

# Synthese und funktionelle *in-vitro*-Pharmakologie neuer Histamin-H<sub>1</sub>-Rezeptoragonisten aus der Suprahistaprodifen-Reihe

## Dissertation

zur Erlangung des Doktorgrades der Naturwissenschaften (Dr. rer. nat.)  
der Naturwissenschaftlichen Fakultät IV – Chemie und Pharmazie –  
der Universität Regensburg



vorgelegt von

**Birgit Striegl**

aus Landshut

2006



Die vorliegende Arbeit entstand in der Zeit von November 2002 bis Juni 2006 unter der Anleitung von Herrn Prof. Dr. Sigurd Elz am Institut für Pharmazie der Naturwissenschaftlichen Fakultät IV – Chemie und Pharmazie – der Universität Regensburg.

Promotionsgesuch eingereicht im Juni 2006

Tag der mündlichen Prüfung: 4. Juli 2006

Prüfungsausschuss:	Prof. Dr. J. Heilmann	(Vorsitzender)
	Prof. Dr. S. Elz	(Erstgutachter)
	Prof. Dr. A. Buschauer	(Zweitgutachter)
	Prof. Dr. O. Reiser	(Drittprüfer)

## Danksagungen

An dieser Stelle möchte ich mich bedanken bei:

Herrn Prof. Dr. S. Elz für die interessante und herausfordernde chemische Aufgabenstellung, für seine wissenschaftlichen Anregungen und seine stete Hilfsbereitschaft.

Herrn Prof. Dr. A. Buschauer für die Aufnahme in das Graduiertenkolleg „Medizinische Chemie: Molekulare Erkennung – Ligand-Rezeptor-Wechselwirkungen“ (GRK760) sowie für die Bereitstellung einiger Imidazolylalkylamine.

Herrn Prof. Dr. R. Seifert für die Möglichkeit, an seinem Lehrstuhl die GTPase Assays durchzuführen und für seine wertvollen Ratschläge.

Frau C. Braun und Frau K. Röhl für deren tatkräftige und engagierte Unterstützung bei der Durchführung der *in-vitro* Testungen am isolierten Meerschweinchen-Ileum.

Frau Dr. A. Straßer für die Bereitstellung der pharmakologischen Daten am gpH<sub>1</sub>R, hH<sub>1</sub>R, rH<sub>1</sub>R und bH<sub>1</sub>R und für ihre stete Hilfsbereitschaft.

Frau K. Wohlfart, Frau A. Seefeld und Frau G. Wilberg für die Durchführung der Membranpräparationen und für die Durchführung der GTPase Assays.

Frau S. Bollwein und Frau N. Pustet für die Bestimmung der Enantiomerenreinheit mittels Kapillarelektrophorese und HPLC.

Frau A. Rose, die bei allen organisatorischen Problemen Hilfe leistete und immer den Überblick und die Ruhe bewahrte.

Allen Mitarbeitern der analytischen Abteilungen der Fakultät für die Aufnahme der NMR- und Massenspektren, sowie die Durchführung der Elementaranalysen.

der Deutschen Forschungsgemeinschaft für die finanzielle Förderung im Rahmen des  
Graduiertenkollegs GRK 760.

sowie allen Arbeitskollegen, die zum guten Arbeitsklima beigetragen haben.

# Inhaltsverzeichnis

<b>1</b>	<b>Einleitung</b>	<b>1</b>
<b>1.1</b>	<b>Pharmakologische Bedeutung der Entwicklung neuer (Supra)Histaprodifen-Derivate – oder warum wird nach neuen (Supra)Histaprodifen-Derivaten gesucht</b>	<b>1</b>
<b>1.2</b>	<b>Grundbegriffe der Rezeptortheorie</b>	<b>3</b>
1.2.1	Agonisten und Antagonisten	3
1.2.2	Rezeptor-Signaltransduktion	4
1.2.2.1	Mechanismen der Signaltransduktion	4
1.2.2.2	H <sub>1</sub> -Rezeptor-vermittelte Signaltransduktion	5
<b>1.3</b>	<b>Histamin</b>	<b>5</b>
1.3.1	Struktur des Histaminmoleküls und chemische Eigenschaften	5
1.3.2	Biosynthese und Abbau von Histamin im Körper	6
1.3.3	Histaminrezeptoren und Histaminwirkungen	7
<b>1.4</b>	<b>Histamin-H<sub>1</sub>-Rezeptoragonisten</b>	<b>8</b>
1.4.1	Überblick über die „kleinen“ Agonisten	9
1.4.2	H <sub>1</sub> -Rezeptoragonisten der 2-Phenylhistamin-Serie	10
1.4.3	Histaprodifene als neueste Serie der H <sub>1</sub> -Rezeptoragonisten	11
<b>1.5</b>	<b>Zielsetzung der Arbeit</b>	<b>15</b>
<b>2</b>	<b>Chemischer Teil</b>	<b>17</b>
<b>2.1</b>	<b>Allgemeiner Überblick und chemische Aufgabenstellung</b>	<b>17</b>
<b>2.2</b>	<b>Synthese von Histaprodifen</b>	<b>18</b>
2.2.1	Synthese von Histaprodifen durch Zyklisierung	18
2.2.2	Synthese von 2-substituierten Imidazol-Derivaten	21
2.2.3	Aufbau der Ethyl-Seitenkette in C4(5)-Position des Imidazolrings	26
2.2.4	Synthese von Histaprodifen durch <i>Mitsunobu</i> -Reaktion und Hydrazinolyse	27
<b>2.3</b>	<b>Synthese von Histaprodifenprecursor für die N<sup>α</sup>-Alkylierung</b>	<b>29</b>
<b>2.4</b>	<b>N<sup>α</sup>-Alkylierungen von Histaprodifen</b>	<b>33</b>
2.4.1	Syntheseversuch N <sup>α</sup> -substituierter Histaprodifen-Derivate durch N <sup>α</sup> -Alkylierung	35

---

2.4.2	Syntheseversuch $N^{\alpha}$ -substituierter Histaprodifen-Derivate durch <i>Mitsunobu</i> -Reaktion	36
2.4.3	Syntheseversuch $N^{\alpha}$ -substituierter Histaprodifen-Derivate durch $N^{\alpha}$ -Acylierung mit Carbonsäuren und nachfolgender Reduktion der Amide	38
2.4.4	Synthese $N^{\alpha}$ -substituierter Histaprodifen-Derivate durch reduktive Aminierung	41
<b>2.5</b>	<b>Synthese der Kopplungspartner mit Aldehyd- bzw. Amin-Funktion</b>	<b>47</b>
2.5.1	Synthese der Imidazolylalkylaldehyde	47
2.5.2	Synthese der Imidazolylalkylamine	49
2.5.2.1	Imidazolylalkylamine ohne Verzweigung in der Alkylseitenkette	49
2.5.2.2	Imidazolylalkylamine mit Verzweigung in der Alkylseitenkette	55
<b>2.6</b>	<b>Bestimmung der Reinheit der enantiomeren Substanzen mittels HPLC und Kapillarelektrophorese</b>	<b>58</b>
2.6.1	Enantiomere	58
2.6.2	Untersuchung des Reinheitsgrades der Enantiomere <b>157/158</b> mittels HPLC	58
2.6.2.1	Grundlagen der HPLC	58
2.6.2.2	HPLC-Reinheitsbestimmung der Enantiomere <b>157/158</b>	60
2.6.3	Versuch der Reinheitsbestimmung der Enantiomerenpaare <b>99/100</b> , <b>101/102</b> und <b>161/162</b> mit Kapillarelektrophorese	61
2.6.3.1	Physikalische Grundlagen der Kapillarelektrophorese	61
2.6.3.2	Chirale Selektoren – Cyclodextrine zur Enantiomerentrennung	63
2.6.3.3	Reinheitsuntersuchung mittels Kapillarelektrophorese für die Substanzen <b>99/100</b> , <b>101/102</b> und <b>161/162</b>	63
<b>3</b>	<b>Pharmakologischer Teil</b>	<b>65</b>
<b>3.1</b>	<b>Überblick über die Bestimmung der pharmakologischen Parameter – theoretische Grundlagen</b>	<b>65</b>
3.1.1	Pharmakologische Assays	65
3.1.1.1	Funktionelle <i>in-vitro</i> Testmodelle an isolierten Geweben	65
3.1.1.2	Prinzip des Sf9/Baculovirus-Expressionssystems – GTPase-Assay	70
3.1.2	Statistik	73
<b>3.2</b>	<b>Bindungsmodellvorschläge am Histamin-<math>H_1</math>-Rezeptor</b>	<b>74</b>
3.2.1	Modell der Histamin-Bindung am humanen $H_1$ -Rezeptor	74
3.2.2	Modell der Histaprodifen-Bindung am humanen $H_1$ -Rezeptor	74

---

3.2.3	„Sonderstellung“ des Suprahistaprodifens – pharmakologische Unterschiede am humanen und am Meerschweinchen-H <sub>1</sub> -Rezeptor	75
<b>3.3</b>	<b>H<sub>1</sub>-Rezeptoraktivität am isolierten Meerschweinchen-Ileum</b>	<b>77</b>
3.3.1	N <sup>α</sup> -(Imidazol-1-yl)alkylhistaprodifen-Analoga	77
3.3.2	N <sup>α</sup> -(Imidazol-2-yl)alkylhistaprodifen-Analoga	79
3.3.3	N <sup>α</sup> -[2-(Imidazol-4-yl)ethyl]histaprodifen-Analoga	81
3.3.4	Chirale N <sup>α</sup> -(Imidazol-4-yl)alkylhistaprodifen-Analoga	85
3.3.5	Rezeptoraffinitäten	87
<b>3.4</b>	<b>H<sub>1</sub>-Rezeptoraktivität an rekombinanten Systemen</b>	<b>89</b>
3.4.1	Pharmakologische Unterschiede zwischen humanen, MS-, Ratten- und Rind-H <sub>1</sub> -Rezeptor	89
3.4.2	Vergleich der Effekte von H <sub>1</sub> -Rezeptoragonisten am rekombinanten und am nativen MS-H <sub>1</sub> -Rezeptor	95
<b>4</b>	<b>Zusammenfassung</b>	<b>102</b>
<b>4.1</b>	<b>Zusammenfassung des chemischen Teils</b>	<b>102</b>
<b>4.2</b>	<b>Zusammenfassung des pharmakologischen Teils</b>	<b>104</b>
<b>5</b>	<b>Experimenteller Teil</b>	<b>107</b>
<b>5.1</b>	<b>Chemisch-experimenteller Teil</b>	<b>107</b>
5.1.1	Allgemeine Angaben	107
5.1.2	Synthese von Histaprodifen	107
5.1.2.1	Synthese von 3,3-Diphenylpropyliodid	107
5.1.2.2	Synthese der N-geschützten Imidazole	108
5.1.2.3	Synthese der 2-substituierten Imidazol-Derivate	110
5.1.2.4	Einführung der Ethyl-Seitenkette in C4(5)-Position des Imidazolrings	113
5.1.2.5	Synthese von Histaprodifen und des Histaprodifenprecursors	114
5.1.3	Synthese der N-geschützten 1-(3-Aminopropyl)imidazole	117
5.1.4	Synthese der Imidazolylalkancarbonsäuren	119
5.1.5	Synthese der Histaprodifen-Derivate durch reduktive Aminierung	121
5.1.6	Synthese der Kopplungspartner mit Aldehyd-Funktion	134
5.1.7	Synthese der Kopplungspartner mit Amin-Funktion ohne chirales Zentrum in der Alkylseitenkette	140
5.1.8	Synthese der Kopplungspartner mit Amin-Funktion und chiralem Zentrum in der Alkylseitenkette	149

---

<b>5.2</b>	<b>Pharmakologisch-experimenteller Teil</b>	<b>155</b>
5.2.1	Bestimmung der H <sub>1</sub> -Rezeptoraktivität am Meerschweinchen-Ileum	155
5.2.2	Bestimmung der pK <sub>p</sub> -Werte am Meerschweinchen-Ileum	157
5.2.3	Bestimmung der Histamin-H <sub>1</sub> -Rezeptoraktivität mit Hilfe des GTPase Assays	158
<b>6</b>	<b>Literatur</b>	<b>162</b>
<b>7</b>	<b>Anhang</b>	<b>171</b>
7.1	Liste der verwendeten Abkürzungen	171
7.2	Posterpräsentationen	175

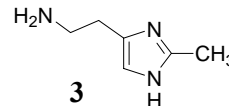
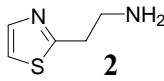
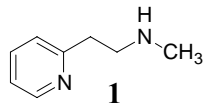
# 1 Einleitung

## 1.1 Pharmakologische Bedeutung der Entwicklung neuer (Supra)Histaprodifen-Derivate – oder warum wird nach neuen (Supra)Histaprodifen-Derivaten gesucht?

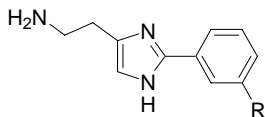
„Pharmacologists today are still as interested in unlocking the secrets of dose-response-relationships to reveal the biological and chemical basis of drug action as they were over half a century ago“ [1].

Obwohl potente Histamin-H<sub>1</sub>-Rezeptoragonisten nicht therapeutisch eingesetzt werden, ist das Interesse an neuen selektiven und potenten H<sub>1</sub>-Rezeptoragonisten als sog. pharmakologische Werkzeuge groß [2]. Sie leisten einen Beitrag zur molekular-pharmakologischen Charakterisierung des H<sub>1</sub>-Rezeptorproteins. Damit verbunden sind neue Erkenntnisse über die Struktur-Wirkungsbeziehung zwischen Liganden und Rezeptoren, sowie neue Ergebnisse in Bezug auf Speziesunterschiede. Bis jetzt sind drei Gruppen von H<sub>1</sub>-Rezeptoragonisten bekannt [3]:

1) Die Gruppe der sog. „kleinen“ Agonisten:

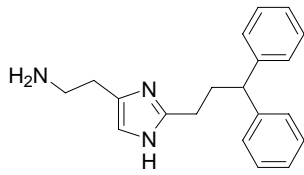
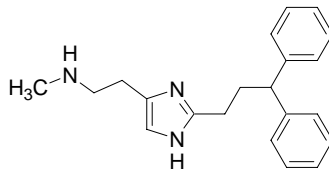
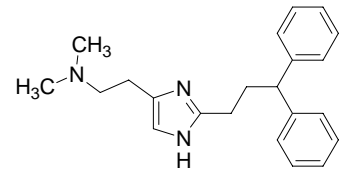
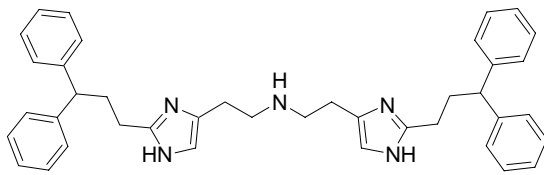
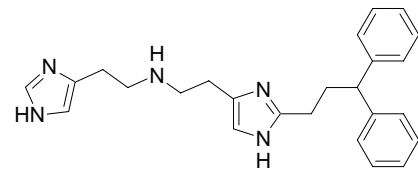


2) Die Derivate des 2-Phenylhistamins:



Nr.	R
4	H
5	Br
6	CF <sub>3</sub>

## 3) Die Histaprodifene:

Histaprodifen **7**Methylhistaprodifen **8**Dimethylhistaprodifen **9**Histaprodifen-Dimer **10**Suprahistaprodifen **11**

Das Standardsystem zur Entwicklung und Testung neuer  $H_1$ -Rezeptorliganden ist das Meerschweinchen-Ileum (MS-Ileum). Die Verfügbarkeit von  $H_1$ -Rezeptor-cDNAs (Mensch, Ratte, Maus, Rind, Meerschweinchen) ermöglicht jetzt auch den Vergleich der pharmakologischen Eigenschaften von  $H_1$ -Rezeptoren verschiedener Spezies in rekombinanten Systemen. Während es keine großen Unterschiede in der agonistischen Potenz bei den kleinen  $H_1$ -Rezeptoragonisten (**1 – 3**), getestet am MS-Ileum, im Vergleich zum humanen  $H_1$ -Rezeptor gibt, zeigen fast alle Substanzen der 2-Phenylhistamin- (**4 – 6**) und der Histaprodifen-Serie (**7 – 11**) eine potentere Wirkung am MS-Ileum [3].

Besonders auffallend ist die „Sonderstellung“ des Suprahistaprodifens (**11**), welches mit 3630% der Histamin-Wirkung am MS-Ileum den bislang potentesten publizierten Histamin- $H_1$ -Rezeptoragonisten darstellt. Bei Untersuchungen an der Ratten-Aorta oder am humanen  $H_1$ -Rezeptor zeigt es dagegen deutlich niedrigere agonistische Potenz [3]. Auch die Ergebnisse verschiedener Mutationsexperimente lassen viele Fragen über den Bindungsmodus von Suprahistaprodifen (**11**) gegenüber den übrigen Histaprodifenen (**7 – 10**) offen. Durch das bivalente Grundgerüst des Suprahistaprodifens (**11**), bestehend aus zwei Histamin-Partialstrukturen, kann die primäre Rezeptorbindung von zwei Richtungen her erfolgen [4].

Nur mit Hilfe zahlreicher neuer Analoga des Suprahistaprodifens (**11**), insbesondere durch Modifizierung der Imidazol-Funktion in 2-Position, am  $N^T$ -Stickstoffs oder der Ethyl-Seitenkette, ist es möglich, die Wirkung kleiner struktureller Veränderungen auf die Rezeptoraktivität zu erforschen und somit neue Erkenntnisse über Bindungsstellen und Wechselwirkungspunkte von Liganden am Histamin- $H_1$ -Rezeptor zu gewinnen.

In dieser Arbeit wurden deshalb neue  $H_1$ -Rezeptoragonisten, abgeleitet von Suprahistaprodifen (**11**), synthetisiert und an verschiedenen funktionellen Testmodellen untersucht.

## 1.2 Grundbegriffe der Rezeptortheorie

### 1.2.1 Agonisten und Antagonisten

Der freie ungebundene Rezeptor liegt im Gleichgewicht zwischen zwei Konformationen vor, der inaktiven und der aktiven Rezeptorkonformation. Daher existieren immer einige aktive Rezeptoren ohne gebundenen Agonisten. Dieses Phänomen wird als „konstitutive Aktivität“ bezeichnet [5].

Als Agonist wird ein Pharmakon bezeichnet, das an den Rezeptor bindet und dadurch eine dem Rezeptor zugeordnete Funktion aktiviert. Der Agonist bindet dabei mit hoher Affinität an die aktive Rezeptorform [6]. Er besitzt sowohl eine Affinität zum Rezeptor als auch eine intrinsische Aktivität (i. a. oder  $E_{max}$ ) am Rezeptor. Die intrinsische Aktivität ist definiert durch das Verhältnis des von dem Agonisten ausgelösten Effekt zu dem im biologischen System maximal möglichen Effekt. Agonisten mit einem  $E_{max}$ -Wert von 100 % (bzw. i. a. = 1) werden volle Agonisten genannt, Agonisten mit  $0 < E_{max} < 100$  % (bzw.  $0 < i. a. < 1$ ) werden als partielle Agonisten bezeichnet. Partielle Agonisten besitzen sowohl agonistische als auch antagonistische Eigenschaften [7]. Sie binden mit ähnlicher Affinität sowohl an die aktive als auch an die inaktive Rezeptorkonformation, wobei aber die Affinität zur aktiven Form des Rezeptors etwas höher ist als zur inaktiven [6].

Inverse Agonisten bewirken das Gegenteil der üblichen Agonistenwirkung. Sie binden mit hoher Affinität an die inaktive Rezeptorkonformation und schieben dadurch das Gleichgewicht noch stärker zur inaktiven Seite [6].

Kompetitive Antagonisten binden an einen Rezeptor ohne die Rezeptorfunktion zu aktivieren und zwar mit gleicher Affinität an die aktive und inaktive Form des Rezeptors. Dadurch wird das Gleichgewicht zwischen inaktiven und aktiven Rezeptoren nicht verschoben, aber die

Bindung des Agonisten verhindert. Nicht-kompetitive Antagonisten binden unabhängig von der Bindungsstelle des Agonisten am gleichen Rezeptor. Durch die dadurch hervorgerufene Konformationsänderung des Rezeptormoleküls wird die Agonisten-Bindungsstelle verändert [7].

## 1.2.2 Rezeptor-Signaltransduktion

### 1.2.2.1 Mechanismen der Signaltransduktion

Die Rezeptoren der Signaltransduktion lassen sich in drei Gruppen einteilen. Zu den einfach – membrangängigen Rezeptoren gehören die Insulin-Rezeptoren, LDL-Rezeptoren, Wachstumshormon-Rezeptoren und Rezeptoren von Zytokinen. Die Liganden binden an den Rezeptor auf der extrazellulären Seite der Membran. Dadurch wird eine Enzymdomäne auf der cytoplasmatischen Seite aktiviert [8].

Bei den Ionenkanalrezeptoren sind z. B. die Nicotin-, Serotonin- (5-HT<sub>3</sub>-), GABA<sub>A</sub>- und Glycin-Rezeptoren zu nennen. Sie bestehen aus mehreren Untereinheiten mit jeweils meist vier Transmembransegmenten. Durch die Bindung des Liganden schließt oder öffnet sich der Kanal [8].

Die größte Familie der Zelloberflächenrezeptoren ist die der Guanosintriphosphat (GTP)-gekoppelten Proteine (G-Proteine). Diese G-Protein-gekoppelten Rezeptoren (GPCR = G-protein-coupled receptor) besitzen sieben charakteristische transmembranäre  $\alpha$ -Helices. G-Proteine bestehen aus drei Untereinheiten ( $\alpha$ ,  $\beta$  und  $\gamma$ ) [6]. Liegt das G-Protein inaktiv vor, so hat es GDP (Guanosindiphosphat) gebunden. Durch Bindung eines Agonisten findet der Austausch von GDP durch GTP an der  $\alpha$ -Untereinheit statt. Der Komplex dissoziiert in eine  $\alpha$ -GTP- und eine  $\beta\gamma$ -Untereinheit, die jeweils unterschiedliche Effektoren aktivieren. Die GTPase aktiviert die erneute Hydrolyse von GTP zu GDP an der  $\alpha$ -Untereinheit, so dass sich der dimere  $\beta\gamma$ -Komplex wieder mit der  $\alpha$ -Untereinheit verbindet. Dadurch wird die Signaltransduktion inaktiviert. Sogenannte Regulator-Proteine der Signaltransduktion (RGS) beschleunigen die Hydrolyse von GTP [1, 6].

Die Zuordnung der G-Proteine wird gewöhnlich auf die jeweilige  $\alpha$ -Untereinheit bezogen und die Einteilung erfolgt in  $G\alpha_i$ ,  $G\alpha_s$ ,  $G\alpha_q$  und  $G\alpha_{12}$ -Proteine. Diese Einteilung ergibt sich aus der bevorzugten Wechselwirkung der G-Protein gekoppelten Rezeptoren mit bestimmten  $G\alpha$ -Untereinheiten [5].

Durch die Dissoziation eines spezifischen G-Proteins in seine  $\alpha$ - und  $\beta\gamma$ -Untereinheit werden zahlreiche zellspezifische Signalkaskaden gesteuert [6, 8]. Ein G-Protein kann z. B. einen

Ionenkanal beeinflussen oder durch Wechselwirkung mit einem Enzym (primäres Effektorsystem) die Bildung eines Second Messenger induzieren oder hemmen. Dieser kontrolliert ein sekundäres Effektorsystem, eine Proteinkinase, welche sekundäre Regulatorproteine phosphoryliert und damit einen biologischen Effekt des übermittelten Signals auslöst [7]. Durch die Aktivierung von  $G\alpha_s$ -gekoppelten Rezeptoren kommt es zur Stimulierung der Adenylylcyclase, während  $G\alpha_i$ -gekoppelte Rezeptoren die Adenylylcyclase und Calcium-Kanäle inhibieren und Kalium-Kanäle stimulieren.

### 1.2.2.2 $H_1$ -Rezeptor-vermittelte Signaltransduktion

Der Histamin- $H_1$ -Rezeptor ist über die Wechselwirkung mit dem  $G\alpha_{q/11}$ -Protein gekoppelt. Die Stimulierung dieser Rezeptoren wirkt auf das Inositol-Phospholipid-System, wodurch aus Phosphatidylinositol-4,5-bisphosphat-Hydrolyse die Second Messenger Inositol-1,4,5-trisphosphat ( $IP_3$ ) und 1,2-Diacylglycerol (DAG) gebildet werden.  $IP_3$  wechselwirkt mit den entsprechenden Rezeptoren im endoplasmatischen Retikulum und bewirkt eine Erhöhung der intrazellulären Calciumionen-Konzentration, während das mehr lipophile DAG in der Zellmembran bleibt und die Proteinkinase C (PKC) zusammen mit Calciumionen-Ionen aktiviert [5].

Zusätzlich aktiviert eine  $H_1$ -Rezeptor-Stimulierung die Adenylylcyclase (AC), wodurch aus ATP (Adenosintriphosphat) cyclisches Adenosinmonophosphat (cAMP) gebildet wird, sowie die Phospholipase  $A_2$  ( $PLA_2$ ), welche Arachidonsäure freisetzt [9].

## 1.3 Histamin

### 1.3.1 Struktur des Histaminmoleküls und chemische Eigenschaften

2-(1*H*-Imidazol-4-yl)ethylamin oder Histamin (**12**) ist ein von der aromatischen Aminosäure Histidin abgeleitetes biogenes Amin (Abb. 1.1).

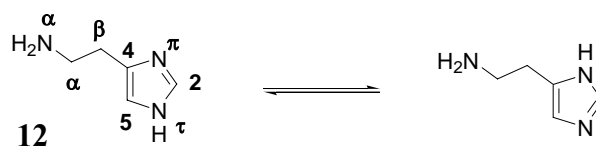


Abb. 1.1: Prototrope Formen des Histamins (**12**).

Die beiden Stickstoffatome des Imidazolrings werden mit  $\pi$  und  $\tau$  gekennzeichnet, und zwar  $\pi$  (= pros, griech.), d. h. benachbart zur Seitenkette und  $\tau$  (= telos, griech.), d. h. fern von der Seitenkette. Der primäre Aminstickstoff wird als  $N^\alpha$ -Stickstoff bezeichnet [2, 10]. In saurer Lösung wird sowohl der  $N^\alpha$ -Stickstoff als auch der aromatische Amidin-Teil protoniert. Bei pH = 7,4 (d. h. unter physiologischen Bedingungen) liegt fast nur der primäre  $N^\alpha$ -Stickstoff protoniert vor ( $pK_a = 9,4$ ) [2, 10]. Durch die Einbindung in das aromatische System ist die Basizität des Amidins im Imidazolring herabgesetzt ( $pK_a = 5,8$ ) [2, 10]. In wässriger Lösung sind das Dikation zu ca. 2 % und die unprotonierte freie Base zu ca. 1 % nachweisbar [11]. Die Deprotonierung des Imidazolrings zum Monoanion ( $pK_a = 14,0$ ) ist nur unter stark alkalischen Bedingungen möglich [10].

Der Imidazolring liegt aufgrund seiner zwei Stickstoffe ( $N^\pi$ ,  $N^\tau$ ) in einem  $N^\pi$ - $N^\tau$ -tautomeren Gleichgewicht vor. Zu ca. 80 % liegt dieses Gleichgewicht für die Monokationform bzw. die freie Base auf der Seite des  $N^\tau$ -Tautomers [12]. Im Kristall dagegen liegt Histamin bevorzugt in der  $N^\pi$ -Tautomerform vor [13]. Für den H<sub>1</sub>- und H<sub>2</sub>-Rezeptor gilt das  $N^\tau$ -Tautomer als die biologisch aktive Form [11].

### 1.3.2 Biosynthese und Abbau von Histamin im Körper

Im Körper entsteht Histamin durch Decarboxylierung der Aminosäure L-Histidin. Dieser Vorgang wird durch L-Histidindecarboxylase, die vom Cofaktor Pyridoxal-5'-phosphat abhängig ist, vermittelt [14, 15]. Die Histidindecarboxylase kommt z. B. in Mastzellen, Hautzellen, Thrombozyten, basophilen Granulozyten und Tumorzellen vor [16]. Neben der Histidindecarboxylase kann L-Histidin auch durch die L-Dopa-Decarboxylase umgesetzt werden [16]. Hohe Histamin-Konzentrationen finden sich in Gewebemastzellen und basophilen Leukozyten [14]. Hier liegt es gebunden an Heparin und ein stark basisches Protein vor. Außerdem kommt Histamin in enterochromaffinen Zellen [17], histaminergen Neuronen [18, 19], sowie in eosinophilen Granulozyten und Thrombozyten [20] und in dendritischen Zellen und T-Zellen [21] vor. Die Freisetzung von Histamin aus Mastzellen und Basophilen [22] wird von verschiedenen immunologischen und nicht-immunologischen Stimuli induziert (z. B. Allergene). Die Inaktivierung von Histamin erfolgt erstens durch Methylierung des  $N^\tau$ -Stickstoffs durch Histamin-Methyltransferase. Unter katalytischer Beteiligung der Diaminoxidase und der Xanthinoxidase erfolgt die Umsetzung zur (1-Methylimidazol-4-yl)essigsäure [14, 20]. In der Peripherie ist außerdem der Abbau von Histamin über die Oxidation der Amin-Seitenkette zum (1*H*-Imidazol-4-yl)acetaldehyd unter

Beteiligung der Diaminoxidase möglich. Durch die Xanthinoxidase wird die Aldehyd-Gruppe zur Carbonsäure oxidiert. Nach der Kopplung an Ribose wird die entstandene (1-Ribosylimidazol-4-yl)essigsäure renal ausgeschieden [14, 20].

### 1.3.3 Histaminrezeptoren und Histaminwirkungen

Histamin wurde erstmals 1907 von *Windaus* und *Vogt* synthetisiert [2, 10, 15]. 1910 zeigte *Ackermann* [2, 10], dass Histamin ein Abbauprodukt der Aminosäure L-Histidin ist. Daraufhin wurde die pharmakologische Bedeutung des Histamins für zahlreiche (patho)physiologische Prozesse erkannt.

Nach Entwicklung der ersten Antihistaminika wurde sichtbar, dass einige durch Histamin ausgelöste Effekte (wie z. B. Magensäuresekretion) durch diese Verbindungen nicht oder nur partiell inhibiert werden konnten. Daraufhin wurde 1966 von *Ash* und *Schild* [2, 10, 23] die Existenz von mindestens zwei Histaminrezeptor-Subtypen postuliert.

Inzwischen sind vier Subtypen von Histaminrezeptoren bekannt, der H<sub>1</sub>-Rezeptor (1966 von *Ash* und *Schild* [23]), der H<sub>2</sub>-Rezeptor (1972 von *Black* et al. [24]), der H<sub>3</sub>-Rezeptor (1983 von *Arrang* et al. [25]) und der H<sub>4</sub>-Rezeptor (2000 von *Nakamura* et al. [26], *Oda* et al. [2, 27]). Bei allen Rezeptor-Subtypen handelt es sich um G-Protein-gekoppelte Rezeptoren.

Die Erregung von H<sub>1</sub>-Rezeptoren führt zu einer Vasokonstriktion größerer Gefäße (> 80 µm Durchmesser) und zur Kontraktion der Bronchial-, Darm- und Uterusmuskulatur [7]. Weiterhin vermittelt die Histaminwirkung an H<sub>1</sub>-Rezeptoren viele Effekte, die beim klassischen allergischen Geschehen eine Rolle spielen. So führt die Kontraktion von Endothelzellen zu einer Vergrößerung der Lücken zwischen diesen Zellen, wodurch Plasma ins Gewebe treten kann, die Folge sind Ödeme, Rötungen und Quaddelbildung [7]. Die Aktivierung von H<sub>1</sub>-Rezeptoren bewirkt durch NO-Freisetzung (EDRF-Freisetzung; EDRF = Endothelium derived relaxing factor) indirekt eine Gefäßdilataion [7].

H<sub>1</sub>-Rezeptorantagonisten bzw. H<sub>1</sub>-Antihistaminika werden bei Pruritus, Urtikaria, Heuschnupfen, Arzneimittelallergie und Insektenstichen therapeutisch eingesetzt [7]. Antihistaminika der 1. Generation, wie Diphenhydramin oder Pheniramin, können aufgrund ihrer hohen Lipophilie die Blut-Hirn-Schranke durchdringen und lösen durch Interaktion mit zentralen H<sub>1</sub>-Rezeptoren sedierende Effekte aus, weshalb sie heute auch als Sedativa verwendet werden [2]. Substanzen der 2. und 3. Generation, Cetirizin, Loratadin oder Fexofenadin, besitzen deutlich geringere Lipophilie und sind nur noch bedingt in der Lage,

die Blut-Hirn-Schranke zu überwinden, weshalb sie den oft unerwünschten sedierenden Effekt weitgehend nicht mehr zeigen [2].

Die positiv chronotrope und positiv inotrope Wirkung des Histamins am Herzmuskel ist eine H<sub>2</sub>-Rezeptor-Wirkung. Sie steigt mit der Zunahme der cAMP-Konzentration, da H<sub>2</sub>-Rezeptoren positiv an die Adenylylcyclase gekoppelt sind. Daneben steuern H<sub>2</sub>-Rezeptoren die erhöhte Relaxation der glatten Muskulatur in den Atemwegen [22]. Die Stimulation von H<sub>2</sub>-Rezeptoren bewirkt außerdem eine Steigerung der Drüsensekretion, vor allem in der Magenschleimhaut. Die Aktivierung von H<sub>1</sub>- und H<sub>2</sub>-Rezeptoren führt zu einer Vasodilatation von Arteriolen und Koronargefäßen (Gefäße < 80 µm Durchmesser) [7].

H<sub>2</sub>-Rezeptorantagonisten (H<sub>2</sub>-Antihistaminika) hemmen die Histamin-vermittelte Säuresekretion. Therapeutisch eingesetzt werden z. B. Ranitidin, Famotidin und Roxatidin. Diese finden als Ulkustherapeutika und bei Sodbrennen breite Verwendung [7].

*Arrang* et al. [25] beschreiben, dass Histamin als Neurotransmitter im Gehirn nicht nur seine Freisetzung, sondern auch seine eigene Synthese über H<sub>3</sub>-Rezeptoren regulieren kann (Autorezeptor) [28, 29]. Außerdem bewirkt die Aktivierung von H<sub>3</sub>-Rezeptoren auch die Hemmung der Freisetzung anderer Neurotransmitter sowohl im zentralen als auch im peripheren Nervensystem (Heterorezeptor) [7].

Bekannte H<sub>3</sub>-Rezeptorantagonisten sind zum Beispiel Thioperamid und Clobenpropit, wichtige H<sub>3</sub>-Rezeptoragonisten sind (R)- $\alpha$ -Methylhistamin und Imetit [7].

Der H<sub>4</sub>-Rezeptor ist zu 40 % homolog zum H<sub>3</sub>-Rezeptor. H<sub>4</sub>-Rezeptoren befinden sich vor allem auf Neutrophilen, Eosinophilen und T-Helferzellen, Basophilen und Mastzellen [21]. Über H<sub>4</sub>-Rezeptoren wird u. a. die Chemotaxis von Mastzellen zu Histamin vermittelt [30]. Viele der auf Imidazol basierenden Liganden, welche eine Bindungsaffinität zu H<sub>3</sub>-Rezeptoren haben, zeigen auch eine signifikante Affinität zu H<sub>4</sub>-Rezeptoren, wie z. B. Clozapin und Clobenpropit [31].

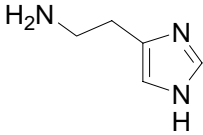
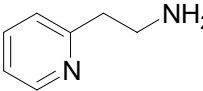
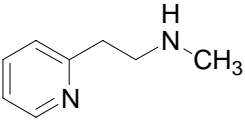
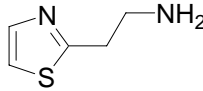
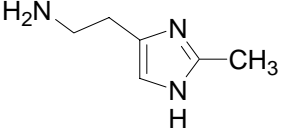
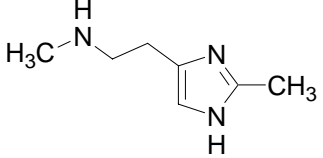
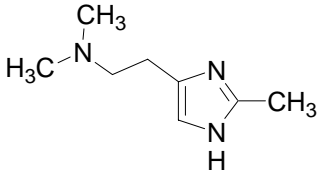
## 1.4 Histamin-H<sub>1</sub>-Rezeptoragonisten

Aufgrund des fehlenden Einsatzes von H<sub>1</sub>-Rezeptoragonisten für therapeutische Zwecke wurde die Entwicklung dieser Liganden lange Zeit stark vernachlässigt. Erst die Forschung und gezielte Frage nach den molekularen Grundlagen für die Aktivierung von H<sub>1</sub>-Rezeptoren durch Signalmoleküle machte H<sub>1</sub>-Rezeptoragonisten als pharmakologische Werkzeuge interessant. Bis jetzt sind drei Gruppen von H<sub>1</sub>-Rezeptoragonisten bekannt (Kapitel 1.1), die sog. „kleinen“ Agonisten, die 2-Phenylhistamine und die Histaprodifene.

### 1.4.1 Überblick über die „kleinen“ Agonisten

Bei den ersten Versuchen potente Agonisten darzustellen, wurde der Imidazolring durch andere Heterocyclen ersetzt. Aber der Ersatz des 4-substituierten Imidazolrings des Histamins durch Azole, Di- oder Triazole, durch Isoxazole, sowie durch Azine oder Diazine und Benzol reduzierte die H<sub>1</sub>-agonistische Potenz. Als erster Ligand mit einer relativen Potenz von 5,6 % bezogen auf Histamin am MS-Ileum wurde 2-(Pyridin-2-yl)ethylamin (**13**) synthetisiert, dessen Potenz durch eine Methylgruppe am N<sup>α</sup>-Stickstoff (**1**) etwas erhöht werden konnte [32].

**Tabelle 1.1: Aktivität der Histamin-H<sub>1</sub>-Rezeptoragonisten der ersten Serie, sog. „kleine“ Agonisten, am MS-Ileum.**

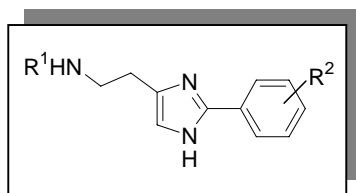
Nr.	Struktur	relative Potenz [%]
12		100
13		5,6
1		9
2		26
3		15
14		35
15		18

Die para- und ortho-ständigen Stellungsisomeren zeigten dagegen keine Wirksamkeit am H<sub>1</sub>-Rezeptor. Eine etwas höhere Potenz von 26 % wurde durch Ersetzen des Pyridinrings durch einen Thiazolring erreicht (2-(Thiazol-2-yl)ethylamin, **2**) [33-35]. Weitere Modifikationen wurden an der Ethylseitenkette des Histamins durchgeführt. Sowohl eine Kettenverlängerung als auch eine Kettenverkürzung um eine CH<sub>2</sub>-Einheit führten zu einem drastischen Wirkungsverlust am MS-Ileum [36]. Auch eine N<sup>α</sup>-Methylierung des Histamins bewirkte eine Wirkungsabnahme am H<sub>1</sub>-Rezeptor [37]. Die Methylierung der Seitenkette in α-Position brachte zwar einen starken Rückgang der H<sub>1</sub>-agonistischen Aktivität, dagegen erwies sich (R)-α-Methylhistamin aber als hochpotenter H<sub>3</sub>-Rezeptoragonist [36]. Die nächsten Ansätze zur Entwicklung neuer H<sub>1</sub>-Rezeptoragonisten basierten auf der Methylierung des Imidazolrings. Während die Methylierung der Imidazol-Stickstoffe (N<sup>m</sup>, N<sup>r</sup>), sowie der C5-Position des Imidazolrings zu einem Wirkungsverlust führte, sind die C2-methylierten Histamine **3**, **14** und **15** zwar schwache aber selektive H<sub>1</sub>-Rezeptoragonisten [36]. Die Einführung von OH-, NH<sub>2</sub>- oder SH-Gruppen in 2-Position des Imidazolrings lieferte völlig inaktive Substanzen [36, 38]. Tabelle 1.1 gibt einen Überblick über die relativen Potenzen der „kleinen“ H<sub>1</sub>-Agonisten bezogen auf Histamin am MS-Ileum.

#### 1.4.2 H<sub>1</sub>-Rezeptoragonisten der 2-Phenylhistamin-Serie

Mit der Substitution der 2-Position des Imidazolrings durch einen Phenylrest gelang ein bedeutender Fortschritt bei der Entwicklung von potenten und selektiven H<sub>1</sub>-Rezeptoragonisten [39]. 2-Phenylhistamin (**4**) zeigt eine relative Potenz von 31 % (bezogen auf Histamin am MS-Ileum), mit einer intrinsischen Aktivität von 100 % [39]. Um weitere Verbesserungen der Potenz zu erreichen, wurden am Phenylring verschiedene Substitutionen vorgenommen [40, 41]. Tabelle 1.2 gibt einen Überblick über die Auswirkungen der einzelnen Substituenten auf die relative Potenz der Verbindungen im Vergleich zu Histamin am MS-Ileum [40, 41].

Vor allem eine Substitution des Phenylrings in meta-Position führte zu einer Verbesserung der Rezeptoraktivität. Das meta-Br-substituierte (**5**) und das meta-CF<sub>3</sub>-substituierte (**6**) 2-Phenylhistamin sind die ersten selektiven Substanzen, die mit 112 % bzw. 128 % die Histaminwirkung am MS-Ileum leicht überschritten bzw. equipotent zu Histamin waren [40, 41]. Eine noch etwas höhere Potenz zeigt die N<sup>α</sup>-methylierte Verbindung des meta-CF<sub>3</sub>-substituierten 2-Phenylhistamins (**25**).

Tabelle 1.2: Aktivität der Histamin-H<sub>1</sub>-Rezeptoragonisten der 2-Phenylhistamin-Serie am MS-Ileum.

Nr.	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	relative Potenz [%]	E <sub>max</sub> [%]
12	Histamin		100	100
4	H	H	31	100
16	H	2-CF <sub>3</sub>	1	30
17	H	3-F	85	100
18	H	3-Cl	96	100
5	H	3-Br	112	100
19	H	3-I	96	100
20	H	3-CH <sub>3</sub>	15	100
6	H	3-CF <sub>3</sub>	128	100
21	H	3-OH	6	100
22	H	3-NH <sub>2</sub>	7	100
23	H	3-NO <sub>2</sub>	40	100
24	H	4-CF <sub>3</sub>	0,7	20
25	CH <sub>3</sub>	3-CF <sub>3</sub>	174	97

Keine weitere Verbesserung konnte allerdings durch Ersetzen des Phenylrestes durch Heterocyclen, wie Thiophen, Pyrrol, Furan oder Pyridin, erreicht werden.

### 1.4.3 Histaprodifene als neueste Serie der H<sub>1</sub>-Rezeptoragonisten

Die Substanz Histaprodifen (2-(2-(3,3-Diphenylpropyl)imidazol-4-yl)ethylamin, 7) war ursprünglich als G-Protein-Aktivator entwickelt worden [42]. Bei den dafür durchgeführten Untersuchungen fiel diese Substanz durch ihre hohe Aktivität am Histamin-H<sub>1</sub>-Rezeptor (111 % der Histamin-Wirkung am MS-Ileum) auf. Das Histaprodifen-Molekül weist mit seinem Diphenylpropylrest strukturelle Ähnlichkeit zu den H<sub>1</sub>-Antihistaminika Chlorpheniramin oder Diphenhydramin auf. Es zeigte sich außerdem, dass eine N<sup>α</sup>-Mono-

oder Di-Methylierung (**8** bzw. **9**) eine weitere Erhöhung der Aktivität des Histaprodifens bewirkt [10, 42].

Von dieser neuen Leitstruktur ausgehend wurden zunächst die zwei Phenylgruppen modifiziert, entweder durch direkte Substitution mit F, Cl, Br, CH<sub>3</sub> oder CF<sub>3</sub> an einem der beiden Phenylreste oder durch Austausch eines Benzolrings durch einen Heterocyclus [10].

Alle diese Molekülvariationen ergaben einen Aktivitätsverlust gegenüber Histaprodifen. Die Modifizierung des Diphenylpropylrestes durch Verlängerung oder Verkürzung des Propyl-Spacers bzw. die Verlängerung der Aminoethyl-Gruppe um eine CH<sub>2</sub>-Einheit führte zum gleichen negativen Ergebnis. Insgesamt zeigte sich, dass sowohl ein unsubstituierter Diphenylpropylrest als auch eine Ethylamin-Seitenkette als wichtige Strukturelemente des Histaprodifens angenommen werden müssen [10].

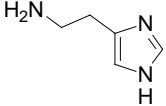
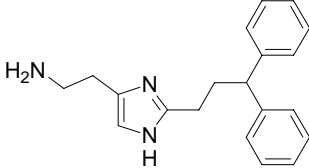
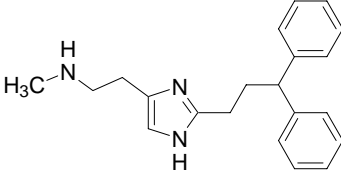
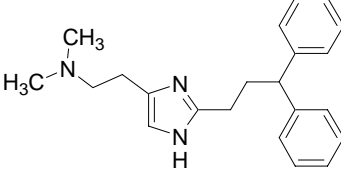
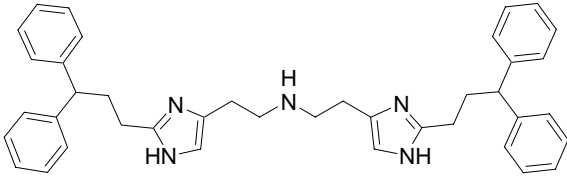
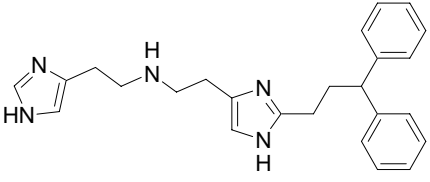
Daher wurden bei den folgenden Modifikationen der Histaprodifen-Teil unverändert gelassen und nur noch die Substituenten am N<sup>α</sup>-Stickstoff variiert. Tabelle 1.3 gibt einen Überblick über die N<sup>α</sup>-substituierten Histaprodifene **8** – **11**.

Die beiden Hybridmoleküle aus zweimal Histaprodifen (**10**) bzw. aus Histaprodifen und Histamin (**11**) zeigen am MS-Ileum eine drastische Aktivitätssteigerung. Mit Suprahistaprodifen (**11**), einer Substanz mit fast voller intrinsischer Aktivität und einer relativen Potenz von 3630 % [2], konnte erstmals die Aktivität eines H<sub>1</sub>-Rezeptoragonisten bis in den nanomolaren Bereich gesteigert werden. Am MS-Ileum wurde der EC<sub>50</sub>-Wert bei einer Konzentration von 8,3 nM erreicht.

Ausgehend von Suprahistaprodifen (**11**) als neue Leitstruktur wurde unter Beibehaltung des Histaprodifen-Teils der Histamin-Teil systematisch variiert (Tabelle 1.4) [2].

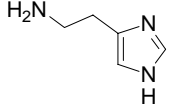
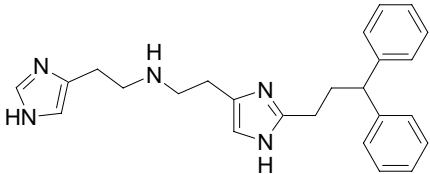
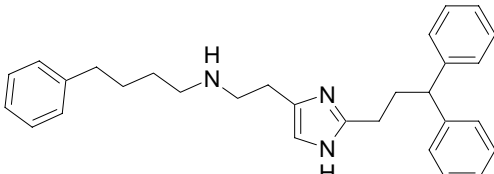
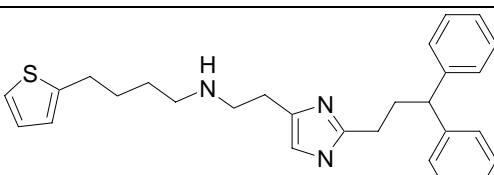
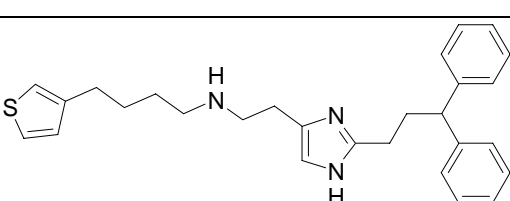
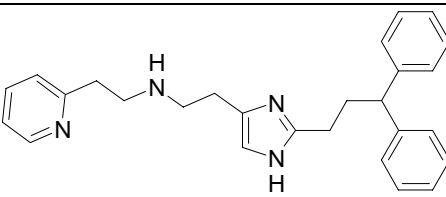
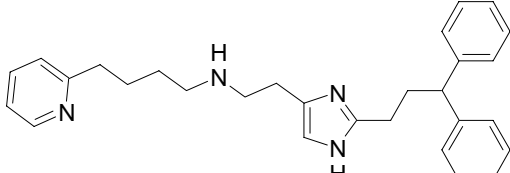
Der Ersatz des Imidazolrings durch einen Thienyl- bzw. Phenylrest brachte zwar einen Abfall der intrinsischen Aktivität und der Potenz gegenüber Suprahistaprodifen, aber es konnte eine Abhängigkeit der Aktivität von der Alkylkettenlänge beobachtet werden, wobei sich ein Optimum bei der Butylkette zeigte [2]. Dieses Ergebnis war auch auf die Einführung eines Pyridinrestes übertragbar. Wiederum wurde ein Aktivitätsoptimum bei Verwendung eines Butyl-Spacers erreicht. Hinzu kam, dass die Position des Pyridin-Stickstoffs einen Einfluss auf die Potenz ausübte. Keine der Verbindungen erreichte zwar die Aktivität des Suprahistaprodifens (**11**) am MS-Ileum, jedoch erwies sich die 4-(Pyridin-2-yl)butyl-Verbindung (**30**) mit einer relativen Potenz von 2856 % (bezogen auf Histamin am MS-Ileum) bei gleichzeitiger hoher intrinsischer Aktivität (E<sub>max</sub> = 89 %) als beste Verbindung dieser Reihe [2].

Tabelle 1.3: Aktivität  $N^{\alpha}$ -substituierter Histaprodifene (7-11) am MS-Ileum.

Nr.	Struktur	rel. Pot. [%]	$E_{\max}$ [%]
12		100	100
7		111	100
8		343	99
9		242	89
10		1680	69
11		3630	96

Im Gegensatz dazu konnte in der Reihe der  $N^{\alpha}$ -(Imidazol-4-yl)alkylhistaprodifene keine Steigerung der agonistischen Potenz durch Kettenverlängerung bis hin zur Butylkette erzielt werden [2].

Tabelle 1.4: Aktivität  $N^H$ -substituierter Histaprodifene (26-30) am MS-Ileum.

Nr.	Struktur	rel. Pot. [%]	$E_{max}$ [%]
12		100	100
11		3630	96
26		955	49
27		433	43
28		1016	52
29		923	92
30		2856	89

Die Histaprodifene **7** – **11** wurden neben der Ileum-Testung auch an der Ratten-Aorta und am humanen  $H_1$ -Rezeptor untersucht. Am humanen  $H_1$ -Rezeptor waren Potenz und intrinsische

Aktivität dieser Verbindungen im Vergleich zum MS-Ileum abgesenkt. Auffallend war ein überdurchschnittlicher Wirkungsverlust des Suprahistaprodifens (**11**) an der Ratten-Aorta [2]. Für die weitere Aufklärung der molekularen Grundlagen der H<sub>1</sub>-Rezeptor-Aktivierung ist das Verständnis der beobachteten Spezies-Abhängigkeiten der Struktur-Wirkungsbeziehung von großer Bedeutung. Um neue Erkenntnisse über die Rezeptor-Wechselwirkungen dieser von Histaprodifen abgeleiteten H<sub>1</sub>-Agonisten, insbesondere von Suprahistaprodifen (**11**), zu gewinnen, ist die Darstellung neuer Suprahistaprodifen-Analoga mit Modifizierungen in der Imidazolylethyl-Seitenkette, sowie in der Imidazol-Funktion des Histamin-Teils erforderlich.

## 1.5 Zielsetzung der Arbeit

Im Bereich der Histamin-Rezeptor-Subtypen (H<sub>1</sub>, H<sub>2</sub>, H<sub>3</sub> und H<sub>4</sub>-Subtyp) wurden ausgeprägte Speziesunterschiede hinsichtlich agonistischer Aktivität und Affinität beobachtet. Diese Spezies-spezifischen Unterschiede zeigen sich besonders stark für den H<sub>1</sub>-Rezeptor am Beispiel Suprahistaprodifen (**11**).

Suprahistaprodifen (**11**), der bisher potenteste H<sub>1</sub>-Rezeptoragonist am MS-Ileum, ist ein Hybridmolekül aus Histamin (**12**) und Histaprodifen (**7**). Die rationalen Grundlagen dieser Spezies-abhängigen Phänomene sind bisher nicht bekannt. Zur Klärung dieser Speziesunterschiede, die weitere Hinweise auf die Struktur-Wirkungsbeziehung am H<sub>1</sub>-Rezeptor geben, ist die Synthese neuer (Supra)Histaprodifen-Analoga notwendig.

Suprahistaprodifen (**11**) bietet zahlreiche Möglichkeiten zur Variation und zur Einführung von Chiralitätszentren. Ausgeprägte stereoselektive Wirkung ist bis jetzt nur für H<sub>1</sub>-Rezeptor-Antagonisten bekannt. Da mit Suprahistaprodifen (**11**) und seinen Derivaten auch hochpotente H<sub>1</sub>-Rezeptoragonisten gefunden sind, sollte der Einfluss von Chiralität auf die Wechselwirkungen mit dem H<sub>1</sub>-Rezeptorprotein untersucht werden, um die Bedeutung pharmakophorer Gruppen besser einschätzen zu können. Mit der Synthese neuer (Supra)Histaprodifen-Derivate sollten neue Erkenntnisse über chirale Agonisten, sowie ein tieferer Einblick in die Aktivierung des H<sub>1</sub>-Rezeptors auf molekularer Ebene geschaffen werden.

Offen ist bis jetzt auch die Frage, ob bei Liganden vom Suprahistaprodifentyp die Histamin-Partialstruktur oder die Molekülhälfte mit dem vom Histaprodifen abgeleiteten Grundgerüst die Rolle des endogenen Amins Histamin übernimmt.

Aus früheren Arbeiten ist bekannt, dass der Histaprodifen-Teil als Strukturelement essentiell ist, da alle an ihm durchgeführten Modifikationen zu einem Aktivitätsverlust gegenüber

Suprahistaprodifen (**11**) führten. Alle neuen Veränderungen des Suprahistaprodifen-Moleküls sollten deshalb an der Histamin-Partialstruktur stattfinden, und zwar Variationen in der Verknüpfungsposition des Imidazolrings, sowie der Alkylseitenkette und Einführung von Substituenten am Imidazolring.

Das erste Ziel der Arbeit war deshalb die Entwicklung einer rationellen Synthese für Histaprodifen (**7**), da die bis jetzt bekannte Synthesemethode zur Darstellung größerer Mengen an Histaprodifen (**7**) als zentralem Grundkörper ungeeignet war.

Der zweite Schwerpunkt der Synthesearbeiten lag in der Modifizierung der Darstellung sekundärer Amine ausgehend von Histaprodifen (**7**), da die bisher verwendete Methode der  $N^\alpha$ -Acylierung von Histaprodifen (**7**) durch Reaktion mit aktivierten Carbonsäuren und anschließender Reduktion zum Amin zu sehr geringen Ausbeuten führte [2, 40].

Als letzter Punkt sollte eine Möglichkeit zur Darstellung enantiomerenreiner  $N^\alpha$ -Imidazolyl-alkyl-substituierter Histaprodifene mit einem Chiralitätszentrum im  $N^\alpha$ -Substituentenl entwickelt werden.

Die Aktivität und Affinität der neuen Verbindungen am  $H_1$ -Rezeptor sollte durch verschiedene funktionelle Testmodelle sowohl an isolierten Organen (Meerschweinchen-Ileum) als auch an rekombinanten Systemen bestimmt werden. Für letzteres wurden von Sf9-Zellen exprimierte  $H_1$ -Rezeptoren des Menschen, des Meerschweinchens, des Rindes und der Ratte verwendet.

## 2 Chemischer Teil

### 2.1 Allgemeiner Überblick und chemische Aufgabenstellung

Ziel des chemischen Teils dieser Arbeit war die Synthese neuer Histamin-H<sub>1</sub>-Rezeptoragonisten. Die Schlüsselverbindungen der Synthesearbeiten waren 2-[2-(3,3-Diphenylpropyl)imidazol-4-yl]ethylamin (Histaprodifen, **7**) [42], welches bei der Entwicklung direkter G-Protein-Aktivatoren durch seine hohe Aktivität am Histamin H<sub>1</sub>-Rezeptor aufgefallen war, und *N*<sup>α</sup>-2-(1*H*-imidazol-4-yl)ethylhistaprodifen (Suprahistaprodifen, **11**) [43] (Abb. 2.1). Die Verbindung **11** zeigt eine intrinsische Aktivität von 96 % und eine relative Potenz von 3630 % im Vergleich zu Histamin am Meerschweinchen-Ileum.

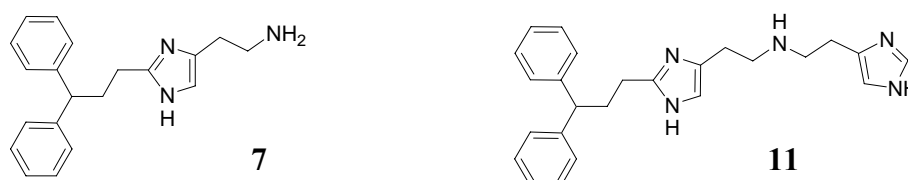


Abb. 2.1: Leitverbindungen: Histaprodifen (**7**) und Suprahistaprodifen (**11**).

Durch Variation des Substituenten am *N*<sup>α</sup>-Stickstoff sollte die Aktivität dieser Leitverbindungen am Histamin-H<sub>1</sub>-Rezeptor erhöht werden. In dieser Arbeit wurden die Auswirkungen durch Kopplung verschiedener Imidazolylalkylreste (Veränderungen der Alkylkettenlänge und / oder Imidazolbindungsstelle) an das von **7** abgeleitete Grundgerüst und durch Einführung von Chiralitätszentren in die Alkylseitenketten von **11** untersucht.

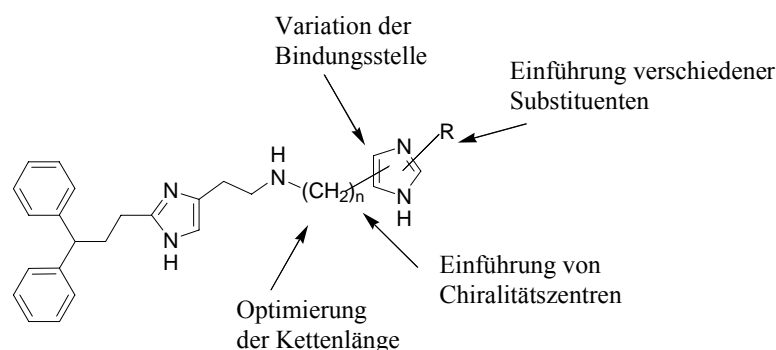


Abb. 2.2: Strukturvariationen an der Leitverbindung Suprahistaprodifen (**11**).

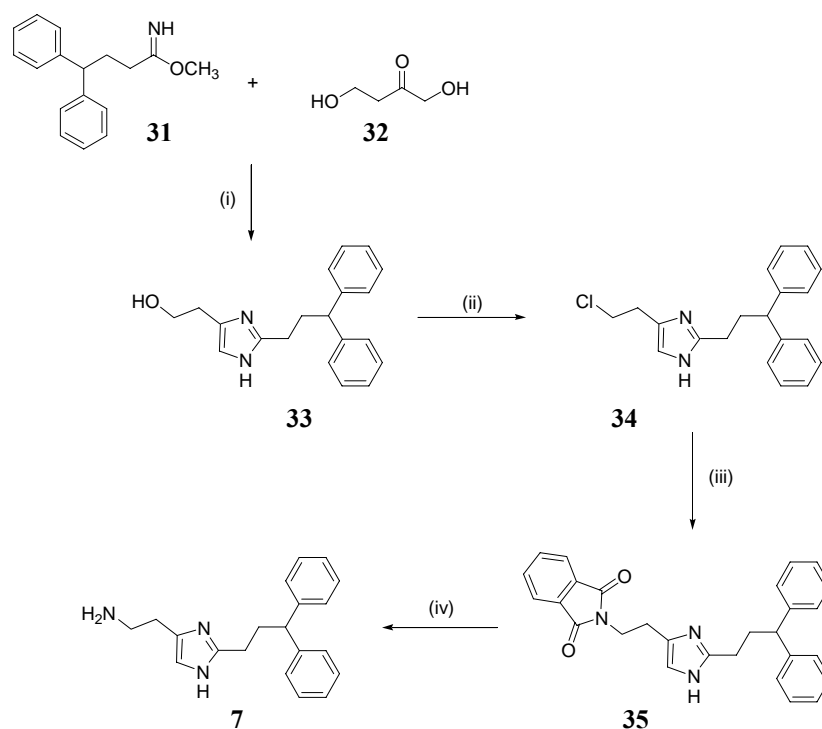
Zunächst sollte ausgehend von **11** die Bindungsstelle des Imidazolrings am 2-(1*H*-Imidazol-4-yl)ethyl-Rest variiert und gleichzeitig die Kettenlänge des Alkylspacers optimiert werden. Ferner sollte dieser Imidazolring durch Einführung verschiedener Substituenten verändert werden, um deren Einfluss auf die Rezeptorbindung zu untersuchen. Abschließend sollte überprüft werden, inwieweit die Einführung von Chiralitätszentren in die Alkylseitenkette die Aktivität und Affinität der Verbindungen am Histamin-H<sub>1</sub>-Rezeptor beeinflusst (Abb. 2.2).

## 2.2 Synthese von Histaprodifen

Da bei allen Strukturvariationen **7** als Grundkörper vorliegt, sollte zu Beginn der Synthesearbeiten versucht werden, eine rationelle Synthesemöglichkeit für **7** zu erarbeiten.

### 2.2.1 Synthese von Histaprodifen durch Zyklisierung

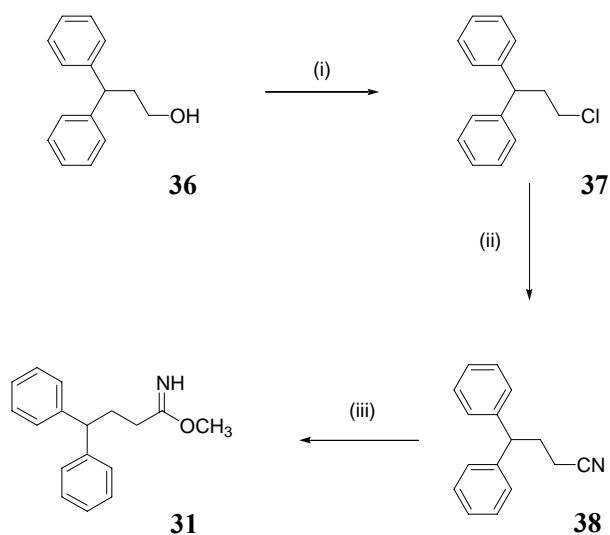
Die bis jetzt beschriebene Histaprodifensynthese verläuft über eine Ringzyklisierung [2, 10]. Für die Zyklisierung werden die Zyklisierungsbausteine 4,4-Diphenylbutanimidsäuremethylester Hydrochlorid (**31**) und 2-Oxo-1,4-butandiol (**32**) in flüssigem Ammoniak eingesetzt (Abb. 2.3).



(i) NH<sub>3</sub> (fl.), Autoklav, 60 °C, (ii) SOCl<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, (iii) Kaliumphthalimid, DMF, (iv) 1. N<sub>2</sub>H<sub>4</sub>, EtOH, 2. HCl

Abb. 2.3: Darstellung von Histaprodifen (**7**) durch Zyklisierung [2].

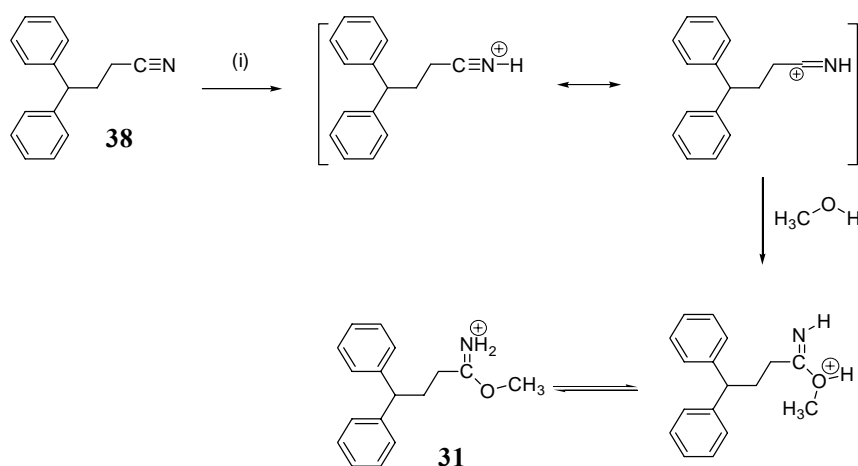
Während die Darstellung des 2. Synthesebausteins **32** nach einer Vorschrift von Reppe [44] in einfacher Weise aus dem käuflichen 2-Butin-1,4-diol in guter Ausbeute erfolgte, bereitete die Synthese des Imidsäureesters **31** Schwierigkeiten. Käufliches 3,3-Diphenylpropan-1-ol (**36**) wurde zunächst mit Thionylchlorid zum Alkylchlorid **37** und anschließend durch Kolbe-Nitril-Synthese zum 4,4-Diphenylbutannitril (**38**) umgesetzt (Abb. 2.4).



(i)  $\text{SOCl}_2$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , (ii)  $\text{KCN}$ ,  $\text{DMSO}$ , (iii)  $\text{SOCl}_2$ ,  $\text{MeOH}$ ,  $-30\text{ }^\circ\text{C}$

Abb. 2.4: Darstellung von 4,4-Diphenylbutannitril (**38**) und Umsetzung zum Imidsäureester **31** [2].

Der für die Ringzyklisierung benötigte Imidsäuremethylester **31** wurde durch *Pinner* Reaktion [45, 46], ausgehend vom Nitril **38** dargestellt (Abb. 2.5).



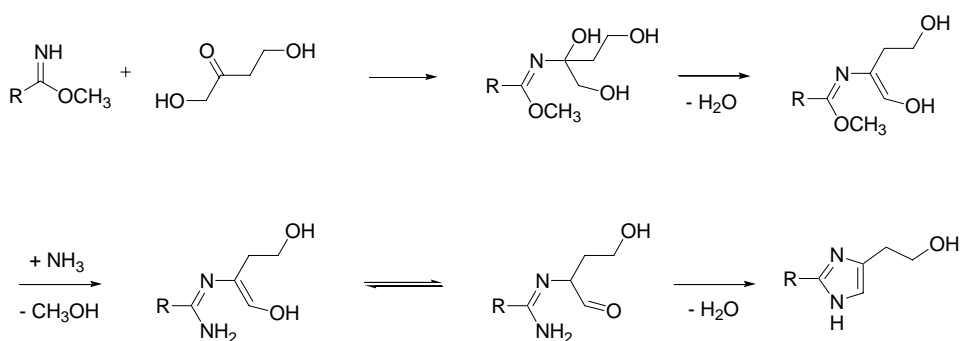
(i)  $\text{SOCl}_2$ ,  $\text{MeOH}$ ,  $-30\text{ }^\circ\text{C}$

Abb. 2.5: Ablauf der *Pinner* Reaktion [45].

Hierzu wurde das Nitril **38** in einem Überschuss an absolutem Methanol gelöst, welches sowohl als Lösungsmittel als auch als Reagenz diente. Dieses Gemisch wurde auf etwa  $-30\text{ }^{\circ}\text{C}$  abgekühlt. Nach Abkühlung wurde vorsichtig die doppelt molare Menge Thionylchlorid zugesetzt. Durch die Reaktion des Thionylchlorids mit Methanol entstand die ausreichende Menge Chlorwasserstoffsäure, welche den Nitrilstickstoff protonieren kann und am benachbarten C-Atom eine positive Teilladung induziert. Das Sauerstoffatom der Alkohol-Funktion greift diese positive Teilladung nukleophil an und es bildet sich der Imidsäureester **31**. Das sehr reaktive Thionylchlorid bewirkt eine starke Erwärmung des Reaktionsgemisches. Dadurch kommt es zur Zersetzung des gebildeten Imidsäureesters, welcher nur bei Temperaturen unter  $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$  stabil ist. Die Reaktion muss deshalb bei sehr tiefen Temperaturen ( $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ ) durchgeführt werden. Dies hat eine Reaktionszeit von mindestens 14 Tagen zur Folge. Aufgrund der sehr temperaturempfindlichen Reaktion kam es meist auch nach 2-monatiger Reaktionszeit nicht zur Imidsäureesterbildung. Eine Aufreinigung war wegen der Instabilität des Imidsäureesters nicht möglich.

