

## 2 Chemisch-theoretischer Teil

### 2.1 Allgemeines

Die Erforschung der Imidazole begann ursprünglich mit der Entdeckung des Glyoxalins im Jahr 1858. *Debus*<sup>[39]</sup> entdeckte als Erster diese Verbindung mit der Summenformel  $C_3H_4N_2$  (siehe Abb. 10), als er Glyoxal mit Ammoniak versetzte. Er leitete den Namen Glyoxalin von dem Edukt Glyoxal ab. Der Name wird heute noch im angelsächsischen Raum (vgl. *Hofmann*<sup>[40]</sup>) als Synonym für Imidazole verwendet. Weltweit durchgesetzt hat sich der Trivialname Imidazol. Diese Bezeichnung führte *Hantzsch*<sup>[41]</sup> 1888 ein.

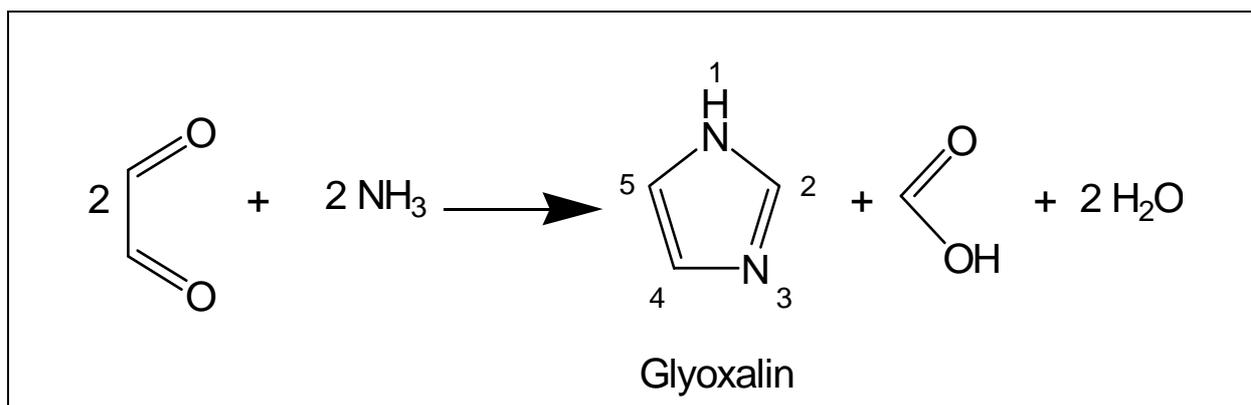


Abb. 10: Syntheschema des Glyoxalins nach *Debus*<sup>[39]</sup>

*Hantzsch*<sup>[41]</sup> klassifizierte fünfgliedrige polyheteroatomare Ringsysteme mit mindestens einem tertiären Stickstoffatom als Azole. Da in Position 3 dieses Fünfringsystems ein weiteres Stickstoffatom eingebaut wurde, nannte er diese Verbindung Imidazol.

Ausgehend von dem Grundgerüst Imidazol sollten in dieser Arbeit PDE-5-Inhibitoren und sGC-Aktivatoren hergestellt werden, die sich von den aus der Literatur bekannten Substanzen **A** und **B** ableiten (siehe Abb. 11).

Substanz **A**, [2-*n*-Butyl-5-chlor-1-(2-chlorphenylmethyl)-1H-imidazol-4-yl]-essigsäure-methylester, wurde 1990 von der Arbeitsgruppe um *Booth*<sup>[42]</sup> als selektiver cGMP-Phosphodiesterase-Inhibitor entdeckt.

Substanz **B**, 2-(4-Chlorphenylsulfonylamino)-N-(4-(cis-2,6-dimethyl-morpholin-4-sulfonyl)-phenyl)-4,5-dimethoxy-benzamid wurde 2000 von der Arbeitsgruppe um *Schindler*<sup>[43]</sup> als sGC-Aktivator international patentiert.

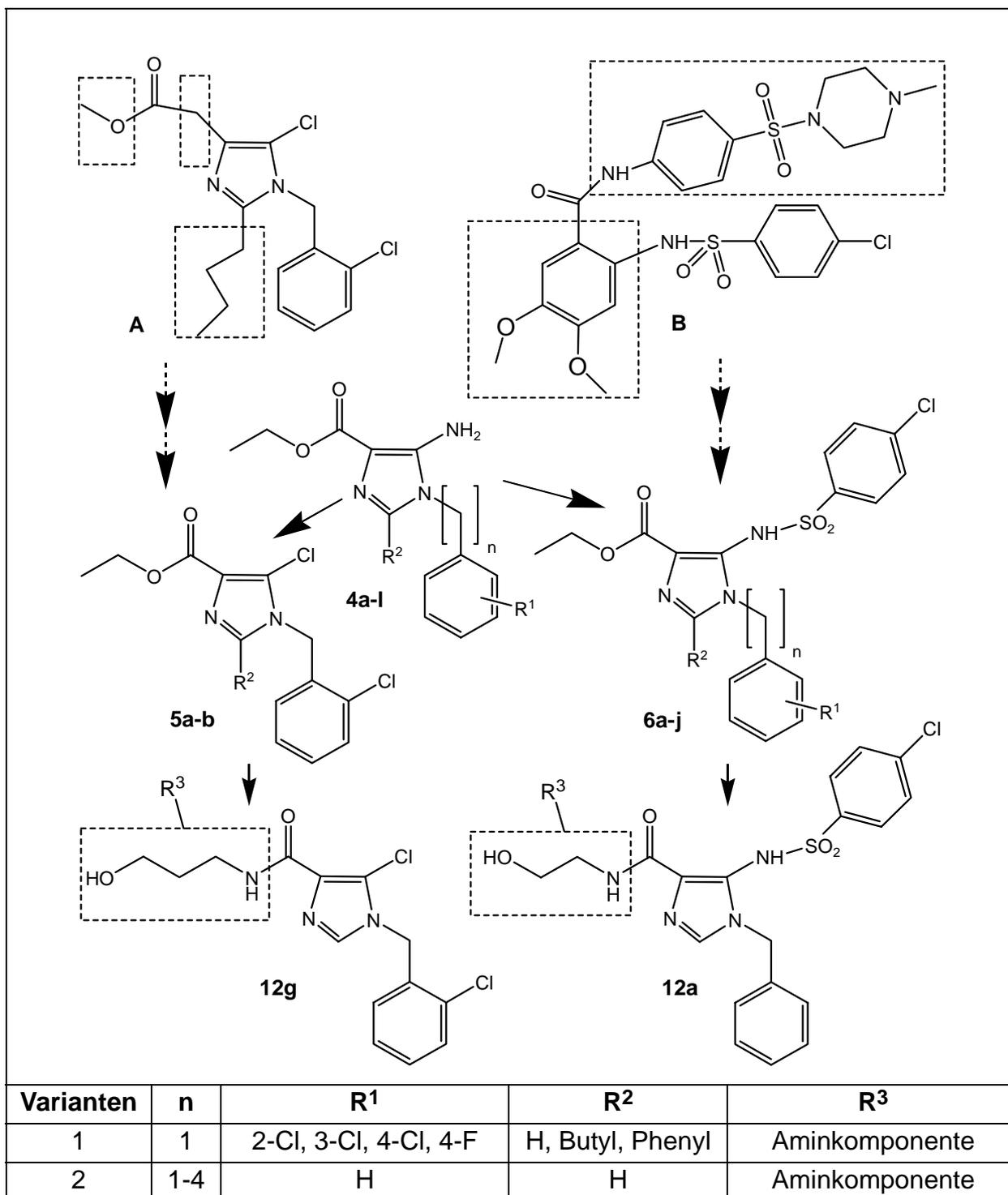


Abb. 11: Strukturverwandtschaft der 1-H-Imidazole des Typs **5**, **6** und **12** mit den bekannten Verbindungen **A** und **B**

Ausgehend von den Imidazoltypen **5** und **6** sollten n, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> und R<sup>3</sup> folgendermaßen variiert werden:

- Zuerst sollte der Einfluß des lipophilen Elementes R<sup>2</sup> auf pharmakologische Effekte untersucht werden. Dies führte zu den Verbindungen **5a**, **5b**, **6a-6j**.
- Danach sollte die Lipophilie an Position 1 des Imidazoles verändert werden. Der Substituent R<sup>1</sup>, ein Halogen, erhielt die Position 2, 3 oder 4 an der Phenylmethylgruppe.
- In einem weiteren Schritt sollte die Methylengruppe des Phenylmethylrestes um 1 bis 3 CH<sub>2</sub>-Gruppen verlängert werden.
- Zum Schluß sollten neutrale und basische Aminkomponenten an R<sup>3</sup> als Carboxamide eingeführt werden.

Die dargestellten Substanzen sollten auf gerinnungsphysiologische Aktivitäten überprüft und gegebenenfalls Struktur-Wirkungs-Beziehungen aufgestellt werden. Ausgangspunkt für die in dieser Arbeit hergestellten Strukturen war die Synthese der unterschiedlichen 5-Amino-1H-imidazol-4-carbonsäure-ethylester **4a-l**. In einer Sandmeyer-Reaktion wurden die Aminogruppen der Edukte **4i** und **4k** in Chlorsubstituenten der Produkte **5a** und **5b** umgewandelt. Im nächsten Schritt wurden sie mit verschiedenen basischen und neutralen Aminen zu den entsprechenden Carbonsäureamiden umgesetzt.

Der zweite Weg war die Chlorbenzolsulfonierung der Edukte **4a-l** zu den Verbindungstypen **6-7**. Anschließend wurden die entsprechenden Carboxamide (Substanzklassen **12-20**) in der Reaktion der Substanzklasse **6** mit neutralen und basischen Aminen hergestellt.

## 2.2 5-Amino-1H-imidazol-4-carbonsäure-ethylester

### 2.2.1 Herstellungsmethoden von Imidazolen

Aus der großen Zahl von Imidazolsynthesen<sup>[44-49]</sup> wurde die elegante Methode von *Ahn et al.*<sup>[35]</sup> ausgewählt, bei der das Imidazol mit dem gewünschten Substitutionsmuster in einer 3-Komponentenreaktion vom Typ 3+1+1 erhalten wird (vgl. Abb. 12).

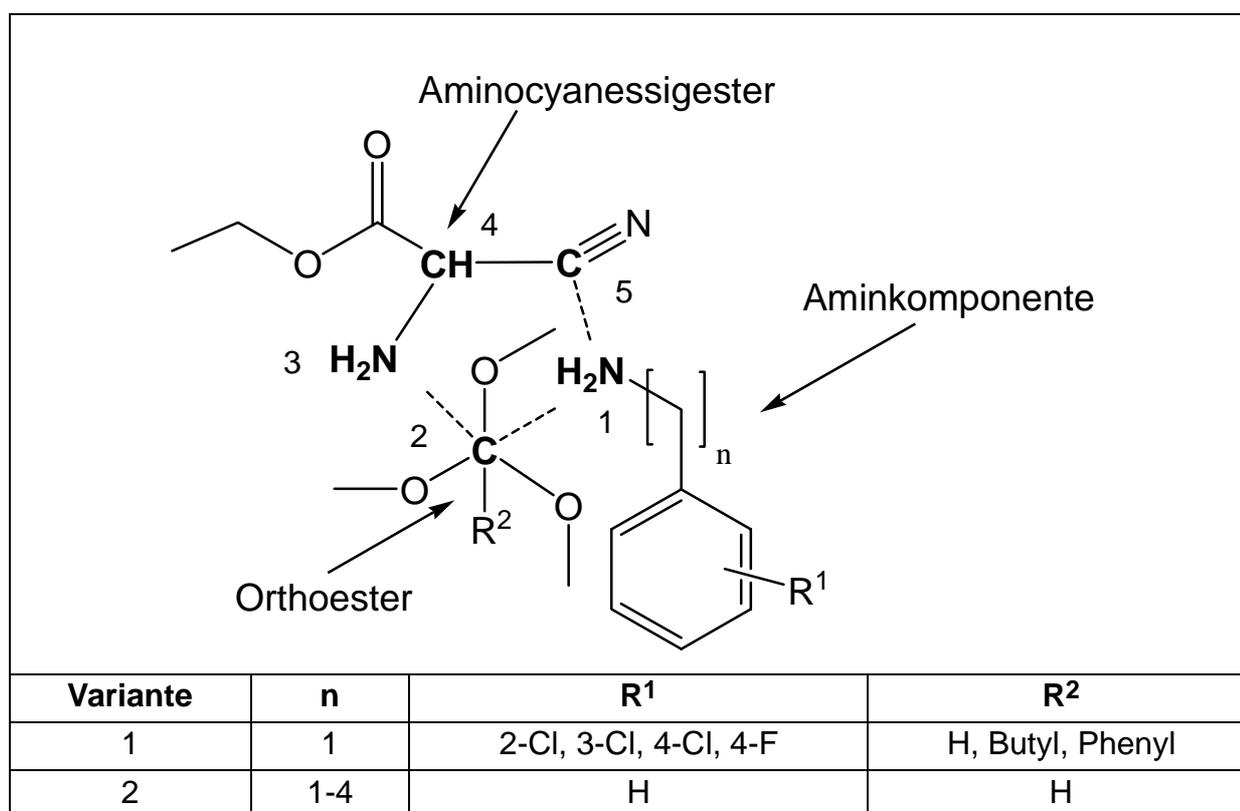


Abb. 12: Prinzip der Imidazolsynthese nach *Ahn et al.*<sup>[35]</sup>

Im Einzelnen wird, wie die Abbildung 13 auf Seite 17 zeigt, in der ersten Stufe die Hydroxyimino-Gruppe des Cyanessigesters zur Aminogruppe selektiv reduziert und so der Aminocyanessigeste **2** erhalten. Als Reduktionsmittel können Aluminiumamalgam<sup>[36]</sup> oder Natriumdithionit<sup>[35,50-52]</sup> verwendet werden. Das Aluminiumamalgam wurde aus umwelttechnischen Gründen und wegen der geringen Ausbeute<sup>[50]</sup> nicht verwendet.

Die in der Literatur beschriebenen Reaktionsbedingungen und Ausbeuten schwanken sehr. *Logmann*<sup>[50]</sup> erhielt mit 30 Minuten Rühren bei 20 °C 81% Ausbeute vom gewünschten Reaktionsprodukt **2**, *Ahn et al.*<sup>[35]</sup> erhielten bei 35 °C und 6 Stunden Rühren eine Ausbeute von 62 %

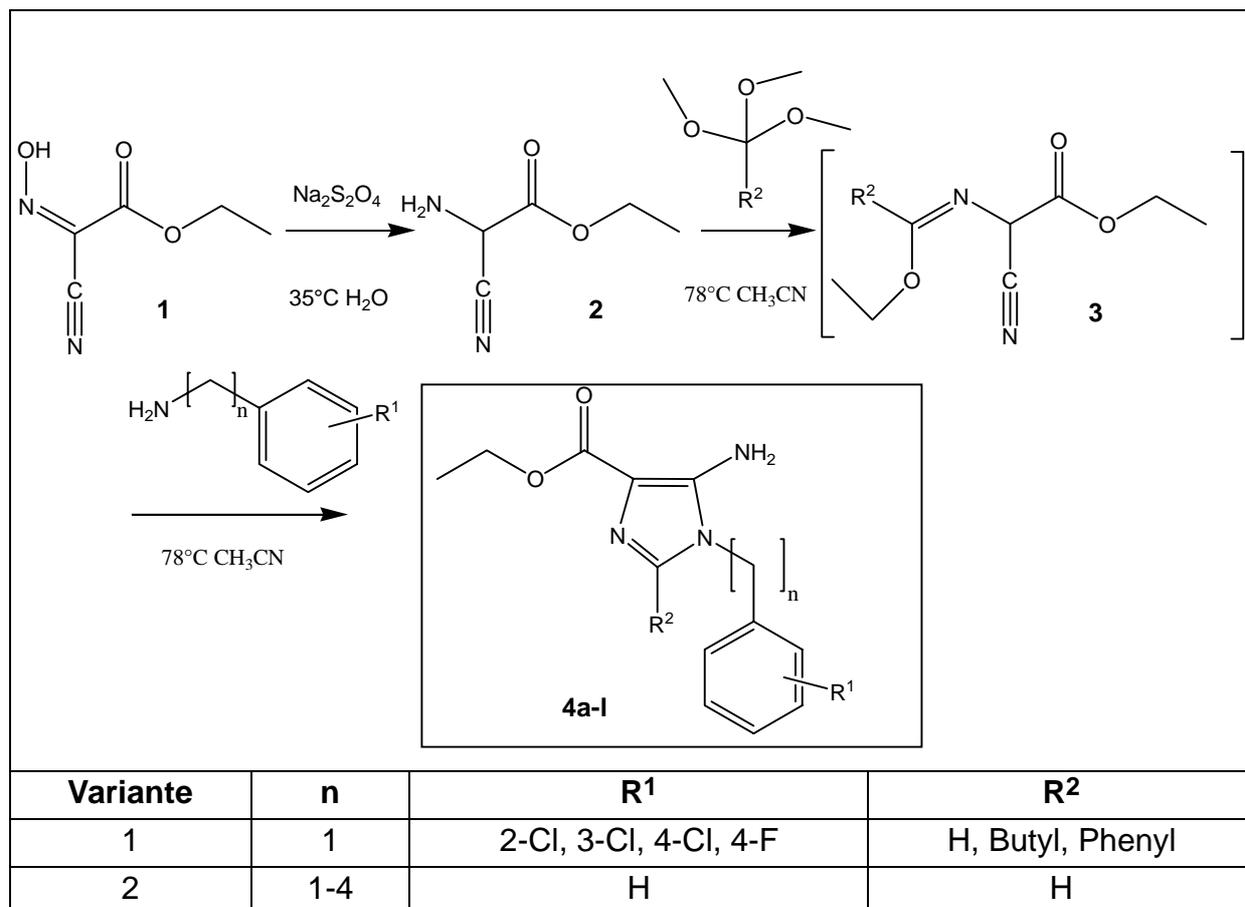


Abb. 13: Syntheschema der Substanzen 4a-l

und *J. Fraga-Dubbreuil*<sup>[51]</sup> erzielte eine Ausbeute von 71 % bei einer Reaktionszeit von 4 Stunden bei 25 °C.

In dieser Arbeit wurde nach der Methode von *Caille et al.*<sup>[52]</sup> die Temperatur auf 35 °C gehalten und die Reaktionszeit auf 1,5 Stunden begrenzt. Die Ausbeute lag bei 61 %. Verbindung **2** wurde ohne weitere Reinigung äquimolar (vgl. *Bridson*<sup>[37]</sup>) mit den entsprechenden Orthoestern bei 78 °C zum Imidoester umgewandelt. Ohne diesen zu isolieren, wurde die gewünschte Aminkomponente vorsichtig dazugetropft (vgl. *Macleod*<sup>[38]</sup>) und eine weitere Stunde unter Rückfluß gekocht (vgl. *Bridson*<sup>[37]</sup>). Die entstandenen Produkte **4a-l** (siehe Tabelle 2) sind 5-Amino-1H-imidazol-4-carbonsäure-ethylester und konnten als Kristalle gewonnen und analytisch charakterisiert werden (siehe ausführliche Angaben im chemisch-experimentellen Teil, Kapitel 4.2.2 auf Seite 163 ff).

Tab. 2: 5-Amino-1H-imidazol-4-carbonsäure-ethylester

Struktur	Nr.	n	Substituenten	
			R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>
	<b>4a</b>	1	H	H
	<b>4b</b>	2	H	H
	<b>4c</b>	3	H	H
	<b>4d</b>	4	H	H
	<b>4e</b>	1	4-Phenyl	H
	<b>4f</b>	1	4-F	H
	<b>4g</b>	1	4-Cl	H
	<b>4h</b>	1	3-Cl	H
	<b>4i</b>	1	2-Cl	H
	<b>4j</b>	1	2-Cl u. 6-Cl	H
	<b>4k</b>	1	2-Cl	Butyl
<b>4l</b>	1	2-Cl	Phenyl	

### 2.2.2 Analytik der 5-Amino-1H-imidazol-4-carbonsäure-ethylester

*Brown*<sup>[36]</sup> und *Macleod*<sup>[38]</sup> haben die Substanz **4a**, den 5-Amino-1-phenylmethyl-1H-imidazol-4-carbonsäure-ethylester, struktursichernd charakterisiert. Die Produkte **4b-l** sind neue Substanzen dieser Verbindungsklasse. Die wichtigen analytischen Daten sind in Tabelle 3 auf Seite 19 zusammengefaßt und werden im Folgenden diskutiert.

Eine detaillierte Auflistung der spektroskopischen Daten befindet sich im chemisch-experimentellen Teil, Kapitel 4.2.2 auf Seite 163 ff.

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

Im <sup>1</sup>H-NMR treten die Protonen der NH<sub>2</sub>-Gruppe der 5-Aminoimidazolderivate **4a-l** zwischen  $\delta = 5.99$  ppm und  $\delta = 6.18$  ppm in Resonanz. Bei Zugabe von D<sub>2</sub>O wird dieses Signal gelöscht. Die Protonen der Methylgruppe des Esters treten zwischen  $\delta = 1.19$  ppm und  $\delta = 1.28$  ppm als Triplett mit einer Kopplungskonstante  $J = 7.1$  Hz, die dazugehörigen Protonen der Methylen-Gruppe als Quartett zwischen  $\delta = 4.12$  ppm und  $\delta = 4.21$  ppm mit einer Kopplungskonstante  $J = 7$  Hz in Resonanz. Zwischen  $\delta = 6.51$  ppm und  $\delta = 7.21$  ppm wird das Proton an Position 2 des Imidazolringes von den Substanzen **4a-j** als Singulett gefunden. Die Methylenprotonen der

Phenylmethylgruppe der Strukturen **4a**, **4e-l** treten als Singulett zwischen  $\delta = 5.10$  ppm und  $\delta = 5.22$  ppm auf.

Tab. 3: Wichtige  $^1\text{H-NMR}$ -, IR- und massenspektroskopische Daten der Substanzen **4a-l**

Nr.	$^1\text{H-NMR}$ ( $[\text{D}_6]$ DMSO)			IR (KBr)	MS
	O-CH <sub>2</sub>	NH <sub>2</sub>	2-Imidazol-H	$\nu$ [cm <sup>-1</sup> ] C=O	[m/z (%)] M <sup>+</sup>
<b>4a</b>	4.13	6.00	7.21	1678	245 (13)
<b>4b</b>	4.12	6.00	6.94	1669	259 (77)
<b>4c</b>	4.13	6.02	7.15	1695	273 (100)
<b>4d</b>	4.12	5.99	7.11	1679	287 (100)
<b>4e</b>	4.12	6.11	7.32	1670	321 (23)
<b>4f</b>	4.13	6.10	7.23	1655	263 (23)
<b>4g</b>	4.19	6.10	7.23	1655	279 (30)
<b>4h</b>	4.13	6.09	7.26	1674	279 (61)
<b>4i</b>	4.15	6.11	7.14	1656	279 (32)
<b>4j</b>	4.14	6.18	6.51	1664	314 (64)
<b>4k</b>	4.15	6.07	-	1668	335 (48)
<b>4l</b>	4.21	6.28	-	1651	355 (49)

Als Beispiel für den aromatischen Bereich wird in Abb. 14 ein Ausschnitt des  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrums der Struktur **4i** von  $\delta = 6.0$  ppm bis  $\delta = 7.7$  ppm gezeigt. Aufgrund des Substitutionsmusters am Benzolring ergibt sich das Spinsystem ABXY<sup>[53, 54]</sup>. Das Signal bei tiefstem Feld ( $\delta = 7.51$  ppm) wird dem Proton 6' ( $J = 7.2/2.1$  Hz) zugeordnet. Diese Tieffeldverschiebung läßt sich damit erklären, daß sich das Proton in Position 6' im Anisotropiebereich des Stickstoffs der 5-Aminogruppe befindet und dadurch entschirmt wird. Damit ist aufgrund der Kopplungskonstanten das Signal bei  $\delta = 6.68$  ppm dem Proton in 3'-Position zuzuordnen ( $J = 7.2/2.1$  Hz). Die Protonen in 4'- und 5'-Position führen wegen des geringen Unterschiedes in der chemischen Verschiebung zu einem Spektrum höherer Ordnung (AB-Teil).

Die Aufspaltung zum Doppeldublett bei  $\delta = 7.51$  ppm läßt sich mit der Kopplung  $J = 7.2$  Hz zum benachbarten Proton 5' und einer weiteren Kopplung  $J = 2.1$  Hz mit dem in meta-Stellung vorhandenen Proton 4' erklären. Bei  $\delta = 6.68$  ppm wird das Proton 3' als Doppeldublett registriert. In diesem Fall koppelt das Proton 3' mit dem benachbarten Proton 4' mit  $J = 7.2$  Hz und in einer weiteren Kopplung  $J = 2.1$  Hz mit dem in meta-Stellung vorhandenen Proton 5'.

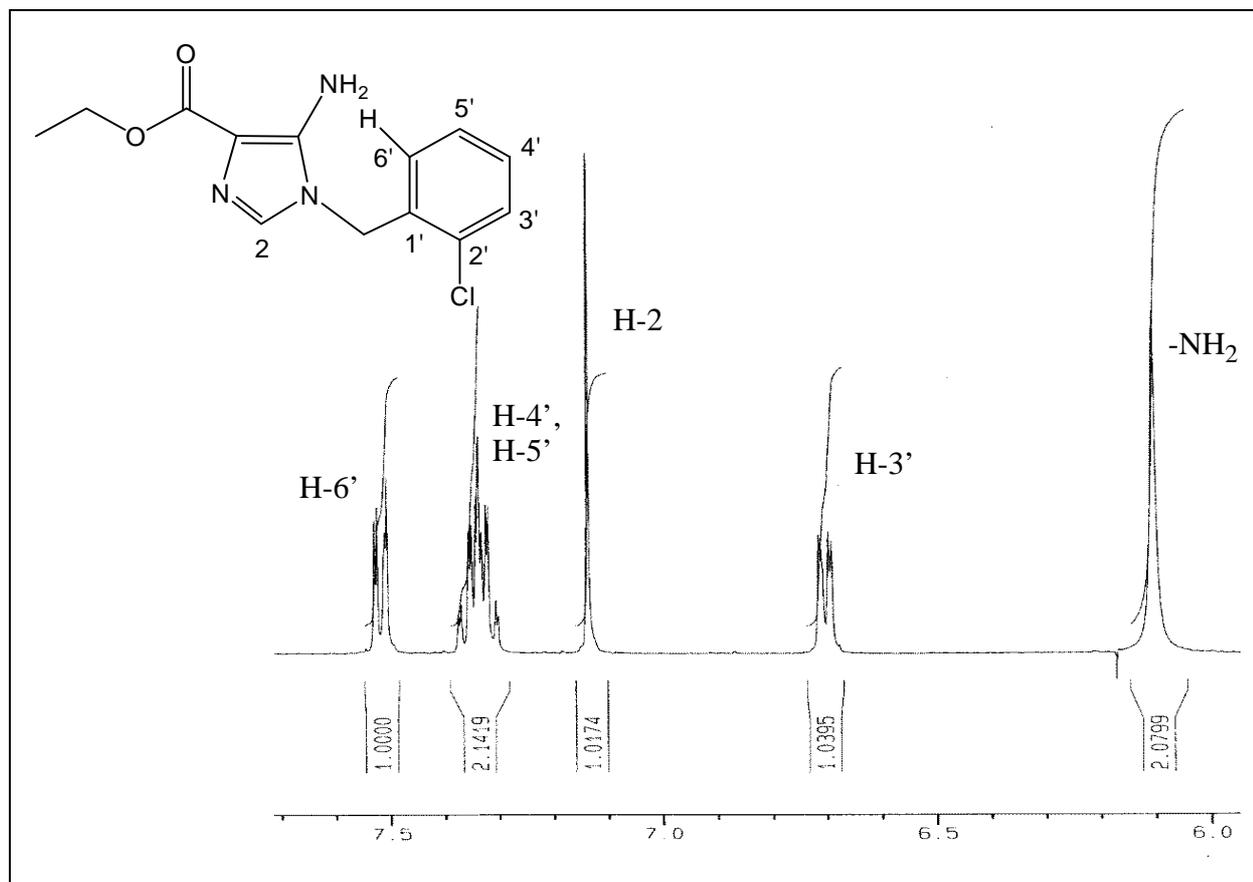


Abb. 14: Ausschnitt des  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrums in  $[\text{D}_6]$  DMSO der Substanz **4i**

### IR-Spektroskopie

Bei der Betrachtung der IR-Spektren dieser Verbindungsklasse fallen die für Ester untypischen Carbonylvalenzschwingungen zwischen  $1651\text{cm}^{-1}$  bis  $1695\text{cm}^{-1}$  besonders auf (vgl. Tabelle 3 auf Seite 19). In der Literatur<sup>[56,57]</sup> liegen die Carbonylvalenzschwingungen bei den Estern zwischen  $1700\text{cm}^{-1}$  und  $1800\text{cm}^{-1}$ . Eine Erklärung für die um  $50\text{cm}^{-1}$  bis  $100\text{cm}^{-1}$  niedrigere Valenzschwingung ist, diese Verbindungsklasse als vinyloges Urethan mit dominierendem Amidcharakter zu sehen. Neben den Carbonylvalenzschwingungen können eindeutig die sogenannten Amid-II-Banden zwischen  $1614\text{cm}^{-1}$  und  $1651\text{cm}^{-1}$  registriert werden. Die Amid-II-Bande, die als eine Kombination aus C-N-Valenz- und N-H-Deformationsschwingung angesehen werden kann, wird nur bei einem freien Proton am Stickstoff dieser funktionellen Gruppe im IR-Spektrum registriert. Exemplarisch für die Verbindungen der Substanzklasse **4** soll hier das IR-Spektrum der Verbindung **4a** näher erläutert werden (siehe Abb. 15).

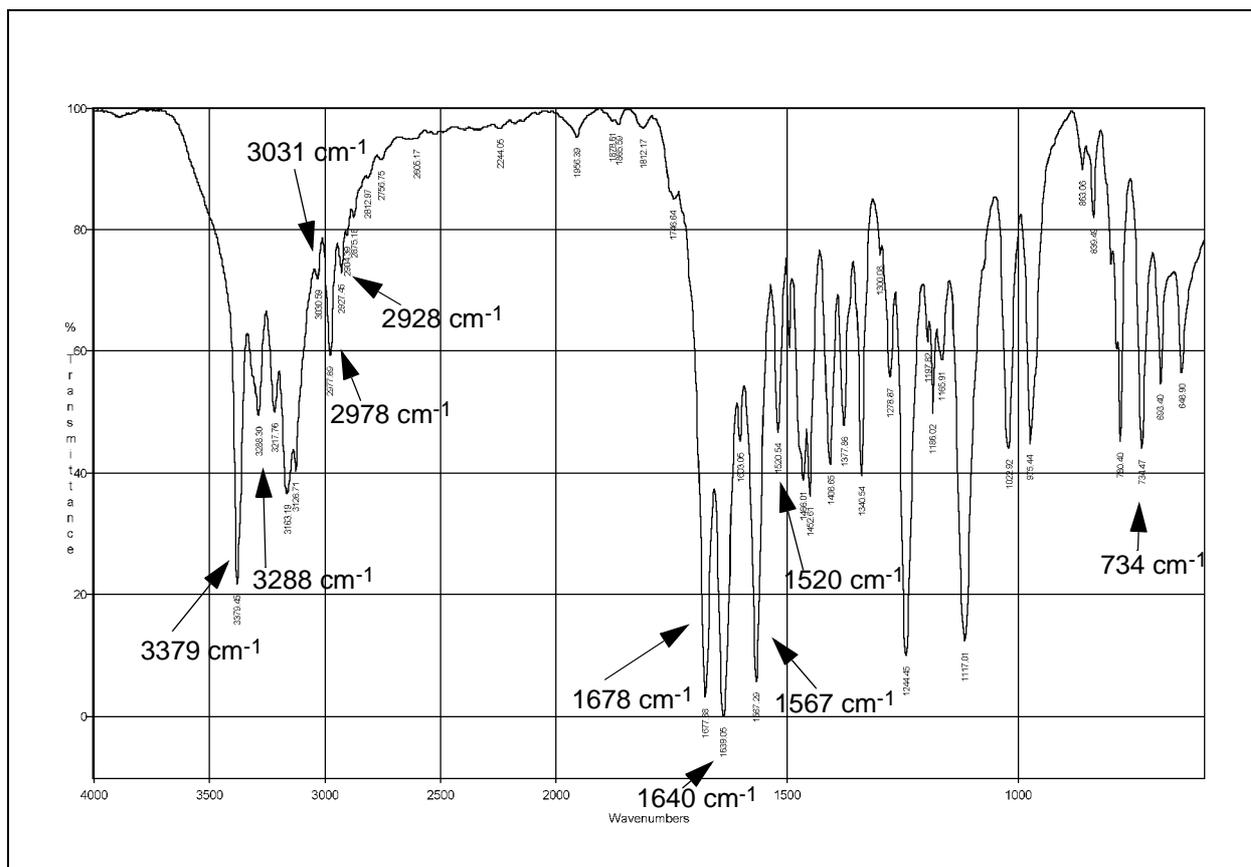
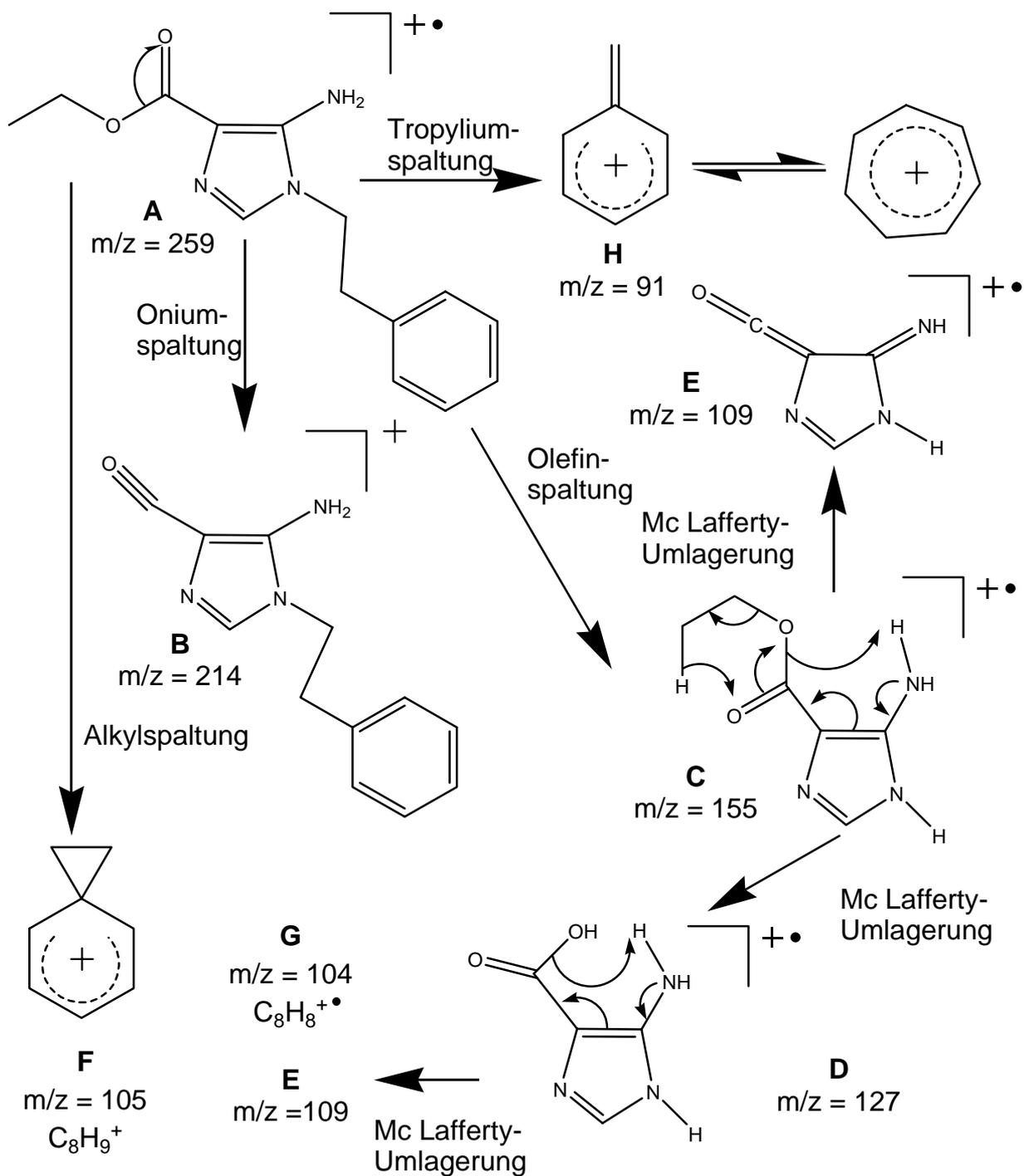


Abb. 15: IR-Spektrum der Substanz **4a**: 5-Amino-1-phenylmethyl-1H-imidazol-4-carbonsäure-ethylester

Die beiden typischen N-H-Valenzschwingungen<sup>[56]</sup> bei 3500 cm<sup>-1</sup> bis 3300 cm<sup>-1</sup> liegen in diesem IR-Spektrum bei 3379 cm<sup>-1</sup> und bei 3288 cm<sup>-1</sup>. Bei 3031 cm<sup>-1</sup> ist die aromatische C-H-Valenzschwingung (~ 3100 cm<sup>-1</sup>)<sup>[58]</sup>, bei 2978 cm<sup>-1</sup> und 2927 cm<sup>-1</sup> sind die aliphatischen C-H-Valenzschwingungen (3000 cm<sup>-1</sup> bis 2840 cm<sup>-1</sup>)<sup>[59]</sup> zu sehen. Die Absorptionsbande der Carbonylvalenzschwingung<sup>[56]</sup> wird bei 1678 cm<sup>-1</sup> registriert. Die Amid-II-Bande<sup>[56]</sup> liegt bei 1640 cm<sup>-1</sup>. Bei 1567 cm<sup>-1</sup> und 1520 cm<sup>-1</sup> werden die C=C-Valenzschwingungen<sup>[56]</sup> des aromatischen Systems gesehen. Das Substitutionsmuster für den monosubstituierten Aromaten wird an der CH-Deformationsschwingung bei 734 cm<sup>-1</sup> registriert<sup>[57]</sup>.

