

2 Chemisch-theoretischer Teil

2.1 Syntheseplanung

Zunächst sollten einige **Arylazoamidoxime** hergestellt werden. In der Arbeit von *Bade* [68] wurden schon einige Verbindungen dieser Substanzklasse synthetisiert. Die Aufgabe bestand in der Optimierung der Wirkungen in den verwendeten Testmodellen (siehe Pharmakologischer Teil). Dazu wurden vor allem meta- und ortho-substituierte Verbindungen hergestellt.

Die Verbindungen, die eventuell durch eine enzymatische Reduktion der Arylazoamidoxime entstehen, sind die **Arylazoamidine**. Diese sauerstofffreien Verbindungen sollten in den gleichen Modellen getestet werden und Aufschluß auf den Wirkmechanismus geben.

Ausgehend von der Möglichkeit, daß Arylazoamidine durch NO-Synthasen NO freisetzen, wurden die dabei möglicherweise entstehenden **Arylazocarboxamide** hergestellt.

Da die Arylazoamidine interessante Ergebnisse in den Testmodellen lieferten, wurden auch die **1-Amidino-2-arylhydrazine** mit den analogen Substitutionen hergestellt und getestet. Diese sollten die Strukturvoraussetzungen für die entdeckten Wirkungen weiter eingrenzen.

Einige **N-Hydroxyguanidine** wurden von *Mansuy* [105] als potentielle NO-Donatoren beschrieben und sollten hier als Vergleichsverbindungen synthetisiert und getestet werden.

2.2 Arylazoamidoxime

2.2.1 Allgemeines

Einige Arylazoamidoxime wurden von *Bade* [68] synthetisiert und beschrieben. Es sollten ergänzend neue, vor allem ortho- und meta-substituierte Verbindungen der allgemeinen Struktur (Abb. 6) dargestellt werden.

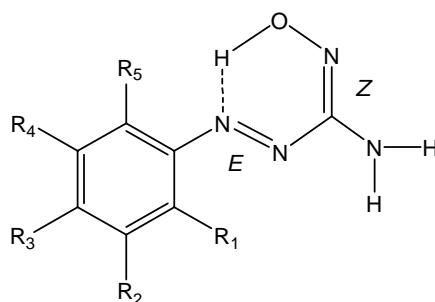


Abb. 6: Grundgerüst der Arylazoamidoxime

2.2.2 Synthese der Arylazoamidoxime

Eine Darstellungsmöglichkeit von Arylazoamidoximen wurde von *Longo* [48] beschrieben. Demnach werden aromatische Amine in saurer Lösung mit Natriumnitrit diazotiert. Das Diazoniumsalz wird bei pH 8 mit Kaliumcyanid in einem Zweiphasensystem aus Wasser und Diethylether zu Arylazomethannitrilen umgesetzt. Diese reagieren mit Hydroxylamin zu den Zielsubstanzen (Abb. 7). Die lipophilen Arylazonitrile (**i**) werden durch Verteilung in die organische Phase dem Reaktionsgemisch entzogen und damit das Gleichgewicht auf die Seite des Nitrils verschoben.

Die abgetrennte etherische Lösung des Arylazomethannitrils wird mit wässriger alkalischer Hydroxylaminlösung vermischt. Durch die Addition des Hydroxylamin-Stickstoffs entstehen die Arylazoamidoxime (**ii**), die sich durch ihre schwache Acidität in der alkalisch-wässrigen Phase anreichern. Nach Abtrennen der organischen Phase kann das Produkt mit Essigsäure aus der wässrigen Phase gefällt werden.

Die Isolierung eines Arylazomethannitrils erfolgte probeweise (4-Chlorphenylazomethannitril). Dafür wurde die organische Phase, die das Nitril enthielt, eingengt und der Rückstand mit Wasser erhitzt. Das Nitril kondensierte aus dem Wasserdampf als lange orange Nadeln. Jedoch

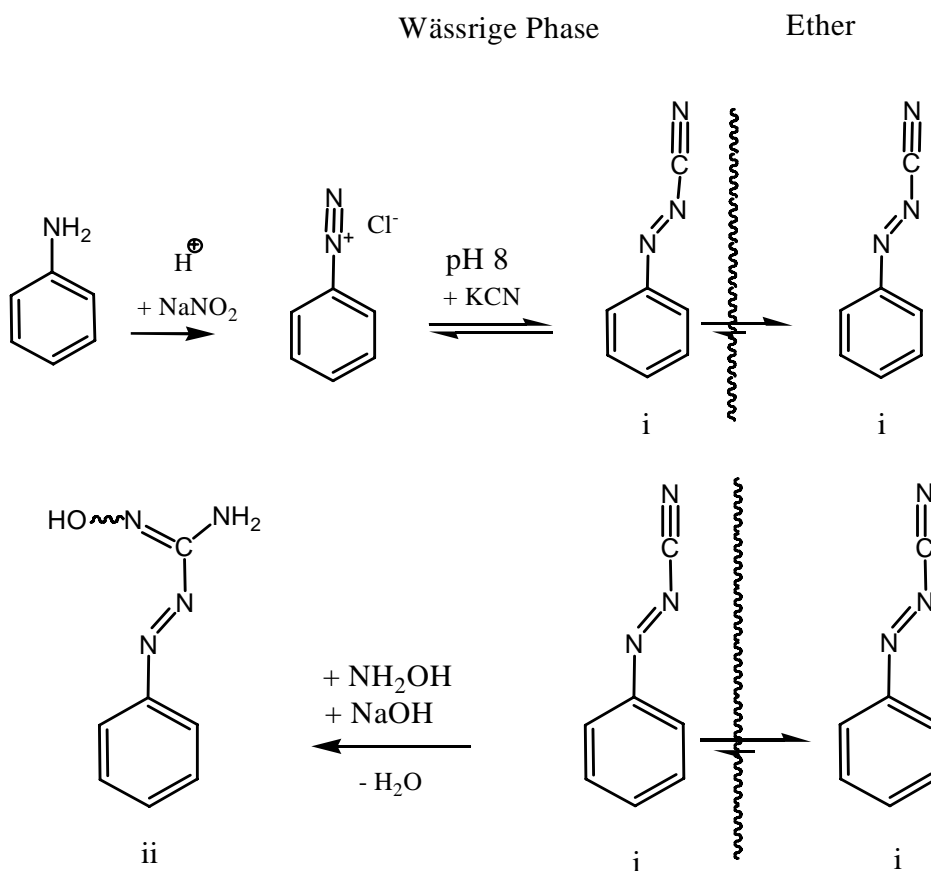


Abb. 7: Synthese der Arylazoamidoxime

lieferte die Reaktion ohne Isolierung der Nitrile bessere Ausbeuten. Daher wurde im Allgemeinen auf die Isolierung verzichtet.

Über die Konfiguration an den beiden Doppelbindungen der Arylazoamidoxime berichteten *Maddison* [71] und *Bade* [68]. Demnach kann davon ausgegangen werden, daß hauptsächlich die E/Z-Isomere vorliegen (Abb. 6). Nur diese können mit Hilfe von N-O-H Brücken einen Sechsring ausbilden.

2.2.3 Analytische Daten der Arylazoamidoxime

2.2.3.1 ^1H -NMR-Spektrum der Arylazoamidoxime

2.2.3.1.1 ^1H -NMR-Spektrum der fluorsubstituierten Arylazoamidoxime

Fluor ist durch seine Kernspinquantenzahl $I = 1/2$ befähigt, mit Protonen zu koppeln. Daher wird folgend das Spektrum der Verbindung 3-Fluorphenylazoamidoxim **9** genauer beleuchtet (Abb. 8). Bei der Verbindung **9** liegt annähernd ein AMXY System vor. Die meta-Substitution führt zu vier chemisch nicht äquivalenten Wasserstoffen am Aromaten. Es werden jeweils Ortho- und Meta-kopplungen sowie Kopplungen zum Fluor beobachtet.

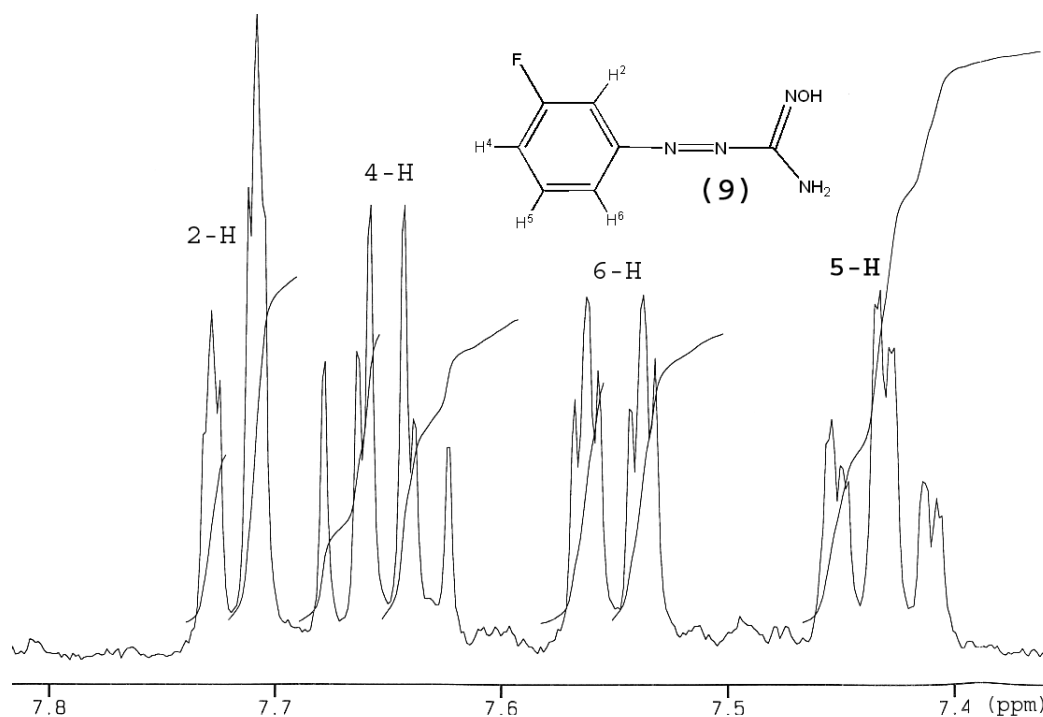


Abb. 8: Ausschnitt des ^1H -NMR Spektrums von **9**

Das Proton 2-H ist am weitesten tieffeldverschoben. Durch die Nähe zu dem Fluorsubstituenten und der Azoamidinstruktur ist hier die stärkste Abschirmung dieser aromatischen Protonen zu finden. Die Orthokopplung zu dem Fluorsubstituenten und die Metakopplung zu 4-H und 6-H bedingt ein Dublett vom Dublett vom Dublett (ddd).

