

# **Synthese und pharmakologische Charakterisierung von Heteroarylpropylguanidin-Derivaten an Histamin- Rezeptorsubtypen: Struktur-Wirkungsbeziehungen mono- und bivalenter Liganden**

## **Dissertation**

zur Erlangung des Doktorgrades der Naturwissenschaften (Dr. rer. nat.)

der Fakultät für Chemie und Pharmazie

der Universität Regensburg



vorgelegt von

**Steffen Pockes**

aus Fürstenstein

2015



Die vorliegende Arbeit entstand in der Zeit von März 2011 bis September 2015 unter der Leitung von Herrn Prof. Dr. Sigurd Elz am Institut für Pharmazie der Fakultät für Chemie und Pharmazie der Universität Regensburg.

Das Promotionsgesuch wurde eingereicht im September 2015.

Tag der mündlichen Prüfung: 23. Oktober 2015

Prüfungsausschuss:	Prof. Dr. S. Dove	(Vorsitzender)
	Prof. Dr. S. Elz	(Erstgutachter)
	Prof. Dr. M. Decker	(Zweitgutachter)
	Prof. Dr. J. Heilmann	(Drittprüfer)





***Für meine Eltern***



## **Danksagungen**

An dieser Stelle möchte ich mich ganz herzlich bei allen bedanken, die zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen haben und mich während der Promotionszeit begleitet haben. Besonders möchte ich danken:

Meinem Doktorvater Herrn Prof. Dr. Sigurd Elz für das Vertrauen und die Möglichkeit dieses interessante und herausfordernde Projekt zu verwirklichen, seine wissenschaftlichen Anregungen und seine konstruktive Kritik bei der Durchsicht der Arbeit. Zudem möchte ich ihm sowohl für die mir gewährte forschersische Freiheit als auch für seine hohe fachliche und soziale Kompetenz danken;

Herrn Prof. Dr. Buschauer für die Benutzung sämtlicher Gerätschaften zur Durchführung analytischer und pharmakologischer Arbeiten an seinem Lehrstuhl sowie seiner ständigen Hilfsbereitschaft und fachlichen Unterstützung zu Fragen im Histamin-Sektor;

Herrn Prof. Dr. Michael Decker für die Erstellung des Zweitgutachtens, seiner kurzfristigen Bereitschaft zur Teilnahme am Prüfungsausschuss und für die Möglichkeit der Publikation eines Kooperationsprojekts;

Herrn Prof. Dr. Jörg Heilmann für seine Bereitschaft das Amt des Drittprüfers zu übernehmen und für seine Hilfsbereitschaft jeglicher Art, während meiner Promotionszeit;

Herrn Prof. Dr. Stefan Dove für die Teilnahme als Vorsitzender in der mündlichen Prüfung;

Herrn Prof. Dr. Jens Schlossmann für die Zurverfügungstellung von Laborräumen und -geräten an seinem Lehrstuhl;

Frau Christine Gebhardt-Braun und Frau Kerstin Röhl für die zuverlässige Durchführung der organpharmakologischen Testungen und das ausnahmslos gute Arbeitsklima;

Herrn Dr. Herwig Pongratz und Herrn Dr. Andreas Sellmer für die ständige Hilfsbereitschaft zur Beantwortung fachlicher Fragen rund ums Labor und den lustigen Stunden bei lehrstuhlinterne Veranstaltungen;

Herrn Dr. Max Keller und Herrn Dr. Paul Baumeister für ihre fachliche Unterstützung bei analytischen, synthetischen und pharmakologischen Problemen;

Frau Dr. Susanne Gobleder für drei exzellente Jahre im Labor, für die Diskokugel, für die Ausarbeitung neuer Tanzchoreographien, für zahlreiche uniinterne Telefonskette und für die gute Freundschaft in dieser Zeit;

Herrn Thomas Dang-Lieu für die Unterstützung bei sämtlichen Netzwerk- und Computerproblemen sowie den netten persönlichen Gesprächen;

Herrn Dr. Fouad Darras für die gute Freundschaft, für die vielen gemeinsamen Fussball-Diskussionen, für die spannenden Einblicke in eine für mich fremde Kultur und für die gemeinsame Publikation;

meinen Kollegen Frau Bernadette Pils, Frau Franziska Naporra, Frau Elisabeth Grünstein, Frau Julia Blüml und Herrn Michel Leonhardt für die gute Zusammenarbeit und für die angenehme und amüsante Atmosphäre am Lehrstuhl;

Frau Regina Schübler für die ausführliche Einführung und Übergabe in die Organisation des 1. und 8. Semester-Praktikums;

Frau Uta Hasselmann für ihre tatkräftige Unterstützung bei organisatorischen Problemen aller Art und für ihr sonniges Gemüt;

Herrn Peter Richthammer für die zahlreichen netten Gespräche und für seine stete Hilfsbereitschaft und Kompetenz bei allen technischen Herausforderungen;

Frau Maria Beer-Kroen für die Bereitstellung der Sf9-Zellen und die Einführung in die Membranpräparation sowie sämtlichen Radioaktivassays;

allen Mitgliedern des Lehrstuhls Pharmazeutische Chemie II für das angenehme Arbeitsklima, die kollegiale Zusammenarbeit und die stetige Hilfsbereitschaft bei chemischen Problemstellungen;

allen Mitarbeitern der analytischen Abteilung der Universität Regensburg für die Aufnahme und Hilfestellung bei der Interpretation der NMR- und Massenspektren;

Frau Dr. Steffi Bauer, Herrn Dr. Paul Baumeister, Frau Dr. Beata Kling und Herrn Dr. Petr Jirasek für die gute Freundschaft und den lustigen Früstücks- und Mittagsrunden während der Promotion;

meinen langjährigen Weggefährten und Freunden des Ö-Stammtischs, Herrn Tobias Lang, Herrn Dr. Stefan Balk, Herrn Wolfram Klosterhuber, Herrn Dr. Dennis Kühbeck, Herrn Dr. Christian Wellner, Herrn Florian Meier, Herrn Christian Kulzer, Herrn Felix Schneider, Herrn Dr. Florian Pielhofer und Herrn Dr. Roland Linhardt. Vielen Dank für die unvergessliche Zeit abseits der Universität;

meinen Eltern und meinem Bruder André für die ständige Unterstützung, Ermutigung und liebevolle Fürsorge in allen Lebenslagen;

zuletzt und vor allem meiner zukünftigen Frau Nina und meinem Sohn Toni. Nina, vielen Dank für deine Geduld, dein Verständnis und deinen bedingungslosen Rückhalt. Ohne dich hätte diese Arbeit in dieser Form nicht entstehen können.

## Publikation

- (1) Darras, F. H.; Pockes, S.; Huang, G.; Wehle, S.; Strasser, A.; Wittmann, H.-J.; Nimczick, M.; Sotriffer, C. A.; Decker, M. Synthesis, Biological Evaluation, and Computational Studies of Tri- and Tetracyclic Nitrogen-Bridgehead Compounds as Potent Dual-Acting AChE Inhibitors and hH<sub>3</sub> Receptor Antagonists. *ACS Chem. Neurosci.* **2014**, 5 (3), 225–242.

## Posterpräsentationen

- **6. Summer School der Medizinischen Chemie, Regensburg (Deutschland), 26. - 28.09.2012**

Pockes S., Igel P., Geyer R., Kraus A., Kunze M., Birnkammer T., Buschauer A., Elz S. „Cimetidine, a Veteran Histamine H<sub>2</sub>R Blocker for the Characterisation of Novel H<sub>2</sub>-Receptor Agonists, fails to inhibit responses induced by SK&F 91486“

- **EFMC-ISMIC 22. Internationales Symposium der Medizinischen Chemie, Berlin (Deutschland), 02 – 06.09.2012**

Pockes S., Kunze M., Buschauer A., Elz S. „Derivatives of Imidazolylpropylguanidin (SK&F 91486): Synthesis and Some Pharmacological *In-Vitro* Activities“

- **Jahrestagung der Deutschen Pharmazeutischen Gesellschaft, Freiburg (Deutschland), 09. – 11.10.2013**

Pockes S., Buschauer A., Elz S. „Alkylated Imidazolyl(cyano)propylguanidines: Synthesis & Pharmacological *In-Vitro* Activities at Guinea-pig Right Atrium“

- **7. Summer School der Medizinischen Chemie, Regensburg (Deutschland), 17. - 19.09.2014**

Pockes S., Buschauer A., Elz S. „Alkylated Imidazolyl(cyano)propylguanidines: Synthesis & Some Pharmacological *In-Vitro* Activities“

- **Jahrestagung der Deutschen Pharmazeutischen Gesellschaft, Düsseldorf (Deutschland), 23. – 25.09.2015**

Pockes S., Buschauer A., Elz S. „Derivatives of Imidazolylpropylguanidine (SK&F-91486): Synthesis and Pharmacological *In-Vitro* Activities at Histamine Receptors (hH<sub>1,2,3,4</sub>R and gpH<sub>1,2</sub>R)“



## Inhaltsverzeichnis

<b>1. Einleitung .....</b>	<b>2</b>
<b>1.1. G-Protein-gekoppelte Rezeptoren .....</b>	<b>2</b>
1.1.1. Struktur und Klassifizierung von GPCRs.....	2
1.1.2. G-Protein-Zyklus und Signaltransduktionwege von GPCRs .....	4
1.1.3. Rezeptorbindungsmodelle und Klassifizierung von Liganden .....	7
1.1.4. Dimerisierung bzw. Oligomerisierung von GPCRs und bivalente Liganden .....	9
<b>1.2. Histamin und Histaminrezeptoren.....</b>	<b>11</b>
1.2.1. Histamin - biogenes Amin und endogener Ligand.....	11
1.2.2. Histaminrezeptoren und deren Liganden .....	12
1.2.2.1. Histamin-H <sub>1</sub> -Rezeptor.....	13
1.2.2.2. Histamin-H <sub>2</sub> -Rezeptor.....	16
1.2.2.3. Histamin-H <sub>3</sub> -Rezeptor.....	19
1.2.2.4. Histamin-H <sub>4</sub> -Rezeptor.....	21
<b>2. Aufgabenstellung .....</b>	<b>26</b>
<b>3. Chemischer Teil .....</b>	<b>32</b>
<b>3.1. Synthese der heteroaromatischen Propylamine.....</b>	<b>32</b>
3.1.1. Synthese von 3-(1 <i>H</i> -Imidazol-4-yl)propan-1-amin.....	32
3.1.2. Synthese der Boc-geschützten 3-(2-Amino-4-methylthiazol-5-yl)propan-1-amine .....	35
3.1.3. 3-(1 <i>H</i> -Imidazol-1-yl)propan-1-amin .....	36
<b>3.2. Synthese der Cyanoguanidine.....</b>	<b>36</b>
3.2.1. Ausführliche analytische Betrachtung der Isoharnstoffe .....	38
3.2.1.1. NMR-Auswertung von 1-Cyano-2-phenyl-3-propylisoharnstoff ( <b>29</b> ) .....	38
3.2.1.1.1. <sup>1</sup> H-NMR-Spektroskopie.....	38
3.2.1.1.2. <sup>13</sup> C-NMR-Spektroskopie .....	43
3.2.1.1.3. <sup>1</sup> H-COSY (correlation spectroscopy) .....	45
3.2.1.1.4. <sup>1</sup> H-NOESY (nuclear Overhauser effect spectroscopy) .....	47
3.2.1.2. Röntgenkristallstruktur von 1-Cyano-2-phenyl-3-propylisoharnstoff ( <b>29</b> ) .....	48
<b>3.3. Synthese der N,N'-dialkylierten Imidazolyl- bzw. Thiazolylpropylguanidine ....</b>	<b>49</b>
3.3.1. Synthese von N-[3-(1 <i>H</i> -imidazol-4-yl)propyl]-1,4,5,6-tetrahydropyrimidin-2-amin ..	51
<b>3.4. Synthese der Guanidine mit endständiger Aminogruppe.....</b>	<b>51</b>
<b>3.5. Synthese der Guanidine mit zusätzlicher Guanidin-Funktion .....</b>	<b>53</b>
<b>3.6. Synthese der Guanidine mit Harnstoff-Struktur .....</b>	<b>55</b>
<b>3.7. Synthese der Imidazolyl- bzw. Thiazolylpropylguanidin-Dimere .....</b>	<b>57</b>

<b>3.8. Synthese der SK&amp;F 91486-Analoga durch Heteroatomaustausch am Guanidin..</b>	<b>59</b>
3.8.1. Einfluss der strukturellen Veränderungen auf die Basizität .....	61
<b>3.9. Gescheiterte Synthesewege .....</b>	<b>61</b>
3.9.1. Synthese der Bisguanidine .....	61
3.9.2. Synthese von Dimeren über Mitsunobu-Reaktionen .....	62
3.9.3. Sonstige Synthesen .....	63
<b>4. Pharmakologischer Teil .....</b>	<b>66</b>
<b>4.1. Organpharmakologische Methoden .....</b>	<b>66</b>
4.1.1. H <sub>1</sub> -Rezeptoraktivität am Meerschweinchen-Dünndarm (gp-Ileum) .....	66
4.1.2. H <sub>2</sub> -Rezeptoraktivität am rechten Meerschweinchen-Vorhof (gp-Atrium) .....	68
<b>4.2. Molekularpharmakologische Methoden .....</b>	<b>68</b>
4.2.1. Sf9/Baculovirus-Expressions-System .....	69
4.2.2. Radioligandbindungsassay .....	69
4.2.3. [ <sup>35</sup> S]GTP $\gamma$ S-Assay .....	71
<b>4.3. Sättigungsexperiment mit [<sup>3</sup>H]Tiotidin am hH<sub>2</sub>R .....</b>	<b>73</b>
<b>4.4. Allgemeine Angaben zur Auswertung der Datensätze .....</b>	<b>74</b>
<b>4.5. Cyanoguanidine .....</b>	<b>75</b>
4.5.1. Funktionelle Daten von <b>38-59</b> am gpH <sub>1</sub> R (Ileum) und gpH <sub>2</sub> R (Atrium) .....	76
4.5.2. Radioligandbindungsdaten der Cyanoguanidine <b>38-59</b> .....	77
<b>4.6. N,N'-Dialkylierte Imidazolyl- bzw. Thiazolylpropylguanidine .....</b>	<b>80</b>
4.6.1. Funktionelle Daten von <b>112-126</b> und <b>129</b> am gpH <sub>1</sub> R (Ileum) und gpH <sub>2</sub> R (Atrium) .....	81
4.6.2. Radioligandbindungsdaten der N,N'-dialkylierten Guanidine <b>112-126</b> und <b>129</b> .....	82
4.6.3. Funktionelle Daten von <b>121</b> und <b>124</b> im [ <sup>35</sup> S]GTP $\gamma$ S-Assay .....	84
<b>4.7. Guanidine mit endständiger Aminogruppe .....</b>	<b>84</b>
4.7.1. Funktionelle Daten von <b>168-175</b> gpH <sub>1</sub> R (Ileum) und gpH <sub>2</sub> R (Atrium) .....	85
4.7.2. Radioligandbindungsdaten der Guanidine mit endständiger Aminogruppe ( <b>168-175</b> ) .....	86
4.7.3. Funktionelle Daten der [ <sup>35</sup> S]GTP $\gamma$ S-Assays .....	87
<b>4.8. Verbindungen mit zusätzlicher, endständiger Guanidinfunktion .....</b>	<b>88</b>
4.8.1. Funktionelle Daten von <b>212-220</b> am gpH <sub>1</sub> R (Ileum) und gpH <sub>2</sub> R (Atrium) .....	88
4.8.2. Radioligandbindungsdaten der Bisguanidine <b>212-220</b> .....	89
4.8.3. Funktionelle Daten von <b>216</b> und <b>219</b> im [ <sup>35</sup> S]GTP $\gamma$ S-Assay .....	91
<b>4.9. Guanidine mit endständiger Harnstoff-Gruppe .....</b>	<b>91</b>
4.9.1. Funktionelle Daten von <b>250-254</b> am gpH <sub>1</sub> R (Ileum) und gpH <sub>2</sub> R (Atrium) .....	92



4.9.2. Radioligandbindungsdaten der Guanidine mit endständiger Harnstoffgruppe (250-254).....	92
4.9.3. Funktionelle Daten von <b>254</b> im [ <sup>35</sup> S]GTP <sub>γ</sub> S-Assays .....	94
<b>4.10. Imidazolyl- bzw. Thiazolylpropylguanidin-Dimere .....</b>	<b>94</b>
4.10.1. Funktionelle Daten von <b>267-278</b> am gpH <sub>1</sub> R (Ileum) und gpH <sub>2</sub> R (Atrium).....	95
4.10.2. Radioligandbindungsdaten der Dimere <b>267-278</b> .....	96
4.10.3. Funktionelle Daten von <b>270-278</b> im [ <sup>35</sup> S]GTP <sub>γ</sub> S-Assay .....	98
<b>4.11. Testergebnisse der SK&amp;F 91486 - Analoga mit Heteroatomaustausch am Guanidin .....</b>	<b>99</b>
4.11.1. Funktionelle Daten von SK&F 91486 und <b>283-287</b> am gpH <sub>1</sub> R (Ileum) und gpH <sub>2</sub> R (Atrium) .....	100
4.11.2. Radioligandbindungsdaten der Verbindungen <b>283-287</b> .....	100
<b>4.12. Datenvergleich mit strukturverwandten Substanzen .....</b>	<b>102</b>
<b>4.13. Berechnung von pA<sub>2</sub>-Werten mittels Schild-Plot.....</b>	<b>106</b>
<b>4.14. Spezielle Experimente am atrialen gpH<sub>2</sub>-Rezeptor .....</b>	<b>107</b>
<b>5. Zusammenfassung .....</b>	<b>110</b>
<b>6. Experimenteller Teil.....</b>	<b>114</b>
<b>6.1. Allgemeine Angaben.....</b>	<b>114</b>
<b>6.2. Chemisch experimenteller Teil .....</b>	<b>116</b>
6.2.1. Synthese von 3-(1 <i>H</i> -Imidazol-4-yl)propan-1-amin <b>1-11</b> .....	116
6.2.2. Synthese der N,N'-Di-boc-geschützten 2-Amino(4-methyl)thiazol-5-ylpropan amine <b>12-22</b> .....	122
6.2.3. Synthese der Isoharnstoffe <b>25-37</b> .....	128
6.2.4. Synthese der Cyanoguanidine <b>38-59</b> .....	133
6.2.5. Synthese der Benzoylthioharnstoffe <b>61-66</b> .....	144
6.2.6. Synthese der N-alkylierten Thioharnstoffe <b>67-72</b> .....	147
6.2.7. Synthese der N-alkylierten S-Methylisothioharnstoffe <b>73-84</b> .....	150
6.2.8. Synthese der N-alkylierten N'- <i>tert</i> -Butoxycarbonyl-S-methylisothioharnstoffe <b>85-96</b> .....	155
6.2.9. Synthese der Boc- und trityl-geschützten N,N'-dialkylierten Imidazol- bzw. Thiazolpropylguanidine <b>97-111</b> .....	160
6.2.10. Synthese der N,N'-dialkylierten Imidazol- bzw. Thiazolpropylguanidine <b>112-126</b> . .....	168
6.2.11. Synthese von N-[3-(1 <i>H</i> -imidazol-4-yl)propyl]-1,4,5,6-tetrahydropyrimidin-2-amin <b>127-129</b> .....	176
6.2.12. Synthese der Mono-boc-geschützten Diamine <b>130-135</b> .....	178
6.2.13. Synthese der N-alkylierten Benzoylthioharnstoffe <b>136-141</b> .....	181

6.2.14.	Synthese der N-alkylierten Thioharnstoffe <b>142-147</b> .....	184
6.2.15.	Synthese der N-alkylierten S-Methylisothioharnstoffe <b>148-153</b> .....	187
6.2.16.	Synthese der N-alkylierten N'- <i>tert</i> -Butoxycarbonyl-S-methylisothioharnstoffe <b>154-159</b> .....	190
6.2.17.	Synthese der Boc- und trityl-geschützten N,N'-dialkylierten Imidazolyl- bzw. Thiazolylpropylguanidine <b>160-167</b> .....	193
6.2.18.	Synthese der N,N'-dialkylierten Imidazolyl- bzw. Thiazolylpropylguanidine <b>168-175</b> .....	199
6.2.19.	Synthese von N,N'-Di- <i>tert</i> -butoxycarbonyl-S-methylisothioharnstoff <b>177</b> .....	203
6.2.20.	Synthese der N-Aminoalkyl-N',N''-di-boc-geschützten Guanidine <b>178-182</b> ....	203
6.2.21.	Synthese der N-(N-Benzoylthioureidoalkyl)-N',N''-di-Boc-guanidine <b>183-187</b> .	206
6.2.22.	Synthese der N,N''-Di-Boc-N'-thioureidoalkylguanidine <b>188-192</b> .....	209
6.2.23.	Synthese der N,N''-Di-Boc- N'-(S-methylisothioureidoalkyl)guanidine <b>193-197</b> .... .....	212
6.2.24.	Synthese der N,N''-Di-Boc-N'-(N'-Boc-S-methylisothioureidoalkyl)guanidine <b>198-202</b> .....	214
6.2.25.	Synthese der Boc- und trityl-geschützten N,N'-dialkylierten Imidazolyl- bzw. Thiazolylpropylguanidine <b>203-211</b> .....	217
6.2.26.	Synthese der N,N'-dialkylierten Imidazolyl- bzw. Thiazolylpropylguanidine <b>212-220</b> .....	223
6.2.27.	Synthese der Di-Benzamide <b>221-226</b> .....	228
6.2.28.	Synthese der Bis-Thioharnstoffe <b>227-232</b> .....	231
6.2.29.	Synthese der Bis-S-Methylisothioharnstoff <b>233-238</b> .....	234
6.2.30.	Synthese der Bis-N'-Boc-S-methylisothioharnstoff <b>239-244</b> .....	237
6.2.31.	Synthese der Boc- und trityl-geschützten N,N'-dialkylierten Imidazolylpropyl- guanidine <b>245-249</b> .....	240
6.2.32.	Synthese der N,N'-dialkylierten Imidazolyl- bzw. Thiazolylpropylguanidine <b>250-254</b> .....	243
6.2.33.	Synthese der Boc- und trityl-geschützten Imidazolyl- bzw. Thiazolylpropyl- guanidin-Dimere <b>255-266</b> .....	246
6.2.34.	Synthese der Imidazolyl- bzw. Thiazolpropylguanidin-Dimere <b>267-278</b> .....	253
6.2.35.	Synthese der SK&F 91486 - Analoga durch Heteroatomaustausch am Guanidin ( <b>279-287</b> ) .....	261
6.2.36.	Gescheiterte Synthesewege .....	265
6.2.36.1.	Synthese der Bis(N',N''-di- <i>tert</i> -butoxycarbonylguanidine) <b>288-293</b> .....	265
6.2.36.2.	Synthese von sonstigen Bausteinen <b>306-308</b> .....	268
<b>6.3.</b>	<b>Elementaranalyse</b> .....	<b>270</b>
<b>6.4.</b>	<b>HPLC Reinheitsdaten</b> .....	<b>273</b>

<b>6.5. Röntgenkristallographische Daten von 29 .....</b>	<b>275</b>
<b>6.6. Pharmakologisch-experimenteller Teil .....</b>	<b>280</b>
6.6.1. Bestimmung der H <sub>1</sub> -Rezeptoraffinität am Meerschweinchen-Dünndarm (gp-Ileum).....	280
6.6.2. Funktionelle Aktivitätsbestimmung am H <sub>2</sub> -Rezeptor des rechten Meerschweinchen-Vorhofs (gp-Atrium) .....	281
6.6.3. Durchführung der Membranpräparation aus Sf9-Zellen .....	282
6.6.4. Durchführung der Radioligandbindungsassays.....	283
6.6.5. Durchführung des [ <sup>35</sup> S]GTP $\gamma$ S-Assays .....	284
<b>7. Literaturverzeichnis.....</b>	<b>288</b>



## Abkürzungsverzeichnis

5-HT	5-Hydroxytryptamin
AAV	Allgemeine Arbeitsvorschrift
Abb.	Abbildung
abs	absolut
aq.	wässrig
BSA	bovine serum albumin (Rinderalbumin)
Boc	<i>tert</i> -Butoxycarbonyl
bs	breites Singulett
<i>n</i> -BuOH	Butanol
ca.	circa
Celite	Celite 535 <sup>®</sup>
COSY	Correlated Spectroscopy
CPD	Composite Pulse Decoupling
d	Dublett
DC	Dünnschichtchromatographie
DCM	Dichlormethan
DEPT	Distortionless Enhancement by Polarization Transfer
DIAD	Diisopropyldiazodicarboxylat
DMAP	Dimethylaminopyridin
DMF	Dimethylformamid
DMSO	Dimethylsulfoxid
eq	Äquivalent/e
etc.	et cetera
Et <sub>2</sub> O	Diethylether
EtOAc	Ethylacetat
EtOH	Ethanol
gp	guinea pig
h	Stunde; human; Hextett/Sextett
His	Histamin
HPLC	High Performance Liquid Chromatography
HRMS	High Resolution Mass Spectrometry

J	NMR-Kopplungskonstante
k	Retentionsfaktor
Kap.	Kapitel
konz.	konzentriert
$\lambda$	Wellenlänge
M	mol/L
m	Multiplett
MeCN	Acetonitril
MeOH	Methanol
min	Minute/n
M <sup>+</sup>	Molekülion
MS	Massenspektrometrie
m/z	Verhältnis von Masse (u) zu Ladung (e)
n	Nonett
n.b.	nicht bestimmt
NEt <sub>3</sub>	Triethylamin
NMR	Kernspinresonanz
oct	Oktett
org.	organisch
p	Pentett/Quintett
PE	Petrolether
Pd/C	Palladium auf Aktivkohle
PNS	peripheres Nervensystem
q	Quartett
RP-HPLC	Reversed Phase High Performance Liquid Chromatography
rpm	Umdrehungen pro Minute
rt	Raumtemperatur
s	Singulett
s.	siehe
sc	Säulenchromatographie
sept	Septett
Smp.	Schmelzpunkt

t	Triplett
t <sub>0</sub>	Totzeit
t <sub>R</sub>	Retentionszeit
Tab.	Tabelle
<i>tert</i>	tertiär/e
TFA	Trifluoressigsäure
THF	Tetrahydrofuran
TMS	Tetramethylsilan
Trt	Trityl
u.a.	unter anderem
vgl.	vergleiche
vs.	versus
ZNS	zentrales Nervensystem





# **Kapitel 1**

## **Einleitung**

## 1. Einleitung

### 1.1. G-Protein-gekoppelte Rezeptoren

G-Protein-gekoppelte Rezeptoren (GPCRs) sind eine Superfamilie von biologischen Rezeptoren, welche über GTP-bindende Proteine Signale ins Zellinnere transportieren. Sie stellen die größte Gruppe von membranintegrierten Rezeptoren im menschlichen Genom dar.<sup>1</sup> Bis heute sind ca. 800 verschiedene GPCRs bekannt, von denen je die Hälfte (ca. 400) in zwei Gruppen, die endoGPCRs und die csGPCRs (chemosensory GPCRs), eingeteilt werden.<sup>2</sup> Die csGPCRs reagieren auf externe Signale wie Gerüche, Geschmack, Photonen oder Pheromone, wohingegen die Familie der endoGPCRs von endogenen Liganden, wie z.B. Peptiden, Lipiden, Prostanoiden, Neurotransmittern, Nukleosiden und Nukleotiden adressiert werden.<sup>3, 4</sup> Für ca. 120 endoGPCRs wurde noch kein endogener Ligand gefunden, sodass diese als „orphan receptors“ bezeichnet werden.<sup>5, 6</sup>

GPCRs spielen eine Rolle bei physiologischen aber auch pathophysiologischen Prozessen wie Schmerz, Asthma, Entzündungen, kardiovaskulären, psychischen und Magen-Darm-Erkrankungen.<sup>7</sup> Rund 30% aller zugelassenen Arzneimittel haben 40 verschiedene GPCRs als Zielstruktur.<sup>8, 9</sup> Diese Zahlen belegen, dass für die Suche nach neuartigen Arzneistoffen und Zielrezeptoren noch viel Spielraum vorhanden ist. Es überrascht daher nicht, dass GPCRs für die Erforschung neuartiger Arzneimittel zur Bekämpfung menschlicher Krankheiten immer noch von größtem Interesse sind.

#### 1.1.1. Struktur und Klassifizierung von GPCRs

GPCRs enthalten sieben  $\alpha$ -helikale Transmembrandomänen (TM1 – TM7), wovon jede aus einer Sequenz von ca. 25 – 35 Aminosäuren besteht. Der N-Terminus des Proteins befindet sich an der extrazellulären Seite, der C-Terminus liegt im Intrazellularraum. Durch die Anordnung des Rezeptors in der Lipiddoppelschicht der Membran ergeben sich zudem drei intra- und drei extrazelluläre Loop-Domänen (IL 1-3; EL 1-3). Für die Bindung an den Rezeptor gibt es zwei Möglichkeiten. Manche Liganden binden an eine extrazelluläre Stelle des GPCRs, wohingegen andere Substanzen zumeist innerhalb der Lipidschicht an Bindungstaschen koppeln, welche durch Transmembranhelices gebildet werden. Im intrazellulären Raum findet die Signaltransduktion statt.<sup>10</sup> Dort sind GPCRs in der Lage, mit einem heterotrimeren G-Protein zu interagieren. Als Andockstelle für G-Proteine dienen der C-Terminus des Proteins sowie die IL 2,3 - Domänen im Intrazellularraum.<sup>2, 11, 1</sup>

Die Jahrtausendwende war zugleich Startschuß für die erfolgreiche Suche nach Rezeptor-Kristallstrukturen. Im Jahre 2000 war es die Arbeitsgruppe um Palczewski, welche die erste Röntgenkristallstruktur eines Klasse A Rezeptors veröffentlichte.<sup>12</sup> Die Kristallstruktur des

bovinen Rhodopsins gab damit erste Einblicke in die dreidimensionale Anordnung des Backbones des Rezeptors. Der Rezeptor (Opsin) war dabei an den inversen Agonisten 11-cis-Retinal (zusammen Rhodopsin) gebunden und stellt damit ein Rezeptormodell im inaktiven Zustand dar (genauer s. 1.1.3). Erst sieben Jahre später gelang es, den ersten aminergen GPCR ( $\beta_2$ -Adrenorezeptor) in einer Kristallstruktur zu visualisieren.<sup>13</sup> 2008 konnte mit Opsin (ligandfreie Form des Rhodopsins) der erste Rezeptor im aktiven Zustand kristallisiert werden.<sup>14, 15</sup> Dem folgte erneut der  $\beta_2$ -Adrenorezeptor (2011).<sup>16</sup> In den Arbeiten von Rasmussen et al. konnte der  $\beta_2$ -Rezeptor zunächst, durch Austausch des G-Proteins mit einem Nanokörper, im aktiven Zustand sichtbar gemacht werden.<sup>17</sup> Zudem gelang es, den aktivierten Rezeptor im ternären Zustand mit dem nukleotidfreien heterotrimeren G-Protein zu kristallisieren. Bis heute gelang es, mehr als 20 verschiedene Kristallstrukturen von Klasse A GPCRs zu veröffentlichen.<sup>18</sup> Neben dem  $\beta_1$ -Adrenorezeptor (Truthahn) sind vor allen Dingen die humanen Dopamin D<sub>3</sub>- und Histamin H<sub>1</sub>-Rezeptoren zu nennen.<sup>19, 20, 21</sup> Anhand dieser Fortschritte wurde auf der Suche nach potenten Arzneistoffen ein neuer Weg eingeschlagen.<sup>22</sup> Auch hinsichtlich der vielfältigen Möglichkeiten des Molecular Modelings können mit Hilfe bekannter Rezeptorkristallstrukturen interessante Erkenntnisse über die Rezeptor-Ligand-Wechselwirkungen auf molekularer Ebene gewonnen werden.

Aufgrund ihrer strukturellen und phylogenetischen Unterschiede werden Säugetier-GPCRs in fünf verschiedene Rezeptorfamilien unterteilt.<sup>2</sup> Nach dem „GRAFS-System“ folgt die Einteilung in die **G**lutamat-, **R**hodopsin-, **A**dhäsions-, **F**rizzled/Taste2- und **S**ecretin-Gruppe. Neben der GRAFS-Systematik gibt es noch eine weitere Klassifizierung der GPCRs, welche die funktionellen Merkmale der Rezeptoren als Grundlage nimmt.<sup>23, 24</sup> Anhand dieses Systems werden die Rezeptoren von Wirbeltieren und wirbellosen Tieren in sechs Klassen unterteilt. Für Wirbeltiere sind Klasse A (Rhodopsin-ähnliche), Klasse B (Secretin-ähnliche) und Klasse C (Glutamat-ähnliche) von Bedeutung, während die Klassen D (Pheromonrezeptoren in Hefen), E (cAMP-Rezeptoren in Nematoden) und F (u.a. Pflanzenrezeptoren, Geruchsrezeptoren von Insekten, etc.) ausschließlich in wirbellosen Tieren vorkommen. Die Rhodopsin-Rezeptorfamilie stellt mit ca. 680 GPCRs (endo- und csGPCRs) die größte Subfamilie der Rezeptoren dar und wird zusätzlich in vier Unterklassen ( $\alpha, \beta, \gamma, \delta$ ) eingeteilt. Eine abweichende Einteilung in olfaktorische (fast ausschließlich „orphan receptors“) und nicht-olfaktorische (überwiegend „non-orphan receptors“) GPCRs ist auch gängig. Dazu kommen die Sekretin-ähnlichen Rezeptoren (Klasse B, 15 GPCRs) und die Glutamatrezeptoren (Klasse C, 22 GPCRs), welche über sehr lange C- und N-Termini verfügen. Über den langen N-Terminus der Glutamatrezeptoren wurde ein sogenanntes „Venusfliegenfallen-Modul“ (venus flytrap module, in Anlehnung an die fleischfressende Pflanze) für den Bindungsmechanismus extrazellulär bindender Liganden konzipiert.<sup>25</sup> Hierbei bilden zwei Teilbereiche des N-Terminus eine höhlenförmige Bindungsstelle, welche

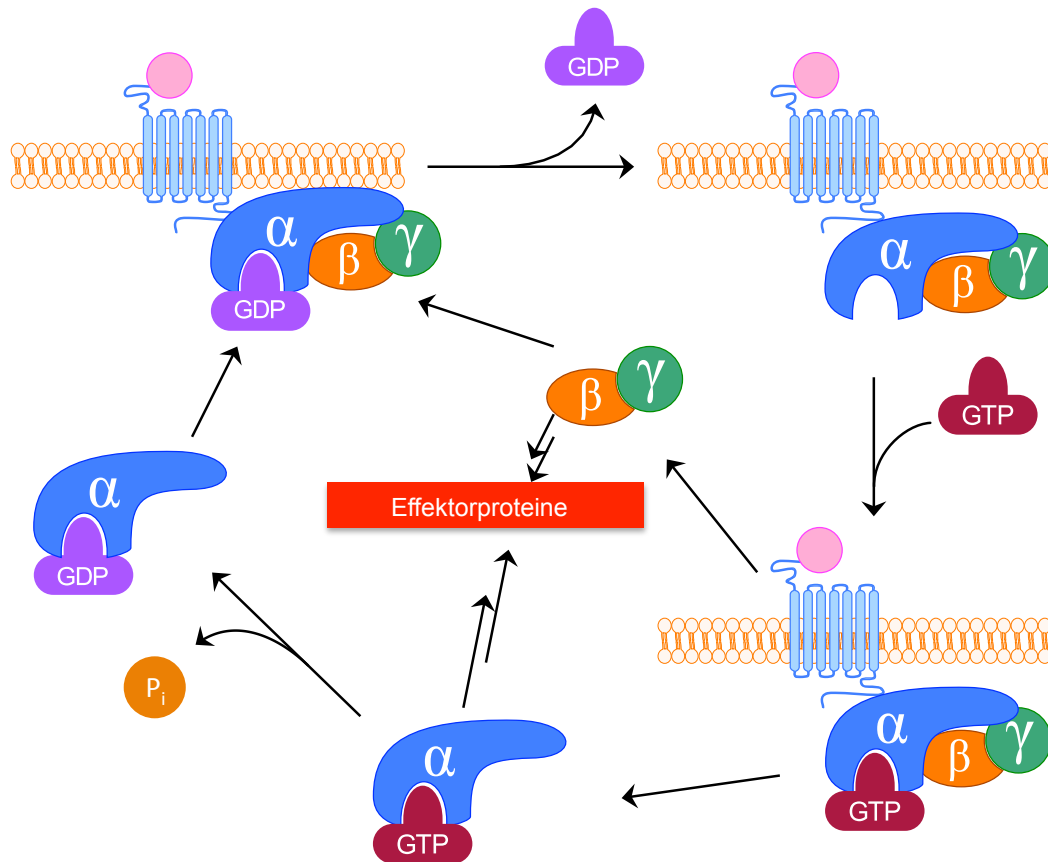
an den Fressmechanismus oben erwähnter Pflanze erinnert. Die Adhäsionsrezeptoren (33 GPCRs, überwiegend „orphan receptors“) kennzeichnen die zweitgrößte Subklasse der Rezeptoren.<sup>26, 6</sup> Die Einteilung dieser Subklasse nach funktionellen Gesichtspunkten ist nicht immer einheitlich. Sie werden teilweise den Sekretin-ähnlichen GPCRs zugeordnet (Klasse B). Die Frizzled/Taste2-Rezeptorfamilie beinhaltet 11 Frizzled- bzw. 25 Taste2-Rezeptoren. Diese Rezeptoren spielen hauptsächlich in der Zellentwicklung bzw. in der Detektion von bitter schmeckenden Substanzen eine Rolle.<sup>2, 4, 27, 1, 28</sup>

### 1.1.2. G-Protein-Zyklus und Signaltransduktionwege von GPCRs

Nach erfolgreicher Bindung eines Agonisten an einen GPCR erfolgt die Weiterleitung des Signals in den intrazellulären Raum. Der GPCR kann sich dabei in einem aktivierten oder inaktivierten Zustand befinden. Mittlerweile wurde festgestellt, dass sich GPCRs auch ohne Agonistenbindung in einem Gleichgewicht von inaktivem und aktivem Zustand befinden können. Ein solcher Zustand wird als konstitutive Aktivität bezeichnet.<sup>29</sup> Agonistenbindung verschiebt das Gleichgewicht lediglich hin zum aktiven Zustand des Rezeptors, während inverse Agonisten das Gleichgewicht Richtung inaktiver Zustand verschieben.<sup>30</sup> Die Signalweiterleitung auf zahlreiche Effektorproteine wird u.a. mit Hilfe des G-Protein-Zyklus beschrieben (s. **Abb. 1.1**). Viele lipophile Pharmaka (u.a. Gluco- und Mineralcorticoide, Fettsäuremetabolite, Retinoide, etc.) können die Zellmembran ohne Hilfe eines Carriers passieren und binden entweder im Cytosol oder direkt am Zellkern an Transkriptionsfaktoren und beeinflussen somit die Genexpression (ohne GPCR-Beteiligung).<sup>31</sup>

Nachdem die Agonistenbindung (im extrazellulären oder transmembranären Bereich) zu einer Konformationsänderung im intrazellulären Raum führt, binden heterotrimere G-Proteine (bestehend aus  $G_\alpha$ -Untereinheit,  $\beta\gamma$ -Komplex und GDP) an den C-Terminus bzw. die IL-Einheiten des Rezeptors.<sup>32, 33</sup> Die Bindung provoziert eine GDP-Dissoziation von der  $\alpha$ -Untereinheit des heterotrimeren G-Proteins. Es entsteht ein ternärer Komplex bestehend aus Agonist, Rezeptor und nukleotidfreiem G-Protein. Im nächsten Schritt bindet GTP (befindet sich im Intrazellularraum) an die  $G_\alpha$ -Untereinheit und löst eine erneute Konformationsänderung des G-Proteins aus. Dabei wird der ternäre Komplex zerstört. Das G-Protein löst sich vom Komplex und zerfällt selbst in seine beiden Untereinheiten. Diese interagieren nun mit Effektorproteinen und lösen so eine Zellantwort aus. Durch die Konformationsänderung sinkt auch die Affinität des Agonisten zum Rezeptor und ermöglicht dadurch das Abdissoziieren des Liganden. Das weiterhin gebundene GTP wird durch die GTPase-Aktivität von  $G_\alpha$  zu GDP und Phosphat hydrolysiert. Die Hydrolyse von GTP wird durch eine Familie von Proteinen, die als **Regulatoren der G-Protein-Signaltransduktion** (RGS) bezeichnet wird, beschleunigt.<sup>34, 35, 36, 37</sup> Die  $G_\alpha$ -Untereinheit reassoziert im Folgenden

mit der  $G_{\beta\gamma}$ -Untereinheit und befindet sich somit im Ausgangszustand des nächsten G-Protein-Zyklus.<sup>38, 39</sup>



**Abb. 1.1.** G-Protein-Zyklus.<sup>39</sup>

Die Signalkaskade wird wie oben beschrieben durch die Aktivierung von Effektorproteinen fortgesetzt.<sup>31</sup> Es folgt eine Synthese von sogenannten „second messenger“-Substanzen, welche ein zweites intrazelluläres Signal auslösen. Bekannte Vertreter dieser „second messenger“ sind cAMP, cGMP, DAG, NO,  $IP_3$  und  $Ca^{2+}$ . Das Primärsignal des Liganden („first messenger“) wird nun über die sekundären Botenstoffe weitergeleitet, was eine Aktivierung von Proteinkinasen und in weiteren Schritten auch eine Genexpression zur Folge hat.

Um die GPCR-Aktivität zu detektieren, wurden bereits verschiedene Assaymethoden entwickelt. Neben den unter 4.2 beschriebenen Methoden ist noch der [ $^{33}P$ ]GTPase-Assay zu nennen.<sup>39</sup> Im Gegensatz zum [ $^{35}S$ ]GTP $\gamma$ S-Assay wird hier die Abspaltung des [ $^{33}P$ ]-markierten Phosphatrests des GTPs detektiert. Es gibt zudem zahlreiche weitere Testsysteme, welche Signalwege beschreiben, die unabhängig von G-Proteinen agieren.<sup>28</sup> Hier ist in erster Linie die Signalweiterleitung über  $\beta$ -Arrestin 1 und 2 zu nennen.<sup>40</sup> Obwohl die  $\beta$ -Arrestine hauptsächlich für die Beteiligung an der Desensibilisierung von GPCRs bekannt waren,<sup>41, 42</sup> ist diesen Molekülen auch die Beteiligung an wichtigen zellulären Prozessen wie Gentranskription, Zellproliferation und -differenzierung, Zytoprotektion, Anti-

Apoptose und funktioneller Selektivität zuzuschreiben.<sup>43, 44</sup> In diesem Zusammenhang sind die Begriffe „biased ligands“ und „funktionelle Selektivität“ genauer zu erörtern.<sup>44, 31</sup> Die funktionelle Selektivität (oder auch „biased agonism“) beschreibt das Phänomen, dass biologisch wirksame Substanzen nach erfolgter Bindung an einen Rezeptor bevorzugt einen von mehreren möglichen Signaltransduktionswegen auslösen können. Häufig kann diese Erscheinung auch bei heterodimeren GPCRs und der damit verbundenen Konformationsdiversität beobachtet werden (vgl. **1.1.4**). Tritt ein solches Phänomen auf, wird die dafür verantwortliche Substanz als „biased ligand“ bezeichnet. Die funktionelle Selektivität stellt für die zukünftige Erforschung und Behandlung von Krankheiten eine große Hoffnung für selektive Behandlungsmethoden dar.

Aufgrund ihrer Struktur und Signaltransduktionswege werden G-Proteine hinsichtlich ihrer  $G_\alpha$ -Untereinheit in vier Hauptfamilien eingeteilt. Die verschiedenen Signalwege von  $G_{\alpha_s}$ ,  $G_{\alpha_{i/o}}$ ,  $G_{\alpha_{q/11}}$  und  $G_{\alpha_{12/13}}$  werden nachfolgend genauer erläutert (s. auch **Abb.1.2**).<sup>4, 45, 46</sup>

Die  $G_{\alpha_s}$ -Untereinheit aktiviert Adenylylcyclasen (AC 1-9), was einen Anstieg des second messengers cAMP zur Folge hat. Im Gegensatz dazu hemmt die  $G_{\alpha_{i/o}}$ -Untereinheit die Adenylylcyclasen, womit die cAMP-Konzentration abnimmt.<sup>47, 48</sup> Das cAMP ist verantwortlich für die Aktivierung der Proteinkinase A (PKA) respektive der mitogenaktivierten Proteinkinase (MAPK) und hat somit einen modulierenden Effekt auf die Genexpression in der Zelle.<sup>49</sup> Phosphodiesterasen bauen cAMP ab und unterbrechen somit die Signalweiterleitung. Einen anderen Weg in der Signaltransduktion geht die Familie der  $G_{\alpha_{q/11}}$ -Untereinheit. Hier kommt es zur Aktivierung der Phospholipase  $C_\beta$  ( $PLC_\beta$ ), welche durch Hydrolyse von Phosphatidylinositol-4,5-bisphosphat ( $PIP_2$ ) Inositol-1,4,5-trisphosphat ( $IP_3$ ) und Diacylglycerin (DAG) entstehen lässt. Beide übernehmen wichtige Funktionen als second messenger in der Zelle. So wird durch einen  $IP_3$ -Anstieg die Freisetzung von  $Ca^{2+}$ -Ionen aus dem endoplasmatischen Retikulum ins Cytosol gefördert,<sup>50</sup> welche zusammen mit DAG die Proteinkinase C (PKC) stimulieren und somit die Phosphorylierung von Proteinen vorantreiben.<sup>51</sup>  $IP_3$  wird durch  $IP_3$ -Phosphatasen inaktiviert, wohingegen DAG durch Lipasen oder Kinasen abgebaut wird. Die  $G_{\alpha_{12/13}}$ -Untereinheiten interagieren mit Rho-GEFs (Ras homology guanine nucleotide exchange factors), wobei es wiederum zu einem Austausch von GDP durch GTP kommt.<sup>46, 52, 28</sup> In der Folge stimuliert das Rho-GTP die Rho-Kinase, welche durch Phosphorylierung der Myosinphosphatase selbige inaktiviert. Es kommt zur vermehrten Phosphorylierung der leichten Kette des Myosins und zu einer Kontraktilitätssteigerung des Cytoskeletts sowie der glatten Gefäßmuskeln.<sup>31</sup>

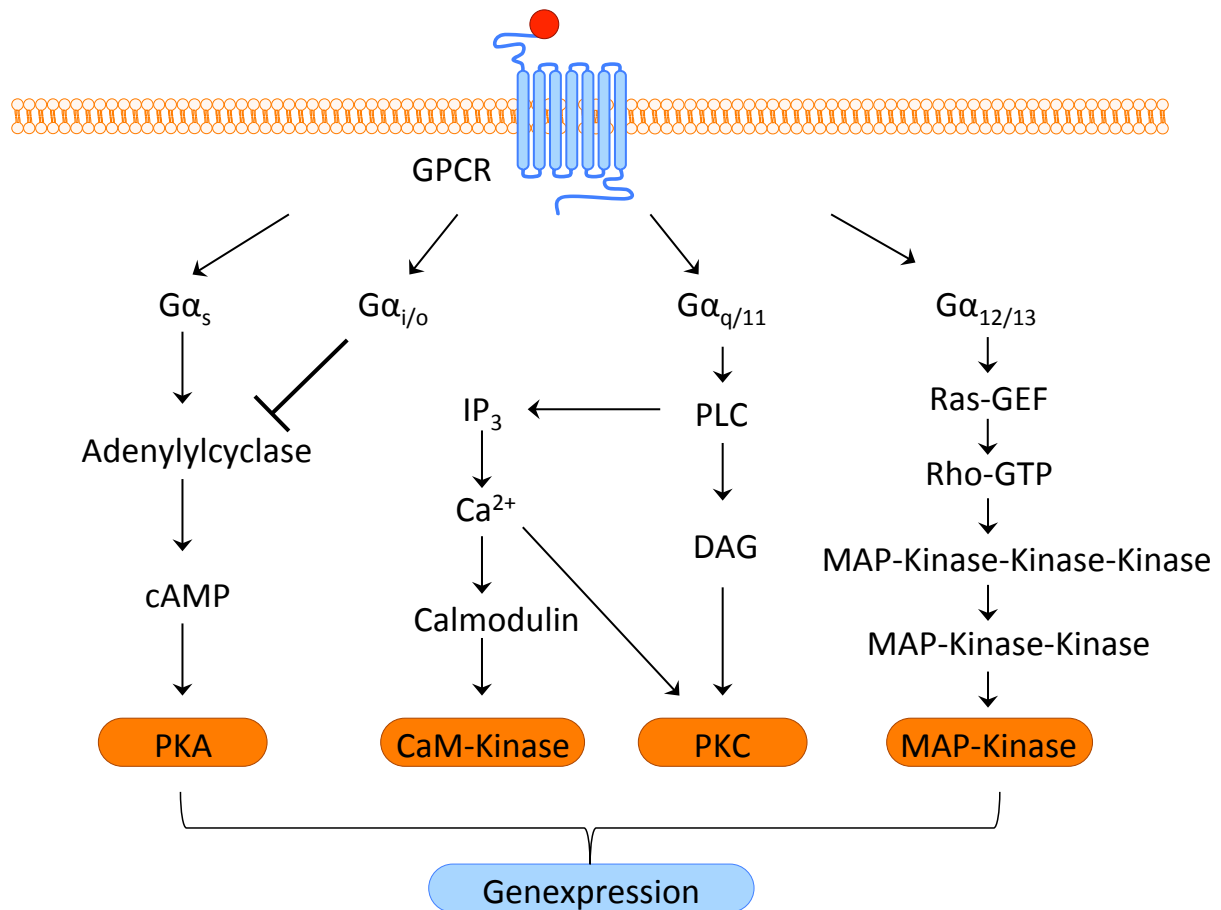


Abb. 1.2. Signaltransduktionswege verschiedener G-Proteine.

