

Einkernige und mehrkernige Heterocyclen aus Hydroxylamin, Hydrazin und Cyanimidokohlensäureestern

DISSERTATION

Zur Erlangung des Doktorgrades
der Universität Hamburg
Fachbereich Chemie

vorgelegt von

Nabih Lolak

aus Aleppo-Syrien

Hamburg 2008

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

Tag der mündlichen Prüfung: 09. 05. 2008

Für meine Eltern

Die vorliegende Arbeit entstand in der Zeit von April 2003 bis Mai 2008 am Institut für Pharmazie der Universität Hamburg unter der Leitung von

Herrn Prof. Dr. D. Geffken,

dem ich für die äußerst freundliche Aufnahme in seinen Arbeitskreis, die Überlassung des Themas sowie die stete Hilfsbereitschaft und die zahlreichen Anregungen herzlich danke.

Mein besonderer Dank gilt

Frau Prof. Dr. Claudia S. Leopold

für die freundliche Übernahme des Korreferats

Bei **Herrn Prof. Dr. J. Kopf** bedanke ich mich für seine Hilfsbereitschaft und die Anfertigung der Röntgenstrukturanalysen.

Herrn Apotheker **Mehdi Khankischpur** danke ich für seine tatkräftige Unterstützung und die nützlichen Gespräche.

Darüber hinaus danke ich all denjenigen, die in welcher Form auch immer zum Gelingen dieser Arbeit und für das angenehme Arbeitsklima beigetragen haben.

Nicht zuletzt danke ich vor allem **meiner Familie**, die durch ihrer fortwährenden Unterstützung das Erreichen dieses Ziels erleichtert haben.

Abkürzungsverzeichnis

AAV	Allgemeine Arbeitsvorschrift
Abb.	Abbildung
Ar.	Aryl
aromat.	aromatisch
ber.	berechnet
Bn.	Benzyl
Bzw.	beziehungsweise
δ	chemische Verschiebung
d	Dublett
DC	Dünnschichtchromatographie
d. h.	das heißt
DMSO- d_6	Dimethylsulfoxid, deuteriert
EtOH	Ethanol
gef.	gefunden
i. Vak.	im Vakuum
IR	Infrarot
J	Kopplungskonstante
Kon.	konzentriert
Lit.	Literatur
m	Multiplett
MeOH	Methanol
NMR	nuclear magnetic resonance
Ph	Phenyl
ppm	parts per Million
q	Quartett
quart.	quartär
RT	Raumtemperatur
s	Singulett
s.	siehe
Sdp	Siedpunkt
Smp.	Schmelzpunkt
t	Triplett
Tab.	Tabelle

TEA	Triethylamin
tert.	tertiär
THF	Tetrahydroforan
TMS	Tetramethylsilan

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung.....	11
1.1	Wirkstoffe mit 1,2,4-Oxadiazol bzw. 1,2,4-Triazol Gerüst.....	11
1.2	Problemstellung.....	18
2	Synthese von 3,5-diaminosubstituierten-1,2,4-Oxadiazolen.....	19
2.1	Literaturübersicht.....	19
2.2	Eigene Untersuchungen an 3-Alkoxy/Aralkoxyamino-5-amino-1,2,4-oxadiazolen.....	21
2.3	Synthese von <i>N</i> ¹ -Alkoxy/Aralkoxy- <i>N</i> ² -cyano- <i>O</i> -phenyl-isoharnstoffen.....	22
2.3.1	<i>Eigenschaften der N¹-Alkoxy/Aralkoxy-N²-cyano-O-phenylisoharn-stoff-Derivate (10a-g).....</i>	<i>23</i>
2.4	Kondensation von <i>N</i> ¹ -Alkoxy/Aralkoxy- <i>N</i> ² -cyano- <i>O</i> -phenyl-isoharnstoffen (10) mit Hydroxylamin zu 3-Alkoxy/Aralkoxyamino-5-amino-1,2,4-oxadiazolen.....	26
2.4.1	<i>Eigenschaften der 3-Alkoxy/Aralkoxyamino-5-amino-1,2,4-oxadiazole.....</i>	<i>28</i>
2.5	Derivatisierung der 3-Alkoxy/Aralkoxyamino-5-amino-1,2,4-oxadiazole.....	31
3	Umsetzung von <i>N</i>¹-Alkoxy/Aralkoxy-<i>N</i>²-cyan-<i>O</i>-phenyl-isoharnstoffen (10) mit Hydrazinen zu 1,2,4-triazol-Drivaten.....	33
3.1	Umsetzung von <i>N</i> ¹ -Alkoxy/Aralkoxy- <i>N</i> ² -cyano- <i>O</i> -phenyl-isoharnstoff (10) mit Hydrazinhydrat.....	33
3.2	Umsetzung von <i>N</i> ¹ -Alkoxy/Aralkoxy- <i>N</i> ² -cyano- <i>O</i> -phenyl-isoharnstoff (10) mit monosubstituierten Hydrazin-Derivaten.....	35
3.2.1	<i>Eigenschaften der 3-Alkoxy/Aralkoxyamino-5-amino-1,2,4-triazole</i>	<i>37</i>
3.3	Umsetzung von <i>N</i> ¹ -Alkoxy/Aralkoxy- <i>N</i> ² -cyano- <i>O</i> -phenyl-isoharnstoffen mit.... Methylhydrazin zu 5-Alkoxy/Aralkoxy-amino-3-amino-1-methyl-1 <i>H</i> -1,2,4-..... triazolen.....	41
3.3.1	<i>Eigenschaften der 5-Alkoxy/Aralkoxyamino-3-amino-1-methyl-1H-1,2,4-triazole (26a,b).....</i>	<i>42</i>
3.4	Umsetzung von <i>N</i> ¹ -Alkoxy/Aralkoxy- <i>N</i> ² -cyano- <i>O</i> -phenyl-isoharnstoffen (10).... mit Carbazaten.....	45
3.4.1	<i>Eigenschaften der 5-Amino-3-alkoxy/aryloxyamino-1H-1,2,4-triazol-1-..... carbonsäureester.....</i>	<i>47</i>
3.5	Hydrogenolyse von 5-Amino-3-benzyloxyamino-1 <i>H</i> -1,2,4-triazolen (21a,b).....	49
4	Kondensation von Diphenyl-<i>N</i>-cyanimidocarbonat mit Carbazaten und..... Semicarbazide.....	52
4.1	Die Umsetzung von Diphenyl- <i>N</i> -cyanocarbonimidat mit Carbazaten.....	53
4.1.1	<i>Eigenschaften der 5-Amino-3-phenoxy-1H-1,2,4-triazol-1-..... carbonsäureester (31a-c).....</i>	<i>54</i>
4.2	Umsetzung von Diphenyl- <i>N</i> -cyanimidocarbonat mit 4-Alkoxy/Aralkoxy-..... semicarbaziden zu 5-Amino-3-phenoxy-1 <i>H</i> -1,2,4-triazolcarboxamid-..... Derivaten.....	56
4.2.1	<i>Eigenschaften der 5-Amino-1-alkoxy/aralkoxyaminocarbonyl-3-phenoxy-1H-1,2,4-triazole (32a-e).....</i>	<i>58</i>

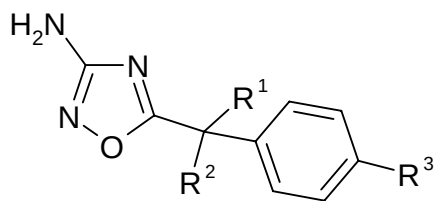
5	Synthese von 1,2,4-Triazolo[1,5-a]-chinazolin-5-onen.....	62
5.1	Einleitung.....	62
5.2	Darstellung von 2-Phenoxy-1,2,4-triazolo[1,5-a]-chinazolinen (50a-d).....	64
5.2.1	<i>Eigenschaften der 2-Phenoxy-1,2,4-triazolo[5,1-a]-chinazolin-5-one</i>	64
6	Zusammenfassung.....	67
7	Summary.....	72
8	Experimentalteil.....	76
8.1	Verzeichnis der Geräte und Analysenmethoden.....	76
8.2	Synthesevorschriften und analytische Daten zu Kapitel 2.....	78
8.2.1	Darstellung von N^1 -Alkoxy/Aralkoxy- N^2 -cyano-O-phenyl-isoharnstoffen (10a-g) (Abschnitt 2.3).....	78
8.3	Versuche zu Abschnitt 2-4.....	86
8.3.1	Darstellung von 3-Alkoxy/Aralkoxyamino-5-amino-1,2,4-oxadiazolen (11a-g).....	86
8.4	Versuche zu Abschnitt 2-5.....	94
8.4.1	Darstellung von N -[(5-Amino-1,2,4-oxadiazol-3-yl)(Alkoxy)carbamoyl]-4-methylbenzen-sulfonamiden (14a,b).....	94
8.5	Synthesevorschriften und analytische Daten zu Kapitel 3.....	97
8.5.1	Darstellung von 3-Alkoxy/Aralkoxyamino-5-amino-1,2,4-triazolen (21a-e) (Abschnitt 3.2).....	97
8.5.2	Darstellung von 5-Alkoxy/Aralkoxyamino-3-amino-1-methyl-1H-1,2,4-triazolen (26a, b) (Abschnitt 3.3).....	97
8.5.3	Darstellung von 3-Alkoxy/Aryloxyamino-5-amino-1-1H-1,2,4-triazol-carbonsäureester (29) (Abschnitt 3.4).....	98
8.5.4	Hydrogenolyse von N^3 -Benzyloxy-1-Aryl-1H-1,2,4-triazol-3,5-diaminen.....	98
8.6	Synthesevorschriften und analytische Daten zu Kapitel 4.....	111
8.6.1	Darstellung von 5-Amino-3-phenoxy-1H-1,2,4-triazol-1-carbonsäureestern (31a-c) (Abschnitt 4.1).....	111
8.6.2	Darstellung von 5-Amino- N -Alkoxy/Aralkoxy-3-phenoxy-1H-1,2,4-triazol-1-carboxamiden (32a-d) (Abschnitt 4.2).....	111
8.7	Synthesevorschriften und analytische Daten zu Kapitel 5.....	119
8.7.1	Darstellung von 2-Phenoxy-4H-1,2,4-triazolo[1,5-a]-chinazolin-5-onen (50a-d).....	119
9	Literaturverzeichnis.....	124
	Anhang: Gefahrenmerkmale und Sicherheitsratschläge.....	130

1 Einleitung

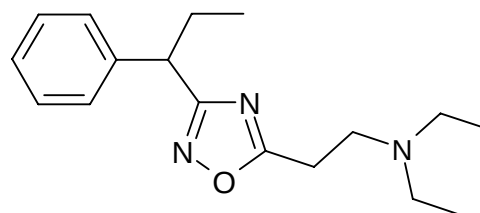
1.1 Wirkstoffe mit 1,2,4-Oxadiazol bzw. 1,2,4-Triazol Gerüst

Sowohl der Oxadiazol- als auch der Triazol-Körper haben als Pharmakophor/Toxophor in jüngerer Zeit lebhaftes Interesse in der Wirkstoffforschung gefunden.

Für 3-aminosubstituierte 1,2,4-Oxadiazole des Typs **(I)** wurden beispielsweise entzündungshemmende Wirkungen beschrieben ^[1, 2] und *Proxazol* **(II)** entfaltet analgetische und antiinflammatorische Eigenschaften. ^[3, 4]



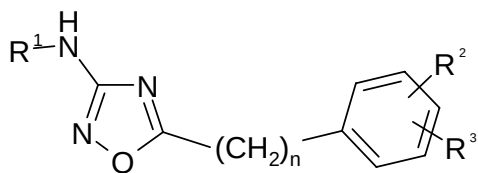
I



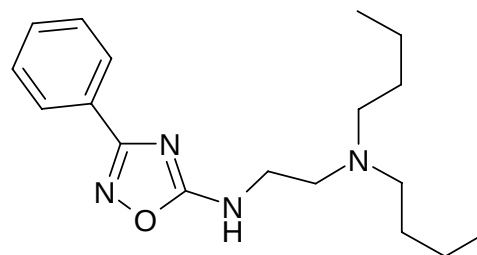
Proxazol **(II)**

R¹ = H, Aryl
R² = H, Alkyl, Aryl
R³ = H, Alkoxy

3-Amino-1,2,4-oxadiazol-Abkömmlinge vom Typ **III** sowie das 5-aminosubstituierte 1,2,4-Oxadiazolderivat **(IV)** (*Butalamin*) sind dagegen durch ausgeprägte blutdrucksenkende Eigenschaften gekennzeichnet. ^[5, 6]



III



Butalamin (**IV**)

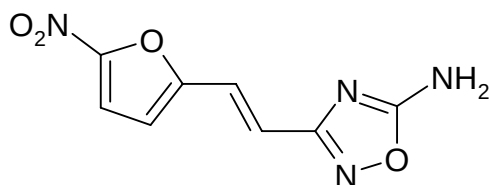
$R^1 = \text{H, Alkyl, Acyl}$

$R^2 = \text{H, Halogen, Alkyl, Aryloxy}$

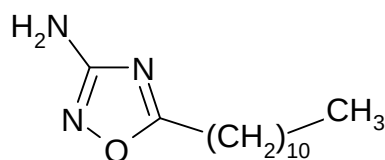
$R^3 = \text{Halogen, Alkyl, Aryloxy}$

$n = 0-4$

Für das 5-Amino-1,2,4-oxadiazolderivat (**V**) wurde eine biozide Wirkung gegen Trypanosomen gefunden ^[7-9] und das 3-Amino-5-undecyl-1,2,4-oxadiazol (**VI**) entfaltet nematozide Aktivität. ^[10, 11]

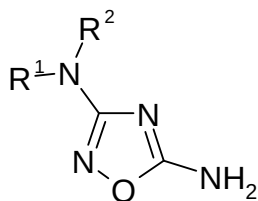


V

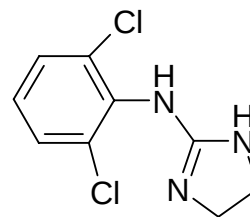


VI

Im Hinblick auf ihre formale Verwandtschaft mit dem α_2 -Agonisten *Clonidin* (**VIII**) wurden zahlreiche 3,5-diaminosubstituierte 1,2,4-Oxadiazole (**VII**) hergestellt, die ebenfalls – wie *Clonidin* – herzwirksame bzw. blutdrucksenkende Aktivität offenbarten. ^[12, 13]



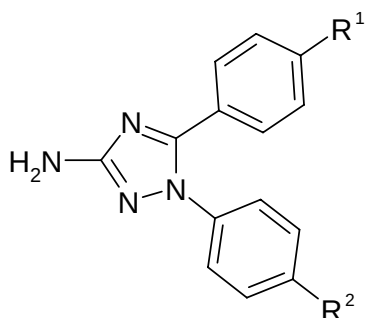
VII



Clonidin (**VIII**)

$R^1 = R^2 = \text{H, Alkyl, Aryl}$

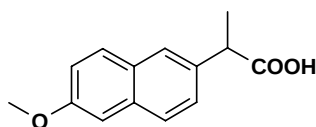
Die zu den 1,2,4-Oxadiazolen isosteren 1,2,4-Triazole entfalten in Abhängigkeit von der Natur der Substituenten in den Ringpositionen 1, 3 und 5 ebenfalls ausgeprägte pharmakologische/biologische Wirkungen. So zeigen beispielsweise 3-Amino-1,2,4-triazolderivate des Typs (**IX**) eine dem Cyclooxygenase-Hemmstoff *Naproxen*^a (**X**) vergleichbare antiphlogistische Aktivität.^[14]



IX

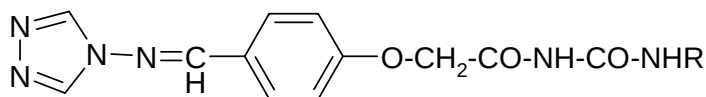
$R^1 = R^2 = \text{H, Halogen, Alkyl, Alkoxy}$

^a **Naproxen** ist ein nichtsteroidales Antirheumatikum (**NSAR**). Es besitzt entzündungshemmende, analgetische und antipyretische Eigenschaften.^[21, 22]



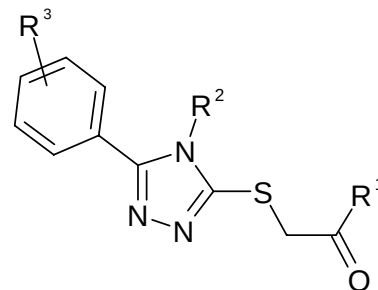
Naproxen (**X**)

Antiinflammatorische Wirkung wurde auch für Triazole vom Typ **(XI)** ^[15], für 4-substituierte 1,2,4-Triazol-3-thiol-Derivate des Typs **(XII)** ^[16, 17], sowie für die 1,2,4-Triazol-Abkömmlinge **(XIII)** und **(XIV)** gefunden. ^[18-20]



XI

R = Aryl, Cyclohexyl

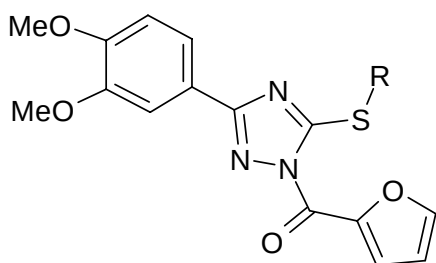


XII

R¹ = OH, Aryl

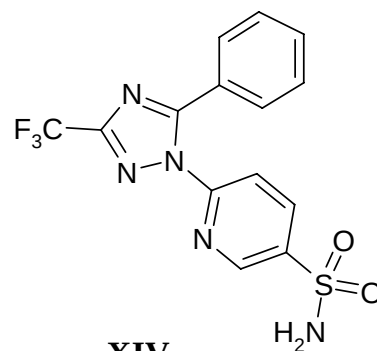
R² = H, NH₂, Alkyl, Aryl

R³ = Alkoxy



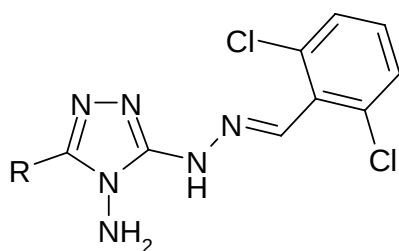
XIII

R = Alkyl



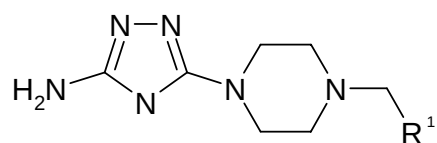
XIV

Antihypertensive Wirkungen entfalten sowohl die 1,2,4-Triazolabkömmlinge **XV**, deren Struktur durch zwei Hydrazingruppen ausgezeichnet ist ^[23-27], als auch Verbindungen vom Typ **XVI**. ^[28]



XV

R = H, Alkyl, Aryl, Aralkyl

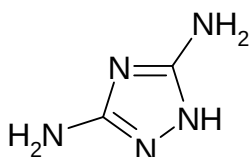


XVI

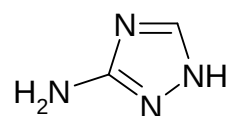
R¹ = Alkyl, Aryl, Aralkyl, Cycloalkyl,
Allyl, 2-Furyl, 2-Chinoly, 2-Phenyl-2H-1,2,3-triazol-4-yl

Gute zytostatische Aktivität wurde für *Guanazol* (**XVII**) gefunden ^[29-31], dessen Wirksamkeit myeloische Leukämie, Mastzellentumor und Sarkome des reticulo-endothelialen Systems überstreicht. ^[32]

Auch für *Amitrol* (**XVIII**) wurden Antitumoreffekte gefunden ^[33], welche auf Wechselwirkungen mit Katalasen sowie Peroxidasen zurückgeführt werden. ^[35-37] Wegen seiner Hemmwirkung auf die Photosynthese findet *Amitrol* im Pflanzenschutz praktische Anwendung als Herbizid. ^[34]

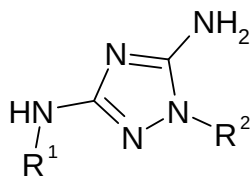


Guanazol (**XVII**)



Amitrol (**XVIII**)

Es konnte auch gezeigt werden, dass Verbindungen der allgemeinen Formel (**XIX**) einerseits eine hohe Potenz bei der Signalübertragung für Angiogenese-relevante Prozesse durch Blockade der Rezeptortyrosinkinasen aufweisen und andererseits die Zellproliferation durch eine Hemmung der Serin-/Threonin-Kinasen beeinflussen. ^[38]

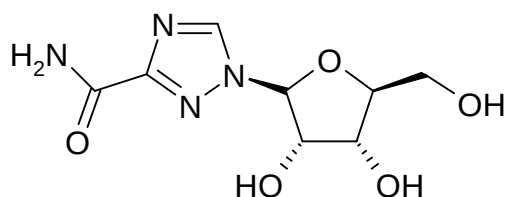


XIX

R = mono/bicyclisches Heteroaryl.

R¹ = mono/bicyclisches Aryl,
mono/bicyclisches Heteroaryl.

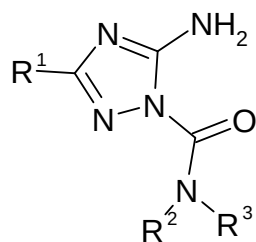
Das synthetisch gewonnene *Ribavirin* (**XX**) wurde erstmals im Jahre 1972 als Breitspektrum-Virustatikum^b vorgestellt.^[39] Der Wirkungsmechanismus dieses Antimetaboliten besteht möglicherweise auf der Hemmung der Guanosin-Nukleosid-Synthese.^[40-42]



Ribavirin (**XX**)

5-Amino-1-carbamoyl-1,2,4-triazole (**XXI**) entfalten eine breite biozide Wirkung gegen verschiedenartige pflanzliche und tierische Schädlinge^[43] und Triazolabkömmlinge vom Typ **XXII** bzw. **XXIII** verdienen wegen ihrer deutlichen antimalarialen Wirkung Interesse.^[44, 45]

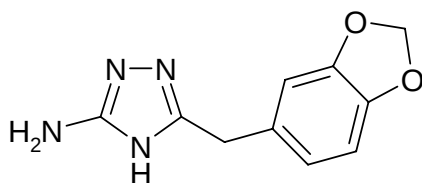
^b Prinzipiell wirkt Ribavirin gegen ein breites Spektrum von Viren (z. B. Hepatitis-A-, Influenza-Masern-, Herpes- und HI-Viren). Therapeutisch relevant ist jedoch nur die Aktivität gegen RS-Viren (Respiratory syncytial Viren)^[46]



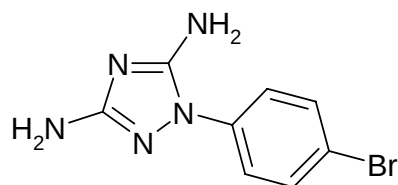
XXI

$R^1 =$ Thioalkyl, Alkylsulfonyl,
Aminoalkyl, Morpholino-

$R^2 = R^3 =$ H, Alkyl, Aryloxy, Allyl

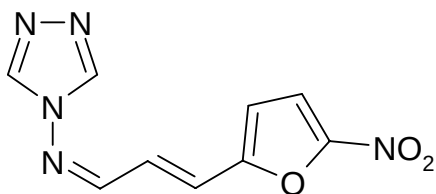


XXII

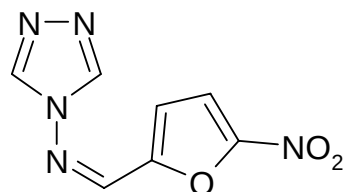


XXIII

Schließlich verdienen 1-hydrazonosubstituierte 1,2,4-Triazolo-Abkömmlinge (**XXIV** / **XXV**) in dieser kurzen Übersicht Erwähnung wegen ihrer ausgeprägten Wirksamkeit gegenüber grampositiven sowie gramnegativen Keimen. ^[47-50]



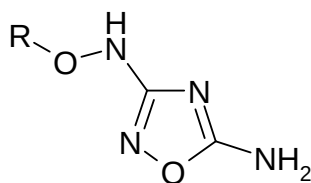
XXIV



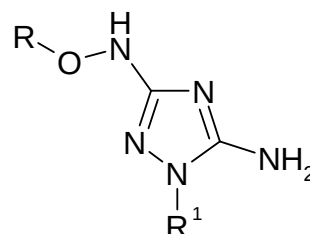
XXV

1.2 Problemstellung

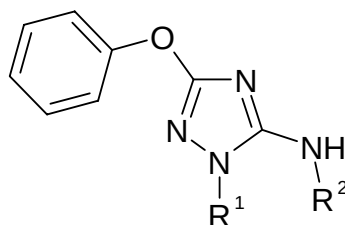
Unter Berücksichtigung der geschilderten, vielseitigen biologischen Eigenschaften von 5-aminosubstituierten 1,2,4-Oxadiazolen und 1,2,4-Triazolen interessierten im Rahmen der vorliegenden Dissertation vornehmlich die neuartigen Strukturen **XXVIII**, **XXIX** sowie **XXX**, die über ihre Funktionalitäten vielfältige Derivatisierungen, einschließlich verschiedener Ringanellierungen, erlauben sollten.



XXVIII



XXIX



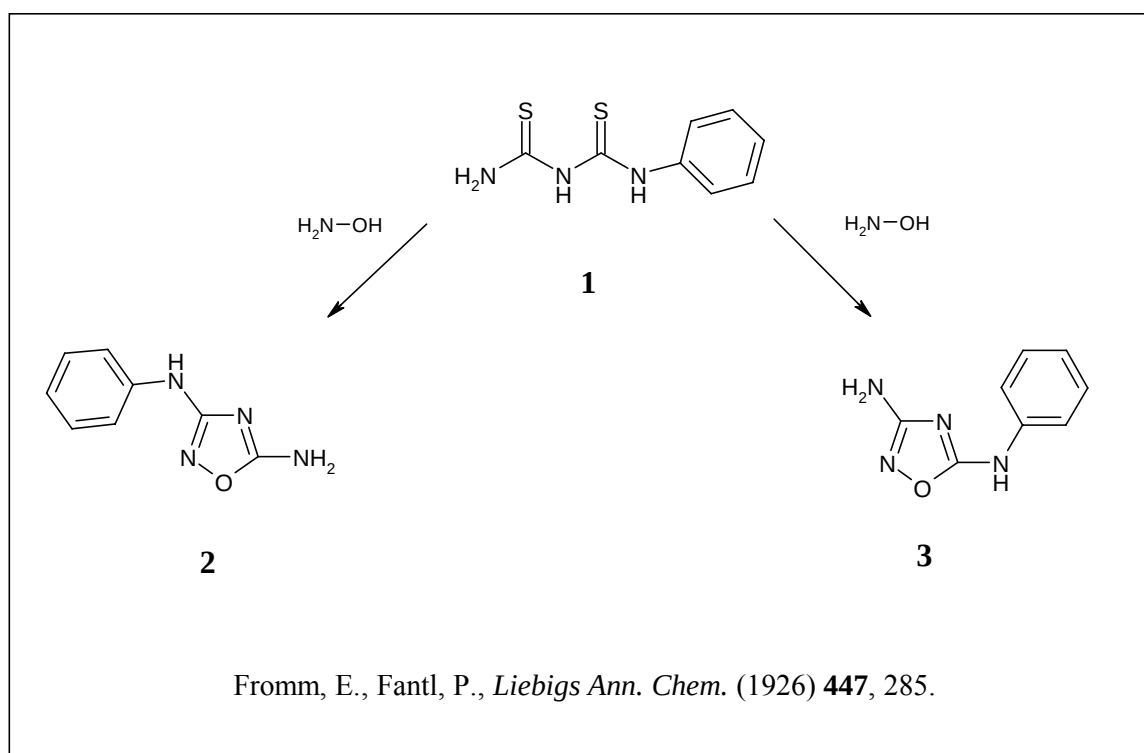
XXX

2 Synthese von 3,5-diaminosubstituierten-1,2,4-Oxadiazolen

2.1 Literaturübersicht

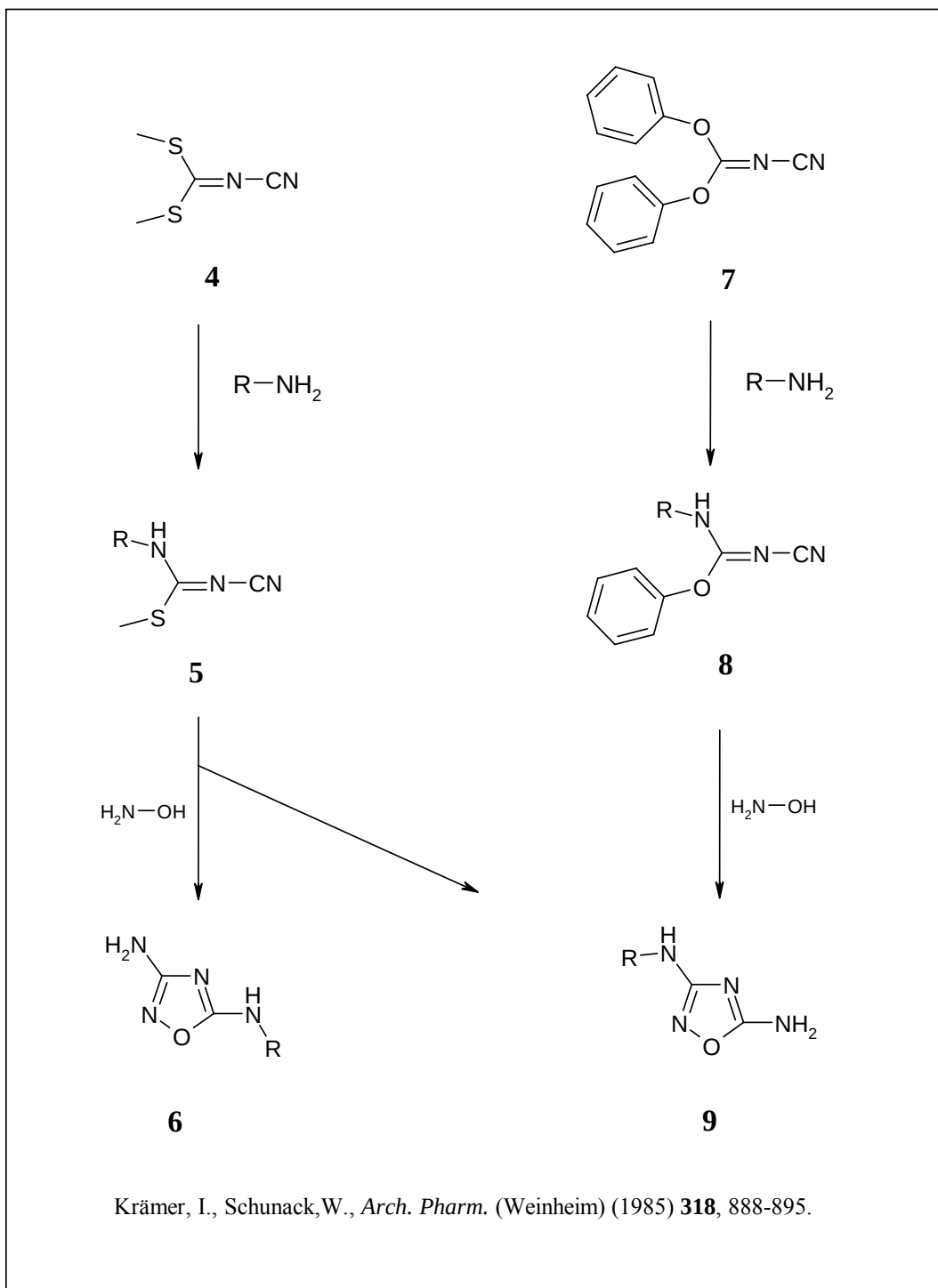
Obwohl die Stoffklasse der 1,2,4-Oxadiazole intensiv untersucht wurde, blieben die 3,5-diaminosubstituierten Derivate bislang weitgehend unbeachtet. ^[51-60]

Fromm und Fantl ^[61] berichteten im Jahre 1926 über die Reaktion von Phenylthiobiuret (**1**) mit Hydroxylamin zum 3,5-Diamino-1,2,4-oxadiazol **2** oder **3** ohne einen Strukturbeweis vorzunehmen.



Im Rahmen ihrer Untersuchungen an H_2 -antagonistischen Substanzen konnten *Krämer und Schunack* ^[62] im Jahre 1985 durch Umsetzung von überschüssigem Hydroxylamin mit den entsprechenden *N*-Cyano-isothioharnstoffen (**5**) oder mit *N*-Cyano-*O*-phenyl-isoharnstoffen (**8**) eine Reihe unterschiedlicher 3,5-Diamino-1,2,4-oxadiazole des Typs **6/9**

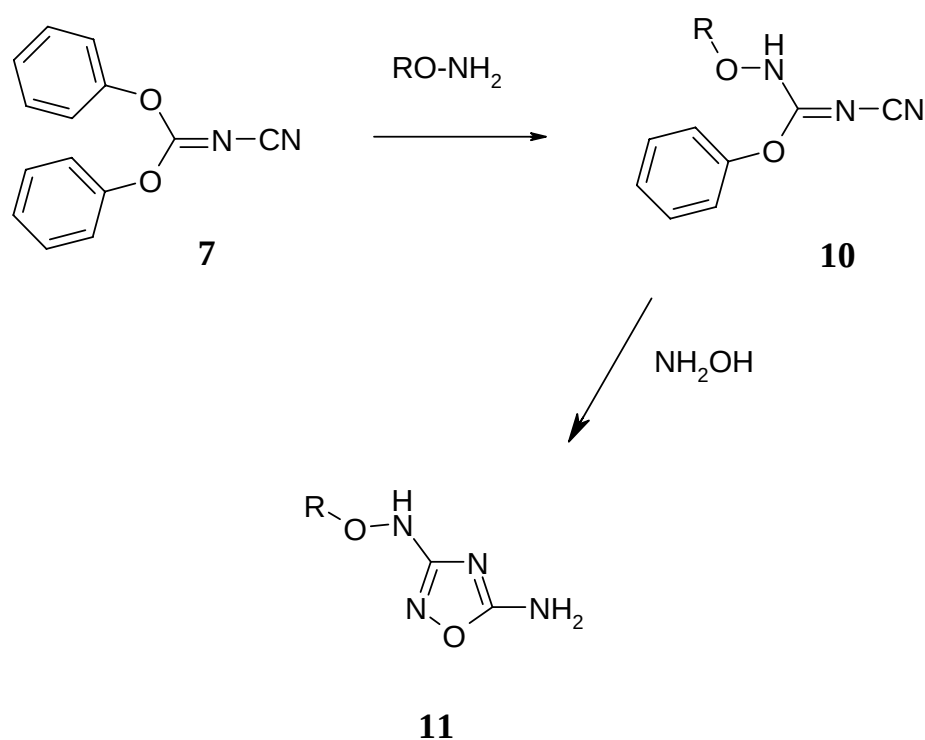
synthetisieren, wobei die Umsetzung von *N*-Cyano-*O*-phenyl-isoharnstoff (**8**) mit Hydroxylamin selektiv die Vertreter des Typs **9** erbrachte.



2.2 Eigene Untersuchungen an 3-Alkoxy/Aralkoxyamino-5-amino-1,2,4-oxadiazolen

Unter Berücksichtigung der H₂-antagonistischen Aktivität der Verbindungen **9** interessierten im Rahmen meiner Untersuchungen 3-(hydroxylamino)-substituierte 5-Amino-1,2,4-oxadiazole vom Typ **11**, welche gemäß Schema 2-1 durch Reaktion von Diphenyl-*N*-cyanimidocarbonat (**7**) ^[63-67] mit Alkoxy/Aralkoxyaminen zu *N*¹-Alkoxy/Aralkoxy-*N*²-cyano-*O*-phenylisoharnstoffen (**10**) und anschließender Hydroxylaminolyse zu **11** erhältlich sein sollten.

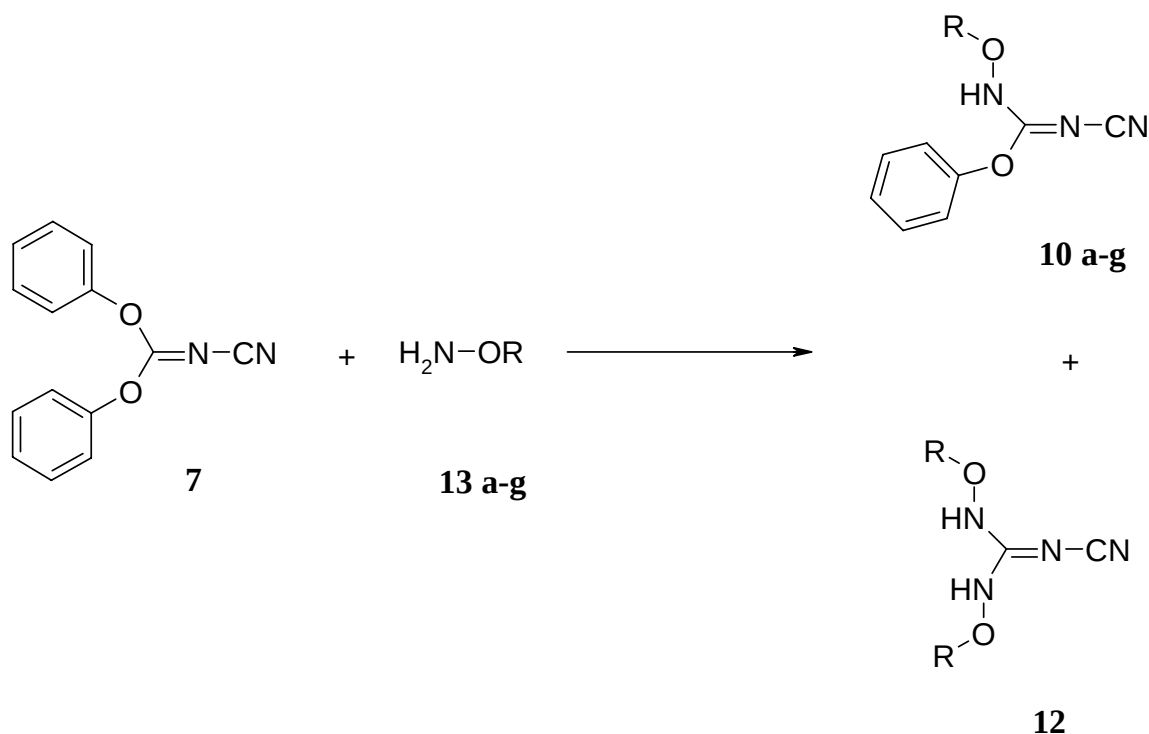
Schema 2-1 Synthese von 3-Alkoxy/Aralkoxyamino-5-amino-1,2,4-oxadiazolen (**11**)



2.3 Synthese von N^1 -Alkoxy/Aralkoxy- N^2 -cyano- O -phenyl-isoharnstoffen (10a-g)

In Anlehnung an eine Patentvorschrift ^[67] wurde Diphenyl- N -cyanimidocarbonat (7) in 2-Propanol mit überschüssigem Alkoxy/Aralkoxyamin 13 4 bis 6 h bei Raumtemperatur zur Reaktion gebracht. Nach Verdampfen des Lösemittels resultierten ölige Rückstände, die nach Abtrennen des Phenols und anschließender Säulenchromatographie die Verbindungen 10/12 im Verhältnis 5:1 erbrachten (Schema 2-2).

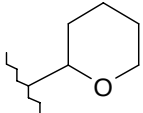
Schema 2-2: Synthese von N^1 -Alkoxy/Aralkoxy- N^2 -cyano- O -phenyl-isoharnstoffen (10 a-g).



Um die Bildung des N,N' -Dialkoxy/Diaralkoxy- N'' -cyano-guanidins 12 zurückzudrängen, wurde die 2-propanolische Lösung von Diphenyl- N -cyanimidocarbonat (7) unter Eiskühlung tropfenweise und langsam mit dem Alkoxy/Aralkoxyamin 13 versetzt und das Fortschreiten der Reaktion IR-

spektroskopisch verfolgt. Die vollständige Umsetzung zu **10a-g** war erkennbar an dem Verschwinden der für Diphenyl-*N*-cyanimidocarbonat (**7**) typischen (C≡N)-Bande bei 2222 cm⁻¹ zugunsten der (C≡N)-Valenzschwingung von **10a-g** bei 2190-2200 cm⁻¹. Bei der anschließenden Aufarbeitung der so durchgeführten Reaktionsansätze konnten tatsächlich nur die gewünschten Isoharnstoffderivate (**10a-g**) in 61-83% Ausbeute erhalten werden.

