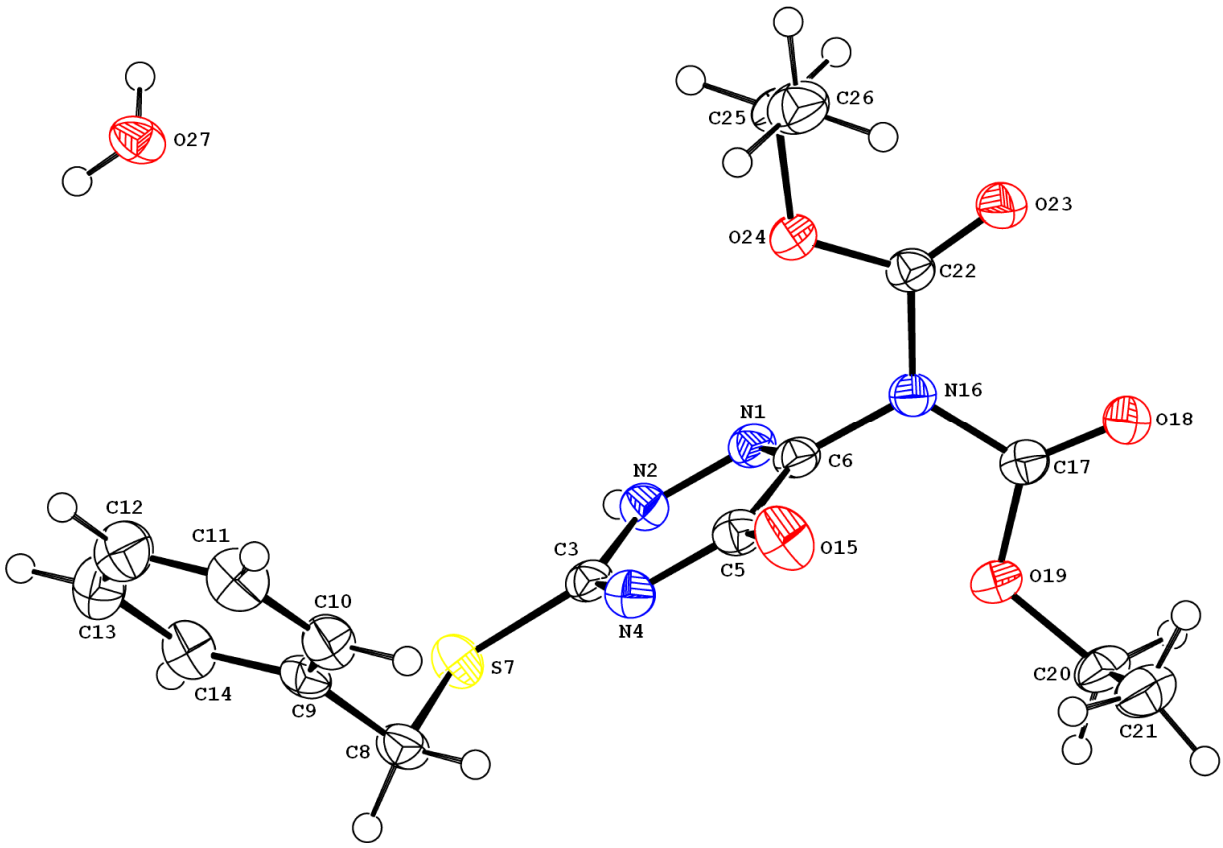
---

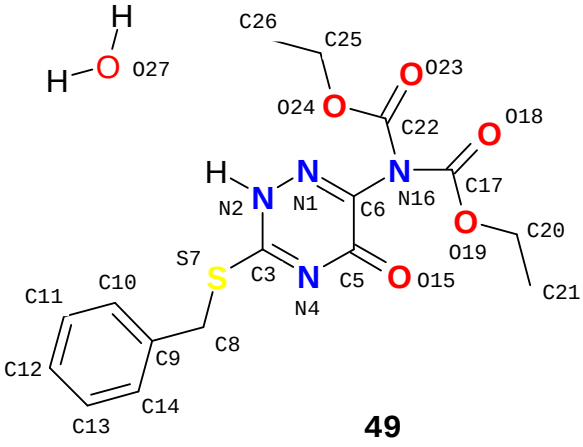
[1] Im Falle der Verbindung **40b** konnten unter gleichen Reaktionsbedingungen Produkte mit der Konstitution **46** und **49** isoliert werden. **40e** lieferte das zweifach-acylierte Produkt **47**, und die Verbindungen **40a** und **40b** Produkte mit der Konstitution **46**.
Das 1,2,4-Triazin **XL** mit Imido-dikohlensäureester-Funktionalität wurde kürzlich in der Patentliteratur als Kinesin-Inhibitor beschrieben, ohne aber auf die Synthese oder die analytische Charakterisierung einzugehen.[71]

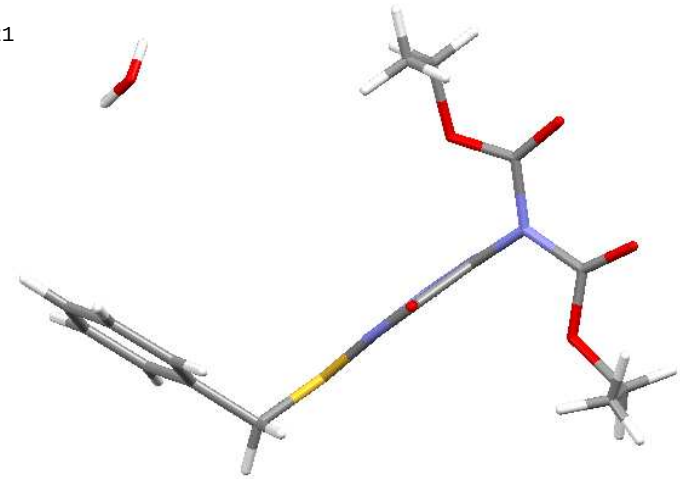


XL

Abbildung 24 Molekülstruktur von 3-Benzylthio-6-(bisethoxy-carbonyl)imino-1,2,4-triazin-5(2*H*)-on (**49**)



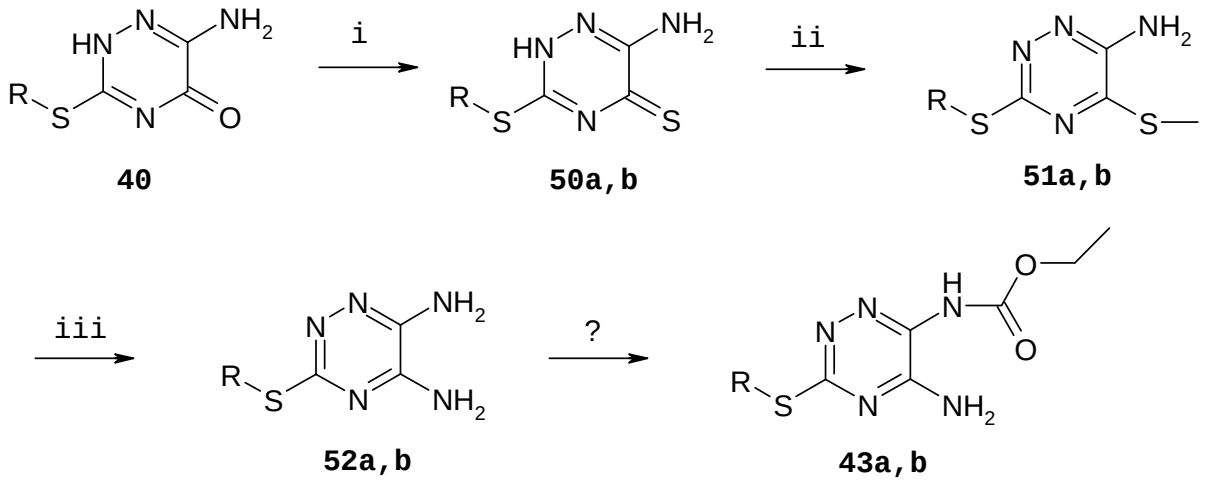




3.3.1.3 Synthese und Acylierung von 3-(Ar)alkylmercapto-1,2,4-triazin-5,6-diamin-Derivaten (52)

In Anlehnung an die Synthese von **2** (s. S. 47) ließen sich die angestrebten 3-(Ar)alkylmercapto-1,2,4-triazin-5,6-diamin-Derivate **52** nach der in Schema 28 dargestellten Reaktionsfolge in Ausbeuten von 49-55% gewinnen. Dabei wurde zunächst aus **40** mit Diphosphorpentasulfid in Pyridin die korrespondiernde Thioxo-Verbindung **50** erzeugt, deren anschließende Methylierung mit Iodmethan zu 5-Methylmercapto-Derivat **51** führte.

Schema 28 Synthese von 3-(Ar)alkylmercapto-1,2,4-triazin-5,6-diaminen (**52**)

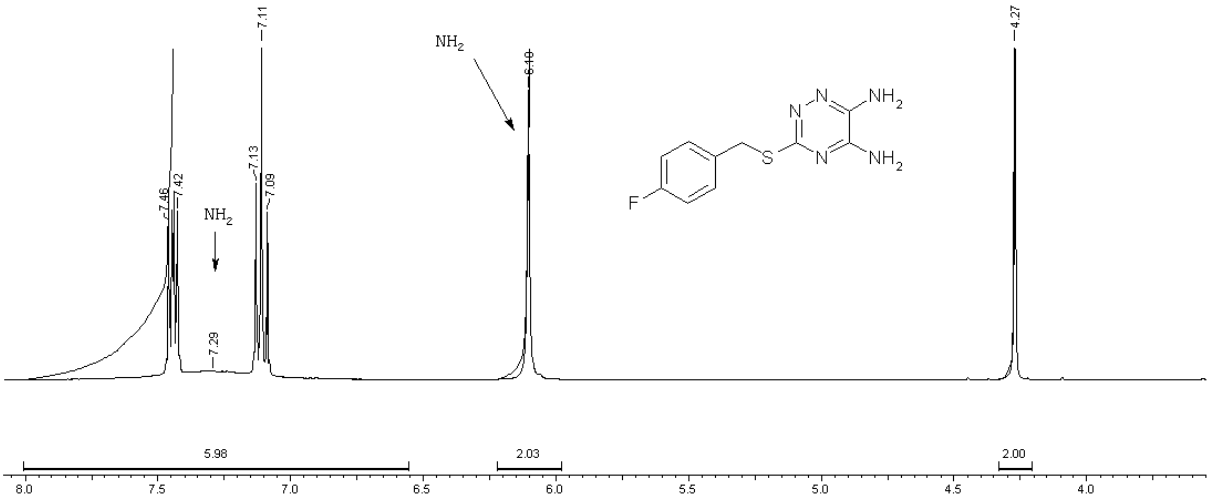


i: P_4S_{10}, Pyridin, ii: Methyliodid, K_2CO_3, Aceton, iii: NH_3 in Methanol
R = 4-Fluorbenzyl (a), Allyl (b)

Die Umsetzung von **51** mit Ammoniak (7 molar in Methanol, 80°C, 8 bar, 50W, 1h) führte schließlich zum 5,6-Diamin-1,2,4-triazin-Derivat **52**, dessen ^{1}H NMR-Spektrum in Abbildung 28 gezeigt ist.[1]

[1] Als weiteres Produkt wurde in 20%iger Ausbeute das literaturbekannte **52e** (R = Me)[115] erhalten, dessen Entstehung die Eliminierung der 3-ständigen 4-Fluorbenzylmercapto-Gruppe beinhaltet. Reaktionsmechanistische Studien zu diesem ungewöhnlichen Befund sind weiterführenden Untersuchungen vorbehalten.

Abbildung 28 ^{1}H NMR-Spektrum von Verbindung **52a**



In Zusammenhang mit den Ergebnissen zur Ethoxycarbonylierung der 1,2,4-Triazin-3,5,6-diamine **2** (s. Seite 53) erschien die Untersuchung des Reaktionsverhaltens der 1,2,4-Triazin-5,6-diamin-Derivate **52** gegenüber Acylantien besonders reizvoll, um Rückschlüsse auf die Beeinflussung der Regioselektivität durch den am C3 haftenden Substitutenten (Benzylamino versus Benzylthio) ziehen zu können.

Wurde **52** in Pyridin gelöst und mit Ethylpyrocarbonat behandelt, so resultierte eine farblose, kristalline Substanz, deren IR-Spektrum durch eine intensive (C=O)-Bande bei 1716cm^{-1} gekennzeichnet war und deren ^{1}H NMR-Spektrum kein (NH_2)-Signal aufwies, jedoch drei (NH)-Resonanzsignale bei 8.0, 8.3 und 9.8 ppm zeigte. Anhand dieser spektroskopischen Befunde konnte dem fraglichen Acylierungsprodukt die Konstitution **43** mit dem Carbamoylrest in Ringposition 6 des 1,2,4-Triazin-Körpers zugewiesen werden.

Schema 29 Acylierung von 3-mercaptosubstituierten 1,2,4-Triazin-5,6-diaminen (**52a,b**)

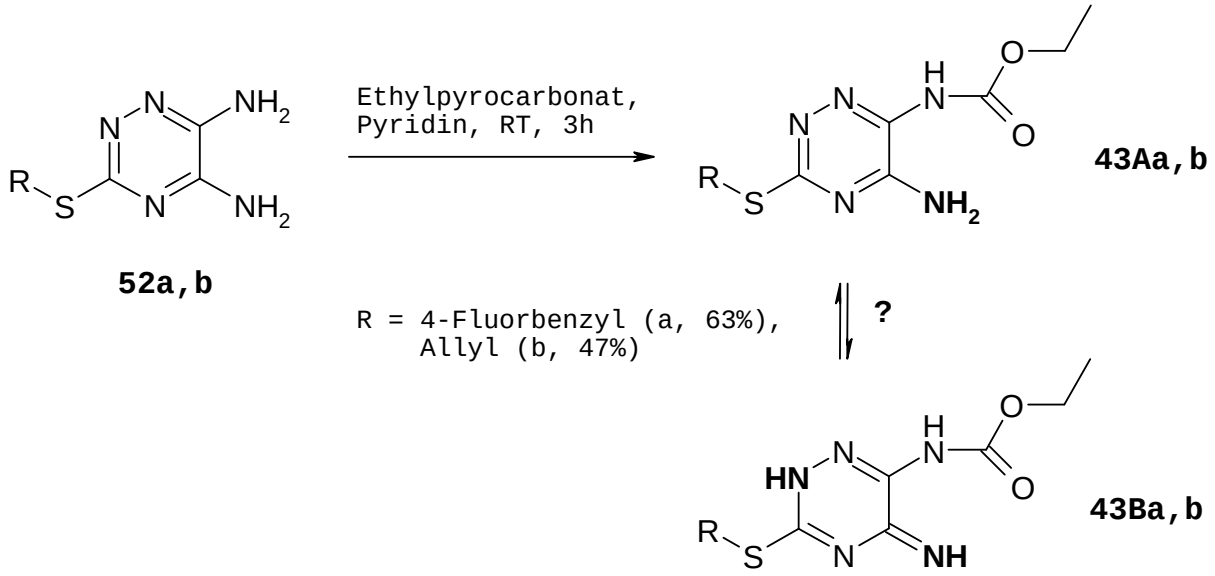
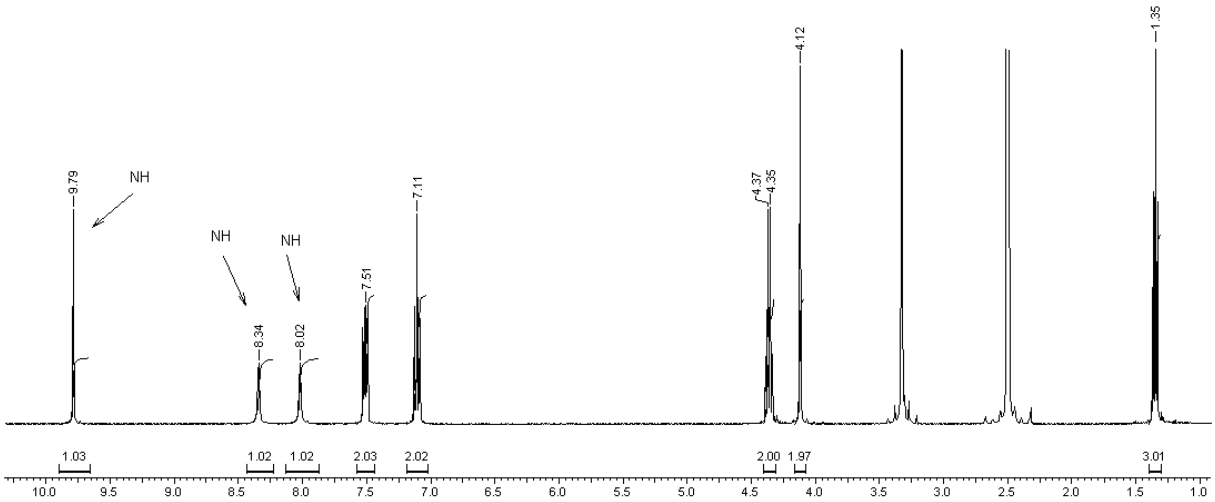


Abbildung 26 ^{1}H NMR-Spektrum von Struktur **43a**

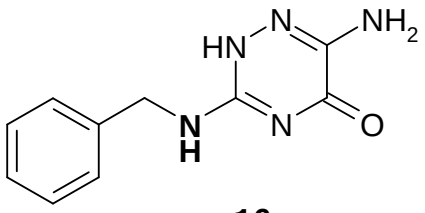


Das Protonenresonanz-Spektrum von **43a** lässt aufgrund der drei (NH)-Signale auf die tautomere Form **43Ba** schließen (vgl. Kapitel 3.3.4, S. 91).

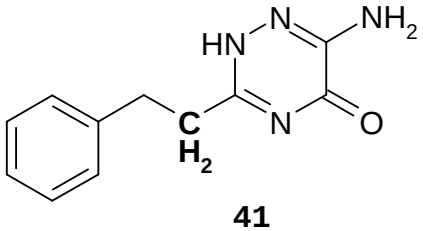
3.3.2 Synthese und Acylierung von 6-Amino-3-phenylethyl-1,2,4-triazin-5(2*H*)-on (41)

Der formale (isostere) Austausch des N-Atoms an C3 im 1,2,4-Triazin **16** durch eine Methylengruppe erbringt das carbaloge 1,2,4-Triazin-Derivat (**41**).

Abbildung 27 6-Amino-3-phenethyl-1,2,4-triazin-5(2*H*)-on (**41**) als Carba-Analogon zu Verbindung **16**

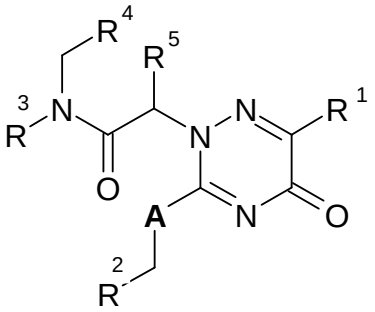


16



41

3-Aralkylsubstituierte 1,2,4-Triazin-5(2*H*)-one sind auch aus arzneistoffchemischer Sicht interessant. So wurde z.B. im Jahre 2006 über die PAF-AH[1]-inhibitorischen Eigenschaften[116] der 2-substituierten 6-Alkyl-1,2,4-triazin-5(2*H*)-one vom Typ **LI** berichtet[117], wobei **A** für eine CH_2-Gruppe oder ein Schwefel-Atom steht.

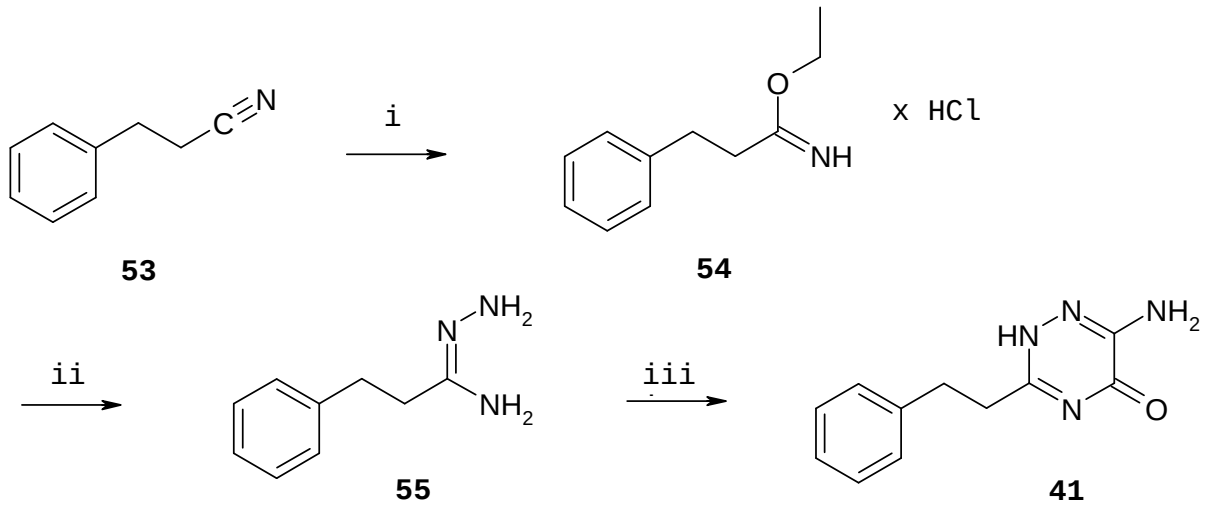


LI
A = CH_2, S

[1] PAF-AH = platelet-activating factor acetylhydrolase

Zur Gewinnung des von mir angestrebten 6-Amino-3-phenethyl-1,2,4-triazin-5(2*H*)-ons **41** wurde 3-Phenylpropannitril (**53**) nach Pinner[118] zum Ethyl-3-phenylpropanimidat-Hydrochlorid (**54**) umgesetzt, das mit Hydrazin-Hydrat das Amidrazon **55** gibt, welches mit Ethyl-2-amino-2-thioxo-acetat in Ethanol für 4 Stunden rückfließend erhitzt wurde. Das in organischen Lösemitteln sehr schwerlösliche **41** fiel dabei in 70% Ausbeute als farbloses, feinkristallines Pulver an und lieferte ein IR-Spektrum mit einer ausgeprägten (C=O)-Valenzschwingung bei 1677 cm^{-1}.

Schema 30 Herstellung von 6-Amino-3-phenethyl-1,2,4-triazin-5(2*H*)-on (**41**)



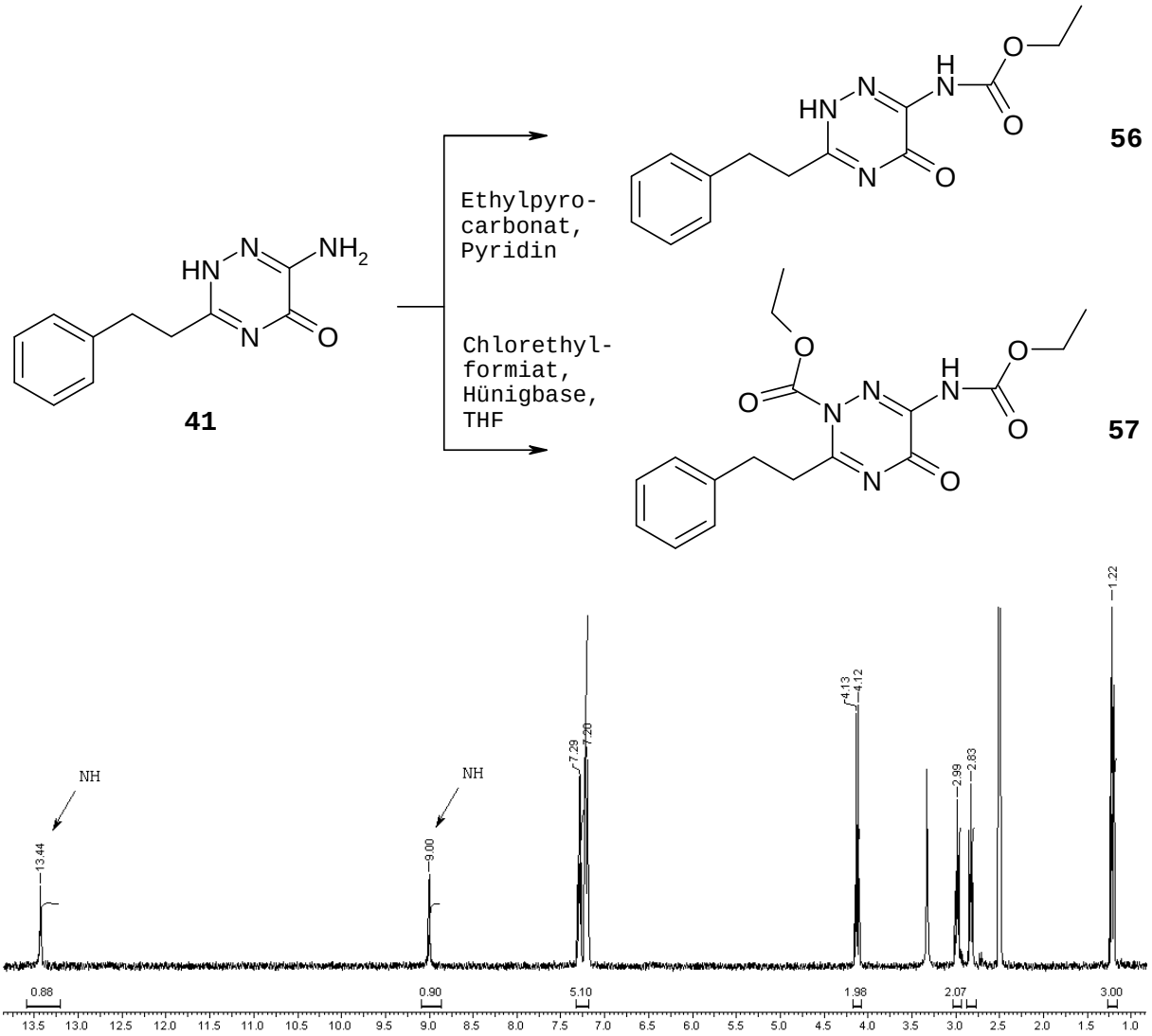
i: Ethanol, HCl-Gas
ii: NaOH (aq.), Diethylether, Hydrazin-Hydrat
iii: Ethyl-2-amino-2-thioxo-acetat, Ethanol, reflux, 4h

Wurde **41** mit Ethylpyrocarbonat im Molverhältnis 1:3 in Pyridin behandelt, so wurde zunächst unverändertes Edukt (52%) zurückgewonnen; aus der Reaktionslösung schließlich resultierte das monoacylierte 1,2,4-Triazin **56** in lediglich 25% Ausbeute (Schema 31).[1]

[1] Die Mutterlauge zeigte eine schwache IR-Bande bei 1800 cm^{-1}, was den Verdacht auf Zweifachacylierug der exocyclischen (NH_2)-Gruppe nahe legt. Auf die Reindarstellung dieses Produkts wurde jedoch verzichtet.

Abweichend von diesem Befund führte die Behandlung von **41** mit Chlorethylformiat in Tetrahydrofuran und Anwesenheit von *N*-Ethyl-*N*-diisopropylamin ausschließlich zu dem diacylierten 1,2,4-Triazin **57**, welches im IR-Spektrum (C=O)- und (C=N)-Absorptionen bei 1757, 1739, 1686 und 1655 cm^{-1} aufweist.

Schema 31 Ethoxycarbonylierung von 6-Amino-3-phenethyl-1,2,4-triazin-5(2*H*)-on (**41**) und ^{1}H NMR-Spektrum von **56** (vgl. Abb. 34)

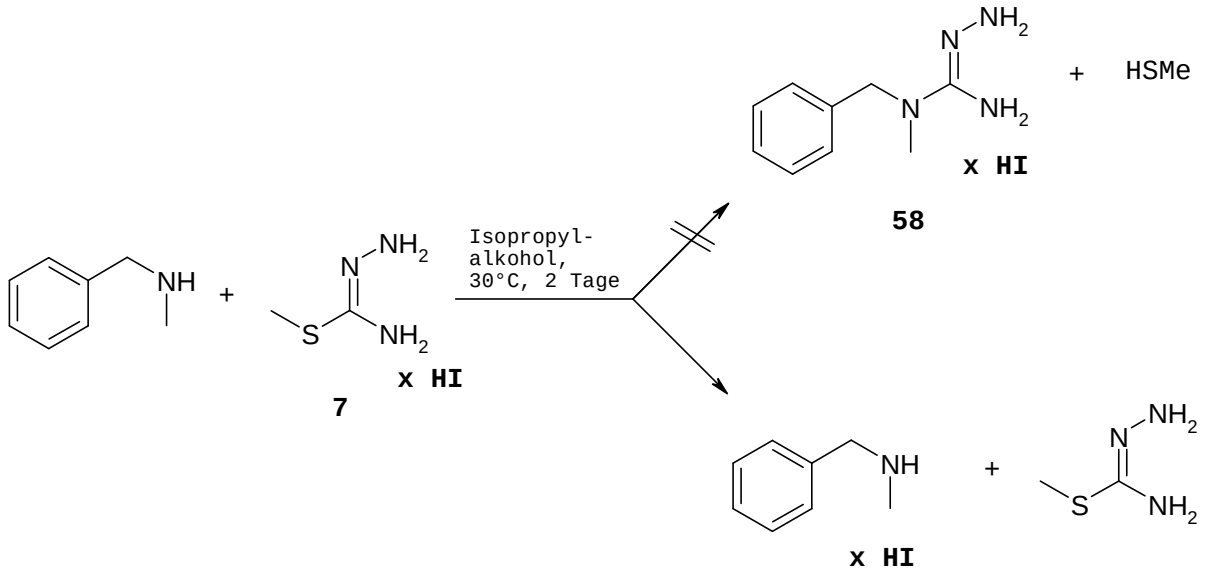


Die weitere Umsetzung von **41** zu 5-Thioxo-, 5-Amino- und schließlich zu Acyl-1,2,4-Triazin-Derivaten ist weiterführenden Untersuchungen vorbehalten, sofern die biologischen/pharmakologischen Daten der zuvor beschriebenen *Flupirtin*-Analoga dazu Veranlassung bieten sollten.

3.3.3 Synthese und Acylierung von 6-Amino-3-(*N*-benzyl-*N*-methyl)amino-1,2,4-triazin-5(2*H*)-onen (42)

Analog den zuvor beschriebenen Herstellungsverfahren für 3,6-diaminosubstituierte 1,2,4-Triazin-5(2*H*)-one (**16**) wurde die Synthese von **42** durch Ringschluss des Aminoguanidin-Hydroiodids **58** mit Ethyl-2-amino-2-thioxo-acetat angestrebt. Das N2-disubstituierte Aminoguanidin-Hydroiodid **58** glaubte ich durch Umsetzung von *N*-Benzyl-*N*-methyl-amin mit dem *S*-Methyl-isothiosemicarbazid-Hydroiodid (**7**) erschließen zu können. Überraschenderweise erhielt ich aus dieser Umsetzung jedoch nicht **58**, sondern es bildete sich durch Umprotonierung das Hydroiodid des *N*-Benzyl-*N*-methyl-amins als kristalliner Körper.

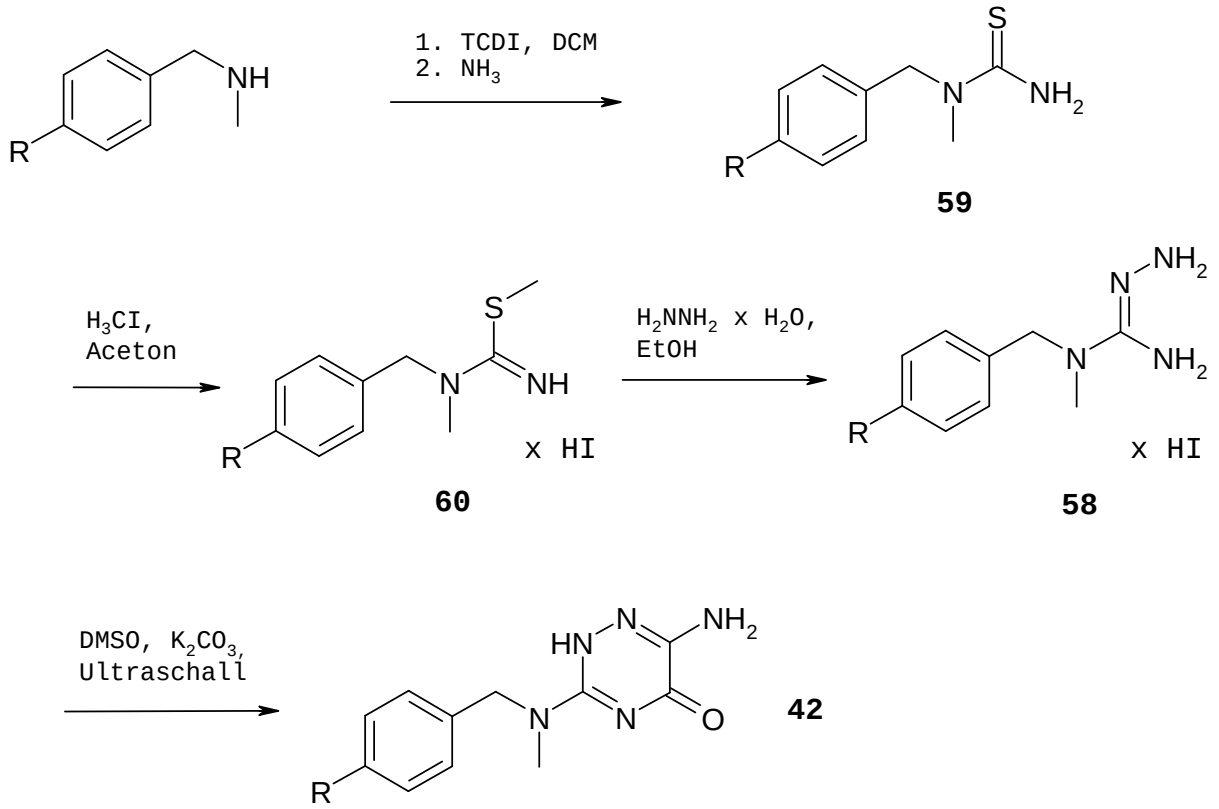
Schema 32 Umsetzung von *N*-Benzyl-*N*-methyl-amin mit *S*-Methyl-isothiosemicarbazid-Hydroiodid (**7**)



Erfolgreich hingegen ließ sich **58** auf dem in Schema 33 skizzierten Reaktionsweg erschließen: Umsetzung des sekundären Amins mit 1,1´-Thiocarbonyldiimidazol und Ammoniak erbrachte den Thioharnstoff **59** in einer Ausbeute von 62%[119], dessen nachfolgende Methylierung zu **60**, gefolgt von einer Hydrazi-

nolyse in Ethanol die Aminoguanidin-Hydroiodide **58** in 50-90% Ausbeute lieferte[1].[120] Die ringschließende Reaktion von **58** mit Ethyl-2-amino-2-thioxo-acetat in Dimethylsulfoxid bei 70°C in einem Ultraschallbad erbrachte die 1,2,4-Triazin-Derivate **42** als pulvrige Feststoffe in sehr guten Ausbeuten von 91-95%.[2]

Schema 33 Synthese von Aminoguanidin-Hydroiodiden **58** und deren Ringschluss zu 6-Amino-3-(*N*-benzyl-*N*-methyl)amino-1,2,4-triazin-5(2*H*)-onen (**42a,b**)

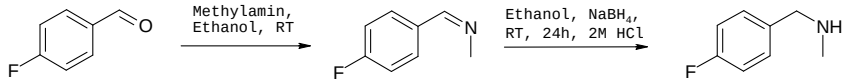


42	R	Ausb. [%]
a	H	91
b	F	95

---

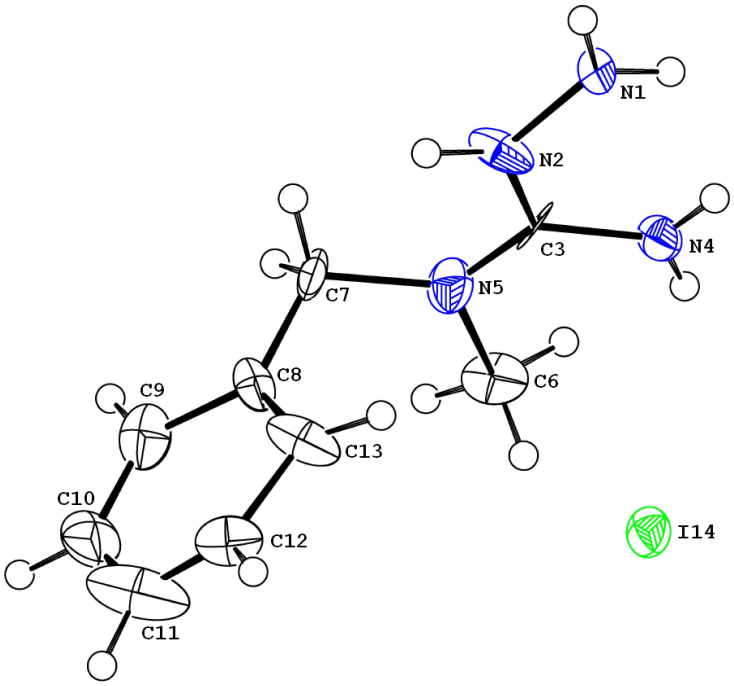
[1] Da die Aminoguanidin-Hydroiodide **58** in der Literatur[120] nur mit einem R_f-Wert und infrarotspektroskopischen Daten charakterisiert sind, werden im experimentellen Teil dieser Arbeit auch deren ^{1}H und ^{13}C NMR-Daten beschrieben.

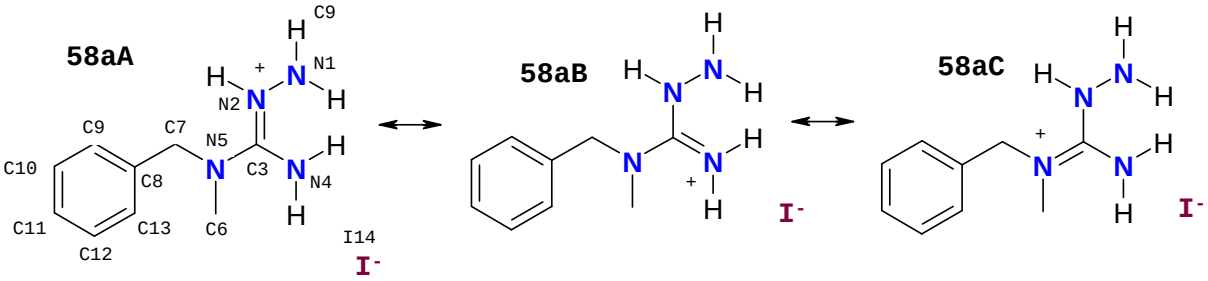
[2] *N*-Benzyl-*N*-methyl-amin ist käuflich, *N*-(4-Fluorbenzyl)-*N*-methyl-amin wurde aus 4-Fluorbenzaldehyd und Methylamin mit anschließender Reduktion nach Literatur gewonnen.[121]

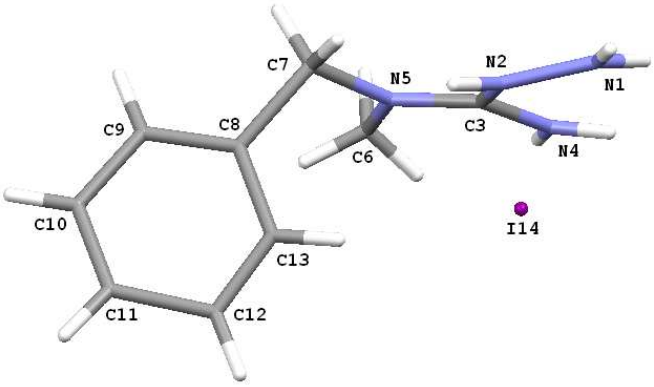


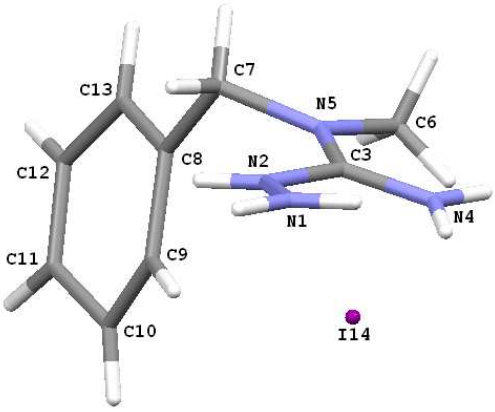
Die Röntgenkristallstrukturanalyse von Verbindung **58a** belegt eindrucksvoll die Symmetrie des resonanzstabilisierten Guanidinium-Kations (s. Abb. 28), welches mit den Formeln **58aA-C** beschrieben werden kann.

Abbildung 28 Molekülstruktur von Verbindung **58a**, mesomere Formen **58aA-C** und unterschiedliche räumliche Darstellungen



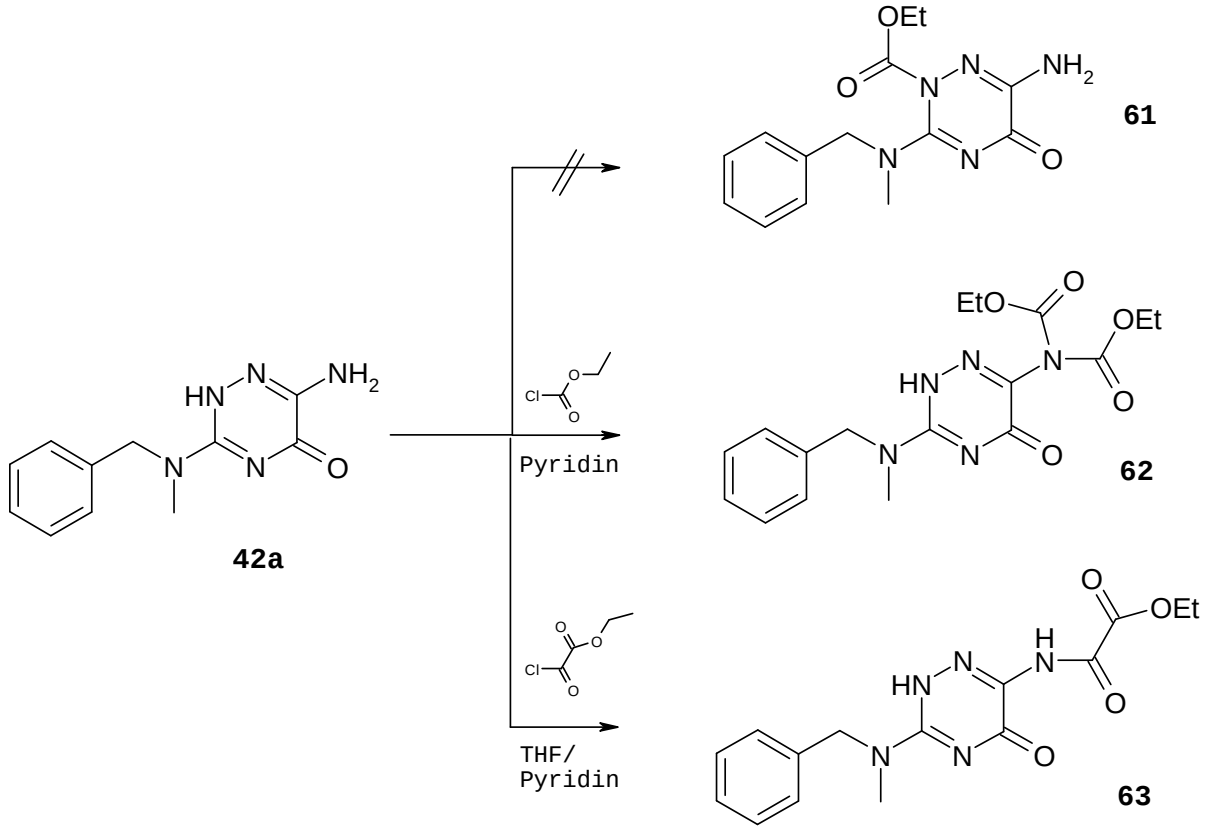






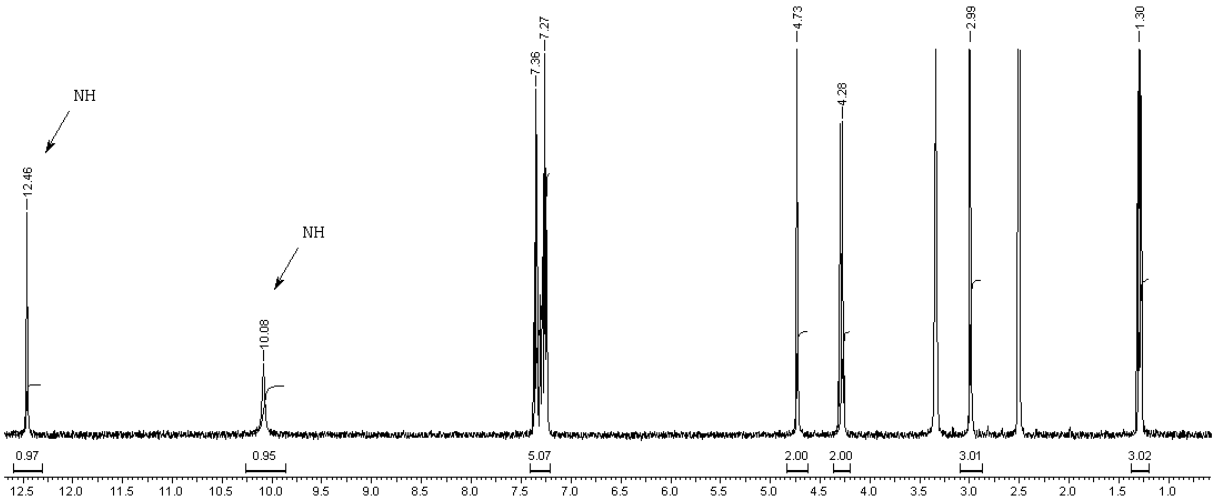
Die Acylierung von **42** mit Chlorethylformiat in Pyridin lieferte das Bisacylprodukt **62**, welches im IR-Spektrum durch Absorptionsbanden bei 1802, 1771 und 1733 cm^{-1} gekennzeichnet ist.

Schema 34 Acylierung von 6-Amino-3-(*N*-benzyl-*N*-methyl-amino)-1,2,4-triazin-5(2*H*)-on (**42a**) mit Chlorethylformiat bzw. Oxalsäureethylesterchlorid



Interessanterweise erbrachte hingegen die Umsetzung mit Oxalsäureethylesterchlorid das monoacylierte 1,2,4-Triazin-Derivat **63**, dessen Konstitution durch die IR-spektroskopischen (1762, 1726, 1637 cm^{-1}) sowie die ^{1}H NMR-Daten eindeutig gesichert wird (Abb. 29, s. auch Kapitel 4.1, S. 98).

Abbildung 29 ^{1}H NMR-Spektrum von Ethyl-2-(3-(*N*-benzyl-*N*-methyl-amino)-5-oxo-2,5-dihydro-1,2,4-triazin-6-ylamino)-2-oxoacetat (**63**)

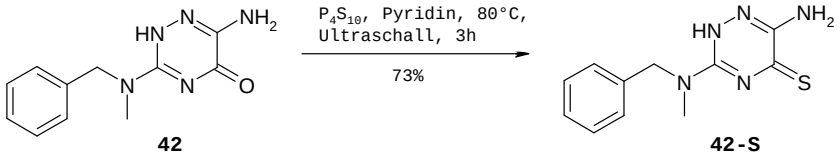


In keinem Fall wurde bei den Acylierungen aber die Entstehung eines N2-acylierten Produkts **61** beobachtet (wie zuvor bei den 1,2,4-Triazin-Derivaten **23**, **25** und **31** gefunden), womit der regiodirigierende Einfluss der 3-ständigen **sekundären** Amino-gruppe auf die Acylierung der betreffenden 1,2,4-Triazin-Derivate wiederum eindrucksvoll belegt wird.[1]

---

[1] Kurz vor Fertigstellung der vorliegenden Arbeit wurde Verbindnung **42** erfolgreich und in guter Ausbeute zum entsprechenden Thioxo-Derivat **42-S** umgesetzt, das damit für weitere Untersuchungen (Ammonolyse/Acylierungen) zur Verfügung steht.

Schema 35 Synthese von 6-Amino-3-(*N*-benzyl-*N*-methyl-amino)-1,2,4-triazin-5(2*H*)-thion (**42-S**)



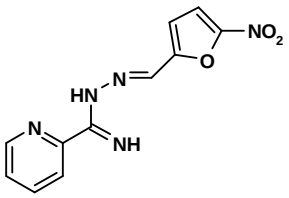
3.3.4 Herstellung von 6-Amino-3-aryl-1,2,4-triazin-5(2*H*)-onen (15) und Acylierung von 68 zu Ethyl-5-imino-3-(pyridin-2-yl)-2,5-dihydro-1,2,4-triazin-6-ylcarbamat (69)

Um Derivate mit aromatischem Kern in 3-Position der 1,2,4-Triazine zu formen, werden aromatische Amidrazone (**13**) eingesetzt, die als Säureamidhydrazone oder in tautomerer Form als Hydrazide der Imidosäuren[1] aufzufassen sind.[127]
Zunächst wurde versucht, das Amidrazon **13** mit Dithiooxamid (**10**, auch Ethan-bisthioamid oder Rubeanwasserstoff genannt) in Ethanol zum Produkt **64** umzusetzen. Nach mehrstündigem Erhitzen des Reaktionsgemischs in Ethanol wurde indessen nicht das erwartete 1,2,4-Triazin-Derivat **64** isoliert, sondern das ringoffene Derivat **65**, dessen Konstitution durch die spektroskopischen Daten, die Elementaranalyse sowie durch eine positive Silbernitrat-Reaktion[128] gesichert wird.[2]

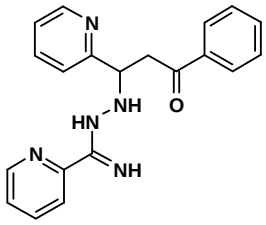
---

[1] In älterer Originalliteratur findet man auch den Ausdruck „Hydrazidine“ für diese Substanzklasse.[122] Unsubstituierte Amidrazone gehen u. a. aus der Umsetzung von Nitrilen[122-124], Imidaten[125] oder Amidinen[126] mit Natriumhydrazid bzw. Hydrazin hervor.

[2] Die bislang unbekannte Struktur des 2-Imino-2-(2-(imino(pyridin-2-yl)methyl)hydrazinyl)ethanthionamids (**65**) zeigt Verwandtschaft zu antifungal[129] und antimycobacteriell[130] wirksamen Amidrazon-Derivaten (**LII** und **LIII**).



LII



LIII

Schema 36 Reaktionsprodukt der Umsetzung von **13** mit **10**

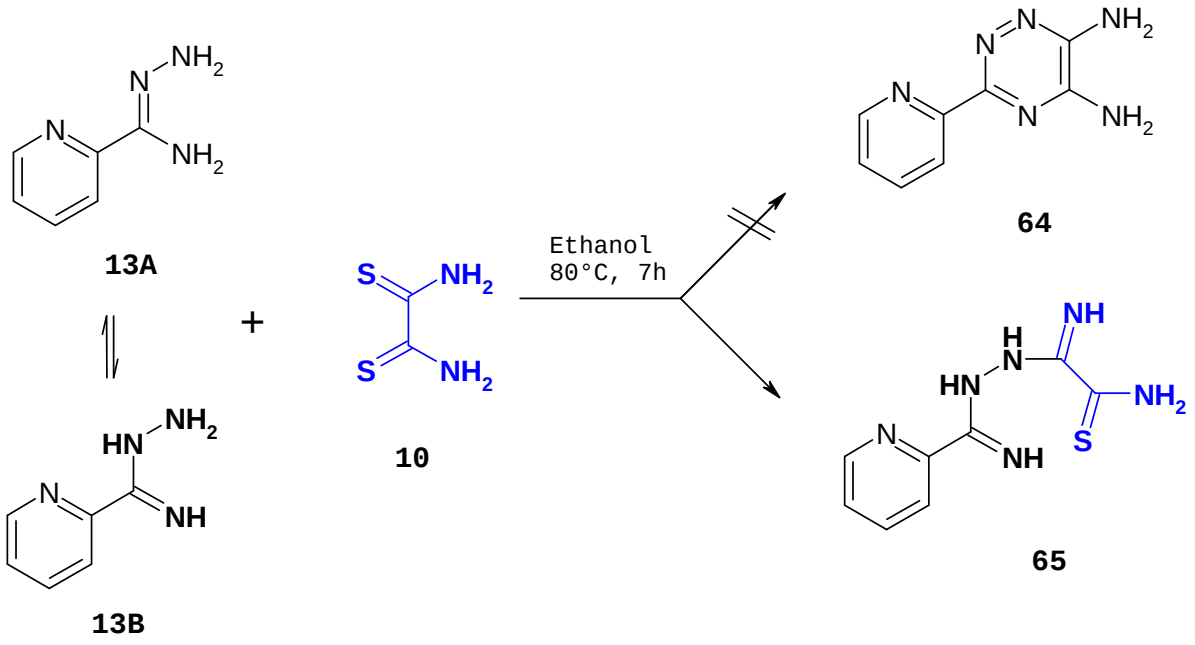
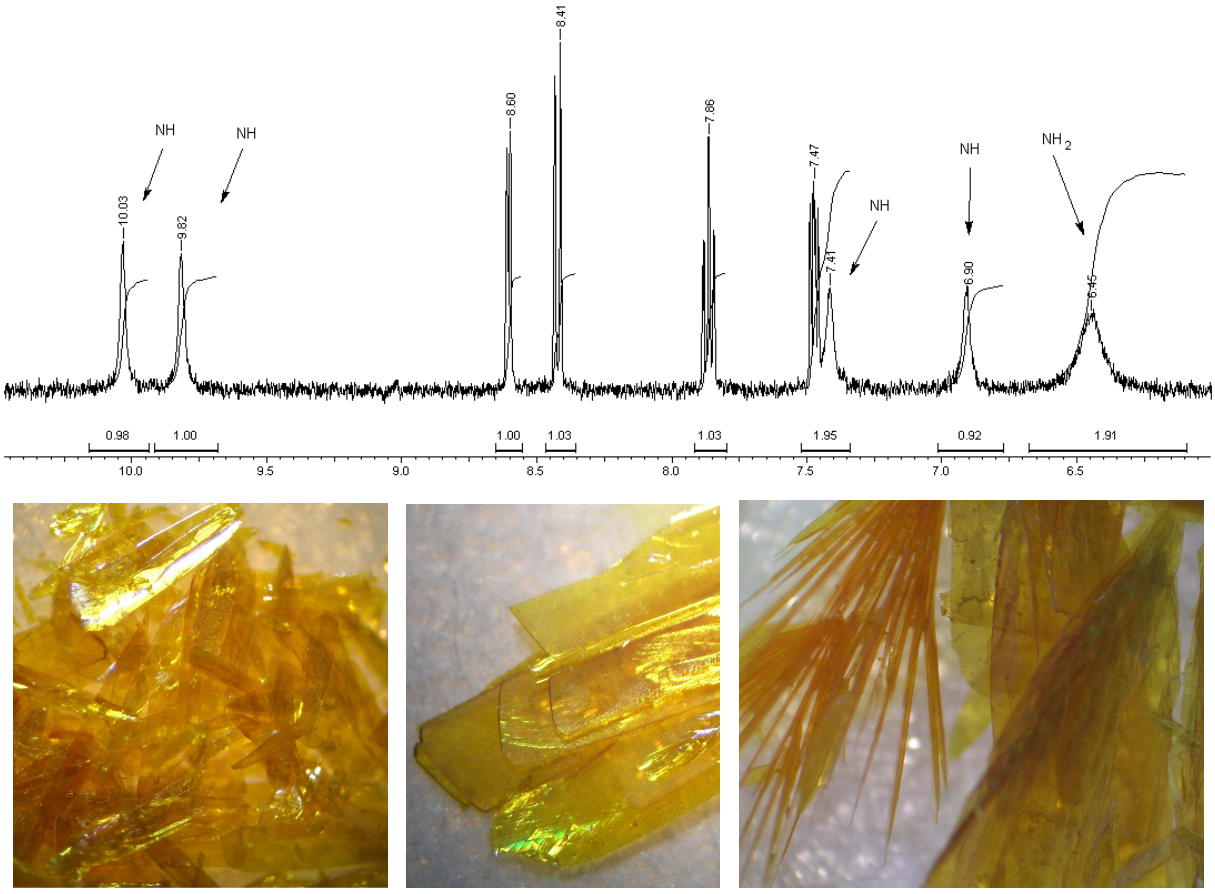
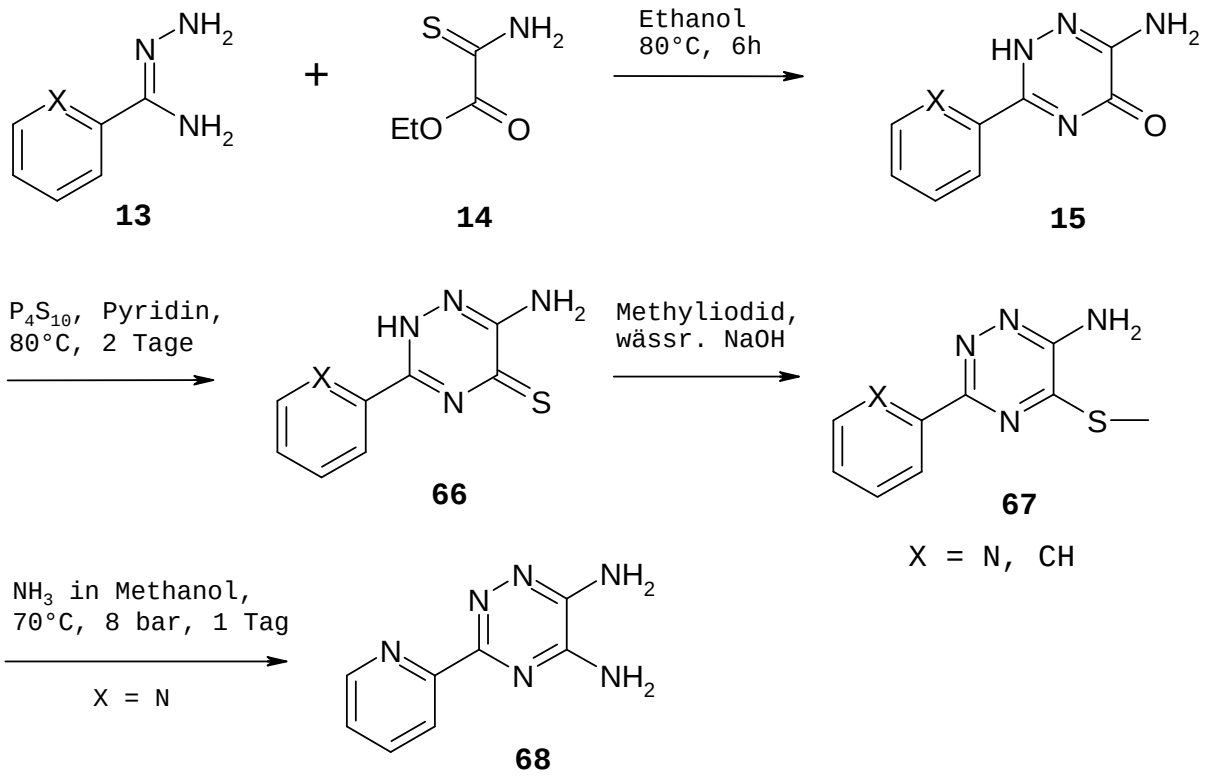


Abbildung 30 ^{1}H NMR-Spektrum und Kristallfotos von 2-Imino-2-(2-(imino(pyridin-2-yl)methyl)hydrazinyl)ethanthioamid (**65**)



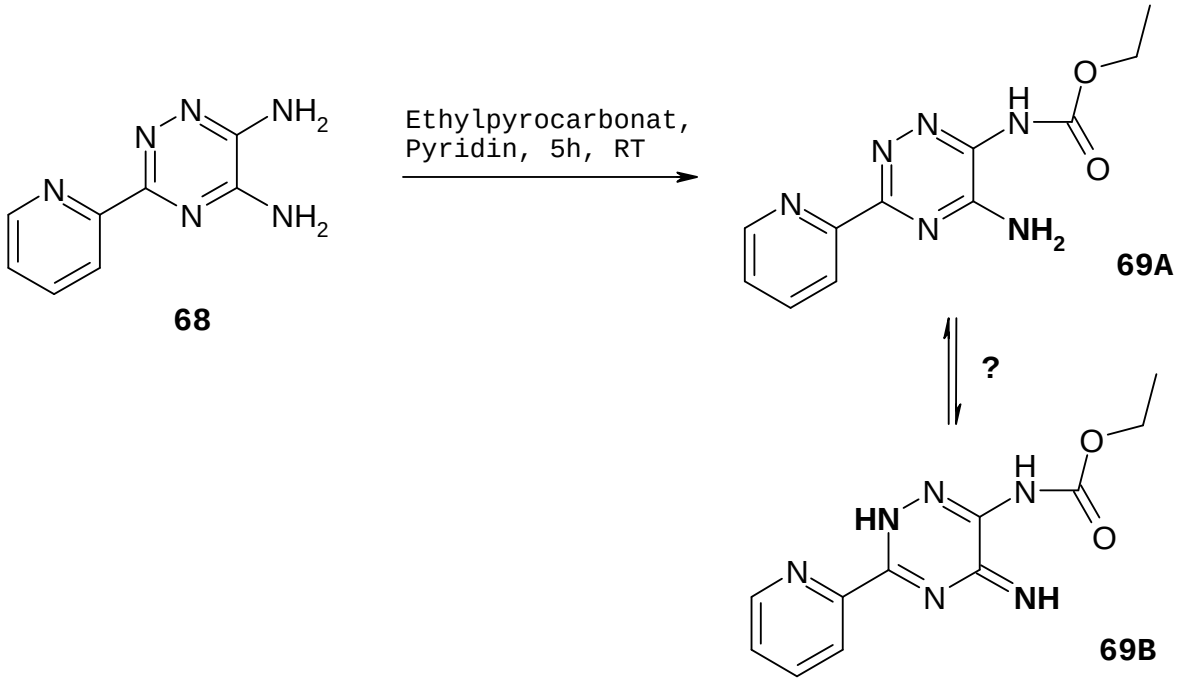
Im Gegensatz dazu lieferte die Umsetzung der Aryl-amidrazone (**13**) mit Ethyl-2-amino-2-thioxo-acetat in siedendem Ethanol die gewünschten 3-arylsubstituierten 6-Amino-1,2,4-triazin-5(2*H*)-one (**15**). Diese formten nach Thionierung und Methylierung die literaturbekannten 3-Aryl-5-(methylthio)-1,2,4-triazin-6-amine **67**[90, 101], wobei das 3-(Pyridin-2-yl)-1,2,4-triazin-Derivat schließlich durch Ammonolyse in das bislang unbekannte 3-(Pyridin-2-yl)-1,2,4-triazin-5,6-diamin **68** überführt werden konnte.