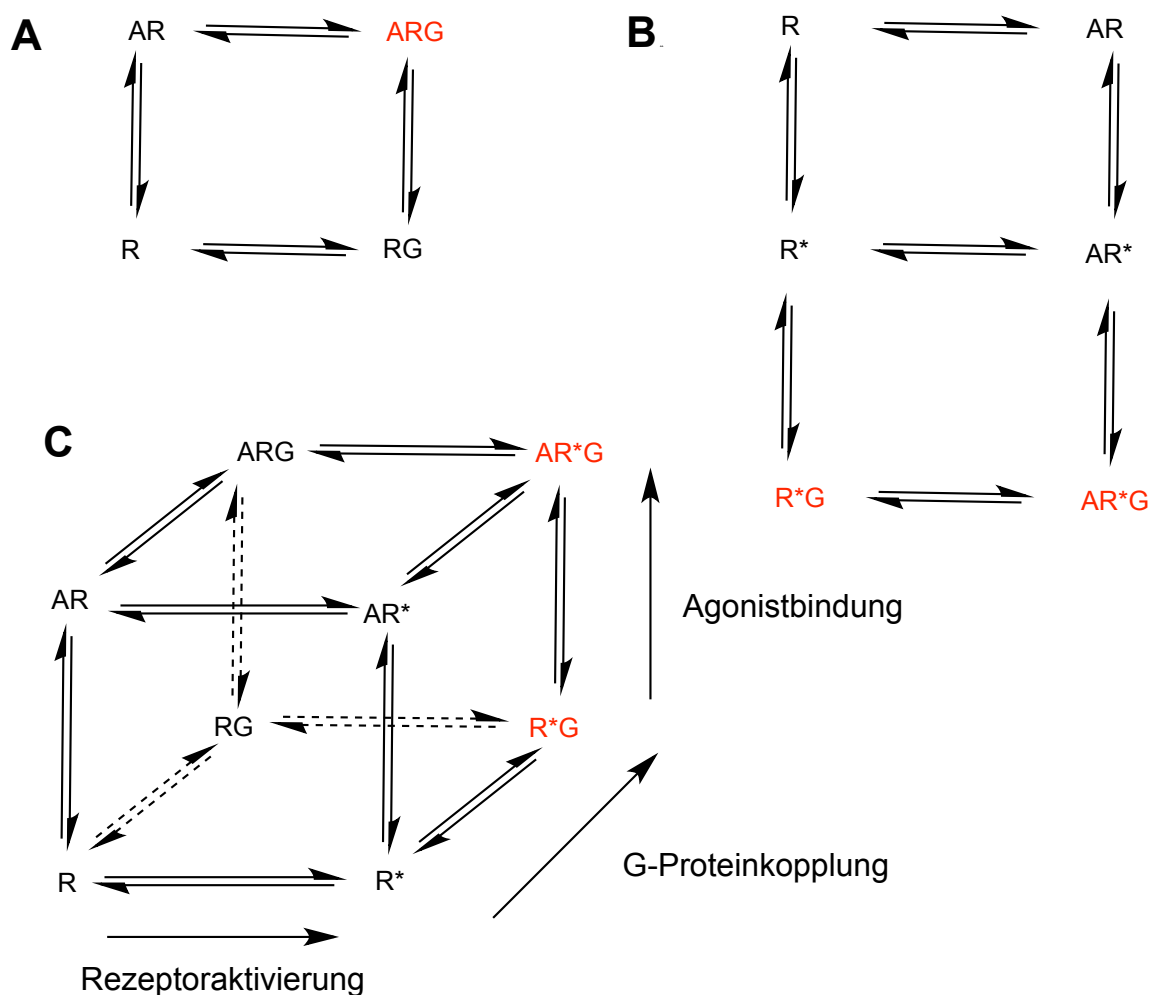
### 1.1.3. Rezeptorbindungsmodelle und Klassifizierung von Liganden

In den vergangenen Jahren wurden verschiedene Modelle erarbeitet, um die Pharmakon-Rezeptor-Transducer-Interaktionen zu beschreiben. Der nachfolgende Abschnitt soll einen Überblick über die Entwicklung der Rezeptorbindungsmodelle geben (s. auch **Abb. 1.3**).

Pionierarbeit auf diesem Gebiet leistete De Lean mit seinem „ternären Komplexmodell“ (TCM, **Abb. 1.3, A**).<sup>53</sup> Die zunächst als Signalproteine bezeichneten Moleküle wurden später als G-Proteine identifiziert.<sup>32</sup> Dieses Modell setzte eine Agonistenbindung für die Aktivierung des Transducers voraus. Mit diesem Modell war es jedoch nicht möglich, die konstitutive Aktivität oder den inversen Agonismus zu erklären. In der Folge entwickelte sich ein „erweitertes ternäres Komplexmodell“ (ETCM, **Abb. 1.3, B**) bei dem zusätzlich ein Gleichgewichtszustand für den Rezeptor beschrieben wurde, bei dem sich dieser entweder im aktiven oder inaktiven Zustand befindet.<sup>54, 55</sup> Durch Isomerisierung ist es dem Rezeptor möglich, seinen Zustand zu ändern. Im aktiven Zustand kann der Rezeptor, unabhängig von einer Agonistenbindung, eine Wechselwirkung mit dem G-Protein eingehen und mit nachfolgendem GDP/GTP-Austausch eine Signaltransduktion auszulösen. Anhand dieses

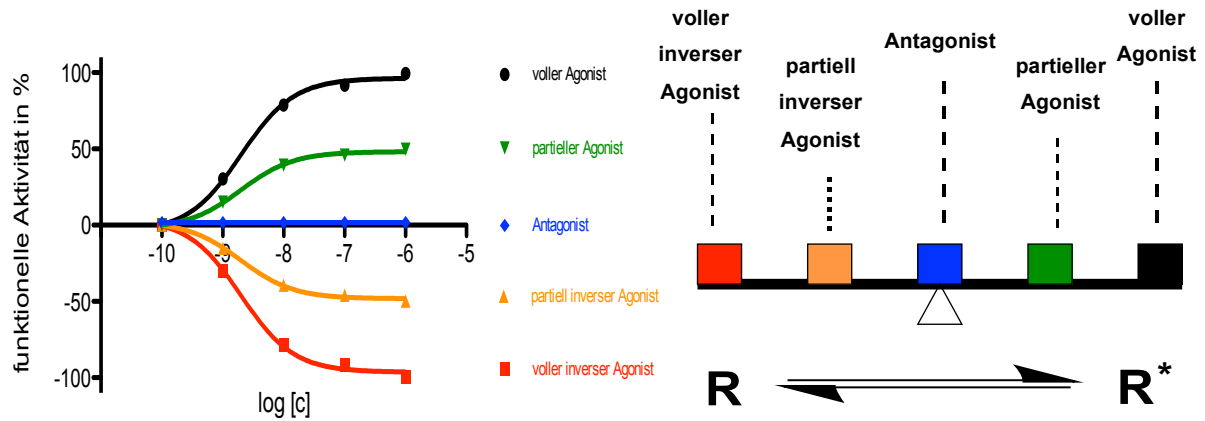
Modells kann eine konstitutive Aktivität des Rezeptors beschrieben werden. Auch für die Bindung des Liganden ist eine aktive Form des Rezeptors nicht zwingend notwendig.

Das „kubisch ternäre Komplexmodell“ (CTCM, **Abb. 1.3, C**) gab den bisherigen Modellen eine zusätzliche thermodynamische Dimension.<sup>56, 57, 58</sup> Die ligandunabhängige Interaktion des inaktiven Rezeptors mit dem Transducer erhöhte die Anzahl an möglichen Konformationszuständen. Zusätzlich wurde die Art des Bindungsliganden und dessen Einfluss auf das Rezeptorgleichgewicht berücksichtigt. Volle Agonisten zeigen eine erhöhte Bindungsneigung zu aktiven Rezeptoren und stabilisieren diesen Zustand. Inverse Agonisten bevorzugen die Interaktion mit inaktiven Rezeptoren. Partielle (inverse) Agonisten bewegen sich entsprechend dazwischen. Demgemäß ist auch die Auswirkung auf die biologische Wirksamkeit der jeweiligen Liganden (s. **Abb. 1.4**). Im Gegensatz dazu haben neutrale Antagonisten keinen Einfluss auf das Gleichgewicht des Rezeptors und bevorzugen in Folge dessen auch keinen dieser Zustände.<sup>59, 60</sup>



**Abb. 1.3.** Rezeptorbindungsmodelle: **A:** ternäres Komplexmodell (TCM), **B:** erweitertes ternäres Komplexmodell (ETCM), **C:** kubisch ternäres Komplexmodell (CTCM). A = Agonist; R = inaktiver Rezeptor;  $R^*$  = aktiver Rezeptor; G = G-Protein; Konformationszustände, welche unter GDP/GTP-Austausch eine Signalweiterleitung induzieren, sind rot markiert. Adaptiert von Igel, Dissertation, Universität Regensburg, 2008.<sup>61</sup>





**Abb. 1.4.** Ligandklassifizierung in Bezug auf ihren Einfluss auf das Gleichgewicht von aktiven und inaktiven Rezeptorzuständen, sowie auf die funktionelle Aktivität in einem Effektorsystem (adaptiert von Seifert und Wenzel-Seifert, 2002).<sup>29</sup>

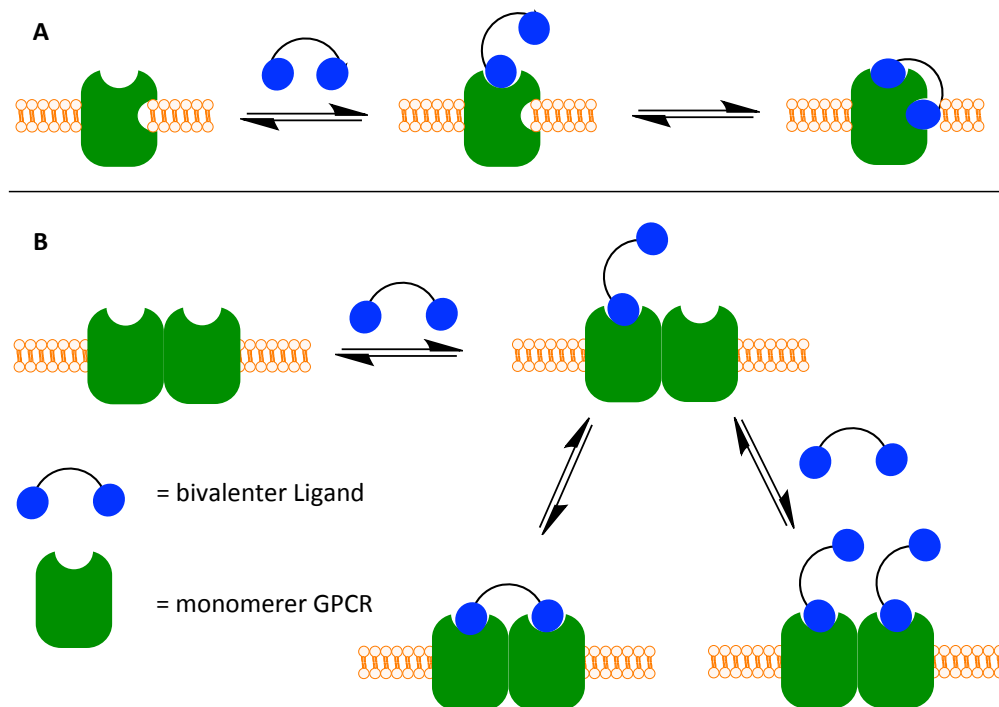
#### 1.1.4. Dimerisierung bzw. Oligomerisierung von GPCRs und bivalente Liganden

Die GPCRs wurden sehr lange als monomere Einheit in der Interaktion mit Pharmaka und G-Proteinen angesehen. Es wurde davon ausgegangen, dass die drei angesprochenen Reaktionspartner im äquimolaren Verhältnis zueinander stehen.<sup>62</sup> Mittlerweile ist es jedoch gelungen, durch unterschiedliche Techniken, wie Crosslinking, Western Blot, Co-Immunopräzipitation, Radioligandbindungsstudien, Rasterkraftmikroskopie, FRET oder BRET (Fluoreszenz/Biolumineszenz-Resonanzenergietransfer) die Existenz von GPCR-Dimeren und -Oligomeren nachzuweisen.<sup>63, 27, 64, 65</sup> Dabei sind sowohl Konstellationen von Homo- als auch Heterooligomeren festgestellt worden. Für die Rezeptor-Rezeptor-Interaktionen sind die extrazellulären, intrazellulären und transmembranären Domänen von Interesse. Hier ist sowohl eine kovalente (Disulfidbrücke bei z.B. metabotrope Glutamatrezeptoren) als auch eine nicht-kovalente Bindung möglich.<sup>62, 64</sup>

Mittlerweile wurde bereits bei zahlreichen Klasse A GPCRs eine Homodimerisierung nachgewiesen. Darunter befinden sich Dopaminrezeptoren ( $D_2R$ ,  $D_3R$ ),<sup>66, 67</sup> der  $\beta_2$ -Rezeptor,<sup>68</sup> Histaminrezeptoren ( $H_1R$ ,  $H_2R$ ,  $H_3R$ ,  $H_4R$ ),<sup>69, 70, 71, 72, 73</sup> Opioidrezeptoren,<sup>74, 75, 76</sup> der  $5-HT_{1D}$ -Rezeptor,<sup>67</sup> metabotrope Glutamatrezeptoren,<sup>25, 77</sup> calciumsensitive Rezeptoren<sup>78</sup> und viele weitere. Neben den Homodimeren gibt es auch zahlreiche Beispiele für Heterodimerisierung, so die Interaktion der  $GABA_{B1}/GABA_{B2}$ -Rezeptoren.<sup>79</sup> Diese erfolgt über eine nicht-kovalente Bindung der beiden C-Termini-Schleifen. Desweiteren konnten unter anderem Heterodimere der  $\delta/\kappa$ -Opioidrezeptoren<sup>75</sup> und der Somatostatin  $SST_{1B}/Dopamin-D_2$ -Rezeptoren identifiziert werden.<sup>80</sup> Auch wenn über die physiologische Relevanz von Rezeptordimeren noch wenige Erfahrungswerte vorliegen, wird ihnen eine wichtige Rolle in der Aktivierung und Signaltransduktion von GPCRs vorausgesagt.<sup>64</sup> Ein Beispiel dafür ist das  $GABA_{B1}/GABA_{B2}$ -Heterodimer. Obwohl der Ligand ausschließlich an den  $GABA_{B1}$ -Rezeptor bindet, erfolgt die G-Protein-Kopplung und somit die

Signaltransduktion explizit über den GABA<sub>B2</sub>-Rezeptor (vgl. **1.1.2**, „funktionelle Selektivität“). Das zeigt, dass der Heterodimerisierung von GPCRs eine wichtige Stellung zum Verständnis von Signaleffekten zuteil ist, welche es in Zukunft gilt, noch weiter zu erforschen.<sup>79, 81, 82</sup>

Durch die Existenz von dimeren Rezeptoren hat sich schnell die Überlegung zur Synthese von dimeren Liganden aufgetan. Der Ansatz hierbei war es, aus bekannten monomeren Leitstrukturen durch Einführung eines geeigneten Spacers eine Dimerisierung des Liganden zu erzeugen. Dabei kann zum einen die Pharmakologie von dimeren Rezeptoren getestet werden, zum anderen zielt dieser Ansatz auch darauf ab, die Potenz, Selektivität und das pharmakokinetische Verhalten des Liganden zu untersuchen.<sup>83, 84, 85</sup> Analog zu den Rezeptordimeren ist auch bei der Synthese von bivalenten Liganden eine Homo- und Heterodimerisierung möglich. Inwieweit die bivalenten Liganden zusammengesetzt werden, ist dem jeweiligen Ziel des Projekts geschuldet. So ist die Verknüpfung von zwei Pharmakophorgruppen genauso denkbar wie die Zusammenstellung eines Pharmakophors mit einem Nicht-Pharmakophor.<sup>86, 87</sup> Anhand der Spacerlänge des Dimers werden verschiedene Bindungsmodelle vorgeschlagen (s. **Abb. 1.5**). Bei einer zu kurzen Spacerlänge ist neben der orthosterischen Bindungsstelle eine zusätzliche Bindungsstelle des Rezeptormonomers wahrscheinlich (s. **Abb. 1.5, A**). Besitzt der Ligand einen ausreichend langen Spacer, um die Distanz zweier benachbarter GPCRs zu überbrücken, so kommt es zur Konstellation, dass die beiden Pharmakophore des Liganden an die jeweilige orthosterische Bindungsstelle der Rezeptormonomere binden (**Abb. 1.5; B**).<sup>86, 87, 88, 83, 89</sup>



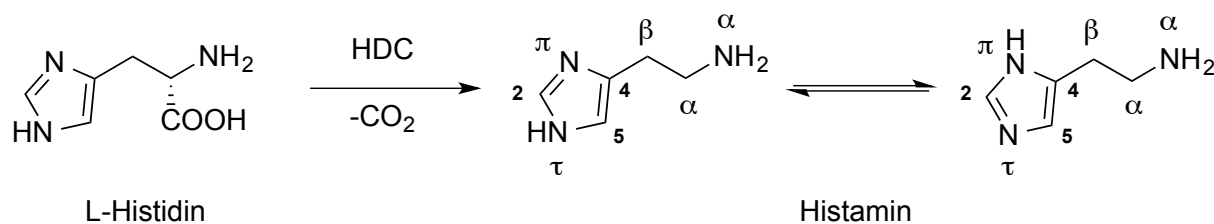
**Abb. 1.5.** Rezeptorbindungsmodell eines bivalenten Liganden an ein GPCR-Monomer (**A**) und an ein GPCR-Dimer (**B**). Adaptiert von Gobleder, Dissertation, Universität Regensburg, 2014.<sup>90</sup>

## 1.2. Histamin und Histaminrezeptoren

### 1.2.1. Histamin - biogenes Amin und endogener Ligand

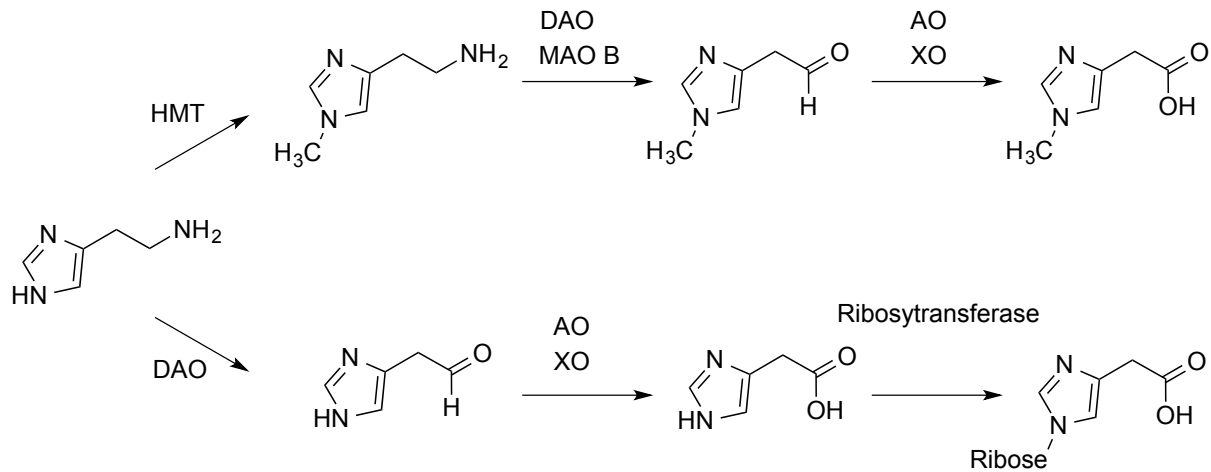
Das biogene Amin Histamin wirkt sowohl im menschlichen als auch im tierischen Organismus als Gewebshormon und Neurotransmitter. 1907 wurde es erstmals von Windaus und Vogt synthetisch hergestellt.<sup>91</sup> Im Jahre 1910 folgte die Entdeckung von Histamin (2-(1*H*-Imidazol-4-yl)ethylamin) im Mutterkorn (*Secale cornutum*) durch Barger und Dale.<sup>92</sup> Diese Entdeckung erbrachte den Nachweis, dass es sich bei Histamin um einen Naturstoff handelt.

Histamin wird im Körper mit Hilfe der L-Histidin-Decarboxylase (HDC) aus der Aminosäure L-Histidin biosynthetisiert (**Abb. 1.6**).<sup>93, 94</sup> Das Histamin besitzt neben der Aminfunktion ( $pK_S = 9,4$ ) ein weiteres basisches Zentrum, die Imidazolpartialstruktur ( $pK_S = 5,8$ ). Aufgrund der Teilnahme des freien Elektronenpaares am heteroaromatischen System besitzt das Imidazols eine geringere Basizität als die Aminogruppe. Anhand der  $pK_S$ -Werte ist zu erkennen, dass Histamin bei physiologischem pH überwiegend als Monokation (Protonierung der Aminogruppe) vorliegt.<sup>95, 96</sup> Für den Neurotransmitter liegen, aufgrund der beiden Bindungsmöglichkeiten für das Amidin-Proton am Imidazolring, zwei tautomere Formen vor (**Abb. 1.6**). In wässriger Lösung liegen sowohl die freie Base als auch die monoprotonierte Form überwiegend in der  $N(\tau)$ -Form vor (80%).<sup>97, 98</sup> In der kristallinen Form gibt es einen Unterschied zwischen Base und Monokation. Während das Monokation vollständig die tautomere  $N(\tau)$ -Form annimmt, bevorzugt die kristalline freie Base zu 100% das  $N(\pi)$ -Tautomer.<sup>99, 100</sup>



**Abb. 1.6.** Biosynthese und  $N(\tau)$ - $N(\pi)$ -Prototropie des Histamins

Der Abbau des Histamins im Körper erfolgt sehr zügig über zwei unterschiedliche Wege (**Abb.1.7**). Auf der ersten Abbauroute wird das Histamin nach zweimaliger Oxidation mit Hilfe der Ribosyltransferase metabolisiert. Der zweite Abbaumechanismus stellt zugleich die bevorzugte Metabolisierungsvariante dar. Hier wird das biogene Amin zunächst durch die hochselektive Histamin-Methyltransferase (HMT) methyliert, bevor es nach zweimaliger Oxidation zur renalen Ausscheidung kommt.<sup>101</sup>



**Abb. 1.7.** Metabolisierung von Histamin. HMT: Histamin-N( $\tau$ )-Methyltransferase; DAO: Diaminoxidase; MAO B: Monoaminoxidase B; AO: Aldehydoxidase; XO: Xanthinoxidase.

Histamin ist in nahezu allen Geweben des Säugetierorganismus zu finden und spielt gerade bei allergischen Reaktionen und Entzündungsprozessen eine wichtige Rolle. So findet man hohe Konzentrationen in der Lunge, der Haut, dem Herzen, verschiedenen Bindegeweben und dem Gastrointestinaltrakt.<sup>102</sup> Auch die Vielzahl an zellulären Speicherorten wie den Mastzellen,<sup>103</sup> den basophilen Granulozyten,<sup>104</sup> den Blutplättchen,<sup>105</sup> ECL-Zellen des Magens,<sup>106</sup> den Endothelzellen<sup>107</sup> und den Neuronen<sup>108</sup> zeigt, wie vielfältig das Erscheinen im menschlichen Körper ist. Die Freisetzung von Histamin kann demzufolge in verschiedenster Art und Weise erfolgen. Eine exogene Stimulation kann durch mechanische Traumata, Verbrennungen oder körperfremde Allergene ausgelöst werden. Bei der Freisetzung in Folge einer allergischen Reaktion wird gespeichertes Histamin zusammen mit weiteren Entzündungsmediatoren IgE-vermittelt über eine Mastzelldegranulation ausgeschüttet. Es folgte eine Kontraktion der glatten Muskulatur, NO-vermittelt aber auch eine Vasodilatation mit einer erhöhten Permeabilität der Gefäße.<sup>109</sup> Die Histaminfreisetzung aus ECL-Zellen reguliert die Säuresekretion aus den Parietalzellen.<sup>110</sup> Die Funktion eines Neurotransmitters übernimmt das aus den Neuronen freigesetzte Histamin. Es spielt hierbei eine wichtige Rolle im Schlaf-Wach-Rhythmus, bei Lern- und Gedächtnisprozessen, bei Angst, der Fortbewegung, beim Stoffwechsel sowie bei der neuroendokrinen Regulation.<sup>111</sup>

Diese zahlreichen Effekte vermittelt Histamin über vier Histaminrezeptorsubtypen, den H<sub>1</sub>R, H<sub>2</sub>R, H<sub>3</sub>R und den H<sub>4</sub>R.<sup>112, 113</sup>

### 1.2.2. Histaminrezeptoren und deren Liganden

Alle vier Histaminrezeptorsubtypen sind in die Klasse A der Rhodopsin-ähnlichen GPCRs einzuordnen. Anhand ihrer G-Proteinkopplung ergeben sich dennoch unterschiedliche Wege

in der Signaltransduktion. Die vier Subtypen wurden beginnend mit der Definition des H<sub>1</sub>R durch Ash und Schild (1966) sukzessive erforscht.<sup>114</sup> Es folgten der H<sub>2</sub>R (Black, 1972),<sup>115</sup> der H<sub>3</sub>R (Arrang, 1983)<sup>116</sup> und der H<sub>4</sub>R, welcher, mehr oder weniger zeitgleich, von mehreren Arbeitsgruppen entdeckt wurde (Oda, 2000; Nakamura, 2000; Liu, 2001; Morse, 2001; Nguyen, 2001; Zhu, 2001).<sup>117, 118, 119, 120, 121, 34</sup> Die erste Kristallstruktur des H<sub>1</sub>R wurde 2011 veröffentlicht.<sup>21</sup> Zusammen mit einem Überblick ausgewählter Liganden werden die Signalwege und Wirkungen der einzelnen Histaminrezeptoren nachfolgend dargestellt.

### 1.2.2.1. Histamin-H<sub>1</sub>-Rezeptor

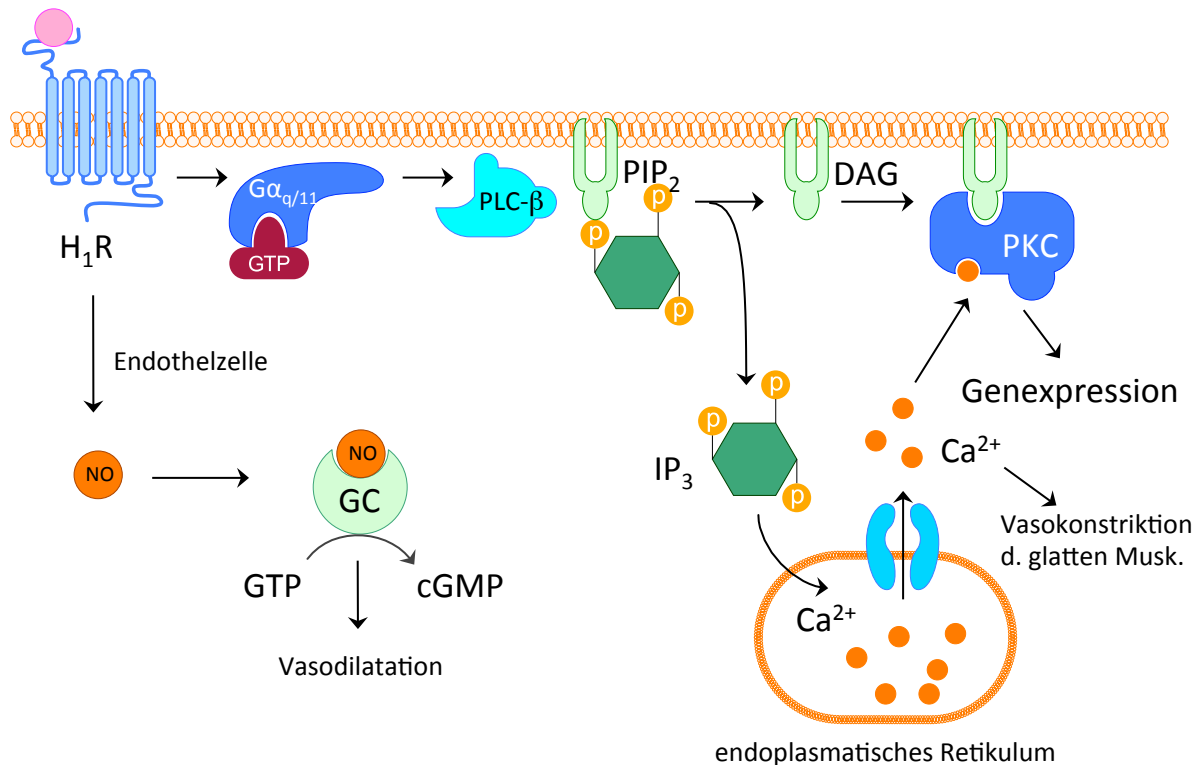
Der humane Histamin-H<sub>1</sub>-Rezeptor besteht aus einer Sequenz von 487 Aminosäuren und wurde im Jahr 1993 erstmals kloniert.<sup>122</sup> Bereits zwei Jahre zuvor war es gelungen, den bovinen H<sub>1</sub>-Rezeptor zu klonieren.<sup>123</sup> Der H<sub>1</sub>-Rezeptor ist in zahlreichen Geweben des menschlichen Körpers beheimatet (glatte Muskulatur, Lunge, GI-Trakt, Lymphozyten, Leukozyten, Endothelzellen, Herz-Kreislaufsystem, dendritische Zellen und Gehirn) und spielt eine wichtige Rolle in der Pathophysiologie von allergischen und entzündlichen Reaktionen.<sup>124</sup> Klassische Krankheitsbilder dafür sind Asthma bronchiale, Nesselsucht, allergische Rhinitis und Histamin-induzierter Juckreiz.

Dies kann durch die H<sub>1</sub>R-induzierte Signaltransduktion erklärt werden (**Abb. 1.8**). Der H<sub>1</sub>R koppelt an ein Pertussis-Toxin insensitive G<sub>α<sub>q/11</sub></sub>-Protein und aktiviert somit die Phospholipase C (PLC). Infolgedessen steigt der Ca<sup>2+</sup>-Spiegel im intrazellulären Raum (führt zu einer Kontraktion der glatten Muskulatur, etwa in den Bronchien), was zur Aktivierung der Proteinkinase C (PKC) führt (Regulation der Genexpression durch Phosphorylierung).<sup>125</sup> Die Kontraktion der Endothelzellen führt zu einer Erhöhung der Gefäßpermeabilität, was wiederum ein typischer Auslöser von Erscheinungen wie Nesselsucht oder Juckreiz ist.<sup>126</sup> Darüber hinaus setzt die Stimulation der Endothelzellen NO frei, was zu einer Dilatation der glatten Muskulatur der Blutgefäße führt und eine Blutdrucksenkung mit sich bringt.<sup>127</sup>

Durch Molecular Modeling und mutierten H<sub>1</sub>-Rezeptoren konnten Untersuchungen zum Bindungsverhalten von Histamin am H<sub>1</sub>R durchgeführt werden. Es wird ein Bindungsmechanismus mit vier Aminosäuren (AS) aus dem Rezeptor vorgeschlagen. Dabei sollen die AS Leu-104 und Asp-107 aus TM3 mit der protonierten Aminogruppe des Histamins interagieren. Zudem wird eine Wechselwirkung von Asn-198 (TM5) mit N(τ)-H und Lys-191 (TM5) mit N(π) vermutet.<sup>128, 129, 130, 131</sup>

Für den Histamin-H<sub>1</sub>-Rezeptor sind sowohl Agonisten als auch zahlreiche Antagonisten bekannt. Abgesehen von Betahistin (gegen Morbus Menière) werden H<sub>1</sub>-Agonisten ausschließlich als pharmakologische Werkzeuge eingesetzt.<sup>132</sup> Dagegen sind

H<sub>1</sub>-Antagonisten weit verbreitete antiallergische Arzneimittel und mittlerweile in der dritten Generation auf den Markt.



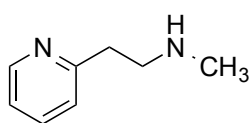
**Abb. 1.8.** Signalweg des Histamin-H<sub>1</sub>-Rezeptors.

H<sub>1</sub>-Agonisten können in vier Klassen unterteilt werden. Die erste Gruppe enthält Histamin-ähnliche Moleküle, wie 2-Methylhistamin und das bereits erwähnte Betahistamin.<sup>133, 134</sup> Während bei diesen Molekülen eher mäßige Potenzen erreicht wurden, gelang mit der Einführung von aromatischen Substituenten in Position 2 des Imidazolrings eine Potenzsteigerung, die die Aktivität des Histamins überbot. Ein Beispiel für einen solchen Agonisten der „2-Phenylhistamin“-Gruppe ist 2-(3-Trifluormethylphenyl)histamin.<sup>135, 136, 137</sup> Mit der dritten Gruppe, der Histaprodifene, gelang es, hochpotente und selektive H<sub>1</sub>-Agonisten zu synthetisieren.<sup>138, 131, 139</sup> Charakteristisch für die Klasse ist die 3,3-Diphenylpropyl-Substitution in Position 2 des Imidazolrings. Mit Suprahistaprodifen (**Abb. 1.9**) gelang es, einen 36-fach potenteren Agonisten als Histamin zu kreieren.<sup>140</sup> Die letzte Gruppe der H<sub>1</sub>-Agonisten ist eine Kombination aus Gruppe 2 und 3. Es entstanden Hybridmoleküle aus der Histaprodifen- und der 2-Phenylhistamin-Gruppe, welche als „Phenoprodifene“ bezeichnet wurden. Die Potenzen der Verbindungen sind vergleichbar mit der des Suprahistaprodifens.<sup>141, 142, 143, 144</sup>

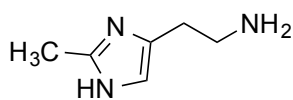
H<sub>1</sub>-Antagonisten (**Abb. 1.9**) werden bereits in der dritten Generation auf dem Arzneimittelmarkt eingesetzt. Bereits in den 1930er Jahren wurden die ersten H<sub>1</sub>-Antagonisten synthetisiert. Die erste Generation kennzeichnet äußerst lipophile Substanzen wie Diphenhydramin und Mepyramin (wichtiges pharmakologisches Werkzeug als Radioligand im H<sub>1</sub>R-Bindungsassay). Aufgrund der hohen Lipophilie sind Verbindungen der

1. Generation ZNS-gängig und verfügen, neben der antiallergischen Wirkung, auch über sedierende und antiemetische Wirkungen. Diese Nebenwirkungen macht man sich zur Behandlung der Reisekrankheit oder bei Schlafmitteln zunutze. Da diese Wirkungen bei der Behandlung von Allergien nicht erwünscht waren, veränderte man die Arzneistoffe hin zu polarerer, nicht ZNS-gängigen Substanzen wie Cetirizin oder Fexofenadin (2. Generation).<sup>112</sup> Die 3. Generation der H<sub>1</sub>-Antagonisten beinhaltet hauptsächlich enantiomerenreine Substanzen der 2. Generation (z.B. Levocetirizin), welche meist keine verbesserte Wirksamkeit vorweisen konnten.

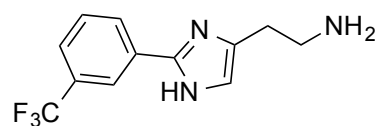
### H<sub>1</sub>R-Agonisten



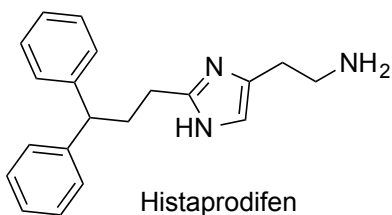
Betahistamin



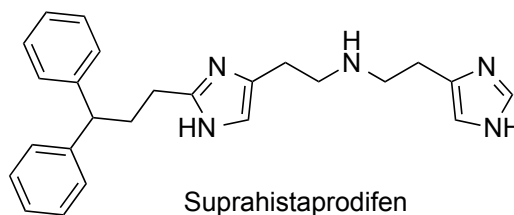
2-Methylhistamin



2-(3-Trifluormethylphenyl)histamin

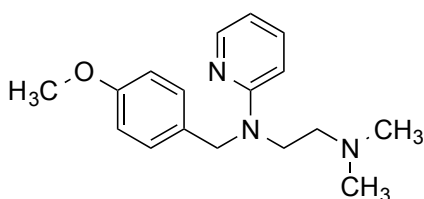


Histaprodifen

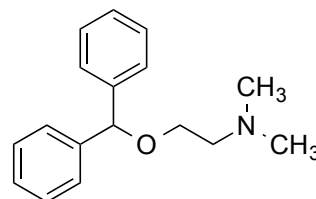


Suprahistaprodifen

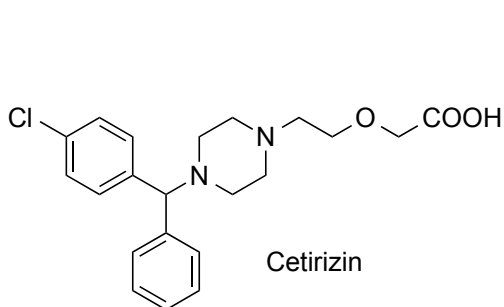
### H<sub>1</sub>R-Antagonisten



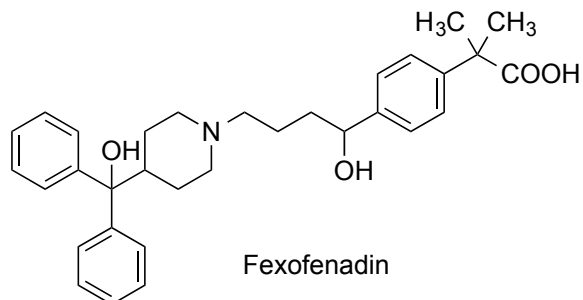
Mepyramin



Diphenhydramin



Cetirizin



Fexofenadin

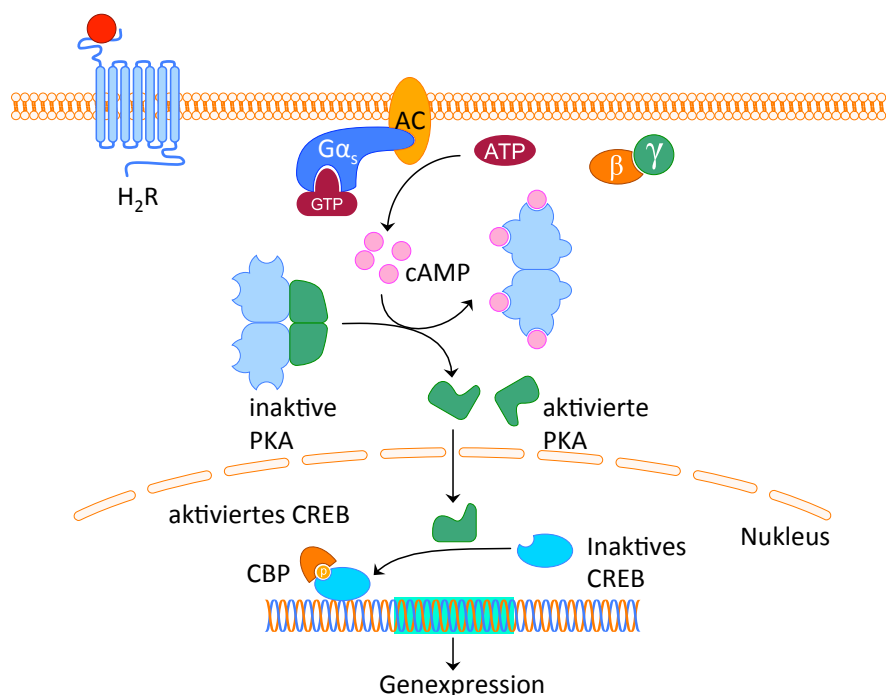
Abb. 1.9. Strukturen ausgewählter H<sub>1</sub>R Liganden.

### 1.2.2.2. Histamin-H<sub>2</sub>-Rezeptor

In Jahre 1966 vermuteten Ash und Schild bereits die Existenz eines zusätzlichen Histaminrezeptors.<sup>114</sup> Die SK&F-Forschungsgruppe (Smith, Kline & French, heute GlaxoSmithKline) um Black charakterisierte 1972 den ersten H<sub>2</sub>-Antagonisten Burimamid. Im Gegensatz zu den bisherigen Antihistaminika konnte Burimamid die Histamin-induzierten Magensäuresekretion und durch Histamin induzierte positiv chronotrope Effekte blockieren.<sup>115</sup> Die Arbeitsgruppe um Gantz konnte schließlich 1991 den H<sub>2</sub>R des Hundes und des Menschen klonieren.<sup>145</sup> Dies war ein bedeutender Fortschritt zur Charakterisierung von neuen H<sub>2</sub>R-Liganden.

Der H<sub>2</sub>R besteht aus 359 Aminosäuren und ist überwiegend im Gehirn, Magen,<sup>146</sup> Uterus,<sup>147</sup> Herz,<sup>148</sup> Immunzellen,<sup>109</sup> Gefäßen,<sup>149</sup> Lunge<sup>150</sup> und der glatten Muskulatur zu finden. Eine Stimulation des H<sub>2</sub>R löst einen positiv chronotropen sowie positiv inotropen Effekt am Herzen aus. Zudem löst die Aktivierung des Rezeptors eine erhöhte Säuresekretion in den Parietalzellen des Magens aus.<sup>115</sup> Die Relaxation der glatten Muskulatur im Uterus und in einigen Blutgefäßen wird ebenso über H<sub>2</sub>R gesteuert wie zahlreiche Funktionen des Immunsystems. Im ZNS beeinflusst der H<sub>2</sub>R Aktionspotenziale der Zelle nach Ca<sup>2+</sup>-Einstrom.

Der Histamin-H<sub>2</sub>-Rezeptor koppelt an ein Gα<sub>s</sub>-Protein und aktiviert die Adenylylcyclase (AC) (**Abb. 1.10**).<sup>112</sup> Die dadurch erfolgte Umwandlung von ATP in cAMP löst eine Stimulation der Proteinkinase A (PKA) aus, welche durch Phosphorylierung von Proteinen (z.B. CREB: cAMP element-binding protein) die Genexpression im Zellkern reguliert.<sup>151</sup>



**Abb. 1.10.** Signalweg des Histamin-H<sub>2</sub>-Rezeptors.



Die geringere Aminosäureanzahl des H<sub>2</sub>R im Vergleich zum H<sub>1</sub>R zeigt sich am deutlichsten in der kürzeren dritten Intrazellulärschleife (IL3) des Rezeptors. Der Bindungsmechanismus von Histamin am H<sub>2</sub>R wird über drei Bindungsstellen in den Transmembrandomänen 3 und 5 (TM3 und 5) vermutet. Dabei wechselwirkt die protonierte Aminogruppe des *N*( $\pi$ )-Tautomers des Histamins mit Asp-98 der TM3, das *N*( $\pi$ )-H des Imidazols bildet eine Wasserstoffbrückenbindung mit Asp-186, und *N*( $\tau$ ) interagiert mit Tyr-182 aus TM5.<sup>112, 152, 153</sup>

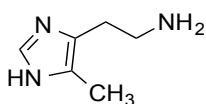
Für den H<sub>2</sub>-Rezeptor sind zahlreiche Agonisten und Antagonisten beschrieben. Einsatz auf dem Arzneimittelmarkt finden allerdings nur H<sub>2</sub>-Antagonisten als Ulkustherapeutika. Histamin-H<sub>2</sub>-Agonisten werden bisher nur als pharmakologische Werkzeuge eingesetzt.

Gemäß ihrer chemischen Struktur können die Agonisten in zwei Gruppen eingeteilt werden (**Abb. 1.11**). Agonisten vom Amin-Typ sind anhand ihrer Größe und Struktur dem endogenen Liganden Histamin sehr ähnlich. Hierbei sind 5-Methylhistamin und Dimaprit zu nennen.<sup>154, 155</sup> Bei Amthamin wurde erstmals ein bioisosterer Austausch der Imidazolgruppe durch 2-Amino-4-methylthiazol durchgeführt.<sup>156</sup> Durch Austausch der Aminfunktion entwickelten sich aus SK&F 91486 Agonisten vom Guanidin-Typ. Die Erhöhung der Basizität führte zu größeren und potenteren Substanzen. Impromidin und später Arpromidin konnten die Aktivität von Histamin um ein Vielfaches übertreffen.<sup>157, 158</sup> Impromidin war es auch, welches als bisher einziger H<sub>2</sub>-Agonist in klinischen Studien zur Behandlung katecholaminrefraktärer Myokardinsuffizienz getestet und als wirksam befunden wurde. Das ungünstige Nebenwirkungsprofil, wie massive Magensäureproduktion und Arrhythmien, verwehrt der Verbindung die Zulassung als Arzneistoff.<sup>159</sup> Ein weiteres Problem struktureller Natur war die hohe Basizität der Verbindungen, was sich negativ auf die Bioverfügbarkeit (BV) und ZNS-Gängigkeit der Substanzen auswirkte. Zur Minderung der Guanidin-Basizität entwickelte man Acylguanidine zur Verbesserung der BV unter Beibehaltung der Aktivität.<sup>160</sup> Nach der Entdeckung der H<sub>3,4</sub>-Rezeptoren wurde festgestellt, dass nahezu alle H<sub>2</sub>-Agonisten hohe Affinitäten für die neuen Rezeptoren zeigten. Die Ausnahme war Amthamin, welches mit seinem bioisosteren Pharmakophor-Austausch eine deutliche Selektivität für den H<sub>2</sub>R aufweisen konnte. Diese Erkenntnis konnte auch auf Acylguanidine übertragen werden und resultierte im potenten, selektiven H<sub>2</sub>-Agonisten UR-BIT24.<sup>161</sup> Auf der Suche nach hochpotenten H<sub>2</sub>-Verbindungen führte der Weg zu Dimerverbindungen des Thiazol-Typs.<sup>162</sup> Aufgrund der Hydrolyseanfälligkeit von Acylguanidinen wurde (Kagermeier, 2015) eine Modifikation zu Carbamoyl-Verbindungen vorgenommen.<sup>163</sup> Verbindung UR-NK-61 erfüllt den Anspruch eines hochpotenten, selektiven, gut bioverfügbaren und stabilen H<sub>2</sub>-Agonisten.

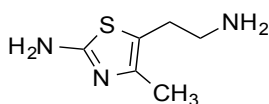
Im Gegensatz zu den H<sub>2</sub>-Agonisten haben die H<sub>2</sub>-Antagonisten (**Abb. 1.11**) zur Therapie von Sodbrennen und Magengeschwüren den Arzneimittelmarkt in den 1970er Jahren quasi revolutioniert. Mit der Zulassung von Cimetidin (Tagamet®) 1976 wurde einer der ersten

Blockbuster des Pharmamarkts geschaffen.<sup>164</sup> Nachfolgepräparate wie Ranitidin und Famotidin zeigten eine gesteigerte Affinität.<sup>165</sup> [<sup>3</sup>H]Tiotidin und [<sup>125</sup>I]Iodoaminopotentidin<sup>164</sup> sind wichtige Radioliganden zur Charakterisierung sämtlicher H<sub>2</sub>-Liganden im Radioligandenbindungsassay.

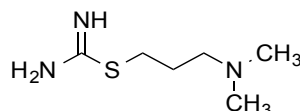
### H<sub>2</sub>R-Agonisten vom Amin-Typ



5-Methylhistamin

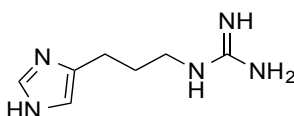


Amthamin

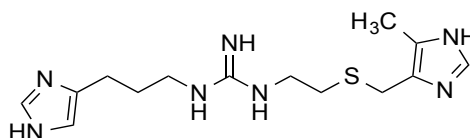


Dimaprit

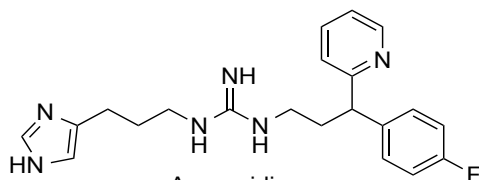
### H<sub>2</sub>R-Agonisten vom Guanidin-Typ



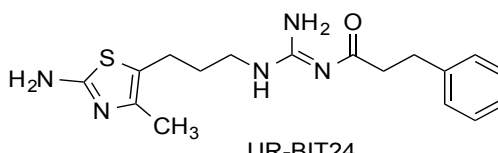
SK&F 91486



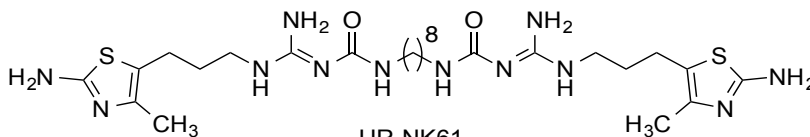
Impromidin



Arpromidin

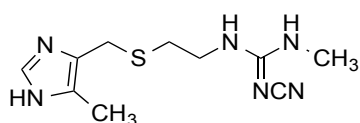


UR-BIT24

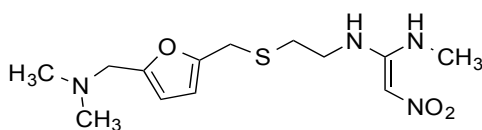


UR-NK61

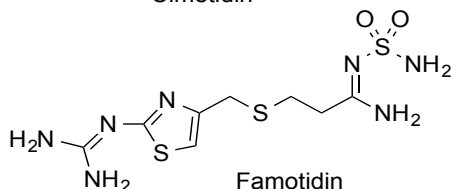
### H<sub>2</sub>R-Antagonisten



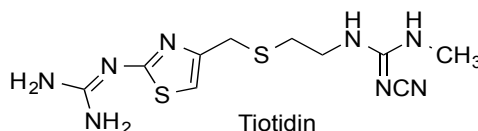
Cimetidin



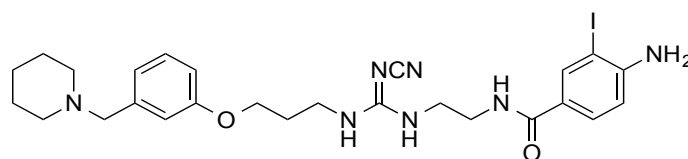
Ranitidin



Famotidin



Tiotidin

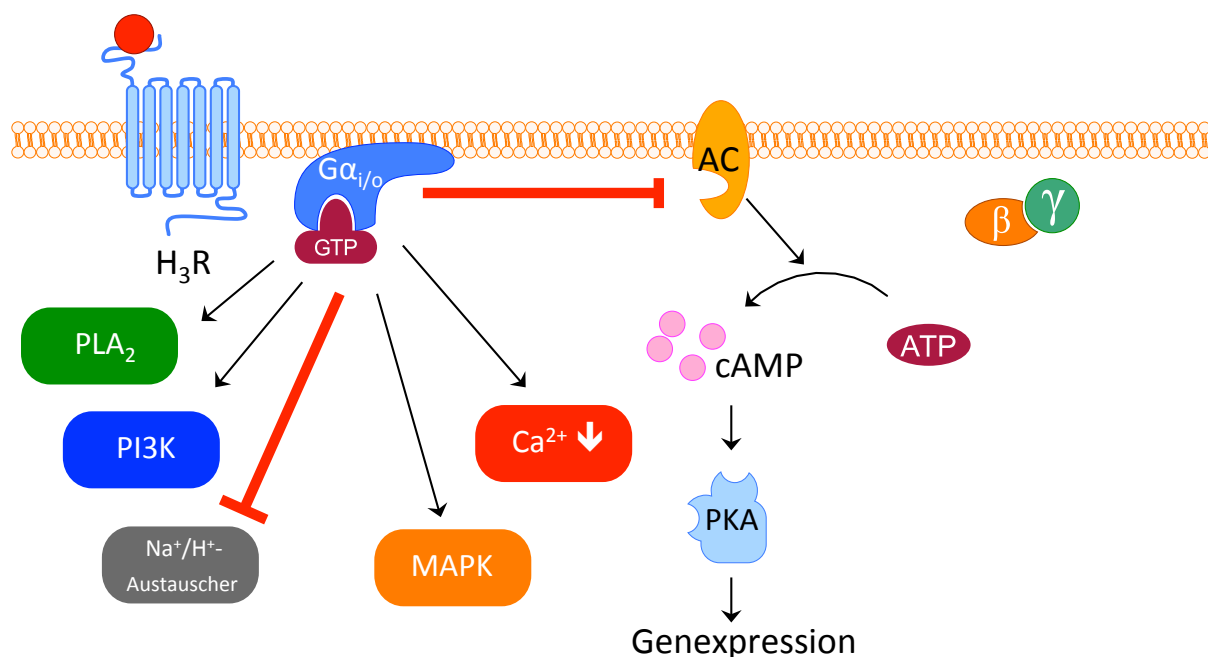


Iodoaminopotentidin

Abb. 1.11. Strukturen ausgewählter H<sub>2</sub>R Liganden.