Tabelle 2-1: *N*¹-Alkoxy/Aralkoxy-*N*²-cyano-*O*-phenyl-isoharnstoffe (**10 a-g**)

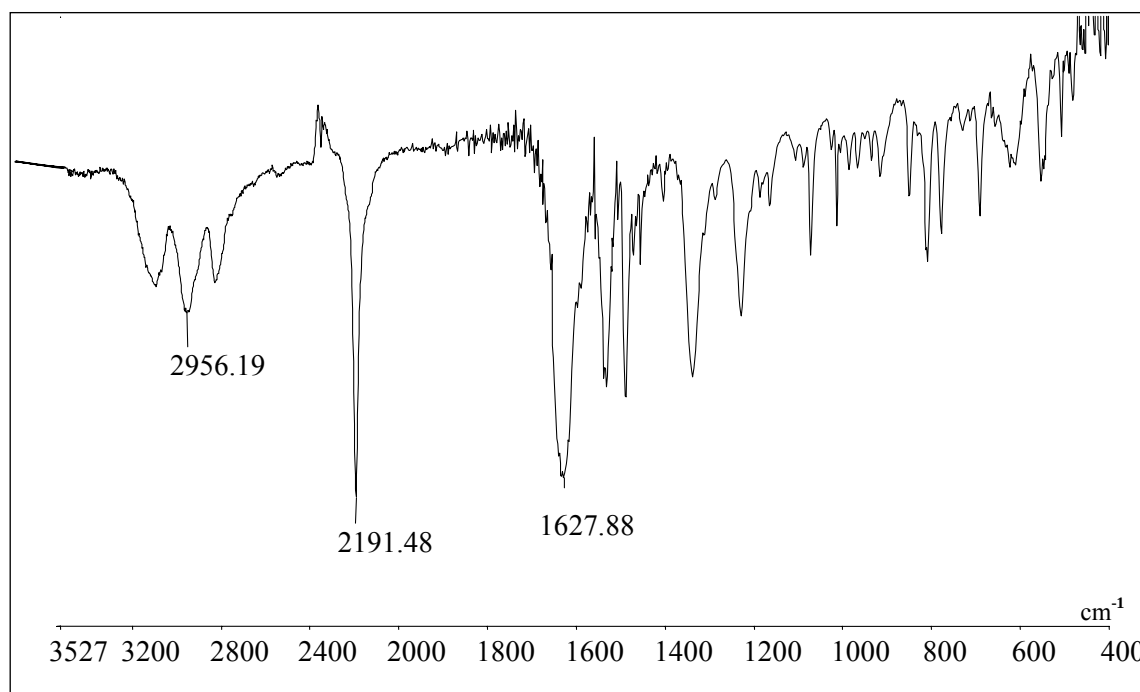
10	R	Ausbeute (%)
a	Methyl	66
b	Ethyl	61
c		73
d	Benzyl	83
e	4-Methylbenzyl	80
f	4-Brombenzyl	80
g	2-Phenylethyl	71

2.3.1 Eigenschaften der *N*¹-Alkoxy/Aralkoxy-*N*²-cyano-*O*-phenyl-isoharnstoff-Derivate (**10a-g**)

Die dargestellten Verbindungen **10a-g** sind farblos kristalline Substanzen mit definierten Schmelzpunkten und guter Löslichkeit in Dichlormethan oder Tetrahydrofuran. Bei Lagerung im Kühlschrank blieben die beschriebenen Verbindungen **10** mit Ausnahme von **10c** über einen Beobachtungszeitraum von 12 Monaten unverändert.

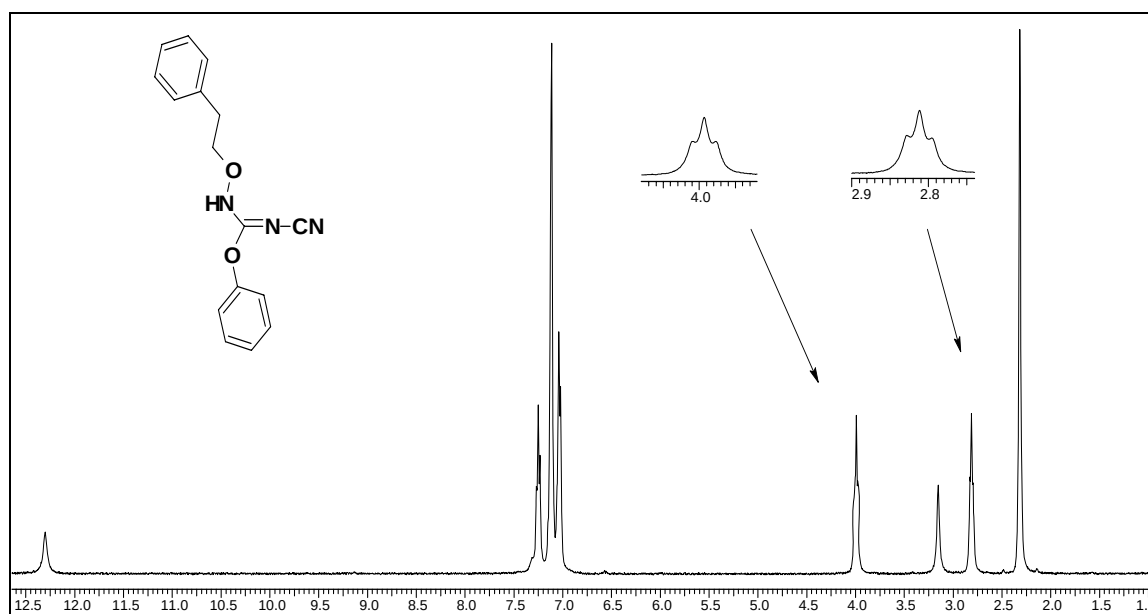
Die IR-Spektren von **10a-g** zeigen eine scharfe Bande für die (C≡N)-Valenzschwingung bei 2190-2200 cm^{-1} sowie zwischen 1628-1637 cm^{-1} eine ausgeprägte (C=N)-Valenzschwingung. Die (NH)-Absorptionsbanden liegen zwischen 2950-3135 cm^{-1} .

Abb. 2-1: IR-Spektrum von **10f** (KBr)



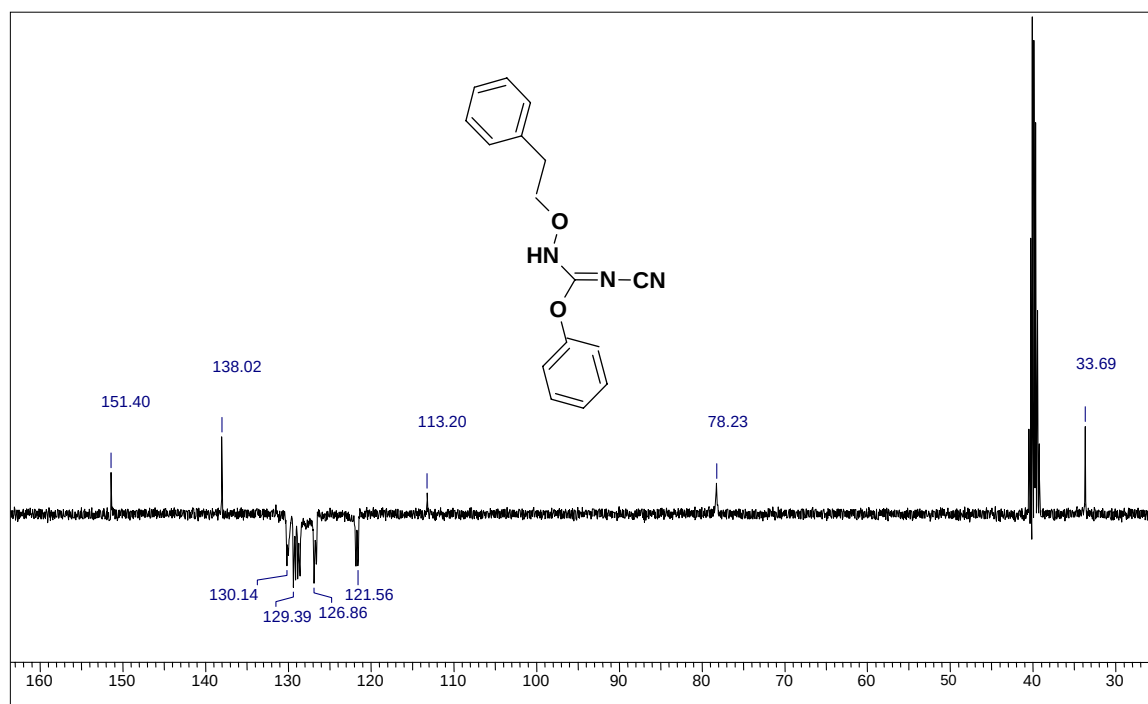
Im ^1H -NMR-Spektrum von **10g** (Abb. 2-2) beobachtet man die Resonanzsignale der aromatischen Protonen bei 7.2–7.7 ppm, während das Singulett der (NH)-Gruppe im Bereich von 12.3–12.6 ppm erscheint.

Abb. 2-2: ^1H -NMR-Spektrum von **10g**



Charakteristisch für das ^{13}C -NMR-Spektrum von **10g** (Abb. 2-3) sind vor allem das $(\text{C}\equiv\text{N})$ -Resonanzsignal bei 113.2 ppm sowie das $(\text{C}=\text{N})$ -Resonanzsignal bei 151.4 ppm.

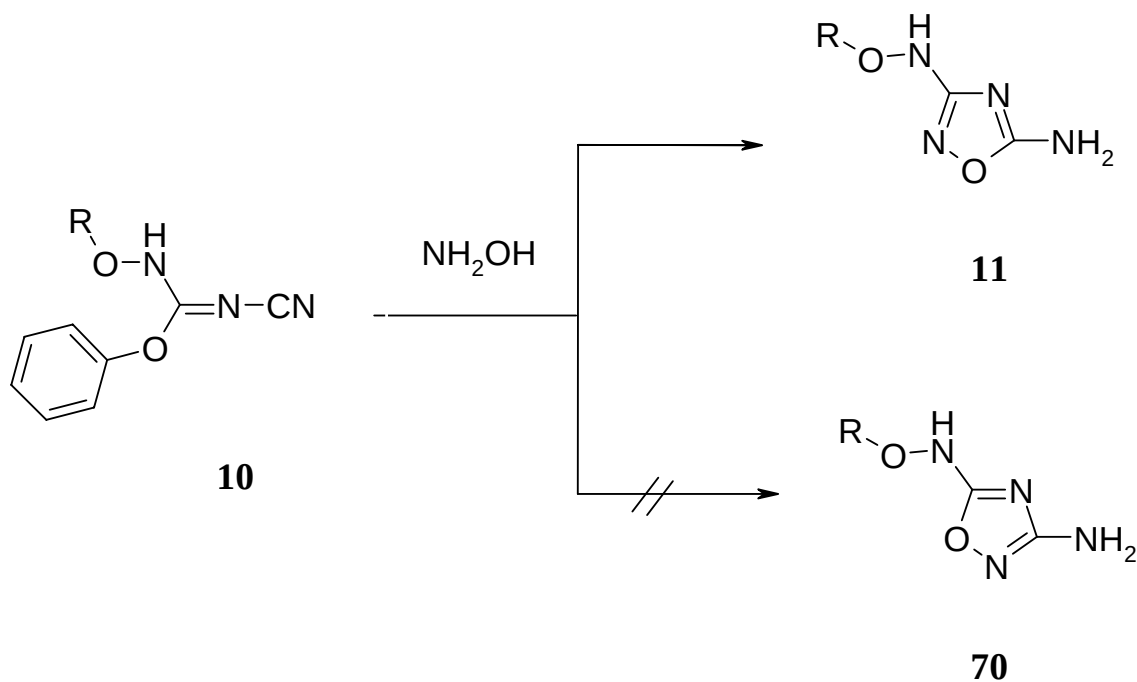
Abb. 2-3: ^{13}C -NMR-Spektrum von **10g**



2.4 Kondensation von N^1 -Alkoxy/Aralkoxy- N^2 -cyano- O -phenylisoharnstoffen (**10**) mit Hydroxylamin zu 3-Alkoxy/Aralkoxyamino-5-amino-1,2,4-oxadiazolen (**11**)

Nachdem die Isoharnstoffe **10** in guten Ausbeuten erschlossen werden konnten, wurde anschließend deren Ringschluss mit Hydroxylamin untersucht (Schema 2-3).

Schema 2-3: Ringschluss von **10** zu 3-Alkoxy/Aralkoxyamino-5-amino-1,2,4-oxadiazolen (**11a-g**)



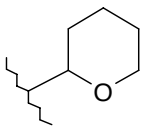
Dazu wurden die Isoharnstoffe **10** entsprechend Lit. ^[62, 66] in Methanol gelöst, mit überschüssigem Hydroxylammoniumchlorid und Triethylamin versetzt und für ca. 3-5 Stunden bei 50 °C gerührt. Der Reaktionsansatz wurde anschließend i. Vak. eingedunstet und der ölige Rückstand durch Säulenchromatographie an Kieselgel gereinigt^c, wobei die angestrebten

^c Elutionsmittel: Ether/Petrolether 1:1

Verbindungen **11a-g** (Tabelle 2-2) als amorphe Substanzen in 60-80% Ausbeute anfielen^d.

Das Fortschreiten der Ringschlussbildung konnte IR-spektroskopisch anhand des Verschwindens der (C≡N)-Bande bei 2190-2200 cm⁻¹ zugunsten der (C=N)-Bande zwischen 1655-1670 cm⁻¹ verfolgt werden. Nach 4-5 Stunden war die Reaktion vollständig und das Edukt **10** dünnschichtchromatographisch nicht mehr nachweisbar.

Tabelle 2-2: *Hergestellte 3-Alkoxy/Aralkoxyamino-5-amino-1,2,4-oxadiazole (11a-g)*

11	R	Ausbeute (%)
a	Methyl	62
b	Ethyl	70
c		60
d	Benzyl	80
e	4-Methylbenzyl	77
f	4-Brombenzyl	77
g	2-Phenylethyl	76

^d Die Bildung des isomeren Verbindungstyps **70** wurde nicht beobachtet. Zur Absicherung der Konstitution von **11** mittels Röntgenstrukturanalyse siehe **Abb. 2-6**.

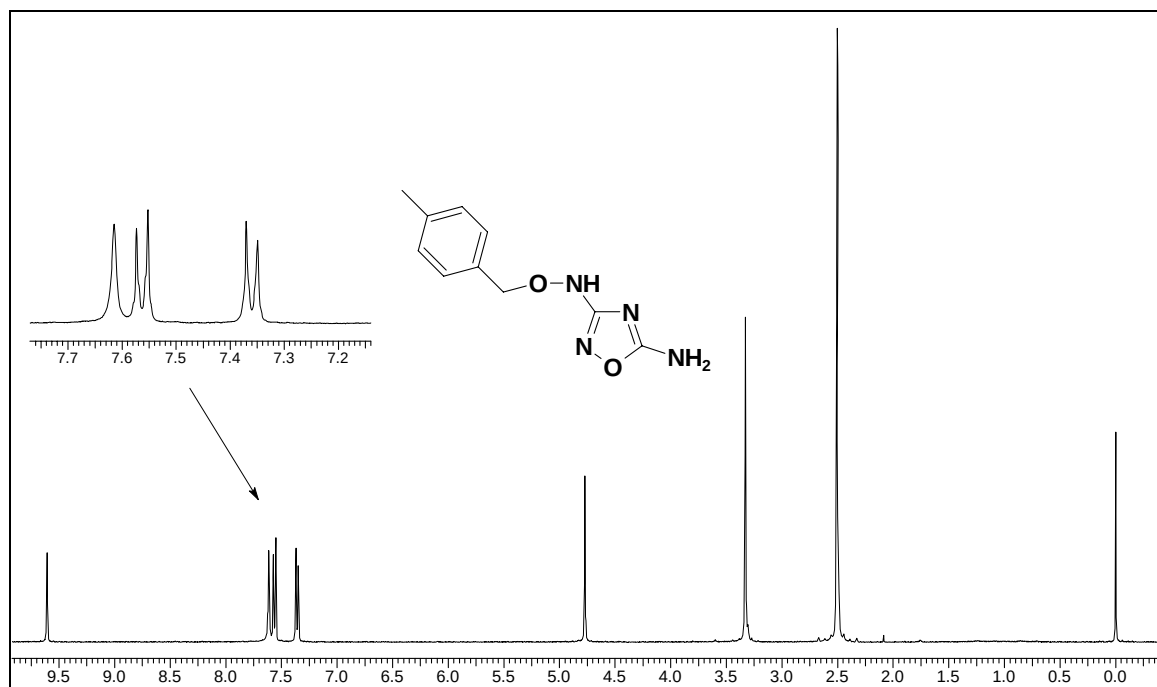
2.4.1 Eigenschaften der 3-Alkoxy/Aralkoxyamino-5-amino-1,2,4-oxadiazole (11a-g)

Bei den hergestellten 3-Alkoxy/Aralkoxyamino-5-amino-1,2,4-oxadiazol-Derivaten (**11a-g**) handelt es sich um farblose, amorphe Pulver mit definierten Schmelzpunkten. Sie stellen stabile Verbindungen dar, welche bei Lagerung über zwei Jahre unverändert blieben und deren Konstitution eindeutig durch die IR-, ^1H - und ^{13}C -Spektren sowie im Einzelfall (**11f**) durch Kristallstrukturanalyse gesichert sind.

Die IR-Spektren von **11a-g** offenbaren eine scharfe (C=N)-Valenzschwingung bei $1650\text{--}1675\text{ cm}^{-1}$ sowie die (NH)-Valenzschwingung bei $3150\text{--}3200\text{ cm}^{-1}$. Die primäre Aminogruppe veranlasst eine ausgeprägte Absorption bei $3435\text{--}3485\text{ cm}^{-1}$.

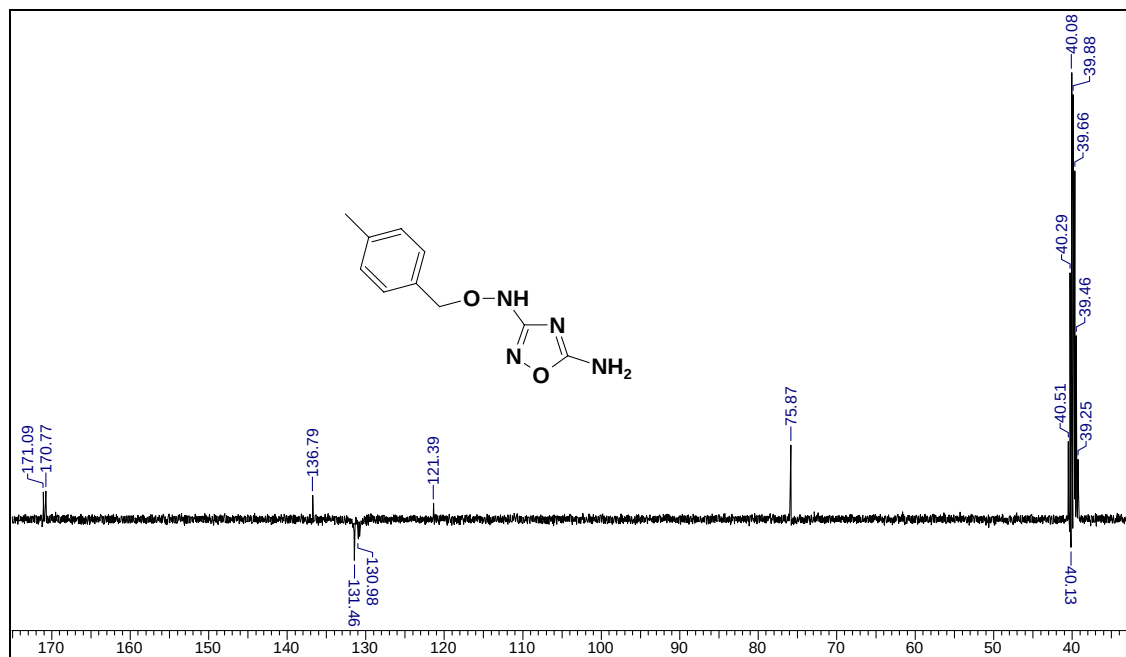
Im ^1H -NMR-Spektrum von **11e** (Abb. 2-4) findet man das Signal für die unsubstituierte 5-Aminogruppe bei 7.57 ppm, während die 3-Aralkoxyaminogruppe bei 9.56 ppm in Resonanz tritt.

Abb. 2-4: ^1H -NMR-Spektrum von **11e**



In den ^{13}C -NMR-Spektren von **11a-g** (Abb. 2-5) findet man die Signale für die C3-und C5-Atome stark tieffeldverschoben bei 170.77 ppm bzw. 171.09 ppm.

Abb. 2-5: ^{13}C -NMR-Spektrum von **11e**



Die Röntgenstrukturanalyse belegt unzweifelhaft die Struktur von **11f** mit der 3-ständigen 4-Brombenzyloxyamino-Gruppe sowie der 5-ständigen primären (NH_2)-Gruppe (Abb. 2-6).

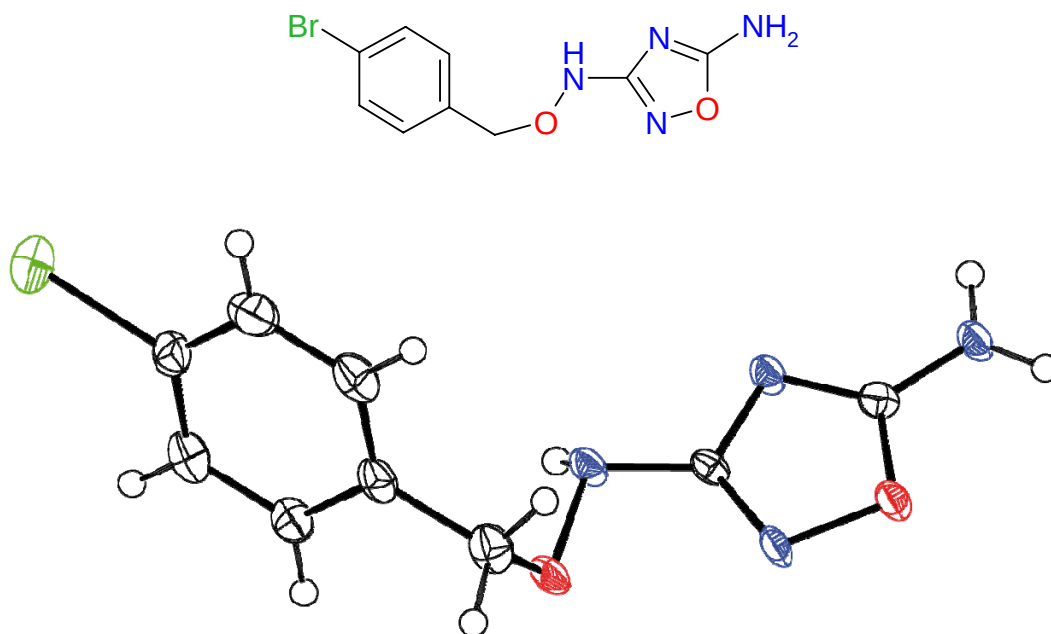


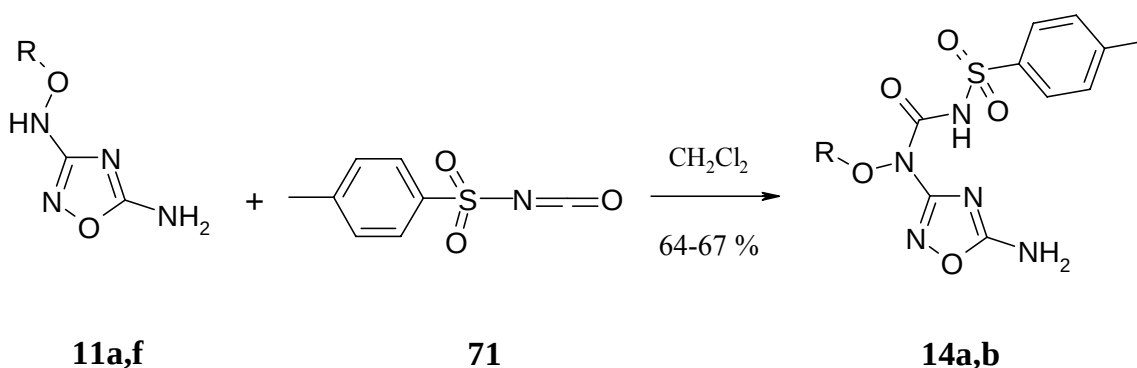
Abb. 2-6: Molekülstruktur von **11f** (Diamond-Visual Crystal Structure).

2.5 Derivatisierung der 3-Alkoxy/Aralkoxyamino-5-amino-1,2,4-oxadiazolen (11a-g)

Weitergehende Reaktionsuntersuchungen an **11** betrafen unter anderem die Derivatisierung der 3-ständigen Hydroxylaminogruppe mit p-Tolylsulfonylisocyan säureester.

Dazu wurden zunächst **11a, f** mit p-Tolylsulfonylisocyan säureester (**71**) im Molverhältnis 1:1 umgesetzt, wobei die Sulfonylharnstoffderivate **14a-b** anfielen, die im IR-Spektrum durch eine Bande bei 1655-1670 cm^{-1} für die (C=N)-Bande und eine (C=O)-Bande bei 1750-1755 cm^{-1} gekennzeichnet sind (Schema 2-4).

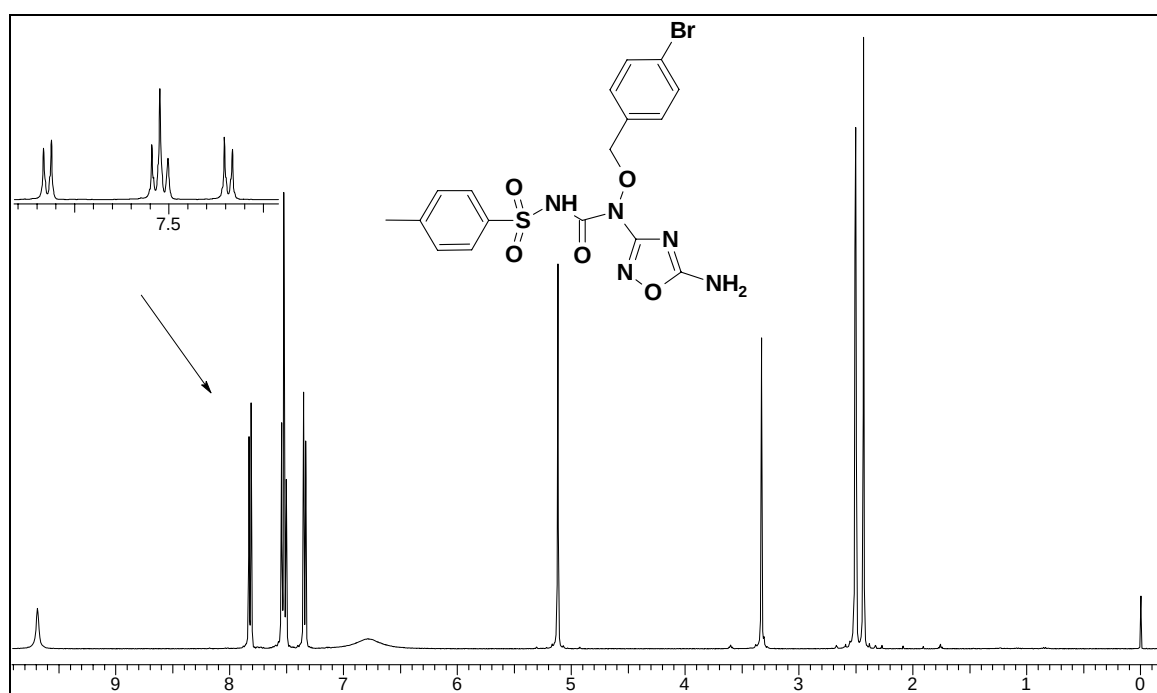
Schema 2-4: Umsetzung von **11a, f** mit p-Tolylsulfonylisocyan säureester (**71**)



14	R
a	Methyl
b	4-Brombenzyl

Im ^1H -NMR-Spektrum von **14a,b** (Abb. 2-7) ist das Signal für die (NH₂)-Gruppe als breites Singulett zwischen 6.55-7.05 ppm sowie für das amidische (NH)-Proton zwischen 9.65-9.75 ppm zu erkennen (weitere analytische Daten siehe experimenteller Teil).

Abb. 2-7: ^1H -NMR-Spektrum von **14b**



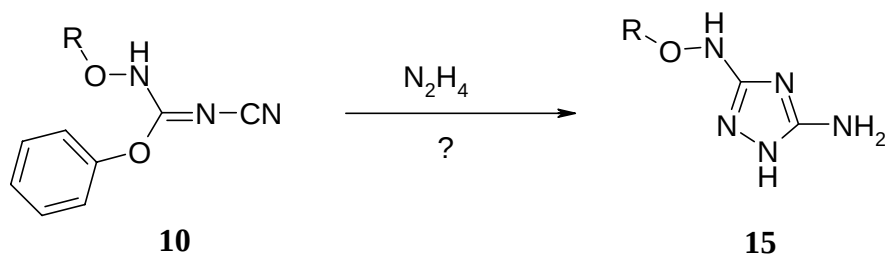
3 Umsetzung von N^1 -Alkoxy/Aralkoxy- N^2 -cyan-O-phenylisoharnstoffen (**10**) mit Hydrazinen zu 1,2,4-Triazol-Derivaten

Unter Berücksichtigung der zuvor geschilderten Befunde interessierte mich auch das Reaktionsverhalten von **10** gegenüber sowohl freiem Hydrazin als auch monosubstituierten Hydrazinen. Die Ergebnisse diesbezüglicher Untersuchungen werden nachfolgend dargelegt und diskutiert.

3.1 Umsetzung von N^1 -Alkoxy/Aralkoxy- N^2 -cyano-O-phenylisoharnstoff (**10**) mit Hydrazinhydrat

Analog zu Literaturbefunden ^[63, 65, 67-69] wäre bei der Umsetzung von **10** mit freiem Hydrazin die Ausbildung von **15** zu erwarten (Schema 3-1).

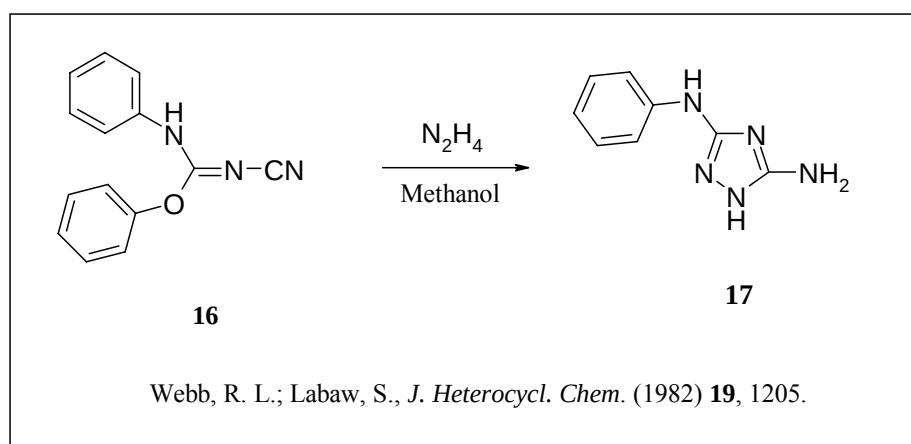
Schema 3-1: *Reaktion von N^1 -Alkoxy/Aralkoxy- N^2 -cyano-O-phenylisoharnstoffen (**10**) mit Hydrazinhydrat*



R = Methyl, Benzyl

Tatsächlich aber erbrachten die in Anlehnung an *Webb und Labaw*^e vorgenommene Umsetzungen von **10** mit Hydrazinhydrat in verschiedenen Reaktionsmedien (Methanol / Diethylether / Acetonitril / 2-Propanol) und unterschiedlichen Temperaturen nicht das erhoffte Ergebnis. Nach Verdampfen des Lösemittels i. Vak. ließ sich in keinem Falle aus den verbleibenden öligen Kolbenrückständen ein definiertes Produkt freisetzen.

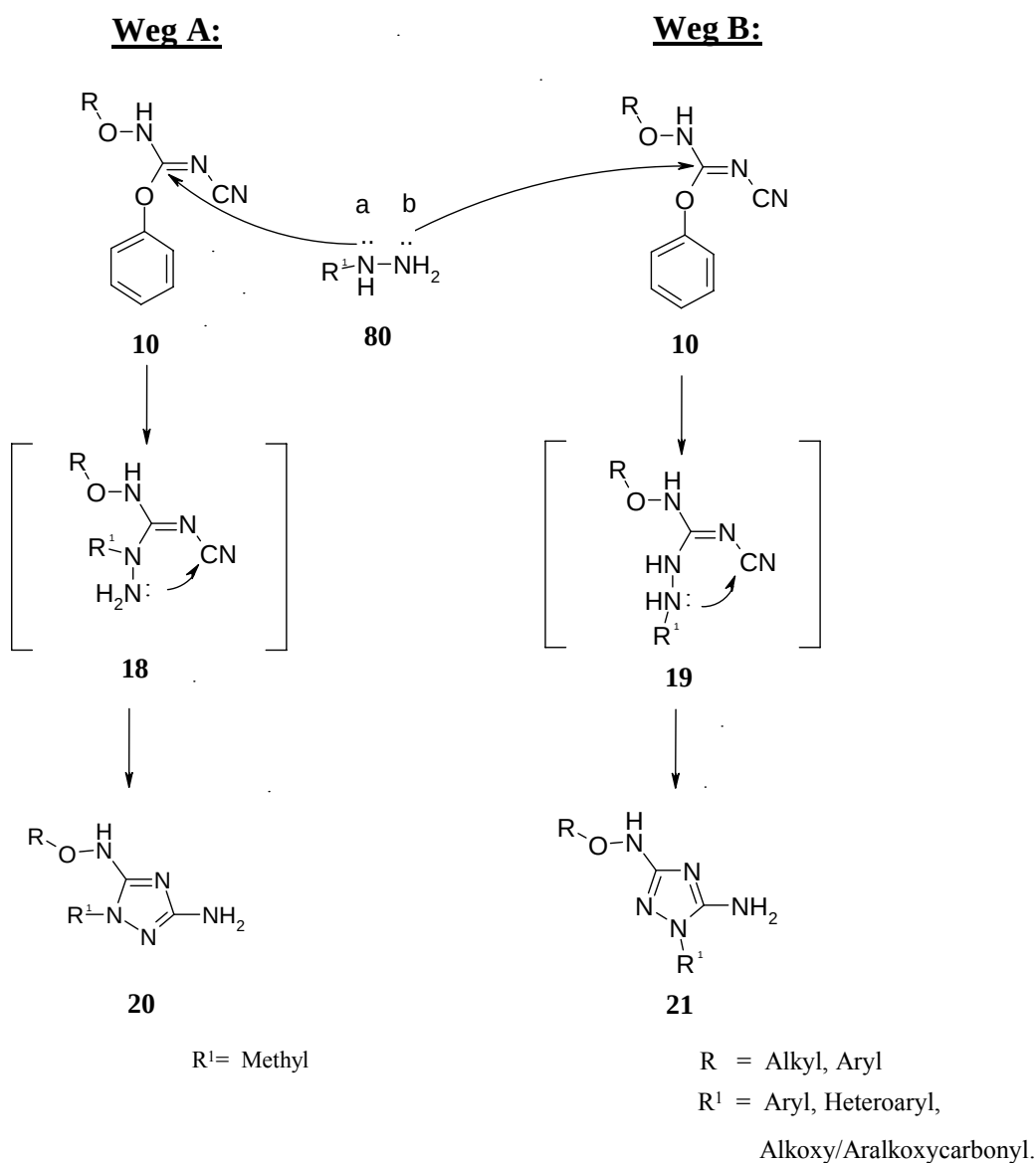
^e *Webb und Labaw* ^[63] erhielten aus *N*¹-Phenyl-*N*²-cyano-*O*-phenylisoharnstoff (**16**) und Hydrazin in Methanol das 1,2,4-Triazol-3,5-diamin **17**.



3.2 Umsetzung von N^1 -Alkoxy/Aralkoxy- N^2 -cyano-O-phenyl-isoharnstoff (**10**) mit monosubstituierten Hydrazin-Derivaten

Nach der erfolglosen Umsetzung von **10** mit freiem Hydrazin wurden anschließend monosubstituierte Hydrazine **80** in die Untersuchungen einbezogen, wobei konkurrierend mit der Entstehung konstitutionsisomerer 1,2,4-Triazololderivate **20/21** aus den Intermediaten **18** bzw. **19** gerechnet werden konnte (Schema 3-2).

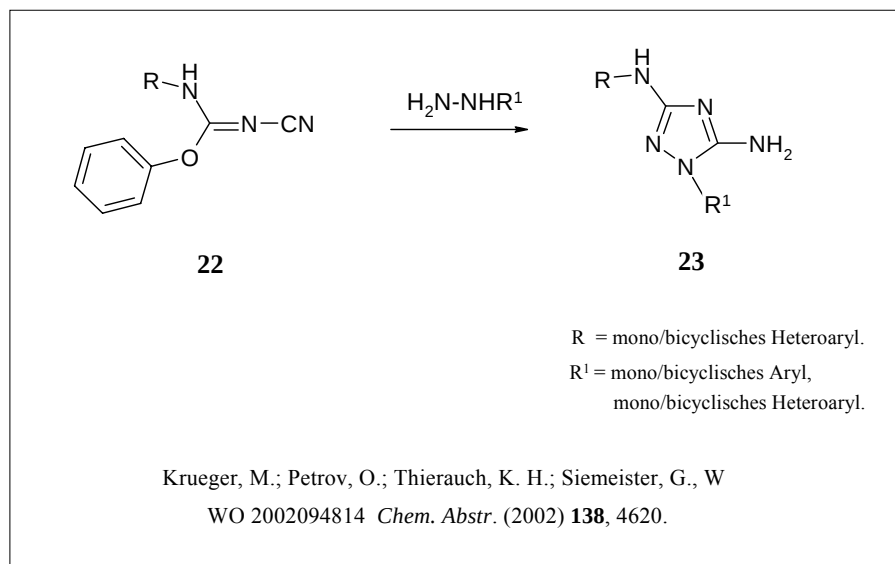
Schema 3-2: Denkbare Reaktion von **10** mit monosubstituierten Hydrazinen **80** zu **20/21**.



In Anlehnung an die von *Krueger und Mitarbeiter*^{f [38]} beschriebene Verfahrensweise wurde **10** mit 1,1 Moläquivalenten des monosubstituierten Hydrazins **80** in Methanol zunächst bei Raumtemperatur zur Reaktion gebracht. Anschließend wurde der Reaktionsansatz 3-6 h rückfließend erhitzt, wobei die gewünschten 1,2,4-Triazolderivate **21^g** (Schema 3-3) als schwerlösliche Substanzen in 59-67%iger Ausbeute abgetrennt werden konnten.

Der Reaktionsverlauf von **10** zu **21** konnte infrarotspektroskopisch gut verfolgt werden. Mit fortschreitender Reaktion verringerte sich allmählich die (C≡N)-Bande bei 2190-2200 cm⁻¹ zugunsten einer (C=N)-Bande bei 1640-1660 cm⁻¹. Das vollständige Verschwinden der (C≡N)-Bande signalisierte das Reaktionsende.

^f Im Jahre 2002 konnten *Krueger und Mitarbeiter*^[38] die 3,5-Diamino-1,2,4-triazole (**23**) durch Reaktion von Isoharnstoffen **22** mit monosubstituierten Hydrazinen erhalten.^[70-73] Die Verbindungen vom Typ **23** entfalten eine deutliche Hemmwirkung auf Cyclin-abhängige Kinasen.^[38, 72, 73]



^g Die dünnschichtchromatographische Untersuchung der Mutterlaugen bot keinen Hinweis auf das Vorliegen eines zu **21** isomeren Triazols **20**.