Bei der Reaktion des Imidsäureesters **31** mit 2-Oxo-1,4-butandiol (**32**) entstand zunächst 2-(2-(3,3-Diphenylpropyl)-1*H*-imidazol-4-yl)ethanol (**33**). Der von *Dziuron* und *Schunack* [39, 47-49] postulierte Mechanismus dieser Zyklisierung ist in Abb. 2.6 gezeigt. Der Imin-Stickstoff von **31** greift nukleophil am Carbonyl-Kohlenstoffatom des Hydroxyketons an. Anschließend entsteht durch Dehydratisierung und Aminolyse ein Amidin-Derivat, aus welchem sich unter Wasserabspaltung das 2,4-disubstituierte Imidazol bildet. Einer der beiden Imidazol-Stickstoffe wird somit durch den Ammoniak und der zweite Ringstickstoff über den reaktiven Imidsäureester eingeführt.

Diese Zyklisierung musste unter drastischen Bedingungen in flüssigem Ammoniak im Autoklaven bei einem Innendruck von 25 – 27 bar und einer Temperatur von  $60\text{ }^{\circ}\text{C}$  stattfinden. Dies führte zur Bildung einer Vielzahl an Zersetzungs- und Nebenprodukten, deren Anteil zwischen 80 – 95 % betrug. Die Ausbeuten von ca. 5 % waren sehr unbefriedigend.



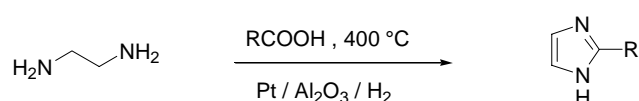
**Abb. 2.6: Mechanismus der Zyklisierung von 2,4-disubstituierten Imidazolen nach *Dziuron* und *Schunack* [39].**

Der nach der Zyklisierung erhaltene Alkohol **33** wurde mittels Thionylchlorid in das Chlorethanderivat **34** überführt. Mit Hilfe der *Gabriel*-Synthese wurde **34** mit Kaliumphthalimid in das entsprechende Phthalimid **35** umgewandelt. Durch anschließende Hydrazinolyse entstand Histaprodifen (**7**) (Abb. 2.3).

Aufgrund der schlechten Ausbeuten und der aufwendigen Synthesearbeiten war das erste Ziel der Arbeit den Grundkörper Histaprodifen (**7**) auf einfachere Weise zugänglich zu machen.

## 2.2.2 Synthese von 2-substituierten Imidazol-Derivaten

Die Synthese von 2-substituierten Imidazolen kann von verschiedenen Richtungen her erfolgen. Für den Aufbau von 2-substituierten Imidazolgrundkörpern sind viele oft aufwendige Ringzyklisierungen beschrieben. Eine Zyklisierung von entsprechend substituierten Aldehyden mit Glyoxal in wässrigem Ammoniak zu 2-substituierten Imidazolen wurde von *Radziszewski* und *Weidenhagen* [50] erstmals dargestellt. *Schipper* und *Day* [51, 52] beschreiben eine Zyklisierung von 1,2-Diaminoethan mit geeigneten Carbonylverbindungen, wie Aldehyden oder Carbonsäuren, bei hoher Temperatur in Anwesenheit von Dehydrogenierungsreagenzien, wie z. B. Platin/Aluminiumoxid oder Palladium-Kohlenstoff [53] (Abb. 2.7). Das C2-Fragment kann anstelle der Carbonylverbindung auch durch Amidine oder Nitrile eingeführt werden [54].

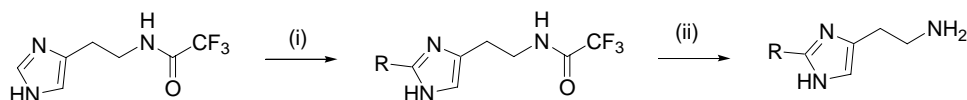


**Abb.2.7: Synthese von 2-substituierten Imidazol-Derivaten nach *Schipper* und *Day* [51].**

Diese klassischen Ringbildungsmethoden konnten zur Synthese von 2-(3,3-Diphenylpropyl)imidazol einerseits durch schlechte Zugänglichkeit der entsprechenden Zyklisierungsbausteine, andererseits wegen fehlendem oder nur sehr geringem Ringschluss aufgrund des relativ sperrigen Diphenylrestes nicht für die Histaprodifensynthese verwendet werden.

In neueren Arbeiten wird auf den Ringaufbau durch Zyklisierung verzichtet. Der Ringschluss wird durch direkte Alkylierung von geschützten Histamin- und Imidazolbausteinen umgangen.

Jain et al. [55] beschrieben erstmals 1997 eine regiospezifische Alkylierung von geschütztem Histamin an der C2-Position des Imidazolrings. Silberkationen als Katalysator in Anwesenheit von Ammoniumperoxodisulfat bewirken eine radikalische Decarboxylierung von Alkylcarbonsäuren (Abb. 2.8). Da aber nur stark nukleophile Radikale den Imidazolring am C2-Atom angreifen, bleibt diese Reaktion auf rein aliphatische Carbonsäuren und wenige Ausnahmen beschränkt.



(i) RCOOH, AgNO<sub>3</sub>, H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, (NH<sub>4</sub>)<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>8</sub>, (ii) 6 M HCl

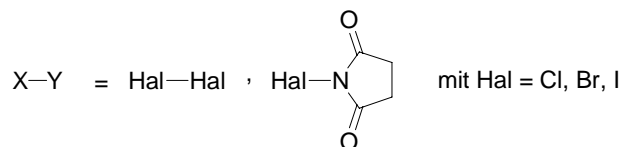
**Abb. 2.8: Herstellung 2-substituierter Histamine durch radikalische Decarboxylierung nach Jain et al. [55].**

Eine sehr attraktive Synthesestrategie für die Darstellung von funktionalisierten Imidazolen ist, den Imidazolring nacheinander an verschiedenen C-Atomen zu deprotonieren und die entstehenden Imidazol-Anionen mit Elektrophilen umzusetzen. *N*-geschützte Imidazole werden nach Lithiierung mit *n*-Butyllithium mit dem entsprechenden Elektrophil umgesetzt. Vorausgesetzt, der Imidazolring ist geeignet *N*-geschützt, erfolgt die Metallierung an den Ring-C-Atomen in der Reihenfolge C2 > C5 > C4 [56, 57].

Das Histaprodifenmolekül besitzt einen 3,3-Diphenylpropyl-Substituenten in der C2-Position und eine Aminoethyl-Gruppe in der C4-Position des Imidazolrings. Im Fall der Histaprodifensynthese sollte die erste Substitution des Rings als Reaktion zwischen *N*-geschütztem Imidazol und 3,3-Diphenylpropyliodid (**39**) [58] als Elektrophil ablaufen. Die Synthese des 3,3-Diphenylpropyliodids (**39**) erfolgte nach dem Mechanismus der

Redoxkondensation nach *Mukaiyama* [59] ausgehend von käuflichem 3,3-Diphenylpropan-1-ol (**36**) (Abb. 2.9).

Bei diesem Reaktionstyp werden die oxophilen Teilchen  $\text{PPh}_3^+ - \text{X}$  aus  $\text{PPh}_3$  und Reagenzien der Form  $\text{X}-\text{Y}$ , wie z. B.



erzeugt.

Während die eine Molekülhälfte als  $\text{X}^+$  auf ein  $\text{PPh}_3$  übertragen wird, entsteht aus der anderen Molekülhälfte ein  $\text{Y}^-$ .

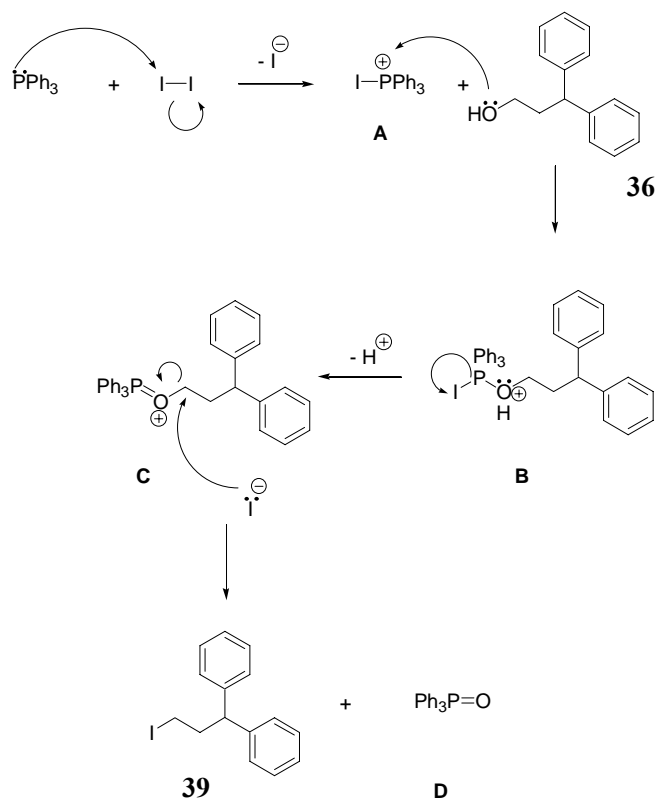


Abb. 2.9: Mechanismus der Redoxkondensation nach *Mukaiyama* zur Darstellung von 3,3-Diphenylpropyliodid (**39**) [60].

Das Phosphoniumion wird nun vom Sauerstoffatom des Alkohols nukleophil angegriffen, wodurch die Abgangsgruppe **D** entsteht. Der zwischenzeitlich vom Phosphor gebundene Rest

X wird dabei in Form eines Nucleophils  $X^-$  (hier: Iodid) freigesetzt, welches die Abgangsgruppe **D** verdrängt [60].

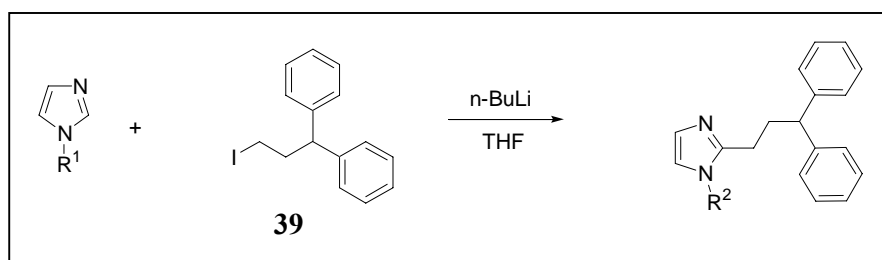
Um den Imidazolring für die anschließende Reaktion mit dem Elektrophil **39** zu lithieren, muss der N1-Stickstoff des Rings blockiert werden. Die Wahl der Schutzgruppe spielt dabei eine große Rolle. Je nach verwendeter Schutzgruppe treten Probleme und Schwierigkeiten beim Entschützen bzw. im Lithierungs- und Additionsschritt auf. Abb. 2.10 zeigt einen Überblick über die untersuchten Schutzgruppen.

*N*-Benzylimidazol (**40**) (kommerziell erhältlich) kann durch Hydrogenolyse unter Verwendung von  $H_2/Pd-C$  leicht entschützt werden [61, 62]. Der Lithierungsschritt bereitet jedoch Schwierigkeiten, da neben der C2-Deprotonierung auch Benzyldeprotonierung auftritt [63]. Aufgrund dieser Konkurrenz-Lithierung konnte kein Produkt **46** isoliert werden.

*N*-Ethoxymethylgruppen dagegen lenken wegen des metall-dirigierenden Sauerstoffatoms die Lithierung auf die C2-Position des Imidazolrings. Die Imidazol-2-yl-Lithiumspezies wird durch Chelatierung des Ether-Sauerstoffatoms stabilisiert [64]. Die Reaktion lieferte zu 27 % das Produkt **47**. Während **41** leicht mit Chlormethylethylether hergestellt werden konnte [65], konnte diese Schutzgruppe auch nach langem Refluxieren in starken Säuren kaum bis gar nicht entfernt werden [63, 66, 67].

Eine nützliche Schutzgruppe für Imidazole ist die Triphenylmethylgruppe (Tritylgruppe). Diese Schutzgruppe kann relativ einfach eingeführt [68, 69] und entfernt werden [70, 71]. Nachteilig ist dagegen die relativ geringe Löslichkeit von **42** in Diethylether und Tetrahydrofuran. Der Deprotonierungsschritt wird dadurch verlangsamt. Wegen des sperrigen Tritylrestes können nur kleine Elektrophile in guter Ausbeute substituiert werden. Der voluminöse 3,3-Diphenylpropylrest, der den Imidazolring abschirmt, führte zu sehr kleinen Ausbeuten des Produktes **48**.

Die Verbindung **43** konnte sehr leicht durch Reaktion von Imidazol mit *N,N*-Dimethylsulfamoylchlorid hergestellt werden [72-75]. Während das Entfernen dieser Schutzgruppe keine Probleme bereitet [72, 76, 77], wird beobachtet, dass der Additionsschritt je nach Reaktivität des Elektrophils nicht stattfindet. Es wird angenommen, dass hier die Nucleophilie des C2-Anions erniedrigt wird. Auch *N,N*-Dimethylformamid als Elektrophil reagiert nicht [74]. Ebenso fand die Substitution an der C2-Position mit **39** nicht statt. Das Produkt **49** konnte nicht isoliert werden.



Nr. für Edukte	R <sup>1</sup> -	Nr. für Produkte	R <sup>2</sup> -	Ausbeuten
40		46		-----
41		47		26,9%
42		48		12,3%
43		49		-----
44		50	H	21,3%
45		50	H	22,9%

Abb. 2.10: Verwendete Schutzgruppen für den C2-Lithierungsschritt am Imidazolring.

Vorteilhaft ist eine Schutzgruppe, die sowohl leicht eingeführt und entfernt werden kann als auch ein metall dirigierendes Sauerstoff- oder Stickstoffatom für eine leichte Lithiierung nur an der C2-Position besitzt. Diese Eigenschaften weisen die Diethoxymethyl- und die *N,N*-Diethylaminomethyl-Schutzgruppen auf [74, 78]. Bei Verwendung dieser Schutzgruppen erhält man in akzeptablen Ausbeuten 2-(3,3-Diphenylpropyl)imidazol (**50**). Die geschützten Zwischenprodukte konnten aufgrund der sehr hydrolyseempfindlichen Schutzgruppen nicht isoliert werden.

Diethoxymethyl-geschütztes Imidazol **44** wurde durch Erhitzen von Imidazol mit einem Überschuss an Triethylorthoformiat in Anwesenheit eines sauren Katalysators (z. B. p-Toluolsulfonsäure) unter kontinuierlicher Entfernung des entstehenden Ethanols hergestellt [78, 79]. Die Reaktion von Imidazol mit Formaldehyd und Diethylamin führte quantitativ zu **45**, welches ohne Aufreinigung verwendet werden konnte [74, 80].

Da die Aufreinigung von **44** mehrmaliges Destillieren erforderte und **44** außerdem extrem feuchtigkeitsempfindlich ist, wurde für die Substitution der C2-Position des Imidazolrings **45** verwendet. Hierzu wurde **45** in trockenem Tetrahydrofuran gelöst. Die Lösung wurde unter N<sub>2</sub>-Atmosphäre auf -40 °C gekühlt und mit n-Butyllithium versetzt. Es wurde eine Stunde bei -40 °C gerührt. Das Lithiumanion wurde mit **39** versetzt und die Lösung wurde langsam auf Raumtemperatur erwärmt. Nach Aufarbeitung erhielt man **50** [78].

### 2.2.3 Aufbau der Ethyl-Seitenkette in C4(5)-Position des Imidazolrings

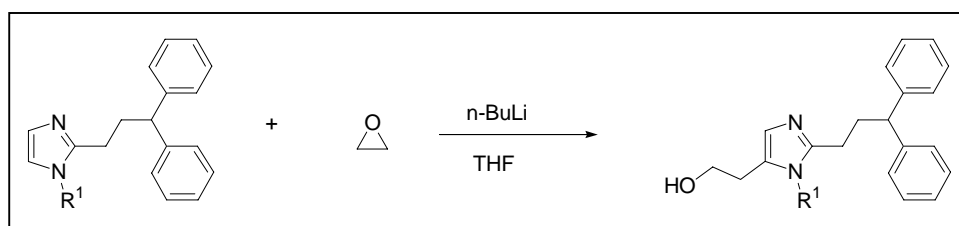
Eine wenig aufwendige Synthese zur Einführung einer X-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-Seitenkette an den Imidazolring in C4(5)-Position wird von *Collins et al.* [81] beschrieben. Dieser Baustein kann nach Lithiierung der geschützten Imidazolkomponente mit n-Butyllithium durch Alkylierung mit Ethylenoxid eingeführt werden. Da die Hydrolyse der *N,N*-Diethylaminomethyl-Schutzgruppe sehr rasch bei Raumtemperatur während der sauren Aufarbeitung eintritt, muss für die Funktionalisierung der C4(5)-Position des Rings eine neue Schutzgruppe für den Imidazolstickstoff eingeführt werden. Abb. 2.11 zeigt die verwendeten Schutzgruppen für den zweiten Lithiierungsschritt.

Die Schutzgruppe sollte dabei folgende Eigenschaften besitzen:

- leichtes Einführen und Entfernen
- Begünstigung des Lithierungs- und Additionsschrittes.

Während die Tritylschutzgruppe aufgrund ihrer sperrigen Struktur und die Ethoxymethylgruppe wegen ihrer schlechten Abspaltbarkeit nicht verwendet werden konnten, erwies sich im zweiten Lithierungsschritt die *N,N*-Dimethylsulfamoylschutzgruppe bei Verwendung des reaktiven Elektrophils Oxiran als günstig.

Deprotonierung von **49** mit n-Butyllithium in Tetrahydrofuran und Alkylierung mit Oxiran führte zu **53** in zufriedenstellenden Ausbeuten.



Nr. für Edukte	R <sup>1</sup> -	Nr. für Produkte	Ausbeuten
48		51	-----
47		52	22,2%
49		53	40,2%

Abb. 2.11: Verwendete Schutzgruppen für den C5-Lithierungsschritt am Imidazolring.

## 2.2.4 Synthese von Histaprodiven durch Mitsunobu-Reaktion und Hydrazinolyse

Ein Verfahren zur Umwandlung der Hydroxyethylgruppe am Imidazolring in eine Aminoethylgruppe beschreiben *Dziuron* et al. [39, 47-49] in ihrer Synthese von 2-substituierten Histamin-Derivaten. Nachdem die Alkohol-Funktion in der Seitenkette mit Hilfe von Thionylchlorid zum entsprechenden Alkylchlorid umgewandelt worden war, bestand die Möglichkeit, den N<sup>α</sup>-Stickstoff durch *Gabriel*-Synthese unter Verwendung von Kaliumphthalimid oder durch einfache Aminoalkylierung in flüssigem Ammoniak in das Molekül einzuführen.

Auf der Suche nach Optimierungsmöglichkeiten, um der Verwendung des sehr reaktiven Thionylchlorids und der damit verbundenen Zersetzungsgefahr sowie der aufwendigen Handhabung des flüssigen Ammoniaks auszuweichen, erwies sich die Einführung des N<sup>α</sup>-Stickstoffs durch die *Mitsunobu*-Reaktion mit nachfolgender Hydrazinolyse als sinnvoll [82].

Der Mechanismus der *Mitsunobu*-Reaktion für die Synthese von **54** aus **53** ist in Abb. 2.12 dargestellt [60].

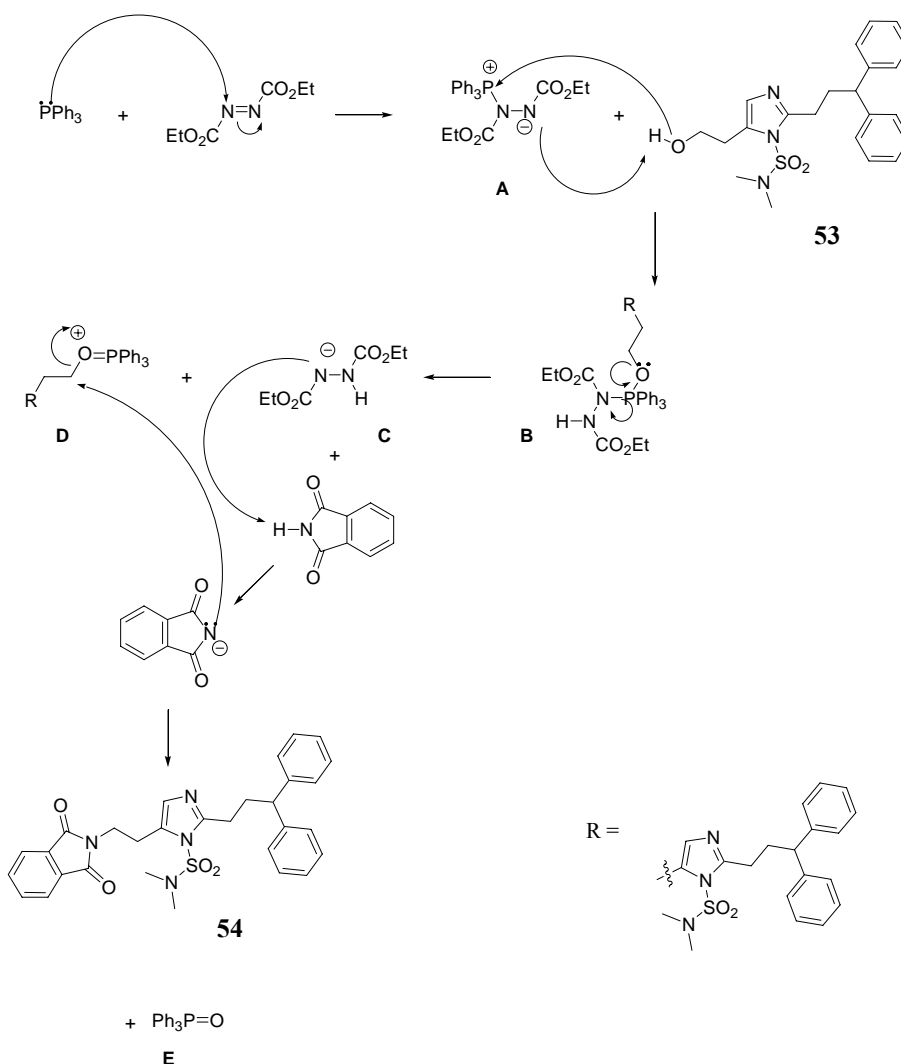


Abb. 2.12: Mechanismus der *Mitsunobu*-Reaktion [60].

Ein Schlüssel-Zwischenprodukt ist das alkylierte Phosphoniumoxid **D**. In dieses tritt das Phthalimidanion unter Rückseitenangriff ein und verdrängt die Abgangsgruppe **E**. Das Phthalimidanion geht aus der Deprotonierung des eingesetzten Phthalimids durch das zwischenzeitlich auftretende Carbamat-Anion **C** hervor. Nukleophile, die durch **C** quantitativ deprotonierbar sind, werden unter *Mitsunobu*-analogen Bedingungen ebenfalls alkyliert. Sowohl bei der *Mitsunobu*-Reaktion als auch bei der *Mukaiyama* Redoxkondensation kommt es bei Substanzen, die ein Stereozentrum am C-Atom mit der OH-Gruppe enthalten, zur Umkehrung der Konfiguration [60].

Die Synthese von **7** aus **54** erfolgte durch Abspaltung sowohl der Phthalimid- als auch der *N,N*-Dimethylsulfamoyl-Schutzgruppe in einem Schritt mit Hilfe einer salzsauren Hydrazinolyse. Der Reaktionsverlauf zur Darstellung von **7** ist in Abb. 2.13 gezeigt.

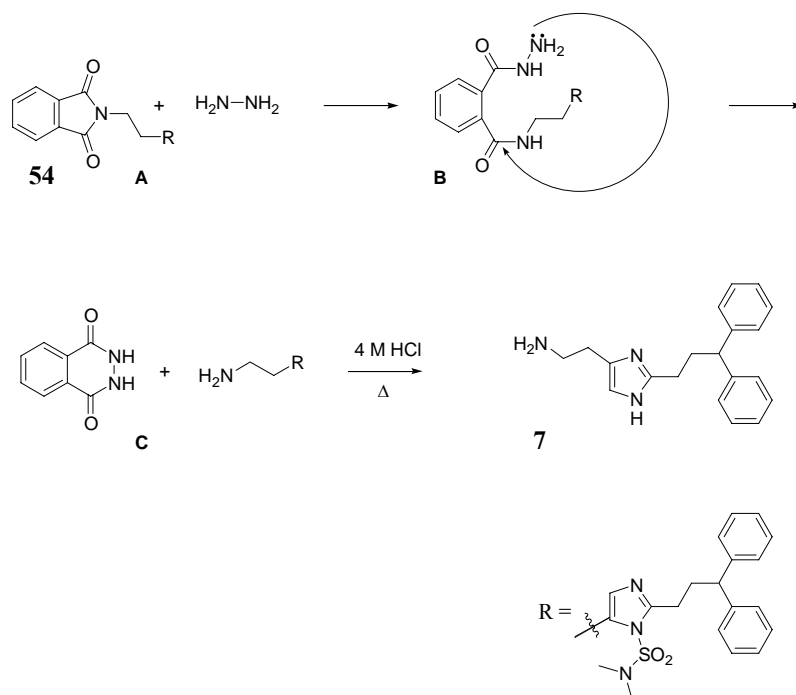


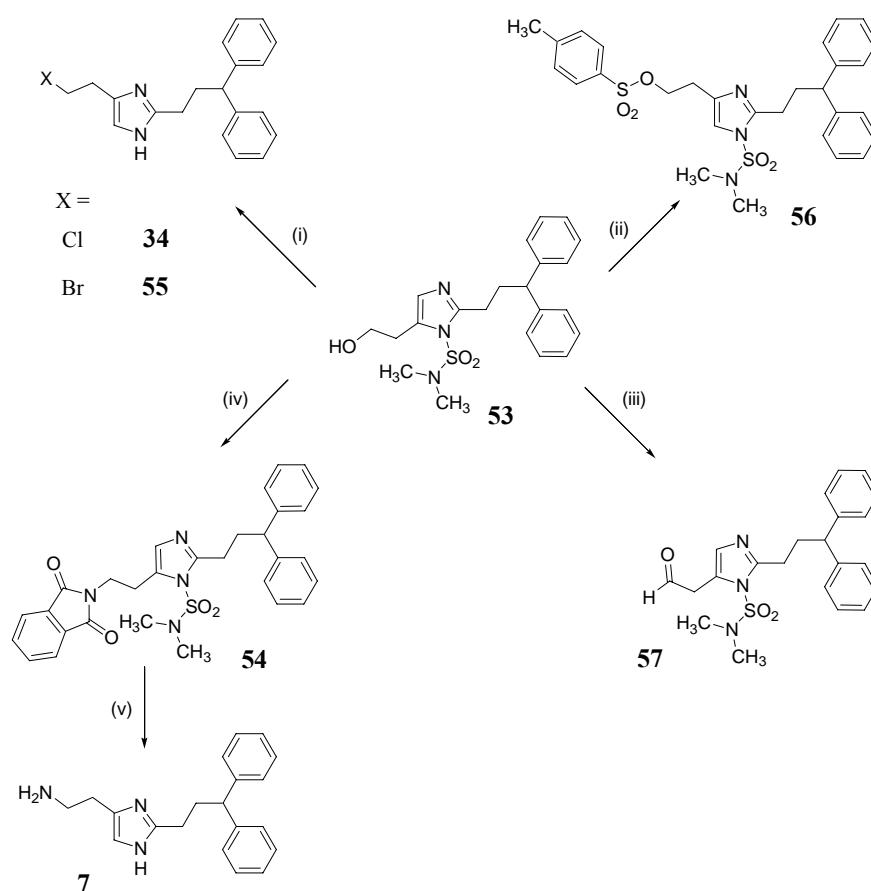
Abb. 2.13: Mechanismus der salzsauren Hydrazinolyse [60].

Die beiden CO-N-Bindungen von **54** werden durch Hydrazin gelöst. Das erste Acylierungsmittel **A** ist ein Imid, das zweite **B** ein Amid, daher verläuft die erste Bindungsspaltung rascher als die zweite. Aus **B** entsteht das Diacylhydrazid **C**. Der Grund für die Reaktion des eigentlich fast unreaktiven Amids **B** ist die Bildung des bevorzugten 6-gliedrigen Übergangszustandes [60].

Durch anschließendes Kochen in 4 M Salzsäure wird die Hydrazinolyse vervollständigt und gleichzeitig wird die *N,N*-Dimethylsulfamoyl-Schutzgruppe entfernt.

### 2.3 Synthese von Histaprodifenprecursor für die $N^\alpha$ -Alkylierung

Die zentrale Verbindung **53** kann durch *Mitsunobu* Reaktion verbunden mit Hydrazinolyse in **7** überführt werden. Sie kann als Ausgangssubstanz auch zur Darstellung verschiedener Histaprodifenvorstufen **34/54-57**, die zur Kopplung von Substituenten in  $N^\alpha$ -Position geeignet sind, umgewandelt werden. Abb. 2.14 zeigt diese Möglichkeiten.



(i) X = Cl:  $\text{SOCl}_2$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , X = Br: HBr, HOAc, (ii) Tosylchlorid, Pyridin, (iii)  $(\text{COCl})_2$ , DMSO,  $\text{NEt}_3$ ,  $\text{CHCl}_3$ , (iv) DIAD,  $\text{PPh}_3$ , Phthalimid, THF, (v) 1.  $\text{N}_2\text{H}_4$ , EtOH, 2. 4 M HCl

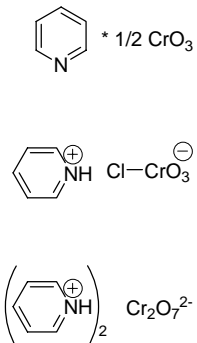
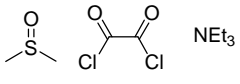
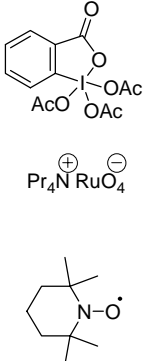
**Abb. 2.14: Transformation der Alkohol-Gruppe der Verbindung 53 in verschiedene funktionelle Gruppen.**

Ausgehend von der Verbindung **53** wurde die Alkohol-Funktion mit Hilfe von Thionylchlorid zum entsprechenden Alkylchlorid **34** [10, 42] bzw. mit 48% Bromwasserstoffsäure in Essigsäure zum entsprechenden Alkylbromid **55** [83] umgewandelt. Da die Reaktion mit Thionylchlorid nicht im wässrigem Medium, sondern in Dichlormethan stattfand, musste zur vollständigen Entfernung der *N,N*-Dimethylsulfamoyl-Schutzgruppe im Anschluss noch mit verdünnter Salzsäure gekocht werden. Bei der Umsetzung mit 48% Bromwasserstoffsäure in Essigsäure wurde die Schutzgruppe bereits vollständig abgespalten und man erhielt **55**.

Die Tosylierung der Alkohol-Funktion fand unter Verwendung von *p*-Toluolsulfonsäurechlorid (Tosylchlorid) in Anwesenheit von Pyridin als Base statt [84-86]. Das Produkt **56** konnte nur in sehr geringen Ausbeuten erhalten werden. Deshalb wurde es für die folgenden Untersuchungen nicht weiter verwendet.

Da sich die Aldehyd-Funktion im Verlauf der Arbeit für weitere Reaktionen als günstig erwiesen hatte, wurde die Alkohol-Gruppe von **53** auch zum Aldehyd **57** oxidiert.

**Tabelle 2.1: Überblick über die verschiedenen Oxidationsmittel zur Darstellung von Aldehyden aus Alkoholen [30].**

 <p style="text-align: center;">* 1/2 CrO<sub>3</sub></p>	<p><i>Collins-Reagenz</i></p> <p>PCC</p> <p>PDC</p>
	<p><i>Swern-Oxidation</i></p>
	<p><i>Dess-Martin-Reagenz</i></p> <p>TPAP</p> <p>TEMPO</p>

Verschiedene Verfahren zur Oxidation von Alkoholen zu Aldehyden ohne Weiterreaktion zur entsprechenden Carbonsäure sind in vielfältiger Literatur beschrieben. Die Überführung von primären Alkoholen zu Aldehyden ist von großer präparativer Bedeutung. Tabelle 2.1 gibt einen Überblick über einige Möglichkeiten der Alkohol-Aldehyd-Umwandlung [60]:

- erstens die Umsetzung mit Chrom(VI)haltigen Oxidationsmitteln wie *Collins-Reagenz*, Pyridiniumchlorochromat (PCC) oder Pyridiniumdichromat (PDC)
- zweitens die Oxidation mit aktiviertem Dimethylsulfoxid (*Swern-Oxidation*) [87-91]

- drittens mit speziellen Oxidationsmethoden unter Verwendung von *Dess-Martin*-Reagenz, Tetrapropylammoniumperruthenat (TPAP) oder Tetramethylpiperidin-Nitroxyl (TEMPO) [92].

Als geeignete Methode, um die Alkohol-Gruppe einer *N*-geschützten 5-(2-Hydroxyethyl)imidazol-Verbindung zum Aldehyd zu oxidieren, beschreiben *Holler et al.* [93] die *Swern*-Oxidation. Der Mechanismus der *Swern*-Oxidation ist im Detail bekannt [60] und ist in Abb. 2.15 dargestellt.

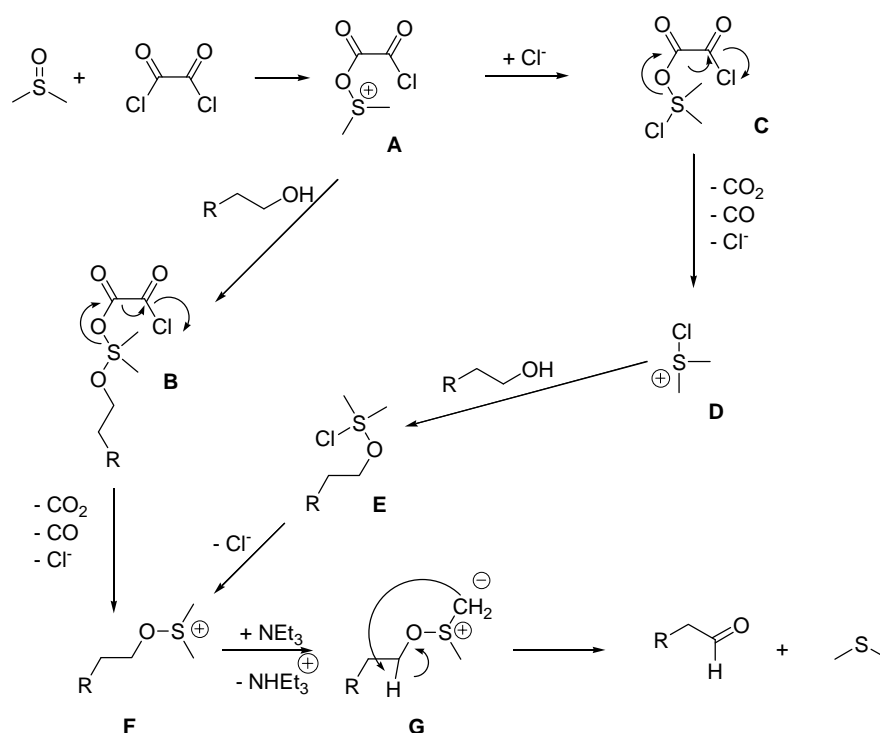


Abb. 2.15: Mechanismus der *Swern*-Oxidation [60].

Das Sauerstoffatom des Dimethylsulfoxids unternimmt als Nukleophil eine S<sub>N</sub>-Reaktion an einem Carbonyl-Kohlenstoffatom des Oxalylchlorids. Das Substitutionsprodukt ist das Sulfoniumion **A**. Es ist eine Form des sogenannten aktivierten Dimethylsulfoxids. Durch die Addition des Chloridions entsteht ein Sulfuran-Intermediat. Durch eine fragmentierende Abspaltung von CO<sub>2</sub>, CO und Cl<sup>-</sup> geht dieses Intermediat in das Sulfoniumion **D** über. Dieses stellt ein zweites aktiviertes Dimethylsulfoxid dar. Der Alkohol reagiert entweder mit dem Sulfoniumion **A** oder erst mit dem Sulfoniumion **D** zu einem Sulfuran. Daraus entsteht durch Dissoziation das Sulfoniumsalz **F**. Jetzt wird ein Überschuss an Triethylamin (NEt<sub>3</sub>) zum Reaktionsgemisch gegeben, wodurch das Sulfoniumsalz **F** zum Sulfonium-Ylid **G**

deprotoniert. Dieses Ylid liefert durch eine  $\beta$ -Eliminierung mit zyklischem Übergangszustand die Reaktionsprodukte, d. h. den Aldehyd und Dimethylsulfid [60].

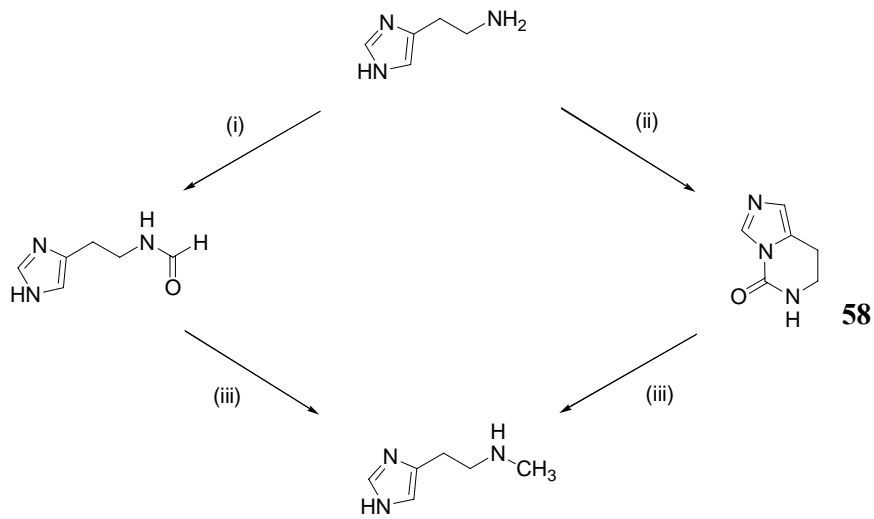
Zur Herstellung von **57** aus **53** wurde zunächst eine Mischung aus Oxalylchlorid und Dimethylsulfoxid in trockenem Chloroform unter  $N_2$ -Atmosphäre auf  $-60\text{ }^\circ\text{C}$  abgekühlt. Nach 30 Minuten wurde der Alkohol **53** zugegeben und wieder nach 45 Minuten Triethylamin. Das sehr übelriechende Nebenprodukt Dimethylsulfid wurde durch Chromatographie entfernt. Die Aufreinigung von **57** wurde jedoch aufgrund der Instabilität des Aldehyds erschwert, so dass der Aldehyd in verunreinigter Form möglichst schnell im Folgeschritt verwendet wurde.

## 2.4 $N^\alpha$ -Alkylierungen von Histaprodifen

Für Histamine wird eine direkte Alkylierung der basischen  $N^\alpha$ -Aminfunktion beschrieben [10]. Dabei wurde Histamin mit Chloral zum  $N^\alpha$ -Formylhistamin umgesetzt, welches durch komplexe Hydride zum  $N^\alpha$ -Methylhistamin reduziert werden konnte.

*Schlögl* und *Woidich* [94] synthetisierten  $N^\alpha$ -methyliertes Histamin durch Zyklisierung von Histamin mit Phenylthiocarbonsäurechlorid zu dem bicyklischen Ringsystem 5,6,7,8-Tetrahydroimidazo[1,5-c]pyrimidin-5-on (**58**) und nachfolgende Reduktion mit Lithiumaluminiumhydrid. Dies ist auf die bevorzugte Spaltung von aromatischen Amidbindungen gegenüber aliphatischen Amiden mit Lithiumaluminiumhydrid zurückzuführen [95]. Dieselbe Zwischenverbindung erhält man durch Umsetzung von Histamin mit Carbonyldiimidazol (CDI) in der Schmelze [96] (Abb. 2.16).

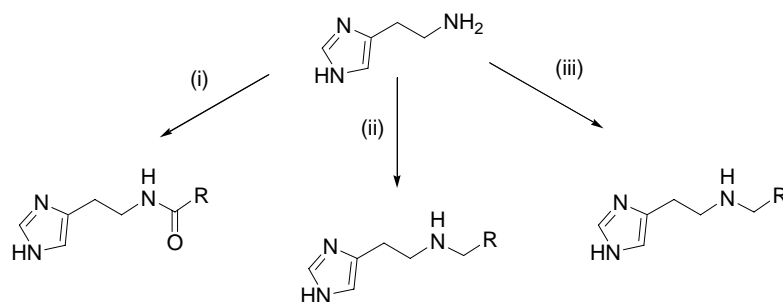
Einen Cyclohexylrest führten *Hepp* und *Schunack* [97] durch Erhitzen von Cyclohexanon in Ameisensäure an den  $N^\alpha$ -Stickstoff des Histamins ein.



(i)  $\text{CCl}_3\text{CHO}$ , (ii) CDI, (iii)  $\text{LiAlH}_4$

**Abb. 2.16:** Synthesemöglichkeiten zur Darstellung von  $N^\alpha$ -Methylhistaminen [10].

*Khan et al.* [98] beschreiben allgemeine Methoden der Histamin – Modifikation (Abb. 2.17).



(i) IBCF,  $\text{RCOOH}$ , (ii)  $\text{RCH}_2\text{Cl}$ , (iii)  $\text{RCHO}$ ,  $\text{NaBH}_3\text{CN}$

**Abb. 2.17:** Modifizierung von Histamin nach *Khan* [98].

Mit Hilfe der gemischten Anhydridmethode (IBCF = Isobutylchlorformiat) wurden Acylderivate von Histamin hergestellt. Sekundäre Amine wurden entweder über eine  $\text{S}_{\text{N}}2$ -Reaktion der entsprechenden Chlorverbindungen mit Histamin oder durch reduktive Aminierung mit Hilfe des jeweiligen Aldehyds und Natriumcyanoborhydrid als Reduktionsmittel synthetisiert.

### 2.4.1 Syntheseversuch $N^{\alpha}$ -substituierter Histaprodifen-Derivate durch $N^{\alpha}$ -Alkylierung

Als einfache Möglichkeit, verschiedene Substituenten am  $N^{\alpha}$ -Stickstoff des Histamins einzuführen [99, 100], wurde schon früh die Umsetzung von primären und sekundären aliphatischen Aminen mit substituierten 4-(2-Chlorethyl)imidazolen beschrieben.

*Kramer* [10] verwendete diese Methode zur Herstellung  $N^{\alpha}$ -substituierter Histaprodifene. Dabei wurde das Chlorderivat **34** mit einem Überschuss des jeweiligenamins in wässrig-ethanolischer Lösung in Anwesenheit von Kaliumcarbonat umgesetzt. Während bei der Verwendung von einfachen relativ kleinen Aminen, wie Methyl- oder Ethylamin die entsprechenden substituierten Histaprodifene noch mit einer Ausbeute von 20 – 40 % zugänglich waren [10], konnten mit dieser Methode bei Verwendung von Aminen wie Histamin oder 2-(Pyridin-2-yl)ethylamin [101] nur noch Ausbeuten bis maximal 10 % erreicht werden.

Die Methode der  $N^{\alpha}$ -Alkylierung wurde auch in dieser Arbeit als erster Reaktionstyp mit verschiedenen Imidazolylalkylaminen getestet. Dabei wurde **34** bzw. **55** mit je einem Überschuss an *N*-(2-Aminoethyl)imidazol bzw. *N*-(3-Aminopropyl)imidazol versetzt und die Reaktionsbedingungen, wie Reaktionszeit, Temperatur oder Lösungsmittel, variiert. Bei allen Reaktionen konnte jedoch kein Produkt isoliert werden. Die Reaktion erforderte einen großen Überschuss an primärem Amin. Die Isolierung des in kleinen Mengen entstandenen sekundärenamins wurde erschwert, da das primäre Amin ähnliche chemische Eigenschaften wie das sekundäre Amin besaß. Bei Verwendung relativ kleiner primärer Amine, wie Methyl-, Ethyl- oder Butylamin, stellt dies keine Schwierigkeit dar, da der Überschuss an primärem Amin einfach durch Destillation abgetrennt werden kann [84, 82, 98, 102]. Ähnliche Schwierigkeiten beschreibt *Menghin* [101] bei der Kopplung von verschiedenen Pyridinylalkylaminen an **34**. Daher verwendete *Menghin* [2, 101] als Methode die  $N^{\alpha}$ -Acylierung von Histaprodifen mit den entsprechenden Carbonsäuren und nachfolgender Reduktion der Amidbindung.

### 2.4.2 Syntheseversuch $N^{\alpha}$ -substituierter Histaprodifen-Derivate durch Mitsunobu-Reaktion

Die *Mitsunobu*-Reaktion ist eine nützliche Methode in der organischen Synthese, um Hydroxylgruppen durch ein breites Band an Nucleophilen zu ersetzen. Der Mechanismus der Reaktion ist in Abb. 2.12 gezeigt. Sowohl inter- als auch intramolekulare *Mitsunobu*-Reaktionen sind bereits gut untersucht und beschrieben worden. Eine Vielzahl von Stickstoffnucleophilen wurde schon getestet, um Amine und Aminderivate herzustellen [103, 104]. Im Gegensatz zu den Chalkogennucleophilen Sauerstoff und Schwefel hängt die Nucleophilie von Amiden stark von den zusätzlichen Substituenten ab. Daher wurden bereits Stickstoffnucleophile mit den unterschiedlichsten Substituenten untersucht. Abb. 2.18 zeigt die von *Bach* et al. [105] untersuchten Stickstoffnucleophile. Die Reaktion verlief fast immer in sehr guten Ausbeuten.

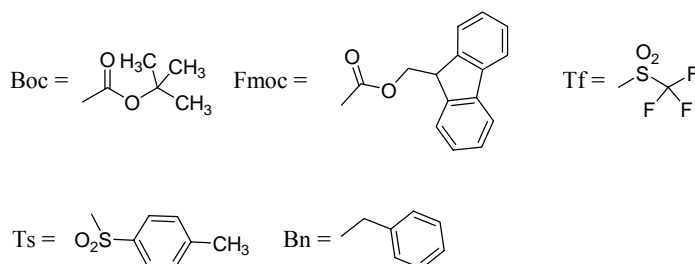
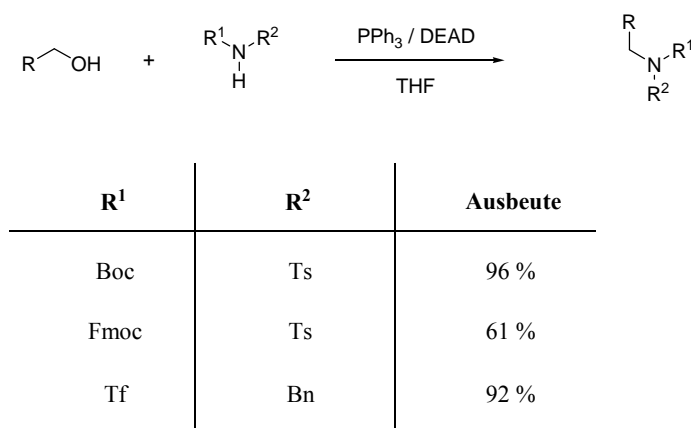


Abb. 2.18: *Mitsunobu*-Reaktion mit verschiedenen substituierten Stickstoffnucleophilen nach *Bach* [105].

Auch *Campell* et al. [106] beschreiben die Verwendung von *N*-Acylsulfonamiden als geeignete *N*-Nucleophile bei der *Mitsunobu*-Reaktion.

Bei den in dieser Arbeit herzustellenden substituierten Histaprodifenen sollte das Amin verschiedene Imidazolalkylreste besitzen. Daher sollte das Amin nicht zwei die Nukleophilie steigernde Substituenten, sondern nur einen und daneben einen Imidazolalkylrest besitzen.

Henry et al. [103] beschreiben die Verwendung von *N*-Methylsulfonsäureamid zur Darstellung von sekundären Methylaminderivaten mit Hilfe einer *Mitsunobu*-Reaktion und anschließender Entfernung der Tosyl-Schutzgruppe (Abb. 2.19).

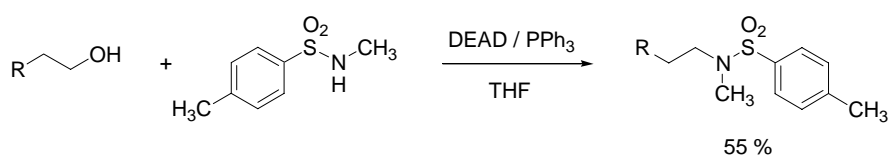


Abb.2.19: *Mitsunobu*-Reaktion mit *N*-Methylsulfonsäureamid nach [103].

Die Verwendung von *N*-Alkylsulfonamiden als Nukleophile war Ausgangspunkt für den Versuch, die OH-Gruppe von **53** direkt durch die entsprechenden Aminderivate zu ersetzen. Um die *N*-Nukleophilie zu steigern, wurden die Imidazolalkylamine mit der tertiär Butoxycarbonyl- (**59**) [107], mit der Tosyl- (**60**) [108] und mit *N,N*-Dimethylsulfamoyl-Gruppe (**61**) [109, 110] aktiviert (Abb. 2.20).

Die verwendeten Schutzgruppen konnten jedoch die *N*-Nukleophilie nicht ausreichend erhöhen, da das im Mechanismus (Abb. 2.12) zwischenzeitlich auftretende Carbamat-Anion **C** den Stickstoff nicht ausreichend deprotonieren konnte. Eine Alkylierung unter *Mitsunobu*-analogen Bedingungen trat nicht ein. Die Produkte **62** – **64** konnten nicht isoliert werden.

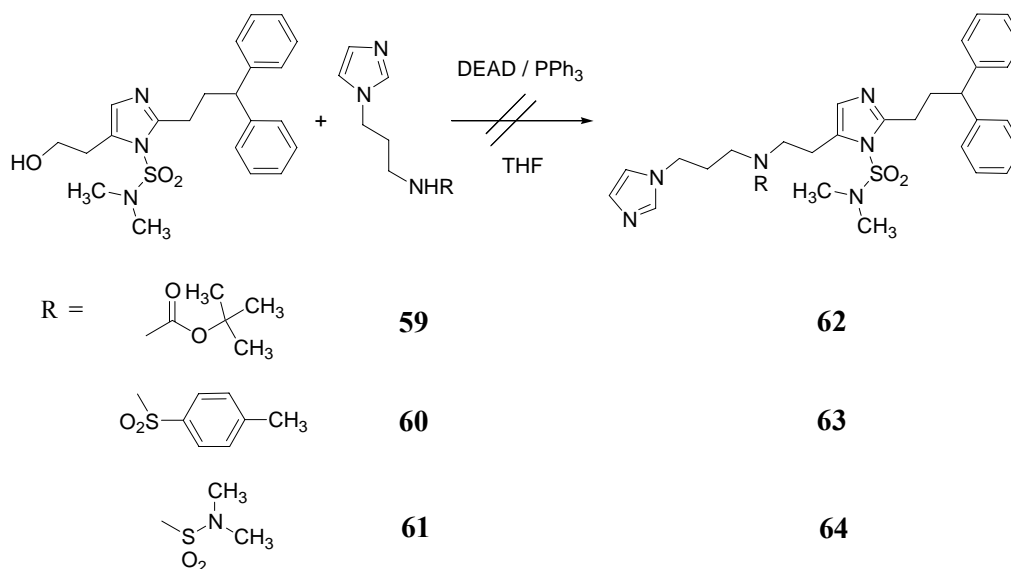


Abb. 2.20: Verwendete Schutzgruppen zur Steigerung der N-Nukleophilie der Imidazolylalkylamine beim Versuch zur Darstellung  $N^\alpha$ -substituierter Histaprodifene mittels *Mitsunobu*-Reaktion.

### 2.4.3 Syntheseversuch $N^\alpha$ -substituierter Histaprodifen-Derivate durch $N^\alpha$ -Acylierung mit Carbonsäuren und nachfolgender Reduktion der Amide

*Wright* et al. [111] verknüpften Benzoesäure-Derivate mit Imidazolylalkylaminen über Amidbindungen durch Aktivierung der Carbonsäuren mit Carbonyldiimidazol (CDI). Dieselbe Methode beschreiben *Lampe* et al. [102] zur Bindung von Isonicotinsäure an Histamin-Derivate. Um Pyridinylalkancarbonsäuren an Histaprodifen zu binden, verwendeten *Menghin* et al. [2, 101] ebenfalls diese Methode.

Der Mechanismus der säurefreien Aktivierung von Carbonsäuren **A** als Carbonsäureimidazole **B** ist in Abb. 2.21 gezeigt [60].

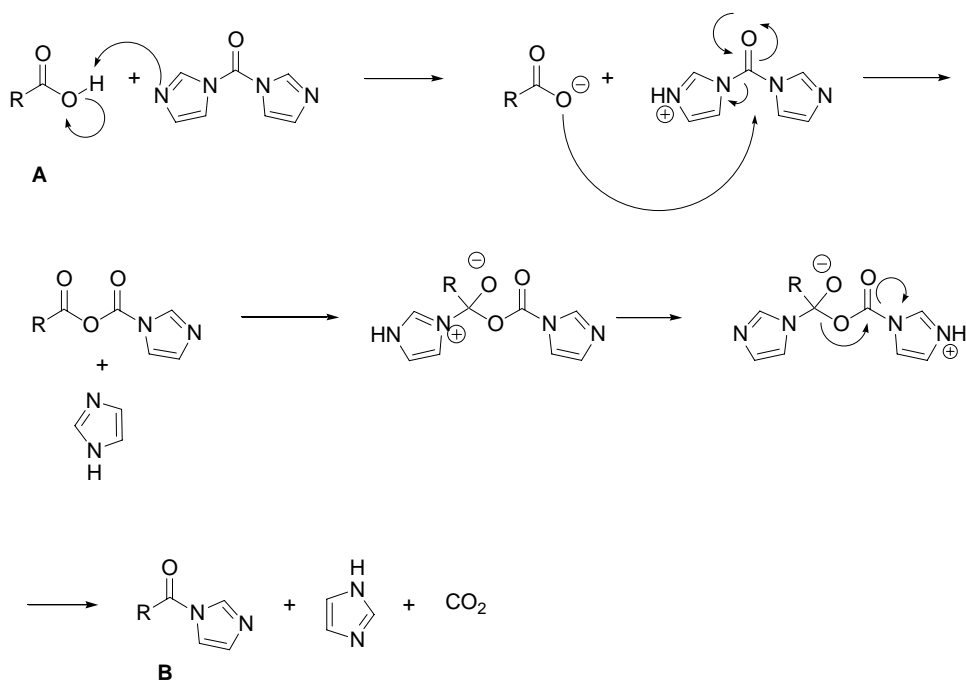
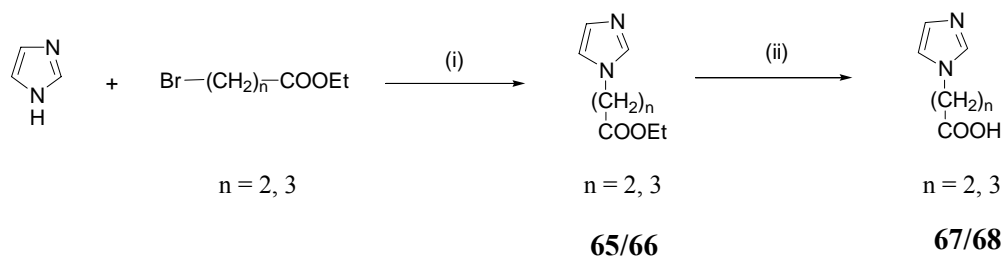


Abb. 2.21: Mechanismus der Carbonsäureaktivierung mittels Carbonyldiimidazol (CDI) [60].

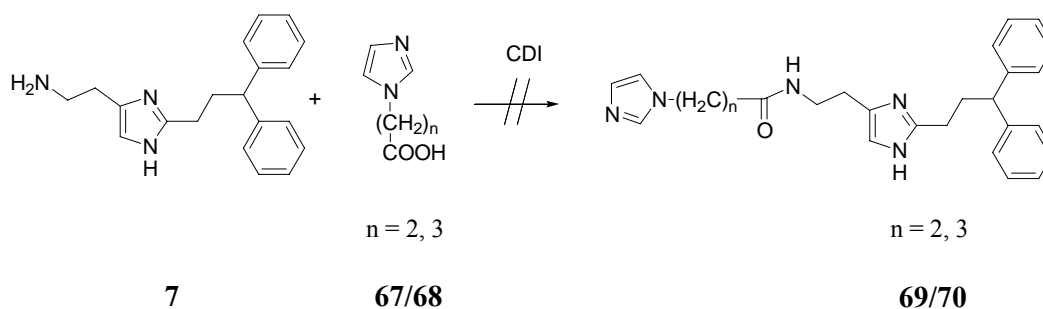
Die Imidazolylalkancarbonsäuren, 3-(Imidazol-1-yl)propansäure (**67**) bzw. 4-(Imidazol-1-yl)butansäure (**68**), wurden über zwei Stufen durch Substitution der entsprechenden Bromalkancarbonsäureester mit nachfolgender Verseifung der Esterfunktion hergestellt (Abb. 2.22).



(i) NaH, DMF, (ii) KOH, EtOH

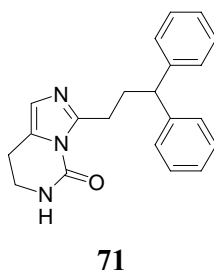
Abb. 2.22: Synthese der Imidazolylalkancarbonsäuren **67** und **68**.

Die Aktivierung von Imidazolylalkancarbonsäuren mit Carbonyldiimidazol gelang jedoch nicht (Abb. 2.23). Als Ursache wird der intramolekulare Angriff des freien Elektronenpaares des N3-Imidazolstickstoffs an der aktivierten Carboxylgruppe angenommen.



**Abb. 2.23:** Syntheseversuch von Histaprodifenamid-Derivaten durch Aktivierung der Carbonsäure mit Carbonyldiimidazol (CDI).

Das nicht mit der Carbonsäuregruppe umgesetzte Carbonyldiimidazol reagierte außerdem mit dem im zweiten Reaktionsschritt zugegebenen Histaprodifen zu einem bicyklischen Ringsystem **71** (Abb. 2.24).



**Abb. 2.24:** Zyklisches Harnstoffderivat **71** aus Histaprodifen und Carbonyldiimidazol.

Dieselbe Reaktion beschreiben auch *Mechoulam* und *Hirschfeld* [96, 112] sowie *Jain* und *Narayanan* [113, 114] bei der Umsetzung von Histamin mit Carbonyldiimidazol und *Kramer* [10] bei der Umsetzung von Histaprodifen mit Carbonyldiimidazol. Es wurden jeweils die entsprechenden zyklischen Harnstoffderivate erhalten.

Sowohl die in der Peptidsynthese übliche Aktivierung von Carbonsäuregruppen mit Dicyclohexylcarbodiimid/Hydroxybenzotriazol (DCC/HOBt) [115] als auch die Umwandlung der Säure in ihr Säurechlorid [116] erwies sich bei der Umsetzung von Imidazolylalkancarbonsäuren mit Histaprodifen als erfolglos. Ähnliche Schwierigkeiten beschreiben *Hay* et al. [117] bei der Darstellung von Bis(nitroimidazolyl)alkancarboxamiden. Ihr Versuch, verschiedene Imidazolylalkylamine mit 2-Nitroimidazolylalkancarbonsäuren zu koppeln, gelang nur unter Verwendung von Diethylphosphorocyanidat. Alle anderen

Kondensationsmethoden, wie Aktivierung mit Carbonyldiimidazol, Acylhalogeniden, gemischten Anhydriden usw. waren ungeeignet zur Darstellung dieser Amidbindungen.

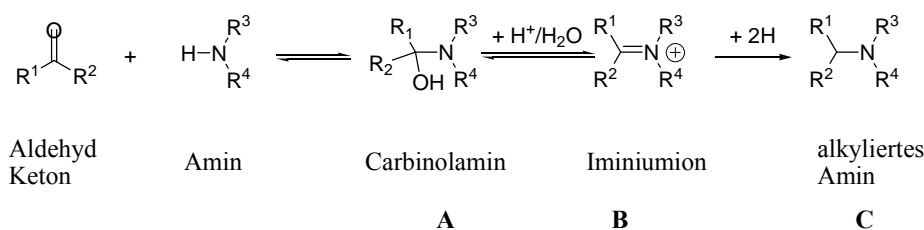
Der Mechanismus der Aktivierung einer Carbonsäure mit Diethylphosphorocyanidat ist nicht genau bekannt. Eine Umsetzung von Histaprodifen mit durch Diethylphosphorocyanidat aktivierten Imidazolylalkancarbonsäuren erschien nicht lohnend, da die Amide nur in sehr geringer Ausbeute stark verunreinigt erhalten werden konnten. Eine nachfolgende Reduktion der Amide zu Aminen wäre nicht mehr möglich gewesen. *Hay et al.* beschreiben [118] außerdem, dass nach der Reduktion von Bisimidazolylalkancarboxamiden mit Borandimethylsulfid ( $\text{BH}_3\cdot\text{DMS}$ ) in Tetrahydrofuran nur Ausgangsmaterial isoliert werden konnte. Auch die Verwendung von überschüssigem  $\text{BH}_3\cdot\text{DMS}$  bei hohen Temperaturen oder durch Zusatz von einer Lewissäure wie Bortrifluorid als Katalysator führte lediglich zu komplexen Mischungen, aus denen das gewünschte Amin nicht isoliert werden konnte.

*Menghin* [2] beschreibt ähnliche Probleme bei der Reduktion der Amide aus Histaprodifen und Pyridinylalkylcarbonsäuren. Während die Reduktion mit Lithiumaluminiumhydrid nicht möglich war, gelang zwar die Reaktion mit Diboran in Tetrahydrofuran als Reduktionsmittel, allerdings nur in sehr niedriger Ausbeute.

Da sich auch die Darstellung sekundärer Amine durch  $N^{\alpha}$ -Acylierung verbunden mit Reduktion schwierig gestaltete, wurde in der Folge nach anderen Wegen für die Synthese  $N^{\alpha}$ -substituierter Histaprodifene gesucht.

#### **2.4.4 Synthese $N^{\alpha}$ -substituierter Histaprodifen-Derivate durch reduktive Aminierung**

Die Reaktion von Aldehyden oder Ketonen mit Ammoniak, primären oder sekundären Aminen in Gegenwart von Reduktionsmitteln, die sogenannte reduktive Aminierung, ist in der organischen Synthese ein wichtiger und nützlicher Reaktionstyp, um verschiedene Arten von Aminen herzustellen [119-121].



**Abb. 2.25: Mechanismus der reduktiven Aminierung nach [60].**

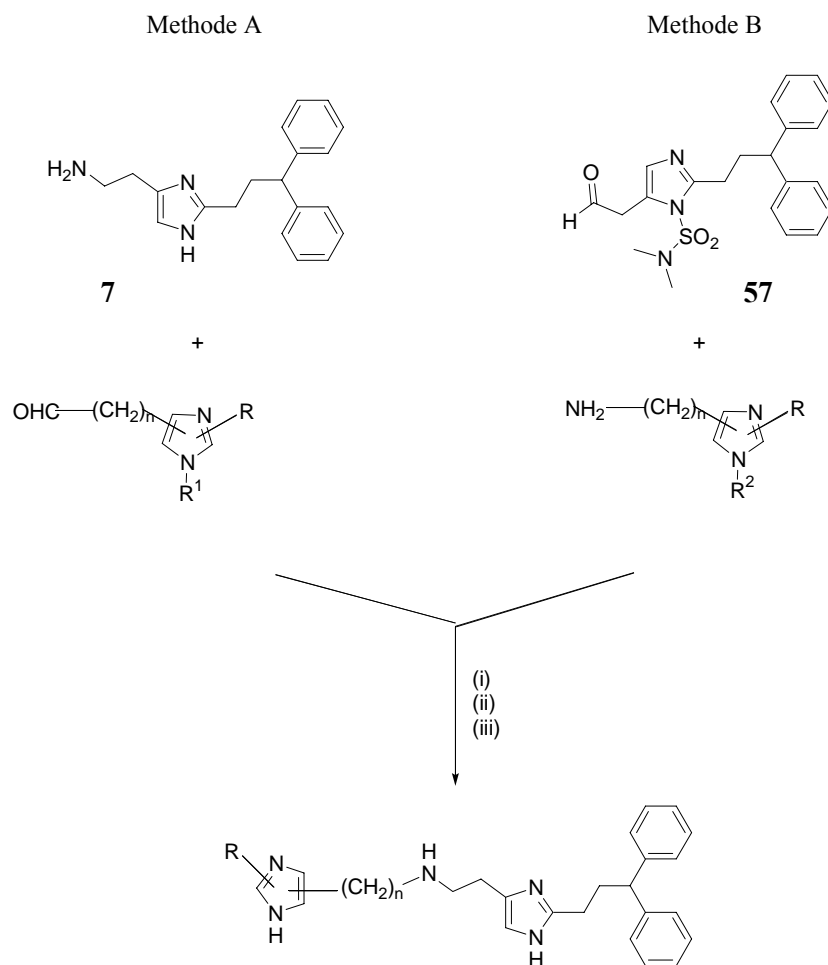
Der Mechanismus verläuft über die Carbinolamin-Zwischenstufe **A**, welche nach Dehydratisierung das Imin **B** bildet (Abb. 2.25). Die nachfolgende Reduktion des Imins **B** ergibt das alkylierte Amin **C** [60]. *Tadanier* et al. [119] beschreiben dagegen die direkte Reduktion des Carbinolamins **A** zum Endprodukt **C**, ohne dass die Zwischenstufe **B** auftritt.

Die reduktive Aminierung wird deshalb auf zwei Arten beschrieben: einerseits als direkte Reaktion, bei der die Carbonylverbindung und das Amin sofort mit dem Reduktionsmittel umgesetzt werden, ohne dass die Imin/Iminium-Zwischenstufe auftritt, andererseits als schrittweise oder indirekte Reaktion, bei der zunächst die Imin/Iminium-Zwischenstufe gebildet wird, welche im zweiten Reaktionsschritt reduziert wird. Die Zugabe des Reduktionsmittels Natriumborhydrid erst nach abgeschlossener Imin-Bildung hat zum Vorteil, dass nur eine geringe Möglichkeit zur Bildung dialkylierter Produkte besteht.

Für die Synthese von  $N^\alpha$ -substituierten Histaprodifen-Derivaten durch reduktive Aminierung gibt es zwei Möglichkeiten. Entweder enthält der Imidazolylalkylsubstituent die Aldehyd-Funktion und reagiert mit Histaprodifen (Methode A) oder der Substituent verfügt über eine Amino-Gruppe und wird mit **57** (Methode B) umgesetzt (Abb. 2.26).

*Khan* et al. [98] modifizierten Histamin mit unterschiedlichen Alkylresten unter Verwendung verschiedener Methoden. Untersucht wurde die  $N^\alpha$ -Acylierung mit Carbonsäuren, die  $N^\alpha$ -Alkylierung mit Alkylchloriden und die reduktive Aminierung von Alkylaldehyden, welche als effektivste Methode beschrieben wird. Zum gleichen Ergebnis kamen *Lampe* et al. [102], die ebenfalls verschiedene Methoden zur Synthese von Histamin-Analoga als potentielle cardiovaskuläre selektive  $H_2$ -Agonisten untersuchten.

Im Gegensatz dazu beschreibt *Menghin* [2] den Syntheserversuch,  $N^\alpha$ -substituierte Histaprodifene durch reduktive Aminierung darzustellen, als negativ. Sie begründet das Versagen der reduktiven Aminierung mit der ungeschützten NH-Gruppe des Imidazolrings am Histaprodifen, da diese mit der primären Amin-Funktion um den Aldehyd konkurrieren kann. Diese Vermutungen konnten nicht bestätigt werden.



$R^1 = \text{H}, N,N\text{-Dimethylsulfamoyl-Schutzgruppe, Trityl-Schutzgruppe}$

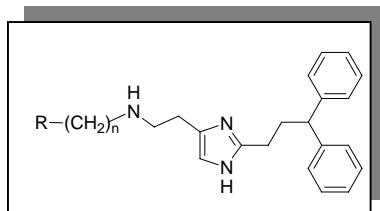
$R^2 = \text{H}, N,N\text{-Dimethylsulfamoyl-Schutzgruppe, Trityl-Schutzgruppe}$  bzw. Aminoalkylrest als Seitenkette

(i) MeOH, (ii) MeOH,  $\text{NaBH}_4$ , (iii) MeOH (oder THF), HCl-Lösung

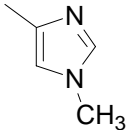
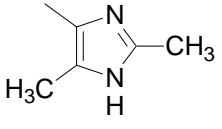
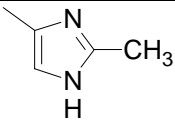
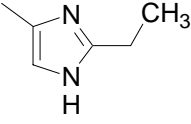
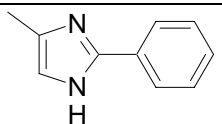
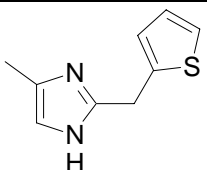
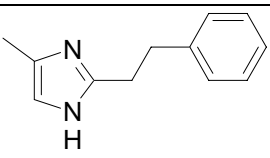
**Abb. 2.26: Reduktive Aminierung zur Darstellung von  $N^a$ -substituierten Histaprodifenen nach Methode A bzw. B (die chiralen Verbindungen wurden alle über Methode B dargestellt).**

Abb. 2.26 zeigt den Reaktionsverlauf nach Methode A und B. Die Wahl der Methode hing von der Verfügbarkeit der entsprechenden, meist sehr instabilen Aldehyde ab. Daher erfolgte die Darstellung der substituierten Histaprodifene meist über Methode B, da die Amin-Kopplungspartner leichter zugänglich waren.

