

## 2 Chemisch-theoretischer Teil

### 2.1 Phthalazine

#### 2.1.1 Allgemeines

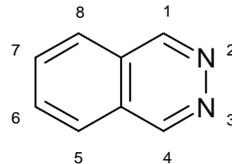


Abb. 4 : Phthalazin

Der systematische Name des Phthalazins ist Benzo[d]pyridazin, jedoch ist der Trivialname laut IUPAC gebräuchlich<sup>[11]</sup>. Die Bezifferung der Atome ist in Abb. 4 gezeigt.

Zur Zeit ist kein auf dem Phthalazin-Gerüst basierender Naturstoff bekannt<sup>[12]1</sup>.

#### 2.1.2 N1-Substituierte 4-Aryl- und 4-Arylalkyl-1-phthalazinamine

In der Literatur gibt es viele Beispiele für gerinnungsphysiologisch aktive Phthalazinderivate. Besonders hervorheben möchte ich hier das 1-(3-Chloranilino)-4-phenyl-phthalazin (**MY-5445**)<sup>[10]</sup> und das 4-(3-Chlor-4-ethoxy-phenylmethyl)amino-1-(4-hydroxypiperidino)-6-phthalazincarbonitril (**E 4010**)<sup>[13]</sup> (siehe Abb. 5, Seite 5; rechts). Beide hemmen die Aktivität der Phosphodiesterase 5.

Strukturell ähnlich sind die Aktivatoren der sGC 3-(5'-Hydroxymethyl)-2'-furyl)-1-phenylmethyl-indazol (**YC-1**)<sup>[14]</sup> und das 2-[1-[(2-Fluorphenyl)methyl]-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-yl]-5-(4-morpholinyl)-4,5-pyrimidinamin (**BAY 41-8543**)<sup>[15]</sup> (siehe Abb. 5, Seite 5, links).

In der vorliegenden Arbeit sollte versucht werden durch Variation des aromatischen Restes und der Substitution des Amins Substanzen zu finden, die die Funktion der o.g. Enzyme beeinflussen.

<sup>1</sup> Auch eine gründliche Recherche in der Datenbank des Chemical Abstract Service ergab keine Hinweise auf ein natürliches Vorkommen. (Stand Aug 2002)

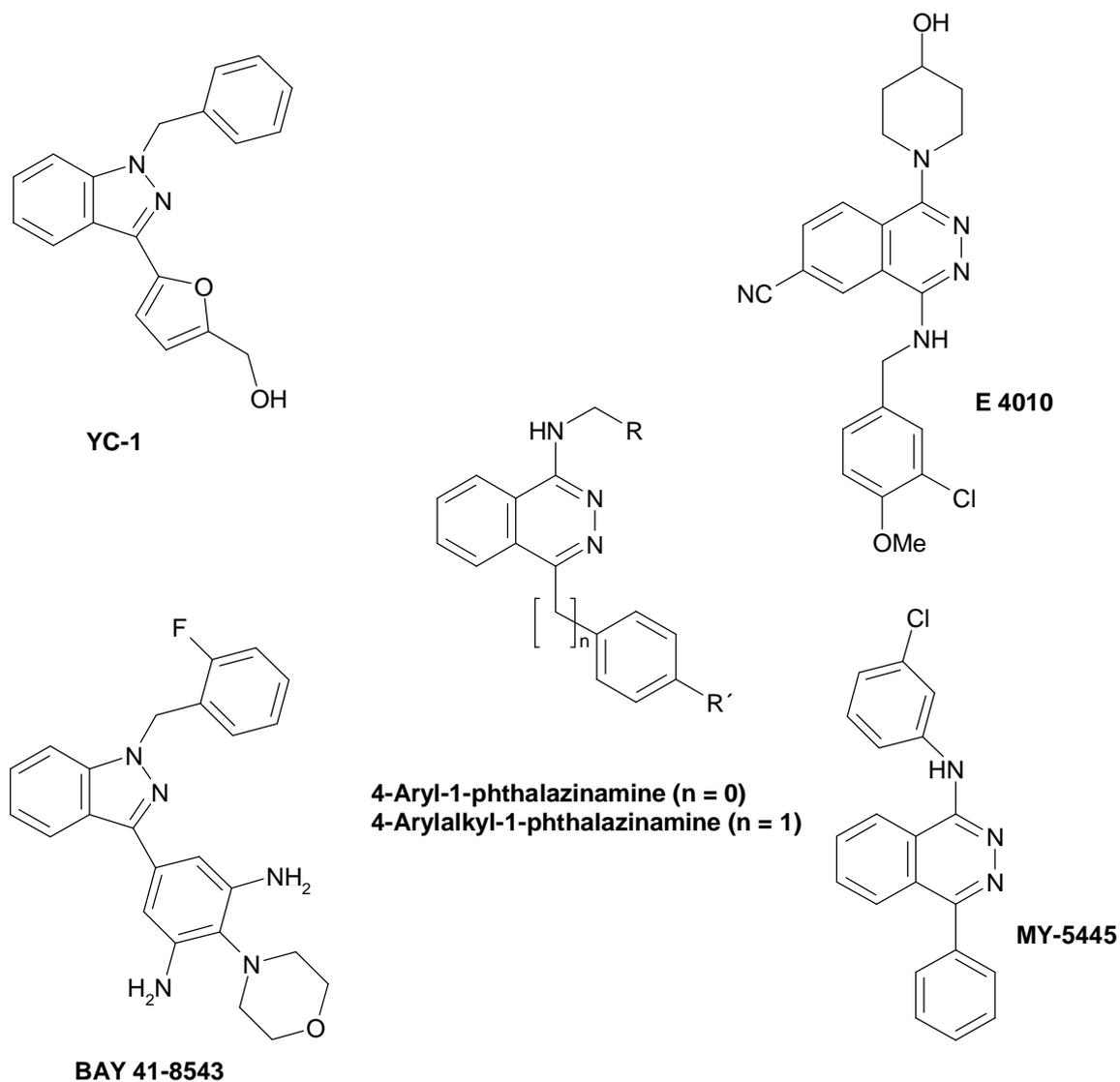


Abb. 5 : Strukturverwandtschaft der 4-Aryl- und 4-Arylalkyl-1-phthalazinamine mit den Guanylylcyclase-Aktivatoren YC-1 und BAY 41-8543 (links) und den PDE 5-Hemmern E 4010 und MY-5445 (rechts).

### 2.1.3 Synthese und Struktursicherung der 4-Aryl- und 4-Arylalkyl-1-phthalazinamine und deren Vorstufen

### 2.1.3.1 Vorstufen

#### 2.1.3.1.1 2-Arylcarbonyl-benzoesäuren

Die Verbindungen **1 a-c** sind kommerziell erhältlich. Die 2-(4-Methoxyphenylcarbonyl)benzoesäure (**1 d**) wurde nach einer Vorschrift von Yamaguchi et. al.<sup>[16]</sup> durch Friedel-Crafts-Acylierung von Anisol mit Phthalsäureanhydrid dargestellt.

#### 2.1.3.1.2 4-Aryl-1(2H)-phthalazinone

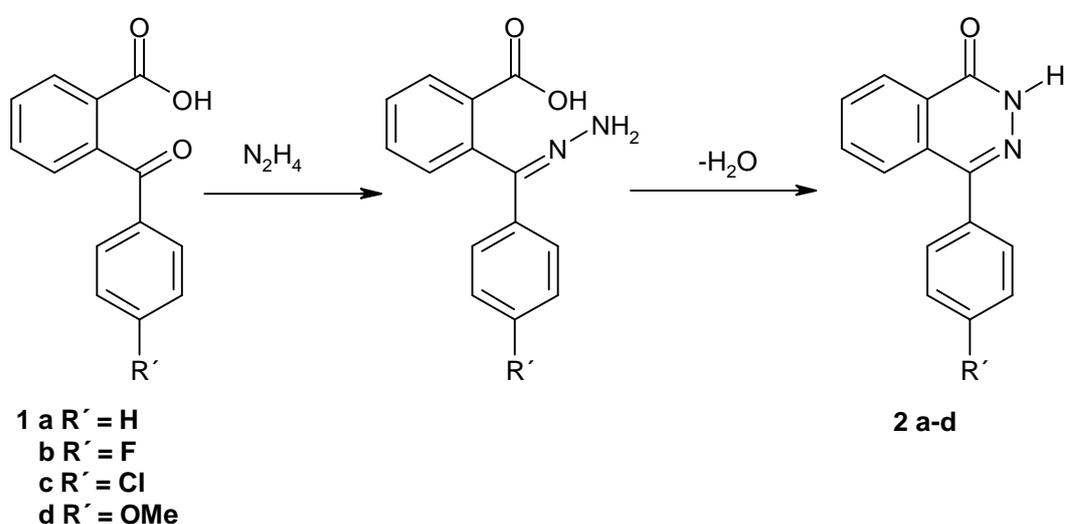


Abb. 6 : Synthese der 4-Aryl-1(2H)-phthalazinone

#### Darstellung :

Diese Verbindungen wurden durch Kondensation der entsprechenden 2-Arylcarbonylbenzoesäuren (**1 a-d**) mit Hydrazinhydrat in siedendem Ethanol gewonnen. Die Ausbeuten lagen zwischen 85 und 91 %.

Die intermediär gebildeten Hydrazone sind nur von sterisch gehinderten Hydrazin-Derivaten bekannt<sup>[17]</sup>

#### Struktursicherung :

#### <sup>1</sup>H-NMR:

Charakteristisch für diese Verbindungen ist die starke Tieffeld-Verschiebung des <sup>1</sup>H-NMR-Signals des Protons an C-Atom 8. Das Proton befindet sich im Anisotropiebereich des doppelt

gebundenen Sauerstoffs. Senkrecht zur Ebene der Doppelbindung erzeugt dieser einen starken Tieffeld-Shift<sup>[18,19]</sup>. Die Signale der restlichen Phthalazin-1-on-Wasserstoffe fallen in der Regel zu einem Multiplett in einem Bereich um 7.7 ppm zusammen. Die charakteristischen Daten sind in Tab. 1 zusammengefasst.

Verbindung	$\delta H^8$ (ppm) in $CDCl_3$	$\delta NH$ (ppm) in $CDCl_3$
<b>2 a</b>	8.35 <sup>a</sup>	12.34 <sup>a</sup>
<b>2 b</b>	8.53	10.18
<b>2 c</b>	8.53	10.34
<b>2 d</b>	8.52	10.25

Tab. 1: Struktursichernde <sup>1</sup>H-NMR-Daten der Verbindungen 2 a-d  
<sup>a</sup>) in DMSO

#### IR :

Die Verbindungen zeigen die für 6-gliedrige Lactame typische Lage der C=O-Valenzschwingung zwischen 1662  $cm^{-1}$  und 1675  $cm^{-1}$ <sup>[20]</sup>. Die C=N-Valenzschwingung liegt zwischen 1597  $cm^{-1}$  und 1608  $cm^{-1}$ . Als weiteres Charakteristikum dient die N-H-Deformationsschwingung im Bereich von 1482  $cm^{-1}$  bis 1491  $cm^{-1}$ . Die Daten sind in Tab. 2 zusammengefasst.

Verbindung	$\nu C=O$ ( $cm^{-1}$ )	$\nu C=N$ ( $cm^{-1}$ )	$\delta N-H$ ( $cm^{-1}$ )
<b>2 a</b>	1675	1606	1485
<b>2 b</b>	1668	1602	1490
<b>2 c</b>	1662	1597	1482
<b>2 d</b>	1668	1608	1491

Tab. 2: Typische IR-Absorptionen der Verbindungen 2 a-d

#### 2.1.3.1.3 3-(Aryl-methylen)-1(3H)-benzo[c]furanone

##### Darstellung:

Diese Verbindungen wurden nach einer Vorschrift von Gabriel<sup>[21]</sup> et. al. aus dem Jahr 1878 dargestellt. Die Autoren erläutern dort keinen möglichen Reaktionsmechanismus.

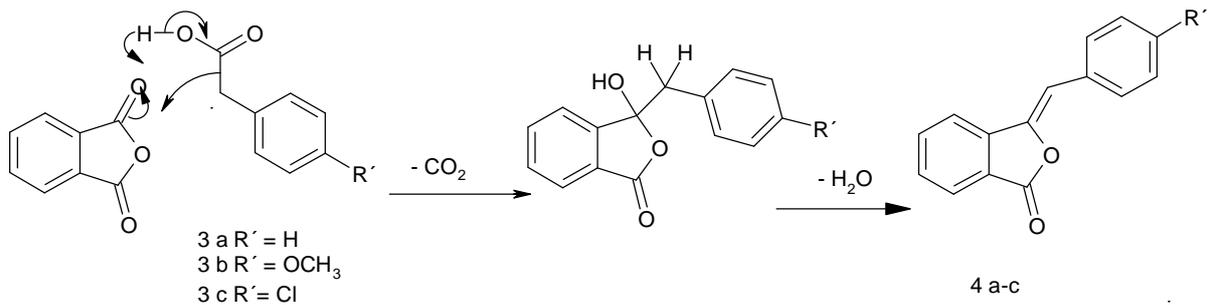


Abb. 7 : Postulierter Mechanismus zur Bildung der 3-(Aryl-methylen)-1(3H)-benzo[c]furanone

Für den Reaktionsmechanismus ist jedoch plausibel, dass das Säure-Proton der Arylessigsäure die Carbonyl-Gruppe des Phthalsäure-anhydrides protoniert. Das Anion der Arylessigsäure spaltet CO<sub>2</sub> ab, das zurückbleibende Elektronenpaar greift nucleophil den postitvierten Carbonyl-Kohlenstoff des Phthalsäureanhydrides an. Das entstehende 3-Arylmethyl-3-hydroxy-1(3H)-benzo[c]furanon spaltet unter Erweiterung des konjugierten Systems Wasser ab.

### Struktursicherung:

#### <sup>1</sup>H-NMR :

Das gebildete 3-Aryl-methylen-1(3H)-benzo[c]furanon ist Z-konfiguriert. Die gefundene chemische Verschiebung für das olefinische Proton (siehe Tab. 3) stimmt mit den Literaturdaten<sup>[22]</sup> überein. Die Autoren begründen ihre Zuordnung mit der Intensität der UV-Absorption. Der Absorptionskoeffizient  $\epsilon$  ist aufgrund der planaren Anordnung des Z-Konformers erheblich höher als derjenige der E-Verbindung. Diese kann aufgrund sterischer Hinderung nicht planar vorliegen.

Die E-konfigurierte Verbindung lässt sich durch Wittig-Reaktion von aromatischen Aldehyden mit Triphenyl-(3-1(3H)-benzo[c]furanon)-phosphoniumbromid gewinnen<sup>[23]</sup>.

Verbindung	$\delta$ H-olefin. (ppm) in CDCl <sub>3</sub>	Literatur <sup>[22]</sup>
<b>4 a</b>	6.44	6.37 (Z) 6.91 (E)
<b>4 b</b>	6.39	-
<b>4 c</b>	6.38	-

Tab. 3: Struktursichernde Daten für die Verbindungen 4 a-c

## 2.1.3.1.4 4-Arylalkyl-1(2H)-phthalazinone

Darstellung :

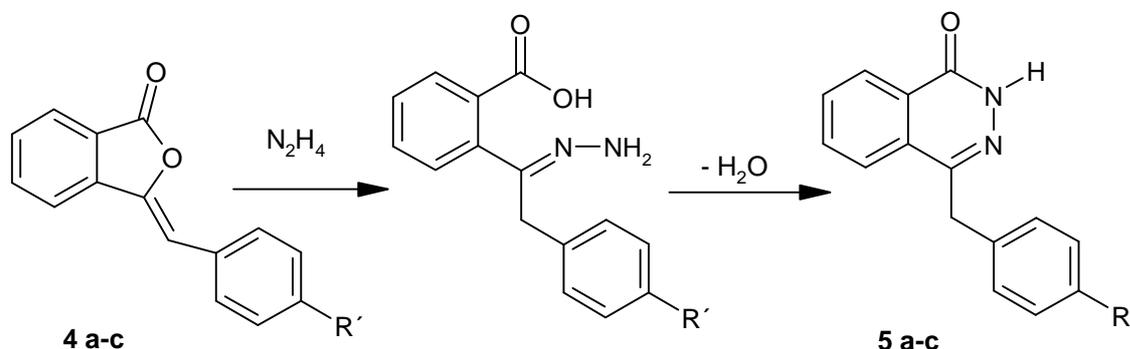


Abb. 8 : Darstellung der 4-Arylalkyl-1(2H)-phthalazinone

Die Darstellung erfolgte analog zu den 4-Aryl-1(2H)-phthalazinonen durch Kondensation des 3-(Aryl-methylen)-1(3H)-benzo[c]furanons mit Hydrazinhydrat in siedendem Ethanol. Es konnten Ausbeuten zwischen 87 und 96 % erzielt werden.

Struktursicherung :

<sup>1</sup>H-NMR :

Auch bei diesen Verbindungen absorbiert das Proton an C-8 bei besonders tiefem Feld. Die Absorptionen der Methylen-Protonen findet man zwischen 4.24 und 4.31 ppm. Die struktursichernden Daten sind in Tab. 4 zusammengefasst.

Verbindung	R'	δ H <sup>8</sup> (ppm) in CDCl <sub>3</sub>	δ CH <sub>2</sub> (ppm) in CDCl <sub>3</sub>	δ NH (ppm) in CDCl <sub>3</sub>
5 a	H	8.45	4.31	10.28
5 b	OCH <sub>3</sub>	8.45	4.24	10.33
5 c	Cl	8.46	4.27	10.15

Tab. 4: Struktursichernde Daten der Verbindungen 5 a-c

**IR :**

Für Verbindung **5 a** und **5 b** konnten die in Tab. 5 aufgeführten charakteristischen Absorptionen gemessen werden (siehe auch Tab. 2, Seite 7).

Verbindung	$\nu$ C=O (cm <sup>-1</sup> )	$\nu$ C=N (cm <sup>-1</sup> )	$\delta$ N-H (cm <sup>-1</sup> )
<b>5 a</b>	1656	1608	1493
<b>5 b</b>	1667	1608	1498

Tab. 5: Typische IR-Absorptionen der Verbindungen **5 a,b**

### 2.1.3.1.5 4-Aryl- und 4-Arylalkyl-1-chlor-phthalazine

**Darstellung :**

Das Enol (siehe Abb. 9) des 4-Aryl- oder 4-Arylalkyl-1(2H)-phthalazinons kann durch kurzes Erhitzen mit Phosphorylchlorid in Anwesenheit einer Base erhalten werden<sup>[24]</sup>. Die Ausbeuten liegen zwischen 78 und 94 %.

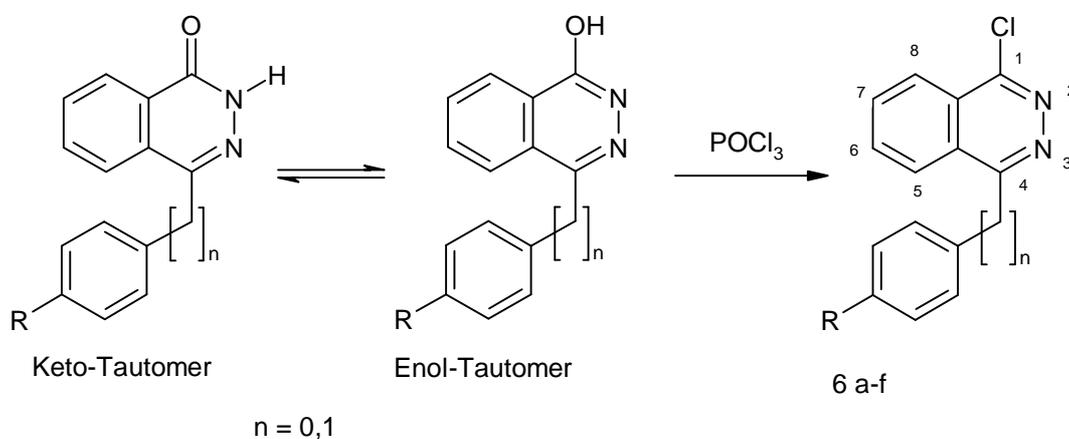


Abb. 9 : Tautomerie der 1(2H)-Phthalazinone und Substitution zu den entsprechenden 1-Chlor-Verbindungen.

Es wurden folgende 1-Chlor-phthalazine dargestellt :

Verbindung	n	R
<b>6 a</b>	0	H
<b>6 b</b>	0	F
<b>6 c</b>	0	Cl
<b>6 d</b>	0	OCH <sub>3</sub>
<b>6 e</b>	1	H
<b>6 f</b>	1	OCH <sub>3</sub>

Tab. 6: 4-Aryl- und 4-Arylalkyl-1-chlorphthalazine

### Struktursicherung :

#### <sup>1</sup>H-NMR:

Die Anwesenheit des stark elektronegativen Chlors am C-Atom 1 bewirkt eine Entschirmung des Protons an C-Atom 8, das deshalb bei entsprechend tiefem Feld gefunden wird. Die Absorptionen werden in einem Bereich von 8.32-8.45 ppm beobachtet. Der Erfolg der Darstellung lässt sich auch am fehlenden NH-Signal erkennen.

In Tab. 7 sind die charakteristischen Signale zusammengefasst.

Verbindung	R	$\delta$ H <sup>8</sup> (ppm) in CDCl <sub>3</sub>	$\delta$ CH <sub>2</sub> (ppm) in CDCl <sub>3</sub>
6 a	H	8.40	---
6 b	F	8.41	---
6 c	Cl	8.42	---
6 d	OCH <sub>3</sub>	8.45	---
6 e	H	8.32	4.74
6 f	OCH <sub>3</sub>	8.34	4.69

Tab. 7: Charakteristische <sup>1</sup>H-NMR-Signale der Verbindungen 6 a-f

Die Zuordnung der Signale für die Protonen an den C-Atomen 6 und 7 lassen sich mit Hilfe von H,H-COSY-Aufnahmen treffen. Dabei wird das bei tieferem Feld liegende Signal von dem Proton an C-7 verursacht. Zur Verdeutlichung hier ein Ausschnitt des Spektrums :

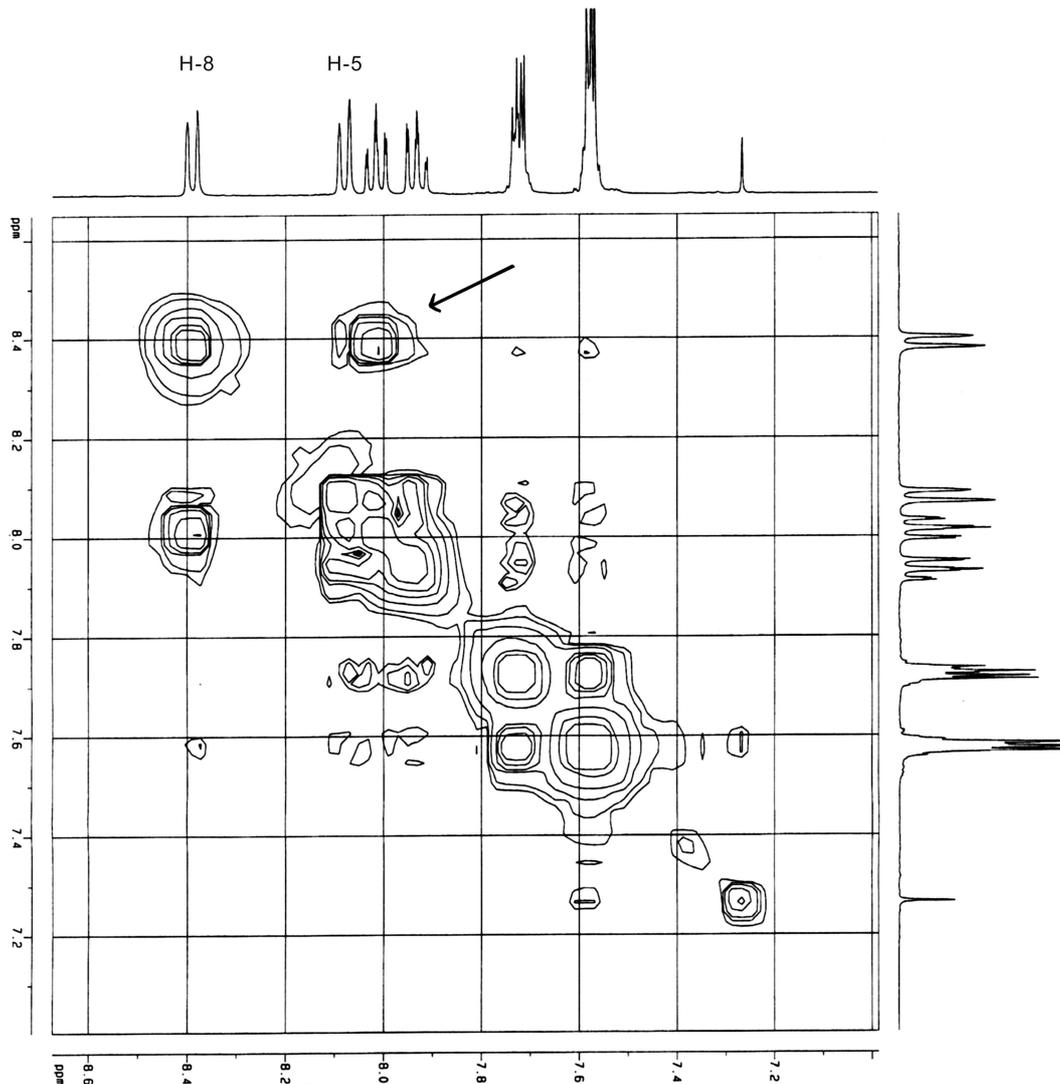


Abb. 10 : H,H-COSY-Spektrum des 1-Chlor-4-phenyl-phthalazins (6 a)

Die in Abb. 10 mit dem Pfeil gekennzeichneten Konturlinien zeigen eine Kopplung des bei 8.03 ppm in Resonanz tretenden Signals mit dem bei 8.40 ppm. Da letzteres wie oben erläutert zu H-8 gehören muss, ist dem Signal bei 8.03 ppm das Proton am benachbarten C-7 zuzuordnen. Das Dublett bei 8.09 ppm muss aufgrund der Anzahl benachbarter Protonen zu H-5 gehören. Damit kann das Signal bei 7.93 ppm H-6 zugeordnet werden.