### Massenspektrometrie

Der Molekülpeak wird bei allen Verbindungen in relativen Intensitäten zwischen 13 % und 100 % detektiert (vgl. Tabelle 3 auf Seite 19). Das Tropyliumion bildet bei allen Substanzen ein sehr stabiles Fragment mit den relativen Intensitäten von 16 % bis 100 %. Die charakteristischen Fragmente der Substanz **4b** werden in der Abbildung 16 und in der Tabelle 4 exemplarisch vorgestellt und diskutiert.



**Abb. 16:** Charakteristische Fragmente im Massenspektrum der Verbindung **4b**

Tab. 4: Charakteristische Fragmente im Massenspektrum der Verbindung **4b**

Fragment	m/z	relative Intensitäten in %
<b>A</b>	259	77
<b>B</b>	214	11
<b>C</b>	155	100
<b>D</b>	127	34
<b>E</b>	109	63
<b>F</b>	105	63
<b>G</b>	104	63
<b>H</b>	91	16

In diesem EI-MS-Spektrum wird der Molekülpeak (Fragment **A**)  $m/z = 259$  mit einer relativen Intensität von 77 % registriert. Durch Oniumspaltung entsteht das Fragment **B**  $[C_{12}H_{12}N_3O^+]$   $m/z = 214$  (11 %). Durch die Tropyliumspaltung bildet sich das mesomeriestabilisierte Tropyliumkation **H**  $[C_7H_7^+]$   $m/z = 91$  (16 %). Dieses Kation ist sehr stabil und wird bei allen anderen Verbindungen der Substanzklasse **4** mit höheren relativen Intensitäten von 31 % bis 100 % gemessen.

Das sehr stabile Fragment **C**  $[C_6H_9N_3O_2^{+\bullet}]$   $m/z = 155$  wird durch Olefinspaltung gebildet. Diese ist bei Substanz **4b** besonders ausgeprägt (Basispeak). Die DADI-Messung ergibt, daß das korrespondierende Fragment das Radikalkation **G**  $[C_8H_8^{+\bullet}]$   $m/z = 104$  (63 %) ist. Gleichermäßen ausgeprägt ist die Alkylspaltung. Diese führt zu dem mesomeriestabilisierten Fragment **F**  $[C_8H_9^+]$   $m/z = 105$  (63 %). Das Fragment **C**  $[C_6H_9N_3O_2^{+\bullet}]$  wird mit relativen Intensitäten von 12 % bis 100 % bei den Substanzen **4b-d** detektiert. Aus Fragment **C** kann durch zwei verschiedene Mc-Lafferty-Umlagerungen **D** und **E** das Fragment **E**  $[C_4H_3N_3O^{+\bullet}]$   $m/z = 109$  (63 %) und die Säure **D**  $[C_4H_5N_3O^{+\bullet}]$   $m/z = 127$  (34 %) entstehen. In einer weiteren Mc-Lafferty-Umlagerung unter Elimination von Wasser entsteht aus der Säure **D**  $[C_4H_5N_3O^{+\bullet}]$  das Fragment **E**  $[C_4H_3N_3O^{+\bullet}]$   $m/z = 109$  (63 %). Diese drei verschiedenen Mc-Lafferty-Umlagerungen können als ein besonderes Kennzeichen für die benachbarten funktionellen Gruppen des Aminorestes in Position 5 und der Carbonsäureethylesterfunktion in Position 4 gesehen werden.

Die Summenformel und der Bildungsweg der Fragmente **A-H** in Abbildung 16 auf Seite 22 und Tabelle 4 wurden mittels hochauflösender Massenspektrometrie belegt. Die genetischen Beziehungen der Fragmente **A-H** sind in Abbildung 17 auf Seite 24 in dem DADI-Spektrum der Substanz **4b** zusammenfassend wiedergegeben.

Bei der **DADI**-Methode (**D**irect **A**nalysis of **D**aughter **I**ons) können die genetischen Zusammenhänge der Folge-Ionen (Tochter-Ionen) aus dem Vorgänger-Ion (Mutter-Ion) massenspektrometrisch sichergestellt werden (vgl. *Schlunegger*<sup>[61,62]</sup>).

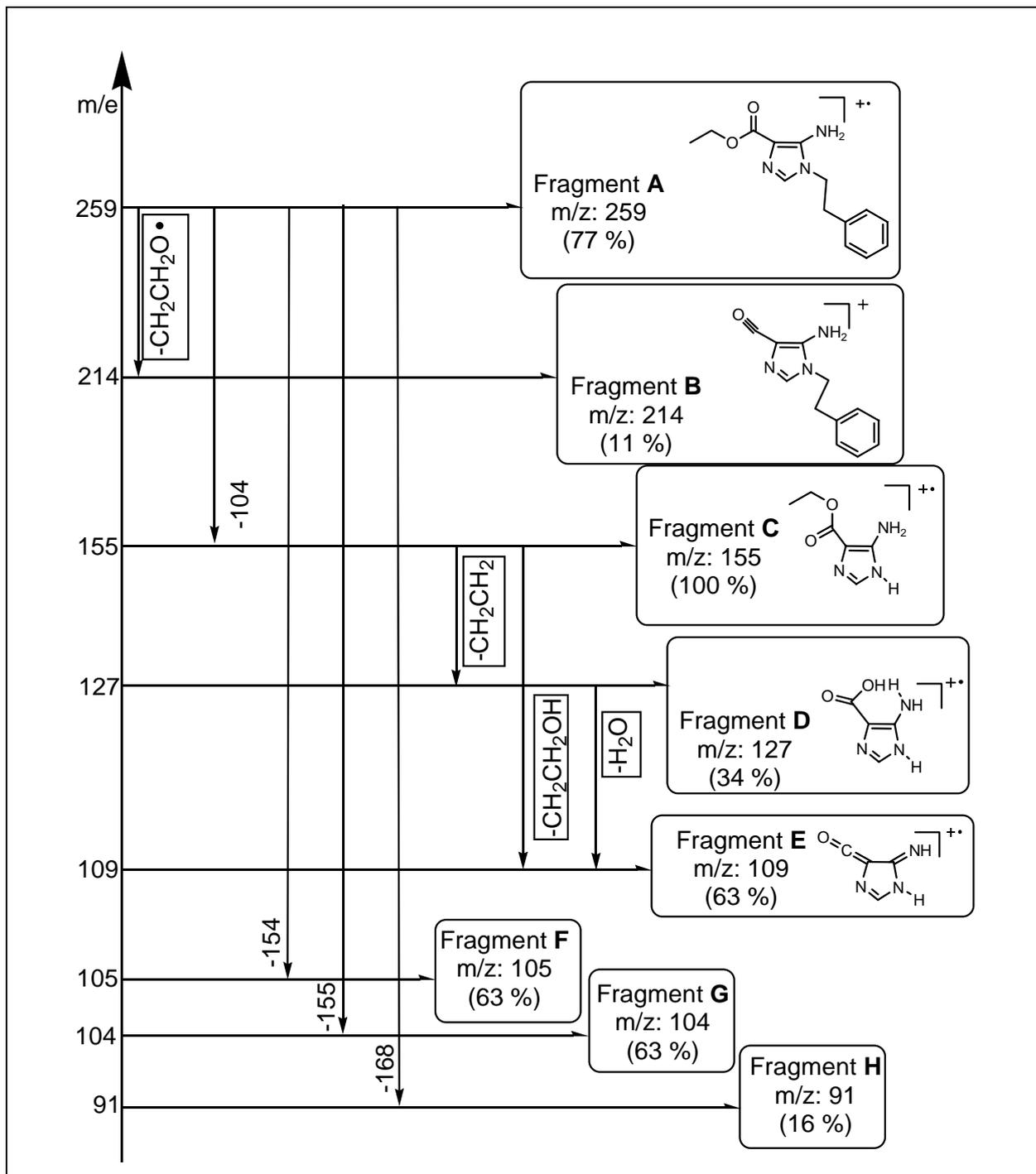


Abb. 17: Ausschnitt aus dem DADI-Spektrum der Substanz 4b

## 2.3 5-Chlor-1-(2-chlorphenylmethyl)-1H-imidazol-4-carbonsäure-ethylester

Die Darstellung der in Position 5 durch einen Chlorrest substituierten Imidazolderivate war wegen der Strukturähnlichkeit zu der von *Booth*<sup>[42]</sup> entwickelten Substanz **A** (vgl. Abb. 18 unten sowie Abb. 11 auf Seite 14) von Interesse, weil inhibitorische Effekte der resultierenden Verbindungen auf die Thrombozytenaggregation erwartet wurden.

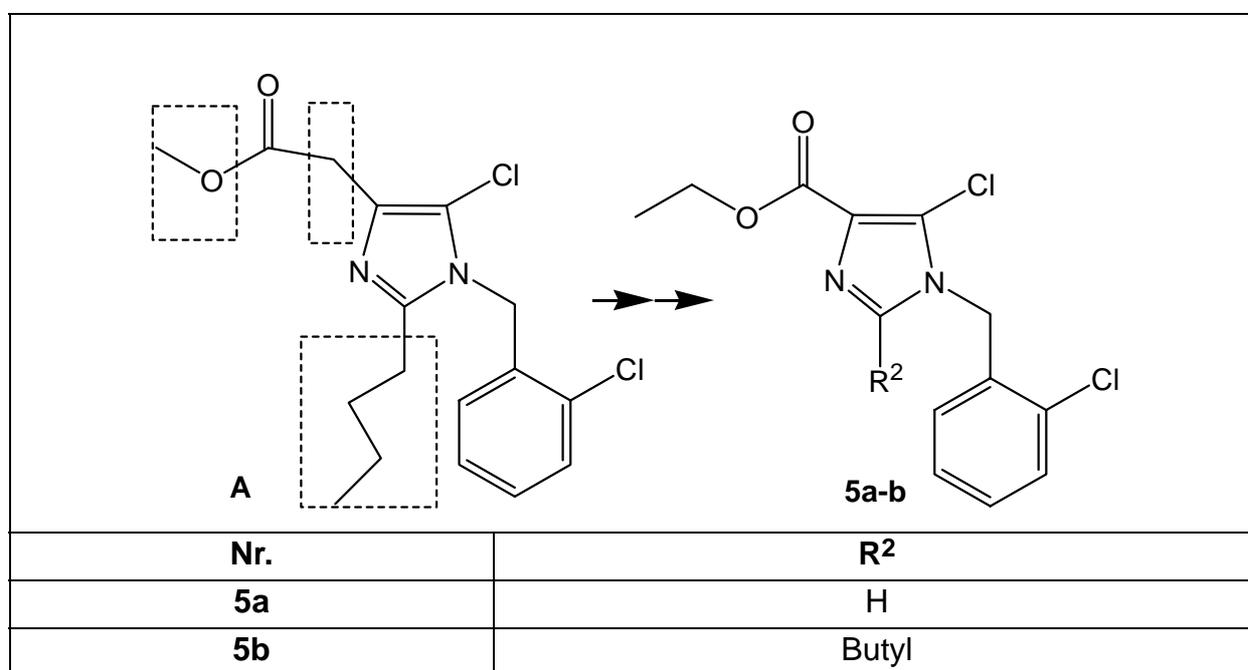
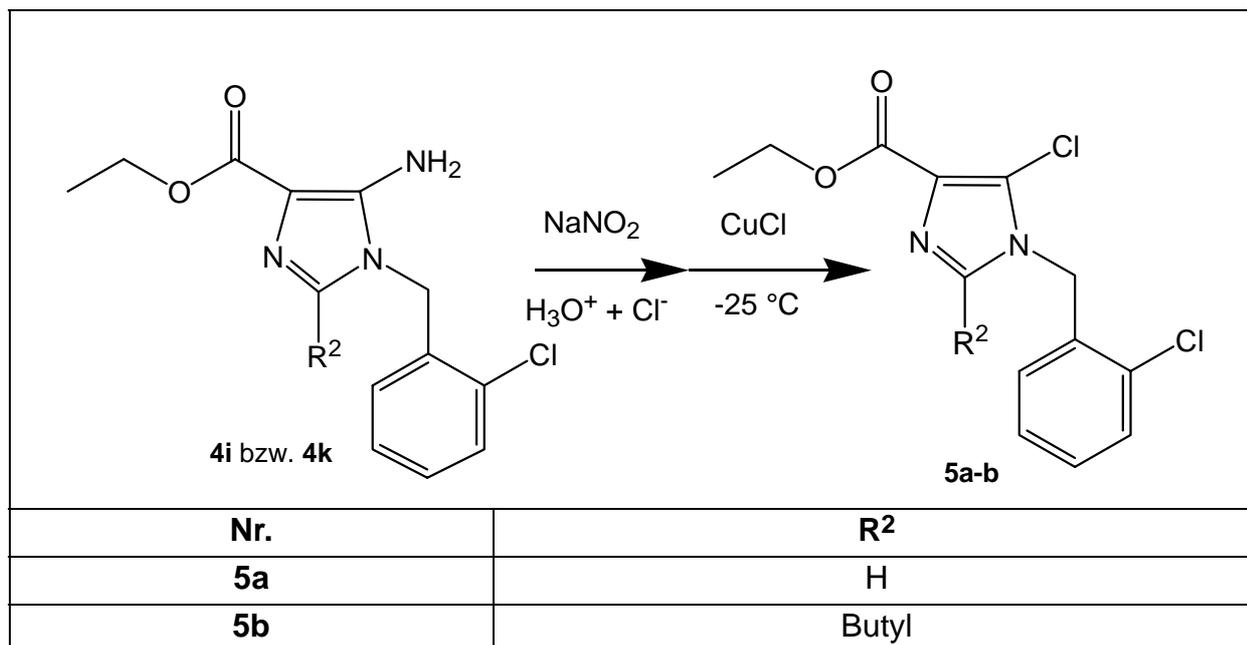


Abb. 18: Strukturverwandtschaft der 1-H-Imidazole **5a-b** mit der bekannten Verbindung **A** (vgl. *Booth*<sup>[42]</sup>)

### 2.3.1 Synthese der 5-Chlor-1-(2-chlorphenylmethyl)-1H-imidazol-4-carbonsäure-ethylester

Bei der Sandmeyer-Reaktion<sup>[68-70]</sup> wird aus 320 mmol Benzoldiazoniumchlorid in Gegenwart des Katalysators Kupfer(I)-chlorid (150 mmol) mit konzentrierter Salzsäure (32 mol/L) unter Entwicklung von Stickstoff Chlorbenzol hergestellt.

Diese Methode hat *Brown*<sup>[36]</sup> 1980 für die Herstellung der 5-Chlor-1-H-imidazol-4-carbonsäure-ethylester aus den 5-Amino-1-H-imidazol-4-carbonsäure-ethylestern weiterentwickelt. Die in Abbildung 19 dargestellte Reaktion zeigt schematisch die abgewandelte Sandmeyer-Reaktion.



**Abb. 19:** Syntheschema der Substanzen **5a** und **5b** aus den Verbindungen **4i** bzw. **4k**; nach *Brown*<sup>[36]</sup> modifizierte Sandmeyer-Reaktion

Bei der angewandten Methode von *Brown*<sup>[36]</sup> wurde bei einer Temperatur von  $-25\text{ °C}$  aus dem Amin **4i** bzw. **4k** (30 mmol) und dem 5-fachen molaren Überschuß an Natriumnitrit (150 mmol) in salzsaurer Lösung das Diazoniumion hergestellt. Ohne das Diazoniumion zu isolieren, wurden vorsichtig 250 mmol Kupfer(I)chlorid dazugegeben und die Temperatur bei  $-25\text{ °C}$  2 Stunden gehalten.

Die tiefe Temperatur und die hohe Konzentration an Kupfer(I)chlorid (250 mmol) verlangsamten die Reaktionsgeschwindigkeit (vgl. *Stroh*<sup>[69]</sup>), erhöhen aber die Ausbeute an den gewünschten Chlorprodukten (vgl. *Stroh*<sup>[69]</sup>).

Die Substanzen **5a-b** wurden bei einem pH-Wert von 7 mit Ethylacetat extrahiert und über Kieselgel chromatographiert. Als Kristalle konnten die entstandenen Produkte **5a-b** (siehe Tabelle 5, Seite 27) gewonnen und analytisch charakterisiert werden (siehe ausführliche Angaben im chemisch-experimentellen Teil, Kapitel 4.2.3 auf Seite 169 f).

### 2.3.2 Analytik der 5-Chlor-1-(2-chlorphenylmethyl)-1H-imidazol-4-carbonsäure-ethylester

*Brown*<sup>[71]</sup> substituierte die Aminogruppe verschiedener 5-Amino-1H-imidazol-4-carbonsäure-ethylester über die modifizierte Sandmeyer-Reaktion mit einem Brom-, Chlor- oder Fluorrest. Die Produkte **5a-b** sind neue Substanzen dieser Verbindungsklasse und noch nicht in der Literatur beschrieben. Die wichtigen analytischen Daten sind in Tabelle 5 auf Seite 27 zusammengestellt und werden im Folgenden diskutiert.

**Tab. 5:** Charakteristische <sup>1</sup>H-NMR-, IR- und massenspektroskopische Daten der Substanzen **5a-b**

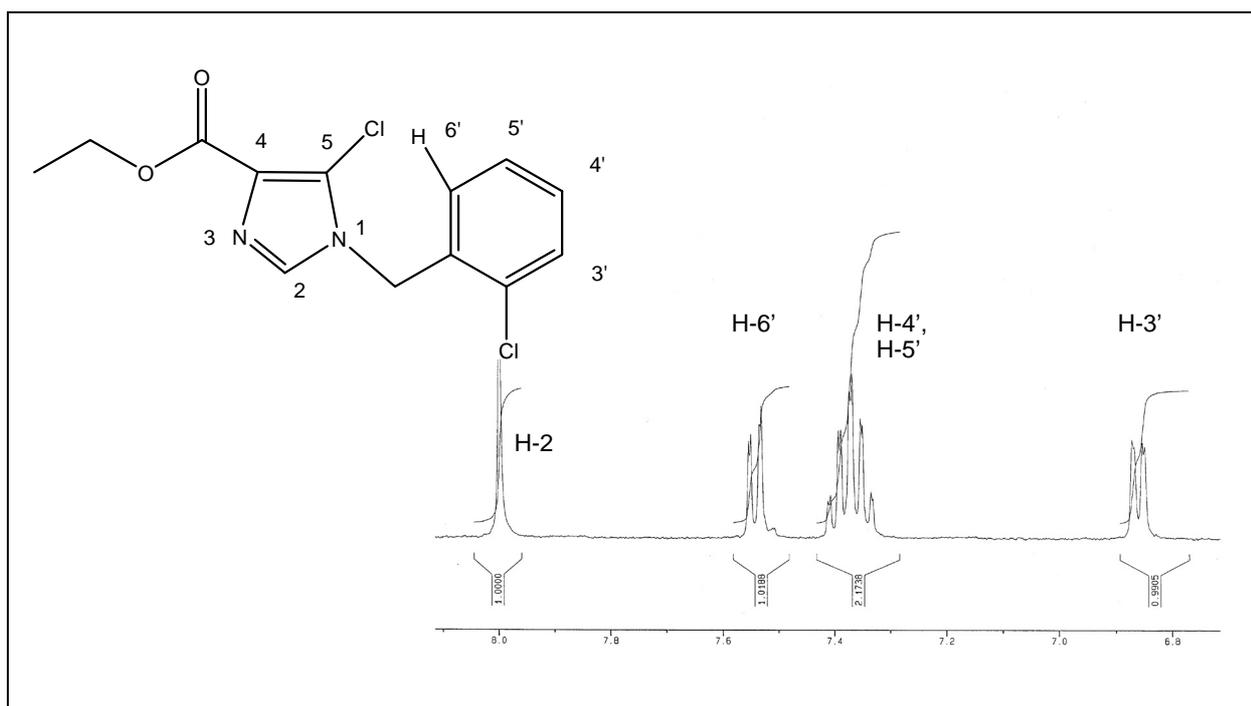
Nr.	R <sup>2</sup>	<sup>1</sup> H-NMR ([D <sub>6</sub> ] DMSO) δ [ppm]			IR (KBr) ν [cm <sup>-1</sup> ]	MS [m/z (%)] M <sup>+</sup>
		O-CH <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub> -Ph	2-Imidazol-H		
<b>5a</b>	H	4.22	5.38	8	1722	298 (13)
<b>5b</b>	Butyl	4.23	5.32	-	1699	354 (10)

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

Ein Indiz für die erfolgreich verlaufende Reaktion ist, daß im <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum die Protonen der NH<sub>2</sub>-Gruppe der 5-Aminoimidazole **4i** (δ = 6.11 ppm) bzw. **4k** (δ = 6.07 ppm) nicht mehr vorhanden sind. Bei den neuen Substanzen **5a-b** findet man die Protonen der Methylgruppe des Esters zwischen δ = 1.23 ppm und δ = 1.27 ppm als Triplet mit einer Kopplungskonstante *J* = 7.1 Hz, die dazugehörigen Protonen der Methylengruppe als Quartett zwischen δ = 4.22 ppm und δ = 4.23 ppm mit einer Kopplungskonstante *J* = 7.1 Hz. Die Protonen dieser Methylengruppe weisen eine chemische Verschiebung um ca. 0.1 ppm ins tiefere Feld auf. Die Methylenprotonen der

Phenylmethylgruppe dieser Strukturen treten als Singulett zwischen  $\delta = 5.32$  ppm und  $\delta = 5.38$  ppm auf. Diese Protonen sind um 0.2 ppm ins tiefere Feld verschoben als die gleichen Protonen der Edukte **4i** und **4k**. Bei  $\delta = 8$  ppm wird das Proton an Position 2 des Imidazolringes von der Substanz **5a** als Singulett gefunden. Auch dieses Proton ist um 0.86 ppm ins tiefere Feld verschoben wie das gleiche Proton der Ausgangsverbindung **4i**. Diese hohe Tieffeldverschiebung läßt sich mit dem starken (-)I-Effekt des Chlorsubstituenten in Position 5 des Imidazolgrundgerüsts erklären.

Im Kapitel “Analytik der 5-Amino-1H-imidazol-4-carbonsäure-ethylester” auf Seite 18 ff wurde der aromatische Bereich der Verbindung **4i** in Abbildung 14 auf Seite 20 gezeigt und ausführlich diskutiert. In diesem Kapitel wird als Beispiel für den aromatischen Bereich in Abbildung 20 die Substanz **5a** gegenübergestellt, weil sie sich nur durch den Chlorrest anstelle der Aminogruppe in Position 5 des Imidazolgrundgerüsts unterscheidet.



**Abb. 20:** Ausschnitt des  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrums in  $[\text{D}_6]$  DMSO der Substanz **5a**

Wie in dem Spektrum der Substanz **4i** wird im Spektrum der Verbindung **5a** im aromatischen Bereich das gleiche Spinsystem ABXY gefunden. Das Signal bei tiefstem Feld ( $\delta = 7.51$  ppm) wird wieder dem Proton 6' ( $J = 8/1.5$  Hz) zugeordnet. Diese Tieffeldverschiebung läßt sich dieses Mal damit erklären, daß sich das Proton in Position 6' im Anisotropiebereich des 5-Chlorsub-

stituenten (siehe Abb. 20 auf Seite 28) befindet und dadurch entschirmt wird. Damit ist aufgrund der Kopplungskonstanten das Signal bei  $\delta = 6.85$  ppm dem Proton in 3'-Position zuzuordnen ( $J = 7.2/1.7$  Hz). Die Protonen in 4'- und 5'-Position führen wegen des geringen Unterschiedes in der chemischen Verschiebung zu einem Spektrum höherer Ordnung (AB-Teil). Im Unterschied zu der Verbindung **4i** wird im tieferen Feld ( $\delta = 7.14$  ppm, vgl. Tabelle 3, Seite 19) bei  $\delta = 8$  ppm das Proton an Position 2 des Imidazolringes der Substanz **5a** als Singulett registriert.

### Massenspektrometrie

Unter Verwendung der EI-Ionisation wird als Basispeak der Verbindungen **5a-b** das energetisch günstige chloresubstituierte Tropyliumion  $[C_7H_6Cl]^+$   $m/z = 125$  (100 %) gefunden. Auch der Molekülpeak (vgl. Tabelle 5, Seite 27) wird bei beiden Substanzen mit den relativen Intensitäten von 10 % bis 13 % detektiert.

### IR-Spektroskopie

Die Abb. 21 zeigt exemplarisch für diese Verbindungsklasse das IR-Spektrum der Substanz **5a**.

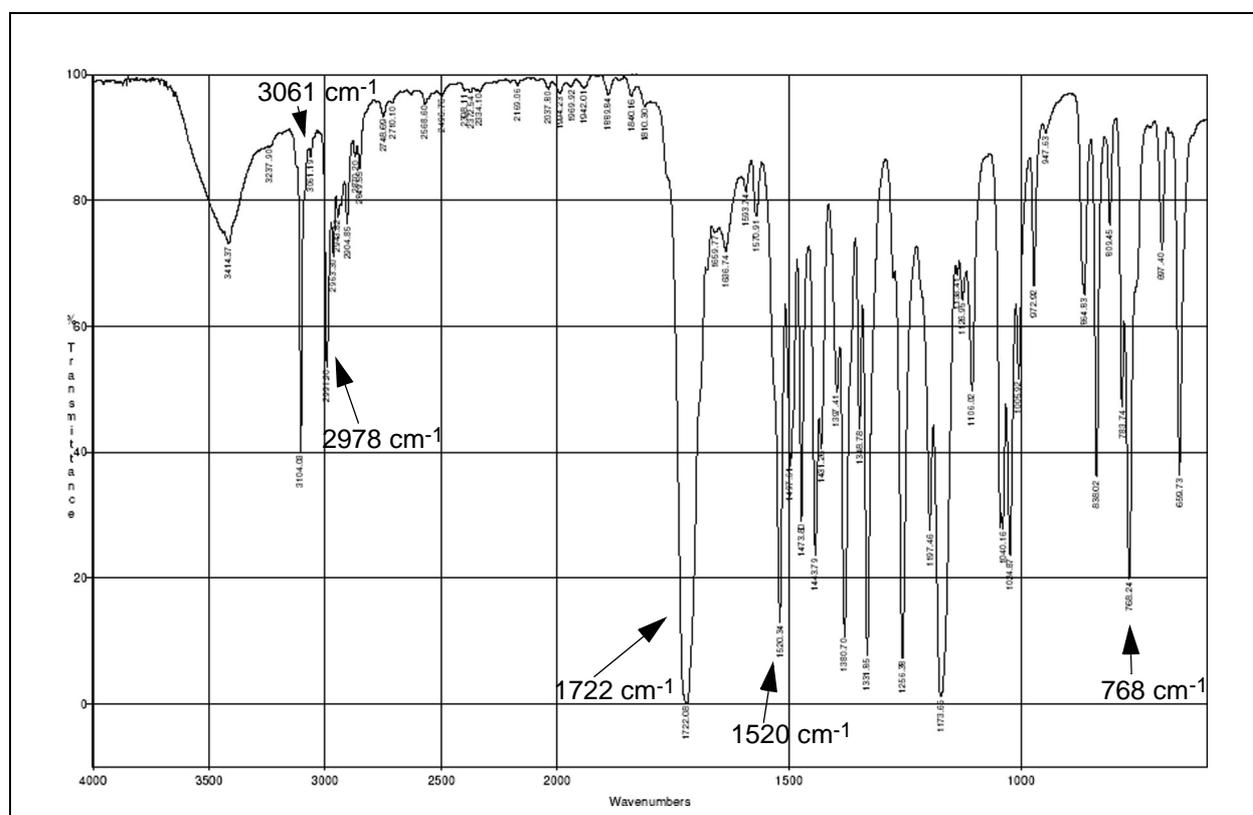


Abb. 21: IR-Spektrum der Substanz **5a**: 5-Chlor-1-(2-chlorphenylmethyl)-1H-imidazol-4-carbonsäure-ethylester

Bei der Betrachtung der IR-Spektren dieser Verbindungsklasse liegen die für Ester typischen Carbonylvalenzschwingungen ( $1700\text{ cm}^{-1}$  bis  $1800\text{ cm}^{-1}$ )<sup>[56,57]</sup> bei  $1722\text{ cm}^{-1}$  (Substanz **5a**) und bei  $1699\text{ cm}^{-1}$  (Substanz **5b**). Neben den Carbonylvalenzschwingungen werden bei  $3061\text{ cm}^{-1}$  und bei  $3073\text{ cm}^{-1}$  die aromatischen C-H-Valenzschwingungen ( $\sim 3100\text{ cm}^{-1}$ )<sup>[58]</sup>, bei  $2978\text{ cm}^{-1}$  und bei  $2959\text{ cm}^{-1}$  die aliphatischen C-H-Valenzschwingungen ( $3000\text{ cm}^{-1}$  bis  $2840\text{ cm}^{-1}$ )<sup>[59]</sup> gesehen. Zwischen  $1520\text{ cm}^{-1}$  und  $1596\text{ cm}^{-1}$  werden die drei Banden der C=C-Valenzschwingungen ( $1600\text{ cm}^{-1}$  bis  $1500\text{ cm}^{-1}$ )<sup>[56]</sup> des aromatischen Systems registriert. Das Substitutionsmuster für den monosubstituierten Aromaten<sup>[57]</sup> wird an der CH-Deformationsschwingung bei  $768\text{ cm}^{-1}$  (Substanz **5a**) und bei  $754\text{ cm}^{-1}$  (Substanz **5b**) registriert.

## 2.4 5-(4-Chlorphenylsulfonylamino)-1H-imidazol-4-carbonsäure-ethylester

Aufgrund der Strukturähnlichkeit zu dem von *Schindler*<sup>[43]</sup> patentierten sGC-Aktivator **B** (vgl. Abb. 22 unten sowie Abb. 11 auf Seite 14) war die Darstellung von 5-(4-Chlorphenylsulfonylamino)-1H-imidazol-4-carbonsäure-ethylestern interessant, weil antithrombotische Effekte durch die Einführung der 4-Chlorphenylsulfonylgruppe an dem Aminorest in Position 5 des Imidazolgrundgerüsts erwartet wurden.