### 1.2.2.3. Histamin-H<sub>3</sub>-Rezeptor

Im Jahr 1983 konnten Arrang et al. durch Versuche an der Hirnrinde der Ratte die Existenz des H<sub>3</sub>-Rezeptors nachweisen.<sup>116, 108</sup> Ein wichtiges Werkzeug hierbei war der H<sub>2</sub>-Antagonist Burimamid, der die Histamin-induzierte Hemmung der Freisetzung von [<sup>3</sup>H]Histamin mit nanomolarer Potenz inhibieren konnte, während die H<sub>2</sub>-Affinität im mikromolaren Bereich lag. Durch das pharmakologische Profil des selektiven H<sub>3</sub>-Agonisten (R)- $\alpha$ -Methylhistamin und die Entwicklung eines ersten selektiven H<sub>3</sub>-Antagonisten, Thioperamid (1987), wurde die Anwesenheit eines dritten Histaminrezeptors bestätigt.<sup>166</sup> Es dauerte bis 1999, als der erste erfolgreiche Klonierungsversuch des humanen H<sub>3</sub>-Rezeptors veröffentlicht wurde.<sup>167</sup> Durch die extrem geringe Sequenzhomologie zu den H<sub>1,2</sub>-Rezeptoren ( $\approx 20\%$ ), scheiterten zahlreiche Klonierungsversuche in Anlehnung an die beiden Rezeptoren. Aufgrund der Anwesenheit mehrerer Introns, was eine größere Neigung zu Mutationen mit sich bringt, existieren mehr als 20 verschiedene H<sub>3</sub>R-Isoformen.<sup>167, 168, 169</sup> Die physiologisch dominanteste Form des H<sub>3</sub>-Rezeptors besitzt 445 Aminosäure und ist sowohl im zentralen als auch im peripheren Nervensystem (PNS) vorherrschend.<sup>167</sup> Im ZNS ist hauptsächlich der Hippocampus, die Großhirnrinde, die Basalganglien<sup>170</sup> und im PNS der GI-Trakt, das kardiovaskuläre System und die Lunge zu nennen.<sup>171</sup> H<sub>3</sub>-Rezeptoren regulieren als Autorezeptoren die Histaminfreisetzung aus Neuronen und kontrollieren zudem die Freisetzung anderer Neurotransmitter, wie Dopamin, Serotonin, Noradrenalin, Acetylcholin und GABA.<sup>112, 172</sup> Der H<sub>3</sub>R spielt eine zentrale Rolle im Schlaf-Wachrhythmus, bei kognitiven Prozessen, bei der Thermoregulierung, bei Adipositas und bei Schmerz.<sup>173, 174, 175</sup>



**Abb. 1.12.** Signalwege des Histamin-H<sub>3</sub>-Rezeptors.

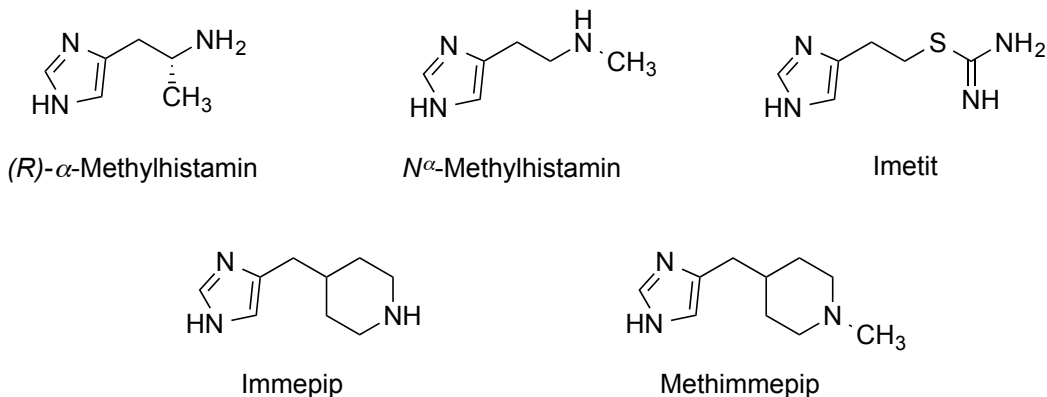
Der Histamin- $H_3$ -Rezeptor koppelt an ein Pertussis-Toxin sensitives  $G_{i/o}$ -Protein (**Abb. 1.12**). Dadurch wird neben der Hemmung der Adenylylcyclase auch der  $Na^+/H^+$ -Austauscher gehemmt und der  $Ca^{2+}$ -Einstrom vermindert. Aktiviert wird hingegen die mitogenaktivierte Proteinkinase (MAPK), die Phosphoinositid-3-Kinase (PI3K) und die Phospholipase  $A_2$  ( $PLA_2$ ). Zudem besitzt der  $H_3$ -Rezeptor konstitutive Aktivität.<sup>176, 177, 178, 179</sup>

Der Bindungsmechanismus am  $H_3R$  wurde anhand der Bindung des endogenen Liganden Histamin von der Arbeitsgruppe um Yao beschrieben. Analog zum  $H_2R$  wird eine Bindung über drei Positionen vermutet. Dabei interagiert die protonierte Aminogruppe des Histamins mit Asp-114 der TM3, das  $N(\tau)$ -H des Imidazols bindet über eine Wasserstoffbrückenbindung mit Asp-80 aus TM2, welche essentiell für die Rezeptoraktivierung sein soll. Das  $N(\pi)$  des Imidazols interagiert mit Asn-404 aus TM7.<sup>180</sup> Im Gegensatz dazu veröffentlichte Uveges et al. eine Wechselwirkung des Imidazols mit Glu-206 aus TM5.<sup>181</sup>

Aufgrund der hohen Sequenzhomologie zwischen  $H_3R$  und  $H_4R$  ( $\approx 58\%$ ) war es sehr schwierig, selektive  $H_3R$ -Liganden zu finden.<sup>118, 117, 182</sup> Das hochselektive (R)- $\alpha$ -Methylhistamin und  $N^\alpha$ -Methylhistamin sind typische  $H_3R$ -Agonisten (**Abb. 1.13**).<sup>166</sup> Bei der strukturellen Diskussion zur Entwicklung neuer Agonisten wurde deutlich, dass ein Imidazolring für die Aktivität am  $H_3R$  von entscheidender Bedeutung ist.<sup>178</sup> In der Folgezeit wurden mit Imetit, Immeipip und Methimipip weitere, teils hochselektive  $H_3$ -Agonisten entwickelt, welche sich im Vergleich zu den Erstgenannten deutlicher vom Histamin-Grundgerüst wegbewegten.<sup>183, 184</sup> Therapeutische Anwendung könnten  $H_3$ -Agonisten bei der Behandlung von Schlaflosigkeit, Entzündungen, Schmerzen und Migräne finden.<sup>179</sup> [ $^3H$ ] $N^\alpha$ -Methylhistamin wird als Radioligand in Radioligandbindungsstudien am  $H_3R$  eingesetzt.<sup>164</sup>

$H_3$ -Rezeptorantagonisten können in die Gruppe der Imidazole und der Nicht-Imidazole aufgeteilt werden (**Abb. 1.13**). Prominenteste Vertreter der Imidazolgruppe sind Thioperamid<sup>166</sup> und Clobenpropit.<sup>185</sup> Auch bei den Antagonisten zeigt sich bei vielen Substanzen eine simultane Aktivität am  $H_4R$ .<sup>186</sup> Bei den Nicht-Imidazolen ist Pitolisant als  $H_3$ -Antagonist/inverser Agonist zu nennen, welcher sich seit geraumer Zeit in der klinischen Testung zur Anwendung bei Narkolepsie befindet.<sup>187</sup> Darüber hinaus sind  $H_3$ -Antagonisten/inverse Agonisten für die Behandlung von Morbus Alzheimer,<sup>188</sup> Schizophrenie,<sup>179</sup> ADHS (Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätssyndrom) oder Epilepsie von großem Interesse.<sup>189, 172, 190</sup> Exemplarisch für die Komplexität der vorliegenden Krankheitsbilder ist hier Morbus Alzheimer zu nennen. Arbeiten der Forschungsgruppe um Decker zeigen, dass neben der  $H_3$ -antagonistischen Komponente weitere Rezeptortargets zur Behandlung der neurodegenerativen Erkrankung eine Rolle spielen.<sup>191, 192, 193, 194</sup>

### H<sub>3</sub>R-Agonisten



### H<sub>3</sub>R-Antagonisten / inverse Agonisten

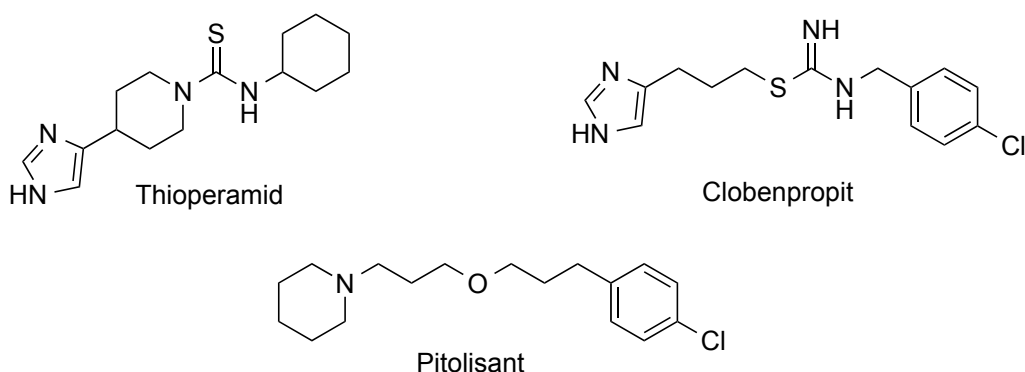


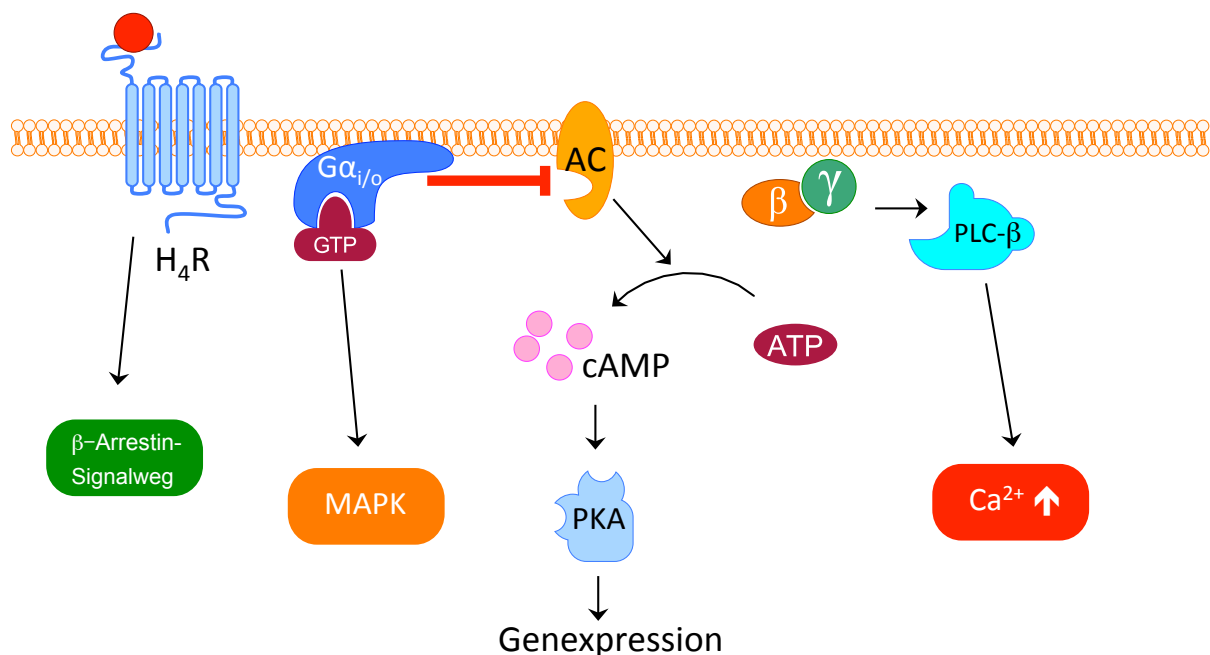
Abb. 1.13. Strukturen ausgewählter H<sub>3</sub>R Liganden.

#### 1.2.2.4. Histamin-H<sub>4</sub>-Rezeptor

Für die Existenz eines vierten Histaminrezeptors sprachen bereits Untersuchungen an humanen eosinophilen Granulozyten im Jahr 1994. Die Arbeitsgruppe um Raible stellte fest, dass ein Histamin-induzierter Calcium-Einstrom nicht durch H<sub>1</sub>R- und H<sub>2</sub>R-Antagonisten gehemmt werden konnte. Das als H<sub>3</sub>R-Antagonist bekannte Thioperamid konnte den Effekt hemmen, jedoch konnte der potente H<sub>3</sub>-Agonist (R)-α-Methylhistamin einen deutlich schwächeren Ca<sup>2+</sup>-Einstrom als das weniger H<sub>3</sub>-potente Histamin auslösen.<sup>195, 196</sup> Diese Beobachtung sprach gegen einen H<sub>3</sub>-induzierten Effekt. Zwischen 2000 und 2001 gelang es mehreren Arbeitsgruppen, die Existenz des H<sub>4</sub>-Rezeptors zu bestätigen und aufgrund der bereits beschriebenen hohen Sequenzhomologie zum H<sub>3</sub>R (≈ 58% der Transmembrandomänen) konnte zudem eine Klonierung des Rezeptors stattfinden.<sup>118</sup> Der H<sub>4</sub>-Rezeptor besteht aus 390 Aminosäuren und besitzt, analog zum H<sub>3</sub>R, eine hohe konstitutive Aktivität.<sup>120</sup> Hauptsächlich wird der H<sub>4</sub>R in Immunzellen<sup>117, 119, 34</sup> (neutrophile, eosinophile, basophile und dendritische Zellen), Mastzellen, T-Zellen, Zellen der nasalen Mucosa sowie im zentralen und enterischen Nervensystem exprimiert.<sup>197, 198</sup> Die H<sub>4</sub>R-

vermittelten Wirkungen sind überwiegend an immunologischen und inflammatorischen Reaktionen in Immun- und Mastzellen beteiligt.<sup>199</sup> Im Zuge dessen ist der H<sub>4</sub>-Rezeptor ein interessantes „target“ für folgende Krankheiten: Rheumatoide Arthritis, systemische Lupus erythematodes, multiple Sklerose, Asthma bronchiale oder Konjunktivitis.<sup>200, 109, 201, 202, 190</sup>

Die Kopplung der H<sub>4</sub>R erfolgt analog zum H<sub>3</sub>R über ein Pertussis-Toxin sensitives G $\alpha_{i/o}$ -Protein (**Abb. 1.14**). Dementsprechend kommt es neben der Hemmung der Adenylylcyclase (AC) auch zur Aktivierung des MAPK-Signalwegs.<sup>198, 120</sup> Desweiteren wird, mit großer Wahrscheinlichkeit über den G $\beta\gamma$ -Komplex, die Phospholipase C $\beta$  (PLC $\beta$ ) aktiviert, was einen Ca<sup>2+</sup>-Einstrom zur Folge hat.<sup>197, 203</sup> Darüber hinaus wurden für verschiedene Liganden bereits G-Protein-unabhängige Signale beschrieben ( $\beta$ -Arrestin-Signalweg).<sup>204, 205</sup>



**Abb. 1.14.** Signalwege des Histamin-H<sub>4</sub>-Rezeptors.

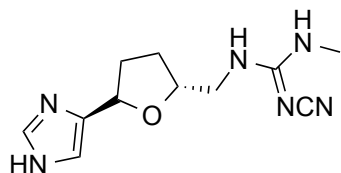
Der Bindungsmechanismus am H<sub>4</sub>R wurde bereits für mehrere H<sub>4</sub>-Liganden beschrieben. Für den endogenen Liganden Histamin werden dabei unterschiedliche Bindungsmodelle vermutet. Es wird erneut eine Koordination über drei Positionen vermutet, allerdings herrscht Uneinigkeit darüber, mit welchen Gruppen das Histamin an die jeweilige Aminosäure bindet.<sup>206, 207</sup> Über die Beteiligung der Aminosäure Asp-94 aus TM3 herrscht genauso Einigkeit wie über die der Aminosäure Glu-182 aus TM5. Als dritte Position wird entweder Ser-320 oder Thr-323, jeweils aus TM6, diskutiert.<sup>208</sup>

Aufgrund der mehrfach beschriebenen Sequenzhomologie zum H<sub>3</sub>R ist die Ermittlung selektiver H<sub>4</sub>-Rezeptorliganden von größter Bedeutung zur weiteren Aufklärung der pathophysiologischen Rolle des H<sub>4</sub>R. Der erste beschriebene, selektive H<sub>4</sub>-Agonist war die chirale Verbindung OUP-16.<sup>209</sup> Das zunächst als selektiver H<sub>2</sub>-Agonist beschriebene

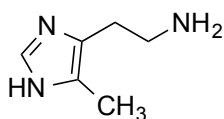
5-Methylhistamin stellte sich als potenter Agonist mit deutlicher Selektivität zugunsten des  $H_4R$  heraus, ebenso VUF-8430.<sup>186</sup> Mit den Cyanoguanidinen wurde eine neue Arzneistoffklasse entdeckt mit hochpotenten, selektiven  $H_4$ -Agonisten wie UR-PI376 (**Abb. 1.15**).<sup>210</sup>

Die einleitend erwähnte Vermutung der dualen Aktivität des Thioperamids (inverser  $H_4$ -Agonist) am  $H_3R$  und  $H_4R$  bestätigte sich. Nachfolgend wurden zahlreiche  $H_4$ -Antagonisten entwickelt, welche keine Imidazol-Partialstruktur mehr aufwiesen. Der erste Antagonist des Indol-2-carboxamid-Typs war JNJ7777120,<sup>200</sup> welches von der Firma Johnson&Johnson in einem „high throughput screening“-Verfahren entwickelt wurde. Es folgten weitere, teils hochpotente  $H_4$ -Antagonisten/inverse Agonisten vom 2-Aminopyrimidin-,<sup>211, 212, 213, 214</sup> Chinazolin- und Chinoxalin-Typ.<sup>215, 216</sup> JNJ7777210 wurde auf sein therapeutisches Potenzial zur Behandlung allergischer Erkrankungen getestet.<sup>217</sup>

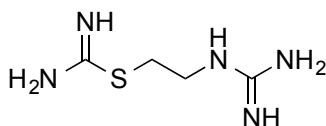
#### $H_4R$ -Agonisten



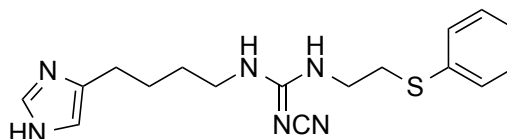
OUP-16



5-Methylhistamin

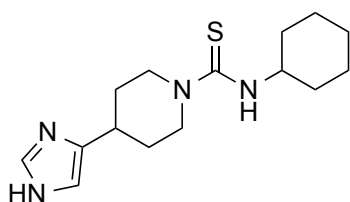


VUF8430

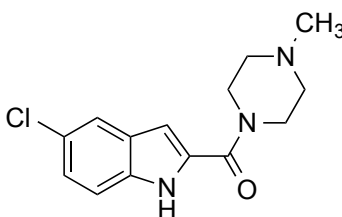


UR-PI376

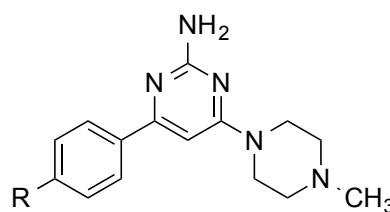
#### $H_4R$ -Antagonisten / inverse Agonisten



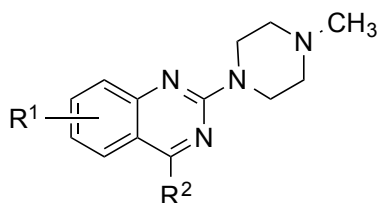
Thioperamid



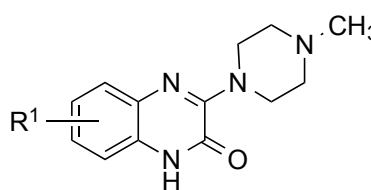
JNJ7777210



Aminopyrimidine



Chinazoline



Chinoxaline

**Abb. 1.15.** Strukturen ausgewählter  $H_4R$  Liganden.





# **Kapitel 2**

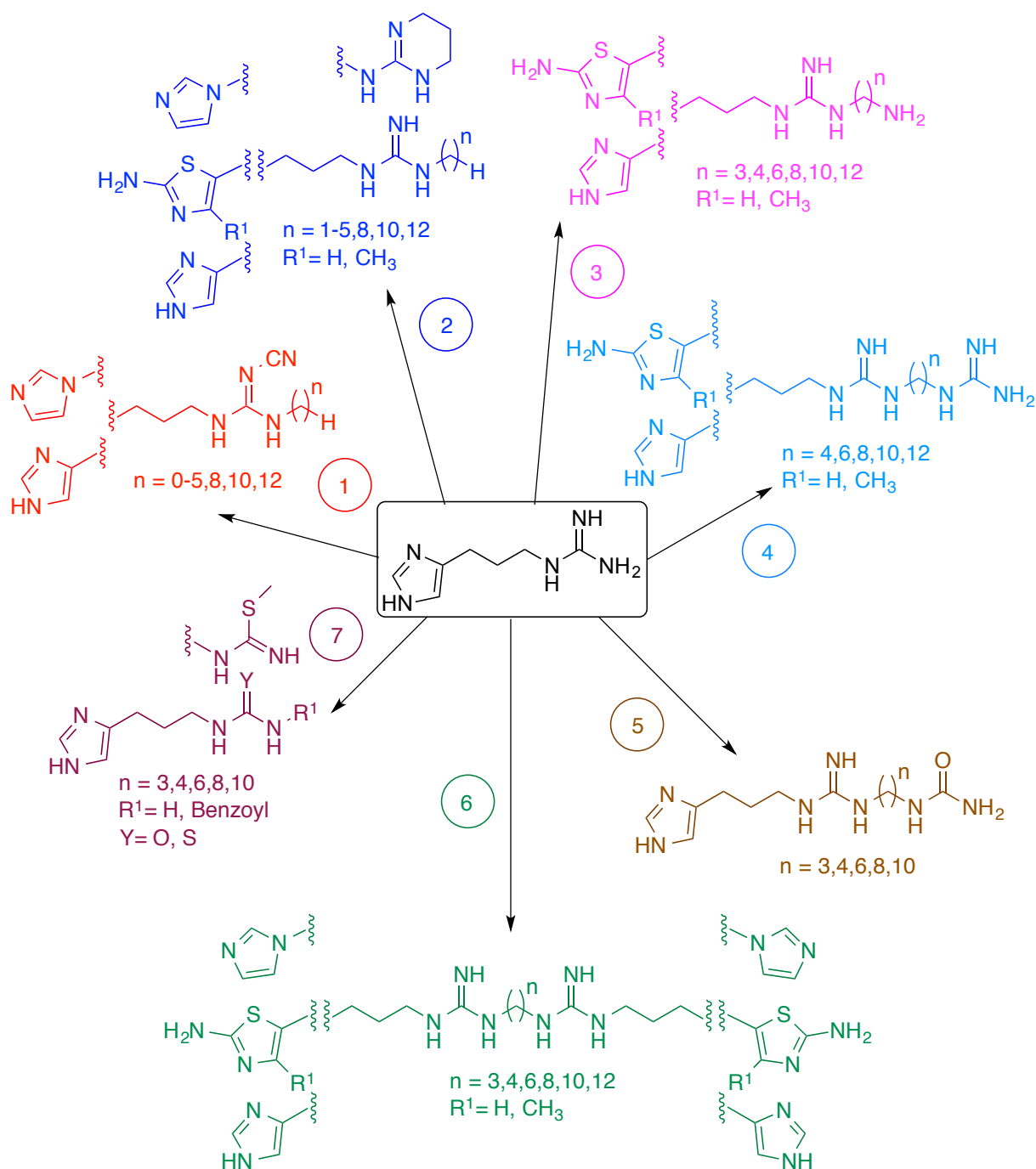
## **Aufgabenstellung**

## 2. Aufgabenstellung

Die Leitstruktur für die nachfolgenden Synthesen war der im Jahre 1975 veröffentlichte partielle Histamin- $H_2$ -Rezeptoragonist SK&F 91486.<sup>218</sup> Er war der erste bekannte  $H_2$ R Agonist vom Guanidin-Typ. Zum Zeitpunkt seiner Veröffentlichung galt SK&F 91486 als selektiver Agonist am  $H_2$ R. In den darauffolgenden Jahren wurden um ein Vielfaches potentere Substanzen wie Impromidin und Arpromidin entdeckt, letzteres sogar mit hoher Affinität am  $H_1$ R (Antagonismus).<sup>157, 219, 158</sup> Als um die Jahrtausendwende jedoch zunächst der  $H_3$ R und später auch der  $H_4$ R entdeckt wurde, stellte man fest, dass SK&F 91486 eine hochpotente Verbindung an beiden Rezeptoren darstellt ( $H_2$ R:  $pEC_{50} = 5,6$ ,  $\alpha = 0,7$ ;  $H_3$ R:  $pEC_{50} = 8,1$ ,  $\alpha = 0,7$ ;  $H_4$ R:  $pEC_{50} = 8,1$ ,  $\alpha = 0,8$ ).<sup>220</sup> Basierend auf diesem Universalpharmakophor für die  $H_{2,3,4}$ -Rezeptoren entwickelte sich eine Suche nach potenten Liganden, die zu den Acylguanidinen führte, die im Vergleich zu alkylierten SK&F 91486-Analoga aufgrund der niedrigeren Basizität sowohl eine höhere Bioverfügbarkeit als auch eine verbesserte ZNS-Gängigkeit aufwiesen.<sup>160</sup> Einziger Nachteil blieb weiterhin die schlechte Rezeptorselektivität zwischen  $H_2$ R,  $H_3$ R und  $H_4$ R. Dieses Problem konnte schließlich durch bioisosteren Austausch der Imidazol-Kopfgruppe zu Gunsten des  $H_2$ R gelöst werden.<sup>161</sup> Dazu bediente man sich einer Partialstruktur des selektiven  $H_2$ R-Agonisten Amthamin.<sup>156</sup> Mit der Einführung des 2-Amino-4-methylthiazols anstelle des Imidazols sank die Affinität zu den  $H_3$ R und  $H_4$ R drastisch.<sup>221, 222, 186</sup> Ein weiterer Schritt zu hochpotenten, selektiven  $H_2$ R-Agonisten war die Synthese von bivalenten Acylguanidinen, welche jedoch, wie auch alle anderen Acylguanidine, einen Mangel an Stabilität mit sich brachten (hydrolytische Spaltung).<sup>163</sup> Dieser wurde wiederum durch einen bioisosteren Austausch der Acylgruppe gegen eine Carbamoylgruppe beseitigt.<sup>163</sup> Somit konnte man potente  $H_2$ R-Agonisten herstellen, ohne die pharmakokinetischen Eigenschaften (Bioverfügbarkeit, ZNS-Gängigkeit), Selektivität sowie Stabilität außer Acht zu lassen. Parallel dazu konnten potente Substanzen vom Cyanoguanidin-Typ synthetisiert werden, die eine Selektivität für  $H_3$ R bzw.  $H_4$ R aufwiesen.<sup>210</sup>

Das Ziel dieser Arbeit war es nun, weitere Einblicke in die Struktur-Wirkungs-Beziehungen von neuen Liganden vom Imidazolypropylguanidin-Typ an den vier Histaminrezeptorsubtypen zu bekommen. Hierbei versuchte man sich so eng wie möglich an der Leitstruktur SK&F 91486 zu orientieren. Es sollten zunächst ausschließlich aliphatische Derivate des Imidazolypropylguanidins hergestellt werden, trotz der zu erwartenden schlechten Bioverfügbarkeit. Um die oben erwähnte Entwicklung besser verstehen zu können, wurden sieben Serien entworfen, die den Weg von der monovalenten Leitsubstanz zu hochpotenten, bivalenten Dimeren nachvollziehen sollten. Da man sich in erster Linie auf Liganden für den  $H_2$ R fokussieren wollte, legte man die Kettenlänge zwischen basischem

Heteroaromaten und der Guanidin-Partialstruktur auf  $n = 3$  fest. Nachfolgend soll in **Abb. 2.1.** ein Überblick über die geplanten Verbindungsklassen gegeben werden.



**Abb. 2.1.** Überblick über die beabsichtigten Modifikationen von SK&F 91486 in sieben neuen Verbindungsklassen.

Die unterschiedlichen Variationsmöglichkeiten können verschiedene Effekte auf die chemischen Eigenschaften des Moleküls oder die molekularen Wechselwirkungen zwischen Pharmakophor und den einzelnen Rezeptorsubtypen haben. Bei den Cyanoguanidinen

(Verbindungsklasse 1) verringert die elektronenziehende Nitrilgruppe die Basizität des Guanidins. Vom Austausch des 4-Imidazolylrests durch einen 1-Imidazolyl-Rest können sich Unterschiede bezüglich der Wechselwirkung mit der Rezeptorbindetasche bemerkbar machen. Von den neuartigen Serien ähnelt Verbindungsklasse 2 dem ursprünglichen Gerüst der Leitsubstanz noch am meisten. Hier sollte lediglich eine Alkylierung an Position 2 der Guanidinpartialstruktur vorgenommen werden. Die unterschiedlichen Kettenlängen der Alkylreste beeinflussen die Lipophilie des Moleküls, welche einen entscheidenden Einfluss auf die Potenz bzw. Effizienz der Liganden haben könnte. Gerade im Hinblick auf mögliche H<sub>1</sub>R-Liganden könnte dieser Faktor eine interessante Rolle spielen, da bereits in der Vergangenheit gezeigt wurde, dass eine Erhöhung der Lipophilie eine Affinitätssteigerung am H<sub>1</sub>R hervorrufen kann. Der Austausch des Imidazols durch Amino(methyl)thiazol oder N1-verknüpftes Imidazol sollte weitere Einblicke des Einflusses der „Kopfstruktur“ auf die Rezeptorselektivität geben. Bei den Verbindungsklassen 3-5 sollte nun ein weiterer Aspekt in den Fokus rücken, nämlich die Anzahl der basischen Zentren im Molekül. Bei allen sollte ein drittes Stickstoff-haltiges Zentrum variabler Basizität eingebaut werden. Verbindungsklasse 4 besitzt mit der zusätzlichen Guanidinpartialstruktur die größte Basenstärke, gefolgt von Klasse 3 (Amin) und Klasse 5 (Harnstoff). Desweiteren sollte der Abstand zum zusätzlichen Pharmakophor durch unterschiedliche Alkylspacer variiert werden. Durch Einführung einer symmetrischen zweiten „Kopfstruktur“ (viertes basisches Zentrum) gelangt man zu bivalenten Verbindungen, welche denen der dimeren Acyl- bzw. Carbamoylverbindungen strukturell ähneln. Neben der gängigen Kettenlängenvariation sollten hier durch Modifikation an den „Kopfstellen“ sowohl homo- als auch heterodimere Verbindungen kreiert werden. Diese könnten hinsichtlich der Rezeptoren H<sub>2</sub>R, H<sub>3</sub>R und H<sub>4</sub>R interessante Ergebnisse bezüglich Potenz und Selektivität liefern. Im letzten Syntheseprojekt (Verbindungsklasse 7) sollte weniger die Substitution mit zusätzlichen Alkylresten, sondern der Heteroatomaustausch an der Guanidinpartialstruktur untersucht werden. Ziel war es (Thio)harnstoff- und S-Methyl-isothioharnstoff-Derivate von SK&F 91486 herzustellen. Auch hier sollte die Beeinflussung der Basizität Einfluss auf die pharmakologischen Ergebnisse haben. Aufgrund des gewählten Syntheseweges, entstanden als Vorstufen zwei Acylguanidin-Derivate, welche zusätzlich in die pharmakologische Testung aufgenommen wurden.

Als Variationsareale ergaben sich somit folgende Möglichkeiten:

- bioisosterer Austausch des Imidazols;
- Einführung weiterer basischer Zentren unterschiedlicher Basenstärke;
- Beeinflussung der Basizität der Guanidinpartialstruktur durch elektronenziehende Gruppen bzw. durch Heteroatomaustausch;
- Variation der Kettenlänge der N'-Substituenten.

Die neu dargestellten Verbindungen sollten an folgenden pharmakologischen Testsystemen untersucht werden:

- Bestimmung der *in vitro* H<sub>1</sub>-Rezeptoraktivität am Meerschweinchen-Dünndarm (gp-Ileum, Agonismus und Antagonismus; gp: Meerschwein oder guinea pig);<sup>131</sup>
- Bestimmung der *in vitro* H<sub>2</sub>-Rezeptoraktivität am rechten Meerschweinchen-Vorhof (gp-Atrium, Agonismus und Antagonismus);<sup>223</sup>
- Bestimmung der Affinität zum h(umanen)H<sub>1</sub>R, hH<sub>2</sub>R, hH<sub>3</sub>R und hH<sub>4</sub>R mittels Radioligandbindungsassays (kompetitive Verdrängungsstudien);<sup>137, 224, 225, 39</sup>
- Bestimmung der funktionellen Aktivität am hH<sub>2</sub>R, hH<sub>3</sub>R und hH<sub>4</sub>R mittels [<sup>35</sup>S]GTP $\gamma$ S-Assays (Agonismus und Antagonismus).<sup>224, 225, 39, 226, 227</sup>

Bei Versuchen zur Bestimmung der *in vitro* H<sub>2</sub>-Rezeptoraktivität am rechten Meerschweinchen-Vorhof konnte bei SK&F 91486 eine Anomalie gegenüber anderen H<sub>2</sub>R-Agonisten festgestellt werden. Sowohl bei Vorlage als auch bei Bolus-Zugabe eines H<sub>2</sub>R-Antagonisten (Cimetidin, Famotidin, Ranitidin) konnte weder eine passende Rechtsverschiebung der Konzentrations-Wirkungs-Kurve, noch eine Absenkung des agonistischen Effekts festgestellt werden.<sup>228</sup> Diese Ergebnisse führten zu der Annahme, dass der herzfrequenzsteigernde Effekt von SK&F 91486 am Meerschweinchen-Vorhof zumindest zum Teil, über einen alternativen Mechanismus vermittelt werden könnte. Um solche Anomalien zu erkennen, wurden alle am Vorhof agonistisch wirkenden Substanzen auf Sensitivität gegenüber Cimetidin-Boli geprüft. Zusätzlich wurden mit ausgewählten Agonisten auch vollständige Konzentrations-Wirkungs-Kurven in Gegenwart von Cimetidin erstellt.



# **Kapitel 3**

## **Chemischer Teil**

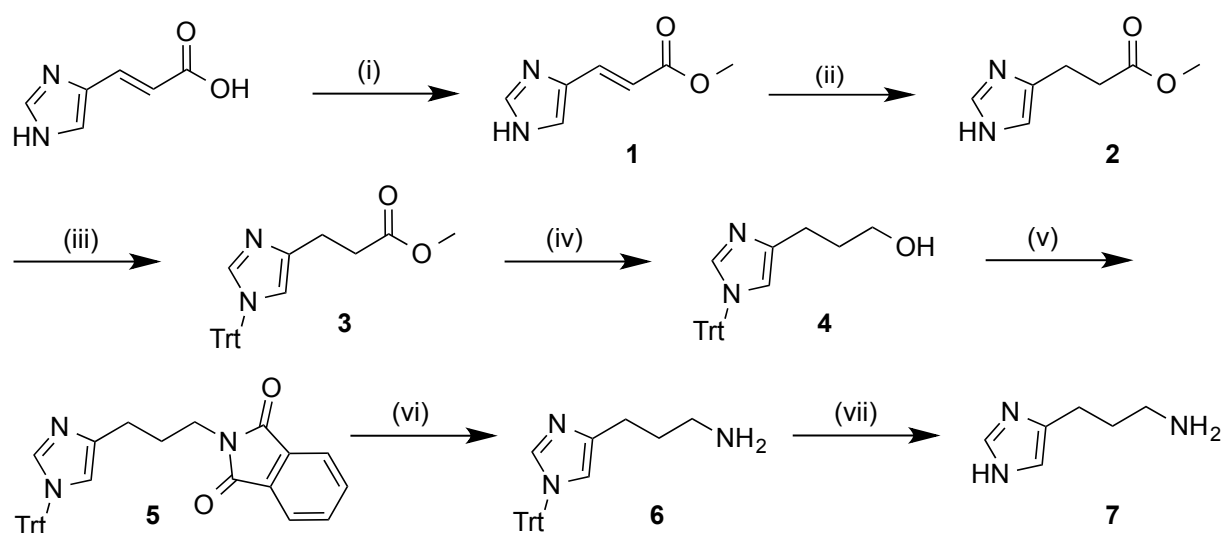
### 3. Chemischer Teil

Zu Beginn der Synthesearbeiten sollte für jede Verbindungsklasse eine Strategie entwickelt werden, inwiefern man unter Berücksichtigung der ökologischen und (atom)ökonomischen Gesichtspunkte auf möglichst rationellem Weg maximale Ausbeuten erreicht. Auch die Anzahl der einzelnen Syntheseschritte sollte dabei berücksichtigt werden. In den Abschnitten **6.1 - 6.5** werden die Materialien und Methoden zur Darstellung der nachfolgenden Synthesen sowie deren analytischen Daten beschrieben.

#### 3.1. Synthese der heteroaromatischen Propylamine

##### 3.1.1. Synthese von 3-(1*H*-Imidazol-4-yl)propan-1-amin

Da für alle Substanzklassen das Imidazolylpropyl-Grundgerüst von zentraler Bedeutung ist, muss zu Beginn eine ausreichende Menge dieses Synthons hergestellt werden. Die bisher beschriebene Methode zu Herstellung des Bausteins liefert in nahezu allen Syntheseschritten hervorragende Ausbeuten. Allerdings benötigt man ausgehend von der kommerziell verfügbaren Urocaninsäure sieben Syntheseschritte, um das Zielmolekül zu erlangen. Neben der Ausführung der gängigen Synthese (**Abb. 3.1**)<sup>160, 229</sup> wurde auf verschiedenen Wegen versucht, die Reaktionsschritte zu minimieren. Die Verbindungen **38**,<sup>230</sup> **39**,<sup>231</sup> **41**,<sup>232</sup> **50**,<sup>233</sup> **56**,<sup>234</sup> **112**,<sup>235</sup> **114**,<sup>232</sup> **117**,<sup>236</sup> **270**,<sup>237</sup> **283**,<sup>238</sup> **284**,<sup>238</sup> **285**<sup>239</sup> wurden bereits in früheren Arbeiten beschrieben.



**Abb. 3.1.** Synthese des Imidazolylpropylguanidins. Reagenzien und Bedingungen: (i)  $\text{Na}_2\text{SO}_4(\text{anh.})$ ,  $\text{H}_2\text{SO}_4(\text{conc.})$ ,  $\text{MeOH}_{\text{abs}}$ , 30 h, Reflux; (ii)  $\text{H}_2$ , Pd/C (10 %) kat.,  $\text{MeOH}_{\text{abs}}$ , 5-8 bar, über Nacht, rt; (iii) TrtCl (1 eq),  $\text{NEt}_3$  (2 eq), DMF, 1 h, rt; (iv)  $\text{LiAlH}_4$  (2 eq),  $\text{THF}_{\text{abs}}$ ,  $\text{Et}_2\text{O}_{\text{abs}}$ , 2 h, Reflux; (v) Phthalimid (1,5 eq),  $\text{PPh}_3$  (1,5 eq), DIAD (2,2 eq),  $\text{THF}_{\text{abs}}$ , über Nacht, rt; (vi)  $\text{N}_2\text{H}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$  (6,2 eq), n-BuOH, über Nacht, Reflux; (vii) 1M HCl, 1 h, Reflux.

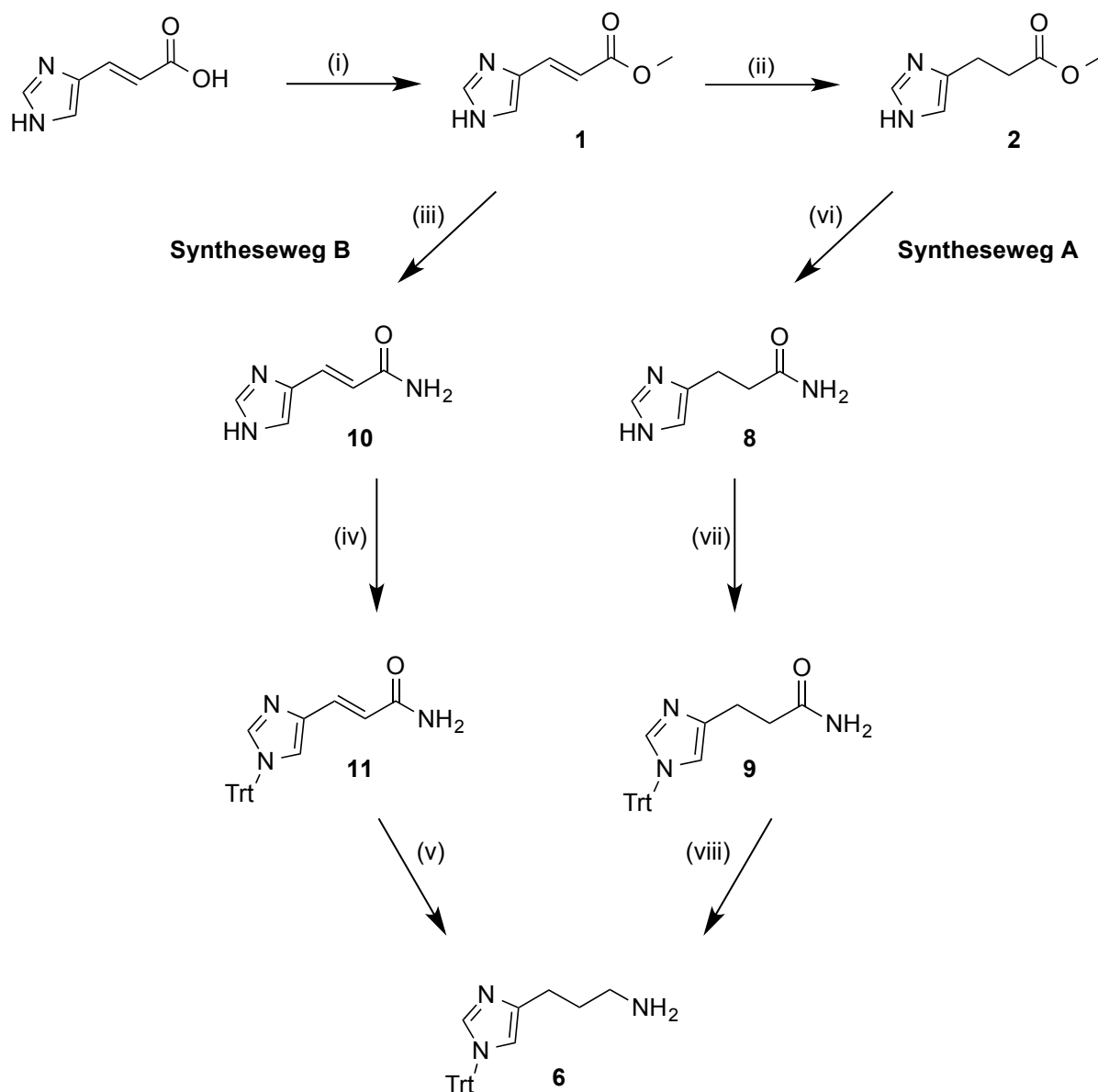
Ausgehend von der trans-Urocaninsäure findet zunächst unter Refluxbedingungen eine säurekatalysierte Estersynthese der Carboxyl-Gruppe mit überschüssigem MeOH statt. Nach



anschließender Hydrierung der Doppelbindung und der damit verbundenen Zerstörung des vinylogenen Systems (keine UV-Löschung mehr am DC) folgt eine Schützung des Imidazolrings mittels Tritylchlorid. In einer Hydrid-Transfer-Reaktion des  $\text{LiAlH}_4$  mit **3** wird die Esterfunktion zum Alkohol **4** reduziert.<sup>160</sup> Es folgt eine Umsetzung der Alkoholgruppe zu einem Amin in einer Zweischriffsynthese. Im ersten Schritt wird unter *Mitsunobu* Bedingungen eine Phthalimidgruppe eingeführt (**5**), welche anschließend per Hydrazinolyse in das Amin **6** überführt wird.<sup>229</sup> Durch saure Hydrolyse des tritylierten Imidazols erhält man Homohistamin (**7**).

Wie einleitend bereits erwähnt wurde, sollte versucht werden die Anzahl der Syntheseschritte des Imidazol-Grundgerüsts zu verringern. Hierbei entschied man sich zwei neue Wege auszuprobieren, bei denen man die Synthese um einen respektive zwei Schritte abkürzen könnte (**Abb. 3.2**). Beide Varianten liefen prinzipiell identisch ab mit dem Unterschied, dass nach der Veresterung bei Syntheseweg A die Hydrierung der vinylogenen Doppelbindung mit  $\text{H}_2$  und Pd/C durchgeführt wurde, auf welche man bei Syntheseweg B verzichtete. Anschließend wurde die Bildung eines Amids (**8** und **10**) mit Hilfe von überschüssigem Ammoniak (32%  $\text{NH}_3$ ) unter Reflux erzwungen (Ammonolyse).<sup>240</sup> Im nächsten Schritt folgte eine Schützung der Imidazolgruppe mit Tritylchlorid. Im abschließenden Schritt wurde jeweils eine Reduktion mit  $\text{LiAlH}_4$  durchgeführt.<sup>241</sup> Bei dieser Reduktion wurde bei **11** wegen der zusätzlich zu reduzierenden Doppelbindung die zweifache Menge des Reduktionsmittels eingesetzt. Grundsätzlich sollten Doppelbindungen bei Anwendung von  $\text{LiAlH}_4$  unversehrt bleiben, jedoch kommt es in manchen Strukturen, bei denen die Mehrfachbindung Teil eines konjugierten Systems ist, zur Reduktion.<sup>284</sup> Bei beiden Synthesewegen erhielt man bis zur abschließenden Reduktion Ausbeuten im Bereich von 80-90%, welche mit Werten aus der Literatur kongruent sind. Bei der finalen Reduktion des Amids konnten jedoch nach säulenchromatographischer Aufreinigung nur Ausbeuten von 30 - 40% erreicht werden. Dies kann unterschiedliche Gründe haben. Zum einen ist ein Säureamid um einiges reaktionsträger als ein Ester (vergleichbare Reaktion s. **3**  $\rightarrow$  **4**). Das liegt an der besseren Mesomeriestabilisierung von Amiden gegenüber Estern. Dieser Tatsache liegt die geringere Elektronegativität des Stickstoffs gegenüber der des Sauerstoffatoms zu Grunde. Das freie Elektronenpaar des Stickstoffs wird dem mesomeren System zur Verfügung gestellt, was Folgen für die Reaktivität dieser funktionellen Gruppe hat. Desweiteren konnte durch massenspektrometrische Untersuchungen des Rohprodukts von **6** (dargestellt aus **11**) gezeigt werden, das trotz des massiven Überschusses an Lithiumalanat und einer Reaktionszeit von 24 h weiterhin Edukt und Nebenprodukte - bei denen entweder die Doppelbindung oder die Amidfunktion noch gegenwärtig waren - vorhanden waren. Bei solch polaren Substanzen mit ähnlichen Retentionszeiten ist es zudem äußerst schwierig, ein geeignetes Trennverfahren zu finden. Alles in allem ist

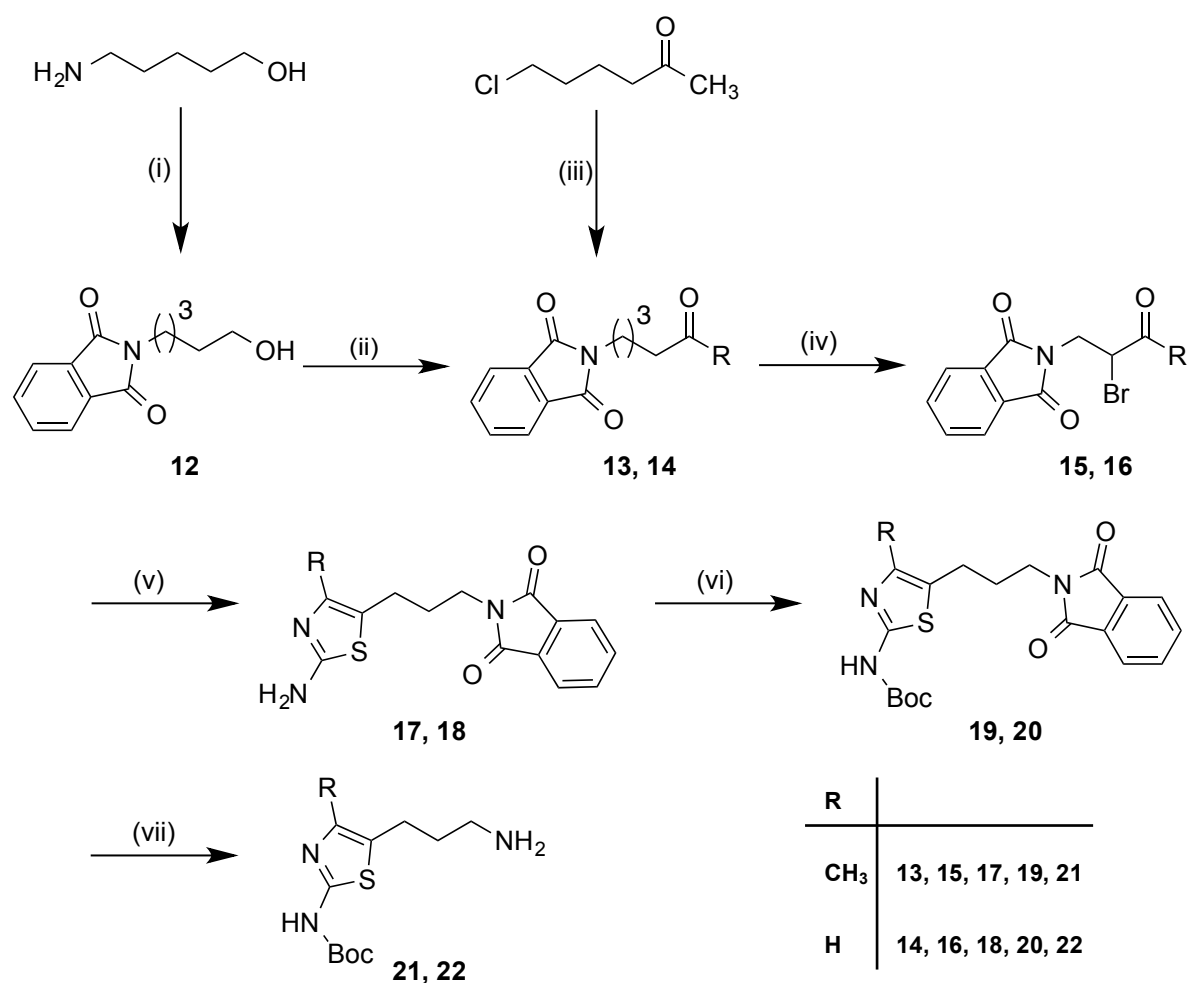
aufgrund der Schwierigkeit der Amid-Reduktion weiterhin der bewährte Syntheseweg zu bevorzugen. Sollte sich jedoch ein geeignetes Reduktionsmittel finden, welches in guten Ausbeuten sowohl Amid als auch Doppelbindung reduziert, wäre diese neuartige Variante eine deutliche Verbesserung hinsichtlich Zeit- und Chemikalienaufwand.