Da die eine Kopplung anzeigenden Konturlinien für H-5 und H-6 zu nahe an der Diagonalen liegen, sind sie nicht als auswertbares Signal zu erkennen.

#### IR :

Bei diesen Verbindungen findet man eine 2. Absorption im Bereich der C=N-Doppelbindungen. Dabei bleiben die Lagen der ersten Absorptionen gegenüber denen der

Phthalazin-1(2H)-one fast unverändert. Deshalb kann man diese 2. Absorption der neu hinzugekommenen C=N-Doppelbindung zuordnen.

Verbindung	$\nu$ C=N <sup>2</sup> (cm <sup>-1</sup> )	$\nu$ C=N <sup>3</sup> (cm <sup>-1</sup> )	$\nu$ C=N <sup>3</sup> (cm <sup>-1</sup> ) des Ausgangs-Phthalazin-1(2H)-ons
<b>6 a</b>	1578	1607	1606
<b>6 b</b>	1565	1604	1602
<b>6 c</b>	1562	1596	1597
<b>6 d</b>	1564	1607	1608
<b>6 e</b>	1567	1608	1608

Tab. 8: Charakteristische IR-Banden der 1-Chlor-4-aryl-phthalazine

### 2.1.3.1.6 Darstellung $\omega$ -substituierter Alkylamine

#### Darstellung :

Diese Verbindungen wurden nach der Methode von Gabriel<sup>[25]</sup> in einer Variation nach Ing und Manske<sup>[26]</sup> dargestellt. Die benötigten  $\omega$ -substituierten Alkylphthalimide wurden nach einer Vorschrift von Donahoe et. al.<sup>[27]</sup> (Methode A) oder Press et. al.<sup>[28]</sup> (Methode B) hergestellt.

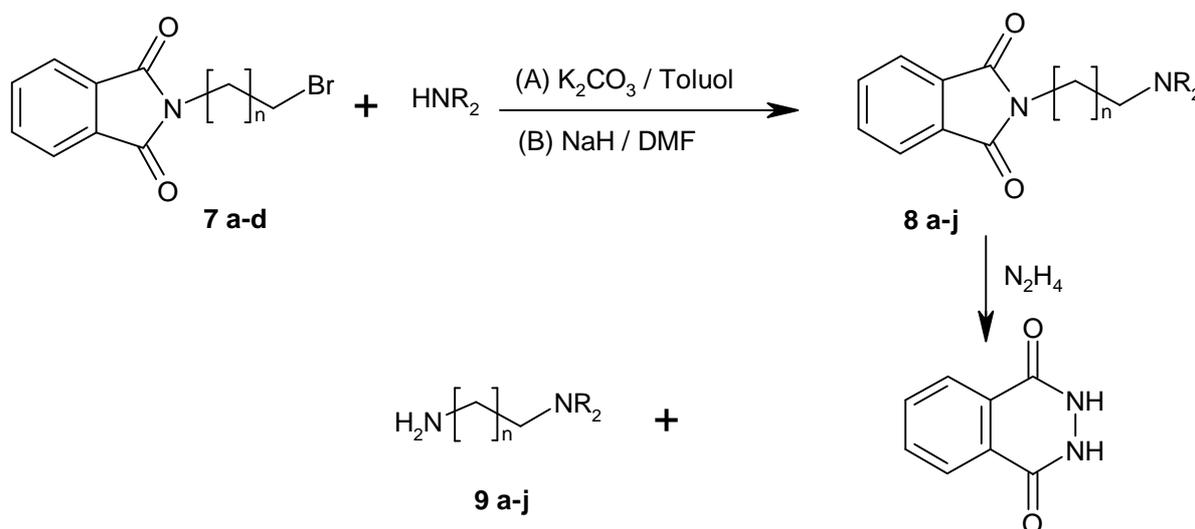
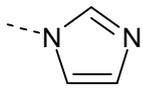
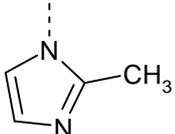
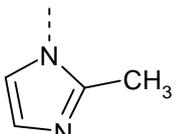
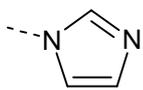
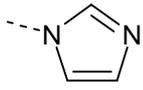
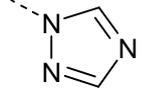
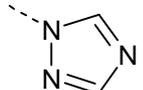
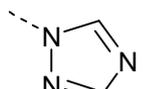
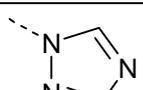
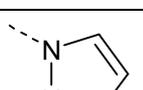


Abb. 11: Darstellung der  $\omega$ -substituierten Alkylamine

Die dargestellten Amine sind in Tab. 9 aufgeführt.

Verbindung	NR <sub>2</sub>	n	Methode
<b>9 a</b>		2	A
<b>9 b</b>		2	A
<b>9 c</b>		3	B
<b>9 d</b>		4	B
<b>9 e</b>		5	B
<b>9 f</b>		2	A
<b>9 g</b>		3	B
<b>9 h</b>		4	B
<b>9 i</b>		5	B
<b>9 j</b>		3	B

Tab. 9: Alkylamine vom Typ 9

**Struktursicherung :**

Mit Ausnahme der Verbindung **9 b** sind alle Amine und deren Vorstufen schon beschrieben worden<sup>[28,29]</sup>. Die Autoren haben jedoch größtenteils auf die Angabe von <sup>1</sup>H-NMR-Daten zur Struktursicherung verzichtet. Deshalb möchte ich hier kurz auf die Spektren eingehen.

**<sup>1</sup>H-NMR :**

Im Bereich der aromatischen Protonen findet man bei allen Verbindungen zwei Multipllett-Signale. Die eine Signalgruppe liegt schwerpunktmässig zwischen 7.73 und 7.76, die andere zwischen 7.82 und 7.85 ppm. Die Signale bei tieferem Feld kann man den Protonen H-4 und H-7 zuschreiben, da diese im Anisotropie-Bereich der Oxo-Gruppen an C-1 und C-3 liegen. Damit ordnet man die Signale bei höherem Feld den Protonen H-5 und H-6 zu.

Aufgrund der hohen Elektronegativität des Stickstoffs müssen an diesen gebundene Methylen-Gruppen bei tiefem Feld absorbieren. Da hier bei allen Verbindungen zwei an einen heterocyclischen Stickstoff gebundene Methylen-Gruppen vorhanden sind muss ein Vergleich mit den Aminen herangezogen werden. Bei diesen ist eine CH<sub>2</sub>-Gruppe an einen unsubstituierten Stickstoff gebunden und sollte deshalb bei höherem Feld absorbieren. Demzufolge gehört das Signal, das sich nach der Hydrazinolyse des Imides kaum in der Lage verändert, zu der heterocyclisch substituierten CH<sub>2</sub>-Gruppe.

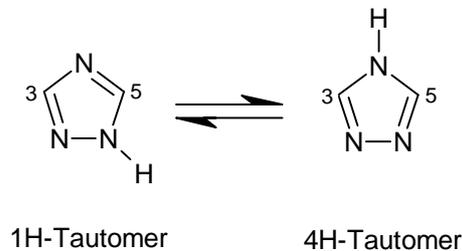
Verbindung	$\delta$ H-5,6 /ppm	$\delta$ H-4,7 /ppm	$\delta$ CH <sub>2</sub> (Imid) /ppm	$\delta$ CH <sub>2</sub> (Heterocycl) / ppm	Verbindung	$\delta$ CH <sub>2</sub> (Heterocycl) /ppm
<b>8 a</b>	7.75	7.82	4.57	4.20	<b>9 a</b>	4.06 <sup>a</sup>
<b>8 b</b>	7.76	7.84	4.26	4.05	<b>9 b</b>	3.91
<b>8 c</b>	7.75	7.85	3.94	3.94	<b>9 c</b>	4.05 <sup>a</sup>
<b>8 d</b>	7.73	7.84	3.73	4.00	<b>9 d</b>	4.05 <sup>a</sup>
<b>8 e</b>	7.73	7.84	3.69	4.08	<b>9 e</b>	3.94 <sup>b</sup>
<b>8 f</b>	7.74	7.84	3.69	4.08	<b>9 f</b>	3.92
<b>8 g</b>	7.73	7.84	3.73	4.26	<b>9 g</b>	4.30
<b>8 h</b>	7.74	7.84	3.74	4.25	<b>9 h</b>	4.20
<b>8 i</b>	7.73	7.84	3.69	4.17	<b>9 i</b>	4.17
<b>8 j</b>	7.73	7.84	3.73	4.27	<b>9 j</b>	4.22 <sup>a</sup>

**Tab. 10: Charakteristische <sup>1</sup>H-NMR-Daten der Verbindungsklassen 8 und 9**

**Alle Angaben in ppm; Lösemittel ist CDCl<sub>3</sub>, a): in CD<sub>3</sub>OD b): in DMSO-D<sub>6</sub>**

Aufgrund der Tautomerie der 1,2,4-Triazols (siehe Abb. 12) wäre auch eine Bildung der N[ω-(4H-1,2,4-Triazol-4-yl)-alkyl]-phthalamide und der entsprechenden Amine denkbar. Da das Tautomeriegleichgewicht jedoch stark auf Seiten der 1H-Verbindung liegt<sup>[30]</sup>, ist es sehr wahrscheinlich, dass diese Form mit dem Bromalkyl-phthalimid reagiert.

Die Bildung des 1H-Derivates lässt sich per  $^1\text{HNMR}$  beweisen. Die Protonen an C-3 und C-5 haben im 1H-Derivat eine unterschiedliche Umgebung, im 4H-Derivat ist diese identisch. Findet man nun 2 Signale für diese Protonen, so ist also die 1H-Verbindung entstanden, was in allen hier dargestellten Triazol-Derivaten der Fall ist.

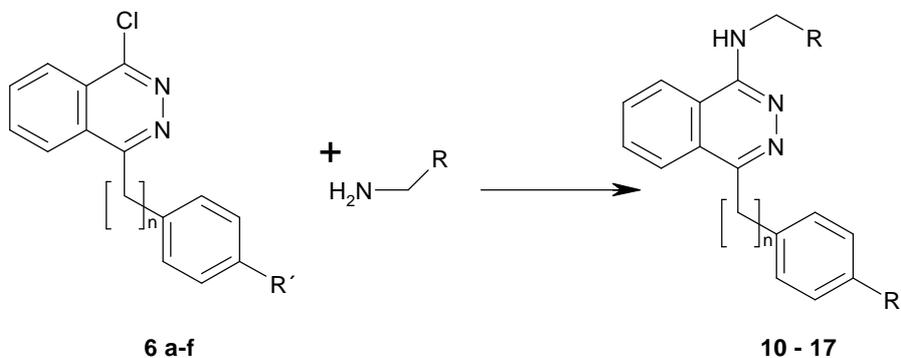


**Abb. 12: Tautomerie des 1,2,4-Triazols**

#### 2.1.4 N-substituierte 4-Aryl- und 4-Arylalkyl-1-phthalazinamine

##### Darstellung :

Die 1-Chlor-4-aryl- und 1-Chlor-4-arylalkyl-phthalazine können nucleophil durch aliphatische Amine substituiert werden<sup>[31]</sup>.



**Abb. 13: Darstellung der 1-Phthalazinamine**

Erste Versuche zeigten, dass eine Veränderung des aromatischen Substituenten eine eher geringe Auswirkung auf die gerinnungsphysiologischen Effekte der Substanzen hat.

Deshalb wurde der Schwerpunkt dieser Arbeit darauf gelegt verschiedene Alkylamine zur Substitution des Chlors zu verwenden. Dabei sollten folgende Eigenschaften verändert werden :

- Einbringen eines oder mehrerer basischen Zentren

- Variation der Kettenlänge zwischen Phthalazin und basischem Zentrum
- Einfügen eines hydrophilen Restes
- Kombination der obigen Parameter

Dazu wurden von dem 1-Chlor-4-phenyl-phthalazin (**6 a**) und dem 1-Chlor-4-phenylmethyl-phthalazin (**6 e**) eine große Anzahl verschiedener Amin-Derivate dargestellt.

Von den am Aromaten substituierten Verbindungen **6 b-d,f** wurden die oben genannten Variationen nur exemplarisch vorgenommen.

Insbesondere durch das Einbringen von alkoholischen Partialstrukturen kann ein Wechsel in der Nomenklatur erforderlich werden. In den folgenden Kapiteln wird aber der Übersicht halber eine Nomenklatur der Form N-(Substituent)-4-aryl(alkyl)-1-phthalazinamin verwendet. Der nach IUPAC geforderte systematische Name wird im Experimentellen Teil verwendet.

### **Struktursicherung :**

Ich möchte hier zunächst die für alle Verbindungen des Typs **10-17** typischen Merkmale darstellen.

Da der Schwerpunkt der Struktursicherung jedoch auf die Veränderungen durch das hinzukommende Amin liegt, beschreibe ich in den folgenden Kapiteln die 1-Phthalazinamine (**10-17**) nach Amin-Substituenten geordnet.

### **<sup>1</sup>HNMR:**

Das Proton an C-Atom 8 absorbiert auch bei diesen Verbindungen aufgrund des negativ-induktiven Effekts des Substituenten an C-Atom 1 bei recht tiefem Feld. Der Effekt ist nicht so ausgeprägt wie in den 1-Chlor-Verbindungen, da Stickstoff weniger stark elektronegativer ist. Das Signal findet man meist in einem Bereich von 7.8-7.9 ppm, die Absorptionen des H-8 der Verbindungen **6 a-f** liegen zwischen 8.32 und 8.45 ppm.

In den an diesem Stickstoff protonierten Verbindungen findet man die Absorption von H-8 jedoch bei erheblich tieferem Feld, da hier eine Kompensation durch den positiv-mesomeren Effekt des freien Elektronenpaares entfällt.

Bedingt durch die geringere Tieffeld-Verschiebung des Signals von H-8 ist der Abstand zu H-5 geringer. Dies erschwert auch eine Zuordnung der Protonen an C-6 und C-7. Auch mit Hilfe von COSY-Aufnahmen ist meist keine eindeutige Aussage zu treffen. Auch fallen die

Signale in einem engen Bereich zusammen, so dass sie als oft Multiplett bezeichnet werden müssen.

Beispielhaft hier der aromatische Ausschnitt eines typischen Spektrums anhand der Verbindung **11 b**.

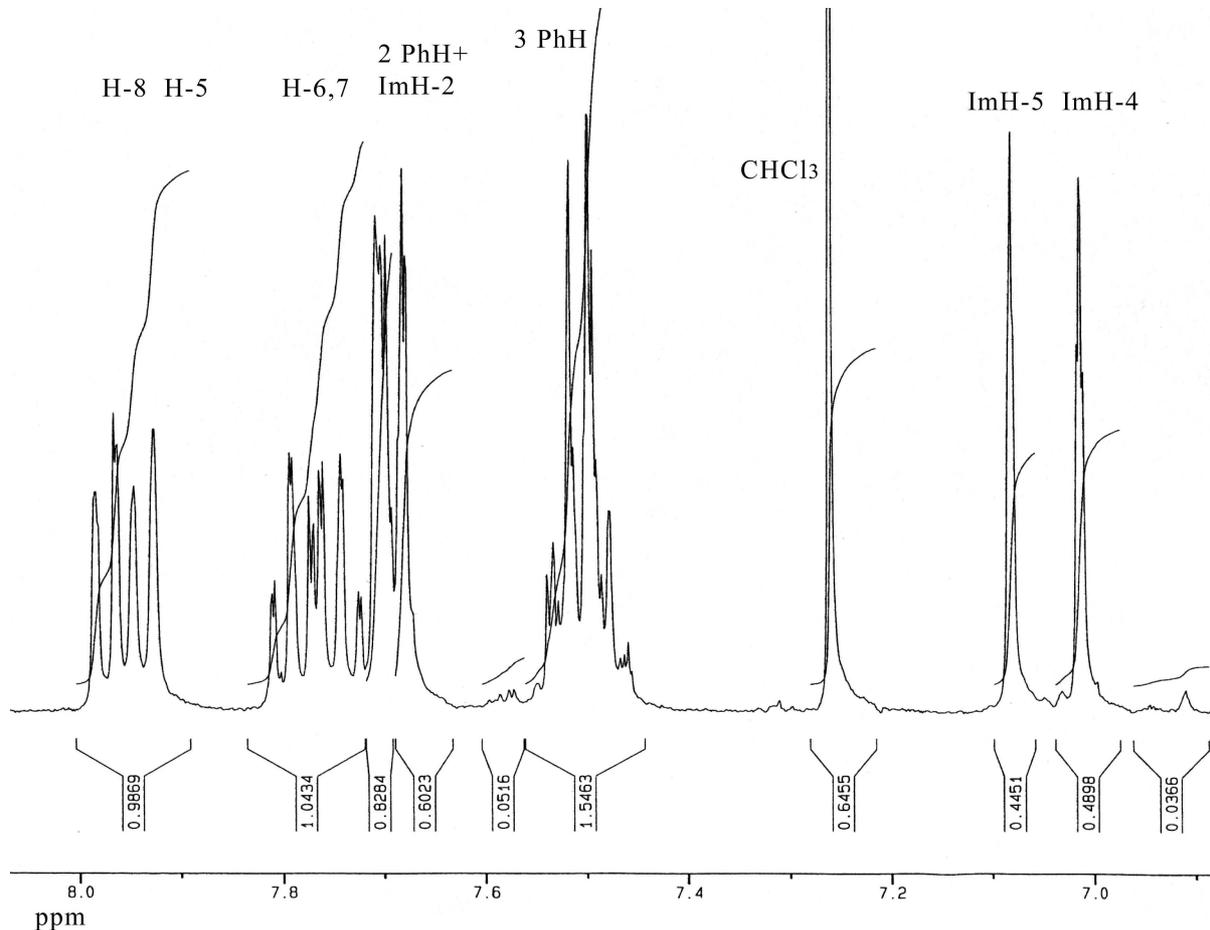


Abb. 14: Typisches  $^1\text{H}$ NMR-Spektrum der Verbindungsklassen 10-17 am Beispiel 11 b.

Im Bereich zwischen 0 und 4 ppm treten die aliphatischen Protonen in Resonanz. Hier finden sich bei den verschiedenen substituierten Phthalazinaminen nur wenige Gemeinsamkeiten. Deswegen wird dieser Bereich in den folgenden Kapiteln für die verschiedenen Amine beschrieben.

Mit Ausnahme der 2-Furfurylmethyl-substituierten Verbindungen ist in allen gemein, dass sie in Nachbarschaft zum Amin mindestens zwei Methylengruppen tragen. Die  $\alpha$ -Methylengruppe sollte also in der Regel in ähnlichen Bereichen als Triplet in Resonanz treten. Jedoch findet man meist ein mit dem N-H gekoppeltes Signal. Da dieses Proton einen Austausch mit dem Lösemittel eingeht ist dessen Signal stark verbreitert. In einem solchen Fall sollte jedoch eine Kopplung zu den benachbarten Protonen nicht stattfinden. Es ist in der

Literatur<sup>[32]</sup> bekannt, dass Amide hier eine Ausnahme bilden. Bei den hier beschriebenen Verbindungen handelt es sich Amidine, die in ihren Eigenschaften den Amiden sehr ähnlich sind. So ist eine Kopplung des N-H-Protons mit der  $\alpha$ -ständigen Methylen-Gruppe auch für die Verbindungen des Typs **10-17** zu erklären. In einigen Fällen ist auch eine Aufspaltung zu einem pseudo-Quartett zu beobachten (siehe Abb. 15). Dies kann nur der Fall sein, wenn die Kopplungskonstanten mit dem am Stickstoff gebundenen Wasserstoff und den Protonen der benachbarten Methylen-Gruppe gleich groß sind (siehe Abb. 16, Signal bei 3.9 ppm).

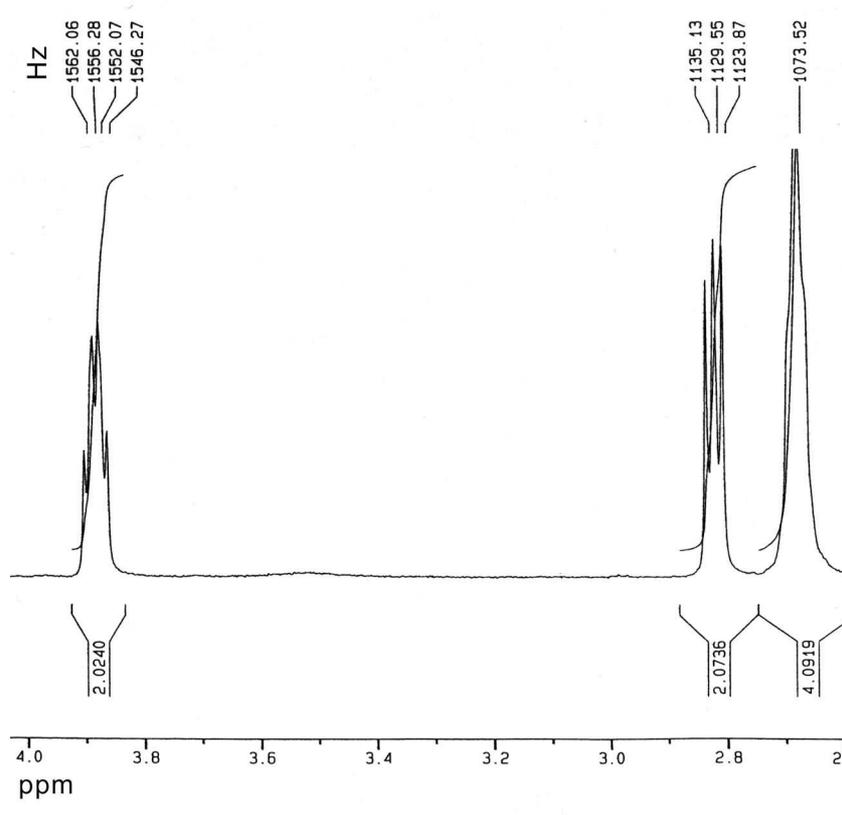


Abb. 15 : Ausschnitt aus dem Spektrum von 13 b. Das Singulett bei 2.68 ppm ist der Übersicht halber in der Höhe beschnitten.