Schema 37 Synthese von 3-Aryl-5-(methylthio)-1,2,4-triazin-6-aminen (**67**) und 3-(Pyridin-2-yl)-1,2,4-triazin-5,6-diamin (**68**)



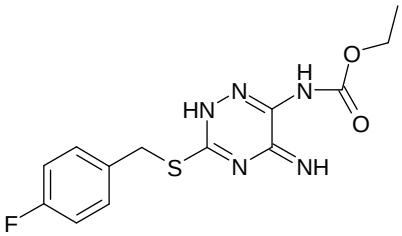
Wurde **68** in Pyridin mit Ethylpyrocarbonat (1:1.2 Äquivalente, RT, 5h) behandelt, so schied sich ein hellbeige gefärbter Feststoff ab, der anhand seiner analytischen Daten als Ethyl-5-imino-3-(pyridin-2-yl)-2,5-dihydro-1,2,4-triazin-6-ylcarbamat (**69B**) identifiziert wurde.

Schema 38 Acylierung von 3-(Pyridin-2-yl)-1,2,4-triazin-5,6-diamin **68**

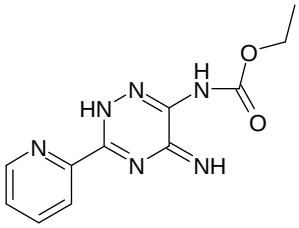


Das ^{1}H NMR-Spektrum von **69** zeigt (NH)-Signale bei 7.96, 8.43 und 9.83 ppm, die auffällige Übereinstimmung mit den korrespondierenden chemischen Verschiebungen von Ethyl-3-(4-fluorbenzylthio)-5-imino-2,5-dihydro-1,2,4-triazin-6-ylcarbamat (**43**) zeigen (Tablelle 5).

Tabelle 5 Ausgewählte Protonenresonanz-Signale von **43B** und **69B**



43 B



69 B

Zuordnung	[ppm]	[ppm]
$-CH_2CH_3$	1.35	1.35
$-CH_2CH_3$	4.37	4.39
NH	8.02	7.96
NH	8.34	8.43
NH	9.79	9.83

Zusammenfassend ist festzustellen, dass das gesteckte Ziel, *Flupirtin*-Analoga mit triaminosubstituiertem 1,2,4-Triazin-Körper und 6-Acylamido-Gruppe herzustellen, nicht erreicht werden konnte, weil unter den beschriebenen Bedingungen völlig unerwartet das N2-Atom im 1,2,4-Triazin bevorzugt acyliert wird.

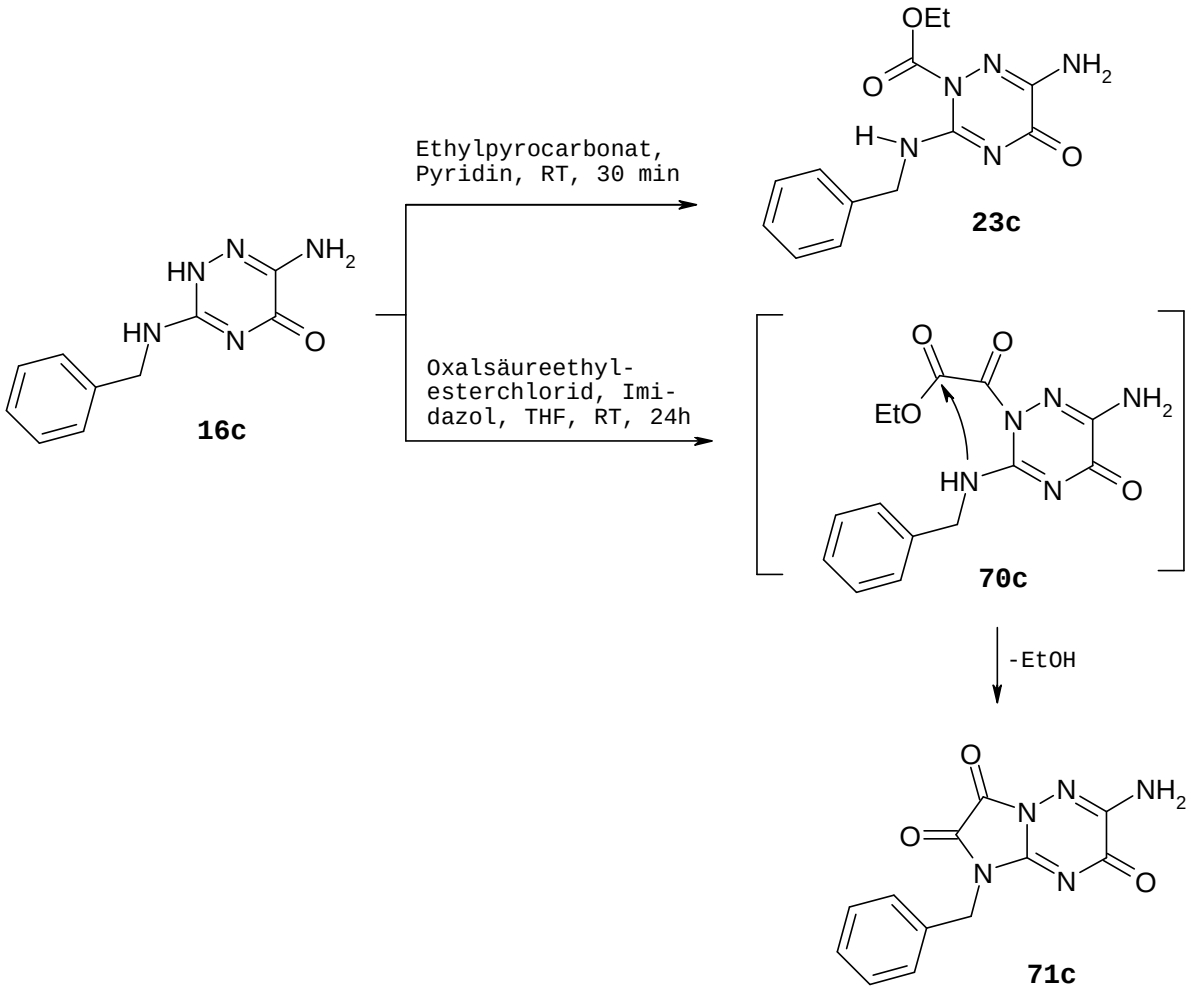
Ein Tausch der 3-ständigen *sekundären* Aminogruppe gegen Schwefel, Methylen, eine tertiäre Amino-Funktionalität oder einen aromatischen Rest begünstigt jedoch die Acylierung an der 6-ständigen Aminogruppe und führte schließlich zu den aufgeführten 1,2,4-Triazin-Analoga von *Flupirtin*.

4 Derivatisierungen ausgewählter 1,2,4-Triazine

4.1 Reaktion von 6-Amino-3-aralkylamino-1,2,4-triazin-5(2*H*)-onen (16) mit Oxalsäureethylesterchlorid

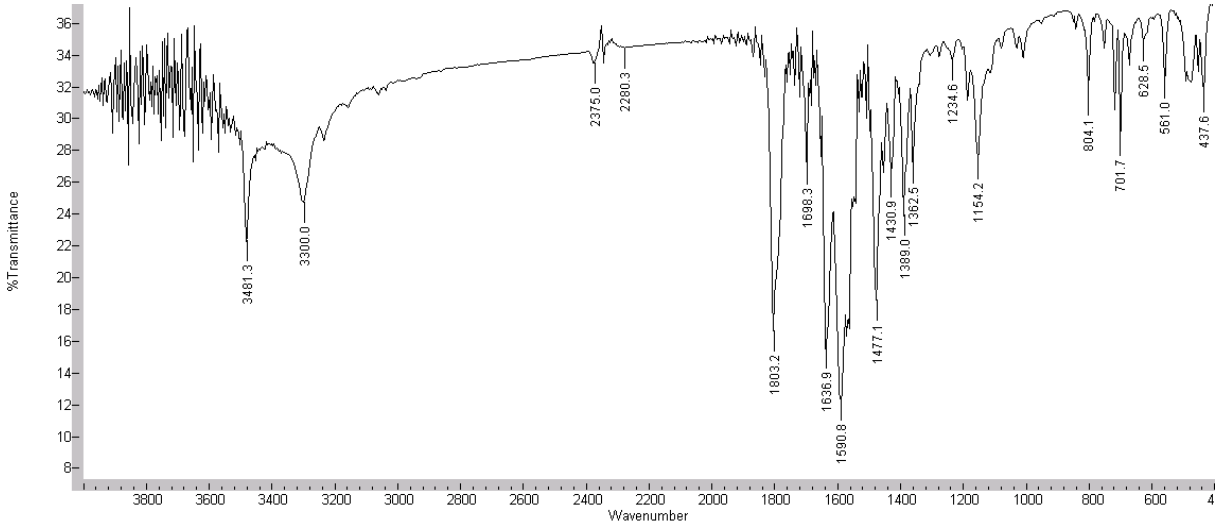
Unter Berücksichtigung der bevorzugten Ethoxycarbonylierung von 6-Amino-3-aralkylamino-1,2,4-triazin-5(2*H*)-onen (**16**) zum Verbindungstyp **23** erschien es reizvoll, auch die entsprechende Reaktion von **16** mit Oxalsäureethylesterchlorid zu untersuchen, wobei in analoger Weise über ein Intermediat **70** die noch unbekannten imidazolo-kondensierten 1,2,4-Triazin-Derivate **71** entstehen könnten.

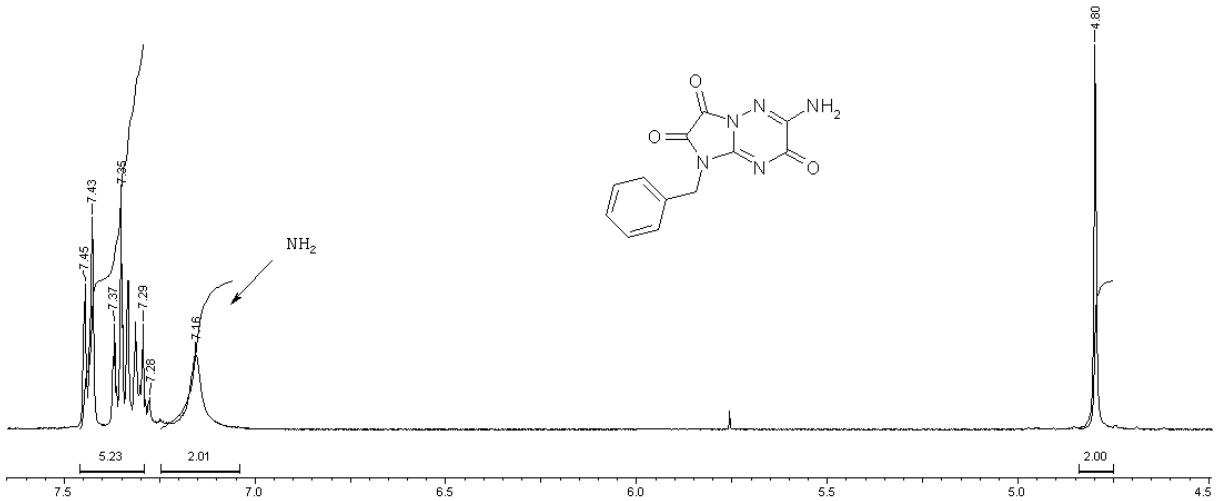
Schema 39 Reaktion von **16** mit Ethylpyrocarbont bzw. Oxalsäure-ethylesterchlorid



Vereinigte man **16c** mit Oxalsäureethylesterchlorid in wasserfreiem Tetrahydrofuran in Gegenwart von Imidazol, so resultierte eine leuchtend gelbe, kristalline Substanz, die im IR-Spektrum eine intensive (C=O)-Bande bei 1803 cm^{-1} zeigte.

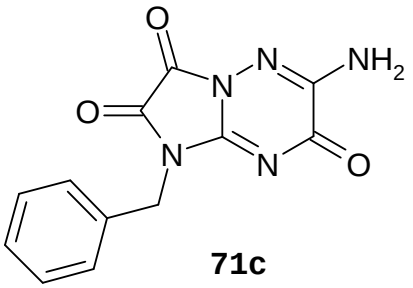
Abbildung 31 IR- und ^{1}H NMR-Spektrum von 2-Amino-5-benzylimidazo[1,2-*b*][1,2,4]triazin-3,6,7(5*H*)-trion (**71c**)



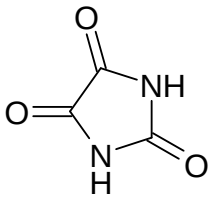


Die massenspektrometrische Untersuchung der fraglichen Verbindung ergab einen Molekularpeak bei *m/z* 271. Im ^{1}H NMR-Spektrum wurde ein (NH_2)-Signal bei 7.2 ppm registriert, während Signale für einen Ethylrest nicht gefunden wurden, so dass auf eine cyclische Struktur gemäß **71** für das Oxalylierungsprodukt rückgeschlossen werden konnte.

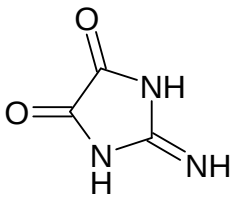
Als Strukturelement von **71c** ist ein (substituiertes) 2-Imino- oder „vinyloges“ Parabansäure-Analogon erkennbar, das auch die ungewöhnlich hochfrequente (C=O)-Bande bei 1800 cm^{-1} im IR-Spektrum veranlasst.[1]



71c



72



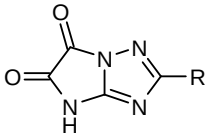
73

Parabansäure (**72**), auch Imidazolidintrion genannt, wurde erstmals 1870 in der Literatur erwähnt.[132] Das unsubstituierte 2-Imino-Derivat **73** findet sich nicht in der Literatur, jedoch wurden Derivate von **73** mehrfach beschrieben[131, 133-137].

Die neuen 2-Amino-5-(arylmethyl)-imidazo[1,2-*b*][1,2,4]triazin-3,6,7(5*H*)-trione (**71a-f**) besitzen durchweg eine leuchtend gelbe Färbung und sind unter Ausschluss von Luftfeuchtigkeit

---

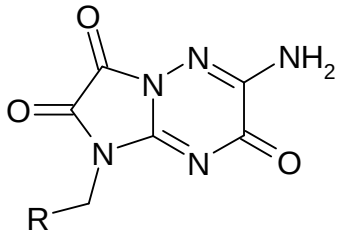
[1] Im Widerspruch dazu beschreiben Kreutzberger und Meyer[131] für die 5,6-Dioxo-5,6-dihydro-imidazo[1,2-*b*][1,2,4]triazole **LIV** ungewöhnlich langwellige Carbonyl-Banden bei 1680-1700 cm^{-1}.



LIV
R = H, NH_2

lagerstabile Verbindungen.[1] Glücklicherweise fiel **71c** in derbkistalliner Form an, so dass mit Hilfe der Röntgen-kristallstrukturanalyse zweifelsfrei die ungewöhnliche Struktur von 5-substituierten 2-Amino-imidazo[1,2-*b*][1,2,4] triazin-3,6,7(5*H*)-trion-Derivaten abgesichert werden konnte (Abbildung 32).

Tabelle 6 Hergestellte 2-Amino-5-(arylmethyl)-imidazo[1,2-*b*][1,2,4]triazin-3,6,7(5*H*)-trione (**71a-f**)



71

71	R	Ausb. [%]
a	4-Fluor-phenyl	61
b	4-Chlor-phenyl	52
c	Phenyl	64
d	4-Methyl-phenyl	63
e	Thiophen-2-yl	40
f	2,4-Difluor-phenyl	59

[1] Leuchtendgelbe Farbe weist auch das im Arbeitskreis Geffken synthetisierte Parabansäure-Derivat **LVI** auf, welches durch cyclisierende Oxalylierung des Semicarbazids **LV** erhältlich ist. [D. Geffken, C. Wackendorff, unveröffent-lichte Ergebnisse]

Schema 40 Synthese des Parabansäure-Derivates **LVI**

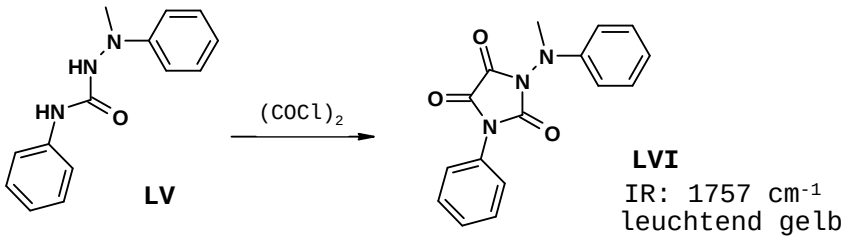
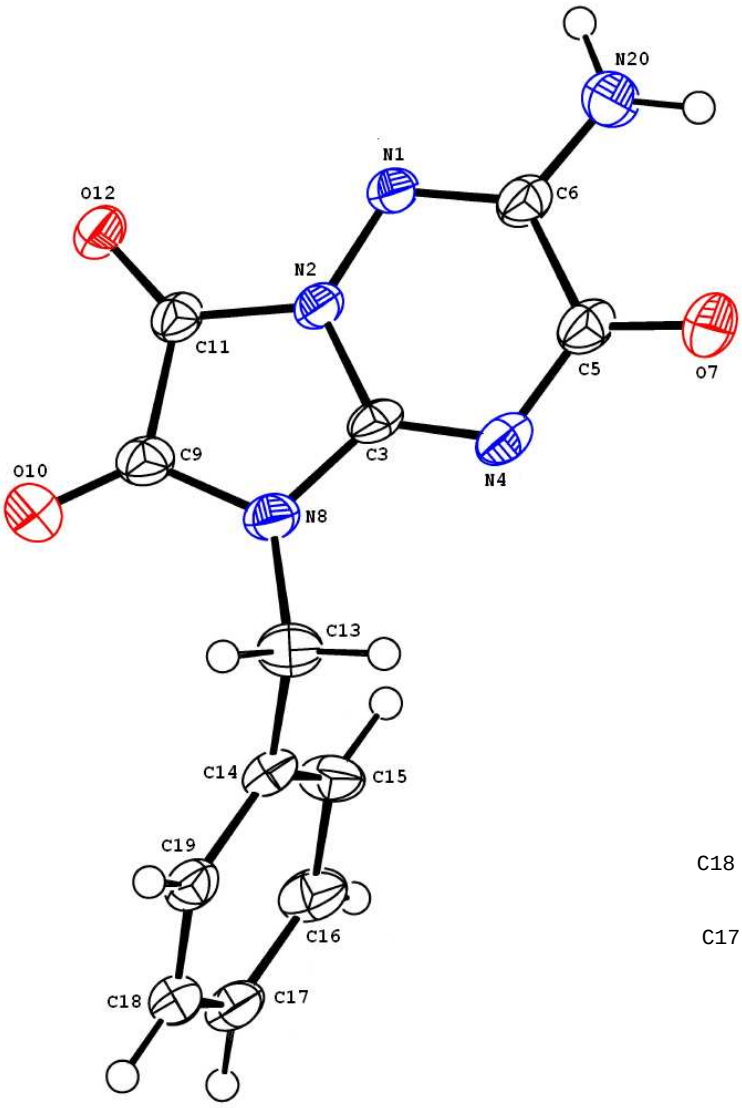


Abbildung 32 Molekülstruktur von 2-Amino-5-benzyl-imidazo[1,2-*b*][1,2,4]triazin-3,6,7(5*H*)-trion (**71c**)



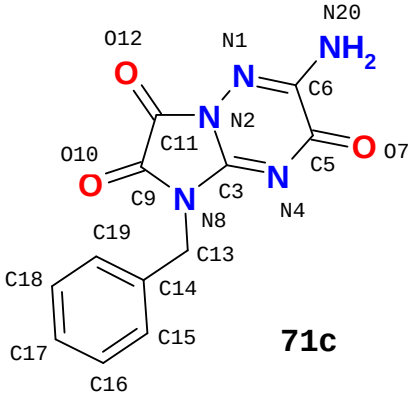
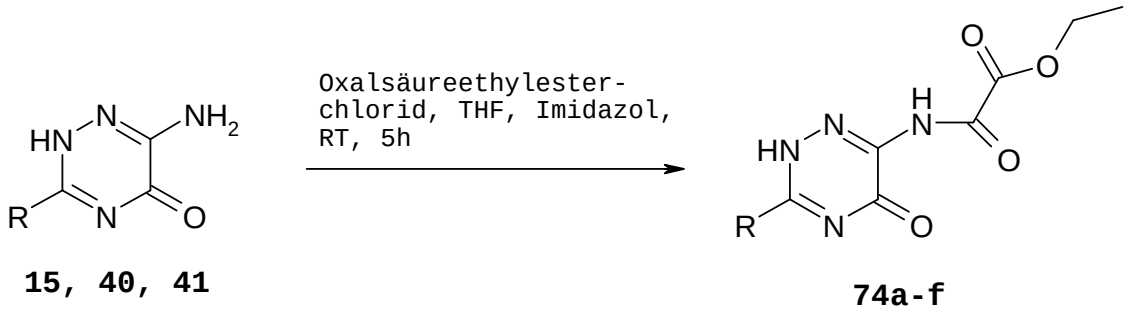


Abbildung 33 Färbung der Syntheseprodukte **71a-f**

Die Umsetzung der 3-(Ar)alkylthio-, 3-Phenethyl-, 3-(*N*-Benzyl-*N*-methyl)- und 3-Aryl-1,2,4-triazin-5(2*H*)-on-Derivate (**40**, **41**, **42** und **15**) mit Oxalsäureethylesterchlorid führte erwartungsgemäß zu den 6-Acylamido-Verbindungen **63** (s. Schema 34, S. 86) bzw. **74** (Schema 41, Abbildung 34/35).[1]

Schema 41 Synthese von 3-substituierten Ethyl-2-oxo-2-(5-oxo-2,5-dihydro-1,2,4-triazin-6-ylamino)acetaten (**74a-f**)



74	R	Ausb. [%]
a	Allylthio-	39
b	Methylthio	78
c	(Pyridin-2-yl)methylthio-	39
d	Phenethyl-	51
e	Pyridin-2-yl	49
f	Phenyl	52

[1] Im Gegensatz zu **16** formte dessen Thioxoderivat **17e** mit Oxalsäureethylesterchlorid bevorzugt das offenkettige Acylierungsprodukt **76,** dessen Konstitution eindeutig aus den elementaranalytischen und spektrometrischen Daten folgt. Das erwartete parabananellierte 1,2,4-Triazin-Derivat **75** bildete sich unter den beschriebenen Bedingungen nicht (siehe Experimenteller Teil).

Schema 42 Acylierung von **17e** mit Oxalsäureethylesterchlorid

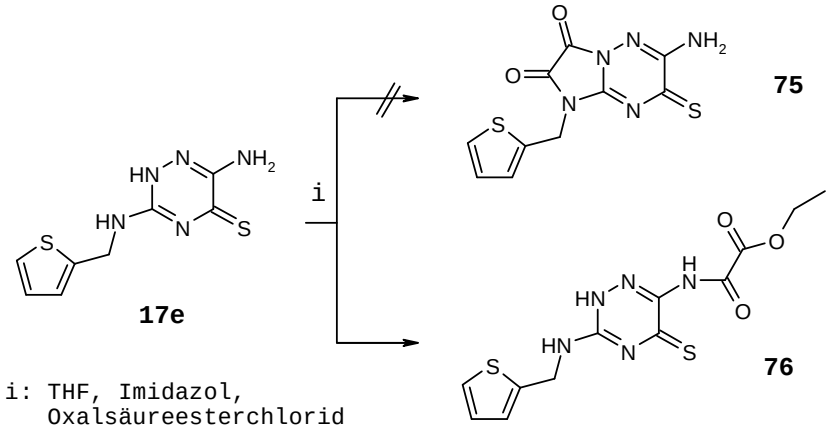


Abbildung 34 ^{1}H NMR-Spektrum von Ethyl-2-oxo-2-(5-oxo-3-phenethyl-2,5-dihydro-1,2,4-triazin-6-ylamino)-acetat (**74d**) (vgl. ^{1}H NMR-Spektrum im Schema 31, S.82)

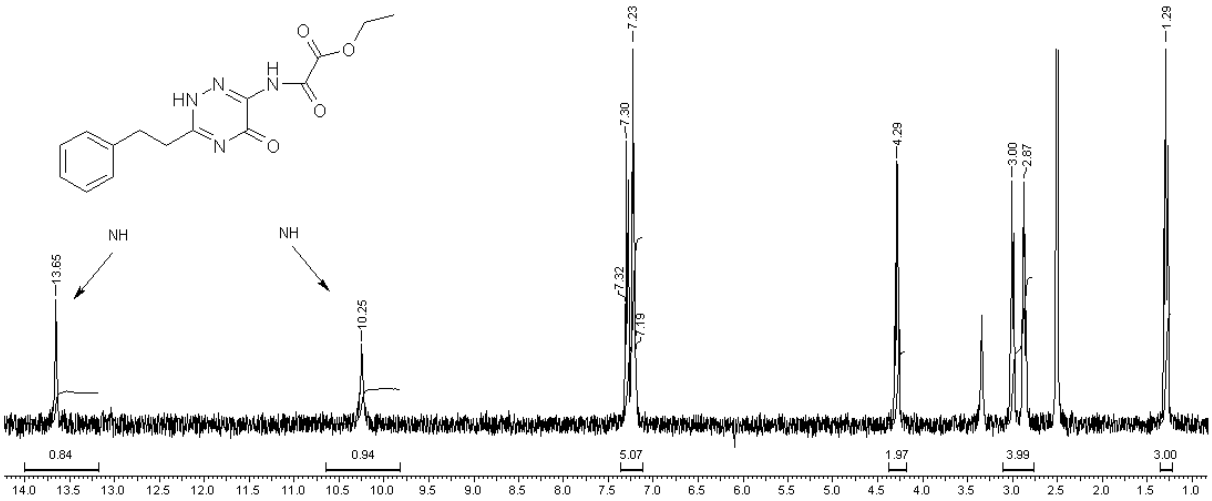
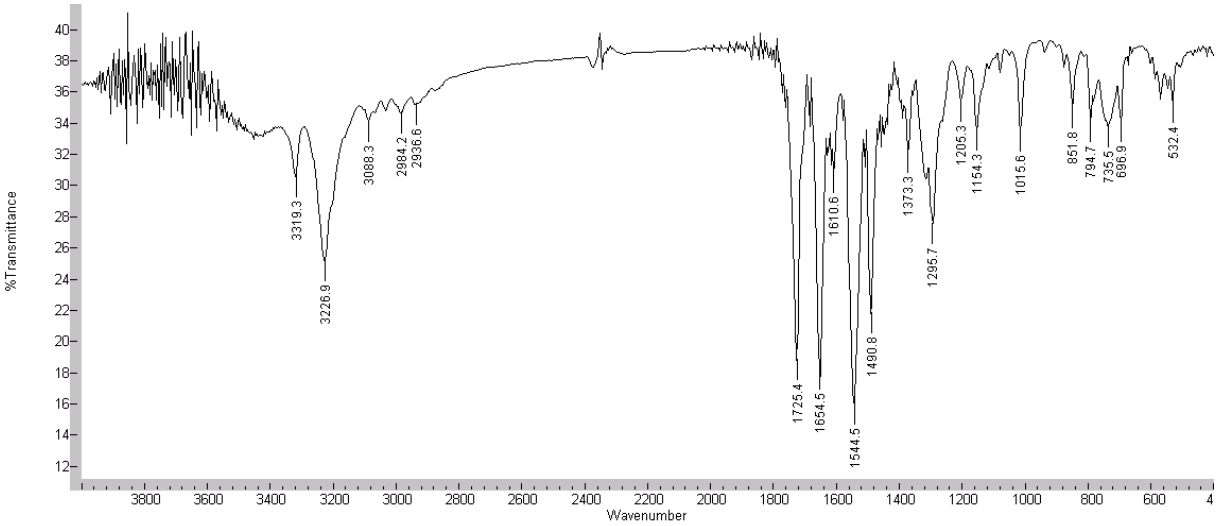


Abbildung 35 IR-Spektrum von Verbindung **74d**

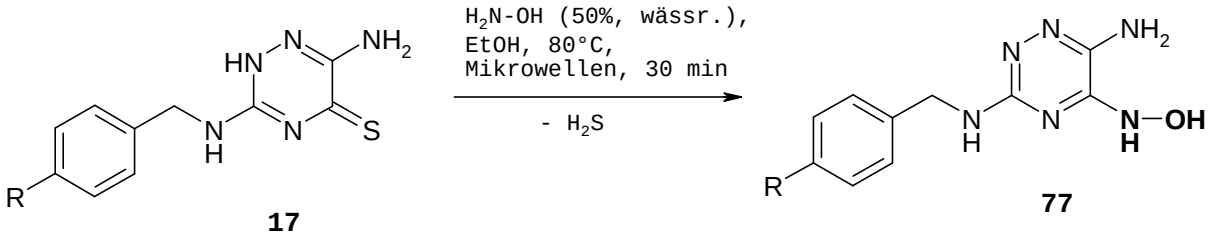


4.2 Herstellung von 5-Hydroxylamino-1,2,4-triazin-Derivaten (77) und deren Cyclisierung mit 1,1´-Carbonyldiimidazol zu 5-aminosubstituierten 8-Amino-3*H*-[1,2,4]oxadiazolo[4,3-*d*][1,2,4]triazin-3-onen (79)

Eingedenk der Tatsache, dass sich die Thioxogruppe in **17** mit Ammoniak in eine Iminofunktion umwandeln ließ (s. S. 47), interessierte die Frage, ob sich mit Hydroxylamin in entsprechender Weise eine Oximierung des C5-Atoms unter Ausbildung von **77** erreichen ließe.[138-140]

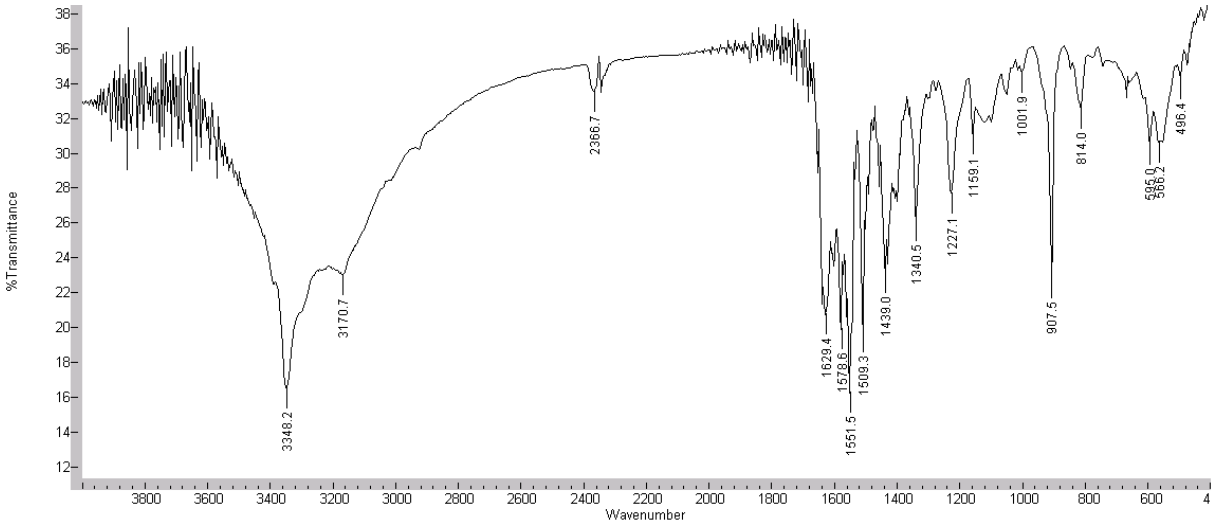
Die Umsetzung von **17** mit wässriger Hydroxylamin-Lösung im Molverhältnis 1:5 in Ethanol bei 80°C und 7 bar in der Mikrowelle lieferte tatsächlich ein Produkt, welches mit Eisen(III)-chlorid-Lösung eine tiefblaue Färbung annahm, die typisch für eine Hydroxyamidin-Funktionalität ist.[141]

Schema 43 Hydroxylaminolyse von Verbindung **17** zu N^3-Arylmethyl-5-(hydroxylamino)-1,2,4-triazin-3,6-diaminen (**77**)



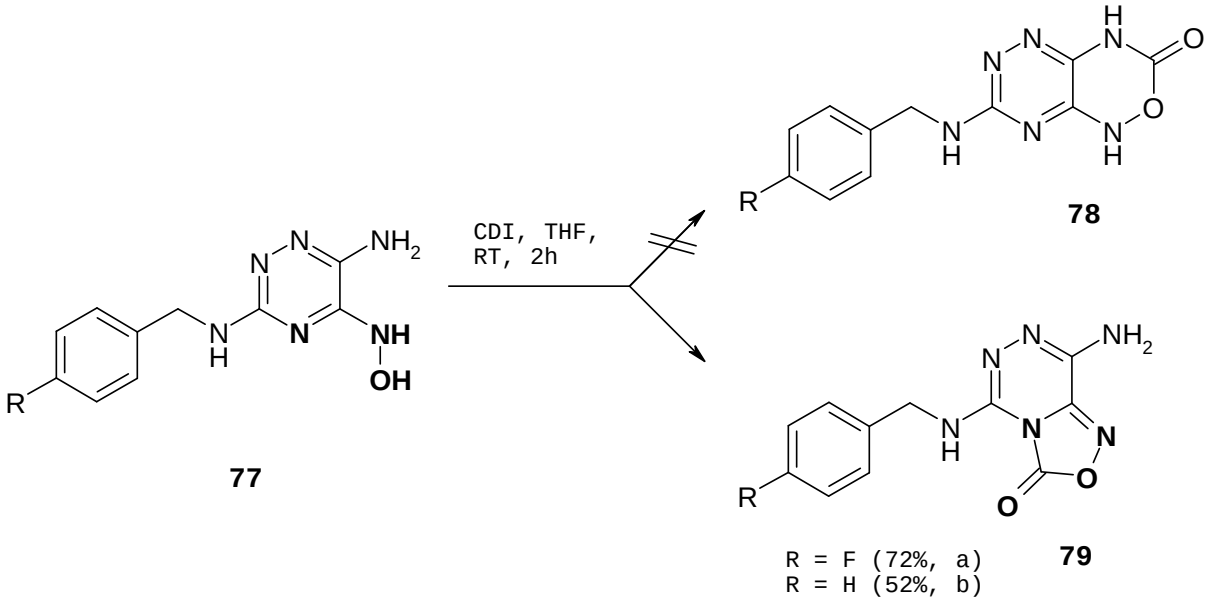
77	R	Ausb. [%]
a	F	58
b	H	83
c	CH_3	70

Abbildung 36 IR-Spektrum von Verbindung **77a**



Behandelte man **77** in Tetrahydrofuran mit 1.2 eq. 1,1´-Carbonyldiimidazol, so klärte sich die anfängliche Suspension rasch unter Bildung einer klaren Lösung auf, die im IR-Spektrum binnen weniger Sekunden eine scharfe Bande bei 1780 cm^{-1} offenbarte.

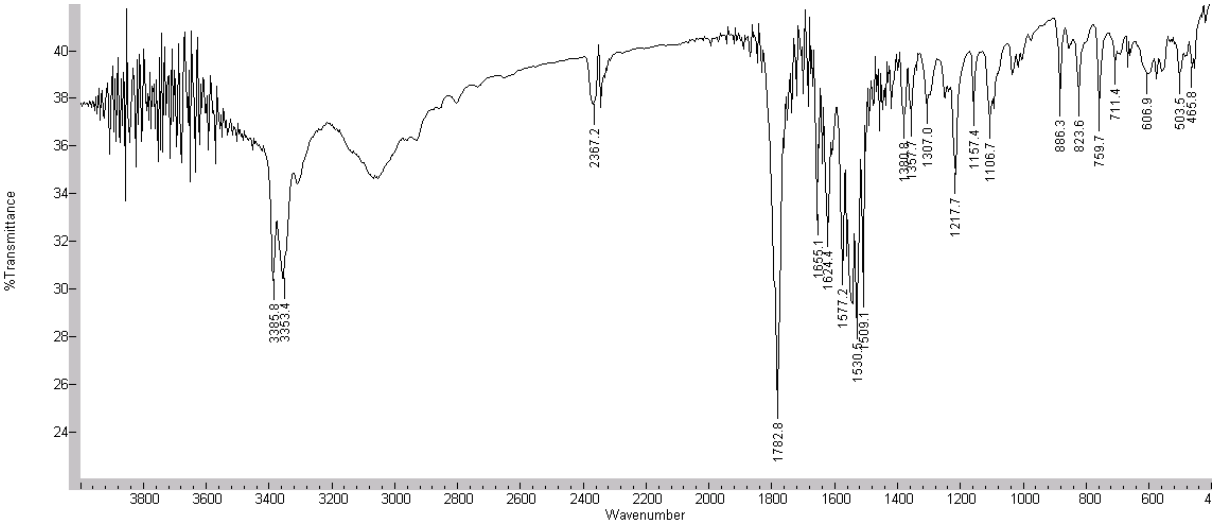
Schema 44 Cyclisierende Carbonylierung von **77**



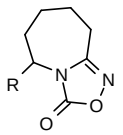
Nach Aufarbeitung konnte dem Reaktionsrückstand das 8-Amino-5-(arylmethylamino)-3*H*-[1,2,4]oxadiazolo[4,3-*d*][1,2,4]triazin-3-on (**79**) als kristalliner Niederschlag in 52-72% Ausbeute entnommen werden.

Ein Produkt gemäß Struktur **78**, welches theoretisch durch (konkurrierende) cyclisierende Carbonylierung der Oximino-gruppe und der C6-(NH_2)-Gruppe hervorgehen könnte, ließ sich nicht isolieren.[1]

Abbildung 37 IR-Spektrum von 8-Amino-5-(4-fluorbenzylamino)-3*H*-[1,2,4]oxadiazolo[4,3-*d*][1,2,4]triazin-3-on (**79a**)

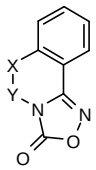


[1] Verbindungen vom Typ der 3*H*-[1,2,4]Oxadiazolo[4,3-*d*][1,2,4]triazin-3-one (**79**) wurden bislang in der Literatur im Gegensatz zu den umfassend untersuchten monocyclischen 1,2,4-Oxadiazol-5-onen[142, 143] nicht beschrieben. Erwähnung finden einige 1,2,4-Oxadiazolo-anellierte Heterocyclen mit Konstitution **LVII-LIX**[144-153]. Der Bicyclus **LVII** wurde 1999 als Stickstoffmonoxid-Synthetase-Inhibitor vorgestellt[144, 145] und resultierte aus dem entsprechenden Amidoxim und Phosgen bzw. 1,1´-Carbonyldiimidazol. Substanzen mit tricyclischer Struktur **LVIII** stellen Kondensationsprodukte mit entweder Isochinolin[146], 1,2-Dihydrochinoxalinen[147-151], Chinazolin[148] oder 1,4-Oxazin[147] dar, welche zum Teil inhibierende Eigenschaften auf die lösliche Guanylyl-Cyclase aufweisen. Spinelli und Mitarbeiter[152, 153] synthetisierten [1,2,4]Oxadiazolo[3,4-*c*][1,4]thiazin-3-one vom Typ **LIX**, die als potente Calcium-Kanal-Antagonisten mit neuartigem heterocylischem System wirken.
Eine inverse Funktionalität ist in einem prodrug-Derivat von *Minoxidil*, ausgehend vom 2,6-Bis(methoxycarbonylamino)-pyrimidin-1-oxid-Derivat, zu finden, das als **LX** abgebildet ist.[154]



LVII

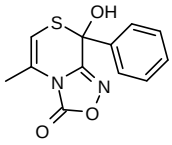
IR: 1765 cm^{-1}



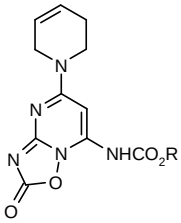
LVIII

X-Y = HC=CH; N=CH; NR-CR_1R_2; O-CH_2

IR: 1785 cm^{-1}



LIX



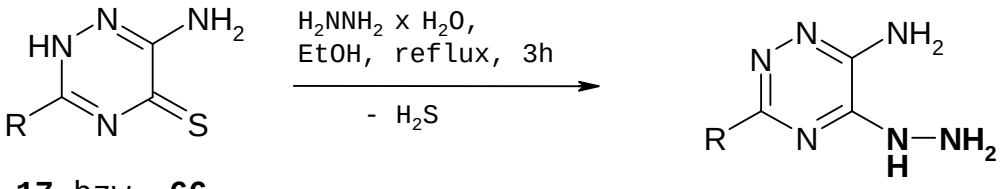
LX

4.3 Synthese von 5-Hydrazino-1,2,4-triazin-Derivaten (80) und deren Derivatisierung mit Ethylpyrocarbonat, 1,1´-Carbonyldiimidazol und Diphenylcyancarbonimidat

4.3.1 Synthese von 5-Hydrazino-1,2,4-triazin-Derivaten (80) und deren Acylierung mit Ethylpyrocarbonat

Analog zur Umsetzung der 5-Thioxo-1,2,4-triazine **17** mit Hydroxylamin führte die Umsetzung von **17** bzw. **66** mit Hydrazin-Hydrat in glatter Reaktion zu 5-Hydrazino-1,2,4-triazin-3,6-diaminen (**80a-e**) mit einer semicyclischen Amidrazon-Teilstruktur.

Schema 45 Umwandlung von **17** bzw. **66** in 3-substituierte 6-Amino-5-hydrazino-1,2,4-triazine (**80a-e**)



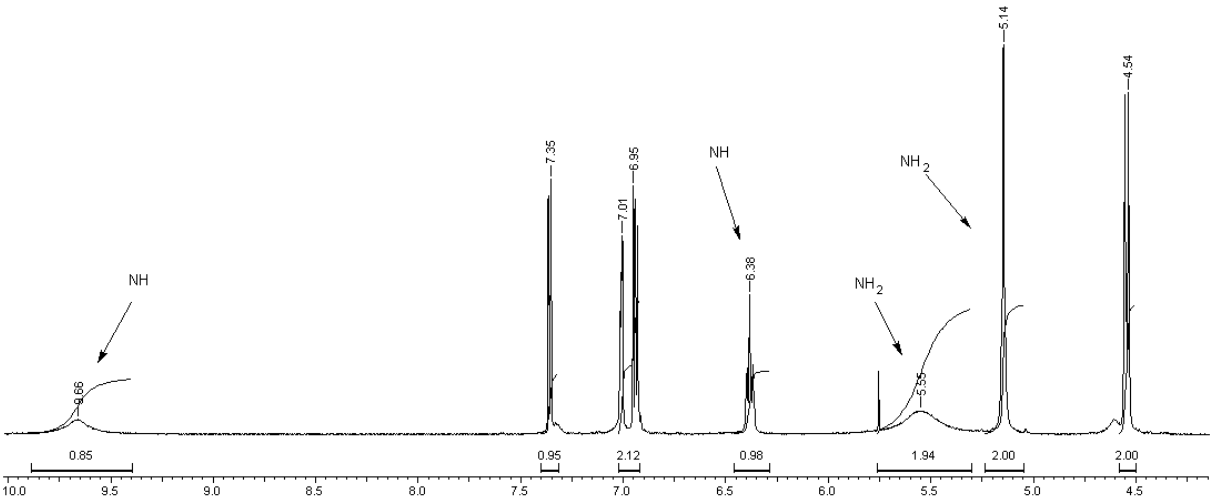
17 bzw. **66** **80**

80	R	Ausb. [%]
a	4-Fluor-Benzylamin	92
b	4-Methyl-Benzylamin	85
c	Thiophen-2-ylmethylamin	93
d	Pyridin-2-yl	80
e	Phenyl	91 (Lit. [155] 82)

Die gelb gefärbten, lagerstabilen 1,2,4-Triazin-Derivate **80a-e** ergeben mit Eisen(III)-chlorid in Ethanol unter Komplexbildung eine beständige Blaufärbung[1].

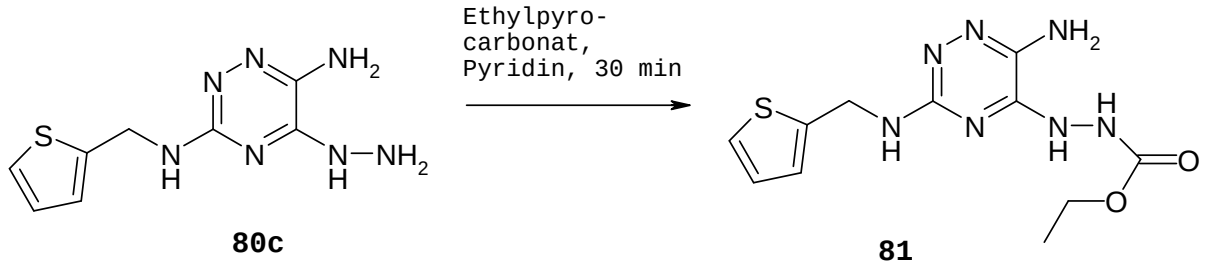
[1] Amidrazone bilden mit Metallionen intensiv gefärbte Komplexe[156-158], die wegen ihrer ausgeprägten antimikrobiellen (cytotoxischen) Eigenschaften auch pharmazeutisch von Interesse sind.[159]

Abbildung 38 ^{1}H NMR-Spektrum von 5-Hydrazinyl-*N*^{3}-(thiophen-2-ylmethyl)-1,2,4-triazin-3,6-diamin (**80c**)



Wurde Verbindung **80c** mit Ethylpyrocarbonat in Pyridin zur Reaktion gebracht, so erfolgte erwartungsgemäß die Ausbildung des Carbazats **81**, das im IR-Spektrum eine breite (C=O)-Valenzschwingung bei 1712 cm^{-1} zeigt und im ^{1}H NMR-Spektrum Resonanzsignale bei 5.4 ppm (NH_2), sowie bei 6.8, 9.0 und 10.3 ppm (NH) aufweist, die in gutem Einklang mit Struktur **81** stehen.

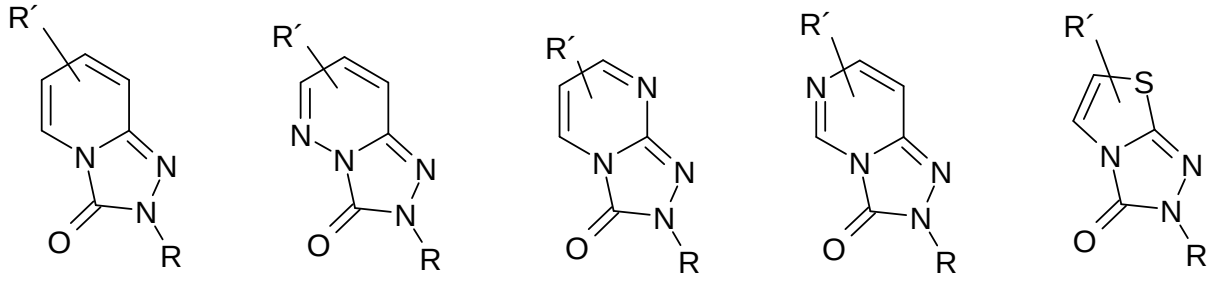
Schema 46 Acylierung von **80c** mit Ethylpyrocarbonat in Pyridin



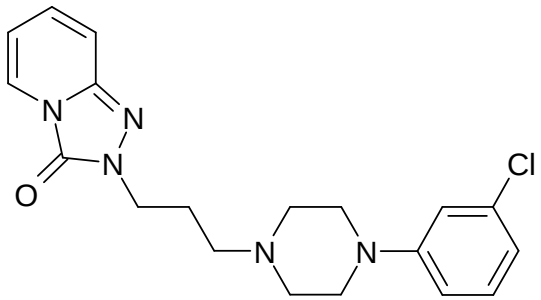
4.3.2 Umsetzung von 5-Hydrazino-1,2,4-triazin-Derivaten (80) mit 1,1´-Carbonyldiimidazol

Hetareno-anellierte 1,2,4-Triazolon-Derivate weisen vielfältige biologische Eigenschaften auf: Beispielsweise überstreichen die Verbindungen **LXI-LXV** ein breites herbizides Wirkungsspektrum[160], wohingegen Triazolo-pyrimidine vom Typ **LXIV** antagonistisch am Cannabinoid-Rezeptor-1 angreifen[161] und pyrido-anellierte Triazolon-Derivate mit der Konstitution **LXVI**[162-166] durch antidepressive Aktivitäten geprägt sind.[1]

Abbildung 39 Biologisch/Pharmakologisch wirksame Hetareno-anellierte 1,2,4-Triazolon-Derivate (**LXI**-**LXVI**)



LXI **LXII** **LXIII** **LXIV** **LXV**

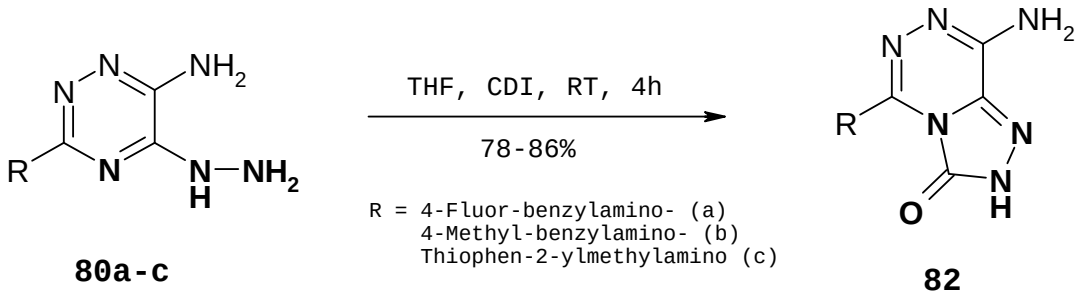


LXVI

[1] *Trazodon*[167, 168] (**LXVI**) wurde von der Firma *Boehringer Ingelheim* unter dem Handelsnamen *Thombran*® in den Markt eingeführt und ist durch ein dual-serotonerges Wirkprinzip gekennzeichnet, indem es präsynaptisch die Serotonin-Wiederaufnahme hemmt und postsynaptisch die $5HT_{2A}$-Rezeptoren blockiert. Zu Struktur-Wirkungs-Beziehungen von *Trazodon* gibt u.A. Literatur [169] Auskunft.

Nachdem die 6-Amino-5-hydrazino-1,2,4-triazin-Derivate **80a-e** in guter Ausbeute erschlossen werden konnten, interessierte mich die Frage, ob sich durch cyclisierende Carbonylierung das bicyclische System **82** aufbauen ließe, dem angesichts der zuvor erwähnten biologisch aktiven Verbindungen **LXI**-**LXVI** ebenfalls Bioaktivität innewohnen sollte.

Schema 47 Reaktion von N^3-(Arylmethyl)-5-hydrazinyl-1,2,4-triazin-3,6-diaminen (**80a-c**) mit 1,1´-Carbonyldiimidazol

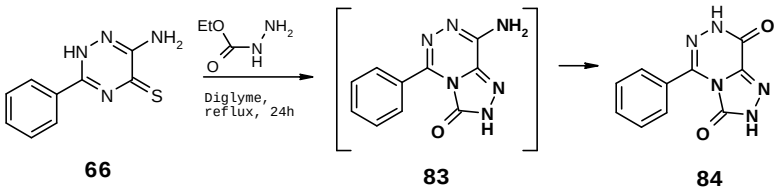


Wurde **80a-c** in Tetrahydrofuran mit 1,1'-Carbonyldiimidazol im Molverhältnis 1:1.2 vereinigt, so wandelte sich die anfängliche Suspension rasch in eine klare Lösung um, aus welcher sich nach wenigen Minuten das [1,2,4]Triazolo-[1,2,4]triazin-3(2*H*)-on **82** als gelb gefärbter Niederschlag abschied. Das IR-Spektrum von **82** zeigte eine ausgeprägte (C=O)-Bande bei 1759-1735 cm^{-1} und im ^1H NMR-Spektrum erschien das (NH_2)-Signal der triazinständigen Aminogruppe bei 6.2 ppm.[1]

---

[1] In Zusammenhang mit der Synthese von **82** verdient ein Literaturbefund Erwähnung[155], wonach das 6-Amino-3-phenyl-1,2,4-triazin-5(2*H*)-thion (**66**) bei der Reaktion mit Ethylcarbazat unter Verlust der 6-Aminogruppe im 1,2,4-Triazin-Körper zum Bicyclus **84** reagierte.

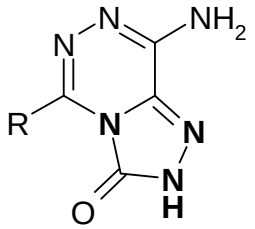
Schema 48 Reaktion von 3-Phenyl-5-thioxo-1,2,4-triazin-6-amin **66** mit Ethylcarbazat[155]

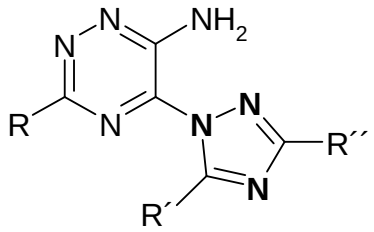


Die Umsetzung von **80d** und **e** mit CDI führte leider nur zu Produktgemischen, denen keine definierte Struktur entzogen werden konnte.

4.3.3 Umsetzung von 5-Hydrazino-1,2,4-triazin-Derivaten (80) mit Diphenylcyancarbonimidat

Die einfach durchführbare Ringschlussreaktion von **80** mit 1,1´-Carbonyldiimidazol zum heterocyclisch anellierten 1,2,4-Triazolon (**82**) weckte mein Interesse an Ringschlussreaktionen von **80** zu 1,2,4-triazolo-substituierten 1,2,4-Triazin-Derivaten vom Typ **85,** die durch Reaktion von **80** mit Diphenyl-cyancarbonimidat (**86**) zugänglich sein sollten.[1]



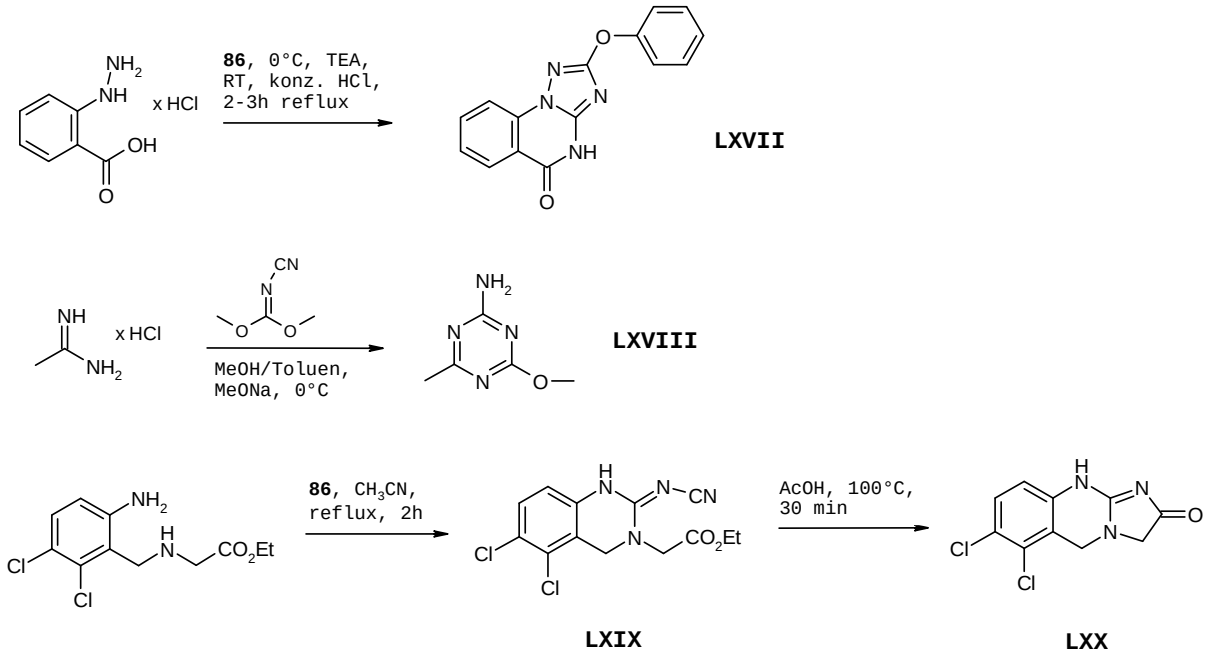


85

---

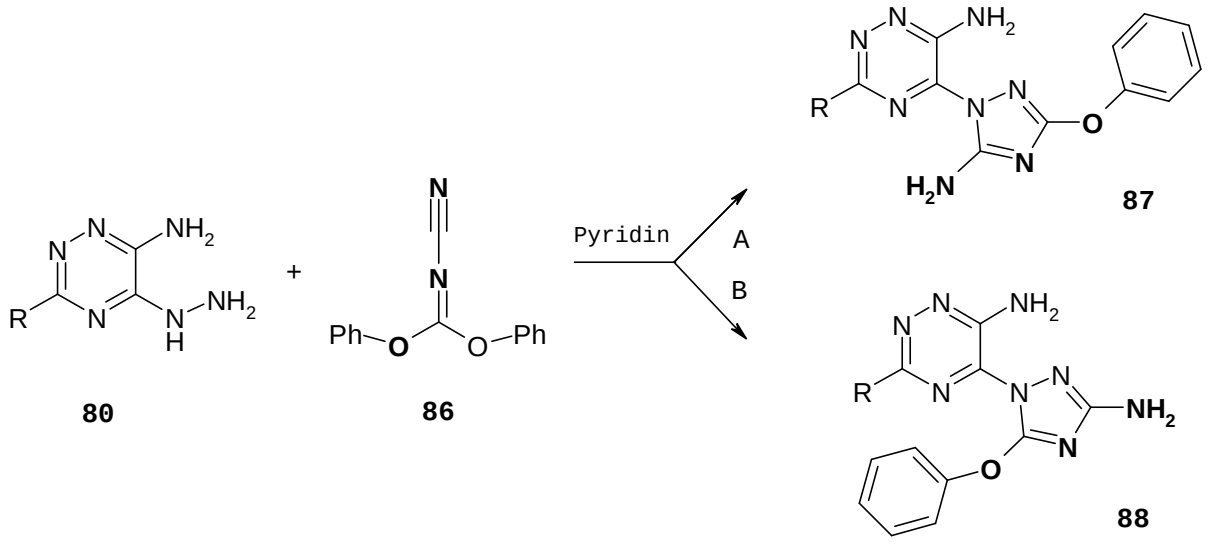
[1] Cyancarbonimidate werden vielfältig in der Heterocyclenchemie als Synthesebaustein eingesetzt. Eine Auswahl bietet das im Arbeitskreis Geffken synthetisierte 2-Phenoxy-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]chinazolin-5(4*H*)-on (**LXVII**)[170], das 1,3,5-Triazin-Derivat **LXVIII** als Vorstufe von herbizid wirksamen Verbindungen[171-173], oder Ethyl-(2-cyanimino-5,6-dihydro-1,2,3,4-tetrahydrochinazolin-3-yl)-acetat (**LXIX**)[174, 175], aus dem der Arzneistoff Anagrelide (**LXX**), der in der Therapie der Thrombocytose Verwendung findet, gewonnen werden kann.