Tab. 2: Aufspaltungsmuster von Verbindung 9

Proton Nr.	Aufspaltungsmuster	Kopplungskonstante J [Hz]	Kopplungspartner
2-H	ddd	8 / 1 / 1	F, 4-H, 6-H
4-H	dddd	8 / 8 / 1 / 1	F, 6-H, 2-H, 6-H
5-H	ddd	8 / 8 / 3	6-H, 4-H, F
6-H	ddd	8 / 2 / 2	5-H, 2-H, 4-H

Das Proton 4-H koppelt mit 5-H und dem Fluorsubstituenten in einer Orthokopplung. Es ist durch den -I-Effekt des Fluorsubstituenten recht stark entschirmt. Außerdem zeigen sich Metakopplungen mit 2-H und 5-H. Somit bildet sich formal ein „dddd“-Aufspaltungsmuster.

Das Proton 5-H ist am wenigsten tieffeldverschoben. Es zeigt Orthokopplungen mit den Protonen 4-H und 6-H und eine Metakopplung mit dem Fluorsubstituenten (ddd).

Das Proton 6-H liegt orthoständig zu der Azoamidinstruktur und wird somit durch den negativ induktiven und negativ mesomeren Effekt entschirmt. Es koppelt mit dem ortho-ständigen 5-H und bildet Metakopplungen zu 2-H und 4-H aus. Es ergibt sich somit ein „ddd“-Aufspaltungsmuster. NH- und OH-Protonen siehe Seite 116, Kapitel 5.2.2.

2.2.3.2 Massenspektrometrie der Arylazoamidoxime

Die massenspektrometrische Betrachtung der Arylazoamidoxime zeigt ein recht eindeutiges Spaltungsmuster (Tabelle 3 auf Seite 17). Der Molpeak ist maximal mit einer relativen Intensität von 38% zu finden, die charakteristischen Fragmente jedoch ergeben starke Signale im Massenspektrum.

Charakteristisch sind vor allem 3 Fragmente:

- Fragment A durch Oniumspaltung

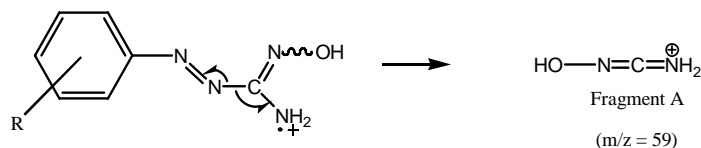


Abb. 9: Oniumspaltung zu Fragment A

- Fragment B durch Oniumspaltung und Neutralteilabspaltung

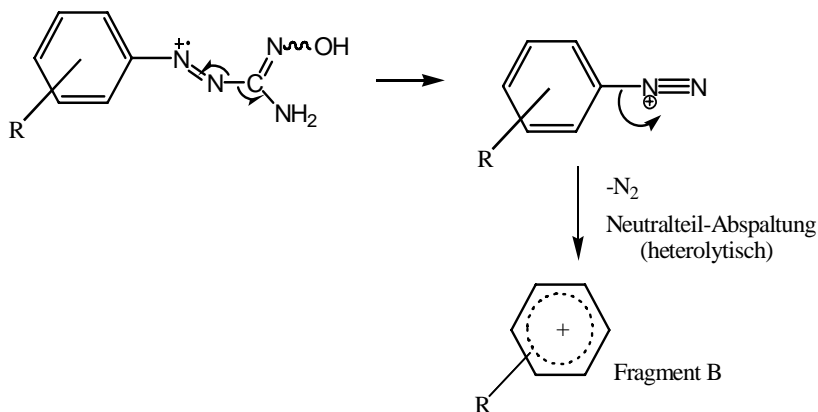


Abb. 10: Spaltung zu Fragment B

- das durch eine Mc Lafferty-Umlagerung entstehende Fragment C

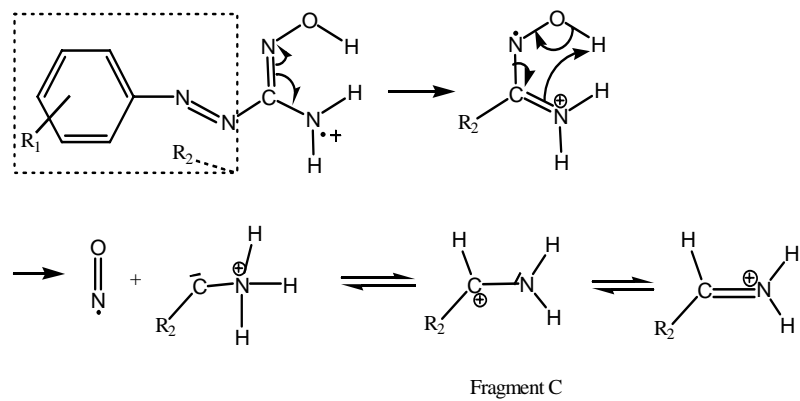


Abb. 11: Mc Lafferty-Umlagerung zu Fragment C

Tab. 3: Vergleich der Massenpeaks der Arylazoamidoxime

R_1	Stoff Nr.	M^+ (rel. Int. %)	Fragment A (rel. Int. %)	Fragment B (rel. Int. %)	Fragment C (rel. Int. %)
4-Chlor- ^a	4	28	52	100	86
4-Fluor- ^a	5	15	65	100	51
3-Chlor-	7	8	100	73	56
2-Chlor-	8	8	100	85	63
3-Fluor-	9	38	100	100	83
2-Fluor-	10	12	100	96	77
4-Trifluormethyl-	12	7	100	99	59
4-Phenyl-	21	13	100	100	51
2,6-Dichlor-	22	0	100	48	15

^asynthetisiert von *Bade* [68]

2.2.3.3 IR-Spektroskopie der Arylazoamidoxime

Die charakteristischen Banden im IR-Spektrum der Arylazoamidoxime sollen hier am Beispiel des Spektrums von 3-Chlorphenylazoamidoxim (**7**) veranschaulicht werden (Abb. 12).

Die NH-Valenzschwingungen der NH₂-Gruppe zeigt, wie in der Literatur [99] beschrieben, zwei starke Banden bei 3481 cm⁻¹ und 3359 cm⁻¹.

Die Valenzschwingungen der aromatischen CH-Bindungen ergeben einen mittelstarken Peak bei 3074 cm⁻¹ und liegen damit innerhalb der Literaturwerte [102] (3080-3030 cm⁻¹).

Das Signal für die OH-Valenzschwingung wird bei einer unerwartet niedrigen Wellenzahl von 2819 cm⁻¹ detektiert. Doch laut Literatur [100] kann die Bande für Valenzschwingungen der OH-Bindung zwischen 3600 cm⁻¹ und 2700 cm⁻¹ liegen. Es ist zu vermuten, daß der -I- bzw -M-Effekt der Azogruppe für die Verschiebung verantwortlich ist.

Die charakteristische C=N-Valenzschwingung zeigt sich in diesem Spektrum mit einer starken Bande bei 1682 cm⁻¹.

Bei 1586 cm⁻¹ und 1574 cm⁻¹ sind zwei schwächere Signale zu erkennen, welche für die Valenzschwingungen der aromatischen Kohlenstoffatome stehen.

Die Deformationsschwingungen der NH-Bindungen in der NH₂-Gruppe verursachen ein mittelstarkes Signal bei 1552 cm⁻¹.

Als weiteres Charakteristikum ist bei 1020 cm⁻¹ eine mittelstarke Bande zu sehen, die durch die Gerüstschwingungen des meta-Chlor-substituierten Aromaten verursacht werden.

Für die out-of-plane-Schwingungen des meta-substituierten Aromaten stehen drei schwächere Signale bei 882 cm⁻¹, 797 cm⁻¹ und 675 cm⁻¹.