Tabelle 2.2: Überblick über die Histaprodifen-Derivate ohne chirales Zentrum in der Alkylseitenkette.



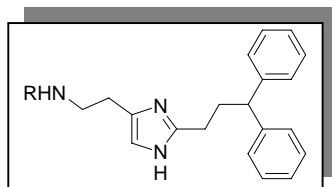
Nr.	n	R-	Methode	Nr. der Edukte für die reduktive Aminierung
72	2		B	57 + 127
73	3		B	57 + 128
74	4		B	57 + 129
75	5		B	57 + 130
76	2		B	57 + 131
77	3		B	57 + 132
78	4		B	57 + 133
79	5		B	57 + 134
80	1		A	7 + 106
81	2		A	7 + 107
82	3		B	57 + 139
83	4		B	57 + 119
84	1		A	7 + 108
85	2		A	7 + 109
86	2		B	57 + 120
87	3		B	57 + 121
88	3		B	57 + 122
89	2		B	57 + 123

Nr.	n	R-	Methode	Nr. der Edukte für die reduktive Aminierung
90	2		B	57 + 141
91	2		B	57 + 124
92	2		B	57 + 146
93	2		A	7 + 115
94	2		A	7 + 114
95	2		B	57 + 125
96	2		B	57 + 126

Die Reaktion verlief jeweils (sowohl bei Methode A als auch B) in drei Schritten ohne zwischenzeitliche Aufarbeitung. Nach Iminbildung und Reduktion mit Natriumborhydrid zum Amin folgte die Entfernung der Schutzgruppe. Das Produkt wurde als Oxalat gefällt und durch Umkristallisation aus Methanol/Wasser gereinigt. Vorteilhaft gegenüber der  $N^\alpha$ -Acylierungsmethode von Histaprodifenen mit den entsprechenden Carbonsäuren ist, dass der Reduktionsschritt in einer Ein-Topf-Reaktion abläuft, während die Amide in einem getrennten zweiten Schritt reduziert werden müssen. Nachteilig jedoch ist die sehr begrenzte Haltbarkeit der Aldehyde, weshalb die Umsetzung mit den Aminen sehr rasch erfolgen musste.

Die Tabellen 2.2 und 2.3 geben einen Überblick über die nach Methode A bzw. B synthetisierten Histaprodifen-Derivate.

**Tabelle 2.3: Überblick über die Histaprodifen-Derivate mit Chiralitätszentrum in der Alkylseitenkette.**

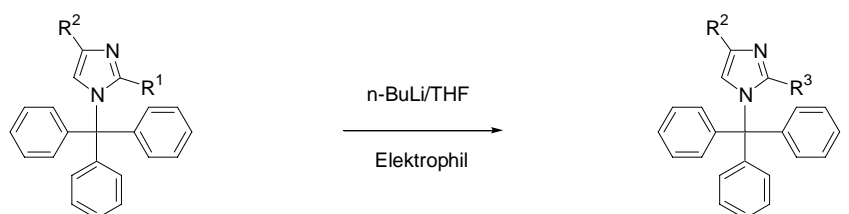


Nr.	R	Methode	Nr. der Edukte für die reduktive Aminierung
97		B	57 + 159
98		B	57 + 160
99		B	57 + 161
100		B	57 + 162
101		B	57 + 163
102		B	57 + 164

## 2.5 Synthese der Kopplungspartner mit Aldehyd- bzw. Amin-Funktion

### 2.5.1 Synthese der Imidazolylalkylaldehyde

Die Einführung einer Aldehyd-Gruppe kann auf verschiedene Art und Weise erfolgen. Bei besonders nukleophilen Aromaten gibt es die Möglichkeit einer Vilsmeier-Haack-Formylierung, bei der die CHO-Gruppe mit Hilfe von *N,N*-Dimethylformamid / POCl<sub>3</sub> und anschließend wässriger Aufarbeitung eingeführt wird. Eine elektrophile Substitution mit *N,N*-Dimethylformamid oder Ethylformiat als Elektrophile ist an lithiierten Aromaten möglich. Diese Synthesestrategie bietet sich zur Einführung einer CHO-Gruppe an die (substituierten) Trityl-geschützten Imidazole **42**, **103**, **104** und **105** an. Die Metallierung an den Ring-C-Atomen des Imidazolrings erfolgt bei *N*-geschützten Imidazolen normalerweise in der Reihenfolge C2 > C5 > C4. Bei einigen Schutzgruppen, wie z. B. der Trityl-Schutzgruppe, wird bevorzugt eine Methylgruppe in 2-Position anstelle von nicht substituierten C5- bzw. C4-Atomen lithiiert [122]. Abb. 2.27 zeigt die Darstellung der Aldehyde **106/107** bzw. **108/109** nach Lithiierung der *N*-geschützten Imidazole **42**, **103**, **104** und **105** und nachfolgender Umsetzung mit *N,N*-Dimethylformamid bzw. Ethylformiat.







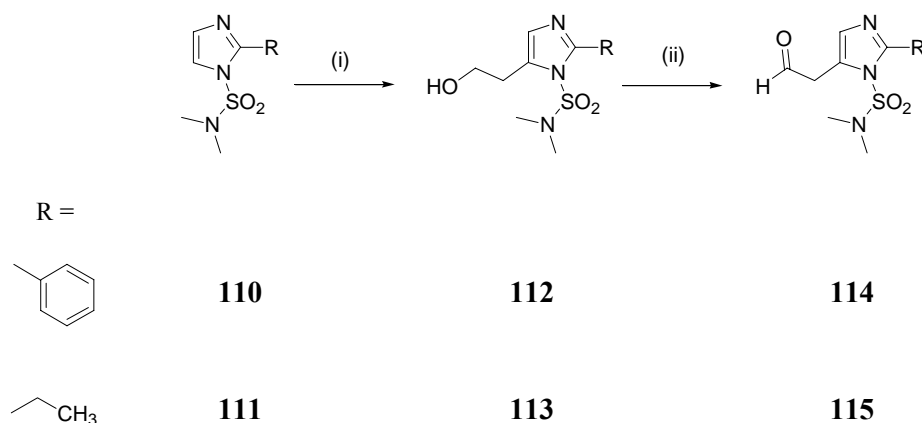
R <sup>1</sup> -	R <sup>2</sup> -		Elektrophil	R <sup>2</sup> -	R <sup>3</sup> -	
H	H	<b>42</b>	DMF	H		<b>106</b>
CH <sub>3</sub>	H	<b>103</b>	Ethylformiat	H		<b>107</b>
H	CH <sub>3</sub>	<b>104</b>	DMF	CH <sub>3</sub>		<b>108</b>
CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	<b>105</b>	Ethylformiat	CH <sub>3</sub>		<b>109</b>

Abb. 2.27: Synthese der Aldehyd-Derivate **106** - **109**.

Eine Aldehyd-Gruppe kann aber auch durch Reduktion einer Estergruppe bzw. von Weinreb-Amiden mit Diisobutylaluminiumhydrid (DIBAL) oder durch Oxidation einer Alkohol-Gruppe mit verschiedenen Oxidationsmitteln (siehe Tabelle 2.1) erzeugt werden [60].

Der gleiche Syntheseweg wie zur Herstellung von **57** konnte auch zur Synthese von **114** und **115** verwendet werden, und zwar die Einführung der Aldehyd-Gruppe durch *Swern*-Oxidation. Die entsprechenden Alkoholvorstufen **112** und **113** wurden nach Lithiierung der *N,N*-Di-methylsulfamoyl-geschützten Imidazole **110** und **111** mit *n*-Butyllithium durch Reaktion mit dem Elektrophil Oxiran dargestellt.

Abb. 2.28 zeigt die Synthese der Aldehyde **114** und **115** durch *Swern*-Oxidation über die entsprechende Alkohol-Zwischenverbindung.



(i) *n*-BuLi, Oxiran, THF, (ii) (COCl)<sub>2</sub>, DMSO, NEt<sub>3</sub>, CHCl<sub>3</sub>

**Abb. 2.28:** Synthese der Aldehyd-Derivate **114** und **115**.

Die Darstellung von 2-Methyl-substituierten Imidazolderivaten nach dieser Methode war nicht möglich, da eine Methylgruppe in 2-Position am Imidazolring mit *n*-Butyllithium deprotoniert werden kann [122]. Die regioselektive Lithiierung am C5-Kohlenstoffatom des Imidazolrings war erfolglos (Abb. 2.29).

Auch der Ersatz der *N,N*-Dimethylsulfamoyl-Schutzgruppe durch die Trityl-Schutzgruppe führte nicht zum gewünschten Produkt **118**. Die Verbindungen **117/118** konnten auch durch *in-situ*-Schützen der Methylgruppe mit tertiär Butyldimethylsilylchlorid [123] nicht isoliert werden.

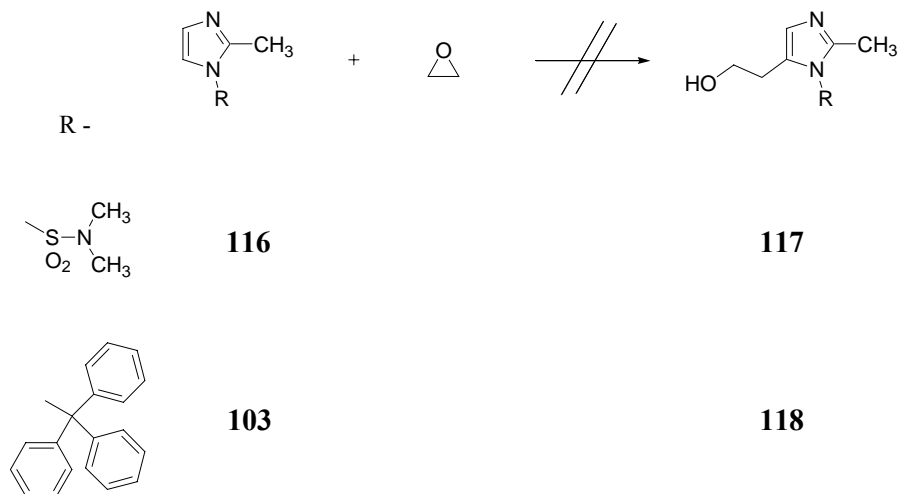


Abb. 2.29: Syntheseversuch von *N*-geschütztem 2-(2-Methylimidazol-5-yl)ethanol 117/118.

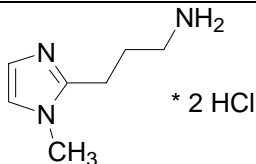
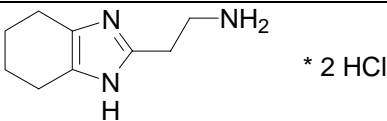
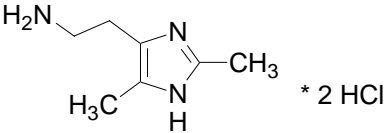
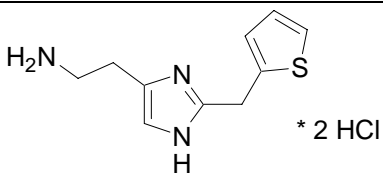
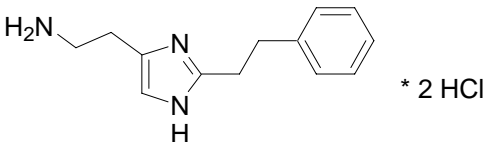
## 2.5.2 Synthese der Imidazolylalkylamine

### 2.5.2.1 Imidazolylalkylamine ohne Verzweigung in der Alkylseitenkette (nicht chirale Verbindungen)

Die Amine **120** bis **124** wurden von Prof. Buschauer, Regensburg, zur Verfügung gestellt und sind in Tabelle 2.4 dargestellt. Die Amine **119**, **125** und **126** standen aus früheren Projekten zur Verfügung [36].

Tabelle 2.4: Imidazolylalkylamine synthetisiert an der Universität Mainz.

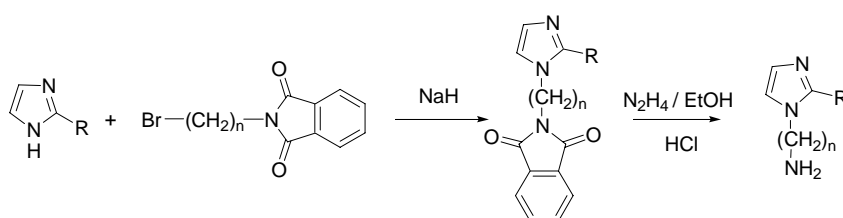
Nr.	Struktur
<b>119</b>	<p>* 2 Pikrinsäure</p>
<b>120</b>	<p>* 2 HCl</p>
<b>121</b>	<p>* 2 HCl</p>

122	
123	
124	
125	
126	

Die freien Basen der Amine **119** bis **126** wurden durch Verwendung des Ionenaustauschers Amberlite IRA-900 (OH<sup>-</sup>-Form) freigesetzt.

Die 1-(Aminoalkyl)imidazole mit unterschiedlich langen Alkylspacern wurden aus Imidazol bzw. 2-Methylimidazol und den entsprechenden kommerziell erhältlichen *N*-( $\omega$ -Bromalkyl)phthalimiden mit anschließender Hydrazinolyse (Mechanismus siehe Abb. 2.13) synthetisiert [111, 117, 124, 125] (Abb. 2.30).

Die primären Amine wurden ohne weitere Aufreinigung sofort mit dem Aldehyd **57** umgesetzt.

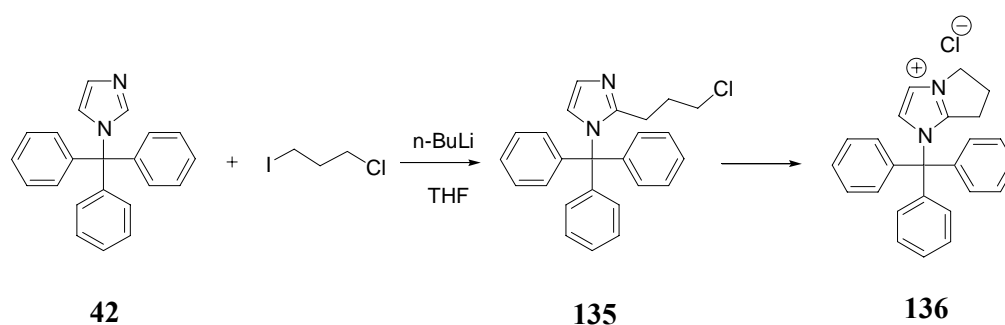


Nr.	n	R
<b>127</b>	2	H
<b>128*</b>	3	
<b>129</b>	4	
<b>130</b>	5	
<b>131</b>	2	CH <sub>3</sub>
<b>132</b>	3	
<b>133</b>	4	
<b>134</b>	5	

\* kommerziell erhältlich

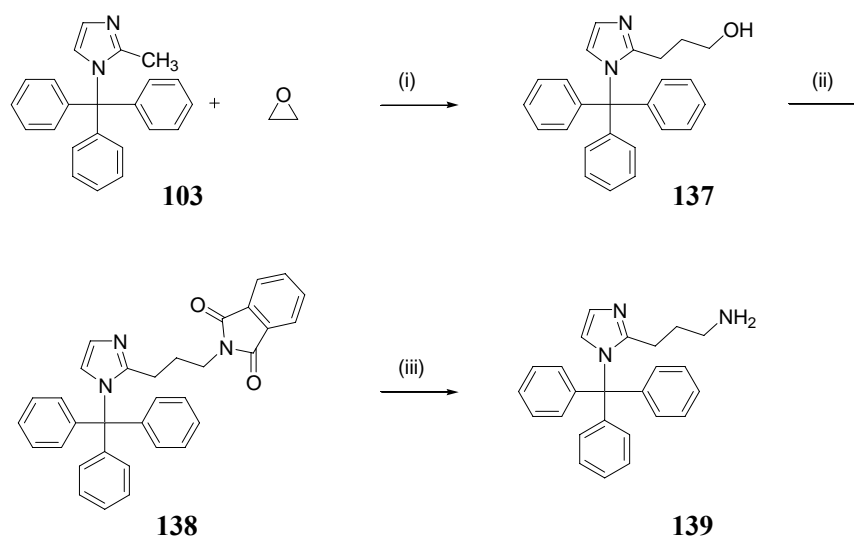
**Abb. 2.30:** Synthese der 1-(Aminoalkyl)imidazole.

In der Reihe  $N^{\omega}$ -(imidazol-2-yl)alkylierter Histaprodifene sind die Vertreter mit einer bzw. zwei Methylengruppen über die Aldehyde (**106** und **107**) zugänglich. Das entsprechende Imidazol-Derivat mit dem Butylspacer (**119**) war vorhanden. Die Einführung einer Propylseitenkette in 2-Position des Imidazolrings durch Umsetzung von 1-Chlor-3-iodpropan mit dem Trityl-geschütztem Lithiointermediat des Imidazols versagte. Während in C5-Position eines  $N$ -geschützten Imidazols die Einführung einer 3-C-Alkylkette mit Hilfe von 1-Chlor-3-iodpropan möglich ist [126], scheiterte die Darstellung des 2-(3-Chlorpropyl)-1-tritylimidazols (**135**) auf diesem Weg. Das entstehende Imidazol **135** reagiert intramolekular über den N3-Stickstoff des Imidazols zu einem bicyclischen Imidazolderivat **136**, welches nicht weiter umgesetzt werden konnte (Abb. 2.31). Die Bildung dieser Ammoniumverbindung ist durch die stabile 5-Ring-Bildung begünstigt. Diese Zyklisierung ist auch bei *Huang* et al. [127] bei der Umsetzung von am C2-lithiiertem 1-Methylimidazol mit 1-Chlor-3-iodpropan beschrieben. Ebenso erhielt *Menghin* bei der Umsetzung von 3-(Pyridin-2-yl)propanol mit Thionylchlorid nicht die entsprechende Chlorverbindung, sondern ein durch intramolekulare Zyklisierung gebildetes Pyridinium-Salz [2].



**Abb. 2.31:** Bildung der bicyklischen Imidazol-Verbindung **136** bei der Umsetzung von Trityl-geschütztem Imidazol mit 1-Chlor-3-iodopropan.

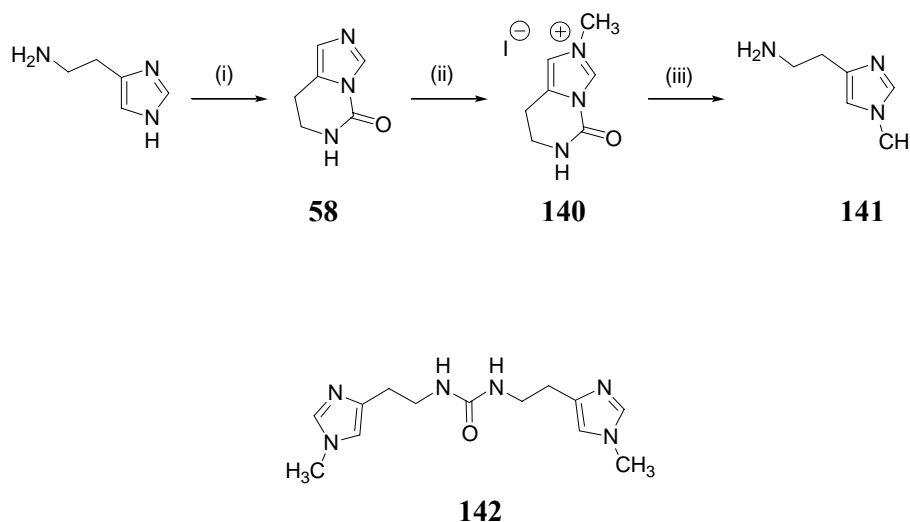
Trityliertes 2-Methylimidazol (**103**) konnte durch Einführen einer Aldehydgruppe mit Ethylformiat nach Deprotonierung der Methylgruppe um eine Kohlenstoffeinheit verlängert werden. Um eine Verlängerung um zwei  $\text{CH}_2$ -Einheiten zu erreichen, wurde Oxiran als Elektrophil verwendet. Der bei dieser Reaktion entstandene Alkohol **137** wurde mittels *Mitsunobu*-Reaktion (Abb. 2.12) in das entsprechende Phthalimid **138** umgewandelt. Die anschließende Hydrazinolyse (ohne zu stark saure Bedingungen, um die Trityl-Schutzgruppe nicht zu entfernen) lieferte das gewünschte Amin **139** mit einer Propylseitenkette in der 2-Position des Imidazolrings (Abb. 2.32).



(i) n-BuLi, THF, (ii) Phthalimid,  $\text{PPh}_3$ , DIAD, THF/ $\text{CHCl}_3$ , (iii)  $\text{N}_2\text{H}_4$ , EtOH

**Abb. 2.32:** Synthese von Trityl-geschütztem 3-(Imidazol-2-yl)propylamin (**139**).

Die Darstellung von 1-Methylhistamins (**141**) erfolgte nach der Methode von *Durant* et al. [128]. Eine selektive Alkylierung des N1-Stickstoffs ( $N^1$ ) des Histamins setzt Schutzgruppen am N3-Stickstoff ( $N^3$ ) des Imidazolrings und an der  $NH_2$ -Gruppe ( $N^4$ ) der Histamin-Seitenkette voraus. Diese doppelte Schützung erfolgt durch Umsetzung von Histamin mit Carbonyldiimidazol zum zyklischen Harnstoffderivat **58** in einem Schritt. Die Alkylierung mit Methyljodid in Acetonitril lieferte in guter Ausbeute des Iodid **140**. Vorteilhaft bei dieser Methode ist, dass sich nur ein Isomer bildet, dialkylierte Produkte vermieden werden und Histamin im Endprodukt nicht mehr vorhanden ist, da **58** vollständig alkyliert wird. Beim Methylierungsschritt eignet sich aber das von *Jain* und *Cohen* [113] verwendete Acetonitril wesentlich besser als Lösungsmittel als das bei *Durant* eingesetzte *N,N*-Dimethylformamid. Die hohe Polarität des *N,N*-Dimethylformamids war Grund für die Instabilität des gebildeten Salzes. Durch Hydrolyse des Salzes **140** in heißer 6 M Salzsäure wurde 1-Methylhistamin (**141**) erhalten (Abb. 2.33). Die von *Potvin* und *Wong* [129] beschriebene dimere Histaminverbindung **142**, die sich bilden sollte, falls keine konzentrierte Salzsäure beim Hydrolyseschritt verwendet wird, wurde trotz Kochen mit halbkonzentrierter Salzsäure nicht gebildet (Abb. 2.33).



(i) CDI,  $CHCl_3$ , (ii)  $CH_3I$ ,  $CH_3CN$ , 80 °C, (iii) 6 M HCl-Lösung

**Abb. 2.33: Synthese von 1-Methylhistamin (141).**

Die 2-Methylhistamin-Komponente konnte nicht, wie in Abb. 2.29 beschrieben, auf die gleiche Methode wie die entsprechende 2-Ethyl- bzw. 2-Phenyl-Verbindung (Abb. 2.28) synthetisiert werden, da die Methylgruppe durch n-Butyllithium angegriffen wird. Daher

treten Konkurrenzreaktionen auf und das gewünschte Produkt konnte nicht isoliert werden. 2-Methylhistamin wird deshalb durch die von *Davey* und *Lumma* [130] für die Synthese von 4(5)-Methylhistamin verwendete Methode dargestellt. Der [2-Methyl-1-trityl-(imidazol-4-yl)]carboxaldehyd (**143**) [131] wird durch *Knoevenagel*-Reaktion mit Nitromethan zur Verbindung **144** umgesetzt. Der Mechanismus der *Knoevenagel*-Kondensation ist in Abb. 2.34 gezeigt [60].

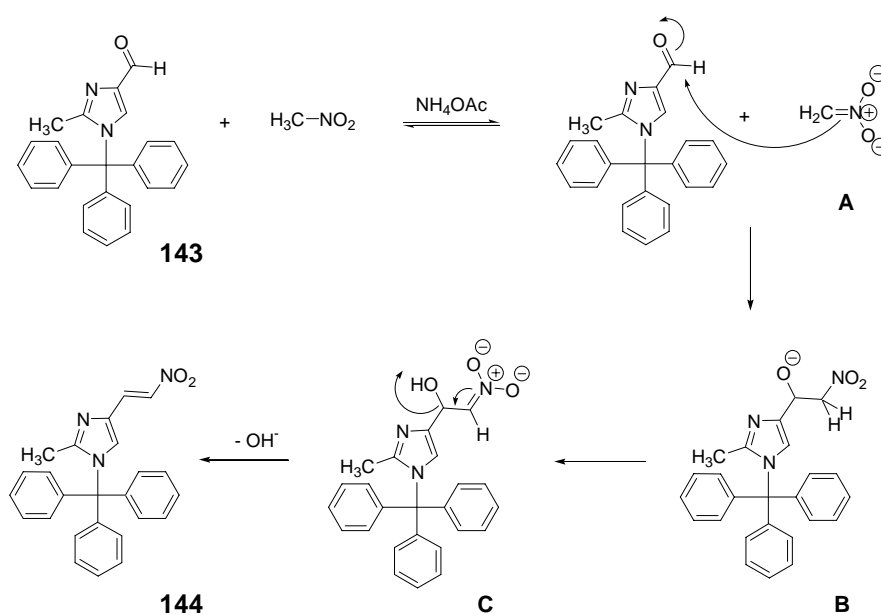
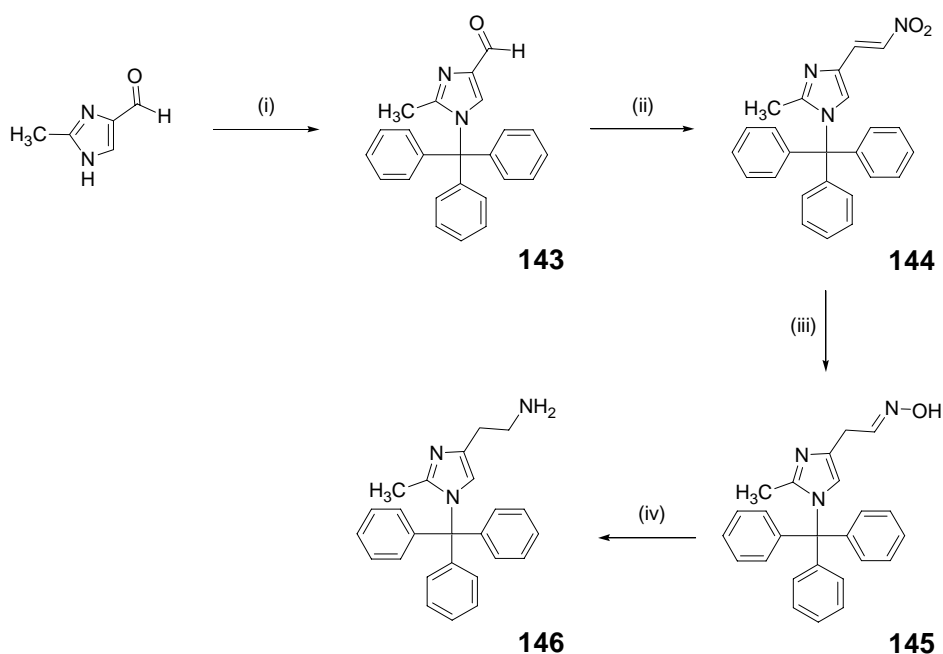


Abb. 2.34: Mechanismus der *Knoevenagel*-Kondensation zur Darstellung von **144** [60].

Ammoniumacetat ist als schwache Base ausreichend, um aus Nitromethan einen hinreichend großen Gleichgewichtsanteil an Ammoniumnitronat freizusetzen. Nach Addition des Nitronats **A** an die C=O-Doppelbindung des Aldehyds entsteht das Alkoholat **B**, welches anschließend am Alkoholat-Sauerstoff protoniert wird. Da jetzt erneut ein „Nitroalkan“ vorliegt, wird **B** am  $\beta$ -C-Atom zu **C** deprotoniert. Durch eine E1<sub>cb</sub>-Eliminierung entsteht das Kondensationsprodukt **144** [60].

Die Reduktion zum Amin erfolgte über zwei Schritte, da die einstufige Reduktion der Nitroverbindung zum Amin mit Lithiumaluminiumhydrid in Tetrahydrofuran unter Rückfluss zur Abspaltung der Trityl-Schutzgruppe führte. Die Nitroverbindung **144** wurde deshalb zunächst mit Palladium-Kohlenstoff und Natriumhypophosphit als Wasserstoff-Donor in das Oxim **145** überführt. Dieses konnte anschließend leicht mit Lithiumaluminiumhydrid in Tetrahydrofuran bei Raumtemperatur in das Amin **146** umgewandelt werden. Wird die

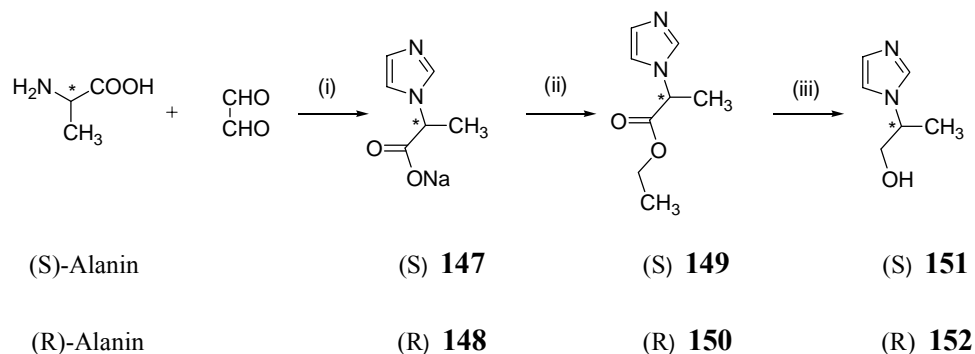
Reduktion mit Lithiumaluminiumhydrid bei Raumtemperatur durchgeführt, bleibt die Trityl-Schutzgruppe erhalten. Abb. 2.35 gibt einen Überblick über die Synthese von (2-Methyl-1-trityl)histamin (**146**).



(i) Tritylchlorid,  $\text{NEt}_3$ ,  $\text{CH}_3\text{CN}$ , (ii)  $\text{CH}_3\text{NO}_2$ ,  $\text{NH}_4\text{OAc}$ ,  $50\text{ }^\circ\text{C}$ , (iii)  $\text{Pd-C}$ ,  $\text{NaH}_2\text{PO}_2$ ,  $\text{THF}$ , (iv)  $\text{LiAlH}_4$ ,  $\text{THF}$   
**Abb. 2.35: Synthese von (2-Methyl-1-trityl)histamin (146).**

### 2.5.2.2 Imidazolylalkylamine mit Verzweigung in der Alkylseitenkette (chirale Verbindungen)

Für weitere Aussagen über die Struktur-Wirkungsbeziehungen der substituierten Histaprodifene am Histamin- $\text{H}_1$ -Rezeptor wurden einige enantiomerenreine Histaprodifen-Derivate hergestellt. Bei basischen racemischen Substanzen, deren Chiralitätszentrum nahe am basischen N-Atom ist, kann die Trennung oft mit chiralen Säuren über Bildung diastereomerer Salze erfolgen [10]. Diese Möglichkeit der Racemattrennung wird aber meist durch mehrere notwendige Umkristallisierungs- und Fällungsschritte, die eine größere Menge an racemischer Substanz erfordern, erschwert. Daher wurden die benötigten enantiomerenreinen Kopplungspartner ausgehend von enantiomerenreinen Startmaterialien wie (S)/(R)-Alanin bzw. (S)/(R)-Propylenoxid dargestellt.

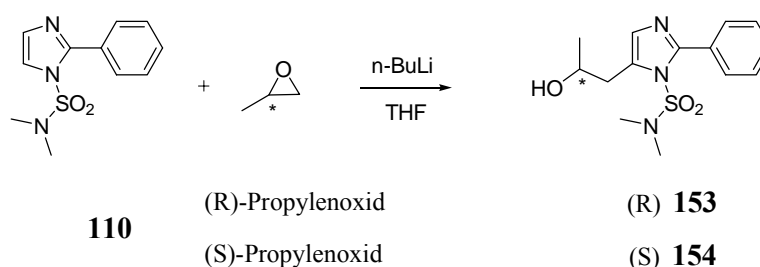


(i)  $\text{NH}_3$ ,  $\text{HCHO}$ ,  $\text{NaOH}$ ,  $50\text{ }^\circ\text{C}$ , (ii)  $\text{EtOH}$ ,  $\text{H}_2\text{SO}_4$ ,  $80\text{ }^\circ\text{C}$ , (iii)  $\text{LiAlH}_4$ ,  $\text{THF}$

**Abb. 2.36: Synthese der chiralen N1-substituierten Imidazole 151 und 152.**

(S)- bzw. (R)-Alanin wurde mit Glyoxal und Formaldehyd in ammoniakalischer Lösung zum Imidazolring kondensiert. Als Rohprodukt erhält man das Natriumsalz **147** bzw. **148**. Ohne weitere Reinigung wurde **147/148** mit Ethanol und Schwefelsäure zum Ethylester **149/150** umgesetzt, welcher mit Lithiumaluminiumhydrid in Tetrahydrofuran zum Alkohol **151/152** reduziert wurde [132] (Abb. 2.36). Auf diese Weise erhält man aus natürlichen enantiomerenreinen Aminosäuren chirale Imidazole, da das chirale Zentrum während der Reduktion zum Alkohol unangetastet bleibt [60].

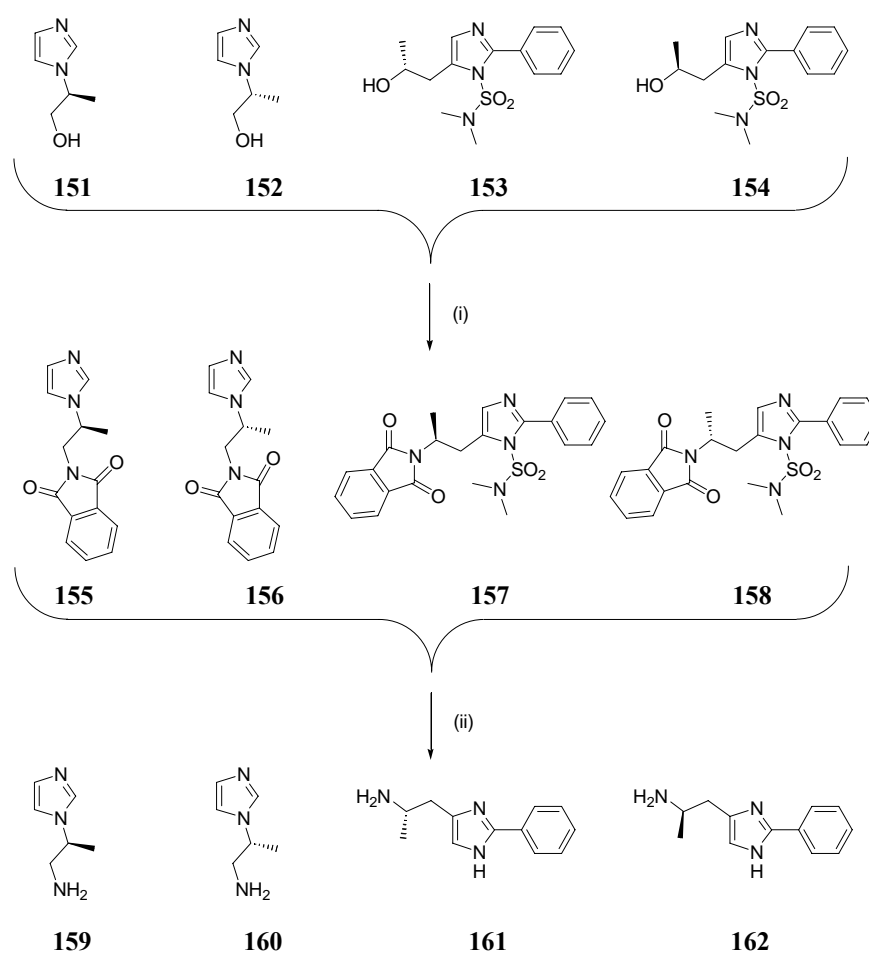
Zur Einführung enantiomerenreiner 2-Propanol-Seitenketten in C4(5)-Position des Imidazolrings wurden die chiralen kommerziell erhältlichen Substanzen (S)- bzw. (R)-Propylenoxid verwendet. *N,N*-Dimethylsulfamoyl-geschütztes 2-Phenylimidazol (**110**) wurde mit *n*-Butyllithium am C5-Kohlenstoff des Rings deprotoniert und das erhaltene Lithiointermediat mit den enantiomerenreinen Elektrophilen (S)- bzw. (R)-Propylenoxid zu den Produkten **153** bzw. **154** umgesetzt [81] (Abb. 2.37).



**Abb. 2.37: Synthese der chiralen 2-Phenylimidazole 153 und 154.**

Da in unsymmetrischen Epoxiden regioselektiv vom Nukleophil die sterisch weniger gehinderte C-O-Bindung angegriffen wird [60], entstehen nur die Verbindungen **153** bzw. **154** ohne die entsprechenden Isomeren mit der Methylgruppe am  $\beta$ -Kohlenstoffatom der Seitenkette.

Die Alkohole **151/152** bzw. **153/154** wurden mittels *Mitsunobu*-Reaktion in ihre Phthalimide überführt. Die OH-Gruppe der Alkohole **153/154** befindet sich am Stereozentrum. Daher wird die Konfiguration dieser Substanzen durch die *Mitsunobu*-Inversion vollständig umgekehrt, wie aus dem Mechanismus dieser Reaktion (Abb. 2.12) deutlich wird [60]. Durch anschließende Hydrazinolyse erhält man die enantiomerenreinen Amine **159** und **160** bzw. **161** und **162** (Abb. 2.38).



(i) Phthalimid,  $\text{PPh}_3$ , DIAD, THF, (ii) 1.  $\text{N}_2\text{H}_4$ , EtOH, 2. 4 M HCl-Lösung.

Abb. 2.38: *Mitsunobu*-Reaktion und Hydrazinolyse zur Darstellung der Amine **159/160** bzw. **161/162**.

Die chiralen Histamine (S)- bzw. (R)- $\alpha$ -Methylhistamin (**163** bzw. **164**) (Abb. 2.39) wurden als Dihydrochlorid bzw. Dihydrogenmaleat von Prof. Schunack (FU Berlin) erhalten und durch Verwendung des Ionenaustauschers Amberlite IRA-900 (OH<sup>-</sup> - Form) in die freie Base überführt.

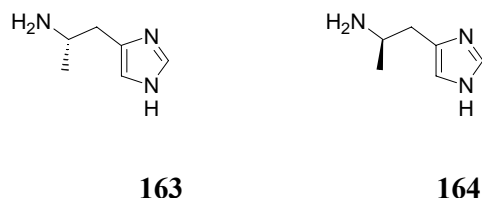


Abb. 2.39: Strukturen der chiralen Histamine (S)- bzw. (R)- $\alpha$ -Methylhistamin (**163** bzw. **164**).

## 2.6 Bestimmung der Reinheit der enantiomeren Substanzen mittels HPLC und Kapillarelektrophorese

### 2.6.1 Enantiomere

Voraussetzung für Chiralität eines Moleküls ist das Fehlen einer Drehspiegelachse. Enantiomere sind daher Stereoisomere, die sich wie Bild und Spiegelbild verhalten. Diese Stereoisomeren unterscheiden sich voneinander nur durch ihre räumliche Anordnung der Atome. Sie besitzen gleiche physikalische und chemische Eigenschaften und unterscheiden sich nur in ihrem Drehverhalten gegenüber linear polarisiertem Licht.

Die Chiralität spielt auch bei Ligand-Rezeptor-Wechselwirkungen eine Rolle, da körpereigene Proteine und Enzyme chiral sind. Bei Bindung eines chiralen Liganden an einen Rezeptor entstehen diastereomere Paare. Daraus resultiert ein unterschiedliches Verhalten der Enantiomeren bezüglich biologischer Aktivität [133].

### 2.6.2 Untersuchung des Reinheitsgrades der Enantiomere 157/158 mit HPLC

#### 2.6.2.1 Grundlagen der HPLC [134]

Eine chromatographische Trennung von Substanzgemischen beruht auf der Tendenz der einzelnen Stoffe, sich bevorzugt in der mobilen oder stationären Phase aufzuhalten.

Als Maß dafür dient der Retentionsfaktor  $k$  und der Trennfaktor  $\alpha$ . Der Retentionsfaktor  $k$  entspricht dem Molverhältnis der Komponente in der stationären und mobilen Phase. Er ist im

Gegensatz zur Retentionszeit unabhängig von der Säulenlänge und der Fließgeschwindigkeit der mobilen Phase.

Die Retentionszeit  $t_R$  ist definiert als die Zeit, welche vom Einspritzen eines Stoffes bis zur Registrierung seines Peakmaximums verstreicht. Sie setzt sich zusammen aus der Netto-Retentionszeit  $t_R'$  und der Totzeit (Durchbruchzeit)  $t_0$ , welches die Zeit ist, die die mobile Phase benötigt, um durch die Trennsäule zu wandern. Die Netto-Retentionszeit  $t_R'$  ist die Aufenthaltszeit eines Stoffes in der stationären Phase. Je länger ein Stoff in der stationären Phase verweilt, desto später wird er eluiert.

Die Gleichungen (I) und (II) beschreiben den Zusammenhang zwischen  $k$ ,  $t_R$ ,  $t_R'$  und  $t_0$ .

$$t_R = t_0 + t_R' \quad (\text{I})$$

$$k = \frac{n_{\text{stat}}}{n_{\text{mob}}} = \frac{t_R - t_0}{t_0} = \frac{t_R'}{t_0} \quad (\text{II})$$

**$t_R$  = Retentionszeit**

**$t_0$  = Totzeit**

**$t_R'$  = Netto-Retentionszeit**

**$k$  = Retentionsfaktor**

**$n_{\text{stat}}$  = Stoffmenge der Substanz in der stationären Phase**

**$n_{\text{mob}}$  = Stoffmenge der Substanz in der mobilen Phase**

Zwei Komponenten einer Mischung werden nur getrennt, wenn sie sich in ihren  $k$ -Werten unterscheiden. Ein Maß dafür ist der Trennfaktor  $\alpha$  (Gleichung (III)).

$$\alpha = \frac{k_1}{k_2} = \frac{t_{R1} - t_0}{t_{R2} - t_0} \quad \text{mit } k_2 > k_1 \quad (\text{III})$$

Ist  $\alpha = 1$ , so besitzen beide Substanzen gleiche Retentionszeiten und es kommt zu keiner Trennung. Der Trennfaktor beschreibt die Selektivität des chromatographischen Systems.

Eine weitere wichtige Größe in der HPLC ist die Auflösung  $R$ . Diese ist definiert durch den Quotienten aus dem Abstand der beiden Peakmaxima zweier benachbarter Peaks voneinander, d. h. der Differenz der beiden Retentionszeiten  $t_R$  und dem arithmetischen Mittel aus den beiden Basisbreiten  $w$  (Gleichung (IV)).

$$R = 2 \frac{t_{R2} - t_{R1}}{w_1 + w_2} = 1,18 \frac{t_{R2} - t_{R1}}{w_{0,5}^1 + w_{0,5}^2} \quad (\text{IV})$$

**R = Auflösung**

**w = Basisbreite des Peaks**

**w<sub>0,5</sub> = Peakbreite auf halber Höhe des Peaks**

Eine Auflösung von 1 bedeutet, dass die Peaks der beiden Komponenten erkennbar sind, aber die Peaks nicht vollständig voneinander getrennt sind. Um eine Basislinientrennung zu erreichen, ist eine Auflösung von größer 1 notwendig.

Damit Enantiomere auf chromatographischem Weg getrennt werden können, muss das chromatographische System asymmetrisch, d. h. chiral sein. Dies kann auf drei verschiedene Arten erreicht werden.

- Die mobile Phase ist chiral, die stationäre Phase ist achiral, d. h. das Lösungsmittel besitzt einen Zusatz eines chiralen Reagenzes.
- Die flüssige stationäre Phase ist chiral und liegt als Film auf einem Trägermaterial vor, die mobile Phase ist achiral.
- Die feste stationäre Phase ist chiral, die mobile Phase ist achiral.

Zwischen den Substanzmolekülen und der asymmetrischen Verbindung entstehen im chromatographischen System diastereomere Komplexe. Diese wandern verschieden schnell durch die Trennsäule.

#### **2.6.2.2 HPLC-Reinheitsbestimmung der Enantiomere 157/158**

Die Trennung erfolgte an einer mit Chiralcel-OD® (basierend auf einem Cellulose-Carbamat) gepackten Säule. Als mobile Phase wurde ein Gemisch aus n-Heptan und 2-Propanol (9:1) bei einer Säulentemperatur von 22 °C verwendet. Die Konzentration von **157/158** betrug 1 mg/ml bei einer konstanten Durchflussrate von 0,5 ml/min (Injektionsvolumen: 15 µl). Die Bestimmung der Retentionszeiten erfolgte UV-spektroskopisch bei 230 nm. Für die Trennung der beiden Enantiomeren **157/158** ergaben sich dabei die in Tabelle 2.5 aufgeführten Retentionszeiten und Parameter.

Tabelle 2.5: Parameter der HPLC-Trennung der beiden Enantiomeren 157/158.

Substanz (Nr.)	$\mu\text{g}$	$t_{R1}$ [min]	$t_{R2}$ [min]	$k_1$	$k_2$	$\alpha$	R	ee [%]
Racemat (157/158)	5	18,36	23,16	2,78	3,50	1,26	1,23	–
(S)- Enantiomer (157)	15	18,16	–	2,75	–	–	–	99,86
(R)- Enantiomer (158)	15	–	22,96	–	3,48	–	–	100,80

Da es in der HPLC keine “Universalsäule” gibt, die für jedes Trennproblem geeignet ist, und zudem die Trennsäulen sehr teuer sind, stand keine geeignete HPLC-Säule zur Verfügung, um die Amine **161/162** zu trennen. Daher konnte die Reinheit dieses Enantiomerenpaares nicht mittels HPLC bestimmt werden.

## 2.6.3 Versuch der Reinheitsbestimmung der Enantiomerenpaare 99/100, 101/102 und 161/162 mit Kapillarelektrophorese

### 2.6.3.1 Physikalische Grundlagen der Kapillarelektrophorese

Eine elektrophoretische Trennung verschiedener Substanzen ist möglich, wenn die Analyten mit unterschiedlicher Geschwindigkeit im elektrischen Feld wandern. Die Analyten bewegen sich aufgrund der elektrokinetischen Erscheinungen Elektroosmose und Elektrophorese im elektrischen Feld [135].

Die elektrophoretische Mobilität  $\mu_{ep}$  der Ionen verbindet die elektrophoretische Wanderungsgeschwindigkeit  $u$  und die Feldstärke  $E$  (Gleichung (V)) [133, 136].

$$\mu_{ep} = \frac{u}{E} = \frac{L_{eff}}{M_t \cdot E} \quad (V)$$

**u = Ionengeschwindigkeit**

**$\mu_{ep}$  = elektrophoretische Mobilität**

**E = angelegtes elektrisches Feld**

**$L_{eff}$  = effektive Kapillarlänge (bis zum Detektor)**

**$M_t$  = Migrationszeit**

Die Gesamtmobilität  $\mu_{ges}$  der Ionen setzt sich aus der elektrophoretischen Mobilität  $\mu_{ep}$  und der elektroosmotischen Mobilität  $\mu_{EOF}$  zusammen (Gleichung (VI)) [133, 136].

$$\mu_{ges} = \mu_{ep} + \mu_{EOF} \quad (VI)$$

Unter Elektroosmose versteht man die durch den Einfluss eines elektrischen Feldes verursachte Strömung von Elektrolyten durch Kapillaren oder Membranen. Die Ursache des elektroosmotischen Flusses (EOF) ist die Ausbildung einer elektrischen Doppelschicht an der Phasengrenze einer Elektrolytlösung [135].

Da bei der Kapillarelektrophorese meist gefüllte Siliciumdioxidkapillaren verwendet werden, die einen Durchmesser zwischen 10 – 100  $\mu\text{m}$  aufweisen, liegen an der Kapillarwand Silanolgruppen vor, die ab einem pH-Wert von ca. 3,5 nahezu völlig deprotoniert sind [133, 136]. An der negativen Kapillaroberfläche lagern sich positiv geladene Ionen an [133]. Wird ein elektrisches Feld angelegt, so werden die Kationen zur Kathode beschleunigt und reißen aufgrund der hohen Konzentration an der Grenzfläche mit ihrer Hydrathülle die gesamte Flüssigkeit der Kapillare mit [135]. Der EOF geht also in Richtung zur Kathode, weshalb in der üblichen Anordnung der Detektor in der Nähe des Kathodenraums angebracht ist [136].

Der EOF trägt aktiv zum Transport der Teilchen, nicht aber zu ihrer Trennung bei und ist stark vom pH-Wert des Puffers und von den Oberflächeneigenschaften der Kapillare abhängig [133, 136]. Der EOF ist eine wichtige Transportgröße in der Kapillarelektrophorese. Durch den Fluss des gesamten Puffermediums werden auch ungeladene Substanzen, die nicht zur elektrophoretischen Migration fähig sind, in Richtung der Kapillarachse transportiert. Eine Veränderung von Betrag und Richtung des EOFs beeinflusst daher Analysenzeit und Auflösung benachbarter Zonen [135].

### 2.6.3.2 Chirale Selektoren – Cyclodextrine zur Enantiomerentrennung

Die Trennung von Enantiomeren in der Kapillarelektrophorese kann nur durch Bildung von diastereomeren Komplexen mit chiralen Zusätzen, wie z. B. Cyclodextrine (CD), chirale Metallkomplexe, chirale Kronenether, erreicht werden. Die Enantiomerentrennung tritt nur dann auf, wenn sich die Mobilitäten der während der Messung gebildeten Diastereomeren ausreichend unterscheiden [133].

Unter den verwendeten Selektoren bieten die Cyclodextrine und ihre Derivate das breiteste und vielversprechendste Anwendungsspektrum in der Kapillarelektrophorese [136].

Cyclodextrine sind zyklische Oligosaccharide aus 6, 7 oder 8 Glucoseeinheiten ( $\alpha$ -,  $\beta$ - bzw.  $\gamma$ -Cyclodextrin). Wegen der Sesselkonformation der Glucosebausteine besitzen die Cyclodextrine eine Form eines hohlen Kegelstumpfes (Torus). Im Inneren haben die Cyclodextrine hydrophobe Eigenschaften, die Außenseite ist hydrophil [133]. Die Anzahl der Glucoseeinheiten bestimmt die Größe der Kavität. Wegen dieses Hohlraums können Cyclodextrine Einschlussverbindungen mit unterschiedlichen Molekülen im Sinne eines Wirt-Gast-Komplexes bilden. Aufgrund der zahlreichen Chiralitätszentren kann die Stabilität eines Wirt-Gast-Komplexes für zwei Enantiomere unterschiedlich sein. Es können sich unterschiedliche diastereomere Assoziate bilden [135].

Die Cyclodextrine, gelöst im Elektrolyten, wirken als pseudostationäre Phase. Ein ungeladenes Cyclodextrin-Molekül besitzt keine elektrophoretische Mobilität und bewegt sich nur mit dem elektroosmotischen Fluss. Ein im Cyclodextrin-Molekül eingeschlossenes Kation besitzt daher eine geringere elektrophoretische Mobilität als das freie Kation [135]. Liegen Enantiomere eines Kations vor, so wird dasjenige Enantiomer, welches eine höhere Affinität zum Cyclodextrin hat, stärker verlangsamt als das Enantiomer, welches sich mehr in der wässrigen Phase aufhält. Wenn die Gleichgewichtskonstanten für die Bildung des Wirt-Gast-Komplexes für die Enantiomeren unterschiedlich sind oder wenn die diastereomeren Cyclodextrin-Assoziate unterschiedliche effektive elektrophoretische Mobilitäten besitzen, gelingt eine Enantiomerentrennung [136].

### 2.6.3.3 Reinheitsuntersuchung mittels Kapillarelektrophorese für die Substanzen 99/100, 101/102 und 161/162

Um eine Trennung mit Hilfe der Kapillarelektrophorese zu erreichen, wurde versucht, durch Zugabe von unterschiedlichen Cyclodextrinen (30 – 100 mmol/l) zum Hintergrundelektrolyten den für dieses Trennproblem geeignetsten chiralen Selektor zu finden.

Außerdem wurde versucht, die Trennbedingungen für die Substanzen durch Variation des pH-Wertes bzw. der Zusammensetzung der Pufferlösung zu verbessern. Für alle Enantiomerenpaare konnte jedoch keine Basislinientrennung erreicht werden, da die chiralen Zentren offenbar zu weit entfernt von den in die Cyclodextrin-Käfige eintauchenden Molekülteilen (Diphenyl- bzw. Phenylreste) waren.

### 3 Pharmakologischer Teil

Funktionelle Bioassays spielen in der Pharmakologie eine große Rolle. Assays mit isolierten Gewebe haben Bedeutung bei der Mechanismenanalyse von Ligand-Rezeptor-Wechselwirkungen [137, 138]. Zusätzlich werden rekombinante Assays verwendet [1]. Die Verwendung von rekombinanten Testmodellen ermöglicht die Durchführung von Experimenten mit H<sub>1</sub>-Rezeptoren verschiedener Spezies unter gleichen experimentellen Bedingungen. Dadurch können Rückschlüsse auf die Bindungsmodelle erhalten werden. Mit Hilfe der einzelnen Testmodelle erhält man ergänzende Informationen, die für die molekularpharmakologische Charakterisierung des H<sub>1</sub>-Rezeptorproteins Bedeutung haben.

#### 3.1 Überblick über die Bestimmung der pharmakologischen Parameter – theoretische Grundlagen

##### 3.1.1 Pharmakologische Assays

###### 3.1.1.1 Funktionelle *in-vitro*-Testmodelle an isolierten Geweben

Bei den funktionellen *in-vitro*-Testmodellen werden isolierte Organe (Zellen, ganze Organe oder Organsegmente) verwendet, die eine erhöhte Rezeptordichte und einen leicht messbaren Rezeptor-spezifischen Effekt aufweisen [139].

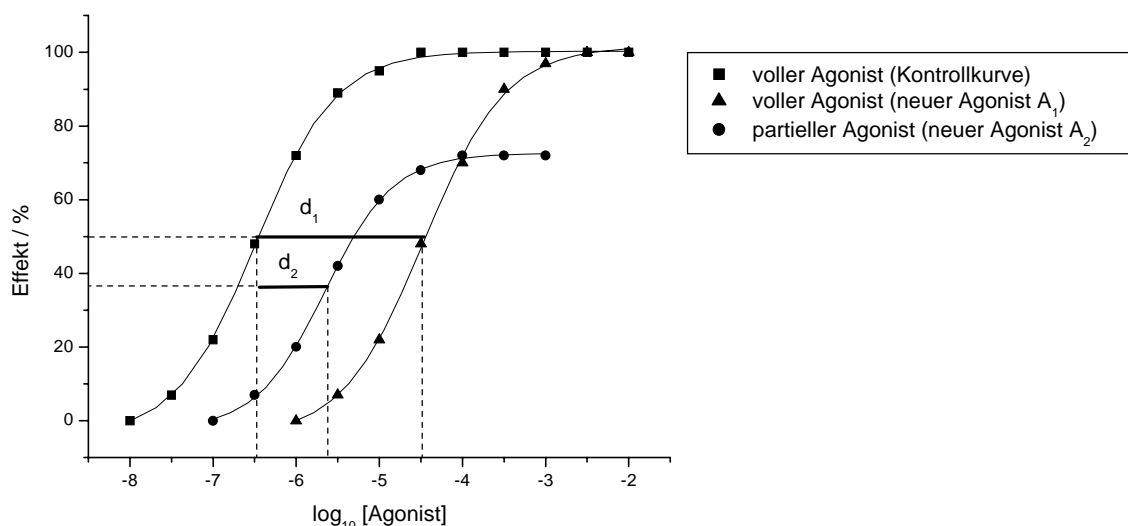


Abb. 3.1: Konzentrations-Wirkungskurven zur Bestimmung der pharmakologischen Daten von Agonisten;  $\Delta pEC_{50}(A_1) = d_1$ ,  $\Delta pEC_{50}(A_2) = d_2$ .

Das Standardmodell zur Bestimmung der Aktivität von synthetisierten Substanzen am Histamin-H<sub>1</sub>-Rezeptor stellt das isolierte Meerschweinchen-Ileum (MS-Ileum) dar. Der biologische Effekt (z. B. Kontraktion oder Relaxation, d. h. die Messung erfolgt dann über eine Kraft- oder Längenbestimmung) wird als Funktion der Agonist- (bzw. Antagonist)-Konzentration gemessen. Man erhält sog. Konzentrations-Wirkungskurven (KWK) [6]. Abb. 3.1 zeigt die Konzentrations-Wirkungskurven zur Charakterisierung von Agonisten. Im Vergleich zur Kontrollkurve des vollen Agonisten Histamin verschiebt sich z. B. zum Beispiel die Kurve des Agonisten A<sub>1</sub> nach rechts bei gleichbleibendem maximalen Effekt, d. h. der neue Agonist ist ein voller Agonist jedoch mit schwächerer Potenz im Vergleich zum Standard (umgekehrt würde eine potentere Verbindung eine Linksverschiebung bewirken). Die Kurve des Agonisten A<sub>2</sub> ist auch rechtsverschoben, erreicht aber nicht mehr den maximalen Effekt. Der Agonist A<sub>2</sub> ist deshalb ein partieller Agonist. Zur Charakterisierung eines Agonisten werden die Größen E<sub>max</sub> (maximaler Effekt, intrinsische Aktivität), welche dem Quotient aus Maximaleffekt der zu untersuchenden Substanz und dem Standardagonisten entspricht, und ΔpEC<sub>50</sub> (= Differenz des negativen dekadischen Logarithmus der Konzentration der zu untersuchenden Substanz und des negativen dekadischen Logarithmus der Konzentration des Standardagonisten, die jeweils den halbmaximalen Effekt bewirkt) bestimmt [139]. Durch Delogarithmieren des ΔpEC<sub>50</sub>-Wertes erhält man die relative Potenz eines Agonisten gegenüber Histamin. Die Berechnung der Werte erfolgt mittels eines „sigmoidalen curve-fitting“. Eine symmetrische Konzentrations-Wirkungskurve wird durch die Parameter „Bottom“ (Effekt ohne Agonist), „Top“ (maximaler Effekt), EC<sub>50</sub> (Konzentration des Agonisten, bei der der halbmaximale Effekt erreicht ist) und n (Steigungsparameter, Hill-Slope) bestimmt. Gleichung (VII) zeigt den mathematischen Zusammenhang, wobei [A] die Konzentration des Agonisten ist [139].

$$\text{Response} = \text{Bottom} + \frac{\text{Top} - \text{Bottom}}{1 + \frac{(\text{EC}_{50})^n}{[\text{A}]^n}} \quad \text{Gl. (VII)}$$

Für eine sigmoidalen Plot wird die Agonisten-Konzentration logarithmisch aufgetragen. Mit  $x = \log_{10} [A]$  gilt somit Gleichung (VIII) [139].

$$\text{Response} = \text{Bottom} + \frac{\text{Top} - \text{Bottom}}{1 + 10^{(-\text{pEC}_{50} - x)n}} \quad \text{Gl. (VIII)}$$

In Abb. 3.1 sind exemplarisch die Bestimmung der  $E_{\max}$ - bzw. der  $\Delta\text{pEC}_{50}$ -Werte für die beiden neuen Agonisten  $A_1$  und  $A_2$  eingezeichnet. Die KWKs der Agonisten wurden durch nichtlineare Regression nach Gleichung (VIII) erhalten unter Konstanthaltung des Hill-Slops mit  $n = 1$ . Dadurch wurden die  $\text{pEC}_{50}$ - und die  $E_{\max}$ -Werte der Agonisten bestimmt.

Um sicherzustellen, dass die durch die Substanz ausgelösten Effekte auf eine Stimulation von Histamin- $H_1$ -Rezeptoren zurückzuführen sind, werden Mepyramin-Sensitivitäts-Bestimmungen (Mepyramin = kompetitiver  $H_1$ -Rezeptorantagonist) durchgeführt [2, 10].

Die Konzentrations-Wirkungskurve der Agonisten wird durch eine definierte Konzentrationszugabe an Mepyramin nach rechts verschoben, da Mepyramin als kompetitiver Antagonist um die Rezeptorbindungsstelle mit dem Agonist konkurriert. Die am Ileum beobachtete Kontraktion kann dadurch einem  $H_1$ -Rezeptor-vermittelten Effekt zugeordnet werden. Die Rezeptoraffinität des Mepyramins wird als  $\text{pA}_2$ -Wert (= negativer dekadischer Logarithmus der Dissoziationskonstante des Pharmakon-Rezeptor-Komplexes) angegeben [2]. Die Bestimmung des  $\text{pA}_2$ -Wertes ist in Abb. 3.2 gezeigt.

Die Konzentrations-Wirkungskurven des Agonisten werden in Abwesenheit und in Gegenwart steigender Mepyramin-Konzentrationen aufgenommen. Durch lineare Regression (Schild-Plot) der logarithmischen Auftragung von  $(r-1)$  gegen die logarithmische Mepyramin-Konzentration (wobei  $r$  dem Verhältnis der Konzentrationen des Agonisten in Gegenwart und in Abwesenheit des Antagonisten zur Erzielung desselben Effekts entspricht) wird aus dem Schnittpunkt der Geraden mit der Abszisse der  $\text{pA}_2$ -Wert ermittelt [139]. Meistens wird hier jedoch nur der „apparent“- $\text{pA}_2$ -Wert für eine bestimmte Mepyramin-Konzentration nach der Gleichung  $\text{pA}_2 = -\log_{10}[\text{Mepyramin}] + \log_{10}(r-1)$  ohne Verwendung des Schild-Plots berechnet [2].

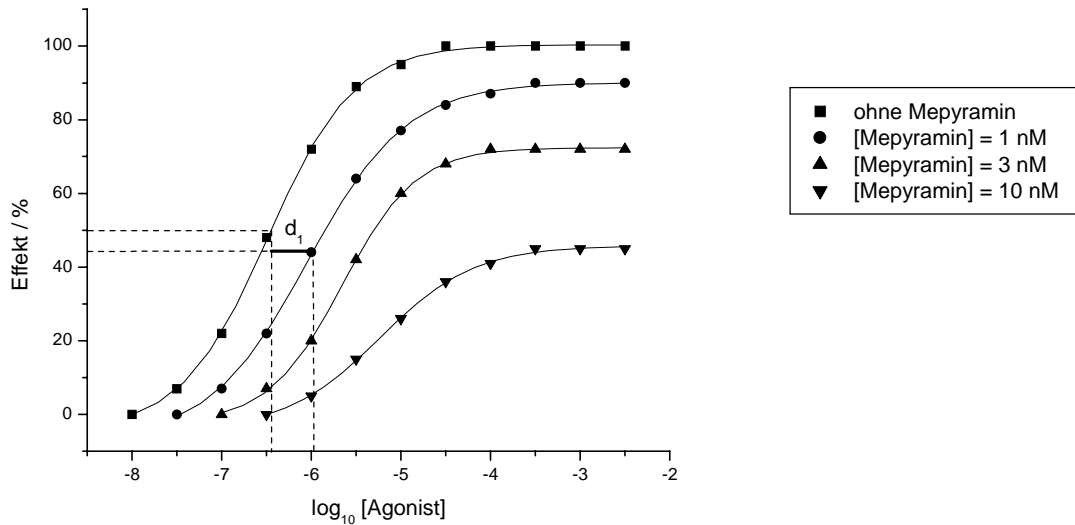


Abb. 3.2: Bestimmung der Mepyramin-Sensitivität eines Agonisten ( $\Delta pEC_{50} = d_1$ ,  $10^{\Delta pEC_{50}} = r$ ).

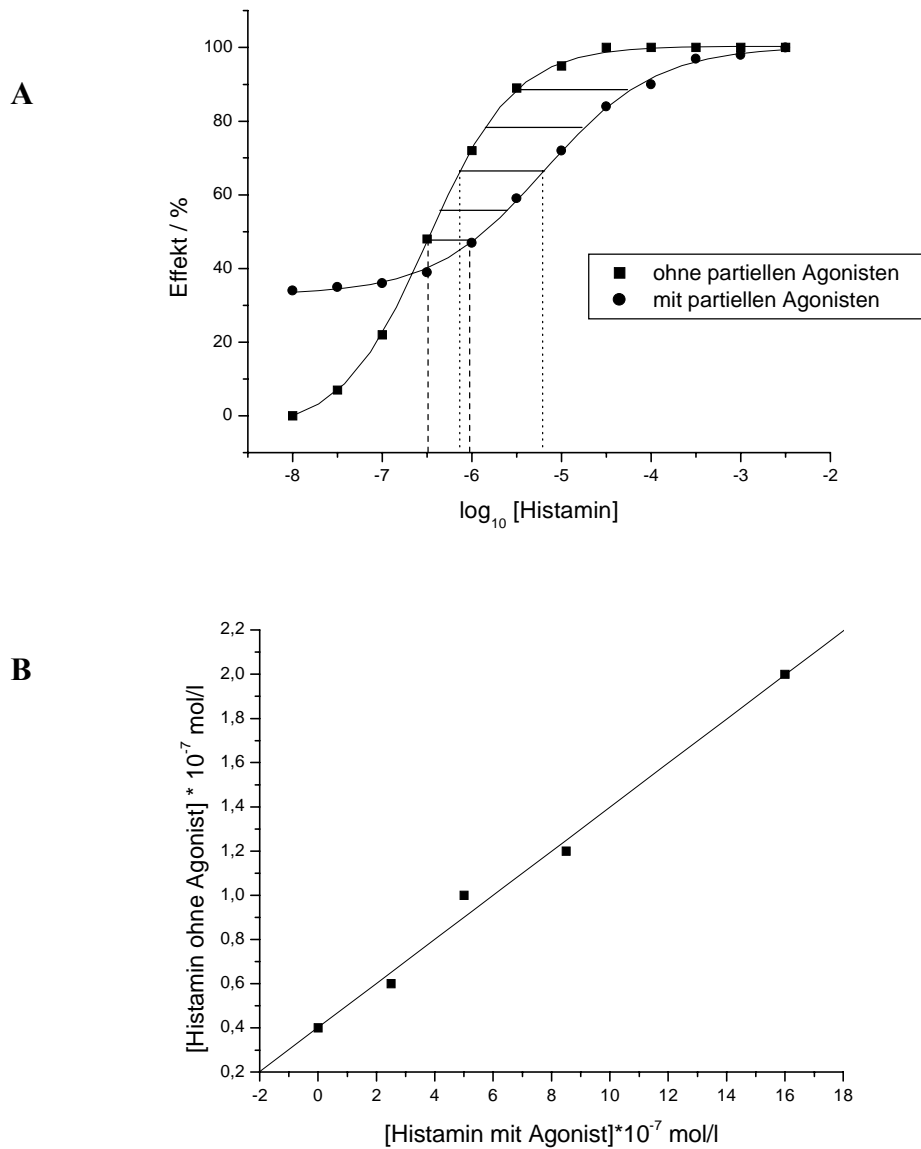
Aufgrund einer „pseudoirreversiblen Hemmung“ des Rezeptors kann eine Depression des Maximaleffekts mit zunehmender Mepyramin-Konzentration auftreten. Eine verlangsamte Dissoziation des Antagonist-Rezeptor-Komplexes und somit auch eine verzögerte Assoziation des Agonist-Rezeptor-Komplexes führt zu einem „Halb-Gleichgewicht“ zwischen Agonist und Antagonist und damit zu einer verlangsamten Kinetik [2].

Stimmen die berechneten  $pA_2$ -Werte mit den Affinitätskonstanten für Mepyramin aus der Literatur ( $pA_2 = 9,36$  [140],  $pA_2 = 8,89$  [141],  $pA_2 = 9,07$  [42]) überein, so zeigen die Verbindungen durch den Histamin- $H_1$ -Rezeptor vermittelte agonistische Wirkung.

Zur Charakterisierung von Antagonisten wird ebenfalls der  $pA_2$ -Wert verwendet. Die Ermittlung des Wertes erfolgt entsprechend der Bestimmung der Mepyramin-Sensitivität für Agonisten. Eine durch Histamin am isolierten MS-Ileum induzierte Kontraktion wird durch Zugabe ansteigender Antagonist-Konzentrationen inhibiert, d. h. die Histamin-Konzentrations-Wirkungskurve wird nach rechts verschoben. Mit Hilfe des Schild-Plots (Abb. 3.2) wird der  $pA_2$ -Wert berechnet, falls bei mehreren Antagonistenkonzentrationen getestet wurde.