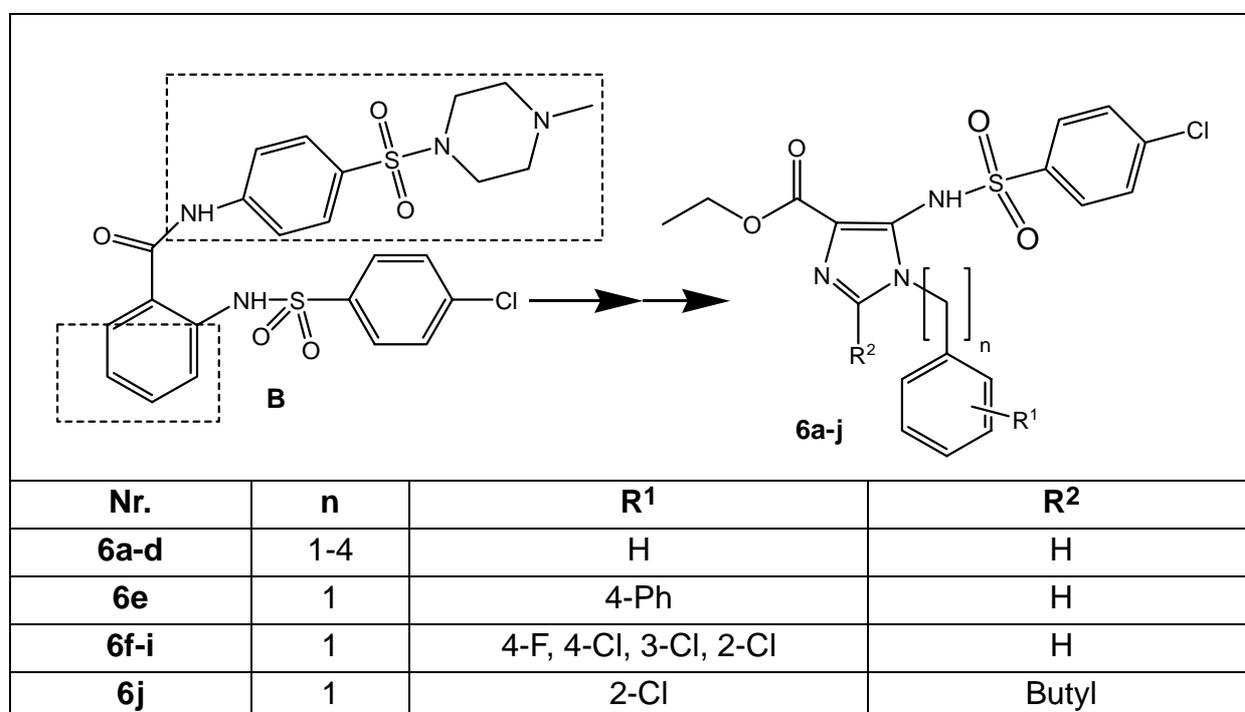


Abb. 22: Strukturverwandtschaft der 1-H-Imidazole **6a-j** mit der bekannten Verbindung **B**

### 2.4.1 Synthese der 5-(4-Chlorphenylsulfonylamino)-1H-imidazol-4-carbonsäure-ethylester

Da die Vorschrift der 4-Chlorbenzolsulfonierung von *Röver*<sup>[65]</sup> bei Raumtemperatur über Nacht in wasserfreiem Pyridin nicht zu den gewünschten Produkten führte, wurde die Methode nach der Vorschrift von *Huultquist*<sup>[63]</sup> (30 Minuten bei 120 °C in wasserfreiem Pyridin) und *Wamhoff*<sup>[64]</sup> (2 Stunden bei 100 °C in wasserfreiem Pyridin) modifiziert und weiter optimiert (6 Stunden bis 26 Stunden bei 120 °C in wasserfreiem Pyridin, siehe ausführliche Angaben im chemisch-

experimentellen Teil, Kapitel 4.2.4 auf Seite 170 f). Das wasserfreie Pyridin diene als Lösungsmittel und Säurefänger.

In Abbildung 23 wird die Synthese der 4-Chlorbenzolsulfonierung schematisch präsentiert.

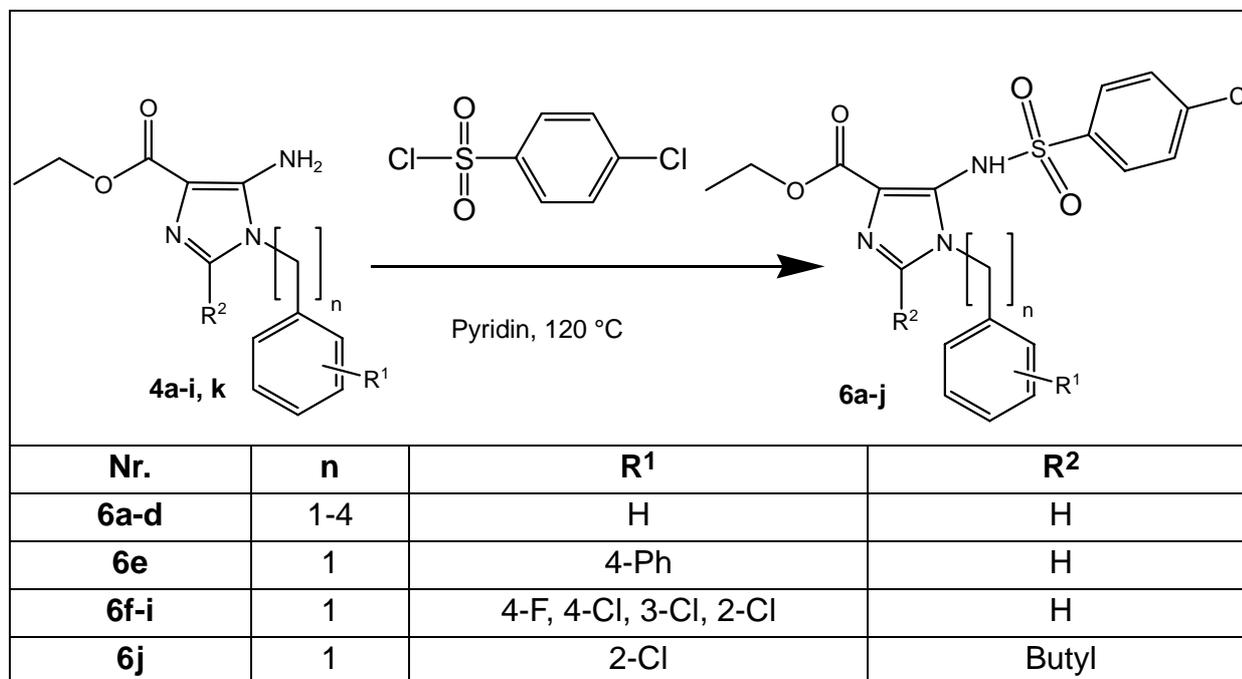


Abb. 23: Syntheschema der 5-(4-Chlorphenylsulfonylamino)-1H-imidazol-4-carbonsäure-ethylester (Typ 6)

## 2.4.2 Analytik der 5-(4-Chlorphenylsulfonylamino)-1H-imidazol-4-carbonsäure-ethylester

Die Substanzen **6a-j** sind in der Literatur nicht beschrieben. In Tabelle 6 auf Seite 33 werden die wichtigen analytischen Daten der Substanzklasse **6** zusammengefasst. Die ausführlichen spektroskopischen Daten befinden sich im chemisch-experimentellen Teil, Kapitel 4.2.4 auf Seite 170 ff.

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

Das Fehlen der NH<sub>2</sub>-Protonen der 5-Amino-1H-imidazole **4a-i** und **4k** ( $\delta = 5.99$  ppm bis 6.11 ppm) im <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum ist ein erster Hinweis auf die erfolgreich verlaufende Synthese der 5-(4-Chlorphenylsulfonylamino)-1-H-imidazol-4-carbonsäure-ethylester **6a-j**.

Weiterhin findet man die Protonen der Methylgruppe des Esters bei den neuen Substanzen **6a-j** zwischen  $\delta = 1.00$  ppm und  $\delta = 1.06$  ppm als Triplet mit einer Kopplungskonstante von  $J = 7.1$  Hz; die dazugehörigen Protonen der Methylengruppe als Quartett zwischen  $\delta = 3.69$  ppm und

$\delta = 3.78$  ppm mit einer Kopplungskonstante von  $J = 7.1$  Hz. Die Protonen dieser Methylengruppe weisen eine chemische Verschiebung um ca. 0.4 ppm bis 0.5 ppm ins höhere Feld auf. Die Methylenprotonen der Phenylmethylgruppe der Substanzen **6a** und **6e-j** treten als Singulett zwischen  $\delta = 5.27$  ppm und  $\delta = 5.34$  ppm auf. Diese Protonen sind um 0.2 ppm ins tiefere Feld verschoben als die gleichen Protonen der Edukte **4a-4i** und **4k**. Zwischen  $\delta = 7.18$  ppm und  $\delta = 7.91$  ppm wird das Proton an Position 2 des Imidazolringes von den Substanzen **6a-i** als Singulett gefunden. Auch dieses Proton ist um ungefähr 0.6 ppm ins tiefere Feld verschoben als das gleiche Proton der entsprechenden Ausgangsverbindung der Substanzklasse **4**. Diese hohe Tieffeldverschiebung läßt sich mit dem starken (-)-M-Effekt der 4-Chlorphenylsulfonylgruppe an dem Aminorest in Position 5 des Imidazolgrundgerüsts erklären.

Tab. 6: Charakteristische IR-,  $^1\text{H-NMR}$ - und massenspektroskopische Daten der Substanzklasse **6**

Nr.	IR (KBr) $\nu$ [ $\text{cm}^{-1}$ ]			$^1\text{H-NMR}$ ([D6] DMSO) $\delta$ [ppm]		MS [m/z (%)]
	C=O	Sulfonamid		O-CH <sub>2</sub>	2,6-Suph-H	M <sup>+</sup>
<b>6a</b>	1722	1380	1168	3.69	7.62	419 (8)
<b>6b</b>	1709	1380	1166	3.74	7.64	433 (3)
<b>6c</b>	1707	1366	1168	3.75	7.62	447 (4)
<b>6d</b>	1714	1344	1167	3.74	7.52	461 (10)
<b>6e</b>	1711	1344	1169	3.70	7.65	495 (8)
<b>6f</b>	1655	1358	1158	3.69	7.61	437 (7)
<b>6g</b>	1717	1344	1169	3.69	7.62	453 (8)
<b>6h</b>	1712	1379	1167	3.70	7.62	453 (18)
<b>6i</b>	1717	1381	1167	3.75	7.59	453 (14)
<b>6j</b>	1715	1381	1169	3.78	7.58	509 (8)

Ein Ausschnitt des Protonenresonanzspektrums der Substanz **6g** in Abbildung 24 auf Seite 34 zeigt exemplarisch den aromatischen Bereich für die Substanzklasse **6** und soll im Folgenden diskutiert werden.

Für die aromatischen Protonen 2-H/6-H und 3-H/5-H der 4-Chlorphenylmethylgruppe ergibt sich ein AA'XX'-Spinsystem, das sich als „Quasi-Dublett“ bei  $\delta = 7.20$  ppm für 2-H/6-H und bei  $\delta = 7.43$  ppm für 3-H/5-H mit einer Kopplungskonstanten von  $J = 8.4$  Hz darstellt. Die aromatischen Protonen 3'-H/5'-H und 2'-H/6'-H der 4-Chlorphenylsulfonylgruppe zeigen ein AA'BB'-Spinsystem, das sich als „Quasi-Dublett“ bei  $\delta = 7.57$  ppm für 3'-H/5'-H und bei  $\delta = 7.62$  ppm für

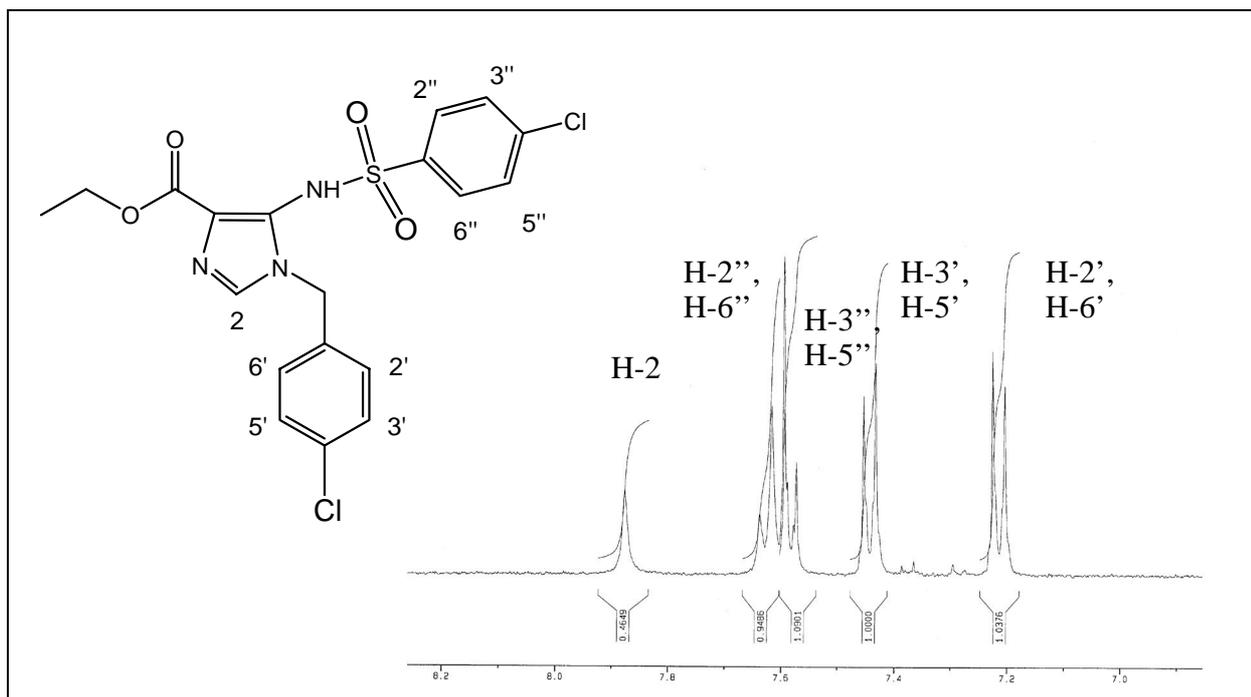


Abb. 24: Ausschnitt des  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrums in  $[\text{D}_6]$  DMSO der Substanz **6g**

$2'$ - $\text{H}/6'$ - $\text{H}$  mit einer Kopplungskonstante von  $J = 8.4$  Hz präsentiert. Das Singulett bei  $\delta = 7.88$  ppm ist dem Proton an Position 2 des Imidazolgrundgerüsts zuzuordnen.

### Massenspektrometrie

Bei den Verbindungen **6a-j** wird der Molekülpeak in relativen Intensitäten zwischen 3 % und 18 % detektiert (vgl. Tabelle 6 auf Seite 33). Am Beispiel der Verbindung **6a** werden die charakteristischen Fragmente erläutert. Die Abbildung 25 auf Seite 35 zeigt den möglichen Fragmentierungsverlauf dieser Substanz.

Der Molekülpeak (Fragment **A**)  $m/z = 419$  wird in diesem EI-Massenspektrum mit einer relativen Intensität von 8 % gemessen. Durch die Tropyliumspaltung entsteht das mesomeriestabilisierte Tropyliumkation **B**  $[\text{C}_7\text{H}_7^+]$   $m/z = 91$  (100 %) als Basispeak. Dieses Kation ist sehr stabil und wird bei allen Strukturen von **6** außer der Struktur **6b** (7 %) mit hohen relativen Intensitäten von 84 % bis 100 % gemessen. Die Substanz **6b** bildet in dieser Strukturklasse eine Ausnahme, weil eher das vom Styrol abgeleitete ionisierte, mesomeriestabilisierte Kation  $[\text{C}_8\text{H}_9^+]$   $m/z = 105$ <sup>[73]</sup> und das Radikalkation  $[\text{C}_8\text{H}_8^{+\bullet}]$   $m/z = 104$ <sup>[73]</sup> mit den relativen Intensitäten von 56 % und 18 % entstehen. Dies ist ausführlich an dem EI-Massenspektrum des Eduktes **4b** im Kapitel "Analytik der 5-Amino-1H-imidazol-4-carbonsäure-ethylester" auf Seite 18 ff diskutiert worden.

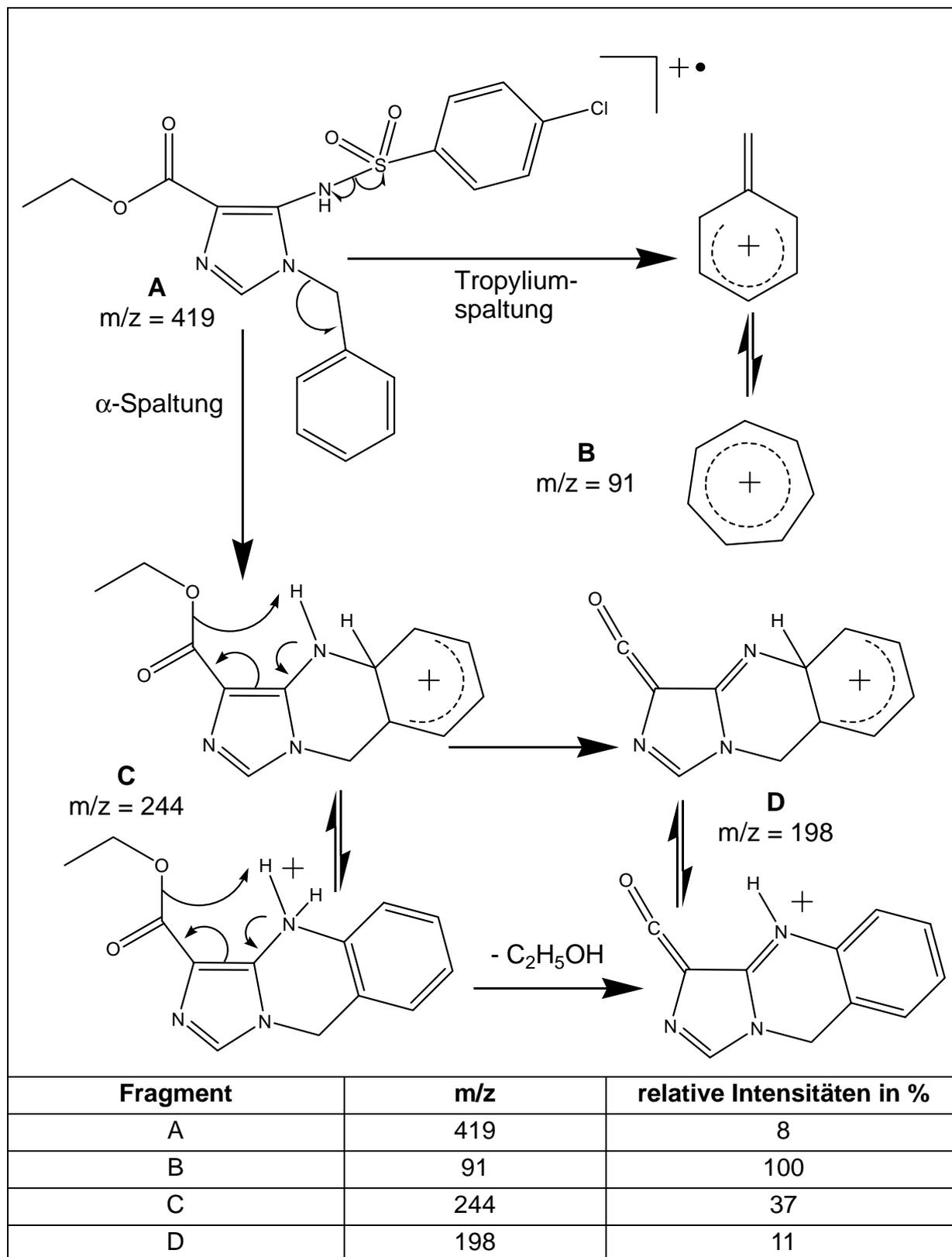


Abb. 25: Möglicher Fragmentierungsverlauf der Substanz 6a

Aus dem Fragment **A** wird durch  $\alpha$ -Spaltung<sup>[72]</sup> das stabile Fragment **C** [ $C_{13}H_{14}N_3O_2^+$ ]  $m/z = 244$  mit einer relativen Intensität von 37 % gebildet. Durch die anschließende Elimination von Ethanol entsteht das Fragment **D** [ $C_{11}H_8N_3O^+$ ]  $m/z = 198$  (11 %). Die experimentell ermittelten Daten der Fragmente **B-D** der Substanzen **6a-j** sind in Tabelle 7 zusammengestellt.

Tab. 7: Charakteristische Fragmente der Strukturen **6a-j**

Charakteristische Fragmente [m/z [%]]						
				Tropylium- spaltung	$\alpha$ - Spaltung	Elimination von Ethanol
Nr.	n	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	B	C	D
<b>6a</b>	1	H	H	91 (100)	244 (37)	198 (11)
<b>6b</b>	2	H	H	91 (7)	258 (6)	212 (100)
<b>6c</b>	3	H	H	91 (100)	272 (<1)	226 (4)
<b>6d</b>	4	H	H	91 (84)	286 (36)	240 (100)
<b>6e</b>	1	4-Ph	H	167 (100)	320 (11)	274 (3)
<b>6f</b>	1	4-F	H	109 (100)	262 (36)	216 (7)
<b>6g</b>	1	4-Cl	H	125 (100)	278 (40)	232 (8)
<b>6h</b>	1	3-Cl	H	125 (100)	278 (76)	232 (38)
<b>6i</b>	1	2-Cl	H	125 (100)	278 (70)	232 (20)
<b>6j</b>	1	2-Cl	Butyl	125 (100)	334 (88)	288 (12)

## IR-Spektroskopie

Tabelle 6 auf Seite 33 präsentiert die wichtigen IR-Daten der Substanzklasse **6**. Sie zeigt die für Ester typischen Carbonylvalenzschwingungen und die zwei prägnanten Valenzschwingungen der Sulfonamide.

Bei der Betrachtung der IR-Spektren liegen die für Ester typischen Carbonylvalenzschwingungen ( $1700\text{ cm}^{-1}$  bis  $1800\text{ cm}^{-1}$ )<sup>[56,57]</sup> zwischen  $1707\text{ cm}^{-1}$  (Substanz **6c**) und  $1717\text{ cm}^{-1}$  (Substanz **6i**). Neben den Carbonylvalenzschwingungen werden zwischen  $3027\text{ cm}^{-1}$  und  $3093\text{ cm}^{-1}$  die aromatischen C-H-Valenzschwingungen ( $\sim 3100\text{ cm}^{-1}$ )<sup>[58]</sup>, zwischen  $2935\text{ cm}^{-1}$  und  $2980\text{ cm}^{-1}$  die aliphatischen C-H-Valenzschwingungen ( $3000\text{ cm}^{-1}$  bis  $2840\text{ cm}^{-1}$ )<sup>[59]</sup> identifiziert. Zwischen  $1503\text{ cm}^{-1}$  und  $1596\text{ cm}^{-1}$  werden die Banden der C=C-Valenzschwingungen des aromatischen Systems ( $1600\text{ cm}^{-1}$  bis  $1500\text{ cm}^{-1}$ )<sup>[56]</sup> registriert. Im Fingerprint-Bereich werden für alle Strukturen **6a-j** die zwei charakteristischen Banden für Sulfonamide ( $\nu_1 = 1365\text{ cm}^{-1}$  bis  $1315\text{ cm}^{-1}$  und  $\nu_2 = 1180\text{ cm}^{-1}$  bis  $1150\text{ cm}^{-1}$ )<sup>[60]</sup> bei  $\nu_1 = 1344\text{ cm}^{-1}$  bis  $1381\text{ cm}^{-1}$  und bei  $\nu_2 = 1158\text{ cm}^{-1}$  bis  $1169\text{ cm}^{-1}$  gefunden.

Abbildung 26 zeigt exemplarisch für diese Verbindungsklasse das IR-Spektrum der Substanz **6b**.

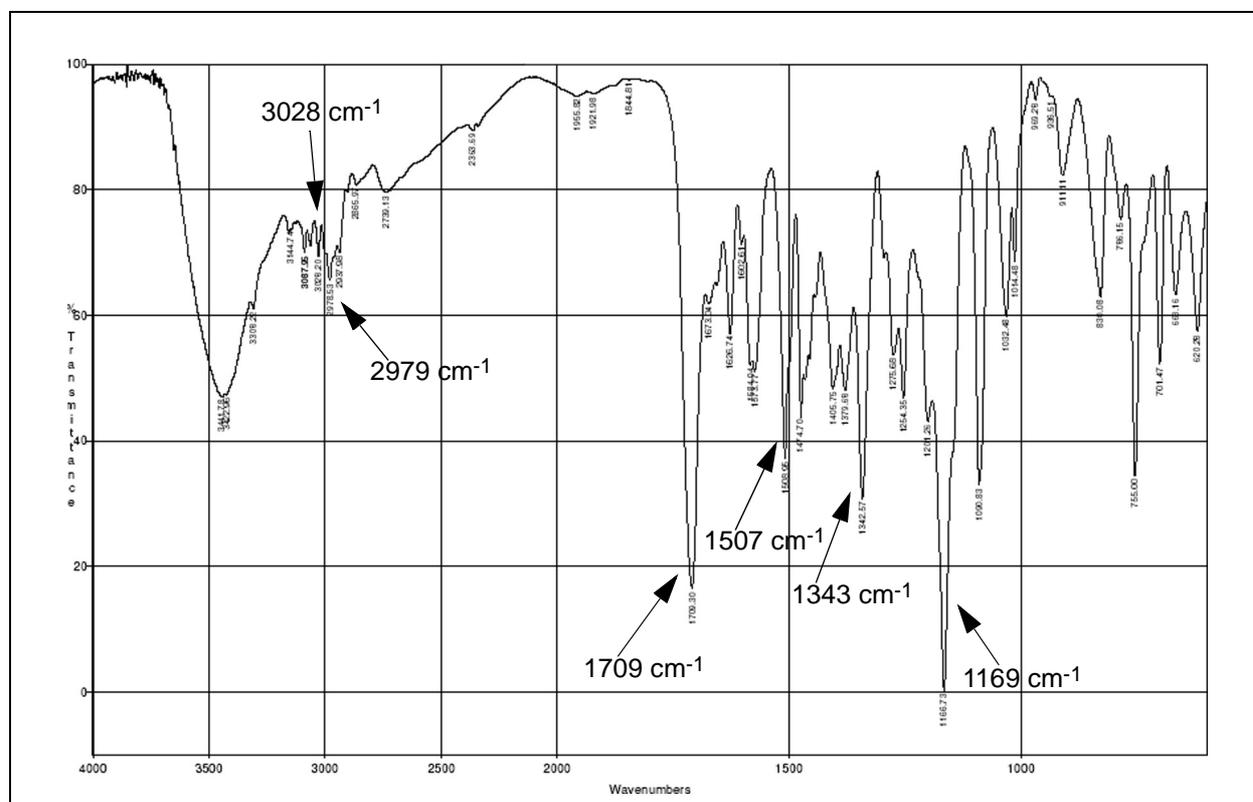


Abb. 26: IR-Spektrum von **6b**: 5-(4-Chlorphenylsulfonylamino)-(2-phenylethyl)-1H-imidazol-4-carbonsäure-ethylester

## 2.5 5-[Bis-(4-chlorphenylsulfonyl)-amino]-1H-imidazol-4-carbonsäure-ethylester

Die Synthese der 5-[Bis-(4-chlorphenylsulfonyl)-amino]-1H-imidazol-4-carbonsäure-ethylester war wegen der von *Buckle*<sup>[74]</sup> entwickelten PDE-5-Inhibitoren, die an der exocyclischen Aminogruppe doppelt sulfoniert sind, von Interesse. Es sollte untersucht werden, inwieweit die Einführung einer weiteren 4-Chlorphenylsulfonylgruppe an der exocyclischen Aminofunktion des Imidazolgrundgerüsts die Hemmung der Thrombozytenaggregation beeinflusst.

### 2.5.1 Synthese der 5-[Bis-(4-chlorphenylsulfonyl)-amino]-1H-imidazol-4-carbonsäure-ethylester

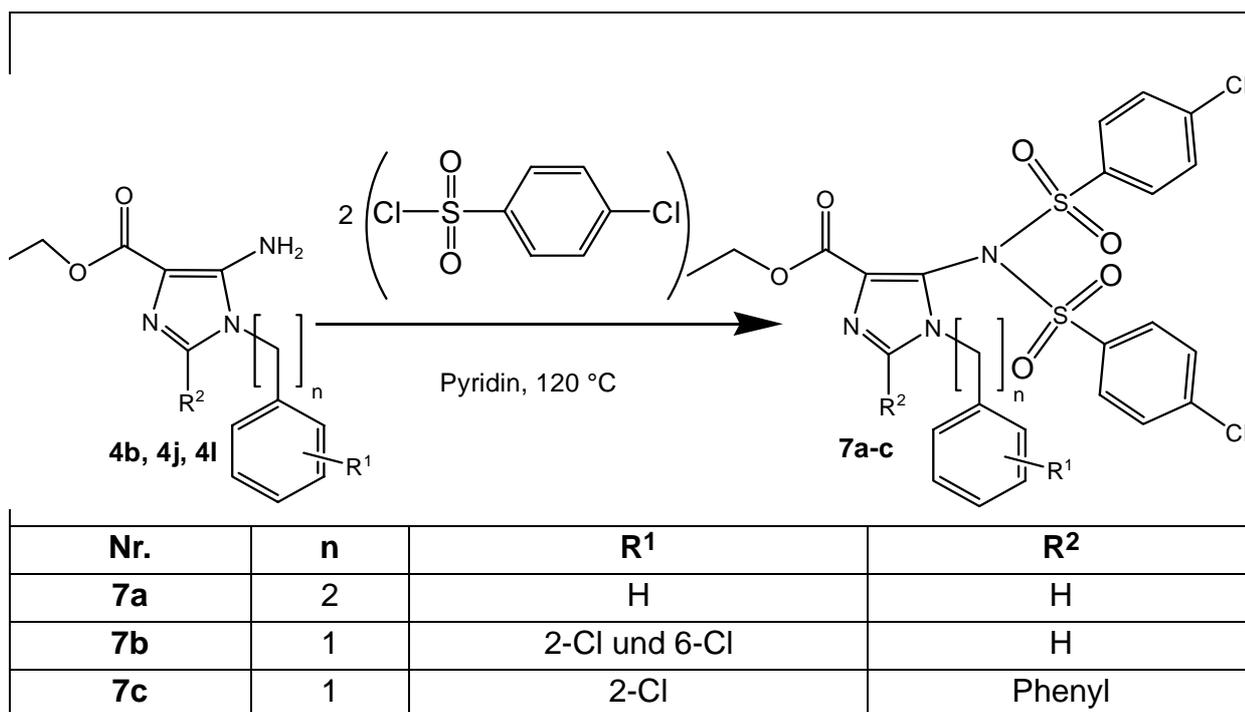


Abb. 27: Syntheschema der 5-[Bis-(4-chlorphenylsulfonyl)-amino]-1H-imidazol-4-carbonsäure-ethylester (Typ 7)

Die Synthese der 5-[Bis-(4-chlorphenylsulfonyl)-amino]-1H-imidazol-4-carbonsäure-ethylester **7a-c** wurde nach der optimierten Methode (vgl. Seite 31, Kapitel 2.4.1, siehe ausführliche Angaben im chemisch-experimentellen Teil, Kapitel 4.2.5 auf Seite 176) durchgeführt.

Dabei wurden 30 mmol Edukt **4b**, **4j** bzw. **4l** (5-Amino-1H-imidazole) in 100 mL frisch destilliertem, getrocknetem Pyridin suspendiert und mit der doppelten Menge (60 mmol) 4-Chlorbenzol-

sulfonsäurechlorid bei 120 °C 6 bis 26 Stunden unter Rühren umgesetzt. Das wasserfreie Pyridin diente als Lösungsmittel und Säurefänger. In Abbildung 27 auf Seite 38 wird die Synthese der doppelten 4-Chlorbenzolsulfonierung schematisch gezeigt.

### 2.5.2 Analytik der 5-[Bis-(4-chlorphenylsulfonyl)-amino]-1H-imidazol-4-carbonsäure-ethylester

Die Substanzen **7a-c** sind in der Literatur nicht beschrieben. Tabelle 8 zeigt die für diese Substanzklasse charakteristischen analytischen Daten.

