

**Synthese und antiparasitäre Eigenschaften von  
*N*-(Benzyloxy)-*N'*-(3-hydroxypyridin-2-yl)harnstoffen**

**Inaugural-Dissertation**

zur Erlangung des Doktorgrades der  
Mathematisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät der  
Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

vorgelegt von

**Miriam Katharina Pein**

aus Wedel (Schleswig-Holstein)

Düsseldorf 2008

Gedruckt mit der Genehmigung der Mathematisch-Naturwissenschaftlichen  
Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf.

Referent: Prof. Dr. Thomas Kurz

Korreferent: Prof. Dr. Matthias Kassack

Tag der mündlichen Prüfung: 17.12.2008

„Halte immer an der Gegenwart fest. Jeder Zustand, ja jeder Augenblick ist von unendlichem Wert, denn er ist der Repräsentant einer ganzen Ewigkeit.“

(Johann Wolfgang von Goethe)

Die vorliegende Arbeit wurde im November 2005 am Institut für Pharmazie in Hamburg begonnen und am Institut für Pharmazeutische und Medizinische Chemie in Düsseldorf im Dezember 2008 vollendet. Mein größter Dank gilt an dieser Stelle meinem Doktorvater, **Herrn Prof. Dr. Thomas Kurz** - für die Überlassung des Themas und sein mir damit entgegengebrachtes Vertrauen. Seine vorbildliche Betreuung war für mich ebenso motivierend, wie seine Begeisterung für die synthetische, pharmazeutische Chemie inspirierend war. Ich habe viel von ihm gelernt.

Das Korreferat wurde freundlicherweise von **Herrn Prof. Dr. Matthias Kassack** übernommen, dem ich ebenfalls herzlich danke.

Für seine großzügige finanzielle Unterstützung während meiner forschenden Tätigkeiten am Institut für Pharmazie an der Universität Hamburg gilt mein Dank **Herrn Prof. Dr. Detlef Geffken**.

**Herrn Prof. Dr. Louis Maes** und **Frau An Matheussen** (LMPH, Antwerpen, Belgien) danke ich für die Durchführung der biologischen Untersuchungen.

Ein herzlicher Dank gilt **Frau Nadine Biermann**, **Frau Katja Biermann-Ruben**, **Frau Ulrike Dröge** und **Herrn Philipp Türk** für fleißiges Korrekturlesen, **Frau Annabelle Fenske** darüber hinaus für ihr fachkundiges Wissen über Zellkulturen und **Frau Krystina Kuna** für ihre Hilfe in synthetischen Fragen.

Besonders herzlich möchte ich mich bei **Herrn Christoph Behrendt** und **Herrn Andreas Gatz** bedanken – bei Christoph für sein unermüdliches Korrekturlesen, viele fachliche Diskussionen sowie seine hanseatische Unterstützung in Düsseldorf und bei Andreas für seine allgegenwärtige und kompetente Hilfe in vielen themenübergreifenden Fragen.

Für ihre moralische Unterstützung danke ich meinen Freunden sowie all den anderen Menschen, die in schwierigen Zeiten die richtigen Worte gefunden haben, mich wieder aufzubauen. Für ihre Unterstützung und Liebe gilt in diesem Zusammenhang mein größter Dank meiner Mutter und meinem Bruder – ohne sie wäre ich heute nicht die, die ich bin.

## Abkürzungsverzeichnis

AAV	Allgemeine Arbeitsvorschrift
Abb.	Abbildung
ADP	Adenosindiphosphat
APAD	3-Acetylpyridin Nicotinsäureamid-Adenin-Dinukleotid
ASAQ	Artesunat-Amodiaquin
ATP	Adenosintriphosphat
Bn	Benzyl
<sup>13</sup> C-NMR	carbon nuclear magnetic resonance
ca.	circa
CC <sub>50</sub>	Konzentration, die zu einem Absterben von 50 % der Individuen führt
CDCl <sub>3</sub>	Chloroform, deuteriert
CDI	1,1'-Carbonyldiimidazol
CDT	1,1'-Carbonyl-di-1,2,4-triazol
CPRG	Chlorphenolrot β-D-Galactopyranosid
CRT	Chloroquin-Resistenz-Transporter
CYP 450	Cytochrom P450
d	Dublett (Spektren)
ΔT	Temperaturerhöhung
δ	chemische Verschiebung

DC	Dünnschichtchromatographie
DCM	Dichlormethan
DMAP	Dimethylallylphosphat
DMF	<i>N,N'</i> -Dimethylformamid
DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub>	Dimethylsulfoxid, deuteriert
<i>DNDi</i>	drugs for neglected diseases initiative
DNA	Desoxyribonukleinsäure
DOXP	1-Desoxy-D-xylulose-5-phosphat
DXR	1-Desoxy-D-xylulose-5-phosphat-Reduktoisomerase
FCS	fetal calf serum
GMP	good manufacturing practise
<sup>1</sup> H-NMR	proton nuclear magnetic resonance
HEPES	<i>N</i> -(2-Hydroxyethylpiperazin)- <i>N'</i> -2-ethansulfonsäure
HMG-CoA	3-Hydroxy-3-methyl-glutaryl-Coenzym A
Hz	Hertz
I-Effekt	induktiver Effekt
IC <sub>50</sub>	Konzentration, die zu einer 50%igen Inhibition des Zellwachstums führt
IPP	Isopentenylidiphosphat
IR	Infrarot
<i>J</i>	Kopplungskonstante

$\lambda$	Wellenlänge
LDH	Lactat-Dehydrogenase
LMPH	laboratory for microbiology, parasitology and hygiene
m	Multipllett (Spektren)
M	Molar
M-Effekt	mesomerer Effekt
MEM	minimum essential medium
MeOH	Methanol
MEP	2-C-Methyl-D-erythritol-4-phosphat
NAD	Nicotinsäureamid-Adenin-Dinukleotid
NaHCO <sub>3</sub>	Natriumhydrogencarbonat
NBT	Nitroblautetrazoliumchlorid
p	para-
PBS	phosphat buffered saline
Ph	Phenyl
ppm	parts per million
q	Quartett (Spektren)
R <sub>f</sub>	related to front
s	Singulett
t	Triplett (Spektren)

tdr	tropical disease research
<i>tert</i>	tertiär
THF	Tetrahydrofuran
TMS	Trimethylsilyl- oder Tetramethylsilan
WHO	World health organisation

---

<b>1</b>	<b>Einleitung</b> .....	<b>5</b>
1.1	Vernachlässigte Krankheiten.....	5
1.1.1	Protozoenerkrankungen.....	7
1.1.1.1	Schlafkrankheit .....	7
1.1.1.2	Chagas-Krankheit .....	12
1.1.1.3	Malaria .....	13
1.2	Aufgabenstellung/ Ziel der Arbeit .....	29
<b>2</b>	<b>Die Aralkoxyharnstoff-Leitstruktur</b> .....	<b>31</b>
2.1	Literaturübersicht zur biologischen Aktivität von Hydroxy- und Aralkoxyharnstoffen ..	31
2.1.1	Biologische Aktivität der Hydroxyharnstoffe .....	31
2.1.2	Biologische Aktivität der (Ar)Alkoxyharnstoffe .....	32
2.2	Literaturübersicht zur Synthese von Hydroxy- und (Ar)Alkoxyharnstoffen .....	33
2.2.1	Synthese O-unsubstituierter Hydroxyharnstoffe .....	34
2.2.2	Synthese O-substituierter (Ar)Alkoxyharnstoffe .....	36
2.3	Syntheseplanung .....	40
2.4	Praktische Versuche zur Synthesestrategie 1a.....	42
2.5	Praktische Versuche zur Synthesestrategie 1b.....	43
2.5.1	Synthese von 4-Nitrophenyl ((3-chlorbenzyl)oxy)carbammat .....	43
2.5.2	Eigenschaften von 4-Nitrophenyl ((3-chlorbenzyl)oxy)carbammat .....	44
2.5.3	Synthese von N-((3-Chlorbenzyl)oxy)-N'-(3-hydroxypyridin-2-yl)harnstoff .....	45
2.5.4	Eigenschaften von N-((3-Chlorbenzyl)oxy)-N'-(3-hydroxypyridin-2-yl)harnstoff .....	48
2.5.4.1	Mikrowellen-unterstützte Synthesen .....	51
<b>3</b>	<b>Untersuchungen zur <i>in vitro</i>-Aktivität</b> .....	<b>54</b>
3.1	Material und Methoden.....	54
3.1.1	Herstellung der Untersuchungslösungen.....	54
3.1.2	Beschreibung der <i>in vitro</i> -Modelle .....	54
3.1.2.1	Aktivitätsuntersuchungen an T. brucei .....	54
3.1.2.2	Aktivitätsuntersuchungen an T. cruzi.....	55
3.1.2.3	Aktivitätsuntersuchungen an P. falciparum .....	56
3.1.2.4	Bestimmung der Zytotoxizität.....	58

---

<b>4</b>	<b>Variation der Molekülregion A</b> .....	<b>59</b>
4.1	Synthese der eingesetzten Edukte .....	61
4.1.1	Synthese von in Position 5 halogenierten 3-Hydroxy-2-aminopyridinen .....	61
4.1.2	Synthese von 3-Aminopyrazin-2-on.....	62
4.1.3	Synthese von 3-(Hydroxymethyl)-2-aminopyridin.....	62
4.1.4	Versuche zur Synthese von 3-Hydroxy-2-aminochinolin .....	63
4.2	Synthese und Eigenschaften der Testverbindungen .....	64
4.2.1	Eigenschaften der Aminobenzol-basierten Aralkoxyharnstoffe .....	67
4.2.2	Eigenschaften der 2-Aminopyridin-basierten Aralkoxyharnstoffe .....	71
4.3	Ergebnisse der biologischen Untersuchungen.....	75
4.3.1	Interpretation der Struktur-Aktivitäts-Beziehungen nach Modifikation der Molekülregion A .....	77
4.3.1.1	Ergebnisse der antiplasmodialen in vitro-Aktivitätsuntersuchungen .....	77
4.3.1.2	Ergebnisse der in vitro-Aktivitätsuntersuchungen an <i>T. cruzi</i> .....	78
4.3.1.3	Ergebnisse der in vitro-Aktivitätsuntersuchungen an <i>T. brucei</i> .....	79
4.3.1.4	Ergebnisse der Zytotoxizitätsuntersuchungen .....	80
<b>5</b>	<b>Variation der Molekülregion B</b> .....	<b>81</b>
5.1	Synthese der eingesetzten Edukte .....	83
5.1.1	Synthese von 4-Nitrophenyl methyl((3-chlorbenzyl)oxy) carbamat .....	83
5.1.2	Synthese von 3-Hydroxy-2-(methylamino)pyridin.....	85
5.1.3	Synthese von 2-Aminomethyl-3-hydroxypyridin.....	87
5.1.4	Synthese von <i>N</i> -( <i>tert</i> -Butoxycarbonyl)- <i>N</i> -{3-(( <i>tert</i> -butoxycarbonyl)oxy)pyridin-2-yl}glycin.....	87
5.1.5	Synthese von 2-(Benzyl( <i>tert</i> -butoxycarbonyl)amino) essigsäure.....	89
5.2	Synthese und Eigenschaften der Untersuchungssubstanzen .....	90
5.2.1	Synthese und Eigenschaften der <i>N</i> -monomethylierten Aralkoxyharnstoffe .....	91
5.2.2	Synthese und Eigenschaften der <i>N</i> -Aralkyl- <i>N'</i> -(3-hydroxypyridin-2-yl)harnstoffe .....	92
5.2.3	Synthese und Eigenschaften der (Iso)Thioharnstoffe .....	94
5.2.4	Synthese und Eigenschaften der Derivate aus 2-Aminomethyl-3-hydroxypyridin.....	96
5.2.5	Synthese und Eigenschaften der Derivate aus 2-(3-Hydroxypyridin-2-ylamino)essigsäure .....	98

---

5.2.6	Synthese und Eigenschaften von 2-(Benzylamino)- <i>N</i> -(3-hydroxypyridin-2-yl)acetamid .....	100
5.3	Ergebnisse der biologischen Untersuchungen.....	103
5.3.1	Interpretation der Struktur-Aktivitäts-Beziehungen nach Modifikation der Molekülregion B.....	105
5.3.1.1	Ergebnisse der antiplasmodialen in vitro-Aktivitätsuntersuchungen .....	105
5.3.1.2	Ergebnisse der antitrypanosomalen in vitro-Aktivitätsuntersuchungen .....	106
5.3.1.3	Ergebnisse der Zytotoxizitätsuntersuchungen .....	107
<b>6</b>	<b>Variation der Molekülregion C.....</b>	<b>108</b>
6.1	Syntheseplanung und Edukte .....	110
6.2	Synthese und Eigenschaften der Untersuchungssubstanzen .....	113
6.3	Ergebnisse der biologischen Untersuchung .....	116
6.3.1	Interpretation der Struktur-Aktivitäts-Beziehungen nach Modifikation der Molekülregion C.....	120
6.3.1.1	Ergebnisse der antiplasmodialen in vitro-Aktivitätsuntersuchungen .....	120
6.3.1.2	Ergebnisse der in vitro-Aktivitätsuntersuchungen an <i>T. cruzi</i> .....	122
6.3.1.3	Ergebnisse der in vitro-Aktivitätsuntersuchungen an <i>T. brucei</i> .....	123
6.3.1.4	Ergebnisse der Zytotoxizitätsuntersuchungen .....	123
<b>7</b>	<b>Zusammenfassende Struktur-Aktivitäts-Beziehungen.....</b>	<b>124</b>
7.1	Struktur-Aktivitäts-Beziehungen antiplasmodial aktiver Verbindungen .....	124
7.2	Struktur-Aktivitäts-Beziehungen antitrypanosomal ( <i>T. cruzi</i> ) aktiver Verbindungen ...	126
<b>8</b>	<b>Untersuchung der biologischen <i>in vivo</i>-Aktivität .....</b>	<b>127</b>
8.1	Untersuchung der Verbindung 1h.....	127
8.1.1	Material und Methoden.....	127
8.1.1.1	Beschreibung der Versuchstiere .....	127
8.1.1.2	Künstliche Infektion der Versuchstiere .....	127
8.1.1.3	Herstellung der Verdünnungen.....	128
8.1.1.3.1	Verdünnung der Testsubstanz 1h.....	128
8.1.1.3.2	Verdünnung der Referenzsubstanz Chloroquin.....	128
8.1.1.4	Behandlungsschema der infizierten Mäuse.....	128
8.1.1.5	Beschreibung der Probenentnahmen.....	128
8.1.1.6	Bewertungsgrößen.....	129
8.1.1.6.1	Klinische Symptome .....	129
8.1.1.6.2	Parasitämie .....	129

---

8.1.2	Ergebnisse .....	130
8.2	Untersuchung der Verbindung 11 .....	132
8.2.1	Material und Methoden.....	132
8.2.1.1	Beschreibung der Versuchstiere .....	132
8.2.1.2	Künstliche Infektion der Versuchstiere .....	132
8.2.1.3	Verdünnungen der Wirkstoffe .....	132
8.2.1.4	Behandlungsschema .....	133
8.2.1.5	Probenentnahme und Bewertungsgrößen.....	133
8.2.2	Ergebnisse .....	133
8.3	Diskussion der Ergebnisse .....	135
<b>9</b>	<b>Experimenteller Teil .....</b>	<b>136</b>
9.1	Verzeichnis der Geräte und Analysemethoden.....	136
9.2	Versuche zu Kapitel 2.....	138
9.3	Versuche zu Kapitel 4.....	142
9.4	Versuche zu Kapitel 5.....	163
9.5	Versuche zu Kapitel 6.....	199
<b>10</b>	<b>Zusammenfassung.....</b>	<b>255</b>
<b>11</b>	<b>Summary .....</b>	<b>259</b>
<b>12</b>	<b>Literaturverzeichnis.....</b>	<b>263</b>
<b>13</b>	<b>Anhang.....</b>	<b>273</b>
13.1	Gefahrenmerkmale und Sicherheitsratschläge .....	273
13.2	Lebenslauf.....	276

# 1 Einleitung

## 1.1 Vernachlässigte Krankheiten

Mehrere hundert Millionen Menschen leiden weltweit an Krankheiten, die von tropischen Parasiten übertragen werden. Betroffenen sind überwiegend die ärmsten Völker der Welt. Die wenigen zur Behandlung dieser Krankheiten verfügbaren Arzneimittel sind in den meisten Fällen schon sehr lange im Handel. Das Fehlen alternativer Arzneistoffe führt dazu, dass mitunter ausgeprägte, unerwünschte Arzneimittelwirkungen in Kauf genommen werden müssen. Auftretende Resistenzen, eingeschränkte Indikation, ungeeignete Applikationsformen oder hohe Therapiekosten sind weitere limitierende Faktoren für den Einsatz der verfügbaren Arzneimittel.

Krankheiten, die wie parasitäre Tropenerkrankungen aus Mangel an verträglichen oder bezahlbaren Arzneimitteln oder geeigneten Applikationsformen nur unzureichend behandelt werden können, bezeichnet man als *vernachlässigt*.<sup>1</sup>

Der Bedarf an neuen Arzneimitteln zur Therapie und Prophylaxe solch *vernachlässigter Krankheiten* ist groß. Der finanzielle Anreiz für pharmazeutische Unternehmen, neue antiparasitäre Wirkstoffe zu entwickeln, ist hingegen gering. Ein Artikel aus dem Jahr 2002, der sich mit der Entwicklung von Arzneimitteln für vernachlässigte Krankheiten seit 1975 beschäftigt, bestätigt dies.<sup>2</sup> So berichten *Troullier et al.*, dass im Zeitraum von 1975 bis 1999 von den 1.393 weltweit eingeführten Arzneimitteln nur dreizehn zur Behandlung tropischer Krankheiten entwickelt wurden. Zeigten 70% der übrigen Wirkstoffe keinen oder kaum einen therapeutische Gewinn im Vergleich zu den bereits vorhandenen Wirkstoffen, wurde jedes der dreizehn Arzneimittel zur Behandlung der Tropenkrankheiten in die Liste der *unverzichtbaren Arzneimittel* aufgenommen. *Unverzichtbare Arzneimittel* werden von der WHO definiert als Arzneimittel, die den Bedarf der Bevölkerung an essenzieller medizinischer Versorgung decken.

*Trouiller* weist in seinem Artikel auch auf eine Studie der Initiative *Ärzte ohne Grenzen* aus dem Jahr 2001 hin.<sup>2,3</sup> Diese zeigt, wie wenig derzeit auf dem Gebiet der vernachlässigten Tropenkrankheiten in die Entwicklung neuer Wirkstoffe investiert wird: In der Studie wurden elf der zwanzig größten pharmazeutischen Unternehmen zu ihren derzeitigen Investitionen für die Forschung und Entwicklung von Arzneimitteln gegen tropische Krankheiten\* befragt. Von diesen Unternehmen, die knapp ein Drittel des gesamten pharmazeutischen Marktes darstellen, gaben sieben an, dafür weniger als ein Prozent ihrer Forschungsgelder einzusetzen. Ein großer finanzieller Anreiz besteht für die forschenden pharmazeutischen Unternehmen hingegen in der Entwicklung von *Lifestyle*-Produkten. So berichtet die BUKO-(*Bundeskoordination Internationalismus*)-Pharma-Kampagne, die mit dem Ziel gegründet wurde, die Aktivitäten der Pharmazeutischen Industrie in der Dritten Welt zu untersuchen, dass sich im Jahr 2000 sieben Wirkstoffe gegen Fettleibigkeit und acht gegen Impotenz in klinischer Entwicklung befanden – zur Behandlung der zum Teil tödlich verlaufenden Tropenkrankheiten hingegen nur zwei.<sup>4</sup>

Die im Jahr 2000 erlassene *Verordnung über Arzneimittel für seltene Leiden*, gibt ein Beispiel für eine staatlich geförderte Arzneimittelentwicklung. Seltene Leiden sind demnach per Definition in Europa Krankheiten, an denen nur fünf von 10.000 Menschen leiden. Als Anreiz für die pharmazeutischen Unternehmer sieht die Verordnung das alleinige Vertriebsrecht über zehn Jahre, die Unterstützung bei der Erstellung des Prüfplans, sowie den direkten Zugang zum zentralisierten Zulassungsverfahren vor. Darüber hinaus wird von der Kommission regelmäßig ein aktualisiertes Verzeichnis der neu geschaffenen Anreize zur Entwicklung und zum Inverkehrbringen von Arzneimitteln für seltene Leiden veröffentlicht.

Die Entwicklung neuer Wirkstoffe gegen vernachlässigte Krankheiten hingegen wird überwiegend durch internationale Hilfsorganisationen und private Stiftungen vorangetrieben. Eines der größten internationalen Programme, das

---

\* Malaria, Tuberkulose, Schlafkrankheit, Chagas-Krankheit, Leishmaniose

† Verordnung (EG) 141/2000 des Europäischen Parlaments und Rates vom 16. Dezember 1999

unter anderem von der WHO und UNICEF unterstützt wird, ist das *TDR* (tropical diseases research). Das Programm koordiniert seit seiner Gründung 1975 die weltweite Forschung auf dem Gebiet der vernachlässigten Krankheiten.<sup>†</sup> Als Kooperationspartner der *DNDi* (*Drugs for Neglected Diseases initiative*) konnte das *TDR* dazu beitragen, dass sich derzeit neben vier Wirkstoffen in der präklinischen Phase sechs weitere in der klinischen Entwicklung gegen vernachlässigte Krankheiten befinden.<sup>5</sup> Die Wirkstoffe, die im Rahmen dieser öffentlich-privaten Initiative entwickelt werden, stehen der Allgemeinheit zur Verfügung und sind nicht patentiert. Hauptziel der Kooperation ist die Entwicklung wirksamer Substanzen gegen Protozoenerkrankungen wie die Schlafkrankheit, die viszerale Leishmaniose, die Chagas-Krankheit oder Malaria.

### 1.1.1 Protozoenerkrankungen

Unter dem Begriff Protozoen werden verschiedene, einzellige eukaryotische Organismen zusammengefasst. Sie bilden zusammen mit den einzelligen Algen und Pilzen das Reich der Protisten. Während Algen und Pilze jedoch dem Pflanzenreich zugeordnet werden, gehören die Protozoen zu den tierischen Einzellern. Ihre Einteilung erfolgt nach morphologischen Gesichtspunkten hauptsächlich in vier Klassen: die Geißeltierchen (Flagellata), die Wurzelfüßer (Rhizopoda), die Sporentierchen (Sporozoa) und die Wimperntierchen (Ciliata).<sup>6</sup>

Protozoen sind *heterotrophe* Lebewesen, die sich in mindestens einer Lebensphase von einem anderen Organismus, *Wirt* genannt, ernähren. Parasitäre Infektionen mit Protozoen führen oft zur Erkrankung oder zum Tod des Wirtes. Etwa 40 der 40.000 beschriebenen Protozoen-Arten gelten als humanpathogen.

#### 1.1.1.1 Schlafkrankheit

Die Schlafkrankheit, auch *Afrikanische Trypanosomiasis* genannt, wird durch zwei Unterarten des Erregers *Trypanosoma brucei* übertragen. *T. brucei*

---

<sup>†</sup> <http://www.who.int/tdr/about/mission.htm> (WHO/TDR, 2004)

*gambiense* ist hauptsächlich in Westafrika zu finden, während Ostafrika das Verbreitungsgebiet von *T. brucei rhodesiense* darstellt (Abb. 1).<sup>7</sup>

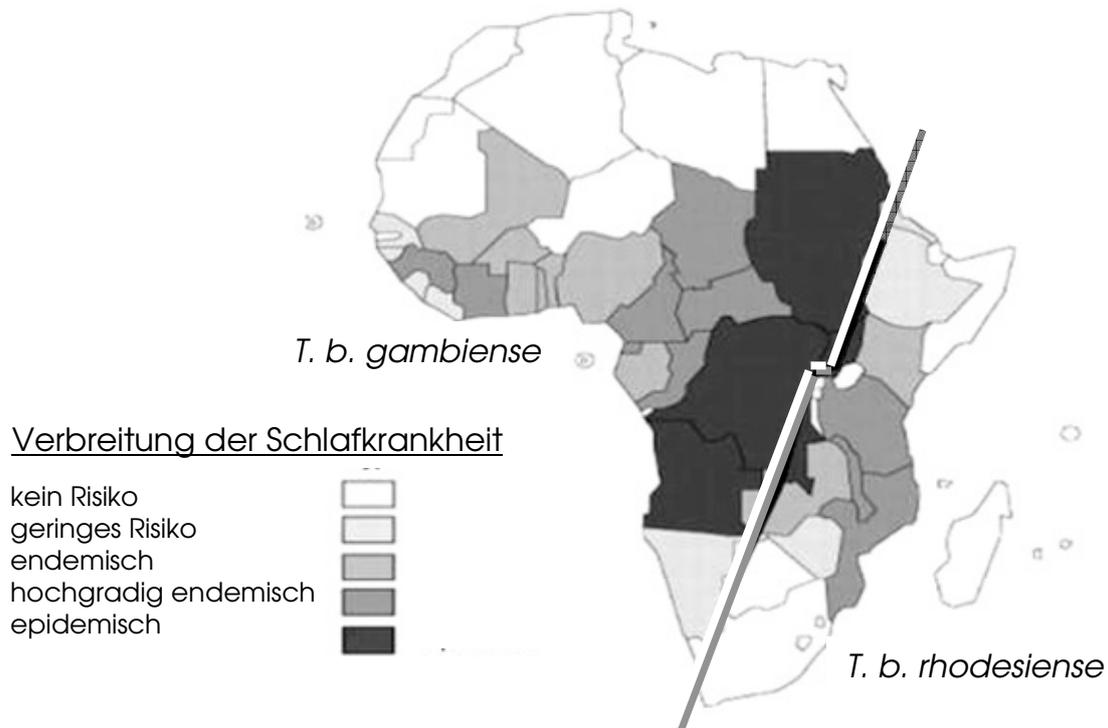


Abb. 1: Verbreitungsgebiet der afrikanischen Schlafkrankheit<sup>8</sup>

Während der Mensch und Nutztiere als Endwirt dienen, nutzt *T. brucei* die Tsetsefliege als Zwischenwirt. Bei einer Blutmahlzeit überträgt diese mit ihrem Speichel eine gemischte Population von Trypanosomen auf den Endwirt. Die einzelnen Trypanosomenpopulationen unterscheiden sich durch die für jeden Erreger spezifischen Oberflächenantigene (VSG = variable surface glycoproteines). In der Einstichstelle vermehrt sich zunächst nur ein Klon mit einem einheitlichen Oberflächenantigen. Tritt diese in hoher Konzentration in die Blutbahn des Wirts ein, beginnt das Immunsystem mit der Bildung antigenspezifischer Antikörper. In der Zeit, die das zelluläre Immunsystem benötigt (etwa sieben Tage), entsteht in der Einstichstelle eine neue Population mit einem andersartigen, einheitlichen Oberflächenantigen, die wieder in die Blutbahn übertritt.<sup>9</sup> Diese Antigenvariation ermöglicht es dem Parasiten, das Immunsystem ständig zu unterlaufen. Die Trypanosomen können somit als Population langfristig überleben, obwohl die jeweiligen Klone nur eine begrenzte Lebensdauer aufweisen.<sup>9</sup>

Der Verlauf der Afrikanischen Trypanosomiasis wird in zwei Phasen eingeteilt: die hämolympathische und die meningoenzephalitische Phase. Als diagnostisches Merkmal der hämolympathischen Phase tritt bei 5-20% der Infizierten zunächst eine Schwellung mit einem zentralen Bläschen im Bereich der Einstichstelle auf (*Trypanosomenschanke*). Nach einer Latenzzeit von ein bis drei Wochen äußert sich die auftretende Parasitämie dann unter anderem durch periodisch auftretende Fieberschübe, geschwollene Lymphknoten sowie durch eine mögliche Anämie.

Nur wenige Wochen nach Infektion mit *T. brucei rhodesiense* oder 4-6 Monate nach Infektion mit *T. brucei gambiense* dringen die Erreger ins zentrale Nervensystem ein. Diese meningoenzephalitische Phase zeichnet sich neben der namensgebenden Somnolenz durch weitere zentralnervöse Störungen wie beispielsweise übersteigerte Sinneswahrnehmungen aus. Im Gegensatz zu dem langjährigen Krankheitsverlauf bei Infektionen mit *T. brucei gambiense* verlaufen Infektionen mit *T. brucei rhodesiense* unbehandelt oft schon nach kurzer Zeit letal.<sup>9</sup>

Laut Schätzungen der WHO sind derzeit etwa 300.000 Menschen weltweit infiziert, von denen jährlich etwa 66.000 an den Folgen der Krankheit sterben.<sup>10</sup>

Für das hämolympathische Stadium stehen den Betroffenen das seit 1920 eingesetzte **Suramin** und das 1939 entwickelte, auch zur Therapie der viszeralen Leishmaniose eingesetzte **Pentamidin** zur Verfügung. Arzneimittel, die in der meningoenzephalitischen Phase eingesetzt werden, sind **Melarsoprol** (1949) und **Eflornithin** (1991).<sup>7</sup>

Darüber hinaus kann auch das 1967 für die Therapie der Chagas-Krankheit eingeführte Nitroimidazol-Antibiotikum **Nifurtimox** (Abb. 4, S. 13) seit Beginn dieses Jahrtausends in Monotherapie oder in Kombination mit Eflornithin bei einer Melarsoprol-Resistenz in der meningoenzephalitischen Phase eingesetzt werden.<sup>11</sup>

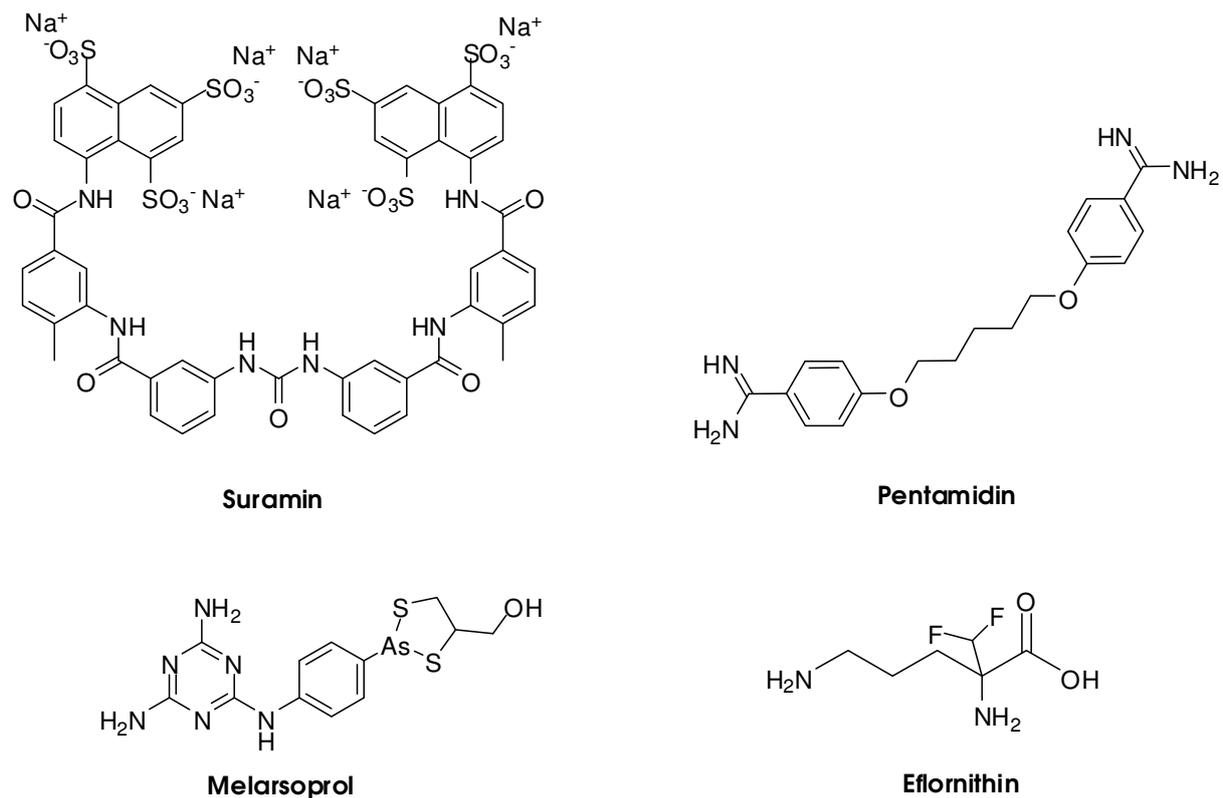


Abb. 2: Wirkstoffe für die Therapie der Schlafkrankheit

Bei Melarsoprol handelt es sich um ein arsenhaltiges Arzneimittel mit ausgeprägten unerwünschten Wirkungen. Eine behandlungsbedingt auftretende reaktive Enzephalopathie verläuft bei 5-10% der Patienten letal. Der Ornithin-Decarboxylase(ODC)-Hemmstoff Eflornithin wurde als antineoplastischer Wirkstoff entwickelt. Als Struktur analogon der humanen ODC wurde die trypanosomale ODC als Zielstruktur für Eflornithin entdeckt. Darüber hinaus zeichnen sein gutes ZNS-Penetrationsvermögen und die im Vergleich mit Melarsoprol geringen unerwünschten Arzneistoffwirkungen Eflornithin als potenten Arzneistoff bei Infektionen mit *T. brucei gambiense* aus. Die 1998 aus Kostengründen eingestellte Produktion des Wirkstoffs wurde 2001 wieder aufgenommen – allerdings nur, um es in Vaniqa®, einem Arzneimittel zur Behandlung des *facialen Hirsutismus*<sup>§</sup> bei Frauen, zur Verfügung stellen zu können. Allein die finanzielle Unterstützung der WHO konnte Sanofi dazu bewegen, den Wirkstoff zusätzlich in geeigneter Reinheit für die intravenöse Therapie der Schlafkrankheit herzustellen.<sup>7</sup>

<sup>§</sup> Unter *facialem Hirsutismus* versteht man eine verstärkte, dem männlichen Behaarungstyp entsprechende Gesichtsbehaarung bei Frauen.

## Arzneistoffneuentwicklungen

In klinischer Phase III befinden sich derzeit eine orale Formulierung von Eflornithin, die Kombination aus Eflornithin und Nifurtimox sowie **DB 289**.<sup>7</sup>

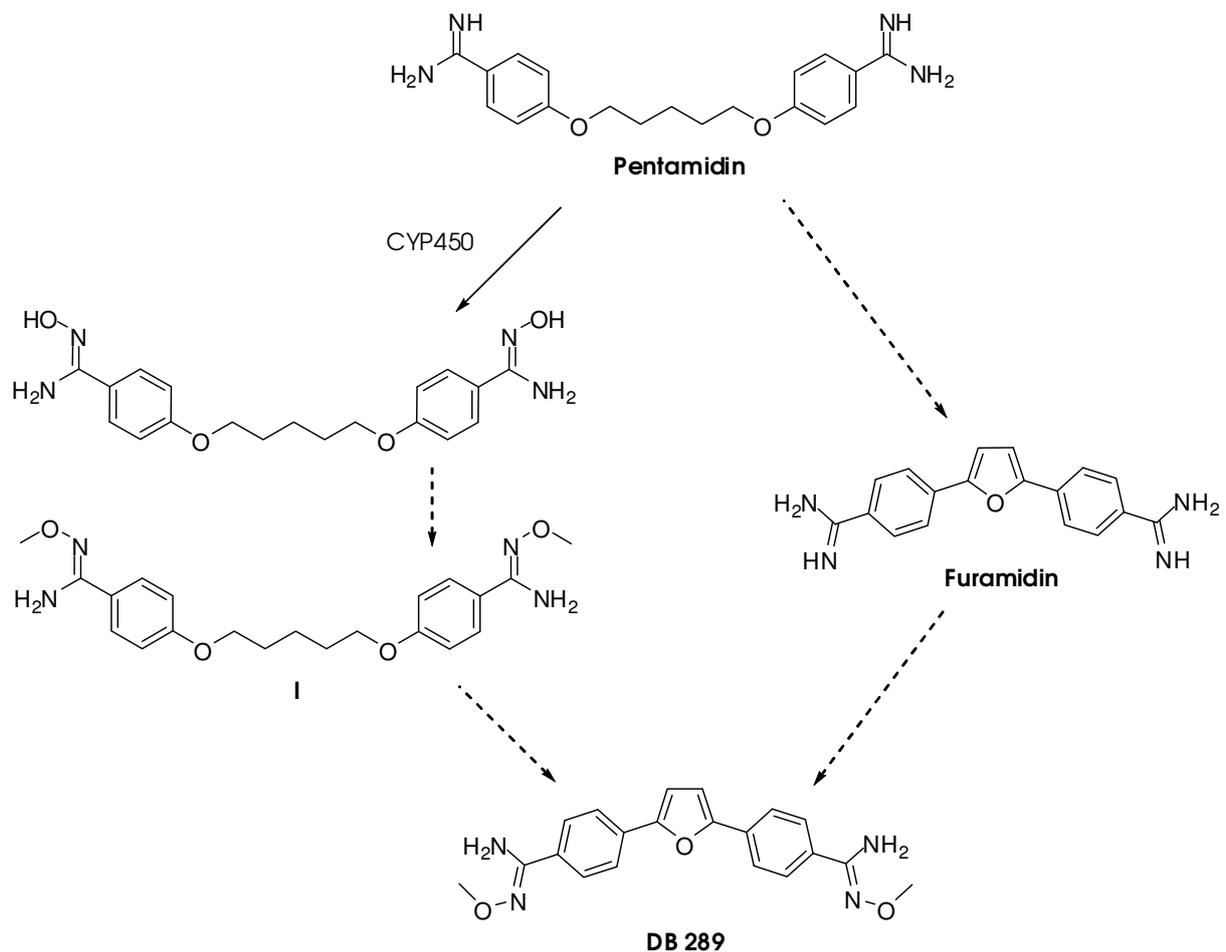


Abb. 3: DB 289 als Weiterentwicklung von Pentamidin

Das methylierte Amidoxim vereint das hinsichtlich seiner antitrypanosomalen Aktivität gegenüber Pentamidin verbesserte Amidoxim-*prodrug*\*\* **I** mit der Grundstruktur des **Furamidins** (Abb. 3). Im Vergleich zum Furamidin zeigt das *prodrug* DB 289 eine deutlich verbesserte Bioverfügbarkeit.<sup>7</sup> Betrachtet man diese Neuentwicklung jedoch kritisch, ist es kein neuer Ansatzpunkt für die Therapie der Schlafkrankheit.

\*\* Ein Prodrug ist ein pharmakologisch inaktiver oder wenig aktiver Wirkstoff, der erst durch die Metabolisierung im Organismus in seine aktive Form überführt wird.

### 1.1.1.2 Chagas-Krankheit

Auch die Chagas-Krankheit (Amerikanische Trypanosomiasis), die in Mittel- und Südamerika verbreitet ist, wird wie die Schlafkrankheit durch geißeltragende Trypanosomen ausgelöst. Durch die an die Blutmahlzeit anschließende Defäkation infizierter Raubwanzen gelangt der Einzeller *Trypanosoma cruzi* zunächst in die Nähe der Bisswunde. Der durch den Biss der Wanze ausgelöste Juckreiz veranlasst den Wirt dazu, den Erreger über die Bisswunde selbst in die Haut oder Schleimhaut einzureiben. Nachdem der Parasit über induzierte Phagozytose bevorzugt in Muskelzellen, Gliazellen oder Makrophagen eingedrungen ist, kommt es zu einer starken Vermehrung in diesen Zellen. Durch die Zerstörung der Zellmembran der befallenen Wirtszelle gelangt eine Vielzahl infektiöser Trypanosomen über das Blut in neue Zellen.<sup>9</sup>

Die Infektion mit *T. cruzi* kann in mehrere Phasen unterteilt werden. Der lokalen Schwellung (Chagom) kann die so genannte *akute Phase* folgen, die sich durch immunologisch bedingte Symptome, Atemnot, eine mögliche Myokarditis und zerebrale Störungen äußert. Sie tritt überwiegend bei Kindern und Säuglingen sowie anderen immungeschwächten Menschen auf. Bei bis zu 5% der infizierten Kinder verläuft die akute Phase letal.<sup>12</sup> Während die sich anschließende chronische Phase bei den meisten Infizierten symptomfrei verläuft, kommt es bei 20-30% der Patienten (manchmal erst nach Jahren) zu krankheitstypischen Organveränderungen. Man nimmt an, dass *T. cruzi* durch die Ausbildung kreuzreagierender Epitope eine Autoimmunantwort hervorruft, die auch in Abwesenheit der Parasiten zu Gewebsschädigungen führt. Krankheitsbedingte Organveränderungen sind eine chronische Herzvergrößerung, die Ausbildung eines Megakolons oder eines Megaoesophagus.<sup>9</sup>

Derzeit sind weltweit etwa 16-18 Mio. Menschen mit *T. cruzi* infiziert. Laut Schätzungen der WHO kommt es jährlich zu 300.000 Neuinfektionen, während über 50.000 Patienten an den Folgen der Chagas-Krankheit im akuten oder chronischen Stadium sterben.<sup>13,14</sup>

Für die Therapie der Chagas-Krankheit in der akuten Phase stehen lediglich das Nitrofuranderivat **Nifurtimox** und das Nitroimidazolderivat **Benznidazol** zur Verfügung. Das Fehlen alternativer Wirkstoffe führt dazu, dass sie trotz erheblicher unerwünschter Wirkungen und einer potentiellen Mutagenität weiterhin therapeutischen Einsatz finden.



Abb. 4: Wirkstoffe gegen die Chagas-Krankheit

### Arzneistoffneuentwicklungen

Die Entwicklung von Wirkstoffen zur Behandlung der Krankheit in der chronischen Phase ist dringend erforderlich. In klinischer Entwicklung befindet sich jedoch lediglich eine pädiatrisch einsetzbare Formulierung von Benznidazol – einem Wirkstoff zur Behandlung der akuten Phase.<sup>5</sup>

#### 1.1.1.3 Malaria

Eine Sonderstellung im Bereich der Tropenkrankheiten nimmt die Malaria ein. Bis zu 660 Mio. Neuinfektionen und 3 Mio. Todesfälle pro Jahr sowie die Tatsache, dass 40% der Weltbevölkerung in malariagefährdeten Gebieten leben (Abb. 5), führen dazu, dass Malaria eine der weltweit bedeutendsten Infektionskrankheiten ist. Die meisten Malariainfektionen sowie 90% der Todesfälle treten in Afrika auf. Besonders gefährdet sind Schwangere und Kinder unter 5 Jahren.<sup>15</sup>

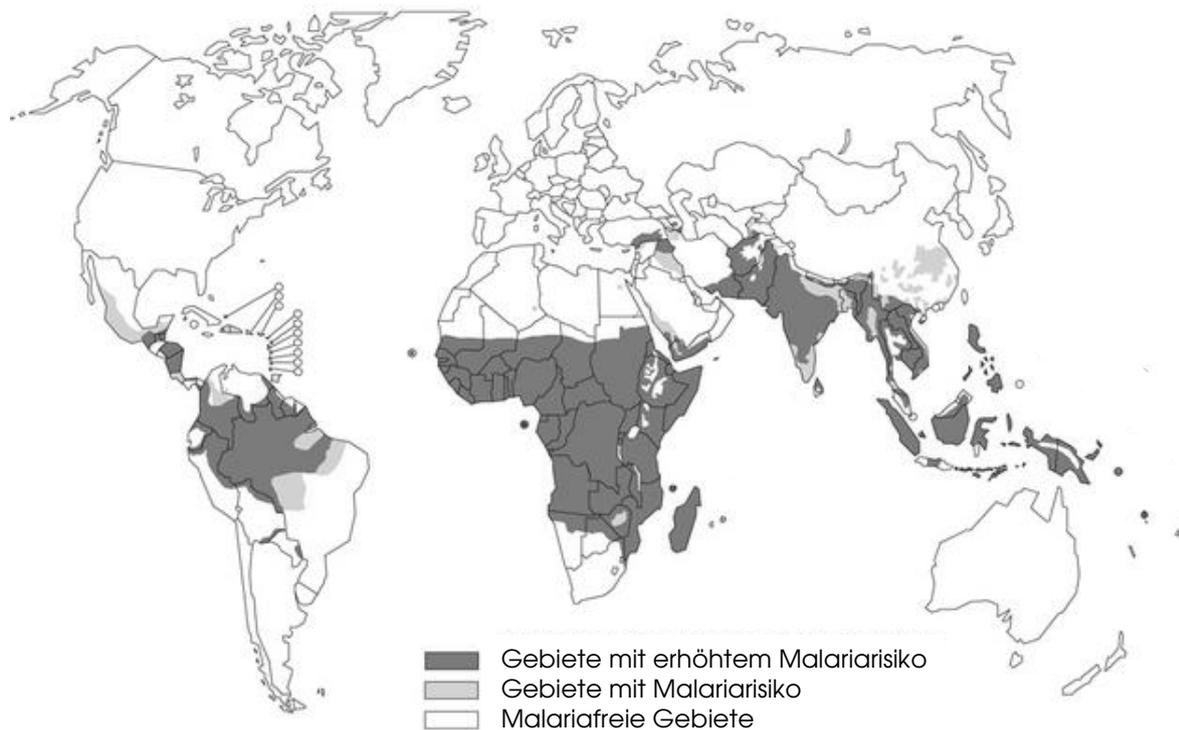


Abb. 5: Verbreitungsgebiet der Malaria (modifiziert nach Lit.<sup>16</sup>)

Unter dem Begriff *Malaria* werden Tropenkrankheiten zusammengefasst, die durch Infektionen mit Protozoen der Gattung *Plasmodium* verursacht werden. Zu den humanpathogenen Erregern gehören *Plasmodium falciparum* als Erreger der Malaria tropica, *Plasmodium malariae* als Erreger der Malaria quartanae sowie *Plasmodium vivax* und *Plasmodium ovale* als Erreger der Malaria tertiana.

Die Übertragung der Plasmodien auf den Menschen geschieht während der Blutmahlzeit einer infizierten weiblichen Stechmücke der Gattung *Anopheles*. Über ihren Speichel gelangen die Plasmodien in Form von *Sporozoiten* in den Wirt. Schon eine Menge von zehn *Sporozoiten* führt sicher zu einer Infektion. In nur etwa 30 Minuten gelangen die Parasiten über den Blutkreislauf in die Hepatozyten, in denen sich aus jedem *Sporozoit* ein *Gewebsschizont* entwickelt. Charakteristisch für *P. vivax* und *P. ovale* ist zusätzlich die Ausbildung hepatischer Dauerformen (*Hypnozoiten*), die auch noch Jahre nach der Infektion zu Rückfällen führen können.

Anopheles Mücke

Mensch

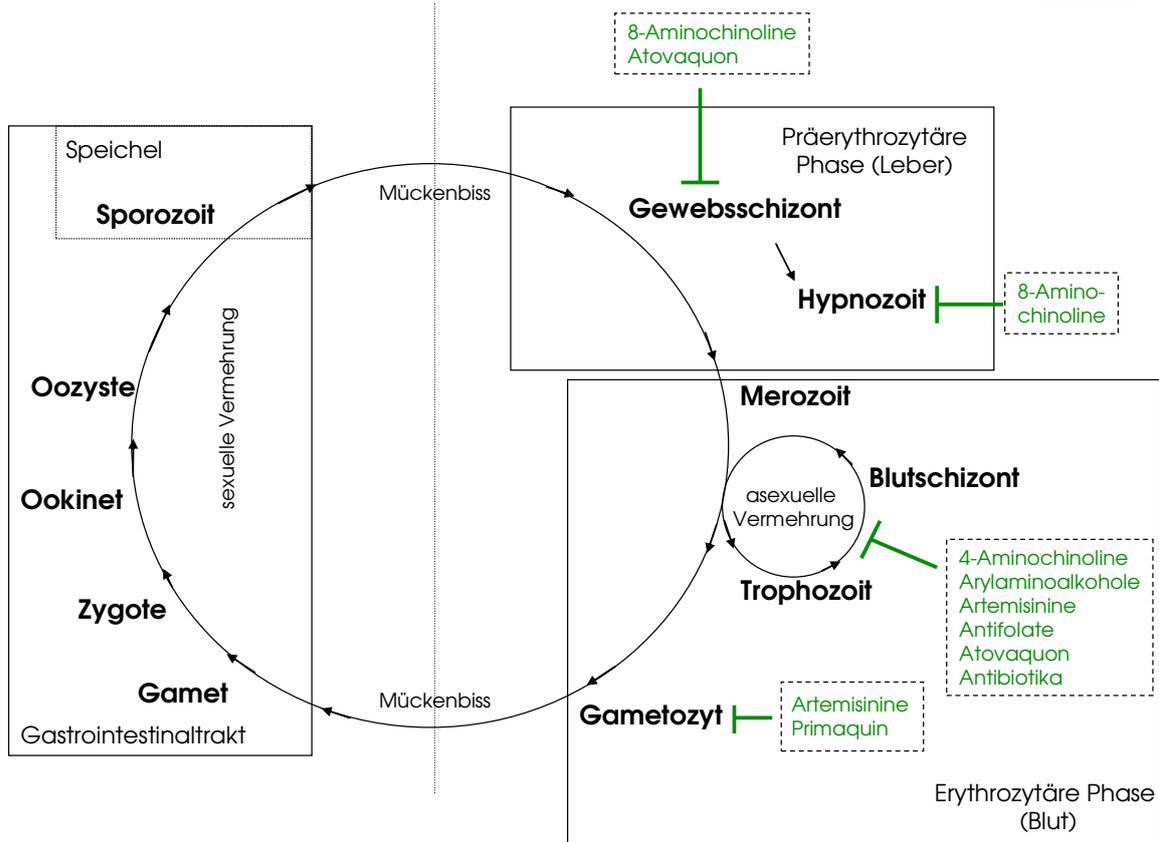


Abb. 6: Entwicklungszyklus von Plasmodien mit Angriffspunkten von Malariatherapeutika (modifiziert nach Mutschler<sup>17</sup>)

Nach etwa einer Woche werden aus einem einzelnen *Gewebsschizonten* bis zu 30.000 *Merozoiten* freigesetzt. Aus den lysierten Hepatozyten gelangen die *Merozoiten* über die Blutbahn in die Erythrozyten. In den roten Blutkörperchen ernähren die *Merozoiten* sich von dem vorhandenen Hämoglobin und entwickeln sich über *Trophozoiten* zu *Blutschizonten*. Der *Blutschizont* zerfällt nach einer charakteristischen Zeitspanne (*P. falciparum*, *P. vivax* und *P. ovale*: 48 Stunden, *P. malariae*: 72 Stunden). Die neu entstandenen *Merozoiten* befallen nach der Lyse des Erythrozyten weitere Erythrozyten, wodurch ein weiterer asexueller Vermehrungszyklus beginnt.<sup>9</sup>

Nach mehreren asexuellen Entwicklungszyklen entstehen aus einigen *Merozoiten* geschlechtliche *Gametozyten*. Nach Aufnahme dieser *Gametozyten* während einer erneuten Blutmahlzeit bilden sich in der Anopheles-Mücke aus *Gametozyten* über die Gameten während des sexuellen Vermehrungszyklus neue *Sporozoiten*.

Das Krankheitsbild von Infektionen mit *P. vivax*, *P. ovalae* und *P. malariae* ist hauptsächlich geprägt von zyklisch auftretenden Fieberschüben, Kopf- und Gliederschmerzen. Auslöser der charakteristischen Fieberschübe sind das bei der Lyse der befallenen Erythrozyten freigesetzte Hämозoin sowie Zytokine wie TNFalpha. Infektionen mit *P. falciparum* zeichnen sich durch eine sehr ausgeprägte Parasitämie und die daraus resultierende hämolytische Anämie sowie häufig vorkommende neurologische Störungen aus. Periodische Fieberschübe können auftreten, ihre Abwesenheit ist allerdings kein diagnostisches Kriterium zum Ausschluss einer *Malaria tropica*. Infektionen mit *P. falciparum* sind im Stadium der so genannten *unkomplizierten Malaria* klinisch daher zunächst kaum von beispielsweise einer Grippe zu unterscheiden. Im Unterschied zu einer viralen Infektion fehlen jedoch die immunologischen Symptome wie angeschwollene Lymphknoten und lokale Rötungen. Kommt es im Verlauf der Infektion zu einer Schädigung der inneren Organe, die sich unter anderem durch Bewusstlosigkeit, Koma oder Nierenversagen äußern kann, spricht man von *komplizierter Malaria*. Eine frühzeitige Diagnose und der gezielte Einsatz antiplasmodialer Arzneimittel können ein solches Fortschreiten der Krankheit verhindern.

Neben der Kausaltherapie sind zum Schutz vor Infektionen sowohl die Expositions- als auch die Chemoprophylaxe von Bedeutung. Neben der strikten Einhaltung ärztlicher Empfehlungen zur Chemoprophylaxe ist das Verhindern von Mückenstichen in Malariagebieten die wichtigste Möglichkeit des Eigenschutzes. Anopheles-Mücken sind besonders aktiv von der Dämmerung an bis zum Morgengrauen. Neben dem Einsatz von Repellentien empfiehlt es sich daher, in dieser Zeit im Freien langärmlige Kleidung zu tragen und nachts unter einem Moskitonetz zu schlafen.

Die deutsche Gesellschaft für Tropenmedizin und internationale Gesundheit e.V. (DTG) empfiehlt derzeit<sup>18</sup> für Reisen in gefährdete Gebiete abhängig von dem lokalen Malariarisiko und den auftretenden Resistenzen den prophylaktische Einsatz von **Doxycyclin**, **Chloroquin** (Resochin®), Chloroquin/ **Proguanil** (Paludrine®), **Atovaquon**/Proguanil (Malarone®) und **Mefloquin** (Lariam®).

Eine chemoprophylaktische Behandlung ist bei Reisen in Endemiegebiete grundsätzlich empfehlenswert. Eine Option zur Chemoprophylaxe für Reisen in Gebiete geringer Malariagefährdung besteht in der notfallmäßigen Selbstbehandlung (*standby*-Therapie). Treten etwa sieben Tage nach einem Mückenstich malariaverdächtige Symptome auf, kann das mitgeführte Reservetherapeutikum eingenommen werden, sofern keine unmittelbare ärztliche Hilfe erreichbar ist.

Für die *Therapie* der *Malaria tropica* sieht die WHO in Abhängigkeit von der lokalen Resistenzsituation nachfolgend tabellarisch (Tabelle 1) aufgeführte Arzneimittel und Arzneimittelkombinationen vor.<sup>19</sup>

*Tabelle 1: Malariatherapie (nach WHO, 2006<sup>19</sup>)*

Indikation	Arzneistoff	Dosierung
	Chloroquin	25 mg/kg innerhalb von 3 Tagen
	Atovaquon/Proguanil (Malarone®)	1000 mg Atovaquon und 400 mg Proguanil pro Tag über 3 Tage
Unkomplizierte Malaria (keine Chloroquin-Resistenz)	Artemether/Lumefantrin (Riamet®)	80 mg Artemether und 480 mg Lumefantrin innerhalb von 5 Tagen
	Chinin	8 mg/kg dreimal täglich über 7 Tage
	Mefloquin (Lariam®)	25 mg/kg in 2 Dosen innerhalb von 6-24 Stunden
Gebiete mit hoher Chloroquin-Resistenz	Chinin + Doxycyclin	Chinin 8 mg/kg dreimal täglich über 7 Tage + 800 mg Doxycyclin innerhalb von 7 Tagen
	Chinin + Clindamycin	Chinin 8 mg/kg dreimal täglich über 7 Tage + viermal täglich 300mg Clindamycin über 5 Tage

Die Einteilung der Malariatherapeutika kann nach verschiedenen Gesichtspunkten erfolgen. Neben der Einteilung nach ihren Wirkmechanismen kann man sie nach ihrem Wirkort auch in *Gewebsschizontozide*, *Hypnozoitozide*, *Blutschizontozide*, *Gametozide* und *Sporontozide* gliedern:

*Gewebsschizontozide* hemmen die Entwicklung der präerythrozytären *Gewebsschizonten*. Die *hypnozoitoziden* Substanzen wirken Rezidiven entgegen,

da sie die Ruheformen in der Leber abtöten. Für die Prophylaxe und die Therapie geeignet sind die *Blutschizontozide*, welche die Vermehrung der Plasmodien in den Erythrozyten unterdrücken. *Gametozyde* Substanzen verhindern die Übertragung vom Menschen auf die Mücke, indem es auf die Geschlechtsformen der Malaria wirkt. *Sporontozide* sind potentiell in der Mücke wirksame Substanzen.

Bei dieser Einteilung kommt es jedoch zu Überschneidungen und auch der Wirkmechanismus ist nur bei einigen Substanzen vollständig aufgeklärt. Die zuvor genannten Arzneimittel sowie die Arzneistoffneuentwicklungen werden deshalb anhand ihrer chemischen Klassifizierung (Arylaminoalkohole, 4-Aminochinoline, 8-Aminochinoline, Artemisinine) oder im Fall der strukturell unterschiedlichen antibiotisch wirksamen Substanzen anhand ihrer Zielstruktur vorgestellt.

### Arylaminoalkohole

Abb. 7 zeigt die derzeit therapeutisch und prophylaktisch eingesetzten Arylaminoalkohole. Als strukturelle Gemeinsamkeiten, die für die Namensgebung der Substanzklasse verantwortlich sind, erkennt man einen lipophilen Arylkern, eine Aminogruppe sowie einen sekundären Alkohol.

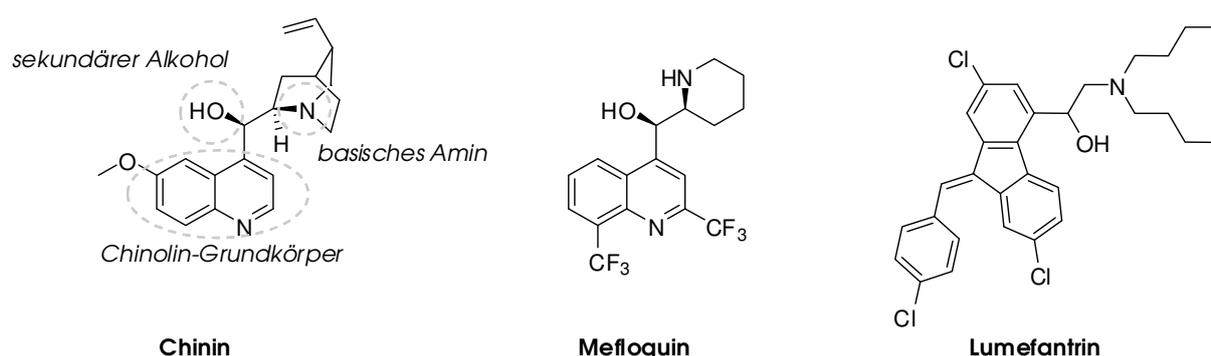


Abb. 7: Therapeutisch eingesetzte Arylaminoalkohole

Obwohl der älteste bekannte Wirkstoff zur Therapie der Malaria, das **Chinin** zu dieser Substanzklasse gehört, ist der Wirkmechanismus dieser Gruppe nicht vollständig geklärt. Es wird postuliert, dass Arylaminoalkohole die Verschmel-

zung der hämoglobintransportierenden Vesikel mit der Nahrungsvakuole verhindern.<sup>20</sup>

Chinin wird in reiner Form seit 1820 in der Therapie eingesetzt, ohne dass vermehrt Resistenzen aufgetreten sind. Nach einer Behandlungsdauer von nur drei Tagen kann es allerdings zu den als *Cinchonismus* (Ohrensausen, Schwindel, Kopfschmerzen, Übelkeit) zusammengefassten unerwünschten Arzneimittelwirkungen sowie nach längerer Behandlungsdauer zu Herzrhythmusstörungen kommen. Chinin wird in Form seiner gut wasserlöslichen Salze hauptsächlich zur intravenösen Therapie komplizierter Malariafälle eingesetzt.<sup>15</sup>

Mefloquin (Lariam®) zeichnet sich durch eine lange Plasmahalbwertszeit von 21 Tagen aus.<sup>††</sup> Während es in Südostasien häufig in fixer Kombination mit **Artesunat** verwendet wird, ist der Einsatz in europäischen Ländern wegen einer Plasmahalbwertszeit von 21 Tagen überwiegend prophylaktisch.<sup>15</sup> Unerwünscht sind gelegentlich auftretende neuropsychiatrische Wirkungen.

Das Fluorenderivat **Lumefantrin** unterscheidet sich strukturell von Chinin und Mefloquin durch den fehlenden Chinolin-Grundkörper. Als Weiterentwicklung des **Halofantrins** zeigt es eine deutliche strukturelle Ähnlichkeit zu diesem Arzneistoff, der wegen des Auftretens tödlicher Herzrhythmusstörungen vom Markt genommen wurde.<sup>21</sup> Lumefantrin hingegen ist gut verträglich, weist aber eine stark schwankende Bioverfügbarkeit auf. Es ist ausschließlich in fixer Kombination mit **Artemether** (Riamet®) erhältlich.

#### 4-Aminochinoline

Als strukturelle Gemeinsamkeiten weisen die 4-Aminochinoline neben dem namensgebenden 4-Aminochinolin-Grundgerüst einen Chlorsubstituenten in Position 7 des Heterozyklus sowie mindestens einen weiteren, basischen Stickstoff auf (Abb. 8). Neben dem in den 50er Jahren eingeführten Chloroquin

---

<sup>††</sup> Vergleichend beträgt die Plasmahalbwertszeit von Chinin ca. 15 Stunden.

zählen das lipophilere **Amodiaquin** sowie das Bischinolinderivat **Piperaquin** zu den therapeutisch eingesetzten Wirkstoffen.

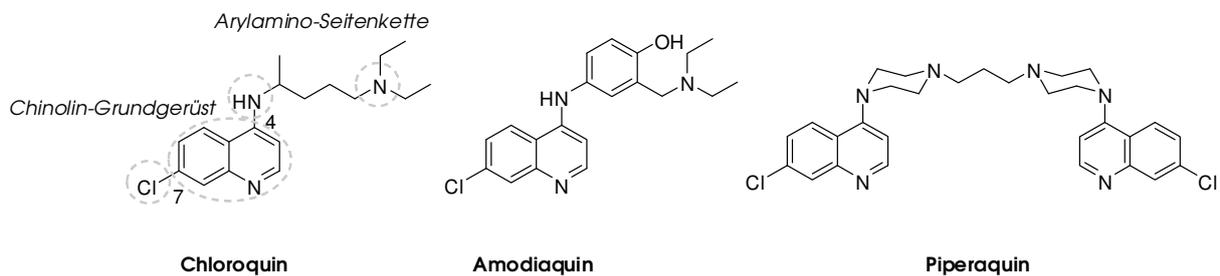


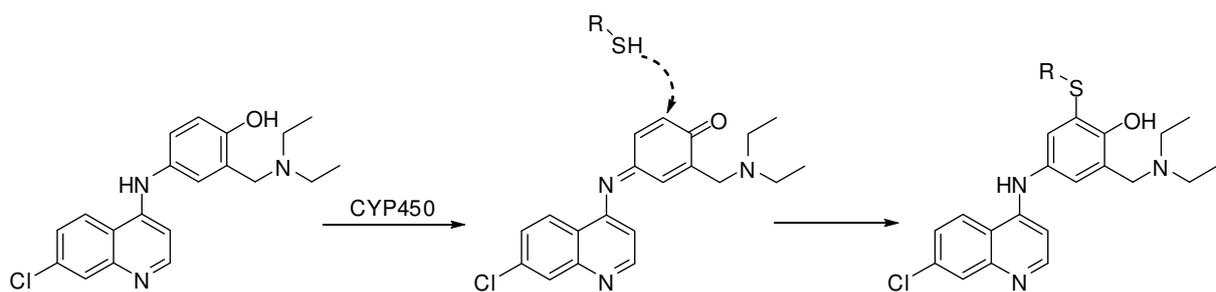
Abb. 8: Therapeutisch eingesetzte 4-Aminochinoline

Nach Infektion der Erythrozyten bildet Hämoglobin die Proteinquelle für *P. falciparum*. Der Globin-Anteil wird nach der Spaltung in Globin und freies Häm zu Peptiden abgebaut, während das für den Parasiten toxische Häm nach Oxidation zum ebenfalls toxischen Ferriprotoporphyrin IX (FPPIX) durch eine nicht-enzymatische Polymerisierung zu Hämozoïn entgiftet wird.<sup>15</sup>

Die Wirkung der 4-Aminochinoline beruht auf einer Komplexbildung mit FPPIX. Auf diese Weise verhindern sie dessen nicht-enzymatische Polymerisation zum Malaria pigment Hämozoïn.<sup>22</sup> Die Anreicherung des für den Parasiten toxischen FPPIX führt durch einen bisher noch nicht aufgeklärten Wirkmechanismus zum Absterben der Parasiten.<sup>15</sup>

Während *P. ovalae* und *P. malariae* als immer noch Chloroquin-sensitiv gelten, führt das verbreitete Auftreten resistenter *P. falciparum*-Stämme dazu, dass Chloroquin für die Therapie der Malaria tropica an Bedeutung verliert. Verantwortlich für die Ausbildung von Resistenzen ist eine Punktmutation (K76T) im *pfcr1*-Gen des Chloroquin-Resistenz-Transporters (CRT), die zu einem Austausch von Lysin gegen Threonin führt.<sup>23</sup> Im Wildtyp liegt das Lysin in der Nahrungsvakuole, in der ein pH-Wert von 5,18 vorherrscht<sup>24</sup>, protoniert vor. Die elektrostatische Abstoßung zwischen dem kationischen Lysin und dem diprotonierten Chloroquin führt dazu, dass der Wirkstoff in der Nahrungsvakuole des Parasiten verbleibt. Der Austausch gegen das neutrale Threonin führt zu dem Verlust der ionischen Wechselwirkung. Infolge dessen kann das Chloroquin aus der Zelle geschleust werden.<sup>23</sup>

In Analogie zur Metabolisierung von Paracetamol kann Amodiaquin nach Oxidation der 4-Aminophenolstruktur Schwefelnukleophile (z.B. Cystein) addieren (Schema 1). Diese Proteinkonjugate können sowohl die Ursache für Leberschäden, als auch der Auslöser für eine Immunreaktion gegen das blutbildende System sein.<sup>15</sup> So führt die prophylaktische Anwendung über einen Zeitraum von 5-14 Wochen in einem von 2100 Fällen zum Auftreten einer lebensbedrohlichen Agranulocytose.<sup>25</sup>



Schema 1: Proteinkonjugatausbildung nach metabolischer Oxidation von Amodiaquin

Für die Therapie ist das preisgünstige Amodiaquin hauptsächlich in Kombination mit anderen Malariatherapeutika vorgesehen. Als Beispiel sei an dieser Stelle ASAQ (Artesunat-Amodiaquin) genannt - eine von der WHO empfohlene<sup>19</sup> Arzneimittelkombination, die unter dem Handelsnamen *Artesunat-Amodiaquin Winthrop®* vertrieben wird.

Piperaquin wird in Asien in Kombination mit **Dihydroartemisinin** schon seit längerem als Kombinationspräparat Artekin® erfolgreich eingesetzt.<sup>15</sup> Während Resistenzen in Südostasien weit verbreitet sind, reagieren afrikanische *P. falciparum*-Stämme noch weitestgehend empfindlich. Ein nach GMP-Norm gefertigtes Kombinationspräparat aus Piperaquin und Dihydroartemisinin befindet sich in fortgeschrittener klinischer Entwicklung.<sup>15</sup>

### 8-Aminochinoline

Die Gruppe der 8-Aminochinoline ist im Gegensatz zu den 4-Aminochinolinen am Stickstoff in Position 8 mit einer Arylaminoseitenkette verknüpft. Darüber hinaus erkennt man sowohl beim **Primaquin**, als auch beim **Tafenoquin** einen Methylarylether in Position 6 des Chinolingrundgerüsts (Abb. 9).

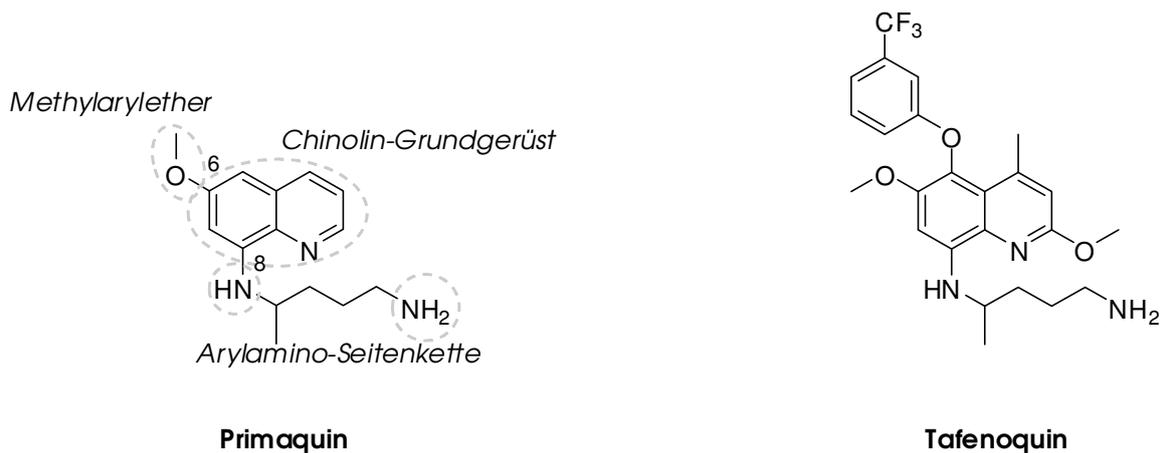


Abb. 9: Die 8-Aminoquinoline Primaquin und Tafenoquin

Als Wirkmechanismus wird ein Eingriff in die mitochondriale Atmungskette des Parasiten postuliert. Als Besonderheit des Wirkstoffs Primaquin ist seine Wirksamkeit gegenüber den geschlechtlichen Formen (Gametozyten) sowie gegenüber den hepatischen Dauerformen (Hypnozoiten) von *P. vivax* und *P. ovale* zu nennen.<sup>15,26</sup>

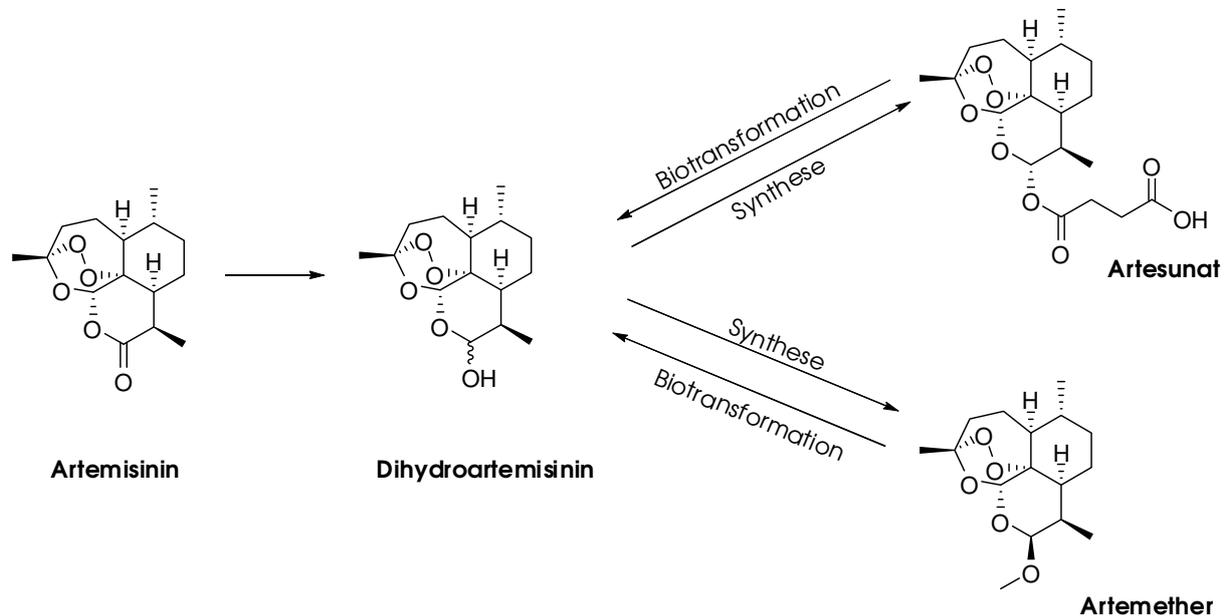
In klinischer Entwicklung befindet sich mit Tafenoquin eine Strukturmodifikation des Primaquins, das sich durch lipophilere Eigenschaften, einer daraus resultierenden verlängerten Plasmahalbwertszeit (PHWZ) sowie zusätzlich einer verbesserten Aktivität gegenüber erythrozytären Formen auszeichnet.<sup>15</sup>

### Artemisinine

Die derzeit wirksamsten Malariatherapeutika sind die Artemisinine, die sich von dem natürlich vorkommenden Sesquiterpenlacton **Artemisinin** ableiten (Schema 2). Artemisinine beeinflussen nicht nur die asexuelle Vermehrung sondern zeigen im Gegensatz zu anderen Malariatherapeutika zusätzlich einen gametoziden Effekt.<sup>27</sup>

Als Wirkmechanismus wird eine selektive Inhibition einer membranständigen Calcium-ATPase und somit der Transport von Ca<sup>2+</sup> in das endoplasmatische Retikulum diskutiert.<sup>28</sup> Die daraus resultierenden zellulären Auswirkungen auf den Parasiten sind bisher jedoch genauso wenig bekannt, wie mögliche therapeutische Langzeitfolgen für den Menschen.

Strukturelle Gemeinsamkeiten erkennt man in den acetalischen Funktionen sowie in der für die biologische Aktivität essentiellen endogenen Peroxidbrücke (Schema 2).



Schema 2: Pharmakologisch wirksame, vom Naturstoff Artemisinin abgeleitete Derivate

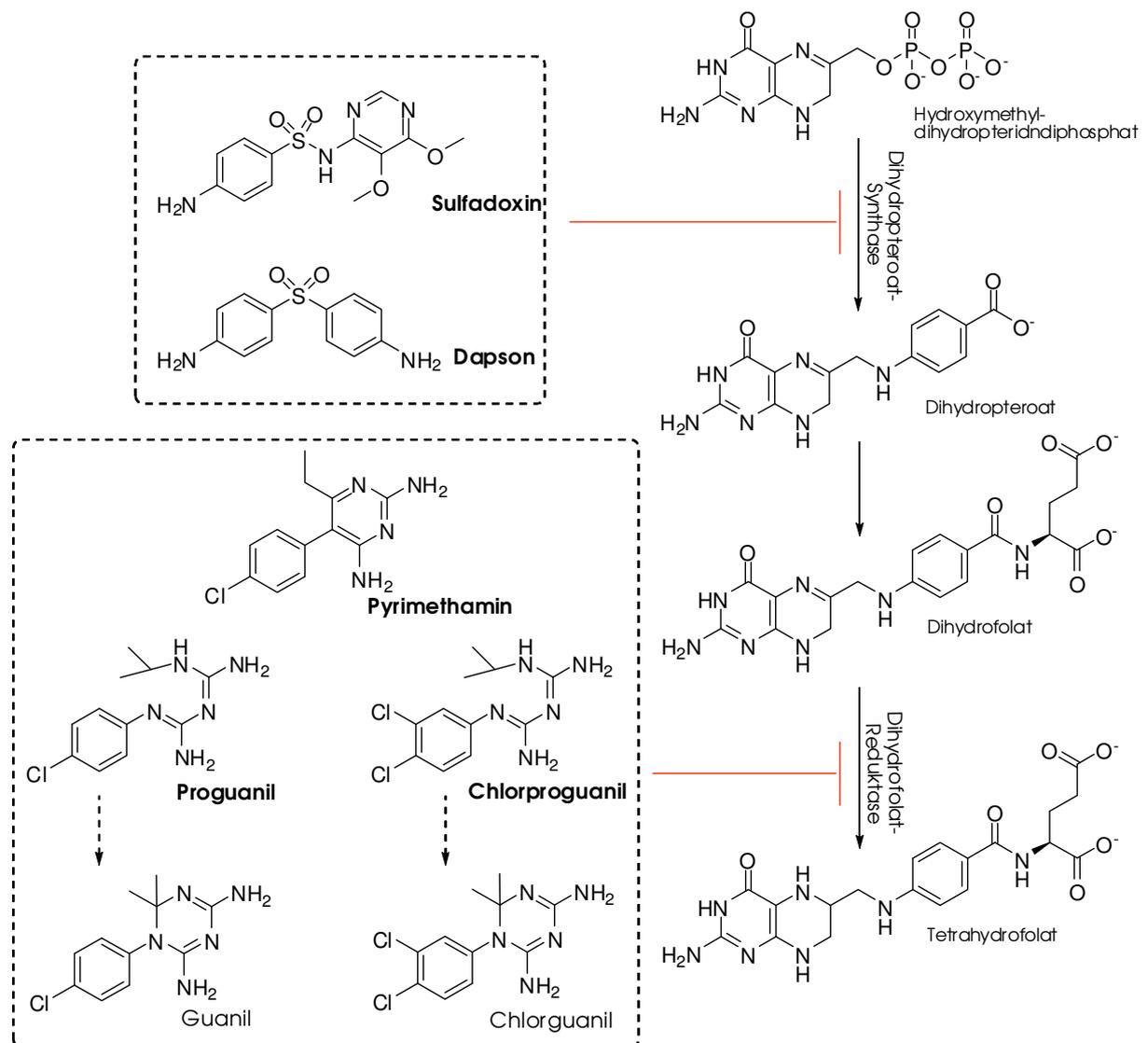
Mit Artesunat und Artemether stehen zwei hoch potente Wirkstoffe zur Therapie der komplizierten Malaria zur Verfügung. Um der Ausbildung von Resistenzen vorzubeugen und die Effizienz der Therapie zu verbessern, empfiehlt die WHO die Anwendung *Artemisinin-basierender Kombinationstherapien* (ACT). Das Vollacetal Artemether wird daher in fixer Kombination mit Lumefantrin (Riamet®) eingesetzt. Der häufigste Artemisinin-basierende Kombinationspartner ist jedoch das intravenös (i. v.), intramuskulär (i. m.), oral oder auch rektal applizierbare Artesunat. Besonders erwähnenswert ist, dass die Kombination aus Artesunat und Doxycyclin (i.v.) oder der Einsatz von Artesunat (i.v.) als Monopräparat das als Standardtherapie zur Behandlung der komplizierten Malaria intravenös verabreichte Chinin ersetzen kann.

Über eine oxidative Desalkylierung (Artemether) oder im Fall von Artesunat über die Hydrolyse der Esterstruktur führt die Biotransformation zu dem aktiven Metaboliten **Dihydroartemisinin**, aus dem sie auch über stereoselektive Synthesen gewonnen werden (Schema 2).<sup>29</sup>

### Folsäureantagonisten

Therapeutischen Einsatz finden neben den Dihydropteroat-Synthase-Inhibitoren **Sulfadoxin** und **Dapson** auch **Pyrimethamin**, **Chlorproguanil** (Chlorguanil) und Proguanil (Guanil) als Hemmstoffe der Dihydrofolat-Reduktase (Schema 3). Chlorproguanil und Proguanil werden erst durch Metabolisierung in ihre Wirkformen Chlorguanil und Guanil überführt.

Die unterschiedliche Konstitution von plasmodialer und humaner Dihydrofolat-Reduktase sowie die Abwesenheit einer Dihydropteroat-Synthase in humanen Zellen zeichnen den parasitären Biosyntheseweg der Tetrahydrofolsäure als selektiven Angriffspunkt für Chemotherapeutika aus. Die Kombination von Sulfadoxin und Pyrimethamin (Fansidar®) führt zu einem synergistischen Effekt. Eine Anwendungsbeschränkung für eine Therapie mit Fansidar® besteht hauptsächlich durch das Auftreten klinisch relevanter Resistenzen. Da die typischen Nebenwirkungen der Sulfonamid-Antibiotika erst nach längerfristiger Therapie auftreten, wurde es als Chemoprophylaktikum in den Industrienationen vom Markt genommen. In vielen Ländern hat es jedoch Chloroquin als erste Therapieoption bei unkomplizierter Malaria abgelöst.



Schema 3: Angriffspunkte der Folsäureantagonisten

Kombinationspartner für Proguanil ist das Ubichinon-Strukturanalogen Atovaquon (Abb. 10). Das Naphthochinonderivat greift hemmend in den Elektronentransport der Atmungskette ein und führt so zum Absterben der Parasiten. Resistenzerscheinungen können hauptsächlich auf einen alternativen Weg zur Aufrechterhaltung des Membranpotentials zurückgeführt werden. Initiiert wird dieser Weg durch die Hydrolyse von Adenosintriphosphat (ATP) zu Adenosindiphosphat (ADP). Durch die Kombination von Atovaquon mit Proguanil (Malorone®) kann das Entstehen von Resistenzen signifikant verringert werden. Als Grund für den Synergismus von Atovaquon mit dem nicht-biotransformierten Proguanil wird angenommen, dass Proguanil hemmend in den alternativen Weg eingreift.<sup>30</sup>

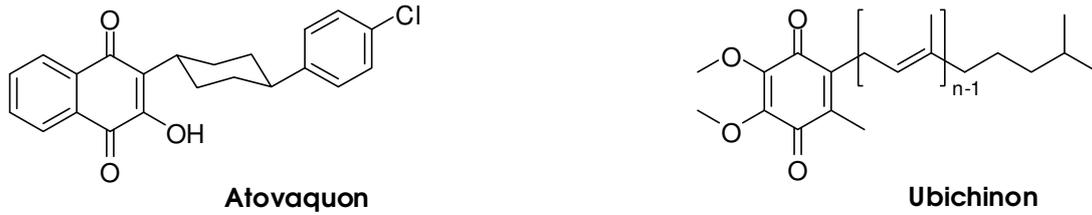


Abb. 10: Atovaquon, ein Strukturanalogon von Ubichinon

### Weitere antiplasmodial wirksame Antiinfektiva

An dieser Stelle sei zunächst noch einmal darauf hingewiesen, dass Protozoen wie *P. falciparum* zu den *Eukaryoten* zählen. Mit dem Apikoplasten besitzen sie allerdings zusätzlich ein *prokaryotisches* Organell, in dem zahlreiche wichtige metabolische Reaktionen (Isoprenoid-, Fettsäure- und Proteinsynthese) des Parasiten ablaufen. Der Apikoplast dient somit als besondere Zielstruktur antibakteriell wirksamer Arzneistoffe wie z.B. Doxycyclin und **Clindamycin** (Abb. 11).

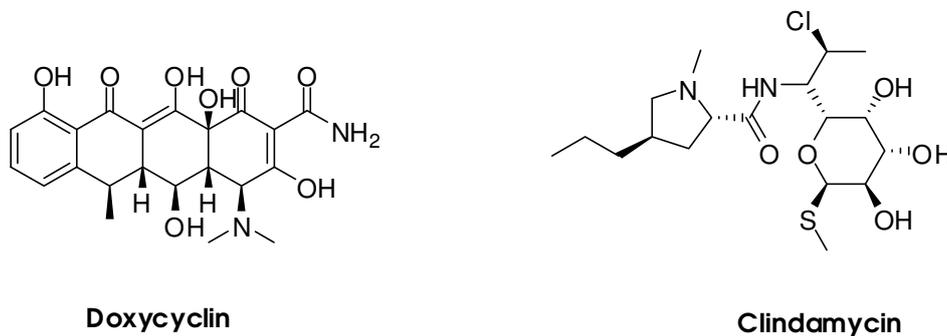
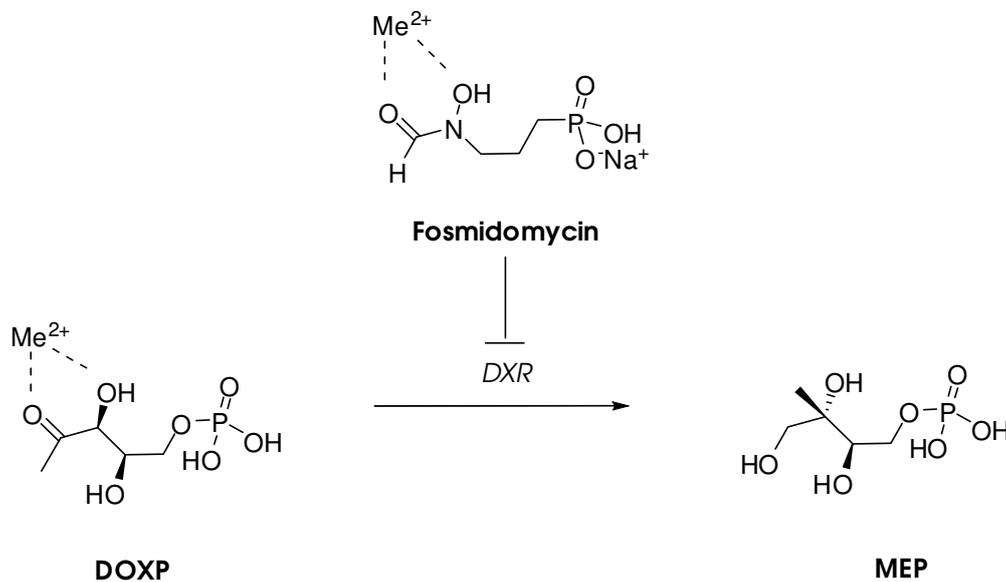


Abb. 11: Antiplasmodial aktive Antibiotika

Da die Hemmung der Proteinsynthese zu einem bisher nicht vollständig geklärten, verzögerten Absterben (*delayed kill effect*) der Parasiten führt, werden das Tetracyclin Doxycyclin und das Lincosamid Clindamycin therapeutisch nur in Kombination mit schnell wirksamen Malariatherapeutika wie Artesunat oder Chinin eingesetzt.<sup>15</sup> Als Prophylaktika sind Doxycyclin und Clindamycin gut geeignet, ihr Einsatz erfolgt jedoch *off-label*<sup>††</sup>.

<sup>††</sup> Wird ein zugelassenes Fertigarzneimittel hinsichtlich Indikation, Dosierung oder Behandlungsdauer außerhalb des von den Zulassungsbehörden genehmigten Gebrauchs eingesetzt, spricht man von einem *off-label-use*.

In fortgeschrittener klinischer Entwicklung befindet sich eine Kombination von Clindamycin und **Fosmidomycin**. Als Hemmstoff der Desoxyxylulose-5-phosphat-Reduktoisomerase (DXR) greift Fosmidomycin in die Mevalonat-unabhängige Isoprenoid-Biosynthese ein (Abbildung 112, rechte Seite). Die zu 1-Desoxy-D-xylulose-5-phosphat (DOXP) strukturanaloge Phosphono-Hydroxamsäure konkurriert u. a. durch ihre metallo-komplexierenden Eigenschaften als falsches Substrat mit der enzymatisch katalysierten Umsetzung von DOXP zu 2-C-Methyl-D-erythritol-4-phosphat (MEP) (Schema 4).



Schema 4: Konkurrierende Metall-Komplexbildung als Wirkmechanismus von Fosmidomycin

Im Gegensatz zu Plasmodien, die Isopentenylidiphosphat (IPP) über den DOXP/MEP-Biosyntheseweg zur Verfügung stellen, wird IPP in Säugetieren ausschließlich über den Acetat-Mevalonat-Weg (Abb. 12, linke Seite) synthetisiert. Der DOXP-Weg erweist sich somit als selektiver Angriffspunkt für die Therapie gegen Malaria.

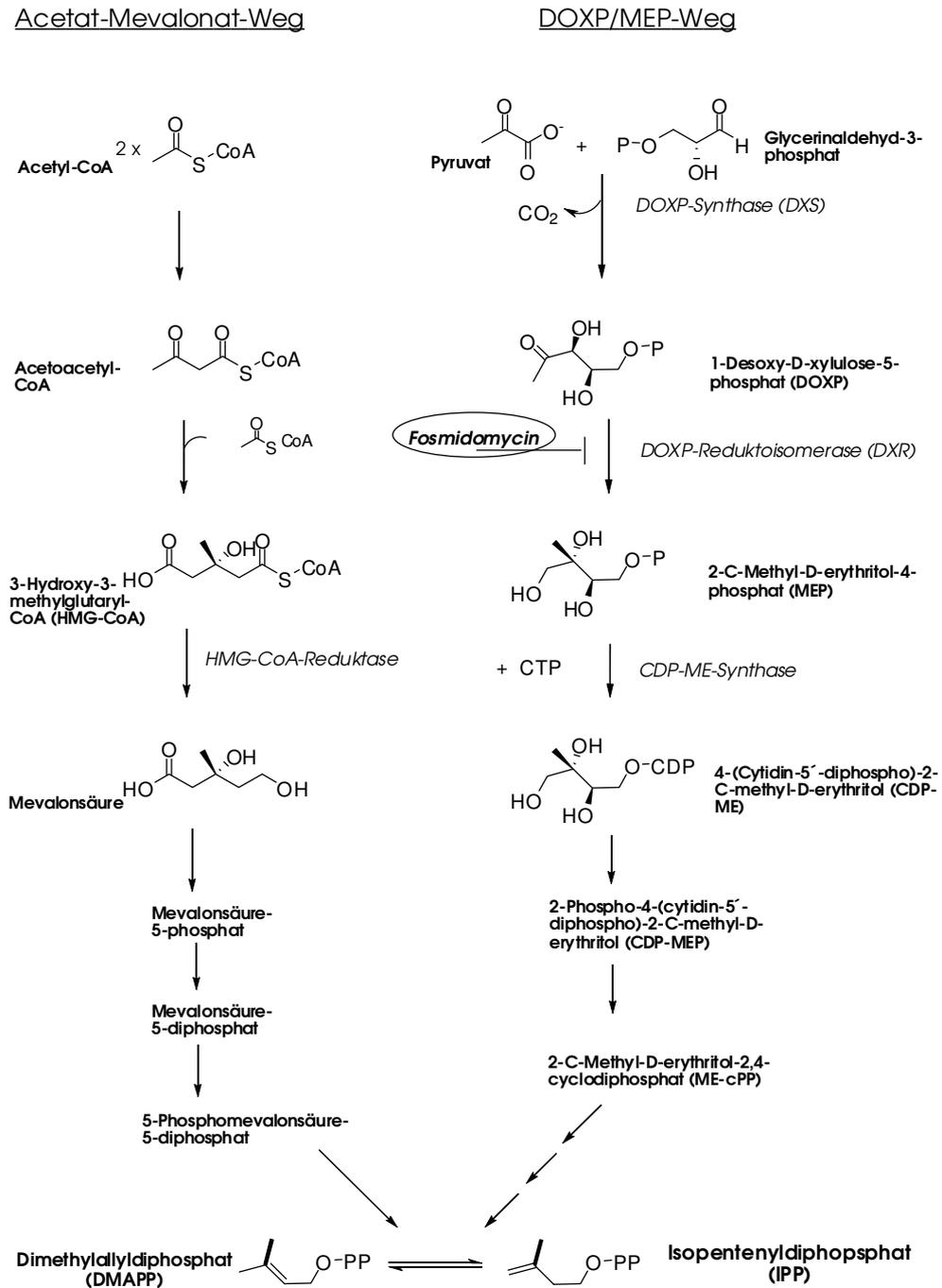


Abb. 12: Biosynthese von Isoprenoiden über den Acetat/Mevalonat- und DOXP/MEP-Weg<sup>31-33</sup>

### Arzneistoffneuentwicklungen

Derzeit befinden sich neben den erwähnten Arzneistoffneuentwicklungen eine Vielzahl verschiedener Arzneistoffkombinationen etablierter Wirkstoffe in klinischer Entwicklung.<sup>15,26,34</sup>

## 1.2 Aufgabenstellung/ Ziel der Arbeit

Der im Rahmen einer systematischen Strukturabwandlung der fungizid wirksamen Picolinsäure(aralkoxy)amide **IIa,b**<sup>35-37</sup> dargestellte Aralkoxyharnstoff **1a** (Abb. 13) zeigte in einem breit angelegten screening bei geringer Zytotoxizität gute antiplasmodiale Aktivität sowie eine moderate Aktivität gegenüber *T. cruzi*.