Die N=N-Valenzschwingung kann wahrscheinlich aufgrund von zu hoher Symmetrie nicht detektiert werden

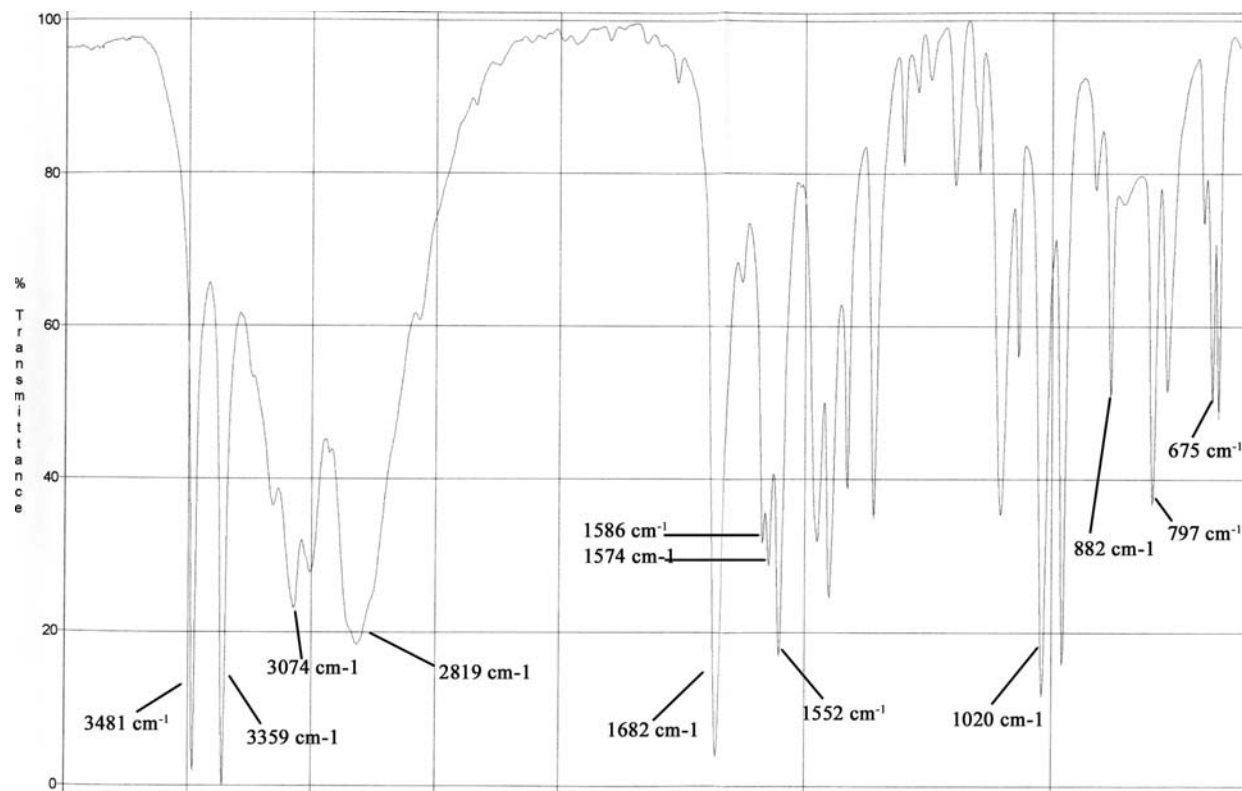


Abb. 12: IR-Spektrum von 3-Chlorphenylazoamidoxim (7)

2.3 Arylazoamidine

2.3.1 Synthese der Arylazoamidine

Die Arylazoamidine (**ii**) wurden aus den jeweiligen 1-Amidino-2-arylhydrazinen (**i**) durch Oxidation gewonnen (Abb. 13). Zur Synthese wurde die Vorschrift von *Henrion* [51] abgewandelt. Die Oxidation erfolgte mit einem 2-5 fachen Überschuss an frisch gefälltem Silberoxid. Das 1-Amidino-2-arylhydrazin wurde in Methanol gelöst und dann für 60-90 min mit dem getrockneten Silberoxid vermengt. Nach Abfiltration des Silberoxids wurde das entstandene Azoamidin als Hydrochlorid oder als Maleat gefällt.

Zur Fällung als Hydrochlorid wurde das Lösungsmittel Methanol entfernt und ethanolische HCl hinzugegeben. Nach Abfiltration des Ausgangsstoffs (Arylhydrazinoamidin) wurde das Hydrochlorid durch Zusatz von Diisopropylether gefällt.

Zur Fällung als Maleat wurde ebenfalls das Lösungsmittel Methanol entfernt. Der Rückstand wurde dann in wenig abs. Tetrahydrofuran (THF) gelöst. Unlöslicher Rückstand wurde abfiltriert. Es folgte der Zusatz eines 10% igen Überschusses von Maleinsäure in wenig THF bei starkem Rühren. Sollte die Fällung ausbleiben, wird sie durch abs. Diethylether ausgelöst.

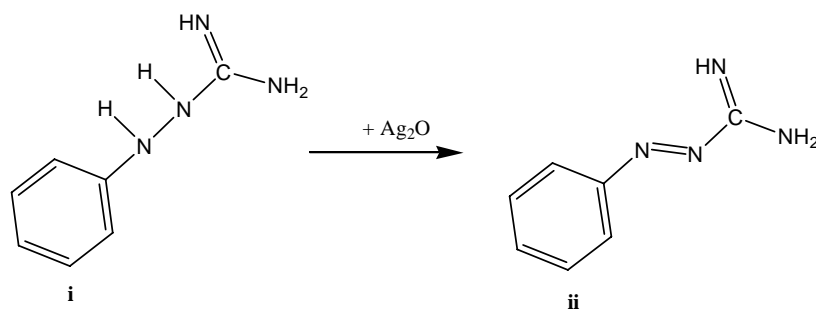


Abb. 13: Synthese der Arylazoamidine

Die Oxidation erfolgte oft auch bei großem Überschuss und langer Reaktionsdauer unvollständig, daher wurden andere Oxidationsmittel wie Quecksilberoxid oder Iod ausprobiert. Es konnte jedoch in keinem Fall eine vollständige Oxidation ohne Zerstörung des Moleküls erreicht werden. Auch die Synthese nach Pinner [49] aus dem Azonitril brachte keinen Erfolg.

2.3.2 Analytische Daten der Arylazoamidine

2.3.2.1 $^1\text{H-NMR}$ -Spektroskopie der Arylazoamidine

Die $^1\text{H-NMR}$ -Spektroskopie der Arylazoamidine soll hier am Beispiel von 4-Chlorphenylazoamidin-hydrochlorid **14** erläutert werden (Abb. 14). Durch den -I- und -M-Effekt der Azo-Gruppe werden die aromatischen Protonen entschirmt. Damit liegen die Signale mit einer chemischen Verschiebung von 7.81 und 8.00 ppm im tiefen Feld. Die aromatischen Protonen in 3- und 5-Position liefern das Signal bei 7.81 ppm. Die beiden Protonen in 2- und 6-Position erscheinen wegen der stärkeren Entschirmung bei 8.00 ppm. Da auf das vorliegende AA'XX'-System die Multiplizitätsregel auf Grund der höheren Ordnung nicht angewandt werden kann, wird das Aufspaltungsmuster als Pseudodublett benannt.

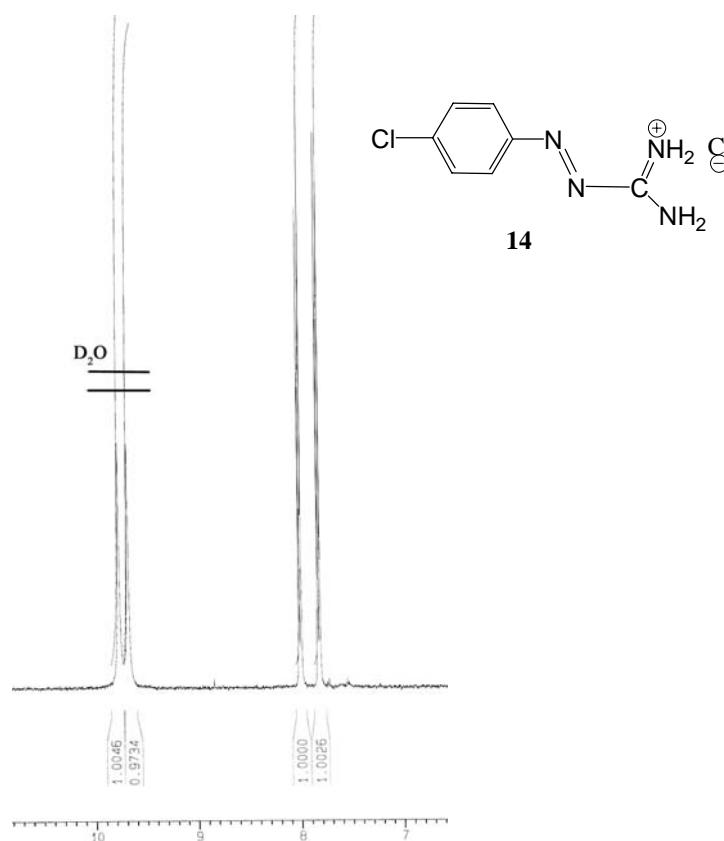


Abb. 14: $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum von 4-Chlorphenylazoamidin HCl

Die austauschbaren Protonen ergeben zwei Singulettts bei 9.65 ppm und 9.78 ppm. Laut Integral entspricht jedes Singulett 2 Protonen. Es kann daraus geschlossen werden, daß die Protonierung

wie erwartet an der =NH Gruppe stattgefunden hat. Durch die Entstehung eines E- und eines Z-Isomers des 4-Chlorphenylazoamidin-hydrochlorids **14** kann das Erscheinen von 2 verschiedenen Signalen erklärt werden. Im Gegensatz zu den Arylazoamidoximen (Seite 12, Kapitel 2.2.2) ist hier kein Isomer durch Stabilisierung über eine N-O-H-Brücke zu einem Sechsring bevorzugt. Daher liegt das 4-Chlorphenylazoamidin-hydrochlorid als E/Z-Isomerengemisch vor.

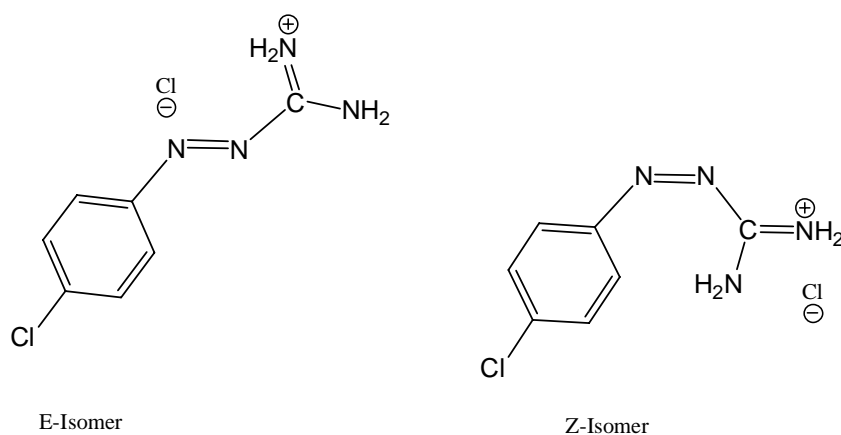


Abb. 15: E- und Z-Isomere des 4-Chlorphenylazoamidin-hydrochlorids (**14**)

2.3.2.2 Massenspektrometrie der Arylazoamidine

Die massenspektrometrische Analyse der Arylazoamidine wird hier am Beispiel von 3-Chlorphenylazoamidin (**15**) erläutert.