Tab. 8: Wichtige IR-, <sup>1</sup>H-NMR- und massenspektroskopische Daten der Substanzklasse 7

Nr.	IR (KBr) ν [cm <sup>-1</sup> ]			<sup>1</sup> H-NMR ([D <sub>6</sub> ] DMSO) δ [ppm]		MS [m/z (%)]
	C=O	Sulfonamid		O-CH <sub>2</sub>	2,6-Suph-H	M <sup>+</sup>
<b>7a</b>	1655	1359	1191	3.74	7.90	608(26)*
<b>7b</b>	1721	1370	1171	3.72	7.96	661 (5)
<b>7c</b>	1727	1373	1171	3.78	7.88	703 (1)

\*[M<sup>+</sup>+H]

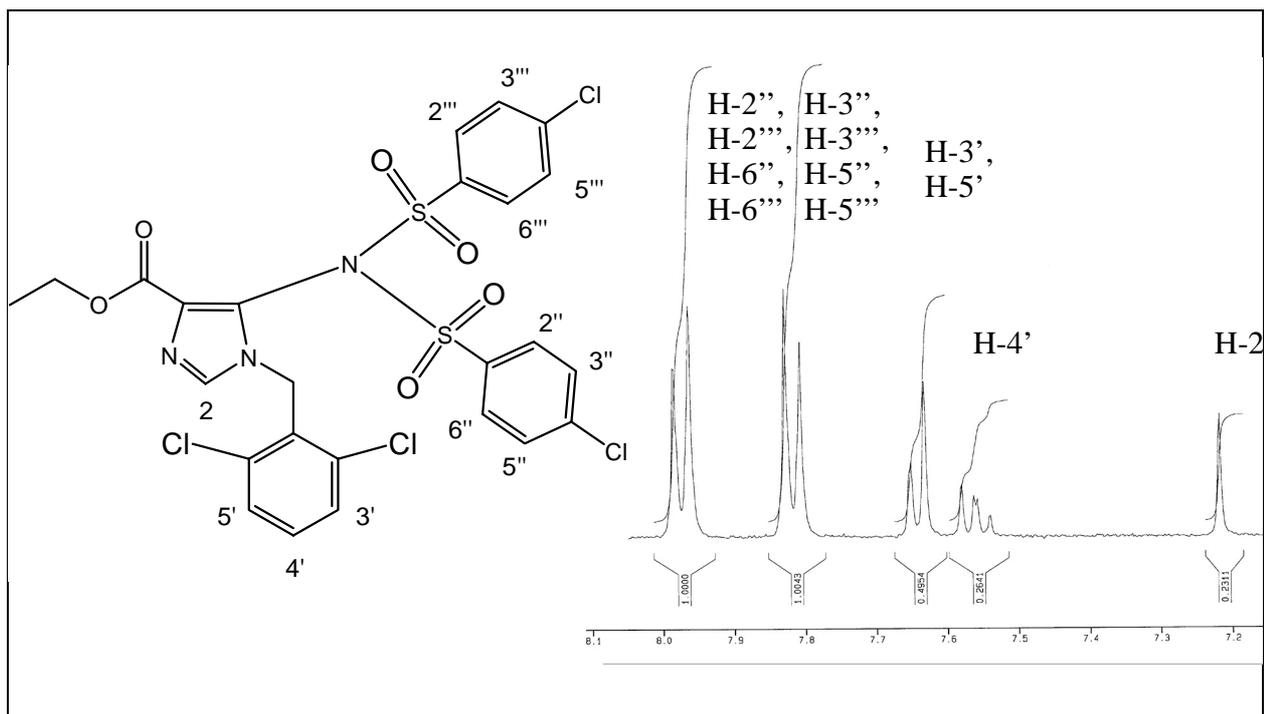
#### <sup>1</sup>H-NMR-Spektroskopie

Das Fehlen der NH<sub>2</sub>-Protonen der 5-Amino-1H-imidazole **4b**, **4j** und **4l** (δ = 6.00-6.28 ppm) im <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum ist ein erster Hinweis auf die erfolgreich verlaufene Synthese der 5-[Bis-(4-chlorphenylsulfonyl)-amino]-1-H-imidazol-4-carbonsäure-ethylester **7a-c**.

Weiterhin findet man die Protonen der Methylgruppe des Esters bei den neuen Substanzen **7a-c** zwischen δ = 0.97 ppm und δ = 1.04 ppm als Triplett mit einer Kopplungskonstante von *J* = 7.1 Hz; die dazugehörigen Protonen der Methylengruppe als Quartett zwischen δ = 3.72 ppm und δ = 3.78 ppm mit einer Kopplungskonstante von *J* = 7.0 Hz bis 7.1 Hz. Die Protonen dieser Methylengruppe weisen eine chemische Verschiebung um ca. 0.4 ppm ins hohe Feld auf. Die Methylenprotonen der Phenylmethylgruppe der Substanzen **7b-c** treten als Singulett zwischen δ = 5.07 ppm und δ = 5.09 ppm auf. Diese Protonen sind um ca. 0.1 ppm ins hohe Feld verschoben als die gleichen Protonen der Edukte **4j** und **4m**. Zwischen δ = 7.22 ppm und δ = 8.20 ppm wird das Proton an Position 2 des Imidazolringes von den Substanzen **7a-b** als Singulett gefunden. Auch dieses Proton ist bei der Substanz **7a** um 1.3 ppm gegenüber dem gleichen Proton der Ausgangsverbindung **4b** und bei der Substanz **7b** um 0.7 ppm gegenüber dem gleichen Proton der

Ausgangsverbindung **4j** ins tiefere Feld verschoben. Diese hohe Tieffeldverschiebung lässt sich mit den starken (-)-M-Effekten der beiden 4-Chlorphenylsulfonylgruppen an dem Aminorest in Position 5 des Imidazolgrundgerüsts erklären.

Ein Ausschnitt des Protonenresonanzspektrums der Struktur **7b** in Abb. 28 zeigt exemplarisch den aromatischen Bereich für die Substanzklasse **7** und soll im Folgenden diskutiert werden.



**Abb. 28:** Ausschnitt aus dem  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum der Substanz **7b** in  $[\text{D}_6]$  DMSO

Für die aromatischen Protonen  $3''\text{-H}/5''\text{-H}$ ,  $3'''\text{-H}/5'''\text{-H}$ ,  $2''\text{-H}/6''\text{-H}$  und  $2'''\text{-H}/6'''\text{-H}$  der beiden 4-Chlorphenylsulfonylgruppen ergibt sich ein  $\text{AA}'\text{XX}'$ -Spinsystem, das sich als „Quasidublett“ bei  $\delta = 7.63$  ppm ( $J = 7.6$  Hz) für  $3''\text{-H}/5''\text{-H}$ ,  $3'''\text{-H}/5'''\text{-H}$  und bei  $\delta = 7.96$  ppm für  $2''\text{-H}/6''\text{-H}$ ,  $2'''\text{-H}/6'''\text{-H}$  mit einer Kopplungskonstante von  $J = 8.5$  Hz darstellt.

Die drei Protonen  $3'\text{-H}$  bis  $5'\text{-H}$  der 2,6 Dichlorphenylgruppe bilden annähernd ein  $\text{AA}'\text{X}$ -Spinsystem<sup>[75]</sup>, wobei bei  $\delta = 7.63$  ppm mit einer Kopplungskonstante von  $J = 7.6$  Hz die aromatischen Protonen  $3'\text{-H}$  und  $5'\text{-H}$  als Quasidublett registriert werden. Das Proton  $4'\text{-H}$  wird als Pseudotriplett bei  $\delta = 7.56$  ppm detektiert. Das Singulett bei  $\delta = 7.22$  ppm ist dem Proton an Position 2 des Imidazolgrundgerüsts zuzuordnen.

### Massenspektrometrie

Unter Verwendung der EI-Ionisation wird bei der Verbindung **7c** als Basispeak das energetisch günstige chloresubstituierte Tropyliumion  $[\text{C}_7\text{H}_6\text{Cl}^+]$   $m/z = 125$  (100 %) gefunden. Bei der Verbindung **7b** wird als Basispeak das bei der Tropyliumspaltung energetisch günstige Fragment  $[\text{C}_7\text{H}_5\text{Cl}_2^+]$   $m/z = 159$  (100 %) registriert. Der Molekülpeak wird bei den Substanzen **7b-c** mit einer geringen relativen Intensität von 1 % bis 5 % erfaßt.

Bei der Verbindung **7a** wird das Quasimolekül  $[\text{M}^{\bullet+} + \text{H}]$   $m/z = 608$  mit der schonenderen Ionisierungsmethode **FAB** (**F**ast **A**tom **B**ombardement) mit höherer relativer Intensität von 26 % registriert. Bei der FAB-Methode wird die Ionisierung durch Beschuß der in einer Matrix mit niedrigem Dampfdruck (z.B. DMSO oder Glycerin) eingebettete Untersuchungssubstanz mit schnellen neutralen Edelgasatomen (Ar, Xe) erreicht<sup>[76]</sup>.

### IR-Spektroskopie

In Tabelle 8 auf Seite 39 sind die wichtigen IR-Daten für die Substanzklasse **7** aufgeführt. Sie zeigt die für Ester typischen Carbonylvalenzschwingungen und die zwei Valenzschwingungen der Sulfonamide.

Bei der Betrachtung der IR-Spektren liegen die für Ester typischen Carbonylvalenzschwingungen ( $1700\text{ cm}^{-1}$  bis  $1800\text{ cm}^{-1}$ )<sup>[56,57]</sup> zwischen  $1655\text{ cm}^{-1}$  (Substanz **7a**) und  $1727\text{ cm}^{-1}$  (Substanz **7c**). Neben den Carbonylvalenzschwingungen können zwischen  $3030\text{ cm}^{-1}$  und  $3094\text{ cm}^{-1}$  die aromatischen C-H-Valenzschwingungen ( $\sim 3100\text{ cm}^{-1}$ )<sup>[58]</sup>, zwischen  $2902\text{ cm}^{-1}$  und  $2987\text{ cm}^{-1}$  die aliphatischen C-H-Valenzschwingungen ( $3000\text{ cm}^{-1}$  bis  $2840\text{ cm}^{-1}$ )<sup>[59]</sup> gesehen werden. Im Fingerprint-Bereich werden für alle Strukturen **7a-c** die zwei charakteristischen Banden für Sulfonamide ( $\nu_1 = 1365\text{ cm}^{-1}$  bis  $1315\text{ cm}^{-1}$  und  $\nu_2 = 1180\text{ cm}^{-1}$  bis  $1150\text{ cm}^{-1}$ )<sup>[60]</sup> bei  $\nu_1 = 1359\text{ cm}^{-1}$  bis  $1373\text{ cm}^{-1}$  und bei  $\nu_2 = 1171\text{ cm}^{-1}$  bis  $1191\text{ cm}^{-1}$  gefunden.

## 2.6 Dinatrium-5-(4-chlorphenylsulfonylamino)-1H-imidazol-4-carboxylate

Es sollte überprüft werden, ob der Ersatz der Esterfunktion der 5-(4-Chlorphenylsulfonylamino)-1H-imidazol-4-carbonsäure-ethylester durch die polare Carboxylatstruktur antiaggregatorische Eigenschaften bewirkt. Deswegen wurden exemplarisch zwei Derivate der Verbindungsklasse des Dinatrium-5-(4-chlorphenylsulfonylamino)-1H-imidazol-4-carboxylates (vgl. Abb. 29 unten) hergestellt.

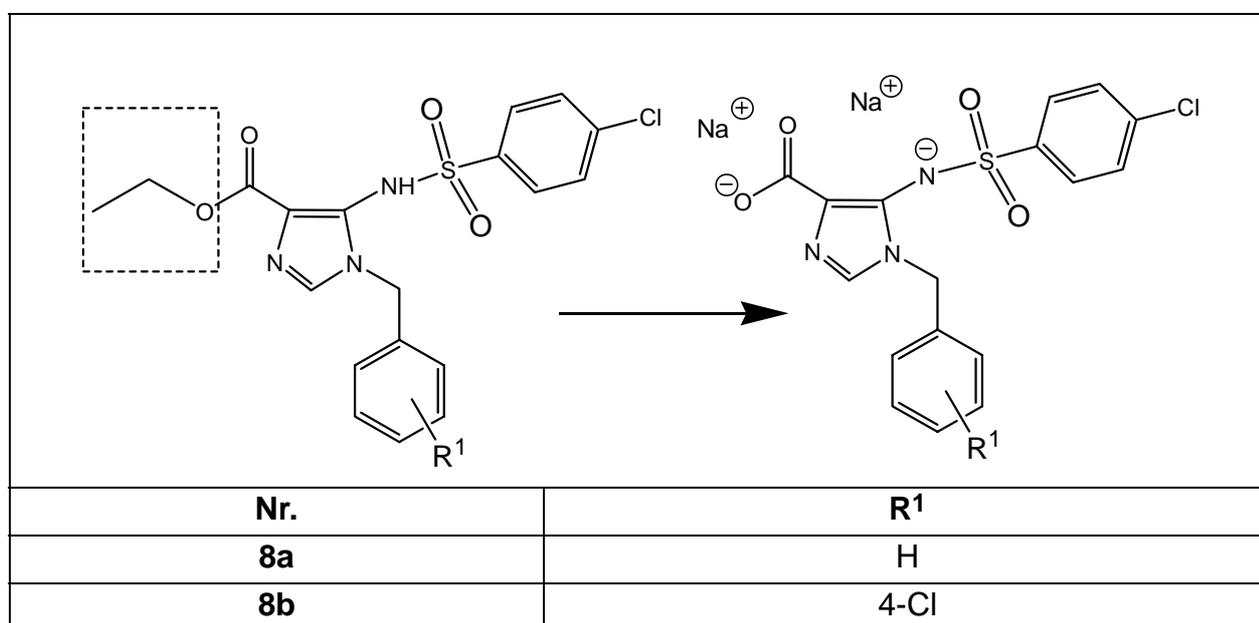


Abb. 29: Ersatz der Esterpartialstruktur durch eine polare Carboxylatstruktur

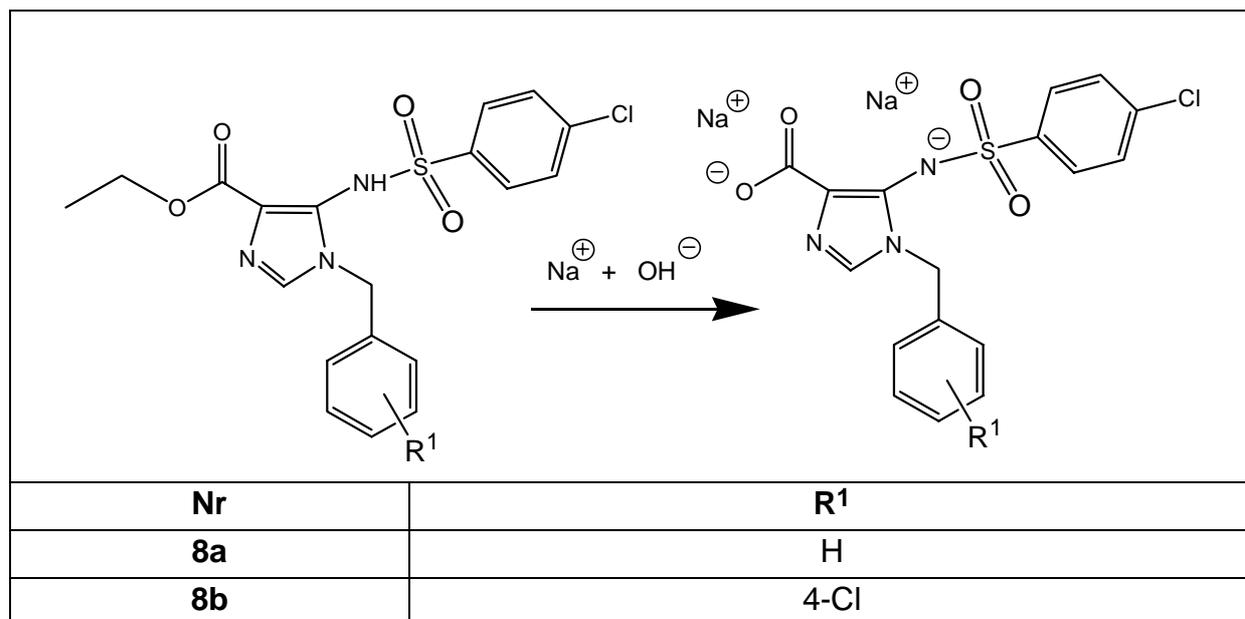
### 2.6.1 Synthese der Dinatrium-5-(4-chlorphenylsulfonylamino)-1H-imidazol-4-carboxylate

Zur Darstellung der Dinatrium-5-(4-chlorphenylsulfonylamino)-1H-imidazol-4-carboxylate **8a-b** wurde die Arbeitsvorschrift von Jones<sup>[66]</sup> und Buchmann<sup>[44]</sup> modifiziert, um die gewünschten Produkte durch Verseifung der Ester **6a** bzw. **6g** zu erhalten.

Dabei wurden in 100 mL Natronlauge (3 mol/L) 10 mmol Edukt **6a** bzw. **6g** suspendiert. Die Reaktionstemperatur von 100 °C wurde 20 Stunden bis 24 Stunden gehalten (siehe ausführliche Angaben im chemisch-experimentellen Teil, Kapitel 4.2.6 auf Seite 178). Danach wurde das Reaktionsgemisch auf 0 °C abgekühlt. Die jeweiligen Produkte **8a** bzw. **8b** wurden abgesaugt,

dreimal mit wenig Eiswasser gewaschen und gegebenenfalls in Wasser umkristallisiert. Die korrespondierenden Säuren wurden nicht hergestellt, weil die in der Literatur von Jones<sup>[66]</sup> und Dang<sup>[77]</sup> beschriebene Decarboxylierung unter milden Bedingungen vermieden werden sollte.

In Abb. 30 wird das Syntheschema der Verseifung gezeigt.



**Abb. 30:** schematische Darstellung der Verseifungsreaktion:  
Synthese der Dinatrium-5-(4-chlorphenylsulfonylamino)-1H-imidazol-4-carboxylate **8a-b**

## 2.6.2 Analytik der Dinatrium-5-(4-chlorphenylsulfonylamino)-1H-imidazol-4-carboxylate

Die Substanzen der Verbindungsklasse **8** sind neue Verbindungen. Tabelle 9 zeigt die wichtigen spektroskopischen Daten. Im Folgenden werden sie diskutiert.

**Tab. 9:** Charakteristische IR- und <sup>1</sup>H-NMR-Daten der Substanzen **8a-b**

Nr.	IR (KBr)				<sup>1</sup> H-NMR ([D <sub>6</sub> ] DMSO)	
	ν [cm <sup>-1</sup> ]				δ [ppm]	
	C=O (as)	C=O (s)	Sulfonamid		CH <sub>2</sub> -Ph	2,6-Suph-H
<b>8a</b>	1570	1437	1356	1191	4.88	7.75
<b>8b</b>	1572	1437	1353	1191	5.69*	7.80*

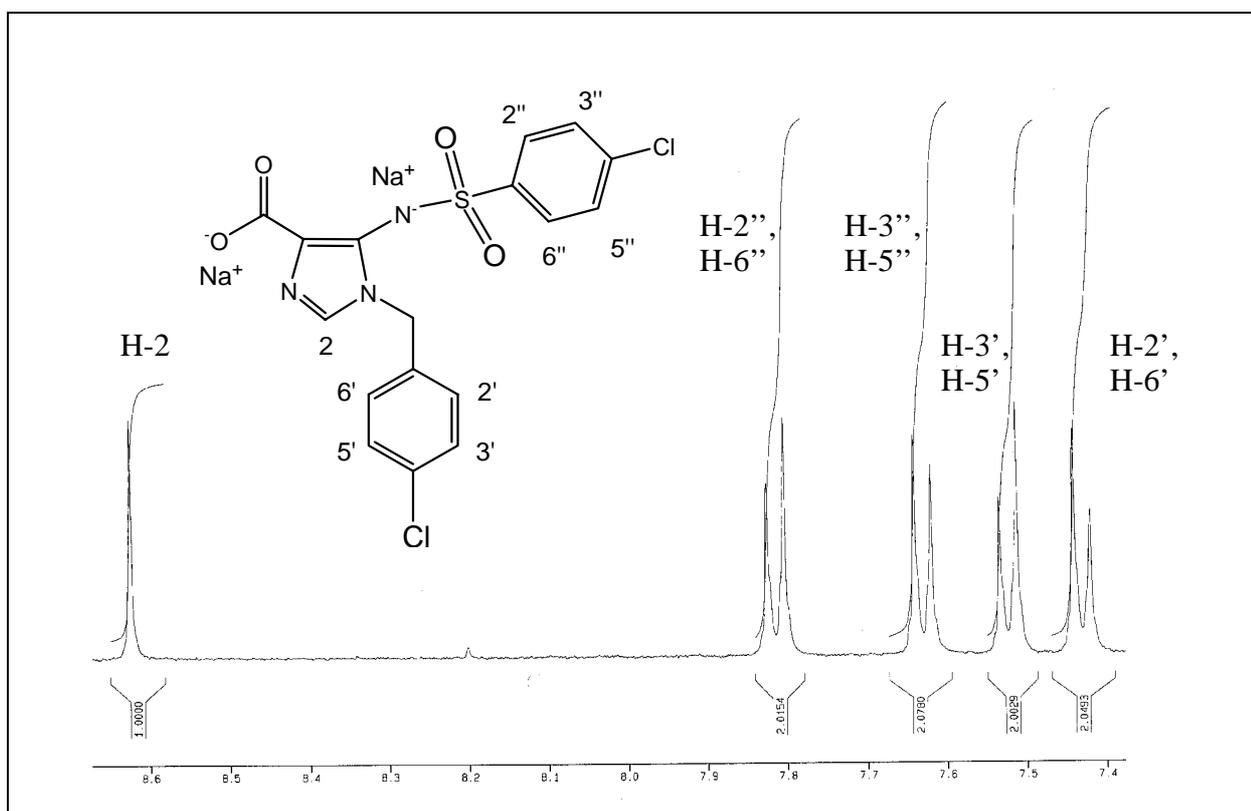
\*<sup>1</sup>H-NMR in CF<sub>3</sub>COOD

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

Das Fehlen der drei Protonen der Methylgruppe und der zwei Protonen der Methylengruppe der Ester **6a** und **6g** ist ein erster Hinweis auf die erfolgreich verlaufene Synthese der Dinatrium-5-(4-chlorphenylsulfonylamino)-1H-imidazol-4-carboxylate **8a-b**.

Weiterhin treten die Methylenprotonen der Phenylmethylgruppe der Substanzen **8a** und **8b** als Singulett bei  $\delta = 4.88$  ppm bzw.  $\delta = 5.69$  ppm auf. Diese Protonen weisen eine chemische Verschiebung um 0.4 ppm ins hohe Feld als die gleichen Protonen der Ausgangsverbindungen **6a** und **6g** auf.

Der aromatische Bereich von  $\delta = 7.40$  ppm bis  $\delta = 8.70$  ppm wird am Beispiel der Struktur **8b** in Abb. 31 gezeigt und im Folgenden näher erläutert.



**Abb. 31:** Ausschnitt des <sup>1</sup>H-NMR-Spektrums in CF<sub>3</sub>COOD der Substanz **8b**

Die aromatischen Protonen 2''-H/6''-H und 3''-H/5''-H der 4-Chlorphenylsulfonylgruppe bilden ein AA'XX'-Spinsystem, das sich als „Quasidublett“ bei  $\delta = 7.80$  ppm für 2''-H/6''-H und bei  $\delta = 7.62$  ppm für 3''-H/5''-H mit einer Kopplungskonstante von  $J = 8.6$  Hz bis 8.7 Hz darstellt. Dagegen bilden die Protonen 2'-H/6'-H und 3'-H/5'-H der 4-Chlorphenylgruppe ein AA'BB'-

Spinsystem, das sich als „Quasidublett“ bei  $\delta = 7.42$  ppm für 2'-H/6'-H und bei  $\delta = 7.51$  ppm für 3'-H/5'-H mit einer Kopplungskonstante von  $J = 8.4$  Hz präsentiert. Das Proton an Position 2 des Imidazolgrundgerüsts ist dem Singulett bei  $\delta = 8.63$  ppm zuzuordnen.

### Massenspektrometrie

Unter Verwendung der EI-Ionisation wird bei der Verbindung **8a** als Basispeak das energetisch günstige Tropyliumion  $[C_7H_7^+]$   $m/z = 91$  (100 %) gefunden. Der Molekülpeak konnte bei beiden Substanzen unter Verwendung der EI-Ionisation nur schwach bzw. gar nicht registriert werden. Die Verbindung **8b** wurde mit der schonenderen Ionisierungsmethode FAB vermessen und das Quasimolekül  $[M^{+\bullet} + H]$   $m/z = 470$  mit einer relativen Intensität von 44 % gefunden.

### IR-Spektroskopie

In Tabelle 9 auf Seite 43 sind die struktursichernden Daten für die Substanzklasse **8** aufgeführt. Bei der Betrachtung der IR-Spektren liegen die für Carboxylationen typischen antisymmetrischen Carbonylvalenzschwingungen ( $1550\text{ cm}^{-1}$  bis  $1610\text{ cm}^{-1}$ )<sup>[56]</sup> zwischen  $1570\text{ cm}^{-1}$  (Substanz **8a**) und  $1572\text{ cm}^{-1}$  (Substanz **8b**), die symmetrischen Carbonylvalenzschwingungen ( $1300\text{ cm}^{-1}$  bis  $1420\text{ cm}^{-1}$ )<sup>[56]</sup> bei  $1437\text{ cm}^{-1}$  (**8a** und **8b**).

Neben den C=O-Valenzschwingungen werden zwischen  $3031\text{ cm}^{-1}$  und  $3044\text{ cm}^{-1}$  die aromatischen C-H-Valenzschwingungen ( $\sim 3100\text{ cm}^{-1}$ )<sup>[58]</sup>, zwischen  $2930\text{ cm}^{-1}$  und  $2936\text{ cm}^{-1}$  die aliphatischen C-H-Valenzschwingungen ( $3000\text{ cm}^{-1}$  bis  $2840\text{ cm}^{-1}$ )<sup>[59]</sup> gesehen. Im Fingerprint-Bereich werden für beide Verbindungen **8a** und **8b** die zwei charakteristischen Banden für Sulfonamide ( $\nu_1 = 1365\text{ cm}^{-1}$  bis  $1315\text{ cm}^{-1}$  und  $\nu_2 = 1180\text{ cm}^{-1}$  bis  $1150\text{ cm}^{-1}$ )<sup>[60]</sup> bei  $\nu_1 = 1353\text{ cm}^{-1}$  bis  $1356\text{ cm}^{-1}$  und bei  $\nu_2 = 1191\text{ cm}^{-1}$  gefunden.

## 2.7 1H-Imidazol-4-carboxamide (Typ 12-20)

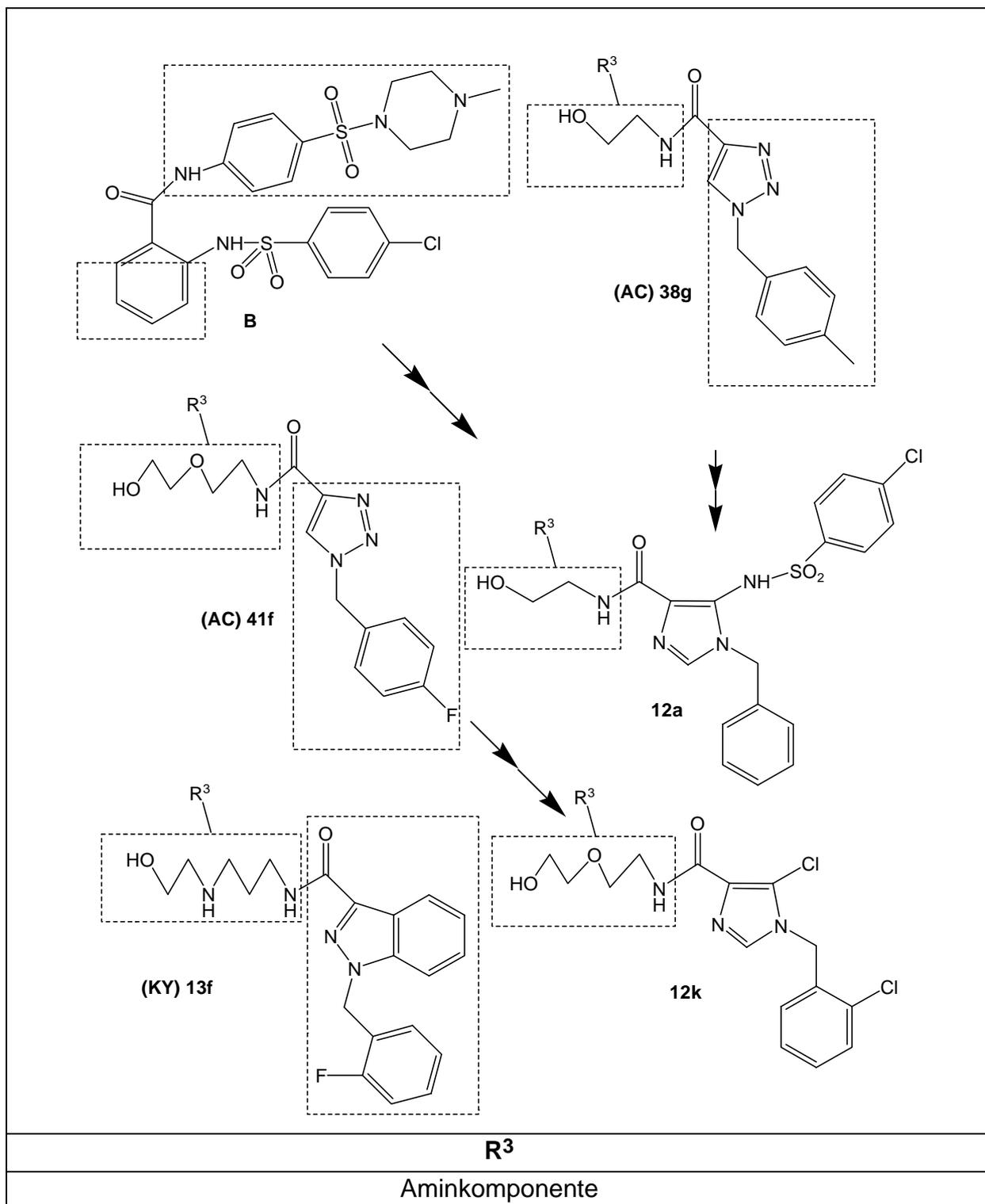
### 2.7.1 Allgemeines zu den 1H-Imidazol-4-carboxamiden (Typ 12-20)

Die Weiterentwicklung der 5-Chlor-1-(2-chlorphenylmethyl)-1H-imidazol-4-carbonsäure-ethylester (Substanzklasse **5**) und der 5-(4-Chlorphenylsulfonylamino)-1H-imidazol-4-carbonsäure-ethylester (Substanzklasse **6**) zu den entsprechenden 1H-Imidazol-4-carboxamiden (Substanzklassen **12-20**) (vgl. Abbildung 11 auf Seite 14) war ein besonderer Schwerpunkt dieser Arbeit. Abbildung 32 auf Seite 47 zeigt als Ansatzpunkte die Substanz **B**<sup>[43]</sup>, ein sGC-Aktivator, die anti-thrombotisch wirksamen Carboxamide (AC) **38g** und (AC) **41f**<sup>[83]</sup> von *Cwiklicki* und die Substanz (KY) **13f**<sup>[84]</sup> von *Yildiz*, die die PDE-5 hemmt und antithrombotisch wirkt.

### 2.7.2 Synthese der 1H-Imidazol-4-carboxamide (Typ 12-20)

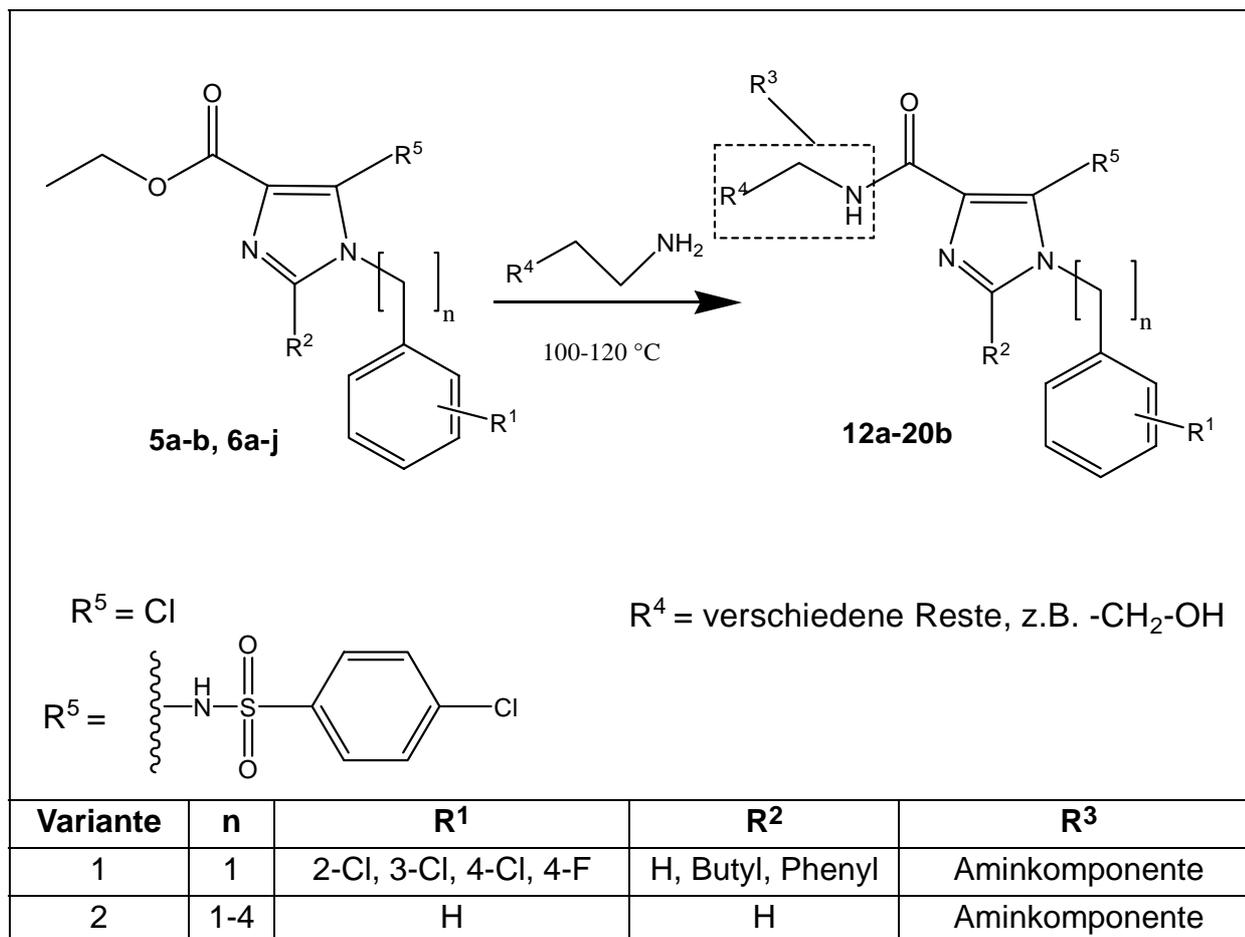
Die Möglichkeiten zur Synthese von Carbonsäureamiden sind sehr vielfältig<sup>[85,86]</sup>. Die einfachste Methode stellte in dieser Arbeit die aufgeführte direkte Umsetzung von primären aliphatischen Aminen mit den Estern der 5-Chlor-1-(2-chlorphenylmethyl)-1H-imidazol-4-carbonsäure-ethylester (Substanzklasse **5**) und der 5-(4-Chlorphenylsulfonylamino)-1H-imidazol-4-carbonsäure-ethylester (Substanzklasse **6**) bei drastischen Bedingungen dar (vgl. Abbildung 33 auf Seite 48). Zuerst wurden die Parameter Temperatur, Kochzeit, Lösungsmittel und Konzentration des eingesetzten Amins so lange verändert, bis folgende allgemeine Arbeitsvorschrift der Aminolyse entstand (siehe ausführliche Angaben im chemisch-experimentellen Teil, Kapitel 4.2.8 auf Seite 184 f):

Erst bei Temperaturen zwischen 100 °C und 120 °C über 4 Stunden bis 96 Stunden in einem großen Überschuß an primärem aliphatischem Amin unter Rühren entstanden die gewünschten Carboxamide. Der Reaktionsverlauf wurde mittels Dünnschichtchromatographie [Fließmittel: CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/mit NH<sub>3</sub> gesättigtes Ethanol 7 : 3 (V/V)] kontrolliert. Nach dem Ende der Reaktion wurde der Ansatz auf Raumtemperatur abgekühlt und dann auf eine Mischung aus 10 mL 6 N Salzsäure und Eis gegeben. Danach wurde der pH-Wert mit 6 N Natronlauge oder 6 N Salzsäure auf pH = 6 eingestellt. Das Rohprodukt wurde fünfmal mit wenig CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> extrahiert. Die organischen Phasen wurden zusammengefaßt, mit Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und unter Vakuum eingengt. Das Gemisch wurde 24 Stunden im Kühlschrank gelagert. Entstanden nach einem Tag Kristalle,



**Abb. 32:** Verwandtschaft der 1-H-Imidazole **12a** u. **12k** mit den Verbindungen **B**, **(AC) 38g**, **(AC) 41f** u. **(KY) 13f**

wurden diese abgesaugt und dreimal mit wenig eisgekühltem  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  gewaschen. Das Produkt wurde umkristallisiert oder gegebenenfalls säulenchromatographisch gereinigt.