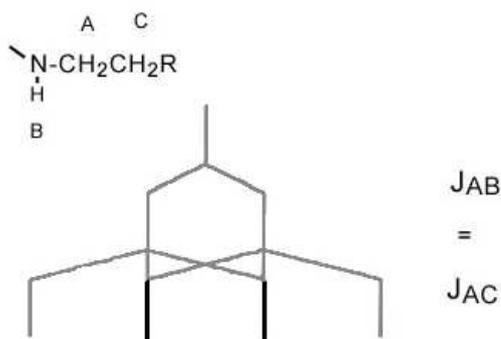


Abb. 16 : Überlagerung der Signale

Wenn  $J_{AB} = J_{AC}$  kommt es zu einer Überlagerung zweier Signale, was zu einer Verstärkung der Signalintensität führt. Im Falle eines Triplets von einem Dublett findet man Signale die einem Quartett ähneln, da es aus vier Signalen besteht und die beiden mittleren die doppelte Intensität der äußeren haben.

**IR :**

Bei der Betrachtung der IR-Spektren dieser Verbindungsklasse muss man zwischen den freien Basen und den protonierten Verbindungen unterscheiden.

Freie Basen :

die Absorptionen der C-N-Doppelbindungen von C<sup>1</sup> zu N<sup>2</sup> und C<sup>4</sup> zu N<sup>3</sup> verschieben sich - im Vergleich mit den 1-Chlor-Verbindungen - um ca. 20 bzw. 10 cm<sup>-1</sup> zu höheren Wellenzahlen. Neu hinzu kommt eine intensitätsstarke Bande zwischen 1513 und 1523 cm<sup>-1</sup>. Diese kann man einer Kombination aus der C-N-Valenz- und der N-H-Deformationsschwingung (auch Amid-II-Bande genannt) zuordnen, sieht man die Verbindungen als Aza-analoge Amide, also Amidine, an.

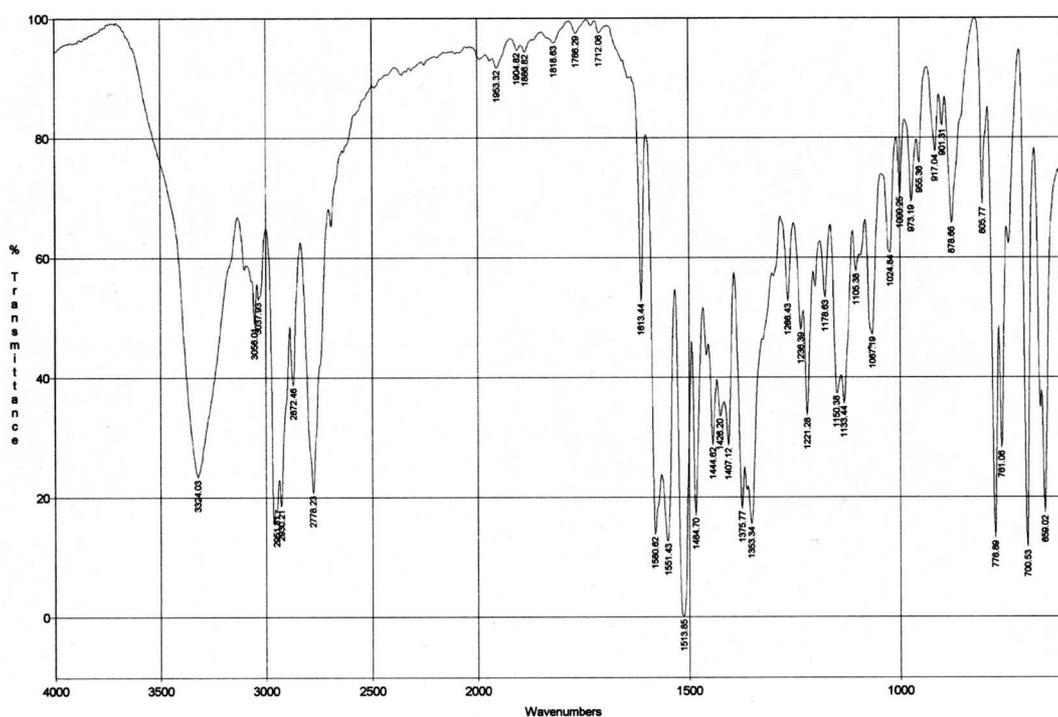


Abb. 17: IR-Spektrum des N-[3-(Pyrrolidin-1-yl)propyl]-4-phenyl-1-phthalazinamin (13 b) als Beispiel für ein N-substituiertes 4-Aryl-1-phthalazinamin

Salze :

Für Ammonium-Verbindungen sind die stark ausgeprägten Absorptionen durch die N-H-Valenzschwingungen im Bereich von  $2300\text{-}2700\text{ cm}^{-1}$  charakteristisch.

Hier findet man zwischen  $1621$  und  $1629\text{ cm}^{-1}$  eine breite, intensitätsstarke Bande, die man der  $\text{R}_2\text{N}^+\text{H}_2$ -Deformationsschwingung zuordnen kann. Die C-N-Doppelbindungs-Schwingungen lassen sich nicht mehr eindeutig zuordnen.

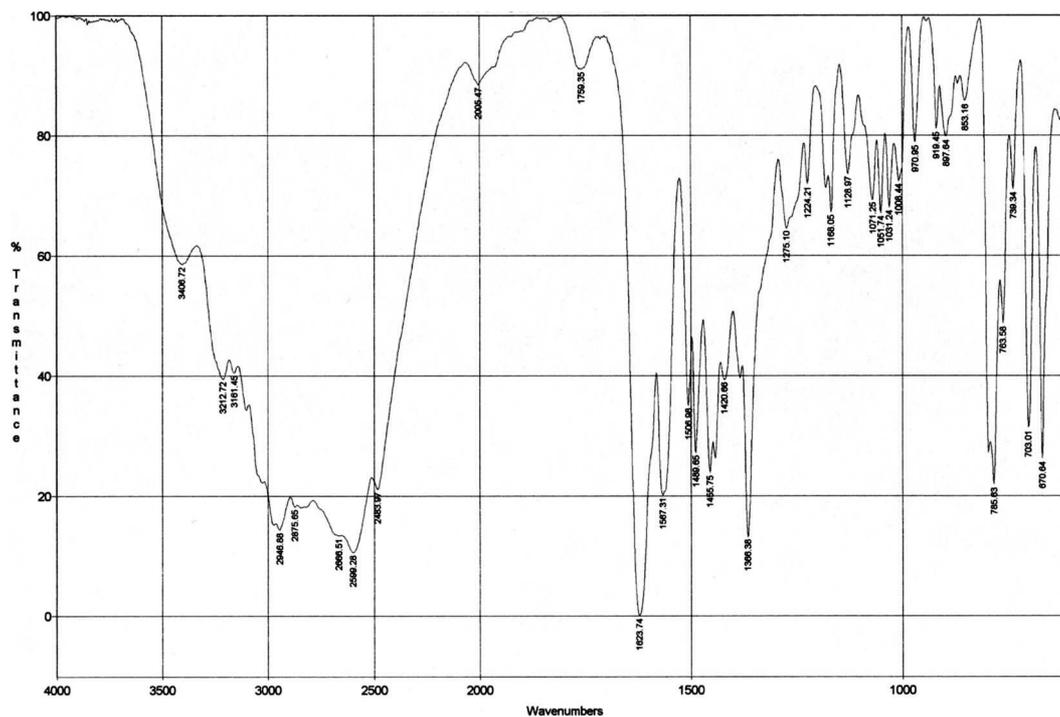


Abb. 18: IR-Spektrum von N-[2-(Pyrrolidin-1-yl)ethyl]-4-phenyl-1-phthalazinamin Dihydrochlorides (13 a) als Beispiel für ein Salz eines N-substituierten 4-Aryl-1-phthalazinamins

### Massenspektrometrie :

Man findet für alle Verbindungen ein Fragment, welches durch eine Onium-Reaktion entsteht. Dabei wird die Bindung zwischen der zum Amino-Gruppe  $\alpha$ -ständigen und dem  $\beta$ -ständigen Kohlenstoff gespalten (siehe Abb. 19).

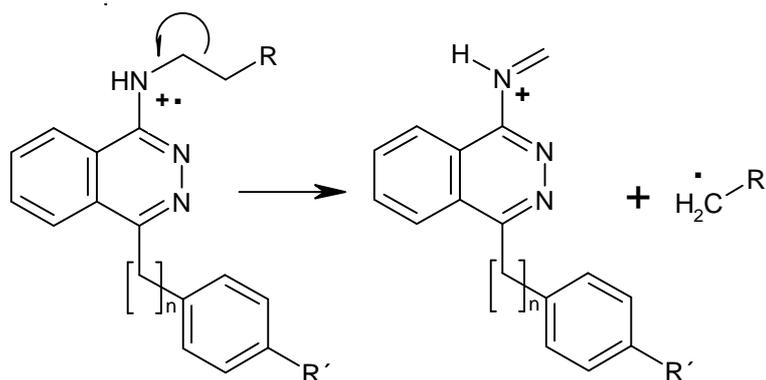


Abb. 19: Onium-Reaktion der Verbindungen 10-17

Bei den meisten Verbindungen findet auch eine Umlagerung nach McLafferty statt (siehe Abb. 20) :

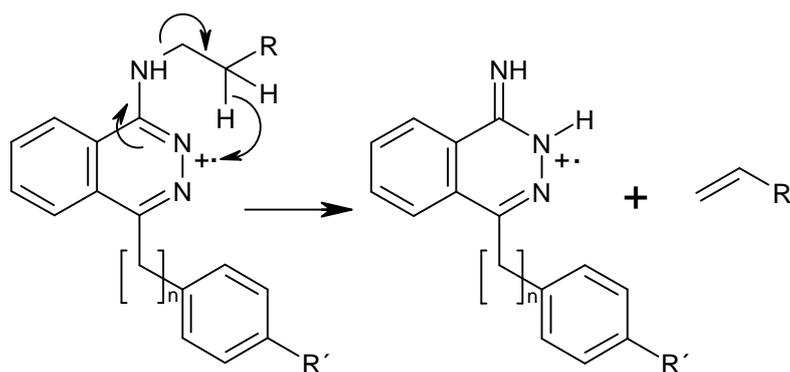


Abb. 20: McLafferty-Umlagerung der Verbindungen 10-17

Welche der beiden Zerfalls-Reaktionen bevorzugt abläuft, hängt von der relativen Stabilität der gebildeten Ionen, Radikale und neutralen Moleküle ab. Auch die Ionisations-Stelle des Moleküls und der damit verbundene Mechanismus spielt eine wichtige Rolle. Das Zusammenspiel dieser Faktoren ist recht komplex und daher schwer vorherzusagen.

Ein Trend ist jedoch anzunehmen : Da die Elektronendichte am Amino-Stickstoff am höchsten ist, wird die Ionisation dort am wahrscheinlichsten. Deshalb sollte man die Ionen der Onium-Reaktion in einer größeren relativen Intensität finden als die durch McLafferty-Umlagerung entstandenen. Diese Annahme bestätigt sich in den aufgezeichneten Spektren.

Ein bei den 4-Aryl-1-phthalazinaminen häufig gefundener Peak hat das Masse zu Ladungs-Verhältnis  $164+x$ , wobei  $x$  die Masse des Substituenten  $R'$  sei. Dieser Peak lässt sich durch die besondere Stabilität des gebildeten 9H-Fluorenylium-Kations erklären, bei dem die

positive Ladung in dem 3-Ring-System delokalisiert ist (siehe Abb. 21). Eine recht ähnliche Spaltung über ein Cyclopropenylum-Kation beschreiben Bowie et.al.<sup>[33]</sup> für 6-Chlorpyridazine.

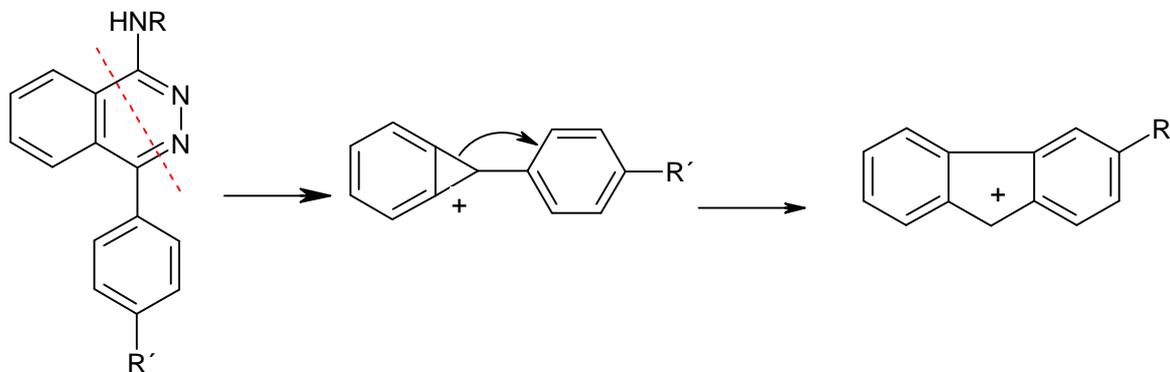
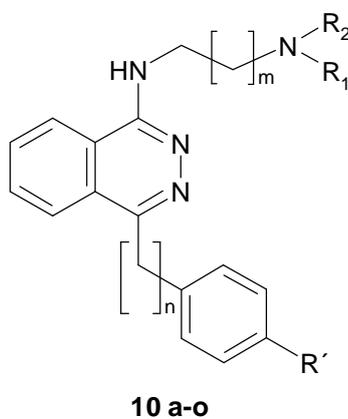


Abb. 21: Genese des 9H-Fluorenylium-Kations

#### 2.1.4.1 *N*-(Alkylamino)alkyl-1-phthalazinamine



10 a-o

Abb. 22 *N*-(Alkylamino)alkyl-1-phthalazinamine

Ziel war es, durch Variation der Kettenlänge  $m$  und der Alkyl-Substituenten  $R_1$  und  $R_2$ , gerinnungsphysiologisch aktive Verbindungen darzustellen und eventuell vorhandene Struktur-Wirkungs-Beziehungen aufzuzeigen.

Es wurden 15 Verbindungen dieser Klasse dargestellt :

Verbindung	n	R'	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	m	Ausbeute / %
<b>10 a</b>	0	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	1	66
<b>10 b</b>	0	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	2	45
<b>10 c</b>	0	H	CH <sub>3</sub>	H	2	68
<b>10 d</b>	0	H	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	2	46
<b>10 e</b>	0	F	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	1	57
<b>10 f</b>	0	F	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	2	65
<b>10 g</b>	0	Cl	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	1	89
<b>10 h</b>	0	Cl	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	2	69
<b>10 i</b>	0	OCH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	1	59
<b>10 j</b>	0	OCH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	2	72
<b>10 k</b>	1	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	1	69
<b>10 l</b>	1	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	2	68
<b>10 m</b>	1	H	CH <sub>3</sub>	H	2	57
<b>10 n</b>	1	H	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	2	64
<b>10 o</b>	1	OCH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	2	63

Tab. 11: N-(Alkylamino)alkyl-1-phthalazinamine

Die Verbindungen **10 a,b,f,g,k** sind literaturbekannt<sup>[31]</sup>, wurden aber nicht auf gerinnungshemmende Wirkung untersucht.

### Struktursicherung :

#### <sup>1</sup>HNMR :

Die Methyl-Protonen der N,N-Dimethylamino substituierten Verbindungen treten als Singulett zwischen 2.38 und 2.48 ppm in Resonanz. Die benachbarte Methylengruppe gibt ein Triplett-Signal zwischen 2.60 und 2.77 ppm.

Die an dem Phthalazinamin gebundene Methylengruppe absorbiert in einem sehr engen Bereich zwischen 3.79 und 3.87 ppm.

Die Hydrochloride **10 a-c** wurden, da sie in Chloroform unlöslich sind, in Methanol vermessen. Sie sind deshalb in dem obigen Vergleich der Resonanzfrequenzen nicht berücksichtigt.

**Massenspektrometrie :**

Der Stickstoff des Alkylaminogruppe ist ähnlich elektronenreich wie der des Phthalazinamins, so dass hier auch mit bevorzugter Ionisierung zu rechnen ist. So sind zwei verschiedene Onium-Reaktionen möglich. Bei der einen (Weg A, Abb. 23) wurde am Phthalazinamin ionisiert, so dass ein Fragment **a** mit  $m/z = 233+x+n*14$  detektiert wird ( $x =$  Masse des Substituenten  $R'$ ). Ionisierung am Alkylamino-Stickstoff führt nach Onium-Reaktion zu dem Molekülion **b**, dessen Masse sich nach  $R_1R_2NCH_2$  berechnet (Weg B, Abb. 23).

Besonders bevorzugt ist die Bildung des Ions **b** bei den Ethylaminoalkyl-Verbindungen (**10 a,e,f,h,j**) für die dieses Ion den Basispeak bildet. Alle Propylaminoalkyl-Verbindungen zerfallen vorrangig nach Weg A.

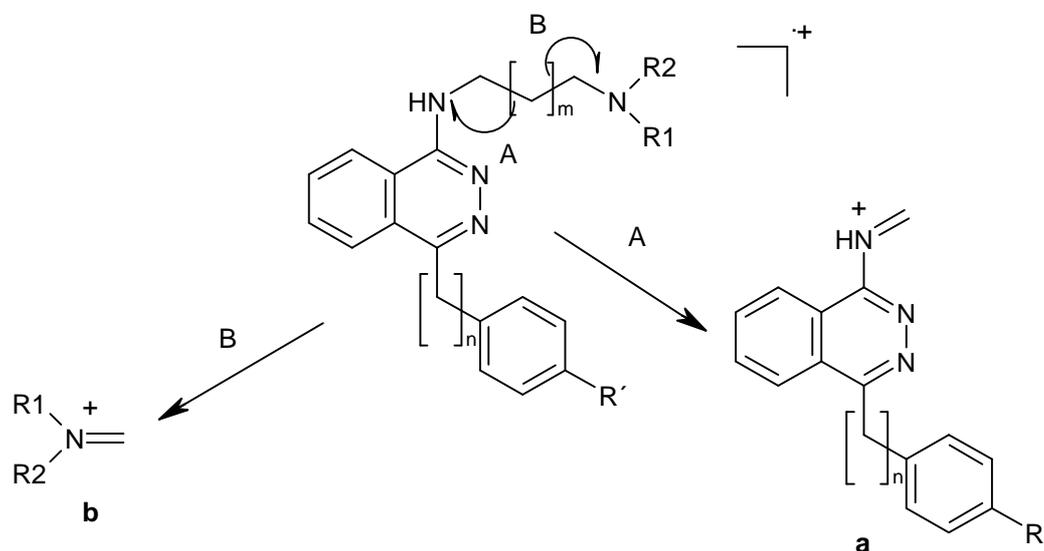
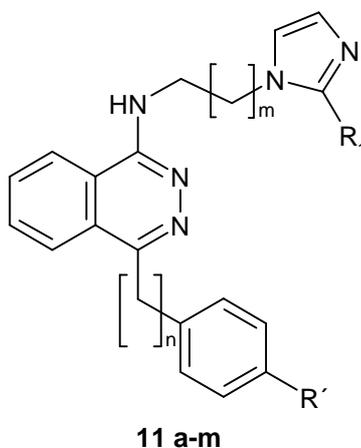


Abb. 23: Zerfall der (N-Alkylamino)alkyl-1-phthalazinamine

In Tab. 12 sind die struktursichernden Daten zusammengefasst.

Verbindung	$\delta$ NCH <sub>3</sub> /ppm	$\delta$ CH <sub>2</sub> N- Alkyl /ppm	$\delta$ CH <sub>2</sub> N- Aryl /ppm	EI-MS Ion a / % rel. Int.	EI-MS Ion b / % rel. Int.	EI-MS M <sup>+</sup> / % rel. Int.
<b>10 a</b> <sup>a</sup>	3.05	3.63	4.11	18	100	n.d.
<b>10 b</b> <sup>a</sup>	2.95	3.35	3.82	100	95	13
<b>10 c</b> <sup>a</sup>	2.76	3.22	3.82	100	n.d.	18
<b>10 d</b>	---	2.68	3.87	100	77	25
<b>10 e</b>	2.41	2.80	3.85	11	100	11
<b>10 f</b>	2.42	2.64	3.87	100	99	17
<b>10 g</b>	2.38	2.77	3.84	8	100	n.d.
<b>10 h</b>	2.40	2.64	3.87	100	94	15
<b>10 i</b>	2.37	2.76	3.83	28	100	n.d.
<b>10 j</b>	2.48	2.64	3.86	100	22	15
<b>10 k</b>	2.36	2.74	3.79	20	100	n.d.
<b>10 l</b>	2.37	2.59	3.82	100	58	11
<b>10 m</b>	2.53	2.89	3.83	100	n.d.	11
<b>10 n</b>	---	2.71	3.82	100	58	21
<b>10 o</b>	2.38	2.60	3.81	100	58	10

**Tab. 12: Struktursichernde Daten der (N-Alkylamino)alkyl-1-phthalazin-amine**  
Als Lösemittel für die NMR-Aufnahmen diente CDCl<sub>3</sub> a) in CD<sub>3</sub>OD vermessen

**2.1.4.2 N-[ $\omega$ -(Imidazol-1-yl)alkyl]-1-phthalazinamine****Abb. 24: N-[ $\omega$ -(Imidazol-1-yl)alkyl]-1-phthalazinamine**

Die starke Wirkung des zunächst dargestellten N-[3-(Imidazol-1-yl)propyl]-4-phenyl-1-phthalazinamis (**11 b**) gab Anlass, die Struktur-Wirkungs-Beziehungen in dieser Substanzklasse näher zu untersuchen. Dazu wurde die Länge der Alkylkette variiert und, exemplarisch, eine Methylgruppe in 2-Stellung des Imidazols eingeführt.

Da die Amino-Derivate der Verbindungen **6 b-d** und **6 f** generell geringere Wirkung zeigen als die am Phenylring unsubstituierten **6 a** und **6 e**, wurde von diesen nur das 3-(Imidazol-1-yl)propyl-substituierte Amin dargestellt. So sollten eventuelle Ausnahmen der obigen Beobachtung erfasst werden.

Die Imidazolalkyl-Derivate der Verbindung **6 a** haben eine recht starke Wirkung auf die Thrombozytenaggregation *in vitro* (siehe Kapitel 3.1.1.2, Seite 81).

Verbindung	n	R'	R <sub>1</sub>	m
<b>11 a</b>	0	H	H	1
<b>11 b</b>	0	H	H	2
<b>11 c</b>	0	H	CH <sub>3</sub>	2
<b>11 d</b>	0	H	H	3
<b>11 e</b>	0	H	H	4
<b>11 f</b>	0	F	H	2
<b>11 g</b>	0	Cl	H	2
<b>11 h</b>	0	OCH <sub>3</sub>	H	2
<b>11 i</b>	1	H	H	1
<b>11 j</b>	1	H	CH <sub>3</sub>	1
<b>11 k</b>	1	H	H	2
<b>11 l</b>	1	H	CH <sub>3</sub>	2
<b>11 m</b>	1	OCH <sub>3</sub>	H	2

Tab. 13: N-[ $\omega$ -(Imidazol-1-yl)alkyl]-1-phthalazinamine**Struktursicherung :****<sup>1</sup>HNMR :**

Auch für diese Substanzklasse kann man die Signale der zu den Stickstoff-Atomen benachbarten Methylengruppen zur Sicherung der Struktur nutzen.

Ist  $m > 1$  sind die chemischen Umgebungen dieser Methylengruppen sehr ähnlich. Man findet die Signale bei fast identischen Lagen. Wenn die beiden Methylengruppen jedoch benachbart sind, wird die beobachtete Gruppe auch von dem  $\beta$ -ständigen Stickstoff beeinflusst. Die Signale sind dadurch gegenüber den durch Methylengruppen isolierten um 0.3 ppm zu tieferem Feld verschoben.

Dieser Effekt ist auch bei den zuvor beschriebenen Verbindungen vom Typ **10** zu erwarten. Dort kann man zwar auch eine Tieffeld-Verschiebung um 0.1 ppm postulieren, jedoch ist der Effekt im Verhältnis zur Varianz der Werte zu gering, um als gesichert angenommen werden zu können.

Interessanterweise findet man für die Protonen an C-4 und C-5 des Imidazolringes ein Singulett-Signal statt des erwarteten Dubletts. Ist an C-2 jedoch nicht Wasserstoff sondern eine Methylgruppe gebunden (**11 c,j,l**), findet man eine Aufspaltung mit einer Kopplungskonstanten von 1.1-2.2 Hz. Für die Kopplung von H-4 zu H-5 im unsubstituierten Imidazol haben Pullman et. al.<sup>[34]</sup> eine Kopplungskonstante von 1.4 Hz berechnet und eine Übereinstimmung mit dem gemessenen Wert<sup>[35]</sup> gefunden.