Schema 49 Ausgewählte Heterocyclen-Synthesen mit Cyancarbonimidaten



Theoretisch könnte die Vereinigung von **80** mit **86** die stellungsisomeren 1,2,4-Triazole **87** und **88** hervorbringen, da sowohl die (NH_2)-Gruppe als auch die (NH)-Gruppe primär am Diphenylcyancarbonimidat nucleophil angreifen können.[1]

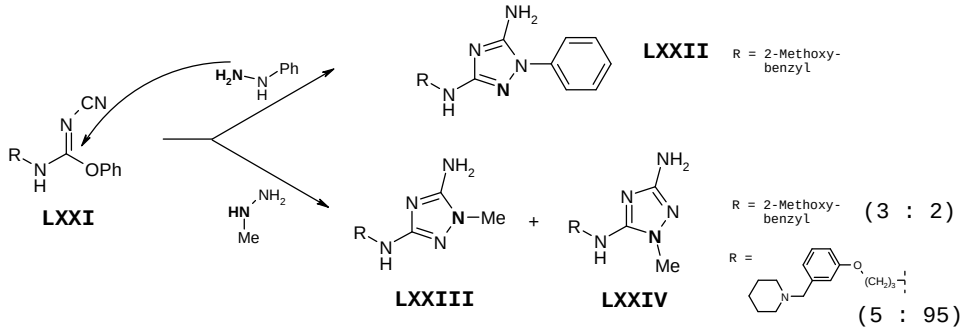
Schema 50 Umsetzung von **80** mit Diphenylcyancarbonimidat (**86**)



87/88	R	Ausb. [%]
a	4-Fluor-Benzylamin	35
b	Thiophen-2-ylmethylamin	82
c	Pyridin-2-yl	66
d	Phenyl	67

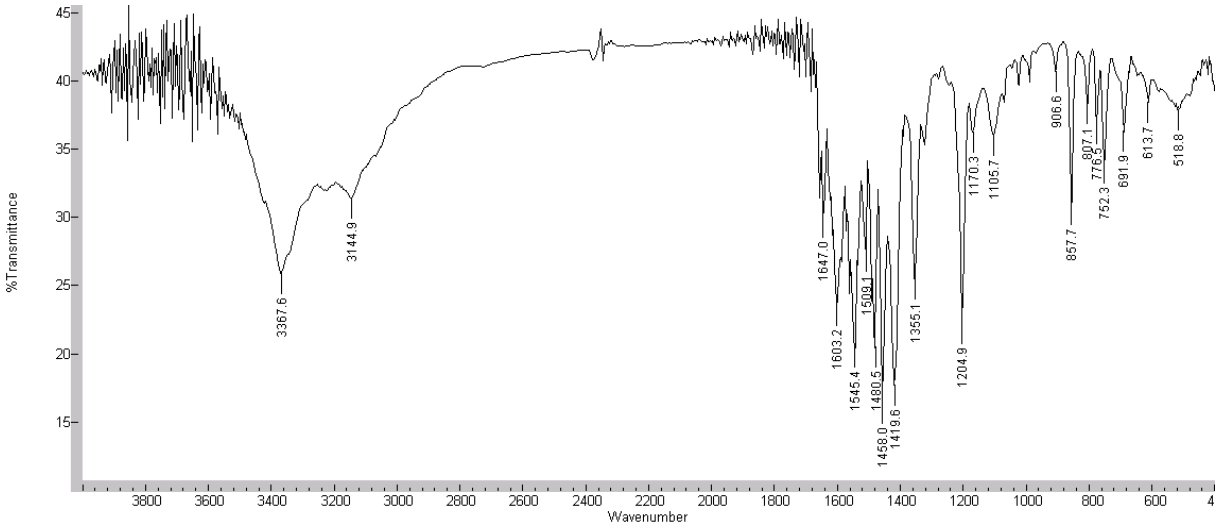
[1] Die Reaktion von Phenyl-*N´*-cyano-*N*-(4-methoxybenzyl)carbamimidat (**LXXI**) mit Phenylhydrazin erbringt nach primärem Angriff der (NH_2)-Gruppe am gekennzeichten Kohlenstoff-Atom und anschließdendem Ringschluss das 3-(2-Methoxy-benzylamino)-1-phenyl-1*H*-1,2,4-triazol-5-amin **LXXII**, wohingegen mit Methyl-hydrazin aufgrund höherer Nukleophilie der sekundären Aminogruppe neben **LXXIII** auch das formale Konstitutionsisomer **LXXIV** gebildet wird.[176, 177]

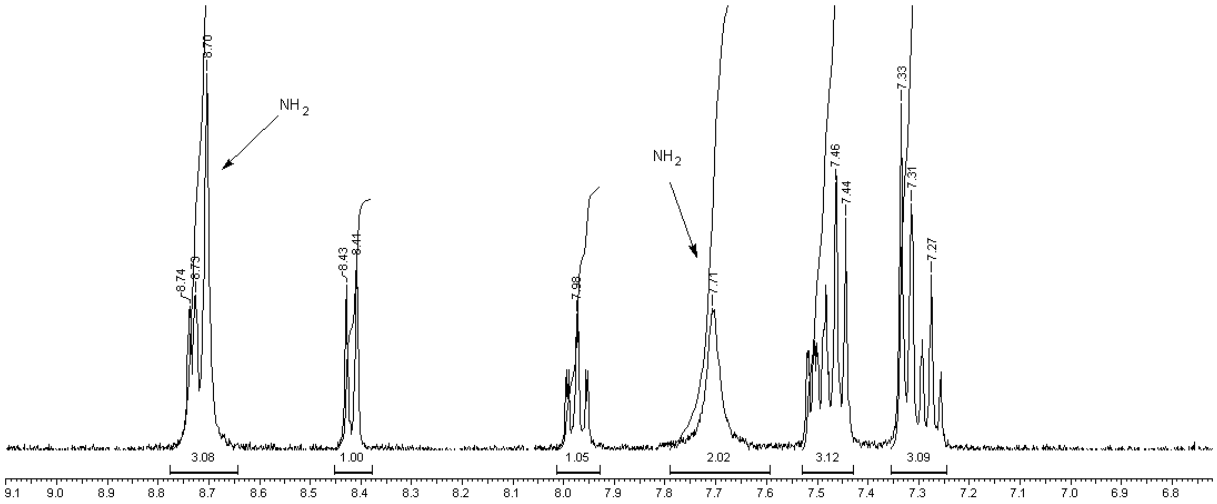
Schema 51 Umsetzung von **LXXI** mit Phenylhydrazin[176] bzw. Methylhydrazin[176, 177]



Ließ man **80** mit 1.5 Äquivalenten Diphenylcyancarbonimidat (**86**) in Pyridin miteinander reagieren, so schied sich aus der klaren Lösung alsbald ein gelb gefärbtes Produkt ab, das im IR-Spektrum eine neue (C=N)-Bande bei 1647-1655 cm^{-1} zeigte und dessen ^1H NMR-Spektrum neben aromatischen Protonen durch zwei (NH_2)-Signale geprägt war.

Abbildung 40 IR- und ^1H NMR-Spektrum vom Produkt der Umsetzung von **80c** mit **86**





Ob dem fraglichen Produkt entweder die Konstitution **87** oder **88** zuzuordnen ist, bleibt vorläufig noch offen[1], da die vorliegenden analytischen Daten eine eindeutige Strukturzuordnung nicht erlauben. Berücksichtigt man jedoch die Literaturbefunde zum regioselektiven Angriff von Phenylhydrazin[176] am Diphenylcyancarbonimidat über sein N2-Atom (NH_2), so wäre der Struktur **87** größere Wahrscheinlichkeit zuzumessen.

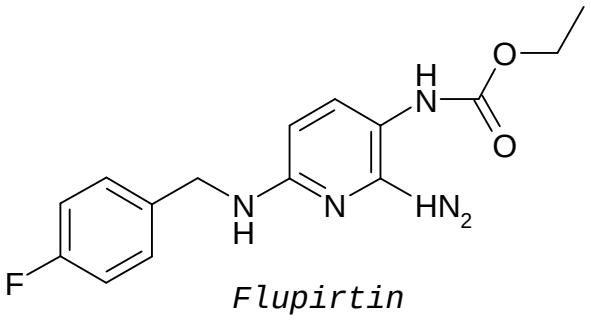
[1] Ein eindeutiger Strukturbeweis soll über eine Röntgenkristallstrukturanalyse erfolgen.

5 3,5-Diamino-1,2,4-triazole als ringverengte Bioisostere zu *Flupirtin*

Zahlreiche 3,5-Diamino-1,2,4-triazole (**LXXV**-**LXXVIII**, s. S. 112) sind als biologisch/pharmakologisch aktive Substanzen bekannt.[178-181] Formal lassen sich Vertreter vom Typ **89** auch als ringverengte aminosubstituierte 1,2,4-Triazine ansehen, weshalb ich mich zum Abschluss meiner experimentellen Studien zur vorliegenden Dissertation auch der Synthese von 1,2,4-Triazol-Analoga von *Flupirtin* zuwandte.

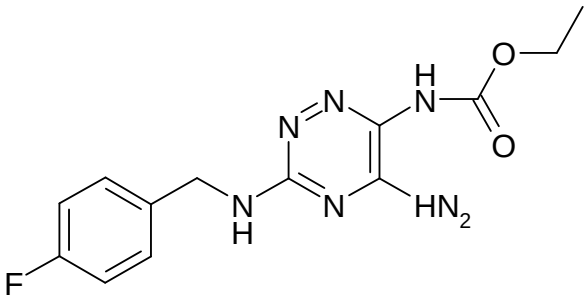
Abbildung 41 Bioisostere von *Flupirtin* mit 1,2,4-Triazin- oder 1,2,4-Triazol-Körper

3,5,6-Triamino-pyridin-Körper



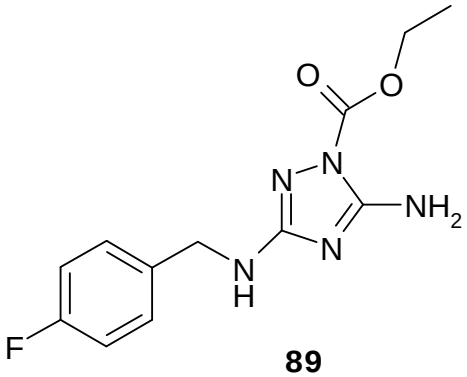
Flupirtin
XXX

3,5,6-Triamino-1,2,4-triaz**in**-Körper



1

3,5-Diamino-1,2,4-triaz**ol**-Körper

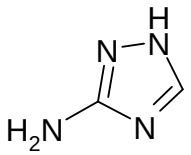


89

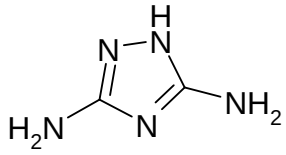
5.1 Literaturübersicht über ausgewählte bioaktive 1,2,4-Triazol-amine

Den 1,2,4-Triazol-Körper findet man als pharmakophores/ toxophores Strukturelement in zahlreichen Wirkstoffen[1]. 3-Amino-1,2,4-triazol, (*Amitrol*, **LXXV**), besitzt herbizide Eigenschaften;[183] *Guanazol* (**LXXVI**), erstmals 1901 von Pellizzari beschrieben[184], entfaltet cytotoxische Eigenschaften.[185]

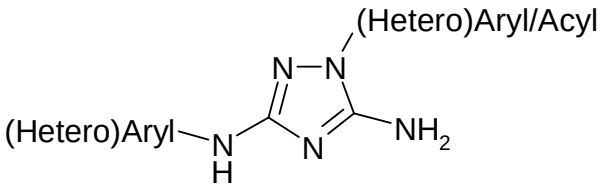
Abbildung 42 Auswahl pharmakologisch/biologisch wirksamer 1,2,4-Triazol-Derivate (**LXXV**-**LXXIII**)



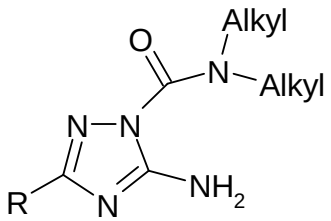
LXXV



LXXVI



LXXVII



LXXVIII

R = Thioalkyl, **Amino**alkyl

Diaminosubstituierte 1,2,4-Triazole vom Typ **LXXVII** wurden jüngst als stark wirksame Kinase-Inhibitoren vorgestellt, die als potenzielle Therapeutika von z.B. Krebs, Autoimmunerkrankungen, kardiovaskulären, infektiösen und neurodegenera-

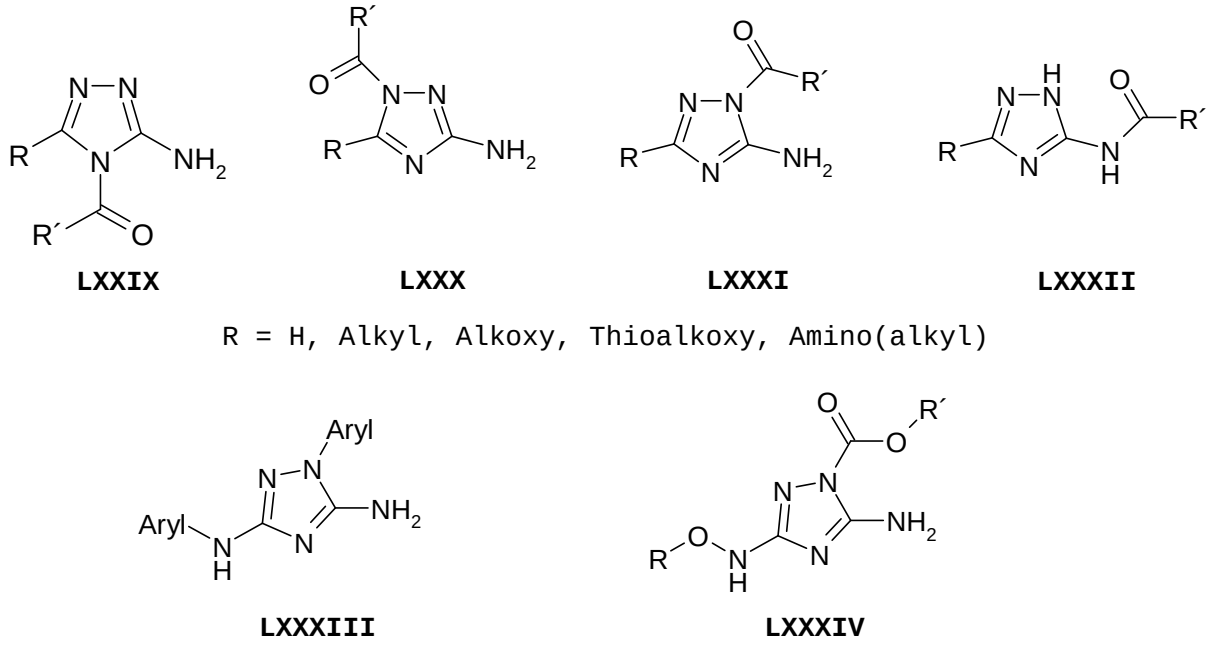
[1] Verwiesen sei an dieser Stelle auf 1,2,4-Triazol-Antimycotika wie beispielsweise Itraconazol, Fluconazol oder Posaconazol, die als 14α-Demethylase-Inhibitoren in die Ergosterol-Biosynthese von Pilzen eingreifen.[182]

tiven Erkrankungen diskutiert wurden.[179, 180] 2-Carbamoylierte 1,2,4-Triazole (**LXXVIII**) besitzen insektizide und akarizide Wirkung[181] und werden durch Reaktion des betreffenden aminosubstituierten 1,2,4-Triazols mit Carbamoylchloriden gewonnen.

5.2 Syntheseplanung zu acylierten 3,5-Diamino-1,2,4-triazolen

Über den Verlauf der Acylierung von 5-Amino-1,2,4-triazolen bestehen in der Literatur allerdings widersprüchliche Angaben.[181, 186-191] Es werden 4-Acyl-3-amino- (**LXXIX**), 1-Acyl-3-amino- (**LXXX**) und 1-Acyl-3-amino-Derivate (**LXXXI**) postuliert, die entweder in einem thermisch induziertem Gleichgewicht stehen (**LXXX** in **LXXXI**) oder aber die thermodynamisch stabileren *exo*-N-Acyl-Verbindungen (**LXXXII**) ausbilden.[1]

Abbildung 43 Acylierte 1,2,4-Triazol-Derivate **LXXIX**-**LXXXIV**



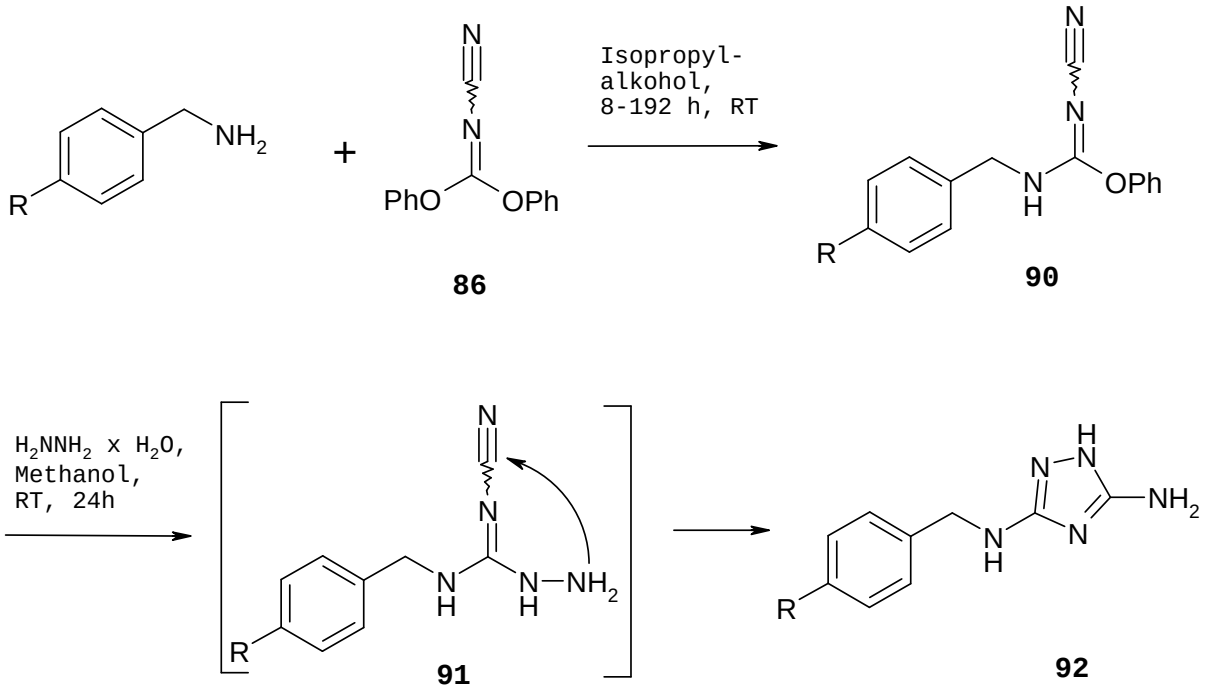
2002 erbrachte die Vereinigung von Arylhydrazinen mit Phenyl-N^1-aryl-N^2-cyano-carbamimidaten ausschließlich Verbindungen vom Typ **LXXXIII** mit Kinase-inhibitorischen Eigenschaften.[179, 192] Ein vergleichbarer Ringschluss wurde von Lolak[193] im Jahr 2008

[1] Die Entstehung von **LXXIX** konnte mit Hilfe von ^{13}C NMR-Studien ausgeschlossen werden.[186]

zwischen N^1-Alkoxy/Aralkoxy-N^2-cyano-*O*-phenyl-isoharnstoffen und Carbazaten zum Verbindungstyp **LXXXIV** beobachtet.[1]

Für die Synthese der angestrebten 1,2,4-Triazol-Derivate **92** bot sich die Reaktion von primären Aminen mit Diphenylcyancarbonimidat (**86**) (oder *N*-Cyanodithioimidocarbonat) unter Ausbildung der Isoharnstoff-Derivate **90** an, deren nachfolgende Reaktion mit Hydrazin-Hydrat über das Intermediat **91** die Zielverbindungen **92** liefern sollte.[176, 194-202]

Schema 52 Synthese der 5-Amino-3-aralkylamino-1,2,4(1*H*)-triazole (**92**)



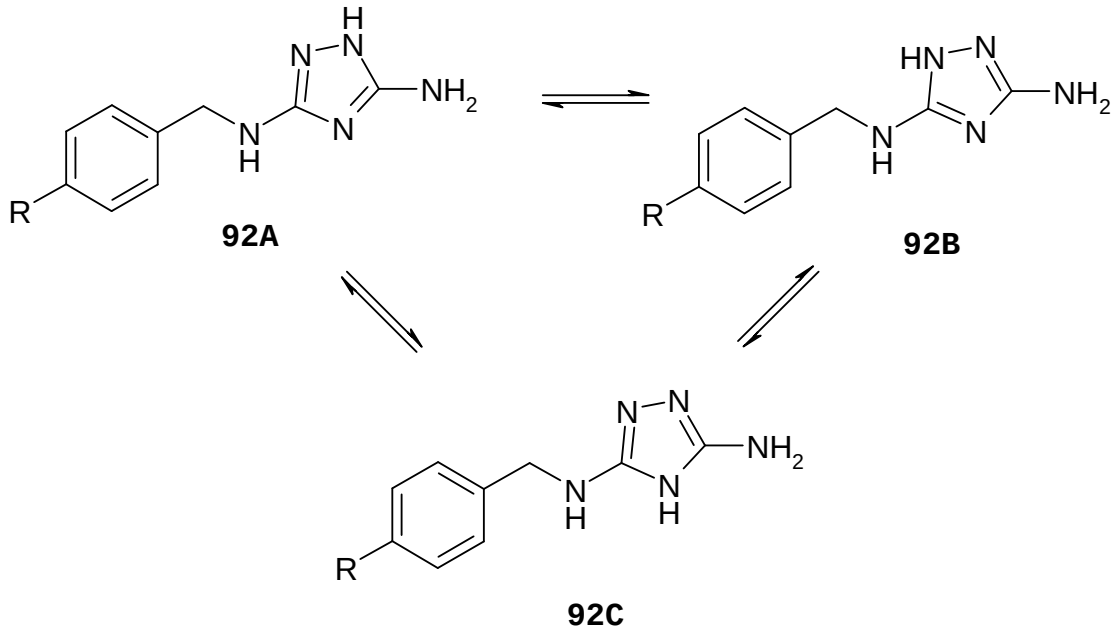
92	R	Reaktions-zeit [h]	Ausb. [%]
a	F	8	78
b	CH_3	32	81
c	CF_3	16	69

[1] Die theoretisch mögliche Bildung eines Konstitutionsisomers wurde in keinem Fall dokumentiert.

Die so erhaltenen 1,2,4-Triazol-3,5-diamine (**92**) fielen in Ausbeuten von 69-81% an und wurden in ihrer Konstitution durch Massen-, IR- und ^{1}H NMR-Spektren gesichert.

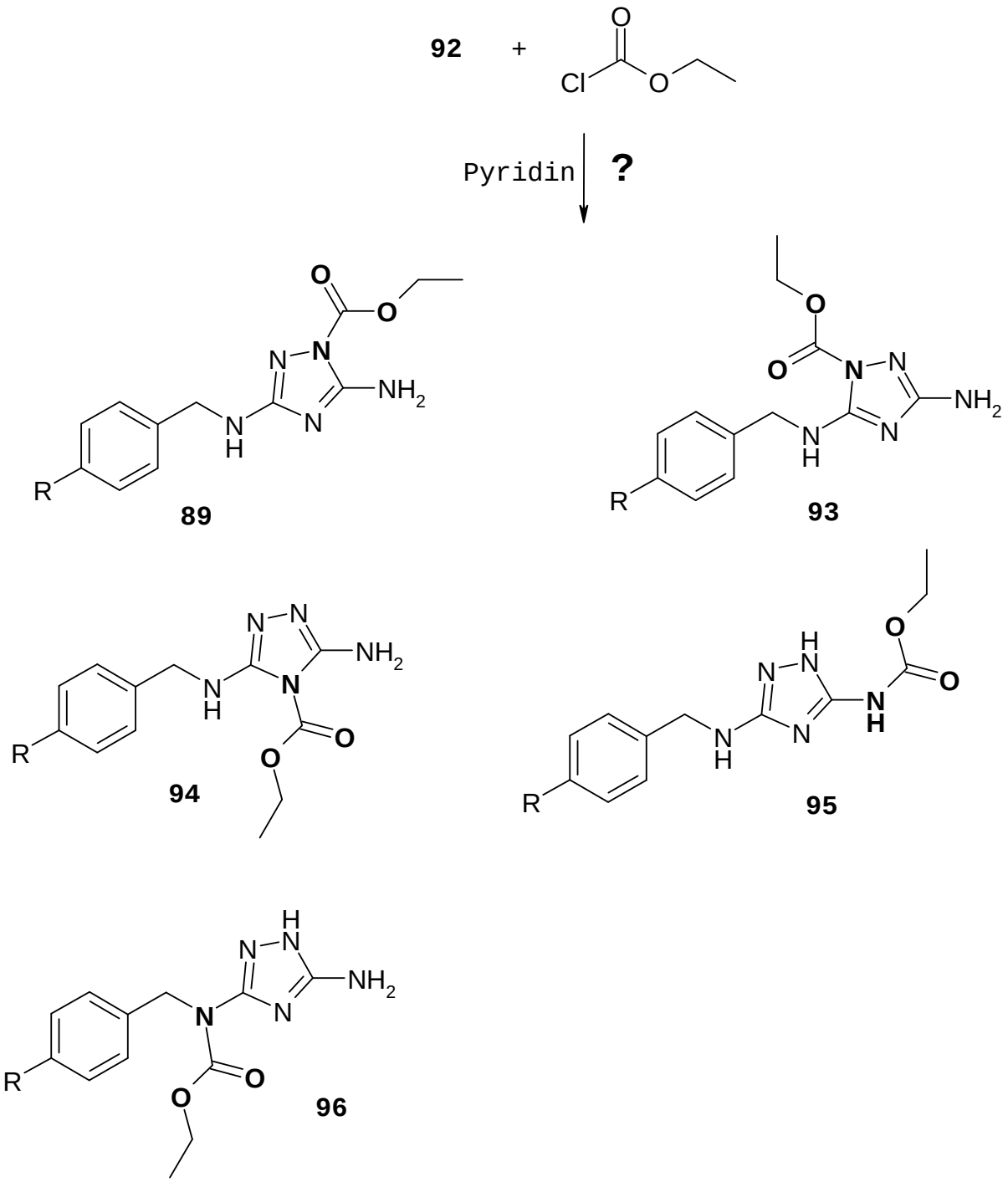
Da für die 1,2,4-Triazol-Derivate tautomere Formen **92A-C** entsprechend Schema 53 zu diskutieren sind, interessierte – auch

Schema 53 Tautomere Formen von Struktur **92**[201]



im Hinblick auf das zuvor beschriebene heterogene Acylierungsmuster der korrespondierenden 1,2,4-Triazine – die Acylierung von **92** mit Chlorethylormiat, wobei a priori mit der Entstehung der in Schema 54 zusammengefassten Monoacylprodukte **89** und **93-96** gerechnet werden konnte.

Schema 54 Theoretische Acylierungsprodukte von 1,2,4-Triazol-3,5-diaminen **92**



5.3 Acylierungsverhalten der 3,5-Diamino-1,2,4-triazole 92 gegenüber Säurechloriden

Aus der Vereinigung von **92a** mit Chlorethylformiat (1:1.1 Äquivalente, Eiskühlung) in Pyridin resultierten per fraktionierender Kristallisation **zwei** Produkte gleicher Elementzusammensetzung, deren IR- und ^{1}H NMR-Spektren jedoch deutliche Unterschiede offenbarten.
Da die ^{1}H NMR-Spektren jeweils Signale für eine freie (NH_2)- und eine benzylisch gebundene (NH)-Gruppe zeigen, können die Strukturen **95** und **96** (s. Schema 54) ausgeschlossen werden.

Abbildung 44 ^{1}H NMR- und IR-Spektrum des Konstitutionsisomer **A**

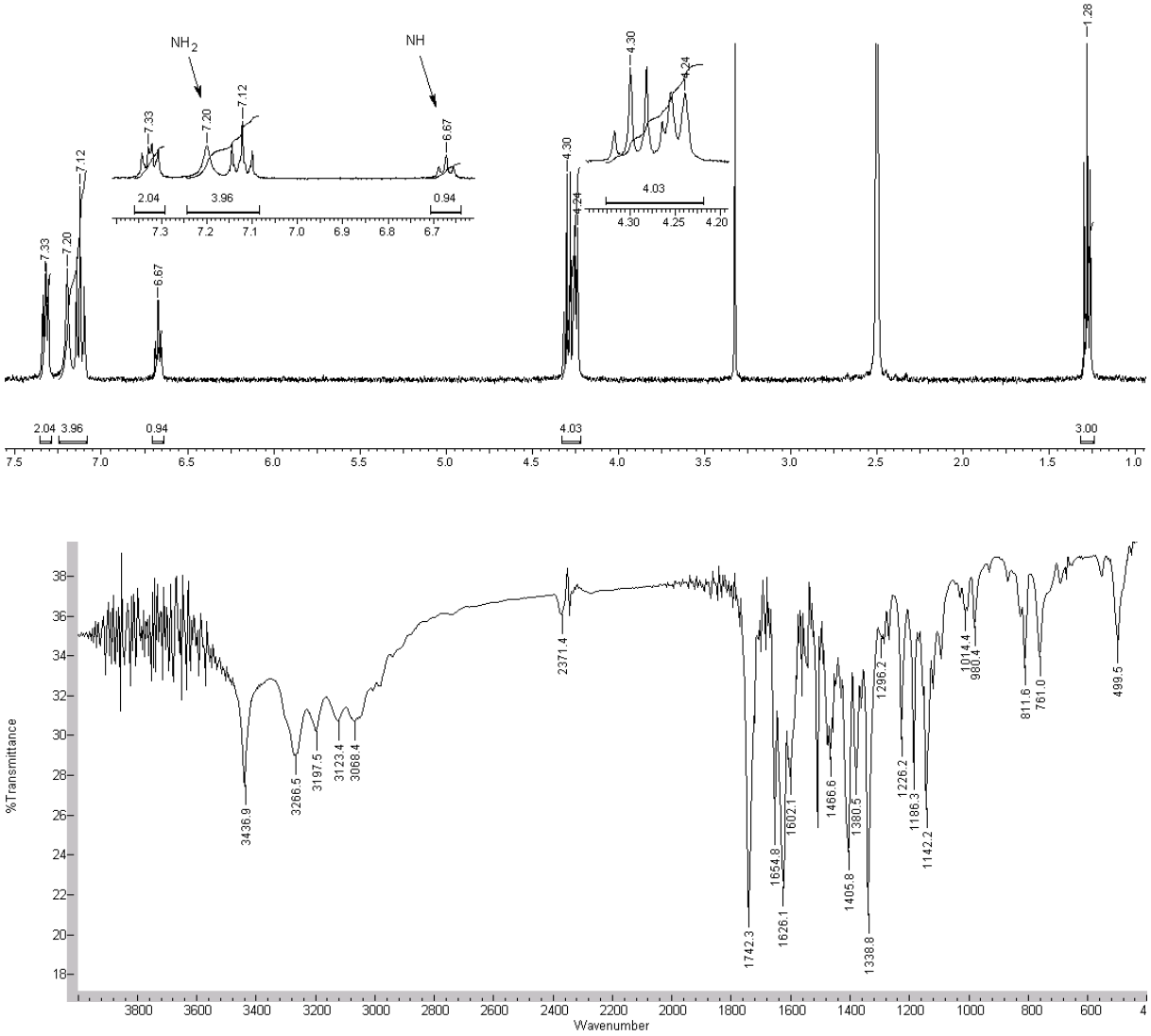
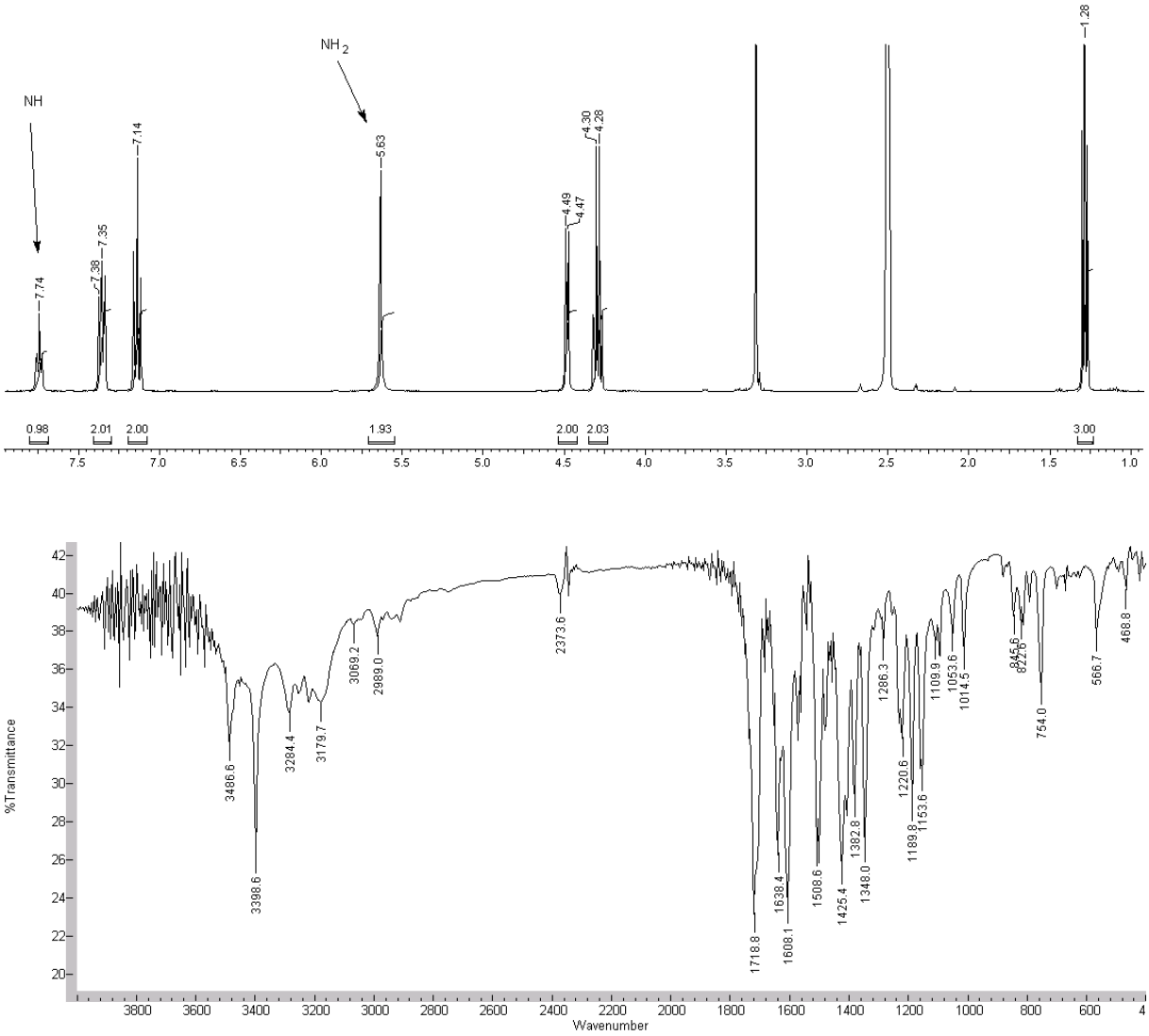
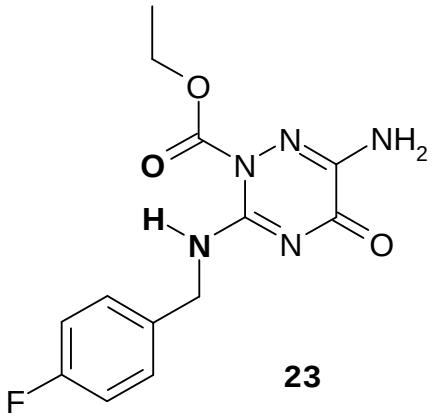


Abbildung 45 ^{1}H NMR- und IR-Spektrum des Konstitutionsisomer **B**

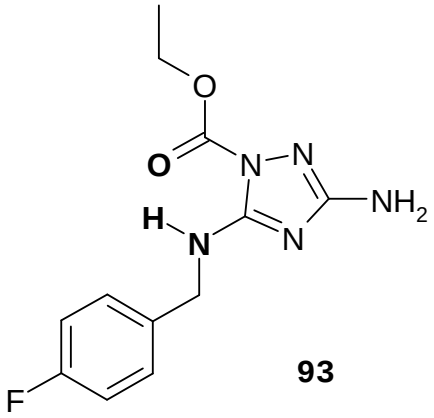


Im Vergleich zu Produkt **A** liegt das Signal der benzylisch gebundenen (NH)-Gruppierung von Produkt **B** um 1.1 ppm weiter im Tieffeld bei 7.7 ppm, wohingegen das (NH_2)-Signal von Produkt **B** um 1.6 ppm hochfeldverschoben bei 5.63 ppm erscheint.

Die Beobachtung einer Tieffeld-Verschiebung des benzylisch gebundenen NH-Signales aufgrund Einbindung in eine Wasserstoff-Brücke zum benachbarten Carbonyl-Sauerstoff-Atom und einer folglich schwächeren Abschirmung wurde zu Beginn dieser Ausführungen schon am Beispiel von Struktur **23** hervorgehoben (vgl. S. 38).



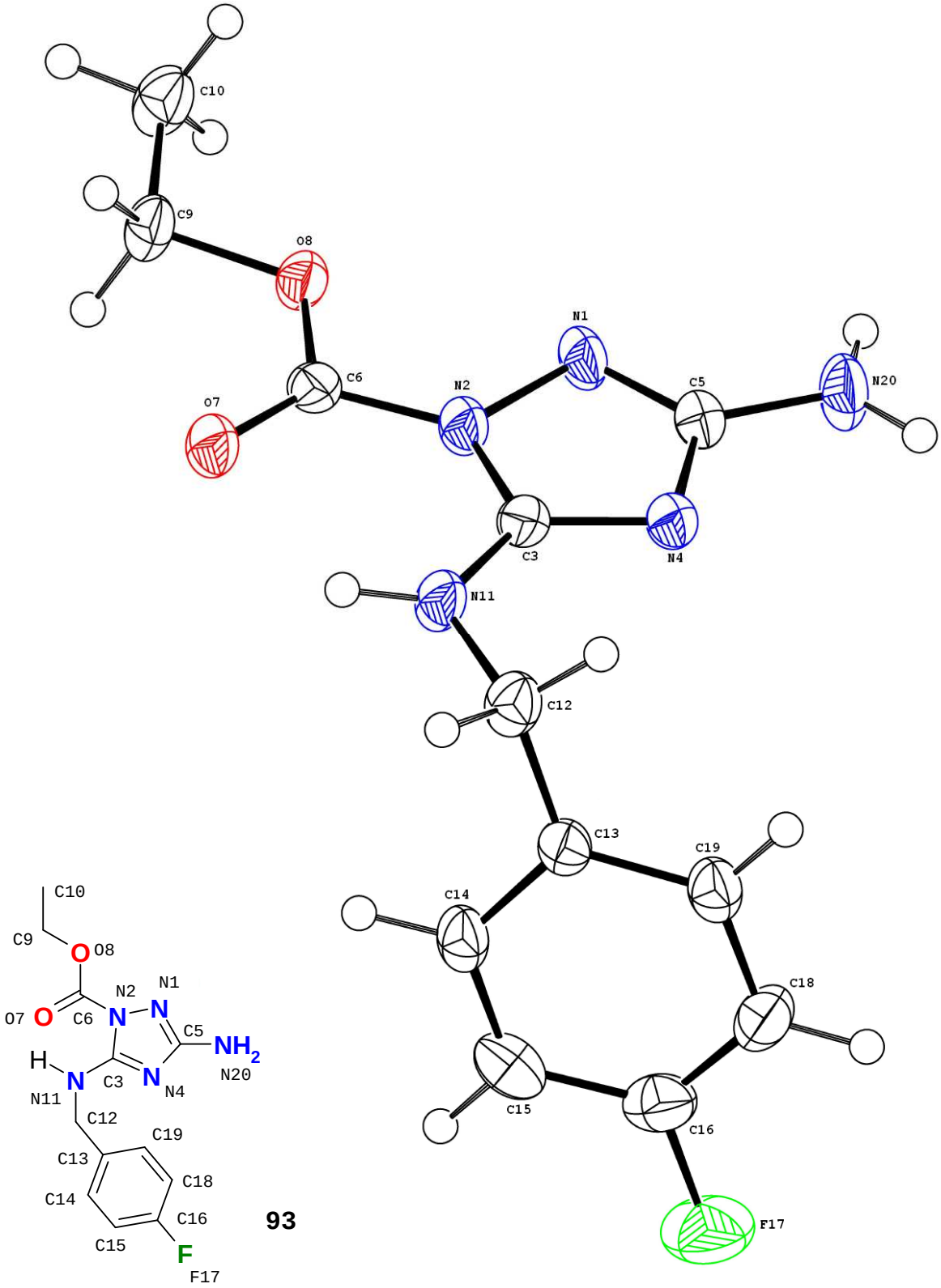
23



93

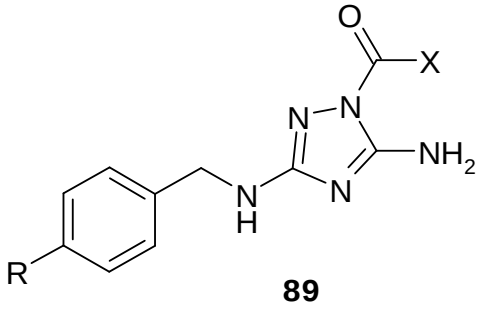
Wird dieser Befund auf die hier diskutierten ethoxycarbonylierten 1,2,4-Triazol-3,5-diamine **92** übertragen, so käme für Produkt **B** allein Struktur **93** in Betracht, die schließlich mit Hilfe einer Röntgenkristallstrukturanalyse auch eindeutig bestätigt werden konnte (s. Abb. 46).

Abbildung 46 Molekülstruktur von Ethyl-3-amino-5-(4-fluorbenzylamino)-1*H*-1,2,4-triazol-1-carboxylat (**93**)



Das ^{1}H NMR-Spektrum von Produkt **A** zeigt hingegen das Signal für die primäre Aminogruppe um 1.6 ppm tieffeldverschoben bei 7.2 ppm, wodurch die Nachbarschaft der (C=O)- mit der (NH_2)-Gruppe belegt wird. Durch Röntgenkristallstrukturanalyse konnte auch im Falle von Produkt **A** die Struktur sicher gestellt werden und das im Schema 54 formulierte, a priori denkbare Produkt **94** ausgeschlossen werden (s. Abb. 47).[1]

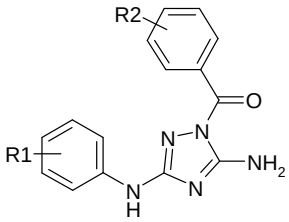
Tabelle 7 Hergestellte 1-Acyl-5-amino-3-(arylmethyl)amino-1*H*-1,2,4-triazole (**89a-f**)[2]



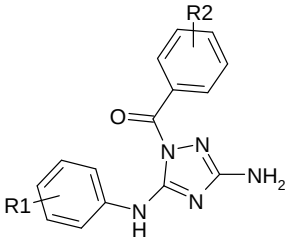
89

89	R	X	Ausb.[%]
a	Fluor	Ethoxy-	45
b	Fluor	Ethyl-	34
c	Fluor	Phenyl-	20
d	Methyl	Ethoxy-	35
e	CF_3	Ethoxy-	38
f	CF_3	Ethyl-	35

[1] 2007 wurden von der Firma *Rigel Pharmaceuticals*[179] zahlreiche Acyl-3,5-diamino-1,2,4-triazole als Axl-Inhibitoren patentiert (**LXVII** und **LXVIII**, Axl = receptor tyrosine kinase[203]), die, ausgehend von 3,5-Diamino-1,2,4-triazolen und verschiedenen Benzoylchloriden, als Haupt- und Nebenprodukte anfallen, dessen analytische Unterscheidung jedoch nicht weiter erläutert wird. Auffällig ist aber, dass das (NH_2)-Signal im Protonenspektrum der 5-Amino-Derivate **LXVII** gegenüber den 3-Amino-Derivaten **LXVIII** eine Tieffeldverschiebung von etwa 2 ppm erfährt, was mit meinen Befunden gut übereinstimmt.



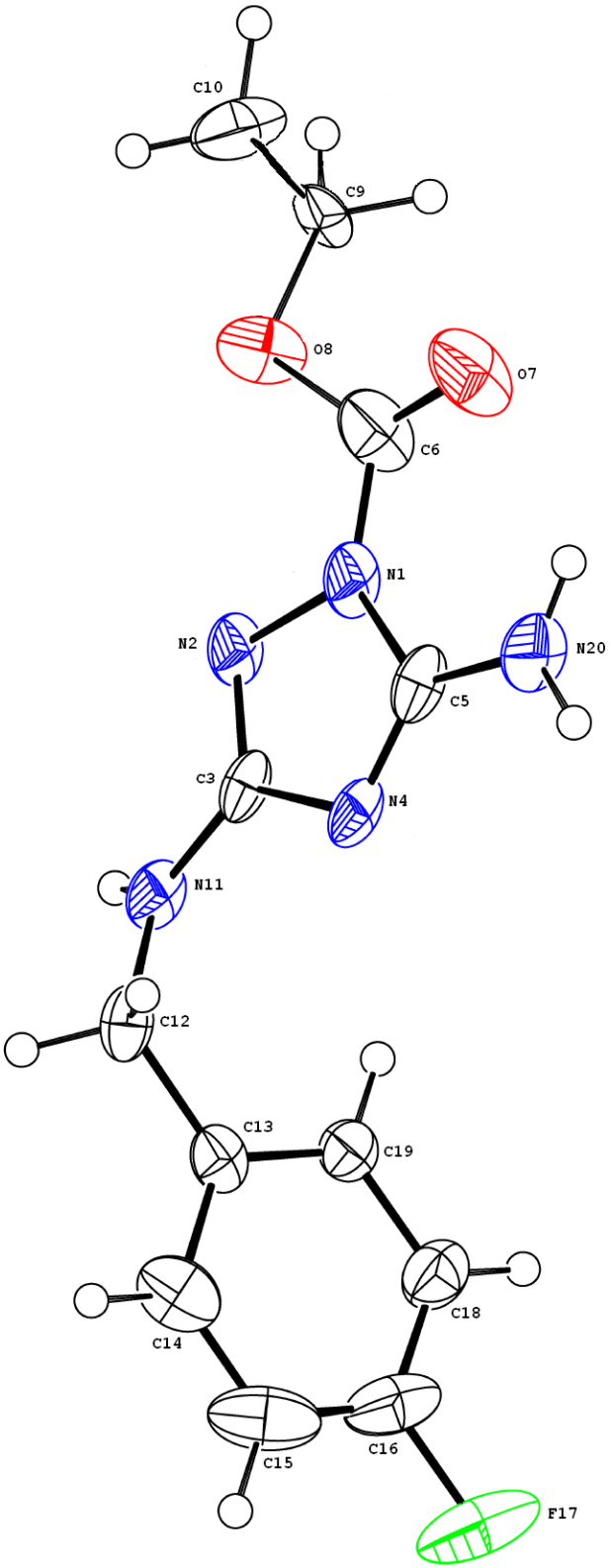
LXVII
Hauptprodukt

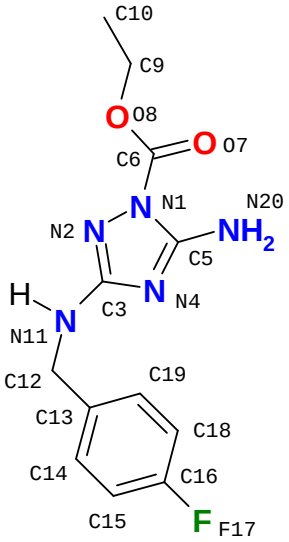


LXVIII
Nebenprodukt

[2] Dünnschichtchromatographische Untersuchungen deuten auf die Entstehung der jeweiligen Konstitutionsisomere **93** hin, die jedoch nur im Falle von **a** (R = F, X = Ethoxycarbonyl, Verbindung **93**) dem Reaktionsansatz in Reinform entzogen wurde.

Abbildung 47 Molekülstruktur von Ethyl-5-amino-3-(4-fluorbenzylamino)-1*H*-1,2,4-triazol-1-carboxylat (**89a**)





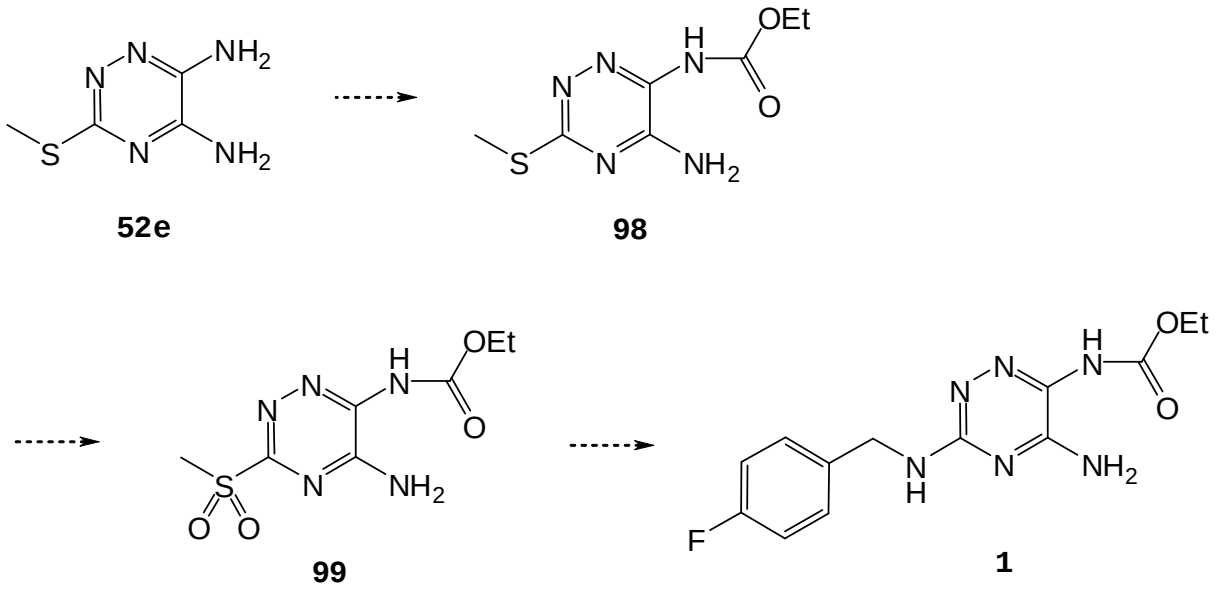
89a

6 Abschließende Diskussion

Das zunächst angestrebte Ziel, *Flupirtin*-Analoga mit zentralem 1,2,4-Triazin-3,5,6-triamin-Körper zu gewinnen, wurde bedauerlicherweise noch nicht erreicht, da die 3-aminosubstituierten 1,2,4-Triazin-Derivate unerwartetes Verhalten gegenüber Acylantien offenbarten und sich einer regioselektiven (Mono)Acylierung an der 6-ständigen (NH_2)-Gruppe entzogen. Die hier beschriebenen Acylierungen neuartiger aminosubstituierter 1,2,4-Triazine gewähren aber einen vertieften Einblick in die Reaktivität dieser bislang nicht bekannten Substanzklasse und eröffnen ein weites Feld an weiterführenden Untersuchungen, sowohl auf dem Gebiet der Heterocyclenchemie als auch der Wirkstoffchemie.

Ob möglicherweise auf dem nachfolgend skizzierten Wege durch Benzylaminolyse des 3-methylsulfonylierten 1,2,4-Triazin-Derivats **52e** das Zielprodukt **1** erschlossen werden kann, erscheint möglich und soll im Zuge weiterführender Untersuchungen geprüft werden (Schema 55).

Schema 55 Denkbare Synthesemöglichkeit für das 1,2,4-Triazin-Flupirtin-Analogon **1**

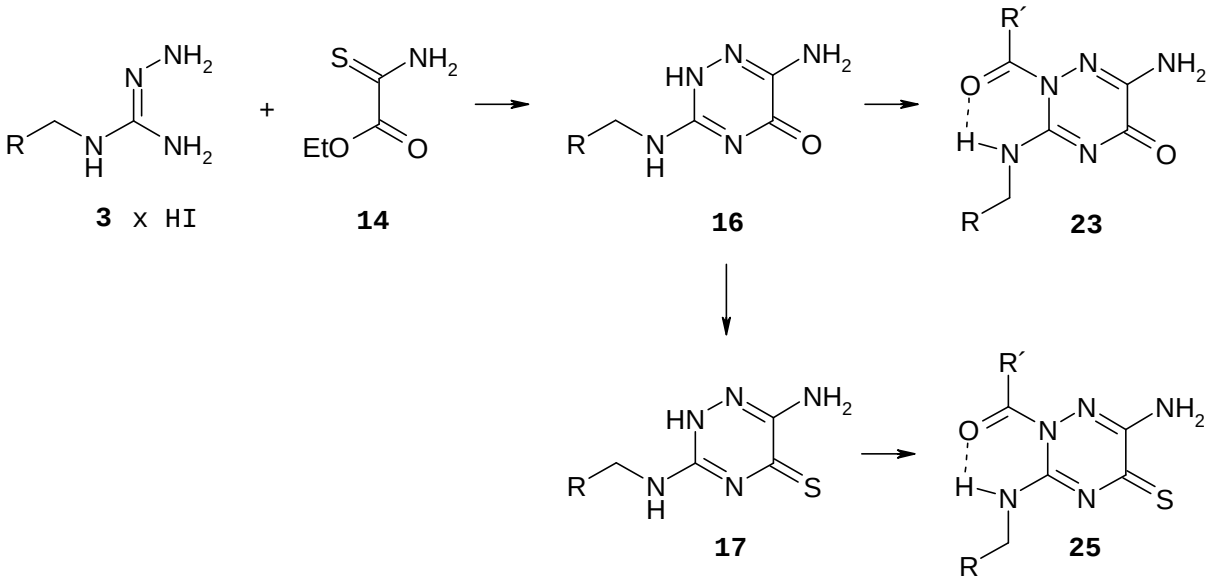


Hochinteressante Befunde der biologischen Untersuchungen (auf nähere Angaben muss hier wegen einer Geheimhaltungsvereinbarung verzichtet werden) weisen zahlreiche in dieser Dissertation aufgeführte Verbindungen als pharmakologisch reizvolle Leitstrukturen aus, die zu anschließenden Struktur-Aktivitäts-Untersuchungen herausfordern.

7 Zusammenfassung

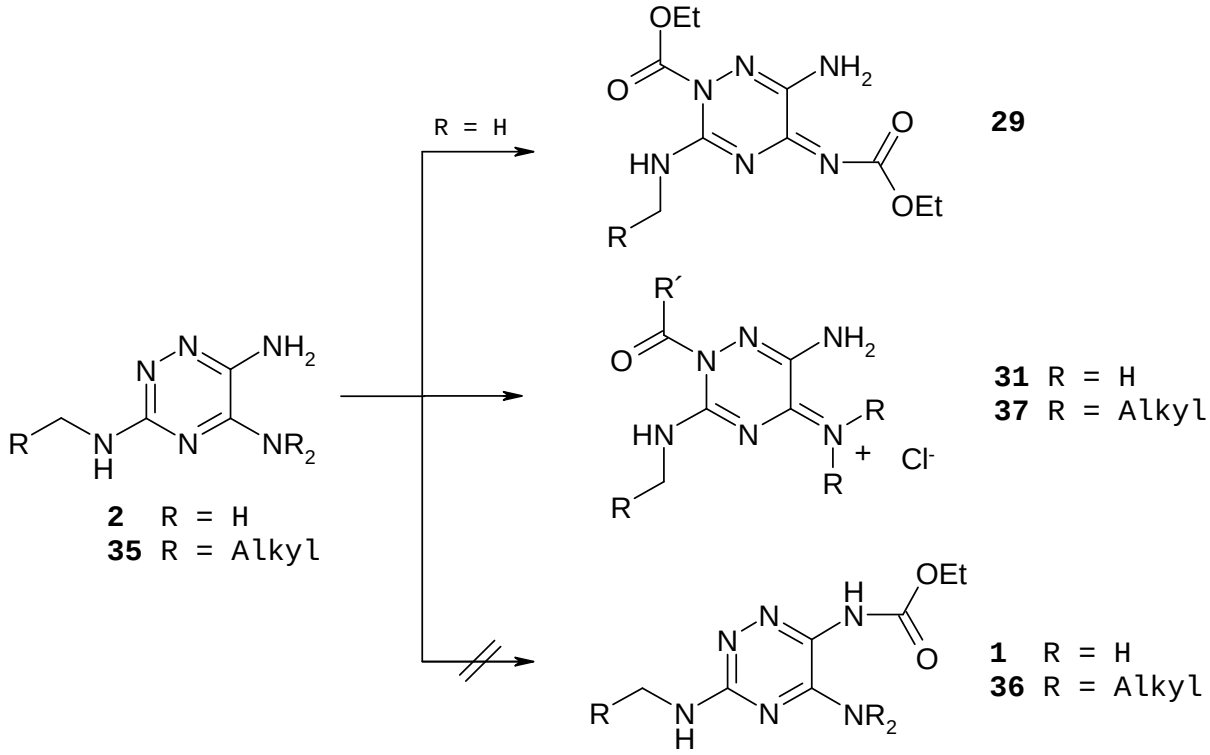
Die vorliegende wissenschaftliche Abhandlung ist der Synthese und Reaktivität von *Flupirtin*-Analoga mit 1,2,4-Triazin-Gerüst und 1,2,4-Triazol-Körper gewidmet.

Im ersten Teil der Arbeit wird die Synthese von 3-amino-substituierten 6-Amino-1,2,4-triazin-5(2*H*)-onen (**16**) beschrieben: Durch Reaktion von Aminoguanidin-Hydroiodiden mit Ethyl-2-amino-2-thioxo-acetat (**14**) und Kaliumcarbonat in Dimethylsulfoxid im Ultraschallbad konnten die angestrebten 3-aminosubstituierten 6-Amino-1,2,4-triazin-5(2*H*)-one (**16**) erschlossen werden. Deren Umsetzung mit verschiedenen Acylantien erbrachte überraschenderweise N2-acylierte 1,2,4-Triazin-Derivate **23**, deren Struktur durch Spektroskopie und Röntgenkristallstrukturanalyse gesichert werden konnte.



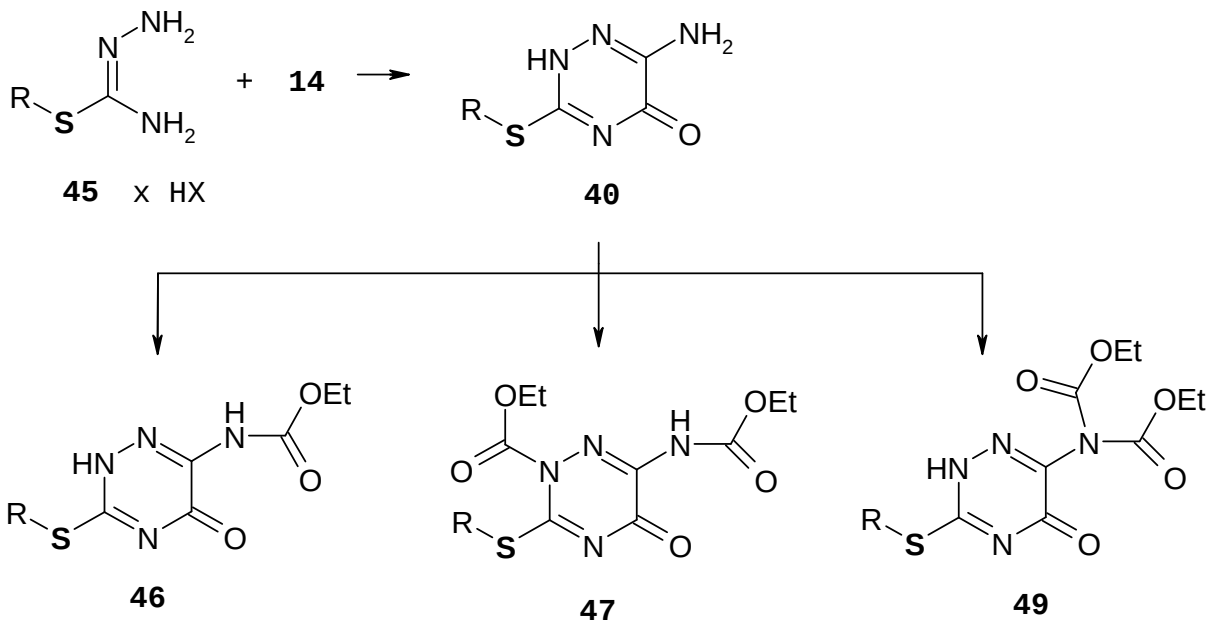
Durch Behandlung der 1,2,4-Triazin-Derivate **16** mit Diphosphorpentasulfid im Ultraschallbad waren in guter bis sehr guter Ausbeute die korrespondierenden 3-aminosubstituierten 6-Amino-1,2,4-triazin-5(2*H*)-thione (**17**) zugänglich, deren Acylierung ebenfalls zu den betreffenden N2-acylierten Vertretern **25** führte.

Durch Umwandlung der 1,2,4-Triazin-5(2*H*)-thion-Derivate **17** in die korrespondierenden 5-Methylmercapto-1,2,4-triazin-Derivate mit nachfolgender Ammonolyse konnten die 1,2,4-Triazin-3,5,6-triamin-Abkömmlinge **2** erschlossen werden. In Abhängigkeit von den Reaktionsbedingungen führte die Acylierung von **2** zu diacylierten Produkten vom Typ **29** oder aber monoacylierten Derivaten mit der Konstitution **31**. In keinem Fall konnte das erwartete 1,2,4-Triazin-Analogon von Flupirtin (**1**) erhalten werden.

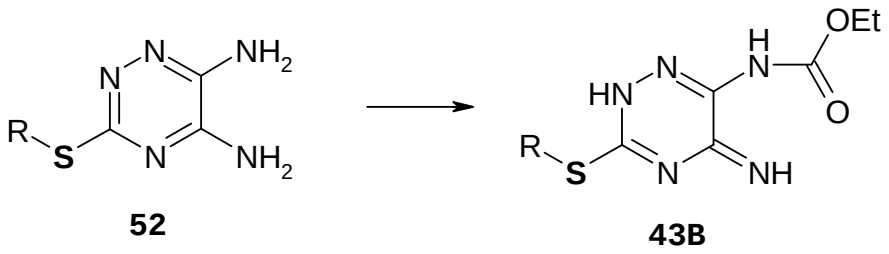


Die durch Dimethylaminolyse bzw. Morpholinolyse des 5-Methylmercapto-1,2,4-triazin-Derivates erhältlichen 5-Dialkylamino-1,2,4-Triazin-Abkömmlinge **35** bildeten mit Chlorethylformiat in Tetrahydrofuran auch N2-acylierte 1,2,4-Triazin-Verbindungen vom Typ **37**, deren Struktur durch Röntgenkristallstruktur-analyse eindeutig gesichert wird.