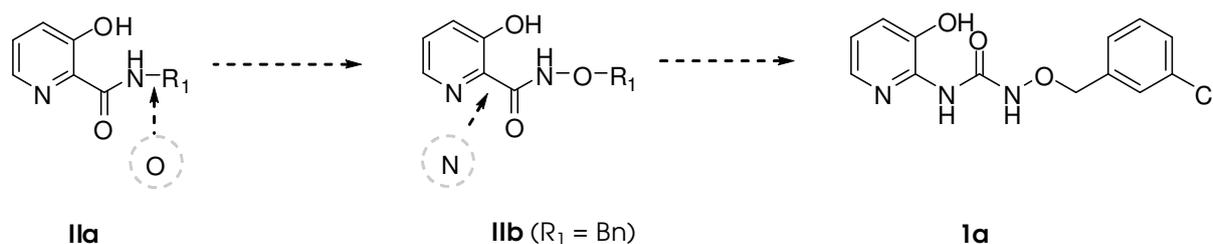


Abb. 13: *1a* als systematische Strukturabwandlung der Picolinsäureamid-Derivate

Mit einem  $\text{IC}_{50}$ -Wert von  $0,53 \mu\text{M}$  gegenüber *P. falciparum* und moderater Aktivität gegenüber *T. cruzi* ( $\text{IC}_{50}=5 \mu\text{M}$ ) war der Aralkoxyharnstoff **1a** als Leitstruktur für die Entwicklung antiparasitärer Wirkstoffe vielversprechend. Im Rahmen der vorliegenden Arbeit sollten die für die antiparasitäre Aktivität wichtigen Strukturelemente durch die Synthese chemischer Strukturanaloga identifiziert werden. Für eine systematische Vorgehensweise der Strukturabwandlung bot es sich an, das Molekül in die Molekülregionen A („Pyridinkern“), B („Hydroxyharnstoff-Funktion“) und C („O-Benzyl-Substituent“) zu unterteilen (Abb. 14), diese unabhängig voneinander zu variieren und die Regionen der aktivsten Derivate zu kombinieren.

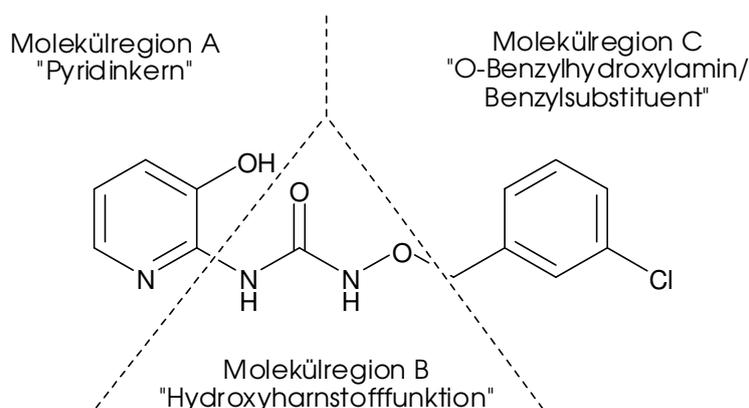


Abb. 14: Molekülregionen der Leitstruktur *1a*

Im Anschluss an die Vorstellung der Leitstruktur hinsichtlich ihrer Synthese sowie ihren chemischen und spektroskopischen Eigenschaften (Kapitel 2) und einer kurzen Einführung in die Durchführung der biologischen Untersuchungen (Kapitel 3) befasst sich die vorliegende Arbeit mit der Variation der Molekülregionen. In den Kapitel 4, 5 und 6 werden die für die Modifikation der Molekülregionen A, B und C dargestellten Strukturvariationen vorgestellt und der Einfluss der vorgenommenen Veränderungen auf die biologische Wirkung diskutiert. Abschließend erfolgen in Kapitel 7 eine Interpretation der Struktur-Aktivitäts-Beziehungen sowie die Vorstellung der Ergebnisse einer biologischen *in vivo*-Aktivitätsuntersuchung in Kapitel 8.

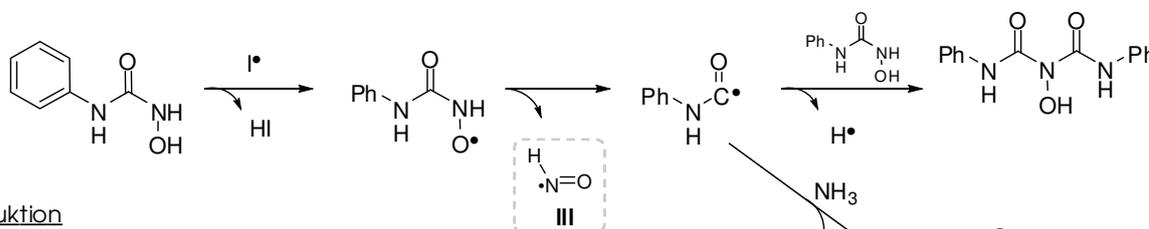
## 2 Die Aralkoxyharnstoff-Leitstruktur

### 2.1 Literaturübersicht zur biologischen Aktivität von Hydroxy- und Aralkoxyharnstoffen

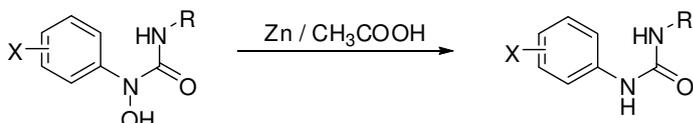
#### 2.1.1 Biologische Aktivität der Hydroxyharnstoffe

Hydroxyharnstoffe zeichnen sich durch eine Vielzahl biologischer Wirkungen aus, die auf die chemischen Eigenschaften<sup>38</sup> der Hydroxyharnstofffunktion zurückzuführen sind. Die in Schema 5 dargestellten Redox-Eigenschaften erklären die Interaktionen der Hydroxyharnstofffunktion mit zahlreichen Redox-enzymen wie z. B. mit der Ribonukleosid-diphosphat-Reduktase<sup>39-41</sup> oder der Lipoxygenase<sup>42,43</sup>. Als Komplexbildner für Kationen (Schema 5) konkurrieren Hydroxyharnstoffe darüber hinaus mit Enzymen wie z. B. mit der Urease<sup>44,45</sup> oder der Carboxypeptidase A<sup>46</sup> um die in ihren katalytischen Zentren gebundenen Kationen.

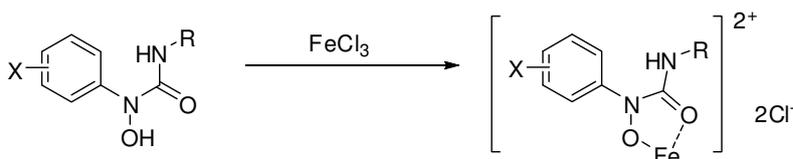
#### Oxidation



#### Reduktion



#### Metallkomplex-Bildung

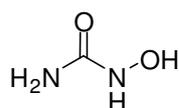


Schema 5: Chemische Reaktion der Hydroxyharnstofffunktion<sup>38</sup>

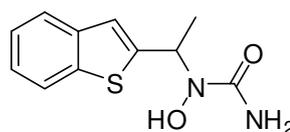
Die chemischen und biologischen Eigenschaften der (im Vergleich zu Hydroxamsäuren formal um ein Stickstoffatom erweiterten) Hydroxyharnstoffe

ähneln somit denen der freien Hydroxamsäuren. Im Unterschied zu *N,O*-substituierten Hydroxamsäuren, die mit einem  $pK_a$ -Wert von ungefähr 9<sup>(47)</sup> der Azidität von Phenolen entsprechen, reagieren *O*-unsubstituierte Hydroxyharnstoffe mit einem  $pK_a$ -Wert von 10,6<sup>(48)</sup> deutlich weniger azide.

**Hydroxyharnstoff**, der einfachste Vertreter seiner Stoffklasse, findet seit über 30 Jahren Anwendung im Rahmen der Behandlung myeloproliferativer Funktionsstörungen.<sup>41</sup> Als Ribonukleosid-diphosphat-Reduktase-Inhibitor verhindert Hydroxyharnstoff die Synthese der 2'-Desoxyribonukleotide und greift so in die DNA-Synthese sowie in ihre Reparatur ein. Als eigentliche Wirkform gilt nicht Hydroxyharnstoff selbst, sondern das leicht durch Oxidation entstehende Nitroxid-Radikal **III** (Schema 5). Es wird postuliert, dass dieses Nitroxid-Radikal mit einem für die enzymatische Aktivität der Reduktase essentiellen Tyrosin-Radikal interagiert.<sup>41</sup>



**Hydroxyharnstoff**



**Zileuton**

Abb. 15: Hydroxyharnstoff und Zileuton - Arzneimittel mit Hydroxyharnstoff-Funktionalität

Das in den USA zur Therapie des Asthma bronchiale eingesetzte **Zileuton**<sup>49</sup> (Zyflo®) wurde 1997 eingeführt. Anders als die Leukotrien-Rezeptorantagonisten beeinflusst Zileuton die Biosynthese der Cysteinyl-Leukotriene: durch Inhibition der 5-Lipoxygenase führt Zileuton zu einer verminderten Produktion der Cysteinyl-Leukotriene LTC<sub>4</sub>, LTD<sub>4</sub> und LTE<sub>4</sub>, indem die Bildung der Vorstufe Leukotrien A<sub>4</sub> aus Arachidonsäure inhibiert wird.

### 2.1.2 Biologische Aktivität der (Ar)Alkoxyharnstoffe

Über die biologische Aktivität von (Ar)Alkoxyharnstoffen findet man in der Literatur meist ältere Veröffentlichungen. In verschiedenen Patenten wird über eine herbizide und fungizide Aktivität, sowie über eine Wirkung gegenüber Nematoden berichtet.<sup>50-53</sup> 1990 wurde die Wirksamkeit von Aralkoxy-

harnstoffen gegenüber Atherosklerose und Hypercholesterinämie beschrieben.<sup>54</sup> Eine aktuelle Arbeit von *Mintas und Mitarbeitern* berichtet darüber hinaus über die zytostatische Aktivität *O*-benzylgeschützter Hydroxyharnstoffe.<sup>55</sup>

## 2.2 Literaturübersicht zur Synthese von Hydroxy- und (Ar)Alkoxyharnstoffen

Formal betrachtet handelt es sich bei Harnstoffen und (substituierten) Hydroxyharnstoffen um Amide und Hydroxyamide der Kohlensäure. In Analogie zu den Carbonsäureamiden und Carbonsäurehydroxyamiden erfolgt ihre Synthese häufig durch Umsetzung eines geeigneten reaktiven Säurederivats mit Amin- bzw. Hydroxylamin-Nukleophilen. Die Reaktivität der Kohlensäurederivate beruht dabei wie bei den Carbonsäuren u.a. auf der Polarität der Carbonylgruppe. Substituenten am Carbonyl-Kohlenstoff sind in der Lage, die dort vorherrschende positive Partialladung mit ihrem +M-Effekt zu kompensieren (Abb. 16: gestrichelter Pfeil zum Carbonyl-Kohlenstoff) oder durch einen -I-Effekt (Abb. 16: Pfeil vom Carbonyl-Kohlenstoff wegführend) zu verstärken. Das entsprechende Kohlensäurederivat ist dabei umso reaktiver, je ausgeprägter die positive Partialladung des Carbonyl-Kohlenstoffs durch diese Effekte wird.

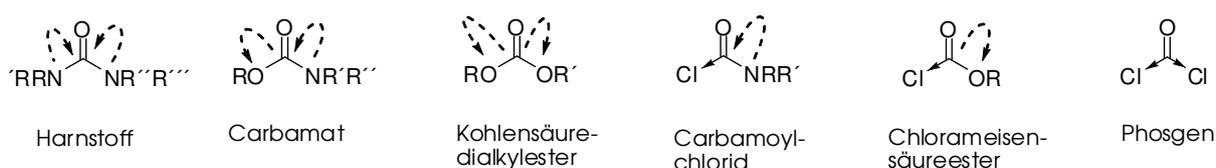
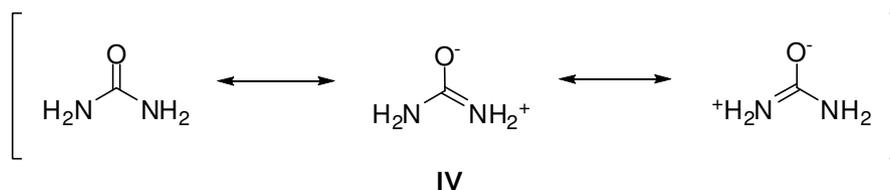


Abb. 16: Reaktivitätsreihe ausgewählter Kohlensäurederivate (Reaktivität von links nach rechts aufsteigend)

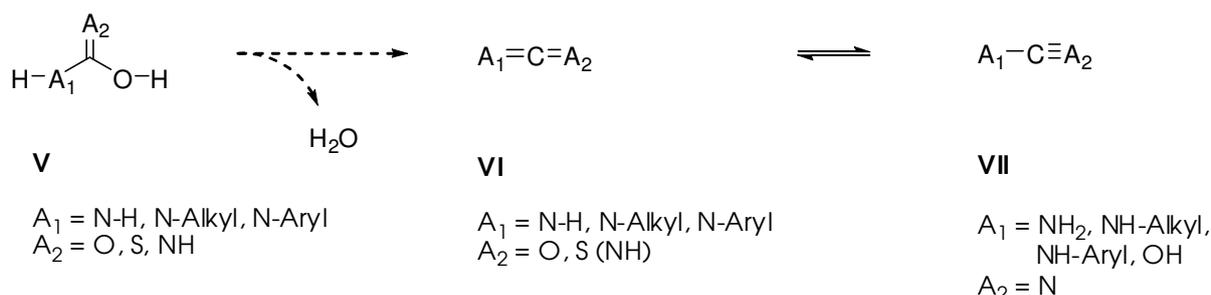
Die Mesomeriestabilisierung eines Kohlensäurederivats hat, wie im Fall von Harnstoff **IV** (siehe Schema 6), eine Abschwächung der Carbonylreaktivität zur Folge, während Mesomerie-stabilisierte Abgangsgruppen wie Phenolate (siehe Kapitel 2.2.2, Schema 16) diese erhöhen.



Schema 6: Mesomeriestabilisierung von Harnstoff

## 2.2.1 Synthese O-unsubstituierter Hydroxyharnstoffe

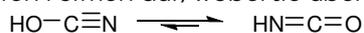
Neben den in Abb. 16 aufgezeigten Stoffklassen zählen zu den Kohlensäurederivaten auch heteroanaloge Harnstoffe wie Thioharnstoffe und Guanidin-derivate sowie im weiteren Sinne auch bestimmte Heterokumulene. So sind Isocyanate, Isothiocyanate und Cyanamide (**VI**, **VII**) als formale Anhydride der Kohlensäure, der Thiokohlensäure und der Carbamidsäure (**V**) aufzufassen (Schema 7).



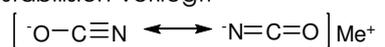
Schema 7: Heterokumulene VI und VII – formale Anhydride der Kohlensäure, Thiokohlensäure und Carbamidsäure

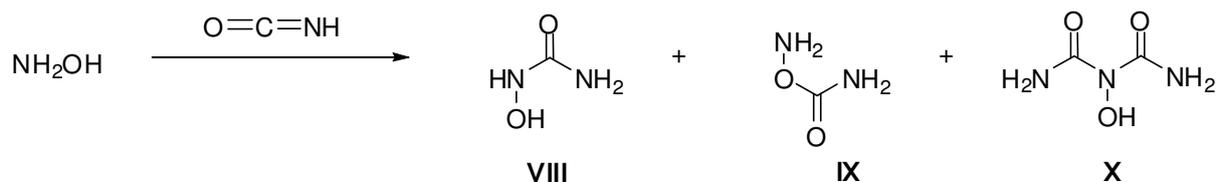
Von besonderem Interesse für die Synthese von Hydroxyharnstoffen sind in diesem Zusammenhang die stabilen Derivate der Cyansäure bzw. der Iso-cyansäure\*. Durch die nukleophile Addition von Hydroxylamin an Isocyan-säure erhält man als Hauptprodukte im Verhältnis von 2:1 Hydroxyharnstoff **VIII** und den entsprechenden Isohydroxyharnstoff **IX**.<sup>26</sup> Als Nebenprodukt entsteht u.a. 3-Hydroxybiuret **X** (Schema 8).<sup>38,56</sup>

\* Die Cyansäure tritt in zwei tautomeren Formen auf, wobei sie überwiegend als Isocyansäure vorliegt:



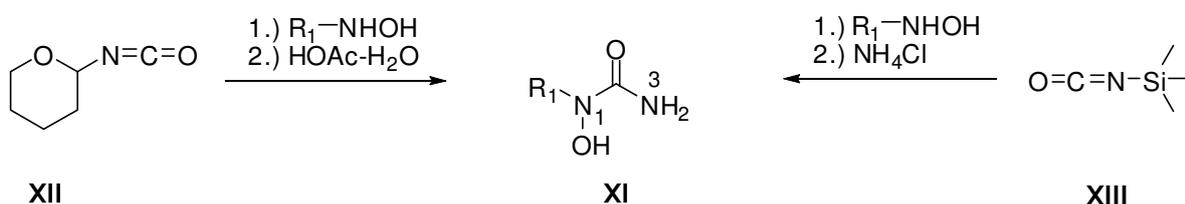
Die Darstellung der Isocyansäuresalze kann auch in Form der Cyansäuresalze erfolgen, da in den Alkalisalzen das Anion mesomeriestabilisiert vorliegt:





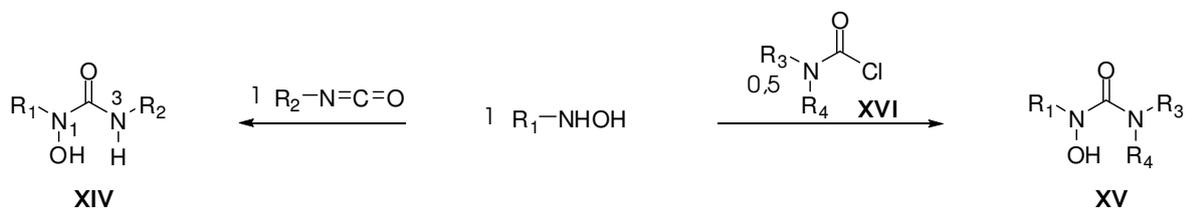
Schema 8: Reaktion von Isocyanensäure mit Hydroxylamin

Bessere Ausbeuten  $O,N^3$ -unsubstituierter Hydroxyharnstoffe **XI** erhält man allerdings durch den Einsatz  $N$ -geschützter Isocyanate wie Tetrahydro-2*H*-pyranyl-2-isocyanat **XII** oder Trimethylsilyl(TMS)-Isocyanat **XIII** (Schema 9).<sup>57-60</sup>



Schema 9: Darstellung  $O$ -unsubstituierter Hydroxyharnstoffe aus  $N$ -geschützten Isocyanaten

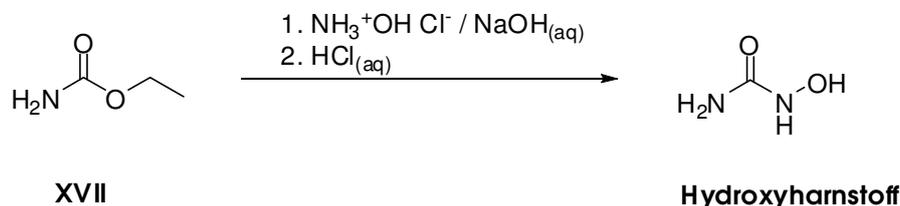
Schema 10 zeigt die Synthese  $N^3$ -monoalkylierter Hydroxyharnstoffderivate **XIV** und  $N^3$ -dialkylierter Hydroxyharnstoffe **XV** aus substituierten Hydroxylaminen und Isocyanaten bzw. Carbamoylchloriden. Nukleophile Addition von  $O$ -substituierten Hydroxylaminen an Isocyanate führt über eine Monoacylierung zu  $N$ -diacylierten Produkten. Der Einsatz stöchiometrischer Mengen Isocyanat ermöglicht jedoch eine selektive Monoacylierung.<sup>61,62</sup> Die Umsetzung reaktiver Carbamidsäurechloride **XVI** zu selektiv am Stickstoff acylierten Derivaten **XV** erfordert hingegen einen 100%igen Überschuss an  $N$ -monosubstituiertem Hydroxylamin.<sup>63</sup>



$\text{R}_1, \text{R}_2, \text{R}_3, \text{R}_4 = \text{Alkyl, Aryl}$

Schema 10: Darstellung  $N^3$ -mono- und  $N^3$ -dialkylierter Hydroxyharnstoffe

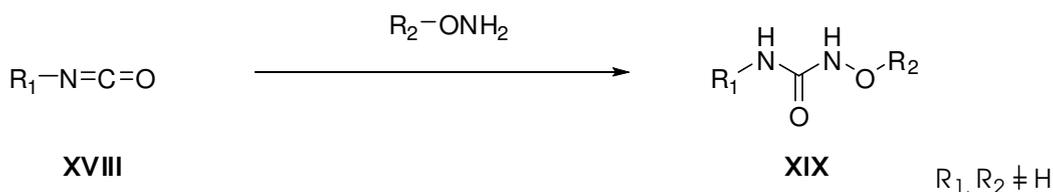
Ähnlich wie die Darstellung *O*-unsubstituierter Hydroxamsäuren aus Carbon säurealkylestern<sup>64,65</sup> gelingt auch die von *Deghenghi* beschriebene Synthese von Hydroxyharnstoff aus Carbaminsäureethylester **XVII** (Schema 11).<sup>66</sup>



Schema 11: Carbaminsäureethylester als Edukt zur Synthese von Hydroxyharnstoff

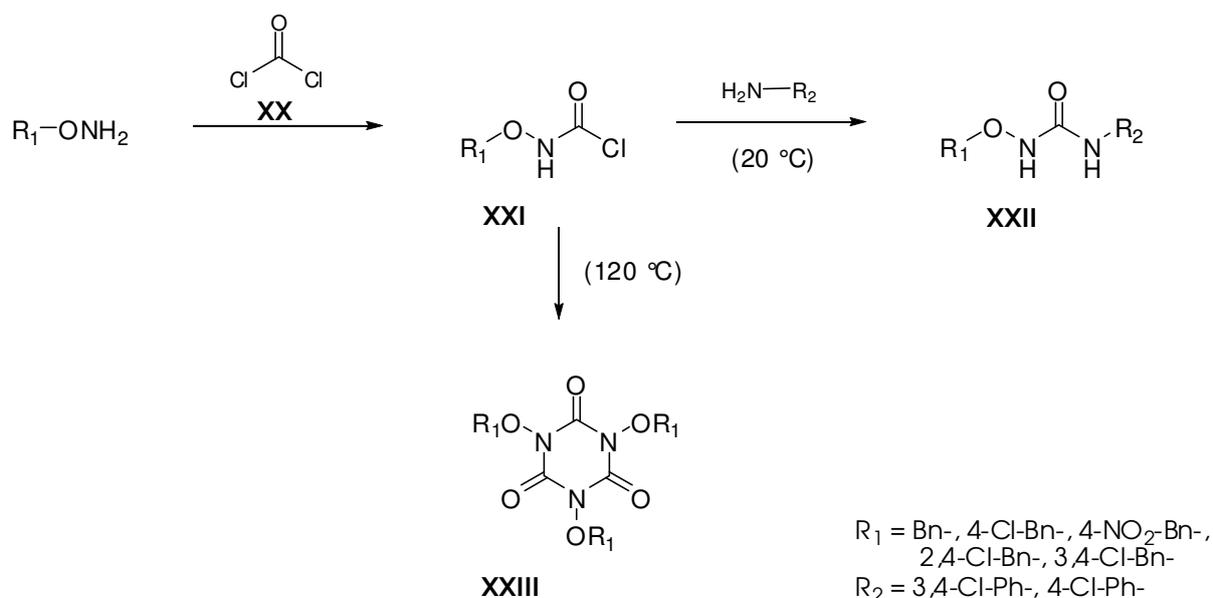
## 2.2.2 Synthese *O*-substituierter (Ar)Alkoxyharnstoffe

Für die Darstellung *O*-substituierter (Ar)Alkoxyharnstoffe **XIX** ist die am häufigsten angewandte Methode die nukleophile Addition eines *O*-substituierten Hydroxylamins an Alkyl- oder Arylisocyanat **XVIII** (Schema 12).



Schema 12: Darstellung *O*-substituierter Hydroxyharnstoffe aus Isocyanaten

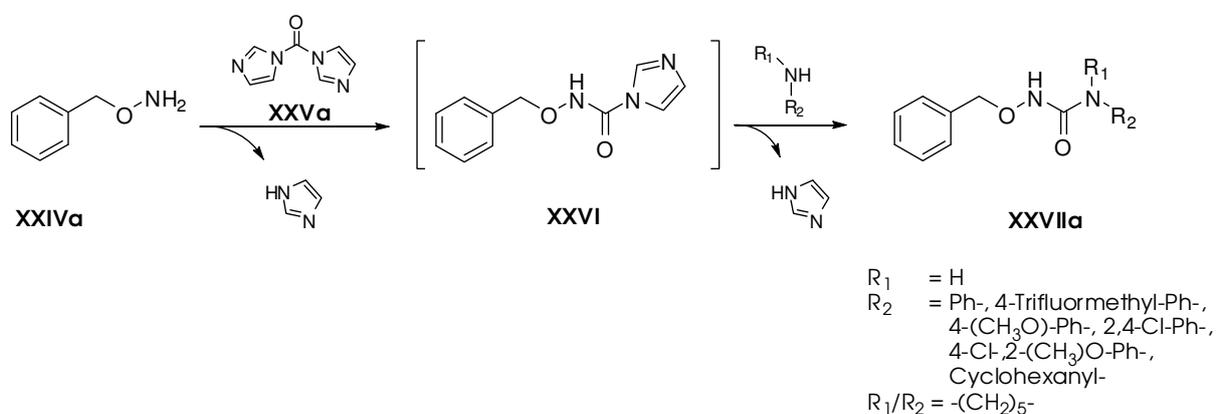
Durch Reaktion *O*-substituierter Hydroxylamine mit einem großen Überschuß Phosgen **XX** erhält man nach literaturbekannter Vorschrift bei einer Reaktionstemperatur von 20 °C Kohlensäure-(*N*-alkoxyamid)chloride **XXI**.<sup>67</sup> Die Aralkoxyharnstoffe **XXII** können anschließend durch Zugabe verschiedener Aminkomponenten gewonnen werden. Erhitzt man hingegen den Reaktionsansatz auf 120 °C, kommt es durch intermolekulare Zyklisierung von drei Molekülen **XXI** zur Bildung 1,3,5-alkoxysubstituierter Isocyanursäurederivate **XXIII** (Schema 13).



Schema 13: Phosgen als Acylierungsreagenz

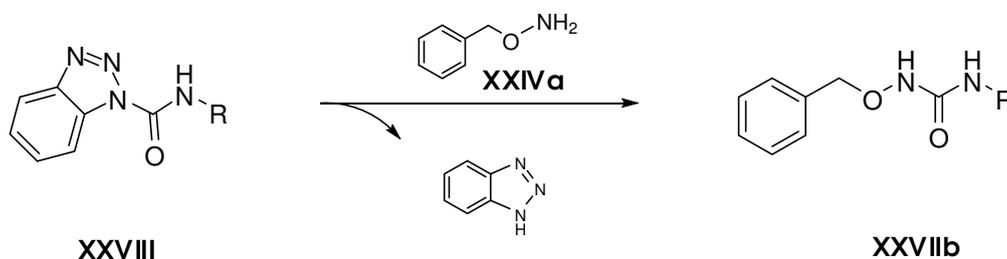
Versetzt man Phosgen in Gegenwart von Kaliumacetat mit zwei Äquivalenten O-substituiertem Hydroxylamin, so kommt es ohne Erwärmen des Reaktionsansatzes direkt zur Ausbildung symmetrisch substituierter *N,N'*-Dialkoxy- oder *N,N'*-Diaryloxyharnstoffe.<sup>68</sup>

Die hohe akute Toxizität und der gasförmige Aggregatzustand sprechen jedoch für den Ersatz von Phosgen durch die reaktiven Phosgenanaloge 1,1'-Carbonyldiimidazol (CDI) oder 1,1'-Carbonyl-di-1,2,4-triazol (CDT). *Romine und Mitarbeiter* konnten auf diese Weise den Aralkoxyharnstoff **XXVIIa** durch Umsetzung des entsprechenden Amins mit dem aus O-Benzylhydroxylamin **XXIVa** und CDI **XXVa** gebildeten Imidazolid **XXVI** gewinnen (Schema 14).<sup>69</sup>



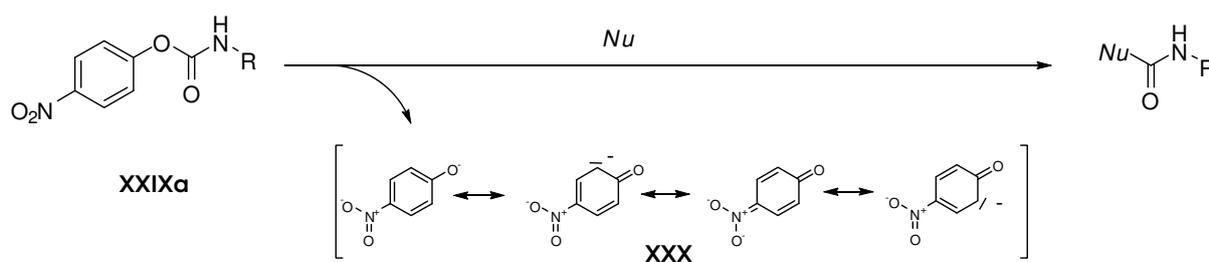
Schema 14: CDI als Kupplungsreagenz zur Darstellung von Aralkoxyharnstoffen

Als Erweiterung der zuvor beschriebenen Azolid-Kupplung kann die Darstellung von *O*-substituierten Aralkoxyharnstoffen **XXVIIb** (Kapitel 2.1.2) durch Hydroxylaminolyse von *N*-(1-Benzotriazolcarbonyl(Btc))aminocarbonsäureamiden **XXVIII** (Schema 15) aufgefasst werden.<sup>55</sup>



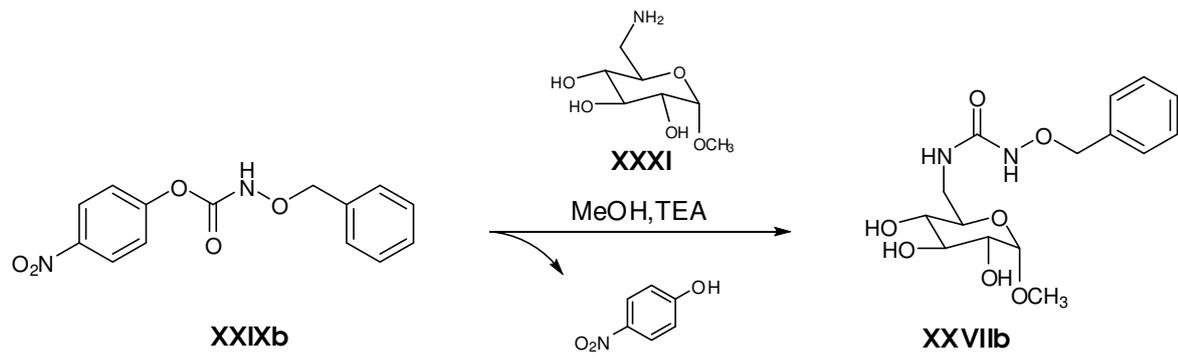
Schema 15: *N*-(Btc)-aminocarbonsäureamide als Acylierungsreagenzien

Während Carbamate traditionell effektive Schutzgruppen für Amine und Hydroxylamine sind<sup>70</sup>, stellen *O*-Phenylcarbamate wie z.B. 4-Nitrophenylcarbamate **XXIXa** reaktive Kohlensäurederivate dar: Der Elektronenzug der Nitrogruppe führt durch den mesomeren Effekt zu einer starken Polarisierung des Carbonyl-Kohlenstoffatoms und nach Angriff eines Nucleophils kommt es zum leichten Austritt des mesomeriestabilisierten 4-Nitrophenolat-Anions **XXX** (Schema 16).



Schema 16: Austritt des mesomeriestabilisierten Anions nach Angriff eines Nucleophils

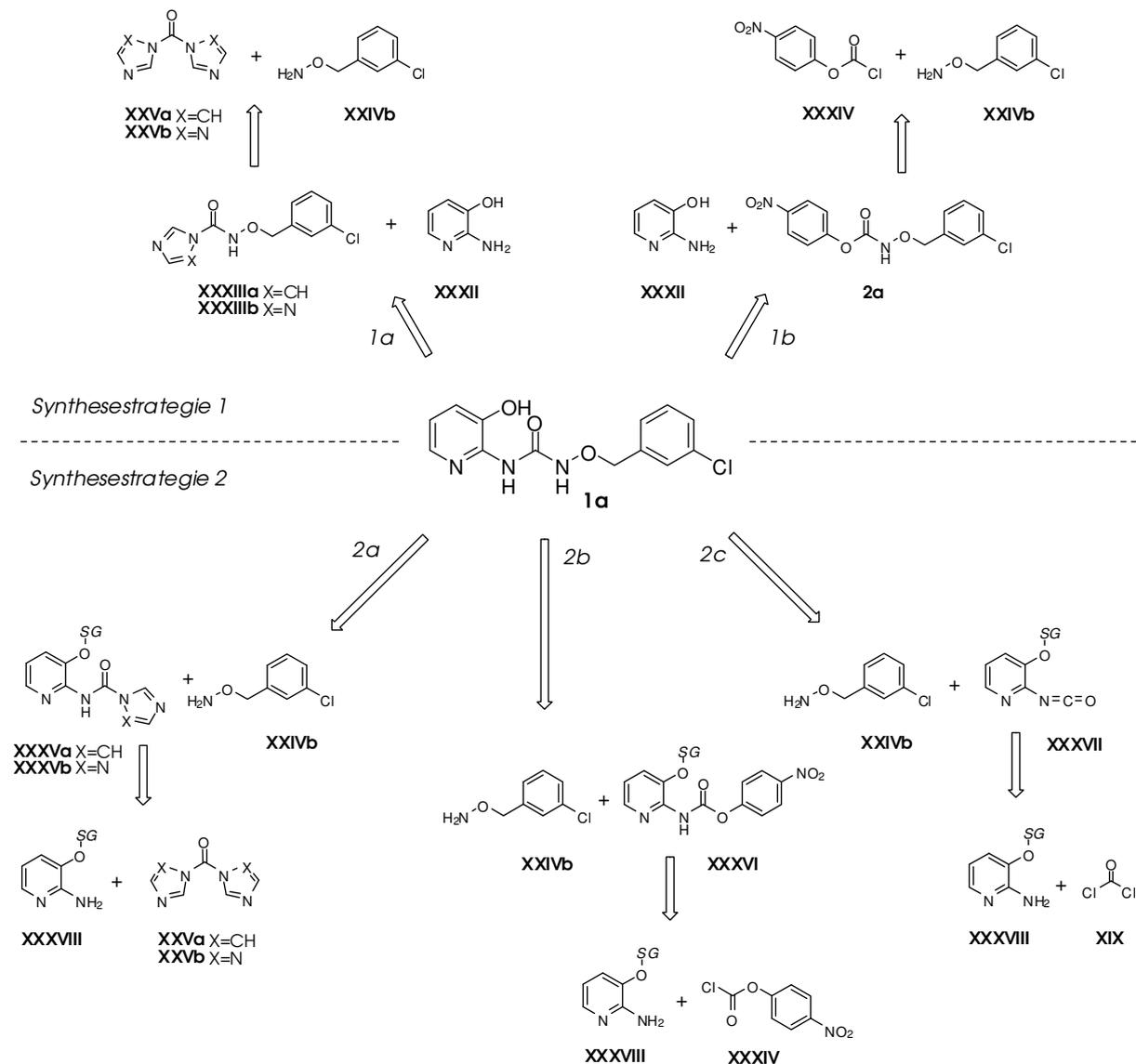
Als Vorteil dieser Acylierungsreagenzien gegenüber anderen Acylierungsreagenzien beschreiben verschiedene Arbeitsgruppen eine einfach durchführbare, selektive *N*-Acylierung von *O*-ungeschützten Aminozuckern zu den entsprechenden Harnstoffen.<sup>71,72</sup> King und Mitarbeitern gelang auf diese Weise die direkte Synthese des *O*-Benzylgeschützten Aralkoxyharnstoffs **XXVIIb** aus 4-Nitrophenyl (benzyloxy)carbamate **XXIXb** und dem Aminozucker **XXXI** (Schema 17).<sup>73</sup>



Schema 17: Synthese von Aralkoxyharnstoffen aus reaktiven Carbamaten

## 2.3 Syntheseplanung

Aus retrosynthetischer Sicht ergaben sich für die Darstellung der Zielverbindung **1a** zwei grundsätzliche Synthesestrategien (Schema 18):



Schema 18: Retrosynthetische Betrachtung der Zielverbindung

Demnach sollte sowohl 3-Hydroxy-2-aminopyridin **XXXII** (Synthesestrategie 1) als auch *O*-(3-Chlorbenzyl)hydroxylamin **XXIVb** (Synthesestrategie 2) als nukleophile Startkomponente für die Synthese der Zielverbindung **1a** geeignet sein. Da bei der Synthese idealerweise auf den Einsatz von Schutzgruppen verzichtet werden sollte, ist Synthesestrategie 2 nicht geeignet: da die

Hydroxylfunktion in Position 3 des Pyridins ausschließlich Phenolcharakter und nicht wie bei 2- und 4-Hydroxypyridin hauptsächlich die Eigenschaften eines amidischen Sauerstoffs besitzt (Abb. 17)<sup>74</sup>, ist neben der heterozyklischen Aminfunktion auch die phenolische Hydroxylgruppe als Nukleophil für Acylierungsreaktionen zugänglich.

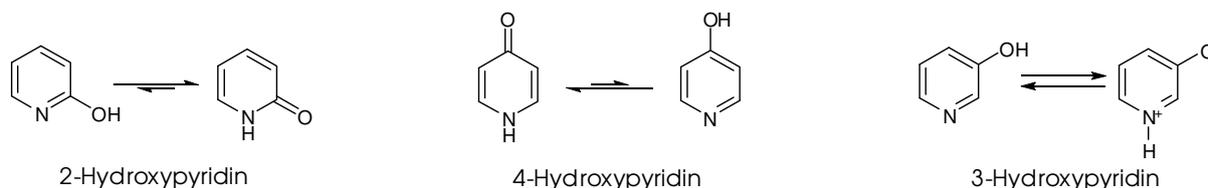
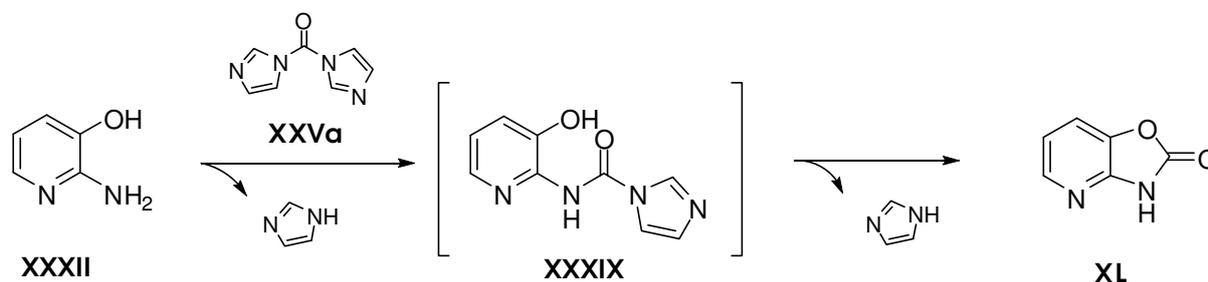


Abb. 17: Intramolekulare Reaktionen der Hydroxypyridine

Die Umsetzung von 3-Hydroxy-2-aminopyridin **XXXII** mit den häufig in der Synthese von Harnstoffderivaten angewandten Reagenzien CDI **XXVa** (Schema 19) und 4-Nitrophenylchlorameisensäureester (Kapitel 2.2.2) führt daher über eine zyklisierende Carbonylierung zu Oxazolo(4,5-b)pyridin-2(3H)-on **XL**.<sup>75,†</sup>



Schema 19: Intramolekulare zyklisierende Carbonylierung von 3-Hydroxy-2-aminopyridin

Die Synthese der Azolide **XXXVa,b**, des 4-Nitrophenylcarbamat **XXXVI** und des Isocyanats **XXXVII** sowie deren Umsetzung mit *O*-(3-Chlorbenzyl)hydroxylamin **XIVb** (Schema 18) kann demzufolge nur in Gegenwart phenolischer Schutzgruppen erfolgen. Die Synthesestrategie 2 wurde deshalb für die weitere Synthesepanung vernachlässigt.

Erfolgversprechend hingegen erschien unter diesen Gesichtspunkten die Synthese der Zielverbindung **1a** über ein reaktives Azolid **XXXIIIa** oder **XXXIIIb**

† Diese Zyklisierung wurde im Rahmen der Synthese von **XL** in Kapitel 4.1.1 beobachtet.

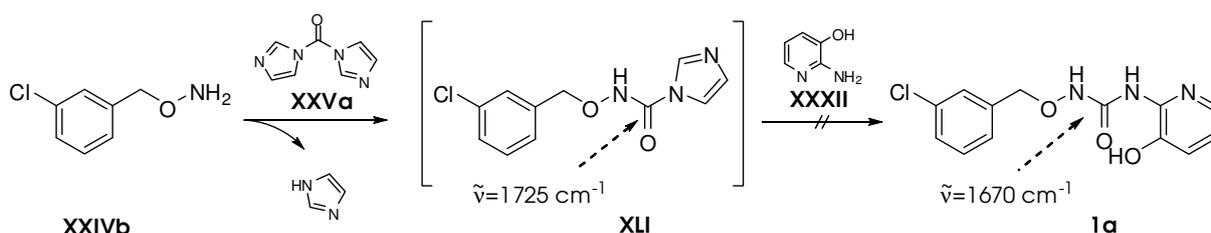
(Synthesestrategie *1a*, Schema 18) oder das 4-Nitrophenylcarbammat **2a** (Synthesestrategie *1b*, Schema 18).

Vorteile für die im Arbeitskreis Kurz vielfach erfolgreich angewandte Acylierungsmethode mit den Carbonyl-bisazolen CDI und CDT<sup>76,77</sup> sind die Möglichkeit einer Eintopfsynthese sowie die einfache Abtrennung der austretenden Azole durch Ausschütteln mit verdünnter Salzsäure (Imidazol) oder durch Filtration und anschließender Extraktion mit Wasser (1,2,4-Triazol).

Vielversprechend ist auch das aus 4-Nitrophenylchlorameisensäureester **XXXIV** und *O*-(3-Chlorbenzyl)hydroxylamin **XXIVb** erhaltliche 4-Nitrophenylcarbammat **2a** (Synthesestrategie *1b*, Schema 18), das als selektives Acylierungsreagenz für Amine in Gegenwart alkoholischer Funktionen bekannt ist (Kapitel 2.2.2)<sup>73</sup>. Darüber hinaus ist *p*-Nitrophenol als Abgangsgruppe mit einem  $pK_a$ -Wert von 7,15<sup>(78)</sup> durch Extraktion mit einer Base gut aus dem Reaktionsansatz zu entfernen.

## 2.4 Praktische Versuche zur Synthesestrategie *1a*

Der Versuch der Darstellung von Verbindung **1a** erfolgte zunächst in Anlehnung an *Romine und Mitarbeiter* über das Imidazolid-Intermediat **XLI** (Schema 20).<sup>69</sup> Dafür wurde CDI **XXVa** in THF suspendiert und unter Eiskühlung eine äquimolare Menge *O*-(3-Chlorbenzyl)hydroxylamin **XXIVb** hinzuge tropft. Die Ausbildung des gewünschten Imidazolid-Intermediats **XLI** konnte direkt nach Zugabe von **XXIVb** infrarotspektroskopisch durch das Auftreten einer Carbonyl-Valenzschwingung bei einer Wellenzahl von  $1725\text{ cm}^{-1}$  bestätigt werden. Nach 30 Minuten Rühren bei Raumtemperatur wurde 3-Hydroxy-2-aminopyridin **XXXII** hinzugefügt und weitere 12 Stunden gerührt.



Schema 20: Versuch zur Synthese von *1a* aus dem Imidazolid **XLI**

Im Vergleich zur beschriebenen Umsetzung des Imidazolid-Derivats **XXVI** mit verschiedenen Aminen (Schema 14, Kapitel 2.2.2) konnte das Imidazolid **XLI** aufgrund der geringen Nukleophilie von 3-Hydroxy-2-aminopyridin **XXX** nicht erfolgreich zu **1a** umgesetzt werden. So konnte weder nach 18 Stunden Rühren bei Raumtemperatur noch nach weiteren 6 Stunden Rühren in der Siedehitze im IR-Spektrum die für den Aralkoxyharnstoff **1a** bei einer Wellenzahl von etwa  $1670\text{ cm}^{-1}$  erwartete Carbonyl-Valenzschwingung nachgewiesen werden. Auch eine analoge Reaktion mit CDT als Acylierungsreagenz führte nicht zum Produkt **1a**.

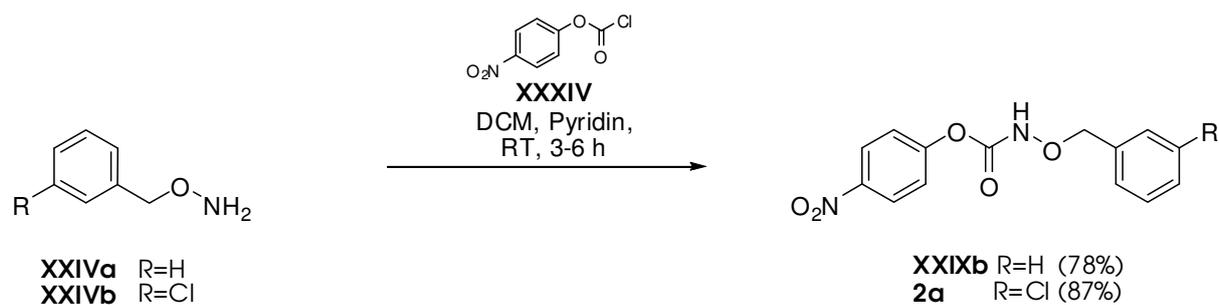
## 2.5 Praktische Versuche zur Synthesestrategie *1b*

### 2.5.1 Synthese von 4-Nitrophenyl ((3-chlorbenzyl)oxy)-carbammat

Für die Synthese der reaktiven 4-Nitrophenylcarbamate ist die Umsetzung von *O*-(3-Chlorbenzyl)hydroxylamin **XXIVb** mit 4-Nitrophenylchlorameisensäureester **XXXIV** in Anlehnung an eine Vorschrift von *King* (siehe Kapitel 2.2.2) gut geeignet.<sup>73</sup> Für die Umsetzung von *O*-Benzylhydroxylamin **XXIVa** mit 4-Nitrophenylchlorameisensäureester **XXXIV** beschrieb *King* eine Ausbeute von 71% nach 24 Stunden rückfließendem Erhitzen unter Schutzgasatmosphäre.

In Anbetracht der ausgeprägten Carbonylreaktivität des eingesetzten Chloroformiats erschien es fragwürdig, ob eine vollständige Umsetzung zum gewünschten Carbamat tatsächlich erst nach Erhitzen des Reaktionsansatzes über 24 Stunden erfolgt.

In einem orientierenden Versuch konnte das von *King* dargestellte 4-Nitrophenylcarbammat **XXIXb** bereits nach nur 6 Stunden unter Rühren bei Raumtemperatur ohne den Einsatz einer Schutzgasatmosphäre in einer guten Ausbeute von 78% gewonnen werden (Schema 21).



Schema 21: Synthese der 4-Nitrophenylcarbamate XXIXb und **2a**

In einer Reaktionszeit von 3 Stunden wurde so auch das bisher unbekannte 4-Nitrophenylcarbammat **2a** in einer sehr guten Ausbeute von 87% dargestellt.

## 2.5.2 Eigenschaften von 4-Nitrophenyl ((3-chlorbenzyl)oxy)-carbammat

Das dargestellte 4-Nitrophenylcarbammat **2a** ist eine farblose, kristalline Verbindung, die sich über einen Zeitraum von zwei Jahren bei Raumtemperatur als lagerbeständig erweist.

Im Infrarotspektrum von Verbindung **2a** erkennt man neben einer ausgeprägten N–H-Valenzschwingung im Wellenzahlenbereich von 3200-3300  $\text{cm}^{-1}$  eine intensive Absorptionsbande der Carbonylfunktion bei 1720-1740  $\text{cm}^{-1}$ . Darüber hinaus sind sowohl aromatische als auch aliphatische C–H-Valenzschwingungen (2900-3100  $\text{cm}^{-1}$ ) deutlich sichtbar (Abb. 18).

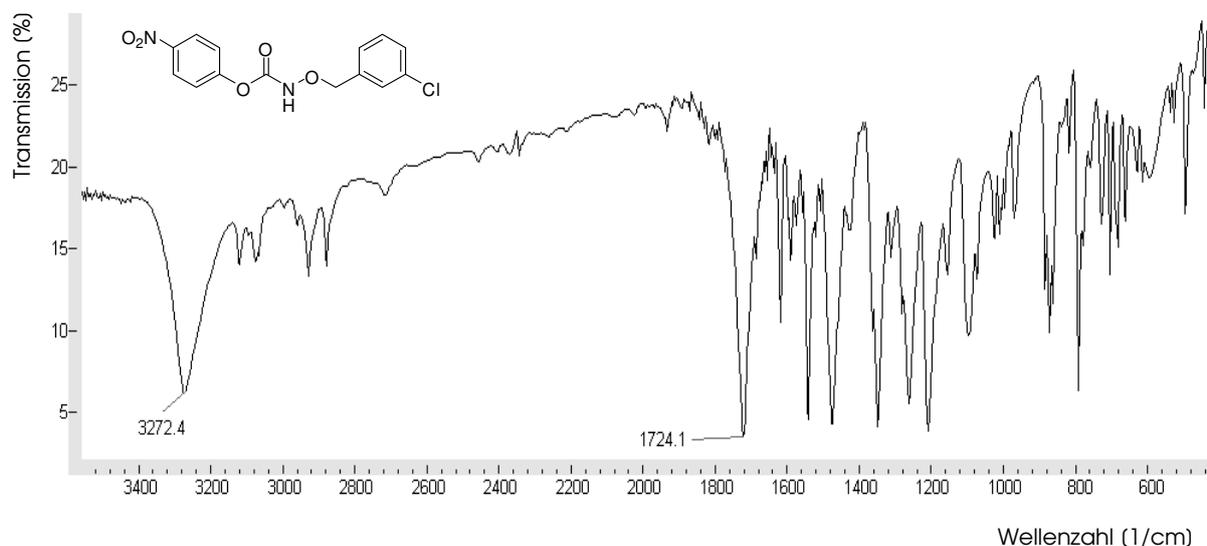


Abb. 18: IR-Spektrum der Verbindung **2a**

Die  $^1\text{H-NMR}$ -spektroskopische Untersuchung von Verbindung **2a** (Abb. 19) läßt neben dem Signal der benzylichen  $\text{CH}_2$ -Protonen, das als Singulett bei einer Verschiebung von  $\delta=4,8$  ppm auftritt, ein sehr breites N-H-Signal bei  $\delta=7,7$  ppm sowie die Resonanz der aromatischen Protonen im Bereich von  $\delta=7-9$  ppm erkennen. Hervorgehoben sind die für para(p)-substituierte Aromaten typischen symmetrischen Signal-Aufspaltungen höherer Ordnung. Das AA'BB'-System entsteht durch die Kopplung der vier chemisch ähnlichen Wasserstoffatome ( $\text{Ha}, \text{a}'$  und  $\text{Hb}, \text{b}'$ ) des p-substituierten Aromaten.

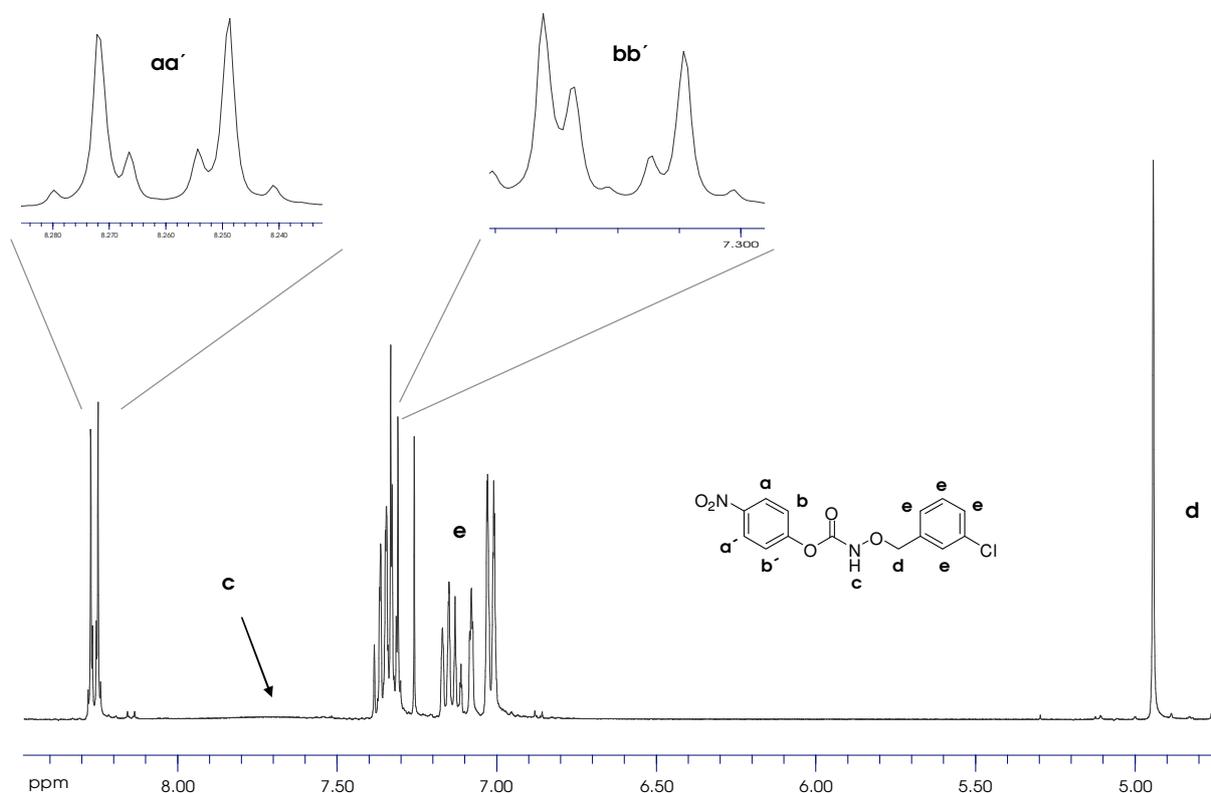
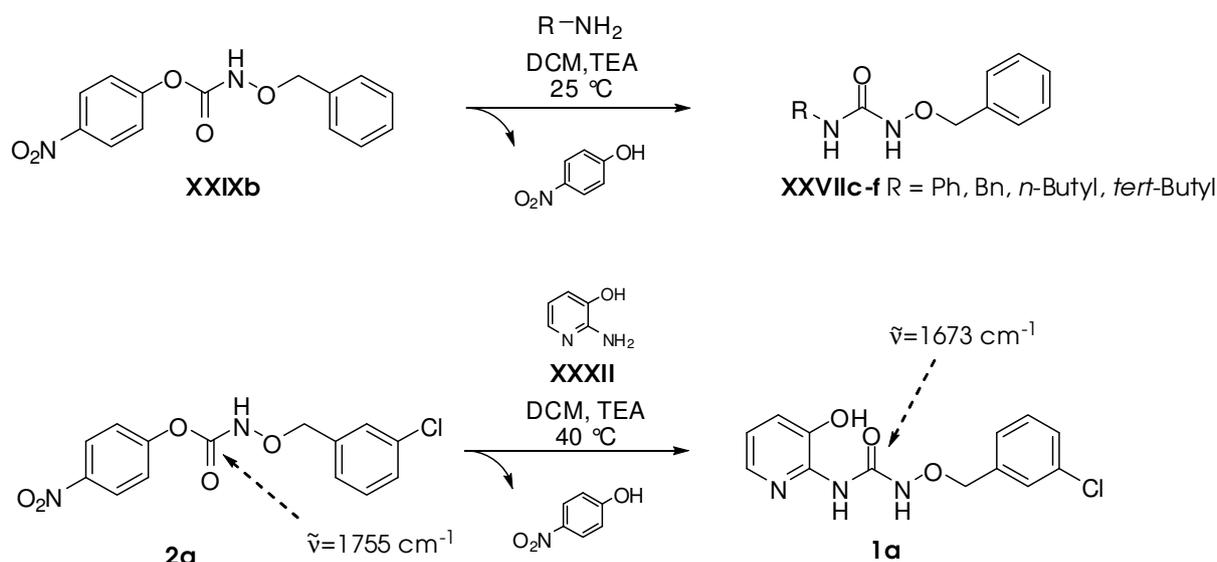


Abb. 19: Ausschnitt des  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrums der Verbindung **2a**

### 2.5.3 Synthese von *N*-((3-Chlorbenzyl)oxy)-*N'*-(3-hydroxypyridin-2-yl)harnstoff

Im Gegensatz zu der von King beschriebenen Synthese der Aralkoxyharnstoffe **XXXVIIc-f**<sup>73</sup> verlief die Darstellung des Aralkoxyharnstoffs **1a** aus dem 4-Nitrophenylcarbammat **2a** mit 3-Hydroxy-2-aminopyridin **XXXII** in Dichlormethan in Gegenwart von Triethylamin bei Raumtemperatur erfolglos (Schema 22). Eine Umsetzung mit dem hinsichtlich seiner Nukleophilie abgeschwächten,

amphoteren Reagenz **XXXII** zum gewünschten Produkt **1a** gelang erst unter Rückflussbedingungen (Schema 22).



Schema 22: Reaktionen mit 4-Nitrophenylcarbamaten

Die infrarotspektroskopische Reaktionskontrolle zeigte nach 15 Stunden Erhitzen neben der Carbonyl-Valenzschwingung des Aralkoxycarbamats **2a** ( $1755 \text{ cm}^{-1}$ ) eine bathochrom verschobene Carbonyl-Absorptionsbande bei einer Wellenzahl von  $1673 \text{ cm}^{-1}$ , die dem Aralkoxyharnstoff **1a** zugeordnet werden kann (Schema 22, Abb. 20).

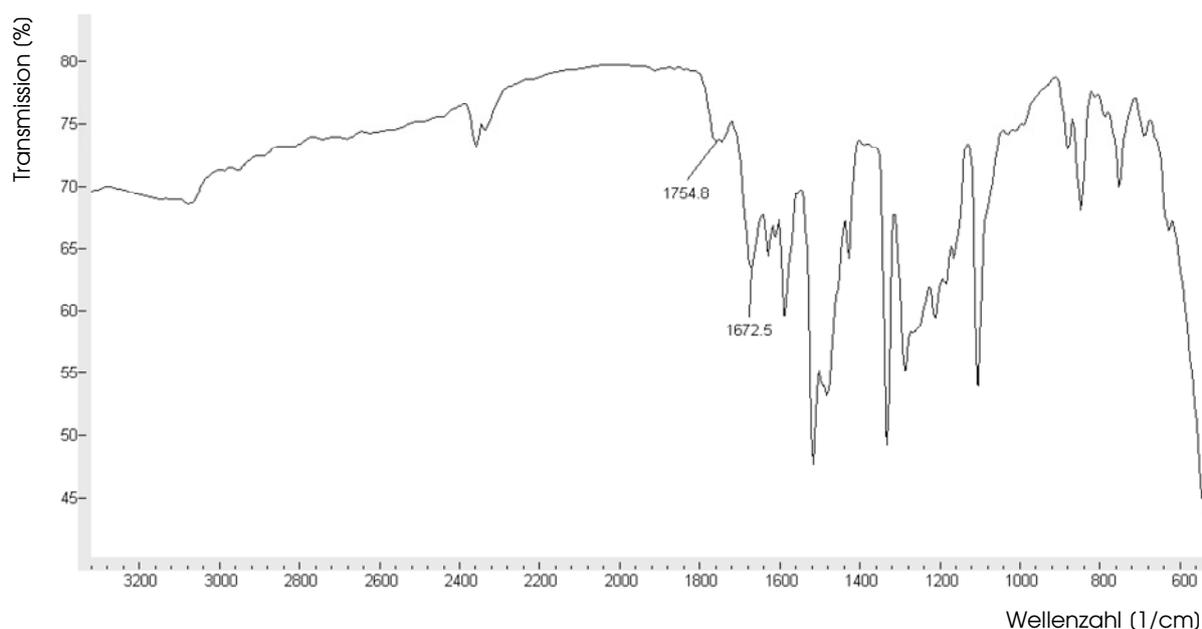


Abb. 20: Infrarotspektroskopische Reaktionskontrolle (Film)

Die dünnschichtchromatographische Reaktionskontrolle zeigte als Hinweis auf eine erfolgreiche Umsetzung das Auftreten von zwei Reaktionsprodukten: neben dem polaren Aralkoxyharnstoff ( $R_f$ -Wert bei 0,3)<sup>†</sup> konnte das bei Betrachtung unter Tageslicht zitronengelb erscheinende Nucleofug 4-Nitrophenol ( $R_f$ -Wert bei 0,6) identifiziert werden. Eine fast vollständige Umsetzung der vereinigten Reaktanden erfolgte erst nach ca. 30 Stunden. Führt man die Reaktion nicht in Dichlormethan (DCM), sondern in Tetrahydrofuran (THF) ebenfalls unter Rückfluss durch, kann eine annähernd vollständige Umsetzung nach ca. 24 Stunden beobachtet werden. Der Einsatz des höher siedenden Toluens als Lösungsmittel (Sdp.: 110 °C) hingegen führt bei gleichbleibender Ausbeute von 50% nicht zu einer weiteren Verkürzung der Reaktionszeit.

Da in unserem Arbeitskreis Synthesen Mikrowellen-unterstützt erfolgreich durchgeführt werden konnten<sup>79-81</sup>, erschien es interessant, die zuvor beschriebene, konventionelle Synthese auf eine Mikrowellen-unterstützte Methode zu übertragen. Tatsächlich konnten Versuchsbedingungen entwickelt werden, die in einer Reaktionszeit von nur 25 Minuten zum gewünschten Produkt führten (Experimenteller Teil, Kapitel 9.2).

Obwohl dünnschichtchromatographisch eine fast vollständige Umsetzung zu **1a** detektiert wurde, konnte der gewünschte Aralkoxyharnstoff konventionell nur in 50%iger und Mikrowellen-unterstützt in 59%iger Ausbeute gewonnen werden. Die moderaten Ausbeuten können darauf zurückgeführt werden, dass der dargestellten Aralkoxyharnstoffe in organischen sowie in wässrigen Lösungsmitteln eine geringe Löslichkeit aufweist und schon bei der Aufarbeitung ausfällt. Um die Ausbildung des Niederschlags während der Extraktion mit gesättigter Natriumhydrogencarbonat( $\text{NaHCO}_3$ )-Lösung zu verringern, erfolgte die Aufarbeitung in viel (für eine Ansatzgröße von 1 mmol etwa 50 mL) warmen Dichlormethan.

Sofern das schwerlösliche Reaktionsprodukt nach Trocknen und Abfiltrieren der organischen Phase nicht direkt aus dem Filtrat auskristallisierte, konnte

---

<sup>†</sup> Elutionsmittel: Hexan-Ethylacetat (7:3); Träger: Kieselgel

durch leichtes Konzentrieren der Lösung oder die Zugabe unpolarer Lösungsmittel wie z. B. Hexan die Fällung initiiert werden. Das Reaktionsprodukt konnte aus viel heißem DCM, aus wenig heißem Dimethylformamid (DMF) unter Zusatz von kaltem THF oder aus heißem Ethanol umkristallisiert werden. Bevorzugt war die Umkristallisation aus dem leicht flüchtigen DCM.

#### 2.5.4 Eigenschaften von *N*-((3-Chlorbenzyl)oxy)-*N'*-(3-hydroxypyridin-2-yl)harnstoff

Der erhaltene Aralkoxyharnstoff **1a** ist ein amorpher, hellgrauer Feststoff. Er zeigt eine geringe Löslichkeit in organischen Lösungsmitteln und ist lagerstabil.

Infrarotspektroskopisch zeigt Verbindung **1a** die auch für Hydroxyharnstoffe typische Aufspaltung der Carbonyl-Valenzschwingung<sup>§</sup> im Bereich zwischen 1690-1660 cm<sup>-1</sup> (Abb. 22).<sup>38,82</sup> Darüber hinaus sind eine scharfe N-H-Valenzschwingung bei 3421 cm<sup>-1</sup> sowie eine breite O-H-Absorptionsbande über einen Bereich von 3200-3000 cm<sup>-1</sup> deutlich zu erkennen.

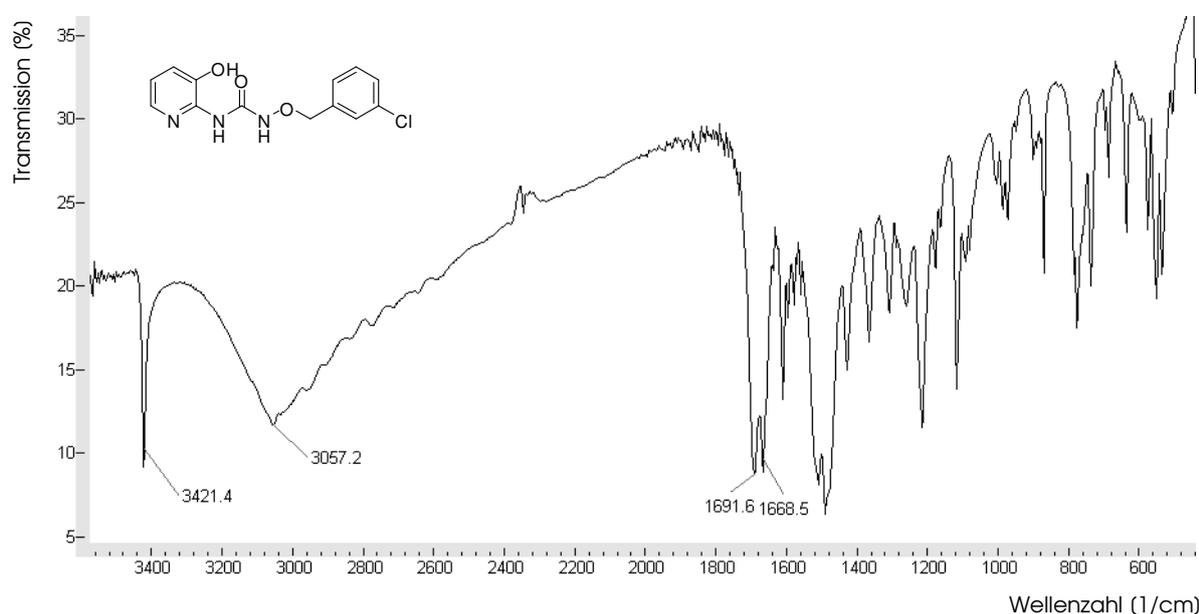
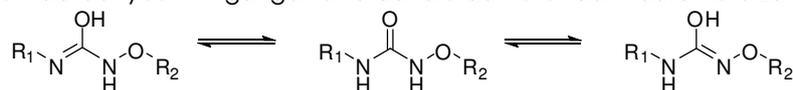


Abb. 21: Infrarotspektrum der Verbindung **1a** (KBr)

<sup>§</sup> Die verschiedenen Carbonylschwingungen sind auf die auftretenden Tautomere zurückzuführen:



Charakteristisch für Protonenresonanzspektren aromatischer und heteroaromatischer Ringsysteme sind *Fernkopplungen*. Die Protonen koppeln dabei über vier oder mehr Bindungen, wobei die Bindungsordnungen Einfluss auf die resultierenden Kopplungskonstanten ausüben (in Abb. 22 am Beispiel von Pyridin und Benzen gezeigt<sup>83</sup>).

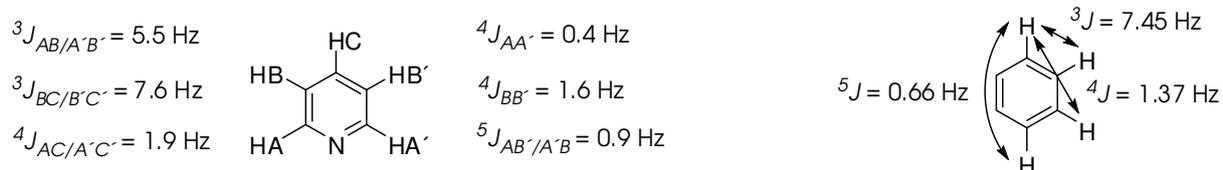


Abb. 22: Kopplungskonstanten von Pyridin und Benzen<sup>83</sup>

In dem in DMSO- $d_6$  vermessenen  ${}^1\text{H}$ -NMR-Spektrum von **1a** sind die im Bereich von  $\delta=7-9$  ppm auftretenden Resonanzen hervorgehoben, insbesondere die Signale der Pyridin-Protonen (**Ha**, **Hb** und **Hc**). Mit Kopplungskonstanten von  ${}^3J_{\text{Ha},\text{Hb}}=4,86 \text{ Hz}$  und  ${}^3J_{\text{Hb},\text{Hc}}=7,86 \text{ Hz}$  (**Hb**) sowie  ${}^4J_{\text{Hc},\text{Ha}}=1,31 \text{ Hz}$  und  ${}^3J_{\text{Hc},\text{Hb}}=7,88 \text{ Hz}$  (**Hc**) zeigen sie die für Pyridine charakteristischen Fernkopplungen (Abb. 22, Abb. 23). Die Kopplungskonstanten für das Signal des Protons **Ha** weichen mit  ${}^4J_{\text{Ha},\text{Hc}}=0,89 \text{ Hz}$  und  ${}^3J_{\text{Ha},\text{Hb}}=4,63 \text{ Hz}$  durch die p-ständige Hydroxylfunktion nur geringfügig von denen des unsubstituierten Pyridins ab.

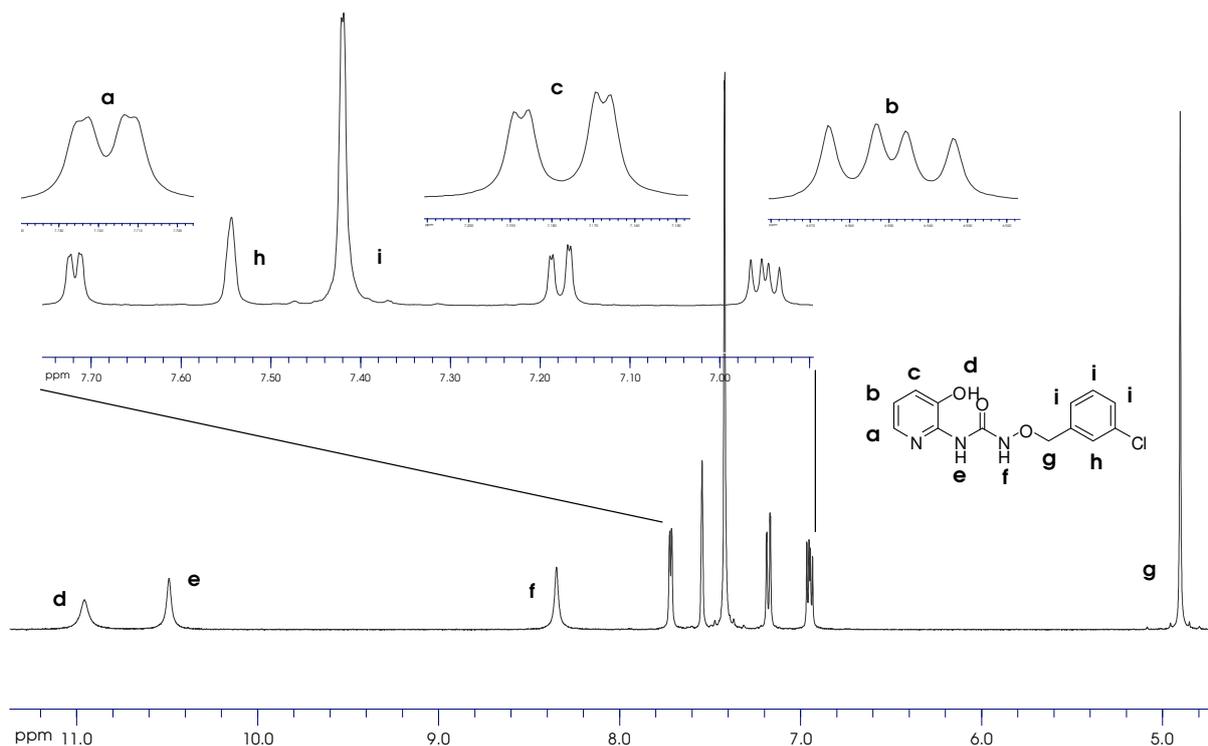


Abb. 23: Ausschnitt aus dem  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum des Aralkoxyharnstoffs 1a; Darstellung der Fernkopplungen

Die Tieffeldverschiebung der Protonen  $\text{H}_a$  und  $\text{H}_c$  lässt sich durch die Verteilung der Elektronendichte im Pyridin-Ringsystem (Abb. 24) erklären: die in ortho- und para-Position gebundenen Protonen sind durch den Elektronenzug des Stickstoffs im Vergleich zu dem Proton in meta-Position ( $\text{H}_b$ ) weniger stark gegen das äußere Magnetfeld  $B_0$  abgeschirmt.

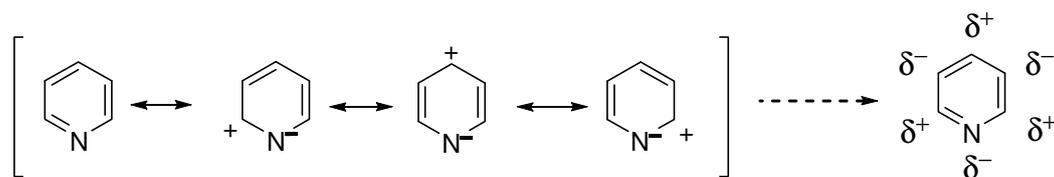


Abb. 24: Elektronenverteilung im Pyridin-Ringsystem

Ihre Signalaufspaltung in doppelte Dubletts grenzt die Pyridin-Protonen deutlich von den Protonen des 3-Chlorbenzylrestes ab, die als ein Dublett bei einer chemischen Verschiebung von  $\delta=7,42$  ppm und als ein Singulett bei  $\delta=7,54$  ppm auftreten.

Eine positive Farbreaktion mit ethanolischer 1%iger Eisen(III)-chlorid-Lösung bestätigte die Metallo-komplexierenden Eigenschaften und somit den Phenolcharakter der Hydroxylfunktion in Position 3.

#### 2.5.4.1 Mikrowellen-unterstützte Synthesen

Elektromagnetische Wellen, die in einem Frequenzbereich von 0,3-300 GHz auftreten, bezeichnet man als Mikrowellen (Abb. 25). Im Spektrum der elektromagnetischen Wellen sind Mikrowellen somit zwischen dem fernen Infrarot und Radiowellen einzuordnen.

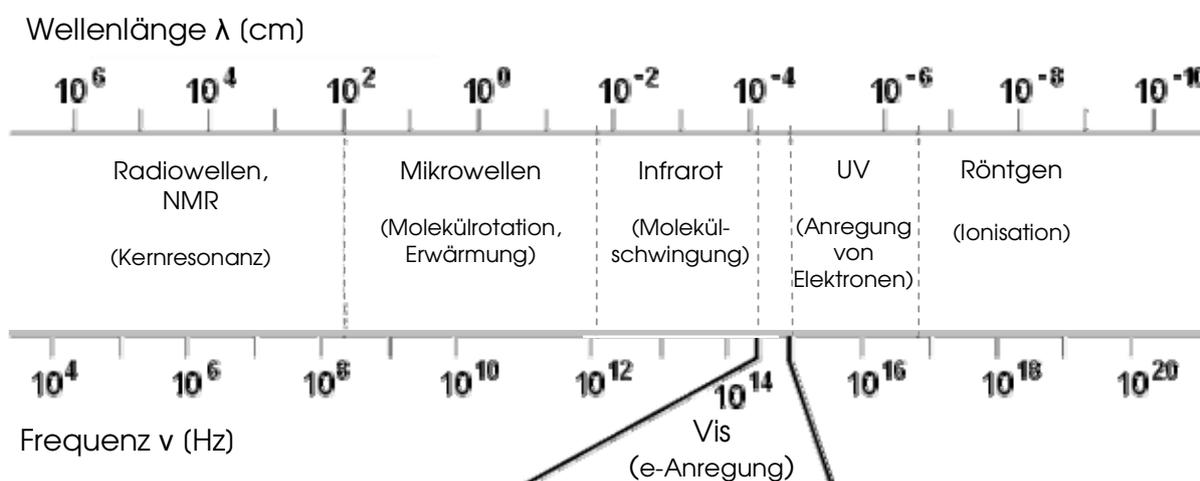


Abb. 25 Spektrum elektromagnetischer Wellen und ihre Wirkung auf Moleküle

Der Verlust von Wärme durch Konvektion führt bei traditionellen Heizmethoden (z.B. Ölbäder, Heizpilze) dazu, dass die angewandte Energie nicht effektiv auf den Reaktionsansatz übertragen werden kann. Mikrowellen-unterstützte Reaktionen hingegen zeigen durch eine direkte Erwärmung einen deutlich besseren Wirkungsgrad.

Durch Einstrahlung von Mikrowellen versuchen die vorhandenen Moleküle mit Dipolcharakter sich nach dem elektrischen Wechselfeld auszurichten. Es kommt zur Rotation der bestrahlten Moleküle. Bei diesem Vorgang gibt das Molekül einen Teil der zuvor absorbierten Energie wieder ab (*dielektrischer Verlust*) und es kommt zu einer Erwärmung des Reaktionsansatzes. Der Effekt

von Mikrowellenstrahlung ist folglich umso größer, je ausgeprägter das Dipolmoment der eingesetzten Moleküle ist.

Die ersten Mikrowellen-unterstützten Synthesen, über die *Gedye* und *Giguere* sowie *Majetich* im Jahr 1986 berichteten, wurden in gewöhnlichen Haushaltsmikrowellen durchgeführt.<sup>84,85</sup> Die Betriebsfrequenz dieser Art von Mikrowellengeräten entspricht mit 2,45 GHz (einer Wellenlänge von 12,24 cm) der Frequenz der modernen Geräte zur Durchführung chemischer Reaktionen. Während Haushaltsmikrowellen auf einem Multimodus-Bauprinzip beruhen, werden die Synthesegeräte jedoch nach einem Monomodus-Bauprinzip produziert (Abb. 26). In beiden Gerätetypen erzeugen Magnetrons die Mikrowellen.

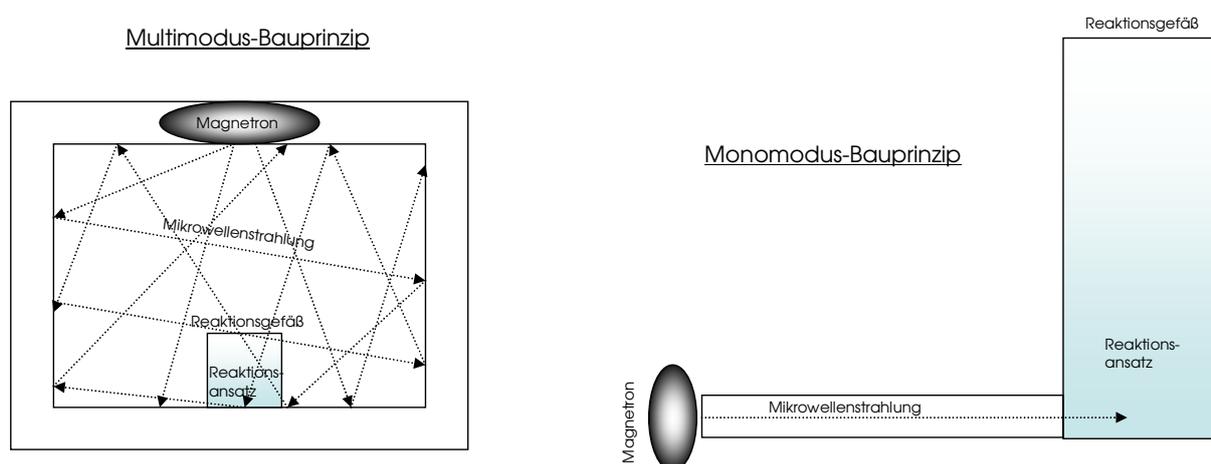


Abb. 26: Aufbau von Haushalts- und Synthesemikrowellenofen (modifiziert nach Kuhnert<sup>86</sup>)

Durch die direkte Bestrahlung des Reaktionsansatzes mit Mikrowellen einer bestimmten Wellenlänge können die Wechselwirkungen zwischen Probe und Mikrowellenfeld leicht kontrolliert und die Reaktionsbedingungen einfach optimiert werden. Es besteht weiterhin die Möglichkeit einer in-Prozess Kontrolle der Reaktionsparameter Druck, Temperatur und Leistung (Abb. 27).

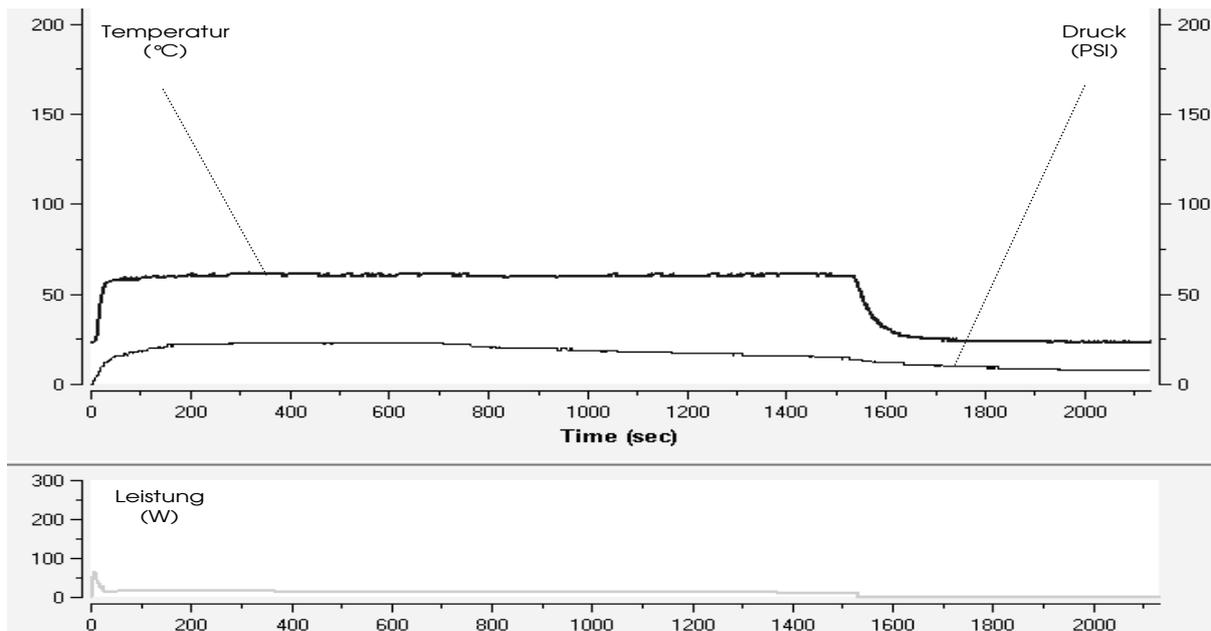


Abb. 27: Kontrolle der Reaktionsparameter Temperatur, Druck und Leistung während einer Mikrowellen-unterstützten Synthese

Ein eingebauter Magnetrührer sowie das homogene elektromagnetische Feld führen im Vergleich zu Synthesen in Haushaltsmikrowellen zu reproduzierbaren Ergebnissen. Darüber hinaus zeichnen sich Mikrowellen-unterstützte Synthesen oft durch hohe Ausbeuten, kurze Reaktionszeiten sowie durch das Auftreten weniger Nebenprodukte aus. Nach neusten Erkenntnissen<sup>86,87</sup> sind diese Resultate auf thermische/kinetische Effekte zurückzuführen, während in früheren Veröffentlichungen das Auftreten nicht-thermischer Effekte diskutiert wurde.

### 3 Untersuchungen zur *in vitro*-Aktivität

Die hergestellten Forschungssubstanzen wurden hinsichtlich ihrer Aktivität gegenüber *P. falciparum*, *T. cruzi* sowie *T. brucei* untersucht. Die praktische Durchführung der biologischen Testung erfolgte im LMPH (Laboratory for Microbiology, Parasitology and Hygiene, Belgien) in Zusammenarbeit mit der Arbeitsgruppe von Prof. Dr. Louis Maes.

#### 3.1 Material und Methoden

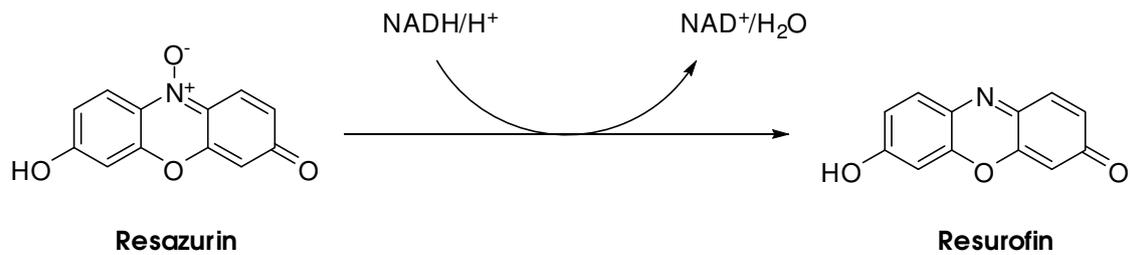
##### 3.1.1 Herstellung der Untersuchungslösungen

Die Untersuchungssubstanzen werden in DMSO in einer Konzentration von 20 mM gelöst. Es folgt eine serielle Verdünnung mit DMSO (zweifach oder vierfach). Um den zytotoxischen Effekt von DMSO in den Untersuchungslösungen zu minimieren, wird ein weiterer Verdünnungsschritt mit demineralisiertem Wasser durchgeführt. In den Untersuchungslösungen beträgt die DMSO-Konzentration weniger als 1%.

##### 3.1.2 Beschreibung der *in vitro*-Modelle

###### 3.1.2.1 Aktivitätsuntersuchungen an *T. brucei*

Für die Bestimmung der biologischen Aktivität gegenüber *T. brucei* wurde der Suramin-sensitive Squib 427-Stamm verwendet. *T. brucei* wird dafür in einem mit 10% FCS (*fetal calf serum*) versetzten Hirumi (HMI-9) Medium kultiviert.<sup>88</sup> Zur Durchführung der Aktivitätsuntersuchung werden auf einer 96-well-(Mikrotiter)-Platte in jedem well 10 µL der verdünnten Wirkstofflösung (64, 16, 4, 1 und 0,25 µM) mit 190 µL Parasitensuspension ( $7 \times 10^4$  Parasiten/mL) über drei Tage bei 37 °C inkubiert. **Resazurin** wird hinzugefügt und die Suspension weitere 24 Stunden bei 37 °C inkubiert, bevor das Parasitenwachstum fluorimetrisch über das aus Resazurin gebildete **Resorufin** ausgewertet wird ( $\lambda_{\text{ex}}$ (extinction)=550 nm,  $\lambda_{\text{em}}$ (emission)(em)=590 nm).



Schema 23: Umwandlung von Resazurin in Resurofin

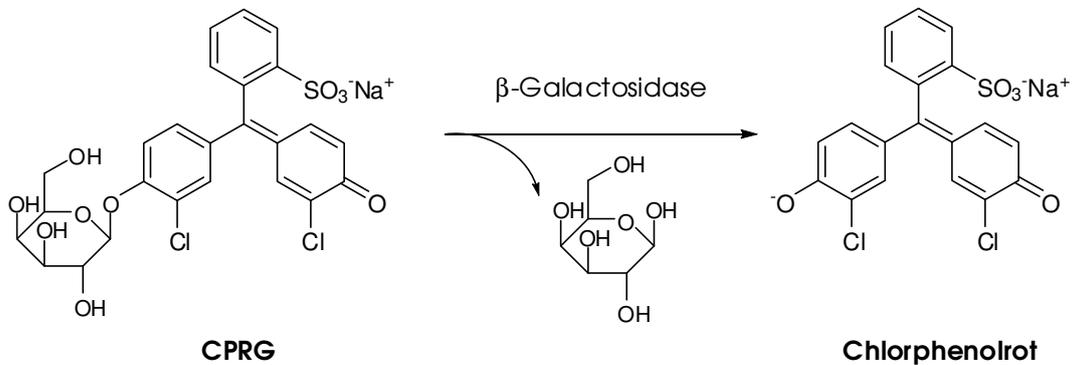
Da das von lebenden Zellen gebildete NADH Resazurin zum fluoreszierenden Resurofin reduziert (Schema 23), ist die Intensität der Fluoreszenz ein Maß für die Viabilität der parasitären Zellen. Je größer die Aktivität der untersuchten Verbindungen gegenüber *T. brucei* ist, desto geringer ist die Fluoreszenzintensität. Die Auswertung erfolgt dabei gegen Suramin ( $IC_{50}=0,12 \pm 0,07 \mu\text{M}$ ) als Standard.

### 3.1.2.2 Aktivitätsuntersuchungen an *T. cruzi*

Zur Untersuchung der Aktivität gegenüber *T. cruzi* wurde der  $\beta$ -Galactosidase exprimierende, Nifurtimox-sensitive Tulahuen CL2-Stamm verwendet. In Kultur gehalten wird dieser Stamm in MRC-5<sub>SV2</sub>-Zellen<sup>\*\*</sup>,<sup>89</sup> in MEM (*minimum essential medium*)<sup>90</sup>, dem 200 mM L-Glutamin, 16,5 mM NaHCO<sub>3</sub> und 5% FCS (*fetal calf serum*) hinzugefügt werden. Die Untersuchungen werden in 96-well-(Mikrotiter)Platten durchgeführt. Jedes well wird mit je 10  $\mu\text{L}$  der verdünnten Wirkstofflösungen und 190  $\mu\text{L}$  der MRC-5-Zellen-Parasiten-Suspension (bestehend aus  $2 \times 10^4$  Zellen/mL und  $2 \times 10^5$  Parasiten/mL) beschickt. Das Wachstum der Parasiten in den mit Wirkstoffen versetzten Untersuchungslösungen wird mit dem Zellwachstum unbehandelter, infizierter Zellen (100% Wachstum), sowie mit dem Wachstum nicht infizierter Zellen (0% Wachstum) verglichen. Die Inkubationszeit beträgt sieben Tage bei 37 °C unter einer 5%igen CO<sub>2</sub>-Atmosphäre. Die Parasitenlast wird anschließend nach *Bruckner und Mitarbeitern* durch Zugabe von Chlorphenolrot  $\beta$ -D-Galactopyranosid (CPRG) bestimmt (Schema 24).<sup>91</sup> Dafür wird zu jedem well 50  $\mu\text{L}$  einer Stammlösung aus 15,2 mg

<sup>\*\*</sup> Bei MRC-5<sub>SV2</sub>-Zellen handelt es sich um diploide Fibroblasten humaner Embryonen.

CPRG und 250  $\mu\text{L}$  des nichtionischen Detergens Nonidet® P40 (Nonylphenyl-polyethylenglycol) in 100 mL PBS<sup>††92</sup> (phosphat buffered saline) hinzugefügt. Nach einer Inkubationszeit von vier Stunden bei 37 °C wird die Intensitätszunahme bei einer Wellenlänge von 540 nm spektroskopisch vermessen.