**Abb. 3.2.** Alternative Synthesewege des Trityl-geschützten Imidazolpropylguanidins. Reagenzien und Bedingungen: (i)  $\text{Na}_2\text{SO}_4(\text{anh.})$ ,  $\text{H}_2\text{SO}_4(\text{conc.})$ ,  $\text{MeOH}_{\text{abs}}$ , 30 h, Reflux; (ii)  $\text{H}_2$ , Pd/C (10 %) kat.,  $\text{MeOH}_{\text{abs}}$ , 5-8 bar, über Nacht, rt; (iii) und (vi) 32%  $\text{NH}_3$ , 3 h, Reflux; (iv) und (vii)  $\text{TrtCl}$  (1 eq),  $\text{NEt}_3$  (2 eq), DMF, 1 h, rt; (v) und (viii)  $\text{LiAlH}_4$  (4 bzw. 2 eq),  $\text{THF}_{\text{abs}}$ ,  $\text{Et}_2\text{O}_{\text{abs}}$ , 24 h, Reflux.

### 3.1.2. Synthese der Boc-geschützten 3-(2-Amino-4-methylthiazol-5-yl)propan-1-amine

Ebenso wie die unter 3.1.1 synthetisierten Moleküle **6** und **7** sind die Amino(methyl)thiazolylpropanamine **21** und **22** von zentraler Bedeutung für den Aufbau von bioisosteren Derivaten des SK&F 91486. Trotz ähnlicher Struktur musste in diesem Fall ein völlig anderer Syntheseweg beschrieben werden.<sup>161, 156</sup> Im ersten Reaktionsschritt zur Synthese von **22** wurde die Aminogruppe von 5-Amino-1-pentanol mit Phthalsäureanhydrid geschützt (**12**). Es folgte eine Swern-Oxidation des Alkohols mit Oxalylchlorid und DMSO (**14**). Oxalylchlorid diente hierbei zur Aktivierung des Reduktionsmittels DMSO. Zur Synthese von **21** wurde als Startsubstanz 6-Chlorhexan-2-on benutzt und mit Phthalimid derivatisiert (**13**).



**Abb. 3.3.** Synthese der Aminothiazolylpropylguanidine. Reagenzien und Bedingungen: (i) Phthalsäureanhydrid (1 eq), DMF, 3 h, 80-100 °C; (ii) (COCl)<sub>2</sub> (1,25 eq), DMSO (2,65 eq), NEt<sub>3</sub> (5,5 eq), DCM, -50 °C, 45 min; (iii) Phthalimid (0,5 eq), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0,75 eq), DMF, 24 h, 80 °C; (iv) Br<sub>2</sub> (1 eq), Dioxan, DCM, 1 h, rt; (v) Thioharnstoff (1 eq), DMF, 3 h, 100 °C; (vi) (Boc)<sub>2</sub>O (1,1 eq), NEt<sub>3</sub> (1,2 eq), DMAP (10%) kat., CHCl<sub>3</sub>, über Nacht, rt; (vii) N<sub>2</sub>H<sub>4</sub>·H<sub>2</sub>O (6,2 eq), EtOH, über Nacht, Reflux.

Die Zwischenprodukte **13** und **14** unterscheiden sich lediglich in einer Methylgruppe an der Carbonylfunktion (Keton und Aldehyd), welche letztlich die C-4-Position des Thiazols ergibt. Von nun an waren die Reaktionsbedingungen für beide Synthesewege gleich. Nach einer

Bromierung in  $\alpha$ -Position zur Carbonylfunktion (**15**, **16**) wurde die Bildung des Thiazolrings mit Thioharnstoff (modifizierte Hantzsche Thiazolsynthese) durchgeführt (**17**, **18**). Nach Boc-Schützung der freien Aminogruppe (**19**, **20**) und Hydrazinolyse gelangte man zu den zentralen Bausteinen **21** und **22**.

### 3.1.3. 3-(1*H*-Imidazol-1-yl)propan-1-amin

Die Verbindung 3-(1*H*-Imidazol-1-yl)propan-1-amin (**23**) war kommerziell verfügbar.

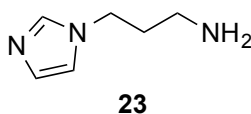


Abb. 3.4. 3-(1*H*-Imidazol-1-yl)propan-1-amin.

Mit den Bausteinen **6**, **7**, **21**, **22** und **23** konnten nun vier unterschiedliche Kopfgruppen zur Synthese eingesetzt werden, welche weitere Erkenntnisse zur Bioisosterie bringen sollten.

## 3.2. Synthese der Cyanoguanidine

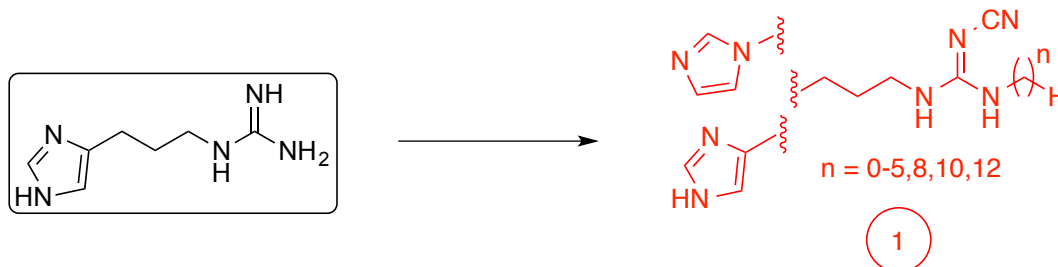
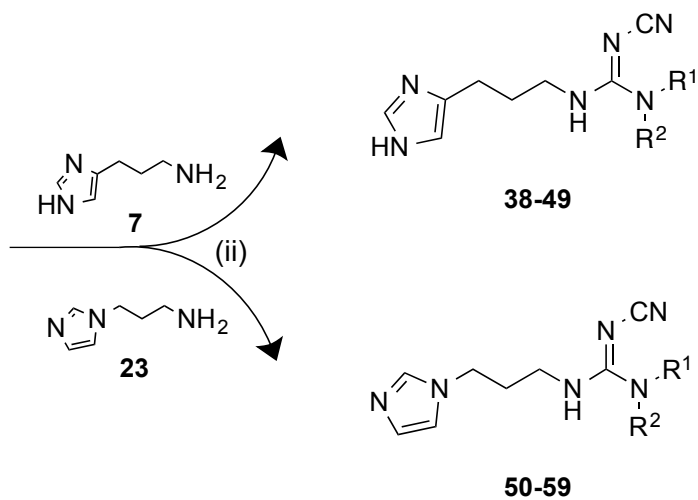
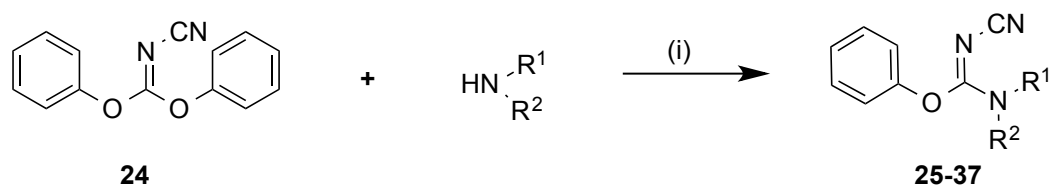


Abb. 3.5. Überblick der Synthesezielsetzung: Cyanoguanidine (Verbindungsklasse 1).

Die Cyanoguanidine **38-59** (Abb. 3.5 und 3.6) wurden nach einem bereits bekannten Syntheseverfahren der Arbeitsgruppe Buschauer hergestellt.<sup>242</sup> Durch Aminolyse von Diphenyl-*N*-cyanocarbonimidat (**24**) mit primären oder sekundären Aminen bei Raumtemperatur entstanden die Isoharnstoff-Zwischenprodukte **25-37**. Die Umsetzung der Isoharnstoffe zu den Cyanoguanidinen wurde in einem geschlossenen System unter Einwirkung von Mikrowellen bei 150 °C mit **7** bzw. **23** durchgeführt. Die Endverbindungen **38-59** konnten als Hydrogenoxalate gefällt werden.



Nr.	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	Nr.	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>
<b>25, 38, 50</b>	H	H	<b>32, 44, 57</b>	CH <sub>2</sub> -CH-(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	H
<b>26, 39, 51</b>	CH <sub>3</sub>	H	<b>33, 45, 58</b>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -CH <sub>3</sub>	H
<b>27, 52</b>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	<b>34, 46, 59</b>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -CH-(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	H
<b>28, 40, 53</b>	CH <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub>	H	<b>35, 47</b>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>7</sub> -CH <sub>3</sub>	H
<b>29, 41, 54</b>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub>	H	<b>36, 48</b>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>9</sub> -CH <sub>3</sub>	H
<b>30, 42, 55</b>	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	H	<b>37, 49</b>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>11</sub> -CH <sub>3</sub>	H
<b>31, 43, 56</b>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -CH <sub>3</sub>	H			

**Abb. 3.6.** Synthese der Cyanoguanidine. Reagenzien und Bedingungen: (i) DCM, 1 h, rt; (ii) MeCN, 20 min, Mikrowelle (geschlossenes System), 150 °C.

### 3.2.1. Ausführliche analytische Betrachtung der Isoharnstoffe

Bei der analytischen Auswertung von NMR-Daten der Isoharnstoffe konnte eine Besonderheit festgestellt werden. Je nach Lösemittel wurden unterschiedliche Spektren erhalten. Um die exakte strukturelle Anordnung der Isoharnstoffgruppe genauer zu untersuchen, wurden exemplarisch von Verbindung **29** (1-Cyano-2-phenyl-3-propylisoharnstoff) NMR-Datensätze in fünf verschiedenen Lösemitteln ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ,  $\text{CD}_3\text{CN}$ ,  $\text{DMSO}-d_6$ ,  $\text{Toluol}-d_8$ ) aufgenommen. Da Toluol einen sehr breiten Temperaturbereich im flüssigen Aggregatzustand besitzt (Gefrierpunkt:  $-95\text{ }^\circ\text{C}$ ; Siedepunkt:  $+111\text{ }^\circ\text{C}$ ) wurden dort die jeweiligen Spektren nicht nur bei Raumtemperatur, sondern auch bei  $-80\text{ }^\circ\text{C}$  und  $+80\text{ }^\circ\text{C}$  aufgenommen. So konnte neben dem Verhalten (Tautomerie, Isomerie) in unterschiedlich polaren Lösemitteln auch der Einfluss der Temperatur in Lösung betrachtet werden. Zudem wurde nach Umkristallisieren von **29** aus Methanol eine Röntgenkristallstruktur vermessen.

#### 3.2.1.1. NMR-Auswertung von 1-Cyano-2-phenyl-3-propylisoharnstoff (**29**)

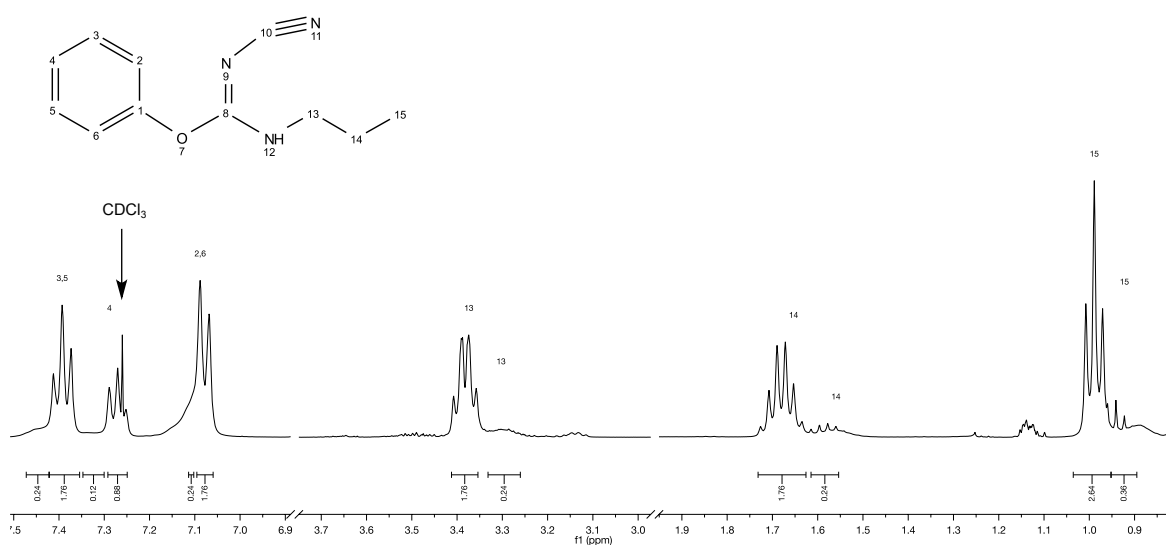
Zur Aufklärung der strukturellen Anordnung wurden neben den gängigen 1D-Spektren ( $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ ) auch 2D-Spektren (COSY, NOESY) vermessen. Die NMR-Spektroskopie (nuclear magnetic resonance) ist zur Strukturaufklärung von organischen Molekülen unabdingbar. Ein NMR-Spektrum ist im übertragenen Sinn der „Fingerabdruck“ eines Moleküls. Magnetisch aktive Kerne (z.B.  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ ) können durch Anlegen eines äußeren magnetischen Feldes, umgeben von einer Induktionsspule ( $\rightarrow$  hochfrequentes, elektromagnetisches Wechselfeld), in einen Resonanzzustand (Spinumkehr) gebracht werden. Die dazu benötigte Resonanzfrequenz, die die jeweiligen Kerne brauchen, um ein höheres Energieniveau zu erreichen, wird bezogen auf einen Standard (*hier*: TMS = Tetramethylsilan) als chemische Verschiebung  $\delta$  bezeichnet. Die Werte dafür werden in ppm (parts per million) angegeben.<sup>243</sup> Die Auswahl der verwendeten Lösemittel zur NMR-Spektroskopie wurde aufgrund ihrer unterschiedlichen Löseeigenschaften getroffen. So wurden Spektren in aprotisch-unpolaren ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\text{Toluol}-d_8$ ), aprotisch-polaren ( $\text{DMSO}-d_6$ ,  $\text{CD}_3\text{CN}$ ) und protischen ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ) Lösemitteln aufgenommen. In den nachfolgenden Absätzen werden, nach kurzer Erläuterung der einzelnen Messverfahren, die Ergebnisse der einzelnen Spektren ausgewertet.

##### 3.2.1.1.1. $^1\text{H}$ -NMR-Spektroskopie

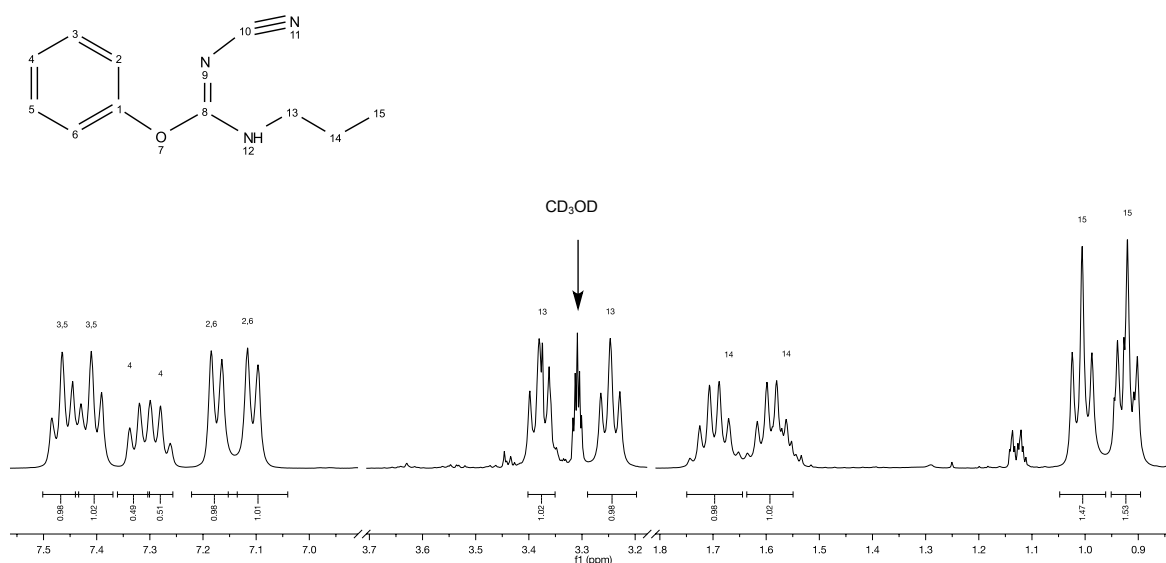
Da jeder magnetische Kern selbst ein Magnetfeld erzeugt, hat es direkten Einfluss auf die Resonanzfrequenzen benachbarter Kerne. Durch die Kopplung der einzelnen Kerne miteinander werden die jeweiligen Signale im  $^1\text{H}$ -Spektrum unterschiedlich aufgespalten.

Nach der ( $N + 1$ )-Regel ergeben sich unterschiedliche Aufspaltungsmuster, wobei  $N$  die Anzahl der benachbarten Kopplungspartner angibt. Die Integration der beschriebenen Signale im  $^1\text{H}$ -Spektrum ist proportional zur zugehörigen Protonenzahl des Kerns. Je nach chemischer und elektronischer Umgebung des zu messenden Kerns ergeben sich unterschiedliche chemische Verschiebungen und Kopplungssignale. Da die Kopplung über die chemische Bindung übertragen wird, gibt es verschiedene Kopplungstypen. Die direkte Kopplung geschieht über eine Bindung, die geminale Kopplung über zwei und die vicinale Kopplung über drei Bindungen. Bei einer Kopplung von mehr als 3 Bindungen spricht man von einer long-range Kopplung.<sup>243</sup>

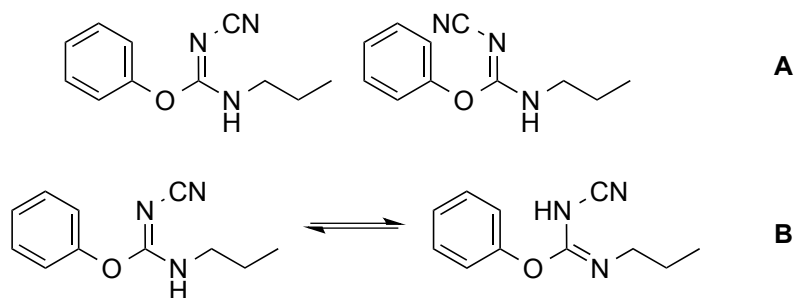
Die  $^1\text{H}$ -Spektren von Verbindung **29** wurden zunächst in deuteriertem Chloroform sowie Methanol aufgenommen. Man erhielt Spektren, die beide zu den erwarteten Signalen identische Signalpaare in unterschiedlichen Verhältnissen, aber in unmittelbarer Nähe zueinander enthielten. Da die Unterscheidung der einzelnen aromatischen Signale aufgrund ihrer ähnlichen chemischen Verschiebung sehr schwierig ist, wird in der Diskussion das Hauptaugenmerk auf die Signale der aliphatischen Seitenkette gelegt. Im  $\text{CDCl}_3$ -Spektrum ergab sich ein Peakverhältnis der Signalpaare von ca. 88:12, im Methanol-Spektrum von ca. 50:50 (**Abb. 3.7 A und B**). Da eine Zersetzung des Moleküls in Lösung als sehr unwahrscheinlich eingestuft wurde, zog man die Möglichkeit einer Isomerie in Betracht. Da in beiden Lösemitteln der NH-Peak des Isoharnstoffs nicht sichtbar war, konnte auch die chemische Verschiebung oder das Verhältnis des NH-Signalpaares keine weiteren Informationen liefern (auch hinsichtlich nachfolgender 2D-Experimente), ob es sich um eine Tautomerie handelt oder der wahrscheinlichere Fall einer (*Z*)-(*E*)-Isomerie vorliegt (**Abb. 3.8**).

**A**

**B**



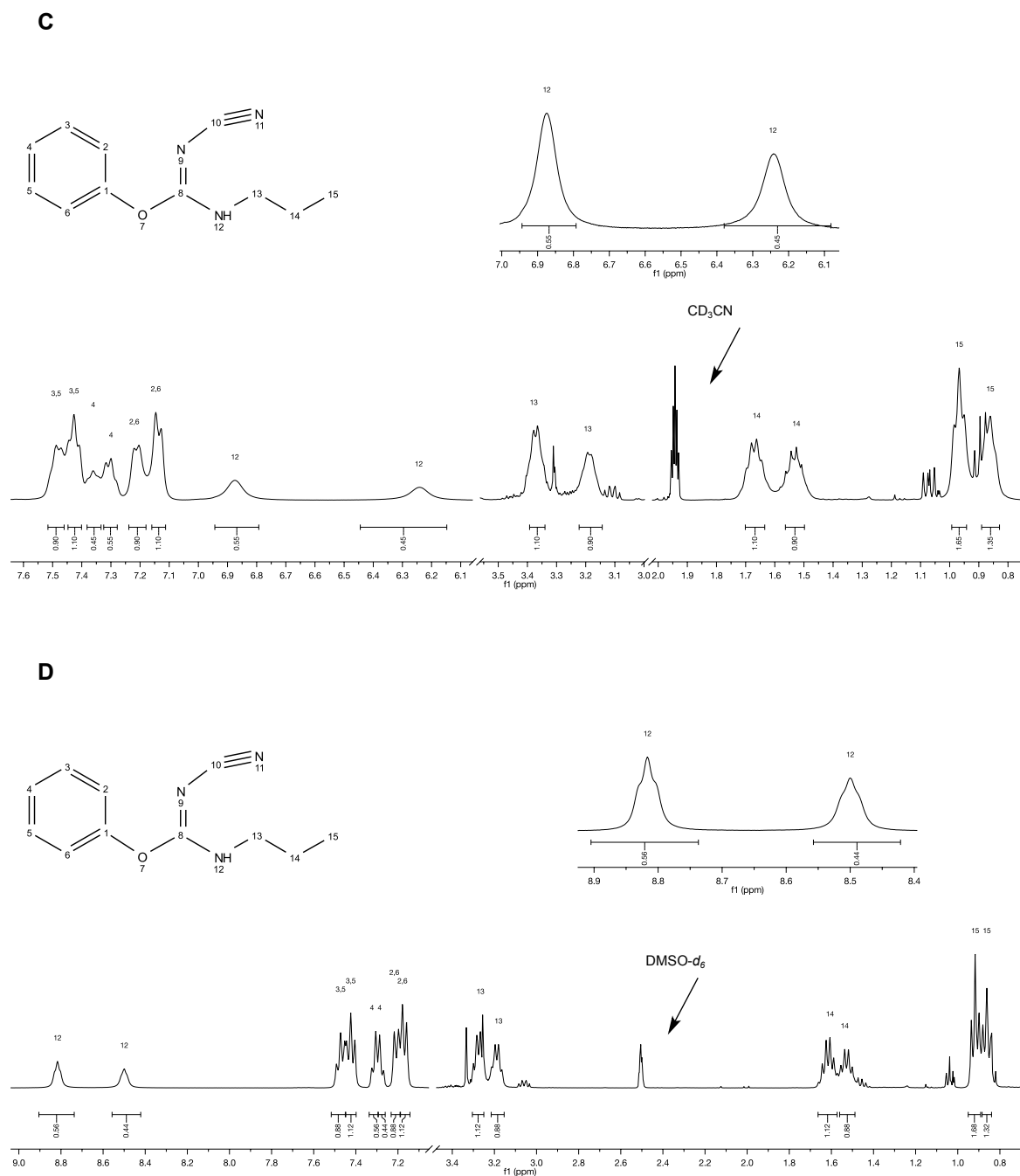
**Abb. 3.7.**  $^1\text{H}$ -NMR-Spektren von **29** in  $\text{CDCl}_3$  (**A**) und  $\text{CD}_3\text{OD}$  (**B**).



**Abb. 3.8.** Möglichkeiten der Konformation von **29** anhand der NMR-Auswertung: (**A**) (*Z*)-(*E*)-Isomerie; (**B**) Tautomerie.

Um den NH-Peak des Isoharnstoffs sichtbar zu machen, wurde das Spektrum in aprotisch-polaren Lösemitteln ( $\text{CD}_3\text{CN}$ ,  $\text{DMSO}-d_6$ ) aufgenommen. Hier sollte es zu keinem Protonenaustausch der NH-Gruppe mit einem Deuterium-Atom des Lösemittels kommen. In beiden Fällen ergaben sich ähnliche Verhältnisse der Peakpaare ( $\text{CD}_3\text{CN}$  55:45;  $\text{DMSO}$  56:44), welche diesmal auch anhand der sichtbaren NH-Peaks abzulesen waren (**Abb. 3.9, C und D**). Die NH-Signale befinden sich bei unterschiedlichen chemischen Verschiebungen (s. Vergrößerung **Abb. 3.9**), welche durch die Art des Lösemittels zu erklären sind. Abgesehen von diesen Signalen weisen die beiden Spektren eine starke Ähnlichkeit zum Methanol-Spektrum (**Abb. 3.7, B**) auf. Diese Information gibt einen deutlichen Hinweis darauf, dass die Polarität des Lösemittels eine mögliche Isomerie fördert. Die Protizität

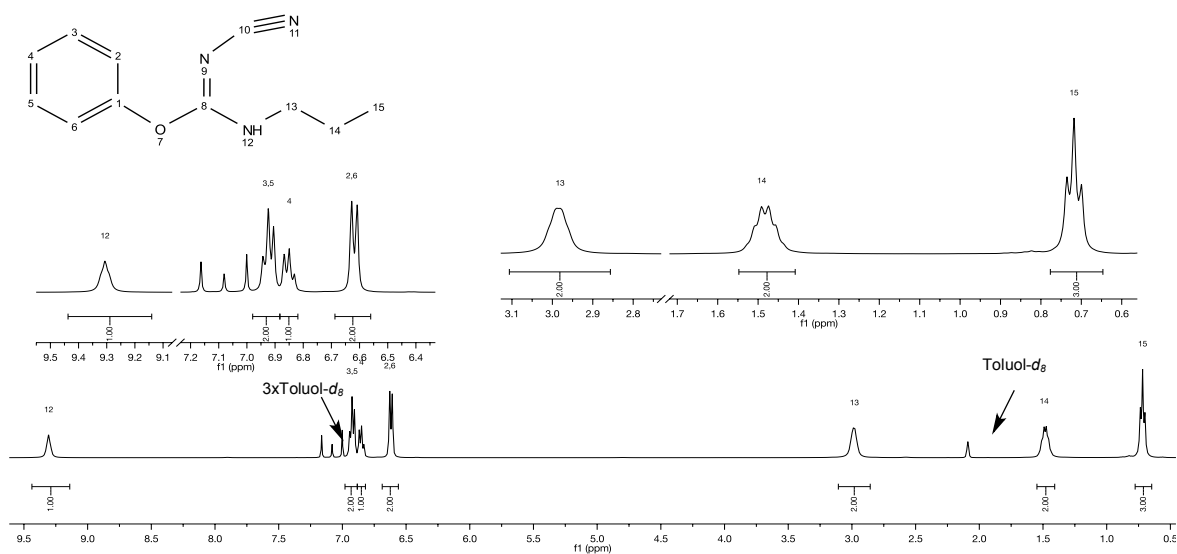




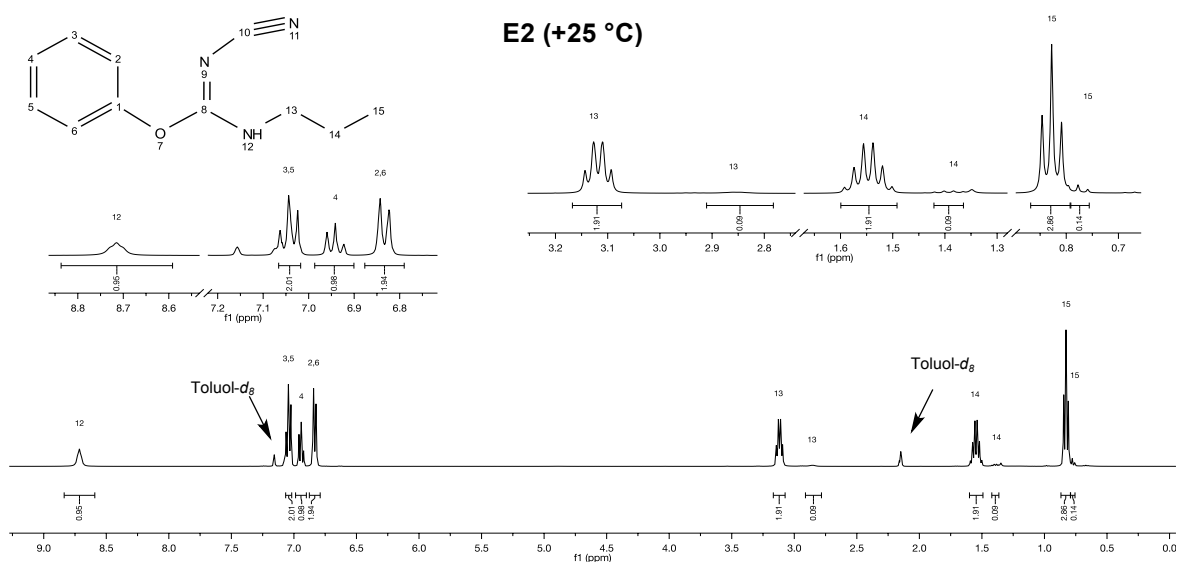
**Abb. 3.9.**  $^1\text{H}$ -NMR-Spektren von **29** in  $\text{CD}_3\text{CN}$  (**C**) und  $\text{DMSO}-d_6$  (**D**).

hingegen zeigt ihren Einfluss hinsichtlich des Protonenaustauschs. Wie bereits erwähnt, wurde das Verhalten von **29** auch in Toluol, einem weiteren aprotisch-unpolaren Lösemittel, untersucht. Die physikalischen Eigenschaften von Toluol ließen es zu, Spektren in einem relativ breiten Temperaturbereich aufzunehmen. So wurde der Isoharnstoff bei Temperaturen von  $-80\text{ }^\circ\text{C}$  (193 K),  $+25\text{ }^\circ\text{C}$  (298 K) und  $+80\text{ }^\circ\text{C}$  (353 K) vermessen (**Abb. 3.10, E1-3**). Wie bereits am Chloroform-Spektrum (**Abb. 3.7, A**) zu sehen war, verschwand auch hier die Duplizität der Signalpeaks (fast) komplett. Eine Messung des  $^1\text{H}$ -NMRs bei  $-80\text{ }^\circ\text{C}$  wies nur noch einen kompletten Signalsatz auf. In diesem Zustand lag **29** ausschließlich in einer Isomerenform vor.

E1 (-80 °C)



E2 (+25 °C)



E3 (+80 °C)

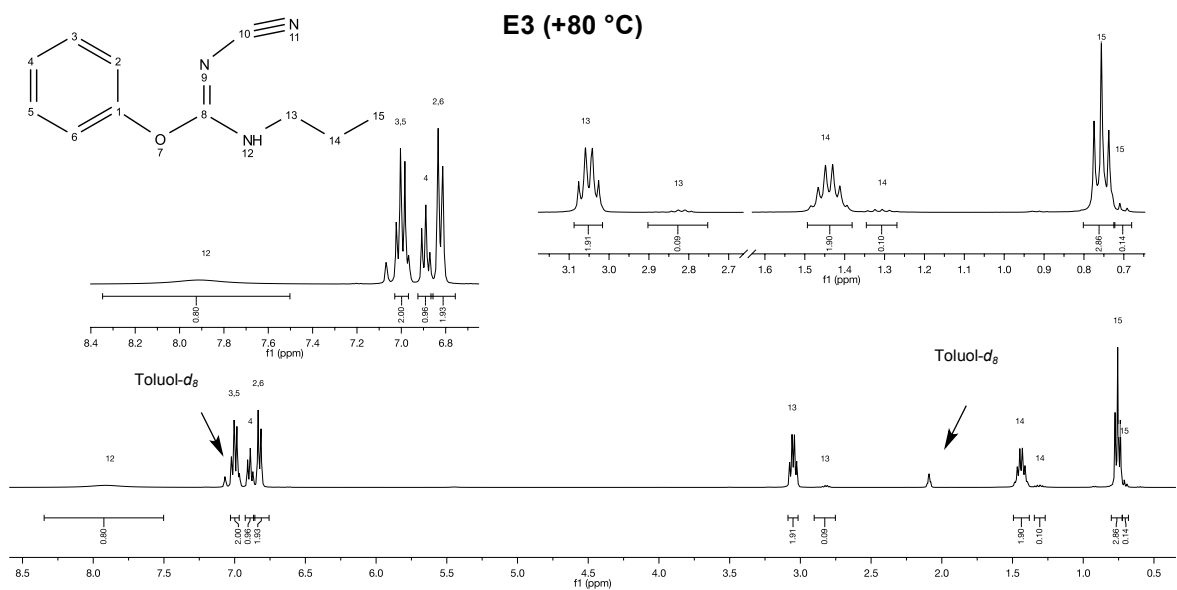


Abb. 3.10.  $^1\text{H}$ -NMR-Spektren von **29** in Toluol- $d_8$  bei -80 °C (E1), +25 °C (E2) und +80 °C (E3).

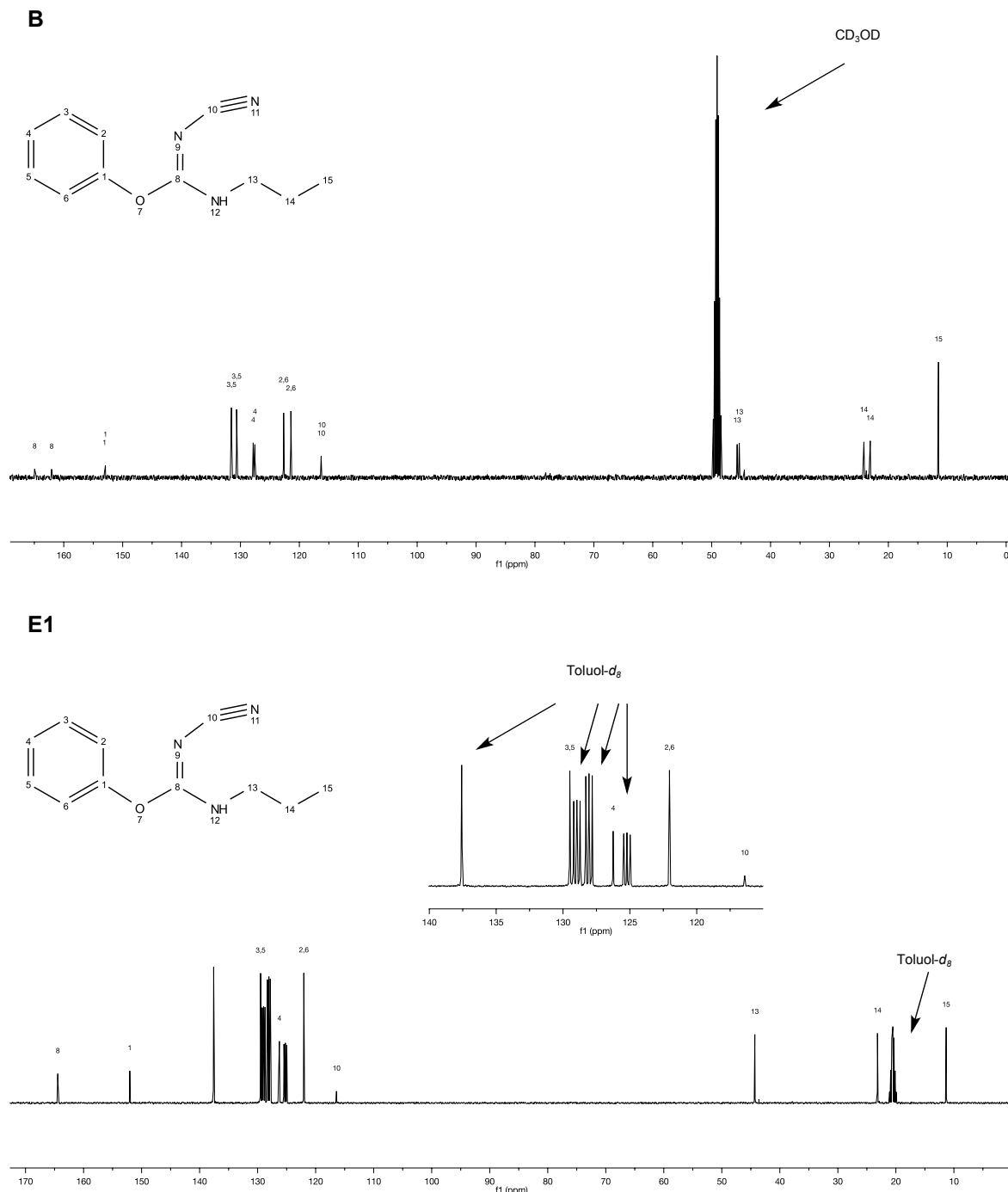
Bei höheren Temperaturen (**E2**, **E3**) wurde jeweils ein Verhältnis der Isomerenpaare von 95:5 berechnet. Die Multiplizitäten der aliphatischen Signale [Quartett (Ausnahme bei CD<sub>3</sub>OD), Sextett, Triplett] im Hochfeldbereich sind bei **E1** noch erkennbar. Der Übergang in einen verschmolzenen Koaleszenzbereich ist jedoch sichtbar, wohingegen bei den Spektren **E2** und **E3** deutlich schärfere Peaks zu beobachten sind. Die Schärfen der NH-Peaks verhalten sich dazu konträr. Im Tieftemperaturbereich erhält man, im Vergleich zu üblichen NH-Peaks, ein relativ scharfes Triplett (aufgrund der benachbarten CH<sub>2</sub>-Gruppe), welches bei Raumtemperatur noch schwach zu erkennen ist und im Hochtemperaturbereich bereits in ein breites Singulett-Signal übergegangen ist. Im Tieftemperaturbereich ist die Beweglichkeit beziehungsweise Rotation des Moleküls deutlich beeinträchtigt. Es wäre denkbar, dass sich bei diesen Temperaturen das Molekül in seinem energieärmsten Zustand befindet und deshalb nur in einer bevorzugten Konformation vorliegt.

Die Auswertungen der <sup>1</sup>H-Spektren deuten hinsichtlich der Ausgangsvermutung bisher auf eine (Z)-(E)-Isomerie hin. Gegen die Tautomerie-Hypothese spricht neben der ähnlichen Lage der NH-Peaks (eine Nitrilgruppe in Nachbarschaft sollte eine deutlich veränderte chemische Verschiebung liefern) auch die Multiplizität der Methylengruppe 13 (Nummerierung siehe NMR-Spektren). In allen unpolaren Lösemitteln weist diese Gruppe ein Quartett auf, in Methanol durch Protonenaustausch wie erwartet ein Triplett. Sollte eine Tautomerie vorliegen, würde sich das Signalarpaar dieser CH<sub>2</sub>-Gruppe in unpolaren Lösemitteln in ihrer Multiplizität unterscheiden.

#### 3.2.1.1.2. <sup>13</sup>C-NMR-Spektroskopie

Bei der <sup>13</sup>C-NMR-Spektroskopie werden direkte <sup>13</sup>C-<sup>1</sup>H-Kopplungen vermessen. Durch die geringe natürliche Häufigkeit des <sup>13</sup>C-Isotops (ca. 1,1%) und des geringen gyromagnetischen Moments (1/4 des <sup>1</sup>H-Kerns) ist es ein relativ unempfindlicher Kern für die NMR-Spektroskopie. Aufgrund neuer Messmethoden können mittlerweile jedoch Spektren in angemessener Zeit aufgenommen werden. Die chemische Verschiebung  $\delta$  wird analog zum <sup>1</sup>H-Spektrum in ppm angegeben. Die unterschiedlichen Substituenten haben ebenso Einfluss auf die chemische Verschiebung wie der Substitutionsgrad am Kohlenstoff-Atom. Durch die unterschiedlichen Messmethoden (cpd, dept135, dept90, etc.) können die jeweiligen Substitutionsgrade der <sup>13</sup>C-Kerne (primär, sekundär, tertiär, quartär) ermittelt werden. Zur Vereinfachung der <sup>13</sup>C-Spektren werden diese routinemäßig breitbandentkoppelt. Dabei wird zusätzlich die Resonanzfrequenz aller <sup>1</sup>H-Kerne eingestrahlt, welche sich somit in ständiger Resonanz befinden. Sämtliche <sup>13</sup>C-<sup>1</sup>H-Kopplungen werden so unterdrückt und man erhält ausschließlich Singulett-Signale.<sup>243</sup>

Die  $^{13}\text{C}$ -Spektren von **29** ergaben analog zu den  $^1\text{H}$ -Spektren Signalpaare (s. **Abb. 3.11**, **(B)**). Lediglich das Spektrum in Toluol bei  $-80^\circ\text{C}$  (**E1**) zeigte wie erwartet keine Doppelpeaks. Obwohl die Intensitäten der  $^{13}\text{C}$ -Singulets aufgrund der Entkopplung nicht zur Integration



**Abb. 3.11.**  $^{13}\text{C}$ -Spektren von **29** in  $\text{CD}_3\text{OD}$  (**B**) und Toluol- $d_8$  bei  $-80^\circ\text{C}$  (**E1**).

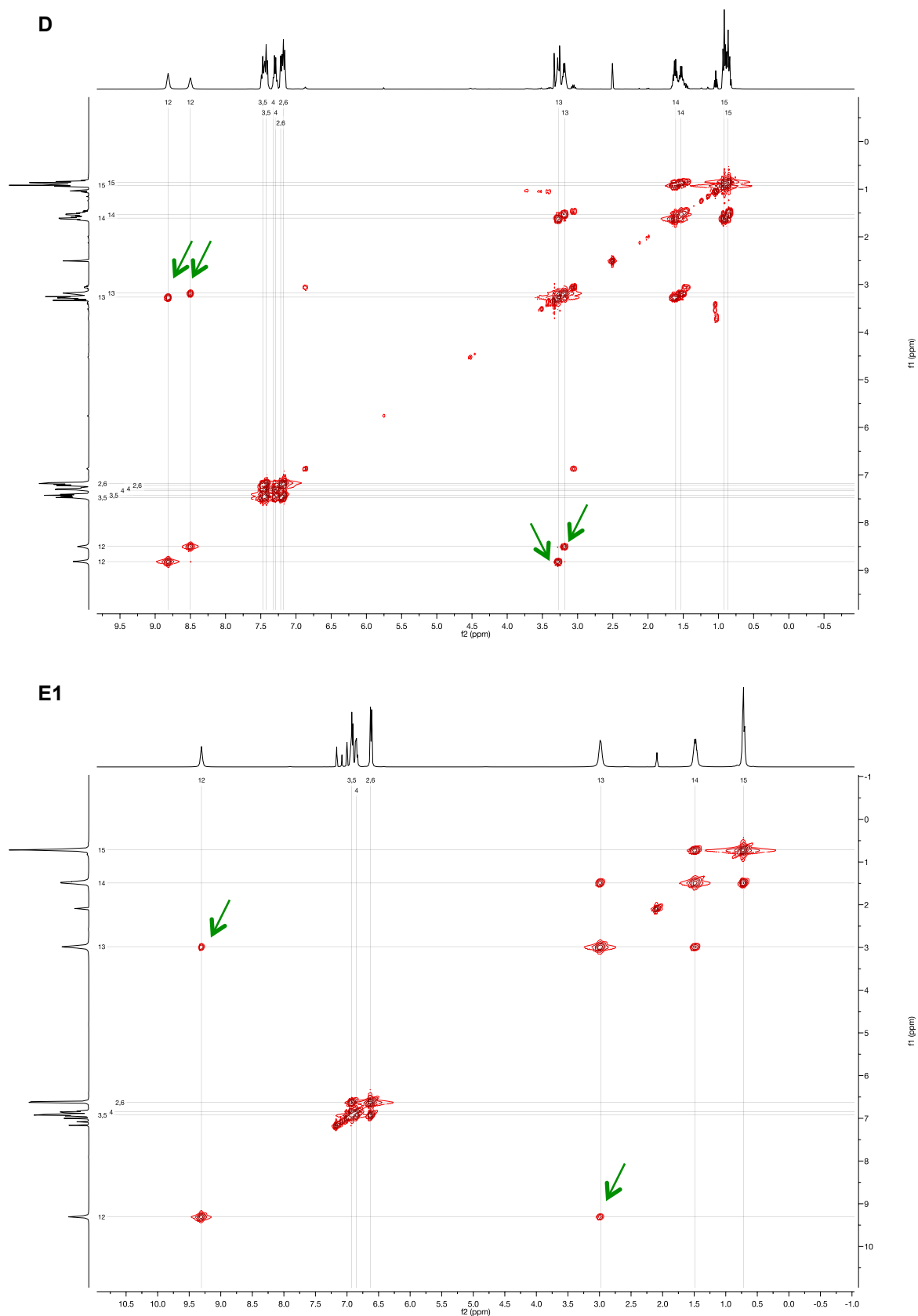
geeignet sind, stimmten die prozentualen Unterschiede der jeweiligen Peakpaare mit denen aus dem  $^1\text{H}$ -Spektren schätzungsweise überein. Exemplarisch dafür zeigt **Abb. 3.11** die  $^{13}\text{C}$ -Spektren in Methanol und Toluol bei  $-80^\circ\text{C}$ .

### 3.2.1.1.3. $^1\text{H}$ -COSY (correlation spectroscopy)

Beim H-H-COSY-Experiment wird deutlich, welche Signale eines  $^1\text{H}$ -Spektrums miteinander geminal oder vicinal (über 2-3 Bindungen) koppeln. Dazu werden auf zwei zueinander senkrecht stehenden Achsen die chemischen Verschiebungen des  $^1\text{H}$ -Spektrums aufgetragen. Das Diagramm ist somit zur Diagonale des quadratischen Spektrums symmetrisch. Das Spektrum liefert zwei Arten von Signalen. Die Diagonalsignale befinden sich auf der Spektrumsdiagonale und spielen für die Auswertung der Messung keine bedeutende Rolle, da sie lediglich die Signale ein und desselben Kerns angeben. Bei den Kreuzsignalen wird nun die Korrelation der einzelnen skalaren Kopplungen sichtbar. Kongruente Kreuzsignale ergeben mit ihren Diagonalsignalen Rechtecke. Somit wird der NMR-Auswertung eine weitere Dimension zur Entschlüsselung aufwendiger Strukturen hinzugefügt.<sup>243</sup>

Entscheidend für die Beantwortung der Strukturfrage von **29** ist die genaue Lage des NH-Protons im Molekül. Die Frage konnte mit Hilfe des COSY-Experiments beantwortet werden. Da sowohl im Chloroform- als auch im Methanol-Spektrum jeweils keine NH-Peaks auftauchten, waren diese Spektren für die Diskussion uninteressant. In **Abb. 3.12** sind zwei ausgewählte  $^1\text{H}$ -COSY-Spektren zu sehen, welche in DMSO (**D**) und Toluol bei  $-80\text{ }^\circ\text{C}$  (**E1**) aufgenommen wurden. An den Kanten der COSY-Abbildung sind die  $^1\text{H}$ -Spektren und die dazugehörigen chemischen Verschiebungen paarweise gegenüber. Der Diagonale des Spektrenrechtecks folgend findet man die oben erwähnten Diagonalsignale. Alle weiteren Signale sind Kreuzpeaks. An den Kanten von Spektrum **D** (DMSO) können die einzelnen Doppelsignale des  $^1\text{H}$ -Spektrums gut erkannt werden. Wie erwartet sind Kreuzsignale für benachbarte Alkylgruppen des aliphatischen Rests sowie benachbarte Protonen des aromatischen Rings zu sehen. Interessant ist die Betrachtung der Korrelationen der beiden NH-Peaks. Beide interagieren mit den Protonen der jeweiligen Methylengruppe **13** (grüne Pfeile) und liegen somit in unmittelbarer Nachbarschaft dazu. Dieses Spektrum beweist zum einen das Vorliegen einer (Z)-(E)-Isomerie, zum anderen können die einzelnen Signale aufgrund der nun bekannten Kopplungen untereinander eindeutig dem jeweiligen Isomer zugeordnet werden. Analog dazu verläuft die Auswertung des Toluol-Spektrums **E1**. Abgesehen von der nicht vorhandenen Duplizität der Signale sind die Kopplungen identisch. Hier ist eine Kopplung des NH-Protons mit den Protonen der Methylengruppe **13** zu erkennen (grüne Pfeile), womit auch dadurch die Hypothese der (Z)-(E)-Isomerie gestützt wird.

Die restlichen Spektren in Acetonitril und Toluol lieferten identische Ergebnisse und werden in diesem Kapitel nicht weiter diskutiert. Die COSY-Signale stellen die roten Färbungen in **Abb. 3.12** dar.