Die  $pEC_{50}$ -Werte (Aktivität) von Agonisten reflektieren wegen der Rezeptorreserve nicht unbedingt auch die Rezeptoraffinität einer Verbindung. Einer großen Zahl von aktiven Rezeptoren steht teils nur eine kleine Zahl von G-Proteinen zur Verfügung, durch die die Agonistenwirkung vermittelt wird, d. h. es müssen nicht alle Rezeptoren aktiviert sein, um einen Maximaleffekt zu erzielen.

Bei partiellen Agonisten dagegen können die  $pK_p$ -Werte (= negativer dekadischer Logarithmus der Dissoziationskonstante des Partialagonist-Rezeptor-Komplexes) mit den  $pEC_{50}$ -Werten identisch sein, jedoch macht sich auch hier das Phänomen der Rezeptorreserve [6] bemerkbar, weshalb die  $pK_p$ -Werte oftmals niedriger als die  $pEC_{50}$ -Werte sind.



**Abb. 3.3:** Bestimmung der Rezeptoraffinität eines partiellen Agonisten nach *Kaumann* und *Marano* [142].

Die Bestimmung der Partialagonist-Rezeptor-Komplex-Dissoziationskonstante erfolgt nach *Kaumann* und *Marano* [142]. Die Konzentrations-Wirkungskurve von Histamin (voller Agonist) wird in Gegenwart einer definierten Konzentration an partiellen Agonisten nach rechts verschoben, da beide Verbindungen aufgrund der antagonistischen Wirkkomponente

des partiellen Agonisten um dieselbe Bindungsstelle konkurrieren. Abb. 3.3 A zeigt die Aufnahme der Konzentrations-Wirkungskurven für Histamin nach Zugabe von bestimmten Partialagonist-Konzentrationen. Ein zeitabhängiges Absinken des maximalen Effektes ( $E_{\max}$ ) wird oft beobachtet.

Aus jeder Konzentrations-Wirkungskurve in Anwesenheit des partiellen Agonisten werden in Bezug auf die reine Histaminkurve Wertepaare bei jeweils gleichem Effekt für die Histamin-Konzentration mit und ohne partiellen Agonist ermittelt, mit deren Hilfe die Steigung  $m$  für die jeweilige partialagonistische Konzentration berechnet wird (Abb. 3.3 B).

Durch lineare Regression der Wertepaare  $\log_{10}(1/m - 1)$  gegen die entsprechende logarithmische Konzentration des partiellen Agonisten erhält man  $pK_p$  als Schnittpunkt der Geraden mit der Abszisse. Die Steigung *dieser* Geraden sollte nach *Kaumann* [142] für ein System mit einem Rezeptor gleich eins sein. Deshalb wird zur Vereinfachung meist nur die Steigung  $m$  für eine bestimmte Partialagonist-Konzentration berechnet und daraus der  $pK_p$ -Wert unter Annahme einer Steigung von eins ermittelt.

### 3.1.1.2 Prinzip des Sf9/Baculovirus-Expressionssystems – GTPase-Assay

Die Verfügbarkeit von  $H_1$ -Rezeptor cDNAs ermöglicht den Vergleich der pharmakologischen Eigenschaften von  $H_1$ -Rezeptoren verschiedener Spezies in rekombinanten Systemen unter gleichen experimentellen Bedingungen. Dies eröffnet die Gelegenheit, Hinweise auf Spezies-spezifische Unterschiede zu erhalten und die molekularen Grundlagen von Ligand-Rezeptor-Wechselwirkungen zu analysieren [1].

Um derartige Untersuchungen in rekombinanten Testmodellen durchzuführen, muss das  $H_1$ -Rezeptorprotein in einer Membran exprimiert werden.

Die im Anschluss durchgeführten GTPase-Assays geben Informationen über den Effekt von Liganden auf das Rezeptorsystem. Zur Erzeugung von Membranen, die  $H_1$ -Rezeptoren exprimieren, wird in dieser Arbeit das Sf9-Zell/Baculovirus-Expressionssystem verwendet, welches eine hohe Proteinexpression ermöglicht und bereits oft zur Expression von G-Protein gekoppelten Rezeptoren eingesetzt wurde [143]. Die cDNA, welche die Aminosäuresequenz des  $H_1$ -Rezeptorproteins einer bestimmten Spezies codiert, wird in einen Baculovirus-Transfer-Vektor (pVL-1392-Plasmid) eingebaut. Sf9-Zellen (*Spodoptera frugiperda*) werden mit dem pVL-Plasmid und mit unvollständiger linearisierter Baculovirus-DNA cotransfiziert. Erst durch homologe Rekombination beider DNAs in den Sf9-Zellen wird das Fremdgen in das virale Genom integriert und es entsteht die komplette Baculovirus-DNA, die zur

Produktion funktionsfähiger Baculoviren führt. Diese rekombinanten Baculoviren (Prototyp der Familie *Baculoviridae*) wurden mit den cDNAs des humanen, des Meerschweinchen-, des Rind- und des Ratten-H<sub>1</sub>-Rezeptors (erhalten von Prof. Dr. Seifert) hergestellt. Der Überstand von Baculovirus-infizierten Sf9-Zell-Kulturen wird isoliert und für weitere Infektionen eingesetzt. Baculovirus-infizierte Sf9-Zellen exprimieren etwa 48 h nach der Infektion die maximale Menge des entsprechenden Rezeptorproteins und können zu diesem Zeitpunkt für die Membranpräparation verwendet werden. Längere Inkubationszeiten führen zu einer Zerstörung der Zellen und zur Proteolyse des exprimierten Proteins [5].

Ein Vorteil des Baculovirus-Expressionssystems ist, dass die Viren nicht infektiös für Menschen und Wirbeltiere sind und ihr Promotor inaktiv in Säugetierzellen ist [5]. Außerdem eröffnet dieses System die Möglichkeit, GPCRs mit beliebigen Proteinen der intrazellulären Signaltransduktionskaskade zu kombinieren, um deren Kopplung zu untersuchen. Ein weiterer Vorteil ist die Tatsache, dass Sf9-Zellen selbst keine konstitutiv aktiven GPCRs exprimieren und damit ein pharmakologisch „reines“ Expressionssystem darstellen. Da in Sf9-Zellen von Natur aus auch kein G $\alpha_i$ -Protein exprimiert wird, lassen sich GPCRs in diesem System in Abwesenheit dieser G $\alpha$ -Untereinheit pharmakologisch charakterisieren. Die Sf9-Zellen lassen sich bei Raumtemperatur (Optimum 25 – 27 °C) in einem mit fetalem Kälberserum versetzten Medium ohne CO<sub>2</sub>-Supplementierung einfach kultivieren [144].

Nachteilig ist aber besonders, dass sich die GPCR N-Glykosylierung in Insektenzellen von einem Säugetierzellen-System unterscheidet.

GTPase Assays beruhen auf der [ $\gamma^{32}\text{P}$ ]GTP-Hydrolyse-Methode. Die Aktivität von G-Proteinen und die damit verbundenen biologischen Effekte sind eng verbunden über die Bindung und Hydrolyse von GTP (Kapitel 1.2.2.1). Die Bindung eines Agonisten an einen Rezeptor an der Zelloberfläche bewirkt die Freisetzung von GDP, d. h. den Austausch mit GTP. Dies führt wiederum zu einer Konformationsänderung der  $\alpha$ -Untereinheit und ihrer Dissoziation von der  $\beta\gamma$ -Untereinheit [5].

Das GTP der  $\alpha$ -Untereinheit wird wieder hydrolysiert zu einer inaktiven GDP-gebundenen Form, wodurch die  $\alpha$ -Untereinheit an die  $\beta\gamma$ -Untereinheit re-assoziert.

Die Tatsache, dass der GTP/GDP-Austausch an G $\alpha_q$ -Proteinen sehr langsam ist, erschwert die Detektion der Rezeptor-stimulierten GTP-Hydrolyse. Jedoch ist es möglich, die Geschwindigkeit der G $\alpha_q$ -katalysierten GTP-Hydrolyse durch RGS-Proteine stark zu erhöhen. Deshalb wird der Histamin H<sub>1</sub>-Rezeptor mit dem RGS-Protein RGS<sub>4</sub> in Sf9-Zellen

coexprimiert. Unter diesen Bedingungen steigert Histamin die GTP-Hydrolyse, vermittelt über die  $G\alpha_q$ -Protein-Bindung in den Sf9-Zellen [9].

Zur Bestimmung der GTPase-Aktivität werden Proben mit den zu untersuchenden Liganden in unterschiedlichen Konzentrationen mit der  $H_1$ -Rezeptor-infizierten Membran, einer Reaktionsmischung und mit radioaktiv markiertem  $[\gamma^{32}P]GTP$  in Tris/HCl-Puffer (pH = 7,4) versetzt (*cpm total*-Wert). Bei einer Probe wird anstelle des Liganden 1 mM unmarkiertes GTP verwendet (*cpm GTP*-Wert). Die Proben werden ca. 20 Minuten inkubiert und anschließend mit Aktivkohle versetzt. Das radioaktiv markierte Phosphat  $[^{32}P]P_i$ , welches nicht von der Aktivkohle gebunden wird, wird abgetrennt. Zur Bestimmung der reinen Radioaktivität von  $[\gamma^{32}P]GTP$  ohne Aktivkohle wird ein Scinti-Vial nur mit  $[\gamma^{32}P]GTP$  versetzt und mit Wasser verdünnt (*cpm total added*-Wert). Die Menge an vorhandenem  $[^{32}P]P_i$  wird mit dem Gerät *Perkin Elmer Liquid Scintillation Analyzer Tri Carb 2800 TR* gezählt und die GTPase-Aktivität (in pmol des Phosphats pro mg Membran pro Minute) wird nach Gleichung (IX) berechnet [9].

$$\frac{pmol}{mg \cdot min} = \frac{(cpm\ total - cpm\ GTP) \cdot pmol\ GTP\ unmarkiert \cdot 1,67}{cpm\ total\ added \cdot min\ incubation \cdot mg\ protein} \quad \text{Gl. (IX)}$$

***cpm total***: Radioaktivität ( $[^{32}P]P_i$ ) in 600  $\mu$ l Probelösung ohne 1 mM GTP

***cpm GTP***: Radioaktivität ( $[^{32}P]P_i$ ) in 600  $\mu$ l Probelösung mit 1 mM GTP

***pmol GTP unmarkiert***: absolute Substratmenge im Cup (immer 10 pmol)

***1,67***: Korrekturfaktor, da nur 600  $\mu$ l der 1000  $\mu$ l im Cup gezählt werden

***cpm total added***: Radioaktivität von  $[\gamma^{32}P]GTP$  im Cup (ohne Aktivkohlezugabe)

***min incubation***: die Assays werden routinemäßig 20 Minuten inkubiert

***mg protein***: absolute Menge an Membranprotein pro Cup; routinemäßig

enthält jedes Cup 10  $\mu$ g Membranprotein

Die sigmoidalen Konzentrations-Wirkungskurven der Agonisten wurden durch nichtlineare Regression nach Gleichung (VIII) erhalten, wobei der Hill-Slope  $n$  gleich eins gesetzt wurde. Dadurch wurden die  $pEC_{50}$ -Werte, sowie die  $E_{max}$ -Werte für die Agonisten ermittelt.

Die Durchführung von  $[^3H]$ Mepyramin-Kompetition-Bindungsassays [3] an von Sf9-Zellen exprimierten  $H_1$ -Rezeptoren des Menschen, des Meerschweinchens, der Ratte und des Rindes bestätigte, dass die mit dem jeweiligen Liganden bestimmte GTPase-Aktivität auf eine Vermittlung über Histamin- $H_1$ -Rezeptoren zurückzuführen ist.

### 3.1.2 Statistik [145]

Zur Untersuchung der statistischen Signifikanz wurde für die  $pEC_{50}$ - und die  $E_{max}$ -Werte ein F-Test auf Varianzhomogenität und ein t-Test nach Student durchgeführt.

Unter der Annahme von identisch normalverteilten Variablen  $x_1, x_2, x_3, \dots, x_N$  berechnet sich der Mittelwert  $x_M$  und die Varianz  $\sigma^2$  nach folgenden Formeln (Gl. (X) und Gl. (XI))

$$x_M = \frac{x_1 + x_2 + \dots + x_n}{N} \quad \text{Gl. (X)}$$

$$\sigma_N^2 = \frac{\sigma^2}{N} \quad \text{mit } \sigma^2 = \frac{\sum(x_i - x_M)^2}{N-1} \quad \text{Gl. (XI)}$$

Die positive Quadratwurzel  $\sigma_N = \frac{\sigma}{\sqrt{N}}$  wird Standardfehler des Mittelwertes (Standard Error of the Mean, SEM) genannt.

Der t-Test gibt eine Aussage darüber, ob zwei Messungen konsistent sind.

Für den t-Wert gilt Gleichung (XII).

$$t = \left| \frac{x_{1M} - x_{2M}}{\sigma_d} \right| \quad \text{mit } \sigma_d^2 = \frac{\sigma_1^2}{N_1} + \frac{\sigma_2^2}{N_2} \quad \text{Gl. (XII)}$$

Mit dem F-Test wird geprüft, ob sich zwei Stichproben in ihren Varianzen statistisch signifikant unterscheiden (Gl. (XIII)).

$$F = \frac{\sigma_1^2}{\sigma_2^2} \quad \text{mit } \sigma_1 > \sigma_2 \quad \text{Gl. (XIII)}$$

Ist der F-Wert der Stichprobe größer als der theoretische F-Wert für die Irrtumswahrscheinlichkeit  $\alpha$ , so nimmt man an, dass sich die Varianzen unterscheiden.

Die 95%-Konfidenzintervalle (95% c. I.) für die Mittelwerte der relativen Potenz wurden ausgehend von der t-Wert-Verteilung nach Student ermittelt. Der 95%-Vertrauensbereich gibt

ein Intervall an, in das die Lage des Parameters (Zufallsvariable) mit einer Wahrscheinlichkeit von  $1-\alpha$  fällt. Für die Lage des Intervalls gilt Gleichung (XIV).

$$\left[ x_M - t\left(1 - \frac{\alpha}{2}; N-1\right) \frac{\sigma}{\sqrt{N}}; x_M + t\left(1 - \frac{\alpha}{2}; N-1\right) \frac{\sigma}{\sqrt{N}} \right] \quad \text{Gl. (XIV)}$$

## 3.2 Bindungsmodellvorschläge am Histamin- $H_1$ -Rezeptor

### 3.2.1 Modell der Histamin-Bindung am humanen $H_1$ -Rezeptor [2, 10]

Aufgrund von Molecular Modelling und von Mutationsexperimenten wird von einer starken ionischen Interaktion des protonierten Amin-Stickstoffatoms des Histamins mit dem Asparaginsäurerest Asp107 in der dritten Transmembrandomäne (TM3) ausgegangen. Der Imidazolring bildet dann eine stabile Wasserstoff-Brückenbindung über den  $N^\pi$ -Stickstoff zum protonierten Lysinrest Lys191 in TM5. Außerdem wird der Komplex zusätzlich durch eine Wasserstoffbrücke des Carbonyl-Sauerstoffatoms des Asparagins Asn198 mit dem  $N^\tau$ -Stickstoff des Rings stabilisiert. Die Alkylkette liegt dadurch in einer gestreckten Konformation vor. Angenommen werden weiterhin Stabilisierungen des Imidazolrings durch Wechselwirkungen mit den aromatischen Aminosäureresten von Phenylalanin Phe435 und Tyrosin Tyr108. Möglich ist auch eine weitere Wasserstoff-Brückenbindung des  $N^\alpha$ -Stickstoffs zum Carbonyl-Sauerstoffatom des Peptidrückgrats bei Leucin Leu104.

### 3.2.2 Modell der Histaprodifen-Bindung am humanen $H_1$ -Rezeptor [2, 10]

Wiederum wird eine starke ionische Wechselwirkung zwischen den  $N^\alpha$ -Stickstoff des Histaprodifens und dem Asparaginsäurerest Asp107 in TM3 gefordert. Der raumerfüllende Diphenylpropylrest in der 2-Position führt aber zu einer Rotation des Imidazolrings, d. h. während man beim Histamin von einer Orientierung des protonierten  $N^\tau$ -Stickstoff des Rings zum Cytosol ausgeht, scheint beim Histaprodifen dieser Stickstoff dem extrazellulären Raum zugewandt zu sein. Daher kann jetzt eine Stabilisierung des  $N^\tau$ -Stickstoffs mit den Resten aus Tyrosin Tyr108 und Asparagin Asn198 über Wasserstoff-Brückenbindungen vorliegen. Der  $N^\pi$ -Stickstoff ist jetzt intrazellulär ausgerichtet und hat nun die Möglichkeit Wechselwirkungen mit Tyrosin Tyr431 einzugehen. Der Imidazolring erfährt somit eine zusätzliche Stabilisierung durch die aromatischen Aminosäuren Phenylalanin Phe435 und Tyrosin Tyr108. Während die Ethylaminkette in diesem Modell wieder nahezu in ideal

gestreckter Konformation vorliegt, ist die Diphenylpropyl-Seitenkette stark geknickt. Die Propylkette als optimale Kettenlänge ermöglicht beiden Phenylringen an zwei großen hydrophoben Taschen des Rezeptors anzudocken. Aus Substitutionsversuchen der Phenylringe geht hervor, dass diese Tasche räumlich begrenzt ist und fast genau den Bereich der beiden Phenylringe umfasst, da substituierte Phenylringe zu einer Verschlechterung der Rezeptoraktivität führten [10].

### 3.2.3 „Sonderstellung“ des Suprahistaprofidens – pharmakologische Unterschiede am humanen und am Meerschweinchen-H<sub>1</sub>-Rezeptor

Nach der gelungenen Klonierung des Histamin-H<sub>1</sub>-Rezeptorgens aus bovinem Nebennierenmark [146] wurden auch die H<sub>1</sub>-Rezeptoren von Ratte [147], Meerschweinchen, Maus und Mensch [148-152] kloniert. Abb. 3.4 zeigt den „snake-plot“ des humanen Histamin-H<sub>1</sub>-Rezeptors.

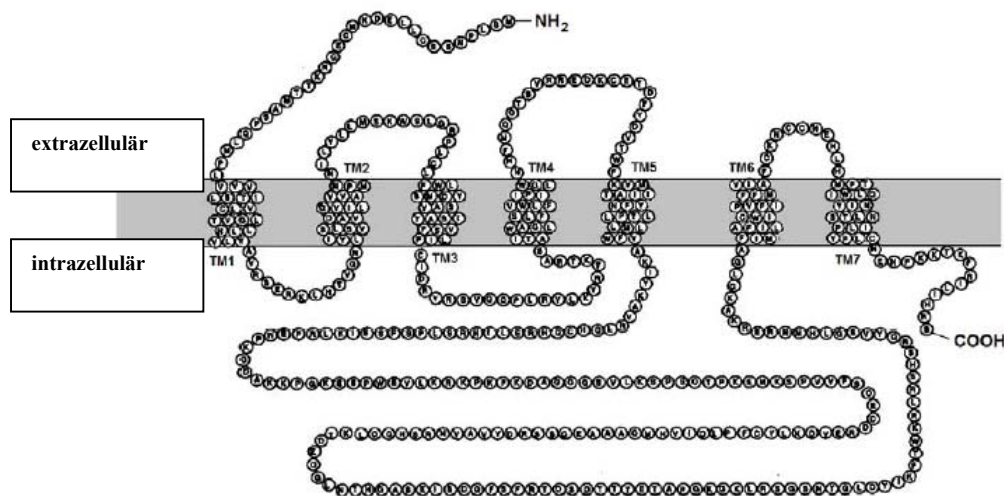


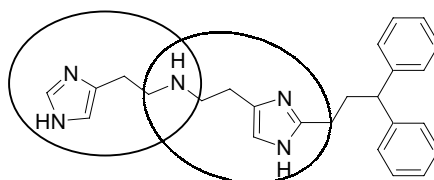
Abb. 3.4: Schematische Darstellung des humanen Histamin-H<sub>1</sub>-Rezeptorproteins („snake-plot“) [2].

Die Aminosäuresequenzen der H<sub>1</sub>-Rezeptoren der verschiedenen Spezies sind relativ gleich innerhalb der sieben Transmembrandomänen. Die höchste Homologie zum Mensch besitzt der bovine H<sub>1</sub>-Rezeptor mit 90 %, die geringste der Meerschweinchen-H<sub>1</sub>-Rezeptor (MS-H<sub>1</sub>-Rezeptor) mit 83 % [2]. Es wurde angenommen, dass die Ligandenbindungstasche innerhalb der sieben Transmembrandomänen liegt. Innerhalb dieser Transmembrandomänen unterscheiden sich die vermutlich für die Ligand-Wechselwirkungen verantwortlichen

Aminosäuren [153] (wie Asp107 in TM3, Trp158 in TM4, Phe432, Phe435 in TM6) im humanen und im Meerschweinchen-H<sub>1</sub>-Rezeptorprotein nicht. Die Sequenzähnlichkeit innerhalb dieser sieben Transmembrandomänen bei beiden Rezeptoren ist hoch (93 %). Nur 12 Aminosäuren unterscheiden sich in diesem Bereich in den zwei Proteinen [154]. Daher wurde früher das MS-Ileum als Standardsystem zur Entwicklung von H<sub>1</sub>-Rezeptorliganden verwendet.

Durch neuere Untersuchungen wurde zwar festgestellt, dass der Asparaginsäurerest Asp107 in TM3 in allen aminergen G-Protein-gekoppelten Rezeptoren für die agonistische und antagonistische Ligand-Rezeptor-Bindung unentbehrlich ist [4], dass aber trotzdem Unterschiede im Bindungsmodus der verschiedenen Spezies auftreten.

Während sich bei den ersten kleinen H<sub>1</sub>-Rezeptoragonisten (**1**, **2**, **3**, **14**, **15**) keine großen Unterschiede in der intrinsischen Aktivität und in der relativen Potenz am humanen und am MS-H<sub>1</sub>-Rezeptor zeigen, sind fast alle Agonisten der 2-Phenylhistamin- und der Histaprodifenreihe potenter am MS-H<sub>1</sub>-Rezeptor [3]. Diese Diskrepanz wird besonders bei Suprahistaprodifen beobachtet. Basierend auf Molecular Modelling und Mutationsexperimenten werden verschiedene Bindungsvorschläge des Suprahistaprodifens am H<sub>1</sub>-Rezeptor beschrieben [4, 154, 155].



**Abb. 3.5: Strukturelemente des Suprahistaprodifens (11).**

Es ist bis jetzt ungeklärt, wie bei Suprahistaprodifen, einer bivalenten Verbindung aus Histaprodifen und Histamin (Abb. 3.5), die Bindungsverhältnisse vorliegen. Denkbar ist, dass der Histamin-Teil, wie beim Histamin selbst, mit dem Imidazolring zu TM5 orientiert ist, während der Histaprodifen-Teil zu TM1 und 2 gerichtet ist.

Die „Sonderstellung“ des Suprahistaprodifens zeigt sich auch in den Ergebnissen der Bestimmung der relativen Potenz von Histaprodifen am isolierten MS-Ileum im Vergleich zur Ratten-Aorta. Während bei den Histaprodifen, wie Histaprodifen (**7**), *N*<sup>α</sup>-Methylhistaprodifen (**8**), *N*<sup>α</sup>,*N*<sup>α</sup>-Dimethylhistaprodifen (**9**) und Histaprodifen-Dimer (**10**) ein hoher Anstieg der Aktivität an der Ratten-Aorta erkennbar ist, sinkt bei Suprahistaprodifen

(11) die relative Potenz um mehr als die Hälfte im Vergleich zum MS-Ileum [2, 10] (Tabelle 3.1).

**Tabelle 3.1: Relative Potenzen der H<sub>1</sub>-Agonisten der Histaprodifene am MS-Ileum bzw. an der Ratten-Aorta.**

H <sub>1</sub> -Agonist	Nr.	Relative Potenz am MS-Ileum [%]	Relative Potenz an der Ratten-Aorta [%]
Histamin	12	100	100
Histaprodifen	7	111	528
N <sup>α</sup> -Methylhistaprodifen	8	343	2825
N <sup>α</sup> ,N <sup>α</sup> -Dimethylhistaprodifen	9	242	2650
Histaprodifen-Dimer	10	1680	11500
Suprahistaprodifen	11	3630	1515

Zur Klärung dieser Speziesunterschiede und um einen tieferen Einblick in die Aktivierung des H<sub>1</sub>-Rezeptors durch Suprahistaprodifen auf molekularer Ebene zu schaffen, ist es von großem Interesse, neue Suprahistaprodifen-Derivate zu untersuchen.

Daher wurden in dieser Arbeit verschiedene Suprahistaprodifen-Analoga synthetisiert, die sich durch verschiedene Substituenten, durch die Alkylkettenlänge, sowie die Verknüpfungposition des zweiten Imidazolrings unterscheiden. Vorherige Untersuchungen [10] haben gezeigt, dass Veränderungen am Histaprodifen-Teil zu einer Abnahme der Aktivität führen. Daher blieb dieser Teil bei allen synthetisierten Derivaten unverändert.

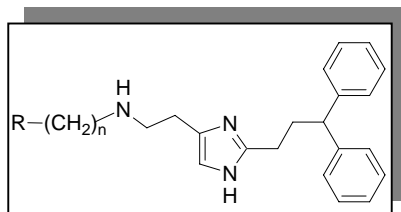
### 3.3 H<sub>1</sub>-Rezeptoraktivität am isolierten Meerschweinchen-Ileum

#### 3.3.1 N<sup>α</sup>-(Imidazol-1-yl)alkylhistaprodifen-Analoga

Zunächst wurde untersucht, inwieweit eine Bindung des Imidazolrings über die N1-Position an den N<sup>α</sup>-Stickstoff der Histaprodifen-Seitenkette, verbunden mit einer Variation der Alkylkettenlänge, die agonistische Aktivität dieser Verbindungen im Vergleich zum Suprahistaprodifen beeinflusst. Dazu wurden die N<sup>α</sup>-(Imidazol-1-ylalkyl)-Derivate **72** – **79** mit einem Alkylspacer von 2 – 5 CH<sub>2</sub>-Einheiten dargestellt.

Die pharmakologischen Ergebnisse der Verbindungen am MS-Ileum sind in Tabelle 3.2 aufgeführt.

**Tabelle 3.2: Agonistische Aktivität der  $N^a$ -(Imidazol-1-yl)alkylhistaprodifene am MS-Ileum (N = 3 – 8).**



Nr.	R-	n	$\Delta pEC_{50} \pm SEM$	$pEC_{50}$	rel. Pot. [%]	$E_{max} \pm SEM$ [%]
72		2	$0,13 \pm 0,03$	6,57	74	$68 \pm 4$
73		3	$0,40 \pm 0,06$	6,30	40	$24 \pm 4$
74		4	$0,56 \pm 0,06$	6,14	28	$57 \pm 5$
75		5	$-0,09 \pm 0,11$	6,79	123 <sup>b</sup>	$78 \pm 3$
76		2	$0,39 \pm 0,03$	6,31	41	$74 \pm 7$
77		3	$0,31 \pm 0,07$	6,39	49	$51 \pm 8$
78		4	$0,01 \pm 0,10$	6,69	98 <sup>b</sup>	$60 \pm 6$
79		5	–	– <sup>a</sup>	–	–
12	Histamin		0	6,70	100	100
7	Histaprodifen		$-0,04 \pm 0,02$	6,74	111 <sup>b</sup>	100
11	Suprahistaprodifen		$-1,56 \pm 0,06$	8,26	3630	$96 \pm 1$

<sup>a</sup> Antagonist:  $pA_2 \pm SEM$ :  $5,23 \pm 0,11$ . <sup>b</sup> Nicht signifikant von 100 verschieden.

Die Abnahme der agonistischen Potenz und der intrinsischen Aktivität bei der Bindung des Imidazolrings über den N1-Stickstoff im Vergleich zu Suprahistaprodifen deutet auf eine wichtige Wechselwirkung eines der beiden Imidazolstickstoffe mit der Rezeptor-Bindungstasche hin. Aufgrund des gedrehten Imidazolrings und des blockierten  $N^1$ -Stickstoffes geht die Wechselwirkung und damit die Stabilisierung des Ligand-Rezeptor-Komplexes verloren.

Bei fast allen Verbindungen handelt es sich um partielle Agonisten. Der Abfall der intrinsischen Aktivität beim Übergang von einem (Imidazol-1-yl)ethyl- (72) zu einem

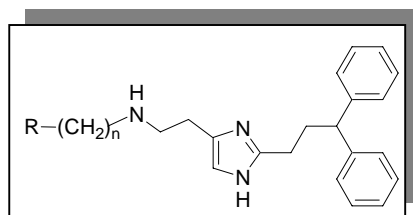
(Imidazol-1-yl)propyl-Derivat (**73**) und der erneute Anstieg bei weiterer Kettenverlängerung um eine oder zwei CH<sub>2</sub>-Einheiten (**74**, **75**) wurde auch bei der Untersuchung von *N*<sup>α</sup>-Phenylalkylhistaprodifenen [2] beobachtet. Obwohl bei den *N*<sup>α</sup>-Phenylalkylhistaprodifenen keine Stickstoffatome im Aromat vorhanden sind, zeigen diese Verbindungen wesentlich höhere Potenzen im Bereich von 200 – 400 %, beim 4-Phenylbutyl-Derivat sogar 950 % (bezogen auf Histamin am MS-Ileum) [2]. Auffallend ist jedoch, dass die relative Potenz des *N*<sup>α</sup>-[5-(Imidazol-1-yl)pentyl]histaprodifens (**75**) im Bereich von Histamin selbst liegt und nicht, wie bei *N*<sup>α</sup>-Phenylalkylhistaprodifenen, eine abfallende Tendenz mit zunehmender Kettenlänge aufweist [2]. Dagegen führt eine Kettenverlängerung in der Reihe der 2-Methyl-substituierten *N*<sup>α</sup>-(Imidazol-1-yl)alkylhistaprodifene von einer Butyl- (**78**) zur Pentyl-Kette (**79**) zum völligen Verlust der agonistischen Aktivität. Insgesamt spielt aber der Einfluss der Länge des Alkylspacers und der Einführung einer zusätzlichen Methylgruppe in 2-Position des Imidazolrings (**76** – **78**) keine große Rolle. Die pEC<sub>50</sub>-Werte liegen alle im Bereich etwas unter bzw. direkt im Bereich von Histamin selbst.

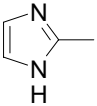
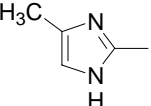
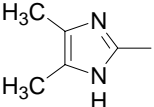
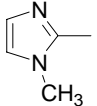
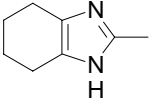
Versuche zur Mepyramin-Sensitivität zeigten, dass alle kontraktile Effekte durch den Referenz-H<sub>1</sub>-Antagonisten Mepyramin inhibiert werden konnten. Die pA<sub>2</sub>-Werte für Mepyramin stimmen mit den Literaturwerten (Kapitel 3.1.1.1) überein. Daraus kann auf eine ausschließlich durch den H<sub>1</sub>-Rezeptor vermittelte agonistische Wirkung dieser Verbindungen geschlossen werden.

### 3.3.2 *N*<sup>α</sup>-(Imidazol-2-yl)alkylhistaprodifen-Analoga

Um den Einfluss der Stellung der Heteroatome im Imidazolring zur Alkylkette auf die H<sub>1</sub>-agonistische Aktivität und Affinität innerhalb der Histaprodifen-Reihe genauer zu überprüfen, wurden neben den N1-verknüpften Verbindungen (**72** – **79**) die entsprechenden Stellungsisomeren über die C2-Position des Imidazolrings synthetisiert. Dazu wurde wiederum die Länge des Alkylspacers von 1 bis 4 CH<sub>2</sub>-Einheiten (**80** – **83**) variiert. Außerdem wurden am Imidazolring Alkylsubstituenten (Methyl- bzw. cyclisch-(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>-Gruppen) eingeführt, um zusätzlich die Wirkung neuer hydrophober Wechselwirkungsmöglichkeiten bedingt durch die Alkylgruppen zu testen bzw. Hinweise auf die Größe des für die Wechselwirkung zur Verfügung stehenden Raumes in der Bindungstasche zu erhalten.

Tabelle 3.3 gibt einen Überblick über die Ergebnisse der pharmakologischen Daten dieser Verbindungen am MS-Ileum.

Tabelle 3.3: Agonistische Aktivität der *N*<sup>α</sup>-(Imidazol-2-yl)alkylhistaprodifene am MS-Ileum (N = 3 – 6).

Nr.	R-	n	$\Delta pEC_{50} \pm SEM$	$pEC_{50}$	rel. Pot. [%]	$E_{max} \pm SEM$ [%]
<b>80</b>		1	–	– <sup>a</sup>	–	–
<b>81</b>		2	$-0,34 \pm 0,01$	7,04	219	$57 \pm 4$
<b>82</b>		3	$-0,63 \pm 0,03$	7,33	426	$89 \pm 3$
<b>83</b>		4	$-0,72 \pm 0,09$	7,42	525	$86 \pm 2$
<b>84</b>		1	–	– <sup>a</sup>	–	–
<b>85</b>		2	$-0,53 \pm 0,10$	7,23	339	$50 \pm 4$
<b>86</b>		2	$-0,56 \pm 0,05$	7,26	363	$18 \pm 3$
<b>87</b>		3	$0,21 \pm 0,05$	6,49	62	$50 \pm 3$
<b>88</b>		3	$-0,78 \pm 0,04$	7,48	603	$88 \pm 9$
<b>89</b>		2	$-0,65 \pm 0,10$	7,35	447	$7 \pm 1$
<b>12</b>	Histamin		0	6,70	100	100
<b>7</b>	Histaprodifen		$-0,04 \pm 0,02$	6,74	111 <sup>b</sup>	100
<b>11</b>	Suprahistaprodifen		$-1,56 \pm 0,06$	8,26	3630	$96 \pm 1$

<sup>a</sup> Antagonisten:  $pA_2(\mathbf{80}) \pm SEM: 5,85 \pm 0,04$ ;  $pA_2(\mathbf{84}) \pm SEM: 6,30 \pm 0,15$ . <sup>b</sup> Nicht signifikant von 100 verschieden.

Voraussetzung für eine agonistische Wirkung ist ein Abstand von mindestens 2 CH<sub>2</sub>-Einheiten. Die methylenverbrückten Verbindungen **80** und **84** erwiesen sich als H<sub>1</sub>-Antagonisten. Der Einfluss der Kettenlänge auf die agonistische Wirkung der Substanzen **81** – **83** ist nur sehr gering ausgeprägt. Sie zeigen alle relative Potenzen im Bereich von 200 – 500 % (bezogen auf Histamin am MS-Ileum).

Die wesentlich höhere Potenz der (Imidazol-2-yl)alkyl-verknüpften Derivate gegenüber ihren (Imidazol-1-yl)alkyl-Analoga deutet auf eine bessere Rezeptor-Wechselwirkungs-Möglichkeit für diese Stellungsisomeren hin. Der jetzt anders ausgerichtete Imidazolring kann vermutlich besser mit den Aminosäureresten des Rezeptorproteins interagieren.

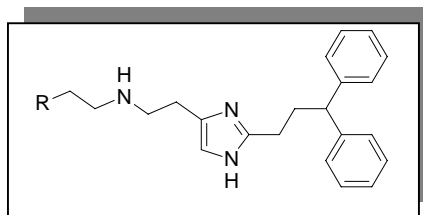
Die Einführung von Alkylgruppen an den Imidazolring brachte keine Verbesserung der Aktivität im Vergleich zu den entsprechenden unsubstituierten Substanzen. Während eine Methylgruppe in C4-Position des Imidazolrings (**85**) noch keinen Abfall der agonistischen Potenz bewirkt, stören zusätzliche Methylgruppen in C4- und in C5-Position des Rings (**86** und **87**) und verbessern nicht durch zusätzliche hydrophobe Wechselwirkungen die Stabilität des Ligand-Rezeptor-Komplexes. Auffallend ist das starke Absinken der intrinsischen Aktivität bei Substanz **89**, die einen Tetrahydrobenzimidazol-Rest besitzt. Interessant ist, dass die agonistische Potenz der Verbindung **88**, die kein freies NH am Imidazolring enthält, im Vergleich zu der unsubstituierten Verbindung **82** nicht absinkt. In dieser über die 2-Position-verknüpften Orientierung des Imidazolrings ist anscheinend keine Wechselwirkung über das freie NH mit Aminosäureresten möglich. Daher sind diese Werte mit den *N*<sup>α</sup>-Phenylalkyl- bzw. *N*<sup>α</sup>-(Thien-2-yl)alkyl-Derivaten [2] vergleichbar, welche trotz fehlender NH-Gruppe im Ring eine relative Potenz (mit Ausnahme der 4-Phenylbutyl-Verbindung **26**) im Bereich von 200 – 500 % zeigten (bezogen auf Histamin am MS-Ileum) [2].

Allerdings besitzen die Verbindungen **81** – **83** höhere  $E_{\max}$ -Werte im Vergleich zu den entsprechenden Thiophen-Verbindungen. Eine nahezu 90%ige intrinsische Aktivität zeigt sich bei einer Kettenlänge von 3 bzw. 4 CH<sub>2</sub>-Gruppen. Alle Verbindungen sind aber partielle Agonisten.

Wie die Imidazol-1-yl-Derivate konnten auch die Imidazol-2-yl-Substanzen durch den Referenz-Antagonisten Mepyramin inhibiert werden. Dadurch wurde die reine Histamin-H<sub>1</sub>-Rezeptor-Vermittlung der kontraktile Effekte im MS-Ileum sichergestellt.

### 3.3.3 *N*<sup>α</sup>-[2-(Imidazol-4-yl)ethyl]histaprodifen-Analoga

Da sich in vorherigen Untersuchungen [2] in der Reihe der homologen Verbindungen des Suprahistaprodifens mit einem Propyl- bzw. einem Butyl-Spacer eine deutliche Verschlechterung der agonistischen Potenz gegenüber Suprahistaprodifen gezeigt hat, wurde die Kettenlänge der direkten Suprahistaprodifen-Derivate, d. h. mit einem über die C4(5)-Position verknüpften Imidazolring, nicht mehr variiert. Die Kettenlänge von 2 CH<sub>2</sub>-Einheiten wurde in allen Verbindungen dieser Serie beibehalten.

Tabelle 3.4: Agonistische Aktivität der  $N^a$ -[2-(Imidazol-4-yl)ethyl]histaprodifene am MS-Ileum (N = 4 - 8).

Nr.	R-	$\Delta pEC_{50} \pm SEM$	$pEC_{50}$	rel. Pot. [%]	$E_{max} \pm SEM$ [%]
90		$-0,28 \pm 0,05$	6,98	190	$75 \pm 1$
91		$-0,85 \pm 0,05$	7,55	708	$92 \pm 2$
92		$-1,71 \pm 0,09$	8,41	5130	$84 \pm 1$
93		$-1,31 \pm 0,05$	8,01	2040	$93 \pm 4$
94		$-1,63 \pm 0,08$	8,33	4260	$84 \pm 4$
95		$-1,40 \pm 0,05$	8,10	2510	$76 \pm 1$
96		$-1,24 \pm 0,09$	7,94	1740	$89 \pm 5$
12	Histamin	0	6,70	100	100
7	Histaprodifen	$-0,04 \pm 0,02$	6,74	111	100
11	Suprahistaprodifen	$-1,56 \pm 0,06$	8,26	3630	$96 \pm 1$

Bei den Substanzen **90** – **96** wurden ausgehend von Suprahistaprodifen verschiedene Substituenten in 1, 2 und 5-Position am Imidazolring eingeführt. Damit sollte untersucht werden, inwieweit die Art und die Position des Substituenten die Rezeptorbindung beeinflusst. Außerdem gibt die Größe der Substituenten eventuell Hinweise auf die räumliche Begrenzung der Bindungstasche.

Tabelle 3.4 gibt einen Überblick über die Ergebnisse der pharmakologischen Daten dieser Verbindungen am MS-Ileum.

Die Überprüfung der Mepyramin-Sensitivität der erzeugten Effekte ließ wiederum auf eine reine H<sub>1</sub>-Rezeptor-Vermittlung schließen.

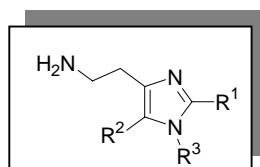
Die Verbindungen **91** – **96** zeigen hohe agonistische Potenzen und intrinsische Aktivitäten vergleichbar mit Suprahistaprodifen. Eine Ausnahme bildet Verbindung **90**, bei welcher das freie N<sup>T</sup> des Imidazolrings durch eine Methylgruppe blockiert ist. Dadurch geht wahrscheinlich eine mögliche Wasserstoff-Brückenbindung des H-Atoms an der N1-Position mit einem Aminosäurerest der Bindungstasche und die damit verbundene Stabilisierung des Ligand-Rezeptor-Komplexes verloren. Diese Wechselwirkung spielt dagegen keine Rolle, wenn der Imidazolring gedreht, d. h. anstatt über die 4-Position über die 2-Position mit der Seitenkette verknüpft ist (vgl. Kapitel 3.3.2). Die Stickstoffatome des Imidazolrings besitzen anscheinend nur, wenn dieser über C4-Position an Histaprodifen gebunden ist, die optimale Position für diese Interaktion.

Die hohe agonistische Aktivität dieser Verbindungen kann von verschiedenen Standpunkten aus diskutiert werden.

Die Verbindungen **90** – **96** stellen „dimere“ Liganden mit jeweils zwei symmetrisch verknüpften Histamin-Teilstrukturen dar, die aus zwei verschiedenen monomeren Verbindungen aufgebaut sind. Eines der Monomeren stellt jeweils Histaprodifen, das andere ein substituiertes Histamin-Derivat dar. Tabelle 3.5 zeigt die pharmakologischen Daten der Monomeren am MS-Ileum.

Nach der Theorie von *Trevitt* et al. [156] können Liganden mit hoher Affinität und Spezifität entwickelt werden, indem zwei Liganden niedriger Affinität verbunden werden. Somit können dimere Substanzen erzeugt werden, welche mit bedeutender Affinitätssteigerung gegenüber ihren Monomeren binden. Verglichen mit den relativen Potenzen der Monomeren aus Tabelle 3.5 sollte bei den bivalenten Liganden **90** und **91** keine, dagegen bei **92** und **94** die größte Steigerung der relativen Potenzen zu erwarten sein. Aus Tabelle 3.4 kann entnommen werden, dass bei den Substanzen **90** und **91** die geringste agonistische Potenz vorliegt, während die Substanzen **92** und **94** sehr hohe Potenzen zeigen. Allerdings spielen laut *Trevitt* in dieser Theorie auch Faktoren wie die Flexibilität der dimeren Substanzen, Entropieverluste und die optimale Spacer-Länge eine entscheidende Rolle für die Aktivitätssteigerung der bivalenten Verbindung.

Tabelle 3.5: Aktivitäten der verwendeten Monomeren am MS-Ileum.



Nr.				relative Potenz [%]	E <sub>max</sub> [%]
7	Histaprodifen			111	100
	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>		
141	H	H	CH <sub>3</sub>	inaktiv	
124	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	inaktiv	
3	CH <sub>3</sub>	H	H	15	100
164	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	H	7	100
4	Phenyl	H	H	31	100
125	Thien-2-ylmethyl	H	H	3	100
126	Phenylethyl	H	H	3,2	90

Dieses Phänomen bivalenter Liganden wird auch bei *Halazy et al.* [157] und bei *Perez et al.* [158] als sog. „bivalent ligand approach“ am Beispiel von 5-HT<sub>1B</sub>-Agonisten beschrieben. Alle getesteten Verbindungen mit zwei Pharmakophorenresten im gleichen Molekül zeigten am 5-HT<sub>1B</sub>-Rezeptor-Subtyp eine viel höhere Affinität als ihre Monomeren. Auch heterobivalente Verbindungen aus zwei verschiedenen monomeren Agonisten wurden mit demselben positiven Ergebnis getestet. Für den 5-HT<sub>1B</sub>-Rezeptor wird deshalb die Methode der Dimerisierung zweier Agonisten als eine geeignete Methode zur Entwicklung eines stark potenten Agonisten angesehen. Die Potenzsteigerung der bivalenten Verbindung wird auf die mögliche Besetzung von zwei sehr ähnlichen oder identischen benachbarten Erkennungsstellen zurückgeführt.

Als Grund für die besonders hohe Rezeptoraktivität von **94** ist denkbar, dass hier die positiven Wechselwirkungen des Imidazolrings mit einem Ethylspacer, wie im Suprahistaprodifen (**11**), und des Phenylrings, gebunden im Abstand eines Butylspacers, wie im *N*<sup>α</sup>-(4-Phenylbutyl)histaprodifen (**26**), zusammen wirken. In der Substanz **94** befindet sich der Imidazolring genau in gleicher Entfernung zum *N*<sup>α</sup>-Stickstoff wie im Suprahistaprodifen und der Phenylring in 2-Position ungefähr im gleichen Abstand wie der Phenylring im *N*<sup>α</sup>-(4-

Phenylbutyl)histaprodifen (**26**). Die Spacerlänge ist von entscheidender Bedeutung für die Potenz einer Verbindung, wie aus vielen Untersuchungen mit Alkylkettenvariationen ersichtlich ist [2]. Nur wenn sich der Imidazolring, über die C4(5)-Position an Histaprodifen gebunden, und der Phenylring im optimalen Verhältnis zu den Wechselwirkungs-Bindungsstellen in der Bindungstasche des Rezeptors befinden, können alle für die Stabilisierung des Ligand-Rezeptor-Komplexes verantwortlichen Wechselwirkungen optimal wahrgenommen werden. Da sich  $N^{\alpha}$ -[4-(Pyridin-2-yl)butyl]histaprodifen (**30**) durch eine höhere relative Potenz als das entsprechende Phenylderivat (**26**) auszeichnet [2], wäre es denkbar, dass ein Pyridinring in 2-Position des Suprahistaprodifens eine erneute Steigerung der Aktivität bewirkt. Nach dieser Theorie ist die abfallende Potenz der Verbindungen **95** und **96** im Vergleich zu **94**, bei denen sich der Thienyl- bzw. Phenylrest nicht mehr im optimalen Abstand für die bestmöglichen Wechselwirkungen befindet, erklärbar.

Die Erkennung solcher neuen zusätzlichen Wechselwirkungspunkte innerhalb der  $H_1$ -Rezeptor-Ligand-Bindungstasche könnte in der Arzneistoffentwicklung für eine neue Generation von Antihistaminika, die sich durch besonders hohe spezifische Verschiedenheit in ihrer Struktur auszeichnen, von großer Bedeutung sein.

Ein zweiter Erklärungsansatz für die hohe agonistische Potenz der  $N^{\alpha}$ -[2-(Imidazol-4-yl)ethyl]histaprodifene (**91** – **96**) basiert auf der „doppelten“ Histamin-Struktur. Die zwei in den Verbindungen vorhandenen Histamin-Teilstrukturen ermöglichen grundsätzlich zwei Rezeptorbindungsmodelle. Für diese Substanzen ist neben dem in Kapitel 3.2.2 beschriebenen Bindungsmodell für Histaprodifen auch eine primäre Bindung über das Histamin-Strukturelement möglich. Dadurch kann ein im Vergleich zu den anderen Histaprodifenen völlig anderer Bindungsmodus vorliegen. Diese Vermutung wird auch von *Jongejan* und *Leurs* [4] als mögliche Erklärung für ihre Ergebnisse aus verschiedenen Mutationsexperimente angegeben.

Die bisherigen Ergebnisse sind jedoch nicht ausreichend, um eindeutige Aussagen über ein Bindungsmodell von Suprahistaprodifen und seinen Derivaten am  $H_1$ -Rezeptor zu treffen.

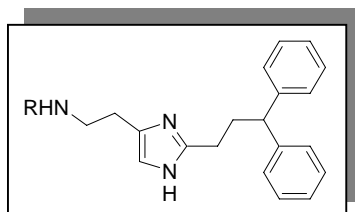
### 3.3.4 Chirale $N^{\alpha}$ -(Imidazol-4-yl)alkylhistaprodifen-Analoga

Um das Ausmaß der Auswirkungen kleiner struktureller Veränderungen, wie die Modifizierung der Imidazolylethyl-Seitenkette durch Methylierung, auf die Rezeptoraktivität und –affinität zu erforschen, sowie Hinweise auf eine mögliche Stereoselektivität von

Agonisten des Histaprodifentyps am  $H_1$ -Rezeptor zu gewinnen, wurden die drei Enantiomerenpaare **97/98**, **99/100** und **101/102** synthetisiert.

Tabelle 3.6 gibt einen Überblick über die pharmakologischen Daten dieser Verbindungen am MS-Ileum.

**Tabelle 3.6: Agonistische Aktivität der chiralen  $N^a$ -(Imidazol-4-yl)alkylhistaprodifene am MS-Ileum (N = 4 – 6).**



Nr.	R	$\Delta pEC_{50} \pm SEM$	$pEC_{50}$	rel. Pot. [%]	$E_{max} \pm SEM$ [%]
<b>97</b>		—	— <sup>a</sup>	—	—
<b>98</b>		—	— <sup>a</sup>	—	—
<b>99</b>		$0,26 \pm 0,06$	6,44	55	$36 \pm 5$
<b>100</b>		$-0,66 \pm 0,10$	7,36	457	$88 \pm 1$
<b>101</b>		$-0,11 \pm 0,18$	6,81	129	$91 \pm 4$
<b>102</b>		$-0,97 \pm 0,08$	7,67	933	$96 \pm 2$
<b>12</b>	Histamin	0	6,70	100	100
<b>7</b>	Histaprodifen	$-0,04 \pm 0,02$	6,74	111	100
<b>11</b>	Suprahistaprodifen	$-1,56 \pm 0,06$	8,26	3630	$96 \pm 1$

<sup>a</sup> Antagonisten:  $pA_2(\mathbf{97}) \pm SEM = 5,56 \pm 0,06$ ,  $pA_2(\mathbf{98}) \pm SEM = 6,33 \pm 0,03$ .

Wie bei den direkten Suprahistaprodifen-Derivaten ohne chirales Zentrum in der Seitenkette konnte auch bei diesen Verbindungen die reine Histamin- $H_1$ -Rezeptor-Vermittlung der

kontraktilen Effekte am MS-Ileum sichergestellt werden. Alle Substanzen wurden durch den Referenz-Antagonisten inhibiert.

Die Verbindungen **97** – **102** zeigen im Vergleich zu ihren entsprechenden Analoga **72**, **94** bzw. **11** ohne Methylverzweigung in der Seitenkette verminderte Rezeptoraktivitäten und intrinsische Aktivitäten bis hin zum völligen Verlust der agonistischen Wirksamkeit. Methylgruppen in der  $\alpha$ -Position schwächen die Ligand-Rezeptor-Wechselwirkungen, während sich die Verbindungen mit der Methylgruppe in der  $\beta$ -Position (**97**, **98**) sogar als H<sub>1</sub>-Antagonisten erweisen.

Während die bei *Kramer* [10] beschriebenen Enantiomeren der Histaprodifene mit einem 3-Phenyl-3-pyridylpropyl-Rest in 2-Position anstatt der 3,3-Diphenylpropyl-Gruppe kaum chirale Einflüsse auf die Aktivität zeigen, sind bei den jeweiligen Enantiomerenpaaren **99/100** und **101/102** deutliche chirale Einflüsse erkennbar. Eine Stereoselektivität des H<sub>1</sub>-Rezeptors war bis jetzt nur für Histamin-H<sub>1</sub>-Antagonisten, wie z. B. Cetirizin, bekannt. So ist Levocetirizin am MS-Ileum 30-mal potenter als Dextrocetirizin [159].

Bei den Verbindungen **99/100** und **101/102** zeigen die (R)-Derivate eine 7 – 8-mal höhere Potenz am MS-Ileum als die entsprechende (S)-Verbindungen. Der Grund dafür kann entweder die Lage des zur Verfügung stehenden Raumes sein, d. h. eine Ausrichtung der Methylgruppe ist sterisch weniger blockiert als die andere, oder der Einfluss zusätzlicher hydrophober Wechselwirkungen, die nur die in (R)-Konfiguration vorliegende Methylgruppe optimal wahrnehmen kann.

### 3.3.5 Rezeptoraffinitäten

Die Rezeptoraffinitätskonstanten wurden für alle Verbindungen nach der Methode von *Kaumann* und *Marano* [142] (Kapitel 3.1.1.1) bestimmt. Die Ergebnisse zeigt Tabelle 3.7.

**Tabelle 3.7:** Aktivität und Affinität der *N*<sup>α</sup>-(Imidazolylalkyl)histaprodifene.

Nr.	pEC <sub>50</sub> ± SEM	pK <sub>p</sub> ± SEM
<b>72</b>	6,57 ± 0,03	5,96 ± 0,08
<b>73</b>	6,30 ± 0,06	5,38 ± 0,06
<b>74</b>	6,14 ± 0,06	5,28 ± 0,05
<b>75</b>	6,79 ± 0,11	5,86 ± 0,10
<b>76</b>	6,31 ± 0,03	5,33 ± 0,28

Nr.	pEC <sub>50</sub> ± SEM	pK <sub>p</sub> ± SEM
77	6,39 ± 0,07	5,13 ± 0,08
78	6,69 ± 0,13	5,36 ± 0,09
79	–	5,23 ± 0,11 <sup>a</sup>
80	–	5,85 ± 0,04 <sup>a</sup>
81	7,04 ± 0,01	6,79 ± 0,19
82	7,33 ± 0,03	6,98 ± 0,08
83	7,42 ± 0,09	6,61 ± 0,10
84	–	6,30 ± 0,15 <sup>a</sup>
85	7,23 ± 0,10	6,52 ± 0,14
86	7,26 ± 0,05	6,34 ± 0,08
87	6,49 ± 0,05	6,12 ± 0,14
88	7,48 ± 0,04	6,55 ± 0,11
89	7,35 ± 0,10	6,66 ± 0,07
90	6,98 ± 0,05	6,19 ± 0,01
91	7,55 ± 0,05	6,63 ± 0,07
92	8,41 ± 0,09	7,54 ± 0,10
93	8,01 ± 0,05	7,87 ± 0,04
94	8,33 ± 0,08	7,70 ± 0,06
95	8,10 ± 0,05	7,25 ± 0,05
96	7,94 ± 0,09	7,24 ± 0,12
97	–	5,56 ± 0,06 <sup>a</sup>
98	–	6,33 ± 0,03 <sup>a</sup>
99	6,44 ± 0,06	6,37 ± 0,23
100	7,36 ± 0,10	7,05 ± 0,08
101	6,81 ± 0,18	6,31 ± 0,12
102	7,67 ± 0,08	8,21 ± 0,27

<sup>a</sup> Antagonisten: pA<sub>2</sub> ± SEM.

Bei partiellen Agonisten sollten die Werte für pEC<sub>50</sub> und pK<sub>p</sub> eigentlich im gleichen Bereich liegen. Es wird aber oft beobachtet [2], dass die pK<sub>p</sub>-Werte aufgrund der Rezeptorreserve niedriger sind als die pEC<sub>50</sub>-Werte. Dies zeigte sich hier bei allen Substanzen außer **102**.

### 3.4 H<sub>1</sub>-Rezeptoraktivität an rekombinanten Systemen

Vom Standpunkt der Arzneistoffentwicklung sind die pharmakologischen Eigenschaften des humanen H<sub>1</sub>-Rezeptors von Bedeutung, wogegen im Histamin-H<sub>1</sub>-Rezeptor-Bereich Strukturoptimierungen meist anhand von Tiermodellen abgeleitet wurden (meist Meerschweinchen oder Ratte). Neben den funktionellen *in-vitro*-Testmodellen an isolierten Organen wurden deshalb die pharmakologischen Daten ausgewählter Substanzen auch an von Sf9-Zellen exprimierten H<sub>1</sub>-Rezeptorproteinen von Meerschweinchen, Mensch, Ratte und Rind bestimmt (Kapitel 3.1.1.2). Dadurch war es möglich, Spezies-spezifische pharmakologische Eigenschaften unter gleichen experimentellen Testbedingungen zu erhalten und zu überprüfen, ob die pharmakologischen Daten der Messungen am MS-Ileum mit den Ergebnissen der gleichen Spezies aus den rekombinanten Assays vergleichbar sind.

Die Ermittlung der E<sub>max</sub>- und der pEC<sub>50</sub>-Werte erfolgte durch Verwendung des sogenannten GTPase-Assays (Kapitel 3.1.1.2).

Um sicherzustellen, dass die durch die Liganden ausgelösten Effekte über H<sub>1</sub>-Rezeptoren vermittelt wurden, wurden [<sup>3</sup>H]Mepyramin-Kompetitions-Bindungsstudien [3] durchgeführt. Es konnte bei allen Verbindungen eine ausschließlich durch den H<sub>1</sub>-Rezeptor vermittelte Wirkung gezeigt werden.

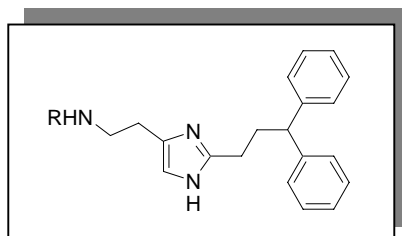
#### 3.4.1 Pharmakologische Unterschiede zwischen humanen, MS-, Ratten- und Rind-H<sub>1</sub>-Rezeptor

Zunächst wurde angenommen, dass sich die an den Ligand-Rezeptor-Wechselwirkungen beteiligten Aminosäuren der H<sub>1</sub>-Rezeptoren in den verschiedenen Spezies (Mensch, Meerschweinchen, Ratte, Rind) innerhalb der sieben Transmembrandomänen nicht unterscheiden. Die ersten „kleinen“ Agonisten (**1**, **2**, **3**, **14**, **15**) zeigten keine großen Unterschiede in den agonistischen Aktivitäten am humanen H<sub>1</sub>-Rezeptor im Vergleich zum MS-H<sub>1</sub>-Rezeptor. Erste Studien mit Agonisten der 2-Phenylhistamin- und der Histaprodifen-Reihe (**7** – **11**) ließen einen Abfall in der Rezeptoraktivität und in der intrinsischen Aktivität der Liganden am humanen im Vergleich zum MS-H<sub>1</sub>-Rezeptor erkennen [3].

Um Spezies-spezifische Unterschiede am Mensch-, MS-, Ratten- und Rind-H<sub>1</sub>-Rezeptor zu untersuchen, wurden die Histaprodifen-Derivate **7**, **10**, **11**, **81**, **93** – **95**, **99** – **102** an allen vier Systemen getestet. In Tabelle 3.8 und 3.9 sind die Ergebnisse der Messungen dieser

Substanzen am humanen und am MS-H<sub>1</sub>-Rezeptor bzw. am Ratten- und am Rind-H<sub>1</sub>-Rezeptor dargestellt.

**Tabelle 3.8: Aktivität ausgewählter Histaprodifene ermittelt durch GTPase-Assay am humanen und am MS-H<sub>1</sub>-Rezeptor.**

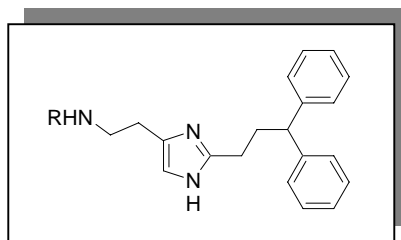


Nr.	R	Meerschweinchen			Mensch		
		E <sub>max</sub> ±SEM [%]	pEC <sub>50</sub> ±SEM	ΔpEC <sub>50</sub>	E <sub>max</sub> ±SEM [%]	pEC <sub>50</sub> ±SEM	ΔpEC <sub>50</sub>
81		59 ± 12	7,5 ± 0,1	-0,8	63 ± 5	6,7 ± 0,1	0,3
93		88 ± 7	7,3 ± 0,1	-0,6	70 ± 7	6,9 ± 0,2	0,1
94		91 ± 9	7,1 ± 0,3	-0,4	50 ± 12	6,4 ± 0,1	0,6
95		63 ± 6	7,1 ± 0,2	-0,4	78 ± 10	6,7 ± 0,1	0,3
99		53 ± 7	7,4 ± 0,3	-0,7	—	— <sup>a</sup>	—
100		88 ± 2	6,5 ± 0,2	0,2	—	— <sup>a</sup>	—
101		90 ± 2	6,8 ± 0,2	-0,1	—	— <sup>a</sup>	—
102		91 ± 4	8,0 ± 0,1	-1,3	39 ± 5	6,8 ± 0,2	0,2

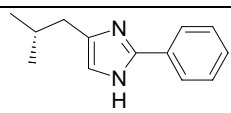
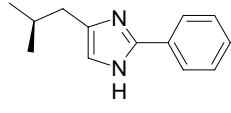
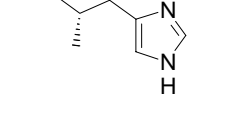
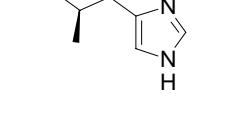
Nr.	H <sub>1</sub> -Agonist	Meerschweinchen			Mensch		
		E <sub>max</sub> ±SEM [%]	pEC <sub>50</sub> ±SEM	ΔpEC <sub>50</sub>	E <sub>max</sub> ±SEM [%]	pEC <sub>50</sub> ±SEM	ΔpEC <sub>50</sub>
12	Histamin	100	6,7 ± 0,1		100	7,0 ± 0,1	
7	Histaprodifen	97 ± 3	7,9 ± 0,1	-1,2	93 ± 3	7,0 ± 0,1	0
10	Histaprodifen-Dimer	72 ± 11	7,6 ± 0,1	-0,9	51 ± 5	6,7 ± 0,2	0,3
11	Supra-histaprodifen	75 ± 14	7,2 ± 0,2	-0,5	65 ± 1	6,6 ± 0,1	0,4

<sup>a</sup> Antagonisten: pA<sub>2</sub> (**99**) ± SEM = 5,4 ± 0,2, pA<sub>2</sub> (**100**) ± SEM = 5,1 ± 0,2, pA<sub>2</sub> (**101**) ± SEM = 5,0 ± 0,2.

**Tabelle 3.9: Aktivität ausgewählter Histaprodifene ermittelt durch GTPase-Assay am Ratten- und am Rind-H<sub>1</sub>-Rezeptor.**



Nr.	R	Ratte			Rind		
		E <sub>max</sub> ±SEM [%]	pEC <sub>50</sub> ±SEM	ΔpEC <sub>50</sub>	E <sub>max</sub> ±SEM [%]	pEC <sub>50</sub> ±SEM	ΔpEC <sub>50</sub>
81		57 ± 11	7,2 ± 0,1	-0,8	67 ± 17	6,5 ± 0,1	0,5
93		73 ± 2	7,3 ± 0,1	-0,9	60 ± 3	7,0 ± 0,2	0
94		82 ± 1	6,7 ± 0,1	-0,3	71 ± 4	6,6 ± 0,1	0,4
95		67 ± 10	6,6 ± 0,2	-0,2	80 ± 5	6,5 ± 0,2	0,5

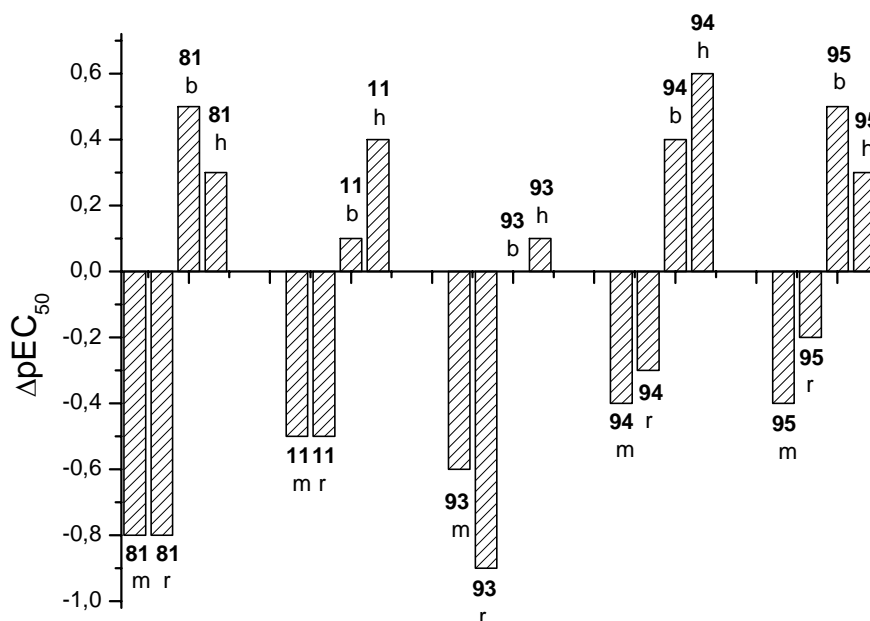
Nr.	R	Ratte			Rind		
		$E_{\max} \pm \text{SEM}$ [%]	$pEC_{50} \pm \text{SEM}$	$\Delta pEC_{50}$	$E_{\max} \pm \text{SEM}$ [%]	$pEC_{50} \pm \text{SEM}$	$\Delta pEC_{50}$
99		—	— <sup>a</sup>	—	—	— <sup>b</sup>	—
100		—	— <sup>a</sup>	—	—	— <sup>b</sup>	—
101		—	— <sup>a</sup>	—	—	— <sup>b</sup>	—
102		$50 \pm 5$	$6,4 \pm 0,1$	0	$63 \pm 5$	$6,8 \pm 0,1$	0,2
12	Histamin	100	$6,4 \pm 0,1$		100	$7,0 \pm 0,1$	
7	Histaprodifen	$82 \pm 15$	$6,7 \pm 0,4$	-0,3	$72 \pm 15$	$7,1 \pm 0,1$	-0,1
10	Histaprodifen-Dimer	$58 \pm 4$	$6,7 \pm 0,1$	-0,3	$61 \pm 7$	$6,7 \pm 0,2$	0,3
11	Supra-histaprodifen	$78 \pm 4$	$6,9 \pm 0,1$	-0,5	$87 \pm 3$	$6,9 \pm 0,2$	0,1

<sup>a</sup> Antagonisten:  $pA_2$  (**99**)  $\pm$  SEM =  $5,6 \pm 0,2$ ,  $pA_2$  (**100**)  $\pm$  SEM =  $5,4 \pm 0,2$ ,  $pA_2$  (**101**)  $\pm$  SEM =  $5,4 \pm 0,2$ .

<sup>b</sup> Antagonisten:  $pA_2$  (**99**)  $\pm$  SEM =  $5,6 \pm 0,2$ ,  $pA_2$  (**100**)  $\pm$  SEM =  $5,2 \pm 0,2$ ,  $pA_2$  (**101**)  $\pm$  SEM =  $5,0 \pm 0,2$ .

Die  $\Delta pEC_{50}$ -Werte der Substanzen **7**, **10**, **11**, **81**, **93** – **95**, die kein chirales Zentrum in der Alkylseitenkette besitzen, spiegeln die Übereinstimmung der Aminosäuresequenz der  $H_1$ -Rezeptorproteine der vier Isoformen wieder. Der bovine  $H_1$ -Rezeptor besitzt mit 90 % höchste Homologie zum humanen  $H_1$ -Rezeptor. Daher zeigen diese Liganden fast gleiche agonistische Potenz am Rind- und Mensch- $H_1$ -Rezeptor. Der MS- $H_1$ -Rezeptor dagegen hat mit 83 % die geringste Übereinstimmung der Aminosäuresequenz zum Mensch- $H_1$ -Rezeptor. Eine große Differenz in den Rezeptoraktivitäten dieser Agonisten ist zwischen humanen und MS- $H_1$ -Rezeptor erkennbar. Die  $\Delta pEC_{50}$ -Werte liegen z. B. bei Verbindung **81** um 1,2-log-Einheiten auseinander. Dadurch kann auf eine zusätzliche Wechselwirkung dieser Liganden im Vergleich zu den „kleinen“ Agonisten mit den sich in den vier Spezies unterscheidenden Aminosäuren des  $H_1$ -Rezeptor geschlossen werden.

Innerhalb dieser Gruppe von Histaprodifen-Derivaten **10**, **11**, **81**, **93** – **95** ohne Methylverzweigung in der Seitenkette kann eine Aufteilung in MS-/Ratten-H<sub>1</sub>-Rezeptor und Rind-/Mensch-H<sub>1</sub>-Rezeptor festgestellt werden. Die  $\Delta pEC_{50}$ -Werte am MS- und Ratten-H<sub>1</sub>-Rezeptor sowie die am Rind- und Mensch-H<sub>1</sub>-Rezeptor liegen in ähnlichen Bereichen (Abb. 3.6). Mit Ausnahme von Histaprodifen (**7**), welches mit sehr hoher agonistischer Potenz als voller Agonist am MS-H<sub>1</sub>-Rezeptor von den Daten der anderen drei Spezies abweicht.



**Abb. 3.6:** Vergleich der  $\Delta pEC_{50}$ -Werte der Substanzen **81**, **11**, **93**, **94**, **95** am MS (m)-, Ratten (r)-, Rind (b)- und humanen (h)-H<sub>1</sub>-Rezeptor.

Beim Vergleich der chiralen Liganden **99** – **102** zeigt sich dagegen eine Abgrenzung der Daten am MS-H<sub>1</sub>-Rezeptor. Die Substanzen **99** und **100** sind schwache Antagonisten am Ratten-, Rind- und humanen H<sub>1</sub>-Rezeptor. Die zusätzliche Methylgruppe in **99** und **100** im Vergleich zu **94** bewirkt einen „switch“ zwischen Antagonismus am Ratten-, Rind- und humanen H<sub>1</sub>-Rezeptor und (partiellen) Agonismus am MS-H<sub>1</sub>-Rezeptor.