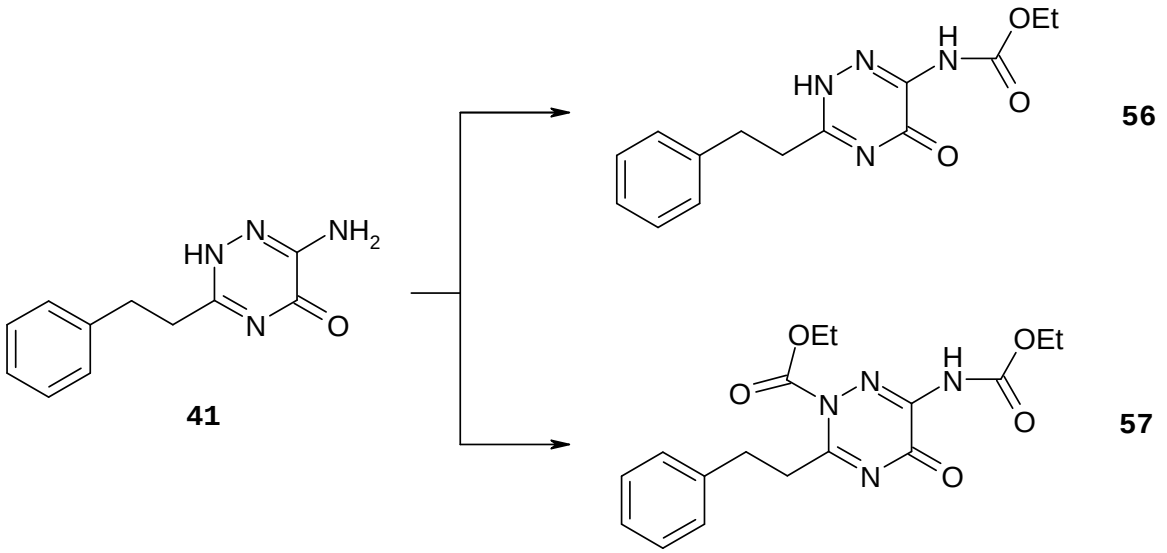
Aus der Reaktion von *S*-(Ar)alkyl-isothiosemicarbazid-Hydrobromiden (**45**) mit Ethyl-2-amino-2-thioxo-acetat (**14**) wurden 3-(Ar)alkylmercapto-1,2,4-triazin-5(2*H*)-one (**40**) in guter Ausbeute gewonnen, die als Schwefel-Analoga von **16** anzusehen sind. Die Acylierung dieser Verbindungen erbrachte ein Produktgemisch von **46**, **47** und **49**.



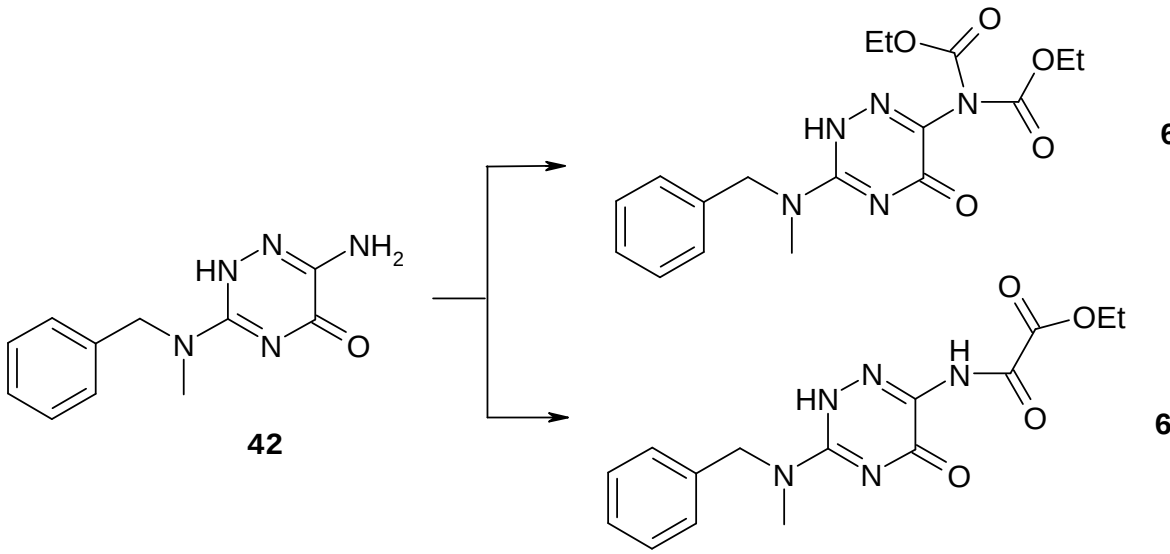
Die Thionierung und anschließende Methylierung von **40** lieferte die betreffenden 5-Methylmercapto-1,2,4-triazin-Derivate, die mit Ammoniak unter Eliminierung von Methylmercaptan den Verbindungstyp **52** erbringen. Aus der Umsetzung mit Ethyl-pyrocarbonat resultierten die 3-mercaptosubstituierten Ethyl-5-imino-2,5-dihydro-1,2,4-triazin-6-ylcarbamate **43B**.



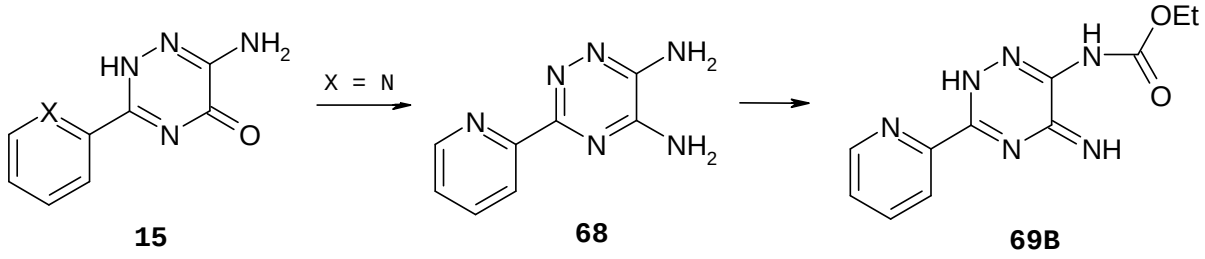
Die Synthese des carbalogen Derivats (**41**) von **16** erfolgte entsprechend Schema 30. In Abhängigkeit von den Reaktionsbedingungen ließ sich **41** zu **56** und **57** acylieren.



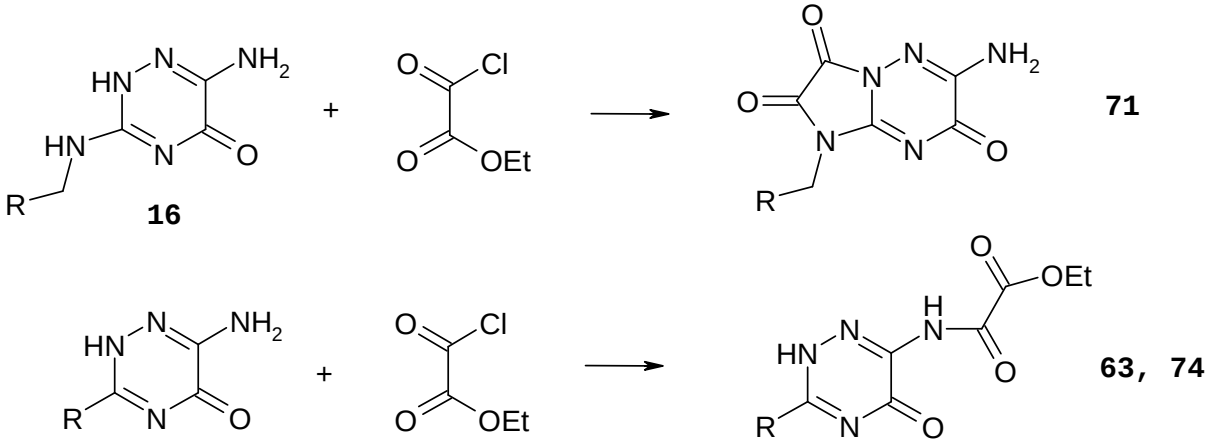
Die glatt verlaufende Cyclokondensation der *N*[1]-Amino-*N*[2]-benzyl-*N*[2]-methyl-guanidin-hydroiodide mit **14** führte zu den 1,2,4-Triazinen mit tertiärer Aminstruktur in Ringposition 3 (**42**), deren Umsetzung mit Chlorethylformiat zum 1,2,4-Triazin-Derivat **62** führte; dagegen wurde bei der Reaktion von **42** mit Oxalsäureethylesterchlorid ausschließlich das monoacylierte Produkt **63** ausgebildet.



Die Reaktion von Aryl-Amidrazonen mit **14** ergab zunächst 1,2,4-Triazin-Derivate vom Typ **15**, welche durch Thionierung, anschließende Methylierung und Ammonolyse in das 3-aryl-substituierte 1,2,4-Triazin-5,6-diamin **68** umgewandelt werden konnten. Die Umsetzung von **68** mit Ethylpyrocarbonat lieferte ausschließlich das Derivat **69B**.



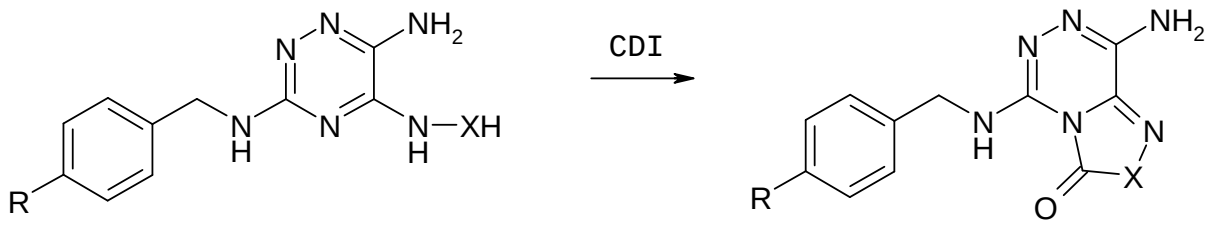
Durch Behandlung von **16** mit Oxalsäureethylesterchlorid konnten die neuartigen imidazo-kondensierten 1,2,4-Triazin-Derivate **71** erschlossen werden. Trägt der 1,2,4-Triazin-Körper in 3-Stellung keine *sekundäre* Aminogruppe, sondern eine tertiäre Aminogruppe oder einen (Ar)alkyl-mercapto-, Phenethyl- oder Aryl-Rest wird ausschließlich die (NH_2)-Gruppe in 6-Stellung des 1,2,4-Triazin-Derivates acyliert.



R = Benzyl(methyl)amino, (Ar)alkylmercapto, Phenethyl, Aryl

Aus den Thioxo-Derivaten **17** bzw. **66** waren durch Hydroxylaminolyse bzw. Hydrazinolyse die 1,2,4-Triazin-Derivate **77** und

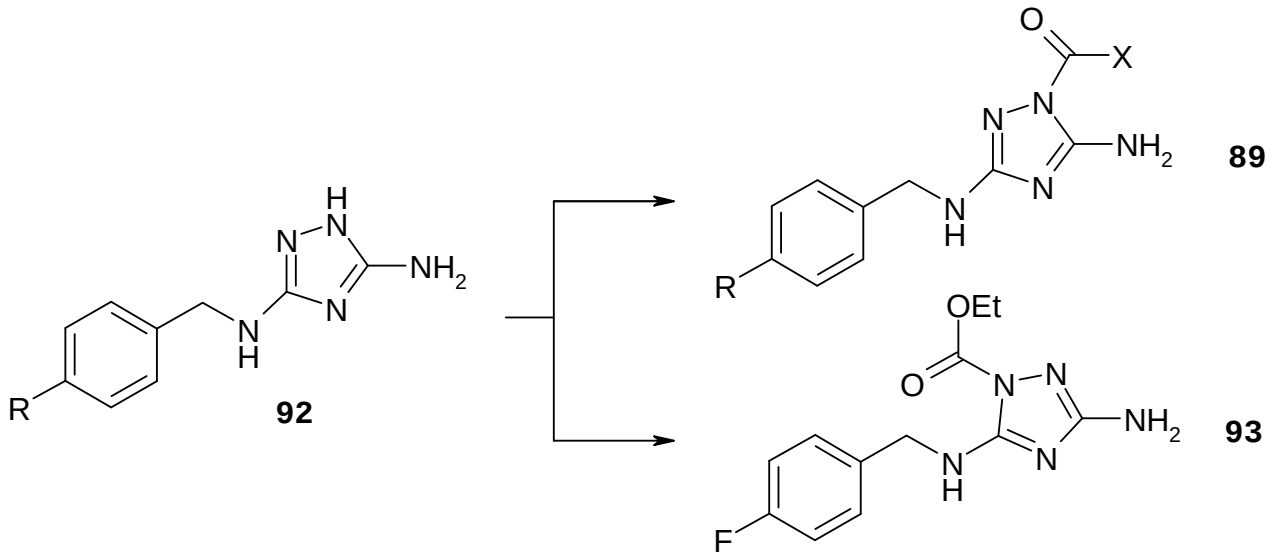
80 zugänglich, welche durch Behandlung mit 1,1´-Carbonyldiimidazol in Tetrahydrofuran in die bicyclischen Vertreter **79** oder **82** umgewandelt werden konnten.



77 X = O
80 X = NH

79 X = O
82 X = NH

Abschließend wurden auch 1,2,4-Triazol-Analoga **89** des formal ringverengten *Flupirtins* hergestellt: Durch Umsetzung von Benzylaminen mit Diphenylcyancarbonimidat und Hydrazinolyse wurden die 3,5-Diamino-1,2,4-triazole **92** erhalten. Die Acylierung von **92** mit Chlorethylformiat in Pyridin lieferte ein Produktgemisch der beiden Substanzen **89** und **93**, deren Konstitution durch Spektroskopie bzw. Röntgenkristallstrukturanalyse gesichert wurde.



92

89

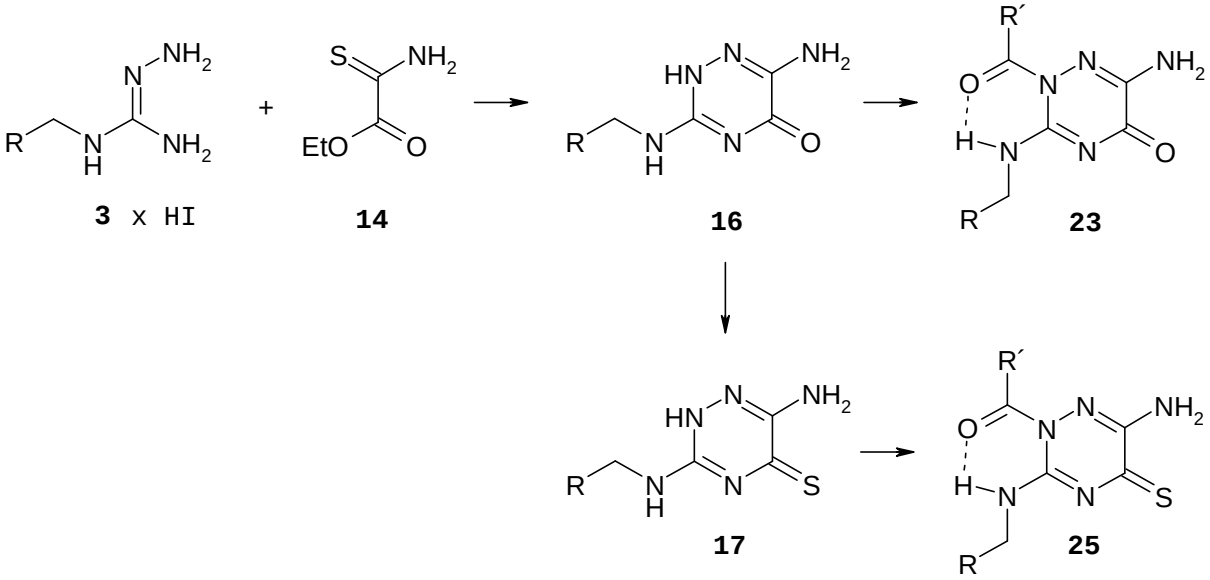
93

Zahlreiche der in dieser Arbeit aufgeführten Verbindungen zeigten in vitro und in vivo interessante Bioreaktivität, die wegen einer Geheimhaltungsvereinbarung nicht offengelegt werden darf.

8 Summary

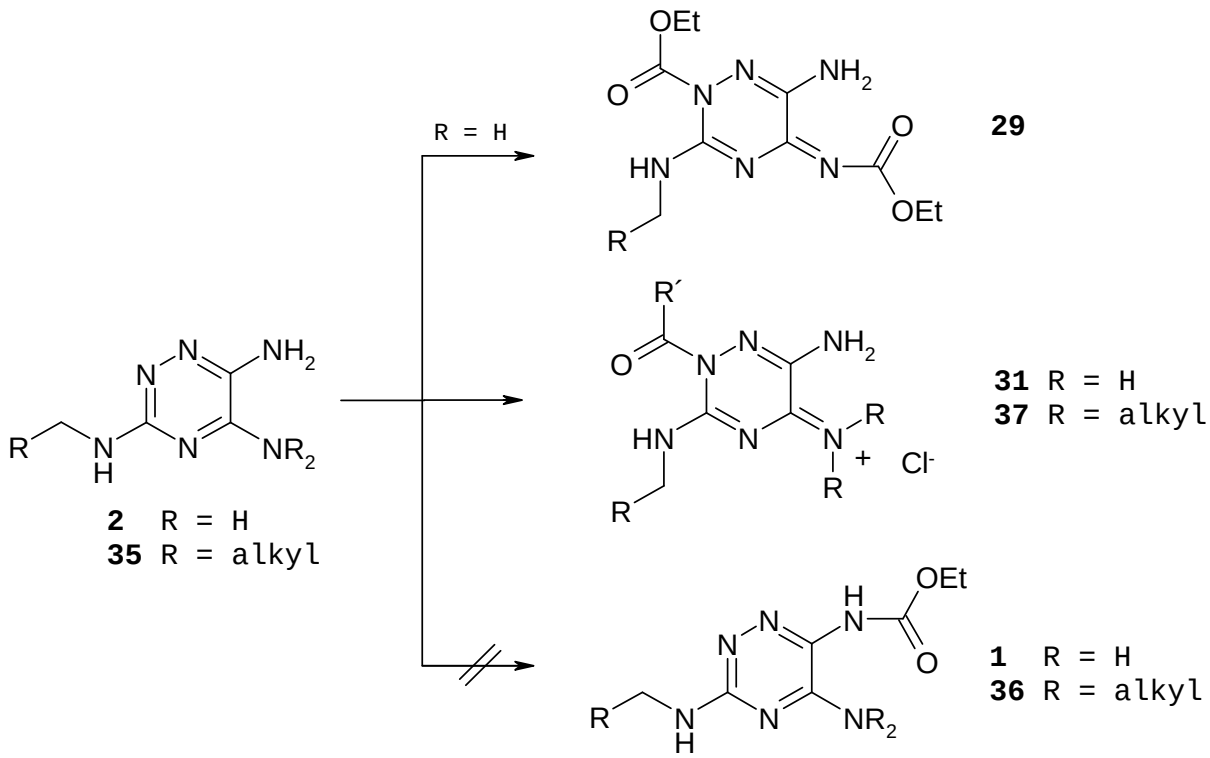
The present thesis deals with the synthesis and reactivity of *flupirtine* analogs containing a 1,2,4-triazine or 1,2,4-triazole core.

The first chapter describes the synthesis of 3-amino-substituted 6-amino–1,2,4-triazin-5(2*H*)-ones (**16**). Reaction of aminoguanidine hydroiodides **3** with ethyl 2-amino-2-thioxo-acetate (**14**) and potassium carbonate in dimethyl sulfoxide and ultrasonic irradiation provided the aimed 1,2,4-triazines **16** in moderate yields. Acylation of **16** afforded unexpectedly N2-acylated 1,2,4-triazine derivates **23**. The structure of compounds **23** was confirmed by spectroscopy and X-ray analysis.



Treatment of compounds **16** with diphosphorus pentasulfide gave the corresponding 5-thioxo derivates **17**. Acylation of **17** also delivered exclusively N2-acylated 1,2,4-triazine derivates **25**.

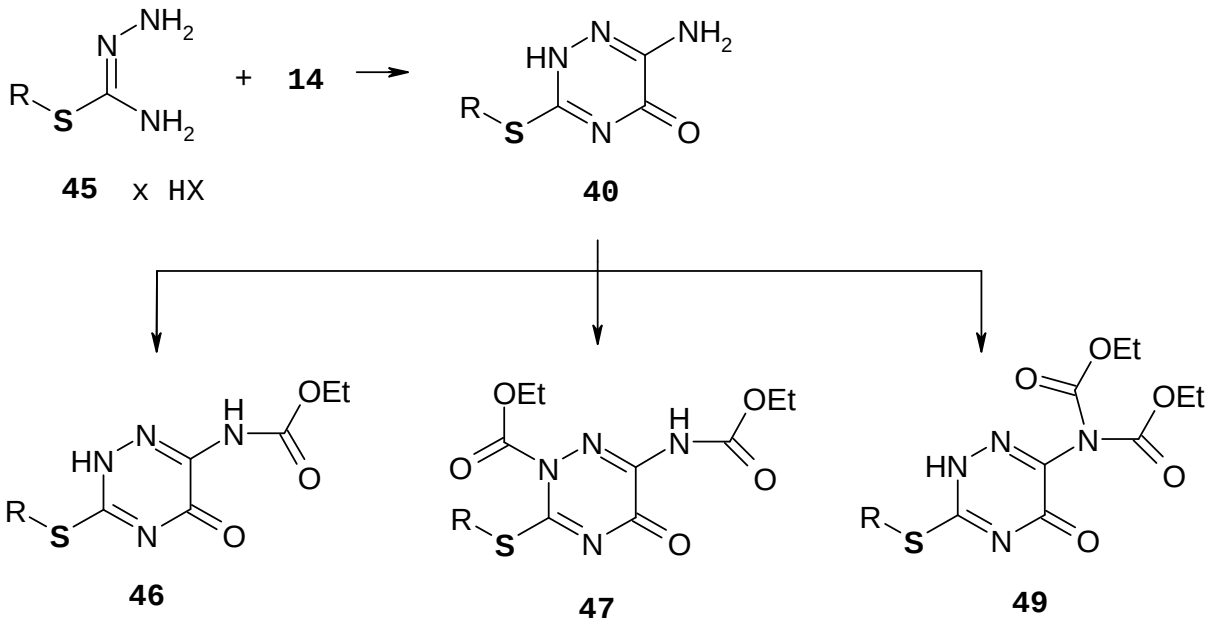
Conversion of the 5-thioxo-1,2,4-triazine derivates **17** to the corresponding 5-methylmercapto-1,2,4-triazines, followed by ammonolysis afforded the 3,5,6-triamino-1,2,4-triazines **2**. Depending on the reaction conditions acylation of **2** produced diacylated 1,2,4-triazine derivates of type **29** or monoacylated 1,2,4-triazine derivates of type **31**.



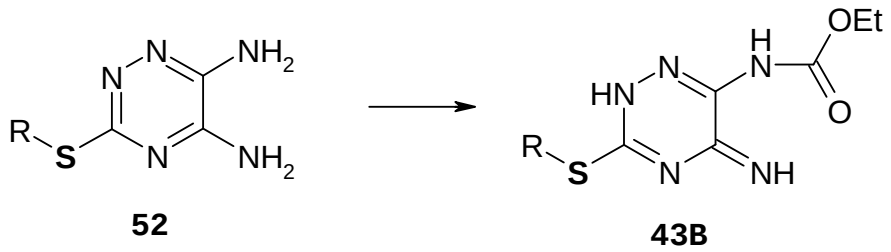
Reaction of 5-methylmercapto-1,2,4-triazines with dimethylamine or morpholine, respectively, yielded 1,2,4-triazine derivates **35**. Treatment of **35** with ethyl chloroformate in tetrahydrofuran gave N2-acylated 1,2,4-triazine derivates of type **37**, the structure of which was proven by X-ray analysis.

The reaction of *S*-(ar)alkylisothiosemicarbazide hydrobromides (**45**) with ethyl 2-amino-2-thioxo-acetate (**14**) furnished 3-(ar)alkylthio-1,2,4-triazines **40**, which can be regarded as sulfur-analogs of **16**.

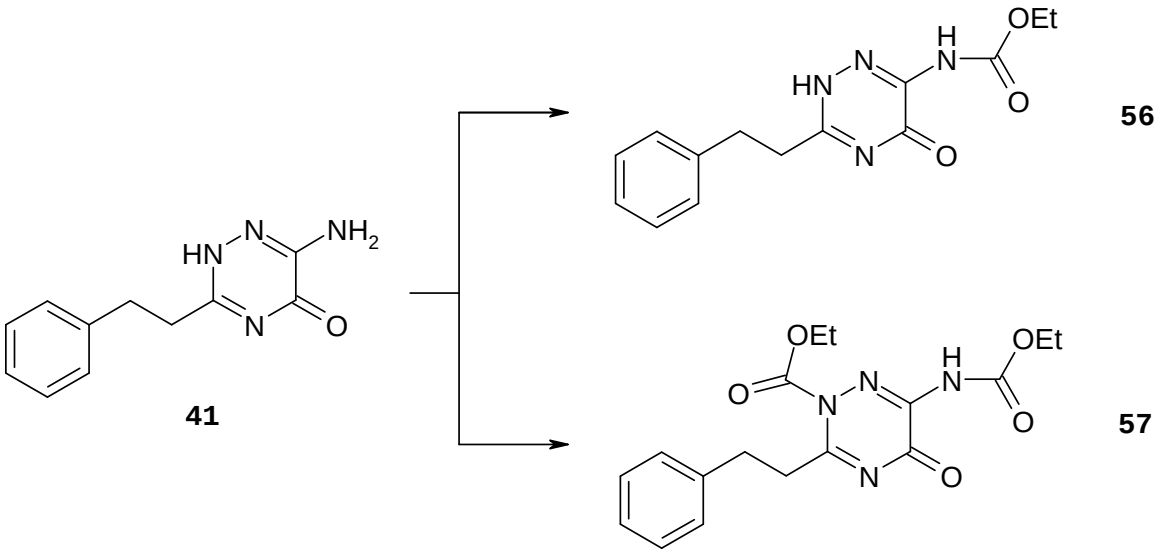
The acylation of **40** afforded a mixture of monoacylated (**46**) and diacylateted (**47**, **49**) 1,2,4-triazine derivates.



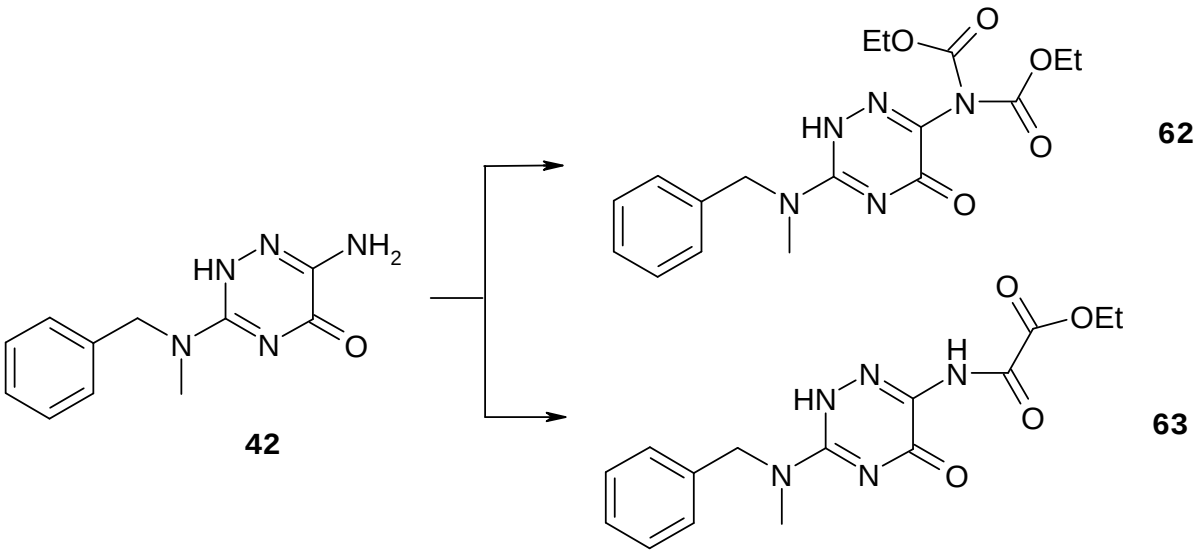
Thionation and subsequent methylation of compounds **40** produced the respective 5-methylmercapto-1,2,4-triazines, which upon treatment with ammonia gave **52** in good yields. Treatment of **52** with diethyl dicarbonate furnished 6-acylamino-1,2,4-triazine derivates **43B**.



Ethoxycarbonylation of **41** (a carba-analog of compound **16**) produced in dependence on the reaction conditions the products **56** or **57**.

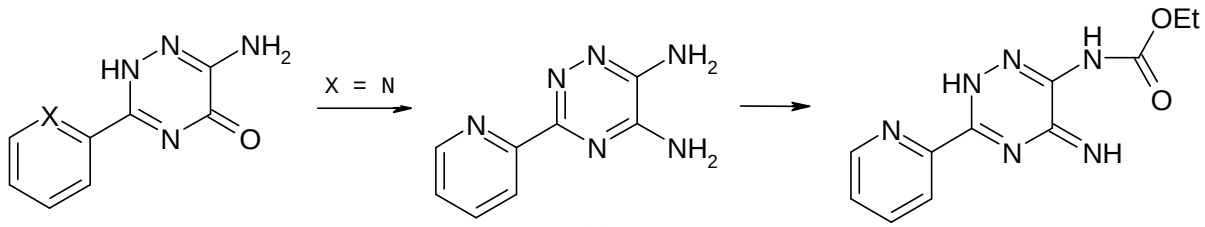


Cyclocondensation of the N^1-amino-N^2-benzyl-N^2-methyl-guanidine hydroiodides with ethyl 2-amino-2-thioxo-acetate (**14**) gave 1,2,4-triazines **42** with tertiary amine functionality in ring position 3. Acylation of **42** with ethyl chloroformate afforded **62**. In contrast, the reaction of **42** with ethyl oxalyl chloride produced exclusively **63**.



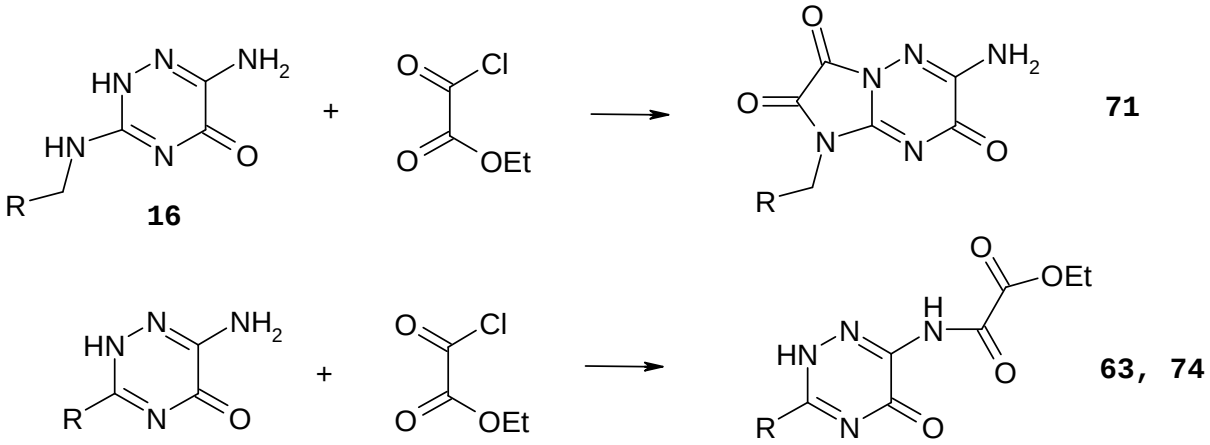
From the reaction of aryl-amidrazones with ethyl 2-amino-2-thioxo-acetate 1,2,4-triazine derivates of type **15** were

obtained, which upon thionation, subsequent methylation and ammonolysis produced 3-arylsubstituted 1,2,4-triazin-5,6-diamines **68**. Reaction of **68** with diethyl dicarbonate furnished exclusively product **69B**.



15 **68** **69B**

Novel imidazo-condensed 1,2,4-triazines **71** have been obtained from the reaction of **16** with ethyl 2-chloro-2-oxoacetate. Replacement of the secondary amino group by a tertiary amin functionality or an (ar)alkylmercapto, phenethyl or aryl moiety gave exclusively 6-acylamido-1,2,4-triazines (**63**, **74**).

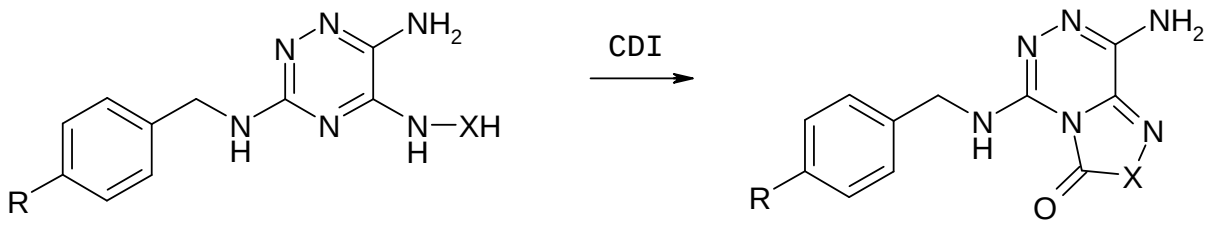


16 **71**

15, 40, 41 **63, 74**

R = benzyl(methyl)amino, (ar)alkylmercapto, phenethyl, aryl

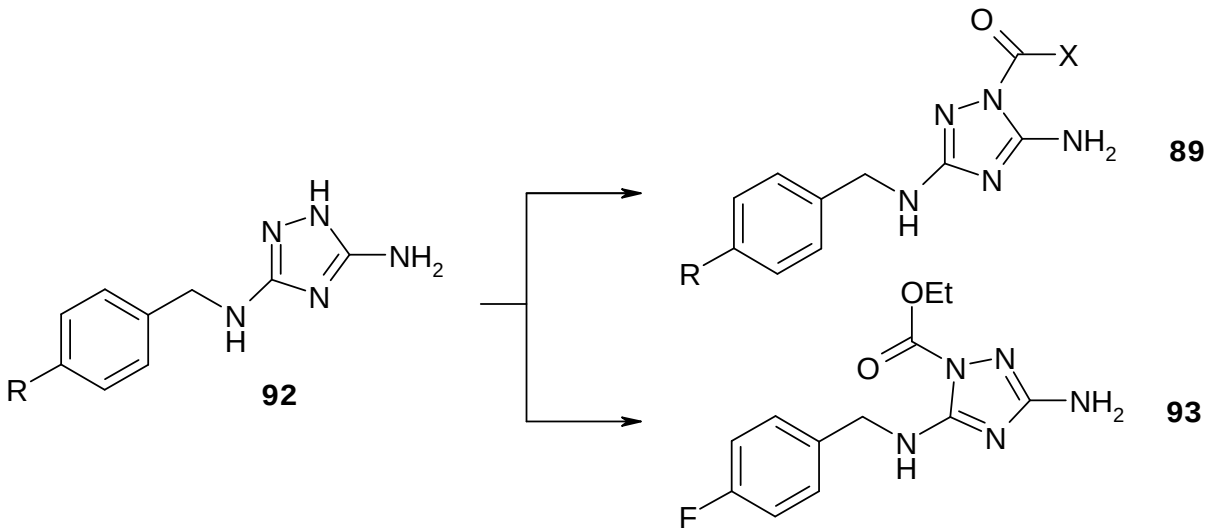
Hydroxylaminolysis and hydrazinolysis of **17** and **66** afforded the 1,2,4-triazine derivates **77** and **80**, which were converted by 1,1´-carbonyldiimidazole into the bicyclic systems **79** or **82**.



77 X = O
80 X = NH

79 X = O
82 X = NH

In addition to 1,2,4-triazine analogs of *flupirtine* also some ring contracted 1,2,4-triazole analogs have been prepared: reaction of benzylamines with diphenyl cyanocarbonimidate followed by hydrazinolysis yielded 3,5-diamino-1,2,4-triazoles **92**. Acylation of **92** with ethyl chloroformate in pyridine produced concurrently compounds **89** and **93**, the structure of which was proven by spectroscopy and X-ray analysis.



Several prepared compounds displayed remarkable in vitro and in vivo activity which unfortunately can not be disclosed here because of secrecy agreements.

9 Experimenteller Teil

9.1 Verzeichnis der Geräte und Analysemethoden

Schmelzpunktapparaturen

Mettler FP 62 (für klarschmelzende Verbindungen mit Schmelzpunkt <300°C)[1], ansonsten Electrothermal 9100 (unkorrigiert)

IR-Spektren

Varian 800 FT-IR, vermessen als KBr-Pressling (wenn nicht anders angegeben) oder als Film auf NaCl-Fenster

^{1}H NMR-Spektren

Bruker AMX 400 (400 MHz), chemische Verschiebung mit δ-Werten in ppm, innerer Standard: Tetramethylsilan (TMS), Ermittlung der Protonenverhältnisse durch Integration, Nachweis von NH- und OH-Protonen durch Austausch mit D_2O. Die durch Spin-Kopplung hervorgerufenen Signalmultiplizitäten werden wie folgt abgekürzt: s = Singulett, bs = breites Singulett, d = Dublett, t = Triplett, bt = breites Triplett, q = Quartett, m = Multiplett. Angabe der Beträge der Kopplungskonstanten *J* in Hertz (Hz).

^{13}C NMR-Spektren

Bruker AMX 400 (100.6 MHz), chemische Verschiebung mit δ-Werten in ppm, innerer Standard: Tetramethylsilan (TMS). Die Spektren wurden nach dem DEPT-Verfahren und breitbandentkoppelt aufgenommen. Es wurden folgende Abkürzungen verwendet: tert. aromat. = tertiäres, aromatisches C-Atom; quart. aromat. = quartäres, aromatisches C-Atom; $C_{quart.}$ = quartäres C-Atom.

[1] Wenn nicht anders angegeben, wurden die Schmelzpunkte mit diesem Gerät gemessen.

^{15}N NMR-Spektren

Bruker AVANCE 400 (40.54 MHz), 5 mm BBI-Probenkopf mit z-Gradient, Standard Bruker Gradienten-HSQC sensitive enhanced bzw. Gradienten-HMBC Pulssequenz.

Massenspektren

Massenspektrometer MAT 311A, Quellentemperatur 200°C, Elektronenstoß-Ionisation (EI), Elektronenbeschleunigung: 70eV, Einheit *m/z* (Quotient aus der Masse *m* und der Ladung *z*)

Röntgenkristallstruktur-Analysen

Bruker SMART APEX CCD, Strahlung Mo-Kα, Wellenlänge 0.71073 Å, Temperatur 100K (Oxford Cryosystem, 700 series Cryostream Cooler)

Elementar-Analysen

C,H,N,S: EA 1108 CHNS-O, 1020°C, Angabe der berechneten (ber.) und gefundenen (gef.) Werte in Prozent.

Dünnschichtchromatographie

DC-Mikrokarten Polygram® SIL G/UV254, Firma Macherey-Nagel, Düren, Schichtdicke: 0.2 mm Kieselgel. Die Chromatographie wurde über eine Laufstrecke von 6 cm ohne Kammersättigung durchgeführt.

Säulenchromatographie

Kieselgel MP Silica 100-200, aktiv 60Å

Trockenmittel für organische Phasen

Magnesiumsulfat Hydrat

Eisen(III)-chlorid-Reaktion

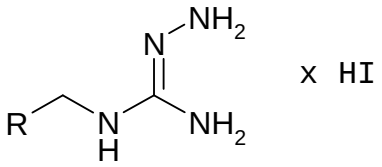
1 mg Substanz wird mit 0,1 mL einer einprozentigen ethanolischen Eisen(III)-chlorid-Lösung versetzt.

9.2 Allgemeine Arbeitsvorschriften (AAV) und experimentelle Daten der hergestellten Verbindungen

9.2.1 Verbindungen aus Kapitel 2

AAV 1 *N*[1]-Amino-*N*[2]-arylmethyl-guanidin-hydroiodide (**3a-h**):

20 mmol *S*-Methyl-isothiosemicarbazid-hydroiodid[80] (**7**) (vgl. **AAV 11**) werden in 20 mL Isopropylalkohol suspendiert und 21 mmol des entsprechenden Arylmethylamins dazugegeben. Der Reaktionsansatz wird für 10 Stunden gelinde erwärmt (40°C), wobei sich eine pinkfarbene Suspension bildet. Anschließend wird für zwei Tage bei Raumtemperatur belassen, um anschließend den entstandenen Feststoff abzutrennen. Die Mutterlauge wird eingeengt und das gewünschte, meist schwachrosa gefärbte Produkt aus Isopropylalkohol, Ethylacetat und wenig Diethylether in der Kälte gefällt.



3	R	Ausb. [%]	Schmp [°C](Lit.)	IR [cm^{-1}]	Lit.
a	4-Fluor-Ph	93	148	3400-2950, 1678, 1648	[120]
b	4-Chlor-Ph	85	130	3450-2950, 1660-1648	[120]
c	Ph	87	114 (123[79])	3350-2930, 1665, 1637	[79, 120]
d	4-Methyl-Ph	71	122	3400-2990, 1676, 1648	[120]
e	Thiophen-2-yl	42	94	3420-2860, 1648	-
f	Ph-CH_2	52	188	3400-2720 1656	[120]
g	4-Fluor-Ph-CH_2	80	als Öl eingesetzt	3420-3100, 1638	-
h	2,4-Difluor-Ph	37	124	3440-2890, 1655	-

AAV 2 3-Aminosubstituierte 6-Amino-1,2,4-triazin-5(2*H*)-one (**16a-h**):

5 mmol des entsprechenden Aminoguanidin-hydroiodids (**3**) werden mit 5.1 mmol Kaliumcarbonat in 10 mL Dimethylsulfoxid gelöst und 5 mmol Ethyl-2-amino-2-thioxo-acetat (**14**) hinzugefügt. Es wird für fünf Minuten bei Raumtemperatur gerührt und nachfolgend vier Stunden bei 80°C im Ultraschallbad zur Reaktion gebracht. Die Farbe des Reaktionsansatzes wechselt von hellgrün über dunkelbraun nach hellbraun. Der Reaktionsansatz wird auf 50 g Eis gegossen und die entstehende Suspension für 12 Stunden gerührt bis ein körniger Niederschlag entsteht. Gewaschen wird der Niederschlag mit Wasser und einer Ethylacetat/Diethylether-Mischung (1:1).

6-Amino-3-(4-fluorbenzylamino)-1,2,4-triazin-5(2*H*)-on (**16a**)

Ausb.:	53 %, hellgelb gefärbtes Pulver
Schmp.:	249 °C
IR:	3497, 3394, 3235, 3113 (NH), 1655 cm^{-1} (C=O)
^{1}H NMR	(DMSO-d_6), δ(ppm): 4.36 (d, 2H, J = 6.36 Hz, CH_2NH), 5.80 (s, 2H, NH_2), 7.06 (t, 1H, J = 6.36 Hz, CH_2N*H*), 7.15-7.35 (m, 4H, Ar-H), 11.00 (s, 1H, NH).
^{13}C NMR	(DMSO-d_6), δ(ppm): 42.68 (CH_2NH), 115.36 (d, $^2J_{C-F}$ = 21.36 Hz, tert. aromat.), 129.40 (d, $^3J_{C-F}$ = 8.39 Hz, tert. aromat.), 136.01 (d, $^4J_{C-F}$ = 3.05 Hz, quart. aromat.), 147.05, 154.29, 159.79 ($C_{quart.}$), 161.55 (d, $^1J_{C-F}$ = 241.86 Hz, CF).
MS	(*m/z*): 235
$C_{10}H_{10}FN_5O$	[235.22]

6-Amino-3-(4-chlorbenzylamino)-1,2,4-triazin-5(2*H*)-on (**16b**)

Ausb.: 60 %, hellgelb gefärbtes Pulver

Schmp.: 261 °C

IR: 3487, 3384, 3236, 3109 (NH), 1655 cm^{-1} (C=O)

^{1}H NMR (DMSO-d_6), δ(ppm): 4.38 (d, 2H, *J* = 6.11 Hz, CH_2NH), 5.79 (s, 2H, NH_2), 7.06 (bt, 1H, CH_2N*H*), 7.30-7.40 (m, 4H, Ar-H), 11.11 (s, 1H, NH).

^{13}C NMR (DMSO-d_6), δ(ppm): 42.71 (CH_2NH), 128.58, 129.25 (tert. aromat.), 131.68 (CCl), 134.93, 139.01, 147.07, 154.29 ($C_{quart.}$).

MS (*m/z*): 251

$C_{10}H_{10}ClN_5O$ [251.68]

6-Amino-3-benzylamino-1,2,4-triazin-5(2*H*)-on (**16c**)

Ausb.: 45 %, hellgelb gefärbtes Pulver

Schmp.: 218 °C

IR: 3422, 3260, 3157 (NH), 1641 cm^{-1} (C=O)

^{1}H NMR (DMSO-d_6), δ(ppm): 4.40 (d, 2H, *J* = 6.1 Hz, CH_2NH), 5.78 (s, 2H, NH_2), 7.02 (t, 1H, *J* = 6.1 Hz, CH_2N*H*), 7.22-7.35 (m, 5H, Ar-H), 11.05 (s, 1H, NH).

^{13}C NMR (DMSO-d_6), δ(ppm): 42.98 (CH_2NH), 126.79, 126.99, 128.26 (tert. aromat.), 139.41, 146.64, 154.01, 159.42 ($C_{quart.}$).

MS (*m/z*): 217

$C_{10}H_{11}N_5O$ [217.23]

6-Amino-3-(4-methylbenzylamino)-1,2,4-triazin-5(2*H*)-on (**16d**)

Ausb.: 47 %, hellgelb gefärbtes Pulver

Schmp.: 240 °C

IR: 3437, 3260, 3160 (NH), 1638 cm^{-1} (C=O)

^{1}H NMR (DMSO-d_6), δ(ppm): 2.27 (s, 3H, $ArCH_3$), 4.34 (d, 2H, J = 6.1 Hz, CH_2NH), 5.78 (s, 2H, NH_2), 6.99 (t, 1H, J = 6.1 Hz, CH_2NH), 7.13-7.18 (m, 4H, Ar-H), 11.02 (s, 1H, NH).

^{13}C NMR (DMSO-d_6), δ(ppm): 21.03 ($ArCH_3$), 43.14 (CH_2NH), 127.41, 129.19 (tert, aromat.), 136.24, 136.70, 147.00, 154.36, 159.79 ($C_{quart.}$).

MS (*m/z*): 231

$C_{11}H_{13}N_5O$ [231.26]

6-Amino-3-(thiophen-2-ylmethylamino)-1,2,4-triazin-5(2*H*)-on (**16e**)

Ausb.: 40 %, hellgelb gefärbtes Pulver

Schmp.: 247 °C

IR: 3379, 3259, 3158, (NH), 1637 cm^{-1} (C=O)

^{1}H NMR (DMSO-d_6), δ(ppm): 4.55 (d, 2H, J = 5.52 Hz, CH_2NH), 5,81 (s, 2H, NH_2), 6.96-7.38 (m, 4H, CH_2NH und Ar-H), 11.07 (s, 1H, NH).

^{13}C NMR (DMSO-d_6), δ(ppm): 38.31 (CH_2NH), 124.97, 125.34, 126.65 (tert, aromat.), 142.55, 146.71, 153.63, 159.33 ($C_{quart.}$).

MS (*m/z*): 223

$C_8H_9N_5OS$ [223.26]

6-Amino-3-(phenethylamino)-1,2,4-triazin-5(2*H*)-on (**16f**)

Ausb.: 43 %, hellgelb gefärbtes Pulver

Schmp.: 209 °C

IR: 3469, 3367, 3246 (NH), 1648 cm^{-1} (C=O)

^{1}H NMR (DMSO-d_6), δ(ppm): 2.78 (t, 2H, J = 7.38 Hz, CH_2CH_2NH), 3.38-3.40 (m, 2H, CH_2CH_2NH), 5.76 (s, 2H, NH_2), 6.56 (bt, 1H, CH_2NH), 7.21-7.32 (m, 5H, Ar-H), 10.94 (s, 1H, NH).

^{13}C NMR (DMSO-d_6), δ(ppm): 35.44 (CH$_2$CH$_2$NH), 41.70 (CH$_2$$CH_2$NH), 126.51, 128.69, 129.08 (tert. aromat.), 139.56, 146.93, 154.32, 159.78 ($C_{quart.}$).

MS (m/z): 231

$C_{11}H_{13}N_5O$ [231.26]

6-Amino-3-(4-fluorphenethylamino)-1,2,4-triazin-5(2*H*)-on (**16g**)

Ausb.: 58 %, hellgelb gefärbtes Pulver

Schmp.: 238 °C

IR: 3437, 3276 (NH), 1640 cm^{-1} (C=O)

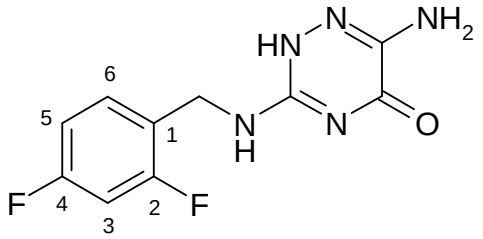
^{1}H NMR (DMSO-d_6), δ(ppm): 2.77 (t, 2H, J = 7.25 Hz, CH_2CH$_2$NH), 3.37-3.39 (m, 2H, CH$_2$CH_2NH), 5.77 (s, 2H, NH$_2$), 6.56 (t, 1H, J = 5.34 Hz, CH$_2$NH), 7.12-7.27 (m, 4H, Ar-H), 10.94 (s, 1H, NH).

^{13}C NMR (DMSO-d_6), δ(ppm): 34.07 (CH$_2$CH$_2$NH), 41.24 (CH$_2$$CH_2$NH), 114.87 (d, $^2J_{C-F}$ = 21.37 Hz, tert. aromat.), 130.40 (d, $^3J_{C-F}$ = 7.63 Hz, tert. aromat.), 135.23 (d, $^4J_{C-F}$ = 3.06 Hz, quart. aromat.), 146.58, 153.83, 159.28 ($C_{quart.}$), 160.75 (d, $^1J_{C-F}$ = 241,10 Hz, CF).

MS (m/z): 249

$C_{11}H_{12}FN_5O$ [249.25]

6-Amino-3-(2,4-difluorbenzylamino)-1,2,4-triazin-5(2*H*)-on (**16h**)



Ausb.: 48 %, hellgelb gefärbtes Pulver

Schmp.: 260 °C

IR: 3513, 3411, 3238, 3134 (NH), 1655 cm^{-1} (C=O).

^{1}H NMR	(DMSO-d_6), δ(ppm): 4.40 (d, 2H, J = 6.10 Hz, CH_2NH), 5.83 (s, 2H, NH_2), 6.99-7.40 (m, 4H, CH_2NH und Ar-H), 11.13 (s, 1H, NH).
^{13}C NMR	(DMSO-d_6), δ(ppm): 36.77-36.81 (m, CH_2), 103.47-103.98 (m, tert. aromat., Ar-C3), 111.05-111.30 (m, tert. aromat., Ar-C5), 122.43-122.61 (m, quart. aromat, Ar-C1), 130.10-130.27 (m, tert. aromat., Ar-C6), 146.69, 153.86 ($C_{quart.}$), 158.63-162.61 (m, $C_{quart.}$, Ar-C2 und Ar-C4).
MS	(m/z): 253
$C_{10}H_9F_2N_5O$	[253.21]

AAV 3 3-Aminosubstituierte 6-Amino-1,2,4-triazin-5(2*H*)-thione (**17a-g**):

4 mmol des Lactams **16** (siehe **AAV 2**) werden in 20 mL Pyridin suspendiert. 4 mmol Diphosphorpentasulfid (890 mg) werden hinzugefügt und der Reaktionsansatz im Ultraschallbad bei 80°C 4 Stunden erhitzt. Anschließend wird im Vakuum eingedampft und der Rückstand mit 20 mL Wasser unter Rühren und Erwärmen (Badtemp. 60 °C) für 30 min extrahiert. Nach 24 Stunden bei Raumtemperatur wird filtriert und der feste Reaktionsrückstand mit Wasser gewaschen. Der feste Rückstand wird in 30 mL Methanol aufgenommen und bei Raumtemperatur heftig gerührt. Der gelb gefärbte Feststoff wird abgetrennt und mit einer Ethylacetat/Methanol-Mischung (5:1) gewaschen.

6-Amino-3-(4-fluorbenzylamino)-1,2,4-triazin-5(2*H*)-thion (**17a**)

Ausb.:	89 %, hellgelb gefärbtes Pulver
Schmp.:	ab 225 °C Zers. (erm. mit Elektrothermal 9100)
IR:	3394, 3238, 3166 (NH), 1598 cm^{-1} (C=N)

^{1}H NMR (DMSO-d_6), δ(ppm): 4.42 (d, 2H, J = 6.36 Hz, CH_2NH), 6.26 (s, 2H, NH_2), 7.15-7.38 (m, 4H, Ar-H), 7.74 (bs, 1H, CH_2NH), 11.95 (s, 1H, NH).

^{13}C NMR (DMSO-d_6), δ(ppm): 43.02 (CH$_2$NH), 115.48 (d, $^2J_{C-F}$ = 20.60 Hz, tert. aromat.), 129.51 (d, $^3J_{C-F}$ = 7.63 Hz, tert. aromat.), 135.17 (d, $^4J_{C-F}$ = 3.05 Hz, quart. aromat.), 148.44, 149.93 ($C_{quart.}$), 161.67 (d, $^1J_{C-F}$ = 242.63 Hz, CF), 184.23 (C=S).

MS (m/z): 251

$C_{10}H_{10}FN_5S$ [251.28]

6-Amino-3-(4-chlorbenzylamino)-1,2,4-triazin-5(2H)-thion (**17b**)

Ausb.: 59 %, gelb gefärbtes Pulver

Schmp.: ab 205 °C Zers. (erm. mit Elektrothermal 9100)

IR: 3392, 3239, 3165 (NH), 1599 cm^{-1} (C=N)

^{1}H NMR (DMSO-d_6), δ(ppm): 4.43 (d, 2H, J = 6.61 Hz, CH_2NH), 6.28 (s, 2H, NH_2), 7.34-7.42 (m, 4H, Ar-H), 7.74 (bs, 1H, CH_2NH), 11.97 (s, 1 H, NH).

^{13}C NMR (DMSO-d_6), δ(ppm): 43.05 (CH$_2$NH), 128.68, 129.33 (tert. aromat.), 131.93, 138.15, 148.48, 149.92 ($C_{quart.}$), 184.17 (C=S).

MS (m/z): 267

$C_{10}H_{10}ClN_5S$ [267.74]

6-Amino-3-benzylamino-1,2,4-triazin-5(2H)-thion (**17c**)

Ausb.: 86 %, hellgelbes Pulver

Schmp.: ab 210 °C Zers. (erm. mit Elektrothermal 9100)

IR: 3383, 3237, 3163 (NH), 1598 cm^{-1} (C=N)

^{1}H NMR (DMSO-d_6), δ(ppm): 4.44 (d, 2H, J = 6.35 Hz, CH_2NH), 6.24 (s, 2H, NH_2), 7.24-7.35 (m, 5H, Ar-H), 7.72 (bs, 1H,CH_2NH), 11.91 (s, 1H, NH).

^{13}C NMR (DMSO-d_6), δ(ppm): 43.21 (CH$_2$NH), 126.92, 126.95, 128.27 (tert. aromat.), 138.51 ($C_{quart.}$), drei $C_{quart.}$-Signale wurden nicht detektiert.

MS (*m/z*): 233

$C_{10}H_{11}N_5S$ [233.29]

6-Amino-3-(4-methylbenzylamino)-1,2,4-triazin-5(2*H*)-thion (**17d**)

Ausb.: 61 %, hellgelbes Pulver

Schmp.: ab 210 °C Zers. (erm. mit Elektrothermal 9100)

IR: 3387, 3237(NH), 1599 cm^{-1} (C=N)

^{1}H NMR (DMSO-d_6), δ(ppm): 2.27 (s, 3H, $ArCH_3$), 4.40 (d, 2H, *J* = 6.27 Hz, CH_2NH), 6.24 (s, 2H, NH_2), 7.14-7.20 (m, 4H, Ar-H), 7.69 (bs, 1H, CH_2NH), 11.88 (s, 1H, NH).

^{13}C NMR (DMSO-d_6), δ(ppm): 21.04 ($ArCH_3$), 43.46 (CH_2NH), 127.46, 129.28 (tert, aromat.), 135.85, 136.50, 149.85 ($C_{quart.}$), 184.19 (C=S), ein C_{quart}-Signal wurde nicht detektiert.

MS (*m/z*): 247

$C_{11}H_{13}N_5S$ [247.32]

6-Amino-3-(thiophen-2-ylmethylamino)-1,2,4-triazin-5(2*H*)-thion (**17e**)

Ausb. 92 %, hellgelb gefärbtes Pulver

Schmp.: 204 °C

IR: 3371, 3227 (NH), 1602 cm^{-1} (C=N)

^{1}H NMR (DMSO-d_6), δ(ppm): 4.63 (d, 2H, *J* = 6.36 Hz, CH_2NH), 6.28 (s, 2H, NH_2), 6.98-7.41 (m, 3H, Ar-H), 7.70 (bt, 1H, CH_2NH), 11.98 (s, 1H, NH).

^{13}C NMR (DMSO-d_6), δ(ppm): 38.66 (CH_2NH), 125.22, 125.65, 126.72 (tert, aromat.), 141.65, 147.75, 149.54 ($C_{quart.}$), 183.73 (C=S).

MS (*m/z*): 239

$C_8H_9N_5S_2$ [239.32]

6-Amino-3-(phenethylamino)-1,2,4-triazin-5(2*H*)-thion (**17f**)

Ausb.: 76 %, hellgelb gefärbtes Pulver

Schmp.: 180 °C

IR: 3429, 3266 (NH), 1608 cm^{-1} (C=N).

^{1}H NMR (DMSO-d_6), δ(ppm): 2.82 (t, 2H, *J* = 7.51 Hz, CH_2CH_2NH), 3.41-3.43 (m, 2H, CH_2CH_2NH), 6.24 (s, 2H, NH_2), 7.19-7.32 (m, 5H, Ar-H), 7.36 (bs, 1H, CH_2NH), 11.82 (s, 1H, NH).

^{13}C NMR (DMSO-d_6), δ(ppm): 35.05 (CH_2CH_2NH), 41.70 (CH_2CH_2NH), 126.18, 128.27, 128.71 (tert. aromat.), 138.89, 148.08, 149.35 ($C_{quart.}$), 183.62 (C=S).

MS (*m/z*): 247

$C_{11}H_{13}N_5S$ [247.32]

6-Amino-3-(4-fluorphenethylamino)-1,2,4-triazin-5(2*H*)-thion (**17g**)

Ausb.: 59 %, hellgelb gefärbtes Pulver

Schmp.: ab 173 °C Zers. (erm. mit Elektrothermal 9100)

IR: 3412, 3258 (NH), 1624, 1603 cm^{-1} (C=N).

^{1}H NMR (DMSO-d_6), δ(ppm): 2.80 (t, 2H, *J* = 7.25 Hz, CH_2CH_2NH), 3.38-3.40 (m, 2H, CH_2CH_2NH), 6.25 (s, 2H, NH_2), 7.12-7.30 (m, 4H, Ar-H), 7.37 (bs, 1H, CH_2NH), 11.82 (s, 1H, NH).

^{13}C NMR (DMSO-d_6), δ(ppm): 33.70 (CH_2CH_2NH), 41.66 (CH_2CH_2NH), 114.88 (d, $^2J_{C-F}$ = 21.36 Hz, tert. aromat.), 130.47 (d, $^3J_{C-F}$ = 8.40 Hz, tert. aromat.), 134.96 (d, $^4J_{C-F}$ = 2.29 Hz, quart. aromat.), 147.95, 149.29 ($C_{quart.}$), 160.80 (d, $^1J_{C-F}$ = 241.86, CF), 194.68 (C=S).

MS (*m/z*): 265

$C_{11}H_{12}FN_5S$ [265.31]

AAV 4 3-Aminosubstituierte 5-(Methylthio)-1,2,4-triazin-3,6-diamine (**18a-g**):

3 mmol Thiolactam **17** (siehe **AAV 3**) werden mit 4 mmol Kaliumcarbonat in 10 mL Aceton für 30 min suspendiert, anschließend 3.8 mmol Methyliodid dazugegeben und drei Stunden gerührt. Die gelblich gefärbte Suspension wird filtriert und die Mutterlauge im Vakuum eingeengt. Anschließend wird in Dichlormethan aufgenommen und mit wenig Wasser ausgeschüttelt, die organische Phase mit Magnesiumsulfat getrocknet und nochmals eingeengt. Nach Chromatographie (Dichlormethan/ Ethylacetat, 3:7) erhält man **18a-g**, die aus Dichlormethan/ Petrolether umkristallisiert werden.

N^3-(4-Fluorbenzyl)-5-(methylthio)-1,2,4-triazin-3,6-diamin (**18a**)

Ausb.: 71 %, hellorange-farbenes Pulver

Schmp.: 130 °C

IR: 3254, 3139 (NH), 1571 cm^{-1} (C=N)

^{1}H NMR ($CDCl_3$), δ(ppm): 2.50 (s, 3H, SCH_3), 4.22 (s, 2H, NH_2), 4.58 (d, 2H, *J* = 6.1 Hz, CH_2NH), 5.24 (bt, 1H, CH_2N*H*), 7.24-7.38 (m, 4H, Ar-H).

^{13}C NMR ($CDCl_3$), δ(ppm): 11.75 (SCH_3), 45.24 (CH_2NH), 115.33 (d, $^2J_{C-F}$ = 22.01 Hz, tert. aromat.), 129.23 (d, $^3J_{C-F}$ = 8.07 Hz, tert. aromat.), fünf $C_{quart.}$-Signale wurden nicht detektiert.

MS (*m/z*): 265

$C_{11}H_{12}FN_5S$ [265.31]

N^3-(4-Chlorbenzyl)-5-(methylthio)-1,2,4-triazin-3,6-diamin (**18b**)

Ausb.: 82 %, ocker-farbenes Pulver

Schmp.: 133 °C

IR: 3248, 3140 (NH), 1571 cm^{-1} (C=N)

^{1}H NMR ($CDCl_3$), δ(ppm): 2.49 (s, 3H, SCH_3), 4.25 (s, 2H, NH_2), 4.58 (d, 2H, *J* = 6.10 Hz, CH_2NH), 5.23 (bt, 1H, CH_2N*H*), 7.27-7.32 (m, 4H, Ar-H).