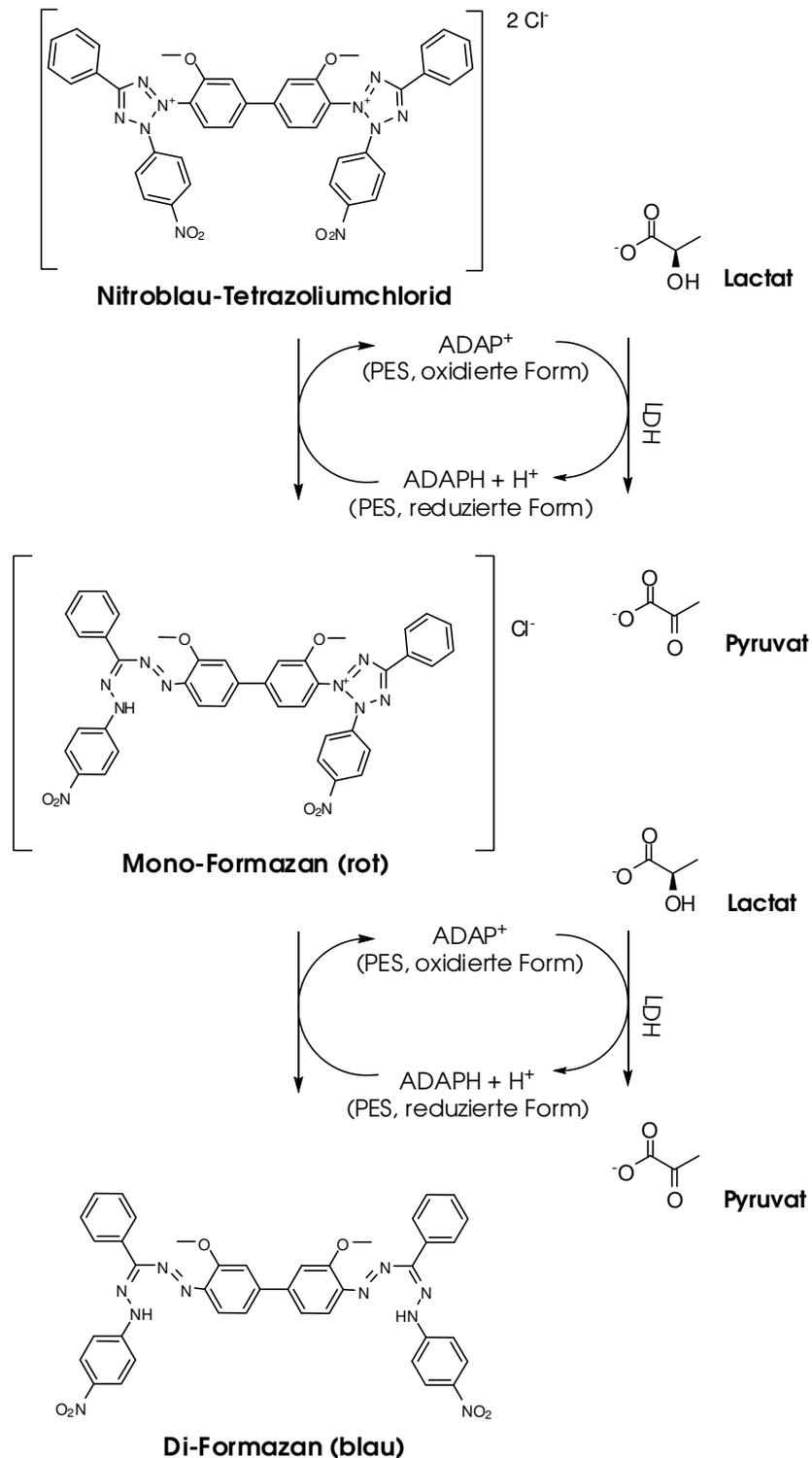
Schema 24: Die  $\beta$ -Galactosidase der transfizierten Parasiten spaltet CPRG in Chlorphenolrot

Die Aktivität der  $\beta$ -Galactosidase kann gleichgesetzt werden mit der Menge der transfizierten Parasiten in jedem well. Als Referenzarzneistoff wird Nifurtimox eingesetzt ( $\text{IC}_{50} = 0,40 \pm 0,14 \mu\text{M}$ ).

### 3.1.2.3 Aktivitätsuntersuchungen an *P. falciparum*

Die Bestimmung der antiplasmodialen Aktivität erfolgte am Chloroquin-sensitiven Stamm *P. falciparum*<sub>GHA</sub> nach Makler und Mitarbeitern.<sup>93</sup> Grundlage dieser Untersuchung ist die Fähigkeit der Lactat-Dehydrogenase (LDH) von *P. falciparum* 3-Acetylpyridin NAD (APAD) Cofaktor für die Reduktion von Pyruvat aus Lactat zu nutzen (Schema 25). Im Gegensatz dazu führt die Umsetzung von Pyruvat in Gegenwart von ADAP in humanen roten Blutkörperchen nur zu einer sehr geringen Umsetzungsrate. Diese Beobachtung ermöglicht die selektive Aktivitätsbestimmung der LDH von *P. falciparum*.

†† Für die Stammlösung werden 80 g Natriumchlorid, 20 g Kaliumchlorid, 14,4 g  $\text{Na}_2\text{HPO}_4$  und 2,4g  $\text{K}_2\text{PO}_4$  auf 1000 ml mit Aqua dest. aufgefüllt und mit verdünnter Salzsäure auf einen pH-Wert von 7,4 eingestellt.



Schema 25: Bestimmung der LDH-Aktivität über die Bildung eines blauen Formazans aus NBT

Die Plasmodien werden in einem RPMI-1640 Medium<sup>94</sup>, dem 0,37 mM Hypoxanthin, 25 mM HEPES (2-(4-(2-Hydroxyethyl)-1-piperazinyl)-ethansulfonsäure), 25 mM  $\text{NaHCO}_3$  sowie 10% O<sup>+</sup>-Humanserum zusammen mit 2-4% gewaschenen O<sup>+</sup>-Erythrozyten zugesetzt werden, in Kultur gehalten. Für die Akti-

vitätsuntersuchung werden 96-well-(Mikrotiter)Platten mit den verdünnten (64, 16, 4, 1 und 0,25  $\mu\text{M}$ ) Testverbindungen und der Erythrozyten-Parasiten-Suspension beschickt. Die Inkubationszeit beträgt 72 Stunden bei 37 °C in einer Atmosphäre aus 93%  $\text{N}_2$ , 4%  $\text{CO}_2$  und 3%  $\text{O}_2$ . Die anschließende Lagerung bei einer Temperatur von -20 °C führt zur Lyse der Erythrozyten. Von den wieder aufgetauten Platten werden aus jedem well je 20  $\mu\text{L}$  entnommen und mit 100  $\mu\text{L}$  Malstat™-Reagenz versetzt. Durch die Zugabe von Nitroblau-Tetrazoliumchlorid (NBT, 2 mg/mL) und Phenazin-Ethosulfat (PES, *N*-Ethylphenazinium-ethylsulfat, 0,1 mg/mL) als Stabilisator<sup>95</sup> kann anschließend selektiv die Aktivität der plasmodialen Lactat-Dehydrogenase bestimmt werden: Die enzymatisch katalysierte Oxidation von Lactat zu Pyruvat führt zur Bildung des reduzierten APADH (reduzierte Form des 3-Acetylpyridin NAD) aus dem Kofaktor APAD. Dieses Reduktionsmittel führt über ein rotgefärbtes Mono-Formazan zur Bildung des blau gefärbten Di-Formazan aus NBT, das bei einer Wellenlänge von 655 nm spektroskopisch quantifiziert werden kann (Schema 25, S. 58).

Als Referenzsubstanzen wurden Artesunat ( $\text{IC}_{50}=0,005 \pm 0,004 \mu\text{M}$ ) und Chloroquin ( $\text{IC}_{50}=0,05 \pm 0,08 \mu\text{M}$ ) eingesetzt.

#### 3.1.2.4 Bestimmung der Zytotoxizität

Die Untersuchung der Testverbindungen hinsichtlich ihrer zytotoxischen Aktivität erfolgte an Zellen der humanen embryonalen Lungenzelllinie MRC-5<sub>SV2</sub>. Je  $10^4$  dieser Zellen wurden mit verschiedenen Verdünnungen (64, 16, 4, 1 und 0,25  $\mu\text{M}$ ) über drei Tage inkubiert. Die Auswertung der Viabilität der Zellen erfolgte fluorimetrisch nach Zugabe von Resazurin ( $\lambda_{\text{ex}}=550 \text{ nm}$ ,  $\lambda_{\text{em}}=590 \text{ nm}$ ; Schema 22). Eine Substanz wird als zytotoxisch eingestuft, wenn der Wert der mittleren zytotoxischen Konzentration ( $\text{CC}_{50}$ ) geringer ist als 4  $\mu\text{M}$ .

## 4 Variation der Molekülregion A

Ein bewährtes Konzept für die zielgerichtete Synthese chemischer Analoga einer Leitstruktur ist z.B. der Austausch von Benzen gegen aromatische Heterozyklen wie Pyridin, der Austausch von Pyridin gegen die azaanalogen Heterozyklen Pyrimidin oder Pyrazin oder auch der Austausch von Pyridin gegen Benzen. Erfolgt der Austausch gegen sterisch sowie elektronisch verwandte Gruppen, spricht man von einem *isosteren* Ersatz. Erfolgt der Ersatz unter Erhalt der biologischen Wirkung, jedoch nicht zwangsläufig unter Erhalt der elektronischen Verhältnisse, so spricht man von einem *bioisosteren* Austausch.<sup>96</sup> Die Synthese von Bioisosteren verfolgt das Ziel, die pharmakokinetischen und/oder pharmakodynamischen Eigenschaften der Leitstruktur zu verbessern. Abb. 28 zeigt einige Beispiele literaturbekannter Bioisostere.<sup>96-99</sup>

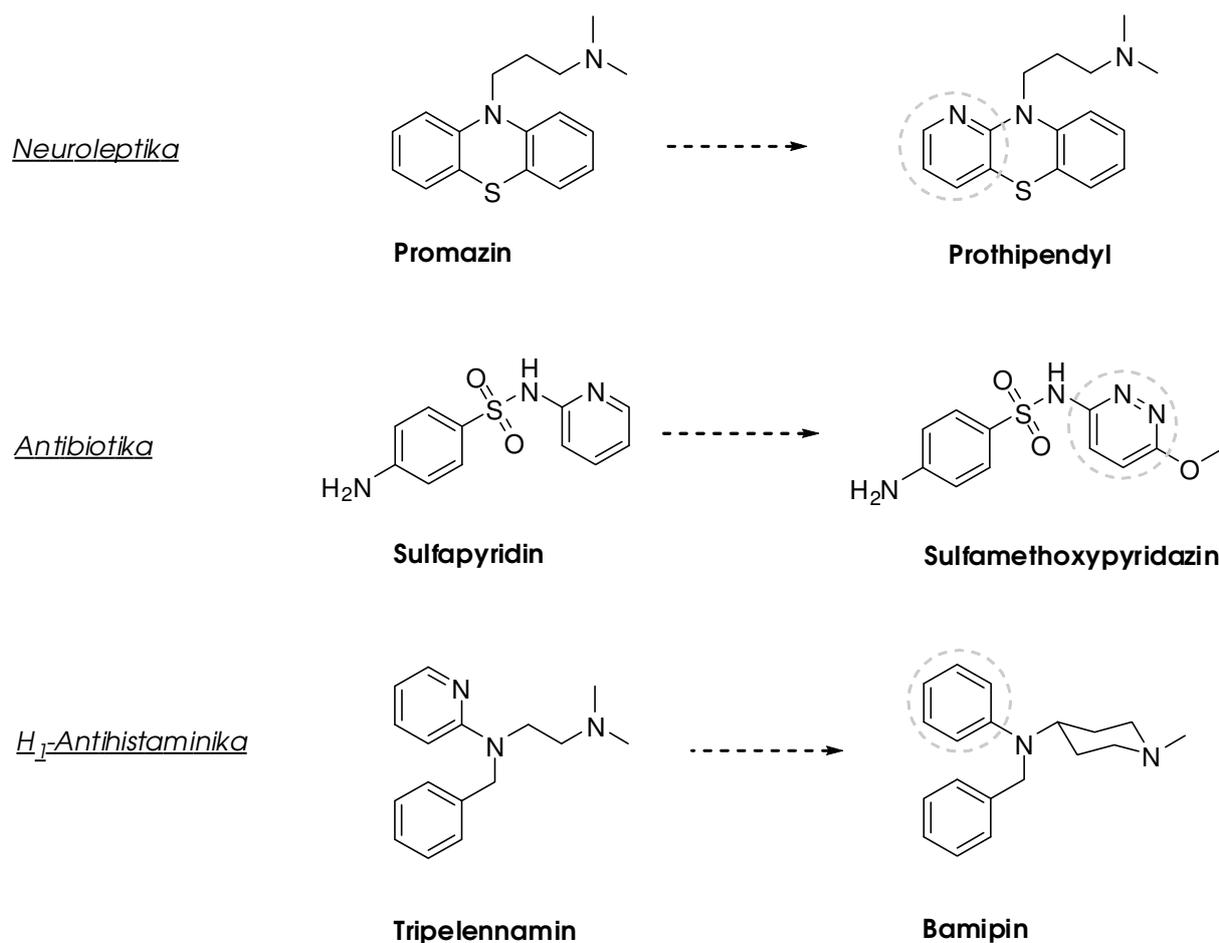


Abb. 28: Entwicklung neuer Wirkstoffe durch (bio)isosteren Austausch funktioneller Gruppen

Im Mittelpunkt dieses Kapitels steht der Austausch der in Kapitel 1.2 als „Pyridinkern“ bezeichneten Molekülregion A der Leitstruktur **1a**. Im Hinblick auf die antiparasitäre Aktivität sollte im Einzelnen (Abb. 29):

- 1.) der Einfluss der phenolischen Hydroxylfunktion auf die biologische Aktivität durch Austausch gegen eine Hydroxymethylfunktion und Wasserstoff verifiziert werden.
- 2.) der Einfluss von Substituenten am „Pyridinkern“ untersucht werden.
- 3.) durch den Austausch von 3-Hydroxy-2-aminopyridin gegen 3-Hydroxy-2-aminochinolin der Einfluß eines bizyklischen Systems untersucht werden.
- 4.) durch Austausch des Pyridinkerns gegen (substituierte) 2-Aminophenole der Einfluss des basischen Pyridin-Charakters überprüft werden.
- 5.) der Austausch des Pyridinkerns gegen 3-Aminopyrazin-2-on eine Veränderung der basischen und komplexierenden Eigenschaften bewirken und der daraus resultierende Einfluss auf die biologischen Eigenschaften untersucht werden.

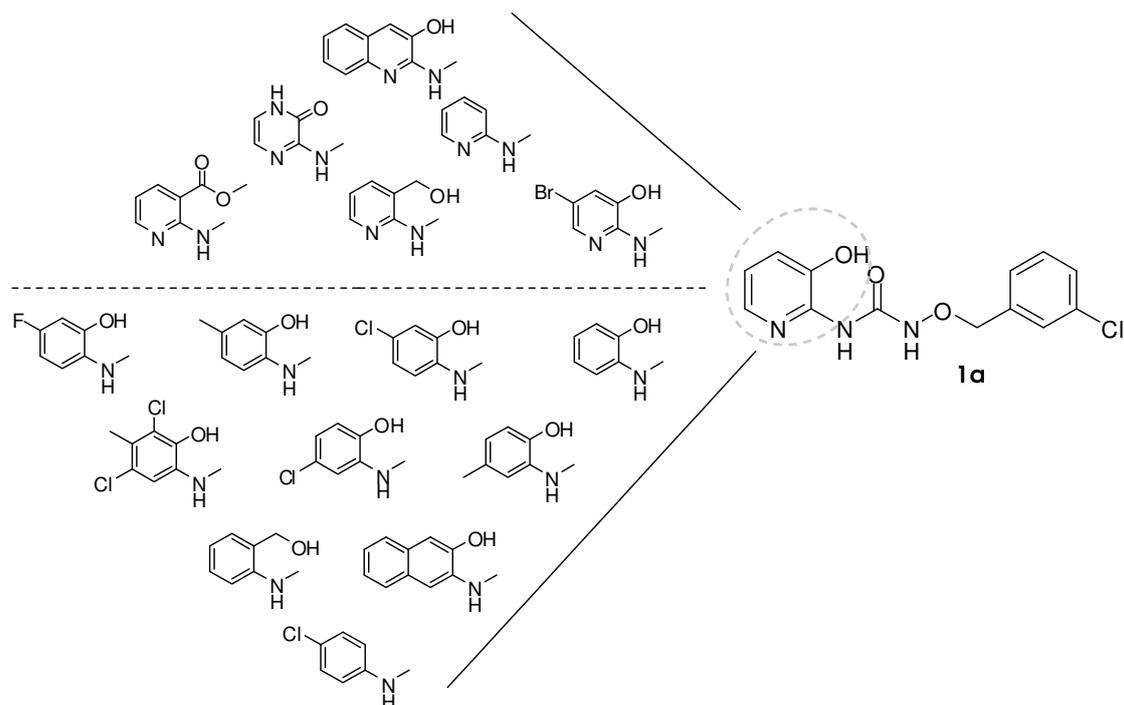


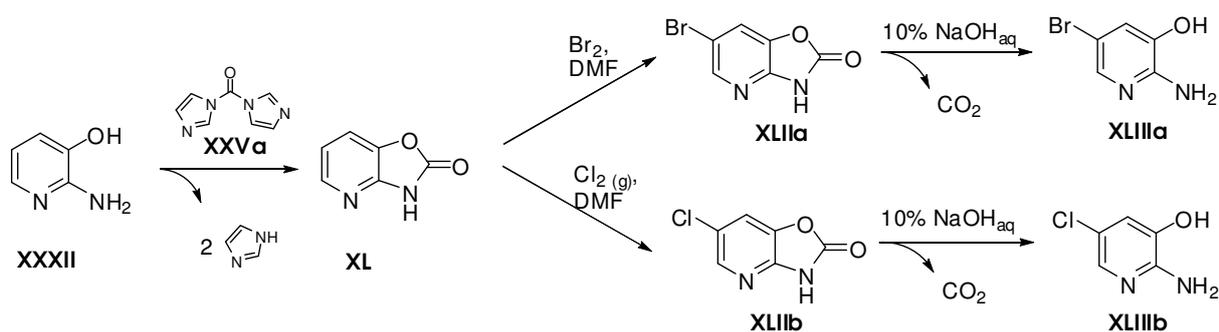
Abb. 29: Geplante Modifikationen des Pyridinkerns

Nachfolgend wird in diesem Kapitel zunächst kurz auf die Synthese der Edukte eingegangen, bevor die dargestellten Untersuchungssubstanzen ausführlicher hinsichtlich ihrer Synthese sowie ihrer Eigenschaften vorgestellt werden. Um für die biologischen Untersuchungen eine große Variabilität an Verbindungen bereitstellen zu können, wurden neben den eigens dargestellten Edukten auch käuflich erworbene (substituierte) Aminophenole, 4-Chloranilin sowie 2-Aminopyridin eingesetzt.

## 4.1 Synthese der eingesetzten Edukte

### 4.1.1 Synthese von in Position 5 halogenierten 3-Hydroxy-2-aminopyridinen

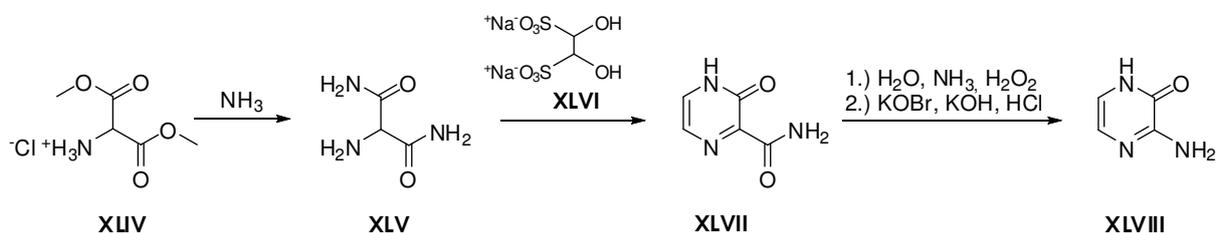
Nach zyklisierender Carbonylierung von 3-Hydroxy-2-aminopyridin **XXXII** zu **XL** nach *Guillaumet und Mitarbeitern* erfolgte die Halogenierung in Form einer elektrophilen Substitution. Dabei ermöglichte die im Pyridinkern vorherrschende Elektronenverteilung eine selektive Halogenierung in Ringposition 6 des 2,3-Dihydropyrido(2,3-d)(1,3)oxazol-2-ons **XL**.<sup>75,100</sup> Die Bromierung bzw. die Chlorierung erfolgte nach literaturbekannter Vorschrift.<sup>100,101</sup> Eine hydrolytische Spaltung der Oxazolone **XLIIa** und **XLIIb** unter alkalischen Reaktionsbedingungen führte nach anschließender Neutralisation zu dem gewünschten 5-Brom- bzw. 5-Chlor-3-hydroxy-2-aminopyridin **XLIIIa** bzw. **XLIIIb** (Schema 26).



Schema 26: Synthese von 5-Brom- und 5-Chlor-3-hydroxy-2-aminopyridin

### 4.1.2 Synthese von 3-Aminopyrazin-2-on

Die Darstellung des Pyrazinonderivats **XLVIII** erfolgte gemäß Schema 27 in einer Mehrschritt-Synthese.<sup>102</sup>

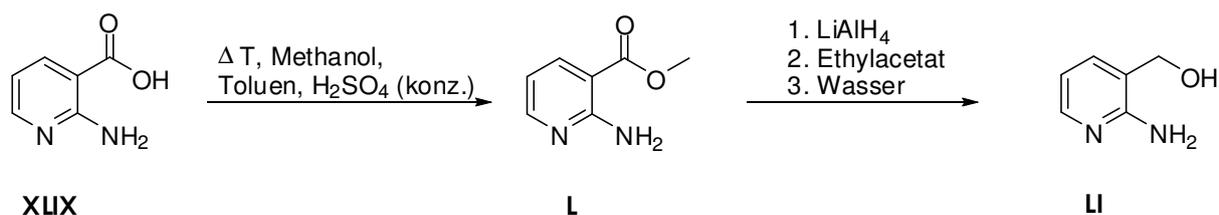


Schema 27: Synthese von 3-Aminopyrazin-2-on

Das aus dem Hydrochloridsalz des Aminomalonsäuremethylesters **XLIV** dargestellte Aminomalonsäureamid **XLV** wurde nach *Muehlmann* und *Day* mit dem Glyoxalbisulfit-Addukt **XLVI** umgesetzt.<sup>102</sup> Über einen Hofmann-Abbau konnte das gewünschte 3-Aminopyrazin-2-on **XLVIII** aus dem Kondensationsprodukt **XLVII** gewonnen werden. Mit einer nur 42%igen Ausbeute konnte der in der Literatur mit 97% beschriebene Wert allerdings auch in wiederholten Versuchen nicht reproduziert werden. In Schema 27 wurde sowohl das Kondensationsprodukt **XLVII** als auch das Hofmann-Produkt **XLVIII** in Form des stabileren<sup>74</sup> Lactam-Tautomers dargestellt.

### 4.1.3 Synthese von 3-(Hydroxymethyl)-2-aminopyridin

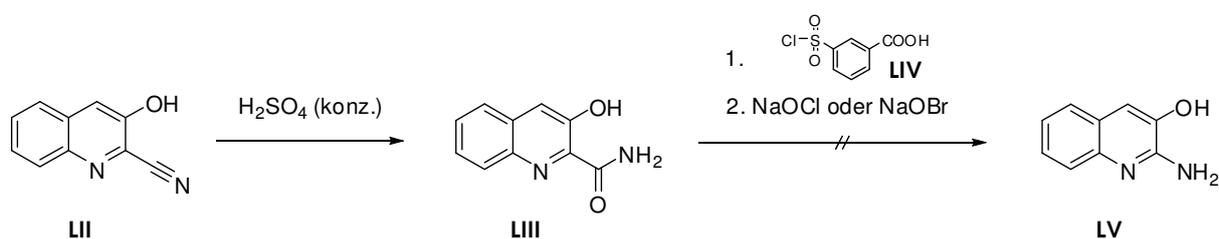
2-Aminonicotinsäure **XLIX** wurde zunächst in Methanol zum entsprechenden Methylester **L** umgesetzt.<sup>103</sup> Die anschließende Reduktion zum 3-(Hydroxymethyl)-2-aminopyridin **LI** erfolgte in Anlehnung an die literaturbekannte Reduktion des entsprechenden Ethylesters<sup>104</sup> in wasserfreiem Diethylether mit Lithiumaluminiumhydrid (Schema 28).



Schema 28: Synthese von 3-(Hydroxymethyl)-2-aminopyridin aus 2-Aminonicotinsäure

#### 4.1.4 Versuche zur Synthese von 3-Hydroxy-2-aminochinolin

Eine ausführliche Literaturrecherche zur Darstellung von 3-Hydroxy-2-aminochinolin **LV** führte lediglich zu einem japanischen Patent<sup>105</sup> sowie zu einer Veröffentlichung aus dem Jahr 1959<sup>106</sup>, in der **LV** analytisch jedoch nicht qualifiziert werden konnte. Es wurde daher der Versuch unternommen, 3-Hydroxy-2-aminochinolin **LV** in Anlehnung an den bekannten Hofmann-Abbau von 3-Hydroxynaphthalin-2-carbonsäureamid zu 3-Amino-2-naphthol<sup>107</sup> aus dem 3-Hydroxychinolin-2-carbonsäureamid **LIII** darzustellen (Schema 29).

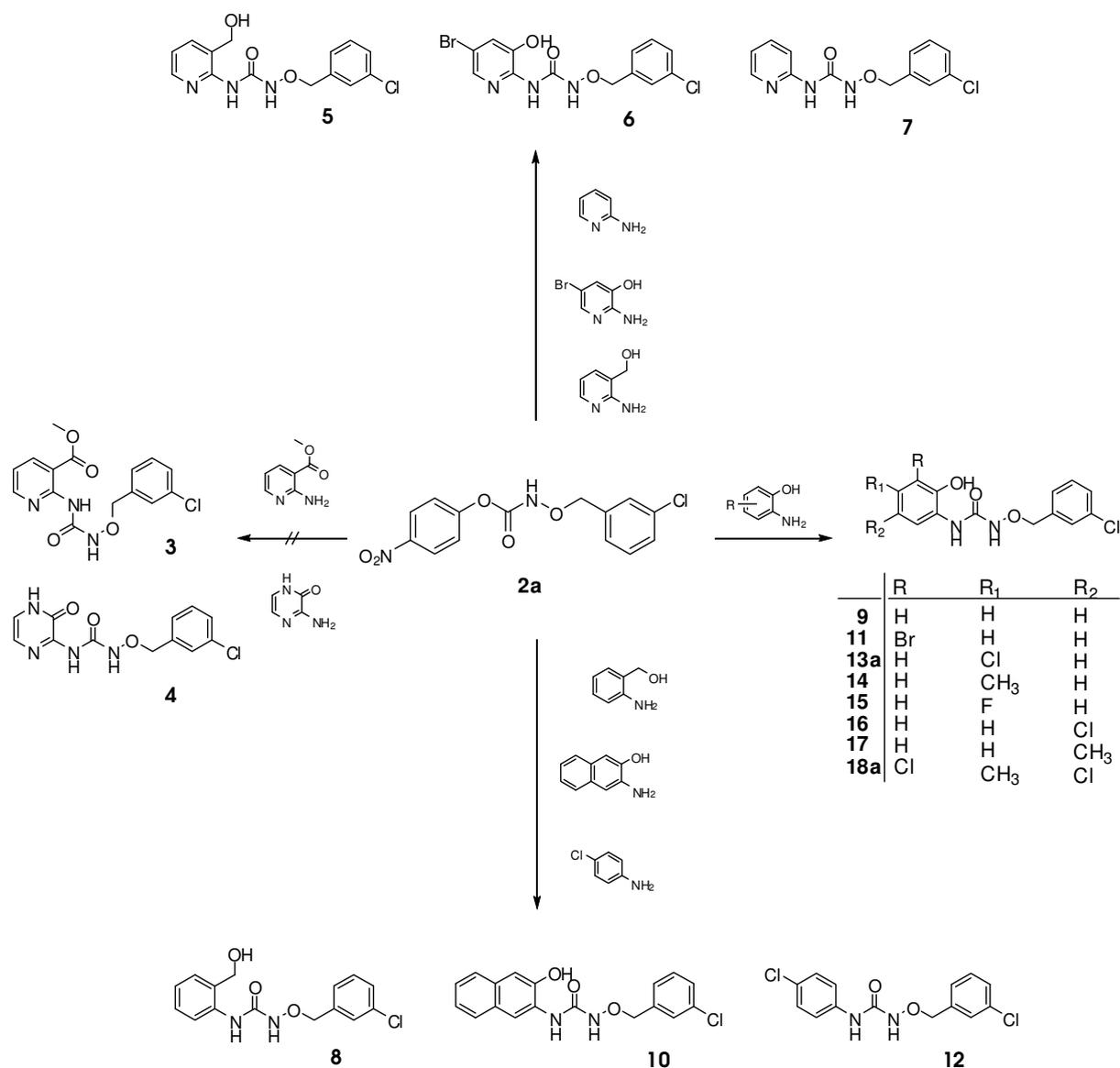


Schema 29: Versuche zur Synthese von 3-Hydroxy-2-aminochinolin

Das für die Synthese von 3-Hydroxy-2-aminochinolin **LV** benötigte Carbonsäureamid **LIII** wurde über eine Partialhydrolyse von 3-Hydroxy-2-cyanochinolin **LII** gewonnen.<sup>108</sup> Für die Synthese von 3-Hydroxy-2-aminochinolin wurde **LIII** mit 3-(Chlorsulfonyl)benzoesäure **LIV** umgesetzt, um anschließend in Analogie zu dem Naphthalinderivat in einer Eintopfreaktion über einen Hofmann-Abbau das gewünschte Amin zu erhalten. Trotz wiederholter Versuche konnte jedoch weder 3-Hydroxy-2-aminochinolin **LIII** gewonnen, noch die Synthese von 3-Amino-2-naphthol reproduziert werden.

## 4.2 Synthese und Eigenschaften der Testverbindungen

Nach der in Kapitel 2.5.2 beschriebenen Methode wurden die nun zur Verfügung stehenden aromatischen Amine gemäß Schema 30 mit dem 4-Nitrophenylcarbammat **2a** umgesetzt. Um das Reaktionsverhalten der verschiedenen Edukte besser überprüfen zu können, wurden die Reaktionen konventionell durchgeführt.



Schema 30: Umsetzung strukturell unterschiedlicher Stickstoffnucleophile mit **2a**

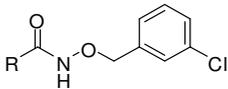
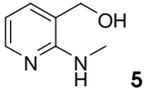
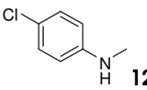
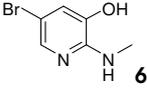
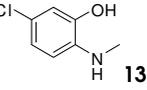
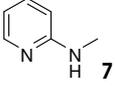
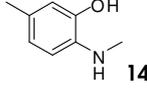
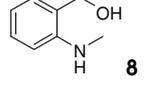
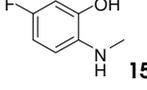
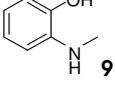
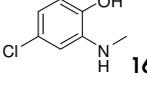
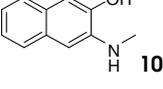
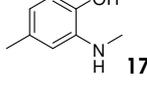
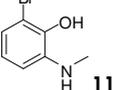
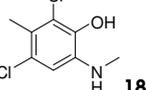
Die substituierten 2-Aminophenole, 2-Hydroxymethylanilin und 4-Chloranilin konnten in Reaktionszeiten von 5-20 Minuten konventionell bereits bei Raum-

temperatur in 64-89%iger Ausbeute zu den Zielverbindungen **8-18a** umgesetzt werden (Tabelle 2). Diese Ergebnisse deuten auf eine höhere Nukleophilie der aromatischen Aminogruppe gegenüber dem Amidin-Stickstoff des amphoteren 3-Hydroxy-2-aminopyridins hin.

Bei den heterozyklischen Edukten 2-Aminopyridin und 3-Hydroxymethyl-2-aminopyridin kann als Erklärung für die kurzen Reaktionszeiten zu den entsprechenden Alkoxyharnstoffen **5** und **7** die Abwesenheit der phenolischen Hydroxylgruppe und somit die fehlende intramolekulare Salzbildung herangezogen werden. Dagegen lässt sich aber auch 5-Brom-3-hydroxy-2-aminopyridin nach nur 25 Minuten Rühren bei Raumtemperatur zu Verbindung **6** umsetzen.

Im Gegensatz zur Synthese der Verbindungen **5-18a** konnte weder der Aminonicotinsäuremethylester (**L**, 4.1.3) noch das 2-Aminopyrazinon (**XLVIII**, 4.2.1) erfolgreich zu Verbindung **3** und **4** (Schema 30) umgesetzt werden. So führten weder konventionelle Bedingungen in unterschiedlichen Lösungsmitteln bei Raumtemperatur, noch das Erhitzen des Reaktionsansatzes zum Rückfluss zu einer Produktbildung. Letztendlich führte auch die Anwendung verschiedener Mikrowellen-unterstützter Reaktionsbedingungen nicht zu einer Umsetzung zu den gewünschten Alkoxyharnstoffen **3** und **4**.

Tabelle 2: Dargestellte Testverbindungen

					
R	Ausbeute	Reaktionszeit	R	Ausbeute	Reaktionszeit
 <b>5</b>	69%	5 min	 <b>12</b>	89%	5 min
 <b>6</b>	60%	25 min	 <b>13a</b>	66%	20 min
 <b>7</b>	82%	5 min	 <b>14</b>	67%	5 min
 <b>8</b>	65%	5 min	 <b>15</b>	70%	20 min
 <b>9</b>	72%	10 min	 <b>16</b>	64%	15 min
 <b>10</b>	72%	10 min	 <b>17</b>	65%	5 min
 <b>11</b>	69%	5 min	 <b>18a</b>	77%	5 min

Das in Kapitel 4.1.1 dargestellte 5-Chlor-3-hydroxy-2-aminopyridin **XLIIIb** wurde abweichend von den zuvor beschriebenen Derivaten nicht mit 4-Nitrophenyl ((3-chlorbenzyl)oxy)carbammat **2a** sondern mit 4-Nitrophenyl ((3-iodbenzyl)oxy)carbammat **2i** zu Verbindung **19** (Tabelle 3) umgesetzt. Die Begründung für das veränderte Substitutionsmuster der Molekülregion C ist das Wissen um die verbesserte *in vitro*-Aktivität des Iod-substituierten Aralkoxyharnstoffs **11** (Kapitel 6.3) gegenüber der Leitstruktur **1a** zu dem Zeitpunkt, als 5-Chlor-3-hydroxy-2-aminopyridin **XLIIIb** (Schema 26) zur Verfügung stand. In Analogie zur Synthese von Verbindung 6 konnte der Aralkoxyharnstoff 19 in 25 Minuten unter Rühren bei Raumtemperatur erhalten werden.

### 4.2.1 Eigenschaften der Aminobenzen-basierten\* Aralkoxyharnstoffe

Die kristallinen, stabilen Aralkoxyharnstoffe **8-18a** zeichnen sich im Vergleich zur Leitsubstanz **1a** durch eine bessere Löslichkeit in organischen Lösungsmitteln aus. Erwartungsgemäß zeigen die Verbindungen ohne ein phenolisches Strukturelement (**8** und **12**) keine Farbreaktion mit ethanolischer Eisen(III)-chlorid-Lösung. Interessanterweise zeigt aber auch keine der Verbindungen (**9-11**, **13a-18a**) mit phenolischem Strukturelement eine positive Farbreaktion.

Stellvertretend für die unterschiedlich substituierten Aminophenole erkennt man in den IR-Spektren der Verbindungen **9**, **13a** und **16** (Abb. 30) die bei ähnlichen Wellenzahlen (im Bereich um  $1660\text{ cm}^{-1}$ ) auftretende, nicht aufgespaltene Valenzschwingung der Carbonylfunktion. Im Gegensatz dazu zeigt der für O–H- und N–H-Valenzschwingungen charakteristische Wellenzahlenbereich ( $3000\text{-}3400\text{ cm}^{-1}$ ) deutliche Unterschiede. Als Gemeinsamkeiten sieht man jedoch die breite O–H-Valenzschwingung der phenolischen Hydroxylgruppe, sowie die zwei scharfen Absorptionsbanden der N–H-Valenzschwingungen. Das Auftreten der O–H-Valenzschwingung in Form einer breiten O–H-Absorptionsbande ist auf die Ausbildung intramolekularer Wasserstoffbrücken zurückzuführen.

---

\* Zur Vereinfachung wird der Grundkörper der Verbindungen **8-18a** unter dem kleinsten gemeinsamen Nenner – Aminobenzene – zusammengefasst.

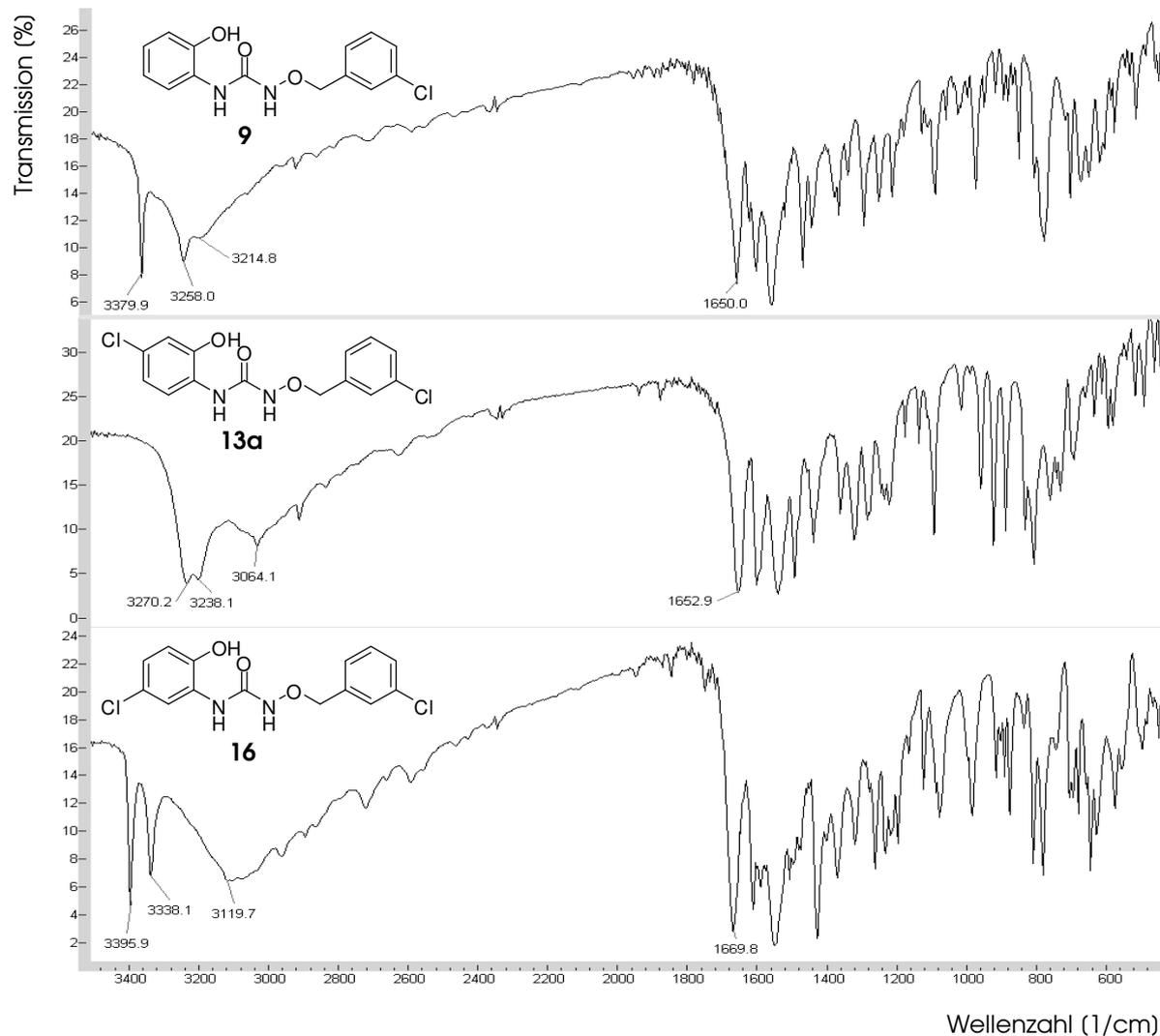


Abb. 30: IR-Spektren (KBr) ausgewählter Alkoxyharnstoffe (9, 13a, 16)

Durch den Vergleich der Kernresonanzspektren von Verbindung **13a** (Abb. 31) und **15** (Abb. 32) sollen neben den Gemeinsamkeiten der Benzen-basierten Aralkoxyharnstoffe auch die spektroskopischen Besonderheiten der Protonen-Resonanzsignale von Organo-Fluorverbindungen gezeigt werden.

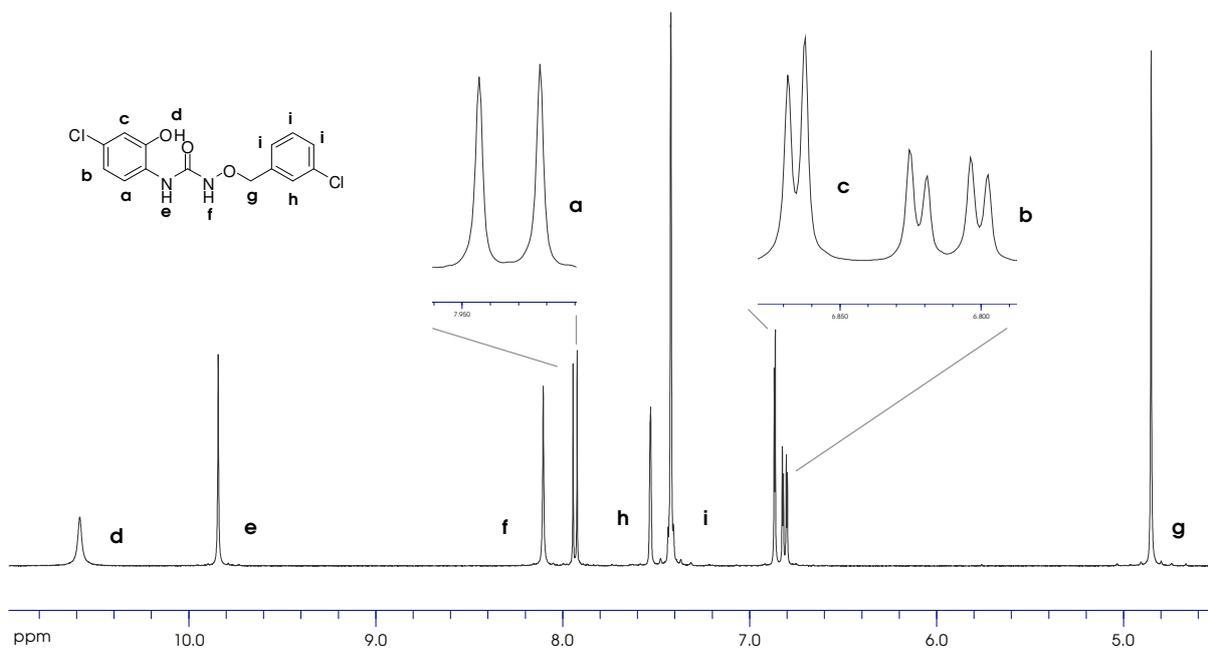


Abb. 31: Ausschnitt aus dem  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum von Verbindung **13a**

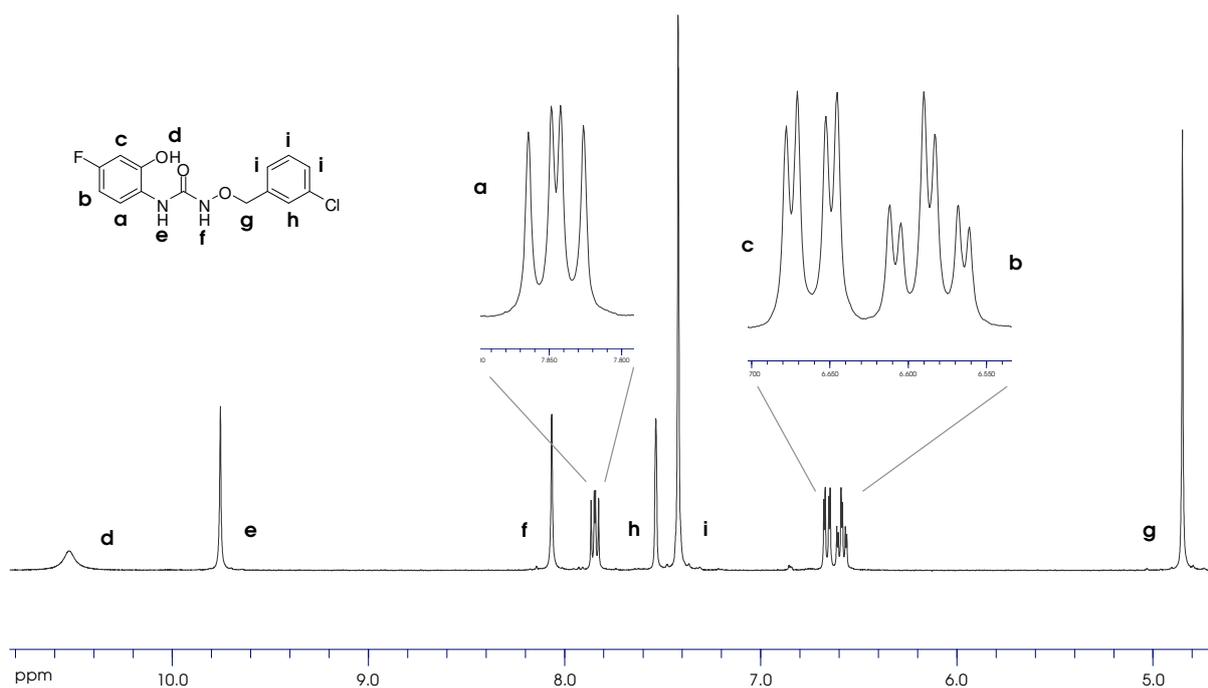
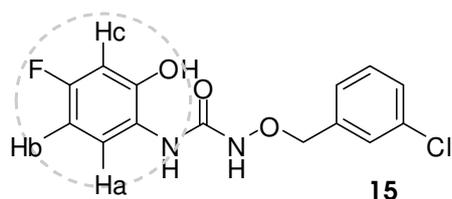


Abb. 32: Ausschnitt aus dem  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum von Verbindung **15**

Exemplarisch für alle Aralkoxyharnstoffe mit einem Benzenkern erkennt man für die ausgewählten Verbindungen **13a** und **15** folgende spektroskopische Gemeinsamkeiten: bei einer chemischen Verschiebung von ungefähr  $\delta=4,8$  ppm erscheint als gemeinsames Charakteristikum ein den benzylichen  $\text{CH}_2$ -Protonen (Hg) zuzuordnendes Singulett. Im Bereich von  $\delta=7,4$ - $7,6$  ppm

erkennt man die Signale der aromatischen 3-Chlorbenzyl-Protonen **Hh** und **Hi**. Die in Form von Singulets auftretenden Signale entsprechen drei Protonen (**Hi**) bzw. einem Proton (**Hh**).

Mit einer Spin-Quantenzahl von  $I=1/2$  und einer natürlichen Häufigkeit von 100% ist  $^{19}\text{F}$  im Gegensatz zu  $^{13}\text{C}$  ( $I=1/2$ , natürliche Häufigkeit 1,1%) zu deutlich sichtbaren *heteronuklearen Kopplungen*<sup>†</sup> mit  $^1\text{H}$  befähigt. Die in Abb. 31-33 hervorgehobenen  $^1\text{H}$ -NMR-spektroskopischen Unterschiede der Verbindung **15** im Vergleich zu **13a** sind auf solche heteronuklearen  $^1\text{H}$ ,  $^{19}\text{F}$ -Kopplungen zurückzuführen. Während die Fernkopplung der Protonen des 5-Chlor-2-aminophenol-Molekülteils der Verbindung **13a** in einem doppelten Dublett (**Hb** bei  $\delta=6,81$  ppm) und zwei einfachen Dubletts (**Hc** bei  $\delta=6,96$  ppm, **Ha** bei  $\delta=8,10$  ppm) erscheinen, zeigt Verbindung **15** durch die zusätzlichen  $^1\text{H}$ ,  $^{19}\text{F}$ -Kopplungen in diesem Bereich mit einem doppelten Triplet (**Hb** bei  $\delta=6,58$  ppm) und zwei doppelten Dubletts (**Hc** bei  $\delta=6,67$  ppm, **Ha** bei  $\delta=7,85$  ppm) ein komplexeres Aufspaltungsmuster. Abbildung 33 zeigt die resultierenden  $^1\text{H}$ ,  $^1\text{H}$ - und  $^1\text{H}$ ,  $^{19}\text{F}$ -Kopplungen und Kopplungskonstanten von Verbindung **13a** und **15**.



$${}^4J_{(\text{Ha}, \text{F})} = 6.40 \text{ Hz}$$

$${}^3J_{(\text{Ha}, \text{Hb})} = 8.89 \text{ Hz}$$

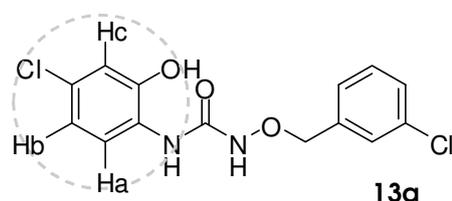
$${}^4J_{(\text{Hb}, \text{Hc})} = 2.84 \text{ Hz}$$

$${}^3J_{(\text{Hb}, \text{F})} = 8.76 \text{ Hz}$$

$${}^3J_{(\text{Hb}, \text{Ha})} = 8.76 \text{ Hz}$$

$${}^4J_{(\text{Hc}, \text{Hb})} = 2.83 \text{ Hz}$$

$${}^3J_{(\text{Hc}, \text{F})} = 10.16 \text{ Hz}$$



$${}^3J_{(\text{Ha}, \text{Hb})} = 8.65 \text{ Hz}$$

$${}^4J_{(\text{Hb}, \text{Hc})} = 2.39 \text{ Hz}$$

$${}^3J_{(\text{Hb}, \text{Ha})} = 8.65 \text{ Hz}$$

$${}^4J_{(\text{Hc}, \text{Hb})} = 2.39 \text{ Hz}$$

Abb. 33: Charakteristische Kopplungskonstanten von Verbindung **13a** und **15**

<sup>†</sup> Kopplungen zwischen verschiedenen NMR-aktiven Isotopen werden als *heteronukleare Kopplungen* bezeichnet.

### 4.2.2 Eigenschaften der 2-Aminopyridin-basierten† Aralkoxyharnstoffe

Die 2-Aminopyridin-basierten Aralkoxyharnstoffe **5-7** und **19** (Tabelle 3) sind amorphe Feststoffe, die über einen Zeitraum von 2 Jahren bei Raumtemperatur stabil gelagert werden konnten. Verbindung **5** und **7** zeichnen sich ähnlich wie die 2-Aminobenzen enthaltene Aralkoxyharnstoffe (Kapitel 4.2.1) darüber hinaus durch eine gute Löslichkeit in organischen Lösungsmitteln aus. Die Derivate **6** und **19** erinnern aufgrund ihrer Lösungseigenschaften hingegen an die Leitstruktur **1a**. Während die nicht-phenolischen Verbindungen **5** und **7** erwartungsgemäß keine Farbreaktion in Gegenwart von Eisen(III)-Kationen zeigen, fehlen die Metallkationen-komplexierenden Eigenschaften überraschenderweise auch Verbindung **6** und **19**.

Infrarotspektroskopisch zeigen Verbindung **5** und **7** eine scharfe Carbonyl-Absorptionsschwingung bei Wellenzahlen von  $1684\text{ cm}^{-1}$  und  $1694\text{ cm}^{-1}$  (Abb. 34), während der Aralkoxyharnstoff **6** ähnlich wie die Leitstruktur **1a** eine deutliche Aufspaltung im Bereich von  $1654\text{--}1689\text{ cm}^{-1}$  aufweist. Im Vergleich der Spektren fallen weiterhin deutliche Unterschiede im Bereich der O–H- und N–H-Valenzschwingungen zwischen  $3000\text{--}3400\text{ cm}^{-1}$  auf. Interessanterweise ist nur im IR-Spektrum der Verbindung **6** eine deutliche N–H-Valenzschwingung zu erkennen.

---

† Zur Vereinfachung wird der Grundkörper von Verbindung **5-7**, **19** unter dem kleinsten gemeinsamen Nenner – 2-Aminopyridin – zusammengefasst.

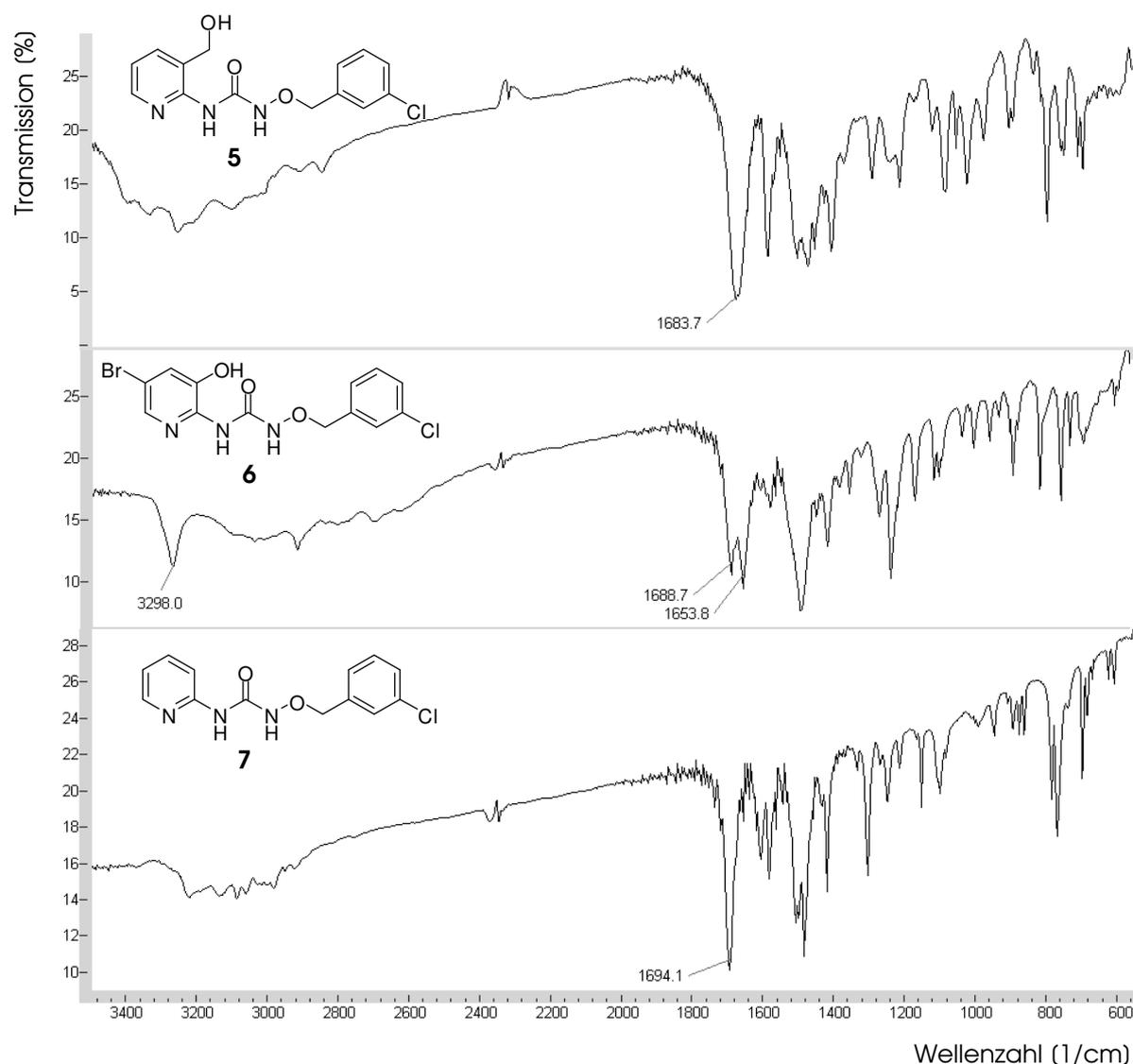


Abb. 34: Infrarotspektren der Verbindungen 5, 6 und 7 (KBr)

Im  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum der Verbindung **6** (Abb. 35) sind die Signale der Protonen in o- (**Ha**) und p- (**Hb**) Position zum Pyridin-Stickstoff hervorgehoben. Sie zeigen ein Aufspaltungsmuster von je einem Dublett (**Ha**: d,  $^4J_{\text{Ha,Hb}}=2,04$  Hz, **Hb**: d,  $^4J_{\text{Hb,Ha}}=2,03$  Hz). Die Kopplungskonstante mit einem Wert von  $J=2,04$  Hz, die einer Fernkopplung über vier Bindungen entspricht, beweist die selektive Bromierung in Position 5 des Pyridinkerns.<sup>100</sup> Das sehr breite Singulett, das bei einer chemischen Verschiebung von etwa  $\delta=10,8$  ppm zu erkennen ist, ist dem phenolischen Proton zuzuordnen.

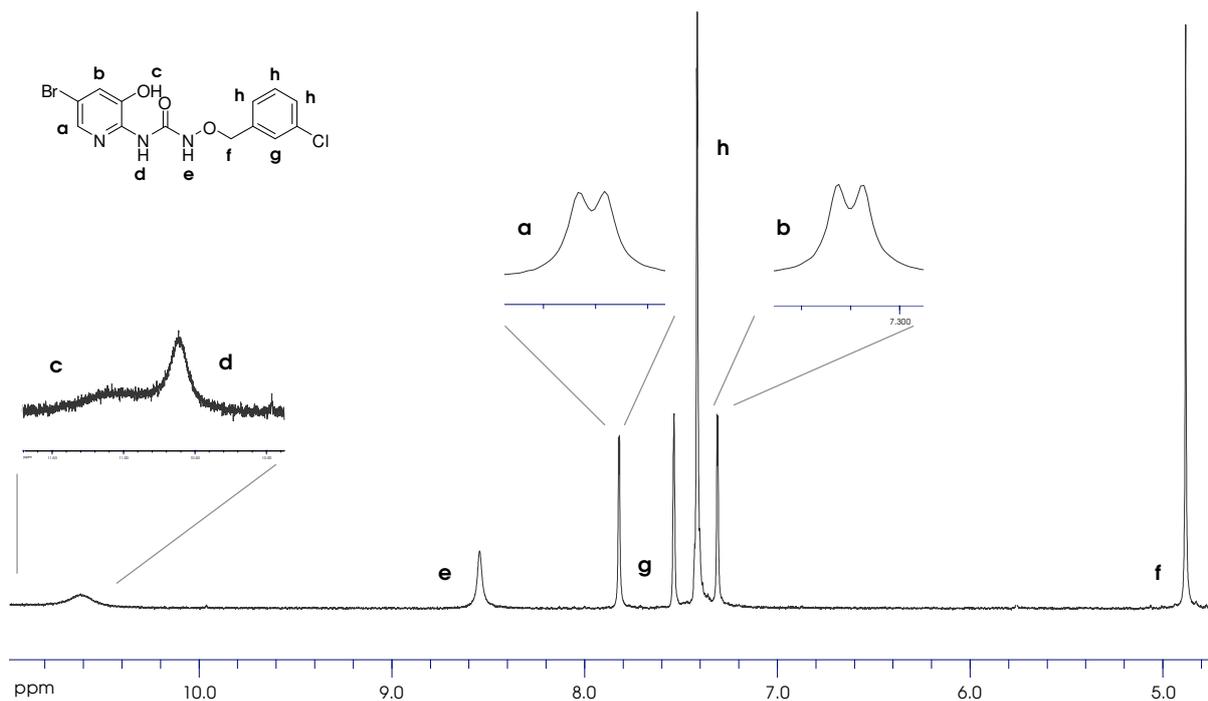


Abb. 35: Ausschnitt aus dem <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum der Verbindung 6

Im <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum der Verbindung 7 (Abb. 36) erkennt man die bis über fünf Bindungen möglichen Fernkopplungen in den Signalen der Protonen H<sub>a</sub>, H<sub>b</sub> und H<sub>c</sub>. Die Signale der Protonen H<sub>a</sub> und H<sub>b</sub> zeigen ein komplexes Aufspaltungsmuster (H<sub>a</sub>: ddd,  $^5J_{H_a,H_d}=0,80$  Hz,  $^4J_{H_a,H_c}=1,80$  Hz,  $^3J_{H_a,H_b}=4,90$  Hz, H<sub>b</sub>: ddd,  $^4J_{H_b,H_d}=1,05$  Hz,  $^3J_{H_b,H_a}=4,90$  Hz  $^3J_{H_b,H_c}=7,17$  Hz; Vergleich Abb. 22, Kapitel 2.5.4, S.49 und Lit.<sup>83</sup>). Das Proton H<sub>c</sub> erscheint als Multiplett, H<sub>d</sub> als Dublett.

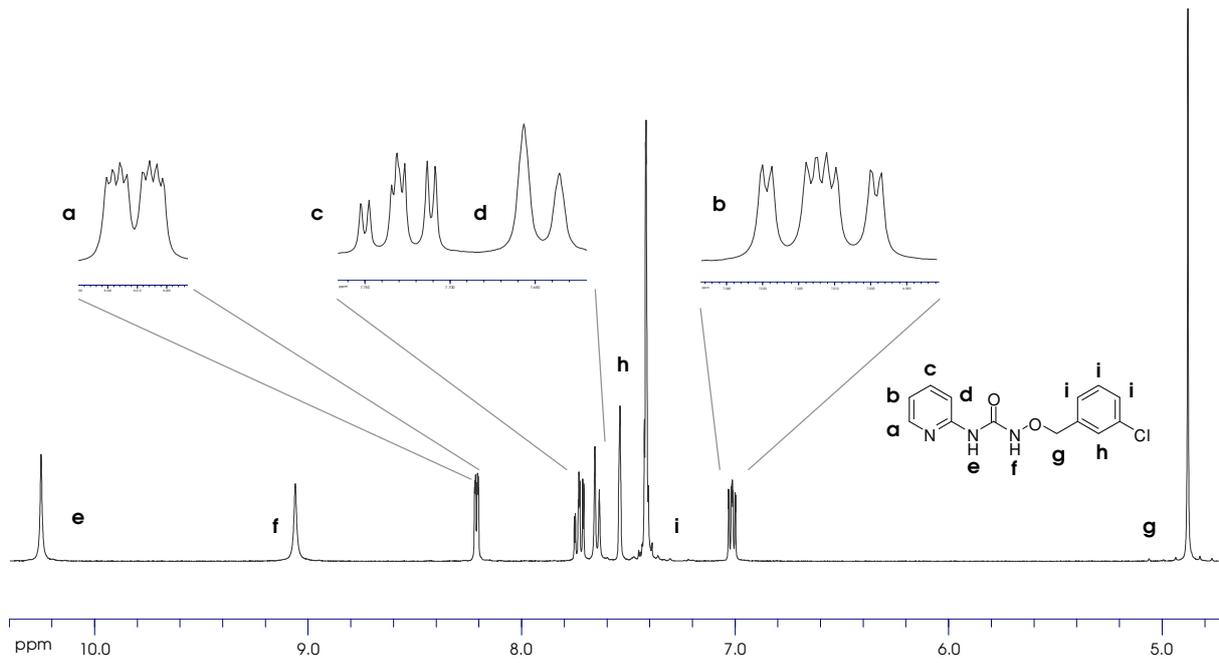
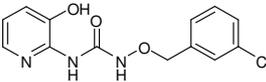
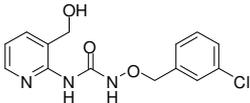
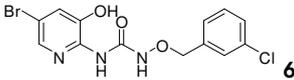
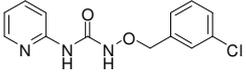
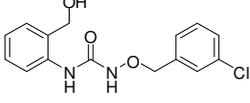
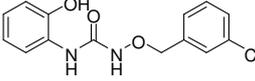
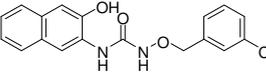


Abb. 36: Ausschnitt aus dem  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum der Verbindung 7

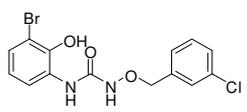
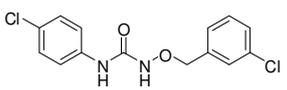
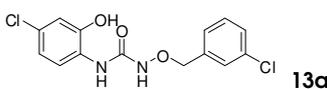
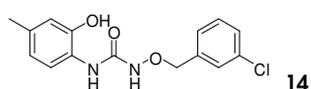
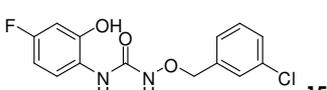
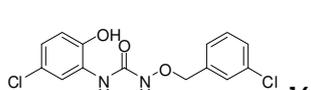
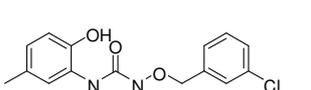
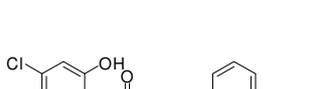
### 4.3 Ergebnisse der biologischen Untersuchungen

Die im vorangegangenen Kapitel vorgestellten chemischen Analoga der Leitstruktur **1a** wurden nun hinsichtlich ihrer *in vitro*-Aktivität gegenüber *T. cruzi*, *T. brucei* und *P.f.GHA* untersucht (Durchführung siehe Kapitel 3.1.2). Im Anschluss an die tabellarisch dargestellten Ergebnisse folgen erste Aussagen zur Beziehung zwischen Struktur und Aktivität.

Tabelle 3: Ergebnisse der biologischen Untersuchungen<sup>§</sup>

Verbindung	MRC-5 CC <sub>50</sub> (µM)	<i>T. cruzi</i> IC <sub>50</sub> (µM)	<i>T. brucei</i> IC <sub>50</sub> (µM)	<i>P.f.GHA</i> IC <sub>50</sub> (µM)
 <b>1a</b>	>64,00	<b>5,00</b>	>64,00	<b>0,53</b>
 <b>5</b>	>64,00	>64,00	>64,00	9,99
 <b>6</b>	>64,00	>64,00	>64,00	2,00
 <b>7</b>	>64,00	>64,00	>64,00	>64,00
 <b>8</b>	>64,00	>64,00	>64,00	40,75
 <b>9</b>	>64,00	7,00	27,00	>64,00
 <b>10</b>	>64,00	64,00	29,00	19,00

<sup>§</sup> Hervorgehoben sind Ergebnisse von Verbindungen mit einem IC<sub>50</sub>-Wert < 5,00 µM (*T. cruzi*, *T. brucei*) und einem IC<sub>50</sub>-Wert < 1 µM (*P. f.GHA*).

Verbindung	MRC-5	<i>T. cruzi</i>	<i>T. brucei</i>	<i>P.f.GHA</i>
	CC <sub>50</sub> (μM)	IC <sub>50</sub> (μM)	IC <sub>50</sub> (μM)	IC <sub>50</sub> (μM)
 <b>11</b>	12,38	2,26	>64,00	8,83
 <b>12</b>	>64,00	>64,00	>64,00	>64,00
 <b>13a</b>	32,00	1,00	12,00	>64,00
 <b>14</b>	>64,00	3,00	7,00	>64,00
 <b>15</b>	12,70	2,27	>64,00	2,64
 <b>16</b>	35,00	2,00	2,00	>64,00
 <b>17</b>	>64,00	6,00	6,00	>64,00
 <b>18a</b>	>64,00	45,00	2,00	>64,00
 <b>19</b>	>64,00	>64,00	>64,00	>64,00

### 4.3.1 Interpretation der Struktur-Aktivitäts-Beziehungen nach Modifikation der Molekülregion A

#### 4.3.1.1 Ergebnisse der antiplasmodialen *in vitro*-Aktivitätsuntersuchungen

Der Vergleich der für die Verbindungen **5-19** erhaltenen  $IC_{50}$ -Werte mit der antiplasmodialen Aktivität der Leitstruktur **1a** zeigt, dass die realisierten Strukturmodifikationen zur Reduktion bis hin zum Verlust der antiplasmodialen Wirkung führen. Anhand der vorliegenden Daten können folgende Struktur-Aktivitäts-Beziehungen abgeleitet werden (Abb. 37):

- 1.) Die Anwesenheit einer phenolischen Hydroxylgruppe in Position 3 des Pyridinkerns ist für die antiplasmodiale *in vitro*-Aktivität essenziell: der Austausch gegen eine Hydroxymethylfunktion führt zu einer etwa 20fachen Reduktion der Wirkung (**5**:  $IC_{50}=9,99 \mu\text{M}$ ), der Austausch gegen Wasserstoff (**7**:  $IC_{50}>64,00 \mu\text{M}$ ) geht mit einem vollständigen Aktivitätsverlust einher.
- 2.) Der 3-Hydroxy-2-aminopyridinkern ist nach bisherigen Erkenntnissen für eine ausgeprägte, antiplasmodiale Aktivität ideal. Ein Bromsubstituent in Position 5 führt jedoch zur Abschwächung der antiplasmodialen Aktivität (**6**:  $IC_{50}=2,00 \mu\text{M}$ ), während es durch die Einführung eines Chlorsubstituenten in Position 5 sogar zum Verlust der *in vitro*-Aktivität gegenüber *P. f.*<sub>GHA</sub> kommt (**19**:  $IC_{50}>64,00 \mu\text{M}$ ).
- 3.) Der Austausch des 3-Hydroxy-2-aminopyridin-Strukturmotivs gegen unterschiedlich substituierte 2-Aminophenole führt, mit Ausnahme von 5-Fluor-2-aminophenol (**15**:  $IC_{50}=2,64 \mu\text{M}$ ), zu einer deutlichen Reduktion (**10**:  $IC_{50}=19,00 \mu\text{M}$ , **11**:  $IC_{50}=8,83 \mu\text{M}$ ) oder zum vollständigen Verlust (Verbindung **9**, **13a**, **14**, **16**, **17**, **18a**:  $IC_{50}>64,00 \mu\text{M}$ ) der antiplasmodialen Aktivität.

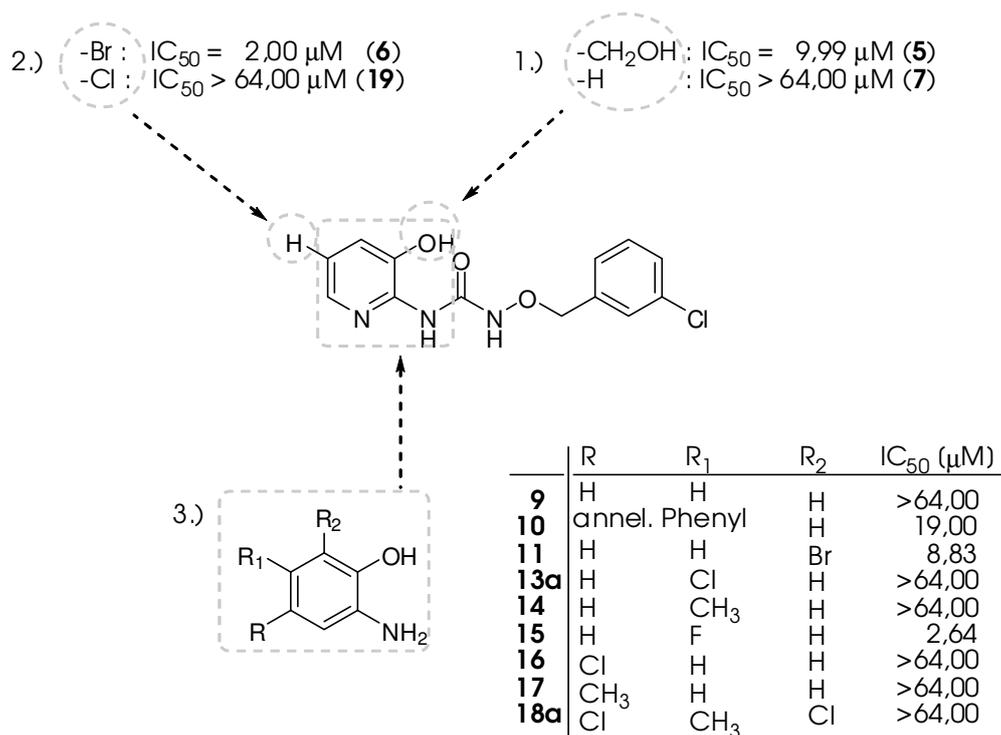


Abb. 37: Struktur-Aktivitäts-Beziehungen antiplasmodial aktiver Verbindungen

#### 4.3.1.2 Ergebnisse der *in vitro*-Aktivitätsuntersuchungen an *T. cruzi*

Der Test- und Syntheseyklus führte im Hinblick auf die antitrypanosomalen (*T. cruzi*) Eigenschaften sowohl zu aktiveren Derivaten, als auch zu Verbindungen mit reduzierter Aktivität im Vergleich zur Leitstruktur **1a** ( $IC_{50}=5,00 \mu\text{M}$ ) sowie zu inaktiven Untersuchungssubstanzen. Folgende Beziehungen zwischen Struktur und Aktivität ergeben sich aus den vorliegenden Daten:

- 1.) Den nicht aktiven Verbindungen **5**, **7** bzw. **8**, **12** ( $IC_{50}>64,00 \mu\text{M}$ ) fehlt die phenolische Hydroxylgruppe in ortho-Position zur aromatischen Aminogruppe (Abb. 38).
- 2.) Der von 2-Aminophenol ausgehende Aralkoxyharnstoff **9** ( $IC_{50}=7,00 \mu\text{M}$ ) zeigt eine mit Verbindung **1a** vergleichbar gute Wachstumshemmung. Die Anwesenheit eines weiteren Substituenten in Position 4, 5 oder 6, ausgehend von 2-Aminophenol, führt zu einer Aktivitätssteigerung gegenüber Verbindung **9** (**17**:  $IC_{50}=6,00 \mu\text{M}$ ) oder sogar zu einer verbesserten *in vitro*-

Aktivität im Vergleich zur Leitstruktur **1a** (**11**:  $IC_{50}=2,26 \mu\text{M}$ , **13a**:  $IC_{50}=1,00 \mu\text{M}$ , **14**:  $IC_{50}=3,00 \mu\text{M}$ , **15**:  $IC_{50}=2,27 \mu\text{M}$ , **16a**:  $IC_{50}=2,00 \mu\text{M}$ ).

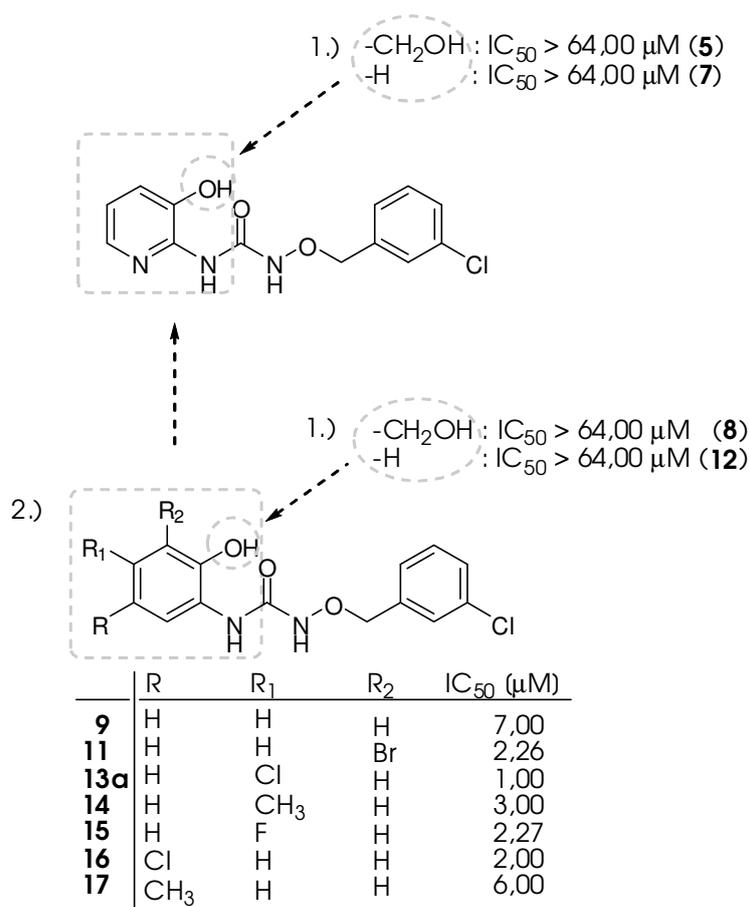


Abb. 38: Struktur-Aktivitäts-Beziehungen antitrypanosomal (*T. cruzi*) aktiver Verbindungen

3.) Der Austausch von 3-Hydroxy-2-aminopyridin gegen in Position 5 halogenierte 3-Hydroxy-2-aminopyridine (**6,19**:  $IC_{50}>64,00 \mu\text{M}$ ) sowie gegen 3-Amino-2-naphthol (**10**:  $IC_{50}>64,00 \mu\text{M}$ ) und 4,6-Dichlor-5-methyl-2-aminophenol (**18a**:  $45,00 \mu\text{M}$ ) führt zum Verlust der Aktivität.

#### 4.3.1.3 Ergebnisse der *in vitro*-Aktivitätsuntersuchungen an *T. brucei*

Die heterogene Datenlage zur *in vitro*-Aktivität gegenüber *T. brucei* ermöglicht nur folgende Aussagen:

1.) Eine zur heteroaromatischen Aminfunktion benachbarte phenolische Hydroxylgruppe ist essenziell (**5, 7, 8, 12**:  $IC_{50}>64,00 \mu\text{M}$ ).

2.) Die 2-Aminophenol-basierten Aralkoxyharnstoffe **13a**, **14**, **16** und **17** hemmen sowohl das Wachstum von *T. cruzi* (siehe 4.3.1.2, Punkt 2) als auch das Wachstum von *T. brucei* (**13a**:  $IC_{50}=12,00 \mu M$ , **14**:  $IC_{50}=7,00 \mu M$ , **16**:  $IC_{50}=2,00 \mu M$ , **17**:  $IC_{50}=7,00 \mu M$ ). Verbindung **18a** zeichnet sich dahingegen durch eine selektive Aktivität gegenüber *T. brucei* aus (*T. cruzi*:  $IC_{50}>64,00 \mu M$ , *T. brucei*:  $IC_{50}=2,00 \mu M$ ).

#### 4.3.1.4 Ergebnisse der Zytotoxizitätsuntersuchungen

Keine der untersuchten Verbindungen zeigt zytotoxische Eigenschaften (Kapitel 3.1.2.4).

## 5 Variation der Molekülregion B

Hydroxyharnstoff als Strukturelement der Molekülregion B zeichnet sich neben den in Kapitel 2.1.1 und 2.5.4 beschriebenen Eigenschaften durch eine Koplplanarität der Atome  $N_1$ ,  $N_2$  und  $O_2$  (Abb. 39\*\*) aus.<sup>109</sup>

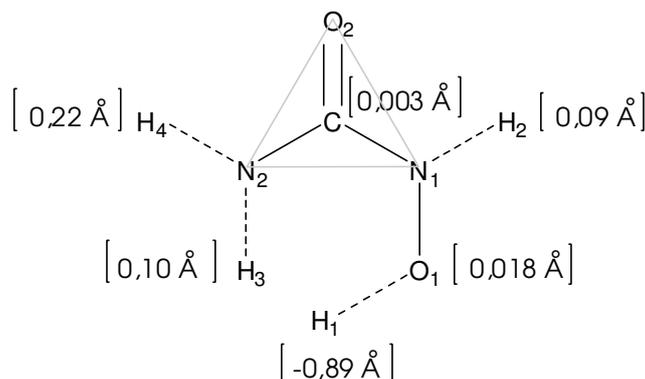


Abb. 39: Planarität von Hydroxyharnstoff nach Larsen und Jerslev<sup>109</sup>

Bei der Leitstruktur **1a** führt die direkte Verknüpfung des nahezu planaren Hydroxyharnstoffelements mit dem planaren aromatischen System zu einer geringen Flexibilität des Gesamtmoleküls.

Die Variation der Molekülregion B sollte Aufschluss darüber geben, ob die Hydroxyharnstofffunktion unter Erhalt der antiplasmodialen und antitrypanosomalen Aktivität verändert werden kann. Die Hydroxyharnstofffunktion sollte zunächst gegen chemisch ähnliche, vergleichbar planare Strukturelemente ausgetauscht werden. Anstelle der unsubstituierten Hydroxyharnstofffunktion sollten  $N^1$ - und  $N^3$ -methylierte Hydroxyharnstoffe, sowie Harnstoff-, Thioharnstoff- und Isothioharnstoff-Funktionen eingesetzt werden (Abb. 40, **A**).

Um den Einfluss des planaren Molekülcharakters zu überprüfen, erschien es darüber hinaus konsequent, im Rahmen weiterführender Modifikationen die intramolekulare Beweglichkeit zu erhöhen:

Die formale Insertion einer Methylenbrücke zwischen Molekülregion A und die Hydroxyharnstofffunktion führt zur Verknüpfung der planaren Strukturelemente

\*\* Die Zahlen in den eckigen Klammern entsprechen der Distanz des jeweiligen Atoms (in Å) zur ebenen Fläche zwischen  $N_2$ ,  $N_1$  und  $O_2$ .

durch ein flexibles Brückenglied. Als Strukturelement der Molekülregion B sollte neben der Hydroxyharnstofffunktion auch ein methylenverknüpfter Harnstoff synthetisiert werden (Abb.40, **B**).

Die Synthese der Aminohydroxamsäure sollte es ermöglichen, Aussagen über den Einfluss der planaren Eigenschaften innerhalb der Molekülregion B zu treffen (Abb. 40, **C**). Mit der zusätzlichen Synthese verwandter Glycinderivate sollte eine Aussage über eine optimale Anordnung der Atome in der Molekülregion B getroffen werden.

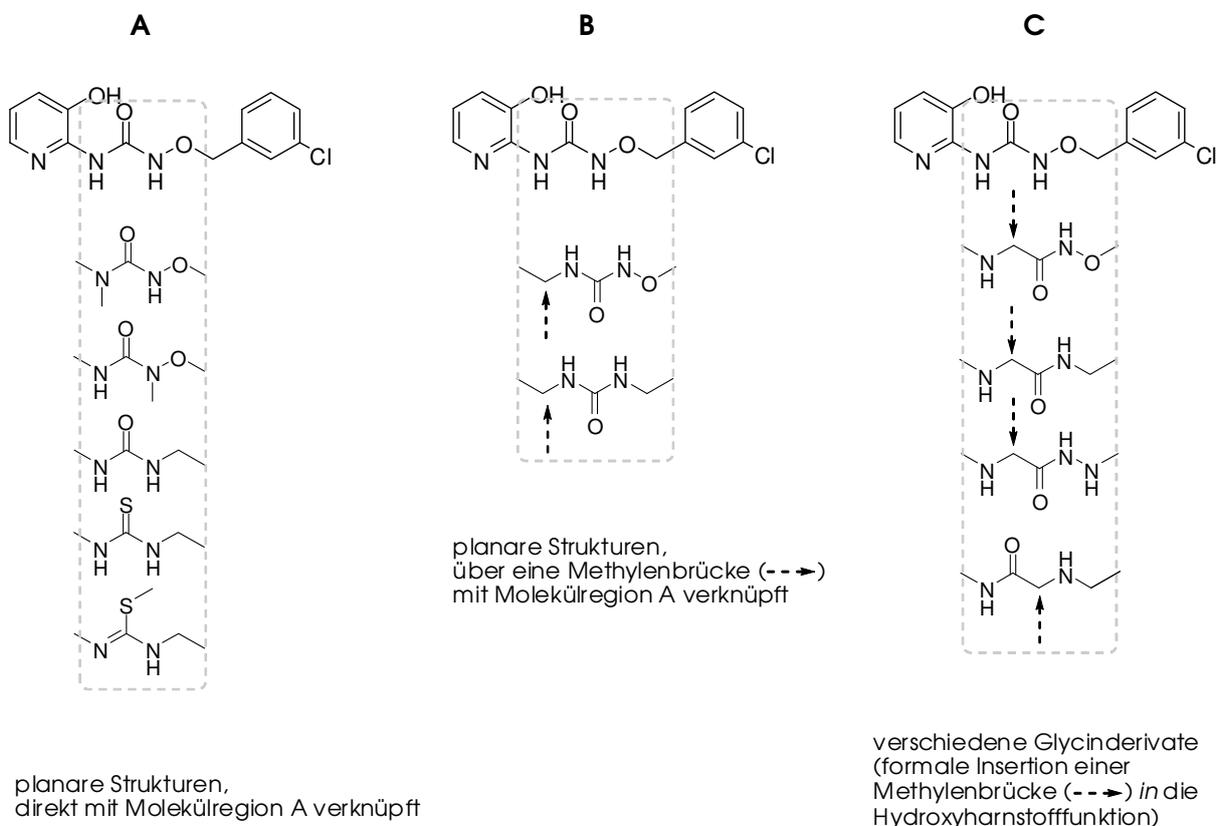
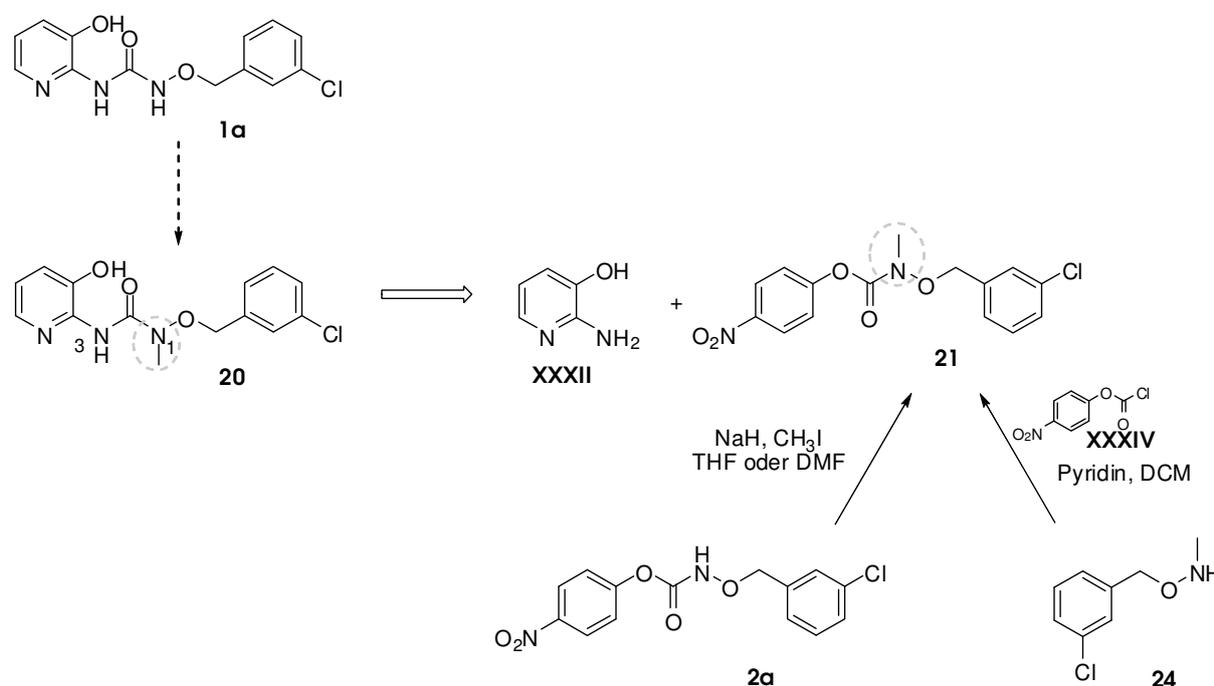


Abb. 40: Modifikation der Molekülregion B

## 5.1 Synthese der eingesetzten Edukte

### 5.1.1 Synthese von 4-Nitrophenyl methyl((3-chlorbenzyl)oxy) carbamat

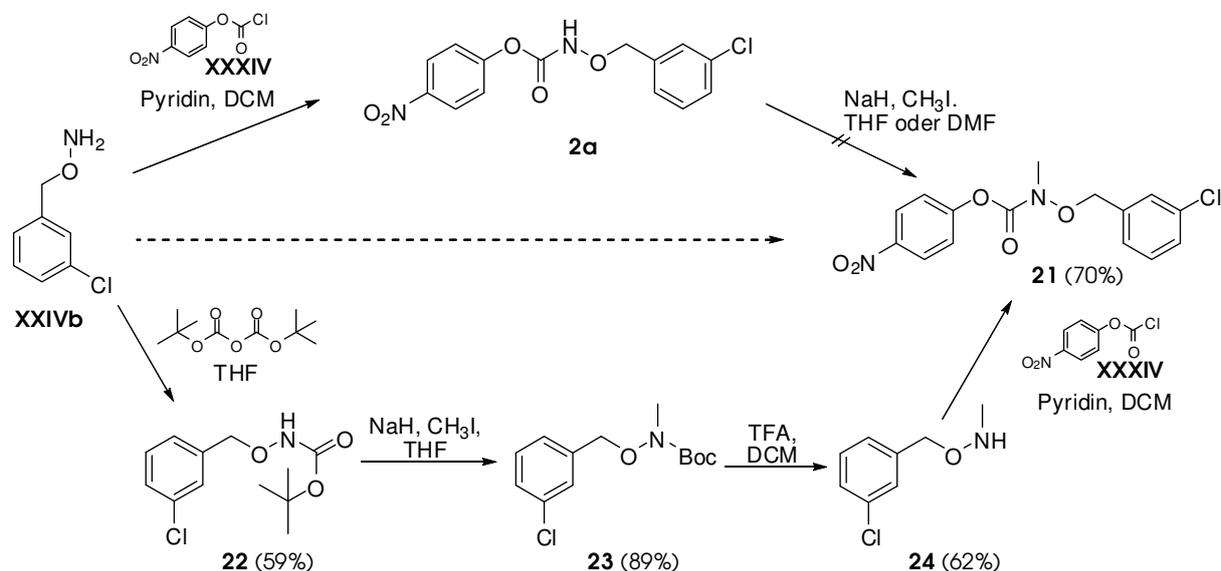
Durch Methylierung der Hydroxyharnstoff-Stickstoffe sollte überprüft werden, welchen Einfluss die Wasserstoffatome der Hydroxyharnstofffunktion auf die biologische Aktivität der Verbindungen ausüben. Eine geeignete Möglichkeit zur Darstellung des gewünschten, *N*<sup>1</sup>-methylierten Aralkoxyharnstoffs **20** ist die Umsetzung des Carbamats **21** mit 3-Hydroxy-2-aminopyridin **XXXII** (Schema 31).



Schema 31: Retrosynthetische Betrachtung des Aralkoxyharnstoffs **20**

Das *N*-methylierte 4-Nitrophenylcarbamate **21** ist theoretisch sowohl durch Methylierung des leicht zugänglichen 4-Nitrophenylcarbamats **2a**, als auch durch Acylierung des bisher unbekanntes *N*-Methyl-*O*-(3-chlorbenzyl)-hydroxylamins **24** mit 4-Nitrophenylchlorameisensäureester **XXXIV** zugänglich. Die gute Zugänglichkeit des 4-Nitrophenylcarbamats **2a** führte zu dem Versuch, **2a** direkt zu methylieren.<sup>110</sup> Das gewünschte *N,N*-disubstituierte Carbamate **21** konnte auf diese Weise jedoch nicht gewonnen werden, da sich das reaktive 4-Nitrophenylcarbamate **2a** unter den gegebenen Reaktions-

bedingungen zersetzte. Verbindung **21** konnte anschließend erfolgreich gemäß Schema 32 aus *N*-Methyl-*O*-(3-chlorbenzyl)hydroxylamin **24** und 4-Nitrophenylchlorameisensäureester **XXXIV** in 70%iger Ausbeute dargestellt werden (Schema 32).



Schema 32: Darstellung des *N*-methylierten Aralkoxycarbamats **21**

Das Infrarotspektrum des *N,N*-disubstituierten Carbamats **21** zeigt erwartungsgemäß keine N–H-Valenzschwingung, jedoch eine ausgeprägte Carbonyl-Absorption bei 1729 cm<sup>-1</sup> (Abb. 41).