**Abb. 33:** Syntheseübersicht: Aminolyse der 1H-Imidazol-4-carbonsäure-ethylester (Substanzklasse 5 und 6)

Wenn sich nach 24 Stunden keine Kristalle bildeten, wurde das Lösungsmittel unter Vakuum entfernt und andere Lösungsmittel zur Kristallisation getestet. Wurde kein geeignetes Lösungsmittel zur Kristallbildung gefunden, wurde das Produkt säulenchromatographisch isoliert.

## 2.7.3 Vorstufen spezieller Amine: N-Alkyl-propan-1,3-diamine (Typ 10) und N-Alkyl-ethan-1,2-diamine (Typ 11)

### 2.7.3.1 Allgemeines

Aus der großen Anzahl an Aminsynthesen<sup>[87-91]</sup> wurde für die N-Alkyl-propan-1,3-diamine die elegante Methode von *Calis*<sup>[79]</sup> (vgl. *Möller*<sup>[87]</sup>) ausgewählt. Dabei wird zuerst Acrylnitril an ein primäres Amin addiert und das gewünschte, nicht kommerziell erhältliche Amin über die anschließende Reduktion mit Lithiumaluminiumhydrid in wasserfreiem Diethylether erhalten. Mit dieser Methode wurden die Amine **10a-f** dargestellt.

Um das N-Cyclohexyl-ethan-1,2-diamin (Verbindung **11a**) zu erhalten, wurde nach der Vorschrift von *Bruno*<sup>[81]</sup> (modifiziert nach *Abdel-Magid*<sup>[82]</sup>) gearbeitet. Dabei wird das gewünschte Amin in

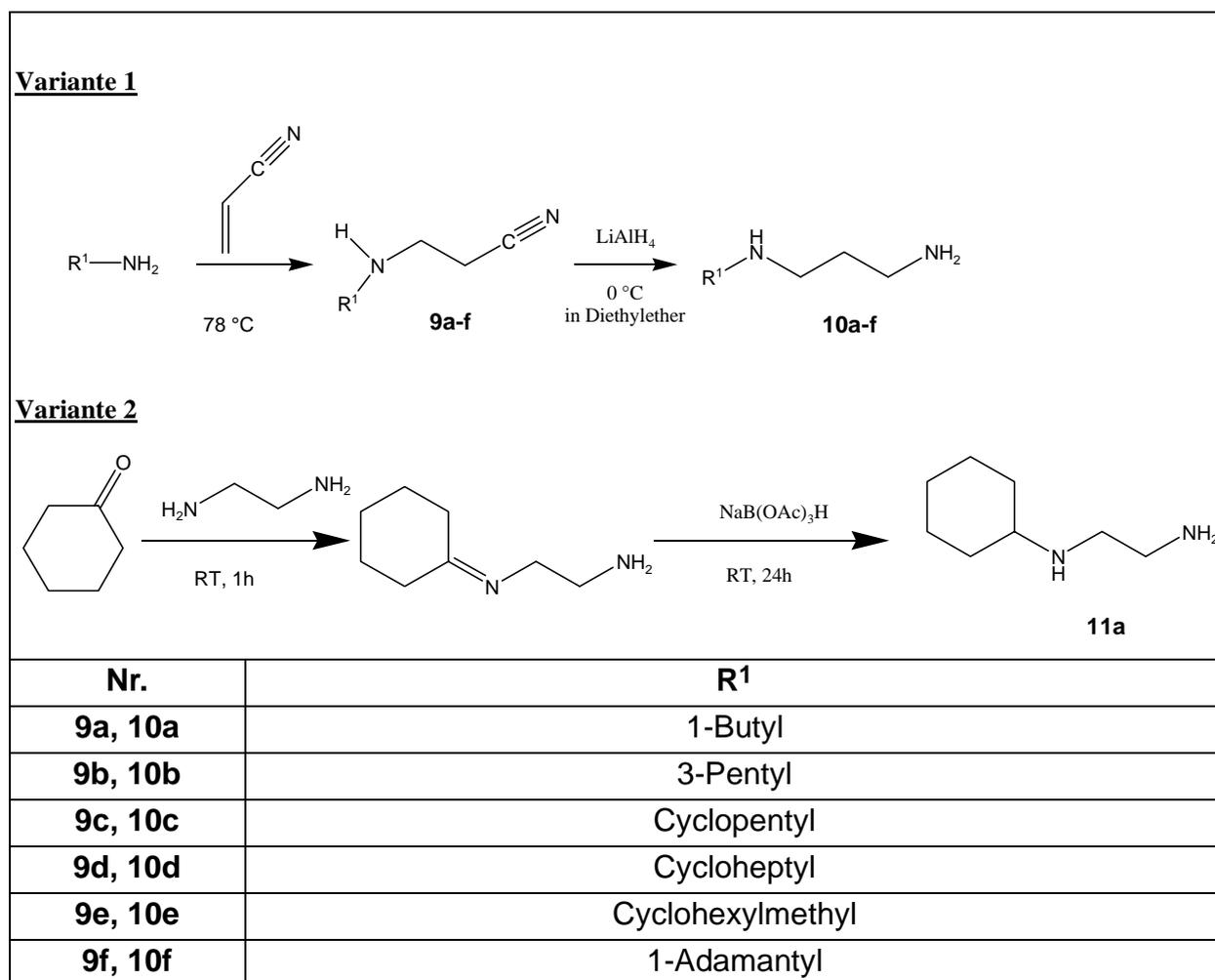


Abb. 34: Syntheseübersicht der N-Alkyl-propan-1,3-diamine **10a-f** und des N-Alkyl-ethan-1,2-diamins **11a**

einer reduktiven Aminierung aus Keton, 1,2-Ethandiamin und Natriumtriacetoxylborhydrid synthetisiert. Die dargestellten Amine sind in der Syntheseübersicht in Abbildung 34 auf Seite 49 aufgeführt.

### 2.7.3.2 Analytik der 3-(Alkylamino)-propionitrile (Typ 9)

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

Als gemeinsames Merkmal aller Substanzen **9a-f** findet man im tiefsten Feld die Methylenprotonen am benachbarten  $\alpha$ -C-Atom der Cyanogruppe bei ungefähr  $\delta = 2.70$  ppm als Triplett mit einer Kopplungskonstante von  $J = 6.6$  Hz bis  $6.7$  Hz. Dies lässt sich mit dem starken (-)I-Effekt der Cyanogruppe erklären. Die Methylenprotonen am benachbarten  $\beta$ -C-Atom der Cyanogruppe treten bei  $\delta = 2.46$  ppm bis  $2.53$  ppm mit einer Kopplungskonstante von  $J = 6.6$  Hz bis  $6.7$  Hz in Resonanz. Bei den Substanzen **9b** und **9c** findet man im <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum das Proton der NH-Gruppe als Singulett bei  $\delta = 1.61$  ppm bzw. bei  $\delta = 1.78$  ppm. Dieses Signal wird bei Zugabe von D<sub>2</sub>O gelöscht.

Eine detaillierte Auflistung der spektroskopischen Daten befindet sich im chemisch-experimentellen Teil, Kapitel 4.2.7.1 auf Seite 179 ff. Die wichtigen analytischen Daten sind in Tabelle 10 zusammengefasst.

Tab. 10: Charakteristische <sup>1</sup>H-NMR-, IR- und massenspektroskopische Daten der Substanzen **9a-f**

Nr.	<sup>1</sup> H-NMR ([D <sub>6</sub> ])DMSO $\delta$ [ppm]		IR (KBr) $\nu$ [cm <sup>-1</sup> ]	MS [m/z (%)]	
	CH <sub>2</sub> -CN	CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CN	CN	[M <sup>++</sup> ]	Oniumspaltung [M <sup>+•</sup> • CH <sub>2</sub> -CN]
<b>9a</b>	2.70	2.53	2246	126 (3)	86 (18)
<b>9b</b>	2.69	2.52	2247	139 (1)	100 (1)
<b>9c</b>	2.68	2.52	2247	138 (15)	98 (48)
<b>9d</b>	2.69	2.51	2247	166 (7)	126 (11)
<b>9e</b>	2.69	2.54	2247	166 (2)	126 (6)
<b>9f</b>	2.70	2.46	2245	204 (21)	164 (30)

An der Substanz **9b** wird die 3-(3-Pentylamino)-Gruppe als Vertreter für alle dargestellten 3-(Alkylamino)-propionitrile näher erläutert.

Im höchsten Feld bei  $\delta = 0.81$  ppm werden die Protonen der endständigen Methylgruppen als Triplet mit der Kopplungskonstante von  $J = 7.4$  Hz gefunden. Die benachbarten Methylenprotonen werden als Multiplet bei  $\delta = 1.32$  ppm gesehen. Als Quintett bei  $\delta = 2.29$  ppm tritt das Proton am C-3-Kohlenstoffatom mit einer Kopplungskonstante von  $J = 7.4$  Hz in Resonanz. Das Proton der NH-Gruppe wird als Singulett bei  $\delta = 1.61$  ppm gesehen. Dieses Signal wird bei Zugabe von  $D_2O$  gelöscht.

### Massenspektrometrie

Der Molekülpeak wird bei allen Verbindungen dieser Substanzklasse **9** in relativen Intensitäten zwischen 1 % und 21 % detektiert. Durch eine Oniumspaltung entsteht bei den Verbindungen **9a** und **9e** der Basispeak bei  $m/z = 83$  (100 %). Auch bei der Verbindung **9b** wird durch eine Oniumspaltung der Basispeak erhalten. Dieser liegt bei  $m/z = 111$  (100 %). Der Basispeak der Verbindung **9f** wird bei  $m/z = 106$  (100 %) gefunden. Das Fragment  $[C_6H_9N^+]$   $m/z = 109$  (100 %) wird bei den Substanzen **9c** und **9d** als Basispeak registriert. Der Bildungsmechanismus zu diesem Fragment wird exemplarisch an der Verbindung **9c** in der Abbildung 35 auf Seite 52 veranschaulicht und im Folgenden erklärt.

Aus dem Molekülradikalkation **A**  $m/z = 138$  (15 %) mit cyclischer Partialstruktur entsteht in einer initialen Oniumspaltung das isomere Molekülradikalkation **B**. Anschließend wandert das  $\alpha$ -ständige H-Atom unter Bildung von **C**. Durch Elimination eines Ethylradikals entsteht das sehr stabile Fragment **D**  $m/z = 109$  (100 %) (vgl. Bildungsmechanismus des Cyclohexanons<sup>[92]</sup>). Dieser Bildungsweg ist typisch für die Verbindungen mit N-Cycloalkylamino-Partialstruktur<sup>[92]</sup>. Für die Verbindungsklasse **9** ist die Oniumspaltung ( $[M^{+\bullet} - \bullet CH_2-CN]$ ) sehr charakteristisch. Das korrespondierende Fragment [vgl. Abbildung 35 auf Seite 52, Fragment **E**  $m/z = 98$  (48 %)] wird mit den Intensitäten von 1 % bis 48 % gefunden. Durch Oniumfolgewanderung entsteht **F**  $[CH_2=NH_2^+]$   $m/z = 70$  %, das als charakteristisches Merkmal für gesättigte aliphatische Amine<sup>[93]</sup> bei allen Verbindungen **9a-f** mit den relativen Intensitäten von 4 % bis 70 % registriert wird.

### IR-Spektroskopie

Charakteristisch für die Infrarotspektren dieser Verbindungsklasse **9** ist die starke Valenzschwingung des Nitrils ( $2260\text{ cm}^{-1}$  bis  $2200\text{ cm}^{-1}$ )<sup>[94]</sup> bei  $2247\text{ cm}^{-1}$ . Weiterhin findet man die C-H-Deformationsschwingung ( $1475\text{ cm}^{-1}$  bis  $1450\text{ cm}^{-1}$ )<sup>[95]</sup> zwischen  $1450\text{ cm}^{-1}$  und  $1467\text{ cm}^{-1}$ . Die C-H-Valenzschwingungen der Alkylgruppe ( $3000\text{ cm}^{-1}$  bis  $2840\text{ cm}^{-1}$ )<sup>[59]</sup> werden bei ungefähr

2960  $\text{cm}^{-1}$  und bei 2930  $\text{cm}^{-1}$  gesehen. Die N-H-Valenzschwingung der sekundären Aminofunktion (3500  $\text{cm}^{-1}$  bis 3300  $\text{cm}^{-1}$ )<sup>[94]</sup> findet man bei ca. 3320  $\text{cm}^{-1}$ .

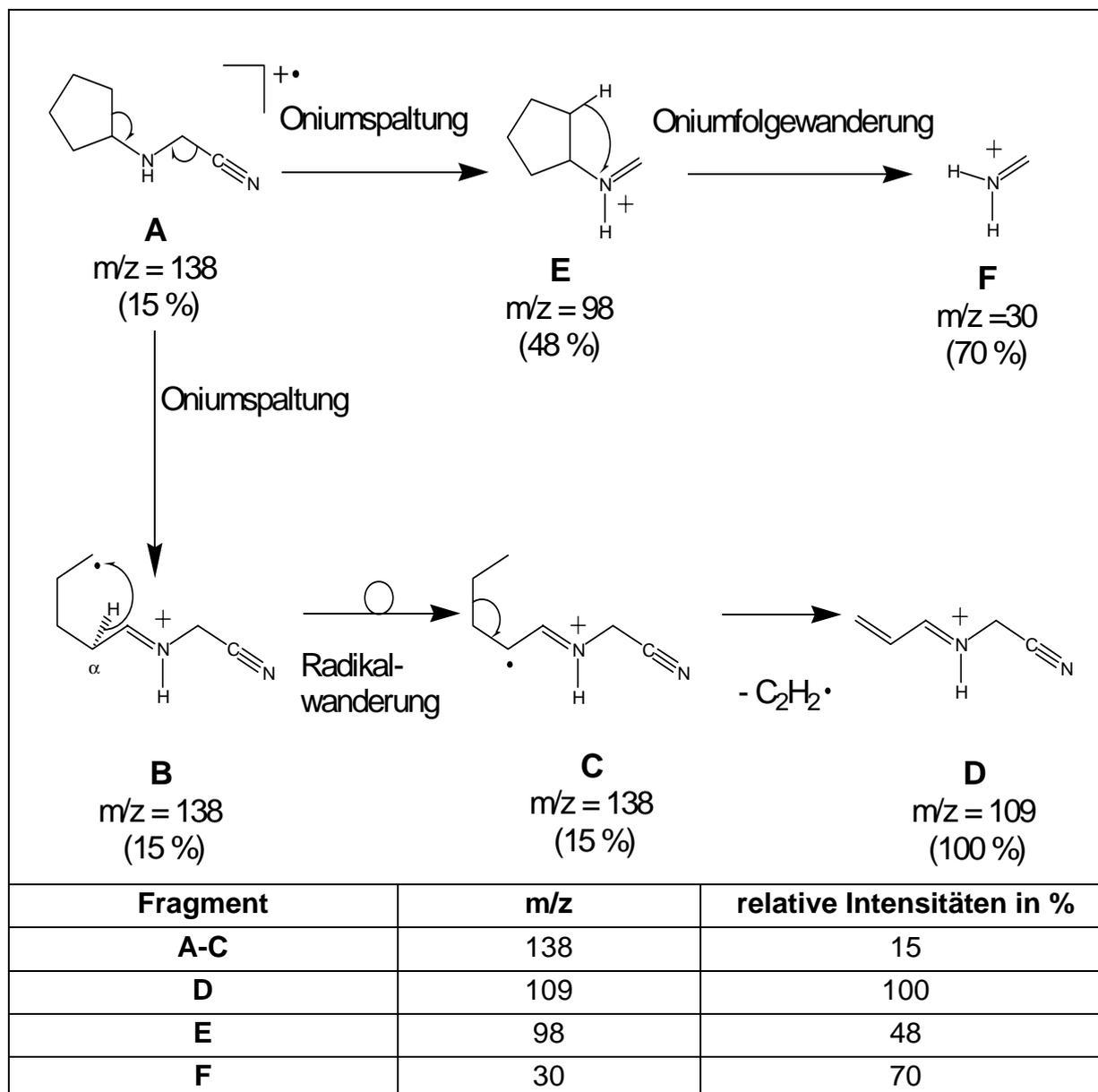


Abb. 35: Charakteristische Fragmente im Massenspektrum der Verbindung **9c**

### 2.7.3.3 Analytik der N-Alkyl-propan-1,3-diamine (Typ 10) und des N-Alkyl-ethan-1,2-diamins (Typ 11)

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

Als gemeinsames Merkmal der Substanzen **10a-f** findet man im tiefen Feld die Methylenprotonen am  $\beta$ -C-Atom der Propan-1,3-diamine zwischen  $\delta = 2.41$  ppm bis  $\delta = 2.57$  ppm als Multi-

plett. Die Methylenprotonen am benachbarten  $\alpha$ -C-Atom treten bei  $\delta = 3.41$  ppm bis  $\delta = 3.48$  ppm als Multipllett in Resonanz. Die Protonen am  $\gamma$ -C-Atom werden als Multipllett bei  $\delta = 3.28$  ppm bis  $\delta = 3.59$  ppm gefunden.

Bei der Verbindung **11a** werden die vier Methylenprotonen am  $\alpha$ -C-Atom und  $\beta$ -C-Atom des Ethan-1,2-diamins zwischen  $\delta = 3.81$  ppm bis  $\delta = 3.85$  ppm als Multipllett registriert.

Eine detaillierte Auflistung der spektroskopischen Daten befindet sich im chemisch-experimentellen Teil, Kapitel 4.2.7.2 auf Seite 181 ff. Die wichtigen analytischen Daten sind in Tabelle 11 zusammengefaßt.

Tab. 11: Charakteristische  $^1\text{H-NMR}$ -, IR-, und massenspektroskopische Daten der Substanzen **10a-f** und **11a**

Nr.	$^1\text{H-NMR CF}_3\text{COOD}$		IR (KBr)		MS
	$\delta$ [ppm]		$\nu$ [ $\text{cm}^{-1}$ ]		[m/z (%)]
	$\text{CH}_2\text{-NH}_2$	$\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-NH}_2$	$\nu$ (NH), Zwillingsbande		[ $\text{M}^{+\bullet}$ ]
<b>10a</b>	3.28	2.46	3360	3284	130 (2)
<b>10b</b>	3.42	2.44	3362	3290	144 (1)
<b>10c</b>	3.44	2.45	3290	3279	142 (2)
<b>10d</b>	3.44	2.43	3357	3283	170 (11)
<b>10e</b>	3.59	2.57	3351	3291	170 (4)
<b>10f</b>	3.46	2.41	3362	3279	208 (18)
<b>11a</b>	3.83	3.83	3365	3293	142 (6)

Analog zu der Substanz 3-(3-Pentylamino)-propionitril **9b** werden exemplarisch die analytischen Daten der Substanz N-(3-Pentyl)-propan-1,3-diamin **10b** näher erläutert.

Im höchsten Feld bei  $\delta = 1.05$  ppm werden die Protonen der endständigen Methylgruppen als Tripllett mit einer Kopplungskonstante von  $J = 7.5$  Hz gefunden. Die benachbarten Methylenprotonen werden als Multipllett bei  $\delta = 1.86$  ppm gesehen. Als Quintett bei  $\delta = 3.29$  ppm tritt das Proton am C-3-Kohlenstoffatom mit einer Kopplungskonstante von  $J = 5.8$  Hz in Resonanz.

### Massenspektrometrie

Der Molekülpeak wird bei allen Verbindungen der Substanzen **10a-f** und **11a** mit den relativen Intensitäten zwischen 1 % und 18 % registriert. In typischer Weise werden bei den Verbindungsklassen **10** und **11** durch eine Oniumspaltung die Fragmente **C** [ $\text{CH}_4\text{N}^+$ ]  $m/z = 30$  (13 % bis 100 %) bzw. **A** und durch eine  $\beta$ -Spaltung das Kation **B** [ $\text{C}_2\text{H}_6\text{N}^+$ ]  $m/z = 44$  (13 % bis 100 %) ge-

funden. Aus dem Molekülradikalkation wird bei den Verbindungen **10a-f** durch eine Oniumspaltung  $[M^{+\bullet} - \bullet\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-NH}_2]$  das korrespondierende Fragment **A** mit den Intensitäten 6 % bis 33 % detektiert. Danach folgt eine Olefinelimination zu dem Fragment **C**  $[\text{CH}_2=\text{NH}_2^+]$   $m/z = 30$ , das als charakteristisches Merkmal für gesättigte aliphatische Amine<sup>[93]</sup> bei allen Substanzen **10a-f** mit den relativen Intensitäten von 18 % bis 93 % registriert wird. Durch eine analoge Oniumspaltung  $[M^{+\bullet} - \bullet\text{CH}_2\text{-NH}_2]$  wird bei der Verbindung **11a** das korrespondierende Fragment als Basispeak  $[\text{C}_7\text{H}_{14}\text{N}^+]$   $m/z = 112$  (100 %) registriert. Bei der anschließenden Olefinelimination entsteht auch bei der Substanz **11a** das für gesättigte aliphatische Amine typische Fragment  $[\text{CH}_2=\text{NH}_2^+]$   $m/z = 30$  (10 %). In Tabelle 12 sind die charakteristischen Fragmente der Substanzen **10a-f** zusammengefaßt.

Tab. 12: Charakteristische Fragmente der Substanzen **10a-f**

**10a-f**

Charakteristische Fragmente [m/z (%)]				
		Onium- spaltung	$\beta$ - Elimination	Onium- spaltung
Nr.	R <sup>1</sup>	A	B	C
<b>10a</b>	1-Butyl	86 (14)	44 (100)	30 (60)
<b>10b</b>	3-Pentyl	100 (6)	44 (13)	30 (18)
<b>10c</b>	Cyclopentyl	98 (27)	44 (100)	30 (90)
<b>10d</b>	Cyclheptyl	126 (30)	44 (89)	30 (93)
<b>10e</b>	Cyclohexylmethyl	126 (8)	44 (100)	30 (42)
<b>10f</b>	1-Adamantyl	164 (33)	44 (73)	30 (36)

## IR-Spektroskopie

Ein erster Hinweis für die erfolgreich verlaufende Synthese der N-Alkyl-propan-1,3-diamine der Substanzklasse **10** aus den 3-(Alkylamino)-propionitrilen **9a-f** ist das Fehlen der starken Valenzschwingung der Cyanogruppe bei  $2247\text{ cm}^{-1}$ .

Charakteristisch für die Verbindungsklassen **10** und **11** sind die zwei scharfen Banden der N-H-Valenzschwingungen zwischen  $3279\text{ cm}^{-1}$  und  $3365\text{ cm}^{-1}$  mit einer Differenz von  $\Delta\nu = 70\text{ cm}^{-1}$  bis  $83\text{ cm}^{-1}$ . Diese Zwillingsbanden mit der Wellenzahldifferenz  $\Delta\nu = 70\text{ cm}^{-1}$  bis  $83\text{ cm}^{-1}$  sind ein besonderes Merkmal primärer Amine<sup>[96]</sup>.

Die C-H-Valenzschwingungen der Alkylgruppe ( $3000\text{ cm}^{-1}$  bis  $2840\text{ cm}^{-1}$ )<sup>[59]</sup> werden mit zwei bis drei Banden zwischen  $2851\text{ cm}^{-1}$  und  $2968\text{ cm}^{-1}$  registriert. Diese C-H-Valenzschwingungen sind ebenso um ca.  $\Delta\nu = 60\text{ cm}^{-1}$  zu niedrigeren Wellenzahlen verschoben wie die C-H-Valenzschwingungen der 3-(Alkylamino)-propionitrile **9a-f**. Ferner wird die Deformationsschwingung der Aminogruppe ( $1650\text{ cm}^{-1}$  bis  $1590\text{ cm}^{-1}$ )<sup>[97]</sup> zwischen  $1596\text{ cm}^{-1}$  und  $1600\text{ cm}^{-1}$  gesehen. Weiterhin werden zwei Banden zwischen  $754\text{ cm}^{-1}$  und  $838\text{ cm}^{-1}$  gefunden. Diese N-H-Deformationsschwingungen sind weitere charakteristische Belege für die primäre Aminofunktion ( $850\text{ cm}^{-1}$  bis  $700\text{ cm}^{-1}$ )<sup>[97]</sup> der N-Alkyl-propan-1,3-diamine **10a-f** und des N-Cyclohexyl-ethan-1,2-diamins **11a**.

### 2.7.4 Alkoholderivate (Typ 12)

Abgeleitet von dem sGC-Aktivator **YC-1**<sup>[13]</sup>, 3-(5-Hydroxymethyl-2-furyl)-1-phenylmethyl-1H-indazol, entwickelte *Yildiz*<sup>[84]</sup> antithrombotisch wirksame Carboxamide mit Alkoholpartialstruktur, z.B. (**KY**) **10d**.

Die Arbeitsgruppe um *Ko*<sup>[13]</sup> erforschte 1994 als erste die Substanz **YC-1**. Da diese unabhängig von NO die lösliche Guanylatcyclase direkt aktiviert und über eine Erhöhung des cGMP-Spiegels zu einer Hemmung der Thrombozytenaggregation führt<sup>[98]</sup>, ist sie eine wichtige Leitstruktur. Zudem zeigt diese Verbindung bei Mäusen antithrombotische Eigenschaften<sup>[99]</sup>. Deswegen war die Synthese der 1H-Imidazol-4-carboxamide mit einer Alkoholpartialstruktur (Substanzklasse **12**) sehr wichtig, weil antithrombotische Effekte erwartet wurden.

Die terminale Hydroxygruppe der Substanzen **12a-n** sollte die Hydrophilie der Ester **5-6** erhöhen. Die entsprechenden 1H-Imidazol-4-carboxamide **12a-h** wurden durch Umsetzung von  $\omega$ -Hydroxyalkylaminen, 2-Hydroxyethylamin und 3-Hydroxypropylamin mit den entsprechenden

Estern **5** und **6** erhalten. Da diese Amide nicht die gewünschten pharmakologischen Wirkungen erzielten (vgl. Kapitel 3.1.2.5.1 auf Seite 103 ff und Kapitel 3.2.1.2.1 auf Seite 135 ff), wurde die Polarität durch den Einbau einer Etherpartialstruktur erhöht. Dies führte zu den Verbindungen **12i-k**. Auch diese Verbindungen brachten nicht die erhofften pharmakologischen Wirkungen (siehe Kapitel 3.1.2.5.1 auf Seite 103 ff und Kapitel 3.2.1.2.1 auf Seite 135 ff). Schließlich wurde

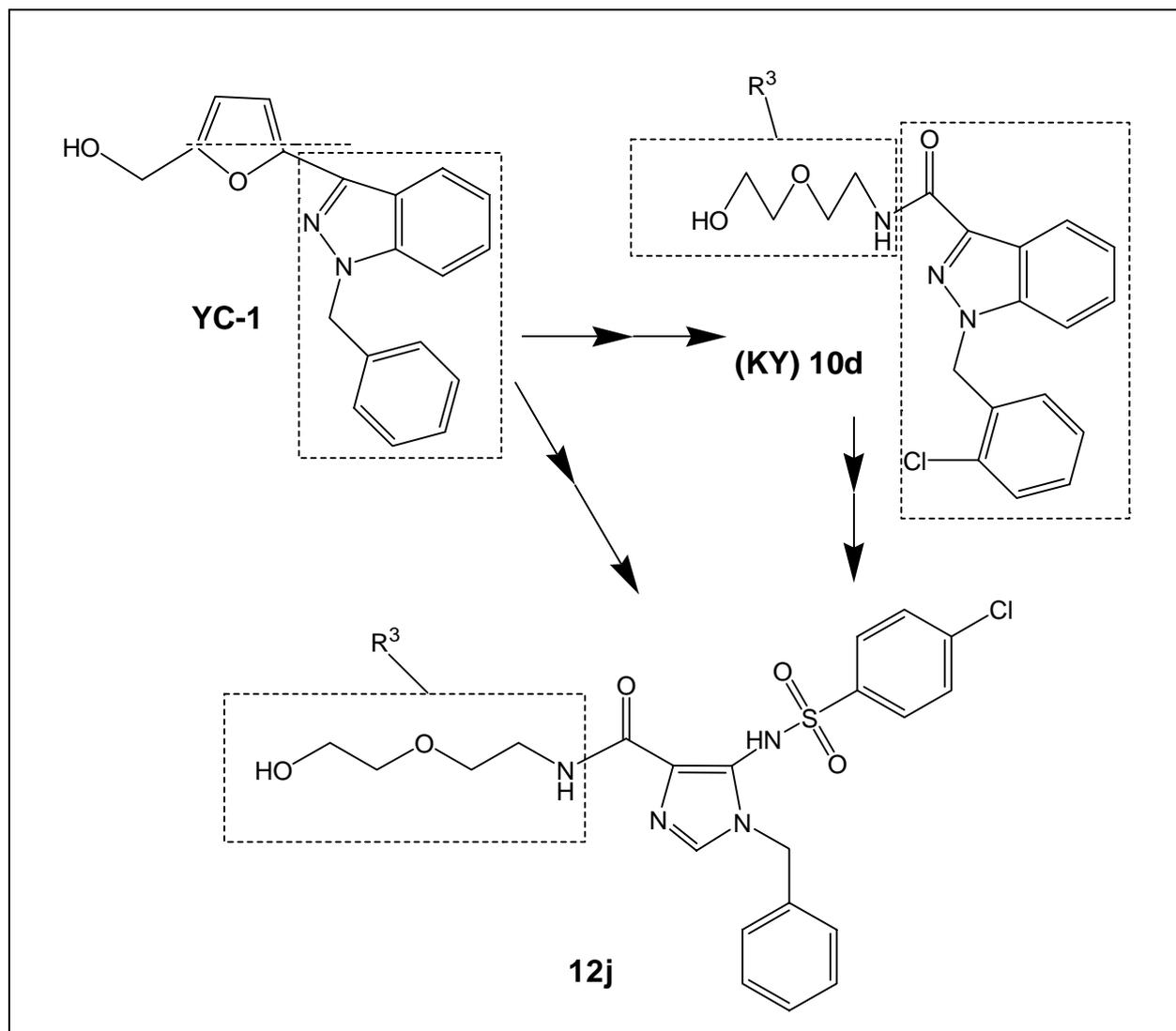


Abb. 36: Strukturverwandtschaft der Verbindung **12j** mit den Leitstrukturen **YC-1** und **(KY) 10d**

die neutrale Etherpartialstruktur durch eine basische Aminfunktion ersetzt und die Substanzen **12l-n** dargestellt. Auch diese Verbindungen zeigten nicht die erhofften pharmakologischen Wirkungen (vgl. Kapitel 3.1.2.5.1 auf Seite 103 ff und Kapitel 3.2.1.2.1 auf Seite 135 ff).

Abbildung 36 auf Seite 56 stellt die Strukturähnlichkeit der Verbindung **12j** als Vertreter der Substanzklasse **12** mit den Leitstrukturen **YC-1** und **(KY) 10d** schematisch dar. Tabelle 13 auf Seite 57 zeigt die Verbindungen **12a-n**

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

Die Verbindungen **12a-n** (siehe Tabelle 13 unten) sind in der Literatur bisher nicht beschrieben. Tabelle 14 auf Seite 59 faßt die wichtigen spektroskopischen Daten zusammen. Im chemisch-experimentellen Teil (siehe Kapitel 4.2.8.1 auf Seite 185 ff) sind die detaillierten analytischen Daten ausführlich aufgelistet.