^{13}C NMR ($CDCl_3$), δ(ppm): 12.44 (SCH_3), 45.54 (CH_2NH), 129.11, 129.26 (tert. aromat.), fünf $C_{quart.}$-Signale wurden nicht detektiert.

MS (*m/z*): 281

$C_{11}H_{12}ClN_5S$ [281.77]

N^3-Benzyl-5-(methylthio)-1,2,4-triazin-3,6-diamin (**18c**)

Ausb.: 65 %, hellorange-farbenes Pulver

Schmp.: 150 °C

IR: 3247, 3144 (NH), 1576 cm^{-1} (C=N)

^{1}H NMR ($CDCl_3$), δ(ppm): 2.50 (s, 3H, SCH_3), 4.22 (s, 2H, NH_2), 4.62 (d, 2H, *J* = 6.11 Hz, CH_2NH), 5.19 (bt, 1H, CH_2N*H*), 7.24-7.38 (m, 5H, Ar-H).

^{13}C NMR ($CDCl_3$), δ(ppm): 11.79 (SCH_3), 45.95 (CH_2NH), 127.27, 127.64, 128.8 (tert. aromat.), 139.34, 149.07, 155.75, 157.28 ($C_{quart.}$).

MS (*m/z*): 247

$C_{11}H_{13}N_5S$ [247.32]

N^3-(4-Methylbenzyl)-5-(methylthio)-1,2,4-triazin-3,6-diamin (**18d**)

Ausb.: 79 %, hellorange-farbenes Pulver

Schmp.: 147 °C

IR: 3429, 3251 (NH_2), 1577 cm^{-1} (C=N)

^{1}H NMR ($CDCl_3$), δ(ppm): 2.33 (s, 3H, $ArCH_3$), 2.51 (s, 3H, SCH_3), 4.23 (s, 2H, NH_2), 4.58 (d, 2H, *J* = 5.85 Hz, CH_2NH), 5.16 (bt, 1H, CH_2N*H*), 7.14-7.26 (m, 4H, Ar-H).

^{13}C NMR (CDCl$_3$), δ(ppm): 11.86 (SCH$_3$), 21.11 (ArCH$_3$), 45.68 (CH$_2$NH), 127.67, 129.27 (tert. aromat), 130.86, 136.13, 138.00, 148.82 (C$_{quart}$), ein C$_{quart.}$-Signal wurde nicht detektiert.

MS (*m/z*): 261

C$_{12}$H$_{15}$N$_5$S [261.35]

N^3-(Thiophen-2-ylmethyl)-5-(methylthio)-1,2,4-triazin-3,6-diamin (**18e**)

Ausb.: 68 %, hellorange-farbenes Pulver

Schmp.: 160 °C

IR: 3406, 3243 (NH), 1637, 1565 cm^{-1} (C=N)

^{1}H NMR (CDCl$_3$), δ(ppm): 2.55 (s, 3H, SCH$_3$), 4.25 (s, 2H, NH$_2$), 4.79 (d, 2H, *J* = 6.10, C*H*$_2$NH), 5.25 (bt, 1H, CH$_2$N*H*), 6.94-7.19 (m, 3H, Ar-H).

^{13}C NMR (CDCl$_3$), δ(ppm): 11.89 (SCH$_3$), 40.76 (CH$_2$NH), 124.79, 125.64, 126.76 (tert. aromat), 135.08, 142.18, 149.14, 156.70 (C$_{quart.}$).

MS (*m/z*): 253

C$_9$H$_{11}$N$_5$S$_2$ [253.35]

N^3-Phenethyl-5-(methylthio)-1,2,4-triazin-3,6-diamin (**18f**)

Ausb.: 39 %, hellorange-farbenes Pulver

Schmp.: 125 °C

IR: 3228, 3146 (NH), 1618, 1560 cm^{-1} (C=N)

^{1}H NMR (CDCl$_3$), δ(ppm): 2.54 (s, 3H, SCH$_3$), 2.94 (t, 2H, *J* = 6.86 Hz, C*H*$_2$CH$_2$NH), 3.68-3.70 (m, 2H, CH$_2$C*H*$_2$NH), 4.16 (s, 2H, NH$_2$), 4.80 (bt, 1H, CH$_2$N*H*), 7.11-7.33 (m, 5H, Ar-H).

^{13}C NMR (CDCl$_3$), δ(ppm): 11.76 (SCH$_3$), 35.75 (*C*H$_2$CH$_2$NH), 41.74 (CH$_2$*C*H$_2$NH), 126.37, 128.57, 128.88 (tert. aromat.), vier C$_{quart.}$-Signale wurden nicht detektiert.

MS (*m/z*): 261

$C_{11}H_{13}N_5S$ [261.35]

<u>*N*^{3}-(4-Fluor-phenethyl)-5-(methylthio)-1,2,4-triazin-3,6-diamin (**18g**)</u>

Ausbeute: 51 %, hellorange-farbenes Pulver

Schmelzpunkt: 129 °C

IR: 3245, 3134 (NH), 1584 cm^{-1} (C=N)

^{1}H NMR ($CDCl_3$), δ(ppm): 2.49 (s, 3H, SCH_3), 2.83 (t, 2H, *J* = 7.12 Hz, CH_2CH_2NH), 3.40-3.46 (m, 2H, CH_2CH_2NH), 5.49 (s, 2H, NH_2), 6.58 (t, 1H, *J* = 5.85 CH_2NH), 7.07-7.28 (m, 4H, Ar-H).

^{13}C NMR ($CDCl_3$), δ(ppm): 11.09 (SCH_3), 34.19 (CH_2CH_2NH), 42.71 (CH_2CH_2NH), 114.81 (d, $^2J_{C-F}$ = 20.60 Hz, tert aromat.), 130.30 (d, $^3J_{C-F}$ = 8.40 Hz, tert. aromat.), 135.95 (d, $^4J_{C-F}$ = 3.05 Hz, quart. aromat.), 149.41, 154.16, 156.32 ($C_{quart.}$), 160.63 (d, $^1J_{C-F}$ = 241.10 Hz, CF).

MS (*m/z*): 279

$C_{12}H_{14}FN_5S$ [279.34]

AAV 5 N^3-Arylmethyl-1,2,4-triazin-3,5,6-triamine (**2a-f**) und Hydrochloride von **2a-d**:

1 mmol Thiolactam **17** (siehe **AAV 3**) oder 1 mmol der Methylmercapto-Verbindung **18** (siehe **AAV 4**) werden in 7 mL methanolischer NH_3-Lösung (gesättigt) gelöst und in der Mikrowelle (8 bar, 90°C, 50 Watt, 3h) behandelt. Das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt und der Ansatz nochmals mit frischer NH_3-Lösung in der Mikrowelle umgesetzt. Dieser Vorgang wird so lange wiederholt, bis dünnschichtchromatographisch kein Edukt mehr nachweisbar ist. Das orangefarbene ölige Produkt wird mit sehr wenig Methanol auf mit Ethylacetat

beladenes Kieselgel aufgetragen und mit Ethylacetat/Methanol (95:5) eluiert. Verbindung **2a** kristallisiert aus Ethylacetat/Diethylether, **2b-f** sind ölige Verbindungen.
Die erhaltenen 3-Arylmethyl-1,2,4-triazin-3,5,6-triamine **2** können mit methanolischer HCl-Lösung (gesättigt, 5 mL, eine Stunde rühren) in ihre Hydrochloride (**2-HCl**) überführt werden, die nach Entfernen des Lösungsmittels aus Methanol/Tetrahydrofuran/Diethylether kristallisieren.

N^3-(4-Fluorbenzyl)-1,2,4-triazin-3,5,6-triamin (**2a**)

Ausb.:	82 %, hellgelb gefärbtes Pulver
Schmp.:	158 °C
IR:	3440, 3330, 3273 (NH), 1655 cm^{-1} (C=N)
^{1}H NMR	(DMSO-d_6), δ(ppm): 4.33 (d, 2H, J = 6.35 Hz, CH_2NH), 5.26 (s, 2H, NH_2), 6.26 (t, 1H, J = 6.35 Hz, CH_2NH), 6.78 (s, 2H, NH_2), 7.08-7.31 (m, 4H, Ar-H).
^{13}C NMR	(DMSO-d_6), δ(ppm): 43.88 (CH$_2$NH), 114.98 (d, $^2J_{C-F}$ = 21.36 Hz, tert. aromat.), 129.24 (d, $^3J_{C-F}$ = 8.40 Hz, tert. aromat.), 137.88 (d, $^4J_{C-F}$ = 3.06 Hz, quart. aromat.), 142.91, 148.91, 156.84 ($C_{quart.}$), 161.25 (d, $^1J_{C-F}$ = 241.10 Hz, CF).
MS	(m/z): 234
$C_{10}H_{11}FN_6$	[234.24]

Ber. [%]	C 51.28	H 4.73	N 35.88
Gef. [%]	C 51.44	H 5.01	N 35.81

N^3-(4-Fluorbenzyl)-1,2,4-triazin-3,5,6-triamin-Hydrochlorid (**2a-HCl**)

Ausb.:	78 %, beige farbenes Pulver
Schmp.:	188 °C
IR:	3379-3188 (NH), 1624 cm^{-1}(C=N)

^{1}H NMR (DMSO-d_6), δ(ppm): 4.46 (d, 2H, J = 6.10 Hz, CH_2NH), 6.66 (s, 2H, NH_2), 7.17-7.37 (m, 4H, Ar-H), 8.22 (bt, 1H, CH_2N*H*), 8.58 (s, 1H, NH), 9.13 (s, 1H, NH), 12.59 (s, 1H, NH).

^{13}C NMR (DMSO-d_6), δ(ppm): 42.69 (*C*H_2NH), 115.05 (d, $^2J_{C-F}$ = 21.36, tert. aromat.), 129.18 (d, $^3J_{C-F}$ = 8.40 Hz, tert. aromat.), 150.91, 151.66, drei $C_{quart.}$-Signale wurden nicht gefunden.

MS (*m/z*): 234 (freie Base)

$C_{10}H_{12}ClFN_6$ [270.08]

N^3-(4-Chlorbenzyl)-1,2,4-triazin-3,5,6-triamin (**2b**)

Ausb.: 94 %, hellgelb gefärbtes Öl

IR: 3400-3164 cm^{-1} (NH), 1626 cm^{-1} (C=N)

MS (*m/z*): 250

$C_{10}H_{11}ClN_6$ [250.69]

N^3-(4-Chlorbenzyl)-1,2,4-triazin-3,5,6-triamin-Hydrochlorid (**2b-HCl**)

Ausb.: 80 %, hellgelb gefärbtes Pulver

Schmp.: 223 °C

IR: 3337-2856 (NH), 1664, 1623 cm^{-1} (C=N)

^{1}H NMR (DMSO-d_6), δ(ppm): 4.48 (d, 2H, J = 6.11 Hz, CH_2NH), 6.78 (s, 2H, NH_2), 7.34-7.42 (m, 4H, Ar-H), 8.24 (bt, 1H, CH_2N*H*), 8.84 (s, 1H, NH), 9.14 (s, 1H, NH), 12.70 (s, 1H, NH).

^{13}C NMR (DMSO-d_6), δ(ppm): 43.18 (CH_2NH), 128.71, 129.47 (tert., aromat.), 132.10, 137.64, 141.27, 152.13 ($C_{quart.}$), ein $C_{quart.}$-Signal wurde nicht detektiert.

MS (*m/z*): 250 (freie Base)

$C_{10}H_{12}Cl_2N_6$ [287.15]

N^3-Benzyl-1,2,4-triazin-3,5,6-triamin (**2c**)

Ausb.: 93 %, hellgelb gefärbtes Öl

IR: 3400-3200 (NH), 1629 cm^{-1} (C=N)

^{1}H NMR (DMSO-d_6), δ(ppm): 4.42 (d, 2H, J = 6.36 Hz, CH_2NH), 5.88 (s, 2H, NH_2), 7.20-7.52 (m, 8H, Ar-H, CH_2N*H* und NH_2).

^{13}C NMR (DMSO-d_6), δ(ppm): 43.69 (CH_2NH), 126.54, 126.94, 128.01 (tert. aromat.), 139.72, 141.47, 150.03, 153.83 ($C_{quart.}$).

MS (*m/z*): 216

$C_{10}H_{12}N_6$ [216.25]

N^3-Benzyl-1,2,4-triazin-3,5,6-triamin-Hydrochlorid (**2c-HCl**)

Ausb.: 76 %, cremefarbenes Pulver

Schmp.: 239 °C

IR: 3384-3105 (NH), 1671, 1649, 1618 cm^{-1} (C=N)

^{1}H NMR (DMSO-d_6), δ(ppm): 4.50 (d, 2H, J = 6.10 Hz, CH_2NH), 6.74 (s, 2H, NH_2), 7.25-7.35 (m, 5H, Ar-H), 8.23 (bt, 1H, CH_2N*H*), 8.77 (s, 1H, NH), 9.13 (s, 1H, NH), 12.63 (s, 1H, NH).

^{13}C NMR (DMSO-d_6), δ(ppm): 43.33 (CH_2NH), 127.04, 127.07, 128.32 (tert., aromat.), 138.03, 140.75, 151.04, 151.66 ($C_{quart.}$).

MS (*m/z*): 216 (freie Base)

$C_{10}H_{13}ClN_6$ [252.09]

N^3-(4-Methylbenzyl)-1,2,4-triazin-3,5,6-triamin (**2d**)

Ausb.: 96 %, hellgelb gefärbtes Öl

IR: 3410-3150 cm^{-1} (NH), 1640 cm^{-1} (C=N)

^{1}H NMR (DMSO-d_6), δ(ppm): 2.25 (s, 3H, $ArCH_3$), 4.32 (d, 2H, J = 6.36 Hz, CH_2NH), 5.37 (s, 2H, NH_2), 6.35 (bt, 1H, CH_2N*H*), 6.98-7.18 (m, 6H, Ar-H und NH_2).

^{13}C NMR (DMSO-d_6), δ(ppm): 21.02 ($ArCH_3$), 44.26 (CH_2NH), 127.40, 128.92 (tert. aromat.), 135.58, 138.34, 142.67, 149.16 ($C_{quart.}$), ein C_{quart}-Signal wurde nicht detektiert.

MS (*m/z*): 230

$C_{11}H_{14}N_6$ [230.27]

<u>N^3-(4-Methylbenzyl)-1,2,4-triazin-3,5,6-triamin-Hydrochlorid (**2d-HCl**)</u>

Ausb.: 66 %, cremefarbenes Pulver

Schmp.: ab 205°C Zers. (erm. mit Elektrothermal 9100)

IR: 3393-3096 (NH), 1648, 1618 cm^{-1} (C=N)

^{1}H NMR (DMSO-d_6), δ(ppm): 2.28 (s, 3H, $ArCH_3$), 4.44 (d, 2H, *J* = 6.36 Hz, CH_2NH), 6.75 (s, 2H, NH_2), 7.14-7.22 (m, 5H, Ar-H), 8.19 (bt, 1H, CH_2NH), 8.79 (s, 1H, NH), 9.12 (s, 1H, NH), 12.61 (s, 1H, NH).

^{13}C NMR (DMSO-d_6), δ(ppm): 20.57 ($ArCH_3$), 43.11 (CH_2NH), 127.09, 128.85 (tert., aromat.), 134.95, 136.21, 140.72, 151.01, 151.64 ($C_{quart.}$).

MS (*m/z*): 230 (freie Base)

$C_{11}H_{15}ClN_6$ [267.73]

<u>N^3-(Thiophen-2-ylmethyl)-1,2,4-triazin-3,5,6-triamin (**2e**)</u>

Ausb.: 73 %, gelb gefärbtes Öl

IR: 3341-3172 cm^{-1} (NH), 1641 cm^{-1} (C=N)

^{1}H NMR (DMSO-d_6), δ(ppm): 4.52 (d, 2H, *J* = 6.35 Hz, CH_2NH), 5.33 (s, 2H, NH_2), 6.27 (t, 1H, *J* = 6.35, CH_2NH), 6.84 (s, 2H, NH_2), 6.90-6.95 (m, 3H, Ar-H).

^{13}C NMR (DMSO-d_6), δ(ppm): 39.98 (CH_2NH), 124.46, 124.81, 126.74 (tert. aromat.), 143.04, 145.23, 148.87, 156.60 ($C_{quart.}$).

MS (*m/z*): 222

$C_8H_{10}N_6S$ [222.27]

N^3-Phenethyl-1,2,4-triazin-3,5,6-triamin (**2f**)

Ausb.: 73 %, hellgelb gefärbtes Öl

IR: 3338-3170 cm^{-1} (NH), 1644 cm^{-1} (C=N)

MS (*m/z*): 230

$C_{11}H_{14}N_6$ [230.27]

AAV 6 3-Aminosubstituierte Ethyl-6-amino-5-(ethoxycarbonylimino)-1,2,4-triazin-2(5*H*)-carboxylate (**29a,d** und **e**):

0.5 mmol der Triamin-Verbindung **2** (siehe **AAV 5**) werden in 2 mL abs. Pyridin gelöst und 1 mmol Ethylpyrocarbonat direkt hinzugetropft. Nach 15 Minuten wird das Lösungsmittel im Vakuum entfernt, der Reaktionsrückstand in Dichlormethan/ Ethylacetat aufgenommen und der Feststoff abgetrennt (siehe Fußnote auf Seite 50). Die eingeengte Mutterlauge wird an Kieselgel chromatographiert (Dichlormethan/Ethylacetat, 6:4). Das Produkt kristallisiert aus Diethylether/Petrolether in der Kälte.

Ethyl-6-amino-5-(ethoxycarbonylimino)-3-(4-fluorbenzylamino)-1,2,4-triazin-2(5*H*)-carboxylat (**29a**)

Ausb.: 33 %, farbloses Pulver

Schmp.: 58 °C

IR: 3463, 3330 (NH), 1724 (C=O), 1625 cm^{-1} (C=N)

^{1}H NMR (DMSO-d_6), δ(ppm): 1.14 (t, 3H, J = 7.07 Hz, CH_2CH_3), 1.30 (t, 3H, J = 7.07 Hz, CH_2CH_3), 4.05 (q, 2H, J = 7.07 Hz, CH_2CH_3), 4.32 (q, 2H, J = 7.07 Hz, CH_2CH_3), 4.49 (d, 2H, J = 6.03 Hz, CH_2NH), 6.34 (s, 2H, NH_2), 7.12-7,39 (m, 4H, Ar-H), 9.12 (t, 1H, J = 6.03 Hz, CH_2NH).

^{13}C NMR (DMSO-d_6), δ(ppm): 13.97 (CH_2CH_3), 14.18 (CH_2CH_3), 43.18 (CH_2NH), 60.77 (CH_2CH_3), 64.09 (CH_2CH_3), 114.80 (d, $^2J_{C-F}$ = 20.60 Hz, tert. aromat.), 129.86 (d, $^3J_{C-F}$ = 8.40 Hz, tert. aromat.), 134.73 (d, $^4J_{C-F}$ = 3.06 Hz, quart. aromat.), 144.23, 144.63, 149.44, 152.71 ($C_{quart.}$), 161.21 (d, $^1J_{C-F}$ = 242.62 Hz, CF), 162.71 ($C_{quart.}$).

MS (m/z): 378

$C_{16}H_{19}FN_6O_4$ [378.37]

Ber. [%]	C 50.79	H 5.06	N 22.21
Gef. [%]	C 51.00	H 5.47	N 21.83

Ethyl-6-amino-5-(ethoxycarbonylimino)-3-(4-methylbenzylamino)-1,2,4-triazin-2(5*H*)-carboxylat (**29d**)

Ausb.: 45 %, farbloses Pulver

Schmp.: 124 °C

IR: 3469, 3325 (NH), 1718 (C=O), 1647, 1623 cm^{-1} (C=N).

^{1}H NMR (DMSO-d_6), δ(ppm): 1.16 (t, 3H, J = 7.12 Hz, CH_2CH_3), 1.29 (t, 3H, J = 7.12 Hz, CH_2CH_3), 4.08 (q, 2H, J = 7.12 Hz, CH_2CH_3), 4.32 (q, 2H, J = 7.12 Hz, CH_2CH_3), 4.46 (d, 2H, J = 5.58 Hz, CH_2NH), 6.33 (s, 2H, NH_2), 7.10-7.25 (m, 4H, Ar-H), 9.04 (t, 1H, J = 5.58 Hz, CH_2NH).

^{13}C NMR (DMSO-d_6), δ(ppm): 13.96 (CH_2CH_3), 14.20 (CH_2CH_3), 20.59 ($ArCH_3$), 43.67 (CH_2NH), 60.75 (CH_2CH_3), 64.09 (CH_2CH_3), 127.84, 128.69 (tert. aromat.), 135.33, 136.09, 144.23, 144.62, 149.39, 152.77, 162.70 ($C_{quart.}$).

MS (m/z): 374

$C_{17}H_{22}N_6O_4$ [374.40]

Ethyl-6-amino-5-(ethoxycarbonylimino)-3-(thiophen-2-ylmethylamino)-1,2,4-triazin-2(5*H*)-carboxylat (**29e**)

Ausb.: 39 %, hellgelb gefärbtes Pulver

Schmp.: 140 °C

IR: 3415, 3317 (NH), 1729, 1711 cm^{-1} (C=O)

^{1}H NMR (DMSO-d_6), δ(ppm): 1.21 (t, 3H, *J* = 7.12 Hz, CH_2CH_3), 1.29 (t, 3H, *J* = 7.12 Hz, CH_2CH_3), 4.10 (q, 2H, *J* = 7.12 Hz, CH_2CH_3), 4.32 (q, 2H, *J* = 7.12 Hz, CH_2CH_3), 4.67 (d, 2H, *J* = 5.85 Hz, CH_2NH), 6.36 (s, 2H, NH_2), 6.94-7.40 (m, 3H, Ar-H), 9.09 (t, 1H, *J* = 5.85 Hz, CH_2NH).

^{13}C NMR (DMSO-d_6), δ(ppm): 13.94 (CH_2CH_3), 14.23 (CH_2CH_3), 38.60 (CH_2NH), 60.82 (CH_2CH_3), 64.13 (CH_2CH_3), 125.49, 126.42, 126.71 (tert. aromat.), 140.53, 144.00, 144.65, 149.16, 152.62, 162.64 ($C_{quart.}$).

MS (*m/z*): 366

$C_{14}H_{18}N_6O_4S$ [366.40]

Ber. [%]	C 45.89	H 4.95	N 22.94	S 8.75
Gef. [%]	C 45.67	H 5.09	N 22.68	S 9.02

AAV 7 3-Aminosubstituierte N2-acylierte 6-Amino-1,2,4-triazin-5(2*H*)-iminium chloride (**31a-i**):

1 mmol der Triamin-Verbindung **2** (siehe **AAV 5**) wird in 3 mL abs. Tetrahydrofuran gelöst. Unter Eiskühlung werden 1.25 mmol des entsprechenden Säurechlorids dazugetropft. Nach wenigen Minuten bildet sich eine Suspension, die für weitere 30 min eisgekühlt und anschließend vier Stunden bei Raumtemperatur gerührt wird. Der entstandene Feststoff wird abgetrennt, mit Tetrahydrofuran gewaschen und aus 1-Butanol/Diethylether umkristallisiert.

6-Amino-2-(ethoxycarbonyl)-3-(4-fluorbenzylamino)-1,2,4-triazin-5(2*H*)-iminium chlorid (**31a**)

Ausb.: 76 %, farbloser Niederschlag

Schmp.: 154 °C

IR: 3308, 3184 (NH), 1736 (C=O), 1686, 1648 cm^{-1} (C=N)

^{1}H NMR (DMSO-d_6), δ(ppm): 1.33 (t, 3H, *J* = 7.12 Hz, CH_2CH_3), 4.43 (q, 2H, *J* = 7.12 Hz, CH_2CH_3), 4.68 (d, 2H, *J* = 5.98 Hz, CH_2NH), 7.16-7,48 (m, 6H, Ar-H und NH_2), 9.73 (t, 1H, *J* = 5.98 Hz, CH_2NH), 9.97 (s, 1H, N^+H), 10.03 (s, 1H, N^+H).

^{13}C NMR (DMSO-d_6), δ(ppm): 14.33 (CH_2CH_3), 44.28 (CH_2NH), 65.61 (CH_2CH_3), 115.41 (d, $^2J_{C-F}$ = 21.36 Hz, tert. aromat.), 130.30 (d, $^3J_{C-F}$ = 8.39 Hz, tert. aromat.), 134.13 (d, $^4J_{C-F}$ = 3.00 Hz, quart. aromat.), 140.50, 151.39, 151.54, 152.37 ($C_{quart.}$), 161.81 (d, $^1J_{C-F}$ = 242.62 Hz, CF).

$C_{13}H_{16}ClFN_6O_2$ [342.10]

Ber. [%]	C 45.55	H 4.71	N 24.52
Gef. [%]	C 45.33	H 4.63	N 24.14

6-Amino-3-(4-fluorbenzylamino)-2-propionyl-1,2,4-triazin-5(2*H*)-iminium chlorid (**31b**)

Ausb.: 62 %, farbloses Pulver

Schmp.: 194 °C

IR: 3238, 3162 (NH), 1710 (C=O), 1670, 1610 cm^{-1} (C=N)

^{1}H NMR (DMSO-d_6), δ(ppm): 1.08 (t, 3H, *J* = 7.13 Hz, CH_2CH_3), 2.93 (m, 2H, CH_2CH_3), 4.69 (d, 2H, *J* = 5.98 Hz, CH_2NH), 7.16-7.47 (m, 6H, Ar-H und NH_2), 9.98 (s, 1H, N^+H), 10.01 (s, 1H, N^+H), 10.16 (t, 1H, *J* = 5.98 Hz, CH_2NH).

^{13}C NMR (DMSO-d_6), δ(ppm): 8.53 (CH_2CH_3), 29.03 (CH_2CH_3), 44.07 (CH_2NH), 115.44 (d, $^2J_{C-F}$ = 21.36 Hz, tert. aromat.), 130.40 (d, $^3J_{C-F}$ = 8.39 Hz, tert. aromat.), 134.12 (d, $^4J_{C-F}$ = 3.05 Hz, quart. aromat.), 139.77, 150.99, 151.24 ($C_{quart.}$), 161.82

(d, $^1J_{C\text{-}F}$ = 242.63 Hz, CF), ein $C_{quart.}$-Signal wurde nicht detektiert.

$C_{13}H_{16}ClFN_6O$ [326.11]

Ber. [%]	C 47.78	H 4.94	N 25.72
Gef. [%]	C 47.65	H 5.22	N 25.40

6-Amino-3-(4-chlorbenzylamino)-2-(ethoxycarbonyl)-1,2,4-triazin-5(2*H*)-iminium chlorid (**31c**)

Ausb.: 85 %, farbloses Pulver

Schmp.: 142 °C

IR: 3309, 3186 (NH), 1740 (C=O), 1685 cm^{-1} (C=N).

^{1}H NMR (DMSO-d_6), δ(ppm): 1.32 (t, 3H, *J* = 7.12 Hz, CH_2CH_3), 4.41 (q, 2H, *J* = 7.12 Hz, CH_2CH_3), 4.69 (d, 2H, *J* = 6.10 Hz, CH_2NH), 7.46-7.86 (m, 6H, Ar-H und NH_2), 9.75 (t, 1H, *J* = 6.10 Hz, CH_2NH), 9.95 (s, 1H, N^+H), 9.98 (s, 1H, N^+H).

^{13}C NMR (DMSO-d_6), δ(ppm): 14.34 (CH_2CH_3), 44.36 (CH_2NH), 65.63 (CH_2CH_3), 128.59, 130.04 (tert. aromat), 132.18, 137.06, 140.50, 151.38, 151.59, 152.36 ($C_{quart.}$).

MS (*m/z*): 322 (freie Base)

$C_{13}H_{16}Cl_2N_6O_2$ [358.07]

6-Amino-3-(benzylamino)-2-(ethoxycarbonyl)-1,2,4-triazin-5(2*H*)-iminium chlorid (**31d**)

Ausb.: 70 %, farbloses Kristallisat

Schmp.: 130 °C

IR: 3312, 3179 (NH), 1735 (C=O), 1686 cm^{-1} (C=N).

^{1}H NMR (DMSO-d_6), δ(ppm): 1.33 (t, 3H, *J* = 7.12 Hz, CH_2CH_3), 4.41 (q, 2H, *J* = 7.12 Hz, CH_2CH_3), 4.71 (d, 2H, *J* = 5.85 Hz, CH_2NH), 7.25-7.42 (m, 5H, Ar-H), 9.72 (t, 1H, *J* = 5.85 Hz, CH_2NH), 9.95 (s, 1H, N^+H), 10.06 (s, 1H, N^+H).

^{13}C NMR (DMSO-d_6), δ(ppm): 14.34 (CH_2CH_3), 44.97 (CH_2NH), 65.62 (CH_2CH_3), 127.62, 128.02, 128.72 (tert., aromat.), 137.90, 140.53, 151.41, 151.58, 152.43 ($C_{quart.}$).

MS (*m/z*): 288 (freie Base)

$C_{13}H_{17}ClN_6O_2$ [324.11]

6-Amino-2-(ethoxycarbonyl)-3-(4-methylbenzylamino)-1,2,4-triazin-5(2*H*)-iminium chlorid (**31e**)

Ausb.: 64 %, beige-farbenes Pulver

Schmp.: 137 °C

IR: 3418, 3326, 3154 (NH), 1728 (C=O), 1676 cm^{-1} (C=N).

^1H NMR (DMSO-d_6), δ(ppm): 1.33 (t, 3H, *J* = 7.03 Hz, CH_2CH_3), 2.28 (s, 3H, $ArCH_3$), 4.42 (q, 2H, *J* = 7.03 Hz, CH_2CH_3), 4.65 (d, 2H, *J* = 5.78 Hz, CH_2NH), 7.14-7.31 (m, 6H, Ar-H und NH_2), 9.67 (t, 1H, *J* = 5.78 Hz, CH_2NH), 9.85 (s, 1H, N^+H), 9.93 (s, 1H, N^+H).

^{13}C NMR (DMSO-d_6), δ(ppm): 14.33 (CH_2CH_3), 21.05 ($ArCH_3$), 44.78 (CH_2NH), 65.64 (CH_2CH_3), 128.05, 129.28 (tert. aromat.), 134.78, 136.82 (quart. aromat), 140.46, 151.40, 151.51 ($C_{quart.}$), 152.42 (C=O).

^{15}N NMR (40.54 MHz, DMSO-d_6), δ(ppm): 70.67 (NH_2), 105.70 (CH_2NH), 125.61 ($=N^+H_2$), 195.89 (N4), 251.43 (N1), das N2-Signal wurde nicht detektiert.

MS (*m/z*): 302 (freie Base)

$C_{14}H_{19}ClN_6O_2$ [338.79]

Ber. [%]	C 49.48	H 5.93	N 24.73
Gef. [%]	C 49.46	H 5.86	N 24.62

6-Amino-2-(ethoxycarbonyl)-3-(thiophen-2-ylmethylamino)-1,2,4-triazin-5(2*H*)-iminium chlorid (**31f**)

Ausb.: 75 %, beige-farbenes Pulver

Schmp.: 139 °C

IR: 3312, 3175, 2998 (NH), 1736 (C=O), 1686 cm^{-1} (C=N).

^{1}H NMR (DMSO-d_6), δ(ppm): 1.32 (t, 3H, J = 7.12 Hz, CH_2CH_3), 4.40 (q, 2H, J = 7.12 Hz, CH_2CH_3), 4.84 (d, 2H, J = 5.85 Hz, CH_2NH), 7.00-7.45 (m, 6H, Ar-H und NH_2), 9.75 (t, 1H, J = 5.85 Hz, CH_2NH), 9.91 (s, 1H, N^+H), 10.04 (s, 1H, N^+H).

^{13}C NMR (DMSO-d_6), δ(ppm): 13.85 (CH_2CH_3), 39.57 (CH_2NH), 65.19 (CH_2CH_3), 125.87, 126.59, 127.22 (tert. aromat.), 139.38, 140.09, 150.71, 150.75, 151.81 ($C_{quart.}$).

$C_{11}H_{15}ClN_6O_2S$ [330.80]

Ber. [%]	C 39.82	H 4.86	N 25.33	S 9.66
Gef. [%]	C 39.98	H 4.68	N 25.10	S 9.55

6-Amino-2-(ethoxycarbonyl)-3-(phenethylamino)-1,2,4-triazin-5(2*H*)-iminium chlorid (**31g**)

Molekülstruktur siehe Seite 57

Ausb.: 80 %, farbloses Kristallisat

Schmp.: 147 °C

IR: 3354, 3148 (NH), 1748 (C=O), 1686, 1660 cm^{-1} (C=N).

^{1}H NMR (DMSO-d_6), δ(ppm): 1.32 (t, 3H, J = 7.12 Hz, CH_2CH_3), 2.88-2.92 (m, 2H, CH_2CH_2NH), 3.68-3.71 (m, 2H, CH_2CH_2NH), 4.39 (q, 2H, J = 7.12 Hz, CH_2CH_3), 7.23-7.32 (m, 7H, Ar-H und NH_2), 9.34 (t, 1H, J = 5.72 Hz, CH_2CH_2NH), 9.91 (s, 1H, N^+H), 9.95 (s, 1H, N^+H).

^{13}C NMR (DMSO-d_6), δ(ppm): 14.33 (CH_2CH_3), 34.83 (CH_2CH_2NH), 43.39 (CH_2CH_2NH), 65.63 (CH_2CH_3), 126.78, 128.80, 129.16 (tert. aromat.), 138.91, 140.42, 151.35, 151.44, 152.46 ($C_{quart.}$).

$C_{14}H_{19}ClN_6O_2$ [338.80]

Ber. [%]	C 49.63	H 5.65	N 25.11
Gef. [%]	C 49.46	H 5.85	N 25.16

6-Amino-3-(phenethylamino)-2-propionyl-1,2,4-triazin-5(2*H*)-iminium chlorid (**31h**)

Ausb.: 75 %, farbloses Kristallisat

Schmp.: 192 °C

IR: 3313, 3167 (NH), 1716 (C=O), 1673, 1660 cm^{-1} (C=N).

^{1}H NMR (DMSO-d_6), δ(ppm): 1.07 (t, 3H, *J* = 7.12 Hz, CH_2CH_3), 2.88-2.95 (m, 4H, CH_2CH_2NH und CH_2CH_3), 3.70-3.72 (m, 2H, CH_2CH_2NH), 7.23-7.36 (m, 7H, Ar-H und NH_2), 9.79 (t, 1H, *J* = 5.47 Hz, CH_2NH), 9.97 (bs, 2H, 2 x N^+H).

^{13}C NMR (DMSO-d_6), δ(ppm): 8.57 (CH_2CH_3), 29.02 (CH_2CH_3), 34.80 (CH_2CH_2NH), 43.15 (CH_2CH_2NH), 126.80, 128.82, 129.14 (tert. aromat.), 138.88, 139.72, 150.98, 151.19 ($C_{quart.}$), 178.95 (C=O).

$C_{14}H_{19}ClN_6O_2$ [322.80]

Ber. [%]	C 52.09	H 5.93	N 26.03
Gef. [%]	C 51.70	H 6.18	N 26.43

2-Acetyl-6-amino-3-(phenethylamino)-1,2,4-triazin-5(2*H*)-iminium chlorid (**31i**)

Ausb.: 78 %, farbloses Kristallisat

Schmp.: 192 °C

IR: 3310, 3161 (NH), 1717 (C=O), 1685 cm^{-1} (C=N).

^{1}H NMR (DMSO-d_6), δ(ppm): 2.49 (CH_3), 2.87-2.91 (m, 2H, CH_2CH_2NH), 3.69-3.74 (m, 2H, CH_2CH_2NH), 7.21-7.34 (m, 7H, Ar-H und NH_2), 9.74 (t, 1H, *J* = 5.85 Hz, CH_2NH), 9.80 (s, 1H, N^+H), 9.98 (s, 1H, N^+H).

^{13}C NMR (DMSO-d_6), δ(ppm): 23.93 (CH_3), 34.04 (CH_2CH_2NH), 42.71 (CH_2CH_2NH), 126.34, 128.36, 128.68 (tert. aromat.), 138.39, 139.26, 150.58, 150.77 (quart. aromat.), 175.65 (C=O).

$C_{13}H_{17}ClN_6O$ [308.77]

Ber. [%]	C 50.57	H 5.55	N 27.22
Gef. [%]	C 50.27	H 5.64	N 26.96

9.2.2 Verbindungen aus Kapitel 3.1 und 3.2

AAV 8 N^3-Arylalkyl-C^5-dialkylamino-1,2,4-triazin-3,6-diamine (**35a-c**) und N^3-(4-Chlorbenzyl)-N^5-cyclopropylmethyl-1,2,4-triazin-3,5,6-triamin (**38**):

1 mmol der Verbindung **18** (siehe **AAV 4**) und 3 mmol des entsprechenden Amins werden in 5 mL abs. Ethanol in der Mikrowelle für 30 Minuten zur Reaktion gebracht (6 bar, 80°C, 50W). Dann wird der Reaktionsansatz bei Raumtemperatur unter Normaldruck für 30 Minuten gerührt. Ist dünnschichtchromatographisch noch Edukt nachweisbar, wird dieser Vorgang unter erneuter Zugabe von 3 mmol Amin wiederholt, bis Verbindung **18** vollständig umgesetzt ist. Anschließend wird der Reaktionsansatz eingeengt, in Dichlormethan gelöst und evtl. Unlösliches abfiltriert. Das Produkt kristallisiert aus Dichlormethan/ Diethylether.

<u>N^3-(4-Chlorbenzyl)-N^5,N^5-dimethyl-1,2,4-triazin-3,5,6-triamin (**35a**)</u>

Ausb.: 80 %, orange gefärbter Niederschlag

Schmp.: 136 °C

IR: 3431-3210 (NH), 1618 cm^{-1} (C=N).

^{1}H NMR ($CDCl_3$), δ(ppm): 3.10 (s, 6H, $N(CH_3)_2$), 3.99 (s, 2H, NH_2), 4.54 (d, 2H, J = 6.10 Hz, CH_2NH), 6.28 (bt, 1H, CH_2N*H*), 7.25-7.31 (m, 4H, Ar-H).

^{13}C NMR ($CDCl_3$), δ(ppm): 41.66 ($N(CH_3)_2$), 44.56 (CH_2NH), 129.17 (tert. aromat.), 140.62, 152.07, 152.13 ($C_{quart.}$), ein tert. aromat.- und zwei C_{quart}-Signale wurden nicht detektiert.

MS (*m/z*): 278

$C_{12}H_{15}ClN_6$ [278.75]

N^3-(4-Chlorbenzyl)-5-morpholin-1,2,4-triazin-3,6-diamin (**35b**)

Ausb.: 70 %, orange gefärbter Niederschlag

Schmp.: 132 °C

IR: 3317, 3240 (NH), 1637 cm^{-1} (C=N).

^{1}H NMR (DMSO-d_6), δ(ppm): 3.45 (bt, 4H, $N(CH_2)_2(CH_2)_2O$), 3.66 (bt, 4H, $N(CH_2)_2(CH_2)_2O$), 4.36 (d, 2H, J = 6.1 Hz, CH_2NH), 5.15 (s, 2H, NH_2), 6.85 (t, 1H, J = 6.1 Hz, CH_2NH), 7.30-7.35 (m, 4H, Ar-H).

^{13}C NMR (DMSO-d_6), δ(ppm): 43.69 (CH_2NH), 46.18 ($N(CH_2)_2(CH_2)_2O$), 65.56 ($N(CH_2)_2(CH_2)_2O$), 127.83, 128.91 (tert. aromat.), 130.66, 140.15, 144.60, 149.85, 156.73 ($C_{quart.}$).

MS (m/z): 320

$C_{14}H_{17}ClN_6O$ [320.78]

N^3-(4-Fluorphenethyl)-N^5,N^5-dimethyl-1,2,4-triazin-3,5,6-triamin (**35c**)

Ausb.: 63 %, orange gefärbter Niederschlag

Schmp.: 130 °C

IR: 3259, 3134 (NH), 1638 cm^{-1} (C=N).

^{1}H NMR ($CDCl_3$), δ(ppm): 2.80 (t, 2H, J = 7.38 Hz, CH_2CH_2NH), 3.38 (m, 2H, CH_2CH_2NH), 5.02 (s, 2H, NH_2), 6.08 (t, 1H, J = 5.72 Hz, CH_2CH_2NH), 7.07-7.27 (m, 4H, Ar-H).

^{13}C NMR ($CDCl_3$), δ(ppm): 34.46 (CH_2CH_2NH), 35.52 ($N(CH_3)_2$), 42.76 (CH_2CH_2NH), 114.79 (d, $^2J_{C-F}$ = 21.36 Hz, tert. aromat.), 130.26 (d, $^3J_{C-F}$ = 7.63 Hz, tert. aromat.), 136.16 (d, $^4J_{C-F}$ = 3.05 Hz, quart. aromat.), 143.70, 150.54, 156.91 ($C_{quart.}$), 160.60 (d, $^1J_{C-F}$ = 241.10 Hz, CF).

MS (m/z): 276

$C_{13}H_{17}FN_6$ [276.32]

N^3-(4-Chlorbenzyl)-N^5-cyclopropylmethyl-1,2,4-triazin-3,5,6-triamin (**38**)

Ausb.: 70 %, orange gefärbtes Pulver

Schmp.: 170 °C

IR: 3450-2926 (NH), 1637 cm^{-1} (C=N).

^{1}H NMR (DMSO-d_6), δ(ppm): 0.17-0.46 (m, 4H, $(CH_2)_2CH$), 0.97-1.05 (m, 1H, $(CH_2)_2CH$), 3.14-3.17 (m, 2H, $(CH_2)_2CHCH_2$), 4.33 (d, 2H, J = 6.53 Hz, $ArCH_2NH$), 5.31 (s, 2H, NH_2), 6.42 (t, 1H, J = 6.53 Hz, $ArCH_2NH$), 7.07 (bt, 1H, $(CH_2)_2CHCH_2NH$), 7.26-7.37 (m, 4H, Ar-H).

^{13}C NMR (DMSO-d_6), δ(ppm): 3.90 ($(CH_2)_2CH$), 10.65 ($(CH_2)_2CH$), 44.13, 44.74 ($ArCH_2NH$ und $(CH_2)_2CHCH_2$), 128.20, 129.29 (tert. aromat.), 130.96, 141.06, 142.84, 147.41, 156.73 ($C_{quart.}$).

MS (m/z): 304

$C_{14}H_{17}ClN_6$ [304.78]

Ber. [%]	C 55.17	H 5.62	N 27.57
Gef. [%]	C 54.94	H 5.64	N 27.26

AAV 9 *N*-(6-Amino-3-aralkylamino-2-(ethoxycarbonyl)-1,2,4-triazin-5(2*H*)-yliden)-*N*-dialkyl-ammonium-chloride (**37a-c**) und (*Z*)-*N*-(6-Amino-3-(4-chlorbenzyl-amino)-2-(ethoxycarbonyl)-1,2,4-triazin-5(2*H*)-yliden)-1-cyclopropylmethan-ammonium chlorid (**39**):

0.6 mmol **35** bzw. **38** (siehe **AAV 8**) werden in 2 mL abs. Tetrahydrofuran gelöst. Unter Eiskühlung werden 0.7 mmol Chlorethylformiat in 1 mL abs. Tetrahydrofuran gelöst langsam hinzu getropft. Der entstehende Feststoff wird nach drei Stunden abgetrennt, mit Tetrahydrofuran gewaschen und aus 1-Butanol/Tetrahydrofuran/Diethylether umkristallisiert.

N-(6-Amino-3-(4-chlorbenzylamino)-2-(ethoxycarbonyl)-1,2,4-triazin-5(2*H*)-yliden)-*N*-methylmethan-ammonium chlorid (**37a**)

Ausb.: 75 %, farbloses Kristallisat

Schmp.: 166 °C

IR: 3367, 3111 (NH), 1748 (C=O), 1650 cm^{-1} (C=N).

^{1}H NMR (DMSO-d_6), δ(ppm): 1.33 (t, 3H, *J* = 7.12 Hz, CH_2CH_3), 3.17 (s, 3H, NCH_3), 3.49 (s, 3H, NCH_3), 4.41 (q, 2H, *J* = 7.12 Hz, CH_2CH_3), 4.68 (d, 2H, *J* = 5.85 Hz, CH_2NH), 6.82 (s, 2H, NH_2), 7.38-7.44 (m, 4H, Ar-H), 9.67 (t, 1H, *J* = 5.85 Hz, CH_2NH).

^{13}C NMR (DMSO-d_6), δ(ppm): 13.89 (CH_2CH_3). 40.62 (NCH_3), 41.72 (NCH_3), 44.58 (CH_2NH), 64.91 (CH_2CH_3), 128.16, 129.26 (tert. aromat.), 131.64, 136.75, 141.48, 149.44, 150.40, 151.09 ($C_{quart.}$).

$C_{15}H_{20}Cl_2N_6O_2$ [387.27]

Ber. [%]	C 46.52	H 5.21	N 21.70
Gef. [%]	C 46.26	H 5.24	N 21.35

4-(6-Amino-3-(4-chlorbenzylamino)-2-(ethoxycarbonyl)-1,2,4-triazin-5(2*H*)-yliden)-morpholin-4-ium chlorid (**37b**)

Ausb.: 91 %, farbloser Niederschlag

Schmp.: 196 °C

IR: 3210 (NH), 1745 (C=O), 1618 cm^{-1} (C=N).

^{1}H NMR (DMSO-d_6), δ(ppm): 1.34 (t, 3H, *J* = 7.12 Hz, CH_2CH_3), 3.58-4.09 (m, 8H, Morpholin-CH_2), 4.43 (q, 2H, *J* = 7.12 Hz, CH_2CH_3), 4.67 (d, 2H, *J* = 5.60 Hz, CH_2NH), 6.89 (s, 2H, NH_2), 7.35-7.46 (m, 4H, Ar-H), 9.74 (t, 1H, *J* = 5.60 Hz, CH_2NH).

^{13}C NMR (DMSO-d_6), δ(ppm): 13.89 (CH_2CH_3), 43.22 ($N(CH_2)_2(CH_2)_2O$), 44.54 (CH_2NH), 47.46 ($N(CH_2)_2(CH_2)_2O$), 65.01 (CH_2CH_3), 65.62, 65.96 ($N(CH_2)_2(CH_2)_2O$), 128.18, 129.19 (tert. aromat.), 131.65, 136.71, 141.35, 149.72, 149.75, 151.00 ($C_{quart.}$).

MS (*m/z*): 392 (freie Base)

$C_{17}H_{22}Cl_2N_6O_3$ [429.31]

N-(6-Amino-3-(4-fluorphenethylamino)-2-(ethoxycarbonyl)-1,2,4-triazin-5(2*H*)-yliden)-*N*-methylmethan-ammonium chlorid Hydrat (**37c**)

Molekülstruktur siehe Seite 61

Ausb.: 89 %, farbloses Kristallisat

Schmp.: 128 °C

IR: 3393, 3239, 3134 (NH), 1743 (C=O), 1625 cm^{-1} (C=N).

^{1}H NMR (DMSO-d_6), δ(ppm): 1.31 (t, 3H, *J* = 7.12 Hz, CH_2CH_3), 2.90 (t, 2H, *J* = 7.25 Hz, CH_2CH_2NH), 3.30 (s, 3H, NCH_3), 3.53 (s, 3H, NCH_3), 3.70-3.72 (m, 2H, CH_2CH_2NH), 4.38 (q, 2H, *J* = 7.12 Hz, CH_2CH_3), 6.87 (s, 2H, NH_2), 7.13-7.29 (m, 4H, Ar-H), 9.19 (bt, 1H, CH_2NH).

^{13}C NMR (DMSO-d_6), δ(ppm): 13.87 (CH_2CH_3), 33.31 (CH_2CH_2NH), 40.56 (NCH_3), 41.71 (NCH_3), 43.33 (CH_2CH_2NH), 64.90 (CH_2CH_3), 115.04 (d, $^2J_{C-F}$ = 21.36 Hz, tert. aromat.), 130.49 (d, $^3J_{C-F}$ = 8.39 Hz, tert. aromat.), 134.57 (d, $^4J_{C-F}$ = 3.05 Hz, quart. aromat.), 141.42, 149.41, 150.45, 151.16 ($C_{quart.}$), 160.89 (d, $^1J_{C-F}$ = 241.86 Hz, CF).

$C_{16}H_{22}ClFN_6O_2$ xH_2O [402.85]

Ber. [%]	C 47.70	H 6.00	N 20.86
Gef. [%]	C 47.67	H 6.16	N 21.16

(*Z*)-*N*-(6-Amino-3-(4-chlorbenzylamino)-2-(ethoxycarbonyl)-1,2,4-triazin-5(2*H*)-yliden)-1-cyclopropylmethan-ammonium chlorid (**39B**)

Ausb.: 62 %, farbloses Pulver

Schmp.: 215 °C

IR: 3347, 3148 (NH), 1732 (C=O), 1642 cm^{-1} (C=N).

^{1}H NMR (DMSO-d_6), δ(ppm): 0.15-0.42 (m, 4H, $(CH_2)_2CH$), 0.84-0.94 (m, 1H, $(CH_2)_2CH$), 1.35 (t, 3H, *J* =

7.12 Hz, CH_2CH_3), 3.25-3.29 (m, 2H, $(CH_2)_2CHCH_2$), 4.45 (q, 2H, J = 7.12 Hz, CH_2CH_3), 4.70 (d, 2H, J = 5.98 Hz, $ArCH_2NH$), 7.32 (s, 2H, NH_2), 7.36-7.41 (m, 4H, Ar-H), 9.84 (t, 1H, J = 5.98 Hz, $ArCH_2NH$), 10.59 (bt, 1H, $(CH_2)_2CHCH_2NH$).

^{13}C NMR (DMSO-d_6), δ(ppm): 3.99 ($(CH_2)_2CH$), 9.73 ($(CH_2)_2CH$), 14.36 (CH_2CH_3), 44.88, 46.59 ($ArCH_2NH$ und $(CH_2)_2CHCH_2$), 65.61 (CH_2CH_3), 128.56, 129.37 (tert. aromat.), 131.92, 137.43, 148.22, 151.15, 152.33 ($C_{quart.}$), ein C_{quart}-Signal wurde nicht detektiert.

$C_{17}H_{22}Cl_2N_6O_2$ [413.31]

Ber. [%]	C 49.40	H 5.37	N 20.33
Gef. [%]	C 49.32	H 5.63	N 20.70

9.2.3 Verbindungen aus Kapitel 2.2.2 und 2.2.3

AAV 10 N2-acylierte 6-Amino-3-aralkylamino-1,2,4-triazin-5(2*H*)-(thi)one (**23a-m** und **25a-d**):

0.5 mmol des Lactams **16** bzw. des Thiolactams **17** (siehe **AAV 2** bzw. **AAV 3**) werden in 2 mL absol. Pyridin mit katalytischen Mengen Dimethylaminopyridin gelöst. In die gerührte Lösung wird 0.6 mmol des Pyrocarbonats bzw. Anhydrids in 2 mL Tetrahydrofuran dazugetropft. Der Ansatz wird nach 30 min im Vakuum eingeengt und ggf. chromatographiert (Dichlormethan/Diethylether, 1:1). Das Produkt **23** kristallisiert aus Ethylacetat/Petrolether, das Produkt **25** aus Dichlormethan/Diethylether in der Kälte.

Ethyl-6-amino-3-(4-fluorbenzylamino)-5-oxo-1,2,4-triazin-2(5*H*)-carboxylat (**23a**)

Ausb.: 55 %, farbloses Pulver

Schmp.: 172 °C

IR: 3411, 3322 (NH), 1728, 1659 (C=O), 1637 cm^{-1} (C=N)

^{1}H NMR (DMSO-d_6), δ(ppm): 1.31 (t, 3H, J = 7.12 Hz, CH_2CH_3), 4.34 (q, 2H, J = 7.12 Hz, CH_2CH_3), 4.58 (d, 2H, J = 5.59 Hz, CH_2NH), 6.41 (s, 2H, NH_2), 7.15-7.39 (m, 4H, Ar-H), 9.14 (t, 1H, J = 5.59 Hz, CH_2NH).

^{13}C NMR (DMSO-d_6), δ(ppm): 14.41 (CH_2CH_3), 43.66 (CH_2NH), 64.70 (CH_2CH_3), 115.41 (d, $^2J_{C-F}$ = 21.36 Hz, tert. aromat.), 129.74 (d, $^3J_{C-F}$ = 8.39 Hz, tert. aromat.), 134.96 (d, $^4J_{C-F}$ = 2.29 Hz, quart. aromat.), 146.11, 153.34, 153.74, 157.88 ($C_{quart.}$), 161.65 (d, $^1J_{C-F}$ = 241.86 Hz, CF).

MS (*m/z*): 307

$C_{13}H_{14}FN_5O_3$ [307.29]

2-Acetyl-6-amino-3-(4-fluorbenzylamino)-1,2,4-triazin-5(2*H*)-on (**23b**)

Ausb.: 47 %, farbloses Pulver

Schmp.: 265 °C (erm. mit Elektrothermal 9100)

IR: 3436, 3292 (NH), 1711, 1662 (C=O), 1636 cm^{-1} (C=N)

^{1}H NMR (DMSO-d_6), δ(ppm): 2.45 (s, 3H, CH_3), 4.60 (d, 2H, J = 5.85 Hz, CH_2NH), 6.41 (s, 2H, NH_2), 7.15-7.41 (m, 4H, Ar-H), 9.62 (t, 1H, J = 5.85 Hz, CH_2NH).

^{13}C NMR (DMSO-d_6), δ(ppm): 24.88 (CH_3), 43.39 (CH_2NH), 115.43 (d, $^2J_{C-F}$ = 21.36 Hz, tert. aromat.), 129.77 (d, $^3J_{C-F}$ = 8.39 Hz, tert. aromat.), 134.92 (d, $^4J_{C-F}$ = 3.06 Hz, quart. aromat.), 145.45, 153.64, 157.76 ($C_{quart.}$), 161.65 (d, $^1J_{C-F}$ = 242.62 Hz, CF), 176.00 (C=O).

MS (*m/z*): 277

$C_{12}H_{12}FN_5O_2$ [277.26]

6-Amino-3-(4-fluorbenzylamino)-2-propionyl-1,2,4-triazin-5(2*H*)-on (**23c**)

Ausb.: 85 %, farbloses Pulver

Schmp.: 155 °C

IR: 3472, 3350 (NH), 1710, 1655 cm^{-1} (C=O).

^{1}H NMR (DMSO-d_6), δ(ppm): 1.05 (t, 3H, J = 7.12 Hz, CH_2CH_3), 2.89 (q, 2H, J = 7.12 Hz, CH_2CH_3), 4.58 (d, 2H, J = 5.85 Hz, CH_2NH), 6.41 (s, 2H, NH_2), 7.16-7.39 (m, 4H, Ar-H), 9.68 (t, 1H, J = 5.85 Hz, CH_2NH).

^{13}C NMR (DMSO-d_6), δ(ppm): 8.25 (CH_2CH_3), 28.80 (CH_2CH_3), 42.98 (CH_2NH), 114.98 (d, $^2J_{C-F}$ = 21.28 Hz, tert. aromat.), 129.38 (d, $^3J_{C-F}$ = 8.07 Hz, tert. aromat.), 134.43 (d, $^4J_{C-F}$ = 3.67 Hz, quart. aromat.), 144.94, 153.17, 157.28 ($C_{quart.}$), 161.22 (d, $^1J_{C-F}$ = 242.83 Hz, CF), 178.37 (C=O).

MS (m/z): 291

$C_{13}H_{14}FN_5O_2$ [291.29]

tert-Butyl-6-amino-3-(4-fluorbenzylamino)-5-oxo-1,2,4-triazin-2(5*H*)-carboxylat (**23d**)

Ausb.: 45 %, farbloses Pulver

Schmp.: 270 °C

IR: 3473, 3330 (NH), 1733, 1668 (C=O), 1632 cm^{-1} (C=N)

^{1}H NMR (DMSO-d_6), δ(ppm): 1.55 (s, 9H, $C(CH_3)_3$), 4.57 (d, 2H, J = 5.85 Hz, CH_2NH), 6.28 (s, 2H, NH_2), 7.15-7.40 (m, 4H, Ar-H), 9.08 (t, 1H, J = 5.85 Hz, CH_2NH).

^{13}C NMR (DMSO-d_6), δ(ppm): 27.56 ($C(CH_3)_3$), 43.27 ($C(CH_3)_3$), 115.01 (d, $^2J_{C-F}$ = 21.38 Hz, tert. aromat.), 129.46 (d, $^3J_{C-F}$ = 8.07 Hz, tert. aromat.), 134.66 (d, $^4J_{C-F}$ = 3.67 Hz, quart. aromat.), 145.45, 151.62, 153.45, 157.46 ($C_{quart.}$), 161.25 (d, $^1J_{C-F}$ = 242.83 Hz, CF).

MS (m/z): 335

$C_{15}H_{18}FN_5O_3$ [335.34]

Ber. [%]	C 53.73	H 5.41	N 20.88
Gef. [%]	C 53.60	H 5.58	N 20.76

Methyl-6-amino-3-(4-fluorbenzylamino)-5-oxo-1,2,4-triazin-2(5*H*)-carboxylat Hydrat (**23e**)

Ausb.: 51 %, farbloses Pulver

Schmp.: 168 °C

IR: 3411, 3321 (NH_2), 1734, 1673 (C=O), 1638 cm^{-1} (C=N)

^{1}H NMR (DMSO-d_6), δ(ppm): 3.88 (s, 3H, CH_3), 4.58 (d, 2H, J = 5.85 Hz, CH_2NH), 6.43 (s, 2H, NH_2), 7.15-7.39 (m, 4H, Ar-H), 9.12 (t, 1H, J = 5.85 Hz, NH).

^{13}C NMR (DMSO-d_6), δ(ppm): 43.19 (CH_2NH), 54.68 (CH_3), 114.94 (d, $^2J_{C-F}$ = 21.28 Hz, tert. aromat.), 129.26 (d, $^3J_{C-F}$ = 8.07 Hz, tert. aromat), 134.50 (d, $^4J_{C-F}$ = 2.93 Hz, quart. aromat), 145.69, 153.20, 153.35, 157.41 ($C_{quart.}$), 161.20 (d, $^1J_{C-F}$ = 242.09 Hz, CF).

MS (*m/z*): 293

$C_{12}H_{12}FN_5O_3$ xH_2O [311.27]

Ber. [%]	C 46.30	H 4.52	N 22.50
Gef. [%]	C 46.76	H 4.23	N 22.65

Ethyl-6-amino-3-(4-chlorbenzylamino)-5-oxo-1,2,4-triazin-2(5*H*)-carboxylat (**23f**)

Ausb.: 45 %, farbloses Pulver

Schmp.: 187 °C

IR: 3411, 3322 (NH), 1727, 1659 (C=O), 1637 cm^{-1} (C=N)

^{1}H NMR (DMSO-d_6), δ(ppm): 1.31 (t, 3H, J = 7.12 Hz, CH_2CH_3), 4.36 (q, 2H, J = 7.12 Hz, CH_2CH_3), 4.60 (d, 2H, J = 5.85 Hz, CH_2NH), 6.42 (s, 2H, NH_2),

7.38-7.40 (m, 4H, Ar-H), 9.17 (t, 1H, *J* = 5.85 Hz, CH_2N*H*).

^{13}C NMR (DMSO-d_6), δ(ppm): 13.94 (CH_2*C*H_3), 43.25 (*C*H_2NH), 64.25 (*C*H_2CH_3), 128.14, 129.06 (tert. aromat.), 131.40, 137.47, 145.66, 152.85, 153.33, 157.39 ($C_{quart.}$).

MS (*m/z*): 323

$C_{13}H_{14}ClN_5O_3$ [323.74]

2-Acetyl-6-amino-3-(4-chlorbenzylamino)-1,2,4-triazin-5(2*H*)-on (**23g**)

Ausb.: 72 %, farbloses Pulver

Schmp.: 280 °C (erm. mit Elektrothermal 9100)

IR: 3467, 3343 (NH), 1712, 1670 (C=O), 1635 cm^{-1} (C=N)

^1H NMR (DMSO-d_6), δ(ppm): 2.46 (s, 3H, CH_3), 4.60 (d, 2H, *J* = 6.02 Hz, C*H*$_2$NH), 6.42 (s, 2H, NH_2), 7.37 (m, 4H, Ar-H), 9.64 (t, 1H, *J* = 6.02 Hz, CH_2N*H*).

^{13}C NMR (DMSO-d_6), δ(ppm): 24.88 (CH_3), 43.45 (CH_2NH), 128.61, 129.53 (tert. aromat.), 131.88, 137.88, 145.45, 153.67, 157.75 ($C_{quart.}$), 175.98 (C=O).

MS (*m/z*): 293

$C_{12}H_{12}ClN_5O_2$ [293.71]

Ber. [%]	C 49.07	H 4.12	N 23.84
Gef. [%]	C 48.92	H 4.38	N 23.55

Benzyl-6-amino-3-(4-chlorbenzylamino)-5-oxo-1,2,4-triazin-2(5*H*)-carboxylat (**23h**)

Ausb.: 55 %, farbloses Pulver

Schmp.: 174 °C

IR: 3510, 3396 (NH), 1722, 1708 (C=O), 1668, 1637 cm^{-1} (C=N).

^1H NMR (DMSO-d_6), δ(ppm): 4.60 (d, 2H, *J* = 6.10 Hz, C*H*$_2$NH), 5.36 (s, 2H, OCH_2Ph), 6.43 (s, 2H, NH_2),

7.38-7.48 (m, 9H, Ar-H), 9.18 (t, 1H, *J* = 6.10 Hz, CH_2N*H*).