Die charakteristischen Fragmente sind zum Teil nur mit geringen relativen Intensitäten zu finden (siehe Tabelle 4 auf Seite 24).

Der Molpeak bei einer Massenzahl von 184 zeigt nur eine relative Intensität von 2%.

Das Fragment mit der Massenzahl 111 zeigt eine relative Intensität von 10% und kann durch eine Oniumspaltung mit folgender Neutralteilabspaltung entstehen (Abb. 16).

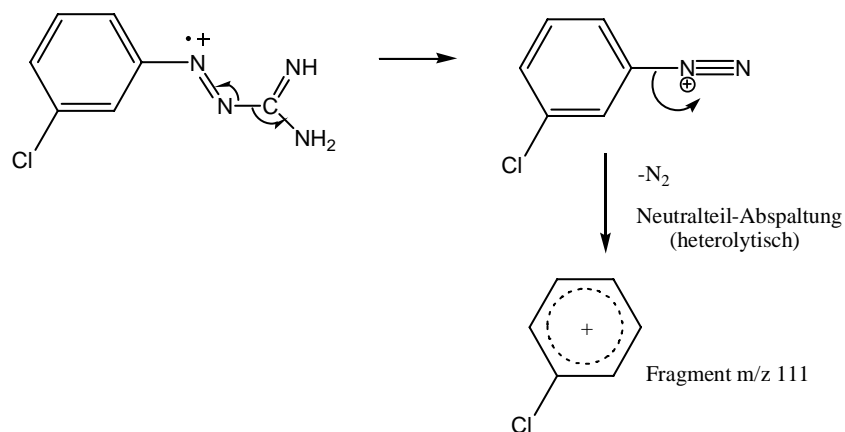


Abb. 16: Oniumspaltung mit folgender Neutralteilabspaltung von 3-Chlorphenylazoamidin (**15**)

Die höchste rel. Intensität von 100% wird von dem Fragment der Massenzahl 43 erreicht. Es wurde ebenfalls nach einer Oniumspaltung detektiert (Abb. 17).

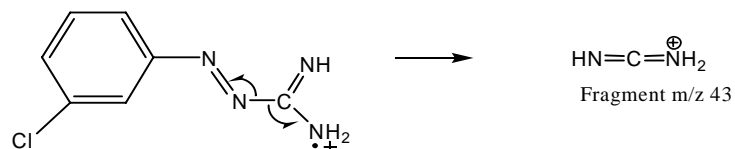
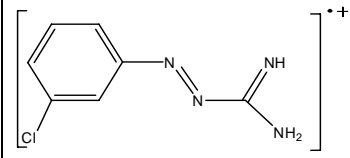
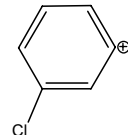
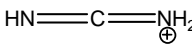


Abb. 17: Oniumspaltung von 3-Chlorphenylazoamidin (**15**)

Tab. 4: Charakteristische Fragmente von 3-Chlorphenylazoamidin (**15**)

m/z	Fragment	relative Intensität [%]
184		2
111		10
43		100

2.3.2.3 IR-Spektroskopie der Arylazoamidine

Als Beispiel für die IR-Spektroskopie der Arylazoamidine wird hier das Spektrum von 4-Chlorphenylazoamidin **14** gezeigt. Die NH-Valenzschwingungen der NH- und NH₂-Gruppe ergeben ein breites Signal bei 3281 cm⁻¹. Die aromatischen C-H Bindungen ergeben Valenzschwingungen bei 3089 cm⁻¹. Eine charakteristische und starke Bande für die Arylazoamidine wird bei 1720 cm⁻¹ detektiert. Sie entspricht laut Literatur der Valenzschwingung der C=N-Bindung von Guanidinen [103]. Die Deformationsschwankungen der NH-Bindungen zeigen ein schwaches Signal bei 1643 cm⁻¹. Ein weiteres schwaches Signal wird von den Valenzschwingungen der aromatischen C-C-Bindung bei 1590 cm⁻¹ ausgelöst. Typisch für ein para-substituiertes Chlorbenzen ist die Gerüstschwingung bei 1088 cm⁻¹. Auch die out-of-plane-Schwingung von para-substituierten Aromaten bei 847 cm⁻¹ ist charakteristisch.

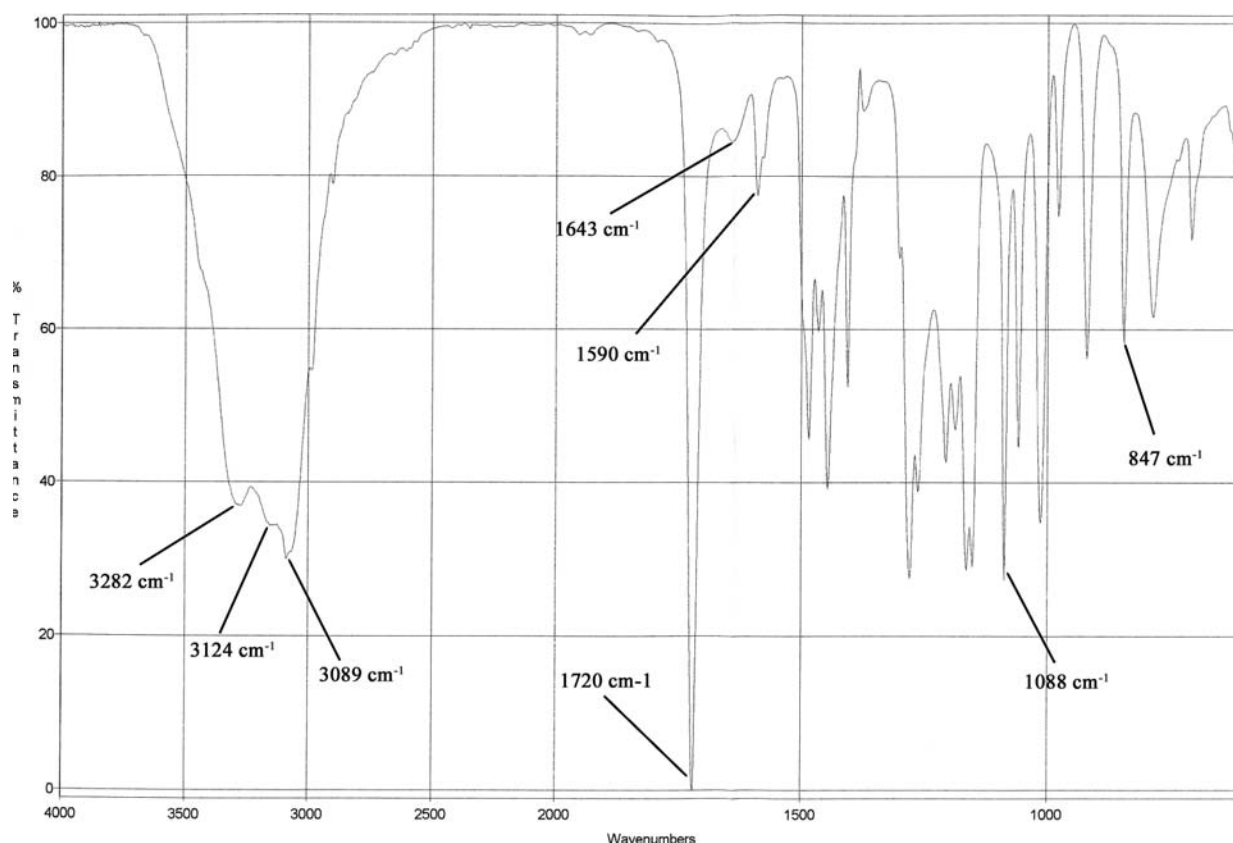


Abb. 18: IR-Spektrum von 4-Chlorphenylazoamidin (**14**)

2.4 1-Amidino-2-arylhydrazine

2.4.1 Synthese der 1-Amidino-2-arylhydrazine

Eine Synthese wurde von *Ohuchida* [52] beschrieben. Monohalogen substituierte Arylhydrazine wurden mit S-Methylisothiuronium-hydrogensulfat versetzt, um in einer Additions-Eliminierungs-Reaktion zu den gesuchten Produkten zu gelangen. Hierzu wurden die Ausgangsstoffe 3-5

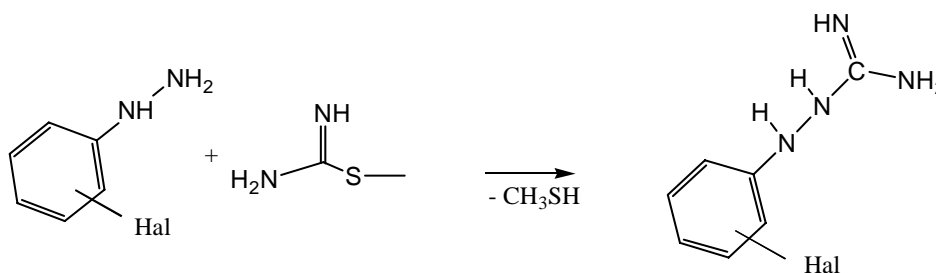


Abb. 19: Synthese der 1-Amidino-2-arylhydrazine

Stunden bei 80-90°C in Wasser gerührt. Das Ablaufen der Reaktion konnte durch den starken Geruch von entstehendem Methanthiol erkannt werden. Nach Entfernung des Lösungsmittels wurde der Rückstand in Ethanol gekocht und das unlösliche Arylhydrazin abgetrennt. Nach Entfernung des Ethanols konnte das Arylhydrazinoamidin aus verschiedenen Lösungsmitteln (vgl. Seite 119, Kapitel 5.2.3) umkristallisiert werden.