Schema 3-3: *Synthese von 3-Alkoxy/Aralkoxyamino-5-amino-1,2,4-triazolen (21a-e)*

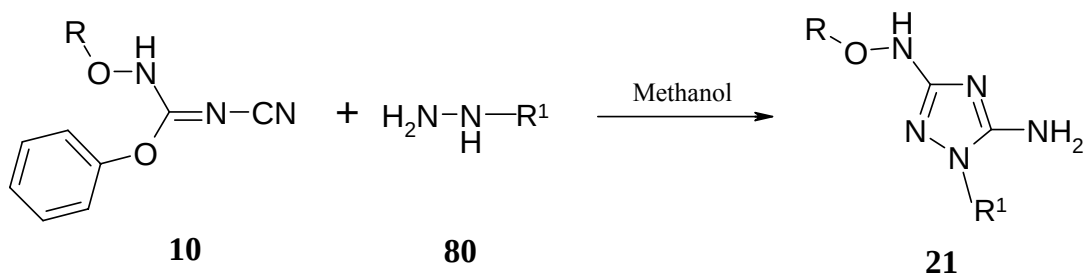


Tabelle 3-1: *Hergestellte 3-Alkoxy/Aralkoxyamino-5-amino-1,2,4-triazole (21a-e)*

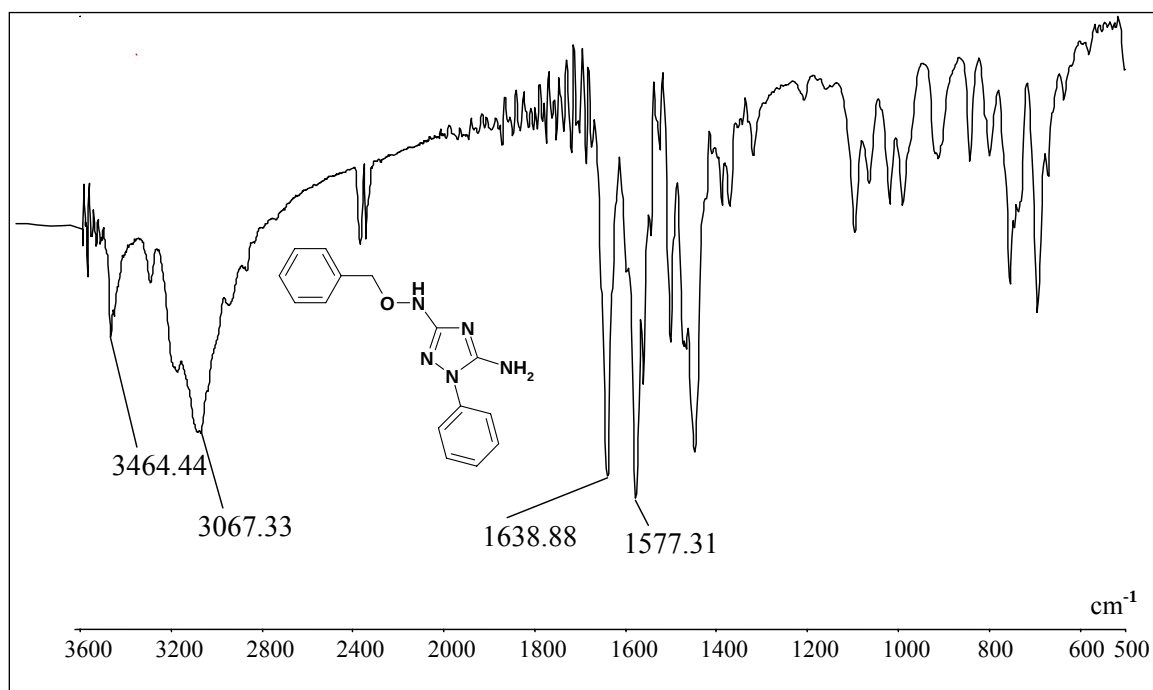
21/80	R	R ¹	Ausbeute (%)
a	Benzyl	Phenyl	67
b	Benzyl	2-Pyridyl	66
c	2-Phenylethyl	2-(4-CF ₃ -Pyrimidinyl)	64
d	Methyl	Phenyl	59
e	Methyl	2-Pyridyl	61

3.2.1 *Eigenschaften der 3-Alkoxy/Aralkoxyamino-5-amino-1,2,4-triazole*

Bei den hergestellten 3-Alkoxy/Aralkoxyamino-5-amino-1,2,4-triazol (**21a-e**) handelt es sich um kristalline stabile Substanzen, die nach mehr als einjähriger Lagerung bei Raumtemperatur unverändert blieben.

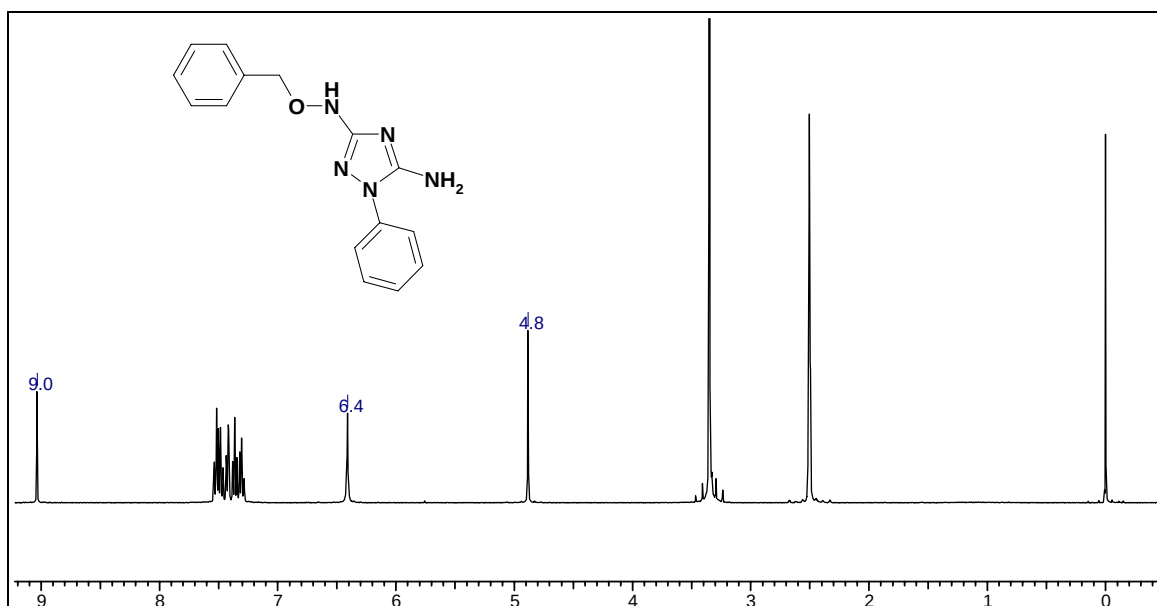
In den IR-Spektren von **21a-e** erkennt man die (NH)-Absorptionsbanden im Bereich von etwa 3045-2465 cm⁻¹. Außerdem erscheint ein scharfes Signal bei etwa 1638-1650 cm⁻¹ für die (C=N)-Gruppe (Abb. 3-1).

Abb. 3-1: IR-Spektrum von **21a** (KBr)



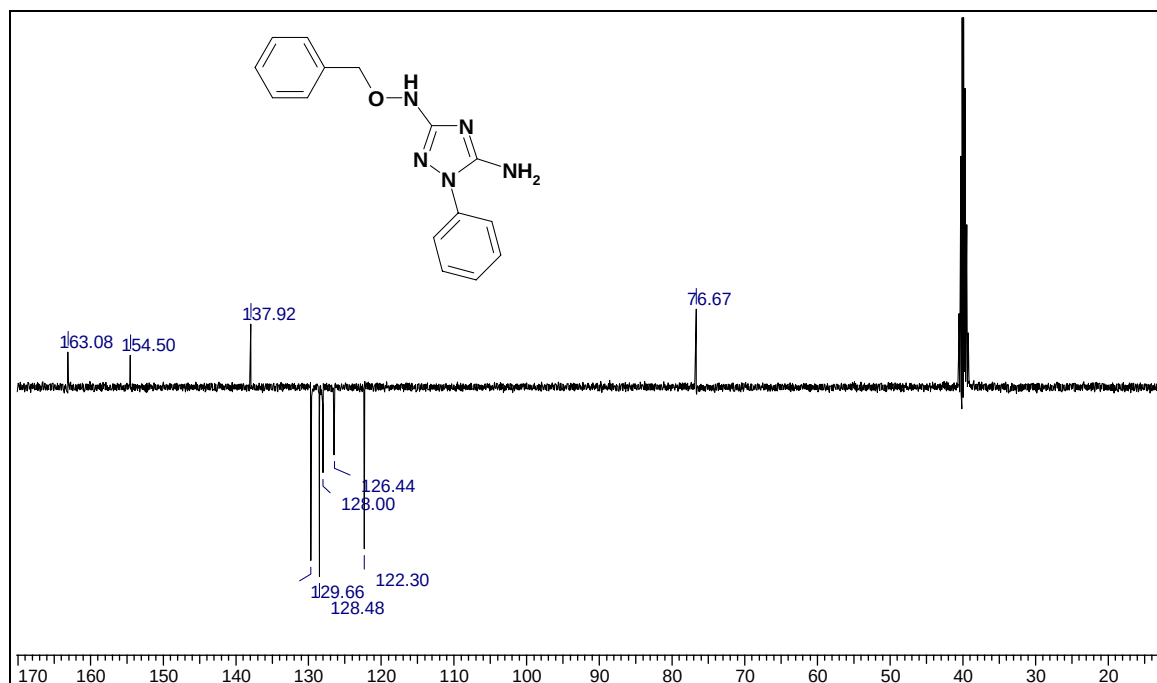
In den ^1H -NMR-Spektren von **21a-e** (Abb. 3-2) beobachtet man die Resonanzsignale für die 5-ständige (NH_2)-Gruppe bei 6.4 ppm und für die 3-ständige Alkoxy/Aralkoxyaminogruppe bei 9.0 ppm (Abb. 3-2).

Abb. 3-2: ^1H -NMR-Spektrum von **21a**



Im ^{13}C -NMR-Spektrum der Verbindungen **21a-e** erscheinen die Signale für das C3-Atom bei 154.5 ppm und bei 163.1 ppm für C5 (Abb. 3-3).

Abb. 3-3: ^{13}C -NMR-Spektrum von **21a**



Zusätzlich bewiesen wird die Struktur durch die exemplarisch vorgenommene röntgenkristallographische Untersuchung von **21d**, deren Ergebnis in der Abb. 3-4 dargestellt ist und eindeutig die 3-ständige Methoxyaminogruppe sowie die 1-Substitution des Triazolkörpers belegt.

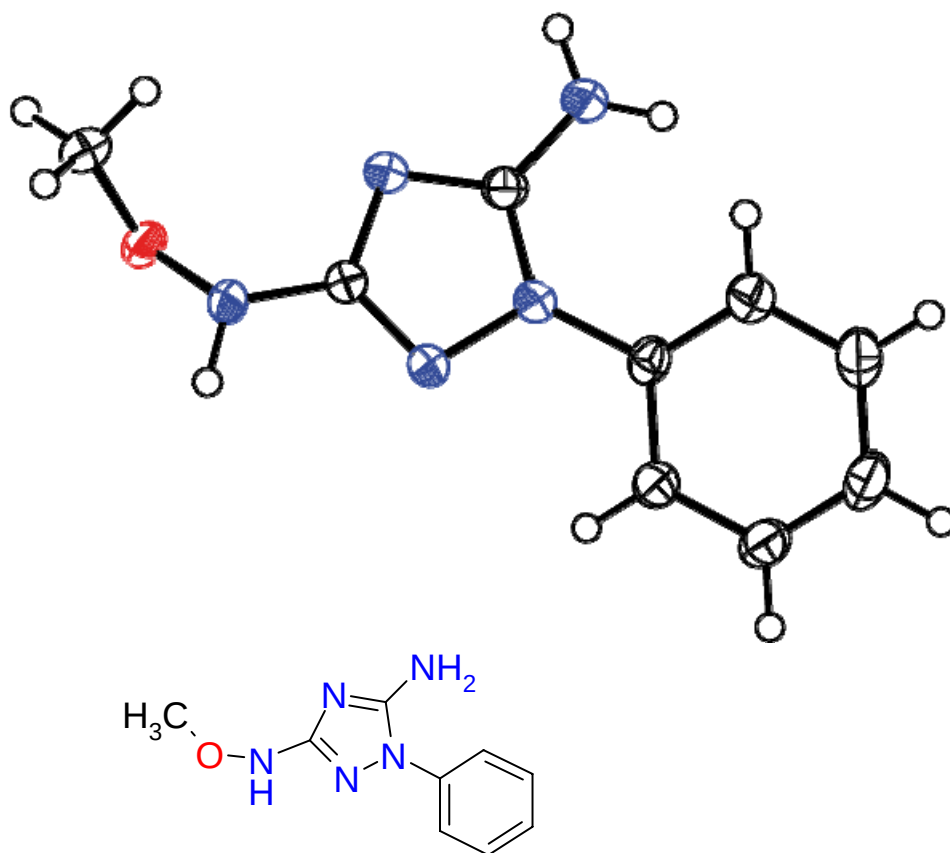
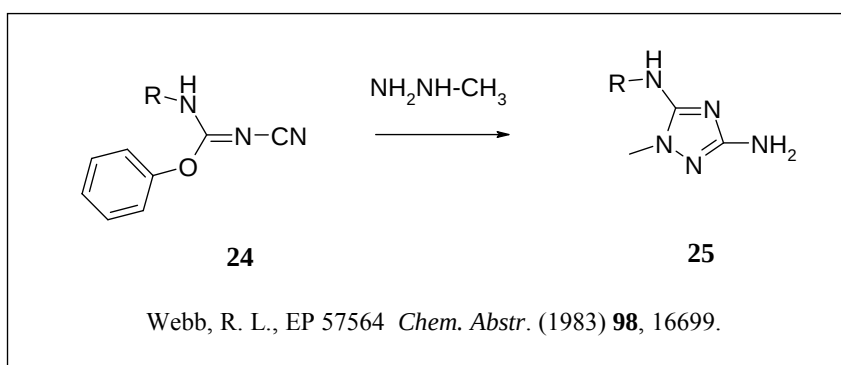


Abb. 3-4: Molekülstruktur von **21d** (Diamond-Visual Crystal Structure).

3.3 Umsetzung von N^1 -Alkoxy/Aralkoxy- N^2 -cyano-O-phenyl-isoharnstoffen mit Methylhydrazin zu 5-Alkoxy/Aralkoxy-amino-3-amino-1-methyl-1H-1,2,4-triazolen

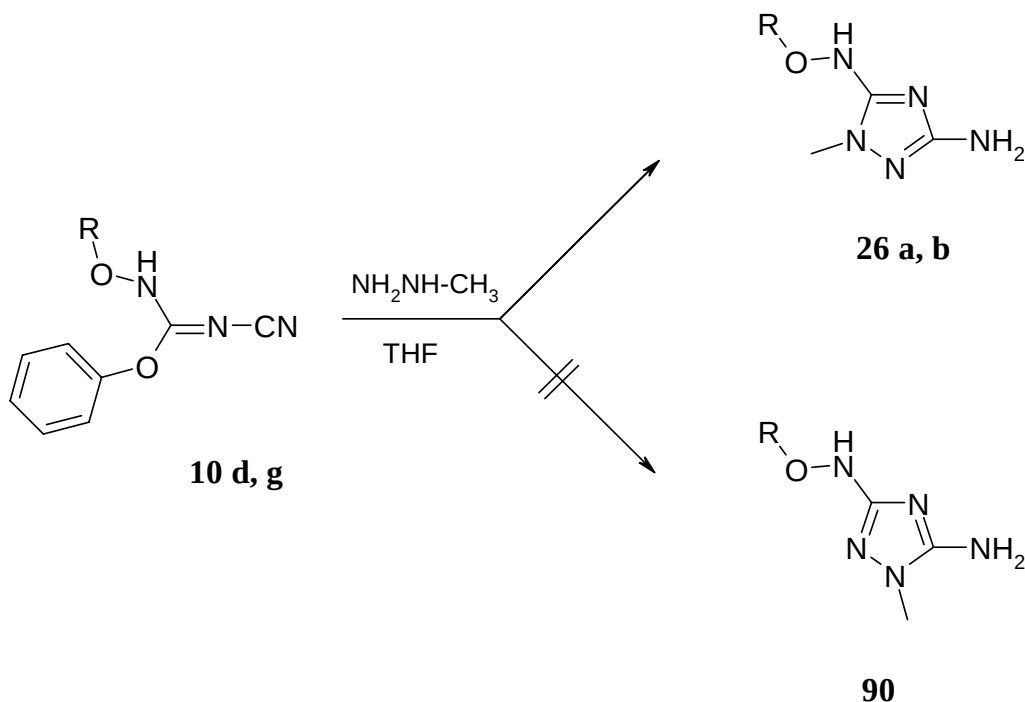
In Anlehnung an die von Webb^h [68] beschriebene Verfahrensweise wurde der Isoharnstoff **10** in THF gelöst, mit der äquivalenten Menge Methylhydrazin versetzt, 30 Minuten bei Raumtemperatur gerührt und anschließend 2 h unter Rückfluss erhitzt. Das Lösemittel wurde i. Vak. verdampft und das verbleibende Öl chromatographisch an Kieselgel gereinigtⁱ, wobei **26a,b** als kristalline Körper in 50-54% Ausbeute anfielen. Die dünnschichtchromatographischen Untersuchungen der Kolbenrückstände boten keinen Hinweis auf die Anwesenheit des Konstitutionisomers **90** (Schema 3-4).

^h Webb beschrieb 1983 die Herstellung von N^5 -substituierten 1-Methyl-1H-1,2,4-triazol-3,5-diaminen (**25**) durch die Reaktion von Isoharnstoff (**24**) mit Methylhydrazin. [65, 74, 75]



ⁱ Elutionsmittel: Ethylacetat/Ethanol 95:5

Schema 3-4: *Synthese von 5-Alkoxy/Aralkoxyamino-3-amino-1-methyl-1H-1,2,4-triazolen (26a,b)*

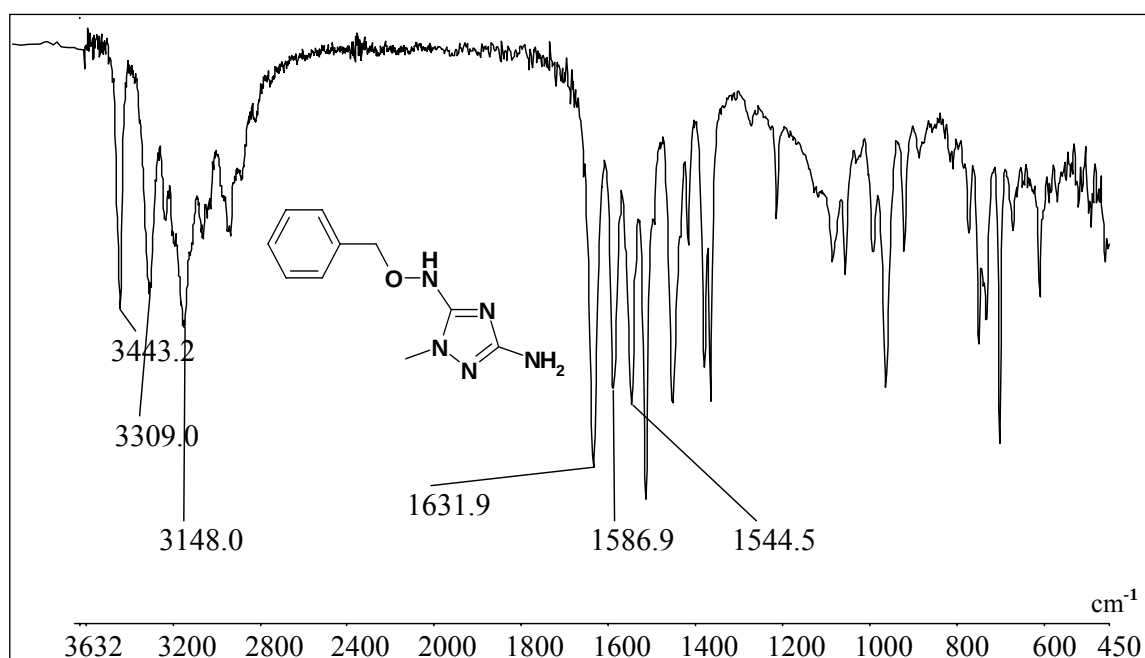


26	R	Ausbeute (%)
a	Benzyl	50
b	2-Phenylethyl	54

3.3.1 Eigenschaften der 5-Alkoxy/Aralkoxyamino-3-amino-1-methyl-1H-1,2,4-triazole (26a,b)

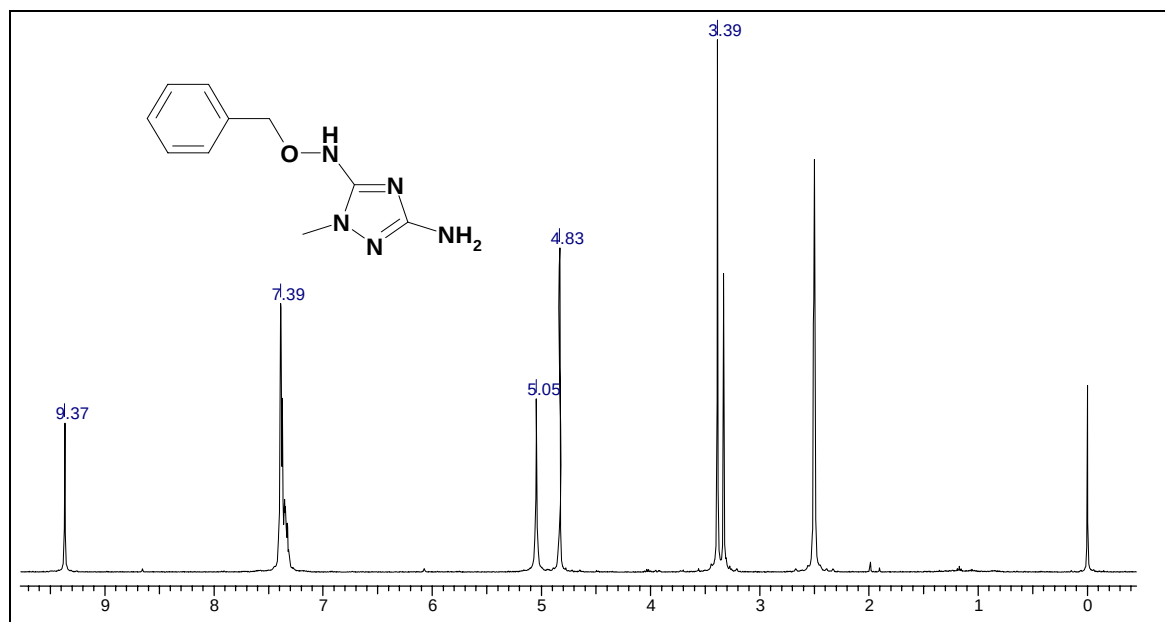
26a,b sind kristalline Substanzen mit definierten Schmelzpunkten, die sich über einen Zeitraum von 18 Monaten bei Lagerung im Kühlschrank als stabil erwiesen. Sie sind schwer löslich in Diethylether und gut löslich in Tetrahydrofuran. Ihre IR-Spektren zeigen eine scharfe (C=N)-Absorptionsbande bei 1632-1650 cm⁻¹ sowie die (NH)-Valenzschwingung zwischen 3145-3465 cm⁻¹ (Abb. 3-5).

Abb. 3-5: IR-Spektrum (KBr) von **26a**



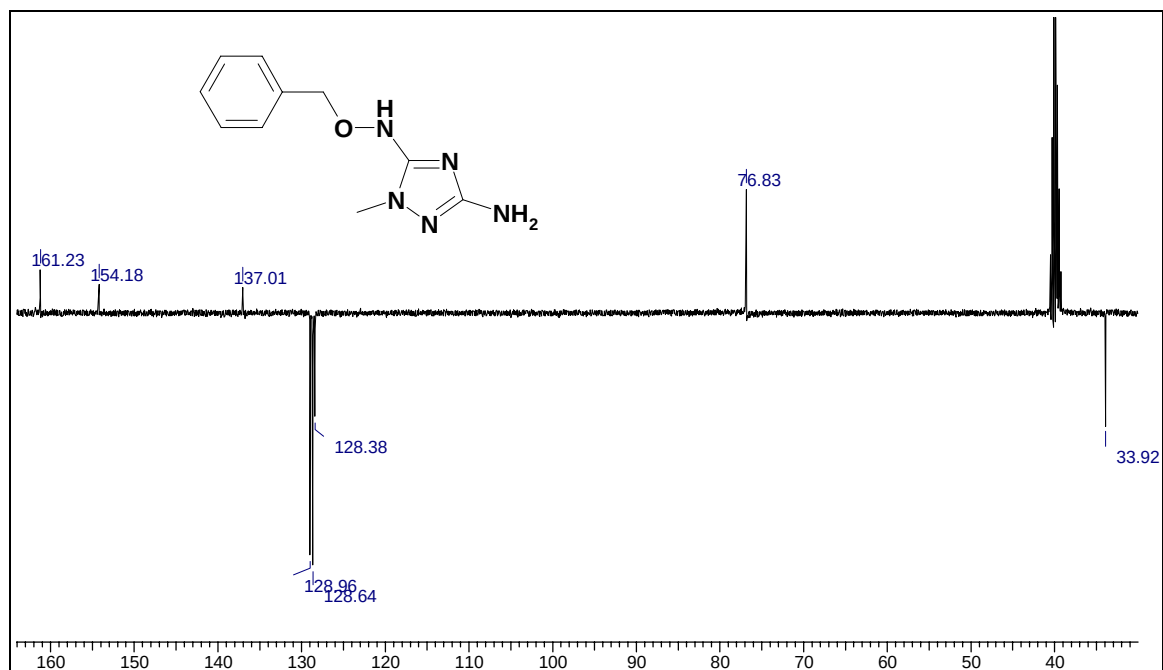
Im ^1H -NMR-Spektrum von **26a** beobachtet man die Resonanzsignale für die die 3-ständige (NH_2)-Gruppe bei 5.05 ppm sowie für das (NH)-Proton der 5-ständigen Benzyloxyaminogruppe bei 9.37 ppm (Abb. 3-6).

Abb. 3-6: ^1H -NMR -Spektrum von **26a**



In den ^{13}C -NMR-Spektren der Verbindungen **26a** findet man die Resonanzsignale für C3-Atom bei 154.18 und für C5-Atom bei 161.23 ppm (Abb. 3-7).

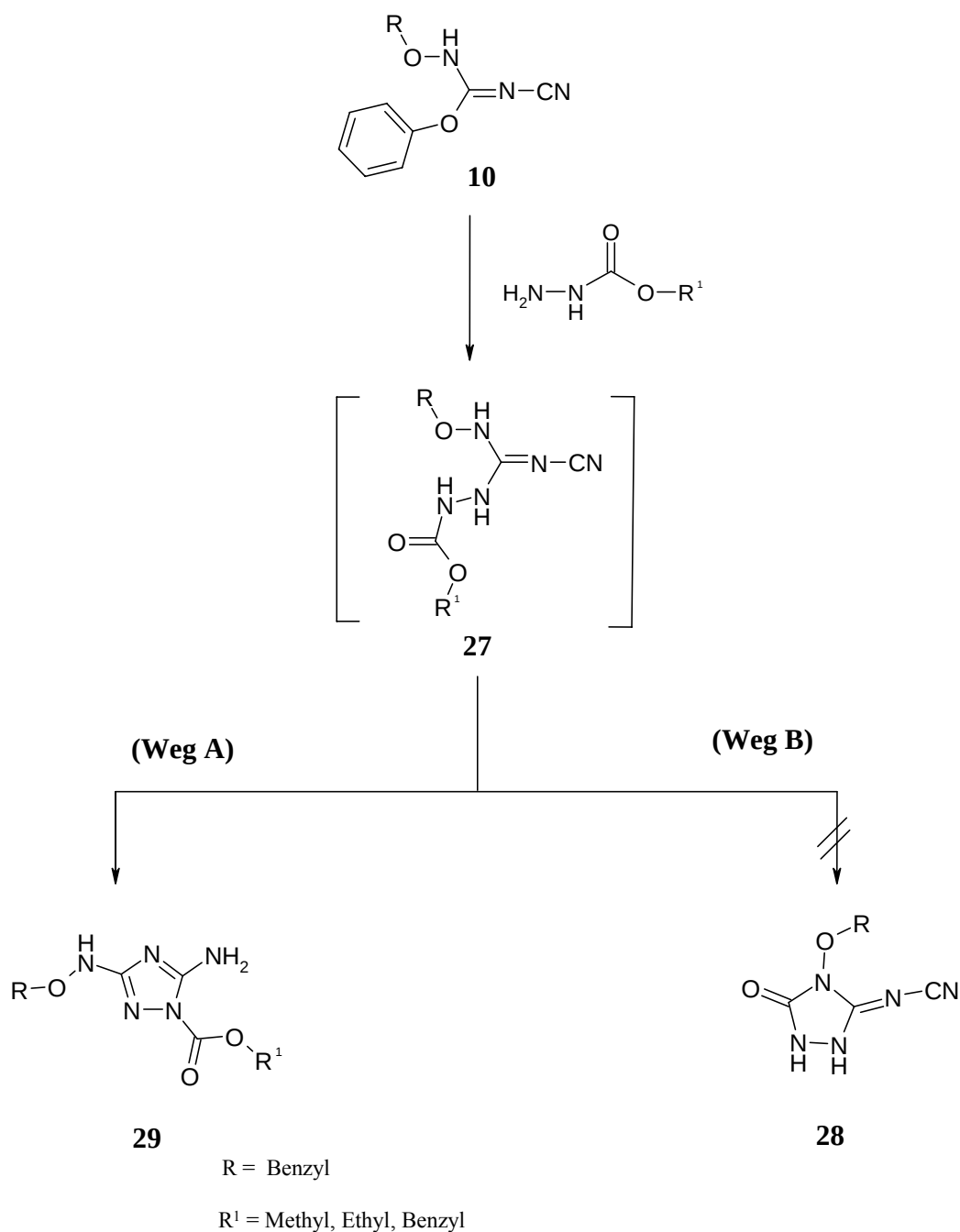
Abb. 3-7: ^{13}C -NMR-Spektrum von **26a**



3.4 Umsetzung von N^1 -Alkoxy/Aralkoxy- N^2 -cyano- O -phenyl-isoharnstoffen (**10**) mit Carbazaten

Die Umsetzung der Isoharnstoff-Derivate **10** mit Carbazaten ließe wiederum - wie im Schema 3-5 mit Weg A und B dargestellt - prinzipiell die Ausbildung zweier Konstitutionsisomere **28** bzw. **29** erwarten.

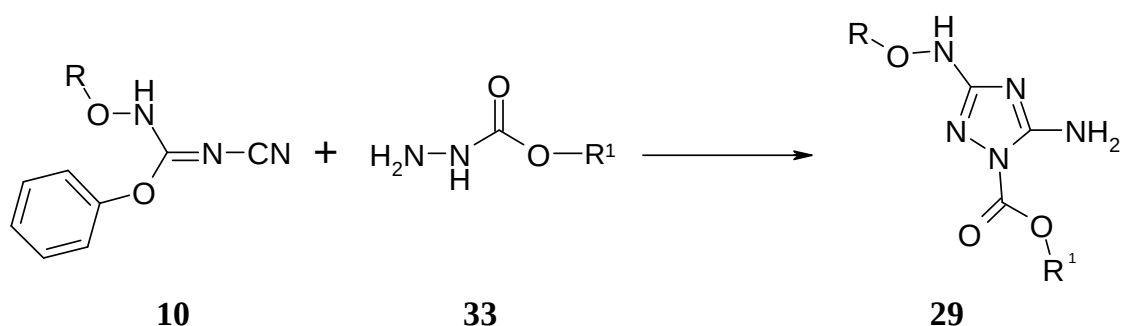
Schema 3-5: *Reaktion von **10** mit Carbazaten*



Zu einer Lösung von **10** in CH₂Cl₂ wurde unter Eiskühlung das betreffende Carbazat (gelöst in CH₂Cl₂) langsam hinzuge tropft, anschließend der Reaktionsansatz 15 bis 30 Minuten bei Raumtemperatur gerührt und schließlich rückfließend für 2-3 h erhitzt. Nach dem Aufarbeiten resultierten kristalline Verbindungen, deren Konstitution **29** eindeutig mit den spektroskopischen Daten und durch Elementaranalyse bestätigt werden konnten^j (Schema 3-6).

Der Reaktionsverlauf konnte gut infrarotspektroskopisch verfolgt werden. Das vollständige Verschwinden der (C≡N)-Bande des Eduktes bei 2190-2200 cm⁻¹ zugunsten einer neuen Absorptionsbande zwischen 1645 und 1655 cm⁻¹ signalisierte das Ende der Reaktion.

Schema 3-6: *Synthese der 5-Amino-3-alkoxy/aryloxyamino-1H-1,2,4-triazol-1-carbonsäureester*



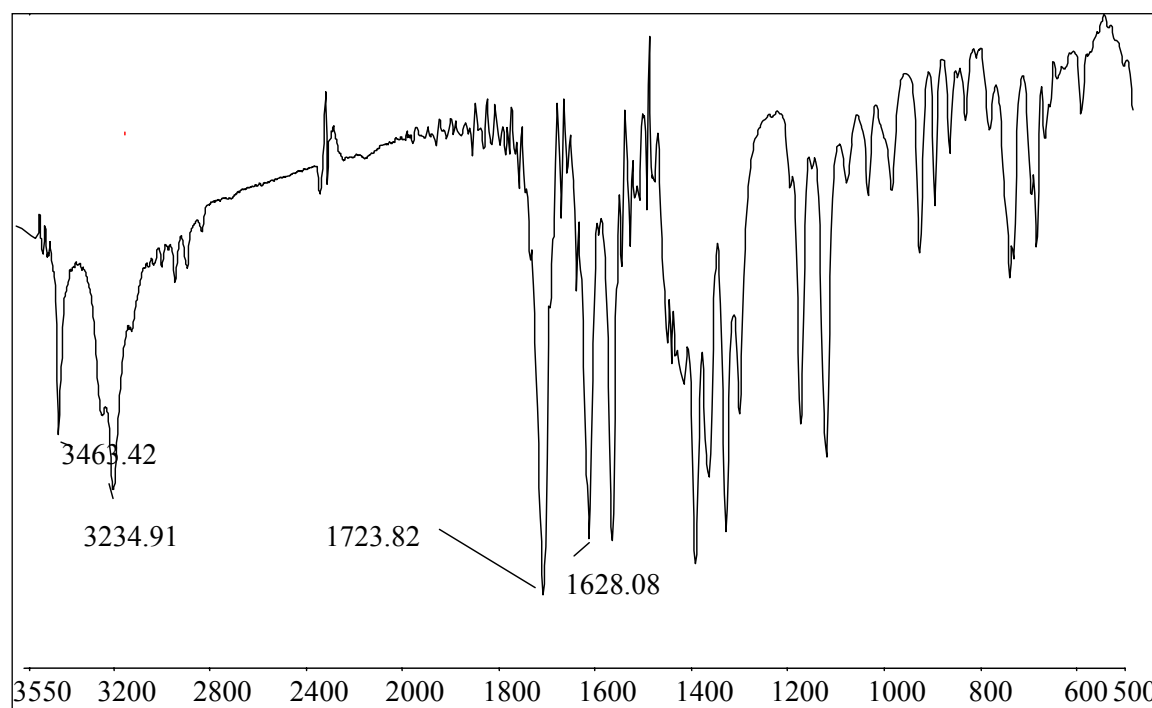
29	R	R¹	Ausbeute (%)
a	Benzyl	Methyl	66
b	Benzyl	Ethyl	69
c	Benzyl	Benzyl	71

^j Da die IR-spektroskopische Untersuchungen der Mutterlaugen je von **29a-c** keinen Hinweis auf eine (C≡N)-Bande boten, kann die konkurrierende Entstehung vom Typ **28** ausgeschlossen werden.

3.4.1 Eigenschaften der 5-Amino-3-alkoxy/aryloxyamino-1H-1,2,4-triazol-1-carbonsäureester (29a-c)

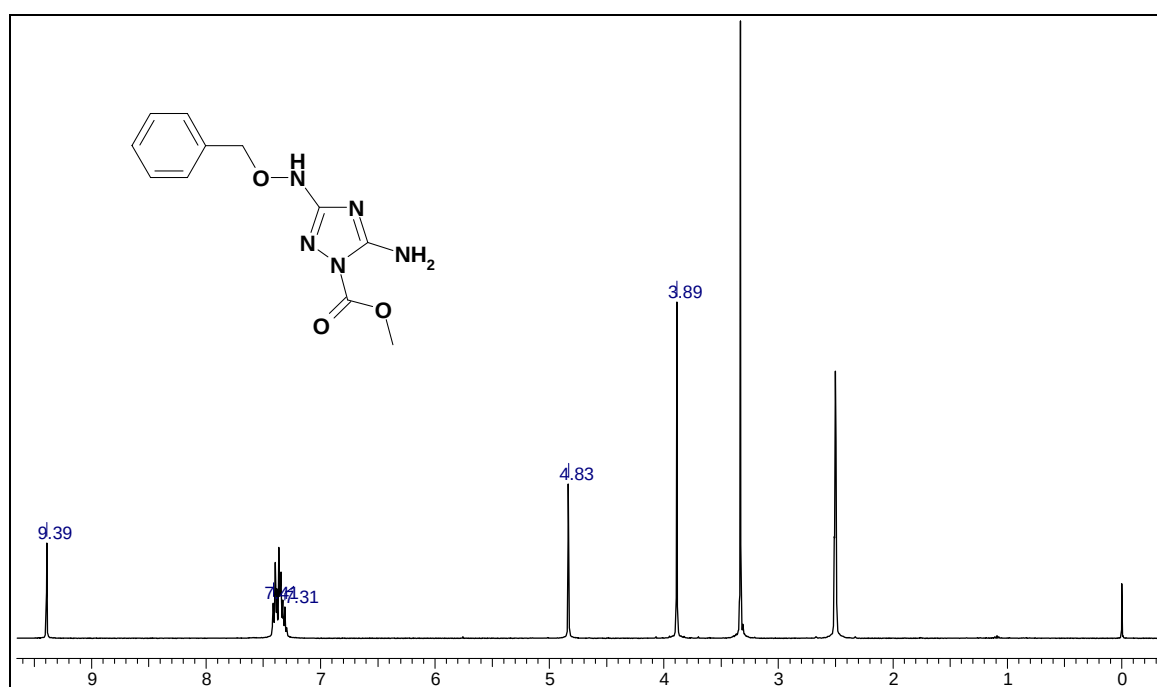
29a-c sind farblose, kristalline Substanzen mit definierten Schmelzpunkten. Bei Lagerung im Kühlschrank erwiesen sich alle Verbindungen über einen Zeitraum von 12 Monaten als lagerbeständig. Die Substanzen **29a-c** sind schlecht löslich in Diethylether und gut löslich in THF, ihre Konstitution wird durch die nachfolgend aufgeführten analytischen Befunde gesichert: In den IR-Spektren liegt die (C=O)-Bande bei $1720\text{--}1730\text{ cm}^{-1}$, die (C=N)-Valenzschwingung liegt zwischen $1628\text{--}1653\text{ cm}^{-1}$ und die NH-Valenzschwingung beobachtet man zwischen $3130\text{--}3470\text{ cm}^{-1}$ zu (Abb. 3-8).

Abb. 3-8: IR-Spektrum von **29a** (KBr)



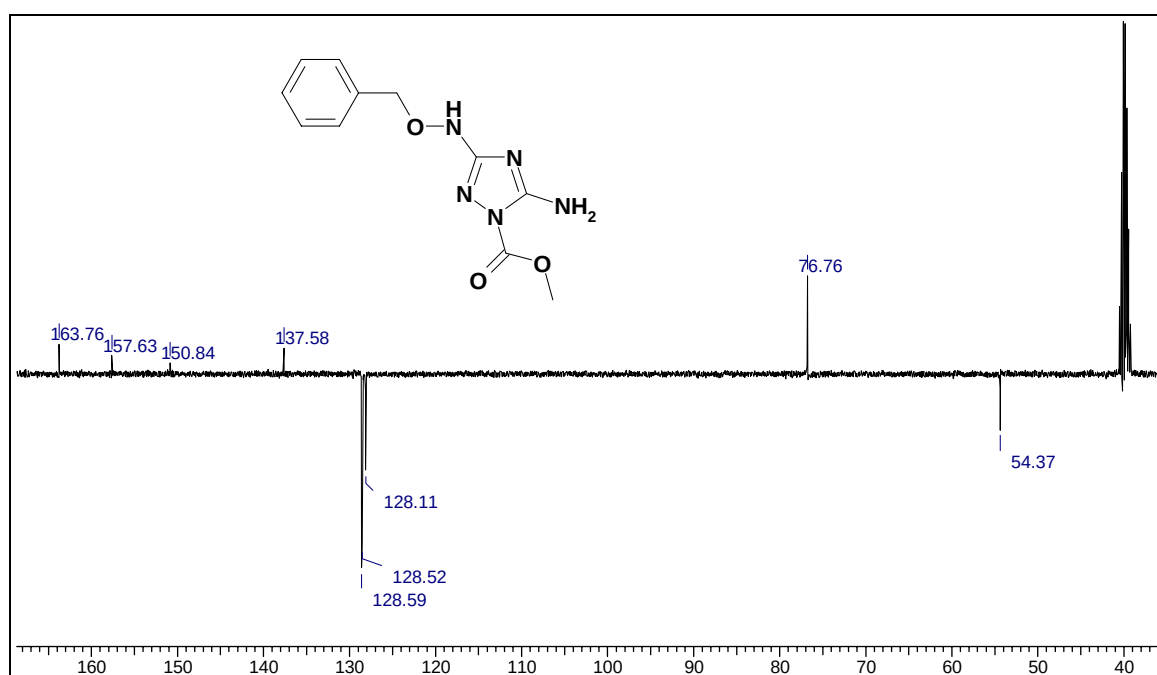
Im ^1H -NMR-Spektrum von **29a** beobachtet man das 5-ständige (NH)-Resonanzsignal bei $7.3\text{--}7.48\text{ ppm}$ sowie das (NH)-Resonanzsignal für die 3-Benzyloxyaminogruppe bei 9.4 ppm (Abb. 3-9).