^{13}C NMR (DMSO-d_6), δ(ppm): 43.35 (CH_2NH), 69.30 (OCH_2Ph), 128.19, 128.53, 128.57, 128.62, 129.14 (tert. aromat.), 131.46, 134.84, 137.51, 145.79, 152.87, 153.38, 157.42 ($C_{quart.}$).

$C_{18}H_{16}ClN_5O_3$ [385.81]

Ber. [%]	C 56.04	H 4.18	N 18.15
Gef. [%]	C 56.02	H 4.50	N 18.04

Ethyl-6-amino-3-benzylamino-5-oxo-1,2,4-triazin-2(5*H*)-carboxylat Semihydrat (**23i**)

Ausb.: 57 %, farbloses Pulver

Schmp.: 170 °C

IR: 3408, 3318 (NH), 1727, 1638 cm^{-1} (C=O).

^1H NMR (DMSO-d_6), δ(ppm): 1.31 (t, 3H, *J* = 7.12 Hz, CH_2CH_3), 4.35 (q, 2H, *J* = 7.12 Hz, CH_2CH_3), 4.61 (d, 2H, *J* = 5.85 Hz, CH_2NH), 6.42 (s, 2H, NH_2), 7.24-7.35 (m, 5H, Ar-H), 9.13 (t, 1H, *J* = 5.85 Hz, CH_2N*H*).

^{13}C NMR (DMSO-d_6), δ(ppm): 14.00 (CH_2CH_3), 43.99 (CH_2NH), 64.31 (CH_2CH_3), 126.97, 127.22, 128.32 (tert. aromat.), 138.27, 145.71, 152.99, 153.38, 157.48 ($C_{quart.}$).

MS (*m/z*): 289

$C_{13}H_{15}N_5O_3$ x½H_2O [298.30]

Ber. [%]	C 52.34	H 5.41	N 23.48
Gef. [%]	C 52.65	H 5.46	N 23.30

6-Amino-3-benzylamino-2-propionyl-1,2,4-triazin-5(2*H*)-on (**23j**)

Ausb.: 89 %, farbloses Pulver

Schmp.: 139 °C

IR (KBr): 3485, 3296 (NH), 1694, 1663 (C=O), 1639 cm^{-1} (C=N).

IR (Film): 1713, 1667 (C=O), 1633 cm^{-1} (C=N).

^{1}H NMR (DMSO-d_6), δ(ppm): 1.06 (t, 3H, *J* = 7.12 Hz, CH_2CH_3), 2.91 (q, 2H, *J* = 7.12 Hz, CH_2CH_3), 4.61 (d, 2H, *J* = 5.85 Hz, CH_2NH), 6.40 (s, 2H, NH_2), 7.24-7.35 (m, 5H, Ar-H), 9.68 (t, 1H, *J* = 5.85 Hz, CH_2NH).

^{13}C NMR (DMSO-d_6), δ(ppm): 8.31 (CH_2CH_3), 28.86 (CH_2CH_3), 43.76 (CH_2NH), 127.01, 127.30, 128.24 (tert. aromat.), 138.21, 145.00, 153.27, 157.35 ($C_{quart.}$), 178.50 (C=O).

MS (*m/z*): 273

$C_{13}H_{15}N_5O_2$ [273.30]

Benzyl-6-amino-3-benzylamino-5-oxo-1,2,4-triazin-2(5*H*)-carboxylat (**23k**)

Molekülstruktur siehe Seite 40

Ausb.: 62 %, farbloses Pulver

Schmp.: 148 °C

IR: 3420, 3318 (NH), 1723, 1668 (C=O), 1635 cm^{-1} (C=N).

^{1}H NMR (DMSO-d_6), δ(ppm): 4.62 (d, 2H, *J* = 5.85 Hz, CH_2NH), 5.36 (s, 2H, OCH_2Ph), 6.42 (s, 2H, NH_2), 7.24-7.48 (m, 10H, Ar-H), 9.13 (t, 1H, *J* = 5.85 Hz, NH).

^{13}C NMR (DMSO-d_6), δ(ppm): 44.03 (CH_2NH), 69.30 (OCH_2Ph), 126.97, 127.25, 128.32, 128.53, 128.57, 128.63 (tert. aromat.), 134.84, 138.26, 145.78, 152.95, 153.37, 157.44 ($C_{quart.}$).

MS (*m/z*): 351

$C_{18}H_{17}N_5O_3$ [351.37]

Ber. [%]	C 61.53	H 4.88	N 19.93
Gef. [%]	C 61.52	H 5.06	N 19.81

Ethyl-6-amino-3-(4-methylbenzylamino)-5-oxo-1,2,4-triazin-2(5*H*)-carboxylat (**23l**)

Ausb.: 47 %, farbloses Pulver

Schmp.: 168 °C

IR: 3413, 3322 (NH), 1734, 1656 (C=O), 1637 cm^{-1} (C=N).

^{1}H NMR (DMSO-d_6), δ(ppm): 1.30 (t, 3H, *J* = 7.12 Hz, CH_2CH_3), 2.28 (s, 3H, $ArCH_3$), 4.34 (q, 2H, *J* = 7.12 Hz, CH_2CH_3), 4.55 (d, 2H, *J* = 5.85 Hz, CH_2NH), 6.42 (s, 2H, NH_2), 7.14-7,23 (m, 4H, Ar-H), 9.07 (t, 1H, *J* = 5.85 Hz, CH_2NH).

^{13}C NMR (DMSO-d_6), δ(ppm): 13.94 (CH_2CH_3), 20.58 ($ArCH_3$), 43.74 (CH_2NH), 64.24 (CH_2CH_3), 127.24, 128.83 (tert. aromat.), 135.10, 136.07, 145.64, 152.95, 153.24, 157.40 ($C_{quart.}$).

MS (*m/z*): 303

$C_{14}H_{17}N_5O_3$ [303.32]

Ethyl-6-amino-3-(2-phenylethylamino)-5-oxo-1,2,4-triazin-2(5*H*)-carboxylat (**23m**)

Ausb.: 63%, farbloses Pulver

Schmp.: 169 °C

IR: 3412, 3319 (NH), 1720, 1645 (C=O), 1637 cm^{-1} (C=N).

^{1}H NMR ($CDCl_3$), δ(ppm): 1.42 (t, 3H, *J* = 7.12 Hz, CH_2CH_3), 2.94 (t, 2H, J = 7.12, CH_2CH_2NH), 3.80 (m, 2H, CH_2CH_2NH), 4.42 (q, 2H, *J* = 7.12 Hz, CH_2CH_3), 5.08 (s, 2H, NH_2), 7.22-7.32 (m, 5H, Ar-H), 8.79 (bt, 1H, NH).

^{13}C NMR ($CDCl_3$), δ(ppm): 14.14 (CH_2CH_3), 35.06 (CH_2CH_2NH), 42.86 (CH_2CH_2NH), 65.35 (CH_2CH_3), 126.71, 128.69, 128.77 (tert. aromat.), 138.24, 145.18, 154.01, 161.46 ($C_{quart.}$), ein $C_{quart.}$-Signal wurde nicht detektiert.

MS (*m/z*): 303

$C_{14}H_{17}N_5O_3$ [303.32]

Ethyl-6-amino-3-(4-fluorbenzylamino)-5-thioxo-1,2,4-triazin-2(5*H*)-carboxylat (**25a**)

Ausb.: 72 %, orange gefärbtes Kristallisat

Schmp.: 157 °C

IR: 3483, 3320 (NH), 1723 (C=O), 1610 cm^{-1} (C=N)

^{1}H NMR (DMSO-d_6), δ(ppm): 1.32 (t, 3H, J = 7.12 Hz, CH_2CH_3), 4.38 (q, 2H, J = 7.12 Hz, CH_2CH_3), 4.70 (d, 2H, J = 5.85 Hz, CH_2NH), 6.56 (s, 2H, NH_2), 7.16-7.44 (m, 4H, Ar-H), 9.29 (t, 1H, J = 5.85 Hz, CH_2NH).

^{13}C NMR (DMSO-d_6), δ(ppm): 13.89 (CH_2CH_3), 43.51 (CH_2NH), 64.68 (CH_2CH_3), 114.99 (d, $^2J_{C-F}$ = 21.28 Hz, tert. aromat.), 129.59 (d, $^3J_{C-F}$ = 8.07 Hz, tert. aromat.), 134.25 (d, $^4J_{C-F}$ = 2.94 Hz, quart. aromat.), 146.10, 147.12, 152.68 ($C_{quart.}$), 161.28 (d, $^1J_{C-F}$ = 242.83 Hz, CF), 185.25 (C=S).

$C_{13}H_{14}FN_5O_2S$ [323.35]

Ber. [%]	C 48.29	H 4.36	N 21.66	S 9.92
Gef. [%]	C 47.80	H 4.64	N 21.33	S 9.47

Ethyl-6-amino-3-benzylamino-5-thioxo-1,2,4-triazin-2(5*H*)-carboxylat (**25b**)

Molekülstruktur siehe Seite 45

Ausb.: 78 %, gelb gefärbtes Kristallisat

Schmp.: 137 °C

IR: 3402, 3291 (NH), 1723 (C=O), 1612 cm^{-1} (C=N)

^{1}H NMR (DMSO-d_6), δ(ppm): 1.32 (t, 3H, J = 7.12 Hz, CH_2CH_3), 4.38 (q, 2H, J = 7.12 Hz, CH_2CH_3), 4.74 (d, 2H, J = 5.85 Hz, CH_2NH), 6.56 (s, 2H, NH_2), 7.25-7.40 (m, 5H, Ar-H), 9.28 (t, 1H, J = 5.85 Hz, CH_2NH).

^{13}C NMR (DMSO-d_6), δ(ppm): 13.95 (CH_2CH_3), 44.28 (CH_2NH), 64.76 (CH_2CH_3), 127.11, 127.46, 128.35 (tert. aromat.), 138.02, 146.22, 147.18, 152.79 ($C_{quart.}$), 185.33 (C=S).

MS (*m/z*): 305

$C_{13}H_{15}N_5O_2S$ [305.36]

Ethyl-6-amino-3-(4-methylbenzylamino)-5-thioxo-1,2,4-triazin-2(5*H*)-carboxylat (**25c**)

Ausb.: 55 %, grauer, voluminöser Niederschlag

Schmp.: 157 °C

IR: 3400, 3282 (NH), 1720 (C=O), 1623 cm^{-1} (C=N)

^{1}H NMR (DMSO-d_6), δ(ppm): 1.32 (t, 3H, *J* = 7.12 Hz, CH_2CH_3), 2.28 (s, 3H, $ArCH_3$), 4.36 (q, 2H, *J* = 7.12 Hz, CH_2CH_3), 4.68 (d, 2H, *J* = 5.85 Hz, CH_2NH), 6.56 (s, 2H, NH_2), 7.16-7.27 (m, 4H, Ar-H), 9.22 (t, 1H, *J* = 5.85 Hz, CH_2NH).

^{13}C NMR (DMSO-d_6), δ(ppm): 13.94 (CH_2CH_3), 20.64 ($ArCH_3$), 44.09 (CH_2NH), 64.75 (CH_2CH_3), 127.51, 128.91 (tert. aromat.), 134.91, 136.29, 146.13, 147.15, 152.81 ($C_{quart.}$), 185.30 (C=S).

MS (*m/z*): 319

$C_{14}H_{17}N_5O_2S$ [319.39]

Ber. [%]	C 52.65	H 5.37	N 21.93	S 10.04
Gef. [%]	C 52.42	H 5.51	N 21.87	S 10.07

Benzyl-6-amino-3-(4-methylbenzylamino)-5-thioxo-1,2,4-triazin-2(5*H*)-carboxylat (**25d**)

Ausb.: 51 %, kanariengelb gefärbter Niederschlag

Schmp.: 140 °C

IR: 3481,, 3317 (NH), 1718 (C=O), 1612 cm^{-1} (C=N)

^{1}H NMR (DMSO-d_6), δ(ppm): 2.28 (s, 3H, $ArCH_3$), 4.68 (d, 2H, *J* = 5.85 Hz, CH_2NH), 5.38 (s, 2H, OCH_2Ph), 6.55 (s, 2H, NH_2), 7.15-7.49 (m, 9H, Ar-H), 9.24 (t, 1H, *J* = 5.85 Hz, CH_2NH).

^{13}C NMR (DMSO-d_6), δ(ppm): 21.07 ($ArCH_3$), 44.52 (CH_2NH), 70.07 (OCH_2Ph), 127.93, 128.94, 129.03, 129.06, 129.31 (tert. aromat.), 135.04, 135.31, 136.69, 146.50, 147.57, 153.18 ($C_{quart.}$), 185.74 (C=S).

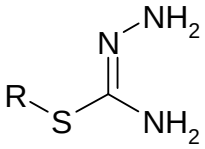
$C_{19}H_{19}N_5O_2S$ [381.46]

Ber. [%]	C 59.82	H 5.02	N 18.36	S 8.41
Gef. [%]	C 59.52	H 5.22	N 18.21	S 8.42

9.2.4 Verbindungen aus Kapitel 3.3.1

AAV 11 *S*-(Ar)alkyl-isothiosemicarbazid-Hydrobromide (**45a-d**) in Anlehnung an Literatur [204]

50 mmol Thiosemicarbazid werden mit 60 mmol des entsprechenden (Ar)alkylhalogenids in 30 mL abs. Ethanol vier Stunden zum Rückfluss erhitzt. Anschließend wird am Rotationsverdampfer das Lösungsmittel entfernt und das Produkt mit Hilfe von Ethanol und Diethylether zur Kristallisation gebracht.



45 x HBr

45	R	Ausb. [%]	Smp [°C] (Lit.)	IR [cm^{-1}]	Lit.
a	4-Fluorbenzyl	90	114-125	3380-2870, 1638	-
b	Allyl	78	79 (78-79)	3380-2920, 1660	[204]
c	Pyridin-2-yl-methyl (x 2HCl)	93	166 (164-166)	3320-2739, 1682	[205]
d	Benzyl	99	132 (139-141)	3440-3120, 1641	[204]

AAV 12 3-Mercaptosubstituierte 6-Amino-1,2,4-triazin-5(2*H*)-one (**40a-d**), für Verbindung **40e** siehe Literatur [90]

10 mmol des entsprechenden *S*-(Ar)alkyl-isothiosemicarbazid-Salzes (für **7** s. Lit. [80], für **45** s. **AAV 11**) werden mit 11 mmol Triethylamin in 20 mL abs. Ethanol gelöst und mit 11 mmol Ethyl-2-amino-2-thioxo-acetat (**14**) vereint. Der Reaktionsansatz wird für vier Stunden rückfließend erhitzt und weitere 18 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Der entstandene

farblose, sehr feine Niederschlag wird abgetrennt und mit Ethanol gewaschen[1].

6-Amino-3-(4-fluorbenzylthio)-1,2,4-triazin-5(2*H*)-on (**40a**)

Ausb.: 56 %, farbloses Pulver

Schmp.: 265 °C

IR: 3316 (NH), 1679 (C=O), 1638 cm^{-1} (C=N).

MS (*m/z*): 252

$C_{10}H_9FN_4OS$ [252.27]

3-Allylthio-6-amino-1,2,4-triazin-5(2*H*)-on (**40b**)

Ausb.: 76 %, farbloses Pulver

Schmp.: 230 °C

IR: 3320 (NH), 1679 (C=O), 1640 cm^{-1} (C=N).

MS (*m/z*): 184

$C_6H_8N_4OS$ [184.22]

6-Amino-3-(pyridin-2-ylmethylthio)-1,2,4-triazin-5(2*H*)-on (**40c**)

Ausb.: 49 %, farbloses Pulver

Schmp.: ab 210 °C Zers. (erm. mit Electrothermal 9100)

IR: 3320-2730 (NH), 1682 (C=O), 1641 cm^{-1} (C=N).

MS (*m/z*): 235

$C_9H_9N_5OS$ [235.27]

6-Amino-3-benzylthio-1,2,4-triazin-5(2*H*)-on (**40d**)

Ausb.: 45 %, farbloses Pulver

[1] Aufgrund schlechter Löslichkeit in organischen Lösungsmitteln war es nicht möglich, NMR-Spektren in DMSO-d_6 zu registrieren.

Schmp.: 288 °C

IR: 3317 (NH), 1679 (C=O), 1638 cm^{-1} (C=N).

MS (*m/z*): 234

$C_{10}H_{10}N_4OS$ [234.28]

AAV 13 3-Mercaptosubstituierte Ethyl-5-oxo-2,5-dihydro-1,2,4-triazin-6-ylcarbamate (**46a,b,d**), Ethyl-6-(ethoxycarbonylamino)-5-oxo-1,2,4-triazin-2(5*H*)-carboxylate (**47d,e**) und 6-(Bisethoxycarbonyl)imino-1,2,4-triazin-5(2*H*)-one (**49b,d**)

A) 1 mmol Lactam **40** (siehe **AAV 12**) wird in 3 mL Pyridin mit katalytischen Mengen Dimethylaminopyridin suspendiert und viermal im Abstand von zwei Stunden jeweils 1.5 mmol Ethylpyrocarbonat bei Raumtemperatur direkt in den Reaktionsansatz gegeben, der anschließend für 12 Stunden gerührt wird. Nicht umgesetztes Edukt wird abgetrennt, mit wenig Pyridin gewaschen und die Mutterlauge im Vakuum eingeengt. Produkt **46** kann häufig vor Chromatographie aus Dichlormethan/Diethylether kristallin abgeschieden werden. Produkt **49** fällt nach Chromatographie (Dichlormethan/Diethylether, 45:5) aus Dichlormethan/Diethylether aus.

B) 1 mmol Lactam **40** (siehe **AAV 12**) wird in 4 mL abs. Tetrahydrofuran mit 3 mmol *N*-Ethyl-*N*-diisopropylamin suspendiert und 3 mmol Chlorethylformiat in 2 mL Tetrahydrofuran gelöst dazugegeben. Nach zwei Tagen wird das *N*-Ethyl-*N*-diisopropyl-ammoniumchlorid abgetrennt und die eingeengte Mutterlauge chromatographiert. Dichlormethan als Laufmittel erbringt Produkt **47**, das in Dichlormethan/Diethylether als farbloser Niederschlag anfällt. Dichlormethan/Diethylether als Laufmittel erbringt Produkt **46** (siehe Fußnote Seite 75).

Ethyl-3-benzylthio-5-oxo-2,5-dihydro-1,2,4-triazin-6-ylcarbamat (**46**)

Ausb.: 58 %, farbloser Niederschlag

Schmp.: 220 °C

IR: 3249, 3133 (NH), 1724 (C=O), 1649 cm^{-1} (C=N).

^{1}H NMR ($CDCl_3$), δ(ppm): 1.30 (t, 3H, *J* = 7.12 Hz, CH_2CH_3), 4.28 (q, 2H, *J* = 7.12 Hz, CH_2CH_3), 4.46 (s, 2H, CH_2S), 7.27-7.40 (m, 5H, Ar-H), 8.28 (s, 1H, CONH), 12.49 (s, 1H, NH).

(DMSO-d_6), δ(ppm): 1.22 (t, 3H, *J* = 7.12 Hz, CH_2CH_3), 4.11 (q, 2H, *J* = 7.12 Hz, CH_2CH_3), 4.42 (s, 2H, CH_2S), 7.27-7.43 (m, 5H, Ar-H), 9.10 (s, 1H, CONH), 13.72 (s, 1H, NH).

^{13}C NMR (DMSO-d_6), δ(ppm): 14.19 (CH_2CH_3), 33.14 (SCH_2), 60.97 (CH_2CH_3), 127.39, 128.46, 128.91 (tert. aromat.), 136.73, 151.27 ($C_{quart.}$), drei C_{quart}-Signale wurden nicht detektiert.

MS (*m/z*): 306

$C_{13}H_{14}N_4O_3S$ [306.35]

Ethyl-3-(4-fluorbenzylthio)-5-oxo-2,5-dihydro-1,2,4-triazin-6-ylcarbamat (**46a**)

Ausb.: 56 %, farbloser Niederschlag

Schmp.: 229 °C

IR: 3247, 3128 (NH), 1723 (C=O), 1652 cm^{-1} (C=N).

^{1}H NMR (DMSO-d_6), δ(ppm): 1.21 (t, 3H, *J* = 7.12 Hz, CH_2CH_3), 4.11 (q, 2H, *J* = 7.12 Hz, CH_2CH_3), 4.41 (s, 2H, CH_2NH), 7.16-7.46 (m, 4H, Ar-H), 9.10 (s, 1H, CONH), 13.72 (s, 1H, NH).

^{13}C NMR (DMSO-d_6), δ(ppm): 14.66 (CH_2CH_3), 32.76 (SCH_2), 61.44 (CH_2CH_3), 115.70 (d, $^2J_{C-F}$ = 21.37 Hz, tert. aromat.), 131.43 (d, $^3J_{C-F}$ = 7.63 Hz, tert. aromat.), 133.63 (d, $^4J_{C-F}$ = 2.29 Hz, quart. aromat.), 151.74, 161.82 (d, $^1J_{C-F}$ = 242.63 Hz, CF), drei C_{quart}-Signale wurden nicht detektiert.

MS (*m/z*): 324

$C_{13}H_{13}FN_4O_3S$ [324.34]

Ber. [%]	C 48.14	H 4.04	N 17.27	S 9.89
Gef. [%]	C 47.94	H 4.34	N 17.49	S 9.95

Ethyl-3-allylthio-5-oxo-2,5-dihydro-1,2,4-triazin-6-ylcarbamat (**46b**)

46b kristallisiert aus Dichlormethan.

Ausb.: 12 %, farbloser Niederschlag

Schmp.: ab 230 °C Zers.

IR: 3250, 3142 (NH), 1729 (C=O), 1645 cm^{-1} (C=N).

^{1}H NMR ($CDCl_3$), δ(ppm): 1.37 (t, 3H, *J* = 7.12 Hz, CH_2CH_3), 3.89 (d, 2H, *J* = 6.87 Hz, CH_2S), 4.35 (q, 2H, *J* = 7.12 Hz, CH_2CH_3), 5.17-5.96 (m, 3H, H_2C=CH), 8.30 (s, 1H, CONH), 12.46 (s, 1H, NH).

^{13}C NMR ($CDCl_3$), δ(ppm): 14.28 (CH_2CH_3), 33.13 (CH_2S), 62.94 (CH_2CH_3), 119.15 (H_2C=CH), 132.18 (H_2C=CH), 141.93, 151.99, 156.34, 163.85 ($C_{quart.}$).

MS (*m/z*): 256

$C_9H_{12}N_4O_3S$ [256.28]

Ethyl-3-benzylthio-6-(ethoxycarbonylamino)-5-oxo-1,2,4-triazin-2(5*H*)-carboxylat (**47**)

Ausb.: 21 %, farbloser Niederschlag

Schmp.: 122 °C

IR: 3277 (NH), 1762, 1670 cm^{-1} (C=O).

^{1}H NMR ($CDCl_3$), δ(ppm): 1.33 (t, 3H, *J* = 7.12 Hz, CH_2CH_3), 1.47 (t, 3H, *J* = 7.12 Hz, CH_2CH_3), 4.28 (q, 2H, *J* = 7.12 Hz, CH_2CH_3), 4.37 (s, 2H, CH_2S), 4.50 (q, 2H, *J* = 7.12 Hz, CH_2CH_3), 7.28-7.39 (m, 5H, Ar-H), 8.06 (s, 1H, CONH).

^{13}C NMR ($CDCl_3$), δ(ppm): 13.98, 14.28 (CH_2CH_3), 37.58 (SCH_2), 62.54, 66.61 (CH_2CH_3), 127.87, 128.76,

129.73 (tert. aromat.), 134.58, 139.95, 150.66, 150.93, 153.56, 167.28 ($C_{quart.}$).

$C_{16}H_{18}N_4O_5S$ [378.41]

Ber. [%]	C 50.79	H 4.79	N 14.81	S 8.47
Gef. [%]	C 50.49	H 4.98	N 14.74	S 8.43

Ethyl-6-(ethoxycarbonylamino)-3-methylthio-5-oxo-1,2,4-triazin-2(5*H*)-carboxylat (**47e**)

Ausb.: 31 %, farbloser Niederschlag

Schmp.: 151 °C

IR: 3283 (NH), 1752, 1670 cm^{-1} (C=O).

^{1}H NMR ($CDCl_3$), δ(ppm): 1.23 (t, 3H, *J* = 7.12 Hz, CH_2CH_3), 1.33 (t, 3H, J = 7.12 Hz, CH_2CH_3), 2.39 (s, 3H, SCH_3), 4.14 (q, 2H, *J* = 7.12 Hz, CH_2CH_3), 4.43 (q, 2H, *J* = 7.12 Hz, CH_2CH_3), 9.53 (s, 1H, CONH).

^{13}C NMR ($CDCl_3$), δ(ppm): 13.76, 14.16 (CH_2CH_3), 15.39 (SCH_3), 61.15, 65.44 (CH_2CH_3), 140.29, 151.40, 153.36, 156.67 ($C_{quart.}$), ein C_{quart}-Signal wurde nicht detektiert.

MS (*m/z*): 302

$C_{10}H_{14}N_4O_5S$ [302.31]

Ber. [%]	C 39.73	H 4.67	N 18.53	S 10.61
Gef. [%]	C 39.80	H 4.87	N 18.36	S 10.71

3-Benzylthio-6-(bisethoxycarbonyl)imino-1,2,4-triazin-5(2*H*)-on-Hydrat(**49**)

Molekülstruktur siehe Seite 76

Ausb.: 32 %, farbloses Kristallisat

Schmp.: 117 °C

IR (KBr): 3237 (NH), 1786, 1677 cm^{-1} (C=O).

IR (Film): 3222, 1804, 1780, 1736, 1678 (C=O), 1633 cm^{-1} (C=N).

^{1}H NMR (CDCl$_3$), δ(ppm): 1.21 (t, 6H, *J* = 7.12 Hz, CH$_2$C*H$_3$*), 4.20 (q, 4H, *J* = 7.12 Hz, C*H$_2$*CH$_3$), 4.43 (s, 2H, CH$_2$S), 7.26-7.36 (m, 5H, Ar-H), 11.99 (s, 1H, NH).

^{13}C NMR (CDCl$_3$), δ(ppm): 14.01 (CH$_2$*C*H$_3$), 35.29 (*C*H$_2$S), 64.07 (*C*H$_2$CH$_3$), 128.08, 128.85, 129.34 (tert. aromat.), 135.02, 151.01 (C$_{quart.}$), drei C$_{quart}$-Signale wurden nicht gefunden.

MS (*m/z*): 378

C$_{16}$H$_{20}$N$_4$O$_6$S xH$_2$O [396.42]

Ber. [%]	C 48.48	H 5.09	N 14.13	S 8.09
Gef. [%]	C 48.56	H 5.26	N 13.93	S 7.91

3-Allylthio-6-(bisethoxycarbonyl)imino-1,2,4-triazin-5(2*H*)-on (**49b**)

Ausb.: 15 %, farblose Kristalle

Schmp.: 128 °C

IR (KBr): 3149 (NH), 1807, 1733 cm^{-1} (C=O).

IR (Film): 3226 (NH), 1803, 1780, 1737 cm^{-1} (C=O).

^{1}H NMR (CDCl$_3$), δ(ppm): 1.29 (t, 6H, *J* = 7.12 Hz, CH$_2$C*H$_3$*), 3.90 (d, 2H, *J* = 7.12 Hz, CH$_2$S), 4.28 (q, 4H, *J* = 7.12 Hz, C*H$_2$*CH$_3$), 5.21-5.97 (m, 3H, H$_2$C=CH), 10.91 (s, 1H, NH).

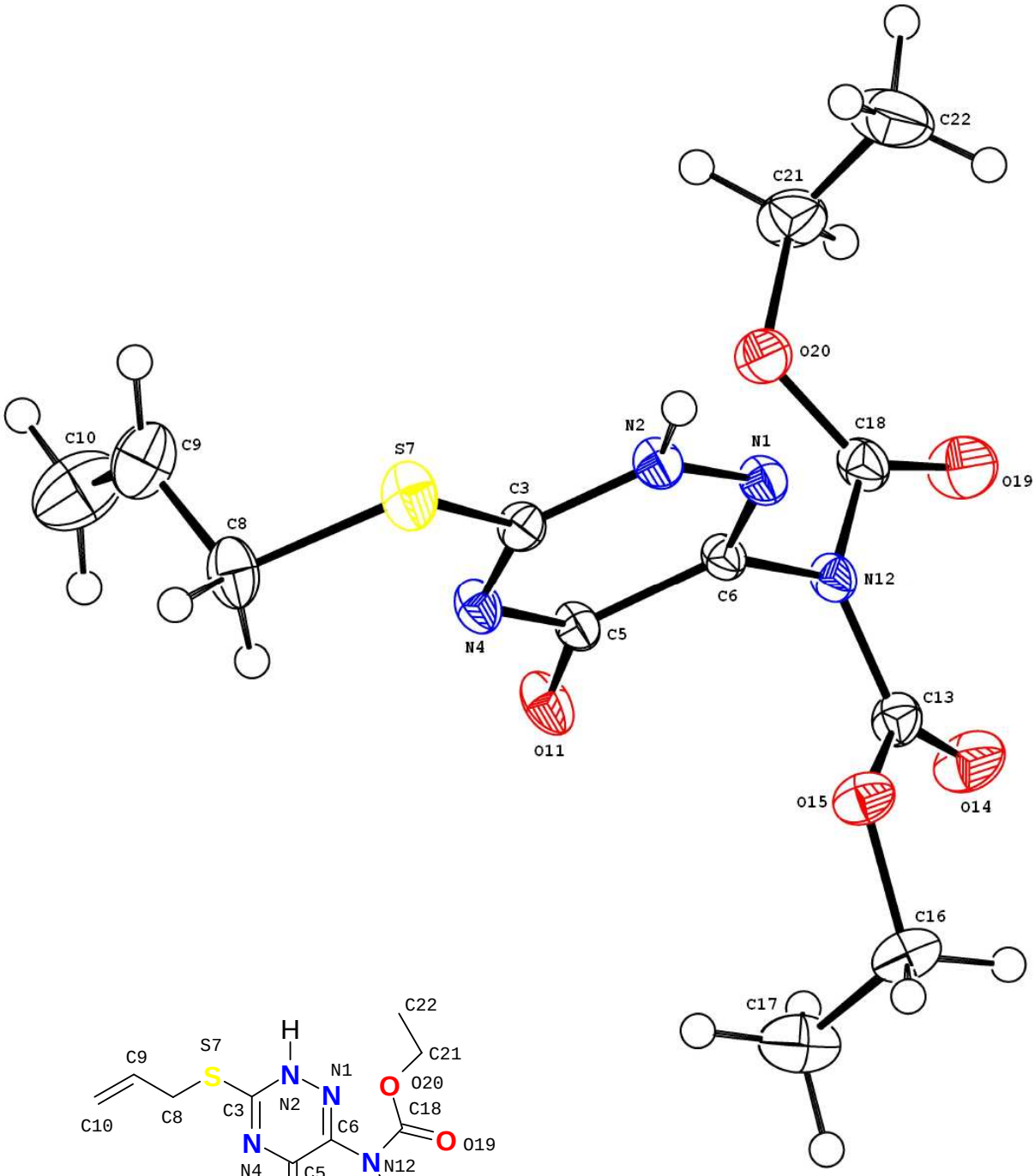
^{13}C NMR (CDCl$_3$), δ(ppm): 14.05 (CH$_2$*C*H$_3$), 33.82 (CH$_2$S), 64.11 (*C*H$_2$CH$_3$), 120.07 (H$_2$*C*=CH), 131.24 (H$_2$C=*C*H), 151.02 (C$_{quart}$), drei C$_{quart}$-Signale wurden nicht detektiert.

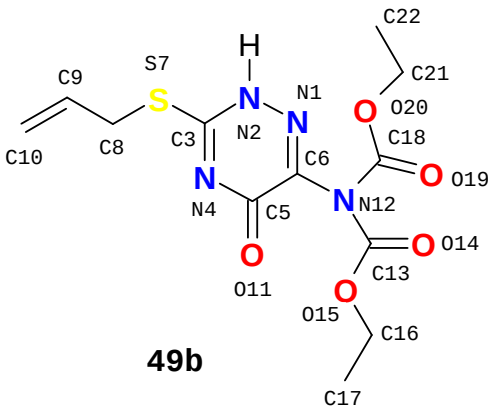
MS (*m/z*): 328

C$_{12}$H$_{16}$N$_4$O$_5$S [328.35]

Ber. [%]	C 43.90	H 4.91	N 17.06	S 9.77
Gef. [%]	C 43.57	H 5.13	N 17.01	S 9.73

Abbildung 48 Molekülstruktur von Verbindung **49b**





49b

AV 3-Mercaptosubstituierte 6-Amino-1,2,4-triazin-5(2*H*)-thione (**50a,b**)

Nach **AAV 3**. Es wird ohne Ultraschallbad gearbeitet. Nach dem Waschen des festen Reaktionsrückstandes mit Wasser wird dieser mit 20 mL Methanol/Wasser (1:2) und Diethylether nachgewaschen.

6-Amino-3-(4-fluorbenzylthio)-1,2,4-triazin-5(2*H*)-thion (**50a**)

Reaktionszeit: 18 Stunden

Ausb.: 67 %, orange gefärbtes Pulver

Schmp.: ab 210 °C Zers. (erm. mit Elektrothermal 9100)

IR: 3350, 3199, 1648 cm^{-1} (C=N).

^{1}H NMR (DMSO-d_6), δ(ppm): 4.39 (s, 2H, CH_2S), 7.12-7.48 (m, 6H, Ar-H und NH_2), 13.84 (s, 1H, NH).

^{13}C NMR (DMSO-d_6), δ(ppm): 32.89 (SCH_2), 115.13 (d, $^{2}J_{C-F}$ = 21.28 Hz, tert. aromat.), 130.94 (d, $^{3}J_{C-F}$ = 8.07 Hz, tert. aromat.), 133.60 (d, $^{4}J_{C-F}$ = 2.93 Hz, quart. aromat.), 135.82, 146.84, 161.31 (d, $^{1}J_{C-F}$ = 243.56 Hz, CF), 165.37 ($C_{quart.}$).

MS (*m/z*): 268

$C_{10}H_9FN_4S2$ [268.33]

3-Allylthio-6-amino-1,2,4-triazin-5(2*H*)-thion (**50b**)

Reaktionszeit: 2.5 Stunden

Ausb.: 58 %, gelb gefärbtes Pulver

Schmp.: 169 °C

IR: 3299 , 3170 (NH), 1643 cm^{-1} (C=N).

^{1}H NMR (DMSO-d_6), δ(ppm): 3.80 (d, *J* = 6.87 Hz, SCH_2), 5.11-5.97 (m, 3H, H_2C=CH), 7.19 (s, 2H, NH_2), 13.75 (s, 1H, NH).

^{13}C NMR (DMSO-d_6), δ(ppm): 32.53 (SCH_2), 118.45 (H_2*C*=CH), 133.27 (H_2C=*C*H), 145.56, 151.80, 157.55 ($C_{quart.}$).

MS (*m/z*): 200

$C_6H_8N_4S_2$ [200.29]

AV 3-Mercaptosubstituierte 5-(Methylthio)-1,2,4-triazin-6-amine (**51a,b**)

Nach **AAV 4**. Die filtrierte Mutterlauge wird direkt an Kieselgel chromatographiert (Dichlormethan/Diethylether, 1:1) und das Produkt aus Dichlormethan/Diethylether/Petrolether gefällt.

3-(4-Fluorbenzylthio)-5-(methylthio)-1,2,4-triazin-6-amin (**51a**)

Ausb.: 70 %, blassgelb gefärbtes Kristallisat

Schmp.: 136 °C

IR: 3421, 3274, 3123 (NH), 1630 cm^{-1} (C=N).

^{1}H NMR ($CDCl_3$), δ(ppm): 2.58 (s, 3H, SCH_3), 4.41 (s, 2H, SCH_2), 4.61 (s, 2H, NH_2), 6.98-7.40 (m, 4H, Ar-H).

^{13}C NMR ($CDCl_3$), δ(ppm): 12.00 (SCH_3), 34.43 (SCH_2), 115.34 (d, $^2J_{C-F}$ = 21.36 Hz, tert. aromat.), 130.63 (d, $^3J_{C-F}$ = 8.39 Hz, tert. aromat.), 133.21 (d, $^4J_{C-F}$ = 3.05 Hz, quart. aromat.), 152.07, 154.05, 161.33 ($C_{quart.}$), 162.04 (d, $^1J_{C-F}$ = 244.91 Hz, CF).

MS (*m/z*): 282

$C_{11}H_{11}FN_4S_2$ [282.36]

Ber. [%]	C 46.79	H 3.93	N 19.84	S 22.71
Gef. [%]	C 46.72	H 4.05	N 19.90	S 22.57

3-Allylthio-5-(methylthio)-1,2,4-triazin-6-amin (**51b**)

Ausb.: 58 %, orange gefärbter Niederschlag

Schmp.: 126 °C
IR: 3430, 3274, 3119 (NH), 1631 cm^{-1} (C=N).

^{1}H NMR (CDCl$_3$), δ(ppm): 2.54 (s, 3H, SCH$_3$), 3.80 (d, 2H, *J* = 6.87 Hz, SCH$_2$), 5.07-6.00 (m, 3H, H$_2$C=CH), 6.56 (s, 2H, NH$_2$).

^{13}C NMR (CDCl$_3$), δ(ppm): 11.49 (SCH$_3$), 32.72 (SCH$_2$), 117.52 (H$_2$*C*=CH), 134.05 (H$_2$C=*C*H), 152.99, 153.45, 157.59 (C$_{quart.}$).

MS (*m/z*): 214

C$_7$H$_{10}$N$_4$S$_2$ [214.31]

Ber. [%]	C 39.23	H 4.70	N 26.14	S 29.92
Gef. [%]	C 39.09	H 4.92	N 26.03	S 30.09

AV 3-Mercaptosubstituierte 1,2,4-Triazin-5,6-diamine (**52a,b**)

Nach **AAV 5**. Der Reaktionsrückstand wird zur Trockene eingeengt und an Kieselgel (50g) mit Ethylacetat/Methanol (95:5) chromatographiert. Das Produkt kristallisiert aus Ethylacetat/ Diethylether/Petrolether.

3-(4-Fluorbenzylthio)-1,2,4-triazin-5,6-diamin (**52a**)

Ausb.: 55 %, farbloser Niederschlag

Schmp.: 177 °C

IR: 3348, 3211, 3150 (NH), 1654 cm^{-1} (C=N).

^{1}H NMR (DMSO-*d*$_6$), δ(ppm): 4.27 (s, 2H, CH$_2$), 6.10 (s, 2H, NH$_2$), 7.09-7.46 (m, 6H, Ar-H und NH$_2$).

^{13}C NMR (DMSO-*d*$_6$), δ(ppm): 32.69 (SCH$_2$), 114.90 (d, $^2J_{C-F}$ = 21.08 Hz, tert. aromat.), 130.71 (d, $^3J_{C-F}$ = 8.25 Hz, tert. aromat.), 134.85 (d, $^4J_{C-F}$ = 2.75 Hz, quart. aromat.), 145.95, 146.98, 157.70 (C$_{quart.}$), 161.06 (d, $^1J_{C-F}$ = 242.86 Hz, CF).

MS (*m/z*): 251

C$_{10}$H$_{10}$FN$_5$S [251.29]

Ber. [%] C 47.80 H 4.01 N 27.87

Gef. [%] C 47.61 H 4.26 N 27.67

3-Allylthio-1,2,4-triazin-5,6-diamin (**52b**)

Ausb.: 49 %, hellgelb farbenes Pulver

Schmp.: 166 °C

IR: 3337, 3211, 3153 (NH_2), 1655 cm^{-1} (C=N)

^{1}H NMR (DMSO-d_6), δ(ppm): 3.69 (d, 2H, J = 6.87 Hz, SCH_2), 5.04-5.98 (m, 3H, H_2C=CH), 6.08 (s, 2H, NH_2), 7.25 (s, 2H, NH_2).

^{13}C NMR (DMSO-d_6), δ(ppm): 32.37 (SCH_2), 117.11 (H_2*C*=CH), 134.47 (H_2C=*C*H), 145.95, 147.02, 157.68 ($C_{quart.}$).

MS (*m/z*): 183

$C_6H_9N_5S$ [183.24]

AAV 14 3-Mercaptosubstituierte Ethyl-5-imino-2,5-dihydro-1,2,4-triazin-6-ylcarbamate (**43Ba,b**)

1 mmol der Verbindung **52** wird in 5 mL Pyridin gelöst (evtl. unter leichtem Erwärmen) und 1.2 mmol Ethylpyrocarbonat bei Raumtemperatur direkt dazugetropft. Nach 3 Stunden wird das Lösungsmittel des Reaktionsansatzes entfernt und der Rückstand aus Tetrahydrofuran/Dichlormethan/Diethylether kristallisiert. Das Produkt wird aus Tetrahydrofuran/Diethylether umkristallisiert.

Ethyl-3-(4-fluorbenzylthio)-5-imino-2,5-dihydro-1,2,4-triazin-6-ylcarbamat (**43Ba**)

Ausb.: 63 %, farbloses Pulver

Schmp.: 146 °C

IR: 3362, 3290 (NH), 1716 (C=O), 1647 cm^{-1} (C=N).

^{1}H NMR (DMSO-d_6), δ(ppm): 1.35 (t, 3H, J = 7.12 Hz, CH_2CH_3), 4.12 (s, 2H, CH_2S), 4.37 (q, 2H, J = 7.12 Hz, CH_2CH_3), 7.11-7.51 (m, 4H, Ar-H), 8.02 (s, 1H, NH), 8.34 (s, 1H, NH), 9.79 (s, 1H, NH).

^{13}C NMR (DMSO-d_6), δ(ppm): 14.39 (CH_2CH_3), 33.27 (CH_2S), 63.88 (CH_2CH_3), 115.23 (d, $^2J_{C-F}$ = 21.36 Hz, tert. aromat.), 131.47 (d, $^3J_{C-F}$ = 7.63 Hz, tert. aromat.), 135.30 (d, $^4J_{C-F}$ = 3.05 Hz, quart. aromat.), 140.82, 152.33, 154.06, 157.44 ($C_{quart.}$), 161.57 (d, $^1J_{C-F}$ = 241.86 Hz, CF).

MS (*m/z*): 323

$C_{13}H_{14}FN_5O_2S$ [323.35]

Ber. [%]	C 48.29	H 4.36	N 21.66	S 9.92
Gef. [%]	C 48.09	H 4.61	N 21.60	S 10.03

Ethyl-3-allylthio-5-imino-2,5-dihydro-1,2,4-triazin-6-ylcarbamat (**43Bb**)

Ausb.: 47 %, farbloses Pulver

Schmp.: 130 °C

IR: 3362, 3287 (NH), 1724 (C=O), 1647 cm^{-1} (C=N).

^{1}H NMR ($CDCl_3$), δ(ppm): 1.42 (t, 3H, J = 7.12 Hz, CH_2CH_3), 3.61 (d, 2H, J = 6.87 Hz, CH_2S), 4.40 (q, 2H, J = 7.12 Hz, CH_2CH_3), 5.10-5.97 (m, 4H, HC_2=CH und NH), 7.19 (s, 1H, NH), 9.88 (s, 1H, NH).

^{13}C NMR ($CDCl_3$), δ(ppm): 14.16 (CH_2CH_3), 33.61 (CH_2S), 63.97 (CH_2CH_3), 117.99 (H_2C=CH), 133.37 (H_2C=CH), 140.39, drei C_{quart}-Signale wurden nicht detektiert.

MS (*m/z*): 255

$C_9H_{13}N_5O_2S$ [255.30]

9.2.5 Verbindungen aus Kapitel 3.3.2

AV Ethyl-3-phenylpropanimidat-Hydrochlorid (**54**) in Anlehnung an Literatur [206, 207]

50 mmol 3-Phenylpropionsäurenitril (**53**) werden mit 52 mmol abs. Ethanol in 250 ml abs. Diethylether unter Eiskühlung vereinigt und HCl-Gas für etwa 10 Minuten eingeleitet. Der Reaktionsansatz wird luftdicht verschlossen im Eisfach belassen. Nach 3-4 Tagen wird der Reaktionsansatz eingeengt, das farblos-kristalline Produkt abgetrennt und mit Diethylether gewaschen.

Ausb.:	60 %, farbloses Kristallisat, Lit.[206]: 38 %, Lit.[207]: 90 %
Schmp.:	129 °C (Lit[206]. 130 °C, Lit[207]. 128-130 °C)
IR:	3100-2650 (NH), 1655 cm^{-1} (C=N).
MS	(*m/z*): 177 (freie Base)
$C_{11}H_{16}ClNO$	[213.71]

AV 6-Amino-3-phenethyl-1,2,4-triazin-5(2*H*)-on (**41**)

20 mmol Ethyl-3-phenylpropanimidat-Hydrochlorid (**54**) werden in 40 mL 5%iger Natronlauge gelöst und mit 100 mL Diethylether extrahiert. Die organische Phase wird getrocknet ($MgSO_4$) und im Vakuum auf ein Drittel eingeengt. Es werden 7 mL Ethanol und 20 mmol Hydrazin-Hydrat unter Eiskühlung zugefügt und der Ansatz für 36 Stunden bei 0°C gerührt. Das Lösungsmittel wird auf ein Drittel reduziert. Es werden 40 mL abs. Ethanol und 20 mmol Ethyl-2-amino-2-thioxo-acetat hinzugefügt, der Reaktionsansatz vier Stunden rückfließend erhitzt und für weitere 12 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Der entstandene Feststoff wird abgetrennt und mit abs. Ethanol gewaschen.

Ausb.: 70 %, blass gelb gefärbtes Pulver

Schmp.: ab 260 °C Zers. (erm. mit Electrothermal 9100)

IR: 3317 (NH), 1677 cm^{-1} (C=O).

^{1}H NMR (DMSO-d_6), δ(ppm): 2.70-2.72 (m, 2H, Ar$CH_2$$CH_2$), 2.94-2.96 (m, 2H, Ar$CH_2$$CH_2$), 6.42 (s, 2H, NH_2), 7.17-7.30 (m, 5H, Ar-H), 11.88 (s, 1H, NH).

^{13}C NMR (DMSO-d_6), δ(ppm): 32.21, 34.14 (Ar$CH_2$$CH_2$), 126.05, 128.15, 128.30 (tert. aromat.), 140.30 ($C_{quart.}$), drei C_{quart}-Signale wurden nicht gefunden.

MS (*m/z*): 216

$C_{11}H_{12}N_4O$ [216.24]

AV Ethyl-5-oxo-3-phenethyl-2,5-dihydro-1,2,4-triazin-6-ylcarbamat (**56**)

1 mmol **41** wird in 3 mL Pyridin suspendiert und im Abstand von jeweils einer Stunde dreimal 1.5 mmol Ethylpyrocarbonat direkt hinzugetropft. Nach 24 Stunden wird Ungelöstes (Edukt) abgetrennt und die Mutterlauge im Vakuum eingeengt. Nach Zugabe von Dichlormethan wird ggf. nochmals filtriert und das Produkt unter Zugabe von Diethylether kristallisiert.

Ausb.: 50 % (ber. auf umgesetztes Edukt), farbloser Niederschlag

Schmp.: 230 °C

IR: 3208 (NH), 1720 (C=O), 1646 cm^{-1} (C=N).

^{1}H NMR (DMSO-d_6), δ(ppm): 1.22 (t, 3H, *J* = 7.12 Hz, $CH_2$$CH_3$), 2.82-2.84 (m, 2H, Ar$CH_2$$CH_2$), 2.98-3.00 (m, 2H, Ar$CH_2$$CH_2$), 4.13 (q, 2H, *J* = 7.12 Hz,

	CH_2CH_3), 7.18-7.31 (m, 5H, Ar-H), 9.00 (s, 1H, CONH), 13.44 (s, 1H, NH).
^{13}C NMR	(DMSO-d_6), δ(ppm): 14.19 (CH_2CH_3), 31.83, 34.22 ($ArCH_2CH_2$), 60.97 (CH_2CH_3), 126.17, 128.15, 128.35 (tert. aromat.), 139.97, 151.16, 161.56 ($C_{quart.}$), zwei C_{quart}-Signale wurden nicht detektiert.
MS	(*m/z*): 288
$C_{14}H_{16}N_4O_3$	[288.31]
Ber. [%]	C 58.33 H 5.59 N 19.43
Gef. [%]	C 58.27 H 5.66 N 19.45

AV Ethyl-6-(ethoxycarbonylamino)-5-oxo-3-phenethyl-1,2,4-triazin-2(5*H*)-carboxylat (**57**)

1 mmol **41** wird in 5 mL abs. Tetrahydrofuran mit 2 mmol *N*-Ethyl-*N*-diisopropylamin suspendiert und 2 mmol Chlorethylformiat in 3 mL abs. Tetrahydrofuran gelöst hinzugetropft. Nach zwei Tagen wird der Niederschlag (*N*-Ethyl-*N*-diisopropylamin-Hydrochlorid) abgetrennt und die eingeengte Mutterlauge chromatographiert (Dichlormethan/Diethylether, 1:1). Das Produkt scheidet sich aus Dichlormethan/Diethylether ab.

Ausb.:	32 %, farbloser Niederschlag
Schmp.:	139 °C
IR:	1757, 1739 (C=O), 1686, 1655 cm^{-1} (C=N).
^{1}H NMR	(DMSO-d_6), δ(ppm): 1.22 (t, 3H, J = 7.12 Hz, CH_2CH_3), 1.29 (t, 3H, J = 7.12 Hz, CH_2CH_3), 2.58-2.62 (m, 2H, $ArCH_2CH_2$), 2.87-2.91 (m, 2H, $ArCH_2CH_2$), 4.11 (q, 2H, J = 7.12 Hz, CH_2CH_3), 4.33 (q, 2H, J = 7.12 Hz, CH_2CH_3), 7.19-7.32 (m, 5H, Ar-H), 12.28 (s, 1H, NH).
^{13}C NMR	(DMSO-d_6), δ(ppm): 14.31 (CH_2CH_3), 14.47 (CH_2CH_3), 31.89, 33.86 ($ArCH_2CH_2$), 61.73 (CH_2CH_3), 64.47 (CH_2CH_3), 126.55, 128.74, 128.77 (tert.

aromat.), 140.39, 140.68, 142.68 (C_{quart}), 151.26 (N^2CO), 153.19 (C_{quart}), 159.92 (NHCO).

$C_{17}H_{20}N_4O_5$ [360.37]

Ber. [%]	C 56.66	H 5.59	N 15.55
Gef. [%]	C 56.62	H 5.75	N 15.70

9.2.6 Verbindungen aus Kapitel 3.3.3

AAV 15 *N*[1]-Arylmethyl-*N*[1]-methyl-thioharnstoffe (**59a,b**)

10 mmol *N*-(4-Fluor-)benzylmethylamin werden in 10 mL abs. Dichlormethan gelöst und langsam zu einer Lösung von 10 mmol 1,1´-Thiocarbonyldiimidazol in 15 mL abs. Dichlormethan getropft und zwei Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt und der Rückstand in 60 mL Methanol aufgenommen. Unter Eiskühlung wird 10 Minuten Ammoniak-Gas eingeleitet und anschließend für 12 Stunden gerührt. Das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer entfernt, der Rückstand in Ethylacetat aufgenommen, dreimal mit 10 mL Salzsäure (2M), zweimal mit 10 mL demineralisiertem Wasser extrahiert, getrocknet ($MgSO_4$), filtriert und das Lösungsmittel entfernt. Produkt **59** wird aus Ethylacetat kristallisiert. (Um die Ausbeute zu erhöhen, wurde die Mutterlauge eingeengt und an Kieselgel chromatographiert (Ethylacetat/n-Hexan, 10:3, dann nur Ethyacetat) und das Produkt aus Ethylacetat/n-Hexan gefällt.)

N[1]-Benzyl-*N*[1]-methyl-thioharnstoff (**59a**)

Ausb.: 62 %, farbloses Kristallisat

Schmp.: 147 °C (Lit.[208] 147-149 °C)

IR: 3430, 3280 (NH), 1612 cm^{-1} (C=C).

^{1}H NMR ($CDCl_3$), δ(ppm): 2.97 (s, 3H, NCH_3), 5.00 (s, 2H, CH_2N), 7.25-7.36 (m, 5H, Ar-H), 7.41 (s, 2H, NH_2).

^{13}C NMR ($CDCl_3$), δ(ppm): 127.45, 127.52, 128.78 (tert. aromat.), 137.90 ($C_{quart.}$), 182.40 (C=S), Signale für die CH_3- und CH_2-Gruppe wurden nicht detektiert.

MS (*m/z*): 180

$C_9H_{12}N_2S$ [180.27]

<u>*N*^{1}-(4-Fluorbenzyl)-*N*^{1}-methyl-thioharnstoff (**59b**)</u>

Ausb.: 62 %, farbloses Kristallisat

Schmp.: 156 °C

IR: 3433, 3293 (NH), 1613 cm^{-1} (C=C).

^{1}H NMR ($CDCl_3$), δ(ppm): 2.95 (s, 3H, NCH_3), 4.99 (s, 2H, CH_2N), 7.15-7.35 (m, 4H, Ar-H), 7.43 (s, 2H, NH_2).

^{13}C NMR ($CDCl_3$), δ(ppm): 115.52 (d, $^2J_{C-F}$ = 21.40 Hz, tert. aromat.), 129.61 (d, $^3J_{C-F}$ = 7.60 Hz, tert. aromat.), 134.11 (quart. aromat.), 161.73 (d, $^1J_{C-F}$ = 242.60 Hz, CF), 182.34 (C=S), Signale für die CH_3- und CH_2-Gruppe wurden nicht detektiert.

MS (*m/z*): 198

$C_9H_{12}N_2S$ [198.06]

AAV 16 N^1-(4-Fluorbenzyl)-N^1-methyl-*S*-methyl-isothioharnstoff-Hydroiodid (**60b**) und N^1-Amino-N^2-(4-fluorbenzyl)-N^2-methyl-guanidin-hydroiodide (**58a,b**)

20 mmol Thioharnstoff **59** (siehe **AAV 15**) werden in 50 mL Aceton suspendiert und mit 40 mmol Methyliodid versetzt. 20 Minuten wird bei Raumtemperatur gerührt und anschließend 90 Minuten rückfließend erwärmt. Das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt, das erhaltene Öl (das 4-Fluor-Derivat **60b** fällt kristallin an) in 50 mL Acetonitril gelöst und mit 2.5 mL Hydrazin-Hydrat versetzt für 90 Minuten erwärmt. Das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer entfernt und das Produkt **58** aus wenig Isopropylalkohol/Diethylether kristallisiert.

<u>N^1-(4-Fluorbenzyl)-N^1-methyl-*S*-methyl-isothioharnstoff-Hydroiodid (**60b**)</u>

Ausb.:	95 %, farbloses Kristallisat
Schmp.:	99 °C
IR	3259 (NH), 1627 cm^{-1} (C=N).
^{1}H NMR	(DMSO-d_6), δ(ppm): 2.72 (s, 3H, SCH_3), 3.19 (s, 3H, NCH_3), 4.85 (s, 2H, CH_2N), 7.24-7.38 (m, 4H, Ar-H), 9.00 (bs, 2H, NH).
^{13}C NMR	(DMSO-d_6), δ(ppm): 14.92 (SCH_3), 39.12 (NCH_3), 115.72 (d, $^2J_{C-F}$ = 22.01 Hz, tert. aromat.), 129.43 (d, $^3J_{C-F}$ = 8.80 Hz, tert. aromat.), 130.47 (d, $^4J_{C-F}$ = 3.66 Hz, quart. aromat.), 161.79 (d, $^1J_{C-F}$ = 244.30 Hz, CF), 169.39 ($C_{quart.}$), Signal für die CH_2-Gruppe wurde nicht detektiert.
MS	(*m/z*): 212 (freie Base)
$C_{10}H_{15}IN_2S$	[322.21]

N^1-Amino-N^2-benzyl-N^2-methyl-guanidin-hydroiodid (**58a**)

Molekülstruktur siehe Seite 85

Ausb.: 90 %, farbloses Pulver

Schmp: 105 °C

IR 3391, 3293, 3220 (NH), 1638 cm^{-1} (C=N).

^{1}H NMR (DMSO-d_6), δ(ppm): 2.92 (s, 3H, NCH_3), 4.59 (s, 2H, CH_2N), 4.85 (s, 2H NH_2), 7.19-7.42 (m, 5H, Ar-H), 7.75 (s, 2H, NH_2), 9.06 (s, 1H, NH).

^{13}C NMR (DMSO-d_6), δ(ppm): 36.55 (NCH_3), 53.03 (CH_2N), 127.34, 128.02, 129.10 (tert. aromat.), 136.05, 158.45 ($C_{quart.}$).

MS (*m/z*): 178 (freie Base)

$C_9H_{15}IN_4$ [306.15]

N^1-Amino-N^2-(4-fluorbenzyl)-N^2-methyl-guanidin-hydroiodid (**58b**)

Ausb.: 50 %, farbloses Kristallisat

Schmp.: 115 °C

IR 3406-3194 (NH), 1643 cm^{-1} (C=N).

^{1}H NMR (DMSO-d_6), δ(ppm): 2.91 (s, 3H, NCH_3), 4.58 (s, 2H, CH_2N), 4.85 (s, 2H NH_2), 7.21-7.29 (m, 4H, Ar-H), 7.76 (s, 2H, NH_2), 9.04 (s, 1H, NH).

^{13}C NMR (DMSO-d_6), δ(ppm): 36.03 (NCH_3), 51.93 (CH_2N), 115.49 (d, $^2J_{C-F}$ = 21.28 Hz, tert. aromat.), 129.19 (d, $^3J_{C-F}$ = 8.80 Hz, tert. aromat.), 131.84 (d, $^4J_{C-F}$ = 2.94 Hz, quart. aromat.), 158.01 ($C_{quart.}$), 161.60 (d, $^1J_{C-F}$ = 243.56 Hz, CF).

$C_9H_{13}FIN_4$ [324.14]

AAV 17 6-Amino-3-(*N*-(4-fluor)benzyl-*N*-methyl-amino)-1,2,4-triazin-5(2*H*)-one (**42a,b**):

5 mmol der Verbindung **58** (siehe **AAV 16**) und 6 mmol Kaliumcarbonat werden in 5 mL Dimethylsulfoxid gelöst und mit 5.5 mmol Ethyl-2-amino-2-thioxo-acetat vereint. Der Reaktionsansatz wird für 2.5 Stunden bei 70°C im Ultraschallbad belassen und anschließend auf 50 mL Wasser gegossen. Der feinkristalline Niederschlag wir nach 12 Stunden abgetrennt, mit Wasser und Diethylether gewaschen und anschließend getrocknet.

6-Amino-3-(*N*-benzyl-*N*-methyl-amino)-1,2,4-triazin-5(2*H*)-on Semihydrat (**42a**)

Ausb.: 91 %, hellgelb gefärbtes Pulver

Schmp.: 215 °C

IR: 3410-3162 (NH), 1647 (C=O), 1602 cm^{-1} (C=N).

^{1}H NMR (DMSO-d_6), δ(ppm): 2.90 (s, 3H, NCH_3), 4.67 (s, 2H, CH_2N), 5.89 (s, 2H, NH_2), 7.21-7.36 (m, 5H, Ar-H), 11.27 (s, 1H, NH).

^{13}C NMR (DMSO-d_6), δ(ppm): 34.84 (NCH_3), 51.49 (CH_2N), 127.47, 128.88 (tert. aromat.), 137.91, 146.91, 153.93, 159.26 ($C_{quart.}$), ein Signal für ein tert. aromat.-C-Atom wurde nicht detektiert.

MS (*m/z*): 231

$C_{11}H_{13}N_5O$ x ½H_2O [240.26]

Ber. [%]	C 54.99	H 5.87	N 29.15
Gef. [%]	C 54.67	H 5.87	N 28.83

6-Amino-3-(*N*-(4-fluorbenzyl)-*N*-methyl-amino)-1,2,4-triazin-5(2*H*)-on (**42b**)

Ausb.: 95 %, hellgelb gefärbtes Pulver

Schmp.: 220 °C

IR: 3416-3230 (NH), 1670 (C=O), 1609 cm^{-1} (C=N).

^{1}H NMR (DMSO-d_6), δ(ppm): 2.89 (s, 3H, NCH_3), 4.65 (s, 2H, CH_2N), 5.90 (s, 2H, NH_2), 7.14-7.30 (m, 4H, Ar-H), 11.27 (s, 1H, NH).

^{13}C NMR (DMSO-d_6), δ(ppm): 34.30 (NCH_3), 50.41 (CH_2N), 115.21 (d, $^{2}J_{C-F}$ = 21.28 Hz, tert. aromat.), 129.21 (d, $^{3}J_{C-F}$ = 8.07 Hz, tert. aromat.), 133.71 (d, $^{4}J_{C-F}$ = 2.93 Hz, quart. aromat.), 146.54, 153.50, 158.83 ($C_{quart.}$), 161.34 (d, $^{1}J_{C-F}$ = 242.83 Hz, CF).

MS (*m/z*): 249

$C_{11}H_{12}FN_5O$ [249.25]

6-Amino-3-(*N*-benzyl-*N*-methyl-amino)-1,2,4-triazin-5(2*H*)-thion (**42-S**)

Nach **AAV 3**.

Ausb.: 73 %, hellgelb gefärbter Niederschlag

Schmp.: ab 225 °C Zers. (erm. mit Elektrothermal 9100)

IR: 3409, 3307 (NH), 1602 cm^{-1} (C=N)

^{1}H NMR (DMSO-d_6), δ(ppm): 2.95 (s, 3H, NCH_3), 4.78 (s, 2H, CH_2N), 6.35 (s, 2H, NH_2), 7.23-7.38 (m, 5H, Ar-H), 12.05 (s, 1H, NH).

^{13}C NMR (DMSO-d_6), δ(ppm): 34.60 (NCH_3), 51.31 (CH_2N), 127.17, 127.24, 128.56 (tert. aromat.), 137.02 ($C_{quart.}$), drei $C_{quart.}$-Signale wurden nicht detektiert.