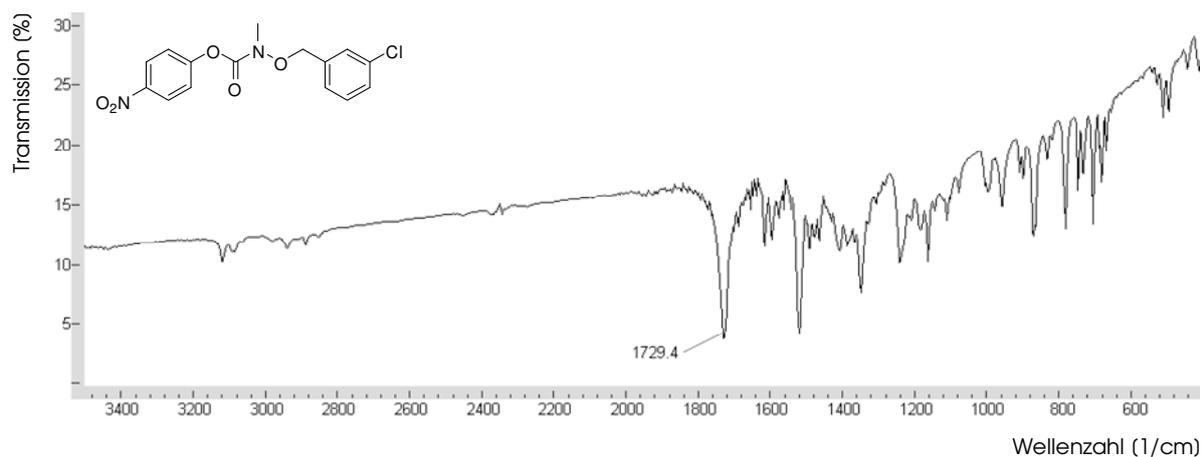
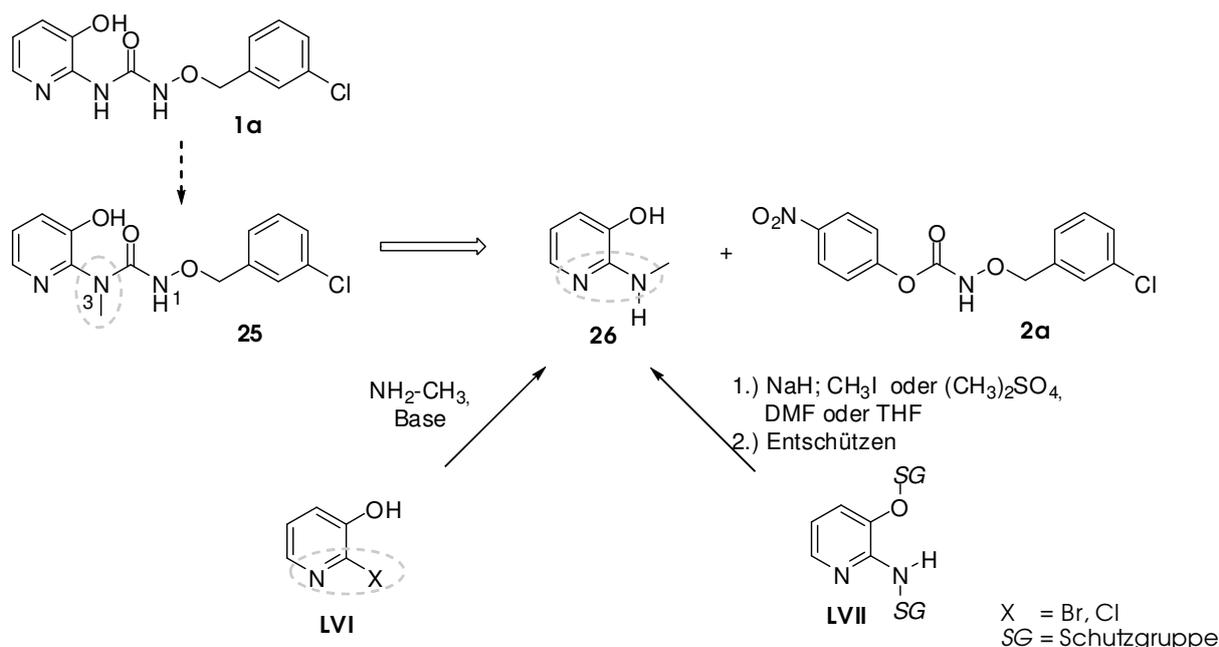


Abb. 41: Infrarotspektrum der Verbindung **21** (KBr)

### 5.1.2 Synthese von 3-Hydroxy-2-(methylamino)pyridin

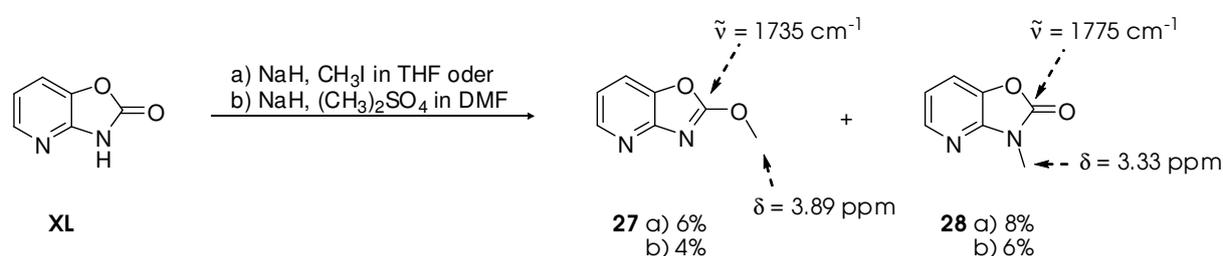
Um der Fragestellung nachzugehen, wie sich die Methylierung des  $N^3$ -Stickstoffs der Hydroxyharnstofffunktion auf die biologische Aktivität der Verbindung auswirkt, sollte der Aralkoxyharnstoff **25** dargestellt werden. Ein für die Darstellung der gewünschten Testverbindung geeignetes Edukt ist 3-Hydroxy-2-(methylamino)pyridin **26**. Das bisher nicht bekannte Pyridinderivat **26** erschien grundsätzlich über zwei Synthesewege zugänglich: aufgrund der Amidin-Teilstruktur sollte die Darstellung über ein entsprechendes Imidhalogenid **LVI** (Schema 33, linker Syntheseweg) ebenso möglich sein, wie eine Monomethylierung der heteroaromatischen Aminfunktion des 3-Hydroxy-2-aminopyridins unter Einsatz geeigneter Schutzgruppen **LVII** (Schema 33, rechter Syntheseweg).



Schema 33: Retrosynthetische Betrachtung der Verbindung **26**

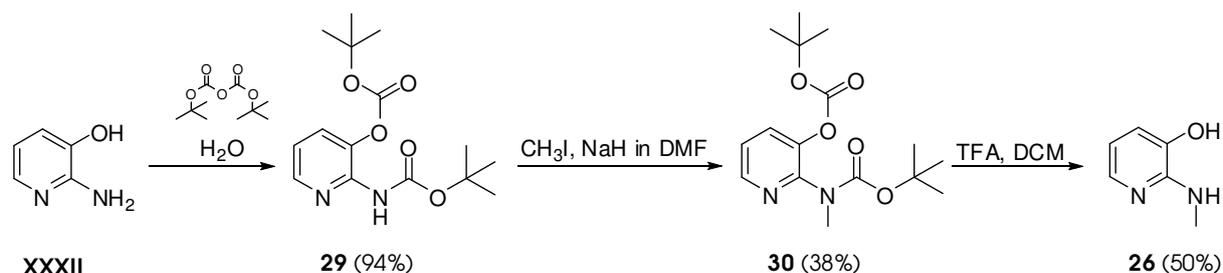
Die kommerzielle Verfügbarkeit von 2-Brom- und 2-Chlor-3-hydroxypyridin veranlasste uns zunächst, die nukleophile Substitution der Halogenide durch Methylamin zu untersuchen. In Anlehnung an bekannte Vorschriften<sup>111,112</sup> konnte jedoch weder 2-Chlor- noch 2-Brom-3-hydroxypyridin zum gewünschten 3-Hydroxy-2-(methylamino)pyridin **26** umgesetzt werden.

Leicht zugänglich ist das *N*- und *O*-geschützte 3-Hydroxy-2-aminopyridin 2,3-Dihydropyrido(2,3-*d*)(1,3)oxazol-2-on **XL** (siehe Kapitel 4.1.1). Die Methylierung von **XL** führte jedoch sowohl mit Methyljodid als auch mit Dimethylsulfat zu einem Gemisch aus zwei Produkten in sehr geringer Ausbeute (14% aus Methyljodid bzw. 10% aus Dimethylsulfat). Die einzelnen Komponenten konnten nach fraktionierender Kristallisation anhand der in Schema 34 beschriebenen kernresonanz- und infrarotspektroskopischen Daten als **27** (40% des Produktgemischs) und **28** (60% des Produktgemischs) identifiziert werden.



Schema 34: Methylierung von 2,3-Dihydropyrido(2,3-*d*)(1,3)oxazol-2-on

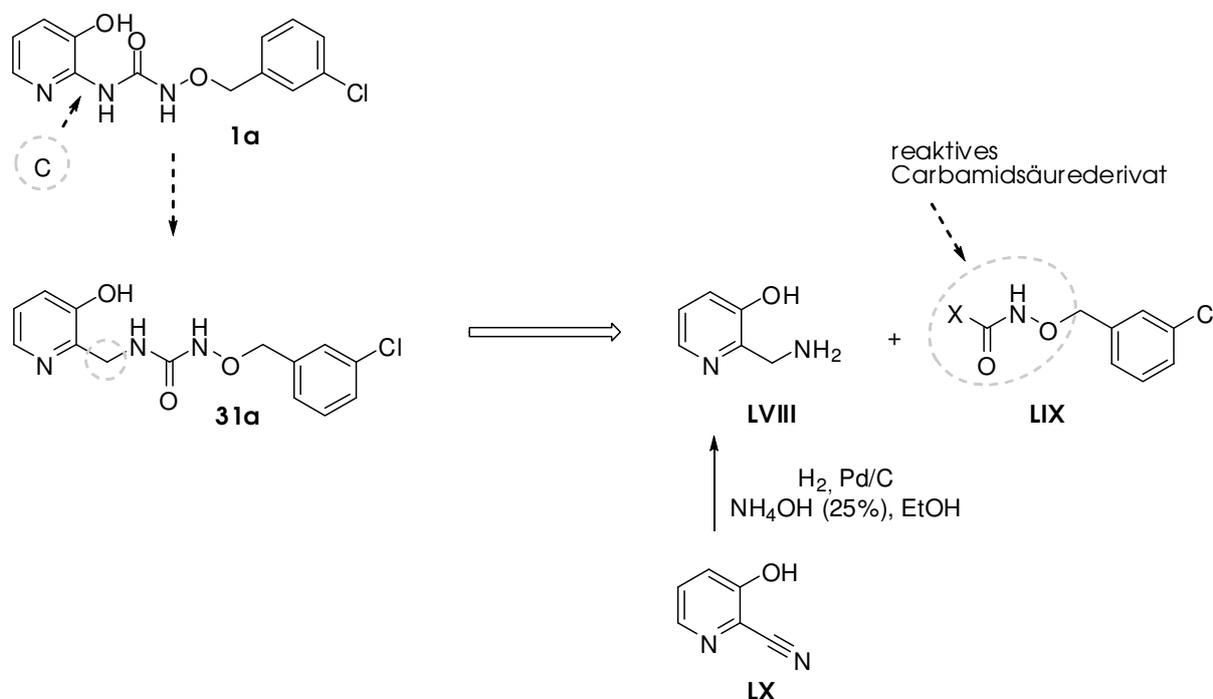
Weitere Überlegungen führten zu der für Amine etablierten Boc-Schutzgruppe. Tatsächlich erschloss sich durch die erfolgreiche, in der Literatur bisher nicht beschriebene Umsetzung von 3-Hydroxy-2-aminopyridin mit Di-*tert*-butyl-dicarbonat Verbindung **29** als ein vielversprechendes, *N*- und *O*-geschütztes Edukt zur Synthese von **26**. Die Methylierung des zweifach geschützten 2-Aminopyridins **29** mittels Natriumhydrid und Methyljodid erbrachte Verbindung **30** in einer Ausbeute von 38%. Die anschließende Entfernung der Schutzgruppen mit Trifluoressigsäure lieferte das gewünschte Pyridinderivat **26** in 50%iger Ausbeute (Schema 35).



Schema 35: „Boc“ als geeignete Schutzgruppe für die Darstellung von Verbindung 26

### 5.1.3 Synthese von 2-Aminomethyl-3-hydroxypyridin

Für die Darstellung der zur Leitstruktur **1a** homologen Verbindung **31a** erscheint die Umsetzung von 2-Aminomethyl-3-hydroxypyridin **LVIII** mit einem reaktiven Carbamidsäurederivat **LIX** gut geeignet (Schema 36).

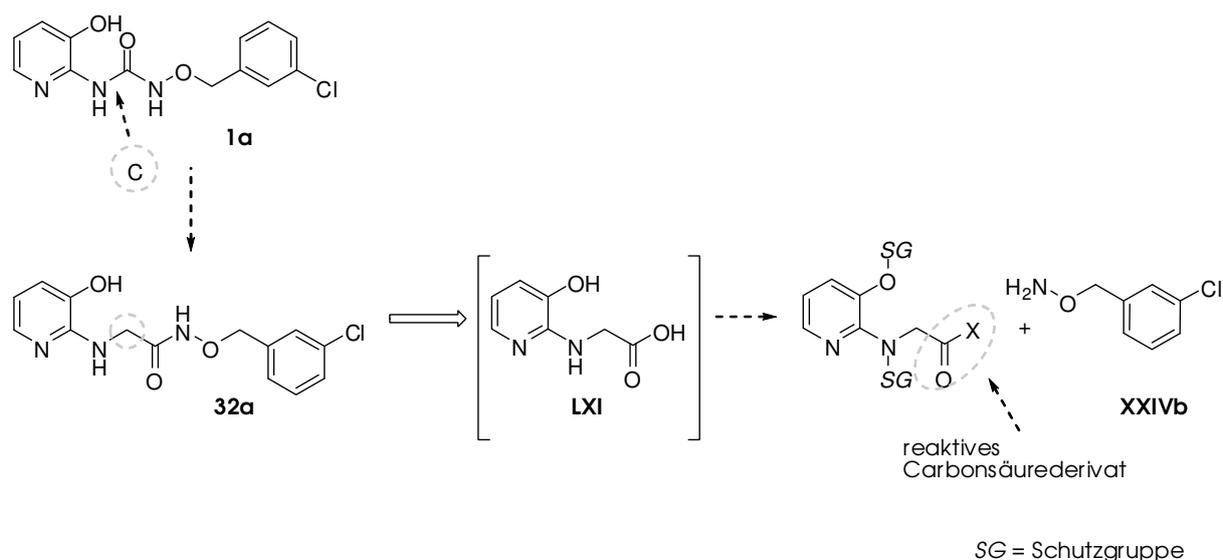


Schema 36: Retrosynthetische Betrachtung der Verbindung **31a**

Die Synthese der bekannten Verbindung **LVIII** erfolgte mittels katalytischer Hydrierung aus 2-Cyano-3-hydroxypyridin **LX** (Schema 36).<sup>113</sup>

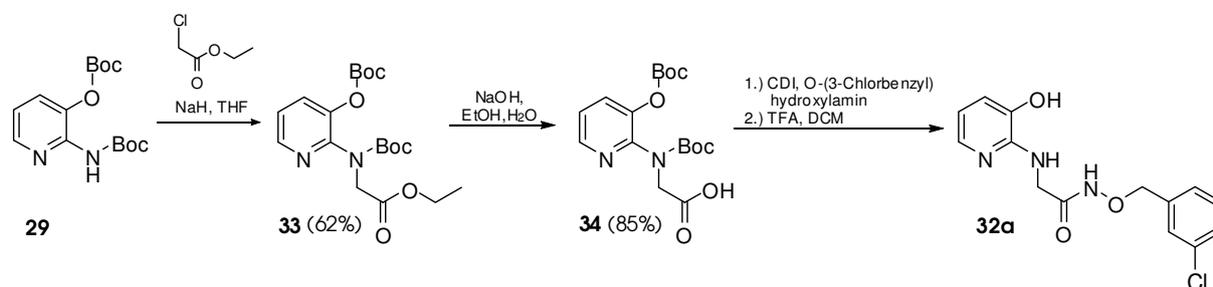
### 5.1.4 Synthese von *N*-(*tert*-Butoxycarbonyl)-*N*-{3-((*tert*-butoxycarbonyl)oxy)pyridin-2-yl}glycin

Retrosynthetisch betrachtet (Schema 37) erschien für die formale Insertion einer Methylenbrücke in die Hydroxyharnstofffunktion die Darstellung der gewünschten homologen Verbindung **32a** über ein aktiviertes Derivat von *N*-(3-Hydroxypyridin-2-yl)glycin<sup>114</sup> **LXI** erstrebenswert.



Schema 37: Retrosynthetische Betrachtung der Verbindung 32a

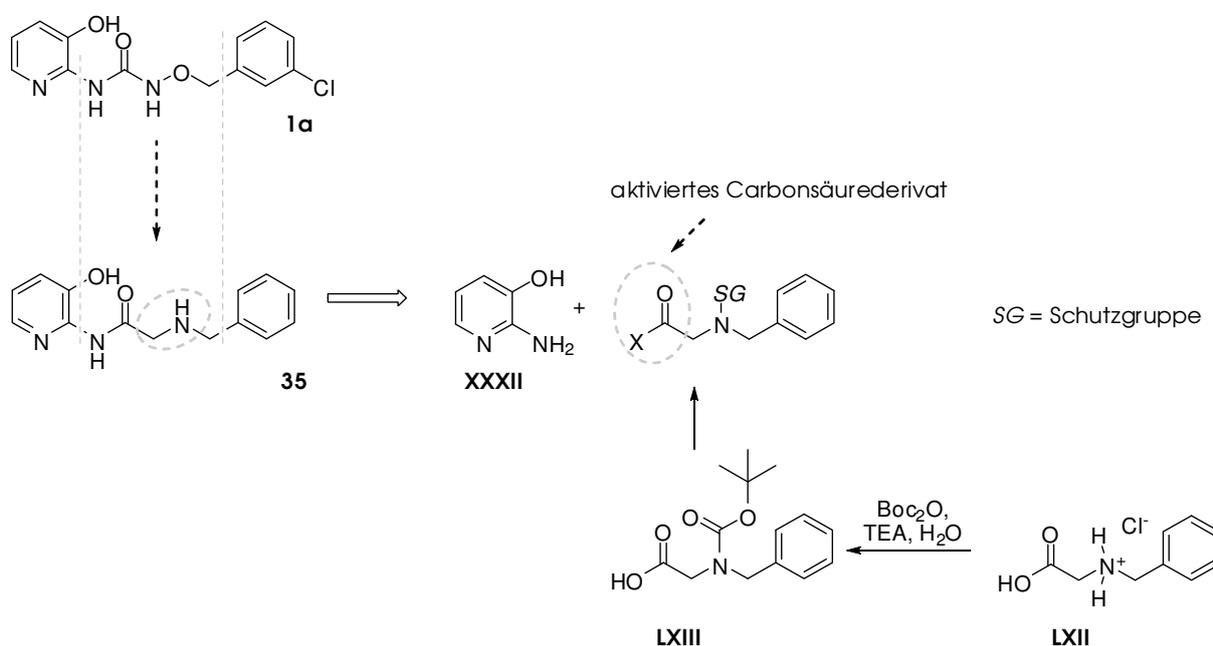
Um eine intramolekulare Zyklisierung von **LXI** nach Aktivierung der Carbonsäurefunktion zu verhindern, musste ein Synthesekonzept über ein geeignetes *N,O*-geschütztes Edukt entwickelt werden. Die gute Zugänglichkeit und die Verfügbarkeit aus vorherigen Synthesen führte zu dem Versuch, Verbindung **29** in Analogie zu der in Kapitel 5.1.2 beschriebenen Methylierung mit Chloressigsäureethylester umzusetzen (Schema 38). Tatsächlich konnte der zweifach geschützte Carbonsäureester **33** auf diese Weise in 62%iger Ausbeute gewonnen werden. Für die Synthese von **32a** (siehe Kapitel 5.2.5) aus Verbindung **33** wurde anschließend die zweifach Boc-geschützte Carbonsäure **34** in 85%iger Ausbeute mittels alkalischer Hydrolyse aus dem Ethylester **33** gewonnen (Schema 38).



Schema 38: Synthesekonzept für die Darstellung der Aminohydroxamsäure 32a

### 5.1.5 Synthese von 2-(Benzyl(*tert*-butoxycarbonyl)amino)essigsäure

Die kommerzielle Verfügbarkeit von *N*-Benzylglycin **LXII** eröffnete die Möglichkeit zur Synthese von 2-(Benzylamino)-*N*-(3-hydroxypyridin-2-yl)acetamid **35** auf einfachem Weg. Die Molekülregion B des Glycinderivats **35** unterscheidet sich von der Hydroxyharnstofffunktion der Leitstruktur **1a** durch die Abwesenheit des Sauerstoffs bei gleichzeitiger Anwesenheit eines basischen, sekundären Amins (Schema 39). Als Folge ergibt sich für das Zielmolekül **35** eine im Vergleich zur Leitstruktur **1a** höhere intramolekulare Beweglichkeit.

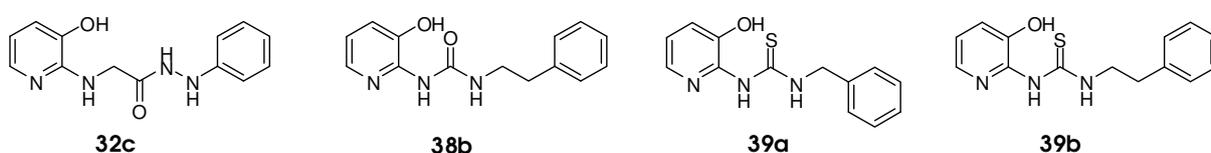


Schema 39: Retrosynthetische Betrachtung der Verbindung 35

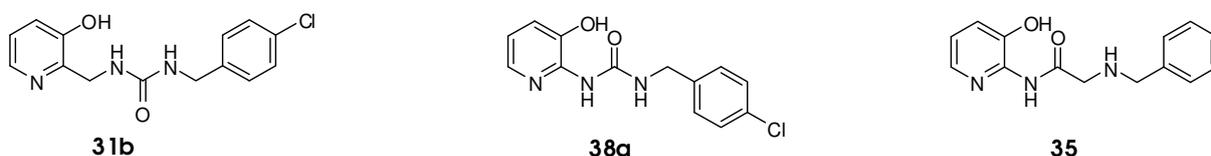
Für die Synthese von **35** sollte 3-Hydroxy-2-aminopyridin **XXXII** mit einem reaktiven Carbonsäurederivat von *N*-Benzylglycin **LXII**, ausgehend von *N*-Boc-*N*-Benzylglycin **LXIII**, umgesetzt werden. Das zweifach geschützte Glycinderivat **LXIII** wurde dafür aus *N*-Benzylglycin Hydrochlorid **LXII** mit Di-*tert*-butyldicarbonat in Gegenwart von Triethylamin hergestellt.<sup>115</sup>

## 5.2 Synthese und Eigenschaften der Untersuchungssubstanzen

Molekülregion A ist bei allen dargestellten Verbindungen konstant. Die im Vergleich zur Leitstruktur **1a** veränderte Molekülregion C ist im Fall des Aminohydrazidderivats **32c**, des Harnstoffs **38b** und der Thioharnstoffe **39a,b** (4.2.3) mit aufwendigen Synthesen der aromatisch substituierten Edukte bei gleichzeitiger kommerzieller Verfügbarkeit der unsubstituierten Edukte zu begründen.



Die kommerzielle Verfügbarkeit von 4-Chlorbenzylamin führte zur Synthese der Harnstoffderivate **31b** und **38a**, die von *N*-Boc-*N*-Benzylglycin (4.2.4) erbrachte das Glycinamid-Derivat **35** (4.2.6).

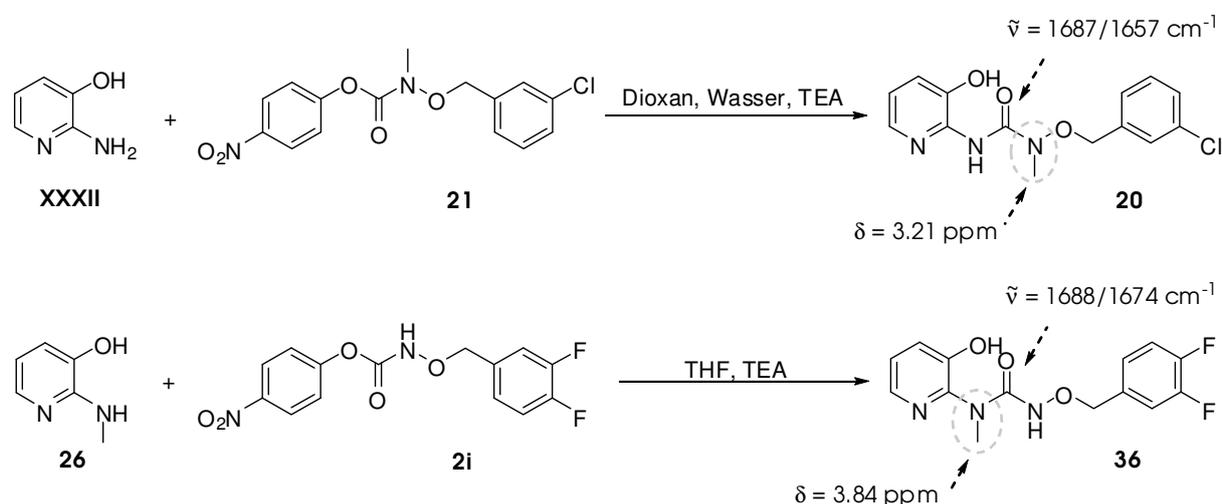


Daneben führte im Fall des Aralkoxyharnstoffs **39** (4.2.1) das Wissen um eine verbesserte Aktivität des Aralkoxyharnstoffs **1i** gegenüber der Aktivität der Leitstruktur **1a** zum veränderten Substitutionsmuster des Aromaten.



### 5.2.1 Synthese und Eigenschaften der *N*-monomethylierten Aralkoxyharnstoffe

Die Darstellung der *N*-monomethylierten Aralkoxyharnstoffe **20** und **36** gelang gemäß Schema 40.



Schema 40: Synthese der *N*-methylierten Aralkoxyharnstoffe (**20**, **36**)

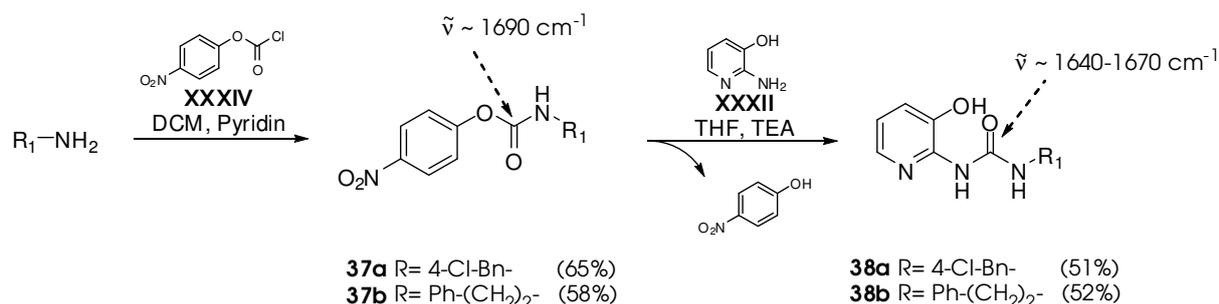
Das methylierte Alkoxy-carbamat **21** erwies sich erst in einem Dioxan-Wasser-Gemisch unter Zusatz von Triethylamin - in Anlehnung an eine bekannte Vorschrift<sup>71</sup> - für einen nukleophilen Angriff zugänglich. Nach 72 Stunden Rühren bei Raumtemperatur und säulenchromatographischer Aufarbeitung konnte **20** als Öl in einer Ausbeute von 49% gewonnen werden. Der Aralkoxyharnstoff **36** hingegen wurde in einer Reaktionszeit von nur 15 Minuten in THF in Gegenwart von Triethylamin unter Rühren bei Raumtemperatur in 75%iger Ausbeute als Feststoff gewonnen.

<sup>1</sup>H-NMR-spektroskopisch sind unterschiedliche Werte für die chemischen Verschiebungen der Methylprotonen zu erkennen. Das Signal der Methylprotonen des Aralkoxyharnstoffs **36** ( $\delta=3,84$  ppm) erscheint dabei im Vergleich zum entsprechenden Signal von Verbindung **20** ( $\delta=3,21$  ppm) tieffeldverschoben.

Während **36** keine Farbreaktion mit einer ethanolischen 1%igen Eisen(III)-Chlorid-Lösung zeigt, erkennt man bei Verbindung **20** eine leichte Rotfärbung.

## 5.2.2 Synthese und Eigenschaften der *N*-Aralkyl-*N'*-(3-hydroxypyridin-2-yl)harnstoffe

Die zur Synthese der Aralkylharnstoffe benötigten Carbamate **37a** und **37b** wurden nach literaturbekannter Vorschrift<sup>71</sup> aus 4-Nitrophenylchlorameisensäureester **XXXIV** in 65 bzw. 52%iger Ausbeute dargestellt. Für die Synthese der gewünschten Aralkylharnstoffe **38a** und **38b** wurden die entsprechenden 4-Nitrophenylcarbamate **37a** und **37b** in THF gelöst und in Gegenwart von Triethylamin unter Rühren mit 3-Hydroxy-2-aminopyridin **XXXII** versetzt (Schema 41). Reaktionskontrollen wurden infrarotspektroskopisch durchgeführt. Dabei konnte die Abnahme der Carbamat-Carbonylabsorptionsschwingung bei einer Wellenzahl von etwa 1690 cm<sup>-1</sup> zugunsten der Harnstoff-Carbonylabsorptionsschwingung (1640-1670 cm<sup>-1</sup>) beobachtet werden. Die Mikrowellen-unterstützte Synthese der Aralkylharnstoffe **38a** und **38b** führte innerhalb einer Stunde zu Ausbeuten von 51% bzw. 52%.



Schema 41: Darstellung von Alkylcarbamaten und Aralkylharnstoffen

Bei den dargestellten Carbamaten **37a** und **37b** handelt es sich um farblose, kristalline Feststoffe, bei den Aralkylharnstoffen **38a** und **38b** um leicht gelb gefärbte, amorphe Verbindungen. Sowohl die Carbamate als auch die Aralkylharnstoffe sind stabile Verbindungen. Die Aralkylharnstoffe zeigen in Analogie zur Leitstruktur **1a** nach Zusatz einer ethanolischen 1%igen Eisen(III)-Chlorid-Lösung eine ausgeprägte blau-violette Färbung.

Im IR-Spektrum der Verbindung **37a** (Abb. 42) erkennt man exemplarisch für die Carbamate bei einer Wellenzahl von 3312 cm<sup>-1</sup> eine deutliche N-H-Valenzschwingung sowie eine ausgeprägte Carbonyl-Absorptionsschwingung

bei  $1693\text{ cm}^{-1}$ . Die bathochrome Verschiebung der Carbamat-Carbonyl-Absorptionsschwingung der *N*-Alkyl-substituierten 4-Nitrophenylcarbamate im Vergleich zu den Carbonyl-Absorptionsschwingungen der *N*-Alkoxy-substituierten 4-Nitrophenylcarbamate ( $1720\text{--}1740\text{ cm}^{-1}$ ) deutet auf eine geringere Carbonylaktivität hin. Die im Vergleich zur Mikrowellen-unterstützten Synthese der Aralkoxyharnstoffe mehr als doppelt so lange Reaktionszeit von einer Stunde bestätigt diese spektroskopische Beobachtung.

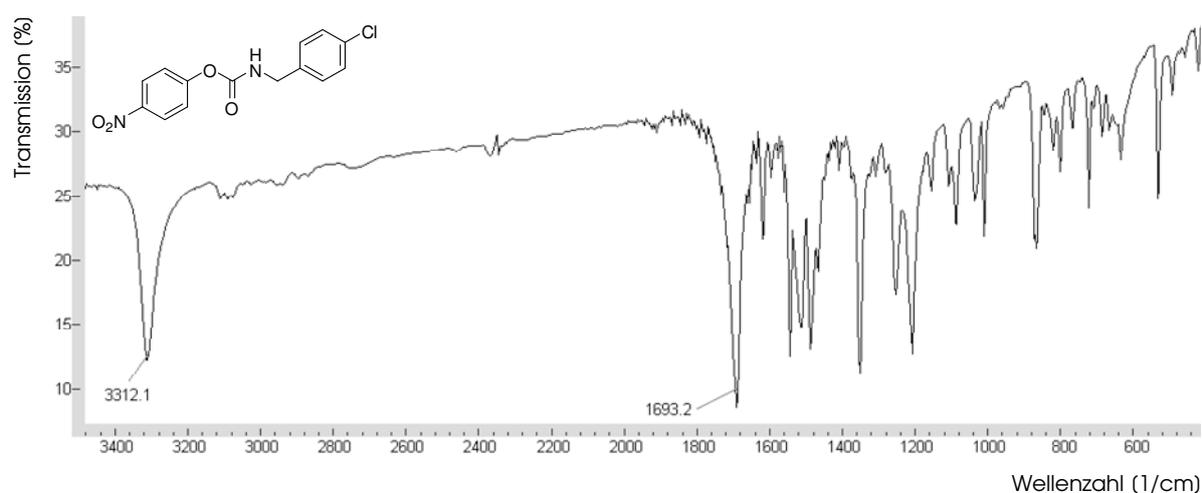


Abb. 42: Infrarotspektrum der Verbindung 37a (KBr)

Der Aralkylharnstoff **38a** zeigt infrarotspektroskopisch (Abb. 43) mit einer scharfen N–H-Valenzschwingung und einer aufgespaltenen Carbonyl-Absorptionsschwingung signifikante Ähnlichkeiten zu dem IR-Spektrum der Leitstruktur **1a** (Kapitel 2.5.4, Abb. 21, S. 48).

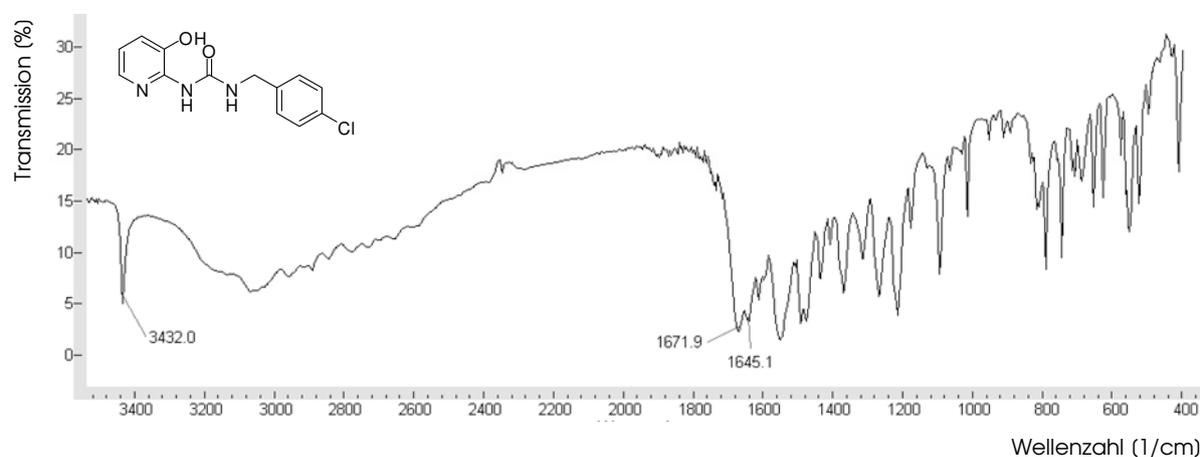


Abb. 43: IR-Spektrum der Verbindung 38a (KBr)

Im  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum zeichnen sich sowohl die *N*-Alkyl-substituierten 4-Nitrophenylcarbamate, als auch die Aralkylharnstoffe durch das als Dublett auftretende Signal der Benzylprotonen (**Hd**) bei einer chemischen Verschiebung von  $\delta=4,3$  ppm aus. Im Vergleich zu den Benzylprotonen der *N*-Alkoxy-substituierten Carbamate und Aralkoxyharnstoffe mit  $\delta=4,9-5,1$  ppm sind diese hochfeldverschoben (beispielhaft am  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum des Carbamats **37a** in Abb. 44 dargestellt). Die Abwesenheit des elektronegativen Sauerstoffs bewirkt demzufolge eine stärkere Abschirmung gegen das angelegte Magnetfeld  $B_0$ .

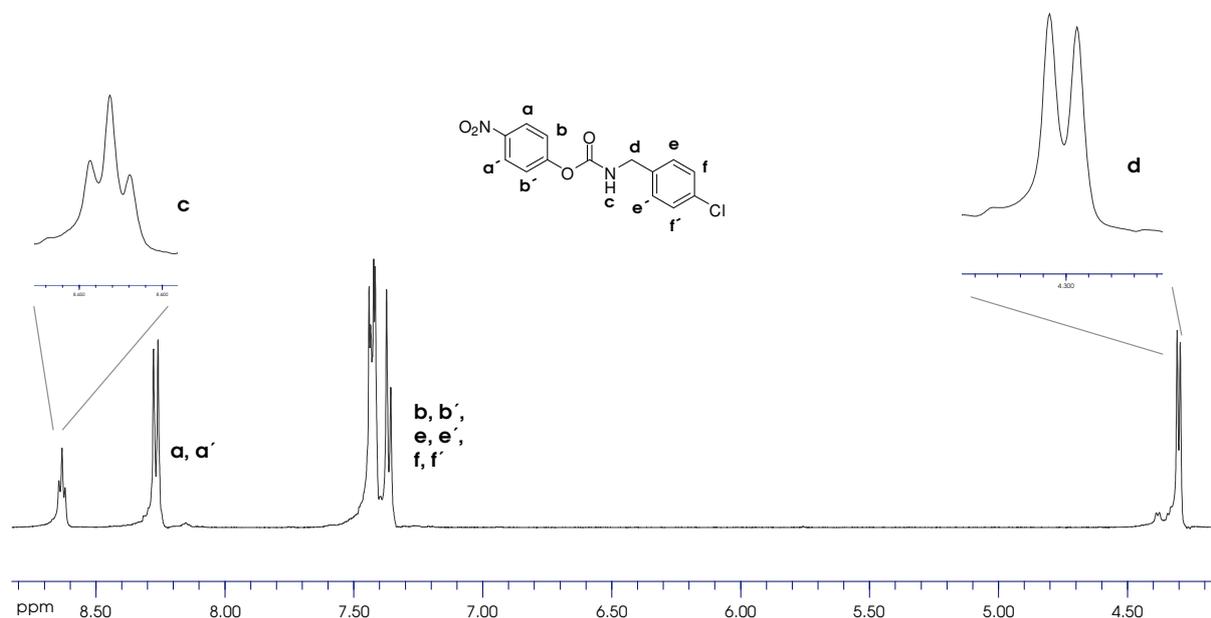


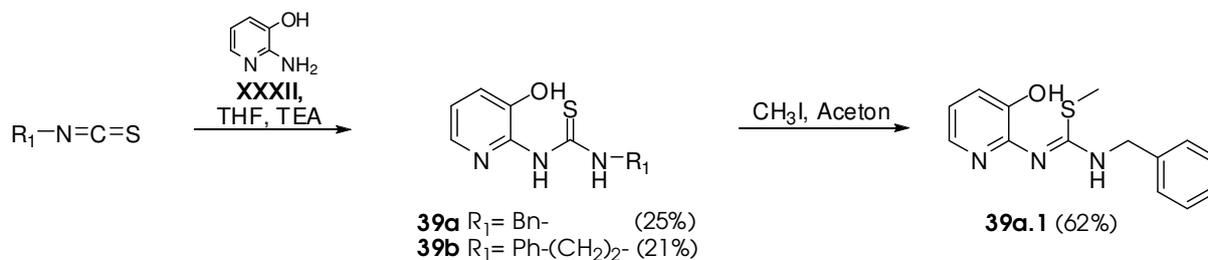
Abb. 44: Ausschnitt aus dem  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum der Verbindung **37a**

### 5.2.3 Synthese und Eigenschaften der (Iso)Thioharnstoffe

Als isostere Harnstoff-Analoga wurden die Thioharnstoffe **39a** und **39b** aus 3-Hydroxy-2-aminopyridin **XXXII** und den entsprechenden Isothiocyanaten dargestellt (Schema 42). Der bivalente Carbonyl-Sauerstoff wurde dabei formal gegen den ebenfalls bivalenten Schwefel ersetzt.

Da Isothiocyanate reaktionsträger sind als Isocyanate, wurde für die Synthese der Isothioharnstoffe von einer Schutzgruppe für die phenolische Hydroxylfunktion abgesehen. Nachdem der Reaktionsansatz aus Isothiocyanat und

**XXXII** in THF mit Triethylamin 7 Tage bei Raumtemperatur ohne quantitative Umsetzung gerührt worden war, wurden die Thioharnstoffe **39a** und **39b** in Ausbeuten von 25% bzw. 21% isoliert. Eine Erhöhung der Temperatur sowie die Durchführung Mikrowellen-unterstützter Synthesen erbrachte keine verbesserten Produktausbeuten.



Schema 42: Darstellung von (Iso)Thioharnstoffen aus 3-Hydroxy-2-aminopyridin

Als weiterführende Modifikation der Thioharnstofffunktion bot es sich an, diese zum Isothioharnstoff **39a.1** zu methylieren (Schema 42).<sup>116</sup>

Die Thioharnstoffe **39a** und **39b** sind farblose, kristalline und stabile Verbindungen. Sie zeigen chelatisierende Eigenschaften, die sich in einer deutlichen blauen Farbreaktion mit 1%iger Eisen(III)-Chlorid-Lösung äußern.

Der Isothioharnstoff erwies sich über einen Zeitraum von 2 Jahren bei Raumtemperatur als lagerbeständig. Beim Öffnen des Lagerungsgefäßes erkennt man den für S-Methyl-Isothioharnstoffe charakteristischen Methylmercaptan-Geruch. Versetzt man Verbindung **39a.1** mit einer 1%igen ethanolischen Eisen(III)-Chlorid-Lösung, kommt es zur Ausbildung eines orangen Präzipitats.

Ähnlich wie bei den in Kapitel 4.2.2 beschriebenen Harnstoffen erkennt man im <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum der Thioharnstoffe bei δ=4,6 ppm ein als Duplett aufgespaltenes Signal der benzyllischen Protonen (**Hg**). Durch diese Aufspaltung kann im <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum der Verbindung **39a.1** die Konstitution des ausschließlich vorliegenden, in Abb. 45 hervorgehobenen Tautomers bestimmt werden.

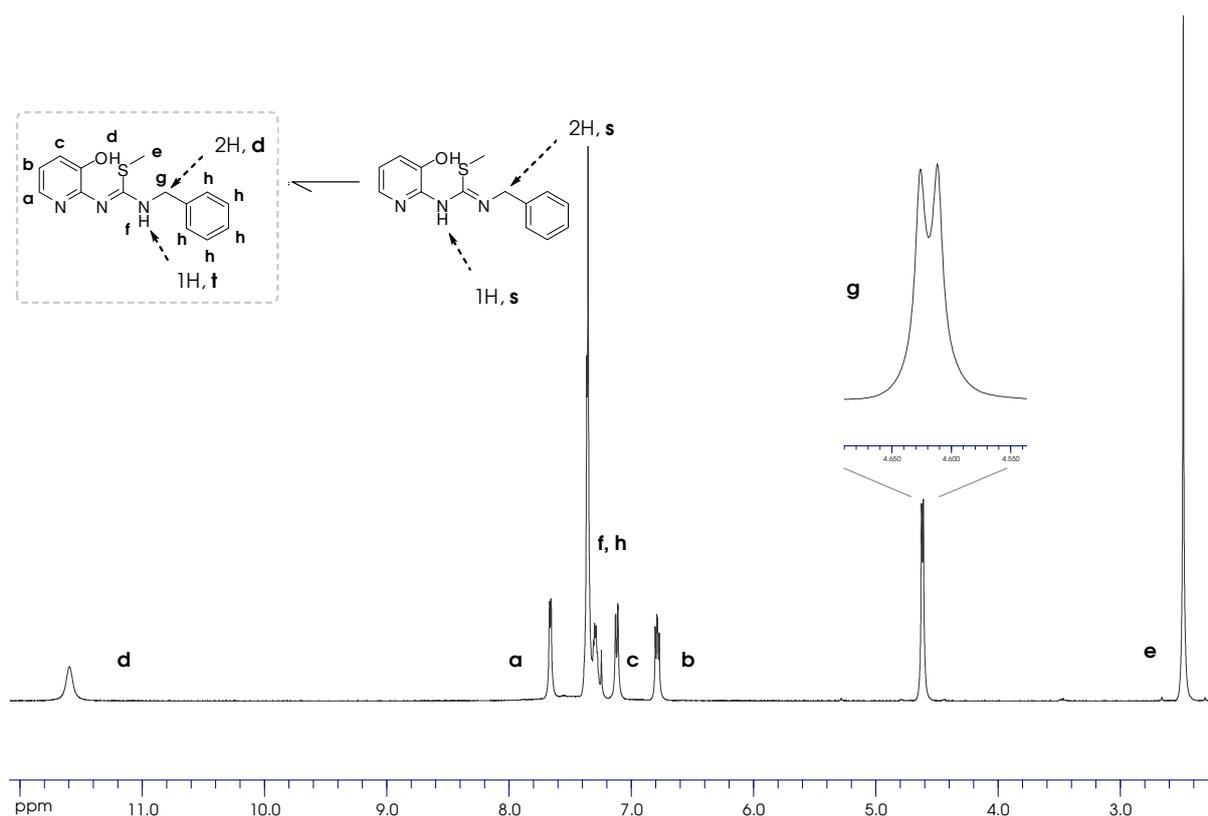


Abb. 45: Ausschnitt aus dem  $^1\text{H}$ -NMR-Spektrum der Verbindung **39a.1**

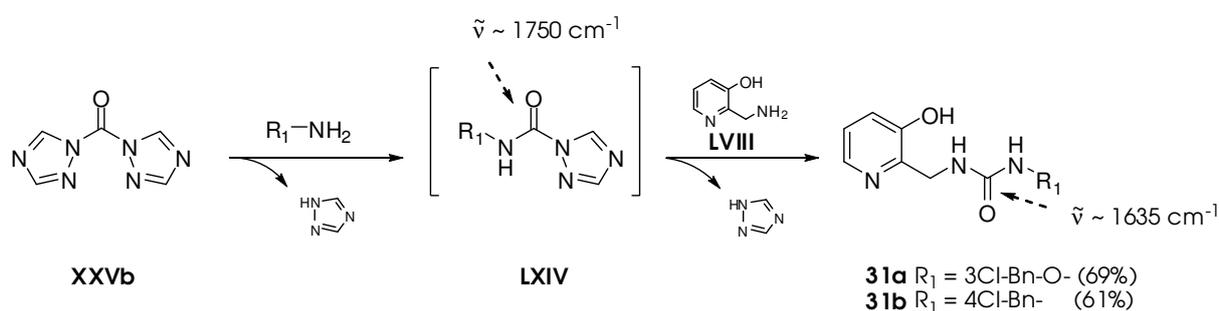
Die  $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektren von Verbindung **39a** und **39a.1** zeigen für den C=N-Kohlenstoff der Verbindung **39a.1** im Vergleich zu dem Signal des C=S-Kohlenstoffs der Verbindung **39a** ( $\delta=179,57$  ppm) ein hochfeld-verschobenes Signal ( $\delta=163,89$  ppm).

## 5.2.4 Synthese und Eigenschaften der Derivate aus 2-Aminomethyl-3-hydroxypyridin

Um die zeitaufwendige Extraktion der Abgangsgruppe p-Nitrophenol zu umgehen, wurde für die Synthese von **31a** und **31b** versucht, 2-Aminomethyl-3-hydroxypyridin **LVIII** nicht mit 4-Nitrophenylcarbamaten, sondern mit den entsprechenden Triazoliden **LXIV** umzusetzen (Schema 43). Tatsächlich erwies sich die Nucleophilie von 2-Aminomethyl-3-hydroxypyridin **LVIII** für diese Reaktion als ausreichend hoch.

Für die praktische Durchführung wurde zunächst 1,1'-Carbonyl-di-1,2,4-triazol **XXVb** (CDT) in wasserfreiem Dichlormethan vorgelegt. In die eiskalte Suspension wurde unter Rühren anschließend das entsprechende Amin eingetragen

(Schema 43). Erwartungsgemäß und in guter Übereinstimmung mit Literaturdaten derartiger Triazolide<sup>117</sup> konnte infrarotspektroskopisch direkt nach Zugabe der Amine eine Carbonyl-Absorptionsschwingung bei einer Wellenzahl von  $1750\text{ cm}^{-1}$  beobachtet werden. Nachdem die Suspension 30 Minuten ohne weitere Kühlung gerührt wurde, konnte nach Aminolyse mit 2-Aminomethyl-3-hydroxypyridin **LVIII** infrarotspektroskopisch das Auftreten einer den Harnstoffderivaten **31a** und **31b** zuzuordnenden Carbonyl-Valenzschwingung ( $1635\text{ cm}^{-1}$ ) beobachtet werden.



Schema 43: Reaktionen mit 2-(Aminomethyl)pyridin-3-ol

Nach erfolgreicher Umsetzung wurde das ausgetretene 1,2,4-Triazol abfiltriert, der Reaktionsansatz mit Wasser gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Das Trockenmittel wurde abfiltriert und das Filtrat unter vermindertem Druck konzentriert. Die Kristallisation wurde durch Zusatz von wenig n-Hexan eingeleitet.

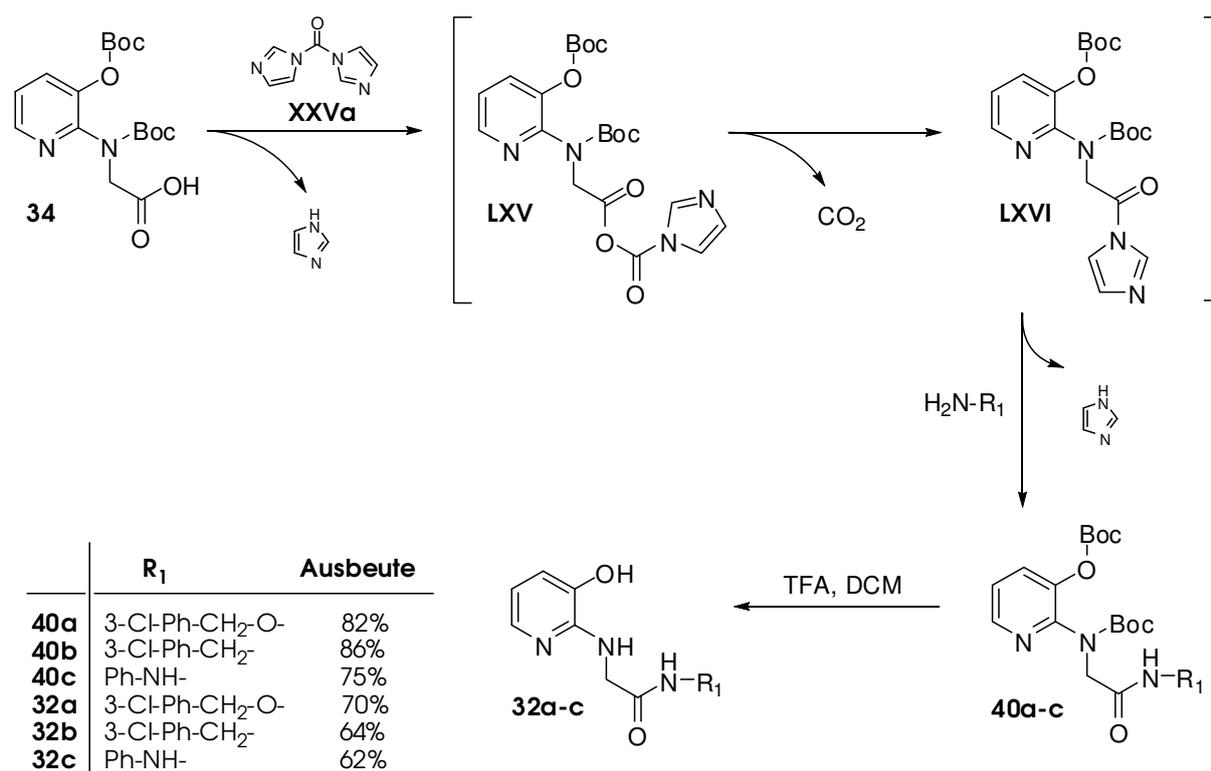
Die dargestellten Harnstoffderivate **31a** und **31b** sind weiße, amorphe Verbindungen. Bei Raumtemperatur sind sie über einen Zeitraum von 2 Jahren stabil lagerbar. Nach Zugabe einer ethanolischen 1%igen Eisen(III)-chlorid-Lösung setzt verzögert eine Rotfärbung ein.

Im Infrarotspektrum von Verbindung **31a** erkennt man eine im Vergleich zur Leitstruktur **1a** bathochrom verschobene, nicht aufgesplante Carbonyl-Absorptionsschwingung bei einer Wellenzahl von  $1693\text{ cm}^{-1}$ .

Die  $^1\text{H-NMR}$ -spektroskopische Untersuchung zeigt für die benzylicchen Protonen ein Singulett bei  $\delta=4,79$  ppm sowie tieffeldverschoben bei  $\delta=4,32$  ppm ein als Triplett aufgespaltenes Signal der Aminomethylen-Protonen.

### 5.2.5 Synthese und Eigenschaften der Derivate aus 2-(3-Hydroxypyridin-2-ylamino)essigsäure

Die für die Darstellung von **34** eingeführte Boc-Schutzgruppe ermöglichte nach Aktivierung der Carbonsäure mit CDI **XXVa** eine selektive Umsetzung zu den gewünschten Derivaten **40a-c**. Die Aminolyse des Imidazolids **LXVI**, das aus einer intermediär auftretenden, formal als Anhydrid zu betrachtenden Zwischenstufe **LXV** durch Abspaltung von  $\text{CO}_2$  entsteht<sup>118</sup>, führt in sehr guten Ausbeuten (75-86%) zu den gewünschten *N,O*-Boc-geschützten Carbonsäureamid-Derivaten **40a-c**. Nach Entfernung der Schutzgruppen mit Trifluoressigsäure erhält man **32a-c** in Ausbeuten von 62-70% (Schema 44).

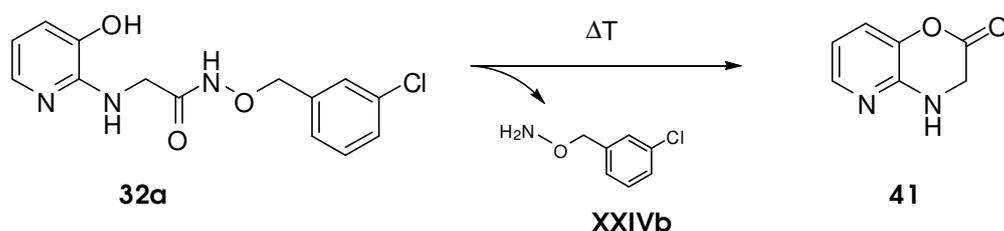


Schema 44: Synthese der Glycinamidderivate **32a-c**

Die nach Abspaltung der Boc-Schutzgruppen resultierenden Produkte **32a-c** sind amorphe Feststoffe mit deutlich niedrigeren Schmelzpunkten als die entsprechenden geschützten Derivate **40a-c**. Beide Verbindungstypen zeich-

nen sich durch eine Lagerstabilität bei Raumtemperatur aus. Es konnten weder für den Boc-geschützten (**40a-c**) noch für den phenolischen Verbindungstyp (**32a-c**) komplexierende Eigenschaften mit 1%iger ethanolischer Eisen(III)-chlorid-Lösung nachgewiesen werden.

Überraschenderweise kam es beim Trocknen im Vakuum bei einer Temperatur von 40 °C zur Ringschlußreaktion des 3-Chlorbenzyloxyamids **32a** (Schmelzpunkt 81,1 °C) zum Oxazinon **41** (Schema 45).



Schema 45: Thermisch initiierte Ringschlussreaktion der Verbindung **32a**

Im Vergleich zur Leitstruktur **1a** (Kapitel 2.5.4, Abb. 22) erkennt man im IR-Spektrum von Verbindung **32a** zwei scharfe N–H-Valenzschwingungen – bei Wellenzahlen von 3493  $\text{cm}^{-1}$  und 3378  $\text{cm}^{-1}$  – sowie eine nicht aufgesplante Carbonyl-Absorptionsschwingung des Aralkoxyamids bei 1684  $\text{cm}^{-1}$  (Abb. 46).

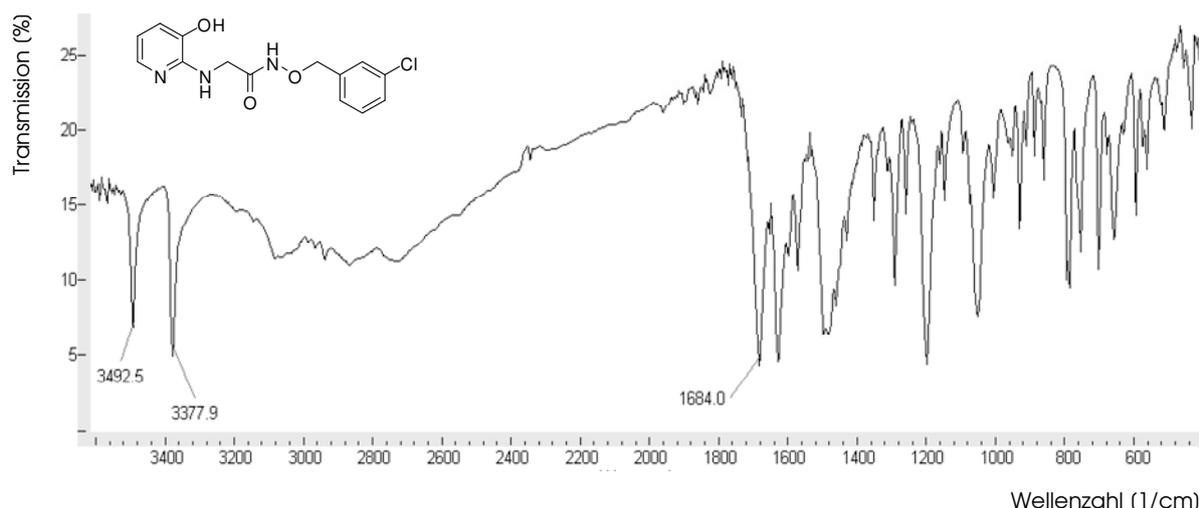


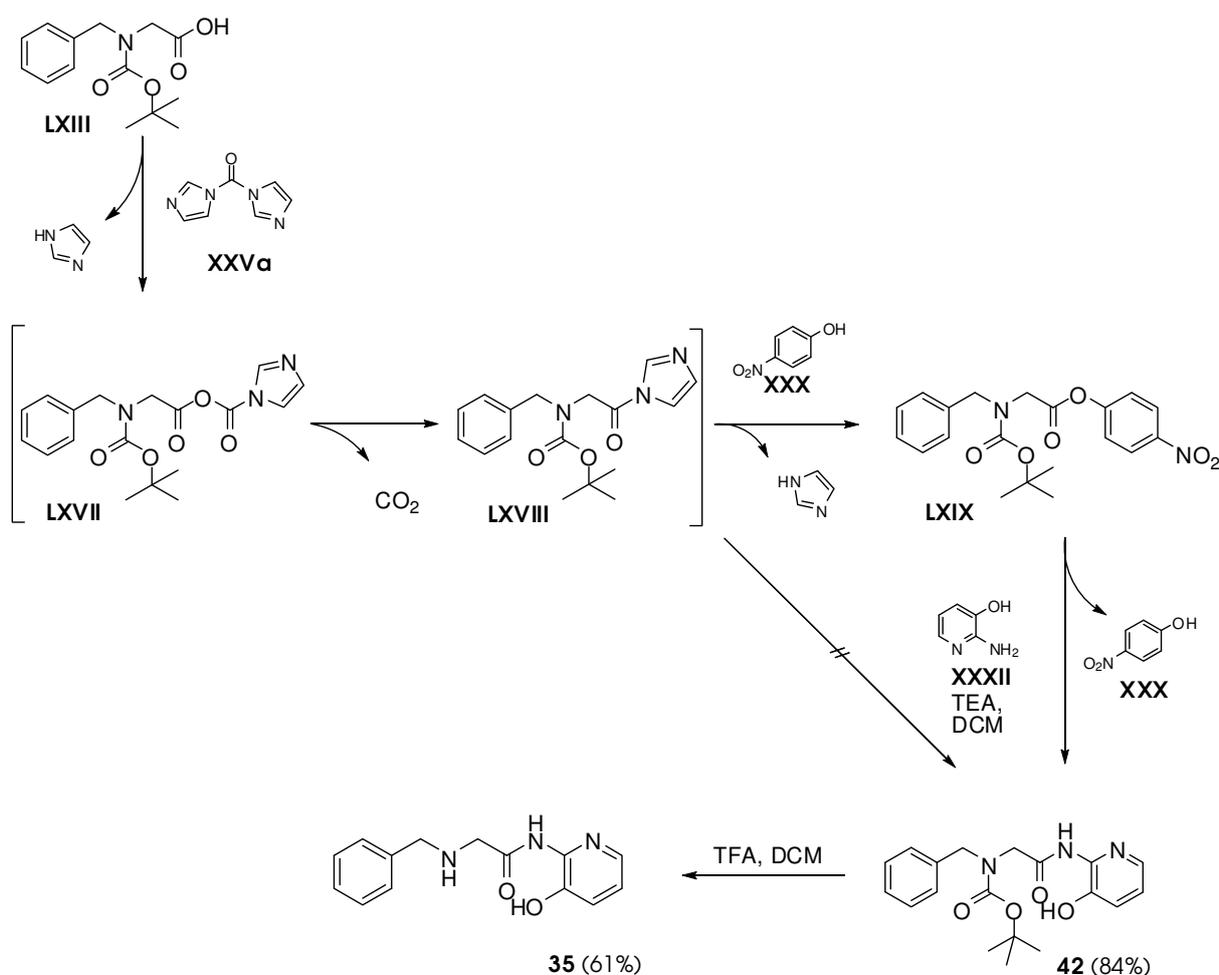
Abb. 46: IR-Spektrum der Verbindung **32a** (KBr)

$^1\text{H-NMR}$ -spektroskopisch unterscheidet sich Verbindung **32a** von der Leitstruktur **1a** durch das Auftreten eines zusätzlichen Signals bei einer chemischen

Verschiebung von  $\delta=4,71$  ppm. Das im Vergleich zu dem Signal der benzyliischen Protonen ( $\delta=4,91$  ppm, Singulett) leicht hochfeldverschobene Singulett ist dem Signal der glycinischen Methylenprotonen zuzuordnen.

### 5.2.6 Synthese und Eigenschaften von 2-(Benzylamino)-N-(3-hydroxypyridin-2-yl)acetamid

Für die Darstellung von **42** wurde das geschützte Glycinderivat **LXIII** in Dichlormethan gelöst, unter Eiskühlung mit CDI **XXVa** versetzt und 30 Minuten ohne weitere Kühlung gerührt. Da eine direkte Umsetzung mit 3-Hydroxy-2-aminopyridin **XXXII** nicht zur gewünschten Verbindung **42** führte, wurde in einem neuen Versuch das Imidazolid-Derivat **LXVIII** mit p-Nitrophenol **XXX** versetzt (Schema 46).



Schema 46: Reaktionsschema zur Synthese der Verbindung 35

Der intermediär auftretende p-Nitrophenolester **LXIX** konnte anschließend unter Zugabe von Triethylamin in einer Eintopfreaktion erfolgreich mit 3-Hydroxy-2-aminopyridin **XXXII** zum Carbonsäureamid **42** umgesetzt werden (Schema 46).

Der Verlauf der Reaktion konnte durch die Abnahme der intermediär auftretenden Ester-Carbonyl-Absorptionsschwingung von **LXIX** ( $1755\text{ cm}^{-1}$ ), beobachtet werden. Nach erfolgreicher Aufarbeitung des Reaktionsansatzes konnte der Feststoff **42** für die weitere Umsetzung in einer Ausbeute von 84% bereitgestellt werden. Die Zielverbindung **35** wurde nach Abspaltung der Boc-Schutzgruppe durch Zusatz von Trifluoressigsäure in 61%iger Ausbeute gewonnen.

Bei der Boc-geschützten Verbindung **42** handelt es sich um einen stabilen, weißen, amorphen Feststoff, der in Gegenwart von Eisen(III)-Ionen in Lösung eine intensive Violettfärbung zeigt.

Als kernresonanzspektroskopische Besonderheit zeigt Verbindung **42** in Analogie zur Ausgangsverbindung *N*-Boc-*N*-benzylglycin **LXIII**<sup>115,119</sup> das Auftreten von zwei Rotameren (Abb. 47). Während sich die Signale der aromatischen (**Hi**) und heteroaromatischen (**Ha**, **Hb**, **Hc**) Protonen der einzelnen Rotamere hinsichtlich ihrer chemischen Verschiebung nicht unterscheiden, erkennt man für die benzylichen Protonen **Hh**, die Methylenprotonen des Glycinbausteins **Hf** und für das amidische Proton **He** einen doppelten Signalsatz. Insbesondere die Integration der Signale der Protonen **Hf** und **Hh** lässt dabei Rückschlüsse auf ein Rotamerenverhältnis von 1:0,75 zu. Die Konstitution der Rotamere von *N*-Boc-*N*-Benzylglycin **LXIII** ist in der Literatur nicht näher beschrieben und kann auch für **35** aus den vorliegenden Daten nicht beschrieben werden.

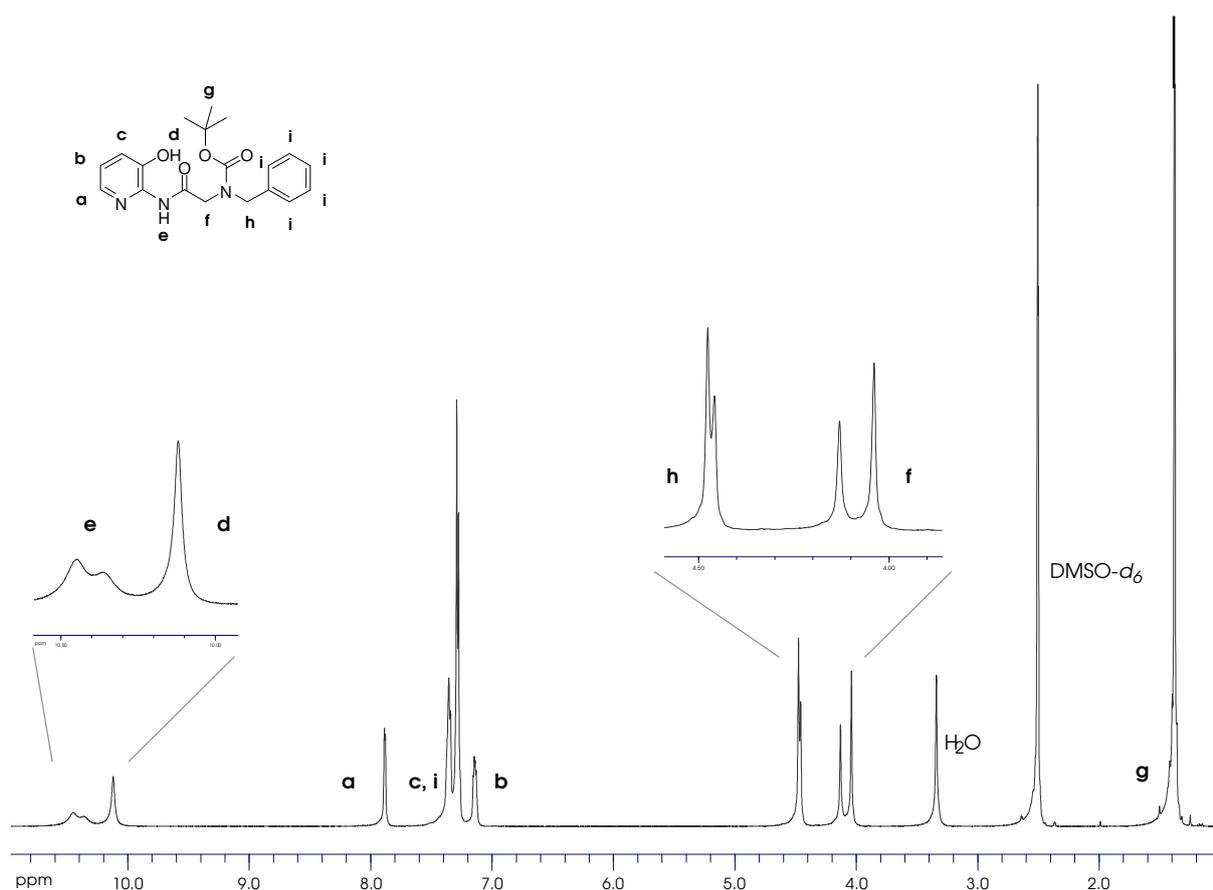


Abb. 47: Ausschnitt aus dem  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum der Verbindung **42**

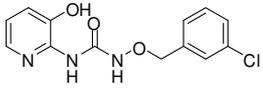
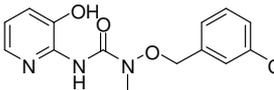
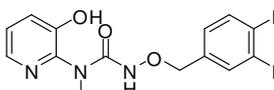
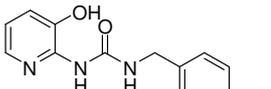
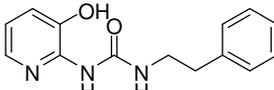
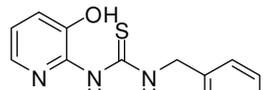
Im Infrarotspektrum erkennt man bei einer Wellenzahl von  $3255\text{ cm}^{-1}$  die amidische N–H-Valenzschwingung, bei  $1689\text{ cm}^{-1}$  die Carbonyl-Absorptionsschwingung des Carbamats, sowie bei  $1660\text{ cm}^{-1}$  die Valenzschwingung der amidischen Carbonylfunktion.

Bei dem Glycinamid-Derivat **35** (Schema 46) handelt es sich um einen schwach gelb gefärbten, amorphen Feststoff, der im Gegensatz zu dem *N*-Boc-geschützten Glycinamid **42** in Gegenwart von Eisen(III)-Ionen in ethanolischer Lösung nur eine schwache rote Färbung aufweist. Infrarotspektroskopisch lässt sich von den zwei ausgeprägten N–H-Valenzschwingungen ( $3376\text{ cm}^{-1}$ ,  $3264\text{ cm}^{-1}$ ) die bathochrom verschobene der amidischen N–H-Valenzschwingung zuordnen. Darüber hinaus erkennt man eine ausgeprägte Carbonyl-Absorptionsschwingung bei  $1705\text{ cm}^{-1}$ . Im Unterschied zum *N*-Boc-geschützten Glycinamid-Derivat **42** erscheint im  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum der Zielverbindung **35** nur ein Signalsatz.

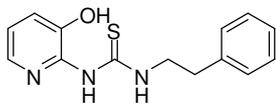
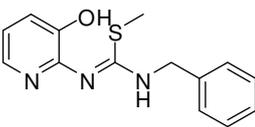
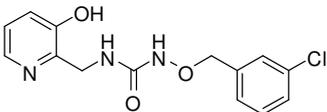
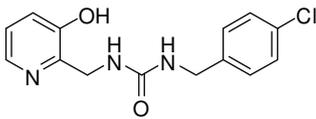
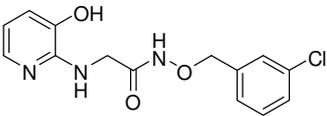
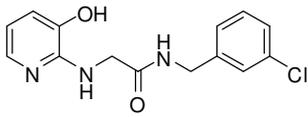
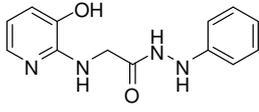
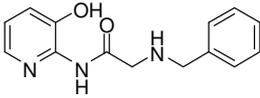
### 5.3 Ergebnisse der biologischen Untersuchungen

Die im Rahmen des Kapitels 5 vorgestellten Testverbindungen wurden hinsichtlich ihrer Aktivität gegenüber *T. cruzi*, *T. brucei* und *P.f.GHA* untersucht (Durchführung siehe Kapitel 3.1.2). Im Anschluss an die in Tabelle 4 dargestellten Ergebnisse erfolgt eine kurze Interpretation der Struktur-Aktivitäts-Beziehungen.

*Tabelle 4: Ergebnisse der biologischen Untersuchungen der dargestellten Verbindungen<sup>††</sup>*

Verbindung	MRC-5 CC <sub>50</sub> (μM)	<i>T. cruzi</i> IC <sub>50</sub> (μM)	<i>T. brucei</i> IC <sub>50</sub> (μM)	<i>P.f.GHA</i> IC <sub>50</sub> (μM)
 <b>1a</b>	>64,00	<b>5,00</b>	>64,00	<b>0,53</b>
 <b>20</b>	>64,00	36,00	>64,00	64,00
 <b>36</b>	>64,00	>64,00	>64,00	64,00
 <b>38a</b>	>64,00	<b>3,00</b>	>64,00	>64,00
 <b>38b</b>	>64,00	18,00	>64,00	>64,00
 <b>39a</b>	>64,00	>64,00	>64,00	>64,00

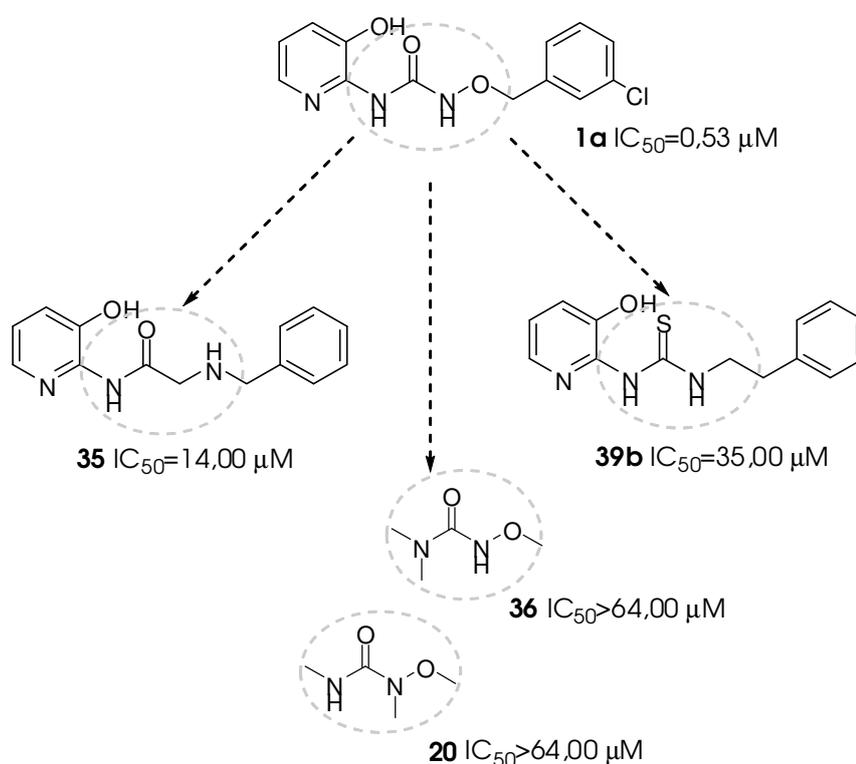
<sup>††</sup> Hervorgehoben sind Ergebnisse von Verbindungen mit IC<sub>50</sub>-Werten < 5,00 μM (*T. cruzi*, *T. brucei*) und IC<sub>50</sub>-Werten < 1 μM (*P. f. GHA*).

Verbindung	MRC-5	<i>T. cruzi</i>	<i>T. brucei</i>	<i>P.f.GHA</i>
	CC <sub>50</sub> (μM)	IC <sub>50</sub> (μM)	IC <sub>50</sub> (μM)	IC <sub>50</sub> (μM)
 <b>39b</b>	>64,00	>64,00	>64,00	35,00
 <b>39a.1</b>	61,00	>64,00	>64,00	>64,00
 <b>31a</b>	>64,00	>64,00	30,00	>64,00
 <b>31b</b>	>64,00	>64,00	>64,00	>64,00
 <b>32a</b>	>64,00	>64,00	>64,00	>64,00
 <b>32b</b>	>64,00	>64,00	>64,00	>64,00
 <b>32c</b>	36,67	23,35	>64,00	>64,00
 <b>35</b>	>64,00	>64,00	>64,00	14,90

### 5.3.1 Interpretation der Struktur-Aktivitäts-Beziehungen nach Modifikation der Molekülregion B

#### 5.3.1.1 Ergebnisse der antiplasmodialen *in vitro*-Aktivitätsuntersuchungen

Aus den Ergebnissen der antiplasmodialen Untersuchungen erkennt man eine deutliche Reduktion der antiplasmodialen *in vitro*-Aktivität durch die Veränderung der *O*-substituierten Hydroxyharnstofffunktion. Die *N*-monomethylierten Aralkoxyharnstoffe **20** und **36** zeigen, dass allein der Austausch von Wasserstoff gegen eine Methylgruppe zum Verlust der antiplasmodialen Aktivität führt. Mit Ausnahme des Thioharnstoffs **39b** ( $IC_{50}=35,00 \mu M$ ) kommt es auch durch den Austausch der Hydroxyharnstofffunktion gegen Harnstoff, Thioharnstoff oder Isothioharnstoff zum Verlust der antiplasmodialen *in vitro*-Aktivität. Bis auf das Glycinamid **35** ( $IC_{50}=14,90 \mu M$ ) zeigen die dargestellten Glycinderivate keinen Einfluss auf das Zellwachstum von *P. f.*<sub>GHA</sub> (Schema 47).

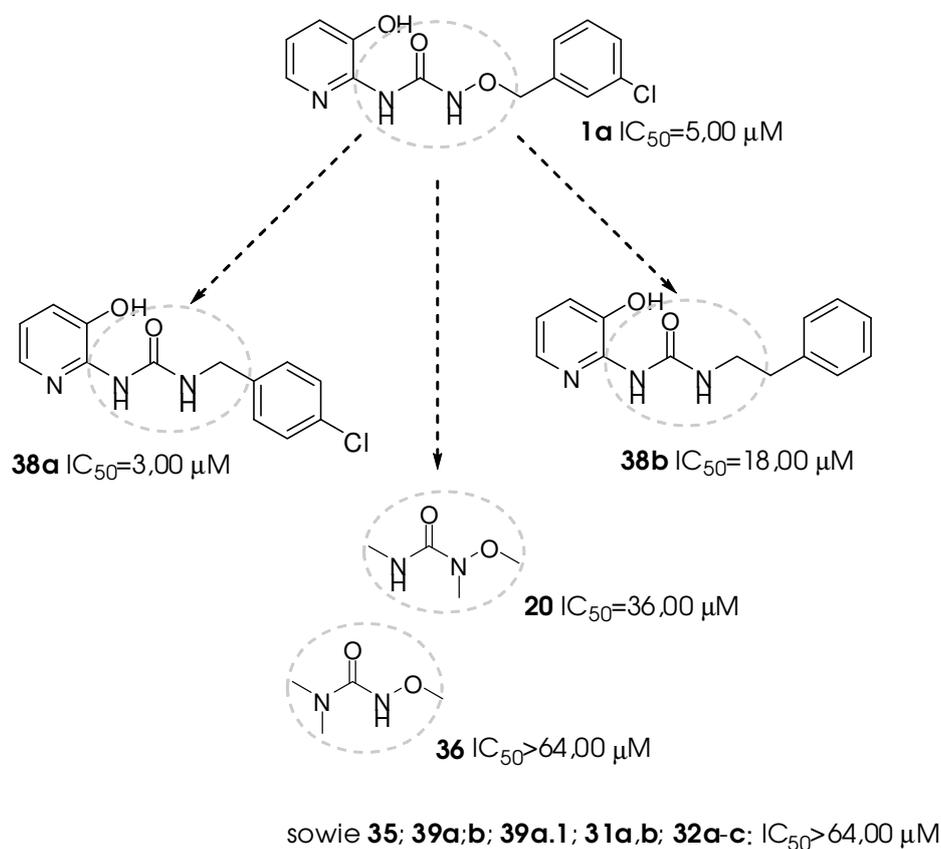


sowie **38a,b**; **39a**; **39a.1**; **31a,b**; **32a-c**:  $IC_{50}>64,00 \mu M$

Schema 47: Ergebnisse der antiplasmodialen *in vitro*-Aktivitätsuntersuchungen

5.3.1.2 Ergebnisse der antitrypanosomalen *in vitro*-Aktivitätsuntersuchungen

Ausgehend von Verbindung **1a** ( $IC_{50}=5,00 \mu M$ ) konnte durch Abwandlung der Hydroxyharnstofffunktion mit dem Harnstoffderivat **38a** nur ein Vertreter mit einem  $IC_{50}<5 \mu M$  gegenüber *T. cruzi* identifiziert werden. Trotz einer entsprechenden Harnstofffunktion, sowie einer mit der Molekülregion B der Leitstruktur **1a** vergleichbaren Kettenlänge, zeigt Verbindung **38b** hingegen nur eine moderate *in vitro*-Aktivität ( $IC_{50}=18,00 \mu M$ ) gegenüber *T. cruzi* (Schema 48). Die darüber hinaus dargestellten Verbindungen zeigten keinen Einfluss auf das Zellwachstum von *T. cruzi*.



Schema 48: Ergebnisse der *in vitro*-Aktivitätsuntersuchungen an *T. cruzi*

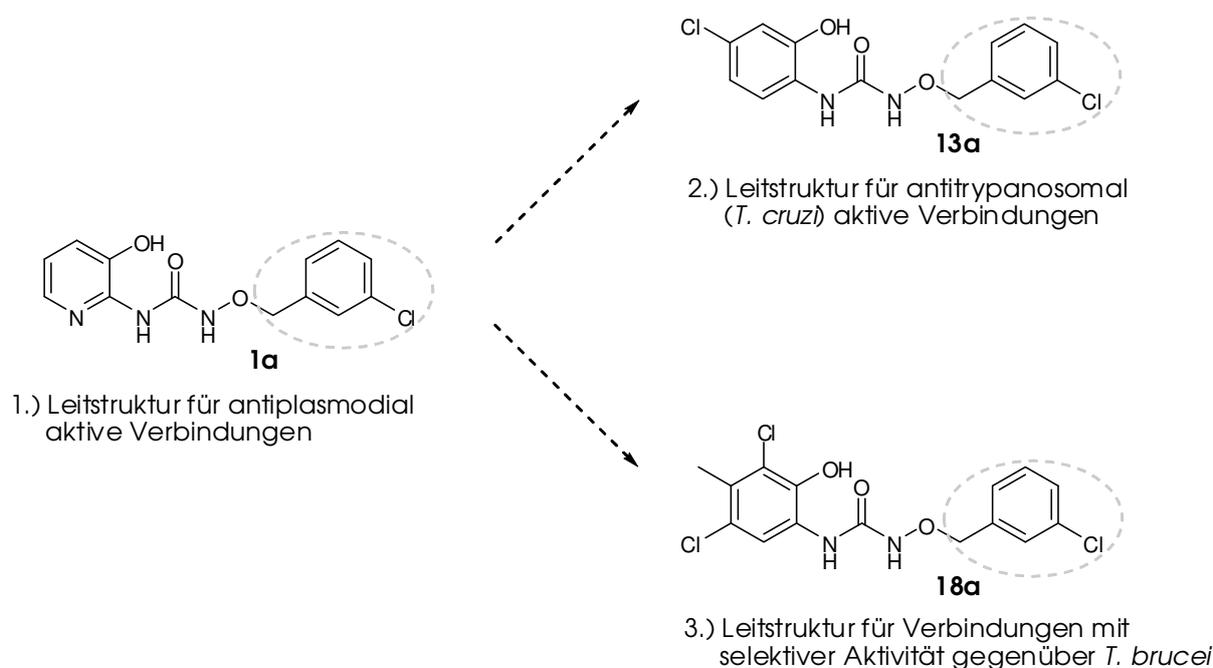
Keine der dargestellten Untersuchungssubstanzen zeigt eine Wachstumshemmung des Parasiten *T. brucei*.

### *5.3.1.3 Ergebnisse der Zytotoxizitätsuntersuchungen*

Die dargestellten Untersuchungssubstanzen zeigen keinen zytotoxischen Effekt auf die Zellen der humanen embryonalen Lungenzelllinie MRC-5 (Kapitel 3.1.2.4).

## 6 Variation der Molekülregion C

Zu diesem Zeitpunkt des Projekts besaßen neben dem Aralkoxyharnstoff **1a** auch die Verbindungen **13a** und **18a** Leitstrukturcharakter (Schema 49 und Kapitel 4.3.1). Für die Synthese antitrypanosomal aktiver Verbindungen erschien somit der Einsatz unterschiedlich substituierter 2-Aminophenole als Molekülregion A (siehe Kapitel 4.3.1.2 und 4.3.1.3) in Kombination mit der Hydroxyharnstofffunktion als Molekülregion B (5.3.1.1) gut geeignet. Für die Darstellung antiplasmodial aktiver Verbindungen hingegen erschien die direkte Verknüpfung der Hydroxyharnstofffunktion mit 3-Hydroxy-2-aminopyridin (Kapitel 4.3.1.1 und 5.2.1.2) optimal zu sein (Schema 49).

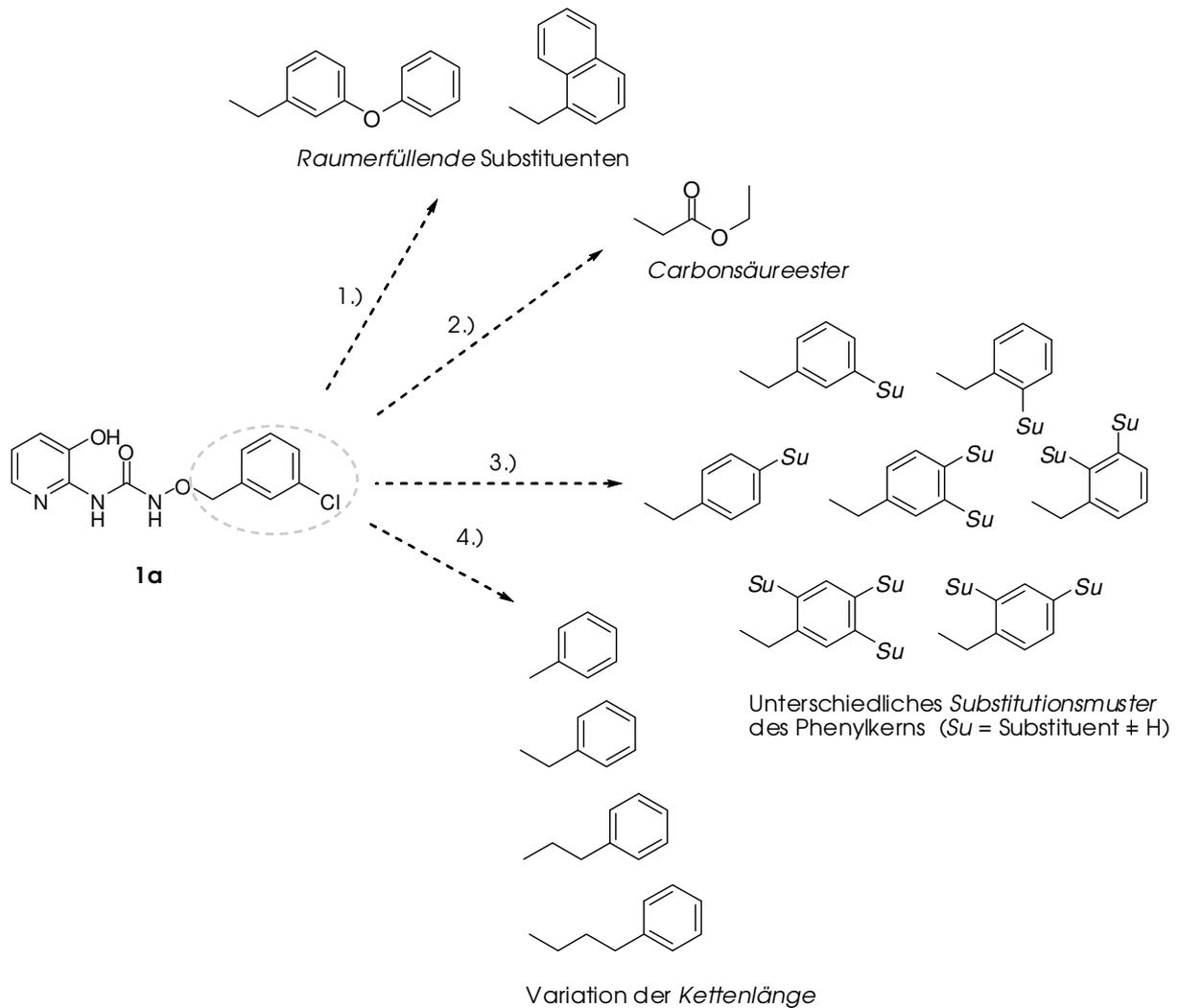


Schema 49: Zusammenfassung bisher gewonnener Erkenntnisse

Für die abschließende Variation der Molekülregion C bot sich der Ersatz von *O*-(3-Chlorbenzyl)hydroxylamin gegen unterschiedliche *O*-substituierte Hydroxylamine an. Dabei sollte überprüft werden (Schema 50),

- 1.) inwiefern raumerfüllende Substituenten wie 1-Naphthylmethyl und 3-Phenoxybenzyl die Wachstumshemmung der Verbindungen beeinflussen.
- 2.) ob Benzyl gegen einen Carbonsäureester ausgetauscht werden kann.

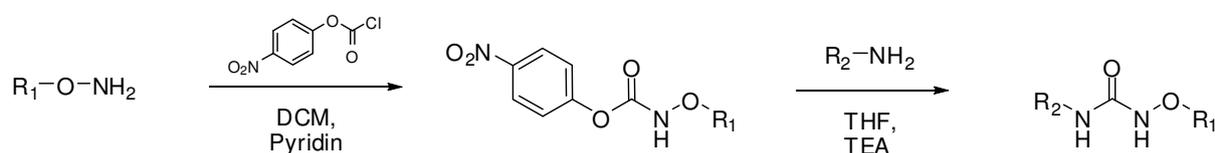
- 3.) welchen Einfluss die Veränderung des Substitutionsmusters des Phenylkerns unter Erhalt der Kettenlänge auf die biologische Aktivität hat.
- 4.) welche Kettenlänge (O-Phenylpropyl-, O-Phenylethyl-, O-Benzyl oder O-Phenyl-) für die biologische Aktivität optimal ist.



Schema 50: Geplante Strukturmodifikationen der Molekülregion C

## 6.1 Syntheseplanung und Edukte

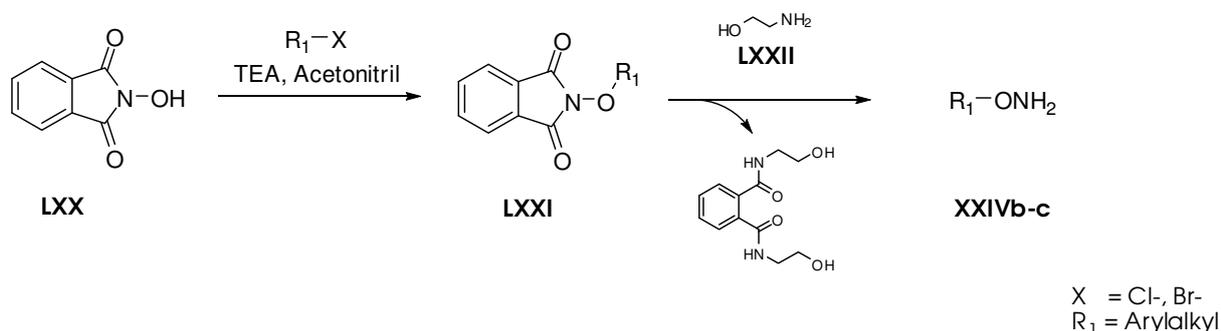
Die Synthese der gewünschten Hydroxyharnstoff-Derivate sollte in Anlehnung an Kapitel 2.5.1 und 2.5.3 erfolgen (Schema 51).



Schema 51: Syntheseweg zur Darstellung von Aralkoxyharnstoffen

Für die Gewinnung der benötigten *O*-substituierten Hydroxylamine bietet sich u.a. die Umsetzung *N*-geschützter Hydroxylamine mit reaktiven Alkylhalogeniden an. Als *N*-geschützte Hydroxylamine eignen sich für eine Alkylierungsreaktion sowohl Hydroxamsäuren<sup>120,121</sup>, als auch Hydroxyurethane<sup>122</sup>, Hydroxyharnstoffe<sup>123</sup>, Oxime<sup>124,125</sup> und *N*-Hydroxyimide<sup>67,126,127</sup>.

Eine etablierte Methode zur Darstellung *O*-substituierter Hydroxylamine ist die *Gabriel*<sup>128</sup>-analoge Synthese ausgehend von *N*-Hydroxyphthalimid **LXX**: In Gegenwart von Triethylamin wird das *N*-Phthaloyl-geschützt vorliegende Hydroxylamin **LXX** zunächst alkyliert. Anschließend erfolgt die Freisetzung des *N*-Phthaloyl-geschützten, *O*-alkylierten Hydroxylamins **LXXI** mit geeigneten Nucleophilen (Schema 52).



Schema 52: Darstellung *O*-substituierter Hydroxylamine

In Anlehnung an bekannte Vorschriften<sup>126,129</sup> konnte für die Freisetzung der *O*-Phenylalkyl-Hydroxylamine **XXIVb-f** aus der Phthaloyl-Schutzgruppe Ethanolamin **LXXII** eingesetzt werden. Für die Freisetzung des Alkoxyamins **XXIVu**

musste jedoch auf die von *Manske und Ing*<sup>130</sup> entwickelte Hydrazinolyse zurückgegriffen werden.