**101** und **102** sind wirksame Agonisten am MS-H<sub>1</sub>-Rezeptor und zeigen einen Unterschied in den  $pEC_{50}$ -Werten, wobei das (R)-Enantiomer (**102**) eine um ungefähr eine log-Einheit höhere Potenz zeigt als das (S)-Derivat (**101**). Basierend auf Molecular Modelling Untersuchungen stört die im (S)-Stereoisomer (**101**) räumlich anders als im (R)-Derivat (**102**)

ausgerichtete Methylgruppe die Wechselwirkung des sekundärenamins mit Asp107 im MS-H<sub>1</sub>-Rezeptor. Während **101**, wie auch die Verbindungen **99** und **100**, am Ratten-, Rind- und humanen H<sub>1</sub>-Rezeptor antagonistische Wirkung zeigt, ist die Substanz **102** in allen vier Systemen ein partieller Agonist.

Als Grund dafür wird bei Seifert et al. [3] eine stärker flexible Konformation der Liganden-Bindungsstelle beim MS-H<sub>1</sub>-Rezeptor angegeben. Dies sollte ein effizienteres „Andocken“ von großen Liganden am MS-H<sub>1</sub>-Rezeptor bewirken. Damit werden aber nicht die unterschiedlichen Effekte am Ratten-H<sub>1</sub>-Rezeptor erklärt. Die Verbindungen ohne chirale Verzweigung zeigen ähnliche, z. T. höhere (Substanz **93**)  $\Delta pEC_{50}$ -Werte am MS- und Ratten-H<sub>1</sub>-Rezeptor. Daher sollte der Ratten-H<sub>1</sub>-Rezeptor gleiche Flexibilität in seiner Konformation wie der MS-H<sub>1</sub>-Rezeptor besitzen. Bei den chiralen Verbindungen **99** – **102** zeigen sich dagegen große Unterschiede zwischen MS- und Ratten-H<sub>1</sub>-Rezeptor. Die auffallende Abweichung der chiralen Substanzen **99** – **102** am MS-H<sub>1</sub>-Rezeptor im Vergleich zu den anderen drei Systemen kann also nicht durch eine flexiblere Konformation des MS-H<sub>1</sub>-Rezeptors begründet werden.

Neben 8R-Lisurid (Abb. 3.7 A), einem ersten sehr potenten stereospezifischen partiellen H<sub>1</sub>-Rezeptoragonist am humanen H<sub>1</sub>-Rezeptor [160], ist nun auch ein chiraler H<sub>1</sub>-Rezeptoragonist (**102**) der Suprahistaprodifen-Serie bekannt, der stereoselektiv mit dem humanen H<sub>1</sub>-Rezeptorprotein wechselwirkt. Allerdings zeigt 8R-Lisurid, eigentlich als dopaminerges Agonist bei der Therapie von Parkinson verwendet, mit einem  $pEC_{50}$ -Wert von 7,9 am humanen H<sub>1</sub>-Rezeptor gegenüber **102** mit einem  $pEC_{50}$ -Wert von 6,8 eine wesentlich höhere agonistische Potenz. Die Übertragbarkeit dieses Effekts von 8R-Lisurid auf native H<sub>1</sub>-Rezeptoren ist bis jetzt jedoch nicht bestätigt [2]. Die Substanz **102** dagegen besitzt am MS-H<sub>1</sub>-Rezeptor einen  $pEC_{50}$ -Wert von 8,0. Strukturähnlichkeiten zwischen den beiden Substanzen sind insofern gegeben, da sich an einem Ende der Verbindungen jeweils ein großer aromatischer Teil befindet und das (R)-konfigurierte Zentrum, jeweils verbunden mit einer NH-Gruppe, in der anderen Hälfte der Substanzen liegt.

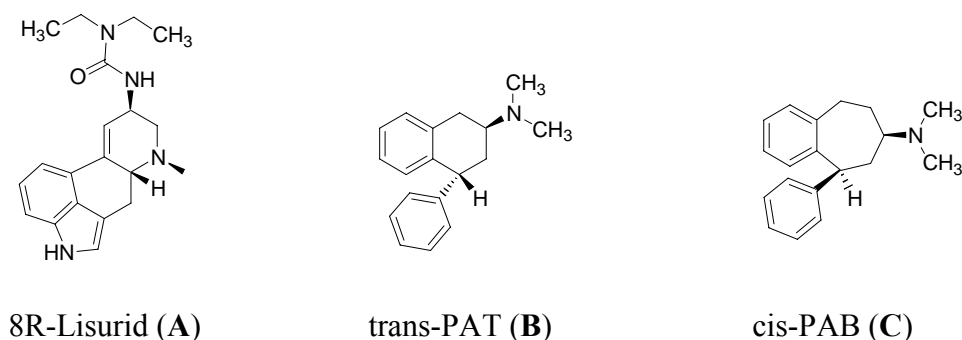


Abb. 3.7: Strukturen von 8R-Lisurid (A), trans-PAT (B) und cis-PAB (C).

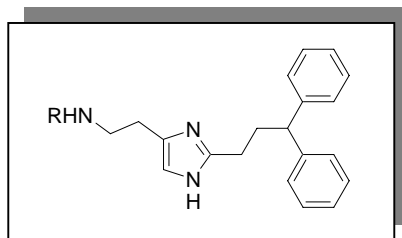
Als weitere Beispiele chiraler partieller  $H_1$ -Rezeptoragonisten sind trans-PAT (Abb. 3.7 B) und cis-PAB (Abb. 3.7 C) beschrieben [161]. Diese Substanzen sind die ersten Liganden die funktionelle Selektivität am  $H_1$ -Rezeptor zeigten. Molekulare Untersuchungen mit trans-PAT im Vergleich zu cis-PAB zeigten, dass diese Substanzen wahrscheinlich unterschiedliche Mechanismen der Signalübertragung (PLC/IP<sub>3</sub> versus AC/cAMP) bewirken. Auch diese Verbindungen zeigen die Strukturmerkmale der aromatischen Reste auf der einen Molekülhälfte, wie im Histaprodifen und Lisurid.

### 3.4.2 Vergleich der Effekte von $H_1$ -Rezeptoragonisten am rekombinanten und am nativen MS- $H_1$ -Rezeptor

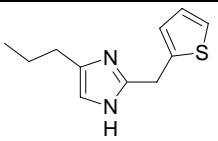
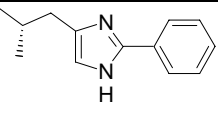
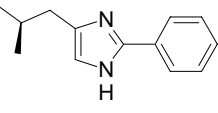
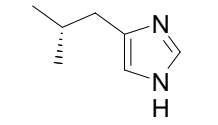
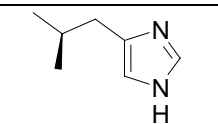
Das Standardsystem zur Bestimmung der pharmakologischen Daten am Histamin- $H_1$ -Rezeptor war das MS-Ileum. Deshalb ist es wichtig zu untersuchen, wie die Daten, gemessen an intakten Organen (wie MS-Ileum), mit den Ergebnissen, bestimmt am rekombinanten MS- $H_1$ -Rezeptor, übereinstimmen. Zum Vergleich sind die  $E_{max}$ - und die  $\Delta pEC_{50}$ -Werte der Messungen der Histaprodifen-Derivate 7, 10, 11, 81 – 83, 85, 88, 89, 92 – 95, 99 – 102 am MS-Ileum und am MS- $H_1$ -Rezeptor (GTPase Assay) in Tabelle 3.10 aufgeführt.

Da die Expressionsrate des  $H_1$ -Rezeptors am MS-Ileum wesentlich niedriger als im Sf9-Zell/Expressionssystem ist, sollten die Agonistenaktivitäten, falls es Unterschiede in den Rezeptorreserven der beiden Systeme gibt, im rekombinanten System höher sein als im MS-Ileum [3]. Das Gegenteil ist jedoch bei einigen Verbindungen der Fall, so dass Unterschiede in der Rezeptorreserve der beiden Systeme ausgeschlossen werden können.

Tabelle 3.10: Aktivitäten ausgewählter Histaprodifene am MS-H<sub>1</sub>-Rezeptor ermittelt durch GTPase-Assay und am MS-Ileum.



Nr.	R	MS-Sf9-Zellen			MS-Ileum		
		E <sub>max</sub> ±SEM [%]	pEC <sub>50</sub> ±SEM	ΔpEC <sub>50</sub>	E <sub>max</sub> ±SEM [%]	pEC <sub>50</sub> ±SEM	ΔpEC <sub>50</sub>
81		59 ± 12	7,5 ± 0,2	-0,8	57 ± 4	7,0 ± 0,01	-0,3
82		83 ± 2	6,6 ± 0,1	0,1	89 ± 3	7,3 ± 0,03	-0,6
83		83 ± 3	7,1 ± 0,3	-0,4	86 ± 2	7,4 ± 0,1	-0,7
85		82 ± 2	7,8 ± 0,1	-1,1	50 ± 4	7,2 ± 0,1	-0,5
88		83 ± 4	7,6 ± 0,1	-0,9	88 ± 9	7,5 ± 0,04	-0,8
89		71 ± 3	6,9 ± 0,1	-0,2	7 ± 1	7,3 ± 0,1	-0,6
92		83 ± 3	7,5 ± 0,1	-0,8	84 ± 1	8,4 ± 0,1	-1,7
93		88 ± 7	7,3 ± 0,2	-0,6	93 ± 4	8,0 ± 0,05	-1,3
94		91 ± 9	7,1 ± 0,3	-0,4	84 ± 4	8,3 ± 0,1	-1,6

Nr.	R	MS-Sf9-Zellen			MS-Ileum		
		$E_{\max} \pm \text{SEM}$ [%]	$pEC_{50} \pm \text{SEM}$	$\Delta pEC_{50}$	$E_{\max} \pm \text{SEM}$ [%]	$pEC_{50} \pm \text{SEM}$	$\Delta pEC_{50}$
95		$63 \pm 6$	$7,1 \pm 0,2$	-0,4	$76 \pm 1$	$8,1 \pm 0,05$	-1,4
99		$53 \pm 7$	$7,4 \pm 0,3$	-0,7	$36 \pm 5$	$6,4 \pm 0,1$	0,3
100		$88 \pm 2$	$6,5 \pm 0,2$	0,2	$88 \pm 1$	$7,4 \pm 0,1$	-0,7
101		$90 \pm 2$	$6,8 \pm 0,2$	-0,1	$91 \pm 4$	$6,8 \pm 0,2$	-0,1
102		$91 \pm 4$	$8,0 \pm 0,1$	-1,3	$96 \pm 2$	$7,7 \pm 0,1$	-1,0
12	Histamin	100	$6,7 \pm 0,1$		100	$6,7 \pm 0,1$	
7	Histaprodifen	$97 \pm 3$	$7,9 \pm 0,1$	-1,2	$100 \pm 2$	$6,7 \pm 0,04$	0
10	Histaprodifen-Dimer	$72 \pm 11$	$7,6 \pm 0,1$	-0,9	$69 \pm 3$	$7,9 \pm 0,03$	-1,2
11	Supra-histaprodifen	$75 \pm 14$	$7,2 \pm 0,2$	-0,5	$96 \pm 3$	$8,3 \pm 0,04$	-1,6

Vergleicht man die  $N^{\alpha}$ -(Imidazol-2-yl)alkylhistaprodifene **81** – **83**, so läßt sich am rekombinanten MS- $H_1$ -Rezeptor ein „Knick“ bei der Propylketten-Verbindung **82** beobachten. Dieser alternierende Aktivitätsverlauf von einer Ethyl- über eine Propyl- zur einer Butyl-Kette tritt auch in der Reihe der  $N^{\alpha}$ -Phenylalkyl-Histaprodifene und der  $N^{\alpha}$ -Thienylalkyl-Histaprodifene auf [2]. Eine Methylgruppe am N1-Stickstoff des Imidazolrings (**88**) bewirkt keinen Abfall der agonistischen Potenz im Vergleich zu den unmethylierten Substanzen dieser Serie in beiden Systemen. Auch Verbindung **85** mit einer Methylgruppe in der C4-Position des Imidazolrings zeigt kein Absinken, sondern sogar einen geringen Anstieg der Rezeptoraktivität verglichen mit Substanz **81** ohne Methylgruppe. Während die  $E_{\max}$ -Werte der Verbindungen **81** – **83**, **88** in beiden Modellen vergleichbar sind, zeigen die

Substanzen **85** und besonders **89** einen starken Abfall der intrinsischen Aktivität am MS-Ileum.

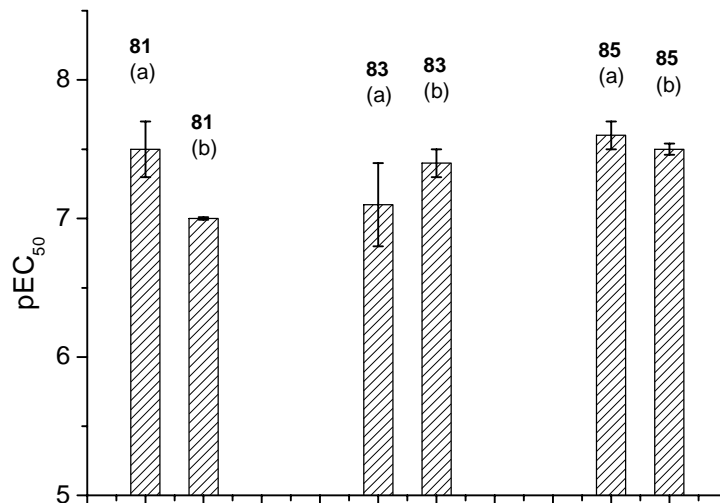


Abb. 3.8: Vergleich der pEC<sub>50</sub>-Werte der N<sup>α</sup>-(Imidazol-2-yl)alkylhistaprodifene **81**, **83**, **85** am rekombinanten (a) und am nativen (b) MS-H<sub>1</sub>-Rezeptor.

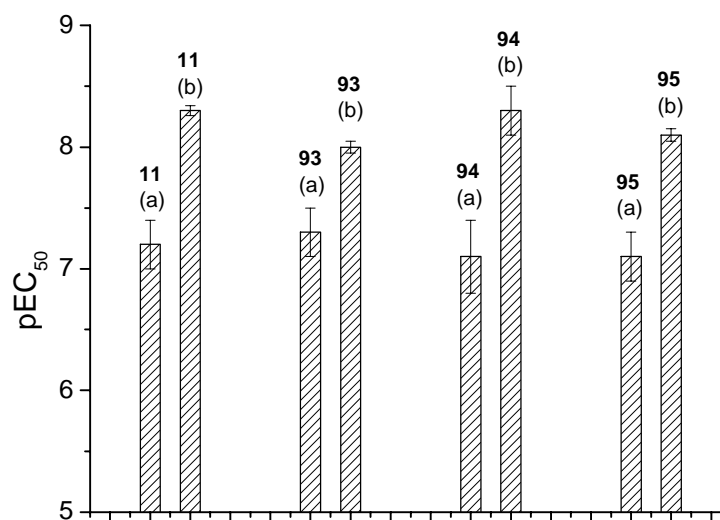
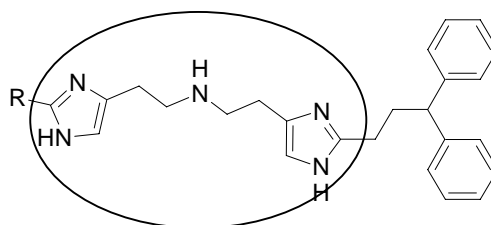


Abb. 3.9: Vergleich der pEC<sub>50</sub>-Werte der N<sup>α</sup>-[2-(Imidazol-4-yl)ethyl]histaprodifene **11**, **93**, **94**, **95** am rekombinanten (a) und am nativen (b) MS-H<sub>1</sub>-Rezeptor.

Während keine drastischen Unterschiede der  $pEC_{50}$ -Werte in der  $N^{\alpha}$ -(Imidazol-2-yl)alkylhistaprodifen-Reihe in beiden Testmodellen erkennbar (Abb. 3.8) sind, sind die am MS-Ileum sehr potenten Verbindungen **10**, **11**, **92** – **95** der  $N^{\alpha}$ -[2-(Imidazol-4-yl)ethyl]histaprodifen-Serie wesentlich schwächer agonistisch wirksam am rekombinanten MS- $H_1$ -Rezeptor (Abb. 3.9). Dagegen liegen die intrinsischen Aktivitäten dieser Substanzen in beiden Testmodellen im selben Bereich.

Diese „Sonderstellung“ von Suprahistaprodifen (**11**) und Histaprodifen-Dimer (**10**) ist auch bei *Seifert et al.* [3] beschrieben. Alle dort untersuchten Agonisten waren potenter am rekombinanten MS- $H_1$ -Rezeptor als am MS-Ileum mit Ausnahme der Substanzen **11** und **10**.

Interessant ist, dass der gedrehte Imidazolring der Verbindungen **81** und **85** im Vergleich zu den Substanzen **11** bzw. **92** am rekombinanten Testmodell keine Abnahme, sondern eine geringe Erhöhung der  $pEC_{50}$ -Werte bewirkt. Dagegen zeigt Suprahistaprodifen (**11**) am MS-Ileum einen drastischen Anstieg um 1,3 log-Einheiten des  $pEC_{50}$ -Wertes im Vergleich zu seinem Isomeren **81**. Dieser große Unterschied in den Werten beider Testmodelle wird nur bei den Substanzen **10**, **11**, **92** – **95**, die im Grundgerüst ihrer Struktur die symmetrisch verknüpften Histaminmoleküle enthalten, beobachtet (Abb. 3.10).



**Abb. 3.10:** Symmetrisches Grundgerüst aus zwei verknüpften Histaminmolekülen der Suprahistaprodifene **11**, **92** – **95**.

Mehrere Erklärungsmöglichkeiten für die Diskrepanz zwischen den pharmakologischen Daten für die Verbindungen der  $N^{\alpha}$ -[2-(Imidazol-4-yl)ethyl]histaprodifen-Serie, erhalten aus der Testung am MS-Ileum und mit dem GTPase Assay, sind bei *Seifert et al.* [3] beschrieben. Beim Vergleich der Daten muss berücksichtigt werden, dass im Gegensatz zu den MS-Ileum-Tests im GTPase Assay ein Insekten G-Protein beteiligt ist. Das  $G_q$ -Insekten-Protein kann einen Effekt auf die pharmakologischen Eigenschaften des MS- $H_1$ -Rezeptorproteins haben [3]. Da diese Tatsache aber bei den  $N^{\alpha}$ -(Imidazol-2-yl)alkylhistaprodifen-Analoga keine erkennbaren Auswirkungen auf die pharmakologischen Daten beider Testsysteme zeigt, kann

dieser Grund für die Diskrepanz in der Reihe der direkten Suprahistaprodifen-Derivate ausgeschlossen werden.

Zudem sind Unterschiede in der MS-H<sub>1</sub>-Rezeptor-Glykosylierung in Insektenzellen gegenüber nativem Gewebe möglich [3]. Die durch N- oder O-glykosidische Bindung gebundenen Oligosaccharide werden im endoplasmatischen Retikulum und im Golgi-Apparat prozessiert [162]. Diese Modifizierung kann unterschiedlich in Insektenzellen im Vergleich zu Säugetierzellen sein. Eine unterschiedliche Glykosylierung, d. h. eine in den Insektenzellen geringfügig andere Anordnung der Zuckerreste, kann die Proteinfunktion beeinflussen. Die Kohlenhydrateinheiten sind zum Teil als Erkennungsmarker für die Sortierung und den Transport einiger Proteine an ihr entsprechendes Ziel in der Plasmamembran verantwortlich. Außerdem dienen die Kohlenhydratgruppen dazu, Glykoproteine in der Membran auszurichten [162]. Eine geringe Abweichung der Konformation des Rezeptorproteins in der Membran in beiden Systemen, verursacht durch unterschiedliche N- oder O-Glykosylierung, kann eine verschiedene Bindung des Liganden zur Folge haben. Es ist möglich, dass diese Abweichung ligandenspezifisch ist und nur bei der Bindung von direkten Suprahistaprodifen-Analoga (**10**, **11**, **92** – **95**), nicht aber bei den N<sup>α</sup>-(Imidazol-2-yl)alkylhistaprodifen eine Rolle spielt. Dies lässt vermuten, dass Suprahistaprodifen (**11**) und seine Derivate (**10**, **92** – **95**) über einen anderen Bindungsmechanismus an den Rezeptor binden.

Beim Vergleich der pharmakologischen Daten aus dem rekombinanten und dem nativen System muss außerdem die unterschiedliche Bestimmung der einzelnen Messwerte berücksichtigt werden. Das Kapitel 1.2.2.2 gibt einen Überblick über die Histamin-H<sub>1</sub>-Rezeptor-Signaltransduktion. Nach Ligandbindung an den Rezeptor kommt es als erstes zur G-Protein-Aktivierung. Während bei den rekombinanten Tests die GTPase-Aktivität zur Bestimmung der pharmakologischen Daten verwendet wird, wird bei den Tests mit isoliertem Gewebe der biologische Effekt, d. h. die Kontraktion, gemessen. Der biologisch beobachtete Effekt ist aber Folge mehrerer zellulärer Prozesse, die verschiedenen Regulationsmechanismen unterliegen. Die Aktivität wird bei den Ileum-Tests also über den Effekt bestimmt, der am Ende der Signaltransduktion steht. Die Bestimmung der pEC<sub>50</sub>- und E<sub>max</sub>-Werte bei den Suprahistaprodifen über den biologischen Effekt führt zu deutlich höheren Werten als durch die Messung der GTPase-Aktivität. In den pEC<sub>50</sub>- und E<sub>max</sub>-Werten der Substanzen **81**, **83**, **85**, **88**, **89**, **101** und **102**, bestimmt durch Messung der GTPase-Aktivität bzw. des biologischen Effekts, gibt es aber kaum Unterschiede. Daher kann die unterschiedliche Methode der Bestimmung der pharmakologischen Daten als Ursache für die

auffallende „Sonderstellung“ der direkten Suprahistaprodifen-Derivate ausgeschlossen werden.

Während das (R)-Derivat **100** um ungefähr eine log-Einheit potenter am MS-Ileum ist als das entsprechende (S)-Enantiomer (**99**), zeigt sich am MS-H<sub>1</sub>-Rezeptor, getestet durch GTPase Assay, aus nicht erkennbaren Gründen genau der umgekehrte Effekt. Die E<sub>max</sub>-Werte am Ileum sind mit den Daten aus dem GTPase Assay vergleichbar.

Das Enantiomerenpaar **101** und **102** zeigt ungefähr gleiche Potenzen und intrinsische Aktivitäten sowohl am rekombinanten MS-H<sub>1</sub>-Rezeptor als auch am MS-Ileum. Das (R)-Derivat (**102**) ist ungefähr 8-mal so potent wie das entsprechende (S)-Stereoisomer (**101**). Obwohl bei den Substanzen **101/102** der zweite Imidazolring auch über die C4-Position ans Histaprodifen wie beim Suprahistaprodifen gebunden ist, wird kein Abfall der pEC<sub>50</sub>-Werte am rekombinanten MS-H<sub>1</sub>-Rezeptor beobachtet. Durch die Methylgruppe in der Seitenkette wird die Symmetrie der Strukturen im Vergleich zu den Suprahistaprodifen **10**, **11**, **92** – **95** gestört. Daher kann angenommen werden, dass Verbindungen, die diese Symmetrie der doppelten Histaminstruktur, wie im Suprahistaprodifen, aufweisen, einen anderen Bindungsmechanismus an den H<sub>1</sub>-Rezeptor wie die chiralen Suprahistaprodifene und die N<sup>α</sup>-(Imidazol-2-yl)alkylhistaprodifene besitzen und es somit nur bei diesen Liganden zu einem erheblichen Aktivitätsverlust am rekombinanten im Vergleich zum nativen MS-H<sub>1</sub>-Rezeptor kommt.

## 4 Zusammenfassung

Mit Histaprodifen (**7**) wurde zum ersten Mal ein potenter, neuartiger Histamin-H<sub>1</sub>-Rezeptoragonist am Meerschweinchen-Ileum (MS-Ileum) beschrieben. Von dieser Substanz abgeleitet entstanden neue potente Leitstrukturen dieser Klasse, wie Methylhistaprodifen (**8**), Dimethylhistaprodifen (**9**), Histaprodifen-Dimer (**10**) und Suprahistaprodifen (**11**). Die Struktur dieser potenten Vertreter sollte systematisch optimiert werden, um eine agonistische Affinitäts- und Aktivitätssteigerung der Verbindungen am H<sub>1</sub>-Rezeptor zu erzielen. Die vorliegende Arbeit beschreibt Synthese, pharmakologische Prüfung und Struktur-Wirkungsbeziehungen von *N*<sup>α</sup>-substituierten (Supra)Histaprodifen-Derivaten.

### 4.1 Zusammenfassung des chemischen Teils

Da der Histaprodifen-Teil in allen synthetisierten Derivaten unverändert blieb, wurde zunächst ein Histaprodifenprecursor dargestellt. Die Synthese des Histaprodifenprecursors 2-[1-(*N,N*-Dimethylsulfamoyl)-2-(3,3-diphenylpropyl)-imidazol-5-yl]ethanol (**53**) erfolgte über eine zweimalige Lithiierung des *N*-geschützten Imidazolrings.

Für den ersten Lithiierungsschritt wurde der Imidazolring Diethylaminomethyl-geschützt. Dazu wurde Imidazol mit Formaldehyd und Diethylamin umgesetzt. Nach Lithiierung von 1-(*N,N*-Diethylaminomethyl)imidazol (**45**) mit *n*-Butyllithium wurde das gebildete Lithiumanion mit 3,3-Diphenylpropyliodid (**39**) versetzt. Man erhielt in akzeptablen Ausbeuten 2-(3,3-Diphenylpropyl)imidazol (**50**), da die Schutzgruppe sehr rasch während der sauren Aufarbeitung abgespalten wurde.

Für den zweiten Lithiierungsschritt wurde die *N,N*-Dimethylsulfamoyl-Schutzgruppe verwendet. Nach Deprotonierung mit *n*-Butyllithium wurde die C4(5)-Seitenkette am Imidazolring mit Oxiran eingeführt und man erhielt **53**.

Die Darstellung der *N*<sup>α</sup>-substituierten Histaprodifene erfolgte durch reduktive Aminierung. Für die Durchführung der reduktiven Aminierung gab es zwei Möglichkeiten. Entweder besaß der Imidazolylalkylsubstituent die Aldehyd-Funktion und reagierte mit Histaprodifen (**7**) (Methode A) oder der Kopplungspartner enthielt eine Amino-Gruppe und wurde mit 2-[1-(*N,N*-Dimethylsulfamoyl)-2-(3,3-diphenylpropyl)-imidazol-5-yl]acetaldehyd (**57**) (Methode B) umgesetzt.

Die Zwischenverbindung **53** wurde deshalb zum einen in Histaprodifen (**7**), zum anderen in den Histaprodifen-Acetaldehyd (**57**) überführt.

Die Umwandlung der Hydroxy-Gruppe von **53** in eine Amino-Gruppe erfolgte mit Hilfe der *Mitsunobu*-Reaktion mit Phthalimid und anschließender Hydrazinolyse.

Mit Hilfe der *Swern*-Oxidation wurde die Alkohol-Gruppe von **53** in den Aldehyd umgewandelt.

Da die Amin-Kopplungspartner leichter zugänglich waren, erfolgte die Darstellung der substituierten Histaprodifene meist über Methode B.

Nur sechs Kopplungspartner wurden mit einer Aldehyd-Funktion synthetisiert. Die Derivate **106** – **109** wurden durch Lithiierung von *N*-geschützten (substituierten) Imidazolen und anschließender Umsetzung mit *N,N*-Dimethylformamid oder Ethylformiat dargestellt.

2-[1-(*N,N*-Dimethylsulfamoyl)-2-phenylimidazol-5-yl]acetaldehyd (**114**) und 2-[1-(*N,N*-Dimethylsulfamoyl)-2-ethylimidazol-5-yl]acetaldehyd (**115**) wurden durch *Swern*-Oxidation aus den entsprechenden Alkoholen synthetisiert.

Die Amin-Kopplungspartner wurden auf verschiedenen Wegen dargestellt.

Die 1-(Aminoalkyl)imidazole wurden aus (substituierten) Imidazolen durch Umsetzung mit (Bromalkyl)phthalimiden synthetisiert, und durch Hydrazinolyse wurde die Phthalimid-Schutzgruppe entfernt.

Die Darstellung des *N*-geschützten 3-(Imidazol-2-yl)propylamins **139** erfolgte durch Reaktion von Oxiran mit dem Lithiointermediat des *N*-geschützten 2-Methylimidazols. Durch *Mitsunobu* Reaktion mit Phthalimid und anschließender Hydrazinolyse wurde die Alkohol-Funktion in die Amino-Gruppe umgewandelt.

1-Methylhistamin **141** wurde durch Methylierung des aus Carbonyldiimidazol und Histamin gebildeten zyklischen Harnstoffderivat dargestellt.

*N*-geschütztes 2-Methylhistamin **146** wurde aus dem entsprechenden (2-Methylimidazol-4-yl)carboxaldehyd synthetisiert. Die Aldehyd-Gruppe wurde mit Nitromethan durch Zusatz von Ammoniumacetat als Base über eine *Knoevenagel*-Kondensation in die Nitro-vinyl-Verbindung überführt. Das Nitro-Derivat wurde zuerst zum Oxim und anschließend zum Alkylamin reduziert.

Die chiralen Kopplungspartner wurden ausgehend von enantiomerenreinen Startmaterialien wie (S)/(R)-Alanin bzw. (S)/(R)-Propylenoxid synthetisiert.

(S)/(R)-Alanin wurden mit Glyoxal und Formaldehyd in ammoniakalischer Lösung zu Imidazolringen kondensiert. Nach Veresterung und Reduktion der Säuregruppe erhielt man die Alkohole **151** und **152**.

Die chiralen Alkohole **153** und **154** wurden durch Deprotonierung von *N,N*-Dimethylsulfamoyl-geschütztem 2-Phenylimidazol mit *n*-Butyllithium und nachfolgende Umsetzung mit (S)/(R)-Propylenoxid erhalten.

Die Alkohole **151/152** bzw. **153/154** wurden durch *Mitsunobu*-Reaktion mit Phthalimid und anschließender Hydrazinolyse in die entsprechenden Amine überführt.

## 4.2 Zusammenfassung des pharmakologischen Teils

Für die Bestimmung der pharmakologischen Daten am Histamin-H<sub>1</sub>-Rezeptor wurden neben dem Standardtestmodell des Meerschweinchen-Ileums (MS-Ileum) auch rekombinante Assays verwendet.

Da aus früheren Untersuchungen bekannt war, dass der Histaprodifen-Teil essentiell für die agonistische Aktivität ist, blieb dieser Teil bei allen synthetisierten Derivaten unverändert.

Als erstes wurde die Wirkung der Bindung des Imidazolrings über die N1-Position an Histaprodifen untersucht (**72 – 79**). Hierbei zeigte sich, dass dadurch die agonistische Potenz und die intrinsische Aktivität gegenüber Suprahistaprodifen am MS-Ileum abnimmt. Die Länge des Alkyl-Spacers sowie eine zusätzliche Methylgruppe am Imidazolring hatte keinen bedeutenden Einfluss auf die agonistische Wirkung. Auffallend war die relative Potenz des *N*<sup>α</sup>-[5-(Imidazol-1-yl)pentyl]histaprodifens (**75**), die im Bereich von Histamin lag, während die anderen Derivate dieser Reihe schwächer als Histamin (am MS-Ileum) waren. Im Gegensatz dazu zeigte *N*<sup>α</sup>-[5-(2-Methyl-imidazol-1-yl)pentyl]histaprodifen (**79**) Antagonismus, während die kürzerkettigen Verbindungen dieser Reihe (**76 – 78**) partielle Agonisten (am MS-Ileum) waren.

Neben den N1-verknüpften Substanzen (**72 – 79**) wurden auch die Stellungsisomeren über die C2-Position des Imidazolrings synthetisiert. Die methylenverbrückten Verbindungen **80** und **84** erwiesen sich als H<sub>1</sub>-Antagonisten. Gegenüber den N1-gekoppelten Verbindungen **72 – 79** stieg die relative Potenz in dieser Reihe (**81 – 83**) (bestimmt am MS-Ileum) auf 200 – 500 %. Zusätzliche Alkylgruppen am Imidazolring verbesserten die agonistische Aktivität nicht. Die freie NH-Gruppe am Imidazolring spielte in dieser Histaprodifen-Reihe keine bedeutende Rolle für Wechselwirkungen mit dem Rezeptor, da kein Absinken der relativen Potenz beobachtet wurde, wenn diese Position methyliert war. Die pharmakologischen Werte lagen im Bereich der *N*<sup>α</sup>-(Thien-2-yl)alkyl-Derivate.

Bei der Darstellung der direkten Suprahistaprodifen-Analoga wurde eine Kettenlänge von 2 CH<sub>2</sub>-Einheiten bei allen Verbindungen beibehalten, da in früheren Untersuchungen gezeigt

wurde, dass eine Kettenverlängerung zu einer deutlichen Abnahme der relativen Potenz gegenüber Suprahistaprodifen (am MS-Ileum) führte.

Die Verbindungen **91 – 96**, bei denen verschiedene Substitutionen in 1, 2, und 5-Position des Imidazolrings ausgehend vom Suprahistaprodifen eingeführt wurden, zeigten hohe agonistische Potenz und intrinsische Aktivität mit Ausnahme der Verbindung **90**, bei welcher das freie NH des Imidazolrings methyliert war. Besonders auffallend war die sehr hohe relative Potenz der Hybridmoleküle aus 2-Methylhistamin bzw. 2-Phenylhistamin und Histaprodifen (**92** bzw. **94**) von 5100 % bzw. 4200 % (bezogen auf Histamin am MS-Ileum). Die Ursache für die hohe relative Potenz dieser direkten Suprahistaprodifen-Derivate am MS-Ileum kann von verschiedenen Richtungen her diskutiert werden (Kapitel 3.3.3). Eine endgültige Erklärung dieser Ergebnisse ist jedoch noch nicht möglich.

Um erste Hinweise auf eine mögliche Stereoselektivität von Agonisten des Histaprodifentyps am H<sub>1</sub>-Rezeptor zu gewinnen, wurden einige Enantiomerenpaare (**97/98**, **99/100** und **101/102**) synthetisiert. Es zeigte sich, dass die Einführung einer Methylgruppe in  $\beta$ -Position in die Seitenkette zum vollständigen Verlust der agonistischen Potenz führte (**97/98**). Methylgruppen in der  $\alpha$ -Position der Seitenkette schwächten die relative Potenz und die intrinsische Aktivität gegenüber ihren Analoga ohne Verzweigung in der Seitenkette. Mit den chiralen Derivaten **99/100** und **101/102** wurden zum ersten Mal auch stereoselektive H<sub>1</sub>-Agonisten am MS-Ileum gefunden. Dabei zeigten die (R)-Derivate eine 7 – 8-mal höhere Potenz am MS-Ileum als die entsprechenden (S)-Verbindungen.

Bis jetzt war das Standardmodell zur Bestimmung der pharmakologischen Daten am H<sub>1</sub>-Rezeptor das MS-Ileum. Aufgrund der aufgetretenen Spezies-spezifischen Unterschiede, vor allem im Bereich der Histaprodifen-Agonisten, sind die pharmakologischen Eigenschaften des humanen H<sub>1</sub>-Rezeptors von Bedeutung.

Daher wurden für ausgewählte Substanzen die relativen Potenzen und intrinsischen Aktivitäten mittels des sog. GTPase Assays bestimmt. Dazu wurden von Sf9-Zellen exprimierte H<sub>1</sub>-Rezeptorproteine vom Mensch, Meerschweinchen, Ratte und Rind verwendet. Da der bovine H<sub>1</sub>-Rezeptor die höchste Übereinstimmung in der Aminosäuresequenz gegenüber dem humanen H<sub>1</sub>-Rezeptor besitzt, der MS-H<sub>1</sub>-Rezeptor dagegen die geringste Homologie, zeigten die Substanzen **10**, **11**, **81**, **93 – 95** ähnliche  $\Delta pEC_{50}$ - und  $E_{max}$ -Werte am Mensch- und Rind-H<sub>1</sub>-Rezeptor. Dagegen wichen die Daten am MS-H<sub>1</sub>-Rezeptor stark von denen des humanen ab. Die  $\Delta pEC_{50}$ - und  $E_{max}$ -Werte am Ratten-H<sub>1</sub>-Rezeptor lagen für diese Liganden im Bereich der Daten am MS-H<sub>1</sub>-Rezeptor.

Auffallend war der „switch“ von (partiell) Agonismus am MS-H<sub>1</sub>-Rezeptor zum Antagonismus am Ratten-, Rind- und Mensch-H<sub>1</sub>-Rezeptor für die chiralen Substanzen **99**, **100**, **101**. Die chirale Substanz **102** zeigte dagegen an allen vier Systemen (partiellen) Agonismus.

Beim Vergleich der pharmakologischen Daten am MS-Ileum und am rekombinanten MS-H<sub>1</sub>-Rezeptor zeigte sich ein drastischer Abfall der Rezeptoraktivität der direkten Suprahistaprodifen-Derivate **10**, **11**, **92** – **95** am rekombinanten MS-H<sub>1</sub>-Rezeptor. Die  $\Delta pEC_{50}$ - und  $E_{max}$ -Werte der *N* <sup>$\alpha$</sup> -(Imidazol-2-yl)alkylhistaprodifene **81**, **83**, **85**, **88** sowie der chiralen Suprahistaprodifene **101** und **102** lagen dagegen in beiden Systemen in vergleichbaren Bereichen. Diese Ergebnisse können auf verschiedene Weise diskutiert werden (Kapitel 3.4.2). Genaue Aussagen über den Bindungsmechanismus der Suprahistaprodifene an den H<sub>1</sub>-Rezeptor sind jedoch noch nicht möglich.

In dieser Arbeit wurde eine neue Reihe *N* <sup>$\alpha$</sup> -substituierter Histaprodifene als potente und selektive Agonisten des H<sub>1</sub>-Rezeptors am MS-Ileum dargestellt. Die neuen Verbindungen dienen als sogenannte pharmakologische Werkzeuge. Damit können neue Erkenntnisse in den Struktur-Wirkungsbeziehungen gewonnen werden, und sie leisten einen Beitrag zur Aufklärung des molekularen Mechanismus der H<sub>1</sub>-Rezeptor-Aktivierung.

## 5 Experimenteller Teil

### 5.1 Chemisch-experimenteller Teil

#### 5.1.1 Allgemeine Angaben

Alle angegebenen Schmelzpunkte stellen unkorrigierte Werte dar und wurden mit einem Schmelzpunktmessgerät Büchi Melting Point B-545 ermittelt. Die  $^1\text{H-NMR}$ -Spektren wurden mit einem Avance 300-Spektrometer von Bruker aufgenommen. Als Lösungsmittel wurden  $\text{CDCl}_3$  oder  $\text{DMSO-d}_6$ , als interner Standard Tetramethylsilan verwendet. Die Auflistung der Daten aus den  $^1\text{H-NMR}$ -Spektren erfolgt in folgender Reihenfolge: Chemische Verschiebung ( $\delta$ ) in ppm gegenüber dem internen Standard, Multiplizität (s, Singulett; d, Dublett; t, Triplett; m, Multipllett), Kopplungskonstanten ( $J$ ) in Hertz (Hz), Anzahl und Art der Protonen (Im, Imidazol; Ph, Phenyl; Phth, Phthalimid). Die Aufnahme der EI- und CI-Massenspektren erfolgte mit einem Finnigan MAT SSQ 710 A, die der ESI-Massenspektren mit einem ThermoQuest Finnigan TSQ 7000. Bei der Auflistung der Daten ist zunächst die Massenzahl ( $m/z$ ), dann die relative Intensität in % und schließlich die Art des Massenfragments angegeben. Die Bestimmungen der Elementaranalysen (CHN) wurden mit dem Gerät Heraeus CHN Rapid ausgeführt. Alle Daten sind in Prozent angegeben und liegen innerhalb von  $\pm 0,4$  % der theoretischen Werte. Die IR-Messungen wurden an dem Gerät Bruker Tensor 27 durchgeführt und alle Werte sind in  $\text{cm}^{-1}$  angegeben. Zur analytischen Dünnschichtchromatographie wurden Kieselgel 60 F<sub>254</sub>-Folien (Merck, Darmstadt) verwendet. Die Detektion erfolgte mit UV-Licht der Wellenlänge 254 nm. Für die präparative Säulenchromatographie wurde Kieselgel Geduran SI120 (Merck, Darmstadt) verwendet. Die Drehwinkelwerte der chiralen Verbindungen wurden mit dem Gerät Perkin-Elmer 241 Polarimeter bestimmt. Alle Lösungsmittel wurden nach Standardmethoden getrocknet.

#### 5.1.2 Synthese von Histaprodifen

##### 5.1.2.1 Synthese von 3,3-Diphenylpropyliodid

###### 3,3-Diphenylpropyliodid (39)

Eine Lösung aus 29,6 g Triphenylphosphin (112,8 mmol) und 26,0 g Iod (102,6 mmol) in 200 ml Dichlormethan wird 10 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Nach Zugabe von 11,6 g Imidazol (171,0 mmol) wird nochmals 10 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Eine Lösung aus 14,5 g 3,3-Diphenylpropan-1-ol (68,4 mmol) in 40 ml Dichlormethan wird langsam zugetropft und über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktionsmischung

wird mit 200 ml 10%iger NaHSO<sub>4</sub>-Lösung versetzt und mit Ether (3 × 100 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet. Nach Filtration wird das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der Rückstand wird durch Chromatographie mit dem Laufmittel EtOAc/Petrolether (Siedepunkt 40-60 °C) (4:1) gereinigt und **39** wird als farbloses Öl erhalten (18,9 g, 85,5 %), welches nach längerer Zeit unter Kühlung auskristallisiert.

C<sub>15</sub>H<sub>15</sub>I (M = 322,19 g/mol), Schmelzpunkt: 54,2 – 54,5 °C.

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO) δ 7,34 – 7,16 (m, 10 H, 10 Ph-H), 4,04 (t, *J* = 7,1 Hz, 1 H, CHCH<sub>2</sub>), 3,06 (t, *J* = 7,0 Hz, 2 H, ICH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 2,53 (m, 2 H, ICH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>).

EI-MS *m/z* 165 (21), 167 (100), 322 (6) M<sup>+</sup>.

CHN (C<sub>15</sub>H<sub>15</sub>I) C, berechnet 55,92%, gefunden 56,16%; H, berechnet 4,69%, gefunden 4,38%.

IR 3050, 2960, 1460, 1378, 1610, 1520.

### 5.1.2.2 Synthese der *N*-geschützten Imidazole

#### 1-(Ethoxymethyl)imidazol (**41**)

7,0 g Kalium-tert. Butylat (62,5 mmol) werden in 50 ml trockenem Tetrahydrofuran unter N<sub>2</sub>-Atmosphäre suspendiert. Nach Zugabe von 4,3 g Imidazol (62,5 mmol), gelöst in 20 ml trockenem Tetrahydrofuran, wird die Reaktionsmischung auf – 30 °C abgekühlt. Über einem Zeitraum von 2 Stunden werden 6,1 ml Chlormethylethylether (6,3 g, 66,0 mmol) unter Rühren bei – 30 °C zugegeben. Über Nacht wird die Reaktionsmischung auf Raumtemperatur erwärmt. Nach Filtration wird das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Zur Reinigung wird der Rückstand im Vakuum destilliert. **41** wird als farbloses Öl erhalten (5,8 g, 72,9 %).

C<sub>6</sub>H<sub>10</sub>N<sub>2</sub>O (M = 126,16 g/mol).

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 7,61 (s, 1 H, Im<sub>(C2)</sub>-H), 7,07 (s, 1 H, Im-H), 7,05 (s, 1 H, Im-H), 5,29 (s, 2 H, Im-CH<sub>2</sub>-O), 3,44 (q, *J* = 7,0 Hz, 2 H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1,18 (t, *J* = 7,0 Hz, 3 H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>).

EI-MS *m/z* 59 (79), 68 (32), 81 (51), 82 (100), 126 (41) M<sup>+</sup>, 127 (20) [MH]<sup>+</sup>.

#### 1-(Trityl)imidazol (**42**)

5,1 g Imidazol (75,0 mmol) werden in 100 ml Dichlormethan gelöst. 23,0 g Triphenylmethylchlorid (Tritylchlorid) (83,0 mmol) werden über einen Zeitraum von 20 Minuten zur Reaktionsmischung gegeben, bis sich alles gelöst hat. 21,0 ml Triethylamin (15,3 g, 150,0 mmol) werden langsam zugegeben und es wird über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Der entstandene Niederschlag wird abgesaugt und das Filtrat wird

mit Wasser (2 × 70 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet. Nach Filtration wird das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der Rückstand wird aus Ethanol umkristallisiert. **42** wird als weiße Nadeln erhalten (19,8 g, 84,8 %).

C<sub>22</sub>H<sub>18</sub>N<sub>2</sub> (M = 310,40 g/mol), Schmelzpunkt: 223,6 – 223,9 °C.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 8,11 (s, 1 H, Im<sub>(C2)</sub>-H), 7,46 – 7,07 (m, 17 H, 15 Ph-H + 2 Im-H).

ES-MS (MeOH/NH<sub>4</sub>Ac) *m/z* 243 [Ph<sub>3</sub>C]<sup>+</sup>, 311 MH<sup>+</sup>, 621 [2M+H]<sup>+</sup>.

CHN (C<sub>22</sub>H<sub>18</sub>N<sub>2</sub>) C, berechnet 85,13%, gefunden 85,23%; H, berechnet 5,85%, gefunden 5,83%; N, berechnet 9,03%, gefunden 8,98%.

### 1-(*N,N*-Dimethylsulfamoyl)imidazol (**43**)

10,0 g Imidazol (0,15 mol) werden in 200 ml trockenem Chloroform gelöst. Nach Zugabe von 15,8 ml *N,N*-Dimethylsulfamoylchlorid (21,1 g, 0,15 mol) wird die Reaktionsmischung mit 20,4 ml Triethylamin (14,9 g, 0,15 mol) versetzt. Es wird 24 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktionsmischung wird mit Wasser (2 × 70 ml) gewaschen und die vereinigten wässrigen Phasen werden mit 80 ml Chloroform extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet. Nach Filtration wird das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der Rückstand wird durch Chromatographie mit dem Laufmittel EtOAc gereinigt und **43** wird als farbloses Öl erhalten (22,4 g, 87,1 %), welches nach längerer Zeit unter Kühlung auskristallisiert.

C<sub>5</sub>H<sub>9</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>S (M = 175,21 g/mol), Schmelzpunkt: 39,8 – 40,2 °C.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 7,91 (s, 1 H, Im<sub>(C2)</sub>-H), 7,27 (s, 1 H, Im-H), 7,16 (s, 1 H, Im-H), 2,86 (s, 6 H, N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>).

EI-MS *m/z* 68 (46), 108 (100), 175 (33) M<sup>+</sup>.

### 1-(Diethoxymethyl)imidazol (**44**)

12,8 g Imidazol (0,20 mol), 133,1 ml Triethylorthoformiat (118,4 g, 0,80 mol) und 1,0 g *p*-Toluolsulfonsäure werden bei 130 °C destilliert unter ständiger Entfernung des entstehenden Ethanols. Die Reaktion ist beendet, wenn kein Ethanol mehr entsteht. Der Überschuss an Triethylorthoformiat wird im Vakuum entfernt. Zur Reinigung wird der Rückstand zweimal im Vakuum destilliert. **44** wird als farbloses Öl (52 °C, 0,02 mmHg) erhalten (21,2 g, 62,2 %).

C<sub>8</sub>H<sub>14</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (M = 170,21 g/mol).

**<sup>1</sup>H-NMR** (CDCl<sub>3</sub>) δ 7,73 (s, 1 H, Im<sub>(C2)</sub>-H), 7,10 (s, 1 H, Im-H), 7,08 (s, 1 H, Im-H), 6,06 (s, 1 H, Im-CH), 3,59 (q, *J* = 7,0 Hz, 4 H, CH(OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 1,25 (t, *J* = 7,0 Hz, 6 H, CH(OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>).

**EI-MS** *m/z* 103 (100), 171 (92) [MH]<sup>+</sup>.

### 1-(*N,N*-Diethylaminomethyl)imidazol (**45**)

10,2 g Imidazol (0,15 mol), gelöst in 25 ml Wasser, werden mit 15,4 ml Diethylamin (11,0 g, 0,15 mol) versetzt. Durch Zugabe von konzentrierter Salzsäure wird der pH-Wert auf 5 eingestellt. Dann werden 13,5 ml 35%ige Formaldehydlösung (14,6 g, 0,17 mol) zugegeben und 48 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Mit 20%iger KOH-Lösung wird die Lösung stark alkalisch gemacht. Nach Zugabe von 2 g festem K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> wird mit Dichlormethan (3 × 100 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit 150 ml Wasser gewaschen. Nach dem Trocknen über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> und Filtration wird das Lösungsmittel entfernt. **45** wird als gelbliches Öl erhalten (23,0 g, 100 %), welches ohne Reinigung verwendet wird.

C<sub>8</sub>H<sub>15</sub>N<sub>3</sub> (M = 153,23 g/mol).

**<sup>1</sup>H-NMR** (CDCl<sub>3</sub>) δ 7,50 (s, 1 H, Im<sub>(C2)</sub>-H), 7,06 (s, 1 H, Im-H), 6,95 (s, 1 H, Im-H), 4,81 (s, 2 H, Im-CH<sub>2</sub>-N), 2,54 (q, *J* = 7,2 Hz, 4 H, N(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 1,10 (t, *J* = 7,2 Hz, 6 H, N(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>).

**EI-MS** *m/z* 86 (100) [Im+NH<sub>4</sub>]<sup>+</sup>, 154 (33) [MH]<sup>+</sup>.

**IR** 2971, 1502, 1377, 1460, 1205, 1070.

### 5.1.2.3 Synthese der 2-substituierten Imidazol-Derivate

#### 2-(3,3-Diphenylpropyl)-1-ethoxymethylimidazol (**47**)

2,5 g **41** (0,02 mol) werden in 50 ml trockenem Tetrahydrofuran unter N<sub>2</sub>-Atmosphäre gelöst und auf – 40 °C abgekühlt. Dann werden 14,8 ml *n*-Butyllithium in Hexan (1,6 M) (0,024 mol) zugetropft. Es wird 30 Minuten bei – 40 °C gerührt. Nach Zugabe von 7,7 g **39** (0,024 mol) wird über einen Zeitraum von 8 Stunden auf Raumtemperatur erwärmt. Nach Zugabe von 50 ml NaHCO<sub>3</sub>-Lösung wird mit Ether (4 × 50 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit NaCl-Lösung gewaschen und über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet. Nach Filtration wird das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der Rückstand wird durch Chromatographie mit dem Laufmittel EtOAc/Petrolether (Siedepunkt 40-60 °C)/MeOH (15:4:1) gereinigt. **47** wird als weißes Öl erhalten (1,7 g, 26,9 %).

C<sub>21</sub>H<sub>24</sub>N<sub>2</sub>O (M = 320,44 g/mol).

**<sup>1</sup>H-NMR** (CDCl<sub>3</sub>) δ 7,28 – 7,14 (m, 10 H, 10 Ph-H), 6,97 (s, 1 H, Im-H), 6,88 (s, 1 H, Im-H), 5,02 (s, 2 H, Im<sub>(N1)</sub>-CH<sub>2</sub>O), 4,01 (t, *J* = 7,7 Hz, 1 H, CHCH<sub>2</sub>), 3,34 (q, *J* = 7,0 Hz, 2 H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 2,67 (m, 2 H, Im<sub>(C2)</sub>-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 2,55 (m, 2 H, Im<sub>(C2)</sub>-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 1,11 (t, *J* = 7,0 Hz, 3 H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>).

**EI-MS** *m/z* 96 (100), 172 (92), 216 (87), 320 (8) M<sup>+</sup>.

### 2-(3,3-Diphenylpropyl)-1-tritylimidazol (48)

6,2 g **42** (0,02 mol) werden in 250 ml trockenem Tetrahydrofuran unter N<sub>2</sub>-Atmosphäre gelöst und auf – 78 °C abgekühlt. Dann werden 14,8 ml n-Butyllithium in Hexan (1,6 M) (0,024 mol) zugetropft. Es wird 45 Minuten bei – 78 °C gerührt. Nach Zugabe von 7,7 g **39** (0,024 mol) wird über Nacht auf Raumtemperatur erwärmt. Nach Zugabe von 100 ml Wasser wird mit EtOAc (4 × 50 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit NaCl-Lösung gewaschen und über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet. Nach Filtration wird das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der Rückstand wird durch Chromatographie mit dem Laufmittel EtOAc/Petrolether (Siedepunkt 40-60 °C) (3:2) gereinigt. **48** wird als weißer Feststoff erhalten (1,2 g, 12,3 %).

C<sub>37</sub>H<sub>32</sub>N<sub>2</sub> (M = 504,68 g/mol), Schmelzpunkt: 207,1 – 207,8 °C.

**<sup>1</sup>H-NMR** (CDCl<sub>3</sub>) δ 7,28 – 6,97 (m, 25 H, 25 Ph-H), 6,95 (s, 1 H, Im-H), 6,67 (s, 1 H, Im-H), 3,45 (t, *J* = 7,8 Hz, 1 H, CHCH<sub>2</sub>), 2,11 (m, 2 H, Im<sub>(C2)</sub>-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH), 1,73 (m, 2 H, Im<sub>(C2)</sub>-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH).

**ES-MS** *m/z* 243 [Ph<sub>3</sub>C]<sup>+</sup>, 505 [MH]<sup>+</sup>, 1010 [2M]<sup>+</sup>.

**CHN** (C<sub>37</sub>H<sub>32</sub>N<sub>2</sub>) C, berechnet 88,06%, gefunden 87,89%; H, berechnet 6,39%, gefunden 6,52%; N, berechnet 5,55%, gefunden 5,21%.

### 2-(3,3-Diphenylpropyl)imidazol (50)

*Darstellung von 50 aus 44:*

3,4 g **44** (0,02 mol) werden in 50 ml trockenem Tetrahydrofuran unter N<sub>2</sub>-Atmosphäre gelöst und auf – 40 °C abgekühlt. Dann werden 14,8 ml n-Butyllithium in Hexan (1,6 M) (0,024 mol) zugetropft. Es entsteht eine gelbe Lösung, welche 45 Minuten bei – 40 °C gerührt wird. Nach Zugabe von 7,7 g **39** (0,024 mol) wird über einen Zeitraum von 8 Stunden auf Raumtemperatur erwärmt. Es entsteht eine rote Lösung. Nach Zugabe von 50 ml Ether wird mit 2 M HCl-Lösung (4 × 50 ml) extrahiert. Die sauren Phasen werden mit festem NaHCO<sub>3</sub> neutralisiert (pH = 7-8) und mit Chloroform (4 × 100 ml) extrahiert. Die vereinigten

organischen Phasen werden über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet. Nach Filtration wird das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der Rückstand wird durch Chromatographie mit dem Laufmittel  $\text{EtOAc}/\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$  (12:8:1) gereinigt. Nach Umkristallisation aus  $\text{EtOAc}$  wird **50** als weißer Feststoff erhalten (1,1 g, 21,3%).

$\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{N}_2$  ( $M = 262,36$  g/mol), Schmelzpunkt: 163,9 – 164,1 °C.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  14,45 (s, 1 H, NH), 7,27 – 7,02 (m, 10 H, 10 Ph-H), 6,98 (s, 2H, Im-H), 3,94 (t,  $J = 7,5$  Hz, 1 H,  $\text{CHCH}_2$ ), 2,92 (t,  $J = 7$  Hz, 2 H, Im- $\text{CH}_2\text{CH}_2$ ), 2,65 (m, 2 H, Im- $\text{CH}_2\text{CH}_2$ ).

**EI-MS**  $m/z$  82 (100), 158 (61), 165 (22), 167 (10), 262 (4)  $\text{M}^+$ .

**LR-MS**  $m/z$  263 (100)  $[\text{MH}]^+$ .

**CHN** ( $\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{N}_2$ ) C, berechnet 82,41%, gefunden 82,01%; H, berechnet 6,92%, gefunden 7,00%; N, berechnet 10,68%, gefunden 10,48%.

**IR** 3100 br, 3050, 2980, 1596, 1493, 1451, 1104.

#### *Darstellung von 50 aus 45:*

Die Darstellung von **50** aus **45** erfolgt entsprechend der Synthese aus **44** unter Verwendung von 3,1 g **45** (0,020 mol). **50** wird als weißer Feststoff erhalten (1,2 g, 22,9 %).

$^1\text{H-NMR}$ -, **MS**-, **IR**- und **CHN**-Daten wie für **50** aus **44**.

#### **1-(*N,N*-Dimethylsulfamoyl)-2-(3,3-diphenylpropyl)imidazol (49)**

3,0 g **50** (11,4 mmol) werden in 25 ml trockenem Chloroform und 5 ml trockenem Methanol gelöst. Zuerst werden 1,2 ml *N,N*-Dimethylsulfamoylchlorid (1,6 g, 11,4 mmol), anschließend 1,6 ml Triethylamin (1,2 g, 11,4 mmol) zugegeben. Es wird 24 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktionsmischung wird mit Wasser gewaschen ( $2 \times 40$  ml) und die wässrigen Phasen werden mit 50 ml Chloroform extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet. Nach Filtration wird das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der Rückstand wird durch Chromatographie mit dem Laufmittel  $\text{EtOAc}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3:2) gereinigt. **49** wird als farbloses Öl erhalten (3,1 g, 84,7 %), welches nach längerer Zeit unter Kühlung auskristallisiert.

$\text{C}_{20}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}_2\text{S}$  ( $M = 369,49$  g/mol), Schmelzpunkt: 74,5 – 75,1 °C.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,28 – 7,15 (m, 10 H, 10 Ph-H), 7,19 (s, 1 H, Im-H), 6,94 (s, 1 H, Im-H), 4,07 (t,  $J = 7,8$  Hz, 1 H,  $\text{CHCH}_2$ ), 2,85 (t,  $J = 7,1$  Hz, 2 H, Im- $\text{CH}_2\text{CH}_2$ ), 2,68 (s, 6 H,  $\text{N}(\text{CH}_3)_2$ ), 2,60 (m, 2 H, Im- $\text{CH}_2\text{CH}_2$ ).

**EI-MS**  $m/z$  158 (72), 165 (70), 189 (77), 261 (15), 265 (100), 369 (7)  $M^{+}$ .

**CHN** ( $C_{20}H_{23}N_3O_2S$ ) C, berechnet 65,01%, gefunden 64,99%; H, berechnet 6,27%, gefunden 6,52%; N, berechnet 11,37%, gefunden 11,25%.

**IR** 3022, 2926, 1596, 1534, 1493, 1447, 1388, 1419, 1272, 1195, 1143.

#### 5.1.2.4 Einführung der Ethyl-Seitenkette in C4(5)-Position des Imidazolrings

##### 2-[1-(Ethoxymethyl)-2-(3,3-diphenylpropyl)imidazol-5-yl]ethanol (52)

1,2 g **47** (3,70 mmol) werden in 40 ml trockenem Tetrahydrofuran unter  $N_2$ -Atmosphäre gelöst und auf  $-78$  °C abgekühlt. Dann werden 2,5 ml n-Butyllithium in Hexan (1,6 M) (4,1 mmol) zugetropft. Es wird 45 Minuten bei  $-78$  °C gerührt. Gleichzeitig wird 1,0 ml Oxiran (0,81 g, 18,5 mmol) in 4 ml trockenem Tetrahydrofuran verflüssigt. Diese Lösung wird nach 45 Minuten über einen Ausgießer zur Reaktionsmischung bei  $-78$  °C gegeben. Über Nacht wird auf Raumtemperatur erwärmt. Nach Zugabe von 100 ml Wasser wird mit EtOAc ( $4 \times 50$  ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über  $Na_2SO_4$  getrocknet. Nach Filtration wird das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der Rückstand wird durch Chromatographie mit dem Laufmittel EtOAc/ $CH_2Cl_2$ /MeOH (12:8:1) gereinigt. Nach Umkristallisation aus EtOAc wird **52** als weißer Feststoff erhalten (0,30 g, 22,2 %).

$C_{23}H_{28}N_2O_2$  ( $M = 364,49$  g/mol), Schmelzpunkt:  $124,2 - 124,5$  °C.

**$^1H$ -NMR** ( $CDCl_3$ )  $\delta$  7,32 – 7,05 (m, 10 H, 10 Ph-H), 6,80 (s, 1 H, Im-H), 4,59 (d,  $J = 11,2$  Hz, 1 H, Im<sub>(N1)</sub>-HCH-O), 4,29 (d,  $J = 11,2$  Hz, 1 H, Im<sub>(N1)</sub>-HCH-O), 3,66 (t,  $J = 6,5$  Hz, 1 H, CHCH<sub>2</sub>), 3,56 – 3,22 (m, 6 H, 4 HO-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-Im<sub>(C5)</sub> + 2 OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 2,52 (t,  $J = 7,1$  Hz, 2 H, Im<sub>(C2)</sub>-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH), 2,00 (m, 2 H, Im<sub>(C2)</sub>-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH), 1,11 (t,  $J = 7,0$  Hz, 3 H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>).

**ES-MS**  $m/z$  365 [MH]<sup>+</sup>.

**CHN** ( $C_{23}H_{28}N_2O_2$ ) C, berechnet 75,79%, gefunden 75,71%; H, berechnet 7,74%, gefunden 7,86%; N, berechnet 7,69%, gefunden 7,54%.

##### 2-[1-(*N,N*-Dimethylsulfamoyl)-2-(3,3-diphenylpropyl)imidazol-5-yl]ethanol (53)

3,0 g **49** (8,1 mmol) werden in 40 ml trockenem Tetrahydrofuran unter  $N_2$ -Atmosphäre gelöst und auf  $-60$  °C abgekühlt. Dann werden 5,6 ml n-Butyllithium in Hexan (1,6 M) (8,9 mmol) zugetropft. Es fällt weißes Lithiumsalz aus. Es wird 45 Minuten gerührt und während dieser Zeit lässt man die Reaktionsmischung auf  $-40$  °C erwärmen. Gleichzeitig werden 2,0 ml Oxiran (1,8 g, 40,6 mmol) in 3 ml trockenem Tetrahydrofuran verflüssigt. Diese Lösung wird nach 45 Minuten über einen Ausgießer zur Reaktionsmischung bei  $-40$  °C gegeben. Über

einen Zeitraum von 8 Stunden wird auf Raumtemperatur erwärmt. Es entsteht eine gelbe Lösung. Nach Zugabe von 60 ml  $\text{NH}_4\text{Cl}$ -Lösung wird mit EtOAc ( $4 \times 50$  ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet. Nach Filtration wird das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der Rückstand wird durch Chromatographie mit dem Laufmittel EtOAc/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ /MeOH (12:8:1) gereinigt. Nach Umkristallisation aus EtOAc wird **53** als weißer Feststoff erhalten (1,4 g, 40,2 %).

$\text{C}_{22}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{O}_3\text{S}$  ( $M = 413,54$  g/mol), Schmelzpunkt: 134,4 – 134,8 °C.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,28 – 7,15 (m, 10 H, 10 Ph-H), 6,78 (s, 1 H, Im-H), 4,07 (t,  $J = 7,8$  Hz, 1 H,  $\text{CHCH}_2$ ), 3,85 (t,  $J = 6,5$  Hz, 2 H, HO- $\text{CH}_2\text{CH}_2$ -Im), 2,98 (t,  $J = 6,5$  Hz, 2 H, HO- $\text{CH}_2\text{CH}_2$ -Im), 2,84 (t,  $J = 7,1$  Hz, 2 H, Im- $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}$ ), 2,66 (s, 6 H,  $\text{N}(\text{CH}_3)_2$ ), 2,59 (m, 2 H, Im- $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}$ ).

**CI-MS / DCI-MS**  $m/z$  414 (100)  $[\text{MH}]^+$ .

**CHN** ( $\text{C}_{22}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{O}_3\text{S}$ ) C, berechnet 63,90%, gefunden 63,99%; H, berechnet 6,58%, gefunden 6,66%; N, berechnet 10,16%, gefunden 10,12%.

**IR** 3228 br, 3010, 2936, 1584, 1495, 1450, 1388, 1264, 1160, 1100, 1061.

### 5.1.2.5 Synthese von Histaprodifen und des Histaprodifenprecursors

#### 4-(2-Chlorethyl)-2-(3,3-diphenylpropyl)imidazol (**34**)

Eine Lösung aus 1,5 g **53** (3,5 mmol) in 30 ml trockenem Dichlormethan wird mit 0,40 ml Thionylchlorid (625 mg, 5,5 mmol) und einer Spatelspitze 4-Dimethylaminopyridin versetzt und für 3 Stunden auf 90 °C erhitzt. Überschüssiges Thionylchlorid wird im Vakuum entfernt. Der Rückstand wird 2 Stunden mit 2 M Salzsäure unter Rückfluss erhitzt. Nach Abkühlung wird die Reaktionsmischung mit 2 M Natronlauge alkalisiert und mit Dichlormethan ( $3 \times 50$  ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet. Nach Filtration wird das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Nach Chromatographie mit dem Laufmittel EtOAc/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ /MeOH (30:20:1) wird **34** als gelbliches Öl erhalten (625 mg, 54,3 %).

$\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{N}_2\text{Cl}$  ( $M = 324,86$  g/mol).

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,29 – 7,06 (m, 10 H, 10 Ph-H), 6,75 (s, 1 H, Im-H), 3,91 (t,  $J = 7,8$  Hz, 1 H,  $\text{CHCH}_2$ ), 3,76 (t,  $J = 6,6$  Hz, 2 H, Cl- $\text{CH}_2\text{CH}_2$ -Im $_{(\text{C}_4)}$ ), 3,04 (t,  $J = 6,6$  Hz, 2 H, Cl- $\text{CH}_2\text{CH}_2$ -Im $_{(\text{C}_4)}$ ), 2,87 (m, 2 H, Im $_{(\text{C}_2)}$ - $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}$ ), 2,63 (m, 2 H, Im- $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}$ ).

**ES-MS**  $m/z$  326  $[\text{MH}]^+$ .

**2-[2-[1-(*N,N*-Dimethylsulfamoyl)-2-(3,3-diphenylpropyl)imidazol-5-yl]ethyl]isoindol-1,3-dion (54)**

4,6 g **53** (11,1 mmol), 2,9 g Triphenylphosphin (11,1 mmol) und 1,6 g Phthalimid (11,1 mmol) werden in 60 ml trockenem Tetrahydrofuran gelöst. Dann wird langsam unter Argon bei Raumtemperatur eine Lösung aus 2,3 ml Diisopropylazodicarboxylat (0,94%, 2,4 g, 11,1 mmol) in 10 ml trockenem Tetrahydrofuran zugetropft. Es wird über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Nach Zugabe von 150 ml Wasser wird mit EtOAc (3 × 50 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit 100 ml NaCl-Lösung gewaschen und über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet. Nach Filtration wird das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der Rückstand wird durch Chromatographie mit dem Laufmittel EtOAc/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/Petrolether (Siedepunkt 40-60 °C) (7:2:1) gereinigt. Nach Umkristallisation aus EtOAc wird **54** als weißer Feststoff erhalten (4,9 g, 81,2 %).

C<sub>30</sub>H<sub>30</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>S (M = 542,66 g/mol), Schmelzpunkt 142,8 – 143,0 °C.

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO) δ 7,83 (s, 4 H, Phth-H), 7,31 – 7,14 (m, 10 H, 10 Ph-H), 6,68 (s, 1 H, Im-H), 4,06 (t, *J* = 7,8 Hz, 1 H, CHCH<sub>2</sub>), 3,85 (t, *J* = 6,5 Hz, 2 H, Phth-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-Im), 3,04 (t, *J* = 6,5 Hz, 2 H, Phth-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-Im), 2,71 (t, *J* = 7,2 Hz, 2 H, Im-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH), 2,66 (s, 6 H, N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 2,50 (m, 2 H, Im-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH).

EI-MS *m/z* 255 (99), 330 (100), 362 (26), 434 (22), 438 (54), 542 (4) M<sup>+</sup>;

CHN (C<sub>30</sub>H<sub>30</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>S) C, berechnet 66,40%, gefunden 66,29%; H, berechnet 5,57%, gefunden 5,59%; N, berechnet 10,32%, gefunden 10,41%.

IR 3050, 2949, 1772, 1709, 1439, 1386, 1303, 1162, 1099.

**4-(2-Bromethyl)-2-(3,3-diphenylpropyl)imidazol (55)**

2,1 g **53** (5,0 mmol) werden in 21,0 ml 48%iger Bromwasserstoffsäure und 21,0 ml Essigsäure über Nacht refluxiert. Die Lösung wird etwas abgekühlt und in Eiswasser gegossen. Nach Alkalisierung mit 6 M Natronlauge wird mit EtOAc (4 × 80 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet. Nach Filtration wird das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Nach Chromatographie mit dem Laufmittel EtOAc/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH (30:20:1) wird **55** als gelbliches Öl erhalten (1,1 g, 62,0 %), welches nach dem Trocknen im Vakuum als Schaum vorliegt.