Tab. 13: <sup>1</sup>H-Imidazol-4-carboxamide **12a-n**

Nr.	m	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>
<b>12a</b>	1	H	H	OH	Supham <sup>a</sup>
<b>12b</b>	1	2-Cl	H	OH	Supham <sup>a</sup>
<b>12c</b>	2	H	H	OH	Supham <sup>a</sup>
<b>12d</b>	2	4-Cl	H	OH	Supham <sup>a</sup>
<b>12e</b>	2	2-Cl	H	OH	Supham <sup>a</sup>
<b>12f</b>	2	2-Cl	Butyl	OH	Supham <sup>a</sup>
<b>12g</b>	2	2-Cl	H	OH	Cl
<b>12h</b>	2	2-Cl	Butyl	OH	Cl
<b>12i</b>	1	H	H	O-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -OH	Supham <sup>a</sup>
<b>12j</b>	1	2-Cl	H	O-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -OH	Supham <sup>a</sup>
<b>12k</b>	1	2-Cl	H	O-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -OH	Cl
<b>12l</b>	1	H	H	NH-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -OH	Supham <sup>a</sup>
<b>12m</b>	2	H	H	NH-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -OH	Supham <sup>a</sup>
<b>12n</b>	2	2-Cl	H	NH-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -OH	Supham <sup>a</sup>

a. Supham = 4-Chlorphenylsulfonylamino

Ein wichtiges Zeichen für die erfolgreich verlaufende Synthese dieser 1H-Imidazol-4-carboxamide ist das NH-Proton der Carbonsäureamide zwischen  $\delta = 7.61$  ppm und  $\delta = 8.21$  ppm. Dieses Proton wird im  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum entweder als Triplett mit einer Kopplungskonstante von  $J = 5.8$  Hz bis 6.0 Hz, bei den Verbindungen **12g-h** und **12m-n** als breites Singulett gesehen. Die Kopplungskonstante von ca. 6 Hz ist charakteristisch für die vicinale *CH-NH*-Kopplung. Erscheint für die NH-Gruppe kein Triplett, so liegt dies an der fehlenden Kopplung des NH-Protons mit den benachbarten Methylenprotonen. Ursache ist die Wechselwirkung mit den Wasseranteilen des Lösungsmittels. Bei Zugabe von  $\text{D}_2\text{O}$  wird dieses Signal völlig gelöscht.

Das gleiche Phänomen wird bei dem Proton der Hydroxygruppe beobachtet. Bei den Substanzen **12d,12f, 12i, 12l-n** wird dieses Proton als Singulett zwischen  $\delta = 4.40$  ppm und  $\delta = 5.51$  ppm registriert. Bei den Substanzen **12b, 12e, 12g, 12h** und **12k** wird dieses Proton als Triplett zwischen  $\delta = 4.40$  ppm und  $\delta = 4.60$  ppm mit einer Kopplungskonstante von  $J = 5.3$  Hz bis 5.5 Hz gesehen. Bei den Substanzen **12a, 12c** und **12j** wird dieses Proton nicht gefunden. Die Kopplungskonstante von  $J = 5$  Hz bis 6 Hz beruht auf der charakteristischen vicinalen *CH-OH*-Kopplung. Erscheint für die OH-Gruppe kein Triplett, so liegt dies ebenfalls an der fehlenden Kopplung des OH-Protons mit den benachbarten Methylenprotonen. Ursache ist wieder die Wechselwirkung mit den Wasseranteilen des Lösungsmittels. Bei Zugabe von  $\text{D}_2\text{O}$  wird dieses Signal völlig gelöscht. Ein erhöhter Wassergehalt beschleunigt den Protonentransfer, gleichzeitig werden die Linien verbreitert.

Als weiteres charakteristisches Signal für diese Verbindungsklasse wird im  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum ( $[\text{D}_6]$  DMSO) für die Methylenprotonen in  $\alpha$ -Position zur Amidfunktion ( $-\text{C}=\text{O}-\text{NH}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ ) bei  $\delta = 2.94$  ppm bis 3.37 ppm ein Pseudoquartett (dt) mit Kopplungskonstanten von  $J = 5.9$  Hz bis 6.6 Hz gefunden. Bei der Zugabe von  $\text{D}_2\text{O}$  wird aus dem Pseudoquartett ein Triplett. Dieses Phänomen läßt sich folgendermaßen erklären:

Wenn ein Satz magnetisch äquivalenter Kerne  $A_n$  mit zwei Sätzen von Nachbarkernen  $M_m$  und  $X_k$  koppelt, dann ist die Multiplizität der Bande von A gleich dem Produkt der durch M und X erzeugten Multiplizitäten:  $(m+1) * (k+1)$ . Allgemein wird aus diesen Linien ein  $(m+k+1)$ -Multipllett<sup>[100]</sup>.

Übertragen auf diese Methylenprotonen ( $-\text{C}=\text{O}-\text{NH}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ ) wird ein Sextett im  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum erwartet:  $(2+1) * (1+1) = 6$ . Bei gleichen Kopplungskonstanten wird ein Quasiquartett registriert:  $2+1+1 = 4$ . Die nicht vorhandene Kopplung zum NH-Proton nach  $\text{D}_2\text{O}$ -Austausch in  $[\text{D}_6]$  DMSO führt zum Auftreten eines Triplettts statt eines Quasiquartetts.

### Massenspektrometrie

Bei allen Verbindungen **12a-n** wird der Molekülpeak in relativen Intensitäten zwischen 1 % und 84 % detektiert (vgl. Tabelle 14 unten). Am Beispiel der Verbindung **12d** werden im Folgenden die charakteristischen Fragmente für die Verbindungsklasse **12** (vgl. Tabelle 15 auf Seite 61) näher erläutert.

Der Molekülpeak (Fragment **A**)  $m/z = 482$  wird in diesem EI-Massenspektrum mit einer relativen Intensität von 13 % gemessen. Durch die Tropyliumspaltung entsteht das energetisch günstige chloresubstituierte Tropyliumkation **B**  $[C_7H_6Cl^+]$   $m/z = 125$  (100 %) als Basispeak. Dieses sehr stabile Kation wird bei den Verbindung **12b**, **12d-h**, **12k** und **12n** mit der gleichen relativen Intensität von 100 % gefunden. Bei den übrigen Verbindungen der Strukturklasse **12** wird das unsubstituierte Tropyliumkation  $[C_7H_7^+]$   $m/z = 91$  (100 %) als Basispeak detektiert. Aus dem Molekülradikalkation **A** wird durch Elimination eines Chlorphenylsulfonylradikals das Kation  $m/z = 307$  (24 %)  $[C_{14}H_{16}ClN_4O_2^+]$  erhalten. Analog werden bei den Substanzen **12a-f**, **12i-j** und **12l-m** durch die gleiche Spaltung die entsprechenden Fragmente mit den relativen Intensitäten von 1 % bis 37 % gefunden.

Tab. 14: Wichtige  $^1H$ -NMR-, IR- und massenspektroskopische Daten der Substanzen **12a-n**

Nr.	$^1H$ -NMR ( $[D_6]$ )DMSO			IR (KBr)	MS
	$\delta$ [ppm]			$\nu$ [ $cm^{-1}$ ]	[ $m/z$ (%)]
	CO-NH-CH <sub>2</sub>	CO-NH	OH	C=O	[M <sup>+</sup> ]
<b>12a</b>	2.94	7.87	/	1645	434 (14)
<b>12b</b>	2.97	7.64	4.64	1642	468 (16)
<b>12c</b>	2.94	7.82	/	1642	448 (11)
<b>12d</b>	2.94	7.80	4.40	1649	482 (13)
<b>12e</b>	2.98	7.73	4.40	1642	482 (14)
<b>12f</b>	2.99	7.61	4.42	1636	538 (9)
<b>12g</b>	3.25	8.07	4.50	1648	327 (6)
<b>12h</b>	3.26	7.95	4.51	1643	383 (11)
<b>12i</b>	3.04	7.80	4.59	1645	478 (12)
<b>12j</b>	3.06	7.65	/	1644	512 (18)
<b>12k</b>	3.37	7.97	4.60	1649	358 (84)*
<b>12l</b>	3.08	8.11	5.13	1634	477 (1)
<b>12m</b>	2.94	8.15	5.18	1633	491 (2)
<b>12n</b>	3.01	8.21	5.15	1625	525 (2)

\*Quasimolekül  $[M^{++}+H]$ , (+)-FAB-Spektrum

### IR-Spektroskopie

Für die Substanzklasse **12** sind in Tabelle 14 auf Seite 59 die struktursichernden Daten der für Carbonsäureamide typischen Carbonylvalenzschwingungen aufgeführt. Bei der Betrachtung der IR-Spektren liegen diese intensiven Amid-I-Banden ( $1625\text{ cm}^{-1}$  bis  $1649\text{ cm}^{-1}$ )<sup>[102]</sup> wie erwartet um ungefähr  $100\text{ cm}^{-1}$  niedriger als die für Ester charakteristischen Carbonylvalenzschwingungen ( $1699\text{ cm}^{-1}$  bis  $1722\text{ cm}^{-1}$ )<sup>[56,57]</sup> der Edukte (vgl. Substanzklasse **5** und **6**). Die schwächeren Amid-II-Banden ( $1515\text{ cm}^{-1}$  bis  $1570\text{ cm}^{-1}$ )<sup>[102]</sup> werden bei der Verbindungsgruppe **12** zwischen  $1521\text{ cm}^{-1}$  und  $1588\text{ cm}^{-1}$  registriert. Zwischen  $3382\text{ cm}^{-1}$  und  $3413\text{ cm}^{-1}$  werden als scharfe Bande die NH-Valenzschwingung und zwischen  $3060\text{ cm}^{-1}$  und  $3092\text{ cm}^{-1}$  eine weitere Bande gesehen. Diese Banden kennzeichnen N-monosubstituierte Amide ( $3460\text{ cm}^{-1}$  bis  $3400\text{ cm}^{-1}$  sowie  $3100\text{ cm}^{-1}$  bis  $3070\text{ cm}^{-1}$ )<sup>[94]</sup>.

Neben diesen Valenzschwingungen werden zwischen  $3032\text{ cm}^{-1}$  und  $3094\text{ cm}^{-1}$  die aromatischen C-H-Valenzschwingungen ( $\sim 3100\text{ cm}^{-1}$ )<sup>[58]</sup>, zwischen  $2936\text{ cm}^{-1}$  und  $2990\text{ cm}^{-1}$  die aliphatischen C-H-Valenzschwingungen ( $3000\text{ cm}^{-1}$  bis  $2840\text{ cm}^{-1}$ )<sup>[59]</sup> gesehen. Zwischen  $1503\text{ cm}^{-1}$  und  $1594\text{ cm}^{-1}$  werden die Banden der C=C-Valenzschwingungen des aromatischen Systems ( $1600\text{ cm}^{-1}$  bis  $1500\text{ cm}^{-1}$ )<sup>[56]</sup> registriert.

Tab. 15: Charakteristische Fragmente der Strukturen 12a-n

		<b>12a-h</b>			
		<b>12i-k</b>			
		<b>12l-n</b>			
<p> <math>R^5 = \text{Cl}</math>      <math>R^1 = \text{H, Cl}</math>  <math>R^5 = \text{Supham} = </math>   <math>R^2 = \text{H, Butyl}</math>  <math>R^4 = \text{verschiedene Reste, z.B. } -\text{CH}_2\text{-OH}</math> </p>					
Charakteristische Fragmente [m/z (%)]					
Nr.	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>5</sup>	Tropylium-spaltung B	[M <sup>+</sup> - ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> SO <sub>2</sub> ] Elimination C
12a	H	H	Supham <sup>a</sup>	91 (100)	259 (30)
12b	2-Cl	H	Supham <sup>a</sup>	125 (100)	293 (37)
12c	H	H	Supham <sup>a</sup>	91 (100)	273 (23)
12d	4-Cl	H	Supham <sup>a</sup>	125 (100)	307 (14)
12e	2-Cl	H	Supham <sup>a</sup>	125 (100)	307 (24)
12f	2-Cl	Butyl	Supham <sup>a</sup>	125 (100)	363 (44)
12g	2-Cl	H	Cl	125 (100)	/
12h	2-Cl	Butyl	Cl	125 (100)	/
12i	H	H	Supham <sup>a</sup>	91 (100)	303 (20)
12j	2-Cl	H	Supham <sup>a</sup>	125 (100)	337 (31)
12k	2-Cl	H	Cl	125 (100)	/
12l	H	H	Supham <sup>a</sup>	91 (100)	302 (1)
12m	H	H	Supham <sup>a</sup>	91 (100)	316 (1)
12n	2-Cl	H	Supham <sup>a</sup>	125 (100)	/
a. Supham = 4-Chlorphenylsulfonylamino					



Ein erster Hinweis für die erfolgreich verlaufende Synthese dieser 1H-Imidazol-4-carboxamide ist das NH-Proton der Carbonsäureamide zwischen  $\delta = 7.54$  ppm und  $\delta = 7.69$  ppm. Dieses Proton wird im  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum bei den Verbindungen **13a-e** als breites Singulett gesehen. Dies liegt an der fehlenden Kopplung des NH-Protons mit den benachbarten Methylenprotonen. Ursache ist die Wechselwirkung mit den Wasseranteilen des Lösungsmittels. Bei Zugabe von  $\text{D}_2\text{O}$  wird dieses Signal völlig gelöscht.

Weiterhin werden die Protonen der terminalen Methoxygruppe bei den Substanzen **13a-d** als Singulett bei  $\delta = 3.22$  ppm gefunden. Als Triplett bei  $\delta = 1.08$  ppm mit einer Kopplungskonstante von  $J = 7.0$  Hz werden die Methylprotonen der Ethoxygruppe bei der Verbindung **13e** registriert. Diese Methylprotonen sind ein weiteres Kennzeichen für die Substanzklasse **13**.

Tab. 17: Charakteristische  $^1\text{H-NMR}$ -, IR- sowie massenspektroskopische Daten der Substanzen **13a-e**

Nr.	$^1\text{H-NMR}$ ( $[\text{D}_6]$ )DMSO			IR (KBr)	MS
	$\delta$ [ppm]			$\nu$ [ $\text{cm}^{-1}$ ]	[m/z (%)]
	CO-NH-CH <sub>2</sub>	CO-NH	CH <sub>3</sub>	C=O	[M <sup>+</sup> ]
<b>13a</b>	3.03	7.54	3.22	1646	448 (12)
<b>13b</b>	3.05	7.62	3.23	1644	482 (15)
<b>13c</b>	2.92	7.67	3.21	1651	462 (11)
<b>13d</b>	2.95	7.73	3.21	1641	496 (14)
<b>13e</b>	2.92	7.69	1.08	1649	476 (17)

Stellvertretend für die Substanzen mit Etherpartialstruktur soll hier das  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum (vgl. Abbildung 37 auf Seite 65) und das  $^1\text{H-}^1\text{H-Cosy}$ -Spektrum (vgl. Abbildung 38 auf Seite 66) der Verbindung **13c** ausführlicher diskutiert werden. Mit Hilfe des  $^1\text{H-}^1\text{H-Cosy}$ -Spektrums wird die Zuordnung der breiten Singulettssignale bei  $\delta = 7.67$  ppm und bei  $\delta = 7.77$  ppm erleichtert.

Die Abbildung 37 auf Seite 65 zeigt exemplarisch den Ausschnitt des  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrums von **13c** in  $[\text{D}_6]$  DMSO von  $\delta = 1.25$  ppm bis  $\delta = 6.00$  ppm. Die Methylengruppen sind mit Buchstaben von **a** bis **c**, die Methoxygruppe ist mit dem Buchstaben **d** gekennzeichnet. Als Singulett werden die Methylenprotonen der Phenylmethylgruppe bei  $\delta = 5.28$  ppm gefunden. Die Methylenprotonen (**c**) werden als Triplett bei  $\delta = 3.24$  ppm mit einer Kopplungskonstante von  $J = 6.2$  Hz registriert. Als Singulett werden die Protonen der Methoxygruppe (**d**) bei  $\delta = 3.21$  ppm gesehen.

Die zur Amidfunktion  $\alpha$ -ständigen Methylenprotonen (**a**) werden als Pseudoquartett (dt) bei  $\delta = 2.92$  ppm mit einer Kopplungskonstante  $J = 6.4$  Hz beobachtet. Dies kann nur der Fall sein, wenn die Kopplungskonstanten mit dem am Stickstoff gebundenen Wasserstoff und den Protonen der benachbarten Methylengruppe gleich groß sind. Wenn  $J_{ab} = J_{ae}$  ist, überlagern sich zwei Signale. Dadurch verstärkt sich die Signalintensität. Im Falle eines Triplets von einem Dublett findet man Signale, die einem Quartett ähneln. Die beiden mittleren Signale besitzen eine doppelt so hohe Intensität wie die äußeren. Die Methylenprotonen (**b**) werden bei  $\delta = 2.94$  ppm als Triplet von einem Triplet mit einer Kopplungskonstante von  $J = 6.6$  Hz registriert.

Im aromatischen Bereich werden die Protonen der 3''-H/5''-H und 2''H/6''H der 4-Chlorphenylsulfonylgruppe bei  $\delta = 7.52$  ppm und  $\delta = 7.58$  ppm als „Pseudodublett“ mit einer Kopplungskonstante von  $J = 8.6$  Hz gefunden. Die fünf Phenylprotonen werden zwischen  $\delta = 7.21$  ppm und  $\delta = 7.39$  ppm registriert. Dabei werden die Protonen 2-H' und 6-H' bei  $\delta = 7.21$  ppm als Dublett mit einer Kopplungskonstante von  $J = 7.1$  Hz, die Phenylprotonen 3-H', 4-H' und 5-H' von  $\delta = 7.29$  ppm bis  $\delta = 7.39$  ppm als Multiplett gesehen.

Bei den  $^1\text{H-NMR}$ -Spektren der Verbindungen **12g-h** und **12m-n** im vorherigen Kapitel wird das NH-Proton der 1H-Imidazol-4-carboxamide im tiefen Feld zwischen  $\delta = 7.61$  ppm und  $\delta = 8.21$  ppm als Triplet mit einer charakteristischen vicinalen CH-NH-Kopplungskonstante von  $J = 5.8$  Hz bis  $J = 6.0$  Hz registriert. Bei der Substanzklasse **13** wird im tiefen Feld zwischen  $\delta = 7.54$  ppm und  $\delta = 7.73$  ppm kein Triplet gefunden. Dieses Phänomen läßt sich folgendermaßen erklären:

Erscheint für die NH-Gruppe kein Triplet, so liegt das an der fehlenden Kopplung des NH-Protons mit den benachbarten Methylenprotonen. Ursache ist die Wechselwirkung mit den Wasseranteilen des Lösungsmittels  $[\text{D}_6]$  DMSO. Bei der Zugabe von  $\text{D}_2\text{O}$  wird dieses Signal völlig gelöscht. Im  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum der Verbindung **13c** in  $[\text{D}_6]$  DMSO/ $\text{D}_2\text{O}$  wird ein breites Singulett bei  $\delta = 7.84$  ppm gefunden, das nur dem Proton an Position 2 des Imidazolgrundgerüsts zuzuordnen ist, weil das NH-Signal durch den  $\text{D}_2\text{O}$ -Austausch nicht mehr registriert wird. Demzufolge könnte man für das  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum von **13c** in  $[\text{D}_6]$  DMSO schließen, daß das Singulettsignal bei  $\delta = 7.77$  ppm zu dem 2-H-Proton des Imidazolgrundgerüsts gehört. In diesem Fall klärt ein  $^1\text{H-}^1\text{H-Cosy}$ -Spektrum von **13c** in  $[\text{D}_6]$  DMSO das Problem der Zuordnung der beiden Singulettssignale bei  $\delta = 7.67$  ppm und  $\delta = 7.77$  ppm. Die Methylenprotonen (**a**) in  $\alpha$ -Position zur Amidfunktion ( $-\text{C}=\text{O}-\text{NH}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ ) ( $\delta = 2.94$  ppm, „Quasiquartett“, dt,  $J = 6.4$  Hz) koppeln mit dem NH-Proton der Carbonsäureamidstruktur und mit den benachbarten Methylen-



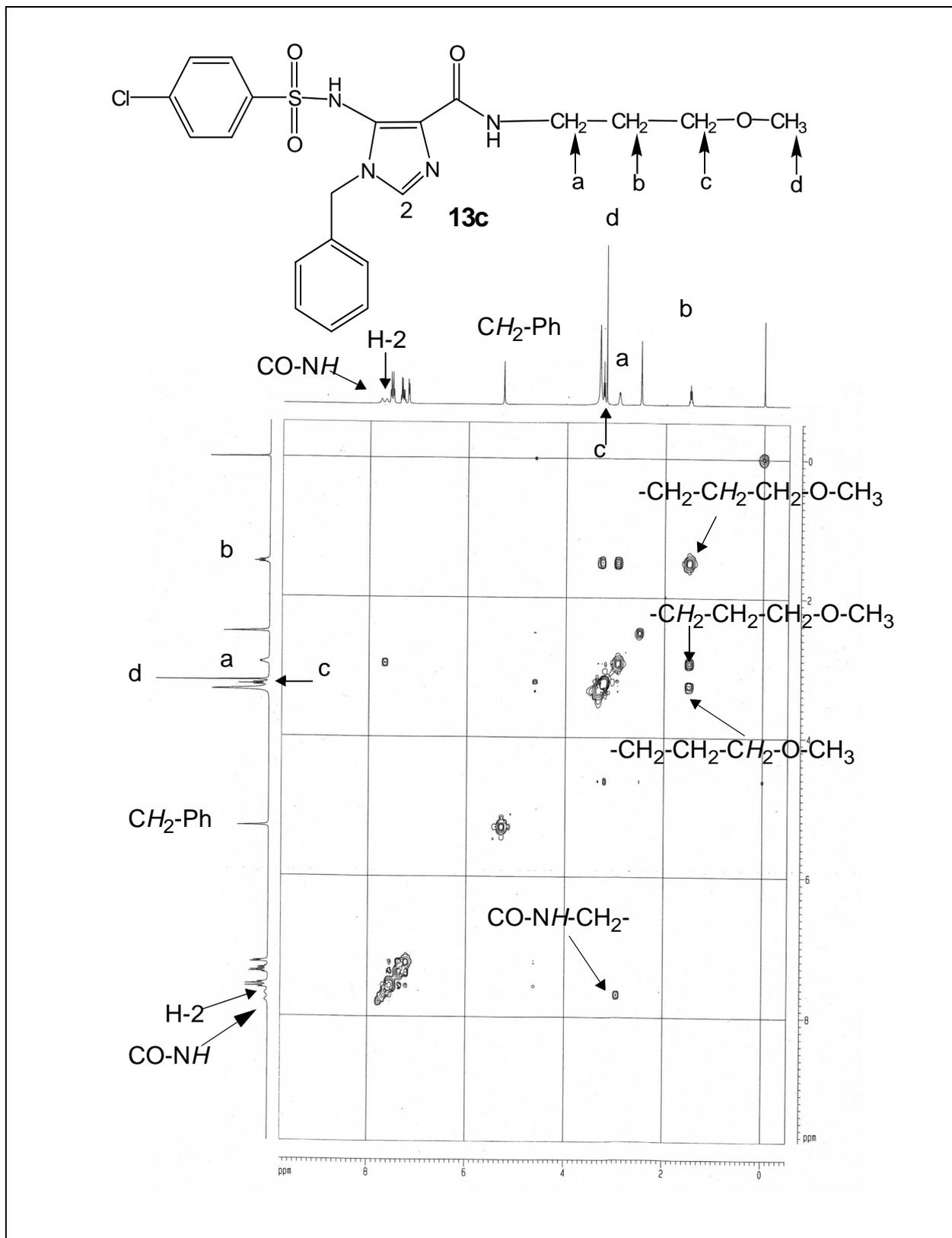


Abb. 38:  $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$ -Cosy-Spektrum der Substanz **13c** in  $[\text{D}_6]$  DMSO

### Massenspektrometrie

Der Molekülpeak der Verbindungen **13a-e** wird in den EI-Massenspektren in relativen Intensitäten zwischen 11 % und 17 % registriert (vgl. Tabelle 17 auf Seite 63). Durch Tropyliumspaltung entstehen bei Verbindungsklasse **13** das energetisch günstige chloresubstituierte Tropyliumkation  $[\text{C}_7\text{H}_6\text{Cl}^+]$   $m/z = 125$  (100 %) bzw. das unsubstituierte Tropyliumkation  $[\text{C}_7\text{H}_7^+]$   $m/z = 91$  (100 %) als Basispeak. Aus dem Molekülradikalkation wird bei allen Verbindungen durch Elimination eines Chlorphenylsulfonylradikals das korrespondierende Fragment in relativen Intensitäten zwischen 15 % bis 22 % detektiert.

### IR-Spektroskopie

Tabelle 17 auf Seite 63 zeigt die struktursichernden Daten der für Carbonsäureamide typischen Carbonylvalenzschwingungen. Wie erwartet liegen die intensiven Amid-I-Banden ( $1641\text{ cm}^{-1}$  bis  $1662\text{ cm}^{-1}$ )<sup>[102]</sup> um ungefähr  $100\text{ cm}^{-1}$  niedriger als die für Ester charakteristischen Carbonylvalenzschwingungen ( $1699\text{ cm}^{-1}$  bis  $1722\text{ cm}^{-1}$ )<sup>[56,57]</sup> der Edukte (vgl. Substanzklasse **6**). Die schwächeren Amid-II-Banden ( $1515\text{ cm}^{-1}$  bis  $1570\text{ cm}^{-1}$ )<sup>[102]</sup> werden bei der Verbindungsklasse **13** bei  $1587\text{ cm}^{-1}$  registriert. Zwischen  $3389\text{ cm}^{-1}$  und  $3420\text{ cm}^{-1}$  werden als scharfe Bande die NH-Valenzschwingung und zwischen  $3061\text{ cm}^{-1}$  und  $3092\text{ cm}^{-1}$  eine weitere Bande gesehen. Diese Banden kennzeichnen N-monosubstituierte Amide ( $3460\text{ cm}^{-1}$  bis  $3400\text{ cm}^{-1}$  sowie  $3100\text{ cm}^{-1}$  bis  $3070\text{ cm}^{-1}$ )<sup>[94]</sup>.

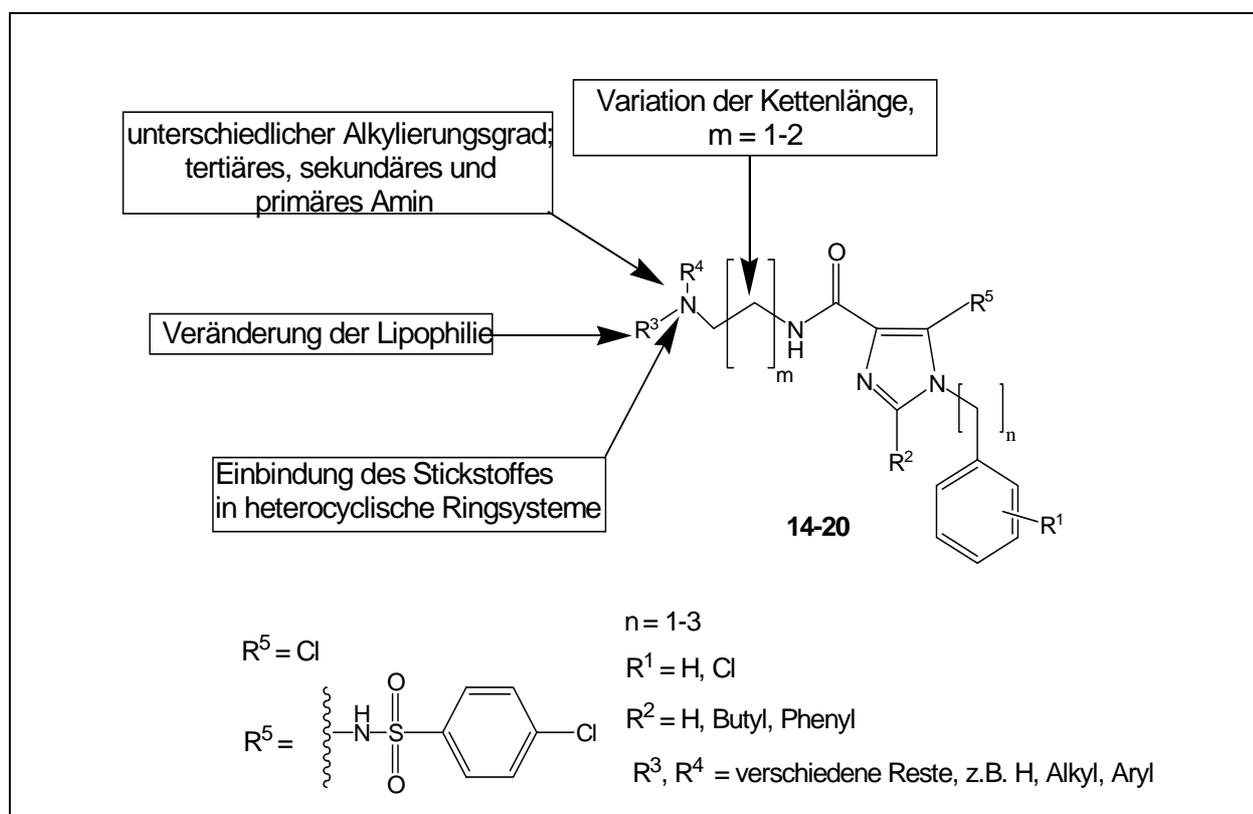
Die C-O-Valenzschwingungen ( $2850\text{ cm}^{-1}$  bis  $2810\text{ cm}^{-1}$  sowie  $1150\text{ cm}^{-1}$  bis  $1070\text{ cm}^{-1}$ )<sup>[94]</sup> bei  $2829\text{ cm}^{-1}$  und bei  $1090\text{ cm}^{-1}$  sind wichtige Hinweise für die Etherpartialstruktur der Verbindungen **13a-d**. Bei der Substanz **13e**, die statt der Methoxygruppe eine Ethoxygruppe besitzt, liegen die C-O-Valenzschwingungen bei  $1091\text{ cm}^{-1}$  und bei  $2863\text{ cm}^{-1}$ .

Neben diesen Schwingungen werden bei  $3063\text{ cm}^{-1}$  die aromatische C-H-Valenzschwingung ( $\sim 3100\text{ cm}^{-1}$ )<sup>[58]</sup>, zwischen  $2928\text{ cm}^{-1}$  und  $2993\text{ cm}^{-1}$  die aliphatischen C-H-Valenzschwingungen ( $3000\text{ cm}^{-1}$  bis  $2840\text{ cm}^{-1}$ )<sup>[59]</sup> gesehen. Zwischen  $1502\text{ cm}^{-1}$  und  $1587\text{ cm}^{-1}$  werden die Banden der C=C-Valenzschwingungen des aromatischen Systems ( $1600\text{ cm}^{-1}$  bis  $1500\text{ cm}^{-1}$ )<sup>[56]</sup> registriert.

Im Fingerprint-Bereich werden die zwei charakteristischen Banden für Sulfonamide ( $\nu_1 = 1365\text{ cm}^{-1}$  bis  $1315\text{ cm}^{-1}$  sowie  $\nu_2 = 1180\text{ cm}^{-1}$  bis  $1150\text{ cm}^{-1}$ )<sup>[60]</sup> bei  $\nu_1 = 1339\text{ cm}^{-1}$  bis  $1349\text{ cm}^{-1}$  und bei  $\nu_2 = 1167\text{ cm}^{-1}$  gefunden.

### 2.7.6 Dimethylaminoderivate (Typ 14)

Die Arbeitsgruppe um *Straub*<sup>[104]</sup> beobachtete eine Steigerung der antithrombotischen Effekte, nachdem sie in ihren Verbindungen basische Zentren eingeführt hatte. Deswegen wurde in den folgenden Verbindungsklassen **14-20** eine basische Gruppe in die Seitenkette eingefügt. Durch die Protonierung dieser funktionellen Gruppe sollte die Hydrophilie der Substanzen verbessert werden. Eine Übersicht der Strukturvariationen zeigt Abb. 39.



**Abb. 39:** Strukturvariationen der Verbindungen **14-20**

In diesem Kapitel werden 1H-Imidazol-4-carboxamide mit einer Dimethylaminopartialstruktur beschrieben. Tabelle 18 auf Seite 69 zeigt die Substanzen **14a-f**.

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

Ein erster Hinweis für die erfolgreich verlaufende Synthese der Substanzklasse **14** ist das NH-Proton der Carbonsäureamide zwischen  $\delta = 7.89$  ppm und  $\delta = 8.14$  ppm (vgl. Tabelle 19 auf Seite 70). Dieses Proton wird im <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum bei den Verbindungen **14a-e** als Triplett mit einer Kopplungskonstante von  $J = 5.4$  Hz bis  $J = 6.1$  Hz gefunden. Als breites Singulett wird es

Tab. 18: 1H-Imidazol-4-carboxamide **14a-f**

**14a-f**

Nr.	m	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>
<b>14a</b>	1	H	H	4-Chlorphenylsulfonylamino
<b>14b</b>	1	2-Cl	H	4-Chlorphenylsulfonylamino
<b>14c</b>	1	4-Cl	H	4-Chlorphenylsulfonylamino
<b>14d</b>	1	2-Cl	Phenyl	4-Chlorphenylsulfonylamino
<b>14e</b>	1	2-Cl	H	Cl
<b>14f</b>	2	2-Cl	H	4-Chlorphenylsulfonylamino

bei der Verbindung **14f** gesehen. Dies lässt sich mit der fehlenden Kopplung des NH-Protons mit den benachbarten Methylenprotonen erklären. Ursache ist die Wechselwirkung mit den Wasseranteilen des Lösungsmittels. Bei Zugabe von D<sub>2</sub>O wird dieses Signal völlig gelöscht.

Als Singulett zwischen  $\delta = 2.19$  ppm und  $\delta = 2.70$  ppm werden die Protonen der terminalen Dimethylaminogruppe bei den Substanzen **14a-f** gefunden. Diese Methylprotonen sind ein typisches Kennzeichen für die Substanzklasse **14**.

Als weiteres charakteristisches Signal werden die Methylenprotonen in  $\alpha$ -Position zur Amidfunktion ( $-\text{C}=\text{O}-\text{NH}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ ) als Pseudoquartett (dt) bei  $\delta = 2.99$  ppm bis  $\delta = 3.10$  ppm mit Kopplungskonstanten von  $J = 5.9$  Hz bis  $J = 6.0$  Hz registriert. Bei der Zugabe von D<sub>2</sub>O wird aus dem Pseudoquartett ein Triplett. Dieses Phänomen lässt sich wieder mit der nicht vorhandenen Kopplung der Methylenprotonen ( $-\text{C}=\text{O}-\text{NH}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ ) mit dem NH-Proton nach D<sub>2</sub>O-Austausch in [D<sub>6</sub>] DMSO erklären (vgl. <sup>1</sup>H-NMR-Spektroskopie der Verbindungsklasse **12**, Kapitel 2.7.4 auf Seite 55 ff und vgl. <sup>1</sup>H-NMR-Spektroskopie der Verbindungsklasse **13**, Kapitel 2.7.5 auf Seite 62 ff). Die der Dimethylaminogruppe [ $-\text{CH}_2-\text{N}(\text{CH}_3)_2$ ] benachbarten Methylenprotonen werden als Triplett mit einer Kopplungskonstante von  $J = 6.0$  Hz bis  $J = 6.9$  Hz zwischen  $\delta = 2.40$  ppm und

$\delta = 2.95$  ppm gesehen. Die aromatischen Protonen und die Protonen der Phenylmethylgruppe werden in allen  $^1\text{H-NMR}$ -Spektren registriert (siehe vollständige Angaben im chemisch-experimentellen Teil, Kapitel 4.2.8.3 auf Seite 194 ff).