Tabelle 5: Dargestellte O-substituierte Hydroxylamine

Verbindung	R <sub>1</sub>	Verbindung	R <sub>1</sub>
XXIVb	3-Cl-Bn-	XXIVl	3-Br-Bn-
XXIVc	2-Cl-Bn-	XXIVm	3-I-Bn-
XXIVd	4-Cl-Bn-	XXIVn	3-CN-Bn-
XXIVe	2,3-Cl-Bn-	XXIVo	3-PhO-Bn-
XXIVf	2,4-Cl-Bn-	XXIVp	3-CH <sub>3</sub> -Bn-
XXIVg	3,4-Cl-Bn-	XXIVq	4-CH <sub>3</sub> -Bn-
XXIVh	2-F-Bn-	XXIVr	1-Naphthylmethyl-
XXIVi	3-F-Bn-	XXIVs	Ph-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -
XXIVj	3,4-F-Bn-	XXIVt	Ph-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -
XXIVk	2,4,5-F-Bn-	XXIVu	CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> OC(O)-CH <sub>2</sub> -

Die auf diese Weise dargestellten Hydroxylamine, sowie das kommerziell erworbene *O*-Phenyl- und *O*-(4-Methoxybenzyl)hydroxylamin, wurden erfolgreich mit 4-Nitrophenylchlorameisensäureester entsprechend Schema 51 umgesetzt. Eine quantitative Umsetzung zu den 4-Nitrophenylcarbamaten **2b-u** (Tabelle 6) erfolgte in Reaktionszeiten von 2-5 Stunden unter Rühren bei Raumtemperatur.

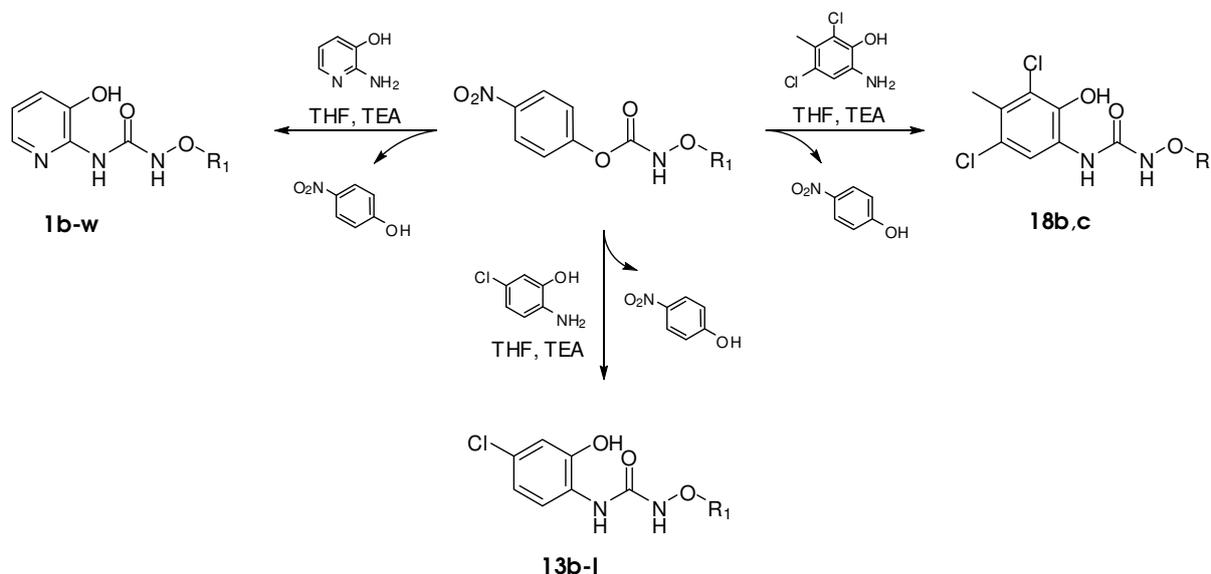
Die dargestellten Derivate entsprechen hinsichtlich ihrer Stabilität und ihren spektroskopischen Eigenschaften Verbindung **2a** (2.5.2).

*Tabelle 6: Dargestellte 4-Nitrophenylcarbamate*

Verbindung	R <sub>1</sub>	Ausbeute (%)	Verbindung	R <sub>1</sub>	Ausbeute (%)
<b>2b</b>	2-Cl-Bn-	71	<b>2m</b>	3-CN-Bn-	74
<b>2c</b>	4-Cl-Bn-	76	<b>2n</b>	3-CH <sub>3</sub> -Bn-	82
<b>2d</b>	2,3-Cl-Bn-	85	<b>2o</b>	4-CH <sub>3</sub> -Bn-	75
<b>2e</b>	2,4-Cl-Bn-	88	<b>2p</b>	3-Ph-O-Bn-	75
<b>2f</b>	3,4-Cl-Bn-	83	<b>2q</b>	4-(OCH <sub>3</sub> )-Bn-	62
<b>2g</b>	2-F-Bn-	82	<b>2r</b>	1-Naphthylmethyl-	82
<b>2h</b>	3-F-Bn-	80	<b>2s</b>	Ph-	60
<b>2i</b>	3,4-F-Bn-	76	<b>2t</b>	Ph-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	69
<b>2j</b>	2,4,5-F-Bn-	75	<b>2u</b>	Ph-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -	72
<b>2k</b>	3-Br-Bn-	89	<b>2v</b>	CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> OC(O)-CH <sub>2</sub> -	72
<b>2l</b>	3-I-Bn-	82			

## 6.2 Synthese und Eigenschaften der Untersuchungssubstanzen

Die ausgewählten 2-Aminophenole konnten erfolgreich mit den zuvor generierten 4-Nitrophenylcarbamaten umgesetzt werden (Schema 53, Tab. 7, 8).



Schema 53: Synthese der Aralkoxyharnstoffe

Die dargestellten Aralkoxyharnstoffe und der Alkoxiharnstoff **1w** besitzen die in Kapitel 4.2.1 und 4.2.2 für die Leitstrukturen **1a**, **13a** und **18a** beschriebene Lagerstabilität bei Raumtemperatur und die fehlenden komplexierenden Eigenschaften der Benzen-basierten Aralkoxyharnstoffe vom Typ **13** und **18**. <sup>1</sup>H-NMR-spektroskopisch erkennt man die erwarteten, in Kapitel 4.2.1 und 4.2.2 beschriebenen Aufspaltungsmuster der Pyridin- und Aminophenolsignale. Daneben zeigen die Spektren der Verbindungen voneinander abweichende Signale im Bereich von  $\delta=7-9$  ppm, die auf die unterschiedlichen Substitutionsmuster der aromatischen Benzylprotonen zurückzuführen sind.

Tabelle 7: Dargestellte Aralkoxyharnstoffe 1b-w nach Schema 53

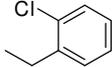
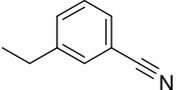
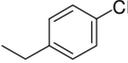
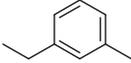
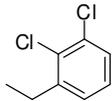
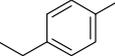
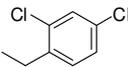
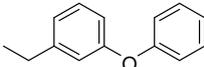
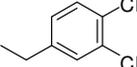
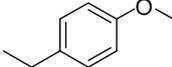
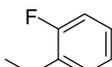
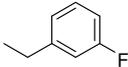
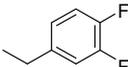
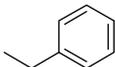
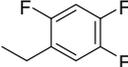
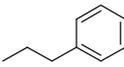
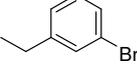
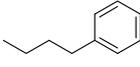
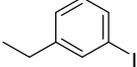
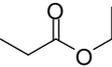
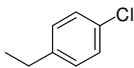
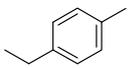
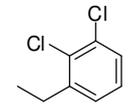
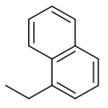
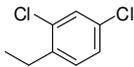
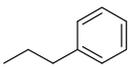
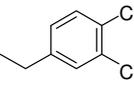
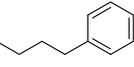
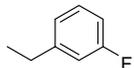
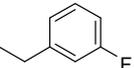
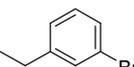
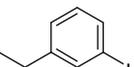
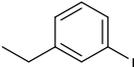
Verbindung	R <sub>1</sub>	Ausbeute (%)	Verbindung	R <sub>1</sub>	Ausbeute (%)
1b		60	1m		58
1c		61	1n		65
1d		57	1o		55
1e		59	1p		60
1f		69	1q		53
1g		56	1r		53
1h		59	1s		81
1i		72	1t		62
1j		55	1u		62
1k		60	1v		64
1l		64	1w		58

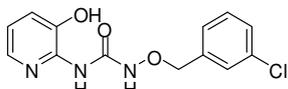
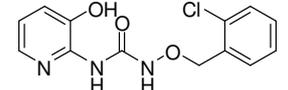
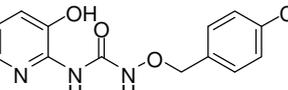
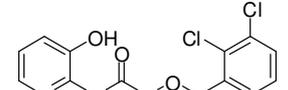
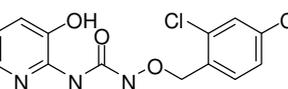
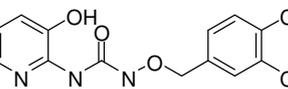
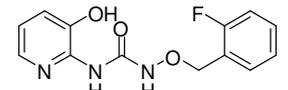
Tabelle 8: Dargestellte, 2-Aminophenol-basierte Aralkoxyharnstoffe nach Schema 53

Verbindung	R <sub>1</sub>	Ausbeute (%)	Verbindung	R <sub>1</sub>	Ausbeute (%)
13b		67	13i		69
13c		72	13j		69
13d		75	13k		52
13e		78	13l		61
13f		72	18b		81
13g		76	18c		82
13h		70			

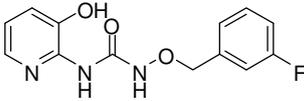
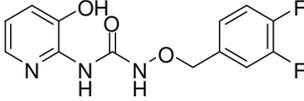
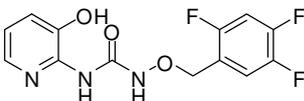
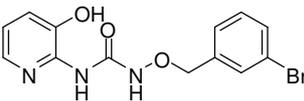
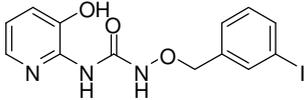
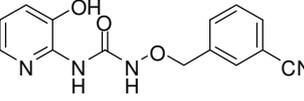
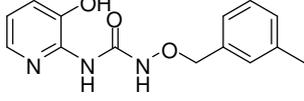
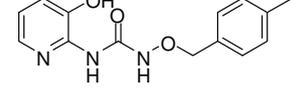
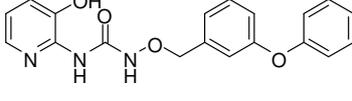
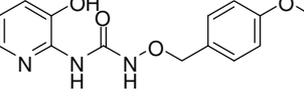
### 6.3 Ergebnisse der biologischen Untersuchung

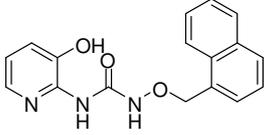
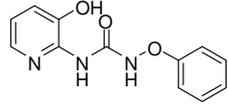
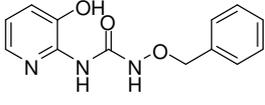
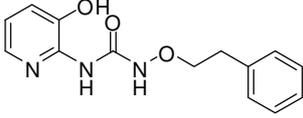
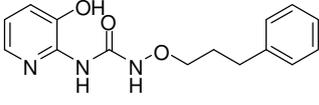
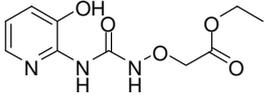
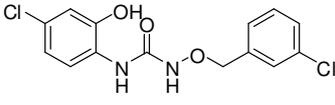
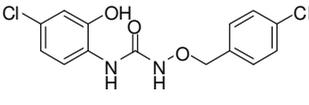
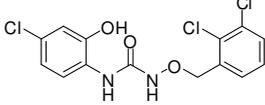
Tabelle 9 zeigt die synthetisierten (Ar)Alkoxyharnstoffe und die Ergebnisse der *in vitro*-Aktivitätsuntersuchungen (Durchführung entsprechend Kapitel 3.1.2).

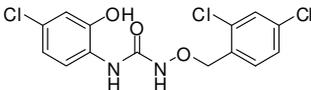
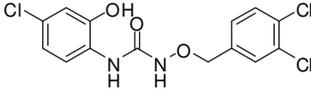
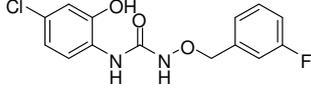
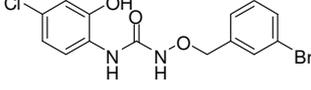
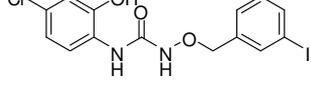
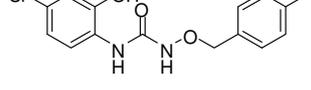
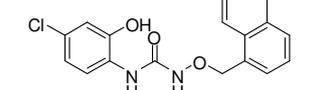
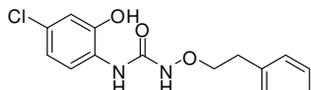
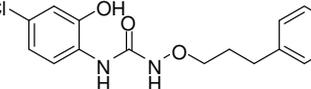
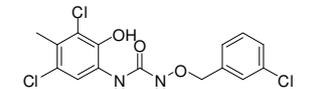
*Tabelle 9: Ergebnisse der biologischen Untersuchungen der dargestellten Verbindungen<sup>††</sup>*

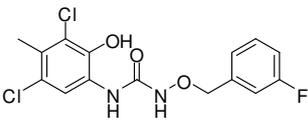
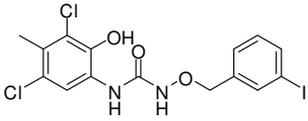
Verbindung	Strukturformel	MRC-5 CC <sub>50</sub> (µM)	<i>T. cruzi</i> IC <sub>50</sub> (µM)	<i>T. brucei</i> IC <sub>50</sub> (µM)	<i>P. f. GHA</i> IC <sub>50</sub> (µM)
<b>1a</b>		>64,00	5,00	>64,00	0,53
<b>1b</b>		>64,00	10,00	32,00	4,00
<b>1c</b>		>64,00	9,00	32,00	5,00
<b>1d</b>		>64,00	>64,00	40,32	0,25
<b>1e</b>		60,68	20,36	31,64	26,66
<b>1f</b>		>64,00	1,00	55,00	0,31
<b>1g</b>		>64,00	31,00	>64,00	14,00

<sup>††</sup> Die Ergebnisse werden mit den Ergebnissen der Leitstruktur **1a**, **13a** und **18a** (eingerahmte Verbindungen) verglichen; hervorgehoben sind Ergebnisse von Verbindungen mit einem IC<sub>50</sub>-Wert < 5,00 µM (*T. cruzi*, *T. brucei*) und einem IC<sub>50</sub>-Wert < 1 µM (*P. f. GHA*).

Verbindung	Strukturformel	MRC-5	<i>T. cruzi</i>	<i>T. brucei</i>	<i>P.f.gHA</i>
		CC <sub>50</sub> (μM)	IC <sub>50</sub> (μM)	IC <sub>50</sub> (μM)	IC <sub>50</sub> (μM)
1h		>64,00	10,00	>64,00	0,25
1i		>64,00	8,07	>64,00	0,25
1j		>64,00	7,89	>64,00	2,00
1k		>64,00	9,00	>64,00	0,31
1l		>64,00	1,00	>64,00	0,25
1m		>64,00	34,00	>64,00	4,00
1n		>64,00	4,00	>64,00	0,91
1o		>64,00	9,00	32,00	5,00
1p		>64,00	5,00	>64,00	27,00
1q		>64,00	6,00	>64,00	>64,00

Verbindung	Strukturformel	MRC-5	<i>T. cruzi</i>	<i>T. brucei</i>	<i>P.f.GHA</i>
		CC <sub>50</sub> (μM)	IC <sub>50</sub> (μM)	IC <sub>50</sub> (μM)	IC <sub>50</sub> (μM)
1r		>64,00	6,00	45,00	6,00
1s		>64,00	31,00	>64,00	31,00
1t		>64,00	13,00	>64,00	>64,00
1u		>64,00	8,00	34,00	>64,00
1v		>64,00	4,00	59,00	>64,00
1w		>64,00	>64,00	>64,00	>64,00
13a		32,00	1,00	12,00	>64,00
13b		>64,00	4,00	3,00	>64,00
13c		>64,00	58,10	>64,00	>64,00

Verbindung	Strukturformel	MRC-5	<i>T. cruzi</i>	<i>T. brucei</i>	<i>P.f.gHA</i>
		CC <sub>50</sub> (μM)	IC <sub>50</sub> (μM)	IC <sub>50</sub> (μM)	IC <sub>50</sub> (μM)
13d		>64,00	>64,00	>64,00	>64,00
13e		>64,00	>64,00	31,64	26,66
13f		>64,00	3,00	45,00	>64,00
13g		48,00	2,00	28,00	40,00
13h		31,00	2,00	18,00	12,00
13i		>64,00	3,00	2,00	>64,00
13j		>64,00	5,00	2,00	>64,00
13k		>64,00	2,00	12,00	>64,00
13l		>64,00	4,00	2,00	58,00
18a		>64,00	45,00	2,00	>64,00

Verbindung	Strukturformel	MRC-5	<i>T. cruzi</i>	<i>T. brucei</i>	<i>P.f.GHA</i>
		CC <sub>50</sub> (µM)	IC <sub>50</sub> (µM)	IC <sub>50</sub> (µM)	IC <sub>50</sub> (µM)
18b		>64,00	>64,00	>64,00	41,97
18c		>64,00	>64,00	>64,00	>64,00

### 6.3.1 Interpretation der Struktur-Aktivitäts-Beziehungen nach Modifikation der Molekülregion C

#### 6.3.1.1 Ergebnisse der antiplasmodialen *in vitro*-Aktivitätsuntersuchungen

Die aus den *in vitro*-Untersuchungen der Testverbindungen erhaltenen Daten zeigen, dass die Modifikation der Molekülregion C die Aktivität deutlich beeinflusst. Wie aus den tabellarisch dargestellten Ergebnissen zu erkennen ist, hat das Substitutionsmuster des aromatischen Kerns der Benzylfunktion dabei eine essenzielle Bedeutung. Eine Halogensubstitution in Position 3 führt zu ausgeprägter *in vitro*-Aktivität gegenüber *P. falciparum*: **1a** (3-Chlor): IC<sub>50</sub>=0,53 µM, **1h** (3-Fluor): IC<sub>50</sub>=0,25 µM, **1k** (3-Brom): IC<sub>50</sub>=0,31 µM, **1l** (3-Iod): IC<sub>50</sub>=0,25 µM. Zusätzlich zu einem Halogensubstituenten in Position 3 kann bei gleichbleibend ausgeprägter antiplasmodialer Aktivität in ortho-Position zum Halogensubstituenten ein weiterer Halogensubstituent eingeführt werden: **1d** (2,3-Dichlor): IC<sub>50</sub>=0,25 µM, **1f** (3,4-Dichlor): IC<sub>50</sub>=0,31 µM, **1i** (3,4-Difluor): IC<sub>50</sub>=0,25 µM. Wird die Position 3 bei einer 2,4-Disubstitution (**1d**: IC<sub>50</sub>=26,66 µM) oder einer 2,4,5-Substitution (**1j**: IC<sub>50</sub>=2,00 µM) ausgespart, kommt es allerdings ebenso zur Reduktion der Aktivität wie bei einer Monosubstitution an diesen Positionen: **1b** (2-Chlor): IC<sub>50</sub>=4,00 µM; **1c** (4-Chlor): IC<sub>50</sub>=5,00 µM; **1g** (2-Fluor): IC<sub>50</sub>=14,00 µM. Ersetzt man die Halogenide durch ein Pseudohalogenid, kommt es zur Reduktion der antiplasmodialen Aktivität (**1m**: IC<sub>50</sub>=4,00 µM).

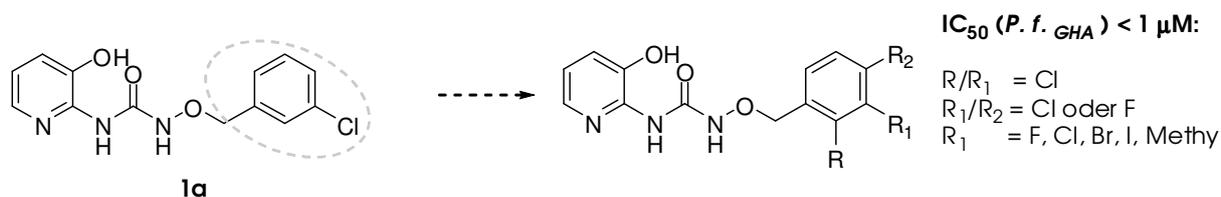
Überraschenderweise zeigt jedoch Verbindung **1n** mit einer positiv induktiven Methylgruppe an Position 3 gute antiplasmodiale Aktivität ( $IC_{50}=0,91 \mu M$ ).

Setzt man als Hydroxylaminkomponente das raumerfüllende *O*-(3-Phenoxybenzyl)hydroxylamin oder *O*-(1-Naphthylmethyl)hydroxylamin ein, kommt es zur Reduktion der *in vitro*-Aktivität (**1p**:  $IC_{50}=27,00 \mu M$ ; **1r**:  $IC_{50}=6,00 \mu M$ ).

Wie aus den Daten ( $IC_{50}>64,00 \mu M$ ) von Verbindung **1s** (*O*-Phenyl), **1t** (*O*-Phenylethyl) und **1u** (*O*-Phenylpropyl) zu erkennen ist, führt die Veränderung der Kettenlänge zum vollständigen Verlust der *in vitro*-Aktivität.

Die Essigsäureethylester-Gruppierung (**1v**) ist kein Ersatz für die 3-Chlorbenzylfunktion, sondern führt zum Verlust der antiplasmodialen Aktivität ( $IC_{50}>64,00 \mu M$ ).

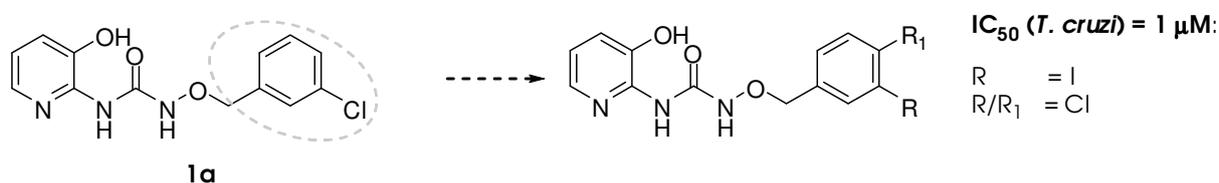
Schema 54 zeigt die aktivsten Verbindungen ( $IC_{50}<1,00 \mu M$ ).



Schema 54: Antiplasmodial aktive Verbindungen mit  $IC_{50}$ -Werten < 1  $\mu M$

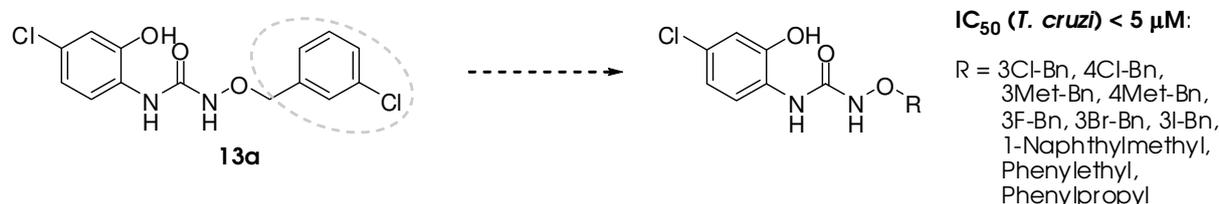
### 6.3.1.2 Ergebnisse der *in vitro*-Aktivitätsuntersuchungen an *T. cruzi*

Ausgehend von der Verbindung **1a** ( $IC_{50}=5,00 \mu M$ ) konnten aufgrund der heterogenen Datenlage keine umfassenden Struktur-Aktivitäts-Beziehungen formuliert werden. An dieser Stelle wird daher nur auf die 2-Aminopyridin-basierten Aralkoxyharnstoffe **1f** und **1i** hingewiesen, die mit  $IC_{50}$ -Werten von je  $1,00 \mu M$  der bisher aktivsten Verbindung (**13a**) entsprechen (Tabelle 9, Schema 55).



Schema 55: Antitrypanosomal aktive Verbindungen mit einem Pyridinkern als Molekülregion A

Nur wenig schwächer wirksam sind die strukturell auf Verbindung **13a** basierenden monohalogenierten Verbindungen **13g** (3-Br-) und **13h** (3-I-;  $IC_{50}=2,00 \mu M$ ), **13f** (3-F-;  $IC_{50}=3,00 \mu M$ ) und **13b** (4-Cl-;  $IC_{50}=4,00 \mu M$ ), sowie das 1-Naphthylmethylderivat **13i** ( $IC_{50}=3,00 \mu M$ ) (Tabelle 9, Schema 56). Eine Dihalogenierung des Aromaten führt hingegen zu einem vollständigen Aktivitätsverlust (**13c** (2,3-Cl-);  $IC_{50}=58,10 \mu M$ , **13d** (2,4-Cl-) und **13e** (3,4-Cl-);  $IC_{50}>64,00 \mu M$ ).



Schema 56: Antitrypanosomal aktive Verbindungen mit  $IC_{50}$ -Werten  $< 5 \mu M$

Überraschenderweise wird, ausgehend von **13a**, die Variation der Kettenlänge ohne deutliche Aktivitätsminderung toleriert (**13k** (O-Phenylethyl):  $IC_{50}=2,00 \mu M$ ), **13l** (O-Phenylpropyl):  $IC_{50}=5,00 \mu M$ ).

#### 6.3.1.3 Ergebnisse der *in vitro*-Aktivitätsuntersuchungen an *T. brucei*

Die Daten der biologischen Untersuchung zeigen, dass im Vergleich zu **18a** ( $IC_{50}=2,00 \mu M$ ) keine Verbindung mit verbesserter Aktivität gegenüber *T. brucei* dargestellt werden konnte. Auch die in Kapitel 3.3 erwähnte, selektive Aktivität von **18a** gegenüber *T. brucei* konnte für die Aralkoxyharnstoffe **18b** und **18c** nicht bestätigt werden.

Ausgehend von dem Aralkoxyharnstoff-Typ **13** zeigen einige Derivate anti-trypanosomale Aktivität mit  $IC_{50}$ -Werten  $<5,00 \mu M$  (Tabelle 9). Die vorliegenden Daten erlauben jedoch nicht die Ableitung differenzierter Struktur-Aktivitäts-Beziehungen.

#### 6.3.1.4 Ergebnisse der Zytotoxizitätsuntersuchungen

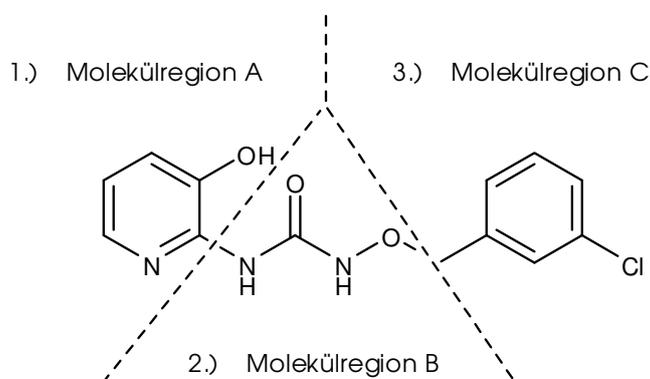
Die dargestellten (Ar)Alkoxyharnstoffderivate zeigen keinen zytotoxischen Effekt gemäß Kapitel 3.1.2.4.

## 7 Zusammenfassende Struktur-Aktivitäts-Beziehungen

Nach Abwandlung der Molekülregionen A, B und C ermöglichen die ermittelten, zusammengefassten *in vitro*-Aktivitätsdaten die Ableitung detaillierter Struktur-Aktivitäts-Beziehungen in Bezug auf die antiplasmodialen Eigenschaften der Testverbindungen. Weniger klare Struktur-Aktivitäts-Beziehungen können hinsichtlich der *in vitro*-Aktivität gegenüber *T. cruzi* formuliert werden. Keine abschließende Interpretation erlauben die vorliegenden Daten im Hinblick auf Verbindungen, die aktiv gegenüber *T. brucei* sind.

### 7.1 Struktur-Aktivitäts-Beziehungen antiplasmodial aktiver Verbindungen

Fasst man die Ergebnisse der *in vitro*-Untersuchungen der Kapitel 4, 5 und 6 zusammen, können in Bezug auf die antiplasmodiale Aktivität folgende Aussagen getroffen werden:



- 1.) Für Molekülregion A ist die 3-Hydroxy-2-aminopyridin-Funktion optimal. Die Einführung von Brom in Position 5 der 3-Hydroxy-2-aminopyridin-Funktion führt zur Reduktion der antiplasmodialen Aktivität, die Einführung von Chlor zum Aktivitätsverlust. Der Austausch des 3-Hydroxy-2-aminopyridin-Strukturmotivs gegen 2-Aminophenole führt zu weniger aktiven sowie zu inaktiven Verbindungen. Die phenolische Hydroxylgruppe ist essenziell.
- 2.) Als optimales Strukturelement der Molekülregion B erweist sich die O-substituierte Hydroxyharnstofffunktion. Eine Methylsubstitution der Harnstoff-Stick-

stoffe  $N^1$  oder  $N^3$  führt ebenso zum Verlust der antiplasmodialen Aktivität, wie der Austausch der Hydroxyharnstofffunktion gegen Harnstoff, Thioharnstoff oder Isothioharnstoff. Auch durch den Austausch gegen unterschiedliche Glycinderivate kommt es überwiegend zum Verlust der antiplasmodialen *in vitro*-Aktivität.

3.) Als optimales Strukturelement der Molekülregion C erweist sich eine in Position 3 des Phenylkerns halogenierte Benzylfunktion. Bei gleichbleibend ausgeprägter antiplasmodialer Aktivität wird ein zusätzlicher Halogensubstituent in Position 2 oder 4 des Phenylkerns toleriert. Pseudohalogenide und raumerfüllende Substituenten in Position 3, sowie Halogensubstituenten an Position 2 und/oder 4 des Phenylkerns gehen mit einer Reduktion der Wirkung einher. Die benzyliche Kettenlänge ist optimal, der Austausch gegen Phenyl, Phenylethyl und Phenylpropyl führt zum Verlust der *in vitro*-Aktivität. Die Benzylfunktion kann nicht gegen einen Carbonsäureester ausgetauscht werden.

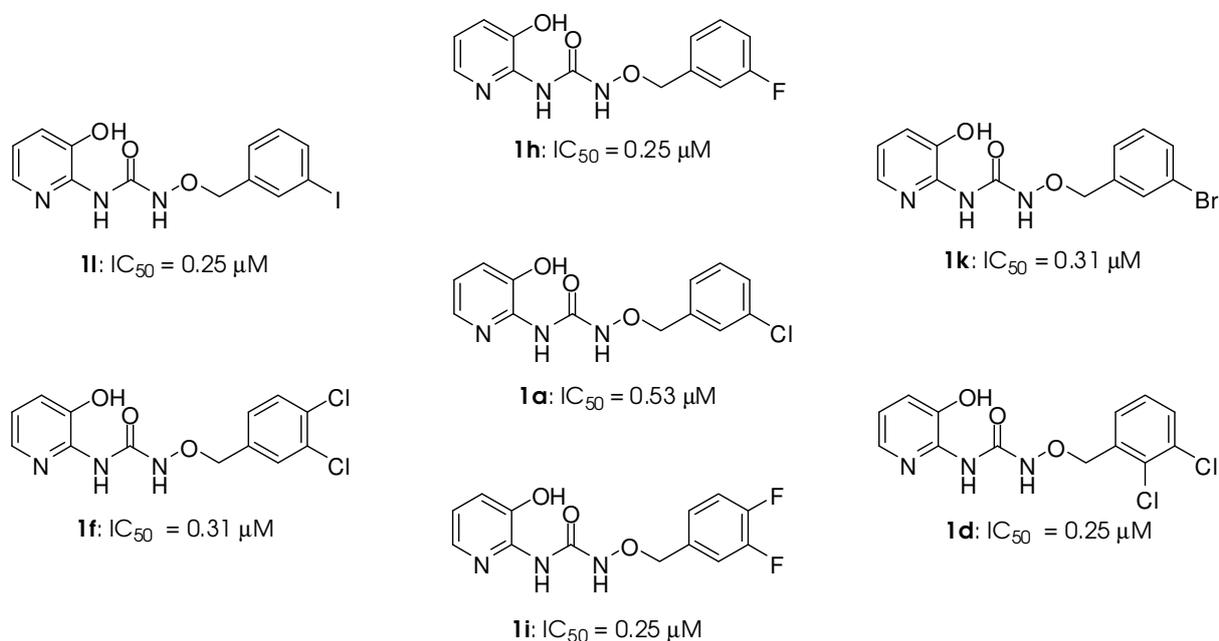
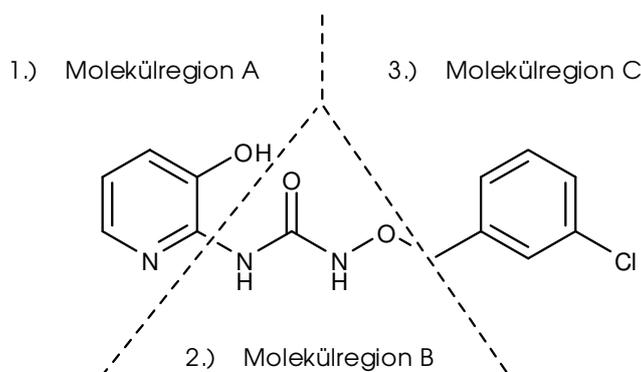


Abb. 48: Antiplasmodial aktive Verbindungen mit  $IC_{50}$ -Werten  $\leq 0,53 \mu M$

## 7.2 Struktur-Aktivitäts-Beziehungen antitrypanosomal (*T. cruzi*) aktiver Verbindungen

Die vorliegenden Daten ermöglichen folgende Aussagen:



- 1.) Für die Molekülregion A ist der Austausch des 3-Hydroxy-2-aminopyridin-Strukturmotivs gegen am Phenylkern zusätzlich halogenierte oder methylierte 2-Aminophenole optimal. Die phenolische Hydroxylgruppe ist essenziell.
- 2.) Mit 3-Hydroxy-2-aminopyridin als Molekülregion A wird neben der Hydroxyharnstofffunktion auch die Harnstofffunktion als Molekülregion B toleriert.
- 3.) Aralkoxyharnstoffe, deren Molekülregion A aus einem am Aromaten halogenierten oder methylierten 2-Aminophenol-Grundkörper besteht, zeichnen sich durch gleichbleibend gute antitrypanosomale Aktivitätsdaten bei unterschiedlich monosubstituierten Phenylkernen der Benzylfunktion aus. Eine Disubstitution des Phenylkerns führt jedoch zum vollständigen Wirkungsverlust. Eine Veränderung der Kettenlänge wird toleriert.

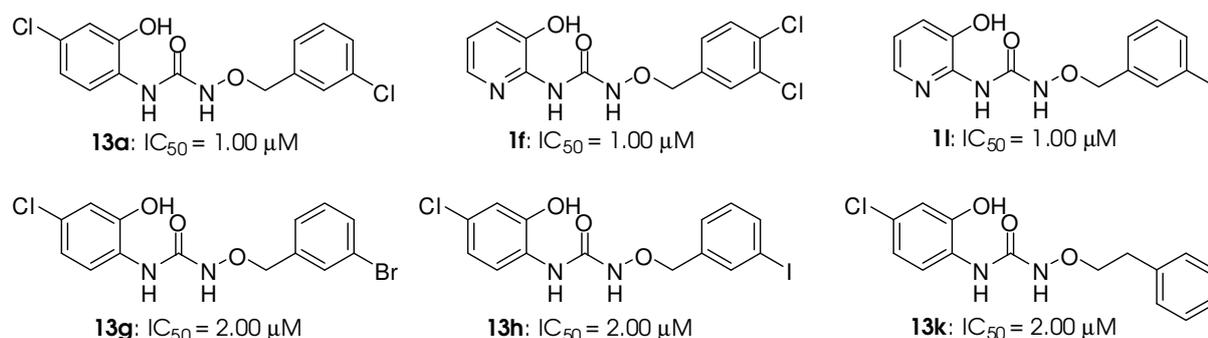
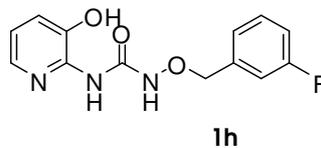


Abb. 49: Antitrypanosomal aktive Verbindungen mit  $IC_{50}$ -Werten  $\leq 2 \mu M$

## 8 Untersuchung der biologischen *in vivo*-Aktivität

### 8.1 Untersuchung der Verbindung 1h

Aufgrund der guten antiplasmodialen *in vitro*-Aktivität ( $IC_{50} = 0,25 \mu M$ ) bei fehlender Zytotoxizität ( $CC_{50}$ -Wert  $> 64,00 \mu M$ ) wurde der Aralkoxyharnstoff **1h** für eine *in vivo*-Aktivitätsuntersuchung ausgewählt. Die Untersuchung erfolgte im LMPH (Laboratory for Microbiology, Parasitology and Hygiene, Belgien) in der Arbeitsgruppe von Prof. Dr. Louis Maes.



#### 8.1.1 Material und Methoden

##### 8.1.1.1 Beschreibung der Versuchstiere

24 weibliche Schweizer Mäuse, mit einem durchschnittlichen Körpergewicht von 25 g, wurden zufällig in vier Gruppen aufgeteilt (5 Mäuse, die nicht infiziert und nicht behandelt wurden (UUC), 6 Mäuse, die mit Chloroquin behandelt wurden (RT), 6 Mäuse, denen die Untersuchungssubstanz verabreicht wurde (CT) und 7 Mäuse, die mit *P. berghei* infiziert, aber nicht behandelt wurden (UIC). Während des gesamten Versuchs war sowohl Trinkwasser als auch Futter für die Tiere frei verfügbar.

##### 8.1.1.2 Künstliche Infektion der Versuchstiere

Der ANKA-Stamm von *P. berghei* wird im Labor durch die wöchentliche mechanische Passage in Schweizer Mäusen in Kultur gehalten. Für standardisierte Infektionen der Versuchstiere wird heparinisiertes Blut einer infizierten Maus mit PBS auf 0,2 mL verdünnt. Dieses Volumen, das etwa  $4 \times 10^8$  infizierte Erythrozyten enthält, wird jedem Versuchstier intraperitoneal verabreicht.

### *8.1.1.3 Herstellung der Verdünnungen*

#### **8.1.1.3.1 Verdünnung der Testsubstanz 1h**

Für die intraperitoneale Applikation wurden 75 mg der Verbindung **1h** in einer Konzentration von 100 mg/mL in DMSO gelöst. Anschließend wurden 150 µL dieser Lösung mit 1350 µL PBS versetzt. Das spontan gebildete Präzipitat konnte erst durch Zugabe von 2250 µL PEG(Polyethylenglykol)400 wieder in Lösung gebracht werden. Als Initialdosis wurden den Mäusen 500 µL dieser Lösung oral appliziert. Der Verdünnungsschritt mit PBS wurde an den nachfolgenden Tagen 1-4 ausgelassen und die 150 µL der verdünnten Lösung von **1h** direkt mit 3600 µL PEG400 versetzt.

#### **8.1.1.3.2 Verdünnung der Referenzsubstanz Chloroquin**

Die Referenzsubstanz Chloroquin wird in einer Konzentration von 1,25 mg/mL in DMSO gelöst, und so verdünnt, dass die Konzentration am Ende bei 28% liegt.

### *8.1.1.4 Behandlungsschema der infizierten Mäuse*

Die infizierten Mäuse wurden je nach Gruppe entweder mit der Referenzsubstanz Chloroquin (RT) oder der Testverbindung **1h** (CT) behandelt. Die erste Gabe von Chloroquin und **1h** erfolgte zwei Stunden nach der Infektion. Das Therapieschema sah eine tägliche perorale Gabe von 0,2 mL Chloroquin (10 mg/kg) und von 0,5 mL **1h** (80 mg/kg) über einen Zeitraum von 5 Tagen vor.

### *8.1.1.5 Beschreibung der Probenentnahmen*

Zur Bestimmung der Parasitämie wurde den Versuchstieren an Tag 4, 7, 11 und 14 je ein Tropfen Blut aus der Schwanzvene entnommen.

### 8.1.1.6 Bewertungsgrößen

#### 8.1.1.6.1 Klinische Symptome

Während der 17-tägigen Dauer des Experiments wurden die Mäuse hinsichtlich auftretender klinischer Symptome sowie Nebenwirkungen beobachtet. Zeigten sich während des Experiments toxische unerwünschte Wirkungen der Untersuchungssubstanzen oder deutliche Krankheitssymptome, wurden die entsprechenden Versuchstiere eingeschläfert.

#### 8.1.1.6.2 Parasitämie

Die Parasitämie wurde an Tag 4, 7, 11 und 14 des Experiments aus dem entnommenen Blutstropfen bestimmt. Nach der Blutentnahme wurde dafür ein Blutausstrich angefertigt. Dieser wurde umgehend nach *Giemsa*<sup>131</sup> mit angefärbt und die Protozoenkerne ausgezählt. Die Aktivität der Wirkstoffe konnte anschließend durch den Vergleich der Parasitämie der behandelten, zur Parasitämie der unbehandelten Versuchstiere nach folgender Formel berechnet werden:

$$\text{Reduktion der Parasitämie (Aktivität)} = 100 - \left( \frac{\text{Ø Parasitämie der behandelten Mäuse}}{\text{Ø Parasitämie der unbehandelten Mäuse}} \times 100 \right)$$

Diese Reduktion der Parasitämie (in %) ist ein Maß für die Aktivität der eingesetzten Wirkstoffe.

Als weitere Bewertungsgröße wurde die durchschnittliche Überlebenszeit der Versuchstiere dokumentiert (Abb. 51).

### 8.1.2 Ergebnisse

Vier Tage nach Infektion konnte bei den unbehandelten, infizierten Mäusen (UIC) bereits eine Parasitämie von fast 20% nachgewiesen werden (Abb. 50). Hinzu kamen nach Tag 7 des Experiments deutliche klinische Zeichen wie Tremor, Schläfrigkeit und Verlust von Körpergewicht. Die meisten Versuchstiere erlagen der Malariainfektion zwischen Tag 6 und Tag 16 (Abb. 51). Die Versuchstiere zeigten im Verlauf des 17-tägigen Experiments eine durchschnittliche Überlebenszeit von 12 Tagen.

Die Versuchstiere, die mit Chloroquin behandelt wurden (RT), zeigten 4 Tage nach der Infektion keine Anzeichen einer Malariaerkrankung. Wie Abb. 52 zeigt, kam es ab dem 7. Tag zu einem Anstieg der Parasitenlast. Das erste Tier erlag der Infektion zwischen Tag 7 und Tag 11, zwei weitere starben zwischen Tag 11 und Tag 14 (Abb. 51). Obwohl der Gesundheitszustand der drei überlebenden Versuchstiere schlecht war, überlebten zwei weitere Mäuse Tag 17. Die durchschnittliche Überlebenszeit der Tiere lag bei 15,8 Tagen.

Die peroral applizierte Untersuchungssubstanz **1h** führte nach der Infektion von Tag 4 bis Tag 11 zu einer gewissen Reduktion der Parasitenlast (Tag 4: 28,8%, Tag 7: 27,6%, Tag 11: 24,7%; Abb. 50). Ein Versuchstier starb zwischen Tag 4 und Tag 7 (Abb. 51). Die restlichen fünf Mäuse hingegen überlebten die Dauer des gesamten Experiments, obwohl an Tag 14 eine im Vergleich zu Tag 11 verdoppelte Parasitenlast nachgewiesen werden konnte. Im Durchschnitt überlebten die Versuchstiere 16 Tage.

Als Ergebnis der *in vivo*-Untersuchung zeigte Testverbindung **1h**:

- 1.) Eine moderate antiplasmodiale *in vivo*-Aktivität
- 2.) Eine im Vergleich zu den unbehandelten Versuchstieren verlängerte und im Vergleich zu den mit Chloroquin behandelten Versuchstieren ähnliche durchschnittliche Überlebenszeit.

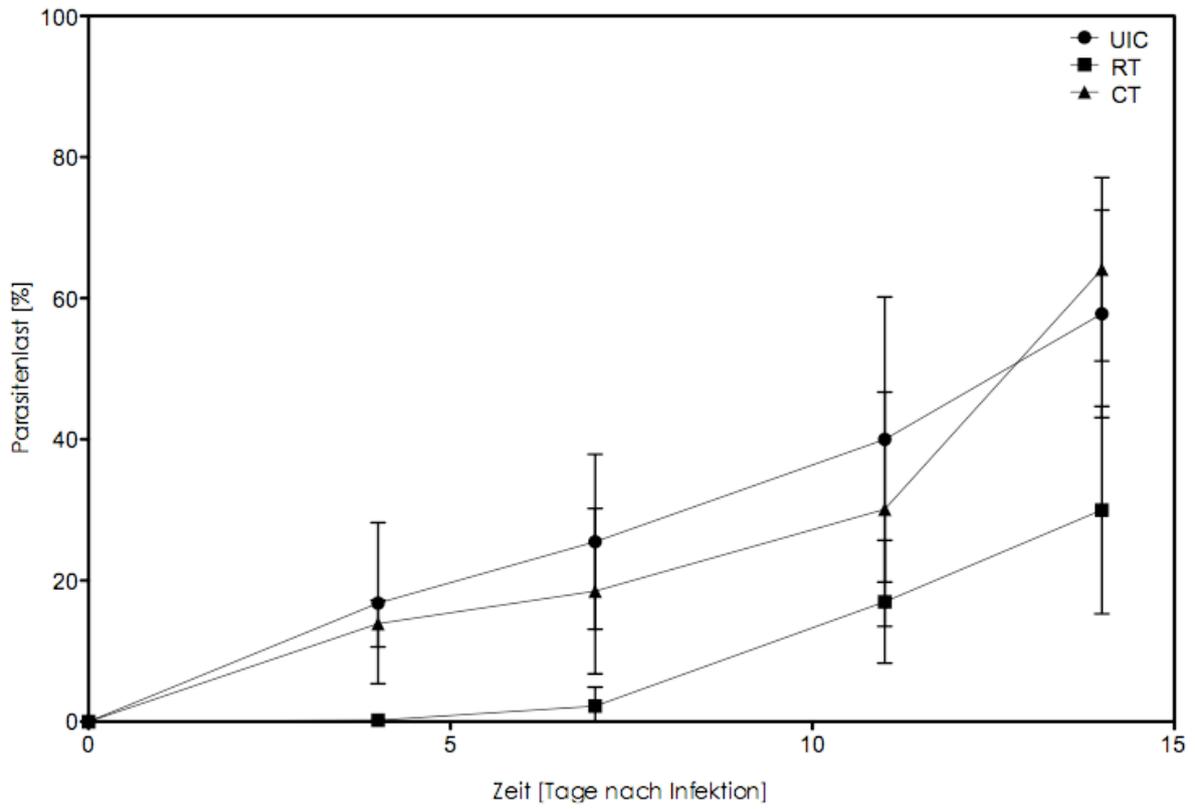


Abb. 50: Entwicklung der Parasitenlast in überlebenden Tieren

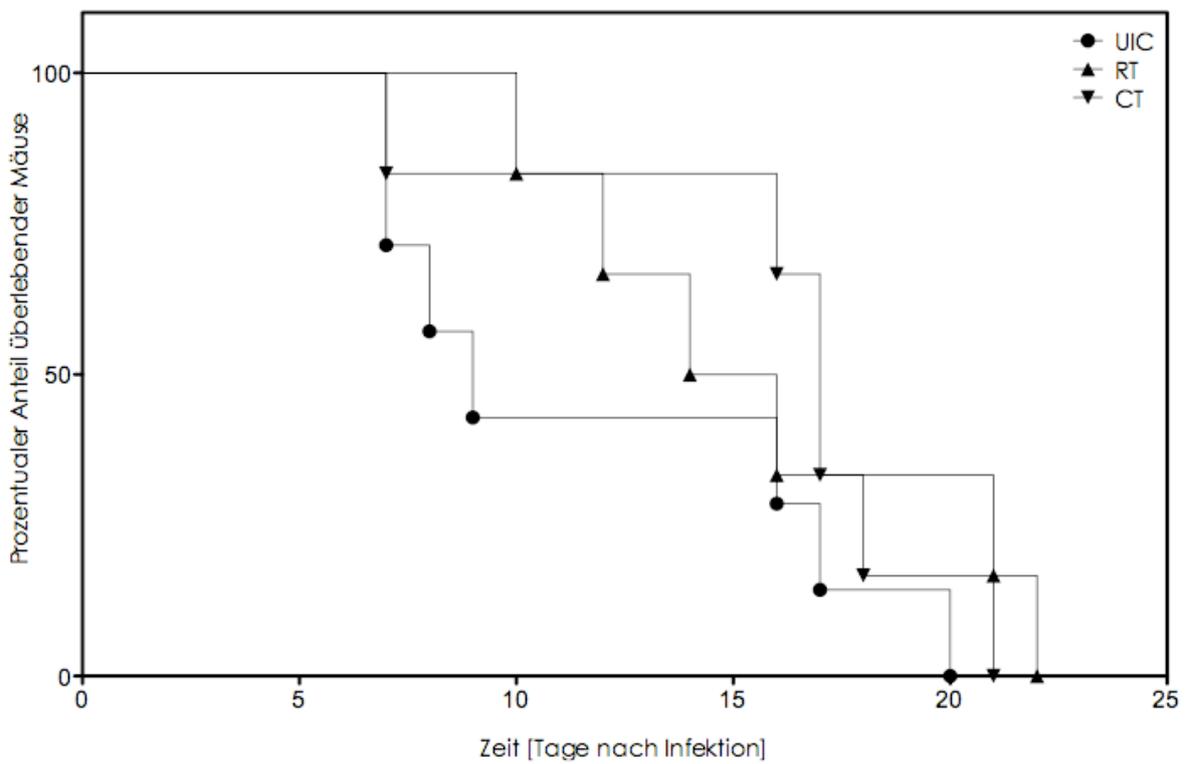
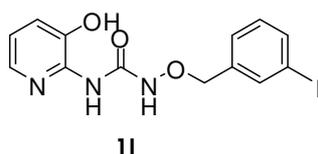


Abb. 51: Überlebenskurve der Versuchstiere

## 8.2 Untersuchung der Verbindung 11

Mit der *in vivo*-Untersuchung des Aralkoxyharnstoffs **11** sollten die im *in vivo*-Experiment der Verbindung **1h** beobachteten Ergebnisse bestätigt werden. Mit einem IC<sub>50</sub>-Wert von ebenfalls 0,25 µM und einer ähnlichen Struktur erschien Verbindung **11** dafür eine geeignete Untersuchungssubstanz zu sein.



### 8.2.1 Material und Methoden

#### 8.2.1.1 Beschreibung der Versuchstiere

18 weibliche Schweizer Mäuse mit einem durchschnittlichen Körpergewicht von 25 g wurden in drei gleich große Gruppen (infizierte, nicht behandelte Mäuse (UIC); infizierte, mit Chloroquin behandelte Mäuse (RT); infizierte, mit Verbindung 11 behandelte Mäuse (CT)) aufgeteilt. Während des gesamten Experiments waren Trinkwasser und Futter für die Tiere frei zugänglich.

#### 8.2.1.2 Künstliche Infektion der Versuchstiere

Die künstliche Infektion der Versuchstiere erfolgte in Analogie zu 8.1.1.2.

#### 8.2.1.3 Verdünnungen der Wirkstoffe

Zur Behandlung der RT-Gruppe wurden 11,6 mg Chloroquin in 4500 µL PEG200 gelöst. Mit 58,1 mg der Untersuchungssubstanz **11** wurde analog vorgegangen.

#### 8.2.1.4 Behandlungsschema

3,5 Stunden nach der künstlichen Infektion wurde den Tieren der RT- und CT-Gruppe die Initialdosis intraperitoneal verabreicht. Über einen Zeitraum von 5 Tagen wurde den Tieren der RT-Gruppe täglich intraperitoneal 100 µL einer 10 mg/kg-Chloroquin-Lösung verabreicht. In Analogie zu der RT-Gruppe wurde die CT-Gruppe täglich mit 100 µL einer 50 mg/kg-Lösung von **II** behandelt. Den Versuchstieren der Kontrollgruppe (UIC) wurde über diesen Zeitraum von 5 Tagen täglich 100 µL PEG200 verabreicht.

#### 8.2.1.5 Probenentnahme und Bewertungsgrößen

Die Prozedur der Probenentnahme und die Bewertungsgrößen entsprechen Kapitel 8.1.1.5 und 8.1.1.6.

### 8.2.2 Ergebnisse

Die unbehandelten, infizierten Mäuse (UIC) zeigten vier Tage nach Infektion eine Parasitämie von 23,3% (Abb. 52). Hinzu kamen nach diesem Tag des Experiments deutliche klinische Zeichen einer schweren Malariainfektion (Tremor, Schläfrigkeit, Verlust von Körpergewicht). Die ersten drei Versuchstiere starben zwischen Tag 4 und Tag 7 nach Infektion mit *Plasmodium berghei*. Ein Versuchstier überlebte länger als Tag 14 (Abb. 53). Die Überlebenszeit der Versuchstiere lag bei durchschnittlich 10 Tagen bei einer Experimentdauer von 14 Tagen.

Vier Tage nach Infektion zeigten die Versuchstiere unter Chloroquin (RT) eine 100%ige Reduktion der Parasitenlast. Das erste Versuchstier starb zwischen Tag 7 und Tag 11. Die fünf überlebenden Versuchstiere entwickelten ab Tag 11 nach der Infektion eine geringe Parasitenlast (Abb. 52), während sich ihr Gesundheitszustand verschlechterte. Vier weitere Mäuse starben zwischen Tag 11 und Tag 14 (Abb. 53). Im Durchschnitt lebten die Versuchstiere dieser Gruppe 14,3 Tage.

Unter Behandlung mit Verbindung **11** (CT) zeigten die Versuchstiere an Tag 4 nach der Infektion eine Reduktion der Parasitenlast um 30% (Abb. 52). Da alle Versuchstiere zwischen dem 4. und 8. Tag starben, liegen jedoch keine weiteren Daten vor. Mit einer Überlebenszeit von durchschnittlich 8 Tagen lag die Überlebenszeit unter jener der UIC-Gruppe.

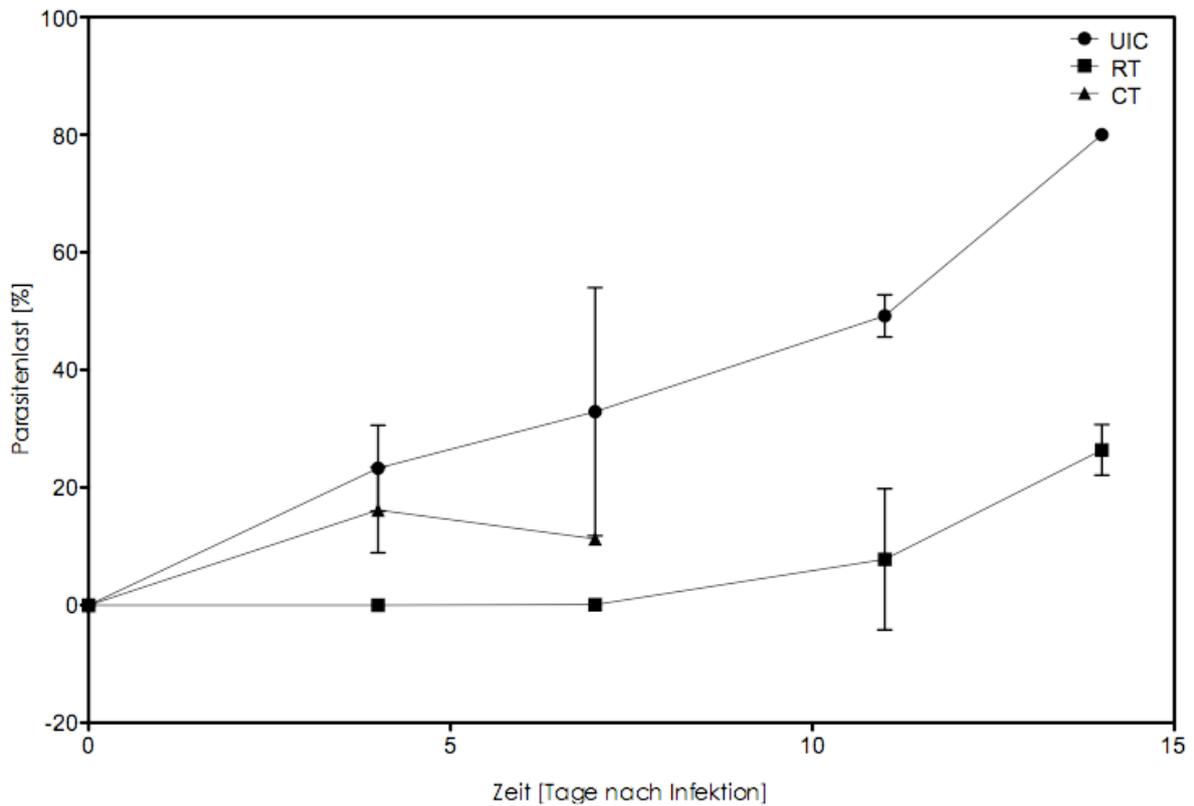


Abb. 52 Entwicklung der Parasitenlast in überlebenden Tieren

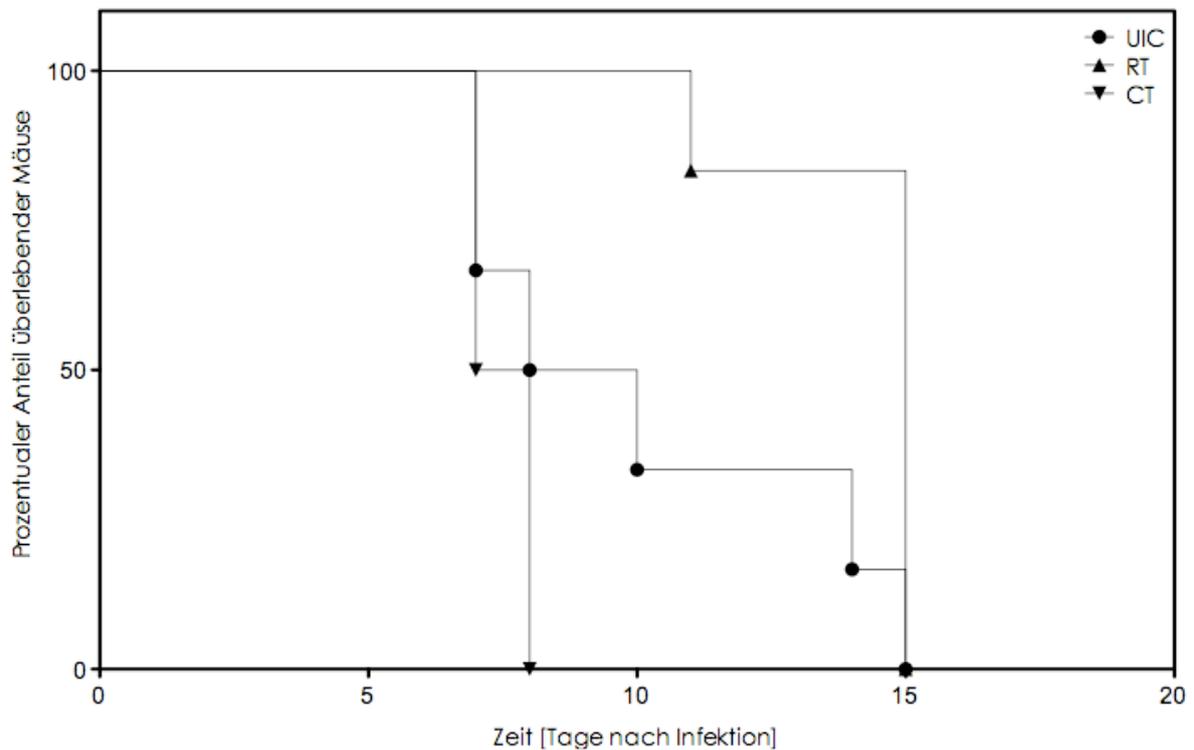


Abb. 53: Überlebenskurve der Versuchstiere

### 8.3 Diskussion der Ergebnisse

Unter Behandlung der infizierten Mäuse mit Verbindung **1l** kam es zu einer leichten Reduktion der Parasitenlast, die sich jedoch im Vergleich zur Behandlung mit Verbindung **1h** nicht in einer verlängerten Überlebenszeit äußerte.

Obwohl die Verbindungen **1h** und **1l** eine deutliche antiplasmodiale *in vitro*-Aktivität zeigen, besitzt diese Substanzklasse kein relevantes antiplasmodiales Potential *in vivo*.

## 9 Experimenteller Teil

### 9.1 Verzeichnis der Geräte und Analysemethoden

#### Schmelzpunkte

Mettler FP62, Mettler FP 5

#### IR-Spektren

Universität Hamburg: Shimadzu FTIR 8300,

Heinrich-Heine Universität Düsseldorf: Varian 800 FTIR Scimitar series

Die Verbindungen wurden als KBr-Pressling oder als Film auf einer NaCl-Platte (im Text als *KBr* oder *Film* gekennzeichnet) vermessen. Die Angabe der Wellenzahlen erfolgt in ( $\text{cm}^{-1}$ ).

#### $^1\text{H}$ -NMR-Spektren

Universität Hamburg: Bruker AMX400 (400 MHz),

Heinrich-Heine Universität Düsseldorf: Bruker Avance DRX200 (200 MHz), Bruker Avance DRX 500 (500 MHz)

Chemische Verschiebung der  $\delta$ -Werte in ppm, innerer Standard: TMS (Tetramethylsilan), Ermittlung der Protonenverhältnisse durch Integration, Abkürzung der durch Spin-Kopplung auftretenden Signalmultiplizitäten: s=Singulett, d=Doublett, t=Triplett, q=Quartett, m=Multipllett; Angabe der Kopplungskonstanten  $J$  in Hz – für Spin-Spin-Systeme höherer Ordnung nur für vollständig aufgelöste Signalsätze.

#### $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektren

Universität Hamburg: Bruker AMX400 (101 MHz),

Heinrich-Heine Universität Düsseldorf: Bruker Avance DRX500 (125 MHz)

Chemische Verschiebung der  $\delta$ -Werte in ppm, innerer Standard: TMS (Tetramethylsilan), Abkürzung der durch Spin-Kopplung auftretenden Signalmultiplizitäten: s=Singulett, d=Dublett, t=Triplett, q=Quartett, m=Multiplett

### Elementaranalyse

Universität Hamburg: Heraeus CHN-O-Rapid,

Heinrich-Heine Universität Düsseldorf: Perkin Elmer PE 2400 CHN Elemental Analyser (Zentrale Einrichtung der Chemie und Pharmazie)

### Mikrowelle

CEM Discover, Software: Chemdriver Version 3.6.0, Discover Applications Software

### Chromatographische Verfahren

Dünnschichtchromatographische Untersuchungen wurden an DC-Mikrokar-ten (Polygram® SIL G/UV<sub>254</sub>) der Firma Macherey-Nagel, die eine Schichtdicke von 0,25 mm aufweisen, durchgeführt. Die Chromatographie erfolgte über eine Laufstrecke von 5-7 cm unter Kammersättigung. Detektiert wurde die Fluoreszenzlöschung bei einer Wellenlänge von 254 nm.

Für säulenchromatographische Reinigung wurde Kieselgel ICN Silica 100-200, aktiv 60Å verwendet.

### Trockenmittel für organische Phasen

Wasserfreies Magnesium- oder Natriumsulfat.

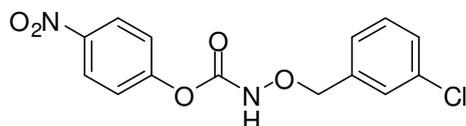
## 9.2 Versuche zu Kapitel 2

Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Synthese der 4-Nitrophenylcarbamate (2-2u, 21, 40a,b) in Anlehnung an Literatur<sup>73</sup> (AAV1).

10 mmol des ausgewählten Hydroxylamins oder Amins werden in einem 250 mL-Kolben in 75 mL trockenem Dichlormethan gelöst und mit 1,1 mL trockenem Pyridin (14 mmol) versetzt. Nachdem der Reaktionsansatz auf eine Temperatur von 0°C heruntergekühlt ist, werden unter Rühren 2,01 g 4-Nitrophenylchlorameisensäureester (10 mmol) in einer Portion hinzugefügt.<sup>§§</sup> Das Eisbad wird entfernt. Der Verlauf der Reaktion wird dünnschichtchromatographisch (Elutionsmittel: 7 Teile Hexan, 3 Teile Ethylacetat) stündlich überprüft. Nachdem eine vollständige Umsetzung erfolgt ist, wird der Reaktionsansatz mit 20 mL Wasser, 3x 20 mL gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung, 20 mL Wasser, 20 mL 10%iger Zitronensäurelösung und erneut mit 20 mL Wasser gewaschen. Anschließend wird die organische Phase über Magnesiumsulfat oder Natriumsulfat getrocknet und das Filtrat unter vermindertem Druck auf etwa 40 mL konzentriert. Das Wachstum von Kristallen wird durch Lagerung der konzentrierten Lösung bei Raumtemperatur gefördert. Eine schnelle, quantitative Produktfällung wird durch Zugabe von wenig Hexan mit anschließender Lagerung bei 8 °C eingeleitet.

---

<sup>§§</sup> Dabei kann es durch das entstehende Pyridiniumchlorid zur Ausbildung eines Niederschlags kommen.

4-Nitrophenyl ((3-chlorbenzyl)oxy)carbammat (**2a**)

Hergestellt aus 2,01 g 4-Nitrophenylchlorameisensäureester (10 mmol) und 1,58 g O-(3-Chlorbenzyl)hydroxylamin (10 mmol) nach **AAVI**.

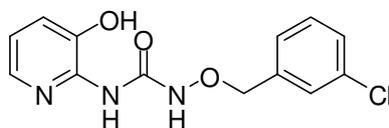
Ausbeute	87% weiß-kristalliner Feststoff		
Schmelzpunkt (°C)	96,7		
IR $\nu$ (cm <sup>-1</sup> )	3273 (NH), 1723 (C=O)		
<sup>1</sup> H-NMR $\delta$ (ppm) (500 MHz, CDCl <sub>3</sub> )	4,95 (s, 2H, Benzyl-CH <sub>2</sub> ), 7,31 (m, 5H), 7,44 (s, 1H), 7,79 (s, 1H, NH), 8,25-8,26 (m, 2H)		
<sup>13</sup> C-NMR $\delta$ (ppm) (125 MHz, CDCl <sub>3</sub> )	78,22 (Benzyl-CH <sub>2</sub> ), 121,92 (s, 2C), 125,30 (s, 2C), 127,24, 129,12, 129,30, 130,03, 134,60, 136,84, 153,79 (C=O), 154,95		
C <sub>14</sub> H <sub>11</sub> ClN <sub>2</sub> O <sub>5</sub>	(322,71)		
Berechnet (%)	C 52,11	H 3,44	N 8,68
Gefunden (%)	C 52,03	H 3,71	N 8,62

### Allgemeine Arbeitsvorschrift der Mikrowellen-unterstützten Synthese von Aralkoxyharnstoffen aus 3-Hydroxy-2-aminopyridin (AAV2)

In einem 10 mL Mikrowellen-Druckgefäß werden 1 mmol 4-Nitrophenylcarbammat (Herstellung gemäß **AAV1**) und 1 mmol (0,11 g) 3-Hydroxy-2-aminopyridin unter Zusatz von 1 mmol (0,14 mL) Triethylamin in 2-3 mL trockenem THF gelöst. An der CEM Discover Mikrowelle wurden folgende Parameter eingestellt: eine Leistung von 100 W, eine Temperatur von 60 °C, ein Maximaldruck von 2 bar sowie eine Reaktionszeit von 25 Minuten nach einer Aufwärmzeit (ramp time) von 30 Sekunden. Für die Durchführung einer dünnschichtchromatographischen Reaktionskontrolle erwies sich das Elutionsmittelgemisch aus 7 Teilen Hexan und 3 Teilen Ethylacetat als besonders gut geeignet. Darüber hinaus konnte infrarotspektroskopisch das Auftreten einer neuen Carbonyl-Absorptionsschwingung bei einer Wellenzahl von 1660-1690  $\text{cm}^{-1}$  neben der Carbamat-Carbonylschwingung bei 1720-1760  $\text{cm}^{-1}$  beobachtet werden. Für die Aufarbeitung wurde Tetrahydrofuran unter Vakuum aus dem Reaktionsansatz entfernt und der Rückstand in etwa 100 mL warmem Dichlormethan aufgenommen. Die Lösung wurde erschöpfend (bis die wässrige Phase nicht mehr gelb gefärbt ist) mit einer gesättigten  $\text{NaHCO}_3$ -Lösung sowie einmal mit 10 mL Wasser extrahiert. Die organische Phase wurde über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und unter vermindertem Druck leicht konzentriert. Auf diese Weise kam es zur Fällung des gewünschten Produkts. Die Umkristallisation erfolgte aus heißem Dichlormethan.

Konnten besonders schwer lösliche Verbindungen auch in erwärmten Dichlormethan nicht gelöst werden, wurde der Niederschlag über einer Glasfritte mehrfach mit gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung gewaschen um anschließend aus wenig heißem Dimethylformamid unter Zugabe von THF umkristallisiert zu werden.

*N*-((3-Chlorbenzyl)oxy)-*N'*-(3-hydroxypyridin-2-yl)harnstoff (**1a**)



Hergestellt aus 0,110 g 3-Hydroxy-2-aminopyridin (1 mmol) und 0,323 g 4-Nitrophenyl ((3-chlorbenzyl)oxy)carbamate (1 mmol **2a**, Herstellung gemäß **AAV1**) nach **AAV2**.

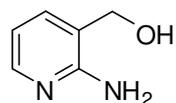
Ausbeute	59% hellgrau-amorpher Feststoff		
Schmelzpunkt (°C)	142,2		
IR $\nu$ (cm <sup>-1</sup> )	3421 (NH), 3057 (OH), 1692/1669 (C=O)		
<sup>1</sup> H-NMR $\delta$ (ppm)	4,90 (s, 2H, Benzyl-CH <sub>2</sub> ), 6,93-6,97 (dd, <sup>3</sup> J <sub>H5,H6</sub> =4,86 Hz, (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) <sup>3</sup> J <sub>H5,H4</sub> =7,86 Hz, 1H, Py(5)-H), 7,17-7,19 (dd, <sup>4</sup> J <sub>H4,H6</sub> =1,31 Hz, <sup>3</sup> J <sub>H4,H5</sub> =7,88 Hz, 1H, Py(4)-H), 7,42-7,42 (d, <i>J</i> =0,92 Hz, 3H), 7,54 (s, 1H), 7,71-7,72 (dd, <sup>4</sup> J <sub>H6,H4</sub> =0,89 Hz, <sup>3</sup> J <sub>H6,H5</sub> =4,63 Hz, 1H, Py(6)-H), 8,53 (s, 1H, NH), 10,92 (s, 1H, N'H), 10,96 (s, 1H, OH)		
<sup>13</sup> C-NMR $\delta$ (ppm)	77,36 (Benzyl-CH <sub>2</sub> ), 119,66, 123,04, 127,72, 128,52, (101 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) 128,90, 130,60, 133,36, 137,21, 138,96, 141,61, 142,56, 156,15 (C=O)		
C <sub>13</sub> H <sub>12</sub> ClN <sub>3</sub> O <sub>3</sub>	(293,71)		
Berechnet (%)	C 53,16	H 4,12	N 14,31
Gefunden (%)	C 52,98	H 4,39	N 14,04

### 9.3 Versuche zu Kapitel 4

#### Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Synthese von Aralkoxyharnstoffen aus 2-Aminophenolen (AAV3).

In einem 10 mL Mikrowellenreaktionsgefäß werden 1 mmol des entsprechenden aromatischen Amins in 2-3 mL trockenem THF gelöst und mit jeweils 1 mmol (0,14 mL) Triethylamin und 1 mmol des entsprechenden 4-Nitrophenylcarbamats (Herstellung gemäß **AAV1**) versetzt. Das Reaktionsgefäß wird verschlossen und der Ansatz bei Raumtemperatur so lange gerührt, bis die Carbamat-Carbonyl-Absorptionsschwingung ( $1760\text{-}1730\text{ cm}^{-1}$ ) im Infrarot-Spektrum vollständig zugunsten der neu auftretenden Harnstoff-Carbonyl-Absorptionsschwingung ( $1690\text{-}1660\text{ cm}^{-1}$ ) verschwunden ist. Tetrahydrofuran wird aus dem Ansatz entfernt und der - in 30 mL Dichlormethan aufgenommene - Rückstand erschöpfend (bis die wässrige Phase nicht mehr gelb gefärbt ist) mit gesättigter  $\text{NaHCO}_3$ -Lösung extrahiert. Nach einer weiteren Extraktion mit 15 mL Wasser wird die organische Phase über Magnesiumsulfat getrocknet und unter vermindertem Druck konzentriert. In Abhängigkeit vom Lösungsverhalten der Verbindungen kann der Fällungsprozess durch Zugabe von wenig Hexan initiiert werden. Die Umkristallisation erfolgte aus Diethylether/Hexan.

Synthese von 3-(Hydroxymethyl)-2-aminopyridin (**L**) nach Lit.<sup>104</sup>



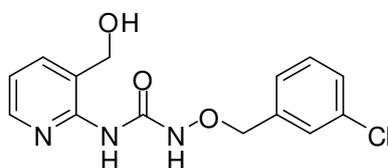
0,77 g 2-Aminonicotinsäuremethylester (5 mmol **L**) werden in 5 mL trockenem Diethylether gelöst und über einen Zeitraum von 30 Minuten tropfenweise in 5,5 mL einer 1 M Lithiumaluminiumhydrid-Suspension eingetragen. Die Temperatur des Reaktionsansatzes wird unter 15 °C gehalten. Anschließend wird der Reaktionsansatz eine Stunde bei Raumtemperatur gerührt. Unter Eiskühlung werden zunächst etwa 5 mL Ethylacetat, anschließend weitere 5 mL Wasser hinzugefügt. Die Lösungsmittel werden unter vermindertem Druck aus dem Ansatz entfernt. Der verbleibende Rückstand wird mit Aceton ausgekocht. Nach Filtration wird das Filtrat unter vermindertem Druck konzentriert. Der ölige Rückstand wird durch Zugabe von Diisopropylether auskristallisiert.

Ausbeute 52% nadelförmige, farblose Kristalle

Schmelzpunkt (°C) 68 (Lit.<sup>132</sup>: 69-70)

<sup>1</sup>H-NMR δ (ppm) 2,25 (s, 1H, OH), 4,62 (s, 2H, CH<sub>2</sub>O), 4,89 (s, 2H, NH<sub>2</sub>), (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 6,60-6,63 (dd, <sup>3</sup>J<sub>H5,H6</sub>=5,09 Hz, <sup>3</sup>J<sub>H5,H4</sub>=7,24 Hz, 1H, Py(5)-H), 7,30-7,32 (dd, <sup>4</sup>J<sub>H4,H6</sub>=1,78 Hz, <sup>3</sup>J<sub>H4,H5</sub>=7,72 Hz, 1H, Py(4)-H), 7,89-8,00 (dd <sup>4</sup>J<sub>H6,H4</sub>=1,76 Hz, <sup>3</sup>J<sub>H6,H5</sub>=5,08 Hz, 1H, Py(6)-H)

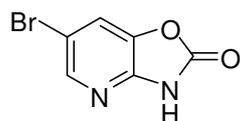
*N*-((3-Chlorbenzyl)oxy)-*N'*-(3-(hydroxymethyl)pyridin-2-yl)litharnstoff (**5**)



Hergestellt aus 0,124 g 3-(Hydroxymethyl)-2-aminopyridin (1 mmol **1**) und 0,323 g 4-Nitrophenyl ((3-chlorbenzyl)oxy)carbammat (1 mmol **2a**, Herstellung gemäß **AAV1**) nach **AAV3**.

Ausbeute	45% hellgelb-amorpher Feststoff		
Schmelzpunkt (°C)	100,2		
IR $\nu$ (cm <sup>-1</sup> )	1684 (C=O)		
<sup>1</sup> H-NMR $\delta$ (ppm) (500 MHz, CDCl <sub>3</sub> )	4,65 (s, 1H, OH), 4,74 (s, 2H, Hydroxymethyl-CH <sub>2</sub> ), 4,97 (s, 2H, Benzyl-CH <sub>2</sub> ), 6,87-6,90 (dd, <sup>3</sup> J <sub>H5,H6</sub> =5,10 Hz, <sup>3</sup> J <sub>H5,H4</sub> =7,34 Hz, 1H, Py(5)-H), 7,33-7,36 (m, 3H), 7,49-7,51 (m, 2H), 8,03-8,04 (m, 1H), 8,94 (s, 1H, NH), 12,05 (s, 1H, N'H)		
<sup>13</sup> C-NMR $\delta$ (ppm) (125 MHz, CDCl <sub>3</sub> )	62,14 (Hydroxymethyl-CH <sub>2</sub> ), 77,86 (Benzyl-CH <sub>2</sub> ), 117,14, 122,41, 127,24, 128,72, 129,17, 129,84, 134,38, 137,66, 138,43, 145,32, 151,06, 156,95 (C=O)		
C <sub>14</sub> H <sub>14</sub> ClN <sub>3</sub> O <sub>3</sub>	(307,74)		
Berechnet (%)	C 54,64	H 4,59	N 13,65
Gefunden (%)	C 54,45	H 4,38	N 13,44

Synthese von 6-Bromoxazolo(4,5-b)pyridin-2(3H)-on (**XLIIa**) nach Lit.<sup>100</sup>



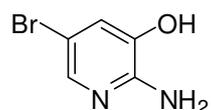
0,272 g 2,3-Dihydropyrido(2,3-d)(1,3)oxazol-2-on (2 mmol **XL**, Herstellung gemäß Lit.<sup>75</sup>) werden nach Lit.<sup>100</sup> in 2 mL trockenem DMF gelöst. Der Kolben wird mit einem Septum verschlossen. Unter Rühren werden 0,12 mL Brom (2 mmol) über das Septum mit Hilfe einer Spritze (1 mL) in den Reaktionsansatz eingetragen (die Spritze wird anschließend mit einer 10%igen Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub>-Lösung gespült). Der Reaktionsansatz wird nach 2 Stunden Rühren bei Raumtemperatur auf Eiswasser gegossen, der Niederschlag abfiltriert und aus Ethanol-Wasser (1:1) umkristallisiert.

Ausbeute 63% braun-amorpher Feststoff

Schmelzpunkt (°C) 229 (Lit.<sup>101</sup>: 229-230)

<sup>1</sup>H-NMR δ (ppm) 6,92-6,92 (d, <sup>4</sup>J<sub>H4,H6</sub>=1,79 Hz, 1H, Py(4)-H), 7,57-7,58 (d, (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) <sup>4</sup>J<sub>H6,H4</sub>=1,80 Hz, 1H, Py(6)-H), 10,32 (s, 1H, NH)

Synthese von 5-Brom-3-hydroxy-2-aminopyridin (**XLIIa**) nach Lit.<sup>100</sup>

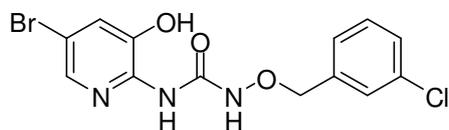


0,413 g 6-Bromoxazolo(4,5-b)pyridin-2(3*H*)-on (2 mmol **XLIIa**, Herstellung gemäß Lit.<sup>100</sup>) werden nach Lit.<sup>100</sup> unter Rühren in 30 mL einer 10%igen NaOH-Lösung eingetragen. Der Reaktionsansatz wird 8 Stunden rückfließend erhitzt. Nach Abkühlen der Lösung wird unter Rühren soviel 10%ige, wässrige Salzsäure hinzugefügt (etwa 35 mL), bis sich ein Niederschlag bildet. Der Niederschlag wird abfiltriert, getrocknet und aus Ethanol-Wasser (1:1) umkristallisiert.

Ausbeute 48% braun-kristalliner Feststoff

Schmelzpunkt (°C) 209 (Lit.<sup>133</sup>: 204-207)

<sup>1</sup>H-NMR δ (ppm) 5,71 (s, 2H, NH<sub>2</sub>), 6,93-6,94 (d, <sup>4</sup>J<sub>H4,H6</sub>=2,13 Hz, 1H, (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) Py(4)-H), 7,47-7,48 (d, <sup>4</sup>J<sub>H6,H4</sub>=2,07 Hz, 1H, Py(6)-H), 10,05 (s, 1H, OH)

*N*-(5-Brom-3-hydroxypyridin-2-yl)-*N'*-((3-chlorbenzyl)oxy)harnstoff (**6**)

Hergestellt aus 0,189 g 5-Brom-3-hydroxy-2-aminopyridin (1 mmol **XLIIa**) und 0,323 g 4-Nitrophenyl ((3-chlorbenzyl)oxy)carbamat (1 mmol **2a**, Herstellung gemäß **AAV1**) nach **AAV3**.

Ausbeute 65% hellgrau-amorpher Feststoff

Schmelzpunkt (°C) 156,7

IR  $\nu$  (cm<sup>-1</sup>) 3298 (NH), 1687/1654 (C=O)

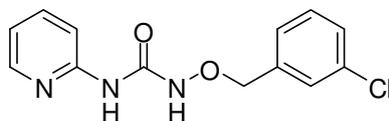
<sup>1</sup>H-NMR  $\delta$  (ppm) 4,88 (s, 2H, Benzyl-CH<sub>2</sub>), 7,31-7,31 (d, <sup>4</sup>J<sub>H4,H6</sub>=2,04 Hz, 1H, (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) Py(4)-H), 7,41-7,42 (d, *J*=1,27 Hz, 3H), 7,54 (s, 1H), 7,82-7,82 (d, <sup>4</sup>J<sub>H6,H4</sub>=2,03 Hz, 1H, Py(6)-H), 8,51 (s, 1H, NH), 10,61 (s, 1H, N'H), 11,10 (s, 1H, OH)

<sup>13</sup>C-NMR  $\delta$  (ppm) 77,05 (Benzyl-CH<sub>2</sub>), 113,35, 124,85, 127,73, 128,52, (101 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) 128,91, 130,60, 133,35, 137,18, 138,91, 141,02, 144,42, 155,85 (C=O)

C<sub>13</sub>H<sub>11</sub>BrClN<sub>3</sub>O<sub>3</sub> (372,61)

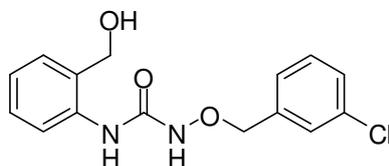
Berechnet (%) C 41,91 H 2,98 N 11,28

Gefunden (%) C 41,39 H 2,91 N 11,01

*N*-((3-Chlorbenzyl)oxy)-*N'*-(pyridin-2-yl)harnstoff (**7**)

Hergestellt aus 0,094 g 2-Aminopyridin (1 mmol) und 0,323 g 4-Nitrophenyl ((3-chlorbenzyl)oxy)carbamate (1 mmol **2a**, Herstellung gemäß **AAV1**) nach **AAV3**.

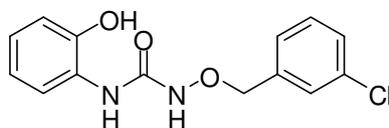
Ausbeute	82% weiß amorpher Feststoff		
Schmelzpunkt (°C)	101,9		
IR $\nu$ (cm <sup>-1</sup> )	3218 (NH), 1693 (OH)		
<sup>1</sup> H-NMR $\delta$ (ppm) (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> )	4,88 (s, 2H, Benzyl-CH <sub>2</sub> ), 7,00-7,03 (ddd, <sup>4</sup> J <sub>H5,H3</sub> =1,05 Hz, <sup>3</sup> J <sub>H5,H6</sub> =4,97 Hz, <sup>3</sup> J <sub>H5,H4</sub> =7,17 Hz, 1H, Py(5)-H), 7,39-7,45 (m, 3H), 7,54 (s, 1H), 7,64-7,66 (d, J=8,35 Hz, 1H), 7,71-7,75 (m, 1H), 8,20-8,22 (ddd, <sup>5</sup> J <sub>H6,H3</sub> =0,80 Hz, <sup>4</sup> J <sub>H6,H4</sub> =1,80 Hz, <sup>3</sup> J <sub>H6,H5</sub> =4,90 Hz, 1H, Py(6)-H), 9,06 (s, 1H, NH), 10,25 (s, 1H, N'H)		
<sup>13</sup> C-NMR $\delta$ (ppm) (101 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> )	77,03 (Benzyl-CH <sub>2</sub> ), 112,52, 118,52, 127,71, 128,48, 128,88, 130,61, 133,36, 138,64, 139,10, 147,75, 152,19, 156,19 (C=O)		
C <sub>13</sub> H <sub>12</sub> ClN <sub>3</sub> O <sub>2</sub>	(277,71)		
Berechnet (%)	C 56,23	H 4,36	N 15,13
Gefunden (%)	C 56,02	H 4,44	N 15,05

*N*-((3-Chlorbenzyl)oxy)-*N'*-(2-(hydroxymethyl)phenyl)harnstoff (**8**)

Hergestellt aus 0,123 g 2-(Hydroxymethyl)anilin (1 mmol) und 0,323 g 4-Nitrophenyl ((3-chlorbenzyl)oxy)carbamate (1 mmol **2a**, Herstellung gemäß **AAV1**) nach **AAV3**.

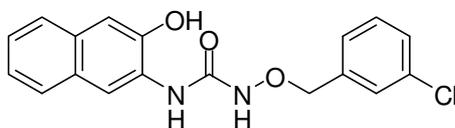
Ausbeute	82% weiß-amorpher Feststoff		
Schmelzpunkt (°C)	84,6		
IR $\nu$ (cm <sup>-1</sup> )	3236 (NH), 2872, 1679/1651 (C=O)		
<sup>1</sup> H-NMR $\delta$ (ppm) (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> )	4,67 (s, 2H, Hydroxymethyl-CH <sub>2</sub> ), 4,87 (s, 2H, Benzyl-CH <sub>2</sub> ), 7,05-7,09 (dt, <i>J</i> =1,11, 7,45 Hz, 1H), 7,18-7,20 (m, 2H), 7,18-7,40 (s, 1H, OH), 7,31-7,36 (m, 4H), 7,47 (s, 1H, NH), 7,96-7,98 (d, <i>J</i> =8,12 Hz, 1H), 8,90 (s, 1H, N'H)		
<sup>13</sup> C-NMR $\delta$ (ppm) (101 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> )	59,51 (Hydroxymethyl-CH <sub>2</sub> ), 73,24 (Benzyl-CH <sub>2</sub> ), 116,98, 119,03, 122,58, 124,03, 124,19, 124,41, 124,55, 125,13, 129,68, 132,17, 132,23, 152,66 (C=O)		
C <sub>15</sub> H <sub>15</sub> ClN <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	(306,75)		
Berechnet (%)	C 58,73	H 4,93	N 9,13
Gefunden (%)	C 58,55	H 5,09	N 8,99

*N*-((3-Chlorbenzyl)oxy)-*N'*-(2-hydroxyphenyl)harnstoff (**9**)



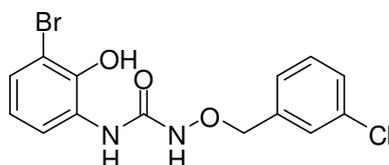
Hergestellt aus 0,109 g 2-Aminophenol (1 mmol) und 0,323 g 4-Nitrophenyl ((3-chlorbenzyl)oxy)carbamate (1 mmol **2a**, Herstellung gemäß **AAV1**) nach **AAV3**.

Ausbeute	78% hellbraun-kristalline Verbindung		
Schmelzpunkt (°C)	107,2		
IR $\nu$ (cm <sup>-1</sup> )	3380 (NH), 3258 (NH), 3215 (OH), 1650 (C=O)		
<sup>1</sup> H-NMR $\delta$ (ppm) (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> )	4,85 (s, 2H, Benzyl-CH <sub>2</sub> ), 6,72-6,77 (m, 1H), 6,84-6,86 (m, 2H), 7,42-7,43 (d, <i>J</i> =1,27 Hz, 3H), 7,53 (s, 1H), 7,91-7,92 (d, <i>J</i> =7,38 Hz, 1H), 8,14 (s, 1H, NH), 9,76 (s, 1H, NH), 10,01 (s, 1H, OH)		
<sup>13</sup> C-NMR $\delta$ (ppm) (101 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> )	76,60 (Benzyl-CH <sub>2</sub> ), 114,50, 118,66, 119,04, 122,65, 126,45, 127,37, 128,13, 128,51, 130,16, 132,93, 138,38, 145,90, 156,44 (C=O)		
C <sub>14</sub> H <sub>13</sub> ClN <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	(292,72)		
Berechnet (%)	C 57,45	H 4,48	N 9,57
Gefunden (%)	C 57,27	H 4,50	N 9,52

*N*-((3-Chlorbenzyl)oxy)-*N'*-(3-hydroxynaphthalen-2-yl)harnstoff (**10**)

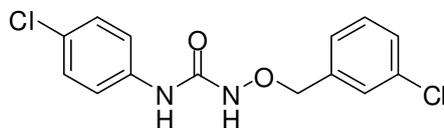
Hergestellt aus 0,159 g 3-Amino-2-naphthol (1 mmol) und 0,323 g 4-Nitrophenyl ((3-chlorbenzyl)oxy)carbamate (1 mmol **2a**, Herstellung gemäß **AAV1**) nach **AAV3**.

Ausbeute	72% braun-kristalliner Feststoff		
Schmelzpunkt (°C)	144,5		
IR $\nu$ (cm <sup>-1</sup> )	3393 (s) (NH), 3287, 3232, 1685(C=O))		
<sup>1</sup> H-NMR $\delta$ (ppm) (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> )	4,90 (s, 2H, Benzyl-CH <sub>2</sub> ), 7,21 (s, 1H), 7,23-7,31 (m, 2H), 7,43-7,48 (m, 3H), 7,56-7,57 (d, <i>J</i> =1,27 Hz, 1H), 7,62-7,64 (d, <i>J</i> =7,63 Hz, 1H), 7,68-7,70 (d, <i>J</i> =7,63 Hz, 1H), 8,41 (s, 1H), 8,47 (s, 1H, NH), 9,96 (s, 1H, N'H), 10,72 (s, 1H, OH)		
<sup>13</sup> C-NMR $\delta$ (ppm) (101 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> )	77,17 (Benzyl-CH <sub>2</sub> ), 108,64, 114,31, 123,71, 124,72, 125,96, 127,25, 127,91, 128,42, 128,46, 128,67, 129,05, 130,15, 130,66, 133,43, 138,74, 146,16, 156,73 (C=O)		
C <sub>18</sub> H <sub>15</sub> ClN <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	(342,78)		
Berechnet (%)	C 63,07	H 4,41	N 8,17
Gefunden (%)	C 62,88	H 4,50	N 8,03

*N*-(3-Brom-2-hydroxyphenyl)-*N'*-((3-chlorbenzyl)oxy)harnstoff (**11**)

Hergestellt aus 0,188 g 6-Brom-2-aminophenol und 0,323 g 4-Nitrophenyl ((3-chlorbenzyl)oxy)carbammat (1 mmol **2a**, Herstellung gemäß **AAV1**) nach **AAV3**.

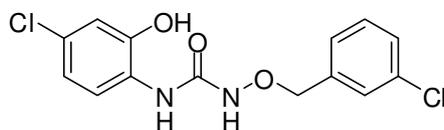
Ausbeute	72% hellbraune Kristalle		
Schmelzpunkt (°C)	90,7		
IR $\nu$ (cm <sup>-1</sup> )	3262 (NH), 1649 (C=O)		
<sup>1</sup> H-NMR $\delta$ (ppm) (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> )	4,87 (s, 2H, Benzyl-CH <sub>2</sub> ), 6,77-6,81 (t, <i>J</i> =8,08 Hz, 1H), 7,21-7,23 (dd, <i>J</i> =1,45, 8,05 Hz, 1H), 7,43 (s, 3H), 7,54 (s, 1H), 7,72-7,74 (dd, <i>J</i> =1,42, 8,10 Hz, 1H), 8,52 (s, 1H, N'H), 9,82 (s, 1H, NH), 9,97 (s, 1H, OH)		
<sup>13</sup> C-NMR $\delta$ (ppm) (101 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> )	77,13 (Benzyl-CH <sub>2</sub> ), 111,90, 120,29, 121,63, 127,21, 127,87, 128,58, 129,00, 129,56, 130,64, 133,36, 138,82, 144,33, 157,36 (C=O)		
C <sub>14</sub> H <sub>12</sub> BrClN <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	(371,62)		
Berechnet (%)	C 45,25	H 3,25	N 7,54
Gefunden (%)	C 45,25	H 3,31	N 7,44

*N*-((3-Chlorbenzyl)oxy)-*N'*-(4-chlorphenyl)harnstoff (**12**)

Hergestellt aus 0,127 g 4-Chloranilin (1 mmol) und 0,323 g 4-Nitrophenyl ((3-chlorbenzyl)oxy)carbammat (1 mmol **2a**, Herstellung gemäß **AAV1**) nach **AAV3**.