C<sub>20</sub>H<sub>21</sub>N<sub>2</sub>Br (M = 369,30 g/mol).

**<sup>1</sup>H-NMR** (CDCl<sub>3</sub>) δ 7,32 – 7,11 (m, 10 H, 10 Ph-H), 6,69 (s, 1 H, Im-H), 3,87 (t, *J* = 7,8 Hz, 1 H, CHCH<sub>2</sub>), 3,59 (t, *J* = 7,0 Hz, 2 H, Br-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-Im<sub>(C4)</sub>), 3,11 (t, *J* = 7,0 Hz, 2 H, Br-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-Im<sub>(C4)</sub>), 2,67 (m, 2 H, Im<sub>(C2)</sub>-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH), 2,46 (m, 2 H, Im-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH);  
**EI-MS** *m/z* 108 (68), 165 (49), 188 (100), 190 (97), 266 (31), 264 (31), 368 (3) M<sup>++</sup>;

### 1-(*N,N*-Dimethylsulfamoyl)-2-(3,3-diphenylpropyl)-5-(2-tosyloxyethyl)imidazol (**56**)

0,33 ml Pyridin (0,32 g, 4,1 mmol) werden bei 0° C zu einer Lösung aus 0,78 g p-Toluolsulfonsäurechlorid (4,1 mmol) in 10 ml trockenem Chloroform zugetropft. Anschließend wird 1,0 g **53** (2,4 mmol) zugegeben und die Reaktionsmischung wird über Nacht gerührt. Nach Zugabe von 50 ml Eiswasser wird nochmals 1 Stunde gerührt. Mit 2 M Natronlauge wird die Lösung alkalisiert (pH = 14) und die Phasen werden getrennt. Die wässrige Phase wird nochmals mit 30 ml Chloroform extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet. Nach Filtration wird das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Nach Chromatographie mit dem Laufmittel EtOAc/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/Petrolether (Siedepunkt 40-60 °C) (4:1:1) wird **56** als gelbliches Öl erhalten (16,8 mg, 1,2 %).

C<sub>29</sub>H<sub>33</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub>S (M = 535,67 g/mol).

**<sup>1</sup>H-NMR** (CDCl<sub>3</sub>) δ 7,38 – 7,08 (m, 14 H, 14 Ph-H), 6,98 (s, 1 H, Im-H), 4,05 (t, *J* = 7,4 Hz, 1 H, CHCH<sub>2</sub>), 3,90 (t, *J* = 6,5 Hz, 2 H, O-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-Im<sub>(C5)</sub>), 2,89 (t, *J* = 6,5 Hz, 2 H, O-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-Im<sub>(C5)</sub>), 2,74 (t, *J* = 7,1 Hz, 2 H, Im<sub>(C2)</sub>-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH), 2,54 (s, 6 H, N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 2,49 (m, 2 H, Im<sub>(C2)</sub>-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH), 2,35 (s, 3 H, CH<sub>3</sub>).

**CI-MS / DCI-MS** *m/z* 536 (100) [MH]<sup>+</sup>.

### 2-[1-(*N,N*-Dimethylsulfamoyl)-2-(3,3-diphenylpropyl)imidazol-5-yl]acetaldehyd (**57**)

Eine Lösung aus 512 µl Oxalylchlorid (757 mg, 6,0 mmol) in 10 ml trockenem Chloroform wird auf – 60 °C unter N<sub>2</sub>-Atmosphäre abgekühlt und tropfenweise mit 568 µl Dimethylsulfoxid (624 mg, 8,0 mmol) versetzt. Es wird 30 Minuten bei – 60 °C gerührt und anschließend wird eine Lösung aus 1,65 g **53** (4,0 mmol) in 10 ml trockenem Chloroform zugegeben. Es wird 45 Minuten bei – 60 °C gerührt. Nach Zugabe von 1,9 ml Triethylamin (1,4 g, 14,0 mmol) lässt man über einen Zeitraum von 30 Minuten auf 20 °C erwärmen. Es werden 5 g Kieselgel zugegeben und das Lösungsmittel wird im Vakuum (20 °C) entfernt. Das trockene Kieselgel wird auf eine Säule aufgetragen und entstandenes Dimethylsulfid wird chromatographisch mit dem Laufmittel EtOAc/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3:2) entfernt. **57** wird als verunreinigtes Rohprodukt (510 mg, 31,0 %) erhalten. Diese Verbindung wird als

Zwischenprodukt ohne weitere Reinigung verwendet. Aufgrund der Instabilität des Aldehyds muss **57** sofort im nächsten Schritt weiter verwendet werden.

$C_{22}H_{25}N_3O_3S$  ( $M = 411,53$  g/mol).

$^1H$ -NMR (DMSO)  $\delta$  9,56 (s, 1 H, CHO), 7,35 – 7,14 (m, 10 H, 10 Ph-H), 6,89 (s, 1 H, Im-H), 4,11 (t,  $J = 7,8$  Hz, 1 H, CHCH<sub>2</sub>), 3,89 (s, 2 H, CH<sub>2</sub>-CHO), 2,75 – 2,63 (m, 4 H, Im<sub>(C2)</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>), 2,61 (s, 6 H, N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>).

CI-MS  $m/z$  370 (21), 412 (100) [MH]<sup>+</sup>.

IR 3050, 2933, 1732, 1599, 1494, 1450, 1373, 1159, 1101.

### 2-[2-(3,3-Diphenylpropyl)imidazol-4-yl]ethylamin (**7**, Histaprodifen)

Es werden 1,7 g **54** (3,1 mmol) in 70 ml Ethanol gelöst und 333  $\mu$ l Hydrazin-Monohydrat (343 mg, 6,8 mmol) werden zugefügt. Es wird 3 Stunden unter Rückfluss erhitzt bis der weiße Niederschlag vollständig ausgefallen ist. Nach dem Abkühlen werden 15 ml 4 M Salzsäure zugegeben und es wird 4 Stunden unter Rückfluss erhitzt. Die Reaktionsmischung wird gekühlt und der ausgefallene Niederschlag wird abfiltriert. Das Filtrat wird mit Ethanol gewaschen und im Vakuum fast bis zur Trockene eingengt. Es wird nochmals filtriert, bevor das Filtrat vollständig im Vakuum eingengt wird. Der Rückstand wird mit 30 ml 2 M Natronlauge (pH = 14) aufgenommen und mit Dichlormethan (4  $\times$  30 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet. Nach Filtration wird das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das Rohprodukt **7** wird als gelbliches Öl (0,80 g, 83,7 %) erhalten. Das Rohprodukt wird ohne weitere Reinigung verwendet.

$C_{20}H_{23}N_3$  ( $M = 305,43$  g/mol).

$^1H$ -NMR (DMSO)  $\delta$  7,31 – 7,14 (m, 10 H, 10 Ph-H), 6,68 (s, 1 H, Im-H), 4,00 (t,  $J = 7,8$  Hz, 1 H, CHCH<sub>2</sub>), 3,62 (t,  $J = 6,5$  Hz, 2 H, N-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-Im<sub>(C4)</sub>), 3,27 (t,  $J = 6,5$  Hz, 2 H, N-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-Im<sub>(C4)</sub>), 3,09 (t,  $J = 7,2$  Hz, 2 H, Im<sub>(C2)</sub>-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH), 2,66 (m, 2 H, Im-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH).

ES-MS  $m/z$  306 [MH]<sup>+</sup>.

IR 3000 br, 2935, 1598, 1493, 1450, 1242, 1112.

### 5.1.3 Synthese der *N*-geschützten 1-(3-Aminopropyl)imidazole

#### 1-[3-(tert. Butoxycarbonyl)propyl]imidazol (**59**)

2,9 ml 1-(3-Aminopropyl)imidazol (3,0 g, 24,0 mmol) werden in 20 ml trockenem Chloroform gelöst und unter Kühlung im Eisbad mit 5,2 g Di-tert. butyl-Dicarbonat (24,0 mmol), gelöst in 10 ml trockenem Chloroform, versetzt. Es wird 4 Stunden im Eisbad

und 1 Stunde bei Raumtemperatur gerührt. Die Lösung wird mit Wasser (4 × 30 ml) gewaschen. Die wässrigen Phasen werden mit Chloroform (2 × 30 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet. Nach Filtration wird das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Nach Chromatographie mit dem Laufmittel EtOAc/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH (12:8:1) wird **59** als gelbliches Öl erhalten (5,0 g, 92,6 %).

C<sub>11</sub>H<sub>19</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub> (M = 225,29 g/mol).

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 7,99 (s, 1 H, Im<sub>(C2)</sub>-H), 7,11 (s, 1 H, Im-H), 7,03 (s, 1 H, Im-H), 5,03 (s, 1 H, NH), 4,08 (t, *J* = 7,0 Hz, 2 H, Im<sub>(N1)</sub>-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 3,15 (m, 2 H, Im<sub>(N1)</sub>-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-N), 2,00 (m, 2 H, Im<sub>(N1)</sub>-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-N), 1,45 (s, 9 H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>).

EI-MS *m/z* 152 (40), 226 (100) [MH]<sup>+</sup>.

### 1-[3-(Toluol-4-sulfonyl)propyl]imidazol (**60**)

3,8 ml 1-(3-Aminopropyl)imidazol (4,0 g, 32,0 mmol) werden in 100 ml trockenem Chloroform gelöst und mit 6,7 g p-Toluolsulfonsäurechlorid (35,2 mmol) und 6,6 ml Triethylamin (4,9 g, 47,9 mmol) versetzt. Es wird 48 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Es werden 120 ml Wasser zugegeben und die Phasen werden getrennt. Die wässrige Phase wird mit Chloroform (3 × 70 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet. Nach Filtration wird das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Nach Chromatographie mit dem Laufmittel EtOAc/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH (30:20:1) wird **60** als gelblicher Feststoff erhalten (5,0 g, 55,8 %).

C<sub>13</sub>H<sub>17</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>S (M = 279,37 g/mol), Schmelzpunkt: 107,7 – 108,2 °C.

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO) δ 7,67 (m, 2 H, 2 Ph-H), 7,62 (s, 1 H, NH), 7,55 (s, 1 H, Im<sub>(C2)</sub>-H), 7,40 (m, 2 H, 2 Ph-H), 7,08 (s, 1 H, Im-H), 6,86 (s, 1 H, Im-H), 3,95 (t, *J* = 6,9 Hz, 2 H, Im<sub>(N1)</sub>-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 2,66 (m, 2 H, Im<sub>(N1)</sub>-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-N), 2,38 (s, 3 H, CH<sub>3</sub>), 1,78 (m, 2 H, Im<sub>(N1)</sub>-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-N).

EI-MS *m/z* 81 (39), 91 (47), 107 (67), 124 (100), 279 (9) [M]<sup>+</sup>.

### 1-[3-(*N,N*-Dimethylsulfamoyl)propyl]imidazol (**61**)

5,4 ml 1-(3-Aminopropyl)imidazol (5,6 g, 45,0 mmol) werden in 20 ml trockenem Chloroform gelöst und unter Kühlung im Eisbad mit 1,6 ml *N,N*-Dimethylsulfamoylchlorid (2,2 g, 15,0 mmol), gelöst in 5 ml trockenem Chloroform, versetzt. Es wird 4 Stunden im Eisbad und 1 Stunde bei Raumtemperatur gerührt. Die Lösung wird mit 50 ml Wasser gewaschen. Die wässrige Phase wird mit Chloroform (2 × 30 ml) extrahiert. Die vereinigten

organischen Phasen werden über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet. Nach Filtration wird das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Nach Chromatographie mit dem Laufmittel  $\text{EtOAc}/\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$  (30:20:1) wird **61** als gelbliches Öl erhalten (1,0 g, 29,9 %).

$\text{C}_8\text{H}_{16}\text{N}_4\text{O}_2\text{S}$  ( $M = 232,31$  g/mol).

**$^1\text{H-NMR}$**  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,83 (s, 1 H,  $\text{Im}_{(\text{C}2)}\text{-H}$ ), 7,09 (s, 1 H,  $\text{Im-H}$ ), 7,02 (s, 1 H,  $\text{Im-H}$ ), 6,50 (s, 1 H,  $\text{NH}$ ), 4,15 (t,  $J = 6,7$  Hz, 2 H,  $\text{Im}_{(\text{N}1)}\text{-CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ ), 3,05 (m, 2 H,  $\text{Im}_{(\text{N}1)}\text{-CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{-N}$ ), 2,78 (s, 6 H,  $\text{N}(\text{CH}_3)_2$ ), 2,06 (m, 2 H,  $\text{Im}_{(\text{N}1)}\text{-CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{-N}$ ).

**EI-MS**  $m/z$  81 (39), 96 (78), 125 (100), 233 (4)  $[\text{MH}]^+$ .

### 5.1.4 Synthese der Imidazolylalkancarbonsäuren

#### 3-Imidazol-1-yl-propansäureethylester (**65**)

4,8 g NaH (114 mmol, 60 % in Öl) werden in 80 ml *N,N*-Dimethylformamid suspendiert und langsam mit 6,5 g Imidazol (95,2 mmol), gelöst in 40 ml *N,N*-Dimethylformamid, versetzt. Es wird 1 Stunde bei 50 °C erhitzt. Dann werden 14,6 ml 3-Brompropansäureethylester (20,7 g, 114 mmol), gelöst in 25 ml *N,N*-Dimethylformamid, zugegeben und es wird 3 Stunden bei 60 °C erhitzt. Nach Abkühlung wird die Hälfte des Lösungsmittels im Vakuum entfernt. Der Rückstand wird in 200 ml  $\text{NaHCO}_3$ -Lösung gegossen und mit Dichlormethan ( $4 \times 80$  ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet. Nach Filtration wird das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Nach Chromatographie mit dem Laufmittel  $\text{EtOAc}/\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$  (6:12:1) wird **65** als gelbliches Öl erhalten (10,2 g, 63,4 %).

$\text{C}_8\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_2$  ( $M = 168,20$  g/mol).

**$^1\text{H-NMR}$**  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,46 (s, 1 H,  $\text{Im}_{(\text{C}2)}\text{-H}$ ), 6,90 (s, 1 H,  $\text{Im-H}$ ), 6,84 (s, 1 H,  $\text{Im-H}$ ), 4,08 (t,  $J = 6,5$  Hz, 2 H,  $\text{Im}_{(\text{N}1)}\text{-CH}_2\text{CH}_2$ ), 4,00 (q,  $J = 7,1$  Hz, 2 H,  $\text{CO}_2\text{CH}_2$ ), 2,65 (t,  $J = 6,5$  Hz, 2 H,  $\text{Im}_{(\text{N}1)}\text{-CH}_2\text{CH}_2\text{CO}$ ), 1,10 (t,  $J = 7,1$  Hz, 3 H,  $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ).

**EI-MS**  $m/z$  81 (94), 95 (92), 96 (49), 122 (35), 123 (28), 168 (100)  $[\text{M}]^{+}$ , 169 (18)  $[\text{MH}]^+$ .

#### 4-Imidazol-1-yl-butansäureethylester (**66**)

Die Darstellung von **66** erfolgt entsprechend der Synthese von **65** unter Verwendung von 6,5 g Imidazol (95,2 mmol) und 16,5 ml 4-Brombutansäureethylester (22,3 g, 114 mmol). **66** wird als gelbliches Öl erhalten (10,0 g, 57,7 %).

$\text{C}_9\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_2$  ( $M = 182,22$  g/mol).

**<sup>1</sup>H-NMR** (CDCl<sub>3</sub>) δ 7,55 (s, 1 H, Im<sub>(C2)</sub>-H), 7,00 (s, 1 H, Im-H), 6,88 (s, 1 H, Im-H), 4,05 (q,  $J = 7,1$  Hz, 2 H, CO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 3,98 (t,  $J = 7,0$  Hz, 2 H, Im<sub>(N1)</sub>-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 2,23 (t,  $J = 7,0$  Hz, 2 H, Im<sub>(N1)</sub>-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CO), 2,03 (m, 2 H, Im<sub>(N1)</sub>-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CO), 1,18 (t,  $J = 7,1$  Hz, 3 H, CO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>).

**EI-MS**  $m/z$  81 (34), 82 (54), 95 (100), 109 (26), 110 (21), 137 (59), 182 (36) [M]<sup>+</sup>.

### 3-Imidazol-1-yl-propansäure Hydrochlorid (67)

9,6 g **65** (56,8 mmol) werden in 80 ml Ethanol gelöst. Nach Zugabe von 14,4 g KOH (256 mmol), gelöst in 40 ml Wasser, wird die Reaktionsmischung 4 Stunden unter Rückfluss erhitzt. Nach Abkühlung wird die Lösung mit konzentrierter Salzsäure auf pH 4 bis 5 eingestellt. Das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt und der Rückstand wird zweimal mit Methanol versetzt und wieder eingeeengt. Der jetzt feste Rückstand wird dreimal für 1 Stunde in Methanol zum Sieden erhitzt und jeweils heiß filtriert. Die vereinigten Methanolphasen werden im Vakuum eingeeengt. **67** wird als weißer Feststoff erhalten (8,78 g, 87,5 %).

C<sub>6</sub>H<sub>8</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (M = 140,14 g/mol), C<sub>6</sub>H<sub>9</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (M = 176,60 g/mol),

Schmelzpunkt: 114,4 – 116,7 °C.

**<sup>1</sup>H-NMR** (DMSO) δ 10,92 (s, 1 H, COOH), 8,17 (s, 1 H, Im<sub>(C2)</sub>-H), 7,39 (s, 1 H, Im-H), 7,15 (s, 1 H, Im-H), 4,25 (t,  $J = 6,8$  Hz, 2 H, Im<sub>(N1)</sub>-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 2,81 (t,  $J = 6,8$  Hz, Im<sub>(N1)</sub>-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CO).

**ES-MS** (H<sub>2</sub>O/MeOH + NH<sub>4</sub>OAc),  $m/z$  141 [MH]<sup>+</sup>, 281 [2M+H]<sup>+</sup>.

### 4-Imidazol-1-yl-butansäure Hydrochlorid (68)

Die Darstellung von **68** erfolgt entsprechend der Synthese von **67** unter Verwendung von 9,5 g **66** (52,1 mol) und 13,2 g KOH (234 mmol). **68** wird als weißer Feststoff erhalten (8,9 g, 89,1 %).

C<sub>7</sub>H<sub>10</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (M = 154,17 g/mol), C<sub>7</sub>H<sub>11</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (M = 190,63 g/mol),

Schmelzpunkt: 134,4 – 136,2 °C.

**<sup>1</sup>H-NMR** (DMSO) δ 10,65 (s, 1 H, COOH), 7,78 (s, 1 H, Im<sub>(C2)</sub>-H), 7,24 (s, 1 H, Im-H), 6,98 (s, 1 H, Im-H), 4,00 (t,  $J = 7,0$  Hz, 2 H, Im<sub>(N1)</sub>-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 2,18 (t,  $J = 7,4$  Hz, Im<sub>(N1)</sub>-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CO), 1,94 (m, 2 H, Im<sub>(N1)</sub>-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CO).

**ES-MS** (H<sub>2</sub>O/MeOH + NH<sub>4</sub>OAc),  $m/z$  155 [MH]<sup>+</sup>, 309 [2M+H]<sup>+</sup>.

### 5.1.5 Synthese der Histaprodifen-Derivate durch reduktive Aminierung

#### Allgemeine Vorschrift für die reduktive Aminierung (Methode A und B). Darstellung der Verbindungen 72 bis 102:

0,5 mmol des Amins werden in 10 ml trockenem Methanol unter N<sub>2</sub>-Atmosphäre bei Raumtemperatur gelöst. Eine Lösung aus 0,5 mmol des Aldehyds, gelöst in 5 ml trockenem Methanol (Chloroform für die Aldehyde 106 – 109), wird zur Reaktionsmischung zugegeben. Es wird für 3 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Nach Zugabe von 2,5 mmol NaBH<sub>4</sub> wird die Reaktionsmischung 1 Stunde bei Raumtemperatur gerührt. Durch Zugabe von 10 ml Wasser wird die Reaktion gestoppt und der Methanol wird im Vakuum entfernt. Der Rückstand wird mit 20 ml 2 M Natronlauge alkalisiert und mit Dichlormethan (4 × 20 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit Wasser (50 ml) und gesättigter NaCl-Lösung (50 ml) gewaschen und über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet. Nach Filtration wird das Lösungsmittel im Vakuum entfernt.

#### Entfernung der jeweiligen Schutzgruppe:

##### Entfernung der Tritylgruppe:

Der Rückstand wird in 12,5 ml Tetrahydrofuran, 1,5 ml Wasser und 1,5 ml konzentrierter Salzsäure gelöst. Die Lösung wird 3 Stunden unter Rückfluss erhitzt. Nach Zugabe von 12,5 ml Wasser wird der ausgefallene Triphenylmethanol durch Filtration entfernt. Das Filtrat wird mit 20 ml 2 M Natronlauge (pH = 14) alkalisiert und mit Dichlormethan (3 × 20 ml) extrahiert.

##### Entfernung der *N,N*-Dimethylsulfamoylgruppe:

Der Rückstand wird in 2,5 ml Methanol, 5 ml Wasser und 2,5 ml konzentrierter Salzsäure gelöst. Die Reaktionsmischung wird 2 Stunden unter Rückfluss erhitzt. Nach Kühlung wird die Lösung mit 20 ml 2 M Natronlauge (pH = 14) alkalisiert und mit Dichlormethan (3 × 20 ml) extrahiert.

Die vereinigten organischen Phasen aus der Tritylgruppen- bzw. *N,N*-Dimethylsulfamoylgruppen-Entschützung werden über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet. Nach Filtration wird das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der Rückstand wird in sehr wenig Ethanol gelöst und die Produkte werden als Oxalatsalze gefällt. Nach Umkristallisation aus Methanol/Wasser werden die Produkte 72 bis 102 als weiße Feststoffe erhalten.

**[2-[2-(3,3-Diphenylpropyl)-1H-imidazol-4-yl]ethyl][2-(1H-imidazol-1-yl)ethyl]amin als Oxalat (72)**

$C_{25}H_{29}N_5$  (M = 399,54 g/mol),  $C_{25}H_{29}N_5 \cdot 3 H_2C_2O_4$  (M = 669,65 g/mol),

Ausbeute: 16,0 %, Schmelzpunkt: 185,8 – 186,3 °C.

$^1H$ -NMR (DMSO)  $\delta$  8,22 (s, 1 H, Im<sub>(C2)</sub>-H), 7,43 (s, 1 H, Im-H), 7,38 – 7,03 (m, 12 H, 10 Ph-H + 2 Im-H), 4,38 (m, 2 H, Im<sub>(N1)</sub>-CH<sub>2</sub>), 4,00 (t,  $J = 7,6$  Hz, 1 H, CH-CH<sub>2</sub>), 3,39 (m, 2 H, CH<sub>2</sub>), 3,17 (m, 2 H, CH<sub>2</sub>), 2,91 (m, 2 H, CH<sub>2</sub>), 2,72 (m, 2 H, Im<sub>(C2)</sub>-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH), 2,46 (m, 2 H, Im<sub>(C2)</sub>-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH).

ES-MS (H<sub>2</sub>O/CH<sub>3</sub>CN)  $m/z$  200,5 [MH<sub>2</sub>]<sup>2+</sup>, 221 [MH<sub>2</sub>+CH<sub>3</sub>CN]<sup>2+</sup>, 400 [MH]<sup>+</sup>;

CHN ( $C_{25}H_{29}N_5 \cdot 3 H_2C_2O_4$ ) C, berechnet 55,60%, gefunden 55,89%; H, berechnet 5,27%, gefunden 5,53%; N, berechnet 10,46%, gefunden 10,48%.

IR 3421 br, 3030 br, 2952, 1641, 1449, 1403, 751, 720.

**[2-[2-(3,3-Diphenylpropyl)-1H-imidazol-4-yl]ethyl][3-(1H-imidazol-1-yl)propyl]amin als Oxalat (73)**

$C_{26}H_{31}N_5$  (M = 413,57 g/mol),  $C_{26}H_{31}N_5 \cdot 3 H_2C_2O_4 \cdot 0,5 H_2O$  (M = 692,68 g/mol),

Ausbeute: 16,0 %, Schmelzpunkt: 162,8 – 163,5 °C.

$^1H$ -NMR (DMSO)  $\delta$  8,01 (s, 1 H, Im<sub>(C2)</sub>-H), 7,41 – 7,10 (m, 13 H, 10 Ph-H + 3 Im-H), 4,12 (m, 2 H, Im<sub>(N1)</sub>-CH<sub>2</sub>), 3,99 (t,  $J = 7,6$  Hz, 1 H, CH-CH<sub>2</sub>), 3,17 (m, 2 H, CH<sub>2</sub>), 2,87 (m, 2 H, CH<sub>2</sub>), 2,66 (m, 2 H, CH<sub>2</sub>), 2,49 (m, 2 H, Im<sub>(C2)</sub>-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH), 2,07 (m, 2 H, Im<sub>(C2)</sub>-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH), 1,23 (m, 2 H, Im<sub>(N1)</sub>-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-N).

ES-MS (H<sub>2</sub>O/CH<sub>3</sub>CN)  $m/z$  228 [MH<sub>2</sub>+CH<sub>3</sub>CN]<sup>2+</sup>, 414 [MH]<sup>+</sup>, 828 [2M+H]<sup>+</sup>.

CHN ( $C_{26}H_{31}N_5 \cdot 3 H_2C_2O_4 \cdot 0,5 H_2O$ ) C, berechnet 55,49%, gefunden 55,32%; H, berechnet 5,53%, gefunden 5,36%; N, berechnet 10,11%, gefunden 10,37%.

IR 3438 br, 3030 br, 2930, 1640, 1402, 720.

**[2-[2-(3,3-Diphenylpropyl)-1H-imidazol-4-yl]ethyl][4-(1H-imidazol-1-yl)butyl]amin als Oxalat (74)**

$C_{27}H_{33}N_5$  (M = 427,60 g/mol),  $C_{27}H_{33}N_5 \cdot 2,5 H_2C_2O_4$  (M = 661,69 g/mol),

Ausbeute: 13,3 %, Schmelzpunkt: 174,0 – 174,6 °C.

$^1H$ -NMR (DMSO)  $\delta$  8,04 (s, 1 H, Im<sub>(C2)</sub>-H), 7,39 – 7,06 (m, 13 H, 10 Ph-H + 3 Im-H), 4,05 (m, 2 H, Im<sub>(N1)</sub>-CH<sub>2</sub>), 4,00 (t,  $J = 7,6$  Hz, 1 H, CH-CH<sub>2</sub>), 3,15 – 2,43 (m, 10 H, 5 CH<sub>2</sub>), 1,75 (m, 2 H, Im<sub>(N1)</sub>-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 1,48 (m, 2 H, Im<sub>(N1)</sub>-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>).

**ES-MS** (H<sub>2</sub>O/CH<sub>3</sub>CN)  $m/z$  214,5 [MH<sub>2</sub>]<sup>2+</sup>, 235 [MH<sub>2</sub>+CH<sub>3</sub>CN]<sup>2+</sup>, 428 [MH]<sup>+</sup>.

**CHN** (C<sub>27</sub>H<sub>33</sub>N<sub>5</sub> · 2,5 H<sub>2</sub>C<sub>2</sub>O<sub>4</sub>) C, berechnet 58,09%, gefunden 57,98%; H, berechnet 5,94%, gefunden 6,32%; N, berechnet 10,60%, gefunden 11,00%.

**IR** 3428 br, 3030 br, 2942, 1637, 1403, 757, 720.

**[2-[2-(3,3-Diphenylpropyl)-1H-imidazol-4-yl]ethyl][5-(1H-imidazol-1-yl)pentyl]amin als Oxalat (75)**

C<sub>28</sub>H<sub>35</sub>N<sub>5</sub> (M = 441,62 g/mol), C<sub>28</sub>H<sub>35</sub>N<sub>5</sub> · 2,5 H<sub>2</sub>C<sub>2</sub>O<sub>4</sub> · 1,5 H<sub>2</sub>O (M = 693,74 g/mol),

Ausbeute: 20,1 %, Schmelzpunkt: 122,4 – 123,2 °C.

**<sup>1</sup>H-NMR** (DMSO) δ 7,97 (s, 1 H, Im<sub>(C2)</sub>-H), 7,40 – 7,11 (m, 13 H, 10 Ph-H + 3 Im-H), 4,05 (m, 2 H, Im<sub>(N1)</sub>-CH<sub>2</sub>), 4,02 (t,  $J = 7,1$  Hz, 1 H, CH-CH<sub>2</sub>), 3,17 – 2,43 (m, 10 H, 5 CH<sub>2</sub>), 1,74 (m, 2 H, Im<sub>(N1)</sub>-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 1,55 (m, 2 H, Im<sub>(N1)</sub>-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 1,24 (m, 2 H, Im<sub>(N1)</sub>-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>).

**ES-MS** (H<sub>2</sub>O/CH<sub>3</sub>CN)  $m/z$  221,5 [MH<sub>2</sub>]<sup>2+</sup>, 242 [MH<sub>2</sub>+CH<sub>3</sub>CN]<sup>2+</sup>, 442 [MH]<sup>+</sup>.

**CHN** (C<sub>28</sub>H<sub>35</sub>N<sub>5</sub> · 2,5 H<sub>2</sub>C<sub>2</sub>O<sub>4</sub> · 1,5 H<sub>2</sub>O), C, berechnet 57,13%, gefunden 56,75%; H, berechnet 6,25%, gefunden 6,43%; N, berechnet 10,07%, gefunden 9,68%.

**IR** 3407 br, 3030 br, 2950, 1638, 1403, 761, 720.

**[2-[2-(3,3-Diphenylpropyl)-1H-imidazol-4-yl]ethyl][2-(2-methyl-1H-imidazol-1-yl)ethyl]amin als Oxalat (76)**

C<sub>26</sub>H<sub>31</sub>N<sub>5</sub> (M = 413,57 g/mol), C<sub>26</sub>H<sub>31</sub>N<sub>5</sub> · 3 H<sub>2</sub>C<sub>2</sub>O<sub>4</sub> · 0,5 H<sub>2</sub>O (M = 662,68 g/mol),

Ausbeute: 18,7 %, Schmelzpunkt: 172,7 – 172,8 °C.

**<sup>1</sup>H-NMR** (DMSO) δ 7,47 – 7,12 (m, 13 H, 10 Ph-H + 3 Im-H), 4,31 (m, 2 H, Im<sub>(N1)</sub>-CH<sub>2</sub>), 3,99 (t,  $J = 7,7$  Hz, 1 H, CH-CH<sub>2</sub>), 3,30 (m, 2 H, CH<sub>2</sub>), 3,13 (m, 2 H, CH<sub>2</sub>), 2,86 (m, 2 H, CH<sub>2</sub>), 2,69 (m, 2 H, Im<sub>(C2)</sub>-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH), 2,49 (m, 5 H, Im<sub>(C2)</sub>-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH + CH<sub>3</sub>).

**ES-MS** (H<sub>2</sub>O/CH<sub>3</sub>CN)  $m/z$  207,5 [MH<sub>2</sub>]<sup>2+</sup>, 228 [MH<sub>2</sub>+CH<sub>3</sub>CN]<sup>2+</sup>, 414 [MH]<sup>+</sup>.

**CHN** (C<sub>26</sub>H<sub>21</sub>N<sub>5</sub> · 3 H<sub>2</sub>C<sub>2</sub>O<sub>4</sub> · 0,5 H<sub>2</sub>O) C, berechnet 55,49%, gefunden 55,34%; H, berechnet 5,53%, gefunden 5,59%; N, berechnet 10,11%, gefunden 9,91%.

**IR** 3409 br, 3030 br, 2930, 1652, 1402, 723.

**[2-[2-(3,3-Diphenylpropyl)-1H-imidazol-4-yl]ethyl][3-(2-methyl-1H-imidazol-1-yl)propyl]amin als Oxalat (77)**

$C_{27}H_{33}N_5$  (M = 427,60 g/mol),  $C_{27}H_{33}N_5 \cdot 3 H_2C_2O_4 \cdot 0,25 H_2O$  (M = 702,21 g/mol),

Ausbeute: 17,6 %, Schmelzpunkt: 162,3 – 163,6 °C.

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO)  $\delta$  7,47 (s, 1 H, Im-H), 7,33 – 7,07 (m, 12 H, 10 Ph-H + 2 Im-H), 4,11 (m, 2 H, Im<sub>(N1)</sub>-CH<sub>2</sub>), 3,99 (t, *J* = 7,8 Hz, 1 H, CH-CH<sub>2</sub>), 3,17 (m, 2 H, CH<sub>2</sub>), 2,92 (m, 4 H, 2 CH<sub>2</sub>), 2,67 (m, 4 H, 2 CH<sub>2</sub>), 2,44 (s, 3 H, CH<sub>3</sub>), 2,07 (m, 2 H, Im<sub>(N1)</sub>-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>).

ES-MS (H<sub>2</sub>O/CH<sub>3</sub>CN) *m/z* 214,5 [MH<sub>2</sub>]<sup>2+</sup>, 235 [MH<sub>2</sub>+CH<sub>3</sub>CN]<sup>2+</sup>, 428 [MH]<sup>+</sup>.

CHN ( $C_{27}H_{33}N_5 \cdot 3 H_2C_2O_4 \cdot 0,25 H_2O$ ) C, berechnet 56,45%, gefunden 56,27%; H, berechnet 5,67%, gefunden 5,62%; N, berechnet 9,97%, gefunden 9,88%.

IR 3410 br, 3030 br, 2953, 1649, 1402, 723.

**[2-[2-(3,3-Diphenylpropyl)-1H-imidazol-4-yl]ethyl][4-(2-methyl-1H-imidazol-1-yl)butyl]amin als Oxalat (78)**

$C_{28}H_{35}N_5$  (M = 441,62 g/mol),  $C_{28}H_{35}N_5 \cdot 3,5 H_2C_2O_4 \cdot 1,5 H_2O$  (M = 783,77 g/mol),

Ausbeute: 17,6 %, Schmelzpunkt: 159,2 – 159,8 °C.

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO)  $\delta$  7,56 – 7,15 (m, 13 H, 10 Ph-H + 3 Im-H), 4,05 (m, 2 H, Im<sub>(N1)</sub>-CH<sub>2</sub>), 3,99 (t, *J* = 7,3 Hz, 1 H, CH-CH<sub>2</sub>), 3,16 (m, 2 H, CH<sub>2</sub>), 2,97 – 2,89 (m, 4 H, 2 CH<sub>2</sub>), 2,69 (m, 2 H, Im<sub>(C2)</sub>-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH), 2,56 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 2,49 (m, 2 H, Im<sub>(C2)</sub>-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH), 1,79 (m, 2 H, Im<sub>(N1)</sub>-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 1,59 (m, 2 H, Im<sub>(N1)</sub>-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>).

ES-MS (H<sub>2</sub>O/CH<sub>3</sub>CN) *m/z* 221,5 [MH<sub>2</sub>]<sup>2+</sup>, 242 [MH<sub>2</sub>+CH<sub>3</sub>CN]<sup>2+</sup>, 442 [MH]<sup>+</sup>;

CHN ( $C_{28}H_{35}N_5 \cdot 3,5 H_2C_2O_4 \cdot 1,5 H_2O$ ) C, berechnet 53,64%, gefunden 53,41%; H, berechnet 5,79%, gefunden 5,57%; N, berechnet 8,94%, gefunden 8,70%.

IR 3413 br, 3030, 2932, 1651, 1402, 1111, 754, 723.

**[2-[2-(3,3-Diphenylpropyl)-1H-imidazol-4-yl]ethyl][5-(2-methyl-1H-imidazol-1-yl)pentyl]amin als Oxalat (79)**

$C_{29}H_{37}N_5$  (M = 455,65 g/mol),  $C_{29}H_{37}N_5 \cdot 3 H_2C_2O_4 \cdot 1 H_2O$  (M = 743,77 g/mol),

Ausbeute: 22,4 %, Schmelzpunkt: 161,3 – 162,7 °C.

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO)  $\delta$  7,40 – 7,09 (m, 13 H, 10 Ph-H + 3 Im-H), 3,97 (m, 3 H, Im<sub>(N1)</sub>-CH<sub>2</sub> + CH-CH<sub>2</sub>), 3,13 – 2,54 (m, 10 H, 5 CH<sub>2</sub>), 2,45 (s, 3 H, CH<sub>3</sub>), 1,71 (m, 2 H, Im<sub>(N1)</sub>-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 1,56 (m, 2 H, Im<sub>(N1)</sub>-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 1,28 (m, 2 H, Im<sub>(N1)</sub>-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>).

**ES-MS** (H<sub>2</sub>O/CH<sub>3</sub>CN) *m/z* 228,5 [MH<sub>2</sub>]<sup>2+</sup>, 249 [MH<sub>2</sub>+CH<sub>3</sub>CN]<sup>2+</sup>, 456 [MH]<sup>+</sup>;

**CHN** (C<sub>29</sub>H<sub>37</sub>N<sub>5</sub> · 3 H<sub>2</sub>C<sub>2</sub>O<sub>4</sub> · 1 H<sub>2</sub>O), C, berechnet 56,52%, gefunden 56,24%; H, berechnet 6,10%, gefunden 6,00%; N, berechnet 9,42%, gefunden 9,44%.

**IR** 3410 br, 2930, 1622, 1401, 723.

**[2-[2-(3,3-Diphenylpropyl)-1*H*-imidazol-4-yl]ethyl][(1*H*-imidazol-2-yl)methyl]amin als Oxalat (80)**

C<sub>24</sub>H<sub>27</sub>N<sub>5</sub> (M = 385,51 g/mol), C<sub>24</sub>H<sub>27</sub>N<sub>5</sub> · 3 H<sub>2</sub>C<sub>2</sub>O<sub>4</sub> · 0,5 H<sub>2</sub>O (M = 664,63 g/mol),

Ausbeute: 27,6 %, Schmelzpunkt: 196,4 – 196,6 °C.

**<sup>1</sup>H-NMR** (DMSO) δ 7,33 – 7,16 (m, 13 H, 10 Ph-H + 3 Im-H), 4,21 (s, 2 H, Im<sub>(C2)</sub>-CH<sub>2</sub>-N), 4,00 (t, *J* = 7,7 Hz, 1 H, CH-CH<sub>2</sub>), 3,16 (m, 2 H, CH<sub>2</sub>), 2,91 (m, 2 H, CH<sub>2</sub>), 2,73 (m, 2 H, Im<sub>(C2)</sub>-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH), 2,47 (m, 2 H, Im<sub>(C2)</sub>-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH);

**ES-MS** (H<sub>2</sub>O/CH<sub>3</sub>CN) *m/z* 214 [MH<sub>2</sub>+CH<sub>3</sub>CN]<sup>2+</sup>, 386 [MH]<sup>+</sup>, 772 [2M+H]<sup>+</sup>.

**CHN** (C<sub>24</sub>H<sub>27</sub>N<sub>5</sub> · 3 H<sub>2</sub>C<sub>2</sub>O<sub>4</sub> · 0,5 H<sub>2</sub>O) C, berechnet 54,21%, gefunden 54,44%; H, berechnet 5,17%, gefunden 5,22%; N, berechnet 10,54%, gefunden 10,56%.

**IR** 3480 br, 3027, 2930, 1621, 749, 708.

**[2-[2-(3,3-Diphenylpropyl)-1*H*-imidazol-4-yl]ethyl][2-(1*H*-imidazol-2-yl)ethyl]amin als Oxalat (81)**

C<sub>25</sub>H<sub>29</sub>N<sub>5</sub> (M = 397,53 g/mol), C<sub>25</sub>H<sub>29</sub>N<sub>5</sub> · 3 H<sub>2</sub>C<sub>2</sub>O<sub>4</sub> · 0,5 H<sub>2</sub>O (M = 678,66 g/mol),

Ausbeute: 7,6 %, Schmelzpunkt: 200,4 – 200,5 °C.

**<sup>1</sup>H-NMR** (DMSO) δ 7,45 – 7,08 (m, 13 H, 10 Ph-H + 3 Im-H), 3,99 (t, *J* = 7,6 Hz, 1 H, CH-CH<sub>2</sub>), 3,34 (m, 2 H, CH<sub>2</sub>), 3,22 (m, 2 H, CH<sub>2</sub>), 3,09 (m, 2 H, CH<sub>2</sub>), 2,91 (m, 2 H, CH<sub>2</sub>), 2,67 (m, 2 H, CH<sub>2</sub>), 2,49 (m, 2 H, Im<sub>(C2)</sub>-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH).

**ES-MS** (H<sub>2</sub>O/CH<sub>3</sub>CN) *m/z* 200 [MH<sub>2</sub>]<sup>2+</sup>, 221 [MH<sub>2</sub>+CH<sub>3</sub>CN]<sup>2+</sup>, 400 [MH]<sup>+</sup>, 800 [2M+H]<sup>+</sup>;

**CHN** (C<sub>25</sub>H<sub>29</sub>N<sub>5</sub> · 3 H<sub>2</sub>C<sub>2</sub>O<sub>4</sub> · 0,5 H<sub>2</sub>O) C, berechnet 54,85%, gefunden 54,47%; H, berechnet 5,37%, gefunden 5,76%; N, berechnet 10,32%, gefunden 10,61%.

**IR** 3448 br, 2959, 1624, 1454, 1403, 1119, 758, 721.

**[2-[2-(3,3-Diphenylpropyl)-1H-imidazol-4-yl]ethyl][3-(1H-imidazol-2-yl)propyl]amin als Oxalat (82)**

$C_{26}H_{31}N_5$  (M = 413,57 g/mol),  $C_{26}H_{31}N_5 \cdot 3 H_2C_2O_4 \cdot 1 H_2O$  (M = 701,69 g/mol),

Ausbeute: 4,8 %, Schmelzpunkt: 168,2 – 168,7 °C.

$^1H$ -NMR (DMSO)  $\delta$  7,55 – 7,12 (m, 13 H, 10 Ph-H + 3 Im-H), 3,99 (t,  $J$  = 7,0 Hz, 1 H, CH-CH<sub>2</sub>), 3,20 (m, 2 H, CH<sub>2</sub>), 3,01 – 2,91 (m, 6 H, 3 CH<sub>2</sub>), 2,66 (m, 2 H, Im<sub>(C2)</sub>-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH), 2,49 (m, 2 H, Im<sub>(C2)</sub>-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH), 2,02 (m, 2 H, Im<sub>(C2)</sub>-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-N).

ES-MS (H<sub>2</sub>O/CH<sub>3</sub>CN)  $m/z$  207,5 [MH<sub>2</sub>]<sup>2+</sup>, 228 [MH<sub>2</sub>+CH<sub>3</sub>CN]<sup>2+</sup>, 413 [MH]<sup>+</sup>.

CHN ( $C_{26}H_{31}N_5 \cdot 3 H_2C_2O_4 \cdot 1 H_2O$ ) C, berechnet 54,78%, gefunden 54,71%; H, berechnet 5,60%, gefunden 5,79%; N, berechnet 9,98%, gefunden 9,99%.

IR 3416 br, 3030, 2949, 1620, 1457, 1404, 769, 721.

**[2-[2-(3,3-Diphenylpropyl)-1H-imidazol-4-yl]ethyl][4-(1H-imidazol-2-yl)butyl]amin als Oxalat (83)**

$C_{27}H_{33}N_5$  (M = 427,60 g/mol),  $C_{27}H_{33}N_5 \cdot 2,5 H_2C_2O_4$  (M = 652,68 g/mol),

Ausbeute: 14,6 %, Schmelzpunkt: 132,8 – 133,9 °C.

$^1H$ -NMR (DMSO)  $\delta$  7,31 – 7,03 (m, 13 H, 10 Ph-H + 3 Im-H), 3,99 (t,  $J$  = 7,4 Hz, 1 H, CH-CH<sub>2</sub>), 3,17 (m, 2 H, CH<sub>2</sub>), 3,12 – 2,87 (m, 6 H, 3 CH<sub>2</sub>), 2,72 (m, 2 H, Im<sub>(C2)</sub>-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH), 2,43 (m, 2 H, Im<sub>(C2)</sub>-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH), 1,74 (m, 2 H, Im<sub>(C2)</sub>-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 1,61 (m, 2 H, Im<sub>(C2)</sub>-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>).

ES-MS (H<sub>2</sub>O/CH<sub>3</sub>CN)  $m/z$  214,5 [MH<sub>2</sub>]<sup>2+</sup>, 235 [MH<sub>2</sub>+CH<sub>3</sub>CN]<sup>2+</sup>, 428 [MH]<sup>+</sup>,

CHN ( $C_{27}H_{33}N_5 \cdot 2,5 H_2C_2O_4$ ) C, berechnet 58,89%, gefunden 58,83%; H, berechnet 5,87%, gefunden 6,10%; N, berechnet 10,73%, gefunden 10,37%.

IR 3457 br, 2925, 1652, 1405, 721.

**[2-[2-(3,3-Diphenylpropyl)-1H-imidazol-4-yl]ethyl][(4-methyl-1H-imidazol-2-yl)methyl]amin als Oxalat (84)**

$C_{25}H_{29}N_5$  (M = 399,54 g/mol),  $C_{25}H_{29}N_5 \cdot 3 H_2C_2O_4$  (M = 669,65 g/mol),

Ausbeute: 25,3 %, Schmelzpunkt: 197,8 – 198,1 °C,

$^1H$ -NMR (DMSO)  $\delta$  7,33 – 7,15 (m, 11 H, 10 Ph-H + 1 Im-H), 6,95 (s, 1H, Im-H), 4,13 (s, 2 H, Im<sub>(C2)</sub>-CH<sub>2</sub>-N), 3,99 (t,  $J$  = 7,4 Hz, 1 H, CH-CH<sub>2</sub>), 3,08 (m, 2 H, CH<sub>2</sub>), 2,88 (m, 2 H, CH<sub>2</sub>), 2,75 (m, 2 H, Im<sub>(C2)</sub>-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH), 2,50 (m, 2 H, Im<sub>(C2)</sub>-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH), 2,17 (s, 3H, CH<sub>3</sub>).

ES-MS (H<sub>2</sub>O/CH<sub>3</sub>CN)  $m/z$  200,5 [MH<sub>2</sub>]<sup>2+</sup>, 221 [MH<sub>2</sub>+CH<sub>3</sub>CN]<sup>2+</sup>, 400 [MH]<sup>+</sup>;

**CHN** ( $C_{25}H_{29}N_5 \cdot 3 H_2C_2O_4$ ) C, berechnet 55,60%, gefunden 55,26%; H, berechnet 5,27%, gefunden 5,35%; N, berechnet 10,46%, gefunden 10,34%.

**IR** 3420 br, 3030, 2934, 1651, 1404, 753, 723.

**[2-[2-(3,3-Diphenylpropyl)-1H-imidazol-4-yl]ethyl][2-(4-methyl-1H-imidazol-2-yl)ethyl]amin als Oxalat (85)**

$C_{26}H_{31}N_5$  (M = 413,57 g/mol),  $C_{26}H_{31}N_5 \cdot 3 H_2C_2O_4 \cdot 0,5 H_2O$  (M = 692,68 g/mol),

Ausbeute: 16,1 %, Schmelzpunkt: 197,3 – 197,9 °C.

**$^1H$ -NMR** (DMSO)  $\delta$  7,33 – 6,94 (m, 12 H, 10 Ph-H + 2 Im-H), 3,99 (t,  $J = 7,4$  Hz, 1 H, CH-CH<sub>2</sub>), 3,21 – 3,06 (m, 4 H, 2 CH<sub>2</sub>), 2,91 – 2,83 (m, 4 H, 2 CH<sub>2</sub>), 2,68 (m, 2 H, Im<sub>(C2)</sub>-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH), 2,49 (m, 2 H, Im<sub>(C2)</sub>-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH), 2,15 (s, 3 H, CH<sub>3</sub>).

**ES-MS** ( $H_2O/CH_3CN$ )  $m/z$  207,5 [MH<sub>2</sub>]<sup>2+</sup>, 228 [MH<sub>2</sub>+CH<sub>3</sub>CN]<sup>2+</sup>, 414 [MH]<sup>+</sup>;

**CHN** ( $C_{26}H_{31}N_5 \cdot 3 H_2C_2O_4 \cdot 0,5 H_2O$ ) C, berechnet 55,49%, gefunden 55,22%; H, berechnet 5,53%, gefunden 5,55%; N, berechnet 10,11%, gefunden 10,10%.

**IR** 3428 br, 3030 br, 2938, 1650, 1403, 752, 723.

**[2-[2-(3,3-Diphenylpropyl)-1H-imidazol-4-yl]ethyl][2-(4,5-dimethyl-1H-imidazol-2-yl)ethyl]amin als Oxalat (86)**

$C_{27}H_{33}N_5$  (M = 427,60 g/mol),  $C_{27}H_{33}N_5 \cdot 3 H_2C_2O_4 \cdot 0,5 H_2O$  (M = 706,71 g/mol),

Ausbeute: 19,1 %, Schmelzpunkt: 199,6 – 199,7 °C.

**$^1H$ -NMR** (DMSO)  $\delta$  7,33 – 7,15 (m, 11 H, 10 Ph-H + 1 Im-H), 3,99 (t,  $J = 7,0$  Hz, 1 H, CH-CH<sub>2</sub>), 3,34 – 3,16 (m, 6 H, 3 CH<sub>2</sub>), 2,92 (m, 2 H, CH<sub>2</sub>), 2,70 (m, 2 H, Im<sub>(C2)</sub>-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH), 2,49 (m, 2 H, Im<sub>(C2)</sub>-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH), 2,12 (s, 6 H, 2 CH<sub>3</sub>).

**ES-MS** ( $H_2O/CH_3CN$ )  $m/z$  214,5 [MH<sub>2</sub>]<sup>2+</sup>, 235 [MH<sub>2</sub>+CH<sub>3</sub>CN]<sup>2+</sup>, 428 [MH]<sup>+</sup>;

**CHN** ( $C_{27}H_{33}N_5 \cdot 3 H_2C_2O_4 \cdot 0,5 H_2O$ ) C, berechnet 56,09%, gefunden 55,93%; H, berechnet 5,71%, gefunden 5,76%; N, berechnet 9,91%, gefunden 9,95%.

**IR** 3403 br, 3030 br, 2952, 1640, 1404, 723.

**[2-[2-(3,3-Diphenylpropyl)-1H-imidazol-4-yl]ethyl][3-(4,5-dimethyl-1H-imidazol-2-yl)propyl]amin als Oxalat (87)**

$C_{28}H_{35}N_5$  (M = 441,62 g/mol),  $C_{28}H_{35}N_5 \cdot 3 H_2C_2O_4 \cdot 0,5 H_2O$  (M = 720,74 g/mol),

Ausbeute 23,6 %; Schmelzpunkt 189,8 – 189,9 °C;

$^1H$ -NMR (DMSO)  $\delta$  7,33 – 7,11 (m, 11 H, 10 Ph-H + 1 Im-H), 3,99 (t,  $J = 7,0$  Hz, 1 H, CH-CH<sub>2</sub>), 3,31 (m, 2 H, CH<sub>2</sub>), 3,18 – 2,93 (m, 6 H, 3 CH<sub>2</sub>), 2,71 (m, 2 H, Im<sub>(C2)</sub>-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH), 2,49 (m, 2 H, Im<sub>(C2)</sub>-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH), 2,15 (s, 6 H, 2 CH<sub>3</sub>), 2,12 (m, 2 H, Im<sub>(C2)</sub>-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>).

ES-MS (H<sub>2</sub>O/CH<sub>3</sub>CN)  $m/z$  221,5 [MH<sub>2</sub>]<sup>2+</sup>, 442 [MH]<sup>+</sup>.

CHN ( $C_{28}H_{35}N_5 \cdot 3 H_2C_2O_4 \cdot 0,5 H_2O$ ) C, berechnet 56,66%, gefunden 56,70%; H, berechnet 5,87%, gefunden 5,75%; N, berechnet 9,72%, gefunden 9,79%.

IR 3402 br, 3030 br, 2931, 1650, 1560, 1403, 754, 722.

**[2-[2-(3,3-Diphenylpropyl)-1H-imidazol-4-yl]ethyl][3-(1-methylimidazol-2-yl)propyl]amin als Oxalat (88)**

$C_{27}H_{33}N_5$  (M = 427,60 g/mol),  $C_{27}H_{33}N_5 \cdot 3 H_2C_2O_4 \cdot 1 H_2O$  (M = 715,72 g/mol),

Ausbeute: 19,7 %, Schmelzpunkt: 157,9 – 158,3 °C.

$^1H$ -NMR (DMSO)  $\delta$  7,35 – 7,16 (m, 13 H, 10 Ph-H + 3 Im-H), 3,99 (t,  $J = 7,4$  Hz, 1 H, CH-CH<sub>2</sub>), 3,66 (s, 3 H, CH<sub>3</sub>), 3,20 (m, 2 H, CH<sub>2</sub>), 3,02 – 2,93 (m, 6 H, 3 CH<sub>2</sub>), 2,70 (m, 2 H, Im<sub>(C2)</sub>-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH), 2,49 (m, 2 H, Im<sub>(C2)</sub>-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH), 2,00 (m, 2 H, Im<sub>(C2)</sub>-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>).

ES-MS (H<sub>2</sub>O/CH<sub>3</sub>CN)  $m/z$  214,5 [MH<sub>2</sub>]<sup>2+</sup>, 235 [MH<sub>2</sub>+CH<sub>3</sub>CN]<sup>2+</sup>, 428 [MH]<sup>+</sup>.

CHN ( $C_{27}H_{33}N_5 \cdot 3 H_2C_2O_4 \cdot 1 H_2O$ ) C, berechnet 55,38%, gefunden 55,19%; H, berechnet 5,77%, gefunden 5,60%; N, berechnet 9,78%, gefunden 9,75%.

IR 3414 br, 3030 br, 2943, 1638, 1404, 1104, 722.

**[2-[2-(3,3-Diphenylpropyl)-1H-imidazol-4-yl]ethyl][2-(4,5,6,7-tetrahydro-1H-benzimidazol-2-yl)ethyl]amin als Oxalat (89)**

$C_{29}H_{35}N_5$  (M = 453,63 g/mol),  $C_{29}H_{35}N_5 \cdot 3 H_2C_2O_4 \cdot 0,75 H_2O$  (M = 737,25 g/mol),

Ausbeute: 39,6 %, Schmelzpunkt: 210,2 – 210,3 °C.

$^1H$ -NMR (DMSO)  $\delta$  7,31 – 7,17 (m, 11 H, 10 Ph-H + 1 Im-H), 3,99 (t,  $J = 7,0$  Hz, 1 H, CH-CH<sub>2</sub>), 3,35 (m, 2 H, CH<sub>2</sub>), 3,20 (m, 4 H, 2 CH<sub>2</sub>), 2,93 (m, 2 H, CH<sub>2</sub>), 2,70 (m, 2 H, Im<sub>(C2)</sub>-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH), 2,50 (m, 6 H, 3 CH<sub>2</sub> + CH<sub>2</sub>), 1,73 (m, 4 H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>).

ES-MS (H<sub>2</sub>O/CH<sub>3</sub>CN)  $m/z$  227,5 [MH<sub>2</sub>]<sup>2+</sup>, 248 [MH<sub>2</sub>+CH<sub>3</sub>CN]<sup>2+</sup>, 454 [MH]<sup>+</sup>.

**CHN** ( $C_{29}H_{35}N_5 \cdot 3 H_2C_2O_4 \cdot 0,75 H_2O$ ) C, berechnet 57,02%, gefunden 56,76%; H, berechnet 5,81%, gefunden 5,59%; N, berechnet 9,50%, gefunden 9,40%.

**IR** 3400 br, 3030 br, 2944, 1647, 1406, 751, 721.

**[2-[2-(3,3-Diphenylpropyl)-1*H*-imidazol-4-yl]ethyl][2-(1-methylimidazol-4-yl)ethyl]amin als Oxalat (90)**

$C_{26}H_{31}N_5$  ( $M = 413,57$  g/mol),  $C_{26}H_{31}N_5 \cdot 3 H_2C_2O_4 \cdot 1 H_2O$  ( $M = 701,69$  g/mol),

Ausbeute: 16,4 %, Schmelzpunkt: 145,2 – 145,3 °C.

**$^1H$ -NMR** (DMSO)  $\delta$  7,87 (s, 1 H, Im<sub>(C2)</sub>-H), 7,33 – 7,09 (m, 12 H, 10 Ph-H + 2 Im-H), 4,00 (t,  $J = 7,7$  Hz, 1 H, CH-CH<sub>2</sub>), 3,64 (s, 3 H, CH<sub>3</sub>), 3,21 (m, 4 H, 2 CH<sub>2</sub>), 2,94 (m, 2 H, CH<sub>2</sub>), 2,86 (m, 2 H, CH<sub>2</sub>), 2,73 (m, 2 H, Im<sub>(C2)</sub>-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH), 2,49 (m, 2 H, Im<sub>(C2)</sub>-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH).

**ES-MS** ( $H_2O/CH_3CN/NH_4Ac$ )  $m/z$  207,5 [MH<sub>2</sub>]<sup>2+</sup>, 215,5 [M+2NH<sub>4</sub><sup>+</sup>]<sup>2+</sup>, 414 [MH]<sup>+</sup>, 430 [M+NH<sub>4</sub><sup>+</sup>]<sup>+</sup>.

**CHN** ( $C_{26}H_{31}N_5 \cdot 3 H_2C_2O_4 \cdot 1 H_2O$ ) C, berechnet 54,77%, gefunden 54,67%; H, berechnet 5,60%, gefunden 5,63%; N, berechnet 9,98%, gefunden 9,80%.

**IR** 3420 br, 2962, 1636, 1540, 1404, 1103, 761, 722.

**[2-[2-(3,3-Diphenylpropyl)-1*H*-imidazol-4-yl]ethyl][2-(2,5-dimethyl-1*H*-imidazol-4-yl)ethyl]amin als Oxalat (91)**

$C_{27}H_{33}N_5$  ( $M = 427,60$  g/mol),  $C_{27}H_{33}N_5 \cdot 3 H_2C_2O_4 \cdot 0,5 H_2O$  ( $M = 706,71$  g/mol),

Ausbeute: 26,8 %, Schmelzpunkt: 209,5 – 209,6 °C.

**$^1H$  NMR** (DMSO)  $\delta$  7,33 – 7,16 (m, 11 H, 10 Ph-H + 1 Im-H), 3,99 (t,  $J = 7,4$  Hz, 1 H, CH-CH<sub>2</sub>), 3,19 (m, 4 H, 2 CH<sub>2</sub>), 2,94 (m, 4 H, 2 CH<sub>2</sub>), 2,69 (m, 2 H, Im<sub>(C2)</sub>-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH), 2,49 (m, 2 H, Im<sub>(C2)</sub>-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH), 2,46 (s, 3 H, CH<sub>3</sub>), 2,15 (s, 3 H, CH<sub>3</sub>).

**ES-MS** ( $H_2O/CH_3CN$ )  $m/z$  214,5 [MH<sub>2</sub>]<sup>2+</sup>, 235 [MH<sub>2</sub>+CH<sub>3</sub>CN]<sup>2+</sup>, 428 [MH]<sup>+</sup>.

**CHN** ( $C_{27}H_{33}N_5 \cdot 3 H_2C_2O_4 \cdot 0,5 H_2O$ ) C, berechnet 56,09%, gefunden 56,06%; H, berechnet 5,71%, gefunden 5,43%; N, berechnet 9,91%, gefunden 9,87%.

**IR** 3390 br, 3030 br, 2917, 1638, 1404, 752, 723.

**[2-[2-(3,3-Diphenylpropyl)-1H-imidazol-4-yl]ethyl][2-(2-methyl-1H-imidazol-4-yl)ethyl]amin als Oxalat (92)**

$C_{26}H_{31}N_5$  (M = 413,57 g/mol),  $C_{26}H_{31}N_5 \cdot 3 H_2C_2O_4 \cdot 1 H_2O$  (M = 701,69 g/mol),

Ausbeute: 9,7 %, Schmelzpunkt: 157,2 – 157,3 °C.

$^1H$ -NMR (DMSO)  $\delta$  7,39 – 7,02 (m, 12 H, 10 Ph-H + 2 Im-H), 3,98 (t,  $J = 7,4$  Hz, 1 H, CH-CH<sub>2</sub>), 3,16 (m, 2 H, CH<sub>2</sub>), 2,84 – 2,67 (m, 8 H, 4 CH<sub>2</sub>), 2,49 (m, 2 H, Im<sub>(C2)</sub>-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH), 2,43 (s, 3 H, CH<sub>3</sub>).

ES-MS (H<sub>2</sub>O/CH<sub>3</sub>CN)  $m/z$  207 [MH<sub>2</sub>]<sup>2+</sup>, 228 [MH<sub>2</sub>+CH<sub>3</sub>CN]<sup>2+</sup>, 414 [MH]<sup>+</sup>.

CHN ( $C_{26}H_{31}N_5 \cdot 3 H_2C_2O_4 \cdot 1 H_2O$ ) C, berechnet 54,78%, gefunden 54,92%; H, berechnet 5,60%, gefunden 5,75%; N, berechnet 9,98%, gefunden 9,96%.

IR 3403 br, 2931, 1600, 1494, 1448, 1313, 751.

**[2-[2-(3,3-Diphenylpropyl)-1H-imidazol-4-yl]ethyl][2-(2-ethyl-1H-imidazol-4-yl)ethyl]amin als Oxalat (93)**

$C_{27}H_{33}N_5$  (M = 427,60 g/mol),  $C_{27}H_{33}N_5 \cdot 3 H_2C_2O_4$  (M = 697,70 g/mol),

Ausbeute: 10,8 %, Schmelzpunkt: 204,6 – 204,9 °C.

$^1H$ -NMR (DMSO)  $\delta$  7,33 – 7,06 (m, 12 H, 10 Ph-H + 2 Im-H), 3,99 (t,  $J = 7,4$  Hz, 1 H, CH-CH<sub>2</sub>), 3,20 (m, 4 H, 2 CH<sub>2</sub>), 2,89 (m, 4 H, 2 CH<sub>2</sub>), 2,72 (q,  $J = 7,4$  Hz, 2 H, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 2,63 (m, 2 H, Im<sub>(C2)</sub>-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH), 2,49 (m, 2 H, Im<sub>(C2)</sub>-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH), 1,21 (t,  $J = 7,4$  Hz, 3 H, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>).

ES-MS (H<sub>2</sub>O/CH<sub>3</sub>CN)  $m/z$  214,5 [MH<sub>2</sub>]<sup>2+</sup>, 235 [MH<sub>2</sub>+CH<sub>3</sub>CN]<sup>2+</sup>, 428 [MH]<sup>+</sup>.

CHN ( $C_{27}H_{33}N_5 \cdot 3 H_2C_2O_4$ ) C, berechnet 56,81%, gefunden 56,53%; H, berechnet 5,63%, gefunden 5,55%; N, berechnet 10,04%, gefunden 9,84%.

IR 3480 br, 2948, 1640, 1403, 723.

**[2-[2-(3,3-Diphenylpropyl)-1H-imidazol-4-yl]ethyl][2-(2-phenyl-1H-imidazol-4-yl)ethyl]amin als Oxalat (94)**

$C_{31}H_{33}N_5$  (M = 475,64 g/mol),  $C_{31}H_{33}N_5 \cdot 2 H_2C_2O_4 \cdot 2 H_2O$  (M = 691,74 g/mol),

Ausbeute: 18,1 %, Schmelzpunkt: 223,3 – 223,4 °C.

$^1H$ -NMR (DMSO)  $\delta$  7,90 – 7,09 (m, 17 H, 15 Ph-H + 2 Im-H), 3,97 (t,  $J = 7,6$  Hz, 1 H, CH-CH<sub>2</sub>), 3,26 (m, 4 H, 2 CH<sub>2</sub>), 2,92 (m, 4 H, 2 CH<sub>2</sub>), 2,64 (m, 2 H, Im<sub>(C2)</sub>-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH), 2,45 (m, 2 H, Im<sub>(C2)</sub>-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH);

ES-MS (H<sub>2</sub>O/MeOH)  $m/z$  240 [MH<sub>2</sub>]<sup>2+</sup>, 476 [MH]<sup>+</sup>.

**CHN** ( $C_{31}H_{33}N_5 \cdot 2 H_2C_2O_4 \cdot 2 H_2O$ ) C, berechnet 60,77%, gefunden 60,62%; H, berechnet 5,95%, gefunden 5,61%; N, berechnet 10,12%, gefunden 9,96%.

**IR** 3480 br, 3030, 2930, 1651, 764, 703.

**[2-[2-(3,3-Diphenylpropyl)-1H-imidazol-4-yl]ethyl][2-(2-thien-2-ylmethyl-1H-imidazol-4-yl)ethyl]amin als Oxalat (95)**

$C_{30}H_{33}N_5S$  (M = 495,70 g/mol),  $C_{30}H_{33}N_5S \cdot 3 H_2C_2O_4 \cdot 0,5 H_2O$  (M = 774,81 g/mol),

Ausbeute: 15,0 %, Schmelzpunkt: 193,7 – 193,8 °C.

**<sup>1</sup>H-NMR** (DMSO)  $\delta$  7,38 – 6,92 (m, 15 H, 10 Ph-H + 2 Im-H + 3 Thiophen-H), 4,28 (m, 2 H, Thiophen- $CH_2$ -Im), 3,99 (t,  $J = 7,0$  Hz, 1 H, CH- $CH_2$ ), 3,22 (m, 4 H, 2  $CH_2$ ), 2,90 (m, 4 H, 2  $CH_2$ ), 2,72 (m, 2 H, Im<sub>(C2)</sub>- $CH_2CH_2CH$ ), 2,49 (m, 2 H, Im<sub>(C2)</sub>- $CH_2CH_2CH$ ).

**ES-MS** ( $H_2O/CH_3CN$ )  $m/z$  248,5 [ $MH_2$ ]<sup>2+</sup>, 269 [ $MH_2+CH_3CN$ ]<sup>2+</sup>, 496 [ $MH$ ]<sup>+</sup>.

**CHN** ( $C_{30}H_{33}N_5S \cdot 3 H_2C_2O_4 \cdot 0,5 H_2O$ ) C, berechnet 55,81%, gefunden 55,90%; H, berechnet 5,20%, gefunden 5,27%; N, berechnet 9,04%, gefunden 9,19%.

**IR** 3415 br, 3030 br, 2933, 1651, 1406, 753, 721.

**[2-[2-(3,3-Diphenylpropyl)-1H-imidazol-4-yl]ethyl][2-(2-phenethyl-1H-imidazol-4-yl)ethyl]amin als Oxalat (96)**

$C_{33}H_{37}N_5$  (M = 503,69 g/mol),  $C_{33}H_{37}N_5 \cdot 3 H_2C_2O_4$  (M = 773,80 g/mol),

Ausbeute: 19,0 %, Schmelzpunkt: 183,9 – 184,5 °C.

**<sup>1</sup>H-NMR** (DMSO)  $\delta$  7,31 – 7,17 (m, 17 H, 15 Ph-H + 2 Im-H), 3,99 (t,  $J = 7,0$  Hz, 1 H, CH- $CH_2$ ), 3,39 – 2,94 (m, 12 H, 6  $CH_2$ ), 2,69 (m, 2 H, Im<sub>(C2)</sub>- $CH_2CH_2CH$ ), 2,49 (m, 2 H, Im<sub>(C2)</sub>- $CH_2CH_2CH$ ).

**ES-MS** ( $H_2O/CH_3CN$ )  $m/z$  252,5 [ $MH_2$ ]<sup>2+</sup>, 504 [ $MH$ ]<sup>+</sup>.

**CHN** ( $C_{33}H_{37}N_5 \cdot 3 H_2C_2O_4$ ) C, berechnet 60,54%, gefunden 60,24%; H, berechnet 5,60%, gefunden 5,92%; N, berechnet 9,05%, gefunden 9,23%.

**IR** 3480 br, 3030 br, 2930, 1610, 764, 702.

**[2-[2-(3,3-Diphenylpropyl)-1H-imidazol-4-yl]ethyl][(S)-2-(1H-imidazol-1-yl)propyl]-amin als Oxalat (97)**

$C_{26}H_{31}N_5$  (M = 413,57 g/mol),  $C_{26}H_{31}N_5 \cdot 3 H_2C_2O_4 \cdot 1 H_2O$  (M = 701,69 g/mol),

Ausbeute: 20,1 %, Schmelzpunkt: 174,9 – 175,4 °C.

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO)  $\delta$  8,35 (s, 1 H, Im<sub>(C2)</sub>-H), 7,56 (s, 1 H, Im-H), 7,33 – 7,13 (m, 12 H, 10 Ph-H + 2 Im-H), 4,78 (m, 1 H, Im<sub>(N1)</sub>-CH), 3,99 (t,  $J = 7,7$  Hz, 1 H, CH-CH<sub>2</sub>), 3,39 (m, 2 H, CH<sub>2</sub>), 3,11 (m, 2 H, CH<sub>2</sub>), 2,86 (m, 2 H, CH<sub>2</sub>), 2,75 (m, 2 H, Im<sub>(C2)</sub>-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH), 2,49 (m, 2 H, Im<sub>(C2)</sub>-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH), 1,46 (d,  $J = 6,3$  Hz, 3 H, CH<sub>3</sub>).