Abb. 3-9: ^1H -NMR-Spektrum von **29a**



Im ^{13}C -NMR-Spektren von **29a** erscheint das Signal der (C=O)-Gruppe bei 150.5 ppm. Für die Ringkohlenstoffatome in Position 3 und 5 findet man zwei Resonanzsignale bei 157.6 ppm und bei 163.7 ppm (Abb. 3-10).

Abb. 3-10: ^{13}C -NMR-Spektrum von **29a**

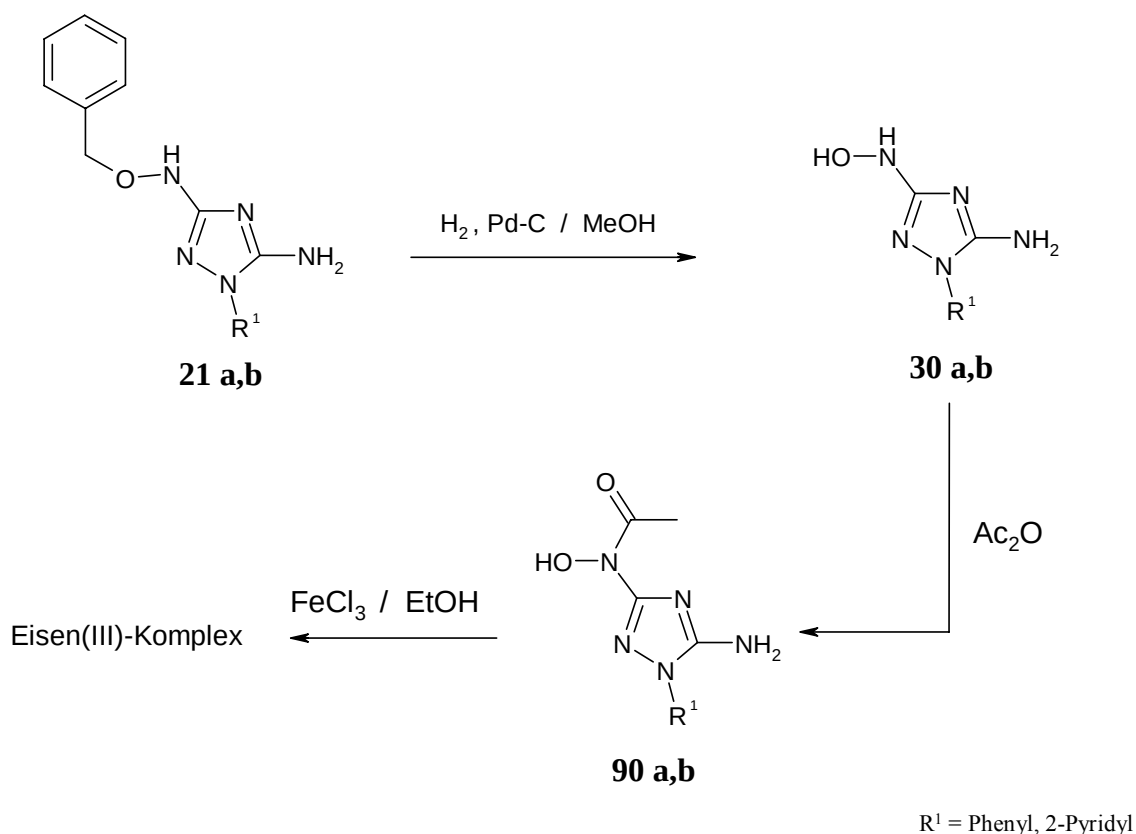


3.5 Hydrogenolyse von 5-Amino-3-benzyloxyamino-1H-1,2,4-triazolen (21a,b)

Die Spaltung benzylgeschützter Hydroxylamine mittels katalytischer Hydrogenolyse an Palladium-Aktivkohle stellt ein elegantes und ergiebiges Verfahren zur Gewinnung der freien (N-OH)-Gruppierung dar.^[76-79]

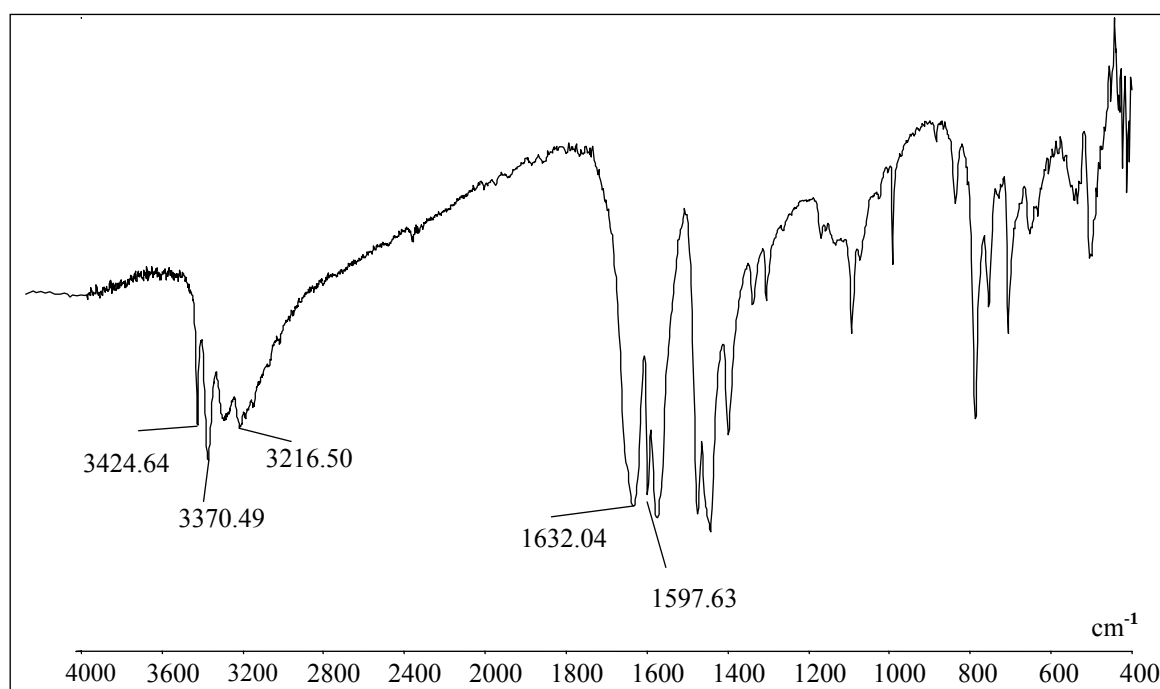
Aus **21a,b** erhielt ich in entsprechender Weise die 3-hydroxylaminosubstituierten 1,2,4-Triazolderivate (**30a,b**) in 70-76 % Ausbeute (Schema 3-7).

Schema 3-7: Hydrogenolyse von 5-Amino-3-benzyloxyamino-1H-1,2,4-triazolen (**21a,b**)



30a,b sind feste farblose Substanzen, die nach Derivatisierung zur Acetohydroxamsäure eine typische Violettfärbung^[80] mit FeCl_3 ergeben. Im IR-Spektrum wurde für **30a, b** eine breite Absorptionsbande für die OH-Valenzschwingung bei 3370 cm^{-1} gefunden (Abb. 3-11).

Abb. 3-11: IR-Spektrum (KBr) von **30b**



Die ^1H -NMR-Spektren von **30a**, **b** offenbaren das NH-Resonanzsignal der Hydroxylaminogruppe als Dublett bei 7.88 ppm während das OH-Resonanzsignal als Dublett bei 8.35 ppm erscheint (s. Abb. 3-12).

Abb. 3-12: ^1H -NMR-Spektrum von **30b**

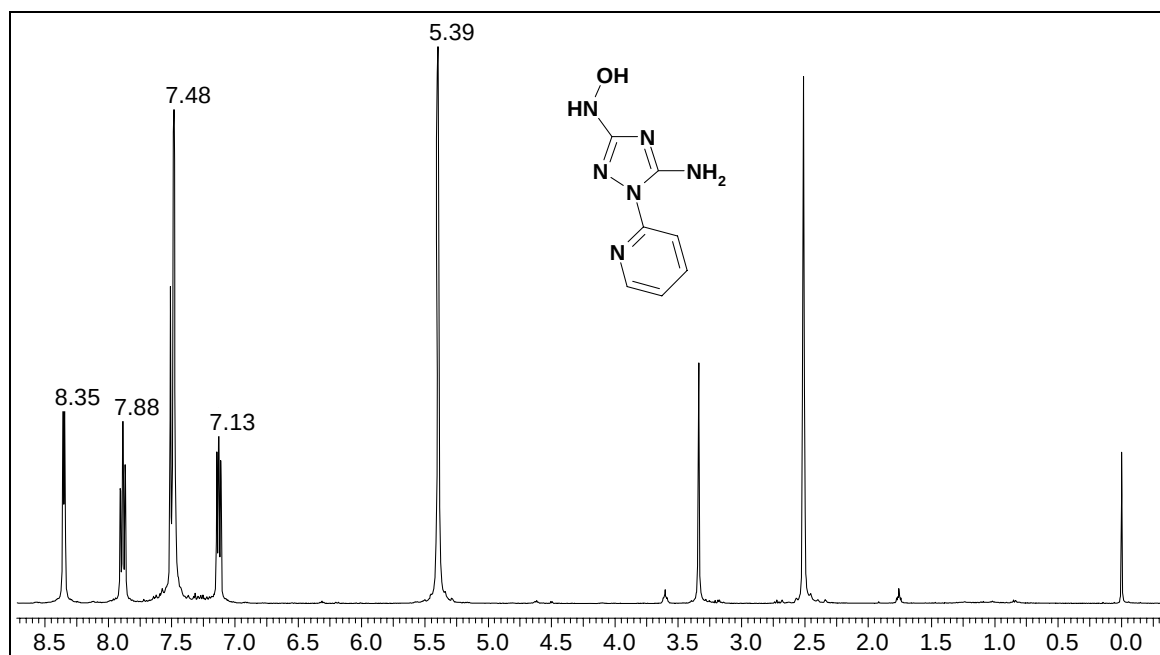
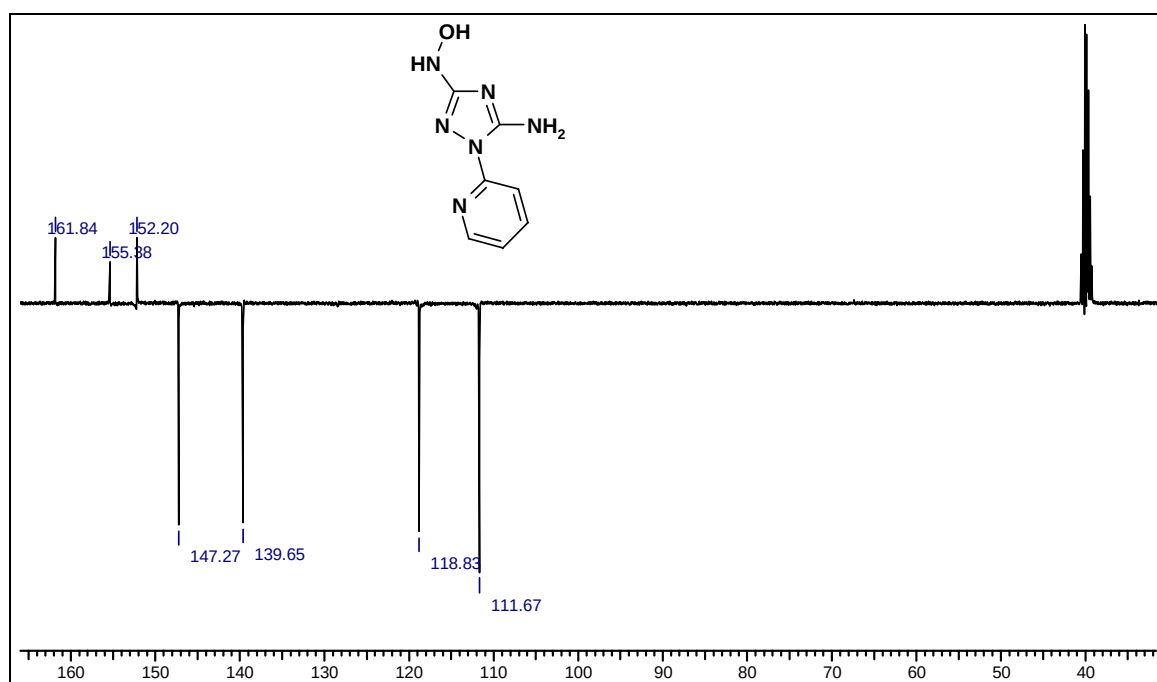


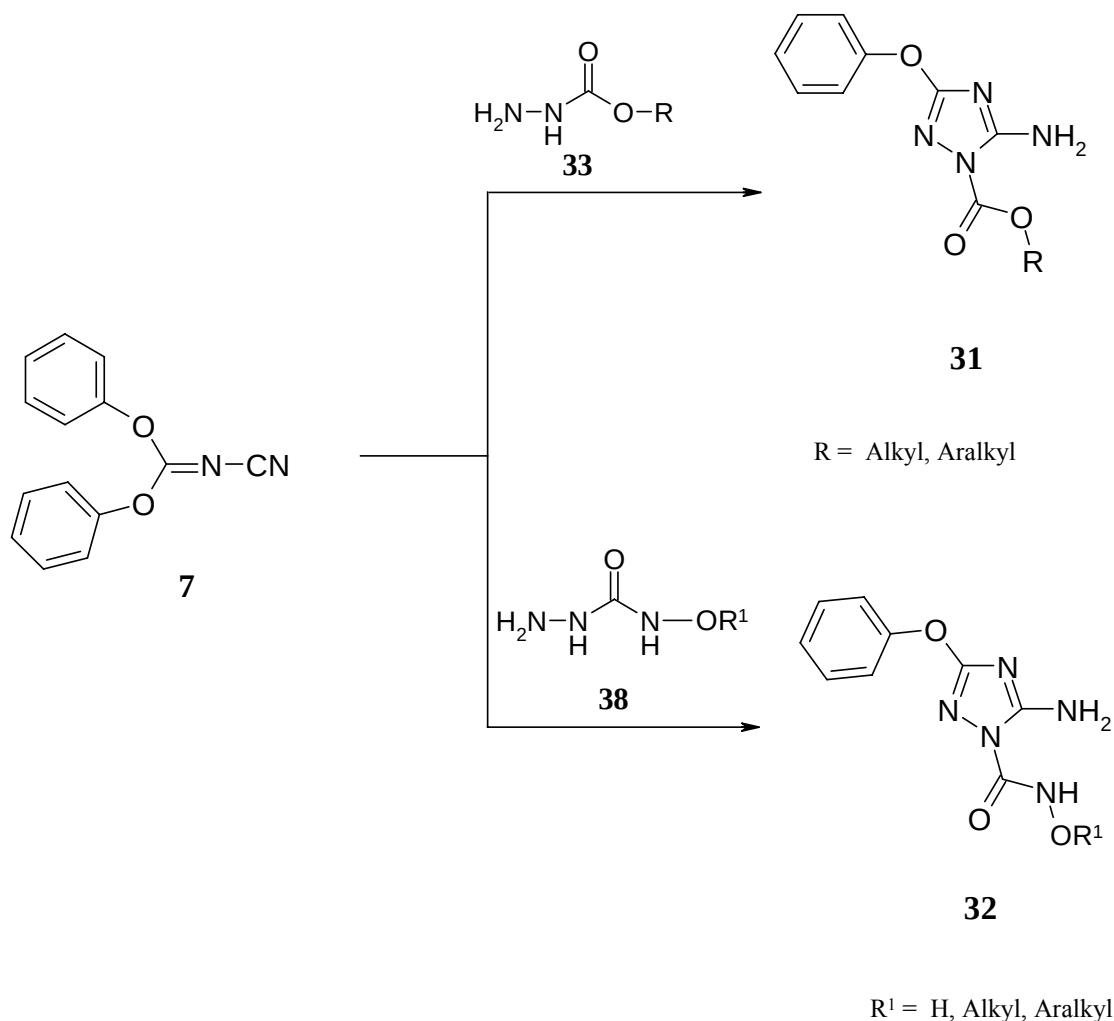
Abb. 3-13: ^{13}C -NMR-Spektrum von **30b**



4 Kondensation von Diphenyl-*N*-cyanimidocarbonat mit Carbazaten und Semicarbaziden

Nachdem eine größere Anzahl unterschiedlicher 1,2,4-Triazol-3,5-diamin-Derivate ausgehend von *N*¹-Alkoxy/Aryloxy-*N*²-cyano-*O*-phenyl-isoharnstoffen (**10**) und Hydrazinen erschlossen werden konnte, galt mein Interesse darüber hinaus der Umsetzung von Diphenyl-*N*-cyanimidocarbonat (**7**) mit Carbazaten und Semicarbaziden, um die noch nicht bekannten Triazolderivate vom Typ **31/32** zu erschließen (Schema 4-1).

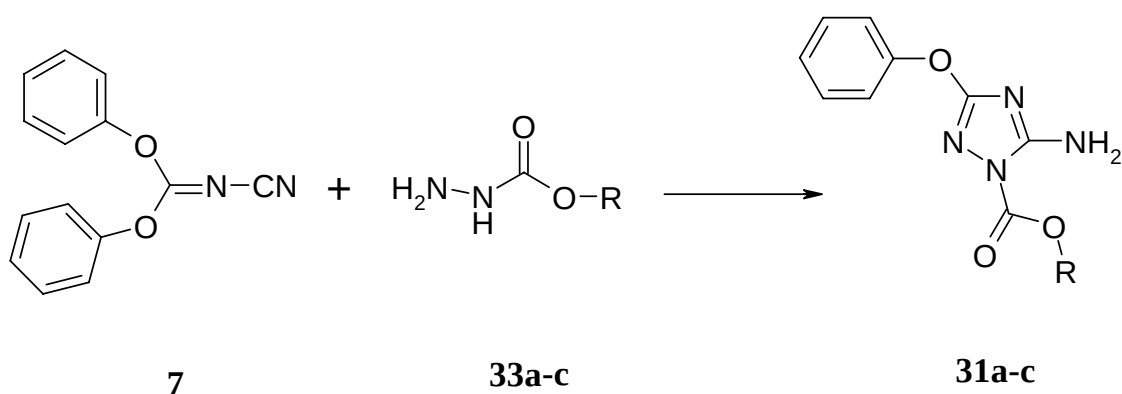
Schema 4-1: Reaktion von (**7**) mit Carbazaten (**33**) und Semicarbaziden (**38**)



4.1 Die Umsetzung von Diphenyl-*N*-cyanocarbonimidat mit Carbazaten

Zur Gewinnung der gewünschten 1,2,4-Triazolcarbonsäurederivate **31** wurde **7** in 2-Propanol suspendiert und mit 1,1 Äquivalenten des betreffenden Carbazats (**33**) versetzt. Nach 15-30 Minuten Rühren bei Raumtemperatur wurde das Reaktionsgemisch 3-4 h rückfließend erhitzt. Anschließend wurde das Lösemittel i. Vak. entfernt und der ölige Kolbenrückstand säulenchromatographisch an Kieselgel gereinigt^k, wobei **31a-c** als kristalline Substanzen in 61-69 % Ausbeute anfielen (Schema 4-2).

Schema 4-2: Herstellung von 5-Amino-3-phenoxy-1*H*-1,2,4-triazol-1-carbonsäureestern (**31a-c**)



31/33	R	Ausbeute (%)
a	Methyl	66
b	Ethyl	69
c	Benzyl	61

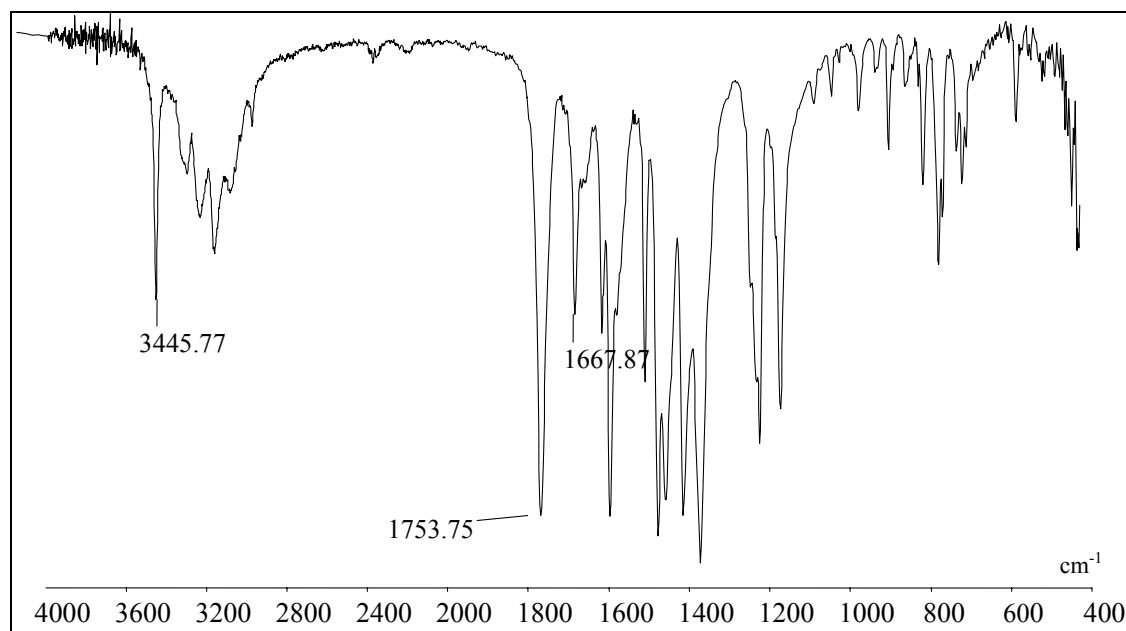
^k Elutionsmittel: Petrolether/Ether 2:8

4.1.1 Eigenschaften der 5-Amino-3-phenoxy-1H-1,2,4-triazol-1-carbon-säureester (31a-c)

31a-c (Tabelle 4-1) sind farblose, kristalline Substanzen mit definierten Schmelzpunkten. Sie erwiesen sich über einen Zeitraum von 18 Monaten als lagerstabil.

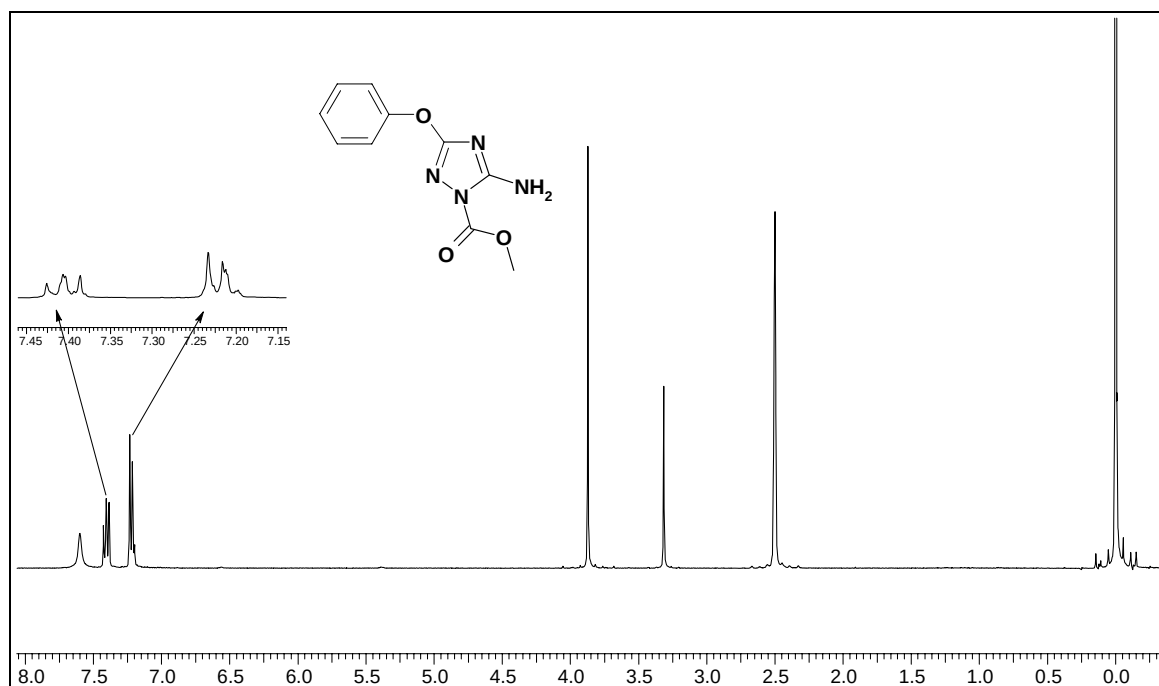
In den Infrarotspektren von **31a-c** erscheint eine scharfe (C=O)-Bande bei 1740-1750 cm^{-1} , eine schwächere (C=N)-Valenzschwingung bei 1635-1668 cm^{-1} , sowie die (NH)-Bande bei 3435-3485 cm^{-1} (s. Abb. 4-1).

Abb. 4-1: IR-Spektrum von **31a** (KBr)



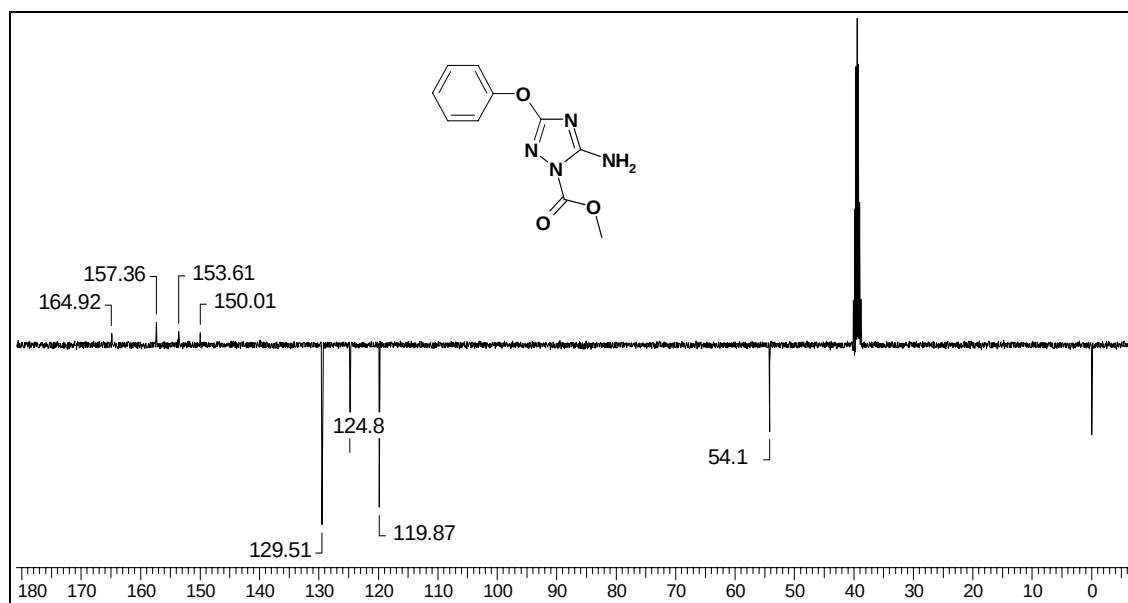
Die ^1H -NMR-Spektren von **31a-c** zeigen das Singulett der (NH₂)-Gruppe bei 7.55–7.7 ppm, während die Resonanzsignale der aromatischen Protonen zwischen 7.2–7.5 ppm zu sehen sind (Abb. 4-2).

Abb. 4-2: ^1H -NMR-Spektrum von **31a**



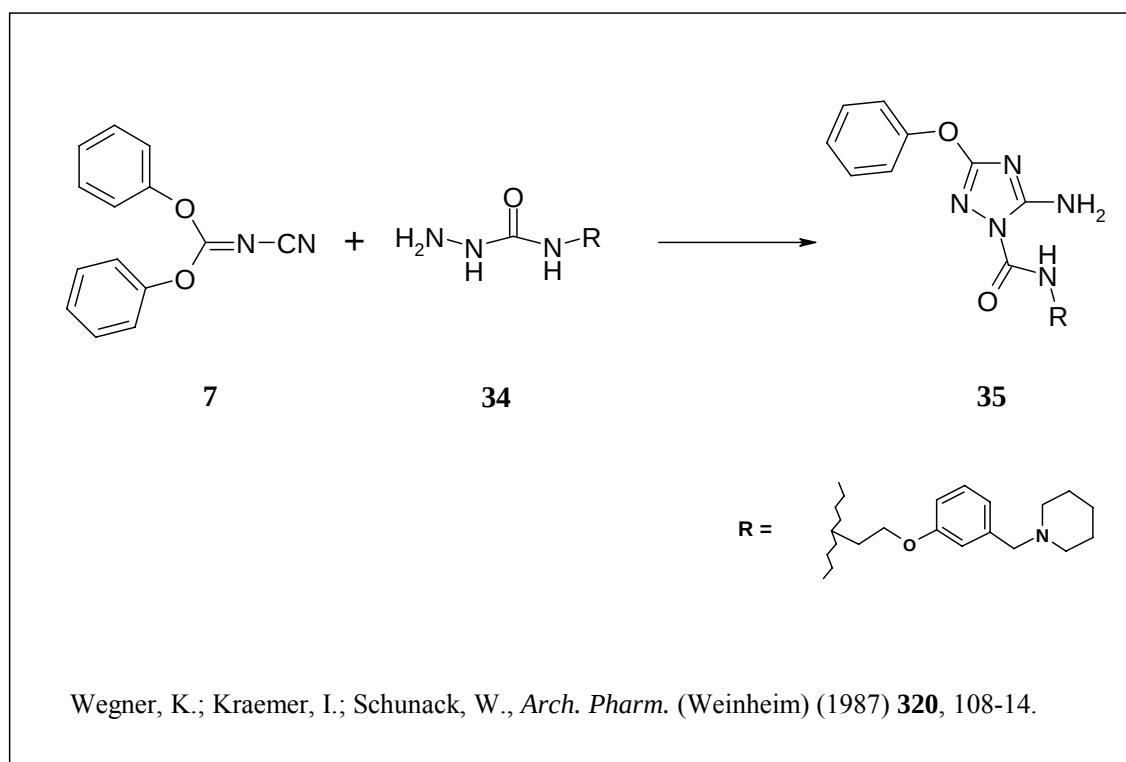
Im ^{13}C -NMR-Spektrum von **31a** findet man die Resonanzsignale der Ringkohlenstoffatome bei 153.6 ppm für C3-Atom und bei 157.36 ppm für C5-Atom, während das Resonanzsignal der (C=O)-Gruppe bei 164.92 ppm erscheint (s. Abb. 4-3).

Abb. 4-3: ^{13}C -NMR-Spektrum von **31a**



4.2 Umsetzung von Diphenyl-*N*-cyanimidocarbonat mit 4-Alkoxy/ Aralkoxy-semicarbaziden zu 5-Amino-3-phenoxy-1*H*-1,2,4- triazolcarboxamid-Derivaten

Im Zuge ihrer Untersuchungen an H₂-antagonistischen Substanzen konnten *Schunack und Mitarbeiter* ^[81] im Jahre 1987 durch Umsetzung von Diphenyl-*N*-cyanimidocarbonat (**7**) mit dem entsprechenden Semicarbazid **34** das 1,2,4-Triazolcarboxamid vom Typ **35** erfolgreich erschließen.

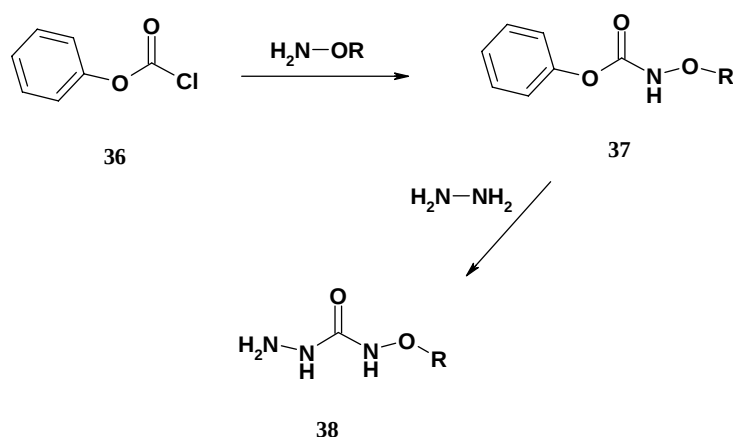


Im Rahmen der vorliegenden Arbeit interessierte mich das Reaktionsverhalten von (7) gegenüber den Hydrazinocarbohydroxamsäuren¹ (38) wobei mit der Entstehung der bislang unbeschriebenen 5-Amino-1-alkoxy/aralkoxyaminocarbonyl-3-phenoxy-1H-1,2,4-triazole (32) zu rechnen war.

Wurde Diphenyl-*N*-cyanimidocarbonat (7) in Ethanol mit 1,1 Äquivalenten 4-Alkoxy/Aralkoxy-semicarbaziden (38) vereinigt und das Reaktionsgemisch bei Raumtemperatur bis zum vollständigen Verschwinden der (C≡N)-Bande (Reaktionsende) im IR-Spektrum belassen, so resultierten 32a-d als kristalline Substanzen^m in guten Ausbeuten von 66 bis 74 % (Schema 4-4).

¹ Die in dieser Arbeit verwendeten 4-Alkoxy/Aralkoxy-semicarbazide (38a-d) wurden in Anlehnung an eine Vorschrift von Gröbner und Müller^[82] synthetisiert. Ausgehend von käuflichem Chlorameisensäurephenylester (36) wurden durch Umsetzung mit Alkoxy/Aralkoxyamin die *N*-Alkoxy/Aralkoxy-carbaminsäurephenylester (37) erzeugt, die nach Hydrazinolyse in 4-Alkoxy/Aralkoxy-semicarbazide (38) übergingen (Schema 4-3).

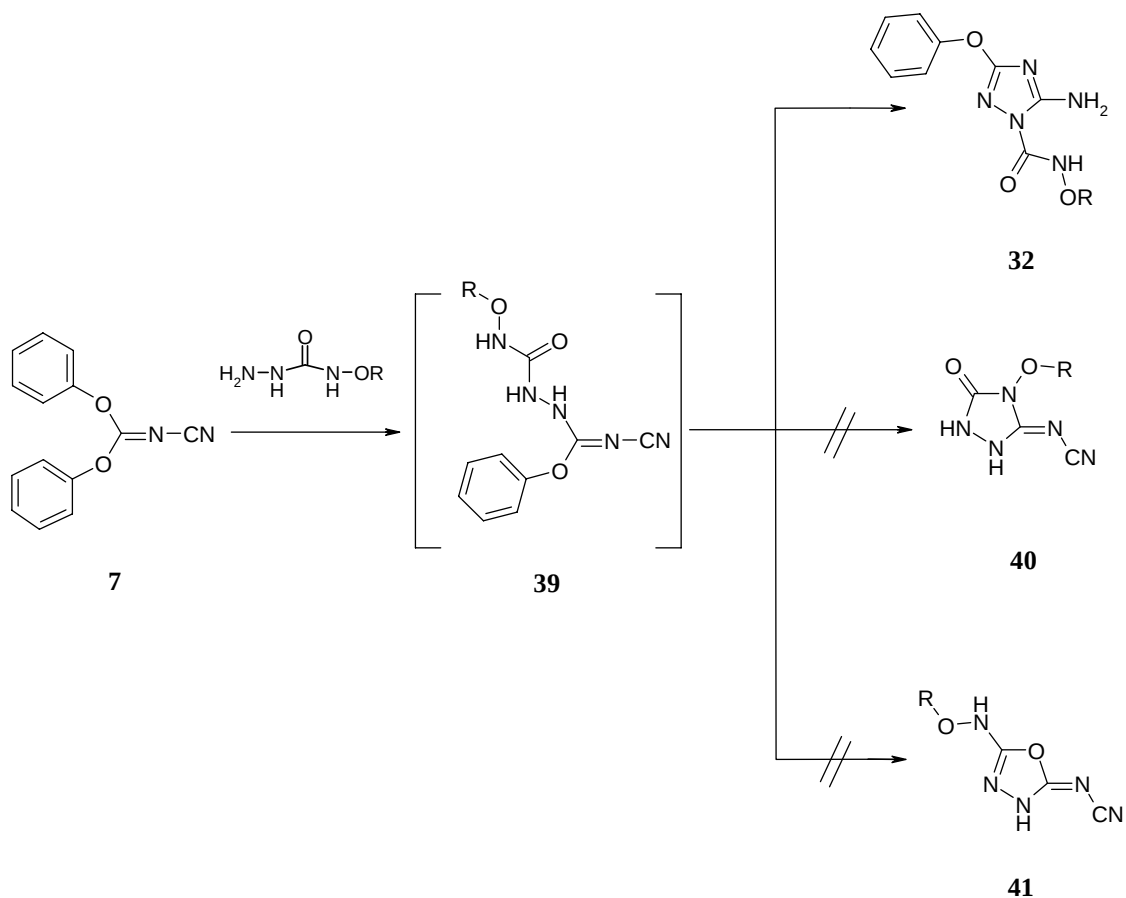
Schema 4-3: Synthese von 4-Alkoxy/Aralkoxy-semicarbaziden (38a-d)



Schlüssel für **R** (s. Schema 4-4)

^m Die alternative Ringschlussreaktion des Intermediats 39 zu den konstitutionsisomeren Heterocyclen 40 und 41 wurde in keinem Fall beobachtet (Schema 4-4).

Schema 4-4: *Synthese von 5-Amino-1-alkoxy/ aralkoxyaminocarbonyl-3-phenoxy-1H-1,2,4-triazolen (32a-d)*



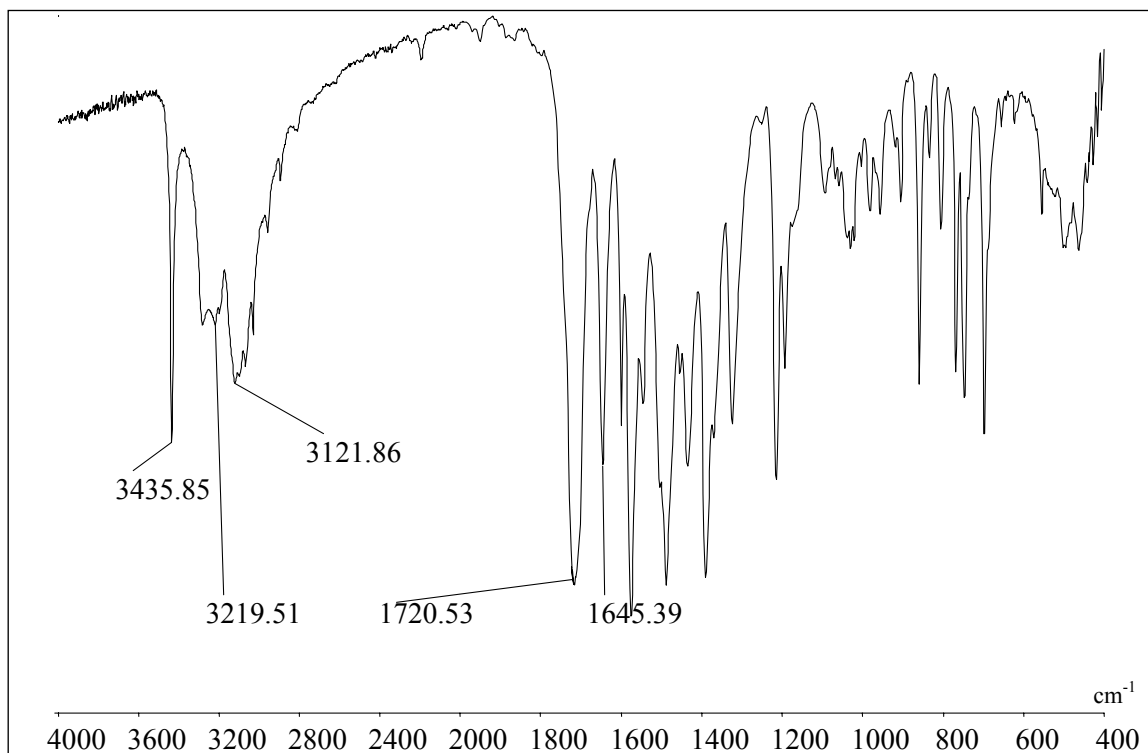
32	R	Ausbeute (%)
a	H	66
b	Methyl	70
c	Benzyl	68
d	2,6-Dichlorobenzyl	69

4.2.1 Eigenschaften der 5-Amino-1-alkoxy/aralkoxyaminocarbonyl-3-phenoxy-1H-1,2,4-triazolen (32a-d)

Die hergestellten Verbindungen **32a-d** sind farblose, kristalline Feststoffe mit definierten Schmelzpunkten und blieben bei zweijähriger Lagerung bei Temperaturen im Kühlschrank unverändert.