Die Signale liegen jeweils in einem sehr engen Bereich. Das Signal bei höherem Feld wird dem Proton an C-5 zugeschrieben, da in der Literatur<sup>[36,37]</sup> beschrieben ist, dass N-Alkylierung des Imidazols zu einem Hochfeld-Shift der zur Alkylierungsposition benachbarten Protonen führt. Wahrscheinlich ist diese Verschiebung durch den positiv-induktiven Effekt einer Alkylgruppe bedingt.

### Massenspektrometrie :

Es sind auch für diese Verbindungen zwei Onium-Reaktionen möglich. Hier ist zu beobachten, dass das Molekülion **c**, welches durch Spaltung nach Ionisierung am Imidazol-Stickstoff entsteht, nur in geringen Intensitäten auftritt (siehe Abb. 25, Weg C). Dies ist mit der relativ zum Phthalazinamin-Stickstoff geringeren Elektronendichte zu begründen.

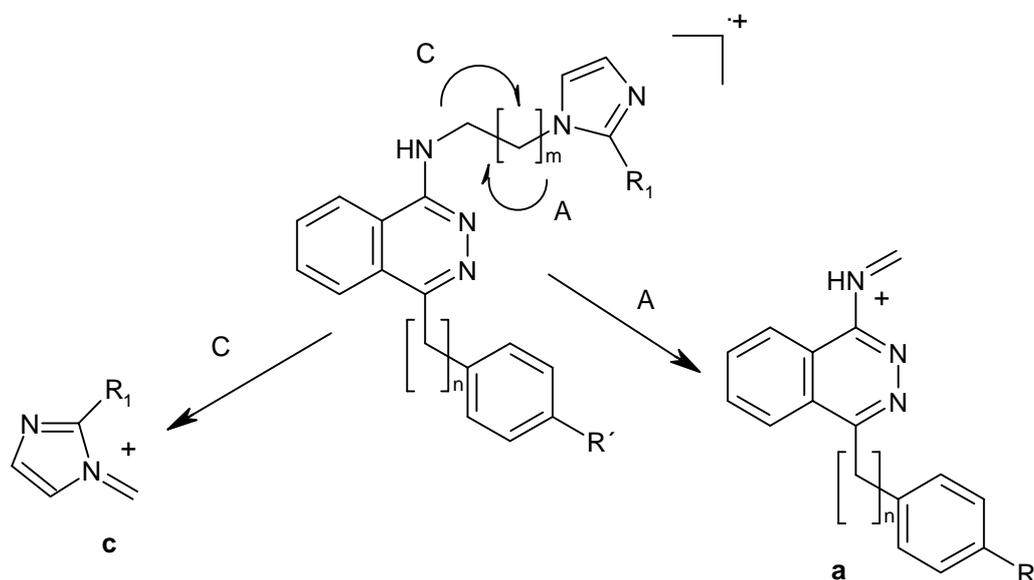


Abb. 25: Onium-Reaktionen der N-[ $\omega$ -(Imidazol-1-yl)alkyl]-1-phthalazinamine

Verbindung	$\delta$ CH <sub>2</sub> N-Aryl /ppm	$\delta$ CH <sub>2</sub> N-Imidazolyl /ppm	$\delta$ Im-H-4 /ppm	$\delta$ Im-H-5 /ppm	EI-MS Ion a / % rel. Int.	EI-MS Ion c / % rel. Int.	EI-MS M <sup>+</sup> / % rel. Int.
<b>11 a</b>	4.10	4.48	7.07	6.98	23	5	9
<b>11 b</b>	3.80	4.15	7.08	7.01	100	11	13
<b>11 c<sup>a)</sup></b>	3.81	4.39	7.65	7.47	48	19	31
<b>11 d<sup>b)</sup></b>	3.66	4.04	7.19	6.87	41	25	8
<b>11 e</b>	3.79	3.97	7.04	6.91	100	10	32
<b>11 f</b>	3.81	4.17	7.10	7.01	100	11	20
<b>11 g</b>	3.82	4.21	7.11	7.04	100	11	20
<b>11 h</b>	3.82	4.19	#	#	100	7	45
<b>11 i</b>	4.10	4.49	7.07	6.99	27	31	18
<b>11 j</b>	4.05	4.38	6.91	6.84	71	9	30
<b>11 k</b>	3.76	4.14	7.08	7.00	100	9	25
<b>11 l</b>	3.82	4.13	7.11	6.94	54	17	28
<b>11 m</b>	3.78	4.18	7.09	7.02	100	11	66

Tab. 14: Struktursichernde Daten der N-[ $\omega$ -(Imidazol-1-yl)alkyl]-1-phthalazinamine Als Lösemittel für die NMR-Aufnahmen diente CDCl<sub>3</sub> a) Dihydrochlorid in CD<sub>3</sub>OD b) in DMSO. Die 2-(Imidazol-1-yl)ethyl-substituierten Verbindungen (m=1) sind zur Verdeutlichung grau unterlegt. # Signale fallen mit denen von zwei aromatischen Protonen im Bereich von 7.04-7.08 ppm zusammen.

#### 2.1.4.3 N-[ $\omega$ -(1H-1,2,4-Triazol-1-yl)alkyl]-1-phthalazinamine

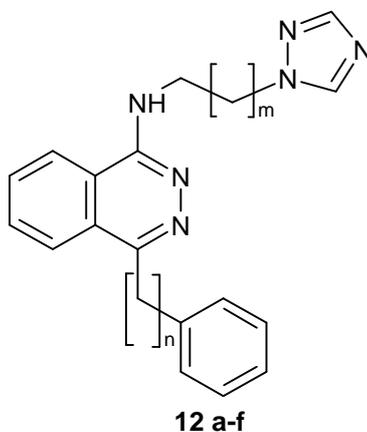


Abb. 26: N-[ $\omega$ -(1H-1,2,4-Triazol-1-yl)alkyl]-1-phthalazinamine

Durch Einfügen eines weiteren Stickstoffs in das heterocyclische Ringsystem sollte dort zum einen die  $\pi$ -Elektronendichte erhöht und zum anderen ein weiterer Wasserstoffbrücken-Akzeptor eingeführt werden.

Durch Variation der Länge der Alkylkette sollte auch hier der optimale Abstand zwischen Phthalazin und basischem Zentrum bestimmt werden.

Es wurden 6 Verbindungen dieser Klasse dargestellt :

Verbindung	n	m
<b>12 a</b>	0	1
<b>12 b</b>	0	2
<b>12 c</b>	0	3
<b>12 d</b>	0	4
<b>12 e</b>	1	2
<b>12 f</b>	1	4

Tab. 15: N-[ $\omega$ -(1H-1,2,4-Triazol-1-yl)alkyl]-1-phthalazinamine

### Struktursicherung :

#### $^1\text{HNMR}$ :

Auch bei dieser Verbindungsklasse sind die zu den Stickstoffatomen  $\alpha$ -ständigen Methylengruppen gut zur Sicherung der Struktur geeignet. Der Vergleich mit den entsprechenden Imidazolyl-Derivaten zeigt, dass die Lagen der Signale fast identisch sind. Auch die Tieffeld-Verschiebung der Signale vom Protonen mit  $\beta$ -ständigem Stickstoff um 0.3 ppm findet sich hier.

#### Massenspektrometrie :

Die auch hier denkbare Onium-Reaktion zu dem Molekülion **d** (Abb. 27) findet zu einem noch geringeren Maß statt als bei den vergleichbaren Imidazolen.

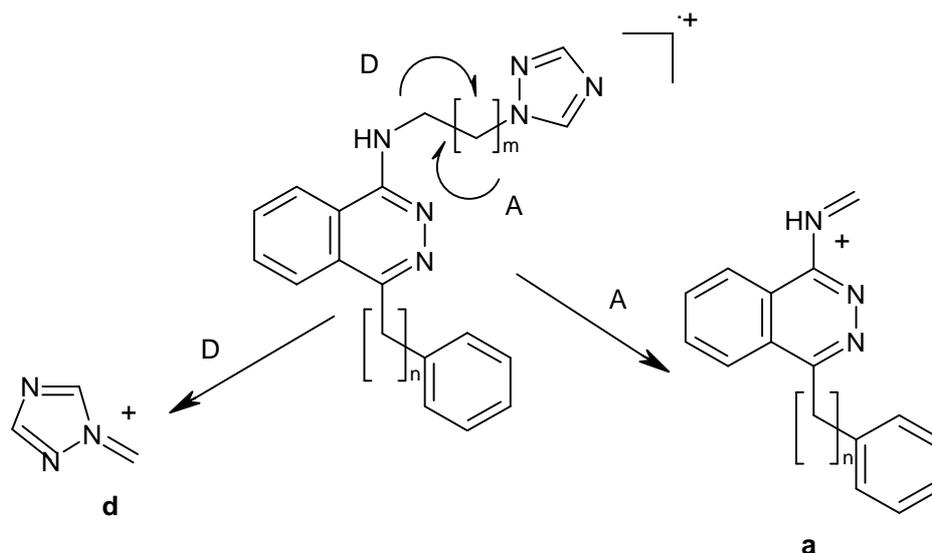


Abb. 27: Onium-Reaktion der N-[ $\omega$ -(1H-1,2,4-Triazol-1-yl)alkyl]-1-phthalazinamine

Verbindung	$\delta$ CH <sub>2</sub> N-Aryl /ppm	$\delta$ CH <sub>2</sub> N-Triazolyl /ppm	$\delta$ Triazolyl-H-3 /ppm	$\delta$ Triazolyl-H-5 /ppm	EI-MS Ion a / % rel. Int.	EI-MS Ion d / % rel. Int.	EI-MS M <sup>+</sup> / % rel. Int.
<b>12 a</b>	4.29	4.73	8.11	8.03	100	2	16
<b>12 b</b>	3.89	4.39	8.17	8.02	29	2	18
<b>12 c</b>	3.79	4.36	8.14	7.99	67	6	26
<b>12 d</b>	3.79	4.20	8.07	8.02	65	5	26
<b>12 e</b>	3.83	4.38	8.16	8.01	31	3	22
<b>12 f</b>	3.74	4.21	8.07	7.93	67	5	31

Tab. 16: Struktursichernde Daten der Verbindungsklasse 12

#### 2.1.4.4 N-[ $\omega$ -(Pyrrolidin-1-yl)alkyl]-1-phthalazinamine

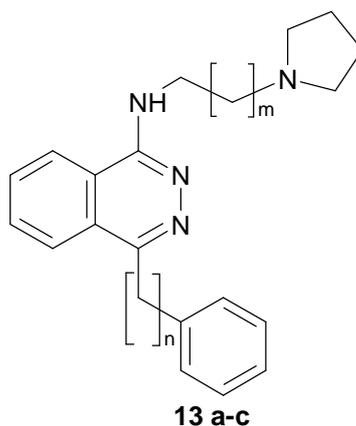


Abb. 28: N-[ $\omega$ -(Pyrrolidin-1-yl)alkyl]-1-phthalazinamine

Anhand diese Substanzklasse sollte untersucht werden, ob die bei den ungesättigt-heterocyclisch substituierten Verbindungen gefundene Wirkung auch bei gesättigten Heterocyclen auftritt.

Da anfängliche Versuche eine recht geringe Wirkung ergaben wurden nur drei derartig substituierte Phthalazinamine dargestellt.

Verbindung	n	m
<b>13 a</b>	0	1
<b>13 b</b>	0	2
<b>13 c</b>	1	1

Tab. 17: N-[ $\omega$ -(Pyrrolidin-1-yl)alkyl]-1-phthalazinamine

#### Struktursicherung :

##### <sup>1</sup>HNMR :

Auch wenn hier aufgrund der geringen Anzahl von Verbindungen die Vergleiche untereinander wenig aussagekräftig sind, so liegen die Signale doch in den erwarteten Bereichen.

Die Protonen des Pyrrolidin-Restes erscheinen in zwei Gruppen jeweils als Multipllett. Durch den Molekülbau bedingt befindet sich eines der Protonen einer Methylengruppe senkrecht (axial) zur Ringebene, das andere leicht über- bzw. unterhalb (äquatorial). Damit sind diese Protonen magnetisch nicht äquivalent und ergeben zum einen eine Kopplung zueinander (vicinale Kopplung) als auch zu den beiden einzelnen Protonen der benachbarten

Methylengruppe. Die Vielzahl der Kopplungen ergibt ein hoch komplexes Signal zumal der Unterschied in der chemischen Verschiebung gering ist.

### Massenspektrometrie :

Die Onium-Reaktion zum Pyrrolidin-Stickstoff ist bei diesen Verbindungen der bevorzugte Zerfallsweg und führt bei den Verbindungen **10 3,b** zum Basispeak. Für **13 c** findet man eine relative Intensität von 93 %.

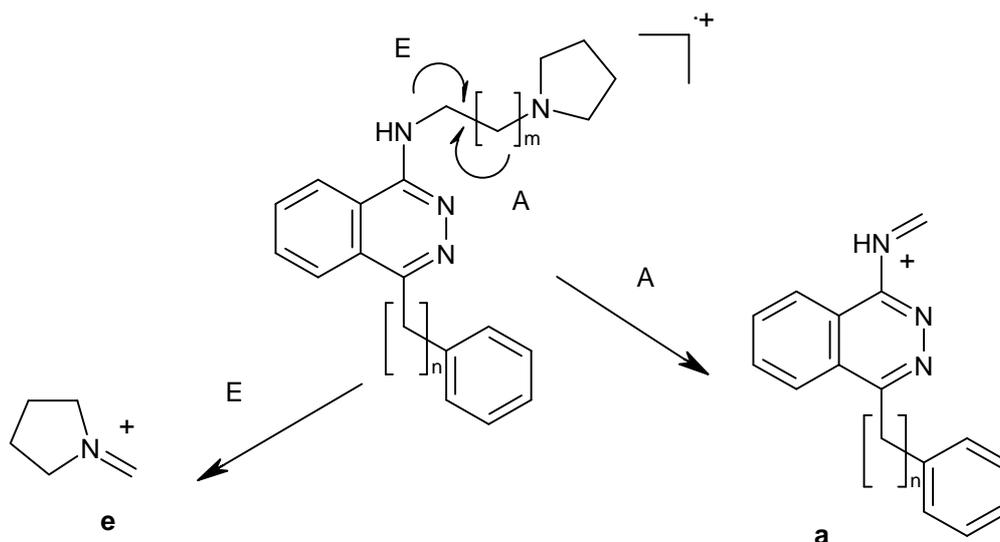


Abb. 29: Onium-Reaktion der N-[ $\omega$ -(Pyrrolidin-1-yl)alkyl]-1-pthtalazinamine

Verbindung	$\delta$ CH <sub>2</sub> N-Aryl ppm	$\delta$ CH <sub>2</sub> N-Pyrr. /ppm	EI-MS Ion a / % rel. Int.	EI-MS Ion e / % rel. Int.	EI-MS M <sup>+</sup> / % rel. Int.
<b>13 a<sup>a)</sup></b>	4.00	3.60	9	100	1
<b>13 b</b>	3.86	2.82	10	100	1
<b>13 c</b>	3.81	3.01	8	93	n.d.

Tab. 18: Struktursichernde Daten der N-[ $\omega$ -(Pyrrolidin-1-yl)alkyl]-1-pthtalazinamine Als Lösemittel für die NMR-Aufnahmen diente CDCl<sub>3</sub> a) Dihydrochlorid in CD<sub>3</sub>OD

### 2.1.4.5 *N*-[2-(2-Hydroxyethoxy)ethyl]-1-phthalazinamine<sup>2</sup>

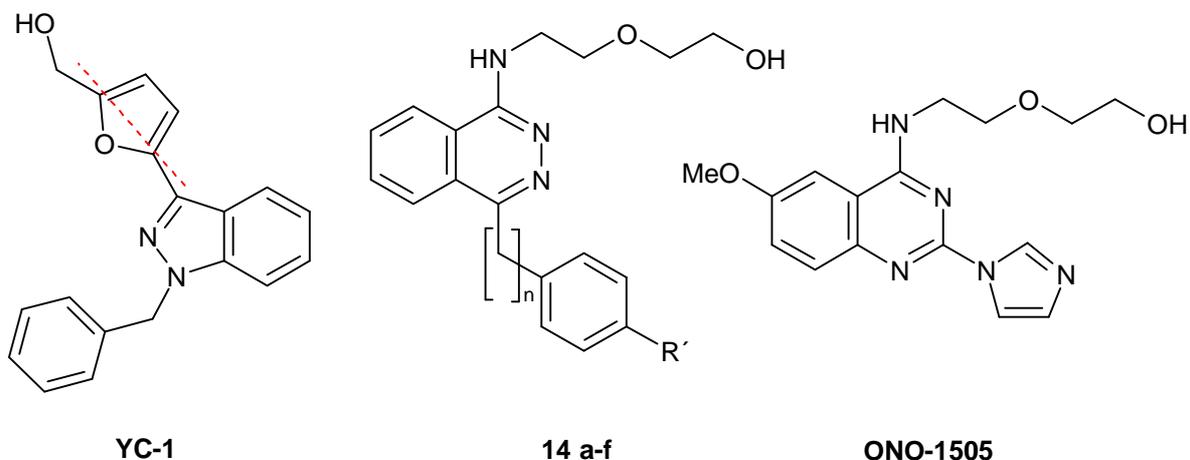


Abb. 30: 2-(2-Hydroxyethoxy)ethyl-1-phthalazinamine (14)

Die Verbindungen dieser Klasse ähneln dem **YC-1**, ersetzt man, wie mit der gestrichelten Linie angedeutet, die 1,3-Butadiendiyl-Brücke des Furans durch Methylengruppen. Dadurch wird die strukturelle Rigidität des Furan-Gerüsts aufgebrochen. Strukturell recht ähnlich ist das 4-[2-(2-Hydroxyethoxy)ethylamino]-2-(1*H*-imidazol-1-yl)-6-methoxy-chinazolin (**ONO-1505**), welches sowohl die PDE 5 als auch die Thromboxan-Synthase hemmt<sup>[38]</sup>.

Verbindung	n	R'
<b>14 a</b>	0	H
<b>14 b</b>	0	F
<b>14 c</b>	0	Cl
<b>14 d</b>	0	OCH <sub>3</sub>
<b>14 e</b>	1	H
<b>14 f</b>	1	OCH <sub>3</sub>

Tab. 19: 2-(2-Hydroxyethoxy)ethyl-1-phthalazinamine

<sup>2</sup> Diese Nomenklatur weicht von der nach IUPAC geforderten ab. Die korrekte Nomenklatur wird im experimentellen Teil verwendet.

**Struktursicherung :****<sup>1</sup>HNMR:**

Sowohl die zu den Sauerstoff als auch die zum Stickstoff benachbarten Methylengruppen treten in einem Bereich von 3.7 bis 4.0 ppm als Tripletts in Resonanz. Dabei findet man je 2 Signalgruppen mit der gleichen <sup>3</sup>J-Kopplungskonstante (siehe Abb. 31). Diese müssen also benachbart zueinander sein. Die Zuordnung der Signale zu den einzelnen CH<sub>2</sub>-Gruppen lässt sich mit Hilfe des Spektrums des 2-(2-Aminoethoxy)-ethanols durchführen. Auch hier findet man 4 Tripletts mit je 2 Kopplungskonstanten. Die Beträge der Kopplungen sind mit 4.3 bzw. 5.1 Hz genau so groß wie in den amino-substituierten Verbindungen. Ein mit 5.1 Hz gekoppeltes Signal liegt bei 2.9 ppm, also deutlich niedrigerem Feld als die restlichen. Dieses kann man der dem Stickstoff benachbarten Methylengruppe zuschreiben, da deren Umgebung am wenigsten stark entschirmt ist. Somit sollten auch in den substituierten Verbindungen die mit 5.1 Hz gekoppelten Signale den zwischen Stickstoff und Sauerstoff befindlichen CH<sub>2</sub>-Gruppen zugeordnet werden.

Welches dieser beiden Signale zu der am Stickstoff gebundenen Methylengruppe gehört, kann man durch Vergleich mit den vorher beschriebenen N-Alkylamino-1-phthalazinamine erfahren. Dort findet man diese Signale im Bereich von 4.0 bis 4.3 ppm, wenn in β-Stellung ein elektronenziehender Substituent steht. Also sollte man auch in dieser Substanzklasse das Signal in diesem Bereich finden.

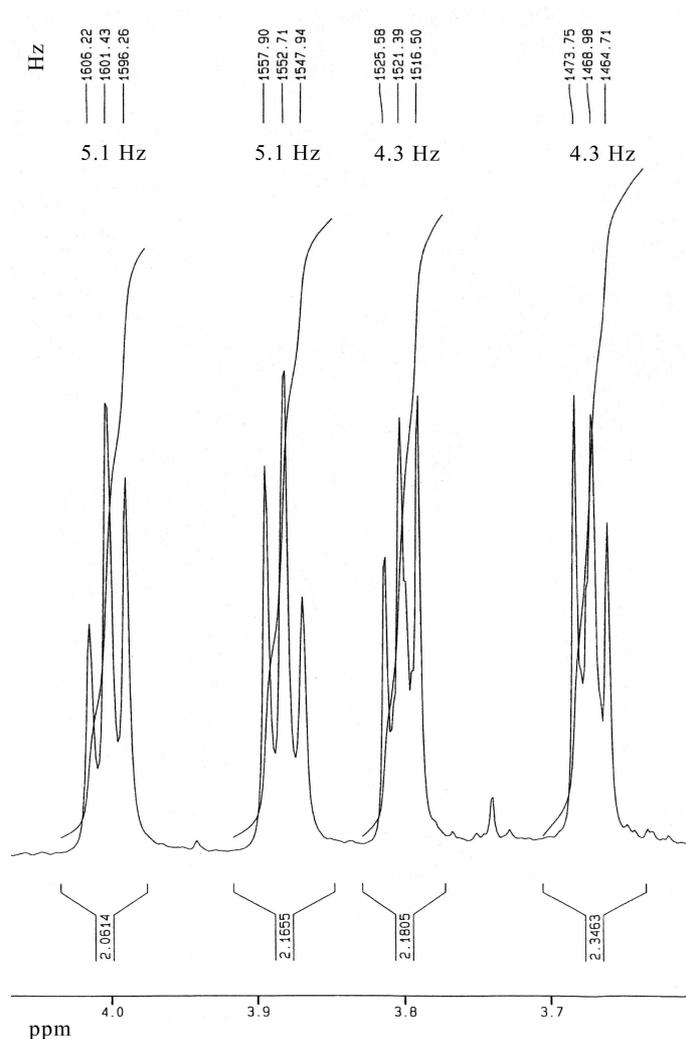


Abb. 31: Aliphatischer Bereich des Spektrums von 14 a

Die Zuordnung der beiden zwischen den Sauerstoffen befindlichen  $\text{CH}_2$ -Gruppen lässt sich weniger genau treffen. Da aber in allen Spektren zwei Triplets mit unterschiedlicher Kopplungskonstante nahe nebeneinander liegen ist die chemische Umgebung dieser Gruppen recht ähnlich. Dies trifft am ehesten auf die beiden an dem Ether-Sauerstoff gebundenen Methylengruppen zu. Also sollte das Signal mit der niedrigeren Kopplungskonstante einer der beiden zwischen den Sauerstoff befindlichen  $\text{CH}_2$ -Gruppen zuzuordnen sein.

Der Signalform ist zu entnehmen, dass es sich zwar nicht um ein Spektrum 1. Ordnung handelt (teilweise starke „Dacheffekte“), eine Interpretation als solches scheint jedoch gerechtfertigt.