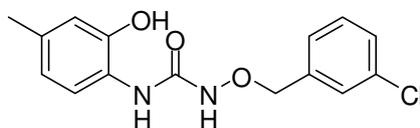
Ausbeute	89% leicht beige-gefärbte Kristalle		
Schmelzpunkt (°C)	124,8		
IR $\nu$ (cm <sup>-1</sup> )	3335 (NH), 3217 (NH), 1662 (C=O)		
<sup>1</sup> H-NMR $\delta$ (ppm)	4,83 (s, 2H, Benzyl-CH <sub>2</sub> ), 7,29-7,33 (m, 2H), 7,38-7,42 (m, 3H), 7,56 (s(b), 1H), 7,57-7,61 (m, 2H), 8,99 (s, 1H, NH), 9,62 (s, 1H, N'H)		
<sup>13</sup> C-NMR $\delta$ (ppm)	76,95 (Benzyl-CH <sub>2</sub> ), 121,38, 126,45, 127,70, 128,31, 128,67, 128,87, 130,44, 133,29, 138,41, 139,39, 157,32 (C=O)		
C <sub>14</sub> H <sub>12</sub> Cl <sub>2</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	(311,17)		
Berechnet (%)	C 54,04	H 3,89	N 9,00
Gefunden (%)	C 53,94	H 4,01	N 8,98

*N*-(4-Chlor-2-hydroxyphenyl)-*N'*-((3-chlorbenzyl)oxy)harnstoff (**13a**)



Hergestellt aus 0,144 g 5-Chlor-2-aminophenol (1 mmol) und 0,323 g 4-Nitrophenyl ((3-chlorbenzyl)oxy)carbamat (1 mmol **2a**, Herstellung gemäß **AAV1**) nach **AAV3**.

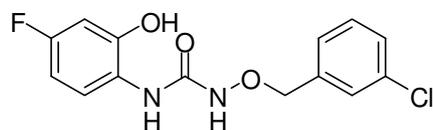
Ausbeute	66% weiß-amorpher Feststoff		
Schmelzpunkt (°C)	151,3		
IR $\nu$ (cm <sup>-1</sup> )	3270 (NH), 3235 (NH), 3065, 1652 (C=O)		
<sup>1</sup> H-NMR $\delta$ (ppm)	4,85 (s, 2H, Benzyl-CH <sub>2</sub> ), 6,80-6,83 (dd, <i>J</i> =2,54, 8,64 Hz, 1H), 6,86-6,87 (d, <i>J</i> =2,54 Hz, 1H), 7,41-7,44 (m, 3H), 7,53 (s, 1H), 7,92-7,94 (d, <i>J</i> = 8,64, 1H), 8,10 (s, 1H, N'H), 9,84 (s, 1H, NH), 10,25 (s, 1H, OH)		
<sup>13</sup> C-NMR $\delta$ (ppm)	77,11 (Benzyl-CH <sub>2</sub> ), 114,68, 119,16, 120,01, 126,19, 126,27, 127,87, 128,63, 129,01, 130,63, 133,41, 138,77, 147,45, 156,71 (C=O)		
C <sub>14</sub> H <sub>12</sub> Cl <sub>2</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	(327,17)		
Berechnet (%)	C 51,40	H 3,70	N 8,56
Gefunden (%)	C 51,10	H 3,78	N 8,46

*N*-((3-Chlorbenzyl)oxy)-*N'*-(2-hydroxy-4-methylphenyl)harnstoff (**14**)

Hergestellt aus 0,123 g 5-Methyl-2-aminophenol (1 mmol) und 0,323 g 4-Nitrophenyl ((3-chlorbenzyl)oxy)carbamate (1 mmol **2a**, Herstellung gemäß **AAV1**) nach **AAV3**.

Ausbeute	67% leicht gelb-gefärbter amorpher Feststoff		
Schmelzpunkt (°C)	136,1		
IR $\nu$ (cm <sup>-1</sup> )	3271 (NH), 3217 (NH), 3062 (OH), 1650 (C=O)		
<sup>1</sup> H-NMR $\delta$ (ppm)	2,18 (s, 3H, CH <sub>3</sub> ), 4,84 (s, 2H, Benzyl-CH <sub>2</sub> ), 6,55-6,57 (dd, (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) $J=1,21, 8,12$ Hz, 1H), 6,67-6,67 (d, $J=1,45$ Hz, 1H), 7,42-7,42 (d, $J=1,30$ Hz, 3H), 7,53 (s, 1H), 7,74-7,76 (d, $J=8,12$ Hz, 1H), 8,07 (s, 1H, NH), 9,70 (s, 1H, N'H), 9,87 (s, 1H, OH)		
<sup>13</sup> C-NMR $\delta$ (ppm)	20,55 (CH <sub>3</sub> ), 76,62 (Benzyl-CH <sub>2</sub> ), 115,32, 118,90, 119,52, (101 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) 123,91, 127,38, 128,16, 128,53, 130,20, 131,91, 132,99, 138,51, 146,02, 156,60 (C=O)		
C <sub>15</sub> H <sub>15</sub> ClN <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	(306,75)		
Berechnet (%)	C 58,73	H 4,93	N 9,13
Gefunden (%)	C 58,44	H 5,08	N 9,05

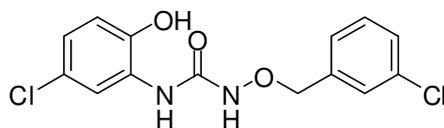
*N*-((3-Chlorbenzyl)oxy)-*N'*-(4-fluor-2-hydroxyphenyl)harnstoff (**15**)



Hergestellt aus 0,127 g 5-Fluor-2-aminophenol (1 mmol) und 0,323 g 4-Nitrophenyl ((3-chlorbenzyl)oxy)carbamate (1 mmol **2a**, Herstellung gemäß **AAV1**) nach **AAV3**.

Ausbeute	82% farblose, nadelförmige Kristalle		
Schmelzpunkt (°C)	142,5		
IR $\nu$ (cm <sup>-1</sup> )	3254 (NH), 1654 (C=O)		
<sup>1</sup> H-NMR $\delta$ (ppm)	4,85 (s, 2H, Benzyl-CH <sub>2</sub> ), 6,56-6,61 (dt, <sup>4</sup> J <sub>H,H</sub> =2,84 Hz, (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) <sup>3</sup> J <sub>H,F</sub> =8,76 Hz, 1H), 6,65-6,68 (dd, <sup>3</sup> J <sub>H,H</sub> =2,83 Hz, <sup>3</sup> J <sub>H,F</sub> =10,16 Hz, 1H), 7,42 (s, 3H), 7,53 (s, 1H), 7,83-7,86 (dd, <sup>4</sup> J <sub>H,F</sub> =6,40 Hz, <sup>3</sup> J <sub>H,H</sub> =8,89 Hz, 1H), 8,07 (s, 1H, NH), 9,75 (s, 1H, N'H), 10,53 (s, 1H, OH)		
<sup>13</sup> C-NMR $\delta$ (ppm)	77,07 (Benzyl-CH <sub>2</sub> ), 102,38-102,63 (d, <sup>2</sup> J <sub>C,F</sub> =25,14 Hz, 1C, (101 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) C(6)-F) 105,20-105,41 (d, <sup>2</sup> J <sub>C,F</sub> =21,79 Hz, 1C, C(4)-F), 120,39-120,49 (d, <sup>3</sup> J <sub>C,F</sub> =9,64 Hz, 1C, C(3)-F), 123,41-124,42 (d, <sup>3</sup> J <sub>C,F</sub> =11,19 Hz, 1C), 127,84, 128,59, 128,98, 130,61, 133,40, 138,86, 148,04, 157,04 (C=O), 159,39 (C-F)		
C <sub>14</sub> H <sub>12</sub> ClFN <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	(310,71)		
Berechnet (%)	C 54,12	H 3,89	N 9,02
Gefunden (%)	C 53,86	H 4,11	N 8,86

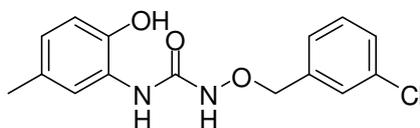
*N*-(5-Chlor-2-hydroxyphenyl)-*N'*-((3-chlorbenzyl)oxy)harnstoff (**16**)



Hergestellt aus 0,144 g 4-Chlor-2-aminophenol (1 mmol) und 0,323 g 4-Nitrophenyl ((3-chlorbenzyl)oxy)carbamat (1 mmol **2a**, Herstellung gemäß **AAV1**) nach **AAV3**.

Ausbeute	64% beige Kristalle		
Schmelzpunkt (°C)	152,2		
IR $\nu$ (cm <sup>-1</sup> )	3396 (NH), 3337 (NH), 3098 (OH), 1669 (C=O)		
<sup>1</sup> H-NMR $\delta$ (ppm) (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> )	4,86 (s, 2H, Benzyl-CH <sub>2</sub> ), 6,83-6,90 (m, 2H), 7,40-7,44 (m, 3H), 7,53 (s, 1H), 8,02-8,02 (d, <i>J</i> =2,54 Hz, 1H), 8,14 (s, 1H, N'H), 9,93 (s, 1H, NH), 10,58 (s, 1H, OH)		
<sup>13</sup> C-NMR $\delta$ (ppm) (101 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> )	77,14 (Benzyl-CH <sub>2</sub> ), 115,85, 118,08, 122,25, 122,87, 127,91, 128,28, 128,67, 129,04, 130,65, 133,41, 138,68, 145,97, 156,56 (C=O)		
C <sub>14</sub> H <sub>12</sub> Cl <sub>2</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	(327,17)		
Berechnet (%)	C 51,40	H 3,70	N 8,56
Gefunden (%)	C 51,45	H 3,85	N 8,42

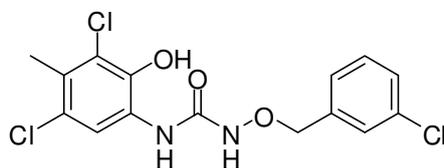
*N*-((3-Chlorbenzyl)oxy)-*N'*-(2-hydroxy-5-methylphenyl)harnstoff (**17**)



Hergestellt aus 0,123 g 4-Methyl-2-aminophenol (1 mmol) und 0,323 g 4-Nitrophenyl ((3-Chlorbenzyl)oxy)carbamat (1 mmol **2a**, Herstellung gemäß **AAV1**) nach **AAV3**.

Ausbeute	65% grauer Feststoff		
Schmelzpunkt (°C)	158,2		
IR $\nu$ (cm <sup>-1</sup> )	3269 (NH), 3211 (NH), 3117 (OH), 3060, 1654 (C=O)		
<sup>1</sup> H-NMR $\delta$ (ppm)	2,18 (s, 3H, CH <sub>3</sub> ), 4,85 (s, 2H, Benzyl-CH <sub>2</sub> ), 6,63-6,66 (dd, (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) $J=1,54, 8,08$ Hz, 1H), 6,72-6,74 (d, $J=8,05$ Hz, 1H), 7,42-7,42 (d, $J=1,24$ Hz, 3H), 7,53 (s, 1H), 7,75-7,76 (d, $J=1,77$ Hz, 1H), 8,10 (s, 1H, NH), 9,74 (s, 1H, N'H), 10,76 (s, 1H, OH)		
<sup>13</sup> C-NMR $\delta$ (ppm)	20,58 (CH <sub>3</sub> ), 76,65 (Benzyl-CH <sub>2</sub> ), 114,40, 119,31, 122,95, (101 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) 126,25, 127,41, 127,65, 128,19, 128,55, 130,21, 133,00, 138,43, 143,68, 156,48 (C=O)		
C <sub>15</sub> H <sub>15</sub> ClN <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	(306,75)		
Berechnet (%)	C 58,73	H 4,93	N 9,13
Gefunden (%)	C 58,62	H 5,09	N 9,11

*N*-((3-Chlorbenzyl)oxy)-*N'*-(3,5-dichlor-2-hydroxy-4-methylphenyl)harnstoff  
(**18a**)



Hergestellt aus 0,192 g 4,6-Dichlor-5-methyl-2-aminophenol (1 mmol) und 0,323 g 4-Nitrophenyl ((3-chlorbenzyl)oxy)carbamate (1 mmol **2a**, Herstellung gemäß **AAV1**) nach **AAV3**.

Ausbeute 77% leicht gelb-gefärbter Feststoff

Schmelzpunkt (°C) 144,9

IR  $\nu$  (cm<sup>-1</sup>) 3274 (NH), 3226 (NH), 3063 (OH), 1648 (C=O)

<sup>1</sup>H-NMR  $\delta$  (ppm) 2,34 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 4,86 (s, 2H, Benzyl-CH<sub>2</sub>), 7,40-7,44 (m, 3H), 7,53 (s, 1H), 7,90 (s, 1H), 8,39 (s, 1H, NH), 10,02 (s, 1H, N'H), 10,10 (s, 1H, OH)

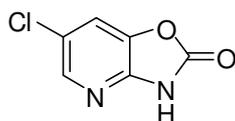
<sup>13</sup>C-NMR  $\delta$  (ppm) 17,52 (CH<sub>3</sub>), 77,15 (Benzyl-CH<sub>2</sub>), 118,33, 123,01, 124,20, 127,77, 127,81, 127,89, 128,63, 129,02, 136,67, 133,38, 138,73, 142,22, 156,89 (C=O)

C<sub>15</sub>H<sub>13</sub>Cl<sub>3</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (375,64)

Berechnet (%) C 47,96 H 3,49 N 7,46

Gefunden (%) C 47,96 H 3,58 N 7,42

Synthese von 6-Chloroxazolo(4,5-b)pyridin-2(3H)-on (**XLIIb**) nach Lit.<sup>101</sup>



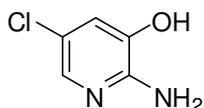
1,36 g 2,3-Dihydropyrido(2,3-d)(1,3)oxazol-2-on (10 mmol **XL**, Herstellung gemäß Lit.<sup>75</sup>) werden nach Lit.<sup>101</sup> in 10 mL trockenem DMF in einem 50 mL-Dreihalskolben gelöst. Unter Eiskühlung wird über eine Dauer von 15 Minuten Chlorgas eingeleitet. Der Kolben wird verschlossen und der Ansatz eine Stunde bei Raumtemperatur gerührt. Zur Aufarbeitung wird die Lösung auf Eiswasser gegossen, der Niederschlag abfiltriert und aus Ethanol-Wasser (1:1) umkristallisiert.

Ausbeute 71% gelb-amorpher Feststoff

Schmelzpunkt (°C) 187 (Lit.<sup>101</sup>:187-188)

<sup>1</sup>H-NMR δ (ppm) 7,93-7,94 (d, <sup>4</sup>J<sub>H4,H6</sub>=2,04 Hz, 1H, Py(4)-H), 8,11-8,11 (d, (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) <sup>4</sup>J<sub>H6,H4</sub>=2,03 Hz, 1H, Py(6)-H), 10,16 (s, 1H, NH)

Synthese von 5-Chlor-3-hydroxy-2-aminopyridin (**XLIIb**) nach Lit.<sup>100</sup>



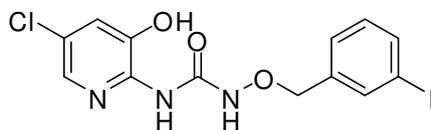
0,341 g 6-Chloroxazolo(4,5-b)pyridin-2(3*H*)-on (2 mmol **XLIIb**, Herstellung gemäß Lit.<sup>101</sup>) werden nach Lit.<sup>100</sup> in eine rührende Lösung von 30 mL 10%iger Natronlauge eingetragen und anschließend 8 Stunden unter Rückfluß erhitzt. Nach Abkühlen der Lösung wird langsam soviel 10%ige, wässrige Salzsäure hinzugefügt (etwa 35 mL), bis sich ein Niederschlag bildet. Der Niederschlag wird abfiltriert und aus Ethanol-Wasser (1:1) umkristallisiert.

Ausbeute 71% gelb-amorpher Feststoff

Schmelzpunkt (°C) 203 (Lit.<sup>133</sup>: 204-207)

<sup>1</sup>H-NMR δ (ppm) 5,69 (s, 2H, NH<sub>2</sub>), 6,83-6,84 (d, <sup>4</sup>J<sub>H4,H6</sub>=2,29 Hz, 1H, Py(4)-H), 7,41-7,42 (d, <sup>4</sup>J<sub>H6,H4</sub>=2,29 Hz, 1H, Py(6)-H), 10,04 (s, 1H, OH)

*N*-(5-Chlor-3-hydroxypyridin-2-yl)-*N'*-((3-iodbenzyl)oxy)harnstoff (**19**)



Hergestellt aus 0,189 g 5-Chlor-3-hydroxy-2-aminopyridin (1 mmol **XLIIIb**) und 0,414 g 4-Nitrophenyl ((3-iodbenzyl)oxy)carbamat (1 mmol **2I**, Herstellung gemäß **AAV1**) nach **AAV3**.

Ausbeute	71% hellgelb-amorpher Feststoff		
Schmelzpunkt (°C)	161,2		
IR $\nu$ (cm <sup>-1</sup> )	3303 (NH), 3056, 1684/1653 (C=O)		
<sup>1</sup> H-NMR $\delta$ (ppm) (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> )	4,84 (s, 2H, Benzyl-CH <sub>2</sub> ), 7,19-7,12 (t, <i>J</i> =7,75 Hz, 1H), 7,24-7,24 (d, <sup>4</sup> <i>J</i> <sub>H4,H6</sub> =2,10 Hz, 1H, Py(4)-H), 7,46-7,47 (d, <i>J</i> =7,61 Hz, 1H), 7,71-7,73 (d, <i>J</i> =7,87 Hz, 1H), 7,79-7,79 (d, <sup>4</sup> <i>J</i> <sub>H6,H4</sub> =1,99 Hz, 1H, Py(6)-H), 7,84 (s, 1H), 8,57 (s, 1H, NH), 10,57 (s, 1H, N'H), 10,98 (s, 1H, OH)		
<sup>13</sup> C-NMR $\delta$ (ppm) (101 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> )	76,52 (Benzyl-CH <sub>2</sub> ), 94,60 (C-I), 116,55, 122,03, 128,07, 130,41, 134,85, 136,80, 137,18, 138,50, 140,59, 145,14, 155,47 (C=O)		
C <sub>13</sub> H <sub>11</sub> ClIN <sub>3</sub> O <sub>3</sub>	(419,60)		
Berechnet (%)	C 37,21	H 2,54	N 10,01
Gefunden (%)	C 37,21	H 2,39	N 9,80

## 9.4 Versuche zu Kapitel 5

### Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Synthese von *tert*-Butyl ((3-chlorbenzyl)oxy)-carbamat **22** (AAV4)

Zu einer Lösung von 2,40 g Di-*tert*-butyl-dicarbonat (11 mmol) in 5 mL wasserfreiem THF werden bei einer Temperatur von 0°C 1,58 g *O*-(3-Chlorbenzyl)-hydroxylamin (10 mmol) – gelöst in 5 mL trockenem THF – unter Rühren hinzugegotft. Nach Entfernen des Eisbads wird der Ansatz für eine Stunde bei Raumtemperatur gerührt. Ist dünnschichtchromatographisch kein Edukt mehr nachweisbar, wird das organische Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Der verbleibende Rückstand wird in 50 mL Diethylether aufgenommen und mit Wasser (2x20 mL) gewaschen. Die organische Phase wird über Magnesiumsulfat getrocknet, das Lösungsmittel nach anschließender Filtration unter vermindertem Druck entfernt. Der Rückstand wird säulenchromatographisch an Kieselgel gereinigt (7T Hexan, 3T Ethylacetat).

### Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Synthese von *tert*-Butyl methyl((3-chlorbenzyl)oxy)carbamat **23** (AAV5) in Anlehnung an Literatur<sup>110</sup>

Zu einer Lösung von 2,58 g (10 mmol) **22** (Herstellung gemäß **AAV4**) in 15 mL wasserfreiem DMF werden unter Rühren portionsweise 1,8 g einer 40%igen Natriumhydrid-Paraffin-Suspension (30 mmol NaH) hinzugefügt. Sobald kein Wasserstoff mehr aus dem Reaktionsansatz austritt (etwa nach 30 Minuten), werden 0,63 mL Methyljodid (10 mmol) in den Reaktionsansatz eingetragen und die Suspension weitere 24 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Für die Aufarbeitung werden dem Reaktionsansatz zunächst vorsichtig unter Eiskühlung 20 mL Ethylacetat zugefügt. Nach anschließender, vorsichtiger Zugabe von 10 mL Wasser wird die Lösung am Rotationsverdampfer konzentriert. Der verbleibende Rückstand wird in 50 mL Ethylacetat aufgenommen und nacheinander mit je 20 mL Wasser und 20 mL 10%iger Natriumthiosulfat-Lösung sowie ein weiteres Mal mit 20 mL Wasser extrahiert. Die organische Phase wird über Magnesiumsulfat getrocknet. Nach Filtration wird das Filtrat

am Rotationsverdampfer konzentriert. Die Reinigung von **23** erfolgt über Destillation unter vermindertem Druck.

Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Abspaltung von Boc-Schutzgruppen zur Synthese von *N*-((3-Chlorbenzyl)oxy)methanamin **24** (AAV6).

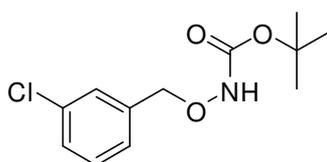
Eine Lösung von 2,72 g *tert*-Butyl methyl((3-chlorbenzyl)oxy)carbamate (10 mmol **23**, Herstellung gemäß **AAV5**) in 10 mL trockenem Dichlormethan wird unter Eiskühlung mit 6 mL Trifluoressigsäure versetzt. Das Eisbad wird entfernt und der Reaktionsansatz bei Raumtemperatur gerührt. Nach einer Stunde wird der Ansatz unter vermindertem Druck konzentriert. Der verbleibende Rückstand wird in 30 mL gesättigter NaHCO<sub>3</sub>-Lösung aufgenommen. Die wässrige, alkalische (pH-Kontrolle!) Phase wird 2x mit 30 mL Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden 2x mit je 20 mL Wasser gewaschen und anschließend über Magnesiumsulfat getrocknet. Nach Filtration wird das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Zur Reinigung des Produkts wird der verbleibende Rückstand im Vakuum destilliert.

Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Synthese von *N*-((3-Chlorbenzyl)oxy)-*N*-methyl-*N'*-(3-hydroxypyridin-2-yl)harnstoff (**20**) (AAV7)

0,11 g 3-Hydroxy-2-aminopyridin (1 mmol) und 0,337 g 4-Nitrophenylcarbamate (1 mmol **21**, Herstellung aus **24** gemäß **AAV1**) werden in 4 mL einer Mischung aus Dioxan/Wasser (4:1) suspendiert und mit 0,28 mL Triethylamin (2 mmol) versetzt. Nach etwa 2-3 Stunden Rühren bei Raumtemperatur geht die Suspension in eine gelbe Lösung über, die sich nach weiteren 10 Stunden braun färbt. Infrarotspektroskopisch kann das Carbamate nach 72 Stunden nicht mehr nachgewiesen werden. Zur Aufarbeitung wird das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt, der Rückstand mit gesättigter NaHCO<sub>3</sub>-Lösung versetzt und mit Ethylacetat erschöpfend extrahiert. Die organische Phase wird anschließend so lange mit gesättigter NaHCO<sub>3</sub>-Lösung extrahiert, bis die wässrige Phase nicht mehr gelb gefärbt ist. Abschließend wird die organische Phase mit 10 mL Wasser gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und nach Filtration unter vermindertem Druck eingeeengt. Das resul-

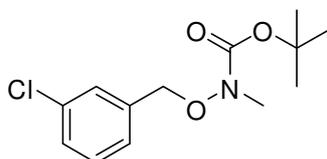
tierende Öl wird säulenchromatographisch an wenig Kieselgel (etwa 2 cm bei einem Säulendurchmesser von 2 cm) mit Ethylacetat/Hexan (1:1) filtriert.

*tert*-Butyl ((3-chlorbenzyl)oxy)carbamat (**22**)



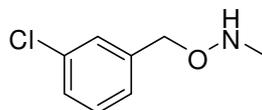
Hergestellt aus 1,58 g *O*-(3-Chlorbenzyl)hydroxylamin (10 mmol) und 2,40 g Di-*tert*-butyl-dicarbonat (11 mmol) nach **AAV4**.

Ausbeute	59% farbloses Öl		
IR $\nu$ (cm <sup>-1</sup> )	3293 (NH), 2990, 1710 (C=O)		
<sup>1</sup> H-NMR $\delta$ (ppm) (500 MHz, CDCl <sub>3</sub> )	1,40 (s, 9H, C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> ), 4,74 (s, 2H, Benzyl-CH <sub>2</sub> ), 7,32-7,40 (m, 3), 7,45 (s, 1H), 10,08 (s, 1H, NH)		
<sup>13</sup> C-NMR $\delta$ (ppm) (125 MHz, CDCl <sub>3</sub> )	28,19 (C(CH <sub>3</sub> )), 77,63 (Benzyl-CH <sub>2</sub> ), 82,01 (C(CH <sub>3</sub> )), 127,06, 128,60, 129,03, 134,37, 137,86, 137,86, 146,76 (C=O)		
C <sub>12</sub> H <sub>16</sub> ClNO <sub>3</sub>	(257,71)		
Berechnet (%)	C 55,93	H 6,26	N 5,43
Gefunden (%)	C 55,71	H 6,42	N 5,18

*tert*-Butyl *N*-methyl-*N*-((3-chlorbenzyl)oxy)carbammat (**23**)

Hergestellt aus 2,58 g *tert*-Butyl ((3-chlorbenzyl)oxy)carbammat (10 mmol **22**), 1,8 g einer 40%igen Natriumhydrid-Paraffin-Suspension (30 mmol) und 1,42 g Methyljodid (10 mmol) nach **AAV5**.

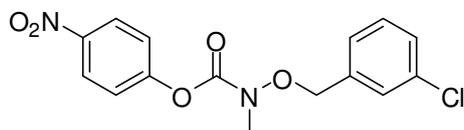
Ausbeute	89% farbloses Öl		
IR $\nu$ (cm <sup>-1</sup> )	3019, 2981, 1698 (C=O)		
<sup>1</sup> H-NMR $\delta$ (ppm) (500 MHz, CDCl <sub>3</sub> )	1,39 (s, 9H, (C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> )), 3,02 (s, 3H, CH <sub>3</sub> ), 4,80 (s, 2H, Benzyl-CH <sub>2</sub> ), 7,35-7,43 (m, 3), 7,48 (s, 1H)		
<sup>13</sup> C-NMR $\delta$ (ppm) (125 MHz, CDCl <sub>3</sub> )	28,48 (C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> ), 28,59 (C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> ), 28,67 (C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> ), 37,36 (CH <sub>3</sub> ), 76,05 (Benzyl-CH <sub>2</sub> ), 81,91(C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> ), 127,76, 129,00, 129,78, 130,10, 134,67, 138,10, 157,45 (C=O)		
C <sub>13</sub> H <sub>18</sub> ClNO <sub>3</sub>	(271,74)		
Berechnet (%)	C 57,46	H 6,68	N 5,15
Gefunden (%)	C 57,55	H 6,97	N 4,92

*N*-Methyl-*O*-(3-chlorbenzyl)hydroxylamin\*\*\* (**24**)

Hergestellt aus 2,72 g *tert*-Butyl *N*-methyl-*N*-((3-chlorbenzyl)oxy)carbammat (10 mmol **23**, Herstellung gemäß **AAV5**) nach **AAV6**.

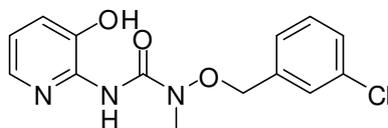
Ausbeute	62% farbloses Öl		
IR $\nu$ (cm <sup>-1</sup> )	3268 (NH), 2951, 1600		
<sup>1</sup> H-NMR $\delta$ (ppm) (200 MHz, CDCl <sub>3</sub> )	2,71 (s, 3H, CH <sub>3</sub> ), 4,78 (s, 2H, Benzyl-CH <sub>2</sub> ), 5,52 (s, 1H, NH), 7,19-7,31 (m, 3H), 7,35 (s, 1H)		
<sup>13</sup> C-NMR $\delta$ (ppm) (125 MHz, CDCl <sub>3</sub> )	39,75 (CH <sub>3</sub> ), 75,27 (Benzyl-CH <sub>2</sub> ), 126,64, 128,31, 128,68, 130,09, 138,67, 143,21		
C <sub>8</sub> H <sub>10</sub> ClNO	(171,62)		
Berechnet (%)	C 55,99	H 50,87	N 8,16
Gefunden (%)	C 55,19	H 50,78	N 7,65

\*\*\* IUPAC: *N*-((3-Chlorbenzyl)oxy)methanamin

4-Nitrophenyl methyl((3-chlorbenzyl)oxy)carbammat (**21**)

Hergestellt aus 2,01 g 4-Nitrophenylchlorameisensäureester (10 mmol) und 1,72 g *N*-Methyl-*O*-(3-chlorbenzyl)hydroxylamin (10 mmol **24**, Herstellung gemäß **AAV6**) nach **AAV1**.

Ausbeute	70% weiß-amorpher Feststoff		
Schmelzpunkt (°C)	82,2		
IR $\nu$ (cm <sup>-1</sup> )	1730 (C=O)		
<sup>1</sup> H-NMR $\delta$ (ppm)	3,28 (s, 3H, CH <sub>3</sub> ), 4,94 (s, 2H, Benzyl-CH <sub>2</sub> ), 7,28-7,37 (m, (500 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) 5H), 7,45 (s, 1H), 8,23-8,25 (m, 2H)		
<sup>13</sup> C-NMR $\delta$ (ppm)	36,95 (CH <sub>3</sub> ), 76,07 (Benzyl-CH <sub>2</sub> ), 122,16, 125,21 (s, 2C), (125 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) 127,49 (s, 2C), 129,10, 129,48, 129,93, 134,51, 136,71, 145,20, 154,15 (C=O), 155,59		
C <sub>15</sub> H <sub>13</sub> ClN <sub>2</sub> O <sub>5</sub>	(336,73)		
Berechnet (%)	C 53,50	H 3,89	N 8,32
Gefunden (%)	C 53,55	H 3,96	N 8,23

*N*-((3-Chlorbenzyl)oxy)-*N'*-(3-hydroxypyridin-2-yl)-*N*-methyl-harnstoff (**20**)

Hergestellt aus 0,11 g 3-Hydroxy-2-aminopyridin (1 mmol) und 0,337 g 4-Nitrophenyl methyl((3-chlorbenzyl)oxy)carbamate (1 mmol **21**, Herstellung gemäß **AAV1** aus **24**) nach **AAV7**.

Ausbeute 49% hellgelbes Öl

IR  $\nu$  (cm<sup>-1</sup>) 3396 (NH), 1687/1657 (C=O)

<sup>1</sup>H-NMR  $\delta$  (ppm) 3,21 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 4,91 (s, 2H, Benzyl-CH<sub>2</sub>), 7,04-7,07 (dd, (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) <sup>3</sup>J<sub>H5,H6</sub>=4,73 Hz, <sup>3</sup>J<sub>H5,H4</sub>=8,03 Hz, 1H, Py(5)-H), 7,30-7,36 (m, 5H), 7,43 (s, 1H), 7,78-7,80 (d, <sup>3</sup>J<sub>H6,H5</sub>=3,75 Hz, 1H, Py(6)-H), 8,24 (s, 2H, N'H, OH)

<sup>13</sup>C-NMR  $\delta$  (ppm) 36,06 (CH<sub>3</sub>), 76,26 (Benzyl-CH<sub>2</sub>), 115,70, 121,85, 126,23, (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 127,46, 127,73, 129,43, 129,48, 130,21, 134,80, 135,92, 142,53, 158,39 (C=O)

C<sub>14</sub>H<sub>14</sub>ClN<sub>3</sub>O<sub>3</sub> (307,73)

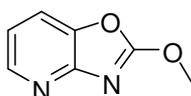
Berechnet (%) C 54,64 H 4,59 N 13,65

Gefunden (%) C 54,38 H 4,65 N 13,38

Arbeitsvorschrift zur Synthese von **27** und **28**: Methylierung von 2,3-Dihydro-pyrido(2,3-d)(1,3)oxazol-2-on

0,272 g 2,3-Dihydropyrido(2,3-d)(1,3)oxazol-2-on (2 mmol **XL**, Herstellung gemäß Lit.<sup>75</sup>) werden für Lösung a in 15 mL trockenem THF oder für Lösung b 2 mL trockenem DMF gelöst. In die rührende Lösung a werden unter Eiskühlung portionsweise 0,18 g einer 40%igen Natriumhydrid-Paraffin-Suspension (3 mmol NaH) eingetragen. Mit Lösung b wird entsprechend bei Raumtemperatur verfahren. In Lösung a werden, nachdem die Gasentwicklung beendet ist, 0,2 mL Methyljodid (3 mmol) zügig hinzugegeben. Lösung b wird nach Beendigung der Gasentwicklung mit 0,19 mL Dimethylsulfat (2 mmol) versetzt. Für die Aufarbeitung wird das organische Lösungsmittel des Reaktionsansatzes a unter vermindertem Druck entfernt, der Rückstand in Ethylacetat aufgenommen und die organische Phase 2x mit 5 mL Wasser gewaschen. Lösung b wird auf Eiswasser gegossen und erschöpfend mit Ethylacetat extrahiert. Nachdem die aufgearbeiteten Lösungen a und b getrocknet, filtriert und unter vermindertem Druck konzentriert worden sind, können **27** und **28** über eine fraktionierende Kristallisation aus Ethylacetat gewonnen werden. Die Verbindung mit den polareren Eigenschaften, **27**, kristallisiert zuerst aus.

2-Methoxyoxazolo(4,5-b)pyridine (**27**)



Ausbeute	6% (aus THF), 4% (aus DMF), beige-amorpher Feststoff
Schmelzpunkt (°C)	249,7
IR $\nu$ (cm <sup>-1</sup> )	1735 (C=O)
<sup>1</sup> H-NMR $\delta$ (ppm)	3,89 (s, 3H, CH <sub>3</sub> ), 6,85-6,89 (t, $J=7,12$ Hz, 1H), 7,42-7,44 (500 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) (dd, $^4J_{H4,H6}=1,09$ Hz, $^3J_{H4,H5}=7,38$ Hz, 1H, Py(5)-H), 7,76-7,78 (dd, $^4J_{H6,H4}=1,11$ Hz, $^3J_{H6,H5}=5,32$ Hz)

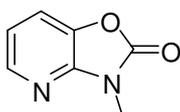
$^{13}\text{C}$ -NMR  $\delta$  (ppm) 55,33 ( $\text{CH}_3$ ), 119,73, 120,21, 142,13, 149,21, 153,22,  
(101 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ ) 162,22 ( $\text{C}=\text{N}$ )

$\text{C}_7\text{H}_6\text{N}_2\text{O}_2$  (150,14)

Berechnet (%) C 54,00 H 4,03 N 18,66

Gefunden (%) C 54,18 H 4,19 N 18,80

### 3-Methyloxazolo(4,5-b)pyridin-2(3H)-on (**28**)



Ausbeute 8% (aus THF), 6% (aus DMF), hellgelbe Kristalle

Schmelzpunkt ( $^{\circ}\text{C}$ ) 83,2

IR  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) 1783/1775 ( $\text{C}=\text{O}$ )

$^1\text{H}$ -NMR  $\delta$  (ppm) 3,33 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 7,15-7,18 (dd,  $^3J_{\text{H}_5,\text{H}_6}=5,34$  Hz,  
(500 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $^3J_{\text{H}_5,\text{H}_4}=7,88$  Hz, 1H, Py(5)-H), 7,69-7,71 (dd,  
 $^4J_{\text{H}_4,\text{H}_6}=1,27$  Hz,  $^3J_{\text{H}_4,\text{H}_5}=7,88$  Hz, 1H, Py(5)-H), 8,11-8,13  
(dd,  $^4J_{\text{H}_6,\text{H}_4}=1,27$  Hz,  $^3J_{\text{H}_6,\text{H}_5}=5,34$  Hz)

$^{13}\text{C}$ -NMR  $\delta$  (ppm) 27,08 ( $\text{CH}_3$ ), 116,49, 118,55, 137,01, 143,06, 146,14,  
(101 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ ) 154,50 ( $\text{C}=\text{O}$ )

$\text{C}_7\text{H}_6\text{N}_2\text{O}_2$  (150,14)

Berechnet (%) C 54,00 H 4,03 N 18,66

Gefunden (%) C 54,22 H 3,92 N 18,60

Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Synthese von 2-((*tert*-Butoxycarbonyl)amino)pyridin-3-yl *tert*-butyl carbonat (**29**) (AAV8):

0,55 g 3-Hydroxy-2-aminopyridin (5 mmol) werden in 30 mL trockenem THF suspendiert. Unter Rühren bei Raumtemperatur werden 2,62 g Di-*tert*-butyl-dicarbonat (12 mmol) eingetragen. Nach 12 Stunden wird das Lösungsmittel unter Vakuum entfernt, der Rückstand in 30 mL Ethylacetat aufgenommen und mit Wasser (2x 10 mL) extrahiert. Die organische Phase wird über Magnesiumsulfat getrocknet und nach Filtration unter vermindertem Druck ein wenig konzentriert. Lässt man diese Lösung in einem verschlossenen Gefäß bei Raumtemperatur stehen, kristallisiert das Produkt in Form von rhombischen Kristallen aus Ethylacetat aus und bedarf keiner weiteren Reinigung.

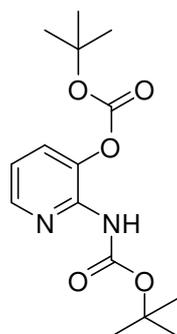
Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Synthese von 2-(Methylamino)pyridin-3-ol (**26**) aus 2-((*tert*-Butoxycarbonyl)amino)pyridin-3-yl *tert*-butyl carbonat (**29**) (AAV9):

1,55 g 2-((*tert*-Butoxycarbonyl)amino)pyridin-3-yl *tert*-butyl carbonat (5 mmol **29**, Herstellung gemäß **AAV8**) werden in 8 mL DMF gelöst, mit 0,36 g einer 40%igen Natriumhydrid-Paraffin-Suspension (6 mmol NaH) versetzt und eine Stunde bei Raumtemperatur gerührt. Nach Zugabe von 0,6 mL Methyljodid (10 mmol) wird weitere 24 Stunden gerührt, bevor der Ansatz auf Eiswasser gegossen wird. Die wässrige Phase wird anschließend mit Ethylacetat und Dichlormethan erschöpfend extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet und das Filtrat unter vermindertem Druck konzentriert. **30** wird durch Zugabe von Ether und Hexan auskristallisiert.

Anschließend werden 0,162 g 2-((*tert*-Butoxycarbonyl)methylamino)pyridin-3-yl *tert*-butyl carbonat (0,5 mmol **30**) in 7,5 mL trockenem Dichlormethan gelöst und unter Eiskühlung mit 2,5 mL Trifluoressigsäure versetzt. Nach Entfernen des Eisbades wird 24 Stunden unter Raumtemperatur gerührt. Für die Aufarbeitung wird das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt, der Rückstand unter Eiskühlung in einer gesättigten NaHCO<sub>3</sub>-Lösung aufgenommen und die wässrige Phase erschöpfend mit Dichlormethan und Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat

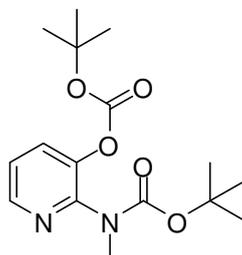
getrocknet, filtriert und am Rotationsverdampfer unter vermindertem Druck konzentriert. Durch Zugabe von wenig Hexan kommt es zur Bildung eines Niederschlags. Umkristallisiert wird aus Diethylether.

2-((*tert*-Butoxycarbonyl)amino)pyridin-3-yl *tert*-butyl carbonat (**29**)



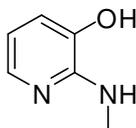
Hergestellt aus 0,55 g 3-Hydroxy-2-aminopyridin (5 mmol) und 2,62 g Di-*tert*-butyl-dicarbonat (12 mmol) gemäß **AAV8**.

Ausbeute	90% weiße Kristalle		
Schmelzpunkt (°C)	bei 132 entweicht CO <sub>2</sub> ; Klarschmelzpunkt bei 133,9		
IR v (cm <sup>-1</sup> )	3177 (NH), 1774 (OCOO), 1739 (NCOO)		
<sup>1</sup> H-NMR δ (ppm) (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> )	1,53 (s, 9H, C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> ), 1,57 (s, 9H, C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> ), 7,07-7,10 (m, 2H (arom. + NH), 7,58-7,60 (dd, <sup>4</sup> J <sub>H4,H6</sub> =1,53 Hz, <sup>3</sup> J <sub>H4,H5</sub> =8,14 Hz, 1H, Py(4)-H), 8,26-8,28 (dd, <sup>4</sup> J <sub>H6,H4</sub> =1,53 Hz, <sup>3</sup> J <sub>H6,H5</sub> =4,83 Hz, 1H, Py(6)-H)		
<sup>13</sup> C-NMR δ (ppm) (101 MHz, CDCl <sub>3</sub> )	28,05 (C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> ), 28,63 (C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> ), 81,55 (C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> ), 84,92 (C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> ), 120,27, 131,59, 138,35, 144,28, 145,58, 151,13 (C=O), 151,84 (C=O)		
C <sub>15</sub> H <sub>22</sub> N <sub>2</sub> O <sub>5</sub>	(310,35)		
Berechnet (%)	C 58,05	H 7,15	N 9,03
Gefunden (%)	C 57,94	H 7,29	N 9,09

2-((*tert*-Butoxycarbonyl)methylamino)pyridin-3-yl *tert*-butyl carbonat (**30**)

Hergestellt aus 1,55 g 2-((*tert*-Butoxycarbonyl)amino)pyridin-3-yl *tert*-butyl carbonat (5 mmol **29**, Herstellung gemäß **AAV8**), 0,36 g einer 40%igen Natriumhydrid-Paraffin-Suspension (6 mmol NaH) und 0,6 mL Methyljodid (10 mmol) gemäß **AAV9**.

Ausbeute	38% hellgraue Kristalle		
Schmelzpunkt (°C )	126,2		
IR $\nu$ (cm <sup>-1</sup> )	2980, 1759 (OC(O)O), 1721 (NC(O)O)		
<sup>1</sup> H-NMR $\delta$ (ppm)	1,34 (s, 18H, C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> ), 3,83 (s, 3H, CH <sub>3</sub> ), 7,35-7,41 (dd, (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) <sup>3</sup> J <sub>H5,H6</sub> =4,68 Hz, <sup>3</sup> J <sub>H5,H4</sub> =8,21 Hz, 1H, Py(5)-H), 7,52-7,57 (dd, <sup>4</sup> J <sub>H4,H6</sub> =1,49 Hz, <sup>3</sup> J <sub>H4,H5</sub> =8,26 Hz, 1H, Py(4)-H), 7,99-8,02 (dd, <sup>4</sup> J <sub>H6,H4</sub> =1,49 Hz, <sup>3</sup> J <sub>H6,H5</sub> =4,68 Hz, 1H, Py(6)-H)		
<sup>13</sup> C-NMR $\delta$ (ppm)	27,87 (C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> ), 55,56 (CH <sub>3</sub> ), 82,55 (C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> ), 118,98, (125 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) 124,14, 139,64, 142,42, 150,90, 165,38 (NC(O)O), 179,20 (OC(O)O)		
C <sub>16</sub> H <sub>24</sub> N <sub>2</sub> O <sub>5</sub>	(324,37)		
Berechnet (%)	C 59,24	H 7,46	N 8,64
Gefunden (%)	C 59,27	H 7,53	N 8,61

2-(Methylamino)pyridin-3-ol (**26**)

Hergestellt aus 0,16 g 2-((*tert*-Butoxycarbonyl)methylamino)pyridin-3-yl *tert*-butyl carbonat (0,5 mmol **30**, Herstellung gemäß **AAV9**) gemäß **AAV9**.

Ausbeute 50% hellgelbe Kristalle

Schmelzpunkt (°C) 66,4

<sup>1</sup>H-NMR δ (ppm) 3,77 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 5,78 (s, 2H), 6,50-6,53 (dd, (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) <sup>3</sup>J<sub>H<sub>5</sub>,H<sub>6</sub></sub>=5,12 Hz, <sup>3</sup>J<sub>H<sub>5</sub>,H<sub>4</sub></sub>=7,73 Hz, 1H, Py(5)-H), 7,02-7,03 (dd, <sup>4</sup>J<sub>H<sub>4</sub>,H<sub>6</sub></sub>=1,16 Hz, <sup>3</sup>J<sub>H<sub>4</sub>,H<sub>5</sub></sub>=7,72 Hz, 1H, Py(4)-H), 7,49-7,50 (dd, <sup>4</sup>J<sub>H<sub>6</sub>,H<sub>4</sub></sub>=1,14 Hz, <sup>3</sup>J<sub>H<sub>6</sub>,H<sub>5</sub></sub>=5,08 Hz, 1H, Py(5)-H)

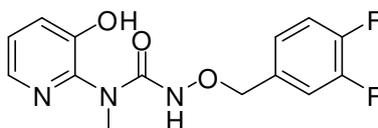
<sup>13</sup>C-NMR δ (ppm) 55,08 (CH<sub>3</sub>), 111,86, 115,20, 122,70, 137,34, 145,76 (125 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)

C<sub>6</sub>H<sub>8</sub>N<sub>2</sub>O (124,14)

Berechnet (%) C 58,05 H 6,50 N 22,57

Gefunden (%) **30** konnte nicht analysenrein gewonnen werden

*N*-((3,4-Difluorbenzyl)oxy)-*N*-methyl-*N'*-(3-hydroxypyridin-2-yl)harnstoff (**36**)



Hergestellt aus 0,124 g 2-(Methylamino)pyridin-3-ol (1 mmol **26**, Herstellung gemäß **AAV9**) und 0,324 g 4-Nitrophenyl *N*-((3,4-difluorbenzyl)oxy)carbammat (1 mmol **2i**, Herstellung gemäß **AAV1**) gemäß **AAV3**.

Ausbeute	75% gelbe Kristalle		
Schmelzpunkt (°C)	80,7		
IR $\nu$ (cm <sup>-1</sup> )	3243 (NH), 1688/1674 (C=O)		
<sup>1</sup> H-NMR $\delta$ (ppm)	3,84 (s, 3H, CH <sub>3</sub> ), 4,88 (s, 2H, Benzyl-CH <sub>2</sub> ), 7,03-7,05 (dd, (500 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) <sup>3</sup> J <sub>H5,H6</sub> =4,99 Hz, <sup>3</sup> J <sub>H5,H4</sub> =8,01 Hz, 1H, Py(5)-H), 7,30-7,32 (m, 1H), 7,38-7,40 (d, <sup>3</sup> J <sub>H,H</sub> =7,50 Hz, 1H), 7,43-7,48 (td, <sup>4</sup> J <sub>H,F</sub> =8,42 Hz, <sup>3</sup> J <sub>H,F</sub> =10,74, 1H), 7,54-7,58 (m, 1H), 7,77-7,79 (d, <sup>3</sup> J <sub>H6,H5</sub> =4,48 Hz, 1H, Py(6)-H), 8,35 (s, 1H, NH), 11,07 (s, 1H, OH)		
<sup>13</sup> C-NMR $\delta$ (ppm)	56,31 (CH <sub>3</sub> ), 76,45 (Benzyl-CH <sub>2</sub> ), 117,66-117,80 (d, (125 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) <sup>2</sup> J <sub>C,F</sub> =17,16 Hz, 1C, C(2)-F) 118,14-118,28 (d, <sup>2</sup> J <sub>C,F</sub> =17,09 Hz, 1C, C(5)-F), 118,54, 118,92, 126,09-126,17 (dd, <sup>3</sup> J <sub>C,F</sub> =6,54 Hz, <sup>4</sup> J <sub>C,F</sub> =3,41 Hz, 1C, C(6)-F), 134,32-134,40 (dd, <sup>3</sup> J <sub>C,F</sub> =5,66 Hz, <sup>4</sup> J <sub>C,F</sub> =3,55 Hz, 1C, C(1)-F), 137,52, 142,45, 144,35 (C(4)-F), 148,73 (C(3)-F), 150,62, 155,28 (C=O)		
C <sub>13</sub> H <sub>14</sub> F <sub>2</sub> N <sub>3</sub> O <sub>3</sub>	(309,27)		
Berechnet (%)	C 54,37	H 4,24	N 13,59
Gefunden (%)	C 54,32	H 4,09	N 13,46

Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Synthese von *N*-(*tert*-Butoxycarbonyl)-*N*-{3-((*tert*-butoxycarbonyl)oxy)pyridin-2-yl}glycin (**34**) aus 2-((*tert*-Butoxycarbonyl)-amino)pyridin-3-yl *tert*-butyl carbonat (**29**) (AAV9)

3,10 g 2-((*tert*-Butoxycarbonyl)amino)pyridin-3-yl *tert*-butyl carbonat (10 mmol **29**, Herstellung gemäß **AAV7**) werden in 25 mL DMF gelöst und unter Rühren mit 0,6 g einer 40%igen Natriumhydrid-Paraffin-Suspension (10 mmol NaH) versetzt. Nach 30 Minuten werden 1,23 g Chloressigsäureethylester (10 mmol) hinzugefügt. Nach 24 Stunden Rühren bei Raumtemperatur wird der Reaktionsansatz auf Eiswasser gegeben und die wässrige Phase mit Ethylacetat extrahiert. Die organische Phase wird über Magnesiumsulfat getrocknet und filtriert. Nach Konzentrieren des Filtrats kann Ethyl *N*-(*tert*-Butoxycarbonyl)-*N*-{3-((*tert*-butoxycarbonyl)oxy)pyridin-2-yl}glycinat **33** aus Ethylacetat unter Zugabe von wenig Hexan auskristallisiert werden. Umkristallisiert wird aus Ethylacetat/Hexan.

Für die Esterhydrolyse werden 0,793 g **33** (2 mmol) in 20 mL Ethanol gelöst und mit 2 g Natriumhydroxid (5 mmol, gelöst in 12 mL Wasser) versetzt. Nach 16 Stunden Rühren bei Raumtemperatur wird die Lösung mit verdünnter Salzsäure auf einen pH-Wert von 4 eingestellt und erschöpfend mit Dichlormethan extrahiert. Nach Trocknen der organischen Phase über Magnesiumsulfat, abfiltrieren des Trockenmittels und Konzentrieren der organischen Phase am Rotationsverdampfer, wird **34** durch Zugabe von wenig Diethylether auskristallisiert. Die Umkristallisation erfolgt aus Diethylether.

Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Synthese von *N*-(*tert*-Butoxycarbonyl)-*N*-{3-((*tert*-butoxycarbonyl)oxy)pyridin-2-yl}glycinamid-Derivaten (**40a-c**) (AAV10)

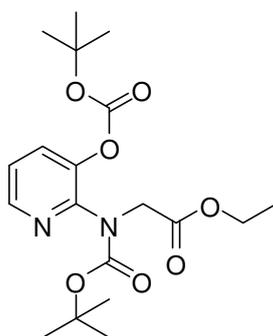
In einem 50 mL Rundkolben werden 0,368 g *N*-(*tert*-Butoxycarbonyl)-*N*-{3-((*tert*-butoxycarbonyl)oxy)pyridin-2-yl}glycin (1 mmol **34**, Herstellung gemäß **AAV9**) in 10 mL trockenem Dichlormethan gelöst und mit 0,170 g CDI (1,05 mmol) versetzt. Der Reaktionsansatz wird 60 Minuten bei Raumtemperatur gerührt, bevor 1,05 mmol des entsprechenden Stickstoffnucleophils hinzugefügt werden. Nach erfolgreicher Umsetzung, die infrarotspektroskopisch durch

das Auftreten einer Carbonyl-Absorptionsschwingung bei einer Wellenzahl von 1650-1670  $\text{cm}^{-1}$  sowie dünnschichtchromatographisch belegt werden kann, wird der Reaktionsansatz mit Dichlormethan auf 40 mL aufgefüllt und gewaschen (2x mit 20 mL 10%iger Zitronensäure-Lösung, 1x mit 20 mL Wasser). Die organische Phase wird anschließend über Magnesiumsulfat getrocknet und nach Filtration unter vermindertem Druck konzentriert. Die gewünschten Produkte werden durch Zugabe von wenig Hexan auskristallisiert. Zur Reinigung werden die Verbindungen aus Ethylacetat/Hexan umkristallisiert.

Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Abspaltung von Boc-Schutzgruppen zur Synthese von N-substituierten N<sup>2</sup>-(3-Hydroxypyridin-2-yl)glycinamid-Derivaten  
**32a-c (AAV11)**

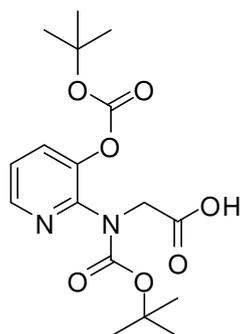
1 mmol der Verbindungen **40a-c** (Herstellung gemäß **AAV10**) werden in 10 mL trockenem Dichlormethan gelöst. Unter Rühren werden dem Reaktionsansatz bei 0 °C 3 mL Trifluoressigsäure hinzugefügt. Das Eisbad wird entfernt und die Lösung 24 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wird das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt, der Rückstand in Wasser (5 mL) aufgenommen und mit  $\text{K}_2\text{CO}_3$  auf einen pH-Wert von 5-7 eingestellt. Die neutrale, wässrige Phase wird mit Dichlormethan (3x 20 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet. Nach Konzentrieren des Ansatzes am Rotationsverdampfer und Zugabe von Hexan kristallisieren die gewünschten Produkte bei 4 °C aus. Die Umkristallisation erfolgt aus Ethylacetat/Hexan.

Ethyl *N*-(*tert*-Butoxycarbonyl)-*N*-{(3-(*tert*-butoxycarbonyl)oxy)pyridin-2-yl} glycinat (**33**)



Hergestellt aus 3,10 g 2-((*tert*-Butoxycarbonyl)amino)pyridin-3-yl *tert*-butyl carbonat (10 mmol **29**, Herstellung gemäß **AAV8**) nach **AAV9**.

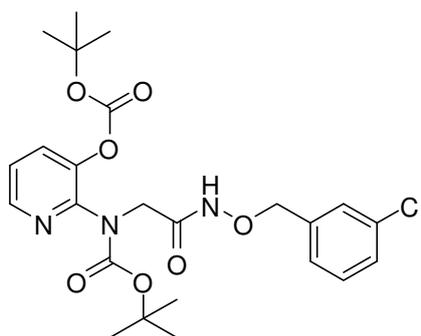
Ausbeute	62% farblose Kristalle		
Schmelzpunkt (°C)	120,5		
IR $\nu$ (cm <sup>-1</sup> )	2984, 1753 (OCOO), 1747 (COO), 1725 (NCOO)		
<sup>1</sup> H-NMR $\delta$ (ppm) (200 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> )	1,26-1,33 (t, $J=7,15$ Hz, 3H, CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> ), 1,41 (s, 18H, C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> ), 4,21-4,32 (q, $J=7,14$ Hz, 2H, CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> ), 4,63 (s, 2H, NCH <sub>2</sub> COO), 7,12-7,24 (m, 2H), 8,13-8,16 (dd, $^4J_{H_6,H_4}=1,62$ Hz, $^3J_{H_6,H_5}=4,66$ Hz, 1H, Py(6)-H)		
<sup>13</sup> C-NMR $\delta$ (ppm) (125 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> )	14,17 (CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> ), 27,81 (C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> ), 61,53 (CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> ), 65,95 (NCH <sub>2</sub> COO), 83,72 (C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> ), 120,81, 124,01, 141,00, 148,81, 149,55, 150,71, 167,90 (COOCH <sub>2</sub> )		
C <sub>19</sub> H <sub>28</sub> N <sub>2</sub> O <sub>7</sub>	(396,43)		
Berechnet (%)	C 57,56	H 7,12	N 7,07
Gefunden (%)	C 57,50	H 7,33	N 7,12

*N*-(*tert*-Butoxycarbonyl)-*N*-{(3-(*tert*-butoxycarbonyl)oxy)pyridin-2-yl}glycin (**34**)

Hergestellt aus 0,792 g Ethyl *N*-(*tert*-Butoxycarbonyl)-*N*-{(3-(*tert*-butoxycarbonyl)oxy)pyridin-2-yl}glycinat (1 mmol **33**, Herstellung gemäß **AAV9**) und 0,20 g Natriumhydroxid (5 mmol) nach **AAV9**.

Ausbeute	65% weiß-amorpher Feststoff		
Schmelzpunkt (°C)	166,2		
IR $\nu$ (cm <sup>-1</sup> )	2750-3400 (Säurebauch), 2979, 1797 (OC(O)=O), 1734 (C(OH)=O)		
<sup>1</sup> H-NMR $\delta$ (ppm) (200 MHz, CDCl <sub>3</sub> )	1,43 (s, 18H, C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> ), 4,73 (s, 2H, NCH <sub>2</sub> COO), 7,24-7,28 (m, 2H), 8,16-8,19 (dd, <sup>4</sup> J <sub>H6,H4</sub> =1,84 Hz, <sup>3</sup> J <sub>H6,H5</sub> =4,34 Hz, 1H, Py(6)-H)		
<sup>13</sup> C-NMR $\delta$ (ppm) (125 MHz, CDCl <sub>3</sub> )	27,25 (C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> ), 64,72 (NCH <sub>2</sub> COO), 81,81 (C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> ), 120,79, 124,31, 139,50, 141,27, 148,89, 150,17 (NC(O)O), 159,12 (OC(O)O), 169,34 (COOH)		
C <sub>17</sub> H <sub>24</sub> N <sub>2</sub> O <sub>7</sub>	(368,38)		
Berechnet (%)	C 55,43	H 6,57	N 7,60
Gefunden (%)	C 55,54	H 6,63	N 7,72

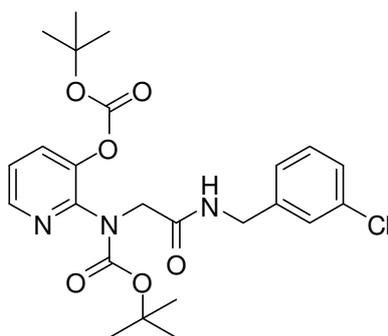
*N*-((3-Chlorbenzyl)oxy)-*N*'-(*tert*-butoxycarbonyl)-*N*"-{3-((*tert*-butoxycarbonyl)-oxy)pyridin-2-yl}glycinamid (**40a**)



Hergestellt aus 0,368 g *N*-(*tert*-Butoxycarbonyl)-*N*'-{3-((*tert*-butoxycarbonyl)-oxy)pyridin-2-yl}glycin (1 mmol **34**, Herstellung gemäß **AAV9**), 0,170 g CDI (1,05 mmol) und 0,158 g *O*-(3-Chlorbenzyl)hydroxylamin (1 mmol) nach **AAV10**.

Ausbeute	82% farblose Kristalle		
Schmelzpunkt (°C)	128,2		
IR $\nu$ (cm <sup>-1</sup> )	3257 (NH), 2984, 1770 (C=O Carbonat), 1695 (C=O Carbamat überlagert mit Hydroxamsäure)		
<sup>1</sup> H-NMR $\delta$ (ppm) (200 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> )	1,34 (s, 18H, C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> ), 4,55 (s, 2H, NCH <sub>2</sub> CO), 4,84 (s, 2H, BenzylCH <sub>2</sub> ), 7,32-7,49 (m, 6H), 8,03-8,05 (d, <sup>3</sup> J <sub>H6,H5</sub> =4,65 Hz, 1H, Py(6)-H), 11,36 (s, 1H, NH)		
<sup>13</sup> C-NMR $\delta$ (ppm) (125 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> )	27,93, (C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> ) 65,69 (NCH <sub>2</sub> CO), 83,98 (C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> ), 119,09, 124,50, 126,83, 128,73, 128,81, 129,74, 134,22, 136,92, 141,39, 141,64, 147,96, 151,87, 164,16 (CONHO)		
C <sub>24</sub> H <sub>30</sub> ClN <sub>3</sub> O <sub>6</sub>	(507,18)		
Berechnet (%)	C 56,75	H 5,59	N 8,27
Gefunden (%)	C 56,70	H 5,92	N 8,24

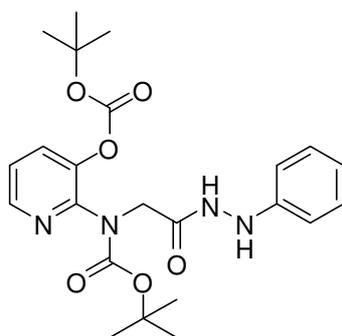
*N*-(3-Chlorbenzyl)-*N*'-(*tert*-butoxycarbonyl)-*N*"-{3-((*tert*-butoxycarbonyl)oxy)pyridin-2-yl}glycinamid (**40b**)



Hergestellt aus 0,368 g *N*-(*tert*-Butoxycarbonyl)-*N*'-{3-((*tert*-butoxycarbonyl)oxy)pyridin-2-yl}glycin (1 mmol **34**, Herstellung nach **AAV9**), 0,170 g CDI (1,05 mmol) und 0,141 g 3-Chlorbenzylamin (1 mmol) nach **AAV10**.

Ausbeute	86% farblose Kristalle		
Schmelzpunkt (°C)	119,2		
IR $\nu$ (cm <sup>-1</sup> )	3320 (NH), 1769 (OCOO), 1706 (NCOO), 1679 (CNHO)		
<sup>1</sup> H-NMR $\delta$ (ppm)	1,34 (s, 18H, C(CH <sub>3</sub> )), 4,32-4,35 (d, $J=6,01$ Hz, 2H, Benzyl-CH <sub>2</sub> ), 4,74 (s, 2H, NCH <sub>2</sub> CO), 7,17-7,40 (m, 6H), 7,52-7,53 (dd, $^4J_{H_4,H_6}=1,40$ Hz, $^3J_{H_4,H_5}=8,29$ Hz, 1H, Py(4)-H), 8,04-8,07 (dd, $^4J_{H_6,H_4}=1,36$ Hz, $^3J_{H_6,H_5}=4,61$ Hz, 1H), 8,25-8,30 (t, $J=5,88$ Hz, 1H, NH)		
<sup>13</sup> C-NMR $\delta$ (ppm)	27,86 (C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> ), 42,32 (Benzyl-CH <sub>2</sub> ), 66,51 (NCH <sub>2</sub> CO), (125 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) 83,72 (C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> ), 119,45, 124,52, 126,08, 127,53, 127,90, 129,77, 134,30, 139,81, 141,33, 141,88, 148,23, 151,77, 167,22 (CONHO)		
C <sub>24</sub> H <sub>30</sub> ClN <sub>3</sub> O <sub>6</sub>	(491,96)		
Berechnet (%)	C 58,59	H 6,15	N 8,54
Gefunden (%)	C 58,50	H 6,39	N 8,73

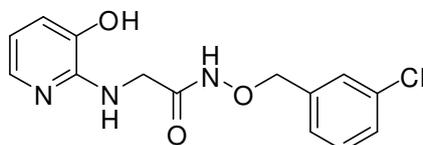
*tert*-Butyl *N*-(3-(*tert*-butoxycarbonyloxy)pyridin-2-yl)-*N*-{(2-oxo-2-(2-phenylhydrazinyl)ethyl)}carbammat (**40c**)



Hergestellt aus 0,368 g *N*-(*tert*-Butoxycarbonyl)-*N*-{(3-(*tert*-butoxycarbonyl)-oxy)pyridin-2-yl}glycin (1 mmol **34**, Herstellung gemäß **AAV9**), 0,170 g CDI (1,05 mmol) und 0,108 g Phenylhydrazin (1 mmol) nach **AAV10**.

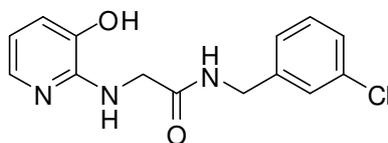
Ausbeute	79% hellgelbe Kristalle		
Schmelzpunkt (°C)	140,1		
IR v (cm <sup>-1</sup> )	3301 (NH), 1748 (OCOO), 1698 (OCON)		
<sup>1</sup> H-NMR δ (ppm)	1,35 (s, 18H, (C(CH <sub>3</sub> )) <sub>3</sub> ), 4,79 (s, 2H, NCH <sub>2</sub> CO), 6,68-6,82 (500 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) (m, 4H), 7,09-7,17 (m, 2H), 7,38-7,44 (dd, <sup>3</sup> J <sub>H<sub>5</sub>,H<sub>6</sub></sub> =4,60 Hz, <sup>3</sup> J <sub>H<sub>5</sub>,H<sub>4</sub></sub> =8,27 Hz, 1H, Py(5)-H), 7,51-7,55 (dd, <sup>4</sup> J <sub>H<sub>4</sub>,H<sub>6</sub></sub> =1,47 Hz, <sup>3</sup> J <sub>H<sub>4</sub>,H<sub>5</sub></sub> =8,27 Hz, 1H, Py(4)-H), 7,87 (s, 1H, NH), 8,05-8,08 (dd, <sup>4</sup> J <sub>H<sub>6</sub>,H<sub>4</sub></sub> =1,43 Hz, <sup>3</sup> J <sub>H<sub>6</sub>,H<sub>5</sub></sub> =4,61 Hz, 1H, Py(6)-H), 9,66 (s, 1H, NH)		
<sup>13</sup> C-NMR δ (ppm)	27,80 (C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> ), 66,17 (NCH <sub>2</sub> CO), 88,98 (C(CH <sub>3</sub> )), (125 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) 113,94, 119,62, 121,40, 124,55, 129,03, 141,50, 141,98, 147,60, 148,30, 151,84, 166,81(C(O)NH)		
C <sub>23</sub> H <sub>30</sub> N <sub>4</sub> O <sub>6</sub>	(458,51)		
Berechnet (%)	C 60,25	H 6,59	N 12,22
Gefunden (%)	C 60,14	H 6,40	N 12,19

*N*-((3-Chlorbenzyl)oxy)-*N*<sup>2</sup>-(3-hydroxypyridin-2-yl)glycinamid (**32a**)



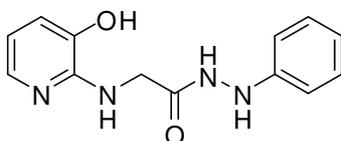
Hergestellt aus 0,507 g *N*-((3-Chlorbenzyl)oxy)-*N*<sup>2</sup>-(*tert*-butoxycarbonyl)-*N*<sup>2</sup>-{3-((*tert*-butoxycarbonyl)oxy)pyridin-2-yl}glycinamid (1 mmol **40a**, Herstellung gemäß **AAV10**) nach **AAV11**.

Ausbeute	67% weiß-amorpher Feststoff		
Schmelzpunkt (°C)	81,1		
IR $\nu$ (cm <sup>-1</sup> )	3396 (NH), 3254 (NH), 1689/1672 (C=O)		
<sup>1</sup> H-NMR $\delta$ (ppm) (200 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> )	4,71 (s, 2H, NCH <sub>2</sub> CO), 4,90 (s, 2H, Benzyl-CH <sub>2</sub> ), 6,75-6,82 (dd, <sup>3</sup> J <sub>H5,H6</sub> =6,29 Hz, <sup>3</sup> J <sub>H5,H4</sub> =7,86 Hz, 1H, Py(5)-H), 7,36-7,60 (m, 6H, arom. + NH), 8,03 (s, 1H, NH), 11,73 (s, 1H, OH)		
<sup>13</sup> C-NMR $\delta$ (ppm) (125 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> )	66,10 (NCH <sub>2</sub> CO), 76,15 (Benzyl-CH <sub>2</sub> ), 111,45, 116,43, 127,19, 128,15, 128,32, 130,16, 132,90, 138,20, 139,26, 139,44, 150,55, 164,33 (C=O)		
C <sub>14</sub> H <sub>14</sub> ClN <sub>3</sub> O <sub>3</sub>	(307,73)		
Berechnet (%)	C 54,64	H 4,59	N 13,65
Gefunden (%)	C 54,60	H 4,83	N 13,63

*N*-(3-Chlorbenzyl)-*N*<sup>2</sup>-(3-hydroxypyridin-2-yl)glycinamid (**32b**)

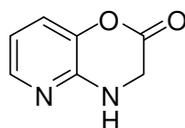
Hergestellt aus 0,497 g *N*-(3-Chlorbenzyl)-*N*<sup>2</sup>-(*tert*-butoxycarbonyl)-*N*<sup>2</sup>-{3-((*tert*-butoxycarbonyl)oxy)pyridin-2-yl}glycinamid (**40b**) gemäß **AAV11**.

Ausbeute	80% weißes Pulver		
Schmelzpunkt (°C)	135		
IR $\nu$ (cm <sup>-1</sup> )	3424 (NH), 3326, (NH), 1654/1635 (C=O)		
<sup>1</sup> H-NMR $\delta$ (ppm) (200 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> )	4,40-4,42 (d, <i>J</i> =5,65 Hz, 2H, Benzyl-CH <sub>2</sub> ), 4,58 (s, 2H, NCH <sub>2</sub> CO), 6,55-6,57 (t, <i>J</i> =6,76 Hz, 1H), 6,64 (s, 2H), 7,13-7,15 (d, <sup>3</sup> <i>J</i> <sub>H<sub>5</sub>,H<sub>4</sub></sub> =7,68 Hz, 1H, Py(5)-H), 7,26-7,38 (m, 4H), 7,54-7,55 (d, <sup>3</sup> <i>J</i> <sub>H<sub>6</sub>,H<sub>5</sub></sub> =5,19 Hz, 1H, Py(6)-H), 8,87-8,89 (t, <i>J</i> =4,63 Hz, 1H, <i>N</i> <sup>2</sup> -H)		
<sup>13</sup> C-NMR $\delta$ (ppm) (125 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> )	41,04 (BenzylCH <sub>2</sub> ), 66,65 (NCH <sub>2</sub> CO), 111,47, 116,68, 125,71, 126,66, 126,80, 130,09, 132,89, 138,45, 139,59, 141,90, 150,37, 167,34 (C=O)		
C <sub>14</sub> H <sub>14</sub> ClN <sub>3</sub> O <sub>2</sub>	(291,73)		
Berechnet (%)	C 57,64	H 4,84	N 14,40
Gefunden (%)	C 57,69	H 4,93	N 14,33

*N*-(3-Hydroxypyridin-2-ylamino)-*N*<sup>2</sup>-phenylacetohydrazid (**32c**)

Hergestellt aus 0,459 g *tert*-Butyl *N*-(3-(*tert*-butoxycarbonyloxy)pyridin-2-yl)-*N*-{(2-oxo-2-(2-phenylhydrazinyl)ethyl)}carbammat (**40c**) gemäß **AAV11**.

Ausbeute	50% hellgraues Pulver		
Schmelzpunkt (°C)	208,2		
IR $\nu$ (cm <sup>-1</sup> )	3462 (NH), 3366 (NH), 3307 (NH), 1674/1641 (C=O)		
<sup>1</sup> H-NMR $\delta$ (ppm)	4,61 (s, 2H, NCH <sub>2</sub> CO), 6,14 (s, 2H, 2xNH), 6,47-6,49 (dd, (200 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) <sup>3</sup> J <sub>H<sub>5</sub>,H<sub>6</sub></sub> =5,04 Hz, <sup>3</sup> J <sub>H<sub>5</sub>,H<sub>4</sub></sub> =7,70 Hz, 1H, Py(5)-H), 6,70-6-79 (m, 3H), 7,04-7,05 (d, <sup>3</sup> J <sub>H<sub>4</sub>,H<sub>5</sub></sub> =7,79 Hz, 1H, Py(4)-H), 7,13-7,16 (t, <i>J</i> =7,88 Hz, 2H), 7,54-7,55 (d, <sup>3</sup> J <sub>H<sub>6</sub>,H<sub>5</sub></sub> =4,99 Hz, 1H, Py(6)-H), 7,82-7,82 (d, <i>J</i> =2,36 Hz, 1H), 10,15-10,16 (d, <i>J</i> =2,42 Hz, 1H)		
<sup>13</sup> C-NMR $\delta$ (ppm)	66,43 (NCH <sub>2</sub> CO), 111,40, 112,20, 116,40, 118,54, 128,59, (125 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) 139,14, 139,55, 149,02, 150,63, 166,92 (C=O)		
C <sub>13</sub> H <sub>14</sub> N <sub>4</sub> O <sub>2</sub>	(258,11)		
Berechnet (%)	C 60,45	H 5,46	N 21,69
Gefunden (%)	C 60,20	H 5,58	N 21,42

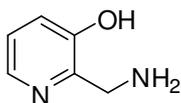
3,4-Dihydro-2*H*-pyrido(3,2-*b*)(1,4)oxazin-2-on (**41**)

Produkt der thermisch initiierten Ringschlußreaktion aus *N*-(3-Chlorbenzyloxy)-2-(3-hydroxypyridin-2-ylamino)acetamid (**32a**).

Ausbeute	100% grauer Feststoff		
Schmelzpunkt (°C )	228,1		
IR $\nu$ (cm <sup>-1</sup> )	3122 (NH), 1704 (C=O)		
<sup>1</sup> H-NMR $\delta$ (ppm)	4,64 (s, 2H, NCH <sub>2</sub> CO), 6,94-7,00 (dd, <sup>3</sup> J <sub>H5,H6</sub> =4,89 Hz, (200 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) <sup>3</sup> J <sub>H5,H4</sub> =7,92 Hz, 1H, Py(5)-H), 7,32-7,36 (dd, <sup>4</sup> J <sub>H4,H6</sub> =1,47 Hz, <sup>3</sup> J <sub>H4,H5</sub> =7,93 Hz, 1H, Py(4)-H), 7,88-7,91 (dd, <sup>4</sup> J <sub>H6,H4</sub> =1,44 Hz, <sup>3</sup> J <sub>H6,H5</sub> =4,88 Hz, 1H, Py(6)-H), 11,25 (s, 1H, NH)		
<sup>13</sup> C-NMR $\delta$ (ppm)	66,57 (CH <sub>2</sub> ), 118,89, 122,83, 139,04, 140,71, 141,55, (125 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) 165,72 (C=O)		
C <sub>7</sub> H <sub>6</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	(150,13)		
Berechnet (%)	C 56,00	H 4,03	N 18,66
Gefunden (%)	C 55,61	H 4,22	N 18,67

Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Synthese der 1-((3-Hydroxypyridin-2-yl)methyl)-harnstoff-Derivate **31a** und **31b** (AAV12)

In eine Suspension von 0,166 g CDT (1 mmol) in 10 mL trockenem Dichlormethan wird unter Eiskühlung und Rühren tropfenweise 1 mmol des entsprechenden Amins eingetragen. Das Eisbad wird entfernt und eine Stunde bei Raumtemperatur gerührt, bevor 0,124 g 2-Aminomethyl-3-hydroxypyridin (1 mmol) hinzugefügt werden. Nach weiteren 16 Stunden Rühren bei Raumtemperatur sind die Edukte dünnschichtchromatographisch nicht mehr nachweisbar. Für die Aufarbeitung wird das ausgefallene 1,2,4-Triazol durch Filtration aus dem Reaktionsansatz entfernt, wobei das Präzipitat gründlich gespült wird. Das Filtrat wird anschließend einmal mit 10 mL Wasser ausgeschüttelt und die organische Phase über Magnesiumsulfat getrocknet und filtriert. Konzentrieren des Filtrats und Zugabe von wenig Hexan führt zur Fällung von **31a** und **31b**, die aus Dichlormethan/Hexan umkristallisiert werden.

2-Aminomethyl-3-hydroxypyridin (**LVIII**)

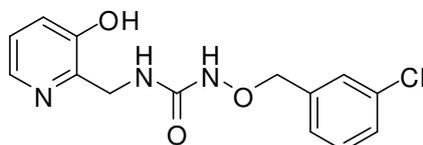
0,72 g 2-Cyano-3-hydroxypyridin (6 mmol **LX**) werden nach Lit.<sup>113</sup> in einem Druckgefäß in 30 mL heißem Ethanol gelöst und mit 6 mL wässriger, konzentrierter Ammoniaklösung (NH<sub>4</sub>OH 25%) sowie mit 0,45 g eines 10%igen Aktivkohle-Palladium-Katalysators versetzt. Nachdem das Gefäß evakuiert ist, wird Wasserstoff eingeleitet, bis im Gefäß ein Überdruck von 2 bar vorliegt. Unter diesem Druck wird das Gefäß für 6 Stunden geschüttelt. Der Katalysator wird anschließend durch Filtration entfernt und das Filtrat unter vermindertem Druck konzentriert. Unter Eiskühlung fällt das gewünschte Produkt aus und kann aus Ethanol umkristallisiert werden

Ausbeute	45% weiß-amorpher Feststoff
----------	-----------------------------

Schmelzpunkt (°C)	153 (Lit. <sup>113</sup> : 154-155)
-------------------	-------------------------------------

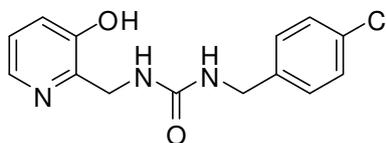
<sup>1</sup> H-NMR δ (ppm) (400 MHz, D <sub>2</sub> O)	4,16 (s, 2H, CH <sub>2</sub> N), 7,00-7,02 (dd, <sup>4</sup> J <sub>H4,H6</sub> =1,30 Hz, <sup>3</sup> J <sub>H4,H5</sub> =8,35 Hz, 1H, Py(4)-H), 7,15-7,19 (dd, <sup>3</sup> J <sub>H5,H6</sub> =4,67 Hz, <sup>3</sup> J <sub>H5,H4</sub> =8,34 Hz, 1H, Py(5)-H), 7,66-7,68 (dd, <sup>4</sup> J <sub>H6,H4</sub> =1,28 Hz, <sup>3</sup> J <sub>H6,H5</sub> =4,67, 1H, Py(6)-H)
---	---

*N*-((3-Chlorbenzyl)oxy)-*N'*-((3-hydroxypyridin-2-yl)methyl)harnstoff (**31a**)



Hergestellt aus 0,158 g *O*-(3-Chlorbenzyloxy)hydroxylamin (1 mmol), 0,166 g 1,1'-Carbonyl-di-1,2,4-triazol (1 mmol) und 0,124 g 3-Hydroxy-2-aminomethylpyridin (1 mmol) gemäß **AAV12**.

Ausbeute	69% weißes Pulver		
Schmelzpunkt (°C)	145,5		
IR $\nu$ (cm <sup>-1</sup> )	3144 (NH), 1640 (C=O)		
<sup>1</sup> H-NMR $\delta$ (ppm)	4,32 (d, $J=5,09$ Hz, 2H, Picolyl-CH <sub>2</sub> ), 4,79 (s, 2H, Benzyl-CH <sub>2</sub> ), 7,17-7,17 (d, $J=3,06$ Hz, 2H), 7,31-7,33 (t, $J=4,83$ Hz, 1H), 7,40 (s, 3H), 7,55 (s, 1H), 8,02-8,04 (t, $J=3,05$ Hz, 1H, Picolyl-CH <sub>2</sub> -NH), 9,41 (s, 1H, NH), 10,17 (s, 1H, OH)		
<sup>13</sup> C-NMR $\delta$ (ppm)	40,19 (Picolyl-CH <sub>2</sub> ), 76,84 (Benzyl-CH <sub>2</sub> ), 122,06, 123,50, (101 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) 127,73, 128,40, 128,87, 130,53, 133,32, 139,16, 139,38, 144,92, 151,12, 160,18 (C=O)		
C <sub>14</sub> H <sub>14</sub> ClN <sub>3</sub> O <sub>3</sub>	(307,74)		
Berechnet (%)	C 54,64	H 4,59	N 13,65
Gefunden (%)	C 54,66	H 4,70	N 13,58

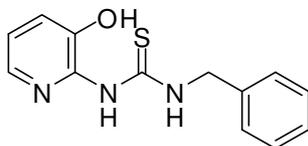
*N*-(4-Chlorbenzyl)-*N'*-((3-hydroxypyridin-2-yl)methyl)harnstoff (**31b**)

Hergestellt aus 0,141 g 4-Chlorbenzylamin (1 mmol), 0,166 g 1,1'-Carbonyl-di-1,2,4-triazol (1 mmol) und 0,124 g 3-Hydroxy-2-aminomethylpyridin (1 mmol) gemäß **AAV12**.

Ausbeute	61% hellgelb-amorphes Pulver		
Schmelzpunkt (°C)	208,7		
IR $\nu$ (cm <sup>-1</sup> )	3322 (NH), 1616 (C=O)		
<sup>1</sup> H-NMR $\delta$ (ppm) (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> )	4,11-4,12 (d, <i>J</i> =6,11 Hz, 2H, Benzyl-CH <sub>2</sub> ), 4,29-4,30 (d, <i>J</i> =5,08 Hz, 2H, Picolyl-CH <sub>2</sub> ), 6,60-6,62 (t, <i>J</i> =4,58 Hz, 1H NH), 6,86-6,89 (t, <i>J</i> =5,85 Hz, 1H NH) 7,15-7,16 (d, <i>J</i> =3,05 Hz, 2H), 7,26-7,28 (d, <i>J</i> =8,39 Hz, 2H), 7,85-7,88 (d, <i>J</i> =8,39 Hz, 2H), 7,98-8,00 (t, <i>J</i> =5,85 Hz, 1H), 10,23 (s, 1H, OH)		
<sup>13</sup> C-NMR $\delta$ (ppm) (101 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> )	41,17 (Benzyl-CH <sub>2</sub> ), 42,62 (Picolyl-CH <sub>2</sub> ), 122,26, 123,52, 128,49, 129,19, 131,40, 139,34, 140,26, 145,99, 151,27, 158,91 (C=O)		
C <sub>14</sub> H <sub>14</sub> ClN <sub>3</sub> O <sub>2</sub>	(291,74)		
Berechnet (%)	C 57,64	H 4,84	N 14,40
Gefunden (%)	C 57,22	H 5,01	N 14,04

Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Synthese von *N*-(3-Hydroxypyridin-2-yl)thioharnstoffen **42a,b (AAV13)**

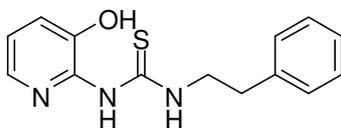
In eine Suspension von 0,11 g 3-Hydroxy-2-aminopyridin (1 mmol) in 4 mL trockenem THF und 2,56 mL Triethylamin (2 mmol) wird das entsprechende Senföl im Überschuß (3 mmol) eingetragen. Der Reaktionsansatz wird 7 Tage unter Raumtemperatur gerührt. Nach Entfernen des Lösungsmittels wird der Rückstand in 30 mL Dichlormethan aufgenommen und nacheinander mit 10 mL Wasser, 10 mL 10%iger Zitronensäurelösung und 10 mL Wasser gewaschen. Die organische Phase wird über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert, unter vermindertem Druck konzentriert und in den Kühlschrank gestellt. Die resultierenden, nadelförmigen Kristalle werden aus Dichlormethan umkristallisiert.

*N*-Benzyl-*N'*-(3-hydroxypyridin-2-yl)thioharnstoff (**39a**)

Hergestellt aus 0,110 g (1 mmol) 3-Hydroxy-2-aminopyridin und 0,447 g (3 mmol) *N*-Benzyl-isothiocyanat nach **AAV13**.

Ausbeute	25% farblose, nadelförmige Kristalle		
Schmelzpunkt (°C)	180,8		
IR $\nu$ (cm <sup>-1</sup> )	3269 (NH), 1556		
<sup>1</sup> H-NMR $\delta$ (ppm) (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> )	4,92-4,93 (d, <i>J</i> =5,59, 7,88 Hz, 2H, Benzyl-CH <sub>2</sub> ), 6,95-6,98 (dd, <sup>3</sup> <i>J</i> <sub>H5,H6</sub> =5,09 Hz, <sup>3</sup> <i>J</i> <sub>H5,H4</sub> =7,79 Hz, 1H, Py(5)-H), 7,23-7,26 (dd, <sup>4</sup> <i>J</i> <sub>H4,H6</sub> =1,27 Hz, <sup>3</sup> <i>J</i> <sub>H4,H5</sub> =7,88 Hz, 1H, Py(4)-H), 7,26-7,41 (m, 5H), 7,69-7,70 (dd, <sup>4</sup> <i>J</i> <sub>H6,H4</sub> =1,27 Hz, <sup>3</sup> <i>J</i> <sub>H6,H5</sub> =5,09 Hz, 1H, Py(6)-H), 8,51 (s, 1H, N'H), 11,06 (s, 1H, OH), 11,86-11,89 (t, <i>J</i> =5,59 Hz, 1H, NH)		
<sup>13</sup> C-NMR $\delta$ (ppm) (101 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> )	48,55 (Benzyl-CH <sub>2</sub> ), 119,16, 121,98, 127,51, 127,62 (s, 2C), 128,86 (s, 2C), 135,96, 138,45, 140,46, 143,34, 179,56 (C=S)		
C <sub>13</sub> H <sub>13</sub> N <sub>3</sub> OS	(259,33)		
Berechnet (%)	C 60,21	H 5,05	N 16,20
Gefunden (%)	C 60,08	H 5,12	N 16,14

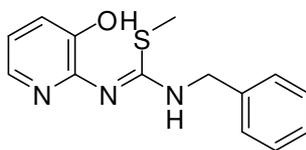
*N*-(3-Hydroxypyridin-2-yl)-*N'*-(2-phenethyl)thioharnstoff (**39b**)



Hergestellt aus 0,110 g (1 mmol) 3-Hydroxy-2-aminopyridin und 0,489 g (3 mmol) *N*-(2-Phenylethyl)isothiocyanat nach **AAV13**.

Ausbeute	21% farblose, nadelförmige Kristalle		
Schmelzpunkt (°C)	177,5		
IR $\nu$ (cm <sup>-1</sup> )	3376 (NH), 1347 (C=S)		
<sup>1</sup> H-NMR $\delta$ (ppm)	2,93-2,97 (t, $J=7,03$ Hz, 2H, NHCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> Ph), 3,83-3,88 (q, $J=7,03$ Hz, 2H, NHCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> Ph), 6,92-6,95 (dd, $^3J_{H_5,H_6}=5,02$ Hz, $^3J_{H_5,H_4}=7,78$ Hz, 1H, Py(5)-H), 7,19-7,21 (dd, $^4J_{H_4,H_6}=1,27$ Hz, $^3J_{H_4,H_5}=7,78$ Hz, 1H, Py(4)-H), 7,22-7,26 (m, 1H), 7,30-7,35 (m, 4H), 7,57-7,59 (dd, $^4J_{H_6,H_4}=1,27$ Hz, $^3J_{H_6,H_5}=5,02$ Hz, 1H, Py(6)-H), 8,37 (s, 1H, NH), 10,98 (s, 1H, OH), 11,47-11,50 (t, $J=5,02$ Hz, 1H, N'H)		
<sup>13</sup> C-NMR $\delta$ (ppm)	34,49 (NHCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> Ph), 46,93 (NHCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> Ph), 118,96, 121,81, 126,72, 128,80 (s, 2C), 129,16 (s, 2C), 135,68, 139,37, 140,29, 143,29, 178,92 (C=S)		
C <sub>14</sub> H <sub>15</sub> N <sub>3</sub> OS	(273,36)		
Berechnet (%)	C 61,51	H 5,52	N 15,37
Gefunden (%)	C 61,32	H 5,58	N 15,29

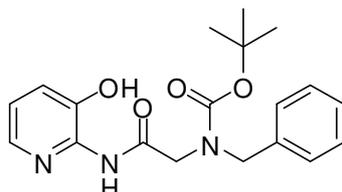
Arbeitsvorschrift zur Synthese von S-Methyl-N-benzyl-N'-3-hydroxypyridin-2-yl-isothioharnstoff **39a.1** in Anlehnung an Literatur<sup>116</sup> (AV1)



Zu 0,26 g **39a** (1 mmol, Herstellung gemäß **AAV13**), gelöst in 3 mL Aceton, werden unter Rühren und Eiskühlung 0,1 mL Methyljodid (1,5 mmol) hinzugegeben. Das Eisbad wird entfernt und der Ansatz 24 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Unter vermindertem Druck wird das Lösungsmittel anschließend aus dem Reaktionsansatz entfernt, der Rückstand in Ethylacetat aufgenommen und der Isothioharnstoff **39a.1** unter Zusatz von Diethylether auskristallisiert.

Ausbeute	62% weißer Feststoff		
Schmelzpunkt (°C)	160,0		
IR $\nu$ (cm <sup>-1</sup> )	3212 (NH), 3178 (OH), 3014, 1660 (C=N)		
<sup>1</sup> H-NMR $\delta$ (ppm) (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> )	2,49 (s, 3H, CH <sub>3</sub> ), 4,61-4,63 (d, $J=5,59$ Hz, 2H, Benzyl-CH <sub>2</sub> ), 6,77-6,80 (dd, $^3J_{H5,H6}=5,09$ Hz, $^3J_{H5,H4}=7,88$ Hz, 1H, Py(5)-H), 7,11-7,13 (dd, $^4J_{H4,H6}=1,52$ Hz, $^3J_{H4,H5}=7,88$ Hz, 1H, Py(4)-H), 7,28-7,42 (m, 6H), 7,65-7,67 (dd, $^4J_{H6,H4}=1,27$ Hz, $^3J_{H6,H5}=4,83$ Hz, 1H, Py(6)-H), 11,58 (s, 1H, OH)		
<sup>13</sup> C-NMR $\delta$ (ppm) (101 MHz, CDCl <sub>3</sub> )	14,59 (CH <sub>3</sub> ), 47,80 (Benzyl-CH <sub>2</sub> ), 118,54, 118,73, 127,50 (s, 2C), 127,94 (s, 2C), 129,16, 136,15, 138,24, 147,00, 150,70, 163,89 (C=N)		
C <sub>14</sub> H <sub>15</sub> N <sub>3</sub> OS	(273,36)		
Berechnet (%)	C 61,51	H 5,53	N 15,37
Gefunden (%)	C 61,48	H 5,62	N 15,39

Arbeitsvorschrift zur Synthese von *tert*-Butyl benzyl{2-((3-hydroxypyridin-2-yl-amino)-2-oxoethyl)}carbamat **42** (AV2)



0,53 g *N*-Boc-*N*-Benzylglycin **LXIII** (2 mmol, Herstellung nach Literatur)<sup>115</sup> werden in 15 mL Dichlormethan gelöst, mit 0,356 g CDI (2,2 mmol) versetzt und 30 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Nach Zugabe von 0,28 g *p*-Nitrophenol (2 mmol) und zwei Tropfen Triethylamin wird so bei Raumtemperatur gerührt, bis *p*-Nitrophenol dünnschichtchromatographisch keine deutliche Fluoreszenzlöschung mehr ergibt. Anschließend werden 0,22 g 3-Hydroxy-2-aminopyridin (2 mmol) in den Reaktionsansatz eingetragen. Infrarotspektroskopisch kann der Ablauf der Reaktion durch die Abnahme der intermediär bei 1740 cm<sup>-1</sup> auftretenden Ester-Carbonyl-Absorptionsschwingung zugunsten der amidischen Carbonyl-Absorptionsschwingung bei etwa 1650 cm<sup>-1</sup> beobachtet werden. Nach vollständiger Umsetzung wird der Reaktionsansatz mit Dichlormethan auf 50 mL aufgefüllt und erschöpfend (bis die wässrige Phase nur noch eine leichte Gelbfärbung zeigt) mit gesättigter NaHCO<sub>3</sub>-Lösung sowie einmal mit 20 mL Wasser extrahiert. Die organische Phase wird über Magnesiumsulfat getrocknet und unter Vakuum konzentriert. **42** fällt nach Zugabe von wenig Hexan aus der Lösung aus und kann aus Dichlormethan/Hexan umkristallisiert werden.