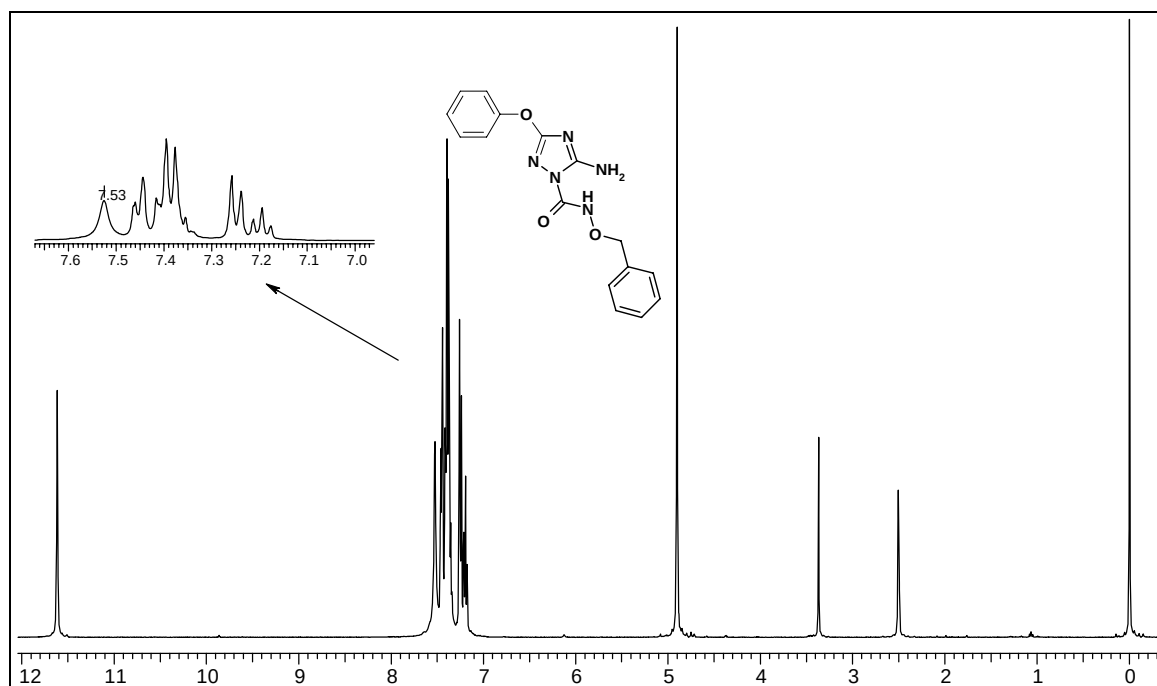
Die IR-Spektren von **32a-d** zeigen eine starke (C=O)-Absorptionsbande zwischen 1720-1730 cm^{-1} und eine weniger intensive (C=N)-Bande zwischen 1640-1650 cm^{-1} . Die (NH)-Valenzschwingungen liegen zwischen 3200-3440 cm^{-1} (Abb. 4-5).

Abb. 4-5: IR-Spektrum von **32c** (KBr)



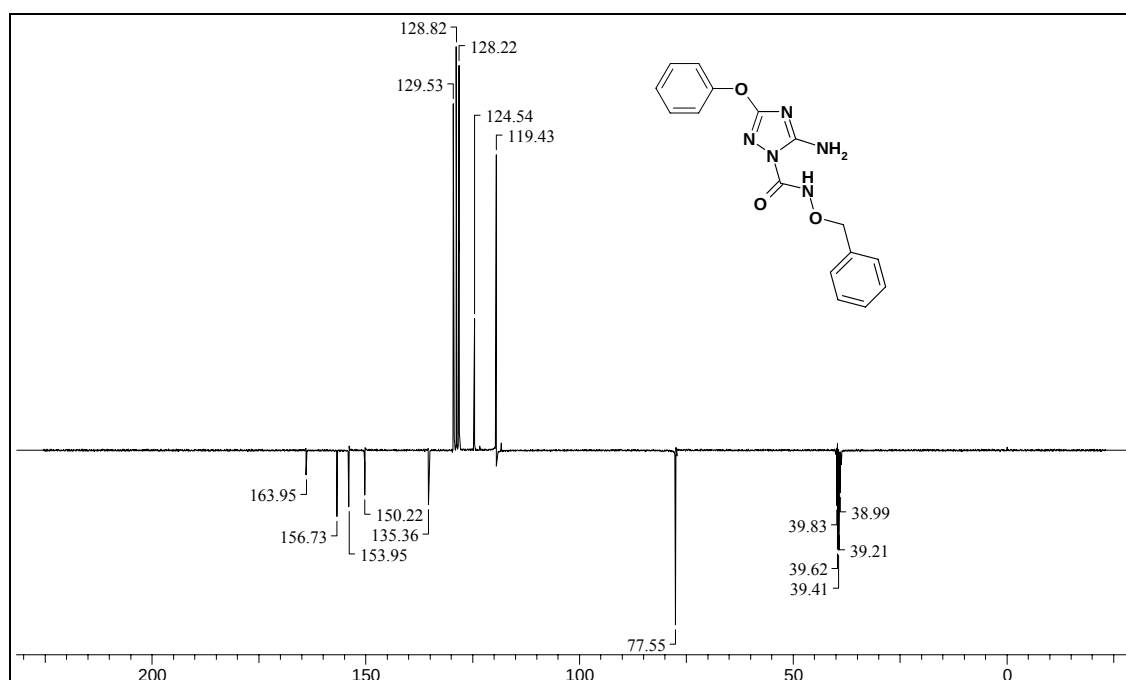
Die ^1H -NMR-Spektren von **32a-d** sind charakterisiert durch ein Singulett für die (NH_2)-Gruppe bei 7.53 ppm sowie ein Singulett für die (NH-O)-Gruppe zwischen 10.8-11.7 ppm. Die Resonanzsignale der aromatischen Protonen liegen zwischen 7.2-7.7 ppm (Abb. 4-6).

Abb. 4-6: ^1H -NMR-Spektrum von **32c**



Im ^{13}C -NMR-Spektrum von **32c** findet man das Resonanzsignal der (C=O)-Gruppe 153.95 bei ppm, während die Resonanzsignale für C3 bzw. C5 bei 156.73 bzw. 163.95 ppm erscheinen (Abb. 4-7).

Abb. 4-7: ^{13}C -NMR-Spektrum von **32c**



Die Röntgenstrukturanalyse von **32b** (Abb. 4-8) belegt eindeutig die Konstitution von **32b** mit der Methoxyaminocarbonylgruppe an N1 und dem Phenoxysubstituenten an C5-Atom.

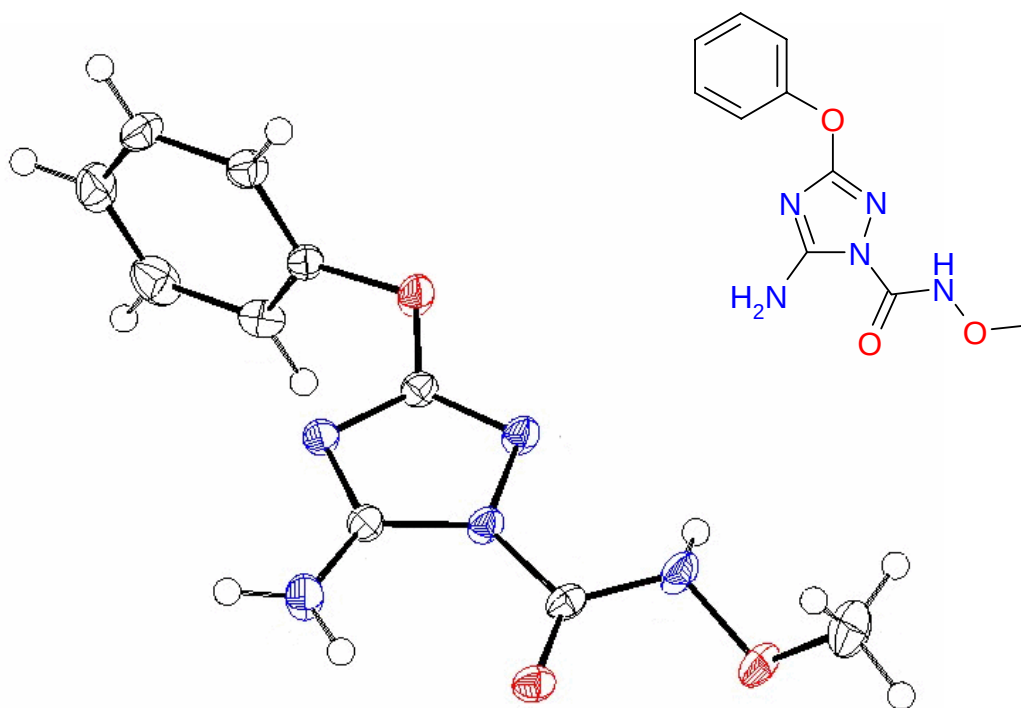
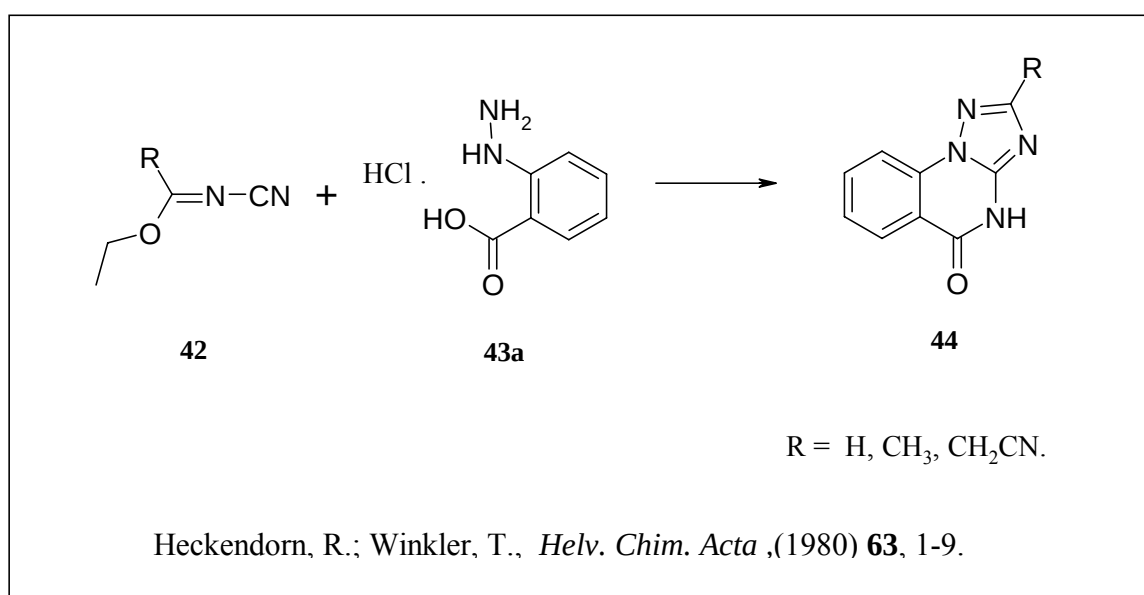


Abb. 4-8: Molekülstruktur von **32b** (Diamond-Visual Crystal Structure)

5 Synthese von 1,2,4-Triazolo[1,5-a]-chinazolin-5-onen

5.1 Einleitung

Wie von Heckendorn und Winkler ^[83] gezeigt wurde, erbringt die Reaktion von *N*-Cyano-imidsäureester (42) mit 2-Hydrazinobenzoesäure-Hydrochlorid (43) in guter Ausbeute 1,2,4-Triazolo[1,5-a]-chinazoline 44.



Hervorzuheben ist ein aktueller Befund einer Patentliteratur ^[84], wonach die Verbindung 46 ausgeprägte Hemmwirkungen auf verschiedene Proteinkinasen entfaltet (Abb. 5-1).

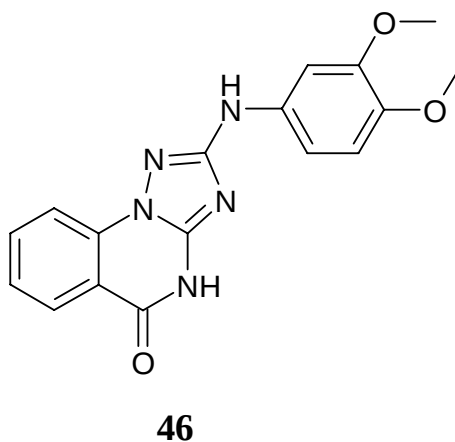


Abb. 5-1: Konstitution des Proteinkinase- Hemmstoffs 46

Unter Berücksichtigung dieses – insbesondere aus arzneistoffchemischer Sicht - hochinteressanten Ergebnisses, sowie meiner in dieser Abhandlung zuvor beschriebenen Ergebnisse zur Gewinnung von (hydroxylamino)-substituierten 1,2,4-Oxadiazol- und 1,2,4-Triazolderderivaten erschien es mir lohnend, abschließend auch das Reaktionsverhalten von **7** mit verschiedenen 2-Hydrazinobenzoesäurenⁿ **43a-d** zu untersuchen, da in diesem Falle in Analogie zu Lit.^[83, 84] mit der Entstehung der noch unbekannten 2-Phenoxy-1,2,4-triazolo[1,5-a]-chinazoline (**50a-d**) gerechnet werden konnte.

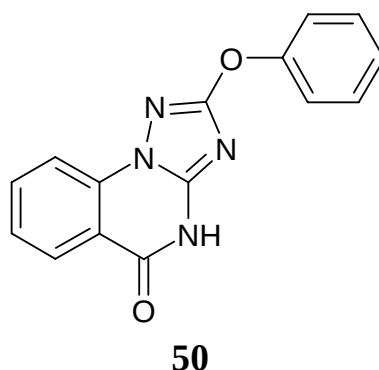
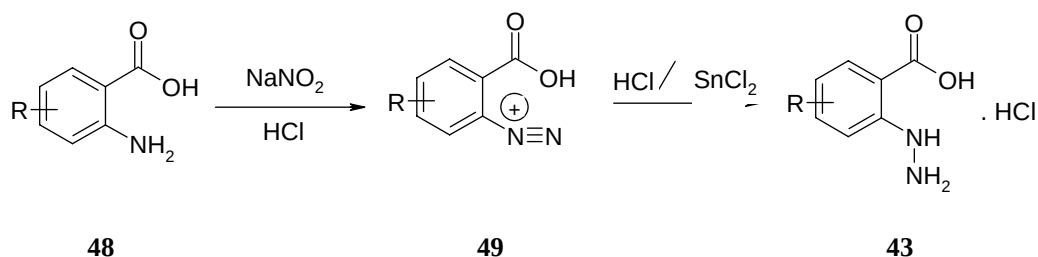


Abb. 5-2: 2-Phenoxy-1,2,4-triazolo[1,5-a]-chinazolin-5-on

ⁿ Die in dieser Arbeit verwendeten 2-Hydrazinobenzoesäure-Hydrochlorid-Derivate (**43a-d**) wurden gemäß Schema 5-1 aus den betreffenden 2-Aminobenzoesäuren (**48**) durch Diazotierung Reduktion des intermediären Diazoniumsalzes mittels Zinnchlorid im Ausbeuten von 56-67% als kristalline Körper gewonnen.

Schema 5-1:

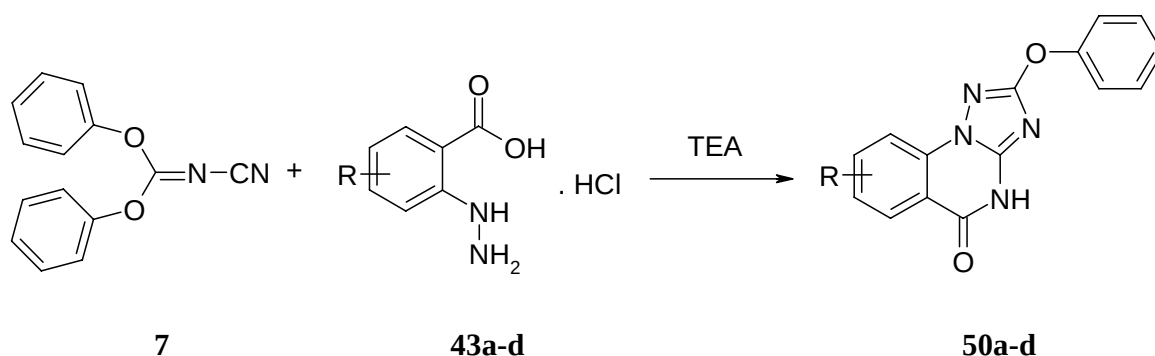


43	R	Ausbeute (%)
a	H	67
b	5-Brom	62
c	4-Carboxy	58
d	4,5-Dimethoxy	56

5.2 Darstellung von 2-Phenoxy-1,2,4-triazolo[1,5-a]-chinazolinen (50a-d)

Brachte man Diphenyl-*N*-cyanimidocarbonat (**7**) in Ethanol mit **43a-d** im Molverhältnis 1:1,1 unter Eiskühlung zur Reaktion und erhitzte die Reaktionsmischung 2 bis 3 h rückfließend, so kristallisierten nach dem Abkühlen auf 5 °C tatsächlich die erhofften tricyclischen Verbindungen **50a-d** in 71-81% Ausbeute aus (Schema 5-2).

Schema 5-2: *Synthese von 2-Phenoxy-1,2,4-triazolo[1,5-a]-chinazolin-5-onen (50a-d)*

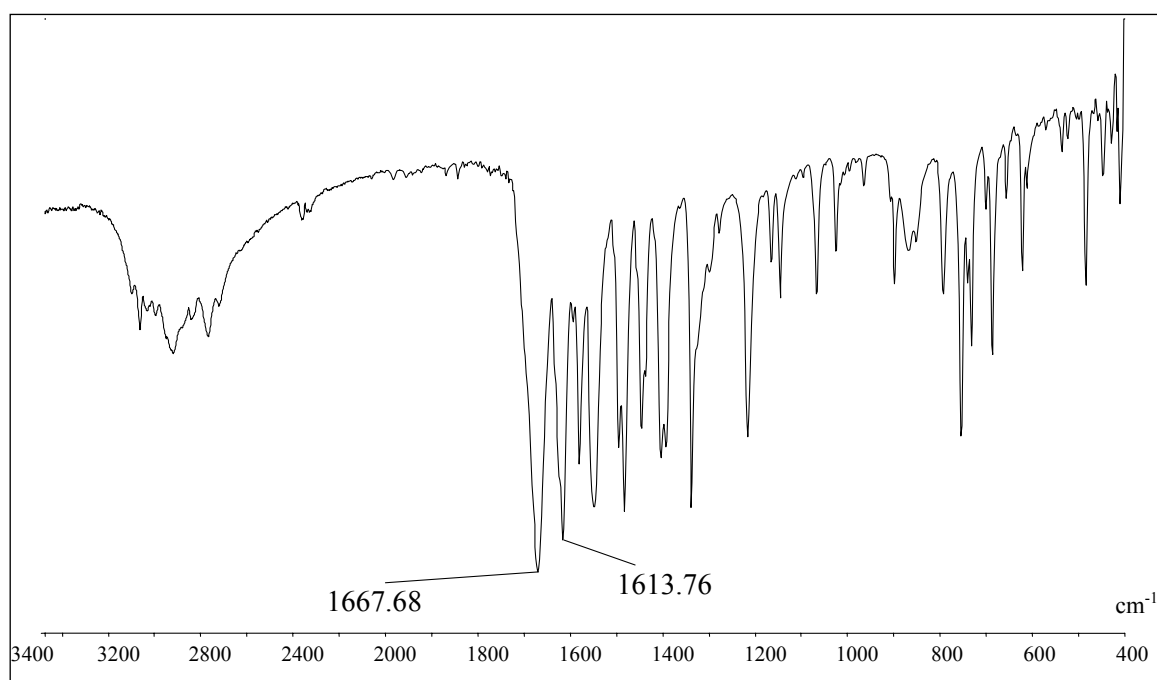


50	R	Ausbeute (%)
a	H	81
b	5-Brom	77
c	4-Carboxy	71
d	4,5-Dimethoxy	74

5.2.1 Eigenschaften der 2-Phenoxy-1,2,4-triazolo[5,1-a]-chinazolin-5-one (50a-d)

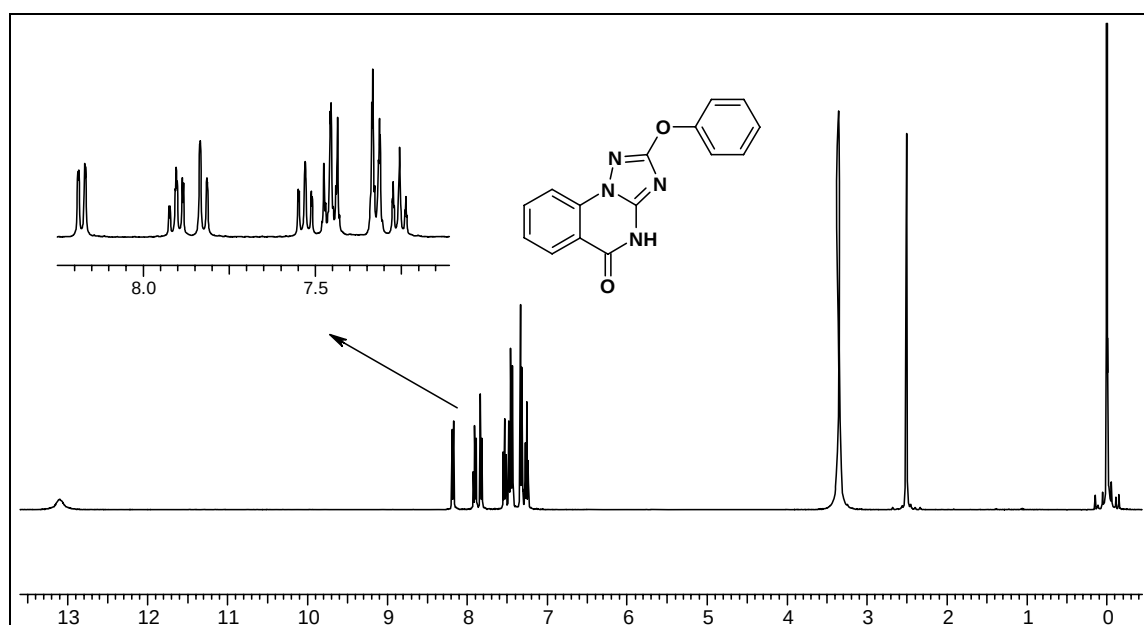
Die Verbindungen **50a-d** sind farblose, kristalline und lagerstabile Substanzen. Ihre IR-Spektren sind charakterisiert durch eine scharfe (C=O)-Absorptionsbande zwischen 1665 und 1695 cm⁻¹, während die (C=N)-Bande zwischen 1610 und 1645 cm⁻¹ und die (NH)-Valenzschwingungen zwischen 3200 und 3320 cm⁻¹ erscheinen (Abb. 5-3).

Abb. 5-3: IR-Spektrum (KBr) von **50a**



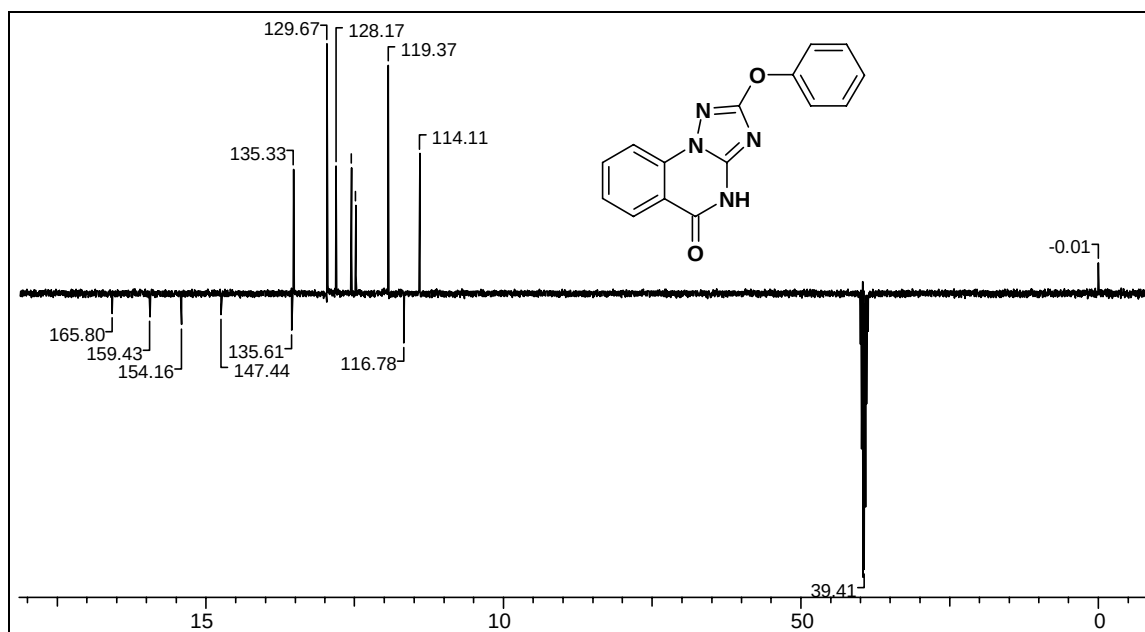
In den ¹H-NMR-Spektren von **50a-d** findet man neben den aromatischen Protonen ein Singulett (1H) für die NH-Gruppe bei 13.09 ppm (s. Abb. 5-4).

Abb. 5-4: ¹H-NMR-Spektrum von **50a**



Das ^{13}C -NMR-Spektrum von **50a** lässt deutlich ein (C=O)-Resonanzsignal bei 154.16 und zwei (C=N)-Resonanzsignale bei 159.4 bzw. 165.8 ppm erkennen (Abb. 5-5).

Abb. 5-5: ^{13}C -NMR -Spektrum von **50a**



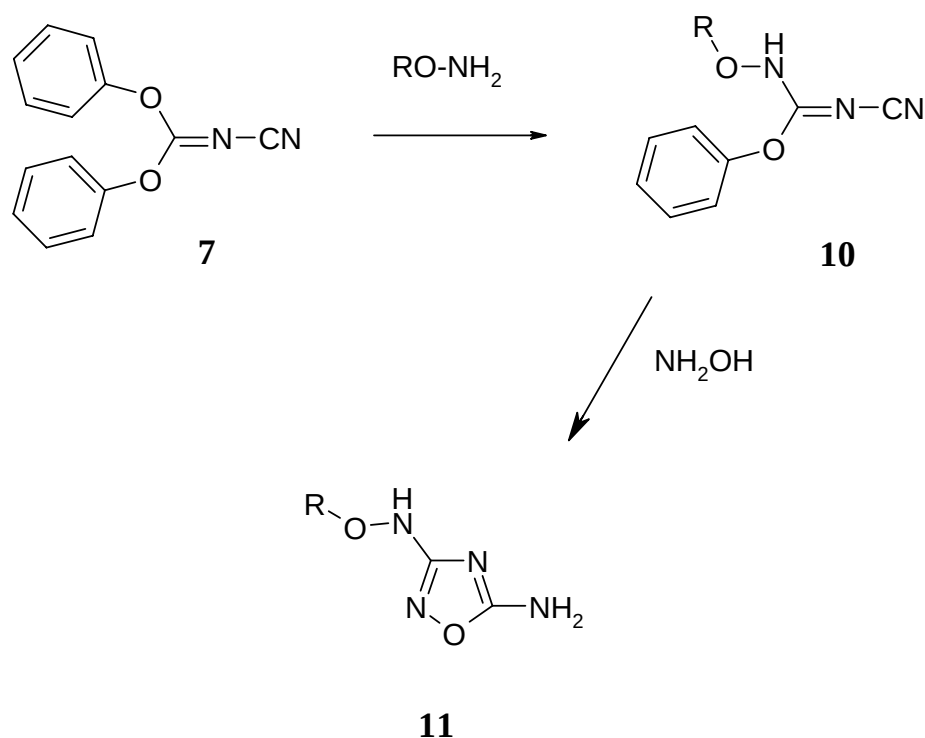
6 Zusammenfassung

Die vorliegende Arbeit befasst sich mit der Synthese von unterschiedlichen Ringsystemen aus Diphenyl-*N*-cyanoimidocarbonat (**7**).

Im ersten Teil der vorliegenden Arbeit wurde ein ergiebiges Syntheseverfahren zur Gewinnung der *N*¹-Alkoxy/Aralkoxy-*N*²-cyano-*O*-phenyl-isoharnstoff-Derivate (**10**) entwickelt. So konnten ausgehend von Diphenyl-*N*-cyanoimidocarbonat (**7**) durch Behandlung mit verschiedenen Alkoxy/Aralkoxyaminen die korrespondierenden *N*¹-Alkoxy/Aralkoxy-*N*²-cyano-*O*-phenyl-isoharnstoffe (**10**) gewonnen werden.

Die Umsetzung von *N*¹-Alkoxy/Aralkoxy-*N*²-cyano-*O*-phenyl-isoharnstoffen (**10**) mit überschüssigem Hydroxylamin führte in guten Ausbeuten zu den entsprechenden 3-Alkoxy/Aralkoxyamino-5-amino-1,2,4-oxadiazolen (**11**), deren Konstitution eindeutig durch IR-Spektroskopie, ¹H- und ¹³C-NMR-Spektren gesichert werden konnte (Schema 1).

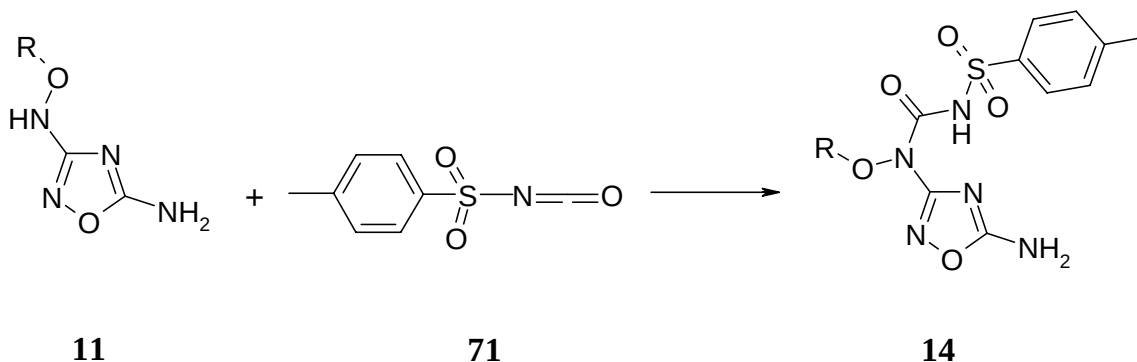
Schema 1:



Nachdem die Verbindungen **11** erfolgreich hergestellt werden konnten, interessierte weiterhin deren Reaktivität gegenüber *p*-Tolylsulfonylisocyan-

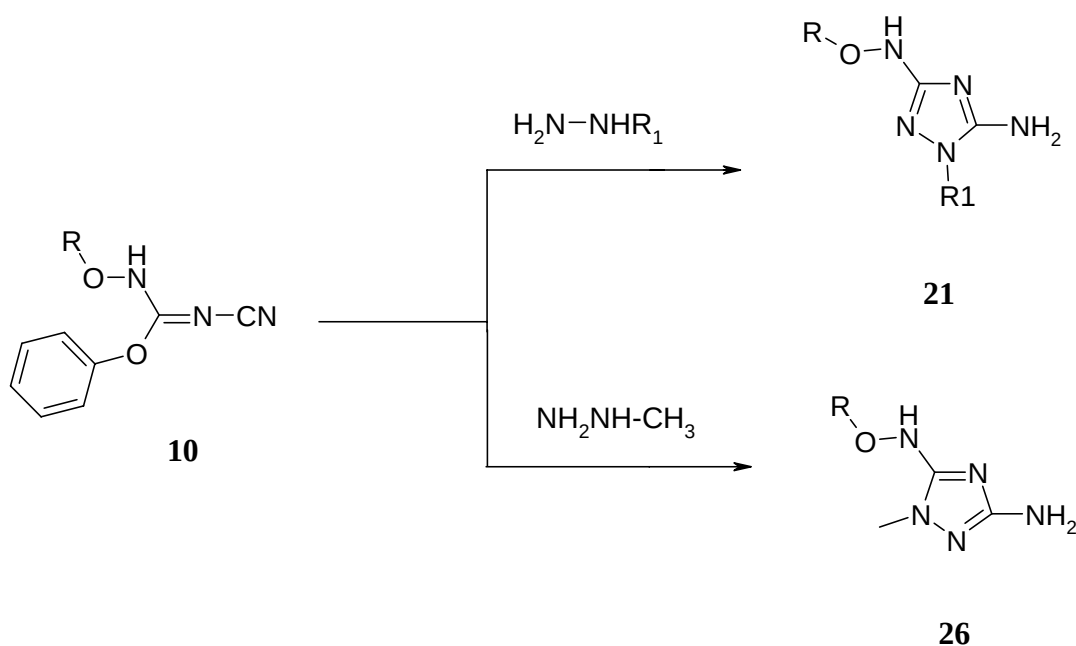
säureester (**71**). Brachte man **11** mit **71** im Molverhältnis 1:1 zur Reaktion, so resultierten die entsprechenden Verbindungen vom Typ **14** (Schema 2).

Schema 2:



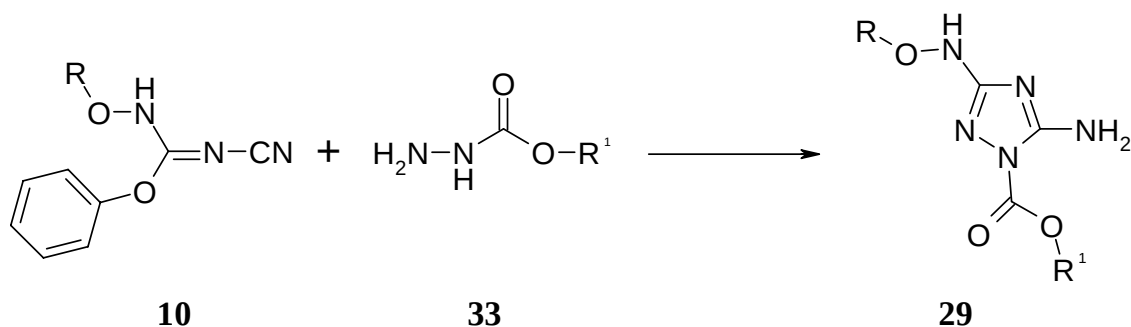
Im weiteren Verlauf dieser Arbeit wurden 3-Alkoxy/Aralkoxyamino-5-amino-1,2,4-triazole (**21**) bzw. 5-Alkoxy/Aralkoxyamino-3-amino-1,2,4-triazole **26** hergestellt (s. Schema 3). Hierfür wurden verschiedene monosubstituierte Hydrazin-Derivate als Edukte genutzt. Diese führten durch Umsetzung mit *N*¹-Alkoxy/Aralkoxy-*N*²-cyan-*O*-phenylisoharnstoffen (**10**) zu den korrespondierenden 1,2,4-Triazol-Derivaten **21**, während die Umsetzung mit Methylhydrazin 1,2,4-Triazol-Derivate **26** erbrachte (Schema 3).

Schema 3:



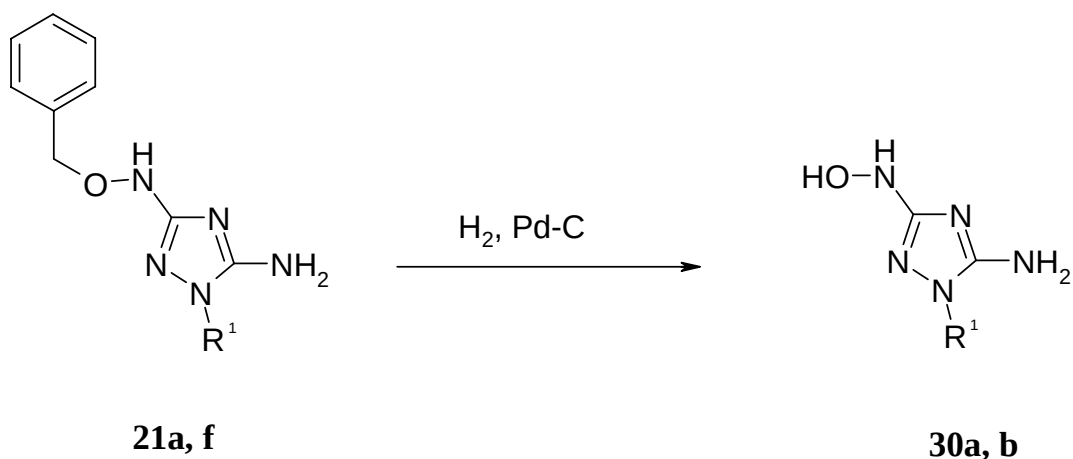
Die Reaktion der N^1 -Alkoxy-/Aralkoxy- N^2 -cyan- O -phenyl-isoharnstoffe (**10**) mit Carbazaten führte zu den entsprechenden Triazolcarbonsäureestern vom Typ **29**, deren Konstitution durch die spektroskopischen Daten eindeutig bestätigt werden konnte (Schema 4).

Schema 4:



Die katalytische Hydrierung von **21a, f** an Palladium-Aktivkohle (10%) lieferte die entsprechenden N -substituierten Hydroxylamine **30a, b** in 70-76%iger Ausbeute (Schema 5).

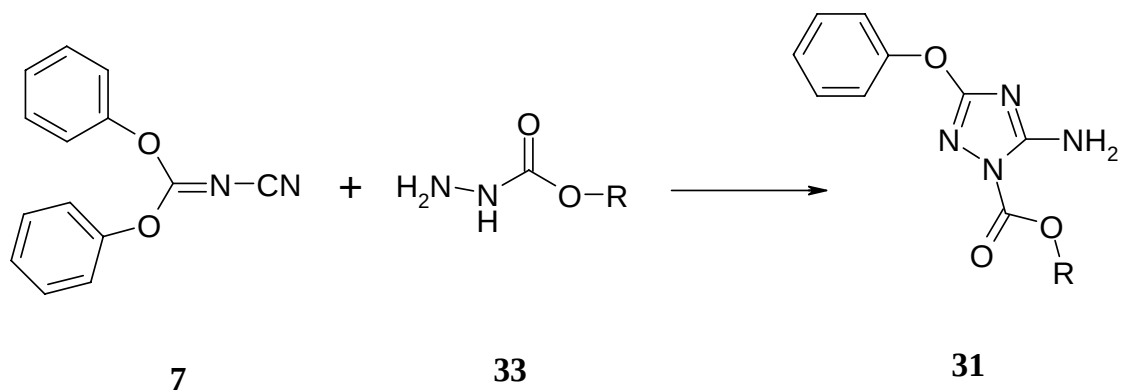
Schema 5:



Analog zur Synthese der Heterocyclen **29** wurde zunächst Diphenyl- N -cyanimidocarbonat (**7**) mit verschiedenen Carbazaten **33** umgesetzt. Auf diesem Weg konnten die 5-Amino-3-phenoxy-1H-1,2,4-triazol-1-

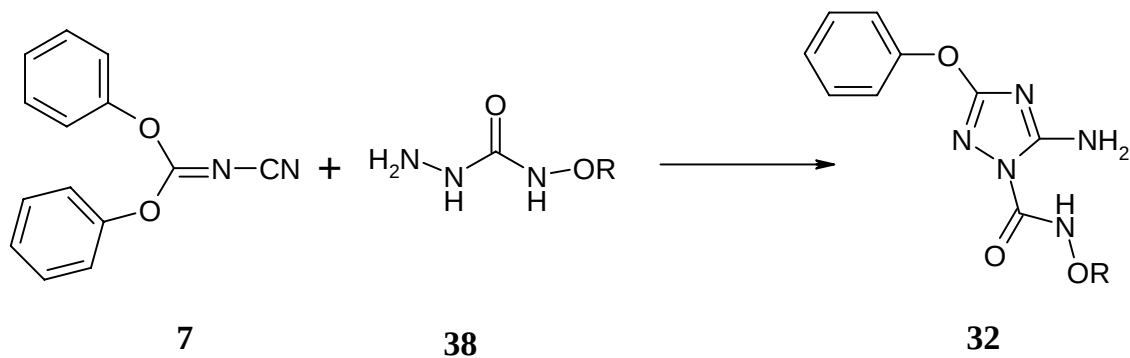
carbonsäureester (**31**) durch die Umsetzung von **7** mit Carbazaten **33** gewonnen werden (Schema 6).