Verbindung	$\delta \text{CH}_2\text{-OH}$ / ppm	$\delta \text{HOCH}_2\text{CH}_2\text{O}$ / ppm	$\delta \text{OCH}_2\text{CH}_2\text{N}$ / ppm	$\delta \text{CH}_2\text{-NHR}$ / ppm
<b>14 a</b>	3.67	3.80	3.88	4.00
<b>14 b</b>	3.67	3.74	3.88	4.00
<b>14 c</b>	3.67	3.81	3.89	4.02
<b>14 d</b>	3.68	3.81	3.89	4.01
<b>14 e<sup>a)</sup></b>				
<b>14 f</b>	3.67	3.80	3.87	3.97

Tab. 20: Struktursichernde  $^1\text{H}$ NMR -Daten der Verbindungsklasse 14

a) in DMSO als Lösemittel erhält man bei 3.5 und 3.7 ppm 2 Multipletts für je 4 Protonen

**Massenspektrometrie :**

Die Sauerstoffatome der 2-(2-Hydroxyethoxy)ethyl-Gruppe können unter den Bedingungen der Elektronenstoss-Ionisation (70 eV) ionisiert werden. Onium-Reaktionen zu dem Ether-Sauerstoff führen zu den Fragmenten **g** bzw. **f**. Spaltung zum ionisierten Stickstoff führt zu dem Ion **a**. Die Fragmente **g** und **f** werden in geringen Intensitäten registriert, das Ion **a** in 15 – 20 % rel. Intensität. Der Basispeak ist bei allen Verbindungen das durch McLafferty-Umlagerung entstandene Ion (siehe Abb. 20, Seite 22).

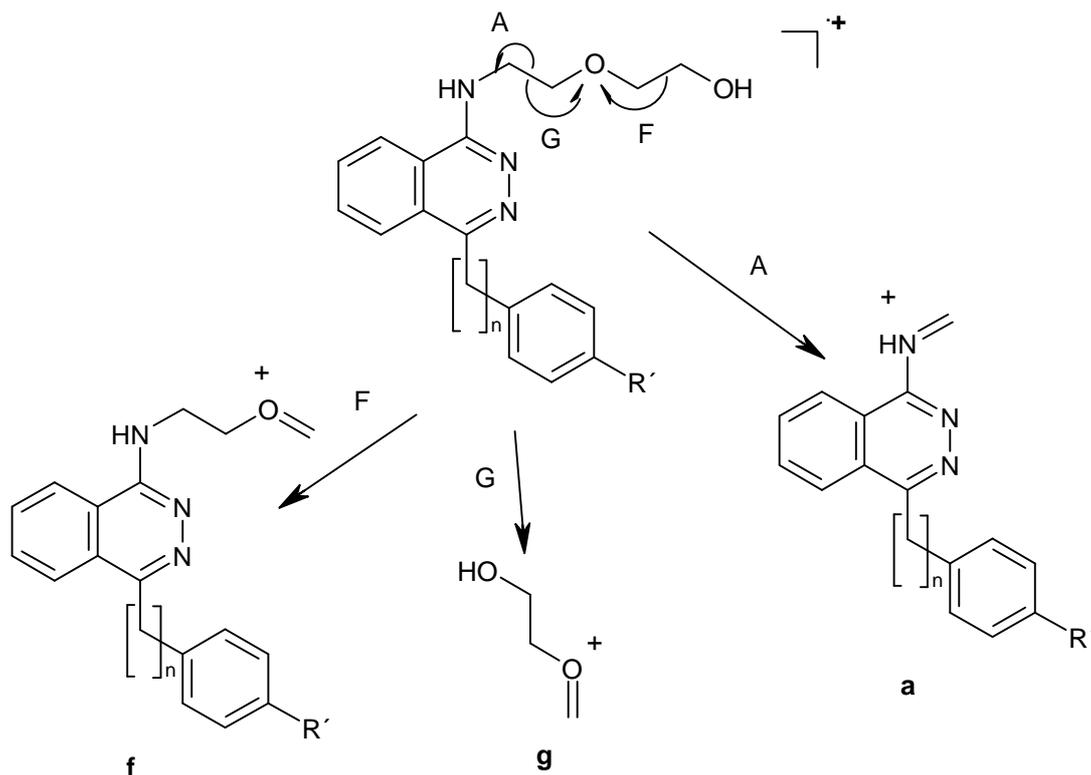


Abb. 32: Mögliche Onium-Reaktion der 2-(2-Hydroxyethoxy)ethyl-1-phthalazinamine

Verbindung	Ion <b>a</b> / % rel. Int.	Ion <b>f</b> / % rel. Int.	Ion <b>g</b> / % rel. Int.	M <sup>+</sup> / % rel. Int.	m/z Basispeak
<b>14 a</b>	18	2	n.d.	4	221
<b>14 b</b>	18	2	5	5	238
<b>14 c</b>	15	6	26	6	255
<b>14 d</b>	15	2	n.d.	7	251
<b>14 e</b>	20	n.d.	2	5	235
<b>14 f</b>	16	2	1	7	265

Tab. 21: Charakteristische Fragmente von **14 a-f**

### 2.1.4.6 2-(2-Hydroxyethylamino)ethyl-1-phthalazinamine<sup>3</sup>

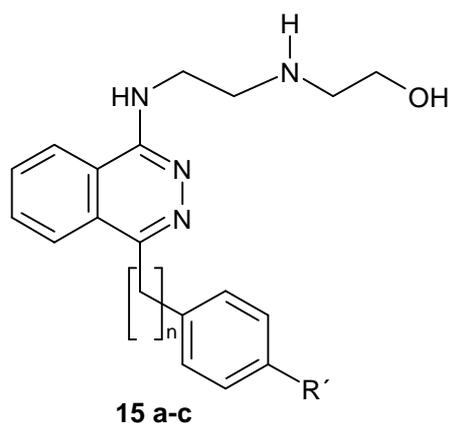


Abb. 33: 2-(2-Hydroxyethylamino)ethyl-1-phthalazinamine

Es sollte geprüft werden, ob durch Ersetzen des Ethers durch eine basische Gruppe eine Steigerung der Wirkung erzielt werden kann. Da die Ergebnisse eher enttäuschend waren, wurde nur eine geringe Anzahl von Verbindungen diesen Typs dargestellt.

Verbindung	n	R'	m
<b>15 a</b>	0	H	1
<b>15 b</b>	0	Cl	1
<b>15 c</b>	1	H	1

Tab. 22: Verbindungen vom Typ 15

#### Struktursicherung :

#### <sup>1</sup>HNMR :

Die <sup>1</sup>HNMR-Spektren dieser Verbindungen sind denen der vorher beschriebenen sehr ähnlich. Auch hier findet man jeweils 4 Triplettts mit je 2 Kopplungskonstanten in ähnlicher Größe. Mit deren Hilfe und Kenntnis der Signallagen für die NCH<sub>2</sub>-Gruppe lassen sich die Signale wie schon oben beschrieben zuordnen.

<sup>3</sup> Diese Nomenklatur weicht von der nach IUPAC geforderten ab. Die korrekte Nomenklatur wird im experimentellen Teil verwendet.

Verbindung	$\delta$ NCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH / ppm	$\delta$ CH <sub>2</sub> N-Alkyl / ppm	$\delta$ CH <sub>2</sub> OH / ppm	$\delta$ CH <sub>2</sub> N-Aryl / ppm
<b>15 a</b>	2.95	3.17	3.77	3.94
<b>15 b</b>	2.96	3.19	3.78	3.94
<b>15 c</b>	2.88	3.07	3.42	3.87

Tab. 23: Struktursichernde <sup>1</sup>HNMR -Daten der Verbindungsklasse 15. Als Lösemittel diente CDCl<sub>3</sub>.

### Massenspektrometrie :

Wird am Dialkylamino-Stickstoff ionisiert, können durch Onium-Reaktion die in der Abb. 34 mit **h** und **i** bezeichneten Ionen entstehen. Da bei beiden  $\beta$ -ständiger Wasserstoff vorhanden ist, können diese Ammonium-Ionen weiter zu dem mit **j** bezeichneten Ion zerfallen.

Eine solche Reaktion wird Onium-Folgereaktion genannt.

Der Molekülionen-Peak entstammt wieder jeweils einer Umlagerung nach McLafferty.

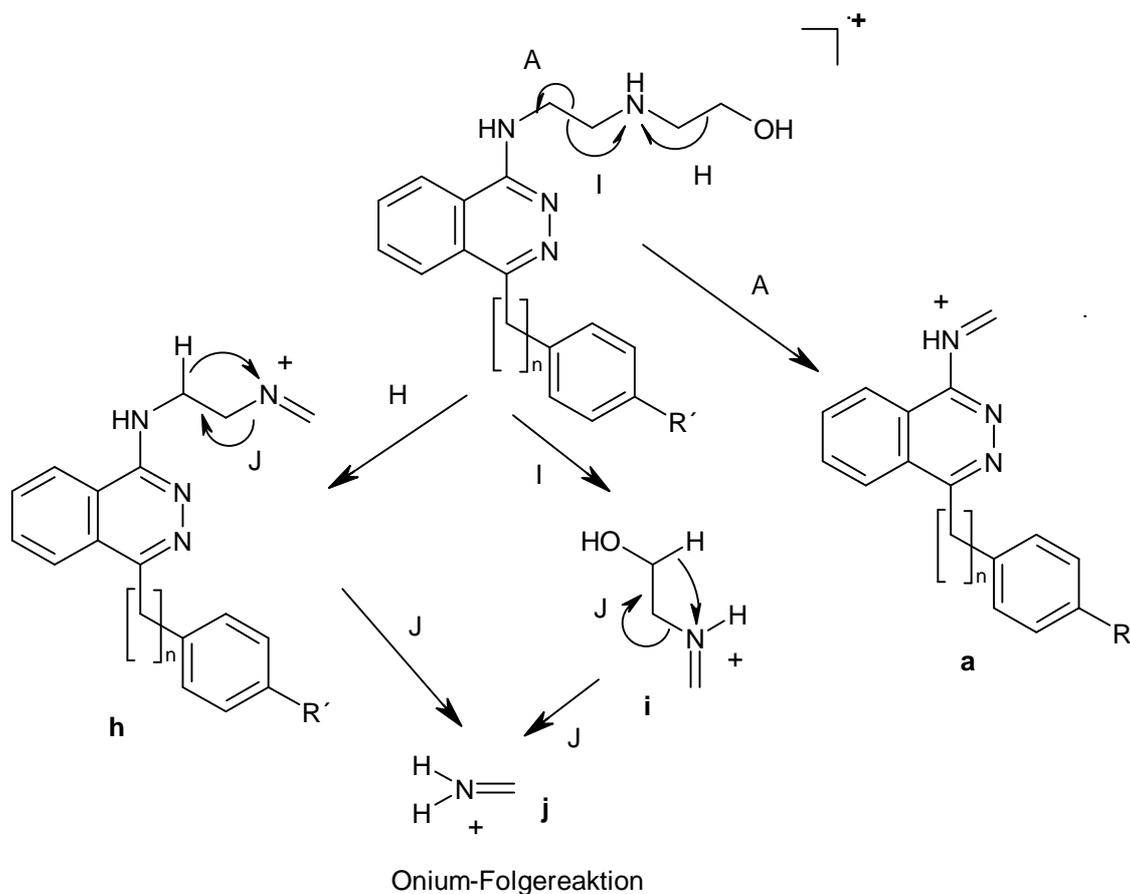
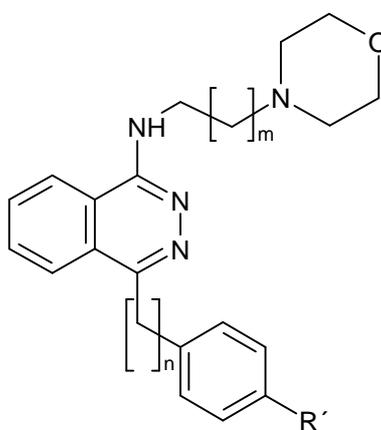


Abb. 34: Zerfallsreaktionen der Substanzklasse 15

Verbindung	Ion a / % rel. Int.	Ion h / % rel. Int.	Ion i / % rel. Int.	Ion j / % rel. Int.	m/z Basispeak
<b>15 a</b>	67	7	11	16	221
<b>15 b</b>	50	6	26	37	255
<b>15 c</b>	86	7	9	17	235

Tab. 24: Typische Fragmente der Verbindungen 15

#### 2.1.4.7 *N*-[ $\omega$ -(Morpholin-4-yl)alkyl]-1-phthalazinamine

**16 a-f**Abb. 35: *N*-[ $\omega$ -(Morpholin-4-yl)alkyl]-1-phthalazinamine

Ob die Kombination aus einem basischem Zentrum und einem H-Brücken-Akzeptor ein geeigneter Substituent für potente Verbindungen ist, sollte anhand von Morpholin-4-ylalkyl-substituierten Verbindungen geklärt werden. Exemplarisch wurde die Länge der Alkylkette variiert. Es wurden folgende Verbindungen dargestellt:

Verbindung	n	R'	m
<b>16 a</b>	0	H	1
<b>16 b</b>	0	H	2
<b>16 c</b>	0	F	2
<b>16 d</b>	0	OCH <sub>3</sub>	2
<b>16 e</b>	1	H	1
<b>16 f</b>	1	OCH <sub>3</sub>	2

Tab. 25: Verbindungen vom Typ 16

**Struktursicherung :****<sup>1</sup>HNMR :**

Die Zuordnung der zu den Stickstoffatomen benachbarten CH<sub>2</sub>-Gruppen ist in den Spektren dieser Verbindungsklasse durch Überlagerungen mit den Signalen des Morpholin-Restes erschwert. Die drei Methylengruppen, die dem Morpholin-Stickstoff benachbart sind, haben eine sehr ähnliche chemische Umgebung und absorbieren daher bei ähnlicher Frequenz. Die dem Morpholin-Sauerstoff benachbarten Methylene-Protonen absorbieren im Bereich um 3.85 ppm, also zufällig bei der Lage der Aryl-NH-CH<sub>2</sub>-Gruppen. Man findet also in diesen Bereichen je ein Signal mit einer Intensität, die 6 Protonen entspricht. In wenigen Fällen sind die Signale weit genug von einander getrennt, so dass eine Zuordnung möglich ist.

**Massenspektrometrie :**

Eine Onium-Reaktion zum Morpholin-Stickstoff führt zu dem Ion **k** mit  $m/z = 100$ . Dieses Fragment ergibt bei den beiden Ethyl-Derivaten der Basispeak. Die Propyl-Derivate werden eher am Phthalazinamin ionisiert und zerfallen zu dem Ion **a**, welches als Basispeak registriert wird.

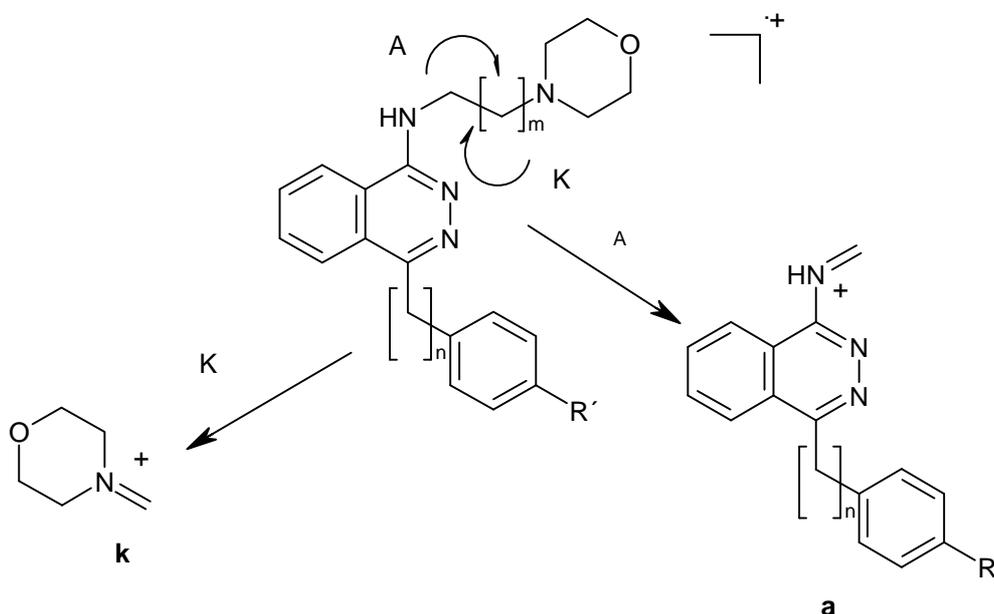
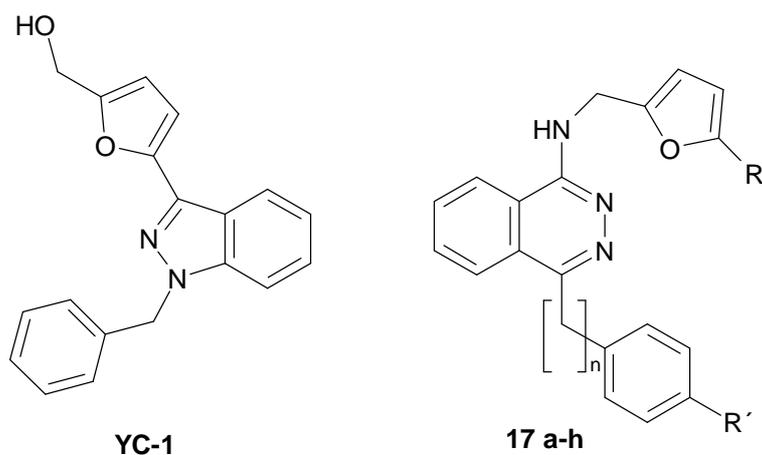


Abb. 36: Onium-Reaktion der N-[ω-(Morpholin-4-yl)alkyl]-1-phthalazinamine

Verbindung	Ion a / % rel Int.	Ion k / % rel Int.	M <sup>+</sup> / % rel. Int.
<b>16 a</b>	34	100	n.d.
<b>16 b</b>	100	37	1
<b>16 c</b>	100	34	1
<b>16 d</b>	100	29	2
<b>16 e</b>	35	100	n.d.
<b>16 f</b>	100	24	1

Tab. 26: Charakteristische Fragmente der Verbindungen vom Typ 16

#### 2.1.4.8 *N*-(Furan-2-yl-methyl)-1-pthtalazinamine

Abb. 37: *N*-(Furan-2-yl-methyl)-1-pthtalazinamine

Die Strukturelle Verwandtschaft zu **YC-1** sollte durch Einführen des Furanyl-Restes erhöht werden. Exemplarisch wurde in 5-Stellung Methyl-substituiertes Furfurylamin verwendet.

Verbindung	n	R'	R <sub>1</sub>
<b>17 a</b>	0	H	H
<b>17 b</b>	0	H	CH <sub>3</sub>
<b>17 c</b>	0	F	H
<b>17 d</b>	0	F	CH <sub>3</sub>
<b>17 e</b>	0	Cl	H
<b>17 f</b>	0	OCH <sub>3</sub>	H
<b>17 g</b>	1	H	H
<b>17 h</b>	1	H	CH <sub>3</sub>
<b>17 i</b>	1	OCH <sub>3</sub>	H

Tab. 27: Verbindungen vom Typ 17

**Struktursicherung :****<sup>1</sup>HNMR :**

Die Methylengruppe zwischen Phthalazinamin und Furan-Rest absorbiert in dem Bereich zwischen 4.94 und 5.03 ppm.

Die Zuordnung der Protonen am Furan lässt sich mit Hilfe der Signalmultiplizität und der chemischen Verschiebung treffen. Dabei muss man zwischen dem unsubstituierten und dem 5-Methyl-substituierten Furan unterscheiden. Das Proton an C-4 hat im ersteren Fall zwei benachbarte Protonen, im zweiten Fall nur eines. In den 5-Methyl-Furanen koppelt es also zu einem Dublett, in der unsubstituierten Verbindung zu einem Dublett eines Dubletts, welches aufgrund des geringen Unterschiedes in der chemischen Verschiebung meist nicht aufgelöst ist.

Das dem Brücken-Sauerstoff nahestehende Proton an C-5 ist durch dessen negativ-induktiven Effekt entschirmt und absorbiert bei tiefstem Feld zwischen 7.35 und 7.41 ppm. Das zweite Dublett kann somit dem Proton an C-3 zugeschrieben werden.

Ist C-5 mit Methyl substituiert, ist eine Zuordnung aufgrund der Kopplung nicht mehr möglich. Der neue Substituent wirkt sich am benachbarten C-4 stärker aus, weshalb sich die Lage dessen Protons sich im Vergleich zur unsubstituierten Verbindung stärker ändern sollte.

**Massenspektrometrie :**

Ein charakteristischer Peak mit der Masse  $M - 29$  ist in allen Massenspektren der 5-unsubstituierten Furane in einer relativen Intensität zwischen 23 und 62 % zu finden. Dieser entstammt einer Abspaltung eines Formaldehyd-Radikals. Die in 5-Stellung Methyl-substituierten Furane spalten ein Acetyl-Radikal mit der Masse 43 ab. Der entsprechende Peak hat eine relative Intensität von 83 bzw. 93 %. Die zu dieser Spaltung führenden Elektronenverlagerungen sind in Abb. 38 dargestellt. Wahrscheinlich ist die große Stabilität des aromatischen Cyclopropenyl-Kations **k** Triebkraft für diese Zerfallsreaktion.

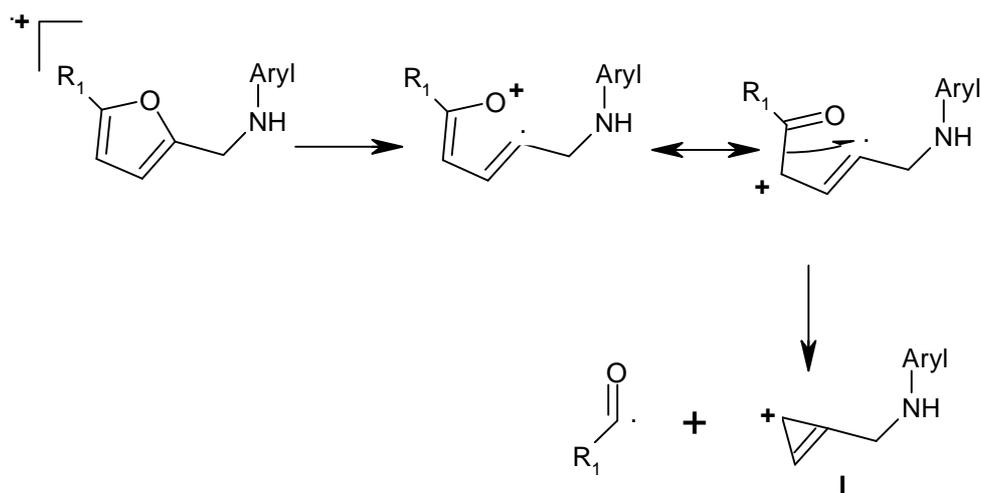


Abb. 38: Typischer Zerfall der N-(Furan-2-yl-methyl)-1-pthtalazinamine

Verbindung	$\delta$ NCH <sub>2</sub> / ppm	$\delta$ FuranH-3 / ppm	$\delta$ FuranH-4 / ppm	$\delta$ FuranH-5 / ppm	EI-MS Ion I / % rel. Int.	EI-MS M <sup>+</sup> / % rel. Int.
<b>17 a<sup>a)</sup></b>	4.91	6.54	6.44	7.54	62	100
<b>17 b</b>	4.96	6.37	5.93	---	93	100
<b>17 c</b>	5.03	6.53	6.32	7.35	57	100
<b>17 d</b>	4.94	6.33	5.92	---	83	80
<b>17 e</b>	5.00	6.46	6.36	7.42	32	56
<b>17 f</b>	4.98	6.43	6.36	7.41	42	100
<b>17 g<sup>a)</sup></b>	4.98	6.53	6.44	7.44	30	100
<b>17 h<sup>b)</sup></b>	4.81	c)	c)	7.43	23	100

Tab. 28: Struktursichernde Daten Der Verbindungen vom Typ 17 Als NMR-Lösemittel diente CDCl<sub>3</sub>

a) Hydrochlorid in CD<sub>3</sub>OD b) in CD<sub>3</sub>OD c) Signale fallen zu einem Multiplett bei 6.35 ppm zusammen

## 2.2 4-Aryl- und 4-Arylalkyl-(2H)-phthalazin-1-one

### 2.2.1 Allgemeines

Die Darstellung und Struktursicherung wurde schon in den Kapiteln 2.1.3.1.2 und 2.1.3.1.4 beschrieben ( Seite 6 bzw.9).

### 2.2.2 4-Aryl- und 4-Arylalkyl-(2H)-phthalazin-1-one mit Substituenten in 2-Stellung

Im Rahmen der geplanten Einführung des 2-(2-Hydroxyethoxy)ethyl-Restes in das Phthalazin-Gerüst wurde auch eine Alkylierung eines Ring-Stickstoffes in Betracht gezogen. Da in der Literatur einige gerinnungsphysiologisch aktive (2H)-Phthalazin-1-one, insbesondere das Azelastin<sup>[39]</sup>, beschrieben sind, wurde dieses Gerüst als Grundlage gewählt.