Die Verbindungen **14a-f** sind in der Literatur bisher nicht beschrieben. Tabelle 19 zeigt die wichtigen analytischen Daten (siehe vollständige Angaben im chemisch-experimentellen Teil, Kapitel 4.2.8.3 auf Seite 194 ff).

Tab. 19: Wichtige  $^1\text{H-NMR}$ -, IR- und massenspektroskopische Daten der Substanzen **14a-f**

Nr.	$^1\text{H-NMR}$ ( $[\text{D}_6]$ )DMSO			IR (KBr)	MS	
	$\delta$ [ppm]			$\nu$ [ $\text{cm}^{-1}$ ]	[m/z (%)]	
	CO-NH-CH <sub>2</sub>	CO-NH	N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	C=O	[M <sup>+</sup> ]	[C <sub>3</sub> H <sub>8</sub> N <sup>+</sup> ]
<b>14a</b>	3.10	7.93	2.55	1643	461 (11)	58 (100)
<b>14b</b>	3.15	8.01	2.59	1643	495 (1)	58 (100)
<b>14c</b>	3.08	7.93	2.55	1641	495 (1)	58 (100)
<b>14d</b>	3.28	8.13	2.70	1649	571 (1)	58 (100)
<b>14e</b>	3.30	7.89	2.19	1635	340 (1)	58 (100)
<b>14f</b>	2.99	8.14	2.67	1636	509 (2)	58 (100)

### Massenspektrometrie

Der Molekülpeak der Verbindungen **14a-f** wird in den EI-Massenspektren in relativen Intensitäten zwischen 1 % und 11 % registriert (vgl. Tabelle 19 oben). Durch Oniumspaltung wird der Basispeak  $[\text{C}_3\text{H}_8\text{N}^+]$  mit  $m/z = 58$  (100 %) gefunden, was für die Verbindungsklasse **14** sehr charakteristisch ist. Überraschenderweise werden nur geringe relative Intensitäten (8 % bis 26 %) bei der Tropyliumspaltung für das energetisch günstige unsubstituierte Tropyliumkation  $[\text{C}_7\text{H}_7^+]$   $m/z = 91$  bzw. das chloresubstituierte Tropyliumkation  $[\text{C}_7\text{H}_6\text{Cl}^+]$   $m/z = 125$  detektiert. Bei der Substanz **14a** wird das unsubstituierte Tropyliumkation  $[\text{C}_7\text{H}_7^+]$   $m/z = 91$  mit der relativen Intensität von 26 %, bei den Substanzen **14b-f** das chloresubstituierte Tropyliumkation  $[\text{C}_7\text{H}_6\text{Cl}^+]$   $m/z = 125$  mit den relativen Intensitäten von 8 % bis 12 % registriert.

### IR-Spektroskopie

Tabelle 19 oben zeigt die struktursichernden Daten der für Carbonsäureamide typischen Carbonylvalenzschwingungen. Wie erwartet liegen die intensiven Amid-I-Banden ( $1635\text{ cm}^{-1}$  bis  $1649\text{ cm}^{-1}$ ) um ungefähr  $100\text{ cm}^{-1}$  niedriger als die für Ester charakteristischen Carbonylvalenzschwingungen ( $1699\text{ cm}^{-1}$  bis  $1722\text{ cm}^{-1}$ ) der Edukte (vgl. Substanzklasse **5** und **6**).

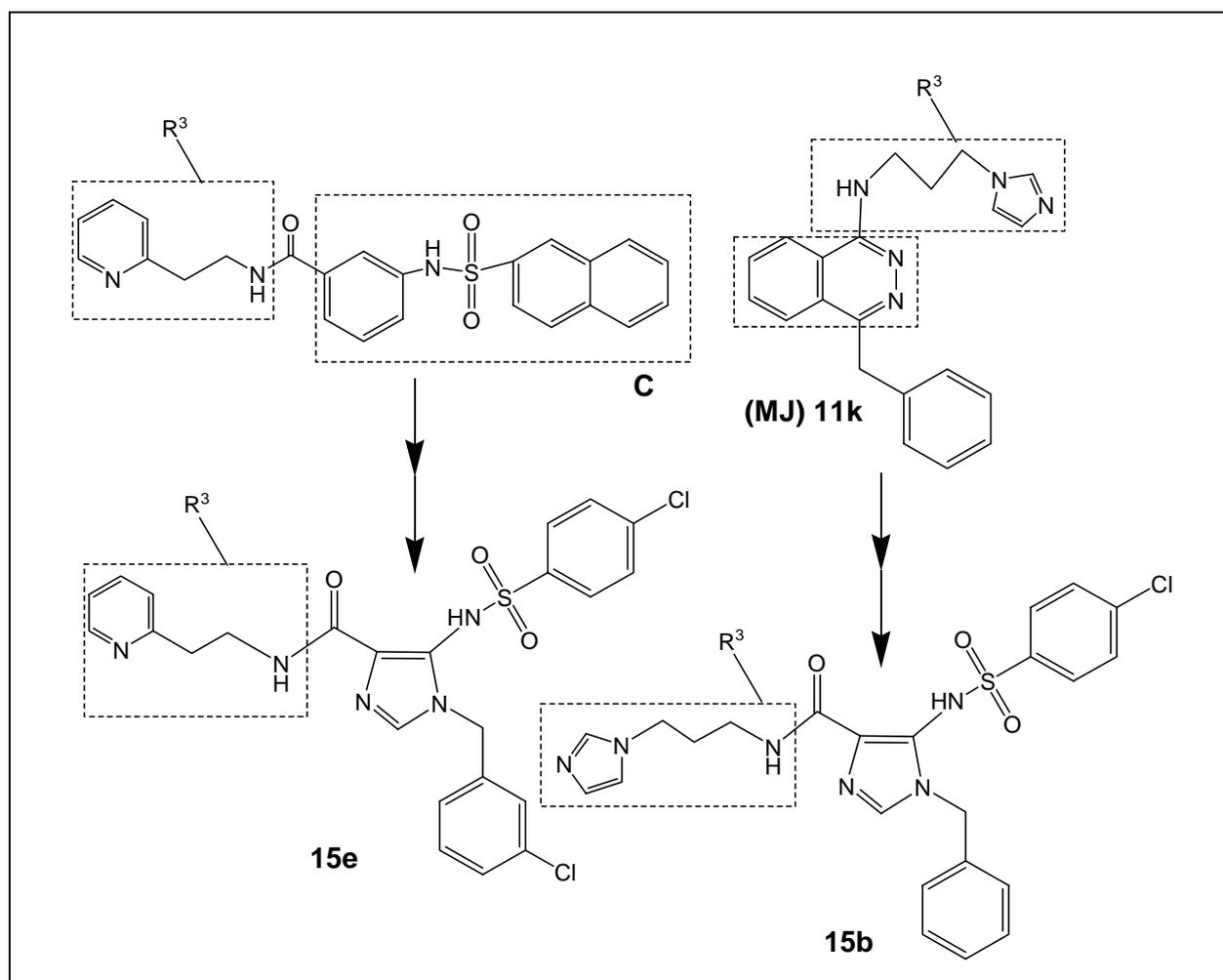
Die schwächeren Amid-II-Banden ( $1515\text{ cm}^{-1}$  bis  $1570\text{ cm}^{-1}$ )<sup>[102]</sup> werden bei der Verbindungs-  
klasse **14** zwischen  $1536\text{ cm}^{-1}$  und  $1577\text{ cm}^{-1}$  registriert. Zwischen  $3389\text{ cm}^{-1}$  und  $3432\text{ cm}^{-1}$   
werden als scharfe Bande die NH-Valenzschwingung und zwischen  $3021\text{ cm}^{-1}$  und  $3088\text{ cm}^{-1}$   
eine weitere Bande gesehen. Diese Banden kennzeichnen N-monosubstituierte Amide ( $3460\text{ cm}^{-1}$   
bis  $3400\text{ cm}^{-1}$  sowie  $3100\text{ cm}^{-1}$  bis  $3070\text{ cm}^{-1}$ )<sup>[94]</sup>.

Außerdem wird zwischen  $3021\text{ cm}^{-1}$  und  $3059\text{ cm}^{-1}$  die aromatische C-H-Valenzschwingung  
( $\sim 3100\text{ cm}^{-1}$ )<sup>[58]</sup> gefunden. Weiterhin werden zwischen  $2926\text{ cm}^{-1}$  und  $2961\text{ cm}^{-1}$  die aliphati-  
schen C-H-Valenzschwingungen ( $3000\text{ cm}^{-1}$  bis  $2840\text{ cm}^{-1}$ )<sup>[59]</sup> gesehen. Zwischen  $1500\text{ cm}^{-1}$  und  
 $1550\text{ cm}^{-1}$  werden die Banden der C=C-Valenzschwingungen des aromatischen Systems ( $1600\text{ cm}^{-1}$   
bis  $1500\text{ cm}^{-1}$ )<sup>[56]</sup> registriert.

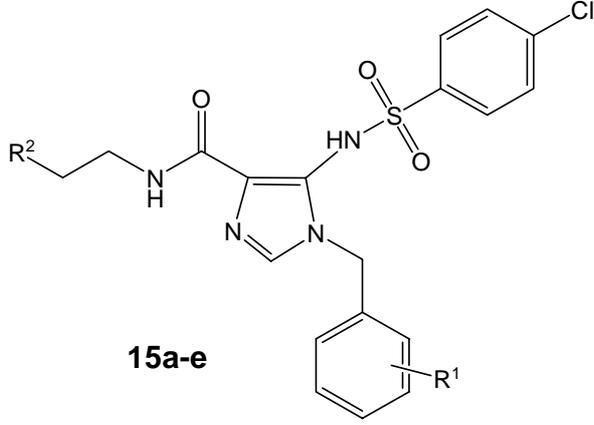
Im Fingerprint-Bereich werden die zwei charakteristischen Banden für Sulfonamide ( $\nu_1 = 1365\text{ cm}^{-1}$   
bis  $1315\text{ cm}^{-1}$  sowie  $\nu_2 = 1180\text{ cm}^{-1}$  bis  $1150\text{ cm}^{-1}$ )<sup>[60]</sup> bei  $\nu_1 = 1352\text{ cm}^{-1}$  bis  $1362\text{ cm}^{-1}$  und  
bei  $\nu_2 = 1167\text{ cm}^{-1}$  bis  $1188\text{ cm}^{-1}$  gefunden.

### 2.7.7 Amide des Typs 15 mit einem Heterocyclus in der Seitenkette

Die 1H-Imidazol-4-carboxamide der Substanzklasse **14** mit Dimethylaminopartialstruktur in der Seitenkette erzielten nicht die gewünschten *in vitro*- und *in vivo*-Aktivitäten (siehe im pharmakologischen Teil, Kapitel 3.1.2.5.3 auf Seite 107 ff und Kapitel 3.2.1.2.3 auf Seite 137 ff). Deshalb wurden abgeleitet von dem Faktor-Xa-Inhibitor (**C**), Substanz **6** ( $IC_{50} = 2.0 \mu\text{M}$ ) der Firma 3-Dimensional Pharm., Inc.<sup>[105, 106]</sup>, und von dem antithrombotisch wirksamen N-[ $\omega$ -(Imidazol-1-yl)alkyl]-1-phthalazinamin (**MJ**) **11k** von *Johnsen*<sup>[107]</sup> exemplarisch 1H-Imidazol-4-carboxamide mit einem stickstoffhaltigen Heterocyclus in der Seitenkette synthetisiert. Eine Übersicht der Strukturvariationen demonstriert Abbildung 40. Tabelle 20 auf Seite 73 zeigt die dargestellten Substanzen **15a-e**.



**Abb. 40:** Strukturverwandtschaft der 1H-Imidazol-4-carboxamide **15a-e** mit den Leitstrukturen **C** bzw. **(MJ) 11k**

Tab. 20: 1H-Imidazol-4-carboxamide **15a-e**


Nr.	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>
<b>15a</b>	4-Cl	1-Pyrolidinmethyl
<b>15b</b>	H	(Imidazo-1-yl)methyl
<b>15c</b>	4-Cl	(Imidazo-1-yl)methyl
<b>15d</b>	2-Cl	(Imidazo-1-yl)methyl
<b>15e</b>	3-Cl	2-Pyridyl

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

Ein wichtiges Zeichen für die erfolgreich verlaufende Synthese dieser Verbindungsklasse **15** ist das NH-Proton der Carbonsäureamide zwischen  $\delta = 7.84$  ppm und  $\delta = 8.08$  ppm (vgl. Tabelle 21 auf Seite 74). Dieses Proton wird im <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum bei den Verbindungen **15a-d** als Triplett mit einer Kopplungskonstante von  $J = 6.0$  Hz gefunden. Bei der Verbindung **15e** wird es als breites Singulett gesehen. Dies läßt sich wieder mit der fehlenden Kopplung des NH-Protons mit den benachbarten Methylenprotonen begründen. Ursache ist die Wechselwirkung mit den Wasseranteilen des Lösungsmittels. Bei Zugabe von D<sub>2</sub>O wird dieses Signal völlig gelöscht.

Als weiteres charakteristisches Signal werden die Methylenprotonen in  $\alpha$ -Position zur Amidfunktion (-C=O-NH-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-) bei  $\delta = 2.86$  ppm bis  $\delta = 3.23$  ppm als Pseudoquartett (dt) mit Kopplungskonstanten von  $J = 6.3$  Hz bis  $J = 7.4$  Hz im <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum ([D<sub>6</sub>] DMSO) registriert. Bei der Zugabe von D<sub>2</sub>O wird aus dem Pseudoquartett ein Triplett. Dieses Phänomen läßt sich wieder mit der fehlenden Kopplung der Methylenprotonen (-C=O-NH-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-) mit dem NH-Proton nach D<sub>2</sub>O-Austausch in [D<sub>6</sub>] DMSO erklären (vgl. <sup>1</sup>H-NMR-Spektroskopie der Verbindungsklasse **12** auf Seite 57 bis Seite 60 und vgl. <sup>1</sup>H-NMR-Spektroskopie der Verbindungsklasse **13** auf Seite 62 bis Seite 65).

Die aromatischen Protonen und die Protonen der Phenylmethylgruppe werden in allen  $^1\text{H-NMR}$ -Spektren registriert (siehe vollständige Angaben im chemisch-experimentellen Teil, Kapitel 4.2.8.4 auf Seite 197 ff). Die Verbindungen **15a-e** sind neue Substanzen. Tabelle 21 zeigt die wichtigen spektroskopischen Daten.

**Tab. 21:** Wichtige  $^1\text{H-NMR}$ -, IR- und massenspektroskopische Daten der Substanzen **15a-e**

Nr.	$^1\text{H-NMR}$ ( $[\text{D}_6]$ )DMSO		IR (KBr)	MS	
	$\delta$ [ppm]		$\nu$ [ $\text{cm}^{-1}$ ]	[m/z (%)]	
	CO-NH-CH <sub>2</sub>	CO-NH	C=O	[M <sup>+</sup> ]	Tropyliumspaltung
<b>15a</b>	2.97	8.08	1636	535 (2)	125 (36)
<b>15b</b>	2.87	7.93	1645	498 (36)	91 (100)
<b>15c</b>	2.86	7.93	1647	532 (23)	125 (100)
<b>15d</b>	2.90	7.99	1641	532 (17)	125 (100)
<b>15e</b>	3.23	7.84	1643	529 (32)	125 (100)

### Massenspektrometrie

In den EI-Massenspektren wird der Molekülpeak der Verbindungen **15a-e** in relativen Intensitäten zwischen 2 % und 36 % registriert (vgl. Tabelle 21). Durch die Tropyliumspaltung entsteht das energetisch günstige unsubstituierte Tropyliumkation  $[\text{C}_7\text{H}_7^+]$   $m/z = 91$  (100 %) bei der Substanz **15b**. Das chloresubstituierte Tropyliumkation  $[\text{C}_7\text{H}_6\text{Cl}^+]$   $m/z = 125$  (100 %) wird bei den Verbindungen **15c-e** als Basispeak beobachtet. Nur bei der Verbindung **15a** wird mit einer geringeren relativen Intensität von 36 % das chloresubstituierte Tropyliumkation  $[\text{C}_7\text{H}_6\text{Cl}^+]$   $m/z = 125$  gefunden. Als Basispeak wird bei dieser Verbindung **15a** durch Oniumspaltung das Fragment  $[\text{C}_5\text{H}_{10}^+]$   $m/z = 84$  (100 %) detektiert. Aus dem Molekülradikalkation wird bei der Substanzklasse **15** durch Elimination eines Chlorphenylsulfonylradikals das korrespondierende Fragment  $[\text{M}^+ - \text{ClC}_6\text{H}_4\text{SO}_2^*]$  mit relativen Intensitäten von 7 % bis 14 % erhalten.

### IR-Spektroskopie

Tabelle 21 zeigt die IR-Daten der für Carbonsäureamide typischen Carbonylvalenzschwingungen. Wie erwartet liegen die intensiven Amid-I-Banden ( $1636 \text{ cm}^{-1}$  bis  $1647 \text{ cm}^{-1}$ ) um ungefähr  $100 \text{ cm}^{-1}$  niedriger als die für Ester charakteristischen Carbonylvalenzschwingungen ( $1707 \text{ cm}^{-1}$  bis  $1722 \text{ cm}^{-1}$ ) der Edukte (vgl. Substanzklasse **6**). Die schwächeren Amid-II-Banden ( $1515 \text{ cm}^{-1}$  bis

1570  $\text{cm}^{-1}$ )<sup>[102]</sup> werden bei der Verbindungsklasse **15** zwischen 1538  $\text{cm}^{-1}$  und 1587  $\text{cm}^{-1}$  registriert.

Zwischen 3395  $\text{cm}^{-1}$  und 3407  $\text{cm}^{-1}$  werden als scharfe Bande die NH-Valenzschwingung und zwischen 3061  $\text{cm}^{-1}$  und 3086  $\text{cm}^{-1}$  eine weitere Bande gesehen. Diese Banden kennzeichnen N-monosubstituierte Amide (3460  $\text{cm}^{-1}$  bis 3400  $\text{cm}^{-1}$  sowie 3100  $\text{cm}^{-1}$  bis 3070  $\text{cm}^{-1}$ )<sup>[94]</sup>.

Neben diesen Valenzschwingungen werden zwischen 3008  $\text{cm}^{-1}$  und 3109  $\text{cm}^{-1}$  die aromatische C-H-Valenzschwingung ( $\sim 3100 \text{ cm}^{-1}$ )<sup>[58]</sup>, zwischen 2940  $\text{cm}^{-1}$  und 2965  $\text{cm}^{-1}$  die aliphatischen C-H-Valenzschwingungen (3000  $\text{cm}^{-1}$  bis 2840  $\text{cm}^{-1}$ )<sup>[59]</sup> gesehen. Zwischen 1513  $\text{cm}^{-1}$  und 1558  $\text{cm}^{-1}$  werden die Banden der C=C-Valenzschwingungen des aromatischen Systems (1600  $\text{cm}^{-1}$  bis 1500  $\text{cm}^{-1}$ )<sup>[56]</sup> registriert.

Im Fingerprint-Bereich werden die zwei charakteristischen Banden für Sulfonamide ( $\nu_1 = 1365 \text{ cm}^{-1}$  bis 1315  $\text{cm}^{-1}$  sowie  $\nu_2 = 1180 \text{ cm}^{-1}$  bis 1150  $\text{cm}^{-1}$ )<sup>[60]</sup> bei  $\nu_1 = 1341 \text{ cm}^{-1}$  bis 1345  $\text{cm}^{-1}$  und bei  $\nu_2 = 1164 \text{ cm}^{-1}$  bis 1169  $\text{cm}^{-1}$  gefunden.

### 2.7.8 Cycloalkylaminoderivate (Typ 16)

Auch die 1H-Imidazol-4-carboxamide der Verbindungsklasse **15** mit einem unterschiedlichen Heterocyclus in der Seitenkette erzielten nicht die gewünschten in vitro- und in vivo-Aktivitäten (vgl. pharmakologischer Teil, Kapitel 3.1.2.5.4 auf Seite 108 ff und Kapitel 3.2.1.2.3 auf Seite 137 ff).

Da der Stickstoff in der Seitenkette der Substanzklassen **14** und **15** ein tertiäres Amin war, wurde der Alkylierungsgrad des Stickstoffes zum sekundären Amin modifiziert. Durch diese Maßnahme wurde eine bifunktionelle Einheit erhalten. Das N-H-Proton fungierte als Protonendonator in Wasserstoffbrückenbindungen. Der Stickstoff dieser funktionellen Gruppe stand weiterhin als Protonenakzeptor zur Verfügung. Eine voluminöse Cycloalkylgruppe an ihm sorgte für ausreichende Lipophilie der Verbindungsklasse **16**.

In diesem Kapitel werden 1H-Imidazol-4-carboxamide mit einer Cycloalkylpartialstruktur beschrieben. Tabelle 22 auf Seite 76 zeigt die dargestellten Verbindungen **16a-o**.

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

Ein wichtiger Hinweis für die erfolgreich verlaufende Synthese der Verbindungsklasse **16** ist das NH-Proton der Carbonsäureamide zwischen  $\delta = 8.00 \text{ ppm}$  und  $\delta = 8.30 \text{ ppm}$ . Dieses Proton wird im <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum bei den Verbindungen **16a**, **16c-d**, **16h-i** und **16k-o** als Triplett mit einer

Kopplungskonstante von  $J = 5.2$  Hz bis  $J = 6.3$  Hz gefunden. Bei den Verbindungen **16b**, **16e-g** und **16j** wird dieses NH-Proton als breites Singulett gesehen. Dies lässt sich mit der fehlenden Kopplung des NH-Protons mit den benachbarten Methylenprotonen erklären. Ursache ist die Wechselwirkung mit den Wasseranteilen des Lösungsmittels. Bei Zugabe von  $D_2O$  wird dieses Signal völlig gelöscht.

Tab. 22: 1H-Imidazol-4-carboxamide **16a-o**

Nr.	m	n	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>
<b>16a</b>	2	1	H	Cyclohexyl
<b>16b</b>	2	2	H	Cyclohexyl
<b>16c</b>	2	3	H	Cyclohexyl
<b>16d</b>	2	4	H	Cyclohexyl
<b>16e</b>	2	1	4-Phenyl	Cyclohexyl
<b>16f</b>	2	1	4-F	Cyclohexyl
<b>16g</b>	2	1	4-Cl	Cyclohexyl
<b>16h</b>	2	1	3-Cl	Cyclohexyl
<b>16i</b>	2	1	2-Cl	Cyclohexyl
<b>16j</b>	2	1	2-Cl und 6-Cl	Cyclohexyl
<b>16k</b>	1	1	4-Cl	Cyclohexyl
<b>16l</b>	2	1	4-Cl	Cyclopentyl
<b>16m</b>	2	1	4-Cl	Cycloheptyl
<b>16n</b>	2	1	4-Cl	Cyclohexylmethyl
<b>16o</b>	2	1	4-Cl	1-Adamantyl

Als weiteres charakteristisches Signal werden die Methylenprotonen in  $\alpha$ -Position zur Amidfunktion ( $-\text{C}=\text{O}-\text{NH}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ ) bei  $\delta = 2.79$  ppm bis  $\delta = 3.08$  ppm als Pseudoquartett (dt) mit Kopplungskonstanten von  $J = 5.6$  Hz bis  $6.6$  Hz im  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum ( $[\text{D}_6]$  DMSO) registriert. Bei der Zugabe von  $\text{D}_2\text{O}$  wird aus dem Pseudoquartett ein Triplett. Dieses Phänomen lässt sich wieder mit der nicht vorhandene Kopplung der Methylenprotonen ( $-\text{C}=\text{O}-\text{NH}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ ) zum NH-Proton nach  $\text{D}_2\text{O}$ -Austausch in  $[\text{D}_6]$  DMSO erklären (vgl.  $^1\text{H-NMR}$ -Spektroskopie der Verbindungsklasse **12** auf Seite 57 bis Seite 60 und vgl.  $^1\text{H-NMR}$ -Spektroskopie der Verbindungsklasse **13** auf Seite 62 bis Seite 65).

Die aromatischen Protonen werden in allen  $^1\text{H-NMR}$ -Spektren registriert (siehe vollständige Angaben im chemisch-experimentellen Teil, Kapitel 4.2.8.5 auf Seite 200 ff). Die Verbindungen **16a-o** sind in der Literatur bisher nicht beschrieben. Tabelle 23 unten zeigt die charakteristischen spektroskopischen Daten.

Tab. 23: Charakteristische  $^1\text{H-NMR}$ -, IR- sowie massenspektroskopische Daten der Substanzen **16a-o**

Nr.	$^1\text{H-NMR}$ ( $[\text{D}_6]$ )DMSO		IR (KBr) $\nu$ [ $\text{cm}^{-1}$ ]	MS	
	$\delta$ [ppm]			[ $\text{M}^{+\bullet}$ ]	Tropyliumspaltung
	CO-NH-CH <sub>2</sub>	CO-NH	C=O		
<b>16a</b>	2.96	8.21	1648	529 (7)	91 (100)
<b>16b</b>	3.02	8.13	1644	543 (24)	91 (6)
<b>16c</b>	3.01	8.30	1634	557 (21)	91 (99)
<b>16d</b>	2.79	8.30	1631	571 (30)	91 (70)
<b>16e</b>	2.97	8.28	1617	605 (3)	167 (75)
<b>16f</b>	2.97	8.34	1650	547 (1)	109 (100)
<b>16g</b>	3.00	8.00	1627	563 (2)	125 (100)
<b>16h</b>	2.97	8.10	1663	563 (15)	125 (100)
<b>16i</b>	3.03	8.28	1629	563 (2)	125 (100)
<b>16j</b>	2.99	8.24	1632	598 (9)*	159 (76)
<b>16k</b>	3.08	8.11	1637	549 (2)	125 (100)
<b>16l</b>	2.95	8.17	1630	549 (9)	125 (100)
<b>16m</b>	2.92	8.15	1626	577 (3)	125 (81)
<b>16n</b>	2.93	8.17	1635	577 (6)	125 (100)
<b>16o</b>	2.97	8.26	1629	615 (1)	125 (66)

\*Quasimolekül [ $\text{M}^{+\bullet}+\text{H}$ ]

### Massenspektrometrie

In den EI-Massenspektren wird der Molekülpeak der Verbindungen **16a-i** und **16k-o** in relativen Intensitäten zwischen 1 % und 30 % registriert (vgl. Tabelle 23 auf Seite 77). Bei der Substanz **16j** wird der Quasimolekülpeak  $[M^{+\bullet}+H]$  mit einer relativen Intensität von 9 % gefunden. Durch Tropyliumspaltung entsteht das energetisch günstige unsubstituierte Tropyliumkation  $[C_7H_7^+]$   $m/z = 91$  (70 % bis 100 %) bei den Substanzen **16a-d**, das chloresubstituierte Tropyliumkation  $[C_7H_6Cl^+]$   $m/z = 125$  (66 % bis 100 %) bei den Verbindungen **16g-i** bzw. **16k-o**, das dichloresubstituierte Tropyliumkation  $[C_7H_5Cl_2^+]$   $m/z = 159$  (76 %) bei **16j**, das fluoresubstituierte Tropyliumkation  $[C_7H_6F^+]$   $m/z = 109$  (100 %) bei **16f** und das phenylsubstituierte Tropyliumkation  $[C_{13}H_{11}^+]$   $m/z = 167$  (75 %) bei **16e**.

Aus dem Molekülradikalkation wird bei der Substanzklasse **16** durch Elimination eines Chlorphenylsulfonylradikals das korrespondierende Fragment  $[M^{+\bullet} - ClC_6H_4SO_2^{\bullet}]$  mit relativen Intensitäten von 1 % bis 86 % erhalten. Als charakteristisches Fragment für diese Verbindungsklasse wird durch Oniumspaltung das Fragment  $[R-NH=CH_2^+]$  ( $R = \text{Cycloalkyl}$ ) mit den relativen Intensitäten von 2 % bis 75 % registriert.

### IR-Spektroskopie

Tabelle 23 auf Seite 77 zeigt die IR-Daten der für Carbonsäureamide typischen Carbonylvalenzschwingungen. Wie erwartet liegen die intensiven Amid-I-Banden ( $1617\text{ cm}^{-1}$  bis  $1663\text{ cm}^{-1}$ ) um ungefähr  $100\text{ cm}^{-1}$  niedriger als die für Ester charakteristischen Carbonylvalenzschwingungen ( $1707\text{ cm}^{-1}$  bis  $1722\text{ cm}^{-1}$ ) der Edukte (vgl. Substanzklasse **6**). Die schwächeren Amid-II-Banden ( $1515\text{ cm}^{-1}$  bis  $1570\text{ cm}^{-1}$ )<sup>[102]</sup> werden bei der Verbindungsklasse **16** zwischen  $1542\text{ cm}^{-1}$  und  $1586\text{ cm}^{-1}$  registriert. Zwischen  $3395\text{ cm}^{-1}$  und  $3434\text{ cm}^{-1}$  werden als scharfe Bande die NH-Valenzschwingung und zwischen  $3056\text{ cm}^{-1}$  und  $3088\text{ cm}^{-1}$  eine weitere Bande gesehen. Diese Banden kennzeichnen N-monosubstituierte Amide ( $3460\text{ cm}^{-1}$  bis  $3400\text{ cm}^{-1}$  sowie  $3100\text{ cm}^{-1}$  bis  $3070\text{ cm}^{-1}$ )<sup>[94]</sup>.

Außerdem werden zwischen  $3025\text{ cm}^{-1}$  und  $3088\text{ cm}^{-1}$  die aromatische C-H-Valenzschwingung ( $\sim 3100\text{ cm}^{-1}$ )<sup>[58]</sup>, zwischen  $2914\text{ cm}^{-1}$  und  $2960\text{ cm}^{-1}$  die aliphatischen C-H-Valenzschwingungen ( $3000\text{ cm}^{-1}$  bis  $2840\text{ cm}^{-1}$ )<sup>[59]</sup> gesehen. Zwischen  $1506\text{ cm}^{-1}$  und  $1586\text{ cm}^{-1}$  werden die Banden der C=C-Valenzschwingungen des aromatischen Systems ( $1600\text{ cm}^{-1}$  bis  $1500\text{ cm}^{-1}$ )<sup>[56]</sup> registriert.

Im Fingerprint-Bereich werden die zwei charakteristischen Banden für Sulfonamide ( $\nu_1 = 1365 \text{ cm}^{-1}$  bis  $1315 \text{ cm}^{-1}$  sowie  $\nu_2 = 1180 \text{ cm}^{-1}$  bis  $1150 \text{ cm}^{-1}$ )<sup>[60]</sup> bei  $\nu_1 = 1342 \text{ cm}^{-1}$  bis  $1363 \text{ cm}^{-1}$  und bei  $\nu_2 = 1129 \text{ cm}^{-1}$  bis  $1167 \text{ cm}^{-1}$  gefunden.

### 2.7.9 Verzweigte Alkylaminoderivate (Typ 17)

Bei den Verbindungen des Typs **17** wurde im Gegensatz zum Typ **16** die voluminöse Cycloalkylstruktur durch eine kleinere lipophile 2-Propyl- bzw. 3-Pentylgruppe ersetzt. Es sollte überprüft werden, inwieweit diese lipophile Partialstruktur die pharmakologische Aktivität der Substanzen beeinflusst. Deswegen wurde das sekundäre Amin in der Seitenkette beibehalten.

In diesem Kapitel werden 1H-Imidazol-4-carboxamide mit einer 2-Propyl- bzw. 3-Pentylpartialstruktur beschrieben. Tabelle 24 zeigt die dargestellten Substanzen **17a-i**.

Tab. 24: 1H-Imidazol-4-carboxamide **17a-i**

**17a-i**

Nr.	m	n	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>
<b>17a</b>	1	1	H	Isopropyl
<b>17b</b>	1	2	H	Isopropyl
<b>17c</b>	1	3	H	Isopropyl
<b>17d</b>	1	1	4-Cl	Isopropyl
<b>17e</b>	2	1	H	Isopropyl
<b>17f</b>	2	2	H	Isopropyl
<b>17g</b>	2	3	H	Isopropyl
<b>17h</b>	2	1	4-Cl	Isopropyl
<b>17i</b>	2	1	4-Cl	3-Pentyl

### **<sup>1</sup>H-NMR-Spektroskopie**

Ein wichtiges Signal für die erfolgreich verlaufende Synthese der Verbindungsklasse **17** ist das NH-Proton der Carbonsäureamide zwischen  $\delta = 8.08$  ppm und  $\delta = 8.26$  ppm (vgl. Tabelle 25 auf Seite 81). Dieses Proton wird im <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum bei den Verbindungen **17a-e** als Triplett mit einer Kopplungskonstante von  $J = 5.8$  Hz bis  $J = 6.1$  Hz gefunden. Bei den Verbindungen **17f-i** wird es als breites Singulett gesehen. Dies lässt sich mit der fehlenden Kopplung des NH-Protons mit den benachbarten Methylenprotonen erklären. Ursache ist die Wechselwirkung mit den Wasseranteilen des Lösungsmittels. Bei Zugabe von D<sub>2</sub>O wird dieses Signal völlig gelöscht.

Als weiteres charakteristisches Signal für diese Verbindungsklasse werden die Methylenprotonen in  $\alpha$ -Position zur Amidfunktion (-C=O-NH-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-) bei  $\delta = 2.95$  ppm bis  $\delta = 3.16$  ppm als Pseudoquartett (dt) mit Kopplungskonstanten von  $J = 5.7$  Hz bis 6.3 Hz registriert. Bei der Zugabe von D<sub>2</sub>O wird aus dem Pseudoquartett ein Triplett. Dieses Phänomen lässt sich wieder mit der nicht vorhandenen Kopplung der Methylenprotonen (-C=O-NH-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-) zum NH-Proton nach D<sub>2</sub>O-Austausch in [D<sub>6</sub>] DMSO erklären (vgl. <sup>1</sup>H-NMR-Spektroskopie der Verbindungsklasse **12** auf Seite 57 bis Seite 60 und vgl. <sup>1</sup>H-NMR-Spektroskopie der Verbindungsklasse **13** auf Seite 62 bis Seite 65).