Schema 6:



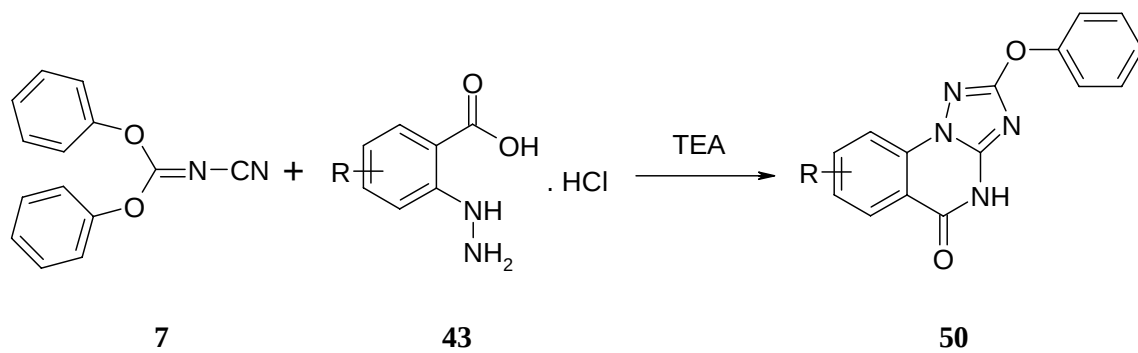
Die Reaktion von **7** mit den Hydrazinocarbohydroxamsäuren **38** in Ethanol erbrachte in guten Ausbeuten die entsprechenden 1,2,4-Triazol-Derivate vom Typ **32** (Schema 7).

Schema 7:



Weiterhin wurde Diphenyl-N-cyanimidocarbonat (**7**) mit verschiedenen 2-Hydrazinobenzoessäuren **43a-d** umgesetzt, wobei im Zuge einer intramolekularen Cyclisierung die entsprechenden 2-Phenoxy-1,2,4-triazolo[1,5-a]-chinazolin-5-one (**50**) gewonnen werden konnten (Schema 8).

Schema 8:



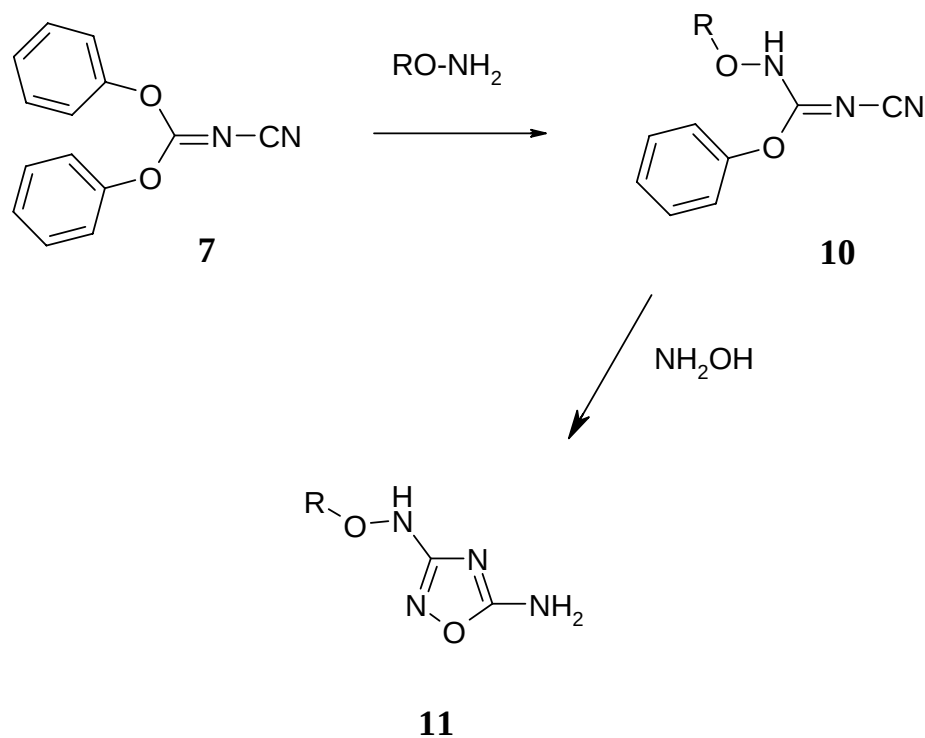
7 Summary

This work deals with the synthesis of heterocyclic systems derived from diphenyl-*N*-cyanoimidocarbonate (**7**).

The first part describes a general synthetic method for *N*¹-alkoxy/aralkoxy-*N*²-cyano-*O*-phenylisoureas (**10**).

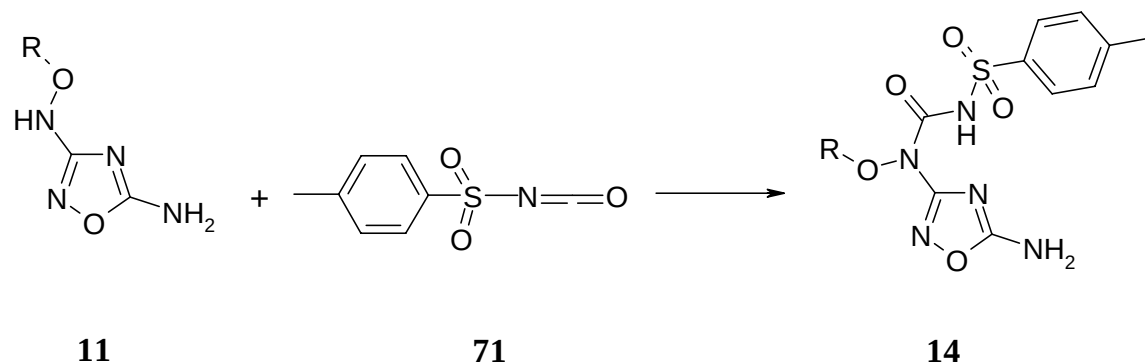
Treatment of diphenyl-*N*-cyanoimidocarbonate (**7**) with *O*-substituted hydroxylamines gave the corresponding *N*¹-alkoxy/aralkoxy-*N*²-cyano-*O*-phenylisoureas **10**. Treatment of **10** with hydroxylamine hydrochloride in the presence of triethylamine in methanol afforded 3-alkoxy/aralkoxyamino-5-amino-1,2,4-oxadiazoles (**11**) (Scheme 1).

Scheme 1:



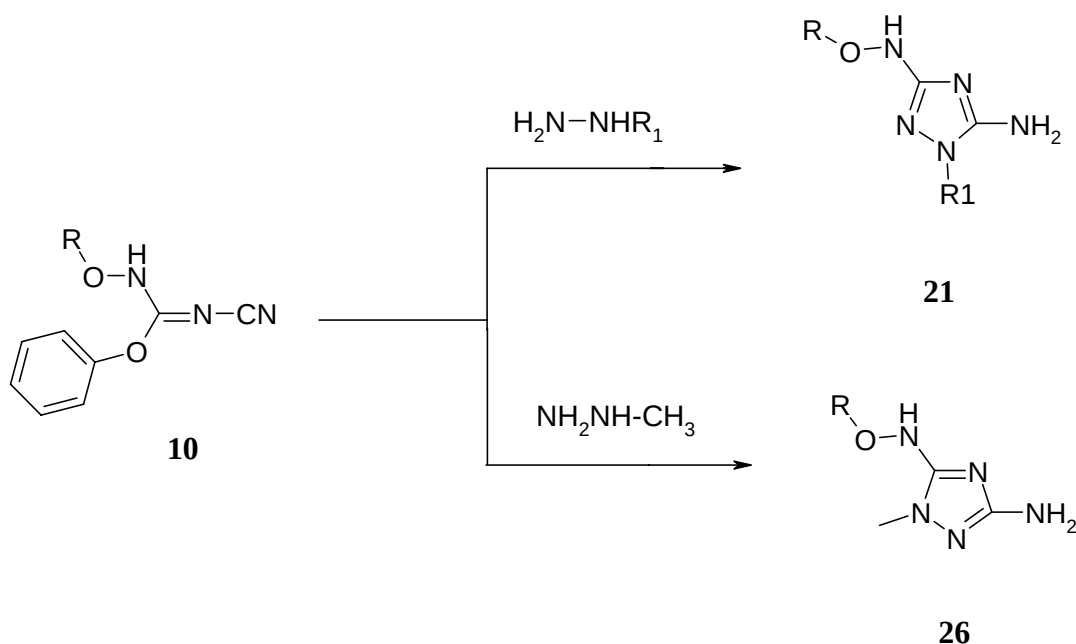
Reaction of **11** with *p*-toluenesulfonyl isocyanate successfully produced compounds of type **14** (Scheme 2).

Scheme 2:



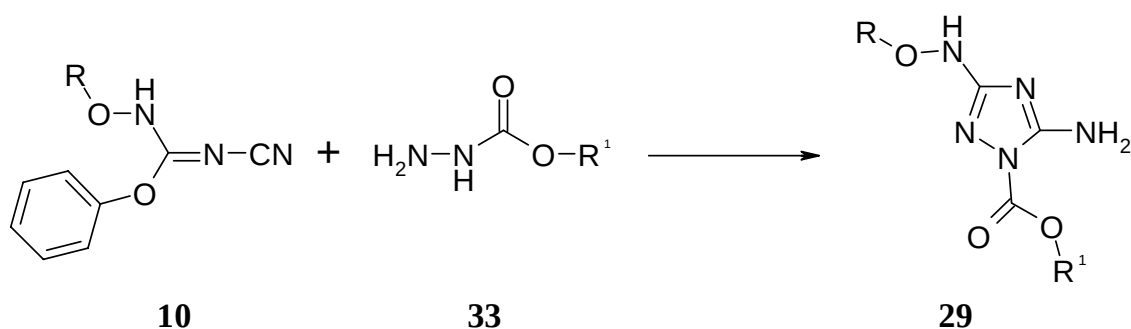
Reaction of *N*¹-alkoxy/aralkoxy-*N*²-cyano-*O*-phenyl-isoureas (**10**) with monosubstituted hydrazines led to the corresponding 1,2,4-triazoles **21** while methylhydrazine furnished the corresponding 1,2,4-triazoles of type **26** (Scheme 3).

Scheme 3:



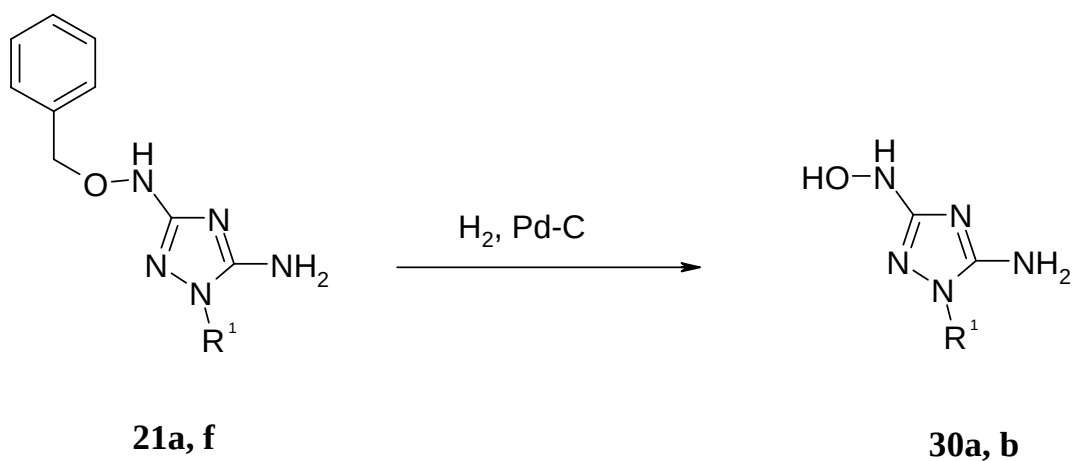
Reaction of *N*¹-alkoxy/aralkoxy-*N*²-cyano-*O*-phenyl-isoureas (**10**) with carbazates afforded the corresponding 1,2,4-triazoles **29** (Scheme 4).

Scheme 4:



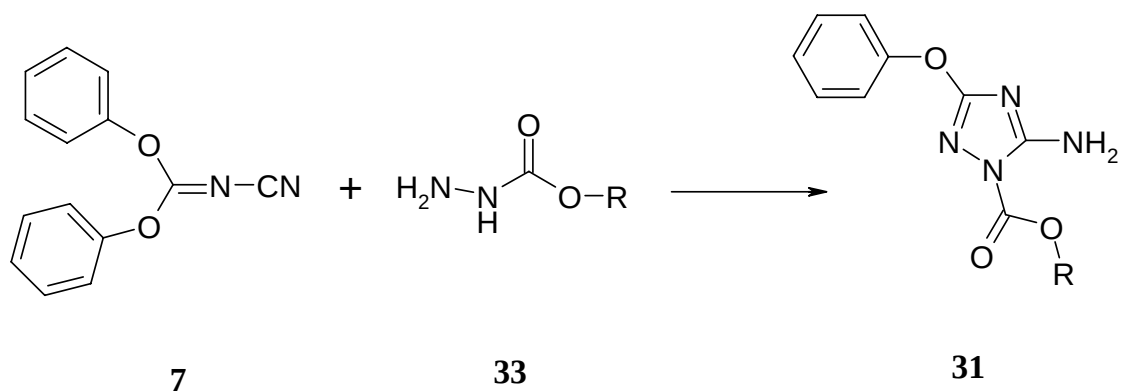
Cleavage of the benzyloxy group in **21a, f** by catalytic hydrogenation over Pd-C (10%) occurred smoothly to provide the desired compounds **30a-b** in 70-76% yield (Scheme 5).

Scheme 5:



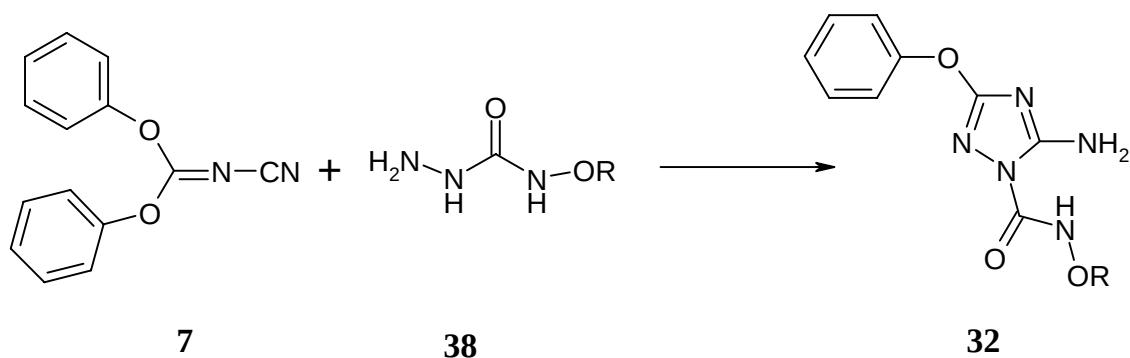
Similar to the synthesis of heterocycles **29**, compounds of type **31** were obtained by reacting **10** with carbazates **33** (Scheme 6).

Scheme 6:



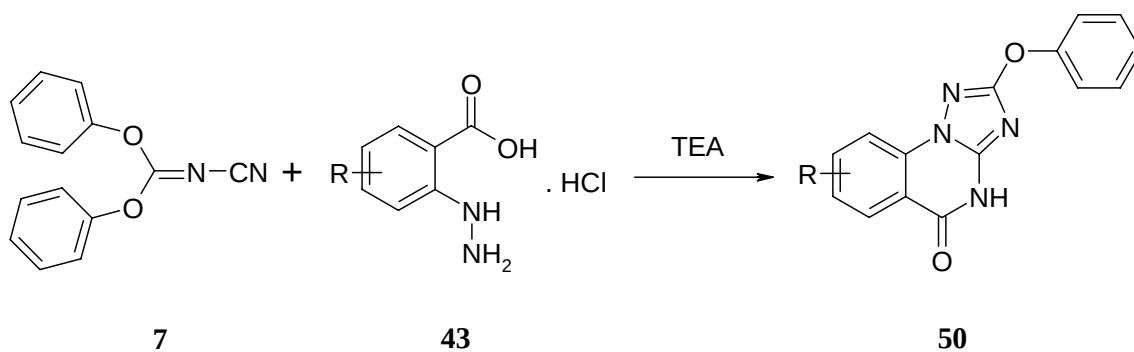
Treatment of **7** with 4-alkoxy/aralkoxysemicarbazides **38** in ethanol led to a heterocyclic compounds of type **32** (Scheme 7).

Scheme 7:



Finally, the tricyclic compounds **50** were obtained from the reaction of diphenyl-N-cyanimidocarbonate (**7**) with 2-hydrazino-benzoic acids (**43**) (Scheme 8).

Scheme 8:



8 Experimententeil

8.1 Verzeichnis der Geräte und Analysenmethoden

Schmelzpunkte

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

Infrarotspektren

Perkin Elmer 1600 Series FTIR
Vermessen als KBr-Pressling oder als Film auf einer NaCl-Platte

¹H-NMR-Spektren

Bruker AMX 400 (400 MHz),
Chemische Verschiebung mit δ -Werten in ppm,
Innerer Standard: Tetramethylsilan (TMS),
Ermittlung der Protonenverhältnisse durch Integration,
Nachweis von NH-/OH-Protonen durch Austausch mit D₂O,
Abkürzungen der durch Spin-Kopplung auftretenden Signalmultiplizitäten:
s = Singulett, d = Dublett, t = Triplett, q = Quartett, m = Multipllett
Angabe der Kopplungskonstanten J in Hz, für Spin-Spin-Systeme höherer
Ordnung nur für vollständig aufgelöste Signalsätze.

¹³C-NMR-Spektren

Bruker AMX 400 (100,6 MHz),
Chemische Verschiebung mit δ -Werten in ppm,
Innerer Standard: Tetramethylsilan (TMS),
Es wurden breitbandenkoppelte und DEPT-Spektren aufgenommen.

Röntgenstrukturanalyse

Diffraktometer: Hilger & Watts (Y290)

Graphische Darstellung: Verwendet wurde das „Diamond-Visual Crystal Structure Informations System“ der Firma „CRYSTALL IMPACT“,
Postfach 1251, D-53002 Bonn

Elementaranalyse

- C, H, N: Heraeus CHN-O-Rapid,
Cl: Bestimmung durch Titration mit 0,005 M $\text{Hg}(\text{ClO}_4)_2$ -Lösung
gegen Diphenylcarbazon nach Verbrennung in der
„Mikroverbrennungsapparatur nach Schöniger“
S: Bestimmung durch Titration mit 0,005 M $\text{Ba}(\text{ClO}_4)_2$ -Lösung
gegen Sulfonazo III nach Verbrennung in der
„Mikroverbrennungsapparatur nach Schöniger“ und
anschließender Oxidation mit H_2O_2

Dünnschichtchromatographie (DC)

DC-Mikrokarten Polygram SIL G/UV₂₅₄, Firma Macherey-Nagel, Düren,
Schichtdicke: 0,25 mm

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

Säulenchromatographie

Kieselgel ICN Silica 100-200, aktiv 60Å

Trockenmittel für organische Phasen

Wasserfreies Magnesiumsulfat

8.2 Synthesevorschriften und analytische Daten zu Kapitel 2

8.2.1 Darstellung von N^1 -Alkoxy/Aralkoxy- N^2 -cyano-O-phenylisoharnstoffen (10a-g) (Abschnitt 2.3)

Allgemeine Arbeitsvorschrift AAV 1:

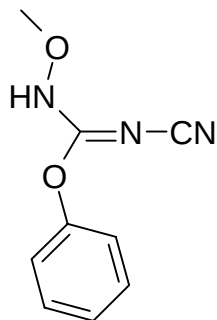
2 mmol Diphenyl-*N*-cyanoimidocarbonat (**7**) werden in 5 ml 2-Propanol suspendiert. Unter Eiskühlung und Rühren werden 2.2 mmol Alkoxy/Aralkoxyamin **13a-g** über einen Tropftrichter langsam hinzugegeben. Das IR-Spektrum der Lösung (vermessen als Film) zeigt eine Bande bei 2222 cm^{-1} . Die Tropfgeschwindigkeit ist so zu wählen, dass möglichst keine Absorption zwischen $2140\text{--}2165\text{ cm}^{-1}$ auftritt, welche ein Entstehen des *N,N'*-Dialkoxy/Diaralkoxy-*N''*-cyano-guanidins anzeigt.

Danach wird der Ansatz 4 bis 6 h bei Raumtemperatur gerührt. Der Niederschlag wird abfiltriert und mit 2-Propanol und Petrolether gewaschen. Aus der Mutterlauge kann weiteres Produkt durch Nachfällung erhalten werden.

Bei den Hydroxylaminderivaten, die als Hydrochloride eingesetzt werden (wie **2a**, und **2b**), ist es notwendig, die Hydroxylamin-Base vor der Zugabe zum Reaktionsansatz freizusetzen.

Das entsprechende Hydroxylammoniumchlorid wird in Dichlormethan gelöst und Triethylamin im Molverhältnis 1:1 zugesetzt. Nach 20 Minuten Rühren wird THF hinzugegeben und der Ansatz auf 0°C gekühlt. Das ausgefallene Triethylammoniumchlorid wird abfiltriert.

*N*¹-Methoxy-*N*²-cyano-*O*-phenylisoharnstoff (**10a**)



Aus 0.476 g (2 mmol) Diphenyl-*N*-cyanimidocarbonat (**7**), 0.184 g (2.2 mmol) *O*-Methylhydroxylammoniumchlorid und 0.222 g (2.2 mmol) TEA nach Vorschrift **AAV 1**.

Ausbeute: 65.4% (0.25 g).

Schmp.: 107.6 °C (THF/Petrolether).

IR (KBr): 1635 cm⁻¹ (C=N); 2198 cm⁻¹ (C≡N); 3100 cm⁻¹ (NH).

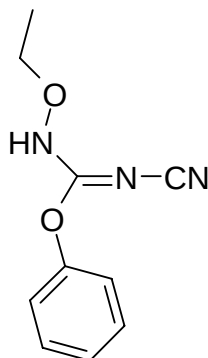
¹H-NMR: (DMSO-*d*₆): δ (ppm) =
3.79 (s, 3H, CH₃); 7.22-7.46 (m, 5H, arom.); 12.47 (s, 1H, NH).

¹³C-NMR: (DMSO-*d*₆): δ (ppm) =
65.49 (CH₃); 113.60 (C≡N); 121.71 – 126.79 – 130.10 (5C tert., arom.); 151.34 (1C quart., arom.); 158.30 (1C quart., C=N).

C₉H₉N₃O₂ (191.19)

Ber. [%]:	C 56.54	H 4.74	N 21.98
Gef. [%]:	C 56.17	H 4.79	N 21.79

*N*¹-Ethoxy-*N*²-cyano-*O*-phenylisoharnstoff (**10b**)



Aus 0.476 g (2 mmol) Diphenyl-*N*-cyanimidocarbonat (**7**), 0.215 g (2.2 mmol) *O*-Ethylhydroxylammoniumchlorid und 0.222 g (2.2 mmol) TEA nach Vorschrift **AAV 1**

Ausbeute: 53.6% (0.220 g).

Schmp.: 103 °C (THF/Petrolether).

IR (KBr): 1633 cm⁻¹ (C=N); 2192 cm⁻¹ (C≡N); 3132 cm⁻¹ (NH).

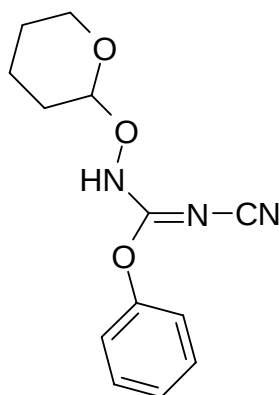
¹H-NMR: (DMSO-*d*₆): δ (ppm) =
1.25 (t, *J* = 6.87 Hz, 3H, OCH₂CH₃); 3.05 (q, 2H, *J* = 6.87 Hz, OCH₂CH₃); 7.20 – 7.45 (m, 5H, arom.); 12.4 (s, 1H, NH).

¹³C-NMR: (DMSO-*d*₆): δ (ppm) =
13.27 (CH₃); 73.30 (CH₂); 113.30 (C≡N); 121.60 – 126.60 – 130.10 (5C tert., arom.); 151.50 (C quart., arom.); 158.50 (1C quart., C=N).

C₁₀H₁₁N₃O₂ (205.22)

Ber. [%]:	C 58.40	H 5.40	N 20.48
Gef. [%]:	C 58.54	H 5.54	N 20.40

*N*¹-(3,4,5,6-Tetrahydro-2H-pyran-2-yloxy)-*N*²-cyano-*O*-phenylisoharnstoff
(10c)



Aus 0.476 g (2 mmol) Diphenyl-*N*-cyanimidocarbonat (**7**) und 0.257 g (2.2 mmol) *O*-(Tetrahydro-2H-pyran-2-yl)hydroxylamin nach Vorschrift **AAV 1**

Ausbeute: 72.8% (0.38 g).

Schmp.: 101.4 °C (THF/Petrolether).

IR (KBr): 1637 cm⁻¹ (C=N); 2195 cm⁻¹ (C≡N); 3114 cm⁻¹ (NH).

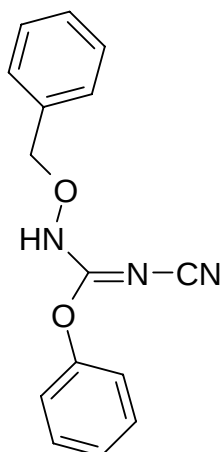
¹H-NMR: (DMSO-*d*₆): δ (ppm) =
1.56 – 1.84 (m, 6H, Tetrahydropyran-2-yl-CH₂); 3.61 – 3.66 (m, 1H, Tetrahydropyran-2-yl-CH₂); 3.90 – 3.95 (m, 1H, Tetrahydropyran-2-yl-CH₂); 5.10 (t, *J*=2.8, 1H, OCH); 7.20 – 7.46 (m, 5H, arom.); 12.51 (s, 1H, NH).

¹³C-NMR: (DMSO-*d*₆): δ (ppm) =
18.21 – 24.82 - 61.90 (4C, CH₂); 102.99 (1C, OCHO); 113.2 (C≡N); 121.60 – 126.67 – 130.09 (5C tert., arom.); 151.40 (1C quart., arom.); 158 (1C quart., C=N).

C₁₃H₁₅N₃O₃ (261.28)

Ber. [%]:	C 59.76	H 5.79	N 16.08
Gef. [%]:	C 59.54	H 5.60	N 16.23

*N*¹-Benzoxy-*N*²-cyano-*O*-phenylisoharnstoff (**10d**)



Aus 0.476 g (2 mmol) Diphenyl-*N*-cyanimidocarbonat (**7**) und 0.271 g (2.2 mmol) *O*-Benzylhydroxylamin nach Vorschrift **AAV1**

Ausbeute: 82.4% (0.440 g).

Schmp.: 125 °C (THF/Petrolether).

IR (KBr): 1629 cm⁻¹ (C=N); 2191 cm⁻¹ (C≡N); 3085 cm⁻¹ (NH).

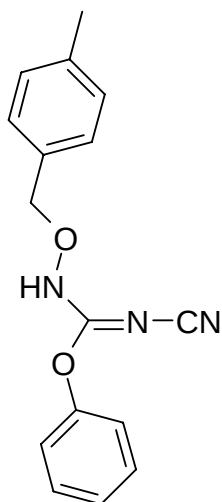
¹H-NMR: (DMSO-*d*₆): δ (ppm) =
5.12 (s, 2H, CH₂); 7.25-7.63 (m, 10H, arom.); 12.59 (s, 1H, NH).

¹³C-NMR: (DMSO-*d*₆): δ (ppm) =
79.2 (OCH₂); 113.4 (C≡N); 121.5 – 126.7 – 130.1 – 131.7 – 132.1 (9C tert., arom.); 134.9 – 151.4 (2C quart., arom.); 158.1 (1C quart., C=N).

C₁₅H₁₃N₃O₂ (267.29)

Ber. [%]:	C 67.41	H 4.90	N 15.72
Gef. [%]:	C 67.26	H 5.05	N 15.55

*N*¹-(4-Methylbenzoxy)-*N*²-cyano-*O*-phenylisoharnstoff (**10e**)



Aus 0.476 g (2 mmol) Diphenyl-*N*-cyanimidocarbonat (**7**) und 0.301 g (2.2 mmol) *O*-(4-Methylbenzyl)-hydroxylamin nach Vorschrift **AAV 1**

Ausbeute: 80% (0.45 g).

Schmp.: 110 °C (THF/Petrolether).

IR (KBr): 1637 cm⁻¹ (C=N); 2198 cm⁻¹ (C≡N); 3107 cm⁻¹ (NH).

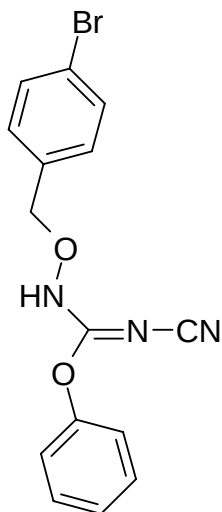
¹H-NMR: (DMSO-*d*₆): δ (ppm) =
2.16 (s, 3H, CH₃); 4.76 (s, 2H, OCH₂); 6.93 – 7.33 (m, 10H, arom.); 12.34 (s, 1H, NH).

¹³C-NMR: (DMSO-*d*₆): δ (ppm) =
21.2 (CH₃); 79.1 (OCH₂); 113 (C≡N); 121.5 – 126.7 – 129.3 – 130 – 130.1 (8C tert., arom.); 131.9 – 138.6 – 151.9 (2C quart., arom.); 158.6 (1C quart., C=N).

C₁₆H₁₅N₃O₂ (281.32)

Ber. [%]:	C 68.31	H 5.37	N 14.94
Gef. [%]:	C 68.14	H 5.58	N 14.98

*N*¹-(4-Bromobenzoxy)-*N*²-cyano-*O*-phenylisoharnstoff (**10f**)



Aus 0.476 g (2 mmol) Diphenyl-*N*-cyanimidocarbonat (**7**) und 0.444 g (2.2 mmol) *O*-(4-Bromobenzyl)-hydroxylamin nach Vorschrift **AAV 1**

Ausbeute: 79.47% (0.55 g).

Schmp.: 134°C (THF/Petrolether).

IR (KBr): 1636 cm⁻¹ (C=N); 2191 cm⁻¹ (C≡N); 3095 cm⁻¹ (NH).

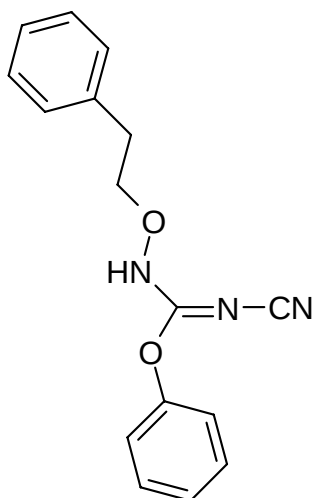
¹H-NMR: (DMSO-*d*₆): δ (ppm) =
5.03 (s, 2H, OCH₂); 7.19-7.70 (m, 10H, arom.); 12.52 (s, 1H, NH).

¹³C-NMR: (DMSO-*d*₆): δ (ppm) =
78.2 (OCH₂); 113.1 (C≡N); 121.5 – 126.7 – 130.1 – 131.7 – 132.1 (8C tert., arom.); 122.5 – 138.8 – 151.9 (2C quart., arom.); 158.4 (1C quart., C=N).

C₁₅H₁₂BrN₃O₂ (346.19)

Ber. [%]:	C 52.04	H 3.49	N 12.14
Gef. [%]:	C 51.76	H 3.58	N 12.06

*N*¹–(2-Phenylethoxy)-*N*²-cyan-*O*-phenyl-isoharnstoff (**10g**)



Aus 0.476 g (2 mmol) Diphenyl-*N*-cyanimidocarbonat (**7**) und 0.301 g (2.2 mmol) *O*-Phenylethyl-hydroxylamin nach Vorschrift **AAV 1**

Ausbeute: 71.2% (0.2 g).

Schmp.: 95.4 °C (THF/Petrolether).

IR (KBr): 1635 cm⁻¹ (C=N); 2200 cm⁻¹ (C≡N); 3107 cm⁻¹ (NH).

¹H-NMR: (DMSO-*d*₆): δ (ppm) =
2.82 (t, *J* = 6.35, 2H, CH₂CH₂Ph); 3.99 (t, *J* = 6.35, OCH₂);
7.02-7.27 (m, 10H, arom.); 12.30 (s, 1H, NH).

¹³C-NMR: (DMSO-*d*₆): δ (ppm) =
33.7 (CH₂CH₂Ph); 77.9 (OCH₂); 112.9 (C≡N); 121.7 – 126.7
– 128.7 – 129.3 – 130.1 (10C tert., arom.); 138.1 – 151.1
(2C quart., arom.); 158.9 (1C quart., C=N).

C₁₆H₁₅N₃O₂ (281.32)

Ber. [%]:	C 68.31	H 5.37	N 14.94
Gef. [%]:	C 68.10	H 5.33	N 14.74

8.3 Versuche zu Abschnitt 2-4

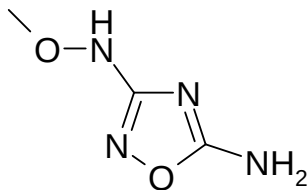
8.3.1 Darstellung von 3-Alkoxy/Aralkoxyamino-5-amino-1,2,4-oxadiazolen (11a-g)

Allgemeine Arbeitsvorschrift AAV 2

(In Anlehnung an Lit.[62, 66])

1 mmol N^1 -Alkoxy/Aralkoxy)- N^2 -cyano-O-phenylisoharnstoff (**10**) wird in wasserfreiem Methanol gelöst. Nach Zugabe von überschüssigem Hydroxylammoniumchlorid (ca. 10 mmol) und Triethylamin (10 mmol) wird der Ansatz bei 50 °C ca. 3-5 h gerührt. Nach 5 h Rühren ist die (C≡N)-Absorptionsbande bei 2190 -2200 cm^{-1} zugunsten einer Bande bei 1660 bis 1670 cm^{-1} verschwunden. Ist dies nicht der Fall, wird die Reaktionszeit verlängert und weitere 2 mmol Hydroxylammoniumchlorid zugesetzt. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wird der Niederschlag abfiltriert und das Filtrat in Vakuum eingeeengt. Der ölige Rückstand wird entweder durch Säulenchromatographie an Kieselgel gereinigt (Elutionsmittel: Ether/Petrolether 1:1) oder in Wasser aufgenommen, mit Natronlauge alkalisiert und dreimal mit 30 ml Ether ausgeschüttelt. Die vereinigte etherische Phase wird getrocknet (Na_2SO_4), im Vakuum eingeeengt und der verbleibende ölige Rückstand aus Ether/Petrolether zur Kristallisation gebracht.

*N*³-Methoxy-1,2,4-oxadiazol-3,5-diamin (**11a**)



Aus 0.191 g (1 mmol) *N*¹-Methoxy-*N*²-cyano-*O*-phenylisoharnstoff (**10a**), 0.695 g (10 mmol) Hydroxylammoniumchlorid und 1.01 g (10 mmol) Triethylamin nach Vorschrift **AAV 2** (Ein eventuell beim Entfernen des Lösungsmittels auftretender Niederschlag wird in wenig THF gelöst und zusammen mit der restlichen, als Öl anfallenden Substanz säulenchromatographisch gereinigt (Laufmittel: Ether/ Essigsäureethylester: 4:1).

Ausbeute: 61.5% (0.08 g).

Schmp.: 110 °C (THF/Petrolether).

IR (KBr): 1675 cm⁻¹ (C=N); 3190 – 3432 cm⁻¹ (NH).

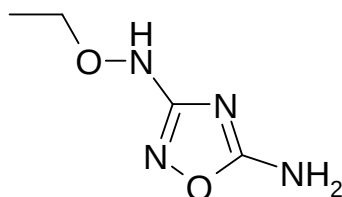
¹H-NMR: (DMSO-*d*₆): δ (ppm) =
3.59 (s, 3H, CH₃); 7.55 (s, 2H, NH₂); 9.48 (s, 1H, NH).

¹³C-NMR: (DMSO-*d*₆): δ (ppm) =
62.51 (CH₃); 170.16 (1C quart., C₃); 170.67 (1C quart., C₅).

C₃H₆N₄O₂ (130.11)

Ber. [%]:	C 27.70	H 4.65	N 43.06
Gef. [%]:	C 28.00	H 5.02	N 42.75

*N*³-Ethoxy-1,2,4-oxadiazol-3,5-diamin (**11b**)



Aus 0.205 g (1 mmol) *N*¹-Ethoxy-*N*²-cyano-*O*-phenylisoharnstoff (**10b**), 0.695 g (10 mmol) Hydroxylammoniumchlorid und 1.01 g (10 mmol) Triethylamin nach Vorschrift **AAV 2**

Ausbeute: 69.5% (0.1 g).

Schmp.: 127.8 °C (THF/Petrolether).

IR (KBr): 1663 cm⁻¹ (C=N); 3166 – 3385 cm⁻¹ (NH).

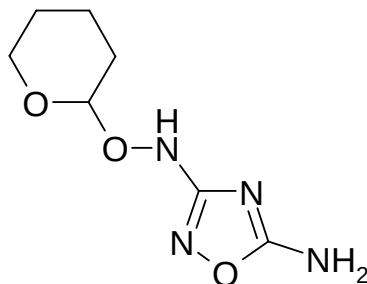
¹H-NMR: (DMSO-*d*₆): δ (ppm) =
1.11 – 1.15 (t, *J* = 6.87 Hz, 3H, OCH₂CH₃); 3.77 – 3.82 (q, 2H, *J* = 6.87 Hz, OCH₂CH₃); 7.53 (s, 2H, NH₂); 9.36 (s, 1H, NH).

¹³C-NMR: (DMSO-*d*₆): δ (ppm) =
14.1 (CH₃); 70.3 (CH₂); 170.9 (1C quart., C₃);
171 (1C quart., C₅).

C₄H₈N₄O₂ (144.13)

Ber. [%]:	C 33.33	H 5.59	N 38.87
Gef. [%]:	C 33.43	H 5.66	N 38.40

*N*³-(Tetrahydro-2H-pyran-2-yloxy)-1,2,4-oxadiazol-3,5-diamin (**11c**)



Aus 0.261 g (1 mmol) *N*¹-(3,4,5,6-Tetrahydro-2H-pyran-2-yloxy)-*N*²-cyano-*O*-phenylisoharnstoff (**10c**), 0.695 g (10 mmol) Hydroxylammuniumchlorid, und 1.01 g (10 mmol) Triethylamin nach Vorschrift **AAV 2**

Ausbeute: 69.5% (0.1 g).

Schmp.: 140.1 °C (THF/Petrolether).

IR (KBr): 1668 cm⁻¹ (C=N); 3156 – 3376 cm⁻¹ (NH).

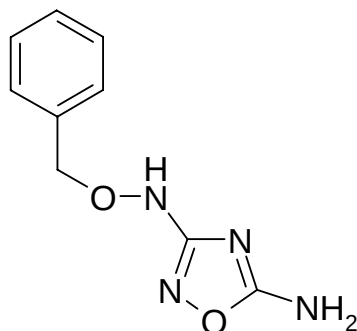
¹H-NMR: (DMSO-*d*₆): δ (ppm) =
1.49 - 1.78 (m, 6H, Tetrahydropyran-2-yl-CH₂); 3.44 - 3.48 (m, 1H, Tetrahydropyran-2-yl-CH₂); 3.9 - 3.95 (m, 1H, Tetrahydropyran-2-yl-CH₂); 4.81 (t, *J*=2.8, 1H, OCH); 7.58 (s, 2H, NH₂); 9.5 (s, 1H, NH).