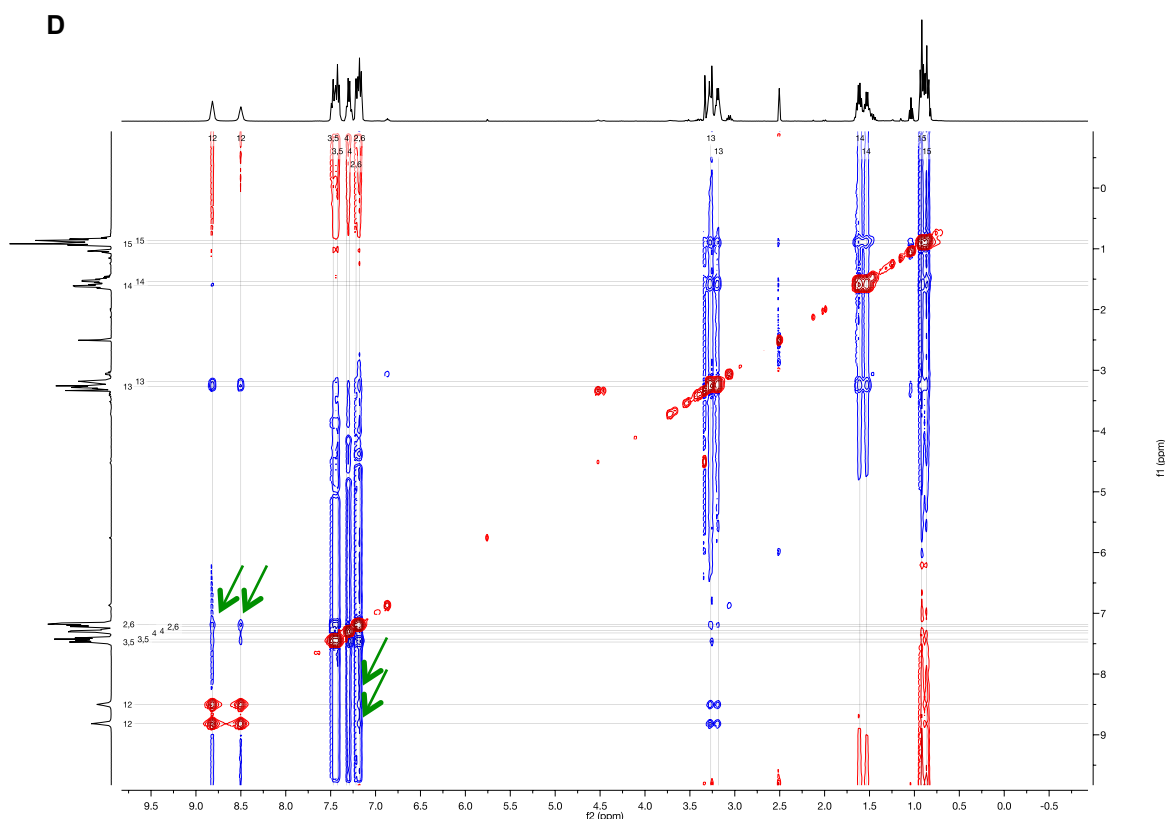


**Abb. 3.12.**  $^1\text{H}$ -COSY-Spektren von **29** in  $\text{DMSO}-d_6$  (**D**) und Toluol bei  $-80\text{ }^\circ\text{C}$  (**E1**).

### 3.2.1.1.4. $^1\text{H}$ -NOESY (nuclear Overhauser effect spectroscopy)

Eine weitere 2D-Methode zum besseren Verständnis der Molekülstruktur ist das NOESY-Experiment. Im Gegensatz zu den bereits behandelten NMR-Verfahren werden beim NOESY-Spektrum keine Wechselwirkungen über skalare Spin-Spin-Kopplungen (chemische Bindungen) gemessen. Hier werden lediglich Wechselwirkungen über koppelnde Protonen sichtbar gemacht, welche sich direkt über den Raum übertragen. Der Abstand der koppelnden Protonen muss jedoch unter 5 Å ( $5 \times 10^{-10}$  m) liegen (Kern-Overhauser-Effekt). Da sich die Atome der koppelnden Signale aus dem COSY-Experiment auch räumlich sehr nahe sind ( $< 5$  Å) kann man auch diese im NOESY-Spektrum erkennen.<sup>243</sup>

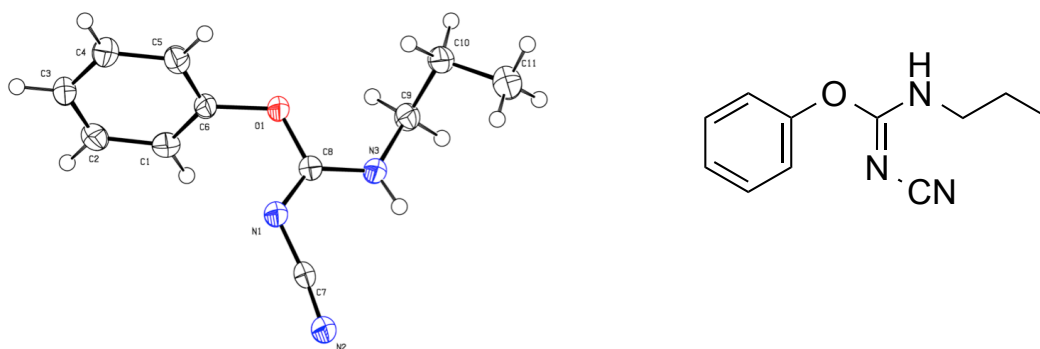
Die Auswertung der NOESY-Spektren ergab keine bahnbrechend neuen Erkenntnisse über die Struktur von **29**. Außer den bereits bekannten Kopplungen aus dem COSY-Experiment konnte ein schwaches Kopplungssignal zwischen den Protonen der Gruppe 2 und 6 (ortho-Stellung) des Aromaten und des NH-Protons gemessen werden (s. grüne Pfeile **Abb. 3.13**). Das bedeutet, dass der Abstand dieser Protonen weniger als 5 Å beträgt. Die NOESY-Signale sind in **Abb. 3.13** blau gefärbt.



**Abb. 3.13.**  $^1\text{H}$ -NOESY-Spektren von **29** in  $\text{DMSO}-d_6$  (**D**).

### 3.2.1.2. Röntgenkristallstruktur von 1-Cyano-2-phenyl-3-propylisoharnstoff (**29**)

Die Kristallstrukturanalyse ist ein Verfahren zur Bestimmung des atomaren Aufbaus eines Kristalls. Dies erfolgt durch Bestrahlung des Kristalls mit meist monochromatischer Röntgenstrahlung. Die Beugung der Strahlung am Kristallgitter ist letztendlich ausschlaggebend für die Berechnung der Struktur. Voraussetzung für die Berechnungen ist jedoch die Fähigkeit der Strukturen zur Kristallisation.<sup>244</sup> Gerade in diesem Punkt liegt oftmals die Schwierigkeit denkt man z.B. an die Kristallstrukturen komplexer Proteinverbindungen (Röntgenkristallstruktur von Rezeptoren oder der DNA<sup>245</sup>). Im Fall von Verbindung **29** stellte die Kristallisation keine Probleme dar. Der Kristall wurde nach Lösen der amorphen Substanz in Methanol durch langsames Verdunsten des Lösemittels gezüchtet. Angesichts der Berechnungen für **29** ergab sich die Konformation laut **Abb. 3.14**.



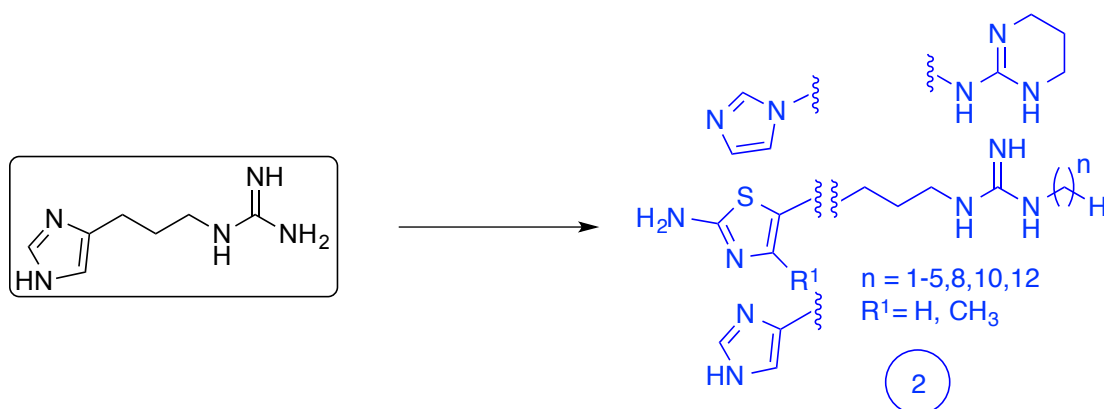
**Abb. 3.14.** Röntgenkristallstruktur (links) und Strukturformel (rechts) von 1-Cyano-2-phenyl-3-propylisoharnstoff (**29**).

Die größeren weißen Kreise stellen Kohlenstoffe, die kleineren weißen Wasserstoffatome dar. Die drei Stickstoffatome sind blau gekennzeichnet, der Sauerstoff rot. Die einzelnen Verzweigungen des Moleküls sind, ausgehend vom zentralen Kohlenstoffatom des Isoharnstoffs, im Raum optimal angeordnet. Nach der hier dargestellten Anordnung kommt es zu keiner sterischen Hinderung der drei Liganden am Isoharnstoff. Die für die Isomerie verantwortliche Nitrilgruppe wendet sich in ihrer Ausrichtung von der sterisch anspruchsvollen Phenylgruppe ab. Die hier dargestellte (*E*)-Konfiguration von 1-Cyano-2-phenyl-3-propylisoharnstoff stellt bei diesem Isomerenpaar die energetisch günstigere Variante dar und wird dadurch bei der Kristallisation bevorzugt gebildet.

Die röntgenkristallographischen Daten zu dieser Struktur sind in Kapitel **6.5** detailliert aufgelistet.

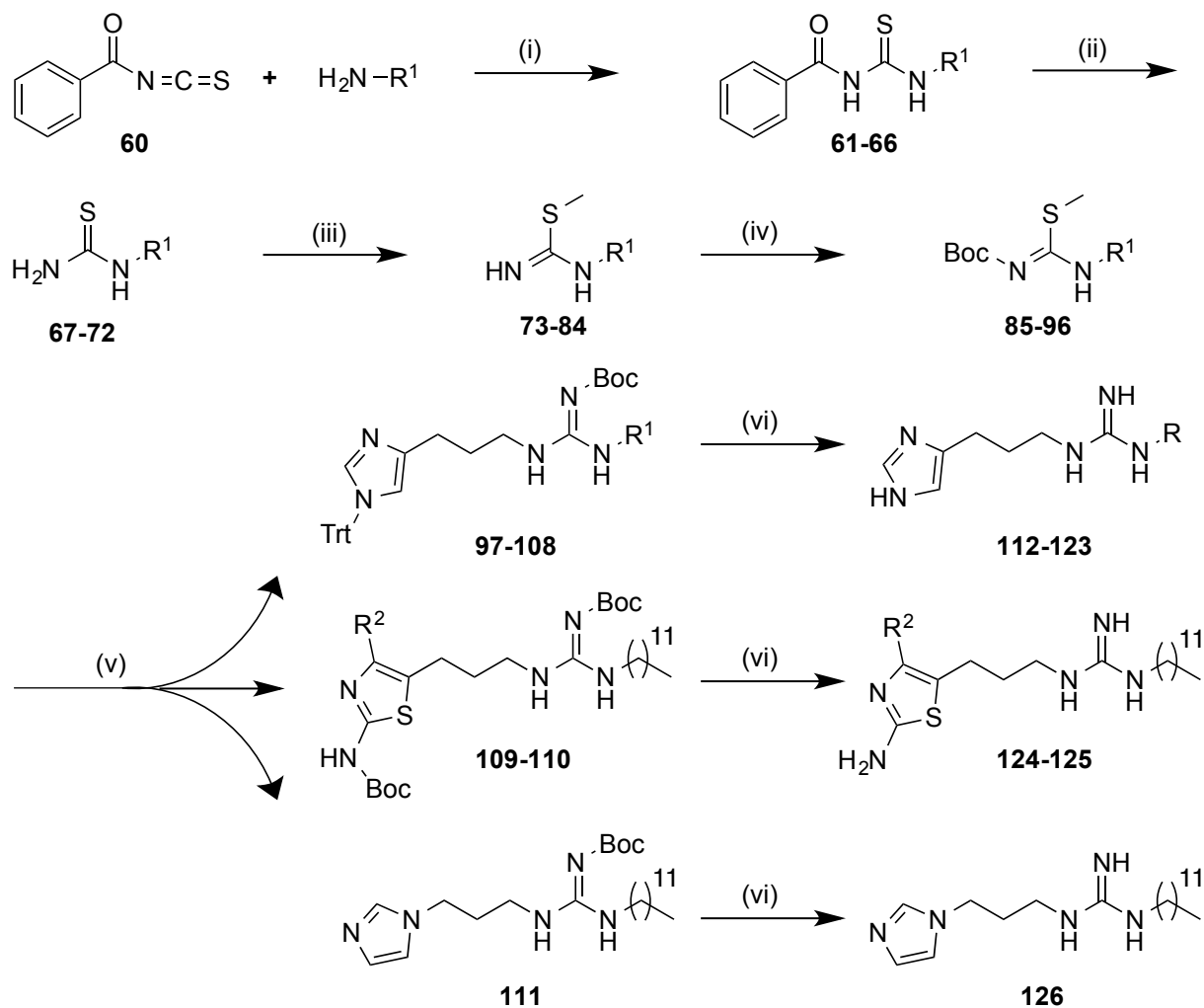


### 3.3. Synthese der N,N'-dialkylierten Imidazolyl- bzw. Thiazolylpropylguanidine



**Abb. 3.15.** Überblick der Synthesezielsetzung: N,N'-dialkylierte Imidazolyl- bzw. Thiazolylpropylguanidine (Verbindungskategorie 2).

Zur Synthese der alkylierten SK&F-Derivate (**Abb. 3.15**) musste eine andere Syntheseroute (**Abb. 3.16**) als bei den Cyanoguanidinen gewählt werden.<sup>158</sup> Als Startmaterial wurde Benzoylisothiocyanat (**60**) ausgewählt. Dieses Reagenz eignet sich aufgrund seiner reaktiven Isothiocyanat-Partialstruktur optimal zur Bildung von Benzoylthioharnstoffen (**61-66**).<sup>158</sup> Dazu ist jedoch ein geeignetes Nucleophil von Nöten, welches in unserem Fall ein primäres Amin darstellt. Bei dieser Reaktion handelt es sich um eine nucleophile Addition, wobei das primäre Amin als Lewis-Base (Elektronenpaardonator) den Isothiocyanat-Kohlenstoff angreift. Es folgt eine alkalische Hydrolyse der Benzoylgruppe in wässriger K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>-Lösung mit Methanol (**67-72**).<sup>158</sup> Nachdem die monosubstituierten Thioharnstoffe am Schwefel methyliert wurden (**73-84**),<sup>158</sup> musste der weniger substituierte Stickstoff Boc-geschützt werden (**85-96**),<sup>246</sup> zum einen, um die S-Methylgruppe für die folgende Aminolyse reaktiver zu machen und zum anderen, um eine eventuelle Reaktion mit sich selbst zu verhindern. Es folgt eine durch HgCl<sub>2</sub> unterstützte Aminolyse des Boc-geschützten S-Methylthioharnstoffs mit **6**, **21**, **22** oder **23** (**97-111**).<sup>247</sup> Um die gewünschten Endverbindungen (**112-126**) zu erhalten, werden die geschützten Vorstufen mit Trifluoressigsäure in Methylenchlorid (20%) behandelt. Unter diesen Bedingungen kann neben der Boc-Gruppe auch die Trityl-Schutzgruppe abgespalten werden. Neben Tritylalkohol wird aus der Spaltung der Boc-Gruppe Kohlenstoffdioxid und Isobuten gebildet.<sup>246</sup> Nach erfolgter Aufreinigung mittels präparativer RP-HPLC erhielt man die Produkte als Di-Trifluoracetate.

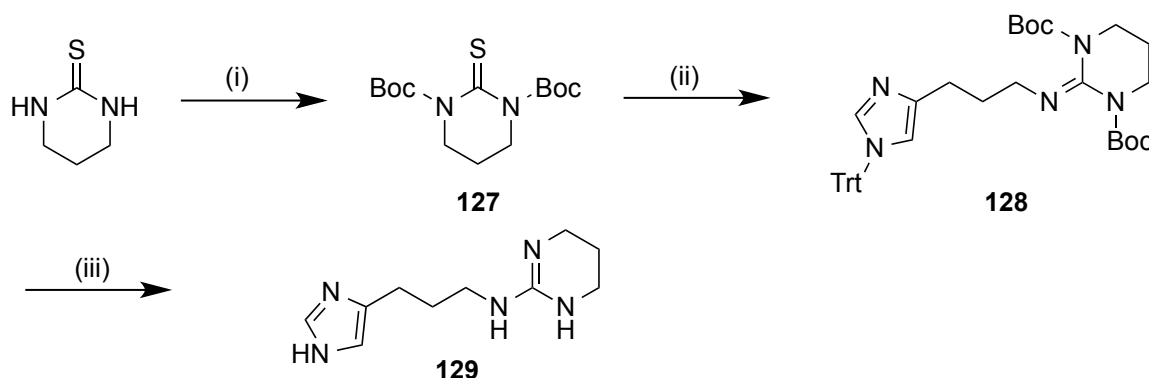


Nr.	R <sup>1</sup>	Nr.	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	
73, 85, 97, 112	CH <sub>3</sub>	79, 91, 103, 118	C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	109, 124
74, 86, 98, 113	CH <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub>	62, 68, 80, 92, 104, 119	(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -CH <sub>3</sub>	H	110, 125
75, 87, 99, 114	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub>	63, 69, 81, 93, 105, 120	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -CH-(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>		
76, 88, 100, 115	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	64, 70, 82, 94, 106, 121	(CH <sub>2</sub> ) <sub>7</sub> -CH <sub>3</sub>		
77, 89, 101, 116	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -CH <sub>3</sub>	65, 71, 83, 95, 107, 122	(CH <sub>2</sub> ) <sub>9</sub> -CH <sub>3</sub>		
61, 67, 78, 90, 102, 117	CH <sub>2</sub> -CH-(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	66, 72, 84, 96, 108, 123	(CH <sub>2</sub> ) <sub>11</sub> -CH <sub>3</sub>		

**Abb. 3.16.** Synthese N,N'-dialkylierter Imidazolyl- bzw. Thiazolylpropylguanidine. Reagenzien und Bedingungen: (i) MeCN, 2 h, 0 °C → rt; (ii) K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (2,1 eq), MeOH/H<sub>2</sub>O (7/3, v/v), 3-5 h, rt; (iii) CH<sub>3</sub>I (1,1 eq), MeCN, 1 h, Reflux; (iv) NEt<sub>3</sub> (1 eq), Boc<sub>2</sub>O (1 eq), über Nacht, rt; (v) **6**, **21**, **22** od. **23** (1 eq), HgCl<sub>2</sub> (2 eq), NEt<sub>3</sub> (3 eq), DCM, über Nacht, rt; (vi) 20% TFA, DCM, über Nacht, Reflux.

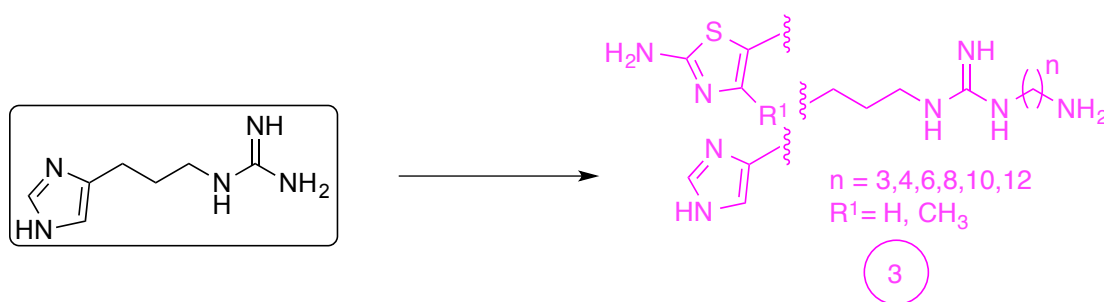
### 3.3.1. Synthese von N-[3-(1H-imidazol-4-yl)propyl]-1,4,5,6-tetrahydropyrimidin-2-amin

Ausgehend von Tetrahydropyrimidin-2(1H)-thion wurde eine Synthese gestartet, um ein SK&F 91486-Derivat zu erzeugen, welches eine cyclisch gebundene Guanidinstruktur aufweist (**Abb. 3.17**). Die Startsubstanz wurde nach Deprotonierung durch NaH unter Eiskühlung mit Boc<sub>2</sub>O versetzt.<sup>248</sup> Man erhielt einen Di-Boc-geschützten, cyclischen Thioharnstoff (**127**), welcher aufgrund seiner beiden elektronenziehenden Schutzgruppen äußerst reaktiv ist. Eine nachfolgende Kopplung mit **6** in Anwesenheit von HgCl<sub>2</sub> führte zu **128**<sup>247</sup> nach saurer Abspaltung der Schutzgruppen. Das Zielmolekül **129** erhielt man als Di-Trifluoracetat.



**Abb. 3.17.** Synthese von N-[3-(1H-imidazol-4-yl)propyl]-1,4,5,6-tetrahydropyrimidin-2-amin. Reagenzien und Bedingungen: (i) NaH (4,5 eq), Boc<sub>2</sub>O (2,2 eq), THF, Hexan, 2 h, 0°C → rt; (ii) **6** (1 eq), HgCl<sub>2</sub> (2 eq), NEt<sub>3</sub> (3 eq), DCM, über Nacht, rt; (iii) 20% TFA, DCM, über Nacht, reflux.

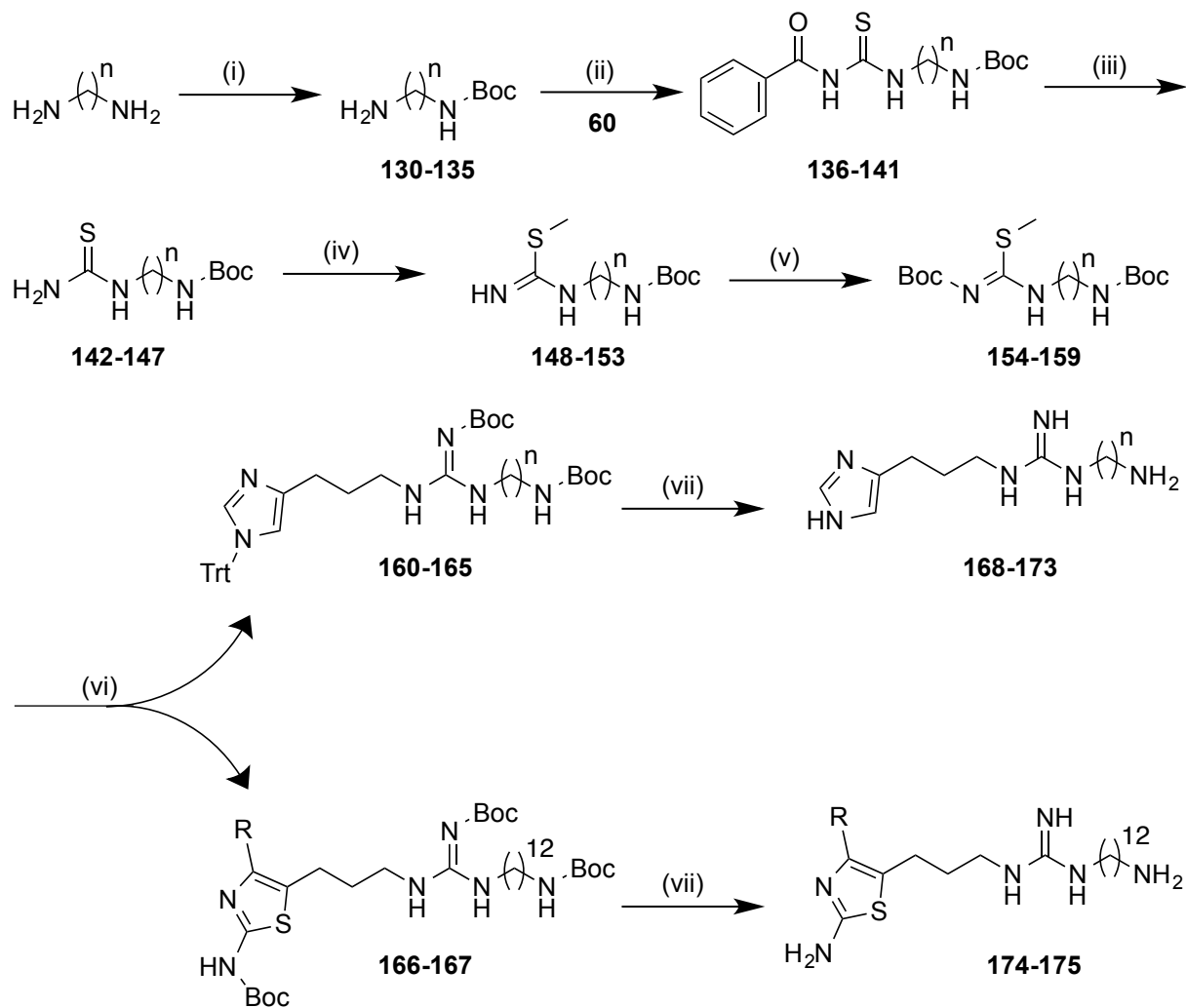
### 3.4. Synthese der Guanidine mit endständiger Aminogruppe



**Abb. 3.18.** Überblick der Synthesezielsetzung: Guanidine mit endständiger Aminogruppe (Verbindungsklasse 3).

Für Verbindungsklasse 3 der zu synthetisierenden Substanzen (**Abb. 3.18**) musste nun ein Weg gefunden werden, um an der Alkylkette endständig eine Aminofunktion einzubauen. Grundsätzlich konnte man die Syntheseroute von Verbindungsklasse 2 als Vorbild nehmen. Da man zur Einführung der zusätzlichen Aminofunktion allerdings mit den entsprechenden

Diaminen als Nucleophil starten musste, ergab sich bereits früh ein Problem in der Syntheseplanung (**Abb. 3.19**). Aufgrund der beiden  $\text{NH}_2$ -Gruppen musste zunächst eine Möglichkeit gefunden werden, um das Diamin ausschließlich einfach zu schützen (**130-135**).<sup>249</sup> Erst bei einem eingesetzten Stoffmengenverhältnis von 1:5 konnten Ausbeuten von über 90% erzielt werden. Bei geringerer Differenz der eingesetzten Stoffmengen wurden vermehrt die Di-Boc-geschützten Diamine gebildet.

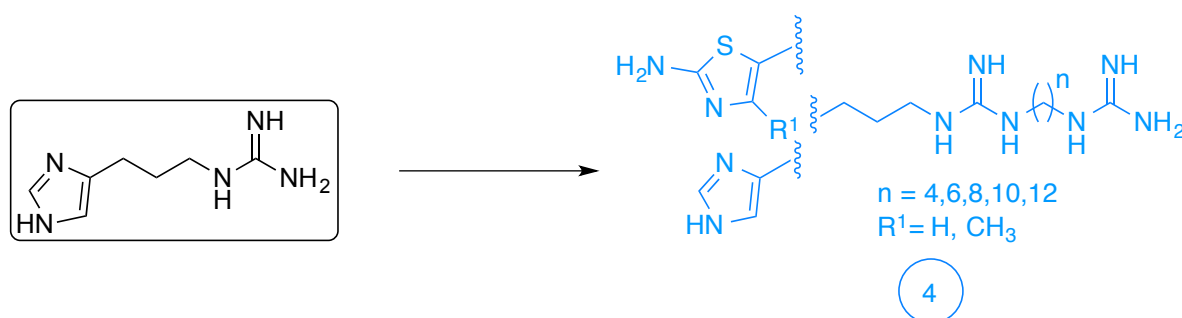


Nr.	n	Nr.	n	R	
<b>130, 136, 142, 148, 154, 160, 168</b>	3	<b>133, 139, 145, 151, 157, 163, 171</b>	8	<b>CH<sub>3</sub></b>	<b>166, 174</b>
<b>131, 137, 143, 149, 155, 161, 169</b>	4	<b>134, 140, 146, 152, 158, 164, 172</b>	10	<b>H</b>	<b>167, 175</b>
<b>132, 138, 144, 150, 156, 162, 170</b>	6	<b>135, 141, 147, 153, 159, 165, 173</b>	12		

**Abb. 3.19.** Synthese der Guanidine mit endständiger Aminofunktion. Reagenzien und Bedingungen: (i) Diamin (5 eq),  $\text{Boc}_2\text{O}$  (1 eq), DCM, 2 h,  $0^\circ\text{C} \rightarrow \text{rt}$ ; (ii) **60** (1 eq), DCM, 2 h,  $0^\circ\text{C} \rightarrow \text{rt}$ ; (iii)  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (2,1 eq),  $\text{MeOH}/\text{H}_2\text{O}$  (7/3, v/v), 3-5 h,  $\text{rt}$ ; (iv)  $\text{CH}_3\text{I}$  (1,1 eq), MeCN, 1 h, Reflux; (v)  $\text{NEt}_3$  (1 eq),  $\text{Boc}_2\text{O}$  (1 eq), über Nacht,  $\text{rt}$ ; (vi) **6**, **21** od. **22** (1 eq),  $\text{HgCl}_2$  (1 eq),  $\text{NEt}_3$  (3 eq), DCM, über Nacht,  $\text{rt}$ ; (vii) 20% TFA, DCM, über Nacht, Reflux.

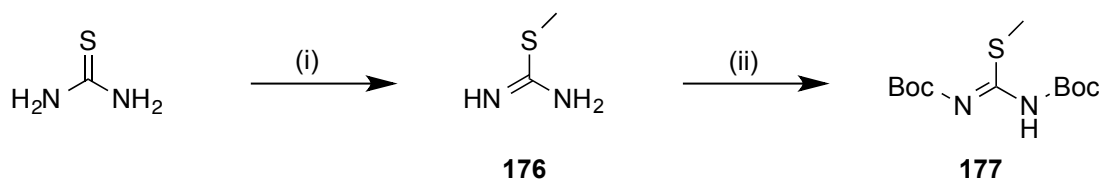
Es folgte analog zu den dialkylierten Imidazolyl- bzw. Thiazolylpropylguanidinen eine nucleophile Addition mit Benzoylisothiocyanat (**136-141**) gefolgt von der alkalischen Hydrolyse (**142-147**), S-Methylierung (**148-153**),<sup>158</sup> Boc-Schützung (**154-159**)<sup>246</sup> sowie Aminolyse mit den entsprechenden heteroaromatischen Propylaminen (**6, 21, 22**), um die Trt-Di-Boc-geschützten respektive dreifach Boc-geschützten Vorstufen **160-167** zu erhalten.<sup>247</sup> Saure Abspaltung mit TFA und abschließende Reinigung mittels präparativer RP-HPLC ergab die jeweilige Zielstruktur als Tri-Trifluoracetat (**168-175**).

### 3.5. Synthese der Guanidine mit zusätzlicher Guanidin-Funktion

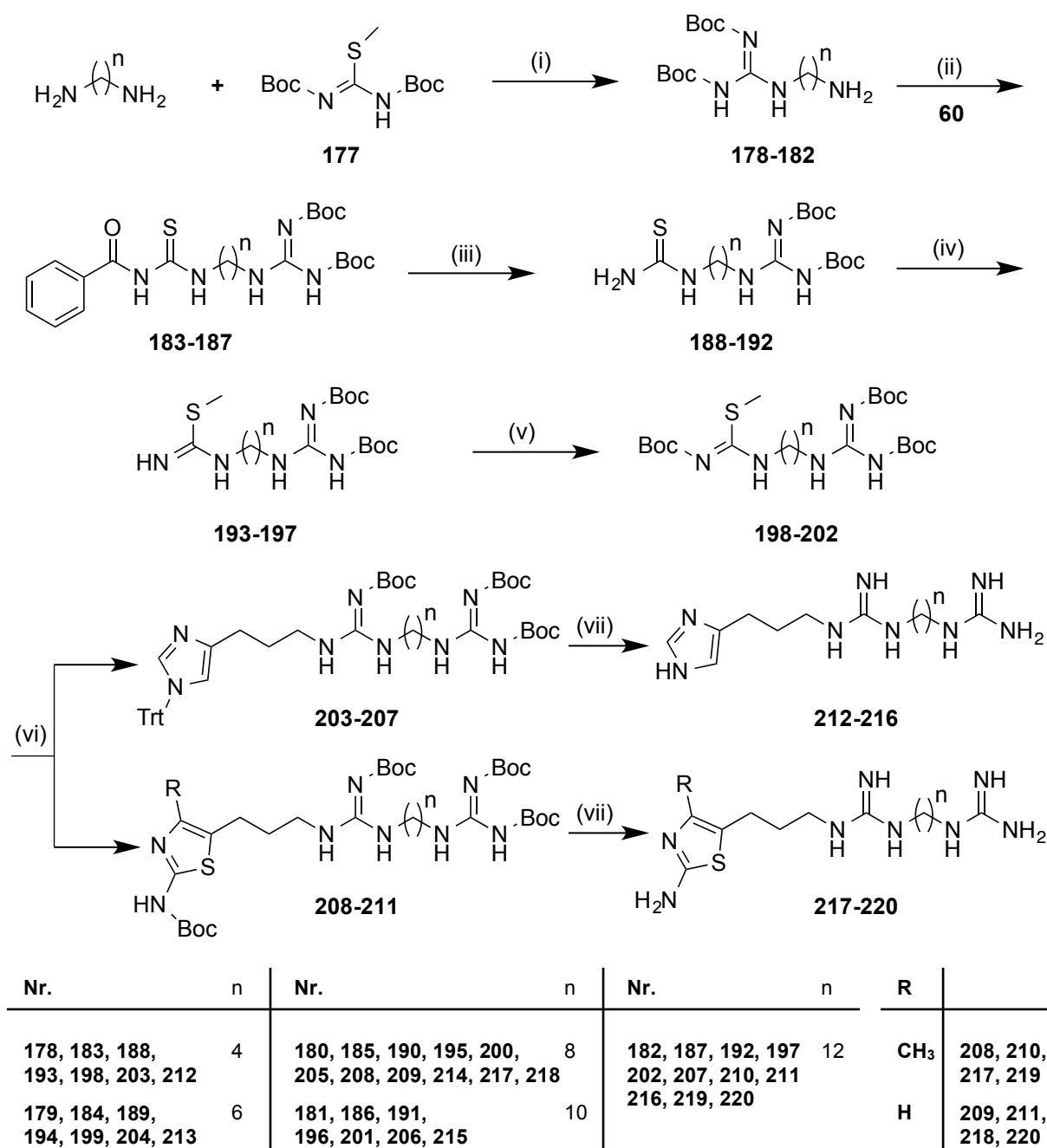


**Abb. 3.20.** Überblick der Synthesezielsetzung: Bisguanidine (Verbindungsklasse 4).

Für Verbindungsklasse 4 (**Abb. 3.20**) verlief die Synthesevorbereitung ähnlich der für Verbindungsklasse 3. Als Grundlage nahm man wiederum die Syntheseroute der dialkylierten Guanidine. Jedoch mussten zuvor Guanidine in geschützter Form hergestellt werden, die zusätzlich eine freie primäre Aminogruppe zur nucleophilen Addition am Benzoylisothiocyanat **60** enthalten. Dazu musste ausgehend von Thioharnstoff ein geeignetes Synthesewerkzeug fabriziert werden (**177**).<sup>250, 251</sup>



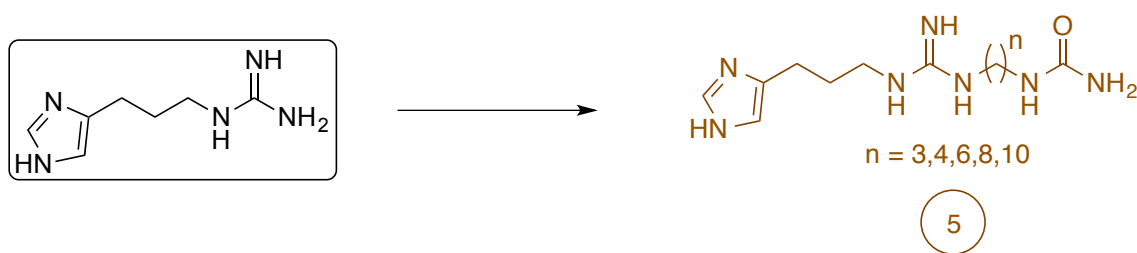
**Abb. 3.21.** Synthese von N,N'-Di-tert-butoxycarbonyl-S-methylisothioharnstoff. Reagenzien und Bedingungen: (i) CH<sub>3</sub>I (1,1 eq), MeCN, 1 h, Reflux; (ii) NEt<sub>3</sub> (1 eq), Boc<sub>2</sub>O (2 eq), über Nacht, rt.



**Abb. 3.22.** Synthese der Bisguanidine. Reagenzien und Bedingungen: (i) Diamin (3 eq), **177** (1 eq), DCM, über Nacht, rt; (ii) **60** (1 eq), DCM, 2 h, 0°C → rt; (iii)  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (2,1 eq),  $\text{MeOH}/\text{H}_2\text{O}$  (7/3, v/v), 3-5 h, rt; (iv)  $\text{CH}_3\text{I}$  (1,1 eq),  $\text{MeCN}$ , 1 h, Reflux; (v)  $\text{NEt}_3$  (1 eq),  $\text{Boc}_2\text{O}$  (1 eq), über Nacht, rt; (vi) **6**, **21** od. **22** (1 eq),  $\text{HgCl}_2$  (1 eq),  $\text{NEt}_3$  (3 eq), DCM, über Nacht, rt; (vii) 20% TFA, DCM, über Nacht, Reflux.

Vorgelegtes Diamin (3 eq) wurde durch Zugabe von **177** (1 eq) einfach guanoyliert (**178-182**).<sup>251</sup> Es folgte analog zu den vorherigen Kapiteln (**3.3**, **3.4**) die bereits erwähnte nucleophile Addition an **60** (**183-187**), eine alkalische Hydrolyse (**188-192**), S-Methylierung (**193-197**), Boc-Schätzung (**198-202**) sowie Aminolyse mit den entsprechenden Aminen (**6**, **21**, **22**). Man erhielt die Trt-Tri-Boc-geschützten Vorstufen **203-211**.<sup>158, 246, 247</sup> Saure Abspaltung mit Trifluoressigsäure und abschließende Reinigung mittels präparativer RP-HPLC ergab die jeweilige Zielstruktur als Tri-Trifluoracetat (**212-220**).

### 3.6. Synthese der Guanidine mit Harnstoff-Struktur

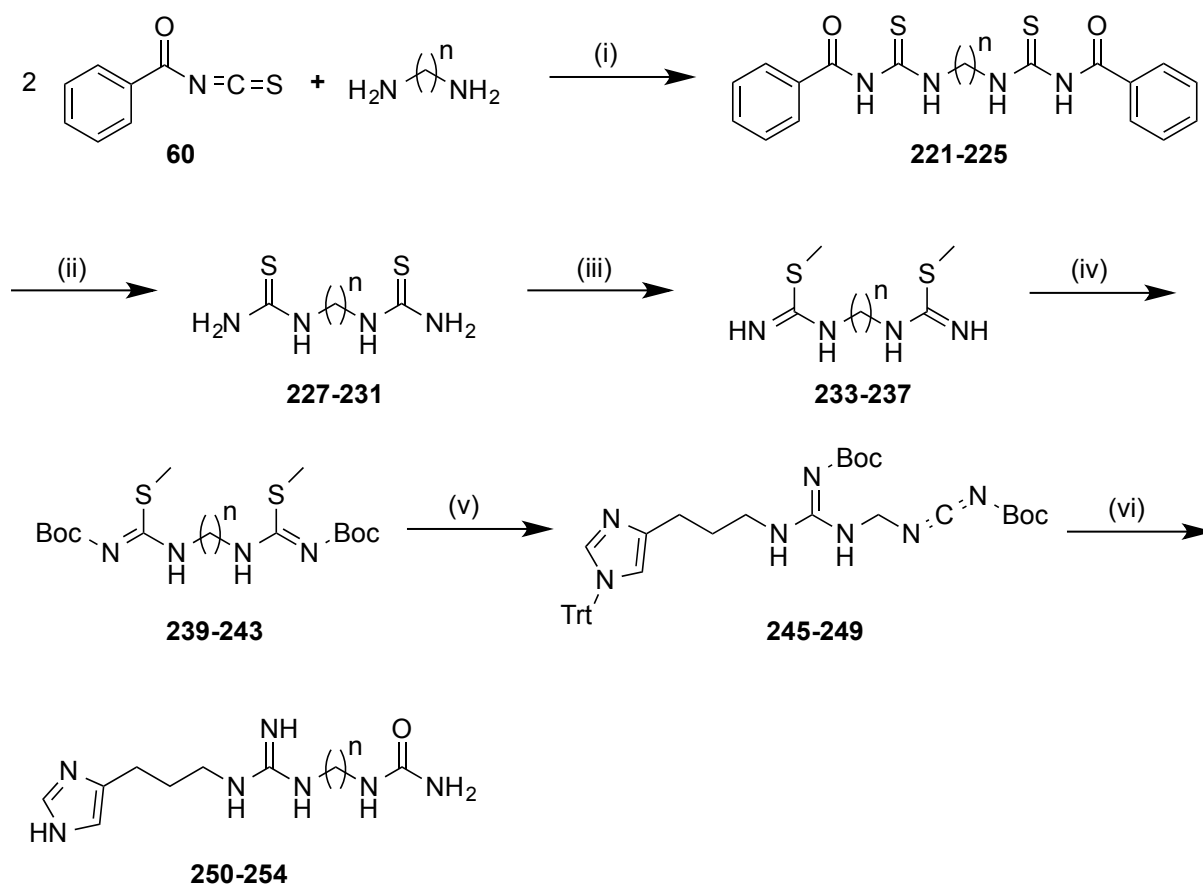


**Abb. 3.23.** Überblick der Synthesezielsetzung: Guanidine mit Harnstoff-Struktur (Verbindungsklasse 5).

Die Synthese der endständigen Harnstoffe (**Abb. 3.23**, Verbindungsklasse 5) war bei der Planung der zu synthetisierenden Strukturklassen zunächst nicht vorgesehen. Diese Verbindungen wurden zufällig durch einen „Syntheseunfall“ produziert, wobei eigentlich die in **3.7** behandelten Dimere das Syntheseziel darstellten. Die gängige Methode zur Guanoylierung eines aktivierten S-Methylisothioharnstoffs (**Abb. 3.25**) mit einem Amin sah zwei Äquivalente  $\text{HgCl}_2$  als schwefelbindende Komponente vor. Das Quecksilber erleichtert die Elimination der S-Methylgruppe durch Koordination. Es entstehen „Hg-S-Komplexverbindungen“, welche als weißer Niederschlag in der Reaktionsmischung sichtbar wurden. In den bisher publizierten Reaktionen mit  $\text{HgCl}_2$  waren jedoch nur jeweils eine S-Methyl-Gruppe pro Molekül vorhanden. Erfahrungswerte bei zweifacher Aminolyse pro Reaktand gab es demnach keine. So wurden laut Vorschrift bei der Kopplung des Amins **6** mit **239-243** (s. **Abb. 3.24**, Syntheseschritt 5 (v)) vier Äquivalente  $\text{HgCl}_2$  eingesetzt.<sup>247</sup> Nach säulenchromatographischer Aufreinigung des Hauptspots (DC) wurde bei der analytischen Auswertung mittels NMR und MS bereits deutlich, dass nur eine Imidazolgruppe im Molekül vorhanden war und somit auch nur eine erfolgreiche Kopplung stattgefunden hatte. Durch diese Erkenntnisse und der aus der Massenspektrometrie bekannten Molmasse wurde eine Boc-geschützte Carbodiimid-Struktur vermutet. Die vorhandenen NMR-Datensätze ( $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ ) konnten dem berechneten Molekül ebenfalls erfolgreich zugeordnet werden. Es ist sehr wahrscheinlich, dass der Überschuss an  $\text{HgCl}_2$  für die Carbodiimidbildung verantwortlich ist. Obwohl noch genügend freies Amin (**6**) übrig gewesen wäre, kam es nicht zur 2. Kopplung mit dem S-Methyl-Rest. Der doppelte Überschuss des Schwermetalls übte durch die angestrebte Komplexbildung einen scheinbar größeren „Reaktionsdruck“ auf die Kopplungsstelle aus, als das Amin. Ein ähnlicher Fall wurde bereits 1993 von Kim et al. beobachtet. Danach konnte durch spektroskopische Methoden auch eine geschützte Form des Carbodiimids nachgewiesen werden. Allerdings war es dort nicht gelungen, eine Reinform des Carbodiimids ohne Hg-Salze zu isolieren.<sup>247</sup>

Der Start des Synthesewegs begann jedoch analog zur Verbindungsklasse 2 mit einer doppelten Addition eines Diamins an zwei Benzoylisothiocyanat-Moleküle (**221-225**).<sup>252</sup>

Dementsprechend folgten die bereits mehrfach erwähnten Reaktionen namens alkalischer Hydrolyse (**227-231**),<sup>252</sup> S-Methylierung (**233-237**), Boc-Schützung (**239-243**) sowie die oben bereits ausführlich diskutierte Aminolyse (**245-249**).<sup>158, 246, 247</sup> Aufgrund der Bivalenz der Moleküle wurden in den einzelnen Reaktionen jeweils die doppelte Zahl Äquivalente im Vergleich zu Verbindungsklasse 2 eingesetzt. Bei der abschließenden sauren Abspaltung der drei Schutzgruppen hydrolysiert das Carbodiimid zusätzlich zum Harnstoff. Eine finale Aufreinigung mittels RP-HPLC ergab die Zielmoleküle **250-254** als Tri-Trifluoracetate.

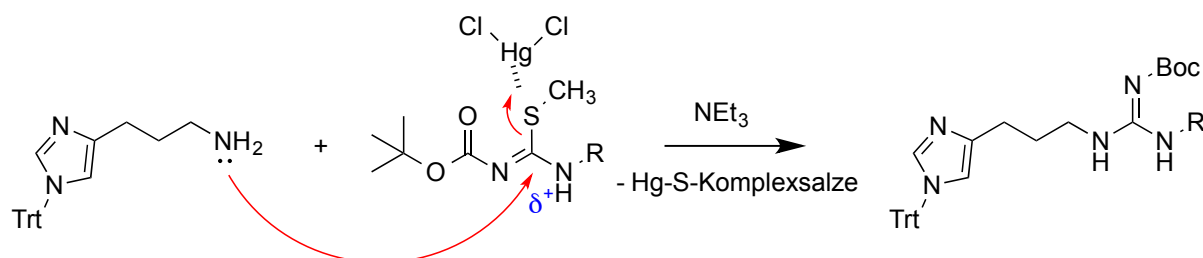


Nr.	n	Nr.	n	Nr.	n
<b>221, 227, 233, 239, 245, 250,</b>	3	<b>223, 229, 235, 241, 247, 252</b>	6	<b>225, 231, 237, 243, 249, 254</b>	10
<b>222, 228, 234, 240, 246, 251</b>	4	<b>224, 230, 236, 242, 248, 253</b>	8		

**Abb. 3.24.** Synthese der Gunadine mit endständiger Harnstoff-Struktur. Reagenzien und Bedingungen: (i) Diamin (1 eq), **60** (2 eq), DCM, über Nacht,  $0^\circ\text{C} \rightarrow \text{rt}$ ; (ii)  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (4,1 eq),  $\text{MeOH}/\text{H}_2\text{O}$  (7/3, v/v), 3-5 h, rt; (iii)  $\text{CH}_3\text{I}$  (2,1 eq),  $\text{MeCN}$ , 1 h, Reflux; (iv)  $\text{NEt}_3$  (2 eq),  $\text{Boc}_2\text{O}$  (2 eq), über Nacht, rt; (v) **6** (2 eq),  $\text{HgCl}_2$  (4 eq),  $\text{NEt}_3$  (6 eq), DCM, über Nacht, rt; (vi) 20% TFA, DCM, über Nacht, Reflux.



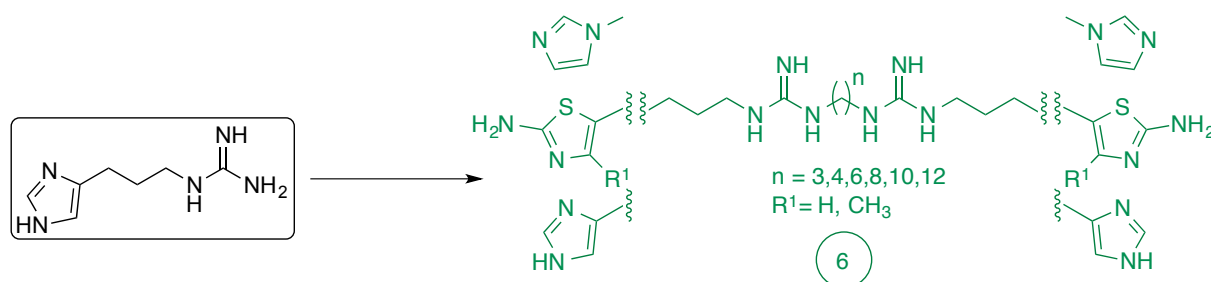
**Abb. 3.25** zeigt den Reaktionsmechanismus der Hg-unterstützten Kopplung. Das freie Amin greift nucleophil am zentralen C-Atom des Isothioharnstoffs an.  $\text{HgCl}_2$  wird als schwefelbindende Komponente eingesetzt. Die Hg-S-Komplexverbindungen fallen in Lösung aus und verschieben so das Gleichgewicht nach rechts.



**Abb. 3.25.** Reaktionsmechanismus der Hg-unterstützte Kopplung.

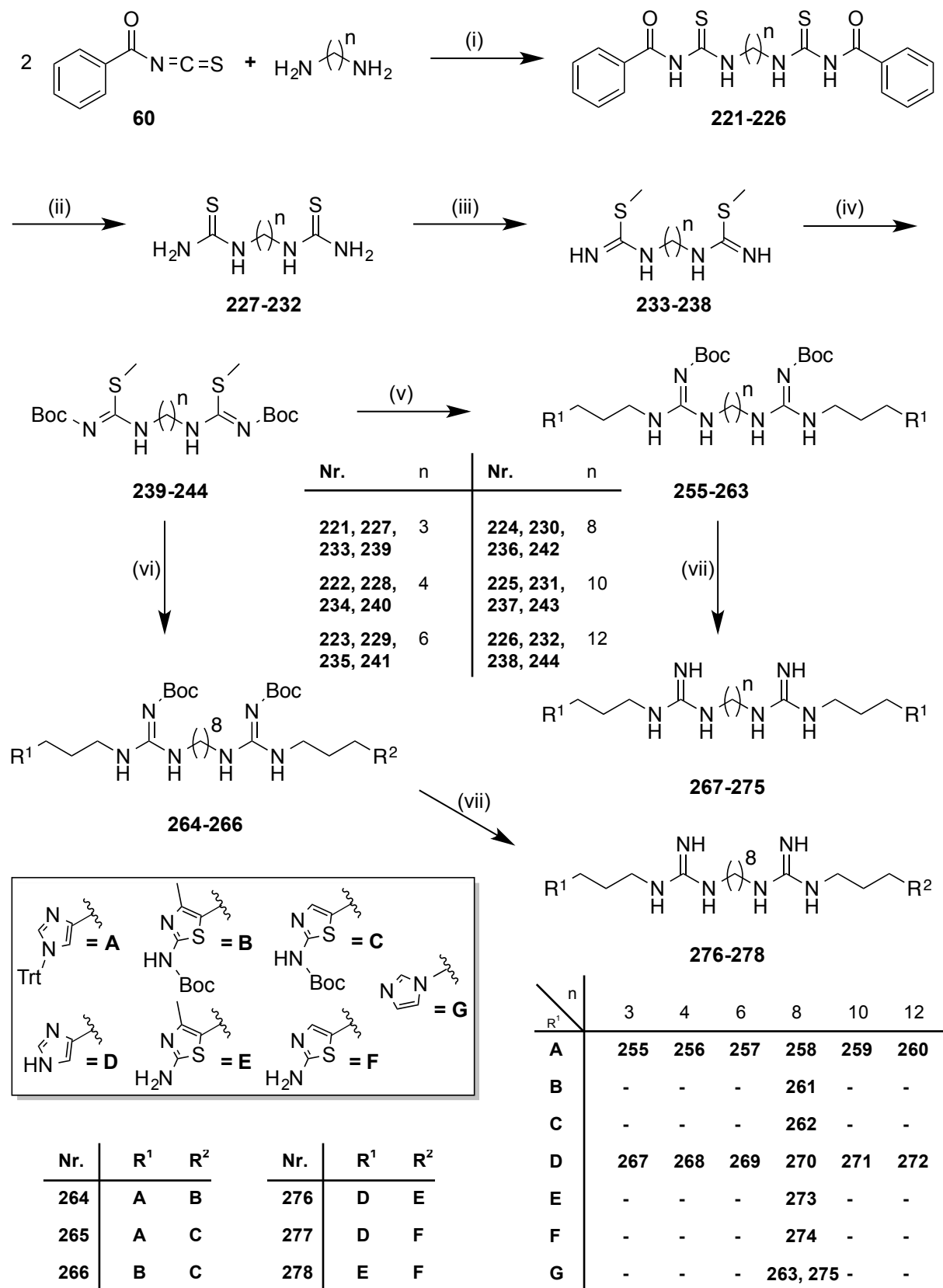
Überschüssiges  $\text{HgCl}_2$  kann mit methanolischem Ammoniak gefällt werden (Hg-Ammoniak-Komplexe) und zusammen mit den Hg-S-Verbindungen über Celite abfiltriert werden.