Die zu der Isopropylaminogruppe benachbarten Methylenprotonen [-CH<sub>2</sub>-NH-CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>] werden als Triplett mit einer Kopplungskonstante von  $J = 5.4$  Hz bis 6.9 Hz zwischen  $\delta = 2.73$  ppm und 2.86 ppm gesehen. Als Dublett werden die Protonen der endständigen Methylgruppen bei den Substanzen **17a-h** mit einer Kopplungskonstante von  $J = 6.5$  Hz zwischen  $\delta = 1.15$  ppm und 1.19 ppm registriert. Als Triplett bei  $\delta = 0.87$  ppm mit einer Kopplungskonstante von  $J = 7.5$  Hz werden sie bei der Substanz **17i** im <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum gefunden.

Die aromatischen Protonen werden in allen <sup>1</sup>H-NMR-Spektren registriert (siehe vollständige Angaben im chemisch-experimentellen Teil, Kapitel 4.2.8.6 auf Seite 209 ff). Die Verbindungen **17a-i** sind in der Literatur bisher nicht beschrieben. Tabelle 25 auf Seite 81 zeigt die wichtigen spektroskopischen Daten.

### **Massenspektrometrie**

In den EI-Massenspektren wird der Molekülpeak der Verbindungen **17a-i** in relativen Intensitäten zwischen 1 % und 10 % registriert (vgl. Tabelle 25 auf Seite 81). Durch die Tropyliumspaltung entsteht das energetisch günstige unsubstituierte Tropyliumkation  $m/z = 91$  (9 % bis 100 %) bei

den Substanzen **17a-c** und **17e-g**. Das chloresubstituierte Tropyliumkation  $[C_7H_6Cl^+]$   $m/z = 125$  (70 % bis 100 %) wird bei den Verbindungen **17d** und **17h-i** detektiert.

Aus dem Molekülradikalkation wird bei dieser Substanzklasse **17** durch Elimination eines Chlorphenylsulfonylradikals das korrespondierende Fragment  $[M^{+\bullet} - ClC_6H_4SO_2\bullet]$  mit relativen Intensitäten von 6 % bis 48 % erhalten. Bei den Verbindungen **17a-h** wird durch Oniumspaltung das charakteristische Fragment  $[C_4H_{10}N^+]$   $m/z = 72$  mit den relativen Intensitäten von 15 % bis 100 % registriert. Bei der Substanz **17i** wird durch die gleiche Oniumspaltung das Fragment  $[C_6H_{14}N^+]$   $m/z = 100$  (6 %) gefunden.

Tab. 25: Wichtige  $^1H$ -NMR-, IR- und massenspektroskopische Daten der Substanzen **17a-i**

Nr.	$^1H$ -NMR ( $[D_6]$ )DMSO		IR (KBr)		MS	
	$\delta$ [ppm]		$\nu$ [ $cm^{-1}$ ]		[ $m/z$ (%)]	
	CO-NH-CH <sub>2</sub>	CO-NH	C=O	[ $M^{+\bullet}$ ]	Oniumspaltung	
<b>17a</b>	3.08	8.12	1660	475 (2)	72 (42)	
<b>17b</b>	3.12	8.15	1642	489 (2)	72 (67)	
<b>17c</b>	3.16	8.16	1642	503 (1)	72 (56)	
<b>17d</b>	3.07	8.08	1643	509 (3)	72 (100)	
<b>17e</b>	2.97	8.22	1636	489 (5)	72 (15)	
<b>17f</b>	2.99	8.26	1635	503 (10)	72 (31)	
<b>17g</b>	3.02	8.31	1629	517 (9)	72 (23)	
<b>17h</b>	3.02	8.25	1631	523 (10)	72 (24)	
<b>17i</b>	2.95	8.18	1630	551 (4)	100 (6)	

### IR-Spektroskopie

Tabelle 25 oben zeigt die IR-Daten der für Carbonsäureamide typischen Carbonylvalenzschwingungen. Wie erwartet liegen die intensiven Amid-I-Banden ( $1629\text{ cm}^{-1}$  bis  $1660\text{ cm}^{-1}$ ) um ungefähr  $100\text{ cm}^{-1}$  niedriger als die für Ester charakteristischen Carbonylvalenzschwingungen ( $1707\text{ cm}^{-1}$  bis  $1722\text{ cm}^{-1}$ ) der Edukte (vgl. Substanzklasse **6**). Die schwächeren Amid-II-Banden ( $1515\text{ cm}^{-1}$  bis  $1570\text{ cm}^{-1}$ )<sup>[102]</sup> werden bei der Verbindungsklasse **17** zwischen  $1545\text{ cm}^{-1}$  und  $1556\text{ cm}^{-1}$  registriert. Zwischen  $3390\text{ cm}^{-1}$  und  $3434\text{ cm}^{-1}$  werden als scharfe Bande die NH-Valenzschwingung und zwischen  $3044\text{ cm}^{-1}$  und  $3088\text{ cm}^{-1}$  eine weitere Bande gesehen. Diese Banden kennzeichnen N-monosubstituierte Amide ( $3460\text{ cm}^{-1}$  bis  $3400\text{ cm}^{-1}$  sowie  $3100\text{ cm}^{-1}$  bis  $3070\text{ cm}^{-1}$ )<sup>[94]</sup>.

Neben diesen Valenzschwingungen werden zwischen  $3027\text{ cm}^{-1}$  und  $3086\text{ cm}^{-1}$  die aromatische C-H-Valenzschwingung ( $\sim 3100\text{ cm}^{-1}$ )<sup>[58]</sup>, zwischen  $2941\text{ cm}^{-1}$  und  $2982\text{ cm}^{-1}$  die aliphatischen C-H-Valenzschwingungen ( $3000\text{ cm}^{-1}$  bis  $2840\text{ cm}^{-1}$ )<sup>[59]</sup> gesehen. Zwischen  $1500\text{ cm}^{-1}$  und  $1556\text{ cm}^{-1}$  werden die Banden der C=C-Valenzschwingungen des aromatischen Systems ( $1600\text{ cm}^{-1}$  bis  $1500\text{ cm}^{-1}$ )<sup>[56]</sup> registriert. Im Fingerprint-Bereich werden die zwei charakteristischen Banden für Sulfonamide ( $\nu_1 = 1365\text{ cm}^{-1}$  bis  $1315\text{ cm}^{-1}$  sowie  $\nu_2 = 1180\text{ cm}^{-1}$  bis  $1150\text{ cm}^{-1}$ )<sup>[60]</sup> bei  $\nu_1 = 1357\text{ cm}^{-1}$  bis  $1394\text{ cm}^{-1}$  und bei  $\nu_2 = 1130\text{ cm}^{-1}$  bis  $1133\text{ cm}^{-1}$  gefunden.

### 2.7.10 Unverzweigte Alkylaminoderivate (Typ 18)

Bei den Verbindungen des Typs **18** wurde im Gegensatz zum Typ **17** die verzweigte Alkylstruktur durch eine langkettige unverzweigte Alkylgruppe ersetzt. Bei dieser Substanzklasse sollte überprüft werden, inwieweit diese Partialstruktur die pharmakologische Aktivität der Substanzen beeinflusst. Das sekundäre Amin in der Seitenkette wurde bei dieser Substanzklasse beibehalten. Tabelle 26 zeigt zusammenfassend die dargestellten 1H-Imidazol-4-carboxamide **18a-k**.

Tab. 26: 1H-Imidazol-4-carboxamide **18a-k**

<p style="text-align: center;"><b>18a-k</b></p>				
Nr.	m	n	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>
<b>18a</b>	1	3	H	n-Butyl
<b>18b</b>	1	1	4-Cl	n-Butyl
<b>18c</b>	1	1	3-Cl	n-Butyl
<b>18d</b>	1	1	4-Cl	n-Hexyl
<b>18e</b>	2	3	H	Methyl
<b>18f</b>	2	1	4-Cl	Methyl
<b>18g</b>	2	1	2-Cl	Methyl
<b>18h</b>	2	3	H	n-Propyl
<b>18i</b>	2	1	4-Cl	n-Propyl
<b>18j</b>	2	1	3-Cl	n-Propyl
<b>18k</b>	2	1	4-Cl	n-Butyl

### **<sup>1</sup>H-NMR-Spektroskopie**

Ein erster Hinweis für die erfolgreich verlaufende Synthese dieser Verbindungsklasse **18** ist das NH-Proton der Carbonsäureamide zwischen  $\delta = 8.01$  ppm und  $\delta = 8.26$  ppm (vgl. Tabelle 27 auf Seite 85). Dieses Proton wird im <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum bei den Verbindungen **18b-g** und **18i-k** als Triplett mit einer Kopplungskonstante von  $J = 5.8$  Hz bis  $J = 6.2$  Hz gefunden. Als breites Singulett wird es bei den Substanzen **18a** und **18h** gesehen. Dies läßt sich mit der fehlenden Kopplung des NH-Protons mit den benachbarten Methylenprotonen begründen. Ursache ist die Wechselwirkung mit den Wasseranteilen des Lösungsmittels. Bei Zugabe von D<sub>2</sub>O wird dieses Signal völlig gelöscht.

Als weiteres charakteristisches Signal werden die Methylenprotonen in  $\alpha$ -Position zur Amidfunktion (-C=O-NH-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-) bei  $\delta = 2.94$  ppm bis  $\delta = 3.16$  ppm als Pseudoquartett (dt) mit Kopplungskonstanten von  $J = 5.5$  Hz bis  $6.3$  Hz registriert. Bei der Zugabe von D<sub>2</sub>O wird aus dem Pseudoquartett ein Triplett. Dieses Phänomen läßt sich wieder mit der nicht vorhandenen Kopplung der Methylenprotonen (-C=O-NH-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-) zum NH-Proton nach D<sub>2</sub>O-Austausch in [D<sub>6</sub>] DMSO erklären (vgl. <sup>1</sup>H-NMR-Spektroskopie der Verbindungsklasse **12** auf Seite 57 bis Seite 60 und vgl. <sup>1</sup>H-NMR-Spektroskopie der Verbindungsklasse **13** auf Seite 62 bis Seite 65).

Außerdem wird als typisches Signal im <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum der Substanzklasse **18** die endständige Methylgruppe als Triplett zwischen  $\delta = 0.83$  ppm und  $\delta = 2.55$  ppm mit einer Kopplungskonstante von  $J = 6.7$  Hz bis  $7.5$  Hz gefunden.

Die aromatischen Protonen werden in allen <sup>1</sup>H-NMR-Spektren registriert (siehe vollständige Angaben im chemisch-experimentellen Teil, Kapitel 4.2.8.7 auf Seite 214 ff). Die Verbindungen **18a-k** sind in der Literatur bisher nicht beschrieben. Tabelle 27 auf Seite 85 zeigt die charakteristischen spektroskopischen Daten.

### **Massenspektrometrie**

In den EI-Massenspektren wird der Molekülpeak der Verbindungen **18a-h** und **18j-k** in relativen Intensitäten zwischen 1 % und 27 % registriert (vgl. Tabelle 27 auf Seite 85). Bei der Substanz **18i** wird der Quasimolekülpeak [M<sup>+</sup>+H] mit einer relativen Intensität von 100 % gefunden. Durch Tropyliumspaltung entsteht das energetisch günstige unsubstituierte Tropyliumkation  $m/z = 91$  (33 % bis 100 %) bei den Substanzen **18a**, **18e** und **18h**. Das chloresubstituierte Tropyliumkation [C<sub>7</sub>H<sub>6</sub>Cl<sup>+</sup>]  $m/z = 125$  (71 % bis 100 %) wird bei den Verbindungen **18b-d**, **18f-g** und **18i-k** detektiert.

Aus dem Molekülradikalkation wird bei dieser Substanzklasse **18** durch Elimination eines Chlorphenylsulfonylradikals das korrespondierende Fragment  $[M^{+\bullet} - ClC_6H_4SO_2^{\bullet}]$  mit relativen Intensitäten von 3 % bis 40 % erhalten. Durch Oniumspaltung wird das charakteristische Fragment  $[R-NH=CH_2^+]$  (R = Methyl, Propyl, Butyl bzw. Hexyl) mit den relativen Intensitäten von 5 % bis 75 % registriert.

**Tab. 27:** Charakteristische  $^1H$ -NMR-, IR- und massenspektroskopische Daten der Substanzen **18a-k**

Nr.	$^1H$ -NMR ( $[D_6]$ )DMSO $\delta$ [ppm]		IR (KBr) $\nu$ [ $cm^{-1}$ ]		MS [m/z (%)]	
	CO-NH-CH <sub>2</sub>	CO-NH	C=O	[M <sup>+</sup> ]	Tropyliumspaltung	
<b>18a</b>	3.16	8.18	1648	517 (1)	91 (33)	
<b>18b</b>	3.06	8.08	1649	523 (3)	125 (100)	
<b>18c</b>	3.08	8.09	1599	523 (5)	125 (71)	
<b>18d</b>	3.07	8.08	1643	551 (1)	125 (91)	
<b>18e</b>	3.01	8.26	1649	489 (11)	91 (100)	
<b>18f</b>	2.96	8.02	1631	495 (4)	125 (81)	
<b>18g</b>	3.00	8.21	1623	495 (27)	125 (80)	
<b>18h</b>	3.04	8.01	1643	517 (20)	91 (68)	
<b>18i</b>	2.94	8.14	1631	524 (100)*	125 (95)	
<b>18j</b>	2.95	8.16	1631	523 (15)	125 (94)	
<b>18k</b>	2.94	8.15	1630	537 (11)	125 (100)	

\*Quasimolekül  $[M^{++}+H]$

### IR-Spektroskopie

Tabelle 27 oben zeigt die IR-Daten der für Carbonsäureamide typischen Carbonylvalenzschwingungen. Wie erwartet liegen die intensiven Amid-I-Banden ( $1599\text{ cm}^{-1}$  bis  $1648\text{ cm}^{-1}$ ) um ungefähr  $100\text{ cm}^{-1}$  niedriger als die für Ester charakteristischen Carbonylvalenzschwingungen ( $1707\text{ cm}^{-1}$  bis  $1722\text{ cm}^{-1}$ ) der Edukte (vgl. Substanzklasse **6**). Die schwächeren Amid-II-Banden ( $1515\text{ cm}^{-1}$  bis  $1570\text{ cm}^{-1}$ )<sup>[102]</sup> werden bei der Verbindungsklasse **18** zwischen  $1537\text{ cm}^{-1}$  und  $1586\text{ cm}^{-1}$  registriert. Zwischen  $3385\text{ cm}^{-1}$  und  $3430\text{ cm}^{-1}$  werden als scharfe Bande die NH-Valenzschwingung und zwischen  $3026\text{ cm}^{-1}$  und  $3063\text{ cm}^{-1}$  eine weitere Bande gesehen. Diese Banden kennzeichnen N-monosubstituierte Amide ( $3460\text{ cm}^{-1}$  bis  $3400\text{ cm}^{-1}$  sowie  $3100\text{ cm}^{-1}$  bis  $3070\text{ cm}^{-1}$ )<sup>[94]</sup>.

Neben diesen Valenzschwingungen werden zwischen  $3025\text{ cm}^{-1}$  und  $3063\text{ cm}^{-1}$  die aromatische C-H-Valenzschwingung ( $\sim 3100\text{ cm}^{-1}$ )<sup>[58]</sup>, zwischen  $2943\text{ cm}^{-1}$  und  $2961\text{ cm}^{-1}$  die aliphatischen C-H-Valenzschwingungen ( $3000\text{ cm}^{-1}$  bis  $2840\text{ cm}^{-1}$ )<sup>[59]</sup> gesehen. Zwischen  $1528\text{ cm}^{-1}$  und  $1557\text{ cm}^{-1}$  werden die Banden der C=C-Valenzschwingungen des aromatischen Systems ( $1600\text{ cm}^{-1}$  bis  $1500\text{ cm}^{-1}$ )<sup>[56]</sup> registriert.

Im Fingerprint-Bereich werden die zwei charakteristischen Banden für Sulfonamide ( $\nu_1 = 1365\text{ cm}^{-1}$  bis  $1315\text{ cm}^{-1}$  sowie  $\nu_2 = 1180\text{ cm}^{-1}$  bis  $1150\text{ cm}^{-1}$ )<sup>[60]</sup> bei  $\nu_1 = 1338\text{ cm}^{-1}$  bis  $1397\text{ cm}^{-1}$  und bei  $\nu_2 = 1129\text{ cm}^{-1}$  bis  $1173\text{ cm}^{-1}$  gefunden.

### 2.7.11 Phenyl- und Phenylmethyaminoderivate (Typ 19)

Bei den Verbindungen des Typs **19** wurde im Gegensatz zu den Substanzklassen **16-18** die Alkylstruktur durch eine planare voluminöse Arylpartialstruktur ersetzt. Bei diesen Substanzen sollte überprüft werden, inwieweit die Arylpartialstruktur die pharmakologische Aktivität der Substanzen beeinflusst. Dabei wurde das sekundäre Amin in der Seitenkette beibehalten. Zusammenfassend zeigt Tabelle 28 unten die dargestellten 1H-Imidazol-4-carboxamide **19a-e**.

Tab. 28: 1H-Imidazol-4-carboxamide **19a-e**

**19a-e**

Nr.	n	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>
<b>19a</b>	2	H	Phenyl
<b>19b</b>	3	H	Phenyl
<b>19c</b>	1	4-Cl	Phenyl
<b>19d</b>	3	H	Phenylmethyl
<b>19e</b>	1	4-Cl	Phenylmethyl

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

Ein wichtiges Signal für die erfolgreich verlaufende Synthese dieser Verbindungsklasse **19** ist das NH-Proton der Carbonsäureamide zwischen  $\delta = 7.83$  ppm und  $\delta = 8.15$  ppm (vgl. Tabelle 29 unten). Dieses Proton wird im <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum bei den Verbindungen **19a-b** als breites Singulett gefunden. Als Triplett mit einer Kopplungskonstante von  $J = 5.6$  Hz bis  $J = 6.0$  Hz wird es bei den Substanzen **19c-e** gesehen. Dies lässt sich mit der fehlenden Kopplung des NH-Protons mit den benachbarten Methylenprotonen erklären. Ursache ist die Wechselwirkung mit den Wasseranteilen des Lösungsmittels. Bei Zugabe von D<sub>2</sub>O wird dieses Signal völlig gelöscht.

Als weiteres charakteristisches Signal werden die Methylenprotonen in  $\alpha$ -Position zur Amidfunktion ( $-\text{C}=\text{O}-\text{NH}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ ) bei  $\delta = 3.07$  ppm bis  $\delta = 3.14$  ppm als Pseudoquartett (dt) mit Kopplungskonstanten von  $J = 5.8$  Hz bis  $6.4$  Hz registriert. Bei der Zugabe von D<sub>2</sub>O wird aus dem Pseudoquartett ein Triplett. Dieses Phänomen lässt sich wieder mit der nicht vorhandenen Kopplung der Methylenprotonen ( $-\text{C}=\text{O}-\text{NH}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ ) zum NH-Proton nach D<sub>2</sub>O-Austausch in [D<sub>6</sub>] DMSO erklären (vgl. <sup>1</sup>H-NMR-Spektroskopie der Verbindungsklasse **12** auf Seite 57 bis Seite 60 und vgl. <sup>1</sup>H-NMR-Spektroskopie der Verbindungsklasse **13** auf Seite 62 bis Seite 65).

Die zu der Phenylaminogruppe  $[-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{Ph}]$  bzw. zu der Phenylmethylaminogruppe  $[-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{CH}_2-\text{Ph}]$  benachbarten Methylenprotonen werden als Triplett mit einer Kopplungskonstante von  $J = 5.7$  Hz bis  $J = 6.6$  Hz zwischen  $\delta = 2.80$  ppm bis  $2.89$  ppm gesehen.

Die aromatischen Protonen werden in allen <sup>1</sup>H-NMR-Spektren registriert (siehe vollständige Angaben im chemisch-experimentellen Teil, Kapitel 4.2.8.8 auf Seite 220 ff). Die Verbindungen **19a-e** sind neue Substanzen. Tabelle 29 zeigt die wichtigen spektroskopischen Daten.

Tab. 29: Wichtige <sup>1</sup>H-NMR-, IR- und massenspektroskopische Daten der Substanzen **19a-e**

Nr.	<sup>1</sup> H-NMR ([D <sub>6</sub> ])DMSO		IR (KBr)		MS
	$\delta$ [ppm]		$\nu$ [cm <sup>-1</sup> ]		[m/z (%)]
	CO-NH-CH <sub>2</sub>	CO-NH	C=O	[M <sup>+</sup> ]	Tropyliumspaltung
<b>19a</b>	3.09	7.87	1648	523 (17)	91 (8)
<b>19b</b>	3.07	7.83	1645	537 (20)	91 (46)
<b>19c</b>	3.06	7.89	1646	543 (14)	125 (100)
<b>19d</b>	3.14	8.15	1650	551 (1)	91 (100)
<b>19e</b>	3.08	8.10	1643	557 (1)	125 (68)

### Massenspektrometrie

In den EI-Massenspektren wird der Molekülpeak der Verbindungen **19a-e** in relativen Intensitäten zwischen 1 % und 20 % registriert (vgl. Tabelle 29 auf Seite 87). Durch Tropyliumspaltung entsteht das energetisch günstige unsubstituierte Tropyliumkation  $m/z = 91$  (8 % bis 100 %) bei den Substanzen **19a**, **19b** und **19d**. Das chloresubstituierte Tropyliumkation  $[C_7H_6Cl^+]$   $m/z = 125$  (68 % bis 100 %) wird bei den Verbindungen **19c** und **19e** detektiert. Bei den Substanzen **19d** und **19e** wird durch eine weitere Tropyliumspaltung auch das unsubstituierte Tropyliumkation  $m/z = 91$  (100 %) als Basispeak registriert. Aus dem Molekülradikalkation wird bei dieser Substanzklasse **19** durch Elimination eines Chlorphenylsulfonylradikals das korrespondierende Fragment  $[M^{\bullet} - ClC_6H_4SO_2^{\bullet}]$  mit relativen Intensitäten von 2 % bis 12 % erhalten. Durch Oniumspaltung wird das charakteristische Fragment  $[R-NH=CH_2^+]$  (R = Phenyl bzw. Phenylmethyl) mit den relativen Intensitäten von 22 % bis 73 % registriert.

### IR-Spektroskopie

Tabelle 29 auf Seite 87 zeigt die IR-Daten der für Carbonsäureamide typischen Carbonylvalenzschwingungen. Wie erwartet liegen die intensiven Amid-I-Banden ( $1643\text{ cm}^{-1}$  bis  $1650\text{ cm}^{-1}$ ) um ungefähr  $100\text{ cm}^{-1}$  niedriger als die für Ester charakteristischen Carbonylvalenzschwingungen ( $1707\text{ cm}^{-1}$  bis  $1722\text{ cm}^{-1}$ ) der Edukte (vgl. Substanzklasse **6**). Die schwächeren Amid-II-Banden ( $1515\text{ cm}^{-1}$  bis  $1570\text{ cm}^{-1}$ )<sup>[102]</sup> werden bei der Verbindungsklasse **19** zwischen  $1547\text{ cm}^{-1}$  und  $1588\text{ cm}^{-1}$  registriert. Zwischen  $3371\text{ cm}^{-1}$  und  $3431\text{ cm}^{-1}$  werden als scharfe Bande die NH-Valenzschwingung und zwischen  $3054\text{ cm}^{-1}$  und  $3091\text{ cm}^{-1}$  eine weitere Bande gesehen. Diese Banden kennzeichnen N-monosubstituierte Amide ( $3460\text{ cm}^{-1}$  bis  $3400\text{ cm}^{-1}$  sowie  $3100\text{ cm}^{-1}$  bis  $3070\text{ cm}^{-1}$ )<sup>[94]</sup>.

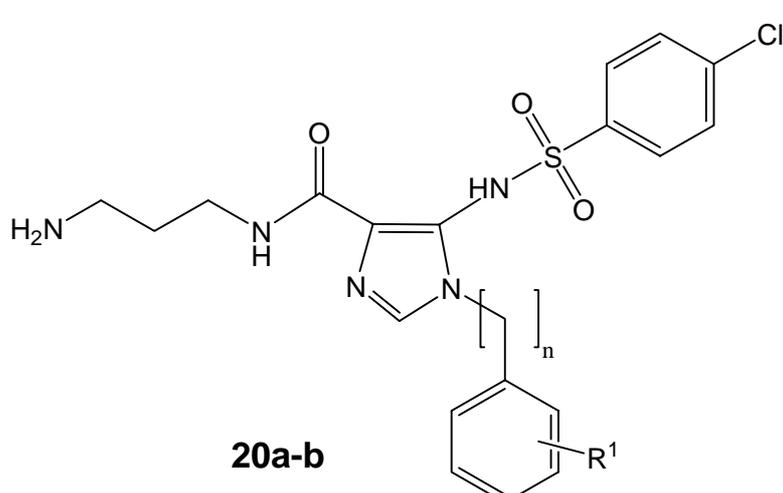
Neben diesen Valenzschwingungen werden zwischen  $3025\text{ cm}^{-1}$  und  $3087\text{ cm}^{-1}$  die aromatische C-H-Valenzschwingung ( $\sim 3100\text{ cm}^{-1}$ )<sup>[58]</sup>, zwischen  $2936\text{ cm}^{-1}$  und  $2959\text{ cm}^{-1}$  die aliphatischen C-H-Valenzschwingungen ( $3000\text{ cm}^{-1}$  bis  $2840\text{ cm}^{-1}$ )<sup>[59]</sup> gesehen. Zwischen  $1504\text{ cm}^{-1}$  und  $1547\text{ cm}^{-1}$  werden die Banden der C=C-Valenzschwingungen des aromatischen Systems ( $1600\text{ cm}^{-1}$  bis  $1500\text{ cm}^{-1}$ )<sup>[56]</sup> registriert.

Im Fingerprint-Bereich werden die zwei charakteristischen Banden für Sulfonamide ( $\nu_1 = 1365\text{ cm}^{-1}$  bis  $1315\text{ cm}^{-1}$  sowie  $\nu_2 = 1180\text{ cm}^{-1}$  bis  $1150\text{ cm}^{-1}$ )<sup>[60]</sup> bei  $\nu_1 = 1331\text{ cm}^{-1}$  bis  $1394\text{ cm}^{-1}$  und bei  $\nu_2 = 1129\text{ cm}^{-1}$  bis  $1165\text{ cm}^{-1}$  gefunden.

## 2.7.12 Primäre Aminoalkylderivate (Typ 20)

Bei den Verbindungen des Typs **20** wurde im Gegensatz zu den Substanzklassen **16-19** auf die lipophile voluminöse Alkyl- bzw. Arylpartialstruktur verzichtet. Bei dieser Verbindungsklasse sollte überprüft werden, ob die lipophilen Partialstrukturen die pharmakologische Aktivität der Substanzen beeinflussen. Das sekundäre Amin der Seitenkette bei den Verbindungstypen **16-19** wurde zu einem primären Amin modifiziert. Tabelle 30 zeigt die dargestellten 1H-Imidazol-4-carboxamide **20a-b**.

Tab. 30: 1H-Imidazol-4-carboxamide **20a-b**

 <p style="text-align: center;"><b>20a-b</b></p>		
<b>Nr.</b>	<b>n</b>	<b>R<sup>1</sup></b>
<b>20a</b>	2	H
<b>20b</b>	1	4-Cl

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

Ein wichtiger Hinweis für die erfolgreich verlaufende Synthese dieser Verbindungsklasse **20** ist das NH-Proton der Carbonsäureamide zwischen  $\delta = 8.13$  ppm und  $\delta = 8.22$  ppm (vgl. Tabelle 31 auf Seite 90). Dieses Proton wird im <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum bei der Verbindung **20a** als breites Singulett und bei der Substanz **20b** als Triplett mit einer Kopplungskonstante von  $J = 6.1$  Hz gefunden. Das Singulett signal lässt sich mit der fehlenden Kopplung des NH-Protons mit den benachbarten Methylenprotonen erklären. Ursache ist die Wechselwirkung mit den Wasseranteilen des Lösungsmittels. Bei Zugabe von D<sub>2</sub>O wird dieses Signal völlig gelöscht.

Als weiteres charakteristisches Signal werden die Methylenprotonen in  $\alpha$ -Position zur Amidfunktion ( $-\text{C}=\text{O}-\text{NH}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ ) bei  $\delta = 2.92$  ppm als Pseudoquartett (dt) mit Kopplungskonstanten von  $J = 6.3$  Hz registriert. Bei der Zugabe von  $\text{D}_2\text{O}$  wird aus dem Pseudoquartett ein Triplet. Dieses Phänomen lässt sich wieder mit der nicht vorhandenen Kopplung der Methylenprotonen ( $-\text{C}=\text{O}-\text{NH}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ ) mit dem NH-Proton nach  $\text{D}_2\text{O}$ -Austausch in  $[\text{D}_6]$  DMSO erklären. Die zu der Aminogruppe benachbarten Methylenprotonen  $[-\text{CH}_2-\text{NH}_2]$  werden als Triplet mit einer Kopplungskonstante von  $J = 6.6$  Hz bis  $J = 6.8$  Hz zwischen  $\delta = 2.64$  ppm bis 2.67 ppm gesehen. Die aromatischen Protonen werden in allen  $^1\text{H-NMR}$ -Spektren registriert (siehe vollständige Angaben im chemisch-experimentellen Teil, Kapitel 4.2.8.9 auf Seite 223 f). Die Verbindungen **20a-b** sind in der Literatur bisher nicht beschrieben. Tabelle 31 zeigt die wichtigen spektroskopischen Daten.

Tab. 31: Wichtige  $^1\text{H-NMR}$ -, IR- und massenspektroskopische Daten der Substanzen **20a-b**

Nr.	$^1\text{H-NMR}$ ( $[\text{D}_6]$ )DMSO		IR (KBr)	MS	
	$\delta$ [ppm]		$\nu$ [ $\text{cm}^{-1}$ ]	[m/z (%)]	
	CO-NH-CH <sub>2</sub>	CO-NH	C=O	[M <sup>+</sup> ]	Tropyliumspaltung
<b>20a</b>	2.92	8.22	1626	461 (34)	91 (10)
<b>20b</b>	2.92	8.13	1627	481 (19)	125 (100)

### Massenspektrometrie

In den EI-Massenspektren wird der Molekülpeak der Verbindungen **20a-b** in relativen Intensitäten zwischen 19 % und 34 % registriert (vgl. Tabelle 31 oben). Durch Tropyliumspaltung entsteht das unsubstituierte Tropyliumkation  $m/z = 91$  (10 %) bei der Substanz **20a**. Das chloresubstituierte Tropyliumkation  $[\text{C}_7\text{H}_6\text{Cl}^+]$   $m/z = 125$  (100 %) wird bei der Verbindung **20b** als Basispeak detektiert.

Aus dem Molekülradikalkation wird bei dieser Substanzklasse **20** durch Elimination eines Chlorphenylsulfonylradikals das korrespondierende Fragment  $[\text{M}^{+\bullet} - \text{ClC}_6\text{H}_4\text{SO}_2\bullet]$  mit relativen Intensitäten von 1 % bis 5 % erhalten. Durch Oniumspaltung wird das charakteristische Fragment  $[\text{NH}_2=\text{CH}_2^+]$  mit den relativen Intensitäten von 20 % bis 32 % registriert.

### IR-Spektroskopie

Tabelle 31 oben zeigt die IR-Daten der für Carbonsäureamide typischen Carbonylvalenzschwingungen. Wie erwartet liegen die intensiven Amid-I-Banden ( $1627 \text{ cm}^{-1}$ ) um ungefähr  $100 \text{ cm}^{-1}$

niedriger als die für Ester charakteristischen Carbonylvalenzschwingungen ( $1707\text{ cm}^{-1}$  bis  $1722\text{ cm}^{-1}$ ) der Edukte (vgl. Substanzklasse **6**).

Die schwächeren Amid-II-Banden ( $1515\text{ cm}^{-1}$  bis  $1570\text{ cm}^{-1}$ )<sup>[102]</sup> werden bei der Verbindungs-  
klasse **20** bei  $1555\text{ cm}^{-1}$  registriert. Zwischen  $3401\text{ cm}^{-1}$  und  $3411\text{ cm}^{-1}$  werden als scharfe Bande  
die NH-Valenzschwingung und zwischen  $3060\text{ cm}^{-1}$  und  $3087\text{ cm}^{-1}$  eine weitere Bande gesehen.  
Diese Banden kennzeichnen N-monosubstituierte Amide ( $3460\text{ cm}^{-1}$  bis  $3400\text{ cm}^{-1}$  sowie  $3100\text{ cm}^{-1}$   
bis  $3070\text{ cm}^{-1}$ )<sup>[94]</sup>.

Neben diesen Valenzschwingungen werden zwischen  $3025\text{ cm}^{-1}$  und  $3028\text{ cm}^{-1}$  die aromatische  
C-H-Valenzschwingung, ( $\sim 3100\text{ cm}^{-1}$ )<sup>[58]</sup> zwischen  $2936\text{ cm}^{-1}$  und  $2982\text{ cm}^{-1}$  die aliphatischen  
C-H-Valenzschwingungen ( $3000\text{ cm}^{-1}$  bis  $2840\text{ cm}^{-1}$ )<sup>[59]</sup> gesehen. Bei  $1555\text{ cm}^{-1}$  werden die  
Banden der C=C-Valenzschwingungen des aromatischen Systems ( $1600\text{ cm}^{-1}$  bis  $1500\text{ cm}^{-1}$ )<sup>[56]</sup>  
registriert.

Im Fingerprint-Bereich werden die zwei charakteristischen Banden für Sulfonamide ( $\nu_1 = 1365\text{ cm}^{-1}$   
bis  $1315\text{ cm}^{-1}$  sowie  $\nu_2 = 1180\text{ cm}^{-1}$  bis  $1150\text{ cm}^{-1}$ )<sup>[60]</sup> bei  $\nu_1 = 1355\text{ cm}^{-1}$  und bei  $\nu_2 = 1131\text{ cm}^{-1}$   
gefunden.