2.4.2 Analytische Daten der 1-Amidino-2-arylhydrazine

2.4.2.1 $^1\text{H-NMR}$ -Spektroskopie der 1-Amidino-2-arylhydrazine

Abbildung 20 zeigt beispielhaft das $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum von 1-Amidino-2-(4-Chlorphenyl)-hydrazin (**14a**). Gut zu erkennen ist der paradisubstituierte Aromat anhand der beiden Pseudodoublets bei 6.75 und 7.23 ppm.

Die beiden Hydrazin-NH-Protonen zeigen zwei breite Singulets bei 7.44 und 7.69 ppm, welche durch D_2O ausgetauscht werden können.

Bei 8.23 ppm ergibt sich durch die beiden Amidin- NH_2 -Protonen ein scharfes, austauschbares Singulett.

Ein breiteres, austauschbares Singulett für das Amidin-NH-Proton findet sich bei 9.61 ppm.

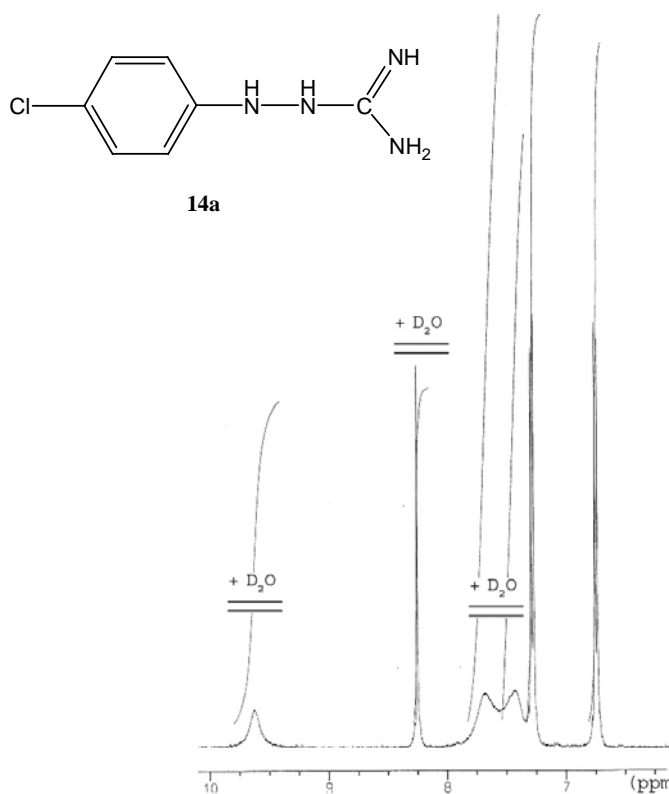


Abb. 20: Ausschnitt des $^1\text{H-NMR}$ Spektrums von 1-Aminino-2-(4-Chlorphenyl)-hydrazin (**14a**)

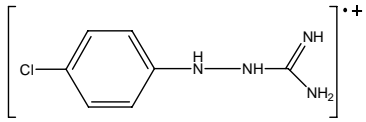
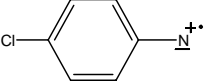
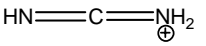
2.4.2.2 Massenspektrometrie der 1-Amidino-2-arylhydrazine

Die massenspektrometrische Betrachtung der 1-Amidino-2-arylhydrazine soll hier am Beispiel der charakteristischen Fragmente von 1-Amidino-2-(4-Chlorphenyl)hydrazin (**14a**) erläutert werden.

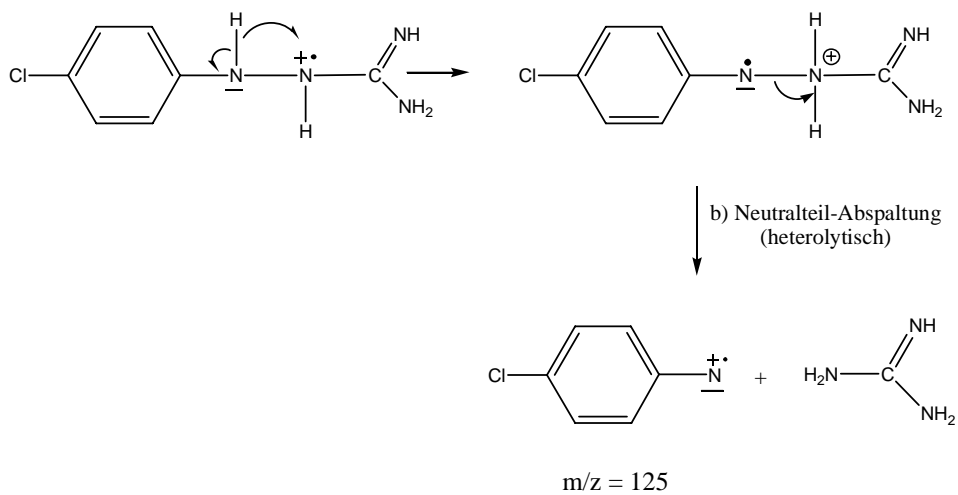
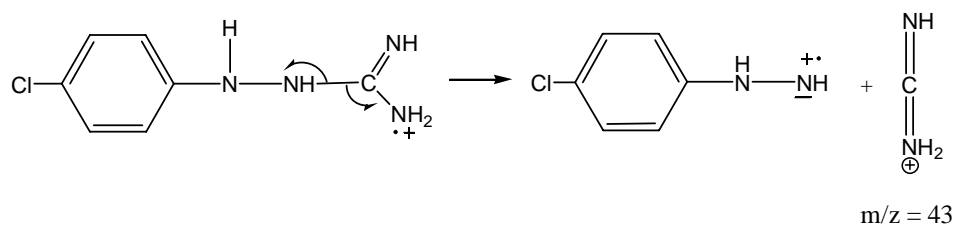
Der Molpeak ist mit einer hohen Intensität von 86% zu sehen. Eine H-Wanderung und die Abspaltung eines Neutralteils (Guanidin) führt zu dem Fragment der Massenzahl 125 (Abb. 21). Dieses Fragment stellt hier den Basispeak dar.

Wie schon bei den Arylazoamidinen (Tabelle 4 auf Seite 24) ist das Amidinyl-Kation, das bei einer Oniumspaltung entsteht mit einer relativen Intensität von 37% ein charakteristisches Fragment dieser Stoffklasse (Abbildung 22 auf Seite 29).

Tab. 5: massenspektrometrische Daten von 1-Amidino-2-(4-Chlorphenyl)-hydrazin **14a**

m/z	Fragment	relative Intensität [%]
184		86
125		100
43		37

a) H-Wanderung

**Abb. 21:** Fragmentierung von 1-Amino-2-(4-Chlorphenyl)-hydrazin **14a****Abb. 22:** Oniumspaltung von 1-Amino-2-(4-Chlorphenyl)-hydrazin **14a**

2.4.2.3 IR-Spektroskopie der 1-Amidino-2-arylhydrazine

Die IR-Spektroskopie von 1-Amidino-2-arylhydrazinen soll hier an einem Spektrum von 1-Amidino 2-(3-Chlorphenyl)hydrazin (**15a**) erläutert werden.

Die NH-Valenzschwingungen der Amidino-Struktur ergeben ein starkes Signal bei 3435 cm^{-1} . Die Valenzschwingungen der Hydrazino-Struktur zeigt zwei breite Signale bei 3215 cm^{-1} und 3156 cm^{-1} .

Bei einer Wellenzahl von 3053 cm^{-1} wird ein mittelstarkes Signal der aromatischen CH-Valenzschwingungen registriert. Auch bei den 1-Amidino-2-arylhydrazinen ist die C=N-Bindung mit ihrer starken Bande bei 1672 cm^{-1} charakteristisch [103].

Die NH-Deformationsschwingungen ergeben ein starkes Signal bei 1644 cm^{-1} und sind damit ein wichtiges Unterscheidungsmerkmal zu den Arylazoamidinen.

Die Valenzschwingungen der aromatischen C-C-Bindungen lassen sich bei 1598 cm^{-1} mit einem mittelstarken Signal detektieren.

Bei 1075 cm^{-1} ist (laut Literatur [101] $1080\text{-}1070\text{ cm}^{-1}$) die Gerüstschwingung eines meta-chlor-substituierten Phenylrests zu finden und liefert damit ein weiteres charakteristisches Signal.

Die out of plane-Schwingung eines meta-substituierten Aromaten ist mit vier schwachen Signalen bei 885 cm^{-1} , 830 cm^{-1} , 784 cm^{-1} und 685 cm^{-1} registriert worden und entspricht damit der Literaturangabe [104] ($900\text{-}860\text{ cm}^{-1}$, $865\text{-}810\text{ cm}^{-1}$, $810\text{-}750\text{ cm}^{-1}$ und $725\text{-}680\text{ cm}^{-1}$).