### 3.7. Synthese der Imidazoly- bzw. Thiazolypropylguanidin-Dimere



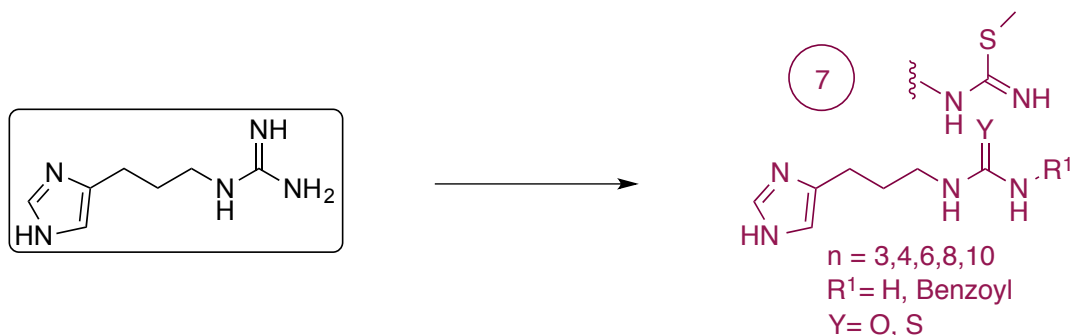
**Abb. 3.26.** Überblick der Synthesezielsetzung: Imidazoly- bzw. Thiazolypropylguanidin-Dimere (Verbindungs-kategorie 6).

Für die ersten vier Stufen der Dimer-Synthese wurden exakt die gleichen Bedingungen und Reagenzien gewählt wie unter **3.6 (Abb. 3.24)** beschrieben.<sup>252, 158, 246</sup> Demzufolge wurden auch die exakt gleichen Moleküle gewonnen. Zusätzlich wurden die Syntheseschritte analog mit einem  $\text{C}_{12}$ -Diamin durchgeführt. Bei der zweifachen Guanidinbildung wurden dieses Mal äquimolare Mengen an  $\text{HgCl}_2$  eingesetzt, um dem ausführlich unter **3.6** beschriebenen Phänomen aus dem Weg zu gehen. Man erhielt **255-266**. Bei der Synthese der heterodimeren Verbindungen **264-266** wurden die beiden unterschiedlichen Amin-Kopplungsreagenzien (**6/21**, **6/22**, **21/22**) zusammen mit **242** und den weiteren Adjuvantien in einer Eintopfreaktion vereint. Ein möglicherweise effizienterer Syntheseansatz mit selektiver Kopplung der einzelnen Amine konnte leider nicht realisiert werden und wird in Kapitel **3.9.3** diskutiert. Die erfolgreiche Aufreinigung mittels RP-HPLC ergab die Zielmoleküle **267-278** als Tetra-Trifluoracetate.



**Abb. 3.27.** Synthese der Imidazolyl- bzw. Thiazolylpropylguanidin-Dimere. Reagenzien und Bedingungen: (i) Diamin (1 eq), **60** (2 eq), DCM, über Nacht, 0°C → rt; (ii) K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (4,1 eq), MeOH/H<sub>2</sub>O (7/3, v/v), 3-5 h, rt; (iii) CH<sub>3</sub>I (2,1 eq), MeCN, 1 h, Reflux; (iv) NEt<sub>3</sub> (2 eq), Boc<sub>2</sub>O (2 eq), über Nacht, rt; (v) **6** (2 eq), HgCl<sub>2</sub> (2 eq), NEt<sub>3</sub> (6 eq), DCM, über Nacht, rt; (vi) Amin 1 (1 eq), Amin 2 (1 eq), HgCl<sub>2</sub> (2 eq), NEt<sub>3</sub> (6 eq), DCM, über Nacht, rt; (vii) 20% TFA, DCM, über Nacht, Reflux.

### 3.8. Synthese der SK&F 91486-Analoga durch Heteroatomaustausch am Guanidin



**Abb. 3.28.** Überblick der Synthesezielsetzung: SK&F 91486-Analoga durch Heteroatomaustausch am Guanidin (Verbindungsklasse 7).

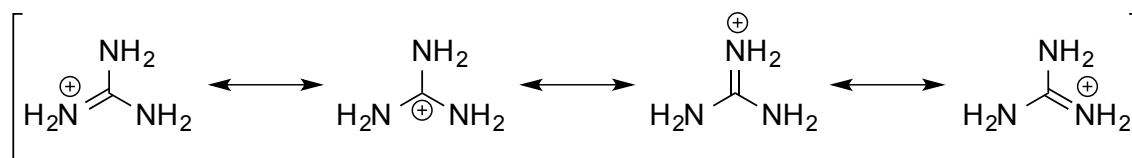
Auch für die Synthese zur Modifikation der Guanidin-Partialstruktur von SK&F 91486 (**Abb. 3.28**) bediente man sich den üblichen Reaktionsfolgen. Zentrale Bausteine für diese Derivate (**283-287**) waren zum einen wiederum Benzoylisothiocyanat (**60**) und das strukturell verwandte Benzoylisocyanat (**280**) (**Abb. 3.29**). Zunächst sollen die einzelnen Syntheseschritte der Thioharnstoff-Analoga des SK&F 91486 beschrieben werden. Um das Grundgerüst dafür herzustellen, ließ man das Amin **6** in einer nucleophilen Additionsreaktion mit Benzoylisothiocyanat (**60**) reagieren, um **279** zu erhalten. Ausgehend davon konnten nun zwei unterschiedliche Wege fortgeführt werden. Zum einen konnte durch saure Behandlung (Trt-Entschützung) von **279** die erste Endverbindung **283** gewonnen werden, welche wiederum durch alkalische Hydrolyse mit  $\text{K}_2\text{CO}_3$  zur nächsten Zielstruktur **284** umgesetzt wurde. Zum anderen konnte die gerade eben erwähnte Hydrolyse auch an **279** vollzogen werden. Das daraus entstandene Molekül **282** wurde wie üblich entschützt und mittels Methyljodid zu **285** weiter verarbeitet.<sup>158, 238, 239</sup>

Auch bei der Synthese der Harnstoff-Analoga wurde mit einer nucleophilen Addition von **6** an Benzoylisocyanat (**280**) begonnen.<sup>158</sup> Saure Abspaltung der Trt-Schutzgruppe ergab den acylierten Harnstoff **286**. Dieser konnte durch Refluxieren in 1M NaOH-Lösung zum freien Harnstoff **287** umgesetzt werden.<sup>253</sup> Die hierfür übliche Hydrolyse-Methode mit  $\text{K}_2\text{CO}_3$  führte auch bei mehrstündigem Refluxieren nicht zum Erfolg.

60

### 3.8.1. Einfluss der strukturellen Veränderungen auf die Basizität

Anhand der pharmakologischen Ergebnisse dieser Strukturen erhofft man sich einen Einblick, inwieweit die Basizität des veränderten Pharmakophors Einfluss auf die Interaktion mit den jeweiligen Rezeptorsubtypen des Histamins nimmt. Die Basizität nimmt von Guanidin über Thioharnstoff zum Harnstoff drastisch ab. Das liegt in erster Linie an der großen Mesomeriestabilisierung der protonierten Form des Guanidins gegenüber den beiden anderen Strukturen. In **Abb. 3.30** ist zu sehen, dass drei der vier mesomeren Grenzformeln des Guanidins identisch sind, wodurch ein energetisch günstiger Zustand erreicht wird. Dies wiederum erklärt die größere Stabilität des Moleküls. Obwohl das Guanidinium-Kation nicht cyclisch gebunden ist, wurde ihm aufgrund seiner sechs delokalisierten  $\pi$ -Elektronen eine sogenannte Y-Aromatizität zugesprochen. Kritiker dieser These verwiesen jedoch auf den Einfluss der zahlreichen Wasserstoffbrückenbindungen des Guanidins mit Wassermolekülen und erklärten die hohe Basizität mit eben diesen.<sup>254, 255, 256</sup>



**Abb. 3.30.** Mesomere Grenzformeln des Guanidins.

Die geringere Basizität des Harnstoffs gegenüber dem Thioharnstoff ist mit der höheren Elektronegativität des Sauerstoffs im Vergleich zum Schwefel zu erklären. Eine weitere Erhöhung der Basizität der Schwefelverbindungen wird mit der S-Methylierung von **285** erreicht.<sup>239</sup> Im Gegensatz dazu stehen die acylierten Verbindungen **283** und **286** mit jeweils abgeschwächter Basizität. Wie schon bei den Cyanoguanidinen (Kapitel 3.2) ist hier der elektronenziehende Effekt der jeweils addierten Gruppen ausschlaggebend.

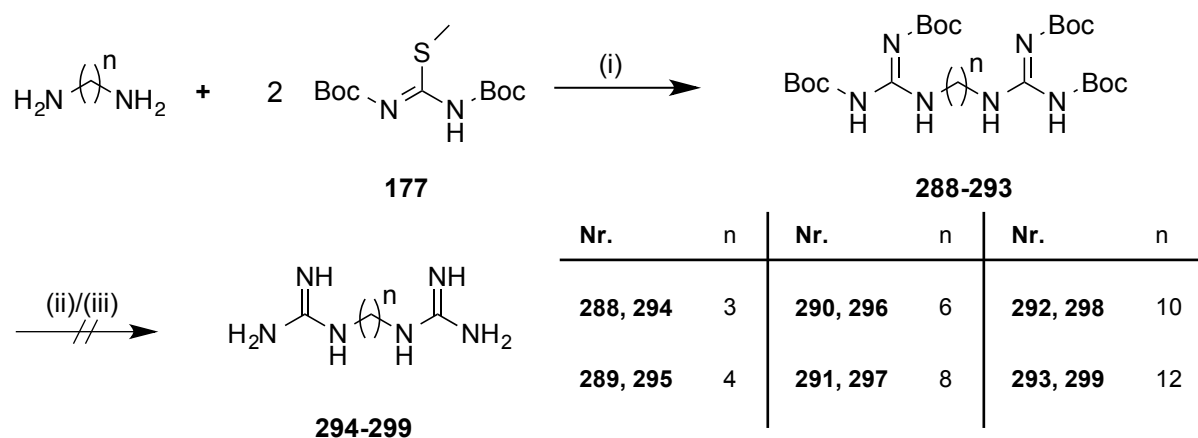
## 3.9. Gescheiterte Synthesewege

Im nachfolgenden Kapitel werden kurz einige Synthesewege dargestellt, welche im Zuge dieser Dissertation nicht zum Erfolg geführt haben.

### 3.9.1. Synthese der Bisguanidine

Bei der Überlegung zur Synthese der Bisguanidine (**Abb 3.31**) wurde bewusst die Entfernung der heteroaromatischen Kopfgruppen in Kauf genommen. In Kombination mit einer variablen Alkylspacerlänge sollten weitere Erkenntnisse hinsichtlich der Wichtigkeit der „Kopfgruppen“ sowie des Abstands zwischen zwei basischen Zentren erlangt werden.

Zudem sollte nachgewiesen werden, ob sich ein Guanidin anstelle der Kopfgruppe eventuell zum bioisosteren Austausch eignet (s. **294**).

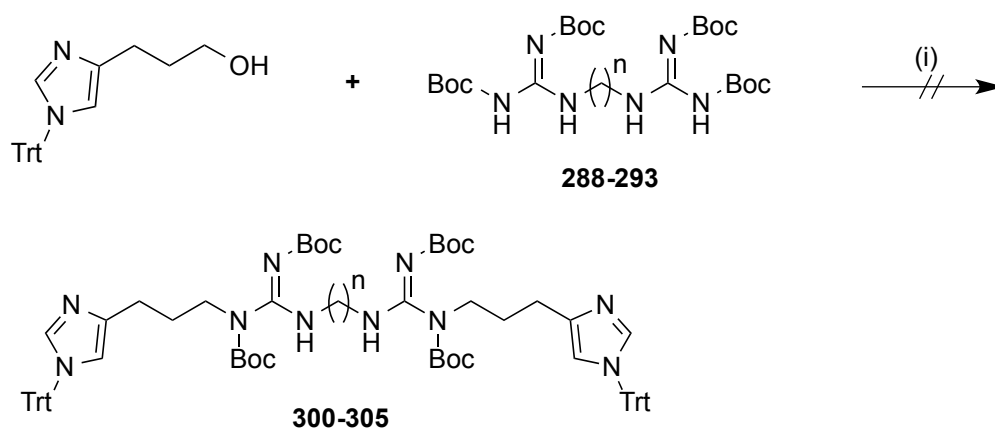


**Abb. 3.31.** Synthese der Bisguanidine. Reagenzien und Bedingungen: (i) Diamin (1 eq), **177** (2 eq),  $\text{HgCl}_2$  (4 eq),  $\text{NEt}_3$  (6 eq), DCM, über Nacht, rt; (ii) 20% TFA, DCM, über Nacht, Reflux; (iii) 6N HCl in Isopropanol, über Nacht, Reflux.

Mit Hilfe von Baustein **177** wurden die Diamine zweifach guanoyliert (**288-293**).<sup>257</sup> Bei der anschließenden sauren Abspaltung der vier Boc-Schutzgruppen versagten überraschenderweise zwei dafür gängige Methoden. Neben der Abspaltung mit Trifluoressigsäure brachte auch die Abtrennung mit Salzsäure in Isopropanol keinen Erfolg.

### 3.9.2. Synthese von Dimeren über Mitsunobu-Reaktionen

Nachdem die mehrfach Boc-geschützten Bisguanidine **288-293** nicht erfolgreich entschützt werden konnten, wurden sie zur Synthese von dimeren Verbindungen in Betracht gezogen. Nach *Feichtinger et al.* konnte bei einer Mitsunobu-Kopplung eines primären Alkohols mit einem mehrfach Boc-geschützten Guanidin sehr gute Ausbeuten erzielt werden.<sup>258</sup> Erfahrungswerte bezüglich einer zweifachen Kopplung von Alkoholen an Bisguanidine konnten in der Literatur nicht gefunden werden. Dieser Reaktionsweg wäre hinsichtlich der deutlich geringeren Anzahl an Syntheseschritten (vgl. Kapitel **3.7**) von großem Interesse gewesen. Leider fand auch hier keine Kopplung der beteiligten Reaktionspartner statt.



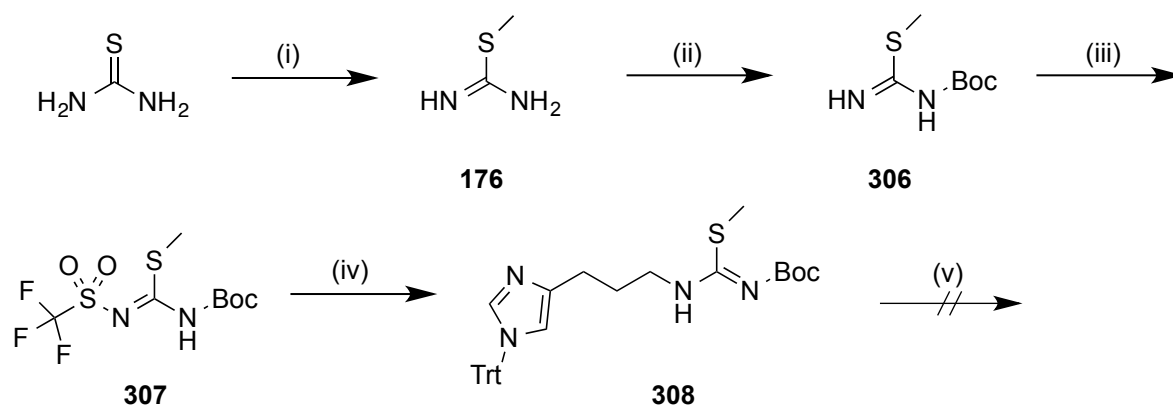
No.	n	No.	n	No.	n
<b>288, 300</b>	3	<b>290, 302</b>	6	<b>292, 304</b>	10
<b>289, 301</b>	4	<b>291, 303</b>	8	<b>293, 305</b>	12

**Abb. 3.32.** Synthese von Dimeren unter Mitsunobu-Bedingungen. Reagenzien und Bedingungen: (i) **4** (2 eq), **288-293** (1,75 eq),  $\text{PPh}_3$  (3 eq), DIAD (3 eq), THF, über Nacht,  $0^\circ\text{C} \rightarrow \text{rt}$ .

### 3.9.3. Sonstige Synthesen

Um die Syntheseschritte zu reduzieren, wurde ein Versuch gestartet, ein Synthon herzustellen, welches in der Lage war, an zwei verschiedenen Stellen des Moleküls selektive Kopplungsreaktionen mit Aminen einzugehen. Neben den heteroaromatischen Propylaminen waren sämtliche Alkylierungs- bzw. Spacerreagenzien als Amine bzw. Diamine erhältlich. Man startete ausgehend vom Thioharnstoff mit einer bereits beschriebenen S-Methylierung zu **176**. Im nächsten Syntheseschritt wurde eine Boc-Schutzgruppe eingeführt (**306**).<sup>250</sup> Mit der S-Methylgruppe war bereits eine funktionelle Gruppe im Molekül, mit der man mit Hilfe von  $\text{HgCl}_2$  eine Amin-Kopplung eingehen konnte. Als zweite funktionelle Gruppe entschied man sich für die äußerst reaktive Triflylgruppe ( $\text{CF}_3\text{SO}_2$ ). Die starke Reaktivität dieser Gruppe ist der Eigenschaften des Triflat-Anions ( $\text{CF}_3\text{SO}_3^-$ ) als guter Abgangsgruppe geschuldet. Dies wiederum ist mit der hervorragenden Mesomeriestabilisierung des Triflat-Anions zu erklären. Um diese Gruppe einführen zu können, musste **306** nach Behandlung mit einer Base bei  $-45^\circ\text{C}$  mit Trifluormethansulfonsäureanhydrid ( $\text{TF}_2\text{O}$ ) tropfenweise versetzt werden. Nach Aufreinigung des Rohprodukts erhielt man das gewünschte Zielmolekül **307**.<sup>258</sup> Nun waren für die weitere Synthese zwei unterschiedliche Kopplungsstellen vorhanden, welche beide mit Aminfunktionen reagieren können. Durch die beiden stark elektronenziehenden Gruppen (Tf-Gruppe noch stärker als die Boc-Gruppe) wurde natürlich auch die Reaktivität der S-

Methylgruppe verstärkt. Im nächsten Schritt erfolgte eine nucleophile Substitution von **6** an **307**. Die Reaktion lief unter Anwesenheit der Hilfsbase Triethylamin bei Raumtemperatur ab. Das Trifluorsulfonylamid erwies sich wie erwartet als gute Fluchtgruppe und es entstand **308**.<sup>258, 259, 260</sup>



**Abb. 3.33.** Synthese von neuen Kopplungsreagenzien. Reagenzien und Bedingungen: (i)  $\text{CH}_3\text{I}$  (1,1 eq), MeCN, 1 h, Reflux; (ii)  $\text{NEt}_3$  (1 eq),  $\text{Boc}_2\text{O}$  (1 eq), über Nacht, rt; (iii)  $\text{NEt}_3$  (1 eq),  $\text{Tf}_2\text{O}$  (1 eq), DCM, 1 h,  $-45^\circ\text{C} \rightarrow \text{rt}$ ; (iv) **6** (1 eq),  $\text{NEt}_3$  (1 eq), DCM, über Nacht, rt.

Ausgehend von **308** wurde nun versucht, mit verschiedenen Aminen (Alkylaminen, Diaminen) - in An- und Abwesenheit von  $\text{HgCl}_2$  - zu Guanidinen zu gelangen.<sup>247</sup> Jedoch waren sämtliche Versuche, auch mit unterschiedlichen Äquivalenten (z. B. Aminüberschuss), erfolglos. Die unter Kapitel 3.7 diskutierten Hetero-Dimere **264-266** sollten ursprünglich über **308** synthetisiert werden. Nach Kopplung von **308** mit dem Diamin-Spacer sollte eine weitere Kopplung mit Amino-thiazol-Analoga von **308** selektiv hergestellte Hetero-Dimere liefern.



# **Kapitel 4**

## **Pharmakologischer Teil**

## 4. Pharmakologischer Teil

Die in Kapitel 3 beschriebenen Substanzen wurden in verschiedenen pharmakologischen Testsystemen an gpH<sub>1</sub>, gpH<sub>2</sub>, hH<sub>1</sub>, hH<sub>2</sub>, hH<sub>3</sub> und hH<sub>4</sub> Rezeptoren charakterisiert (gp: Meerschwein oder guinea pig; h: human). Es wurden sowohl kompetitive *in-vitro* Bindungsexperimente (Radioligandbindungsassay an Sf9-Zellen), als auch funktionelle *in-vitro* Testversuche (Organbadexperimente am Meerschweinchen-Ileum bzw. -Atrium, [<sup>35</sup>S]GTP $\gamma$ S-Assay an Sf9-Zellen) durchgeführt. Pharmakologische Materialien und Methoden werden in Abschnitt 6.6 behandelt.

### 4.1. Organpharmakologische Methoden

Organpharmakologische Methoden an Meerschweinchenorganen zur Bestimmung von histaminergen Rezeptoreffekten werden schon seit Jahrzehnten in der pharmazeutischen Forschung durchgeführt. Vorreiter bei solchen Testsystemen war Smith Kline and French Laboratories mit der Arbeitsgruppe um Ganellin, Durant, Black und Emmett in den 1960er und 1970er Jahren. Ausgehend von diesen Testmethoden wurde mit Cimetidin der erste therapeutisch eingesetzte H<sub>2</sub>-Rezeptorantagonist auf den Markt gebracht.<sup>261</sup> Auch für die Entwicklung von H<sub>1</sub>-Antihistaminika zur Behandlung von Allergien konnten Experimente an Meerschweinchengeweben dienen. Im Vergleich zu Organassays anderer Spezies (z.B. Ratte) ist beim Meerschweinchen die Rezeptorsensibilität und -dichte um das bis zu Zehnfache erhöht.<sup>262</sup> Ausschlaggebend für die große Bedeutung der Testmodelle am Meerschweinchen war zudem die Übertragbarkeit der Ergebnisse der H<sub>1</sub>/H<sub>2</sub>-Liganden auf den Menschen. Neben der H<sub>1</sub>-Rezeptoraktivitätsbestimmung am Ileum und der H<sub>2</sub>-Rezeptoraktivitätsbestimmung am Atrium des Meerschweinchens ist eine aufwendige Ermittlung der H<sub>3</sub>-Effekte am elektrisch stimulierten Ileum möglich.

#### 4.1.1. H<sub>1</sub>-Rezeptoraktivität am Meerschweinchen-Dünndarm (gp-Ileum)

Für die Bestimmung der H<sub>1</sub>-spezifischen Rezeptoraktivität wurden Segmente des isolierten Meerschweinchen-Ileums verwendet.<sup>131</sup> Die Organsegmente wurden in einem mit Elektrolytlösung befüllten, temperierten Organbad (32,5 °C) unter einer konstanten Belastung von 0,5 g eingespannt. Anhand der isotonischen Längenänderung in Abhängigkeit von der Agonisten-Konzentration konnte der H<sub>1</sub>-vermittelte Effekt gemessen werden. Um etwaige muskarinerge Effekte ausschließen zu können, wurden die Versuche in Anwesenheit des Muskarinrezeptorblockers Atropin durchgeführt. Im Agonistenmodus wird die Ligandkonzentration kumulativ erhöht, die daran resultierenden Effekte werden in einer Konzentrations-Wirkungs-Kurve (KWK) festgehalten. Aus den daraus berechneten

logarithmierten Halbmaximalwerten ( $pEC_{50}$ -Werte) kann nun die Potenz der Testverbindung im Vergleich zum Referenzagonisten Histamin angegeben werden. Im Antagonistenmodus wird zunächst eine KWK eines Standardagonisten (Histamin) erstellt. Nach 30-minütigem Ausspülen des Histamineffekts wird der zu testende Antagonist für 15 min inkubiert. Es folgt eine weitere KWK von Histamin. Die  $pEC_{50}$ -Werte der Histamin-Kurven in An- und Abwesenheit des Antagonisten können nun miteinander verglichen werden. Den mathematischen Zusammenhang zwischen der Affinität des Antagonisten ( $pA_2$ -Wert) und der Rechtsverschiebung, ausgedrückt als  $r$ , gibt die *Schild*-Gleichung wieder:

$$\log K_B = \log c(A) - \log (r-1)$$

$$pA_2 = -\log c(A) + \log (r-1)$$

$K_B$	Dissoziationskonstante des Ligand-Rezeptor-Komplexes
$c(A)$	Konzentration des Antagonisten (A) in mol/l
$r$	Konzentrationsverhältnis der $EC_{50}$ -Werte des Agonisten in An- und Abwesenheit des Antagonisten, $r = 10^{\Delta pEC_{50}}$
$\Delta pEC_{50}$	$= pEC_{50}(\text{His}) - pEC_{50}(\text{His/A})$
$EC_{50}$	Konzentration des Agonisten, bei dem 50% des Maximalwertes erreicht ist
$pA_2$	$= -\log K_B$ (wenn die Steigung $m = 1$ lautet)

Der *Schild*-Plot ist ein graphisches Verfahren zur Ermittlung des  $pA_2$ -Wertes. Es wird der lineare Zusammenhang zwischen der Konzentration des Antagonisten (Abszisse) und der Hemmwirkung des Antagonisten (Ordinate) beschrieben. Um ein aussagekräftiges Ergebnis zu bekommen, müssen genügend viele Experimente in einem breiten Konzentrationsbereich des Antagonisten durchgeführt werden. Der Abszissenschnittpunkt der Ausgleichsgeraden gibt den  $pA_2$ -Wert wieder. Anhand der Steigung der Geraden kann eine Aussage über die Art des Antagonismus gemacht werden. Sollten die KWKs keine signifikante Depression des Maximaleffekts vorweisen, liegt bei einer Steigung von  $m = 1$  mit großer Wahrscheinlichkeit ein kompetitiver Antagonismus vor. Sollte eine Depression der KWKs (meist bei hohen Konzentrationen des Antagonisten) oder eine Steigung  $m \neq 1$  vorliegen, so kann keine eindeutige Aussage über die Art des Antagonismus getroffen werden. Ebenso ist es in diesem Fall nicht möglich, anhand der *Schild*-Gleichung den  $pA_2$ -Wert zu berechnen. Da

keine der getesteten Substanzen eine agonistische Aktivität am Ileum zeigte, wurde immer im Antagonistenmodus gemessen.

#### 4.1.2. H<sub>2</sub>-Rezeptoraktivität am rechten Meerschweinchen-Vorhof (gp-Atrium)

Zur Bestimmung der H<sub>2</sub>-vermittelten Effekte wird der spontan schlagende rechte Vorhof aus dem Meerschweinchenherz seziert.<sup>228</sup> Da der Sinusknoten der Impulsgeber für die Herzschlagfrequenz ist, benötigt man zur Visualisierung des H<sub>2</sub>-Effekts eben diesen Teil des Herzens in geeigneter Nährlösung. Der Vorhof wird in einem temperierten Organbad (32,5 °C) unter einer konstanten Belastung von etwa 0,5 mN eingespannt. Durch die gemessenen Kraftamplituden des zuckenden Vorhofs kann die Herzfrequenz in Schlägen pro Minute ermittelt werden. Um etwaige  $\beta$ -adrenozeptor-vermittelte Effekte auszuschließen, geht eine Inkubation des  $\beta$ -Blockers Propranolol voraus. Ein H<sub>2</sub>-agonistischer Effekt löst am Vorhof eine Herzfrequenzsteigerung aus. Im Agonistenmodus wird zunächst eine KWK des Standardagonisten Histamin aufgenommen. Nach Ausspül- und Ruhephase folgt eine kumulative Gabe des Testliganden bis zum Erreichen eines Maximums. Um den H<sub>2</sub>-agonistischen Effekt zu bestätigen, wird versucht, diesen mit einem finalen Bolus des H<sub>2</sub>-Antagonisten Cimetidin zu löschen. Eine weitere Methode zur Bestätigung des H<sub>2</sub>-vermittelten Effekts ist die Aufnahme der KWK des zu testenden Liganden nach Vorlage einer bestimmten Konzentration an Cimetidin. Mit Hilfe des bekannten pA<sub>2</sub>-Werts von Cimetidin kann bereits im Voraus die theoretisch erwartete Rechtsverschiebung der KWK berechnet werden. Dazu muss jedoch der pEC<sub>50</sub>-Wert des Liganden in Abwesenheit eines Antagonisten bekannt sein. Die Untersuchung im Antagonistenmodus läuft analog zur Methode am MS-Ileum ab (s. 4.1.1). Auch hier kann eine Rechtsverschiebung der Histaminkurve beobachtet und der pA<sub>2</sub>-Wert anhand des *Schild*-Plots ermittelt werden.

## 4.2. Molekularpharmakologische Methoden

Die Bedeutung von molekularpharmakologischen Testsystemen ist bereits seit langer Zeit unumstritten. Nicht zuletzt die großen Fortschritte in der Gentechnik ermöglichten es, rekombinante Systeme zu erschaffen, welche einen detaillierten Einblick in die Funktionsweise von gentechnisch veränderten Organismen (GVO) geben. Durch Rekombination oder Mutation können speziesspezifische Unterschiede in der Wechselwirkung von Rezeptoren und Liganden verdeutlicht werden. Mutationen können zudem aufschlussreiche Informationen über die für die Bindung am Rezeptor verantwortlichen Aminosäuren geben. Im Dissertationsprojekt wurde ausschließlich am Sf9/Baculovirus-Expressions-System gearbeitet. Die Histaminrezeptor-exprimierenden Membranen wurden für Radioligandbindungsassays und den [<sup>35</sup>S]GTP $\gamma$ S-Assay eingesetzt.

#### 4.2.1. Sf9/Baculovirus-Expressions-System

Sf9-Insektenzellen eignen sich als vielseitiges Werkzeug, um die pharmakologischen Eigenschaften von GPCRs besser zu verstehen. Sie liefern neben der viel höheren Proteinexpression (meist exzellentes Signal-Rausch-Verhältnis in funktionellen Assays, z.B. [<sup>35</sup>S]GTP $\gamma$ S-Assay) eine große Ähnlichkeit zur Funktionsweise von GPCRs in Säugetierzellen.<sup>39</sup> Die in Säugetierzellen häufiger auftretende Störung durch andere GPCRs (z.B. Rezeptor-„Crosstalk“, Rezeptor-Heterodimerisierung) können in Sf9-Zellen vermieden werden. Die Virusstämme des Baculovirus-Expressions-Systems stellen zudem keine Infektionsgefahr gegenüber Vertebraten dar, womit ein gefahrloser Umgang für die testende Person gewährleistet ist.<sup>263, 264</sup>

Die Sf9-Zellen stammen aus dem Ovargewebe von *Spodoptera frugiperda*, einer Nachtfalterart, und können in einer Zellkultur gezüchtet werden. Der größte Vorteil dieser Zellen besteht darin, dass sie sehr leicht mit Baculoviren infiziert werden können. Durch die Infektion mit verschiedenen, gentechnisch veränderten Baculovirus-Stämmen können die entsprechenden G-Protein-gekoppelten Rezeptoren je nach Wunsch mit unterschiedlichen G-Proteinen kombiniert werden. Für den Histamin-H<sub>4</sub>-Rezeptor wurden bereits Co-Infektionen mit vier verschiedenen Baculovirus-Stämmen beschrieben.<sup>226</sup> Um nun Histaminrezeptor-exprimierende Sf9-Zellen zu erhalten, muss zuerst die cDNA (komplementäre DNA), welche die Kodierung der Aminosäuresequenz einer bestimmten Histaminspezies besitzt, in den Polyhedrin-Promotor pVL-1392 integriert werden.<sup>228</sup> Nach Rekombination der beiden Gene erfolgt damit eine Infektion der Sf9-Zellen, was eine Membran-Exprimierung des rekombinanten Proteins (z.B. Histamin-Rezeptoren) in großer Menge zur Folge hat.

Für die einzelnen Histaminrezeptor-Subtypen werden entsprechende G-Proteine koexprimiert. Beim hH<sub>1</sub>R wird das RGS4-Protein (regulator of G-protein signaling) mit exprimiert, da es die GTPase-Aktivität erhöht und somit die Detektion der Zellantwort (in Folge einer Ligand-Rezeptor-Bindung) erleichtert. Für die weiteren Rezeptorsubtypen müssen nachfolgend beschriebene G-Proteine mit exprimiert werden: hH<sub>2</sub>R + G<sub>sas</sub>, hH<sub>3</sub>R G<sub>ia2</sub> + G<sub>β1γ2</sub>, hH<sub>4</sub>R G<sub>ia2</sub> + G<sub>β1γ2</sub>.<sup>39</sup>

#### 4.2.2. Radioligandbindungsassay

Radioligandbindungsstudien sind eine weit verbreitete Technik zur Erfassung der Bindung eines Liganden an seinen Rezeptor.<sup>265</sup> Eine vielfach verwendete Methode ist der kompetitive Bindungsassay, bei welchem die Bindung einer Konzentration eines markierten Liganden in Anwesenheit verschiedener Konzentrationen eines unmarkierten Liganden gemessen wird. Hierbei konkurriert der Radioligand mit der unmarkierten Substanz um die Bindungsstelle am

Rezeptor. Durch Verwendung von steigenden Konzentrationen der unmarkierten Testsubstanz entsteht eine Verdrängungskurve, anhand welcher die Affinität des Liganden zum Rezeptor berechnet werden kann.<sup>266</sup> Mit dieser Methode können verschiedenste Informationen und Ergebnisse generiert werden. Neben der Assay-Validierung können Bindungsaffinitäten zahlreicher Liganden (Screening), Rezeptoranzahl respektive -affinität, sowie Radioligand-Sättigungsexperimente (s. **4.3**) zur Charakterisierung von Radioliganden einfach und schnell durchgeführt werden.<sup>266</sup> Um einen pharmakologischen Effekt detektieren zu können, muss dieser erst einmal ausgelöst werden. Die Initialzündung dafür liefert die Bindung eines Liganden an seinen Rezeptor, sie ist damit ein unerlässlicher Schritt in der Signaltransduktion einer Zelle.<sup>267</sup> Im Radioligandbindungsassay wird lediglich die Bindungsaffinität zwischen Ligand und Rezeptor beschrieben. Eine Aussage über die funktionelle Aktivität des Liganden (Agonismus bzw. Antagonismus) kann nicht gemacht werden. Es bietet sich daher an, die Bindungsdaten mit Daten eines funktionellen Assays (z.B. [<sup>35</sup>S]GTP $\gamma$ S-Assay) zu ergänzen. Vorteile des Radioligandbindungsassays sind die hohe Sensitivität und Geschwindigkeit sowie die in der Regel hohe Reproduzierbarkeit.<sup>265</sup> Nachteilig ist neben der potenziellen Gesundheitsgefährdung für den Experimentierenden auch der Anfall an radioaktivem Müll sowie der Bedarf an Speziallaboren und Lizenzen.<sup>268</sup>

Neben den radioaktiv markierten Assays gibt es auch neuere Technologien, bei denen ausschließlich mit nicht-radioaktiven Substanzen gearbeitet wird. Die Liste dieser Assaymethoden ist lang. Optische Methoden wie Fluoreszenzpolarisation (FP),<sup>269</sup> Fluoreszenz/Biolumineszenz-Resonanzenergietransfer (FRET/BRET),<sup>270</sup> Durchflusszytometrie (z.B. FACS<sup>®</sup>)<sup>271</sup> oder interne Totalreflexionsfluoreszenzmikroskopie (TIRF)<sup>272</sup> finden eine immer breiter werdende Anwendung. Darüber hinaus basieren Assays auch auf Oberflächenplasmonresonanzspektroskopie (SPR),<sup>273</sup> Massenspektrometrie (AS-MS)<sup>274</sup> und Kernspinresonanzspektroskopie (NMR).<sup>275</sup> Einige dieser Methoden sind äußerst vielversprechend für die zukünftige Gestaltung von pharmakologischen Testsystemen und werden vereinzelt auch heute schon eingesetzt. Die meisten dieser Technologien sind jedoch, vor allem im Vergleich zu bereits bestehenden Radioaktiv-Assays, noch nicht ausreichend validiert und sehr teuer. Es ist jedoch ein deutlicher Trend zu Assays zu erkennen, die ohne radioaktive Stoffe funktionieren.

Der Radioligandbindungsassay wird mit den unter **4.2.1.** und **6.6.3.** beschriebenen Membranen durchgeführt (hH<sub>1,2,3,4</sub>,R). Die Versuchsdurchführung ist in Abschnitt **6.6.** beschrieben.<sup>137, 224, 225, 39</sup>

Die in Radioligandbindungsassays gewonnenen Daten werden mit Hilfe der *Cheng-Prusoff*-Gleichung, abgeleitet vom Massenwirkungsgesetz, analysiert.<sup>276</sup> Die Gleichung ist nur dann zulässig, wenn einige Voraussetzungen erfüllt sind. Sowohl der Ligand als auch der

Radioligand müssen um dieselbe reversible Bindungsstelle am Rezeptor konkurrieren. Zudem muss ein Gleichgewichtszustand erreicht sein. Die Konzentrationen des freien Liganden sowie des Radioliganden (inkl.  $K_D$ ) müssen bekannt sein und während des gesamten Experiments konstant bleiben.

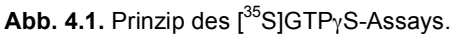
$$K_i = \frac{IC_{50}}{1 + \frac{[R]}{K_D}}$$

$K_i$	Rezeptor-Dissoziationskonstante des konkurrierenden Liganden
$K_D$	Rezeptor-Dissoziationskonstante des Radioliganden
$IC_{50}$	Konzentration, bei der ein Ligand 50% des Radioliganden verdrängt hat
$[R]$	Konzentration des Radioliganden in mol/l

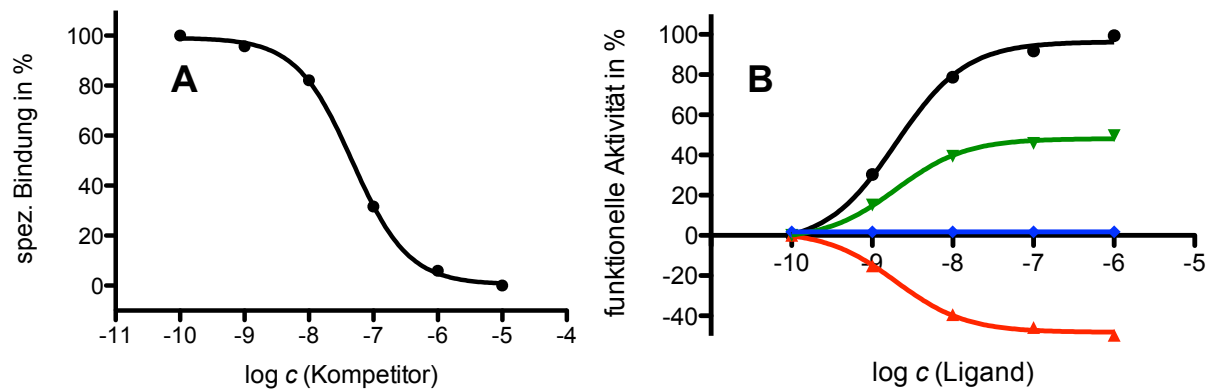
#### 4.2.3. [ $^{35}$ S]GTP $\gamma$ S-Assay

Nach der Bindung (s. 4.2.2) eines Agonisten an einen G-Protein-gekoppelten Rezeptor folgt eine Zellantwort (s. **Abb. 4.1**). Der [ $^{35}$ S]GTP $\gamma$ S-Assay liefert die Möglichkeit, diese Zellantwort zu erfassen. Um die Funktionsweise des Assays besser verstehen zu können, wird nachfolgend die Signaltransduktion der Zelle inklusive Signalkaskade bis hin zum zellulären Effekt beschrieben. Der GPCR kann sich in einem aktivierten (Bindung eines Agonisten ist dazu nicht zwingend notwendig) oder deaktivierten Zustand befinden. In der aktiven Konformation ist dieser in der Lage, ein heterotrimeres G-Protein, bestehend aus einer  $G_\alpha$ -Untereinheit und einem  $G_{\beta\gamma}$ -Komplex, zu aktivieren/binden, welches wiederum in der Lage ist, das Signal einer Agonistenbindung ins Innere der Zelle zu übermitteln. Der Agonistenbindung folgt eine Konformationsänderung des G-Proteins, welches die GDP-Dissoziation von der  $\alpha$ -Untereinheit des heterotrimeren G-Proteins provoziert. Es entsteht ein ternärer Komplex bestehend aus Agonist, Rezeptor und dem nukleotidfreien G-Protein. Im nächsten Schritt bindet GTP an die  $G_\alpha$ -Untereinheit und löst eine erneute Konformationsänderung des G-Proteins aus. Dabei wird der ternäre Komplex zerstört. Das G-Protein löst sich vom Komplex und zerfällt selbst in die  $G_\alpha$ - und die  $G_{\beta\gamma}$ -Untereinheit. Diese interagieren nun mit Effektorproteinen und lösen so eine Zellantwort aus. Durch die Konformationsänderung sinkt auch die Affinität des Agonisten zum Rezeptor und ermöglicht dadurch das Abdissoziieren des Liganden. Das weiterhin an  $G_\alpha$  gekoppelte GTP wird nach Beendigung seiner Aktivität zu GDP und Phosphat hydrolysiert. Die  $G_\alpha$ -Untereinheit reassoziert im Folgenden mit der  $G_{\beta\gamma}$ -Untereinheit und befindet sich somit wieder im Ausgangszustand des G-Protein-Zyklus.

224, 225, 39, 226, 227



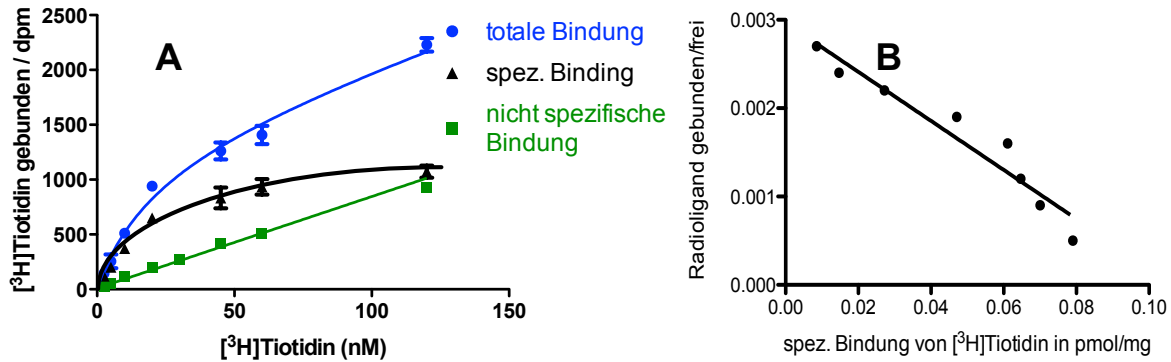




**Abb. 4.2.** (A) Verdrängungskurve aus einem Radioligand-Kompetitions-Experiment. (B) Beispiel verschiedener Liganden eines funktionellen Assays (schwarz: voller Agonist; grün: partieller Agonist; blau: stiller Antagonist; rot: partieller inverser Agonist.)

#### 4.3. Sättigungsexperiment mit [ $^3\text{H}$ ]Tiotidin am $\text{hH}_2\text{R}$

Da für die Radioligandbindungsstudie am  $\text{hH}_2\text{R}$  eine neue Charge des Radioliganden [ $^3\text{H}$ ]Tiotidin verwendet wurde, sollte der  $K_D$ -Wert des Radioliganden durch ein Sättigungsexperiment neu bestimmt werden (s. **Abb. 4.3**). Dazu wurde eine Sättigungskurve von [ $^3\text{H}$ ]Tiotidin in einem Konzentrationsbereich von 2,5 – 120 nM aufgenommen. Man erhielt eine Kurve für die totale Bindung des Liganden. Die Bestimmung der unspezifischen Bindung des Liganden wurde in Anwesenheit von 100  $\mu\text{M}$  Famotidin ( $\text{H}_2\text{R}$ -Antagonist) dargestellt. Die Differenz der totalen und der unspezifischen Bindung ergibt die spezifische Bindung von [ $^3\text{H}$ ]Tiotidin bei entsprechender Konzentration. Aus der spezifischen Bindungskurve werden der  $K_D$ - und der  $B_{\text{max}}$ -Wert ermittelt. Der  $K_D$ -Wert gibt die Konzentration des Radioliganden an, welche im Gleichgewicht 50% aller Rezeptoren besetzt.  $B_{\text{max}}$  gibt die Konzentration an Rezeptoren, bemessen am Membran-Proteingehalt, an. Es wurden zwei voneinander unabhängige Experimente durchgeführt. Die Sättigungskurve der spezifischen Bindung wurde über eine nichtlineare Regression (one site binding model) berechnet, die nichtspezifische Bindung über eine Gerade. Die unspezifische Bindung betrug im gemessenen Konzentrationsbereich ca. 15 - 50% der totalen Bindung. Für  $K_D$  ergab sich ein Wert von  $19,68 \pm 0,30$  nM ( $N = 2$ ). Die Berechnung der Rezeptorkonzentration lieferte  $B_{\text{max}} = 0,27 \pm 0,03$  pmol/mg Membranprotein. Das Sättigungsverhalten von Tiotidin wurde bereits in mehreren Arbeiten untersucht und steht im Einklang mit den ermittelten Daten dieses Experiments.<sup>277, 224</sup>



**Abb. 4.3. (A)** Sättigungsexperiment von  $[^3\text{H}]\text{Tiotidin}$  am  $\text{hH}_2\text{R}$ . **(B)** *Scatchard* Plot des Sättigungsexperiments. (kalkulierte Werte aus dem *Scatchard*-Plot:  $K_D = -1/\text{Steigung} = 36 \pm 2 \text{ nM}$ ;  $B_{\text{max}} = 0,11 \pm 0,01 \text{ pmol/mg}$ )

#### 4.4. Allgemeine Angaben zur Auswertung der Datensätze

Alle Ergebnisse wurden mit Hilfe des Algorithmus von PRISM GraphPad Software (GraphPad 5.0 software, San Diego, CA) kalkuliert. Die  $\text{pEC}_{50}/\text{pK}_B$ -Werte der gp-Vorhof-Versuche, der  $[^{35}\text{S}]\text{GTP}\gamma\text{S}$ -Assays und zur Bestimmung der  $\text{pA}_2$ -Werte des gp-Ileum-Experiments wurden mittels nichtlinearer Regression und der Funktion „sigmoidal dose-response“ über oben genannte Software berechnet. Die  $\text{pK}_i$ -Werte zur Bestimmung der Bindungsaffinität wurden unter Angabe der jeweiligen  $K_D$ -Werte des Radioliganden (s. 6.6.4) mit einer nichtlinearen Regression (one site - fit  $K_i$ ) errechnet. Für die Bestimmung des  $K_D$ - bzw.  $B_{\text{max}}$ -Werts von  $[^3\text{H}]\text{Tiotidin}$  im Sättigungsexperiment wurde ebenfalls eine nichtlineare Regression (one site - total and nonspecific binding) durchgeführt. Die Kalkulation des *Schild*-Plots errechnete PRISM über eine lineare Regression mit Hilfe der „Polynomial: First Order (straight line)“-Funktion.

Die  $E_{\text{max}}$ -Werte beziehen sich immer auf den Histamin-Effekt im jeweiligen Testsystem. Dieser wurde immer mit 1,00 bzw. 100% gleichgesetzt. Zur Unterscheidung von neutralen Antagonisten und inversen Agonisten im  $[^{35}\text{S}]\text{GTP}\gamma\text{S}$ -Assays wurde bei nicht eindeutigen  $E_{\text{max}}$ -Werten ein  $t$ -Test zur Unterscheidung des Wertes von „Null“ durchgeführt (signifikant verschieden von Null). Ergaben sich für  $E_{\text{max}}$  Mittelwerte die kleiner als 0,1 (10%) und zudem signifikant nicht verschieden von Null waren, so wurden diese Substanzen als stille Antagonisten deklariert und zur Ermittlung der  $\text{pK}_B$ -Werte im Antagonisten-Modus weiter getestet.  $N$  gibt die Anzahl der unabhängig voneinander durchgeführten Experimente an.

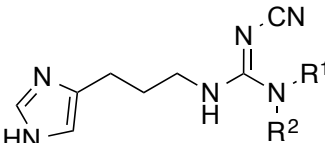
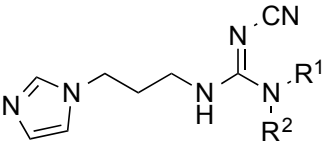
Das Sättigungsexperiment wurde in Triplets, die Radioligandbindungsstudien sowie die  $[^{35}\text{S}]\text{GTP}\gamma\text{S}$ -Assays wurden in Dubletts durchgeführt.

Für alle berechneten Werte wurde der Standardfehler (SEM) angegeben. Dieser errechnet sich aus der Standardabweichung (SD) durch die Gleichung ( $\text{SEM} = \text{SD}/\sqrt{N}$ ).

Die  $pEC_{50}$ -Werte in den zweiten KWKs der Vorhofversuche wurden korrigiert, da zwei aufeinander folgende Histamin-Kontrollkurven eine signifikante Desensibilisierung (Rechtsverschiebung) von  $0,13 \pm 0,02$  ( $n = 16$ ) zeigten.