ES-MS (H<sub>2</sub>O/CH<sub>3</sub>CN)  $m/z$  207,5 [MH<sub>2</sub>]<sup>2+</sup>, 228 [MH<sub>2</sub>+CH<sub>3</sub>CN]<sup>2+</sup>, 414 [MH]<sup>+</sup>.

CHN ( $C_{26}H_{31}N_5 \cdot 3 H_2C_2O_4 \cdot 1 H_2O$ ) C, berechnet 54,78%, gefunden 55,03%; H, berechnet 5,60%, gefunden 5,41%; N, berechnet 9,98%, gefunden 10,30%.

IR 3402 br, 3030 br, 2964, 1636, 1403, 721.

**[2-[2-(3,3-Diphenylpropyl)-1H-imidazol-4-yl]ethyl][(R)-2-(1H-imidazol-1-yl)propyl]-amin als Oxalat (98)**

$C_{26}H_{31}N_5$  (M = 413,57 g/mol),  $C_{26}H_{31}N_5 \cdot 3 H_2C_2O_4 \cdot 0,5 H_2O$  (M = 692,68 g/mol),

Ausbeute: 20,5 %, Schmelzpunkt: 176,9 – 177,5 °C.

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO)  $\delta$  8,37 (s, 1 H, Im<sub>(C2)</sub>-H), 7,56 (s, 1H, Im-H), 7,33 – 7,13 (m, 12 H, 10 Ph-H + 2 Im-H), 4,77 (m, 1 H, Im<sub>(N1)</sub>-CH), 3,99 (t,  $J = 7,7$  Hz, 1 H, CH-CH<sub>2</sub>), 3,35 (m, 2 H, CH<sub>2</sub>), 3,07 (m, 2 H, CH<sub>2</sub>), 2,86 (m, 2 H, CH<sub>2</sub>), 2,72 (m, 2 H, Im<sub>(C2)</sub>-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH), 2,49 (m, 2 H, Im<sub>(C2)</sub>-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH), 1,46 (d,  $J = 6,6$  Hz, 3 H, CH<sub>3</sub>).

ES-MS (H<sub>2</sub>O/CH<sub>3</sub>CN)  $m/z$  207,5 [MH<sub>2</sub>]<sup>2+</sup>, 228 [MH<sub>2</sub>+CH<sub>3</sub>CN]<sup>2+</sup>, 414 [MH]<sup>+</sup>.

CHN ( $C_{26}H_{31}N_5 \cdot 3 H_2C_2O_4 \cdot 0,5 H_2O$ ) C, berechnet 55,49%, gefunden 55,17%; H, berechnet 5,53%, gefunden 5,45%; N, berechnet 10,11%, gefunden 10,17%.

IR 3400 br, 3030 br, 2940, 1638, 1403, 721.

**[2-[2-(3,3-Diphenylpropyl)-1H-imidazol-4-yl]ethyl][(S)-1-methyl-2-(2-phenyl-1H-imidazol-4-yl)ethyl]amin als Oxalat (99)**

$C_{32}H_{35}N_5$  (M = 489,67 g/mol),  $C_{32}H_{35}N_5 \cdot 2 H_2C_2O_4 \cdot 1,5 H_2O$  (M = 696,76 g/mol),

Ausbeute: 19,8 %, Schmelzpunkt: 178,7 – 179,3 °C.

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO)  $\delta$  7,95 – 7,05 (m, 17 H, 15 Ph-H + 2 Im-H), 3,97 (t,  $J = 7,4$  Hz, 1 H, CH-CH<sub>2</sub>), 3,51 (m, 1 H, Im<sub>(C4)</sub>-CH<sub>2</sub>CH-N), 3,37 (m, 2 H, CH<sub>2</sub>), 2,99 (m, 2 H, CH<sub>2</sub>), 2,85 – 2,64 (m, 4 H, 2 CH<sub>2</sub>), 2,45 (m, 2 H, Im<sub>(C2)</sub>-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH), 1,20 (d,  $J = 7,1$  Hz, 3 H, CH<sub>3</sub>).

**ES-MS** (H<sub>2</sub>O/CH<sub>3</sub>CN)  $m/z$  245,5 [MH<sub>2</sub>]<sup>2+</sup>, 490 [MH]<sup>+</sup>.

**CHN** (C<sub>32</sub>H<sub>35</sub>N<sub>5</sub> · 2 H<sub>2</sub>C<sub>2</sub>O<sub>4</sub> · 1,5 H<sub>2</sub>O) C, berechnet 62,06%, gefunden 62,06%; H, berechnet 6,08%, gefunden 5,93%; N, berechnet 10,16%, gefunden 10,54%.

**IR** 3480 br, 3026 br, 2930, 1616, 1404, 763, 703.

**[2-[2-(3,3-Diphenylpropyl)-1H-imidazol-4-yl]ethyl][(R)-1-methyl-2-(2-phenyl-1H-imidazol-4-yl)ethyl]amin als Oxalat (100)**

C<sub>32</sub>H<sub>35</sub>N<sub>5</sub> (M = 489,67 g/mol), C<sub>32</sub>H<sub>35</sub>N<sub>5</sub> · 2 H<sub>2</sub>C<sub>2</sub>O<sub>4</sub> · 2,5 H<sub>2</sub>O (M = 714,78 g/mol),

Ausbeute: 22,0 %, Schmelzpunkt: 177,5 – 177,6 °C.

**<sup>1</sup>H-NMR** (DMSO) δ 7,96 – 7,12 (m, 17 H, 15 Ph-H + 2 Im-H), 3,98 (t,  $J = 7,7$  Hz, 1 H, CH-CH<sub>2</sub>), 3,51 (m, 1 H, Im<sub>(C4)</sub>-CH<sub>2</sub>CH-N), 3,33 (m, 2 H, CH<sub>2</sub>), 2,99 (m, 2 H, CH<sub>2</sub>), 2,85 – 2,64 (m, 4 H, 2 CH<sub>2</sub>), 2,45 (m, 2 H, Im<sub>(C2)</sub>-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH), 1,21 (d,  $J = 6,6$  Hz, 3 H, CH<sub>3</sub>).

**ES-MS** (H<sub>2</sub>O/CH<sub>3</sub>CN)  $m/z$  245,5 [MH<sub>2</sub>]<sup>2+</sup>, 490 [MH]<sup>+</sup>.

**CHN** (C<sub>32</sub>H<sub>35</sub>N<sub>5</sub> · 2 H<sub>2</sub>C<sub>2</sub>O<sub>4</sub> · 2,5 H<sub>2</sub>O) C, berechnet 60,49%, gefunden 60,47%; H, berechnet 6,01%, gefunden 5,61%; N, berechnet 9,79%, gefunden 9,79%.

**IR** 3425 br, 3030 br, 2940, 1615, 1404, 764, 703.

**[2-[2-(3,3-Diphenylpropyl)-1H-imidazol-4-yl]ethyl][(S)-2-(1H-imidazol-4-yl)-1-methylethyl]amin als Oxalat (101)**

C<sub>26</sub>H<sub>31</sub>N<sub>5</sub> (M = 413,57 g/mol), C<sub>26</sub>H<sub>31</sub>N<sub>5</sub> · 3 H<sub>2</sub>C<sub>2</sub>O<sub>4</sub> · 0,5 H<sub>2</sub>O (M = 692,68 g/mol),

Ausbeute: 26,0 %, Schmelzpunkt: 171,9 – 172,0 °C.

**<sup>1</sup>H-NMR** (DMSO) δ 8,28 (s, 1 H, Im<sub>(C2)</sub>-H), 7,33 – 7,15 (m, 12 H, 10 Ph-H + 2 Im-H), 4,00 (t,  $J = 7,7$  Hz, 1 H, CH-CH<sub>2</sub>), 3,52 (m, 1 H, Im<sub>(C4)</sub>-CH<sub>2</sub>CH-N), 3,28 (m, 2 H, CH<sub>2</sub>), 3,16 – 2,64 (m, 6 H, 3 CH<sub>2</sub>), 2,49 (m, 2 H, Im<sub>(C2)</sub>-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH), 1,18 (d,  $J = 5,0$  Hz, 3 H, CH<sub>3</sub>).

**ES-MS** (H<sub>2</sub>O/CH<sub>3</sub>CN)  $m/z$  207,5 [MH<sub>2</sub>]<sup>2+</sup>, 228 [MH<sub>2</sub>+CH<sub>3</sub>CN]<sup>2+</sup>, 414 [MH]<sup>+</sup>.

**CHN** (C<sub>26</sub>H<sub>31</sub>N<sub>5</sub> · 3 H<sub>2</sub>C<sub>2</sub>O<sub>4</sub> · 0,5 H<sub>2</sub>O) C, berechnet 55,49%, gefunden 55,53%; H, berechnet 5,53%, gefunden 5,39%; N, berechnet 10,11%, gefunden 9,87%.

**IR** 3480 br, 3030 br, 2930 br, 1598, 736, 701.

**[2-[2-(3,3-Diphenylpropyl)-1H-imidazol-4-yl]ethyl][(R)-2-(1H-imidazol-4-yl)-1-methyl-ethyl]amin als Oxalat (102)**

$C_{26}H_{31}N_5$  (M = 413,57 g/mol),  $C_{26}H_{31}N_5 \cdot 3 H_2C_2O_4 \cdot 0,5 H_2O$  (M = 692,68 g/mol),

Ausbeute: 28,7 %, Schmelzpunkt: 171,1 – 171,8 °C.

**$^1H$ -NMR** (DMSO)  $\delta$  8,21 (s, 1 H, Im<sub>(C2)</sub>-H), 7,33 – 7,15 (m, 12 H, 10 Ph-H + 2 Im-H), 4,00 (t,  $J = 7,7$  Hz, 1 H, CH-CH<sub>2</sub>), 3,59 (m, 1 H, Im<sub>(C4)</sub>-CH<sub>2</sub>CH-N), 3,27 (m, 2 H, CH<sub>2</sub>), 3,17 – 2,71 (m, 6 H, 3 CH<sub>2</sub>), 2,49 (m, 2 H, Im<sub>(C2)</sub>-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH), 1,18 (d,  $J = 5,7$  Hz, 3 H, CH<sub>3</sub>).

**ES-MS** (H<sub>2</sub>O/CH<sub>3</sub>CN)  $m/z$  207,5 [MH<sub>2</sub>]<sup>2+</sup>, 228 [MH<sub>2</sub>+CH<sub>3</sub>CN]<sup>2+</sup>, 414 [MH]<sup>+</sup>.

**CHN** ( $C_{26}H_{31}N_5 \cdot 3 H_2C_2O_4 \cdot 0,5 H_2O$ ) C, berechnet 55,49%, gefunden 55,17%; H, berechnet 5,53%, gefunden 5,38%; N, berechnet 10,11%, gefunden 9,83%.

**IR** 3480 br, 3030 br, 2935 br, 1594, 733, 701.

**5.1.6 Synthese der Kopplungspartner mit Aldehyd-Funktion****1-Trityl-2-methylimidazol (103)**

Die Darstellung von **103** erfolgt entsprechend der Synthese von **42** unter Verwendung von 6,2 g 2-Methylimidazol (75,0 mmol) in 100 ml Dichlormethan, 23,0 g Triphenylmethylchlorid (Tritylchlorid) (82,5 mmol) und 21,0 ml Triethylamin (15,3 g, 0,15 mol). **103** wird als weiße Nadeln erhalten (20,0 g, 82,1 %).

$C_{23}H_{20}N_2$  (M = 324,43 g/mol), Schmelzpunkt: 214,9 – 215,0 °C.

**$^1H$ -NMR** (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7,37 – 7,09 (m, 15 H, 15 Ph-H), 7,04 (s, 1 H, Im-H), 6,81 (s, 1 H, Im-H), 1,79 (s, 3 H, CH<sub>3</sub>);

**ES-MS** (MeOH/NH<sub>4</sub>OAc)  $m/z$  243 [Ph<sub>3</sub>C]<sup>+</sup>, 325 [MH]<sup>+</sup>, 650 [2M+H]<sup>+</sup>;

**CHN** ( $C_{23}H_{20}N_2$ ) C, berechnet 85,15%, gefunden 84,88%; H, berechnet 6,21%, gefunden 6,21%; N, berechnet 8,63%, gefunden 8,50%;

**2-(1-Tritylimidazolyl)carbaldehyd (106)**

5,0 g **42** (16,1 mmol) werden in 100 ml trockenem Tetrahydrofuran gelöst und unter N<sub>2</sub>-Atmosphäre auf – 78 °C gekühlt. Dann werden 11,0 ml n-Butyllithium in Hexan (1,6 M) (17,6 mmol) zugetropft. Es entsteht eine rote Lösung, welche man auf 0 °C erwärmen und 20 Minuten bei 0 °C rühren lässt. Jetzt wird tropfenweise 2,7 ml *N,N*-Dimethylformamid (2,5 g, 34,9 mmol) zugegeben. Die Lösung wird über Nacht bei Raumtemperatur gerührt und das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt. Der Rückstand wird mit 50 ml gesättigter NH<sub>4</sub>Cl-Lösung aufgenommen und mit Dichlormethan (2 × 70 ml) extrahiert. Die vereinigten

organischen Phasen werden mit 100 ml NaCl-Lösung gewaschen und über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet. Nach Filtration wird das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Die gelben Kristalle werden aus EtOAc umkristallisiert. **106** wird als gelbe Nadeln erhalten (4,2 g, 76,5 %).

C<sub>23</sub>H<sub>18</sub>N<sub>2</sub>O (M = 338,41 g/mol), Schmelzpunkt: 188,7 – 189,2 °C.

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO) δ 9,14 (s, 1 H, CHO), 7,41 – 7,03 (m, 17 H, 15 Ph-H + 2 Im-H).

ES-MS (MeOH/NH<sub>4</sub>OAc) *m/z* 243 [Ph<sub>3</sub>C]<sup>+</sup>, 371 [MH+MeOH]<sup>+</sup> als Halbacetal, 677 [2M]<sup>+</sup>, 741 [2M+2MeOH]<sup>+</sup> als Halbacetal.

IR 3066, 1708, 1491, 1442, 1396, 1356, 1242, 1168.

### 2-(1-Tritylimidazolyl)acetaldehyd (**107**)

8,0 g **103** (24,7 mmol) werden in 240 ml trockenem Tetrahydrofuran gelöst und unter N<sub>2</sub>-Atmosphäre auf – 78 °C gekühlt. Dann werden 16,0 ml n-Butyllithium in Hexan (1,6 M) (25,6 mmol) zugegeben. Es entsteht eine rote Lösung. Es wird 1 Stunde bei – 78 °C. Jetzt werden sehr schnell 9,6 ml Ethylformiat (8,8 g, 119 mmol) zugegeben. Die Farbe wechselt von rot nach schwach gelb. Es wird 30 Minuten bei –78 °C gerührt und danach wird die Reaktion durch Zugabe von 80 ml 5%iger Zitronensäure-Lösung gestoppt. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase wird mit EtOAc (2 × 100 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet. Nach Filtration wird das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der Rückstand wird mit 280 ml Hexan und 20 ml EtOAc verrieben. Nach Filtration erhält man **107** als weißen Feststoff (7,3 g, 84,3 %), welcher ohne weitere Reinigung verwendet wird.

C<sub>24</sub>H<sub>20</sub>N<sub>2</sub>O (M = 352,44 g/mol), Schmelzpunkt: 151,8 – 152,3 °C.

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO) enol-Form δ 7,44 – 7,03 (m, 16 H, 15 Ph-H + 1 Im-H), 6,63 (s, 1 H, Im-H), 6,58 (d, *J* = 6,3 Hz, 1 H, CHOH), 4,36 (d, *J* = 6,3 Hz, 1 H, CH-Im).

ES-MS (MeOH/NH<sub>4</sub>OAc) *m/z* 243 [Ph<sub>3</sub>C]<sup>+</sup>, 353 [MH]<sup>+</sup>, 385 [MH+MeOH]<sup>+</sup> als Halbacetal, 405 [M+MeOH+NH<sub>4</sub>]<sup>+</sup> als Halbacetal.

IR 3400 br, 3056, 3000, 1629, 1492, 1446, 1231, 1129, 1066.

### 1-Trityl-4-methylimidazol (**104**)

Die Darstellung von **104** erfolgt entsprechend der Synthese von **42** unter Verwendung von 6,2 g 4-Methylimidazol (75,0 mmol) in 100 ml Dichlormethan, 23,0 g Triphenylmethylchlorid (Tritylchlorid) (82,5 mmol) und 21,0 ml Triethylamin (15,3 g, 0,15 mol). **104** wird als weiße Nadeln erhalten (19,2 g, 79,0 %).

$C_{23}H_{20}N_2$  ( $M = 324,43$  g/mol), Schmelzpunkt: 220,7 – 220,8 °C.

$^1H$ -NMR ( $CDCl_3$ )  $\delta$  7,47 (s, 1 H, Im( $C_2$ )-H), 7,36 – 7,23 (m, 9 H, 9 Ph-H), 7,17 – 7,10 (m, 6 H, Ph-H), 6,55 (s, 1 H, Im-H), 2,25 (s, 3 H,  $CH_3$ ).

ES-MS (MeOH/ $NH_4OAc$ )  $m/z$  243 [ $Ph_3C$ ] $^+$ , 325 [ $MH$ ] $^+$ , 650 [ $2M+H$ ] $^+$ .

CHN ( $C_{23}H_{20}N_2$ ) C, berechnet 85,15%, gefunden 85,02%; H, berechnet 6,21%, gefunden 6,40%; N, berechnet 8,63%, gefunden 8,23%.

### 2,4-Dimethyl-1-tritylimidazol (105)

5,2 g **104** (16,1 mmol) werden in 150 ml trockenem Tetrahydrofuran gelöst und unter  $N_2$ -Atmosphäre auf – 78 °C gekühlt. Dann werden 11,0 ml n-Butyllithium in Hexan (1,6 M) (17,6 mmol) zugetropft. Es entsteht eine rote Lösung, welche man auf 0 °C erwärmen und 20 Minuten bei 0 °C rühren lässt. Jetzt wird tropfenweise 2,5 ml Methyljodid (5,7 g, 40,2 mmol) zugegeben. Die Lösung wird über Nacht bei Raumtemperatur gerührt und das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt. Der Rückstand wird mit 50 ml gesättigter  $NH_4Cl$ -Lösung aufgenommen und mit Dichlormethan ( $2 \times 70$  ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit 100 ml  $NaCl$ -Lösung gewaschen und über  $Na_2SO_4$  getrocknet. Nach Filtration wird das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das Rohprodukt wird aus EtOAc umkristallisiert. **105** wird als weißes Pulver erhalten (3,5 g, 63,6 %).

$C_{24}H_{22}N_2$  ( $M = 338,45$  g/mol), Schmelzpunkt: 235,2 – 235,3 °C.

$^1H$ -NMR ( $CDCl_3$ )  $\delta$  7,42 – 7,27 (m, 9 H, 9 Ph-H), 7,13 – 7,06 (m, 6 H, Ph-H), 6,56 (s, 1 H, Im-H), 2,25 (s, 3 H,  $CH_3$ ), 1,89 (s, 3 H,  $CH_3$ ).

ES-MS (MeOH/ $NH_4OAc$ )  $m/z$  243 [ $Ph_3C$ ] $^+$ , 339 [ $MH$ ] $^+$ .

CHN ( $C_{24}H_{22}N_2$ ) C, berechnet 85,17%, gefunden 84,92%; H, berechnet 6,55%, gefunden 6,45%; N, berechnet 8,28%, gefunden 8,23%.

### (4-Methyl-1-trityl-1H-imidazol-2-yl)carbaldehyd (108)

Die Darstellung von **108** erfolgt entsprechend der Synthese von **106** unter Verwendung von 3,0 g **104** (9,3 mmol) in 90 ml Tetrahydrofuran (trocken), 6,4 ml n-Butyllithium (10,2 mol) und 1,8 ml *N,N*-Dimethylformamid (1,7 g, 23,1 mmol). **108** wird als gelbes Pulver erhalten (2,3 g, 71,5 %).

$C_{24}H_{20}N_2O$  ( $M = 352,44$  g/mol), Schmelzpunkt: 196,1 – 196,8 °C.

$^1H$ -NMR (DMSO)  $\delta$  9,05 (s, 1 H, CHO), 7,42 – 7,32 (m, 9 H, 9 Ph-H), 7,10 – 7,03 (m, 6 H, 6 Ph-H), 6,85 (s, 1 H, Im-H), 2,18 (s, 3 H,  $CH_3$ ).

**ES-MS** ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH} + \text{NH}_4\text{OAc}$ )  $m/z$  243  $[\text{Ph}_3\text{C}]^+$ , 353  $[\text{MH}]^+$ , 385  $[\text{MH}+\text{MeOH}]^+$  als Halbacetal.

**IR** 3058, 2830, 1630, 1514, 1490.

#### **(4-Methyl-1-trityl-1H-imidazol-2-yl)acetaldehyd (109)**

Die Darstellung von **109** erfolgt entsprechend der Synthese von **107** unter Verwendung von 1,3 g **105** (3,8 mmol) in 60 ml Tetrahydrofuran (trocken), 2,6 ml n-Butyllithium (4,2 mmol) und 1,5 ml Ethylformiat (1,4 g, 19,2 mmol). **109** wird als weißes Pulver erhalten (0,72 g, 51,2 %).

$\text{C}_{25}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}$  ( $M = 366,46$  g/mol), Schmelzpunkt: 147,8 – 148,9 °C.

**$^1\text{H-NMR}$**  (DMSO) enol-Form  $\delta$  7,89 (s, 1 H,  $\text{Im}_{(\text{C}_2)\text{-H}}$ ), 7,44 – 7,03 (m, 16 H, 15 Ph-H), 6,63 (s, 1 H, Im-H), 6,55 (d,  $J = 6,3$  Hz, 1 H,  $\text{CHOH}$ ), 4,41 (d,  $J = 6,3$  Hz, 1 H,  $\text{CH-Im}$ ).

**ES-MS** ( $\text{MeOH}/\text{NH}_4\text{OAc}$ )  $m/z$  243  $[\text{Ph}_3\text{C}]^+$ , 367  $[\text{MH}]^+$ , 399  $[\text{MH}+\text{MeOH}]^+$  als Halbacetal.

**IR** 3400 br, 3058, 2830, 1629, 1491.

#### **1-(*N,N*-Dimethylsulfamoyl)-2-phenylimidazol (110)**

15,0 g 2-Phenylimidazol (104 mmol) werden in 250 ml trockenem Chloroform gelöst. Zuerst werden 11,2 ml *N,N*-Dimethylsulfamoylchlorid (14,9 g, 104 mmol), anschließend 14,4 ml Triethylamin (10,5 g, 104 mmol) zugegeben. Es wird 24 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktionsmischung wird mit Wasser gewaschen ( $2 \times 80$  ml) und die wässrigen Phasen werden mit 100 ml Chloroform extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet. Nach Filtration wird das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der Rückstand wird durch Chromatographie mit dem Laufmittel  $\text{EtOAc}/\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{Petrolether}$  (Siedepunkt 40-60 °C) (4:5:1) gereinigt. Nach Umkristallisation aus Isopropanol wird **110** als weißer Feststoff erhalten (22,0 g, 84,3 %).

$\text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{N}_3\text{O}_2\text{S}$  ( $M = 251,31$  g/mol), Schmelzpunkt: 113,0 – 113,2 °C.

**$^1\text{H-NMR}$**  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,69 – 7,44 (m, 6 H, 5 Ph-H + 1 Im-H), 7,10 (s, 1 H, Im-H), 2,49 (s, 6 H,  $\text{N}(\text{CH}_3)_2$ ).

**EI-MS**  $m/z$  143 (100), 251 (28)  $\text{M}^+$ .

**CHN** ( $\text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{N}_3\text{O}_2\text{S}$ ) C, berechnet 52,57%, gefunden 52,51%; H, berechnet 5,21%, gefunden 5,28%; N, berechnet 16,72%, gefunden 16,83%.

**IR** 3159, 3118, 1540, 1460, 1442, 1417, 1266, 1178, 1066.

**1-(*N,N*-Dimethylsulfamoyl)-2-ethylimidazol (111)**

Die Darstellung von **111** erfolgt entsprechend der Synthese von **110** unter Verwendung von 5,0 g 2-Ethylimidazol (52,0 mmol), 5,60 ml *N,N*-Dimethylsulfamoylchlorid (7,5 g, 52,0 mmol) und 7,2 ml Triethylamin (5,3 g, 52,0 mmol). **111** wird als weiße Kristalle erhalten (8,3 g, 78,3 %).

$C_7H_{13}N_3O_2S$  ( $M = 203,26$  g/mol), Schmelzpunkt: 126,7 – 127,2 °C.

**$^1H$ -NMR** ( $CDCl_3$ )  $\delta$  7,29 (s, 1 H, Im-H), 7,12 (s, 1 H, Im-H), 2,97 (q,  $J = 7,5$  Hz, 2 H  $CH_2CH_3$ ), 2,89 (s, 6 H,  $N(CH_3)_2$ ), 1,38 (t,  $J = 7,5$  Hz, 3 H,  $CH_2CH_3$ ).

**EI-MS**  $m/z$  95 (100), 203 (24)  $M^+$ .

**CHN** ( $C_7H_{13}N_3O_2S$ ) C, berechnet 41,36%, gefunden 41,67%; H, berechnet 6,45%, gefunden 6,13%; N, berechnet 20,67%, gefunden 20,56%.

**2-[1-(*N,N*-Dimethylsulfamoyl)-2-phenylimidazol-5-yl]ethanol (112)**

5,0 g **110** (19,9 mmol) werden in 100 ml trockenem Tetrahydrofuran unter  $N_2$ -Atmosphäre gelöst und auf – 40 °C abgekühlt. Dann werden 13,7 ml *n*-Butyllithium in Hexan (1,6 M) (21,9 mmol) zugetropft. Es fällt weißes Lithiumsalz aus. Es wird 45 Minuten gerührt und während dieser Zeit lässt man die Reaktionsmischung auf – 30 °C erwärmen. Gleichzeitig werden 5,0 ml Oxiran (4,4 g, 99,5 mmol) in 5 ml trockenem Tetrahydrofuran verflüssigt. Diese Lösung wird nach 45 Minuten über einen Ausgießer zur Reaktionsmischung bei – 30 °C gegeben. Über einen Zeitraum von 8 Stunden wird auf Raumtemperatur erwärmt. Es entsteht eine gelborange Lösung. Nach Zugabe von 150 ml  $NH_4Cl$ -Lösung wird mit EtOAc (4 × 70 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über  $Na_2SO_4$  getrocknet. Nach Filtration wird das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der Rückstand wird durch Chromatographie mit dem Laufmittel EtOAc/ $CH_2Cl_2$ /MeOH (12:8:1) gereinigt. Nach Umkristallisation aus EtOAc wird **112** als weißer Feststoff erhalten (4,1 g, 69,9 %).

$C_{13}H_{17}N_3O_3S$  ( $M = 295,36$  g/mol), Schmelzpunkt: 103,4 – 103,8 °C.

**$^1H$ -NMR** (DMSO)  $\delta$  7,51 – 7,44 (m, 5 H, 5 Ph-H), 6,94 (s, 1 H, Im-H), 4,78 (t,  $J = 5,4$  Hz, 1 H, OH), 3,71 (q,  $J = 6,7$  Hz, 2 H, HO- $CH_2CH_2$ ), 2,95 (t,  $J = 6,7$  Hz, 2 H, HO- $CH_2CH_2$ ), 2,48 (s, 6 H,  $N(CH_3)_2$ ).

**EI-MS**  $m/z$  157 (100), 295 (17)  $M^+$ .

**CHN** ( $C_{13}H_{17}N_3O_3S$ ) C, berechnet 52,86%, gefunden 52,84%; H, berechnet 5,80%, gefunden 5,99%; N, berechnet 14,23%, gefunden 14,41%.

**IR** 3277 br, 2884, 1575, 1419, 1390, 1172, 1106, 1076, 1053.

**2-[1-(*N,N*-Dimethylsulfamoyl)-2-ethylimidazol-5-yl]ethanol (113)**

Die Darstellung von **113** erfolgt entsprechend der Synthese von **112** unter Verwendung von 5,0 g **111** (25,0 mmol) in 100 ml Tetrahydrofuran (trocken), 16,9 ml *n*-Butyllithium (27,0 mmol) und 6,1 ml Oxiran (123 mmol). **113** wird als weißer Feststoff erhalten (3,6 g, 59,7%).

$C_9H_{17}N_3O_3S$  ( $M = 247,32$  g/mol), Schmelzpunkt: 51,3 – 51,5°C.

$^1H$ -NMR (DMSO)  $\delta$  6,73 (s, 1 H, Im-H), 4,75 (t,  $J = 5,5$  Hz, 1 H, OH), 3,63 (q,  $J = 6,7$  Hz, 2 H, HO- $CH_2CH_2$ ), 2,88 – 2,81 (m, 10 H, HO- $CH_2CH_2$  +  $N(CH_3)_2$  + Im $_{(C2)}$ - $CH_2CH_3$ ), 1,21 (t,  $J = 7,4$  Hz, 3 H, + Im $_{(C2)}$ - $CH_2CH_3$ );

EI-MS  $m/z$  109 (100), 139 (27), 216 (53), 247 (39)  $M^+$ .

CHN ( $C_9H_{17}N_3O_3S$ ) C, berechnet 43,71%, gefunden 43,72%; H, berechnet 6,93%, gefunden 7,22%; N, berechnet 16,99%, gefunden 17,05%.

IR 3266, 2937, 1586, 1518, 1460, 1388, 1172, 1053.

**2-[1-(*N,N*-Dimethylsulfamoyl)-2-phenylimidazol-5-yl]acetaldehyd (114)**

Eine Lösung aus 512  $\mu$ l Oxalylchlorid (757 mg, 6,0 mmol) in 15 ml trockenem Chloroform wird auf – 60 °C unter  $N_2$ -Atmosphäre abgekühlt und tropfenweise mit 568  $\mu$ l Dimethylsulfoxid (624 mg, 8,0 mmol) versetzt. Es wird 30 Minuten bei – 60 °C gerührt und anschließend wird eine Lösung aus 1,2 g **112** (4,0 mmol) in 10 ml trockenem Chloroform zugegeben. Es wird 45 Minuten bei – 60 °C gerührt. Nach Zugabe von 1,9 ml Triethylamin (1,4 g, 14,0 mmol) lässt man innerhalb von 30 Minuten auf 0 °C erwärmen. Es werden 5 g Kieselgel zugegeben und das Lösungsmittel wird im Vakuum (0 °C) entfernt. Das trockene Kieselgel wird auf eine Säule aufgetragen und entstandenes Dimethylsulfid wird chromatographisch mit dem Laufmittel EtOAc/ $CH_2Cl_2$  (3:2) entfernt. **114** wird als verunreinigtes Rohprodukt (0,38 g, 32,6 %) erhalten. Diese Verbindung wird als Zwischenprodukt ohne weitere Reinigung verwendet. Aufgrund der Instabilität des Aldehyds muss **114** sofort im nächsten Schritt weiter verwendet werden.

$C_{13}H_{15}N_3O_3S$  ( $M = 293,35$  g/mol), Schmelzpunkt: 103,7 – 105,3 °C.

$^1H$ -NMR ( $CDCl_3$ )  $\delta$  9,78 (s, 1 H, CHO), 7,65 – 7,46 (m, 5 H, 5 Ph-H), 6,98 (s, 1 H, Im-H), 2,95 (s, 2 H, Im- $CH_2$ -CHO), 2,36 (s, 6 H,  $N(CH_3)_2$ ).

EI-MS  $m/z$  108 (25), 157 (100), 293 (11)  $M^+$ .

IR 2950, 2850, 1730, 1582, 1471, 1363, 1171, 1103.

**2-[1-(*N,N*-Dimethylsulfamoyl)-2-ethylimidazol-5-yl]acetaldehyd (115)**

Die Darstellung von **115** erfolgt entsprechend der Synthese von **114** unter Verwendung von 1,0 g **113** (4,0 mmol) in 10 ml Chloroform (trocken), 515  $\mu$ l Oxalylchlorid (6,0 mmol), 586  $\mu$ l DMSO (8,0 mmol) und 1,9 ml Triethylamin (13,5 mmol). **115** wird als gelbliches Öl erhalten (0,33 g, 33,6 %).

$C_9H_{15}N_3O_3S$  (M = 245,30 g/mol).

$^1H$ -NMR ( $CDCl_3$ )  $\delta$  9,60 (s, 1 H, CHO), 6,73 (s, 1 H, Im-H), 3,62 (q, J = 6,6 Hz, 2 H, Im<sub>(C2)</sub>-CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 2,82 (m, 8 H, Im<sub>(C5)</sub>-CH<sub>2</sub>-CHO + N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 1,22 (t, J = 7,4 Hz, 3 H, Im<sub>(C2)</sub>-CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>).

EI-MS  $m/z$  108 (25), 138 (100), 245 (11) M<sup>+</sup>.

**1-(*N,N*-Dimethylsulfamoyl)-2-methylimidazol (116)**

Die Darstellung von **116** erfolgt entsprechend der Synthese von **110** unter Verwendung von 8,2 g 2-Methylimidazol (0,10 mol), 10,8 ml *N,N*-Dimethylsulfamoylchlorid (14,4 g, 0,10 mol) und 13,9 ml Triethylamin (10,1 g, 0,10 mol). **116** wird als farbloses Öl erhalten (11,3 g, 60,0 %).

$C_6H_{11}N_3O_2S$  (M = 189,24 g/mol).

$^1H$ -NMR ( $CDCl_3$ )  $\delta$  7,15 (s, 1 H, Im-H), 6,85 (s, 1 H, Im-H), 2,83 (s, 6 H, N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 2,55 (s, 1 H, CH<sub>3</sub>).

EI-MS  $m/z$  81 (100), 189 (35) M<sup>+</sup>.

**5.1.7 Synthese der Kopplungspartner mit Amin-Funktion ohne chirales Zentrum in der Alkylseitenkette****Allgemeine Vorschrift zur Darstellung von Imidazolylalkylamine 127, 129, 130 bzw. 131-134**

Eine Lösung aus 0,05 mol Amin und 0,05 mol 60%iger NaH (in Öl) in 80 ml *N,N*-Dimethylformamid wird 2 Stunden bei Raumtemperatur gerührt und 0,05 mol *N*-(Bromalkyl)phthalimid werden zugegeben. Die Reaktionsmischung wird 8 Stunden bei 100 °C erhitzt und das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt. Der Rückstand wird mit 80 ml Wasser aufgenommen und mit Dichlormethan (4  $\times$  50 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet. Nach Filtration wird das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Die Isoindol-1,3-dione werden als Rohprodukte durch Verreiben des

Rückstandes mit Diethylether erhalten und ohne weitere Reinigung in die Amine umgewandelt.

Die Isoindol-1,3-dione werden in 70 ml Ethanol gelöst. Nach Zugabe von 1,5 Äquivalenten Hydrazin-Monohydrat wird die Reaktionsmischung 3 Stunden unter Rückfluss erhitzt, bis der weiße Niederschlag vollständig ausgefallen ist. Nach Kühlung werden 40 ml 4 M Salzsäure zugegeben und die Reaktionsmischung wird 4 Stunden refluxiert. Die Reaktionsmischung wird gekühlt und der ausgefallene Niederschlag wird abfiltriert. Das Filtrat wird mit Ethanol gewaschen und im Vakuum fast bis zur Trockene eingeeengt. Es wird nochmals filtriert, bevor das Filtrat vollständig im Vakuum eingeeengt wird. Der Rückstand wird mit 50 ml 2 M Natronlauge (pH = 14) aufgenommen und mit Dichlormethan (4 × 70 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet. Nach Filtration wird das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Die Rohprodukte werden als gelbliche Öle erhalten und ohne weitere Reinigung verwendet.

### **1-(2-Aminoethyl)imidazol (127)**

*2-(2-Imidazol-1-yl-ethyl)isoindol-1,3-dion:*

C<sub>13</sub>H<sub>11</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub> (M = 241,25 g/mol), Ausbeute: 20,3 %, Schmelzpunkt: 140,8 – 141,7 °C.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 7,90 – 7,72 (m, 4 H, Phth-H), 7,42 (s, 1 H, Im-H), 7,04 (s, 1 H, Im-H), 6,96 (s, 1 H, Im-H), 4,29 (t, *J* = 6,5 Hz, 2 H, Phth-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-Im), 4,06 (t, *J* = 6,5 Hz, 2 H, Phth-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-Im).

**EI-MS** *m/z* 95 (30), 160 (100), 173 (20), 241 (57) M<sup>+</sup>.

*1-(2-Aminoethyl)imidazol:*

C<sub>5</sub>H<sub>9</sub>N<sub>3</sub> (M = 111,15 g/mol), Ausbeute: 51,5 %.

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO) δ 7,60 (s, 1 H, Im<sub>(C2)</sub>-H), 7,16 (s, 1 H, Im-H), 6,88 (s, 1 H, Im-H), 3,90 (t, *J* = 6,3 Hz, 2 H, Im<sub>(N1)</sub>-CH<sub>2</sub>), 2,82 (t, *J* = 6,3 Hz, 2 H, CH<sub>2</sub>-NH<sub>2</sub>), 1,50 (s, 2 H, NH<sub>2</sub>).

**EI-MS** *m/z* 112 (100) [MH]<sup>+</sup>.

**1-(4-Aminobutyl)imidazol (129)***2-(4-Imidazol-1-yl-butyl)isoindol-1,3-dion:* $C_{15}H_{15}N_3O_2$  (M = 269,31 g/mol), Ausbeute: 63,4 %, Schmelzpunkt: 79,9 – 80,3 °C. $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,86 – 7,71 (m, 4 H, Phth-H), 7,47 (s, 1 H, Im-H), 7,05 (s, 1 H, Im-H), 6,91 (s, 1 H, Im-H), 4,00 (t,  $J = 7,0$  Hz, 2 H, Phth- $\text{CH}_2\text{CH}_2$ ), 3,72 (t,  $J = 7,0$  Hz, 2 H,  $\text{CH}_2\text{CH}_2$ -Im), 1,83 (m, 2 H, Phth- $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ ), 1,69 (m, 2 H, Im- $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ ).**EI-MS**  $m/z$  95 (100), 160 (38), 268 (62), 269 (20)  $\text{M}^+$ .*1-(4-Aminobutyl)imidazol:* $C_7H_{13}N_3$  (M = 139,20 g/mol), Ausbeute: 92,7 %. $^1\text{H-NMR}$  (DMSO)  $\delta$  7,61 (s, 1 H,  $\text{Im}_{(C2)}$ -H), 7,15 (s, 1 H, Im-H), 6,87 (s, 1 H, Im-H), 3,93 (t,  $J = 7,1$  Hz, 2 H,  $\text{Im}_{(N1)}$ - $\text{CH}_2$ ), 2,52 (t,  $J = 7,1$  Hz, 2 H  $\text{CH}_2$ - $\text{NH}_2$ ), 2,09 (s, 2 H,  $\text{NH}_2$ ), 1,71 (m, 2 H, - $\text{CH}_2$ - $\text{CH}_2$ - $\text{NH}_2$ ), 1,27 (m, 2 H,  $\text{Im}_{(N1)}$ - $\text{CH}_2$ - $\text{CH}_2$ ).**EI-MS**  $m/z$  82 (44), 96 (100), 140 (14)  $[\text{MH}]^+$ .**1-(5-Aminopentyl)imidazol (130)***2-(5-Imidazol-1-yl-pentyl)isoindol-1,3-dion Hydrochlorid:* $C_{16}H_{17}N_3O_2$  (M = 283,33 g/mol),  $C_{16}H_{18}ClN_3O_2$  (M = 319,79 g/mol).

Ausbeute: 64,3 %, Schmelzpunkt: 194,7 – 195,5 °C.

 $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  16,01 (s, 1 H, Im-NH), 9,59 (s, 1 H, Im-2-H), 7,87 – 7,69 (m, 4 H, Phth-H), 7,37 (s, 1 H, Im-H), 7,17 (s, 1 H, Im-H), 4,34 (t,  $J = 7,3$  Hz, 2 H, Phth- $\text{CH}_2\text{CH}_2$ ), 3,69 (t,  $J = 7,0$  Hz, 2 H,  $\text{CH}_2\text{CH}_2$ -Im), 2,01 (m, 2 H, Phth- $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ ), 1,76 (m, 2 H, Im- $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ ), 1,40 (m, 2 H, Phth- $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ ).**EI-MS**  $m/z$  82 (57), 95 (80), 160 (50), 282 (100), 283 (30)  $\text{M}^+$ .*1-(5-Aminopentyl)imidazol:* $C_8H_{15}N_3$  (M = 153,23 g/mol), Ausbeute: 96,4 %. $^1\text{H-NMR}$  (DMSO)  $\delta$  7,60 (s, 1 H,  $\text{Im}_{(C2)}$ -H), 7,16 (s, 1 H, Im-H), 6,87 (s, 1 H, Im-H), 3,93 (t,  $J = 7,1$  Hz, 2 H,  $\text{Im}_{(N1)}$ - $\text{CH}_2$ ), 2,48 (t,  $J = 7,1$  Hz, 2 H, - $\text{CH}_2$ - $\text{NH}_2$ ), 1,97 (s, 2 H, - $\text{NH}_2$ ), 1,68 (m, 2 H,  $\text{CH}_2\text{CH}_2$ - $\text{NH}_2$ ), 1,35 (m, 2 H,  $\text{Im}_{(N1)}$ - $\text{CH}_2\text{CH}_2$ ), 1,21 (m, 2 H,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ - $\text{NH}_2$ ).**EI-MS**  $m/z$  154 (100)  $[\text{MH}]^+$ .

**1-(2-Aminoethyl)-2-methylimidazol (131)***2-(2-(2-Methylimidazol-1-yl)ethyl)isoindol-1,3-dion:* $C_{14}H_{13}N_3O_2$  (M = 255,28 g/mol), Ausbeute: 23,7 %, Schmelzpunkt 161,8 – 162,2 °C. $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,86 – 7,73 (m, 4 H, Phth), 6,87 (s, 1 H, Im-H), 6,81 (s, 1 H, Im-H), 4,17 (t,  $J = 6,8$  Hz, 2 H, Phth- $\text{CH}_2\text{CH}_2$ -Im), 4,00 (t,  $J = 6,8$  Hz, 2 H, Phth- $\text{CH}_2\text{CH}_2$ -Im), 2,40 (s, 3 H,  $\text{CH}_3$ ).**EI-MS**  $m/z$  82 (100), 95 (26), 108 (33), 160 (47), 255 (25)  $\text{M}^+$ .*1-(2-Aminoethyl)-2-methylimidazol:* $C_6H_{11}N_3$  (M = 125,18 g/mol), Ausbeute: 47,6 %. $^1\text{H-NMR}$  (DMSO)  $\delta$  7,01 (s, 1 H, Im-H), 6,70 (s, 1 H, Im-H), 3,81 (t,  $J = 6,6$  Hz, 2 H,  $\text{Im}_{(\text{N}1)}\text{-CH}_2$ ), 2,77 (t,  $J = 6,6$  Hz, 2 H,  $\text{CH}_2\text{-NH}_2$ ), 2,27 (s, 3 H,  $\text{CH}_3$ ), 1,50 (s, 2 H,  $\text{NH}_2$ );**EI-MS**  $m/z$  126 (100)  $[\text{MH}]^+$ .**1-(3-Aminopropyl)-2-methylimidazol (132)***2-(3-(2-Methylimidazol-1-yl)propyl)isoindol-1,3-dion:* $C_{15}H_{15}N_3O_2$  (M = 269,31 g/mol), Ausbeute: 59,8 %, Schmelzpunkt: 117,9 – 118,3 °C. $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,87 – 7,72 (m, 4 H, Phth-H), 6,92 (s, 1 H, Im-H), 6,88 (s, 1 H, Im-H), 3,91 (t,  $J = 7,2$  Hz, 2 H, Phth- $\text{CH}_2\text{CH}_2$ ), 3,75 (t,  $J = 6,8$  Hz, 2 H, Im- $\text{CH}_2\text{CH}_2$ ), 2,38 (s, 3 H,  $\text{CH}_3$ ), 2,14 (m, 2 H, Phth- $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ );**EI-MS**  $m/z$  96 (100), 109 (32), 160 (20), 269 (16)  $\text{M}^+$ .*1-(3-Aminopropyl)-2-methylimidazol:* $C_7H_{13}N_3$  (M = 139,02 g/mol), Ausbeute: 93,5 %. $^1\text{H-NMR}$  (DMSO)  $\delta$  7,01 (s, 1 H, Im-H), 6,70 (s, 1 H, Im-H), 3,89 (t,  $J = 7,1$  Hz, 2 H,  $\text{Im}_{(\text{N}1)}\text{-CH}_2$ ), 2,49 (t,  $J = 6,6$  Hz, 2 H,  $\text{CH}_2\text{-NH}_2$ ), 2,26 (s, 3 H,  $\text{CH}_3$ ), 1,76 (s, 2 H,  $\text{NH}_2$ ), 1,68 (m, 2 H,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ );**EI-MS**  $m/z$  140 (100)  $[\text{MH}]^+$ ;

**1-(4-Aminobutyl)-2-methylimidazol (133)***2-(4-(2-Methylimidazol-1-yl)butyl)isoindol-1,3-dion:* $C_{16}H_{17}N_3O_2$  (M = 283,33 g/mol), Ausbeute: 67,2 %, Schmelzpunkt: 169,3 – 169,4 °C. $^1\text{H-NMR}$  (DMSO)  $\delta$  7,85 (s, 4 H, Phth-H), 7,03 (s, 1 H, Im-H), 6,71 (s, 1 H, Im-H), 3,87 (t,  $J = 7,0$  Hz, 2 H, Phth- $CH_2CH_2$ ), 3,59 (t,  $J = 6,8$  Hz, 2 H, Im- $CH_2CH_2$ ), 2,26 (s, 3 H,  $CH_3$ ), 1,71 – 1,53 (m, 4 H, Phth- $CH_2CH_2CH_2$ ).**EI-MS**  $m/z$  82 (46), 96 (92), 109 (48), 123 (100), 160 (47), 268 (16), 283 (18)  $M^{+}$ .*1-(4-Aminobutyl)-2-methylimidazol:* $C_8H_{15}N_3$  (M = 153,23 g/mol), Ausbeute: 93,7 %. $^1\text{H-NMR}$  (DMSO)  $\delta$  7,01 (s, 1 H, Im-H), 6,69 (s, 1 H, Im-H), 3,83 (t,  $J = 7,2$  Hz, 2 H,  $Im_{(N1)}-CH_2$ ), 2,52 (t,  $J = 7,1$  Hz, 2 H,  $CH_2-NH_2$ ), 2,25 (s, 3 H,  $CH_3$ ), 1,65 (m, 4 H,  $NH_2 + Im_{(N1)}-CH_2CH_2$ ), 1,68 (m, 2 H,  $CH_2CH_2-NH_2$ ).**EI-MS**  $m/z$  110 (100), 123 (22), 153 (23)  $M^{+}$ .**1-(5-Aminopentyl)-2-methylimidazol (134)***2-(5-(2-Methylimidazol-1-yl)pentyl)isoindol-1,3-dion Hydrochlorid:* $C_{17}H_{19}N_3O_2$  (M = 297,36 g/mol),  $C_{17}H_{20}ClN_3O_2$  (M = 333,82 g/mol).

Ausbeute: 63,2 %, Schmelzpunkt: 212,0 – 212,2 °C.

 $^1\text{H-NMR}$  ( $CDCl_3$ )  $\delta$  16,19 (s, 1 H, Im-NH), 7,87 – 7,73 (m, 4 H, Phth-H), 7,22 (s, 1 H, Im-H), 7,07 (s, 1 H, Im-H), 4,03 (t,  $J = 7,3$  Hz, 2 H, Phth- $CH_2CH_2$ ), 3,71 (t,  $J = 6,8$  Hz, 2 H, Im- $CH_2CH_2$ ), 2,81 (s, 3 H,  $CH_3$ ), 1,92 (m, 2 H, Phth- $CH_2CH_2CH_2$ ), 1,77 (m, 2 H, Im- $CH_2CH_2$ ), 1,41 (m, 2 H, Phth- $CH_2CH_2CH_2CH_2$ ).**EI-MS**  $m/z$  82 (55), 96 (78), 109 (52), 123 (38), 137 (100), 160 (34), 282 (52), 297 (6)  $M^{+}$ .*1-(5-Aminopentyl)-2-methylimidazol:* $C_9H_{17}N_3$  (M = 167,26 g/mol), Ausbeute: 93,6 %. $^1\text{H-NMR}$  (DMSO)  $\delta$  7,01 (s, 1 H, Im-H), 6,70 (s, 1 H, Im-H), 3,82 (t,  $J = 7,4$  Hz, 2 H,  $Im_{(N1)}-CH_2$ ), 2,51 (t,  $J = 6,6$  Hz, 2 H,  $CH_2-NH_2$ ), 2,25 (s, 3 H,  $CH_3$ ), 1,63 (m, 4 H,  $-NH_2 + Im_{(N1)}-CH_2CH_2$ ), 1,35 (m, 2 H,  $CH_2CH_2-NH_2$ ), 1,24 (m, 2 H,  $CH_2CH_2CH_2-NH_2$ ).**EI-MS**  $m/z$  83 (100), 96 (97), 109 (93), 124 (98), 137 (99), 167 (53)  $M^{+}$ .

**3-(1-Tritylimidazol-2-yl)propan-1-ol (137)**

8,0 g **103** (24,7 mmol) werden in 240 ml trockenem Tetrahydrofuran gelöst und unter N<sub>2</sub>-Atmosphäre auf – 78 °C gekühlt. Dann werden 16,0 ml n-Butyllithium in Hexan (1,6 M) (25,6 mmol) zugetropft. Es entsteht eine rote Lösung. Es wird 1 Stunde bei – 78 °C gerührt. Gleichzeitig werden 6,2 ml Oxiran (5,4 g, 123 mmol) in 5 ml trockenem Tetrahydrofuran verflüssigt. Diese Lösung wird nach 45 Minuten über einen Ausgießer zur Reaktionsmischung bei – 78 °C gegeben. Über Nacht wird auf Raumtemperatur erwärmt. Es entsteht eine gelborange Lösung. Nach Zugabe von 150 ml NH<sub>4</sub>Cl-Lösung wird mit EtOAc (4 × 70 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet. Nach Filtration wird das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der Rückstand wird durch Chromatographie mit dem Laufmittel EtOAc/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH (12:8:1) gereinigt. Nach Umkristallisation aus EtOH wird **137** als weißer Feststoff erhalten (5,0 g, 54,5 %).

C<sub>25</sub>H<sub>24</sub>N<sub>2</sub>O (M = 368,48 g/mol), Schmelzpunkt: 157,5 – 157,9 °C.

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO) δ 7,44 – 7,22 (m, 9 H, 9 Ph-H), 7,06 – 7,03 (m, 6 H, 6 Ph-H), 6,85 (s, 1 H, Im-H), 6,58 (s, 1 H, Im-H), 4,36 (s, 1 H, -OH), 3,02 (t, J = 6,3 Hz, 2 H, -CH<sub>2</sub>-OH), 1,85 (t, J = 7,8 Hz, 2 H, Im<sub>(C2)</sub>-CH<sub>2</sub>), 1,25 (m, 2 H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>).

ES-MS (MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) m/z 243 [Ph<sub>3</sub>C]<sup>+</sup>, 369 [MH]<sup>+</sup>, 738 [2M+H]<sup>+</sup>.

CHN (C<sub>25</sub>H<sub>24</sub>N<sub>2</sub>O) C, berechnet 81,49%, gefunden 81,46%; H, berechnet 6,57%, gefunden 6,54%; N, berechnet 7,60%, gefunden 7,50%.

IR 3189 br, 3050, 2930, 1578, 1490, 1448, 1414, 1063, 1043.

**2-[3-(1-Trityl-1H-imidazol-2-yl)propyl]isoindol-1,3-dion (138)**

3,95 g **137** (10,7 mmol), 2,8 g Triphenylphosphin (10,7 mmol) und 1,6 g Phthalimid (10,7 mmol) werden in 60 ml trockenem Tetrahydrofuran und 10 ml trockenem Chloroform gelöst. Dann wird langsam unter Argon bei Raumtemperatur eine Lösung aus 2,3 ml Diisopropylazodicarboxylat (94 %, 2,3 g, 10,7 mmol) in 10 ml trockenem Tetrahydrofuran zugetropft. Es wird über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Die Lösungsmittel werden im Vakuum entfernt. Nach Zugabe von 150 ml Wasser wird mit EtOAc (3 × 80 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit 100 ml NaCl-Lösung gewaschen und über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet. Nach Filtration wird das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der Rückstand wird durch Chromatographie mit dem Laufmittel EtOAc/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3:2) gereinigt. Nach Umkristallisation aus EtOH wird **138** als weißer Feststoff erhalten (2,2 g, 40,7 %).

C<sub>33</sub>H<sub>27</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub> (M = 497,60 g/mol), Schmelzpunkt: 206,4 – 206,5 °C.

**<sup>1</sup>H-NMR** (DMSO)  $\delta$  7,81 (s, 4 H, Phth-H), 7,31 – 7,22 (m, 9 H, 9 Ph-H), 7,03 – 6,95 (m, 6 H, 6 Ph-H), 6,83 (s, 1 H, Im-H), 6,57 (s, 1 H, Im-H), 3,34 (t,  $J = 6,3$  Hz, 2 H,  $CH_2$ -Phth), 1,68 (m, 4 H,  $Im_{(C2)}$ - $CH_2CH_2$ ).

**ES-MS** (MeOH/ $CH_2Cl_2$ )  $m/z$  243 [ $Ph_3C$ ]<sup>+</sup>, 498 [ $MH$ ]<sup>+</sup>.

**CHN** ( $C_{33}H_{27}N_3O_2$ ) C, berechnet 79,66%, gefunden 79,38%; H, berechnet 5,47%, gefunden 5,57%; N, berechnet 8,44%, gefunden 8,17%.

**IR** 3060, 2937, 1767, 1710, 1490, 1466.

### **3-(1-Triyl-1H-imidazol-2-yl)propylamin (139)**

1,0 g **138** (2,0 mmol) wird in 50 ml Ethanol gelöst. Nach Zugabe von 0,30 ml Hydrazin-Monohydrat wird die Reaktionsmischung 3 Stunden unter Rückfluss erhitzt, bis der weiße Niederschlag vollständig ausgefallen ist. Nach Kühlung auf 0 °C wird der Niederschlag abgesaugt. Das Filtrat wird mit Ethanol gewaschen und im Vakuum bis zur Trockene eingengt. Der Rückstand wird unter Eiskühlung mit 3 ml 1 M Salzsäure versetzt und der entstandene Niederschlag wird abfiltriert. Das Filtrat wird mit 50 ml 2 M Natronlauge (pH = 14) aufgenommen und mit Dichlormethan (4 × 70 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über  $Na_2SO_4$  getrocknet. Nach Filtration wird das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das Rohprodukt **139** wird als gelblicher Schaum erhalten und ohne weitere Reinigung verwendet (0,52 g, 70,5 %).

$C_{25}H_{25}N_3$  (M = 367,50 g/mol).

**<sup>1</sup>H-NMR** (DMSO)  $\delta$  7,43 – 7,33 (m, 9 H, 9 Ph-H), 7,06 – 7,03 (m, 6 H, 6 Ph-H), 6,84 (s, 1 H, Im-H), 6,57 (s, 1 H, Im-H), 2,12 (t,  $J = 7,1$  Hz, 2 H,  $CH_2-NH_2$ ), 1,82 (t,  $J = 7,4$  Hz, 2 H,  $Im_{(C2)}$ - $CH_2CH_2$ ), 1,14 (m, 4 H,  $Im_{(C2)}$ - $CH_2CH_2 + NH_2$ ).

**ES-MS** (MeOH/ $CH_2Cl_2 + NH_4Ac$ )  $m/z$  243 [ $Ph_3C$ ]<sup>+</sup>, 368 [ $MH$ ]<sup>+</sup>.

### **5-Oxo-5,6,7,8-tetrahydroimidazo[1,5-c]pyrimidin (58)**

1,5 g Histamin (13,1 mmol) (die freie Base wird aus Histamin Dihydrochlorid unter Verwendung des Ionenaustauschers Amberlite IRA-900 erhalten) werden mit 2,3 g Carbonyldiimidazol (14,5 mmol) in 60 ml Chloroform 4 Stunden unter Rückfluss gekocht. Nach Abkühlung wird das Lösungsmittel entfernt und der feste Rückstand wird mit Ethanol verrieben. Das Produkt wird abfiltriert. **58** wird als weißer Feststoff erhalten (1,5 g, 85,4 %).

$C_6H_7N_3O$  (M = 137,14 g/mol), Schmelzpunkt : 220,1 – 220,2 °C.

**<sup>1</sup>H-NMR** (DMSO)  $\delta$  8,21 (s, 1 H, NH), 8,07 (s, 1 H, Im<sub>(C2)</sub>-H), 6,79 (s, 1 H, Im-H), 3,34 (m, 2 H, CH<sub>2</sub>NH), 2,88 (m, 2 H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NH).

**EI-MS**  $m/z$  81 (100), 137 (74) M<sup>+</sup>.

### **2-Methyl-5-oxo-5,6,7,8-tetrahydroimidazo[1,5-c]pyrimidiniumiodid (140)**

Zu einer Suspension von 1,0 g **58** (7,3 mmol) in 15 ml Acetonitril werden 1,4 ml Methyljodid (21,9 mmol) zugetropft. Die Reaktionsmischung wird über Nacht unter Rückfluss gekocht. Nach Abkühlung wird das Lösungsmittel entfernt und der Rückstand wird mit Aceton verrieben. Das Produkt wird abfiltriert. **140** wird als weißes Salz erhalten (1,7 g, 83,5 %).

C<sub>7</sub>H<sub>10</sub>N<sub>3</sub>OI (M = 279,08 g/mol), Schmelzpunkt : 231,3 – 231,4 °C.

**<sup>1</sup>H-NMR** (DMSO)  $\delta$  9,66 (s, 1 H, Im<sub>(C2)</sub>-H), 9,01 (s, 1 H, NH), 7,59 (s, 1 H, Im-H), 3,89 (s, 3 H, CH<sub>3</sub>), 3,47 (m, 2 H, CH<sub>2</sub>NH), 3,02 (m, 2 H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NH).

**ES-MS** (H<sub>2</sub>O/CH<sub>3</sub>CN)  $m/z$  152 [M+K]<sup>+</sup>.

### **1-Methylhistamin (141)**

1,0 g **140** (3,6 mmol) wird in 10 ml 6 M Salzsäure über Nacht unter Rückfluss gekocht. Die salzsaure Lösung wird abgekühlt und mit Wasser verdünnt. Es wird solange mit Dichlormethan extrahiert bis die Wasserphase iodfrei gewaschen ist. Die Wasserphase wird mit 2 M Natronlauge neutralisiert und das Wasser wird im Vakuum entfernt. Der Rückstand wird mit Chloroform verrieben und die unlöslichen Salze werden abfiltriert. Die Chloroformphase wird über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet. Nach Filtration wird das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. **141** wird als gelbliches Öl erhalten (0,41g, 91,5 %) und ohne weitere Reinigung verwendet.

C<sub>6</sub>H<sub>11</sub>N<sub>3</sub> (M = 125,18 g/mol).

**<sup>1</sup>H-NMR** (DMSO)  $\delta$  7,72 (s, 1 H, Im<sub>(C2)</sub>-H), 7,02 (s, 1 H, Im-H), 4,99 (s, 3 H, NH<sub>2</sub>), 3,63 (s, 3 H, CH<sub>3</sub>), 3,02 (t,  $J = 7,4$  Hz, 2 H, CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>), 2,75 (t,  $J = 7,4$  Hz, 2 H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>);

**ES-MS** (H<sub>2</sub>O/CH<sub>3</sub>CN/TFA)  $m/z$  126 [MH]<sup>+</sup>;

### **[2-Methyl-1-trityl-(imidazol-4-yl)]carbaldehyd (143)**

0,5 g 2-Methyl-(imidazol-4-yl)carbaldehyd (4,5 mmol) werden mit 1,4 g Tritylchlorid (5,0 mmol) in 20 ml Acetonitril suspendiert. Sehr langsam lässt man 1,1 ml Triethylamin (0,8 g, 7,8 mmol) zutropfen. Es wird über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Das Lösungsmittel wird abrotiert und es werden 15 ml Wasser und 2 ml Hexan zugegeben. Nach

30 Minuten Rühren wird der Niederschlag abfiltriert und 3-mal mit Wasser nachgewaschen. Das Produkt wird bei 50 °C im Trockenschrank getrocknet. **143** wird als weißes Pulver erhalten (1,5 g, 91,9 %).

$C_{24}H_{20}N_2O$  (M = 352,44 g/mol), Schmelzpunkt : 191,7 – 191,8 °C.

$^1H$ -NMR (DMSO)  $\delta$  9,64 (s, 1 H, CHO), 7,50 – 7,07 (m, 16 H, 15 Ph-H + 1 Im-H), 1,56 (s, 3 H, CH<sub>3</sub>).

ES-MS (MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> + NH<sub>4</sub>OAc)  $m/z$  243 [Ph<sub>3</sub>C]<sup>+</sup>, 353 [MH]<sup>+</sup>, 385 [MH+CH<sub>3</sub>OH]<sup>+</sup>, 706 [2M+H]<sup>+</sup>, 738 [2M+H+CH<sub>3</sub>OH]<sup>+</sup>.

IR 3133, 1673, 1540, 1492, 1445, 1396, 1155, 796, 753, 705.

#### [2-Methyl-4-(2-nitrovinyl)-1-trityl]imidazol (**144**)

1,3 g **143** (3,6 mmol) werden mit 312 mg Ammoniumacetat (4,0 mmol) in 20 ml Nitromethan bei 50 °C 5 Stunden gerührt. Nach Abkühlung wird das Nitromethan am Rotationsverdampfer entfernt. Das Produkt wird mit Wasser gewaschen, abgesaugt und mit Hexan nachgespült. **144** wird als orangefarbiges Pulver erhalten (1,3 g, 87,7 %).

$C_{25}H_{21}N_3O_2$  (M = 395,46 g/mol), Schmelzpunkt : 171,1 – 171,2 °C.

$^1H$ -NMR (DMSO)  $\delta$  8,06 (d,  $J$  = 13,2 Hz, 1 H, Vinyl-H), 7,65 – 7,06 (m, 17 H, 15 Ph-H + 1 Im-H + 1 Vinyl-H), 1,56 (s, 3 H, CH<sub>3</sub>).

ES-MS (MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> + NH<sub>4</sub>OAc)  $m/z$  243 [Ph<sub>3</sub>C]<sup>+</sup>, 396 [MH]<sup>+</sup>, 792 [2M+H]<sup>+</sup>.

IR 3448 br, 1629, 1492, 1446, 1334, 1282, 1151, 750, 702.

#### [2-Methyl-1-trityl-(imidazol-4-yl)]acetaldehydoxim (**145**)

1,2 g **144** (3,0 mmol), gelöst in 20 ml Tetrahydrofuran, wird unter N<sub>2</sub>-Atmosphäre mit 75 mg Pd-C versetzt. Anschließend tropft man über einen Zeitraum von 45 Minuten eine Lösung aus 3,5 g NaH<sub>2</sub>PO<sub>2</sub> · 1 H<sub>2</sub>O (32,8 mmol) in 15 ml Wasser zu. Die Reaktionstemperatur soll dabei 25 °C nicht überschreiten. Anschließend wird eine Stunde bei Raumtemperatur gerührt. Die Pd-C wird über Celite abfiltriert und gut mit Chloroform nachgewaschen. Das Filtrat wird eingeeengt und der Rückstand wird mit Chloroform und K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>-Lösung extrahiert. Die organische Phase wird über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet. Nach Absaugen des Trockenmittels wird das Lösungsmittel entfernt und der Rückstand wird mit kaltem EtOAc gewaschen und abgesaugt. **145** wird als weißes Pulver erhalten (1,0 g, 88,1 %).

$C_{25}H_{23}N_3O$  (M = 381,48 g/mol), Schmelzpunkt : 190,9 – 191,0 °C.

**<sup>1</sup>H-NMR** (DMSO)  $\delta$  10,88 (s, 1 H, OH), 7,45-7,37 (m, 9 H, 9 Ph-H), 7,07 – 7,04 (m, 6 H, 6 Ph-H), 6,77 (t,  $J = 5,0$  Hz, 1 H, CHNOH), 6,45 (s, 1 H Im-H), 3,39 (d,  $J = 5,0$  Hz, 2 H, CH<sub>2</sub>), 1,47 (s, 3 H, CH<sub>3</sub>).

**ES-MS** (MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> + NH<sub>4</sub>Ac)  $m/z$  243 [Ph<sub>3</sub>C]<sup>+</sup>, 382 [MH]<sup>+</sup>.

**IR** 3120 br, 2846 br, 1735, 1492, 1449, 1393, 1237, 751, 704.

### **2-[(2-Methyl-1-trityl)-imidazol-4-yl]ethylamin, (2-Methyl-1-trityl)histamin (146)**

400 mg Lithiumaluminiumhydrid (10,5 mmol) werden in 25 ml Tetrahydrofuran unter N<sub>2</sub>-Atmosphäre suspendiert. Anschließend tropft man langsam unter Eiskühlung eine Lösung aus 1,0 g **145** (2,6 mmol) in 10 ml Tetrahydrofuran zu. Es wird 4 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Durch vorsichtige Zugabe von Wasser wird die Reaktion gestoppt und der Niederschlag abgesaugt. Das Filtrat wird eingeeengt und mit Chloroform / Wasser extrahiert. Die organische Phase wird über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet. Nach Absaugen des Trockenmittels wird das Lösungsmittel entfernt und das Rohprodukt wird ohne weitere Reinigung im nächsten Reaktionsschritt verwendet. **146** wird als gelblicher Schaum erhalten (0,84 g, 87,2 %).

C<sub>25</sub>H<sub>25</sub>N<sub>3</sub> (M = 367,50 g/mol).

**<sup>1</sup>H-NMR** (DMSO)  $\delta$  7,44-7,36 (m, 9 H, 9 Ph-H), 7,07 – 7,04 (m, 6 H, 6 Ph-H), 6,35 (s, 1 H, Im-H), 2,69 (t,  $J = 7,0$  Hz, 2 H, CH<sub>2</sub>-NH<sub>2</sub>), 2,41 (t,  $J = 7,0$  Hz, 2 H, Im<sub>(C4)</sub>-CH<sub>2</sub>), 1,46 (s, 3 H, CH<sub>3</sub>).

**ES-MS** (MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> + NH<sub>4</sub>OAc)  $m/z$  243 [Ph<sub>3</sub>C]<sup>+</sup>, 368 [MH]<sup>+</sup>, 736 [2M+H]<sup>+</sup>.

## **5.1.8 Synthese der Kopplungspartner mit Amin-Funktion und chiralem Zentrum in der Alkylseitenkette**

### **2-Imidazol-1-yl-propionsäureethylester (149/150)**

In einem Dreihalskoben mit Rückflusskühler wird eine Lösung aus 17,2 g Formaldehydlösung (35 %, 15,9 ml, 0,20 mol) und 29,0 g Glyoxallösung (40%, 22,8 ml, 0,20 mol) auf 50 °C erhitzt. Eine Lösung aus 17,8 g (S)- bzw. (R)-Alanin (0,20 mol) in 14,8 ml konzentrierter Ammoniaklösung (25 %, 13,5 g, 0,20 mol) und 80 ml NaOH-Lösung (10 %) wird langsam über einen Zeitraum von 30 Minuten zugegeben. Die Mischung wird 4 Stunden auf 50 °C erhitzt. Dann wird das Wasser im Vakuum entfernt. Das Rohprodukt wird mit Petrolether gewaschen, abgesaugt und im Exsikkator über Blaugel getrocknet. 29,0 g des Rohproduktes werden mit 14 ml konzentrierter Schwefelsäure in 500 ml absoluten Ethanol über Nacht unter Rückfluss erhitzt. Es werden 40 ml Wasser zugegeben und der Ethanol wird

im Vakuum entfernt. Die schwefelsaure wässrige Lösung wird vorsichtig mit  $\text{Na}_2\text{CO}_3$ -Lösung auf  $\text{pH} = 8$  eingestellt und mit Ethylacetat ( $3 \times 150$  ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet. Nach Filtration wird das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der Rückstand wird durch Chromatographie mit dem Laufmittel  $\text{EtOAc}/\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$  (12:8:1) gereinigt. **149** bzw. **150** wird als gelbliches Öl erhalten (17,9 g, 53,3 %).

*(S)*-2-Imidazol-1-yl-propionsäureethylester (**149**):

$\text{C}_8\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_2$  ( $M = 168,20$  g/mol);

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,81 (s, 1 H,  $\text{Im}_{(\text{C}2)}\text{-H}$ ), 7,07 (s, 1 H,  $\text{Im-H}$ ), 7,02 (s, 1 H,  $\text{Im-H}$ ), 4,93 (q,  $J = 7,4$  Hz, 1 H,  $\text{Im}_{(\text{N}1)}\text{-CH}$ ), 4,15 (q,  $J = 7,1$  Hz, 2 H,  $\text{CO}_2\text{CH}_2$ ), 1,72 (d,  $J = 7,4$  Hz, 3 H,  $\text{CH}_3$ ), 1,22 (t,  $J = 7,1$  Hz, 3 H,  $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ).