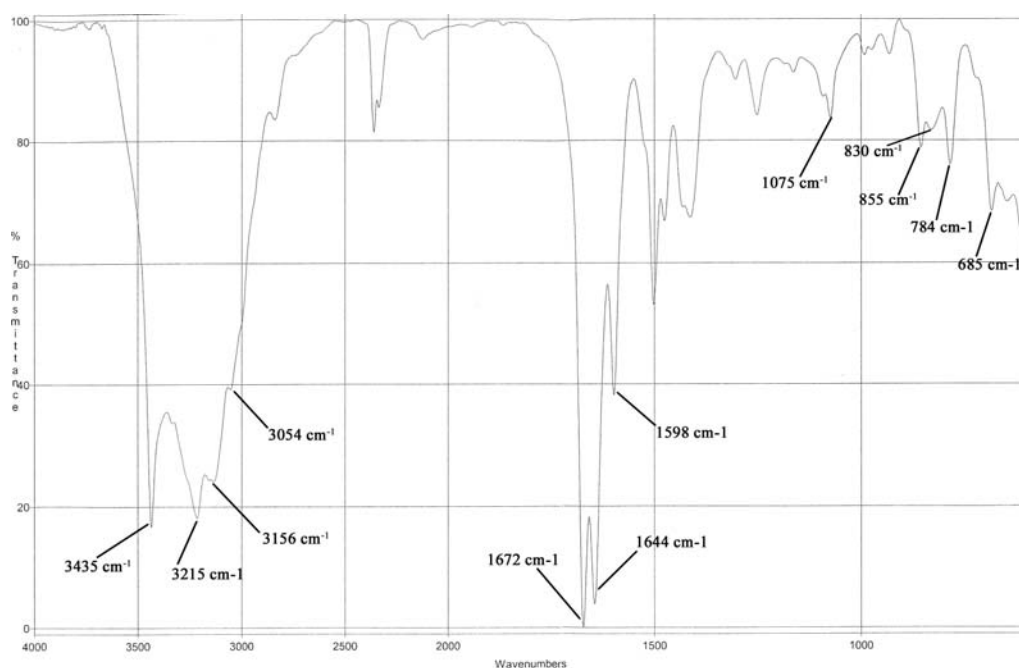


Abb. 23: IR-Spektrum von 1-Amidino 2-(3-Chlorphenyl)-hydrazin (**15a**)

2.5 N-Hydroxyguanidine

2.5.1 Synthese von 4-Chlorphenyl-N-Hydroxyguanidin (1)

Die Darstellung (Abb. 24) erfolgte nach einer Vorschrift von *Schantl* [50]: In der ersten Stufe wurde in situ aus Brom und KCN hergestelltes BrCN mit feingepulvertem 4-Chloranilin unterhalb von 8°C versetzt. Nach vierstündigem Rühren wurde das entstandene 4-Chlorphenylcyanamid (i) abfiltriert und getrocknet.

Im zweiten Schritt wurde das Cyanamid (i) mit Hydroxylaminhydrochlorid versetzt und in abs. Ethanol für 6 Stunden unter Rückfluß erhitzt. Das Lösungsmittel wurde abgezogen und der ölige Rückstand mit Wasser versetzt und auf Eis gestellt, um das Nebenprodukt 4-Chlorphenylharnstoff (ii) zu fällen. Das Filtrat wurde mit konz. Ammoniak bis zur alkalischen Reaktion versetzt, worauf das Produkt (iii) ausfiel.

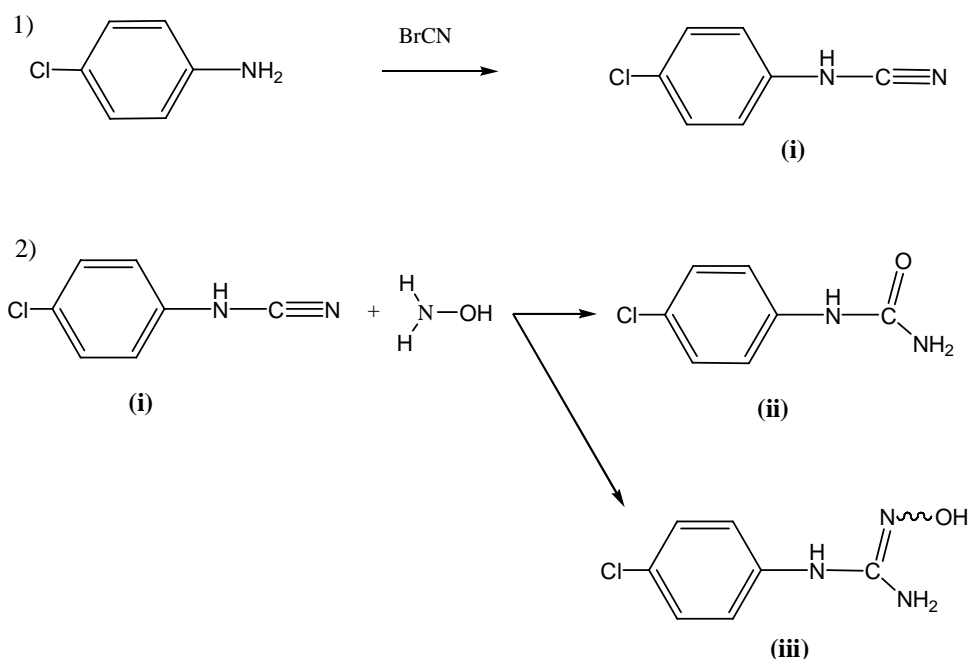


Abb. 24: Synthese von 4-Chlorphenyl-N-hydroxyguanidin

Die Entstehung des Phenylharnstoffs als Nebenprodukt soll im Folgenden erklärt werden:

Das ambidente Nukleophil Hydroxylamin kann konkurrierend zur Addition des N-Atoms an die Nitrilfunktion (Reaktion a) auch mit dem O-Atom addieren (Reaktion b). Das dadurch entstehende relativ elektrophile Harnstoffderivat **1** kann erneut Hydroxylamin addieren. Dies kann wiederum nach einer N-**2a** oder einer O-Addition **2b** ablaufen. Diese intermediären Addukte zerfallen dann zu dem Nebenprodukt Phenylharnstoff **3** (Schantl [50]).

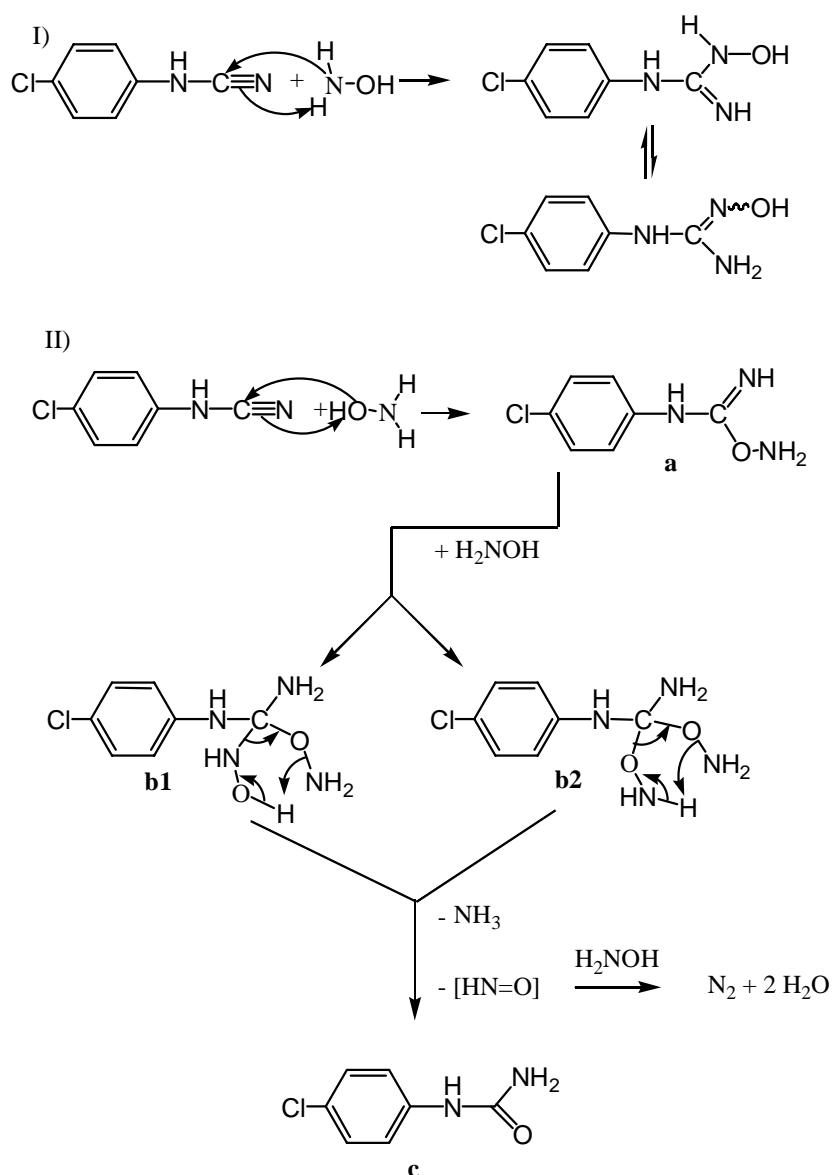


Abb. 25: Entstehung von 4-Chlorphenylharnstoff (nach Schantl [50])

2.5.2 Analytische Daten der *N*-Hydroxyguanidine

2.5.2.1 ^1NMR Spektroskopie der *N*-Hydroxyguanidine

Der Vergleich des Hauptprodukts 4-Chlorphenyl-*N*-hydroxyguanidin und des Nebenprodukts 4-Chlorphenylharnstoff ergibt sowohl in der Verschiebung der austauschbaren Protonen, aber auch im aromatischen Bereich deutliche Unterschiede (Abb. 29). Die aromatischen Protonen des Nebenprodukts (links) sind auf Grund des stärkeren -I- und -M-Effekts der Carbonylgruppe stärker entschirmt und damit mehr tieffeldverschoben als die aromatischen Protonen des Produkts (rechts). Da jeweils eine Paradisubstitution vorliegt und auf das vorliegende AA'XX'-System die Multiplizitätsregel auf Grund der höheren Ordnung nicht angewandt werden kann, wird als Aufspaltungsmuster ein Pseudodoublett detektiert.