Neben dem 2-(2-Hydroxyethoxy)ethyl-Rest wurden dann auch alkoholische und basische Substituenten eingeführt. Da diese Substanzen aber in der Regel eine geringere Wirkung zeigten als die Stammverbindung, wurden sie nur als Derivate des als Leitstruktur gewählten 4-Phenyl-(2H)-phthalazin-1-ons dargestellt.

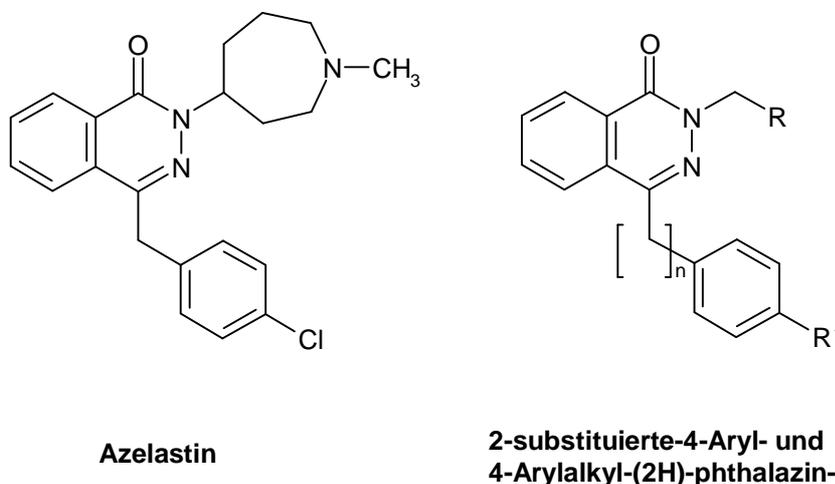


Abb. 39: 4-Aryl- und 4-Arylalkyl-(2H)-phthalazin-1-one mit Substituenten in 2-Stellung

### Darstellung :

Die Darstellung dieser Verbindungen gelang in Anlehnung an die Versuche von Yamaguchi et.al.<sup>[40]</sup> durch Umsetzung des 4-Aryl- oder 4- Arylalkyl-(2H)-phthalazin-1-ons mit dem entsprechenden Halogenalkan in DMF mit K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> als Säurefänger.

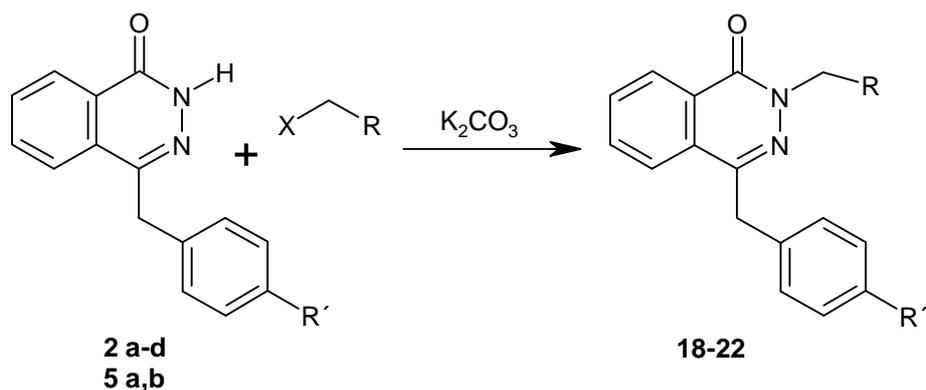


Abb. 40: Darstellung der Substanzklassen 18-22

**Struktursicherung :****<sup>1</sup>HNMR:**

Die Signale des Phthalazin-1-on-Gerüsts sind schon in den Kapiteln 2.1.3.1.2 (Seite 6) und 2.1.3.1.4 (Seite 9) beschrieben worden. Die durch den Substituenten hinzugekommenen Signale werden in den folgenden Kapiteln gesondert beschreiben.

**Massenspektrometrie :**

Auch für die Verbindungen dieser Klasse findet man sowohl Onium-Reaktionen (siehe Abb. 41, resultierendes Ion **m**) als auch Umlagerungen nach McLafferty (siehe Abb. 42, Ion **n**). Die McLafferty-Umlagerung ist dabei bevorzugt und liefert oft den Basispeak.

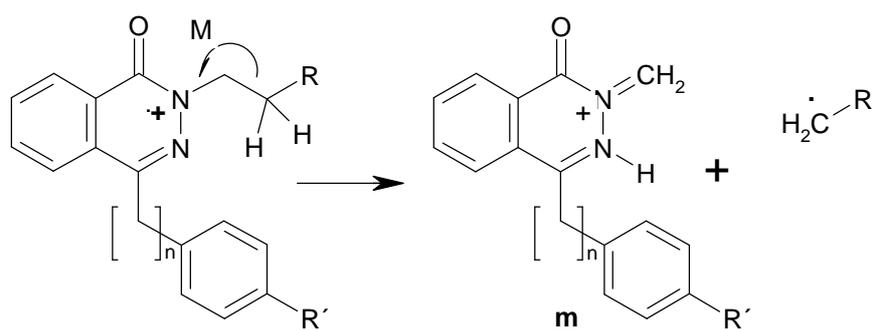


Abb. 41: Onium-Reaktion der 2-substituierten (2H)-Phthalazin-1-one

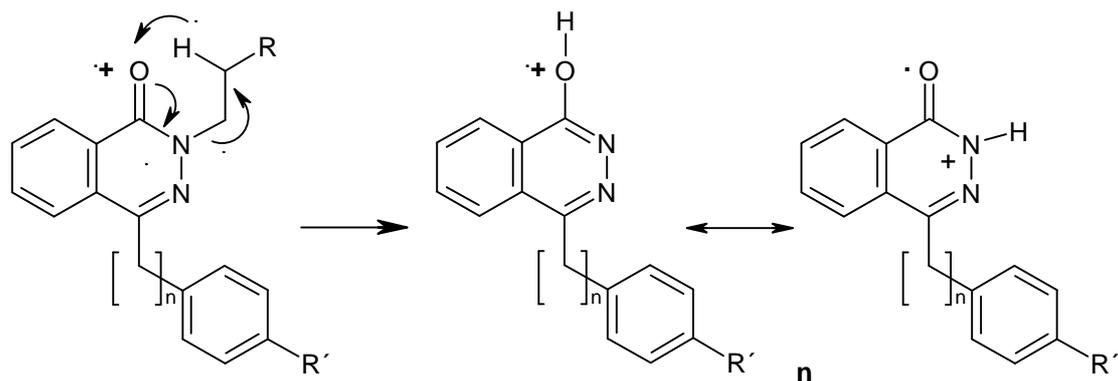


Abb. 42: Zerfall der 2-substituierten (2H)-Phthalazin-1-one nach McLafferty

### 2.2.2.1 2-[2-(Hydroxyethoxy)-ethyl]-(2H)-phthalazin-1-one

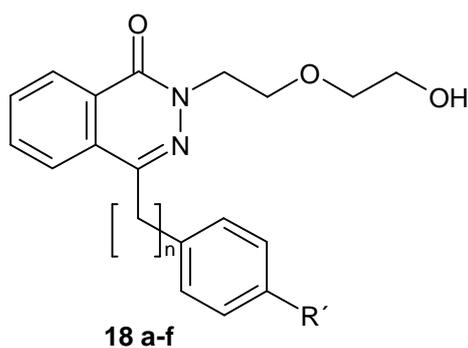


Abb. 43: 2-[2-(Hydroxyethoxy)-ethyl]-(2H)-phthalazin-1-one

Es wurden folgende Verbindungen dieser Klasse dargestellt :

Verbindung	n	R'
<b>18 a</b>	0	H
<b>18 b</b>	0	F
<b>18 c</b>	0	Cl
<b>18 d</b>	0	OCH <sub>3</sub>
<b>18 e</b>	1	H
<b>18 f</b>	1	OCH <sub>3</sub>

Tab. 29: Verbindungen vom Typ 18

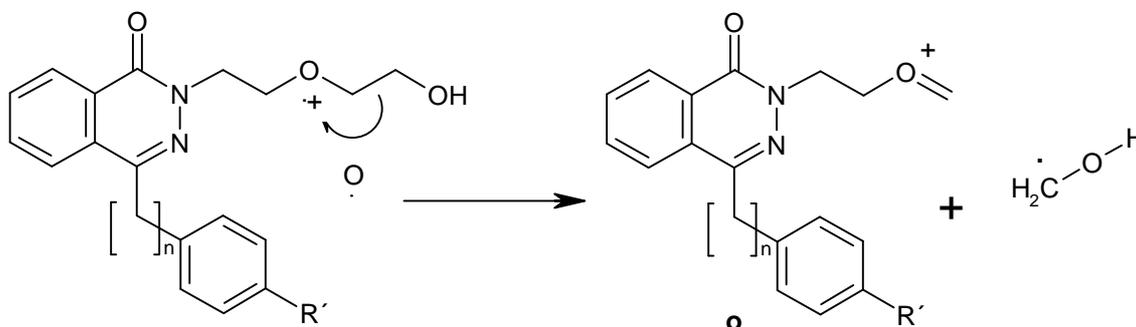
**Struktursicherung :** **$^1\text{H}$ NMR :**

Das bei tiefstem Feld gelegene Triplett-Signal für die aliphatischen Protonen liegt für die 4-Aryl-Verbindungen bei 4.52 ppm, für die 4-Arylalkyl-Verbindungen bei 4.48 ppm. Es kann somit der am Phthalazinon-Stickstoff gebundenen Methylengruppe zugeordnet werden. Bei 4.00 ppm findet man ein Triplett mit der selben Kopplungskonstante, man kann es somit der benachbarten  $\text{CH}_2$ -Gruppe zuordnen.

Bei 3.68 ppm findet man bei allen 6 Verbindungen ein breites Singulett, das sich für 4 Protonen integriert. Es handelt sich hier wohl um ein nicht aufgelöstes Signal der beiden restlichen Methylengruppen.

**Massenspektrometrie :**

Zusätzlich zu der schon erwähnten Onium-Reaktion ist hier noch eine zu dem Ether-Sauerstoff hin möglich. Das resultierende Ion **o** hat eine um 31 niedrigere  $m/z$  als der Molpeak. Man findet es in einer relativen Intensität von 2-18 %.



**Abb. 44: Onium-Reaktion der Verbindungen vom Typ 18**

**IR :**

Einhergehend mit der Substitution am Stickstoff verschiebt sich die Absorption der Lactam-Carbonyl-Bindung von durchschnittlich  $1665\text{ cm}^{-1}$  zu  $1643\text{ cm}^{-1}$ , also  $20\text{ cm}^{-1}$  zu kleineren Wellenzahlen.

Substanz	$\delta$ CH <sub>2</sub> N-Aryl/ppm	$\delta$ CH <sub>2</sub> N-Aryl/ppm	EI- MS Ion m/ % rel. Int.	EI- MS Ion n/ % rel. Int.	EI- MS Ion o/ % rel. Int	EI- MS M <sup>+</sup> / % rel. Int.	$\nu$ C=O (cm <sup>-1</sup> )
<b>18 a</b>	4.53	4.00	33	100	5	5	
<b>18 b</b>	4.52	3.99	25	100	6	6	1650
<b>18 c</b>	4.52	3.99	23	100	18	5	1643
<b>18 d</b>	4.52	3.99	19	100	2	12	1643
<b>18 e</b>	4.48	3.99	17	93	5	6	1643
<b>18 f</b>	4.48	3.99	6	100	2	18	1637

Tab. 30: Struktursichernde Daten der Verbindungen 18 a-f

### 2.2.2.2 2-[2-(Acetoxyethoxy)-ethyl]-(2H)-phthalazin-1-one<sup>4</sup>

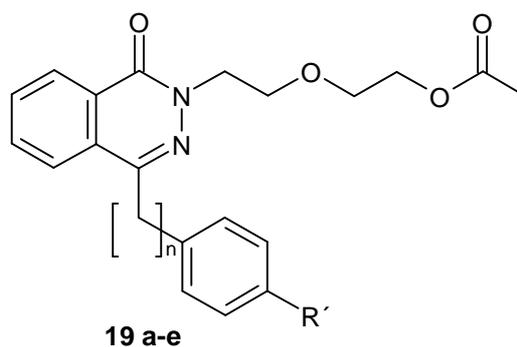


Abb. 45: 2-[2-(Acetoxyethoxy)-ethyl]-(2H)-phthalazin-1-one

Um zu überprüfen, ob die endständige Hydroxy-Gruppe für die Wirkung essentiell ist wurde diese acetyliert. Auch sollte so versucht werden im Sinne eines Prodrugs eine bessere Wirkungsentfaltung *in vivo* zu erlangen.

<sup>4</sup> Diese Nomenklatur weicht von der nach IUPAC geforderten ab. Die korrekte Nomenklatur wird im experimentellen Teil verwendet.

Verbindung	n	R'
<b>19 a</b>	0	H
<b>19 b</b>	0	F
<b>19 c</b>	0	Cl
<b>19 d</b>	1	H
<b>19 e</b>	1	OCH <sub>3</sub>

Tab. 31: Verbindungen vom Typ 19

**Darstellung :**

Die Darstellung gelang durch standardgemäße Umsetzung<sup>[41]</sup> des Alkohols mit Acetanhydrid in Gegenwart einer geringen Menge konzentrierter Schwefelsäure. Das Produkt der Reaktion ist unter den verwendeten Bedingungen jedoch nicht einheitlich. Neben der gewünschten Verbindung findet man in variablen Mengen 2-(2-Acetoxyethyl)-(2*H*)-phthalazin-1-one, die durch säureinduzierte Spaltung des eingesetzten Ethers und anschließende Acetylierung des neu entstandenen Alkohols entstehen. Die Stoffe lassen sich recht einfach durch Chromatographie über Kieselgel voneinander trennen.

**Struktursicherung :****<sup>1</sup>H-NMR :**

Durch die Acetylierung des Alkohols findet man die in den Ausgangsverbindungen zusammengefallenen Signale der endständigen Methylengruppen nun getrennt. Die Zuordnung der Signale lässt sich wieder mit Hilfe der Kopplungskonstanten treffen. Die Lage der Signale der beiden dem Phthalazinon proximalen CH<sub>2</sub>-Gruppen ändert sich durch die Acetylierung nicht. Die Protonen der Acetylgruppe treten bei allen Substanzen bei 1.98 ppm in Resonanz.

Verbindung	$\delta$ CH <sub>2</sub> N- Aryl / ppm	$\delta$ OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OAc / ppm	$\delta$ OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> N / ppm	$\delta$ OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OAc / ppm	$\delta$ H <sub>3</sub> CC(=O) / ppm
<b>19 a</b>	4.52	4.19	3.98	3.72	1.98
<b>19 b</b>	4.52	4.18	3.97	3.73	1.98
<b>19 c</b>	4.52	4.18	3.97	3.73	1.98
<b>19 d</b>	4.48	4.19	3.98	3.73	1.98
<b>19 e</b>	4.48	4.19	3.97	3.73	1.98

Tab. 32: Struktursichernde <sup>1</sup>HNMR-Daten des Verbindungstyps 19

### Massenspektrometrie :

Zusätzlich zu den im vorigen Kapitel beschriebenen Zerfallsreaktionen ist hier eine weitere Onium-Reaktion möglich. Die in Abb. 46 dargestellte Spaltung unter Bildung des Acetyl-Kations **p** findet man in einer relativen Intensität von 14-26 %. Eine Spaltung der zum Ether-Sauerstoff  $\alpha$ -ständigen Bindung wie in Abb. 44, Weg M, findet man hier nicht. Das Produkt-Ion der McLafferty-Umlagerung ist bei allen Verbindungen das intensivitätsstärkste.

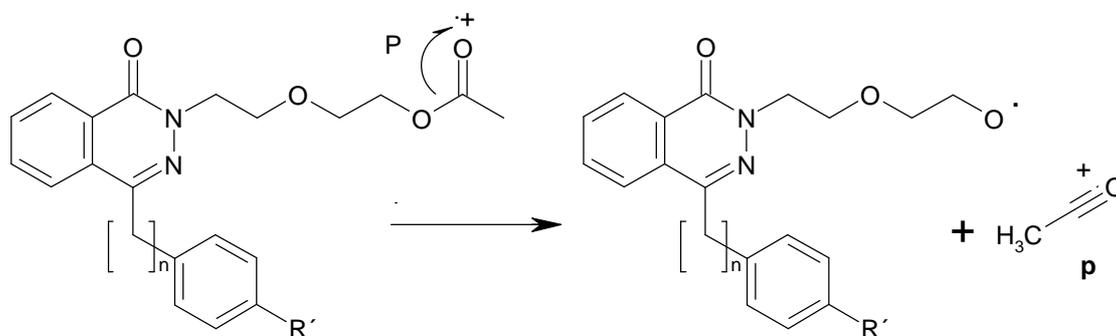


Abb. 46: Onium-Reaktion der Verbindungen 19

### IR :

Durch die bei der Umsetzung der Verbindungen **18 a-c,e,f** mit Acetanhydrid hinzugekommene Ester-Gruppe findet man in den Spektren eine weitere intensitätsstarke Carbonylabsorption bei 1737 cm<sup>-1</sup>. Die Lage der Lactam-Absorption ändert sich erwartungsgemäß nicht erheblich.

Verbindung	EI- MS Ion <b>m</b> / % rel. Int.	EI- MS Ion <b>n</b> / % rel. Int.	EI- MS Ion <b>p</b> / % rel. Int.	EI- MS <b>M</b> <sup>+</sup> / % rel. Int.	$\nu$ C=O (cm <sup>-1</sup> ) Ester	$\nu$ C=O (cm <sup>-1</sup> ) Lactam
<b>19 a</b>	29	100	14	8	1738	1648
<b>19 b</b>	26	100	26	8	1736	1648
<b>19 c</b>	17	100	26	10	1737	1648
<b>19 d</b>	19	100	24	22	1732	1648
<b>19 e</b>	12	100	21	41	1739	1654

Tab. 33: Charakteristische Fragmente der Verbindungen vom Typ 19

### 2.2.2.3 2-(2-Acetoxyethyl)-(2H)-phthalazin-1-one

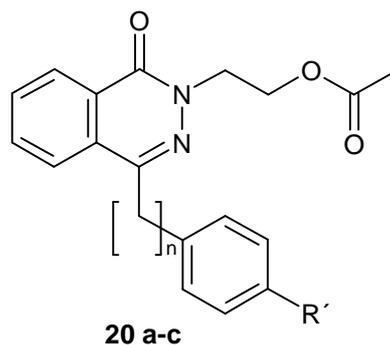


Abb. 47: 2-(2-Acetoxyethyl)-(2H)-phthalazin-1-one

Diese Verbindungen wurden als Nebenprodukte erhalten (s.o.).

Verbindung	n	R'
<b>20 a</b>	0	H
<b>20 b</b>	0	Cl
<b>20 c</b>	1	H

Tab. 34: Verbindungen vom Typ 20

**Struktursicherung :****<sup>1</sup>HNMR:**

Die Signale der beiden Methylengruppen fallen in einem Bereich um 4.55 ppm zu einem Multipllett zusammen. Die Methyl-Protonen absorbieren bei 2.00 ppm.

**Massenspektrometrie :**

Auch hier findet man Peaks, die den Ionen **m**, **n** sowie **p** zuzurechnen sind.

**IR :**

Die Carbonylabsorptionen findet man, im Vergleich mit den Verbindungen **19 a,c,d**, bei fast identischen Lagen.

Verbindung	$\delta H_3CC(=O)$ / ppm	EI- MS Ion <b>l</b> / % rel. Int.	EI- MS Ion <b>m</b> / % rel. Int.	EI- MS Ion <b>o</b> / % rel. Int.	EI- MS <b>M</b> <sup>+</sup> / % rel. Int.	$\nu C=O$ (cm <sup>-1</sup> ) Ester
<b>20 a</b>	2.00	39	40	21	19	1738
<b>20 b</b>	2.00	25	32	32	29	1739
<b>20 c</b>	2.01	19	43	21	8	1739

Tab. 35: Struktursichernde Daten des Verbindungstyps 20

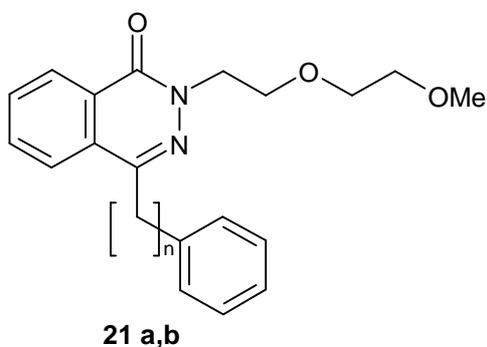
**2.2.2.4 2-[(2-Methoxyethoxy)ethyl]-(2H)-phthalazin-1-one**

Abb. 48: 2-[(2-Methoxyethoxy)ethyl]-(2H)-phthalazin-1-one

Als weitere Abwandlung der endständigen Hydroxy-Gruppe der Verbindungen vom Typ **18** wurde diese exemplarisch durch eine Methoxy-Gruppe ersetzt. Es wurden 2 Verbindungen dieses Typs dargestellt :

Verbindung	n
<b>21 a</b>	0
<b>21 b</b>	1

Tab. 36: Verbindungen vom Typ 21

### Struktursicherung :

#### <sup>1</sup>HNMR:

Die Protonenspektren ähneln erwartungsgemäß stark denen der Substanzklasse **18**. Die dem Phthalazinon-Gerüst proximalen CH<sub>2</sub>-Gruppen geben jeweils ein mit 6.1 Hz gekoppeltes Signal bei 4.53 (4.48 bei **20 b**) und 3.99 ppm. Die Signale der beiden restlichen Methylengruppen sind zwar weiter auseinander als im Vergleichsspektrum, jedoch nicht gut aufgelöst. Das Singulett der Methoxy-Protonen findet man bei 3.33 ppm.

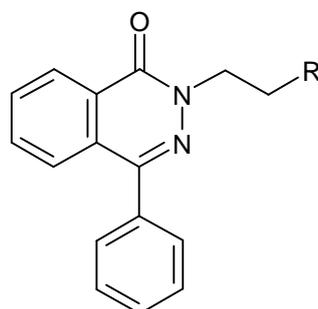
#### Massenspektrometrie :

Die Ionen **n** einer McLafferty-Umlagerung treten mit einer relativen Intensität von 100 % auf, die der Onium-Reaktion (Ion **m**) zu 31 % beziehungsweise 17 %.

Verbindung	$\delta$ CH <sub>2</sub> N-Aryl/ppm	$\delta$ CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> N-Aryl/ppm	EI- MS Ion <b>l</b> / % rel. Int.	EI- MS Ion <b>m</b> / % rel. Int.	EI- MS <b>M</b> <sup>+</sup> / % rel. Int.
<b>21 a</b>	4.53	3.99	17	100	8
<b>21 b</b>	4.48	3.99	31	100	8

Tab. 37: Struktursichernde Daten des Verbindungstyps 21

### 2.2.2.5 Weitere 4-Phenyl-(2H)-phthalazin-1-one



**22 a,b**

**Abb. 49: 4-Phenyl-(2H)-phthalazin-1-one**

Ob auch in dieser Verbindungsklasse ein heterocyclischer Substituent zu einer Verstärkung der Wirkung führt, sollte anhand dieser Substanzen überprüft werden. Da die Ergebnisse sehr enttäuschten, wurde nur eine sehr geringe Anzahl von Verbindungen dieses Typs dargestellt.

Verbindung	R
<b>22 a</b>	Morpholin-4-yl
<b>22 b</b>	Piperidin-1-yl

**Tab. 38: Verbindungen vom Typ 22**

#### Struktursicherung :

##### <sup>1</sup>HNMR:

Die Protonen der am Phthalazion gebundenen Methylengruppen treten bei diesen beiden Verbindungen bei 4.46 ppm in Resonanz, also bei etwas höherem Feld als die in  $\beta$ -Stellung mit Sauerstoff substituierten Verbindungen **18-21**. Die Signale der zu dem Phthalazion  $\beta$ -ständige CH<sub>2</sub>-Gruppe findet man bei 2.92 ppm (**22 a**), beziehungsweise bei 2.85 ppm (**22 b**).

Die Protonen des Morpholin-Restes treten bei 2.63 ppm (H-3,5) und 3.70 ppm (H2,6) in Resonanz.