¹³C-NMR: (DMSO-*d*₆): δ (ppm) =
18.54 - 24.72 - 28.1 - 61.1 (4C, CH₂); 100.5 (C, OCHO); 170.3 (1C quart., C₃); 170.6 (1C quart., C₅).

C₇H₁₂N₄O₃ (200.20)

Ber. [%]:	C 42	H 6.04	N 27.99
Ger. [%]:	C 41.95	H 6.16	N 27.60

*N*³-(Benzoxy)-1,2,4-oxadiazol-3,5-diamin (**11d**)



Aus 0.267 g (1 mmol) *N*¹-Benzoxy-*N*²-cyano-*O*-phenylisoharnstoff (**10d**), 0.695 g (10 mmol) Hydroxylammoniumchlorid und 1.01 g (10 mmol) Triethylamin nach Vorschrift **AAV 2**

Ausbeute: 80% (0.166 g).

Schmp.: 131.7 °C (THF/Petrolether).

IR (KBr): 1662 cm⁻¹ (C=N); 3149 – 3485 cm⁻¹ (NH).

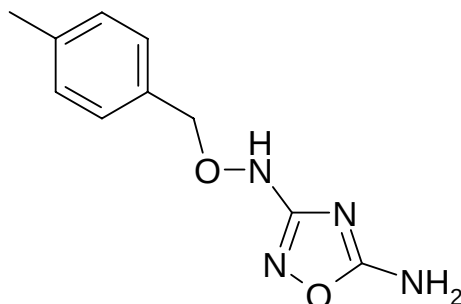
¹H-NMR: (DMSO-*d*₆): δ (ppm) =
4.80 (s, 2H, OCH₂Ph); 7.30 - 7.41 (m, 5H, arom.); 7.57 (s, 2H, NH₂); 9.55 (s, 1H, NH).

¹³C-NMR: (DMSO-*d*₆): δ (ppm) =
76.79 (OCH₂); 128.24 – 128.53 – 128.73 (5C tert., arom.);
137.24 (1C quart., arom.); 170.84 (1C quart., C₃); 171.10
(1C quart., C₅).

C₉H₁₀N₄O₂ (206.21)

Ber. [%]:	C 52.42	H 4.89	N 27.17
Gef. [%]:	C 52.58	H 4.70	N 27.01

N^3 -[(4-Methylbenzyl)oxy]-1,2,4-oxadiazol-3,5-diamin (**11e**)



Aus 0.281 g (1 mmol) N^1 -(4-Methylbezoxy)- N^2 -cyano-*O*-phenyl-isoharnstoff (**10e**), 0.695 g (10 mmol) Hydroxylammoniumchlorid und 1.01 g (10 mmol) Triethylamin nach Vorschrift **AAV 2**.

Ausbeute: 77.3% (0.170 g).

Schmp.: 126.9 °C (THF/Petrolether).

IR (KBr): 1677 cm^{-1} (C=N); 3156 – 3487 cm^{-1} (NH).

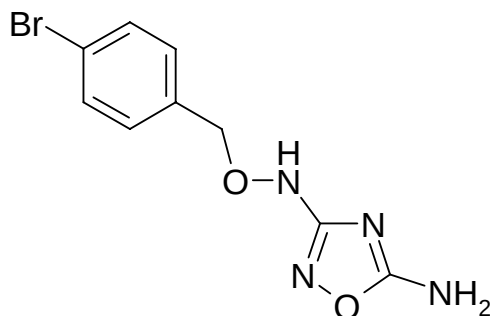
$^1\text{H-NMR}$: (DMSO- d_6): δ (ppm) =
2.30 (s, 3H, CH_3); 4.75 (s, 2H, OCH_2Ph); 7.16 - 7.18 (d, J = 7.89 Hz, 2H, aromat.); 7.26 – 7.28 (d, J = 7.89 Hz, 2H, aromat.); 7.59 (s, 2H, NH_2); 9.53 (s, 1H, NH).

$^{13}\text{C-NMR}$: (DMSO- d_6): δ (ppm) =
20.69 (CH_3); 76.19 (OCH_2); 128.42 – 128.61 (4C tert., aromat.); 133.68 – 137.02 (2C quart., aromat.); 170.36 (1C quart., C_3); 170.60 (1C quart., C_5).

$\text{C}_{10}\text{H}_{12}\text{N}_4\text{O}_2$ (220.23)

Ber. [%]:	C 54.54	H 5.49	N 25.44
Gef. [%]:	C 54.18	H 5.48	N 25.21

*N*³-[(4-Bromobenzyl)oxy]-1,2,4-oxadiazol-3,5-diamin (**11f**)



Aus 0.346 g (1 mmol) *N*¹-(4-Brombenzoxy)-*N*²-cyano-*O*-phenylisoharnstoff (**10f**), 0.695 g (10 mmol) Hydroxylammoniumchlorid und 1.01 g (10 mmol) Triethylamin nach Vorschrift **AAV 2**.

Ausbeute: 77.2% (0.22 g).

Schmp.: 123.6 °C (THF/Petrolether).

IR (KBr): 1649 cm⁻¹ (C=N); 3128 – 3460 cm⁻¹ (NH).

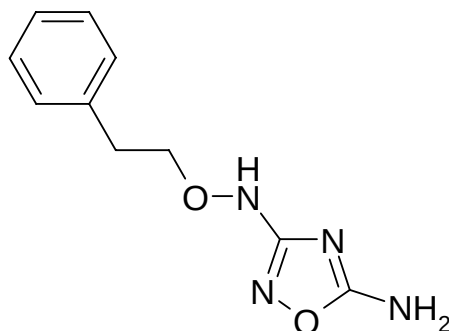
¹H-NMR: (DMSO-*d*₆): δ (ppm) =
4.78 (s, 2H, OCH₂Ph); 7.35 – 7.37 (d, *J* = 8.39 Hz, aromat.);
7.55 – 7.57 (d, *J* = 8.39 Hz, 2H, aromat.); 7.59 (s, NH₂); 9.59
(s, 1H, NH).

¹³C-NMR: (DMSO-*d*₆): δ (ppm) =
75.88 (OCH₂); 130.86 – 131.45 (4C tert., aromat.); 121.38 –
136.78 (2C quart., aromat.); 170.77 (1C quart., C₃); 171.11
(1C quart., C₅).

C₉H₉ BrN₄O₂ (285.1)

Ber. [%]:	C 37.92	H 3.18	N 19.65
Gef. [%]:	C 37.66	H 3.26	N 19.51

*N*³-(2-Phenylethoxy)-1,2,4-oxadiazol-3,5-diamin (**11g**)



Aus 0.281 g (1 mmol) *N*¹-(2-Phenylethoxy)-*N*²-cyano-*O*-phenylisoharnstoff (**10g**), 0.695 g (10 mmol) Hydroxylammoniumchlorid und 1.01 g (10 mmol) Triethylamin nach Vorschrift **AAV 2**.

Ausbeute: 76.4% (0.168 g).

Schmp.: 120.1 °C (THF/Petrolether).

IR (KBr): 1664 cm⁻¹ (C=N); 3188 – 3401 cm⁻¹ (NH).

¹H-NMR: (DMSO-*d*₆): δ (ppm) =
2.88 (t, *J* = 6.87, 2H, CH₂CH₂Ph); 3.97 (t, *J* = 6.87, OCH₂);
7.17 – 7.31 (m, 5H, arom.); 7.56 (s, 2H, NH₂); 9.49 (s, 1H, NH).

¹³C-NMR: (DMSO-*d*₆): δ (ppm) =
34.1 (CH₂CH₂Ph); 75.2 (OCH₂); 125.9 – 128.2 – 128.7 (5C tert., arom.); 138.4 (1C quart., arom.); 170.4 (1C quart., C₃); 170.6 (1C quart., C₅).

C₁₀H₁₂N₄O₂ (220.23)

Ber. [%]:	C 54.54	H 5.49	N 25.44
Gef. [%]:	C 54.35	H 5.46	N 25.09

8.4 Versuche zu Abschnitt 2-5

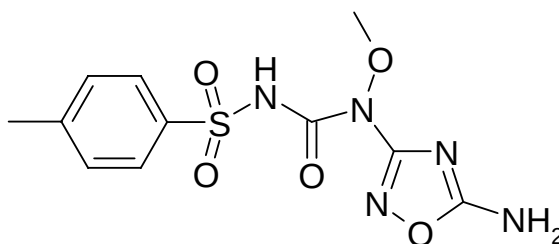
8.4.1 Darstellung von *N*-[(5-Amino-1,2,4-oxadiazol-3-yl) (alkoxy/aralkoxy)-carbamoyl]-4-methylbenzen-sulfonamiden (**14a-b**)

Allgemeine Arbeitsvorschrift AAV 3

1 mmol 3-Alkoxy/Aralkoxyamino-5-amino-1,2,4-oxadiazol (**11**) wird in wasserfreiem Dichlormethan gelöst und die Lösung auf 0 °C gekühlt.

1 mmol p-Tolylsulfonylisocyan säureester (**71**) wird gleichfalls in einer geringen Menge wasserfreiem Dichlormethan aufgenommen und über einen Zeitraum von 30 Minuten langsam zugetropft. Um die Reaktion vollständig ablaufen zu lassen, wird der Reaktionsansatz für 3-5 h gerührt. Der Niederschlag wird abfiltriert, zweimal mit 15 ml Diethylether/Petrolether 1:1 gewaschen und getrocknet. Das Filtrat wird vollständig eingedampft. Der verbleibende Rückstand wird aus THF und Petrolether auskristallisiert.

N-[(5-Amino-1,2,4-oxadiazol-3-yl)(methoxy)carbamoyl]-4-methylbenzen-sulfonamid (**14a**)



Aus 0.13 g (1 mmol) *N*³-Methoxy-1,2,4-oxadiazol-3,5-diamin (**11a**) und 0.197 g (1 mmol) p-Tolylsulfonylisocyanäureester (**71**) nach Vorschrift **AAV 3**.

Ausbeute: 67.3% (0.22 g).

Schmp.: 190.3 °C (THF/Petrolether).

IR (KBr): 1654 cm⁻¹ (C=N); 1757 cm⁻¹ (C=O); 3361 – 3464 cm⁻¹ (NH).

¹H-NMR: (DMSO-*d*₆): δ (ppm) =

2.40 (s, 3H, CH₃); 3.88 (s, 3H, OCH₃); 7.49 – 7.51 (d, *J* = 7.89 Hz, 2H, aromat.); 7.82 – 7.84 (d, *J* = 7.89 Hz, 2H, aromat.); 6.80 (s, w, 2H, NH₂); 9.72 (s, 1H, NH).

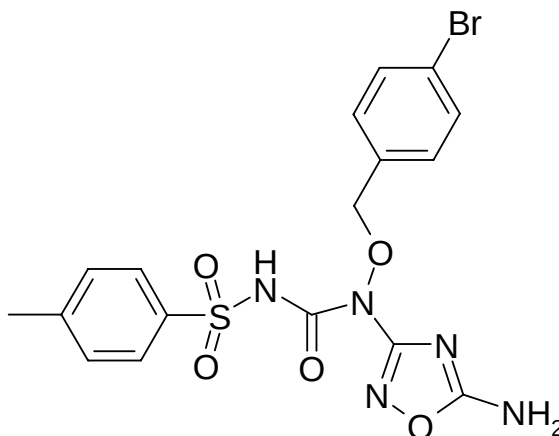
¹³C-NMR: (DMSO-*d*₆): δ (ppm) =

21.6 (CH₃); 66.1 (OCH₃); 127.9 – 130.7 (4C tert., aromat.); 133.7 – 142.3 (2C quart., aromat.); 146.6 (1C quart., C₃); 153.1 (1C quart., C₅).

C₁₁H₁₃N₅O₅S (327.32)

Ber.[%]:	C 40.36	H 4.00	N 21.4	S 9.80
Gef.[%]:	C 39.93	H 4.07	N 21.1	S 9.91

N-[(5-Amino-1,2,4-oxadiazol-3-yl)[(4-bromobenzyl)oxy]carbamoyl]-4-methylbenzenesulfonamid (**14b**)



Aus 0.285 g (1 mmol) *N*³-[(4-Bromobenzyl)oxy]-1,2,4-oxadiazol-3,5-diamin (**11f**) und 0.197 g (1 mmol) *p*-Tolylsulfonylisocycansäureester (**71**) nach Vorschrift **AAV 3**.

Ausbeute: 64.3% (0.31 g).

Schmp.: 199.2 °C (THF/Petrolether).

IR (KBr): 1666 cm⁻¹ (C=N); 1754 cm⁻¹ (C=O); 3336 – 3485 cm⁻¹ (NH).

¹H-NMR: (DMSO-*d*₆): δ (ppm) =

2.43 (s, 3H, CH₃); 5.12 (s, 2H, OCH₂Ph); 7.33 – 7.35 (d, *J* = 8.39 Hz, aromat.); 7.5 – 7.52 (d, *J* = 8.39 Hz, 2H, aromat.); 7.52 – 7.55 (d, *J* = 7.89 Hz, 2H, aromat.); 7.81 – 7.83 (d, *J* = 7.89 Hz, 2H, aromat.); 6.79 (s, w, NH₂); 9.69 (s, 1H, NH).

¹³C-NMR: (DMSO-*d*₆): δ (ppm) =

21.2 (CH₃); 78.4 (OCH₂); 127.6 – 130.3 – 131.3 – 132.1 (8C tert., aromat.); 122.8 – 132.3 – 133.3 – 142.2 (4C quart., aromat.); 146.1 (1C, quart, C=O); 146.3 (1C quart., C₃); 152.7 (1C quart., C₅).

C₁₇H₁₆BrN₅O₅S (482.32)

Ber.[%]:	C 42.34	H 3.34	N 14.52	S 6.65
Gef.[%]:	C 42.37	H 3.43	N 14.37	S 6.86

8.5 Synthesevorschriften und analytische Daten zu Kapitel 3

8.5.1 Darstellung von 3-Alkoxy/Aralkoxyamino-5-amino-1,2,4-triazolen (21a-e) (Abschnitt 3.2)

Allgemeine Arbeitsvorschrift AAV 4

1 mmol N^1 -Alkoxy/Aralkoxy- N^2 -cyano-*O*-phenyl-isoharnstoff (**10**) wird in 5 ml Methanol gelöst. 1,1 Äquivalente des monosubstituierten Hydrazins werden gleichfalls in Methanol gelöst und bei Raumtemperatur langsam hinzugegeben. Anschließend wird der Reaktionsansatz für 3-6 h rückfließend erhitzt. Nach dem Abkühlen wird der Niederschlag abgesaugt, mit Methanol gewaschen und getrocknet.

8.5.2 Darstellung von 5-Alkoxy/Aralkoxyamino-3-amino-1-methyl-1H-1,2,4-triazolen (26a, b) (Abschnitt 3.3)

Allgemeine Arbeitsvorschrift AAV 5

1 mmol N^1 -Alkoxy/Aralkoxy- N^2 -cyano-*O*-phenylisoharnstoff (**10**) wird in THF gelöst und nach Zugabe von äquivalentem Methylhydrazin 30 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Danach wird der Ansatz 2 h unter Rückfluss erhitzt. Das Lösungsmittel wird i. Vak. eingeengt und das verbleibende Öl säulenchromatographisch an Kieselgel gereinigt (Elutionsmittel: Ethylacetat/Ethanol 19:1).

8.5.3 Darstellung von 3-Alkoxy/Aryloxyamino-5-amino-1H-1,2,4-triazol-1-carbonsäureestern (**29**) (Abschnitt 3.4)

Allgemeine Arbeitsvorschrift **AAV 6**

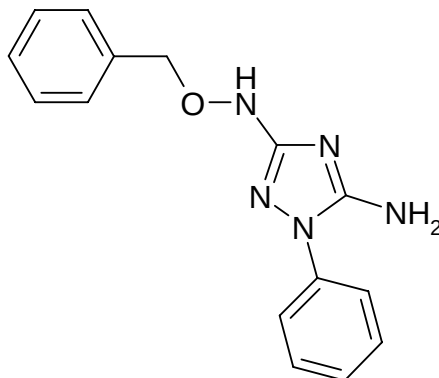
1 mmol N^1 -Alkoxy/Aralkoxy- N^2 -cyano-*O*-phenylisoharnstoff (**10**) wird in 5 ml Dichlormethan gelöst. 1,1 Äquivalente des entsprechenden Carbazates werden gleichfalls in Dichlormethan gelöst und unter Eiskühlung langsam zugetropft. Nach dem Zutropfen wird das Eisbad entfernt und der Reaktionsansatz für weitere 15 bis 30 Minuten bei Raumtemperatur gerührt und anschließend rückfließend für 2-3 h erhitzt. Nach dem Abkühlen wird der Niederschlag abgesaugt, mit Petrolether gewaschen und getrocknet.

Allgemeine Arbeitsvorschrift **AAV 7**

8.5.4 Hydrogenolyse von N^3 -Benzyloxy-1-aryl-1H-1,2,4-triazol-3,5-diaminen (**21a,b**)

2 mmol des N^3 -Benzyloxy-1-aryl-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamins (**21a,b**) werden in 40-70 ml frisch destilliertem Methanol gelöst und in ein Druckgefäß überführt. Nach Zugabe des Palladium/Aktivkohle-Katalysators (10% Pd auf Kohlenstoff) wird bei Raumtemperatur 1-2 h unter einer 3 bar Wasserstoffatmosphäre geschüttelt. Im Anschluss wird der Katalysator durch Filtration durch eine SPE-Kartusche (supelco superlean™, LC-18, 6 mL) entfernt und das Filtrat i. Vak. eingeeengt.

*N*³-Benzyloxy-1-phenyl-1*H*-1,2,4-triazol-3,5-diamin (**21a**)



Aus 0.267 g (1 mmol) *N*¹-Benzoxy-*N*²-cyano-*O*-phenylisoharnstoff (**10d**) und 0.695 g (1.1 mmol) Phenylhydrazin nach Vorschrift **AAV 4**.

Ausbeute: 66.9% (0.2 g).

Schmp.: 141.5 °C (Methanol/Petrolether).

IR (KBr): 1640 cm⁻¹ (C=N); 3080 – 3465 cm⁻¹ (NH).

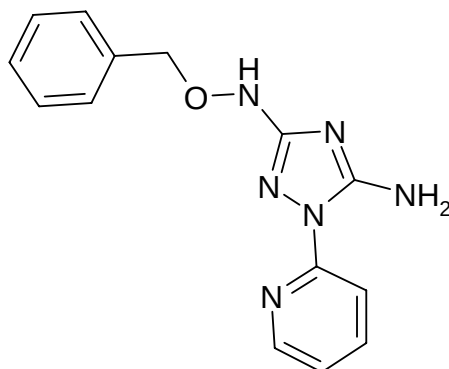
¹H-NMR: (DMSO-*d*₆): δ (ppm) =
4.88 (s, 2H, OCH₂Ph); 7.28 – 7.53 (m, 10H, arom.); 6.41 (s, 2H, NH₂); 9.03 (s, 1H, NH).

¹³C-NMR: (DMSO-*d*₆): δ (ppm) =
76.7 (OCH₂); 122.3 – 126.4 – 128 – 128.48 – 128.6 – 129.7
(10C tert., arom.); 137.9 – 154.5 (1C quart., arom.);
157.7 (1C quart., C₃); 163.1 (1C quart., C₅).

C₁₅H₁₅N₅O. (281.32)

Ber.[%]:	C 64.04	H 5.37	N 24.89
Gef.[%]:	C 63.87	H 5.17	N 24.90

*N*³-Benzyloxy-1-(pyridin-2-yl)-1*H*-1,2,4-triazol-3,5-diamin (**21b**)



Aus 0.267 g (1 mmol) *N*¹-Benzoxy-*N*²-cyano-*O*-phenylisoharnstoff (**10d**) und 0.12 g (1.1 mmol) 2-Hydrazinopyridin nach Vorschrift **AAV 4**

Ausbeute: 65.6% (0.185g).

Schmp.: 143 °C (Methanol/Petrolether).

IR (KBr): 1595 – 1637 cm⁻¹ (C=N); 3113 – 3426 cm⁻¹ (NH).

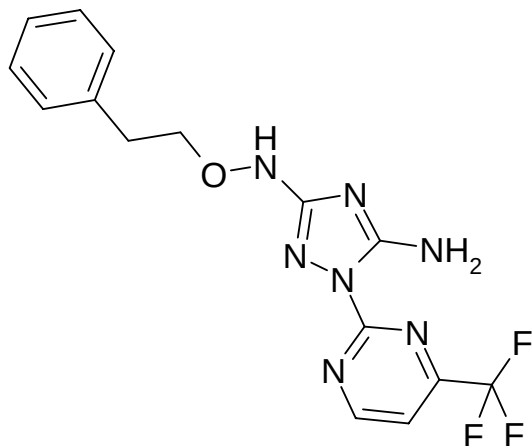
¹H-NMR: (DMSO-*d*₆): δ (ppm) =
4.89 (s, 2H, OCH₂Ph); 7.30 – 7.47 (m, 5H, aromat.); 7.18 – 7.64 – 7.96 – 8.41 (4m, je 1H, 2-Pyridyl); 7.67 (s, 2H, NH₂); 9.31 (s, 1H, NH).

¹³C-NMR: (DMSO-*d*₆): δ (ppm) =
76.79 (OCH₂); 112.10 – 119.76 – 128.10 – 128.52 – 128.73 – 139.96 – 147.45 (7C tert., aromat.); 137.72 – 152.10 (2C quart., aromat.); 155.60 (1C quart., C₃); 163.3 (1C quart., C₅).

C₁₄H₁₄N₆O (282.31)

Ber.[%]:	C 59.56	H 5.00	N 29.77
Gef.[%]:	C 59.22	H 5.17	N 29.84

*N*³-(2-Phenylethoxy)-1-[4-(trifluoromethyl)pyrimidin-2-yl]-1*H*-1,2,4-triazol-3,5-diamin (**21c**)



Aus 0.281 g (1 mmol) *N*¹-(Phenylethoxy)-*N*²-cyano-*O*-phenylisoharnstoff (**10g**) und 0.196 g (1.1 mmol) 2-Hydrazino-4-(trifluormethyl)-pyrimidin nach Vorschrift **AAV4**

Ausbeute: 64.1% (0.225 g).

Schmp.: 159.1 °C (Methanol/Petrolether).

IR (KBr): 1579 - 1653 cm⁻¹ (C=N); 3156 – 2423 cm⁻¹ (NH).

¹H-NMR: (DMSO-*d*₆): δ (ppm) =

2.94 (t, *J* = 6.87, 2H, CH₂CH₂Ph); 4.05 (t, *J* = 6.87, OCH₂)
7.20 (t, *J* = 6.87, 1H, arom.); 7.27 – 7.34 (m, 5H, arom.);
7.78 (d, *J* = 5.08, 1H, arom.); 7.77 (s, 2H, NH₂); 9.12 (d, *J*
= 5.08, 1H, arom.); 9.43 (s, 1H, NH).

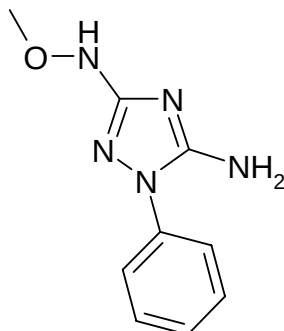
¹³C-NMR: (DMSO-*d*₆): δ (ppm) =

34.7 (CH₂CH₂Ph); 75.8 (OCH₂); 112.8 – 126.4 – 128.6 –
129.3 – 162.5 (5C tert., arom.); 122 – 139.1 – 155.7 – 156
(1C quart., arom.); 157.1 (1C quart., C₃); 164.2 (1C quart.,
C₅).

C₁₅H₁₄F₃N₇O (365.32)

Ber.[%]:	C 49.32	H 3.86	N 26.84
Gef.[%]:	C 49.01	H 3.93	N 26.73

*N*³-Methoxy-1-Phenyl-1*H*-1,2,4-triazol-3,5-diamin (**21d**)



Aus 0.191 g (1 mmol) *N*¹-Methoxy-*N*²-cyano-*O*-phenylisoharnstoff (**10a**) und 0.695 g (1.1 mmol) Phenylhydrazin nach Vorschrift **AAV 4**

Ausbeute: 58.5% (0.12 g).

Schmp.: 116.9 °C (THF/Petrolether).

IR (KBr): 1649 cm⁻¹ (C=N); 3126 – 3413 cm⁻¹ (NH).

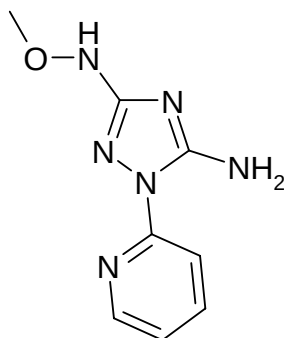
¹H-NMR: (DMSO-*d*₆): δ (ppm) =
3.65 (s, OCH₃); 7.27 – 7.51 (m, 5H, arom.); 6.38 (s, 2H, NH₂); 8.96 (s, 1H, NH).

¹³C-NMR: (DMSO-*d*₆): δ (ppm) =
62.89 (OCH₃); 122.27 – 126.41 – 129.63 (5C tert., arom.);
137.89 (1C quart., arom.); 154.46 (1C quart., C₃); 162.92
(1C quart., C₅).

C₉H₁₁N₅O (205.22)

Ber.[%]:	C 52.68	H 5.40	N 34.13
Gef.[%]:	C 52.82	H 5.62	N 33.85

*N*³-Methoxy-1-(pyridin-2-yl)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamin (**21e**)



Aus 0.191g (1 mmol) *N*¹-Methoxy-*N*²-cyano-*O*-phenylisoharnstoff (**10a**) und 0.12 g (1.1 mmol) 2-Hydrazinopyridin nach Vorschrift **AAV 4**

Ausbeute: 60.7% (0.120g).

Schmp.: 172.8 °C (Methanol/Petrolether).

IR (KBr): 1637 cm⁻¹ (C=N); 3123 – 3426 cm⁻¹ (NH).

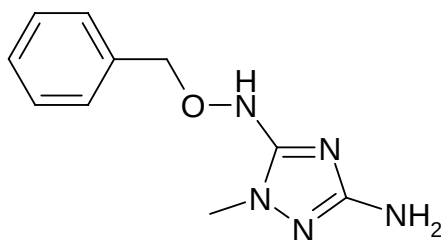
¹H-NMR: (DMSO-*d*₆): δ (ppm) =
3.66 (s, OCH₃); 7.17 – 7.93 – 8.38 (m, 1H, aromat.); 7,6 – 7.67 [(m, 1H, aromat.) + (s, 2H, NH₂)]; 9.23 (s, 1H, NH).

¹³C-NMR: (DMSO-*d*₆): δ (ppm) =
62.98 (OCH₃); 112.14 – 119.76 – 139.98 – 147.45 (4C tert., aromat.); 152.10 (2C quart., aromat.); 155.62 (1C quart., C₃); 163.14 (1C quart., C₅).

C₈H₁₀N₆O (206.21)

Ber.[%]:	C 46.60	H 4.89	N 40.75
Gef.[%]:	C 46.49	H 5.09	N 40.80

*N*⁵-Benzyloxy-1-methyl-1*H*-1,2,4-triazole-3,5-diamin (**26a**)



Aus 0.267 g (1 mmol) *N*¹-Benzoxy-*N*²-cyano-*O*-phenylisoharnstoff (**10d**) und 0.046 g (1 mmol) Methylhydrazin nach Vorschrift **AAV 5**.

Ausbeute: 50.3% (0.11 g).

Schmp.: 69.8 °C (THF/Petrolether).

IR (KBr): 1631 cm⁻¹ (C=N); 3148 – 3444 cm⁻¹ (NH).

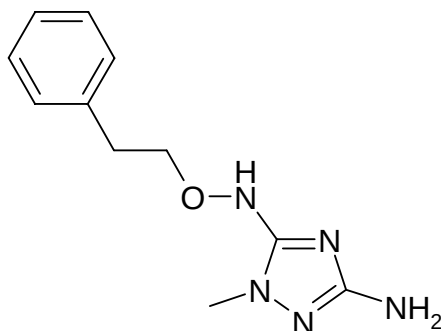
¹H-NMR: (DMSO-*d*₆): δ (ppm) =
3.39 (s, 3H, CH₃); 4.83 (s, 2H, OCH₂Ph); 7.32 – 7.42 (m, 5H, arom.); 5.05 (s, 2H, NH₂); 9.37 (s, 1H, NH).

¹³C-NMR: (DMSO-*d*₆): δ (ppm) =
33.9 (CH₃); 76.8 (OCH₂); 128.4 – 128.6 – 129 (5C tert., arom.); 137 (1C quart., arom.); 154.2 (1C quart., C₅); 161.2 (1C quart., C₃).

C₁₀H₁₃N₅O (219.25)

Ber.[%]:	C 54.78	H 5.98	N 31.94
Gef.[%]:	C 54.38	H 5.92	N 32.06

*N*⁵-Phenylethoxy-1-methyl-1*H*-1,2,4-triazole-3,5-diamin (**26b**)



Aus 0.283 g (1 mmol) *N*¹-Phenylethoxy-*N*²-cyano-*O*-phenylisoharnstoff (**10g**) und 0.046 g (1 mmol) Methylhydrazin nach **AAV 5**

Ausbeute: 53.6% (0.125 g).

Schmp.: 119.3 °C (THF/Petrolether).

IR (KBr): 1630 cm⁻¹ (C=N); 3155 – 3236 cm⁻¹ (NH). 3300 – 3444 cm⁻¹ (NH₂).

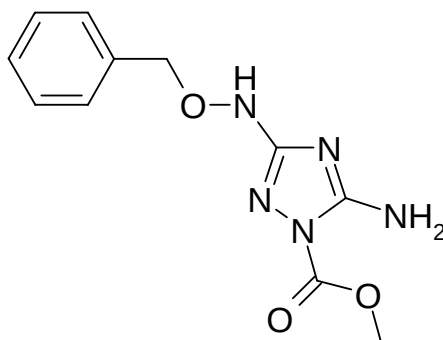
¹H-NMR: (DMSO-*d*₆): δ (ppm) =
2.90 (t, *J* = 6.35 Hz, 2H, CH₂CH₂Ph); 4.05 (t, *J* = 6.35 Hz, OCH₂); 3.39 (s, 3H, CH₃); 7.19 – 7.32 (m, 5H, arom.); 5.04 (s, 2H, NH₂); 9.31 (s, 1H, NH).

¹³C-NMR: (DMSO-*d*₆): δ (ppm) =
33.9 (CH₃); 34.6 (CH₂CH₂Ph); 75.6 (OCH₂); 126.5 – 128.6 – 129.3 (5C tert., arom.); 139 (1C quart., arom.); 154.2 (1C quart., C₃); 161.1 (1C quart., C₅).

C₁₁H₁₅N₅O (233.28)

Ber.[%]:	C 56.64	H 6.48	N 30.02
Gef.[%]:	C 56.53	H 6.27	N 30.28

5-Amino-3-(benzyloxyamino)-1H-1,2,4-triazol-1-carbonsäuremethylester
(29a)



Aus 0.267 g (1 mmol) *N*¹-Benzoxy-*N*²-cyano-*O*-phenylisoharnstoff und 0.1 g (1.1 mmol) Methylcarbazat nach Vorschrift **AAV 6**

Ausbeute: 66.5% (0.175 g).

Schmp.: 144.4 °C (THF/Petrolether).

IR (KBr): 1653 cm⁻¹ (C=N); 1738 cm⁻¹ (C=O); 3123 – 3425 cm⁻¹ (NH).

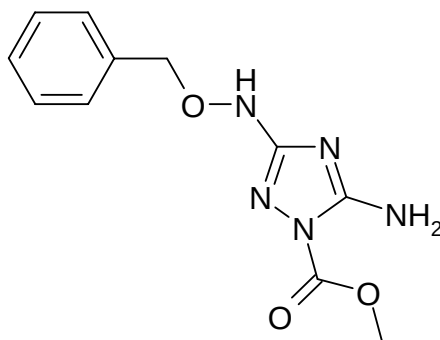
¹H-NMR: (DMSO-*d*₆): δ (ppm) =
3.89 (s, 3H, CH₃); 4.83 (s, 2H, OCH₂Ph); 7.29 – 7.42 (m, 5H, arom., Und 2H, NH₂); 9.39 (s, 1H, NH).

¹³C-NMR: (DMSO-*d*₆): δ (ppm) =
54.4 (CH₃); 76.8 (OCH₂PH); 128.1 – 128.5 – 128.6 (5C tert., arom.); 137.6 (1C quart., arom.); 150.9 (C=O); 157.6 (1C quart., C₃); 163.8 (1C quart., C₅).

C₁₁H₁₃N₅O₃ (263.26)

Ber.[%]:	C 50.19	H 4.98	N 26.60
Gef.[%]:	C 49.50	H 5.07	N 26.99

5-Amino-3-(Benzyloxyamino)-1*H*-1,2,4-triazol-1-carbonsäureethylester
(29b)



Aus 0.267 g (1 mmol) *N*¹-Benzoxy-*N*²-cyano-*O*-phenylisoharnstoff (**10d**)
und 0.104 g (1 mmol) Ethylcarbazat nach Vorschrift **AAV 6**

Ausbeute: 68.6 % (0.19 g).

Schmp.: 129.8 °C (THF/Petrolether).

IR (KBr): 1628 cm⁻¹ (C=N); 1724 cm⁻¹ (C=O); 3017 – 2460 cm⁻¹ (NH).

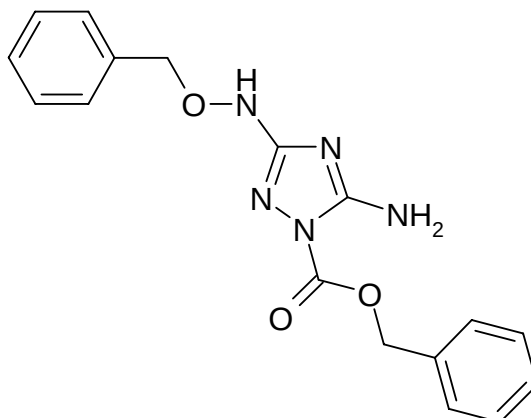
¹H-NMR: (DMSO-*d*₆): δ (ppm) =
1.30 – 1.34 (t, *J* = 7.12 Hz, 3H, OCH₂CH₃); 4.32 – 4.37 (q,
2H, *J* = 7.12 Hz, OCH₂CH₃); 4.83 (s, 2H, OCH₂Ph); 7.29 –
7.43 (m, 5H, aromat. Und 2H, NH₂); 9.39 (s, 1H, NH).

¹³C-NMR: (DMSO-*d*₆): δ (ppm) =
14.47 (CH₃); 63.7 (CH₂); 76.8 (OCH₂); 128.1 – 128.5 –
128.66 (5C tert., aromat.); 137.58 (1C quart., aromat.); 150.5
(C=O); 157.7 (1C quart., C₃); 163.7 (1C quart., C₅).

C₁₂H₁₅N₅O₃ (277.29)

Ber.[%]:	C 51.98	H 5.45	N 25.26
Gef.[%]:	C 51.98	H 5.75	N 25.15

5-Amino-3-(Benzyloxyamino)-1*H*-1,2,4-triazol-1-carbonsäurebenzylester
(29d)



Aus 0.267 g (1 mmol) *N*¹-Benzoxy-*N*²-cyano-*O*-phenylisoharnstoff **10d** und 0.183 g (1.1 mmol) Benzylcarbazat nach Vorschrift **AAV 6**

Ausbeute: 70.8% (0.24 g).

Schmp.: 165.8 °C (THF/Petrolether).

IR (KBr): 1633 cm⁻¹ (C=N); 1723 cm⁻¹ (C=O); 3070 – 2465 cm⁻¹ (NH).

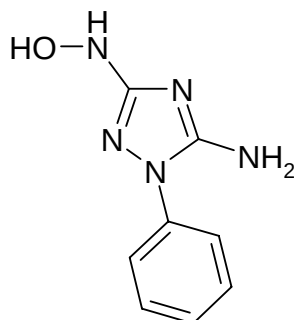
¹H-NMR: (DMSO-*d*₆): δ (ppm) =
 4.82 (s, 2H, OCH₂Ph); 5.38 (s, 2H, OCH₂Ph); 7.3 – 7.48 (m, 10H, arom., Und 2H, NH₂); 9.41 (s, 1H, NH).

¹³C-NMR: (DMSO-*d*₆): δ (ppm) =
 68.2 (CH₂); 76.4 (CH₂); 127.7 – 128 – 128.3 – 128.35 – 128.4 – 128.45 (10C tert., arom.); 135.1 – 137.05 (2C quart., arom.); 149.9 (C=O); 157.3 (1C quart., C₃); 163.4 (1C quart., C₅).

C₁₇H₁₇N₅O₃ (339.36)

Ber.[%]:	C 60.17	H 5.05	N 20.64
Gef.[%]:	C 60.05	H 5.23	N 20.60

*N*³-hydroxy-1-phenyl-1*H*-1,2,4-triazole-3,5-diamin (**30a**)



Aus 0.281 g (1 mmol) *N*³-Benzyloxy-1-Phenyl-1*H*-1,2,4-triazol-3,5-diamin (**21a**) nach Vorschrift **AAV 7**

Ausbeute: 75.9% (0.145 g).

Schmp.: 147.7 °C (THF/Petrolether).

IR (KBr): 1627 cm⁻¹ (C=N); 3314 (OH); 3167 – 2421 cm⁻¹ (NH).

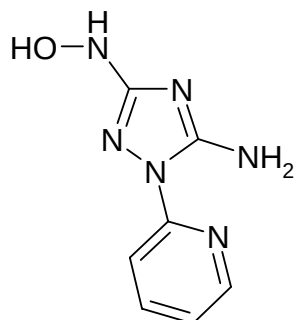
¹H-NMR: (DMSO-*d*₆): δ (ppm) =
5.41 (s, 2H, NH₂); 7.12 – 7.50 (s, 5H, arom.); 7.89 (d, 1H, NH); 8.35 (d, 1H, OH).

¹³C-NMR: (DMSO-*d*₆): δ (ppm) =
120.9 – 124.9 – 129 (5C tert., arom.); 137.9 (1C quart., arom.); 153.4 (1C quart., C₃); 161.1 (1C quart., C₅).

C₈H₉N₅O (191.19)

Ber.[%]:	C 50.26	H 4.74	N 36.63
Gef.[%]:	C 50.49	H 4.50	N 36.47

*N*³-hydroxy-1-phenyl-1*H*-1,2,4-triazole-3,5-diamin (**30a**)



Aus 0.282 g (1 mmol) *N*³-Benzyloxy-1-(pyridin-2-yl)-1*H*-1,2,4-triazol-3,5-diamin (**21b**) nach Vorschrift **AAV 7**

Ausbeute: 70.3% (0.13 g).

Schmp.: 199.6 °C (THF/Petrolether).

IR (KBr): 1632 cm⁻¹ (C=N); 3370 cm⁻¹ (OH); 3216 – 2424 cm⁻¹ (NH).

¹H-NMR: (DMSO-*d*₆): δ (ppm) =
5.39 (s, 2H, NH₂); 7.13 – 7.48 – 7.80 (4H, 2-Pyridyl); 7.90 (d, 1H, NH); 8.35 (d, 1H, OH).

¹³C-NMR: (DMSO-*d*₆): δ (ppm) =
111.7 – 118.8 – 139.7 – 147.3 (4C tert., aromat.); 152.2 (1C quart., aromat.); 155.4 (1C quart., C₃); 161.8 (1C quart., C₅).

C₇H₈N₆O (192.18)

Ber.[%]:	C 43.75	H 4.20	N 43.73
Gef.[%]:	C 43.48	H 4.40	N 43.91

8.6 Synthesevorschriften und analytische Daten zu Kapitel 4

8.6.1 Darstellung von 5-Amino-3-phenoxy-1H-1,2,4-triazol-1-carbonsäureestern (31a-c) (Abschnitt 4.1)

Allgemeine Arbeitsvorschrift AAV 8

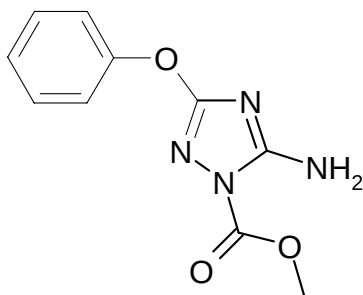
1 mmol Diphenyl-*N*-cyanimidocarbonat (**7**) wird in 5 ml 2-Propanol suspendiert. 1 mmol des entsprechenden Carbazates wird gleichfalls in 2-Propanol gelöst und bei Raumtemperatur langsam zugetropft. Nach 15-30 Minuten Rühren bei Raumtemperatur erhitzt man unter Rückfluss für 3-4 h. Anschließend wird das Lösemittel im Vakuum entfernt und das jeweils resultierende Öl durch Säulenchromatographie an Kieselgel gereinigt (Elutionsmittel: Petrolether/Ether: 1:4).