MS (*m/z*): 247

$C_{11}H_{13}N_5S$ [247.32]

AV 6-(Bisethoxycarbonyl)imino-3-(*N*-benzyl-*N*-methyl-amino)-1,2,4-triazin-5(2*H*)-on (**62**)

1 mmol der Verbindung **42** (siehe **AAV 17**) wird in 3 mL abs. Tetrahydrofuran und 2 mL Pyridin suspendiert, 2.7 mmol Chlorethylformiat zugetropft und kräftig gerührt. Nach drei Stunden bei Raumtemperatur wird der Reaktionsansatz filtriert, im Vakuum eingeengt und der Reaktionsrückstand chromatographiert (Dichlormethan/Diethylether (3:1), Ethylacetat). Das Produkt kristallisiert aus Ethylacetat/Petrolether bei Raumtemperatur.

Ausb.: 80 %, hellgelb gefärbtes Kristallisat

Schmp.: 188 °C

IR: 1802, 1771, 1733 cm^{-1} (C=O).

^{1}H NMR (DMSO-d_6), δ(ppm): 1.16 (t, 6H, *J* = 7.12 Hz, CH_2CH_3), 3.04 (s, 3H, NCH_3), 4.17 (q, 4H, *J* = 7.12 Hz, CH_2CH_3), 4.75 (s, 2H, CH_2N), 7.26-7.39 (m, 5H, Ar-H), 12.65 (s, 1H, NH).

^{13}C NMR (DMSO-d_6), δ(ppm): 13.86 (CH_2CH_3), 35.01 (NCH_3), 51.74 (CH_2N), 63.12 (CH_2CH_3), 127.21, 127.39, 128.60 (tert. aromat.), 136.51, 140.39, 150.87, 154.84, 158.61 ($C_{quart.}$).

$C_{17}H_{21}N_5O_5$ [375.39]

Ber. [%]	C 54.39	H 5.64	N 18.66
Gef. [%]	C 54.22	H 5.84	N 18.77

AV Ethyl-2-(3-(*N*-benzyl-*N*-methyl-amino)-5-oxo-2,5-dihydro-1,2,4-triazin-6-ylamino)-2-oxo-acetat (**63**)

1 mmol der Verbindung **42** (siehe **AAV 17**) wird in 3 mL abs. Tetrahydrofuran und 2 mL Pyridin suspendiert, 1.2 mmol Oxalsäureethylesterchlorid zugetropft und kräftig gerührt. Nach drei Stunden bei Raumtemperatur wird filtriert, im Vakuum eingeengt und der Reaktionsrückstand chromatographiert

(Dichlormethan/Diethylether (3:1), Ethylacetat). Das Produkt **63** kristallisiert aus Ethylacetat/Diethylether/Petrolether bei Raumtemperatur.

Ausb.: 60 %, farbloses Kristallisat

Schmp.: 140 °C

IR: 3340 (NH), 1762, 1726, 1637 cm^{-1} (C=O).

^{1}H NMR (DMSO-d_6), δ(ppm): 1.30 (t, 3H, J = 7.12 Hz, CH_2CH_3), 2.99 (s, 3H, NCH_3), 4.28 (q, 4H, J = 7.12 Hz, CH_2CH_3), 4.73 (s, 2H, CH_2N), 7.25-7.38 (m, 5H, Ar-H), 10.08 (s, 1H, CONH), 12.46 (s, 1H, NH).

^{13}C NMR (DMSO-d_6), δ(ppm): 13.72 (CH_2CH_3), 34.69 (NCH_3), 51.30 (CH_2N), 62.72 (CH_2CH_3), 127.16, 127.28, 128.55 (tert. aromat.), 136.68, 138.42, 154.02, 157.70, 159.59 (C=O und $C_{quart.}$), ein C_{quart}-Signal wurde nicht detektiert.

MS (*m/z*): 331

$C_{15}H_{17}N_5O_4$ [331.33]

Ber. [%]	C 54.38	H 5.17	N 21.14
Gef. [%]	C 54.19	H 5.41	N 21.22

9.2.7 Verbindungen aus Kapitel 3.3.4

AV 2-Imino-2-(2-(imino(pyridin-2-yl)methyl)hydrazinyl)-ethanthioamid (**65**)

1 mmol der Verbindung **13** (siehe Lit. [122]) wird mit 1 mmol Dithiooxamid (**10**) in 3 mL abs. Ethanol für sechs Stunden rückfließend erhitzt. Der entstehende Niederschlag wird abgetrennt und mit Ethanol gewaschen. Das Produkt wird aus Aceton/Diethylether umkristallisiert.

Ausb.: 38 %, gelb gefärbtes Kristallisat

Schmp.: 192 °C

IR: 3460, 3443, 3335 (NH), 1606 cm^{-1} (C=N).

^{1}H NMR (DMSO-d_6), δ(ppm): 6.45 (s, 2H, NH_2), 6.91 (s, 1H, NH), 7.41 (s, 1H, NH), 7.47-8.60 (m, 4H, Ar-H), 9.82 (s, 1H, NH), 10.03 (s, 1H, NH).

^{13}C NMR (DMSO-d_6), δ(ppm): 121.78 (tert. aromat., C3-pyridyl), 125.16 (tert. aromat., C5-pyridyl), 136.89 (tert. aromat., C4-pyridyl), 148,52 (tert. aromat., C6-pyridyl), 148.76, 151.30, 154.71 ($C_{quart.}$), 191.56 (C=S).

MS (*m/z*): 222

$C_8H_{10}N_6S$ [222.27]

Ber. [%]	C 43.23	H 4.53	N 37.81	S 14.43
Gef. [%]	C 43.08	H 4.67	N 37.47	S 14.71

AV 3-(Pyridin-2-yl)-1,2,4-triazin-5,6-diamin (**68**)

Nach **AAV 5**. Der Reaktionsansatz muss sehr häufig mit frischem ammonalkalischem Methanol in der Mikrowelle behandelt werden. Ist dünnschichtchromatographisch kein Edukt mehr nachweisbar, wird der Reaktionsrückstand in Tetrahydrofuran suspendiert, der Niederschlag abgetrennt und mit Tetrahydrofuran gewaschen.

Ausb.: 46 %, orange farbener Niederschlag

Schmp.: ab 210 °C Zers. (erm. mit Elektrothermal 9100)

IR: 3393-3153 (NH), 1655 cm^{-1} (C=N).

^{1}H NMR (DMSO-d_6), δ(ppm): 6.47 (s, 2H, NH_2), 7.23 (bs, 2H, NH_2), 7.40-8.70 (m, 4H, Ar-H).

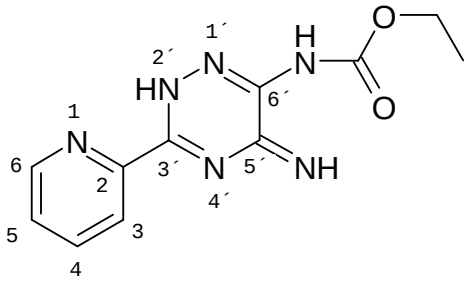
^{13}C NMR (DMSO-d_6), δ(ppm): 121.77 (tert. aromat., C3-pyridyl), 123.51 (tert. aromat., C5-pyridyl), 136.40 (tert. aromat., C4-pyridyl), 147.03, 147.15 ($C_{quart.}$), 148.97 (tert. aromat., C6-pyridyl), 154.42, 154.67 ($C_{quart.}$).

MS (*m/z*): 188

$C_8H_8N_6$ [188.19]

AV Ethyl-5-imino-3-(pyridin-2-yl)-2,5-dihydro-1,2,4-triazin-6-ylcarbamat (**69B**)

0.6 mmol der Verbindung **68** werden in 5 mL Pyridin suspendiert, 0.7 mmol Ethylpyrocarbonat hinzugetropft und kräftig gerührt. Nach 5 Stunden wird das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und der feste Rückstand in Tetrahydrofuran und wenig Pyridin aufgenommen. Das Produkt wird abgetrennt und mit Pyridin/Tetrahydrofuran gewaschen.



Ausb.: 49 %, hellgelb gefärbtes Pulver

Schmp.: ab 245 °C Zers. (erm. mit Electrothermal 9100)

IR: 3418, 3307, 3126 cm^{-1} (NH), 1727 (C=O), 1643 cm^{-1} (C=N).

^{1}H NMR (DMSO-d_6), δ(ppm): 1.35 (t, 3H, J = 7.12 Hz, CH_2CH_3), 4.39 (q, 2H, J = 7.12 Hz, CH_2CH_3), 7.42-8.64 (m, 6H, 4x Ar-H und 2x NH), 9.83 (s, 1H, NH).

^{13}C NMR (DMSO-d_6), δ(ppm): 13.97 (CH_2CH_3), 63.59 (CH_2CH_3), 122.13 (tert. aromat., C3-pyridyl), 124.12 (tert. aromat., C5-pyridyl), 136.51 (tert. aromat., C4-pyridyl), 140.34 (quart. $C6'_{quart.}$-Signal im 1,2,4-Triazin), 147.49 ($C3'_{quart.}$-Signal im 1,2,4-Triazin), 148.96 (tert. aromat., C6-pyridyl), 153.19 (quart. aromat., C2-pyridyl), 154.02 (C=O), 158.30 ($C5'_{quart.}$-Signal im 1,2,4-Triazin).

MS (m/z): 260

$C_{11}H_{12}N_6O_2$ [260.26]

9.2.8 Verbindungen aus Kapitel 4.1

AAV 18 5-Substituierte 2-Amino-imidazo[1,2-*b*][1,2,4]triazin-3,6,7(5*H*)-trione (**71a-f**)

1.5 mmol Imidazol werden in 3 mL abs. Tetrahydrofuran vorgelegt, 1 mmol der Verbindung **16** (siehe **AAV 2**) dazugegeben und die Suspension für zwei Minuten kräftig gerührt. 1.5 mmol Oxalsäureethyl-esterchlorid werden in 2 mL abs. Tetrahydrofuran langsam dazugetropft. Es scheidet sich ein dunkel gefärbter Bodensatz ab, der nach halbstündigem Rühren eine hellgelb gefärbte Suspension bildet. Der Reaktionsansatz wird nach 24 Stunden filtriert, eingeengt und das Produkt aus Dichlormethan/Tetrahydrofuran gefällt und aus Acetonitril/ Diethylether umkristallisiert.

2-Amino-5-(4-fluorbenzyl)imidazo[1,2-*b*][1,2,4]triazin-3,6,7 (5*H*)-trion (**71a**)

Ausb.: 61 %, leuchtend gelber Niederschlag

Schmp.: 227 °C

IR: 3477, 3300 (NH_2), 1797, 1702, 1629 cm^{-1} (C=O).

^{1}H NMR (DMSO-d_6), δ(ppm): 4.79 (s, 2H, CH_2N), 7.16-7.48 (m, 6H, Ar-H und NH_2).

^{13}C NMR (DMSO-d_6), δ(ppm): 41.74 (CH_2N), 115.53 (d, $^2J_{C-F}$ = 21.36 Hz, tert. aromat.), 130.24 (d, $^3J_{C-F}$ = 8.39 Hz, tert. aromat.), 131.44 (d, $^4J_{C-F}$ = 3.05 Hz, quart. aromat.), 148.89, 150.38, 155.22, 156.48 ($C_{quart.}$), 161.14 (d, $^1J_{C-F}$ = 242.63 Hz, CF), ein $C_{quart.}$-Signal wurde nicht detektiert.

MS (*m/z*): 289

$C_{12}H_8FN_5O_3$ [289.23]

2-Amino-5-(4-chlorbenzyl)imidazo[1,2-*b*][1,2,4]triazin-3,6,7(5*H*)-trion (**71b**)

Ausb.: 52 %, leuchtend gelber Niederschlag

Schmp.: 235 °C

IR: 3485, 3370 (NH_2), 1794 cm^{-1} (C=O).

^{1}H NMR (DMSO-d_6), δ(ppm): 4.80 (s, 2H, CH_2N), 7.17 (s, 2H, NH_2), 7.41-7.48 (m, 4H, Ar-H).

^{13}C NMR (DMSO-d_6), δ(ppm): 41.29 (CH_2N), 128.22, 129.46 (tert. aromat.), 132.20, 133.79, 148.44, 149.90, 154.75, 155.97, 158.57 ($C_{quart.}$).

MS (*m/z*): 305

$C_{12}H_8ClN_5O_3$ [305.68]

2-Amino-5-benzyl-imidazo[1,2-*b*][1,2,4]triazin-3,6,7(5*H*)-trion (**71c**)

Kristallstruktur siehe Seite 97

Ausb.: 64 %, leuchtend gelbes Kristallisat

Schmp.: 234 °C

IR: 3481, 3300 (NH_2), 1803 cm^{-1} (C=O).

^{1}H NMR (DMSO-d_6), δ(ppm): 4.80 (s, 2H, CH_2N), 7.16 (s, 2H, NH_2), 7.28-7.45 (m, 5H, Ar-H).

^{13}C NMR (DMSO-d_6), δ(ppm): 42.45 (CH_2N), 128.00, 128.75 (tert. aromat.), 135.22, 148.89, 150.39, 155.28, 156.57, 159.10 ($C_{quart.}$).

MS (*m/z*): 271

$C_{12}H_9N_5O_3$ [271.24]

Ber. [%]	C 53.14	H 3.34	N 25.82
Gef. [%]	C 53.25	H 3.66	N 25.71

2-Amino-5-(4-methylbenzyl)imidazo[1,2-*b*][1,2,4]triazin-3,6,7(5*H*)-trion (**71d**)

Ausb.: 63 %, leuchtend gelber Niederschlag

Schmp.: ab 240 °C Zers. (erm. mit Electrothermal 9100)

IR: 3437, 3312 (NH_2), 1786 cm^{-1} (C=O).

^{1}H NMR (DMSO-d_6), δ(ppm): 2.28 (s, 3H, Ar-CH_3), 4.74 (s, 2H, CH_2N), 7.15-7.31 (m, 6H, Ar-H und NH_2).

^{13}C NMR (DMSO-d_6), δ(ppm): 20.58 (Ar-CH_3), 41.78 (CH_2N), 127.57, 128.80 (tert. aromat), 131.73, 136.74, 148.40, 149.91, 154.77, 156.09, 158.63 ($C_{quart.}$).

MS (*m/z*): 285

$C_{13}H_{11}N_5O_3$ [285.26]

2-Amino-5-(thiophen-2-ylmethyl)imidazo[1,2-*b*][1,2,4]triazin-3,6,7(5*H*)-trion (**71e**)

Ausb.: 40 %, leuchtend roter Niederschlag

Schmp.: 221 °C

IR: 3423, 3371 (NH_2), 1794 cm^{-1} (C=O).

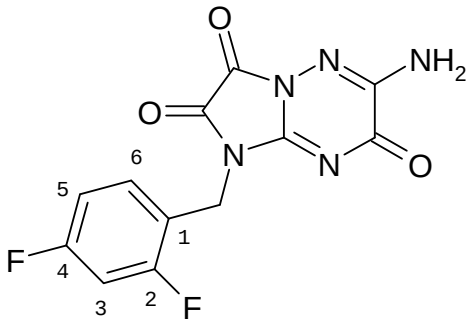
^{1}H NMR (DMSO-d_6), δ(ppm): 4.96 (s, 2H, CH_2N), 6.99-7.49 (m, 5H, Ar-H und NH_2).

^{13}C NMR (DMSO-d_6), δ(ppm): 36.77 (CH_2N), 126.58, 126.70, 127.95 (tert. aromat.), 136.13, 148.40, 149.74, 154.26, 155.63, 158.54 ($C_{quart.}$).

MS (*m/z*): 277

$C_{10}H_7N_5O_3S$ [277.26]

2-Amino-5-(2,4-difluorbenzyl)imidazo[1,2-*b*][1,2,4]triazin-3,6,7(5*H*)-trion (**71f**)



Ausb.: 59 %, leuchtend gelber Niederschlag

Schmp.: 234 °C

IR: 3412, 3323 (NH_2), 1797, 1719 cm^{-1} (C=O).

^{1}H NMR (DMSO-d_6), δ(ppm): 4.80 (s, 2H, CH_2N), 7.07-7.62 (m, 5H, Ar-H und NH_2).

^{13}C NMR (DMSO-d_6), δ(ppm): 35.53-35.57 (m, CH_2), 103.47-103.98 (m, tert. aromat., Ar-C3), 111.17-111.42 (m, tert. aromat., Ar-C5), 117.86-118.04 (m, quart. aromat., Ar-C1), 131,49-131.65 (m, tert. aromat., Ar-C6), 148.43-158.50 (m, zwei $C_{quart.}$-Signale, Ar-C2 und Ar-C4), drei $C_{quart.}$-Signale wurden nicht detektiert.

MS (*m/z*): 307

$C_{12}H_7F_2N_5O_3$ [307.22]

AAV 19 3-Substituierte Ethyl-2-oxo-2-(5-oxo-2,5-dihydro-1,2,4-triazin-6-ylamino)acetate (**74a-f**)

1 mmol der Verbindung **15**, **40** bzw. **41** wird mit 1.5 mmol Imidazol in 3 mL abs. Tetrahydrofuran suspendiert und 1.5 mmol Oxalsäureethylesterchlorid in 2 mL abs. Tetrahydrofuran gelöst dazugetropft. Nach 5 Stunden wird der feinkörnige Niederschlag abgetrennt und mit Wasser gewaschen. Der Filterkuchen wird mit Diethylether nachgewaschen und aus Ethanol umkristallisiert.

Ethyl-2-(3-(allylthio)-5-oxo-2,5-dihydro-1,2,4-triazin-6-ylamino)-2-oxo-acetat (**74a**)

Ausb.: 39 %, farbloser Niederschlag

Schmp.: 214 °C

IR: 3329, 3188 (NH), 1724, 1654 cm^{-1} (C=O).

^{1}H NMR (DMSO-d_6), δ(ppm): 1.29 (t, 3H, *J* = 7.12 Hz, CH_2CH_3), 3.85 (d, 2H, *J* = 6.87 Hz, CH_2S), 4.28 (q, 2H, *J* = 7.12 Hz, CH_2CH_3), 5.15-5.97 (m, 3H, H_2C=CH), 10.24 (s, 1H, CONH), 13.94 (s, 1H, NH).

^{13}C NMR (DMSO-d_6), δ(ppm): 13.70 ($CH_2\mathit{C}H_3$), 32.08 (CH_2S), 62.77 ($\mathit{C}H_2CH_3$), 118.84 ($H_2\mathit{C}$=CH), 132.76 (H_2C=$\mathit{C}H$), 147.02, 159.47 ($C_{quart.}$), drei $C_{quart.}$-Signale wurden nicht detektiert.

MS (*m/z*): 284

$C_{10}H_{12}N_4O_4S$ [284.30]

Ber. [%]	C 42.25	H 4.25	N 19.71	S 11.28
Gef. [%]	C 41.91	H 4.38	N 19.73	S 11.07

Ethyl-2-(3-(methylthio)-5-oxo-2,5-dihydro-1,2,4-triazin-6-ylamino)-2-oxo-acetat (**74b**)

Ausb.: 78 %, farbloser Niederschlag

Schmp.: 220 °C (erm. mit Electrothermal 9100)

IR: 3338, 3177 (NH), 1726, 1646 cm^{-1} (C=O).

^1H NMR (DMSO-d_6), δ(ppm): 1.29 (t, 3H, *J* = 7.12 Hz, $CH_2C\mathit{H}_3$), 2.52 (s, 3H, SCH_3), 4.29 (q, 2H, *J* = 7.12 Hz, $C\mathit{H}_2CH_3$), 10.23 (s, 1H, CONH), 13.89 (s, 1H, NH).

^{13}C NMR (DMSO-d_6), δ(ppm): 12.45 (SCH_3), 13.70 ($CH_2\mathit{C}H_3$), 62.77 ($\mathit{C}H_2CH_3$), 159.48 ($C_{quart.}$), vier $C_{quart.}$-Signale wurden nicht detektiert.

MS (*m/z*): 258

$C_8H_{10}N_4O_4S$ [258.26]

Ber. [%]	C 37.21	H 3.90	N 21.69	S 12.42
Gef. [%]	C 36.99	H 4.00	N 21.32	S 12.54

Ethyl-2-oxo-2-(5-oxo-3-(pyridin-2-ylmethylthio)-2,5-dihydro-1,2,4-triazin-6-ylamino)-acetat (**74c**)

Ausb.: 39 %, cremefarbener Niederschlag

Schmp.: 211 °C (Zers.)

IR: 3353 (NH), 1719, 1647 cm^{-1} (C=O).

^{1}H NMR (DMSO-d_6), δ(ppm): 1.29 (t, 3H, J = 7.12 Hz, CH_2CH_3), 4.29 (q, 2H, J = 7.12 Hz, CH_2CH_3), 4.56 (s, 2H, CH_2S), 7.30-8.54 (m, 4H, tert. aromat.), 10.26 (s, 1H, CONH), 13.93 (bs, 1H, NH).

^{13}C NMR (DMSO-d_6), δ(ppm): 13.69 (CH_2CH_3), 35.38 (CH_2S), 62.77 (CH_2CH_3), 122.64 (tert. aromat., C5-pyridyl), 123.21 (tert. aromat., C3-pyridyl), 137.01 (tert. aromat., C4-pyridyl), 142.01 (quart. aromat., C2-pyridyl), 149.20 (tert. aromat., C6-pyridyl), 150.87, 155.83, 155.88, 159.48, 162.67 ($C_{quart.}$).

$C_{13}H_{13}N_5O_4S$ [335.34]

Ber. [%]	C 46.56	H 3.91	N 20.88	S 9.56
Gef. [%]	C 46.38	H 3.96	N 20.63	S 9.38

Ethyl-2-oxo-2-(5-oxo-3-phenethyl-2,5-dihydro-1,2,4-triazin-6-ylamino)-acetat (**74d**)

Ausb.: 51 %, farbloser Niederschlag

Schmp.: 223 °C

IR: 3319, 3226 (NH), 1725, 1654 cm^{-1} (C=O).

^{1}H NMR (DMSO-d_6), δ(ppm): 1.29 (t, 3H, J = 7.12 Hz, CH_2CH_3), 2.86-2.88 (m, 2H, $ArCH_2CH_2$), 2.99-3.01 (m, 2H, $ArCH_2CH_2$), 4.28 (q, 2H, J = 7.12 Hz, CH_2CH_3), 7.19-7.32 (m, 5H, Ar-H), 10.25 (s, 1H, CONH), 13.65 (s, 1H, NH).

^{13}C NMR (DMSO-d_6), δ(ppm): 13.70 (CH_2CH_3), 31.83, 34.41 ($ArCH_2CH_2$), 62.75 (CH_2CH_3), 126.24, 128.21, 128.42 (tert. aromat.), 139.94, 142.63 ($C_{quart.}$), vier $C_{quart.}$-Signale wurden nicht detektiert.

$C_{15}H_{16}N_4O_4$ [316.32]

Ber. [%]	C 56.96	H 5.10	N 17.71
Gef. [%]	C 56.98	H 5.16	N 17.70

Ethyl-2-oxo-2-(5-oxo-3-(pyridin-2-yl)-2,5-dihydro-1,2,4-triazin-6-ylamino)acetat (**74e**)

Ausb.: 49 %, cremefarbener Niederschlag

Schmp.: 213 °C

IR: 3331 (NH), 1720, 1655 cm^{-1} (C=O).

^{1}H NMR (DMSO-d_6), δ(ppm): 1.32 (t, 3H, J = 7.12 Hz, CH_2CH_3), 4.33 (q, 2H, J = 7.12 Hz, CH_2CH_3), 7.72-8.80 (m, 4H, tert. aromat.), 10.39 (s, 1H, CONH), 14.36 (s, 1H, NH).

^{13}C NMR (DMSO-d_6), δ(ppm): 14.13 (CH_2CH_3), 63.27 (CH_2CH_3), 123.19 (tert. aromat., C3-pyridyl), 127.83 (tert. aromat., C5-pyridyl), 138.66 (tert. aromat., C4-pyridyl), 144.30 (quart. aromat., C2-pyridyl), 148.03 ($C_{quart.}$), 149.86 (tert. aromat., C6-pyridyl), 155.17, 159.90 ($C_{quart.}$), zwei C_{quart}-Signale wurden nicht detektiert.

$C_{12}H_{11}N_5O_4$ [289.25]

Ber. [%]	C 49.83	H 3.83	N 24.21
Gef. [%]	C 49.79	H 3.98	N 24.25

Ethyl-2-oxo-2-(5-oxo-3-phenyl-5-thioxo-2,5-dihydro-1,2,4-triazin-6-ylamino)acetat (**74f**)

Ausb.: 52 %, nadelförmige Kristalle

Schmp.: 226 °C (erm. mit Electrothermal 9100)

IR: 3380 (NH), 1753, 1619 cm^{-1} (C=O).

^{1}H NMR (DMSO-d_6), δ(ppm): 1.32 (t, 3H, J = 7.12 Hz, CH_2CH_3), 4.32 (q, 2H, J = 7.12 Hz, CH_2CH_3), 7.60-8.08 (m, 5H, Ar-H), 10.33 (s, 1H, CONH), 14.21 (s, 1H, NH).

^{13}C NMR (DMSO-d_6), δ(ppm): 14.13 (CH_2CH_3), 63.27 (CH_2CH_3), 127.92, 129.42 (tert. aromat.), 130.55 (quart. aromat.), 133.06 (tert. aromat.), 159.83 ($C_{quart.}$), drei C_{quart}-Signale wurden nicht detektiert.

$C_{13}H_{12}N_4O_4$ [288.26]

Ber. [%]	C 54.17	H 4.20	N 19.44
Gef. [%]	C 54.07	H 4.48	N 19.50

AV Ethyl-2-oxo-2-(3-(thiophen-2-ylmethylamino)-5-thioxo-2,5-dihydro-1,2,4-triazin-6-ylamino)acetat (**76**)

1 mmol Thiolactam **17e** (siehe **AAV 3**) wird mit 2 mmol *N*-Ethyl-*N*-diisopropylamin in 3 mL abs. Tetrahydrofuran suspendiert. 2 mmol Oxalsäureethylesterchlorid werden in 2 mL abs. Tetrahydrofuran gelöst dazugetropft und der Reaktionsansatz für 24 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Dann wird für 12 Stunden rückfließend erhitzt und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der Rückstand wird in Dichlormethan/Ethylacetat aufgenommen und der entstehende Feststoff daraus abgetrennt.

Ausb.: 57 %, ocker-farbenes Pulver

Schmp.: ab 210 °C Zers. (erm. mit Electrothermal 9100)

IR: 3377, 3178 (NH_2), 1736, 1709 (C=O), 1611 cm^{-1} (C=N).

^{1}H NMR (DMSO-d_6), δ(ppm): 1.31 (t, 3H, J = 7.12 Hz, CH_2CH_3), 4.31 (q, 2H, J = 7.12 Hz, CH_2CH_3), 4.66 (d, 2H, J = 6.11 Hz, CH_2NH), 7.00-7.44 (m, 3H, Ar-H), 8.61 (bt, 1H, CH_2NH), 11.08 (s, 1H CONH), 12.97 (s, 1H, NH).

^{13}C NMR (DMSO-d_6), δ(ppm): 13.72 (CH_2CH_3), 38.67 (CH_2N), 62.99 (CH_2CH_3), 125.58, 126.21, 126.78 (tert. aromat), 141.64, 148.46, 152.36, 159.24 ($C_{quart.}$), 183.21 (C=S), ein $C_{quart.}$-Signal wurde nicht detektiert.

$C_{12}H_{13}N_5O_3S_2$ [339.40]

Ber. [%]	C 42.47	H 3.86	N 20.63	S 18.90
Gef. [%]	C 42.40	H 4.03	N 20.46	S 18.56

9.2.9 Verbindungen aus Kapitel 4.2

AAV 20 *N*^{3}-Arylmethyl-5-hydroxylamino-1,2,4-triazin-3,6-diamine (**77a-c**)

1 mmol Thiolactam **17** (siehe **AAV 3**) wird in 5 mL abs. Ethanol unter Zugabe von 330 mg 50%iger Hydroxylamin-Lösung (wässrig) gelöst und 30 min in der Mikrowelle (80°C, 50W, 6bar) zur Reaktion gebracht. Das Ende der Reaktion wird dünnschicht-chromatographisch überprüft und der Reaktionsansatz ggf. mit weiteren 70 mg Hydroxylamin-Lösung (50%, wässrig) in der Mikrowelle umgesetzt. Anschließend wird drei Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Der entstandene Niederschlag wird abgetrennt und mit 10 mL Ethanol gewaschen. Das Produkt gibt eine positive Eisen(III)-chlorid-Reaktion.

N^3-(4-Fluorbenzyl)-5-hydroxyamino-1,2,4-triazin-3,6-diamin (**77a**)

Ausb.: 58 %, hellbeige gefärbtes Pulver

Schmp.: ab 150 °C Zers. (erm. mit Electrothermal 9100)

IR: 3348 (NH), 1637 cm^{-1} (C=N).

^{1}H NMR (DMSO-d_6), δ(ppm): 4.40 (d, 2H, *J* = 5.34 Hz, C*H*$_2$NH), 5.51 (s, 2H, NH$_2$), 6.82 (bt, 1H, CH$_2$N*H*), 7.10-7.40 (m, 4H, Ar-H), 8.96 (s, 1H, NH/OH), 10.25 (s, 1H, NH/OH).

MS (*m/z*): 250

$C_{10}H_{11}FN_6O$ [250.24]

N^3-Benzyl-5-hydroxyamino-1,2,4-triazin-3,6-diamin (**77b**)

Ausb.: 83 %, hellbeige gefärbtes Pulver

Schmp.: 172 °C

IR: 3347 (NH), 1637 cm^{-1} (C=N).

^{1}H NMR (DMSO-d_6), δ(ppm): 4.41 (d, 2H, J = 5.35 Hz, CH_2NH), 5.33 (s, 2H, NH_2), 6.71 (bt, 1H, CH_2NH), 7.21-7.35 (m, 5H, Ar-H), 8.65 (s, 1H, NH/OH), 10.12 (s, 1H, NH/OH).

^{13}C NMR (DMSO-d_6), δ(ppm): 43.71 (CH_2NH), 127.23, 127.60, 128.66 (tert. aromat.), 143.45 ($C_{quart.}$), drei C_{quart} Signale wurden nicht detektiert.

MS (*m/z*): 232

$C_{10}H_{12}N_6O$ [232.25]

<u>N^3-(4-Methylbenzyl)-5-hydroxyamino-1,2,4-triazin-3,6-diamin (**77c**)</u>

Ausb.: 70 %, rot gefärbtes Pulver

Schmp.: 170 °C (erm. mit Electrothermal 9100)

IR: 3340 (NH), 1637 cm^{-1} (C=N).

^{1}H NMR (DMSO-d_6), δ(ppm): 2.27 (s, 3H, Ar-CH_3), 4.36 (d, 2H, J = 5.59 Hz, CH_2NH), 5.37 (s, 2H, NH_2), 6.68 (bt, 1H, CH_2NH), 7.12-7.21 (m, 5H, Ar-H), 8.72 (s, 1H, NH/OH), 10.11 (s, 1H, NH/OH).

^{13}C NMR (DMSO-d_6), δ(ppm): 21.04 (Ar-CH_3), 43.53 (CH_2N), 127.62, 129.22 (tert. aromat.), 136.33, 143.88, 151.53 ($C_{quart.}$), zwei C_{quart} Signale wurden nicht detektiert.

MS (*m/z*): 246

$C_{11}H_{14}N_6O$ [246.27]

AAV 21 5-Aminosubstituierte 8-Amino-3*H*-[1,2,4]oxadiazolo [4,3-*d*][1,2,4]triazin-3-one (**79a,b**)

1 mmol der Verbindung **77** (siehe **AAV 20**) wird in 8 mL abs. Tetrahydrofuran suspendiert und 1.2 mmol 1,1´-Carbonyldiimidazol unter Rühren direkt dazugegeben. Der Reaktionsansatz klärt sich nach wenigen Minuten und zeigt im IR-Spektrum eine ausgeprägte Bande bei 1780 cm^{-1}. Nach zwei

Stunden wird das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und der Ansatz an Kieselgel gereinigt (in Dichlormethan als Suspension auftragen, Dichlormethan 50 mL, Dichlormethan/Diethylether 50 mL (Vorlauf), Dichlormethan/Tetrahydrofuran (8:2) mind. 200 mL). Der feste Kolbenrückstand wird in Diethylether suspendiert, abgetrennt und das Produkt im Kühlschrank gelagert.

8-Amino-5-(4-fluorbenzylamino)-3*H*-[1,2,4]oxadiazolo[4,3-*d*][1,2,4]triazin-3-on (**79a**)

Ausb.: 72 %, hellgelb gefärbtes Pulver

Schmp.: 159 °C (erm. mit Electrothermal 9100)

IR: 3386, 3354 (NH), 1783 cm^{-1} (C=O).

^{1}H NMR (DMSO-d_6), δ(ppm): 4.50 (d, 2H, *J* = 5.85 Hz, CH_2NH), 6.51 (s, 2H, NH_2), 7.11-7.44 (m, 5H, Ar-H und CH_2N*H*).

^{13}C NMR (DMSO-d_6), δ(ppm): 42.81 (CH_2NH), 114.66 (d, $^2J_{C-F}$ = 21.28 Hz, tert. aromat.), 129.22 (d, $^3J_{C-F}$ = 8.07 Hz, tert. aromat.), 135.17 (d, $^4J_{C-F}$ = 2.93 Hz, quart. aromat.), 138.40, 141.39, 142.01, 153.29 ($C_{quart.}$), 161.09 (d, $^1J_{C-F}$ = 242.10 Hz, CF).

MS (*m/z*): 276

$C_{11}H_9FN_6O_2$ [276.23]

Ber. [%]	C 47.83	H 3.28	N 30.42
Gef. [%]	C 47.87	H 3.53	N 30.51

8-Amino-5-benzylamino-3*H*-[1,2,4]oxadiazolo[4,3-*d*][1,2,4]triazin-3-on (**79b**)

Ausb.: 52 %, hellgelb gefärbtes Pulver

Schmp.: 154 °C (erm. mit Electrothermal 9100)

IR: 3411, 3341 (NH), 1783 cm^{-1} (C=O).

^{1}H NMR (DMSO-d_6), δ(ppm): 4.52 (d, 2H, *J* = 6.10 Hz, CH_2NH), 6.51 (s, 2H, NH_2), 7.16 (t, *J* = 6.10 Hz, CH_2N*H*), 7.21-7.39 (m, 5H, Ar-H).

^{13}C NMR	(DMSO-d_6), δ(ppm): 43.51 (CH_2NH), 126.63, 127.16, 128.02 (tert. aromat.), 138.48, 138.91, 141.37, 142.01, 153.34 ($C_{quart.}$).
MS	(*m/z*): 258
$C_{11}H_{10}N_6O_2$	[258.24]
Ber. [%]	C 51.16 H 3.90 N 32.54
Gef. [%]	C 51.24 H 4.29 N 32.46

9.2.10 Verbindungen aus Kapitel 4.3

AAV 22 N^3-Aryl(methyl)-5-hydrazinyl-1,2,4-triazin-3,6-diamine (**80a-e**) in Anlehnung an Literatur [90]

1 mmol Thiolactam **17** (siehe **AAV 3**) bzw. **66** (siehe Lit. [90, 101]) wird in 10 mL abs. Ethanol gelinde erwärmt und nach Zugabe von 5 mmol Hydrazin-Hydrat für drei Stunden zum Rückfluss erhitzt. Die Vollständigkeit der Rektion wird dünnschichtchromatographisch überprüft und ggf. nach Zugabe von 2 mmol Hydrazin-Hydrat weiter erhitzt.
Für 3-Amino-substituierte Derivate: Die Lösung wird evtl. filtriert, am Rotationsverdampfer eingeengt, der feste Kolbenrückstand in Ethylacetat/Isopropylalkohol suspendiert und anschließend abgetrennt.
Für 3-Aryl-substituierte Derivate: Nach Abkühlen des Reaktionsansatzes wird das Produkt abgetrennt und mit Ethanol gewaschen.
Das Produkt **80** gibt eine positive Eisen(III)-chlorid-Reaktion.[156-158]

<u>N^3-(4-Fluorbenzyl)-5-hydrazinyl-1,2,4-triazin-3,6-diamin (**80a**)</u>

Ausb.: 92 %, hellgelb gefärbtes Pulver

Schmp.: 146 °C

IR: 3452-3125 cm^{-1} (NH), 1641 cm^{-1} (C=N)

^{1}H NMR (DMSO-d_6), δ(ppm): 4.36 (d, 2H, J = 6.10 Hz, CH_2NH), 5.12 (s, 2H, NH_2), 5.48 (s, 2H, NHNH_2), 6.39 (t, 1H, J = 6.10 Hz, CH_2NH), 7.13-7.36 (m, 4H, Ar-H), 9.67 (s, 1H, N$H$$NH_2$).

^{13}C NMR (DMSO-d_6), δ(ppm): 43.61 (CH_2NH), 115.23 (d, $^2J_{C-F}$ = 21.36 Hz, tert. aromat.), 129.61 (d, $^3J_{C-F}$ = 7.63 Hz, tert. aromat.), 136.95 (d, $^4J_{C-F}$ = 3.05 Hz, quart. aromat.), 145.13, 150.80 (C_{quart}), 161.45 (d, $^1J_{C-F}$ = 241.86 Hz, CF), ein C_{quart}-Signal wurde nicht detektiert.

MS (m/z): 249

$C_{10}H_{12}FN_7$ [249.25]

5-Hydrazinyl-N^3-(4-methylbenzyl)-1,2,4-triazin-3,6-diamin-Semihydrat (**80b**)

Ausb.: 85 %, hellgelb gefärbtes Pulver

Schmp.: 173 °C

IR: 3453-3127 (NH), 1641 cm^{-1} (C=N).

^{1}H NMR (DMSO-d_6), δ(ppm): 2.26 (s, 3H, ArCH_3), 4.32 (d, 2H, J = 6.10 Hz, CH_2NH), 5.11 (s, 2H, NH_2), 5.48 (s, 2H, NHNH_2), 6.29 (t, 1H, J = 6.10 Hz, CH_2NH), 7.11-7.21 (m, 4H, Ar-H), 9.60 (s, 1H, N$H$$NH_2$).

^{13}C NMR (DMSO-d_6), δ(ppm): 20.57 (ArCH_3), 42.90 (CH_2NH), 127.19, 128.63 (tert. aromat.), 135.57, 137.10, 144.60, 150.38 ($C_{quart.}$), ein $C_{quart.}$-Signal wurde nicht detektiert.

MS (m/z): 245

$C_{11}H_{15}N_7$ x ½H_2O [254.29]

Ber.[%]	C 51.96	H 6.34	N 38.56
Gef.[%]	C 52.33	H 6.49	N 38.45

5-Hydrazinyl-N^3-(thiophen-2-ylmethyl)-1,2,4-triazin-3,6-diamin (**80c**)

Ausb.: 93 %, hellgelb gefärbtes Pulver

Schmp.: 161 °C

IR: 3449-3123 (NH), 1638 cm^{-1} (C=N).

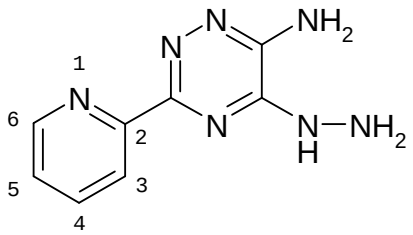
^{1}H NMR (DMSO-d_6), δ(ppm): 4.55 (d, 2H, J = 5.85 Hz, CH_2NH), 5.14 (s, 2H, NH_2), 5.55 (s, 2H, NHNH_2), 6.38 (t, 1H, J = 5.85 Hz, CH_2NH), 6.94-7.35 (m, 3H, Ar-H), 9.66 (s, 1H, N$H$$NH_2$).

^{13}C NMR (DMSO-d_6), δ(ppm): 38.29 (CH_2NH), 124.73, 125.25, 126.38 (tert. aromat.), 143.27, 144.71, 150.09 ($C_{quart.}$), ein C_{quart}-Signal wurde nicht detektiert.

MS (*m/z*): 237

$C_8H_{10}N_7S$ [237.29]

5-Hydrazinyl-N^3-(pyridin-2-yl)-1,2,4-triazin-3,6-diamin (**80d**)



Ausb.: 80 %, orangefarbenes Pulver

Schmp.: 205 °C (erm. mit Electrothermal 9100)

IR: 3448, 3387, 3303 (NH), 1637 cm^{-1} (C=N).

^{1}H NMR (DMSO-d_6), δ(ppm): 5.90 (s, 2H, NH_2), 6.05 (bs, 2H, NH_2), 7.58-8.65 (m, 4H, Ar-H), 11.68 (s, 1H, NH).

^{13}C NMR (DMSO-d_6), δ(ppm): 121.29 (tert. aromat., C3-pyridyl), 125.65 (tert. aromat., C5-pyridyl), 134.32 ($C_{quart.}$), 137.36 (tert. aromat., C4-pyridyl), 147.54, 147.64, 148.58 ($C_{quart.}$), 149.46 (tert. aromat., C6-pyridyl).

MS (*m/z*): 203

$C_8H_9N_7$ [203.21]

AV Ethyl-2-(6-amino-3-(thiophen-2-ylmethylamino)-1,2,4-triazin-5-yl)hydrazin-carboxylat-Hydrat (**81**)

0.5 mmol der Verbindung **80c** (siehe **AAV 22**) werden in 2 mL Pyridin gelöst und 0.55 mmol Ethylpyrocarbonat direkt dazu getropft. Nach 30 Minuten wird das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und der feste Rückstand in Dichlormethan suspendiert und abgetrennt. Das Produkt wird aus Tetrahydrofuran/ Dichlormethan umkristallisiert.

Ausb.: 33 %, hellgelb gefärbter Niederschlag

Schmp.: 199 °C

IR: 3470, 3299 (NH), 1718-1707 (C=O), 1643 cm^{-1} (C=N).

^{1}H NMR (DMSO-d_6), δ(ppm): 1.20 (t, 3H, *J* = 7.12 Hz, CH_2CH_3), 4.08 (q, 2H, *J* = 7.12 Hz, CH_2CH_3), 4.58 (d, 2H, *J* = 6.11 Hz, CH_2NH), 5.39 (s, 2H, NH_2), 6.82 (t, 1H, *J* = 5.85 Hz, CH_2NH), 6.95-7.39 (m, 3H, Ar-H), 8.96 (s, 1H, NH), 10.34 (s, 1H, NH).

^{13}C NMR (DMSO-d_6), δ(ppm): 14.57 (CH_2CH_3), 38.46 (CH_2NH), 59.97 (CH_2CH_3), 124.94, 125.39, 126.44 (tert. aromat.), 142.83, 143.72, 150.13 ($C_{quart.}$), zwei C_{quart}-Signale wurden nicht detektiert.

MS (*m/z*): 309

$C_{11}H_{15}N_7O_2S \times H_2O$ [327.36]

Ber. [%]	C 40.36	H 5.23	N 29.95	S 9.79
Gef. [%]	C 40.06	H 5.29	N 29.40	S 9.81

AAV 23 8-Amino-5-(arylmethyl)amino[1,2,4]triazolo[4,3-*d*][1,2,4]triazin-3(2*H*)-one (**82a-c**)

0.5 mmol der Verbindung **80** (siehe **AAV 22**) werden in 1 mL abs. Tetrahydrofuran suspendiert und 0.6 mmol 1,1´-Carbonyldiimidazol direkt dazugegeben. Die Suspension klärt sich zügig. Nach etwa 5 Minuten scheidet sich ein Feststoff ab, der nach 4 Stunden Rühren bei Raumtemperatur abgetrennt, mit Tetrahydrofuran gewaschen und getrocknet wird. Diese Verbindungsklasse ist in den gängigen organischen Lösungsmitteln schwerlöslich.

8-Amino-5-(4-fluorbenzylamino)[1,2,4]triazolo[4,3-*d*][1,2,4]triazin-3(2*H*)-on (**82a**)

Ausb.: 79 %, hellgelb gefärbtes Pulver

Schmp.: 281 °C

IR: 3453-2767 cm^{-1} (NH), 1759 (C=O), 1655 cm^{-1} (C=N).

^{1}H NMR (DMSO-d_6), δ(ppm): 4.49 (bd, 2H, CH_2NH), 6.21 (s, 2H, NH_2), 7.12-7.44 (m, 5H, Ar-H und CH_2N*H*), 12.64 (s, 1H, CONH).

^{13}C NMR (DMSO-d_6), δ(ppm): 43.22 (CH_2NH), 115.28 (d, $^2J_{C-F}$ = 21.36 Hz, tert. aromat.), 129.74 (d, $^3J_{C-F}$ = 8.39 Hz, tert. aromat.), 131.86 ($C_{quart.}$), 135.81 (d, $^4J_{C-F}$ = 3.05 Hz, quart. aromat.), 141.16, 144.90 ($C_{quart.}$), 150.46 (C=O), 161.57 (d, $^1J_{C-F}$ = 241,19 Hz, CF).

MS (*m/z*): 275

$C_{11}H_{10}FN_7O$ [275.25]

8-Amino-5-(4-methylbenzylamino)[1,2,4]triazolo[4,3-*d*][1,2,4]triazin-3(2*H*)-on (**82b**)

Ausb.: 78 %, hellgelb gefärbtes Pulver

Schmp.: ab 280 °C Zers. (erm. mit Electrothermal 9100)

IR: 3448-2771 (NH), 1749 (C=O), 1637 cm^{-1} (C=N).

^{1}H NMR (DMSO-d_6), δ(ppm): 2.28 (s, 3H, $ArCH_3$), 4.45 (s, 2H, CH_2NH), 6.22 (s, 2H, NH_2), 7.11-7.26 (m, 5H, Ar-H und CH_2N*H*), 12.81 (s, 1H, NH).

^{13}C NMR (DMSO-d_6), δ(ppm): 21.05 ($ArCH_3$), 43.77 (CH_2NH), 127.76, 129.22 (tert. aromat.), 131.86, 136.36, 136.37, 141.24, 144.84 ($C_{quart.}$), 150.50 (C=O).

MS (*m/z*): 271

$C_{12}H_{13}N_7S$ [271.28]

8-Amino-5-(thiophen-2-ylmethylamino)[1,2,4]triazolo[4,3-*d*][1,2,4]triazin-3(2*H*)-one (**82c**)

Ausb.: 86 %, hellgelb gefärbtes Pulver

Schmp.: ab 245 °C Zers. (erm. mit Electrothermal 9100)

IR: 3317-2780 (NH), 1739 (C=O), 1637 cm^{-1} (C=N).

^{1}H NMR (DMSO-d_6), δ(ppm): 4.68 (d, 2H, *J* = 5.05 Hz, CH_2NH), 6.24 (s, 2H, NH_2), 6.97-7.39 (m, 4H, Ar-H und CH_2N*H*), 12.78 (s, 1H, NH).

^{13}C NMR (DMSO-d_6), δ(ppm): 39.06 (CH_2NH), 125.50, 126.32, 126.95 (tert. aromat.), 131.79, 140.77, 142.21, 145.00 ($C_{quart.}$), 150.34 (C=O).

MS (*m/z*): 263

$C_9H_9N_7OS$ [263.28]

AAV 24 3-Substituierte 5-(5-Amino-3-phenoxy-1*H*-1,2,4-triazol-1-yl)-1,2,4-triazin-6-amine (**87a-d**)

1 mmol der Verbindung **80** (siehe **AAV 22**) wird in 4 mL Pyridin suspendiert und 1.5 mmol Diphenylcyancarbonimidat direkt dazugegeben. Die Suspension löst sich auf, und der Reaktionsansatz trübt sich nach 5 Minuten wieder ein. Der entstandene Niederschlag wird nach 24 Stunden abgetrennt und mit wenig Pyridin gewaschen und getrocknet. Diese Verbin-

dungsklasse ist in den gängigen organischen Lösungsmitteln schwerlöslich.

5-(5-Amino-3-phenoxy-1*H*-1,2,4-triazol-1-yl)-N^3-(4-fluorbenzyl)-1,2,4-triazin-3,6-diamin (**87a**)

Ausb.: 35 %, hellgelb gefärbtes Pulver

Schmp.: ab 225 °C Zers. (erm. mit Electrothermal 9100)

IR: 3423, 3299 (NH), 1655 cm^{-1} (C=N).

^{1}H NMR (DMSO-d_6), δ(ppm): 4.46 (d, 2H, J = 5.85 Hz, CH_2NH), 6.44 (s, 2H, NH_2), 7.13-7.45 (m, 10H, Ar-H und CH_2N*H*), 8.22 (s, 2H, NH_2).

^{13}C NMR (DMSO-d_6), δ(ppm): 43.91 (CH_2NH), 114.88 (d, $^2J_{C-F}$ = 21.28 Hz, tert. aromat.), 119.89, 125.01 (tert. aromat.), 129.25 (d, $^3J_{C-F}$ = 8.07 Hz, tert. aromat.), 129.57 (tert. aromat.), 135.92 (d , $^4J_{C-F}$ = 2.94 Hz, quart. aromat.), 139.62, 143.27, 153.57, 154.10, 159.90 ($C_{quart.}$), 160.06 (d, $^1J_{C-F}$ = 242.10 Hz, CF), 163.99 ($C_{quart.}$).

MS (*m/z*): 393

$C_{18}H_{16}FN_9O$ [393.39]

5-(5-Amino-3-phenoxy-1*H*-1,2,4-triazol-1-yl)-N^3-(thiophen-2-ylmethyl)-1,2,4-triazin-3,6-diamin (**87b**)

Ausb.: 82 %, hellgelb gefärbtes Pulver

Schmp.: ab 190 °C Zers. (erm. mit Electrothermal 9100)

IR: 3415, 3294 (NH), 1655 cm^{-1} (C=N).

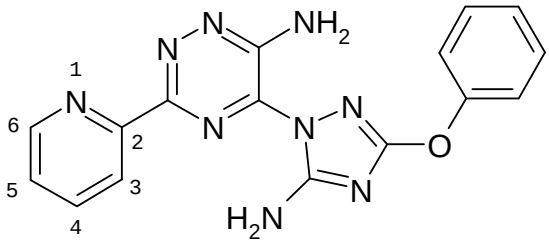
^{1}H NMR (DMSO-d_6), δ(ppm): 4.66 (d, 2H, J = 5.85 Hz, CH_2NH), 6.49 (s, 2H, NH_2), 6.96-7.45 (m, 9H, Ar-H und CH_2N*H*), 8.23 (s, 2H, NH_2).

^{13}C NMR (DMSO-d_6), δ(ppm): 38.79 (CH_2NH), 119.93, 124.74, 125.04, 125.33, 126.55, 129.57 (tert. aromat.), 139.62, 142.81, 143.35, 153.52, 153.78, 157.80, 163.99 ($C_{quart.}$).

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 381

$C_{16}H_{15}N_9OS$ [381.42]

5-(5-Amino-3-phenoxy-1*H*-1,2,4-triazol-1-yl)-3-(pyridin-2-yl)-1,2,4-triazin-3,6-diamin (**87c**)



Ausb.: 66 %, sandfarbenes Pulver

Schmp.: 221 °C

IR: 3421, 3379 (NH), 1647 cm^{-1} (C=N).

^{1}H NMR (DMSO-d_6), δ(ppm): 7.26-7.52 (m, 6H, Ar-H), 7.71 (s, 2H, NH_2), 7.95-7.99 (m, 1H, C4-pyridyl.), 8.41-8.44 (m, 1H, C3-pyridyl.), 8.70-8.74 (m, 3H, NH_2 und C6-pyridyl.).

^{13}C NMR (DMSO-d_6), δ(ppm): 119.97 (tert. aromat., Ph), 121.37 (tert. aromat., C3-pyridyl.), 124.53 (tert. aromat., C5-pyridyl.), 125.18, 129.64 (tert. aromat., Ph), 137.13 (tert. aromat., C4-pyridyl.), 138.71, 148.29 ($C_{quart.}$), 149.81 (tert. aromat., C6-pyridyl.), 151.51, 152.02, 153.50, 158.36, 164.27 ($C_{quart.}$).

MS (*m/z*): 347

$C_{16}H_{13}N_9O$ [347.34]

5-(5-Amino-3-phenoxy-1*H*-1,2,4-triazol-1-yl)-3-phenyl-1,2,4-triazin-3,6-diamin (**87d**)

Ausb.: 67 %, hellgelb gefärbtes Pulver

Schmp.: 245 °C (erm. mit Electrothermal 9100)

IR: 3395 (NH), 1655 cm^{-1} (C=N).

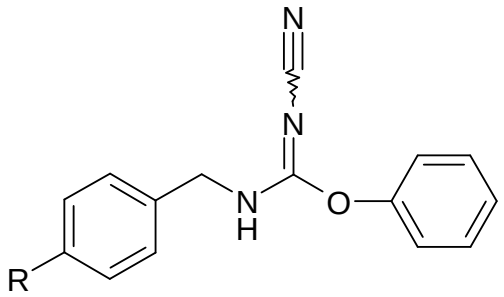
^{1}H NMR (DMSO-d_6), δ(ppm): 7.25-8.15 (m, 14H, 10x Ar-H und 2x NH_2).

^{13}C NMR	(DMSO-d_6), δ(ppm): 120.00, 125.21, 126.09, 128.81, 129.70, 129.78 (tert. aromat.), 134.97, 138.45, 148.34, 149.57, 152.08, 153.59, 157.99, 164.21 ($C_{quart.}$).
MS	(*m/z*): 346
$C_{17}H_{14}N_8O$	[346.35]

9.2.11 Verbindungen aus Kapitel 5

AAV 25 Substituierte Phenyl-*N*-benzyl-*N'*-cyanocarbamimidate (**90a-c**) in Anlehnung an Literatur [194]:

10 mmol des entsprechenden Amins werden mit 10 mmol Diphenylcyancarbonimidat (**86**) in 20 mL Isopropylalkohol vereinigt und bei Raumtemperatur für 8-192h gerührt. Anschließend wird das feste, farblose Produkt abgetrennt und mit Isopropylalkohol gewaschen.

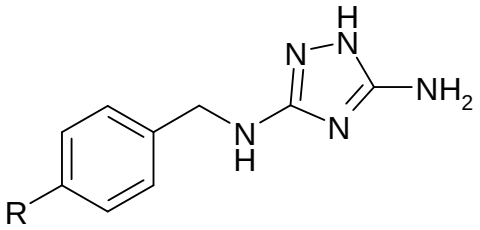


90

90	R	Reaktions-zeit	Ausb. [%]	Smp. [°C]	IR [cm^{-1}]	Summen-formel	Molekular-gewicht
a	F	8 Stunden	85	153	3220, 2192, 1638	$C_{15}H_{12}FN_3O$	269.28
b	CH_3	8 Tage	91	161	3226, 2192, 1647	$C_{16}H_{15}N_3O$	265.32
c	CF_3	3 Tage	70	158	3191, 2190, 1647	$C_{16}H_{12}F_3N_3O$	319.29

AAV 26 Substituierte 1,2,4-Triazol-3,5-diamine (**92**) in Anlehnung an Literatur [194]:

5 mmol der Verbindung **90** (siehe **AAV 25**) werden in 10 mL Methanol suspendiert, 6 mmol Hydrazin-Hydrat direkt dazugetropft und der Reaktionsansatz für 8-32h bei Raumtemperatur gerührt. Nach dünnschichtchromatographischer Kontrolle werden ggf. nochmals 2 mmol Hydrazin-Hydrat hinzugefühgt und für weitere 10 Stunden gerührt. Das Lösungsmittel wird im Vakkum entfernt und das Produkt aus Isopropylalkohol kristallisiert.



92

92	R	Reaktions-zeit [h]	Ausb. [%]	Smp. [°C] (Lit.)	IR [cm^{-1}]	Summen-formel	M_r
a	F	8	78	166 (165-166) [196]	3255, 3191, 1638	$C_9H_{10}FN_5$	207
b	CH_3	32	81	200	3402, 3291, 1638	$C_{10}H_{13}N_5$	203
c	CF_3	16	69	175	3390, 3285, 1655	$C_{10}H_{10}F_3N_5$	257

AAV 27 Acylierte 1,2,4-Triazol-3,5-diamine (**89a-f** und **93**)

1 mmol der Verbindung **92** (siehe **AAV 26**) wird in 3 mL Pyridin gelöst und unter Eiskühlung werden 1.1 mmol des entsprechenden Säurechlorids direkt dazugetropft. Die Kühlung wird entfernt und der Ansatz für eine Stunde bei Raumtemperatur gerührt. Das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt, der Rückstand in Chloroform aufgenommen, mit Wasser extrahiert, die organische

Phase getrocknet ($MgSO_4$) und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Produkt **89a-f** kristallisiert aus Diethylether/ Dichlormethan, Produkt **93** unter weiterer Zugabe von Diethylether.

Ethyl-3-amino-5-(4-fluorbenzylamino)-1*H*-1,2,4-triazol-1-carboxylat (**93**)

Ausb.: 25 %, farbloses Kristallisat

Schmp.: 154 °C

IR: 3486, 3398 (NH), 1718 (C=O), 1638 cm^{-1} (C=N).

^{1}H NMR (DMSO-d_6), δ(ppm): 1.28 (t, 3H, J = 7.03 Hz, CH_2CH_3), 4.29 (q, 2H, J = 7.03 Hz, CH_2CH_3), 4.48 (d, 2H, J = 6.28 Hz, CH_2NH), 5.63 (s, 2H, NH_2), 7.14-7.38 (m, 4H, Ar-H), 7.75 (t, 1H, J = 6.28 Hz, CH_2NH).

^{13}C NMR (DMSO-d_6), δ(ppm): 13.99 (CH_2CH_3), 45.30 (CH_2NH), 62.74 (CH_2CH_3), 114.87 (d, $^2J_{C-F}$ = 21.36 Hz, tert. aromat.), 128.91 (d, $^3J_{C-F}$ = 8.39 Hz, tert. aromat.), 135.36 (d, $^4J_{C-F}$ = 3.05 Hz, quart. aromat.), 150.12, 156.90 ($C_{quart.}$), 161.11 (d, $^1J_{C-F}$ = 241.86 Hz, CF), 161.52 ($C_{quart.}$).

MS (*m/z*): 279

$C_{12}H_{14}FN_5O_2$ [279.28]

Ber. [%]	C 51.61	H 5.05	N 25.08
Gef. [%]	C 51.42	H 5.41	N 25.44

Ethyl-5-amino-3-(4-fluorbenzylamino)-1*H*-1,2,4-triazol-1-carboxylat (**89a**)

Ausb.: 45 %, farbloses Kristallisat

Schmp.: 162 °C

IR: 3436, 3266 (NH), 1742 (C=O) , 1654 cm^{-1} (C=N).

^{1}H NMR (DMSO-d_6), δ(ppm): 1.28 (t, 3H, J = 7.12 Hz, CH_2CH_3), 4.24 (d, 2H, J = 6.36 Hz, CH_2NH), 4.30 (q, 2H, J = 7.12 Hz, CH_2CH_3), 6.67 (t, 1H, J = 6.36 Hz, CH_2NH), 7.10-7.35 (m, 6H, Ar-H und NH_2).

^{13}C NMR (DMSO-d_6), δ(ppm): 14.53 (CH_2CH_3), 45.08 (CH_2NH), 63.24 (CH_2CH_3), 115.16 (d, $^2J_{C-F}$ = 21.36 Hz, tert. aromat.), 129.23 (d, $^3J_{C-F}$ = 7.63 Hz, tert. aromat.), 137.00 (d, $^4J_{C-F}$ = 3.05 Hz, quart. aromat.), 150.53, 157.58 ($C_{quart.}$), 161.40 (d, $^1J_{C-F}$ = 241.86 Hz, CF), 162.27 ($C_{quart.}$).

MS (*m/z*): 279

$C_{12}H_{14}FN_5O_2$ [279.28]

Ber. [%]	C 51.61	H 5.05	N 25.08
Gef. [%]	C 51.57	H 4.95	N 25.20

1-(5-Amino-3-(4-fluorbenzylamino)-1*H*-1,2,4-triazol-1-yl)propan-1-on (**89b**)

Ausb.: 34 %, farbloses Kristallisat

Schmp.: 162 °C

IR: 3449 (NH), 1703 cm^{-1} (C=O).

^{1}H NMR (DMSO-d_6), δ(ppm): 1.06 (t, 3H, J = 7.53 Hz, CH_2CH_3), 2.76 (q, 2H, J = 7.53 Hz, CH_2CH_3), 4.25 (d, 2H, J = 6.52 Hz, CH_2NH), 6.78 (t, 1H, J = 6.52 Hz, CH_2NH), 7.10-7.40 (m, 6H, Ar-H und NH_2).

^{13}C NMR (DMSO-d_6), δ(ppm): 8.34 (CH_2CH_3), 28.36 (CH_2CH_3), 45.18 (CH_2NH), 115.12 (d, $^2J_{C-F}$ = 21.37 Hz, tert. aromat.), 129.55 (d, $^3J_{C-F}$ = 8.39 Hz, tert. aromat.), 137.00 (d, $^4J_{C-F}$ = 3.05 Hz, quart. aromat.), 156.97 ($C_{quart.}$), 161.42 (d, $^1J_{C-F}$ = 241.86 Hz, CF), 162.05 ($C_{quart.}$), 173.57 (C=O).

MS (*m/z*): 263

$C_{12}H_{14}FN_5O$ [263.28]

Ber. [%]	C 54.75	H 5.36	N 26.60
Gef. [%]	C 54.68	H 5.54	N 26.38

(5-Amino-3-(4-fluorbenzylamino)-1*H*-1,2,4-triazol-1-yl)(phenyl)methanon (**89c**)

Ausb.: 20 %, farbloses Kristallisat

Schmp.: 143 °C

IR: 3425, 3303 (NH), 1702, 1685 cm^{-1} (C=O).

^{1}H NMR (DMSO-d_6), δ(ppm): 4.21 (d, 2H, J = 6.10 Hz, CH_2NH), 6.95 (t, 1H, J = 6.10 Hz, CH_2N*H*), 7.12-8.04 (m, 11H, Ar-H und NH_2).