Ausbeute	84% weiß-amorphes Pulver
----------	--------------------------

Schmelzpunkt (°C)	137
-------------------	-----

IR ν (cm <sup>-1</sup> )	3255 (NH), 1689 (NCOO), 1660 (CON)
--------------------------	------------------------------------

$^1\text{H-NMR}$   $\delta$  (ppm) (Gemisch aus zwei Rotameren im Verhältnis 1:0,75):  
(500 MHz, DMSO- $d_6$ ) Rotamer A 1,38 (s, 9H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 4,04 (s, 2H, Benzyl-CH<sub>2</sub>), 4,48 (s, 2H, NHCH<sub>2</sub>CO), 7,13-7,15 (m, 1H) 7,28-7,36 (m, 6H), 7,88-7,89 (d,  $^3J_{\text{H}_6,\text{H}_5}=3,64$  Hz, 1H, Py(6)-H), 10,12 (s, 1H, OH), 10,37 (s, 1H, NH)

Rotamer B 1,38 (s, 6,75H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 4,13 (s, 1,5H, Benzyl-CH<sub>2</sub>), 4,45 (s, 1,5H, NHCH<sub>2</sub>CO), 7,13-7,15 (m, 0,75H), 7,28-7,36 (m, 4,5H), 7,88-7,89 (d,  $^3J_{\text{H}_6,\text{H}_5}=3,64$  Hz, 0,75H, Py(6)-H), 10,12 (s, 0,75H, OH), 10,36 (s, 0,75H, NH)

$^{13}\text{C-NMR}$   $\delta$  (ppm) Rotamer A 27,77 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 49,65 (Benzyl-CH<sub>2</sub>), 50,81 (125 MHz, DMSO- $d_6$ ) (NHCH<sub>2</sub>CO), 79,32 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 122,19, 127,05, 127,26 (s, 2C), 128,37 (s, 2C), 138,07, 138,54, 139,97, 144,74, 155,03, 169,58 (NC(O)O), 170,07 (C(O)NH)

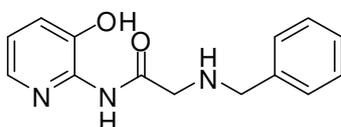
Rotamer B 27,85 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 49,25 (Benzyl-CH<sub>2</sub>), 51,23 (NHCH<sub>2</sub>CO), 79,39 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 122,19, 127,05, 127,26 (s, 2C), 128,37 (s, 2C), 138,07, 138,54, 139,97, 144,74, 155,03, 169,61 (NC(O)O), 169,62 (C(O)NH)

C<sub>19</sub>H<sub>23</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub> (357,40)

Berechnet (%) C 63,85 H 6,49 N 11,76

Gefunden (%) C 63,69 H 6,44 N 11,68

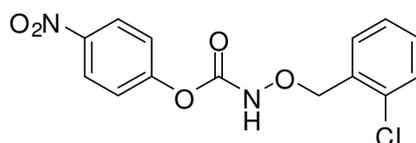
Arbeitsvorschrift zur Abspaltung der Boc-Schutzgruppe zur Synthese von N<sup>2</sup>-Benzyl-N-(3-hydroxypyridin-2-yl)glycinamid **35**



0,357 g der Verbindung **42** (1 mmol, Herstellung gemäß **AV2**) werden in 5 mL trockenem DCM gelöst und unter Rühren bei 0 °C mit 1,5 mL Trifluoressigsäure versetzt. Der Ansatz wird weitere 24 Stunden bei Raumtemperatur gerührt, bevor das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt wird. Der Rückstand in Wasser aufgenommen und unter Zugabe einer eishalten  $K_2CO_3$ -Lösung auf einen pH-Wert von 5-7 eingestellt. Die wässrige Phase wird mit Ethylacetat extrahiert. Die organische Phase wird über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel nach Filtration unter vermindertem Druck konzentriert. **35** fällt nach Zugabe von Diethylether aus und wird aus Ethylester umkristallisiert.

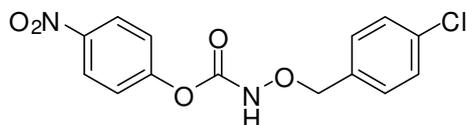
Ausbeute	61% leicht gelb gefärbtes Pulver		
Schmelzpunkt (°C)	85,5		
IR $\nu$ (cm <sup>-1</sup> )	3376 (NH), 3264 (NH), 1705 (C=O)		
<sup>1</sup> H-NMR $\delta$ (ppm) (500 MHz, CDCl <sub>3</sub> )	3,49 (s, 2H, Benzyl-CH <sub>2</sub> ), 3,89 (s, 2H, NHCH <sub>2</sub> CO), 7,07-7,10 (dd, <sup>4</sup> J <sub>H4,H6</sub> =1,59 Hz, <sup>3</sup> J <sub>H4,H5</sub> =8,05 Hz, 1H, Py(4)-H), 7,29-7,38 (m, 6H), 7,88-7,89 (dd, <sup>4</sup> J <sub>H6,H4</sub> =1,35 Hz, <sup>3</sup> J <sub>H6,H5</sub> =3,19 Hz, 1H, Py(6)-H), 9,96 (s, 1H, OH), 10,79 (s, 1H, NH)		
<sup>13</sup> C-NMR $\delta$ (ppm) (125 MHz, CDCl <sub>3</sub> )	51,10 (Benzyl-CH <sub>2</sub> ), 53,95 (NHCH <sub>2</sub> CO), 122,66, 127,53, 127,70, 128,24, 128,57, 128,79, 128,97, 138,47, 138,89, 139,22, 144,61, 172,61 (C(O)NH)		
C <sub>14</sub> H <sub>15</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub>	(257,29)		
Berechnet (%)	C 65,35	H 5,88	N 16,33
Gefunden (%)	C 65,63	H 5,95	N 16,12

## 9.5 Versuche zu Kapitel 6

4-Nitrophenyl ((2-chlorbenzyl)oxy)carbammat (**2b**)

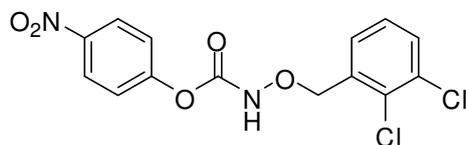
Hergestellt aus 2,01 g 4-Nitrophenylchlorameisensäureester (10 mmol) und 1,58 g *O*-(2-Chlorbenzyl)hydroxylamin (10 mmol) nach **AAVI**.

Ausbeute	71% weiße Nadeln		
Schmelzpunkt (°C)	107,7		
IR $\nu$ (cm <sup>-1</sup> )	3273 (NH), 1722 (C=O)		
<sup>1</sup> H-NMR $\delta$ (ppm) (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> )	4,78 (s, 2H, Benzyl-CH <sub>2</sub> ), 6,93-6,96 (m, 2H), 7,36-7,58 (m, 4H), 8,11-8,14 (m, 2H), 9,97 (s, 1H, NH)		
<sup>13</sup> C-NMR $\delta$ (ppm) (101 MHz, CDCl <sub>3</sub> )	76,50 (Benzyl-CH <sub>2</sub> ), 122,35 (s, 2C), 125,69 (s, 2C), 127,46, 130,23, 130,79, 131,88, 132,99, 135,16, 145,65, 154,24 (C=O), 155,44		
C <sub>14</sub> H <sub>11</sub> ClN <sub>2</sub> O <sub>5</sub>	(322,71)		
Berechnet (%)	C 52,11	H 3,44	N 8,68
Gefunden (%)	C 52,18	H 3,64	N 8,61

4-Nitrophenyl ((4-chlorbenzyl)oxy)carbammat (**2c**)

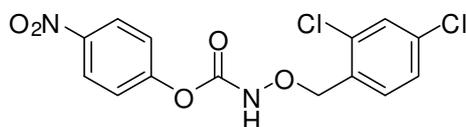
Hergestellt aus 2,01 g 4-Nitrophenylchlorameisensäureester (10 mmol) und 1,58 g O-(4-Chlorbenzyl)hydroxylamin (10 mmol) nach **AAVI**.

Ausbeute	76% weiße Nadeln		
Schmelzpunkt (°C)	137,0		
IR $\nu$ (cm <sup>-1</sup> )	3274 (NH), 1722 (C=O)		
<sup>1</sup> H-NMR $\delta$ (ppm) (500 MHz, CDCl <sub>3</sub> )	4,72 (s, 2H, Benzyl-CH <sub>2</sub> ), 6,93-6,96 (m, 2H), 7,42-7,47 (m, 4H), 8,12-8,14 (m, 2H), 11,04 (s, 1H, NH)		
<sup>13</sup> C-NMR $\delta$ (ppm) (125 MHz, CDCl <sub>3</sub> )	76,37 (Benzyl-CH <sub>2</sub> ), 115,70 (s, 2C), 126,19 (s, 2C), 128,09 (s, 2C), 130,48 (s, 2C), 132,59, 135,23, 139,53, 159,55 (C=O), 163,83		
C <sub>14</sub> H <sub>11</sub> ClN <sub>2</sub> O <sub>5</sub>	(322,71)		
Berechnet (%)	C 52,11	H 3,44	N 8,68
Gefunden (%)	C 52,09	H 3,65	N 8,61

4-Nitrophenyl ((2,3-dichlorbenzyl)oxy)carbamat (**2d**)

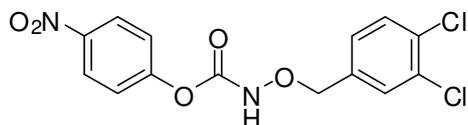
Hergestellt aus 2,01 g 4-Nitrophenylchlorameisensäureester (10 mmol) und 1,92 g O-(2,3-Dichlorbenzyl)hydroxylamin (10 mmol) nach **AAVI**.

Ausbeute	85% weißes Pulver		
Schmelzpunkt (°C)	207,6		
IR $\nu$ (cm <sup>-1</sup> )	3269 (NH), 1732 (C=O)		
<sup>1</sup> H-NMR $\delta$ (ppm) (500 MHz, CDCl <sub>3</sub> )	5,15 (s, 2H, Benzyl-CH <sub>2</sub> ), 7,24-7,27 (m, 1H), 7,32-7,34 (d, $J=8,95$ Hz, 2H), 7,42-7,44 (d, $J=7,52$ Hz, 1H), 7,49-7,50 (d, $J=8,01$ Hz, 1H), 7,86 (s, 1H, NH), 8,25-8,28 (d, $J=8,96$ Hz, 2H)		
<sup>13</sup> C-NMR $\delta$ (ppm) (125 MHz, CDCl <sub>3</sub> )	77,29 (Benzyl-CH <sub>2</sub> ), 121,90 (s, 2C), 125,30 (s, 2C), 127,44, 129,16, 130,96, 132,77, 133,62, 134,96, 145,27, 153,86 (C=O), 154,92		
C <sub>14</sub> H <sub>10</sub> Cl <sub>2</sub> N <sub>2</sub> O <sub>5</sub>	(357,15)		
Berechnet (%)	C 47,08	H 2,82	N 7,84
Gefunden (%)	C 46,91	H 2,71	N 7,84

4-Nitrophenyl ((2,4-dichlorbenzyl)oxy)carbamat (**2e**)

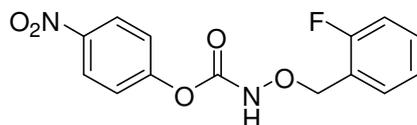
Hergestellt aus 2,01 g 4-Nitrophenylchlorameisensäureester (10 mmol) und 1,92 g *O*-(2,4-Dichlorbenzyl)hydroxylamin (10 mmol) nach **AAVI**.

Ausbeute	88% weißes Pulver		
Schmelzpunkt (°C)	112,3		
IR $\nu$ (cm <sup>-1</sup> )	3280 (NH), 1733 (C=O)		
<sup>1</sup> H-NMR $\delta$ (ppm) (500 MHz, CDCl <sub>3</sub> )	4,82 (s, 2H, Benzyl-CH <sub>2</sub> ), 6,92-6,95 (m, 2H), 7,44-7,46 (dd, $J=2,02, 8,28$ Hz, 1H), 7,56-7,58 (d, $J=8,03$ Hz, 1H), 7,62-7,63 (d, $J=2,01$ Hz, 1H), 8,11-8,14 (m, 2H), 9,98 (s, 1H), 11,04 (s, 1H)		
<sup>13</sup> C-NMR $\delta$ (ppm) (125 MHz, CDCl <sub>3</sub> )	73,40 (Benzyl-CH <sub>2</sub> ), 115,70 (s, 2C), 126,10 (s, 2C), 127,17, 128,56, 132,12, 132,99, 133,70, 139,52, 159,56 (C=O), 163,83		
C <sub>14</sub> H <sub>10</sub> Cl <sub>2</sub> N <sub>2</sub> O <sub>5</sub>	(357,15)		
Berechnet (%)	C 47,08	H 2,82	N 7,84
Gefunden (%)	C 47,10	H 2,64	N 7,77

4-Nitrophenyl ((3,4-dichlorbenzyl)oxy)carbamat (**2f**)

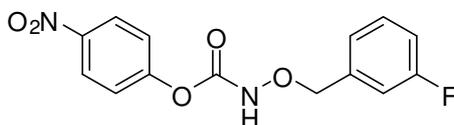
Hergestellt aus 2,01 g 4-Nitrophenylchlorameisensäureester (10 mmol) und 1,92 g *O*-(3,4-Dichlorbenzyl)hydroxylamin (10 mmol) nach **AAVI**.

Ausbeute	83% weißes Pulver		
Schmelzpunkt (°C)	110,2		
IR $\nu$ (cm <sup>-1</sup> )	3275 (NH), 1731 (C=O)		
<sup>1</sup> H-NMR $\delta$ (ppm) (500 MHz, CDCl <sub>3</sub> )	4,92 (s, 2H, Benzyl-CH <sub>2</sub> ), 7,27-7,28 (dd, <i>J</i> =2,19, 8,57 Hz, 1H), 7,32-7,35 (m, 2H), 7,47-7,48 (d, <i>J</i> =8,18 Hz, 1H), 7,54-7,54 (d, <i>J</i> =1,82 Hz, 1H), 7,84 (s, 1H, NH), 8,25-8,28 (m, 2H)		
<sup>13</sup> C-NMR $\delta$ (ppm) (125 MHz, CDCl <sub>3</sub> )	77,57 (Benzyl-CH <sub>2</sub> ), 121,90 (s, 2C), 125,31 (s, 2C), 128,36, 130,72, 131,01, 132,85, 133,16, 136,05, 145,28, 153,87 (C=O), 154,89		
C <sub>14</sub> H <sub>10</sub> Cl <sub>2</sub> N <sub>2</sub> O <sub>5</sub>	(357,15)		
Berechnet (%)	C 47,08	H 2,82	N 7,84
Gefunden (%)	C 46,94	H 2,70	N 7,80

4-Nitrophenyl ((2-fluorbenzyl)oxy)carbamat (**2g**)

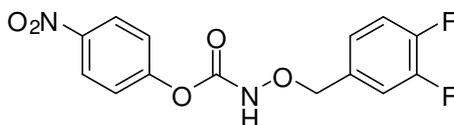
Hergestellt aus 2,01 g 4-Nitrophenylchlorameisensäureester (10 mmol) und 1,41 g O-(2-Fluorbenzyl)hydroxylamin (10 mmol) nach **AAVI**.

Ausbeute	82% weiße Nadeln		
Schmelzpunkt (°C)	122,7		
IR $\nu$ (cm <sup>-1</sup> )	3290 (NH), 1735 (C=O)		
<sup>1</sup> H-NMR $\delta$ (ppm) (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> )	4,99 (s, 2H, Benzyl-CH <sub>2</sub> ), 7,01-7,06 (ddd, <sup>5</sup> J <sub>H,F</sub> =0,88 Hz, <sup>3</sup> J <sub>H,H</sub> =8,36 Hz, <sup>3</sup> J <sub>H,H</sub> =9,48 Hz, 1H), 7,09-7,13 (dt, <sup>5</sup> J <sub>H,H</sub> =1,06 Hz, <sup>4</sup> J <sub>H,F</sub> =7,52 Hz, 1H), 7,22-7,26 (m, 2H), 7,28-7,34 (m, 1H), 7,37-7,41 (dt, <sup>4</sup> J <sub>H,H</sub> =1,72 Hz, <sup>4</sup> J <sub>H,F</sub> =7,40 Hz, 1H), 7,72 (s, 1H, NH), 8,16-8,20 (m, 2H)		
<sup>13</sup> C-NMR $\delta$ (ppm) (101 MHz, CDCl <sub>3</sub> )	72,90 (Benzyl-CH <sub>2</sub> ), 115,88-116,38 (t, <sup>2</sup> J <sub>C,F</sub> =23,38 Hz, 1C, C(3)-F), 122,25, 122,44, 124,63-124,87 (d, <sup>2</sup> J <sub>C,F</sub> =23,73 Hz, 1C, C(1)-F), 125,68 (s, 2C), 131,59, 132,30, 145,63, 154,26, 155,47 (C=O), 160,78, 163,26 (CF)		
C <sub>14</sub> H <sub>11</sub> FN <sub>2</sub> O <sub>5</sub>	(306,25)		
Berechnet (%)	C 54,91	H 3,62	N 9,15
Gefunden (%)	C 54,86	H 3,62	N 9,06

4-Nitrophenyl ((3-fluorbenzyl)oxy)carbamat (**2h**)

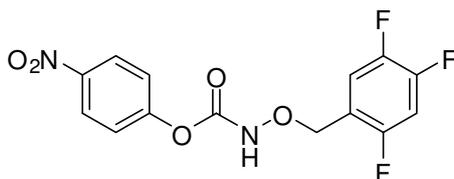
Hergestellt aus 2,01 g 4-Nitrophenylchlorameisensäureester (10 mmol) und 1,41 g *O*-(3-Fluorbenzyl)hydroxylamin (10 mmol) nach **AAV1**.

Ausbeute	80% weiße Nadeln		
Schmelzpunkt (°C)	129,8		
IR $\nu$ (cm <sup>-1</sup> )	3263 (NH), 1728 (C=O)		
<sup>1</sup> H-NMR $\delta$ (ppm) (500 MHz, CDCl <sub>3</sub> )	4,97 (s, 2H, Benzyl-CH <sub>2</sub> ), 7,06-7,10 (dt, <sup>4</sup> J <sub>H,H</sub> =2,36 Hz, <sup>3</sup> J <sub>H,F</sub> =8,36 Hz, 1H), 7,14-7,17 (m, 1H), 7,20-7,21 (d, <sup>3</sup> J <sub>H,H</sub> =7,59 Hz, 1H), 7,32-7,35 (m, 2H), 7,35-7,40 (dt, <sup>4</sup> J <sub>H,F</sub> =5,82 Hz, <sup>3</sup> J <sub>H,H</sub> =7,96 Hz, 1H), 7,80 (s, 1H, NH), 8,25-8,28 (m, 2H)		
<sup>13</sup> C-NMR $\delta$ (ppm) (125 MHz, CDCl <sub>3</sub> )	78,37 (Benzyl-CH <sub>2</sub> ), 115,84-116,03 (dd, <sup>4</sup> J <sub>C,F</sub> =3,19 Hz, <sup>2</sup> J <sub>C,F</sub> =21,43 Hz, 1C), 121,92 (s, 2C), 124,65-124,68 (d, <sup>4</sup> J <sub>C,F</sub> =2,90 Hz, 1C), 125,30 (s, 2C), 130,30-130,36 (d, <sup>3</sup> J <sub>C,F</sub> =7,85 Hz, 1C), 137,28-137,33 (d, <sup>3</sup> J <sub>C,F</sub> =7,34 Hz, 1C), 145,27, 153,82, 154,98 (C=O), 161,90 (Ph-O), 163,86 (CF)		
C <sub>14</sub> H <sub>11</sub> FN <sub>2</sub> O <sub>5</sub>	(306,25)		
Berechnet (%)	C 54,91	H 3,62	N 9,15
Gefunden (%)	C 54,69	H 3,56	N 9,14

4-Nitrophenyl ((3,4-difluorbenzyl)oxy)carbamat (**2i**)

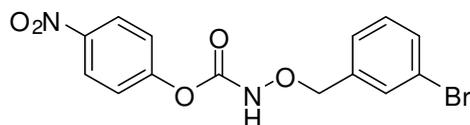
Hergestellt aus 2,01 g 4-Nitrophenylchlorameisensäureester (10 mmol) und 1,59 g *O*-(3,4-Difluorbenzyl)hydroxylamin (10 mmol) nach **AAVI**.

Ausbeute	76% weiße Nadeln		
Schmelzpunkt (°C)	125,1		
IR $\nu$ (cm <sup>-1</sup> )	3260 (NH), 1731 (C=O)		
<sup>1</sup> H-NMR $\delta$ (ppm) (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> )	4,93 (s, 2H, Benzyl-CH <sub>2</sub> ), 7,15-7,19 (m, 2H), 7,28-7,31 (m, 1H), 7,32-7,36 (m, 2H), 7,75 (s, 1H, NH), 8,26-8,30 (m, 2H)		
<sup>13</sup> C-NMR $\delta$ (ppm) (125 MHz, CDCl <sub>3</sub> )	77,82 (Benzyl-CH <sub>2</sub> ), 117,49-117,63 (d, $J=16,75$ Hz, 1C, C(2)-F), 118,15-118,30 (dd, $^3J_{C,F}=1,90$ Hz, $^2J_{C,F}=16,23$ Hz, 1C, C(5)-F), 121,91 (s, 2C), 125,32 (s, 2C), 125,37-125,45 (dd, $^4J_{C,F}=3,88$ Hz, $^3J_{C,F}=6,34$ Hz, 1C, C(6)-F), 131,85, 145,30, 149,21-149,78 (dd, $^2J_{C,F}=14,66$ Hz, $J=44,41$ Hz, 1C, C(3)-F), 151,31-151,78 (dd, $^2J_{C,F}=14,73$ Hz, $J=45,32$ Hz, 1C, C(4)-F), 153,86 (C=O), 154,91		
C <sub>14</sub> H <sub>10</sub> F <sub>2</sub> N <sub>2</sub> O <sub>5</sub>	(324,24)		
Berechnet (%)	C 51,86	H 3,11	N 8,64
Gefunden (%)	C 51,72	H 3,31	N 8,44

4-Nitrophenyl ((2,4,5-trifluorbenzyl)oxy)carbammat (**2j**)

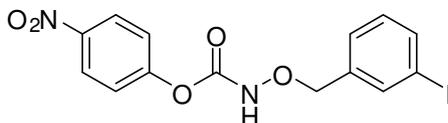
Hergestellt aus 2,01 g 4-Nitrophenylchlorameisensäureester (10 mmol) und 1,77 g *O*-(2,4,5-Trifluorbenzyl)hydroxylamin (10 mmol) nach **AAV1**.

Ausbeute	75% farblose Kristalle		
Schmelzpunkt (°C)	118,7		
IR $\nu$ (cm <sup>-1</sup> )	3268 (NH), 1736/1724 (C=O)		
<sup>1</sup> H-NMR $\delta$ (ppm)	4,99 (s, 2H, Benzyl-CH <sub>2</sub> ), 6,96-7,02 (dt, <sup>4</sup> J <sub>H,F</sub> =6,43 Hz, (500 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) <sup>3</sup> J <sub>H,F</sub> =9,48 Hz, <sup>3</sup> J <sub>H,F</sub> =9,53 Hz, 1H), 7,31-7,32 (m, 1H), 7,33-7,36 (m, 2H), 7,79 (s, 1H,NH), 8,26-8,30 (m, 2H)		
<sup>13</sup> C-NMR $\delta$ (ppm)	69,54 (Benzyl-CH <sub>2</sub> ), 105,57-105,97 (dd, <sup>2</sup> J <sub>C,F</sub> =21,09 Hz, (125 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) <sup>2</sup> J <sub>C,F</sub> =28,90 Hz, 1C, C(3)-Fluorbenzyl), 115,72 (s, 2C), 119,05-119,10 (dd, <sup>3</sup> J <sub>C,F</sub> =5,51 Hz, <sup>2</sup> J <sub>C,F</sub> =19,31 Hz, 1C, C(6)-Fluorbenzyl), 120,48-120,55 (m, 1C, C(1)-Fluorbenzyl), 126,11 (s, 2C), 142,23, 144,88 (C(5)-Fluorbenzyl), 147,45 (C(4)-Fluorbenzyl), 154,91, 159,48 (C=O), 163,86 (C(2)-Fluorbenzyl)		
C <sub>14</sub> H <sub>9</sub> F <sub>3</sub> N <sub>2</sub> O <sub>5</sub>	(342,23)		
Berechnet (%)	C 49,13	H 2,65	N 8,19
Gefunden (%)	C 49,09	H 2,75	N 8,37

4-Nitrophenyl ((3-brombenzyl)oxy)carbammat (**2k**)

Hergestellt aus 2,01 g 4-Nitrophenylchlorameisensäureester (10 mmol) und 2,02 g O-(3-brombenzyl)hydroxylamin (10 mmol) nach **AAVI**.

Ausbeute	89% weiße Nadeln		
Schmelzpunkt (°C)	96,9		
IR $\nu$ (cm <sup>-1</sup> )	3275 (NH), 1724 (C=O)		
<sup>1</sup> H-NMR $\delta$ (ppm) (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> )	4,94 (s, 2H, Benzyl-CH <sub>2</sub> ), 7,26-7,38 (m, 4H), 7,51-7,54 (m, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,72 (s, 1H, NH), 8,25-8,29 (m, 2H)		
<sup>13</sup> C-NMR $\delta$ (ppm) (101 MHz, CDCl <sub>3</sub> )	78,59 (Benzyl-CH <sub>2</sub> ), 122,33 (s, 2C), 123,16, 125,72 (s, 2C), 128,14, 130,73, 132,48, 132,54, 137,32, 145,70, 154,20 (C=O), 155,36		
C <sub>14</sub> H <sub>11</sub> BrN <sub>2</sub> O <sub>5</sub>	(367,16)		
Berechnet (%)	C 45,80	H 3,02	N 7,63
Gefunden (%)	C 45,32	H 3,15	N 7,56

4-Nitrophenyl ((3-iodbenzyl)oxy)carbamat (**2I**)

Hergestellt aus 2,01 g 4-Nitrophenylchlorameisensäureester (10 mmol) und 2,49 g *O*-(3-Iodbenzyl)hydroxylamin (10 mmol) nach **AAV1**.

Ausbeute 82% leicht gelblich gefärbtes Pulver

Schmelzpunkt (°C) 129,8

IR  $\nu$  (cm<sup>-1</sup>) 3269 (NH), 1741 (C=O)

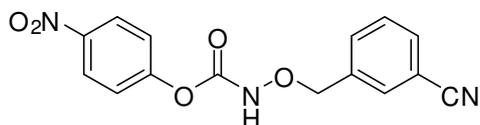
<sup>1</sup>H-NMR  $\delta$  (ppm) 4,92 (s, 2H, Benzyl-CH<sub>2</sub>), 7,13-7,17 (t, *J*=7,63 Hz, 1H),  
(400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 7,32-7,36 (m, 2H), 7,40-7,41 (d, *J*=7,63 Hz, 1H), 7,72-7,74  
(d, *J*=7,89 Hz, 1H), 7,80 (s, 1H, NH), 8,26-8,30 (m, 2H)

<sup>13</sup>C-NMR  $\delta$  (ppm) 78,10 (Benzyl-CH<sub>2</sub>), 94,44 (C-I), 115,74, 121,93 (s, 2C),  
(101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 125,31 (s, 2C), 128,38, 130,44, 134,12, 137,15, 138,02,  
152,94 (C=O), 154,95

C<sub>14</sub>H<sub>11</sub>I N<sub>2</sub>O<sub>5</sub> (414,16)

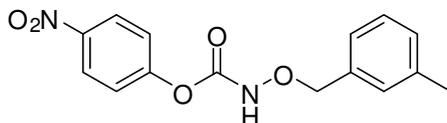
Berechnet (%) C 40,60 H 2,68 N 6,67

Gefunden (%) C 40,26 H 2,83 N 6,64

4-Nitrophenyl ((3-cyanobenzyl)oxy)carbamat (**2m**)

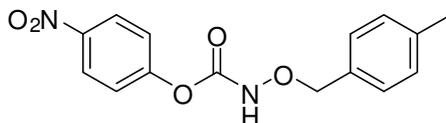
Hergestellt aus 2,01 g 4-Nitrophenylchlorameisensäureester (10 mmol) und 1,48 g O-(3-Cyanobenzyl)hydroxylamin (10 mmol) nach **AAVI**.

Ausbeute	74% weiße Nadeln		
Schmelzpunkt (°C)	128,7		
IR $\nu$ (cm <sup>-1</sup> )	3284 (NH), 2230 (CN), 1736 (C=O)		
<sup>1</sup> H-NMR $\delta$ (ppm) (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> )	5,01 (s, 2H, Benzyl-CH <sub>2</sub> ), 7,33-7,36 (m, 2H), 7,51-7,55 (t, $J=7,73$ Hz, 1H), 7,67-7,71 (dd, $J=4,34, 10,54$ Hz, 2H), 7,75 (s, 1H), 7,86 (s, 1H, NH), 8,26-8,30 (m, 2H)		
<sup>13</sup> C-NMR $\delta$ (ppm) (101 MHz, CDCl <sub>3</sub> )	78,20 (Benzyl-CH <sub>2</sub> ), 113,31 (CCN), 118,77 (CN), 122,33 (s, 2C), 125,75 (s, 2C), 130,01, 132,91 (2C), 133,78, 136,92, 145,75, 154,36 (C=O), 155,27		
C <sub>15</sub> H <sub>11</sub> N <sub>3</sub> O <sub>5</sub>	(313,27)		
Berechnet (%)	C 57,51	H 3,54	N 13,41
Gefunden (%)	C 57,34	H 3,71	N 13,46

4-Nitrophenyl ((3-methylbenzyl)oxy)carbamat (**2n**)

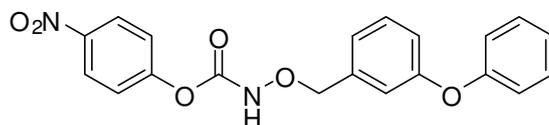
Hergestellt aus 2,01 g 4-Nitrophenylchlorameisensäureester (10 mmol) und 1,37 g O-(3-Methylbenzyl)hydroxylamin (10 mmol) nach **AAV1**.

Ausbeute	82% weißes Pulver		
Schmelzpunkt (°C)	108,8		
IR $\nu$ (cm <sup>-1</sup> )	3276 (NH), 1727 (C=O)		
<sup>1</sup> H-NMR $\delta$ (ppm) (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> )	2,38 (s, 3H, CH <sub>3</sub> ), 4,95 (s, 2H, Benzyl-CH <sub>2</sub> ), 7,20-7,25 (m, 3H, arom. + NH), 7,29-7,30 (d, $J=7,37$ Hz, 2H), 7,32-7,35 (d, $J=9,16$ Hz, 2H), 8,25-8,29 (d, $J=9,16$ Hz, 2H)		
<sup>13</sup> C-NMR $\delta$ (ppm) (101 MHz, CDCl <sub>3</sub> )	21,77 (CH <sub>3</sub> ), 79,57 (Benzyl-CH <sub>2</sub> ), 122,33 (s, 2C), 125,68 (s, 2C), 126,76, 129,07, 130,41, 133,20, 135,04, 138,94, 142,96, 154,21 (C=O), 155,49		
C <sub>15</sub> H <sub>14</sub> N <sub>2</sub> O <sub>5</sub>	(302,29)		
Berechnet (%)	C 59,60	H 4,67	N 9,27
Gefunden (%)	C 59,44	H 4,70	N 9,25

4-Nitrophenyl ((4-methylbenzyl)oxy)carbammat (**2o**)

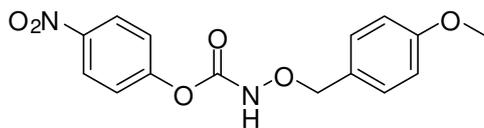
Hergestellt aus 2,01 g 4-Nitrophenylchlorameisensäureester (10 mmol) und 1,37 g O-(4-Methylbenzyl)hydroxylamin (10 mmol) nach **AAV1**.

Ausbeute	75% weißes Pulver		
Schmelzpunkt (°C)	115,5		
IR $\nu$ (cm <sup>-1</sup> )	3281 (NH), 1728 (C=O)		
<sup>1</sup> H-NMR $\delta$ (ppm) (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> )	2,31 (s, 3H, CH <sub>3</sub> ), 4,68 (s, 2H, Benzyl-CH <sub>2</sub> ), 6,92-6,96 (m, 2H), 7,16-7,18 (d, $J=7,78$ Hz, 2H), 7,27-7,29 (d, $J=8,03$ Hz, 2H), 8,11-8,15 (m, 2H), 11,04 (s, 1H, NH)		
<sup>13</sup> C-NMR $\delta$ (ppm) (101 MHz, CDCl <sub>3</sub> )	21,70 (CH <sub>3</sub> ), 79,35 (Benzyl-CH <sub>2</sub> ), 122,34 (s, 2C), 125,67 (s, 2C), 129,84 (s, 4C), 132,13, 139,43, 145,61, 154,55 (C=O), 155,51		
C <sub>15</sub> H <sub>14</sub> N <sub>2</sub> O <sub>5</sub>	(302,29)		
Berechnet (%)	C 59,60	H 4,67	N 9,27
Gefunden (%)	C 59,46	H 4,71	N 9,23

4-Nitrophenyl ((3-phenyloxybenzyl)oxy)carbamate (**2p**)

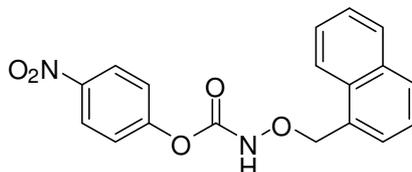
Hergestellt aus 2,01 g 4-Nitrophenylchlorameisensäureester (10 mmol) und 2,15 g *O*-((3-Phenyloxy)benzyl)hydroxylamin (10 mmol) nach **AAVI**.

Ausbeute	75% weißes Pulver		
Schmelzpunkt (°C)	98,3		
IR $\nu$ (cm <sup>-1</sup> )	3250 (NH), 1726 (C=O)		
<sup>1</sup> H-NMR $\delta$ (ppm) (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> )	4,94 (s, 2H, Benzyl-CH <sub>2</sub> ), 6,99-7,03 (m, 3H), 7,08-7,08 (m, 1H), 7,11-7,17 (m, 2H), 7,30-7,38 (m, 5H), 7,72 (s, 1H, NH), 8,24-8,28 (m, 2H)		
<sup>13</sup> C-NMR $\delta$ (ppm) (101 MHz, CDCl <sub>3</sub> )	79,05 (Benzyl-CH <sub>2</sub> ), 119,53, 119,56 (s, 2C), 119,63, 122,34 (s, 2C), 124,09, 124,18, 125,69 (s, 2C), 125,80, 130,30 (s, 2C), 130,52, 137,17, 145,66, 155,43 (C=O), 157,17, 158,16		
C <sub>20</sub> H <sub>16</sub> N <sub>2</sub> O <sub>5</sub>	(380,36)		
Berechnet (%)	C 63,16	H 4,24	N 7,36
Gefunden (%)	C 63,06	H 4,33	N 7,32

4-Nitrophenyl ((4-methoxybenzyl)oxy)carbammat (**2q**)

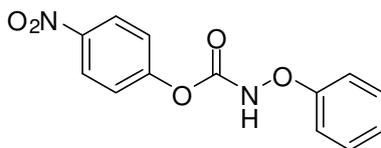
0,95 g *O*-(4-Methoxybenzyl)hydroxylamin Hydrochlorid (5 mmol) werden durch Zugabe von 5 mL einer eiskalten, gesättigten  $K_2CO_3$ -Lösung in die freie Base überführt. Nach Überprüfen des pH-Wertes (alkalisch!) werden direkt im Anschluß 30 mL Diethylether hinzugefügt und das 2-Phasengemisch kräftig gerührt. Die Etherphase wird von der wässrigen Phase abgetrennt, bevor die wässrige Phase erneut 2x mit je 10 mL Diethylether extrahiert wird. Die vereinigten organischen Phasen werden getrocknet, filtriert und am Rotationsverdampfer auf etwa 10-15 mL konzentriert. Nachdem 40 mL trockenem Dichlormethan und 0,55 mL trockenes Pyridin (5 mmol) sowie unter Rühren 1,01 g 4-Nitrophenylchlorameisensäureester (5 mmol) in einer Portion hinzugefügt wurden, erfolgt die weitere Bearbeitung gemäß **AAVI**.

Ausbeute	62% hellgelbes Pulver		
Schmelzpunkt (°C)	115,5		
IR $\nu$ (cm <sup>-1</sup> )	3260 (NH), 1731 (C=O)		
<sup>1</sup> H-NMR $\delta$ (ppm) (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> )	3,83 (s, 3H, CH <sub>3</sub> ), 4,91 (s, 2H, Benzyl-CH <sub>2</sub> ), 6,91-6,94 (m, 2H), 7,30-7,38 (m, 4H), 7,70 (s, 1H, NH), 8,24-8,28 (m, 2H)		
<sup>13</sup> C-NMR $\delta$ (ppm) (101 MHz, CDCl <sub>3</sub> )	55,76 (CH <sub>3</sub> ), 79,17 (Benzyl-CH <sub>2</sub> ), 114,51 (s, 2C), 122,34 (s, 2C), 125,68 (s, 2C), 127,19, 131,50 (s, 2C), 145,61, 153,10 (C=O), 155,51, 160,66		
C <sub>15</sub> H <sub>14</sub> N <sub>2</sub> O <sub>6</sub>	(318,29)		
Berechnet (%)	C 56,60	H 4,43	N 8,80
Gefunden (%)	C 56,33	H 4,41	N 8,90

4-Nitrophenyl (naphthalen-1-ylmethoxy)carbammat (**2r**)

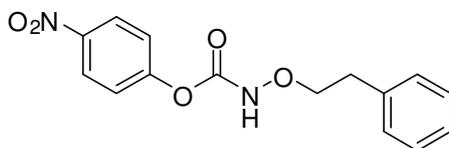
Hergestellt aus 2,01 g 4-Nitrophenylchlorameisensäureester (10 mmol) und 2,15 g O-(Naphthalen-1-ylmethoxy)hydroxylamin (10 mmol) nach **AAV1**.

Ausbeute	82% weißes Pulver		
Schmelzpunkt (°C)	118,1		
IR $\nu$ (cm <sup>-1</sup> )	3248 (NH), 1725 (C=O)		
<sup>1</sup> H-NMR $\delta$ (ppm) (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> )	5,21 (s, 2H, Naphthylmethylen-CH <sub>2</sub> ), 6,92-6,96 (m, 2H), 7,49-7,61 (m, 5H), 7,94-7,99 (m, 2H), 8,10-8,14 (m, 2H), 11,04 (s, 1H, NH)		
<sup>13</sup> C-NMR $\delta$ (ppm) (125 MHz, CDCl <sub>3</sub> )	77,39 (Naphthylmethylen-CH <sub>2</sub> ), 121,85 (s, 2C), 124,05, 125,12 (s, 2C), 125,22, 126,22, 126,88, 128,66, 129,11, 130,19, 130,33, 132,11, 133,82, 145,16, 153,81 (C=O), 155,00		
C <sub>18</sub> H <sub>14</sub> N <sub>2</sub> O <sub>5</sub>	(338,32)		
Berechnet (%)	C 63,90	H 4,17	N 8,28
Gefunden (%)	C 63,89	H 3,92	N 8,42

4-Nitrophenyl phenoxycarbamat (**2s**)

0,73 g *O*-Phenylhydroxylamin Hydrochlorid (5 mmol) werden durch Zugabe von 5 mL einer eiskalten, gesättigten  $K_2CO_3$ -Lösung in die freie Base überführt. Nach Überprüfen des pH-Wertes (alkalisch!) werden direkt im Anschluß 30 mL Diethylether hinzugefügt und das 2-Phasengemisch kräftig gerührt. Die Etherphase wird von der wässrigen Phase abgetrennt, bevor die wässrige Phase erneut 2x mit je 10 mL Diethylether extrahiert wird. Die vereinigten organischen Phasen werden getrocknet, filtriert und am Rotationsverdampfer auf etwa 10-15 mL konzentriert. Nachdem 40 mL trockenes Dichlormethan und 0,55 mL trockenes Pyridin (5 mmol) sowie unter Rühren 1,01 g 4-Nitrophenylchlorameisensäureester (5 mmol) in einer Portion hinzugefügt wurden, erfolgt die weitere Bearbeitung gemäß **AAV1**.

Ausbeute	60% gräuliches Pulver		
Schmelzpunkt (°C)	109,9		
IR $\nu$ (cm <sup>-1</sup> )	3268 (NH), 1737/1724 (C=O)		
<sup>1</sup> H-NMR $\delta$ (ppm) (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> )	7,09-7,13 (m, 1H), 7,15-7,19 (m, 2H), 7,33-7,40 (m, 4H), 8,11 (s, 1H, NH), 8,25-8,29 (m, 2H)		
<sup>13</sup> C-NMR $\delta$ (ppm) (101 MHz, CDCl <sub>3</sub> )	113,30 (s, 2C), 121,95 (s, 2C), 123,59, 125,32 (s, 2C), 129,66 (s, 2C), 145,41, 154,00, 154,82 (C=O), 159,33		
C <sub>13</sub> H <sub>10</sub> N <sub>2</sub> O <sub>5</sub>	(274,24)		
Berechnet (%)	C 56,94	H 3,68	N 10,22
Gefunden (%)	<b>2s</b> konnte nicht analysenrein gewonnen werden		

4-Nitrophenyl (2-phenethoxy)carbamat (**2t**)

Hergestellt aus 2,01 g 4-Nitrophenylchlorameisensäureester (10 mmol) und 1,37 g O-(2-Phenylethyl)hydroxylamin (10 mmol) nach **AAVI**.

Ausbeute 69% weißes Pulver

Schmelzpunkt (°C) 85,5

IR  $\nu$  (cm<sup>-1</sup>) 3268 (NH), 1737/1724 (C=O)

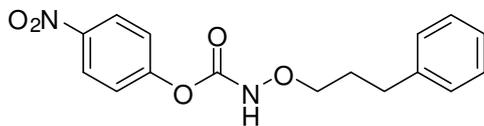
<sup>1</sup>H-NMR  $\delta$  (ppm) 3,01-3,04 (t,  $J=6,98$  Hz, 2H, PhCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 4,21-4,24 (t,  $J=6,98$  Hz, 2H, PhCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 7,23-7,35 (m, 7H), 7,79 (s, 1H, NH), 8,24-8,27 (m, 2H)

<sup>13</sup>C-NMR  $\delta$  (ppm) 34,50 (PhCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 77,80 (PhCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 121,94 (s, 2C), (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 125,27 (s, 2C), 126,67, 128,62 (s, 2C), 128,84 (s, 2C), 137,54, 145,21, 153,99 (C=O), 155,06

C<sub>15</sub>H<sub>14</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub> (302,29)

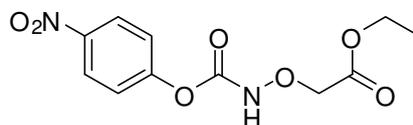
Berechnet (%) C 59,60 H 4,67 N 9,27

Gefunden (%) C 59,39 H 4,77 N 9,24

4-Nitrophenyl (3-phenylpropoxy)carbammat (**2u**)

Hergestellt aus 2,01 g 4-Nitrophenylchlorameisensäureester (10 mmol) und 1,51 g O-(Phenylpropyl)hydroxylamin (10 mmol) nach **AAV1**.

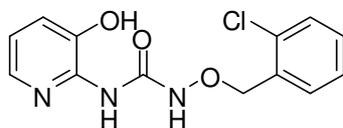
Ausbeute	72% weißes Pulver		
Schmelzpunkt (°C)	89,7		
IR $\nu$ (cm <sup>-1</sup> )	3273 (NH), 2947, 1726 (C=O)		
<sup>1</sup> H-NMR $\delta$ (ppm) (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> )	1,99-2,06 (tt, $J=6,47, 6,65$ Hz, 2H, PhCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> ), 2,74-2,78 (t, $J=7,73$ Hz, 2H, PhCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> ), 3,99-4,02 (t, $J=6,43$ Hz, 2H, PhCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> ), 7,17-7,23 (m, 3), 7,26-7,32 (m, 2H), 7,32-7,36 (m, 2H), 7,77 (s, 1H, NH), 8,24-8,28 (m, 2H)		
<sup>13</sup> C-NMR $\delta$ (ppm) (101 MHz, CDCl <sub>3</sub> )	29,92 (PhCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> ), 32,34 (PhCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> ), 77,05 (PhCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> ), 122,31 (s, 2C), 124,63, 125,70 (s, 2C), 128,77 (s, 2C), 129,00 (s, 2C), 141,62, 145,62, 154,89 (C=O), 155,53		
C <sub>16</sub> H <sub>16</sub> N <sub>2</sub> O <sub>5</sub>	(316,32)		
Berechnet (%)	C 60,76	H 5,10	N 8,86
Gefunden (%)	C 60,74	H 5,10	N 8,91

Ethyl 2-((4-Nitrophenoxy)carbonylaminoxy)acetate (**2v**)

Hergestellt aus 2,01 g 4-Nitrophenylchlorameisensäureester (10 mmol) und 1,19 g Ethyl (2-aminoxy)acetat (10 mmol) nach **AAV1**.

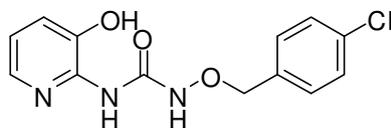
Ausbeute	72% weißes Pulver		
Schmelzpunkt (°C)	83,1		
IR $\nu$ (cm <sup>-1</sup> )	3312 (NH), 1780 (CH <sub>2</sub> COO), 1741 (NCOO)		
<sup>1</sup> H-NMR $\delta$ (ppm) (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> )	1,25-1,28 (t, $J=7,16$ Hz, 3H, CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> ), 4,20-4,25 (q, $J=7,15$ Hz, 2H, CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> ), 4,47 (s, 2H, OCH <sub>2</sub> CO), 7,27-7,31 (m, 2H), 8,19-8,23 (m, 2H), 8,49 (s, 1H, NH)		
<sup>13</sup> C-NMR $\delta$ (ppm) (101 MHz, CDCl <sub>3</sub> )	14,58 (CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> ), 62,10 (CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> ), 73,17 (OCH <sub>2</sub> CO), 122,31 (s, 2C), 125,71 (s, 2C), 145,71, 153,72, 155,32 (NC(O)=O), 169,72 (CH <sub>2</sub> C(O)O)		
C <sub>11</sub> H <sub>12</sub> N <sub>2</sub> O <sub>7</sub>	(284,23)		
Berechnet (%)	C 46,48	H 4,26	N 9,86
Gefunden (%)	C 46,25	H 4,38	N 9,80

*N*-((2-Chlorbenzyl)oxy)-*N'*-(3-hydroxypyridin-2-yl)harnstoff (**1b**)



Hergestellt aus 0,110 g 3-Hydroxy-2-aminopyridin (1 mmol) und 0,323 g (1 mmol) 4-Nitrophenyl ((2-chlorbenzyl)oxy)carbamat (**2b**, Herstellung gemäß **AAV1**) nach **AAV2**.

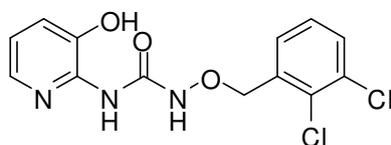
Ausbeute	60% weiß-amorpher Feststoff		
Schmelzpunkt (°C)	145,1		
IR $\nu$ (cm <sup>-1</sup> )	3433 (NH), 1672/1667 (C=O)		
<sup>1</sup> H-NMR $\delta$ (ppm) (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> )	5,02 (s, 2H, Benzyl-CH <sub>2</sub> ), 6,94-6,97 (dd, <sup>3</sup> J <sub>H5,H6</sub> =4,83 Hz, <sup>3</sup> J <sub>H5,H4</sub> =7,89 Hz, 1H, Py(5)-H), 7,17-7,20 (dd, <sup>4</sup> J <sub>H4,H6</sub> =1,38 Hz, <sup>3</sup> J <sub>H4,H5</sub> =7,88 Hz, 1H, Py(4)-H), 7,37-7,43 (m, 2H), 7,49-7,51 (m, 1H), 7,60-7,62 (m, 1H), 7,72-7,73 (d, <sup>3</sup> J <sub>H6,H5</sub> =4,02 Hz, 1H, Py(6)-H), 8,34 (s, 1H, NH), 10,52 (s, 1H, N'H), 10,97 (s, 1H, OH)		
<sup>13</sup> C-NMR $\delta$ (ppm) (101 MHz, CDCl <sub>3</sub> )	74,68 (Benzyl-CH <sub>2</sub> ), 119,34, 122,78, 127,22, 129,29, 130,19, 131,32, 133,14, 133,37, 136,92, 141,08, 142,16, 155,83 (C=O)		
C <sub>13</sub> H <sub>12</sub> ClN <sub>3</sub> O <sub>3</sub>	(293,71)		
Berechnet (%)	C 53,16	H 4,12	N 13,31
Gefunden (%)	C 52,96	H 4,21	N 14,19

*N*-((4-Chlorbenzyl)oxy)-*N'*-(3-hydroxypyridin-2-yl)harnstoff (**1c**)

Hergestellt aus 0,110 g 3-Hydroxy-2-aminopyridin (1 mmol) und 0,323 g (1 mmol) 4-Nitrophenyl ((4-chlorbenzyl)oxy)carbammat (**2b**, Herstellung gemäß **AAV1**) nach **AAV2**.

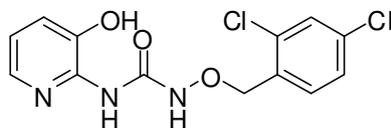
Ausbeute	61% weiß-amorphes Pulver		
Schmelzpunkt (°C)	142,5		
IR $\nu$ (cm <sup>-1</sup> )	3308 (s)(NH), 1686/1664 (C=O)		
<sup>1</sup> H-NMR $\delta$ (ppm) (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> )	4,89 (s, 2H, Benzyl-CH <sub>2</sub> ), 6,93-6,96 (dd, <sup>3</sup> J <sub>H5,H6</sub> =4,83 Hz, <sup>3</sup> J <sub>H5,H4</sub> =7,88 Hz, 1H, Py(5)-H), 7,16-7,18 (d, <sup>3</sup> J <sub>H4,H5</sub> =7,63 Hz, 1H, Py(4)-H), 7,36-7,55 (m, 4H), 7,71-7,72 (d, <sup>3</sup> J <sub>H6,H5</sub> =4,07 Hz, 1H, Py(5)-H), 8,26 (s, 1H, NH), 10,47 (s, 1H, N'H), 10,93 (s, 1H, OH)		
<sup>13</sup> C-NMR $\delta$ (ppm) (101 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> )	79,34 (Benzyl-CH <sub>2</sub> ), 121,85, 125,31, 130,79, 139,96, 133,18, 133,37, 135,56, 137,66, 139,47, 143,90, 144,63, 158,36 (C=O)		
C <sub>13</sub> H <sub>12</sub> ClN <sub>3</sub> O <sub>3</sub>	(293,71)		
Berechnet (%)	C 53,16	H 4,12	N 14,31
Gefunden (%)	C 53,03	H 4,24	N 14,17

*N*-((2,3-Dichlorbenzyl)oxy)-*N'*-(3-hydroxypyridin-2-yl)harnstoff (**1d**)



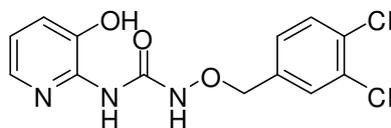
Hergestellt aus 0,110 g 3-Hydroxy-2-aminopyridin (1 mmol) und 0,357 g (1 mmol) 4-Nitrophenyl ((2,3-dichlorbenzyl)oxy)carbammat (**2d**, Herstellung gemäß **AAV1**) nach **AAV3**.

Ausbeute	57% hellgelbe Kristalle		
Schmelzpunkt (°C)	171,0		
IR $\nu$ (cm <sup>-1</sup> )	3386 (NH), 1669/1656 (C=O)		
<sup>1</sup> H-NMR $\delta$ (ppm)	5,06 (s, 2H, Benzyl-CH <sub>2</sub> ), 6,77-6,80 (dd, <sup>3</sup> J <sub>H<sub>5</sub>,H<sub>6</sub></sub> =4,91 Hz, (500 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) <sup>3</sup> J <sub>H<sub>5</sub>,H<sub>4</sub></sub> =6,83 Hz, 1H, Py(5)-H), 6,94-6,96 (dd, <sup>4</sup> J <sub>H<sub>4</sub>,H<sub>6</sub></sub> =1,22 Hz, <sup>3</sup> J <sub>H<sub>4</sub>,H<sub>5</sub></sub> =7,81 Hz, 1H, Py(4)-H), 7,39-7,43 (t, <i>J</i> =7,84 Hz, 1H), 7,44-7,45 (d, <i>J</i> =3,81 Hz, 1H), 7,59-7,61 (dd, <sup>4</sup> J <sub>H<sub>6</sub>,H<sub>4</sub></sub> =1,29 Hz, <sup>3</sup> J <sub>H<sub>6</sub>,H<sub>5</sub></sub> =7,68 Hz, 1H, Py(6)-H), 7,64-7,66 (dd, <i>J</i> =1,40 Hz, 8,30 Hz, 1H), 8,31 (s, 1H, NH), 10,98 (s, 1H, N'H), 11,33 (s, 1H, OH)		
<sup>13</sup> C-NMR $\delta$ (ppm)	74,76 (Benzyl-CH <sub>2</sub> ), 118,71, 120,99, 128,11, 129,43, (125 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) 130,29, 130,88, 131,76, 136,32, 142,60, 145,66, 155,56, 155,68 (C=O)		
C <sub>13</sub> H <sub>11</sub> Cl <sub>2</sub> N <sub>3</sub> O <sub>3</sub>	(328,15)		
Berechnet (%)	C 47,58	H 3,38	N 12,61
Gefunden (%)	C 47,37	H 3,25	N 12,75

*N*-((2,4-Dichlorbenzyl)oxy)-*N'*-(3-hydroxypyridin-2-yl)harnstoff (**1e**)

Hergestellt aus 0,110 g 3-Hydroxy-2-aminopyridin (1 mmol) und 0,357 g (1 mmol) 4-Nitrophenyl ((2,4-dichlorbenzyl)oxy)carbamate (**2d**, Herstellung gemäß **AAV1**) nach **AAV3**.

Ausbeute	59% hellgelbes Pulver		
Schmelzpunkt (°C)	150,1		
IR $\nu$ (cm <sup>-1</sup> )	3154 (NH), 1692 (OH)		
<sup>1</sup> H-NMR $\delta$ (ppm)	4,99 (s, 2H, Benzyl-CH <sub>2</sub> ), 6,95-6,97 (dd, <sup>3</sup> J <sub>H<sub>5</sub>,H<sub>6</sub></sub> =4,87 Hz, (500 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) <sup>3</sup> J <sub>H<sub>5</sub>,H<sub>4</sub></sub> =7,86 Hz, 1H, Py(5)-H), 7,18-7,19 (dd, <sup>4</sup> J <sub>H<sub>4</sub>,H<sub>6</sub></sub> =1,40 Hz, <sup>3</sup> J <sub>H<sub>4</sub>,H<sub>5</sub></sub> =7,89 Hz, 1H, Py(4)-H), 7,48-7,50 (dd, <i>J</i> =2,06, 8,26 Hz, 1H), 7,63-7,64 (d, <i>J</i> =8,27 Hz, 1H), 7,67-7,67 (d, <i>J</i> =2,40 Hz, 1H), 7,72-7,72 (d, <sup>3</sup> J <sub>H<sub>6</sub>,H<sub>5</sub></sub> =4,80 Hz, 1H, Py(6)-H), 8,36 (s, 1H, NH), 10,49 (s, 1H, N'H), 10,95 (s, 1H, OH)		
<sup>13</sup> C-NMR $\delta$ (ppm)	73,91 (Benzyl-CH <sub>2</sub> ), 115,87, 119,34, 122,68, 127,34, (125 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) 128,34, 128,74, 132,59, 134,10, 136,84, 141,02, 142,20, 155,79 (C=O)		
C <sub>13</sub> H <sub>11</sub> Cl <sub>2</sub> N <sub>3</sub> O <sub>3</sub>	(328,15)		
Berechnet (%)	C 47,58	H 3,38	N 12,81
Gefunden (%)	C 47,40	H 3,32	N 12,66

*N*-((3,4-Dichlorbenzyl)oxy)-*N'*-(3-hydroxypyridin-2-yl)harnstoff (**1f**)

Hergestellt aus 0,110 g 3-Hydroxy-2-aminopyridin (1 mmol) und 0,357 g (1 mmol) 4-Nitrophenyl ((3,4-dichlorbenzyl)oxy)carbamate (**2d**, Herstellung gemäß **AAV1**) nach **AAV2**.

Ausbeute 69% hellgraues Pulver

Schmelzpunkt (°C) 145,6

IR  $\nu$  (cm<sup>-1</sup>) 3323 (NH), 1678/1652 (C=O)

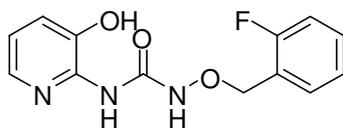
<sup>1</sup>H-NMR  $\delta$  (ppm) 4,90 (s, 2H, Benzyl-CH<sub>2</sub>), 6,94-6,97 (dd, <sup>3</sup>J<sub>H5,H6</sub>=4,83 Hz, (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) <sup>3</sup>J<sub>H5,H4</sub>=7,87 Hz, 1H, Py(5)-H), 7,17-7,19 (dd, *J*=1,52, 4,80 Hz, 1H), 7,44-7,47 (dd, <sup>4</sup>J<sub>H4,H6</sub>=1,78 Hz, <sup>3</sup>J<sub>H4,H5</sub>=8,14 Hz, 1H, Py(4)-H), 7,65-7,67 (d, *J*=8,14 Hz, 1H), 7,72-7,74 (dd, <sup>4</sup>J<sub>H6,H4</sub>=1,79 Hz, <sup>3</sup>J<sub>H6,H5</sub>=4,84 Hz, 1H, Py(6)-H), 7,75-7,75 (d, *J*=1,78 Hz, 1H), 8,38 (s, 1H, NH), 10,47 (s, 1H, N'H), 10,95 (s, 1H, OH)

<sup>13</sup>C-NMR  $\delta$  (ppm) 81,60 (Benzyl-CH<sub>2</sub>), 125,01, 128,36, 134,64, 136,17, (125 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) 136,35, 136,42, 136,61, 142,49, 142,97, 146,84, 147,90, 161,49 (C=O)

C<sub>13</sub>H<sub>11</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub> (328,15)

Berechnet (%) C 47,58 H 3,38 N 12,81

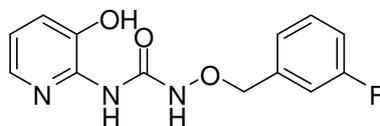
Gefunden (%) C 47,62 H 3,49 N 12,70

*N*-((2-Fluorbenzyl)oxy)-*N'*-(3-hydroxypyridin-2-yl)harnstoff (**1g**)

Hergestellt aus 0,110 g 3-Hydroxy-2-aminopyridin (1 mmol) und 0,306 g (1 mmol) 4-Nitrophenyl ((2-fluorbenzyl)oxy)carbammat (**2g**, Herstellung gemäß **AAV1**) nach **AAV2**.

Ausbeute	56% beiges Pulver		
Schmelzpunkt (°C)	149,9		
IR $\nu$ (cm <sup>-1</sup> )	3348 (NH), 3057, 1664 (C=O)		
<sup>1</sup> H-NMR $\delta$ (ppm)	4,96 (s, 2H, Benzyl-CH <sub>2</sub> ), 6,93-6,96 (dd, <sup>3</sup> J <sub>H<sub>5</sub>,H<sub>6</sub></sub> =4,86 Hz, (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) <sup>3</sup> J <sub>H<sub>5</sub>,H<sub>4</sub></sub> =7,89 Hz, 1H, Py(5)-H), 7,17-7,19 (dd, <sup>4</sup> J <sub>H<sub>4</sub>,H<sub>6</sub></sub> =1,49 Hz, <sup>3</sup> J <sub>H<sub>4</sub>,H<sub>5</sub></sub> =7,89 Hz, 1H, Py(4)-H), 7,21-7,26 (m, 2H), 7,41-7,47 (ddt, <sup>4</sup> J <sub>H,H</sub> =1,80 Hz, <sup>4</sup> J <sub>H,F</sub> =5,84 Hz, <sup>3</sup> J <sub>H,H</sub> =7,55 Hz, 1H), 7,53-7,57 (dt, <sup>4</sup> J <sub>H,H</sub> =1,72 Hz, <sup>3</sup> J <sub>C,F</sub> =7,85 Hz, 1H), 7,70-7,72 (dd, <sup>4</sup> J <sub>H<sub>6</sub>,H<sub>4</sub></sub> =1,35 Hz, <sup>3</sup> J <sub>H<sub>6</sub>,H<sub>5</sub></sub> =4,82 Hz, 1H, Py(6)-H), 8,29 (s, 1H, N'H), 10,53 (s, 1H, NH), 10,94 (s, 1H, OH)		
<sup>13</sup> C-NMR $\delta$ (ppm)	71,14 (Benzyl-CH <sub>2</sub> ), 115,18-115,34 (d, <sup>2</sup> J <sub>C,F</sub> =21,15 Hz, 1C, (125 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) C(3)-F), 119,33, 122,61-122,73 (d, <sup>2</sup> J <sub>C,F</sub> =14,65 Hz, 1C, C(1)-F), 124,33-124,36 (d, <sup>4</sup> J <sub>C,F</sub> =3,31 Hz, 1C, C(5)-F), 130,75-130,82 (d, <sup>3</sup> J <sub>C,F</sub> =8,57 Hz, 1C, C(4)-F), 131,82-131,89 (d, <sup>3</sup> J <sub>C,F</sub> =4,15 Hz, 1C, C(5)-F), 136,82, 141,10, 142,05, 155,71, 159,78 (C=O), 161,74 (C-F)		
C <sub>13</sub> H <sub>12</sub> FN <sub>3</sub> O <sub>3</sub>	(277,25)		
Berechnet (%)	C 56,32	H 4,36	N 15,16
Gefunden (%)	C 56,03	H 4,54	N 14,80

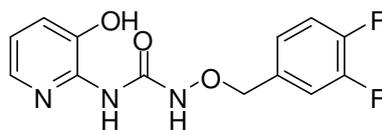
*N*-((3-Fluorbenzyl)oxy)-*N'*-(3-hydroxypyridin-2-yl)harnstoff (**1h**)



Hergestellt aus 0,110 g 3-Hydroxy-2-aminopyridin (1 mmol) und 0,306 g (1 mmol) 4-Nitrophenyl ((3-fluorbenzyl)oxy)carbamat (**2h**, Herstellung gemäß **AAV1**) nach **AAV2**.

Ausbeute	59% hellgraues Pulver		
Schmelzpunkt	135,2		
IR $\nu$ (cm <sup>-1</sup> )	3392 (NH), 3076 (OH), 1660 (C=O)		
<sup>1</sup> H-NMR $\delta$ (ppm)	4,91 (s, 2H, Benzyl-CH <sub>2</sub> ), 6,93-6,96 (dd, <sup>3</sup> J <sub>H<sub>5</sub>,H<sub>6</sub></sub> =4,83 Hz, (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) <sup>3</sup> J <sub>H<sub>5</sub>,H<sub>4</sub></sub> =7,89 Hz, 1H, Py(5)-H), 7,16-7,21 (m, 2H), 7,27-7,32 (m, 2H), 7,41-7,46 (m, 1H), 7,70-7,72 (dd, <sup>4</sup> J <sub>H<sub>6</sub>,H<sub>4</sub></sub> =1,27 Hz, <sup>3</sup> J <sub>H<sub>6</sub>,H<sub>5</sub></sub> =4,83 Hz, 1H, Py(6)-H), 8,32 (s, 1H, NH), 10,50 (s, 1H, N'H), 10,95 (s, 1H, OH)		
<sup>13</sup> C-NMR $\delta$ (ppm)	76,68 (Benzyl-CH <sub>2</sub> ), 114,85-115,18 (d, <sup>2</sup> J <sub>C,F</sub> =32,41 Hz, 1C, (101 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) C(2)-F), 115,06-115,39 (d, <sup>2</sup> J <sub>C,F</sub> =33,07 Hz, 1C, C(4)-F), 119,24, 122,64, 124,62-124,65 (d, <sup>4</sup> J <sub>C,F</sub> =2,71 Hz, 1C, C(6)-F), 130,25-130,33 (d, <sup>3</sup> J <sub>C,F</sub> =8,31 Hz, 1C, C(5)-F), 136,80, 138,87-138,94 (d, <sup>3</sup> J <sub>C,F</sub> =7,38 Hz, 1C, C(1)-F), 141,22, 155,72, 160,85 (C=O), 163,27 (C-F)		
C <sub>13</sub> H <sub>12</sub> FN <sub>3</sub> O <sub>3</sub>	(277,26)		
Berechnet (%)	C 56,32	H 4,36	N 15,16
Gefunden (%)	C 56,44	H 4,49	N 15,12

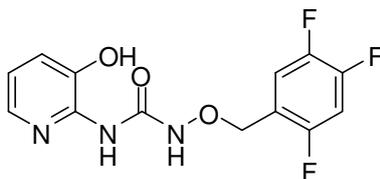
*N*-((3,4-Difluorbenzyl)oxy)-*N'*-(3-hydroxypyridin-2-yl)harnstoff (**1i**)



Hergestellt aus 0,110 g 3-Hydroxy-2-aminopyridin (1 mmol) und 0,324 g (1 mmol) 4-Nitrophenyl ((3,4-difluorbenzyl)oxy)carbammat (**2i**, Herstellung gemäß **AAV1**) nach **AAV2**.

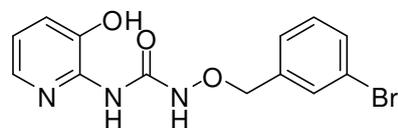
Ausbeute	72% grau-weißes Pulver		
Schmelzpunkt (°C)	147,2		
IR $\nu$ (cm <sup>-1</sup> )	3410 (NH), 1678/1652 (C=O)		
<sup>1</sup> H-NMR $\delta$ (ppm)	4,88 (d, $J=20,63$ Hz, 2H, BenzylCH <sub>2</sub> ), 6,94-6,97 (dd, (500 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) $^3J_{H_5,H_6}=4,87$ Hz, $^3J_{H_5,H_4}=7,85$ Hz, 1H, Py(5)-H), 7,17-7,19 (dd, $^4J_{H_4,H_6}=1,29$ Hz, $^3J_{H_4,H_5}=7,88$ Hz, 1H, Py(4)-H), 7,30-7,32 (dd, $^4J_{H,F}=5,23$ , $^3J_{H,H}=7,06$ Hz, 1H), 7,42-7,48 (td, $^4J_{H,F}=8,43$ Hz, $^3J_{H,F}=10,79$ Hz, 1H), 7,54-7,59 (ddd, $^4J_{H,H}=1,76$ Hz, $^3J_{H,H}=7,97$ Hz, $^4J_{H,F}=11,24$ Hz, 1H), 7,72-7,73 (d, $^3J_{H_6,H_5}=4,75$ Hz, 1H, Py(6)-H), 8,35 (s, 1H, NH), 10,50 (1H, s, N'H), 10,94 (s, 1H, OH)		
<sup>13</sup> C-NMR $\delta$ (ppm)	76,57 (BenzylCH <sub>2</sub> ), 117,66-117,80 (d, $^2J_{C,F}=17,12$ Hz, 1C), (125 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) 118,20-118,33 (d, $^2J_{C,F}=16,93$ Hz, 1C C(5)-F), 119,72, 123,05, 126,15-126,23 (dd, $^4J_{C,F}=3,16$ Hz, $^3J_{C,F}=6,17$ Hz, 1C, C(6)-F), 134,28-134,32 (d, $^4J_{C,F}=4,70$ Hz, 1C, C(1)-F), 137,19, 141,59, 148,59, 148,68 (C(4)-F), 150,53-150,71 (m, 1C, C(3)-F), 156,20 (C=O)		
C <sub>13</sub> H <sub>11</sub> F <sub>2</sub> N <sub>3</sub> O <sub>3</sub>	(295,24)		
Berechnet (%)	C 52,89	H 3,76	N 14,23
Gefunden (%)	C 52,72	H 3,65	N 14,19

*N*-(3-Hydroxypyridin-2-yl)-*N'*-((2,4,5-trifluorbenzyl)oxy)harnstoff (**1j**)



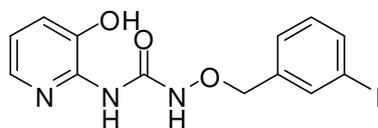
Hergestellt aus 0,110 g 3-Hydroxy-2-aminopyridin (1 mmol) und 0,306 g (1 mmol) 4-Nitrophenyl ((2,4,5-trifluorbenzyl)oxy)carbamat (**2j**, Herstellung gemäß **AAV1**) nach **AAV3**.

Ausbeute	55% leicht gelbe Kristalle		
Schmelzpunkt (°C)	150,9		
IR $\nu$ (cm <sup>-1</sup> )	3398 (NH), 3075 (OH), 1663 (C=O)		
<sup>1</sup> H-NMR $\delta$ (ppm)	4,92 (s, 2H, Benzyl-CH <sub>2</sub> ), 6,95-6,98 (dd, <sup>3</sup> J <sub>H5,H6</sub> =4,85 Hz, (500 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) <sup>3</sup> J <sub>H5,H4</sub> =7,87 Hz, 1H, Py(5)-H), 7,18-7,19 (dd, <sup>4</sup> J <sub>H4,H6</sub> =1,32 Hz, <sup>3</sup> J <sub>H4,H5</sub> =7,88 Hz, 1H, Py(4)-H), 7,56-7,61 (dt, <sup>4</sup> J <sub>H,F</sub> =6,74 Hz, <sup>3</sup> J <sub>H,F</sub> =10,20 Hz, <sup>3</sup> J <sub>H,F</sub> =9,84 Hz, 1H), 7,69-7,75 (m, 2H), 8,36 (s, 1H, NH), 10,45 (s, 1H, N'H), 10,91 (s, 1H, OH)		
<sup>13</sup> C-NMR $\delta$ (ppm)	70,09 (Benzyl-CH <sub>2</sub> ), 105,76-106,15 (dd, <sup>2</sup> J <sub>C,F</sub> =21,31 Hz, (125 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) <sup>2</sup> J <sub>C,F</sub> =28,29 Hz, 1C, C(3)-F), 119,43-119,63 (dd, <sup>3</sup> J <sub>C,F</sub> =5,46 Hz, <sup>2</sup> J <sub>C,F</sub> =19,45 Hz, C(6)-F), 120,04-120,21 (d, <sup>4</sup> J <sub>C,F</sub> =3,90 Hz, 1C, C(1)-F), 122,72, 136,27, 136,89, 141,04, 142,41 (m, 1C, C(5)-F), 144,91 (m, 1C, C(4)-F), 145,56, 155,85 (m, 1C, C(2)-F), 156,66 (C=O)		
C <sub>13</sub> H <sub>10</sub> F <sub>3</sub> N <sub>3</sub> O <sub>3</sub>	(313,23)		
Berechnet (%)	C 49,85	H 3,22	N 13,42
Gefunden (%)	C 49,66	H 2,99	N 13,13

*N*-((3-Brombenzyl)oxy)-*N'*-(3-hydroxypyridin-2-yl)harnstoff (**1k**)

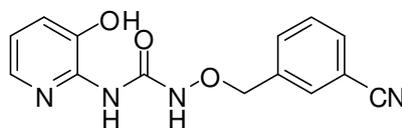
Hergestellt aus 0,110 g 3-Hydroxy-2-aminopyridin (1 mmol) und 0,367 g (1 mmol) 4-Nitrophenyl ((3-brombenzyl)oxy)carbamat (**2k**, Herstellung gemäß **AAV1**) nach **AAV2**.

Ausbeute	60% grüliches Pulver		
Schmelzpunkt (°C)	145,4		
IR $\nu$ (cm <sup>-1</sup> )	3421 (NH), 3056, 1687/1666 (C=O)		
<sup>1</sup> H-NMR $\delta$ (ppm)	4,90 (s, 2H, Benzyl-CH <sub>2</sub> ), 6,93-6,97 (dd, <sup>3</sup> J <sub>H5,H6</sub> =4,84 Hz, (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) <sup>3</sup> J <sub>H5,H4</sub> =7,89 Hz, 1H, Py(5)-H) 7,17-7,19 (dd, <sup>4</sup> J <sub>H4,H6</sub> =1,53 Hz, <sup>3</sup> J <sub>H4,H5</sub> =7,89 Hz, 1H, Py(4)-H), 7,34-7,38 (t, <i>J</i> =7,63 Hz, 1H), 7,45-7,47 (d, <i>J</i> =7,62 Hz, 1H), 7,54-7,57 (ddd, <i>J</i> =0,97, 1,70, 7,89 Hz, 1H), 7,68-7,69 (t, <i>J</i> =1,79 Hz, 1H), 7,71-7,73 (dd, <sup>4</sup> J <sub>H6,H4</sub> =1,53 Hz, <sup>3</sup> J <sub>H6,H5</sub> =4,84 Hz, 1H, Py(6)-H), 8,35 (s, 1H, NH), 10,49 (s, 1H, N'H), 10,96 (s, 1H, OH)		
<sup>13</sup> C-NMR $\delta$ (ppm)	76,99 (Benzyl-CH <sub>2</sub> ), 119,67, 121,95, 123,03, 128,11, (101 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) 130,90, 131,42, 131,79, 137,20, 139,21, 141,61, 145,57, 156,14 (C=O)		
C <sub>13</sub> H <sub>12</sub> BrN <sub>3</sub> O <sub>3</sub>	(338,16)		
Berechnet (%)	C 46,17	H 3,58	N 12,43
Gefunden (%)	C 46,15	H 3,48	N 12,39

*N*-(3-Hydroxypyridin-2-yl)-*N'*-((3-iodbenzyl)oxy)harnstoff (**11**)

Hergestellt aus 0,110 g 3-Hydroxy-2-aminopyridin (1 mmol) und 0,414 g (1 mmol) 4-Nitrophenyl ((3-iodbenzyl)oxy)carbamat (**21**, Herstellung gemäß **AAV1**) nach **AAV2**.

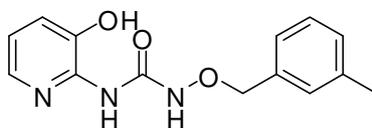
Ausbeute	64% hellgelbes Pulver		
Schmelzpunkt (°C)	140,3		
IR $\nu$ (cm <sup>-1</sup> )	3418 (NH), 3045, 1689/1666 (C=O)		
<sup>1</sup> H-NMR $\delta$ (ppm)	4,86 (s, 2H, Benzyl-CH <sub>2</sub> ), 6,93-6,96 (dd, <sup>3</sup> J <sub>H5,H6</sub> =4,83 Hz, (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) <sup>3</sup> J <sub>H5,H4</sub> =7,87 Hz, 1H, Py(5)-H), 7,17-7,19 (dd, <sup>4</sup> J <sub>H4,H6</sub> =1,52 Hz, <sup>3</sup> J <sub>H4,H5</sub> =7,88 Hz, 1H, Py(4)-H), 7,20-7,22 (d, <i>J</i> =7,88 Hz, 1H), 7,46-7,48 (d, <i>J</i> =7,63 Hz, 1H), 7,71-7,73 (d, <sup>3</sup> J <sub>H6,H5</sub> =6,35 Hz, 1H, Py(6)-H), 7,84 (s, 1H), 8,33 (s, 1H, N'H), 10,50 (s, 1H, NH), 10,96 (s, 1H, OH)		
<sup>13</sup> C-NMR $\delta$ (ppm)	76,96 (Benzyl-CH <sub>2</sub> ), 95,08 (C-I), 119,65, 123,04, 128,52, (101 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) 130,89, 137,21, 137,26, 137,64, 139,04, 141,61, 142,52, 156,12 (C=O)		
C <sub>13</sub> H <sub>12</sub> N <sub>3</sub> O <sub>3</sub>	(383,16)		
Berechnet (%)	C 40,54	H 3,14	N 10,91
Gefunden (%)	C 40,55	H 3,31	N 11,11

*N*-((3-Cyanobenzyl)oxy)-*N'*-(3-hydroxypyridin-2-yl)harnstoff (**1m**)

Hergestellt aus 0,110 g 3-Hydroxy-2-aminopyridin (1 mmol) und 0,313 g (1 mmol) 4-Nitrophenyl ((3-cyanobenzyl)oxy)carbamat (**2m**, Herstellung gemäß **AAV1**) nach **AAV3**.

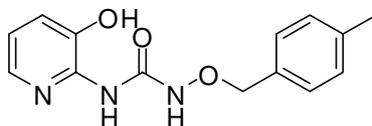
Ausbeute	58% weißes Pulver		
Schmelzpunkt (°C)	143,5		
IR $\nu$ (cm <sup>-1</sup> )	3423 (NH), 2231 (CN), 1679/1655 (C=O)		
<sup>1</sup> H-NMR $\delta$ (ppm)	4,96 (s, 2H, Benzyl-CH <sub>2</sub> ), 6,94-6,97 (dd, <sup>3</sup> J <sub>H5,H6</sub> =4,83 Hz, (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) <sup>3</sup> J <sub>H5,H4</sub> =7,88 Hz, 1H, Py(5)-H), 7,17-7,19 (dd, <sup>4</sup> J <sub>H4,H6</sub> =1,52 Hz, <sup>3</sup> J <sub>H4,H5</sub> =7,88 Hz, 1H, Py(4)-H), 7,59-7,63 (t, <i>J</i> =7,63 Hz, 1H), 7,72-7,74 (dd, <sup>4</sup> J <sub>H6,H4</sub> =1,27 Hz, <sup>3</sup> J <sub>H6,H5</sub> =4,83 Hz, 1H, Py(6)-H), 7,79-7,84 (m, 2H), 7,95 (s, 1H), 8,40 (s, 1H, NH), 10,46 (s, 1H, N'H), 10,94 (s, 1H, OH)		
<sup>13</sup> C-NMR $\delta$ (ppm)	76,71 (Benzyl-CH <sub>2</sub> ), 111,70, 119,03 (CN), 119,79, 123,11, (101 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) 129,95, 132,32, 132,62, 133,92, 137,25, 138,20, 141,55, 142,73, 156,27 (C=O)		
C <sub>14</sub> H <sub>12</sub> N <sub>4</sub> O <sub>3</sub>	(284,28)		
Berechnet (%)	C 59,15	H 4,25	N 19,71
Gefunden (%)	C 59,01	H 4,36	N 19,56

*N*-(3-Hydroxypyridin-2-yl)-*N'*-((3-methylbenzyl)oxy)harnstoff (**1n**)



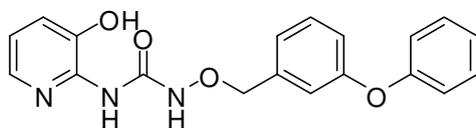
Hergestellt aus 0,110 g 3-Hydroxy-2-aminopyridin (1 mmol) und 0,302 g (1 mmol) 4-Nitrophenyl ((3-methylbenzyl)oxy)carbamate (**2n**, Herstellung gemäß **AAV1**) nach **AAV2**.

Ausbeute	65% hellgraues Pulver		
Schmelzpunkt (°C)	133,0		
IR $\nu$ (cm <sup>-1</sup> )	3424 (NH), 1674/1652 (C=O)		
<sup>1</sup> H-NMR $\delta$ (ppm) (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> )	2,31 (s, 3H, CH <sub>3</sub> ), 4,85 (s, 2H, Benzyl-CH <sub>2</sub> ), 6,92-6,95 (dd, <sup>3</sup> J <sub>H5,H6</sub> =4,83 Hz, <sup>3</sup> J <sub>H5,H4</sub> =7,88 Hz, 1H, Py(5)-H), 7,15-7,18 (m, 2H), 7,22-7,29 (m, 3H), 7,69-7,71 (dd, <sup>4</sup> J <sub>H6,H4</sub> =1,27 Hz, <sup>3</sup> J <sub>H6,H5</sub> =4,83 Hz, 1H, Py(6)-H), 8,26 (s, 1H, N'H), 10,54 (s, 1H, NH), 10,93 (s, 1H, OH)		
<sup>13</sup> C-NMR $\delta$ (ppm) (101 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> )	21,29 (CH <sub>3</sub> ), 78,05 (Benzyl-CH <sub>2</sub> ), 119,53, 122,97, 126,36, 128,62, 129,28, 129,89, 136,16, 137,18, 137,87, 141,66, 142,35, 156,01 (C=O)		
C <sub>14</sub> H <sub>15</sub> N <sub>3</sub> O <sub>3</sub>	(273,29)		
Berechnet (%)	C 61,53	H 5,53	N 15,38
Gefunden (%)	C 61,41	H 5,70	N 15,38

*N*-(3-Hydroxypyridin-2-yl)-*N'*-((4-methylbenzyl)oxy)harnstoff (**1o**)

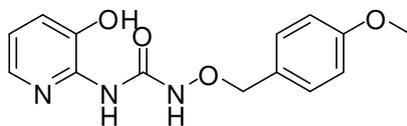
Hergestellt aus 0,110 g 3-Hydroxy-2-aminopyridin (1 mmol) und 0,302 g (1 mmol) 4-Nitrophenyl ((4-methylbenzyl)oxy)carbamat (**2o**, Herstellung gemäß **AAV1**) nach **AAV2**.

Ausbeute	55% hellgraues Pulver		
Schmelzpunkt (°C)	143,7		
IR $\nu$ (cm <sup>-1</sup> )	3306 NH, 1679/1654 (C=O)		
<sup>1</sup> H-NMR $\delta$ (ppm)	2,31 (s, 3H, CH <sub>3</sub> ), 4,84 (s, 2H, Benzyl-CH <sub>2</sub> ), 6,92-6,95 (dd, (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) <sup>3</sup> J <sub>H<sub>5</sub>,H<sub>6</sub></sub> =4,83 Hz, <sup>3</sup> J <sub>H<sub>5</sub>,H<sub>4</sub></sub> =7,89 Hz, 1H, Py(5)-H), 7,16-7,17 (dd, <sup>4</sup> J <sub>H<sub>4</sub>,H<sub>6</sub></sub> =1,27 Hz, <sup>3</sup> J <sub>H<sub>4</sub>,H<sub>5</sub></sub> =7,88 Hz, 1H, Py(4)-H), 7,19-7,21 (d, <i>J</i> =8,14 Hz, 2H), 7,32-7,34 (d, <i>J</i> =7,88 Hz, 2H), 7,69-7,71 (dd, <sup>4</sup> J <sub>H<sub>6</sub>,H<sub>4</sub></sub> =1,27 Hz, <sup>3</sup> J <sub>H<sub>6</sub>,H<sub>5</sub></sub> =4,83 Hz, 1H, Py(6)-H), 8,25 (s, 1H, N'H), 10,56 (s, 1H, NH), 10,93 (s, 1H, OH)		
<sup>13</sup> C-NMR $\delta$ (ppm)	21,18 (CH <sub>3</sub> ), 77,89 (Benzyl-CH <sub>2</sub> ), 119,51, 122,97, 129,09, (101 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) 129,27 (s, 2C), 129,41 (s, 2C), 133,23, 137,19, 138,01, 141,67, 156,01 (C=O)		
C <sub>14</sub> H <sub>15</sub> N <sub>3</sub> O <sub>3</sub>	(273,29)		
Berechnet (%)	C 61,53	H 5,53	N 15,38
Gefunden (%)	C 61,41	H 5,70	N 15,38

*N*-(3-hydroxypyridin-2-yl)-*N'*-((3-phenoxybenzyl)oxy)harnstoff (**1p**)

Hergestellt aus 0,110 g 3-Hydroxy-2-aminopyridin (1 mmol) und 0,302 g (1 mmol) 4-Nitrophenyl ((3-phenoxybenzyl)oxy)carbamat (**2p**, Herstellung gemäß **AAV1**) nach **AAV2**.

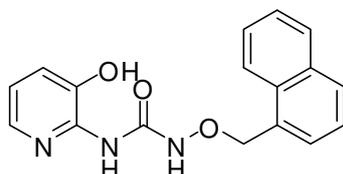
Ausbeute	60% hellgelbes Pulver		
Schmelzpunkt (°C)	133,0		
IR $\nu$ (cm <sup>-1</sup> )	3426 (NH), 3305 (NH), 1697/1658 (C=O)		
<sup>1</sup> H-NMR $\delta$ (ppm)	4,87 (s, 2H, Benzyl-CH <sub>2</sub> ), 6,92-6,96 (dd, <sup>3</sup> J <sub>H5,H6</sub> =4,83 Hz, (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) <sup>3</sup> J <sub>H5,H4</sub> =7,88 Hz, 1H, Py(5)-H), 6,99-7,01 (m, 3H), 7,09-7,23 (m, 4H), 7,34-7,43 (m, 3H), 7,69-7,71 (dd, <sup>4</sup> J <sub>H6,H4</sub> =1,27 Hz, <sup>3</sup> J <sub>H6,H5</sub> =4,83 Hz, 1H, Py(6)-H), 8,26 (s, 1H, N'H), 10,57 (s, 1H, NH), 10,96 (s, 1H, OH)		
<sup>13</sup> C-NMR $\delta$ (ppm)	77,43 (Benzyl-CH <sub>2</sub> ), 118,89, 118,99 (s, 2C), 119,21, (101 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) 119,57, 122,99, 123,87, 124,25, 130,41 (s, 2C), 137,13, 138,57, 141,65, 142,41, 156,03 (C=O), 156,91, 157,01		
C <sub>19</sub> H <sub>17</sub> N <sub>3</sub> O <sub>4</sub>	(351,37)		
Berechnet (%)	C 64,95	H 4,88	N 11,96
Gefunden (%)	C 64,98	H 5,01	N 11,93

*N*-(3-Hydroxypyridin-2-yl)-*N'*-((4-methoxybenzyl)oxy)harnstoff (**1q**)

Hergestellt aus 0,110 g 3-Hydroxy-2-aminopyridin (1 mmol) und 0,318 g (1 mmol) 4-Nitrophenyl ((4-methoxybenzyl)oxy)carbamate (**2q**, Herstellung gemäß **AAV1**) nach **AAV3**.

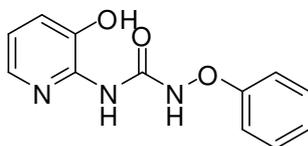
Ausbeute	53% hellgelbes Pulver		
Schmelzpunkt (°C)	156,5		
IR $\nu$ (cm <sup>-1</sup> )	3383 (NH), 1683/1665 (C=O)		
<sup>1</sup> H-NMR $\delta$ (ppm)	3,76 (s, 3H, CH <sub>3</sub> ), 4,81 (s, 2H, Benzyl-CH <sub>2</sub> ), 6,91-6,98 (m, (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) 3H), 7,16-7,18 (dd, <sup>4</sup> J <sub>H4,H6</sub> =1,27 Hz, <sup>3</sup> J <sub>H4,H5</sub> =7,88 Hz, 1H, Py(4)-H), 7,36-7,39 (d, 2H), 7,70-7,71 (d, <sup>3</sup> J <sub>H6,H5</sub> =3,81 Hz, 1H, Py(6)-H), 8,23 (s, 1H, N'H), 10,62 (s, 1H, NH), 10,90 (s, 1H, OH)		
<sup>13</sup> C-NMR $\delta$ (ppm)	55,46 (CH <sub>3</sub> ), 77,70 (Benzyl-CH <sub>2</sub> ), 114,08 (s, 2C), 119,50, (101 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) 122,99, 128,14, 131,04, 131,13 (s, 2C), 137,17, 141,68, 142,31, 156,01 (C=O), 159,75		
C <sub>14</sub> H <sub>15</sub> N <sub>3</sub> O <sub>4</sub>	(289,29)		
Berechnet (%)	C 58,13	H 5,23	N 14,53
Gefunden (%)	C 58,08	H 5,51	N 14,25

*N*-(3-Hydroxypyridin-2-yl)-*N'*-(naphthalen-1-ylmethoxy)harnstoff (**1r**)



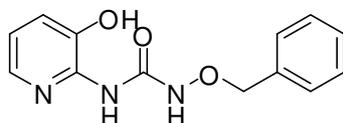
Hergestellt aus 0,110 g 3-Hydroxy-2-aminopyridin (1 mmol) und 0,338 g (1 mmol) 4-Nitrophenyl ((1-naphthylmethyl)oxy)carbammat (**2r**, Herstellung gemäß **AAV1**) nach **AAV2**.

Ausbeute	53% hellgraues Pulver		
Schmelzpunkt (°C)	150,2		
IR $\nu$ (cm <sup>-1</sup> )	3359 (NH), 1674 / 1655 (C=O)		
<sup>1</sup> H-NMR $\delta$ (ppm)	5,37 (s, 2H, Benzyl-CH <sub>2</sub> ), 6,91-6,94 (dd, <sup>3</sup> J <sub>H5,H6</sub> =4,83 Hz, (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) <sup>3</sup> J <sub>H5,H4</sub> =7,88 Hz, 1H, Py(5)-H), 7,17-7,18 (dd, <sup>4</sup> J <sub>H4,H6</sub> =1,27 Hz, <sup>3</sup> J <sub>H4,H5</sub> =7,87 Hz, 1H, Py(4)-H), 7,45-7,73 (m, 5H), 7,95-7,97 (m, 2H), 8,21 (s, 1H, <i>N'</i> H), 8,45-8,46 (dd, <sup>4</sup> J <sub>H6,H4</sub> =1,27 Hz, <sup>3</sup> J <sub>H6,H5</sub> =4,84 Hz, 1H, Py(6)-H), 10,54 (s, 1H, NH), 11,11 (s, 1H, NH)		
<sup>13</sup> C-NMR $\delta$ (ppm)	76,36 (Benzyl-CH <sub>2</sub> ), 119,32, 122,78, 125,02, 125,64, (101 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) 126,37, 126,85, 128,67, 128,93, 129,68, 131,82, 132,20, 133,64, 137,01, 141,79, 142,16, 156,00 (C=O)		
C <sub>17</sub> H <sub>15</sub> N <sub>3</sub> O <sub>3</sub>	(309,32)		
Berechnet (%)	C 66,01	H 4,89	N 13,58
Gefunden (%)	C 65,52	H 5,02	N 13,52

*N*-(3-Hydroxypyridin-2-yl)-*N'*-phenoxycarbonylamin (**1s**)

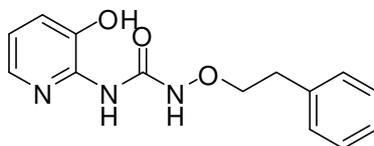
Hergestellt aus 0,110 g 3-Hydroxy-2-aminopyridin (1 mmol) und 0,274 g (1 mmol) 4-Nitrophenyl phenoxycarbamat (**2s**, Herstellung gemäß **AAV1**) nach **AAV3**.

Ausbeute	81% hellgraues Pulver		
Schmelzpunkt (°C)	151,2		
IR $\nu$ (cm <sup>-1</sup> )	3386 (NH), 1687/1663 (C=O)		
<sup>1</sup> H-NMR $\delta$ (ppm) (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> )	6,97-7,00 (dd, <sup>3</sup> J <sub>H5,H6</sub> =4,83 Hz, <sup>3</sup> J <sub>H5,H4</sub> =8,03 Hz, 1H, Py(5)-H) 7,03-7,05 (t, <i>J</i> =7,53 Hz, 1H), 7,10-7,13 (m, 2H), 7,19-7,21 (dd, <sup>4</sup> J <sub>H4,H6</sub> =1,49 Hz, <sup>3</sup> J <sub>H4,H5</sub> =8,03 Hz, 1H, Py(4)-H), 7,32-7,35 (m, 2H) 7,78-7,80 (dd, <sup>4</sup> J <sub>H6,H4</sub> =1,50 Hz, <sup>3</sup> J <sub>H6,H5</sub> =4,81 Hz, 1H, Py(6)-H), 8,59 (s, 1H, N'H), 10,42 (s, 1H, NH), 10,54 (s, 1H, OH)		
<sup>13</sup> C-NMR $\delta$ (ppm) (101 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> )	113,09, 119,43, 122,20, 122,52, 129,31, 136,81, 141,05, 142,40, 155,54 (C=O), 159,82		
C <sub>12</sub> H <sub>11</sub> N <sub>3</sub> O <sub>3</sub>	(245,24)		
Berechnet (%)	C 58,77	H 4,52	N 17,13
Gefunden (%)	C 58,79	H 2,67	N 17,09

*N*-((Benzyl)oxy)-*N'*-(3-hydroxypyridin-2-yl)harnstoff (**1f**)

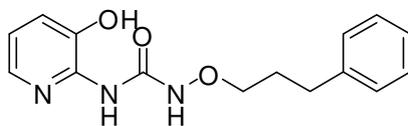
Hergestellt aus 0,110 g 3-Hydroxy-2-aminopyridin (1 mmol) und 0,288 g (1 mmol) 4-Nitrophenyl (benzyloxy)carbamat (**XXIXb**, Herstellung gemäß **AAV1**, Schmelzpunkt: 134 °C, Lit.<sup>73</sup>: 131-133°C) nach **AAV2**.