8.6.2 Darstellung von 5-Amino-*N*-Alkoxy/Aralkoxy-3-phenoxy-1H-1,2,4-triazol-1-carboxamiden (32a-d) (Abschnitt 4.2)

Allgemeine Arbeitsvorschrift AAV 9

1 mmol Diphenyl-*N*-cyanimidocarbonat (**7**) wird in Ethanol mit 1.1 Äquivalenten 4-Alkoxy/Aralkoxy-semicarbazid (**38a-d**) vereinigt und 24 h bei Raumtemperatur gerührt. Das Produkt fällt als kristalline Substanz aus. Es wird vom überstehenden Lösungsmittel abfiltriert, mit Petrolether gewaschen und getrocknet. Nach Einengen der Mutterlauge erhält man weiteres Produkt.

5-Amino-3-phenoxy-1H-1,2,4-triazol-1-carbonsäuremethylester **31a**



Aus 0.238 g (1 mmol) Diphenyl-*N*-cyanimidocarbonat (**7**) und 0.1 g (1.1 mmol) Methyl hydrazinocarboxylat (Methyl-Carbazat) nach Vorschrift **AAV8**

Ausbeute: 66.2% (0.155 g).

Schmp.: 151.6 °C (THF/Petrolether).

IR (KBr): 1660 cm⁻¹ (C=N); 1750 cm⁻¹ (C=O). 3222 – 3444 cm⁻¹ (NH).

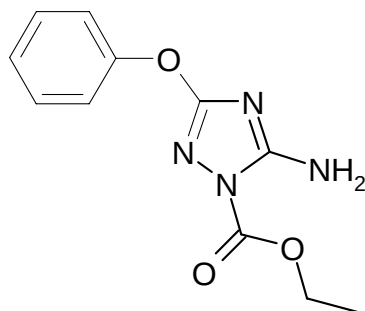
¹H-NMR: (DMSO-*d*₆): δ (ppm) =
3.87 (s, 3H, CH₃); 7.20 – 7.43 (m, 5H, arom.); 7.60 (s, 2H, NH₂).

¹³C-NMR: (DMSO-*d*₆): δ (ppm) =
54.19 (OCH₃); 119.87 – 124.8 – 129.51 (5C tert., arom.);
150.01 (1C quart., arom.); 153.61(C=O).; 157.37 (1C quart., C₃); 164.92 (1C quart., C₅).

C₁₀H₁₀N₄O₃ (234.22)

Ber. [%]:	C 51.28	H 4.30	N 23.92
Gef. [%]:	C 51.16	H 4.44	N 23.73

5-Amino-3-phenoxy-1H-1,2,4-triazol-1-carbonsäureethylester **31b**



Aus 0.238 g (1 mmol) Diphenyl-*N*-cyanimidocarbonat (**7**) und 0.115 g (1.1 mmol) Ethyl hydrazinocarboxylat (Ethyl-Carbazat) nach Vorschrift **AAV 8**

Ausbeute: 68.55% (0.17 g).

Schmp.: 133.8 °C (THF/Petrolether).

IR (KBr): 1653 cm⁻¹ (C=N); 1733 cm⁻¹ (C=O). 3200 – 3444 cm⁻¹ (NH₂).

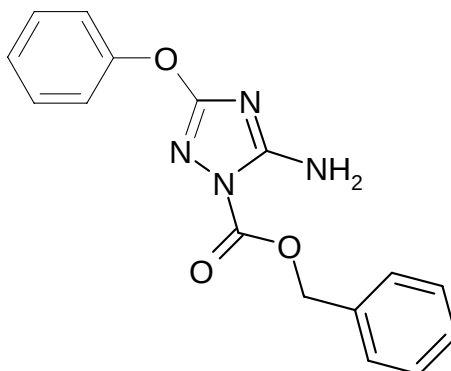
¹H-NMR: (DMSO-*d*₆): δ (ppm) =
1.30 (t, 3H, *J* = 7.12 Hz, OCH₂CH₃); 4.37 (q, 2H, *J* = 7.12 Hz, OCH₂CH₃); 7.19 – 7.41 (m, 5H, aromat.); 7.59 (s, 2H, NH₂).

¹³C-NMR: (DMSO-*d*₆): δ (ppm) =
13.93 (CH₃); 63.66 (CH₂); 119.81 – 124.76 – 129.52 (5C tert., aromat.); 149.60 (1C quart., aromat.); 153.67 (C=O); 157.41 (1C quart., C₃); 164.69 (1C quart., C₅).

C₁₁H₁₂N₄O₃ (248.24)

Ber. [%]:	C 53.22	H 4.87	N 22.57
Gef. [%]:	C 53.01	H 4.97	N 22.68

5-Amino-3-phenoxy-1H-1,2,4-triazol-1-carbonsäurebenzylester (31c)



Aus 0.238 g (1 mmol) Diphenyl-*N*-cyanimidocarbonat (**7**) und 0.166 g (1 mmol) Benzyl hydrazinocarboxylat (Benzyl-Carbazat) nach Vorschrift **AAV8**

Ausbeute: 61.3% (0.19 g).

Schmp.: 177.7 °C (THF/Petrolether).

IR (KBr): 1644 cm⁻¹ (C=N); 1744 cm⁻¹ (C=O). 3203 – 3444 cm⁻¹ (NH₂).

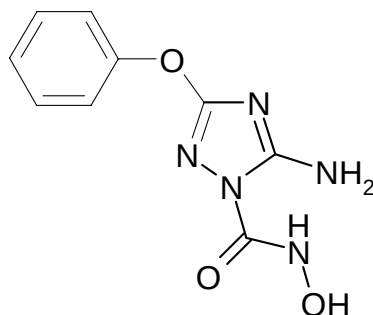
¹H-NMR: (DMSO-*d*₆): δ (ppm) =
5.37 (s, 2H, OCH₂Ph); 7.18 – 7.46 (m, 10H, arom.); 7.64 (s, 2H, NH₂).

¹³C-NMR: (DMSO-*d*₆): δ (ppm) =
68.55 (OCH₂); 119.75 – 124.75 – 128.43 – 128.46 – 128.5 – 129.51 (10C tert., arom.); 134.85 – 149.5 (2C quart., arom.); 153.64 (C=O); 157.46 (1C quart., C₃); 164.67 (1C quart., C₅).

C₁₆H₁₄N₄O₃ (310.31)

Ber. [%]:	C 61.93	H 4.55	N 18.05
Gef. [%]:	C 61.67	H 4.62	N 18.36

5-Amino-N-hydroxy-3-phenoxy-1H-1,2,4-triazol-1-carboxamid (32a)



Aus 0.238 g (1 mmol) Diphenyl-*N*-cyanimidocarbonat (7) und 0.1 g (1.1 mmol) *N*-Hydroxyhydrazincarboxamid (4-Hydroxysemicarbazid) (38a) nach Vorschrift **AAV 9**

Ausbeute: 65.95% (0.155 g).

Schmp.: 137.8 °C (THF/Petrolether).

IR (KBr): 1644 cm⁻¹ (C=N); 1744 cm⁻¹ (C=O). 3203 – 3444 cm⁻¹ (NH).

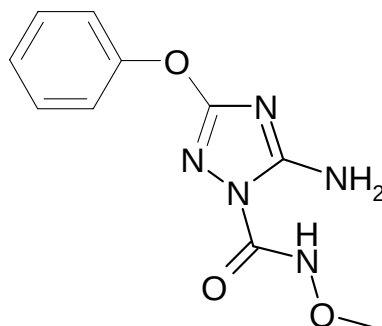
¹H-NMR: (DMSO-*d*₆): δ (ppm) =
7.16 – 7.41 [(m, 5H, arom.) + (s, 2H, NH₂)]; 9.22 (s, 1H, OH). 10.84 (s, 1H, NH).

¹³C-NMR: (DMSO-*d*₆): δ (ppm) =
119.23 – 124.37 – 129.46 (5C tert., arom.); 150.71 (1C quart. arom.); 153.99 (1C quart., C=O); 156.42 (1C quart., C₃); 163.61 (1C quart., C₅).

C₉H₉N₅O₃ (235.2)

Ber. [%]:	C 45.96	H 3.86	N 29.78
Gef. [%]:	C 45.55	H 4.23	N 29.47

5-Amino-*N*-methoxy-3-phenoxy-1*H*-1,2,4-triazol-1-carboxamid (**32b**)



Aus 0.238 g (1 mmol) Diphenyl-*N*-cyanimidocarbonat (**7**) und 0.115 g (1.1 mmol) *N*-Methoxyhydrazincarboxamid (4-Methoxy-semicarbazid) (**38b**) nach Vorschrift **AAV 9**

Ausbeute: 70.3% (0.175 g).

Schmp.: 148.2 °C (THF/Petrolether).

IR (KBr): 1640 cm⁻¹ (C=N); 1736 cm⁻¹ (C=O); 3195 – 3443 cm⁻¹ (NH).

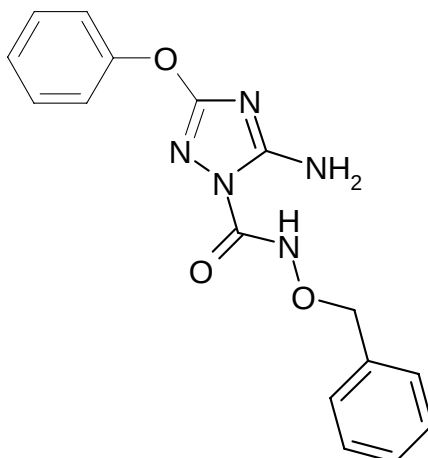
¹H-NMR: (DMSO-*d*₆): δ (ppm) =
3.66 (s, 3H, CH₃); 7.19 – 7.42 (m, 5H, arom.); 7.48 (s, 2H, NH₂); 11.56 (s, 1H, NH).

¹³C-NMR: (DMSO-*d*₆): δ (ppm) =
63.51 (CH₃); 119.33 – 124.48 – 129.50 (5C tert., arom.)
149.94 (1C quart., arom.); 153.97 (C=O). 156.71 (1C quart., C₃); 163.88 (1C quart., C₅).

C₁₀H₁₁N₅O₃ (249.23)

Ber. [%]:	C 48.19	H 4.45	N 28.10
Gef. [%]:	C 47.90	H 4.59	N 27.92

5-Amino-N-benzoxo-3-phenoxy-1H-1,2,4-triazol-1-carboxamid (32c)



Aus 0.238 g (1 mmol) Diphenyl-N-cyanimidocarbonat (**7**) und 0.199 g (1.1 mmol) *N*-Benzoxyhydrazincarboxamid (4-Benzoxo-semicarbazid) (**38c**) nach Vorschrift **AAV 9**

Ausbeute: 67.7% (0.22 g).

Schmp.: 168.8 °C (THF/Petrolether).

IR (KBr): 1645 cm⁻¹ (C=N); 1720 cm⁻¹ (C=O). 3219 – 3435 cm⁻¹ (NH).

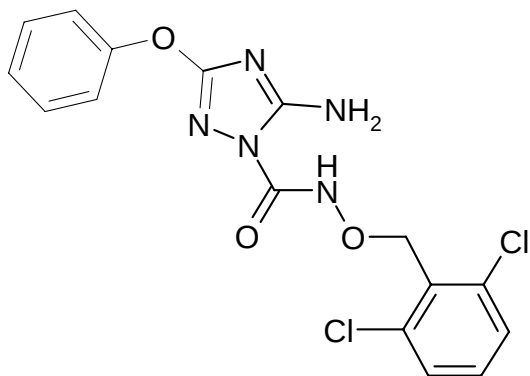
¹H-NMR: (DMSO-*d*₆): δ (ppm) =
4.90 (s, 2H, OCH₂Ph); 7.18 – 7.46 (m, 5H, arom.); 7.51 (s, 2H, NH₂); 11.62 (s, 1H, NH).

¹³C-NMR: (DMSO-*d*₆): δ (ppm) =
77.55 (OCH₂Ph); 119.43 – 124.54 – 128.22 – 128.82 –
129.53 (10C tert., arom.); 135.36 – 150.22 (2C quart.,
arom.); 153.95 (C=O); 156.73 (1C quart., C₃); 163.95
(1C quart., C₅).

C₁₆H₁₅N₅O₃ (325.33)

Ber. [%]:	C 59.07	H 4.65	N 21.53
Gef. [%]:	C 59.05	H 4.78	N 21.48

5-Amino-N-[(2,6-dichlorobenzyl)oxy]-3-phenoxy-1H-1,2,4-triazol-1-carboxamid (32d)



Aus 0.238 g (1 mmol) Diphenyl-N-cyanimidocarbonat (**7**) und 0.275 g (1.1 mmol) N-[(2,6-dichlorobenzyl)oxy]hydrazincarboxamid (4-[(2,6-dichlorobenzyl)-oxy]-semicarbazid) (**38e**) nach Vorschrift **AAV 9**

Ausbeute: 68.5% (0.270 g).

Schmp.: 161.9 °C (THF/Petrolether).

IR (KBr): 1647 cm⁻¹ (C=N); 1727 cm⁻¹ (C=O). 3144 – 3433 cm⁻¹ (NH).

¹H-NMR: (DMSO-*d*₆): δ (ppm) =
4.99 (s, 2H, OCH₂Ph); 7.17 – 7.41 (m, 5H, arom.); 7.47 – 7.50 [(m, 1H, arom.) Und (s, 1H, NH₂)]; 7.61 – 7.63 (d, *J* = 8.39, 1H, arom.); 7.66 (d, *J* = 2.04, 1H, arom.); 11.66 (s, 1H, NH).

¹³C-NMR: (DMSO-*d*₆): δ (ppm) =
73.47 (OCH₂Ph); 119.36 – 124.51 – 127.3 – 128.68 – 129.51 – 132.45 (8 C tert., arom.); 132.39 – 133.73 – 133.99 – 150.31 (4C quart., arom.); 153.92 (C=O); 156.65 (1C quart., C₃); 163.86 (1C quart., C₅).

C₁₆H₁₃Cl₂N₅O₃ (394.22)

Ber. [%]:	C 48.75	H 3.32	N 17.77
Gef. [%]:	C 49.07	H 3.68	N 17.20

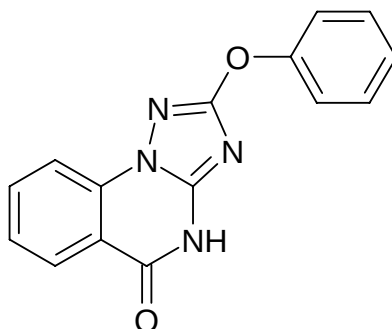
8.7 Synthesevorschriften und analytische Daten zu Kapitel 5

8.7.1 Darstellung von 2-Phenoxy-4H-1,2,4-triazolo[1,5-a]-chinazolin-5-onen (50a-d)

Allgemeine Arbeitsvorschrift AAV 10

Zu einer gekühlten ethanolischen Lösung des Diphenyl-*N*-cyanimidocarbonats (**7**) (1.1 Mol-Äquiv.) werden innerhalb von 30 Minuten 3 Moläquivalente Triethylamin hinzugegeben. Gleichzeitig wird unter starkem Rühren portionsweise 1 Moläquivalent des 2-Hydrazinobenzoesäure-Hydrochloridderivates **43** hinzugegeben (die Temperatur der Lösung muss dabei unter 3°C gehalten werden). Nach beendeter Zugabe wird über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Im Anschluss daran wird unter Kühlung mit konz. Salzsäure angesäuert und 2-3h unter Rühren rückfließend erhitzt. Nach Zugabe von Wasser zu dem abgekühlten Reaktionsansatz fällt das Produkt aus. Es wird abfiltriert und gegebenenfalls aus THF/Petrolether umkristallisiert.

2-Phenoxy-4H-1,2,4-triazolo[1,5-a]-chinazolin-5-on (**50a**)



Aus 0.238 g (1 mmol) Diphenyl-*N*-cyanimidocarbonat (**7**) und 0.207 g (1.1 mmol) 2-Hydrazinobenzoesäure-Hydrochlorid (**43a**) nach Vorschrift **AAV 10**

Ausbeute: 80.94% (0.225 g).

Schmp.: 236.2 °C (THF/Petrolether).

IR (KBr): 1613 cm⁻¹ (C=N); 1667 cm⁻¹ (C=O); 2763 – 3097 cm⁻¹ (NH).

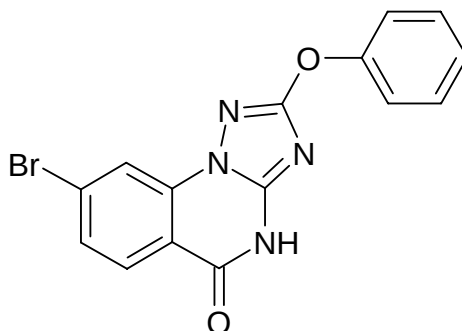
¹H-NMR: (DMSO-*d*₆): δ (ppm) =
7.25 – 7.49 (m, 5H, arom.); 7.52 – 7.91 (m, je 1H, arom.);
7.80 (d, *J* = 6.87 Hz, 1H, arom.); 8.20 (d, *J* = 5.08 Hz, 1H,
arom.); 13.09 (s, 1H, NH).

¹³C-NMR: (DMSO-*d*₆): δ (ppm) =
114.56 – 119.82 – 125.27 – 125.99 – 128.62 – 130.13 –
135.77 (9C tert., arom.); 117.21 – 136.12 – 147.90 (3C
quart., arom.); 154.6 (1C quart., C₃); 166.2 (1C quart., C₅);
159.9 (C=O).

C₁₅H₁₀N₄O₂ (278.27)

Ber. [%]:	C 64.74	H 3.62	N 20.13
Gef. [%]:	C 64.67	H 3.74	N 20.22

8-Bromo-2-phenoxy-4H-1,2,4-triazolo-[1,5-a]-chinazolin-5-on (50b)



Aus 0.238 g (1 mmol) Diphenyl-*N*-cyanimidocarbonat (7) und 0.294 g (1.1 mmol) 4-Bromo-2-hydrazinobenzoessäure-Hydrochlorid (43b) nach Vorschrift **AAV 10**

Ausbeute: 77 % (0.275 g).

Schmp.: 284.6 °C (THF/Petrolether).

IR (KBr): 1611 cm⁻¹ (C=N); 1671 cm⁻¹ (C=O); 2710 – 3100 cm⁻¹ (NH).

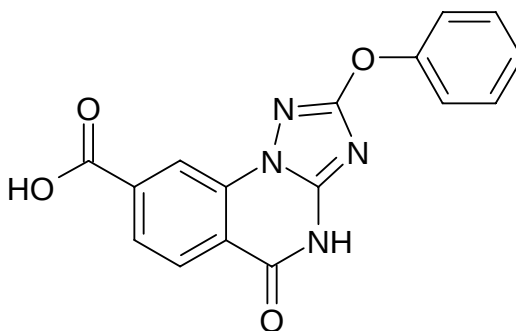
¹H-NMR: (DMSO-*d*₆): δ (ppm) =
7.24 – 7.47 (m, 5H, arom.); 7.76 (d, *J* = 8.67 Hz, 1H, arom.); 8.05 (d, *J* = 8.67 Hz, arom.); 8.23 (s, 1H, arom.); 13.24 (s, 1H, NH).

¹³C-NMR: (DMSO-*d*₆): δ (ppm) =
117.04 – 119.87 – 125.37 – 130.13 – 130.63 – 138.30 (8C tert., arom.); 117.98 – 119.17 – 135.25 – 148.03 (4C quart., arom.); 154.52 (1C quart., C₃); 166.28 (1C quart., C₅); 158.83 (C=O).

C₁₅H₉BrN₄O₂ (357.17)

Ber. [%]:	C 50.44	H 2.54	N 15.69
Gef. [%]:	C 50.14	H 2.75	N 15.71

5-Oxo-2-phenoxy-4,5-dihydro[1,2,4]triazolo[1,5-a]-chinazolin-8-carbonsäure (50c)



Aus 0.238 g (1 mmol) Diphenyl-*N*-cyanimidocarbonat (**7**) und 0.256 g (1.1 mmol) 2-Hydrazino-terephthalsäure-Hydrochlorid (**43c**) nach Vorschrift **AAV 10**

Ausbeute: 71.42 % (0.230 g).

Schmp.: 272.6 °C (THF/Petrolether).

IR (KBr): 1616 cm⁻¹ (C=N); 1680 – 1714 cm⁻¹ (C=O); 2621 – 3055 cm⁻¹ (NH).

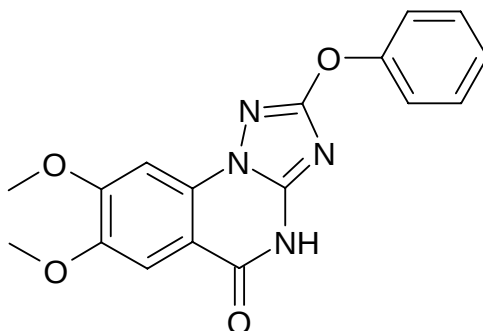
¹H-NMR: (DMSO-*d*₆): δ (ppm) =
3.19 (s, 1H, OH); 7.23 – 7.47 (m, 5H, arom.); 7.97 (d, *J* = 6.87, 1H, arom.); 8.21 (s, arom.); 8.27 (d, *J* = 6.87, 1H, arom.); 13.11 (s, 1H, NH).

¹³C-NMR: (DMSO-*d*₆): δ (ppm) =
114.63 – 119.48 – 124.97 – 125.41 – 128.87 – 129.71 (8C, tert., arom.); 119.80 – 135.63 – 135.56 – 147.75 (4C quart., 154 (1C quart., C₃); 166 (1C quart., C₅); 158.98 (C=O); 165.70 (COOH).

C₁₆H₁₀N₄O₄ (322.28)

Ber. [%]:	C 59.63	H 3.13	N 17.38
Gef. [%]:	C 59.89	H 3.41	N 17.26

7,8-Dimethoxy-2-phenoxy-4H-1,2,4-triazolo[1,5-a]-chinazolin-5-on (50d)



Aus 0.238 g (1 mmol) Diphenyl-*N*-cyanimidocarbonat (**7**) und 0.273 g (1.1 mmol) 2-Hydrazino-4,5-dimethoxybenzoesäure-Hydrochlorid (**43d**) nach Vorschrift **AAV 10**

Ausbeute: 74 % (0.250 g).

Schmp.: 282.5 °C (THF/Petrolether).

IR (KBr): 1606-16025 cm⁻¹ (C=N); 1663 cm⁻¹ (C=O). 2713 – 3130 cm⁻¹ (NH).

¹H-NMR: (DMSO-*d*₆): δ (ppm) =
3.88 (s, 1H, CH₃); 3.96 (s, 1H, CH₃); 7.22 – 7.46 (m, 6H, arom.); 7.51 (s, 1H, arom.); 12.97 (s, 1H, NH).

¹³C-NMR: (DMSO-*d*₆): δ (ppm) =
55.80 (OCH₃); 56.31 (OCH₃); 96.49 – 108.13 – 119.21 – 124.68 – 129.66 (5C tert., arom.); 108.87 – 131.17 – 146.80 – 147.17 – 154.37 (5C quart., arom.); 155.03 (1C quart., C₃); 165.43 (1C quart., C₅); 158.74 (C=O).

C₁₇H₁₄N₄O₄ (338.33)

Ber. [%]:	C 60.35	H 4.17	N 16.56
Gef. [%]:	C 60.06	H 4.28	N 16.61

9 Literaturverzeichnis

1. Breuer, H., Schulze, E., Ger-Pat. 2124907 (20. Jan. 1972), *Chem. Abstr.* (1972) **76**, 99680.
2. Ozato, Y., Tamura, N., Masumori, H., Yamamoto, M., Kojima, A., Nishikaku, F., Kimura, Y., EP 248399 (09. Dez. 1987), *Chem. Abstr.* (1988) **108**, 167461.
3. De Gregorio, M., Damiani, S., Gatta G., *Panminerva. Med.* (1969) **11**, 436-40.
4. De Feo, G.; Giannangeli, M., Piccinelli, D., Sale, P., *Farmaco. Ed. Sci.* (1971) **26**, 370-6.
5. Cohnen, E., (Beiersdorf A.-G., Fed. Rep. Ger.), Ger-Pat., 2843887 (17. Apr. 1980); *Chem. Abstr.* (1980) **93**, 114540.
6. Sterne, J., *Fortschr. Med.* (1976) **94**, 657-9.
7. Kinnamon, K. E., Steck, E. A., Hanson, W. L., Chapman, W. L., *J. Med. Chem.* (1977) **20**, 741-4.
8. Sims, P., Gutteridge, W. E., *Int. J. Parasitol.* (1979) **9**, 61-7.
9. Gadebusch, H. H., Basch, H. I., *Antimicrob. Agents & Chemother.* (1974) **6**, 263-7.
10. Breuer, H., (E. R. Squibb and Sons, Inc.), ZA-Pat. 7005339, S. African (15. Mär. 1971); *Chem. Abstr.* (1971) **75**:151802.
11. Breuer, H., US-Pat., 3575997, (20. Apr. 1971), *Chem. Abstr.* (1971) **75**, 5905.
12. Tilley, J. W., Ramuz, H., *Helv. Chim. Acta.* (1980) **63**, 832-40.
13. Tilley, J. W., Ramuz, H., Levitan, P., Blount, F., *Helv. Chim. Acta.* (1980) **63**, 841-59.
14. Bozo, E., Szilagyi, G., Janaky, J., *Arch. Pharm. (Weinheim)* (1989) **322**, 583-7
15. Gupta A. k., Bhargava, K. P., *Pharmazie.* (1978) **33**, 430-1.
16. Labanauskas, L., Udrenaite, E., Gaidelis, P., Brukstus, A., *Farmaco (Societa chimica italiana : 1989)* (2004) **59**, 255-9.
17. Puglisi, G.; Caruso, A.; Milazzo, L.; Mazzone, G.; Amico-Roxas, M.; Rinaldo, G.; Vanella, A. *Farmaco. Ed. Sci.* (1982) **37**, 633-40.

18. Sakya, S. M., Shavnya, A., Rast, B., EP 1273580 (08. Jan. 2003), *Chem. Abstr.* (2003) **138**, 73260.
- Rast, B., Sakya, S. M., Shavnya, A., EP 1273576 (08. Jan. 2003), *Chem. Abstr.* (2003) **138**, 73259.
19. Labanauskas, L., Kalcas, V., Udrenaite, E., Gaidelis, P., Brukstus, A., Dauksas, V., *Pharmazie* (2001) **56**, 617-619.
20. Kacenauskaite, N., Ruksenas, O., Simkeviciene, V., Gaidelis, P. (Dep. of Biochem. and Biophys., Vilnius Uni., Lithuania) *J. Lab. Anim. Sci.* (2002) **12**, 53-56.
21. Brogden, R. N., Heel, R. C., Speight, T. M., Avery, G. S., *Drugs.* (1979) **18**, 241-277.
22. Vane, J. R., *Nature* (London), *New biology* (1971) **231**, 232-235.
23. Emilsson, H., *Acta Pharm. Nordica.* (1989) **1**, 67-74.
24. Anden, N. E., *Naunyn-Schmiedberg's Arch. Pharmacol.* (1979) **306**, 263-6.
25. Timmermans, P., Lam E; van Zwieten P. A., *Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.* (1979) **306**, 127-34.
26. Eriksson, H. E., Florvall, L. G., *Acta Pharm. Suec.* (1976) **13**, 79-96.
27. Berntsson, P. B., Gaarder, J. O., Ljung, B. R., Ger-Pat. (12. Jan. 1978), *Chem. Abstr.* (1978) **88**, 105358.
28. Tomcufcik, A. S., Meyer, W. E., Dusza, J. P., (American Cyanamid Co., USA), US-Pat. 4421753 (20. Dez. 1983), *Chem. Abstr.* (1984) **100**, 139150.
29. Adamson, R. H., Hahn, M. A., *Xenobiotica fate of foreign compounds in biological systems* (1973) **3**, 247-55.
30. Adamson, R. H., Hahn, M. A., *J. nat. Cancer Inst.* (1972) **48**, 783-90.
31. Keskin, O., Bahar, I., Jernigan, R. L., Beutler, J. A., Shoemaker, R. H., Sausville, E. A., Covell, D. G., (Bogazici University, Turk.) *Anti-Cancer Drug Des.* (2000) **15**, 79-98.
32. Wright, J. Lewis, W., *J. cell. Physiolog.* (1974) **83**, 437-9.
33. Feinstein, R. N., Fry, R. J., Staffeldt, E. F., *J. Nat. Cancer Inst.* (1978) **60**, 1113-6.

34. Singh, B. K., Shaner, D. L., (Agricultural Research Division, American Cyanamid Company, Princeton, USA.) *Pestic. Sci.* (1995) **43**, 221-5.
35. Auerbach, V. H., Pieringer, R. A., Waisman, H. A., *Arch. Biochem. Biophys.* (1959) **82**, 370-9.
36. Valdivia, E., Martinez, J., Ortega, J. M., Montova, E., *Microbios.* (1983) **37**, 29-36.
37. Benade, L. Howard, T., Burk, D., *Oncology.* (1969) **23**, 33-43.
38. Krueger, M., Petrov, O., Thierauch, K., Siemeister, G., (Schering Aktiengesellschaft, Germany); WO 2002094814 (28, Nov., 2002). *Chem. Abstr.* (2002) **138**, 4620.
39. Witkowski, J. T., Robins, R. K., Sidwell, R. W., Simon, L. N., *J. Med. Chem.* (1972) **15**, 1150-4.
40. Wray, S. K., Gilbert, B. E., Noall, M. W., Knight, V., *Antiviral Res.* (1985) **5**, 29-37.
41. Sidwell, R. W., Huffman, John. H., Khare, G. P., Allen, L. B., Witkowski, J. T., Robins, R. K., *Science* (1972) **177**, 705-6.
42. Hall, C. B., McBride, J. T., *Am. J. Dis. Child* (1986) **140**, 331-332.
43. Kristinsson, H., Ruefenacht, K., DE 2330606 (17, Jan., 1974), *Chem. Abstr.* (1974) **80**, 95962.
44. Boots, S. G., CHeng, C. C., *J. Heterocycl. Chem.* (1967) **4**, 272-283.
45. Hintchings, G. H., Maggiolo, A., Russell, P. B., Werff, H. V., Rollo, I. M., *J. Amer. Chem. Soc.* (1952) **74**, 3200.
46. Picardi, A. V., Gentilucci, U. V., Zardi, E. M., D'Avola, D., Amoroso, A., Afeltra, A., *Curr. Pharm. Des.* (2004) **10**, 2081-92.
47. Kolodin, A. V., *Sovrem. Metody Issled.* (1968) **1**, 98-100.
48. Volynskii, B. G., Freidman, S. L., Bender, K. I., Kuznetsova, S. G., Glazyrina, G. A., Martynov, L. A., Solun, N. S., Bogoslovskaya, S. I., Kaprelova, T. S., Khlebnikov, A. N., *Nitrofurany* (1968) 215-17.
49. Kolesov, A. P., *Sov. Med.* (1965) **28**, 120-1.

50. Kulyash, Y. V., Polievktova, O. N., Lintvareva, V. B., Kutsemako, R. T., Vainer, G. B., Nikolaeva, I. N., *Nukleofil'nye Reakts. Karbonil'nykh Soedin.* (1982) 95-7.
51. Silvestrini, B., Pozzatti, C., *Arzneim. Forsch.* (1962) **12**, 539-43.
52. Tardos, L., Erdely, I., *Arzneim. Forsch.* (1966) **16**, 617-21.
53. Imai, Y., Matsumura, H., Tamura, S., Shimamoto, K., *Atherosclerosis.* (1973) **17**, 131-7.
54. Cavalleri, B., Volpe, G., Del Turco, B. R., Diena, A., *Farmaco; Ed. Sci.* (1976) **31**, 393-402.
55. Haugwitz, R. D., Martinez, A. J., Venslavsky, J., Angel, R. G., Maurer, B. V., Jacobs, G. A., Narayanan, V. L., Cruthers, L. R., Szanto, J., *J. Med. Chem.* (1985) **28**, 1234-41.
56. Bock, M. G., Smith, R. L., Blaine, E. H., Cragoe, E. J., *J. Med. Chem.* (1986) **29**, 1540-4.
57. Street, L. J., Baker, R., Book, T., Kneen, C. O., MacLeod, A. M., Merchant, K. J., Showell, G. A., Saunders, J., Herbert, R. H., Freedman, S. B., *J. Med. Chem.* (1990) **33**, 2690-7.
58. Leite, L. F., Ramos, M. N., da Silva, J. B., Miranda, A. L., Fraga, C. A., Barreiro, E. J., *Farmaco (Societa chimica italiana : 1989);* (1999) **54**, 747-57.
59. Weidner-Wells Michele, A., Henninger Todd, C., Fraga-Spano Stephanie, A., Boggs Christine, M., Matheis M.; Ritchie David, M., Argentieri Dennis, C., Wachter Michael, P., Hlasta Dennis, J., *Bioorg. Med. Chem. Lett.* (2004) **14**, 4307-11.
60. Brizzi, V., Brufani, M., Filocamo, L., Bruni, G., Fiaschi, A. I., *Farmaco (Societa chimica italiana : 1989);* (1992) **47**, 953-66.
61. Fromm, E., Fantl, P., *Ann. Chim.* (1929) **447**, 285.
62. Schunack, W., Krämer, I., *Arch. Pharm. (Weinheim)* (1985) **318**, 888-895.
63. Webb, R. L., Labaw, C. S., *J. Heterocycl. Chem.* (1982) **19**, 1205-6
64. Garratt, P. J., Hobbs, C., Wrigglesworth, J. R., *Tetrahedron* (1989) **45**, 829-34.
65. Garratt, P., J., Thorn, S. N., Wrigglesworth, J. R., *Tetrahedron* (1993) **49**, 165-76.

66. Webb, R. L., Eggleston, D., S., Labaw, C., S., Lewis, J. J., Wert, K., *J. Heterocycl. Chem.* (1987) **24**, 275-8.
67. Webb, R. L., Labaw, C. S., (Smithkline Corp., USA). US 4285878 (25, Aug., 1981), *Chem. Abstr.* (1981) **95**, 168837.
68. Webb, R. L.; EP 57564, (11, Aug., 1982). *Chem. Abstr.* (1983) **98**, 16699.
69. Westermann, J., Krueger, M., Arndt, F., DE 3539386 A1 (14, Mai, 1987), *Chem. Abstr.* (1987) **107**, 39860.
70. Liu, C., Dhar, T. G. M., Gu, H. H., Iwanowicz, E. J., Leftheris, K., Pitts, W. J. (Bristol-Myers Squibb Company, USA). US 2000025780 (11, Mai, 2000) *Chem. Abstr.* (2000) **132**, 334477.
71. Davies, R., J., Forster, C., J., Arnost, M., J., Wang, J., US 2006047256 (04, Mai, 2006) *Chem. Abstr.* (2006) **144**, 450713.
72. Salituro, F., Ledebor, M., Ledford, B., Wang, J., Pierce, A., Duffy, J., Messersmith, D., US 2006063756 (23, März, 2006), *Chem. Abstr.* (2006) **144**, 331443.
73. Binch, H., Fraysse, D., Robinson, D., (Vertex Pharmaceuticals Incorporated, USA). US 2006050249 (11, Mai, 2006), *Chem. Abstr.* (2006) **144**, 468189.
74. Bonjean, J., Schunack, W., *Arch. Pharm. (Weinheim)* (1987) **320**, 554-62.
75. Schickaneder, H., Postius, S., Ahrens, K., H., Szelenyi, I., Hansen, H. DE 3341750. (30, Mai, 1985), *Chem. Abstr.* (1985) **103**:160517.
76. Geffken, D., Strohauer, K., *Arch. Pharm. (Weinheim)* (1986) **319**, 1084.
77. Froböse, J., *Dissertation Hamburg* (1992).
78. Thimann, W., *Dissertation Hamburg* (2000).
79. Goebel, C., *Dissertation Hamburg* (2002).
80. Zinner, G., Ketz, E. U., *Pharm. Ztg.* (1976) **121**, 910-11.
81. Wegner, K., Kraemer, I., Schunack, W., *Arch. Pharm. (Weinheim)* (1987) **320**, 108-14.
82. Gröbner, P., Müller, E., *Eur. J. Med. Chem.* (1974) **9**, 341-343.
83. Heckendorn, R., Winkler, T. *Helv. Chim. Acta.* (1980) **63**, 1-9.

84. Pierce, A. C., Arnost, M., Davies, R. J., Forster, C. J., Galullo, V., Grey, R., Ledebor, M., Tian, S. k., Xu, J., Binch, H., Ledford, B., Messersmith, D., Nanthakumar, S., Jayaraj, A., WO 2004046120 (03. Jun. 2004) *Chem. Abstr.* (2004) **141**, 23537.

Anhang: Gefahrenmerkmale und Sicherheitsratschläge

Daten im Sinne des Chemikaliengesetzes 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 verwendeten Reagenzien und Lösungsmittel aufgeführt, die nach Anhang 6 der Gefahrstoffverordnung mit Gefahrensymbolen und Sicherheitsratschlägen versehen sind.

Lösungsmittel	Gefahrensymbole	Sicherheitsratschläge
Aceton	F, Xi	9-16-23-33
Dichlormethan	Xn	23.2-24/25-36/37
<i>N,N</i> -Dimethylsulfoxid	Xi	36/38
Diethylether	F ⁺ , Xn	9-16-29-33
Ethanol	F	7-16
Ethylacetat	F, Xi	16-23-29-33
Methanol	T, F	7-16-24-45
Petrolether	F, Xn	9-16-23.2-24-33-62
2-Propanol	F, Xi	7-16-24/25-26
Tetrahydrofuran	Xi, F	16-25-29-33

Reagenzien	Gefahrensymbole	Sicherheitsratschläge
2-Amino-5-brombenzoesäure 97%	Xi	26-37/39
2-Amino-4,5- dimethoxybenzoic acid 98%	Xi	26-37/39
2-Aminoterphthalic acid 99%	Xi	26-37/39
Benzylcarbazat	Xi	26-36
O-Benzylhydroxylamin 97%	C	26-36/37/39-45
Chlorameisensäure- phenylester	T ⁺	26-28.1-36/37/39-45
Diphenyl- <i>N</i> -cyanocarbon- imidat	Xn	36/37
Ethylcarbazat	T	22-36/37-45
Hydrazinhydrat	T	53-45
Hydrazinbenzoesäure Hydrochlorid 98%	Xi	26-36
2-Hydrazino-pyridin 97%	Xn	26-36
2-Hydrazino-4-(trifluor- methyl)-pyrimidin 99%	T	26-36/37/39-45
Hydroxylaminhydrochlorid	X	2-13
Methylcarbazat	T	22-36/37-45
Methylhydrazin 98%	F, T	53-16-24/25-45
O-Methylhydroxylamin Hydrochlorid	Xn	26-36/37/39-45
Natriumcarbonat	Xi	22-26
Natriumhydroxid	C	26-37/39-45
Natriumnitrit 97%	N, O, T	45-61
Phenylhydrazin	T	28-44
Salzsäure 37%	C	26-45
<i>p</i> -Tolylsulfonylisocyanat 96%	Xn	26-28A-30

Triethylamin	C, F	3-16-26-29-36/37/39-45
Wasserstoff	F ⁺	9-16-33
Zinn(II)-chlorid-Dihydrat	Xi	24-26-37

Lebenslauf

Nabih Lolak
geb. 10.07.1975
in Aleppo

1981 – 1987	Grundschule in Aleppo-Syrien
1987 – 1994	Gymnasium in Aleppo-Syrien (Abitur)
1994 – 1999	Studium der Pharmazie an der Universität Aleppo
1999	Approbation als Apotheker
1999 – 2000	Leitender Apotheker in der Lolak-Apotheke
2000 – 2001	Anfertigung einer Diplomarbeit im Institut für arabisch wissenschaftliches Erbe (Diplom)
2001 – 2002	Wissenschaftlicher Mitarbeiter an der Universität Aleppo
2003 – 2008	Anfertigung einer Dissertation unter der Leitung von Prof. Dr. Geffken in der Abteilung „Pharmazeutische Chemie“