Die chemische Verschiebung der aromatischen Protonen des Harnstoff-Derivats liegen bei 7.62 und 7.45 ppm, die des Hydroxyguanidins bei 7.31 und 7.13 ppm. Die beiden Protonen der NH_2 -Gruppe ergeben jeweils mit D_2O austauschbare Singulets. Ihre Verschiebung liegt bei dem Nebenprodukt bei 6.09 ppm. Das Produkt hat durch seine Oxim-Teilstruktur einen weniger entschirmenden Effekt als die Carbonyl-Struktur, der die beiden Protonen der NH_2 -Gruppe bei 5.06 ppm erscheinen läßt. Aus dem gleichen Grund ist das Signal des Protons der NH-Gruppe bei dem Harnstoff bei 8.85 ppm und bei dem Hydroxyguanidin bei 7.75 ppm zu finden.

Das ebenfalls austauschbare Signal für das NOH-Proton kann natürlich nur bei dem Hydroxyguanidin detektiert werden (8.43 ppm) und sorgt damit für eine weitere klare Unterscheidungsmöglichkeit von Haupt- und Nebenprodukt.

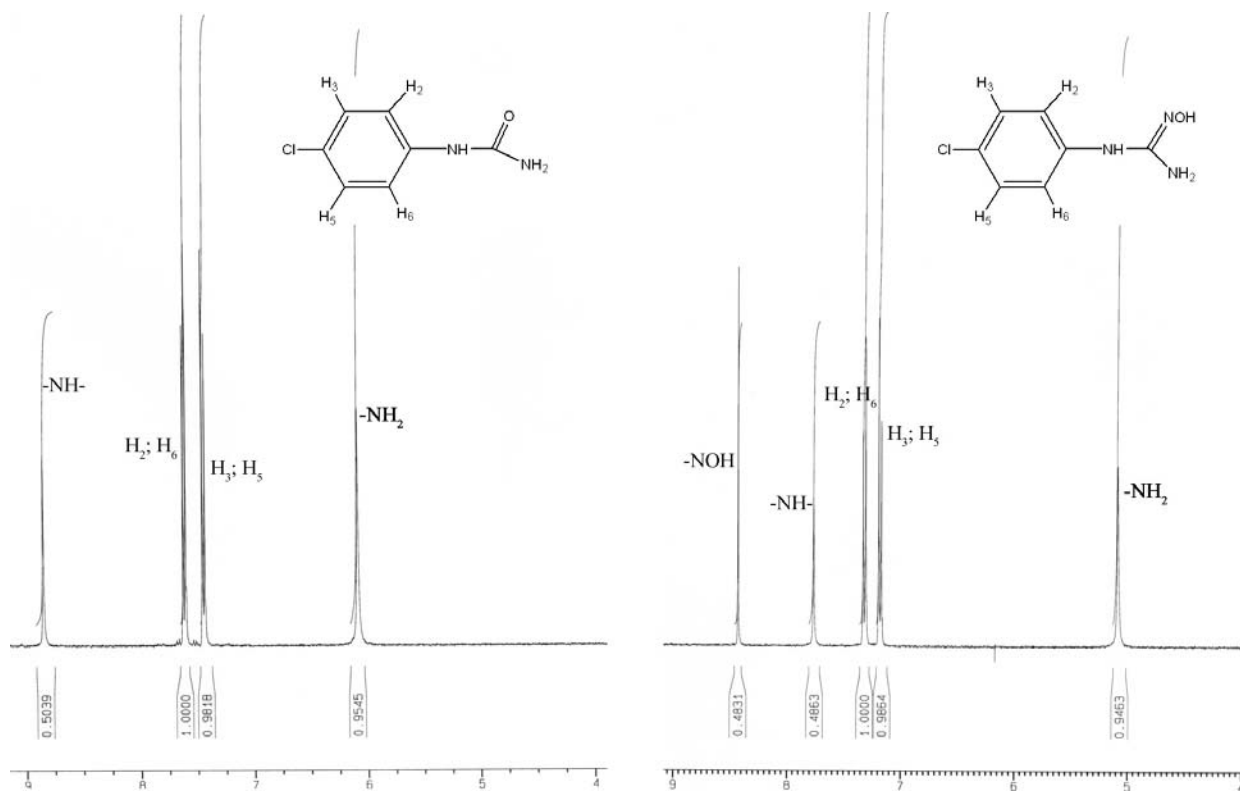
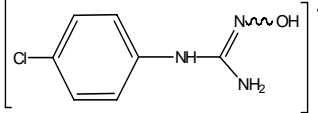
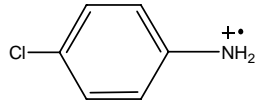
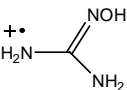


Abb. 26: Vergleich der $^1\text{H-NMR}$ Spektren von 4-Chlorphenylharnstoff (links) und 4-Chlorphenylhydroxyguanidin

2.5.2.2 Massenspektrometrie der N-Hydroxyguanidine

Die Ergebnisse der massenspektrometrischen Untersuchung der N-Hydroxyguanidine soll hier am Beispiel des 4-Chlorphenyl-N-hydroxyguanidin (**1**) vorgestellt werden. In Tabelle 6 sind die charakteristischen Fragmente mit ihren relativen Intensitäten aufgeführt. Der Molekülpeak kann mit einer intensität von 34% detektiert werden. Eine H-Wanderung führt zu Fragment 127 (Abb. 27), das den Basispeak darstellt. Das Fragment 75 entsteht ebenfalls durch eine H-Wanderung (Abbildung 28 auf Seite 36).

Tab. 6: Charakteristische Fragmente von 4-Chlorphenyl-N-hydroxyguanidin

m/z	Fragment	relative Intensität [%]
185		34
127		100
75		53

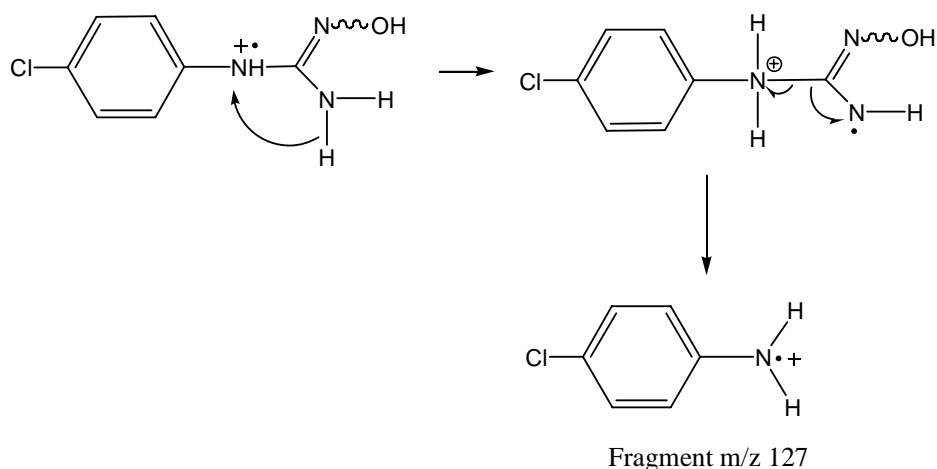


Abb. 27: Fragmentierung von 4-Chlorphenyl-N-hydroxyguanidin zu Fragment m/z 127

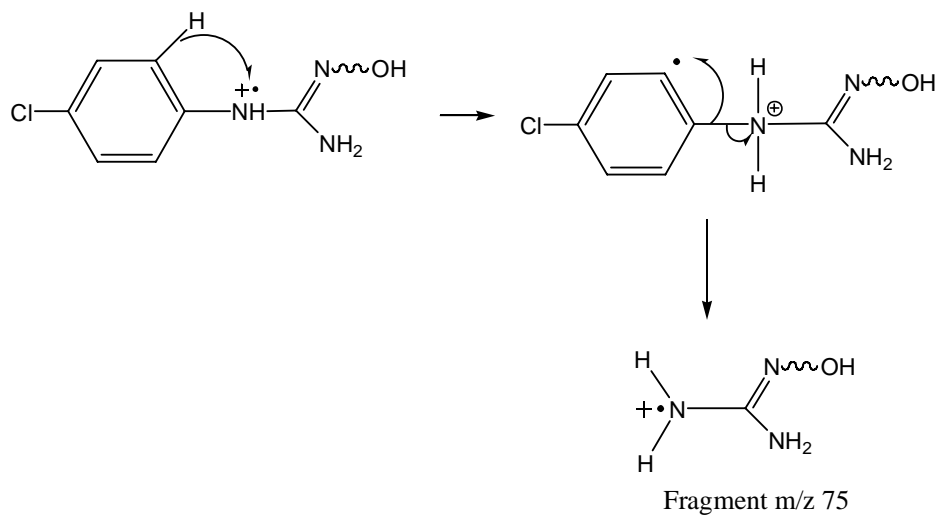


Abb. 28: Fragmentierung von 4-Chlorphenyl-N-hydroxyguanidin zu Fragment m/z 75

2.5.2.3 IR-Spektroskopie der *N*-Hydroxyguanidine

Die charakteristischen IR-Absorptionsbanden sollen hier am Beispiel von 4-Chlorphenyl-*N*-hydroxyguanidin (**1**) erläutert werden (Abb. 29).

Die NH₂-Funktion des Hydroxyguanidins ergibt zwei scharfe Banden bei 3481 cm⁻¹ und 3391 cm⁻¹. Diese NH-Valenzschwingungen werden in der Literatur mit 3500-3300 cm⁻¹ angegeben [99]. Die NH-Valenzschwingungen des am Phenylring hängenden Stickstoffs zeigen eine Bande bei 3283 cm⁻¹.