Ausbeute	62% beige-kristalliner Feststoff		
Schmelzpunkt (°C)	140,9		
IR $\nu$ (cm <sup>-1</sup> )	3423 (NH), 1687/1665 (C=O)		
<sup>1</sup> H-NMR $\delta$ (ppm)	4,90 (s, 2H, Benzyl-CH <sub>2</sub> ), 6,92-6,95 (dd, <sup>3</sup> J <sub>H<sub>5</sub>,H<sub>6</sub></sub> =4,83 Hz, (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) <sup>3</sup> J <sub>H<sub>5</sub>,H<sub>4</sub></sub> =7,78 Hz, 1H, Py(5)-H), 7,17-7,19 (dd, <sup>4</sup> J <sub>H<sub>4</sub>,H<sub>6</sub></sub> =1,27 Hz, <sup>3</sup> J <sub>H<sub>4</sub>,H<sub>5</sub></sub> =7,89 Hz, 1H, Py(4)-H), 7,31-7,50 (m, 5H), 7,70-7,71 (d, <sup>3</sup> J <sub>H<sub>6</sub>,H<sub>5</sub></sub> =4,83 Hz, 1H, Py(6)-H), 8,24 (s, 1H, NH), 10,52 (s, 1H, N'H), 10,95 (s, 1H, OH)		
<sup>13</sup> C-NMR $\delta$ (ppm)	78,03 (Benzyl-CH <sub>2</sub> ), 119,53, 122,86, 123,08, 128,57, (101 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) 128,81, 129,20, 129,33, 137,20, 136,29, 141,67, 142,34, 156,04 (C=O)		
C <sub>13</sub> H <sub>13</sub> N <sub>3</sub> O <sub>3</sub>	(259,27)		
Berechnet (%)	C 60,23	H 5,05	N 16,21
Gefunden (%)	C 59,96	H 5,39	N 16,43

*N*-(3-Hydroxypyridin-2-yl)-*N'*-phenethoxyharnstoff (**1u**)

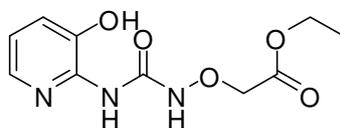
Hergestellt aus 0,110 g 3-Hydroxy-2-aminopyridin (1 mmol) und 0,302 g (1 mmol) 4-Nitrophenyl 2-phenoxy-carbammat (**2t**, Herstellung gemäß **AAV1**) nach **AAV2**.

Ausbeute	62% hellgrau-amorpher Feststoff		
Schmelzpunkt (°C)	149,2		
IR v (cm <sup>-1</sup> )	3316 (NH), 1674/1656 (C=O)		
<sup>1</sup> H-NMR δ (ppm) (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> )	2,93-2,97 (t, <i>J</i> =6,87 Hz, 2H, PhCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> ), 4,06-4,09 (t, <i>J</i> =6,87 Hz, 2H, PhCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> ), 6,96-6,99 (dd, <sup>3</sup> <i>J</i> <sub>H5,H6</sub> =4,83 Hz, <sup>3</sup> <i>J</i> <sub>H5,H4</sub> =6,89 Hz, 1H, Py(5)-H), 7,18-7,20 (dd, <sup>4</sup> <i>J</i> <sub>H4,H6</sub> =1,53 Hz, <sup>3</sup> <i>J</i> <sub>H4,H5</sub> =7,89 Hz, 1H, Py(4)-H), 7,21-7,25 (m, 1H), 7,30-7,31 (d, <i>J</i> =4,32 Hz, 1H), 7,77-7,79 (dd, <sup>4</sup> <i>J</i> <sub>H6,H4</sub> =1,53 Hz, <sup>3</sup> <i>J</i> <sub>H6,H5</sub> =4,83 Hz, 1H, Py(6)-H), 8,30 (s, 1H, N'H), 10,51 (s, 1H, NH), 10,88 (s, 1H, OH)		
<sup>13</sup> C-NMR δ (ppm) (101 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> )	34,27 (PhCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> ), 76,84 (PhCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> ), 119,92, 123,32, 126,58, 128,72, 129,22, 137,44, 138,58, 141,53, 142,82, 156,41 (C=O)		
C <sub>14</sub> H <sub>15</sub> N <sub>3</sub> O <sub>3</sub>	(273,29)		
Berechnet (%)	C 61,53	H 5,53	N 15,38
Gefunden (%)	C 60,09	H 5,17	N 15,01

*N*-(3-Hydroxypyridin-2-yl)-*N'*-(3-phenylpropoxy)harnstoff (**1v**)

Hergestellt aus 0,110 g 3-Hydroxy-2-aminopyridin (1 mmol) und 0,316 g (1 mmol) 4-Nitrophenyl 3-phenylpropoxycarbamat (**2u**, Herstellung gemäß **AAV1**) nach **AAV2**.

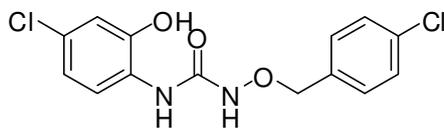
Ausbeute	64% hellgraues Pulver		
Schmelzpunkt (°C)	112,9		
IR $\nu$ (cm <sup>-1</sup> )	3324 (NH), 1684/1680 (C=O)		
<sup>1</sup> H-NMR $\delta$ (ppm)	1,87-1,94 (tt, $J=7,95, 6,30$ Hz, 2H, PhCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> ), 2,67- (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) 2,71 (t, $J=7,95$ Hz, 2H, PhCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> ), 3,85-3,88 (t, $J=6,48$ Hz, 2H, PhCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> ), 6,95-6,99 (dd, $^3J_{H_5,H_6}=4,84$ Hz, $^3J_{H_5,H_4}=7,88$ Hz, 1H, Py(5)-H), 7,16-7,31 (m, 6H), 7,78-7,79 (d, $^3J_{H_6,H_5}=4,84$ Hz, 1H), 8,32 (s, 1H, N'H), 10,52 (s, 1H, NH), 10,84 (s, 1H, OH)		
<sup>13</sup> C-NMR $\delta$ (ppm)	29,87 (PhCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> ), 31,80, (PhCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> ) 75,69 (101 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) (PhCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> ), 123,14, 123,40, 126,03, 126,32, 128,56 (s, 2C), 128,84 (s, 2C), 141,60, 141,95, 156,35 (C=O)		
C <sub>15</sub> H <sub>17</sub> N <sub>3</sub> O <sub>3</sub>	(287,32)		
Berechnet (%)	C 62,71	H 5,96	N 14,62
Gefunden (%)	C 62,19	H 5,98	N 14,47

Ethyl 2-(3-(3-Hydroxypyridin-2-yl)ureidooxy)acetat (**1w**)

Hergestellt aus 0,110 g 3-Hydroxy-2-aminopyridin (1 mmol) und 0,284 g (1 mmol) Ethyl ({{(4-nitrophenoxy)carbonyl}amino}oxy)acetat (**2v**, Herstellung gemäß **AAV1**) nach **AAV3**.

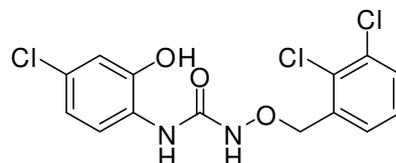
Ausbeute	58% hellgraues Pulver		
Schmelzpunkt (°C)	120,3		
IR $\nu$ (cm <sup>-1</sup> )	3440 (NH), 3419 (NH), 1761 (OC(CH <sub>2</sub> )CO), 1687/1643 (NC(O)N)		
<sup>1</sup> H-NMR $\delta$ (ppm) (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> )	1,21-1,25 (t, <i>J</i> =7,12 Hz, 3H, CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> ), 4,16-4,22 (q, <i>J</i> =7,12 Hz, 2H, CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> ), 4,53 (s, 2H, OCH <sub>2</sub> ), 6,96-6,99 (dd, <sup>3</sup> <i>J</i> <sub>H<sub>5</sub>,H<sub>6</sub></sub> =4,83 Hz, <sup>3</sup> <i>J</i> <sub>H<sub>5</sub>,H<sub>4</sub></sub> =7,88 Hz, 1H, Py(5)-H), 7,18-7,20 (dd, <sup>4</sup> <i>J</i> <sub>H<sub>4</sub>,H<sub>6</sub></sub> =1,25 Hz, <sup>3</sup> <i>J</i> <sub>H<sub>4</sub>,H<sub>5</sub></sub> =7,88 Hz, 1H, Py(4)-H), 7,76-7,78 (dd, <sup>4</sup> <i>J</i> <sub>H<sub>6</sub>,H<sub>4</sub></sub> =1,27 Hz, <sup>3</sup> <i>J</i> <sub>H<sub>6</sub>,H<sub>5</sub></sub> =4,83 Hz, 1H, Py(6)-H), 8,50 (s, 1H, CONHO), 10,49 (s, 1H, PyNHCO), 11,18 (s, 1H, OH)		
<sup>13</sup> C-NMR $\delta$ (ppm) (101 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> )	14,39 (CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> ), 61,11 (CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> ), 72,88 (OCH <sub>2</sub> ), 119,76, 123,24, 137,33, 141,47, 142,56, 156,03 (NC(O)N), 169,73 (COO)		
C <sub>10</sub> H <sub>13</sub> N <sub>3</sub> O <sub>5</sub>	(255,23)		
Berechnet (%)	C 47,06	H 5,13	N 16,46
Gefunden (%)	C 46,95	H 5,10	N 16,23

*N*-(4-Chlor-2-hydroxyphenyl)-*N'*-((4-chlorbenzyl)oxy)harnstoff (**13b**)



Hergestellt aus 0,144 g 5-Chlor-2-aminophenol (1 mmol) und 0,323 g (1 mmol) 4-Nitrophenyl ((4-chlorbenzyl)oxy)carbamate (**2b**, Herstellung gemäß **AAV1**) nach **AAV3**.

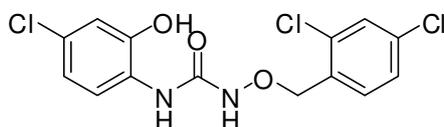
Ausbeute	67% braun-kristalliner Feststoff		
Schmelzpunkt (°C)	164,7		
IR $\nu$ (cm <sup>-1</sup> )	3392 (NH), 3252 (NH), 1675 (C=O)		
<sup>1</sup> H-NMR $\delta$ (ppm)	4,83 (s, 2H, Benzyl-CH <sub>2</sub> ), 6,80-6,82 (dd, <i>J</i> =2,26, 8,54 Hz, 1H), 6,85-6,86 (d, <i>J</i> =2,26 Hz, 1H), 7,44-7,49 (m, 4H), 7,92-7,95 (d, <i>J</i> =8,53 Hz, 1H), 8,08 (s, 1H, N'H), 9,81 (s, 1H, NH), 10,56 (s, 1H, OH)		
<sup>13</sup> C-NMR $\delta$ (ppm)	77,17, 114,66, 119,19, 119,92, 126,21, 126,22, 128,75, 131,26, 133,41, 135,23, 147,34, 156,69		
C <sub>14</sub> H <sub>12</sub> Cl <sub>2</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	(327,17)		
Berechnet (%)	C 51,40	H 3,70	N 8,56
Gefunden (%)	C 51,31	H 3,86	N 8,52

*N*-(4-Chlor-2-hydroxyphenyl)-*N'*-((2,3-dichlorbenzyl)oxy)harnstoff (**13c**)

Hergestellt aus 0,144 g 5-Chlor-2-aminophenol (1 mmol) und 0,357 g (1 mmol) 4-Nitrophenyl ((2,3-dichlorbenzyl)oxy)carbammat (**2d**, Herstellung gemäß **AAV1**) nach **AAV3**.

Ausbeute	72% hellgrau-amorpher Feststoff		
Schmelzpunkt (°C)	153,7		
IR $\nu$ (cm <sup>-1</sup> )	3386 (NH), 3244 (NH), 1655 (C=O)		
<sup>1</sup> H-NMR $\delta$ (ppm) (500 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> )	4,99 (s, 2H, Benzyl-CH <sub>2</sub> ), 6,79-6,81 (dd, <i>J</i> =2,26, 8,66 Hz, 1H), 6,85-6,85 (d, <i>J</i> =2,30 Hz, 1H), 7,40-7,43 (t, <i>J</i> =7,84 Hz, 1H), 7,56-7,57 (d, <i>J</i> =6,68 Hz, 1H), 7,66-7,67 (dd, <i>J</i> =1,09, 7,97 Hz, 1H), 7,92-7,93 (d, <i>J</i> =8,65 Hz, 1H), 8,10 (s, 1H, N'H), 9,89 (s, 1H, NH), 10,64 (s, 1H, OH)		
<sup>13</sup> C-NMR $\delta$ (ppm) (125 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> )	75,19 (Benzyl-CH <sub>2</sub> ), 114,20, 118,51, 119,69, 125,67, 125,90, 128,13, 130,10, 130,65, 131,39, 131,86, 135,78, 147,25, 156,24 (C=O)		
C <sub>14</sub> H <sub>11</sub> Cl <sub>3</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	(361,61)		
Berechnet (%)	C 46,50	H 3,07	N 7,75
Gefunden (%)	C 46,46	H 3,08	N 7,75

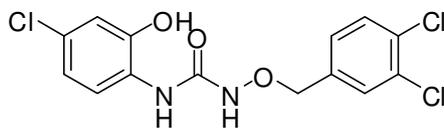
*N*-(4-Chlor-2-hydroxyphenyl)-*N'*-((2,4-dichlorbenzyl)oxy)harnstoff (**13d**)



Hergestellt aus 0,144 g 5-Chlor-2-aminophenol (1 mmol) und 0,357 g (1 mmol) 4-Nitrophenyl ((2,4-dichlorbenzyl)oxy)carbamate (**2e**, Herstellung gemäß **AAV1**) nach **AAV3**.

Ausbeute	75% dunkelgraue Kristalle		
Schmelzpunkt (°C)	150,2		
IR $\nu$ (cm <sup>-1</sup> )	3359 (NH), 1674 / 1655 (C=O)		
<sup>1</sup> H-NMR $\delta$ (ppm) (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> )	4,99 (s, 2H, Benzyl-CH <sub>2</sub> ), 6,80-6,82 (dd, <i>J</i> =2,37, 8,64 Hz, 1H), 6,85-6,85 (d, <i>J</i> =2,38 Hz, 1H), 7,41-7,49 (dd, <i>J</i> =2,11, 8,22 Hz, 1H), 7,59-7,61 (d, <i>J</i> =8,26 Hz, 1H), 7,68-7,68 (d, <i>J</i> =2,07 Hz, 1H), 7,91-7,93 (d, <i>J</i> =8,64 Hz, 1H), 8,07 (s, 1H, N'H), 9,87 (s, 1H, NH), 10,54 (s, 1H, OH)		
<sup>13</sup> C-NMR $\delta$ (ppm) (101 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> )	74,10, 114,20, 118,67, 119,77, 125,63, 125,89, 127,33, 128,82, 132,32, 133,00, 134,02, 134,47, 147,04, 156,22		
C <sub>14</sub> H <sub>11</sub> Cl <sub>3</sub> N <sub>3</sub> O <sub>3</sub>	(328,15)		
Berechnet (%)	C 46,50	H 3,07	N 7,75
Gefunden (%)	C 46,58	H 3,19	N 7,63

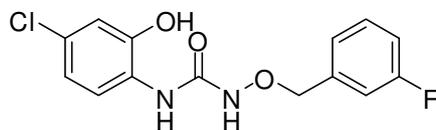
*N*-(4-Chlor-2-hydroxyphenyl)-*N'*-((3,4-dichlorbenzyl)oxy)harnstoff (**13e**)



Hergestellt aus 0,144 g 5-Chlor-2-aminophenol (1 mmol) und 0,357 g (1 mmol) 4-Nitrophenyl ((3,4-dichlorbenzyl)oxy)carbamat (**2f**, Herstellung gemäß **AAV1**) nach **AAV3**.

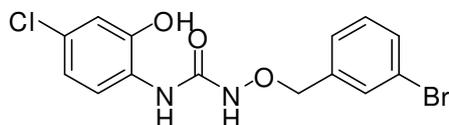
Ausbeute	78% dunkelbraune Kristalle		
Schmelzpunkt (°C)	153,7		
IR $\nu$ (cm <sup>-1</sup> )	3386 (NH), 3244 (NH), 1655 (C=O)		
<sup>1</sup> H-NMR $\delta$ (ppm) (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> )	4,85 (s, 2H, Benzyl-CH <sub>2</sub> ), 6,80-6,83 (dd, <i>J</i> =2,38, 8,64 Hz, 1H), 6,86-6,87 (d, <i>J</i> =2,37 Hz, 1H), 7,43-7,45 (dd, <i>J</i> =1,96, 8,22 Hz, 1H), 7,65-7,67 (d, <i>J</i> =8,22 Hz, 1H), 7,73-7,73 (d, <i>J</i> =1,91 Hz, 1H), 7,90-7,92 (d, <i>J</i> =8,65 Hz, 1H), 8,09 (s, 1H, N'H), 9,83 (s, 1H, NH), 10,55 (s, 1H, OH)		
<sup>13</sup> C-NMR $\delta$ (ppm) (101 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> )	75,88 (Benzyl-CH <sub>2</sub> ), 114,25, 118,70, 119,71, 125,66, 125,89, 129,05, 130,46, 130,72, 130,81, 130,93, 137,10, 147,06, 156,24 (C=O)		
C <sub>14</sub> H <sub>11</sub> Cl <sub>3</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	(361,61)		
Berechnet (%)	C 46,50	H 3,07	N 7,75
Gefunden (%)	C 46,46	H 3,08	N 7,75

*N*-(4-Chlor-2-hydroxyphenyl)-*N'*-((3-fluorbenzyl)oxy)harnstoff (**13f**)



Hergestellt aus 0,144 g 5-Chlor-2-aminophenol (1 mmol) und 0,306 g (1 mmol) 4-Nitrophenyl ((3-fluorbenzyl)oxy)carbamat (**2h**, Herstellung gemäß **AAV1**) nach **AAV3**.

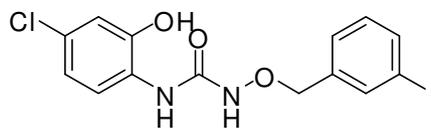
Ausbeute	45% dunkelbraune Kristalle		
Schmelzpunkt (°C)	149,8		
IR $\nu$ (cm <sup>-1</sup> )	3294 (NH), 1686/1653 (C=O)		
<sup>1</sup> H-NMR $\delta$ (ppm)	4,90 (s, 2H, Benzyl-CH <sub>2</sub> ), 7,13-7,21 (m, 2H), 7,27-7,32 (m, 2H), 7,41-7,46 (m, 1H), 7,68 (s, 1H, N'H), 8,61 (s, 1H, NH), 10,66 (s, 1H, OH)		
<sup>13</sup> C-NMR $\delta$ (ppm)	76,76 (Benzyl-CH <sub>2</sub> ), 114,19, 114,98-115,14 (d, <sup>2</sup> J <sub>C,F</sub> =20,60 Hz, 1C, C(2)-F), 115,30-115,47 (d, <sup>2</sup> J=21,24 Hz, 1C, C(4)-F), 118,72, 119,47, 124,79, 124,81, 125,74-125,89 (d, <sup>4</sup> J <sub>C,F</sub> =6,09 Hz, 1C, C(6)-F), 130,26-130,32 (d, <sup>3</sup> J <sub>C,F</sub> =8,81 Hz, 1C, C(5)-F), 138,59, 146,93, 156,25 (C=O), 162,97 (C-F)		
C <sub>14</sub> H <sub>12</sub> ClFN <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	(310,71)		
Berechnet (%)	C 54,12	H 3,89	N 9,02
Gefunden (%)	C 53,92	H 3,92	N 8,95

*N*-((3-Brombenzyl)oxy)-*N'*-(4-chlor-2-hydroxyphenyl)harnstoff (**13g**)

Hergestellt aus 0,144 g 5-Chlor-2-aminophenol (1 mmol) und 0,367 g (1 mmol) 4-Nitrophenyl ((3-brombenzyl)oxy)carbamate (**2k**, Herstellung gemäß **AAV1**) nach **AAV3**.

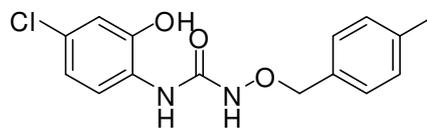
Ausbeute	76% grau-amorpher Feststoff		
Schmelzpunkt (°C)	156,2		
IR $\nu$ (cm <sup>-1</sup> )	3263 (NH), 3242 (NH), 3061, 1654 (C=O)		
<sup>1</sup> H-NMR $\delta$ (ppm) (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> )	4,84 (s, 2H, Benzyl-CH <sub>2</sub> ), 6,80-6,82 (dd, <i>J</i> =2,55, 8,65 Hz, 1H), 6,86-6,87 (d, <i>J</i> =2,54 Hz, 1H), 7,34-7,38 (t, <i>J</i> =7,88, 7,63 Hz, 1H), 7,45-7,47 (d, <i>J</i> =7,63 Hz, 1H), 7,55-7,57 (d, <i>J</i> =7,88 Hz, 1H), 7,66-7,67 (t, <i>J</i> =1,53, 1,78 Hz, 1H), 7,92-7,94 (d, <i>J</i> = 8,65 Hz, 1H), 8,10 (s, 1H, NH), 9,83 (s, 1H, N'H), 10,56 (s, 1H, OH)		
<sup>13</sup> C-NMR $\delta$ (ppm) (101 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> )	76,60 (Benzyl-CH <sub>2</sub> ), 114,24, 118,70, 119,59, 121,52, 125,72, 125,81, 127,78, 130,45, 131,06, 131,42, 138,58, 146,99, 156,24 (C=O)		
C <sub>14</sub> H <sub>12</sub> BrClN <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	(371,62)		
Berechnet (%)	C 45,25	H 3,25	N 7,54
Gefunden (%)	C 45,08	H 3,36	N 7,51

*N*-(4-Chlor-2-hydroxyphenyl)-*N'*-((3-iodbenzyl)oxy)harnstoff (**13h**)



Hergestellt aus 0,144 g 5-Chlor-2-aminophenol (1 mmol) und 0,414 g (1 mmol) 4-Nitrophenyl ((3-iodbenzyl)oxy)carbamate (**2i**, Herstellung gemäß **AAV1**) nach **AAV3**.

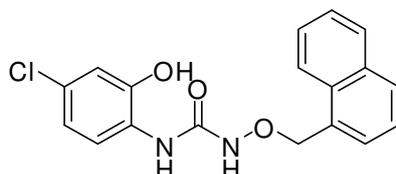
Ausbeute	70% hellgelb-amorpher Feststoff		
Schmelzpunkt (°C)	146,9		
IR $\nu$ (cm <sup>-1</sup> )	3277 (NH), 3236 (NH), 3062, 1654 (C=O)		
<sup>1</sup> H-NMR $\delta$ (ppm)	4,89 (s, 2H, Benzyl-CH <sub>2</sub> ), 7,16-7,21 (dt, $J=2,29, 8,65$ Hz, 2H), 7,27-7,34 (m, 3H), 7,41-7,46 (d, $J=7,88$ Hz, 1H), 7,84-7,85 (d, $J=2,04$ Hz, 1H), 8,54 (s, 1H, N'H), 10,57 (s, 1H, NH), 11,01 (s, 1H, OH)		
<sup>13</sup> C-NMR $\delta$ (ppm)	77,04 (Benzyl-CH <sub>2</sub> ), 95,11 (C-I), 114,70, 119,17, 120,06, 126,20, 126,26, 128,63, 130,91, 137,37, 137,41, 138,89, 147,44, 156,71 (C=O)		
C <sub>14</sub> H <sub>12</sub> ClIN <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	(418,62)		
Berechnet (%)	C 40,17	H 2,89	N 6,69
Gefunden (%)	C 40,27	H 3,09	N 6,58

*N*-(4-Chlor-2-hydroxyphenyl)-*N'*-((4-methylbenzyl)oxy)harnstoff (**13l**)

Hergestellt aus 0,144 g 5-Chlor-2-aminophenol (1 mmol) und 0,302 g (1 mmol) 4-Nitrophenyl ((4-methylbenzyl)oxy)carbammat (**2p**, Herstellung gemäß **AAV1**) nach **AAV3**.

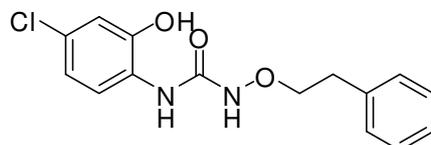
Ausbeute	69% beige Kristalle		
Schmelzpunkt (°C)	142,9		
IR $\nu$ (cm <sup>-1</sup> )	3433 (NH), 1672/1667 (C=O)		
<sup>1</sup> H-NMR $\delta$ (ppm)	2,31 (s, 3H, CH <sub>3</sub> ), 4,78 (s, 2H, Benzyl-CH <sub>2</sub> ), 6,80-6,82 (dd, (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) $J=2,26, 8,53$ Hz, 1H), 6,85-6,86 (d, $J=2,51$ Hz, 1H), 7,19-7,21 (d, $J=7,78$ Hz, 2H), 7,33-7,35 (d, $J=7,78$ Hz, 2H), 7,95-7,98 (d, $J=8,53$ Hz, 1H), 8,11 (s, 1H, N'H), 9,80 (s, 1H, NH), 10,59 (s, 1H, OH)		
<sup>13</sup> C-NMR $\delta$ (ppm)	21,19 (CH <sub>3</sub> ), 78,10 (Benzyl-CH <sub>2</sub> ), 114,60, 119,19, 119,65, (101 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) 126,07, 126,32, 129,32, 129,54, 132,99, 138,16, 147,20, 156,68 (C=O)		
C <sub>15</sub> H <sub>15</sub> ClN <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	(306,75)		
Berechnet (%)	C 58,73	H 4,93	N 9,13
Gefunden (%)	C 58,77	H 5,10	N 9,06

*N*-(4-Chlor-2-hydroxyphenyl)-*N'*-(naphthalen-1-ylmethoxy)harnstoff (**13j**)



Hergestellt aus 0,144 g 5-Chlor-2-aminophenol (1 mmol) und 0,338 g (1 mmol) 4-Nitrophenyl (naphthalen-1-ylmethoxy)carbammat (**2r**, Herstellung gemäß **AAV1**) nach **AAV3**.

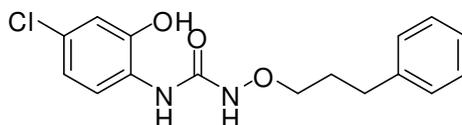
Ausbeute	69% weiß-amorpher Feststoff		
Schmelzpunkt (°C)	155,5		
IR $\nu$ (cm <sup>-1</sup> )	3383 (NH), 3239 (NH), 3058, 1669 (C=O)		
<sup>1</sup> H-NMR $\delta$ (ppm) (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> )	5,31 (s, 2H, Benzyl-CH <sub>2</sub> ), 6,80-6,83 (dd, <i>J</i> =2,26, 8,53 Hz, 1H), 6,84-6,85 (d, <i>J</i> =2,26 Hz, 1H), 7,50-7,64 (m, 4H), 7,96-7,99 (d, <i>J</i> =8,53 Hz, 3H), 8,09 (s, 1H, N'H), 8,29-8,32 (d, <i>J</i> =8,28 Hz, 2H), 9,91 (s, 1H, NH), 10,49 (s, 1H, OH)		
<sup>13</sup> C-NMR $\delta$ (ppm) (101 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> )	76,35 (Naphthyl-CH <sub>2</sub> ), 114,59, 119,15, 119,92, 124,58, 125,69, 126,10, 126,31, 126,38, 126,95, 128,76, 128,91, 129,72, 131,73, 132,02, 133,63, 147,30, 156,68 (C=O)		
C <sub>18</sub> H <sub>15</sub> ClN <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	(342,78)		
Berechnet (%)	C 63,07	H 4,41	N 8,17
Gefunden (%)	C 62,99	H 4,58	N 8,17

*N*-(4-Chlor-2-hydroxyphenyl)-*N'*-phenethoxyharnstoff (**13k**)

Hergestellt aus 0,144 g 5-Chlor-2-aminophenol (1 mmol) und 0,302 g (1 mmol) 4-Nitrophenyl (2-phenylethoxy) carbamat (**2f**, Herstellung gemäß **AAV1**) nach **AAV3**.

Ausbeute	52% beige-amorpher Feststoff		
Schmelzpunkt (°C)	116,8		
IR v (cm <sup>-1</sup> )	3385 (NH), 3250 (NH), 1658 (OH)		
<sup>1</sup> H-NMR δ (ppm) (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> )	2,92-2,96 (t, <i>J</i> =6,86 Hz, 2H, PhCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> ), 4,00-4,04 (t, <i>J</i> =6,88 Hz, 2H, PhCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> ), 6,80-6,83 (dd, <i>J</i> =2,11, 8,66 Hz, 1H), 6,86-6,87 (d, <i>J</i> =2,29 Hz, 1H), 7,17-7,25 (m, 1H), 7,27-7,32 (m, 4H), 7,90-7,93 (d, <i>J</i> =8,63 Hz, 1H), 8,04 (s, 1H, N'H), 9,81 (s, 1H, NH), 10,51 (s, 1H, OH)		
<sup>13</sup> C-NMR δ (ppm) (101 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> )	34,45 (PhCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> ), 76,82 (PhCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> ), 114,72, 119,16, 120,37, 126,14, 126,36, 126,62, 128,73, 129,20, 138,38, 147,55, 156,82 (C=O)		
C <sub>15</sub> H <sub>15</sub> ClN <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	(306,75)		
Berechnet (%)	C 58,73	H 4,93	N 9,13
Gefunden (%)	C 58,90	H 5,09	N 9,09

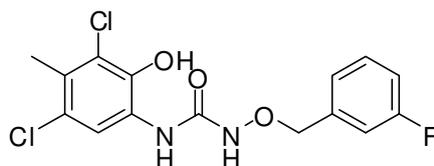
*N*-(4-Chlor-2-hydroxyphenyl)-*N'*-(3-phenylpropoxy)harnstoff (**13l**)



Hergestellt aus 0,144 g 5-Chlor-2-aminophenol (1 mmol) und 0,316 g 4-Nitrophenyl (3-phenylpropoxy)carbamat (1 mmol **2u**, Herstellung gemäß **AAV1**) nach **AAV3**.

Ausbeute	61% farblose kristalline Nadeln		
Schmelzpunkt (°C)	142,6		
IR $\nu$ (cm <sup>-1</sup> )	3386 (NH), 3278 (NH), 3217 (OH), 1650 (C=O)		
<sup>1</sup> H-NMR $\delta$ (ppm) (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> )	1,87-1,94 (tt, <i>J</i> =7,84, 13,96 Hz, 2H, PhCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> ), 2,69-2,73 (t, <i>J</i> =7,83 Hz, 2H, PhCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> ), 3,81-3,84 (t, <i>J</i> =6,12 Hz, 2H, PhCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> ), 6,81-6,87 (m, 2H), 7,18-7,31 (m, 5H), 7,96-7,98 (d, <i>J</i> =8,65 Hz, 1H), 8,12 (s, 1H, N'H), 9,80 (s, 1H, NH), 10,61 (s, 1H, OH)		
<sup>13</sup> C-NMR $\delta$ (ppm) (101 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> )	30,03 (PhCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> ), 31,84 (PhCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> ), 75,65 (PhCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> ), 114,65, 119,23, 119,87, 126,20, 126,22, 128,66, 128,71, 141,83, 147,29, 156,79 (C=O)		
C <sub>16</sub> H <sub>17</sub> ClN <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	(320,78)		
Berechnet (%)	C 59,91	H 5,34	N 8,73
Gefunden (%)	C 59,84	H 5,51	N 8,64

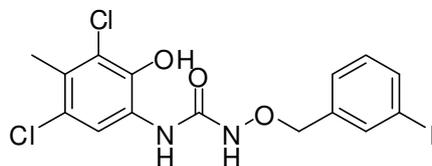
*N*-(3,5-Dichlor-2-hydroxy-4-methylphenyl)-*N'*-((3-fluorbenzyl)oxy)harnstoff (**18b**)



Hergestellt aus 0,192 g 4,6-Dichlor-5-methyl-2-aminophenol (1 mmol) und 0,367 g 4-Nitrophenyl ((3-brombenzyl)oxy)carbammat (1 mmol **2h**, Herstellung gemäß **AAV1**) nach **AAV3**.

Ausbeute	81% weiß-amorpher Feststoff		
Schmelzpunkt (°C)	142,3		
IR $\nu$ (cm <sup>-1</sup> )	3252 (NH), 3063, 1674/1655 (C=O)		
<sup>1</sup> H-NMR $\delta$ (ppm)	2,92 (s, 3H, CH <sub>3</sub> ), 4,87 (s, 2H, Benzyl-CH <sub>2</sub> ), 7,17-7,22 (m, 1H), 7,28-7,30 (d, $J=7,73$ Hz, 2H), 7,42-7,48 (m, 1H), 7,92 (s, 1H), 8,38 (s, 1H, N'H), 10,02 (s, 1H, NH), 10,11 (s, 1H, OH)		
<sup>13</sup> C-NMR $\delta$ (ppm)	17,51 (-CH <sub>3</sub> ), 77,26 (Ph-CH <sub>2</sub> -), 115,39-115,60 (d, (101 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) <sup>2</sup> $J_{C,F}=20,76$ Hz, 1C, C(2)-F), 115,73-115,94 (d, <sup>2</sup> $J_{C,F}=21,51$ Hz, 1C, C(4)-F), 118,19, 124,22, 125,20-125,25 (d, <sup>4</sup> $J_{C,F}=2,59$ Hz, 1C, C(6)-F), 127,69, 127,86, 130,73-130,81 (d, <sup>3</sup> $J_{C,F}=8,34$ Hz, 1C, C(5)-F), 138,98-139,05 (d, <sup>3</sup> $J_{C,F}=7,34$ Hz, 1C, C(1)-F), 142,14, 156,85, 161,24, 163,66 (C-F)		
C <sub>15</sub> H <sub>13</sub> Cl <sub>2</sub> FN <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	(359,19)		
Berechnet (%)	C 50,16	H 3,65	N 7,80
Gefunden (%)	C 50,15	H 3,81	N 7,71

*N*-(3,5-Dichlor-2-hydroxy-4-methylphenyl)-*N'*-((3-iodbenzyl)oxy)harnstoff (**18c**)

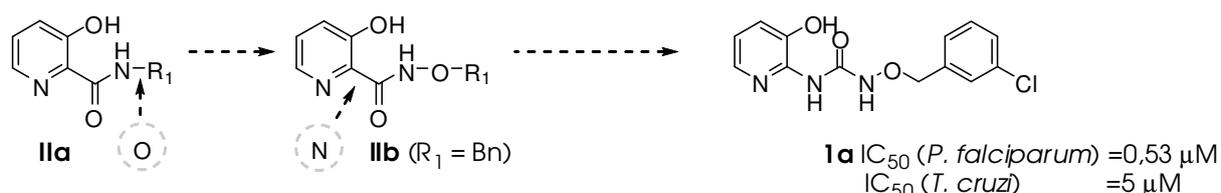


Hergestellt aus 0,192 g 4,6-Dichlor-5-methyl-2-aminophenol (1 mmol) und 0,414 g 4-Nitrophenyl ((3-iodbenzyl)oxy)carbammat (1 mmol **2l**, Herstellung gemäß **AAV1**) nach **AAV3**.

Ausbeute	82% weiß-amorpher Feststoff		
Schmelzpunkt (°C)	146,8		
IR $\nu$ (cm <sup>-1</sup> )	3261 (NH), 3238 (NH), 3053, 1649 (C=O)		
<sup>1</sup> H-NMR $\delta$ (ppm) (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> )	2,34 (s, 3H, CH <sub>3</sub> ), 4,82 (s, 2H, Benzyl-CH <sub>2</sub> ), 7,19-7,23 (t, <i>J</i> =7,89 Hz, 1H), 7,46-7,48 (d, <i>J</i> =7,63 Hz, 1H), 7,71-7,73 (d, <i>J</i> =7,89 Hz, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,89 (s, 1H), 8,38 (s, 1H, N'H), 10,00 (s, 1H, NH), 10,10 (s, 1H, NH)		
<sup>13</sup> C-NMR $\delta$ (ppm) (101 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> )	17,53 (CH <sub>3</sub> ), 77,09 (Benzyl-CH <sub>2</sub> ), 95,08 (C-I), 118,36, 123,04, 124,21, 127,77, 127,82, 128,66, 130,94, 136,37, 137,72, 138,84, 142,23, 156,89 (C=O)		
C <sub>15</sub> H <sub>13</sub> Cl <sub>2</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	(467,09)		
Berechnet (%)	C 38,57	H 2,81	N 6,00
Gefunden (%)	C 38,57	H 3,00	N 5,90

## 10 Zusammenfassung

Im Rahmen der systematischen Strukturabwandlung der fungizid wirksamen Picolinsäureamide **IIa** und der daraus entwickelten Aralkoxyamide **IIb** konnte zu Beginn der vorliegenden Arbeit der bisher unbekannte Aralkoxyharnstoff **1a** Mikrowellen-unterstützt aus dem reaktiven 4-Nitrophenylcarbammat **2a** dargestellt werden (Schema 57 und 58).



Schema 57: *1a* als Strukturabwandlung fungizid wirksamer Picolinsäurederivate

In antiparasitären *in vitro*-Untersuchungen zeigte **1a** bei geringer Zytotoxizität mit  $IC_{50}$ -Werten von 0,53  $\mu$ M gegenüber *P. falciparum* und 5  $\mu$ M gegenüber *T. cruzi* Leitstrukturpotential. Um die Molekülstrukturen zu identifizieren, die einen Einfluss auf die biologische Aktivität zeigen, wurde der Aralkoxyharnstoff in drei Molekülregionen unterteilt (Abb. 54). Diese wurden unabhängig voneinander variiert und die Regionen der aktivsten Derivate strukturell kombiniert.

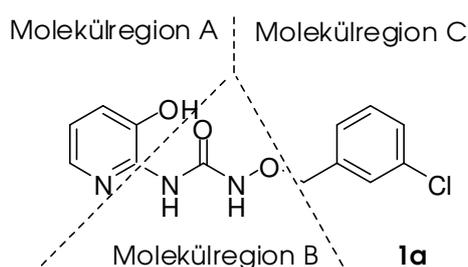
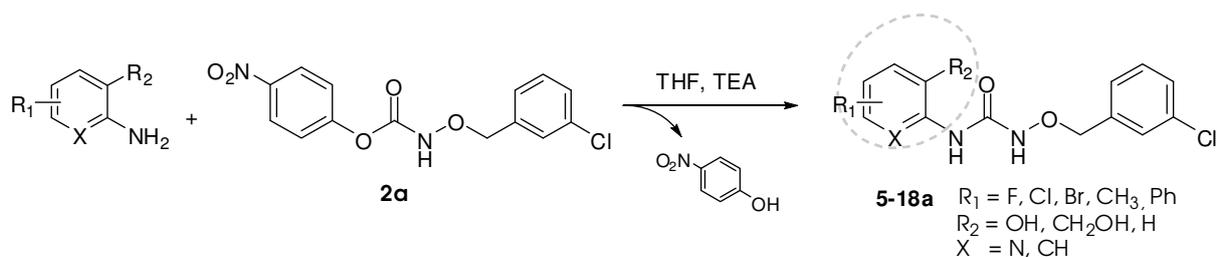


Abb. 54: Einteilung der Leitstruktur in die Molekülregionen A, B und C

Für die Realisierung der Modifikation der Molekülregion A wurden verschiedene Aralkoxyharnstoffe (**5-18a**) dargestellt. Die größtenteils bifunktionellen Nucleophile konnten in Anlehnung an die Synthese der Leitstruktur **1a** über eine selektive Acylierung der (hetero)aromatischen Aminfunktion mit dem 4-Nitrophenylcarbammat **2a** umgesetzt werden (Schema 58):

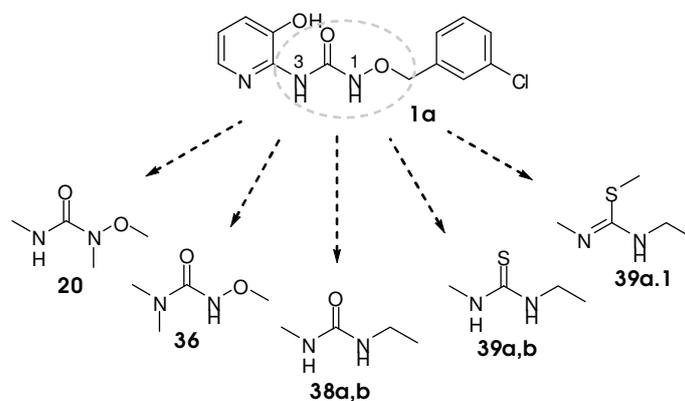


Schema 58: Durchgeführte Strukturabwandlungen durch Modifikation der Molekülregion A

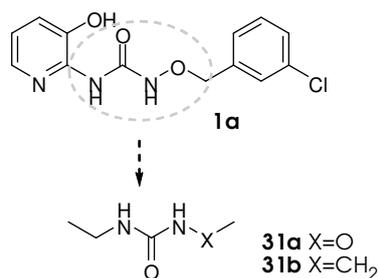
Die resultierenden Verbindungen zeigten keine verbesserte antiplasmodiale Aktivität im Vergleich zur Leitstruktur **1a**. Zwei Verbindungen zeichneten sich jedoch durch gute antitrypanosomale Eigenschaften (**13a**: *T. cruzi*; **18a**: *T. brucei*) mit  $\text{IC}_{50}$ -Werten von 1-2  $\mu\text{M}$  aus.

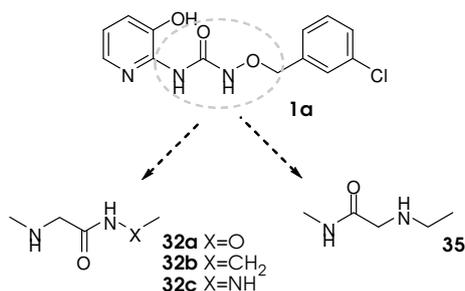
Ausgehend von 3-Hydroxy-2-aminopyridin, als optimales Strukturelement der Molekülregion A, wurde anschließend die Molekülregion B modifiziert. Die O-substituierte Hydroxyharnstofffunktion wurde dafür ausgetauscht gegen:

- 1.) eine O-substituierte, *N*<sup>1</sup>- (**20**) bzw. *N*<sup>3</sup>- (**36**) methylierte Hydroxyharnstofffunktion, Harnstoff (**38a,b**), Thioharnstoff (**39a,b**) und Isothioharnstoff (**39a.1**):



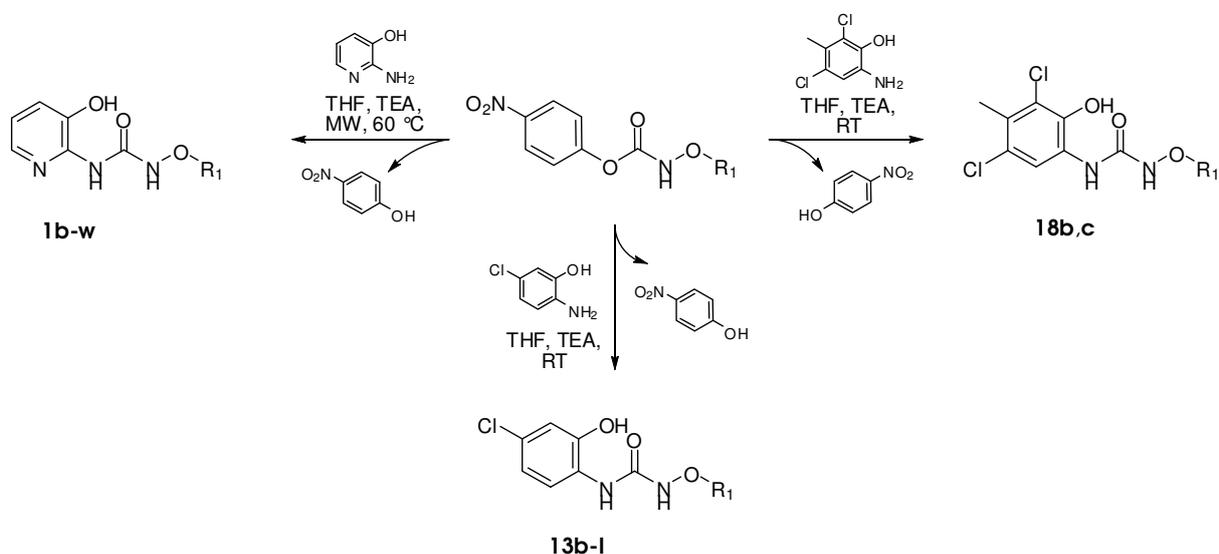
- 2.) eine Aralkoxyharnstoff- (**31a**) und eine Aralkylharnstoff- (**31b**) Funktion, die über eine Methylenbrücke mit Molekülregion A verbunden sind:



3.) verschiedene Glycinderivate (**32a-c**, **35**):

Der Austausch der O-substituierten Hydroxyharnstofffunktion führte zur deutlichen Reduktion bzw. zum Verlust der antiparasitären Eigenschaften.

Für die abschließende Abwandlung der Molekülregion C wurde nach der von uns entwickelten Methode 3-Hydroxy-2-aminopyridin Mikrowellen-unterstützt mit unterschiedlichen 4-Nitrophenylcarbamaten umgesetzt. Die Synthese der Aralkoxyharnstoffe **13b-I** und **18b,c** erfolgte konventionell bei Raumtemperatur (Schema 59).



Schema 59: Synthese unterschiedlicher Aralkoxyharnstoffe

Durch Variation der Molekülregion C konnten, ausgehend von Verbindung **1a** ( $IC_{50}=5,00 \mu M$ ) und **13a** ( $IC_{50}=1,00 \mu M$ ), einige Aralkoxyharnstoffen mit  $IC_{50}$ -Werten  $\leq 2 \mu M$  gegenüber *T. cruzi* dargestellt werden. Die heterogene Datenlage ermöglichte jedoch nicht die Ableitung eines optimalen Strukturelements für diese Region.

Ausgehend von der Leitstruktur **1a** ( $IC_{50}=0,53 \mu\text{M}$ ) führte die Variation der Molekülregion C zu Verbindungen mit verbesserter antiplasmodialer Aktivität ( $IC_{50}$ -Werte: 0,31-0,25  $\mu\text{M}$ ). Als gemeinsames Strukturelement weisen diese Derivate einen in Position 3 halogenierten Phenylkern auf.

Als Ergebnis der Strukturabwandlungen konnten ausgehend von der Leitstruktur **1a** sowohl Verbindungen mit verbesserter Aktivität gegenüber *T. cruzi* ( $IC_{50}=1,00 \mu\text{M}$ ) als auch Analoga mit verbesserter Aktivität gegenüber *P. falciparum* ( $IC_{50}=0,25 \mu\text{M}$ ) dargestellt werden (Abb. 55).

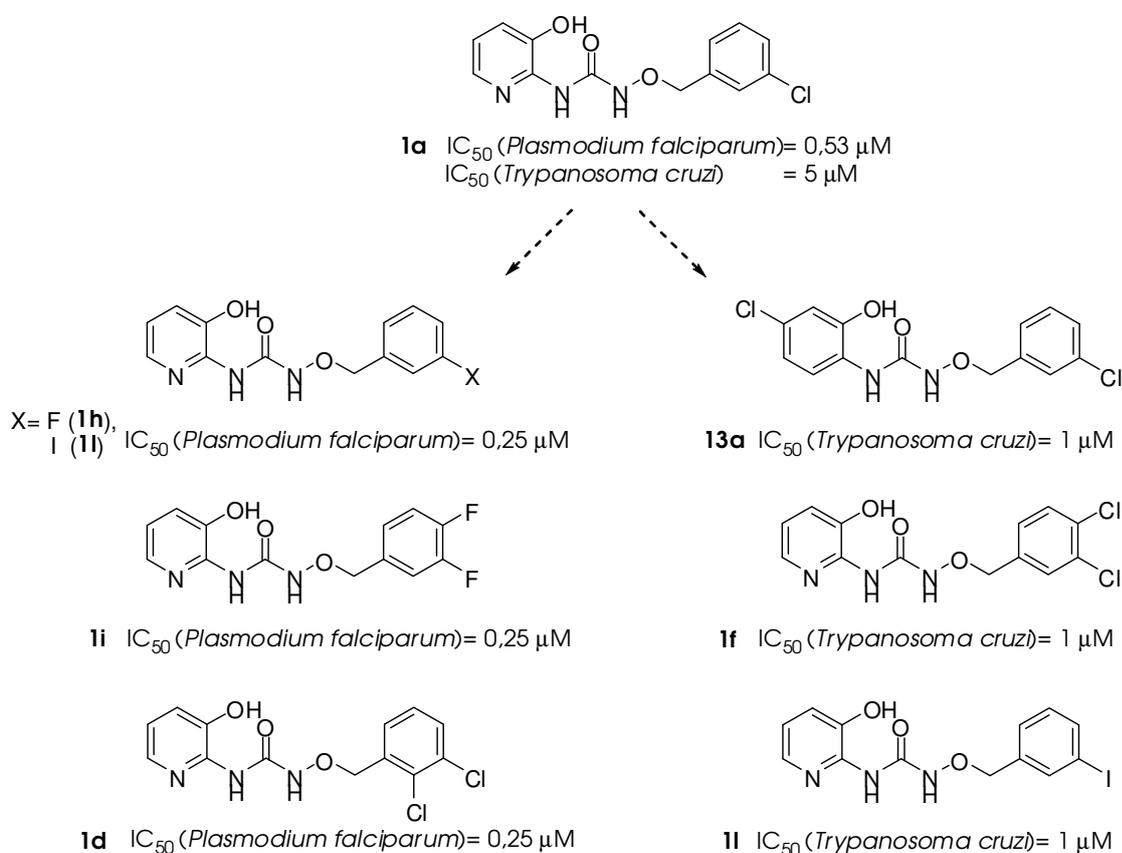
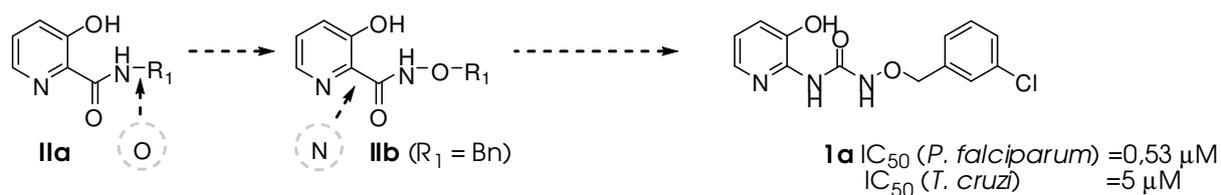


Abb. 55: Untersuchungssubstanzen mit der besten *in vitro*-Aktivität

Die für eine *in vivo*-Aktivitätsuntersuchung ausgewählten Aralkoxyharnstoffe **1h** und **1l** zeigten an mit *Plasmodium berghei*-infizierten Mäusen jedoch keine antiplasmodialen Eigenschaften.

## 11 Summary

Within the methodical modification of the fungicidal 3-hydroxy-picolinic acid derivatives **IIa** and **IIb** the so far unknown aralkoxyurea **1a** (Scheme 1) was synthesised by reacting 4-nitrophenylcarbamate **2a** with 3-hydroxy-2-aminopyridine under microwave irradiation.



Scheme 1: Aralkoxyurea **1a** as a result of structure modification of picolinic acid derivatives

**1a** underwent biological testing and proved to unfold inhibitory effects against the growth of *Plasmodium falciparum* (IC<sub>50</sub>=0,53 μM) and *Trypanosoma cruzi* (IC<sub>50</sub>=5 μM). As **1a** exhibits no cytotoxic effects on human MRC-5 cells, it was regarded as a new lead in the drug development for the treatment of plasmodial and trypanosomal infections.

To analyze structure-activity relationships the aralkoxyurea **1a** was divided into three areas (A, B and C, Figure 1). Initially each area was modified independently, whereupon most active ones have been combined to yield ideal and new lead compounds.

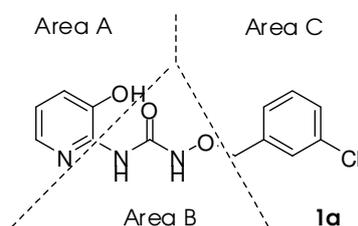
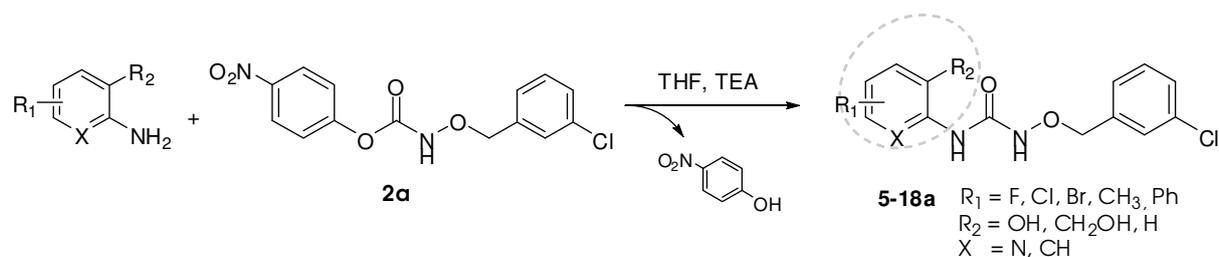


Figure 1: Division of **1a** in area A, B and C

To realise the modification of area A 4-nitrophenylcarbamate **2a** was in the majority of the cases reacted with bifunctional 2-aminophenole nucleophiles. A selective acylation of the nucleophilic nitrogen led to aralkoxyurea **5-18a** (Scheme 2).

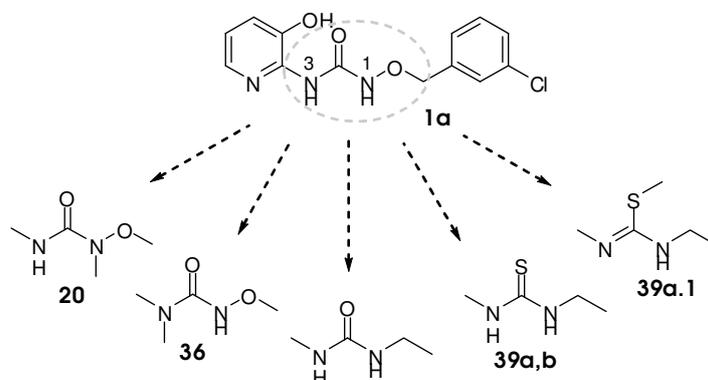


Scheme 2: Modification of area A

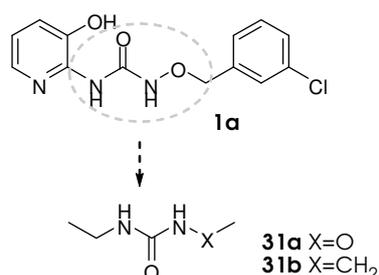
None of the compounds unfolded antiplasmodial activity like **1a**, but two of the 2-aminophenole-based aralkoxyureas were even more active against *T. cruzi* (**13a**,  $IC_{50}=1 \mu\text{M}$ ) and *T. brucei* (**18a**,  $IC_{50}=2 \mu\text{M}$ ).

Based on 3-hydroxy-2-aminopyridine as an optimal molecular structure for area A, area B was modified. The functionality of hydroxyurea was replaced with:

- 1.) an *O*-substituted *N*<sup>1</sup>-methyl-(**20**) respectively *N*<sup>3</sup>-methyl-(**36**) hydroxyurea functionality as well as urea-(**38a,b**), thiourea-(**39a,b**) and isothioureas-(**39a.1**) functional groups:



- 2.) an aralkoxy-(**31a**) respectively an aralkylurea-(**31b**) functionality, which was linked via a methylene-building block with area A:





In conclusion the modification of **1a** led to aralkoxyureas with increased activity against *P. falciparum* as well as against *T. cruzi* (Figure 2):

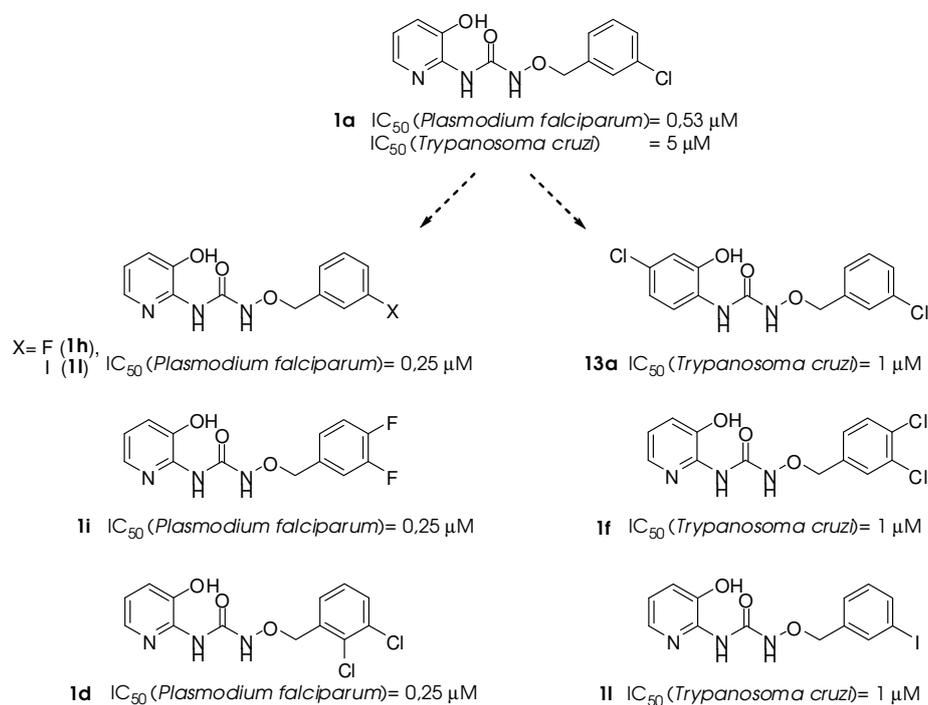


Figure 2: Most active Derivatives

The chosen aralkoxyureas **1h** and **1l** have not been active against *Plasmodium berghei* in mice.

## 12 Literaturverzeichnis

1. Yamey, G., The world's most neglected diseases - Ignored by the pharmaceutical industry and by public-private partnerships. *British Medical Journal* **2002**, 325, (7357), 176.
2. Trouiller, P.; Olliaro, P.; Torreele, E.; Orbinski, J.; Laing, R., *et al.*, Drug development for neglected diseases: a deficient market and a public-health policy failure. *Lancet* **2002**, 359, (9324), 2188.
3. Pécoul, B.; Orbinski, J.; Torreele, E. *Fatal imbalance: the crisis in research and development for drugs for neglected diseases*; Médecins sans Frontières/Drugs for Neglected Disease Working Group: Geneva, 2001.
4. Fischer, Christiane Schlafkrankheit - Behandlung vor dem Aus? BUKO Pharma-Kampagne 2004  
<http://www.bukopharma.de/uploads/file/Archiv/Schlafkrankheit.pdf>  
(03.11.2008).
5. 21 projects in DNDi's portfolio. 2008  
[http://www.dndi.org/Cms/images/portfolio\\_sep-2008.jpg](http://www.dndi.org/Cms/images/portfolio_sep-2008.jpg) (03.11.2008).
6. Grell, Karl G., *Protozoologie*. Berlin, Heidelberg, New York, **1968**; Vol. 2. Auflage.
7. Barrett, M. P., Review: Frontiers in Pharmacology; Human African trypanosomiasis: pharmacological re-engagement with neglected disease. *British Journal of Pharmacology* **2007**, 152, 1155.
8. African Trypanosomiasis. 2000  
[http://www.who.int/csr/resources/publications/surveillance/a\\_tryps.pdf](http://www.who.int/csr/resources/publications/surveillance/a_tryps.pdf)  
(03.11.2008).
9. Hiepe, T.; Lucius, R.; Gottstein, B., *Allgemeine Parasitologie - mit den Grundzügen der Immunologie, Diagnostik und Bekämpfung*. Parey: Stuttgart, **2006**.
10. The disease - Human African Trypanosomiasis. 2008  
[http://www.who.int/trypanosomiasis\\_african/disease/en/index.html](http://www.who.int/trypanosomiasis_african/disease/en/index.html)  
(03.11.2008).
11. Priotto, G.; Fogg, C.; Balasegaram, M.; Erphas, O.; Louga, A., *et al.*, Three drug combinations for late-stage *Trypanosoma brucei gambiense* sleeping sickness: a randomized clinical trial in Uganda. *Public Library of Science Clinical Trials* **2006**, 1: e39.
12. Chagas Disease. 2003  
[http://www.dndi.org/cms/public\\_html/insidecategoryListing.asp?CategoryId=89](http://www.dndi.org/cms/public_html/insidecategoryListing.asp?CategoryId=89) (03.11.2008).

13. Carlier, Y. Chagas Disease (American Trypanosomiasis). *emedicine* 2003 <http://www.emedicine.com/med/topic327.htm> (03.11.2008).
14. Chagas Disease. Seattle Biomedical Research Institute 2008 <http://www.sbri.org/diseases/chagas.asp> (03.11.2008).
15. Stich, August; Schlitzer, Martin, Wirkstoffe zur Therapie und Prophylaxe der Malaria. *Chemotherapie Journal* **2008**, 17, (2), 37.
16. Reiseimpfung - Weltweit richtig geschützt. Focus online 2007 <http://www.focus.de/gesundheit/gesundleben/vorsorge/reisemedizin> (03.11.2008).
17. Mutschler, Ernst; Geisslinger, Gerd; Kroemer, Heyo K.; Ruth, Peter; Schäfer-Korting, Monika, *Mutschler Arzneimittelwirkungen - Lehrbuch der Pharmakologie und Toxikologie*. Wissenschaftliche Verlags Gesellschaft (WVG): Stuttgart, **2008**; Vol. 9.
18. Medikamente zur Malaria-Prophylaxe. DTG (Deutsche Gesellschaft für Tropenmedizin) 2008 <http://www.dtg.org/7.html> (03.11.2008).
19. Guidelines for the Treatment of Malaria. WHO 2006 <http://www.who.int/malaria/docs/TreatmentGuidelines2006.pdf> (03.11.2008).
20. Fitch, C. D., Ferriprotoporphyrin IX, phospholipids, and the antimalarial actions of quinoline drugs. *Life Sciences* **2004**, 74, (16), 1957.
21. Taylor, W. R. J.; White, N. J., Antimalarial drug toxicity - A review. *Drug Safety* **2004**, 27, (1), 25.
22. Bray, P. G.; Ward, S. A.; O'Neill, P. M., Quinolines and artemisinin: Chemistry, biology and history. *Malaria: Drugs, Disease and Post-Genomic Biology* **2005**, 295, 3.
23. Jiang, H.; Joy, D. A.; Furuya, T.; Su, X. Z., Current understanding of the molecular basis of chloroquine-resistance in *Plasmodium falciparum*. *Journal of Postgraduate Medicine* **2006**, 52, (4), 271.
24. Kuhn, Y.; Rohrbach, P.; Lanzer, M., Quantitative pH measurements in *Plasmodium falciparum*-infected erythrocytes using pHluorin. *Cellular Microbiology* **2007**, 9, (4), 1004.
25. Guinovart, C.; Navia, M. M.; Tanner, M.; Alonso, P. L., Malaria: Burden of disease. *Current Molecular Medicine* **2006**, 6, (2), 137.
26. Schlitzer, M., Antimalarial drugs - What is in use and what is in the pipeline. *Archiv Der Pharmazie* **2008**, 341, (3), 149.
27. Chotivanich, Kesinee; Chotivanich, K., Transmission-blocking activities of quinine, primaquine, and artesunate. *Antimicrobial agents and chemotherapy* **2006**, 50, (6), 1927.

28. Eckstein-Ludwig, U.; Webb, R. J.; Van Goethem, I. D. A.; East, J. M.; Lee, A. G., *et al.*, Artemisinins target the SERCA of *Plasmodium falciparum*. *Nature* **2003**, 424, (6951), 957.
29. Haynes, Richard, From artemisinin to new artemisinin antimalarials: biosynthesis, extraction, old and new derivatives, stereochemistry and medicinal chemistry requirements. *Current topics in medicinal chemistry* **2006**, 6, (5), 509.
30. Painter, H. J.; Morrissey, J. M.; Mather, M. W.; Vaidya, A. B., Specific role of mitochondrial electron transport in blood-stage *Plasmodium falciparum*. *Nature* **2007**, 446, (7131), 88.
31. Schlüter, Katrin. *Prodrugs von Fosmidomycin-Derivaten - Synthese und biologische Aktivität gegenüber Plasmodium falciparum*. Universität Hamburg, Hamburg, **2006**.
32. Lange, B. M.; Ketchum, R. E. B.; Croteau, R. B., Isoprenoid biosynthesis. Metabolite profiling of peppermint oil gland secretory cells and application to herbicide target analysis. *Plant Physiology* **2001**, 127, (1), 305.
33. Wiesner, J.; Seeber, F., The plastid-derived organelle of protozoan human parasites as a target of established and emerging drugs. *Expert Opinion on Therapeutic Targets* **2005**, 9, (1), 23.
34. Rosenthal, P. J., Antimalarial drug discovery: old and new approaches. *The Journal of Experimental Biology* **2003**, 206, 3735.
35. Bacque, E.; Barriere, J.-C.; Vors, J.-P.; Nieto-Roman, F.; Villier, A. (Aventis CropScienc S.A.) *Method for preparing hydroxypicolinic acid derivatives*. WO 2001049667 A1, **2001**, *Chemical Abstracts* 135 (7), 92548s, **2001**
36. Nieto-Roman, F.; Vors, J.-P.; Villier, A.; Lachaise, H.; Mousques, A., *et al.* (Aventis CropScience S.A.) *Picolinic acid derivatives and their use as fungicides*. US 20030191113 A1, **2001**, *Chemical Abstracts* 135 (7), 92547r, **2001**
37. Waisser, Karel; Waisser, Antimycobacterial and antifungal isosteres of salicylamides. *Archiv Der Pharmazie* **2003**, 336, (67), 322.
38. Voss, G.; Fischer, E., Zur Chemie der N-Hydroxyderivate der Harnstoffe, Thioharnstoffe und Guanidine. *Wissenschaftliche Zeitschrift der Universität Rostock* **1972**, 21, (2), 123.
39. Sato, Atsushi; Sato, A., In vitro generation of ribonucleotide reductase with altered sensitivity to the inhibitors hydroxyurea and deoxynucleoside triphosphates. *Bioscience reports* **1981**, 1, (8), 627.
40. Sinha, N. K.; Snustad, D. P., Mechanism of Inhibition of Deoxyribonucleic Acid Synthesis in *Escherichia-Coli* by Hydroxyurea. *Journal of bacteriology* **1972**, 112, (3), 1321.

41. Hong, Ying; Erusalimsky, Jorge D., Comparison of the pharmacological mechanisms involved in the platelet lowering actions of anagrelide and hydroxyurea: a review. *Platelets* **2002**, 13, (7), 381
42. Stewart, A. O.; Bhatia, P. A.; Martin, J. G.; Summers, J. B.; Rodrigues, K. E., *et al.*, Structure-activity relationships of N-hydroxyurea 5-lipoxygenase inhibitors. *Journal of Medicinal Chemistry* **1997**, 40, (13), 1955.
43. Malamas, Michael; Malamas, M. S., Azole Phenoxy Hydroxyureas as Selective and Orally Active Inhibitors of 5-Lipoxygenase. *Journal of Medicinal Chemistry* **1996**, 39, (1), 237.
44. Gale, Glen R., Inhibition of urease by hydroxyurea. *Biochemical Pharmacology* **1965**, 14, (5), 693.
45. Fishbein, William N.; Carbone, Paul P., Urea Catalysis II. Inhibition of the enzyme by hydroxyurea, hydroxylamine and acetohydroxamic acid. *The Journal of biological chemistry* **1965**, 240, 2407.
46. Chung, Sang J.; Kim, Dong H., N-(Hydroxyaminocarbonyl)phenylalanine: a novel class of inhibitor for carboxypeptidase A. *Bioorganic & Medicinal Chemistry* **2001**, 9, (1), 185.
47. Exner, O.; Simon, W., Acyl Derivatives of Hydroxylamine .12. Dissociation Constants of Hydroxamic Acids and Their Functional Derivatives. *Collection of Czechoslovak Chemical Communications* **1965**, 30, (12), 4078.
48. Kofod, H.; Huang, T. Y., On the Isomerism of Hydroxyurea .4. Acid-Base Properties of the Isomers. *Acta Chemica Scandinavica* **1954**, 8, (3), 494.
49. Basha, Anwer, Synthesis of the 5-lipoxygenase inhibitor zileuton from thiophenol. *Journal of Organic Chemistry* **1993**, 58, (5), 1293.
50. Tietz, H.; Lankau, H.-J.; Schöbel, H.-J.; Gleitsmann, R.; Kroschwitz, H., *et al.* (VEB-Synthesewerk Schwarzheide) Preparation of herbicidal N-(isopropylaryl)ureas by isopropylation of N-arylureas. DD 274211 A1, **1990**, *Chemical Abstracts* 113 (3), 40186y, **1990**
51. Martin, H.; Aebi, H.; Ebner, L. (Ciba-Geigy AG) Fungicidal and Nematocidal Compositions and Methods of Combating Fungi or Nematodes using N-(4-Homo-3-Halophenyl)-N'-lower Alkyl-N'-lower Alkoxy-Urea. US 3702363, **1973**, *Chemical Abstracts* 78 (2), 25374y, **1973**
52. Rathgeb, P.; Vogel, C.; Weiss, A. (Agripat S.A.) Herbicidal Thiadiazolylureas. CH 502762, **1971**, *Chemical Abstracts* 75 (3), 49093v, **1971**
53. Scherer, O.; Hoerlein, G.; Schoenowsky, H. (Farbwerke Hoechst) Substituted Urea Herbicides. US 3937726, **1970**, *Chemical Abstracts* 72 (5), 90114d, **1970**

54. Trivedi, B. K. (Warner-Lambert Company) *Preparation of N-(substituted aryl)-N'-(substituted alkoxy)ureas as antihypercholesterolemic and antiatherosclerotic agents*. EP 0386487 A1, **1991**, *Chemical Abstracts* 114 (11), 206814z, **1991**
55. Mintas, Mladen, Novel Lipophilic Hydroxyurea Derivatives: Synthesis, Cytostatic and Antiviral Activity Evaluations. *Chemical Biology & Drug Research* **2008**, 71, 546.
56. Zinner, G.; Stoffel, R.; Hitze, M.; Weber, R. O., Asymmetrical 3-Hydroxybiurets. 39. Hydroxylamine Derivatives. *Archiv Der Pharmazie Und Berichte Der Deutschen Pharmazeutischen Gesellschaft* **1969**, 302, (12), 958.
57. Zinner, Gewalt, New studies on syntheses of 1,2,4-oxadiazolidine-3,5-diones. *Archiv Der Pharmazie* **1981**, 314, (4), 294.
58. Zinner, Gewalt, N,O-dicarbamoylhydroxylamine ("isohydroxybiuret"). *Chemiker-Zeitung* **1979**, 103, (1), 18.
59. Saari, Walfred, Synthesis and evaluation of some nitrobenzenesulfonamides containing nitroisopropyl and (ureidooxy)methyl groups as novel hypoxic cell-selective cytotoxic agents. *Journal of Medicinal Chemistry* **1991**, 34, (10), 3132.
60. Horning, D., Tetrahydropyran protecting group. I. Tetrahydropyran-2-yl isocyanate. *Canadian Journal of Chemistry* **1968**, 46, (15), 2617.
61. Zinner, G.; Hitze, M., N,O-Bis(Carbamoyl)-Hydroxylamines. 35. Hydroxylamine Derivatives. *Archiv der Pharmazie und Berichte der Deutschen Pharmazeutischen Gesellschaft* **1969**, 302, (10), 788.
62. Zinner, G.; Stoffel, R., Carbamoylation of Hydroxylamine. 36. Hydroxylamine Derivatives. *Archiv der Pharmazie und Berichte der Deutschen Pharmazeutischen Gesellschaft* **1969**, 302, (11), 838.
63. Zinner, G.; Isensee, G., Synthesis and Acylations of 1,1-Dialkyl-3-Hydroxyureas. *Archiv Der Pharmazie* **1974**, 307, (1), 7.
64. Jones, Lauder William; Neuffer, Leonora, Hydroxamic acids related to alpha-hydroxy acids and to acrylic acid, and a study of their rearrangements. *Journal of the American Chemical Society* **1917**, 39, (4), 659.
65. Demuth, Hans, Nitrogen-oxygen bond fission as the rate-determining step in the aqueous conversion of N-peptidyl-O-(p-nitrobenzoyl)hydroxylamines to p-nitrobenzoic acid and peptidylhydroxamic acids. *Journal of Organic Chemistry* **1989**, 54, (25), 5880.
66. Deghenghi, R., Hydroxyurea. *Organic Syntheses* **1973**, 5, 645.

67. Mckay, A. F.; Garmaise, D. L.; Paris, G. Y.; Gelblum, S., Bacteriostats .3. Oxyamines and Their Derivatives. *Canadian Journal of Chemistry-Revue Canadienne De Chimie* **1960**, 38, (3), 343.
68. Boyland, E.; Nery, R., Synthesis and Some Reactions of Dihydroxyurea. *Journal of the Chemical Society C-Organic* **1966**, (3), 350.
69. Romine, J. L.; Martin, S. W.; Meanwell, N. A.; Epperson, J. R., Synthesis of 3-Hydroxypyrimidine-2,4-Diones - Addition of Anilines to Benzyloxy Isocyanate Synthons to Give N-Hydroxyureas. *Synthesis-Stuttgart* **1994**, (8), 846.
70. Kociensky, P. J., *Protecting Groups*. GTV (Georg Thieme Verlag): Stuttgart, **2004**; Vol. 3, p 679.
71. Liu, Q.; Luedtke, N. W.; Tor, Y., A simple conversion of amines into monosubstituted ureas in organic and aqueous solvents. *Tetrahedron Letters* **2001**, 42, 1445.
72. Bridgeman, E.; Tomkinson, N. C. O., A simple method for the preparation of di-, tri- and tetrasubstituted non-symmetrical ureas. *Synlett* **2006**, (2), 243.
73. Parrish, D. A.; Zou, Z.; Allen, C. L.; Day, C. S.; King, S. B., A convenient method for the synthesis of N-hydroxyureas. *Tetrahedron Letters* **2005**, 46, (51), 8841.
74. El-Nahas, A. M.; Hirao, K., A theoretical study on 2-hydroxypyrazine and 2,3-dihydroxypyrazine: tautomerism, intramolecular hydrogen bond, solvent effects. *Journal of Molecular Structure-Theochem* **1999**, 459, (1-3), 229.
75. Flouzat, C.; Bresson, Y.; Mattio, A.; Bonnet, J.; Guillaumet, G., Novel Nonopioid Non-Anti-inflammatory Analgesics - 3-(Aminoalkyl) and 3-((4-Aryl-1-Piperazinyl)Alkyl)Oxazolo(4,5-B)Pyridin-2(3H)-Ones. *Journal of Medicinal Chemistry* **1993**, 36, (4), 497.
76. Kurz, T.; Widyan, K., Conventional and microwave-assisted conversion of substituted 3-amino-oxazolidin-2,4-diones into N',N'-disubstituted alpha-hydroxyhydrazides. *Journal of Organic Chemistry* **2005**, 70, (8), 3108.
77. Kurz, T.; Geffken, D.; Widyan, K., Synthesis and reactivity of 3-alkoxy-4-imino-imidazolidin-2-ones: a novel class of 4-iminohydantoins. *Tetrahedron* **2004**, 60, (10), 2409.
78. Hine, Jack, Equilibrium constants for double hydrogen bonding by 1,8-biphenylenediol in cyclohexane solution. *Journal of Organic Chemistry* **1986**, 51, (5), 577.
79. Kurz, T.; Widyan, K., Microwave-assisted conversion of N-substituted oxazolidin-2,4-diones into alpha-hydroxyamides. *Tetrahedron* **2005**, 61, (30), 7247.

80. Kurz, T.; Lolak, N.; Geffken, D., Rapid and efficient microwave-assisted synthesis of 5-amino-3-arylalkoxy(methoxy)amino-1,2,4-oxadiazoles. *Tetrahedron Letters* **2007**, 48, (15), 2733.
81. Kurz, T.; Pein, M. K., Microwave-assisted synthesis of 3-substituted 2-imino-pyrido(2,3-e)(1,3)oxazin-4-ones *Letters in Organic Chemistry* **2008**, 5, (7).
82. Exner, O.; Horák, M., Oximderivate V. Konstitutionsermittlung der Acylderivate des Hydroxylamins durch Infrarotspektroskopie. *Chem. listy* **1957**, 21, 1500.
83. Hesse, Manfred; Meier, Herbert; Zeeh, Bernd, *Spektroskopische Methoden in der organischen Chemie*. Stuttgart, **2005**; Vol. 7., überarbeitete Auflage, p 356.
84. Gedye, R.; Smith, F.; Westaway, K.; Ali, H.; Baldisera, L., *et al.*, The Use of Microwave-Ovens for Rapid Organic-Synthesis. *Tetrahedron Letters* **1986**, 27, (3), 279.
85. Giguere, R. J.; Bray, T. L.; Duncan, S. M.; Majetich, G., Application of Commercial Microwave-Ovens to Organic-Synthesis. *Tetrahedron Letters* **1986**, 27, (41), 4945.
86. Kuhnert, N., Microwave-assisted reactions in organic synthesis - Are there any nonthermal microwave effects? *Angewandte Chemie-International Edition* **2002**, 41, (11), 1863.
87. Kappe, C. O., Controlled Microwave Heating in Modern Organic Synthesis. *Angewandte Chemie-International Edition* **2004**, 43, 6250.
88. Kooy, R. F.; Hirumi, H.; Moloo, S. K.; Nantulya, V. M.; Dukes, P., *et al.*, Evidence for Diploidy in Metacyclic Forms of African Trypanosomes. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* **1989**, 86, (14), 5469.
89. Jacobs, J. P.; Jones, C. M.; Baille, J. P., Characteristics of a Human Diploid Cell Designated Mrc-5. *Nature* **1970**, 227, (5254), 168.
90. Darnell, J. E., Harry Eagle. *Journal of cellular physiology* **1970**, 76, (3), 241.
91. Buckner, Frederick, Efficient technique for screening drugs for activity against *Trypanosoma cruzi* using parasites expressing  $\beta$ -galactosidase. *Antimicrobial agents and chemotherapy* **1996**, 40, (11), 2592.
92. Sambrook, J., *Molecular Cloning: A Laboratory Manual (3-Volume Set)*. **2001**.

93. Makler, Michael, Measurement of the lactate dehydrogenase activity of *Plasmodium falciparum* as an assessment of parasitemia. *The American journal of tropical medicine and hygiene* **1993**, 48, (2), 205.
94. Moore, G. E., Culture of normal human leukocytes. *Journal of the American Medical Association* **1967**, 199, (8), 519.
95. Storhoff, D.; Tabb, D. (Roche Diagnostics Corp.) *Stabilisierung von Tetrazoliumsalzen in einem Reagenz*. DE 69327242 T2, **1994**, *Chemical Abstracts* 120 (8), 186776e, **1994**
96. Böhm, H.-J.; Klebe, G.; Kubinyi, H., *Wirkstoffdesign*. Spektrum Akademischer Verlag: Heidelberg, Oxford, Berlin, **1996**; p 599.
97. Siebert, C. D., Arzneistoffentwicklung - Das Biososterie-Konzept. *Chemie unserer Zeit* **2004**, 38, 320.
98. Kagan, Fred *2-(Benzyl-2-dimethylaminoethyl) aminopyridine N-oxides*. US2785170, **1957**, *Chemical Abstracts* 51 (8), 77164, **1957**
99. Kallischnigg, Rolf (Knoll AG) *4-(N-Phenyl-N-benzylamino)-1-alkylpiperidine and derivatives*. DE891547, **1958**, *Chemical Abstracts* 52 (7), 77524, **1958**
100. Viaud, M. C.; Jamoneau, P.; Flouzat, C.; Bizotespiard, J. G.; Pfeiffer, B., *et al.*, N-Substituted Oxazolo(5,4-B)Pyridin-2(1H)-Ones - a New Class of Nonopioid Antinociceptive Agents. *Journal of Medicinal Chemistry* **1995**, 38, (8), 1278.
101. Rufenacht, K.; Kristinsson, H., Arbeiten über Phosphorsäure- und Thiophosphorsäureester mit einem heterocyclischen Substituenten. *Helvetica Chimica Acta* **1976**, 59, 1593.
102. Muehlmann, F. L.; Day, A. R., Metabolite Analogs .5. Preparation of Some Substituted Pyrazines and Imidazo (B)Pyrazines. *Journal of the American Chemical Society* **1956**, 78, (1), 242.
103. Krasavin, M.; Shkavrov, S.; Kravchenko, D., Preparation and chemical behavior of 2-(tert-butoxycarbonyl)amino-3-bromomethyl pyridine, a novel alkylating agent. *Synthetic Communications* **2006**, 36, (2), 181.
104. Bailey, Simon ; Barber, Christopher Gordon. (Pfizer Inc.) *Preparation of nicotinamide derivatives as PDE4 inhibitors*. US 2005020587 A1, **2005**, *Chemical Abstracts* 142(4), 142:176698f, **2005**
105. Taniguchi, Hiroshi (Shionogi&Co.) *2-Amino-betachinolinol*. JP 3728, **1962**, *Chemical Abstracts* 58 (4), 9034g, **1962**
106. Tanida, Hiroshi, Quinoline and Related Compounds. II) The Rearrangement of 2-Aminoquinoline 1-Oxide with Tosyl Chloride. *Chemical & pharmaceutical bulletin* **1959**, 8, 888.

107. Zitscher, Arthur (IG Farbenindustrie AG) *3-Amino-2-naphthol*. **1930**, *Chemical Abstracts* 24 (1), 832, **1930**
108. Lesser, Rudolf; Kranepuhl, Erich; Gad, Georg, Constitution of naphthalene and its derivatives. *Berichte der Deutschen Chemischen Gesellschaft (Abteilung) B: Abhandlungen* **1925**, 58B, 2109.
109. Larsen, I. K.; Jerslev, B., Crystal and Molecular Structure of Hydroxyurea. *Acta Chemica Scandinavica* **1966**, 20, (4), 983.
110. Ramasamy, K.; Olsen, R. K.; Emery, T., N-Methylation of O-Benzyl-N-(Alkoxy-carbonyl)-Amino Acid Hydroxamate Derivatives. *Journal of Organic Chemistry* **1981**, 46, 5438.
111. Suzuki, Norio, Synthesis of antimicrobial agents. IV. Synthesis and antimicrobial activities of imidazo(4,5-b)(1,8)naphthyridine derivatives. *Chemical & pharmaceutical bulletin* **1980**, 28, (1), 235.
112. Knize, M. G.; Felton, J. S., The Synthesis of the Cooked-Beef Mutagen 2-Amino-1-Methyl-6-Phenylimidazo(4,5-B)Pyridine and Its 3-Methyl Isomer. *Heterocycles* **1986**, 24, (7), 1815.
113. Leroy, F.; Bigan, M.; Blondeau, D., Syntheses of ortho-aminomethylpyridinols and oxazaphosphorino(m,n-x)pyridines. *Synthetic Communications* **1997**, 27, (17), 2905.
114. Doise, M.; Blondeau, D.; Sliwa, H., Syntheses of Functionalized N-(2-Pyridyl)-Alpha-Amino Acids and Esters by Ring-Opening of Imidazo(1,2-a)Pyridine. *Heterocycles* **1992**, 34, (11), 2079.
115. Yoon, U. C.; Jin, Y. X.; Oh, S. W.; Park, C. H.; Park, J. H., *et al.*, A synthetic strategy for the preparation of cyclic peptide mimetics based on SET-promoted photocyclization processes. *Journal of the American Chemical Society* **2003**, 125, (35), 10664.
116. Cho, Y. B.; Furst, G.; Paik, W. K., Preparation of Ng-Monoethyl-L-Arginine. *Analytical Biochemistry* **1984**, 139, (2), 377.
117. Becker, H., Preparation and reactions of 1-carbamoyl-1,2,4-triazole and 1,1'-carbonimidoylbis(1,2,4-triazole). *Journal für praktische Chemie* **1973**, 315, (4), 640.
118. Staab, H. A., Synthesen Mit Heterocyclischen Amiden (Azoliden). *Angewandte Chemie-International Edition* **1962**, 74, (12), 407.
119. Jastrzebska, B.; Derdowska, I.; Kuncarowa, P.; Slaninova, J.; Lammek, B., *et al.*, Analogues of arginine vasopressin (AVP) modified in the N-terminal part of the molecule with N-benzylglycine. *Polish Journal of Chemistry* **2002**, 76, (6), 823.

120. Waldstein, M. E., *Justus Liebigs Annalen der Chemie* **1876**, 181, 384.
121. Mamalis, P.; Green, D.; Mchale, J., 45. Amino-oxy-derivatives. Part II. Some derivatives of N-hydroxydiguamide. *Journal of the Chemical Society* **1960**, 229.
122. Jones, L. W., Salts of nitroparaffins, and acylated derivatives of hydroxylamine *American Chemical Journal* **1898**, 20, 1.
123. Kreuzkamp, N.; Messinger, P., Notiz über die Darstellung von O,N-Dialkyl-Hydroxylaminen. *Chemische Berichte-Recueil* **1967**, 100, (10), 3463.
124. Janny, A., *Berichte der Deutschen Chemischen Gesellschaft (Abteilung) B: Abhandlungen* **1883**, 16, 823.
125. Schroeter, G.; Peschkes, M., *Berichte der Deutschen Chemischen Gesellschaft (Abteilung) B: Abhandlungen* **1900**, 33, 1982.
126. Froböse, Jörg. *Von N-Alkoxy-2-aryl-glykolamiden zu 1-Alkoxy- und 1-Hydroxy-indolin-2-onen*. Dissertation, Universität Hamburg, Hamburg, **1992**.
127. Testa, E.; Pagani, G.; Nicolaus, B. J.; Mariani, L., O,N-Substituierte Hydroxylamine .5. Über Synthese und Eigenschaften der Alpha-Aminoxy-Carbonsäuren, Analoga natürlicher Alpha-Aminocarbonsäuren. *Helvetica Chimica Acta* **1963**, 46, (3), 766.
128. Gabriel, S., *Berichte der Deutschen Chemischen Gesellschaft* **1887**, 20, 2221.
129. Wild, J.; Goetz, N.; Will, W.; Kohler, R.-D.; Plath, P. (BASF AG) *Process for preparing O-substituted hydroxylamines*. DE 3615473 A1, **1988**, *Chemical Abstracts* 108, 111952e, **1988**
130. Manske, R. H. F.; Ing, H. R., A Modification of the Gabriel Synthesis of Amines. *Journal of the Chemical Society* **1926**, 2348.
131. Giemsa, G., Färbemethode für Malariaparasiten. *Zentralblatt für Bakteriologie, Parasitenkunde, Infektionskrankheiten und Hygiene; I. Abteilung* **1902**, 32, 307.
132. Murakami, Y.; Sunamoto, J.; Kinuwaki, S.; Honda, H., Syntheses of Organic Phosphates .3. Syntheses and Properties of 2-Amino-3-Pyridylmethyl and 2-Chloro-3-Pyridylmethyl Phosphates. *Bulletin of the Chemical Society of Japan* **1973**, 46, (7), 2187.
133. Mattern, G., Synthesis of Substituted 2-Amino-3-Hydroxy-Pyridines by Nucleophilic Displacement of a Halogene in Halopyridines. *Helvetica Chimica Acta* **1977**, 60, (6), 2062.

## 13 Anhang

### 13.1 Gefahrenmerkmale und Sicherheitsratschläge

Für die meisten Chemikalien, die im Rahmen dieser Arbeit verwendet und hergestellt wurden, liegen keine toxikologischen Daten im Sinne des Chemikaliengesetzes vor. Da es nicht auszuschließen ist, dass ein Gefahrenpotential von ihnen ausgeht, sind sie mit der für gefährliche Chemikalien üblichen Vorsicht zu handhaben.

In den nachfolgenden Tabellen sind für die wichtigsten Lösungsmittel (Tabelle 10) und Reagenzien (Tabelle 11) die Gefahrensymbole und Sicherheitsratschläge nach Anhang I der Richtlinie 67/548/EWG aufgeführt.

*Tabelle 10: Gefahrensymbole und Sicherheitsratschläge der verwendeten Lösungsmittel*

Lösungsmittel	Gefahrensymbole	Sicherheitsratschläge
1,4-Dioxan	Xn, F	11-19-36/37-40-66
Deuteriochloroform	Xn	22-38-40-48/20/22
Dichlormethan	Xn	23.2-24/25-36/37
Diethylether	F	9-16-29-33
<i>N,N'</i> -Dimethylformamid	T	61-20/21-36
Dimethylsulfoxid- <i>d</i> <sub>6</sub>	Xi	36/37/38
Ethanol	F	11
Ethylacetat	F	16-23-29-33
n-Hexan	Xn, F	9-16-24/25-29-51
Methanol	T, F	11-23/24/25-39/23/24/25
Pyridin	Xn, F	11-20/21/22
Tetrahydrofuran	Xi, F	16-25-29-33
Toluol	Xn, F	11-38-48/20-63-65-67

*Tabelle 11: Gefahrensymbole und Sicherheitsratschläge der verwendeten Reagenzien*

Reagenzien	Gefahrensymbole	Sicherheitsratschläge
1,1'-Carbonyldi-1,2,4-ditriazol		22-34
1,1'-Carbonyldiimidazol	C	22-34
2-Amino-4-chlorphenol	Xn	22-36/37/38
2-Amino-4,6-dichlor-5-methylphenol	Xi	36/37/38
2-Amino-4-methylphenol	Xi	36/37/38
2-Amino-5-chlorphenol	Xn	36/37/38
2-Amino-5-fluorphenol	Xn	22-36/37/38
2-Amino-5-methylphenol	Xi	36/37/38
2-Amino-6-bromphenol	Xn	22-36/37/38
2-Aminobenzylalkohol	Xn	22-36/37/38
2-Aminonicotinsäure	Xi	36/37/38
2-Aminophenol	Xn	20/22-68
2-Aminopyridin	T	21-25-36/37/38
3-Chlorbenzylamin	C	34
3-(Chlorsulfonyl)benzoesäure	C	34
3-Hydroxy-2-aminonaphthalin	Xi	36/37/38
3-Hydroxy-2-aminopyridin	Xn	36/37/38
3-Hydroxypyridin-N-oxid	Xi	36/37/38
4-Chloranilin	N	45-23/24/25-43-50/53
4-Chlorbenzylamin	C	34
4-Nitrophenylchlorameisensäureester	T	23/25-34-36/37
Ammonialk(25%)	C, N	34-50
Benzylisothiocyanat	Xn	22-32-36/37/38
Brom	T <sup>+</sup> , C, N	26-35-50
Chlor <sub>(g)</sub>	T, N	23-36/37/38-50
Chloressigsäureethylester	T	10-23/24/25-50
Dimethylsulfat	T <sup>+</sup>	45-25-26-34-43-68
Di- <i>tert</i> -butyl-dicarbonat	T	10-26-36/37/38
Eisen(III)chlorid	C	26-27-36/37/39
Essigsäureanhydrid	C	10-20/22-34

---

Reagenzien	Gefahrensymbole	Sicherheitsratschläge
Iodmethan	T	21-23/25-37/38-40
Glyoxalbisulfitaddukt	Xi	36/37/38
Lithiumaluminiumhydrid	F	15
Malonsäuredinitril	T, N	23/24/25-50/53
Natriumhydrid	F, X	15-36
Natriumhydroxid	C	35
p-Nitrophenol	Xn	20/21/22-33
Phenylethylisothiocyanat	Xn	20/21/22
Phenylhydrazin	T, N	23/24/25-36/38-43-45-50-68
Trifluoressigsäure	C	20-35-52/53

---

## 13.2 Lebenslauf

Miriam Katharina Pein

geboren 20.11.1980 in Wedel

---

August 1987 – Juli 1991	Grundschule am Roggenfeld, Uetersen
August 1991 – Juli 2000	Ludwig-Meyn-Gymnasium, Uetersen
Juni 2000	Allgemeine Hochschulreife - Abitur
Oktober 2000 – Juli 2004	Grund- und Hauptstudium der Pharmazie am Institut der Pharmazie an der Universität Hamburg
Oktober 2004	Abschluss des Hochschulstudiums (2. Staatsexamen)
November 2004 – Mai 2005	Pharmaziepraktikum in der Reuter-Apotheke (Uetersen)
Juni 2005 – Oktober 2005	Pharmaziepraktikum in der Abteilung Pharmazeutische Chemie am Institut der Pharmazie an der Universität Hamburg in der Arbeitsgruppe von Herrn Prof. Dr. Thomas Kurz
November 2005	Dritter und letzter Prüfungsabschnitt der Pharmazeutischen Prüfung gemäß der Approbationsordnung für Apotheker; Approbation zur Apothekerin
November 2005 – September 2007	Wissenschaftliche Mitarbeiterin in der Abteilung Pharmazeutische Chemie am Institut für Pharmazie an der Universität Hamburg  Anfertigung einer Dissertation in der Arbeitsgruppe von Herrn Prof. Dr. Thomas Kurz
Oktober 2007 – November 2008	Wissenschaftliche Mitarbeiterin im Institut für Pharmazeutische und Medizinische Chemie an der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf  Anfertigung einer Dissertation in der Arbeitsgruppe von Herrn Prof. Dr. Thomas Kurz

---