^{13}C NMR (DMSO-d_6), δ(ppm): 44.86 (CH_2NH), 114.69 (d, $^2J_{C-F}$ = 21.28 Hz), 127.70 (tert. aromat.), 129.20 (d, $^3J_{C-F}$ = 8.07 Hz), 130.42, 132.24 (tert. aromat), 132.73 (quart. aromat), 136.56 (d, $^4J_{C-F}$ = 2.94 Hz), 158.11, 161.04 (d, $^1J_{C-F}$ = 241.36 Hz), 161.90, 166.09 ($C_{quart.}$).

MS (*m/z*): 311

$C_{16}H_{14}FN_5O$ [311.32]

Ber. [%]	C 61.73	H 4.53	N 22.50
Gef. [%]	C 61.78	H 4.77	N 22.46

Ethyl-5-amino-3-(4-methylbenzylamino)-1*H*-1,2,4-triazol-1-carboxylat (**89d**)

Ausb.: 35 %, farbloses Kristallisat

Schmp.: 154 °C

IR: 3431, 3279 (NH), 1727 (C=O) , 1654 cm^{-1} (C=N).

^{1}H NMR (DMSO-d_6), δ(ppm): 1.28 (t, 3H, J = 7.12 Hz, CH_2CH_3), 4.21 (d, 2H, J = 6.10 Hz, CH_2NH), 4.30 (q, 2H, J = 7.12 Hz, CH_2CH_3), 6.59 (t, 1H, J = 6.10 Hz, CH_2N*H*), 7.09-7.18 (m, 6H, Ar-H und NH_2).

^{13}C NMR (DMSO-d_6), δ(ppm): 14.07 (CH_2CH_3), 20.56 ($ArCH_3$), 45.08 (CH_2NH), 62.74 (CH_2CH_3), 126.86, 128.54 (tert. aromat), 135.34, 137.33, 150.09, 157.07, 161.89 ($C_{quart.}$).

MS (*m/z*): 275

$C_{13}H_{17}N_5O_2$ [275.31]

Ber. [%]	C 56.72	H 6.22	N 25.44
Gef. [%]	C 56.58	H 6.32	N 25.32

Ethyl-5-amino-3-(4-trifluormethylbenzylamino)-1*H*-1,2,4-triazol-1-carboxylat (**89e**)

Ausb.: 38 %, farbloses Kristallisat

Schmp.: 210 °C

IR: 3434, 3268 (NH), 1743 (C=O) , 1648 cm^{-1} (C=N).

^{1}H NMR (DMSO-d_6), δ(ppm): 1.27 (t, 3H, J = 7.12 Hz, CH_2CH_3), 4.29 (q, 2H, J = 7.12 Hz, CH_2CH_3), 4.36 (d, 2H, J = 6.10 Hz, CH_2NH), 6.82 (t, 1H, J = 6.10 Hz, CH_2NH), 7.22 (s, 2H, NH_2), 7.50-7.68 (m, 4H, Ar-H).

^{13}C NMR (DMSO-d_6), δ(ppm): 14.52 (CH_2CH_3), 45.37 (CH_2NH), 63.27 (CH_2CH_3), 125.38 (q, $^3J_{C-F}$ = 3.81 Hz, tert. aromat.), 127.56 (d, $^2J_{C-F}$ = 31.28 Hz, quart. aromat.), 127.90 (tert. aromat.), 145.94, 150.50, 157.63 ($C_{quart.}$), 162.22 (C=O), quartäres CF_3-Signal wurde nicht detektiert.

MS (*m/z*): 329

$C_{13}H_{14}F_3N_5O_2$ [329.28]

Ber. [%]	C 47.42	H 4.29	N 21.27
Gef. [%]	C 47.40	H 4.49	N 21.18

1-(5-Amino-3-(4-trifluormethylbenzylamino)-1*H*-1,2,4-triazol-1-yl)propan-1-on (**93f**)

Ausb.: 35 %, farbloses Kristallisat

Schmp.: 129 °C

IR: 3449, 3367 (NH), 1696 cm^{-1} (C=O).

^{1}H NMR (DMSO-d_6), δ(ppm): 1.04 (t, 3H, J = 7.38 Hz, CH_2CH_3), 2.75 (q, 2H, J = 7.38 Hz, CH_2CH_3), 4.36 (d, 2H, J = 6.36 Hz, CH_2NH), 6.92 (t, 1H, J = 6.36 Hz, CH_2NH), 7.41-7.68 (m, 6H, Ar-H und NH_2).

^{13}C NMR	(DMSO-d_6), δ(ppm): 7.85 ($CH_2\mathit{C}H_3$), 27.91 ($\mathit{C}H_2CH_3$), 45.03 (CH_2NH), 124.87 (q, $^3J_{C\text{-}F}$ = 3.82 Hz, tert. aromat.), 127.19 (d, $^2J_{C\text{-}F}$ = 31.55 Hz, quart. aromat.), 127.77 (tert. aromat.), 145.40, 156.58, 161.58 ($C_{quart.}$), 173.13 (C=O), quartäres CF_3-Signal wurde nicht detektiert.
MS	(*m/z*): 263
$C_{13}H_{14}F_3N_5O$	[263.28]

Ber. [%]	C 49.84	H 4.50	N 22.35
Gef. [%]	C 49.65	H 4.68	N 22.11

10 Literaturverzeichnis

[1] Langmuir, I., J. Am. Chem. Soc., (1919), **41**, 868.
[2] Langmuir, I., J. Am. Chem. Soc., (1919), **41**, 1543.
[3] Erlenmeyer, H.; Rey-Bellet, H., Helv. Chim. Acta, (1954), **37**, 234.
[4] Erlenmeyer, H.; Leo, M., Helv. Chim. Acta, (1932), **15**, 1171.
[5] Erlenmeyer, H.; Leo, M., Helv. Chim. Acta, (1933), **16**, 897.
[6] Erlenmeyer, H.; Leo, M., Helv. Chim. Acta, (1933), **16**, 1381.
[7] Erlenmeyer, H., Z. physik. Chem., (1934), **B27**, 404.
[8] Erlenmeyer, H., Bull. Soc. Chim. Biol., (1948), **30**, 792.
[9] Friedman, H. L., Influence of isosteric replacements upon biological activity (in Natl. Acad. Sci. Natl. Res. Council, Washington, D.C., Chem.- Biol. Coordination Center, Pub. (1950), **9**, 295).
[10] Grimm, H. G., Z. Elektrochem. Angew. Phys. Chem., (1925), **31**, 474.
[11] Lima, L. M.; Barreiro, E. J., Curr. Med. Chem., (2005), **12**, 23.
[12] Wermuth, C. G.; de la Fontaine, J., Pract. Med. Chem. (2nd Ed.), (2003), 189.
[13] Siebert, C. D., Chem. Unserer Zeit, (2004), **38**, 320.
[14] Wermuth, C. G.; Ciapetti, P.; Giethlen, B.; Bazzini, P., Compr. Med. Chem. II, (2006), **2**, 649.
[15] Thornber, C. W., Chem. Soc. Rev., (1979), **8**, 563.
[16] Burger, A., Prog. Drug Res., (1991), **37**, 287.
[17] Patani, G. A.; LaVoie, E. J., Chem. Rev., (1996), **96**, 3147.
[18] Steinhilber, D.; Schubert-Zsilavecz, M. in *Medizinische Chemie*, Deutscher Apotheker Verlag, Stuttgart (2005), 360.
[19] Steinhilber, D.; Schubert-Zsilavecz, M. in *Medizinische Chemie*, Deutscher Apotheker Verlag, Stuttgart (2005), 103.
[20] Delini-Stula, A., Pharm. Unserer Zeit, (2008), **37**, 194.
[21] Atwal, K. S.; Rovnyak, G. C.; Schwartz, J.; Moreland, S.; Hedberg, A.; Gougoutas, J. Z.; Malley, M. F.; Floyd, D. M., J. Med. Chem., (1990), **33**, 1510.
[22] Atwal, K. S.; Rovnyak, G. C.; Kimball, S. D.; Floyd, D. M.; Moreland, S.; Swanson, B. N.; Gougoutas, J. Z.; Schwartz, J.; Smillie, K. M.; Malley, M. F., J. Med. Chem., (1990), **33**, 2629.
[23] Rovnyak, G. C.; Kimball, S. D.; Beyer, B.; Cucinotta, G.; DiMarco, J. D.; Gougoutas, J.; Hedberg, A.; Malley, M.; McCarthy, J. P.; et al., J. Med. Chem., (1995), **38**, 119.
[24] Teixeira, C. E.; Priviero, F. B. M.; Webb, R. C., J. Pharmacol. Exp. Ther., (2006), **316**, 654.

[25] Giuliano, F.; Bernabe, J.; Alexandre, L.; Niewoehner, U.; Haning, H.; Bischoff, E., Eur. Urol., (2003), **44**, 731.
[26] Wang, H.; Ye, M.; Robinson, H.; Francis, S. H.; Ke, H., Mol. Pharmacol., (2008), **73**, 104.
[27] Lesher, G. Y., Froelich, E. J., Gruett, M. D., Bailey, J. H., Brundage, R. P., J. Med. Chem., (1962), **5**, 1063.
[28] Petersen, U., Pharm. Unserer Zeit, (2001), **30**, 376.
[29] Li, Q.; Chu, D. T.; Claiborne, A.; Cooper, C. S.; Lee, C. M.; Raye, K.; Berst, K. B.; Donner, P.; Wang, W.; Hasvold, L.; Fung, A.; Ma, Z.; Tufano, M.; Flamm, R.; Shen, L. L.; Baranowski, J.; Nilius, A.; Alder, J.; Meulbroek, J.; Marsh, K.; Crowell, D.; Hui, Y.; Seif, L.; Melcher, L. M.; Plattner, J. J., J. Med. Chem., (1996), **39**, 3070.
[30] Ma, Z.; Chu, D. T. W.; Cooper, C. S.; Li, Q.; Fung, A. K. L.; Wang, S.; Shen, L. L.; Flamm, R. K.; Nilius, A. M.; Alder, J. D.; Meulbroek, J. A.; Or, Y. S., J. Med. Chem., (1999), **42**, 4202.
[31] Rees, R. W. A.; Russell, P. B.; Foell, T. J.; Bright, R. E., J. Med. Chem., (1972), **15**, 859.
[32] Hitchings, G. H.; Maggiolo, A.; Russell, P. B.; Werff, H. V.; Rollo, I. M., J. Am. Chem. Soc., (1952), **74**, 3200.
[33] Florjancic, A. S.; Peddi, S.; Perez-Medrano, A.; Li, B.; Namovic, M. T.; Grayson, G.; Donnelly-Roberts, D. L.; Jarvis, M. F.; Carroll, W. A., Bioorg. Med. Chem. Lett., (2008), **18**, 2089.
[34] Bäckström, P.; Bachteler, D.; Koch, S.; Hyytiä, P.; Spanagel, R., Neuropsychopharmacology, (2004), **29**, 921.
[35] Gasparini, F.; Lingenhohl, K.; Stoehr, N.; Flor, P. J.; Heinrich, M.; Vranesic, I.; Biollaz, M.; Allgeier, H.; Heckendorn, R.; Urwyler, S.; Varney, M. A.; Johnson, E. C.; Hess, S. D.; Rao, S. P.; Sacaan, A. I.; Santori, E. M.; Velicelebi, G.; Kuhn, R., Neuropharmacology, (1999), **38**, 1493.
[36] Carroll, F. I.; Kotturi, S. V.; Navarro, H. A.; Mascarella, S. W.; Gilmour, B. P.; Smith, F. L.; Gabra, B. H.; Dewey, W. L., J. Med. Chem., (2007), **50**, 3388.
[37] Iso, Y.; Grajkowska, E.; Wroblewski, J. T.; Davis, J.; Goeders, N. E.; Johnson, K. M.; Sanker, S.; Roth, B. L.; Tueckmantel, W.; Kozikowski, A. P., J. Med. Chem., (2006), **49**, 1080.
[38] DeutscheGold-undSilber-Scheideanstalt, FR 306; Chem. Abstr. (1970) **78,** 71930.
[39] Thiele, K.; Von Bebenburg, W., DE 1795858; Chem. Abstr. (1978) **89,** 109121.
[40] Pergande, G.; Mueller, W. E. G., DE 19541405; Chem. Abstr. (1997) **127,** 812.
[41] Pergande, G.; Mueller, W. E. G.; Ulrich, H., DE 19625582; Chem. Abstr. (1998) **128,** 57472.
[42] Schuster, G.; Schwarz, M.; Block, F.; Pergande, G.; Schmidt, W. J., CNS Drug Rev., (1998), **4**, 149.

[43] Engel, J., Postgrad. Med. J., Suppl., (1987), **63**, 15.
[44] Von Bebenburg, W.; Thiele, K.; Engel, J.; Sheldrick, W. S., Chem.-Ztg., (1981), **105**, 217.
[45] Jurna, I.; Nickel, B.; Lobisch, M.; Riethmueller-Winzen, H.; Szelenyi, I., Pharm. Ztg., (1992), **137**, 24.
[46] Osborne, N. N.; Cazevieille, C.; Wood, J. P. M.; Nash, M. S.; Pergande, G.; Block, F.; Kosinski, C.; Schwarz, M., Gen. Pharmacol., (1998), **30**, 255.
[47] Lobisch, M.; Venhaus, R.; Nickel, B.; Szelenyi, I.; Engel, J.; Emig, P., DE 4122166; Chem. Abstr. (1992) **116,** 120908.
[48] Swedberg, M. D. B.; Shannon, H. E.; Nickel, B.; Goldberg, S. R., J. Pharmacol. Exp. Ther., (1988), **246**, 1067.
[49] Jakovlev, V.; Sofia, R. D.; Achterrath-Tuckermann, U.; von Schlichtegroll, A.; Thiemer, K., Arzneim.-Forsch., (1985), **35**, 30.
[50] Schwarz, M.; Pergande, G.; Engel, J.; Szelenyi, I.; Nickel, B.; Ulrich, H., DE 4327516; Chem. Abstr. (1995) **122,** 178415.
[51] Kornhuber, J.; Maler, M.; Wiltfang, J.; Bleich, S.; Degner, D.; Ruther, E., Fortschr. Neurol. Psychiatr., (1999), **67**, 466.
[52] Von Bebenburg, W.; Steinmetz, G.; Thiele, K., Chem.-Ztg., (1979), **103**, 387.
[53] Kornhuber, J.; Bleich, S.; Wiltfang, J.; Maler, M.; Parsons, C. G., J. Neural Transm., (1999), **106**, 857.
[54] Schwarz, M.; Schmitt, T.; Pergande, G.; Block, F., Eur. J. Pharmacol., (1995), **276**, 247.
[55] Dieter, H.-R.; Engel, J.; Kutscher, B.; Polymeropoulos, E.; Szelenyi, S.; Nickel, B., DE 4200259; Chem. Abstr. (1991) **114,** 217953.
[56] Blackburn-Munro, G.; Dalby-Brown, W.; Mirza, N. R.; Mikkelsen, J. D.; Blackburn-Munro, R. E., CNS Drug Rev., (2005), **11**, 1.
[57] Rundfeldt, C.; Netzer, R., Arzneim.-Forsch., (2000), **50**, 1063.
[58] Triggle, D. J.; Gopalakrishnan, M.; Rampe, D.; Zheng, W., Voltage-Gated Ion Channels as Drug Targets (in Methods Princ. Med. Chem., (2006), **31**, 479).
[59] Wuttke, T. V., Dissertation, Universität Ulm, 2006
[60] Porter, R. J.; Nohria, V.; Rundfeldt, C., Neurotherapeutics, (2007), **4**, 149.
[61] Leftheris, K.; Barrish, J.; Hynes, J.; Wrobleski, S. T., WO 2002040486; Chem. Abstr. (2002) **136,** 386144.
[62] Dyckman, A.; Leftheris, K.; Hynes, J., WO 2003091229; Chem. Abstr. (2003) **139,** 364963.
[63] Bhide, R. S.; Borzilleri, R. M., WO 2004013145; Chem. Abstr. (2004) **140,** 181471.
[64] Zhuo, J.; Zhang, C.; Xu, M.; Qian, D.-Q.; Yao, W.; Jalluri, R. K., US 2008039457; Chem. Abstr. (2008) **148,** 262624.

[65] Crew, A. P.; Mulvihill, M. J.; Werner, D. S., US 2006019957; Chem. Abstr. (2006) **144,** 150399.
[66] Zhuo, J.; Metcalf, B.; Xu, M.; He, C.; Zhang, C.; Qian, D.-Q.; Burns, D. M.; Li, Y.; Yao, W., WO 2008064157; Chem. Abstr. (2008) **149,** 10050.
[67] Boyle, B.; Travers, S., WO 2006131835; Chem. Abstr. (2006) **146,** 62750.
[68] Ergüden, J. K.; Bauser, M.; Burkhardt, N.; Flubacher, D.; Friedl, A.; Gerlach, I.; Hinz, V.; Jork, R.; Naab, P.; Niewöhner, U.; Repp, T. O.; Schlemmer, K.-H.; Stoltefuss, J.; Brückner, D.; Hendrix, M.; Schauss, D.; Tersteegen, A., WO 2003000693; Chem. Abstr. (2003) **138,** 73278.
[69] Janssen, P. A. J.; Lewi, P. J.; De Jonge, M. R.; Koymans, L. M. H.; Vinkers, H. M.; Daeyaert, F. F. D.; Heeres, J.; Leenders, R. G. G.; Hoornaert, G. J. C.; Kilonda, A.; Ludovici, D. W., WO 2004074266; Chem. Abstr. (2004) **141,** 243571.
[70] Agui, H.; Tamoto, K.; Aono, S.; Okuda, T., EP 30038; Chem. Abstr. (1981) **95,** 204000.
[71] Pinkerton, A. B.; Davis, R. L.; Hoffman, T. Z.; Herbert, M. R.; Kahraman, M.; Thayer, A. M., WO 2007011721; Chem. Abstr. (2007) **146,** 184500.
[72] Binggeli, A.; Maerki, H.-P.; Mutel, V.; Wilhelm, M.; Wostl, W., WO 2002051418; Chem. Abstr. (2002) **137,** 78971.
[73] Binggeli, A.; Maerki, H.-P.; Masquelin, T.; Mutel, V.; Wilhelm, M.; Wostl, W., WO 2002098864; Chem. Abstr. (2002) **138,** 24735.
[74] Camden, J. B., US 6290929; Chem. Abstr. (2001) **135,** 236410.
[75] Lindsley, C. W.; Layton, M. E., Science of Synthesis, (2004), **17**, 357.
[76] Trebst, A.; Wietoska, H., Z. Naturforsch., (1975), **30c**, 499.
[77] Neunhoeffer, H. in *Comprehensive Heterocyclic Chemistry*, Ed. Katritzky, A.; Rees, C. W., Vol. **3,** 385, Pergamon Press, Oxford, 1984
[78] Karrer, P.; Ferla, J., Helv. Chim. Acta, (1921), **4**, 203.
[79] Dobosz, M.; Wujec, M., Heterocycles, (2002), **57**, 1135.
[80] Emilsson, H., J. Heterocycl. Chem., (1989), **26**, 1077.
[81] Sakaguchi, S., J. Biochem. (Tokyo, Jpn.), (1925), **5**, 25.
[82] Heesing, A., Chem. Ber., (1962), **95**, 3008.
[83] Heesing, A.; Hoppe, K., Chem. Ber., (1967), **100**, 3649.
[84] Weidinger, H.; Kranz, J., Chem. Ber., (1964), **97**, 1599.
[85] Ried, W.; Schomann, P., Liebigs Ann. Chem., (1968), **714**, 122.
[86] Cordes, H.; Kranz, J.; Neubauer, D.; Weidinger, H., DE 1443432; Chem. Abstr. (1970) **74,** 87386.
[87] Tebbe, K. F.; Froehlich, R., Z. Anorg. Allg. Chem., (1983), **505**, 7.
[88] Bryan, C. D.; Cordes, A. W.; Goddard, J. D.; Haddon, R. C.; Hicks, R. G.; MacKinnon, C. D.; Mawhinney, R. C.;

Oakley, R. T.; Palstra, T. T. M.; Perel, A. S., J. Am. Chem. Soc., (1996), **118**, 330.
[89] Behun, J. D., US 3112334; Chem. Abstr. (1963) **60,** 30540.
[90] Neunhoeffer, H.; Hammann, H., Liebigs Ann. Chem., (1984), 283.
[91] Stanovnik, B.; Tisler, M.; Katritzky, A. R.; Denisko, O. V. in *Advances in Heterocyclic Chemistry*, Ed. Katritzky, A. R., Vol. **91,** 1, Academic Press, Amsterdam 2006
[92] Stanovnik, B.; Tisler, M.; Katritzky, A. R.; Denisko, O. V. in *Advances in Heterocyclic Chemistry*, Ed. Katritzky, A. R., Vol. **81,** 253, Academic Press, Amsterdam 2001
[93] Elguero, J.; Katritzky, A. R.; Denisko, O. V. in *Advances in Heterocyclic Chemistry*, Ed. Katritzky, A. R., Vol. **76,** 1, Academic Press, Amsterdam 2000
[94] Khabibulina, I. V.; Trifonov, R. E.; Volovodenko, A. P.; Eremenkova, M. S.; Chupakhin, O. N.; Rusinov, V. L.; Zyryanov, G. V.; Ostrovskii, V. A., Russ. J. Org. Chem., (2004), **40**, 426.
[95] Daunis, J.; Jacquier, R.; Pigiere, C., Tetrahedron, (1974), **30**, 3171.
[96] Daunis, J.; Djouai-Hifdi, L.; Pigiere, C., Org. Mass Spectrom., (1981), **16**, 347.
[97] Uchytilova, V.; Fiedler, P.; Prystas, M.; Gut, J., Collect. Czech. Chem. Commun., (1971), **36**, 1955.
[98] Morkovnik, A. S.; Lyssenko, K. A.; Kuz'menko, T. A.; Divaeva, L. N., Russ. Chem. Bull., (2006), **55**, 492.
[99] Hashemi, F. S.; Forooghian, F.; Heravi, M. M., Theochem, (2006), **770**, 123.
[100] Piskala, A.; Fiedler, P.; Synackova, M.; Gut, J., Collect. Czech. Chem. Commun., (1975), **40**, 2326.
[101] Jacobsen, N. W.; Philippides, A. E., Aust. J. Chem., (1987), **40**, 491.
[102] Massa, W. in *Kristallstrukturbestimmung*, Teubener Studienbücher Chemie, Stuttgart (1996), 7.
[103] Beckert, R.; Fanghänel, E.; Habicher, W. D.; Metz, P.; Pavel, D.; Schewetlick, K. in *Organikum*, Wiley-VCH, Weinheim (2004), 506.
[104] Scheibye, S.; Pedersen, B. S.; Lawesson, S. O., Bull. Soc. Chim. Belg., (1978), **87**, 229.
[105] Cava, M. P.; Levinson, M. I., Tetrahedron, (1985), **41**, 5061.
[106] Geffken, D., WO 9119703; Chem. Abstr. (1991) **116,** 174137.
[107] Magdalou, J.; Herber, R.; Bidault, R.; Siest, G., J. Pharmacol. Exp. Ther., (1992), **260**, 1166.
[108] Doig, M. V.; Clare, R. A., J. Chromatogr., (1991), **554**, 181.
[109] Remmel, R. P.; Sinz, M. W., Drug Metab. Dispos., (1991), **19**, 630.
[110] Adam, F. M.; Burton, A. J.; Cardwell, K. S.; Cox, R. A.; Henson, R. A.; Mills, K.; Prodger, J. C.; Schilling, M. B.; Tape, D. T., Tetrahedron Lett., (2003), **44**, 5657.

[111] Kgokong, J. L.; Smith, P. P.; Matsabisa, G. M., Bioorg. Med. Chem., (2005), **13**, 2935.
[112] Orchard, M. G.; Benghezal, M.; Braillard, S.; Burn, C.; Cosson, P.; Deuschel, C.; Lucas, A.; Paccaud, J.-P.; Valentino, E., WO 2007017114; Chem. Abstr. (2007) **146,** 251872.
[113] Thorwart, W.; Gebert, U.; Schleyerbach, R.; Bartlett, R. R., EP 276805; Chem. Abstr. (1988) **110,** 75574.
[114] Kupfer, R.; Würthwein, E. U.; Krestel, M.; Allmann, R., Chem. Ber., (1986), **119**, 3236.
[115] Tzeng, C. C.; Motola, N. C.; Panzica, R. P., J. Org. Chem., (1983), **48**, 1271.
[116] Arai, H.; Koizumi, H.; Aoki, J.; Inoue, K., J. Biochem. (Tokyo, Jpn.), (2002), **131**, 635.
[117] Hendrix, M.; Zimmermann, K.; Hirth-Dietrich, C.; Karig, G.; Karthaus, D.; Raabe, M.; Weber, O.; Zaiss, S., DE 102004061009; Chem. Abstr. (2006) **145,** 83388.
[118] Pinner, A.; Caro, N., Chem. Ber., (1895), **28**, 465.
[119] Sugimoto, H.; Makino, I.; Hirai, K., J. Org. Chem., (1988), **53**, 2263.
[120] Ohuchida, S.; Toda, M.; Miyamoto, T., EP 339496; Chem. Abstr. (1989) **112,** 118478.
[121] Piazzi, L.; Belluti, F.; Bisi, A.; Gobbi, S.; Rizzo, S.; Bartolini, M.; Andrisano, V.; Recanatini, M.; Rampa, A., Bioorg. Med. Chem., (2007), **15**, 575.
[122] Case, F. H., J. Org. Chem., (1965), **30**, 931.
[123] Kauffmann, T.; Spaude, S.; Wolf, D., Angew. Chem., (1963), **75**, 344.
[124] Kauffmann, T.; Spaude, S.; Wolf, D., Chem. Ber., (1964), **97**, 3436.
[125] Taylor, E. C.; Martin, S. F., J. Org. Chem., (1972), **37**, 3958.
[126] Neunhoeffer, H.; Weischedel, F., Liebigs Ann. Chem., (1971), **749**, 16.
[127] Neilson, D. G.; Roger, R.; Heatlie, J. W. M.; Newlands, L. R., Chem. Rev., (1970), **70**, 151.
[128] Geffken, D., Arch. Pharm. (Weinheim, Ger.), (1979), **312**, 363.
[129] Vio, L.; Mamolo, M. G.; Ronsisvalle, G.; Oliveri, S.; Grego, A. M., Farmaco, (1989), **44**, 819.
[130] Banfi, E.; Mamolo, M. G.; Zampieri, D.; Vio, L.; Bragadin, M., J. Antimicrob. Chemother., (2001), **48**, 705.
[131] Kreutzberger, A.; Meyer, B., Chem. Ber., (1972), **105**, 3974.
[132] Menschutkin, N., Liebigs Ann. Chem., (1870), **153**, 83.
[133] Zhang, Q.; Guan, J.; Sacci, J.; Ager, A.; Ellis, W.; Milhous, W.; Kyle, D.; Lin, A. J., J. Med. Chem., (2005), **48**, 6472.
[134] Eisa, H. M.; Tantawy, A. S.; El-Kerdawy, M. M., Pharmazie, (1991), **46**, 182.

[135] Abbas Temerik, H. H.; Younes, M. I.; Metwally, S. A., Collect. Czech. Chem. Commun., (1993), **58**, 3017.
[136] Abdel-Rahman, R. M.; Morsy, J. M.; Hanafy, F.; Amene, H., A., Pharmazie, (1999), **54**, 347.
[137] Simonov, A. M.; Koshchienko, Y. V.; Suvorova, G. M.; Tertov, B. A.; Malysheva, E. N., Khim. Geterotsikl. Soedin., (1976), 1391; Chem. Abstr. (1976) **86**, 72521
[138] Behringer, H.; Meier, H., Justus Liebigs Ann. Chem., (1957), **607**, 67.
[139] Bushey, D. F.; Hoover, F. C., J. Org. Chem., (1980), **45**, 4198.
[140] Ferrara, M.; Crescenzi, B.; Donghi, M.; Muraglia, E.; Nizi, E.; Pesci, S.; Summa, V.; Gardelli, C., Tetrahedron Lett., (2007), **48**, 8379.
[141] Khan, S.; Mohabey, H. L., Asian J. Chem., (2004), **16**, 519.
[142] Jochims, J. C. in *Compr. Heterocycl. Chem. II*, Pergamon Press, Oxford, (1996), 179.
[143] Keil, S.; Urmann, M.; Glien, M.; Wendler, W.; Chandross, K.; Lee, L., WO 2007039176; Chem. Abstr. (2007) **146,** 421990.
[144] Ulrich, H.; Tucker, B.; Richter, R., J. Org. Chem., (1978), **43**, 1544.
[145] Hansen, D. W., Jr.; Awasthi, A. K.; Hagen, T. J.; Hallinan, E. A.; Metz, S.; Pitzele, B. S.; Moormann, A. E.; Moore, W. M.; Toth, M. V.; Snyder, J. S.; Wang, L.; Massa, M. A.; Sikorski, J. A.; Scholten, J. A.; Webber, R. K.; Yuan, C., WO 9964426; Chem. Abstr. (1999) **132,** 35708.
[146] Reimlinger, H.; Billiau, F.; Lingier, W. R. F.; Peiren, M. A., Chem. Ber., (1975), **108**, 3799.
[147] Olesen, S.-P.; Drejer, J.; Axelsson, O.; Moldt, P.; Bang, L.; Nielsen-Kudsk, J. E.; Busse, R.; Miilsch, A., Br. J. Pharmacol., (1998), **123**, 299.
[148] Lessel, J., Arch. Pharm. (Weinheim, Ger.), (1995), **328**, 397.
[149] Harsanyi, K.; Gonczi, C.; Horvath, G.; Korbonits, D., Chem. Ber., (1972), **105**, 805.
[150] Harsanyi, K.; Gonczi, C.; Korbonits, D., Justus Liebigs Ann. Chem., (1973), 190.
[151] Bata, I.; Batori, S.; Bence, J.; Bocskei, Z.; Csikos, E.; Erdo, S.; Gonczi, C.; Hermecz, I.; Heja, G.; Lakics, V.; Majlath, C.; Molnar, P.; Podanyi, B.; Ritz, I.; Santane, C. A.; Szokene, S. A.; Szvoboda, G.; et al., WO 9719934; Chem. Abstr. (1997) **127,** 95295.
[152] Billi, R.; Cosimelli, B.; Spinelli, D.; Rambaldi, M., Tetrahedron, (1999), **55**, 5433.
[153] Budriesi, R.; Cosimelli, B.; Ioan, P.; Lanza, C. Z.; Spinelli, D.; Chiarini, A., J. Med. Chem., (2002), **45**, 3475.

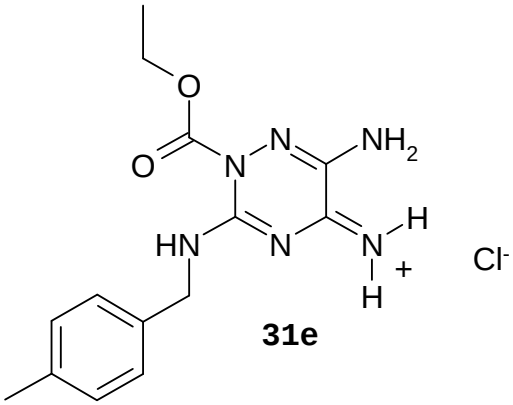
[154] Muller, J. C.; Ramuz, H.; Daly, J.; Schoenholzer, P., Helv. Chim. Acta, (1982), **65**, 1454.
[155] Neunhoeffer, H.; Dostert, M.; Hammann, H., Synthesis, (1988), 778.
[156] Albertin, G.; Antoniutti, S.; Bordignon, E.; Pattaro, S., J. Chem. Soc., Dalton Trans., (1997), 4445.
[157] Zommer-Urbanska, S.; Santus, M.; Pawlaczyk, R., Chem. Anal. (Warsaw), (1987), **32**, 1031; Chem. Abstr. (1987) **110**, 142404
[158] Sinditskii, V. P.; Dutov, M. D.; Sokol, V. I.; Fogel'zang, A. E.; Serushkin, V. V., Zh. Neorg. Khim., (1990), **35**, 3124; Chem. Abstr. (1990) **115**:148946.
[159] Pelova, R.; Spassowska, N.; Maneva, L.; Taxirov, S., Pharmazie, (1987), **42**, 251.
[160] Kuragano, T.; Tanaka, Y., WO 2002038562; Chem. Abstr. (2002) **136,** 386125.
[161] Wu, G.; Mikkilineni, A. B.; Sher, P. M.; Murugesan, N.; Gu, Z., US 2006287341; Chem. Abstr. (2006) **146,** 81886.
[162] Silvestrini, B.; Cioli, V.; Burberi, S.; Catanese, B., Int. J. Neuropharmacol., (1968), **7**, 587.
[163] Palazzo, G.; Silvestrini, B., US 3381009; Chem. Abstr. (1968) **69,** 52144.
[164] Riblet, L. A.; Gatewood, C. F.; Mayol, R. F., Psychopharmacology (Berlin), (1979), **63**, 99.
[165] Silvestrini, B.; Lisciani, R., Curr. Ther. Res. Clin. Exp., (1973), **15**, 749.
[166] Udabe, R. U., Curr. Ther. Res. Clin. Exp., (1973), **15**, 755.
[167] Baiocchi, L.; Chiari, A.; Frigerio, A.; Ridolfi, P., Arzneim.-Forsch., (1973), **23**, 400.
[168] Palazzo, G., Curr. Ther. Res., Clin. Exp., (1973), **15**, 745.
[169] Watanabe, Y.; Usui, H.; Kobayashi, S.; Yoshiwara, H.; Shibano, T.; Tanaka, T.; Morishima, Y.; Yasuoka, M.; Kanao, M., J. Med. Chem., (1992), **35**, 189.
[170] Bereznak, J. F.; Chan, D. M.-T.; Geffken, D.; Hanagan, M. A.; Lepone, G. E.; Pasteris, R. J.; Swann, S. L., Jr., WO 2008103357; Chem. Abstr. (2008)
[171] Perez, M. A.; Soto, J. L., Heterocycles, (1983), **20**, 463.
[172] Heschel, M.; Walek, W.; Naumann, K.; Reimers, F.; Schiewald, E.; Steinke, W., DD 252374; Chem. Abstr. (1987) **109,** 73482.
[173] Oliver, M. A.; Oliver, W. H., US 5075443; Chem. Abstr. (1991) **116,** 151799.
[174] Trinka, P.; Reiter, J., J. Prakt. Chem./Chem.- Ztg., (1997), **339**, 750.
[175] Reiter, J.; Trinka, P.; Toempe, P.; Szabo, E.; Slegel, P.; Brlik, J.; Halbauer nee Nagy, A.; Sztruhar, I.; Kenyeres nee Feher, M.; Görgenyi, F.; Csörgo, M.; Zsarnoczai nee Kurnyecova, S.; Benko nee Markus, S.;

Gigler, G.; Danyi, D.; Fekete, P.; Kiraly nee Ignacz, M., US 5391737; Chem. Abstr. (1995) **122,** 265395.
[176] Dunstan, A. R.; Weber, H.-P.; Rihs, G.; Widmer, H.; Dziadulewicz, E. K., Tetrahedron Lett., (1998), **39**, 7983.
[177] Bonjean, J.; Schunack, W., Arch. Pharm. (Weinheim, Ger.), (1987), **320**, 608.
[178] Pierce, A. C.; Arnost, M.; Davies, R. J.; Forster, C. J.; Galullo, V.; Grey, R.; Ledeboer, M.; Tian, S.-k.; Xu, J.; Binch, H.; Ledford, B.; Messersmith, D.; Nanthakumar, S.; Jayaraj, A., WO 2004046120; Chem. Abstr. (2004) **141,** 23537.
[179] Singh, R.; Sylvain, C.; Holland, S.; Zhang, J.; Partridge, J. J.; Clough, J., WO 2007030680; Chem. Abstr. (2007) **146,** 337900.
[180] Krueger, M.; Petrov, O.; Thierauch, K.-H.; Siemeister, G., WO 2002094814; Chem. Abstr. (2002) **138,** 4620.
[181] Kristinsson, H.; Ruefenacht, K., DE 2330606; Chem. Abstr. (1974) **80,** 95962.
[182] Saag, M. S.; Dismukes, W. E., Antimicrob. Agents Chemother., (1988), **32**, 1.
[183] Schröder, I.; Meyer, M.; Mücke, D., Weed Res., (1970), **10**, 172.
[184] Pellizzari, G.; Roncagliolo, C., Gazz. Chim. Ital., (1901), **31**, 477.
[185] Brockman, R. W.; Shaddix, S.; Laster, W. R., Jr.; Schabel, F. M., Jr., Cancer Res., (1970), **30**, 2358.
[186] Winkler, T.; Kristinsson, H., Helv. Chim. Acta, (1983), **66**, 694.
[187] Sasse, K.; Niedrig, H., Angew. Chem., (1981), **93**, 835.
[188] Coburn, M. D.; Loughran, E. D.; Smith, L. C., J. Heterocycl. Chem., (1970), **7**, 1149.
[189] Potts, K. T.; Crawford, T. H., J. Org. Chem., (1962), **27**, 2631.
[190] Hirata, T.; Twanmoh, L.-M.; Wood, H. B., Jr.; Goldin, A.; Driscoll, J., J. Heterocycl. Chem., (1972), **9**, 99.
[191] Hirata, T.; Wood, H. B., Jr.; Driscoll, J. S., J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1, (1973), 1209.
[192] Krüger, M.; Petrov, O.; Thierauch, K.-H.; Siemeister, G., WO 2002094814; Chem. Abstr. (2002) **138,** 4620.
[193] Lolak, N., Dissertation, Universität Hamburg, 2008
[194] Webb, R. L.; Labaw, C. S., J. Heterocycl. Chem., (1982), **19**, 1205.
[195] Webb, R. L.; Eggleston, D. S.; Labaw, C. S.; Lewis, J. J.; Wert, K., J. Heterocycl. Chem., (1987), **24**, 275.
[196] Okabe, T.; Bhooshan, B.; Novinson, T.; Hillyard, I. W.; Garner, G. E.; Robins, R. K., J. Heterocycl. Chem., (1983), **20**, 735.
[197] Akahoshi, F.; Takeda, S.; Okada, T.; Kajii, M.; Nishimura, H.; Sugiura, M.; Inoue, Y.; Fukaya, C.; Naito, Y.; Imagawa, T.; Nakamura, N., J. Med. Chem., (1998), **41**, 2985.

[198] Garratt, P. J.; Thorn, S. N.; Wrigglesworth, R., Tetrahedron, (1993), **49**, 165.
[199] Reiter, J.; Pongo, L.; Somorai, T.; Dvortsak, P., J. Heterocycl. Chem., (1986), **23**, 401.
[200] Heitke, B. T.; McCarty, C. G., J. Org. Chem., (1974), **39**, 1522.
[201] Dolzhenko, A. V.; Dolzhenko, A. V.; Chui, W.-K., Heterocycles, (2007), **71**, 429.
[202] Chernyshev, V. M.; Astakhov, A. V.; Gaydukova, G. V.; Rakitov, V. A.; Zemlyakov, N. D., RU 2292340; Chem. Abstr. (2007) **146,** 184473.
[203] Crosier, K. E.; Crosier, P. S., Pathology, (1997), **29**, 131.
[204] Schulze, W.; Gutsche, W.; Wohlrabe, K.; Fleck, W.; Tresselt, D., Pharmazie, (1985), **40**, 540.
[205] Horiuchi, J.; Suzuki, K.; Shitara, E.; Niwa, R.; Kato, T., Chem. Pharm. Bull., (1989), **37**, 1080.
[206] McElvain, S. M.; McShane, H. F., Jr., J. Am. Chem. Soc., (1952), **74**, 2662.
[207] Shafiee, A.; Naghashian, F.; Reghabi, N., J. Heterocycl. Chem., (1992), **29**, 1863.
[208] Tamura, Y.; Kawasaki, T.; Adachi, M.; Kita, Y., Chem. Pharm. Bull., (1979), **27**, 1636.

Anhang

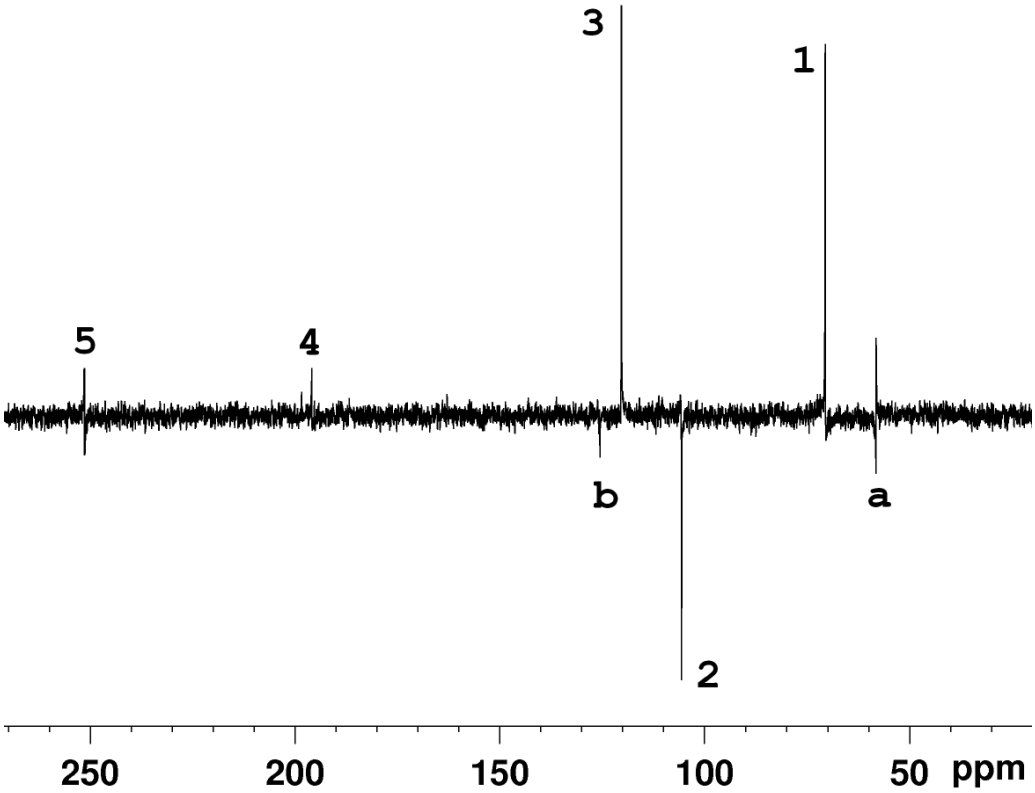
Auswertung des ^{15}N NMR-Spektrums von Verbindung 31e



31e

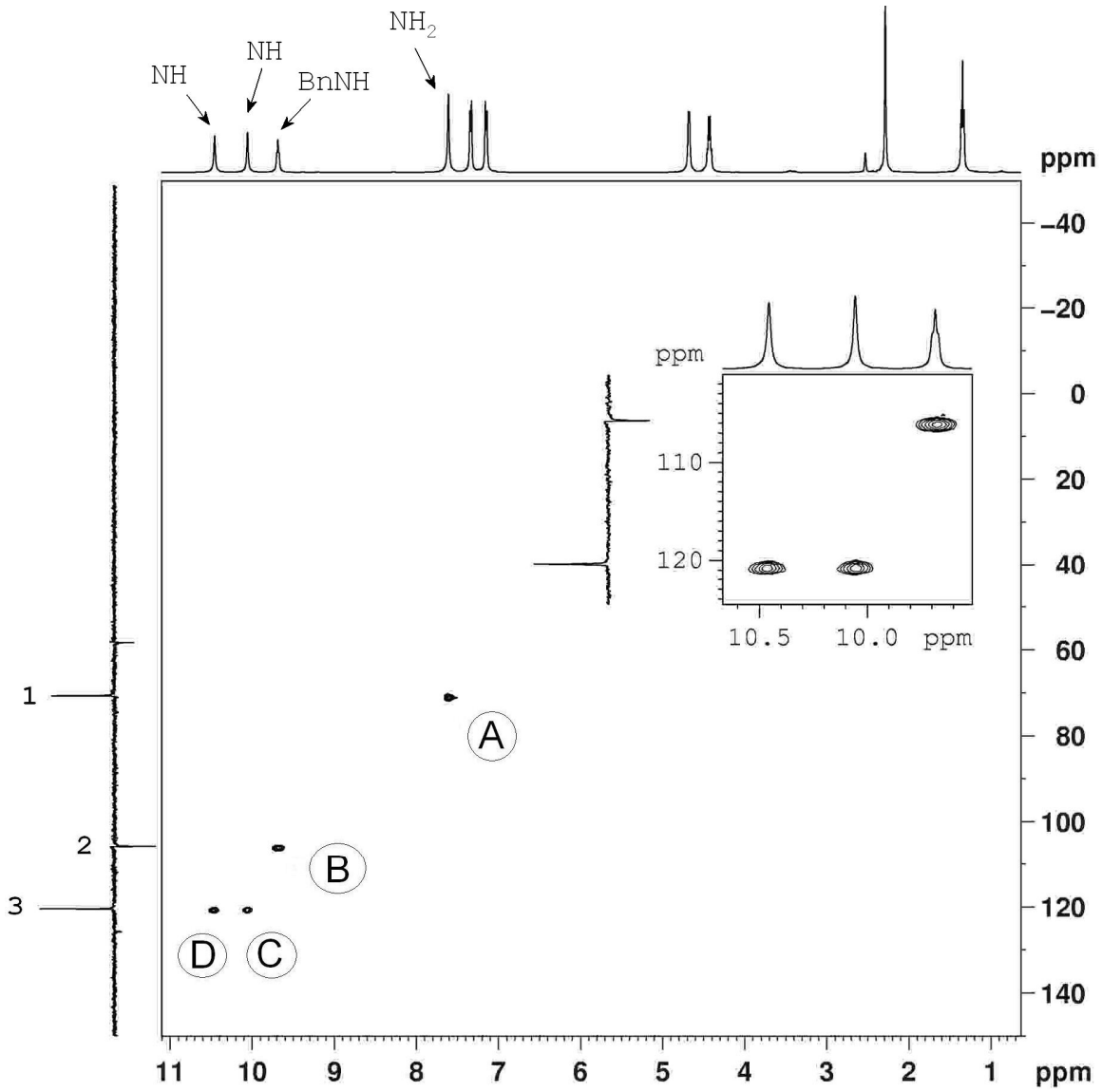
Im ^{15}N NMR-Spektrum des erhaltenen Produkts wurden fünf unterschiedliche Signale registriert, von denen eines negativ und vier positiv geprägt sind und mit Hilfe des ^{15}N HSQC- und ^{15}N HMBC-Spektrum zugeordnet werden können.

Abbildung 49 ^{15}N NMR-Spektrum des Monoacylprodukts aus der Umsetzung von **2** mit Chlorethylformiat



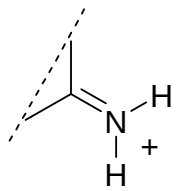
Die mit a und b gekennzeichneten Signale sind aufgrund ausbleibender Kopplung im ^{15}N HSQC- und ^{15}N HMBC-Spektrum als Geräte-Artefakte zu dokumentieren.
Da im ^{1}H NMR-Spektrum (Abbildung 12) das Signal bei 7.6 ppm (Intensität zwei) eindeutig einer (NH_2)-Gruppe zugeordnet werden kann, resultiert aus dem zweidimensionalen Spektrum (Abbildung 50) aufgrund vorhandener Kopplung (A) eine Zuordnung des mit 1 gekennzeichneten Signals im ^{15}N NMR-Spektrum bei 70.7 ppm zur (NH_2)-Gruppe.

Abbildung 50 ^{15}N HSQC NMR-Spektrum des Produkts aus der Umsetzung von **2** mit Chlorethylformiat



Das Triplett bei 9.7 ppm im ^{1}H NMR-Spektrum wird aufgrund der Kopplung mit dem Methylen der Benzylgruppe dem Heteroatom-gebundenen Wasserstoff-Atom zugeordnet, und zeigt im zweidimensionalen Spektrum eine Kopplung (B) mit dem Signal 2, welches nun eindeutig dieser sekundären Amino-Funktionalität zugeordnet wird (und mit der negativen Intensität übereinstimmt).

Das Stickstoff-Atom mit dem Signal Nr. 3 koppelt mit zwei verschiedenen Stickstoff-gebundenen Protonen, dessen Signale bei C und D im ^{15}N HSQC-Spektrum erscheinen. Da das Signal im ^{15}N NMR-Spektrum die gleiche Ausrichtung zeigt wie Signal 1, handelt es sich auch hier um eine (NH_2)-Gruppe, in der das Stickstoff-Atom jedoch zwei nicht äquivalente Protonen trägt. Ein solches Strukturmerkmal wohnt einer protonierten Imino-Gruppe inne, in der am Stickstoff-Atom aufgrund eingeschränkter Drehbarkeit um die C=N-Bindung zwei unterscheidbare Protonen haften.



Protonierbare Imino-Gruppen zeigen im vorliegenden Fall aber nur die Regioisomere **31**, **32** und **33** (s. Abbildung 13).

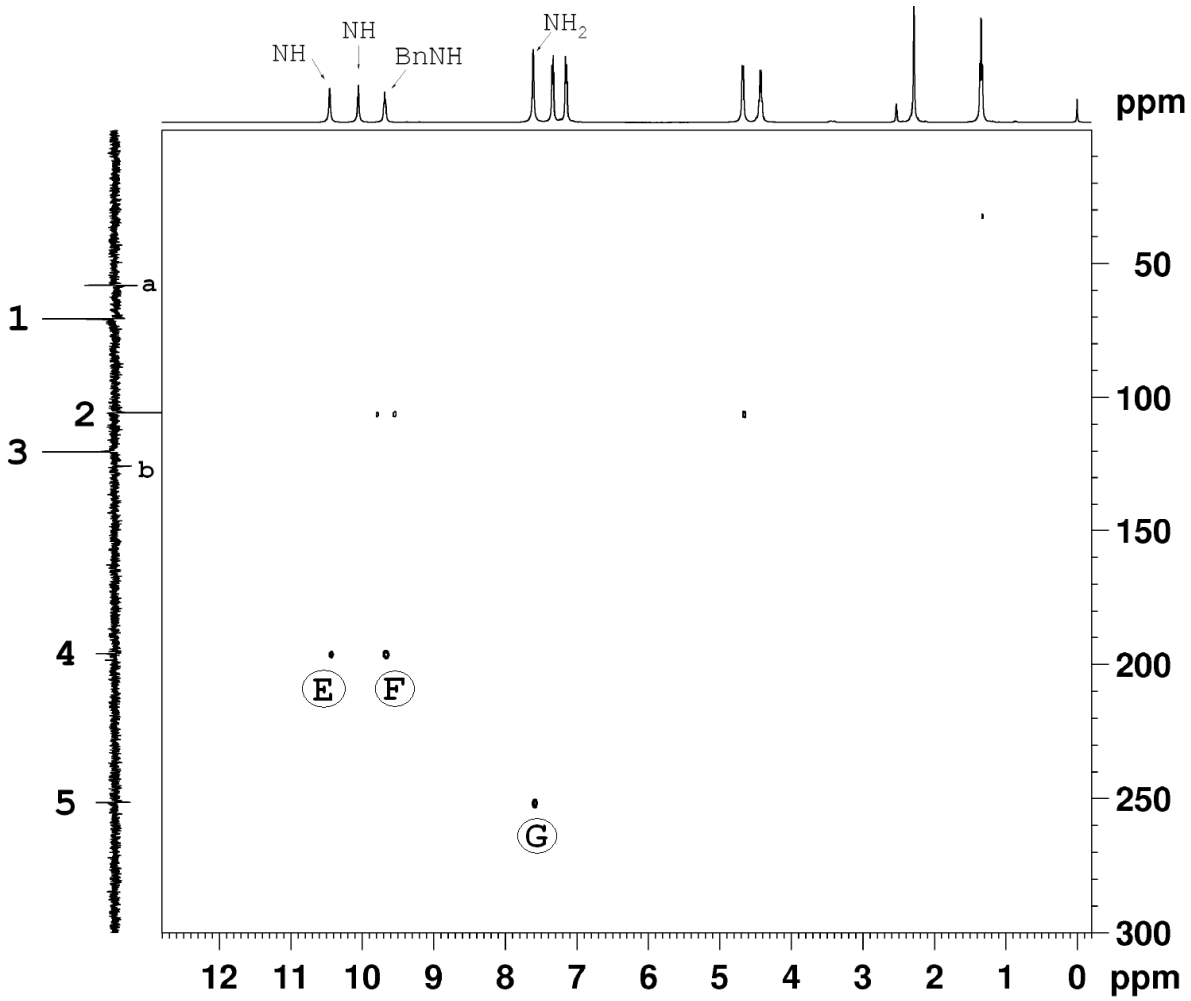
Die Signale 4 und 5 im ^{15}N NMR-Spektrum für tertiäre Stickstoff-Atome sind auf vorhandene Fernkopplungen zurückzuführen, da mit dem angewendeten DEPT-Verfahren in der Regel keine tertiären Stickstoff-Atom-Signale sichtbar sind. Somit geben zwei der drei tertiären Stickstoff-Atome ein Signal. (siehe Abbildung 51: E, F und G)

Mit dem ^{15}N HMBC-Spektrum (Abbildung 51) kann Struktur **33** weitgehend ausgeschlossen werden, da das N4-Atom im 1,2,4-Triazin nicht nur mit der benzylisch gebundenen, sekundären Aminogruppe koppelt, sondern auch mit einem Wasserstoffatom der protonierten Imino-Gruppe (Signal 4). Signal 5 zeigt eine

Kopplung (G) mit der (NH_2)-Gruppe und ist somit dem N1-Atom im 1,2,4-Triazin-Körper zuzuordnen.

Da das N4-Atom im Verbindungstyp **31** Bestandteil eines weitgehend planaren Strukturelementes ist und diese das Auftreten von Fernkopplungen fördern, dürfte dem Monoacyl-produkt von **2** die Struktur **31** zuzuordnen sein.

Abbildung 51 ^{15}N HMBC-Spektrum des Produktes aus der Umsetzung von **2** mit Chlorethylformiat



Gefahrenmerkmale und Sicherheitsratschläge

Daten im Sinne des Chemikaliengesetztes über die toxikologischen Eigenschaften der im Rahmen dieser Arbeit verwendeten Chemikalien bzw. synthetisierten Verbindungen liegen häufig nicht vor. Gefährliche Eigenschaften können nicht ausgeschlossen werden. Die Substanzen sind mit der für gefährliche Chemikalien üblichen Vorsicht zu handhaben.
Nachfolgend sind die wichtigsten im Rahmen dieser Arbeit verwendeten Reagenzien und Lösungsmittel aufgeführt, die nach Anhang II (Besondere Vorschriften zur Information, Kennzeichnung und Verpackung) der Gefahrstoffverordnung mit Gefahrensymbolen und Sicherheitsratschlägen versehen sind.

Lösungsmittel	Gefahren-symbole	R-Sätze	S-Sätze
1-Butanol	Xn	10-22-37/38-41-67	7/9-13-26-37/39-46
Aceton	F	11-36-66-67	9-16-26
Acetonitril	F, Xn	11-20/21/22-36	16-36/37
Bis(2-methoxy-ethyl)ether	T	60-61-10-19	53-45
Chloroform	Xn	22-38-40-48/20/22	36/37
Dichlormethan	Xn	40	(2-)23-24/25-36/37
Diethylether	F^+, Xn	12-19-22-66-67	9-16-29-33
Ethanol	F	11	7-16
Ethylacetat	F	11-36-66-67	16-23-29-33
Isopropylalkohol	F, Xi	11-36-67	(2)-7-16-24/25-26
Methanol	T, F	11-23/24/25-39/23/24/25	7-16-24-45
N,N-Dimethylformamid	T	61-20/21-36	53-45
Petrolether	F, N, Xn	11-38-51/53-65-67	(2-)9-16-29-33-61-62
Pyridin	F, Xn	11-20/21/22	(2-)26-28
Tetrahydrofuran	Xi, F	11-19-36/37	16-29-33
Toluen	Xn, F	11-38-48/20-63-65-67	16-25-29-33

Reagenz	Gefahren-symbole	R-Sätze	S-Sätze
1,1´-Carbonyl-diimidazol	Xn	22-34	22-24/25
1,1´-Thiocarbonyldi-imidazol	Xn	22-36/37/38	26-36
2-(4-Fluorphenyl)ethyl-amin	C	34	26-36/37/39-45
2-Chlormethyl-pyridin-Hydrochlorid	Xn	22-36/37/38	26/36
2-Pyridyl-nitril	Xn	20/21/22-36/38	24/25
3-Phenyl-propionitril	T	23/24/25	26-27-36/37/39-45
4-Chlorbenzylamin	Xi	20/21/22-34	26-36
4-Dimethylamino-pyridin	T	23/24/25-36/37/38	26-27-36/37/39-45
4-Fluorbenylbromid	C	34-36	26-36/37/39-45
4-Fluor-benzaldehyd	Xi	36/37/38	26/27/36/37/39
4-Fluorbenzylamin	C	20/21/22-34	26-36/37/39-45
4-Methylbenzylamin	C	34	26-36/37/39-45
Acetanhydrid	C	10-20/22-34	26-36/37/39-45
Acetylchlorid	F, C	11-14-34	9-16-26-45
Allylbromid	F, T, N	11-23/25-34-50	16-26-36/37/39-45-60-61
Ammoniak	T, N	34-50	9-16-26-36/37/39-45-61
Benzoylchlorid	C	34	(1/2-)26-45
Benzyl(methyl)amin	Xi	36/37/38	26-36/37/39-45
Benzylamin	C	21/22-34	26-36/37/39-45
Benzylbromid	Xi	36/37/38	39
Chlorethylformiat	F, T^+	11-22-26-34	(1/2-)9-16-26-28-33-36/37/39-45
Chlorgas	T, N	23-36/37/38-50	(1/2-)9-45-61
Cyclopropylmethyl-amin	Xi	11-36/37/38	16-24/25
Diisopropylethylamin	F, C	11-22-34-52/53	16-26-36/37/39-45-61
Dimethylamin	F, C	11-20/22-34	3-16-26-29-36/37/39-45
Diphenylcyancarbonimidat	Xn	20/21/22	36/37
Diphorphorpentasulfid	F, Xn, N	11-20/22-29-50	61
Dithiooxamid	Xn	20/21/22	-
Eisen(III)chlorid	C, Xn	22-34-36/38	26-36/37/39-45
Ethyl-benzimidat-Hydrochlorid	Xi	36/37/38	26-36
Ethylcarbazat	Xi	36/37/38	26-36/37/39-45
Ethylpyrocarbonat	Xn	22-36/37	22-36/37/38
Ethylthiooxamat	Xi	36/37/38	26-37/39
HCl (rauchend)	C	34-37	(1/2-)26-45
HCl-Gas	T, C	23-25	(1/2-)9-26-36/37/39-45
HI (67%)	C	35	(1/2-)9-26-36/37/39-45
Hydrazin-Hydrat	T, N	45-E23/24/25-34-43-50/53	53-26-36/37/39-45-60-61
Hydroxylamin (50% in Wasser)	Xn, N	22-37/38-40-41-43-48/22-50	26-36/37/39-61
Imidazol	C	22-34-63	22-26-36/37/39-45
Kaliumcarbonat	Xn	36/37/38	22-26
Kaliumcyanid	T^+, N	26/27/28-32-50/53	(1/2-)7-28-29-45-60-61
Magnesiumsulfat	-	-	26-36

Methyliodid	T	21-23/25-37/38-40	36/37-38-45
Morpholin	C	10-20/21/22-34	(1/2-)23-36-45
Natriumborhydrid	T, C, F	15-25-34	22-26-36/37/39-43-45
Natriumhydrogencarbonat	-	-	24/25
Natriumhydroxid	C	35	26-36/37/39-45
N-Methylbenzylamin	Xi	36/37/38	26-36/37/39-45
Oxalsäureesterchlorid	C	10-14-20/21/22-29-34	16-26-36/37/39-45-8
Phenylethylamin	C, Xn	21/22-34	26-27-36/37/39-45
Propionylchlorid	F, C	11-14-34	(1/2-)9-16-26-45
Thiophen-2-ylmethylamin	C	34	26-36/37/39-45
Thiosemicarbazid	T^{+}	45-23/24/25-43	22-36/37/39-45
Triethylamin	F, C	11-20/21/22-35	3-16-26-29-36/37/39-45

CURRICULUM VITAE
Maria Anna Köllner
geboren am 16. Juli 1981
in Sulingen

Aug. 1988 – Juli 1994	Grundschule und Orientierungsstufe in 27245 Kirchdorf
Aug. 1994 – Mai 2001	Gymnasium Sulingen in 27232 Sulingen
Mai 2001	allgemeine Hochschulreife – Abitur
Mai 2001 – Okt. 2001	Praktikum in der Heide-Apotheke in Kirchdorf
Okt. 2001 – Nov. 2006	**Pharmaziestudium** an der Universität Hamburg
Juli 2002 – Aug. 2002	Famulatur in der Markt-Apotheke in 31515 Wunstorf
Sept. 2002 – Okt. 2002	Famulatur in der Bundeswehrkrankenhausapotheke in 22049 Hamburg
22. Aug. 2003	Erster Abschnitt der Pharmazeutischen Prüfung
13. Okt. 2005	Zweiter Abschnitt der Pharmazeutischen Prüfung
Nov. 2005 – April 2006	Praktikum der Pharmazie in der Rosen-Apotheke bei Herrn Dr. Claus Greger in 20144 Hamburg
Mai 2006 – Nov. 2006	Praktikum der Pharmazie in der Pharmazeutischen Chemie bei Herrn Prof. Dr. Detlef Geffken der Universität Hamburg
seit Nov. 2006	**wissenschaftliche Mitarbeiterin** und Anfertigung einer Dissertation unter der Anleitung von Prof. Dr. Detlef Geffken auf dem Gebiet der Pharmazeutischen Chemie.
05. Dez. 2006	Dritter Abschnitt der Pharmazeutischen Prüfung; Approbation als Apothekerin im Jahre 2006.

Eidesstattliche Versicherung

Hiermit erkläre ich an Eides Statt, dass die vorliegende Dissertationsschrift selbstständig und allein von mir unter den angegebenen Hilfsmitteln angefertigt wurde.

Hamburg, den 19. September 2008

Maria Köllner