**EI-MS**  $m/z$  95 (100), 168 (53)  $[\text{M}]^+$ .

$[\alpha]_{\text{D}}^{25} = +9,0$  (c 2, MeOH).

*(R)*-2-Imidazol-1-yl-propionsäureethylester (**150**):

$^1\text{H-NMR}$ - und **MS**-Daten wie für **149**.

$[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -9,0$  (c 2, MeOH).

### 2-(Imidazol-1-yl)propan-1-ol (**151/152**)

5,6 g  $\text{LiAlH}_4$  (152 mmol) werden in 200 ml Tetrahydrofuran (trocken) suspendiert. 8,5 g **149** bzw. **150** (50,5 mmol), gelöst in 30 ml Tetrahydrofuran, wird langsam innerhalb von 1 Stunde zugegeben. Die Reaktionsmischung wird 1 Stunde bei Raumtemperatur, danach 2 Stunden unter Rückfluss gerührt. Nach Abkühlung auf  $0$  °C wird die Reaktion durch Zugabe von Wasser gestoppt. Der Niederschlag wird abgesaugt und gut mit Tetrahydrofuran nachgewaschen. Das Filtrat wird bis zur Trockene eingengt und der Rückstand wird durch Chromatographie mit dem Laufmittel  $\text{EtOAc}/\text{MeOH}$  (4:1) gereinigt. **151** bzw. **152** wird als weißes Pulver erhalten (3,9 g, 60,4 %).

*(S)*-2-(Imidazol-1-yl)propan-1-ol (**151**):

$\text{C}_6\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}$  ( $M = 126,16$  g/mol), Schmelzpunkt:  $112,3 - 112,7$  °C.

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO)  $\delta$  7,63 (s, 1 H,  $\text{Im}_{(\text{C}2)}\text{-H}$ ), 7,19 (s, 1 H,  $\text{Im-H}$ ), 6,86 (s, 1 H,  $\text{Im-H}$ ), 5,04 (s, 1 H,  $\text{OH}$ ), 4,22 (m, 1 H,  $\text{Im}_{(\text{N}1)}\text{-CH}$ ), 3,54 (m, 2 H,  $\text{CH}_2\text{OH}$ ), 1,34 (d,  $J = 7,1$  Hz, 3 H,  $\text{CH}_3$ ).

**EI-MS**  $m/z$  95 (100), 126 (61)  $[M]^+$ .

$[\alpha]_D^{25} = +10,3$  (c 2, MeOH).

*(R)*-2-(Imidazol-1-yl)propan-1-ol (**152**):

**<sup>1</sup>H-NMR**- und **MS**-Daten wie für **151**.

$[\alpha]_D^{25} = -10,3$  (c 2, MeOH).

### **5-(2-Hydroxypropyl)-2-phenylimidazol-1-sulfonsäuredimethylamid (153/154)**

3,0 g **110** (8,1 mmol) werden in 80 ml trockenem Tetrahydrofuran unter  $N_2$ -Atmosphäre gelöst und auf  $-40$  °C abgekühlt. Dann werden 5,6 ml n-Butyllithium in Hexan (1,6 M) (8,9 mmol) zugetropft. Es fällt weißes Lithiumsalz aus. Es wird 45 Minuten gerührt und während dieser Zeit lässt man die Reaktionsmischung auf  $-30$  °C erwärmen. Dann werden 2,8 ml (S)- bzw. (R)-Propylenoxid (2,4 g, 40,6 mmol) zugegeben. Über einen Zeitraum von 8 Stunden wird auf Raumtemperatur erwärmt. Nach Zugabe von 60 ml  $NH_4Cl$ -Lösung wird mit EtOAc ( $4 \times 50$  ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über  $Na_2SO_4$  getrocknet. Nach Filtration wird das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der Rückstand wird durch Chromatographie mit dem Laufmittel EtOAc/ $CH_2Cl_2$ /MeOH (12:8:1) gereinigt. Nach Umkristallisation aus EtOAc werden **153** bzw. **154** als weiße Feststoffe erhalten (1,5 g, 61,3 %).

*5-((R)-2-Hydroxypropyl)-2-phenylimidazol-1-sulfonsäuredimethylamid (153)*:

$C_{14}H_{19}N_3O_3S$  (M = 309,39 g/mol), Schmelzpunkt: 110,8 – 112,1 °C.

**<sup>1</sup>H-NMR** (DMSO)  $\delta$  7,51 – 7,44 (m, 5 H, 5 Ph-H), 6,95 (s, 1 H, Im-H), 4,73 (d,  $J = 5,2$  Hz, 1 H, OH), 3,97 (m, 1 H, HO-CHCH<sub>2</sub>), 2,83 (d,  $J = 6,3$  Hz, 2 H, HO-CHCH<sub>2</sub>), 2,45 (s, 6 H, N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 1,13 (d,  $J = 6,2$  Hz, 3 H, CH<sub>3</sub>).

**EI-MS**  $m/z$  157 (100), 265 (15), 309 (8)  $M^+$ .

**CHN** ( $C_{14}H_{19}N_3O_3S$ ) C, berechnet 54,35%, gefunden 54,30%; H, berechnet 6,19%, gefunden 6,09%; N, berechnet 13,58%, gefunden 13,52%.

**IR** 3355, 2921, 1574, 1391, 1170, 967.

$[\alpha]_D^{25} = -93,0$  (c 2, MeOH).

*5-((S)-2-Hydroxypropyl)-2-phenylimidazol-1-sulfonsäuredimethylamid (154):*

<sup>1</sup>H-NMR-, MS-, IR- und CHN-Daten wie für **153**.

$[\alpha]_{\text{D}}^{25} = +92,6$  (c 2, MeOH).

**[2-(2-Imidazol-1-yl)propyl]isoindol-1,3-dion (155/156)**

3,9 g **151** bzw. **152** (30,5 mmol), 8,0 g Triphenylphosphin (30,5 mmol) und 4,5 g Phthalimid (30,5 mmol) werden in 60 ml trockenem Tetrahydrofuran gelöst. Dann wird langsam unter Argon bei Raumtemperatur eine Lösung aus 6,4 ml Diisopropylazodicarboxylat (94 %, 2,6 g, 30,5 mmol) in 10 ml trockenem Tetrahydrofuran zugetropft. Es wird über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt. Nach Zugabe von 150 ml Wasser wird mit EtOAc (3 × 80 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit 100 ml NaCl-Lösung gewaschen und über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet. Nach Filtration wird das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der Rückstand wird durch Chromatographie mit dem Laufmittel EtOAc/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3:2) gereinigt. Nach Umkristallisation aus EtOAc wird **155/156** als weißer Feststoff erhalten (4,3 g, 55,6 %).

*[2-(S)-(2-Imidazol-1-yl)propyl]isoindol-1,3-dion (155):*

C<sub>14</sub>H<sub>23</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub> (M = 255,78 g/mol), Schmelzpunkt: 140,4 – 140,5 °C.

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO) δ 7,82 (s, 4 H, Phth-H), 7,57 (s, 1 H, Im<sub>(C2)</sub>-H), 7,22 (s, 1 H, Im-H), 6,79 (s, 1 H, Im-H), 4,58 (m, 1 H, Im<sub>(N1)</sub>-CH), 3,93-3,81 (m, 2 H, CH<sub>2</sub>-Phth), 1,50 (d, J = 6,8 Hz, 3 H, CH<sub>3</sub>).

EI-MS *m/z* 95 (61), 160 (69), 255 (100) [M]<sup>+</sup>.

CHN (C<sub>14</sub>H<sub>13</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>) C, berechnet 65,87%, gefunden 65,57%; H, berechnet 5,13%, gefunden 5,25%; N, berechnet 16,46%, gefunden 16,61%.

$[\alpha]_{\text{D}}^{25} = +117,6$  (c 2, MeOH).

*[2-(R)-(2-Imidazol-1-yl)propyl]isoindol-1,3-dion (156):*

<sup>1</sup>H-NMR-, MS- und CHN-Daten wie für **155**.

$[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -117,6$  (c 2, MeOH).

**2-(Imidazol-1-yl)propylamin (159/160)**

4,3 g **155** bzw. **156** (17,0 mmol) werden in 50 ml Ethanol gelöst. Nach Zugabe von 1,7 ml Hydrazin-Monohydrat wird die Reaktionsmischung 2 Stunden unter Rückfluss erhitzt, bis der weiße Niederschlag vollständig ausgefallen ist. Nach Kühlung werden 60 ml 4 M Salzsäure zugegeben und die Reaktionsmischung wird 4 Stunden refluxiert. Die Reaktionsmischung wird gekühlt und der ausgefallene Niederschlag wird abfiltriert. Das Filtrat wird mit Ethanol gewaschen und im Vakuum fast bis zur Trockene eingengt. Es wird nochmals filtriert, bevor das Filtrat vollständig im Vakuum eingengt wird. Der Rückstand wird mit 50 ml 2 M Natronlauge (pH = 14) aufgenommen und mit Dichlormethan (4 × 70 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet. Nach Filtration wird das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Die Rohprodukte **159** bzw. **160** werden als gelbliche Öle erhalten und ohne weitere Reinigung verwendet (0,81 g, 38,2 %).

*(S)*-2-(Imidazol-1-yl)propylamin (**159**):

C<sub>6</sub>H<sub>11</sub>N<sub>3</sub> (M = 125,18 g/mol).

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO) δ 7,64 (s, 1 H, Im<sub>(C2)</sub>-H), 7,19 (s, 1 H, Im-H), 6,88 (s, 1 H, Im-H), 4,12 (m, 1 H, Im<sub>(N1)</sub>-CH), 3,76 (m, 2 H, CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>), 1,42 (s, 2 H, NH<sub>2</sub>), 1,35 (d, J = 6,9 Hz, 3 H, CH<sub>3</sub>).

EI-MS m/z 95 (99), 96 (100), 125 (15) [M]<sup>+</sup>.

[α]<sub>D</sub><sup>25</sup> = +28,8 (c 2, MeOH).

*(R)*-2-(Imidazol-1-yl)propylamin (**160**):

<sup>1</sup>H-NMR- und MS-Daten wie für **159**.

[α]<sub>D</sub><sup>25</sup> = -28,8 (c 2, MeOH).

**5-[2-(1,3-Dioxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yl)propyl]-2-phenylimidazol-1-sulfonsäuredimethylamid (157/158)**

1,0 g **153** bzw. **154** (3,2 mmol), 0,85 g Triphenylphosphin (3,2 mmol) und 0,48 g Phthalimid (3,2 mmol) werden in 20 ml trockenem Tetrahydrofuran gelöst. Dann wird langsam unter Argon bei Raumtemperatur eine Lösung aus 0,68 ml Diisopropylazodicarboxylat (0,94 %, 0,70 g, 3,2 mmol) in 5 ml trockenem Tetrahydrofuran zugetropft. Es wird über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt. Nach Zugabe von 50 ml Wasser wird mit EtOAc (3 × 40 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit 70 ml NaCl-Lösung gewaschen und über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet. Nach Filtration wird

das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der Rückstand wird durch Chromatographie mit dem Laufmittel EtOAc/Petrolether (Siedepunkt 40-60 °C) (4:1) gereinigt. Nach Umkristallisation aus EtOAc wird **157** bzw. **158** als weißer Feststoff erhalten (0,80 g, 56,4 %).

*5-[2-(S)-(1,3-Dioxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yl)propyl]-2-phenylimidazol-1-sulfonsäuredimethylamid (157):*

C<sub>22</sub>H<sub>22</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>S (M = 309,39 g/mol), Schmelzpunkt: 128,4 – 129,2 °C.

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO) δ 7,84 – 7,81 (m, 4 H, Phth-H), 7,46 – 7,42 (m, 5 H, 5 Ph-H), 6,69 (s, 1 H, Im-H), 4,76 – 4,62 (m, 1 H, Phth-CHCH<sub>2</sub>), 3,47 – 3,21 (m, 2 H, Phth-CHCH<sub>2</sub>), 2,44 (s, 6 H, N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 1,53 (d, J = 7,0 Hz, 3 H, CH<sub>3</sub>).

EI-MS *m/z* 157 (42), 174 (100), 330 (85), 438 (4) M<sup>+</sup>.

CHN (C<sub>22</sub>H<sub>22</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>S) C, berechnet 60,26%, gefunden 60,08%; H, berechnet 5,06%, gefunden 5,17%; N, berechnet 12,78%, gefunden 12,73%.

IR 3471, 2936, 1768, 1706, 1388, 1171, 771.

[α]<sub>D</sub><sup>25</sup> = -56,0 (c 2, MeOH).

*5-[2-(R)-(1,3-Dioxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yl)propyl]-2-phenylimidazol-1-sulfonsäuredimethylamid (158):*

<sup>1</sup>H-NMR-, MS-, IR- und CHN-Daten wie für **157**.

[α]<sub>D</sub><sup>25</sup> = +56,0 (c 2, MeOH).

### **1-Methyl-2-(2-phenyl-1H-imidazol-4-yl)ethylamin (161/162)**

Es werden 0,80 g **157** bzw. **158** (1,8 mmol) in 15 ml Ethanol gelöst und 0,20 ml Hydrazin-Monohydrat werden zugefügt. Es wird 2 Stunden unter Rückfluss erhitzt bis der weiße Niederschlag vollständig ausgefallen ist. Nach dem Abkühlen werden 10 ml 4 M Salzsäure zugegeben und es wird 4 Stunden unter Rückfluss erhitzt. Die Reaktionsmischung wird gekühlt und der ausgefallene Niederschlag wird abfiltriert. Das Filtrat wird mit Ethanol gewaschen und im Vakuum fast bis zur Trockene eingengt. Es wird nochmals filtriert, bevor das Filtrat vollständig im Vakuum eingengt wird. Der Rückstand wird mit 20 ml 2 M Natronlauge (pH = 14) aufgenommen und mit Dichlormethan (4 × 20 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet. Nach Filtration wird das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Die Rohprodukte **161** bzw. **162** werden als gelbliche Öle erhalten (0,35g, 96,4 %). Die Rohprodukte werden ohne weitere Reinigung im folgenden

Syntheseschritt verwendet. Für analytische Tests wird ein Teil des Rohproduktes als Oxalatsalz gefällt und aus Methanol umkristallisiert.

*(S)-1-Methyl-2-(2-phenyl-1H-imidazol-4-yl)ethylamin (161):*

$C_{12}H_{15}N_3$  (M = 201,27 g/mol),  $C_{12}H_{15}N_3 \cdot 2 H_2C_2O_4$  (M = 381,34 g/mol),

Schmelzpunkt: 165,7 – 167,6 °C (Oxalatsalz).

$^1H$ -NMR (DMSO)  $\delta$  7,97 – 7,92 (m, 2 H, Ph-H), 7,48 – 7,29 (m, 3 H, 5 Ph-H), 7,01 (s, 1 H, Im-H), 3,48 – 3,45 (m, 1 H,  $NH_2-CHCH_2$ ), 2,92 – 2,71 (m, 2 H,  $NH_2-CHCH_2$ ), 1,23 (d,  $J = 7,0$  Hz, 3 H,  $CH_3$ ).

EI-MS  $m/z$  158 (100), 201 (3)  $M^+$ .

CHN ( $C_{12}H_{15}N_3 \cdot 2 H_2C_2O_4$ ) C, berechnet 50,39%, gefunden 50,28%; H, berechnet 5,02%, gefunden 5,38%; N, berechnet 11,02%, gefunden 11,04%.

IR 3429 br, 2955, 1618, 1585, 718.

$[\alpha]_D^{25} = +42,0$  (c 2, MeOH).

*(R)-1-Methyl-2-(2-phenyl-1H-imidazol-4-yl)ethylamin (162):*

$^1H$ -NMR-, MS-, IR- und CHN-Daten wie für 161.

$[\alpha]_D^{25} = -42,0$  (c 2, MeOH).

## 5.2 Pharmakologisch-experimenteller Teil

### 5.2.1 Bestimmung der $H_1$ -Rezeptoraktivität am Meerschweinchen-Ileum

Gesunde Meerschweinchen beiderlei Geschlechts (350 – 500 g) werden durch Nackenschlag getötet und entblutet. Der Dünndarm wird entnommen und von anhaftendem Mesenterialgewebe befreit. Ganze, vorsichtig gespülte Segmente von 1,5 – 2 cm Länge werden vertikal in einem auf 37 °C temperierten Organbad (20 ml) befestigt. Als Medium dient kontinuierlich von Carbogen (95 %  $O_2$ , 5 %  $CO_2$ ) durchströmte Tyrode-Lösung (Zusammensetzung in mM: NaCl 137, KCl 2,7,  $CaCl_2$  1,8,  $MgCl_2$  1,0,  $NaH_2PO_4$  0,4,  $NaHCO_3$  11,0, Glucose 5,6) [163]. Die Organe werden mit einem isotonisch arbeitenden Transducer (Typ TF6V5iso, Fleck, Mainz) mit einer Vorlast von 5 mN verbunden. Die Registrierung und Aufzeichnung der Kontraktion erfolgt mit Hilfe eines Verstärkers (Transducer Coupler 4711, TSE, Bad Homburg), der mit einem 4-Kanal-x/t-Schreiber (Kompensograph C 1016, Siemens) verbunden ist. Nach einer Stabilisierungsphase von 20

Minuten werden die Organe zur Äquilibrierung drei- bis viermal mit Histamin (1 und 10  $\mu\text{M}$ ) vorstimuliert. Jeder Stimulation folgt eine 8-minütige Auswaschphase und eine 10-minütige Ruhephase. Während jeder Ruhephase erfolgt eine Zugabe von 0,1  $\mu\text{M}$  Atropin, um kontraktile Effekte durch Freisetzung von Acetylcholin auszuschalten. Für jedes Organ wird eine kumulative Konzentrations-Wirkungskurve für Histamin (0,01 – 30  $\mu\text{M}$ ) aufgenommen [164]. Nach der Auswasch- und Ruhephase werden die Konzentrations-Wirkungskurven für die zu testenden Substanzen in An- und Abwesenheit des Standardantagonisten Mepyramin (Inkubationszeit 10 – 15 Minuten) bestimmt [2].

**Tabelle 5.1: Bestimmung der  $H_1$ -Rezeptoraktivitäten am isolierten MS-Ileum.**

Nr.	N	$\Delta pEC_{50} \pm SEM$	rel. Pot. [%]	95% c. I.	$E_{max} \pm SEM$ [%]	Mepyramin $pA_2 \pm SEM$
72	6	$0,13 \pm 0,03$	74	61 – 91	$68 \pm 4$	$8,8 \pm 0,1$
73	6	$0,40 \pm 0,06$	40	28 – 55	$24 \pm 4$	$9,0 \pm 0,1$
74	7	$0,56 \pm 0,06$	28	20 – 39	$57 \pm 5$	$9,0 \pm 0,1$
75	6	$-0,09 \pm 0,11$	123	65 – 234	$78 \pm 3$	$8,9 \pm 0,1$
76	4	$0,39 \pm 0,03$	41	38 – 44	$74 \pm 7$	$8,7 \pm 0,1$
77	5	$0,31 \pm 0,07$	49	36 – 67	$32 \pm 3$	– <sup>a</sup>
78	4	$0,01 \pm 0,10$	98	50 – 170	$60 \pm 6$	$8,5 \pm 0,1$
79		–	–	–	–	
80		–	–	–	–	
81	4	$-0,34 \pm 0,01$	219	210 – 224	$57 \pm 4$	– <sup>a</sup>
82	4	$-0,63 \pm 0,03$	426	400 – 445	$89 \pm 3$	$8,8 \pm 0,1$
83	3	$-0,72 \pm 0,09$	525	350 – 560	$86 \pm 2$	$9,1 \pm 0,1$
84		–	–	–	–	
85	3	$-0,53 \pm 0,10$	339	209 – 504	$50 \pm 4$	– <sup>a</sup>
86	5	$-0,56 \pm 0,05$	363	285 – 451	$18 \pm 3$	– <sup>a</sup>
87	4	$0,21 \pm 0,05$	62	56 – 69	$50 \pm 3$	– <sup>a</sup>
88	4	$-0,78 \pm 0,04$	603	550 – 645	$88 \pm 9$	$9,0 \pm 0,1$
89	4	$-0,65 \pm 0,10$	447	389 – 737	$6,6 \pm 0,1$	– <sup>a</sup>
90	4	$-0,28 \pm 0,05$	190	170 – 210	$75 \pm 1$	$8,8 \pm 0,1$

Nr.	N	$\Delta pEC_{50} \pm SEM$	rel. Pot. [%]	95% c. I.	$E_{max} \pm SEM$ [%]	Mepyramin $pA_2 \pm SEM$
91	4	$-0,85 \pm 0,05$	708	550 – 1000	$92 \pm 2$	$9,0 \pm 0,2$
92	6	$-1,71 \pm 0,09$	5130	3285 – 8150	$84 \pm 1$	$9,0 \pm 0,3$
93	4	$-1,31 \pm 0,05$	2040	1660 – 2340	$93 \pm 4$	$8,8 \pm 0,1$
94	8	$-1,63 \pm 0,08$	4260	2780 – 6580	$84 \pm 4$	$8,9 \pm 0,1$
95	4	$-1,40 \pm 0,05$	2510	2240 – 2820	$76 \pm 1$	$8,8 \pm 0,1$
96	4	$-1,24 \pm 0,09$	1740	1150 – 2880	$89 \pm 5$	$9,0 \pm 0,1$
97		–	–	–	–	
98		–	–	–	–	
99	5	$0,26 \pm 0,06$	55	50 – 63	$36 \pm 5$	– <sup>a</sup>
100	5	$-0,66 \pm 0,10$	457	360 – 580	$88 \pm 1$	– <sup>a</sup>
101	5	$-0,11 \pm 0,18$	129	85 – 190	$91 \pm 4$	– <sup>a</sup>
102	5	$-0,97 \pm 0,08$	933	780 – 1120	$96 \pm 2$	– <sup>a</sup>

<sup>a</sup> nur qualitative Überprüfung der Mepyramin-Sensitivität.

### 5.2.2 Bestimmung der $pK_p$ -Werte am Meerschweinchen-Ileum

Zur Bestimmung der  $pK_p$ -Werte wird der unter 5.2.1 beschriebene Aufbau verwendet. Nachdem die Endkonzentration der Agonisten in kumulativer Technik im Organbad erreicht ist, lässt man den durch den Agonisten erzeugten Maximaleffekt bis auf 50 % abfallen. Danach wird eine zweite Histaminkurve in kumulativer Technik aufgenommen.

Tabelle 5.2: Bestimmung der  $pK_p$ -Werte am isolierten MS-Ileum.

Nr.	N	$pK_p \pm SEM$	Nr.	N	$pK_p \pm SEM$
72	6	$5,96 \pm 0,08$	87	4	$6,12 \pm 0,14$
73	6	$5,38 \pm 0,06$	88	4	$6,55 \pm 0,11$
74	7	$5,28 \pm 0,05$	89	4	$6,66 \pm 0,07$
75	6	$5,86 \pm 0,10$	90	4	$6,19 \pm 0,01$
76	4	$5,33 \pm 0,28$	91	4	$6,63 \pm 0,07$
77	5	$5,13 \pm 0,08$	92	6	$7,54 \pm 0,10$
78	4	$5,36 \pm 0,09$	93	4	$7,87 \pm 0,04$
79	4	$5,23 \pm 0,11^a$	94	8	$7,70 \pm 0,06$

Nr.	N	pK <sub>p</sub> ± SEM	Nr.	N	pK <sub>p</sub> ± SEM
80	6	5,85 ± 0,04 <sup>a</sup>	95	4	7,25 ± 0,05
81	4	6,79 ± 0,19	96	4	7,24 ± 0,12
82	4	6,98 ± 0,08	97	13	5,56 ± 0,06 <sup>a</sup>
83	4	6,61 ± 0,10	98	16	6,33 ± 0,03 <sup>a</sup>
84	3	6,30 ± 0,15 <sup>a</sup>	99	5	6,37 ± 0,23
85	3	6,52 ± 0,14	100	5	7,05 ± 0,08
86	5	6,34 ± 0,08	101	5	6,31 ± 0,12
			102	5	8,21 ± 0,27

<sup>a</sup> Antagonisten: pA<sub>2</sub> ± SEM.

### 5.2.3 Bestimmung der Histamin-H<sub>1</sub>-Rezeptoraktivität mit Hilfe des GTPase Assays

Für die Methode des GTPase Assays werden in Sf9-Zellen exprimierte G<sub>q</sub>-gekoppelte H<sub>1</sub>-Rezeptoren (Mensch, Meerschweinchen, Rind, Ratte) verwendet [3, 5, 9].

Zuerst werden in 5 Eppendorf Cups 10 µl des Agonisten bestimmter Konzentrationen („final concentration“: 10 nM, 100 nM, 1 µM, 10 µM, 100 µM), in ein Cup 10 µl bidest. Wasser und in ein weiteres Cup 10 µl GTP (10 mM) vorgelegt.

Die Membran wird nach dem Homogenisieren zentrifugiert und in ein definiertes Volumen 10 mM Tris/HCl-Puffer (pH = 7,4) resuspendiert. In jedes der 7 Cups werden 20 µl der vorbereiteten Membran und 50 µl des Reaction-Mix (50 mM Tris/HCl-Puffer (pH = 7,40), 1 µM unmarkiertes GTP, 1,0 mM MgCl<sub>2</sub>, 100 µM EDTA, 0,1 mM ATP, 1 mM Adenosin-5'-[β,γ-imido]triphosphat, 5 mM Creatin-Phosphat, 40 µg Creatinkinase und 0,2 % bovines Serum Albumin) pipettiert [9]. Diese Cups werden für 2 Minuten bei 25 °C in einem Heizblock inkubiert. Anschließend werden 20 µl des [γ<sup>32</sup>P]GTP, gelöst in 20 mM Tris/HCl (pH = 7,4), zugegeben (0,1 µCi pro Cup) [9]. Nach 20 Minuten bei 25 °C wird die Reaktion durch Zugabe von 900 µl einer Suspension aus Aktivkohle (5 %) in 50 mM NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> (pH = 2) gestoppt. Die Reaktionsmischung wird 7 Minuten bei 4 °C zentrifugiert. 600 µl des Überstandes werden vorsichtig in mit 3 ml bidestilliertem Wasser gefüllte Scinti-Vials abpipettiert. In ein Scinti-Vial, gefüllt mit 3 ml bidestilliertem Wasser, werden 20 µl [γ<sup>32</sup>P]GTP pipettiert (Scinti-Vial total added). [<sup>32</sup>P]P<sub>i</sub> wird mit dem Gerät Perkin Elmer Liquid Scintillation Analyzer Tri Carb 2800 TR gezählt [9].

**Tabelle 5.3: Pharmakologische Daten ausgewählter Histaprodifene ermittelt durch GTPase-Assay am humanen H<sub>1</sub>-Rezeptor.**

<b>Mensch</b>					
<b>Nr.</b>	<b>N</b>	<b>E<sub>max</sub>±SEM [%]</b>	<b>pEC<sub>50</sub>±SEM</b>	<b>ΔpEC<sub>50</sub></b>	<b>rel. Pot. [%]</b>
<b>81</b>	3 x 3	63 ± 5	6,67 ± 0,12	0,36	44
<b>93</b>	3 x 3	70 ± 7	6,93 ± 0,20	0,10	79
<b>94</b>	3 x 3	50 ± 12	6,43 ± 0,03	0,60	25
<b>95</b>	3 x 3	78 ± 10	6,72 ± 0,06	0,31	49
<b>99</b>	3 x 3	–	– <sup>a</sup>	–	–
<b>100</b>	3 x 3	–	– <sup>a</sup>	–	–
<b>101</b>	3 x 3	–	– <sup>a</sup>	–	–
<b>102</b>	3 x 3	39 ± 5	6,80 ± 0,15	0,23	59
<b>12</b>	24 x 3	100	7,03 ± 0,09	0	100
<b>7</b>	3 x 3	93 ± 3	6,98 ± 0,09	0,05	89
<b>10</b>	3 x 3	51 ± 5	6,68 ± 0,19	0,35	45
<b>11</b>	3 x 3	65 ± 1	6,64 ± 0,12	0,39	41

<sup>a</sup> Antagonisten: pA<sub>2</sub> (**99**) ± SEM = 5,4 ± 0,2, pA<sub>2</sub> (**100**) ± SEM = 5,1 ± 0,2, pA<sub>2</sub> (**101**) ± SEM = 5,0 ± 0,2.

**Tabelle 5.4: Pharmakologische Daten ausgewählter Histaprodifene ermittelt durch GTPase-Assay am Meerschweinchen-H<sub>1</sub>-Rezeptor.**

<b>Meerschweinchen</b>					
<b>Nr.</b>	<b>N</b>	<b>E<sub>max</sub>±SEM [%]</b>	<b>pEC<sub>50</sub>±SEM</b>	<b>ΔpEC<sub>50</sub></b>	<b>rel. Pot. [%]</b>
<b>81</b>	3 x 3	59 ± 12	7,74 ± 0,13	-0,74	550
<b>82</b>	4 x 3	83 ± 2	6,62 ± 0,11	0,11	78
<b>83</b>	4 x 3	83 ± 4	7,00 ± 0,49	-0,27	186
<b>85</b>	4 x 3	82 ± 2	7,76 ± 0,11	-1,03	1072
<b>88</b>	4 x 3	83 ± 4	7,64 ± 0,12	-0,91	813
<b>89</b>	4 x 3	71 ± 3	6,88 ± 0,11	-0,15	141
<b>92</b>	4 x 3	83 ± 3	7,47 ± 0,13	-0,74	550

Meerschweinchen					
Nr.	N	$E_{\max} \pm \text{SEM}$ [%]	$pEC_{50} \pm \text{SEM}$	$\Delta pEC_{50}$	rel. Pot. [%]
93	3 x 3	88 ± 7	7,27 ± 0,13	-0,54	347
94	3 x 3	91 ± 9	7,09 ± 0,27	-0,36	229
95	3 x 3	63 ± 6	7,07 ± 0,18	-0,34	219
99	3 x 3	53 ± 7	7,37 ± 0,32	-0,64	437
100	3 x 3	88 ± 2	6,48 ± 0,22	0,25	56
101	3 x 3	90 ± 2	6,85 ± 0,15	-0,12	132
102	3 x 3	91 ± 4	8,00 ± 0,10	-1,27	1862
12	42 x 3	100	6,73 ± 0,11	0	100
7	3 x 3	97 ± 3	7,86 ± 0,12	-1,13	1349
10	3 x 3	72 ± 11	7,56 ± 0,14	-0,83	676
11	3 x 3	75 ± 14	7,24 ± 0,27	-0,51	324

Tabelle 5.5: Pharmakologische Daten ausgewählter Histaprodifene ermittelt durch GTPase-Assay am bovinen  $H_1$ -Rezeptor.

Rind					
Nr.	N	$E_{\max} \pm \text{SEM}$ [%]	$pEC_{50} \pm \text{SEM}$	$\Delta pEC_{50}$	rel. Pot. [%]
81	3 x 3	67 ± 17	6,55 ± 0,05	0,48	33
93	3 x 3	60 ± 3	7,05 ± 0,15	-0,02	105
94	3 x 3	71 ± 4	6,65 ± 0,05	0,38	42
95	3 x 3	80 ± 5	6,45 ± 0,15	0,58	26
99	3 x 3	–	– <sup>a</sup>	–	–
100	3 x 3	–	– <sup>a</sup>	–	–
101	3 x 3	–	– <sup>a</sup>	–	–
102	3 x 3	63 ± 5	6,83 ± 0,12	0,20	63
12	24 x 3	100	7,03 ± 0,11	0	100
7	3 x 3	72 ± 15	7,07 ± 0,13	-0,04	110
10	3 x 3	61 ± 7	6,72 ± 0,19	0,31	49
11	3 x 3	87 ± 3	6,9 ± 0,2	0,18	66

<sup>a</sup> Antagonisten:  $pA_2$  (99) ± SEM = 5,6 ± 0,2,  $pA_2$  (100) ± SEM = 5,2 ± 0,2,  $pA_2$  (101) ± SEM = 5,0 ± 0,2.

**Tabelle 5.5: Pharmakologische Daten ausgewählter Histaprodifene ermittelt durch GTPase-Assay am Ratten-H<sub>1</sub>-Rezeptor.**

Nr.	Ratte				
	N	E <sub>max</sub> ±SEM [%]	pEC <sub>50</sub> ±SEM	ΔpEC <sub>50</sub>	rel. Pot. [%]
81	3 x 3	57 ± 11	7,25 ± 0,05	-0,82	661
93	3 x 3	73 ± 2	7,30 ± 0,10	-0,87	741
94	3 x 3	82 ± 1	6,65 ± 0,05	-0,22	166
95	3 x 3	67 ± 10	6,64 ± 0,06	-0,21	162
99	3 x 3	–	– <sup>a</sup>	–	–
100	3 x 3	–	– <sup>a</sup>	–	–
101	3 x 3	–	– <sup>a</sup>	–	–
102	3 x 3	50 ± 5	6,42 ± 0,06	0,01	98
12	24 x 3	100	6,43 ± 0,09	0	100
7	3 x 3	82 ± 15	6,72 ± 0,41	-0,29	195
10	3 x 3	58 ± 4	6,74 ± 0,04	-0,31	204
11	3 x 3	78 ± 4	6,95 ± 0,05	-0,52	331

<sup>a</sup> Antagonisten: pA<sub>2</sub> (99) ± SEM = 5,6 ± 0,2, pA<sub>2</sub> (100) ± SEM = 5,4 ± 0,2, pA<sub>2</sub> (101) ± SEM = 5,4 ± 0,2.

N: Die Anzahl N der durchgeführten Experimente ergibt sich z. B. bei N = 4 x 3 aus vier unabhängigen Triplet-Messungen.

## 6 Literatur

- [1] Kenakin T. and Angus J.A., *The Pharmacology of Functional, Biochemical and Recombinant Receptor Systems*, Springer Verlag, Berlin Heidelberg, **2000**.
- [2] Menghin S., Dissertation im Fachbereich Biologie, Chemie, Pharmazie der Freien Universität Berlin, Berlin **2004**.
- [3] Seifert R., Wenzel-Seifert K., Bürckstümmer T., Pertz H. H., Schunack W., Dove S., Buschauer A. and Elz S., *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **2003**, *305*, 1104-1115.
- [4] Jongejan A. and Leurs R., *Arch. Pharm. Chem. Life Sci.*, **2005**, *338*, 248-259.
- [5] Schneider E., Dissertation im Fachbereich Chemie, Pharmazie der Universität Regensburg, Regensburg **2005**.
- [6] Rummel W., Förstermann U. und Henschler D., *Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie*, Urban und Fischer-Verlag, 8. Auflage, München **2001**.
- [7] Kathmann M., Dissertation im Fachbereich Chemie/Pharmazie an der Universität Bonn, Bonn **1994**.
- [8] Karlson P., Doenecke D. und Koolman J., *Kurzes Lehrbuch der Biochemie für Mediziner und Naturwissenschaftler*, Georg-Thieme Verlag, 14. Auflage, Stuttgart, New York, **1994**.
- [9] Seifert R. and Wieland T., *G-Protein-coupled Receptors as Drug Targets – Analysis of Activation an Constitutive Activity*, VCH, **2005**.
- [10] Kramer K.-T., Dissertation im Fachbereich Biologie, Chemie, Pharmazie der Freien Universität Berlin, Berlin **1999**.
- [11] Durant G.J., Ganellin C.R. and Parsons M.E., *J. Med. Chem.*, **1975**, *18*, 905-909.
- [12] Ganellin C.R., *J. Pharm. Pharmacol.*, **1973**, *25*, 787-792.
- [13] Bonnet J.J. and Ibers J.A., *J. Am. Chem. Soc.*, **1973**, *95*, 4829-4833.
- [14] Barnes P.J., *Pulmonary Pharmacology and Therapeutics*, **2001**, *14*, 329-339.
- [15] Maslinski C., *Agents Actions*, **1975**, *5*, 89-107.
- [16] Rangachari P.K., *Am. J. Physiol.*, **1992**, *262*, 1-13.
- [17] Rangachari P.K., *Yale J. Biol. Med.*, **1998**, *71*, 173-182.
- [18] Watanabe T., Taguchi Y., Hayashi H., Tanaka J., Shiosaka S., Tohyama M., Kubota H., Terano Y. and Wada H., *Neurosci. Letters*, **1983**, *39*, 249-254.

- 
- [19] Panula P., Yang H.Y. and Costa E., *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, **1984**, *81*, 2572-2576.
- [20] Maslinski C., *Agents Actions*, **1975**, *5*, 183-225.
- [21] Jutel M., Watanabe T., Akdis M., Blaser K. and Akdis C.A., *Current Opinion in Immunology*, **2002**, *14*, 735-740.
- [22] Bachert C., *Allergy*, **2002**, *57*, 287-296.
- [23] Ash A.S.F. and Schild H.O., *Br. J. Pharmacol. Chemother.*, **1966**, *27*, 427-439.
- [24] Black J.W., Duncan W.A., Durant G.J., Ganellin C.R. and Parsons E.M., *Nature*, **1972**, *236*, 385-390.
- [25] Arrang J.-M., Garbarg M. and Schwartz J.C., *Nature*, **1983**, *302*, 832-837.
- [26] Nakamura T., Itadani H., Hidaka Y., Ohta M. and Tanaka K., *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **2000**, *279*, 615-620.
- [27] Oda T., Morikawa N., Saito Y., Masuho Y. and Matsumoto S., *J. Biol. Chem.*, **2000**, *275*, 36781-36786.
- [28] Arrang J.-M., Garbarg M. and Schwartz J.-C., *Neuroscience*, **1985**, *15*, 553-562.
- [29] Arrang J.-M., Garbarg M. and Schwartz J.-C., *Neuroscience*, **1987**, *23*, 149-157.
- [30] Hofstra C.L., Desai P.J., Thurmud R.L. and Fung-Leung W.-P., *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **2003**, *305*, 1212-1221.
- [31] Oda T., Matsumoto S., Matsumoto M., Takasaki J., Kamohara M., Soga T., Hiyama H., Kobori M and Katoh M., *J. Pharmacol. Sci.*, **2003**, *98*, 319-322.
- [32] Walter L.A., Hunt W.H. and Fosbinder R.J., *J. Am. Chem. Soc.*, **1941**, *63*, 2771-2773.
- [33] Jennings L., Malek N., Gimens A., Pozo M.J., Singh J., Salido J., Salido G.M. and Davison J.S., *J. Physiol.*, **1992**, *446*, 195-199.
- [34] Bull H.A., Courtney P.F., Rustin M.H. and Dowd P.M., *Br. J. Pharmacol.*, **1992**, *107*, 276-281.
- [35] Malinowska B. and Schlicker E., *Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.*, **1993**, *347*, 55-60.
- [36] Zingel V., Leschke C. and Schunack W., *Prog. Drug Res.*, **1995**, *44*, 49-85.
- [37] Ganellin C.R., Port G.N.J. and Richards W.G., *J. Med. Chem.*, **1973**, *16*, 616-620.
- [38] Impiccatore M., Morini G., Chiavarini M., Plazzi P.V., Bordi F. and Vitali F., *Agents Actions*, **1986**, *18*, 134-136.
- [39] Dziuron P. and Schunack W., *Eur. J. Med. Chem. Chim. Ther.*, **1975**, *10*, 129-133.

- [40] Zingel V., Dissertation im Fachbereich Pharmazie der Freien Universität Berlin, Berlin **1990**.
- [41] Leschke C., Elz S., Garbarg M. and Schunack W., *J. Med. Chem.*, **1995**, 38, 1287-1294.
- [42] Elz S., Kramer K., Pertz H.H., Detert H., ter Laak A.M., Kühne R. and Schunack W., *J. Med. Chem.*, **2000**, 43, 1071-1084.
- [43] Schlicker E., Kozłowska H., Kwolek G., Malinowska B., Kramer K., Pertz H.H., Elz S. and Schunack W., *Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.*, **2001**, 364, 14-20.
- [44] Reppe W., *Justus Liebigs Ann. Chem.*, **1955**, 596, 38-79.
- [45] Pinner A. and Klein F., *Ber. dtsh. Chem. Ges.*, **1877**, 10, 1889-1897.
- [46] Neison D.G., in: *The Chemistry of Amidines and Imidates*, Hrsg.: Patai S., John Wiley & Sons Inc., New York (USA), **1975**, 385-489.
- [47] Dziuron P. and Schunack W., *Arch. Pharm. (Weinheim)*, **1973**, 306, 347-350.
- [48] Dziuron P. and Schunack W., *Arch. Pharm. (Weinheim)*, **1974**, 307, 470-473.
- [49] Dziuron P. and Schunack W., *Arch. Pharm. (Weinheim)*, **1975**, 308, 417-422.
- [50] Radziszewski, *Chem. Heterocycl. Compd.*, **1953**, 1, 1-4.
- [51] Schipper E. S. and Day A. R. in *Heterocyclic Compounds*, Wiley, New York, **1957**, 5, 194
- [52] Grimmett M. R., *Imidazole and Benzimidazole Synthesis*, Academic Press, London **1997**.
- [53] Stoyanov V.M., El'chaninov M.M., and Pozharskii A.F., *Chem. Heterocycl. Compd.*, **1991**, 27, 1140-1143.
- [54] Klem R.E., Skinner H.F., Walba H. and Isensee R.W., *J. Heterocycl. Chem.*, **1970**, 7, 403-404.
- [55] Jain R., Cohen L.A., El-Kadi N.A. and King M.M., *Tetrahedron*, **1997**, 53, 2365-2370.
- [56] Iddon B., Petersen A.K., Becher J. and Christensen N.J., *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1*, **1995**, 12, 1475-1481.
- [57] Lipschutz B.H. and Hagen W., *Tetrahedron Lett.*, **1992**, 33, 5865-5868.
- [58] Ornstein P.L., Bleisch T.J., Arnold M.B., Wright R.A., Johnson B.G. and Schoepp D.D., *J. Med. Chem.*, **1998**, 41, 346-357.
- [59] Mukaiyama T., *Angew. Chem.*, **1976**, 88, 111-120.

- [60] Brückner R., *Reaktionsmechanismen*, Spektrum Akademischer Verlag, 2. Auflage Heidelberg / Berlin **2003**.
- [61] Jones R.G., *J. Am. Chem. Soc.*, **1949**, *71*, 383-386.
- [62] Ahn H.-S., Bercovici A., Boykow G., Bronnenkant A., Chackalamannil S., Chow J., Clevon R., Cook J., Czarniecki M., Domalski C., Fawzi A., Green M., Gündes A., Ho G., Laudicina M., Lindo N., Ma K., Manna M., McKittrick B., Mirzai B., Nechuta T., Neustadt B., Puchalski C., Pula K., Silverman L., Smith E., Stamford A., Tedesco R.P., Tsai H., Tulshiam D., Vaccaro H., Watkins R.W., Wenig X., Witkowski J.T., Xia Y. and Zhang H., *J. Med. Chem.*, **1997**, *40*, 2196-2210.
- [63] Tang C.C., Davalian D., Huang P. and Breslow R., *J. Am. Chem. Soc.*, **1978**, *100*, 3918-3922.
- [64] Groziak M.P. and Wei L., *J. Org. Chem.*, **1991**, *56*, 4296-4300.
- [65] Breslow R., Hunt J.T., Smiley R. and Tarnowski T., *J. Am. Chem. Soc.*, **1983**, *105*, 5337-5342.
- [66] Roe E.T., *J. Chem. Soc.*, **1963**, 2195-2197.
- [67] Kukla M.J. and Fortunato J.M., *J. Org. Chem.*, **1984**, *49*, 5003-5006.
- [68] Aldabbagh F. and Bowman W.R., *Tetrahedron*, **1999**, *55*, 4109-4122.
- [69] Kirk K.L., *J. Heterocycl. Chem.*, **1985**, *22*, 57-59.
- [70] Kokosa J.M., Szafasz R.A. and Tagupa E., *J. Org. Chem.*, **1983**, *48*, 3605-3607.
- [71] Kirk K.L., *J. Org. Chem.*, **1978**, *43*, 4381-4383.
- [72] Effenberger F., Roos M., Ahmod R. and Krebs A., *Chem Ber.*, **1991**, *124*, 1639-1650.
- [73] Chadwick D.J. and Ngochindo R.I., *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1*, **1984**, 481-486.
- [74] Heimer N.E., *J. Heterocycl. Chem.*, **1989**, *54*, 1256-1264.
- [75] Carver D.S., Lindell S.D. and Saviile-Stones E.A., *Tetrahedron*, **1997**, *53*, 14481-14496.
- [76] Turner R.M., Lindell, S.D. and Ley S.V., *J. Org. Chem.*, **1991**, *56*, 5739-5740.
- [77] Lange J.H.M., Wals H.C., van den Hoogenband A., van den Kuilen A. and den Hartog J.A.J., *Tetrahedron*, **1995**, *51*, 13447-13454.
- [78] Curtis N.J. and Brown R.S., *J. Org. Chem.*, **1980**, *45*, 4038-4040.
- [79] Ohta S., Matsukawa M., Ohashi N. and Nagayama K., *Synthesis*, **1990**, *1*, 78-81.
- [80] Katritzky A.R., Rewcastle G.W. and Fan W.-Q., *J. Org. Chem.*, **1988**, *53*, 5685-5689.
- [81] Collins J.L., Blanchard S.G., Barwell G.E., Charifson P.S., Cobb J.E., Henke B.R., Hull-Ryde E.A., Kazmierski W.M., Lake D.H., Leesnitzer L.M., Lehmann J., Lenhard

- J.M., Orband-Miller L.A., Gray-Nunez Y., Parks D.J., Plunkett K.D. and Tong W.-Q., *J. Med. Chem.*, **1998**, *41*, 5037-5054.
- [82] Mitsunobu O., *Synthesis*, **1981**, *1*, 1-28.
- [83] Caldirola P.M., Van der Goot H. and Timmerman H., *Eur. J. Med. Chem.*, **1992**, *27*, 571-579.
- [84] Newcomb M., Burchill M.T. and Deeb T.M., *J. Am. Chem. Soc.*, **1988**, *110*, 6528-6535.
- [85] Maxwell B.J. and Tsanaktsidis J., *J. Am. Chem. Soc.*, **1996**, *118*, 4276-4283.
- [86] Noack M. and Göttlich R., *Eur. J. Org. Chem.*, **2002**, *18*, 3171-3178.
- [87] Hudlicky M., „*Oxidations in Organic Chemistry*“, American Chem. Soc. Washington, **1990**.
- [88] Bornowski H., Döpp D., Jira R., Langer U., Offermans H., Praefcke K., Prescher G., Simchen G. and Schumann D., „*Preparation of Aldehydes by Oxidation*“ in *Methoden Org. Chem. (Houben-Weyl)*, 4. Auflage **1952**.
- [89] Mancuso A. J. and Swern D., *Synthesis*, **1981**, *3*, 165-185.
- [90] Tidwell T.T., *Synthesis*, **1990**, *10*, 857-870.
- [91] Liu Y. and Vederas J.C., *J. Org. Chem.*, **1996**, *61*, 7856-7859.
- [92] deNooy A.E.J., Besemer A.C. and van Bekkum, *Synthesis*, **1996**, *10*, 1153-1174.
- [93] Holler T.P., Ruan F., Spaltenstein A. and Hopkins P.B., *J. Org. Chem.*, **1989**, *54*, 4570-4575.
- [94] Schlögl K. and Woidich H., *Monatsheft Chem.*, **1956**, *87*, 679-694.
- [95] Hajos A., in: *Methoden der Organischen Chemie*, Houben-Weyl, 4. Auflage, Hrsg.: Müller E., Bayer O., Meerwein H. and Ziegler K., Georg Thieme Verlag, Stuttgart, Band 4, **1981**, 236-237.
- [96] Mechoulam R. and Hirschfeld A., *Tetrahedron*, **1967**, *23*, 239-242.
- [97] Hepp M. and Schunack W., *Arch. Pharm. (Weinheim)*, **1980**, *313*, 756-762.
- [98] Khan M., Melmon K.L., Marr-Leisy D., Verlander M.S., Egli M., Lok S. and Goodman M., *J. Med. Chem.*, **1987**, *30*, 2115-2120.
- [99] Garforth B. and Pyman F.L., *J. Chem. Soc.*, **1935**, *147*, 489-492.
- [100] Huebner C.F., *J. Am. Chem. Soc.*, **1951**, *73*, 4667-4669.
- [101] Menghin S., Pertz H.H., Kramer K., Seifert R., Schunack W. and Elz S., *J. Med. Chem.*, **2003**, *46*, 5458-5470.

- [102] Lampe J.W., Hanna R.G., Piscitelli T.A., Chou Y.-L., Erhardt P.W., Lumma W.C., Greenberg S.S., Ingebretsen W.R., Marshall D.C. and Wiggins J., *J. Med. Chem.*, **1990**, *33*, 1688-1697.
- [103] Henry J.R., Marcin L.R., Mc Intosh M.C., Scola P.M., Harris G.D. and Weinreb S.M., *Tetrahedron Lett.*, **1989**, *30*, 5709-5712.
- [104] Gao Y., Lane-Bell P. and Vederas J.C., *J. Org. Chem.*, **1998**, *63*, 2133-2143.
- [105] Bach T., Kather K. and Krämer O., *J. Org. Chem.*, **1998**, *63*, 1910-1918.
- [106] Campell J.A. and Hart D.J., *J. Org. Chem.*, **1993**, *58*, 2900-2903.
- [107] Muller D., Zeltser I., Bitan G. and Gilon C., *J. Org. Chem.*, **1997**, *62*, 411-416.
- [108] Roemmele R.C. and Rapoport H., *J. Org. Chem.*, **1988**, *53*, 2367-2371.
- [109] Teeninga H., Zomer B. and Engberts J.B., *J. Org. Chem.*, **1979**, *44*, 4717-4720.
- [110] Unterhalt B. and Seebach E., *Arch. Pharm. (Weinheim)*, **1980**, *314*, 51-57.
- [111] Wright W.B., Press J.B., Chan P.S., Marsico J.W., Haug M.F., Lucas J., Tauber J. and Tomcufcik A.S., *J. Med. Chem.*, **1986**, *29*, 523-530.
- [112] Mechoulam R., Sondheimer F., Melera A. and Kincl F.A., *J. Am. Chem. Soc.*, **1961**, *83*, 2022-2023.
- [113] Jain R. and Cohen L.A., *Tetrahedron*, **1996**, *52*, 5363-5370.
- [114] Narayanan S., Vangapandu S. and Jain R., *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2001**, *11*, 1133-1136.
- [115] Marciniak G., Decolin D., Leclerc G., Decker N. and Schwartz J., *J. Med. Chem.*, **1988**, *31*, 2289-2296.
- [116] Collman J.P., Braumann J.J., Doxsee K.M., Halbert T.R., Bunnenberg E., Linder R.E., LaMar G.N., Del Gaudio J., Lang G. and Spartalian K., *J. Am. Chem. Soc.*, **1980**, *102*, 4182-4192.
- [117] Hay M.P., Wilson W.R., Moselen J.W., Palmer B.D. and Denny W.A., *J. Med. Chem.*, **1994**, *37*, 381-391.
- [118] Hay M.P., Lee H.H., Wolson W.R., Roberts P.B. and Denny W.A., *J. Med. Chem.*, **1995**, *38*, 1928-1941.
- [119] Tadanier J., Hallas R., Martin J.R. and Stanaszek R.S., *Tetrahedron*, **1981**, *37*, 1309-1361.
- [120] Abdel-Magid A.F., Carson K.G., Harris B.D., Maryanoff C.A. and Shah R.D., *J. Org. Chem.*, **1996**, *61*, 3849-3862.

- 
- [121] Ryckebusch A., Deprez-Poulain R., Maes L., Debreu-Fontaine M.-A., Mouray E., Grellier P. and Sergheraert C., *J. Med. Chem.*, **2003**, *46*, 542-557.
- [122] Martinez-Perez J.A., Pickel M.A., Caroff E. and Woggon W.-D., *Synlett*, **1999**, *12*, 1875-1878.
- [123] Govoni M., Bakker R. A., van de Wetering I., Smit M. J., Menge W., Timmerman H., Elz S., Schunack W. and Leurs R., *J. Med. Chem.*, **2003**, *43*, 5812-5824.
- [124] Monge S., Selambarom J., Roque J.P. and Pavia A.A., *Tetrahedron*, **2001**, *57*, 9979-9987.
- [125] Guthrie J.P. and Pike D.C., *Can. J. Chem.*, **1987**, *65*, 1951-1970.
- [126] Geyer G., Diplomarbeit im Fachbereich Chemie, Pharmazie der Universität Regensburg, Regensburg **2004**.
- [127] Huang L.-F. and Bauer L., *J. Heterocycl. Chem.*, **1997**, *34*, 1123-1130.
- [128] Durant J. G., Emmett J. C., Ganellin C. R., Roe A. M. and Slater R. A., *J. Med. Chem.*, **1976**, *19*, 923-928.
- [129] Potvin P. G. and Hung Wong M., *J. Chem. Soc. Chem. Commun.*, **1987**, 672-674.
- [130] Davey D. D. and Lumma W. C., *J. Org. Chem.*, **1989**, *54*, 3211-3213.
- [131] Chen B.-C., Skoumbourdis A. P., Sundeen J. E., Rounyak G. C. and Traeger S.C., *Organic Process Research and Development*, **2000**, *4*, 613-614.
- [132] Bao W., Wang Z. and Li Y., *J. Org. Chem.*, **2003**, *68*, 591-593.
- [133] Wedig M., Dissertation zur Erlangung des naturwissenschaftlichen Doktorgrades der Julius-Maximilians-Universität Würzburg, Würzburg **2001**.
- [134] Meyer V. R., Praxis der Hochleistungs-Flüssigchromatographie, 9. Auflage, Wiley-VCH-Verlag GmbH & Co, Weinheim **2004**.
- [135] Belder D., Dissertation zur Erlangung des naturwissenschaftlichen Doktorgrades am Fachbereich Chemie der Philipps-Universität Marburg/Lahn, Marburg **1994**.
- [136] Engelhardt H., Beck W. und Schmitt T., *Kapillarelektrophorese – Methoden und Möglichkeiten*, Vieweg & Sohn Verlagsgesellschaft, Braunschweig/Wiesbaden, **1994**.
- [137] Repke H. and Liebmann C., *Membranrezeptoren und ihre Effektorsysteme*, Weinheim VCH-Verlag, **1987**.
- [138] Yamamura H. J., Enna S. J. and Kuhar M. J., *Methods in Neurotransmitter Receptor Analysis*, Raven Press, New York **1990**.

- [139] Motulsky H.J. and Christopoulos A., *Fitting models to biological data using linear and non linear regression. A practical guide to curve fitting*, GraphPad Software Inc., San Diego, **2003**, www.graphpad.com.
- [140] Marshall P.B., *Br. J. Pharmacol. Chemother.*, **1955**, *10*, 270-278.
- [141] Blakemore R.C., Ganellin C.R., Garbarg M., Gros C., Ife R.J., Körner M., Ruat M., Schwartz J.-C., Tertiuk C. and Theobald C.J., *Eur. J. Med. Chem.*, **1987**, *22*, 91-100.
- [142] Kaumann A.J. and Marano M., *Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.*, **1982**, *318*, 192-201.
- [143] Windh R.T. and Manning P.R., *Methods Enzymol.*, **2001**, *343*, 417-429.
- [144] Seifert R. and Wenzel-Seifert K., *Life Sci.*, **2003**, *73*, 2263-2280.
- [145] Motulsky H.J., *Statistics Guide – Statistical analysis for laboratory and clinical researches*, GraphPad Software Inc., San Diego, **2003**, www.graphpad.com.
- [146] Yamashita M., Fukui H., Sugama K., Horio Y., Ito S., Mizuguchi H. and Wada H., *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, **1991**, *88*, 11515-11519.
- [147] Fujimoto K., Horio Y., Sugama K., Ito S., Liu Y. Q. and Fukui H., *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **1993**, *190*, 294-301.
- [148] Fukui H., Fujimoto K., Mizuguchi H., Sakamoto K., Horio Y., Takai S., Yamada K. and Ito S., *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **1994**, *201*, 894-901.
- [149] DeBacker M. D., Loonen I., Verhasselt P., Neefs J.-M. and Luyten H. M., *Biochem. J.*, **1998**, *335*, 663-670.
- [150] Max S. I., Chowdhury B. A. and Fraser C. M., *Gene*, **1996**, *171*, 309-310.
- [151] Moguilevsky N., Varsalona F., Guillaume J. P., Noyer M., Gillard M., Daliers J., Henichart J. P. and Bollen A., *J. Recept. Signal Transduct. Res.*, **1995**, *15*, 91-102.
- [152] DeBacker M. D., Gommeren W., Moereels H., Nobels G., van Gompel P., Leysen J.E. and Luyten W. H., *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **1993**, *197*, 1601-1608.
- [153] Jongejan A., Bruysters M., Ballesteras J. A., Haaksma E., Bakker R.A., Pardo L. and Leurs R., *Nature Chem. Biol.*, **2005**, *1*, 98-102.
- [154] Bruysters M., Jongejan A., Gillard M., van de Manakker F., Bakker R.A., Chatelain P. and Leurs R., *Mol. Pharmacol.*, **2005**, *67*, 1045-1052.
- [155] Bruysters M., Jongejan A., Akdemir A., Bakker R.A. and Leurs R., *J. Biol. Chem.*, **2005**, *280*, 34741-34746.
- [156] Trevitt C.R., Craven C.J., Milanesi L., Syson K., Mattinen M.-L., Perkins J., Annida A., Hunter C.A. and Waltho J.P., *Chem. Biol.*, **2005**, *12*, 89-97.

- 
- [157] Halazy S., Perez M., Fourier C., Pallard J., Pauwels P.J., Palmeier C., John G.W., Valentin J.-P., Bonnafous R. and Martinez J., *J. Med. Chem.*, **1996**, *39*, 4920-4927.
- [158] Perez M., Jorand-Lebrum C., Pauwels P.J., Pallard J. and Halazy S., *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **1998**, *8*, 1407-1412.
- [159] Christophe B., Carlier B., Gillard M., Chatelain P., Peck M. and Massingharn R., *Eur. J. Pharmacol.*, **2003**, *470*, 87-94.
- [160] Bakker R.A., Weiner D.M., terLaak T., Beuming T., Zuiderveld O.P., Edelbroek M., Hacksell U., Timmerman H., Brann M.R. and Leurs R., *Mol. Pharmacol.*, **2004**, *65*, 538-549.
- [161] Moniri N.H., Covington-Strachan D. and Booth R.G., *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **2004**, *311*, 274-281.
- [162] Stryer L., *Biochemie*, Spektrum Akademischer Verlag, Heidelberg Berlin **1994**.
- [163] Tyrode M., *Arch. Int. Pharmacodyn. Ther.*, **1911**, *22*, 205-222.
- [164] Van Rossum J.M., *Arch. Int. Pharmacodyn. Ther.*, **1963**, *143*, 299-330.

## 7 Anhang

### 7.1 Liste der verwendeten Abkürzungen und Symbole

[A]	Konzentration des Agonisten
Ac	Acylgruppe
AC	Adenylylcyclase
ATP	Adenosintriphosphat
Bn	Benzylgruppe
Boc	tertiär Butoxycarbonylgruppe
br	breit (IR-Spektrum)
cAMP	cyclisches Adenosinmonophosphat
CD	Cyclodextrin
CDCl <sub>3</sub>	Chloroform [D <sub>1</sub> ]
CDI	Carbonyldiimidazol
cDNA	komplementäre DNA
95% - c. I.	95% - Konfidenzintervall
cis-PAB	(±)-cis-5-Phenyl-7-dimethylamino-5,6,7,8-tetrahydro-9H-benzocycloheptan (5 (S), 7 (R)-Enantiomer)
cpm total added	Radioaktivität von [ $\gamma$ <sup>32</sup> P]GTP im Cup ohne Aktivkohlezugabe
cpm GTP	Radioaktivität ([ <sup>32</sup> P]P <sub>i</sub> ) in 600 $\mu$ l Probelösung mit 1 mM GTP
cpm total	Radioaktivität ([ <sup>32</sup> P]P <sub>i</sub> ) in 600 $\mu$ l Probelösung ohne 1 mM GTP
d	Dublett (NMR-Spektrum)
DAG	1,2-Diacylglycerol
DCC	Dicyclohexylcarbodiimid
DEAD	Diethylazodicarboxylat
DIAD	Diisopropylazodicarboxylat
DMF	<i>N,N</i> -Dimethylformamid
DMS	Dimethylsulfid
DMSO	Dimethylsulfoxid bzw. Dimethylsulfoxid [D <sub>6</sub> ] (NMR-Spektrum)
E	angelegtes elektrisches Feld
E <sub>0</sub>	Effekt ohne Agonist
EC <sub>50</sub>	Konzentration des Agonisten, bei der der halbmaximale Effekt erreicht ist (Maß für die Potenz eines Agonisten)

---

EDRF	Endothelium derived relaxing factor
EDTA	Ethylendiamin-Tetraacetat (Edetat)
$E_{\max}$	Quotient aus dem Maximaleffekt der zu untersuchenden Substanz und dem des jeweiligen Standardagonisten (Maximaleffekt, Efficacy)
EOF	elektroosmotischer Fluss
EtOAc	Ethylacetat
EtOH	Ethanol
fl.	flüssig
Fmoc	9-Fluorenylmethoxycarbonyl
GABA <sub>A</sub>	$\gamma$ -Aminobuttersäure A (Rezeptorsubtyp)
GDP	Guanosindiphosphat
GPCR	G-protein-coupled receptor
GTP	Guanosintriphosphat
Hal	Halogen
HOAc	Essigsäure
HOBT	Hydroxybenzotriazol
HPLC	Hochleistungsflüssigkeitschromatographie (High Performance Liquid Chromatography)
i.a.	Intrinsische Aktivität (intrinsic activity)
IBCF	Isobutylchlorformiat
Im	Imidazol
IP <sub>3</sub>	Inositol-1,4,5-trisphosphat
$J$	Kopplungskonstante
k	Retentionsfaktor
$K_A$	Gleichgewichts-Dissoziationskonstante des Agonist-Rezeptor-Komplexes
$K_P$	Gleichgewichts-Dissoziationskonstante des Partialagonist-Rezeptor-Komplexes
KWK	Konzentrations-Wirkungskurve
$L_{\text{eff}}$	effektive Kapillarlänge (bis zum Detektor)
LDL	Low Density Lipoprotein

---

m	Steigung der partialagonistischen Konzentration; Multipllett (NMR-Spektrum)
MeOH	Methanol
MS	Meerschweinchen
$M_t$	Migrationszeit
n	Steigungsparameter (Hill-Slope); Index für die Anzahl der CH <sub>2</sub> -Gruppen
N	Anzahl der durchgeführten Tests pro Substanz; Anzahl der Variablen
n-BuLi	n-Butyllithium
n. d.	not determined
NEt <sub>3</sub>	Triethylamin
$n_{\text{mob}}$	Stoffmenge der Substanz in der mobilen Phase
$n_{\text{stat}}$	Stoffmenge der Substanz in der stationären Phase
NH <sub>4</sub> OAc	Ammoniumacetat
pA <sub>2</sub>	negativ dekadischer Logarithmus der Dissoziationskonstante des Pharmakon-Rezeptor-Komplexes
PCC	Pyridiniumchlorochromat
PDC	Pyridiniumdichromat
pEC <sub>50</sub>	negativ dekadischer Logarithmus der Konzentration eines Agonisten, die einen halbmaximalen Effekt bewirkt
$\Delta$ pEC <sub>50</sub>	Differenz des negativen dekadischen Logarithmus der Konzentration der zu untersuchenden Substanz und des negativ dekadischen Logarithmus der Konzentration des Standardagonisten, die jeweils den halbmaximalen Effekt bewirkt
PKC	Proteinkinase C
pK <sub>p</sub>	negativer dekadischer Logarithmus der Dissoziationskonstante des Partialagonist-Rezeptor-Komplexes
PLA <sub>2</sub>	Phospholipase A <sub>2</sub>
PLC	Phospholipase C
Ph	Phenylgruppe
Phth	Phthalimid

---

pmol GTP unmarkiert	absolute Substratmenge im Cup
PPh <sub>3</sub>	Triphenylphosphin
r	Verhältnis der Konzentrationen des Agonisten in An- und Abwesenheit des Antagonisten, die zur Erzielung desselben Effektes erforderlich sind (concentration ratio)
R	Auflösung
rel. Pot.	relative Potenz der Agonisten gegenüber Histamin als Referenzsubstanz, dargestellt als Verhältnis der EC <sub>50</sub> -Werte
RGS	Regulatoren der G-Protein-Signaltransduktion
s	Singulett (NMR-Spektrum)
SEM	Standardfehler des Mittelwertes (standard error of the mean)
Sf9	<i>Spodoptera frugiperda</i>
t	Triplett (NMR-Spektrum)
t <sub>R</sub>	Retentionszeit
t <sub>R</sub> '	Netto-Retentionszeit
t <sub>0</sub>	Totzeit
TEMPO	Tetramethylpiperidin-Nitroxyl
tert.	tertiär
THF	Tetrahydrofuran
Tf	Triflatgruppe
TFA	Trifluoressigsäure
TM	Transmembrandomäne
TPAP	Tetrapropylammoniumper Ruthenat
trans-PAT	(-)-trans-1-Phenyl-3-dimethylamino-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin (1 (R), 3 (S)-Enantiomer)
Tris	Tris(hydroxymethyl)aminomethan
Ts	Tosylgruppe
u	Ionengeschwindigkeit
w	Basisbreite eines Peaks
w <sub>0,5</sub>	Peakbreite auf halber Höhe des Peaks
X <sub>1</sub> , ... X <sub>N</sub>	normalverteilte Variablen
X <sub>M</sub>	Mittelwert
α	Irrtumswahrscheinlichkeit; Trennfaktor

---

$\delta$	chemische Verschiebung
$\sigma^2$	Varianz
$\sigma_N$	Standardfehler des Mittelwertes (= SEM)
$\mu_{\text{EOF}}$	elektroosmotische Mobilität
$\mu_{\text{ep}}$	elektrophoretische Mobilität
$\mu_{\text{ges}}$	Gesamtmobilität

## 7.2 Posterpräsentationen

### Posterpräsentationen

#### 2004

*2nd Summer School Medicinal Chemistry in Regensburg, 5. – 7. Oktober:*

Suprahistaprodifen and Related Compounds: A New Access to  $N^\alpha$ -Heterocyclylalkyl Histaprodifens

*Annual Meeting of the German Pharmaceutical Society (DPhG) in Regensburg, 6. – 9. Oktober:*

A New Method for Synthesizing  $N^\alpha$ -Heterocyclylalkyl Derivatives of Histaprodifen

*Annual Meeting of the German Pharmaceutical Society (DPhG) in Regensburg, 6. – 9. Oktober:*

( $\pm$ )- $\alpha$ -Methyl-2-(3-methoxyphenyl)histamine: The First Chiral Histamine Analogue Displaying Sufficient  $H_1$ -Receptor Agonist Potency

#### 2005

*Annual Meeting of the German Society of Pharmacology and Toxicology (DCPT) in Mainz, 15. – 17. März :*

New Side-Chain Modified Histamine Derivatives as Ligands for Histamine  $H_1$ -Receptor

*Annual Meeting of the German Pharmaceutical Society (DPhG) in Mainz, 5. – 8. Oktober:*

A Novel Series of  $N^\alpha$ -Imidazolylalkyl Derivatives of the Histamine  $H_1$ -Receptor Agonist Histaprodifen

2006

*Annual Meeting of the GDCh, Fachgruppe Medizinische Chemie, "Frontiers in Medicinal Chemistry", Frankfurt, 12. – 15. März:*

Analogues of Histaprodifen as Potent Histamine H<sub>1</sub>-Receptor Agonists: Synthesis, Pharmacological Characterization and Structure-Activity Relationships

*Annual Meeting of the GDCh, Fachgruppe Medizinische Chemie, "Frontiers in Medicinal Chemistry", Frankfurt, 12. – 15. März:*

Pharmacological Characterization of Four Species Isoforms of the Histamine H<sub>1</sub>-Receptor

*Annual Meeting of the German Society of Pharmacology and Toxicology (DCPT) in Mainz, 4. – 6. April:*

$\alpha$ -Methyl-2-phenylhistamines and Chiraprodifens:

The First Discriminating Histamine-Related Enantiomeric H<sub>1</sub>-Receptor Agonists

**Workshops und Seminare des Graduiertenkollegs 760**2003

*Workshop des Graduiertenkollegs Medizinische Chemie in Regen, 23. – 25. Mai:*

Synthesis of Histaprodifen – Attempts to Find a New Synthetic Method

*Seminar des Graduierten Kollegs Medizinische Chemie, 14. November:*

A New Synthesis of Histaprodifen – the Central Synthone for the Synthesis of Suprahistaprodifen Analogues

2004

*Seminar des Graduiertenkollegs Medizinische Chemie, 22. Oktober:*

Suprahistaprodifen and Related Compounds: A New Access to N <sup>$\alpha$</sup> -Heterocyclalkyl Histaprodifens

2005

*Seminar des Graduiertenkollegs Medizinische Chemie, 28. Oktober:*

Synthesis, Functional *in-vitro* Characterization of Novel (Supra)Histaprodifen Derivatives