Die Lage der Signale der Piperidin-Protonen lässt sich mit dem Abstand zum Ring-Stickstoff erklären. Bei 2.53 ppm liegt das Signal der 4 benachbarten Protonen, die Protonen an C-3 und C-5 absorbieren bei 1.55 ppm und das sich für 2 Protonen integrierende Signal bei 1.4 ppm stammt von den Protonen an C-4.

**Massenspektrometrie :**

Neben den schon beschriebenen Ionen **m** und **n** findet man bei beiden Verbindungen das durch Onium-Reaktion zum Heterocyclus entstandene Ion. Es bildet bei beiden Verbindungen den Basispeak.

Verbindung	$\delta$ CH <sub>2</sub> N- Aryl/ppm	$\delta$ CH <sub>2</sub> N- Het./ppm	EI- MS Ion <b>m</b> / % rel. Int.	EI- MS Ion <b>n</b> / % rel. Int.	EI- MS <b>M</b> <sup>+</sup> / % rel. Int.	m/z Basispeak
<b>22 a</b>	4.46	2.92	1	34	1	100
<b>22 b</b>	4.46	2.85	2	47	2	98

Tab. 39: Struktursichernde Daten der Verbindungen 22a,b

### 2.3 Amide der 3-(Arylalkyl)-(4-Oxo-3,4-dihydrophthalazin-1-yl)-essigsäuren

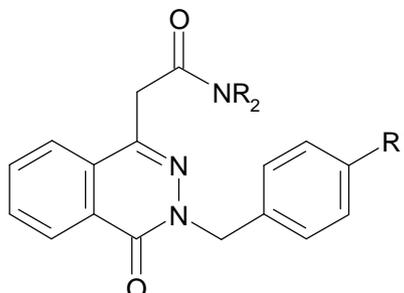


Abb. 50: Amide der 3-(Arylalkyl)-(4-Oxo-3,4-dihydrophthalazin-1-yl)-essigsäuren

Im Sinne einer Vertauschung der Position des aromatischen und des polaren Substituenten am Phthalazinongerst wurden Amide der 3-(Arylalkyl)-(4-Oxo-3,4-dihydrophthalazin-1-yl)-essigsäuren dargestellt. Da sowohl die zur Darstellung nötigen Amine als auch Arylalkylhalogenide (s.u.) in großer Vielzahl zur Verfügung stehen, sollte eine Vielzahl verschiedener Kombinationen möglich sein. Jedoch zeigten alle in den ersten Versuchsreihen dargestellten Verbindungen keine Wirkung, so dass dieser Weg verlassen wurde.

**Struktursicherung :** **$^1\text{H}$ NMR:**

Die Protonen der substituierten Essigsäure treten als Singulett in einem Bereich um 3.9 ppm in Resonanz. Das Singulett der Arylmethylen-Protonen liegt zwischen 5.4 und 5.6 ppm. Das Proton an C-5 liegt im Anisotropiekegel der Oxo-Gruppe und absorbiert deshalb jenseits von 8.4 ppm. Ein typisches Spektrum von Verbindungen dieser Klasse zeigt die untenstehende Abbildung.

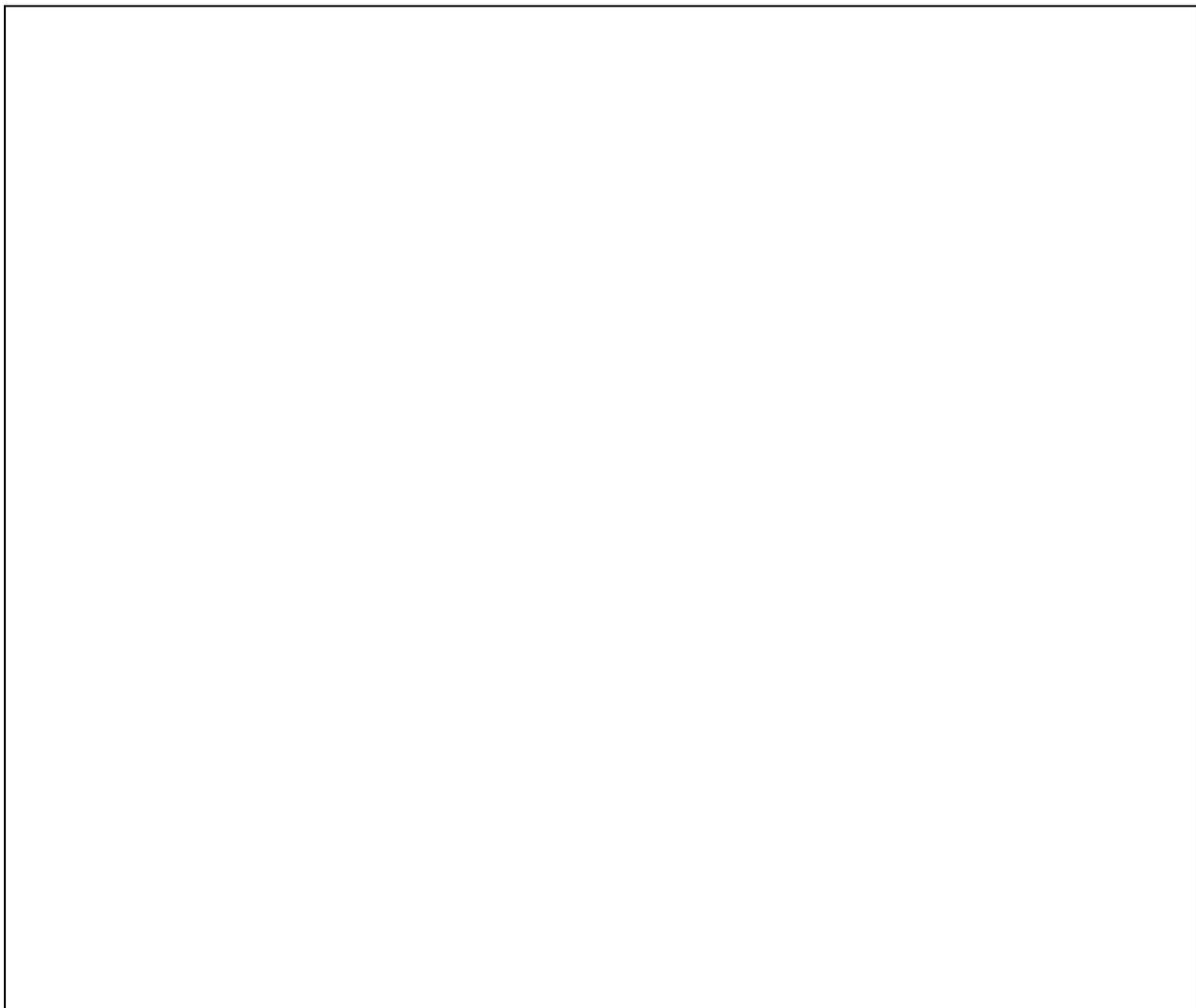


Abb. 51:  $^1\text{H}$ NMR-Spektrum der Verbindung 27 b

**IR :**

Man erwartet für diese Verbindungen zwei Absorptionen im Bereich der C=O-Valenzschwingungen. Jedoch liegen die intensitätsstarken Banden für die Amid-C=O- und die Lactam-C=O-Bindung sehr nahe beieinander, so dass sie oft nicht einzeln erfassbar sind.

### 2.3.1 Vorstufen :

#### 2.3.1.1 (3-Oxo-1(3H)-benzo[c]furanyliden)-essigsäureethylester

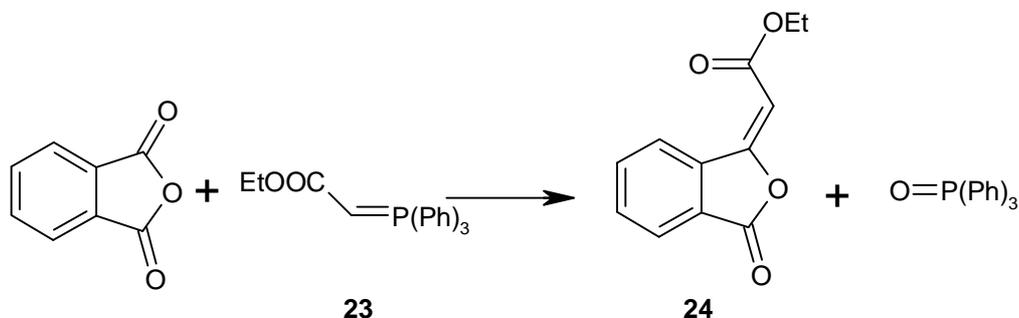


Abb. 52: Darstellung von (3-Oxo-1(3H)-benzo[c]furanyliden)-essigsäureethylester

Die Darstellung gelang in Anlehnung an Chopard et. al.<sup>[42]</sup> durch Umsetzung von Triphenylphosphoranylideneessigsäureethylester (**23**) mit Phthalsäureanhydrid in Ausbeuten von 60-77 %.

#### Struktursicherung :

##### <sup>1</sup>HNMR :

Auffällig ist die starke Entschirmung eines der aromatischen Protonen, so dass es bei 9.05 ppm in Resonanz tritt. Diese weist auf eine E-Konfiguration hin, da in dieser Anordnung das Proton an C-4 in den Anisotropie-Bereich des Carbonyl-Sauerstoffes liegt. Elvidge und Jones<sup>[43]</sup> beschreiben für das E-konfigurierte Säureamid-Derivat dieser Verbindung eine chemische Verschiebung von 9.05 ppm für dieses Proton.

Das zweite Dublett im aromatischen Bereich, welches das Signal des Protons an C-7 ist, liegt bei 7.97 ppm. Eine fast identische Lage findet man in den 3-Aryl-methylen-1(3H)-benzo[c]furanonen (**4 a-c**) für das dem Sauerstoff benachbarte Proton H-7 (siehe Kapitel 2.1.3.1.3, Seite 7).

### 2.3.1.2 (4-Oxo-3,4-dihydrophthalazin-1-yl)-essigsäureethylester

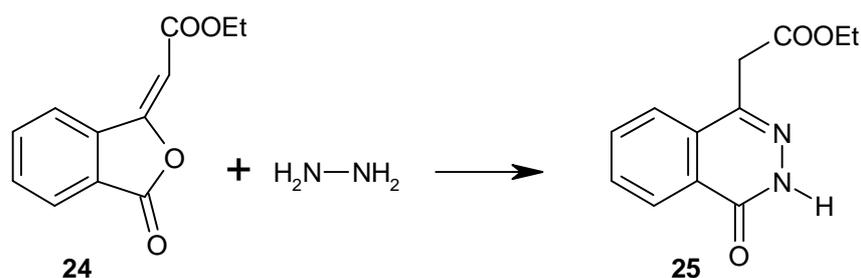


Abb. 53: Darstellung der (4-Oxo-3,4-dihydrophthalazin-1-yl)-essigsäureethylester

Durch Einwirken von Hydrazin auf den (3-Oxo-1(3H)-benzo[c]furan-2-yl)-essigsäureethylester **24** erhält man analog zur Darstellung der 4-Arylalkyl-1(2H)-phthalazinone (siehe Kapitel 2.1.3.1.4, Seite 9) den gewünschten (4-Oxo-3,4-dihydrophthalazin-1-yl)-essigsäureethylester **25**.

#### Struktursicherung :

#### <sup>1</sup>HNMR:

Bei 3.97 ppm treten die Protonen der Methylengruppe der substituierten Essigsäure in Resonanz. Das bei besonders tiefem Feld gelegene Dublett bei 8.48 ppm kann man wiederum aufgrund des Anisotropiebereiches des Sauerstoffes dem Proton an C-5 zuordnen. Bei 7.73 ppm findet man ein Dublett für H-8, zwischen 7.76 und 7.88 ppm ein Multipllett für H-5 und H-6.

### 2.3.1.3 3-(Arylalkyl)-(4-oxo-3,4-dihydrophthalazin-1-yl)-essigsäureethylester

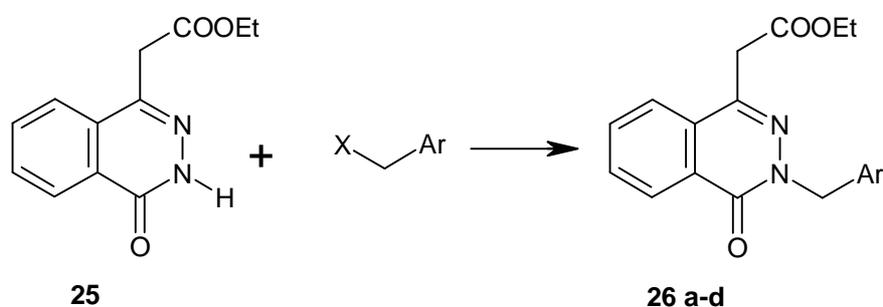


Abb. 54: Darstellung der 3-(Arylalkyl)-(4-oxo-3,4-dihydrophthalazin-1-yl)-essigsäureethylester

Der Stickstoff in Position 3 des (4-Oxo-3,4-dihydrophthalazin-1-yl)-essigsäureethylesters lässt sich in DMF mit  $K_2CO_3$  als Säurefänger durch Arylmethylhalogenide alkylieren. So lassen sich Ausbeuten bis zu 96 % erreichen. Umsetzung in Ethanol mit Natriumethanolat als Base führt zu Ausbeuten von lediglich bis zu 50 % der zur Säure verseiften Verbindungen.

Alternativ ist die Darstellung auch durch Umsetzung der Verbindung **24** mit dem entsprechend substituierten Hydrazin möglich (siehe experimenteller Teil, Seite 171 ff), jedoch sind diese nur in geringer Anzahl kommerziell erhältlich und zudem recht teuer.

Verbindung	Ar
<b>26 a</b>	Ph
<b>26 b</b>	2-F-Ph
<b>26 c</b>	2-Cl-Ph
<b>26 d</b>	4-Ph-Ph

Tab. 40: Verbindungen vom Typ 26

### Struktursicherung :

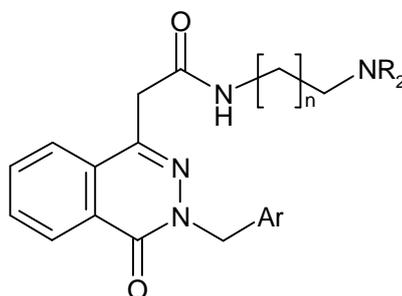
#### $^1H$ NMR:

Neben dem Singulett für die Protonen der Essigsäure-Methylengruppe bei 3.96 ppm findet man ein weiteres Singulett zwischen 5.39 und 5.54 ppm, das den Protonen der Arylmethylengruppe zuzuordnen ist. Die Dubletts der Protonen H-8 und H-5 des Phthalazinon-Gerüsts findet man zwischen 7.68 und 7.72 ppm beziehungsweise zwischen 8.47 und 8.50 ppm.

Verbindung	$\delta CH_2COOEt$ /ppm	$\delta CH_2$ Aryl/ppm	$\delta H-8$ /ppm	$\delta H-5$ /ppm
<b>26 a</b>	3.96	5.39	7.68	8.47
<b>26 b</b>	3.96	5.48	7.69	8.48
<b>26 c</b>	3.96	5.54	7.72	8.50
<b>26 d</b>	3.98	5.44	7.69	8.48

Tab. 41: Struktursichernde Daten der Verbindungen 26 a-c

### 2.3.2 N-(Dialkylaminoalkyl)-(4-oxo-3,4-dihydrophthalazin-1-yl)-essigsäureamide



**27 a-f**

**Abb. 55: N-(Dialkylaminoalkyl)-(4-oxo-3,4-dihydrophthalazin-1-yl)-essigsäureamide**

Diese Verbindungen wurden aufgrund der strukturellen Verwandtschaft zu der Verbindungsklasse **10** (siehe Kapitel 2.1.4.1, Seite 23) dargestellt.

Verbindung	Ar	n	R
<b>27 a</b>	Ph	1	CH <sub>3</sub>
<b>27 b</b>	Ph	2	CH <sub>3</sub>
<b>27 c</b>	Ph	2	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
<b>27 d</b>	2-F-Ph	1	CH <sub>3</sub>
<b>27 e</b>	2-F-Ph	2	CH <sub>3</sub>
<b>27 f</b>	4-Ph-Ph	2	CH <sub>3</sub>

**Tab. 42: Verbindungen vom Typ 27**

#### Struktursicherung :

#### <sup>1</sup>HNMR:

Auch für diese Verbindungsklasse sind die zu den Stickstoffatomen benachbarten Methylengruppen gut zur Struktursicherung zu verwenden. Meist ist das Signal der am Amid-Stickstoff gebundenen CH<sub>2</sub>-Gruppe durch Kopplung mit dem Amid-Wasserstoff als Multipllett zu finden.

Das Signal der dem Amid-Kohlenstoff benachbarten Methylengruppe verschiebt sich im Vergleich mit dem Ester nur geringfügig zu höherem Feld. Bei den Dialkylaminoethyl-Amiden findet man das Signal bei unveränderter Frequenz.

**Massenspektrometrie :**

Durch Onium-Reaktion zu dem Amin-Stickstoff entsteht das Ion **b** (siehe Abb. 23, Seite 25). Es ist bei allen Verbindungen das intensivitätsstärkste Fragment. Onium-Reaktion zum Amid-Sauerstoff wird nicht beobachtet. Eine Umlagerung nach McLafferty zu diesem Sauerstoff hin tritt nur in so geringen Maße ein, dass die Signale mit einer relativen Intensität von weniger als 1 % gemessen werden. Sie sind also nur wenig intensiver als das Rauschen des Detektors und werden nicht als struktursichernd erachtet.

Verbindung	$\delta$ CH <sub>2</sub> CONR	$\delta$ CH <sub>2</sub> NR <sub>2</sub>	$\delta$ HNCH <sub>2</sub>	EI- MS Ion <b>b</b> / % rel. Int.	EI- MS M <sup>+</sup> / % rel. Int.	m/z Basispeak
<b>27 a</b>	3.97	2.87	3.54	100	1	58
<b>27 b</b>	3.86	2.22	3.28	100	9	58
<b>27 c</b>	3.89	2.48	3.29	100	3	86
<b>27 d</b>	3.98	2.93	3.59	100	1	58
<b>27 e</b>	3.85	2.21	3.30	100	11	58
<b>27 f</b>	3.88	2.15	3.28	100	7	58

Tab. 43: Struktursichernde Daten der Verbindungsklasse 27.

Das Diethylaminopropylamid ist farbig unterlegt.

### 2.3.3 N-[2-(2-Hydroxyethoxy)ethyl]-(4-oxo-3,4-dihydrophthalazin-1-yl)-essigsäureamide

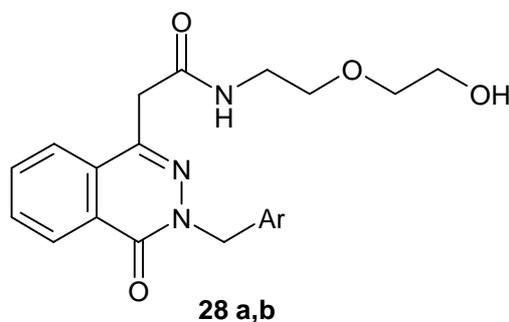


Abb. 56: N-[2-(2-Hydroxyethoxy)ethyl]-(4-oxo-3,4-dihydrophthalazin-1-yl)-essigsäureamide

In Analogie zu den Verbindungsklassen **14** und **18** sollte auch hier ein 2-Hydroxyethoxy-Rest eingeführt werden.

Verbindung	Ar
<b>28 a</b>	Ph
<b>28 b</b>	2-Cl-Ph

Tab. 44: Verbindungen vom Typ 28

### Struktursicherung :

#### <sup>1</sup>HNMR:

Die Signale aliphatischen Protonen treten in zwei Gruppen auf. Das Signal bei tieferem Feld integriert für 2 Protonen und kann der an dem Amid-Stickstoff gebundenen Methylengruppe zugeordnet werden. Das zweite Signal in diesem Bereich stammt von 6 Protonen und kann den an Sauerstoff gebundenen CH<sub>2</sub>-Gruppen zugeordnet werden.

#### Massenspektrometrie :

Auch hier sind wieder mehrere Onium-Reaktionen möglich. Spaltung der zum Phthalazinylnitrogen  $\alpha$ -ständigen Bindungen führt zu dem Ion **q** (Weg Q). Spaltung der Amid-Bindung führt zum Ion **r**, welches in geringen Intensitäten detektiert wird. Das aus diesem durch Kohlenmonoxid-Abspaltung entstehende Ion **s** findet man in 26 bzw. 21 % relativer Intensität.

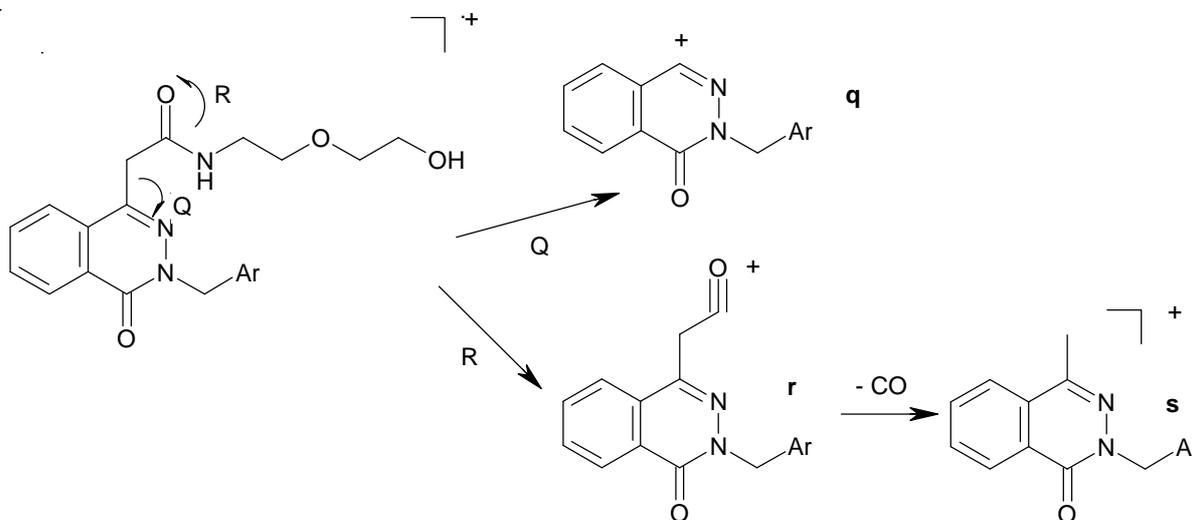


Abb. 57: Onium-Reaktionen der Verbindungen 28 a,b

Im Massenspektrum der Verbindung **28 a** findet man einen Peak mit  $m/z = 293$ . Diesen kann man mit der in Abb. 58 skizzierten McLafferty-Umlagerung erklären.

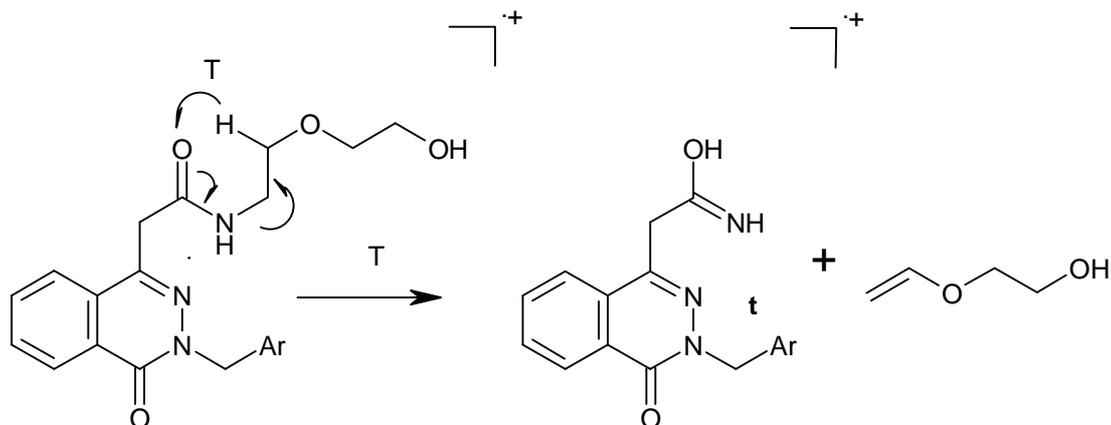
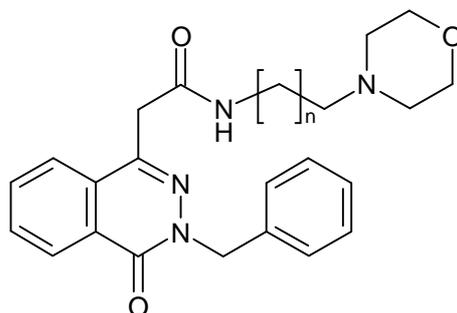


Abb. 58: McLafferty-Umlagerung der Verbindung **28 a**

Verbindung	$\delta$ $CH_2CO$ /ppm	EI- MS Ion <b>q</b> / % rel. Int	EI- MS Ion <b>r</b> / % rel. Int	EI- MS Ion <b>s</b> / % rel. Int	EI- MS Ion <b>t</b> / % rel. Int	EI- MS $M^+$ / % rel. Int.
<b>28 a</b>	3.88	61	7	26	9	12
<b>28 b</b>	3.88	6.	6	21	n.d.	2

Tabelle 45: Struktursichernde Daten der Verbindungen **28 a,b**

### 2.3.4 N-[ $\omega$ -(Morpholin-4-yl)alkyl]-[3-(phenylmethyl)-(4-oxo-3,4-dihydrophthalazin-1-yl)]-essigsäureamide



**29 a,b**

Abb. 59: N-[ $\omega$ -(Morpholin-4-yl)alkyl]-[3-(phenylmethyl)-(4-oxo-3,4-dihydrophthalazin-1-yl)]-essigsäureamide

Auch hier sollte getestet werden ob die Kombination aus basischem Zentrum und H-Brücken-Akzeptor ein geeigneter Substituent für potente Verbindungen ist.