Es ist schwierig, die genaue Absorption der Valenzschwingung der OH-Gruppe zu bestimmen, da sie teilweise von den eben beschriebenen Absorptionsbanden überlagert wird. Die breite Bande der OH-Gruppe von Oximen liegt laut Literatur bei 3300-3100 cm⁻¹ [100]. Es spricht einiges dafür, daß die Bande bei 3179 cm⁻¹ im vorliegenden Spektrum der OH-Gruppe zuzuordnen ist. Entscheidend für die Interpretation des IR-Spektrums von Verbindung **1** ist die scharfe Bande bei 1664 cm⁻¹. Diese Bande zeigt die Anwesenheit einer C=N Gruppe durch ihre Valenzschwingung an (1685-1650 cm⁻¹ laut [100]).

Die Bande der NH-Deformationsschwingung des am Phenylring hängenden Stickstoffs wird bei 1605 cm⁻¹ registriert und die Deformationsschwingung der NH₂-Gruppe zeigt eine einzelne scharfe Bande bei 1590cm⁻¹.

Die Valenzschwingungen der aromatischen Kohlenstoffe zeigen zwei scharfe Banden bei 1535 cm⁻¹ und 1491 cm⁻¹.

Eine weitere wichtige Bande im vorliegenden Spektrum ist die bei 1089 cm⁻¹ registrierte Gerüstschwingung eines para-substituierten Chlorbenzols (Literatur [101]; 1095-1090 cm⁻¹).

Einen weiteren Hinweis auf die vorliegende Struktur liefert die out-of-plane-Schwingung des para-substituierten Aromaten bei 823 cm⁻¹.

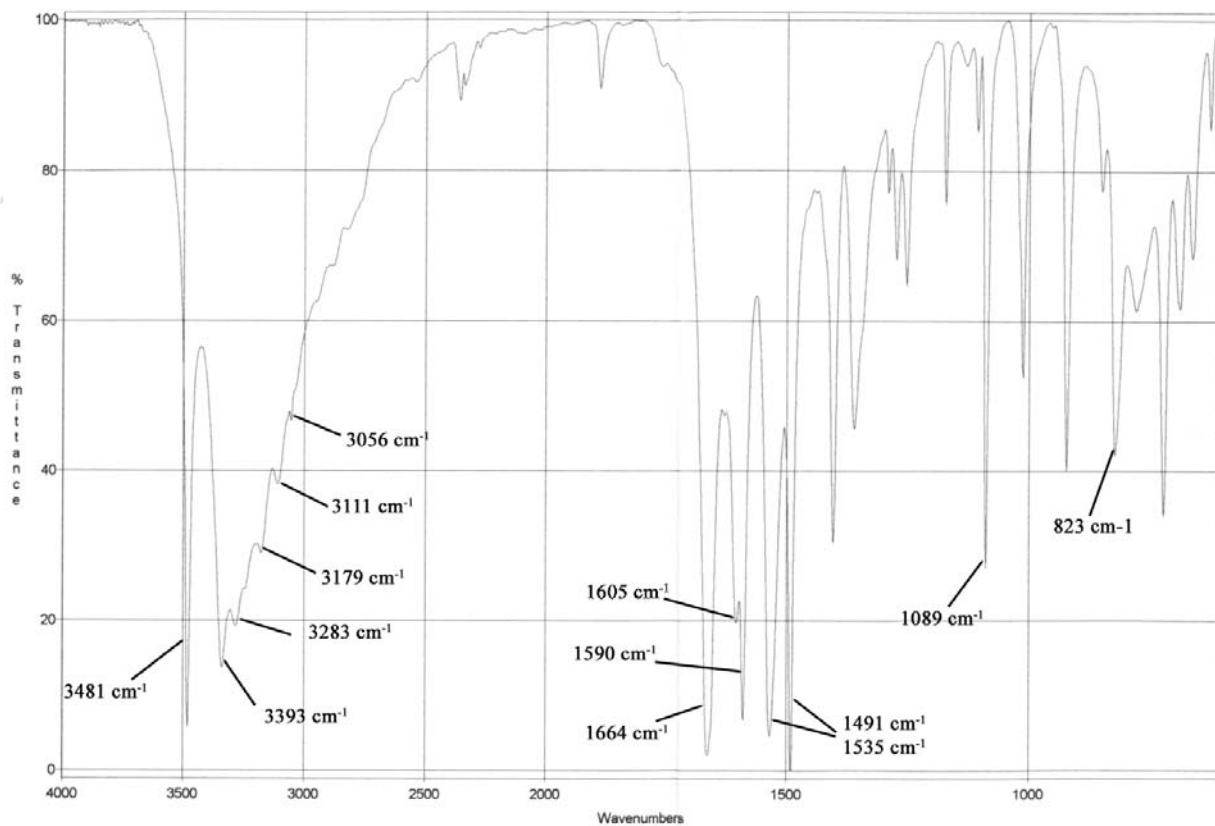


Abb. 29: IR Spektrum von 4-Chlorphenyl-N-hydroxyguanidin (**1**)

2.6 Vergleich der analytischen Daten

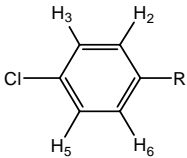
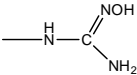
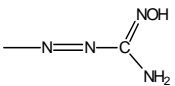
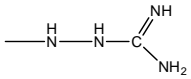
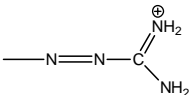
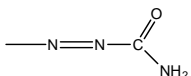
2.6.1 Chemische Verschiebung der aromatischen Protonen

Betrachtet man die chemische Verschiebung der jeweils 4-Chlor-substituierten Aromaten der verschiedenen Substanzklassen in Tabelle 7 erkennt man, daß die Verschiebung erwartungsgemäß bei den drei Azo-substituierten Verbindungen **4**, **14** und **26** am größten ist. Die beiden Protonen, die orthoständig zur Azogruppe stehen (2-H und 6-H) sind stärker entschirmt und werden bei 7.82, 7.85 bzw. 8.00 ppm detektiert. Die zur Azogruppe metaständigen Protonen (3-H und 5-H) werden weniger stark entschirmt und ergeben ein Signal bei 7.65, 7.68 bzw. 7.81 ppm. Verbindung **14** zeigt die am stärksten entschirmten aromatischen Protonen. Durch die Protonierung der Guanidin-Struktur ergibt sich ein deutlicher -I- und -M-Effekt. Die chemischen Verschiebungen der vier aromatischen Protonen des Arylazoamidoxims **4** und des Arylazocarboxamids **26** sind nur schwer zu unterscheiden. Dies liegt daran, daß die Amidoxim- und die Carboxamid-Struktur die aromatischen Protonen auf Grund ihres ähnlichen negativ mesomeren und negativ induktiven Effekts etwa gleich stark entschirmen.

Die aromatischen Protonen der Amino -substituierten Verbindungen **1** und **14a** sind durch den stärkeren +M-Effekt der Hydroxyguanidin- bzw. 1-Amino-2-Arylhydrazin-Struktur weniger tief-feldverschoben.

Besonders auffällig ist die Verschiebung der Protonen 2-H und 6-H bei Verbindung **14a**. Mit einer chemischen Verschiebung von nur 6.76 ppm sind diese Protonen durch den starken +M-Effekt der Hydrazin-Gruppe im höheren Feld zu finden als die Protonen 3-H und 5-H (7.23 ppm). Die Differenz der chemischen Verschiebung der aromatischen Protonen von Verbindung **14a** übersteigt mit fast 0.5 ppm die Differenz der anderen Verbindungen (ca. 0.2 ppm) deutlich.

Tab. 7: Vergleich der chem. Verschiebung der aromatischen Protonen

	R	¹H-NMR (ppm) H ₂ und H ₆ (doublett)	¹H-NMR (ppm) H ₃ und H ₅ (doublett)	Kopplungs- frequenz (Hz)
4-Chlorphenyl-N-hydroxyguanidin (1)		7.31	7.16	8.9
4-Chlorphenylazoamidoxim (4)		7.82	7.65	8.6
1-Amidino-2-(p-chlorphenyl)-hydrazin (14a)		6.76	7.23	8.7
4-Chlorphenylazoamidin (14)		8.00	7.81	8.7
4-Chlorphenylazocarboxamid (26)		7.85	7.68	8.6

2.6.2 IR-Spektroskopie: Lage des Signals der C=N-Valenzschwingung

Die Lage des Signals der C=N-Valenzschwingung stellt ein wichtiges Unterscheidungsmerkmal der untersuchten Stoffklassen auf. Die Arylazoamidoxime zeigen Signale bei 1682-1654 cm^{-1} . Die C=N-Bindung der *N*-Hydroxyguanidine ergibt Banden in der gleichen Größenordnung (siehe Tabelle 8). Damit liegen beide Stoffklassen in dem Bereich von Oximen ^[100] (1685-1520 cm^{-1}). Die 1-Amidino-2-arylhydrazine liegen bei 1674-1668 cm^{-1} und entsprechen damit den Literaturwerten für Amidine ^[100]. Dieser Literaturbereich (1690-1580 cm^{-1}) wird interessanterweise von den Arylazoamidinen mit 1731-1720 cm^{-1} überschritten. Die Erklärung für diese Abweichung findet sich bei der Strukturbetrachtung der Arylazoamidine. Alle hergestellten Arylazoamidine liegen als Salze vor (Hydrochloride und Maleate, siehe experimenteller Teil). Die Protonierung des Stickstoffs der C=N-Gruppe kann eine Verschiebung der Wellenzahl zu höheren Werten erklären. Außerdem ist die Azo-Substitution der C=N-Gruppe wahrscheinlich zusätzlich für die Verschiebung verantwortlich.

Tab. 8: Lage des Signals der C=N Valenzschwingungen

Stoffklasse	Wellenzahl [cm^{-1}]
Arylazoamidoxime	1682-1654
Arylazoamidine	1731-1720
1-Amidino-2-arylhydrazine	1674-1668
<i>N</i> -Hydroxyguanidine	1663-1657