Für alle molekularpharmakologischen Testsysteme wurden die unter **6.6.3** beschriebenen Membranen ( $hH_1R + RGS4$ ,  $hH_2R + G_{sas}$ ,  $hH_3R G_{ia2} + G_{\beta 1Y2}$ ,  $hH_4R G_{ia2} + G_{\beta 1Y2}$ ) verwendet. Im weiteren Verlauf dieses Kapitels werden zur Vereinfachung nur noch die jeweils exprimierten Rezeptoren namentlich erwähnt.

#### 4.5. Cyanoguanidine

 <b>38-49</b>	Nr.	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	 <b>50-59</b>	Nr.	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>
	<b>38, 50</b>	H	H		<b>44, 57</b>	CH <sub>2</sub> -CH-(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	H
	<b>39, 51</b>	CH <sub>3</sub>	H		<b>45, 58</b>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -CH <sub>3</sub>	H
	<b>52</b>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>		<b>46, 59</b>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -CH-(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	H
	<b>40, 53</b>	CH <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub>	H		<b>47</b>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>7</sub> -CH <sub>3</sub>	H
	<b>41, 54</b>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub>	H		<b>48</b>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>9</sub> -CH <sub>3</sub>	H
	<b>42, 55</b>	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	H		<b>49</b>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>11</sub> -CH <sub>3</sub>	H
	<b>43, 56</b>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -CH <sub>3</sub>	H				

**Abb. 4.4.** Überblick der getesteten Cyanoguanidine (Verbindungsklasse 1).

Die in Verbindungsklasse 1 dargestellten Moleküle unterscheiden sich von der Leitstruktur SK&F 91486 in erster Linie durch die neu eingeführte, elektronenziehende Cyanogruppe. Diese verringert die Basizität des Guanidins drastisch. Desweiteren wurde an der letzten freien Aminofunktion des Guanidins eine Serie an Alkylketten, sowohl in linearer, als auch in verzweigter Form, eingeführt. Ein weiterer interessanter Punkt war die Auswirkung der veränderten Substitutionsposition des Imidazols mit der verbindenden Propylkette. Neben der gängigen Kopplung über den C-4-Kohlenstoff des Imidazols (**38-49**) wurden neue Verbindungen über eine Imidazol-1-yl-Verknüpfung (**50-59**) hergestellt. Die Affinität und Selektivität der einzelnen Substanzen bezüglich der vier Histaminrezeptorsubtypen konnte mittels Radioligandbindungsassays überprüft werden. Funktionelle Aussagen wurden sowohl organ- als auch molekularpharmakologisch über entsprechende Testsysteme (**Tab 4.1**) generiert und werden nachfolgend diskutiert.

4.5.1. Funktionelle Daten von **38-59** am gpH<sub>1</sub>R (Ileum) und gpH<sub>2</sub>R (Atrium)

Nr.	gpH <sub>1</sub> R		gpH <sub>2</sub> R		
	pA <sub>2</sub> (pEC <sub>50</sub> )	N	pEC <sub>50</sub>	E <sub>max</sub>	N
Histamin	(6,68 ± 0,03)	255	6,16 ± 0,01	1,00	225
<b>38</b>	4,19 ± 0,08	15	4,63 ± 0,08	0,26 ± 0,04	3
<b>39</b>	4,06 ± 0,10	6	5,03 ± 0,04	0,95 ± 0,01	3
<b>40</b>	4,40 ± 0,03	6	5,13 ± 0,05	0,81 ± 0,01	3
<b>41</b>	5,08 ± 0,07	23	4,72 ± 0,10	0,87 ± 0,07	3
<b>42</b>	3,73 ± 0,07	4	4,99 ± 0,05	0,77 ± 0,08	3
<b>43</b>	5,56 ± 0,08	5	4,68 ± 0,11	0,88 ± 0,08	3
<b>44</b>	4,87 ± 0,10	10	5,00 ± 0,11	0,68 ± 0,03	3
<b>45</b>	5,48 ± 0,06	21	5,16 ± 0,07	0,60 ± 0,05	3
<b>46</b>	4,70 ± 0,06	21	5,09 ± 0,08	0,85 ± 0,05	3
<b>47</b>	5,00 ± 0,05	6	4,94 ± 0,03	0,44 ± 0,03	3
<b>48</b>	5,08 ± 0,06	10	4,33 ± 0,06	0,63 ± 0,07	3
<b>49</b>	4,85 ± 0,03	10	4,76 ± 0,06	0,83 ± 0,06	3
<b>50</b>	3,99 ± 0,04	17	< 4	0,11 ± 0,02	3
<b>51</b>	4,12 ± 0,04	15	< 4	0,09 ± 0,00	3
<b>52</b>	4,56 ± 0,06	9	inaktiv	-	3
<b>53</b>	4,01 ± 0,04	15	< 4	0,04 ± 0,02	3
<b>54</b>	4,14 ± 0,06	6	< 4	-	3
<b>55</b>	4,06 ± 0,06	8	< 4	0,09 ± 0,03	3
<b>56</b>	4,44 ± 0,02	7	inaktiv	-	3
<b>57</b>	4,80 ± 0,03	17	4,68 ± 0,05	0,38 ± 0,04	3
<b>58</b>	5,54 ± 0,03	16	< 4	0,07 ± 0,02	3
<b>59</b>	5,07 ± 0,04	13	inaktiv	-	3

**Tab. 4.1.** Ergebnisse der organpharmakologischen Untersuchung der Cyanoguanidine **38-59** (Verbindungsklasse 1) am gp-Ileum bzw. gp-Atrium.

Die Organbad-Studien ergaben für **38-59** durchgehend sehr niedrige pA<sub>2</sub>- bzw. pEC<sub>50</sub>-Werte am gpH<sub>1</sub>R bzw. gpH<sub>2</sub>R. Keine der Substanzen konnte einen agonistischen Effekt am gpH<sub>1</sub>R auslösen. Die Variation der Imidazol-Kopfgruppe bewirkte keine auffallende Wirkungsänderung am gpH<sub>1</sub>R, wohingegen bei der Variation der Kettenlänge eine Steigerung des Antagonismus mit zunehmender Alkylkette zu beobachten war (vgl. pA<sub>2</sub>(**38**) = 4,19 und pA<sub>2</sub>(**45**) = 5,48 sowie pA<sub>2</sub>(**50**) = 3,99 und pA<sub>2</sub>(**58**) = 5,54). Dieser Effekt könnte auf die erhöhte Lipophilie der Substanzen zurückgeführt werden. Am gp-Atrium führte eine Änderung am Imidazol zur Inaktivierung des partiell H<sub>2</sub>-agonistischen Effekts (vgl. E<sub>max</sub> **38-49** und E<sub>max</sub> **50-59**). Kettenlängenverlängerung führte zu keiner auffallenden Änderung.

#### 4.5.2. Radioligandbindungsdaten der Cyanoguanidine 38-59

Nr.	hH <sub>1</sub> R		hH <sub>2</sub> R		hH <sub>3</sub> R		hH <sub>4</sub> R		Selektivität H <sub>2</sub> : H <sub>3</sub> : H <sub>4</sub>
	pK <sub>i</sub>	N	pK <sub>i</sub>	N	pK <sub>i</sub>	N	pK <sub>i</sub>	N	
Histamin	n.b.	-	6,58 ± 0,04	48	7,59 ± 0,01	42	7,60 ± 0,01	45	1 : 10 : 10
Diphenhydramin	7,62 ± 0,01	4	n.b.	-	n.b.	-	n.b.	-	-
38	< 4	2	4,70 ± 0,03	3	5,84 ± 0,01	3	6,30 ± 0,01	3	1 : 13 : 40
39	< 4,5	2	4,74 ± 0,11	3	5,76 ± 0,04	3	5,86 ± 0,05	3	1 : 10 : 13
40	< 4,5	2	4,65 ± 0,06	3	5,36 ± 0,04	3	5,96 ± 0,04	3	1 : 5 : 20
41	< 5	2	3,97 ± 0,04	3	5,24 ± 0,03	3	5,62 ± 0,04	3	1 : 19 : 45
42	< 4	2	3,97 ± 0,06	3	4,96 ± 0,06	3	5,63 ± 0,01	3	1 : 10 : 46
43	< 5	2	4,55 ± 0,01	3	5,66 ± 0,07	3	5,84 ± 0,03	3	1 : 13 : 20
44	< 4,5	2	3,90 ± 0,06	3	4,78 ± 0,04	3	5,10 ± 0,08	3	1 : 8 : 16
45	< 5	2	4,14 ± 0,11	3	5,02 ± 0,07	3	5,41 ± 0,06	3	1 : 8 : 19
46	< 5	2	4,01 ± 0,05	3	4,83 ± 0,01	3	5,41 ± 0,03	3	1 : 7 : 25
47	< 5	2	5,30 ± 0,07	3	6,05 ± 0,03	3	5,75 ± 0,01	3	1 : 6 : 3
48	< 5	2	5,95 ± 0,10	3	6,14 ± 0,05	3	5,80 ± 0,05	3	1 : 1 : 1
49	< 5	2	5,65 ± 0,07	3	6,02 ± 0,01	3	5,86 ± 0,05	3	1 : 2 : 2
50	< 4	2	< 4	2	9,32 ± 0,03	3	9,34 ± 0,03	3	1 : > 2x10 <sup>5</sup> : > 2x10 <sup>5</sup>
51	< 4	2	< 4	2	< 4	3	< 4	3	-
52	< 4	2	< 4	2	< 4	3	< 4	3	-

**Tab. 4.2.** Ergebnisse der Radioligandbindungsassays für die Cyanoguanidine **38-59** (Verbindungsklasse 1) am hH<sub>1,2,3,4</sub>R. n.b.: nicht bestimmt.

**Tab. 4.2.** (Fortsetzung)

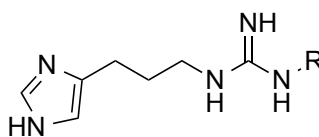
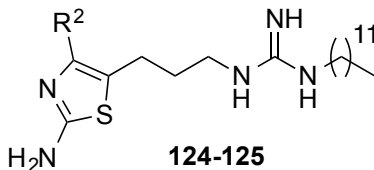
Nr.	hH <sub>1</sub> R		hH <sub>2</sub> R		hH <sub>3</sub> R		hH <sub>4</sub> R		Selektivität
	pK <sub>i</sub>	N	pK <sub>i</sub>	N	pK <sub>i</sub>	N	pK <sub>i</sub>	N	H <sub>2</sub> : H <sub>3</sub> : H <sub>4</sub>
<b>53</b>	< 4	2	< 4	2	9,39 ± 0,00	3	9,34 ± 0,03	3	1 : > 2x10 <sup>5</sup> : > 2x10 <sup>5</sup>
<b>54</b>	< 4	2	< 4	2	< 4	3	< 4	3	-
<b>55</b>	< 4	2	< 4	2	< 4	3	< 4	3	-
<b>56</b>	< 4	2	< 4	2	< 4	3	< 4	3	-
<b>57</b>	< 4	2	< 4	2	< 4	3	< 4	3	-
<b>58</b>	< 5	2	< 4	2	< 4,5	3	< 5	3	-
<b>59</b>	< 4,5	2	< 4	2	< 4	3	< 4,5	3	-

Die Radioligandbindungsstudien wurden an allen Histaminrezeptoren durchgeführt. Die daraus berechneten Ergebnisse ergaben neben den Rezeptoraffinitäten einen guten Überblick über die Selektivität der getesteten Substanzen bezüglich der vier Histaminrezeptorsubtypen (s **Tab. 4.2**). Die Cyanoguanidine zeigten am hH<sub>1</sub>R nahezu keine Bindungsaffinität. Lediglich bei Konzentrationen im dreistelligen mikromolaren Bereich konnten vereinzelt Verdrängungen des [<sup>3</sup>H]Mepyramins detektiert werden. Eine vollständige Verdrängungskurve konnte nicht ermittelt werden. Ähnlich können die Ergebnisse aus den H<sub>2</sub>-Bindungsstudien interpretiert werden. Die Imidazol-1-yl-Derivate waren am humanen H<sub>2</sub>-Rezeptor durchgehend inaktiv, wohingegen die Imidazol-4-yl-Derivate lediglich bei C<sub>8</sub>-C<sub>12</sub>-Seitenketten einen deutlicheren Anstieg der Bindungsaffinitäten zu verzeichnen hatten. Es konnten allerdings auch hier keine pK<sub>i</sub>-Werte im submikromolaren Bereich erzielt werden (pK<sub>i</sub>(**48**) = 5,95). Am hH<sub>3</sub>R und hH<sub>4</sub>R konnten bei den Imidazol-4-yl-Derivaten keine signifikanten Affinitätsunterschiede hinsichtlich der Alkylkettenlänge beobachtet werden. Ein Zusammenhang zwischen erhöhter Lipophilie und gesteigerter Affinität wurde nicht beobachtet - im Gegenteil. Am hH<sub>4</sub>R zeigte das unsubstituierte SK&F-Analogon **38** mit einem pK<sub>i</sub> = 6,30 die höchste Rezeptoraffinität dieser Unterverbindungsklasse. Ähnlich wie am hH<sub>1,2</sub>R zeigte der Großteil

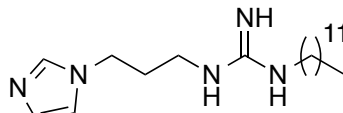
der „1-yl“-Derivate vernachlässigbare Werte an den humanen H<sub>3</sub>- und H<sub>4</sub>-Rezeptoren. Zwei Substanzen fielen aus diesem Raster jedoch heraus und die ermittelten Ergebnisse waren ebenso überraschend wie erstaunlich. Das unsubstituierte Cyanoguanidin **50** zeigte ebenso wie das Ethyl-Derivat **53** an beiden Rezeptoren (hH<sub>3,4</sub>) eine Bindungsaffinität im subnanomolaren Bereich ( $pK_i(\mathbf{50}) = 9,32 \text{ (H}_3\text{)}; 9,34 \text{ (H}_4\text{)}$  -  $pK_i(\mathbf{53}) = 9,39 \text{ (H}_3\text{)}; 9,34 \text{ (H}_4\text{)}$ ). Warum genau bei diesen beiden Substanzen eine förmliche Affinitätsexplosion im Vergleich zu den inaktiven, verwandten Stoffen ausgelöst wurde, kann mit dem losen Blick auf die  $pK_i$ -Werte nicht beantwortet werden. Eine perfekte Interaktion der Pharmakophore mit der Rezeptorbindungstasche kann vermutet werden. Hierzu könnten zukünftig durchgeführte Molecular-Modeling-Studien weitere Erkenntnisse bringen.

Da die Bindungsergebnisse von **50** und **53** erst kurz vor Fertigstellung dieser Arbeit bekannt wurden, konnten aus zeitlichen Gründen keine weiteren funktionellen Daten am hH<sub>3</sub>R und hH<sub>4</sub>R aufgenommen werden. Eine ausführliche pharmakologische Charakterisierung ist für künftige Veröffentlichungen vorgesehen.

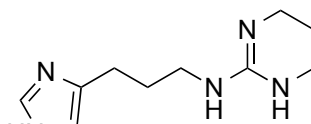
## 4.6. N,N'-Dialkylierte Imidazoly- bzw. Thiazolypropylguanidine

 <p><b>112-123</b></p>	Nr.	R <sup>1</sup>	 <p><b>124-125</b></p>	Nr.	R <sup>1</sup>
	<b>112</b>	CH <sub>3</sub>		<b>118</b>	C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>
	<b>113</b>	CH <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub>		<b>119</b>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -CH <sub>3</sub>
	<b>114</b>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub>		<b>120</b>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>
	<b>115</b>	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>		<b>121</b>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>7</sub> -CH <sub>3</sub>
	<b>116</b>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -CH <sub>3</sub>		<b>122</b>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>9</sub> -CH <sub>3</sub>
	<b>117</b>	CH <sub>2</sub> -CH-(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>		<b>123</b>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>11</sub> -CH <sub>3</sub>

R <sup>2</sup>	
CH <sub>3</sub>	<b>124</b>
H	<b>125</b>



**126**



**129**

**Abb. 4.5.** Überblick der getesteten N,N'-dialkylierten Imidazoly- bzw. Thiazolypropylguanidine (Verbindungsklasse 2).

Das Hauptaugenmerk bei der Synthese von Verbindungsklasse 2 wurde auf die Einführung verschiedener Alkylgruppen an die Guanidinpartialstruktur des SK&F 91486 gelegt. Hierbei sollte die Variation der Kettenlänge neue Erkenntnisse liefern, inwieweit die Potenz respektive Affinität zu den einzelnen Histaminrezeptoren beeinflusst wird (**112-123**). Desweiteren wurden Modifikationen an der Imidazol-4-yl-Kopfgruppe durchgeführt. Neben der bereits bekannten Abänderung zum Imidazol-1-yl-Derivat (**126**) wurde mit Amino(methyl)thiazol auch ein anderer Heteroaromat eingeführt (**124-125**). Diese Abwandlungen sollten in puncto Bioisosterie interessante Erkenntnisse liefern. Schließlich wurde mit Verbindung **129** auch ein cyclisch gebundenes Guanidin kreiert. Im Gegensatz zu Verbindungsklasse 1 wurde die Basizität der Guanidinpartialstruktur durch den zusätzlich schiebenden Effekt (+I-Effekt) der Alkylgruppe erhöht.



**4.6.1. Funktionelle Daten von 112-126 und 129 am gpH<sub>1</sub>R (Ileum) und gpH<sub>2</sub>R (Atrium)**

Nr.	gpH <sub>1</sub> R		gpH <sub>2</sub> R		
	pA <sub>2</sub> (pEC <sub>50</sub> )	N	pEC <sub>50</sub>	E <sub>max</sub>	N
<b>Histamin</b>	(6,68 ± 0,03)	255	6,16 ± 0,01	1,00	225
<b>112</b>	4,23 ± 0,02	4	5,10 ± 0,06	0,58 ± 0,07	3
<b>113</b>	5,08 ± 0,03	10	5,14 ± 0,05	0,55 ± 0,07	3
<b>114</b>	4,83 ± 0,05	8	5,40 ± 0,11	0,83 ± 0,03	3
<b>115</b>	5,27 ± 0,04	10	5,81 ± 0,08	0,87 ± 0,04	3
<b>116</b>	5,39 ± 0,04	11	6,08 ± 0,12	0,86 ± 0,04	3
<b>117</b>	4,99 ± 0,03	14	5,87 ± 0,05	0,86 ± 0,08	3
<b>118</b>	n. b.	0	4,82 ± 0,09	0,92 ± 0,03	2
<b>119</b>	5,35 ± 0,04	12	6,44 ± 0,11	0,90 ± 0,02	3
<b>120</b>	5,14 ± 0,03	19	6,62 ± 0,07	0,89 ± 0,05	3
<b>121</b>	6,10 ± 0,06	8	6,71 ± 0,10	1,13 ± 0,07	3
<b>122</b>	6,74 ± 0,05	12	6,53 ± 0,08	0,90 ± 0,03	3
<b>123</b>	6,71 ± 0,05	12	6,63 ± 0,07	0,91 ± 0,03	3
<b>124</b>	6,36 ± 0,06	6	6,57 ± 0,07	0,60 ± 0,02	3
<b>125</b>	6,43 ± 0,07	6	6,25 ± 0,07	0,70 ± 0,01	3
<b>126</b>	6,43 ± 0,06	6	-	0	3
<b>129</b>	5,24 ± 0,04	9	5,82 ± 0,07	1,00 ± 0,03	3

**Tab. 4.4.** Ergebnisse der organpharmakologischen Untersuchung der N,N'-dialkylierten Imidazolyl- bzw. Thiazolylpropylguanidine (Verbindungsklasse 2) am gp-Ileum bzw. gp-Atrium. n. b.: nicht bestimmt.

Zur Bestimmung der H<sub>1</sub>-antagonistischen Aktivität am Meerschweinchen-Ileum (auch diesmal zeigte keine Substanz einen agonistischen Effekt am gpH<sub>1</sub>R) wurden die Substanzen in verschiedenen Konzentrationen im Antagonisten-Modus getestet. Die daraus berechneten, gemittelten pA<sub>2</sub>-Werte ließen erkennen, dass mit steigender Kettenlänge und der daraus resultierenden höheren Lipophilie eine Erhöhung der antagonistischen Wirkung einhergeht (analog gpH<sub>2</sub>-Agonismus). So konnte etwa bei **123** (C<sub>12</sub>-Kette; pA<sub>2</sub> = 6,71) im Vergleich zu **112** (Methylrest, pA<sub>2</sub> = 4,23) eine Steigerung der Affinität um das ca. 300-fache festgestellt werden. Die Modulierung der Kopfgruppe brachte keine drastischen Änderungen bezüglich der pharmakologischen Wirkung mit sich. Die Hemmwerte von **124-126** (pA<sub>2</sub> ≈ 6,4) lagen dabei nur geringfügig unter der von **123**. Interessant waren auch die Ergebnisse des cyclisch gebundenen SK&F 91486-Analogons **129**. Die über eine Propylkette verbrückte Substanz lieferte im gpH<sub>1</sub>- und gpH<sub>2</sub>-Experiment (hier jedoch agonistischer Effekt), verglichen mit dem isopropylierten **115**, nahezu identische Werte. Im Vergleich mit dem n-Propyl-alkylierten **114** konnte eine Wirksteigerung von je einer halben Zehnerpotenz erzielt werden. Bemerkenswert ist der völlige Wirkverlust der Imidazol-1-yl-Verbindung (**126**) am gpH<sub>2</sub>R.

#### 4.6.2. Radioligandbindungsdaten der N,N'-dialkylierten Guanidine 112-126 und 129

Nr.	hH <sub>1</sub> R		hH <sub>2</sub> R		hH <sub>3</sub> R		hH <sub>4</sub> R		Selektivität
	pK <sub>i</sub>	N	pK <sub>i</sub>	N	pK <sub>i</sub>	N	pK <sub>i</sub>	N	H <sub>2</sub> : H <sub>3</sub> : H <sub>4</sub>
Histamin	n.b.	-	6,58 ± 0,04	48	7,59 ± 0,01	42	7,60 ± 0,01	45	1 : 10 : 10
Diphenhydramin	7,62 ± 0,01	4	n.b.	-	n.b.	-	n.b.	-	-
112	< 4,5	2	5,56 ± 0,07	3	6,81 ± 0,03	3	7,58 ± 0,07	3	1 : 18 : 105
113	< 4,5	2	5,31 ± 0,05	3	7,03 ± 0,04	3	7,87 ± 0,01	3	1 : 53 : 363
114	< 4,5	2	5,52 ± 0,05	3	7,21 ± 0,02	3	8,04 ± 0,05	3	1 : 49 : 331
115	< 5	2	5,38 ± 0,07	3	7,04 ± 0,02	3	7,42 ± 0,01	3	1 : 46 : 110
116	< 5	2	6,11 ± 0,06	3	7,21 ± 0,04	3	8,04 ± 0,02	3	1 : 13 : 85
117	< 4,5	2	6,12 ± 0,05	3	7,18 ± 0,03	3	7,75 ± 0,03	3	1 : 11 : 43
118	< 4	2	5,60 ± 0,10	3	6,43 ± 0,03	3	6,66 ± 0,06	3	1 : 7 : 11
119	< 5	2	6,03 ± 0,06	3	7,04 ± 0,02	3	8,17 ± 0,04	3	1 : 10 : 138
120	< 5	2	6,10 ± 0,06	3	6,94 ± 0,04	3	7,60 ± 0,01	3	1 : 7 : 32
121	< 5,5	2	6,96 ± 0,07	3	6,97 ± 0,04	3	6,90 ± 0,01	3	1 : 1 : 1
122	5,70 ± 0,01	2	6,85 ± 0,09	3	7,50 ± 0,03	3	7,01 ± 0,03	3	1 : 4 : 1
123	5,53 ± 0,01	2	6,22 ± 0,01	3	7,53 ± 0,02	3	7,90 ± 0,03	3	1 : 20 : 48
124	< 5,5	2	6,33 ± 0,04	2	5,69 ± 0,01	3	5,25 ± 0,03	3	1 : 0,2 : 0,1
125	< 5,5	2	6,57 ± 0,03	2	4,85 ± 0,06	3	4,95 ± 0,05	3	1 : 0,02 : 0,02
126	< 5,5	2	5,90 ± 0,01	2	5,19 ± 0,00	3	4,89 ± 0,06	3	1 : 0,2 : 0,1
129	< 5	2	5,50 ± 0,02	2	6,73 ± 0,05	3	7,42 ± 0,01	3	1 : 17 : 83

Tab. 4.5. Ergebnisse der Radioligandbindungsassays für die N,N'-dialkylierten Imidazolyl- bzw. Thiazolylpropylguanidine (Verbindungs-kategorie 2) am hH<sub>1,2,3,4</sub>R. n.b.: nicht bestimmt.

Die Beobachtungen am  $gH_1R$  können direkt auf die Bindungsdaten am  $hH_1R$  übertragen werden. Am  $hH_2R$  binden Substanzen mit großer Kettenlänge (Octyl-Substitution und größer) am stärksten. Dies geht einher mit den Ergebnissen am Meerschweinchen-Vorhof. Bei genauerer Beobachtung des Kopfgruppenaustauschs fällt auf, dass der Wechsel zum 1-verknüpften Imidazol einen Wirkverlust (vor allem am  $gH_2$  sichtbar) und der bioisostere Austausch mit Amino-thiazolen eine Beibehaltung der Wirkstärke am  $H_2$ -Rezeptor mit sich bringt. Ganz anders sieht die Situation am  $hH_{3,4}R$  aus. Hier hat die Modifikation einen Einbruch der Bindungsaffinität von bis zu drei Größenordnungen zur Folge (vgl. Daten von **123-126** aus **Tab.4.5**). Am  $hH_3R$  ist die Diskrepanz der Bindungsaffinitäten am geringsten (ausgenommen der bioisosteren Moleküle). Alle Imidazol-4-yl-Derivate liegen auf der  $pK_i$ -Werteskala im Bereich um 7.  $C_{10}$ - und  $C_{12}$ -Alkylierung liefern zwar weiterhin die potentesten Verbindungen ( $pK_i \approx 7,5$ ), die Differenz zu kleineren Substituenten (z.B. n-Propyl) liegt allerdings bei unter einer halben Zehnerpotenz ( $pK_i(\mathbf{114}) = 7,21$ ). Am  $hH_4R$  ist auf den ersten Blick kein direkter Bezug der Kettenlänge zur Bindungsaffinität zu sehen. Auf den zweiten Blick fällt jedoch auf, dass die gestreckten Formen der kurzkettigen Substituenten deutlich affiner sind, als die verzweigten. Seinen Höhepunkt findet das Ganze bei einer Kettenlänge von fünf Methylengruppen ( $pK_i(\mathbf{119}) = 8,17$ ). Hier liegt man also bereits im einstelligen nanomolaren Bereich. Wie oben bereits erwähnt, folgt einem bioisosteren Austausch der Imidazol-4-yl-Gruppe ein eklatanter Potenzeinbruch am  $hH_4R$ . Dies macht Amino(methyl)thiazolverbindungen erwartungsgemäß äußerst interessant hinsichtlich der Herstellung selektiver  $H_2R$ -Liganden (vgl. Selektivitäten **Tab. 4.5**).

Zu Verbindung **118** ist zu sagen, dass der sperrige *tert*-Butyl-Rest, verglichen mit ähnlichen Substituenten am Guanidin, an allen Rezeptoren nachteilige Wirkung mit sich bringt. Das cyclisch gebundene SK&F 91486-Analoga **129** verhält sich, wie schon bei der organopharmakologischen Testung, ähnlich der Verbindung **115** oder anderen kurzkettig substituierten Stoffen. Die höchste Potenz besitzt es am  $hH_4R$ .

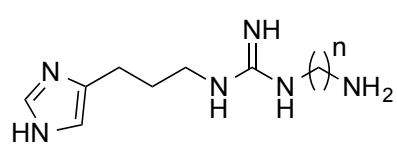
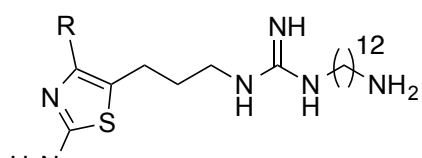
### 4.6.3. Funktionelle Daten von 121 und 124 im [<sup>35</sup>S]GTP<sub>γ</sub>S-Assay

Nr.	hH <sub>2</sub> R			hH <sub>3</sub> R			hH <sub>4</sub> R		
	pEC <sub>50</sub>	E <sub>max</sub>	N	pEC <sub>50</sub> (pK <sub>B</sub> )	E <sub>max</sub>	N	pEC <sub>50</sub> (pK <sub>B</sub> )	E <sub>max</sub>	N
His	6,01 ± 0,07	1,00	7	8,52 ± 0,10	1,00	6	8,20 ± 0,08	1,00	3
121	6,86 ± 0,08	0,48 ± 0,02	3	7,54 ± 0,06	-0,53 ± 0,03	3	(3,68 ± 0,00)	0	3
124	5,16 ± 0,03	-0,43 ± 0,00	3	(5,37 ± 0,04)	0	3	4,86 ± 0,03	-0,97 ± 0,01	3

**Tab. 4.6.** Ergebnisse der [<sup>35</sup>S]GTP<sub>γ</sub>S-Assays für ausgewählte N,N'-dialkylierte Imidazolyl bzw. Thiazolylpropylguanidine (Verbindungsklasse 2) am hH<sub>2,3,4</sub>R.

Für weitere Untersuchungen im [<sup>35</sup>S]GTP<sub>γ</sub>S-Assay wurden die beiden Verbindungen **121** und **124** ausgewählt. Hier sollte der Effekt des bioisosteren Austauschs anhand eines funktionellen, molekularpharmakologischen Experiments dargestellt werden. Am hH<sub>2</sub>R ist für **121** wie erwartet ein agonistischer Effekt im submikromolaren Bereich zu beobachten ( $E_{\max} = 0,48$ ). Verbindung **124** zeigt sich hier überraschend als inverser Agonist mit mäßiger Potenz ( $pEC_{50} = 5,16$ ). Deutlich potenter tritt **121** als inverser Agonist am hH<sub>3</sub>R auf ( $pEC_{50} = 7,54$ ;  $E_{\max} = -0,53$ ), wohingegen **124** als stiller Antagonist wirkt. Die Potenzen am hH<sub>4</sub>R sanken deutlich ab, wobei **121** diesmal als extrem schwacher Antagonist und **124** als inverser Agonist wirkte.

### 4.7. Guanidine mit endständiger Aminogruppe

Nr.		n	Nr.		n
 168-173		3	 174-175		8
		4			10
		6			12
			R		
			CH <sub>3</sub>		174
			H		175

**Abb. 4.6.** Überblick der getesteten Guanidine mit endständiger Aminogruppe (Verbindungsklasse 3).

Bei der Entwicklung von Verbindungsklasse 3 stand die Einführung eines weiteren basischen Zentrums im Fokus. Hierzu bediente man sich einer zusätzlichen Aminofunktion. Die bereits bekannten Variationsmöglichkeiten, wie Kettenlängenveränderung und bioisosterer Austausch, wurden erneut angewendet. Da Verzweigungen in der Alkylkette keine signifikante Potenzsteigerung bei den bisher getesteten Substanzen mit sich brachten, wurde auf diese Variationsmöglichkeit verzichtet.

#### 4.7.1. Funktionelle Daten von 168-175 gpH<sub>1</sub>R (Ileum) und gpH<sub>2</sub>R (Atrium)

Nr.	gpH <sub>1</sub> R		gpH <sub>2</sub> R		
	pA <sub>2</sub> (pEC <sub>50</sub> )	N	pEC <sub>50</sub>	E <sub>max</sub>	N
<b>Histamin</b>	(6,68 ± 0,03)	255	6,16 ± 0,01	1,00	225
<b>168</b>	4,78 ± 0,02	8	5,33 ± 0,11	0,88 ± 0,05	3
<b>169</b>	5,42 ± 0,05	9	5,13 ± 0,05	0,68 ± 0,02	3
<b>170</b>	5,20 ± 0,07	9	6,42 ± 0,08	0,79 ± 0,01	3
<b>171</b>	5,89 ± 0,05	9	6,51 ± 0,05	0,75 ± 0,10	3
<b>172</b>	6,17 ± 0,04	9	6,41 ± 0,05	0,78 ± 0,01	3
<b>173</b>	6,95 ± 0,06	9	6,86 ± 0,06	1,00 ± 0,06	3
<b>174</b>	7,15 ± 0,06	8	6,49 ± 0,09	0,71 ± 0,03	3
<b>175</b>	8,03 ± 0,03	15	6,63 ± 0,07	0,90 ± 0,05	3

**Tab. 4.7.** Ergebnisse der organpharmakologischen Untersuchung der Guanidine mit endständiger Aminogruppe (Verbindungsklasse 3) am gp-Ileum bzw. gp-Atrium.

Die Testergebnisse der Imidazol-4-yl Verbindungen brachten, verglichen mit den Daten von Verbindungsklasse 2, keine neuen Erkenntnisse. Auch hier stieg die H<sub>1</sub>R-Affinität, ausgehend von einem C<sub>3</sub>-Substituenten bis hin zu einer C<sub>12</sub>-Kette, stetig an (**168-173**). Die pA<sub>2</sub>-Werte dieser Antagonisten bewegten sich auch hier in einem Bereich zwischen ca. 4,8 - 6,9. Ein deutlicher Anstieg der antagonistischen Wirkung war diesmal beim Austausch des Imidazols durch die Amino-thiazolgruppe zu verzeichnen. Der dadurch entstandene Ligand **175** besaß einen pA<sub>2</sub>-Wert von 8,03 und lag damit um über Faktor 30 über dem Analogon **125** von Verbindungsklasse 2. Die agonistischen Daten im gpH<sub>2</sub>R-Vorhofversuch waren nahezu identisch mit denen von Verbindungsklasse 2. Auch hier konnten Substanzen synthetisiert werden mit hohen intrinsischen Aktivitäten am Vorhof. Verbindung **173** war nicht nur die potenteste Substanz dieser Serie, es war zudem der einzige volle Agonist mit endständiger Aminfunktion (E<sub>max</sub> = 1,00 bezogen auf den Histamin-Effekt). Amino-thiazole verursachten diesmal einen leichten Rückgang der Potenz und der intrinsischen Aktivität (**174, 175**).

#### 4.7.2. Radioligandbindungsdaten der Guanidine mit endständiger Aminogruppe (168-175)

Nr.	hH <sub>1</sub> R		hH <sub>2</sub> R		hH <sub>3</sub> R		hH <sub>4</sub> R		Selektivität H <sub>1</sub> : H <sub>2</sub> : H <sub>3</sub> : H <sub>4</sub>
	pK <sub>i</sub>	N	pK <sub>i</sub>	N	pK <sub>i</sub>	N	pK <sub>i</sub>	N	
Histamin	n.b.	-	6,58 ± 0,04	48	7,59 ± 0,01	42	7,60 ± 0,01	45	- : 1 : 10 : 10
Diphenhydramin	7,62 ± 0,01	4	n.b.	-	n.b.	-	n.b.	-	-
<b>168</b>	< 4	2	6,63 ± 0,06	3	5,59 ± 0,03	3	7,03 ± 0,07	3	< 0,01 : 1 : 0,1 :
<b>169</b>	< 5	2	6,07 ± 0,04	3	5,82 ± 0,03	3	6,47 ± 0,02	3	< 0,1 : 1 : 0,6 : 2,5
<b>170</b>	< 5	2	6,12 ± 0,04	3	6,19 ± 0,01	3	6,36 ± 0,03	3	< 0,1 : 1 : 1 : 1,7
<b>171</b>	5,91 ± 0,03	2	6,44 ± 0,02	3	6,65 ± 0,04	3	6,33 ± 0,03	3	0,3 : 1 : 1,6 : 0,8
<b>172</b>	6,06 ± 0,03	2	6,80 ± 0,02	3	7,14 ± 0,01	3	6,78 ± 0,01	3	0,2 : 1 : 2 : 1
<b>173</b>	6,71 ± 0,02	2	7,28 ± 0,04	3	7,45 ± 0,02	3	7,16 ± 0,04	3	0,3 : 1 : 1,5 : 1
<b>174</b>	6,30 ± 0,00	2	6,50 ± 0,09	3	5,38 ± 0,01	3	5,33 ± 0,03	3	0,6 : 1 : 0,1 : 0,1
<b>175</b>	6,52 ± 0,01	2	6,73 ± 0,05	3	5,29 ± 0,06	3	4,65 ± 0,06	3	0,6 : 1 : 0,06 : 0,01

**Tab. 4.8.** Ergebnisse der Radioligandbindungsassays für die Guanidine mit endständiger Aminogruppe (Verbindungsklasse 3) am hH<sub>1,2,3,4</sub>R. n.b.: nicht bestimmt.

Die Bindungsdaten am hH<sub>1</sub>R bestätigten tendenziell die Testergebnisse aus dem Tierversuch. Im Quervergleich mit den alkylierten Substanzen aus dem vorherigen Kapitel kann ebenfalls ein weiterer Anstieg der Bindungsaffinitäten am hH<sub>1</sub>R verzeichnet werden. Ebenfalls ansteigend, wenn auch in geringerer Form, war die Affinität von Verbindungsklasse 3 zum hH<sub>2</sub>R. **173** zeigte hierbei die größte Affinität zu diesem Rezeptor (pK<sub>i</sub> = 7,28). Betrachtet man die Bindungsdaten am hH<sub>3</sub>R, so ist auffallend, dass sich die eingeführte Aminofunktion gerade bei kurzkettigen Substituenten negativ auf deren Affinitäten auswirkt. Hier ist ein Affinitätsverlust von über einer Zehnerpotenz zu sehen. Die Aminothiazole **174** und **175** zeigen im Vergleich zu **173** sowohl am hH<sub>3</sub>R als auch am hH<sub>4</sub>R einen erneuten Affinitätsverlust von über zwei Größenordnungen.

Vergleicht man die Bindungsdaten der vorliegenden Serie am hH<sub>4</sub>R mit den Strukturanaloga von Verbindungsklasse 2, so kann man für jede Substanz einen ziemlich einheitlichen Affinitätsverlust um den Faktor 10 beobachten. Abgesehen vom Affinitätsanstieg am hH<sub>1</sub>R liefert die Verbindungsklasse 3 eher unbefriedigende Ergebnisse. Alles in allem wurden moderat affine Verbindungen erzeugt, welche nur geringe Selektivität innerhalb der Histaminrezeptorfamilie lieferte (vgl. **Tab. 4.8**).

#### 4.7.3. Funktionelle Daten der [<sup>35</sup>S]GTP<sub>γ</sub>S-Assays

Nr.	hH <sub>2</sub> R			hH <sub>3</sub> R			hH <sub>4</sub> R		
	pEC <sub>50</sub>	E <sub>max</sub>	N	pEC <sub>50</sub> (pK <sub>B</sub> )	E <sub>max</sub>	N	pEC <sub>50</sub> (pK <sub>B</sub> )	E <sub>max</sub>	N
<b>His</b>	6,01 ± 0,07	1,00	7	8,52 ± 0,10	1,00	6	8,20 ± 0,08	1,00	3
<b>173</b>	6,95 ± 0,04	0,66 ± 0,01	3	(6,72 ± 0,03)	0	3	(3,43 ± 0,01)	0	3
<b>174</b>	7,11 ± 0,10	0,22 ± 0,01	3	5,88 ± 0,03	-0,69 ± 0,03	3	(3,75 ± 0,01)	0	3

**Tab. 4.9.** Ergebnisse der [<sup>35</sup>S]GTP<sub>γ</sub>S-Assays für ausgewählte Guanidine mit endständiger Aminogruppe (Verbindungsklasse 3) am hH<sub>2,3,4</sub>R.

Die funktionellen Daten im [<sup>35</sup>S]GTP<sub>γ</sub>S-Assay charakterisieren **173** am hH<sub>2</sub>R als partiellen Agonisten (pEC<sub>50</sub> = 6,95) mit einer intrinsischen Aktivität von 66%. Am hH<sub>3</sub>R wurde im Antagonistenmodus ein pK<sub>B</sub>-Wert von 6,72 bestimmt und am hH<sub>4</sub>R ein vernachlässigbar schwacher Antagonismus. Ähnliche Ergebnisse liefert das Aminomethylthiazol-Analogon **174**. Am hH<sub>2</sub>R agiert **174** ähnlich potent, aber mit geringerem Effekt (E<sub>max</sub> = 0,22). Am hH<sub>3</sub>R wurde ein inverser Agonismus festgestellt, wohingegen am hH<sub>4</sub>R ebenfalls ein sehr schwacher Antagonismus vorliegt.

#### 4.8. Verbindungen mit zusätzlicher, endständiger Guanidinfunktion



Nr.	n	Nr.	n	Nr.	n	R	
212	4	214, 217, 218	8	216, 219, 220	12	CH <sub>3</sub>	217, 219
213	6	215	10			H	218, 220

**Abb. 4.7.** Überblick der getesteten Bisguanidine (Verbindungsklasse 4).

Bei diesen endständigen Bisguanidinen handelt es sich ebenfalls um Verbindungen mit drei basischen Zentren (vgl. endständige Amine). Hierbei wurde lediglich die freie Aminogruppe durch ein Guanidin ersetzt. Der Austausch dieser funktionellen Gruppe hat erneut einen Zuwachs an Basizität zur Folge. Analog den bereits bekannten Variationsmöglichkeiten wurden die Verbindungen **212-220** synthetisiert.

##### 4.8.1. Funktionelle Daten von 212-220 am gpH<sub>1</sub>R (Ileum) und gpH<sub>2</sub>R (Atrium)

Nr.	gpH <sub>1</sub> R		gpH <sub>2</sub> R		
	pA <sub>2</sub> (pEC <sub>50</sub> )	N	pEC <sub>50</sub>	E <sub>max</sub>	N
Histamin	(6,68 ± 0,03)	255	6,16 ± 0,01	1,00	225
212	5,58 ± 0,02	6	7,30 ± 0,05	1,03 ± 0,03	3
213	6,03 ± 0,04	6	7,67 ± 0,03	0,94 ± 0,02	3
214	5,79 ± 0,03	6	7,69 ± 0,02	0,83 ± 0,07	3
215	6,60 ± 0,04	6	7,56 ± 0,04	0,80 ± 0,02	3
216	7,22 ± 0,05	6	7,25 ± 0,11	0,77 ± 0,07	3
217	6,67 ± 0,04	6	6,87 ± 0,04	0,72 ± 0,02	3
218	7,30 ± 0,05	6	7,41 ± 0,09	1,00 ± 0,01	3
219	6,76 ± 0,05	6	7,02 ± 0,07	0,90 ± 0,04	3
220	8,06 ± 0,05	14	6,93 ± 0,09	0,85 ± 0,05	3

**Tab. 4.10.** Ergebnisse der organpharmakologischen Untersuchung der Verbindungen mit zusätzlicher endständiger Guanidinfunktion (Verbindungsklasse 4) am gp-Ileum bzw. gp-Atrium.



Die Erhöhung der Basizität brachte hinsichtlich der antagonistischen Wirkung am Ileum eine erneute Steigerung. So konnte bei den Imidazol-4-yl-Derivaten mit einem C<sub>12</sub>-Spacer zwischen den beiden Guanidin-Partialstrukturen (**216**) die stärkste Hemmwirkung erzielt werden ( $pA_2 = 7,22$ ). Analog zur Verbindungsklasse 3 konnte die Aminothiazol-Substitution als Kopfgruppe (**220**) eine weitere Erhöhung der antagonistischen Potenz um das knapp 7-fache bewirken ( $pA_2 = 8,06$ ). Am gpH<sub>2</sub>R konnte im Vergleich zu den Strukturanaloga aus Verbindungsklasse 2 und 3 eine Steigerung der pEC<sub>50</sub>-Werte erzielt werden. Auffällig bei der Auswertung der H<sub>2</sub>-agonistischen Daten am Vorhof war die Unabhängigkeit der Potenz von der Spacerlänge. Alle Imidazol-4-yl-Verbindungen konnten pEC<sub>50</sub>-Werte im Bereich von 7,25 bis 7,69 erreichen, die Spacerlänge beeinflusst die agonistische Potenz also praktisch nicht. Ähnliche Ergebnisse lieferten die Datensätze der Amino(methyl)thiazole (**217-220**). Die intrinsischen Aktivitäten der Verbindungen waren durchgehend hoch (> 70%). Mit **212** und **218** konnten sogar zwei volle Agonisten identifiziert werden.

#### 4.8.2. Radioligandbindungsdaten der Bisguanidine 212-220

Die Bindungsdaten der Verbindungen mit endständiger Guanidinfunktion am hH<sub>1</sub>R lieferten erwartungsgemäß lipophilieabhängige Ergebnisse. Wiederum konnten bei langkettigen Substanzen wie **216** ( $pA_2 = 6,59$ ) die höchsten Affinitäten detektiert werden. Bei einer Spacerlänge von vier C-Atomen (**212**) war die Substanz quasi inaktiv. Am hH<sub>2</sub>R konnten analog zu den Meerschweinchen-Daten erhöhte Bindungswerte ( $\Delta pK_i \approx 0,1 - 0,4$ ) gegenüber Verbindungsklasse 2 und 3 erzielt werden. **216** (C<sub>12</sub>-Spacer) konnte zwar in dieser Klasse die höchste H<sub>2</sub>-Affinität vorweisen ( $pK_i = 7,06$ ), im Vergleich mit dem endständigen Amin **173** ( $pK_i = 7,28$ ) war jedoch ein geringer Affinitätsverlust zu verzeichnen. Dies deckt sich mit dem am Vorhof beschriebenen Potenzverlust. Am hH<sub>3</sub>R und hH<sub>4</sub>R konnten für die Substanzen von Verbindungsklasse 4 höhere Bindungsaffinitäten ( $\approx 6,4 - 7,5$ ) gegenüber Verbindungsklasse 3 gemessen werden. Die Bindungswerte der kurzkettigen, alkylierten Substanzen aus Verbindungsklasse 2 konnten abermals nicht erreicht werden. Der durch Aminothiazol-Austausch ausgelöste Affinitätseinbruch am hH<sub>3,4</sub>R war diesmal kaum zu erkennen. Es konnten, außer bei **218**, nahezu gleiche Bindungsaffinitäten für hH<sub>2,3,4</sub>R festgestellt werden (vgl. **Tab. 4.11**; Selektivität **217-220**).

Nr.	hH <sub>1</sub> R		hH <sub>2</sub> R		hH <sub>3</sub> R		hH <sub>4</sub> R		Selektivität
	pK <sub>i</sub>	N	pK <sub>i</sub>	N	pK <sub>i</sub>	N	pK <sub>i</sub>	N	H <sub>1</sub> : H <sub>2</sub> : H <sub>3</sub> : H <sub>4</sub>
<b>Histamin</b>	n.b.	-	6,58 ± 0,04	48	7,59 ± 0,01	42	7,60 ± 0,01	45	- : 1 : 10 : 10
<b>Diphenhydramin</b>	7,62 ± 0,01	4	n.b.	-	n.b.	-	n.b.	-	-
<b>212</b>	< 4,5	2	6,15 ± 0,05	3	6,41 ± 0,00	3	7,51 ± 0,04	3	< 0,02 : 1 : 2 : 23
<b>213</b>	< 5	2	6,24 ± 0,02	3	6,97 ± 0,03	3	6,62 ± 0,02	3	< 0,06 : 1 : 5 : 2
<b>214</b>	< 5,5	2	6,80 ± 0,10	3	7,20 ± 0,03	3	6,84 ± 0,02	3	< 0,05 : 1 : 2,5 : 1
<b>215</b>	6,09 ± 0,01	2	6,85 ± 0,06	3	7,43 ± 0,02	3	7,50 ± 0,02	3	0,2 : 1 : 4 : 4
<b>216</b>	6,59 ± 0,01	2	7,06 ± 0,04	3	7,48 ± 0,05	3	7,55 ± 0,02	3	0,3 : 1 : 3 : 3
<b>217</b>	5,75 ± 0,01	2	6,67 ± 0,01	3	6,53 ± 0,03	3	6,40 ± 0,00	3	0,1 : 1 : 0,7 : 0,5
<b>218</b>	6,58 ± 0,01	2	7,03 ± 0,09	3	6,25 ± 0,04	3	5,62 ± 0,05	3	0,4 : 1 : 0,2 : 0,04
<b>219</b>	6,25 ± 0,01	2	6,93 ± 0,02	3	7,07 ± 0,01	3	6,23 ± 0,09	3	0,2 : 1 : 1,4 : 0,2
<b>220</b>	6,28 ± 0,01	2	6,84 ± 0,05	3	6,43 ± 0,17	3	6,47 ± 0,07	3	0,3 : 1 : 0,4 : 0,4

**Tab. 4.11.** Ergebnisse der Radioligandbindungsassays für die Verbindungen mit zusätzlicher, endständiger Guanidinfunktion (Verbindungsklasse 4) am hH<sub>1,2,3,4</sub>R. n.b.: nicht bestimmt.

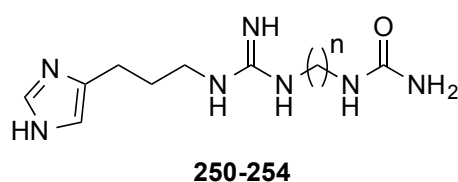
4.8.3. Funktionelle Daten von 216 und 219 im [ $^{35}\text{S}$ ]GTP $\gamma$ S-Assay

Nr.	hH <sub>2</sub> R			hH <sub>3</sub> R			hH <sub>4</sub> R		
	pEC <sub>50</sub>	E <sub>max</sub>	N	pEC <sub>50</sub> (pK <sub>B</sub> )	E <sub>max</sub>	N	pEC <sub>50</sub> (pK <sub>B</sub> )	E <sub>max</sub>	N
His	6,01 ± 0,07	1,00	7	8,52 ± 0,10	1,00	6	8,20 ± 0,08	1,00	3
216	6,86 ± 0,03	0,45 ± 0,03	3	(7,18 ± 0,04)	0	3	(3,38 ± 0,01)	0	3
219	7,28 ± 0,10	0,22 ± 0,01	3	4,46 ± 0,02	-1,21 ± 0,10	3	4,52 ± 0,02	-0,98 ± 0,01	3

**Tab. 4.12.** Ergebnisse der [ $^{35}\text{S}$ ]GTP $\gamma$ S-Assays für ausgewählte Verbindungen mit endständiger Guanidinfunktion (Verbindungsklasse 4) am hH<sub>2,3,4</sub>R.

Für den [ $^{35}\text{S}$ ]GTP $\gamma$ S-Assay wurden mit **216** und **219** zwei C<sub>12</sub>-Spacerverbindungen mit unterschiedlichen Kopfgruppen ausgewählt. Neben dem partiell agonistischen Effekt beider Verbindungen am hH<sub>2</sub>R ist die antagonistische Wirkung von **216** (pK<sub>B</sub> = 7,18) am hH<sub>3</sub>R erwähnenswert. Zudem löst die Aminomethylthiazol-Verbindung **219** sowohl am hH<sub>3</sub>R als auch am hH<sub>4</sub>R einen inversen Agonismus aus. Der Effekt wird jedoch erst bei sehr hohen Konzentrationen ausgelöst.