Verbindung	n
<b>29 a</b>	1
<b>29 b</b>	2

Tab. 46: Verbindungen vom Typ 29

### Struktursicherung :

#### <sup>1</sup>HNMR:

Wie bei den zuvor beschriebenen Morpholin-Derivaten kommt es auch hier zu Überlagerung der Morpholin-Signale mit denen der Alkylkette, so dass nur Multipletts registriert werden.

#### Massenspektrometrie :

Man findet keine Ionen einer McLafferty-Umlagerung nach Abb. 58. Die Onium-Reaktion zu dem Amid-Sauerstoff und nachfolgender Verlust von CO findet nur in geringem Maße statt. Der Basispeak hat jeweils m/z 100 und entstammt einer Onium-Reaktion zum Morpholin-Stickstoff (siehe Abb. 36).

Verbindung	$\delta$ CH <sub>2</sub> CO /ppm	EI- MS Ion r/ % rel. Int	EI- MS Ion s/ % rel. Int	EI- MS Ion k/ % rel. Int	EI- MS M <sup>+</sup> / % rel. Int.
<b>29 a</b>	3.89	1	1	100	4
<b>29 b</b>	3.88	2	5	100	16

Tab. 47: Struktursichernde Daten der Verbindungen 29 a,b

### 2.3.5 Sekundäre Amide der [3-(Phenylmethyl)-(4-oxo-3,4-dihydrophthalazin-1-yl)]-essigsäure

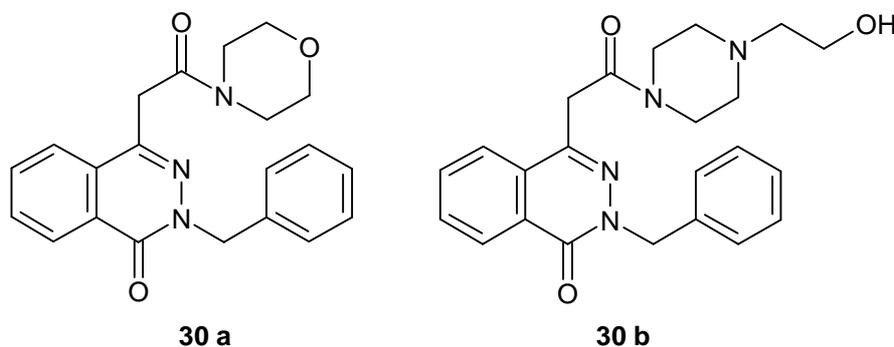


Abb. 60: Sekundäre Amide der [3-(Phenylmethyl)-(4-oxo-3,4-dihydrophthalazin-1-yl)]-essigsäure

Um zu testen, ob Substanzen mit einer sekundär-amidischen Teilstruktur zu verbesserter Wirkung fähig sind, wurden exemplarisch zwei Verbindungen dieses Typs dargestellt. Beide zeigen nur geringe Effekte, so dass von weiteren Derivaten abgesehen wurde.

#### Darstellung :

Die Darstellung gelang nicht durch Amidolyse des Esters. Die gängige Aktivierung der entsprechenden Säure mit Carbonyldiimidazol (CDI) und anschließender Zugabe des Amins<sup>[44]</sup> führte zu dem gewünschten Produkt.

#### Struktursicherung :

##### <sup>1</sup>HNMR:

Die Essigsäure-Methylenprotonen absorbieren bei 4.02 ppm, also im Vergleich zu den primären Amid-Verbindungen leicht tieffeldverschoben.

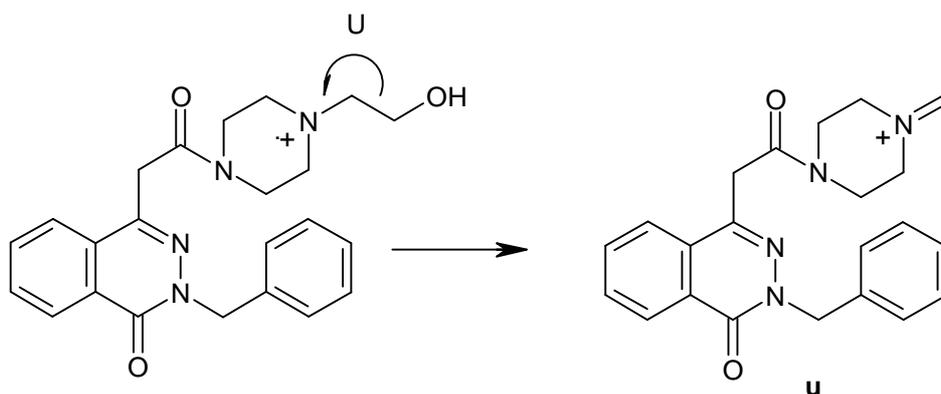
Da die Amid-Bindung durch ihren partiellen Doppelbindungscharakter in ihrer Rotation gehindert ist, findet man für die ihr benachbarten Protonen jeweils 2 Signale. Diesen Effekt findet man bei den primären Amid-Verbindungen nicht, da diese vorwiegend in der Z-Konformation vorliegen<sup>[45]</sup>.

Die Methylenprotonen der Seitenkette der Verbindung **30 b** treten bei 2.13 bzw. 3.49 ppm in Resonanz.

**Massenspektrometrie :**

Bei Verbindung **30 a** findet man den Molpeak in einer relativen Intensität von 75 %. Der Basispeak ist das Tropylium-Ion.

Der Basispeak im Spektrum von **30 b** entstammt einer Onium-Reaktion zu dem Pipearzin-Stickstoff (siehe Abb. 61, Ion **u**). Der Molpeak wurde nicht detektiert.



**Abb. 61: Onium-Reaktion der Verbindung 30 b**

## 2.4 Pyridazine

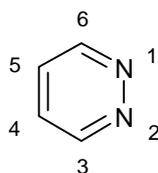


Abb. 62: Pyridazin

### 2.4.1 6-Phenyl-3-pyridazinamine und deren Vorstufen

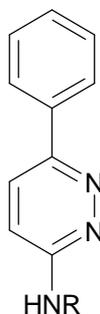
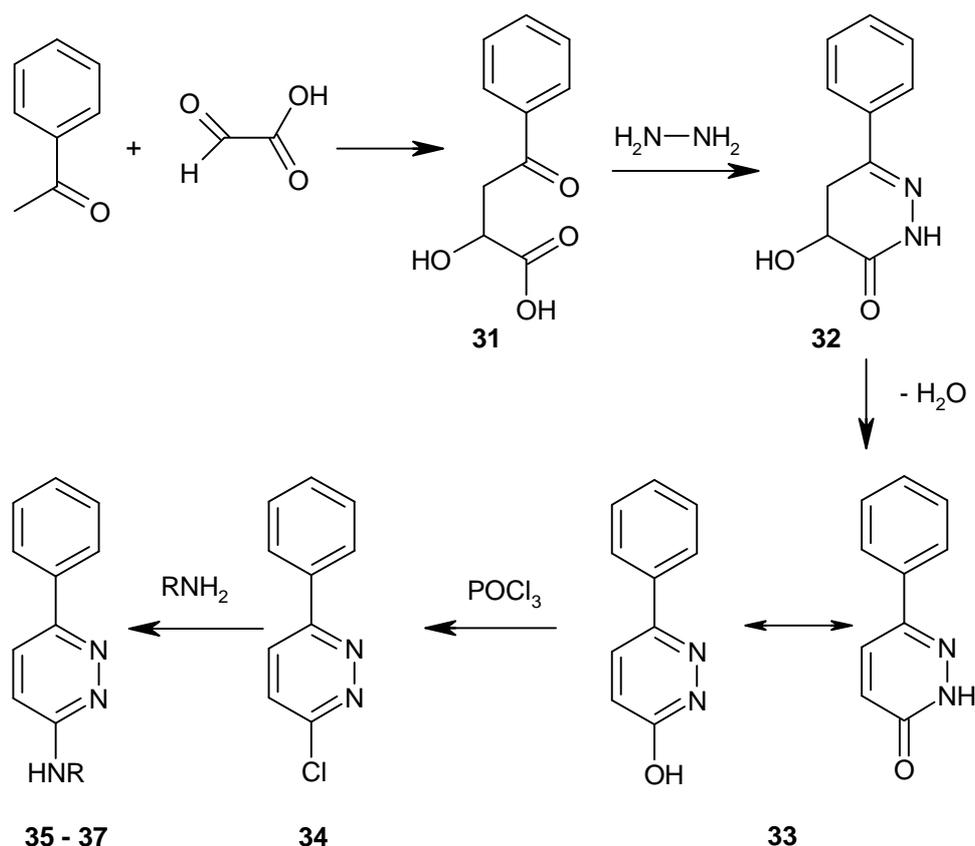


Abb. 63: 6-Phenyl-3-pyridazinamine

Aufgrund der ermutigenden Testergebnisse der strukturell sehr ähnlichen Phthalazinamine sollte überprüft werden, ob auch der nicht benzo-annelierte Heterocyclus Pyridazin als Gerüst in Frage kommt. Dazu wurde eine Serie von 6-Phenyl-3-pyridazinaminen hergestellt. Eine Variation des aromatischen Substituenten wurde nicht durchgeführt, da sämtliche Zielverbindungen keine oder nur unerhebliche Wirkung zeigen.

**Darstellung :****Abb. 64: Darstellung der 6-Phenyl-3-pyridazinamine**

Die Darstellung des benötigten 6-Phenyl-(2*H*)-pyridazin-3-ons **33** gelang nach Coates<sup>[46]</sup> in 73 %-iger Ausbeute durch Aldol-Addition von Acetophenon mit Glyoxalsäure und anschließender Umsetzung der intermediär gebildeten 2-Hydroxy-4-oxo-4-phenyl-butansäure (**31**) mit Hydrazin. Das 4,5-Dihydro-4-hydroxy-6-phenyl-(2*H*)-pyridazin-3-on (**32**) eliminiert unter den angewandten Reaktionsbedingungen Wasser und wird nicht isoliert. Das Enol **33** lässt sich nach Standardmethode mit Phosphorylchlorid zu dem 3-Chlor-6-phenyl-pyridazin **34** umsetzen. Dessen Reaktion mit primären Aminen zu den Zielverbindungen **35 - 37** erfordert eine etwas längere Reaktionsdauer als die vergleichbare Reaktion der 1-Chlor-4-aryl-phthalazine **6 a-e**.

**Struktursicherung :****<sup>1</sup>HNMR:**

Die Verbindungen **33** und **34**<sup>[47]</sup> sind literaturbekannt, **34** ist seit dem Jahre 2002 kommerziell erhältlich (Aldrich). Jedoch gibt es keine Quelle, in der die Zuordnung der Signale der beiden

Protonen des Pyridazin(ons) getroffen wird. Ein Vergleich der Signallagen der Verbindungen **33** – **35** lässt aber eine Voraussage zu. Man findet bei allen Verbindungen ein Signal im Bereich um 7.6 ppm (7.78, 7.56, 7.60), die Lage des zweiten Signals ist variabler (7.08, 7.83, 6.70). Letzteres Signal sollte deshalb zu dem Proton an C-4 gehören, da sich dessen chemische Umgebung stärker verändert als die des Protons an C-5, welches immer einen mit Phenyl substituierten Kohlenstoff zum Nachbarn hat. Der starke Hochfeld-Shift beim Übergang **34**->**35** lässt sich durch den stärkeren positiv-mesomeren Effekt des Stickstoffes als Substituenten an C-3 erklären. Unterstützt wird die These auch durch die Lage des Signals des Protons an C-5 des 3-Chlor-4-methyl-6-phenyl-pyridazins und des 4-Methyl-3-methoxy-6-phenyl-pyridazins bei 7.56 bzw. 7.66 ppm<sup>[48]</sup>.

### Massenspektrometrie :

Analog zu den 1-Phthalazinaminen findet man hier sowohl Onium-Reaktionen der Alkyl-Bindung (siehe Abb. 65) als auch McLafferty-Umlagerungen (siehe Abb. 66).

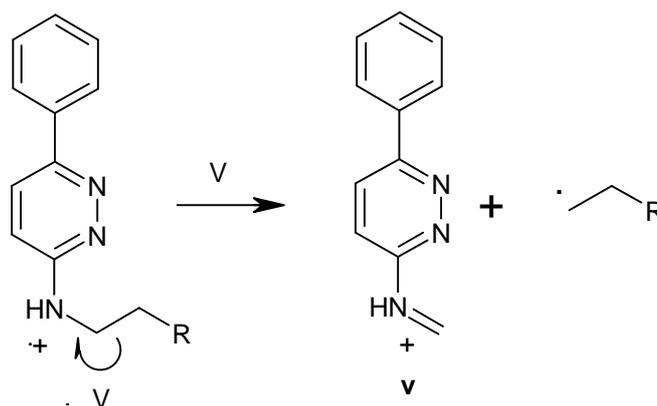


Abb. 65: Onium-Reaktion der Verbindungen **35** - **37**

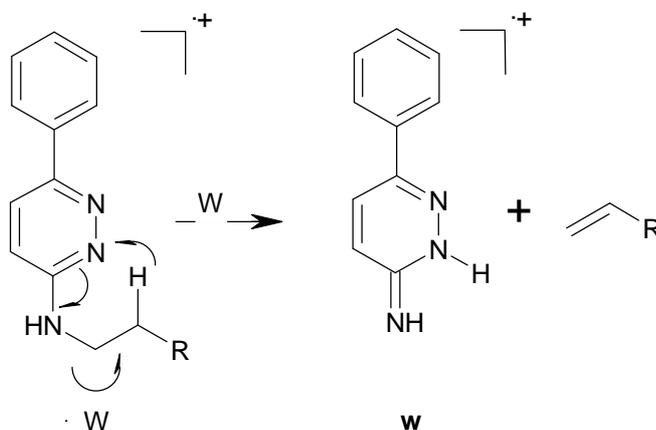


Abb. 66: McLafferty-Umlagerung der Verbindungen **35** – **37**

Ein schon in Kapitel 2.1.4 (Seite 16) für die Phthalazinamine beschriebenen Zerfall zu einem Cyclopropenylum-Kation findet man auch für die Pyridazinamine.

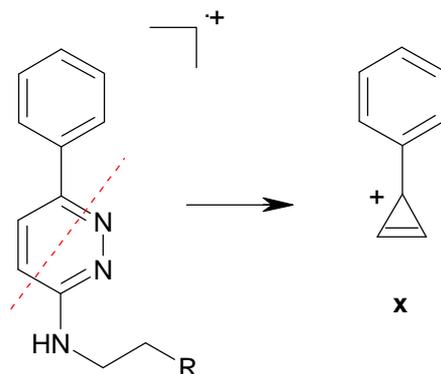
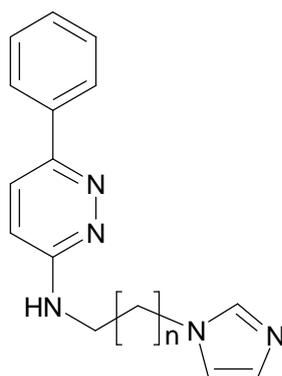


Abb. 67 Genese des Ions x

#### 2.4.1.1 *N*-[( $\omega$ -Imidazol-1-yl)alkyl]-6-phenyl-1-pyridazinamine



35 a-c

Abb. 68: *N*-[( $\omega$ -Imidazol-1-yl)alkyl]-6-phenyl-1-pyridazinamine

Da die entsprechend substituierten Phthalazinamine eine recht starke Wirkung haben, sollte überprüft werden, ob die nicht benzo[d]-annelierten Verbindungen ähnliche Effekte zeigen.

Verbindung	n
35 a	1
35 b	2
35 c	3

Tab. 48: Verbindungen vom Typ 35

**Struktursicherung :****<sup>1</sup>HNMR:**

Die Zuordnung der Signale der aliphatischen Protonen erfolgt analog zu den N-[(ω-Imidazol-1-yl)alkyl]-1-phthalazinaminen (siehe Kapitel 2.1.4.2, Seite 27).

Auffällig ist der starke Tieffeld-Shift des Protons an C-4 der Verbindung **35 a**, die als Hydrochlorid in Methanol vermessen wurde. Durch Protonierung steht das freie Elektronenpaar des Stickstoffes nicht mehr für die Mesomerie zu Verfügung. Der Elektronenmangel führt obendrein zu einer Verstärkung des negativ-induktiven Effektes.

**Massenspektrometrie :**

Das Ion **v** wurde in relativen Intensitäten von 21-63 % registriert. Das Produkt-Ion der McLafferty-Umlagerung tritt mit Intensitäten von 6 bis 100 % auf.

Verbindung	$\delta$ CH <sub>2</sub> N-Aryl /ppm	$\delta$ CH <sub>2</sub> N-Imidazolyl /ppm	$\delta$ H-5 /ppm	$\delta$ H-4 /ppm	EI- MS Ion <b>v</b> / % rel. Int	EI- MS Ion <b>w</b> / % rel. Int	EI- MS Ion <b>x</b> / % rel. Int
<b>35 a</b> <sup>a)</sup>	4.02	4.64	7.67	8.34	63	100	16
<b>35 b</b>	3.54	4.12	7.60	6.68	27	6	26
<b>35 c</b>	3.49	4.10	7.72	6.93	21	31	31

Tab. 49: Struktursichernde Daten der Verbindungen **35 a-c**. Als Lösemittel dient CDCl<sub>3</sub>

a) Hydrochlorid in CD<sub>3</sub>OD

### 2.4.1.2 *N*-[ $\omega$ -(Morpholin-4-yl)alkyl]-6-phenyl-3-pyridazinamine

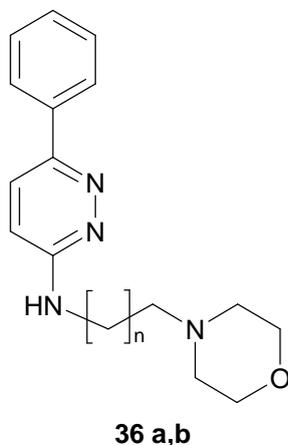


Abb. 69: *N*-[ $\omega$ -(Morpholin-4-yl)alkyl]-6-phenyl-3-pyridazinamine

Diese Verbindungen sind den Phthalazinaminen **16 a,b** strukturell sehr ähnlich.

Verbindung	n
<b>36 a</b>	1
<b>36 b</b>	2

Tab. 50: Verbindungen vom Typ 36

**Struktursicherung :**

**<sup>1</sup>HNMR:**

Die Zuordnung der Signale gleicht der im Kapitel 2.1.4.7 (Seite 41) für die *N*-[ $\omega$ -(Morpholin-4-yl)alkyl]-1-phthalazinamine.

**Massenspektrometrie :**

Wie erwartet, findet man auch in diesen Massenspektren das Ion **k** (Abb. 36), welches durch Onium-Reaktion zu dem Morpholin-Stickstoff gebildet wird.

Verbindung	$\delta$ CH <sub>2</sub> N-Aryl /ppm	$\delta$ CH <sub>2</sub> N-Morpholin /ppm	$\delta$ H-5 /ppm	$\delta$ H-4 /ppm	EI- MS Ion v/ % rel. Int	EI- MS Ion w/ % rel. Int	EI- MS Ion k/ % rel. Int	EI- MS Ion x/ % rel. Int
<b>36 a</b>	3.60	2.69	7.60	6.75	5	18	100	5
<b>36 b</b>	3.59	2.56	7.59	6.75	100	14	86	28

Tab. 51: Struktursichernde Daten der Verbindungen 36 a,b

### 2.4.1.3 Weitere 6-Phenyl-3-pyridazinamine

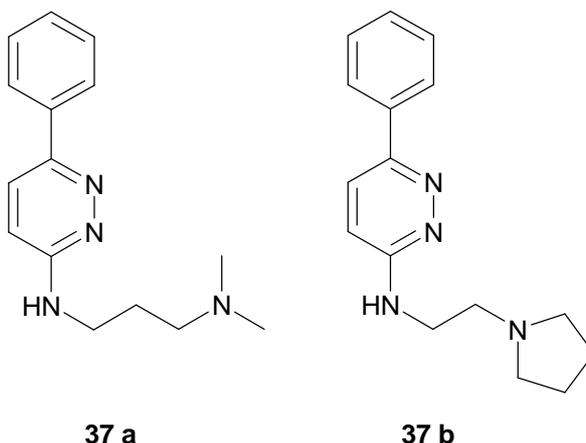


Abb. 70: Weitere 6-Phenyl-3-pyridazinamine

Es wurde ein Dimethylamino-propyl- und ein Pyrrolidinyl-ethyl-Derivat dargestellt, um sicherzustellen, dass auch bei derart substituierten Pyridazaminen keine gerinnungshemmende Wirkung auftritt.

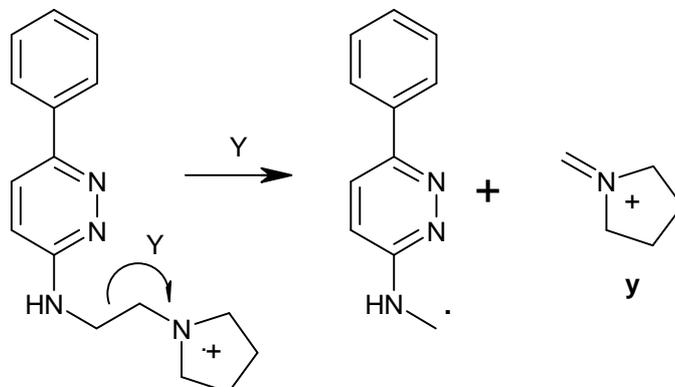
#### Struktursicherung :

#### <sup>1</sup>HNMR:

Die zu den Stickstoff-Atomen benachbarten Methylengruppen der Alkylkette absorbieren in dem erwarteten Bereich. Die Protonen des Pyrrolidin-Ringes treten als zwei Multipletts bei 1.84 ppm (H 3,4) und 2.64 ppm (H 2,5) in Resonanz.

**Massenspektrometrie :**

In beiden Spektren findet man die Signale der Ionen **v** und **w**. Weitere charakteristische Ionen sind das Ion **b** (siehe Abb. 23) und das Ion **y** (siehe Abb. 71).



**Abb. 71: Onium-Reaktion der Verbindung 37 b**

Verbin- dung	$\delta$ CH <sub>2</sub> N- Aryl /ppm	$\delta$ CH <sub>2</sub> NR /ppm	$\delta$ H-5 /ppm	$\delta$ H-4 /ppm	EI- MS Ion v/ % rel. Int	EI- MS Ion w/ % rel. Int	EI- MS Ion x/ % rel. Int	m/z Basispeak (Ion)
<b>37 a</b>	3.56	2.47	7.58	6.68	83	9	9	58 ( <b>b</b> )
<b>37 b</b>	3.63	2.85	7.58	6.74	2	4	2	84 ( <b>y</b> )

**Tab. 52: Struktursichernde Daten der Verbindungen 37 a,b**