## 4.9. Guanidine mit endständiger Harnstoff-Gruppe



Nr.	n	Nr.	n	Nr.	n
250	3	252	6	254	10
251	4	253	8		

**Abb. 4.8.** Überblick der getesteten Harnstoffe (Verbindungsklasse 5).

Für Verbindungsklasse 5 wurde erneut am dritten basischen Zentrum variiert. Diesmal wurde jedoch mit der Einführung der Harnstoffgruppe eine starke Reduktion der Basizität gegenüber der Amino- bzw. Guanidinogruppe erreicht. Diese Strukturveränderung sollte endgültig einen genauen Einblick des Einflusses der Basizität an dieser Molekülpartialstruktur auf die vier Histaminrezeptor-Subtypen liefern. Auf eine Substitution der Imidazol-Gruppe wurde dieses Mal verzichtet.

#### 4.9.1. Funktionelle Daten von 250-254 am gpH<sub>1</sub>R (Ileum) und gpH<sub>2</sub>R (Atrium)

Nr.	gpH <sub>1</sub> R		gpH <sub>2</sub> R		
	pA <sub>2</sub> (pEC <sub>50</sub> )	N	pEC <sub>50</sub>	E <sub>max</sub>	N
Histamin	(6,68 ± 0,03)	255	6,16 ± 0,01	1,00	225
<b>250</b>	5,04 ± 0,04	6	5,61 ± 0,08	0,89 ± 0,03	3
<b>251</b>	5,22 ± 0,08	6	6,54 ± 0,08	1,03 ± 0,03	3
<b>252</b>	5,13 ± 0,04	4	6,17 ± 0,09	0,96 ± 0,03	3
<b>253</b>	5,85 ± 0,04	6	6,74 ± 0,09	0,94 ± 0,05	3
<b>254</b>	6,00 ± 0,03	6	6,53 ± 0,01	0,96 ± 0,01	3

**Tab. 4.13.** Ergebnisse der organpharmakologischen Untersuchung der Guanidine mit endständiger Harnstoff-Funktion (Verbindungsklasse 5) am gp-Ileum bzw. gp-Atrium.

Die organpharmakologischen Daten am gpH<sub>1</sub>R und gpH<sub>2</sub>R lieferten Werte, die allesamt im Bereich der Verbindungen mit endständiger Aminofunktion liegen. So liefern **253** und **254** mit dem lipophilen C<sub>8</sub>-C<sub>10</sub>-Spacer die größten pA<sub>2</sub>-Werte. Die Harnstoffe **250-254** lieferten am gpH<sub>2</sub>R semipotente Substanzen im submikromolaren Bereich. Alle Verbindungen konnten sehr hohe agonistische Effekte erzielen. Es wurde fast bei allen Molekülen das Level eines vollen Agonisten erreicht.

#### 4.9.2. Radioligandbindungsdaten der Guanidine mit endständiger Harnstoffgruppe (250-254)

Auch eine Verringerung der Basizität am dritten basischen Zentrum konnte keine gravierenden Änderungen im Bindungsverhalten der Moleküle erwirken. Nachdem die Bindung am hH<sub>1</sub>R nahezu vernachlässigbar war, wurden für die restlichen drei Rezeptoren vergleichbare Bindungswerte ermittelt. Ähnlich der Verbindungsklasse 3 konnten hier überwiegend Affinitäten im Bereich von pK<sub>i</sub> = 6,0 – 7,0 ermittelt werden. Anhand von **Tab. 4.14** ist sehr deutlich ersichtlich, dass bei den Harnstoffen keine Rezeptorselektivität vorliegt.

Nr.	hH <sub>1</sub> R		hH <sub>2</sub> R		hH <sub>3</sub> R		hH <sub>4</sub> R		Selektivität H <sub>1</sub> : H <sub>2</sub> : H <sub>3</sub> : H <sub>4</sub>
	pK <sub>i</sub>	N	pK <sub>i</sub>	N	pK <sub>i</sub>	N	pK <sub>i</sub>	N	
Histamin	n.b.	-	6,58 ± 0,04	48	7,59 ± 0,01	42	7,60 ± 0,01	45	- : 1 : 10 : 10
Diphenhydramin	7,62 ± 0,01	4	n.b.	-	n.b.	-	n.b.	-	-
250	< 4,5	2	5,75 ± 0,10	3	6,80 ± 0,01	3	6,84 ± 0,01	3	< 0,1 : 1 : 11 : 12
251	< 4,5	2	6,57 ± 0,03	3	6,27 ± 0,05	3	6,59 ± 0,02	3	< 0,01 : 1 : 0,5 : 1
252	< 5	2	6,55 ± 0,07	3	6,69 ± 0,02	3	6,18 ± 0,03	3	< 0,03 : 1 : 1,4 : 0,4
253	< 5,5	2	6,58 ± 0,11	3	6,84 ± 0,02	3	6,56 ± 0,01	3	< 0,1 : 1 : 2 : 1
254	< 5,5	2	6,95 ± 0,02	3	7,00 ± 0,01	3	6,70 ± 0,01	3	< 0,04 : 1 : 1 : 0,6

**Tab. 4.14.** Ergebnisse der Radioligandbindungsassays für Guanidine mit endständiger Harnstoff-Funktion (Verbindungsklasse 5) am hH<sub>1,2,3,4</sub>R. n.b.: nicht bestimmt.

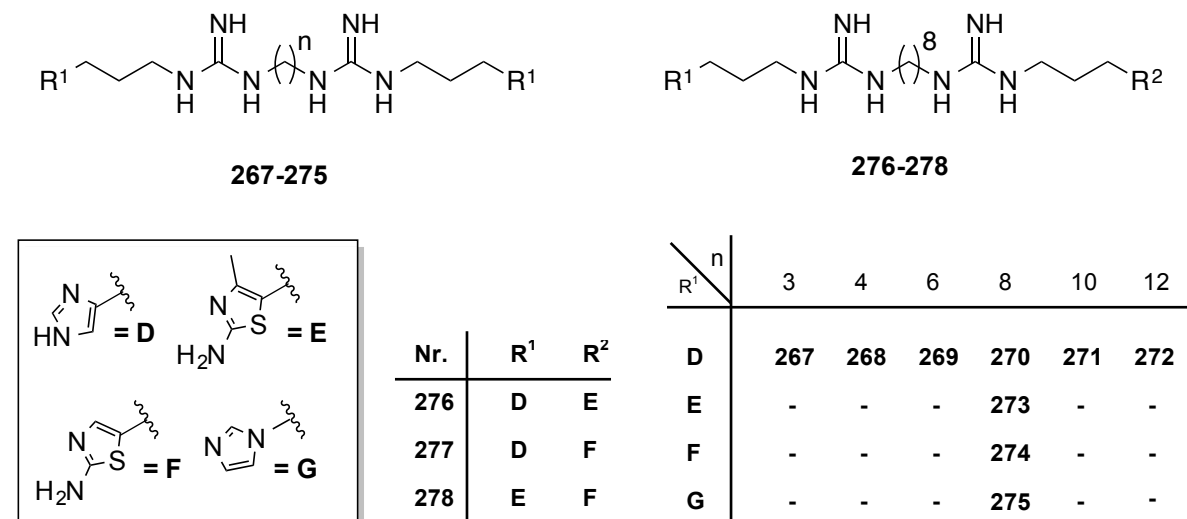
### 4.9.3. Funktionelle Daten von 254 im [<sup>35</sup>S]GTP<sub>γ</sub>S-Assays

Nr.	hH <sub>2</sub> R			hH <sub>3</sub> R			hH <sub>4</sub> R		
	pEC <sub>50</sub>	E <sub>max</sub>	N	pEC <sub>50</sub>	E <sub>max</sub>	N	pEC <sub>50</sub>	E <sub>max</sub>	N
His	6,01 ± 0,07	1,00	7	8,52 ± 0,10	1,00	6	8,20 ± 0,08	1,00	3
254	6,72 ± 0,06	0,45 ± 0,03	3	4,57 ± 0,03	-1,20 ± 0,15	3	4,44 ± 0,01	-0,96 ± 0,02	3

**Tab. 4.15.** Ergebnisse der [<sup>35</sup>S]GTP<sub>γ</sub>S-Assays für den Harnstoff **254** (Verbindungsklasse 5) am hH<sub>2,3,4</sub>R.

Aus der Verbindungsklasse der endständigen Harnstoffe wurde **254** im [<sup>35</sup>S]GTP<sub>γ</sub>S-Assay funktionell getestet. Die Substanz konnte neben dem agonistischen Effekt am hH<sub>2</sub>R (pEC<sub>50</sub> = 6,72; E<sub>max</sub> = 0,45) einen inversen Agonismus an den hH<sub>3,4</sub>-Rezeptoren auslösen. Die Potenz ist übereinstimmend mit weiter oben beschriebenen inversen Agonisten äußerst schwach.

### 4.10. Imidazolyl- bzw. Thiazolylpropylguanidin-Dimere



**Abb. 4.9.** Überblick der getesteten Imidazolyl- bzw. Thiazolylpropylguanidin-Dimere (Verbindungsklasse 6).

Für Verbindungsklasse 6 wurde nun ein viertes und letztes basisches Zentrum eingefügt. Hierzu wurde symmetrisch zur ersten Kopfgruppe ein weiterer Heteroaromat eingeführt. Dies war der letzte Schritt zur Vervollständigung des Weges von der monovalenten Leitsubstanz SK&F 91486 zu möglicherweise hochpotenten, bivalenten Dimeren. Neben den unterschiedlich langen Spacerketten waren die Heteroaromaten **D-G** ein zusätzliches Werkzeug um variable Homo- bzw. Heterodimere (s. **Abb. 4.6**) zu synthetisieren.

4.10.1. Funktionelle Daten von 267-278 am gpH<sub>1</sub>R (Ileum) und gpH<sub>2</sub>R (Atrium)

Nr.	gpH <sub>1</sub> R		gpH <sub>2</sub> R		
	pA <sub>2</sub> (pEC <sub>50</sub> )	N	pEC <sub>50</sub>	E <sub>max</sub>	N
Histamin	(6,68 ± 0,03)	255	6,16 ± 0,01	1,00	225
<b>267</b>	6,20 ± 0,03	9	7,31 ± 0,03	0,96 ± 0,01	3
<b>268</b>	5,89 ± 0,03	9	7,42 ± 0,07	0,94 ± 0,01	3
<b>269</b>	5,69 ± 0,04	9	7,78 ± 0,04	0,90 ± 0,04	3
<b>270</b>	5,77 ± 0,04	9	7,98 ± 0,05	0,91 ± 0,05	3
<b>271</b>	6,64 ± 0,05	8	7,60 ± 0,08	0,71 ± 0,04	3
<b>272</b>	6,91 ± 0,04	9	8,11 ± 0,08	0,63 ± 0,03	3
<b>273</b>	5,88 ± 0,03	9	8,38 ± 0,05	0,78 ± 0,01	3
<b>274</b>	6,08 ± 0,03	9	7,69 ± 0,06	0,94 ± 0,03	3
<b>275</b>	5,37 ± 0,05	9	5,31 ± 0,06	0,20 ± 0,02	3
<b>276</b>	5,85 ± 0,04	6	7,99 ± 0,05	0,91 ± 0,03	3
<b>277</b>	6,01 ± 0,05	6	8,25 ± 0,06	1,02 ± 0,06	3
<b>278</b>	6,00 ± 0,04	6	8,56 ± 0,06	0,88 ± 0,03	3

**Tab. 4.16.** Ergebnisse der organpharmakologischen Untersuchung der Imidazolyl- bzw. Thiazolylpropylguanidin-Dimere (Verbindungsklasse 6) am gp-Ileum bzw. gp-Atrium.

Die organpharmakologischen Tests am Ileum lieferte wie erwartet keine agonistischen Effekte, sondern ausschließlich antagonistische. Mit steigender Spacerlänge und daraus resultierender Lipophilieerhöhung nahmen auch die pA<sub>2</sub>-Werte der Dimere zu. So konnte bei Verbindung **272** die höchste antagonistische Potenz (pA<sub>2</sub> = 6,91) ermittelt werden. Die Verbindungen **273-278** unterschieden sich von **270** lediglich in den symmetrisch angeordneten Kopfgruppen. Die Spacerlänge betrug bei allen Substanzen acht Methylengruppen. Aufgrund der nahezu identischen pA<sub>2</sub>-Werte (Ausnahme **275**) konnte wiederum bewiesen werden, dass der steigende Antagonismus nicht von der Art des Heterozyklus abhängt, sondern einzig von der Länge des Spacers. Weitaus interessantere Ergebnisse lieferten allerdings die Experimente am MS-Vorhof. Auch hier konnte bei den Imidazol-4-yl-Derivaten eine moderat steigende H<sub>2</sub>-agonistische Wirkung mit zunehmender Spacerlänge beobachtet werden. So ergab sich für **272** ein hochpotenter, partieller H<sub>2</sub>-Agonist (pEC<sub>50</sub> = 8,11; E<sub>max</sub> = 0,63) im einstellig-nanomolaren Bereich. Da **270** mit einem C<sub>8</sub>-Spacer (pEC<sub>50</sub> = 7,98) eine deutlich höhere intrinsische Aktivität (E<sub>max</sub> = 0,91) aufwies, wurden ausgehend von dieser Spacerlänge die Amino(methyl)thiazolyl-, Imidazol-1-yl- sowie Hetero-Dimere hergestellt (**273-278**). Wie aus den bereits diskutierten Ergebnissen zu erwarten war, wurde für das Imidazol-1-yl-Dimer **275** ein drastischer Einbruch des pEC<sub>50</sub>-Werts von nahezu drei Zehnerpotenzen beobachtet. Die Substitution der Kopfgruppen mit

Aminothiazolen war hingegen erfolgreicher. Verbindung **273** mit zwei Kopfgruppen vom Typ **E** stellte die potenteste Verbindung aller homodimeren Moleküle dar ( $pEC_{50} = 8,38$ ,  $E_{max} = 0,78$ ). Abschließend wurden aus den Kopfgruppen **D**, **E** und **F** die Heterodimere **276-278** synthetisiert. Mit Verbindung **277** konnte ein weiterer voller Agonist mit ähnlicher Wirkpotenz dargestellt werden. Das Aminothiazol-Heterodimer **278** erreichte mit einem  $pEC_{50}$ -Wert von 8,56 ( $E_{max} = 0,88$ ) die höchste Potenz aller am Vorhof getesteten Substanzen.

#### 4.10.2. Radioligandbindungsdaten der Dimere 267-278

Die Bindungsdaten der Dimere (**Tab 4.17**) am  $hH_1R$  lieferten analoge Ergebnisse zum  $gpH_1$ -Experiment. Auch wenn die Bindungsaffinitäten an den humanen Rezeptoren wie üblich etwas niedriger waren, konnte auch hier die immer wiederkehrende Affinitätssteigerung bei Kettenverlängerung beobachtet werden. So ergab sich für **272** ein vergleichsweise hoher  $pK_i$ -Wert von 6,45 am  $hH_1R$ . Die im organopharmakologischen Teil bereits ausführlich diskutierte Wirkung der unterschiedlichen Dimere kann tendenziell auch auf die Affinitäten am  $hH_2R$  übertragen werden. Auch hier ist geringere Sensibilität der humanen Rezeptoren gegenüber den Meerschweinchen-Rezeptoren zu berücksichtigen. Die  $hH_2$ -Bindungswerte lieferten für **271** und **272** mit  $pK_i = 7,4-7,5$  die größte Affinität. Für die Imidazol-4-yl-Derivate **267-272** konnte am  $hH_3R$  und  $hH_4R$  ähnlich hohe Affinitäten berechnet werden, womit keine Selektivität gewährleistet war. Bei der Betrachtung der Bindungsdaten der Aminothiazol-Homodimere **273-274** an den  $hH_{3,4}$ -Rezeptoren konnte wiederum ein enorme Abnahme der Affinitäten um bis zu zwei Zehnerpotenzen festgestellt werden. Bei den heterodimeren Verbindungen **276-278** kann der Einfluß der Imidazol-Kopfgruppe auf die  $hH_{3,4}R$ -Aktivität noch deutlicher gemacht werden. Bei den Verbindungen **276** und **277** kann im Vergleich zu den Bindungsdaten von **270** nur eine geringe Abschwächung festgestellt werden. Nach komplettem Austausch beider Imidazol-4-yl-Reste durch Imidazol-1-yl-Reste erreichten die  $hH_{3,4}R$ -Affinitäten mit Substanz **278** einen Tiefpunkt. Somit eignen sich Aminothiazol-Dimere ideal zu Herstellung selektiver  $H_2$ -Rezeptorliganden. Das Imidazol-1-yl-Dimer **275** bindet an sämtliche Histaminrezeptoren mit niedriger Affinität.



Nr.	hH <sub>1</sub> R		hH <sub>2</sub> R		hH <sub>3</sub> R		hH <sub>4</sub> R		Selektivität
	pK <sub>i</sub>	N	pK <sub>i</sub>	N	pK <sub>i</sub>	N	pK <sub>i</sub>	N	H <sub>1</sub> : H <sub>2</sub> : H <sub>3</sub> : H <sub>4</sub>
Histamin	n.b.	-	6,58 ± 0,04	48	7,59 ± 0,01	42	7,60 ± 0,01	45	- : 1 : 10 : 10
Diphenhydramin	7,62 ± 0,01	4	n.b.	-	n.b.	-	n.b.	-	-
267	< 5	2	6,76 ± 0,03	3	6,95 ± 0,02	3	6,70 ± 0,01	3	< 2 : 100 : 155 : 87
268	< 5	2	6,39 ± 0,02	3	6,84 ± 0,01	3	6,18 ± 0,04	3	< 4 : 100 : 282 : 62
269	< 5,5	2	6,82 ± 0,04	3	7,28 ± 0,03	3	6,37 ± 0,02	3	< 5 : 100 : 288 : 35
270	5,50 ± 0,01	2	7,05 ± 0,02	3	7,52 ± 0,01	3	7,06 ± 0,01	3	3 : 100 : 295 : 100
271	5,90 ± 0,01	2	7,47 ± 0,12	3	7,72 ± 0,03	3	7,68 ± 0,04	3	3 : 100 : 178 : 162
272	6,45 ± 0,01	2	7,41 ± 0,03	3	7,79 ± 0,01	3	7,70 ± 0,00	3	11 : 100 : 240 : 195
273	< 5,5	2	7,33 ± 0,05	3	5,25 ± 0,05	3	5,00 ± 0,05	3	< 2 : 100 : 0,8 : 0,5
274	< 5	2	6,63 ± 0,03	3	4,96 ± 0,05	3	4,28 ± 0,02	3	< 3 : 100 : 2 : 0,4
275	< 5	2	5,35 ± 0,03	3	5,56 ± 0,02	3	4,47 ± 0,03	3	< 45 : 100 : 162 : 13
276	< 6	2	6,93 ± 0,04	3	7,49 ± 0,03	3	7,13 ± 0,04	3	< 12 : 100 : 363 : 158
277	< 6	2	7,27 ± 0,04	3	7,43 ± 0,03	3	6,97 ± 0,05	3	< 6 : 100 : 145 : 50
278	< 5,5	2	6,91 ± 0,04	3	5,40 ± 0,05	3	5,14 ± 0,04	3	< 4 : 100 : 3 : 2

**Tab. 4.17.** Ergebnisse der Radioligandbindungsassays für die Imidazoly- bzw. Thiazolypropylguanidin-Dimere (Verbindungsklasse 6) am hH<sub>1,2,3,4</sub>R. n.b.: nicht bestimmt.

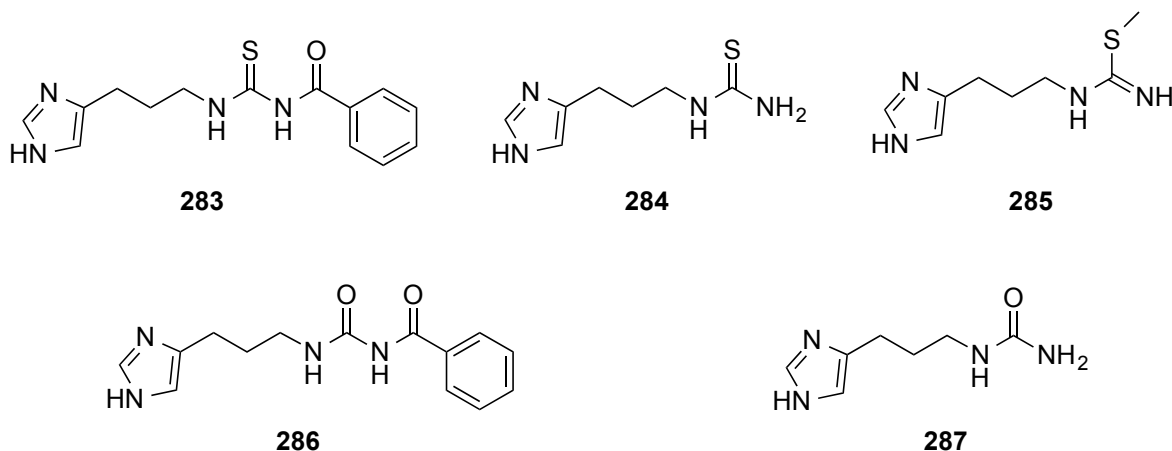
4.10.3. Funktionelle Daten von 270-278 im [ $^{35}\text{S}$ ]GTP $\gamma$ S-Assay

Nr.	hH <sub>2</sub> R			hH <sub>3</sub> R			hH <sub>4</sub> R		
	pEC <sub>50</sub>	E <sub>max</sub>	N	pEC <sub>50</sub> (pK <sub>B</sub> )	E <sub>max</sub>	N	pEC <sub>50</sub> (pK <sub>B</sub> )	E <sub>max</sub>	N
His	6,01 ± 0,07	1,00	7	8,52 ± 0,10	1,00	6	8,20 ± 0,08	1,00	3
270	6,77 ± 0,02	0,49 ± 0,02	3	(6,87 ± 0,05)	0	3	(3,39 ± 0,02)	0	3
272	7,21 ± 0,08	0,54 ± 0,02	3	(7,33 ± 0,07)	0	3	(3,49 ± 0,01)	0	3
273	6,56 ± 0,01	0,38 ± 0,01	3	(4,53 ± 0,05)	0	3	(3,83 ± 0,03)	0	3
274	6,53 ± 0,08	0,40 ± 0,05	3	(4,05 ± 0,10)	0	3	(3,58 ± 0,05)	0	3
276	6,23 ± 0,09	0,54 ± 0,05	3	(7,18 ± 0,02)	0	3	(3,69 ± 0,02)	0	3
277	6,51 ± 0,03	0,45 ± 0,04	3	(7,09 ± 0,01)	0	3	(3,43 ± 0,01)	0	3
278	6,63 ± 0,02	0,52 ± 0,03	3	(4,67 ± 0,05)	0	3	(3,73 ± 0,03)	0	3

**Tab. 4.18.** Ergebnisse der [ $^{35}\text{S}$ ]GTP $\gamma$ S-Assays für ausgewählte Imidazolyl- bzw. Thiazolylpropylguanidin-Dimere (Verbindungsklasse 6) am hH<sub>2,3,4</sub>R.

Für den [ $^{35}\text{S}$ ]GTP $\gamma$ S-Assay wurden die sieben interessantesten Dimer-Verbindungen ausgewählt. Alle zeigten am hH<sub>2</sub>R einen partiell agonistischen Effekt. Verbindung **272** konnte mit einem pEC<sub>50</sub>-Wert von 7,21 die höchste Potenz vorweisen ( $E_{\text{max}} = 0,54$ ). Sämtliche dieser ausgewählten Dimerverbindungen zeigten am hH<sub>3</sub>R und hH<sub>4</sub>R antagonistische Wirkung. Am hH<sub>4</sub>R sind die ermittelten pK<sub>B</sub>-Werte vernachlässigbar klein. Am hH<sub>3</sub>R hingegen werden von den imidazolhaltigen Verbindungen **270**, **272**, **276** und **277** pK<sub>B</sub>-Werte von  $\approx 7$  erreicht. Analog zu den Bindungsstudien sinkt die Hemmwirkung der aminothiazolhaltigen hH<sub>3</sub>-Antagonisten **273**, **274** und **278** um mehr als zwei Zehnerpotenzen.

#### 4.11. Testergebnisse der SK&F 91486 - Analoga mit Heteroatomaustausch am Guanidin



**Abb. 4.10.** Überblick der getesteten SK&F 91486 - Analoga (durch Heteroatomaustausch am Guanidin erhalten, Verbindungsklasse 7).

Die Synthese der SK&F 91486 - Analoga sollte eine separate Verbindungsklasse liefern, bei der nicht die Vergrößerung des Moleküls oder die Vermehrung der basischen Zentren im Vordergrund stand. Vielmehr sollten die pharmakologischen Auswirkungen struktureller Veränderungen der Guanidinpartialstruktur selbst eingehend untersucht werden. Anhand dieser Ergebnisse erhofft man sich einen Einblick, inwieweit die Basizität des veränderten Pharmakophors Einfluss auf die Wechselwirkung mit den jeweiligen Rezeptorsubtypen des Histamins hat. Der Einfluss der strukturellen Veränderungen auf die Basizität wurde bereits ausführlich in Kapitel 3.8.1. behandelt. Grundsätzlich können die zu testenden Verbindungen in zwei Gruppen eingeteilt werden. Die Verbindungen **283-285** stellen die Gruppe der Thioharnstoffe dar, wohingegen **286** und **287** der Gruppe der Harnstoff-Derivate angehören. Den **Tab. 4.19** und **4.20** können die pharmakologischen Daten von SK&F 91486 entnommen werden. Anhand der nachfolgenden Ergebnisse könnten sich weitere Synthesestrategien für nachfolgende Histaminprojekte ergeben.

Nr.	hH <sub>1</sub> R		hH <sub>2</sub> R		hH <sub>3</sub> R		hH <sub>4</sub> R	
	pEC <sub>50</sub>	E <sub>max</sub>	pEC <sub>50</sub>	E <sub>max</sub>	pEC <sub>50</sub>	E <sub>max</sub>	pEC <sub>50</sub>	E <sub>max</sub>
<b>SK&amp;F 91486</b>	inaktiv	-	5,6	0,7	8,1	0,7	8,1	0,8

**Tab. 4.19.** Pharmakologische Daten von SK&F 91486 aus dem steady-state GTPase Assay.<sup>220</sup>

#### 4.11.1. Funktionelle Daten von SK&F 91486 und 283-287 am gpH<sub>1</sub>R (Ileum) und gpH<sub>2</sub>R (Atrium)

Nr.	gpH <sub>1</sub> R		gpH <sub>2</sub> R		
	pA <sub>2</sub> (pEC <sub>50</sub> )	N	pEC <sub>50</sub>	E <sub>max</sub>	N
Histamin	(6,68 ± 0,03)	255	6,16 ± 0,01	1,00	225
SK&F91486	inaktiv	24	5,16 ± 0,04	0,75 ± 0,03	5
283	inaktiv	12	4,73 ± 0,05	0,43 ± 0,01	3
284	inaktiv	9	4,96 ± 0,08	0,27 ± 0,02	3
285	5,41 ± 0,06	6	5,13 ± 0,03	0,45 ± 0,05	3
286	5,02 ± 0,06	6	4,62 ± 0,05	0,15 ± 0,03	3
287	< 4,5	6	3,57 ± 0,02	0,58 ± 0,02	3

**Tab. 4.20.** Ergebnisse der organpharmakologischen Untersuchung der SK&F 91486 - Analoga (durch Heteroatomaustausch am Guanidin; Verbindungsklasse 7) am gp-Ileum bzw. gp-Atrium.

Die Thioharnstoffe **283** und **284** wiesen keinerlei Aktivität am gpH<sub>1</sub>R auf. Der S-methylierte Thioharnstoff **285** zeigte hingegen einen leicht antagonistischen Effekt (pA<sub>2</sub> = 5,41) im Ileum-Versuch. Bei den Harnstoff-Derivaten **286** und **287** wurde kein nennenswerter Effekt gemessen. Bei der Auswertung der gpH<sub>2</sub>-Daten am Atrium kann ein direkter Bezug zur veränderten Basizität und dem H<sub>2</sub>-agonistischen Effekt hergestellt werden. Alle Verbindungen sind schwache, partielle Agonisten am gpH<sub>2</sub>R. Während eine Verringerung der Basizität am Guanidin-Pharmakophor bei den Substanzen **283**, **284**, **286** und **287** eine Erniedrigung der Potenz zur Folge hat, kann das noch moderat basische S-Methyl-Thioharnstoff-Derivat eine äquipotente Wirkung (pEC<sub>50</sub> = 5,13) erzielen. Lediglich die intrinsische Aktivität von SK&F 91486 konnte nicht ganz erreicht werden (E<sub>max</sub> = 0,45).

#### 4.11.2. Radioligandbindungsdaten der Verbindungen 283-287

Die Bindungsdaten am hH<sub>1</sub>R zeigten erwartungsgemäß niedrige Affinitätswerte. In den vorangegangenen Kapiteln konnte bereits mehrfach belegt werden, dass eine Affinitätssteigerung am hH<sub>1</sub>R mit der Erhöhung der Lipophilie im Molekül einhergeht. Die Verbindungen **283-286** konnten ebenso wie **287** nur bei sehr hohen Konzentrationen eine partielle Verdrängung des tritierten Mepyramins vom hH<sub>1</sub>R erzwingen. Auch die Analyse der hH<sub>2</sub>R-Bindungsdaten von **283-286** lieferte plausible Ergebnisse und steht mit den Daten am gpH<sub>2</sub>R im Einklang. Hier konnte allein **287** (pK<sub>i</sub> = 6,17) etwas überraschend erhöhte Bindungswerte am hH<sub>2</sub>R vorweisen. Interessanter wird hingegen die Betrachtung der hH<sub>3,4</sub>R-Ergebnisse, auch in Hinblick auf mögliche zukünftige Projekte zur Herstellung selektiver hH<sub>3</sub>R- bzw. hH<sub>4</sub>R-Liganden. Die benzoylhaltigen Liganden **283** und **286** zeigten an beiden

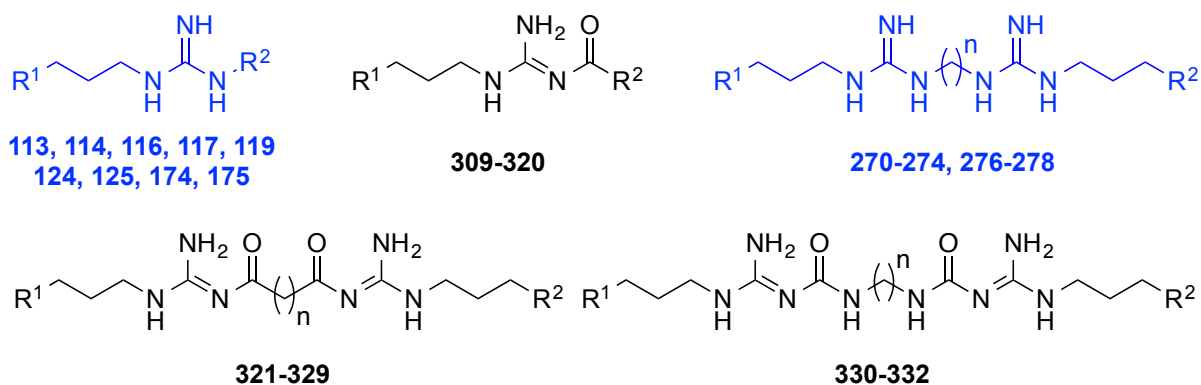
Nr.	hH <sub>1</sub> R		hH <sub>2</sub> R		hH <sub>3</sub> R		hH <sub>4</sub> R		Selektivität H <sub>2</sub> : H <sub>3</sub> : H <sub>4</sub>
	pK <sub>i</sub>	N	pK <sub>i</sub>	N	pK <sub>i</sub>	N	pK <sub>i</sub>	N	
Histamin	n.b.	-	6,58 ± 0,04	48	7,59 ± 0,01	42	7,60 ± 0,01	45	1 : 10 : 10
Diphenhydramin	7,62 ± 0,01	4	n.b.	-	n.b.	-	n.b.	-	-
<b>283</b>	< 4	2	4,26 ± 0,09	3	6,78 ± 0,05	3	6,82 ± 0,04	3	1 : 331 : 363
<b>284</b>	< 4	2	< 4	3	6,07 ± 0,03	3	5,77 ± 0,02	3	1 : > 117 : > 59
<b>285</b>	< 4	2	4,98 ± 0,09	3	6,58 ± 0,08	3	8,14 ± 0,01	3	1 : 40 : 1445
<b>286</b>	< 4	2	< 4	3	6,09 ± 0,01	3	5,28 ± 0,06	3	1 : > 123 : > 19
<b>287</b>	< 5	2	6,17 ± 0,08	3	6,91 ± 0,03	3	6,83 ± 0,02	3	1 : 5,5 : 4,6

**Tab. 4.21.** Ergebnisse der Radioligandbindungsassays der SK&F 91486 - Analoga (durch Heteroatomaustausch am Guanidin; Verbindungsklasse 7) am hH<sub>1,2,3,4</sub>R. n.b.: nicht bestimmt.

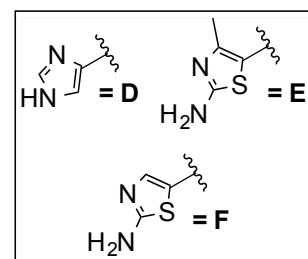
Rezeptoren eine höhere Affinität als zu den hH<sub>1,2</sub>-Rezeptoren. Für das Thioharnstoff-Derivat **283** konnte für beide Rezeptoren ein pK<sub>i</sub>-Wert von ≈ 6,8 ermittelt werden, wonach hier weiterhin (verglichen mit den SK&F 91486-Daten aus **Tab. 4.19**) ein deutlicher Trend zu dualer hH<sub>3,4</sub>-Selektivität geht. Die Benzoylharnstoff-Struktur **283** liefert zwar an beiden Rezeptoren kleinere Affinitätswerte als **286**, eine selektive Tendenz hin zum hH<sub>3</sub>R (H<sub>3</sub> : H<sub>4</sub> ≈ 6,5 : 1) könnte allerdings ein vielversprechender Ansatz für modifizierte Substanzen davon sein. Eine noch ausgeprägtere Selektivität für den hH<sub>4</sub>R kann das S-Methyl-Isouthioharnstoff-Derivat **285** vorweisen. Nach schwachen Bindungen am hH<sub>1,2</sub>R und einer moderaten Affinität zum hH<sub>3</sub>R (pK<sub>i</sub> = 6,58), zeigt es mit einem pK<sub>i</sub>-Wert von 8,14 eine bemerkenswert starke Tendenz zum hH<sub>4</sub>R. Verglichen mit den funktionellen (!) Daten von SK&F 91486 aus **Tab. 4.19** konnte durch Modifizierung der Guanidin-Partialstruktur eine selektive Senkung der hH<sub>3</sub>R-Affinität bewirkt werden (s. **Tab. 4.21**). Abschließend werden die unsubstituierten Thioharnstoff bzw. Harnstoff-Derivate des SK&F 91486 **284** und **287** betrachtet. Mit dem Basizitätsverlust am Guanidin-Pharmakophor ging neben der schwachen H<sub>2</sub>-Affinität auch die starke Bindung am hH<sub>3,4</sub>R verloren. Verglichen mit den funktionellen (!) Daten aus **Tab. 4.19** kann hier ein Wirkverlust von über zwei Zehnerpotenzen detektiert werden.

## 4.12. Datenvergleich mit strukturverwandten Substanzen

Um die ermittelten Daten aus Kapitel 4 besser einordnen zu können, wird ein Vergleich mit bereits veröffentlichten, strukturverwandten Substanzen gezogen. Ziel dieses Vergleichs ist es, die Ergebnisse und Verbindungsklassen dieser Arbeit (blau markierte Substanzen) hinsichtlich der Vielfältigkeit der Histaminrezeptorliganden (s. **Kap. 1**) besser einordnen zu können. Eine direkte Gegenüberstellung ist jedoch nur mit Liganden sinnvoll, bei denen eine nahe strukturelle Verwandtschaft gewährleistet ist. Im Folgenden werden geeignete Acylguanidine sowie Dimerverbindungen vom Acyl- und Carbamoyl-Typ zur Diskussion herangezogen (s. **Abb. 4.11**). Bei den organopharmakologischen Daten am gp-Atrium variiert der Histamin-Referenzwert ( $pEC_{50}$ ) aus den unterschiedlichen Arbeiten um 0,16 ( $pEC_{50}(\text{His}) = 6,00$ ). Um einheitliche Ergebnisse zu erhalten, wurden die  $pEC_{50}$ -Werte aus dieser Arbeit um diesen Betrag gesenkt.



Nr.	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	Nr.	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	Nr.	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	n	Nr.	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	n
309	D	CH <sub>3</sub>	119	D	C <sub>5</sub> H <sub>11</sub>	327	D	D	6	322, 331	E	E	6
113, 310	D	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	317	D	C <sub>8</sub> H <sub>17</sub>	270, 321	D	D	8	273, 323, 332	E	E	8
313	D	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	318	D	C <sub>8</sub> H <sub>17</sub>	271	D	D	10	324	E	E	10
314	D	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	124	D	C <sub>12</sub> H <sub>25</sub>	272	D	D	12	278, 328	E	F	8
114, 311	D	C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	125	D	C <sub>12</sub> H <sub>25</sub>	276, 329	D	E	8	325	F	F	6
312	D	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	319	D	C <sub>10</sub> H <sub>20</sub> NH <sub>2</sub>	277	D	F	8	274, 326	F	F	8
116	D	C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	320	D	C <sub>10</sub> H <sub>20</sub> NH <sub>2</sub>	330	E	E	4				
315	D	C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	174	D	C <sub>12</sub> H <sub>24</sub> NH <sub>2</sub>								
316	D	C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	175	D	C <sub>12</sub> H <sub>24</sub> NH <sub>2</sub>								
117	D	CH <sub>2</sub> CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>											



**Abb. 4.11.** Überblick strukturverwandter Histaminrezeptorliganden aus dieser Arbeit (blau) und vergangener Arbeiten (schwarz).

Nr.	gpH <sub>2</sub> R (Atrium)		hH <sub>2</sub> R		hH <sub>3</sub> R		hH <sub>4</sub> R	
	pEC <sub>50</sub>	E <sub>max</sub>	pEC <sub>50</sub> (pK <sub>B</sub> )	E <sub>max</sub>	pEC <sub>50</sub> (pK <sub>B</sub> )	E <sub>max</sub>	pEC <sub>50</sub> (pK <sub>B</sub> )	E <sub>max</sub>
113	4,98	0,55	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.
114	5,24	0,83	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.
116	5,92	0,86	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.
117	5,71	0,86	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.
119	6,28	0,90	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.
124	6,41	0,60	5,16	0,43	(5,37)	0	4,86	-0,97
125	6,09	0,70	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.
174	6,33	0,71	6,95	0,66	(6,72)	0	(3,43)	0
175	6,47	0,90	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.
309	6,09	0,83	6,14	0,76	8,44	0,27	8,31	1,00
310	6,52	0,94	6,43	0,83	8,80	0,39	8,52	0,90
311	6,73	0,97	6,85	0,77	8,80	0,37	8,59	0,96
312	6,96	0,98	6,96	0,86	8,85	0,26	8,43	0,94
313	6,71 <sup>a)</sup>	0,91 <sup>a)</sup>	5,83	0,62	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.
314	6,90 <sup>a)</sup>	0,85 <sup>a)</sup>	6,44	0,76	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.
315	7,54 <sup>a)</sup>	0,82 <sup>a)</sup>	7,06	0,69	(< 5)	0	(< 5)	0
316	7,28 <sup>a)</sup>	0,82 <sup>a)</sup>	6,82	0,73	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.
317	7,46 <sup>a)</sup>	0,69 <sup>a)</sup>	7,02	0,52	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.
318	7,36 <sup>a)</sup>	0,83 <sup>a)</sup>	7,11	0,59	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.
319 <sup>b)</sup>	8,00 <sup>a)</sup>	0,86 <sup>a)</sup>	7,45	0,66	(< 5)	0	(< 5)	0
320	8,29 <sup>a)</sup>	0,92 <sup>a)</sup>	7,55	0,69	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.
270	7,82	0,91	6,77	0,49	(6,87)	0	(3,39)	0
271	7,44	0,71	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.
272	7,95	0,63	7,21	0,54	(7,33)	0	(3,49)	0
273	8,22	0,78	6,56	0,38	(4,53)	0	(3,83)	0
274	7,53	0,94	6,53	0,40	(4,05)	0	(3,58)	0
276	7,83	0,91	6,23	0,54	(7,18)	0	(3,69)	0
277	8,09	1,02	6,51	0,45	(7,09)	0	(3,43)	0
278	8,40	0,88	6,63	0,52	(4,67)	0	(3,73)	0
321	9,09	0,87	8,20	0,82	n.b.	n.b.	8,55	0,36
322	9,48	0,64	7,49	0,58	n.b.	n.b.	< 5	0
323	8,84	0,64	7,91	0,53	n.b.	n.b.	< 5	0
324	8,46 <sup>a)</sup>	0,66 <sup>a)</sup>	7,84	0,44	n.b.	n.b.	< 5	0
325	8,87 <sup>a)</sup>	1,00 <sup>a)</sup>	7,51	0,79	(6,36)	0	(< 6)	0
326	8,30 <sup>a)</sup>	0,94 <sup>a)</sup>	7,67	0,75	(< 5)	0	(< 6)	0
327	8,49 <sup>a)</sup>	1,18 <sup>a)</sup>	7,25	0,77	8,38	0,37	7,38	0,51
328	8,46 <sup>a)</sup>	0,89 <sup>a)</sup>	7,86	0,75	(< 5)	0	(< 5)	0
329	9,29 <sup>a)</sup>	1,01 <sup>a)</sup>	8,12	0,76	8,54	0,68	8,07	0,52
330	9,04 <sup>a)</sup>	1,04 <sup>a)</sup>	7,25	0,96	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.
331	8,75 <sup>a)</sup>	1,09 <sup>a)</sup>	8,03	0,92	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.
332	8,16 <sup>a)</sup>	0,80 <sup>a)</sup>	7,73	0,80	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.

<sup>a)</sup> GTPase-Daten am gpH<sub>2</sub>R-G<sub>sαs</sub>; <sup>b)</sup> hH<sub>1</sub>R: pK<sub>B</sub> = 7,06.

Tab. 4.22. Funktionelle Daten der zu vergleichenden Liganden.

	hH <sub>1</sub> R	hH <sub>2</sub> R	hH <sub>3</sub> R	hH <sub>4</sub> R
Nr.	pK <sub>i</sub>	pK <sub>i</sub>	pK <sub>i</sub>	pK <sub>i</sub>
<b>113</b>	< 4,5	5,31	7,03	7,87
<b>114</b>	< 4,5	5,52	7,21	8,04
<b>116</b>	< 5	6,11	7,21	8,04
<b>117</b>	< 4,5	6,12	7,18	7,75
<b>119</b>	< 5	6,03	7,04	8,17
<b>124</b>	< 5,5	6,33	5,69	5,25
<b>125</b>	< 5,5	6,57	4,85	4,95
<b>174</b>	6,30	6,50	5,38	5,33
<b>175</b>	6,52	6,73	5,29	4,65
<b>270</b>	5,50	7,05	7,52	7,06
<b>271</b>	5,90	7,47	7,72	7,68
<b>272</b>	6,45	7,41	7,79	7,70
<b>273</b>	< 5,5	7,33	5,25	5,00
<b>274</b>	< 5	6,63	4,96	4,28
<b>276</b>	< 6	6,93	7,49	7,13
<b>277</b>	< 6	7,27	7,43	6,97
<b>278</b>	< 5,5	6,91	5,40	5,14
<b>330</b>	6,08	7,76	6,17	5,29
<b>331</b>	6,06	8,07	5,94	5,69
<b>332</b>	5,80	7,17	6,00	6,26

**Tab. 4.23.** Radioligandbindungsdaten der zu vergleichenden Liganden.

Die Daten der Verbindungen **309-312** stammen aus der Dissertation von Patrick Igel,<sup>61</sup> die der Verbindungen **313-320**, **325-329** aus der Dissertation von Tobias Birnkammer.<sup>250</sup> Die Daten der Verbindungen **321-324** stammen aus der Dissertation von Anja Kraus,<sup>278</sup> die der Verbindungen **330-332** aus der Dissertation von Nicole Plank.<sup>163</sup> Alle funktionellen Daten der Verbindungen **309-329** stammen aus [<sup>33</sup>P]GTPase-Assays. Die funktionellen Daten von **330-330** stammen aus dem [<sup>35</sup>S]GTPγS-Assay. Die Radioligandbindungsdaten von **330-332** wurden nach den Vorschriften dieser Arbeit ermittelt. Bei Verbindungen ohne Daten am Meerschweinchen-Atrium wurden die Testergebnisse des [<sup>33</sup>P]GTPase-Assays am gpH<sub>2</sub>R-Gsα<sub>s</sub> herangezogen. Zur besseren Veranschaulichung der Daten wurde ausnahmsweise auf die Angabe der Fehlergrenzen verzichtet. Das Hauptaugenmerk beim Vergleich einzelner Substanzen wurde auf den H<sub>2</sub>R, H<sub>3</sub>R und H<sub>4</sub>R gelegt.



Aufgrund ihrer strukturellen Ähnlichkeit wurden folgende Verbindungen miteinander verglichen:

<b>Monomere:</b>	<b>113 vs. 309</b>	<b>114 vs. 310/313/314</b>	<b>116 vs. 311</b>
	<b>117 vs. 312</b>	<b>119 vs. 315/316</b>	<b>124 vs. 317</b>
	<b>125 vs. 318</b>	<b>174 vs. 319</b>	<b>175 vs. 320;</b>
<b>Dimere:</b>	<b>270 vs. 327</b>	<b>271 vs. 321/323/326/331</b>	<b>272 vs. 324/332</b>
	<b>273 vs. 322/330</b>	<b>274 vs. 325</b>	<b>276/277 vs. 329</b>
	<b>278 vs. 328.</b>		

In erster Linie wurde darauf geachtet, dass nur Substanzen miteinander verglichen werden, welche sich **lediglich** in einer funktionellen Gruppe unterscheiden (**Monomere:** Alkyl vs. Acyl; **Dimere:** Alkyl vs. Acyl vs. Carbamoyl). Folgende Ausnahmen sind zu nennen: **114 vs. 310/313/314** (**313, 314** mit unterschiedlicher Kopfgruppe), **119 vs. 315/316** (Kopfgruppen unterschiedlich), **124 vs. 317, 125 vs. 318** (Spacerlänge unterschiedlich, C<sub>10</sub> vs. C<sub>9</sub>), **174 vs. 319, 175 vs. 320** (Spacerlänge unterschiedlich, C<sub>12</sub> vs. C<sub>11</sub>), **271 vs. 321/323/326/331** (**323, 326, 331** mit unterschiedlichen Kopfgruppen; Spacerlänge identisch); **272 vs. 324/332** (**324, 332** mit unterschiedlichen Kopfgruppe), **276/277 vs. 329** (**277** mit fehlender Methylgruppe).

Aufgrund des mehrfach beschriebenen Effekts des Austauschs von Amino(methyl)thiazolen (Absenkung der H<sub>3,4</sub>R-Affinität) können bei oben genannten Vergleichen mit unterschiedlichen Kopfgruppen lediglich H<sub>2</sub>R-Daten miteinander verglichen werden.

Im Vergleich alkylierter und acylierter Monomere weisen die alkylierten Verbindungen am H<sub>2,3,4</sub>R durchwegs niedrigere pEC<sub>50</sub>- bzw. pK<sub>i</sub>-Werte auf. Bei allen Verbindungen handelt es sich hier jeweils um eine Minderung von über einer Zehnerpotenz. Im Vergleich der alkylierten mit den acylierten Amino(methyl)thiazolen ist selbiges zu beobachten.

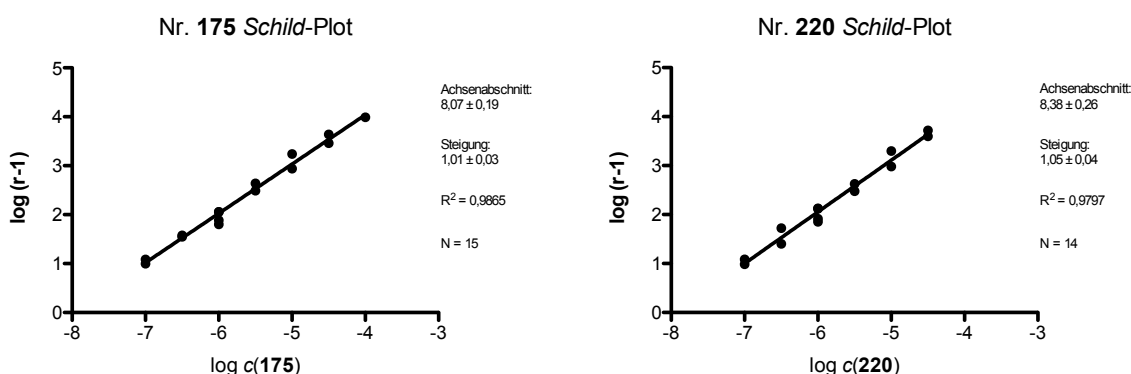
Bei den monomeren Verbindungen mit endständiger Aminogruppe werden die Beobachtungen des vorherigen Absatzes bestätigt. Die Differenzen am gpH<sub>2</sub>R sind jedoch deutlich ausgeprägter als am humanen H<sub>2</sub>-Rezeptor.

Auch bei den Dimeren ist im Vergleich acylierter und alkylierter Moleküle ein gleichbleibender Aktivitätsunterschied von ca. 1-1,5 logarithmischen Einheiten zugunsten der Acylverbindungen zu sehen. Lediglich das Heterodimer **278** konnte am gpH<sub>2</sub>R keinen signifikant schlechteren Wert als **328** vorweisen. Die Carbamoyl-Dimere ordnen sich

bezüglich ihrer Aktivität am  $H_2R$  zwischen den alkylierten und den acylierten Dimeren ein. Die Aktivitätsdifferenz liegt bei ca. 0,5-1 logarithmischen Einheiten. Verbindung **272** zeigt am  $hH_2R$  eine stärkere Bindung als **332**. Diese Tendenz konnte am  $gpH_2R$  nicht festgestellt werden. Die Substanzen **272** und **332** besitzen allerdings unterschiedliche Kopfgruppen.

#### 4.13. Berechnung von $pA_2$ -Werten mittels Schild-Plot

Da nahezu alle Substanzen am  $H_1$ -Rezeptor des Meerschweinchenileums niedrige  $pA_2$ -Werte lieferten, wurde auf die Berechnung und Darstellung der Ergebnisse mit Hilfe des *Schild*-Plots verzichtet. Die Verbindungen **175** und **220** waren die einzigen Substanzen, für die ein  $pA_2$ -Wert jenseits von 8 berechnet (*Schild*-Gleichung) wurde. Beide Moleküle sind sich strukturell sehr ähnlich. Sie besitzen als Kopfgruppe ein Aminothiazol und eine  $C_{12}$ -Kette zwischen den weiteren beiden basischen Zentren. **175** verfügt über ein endständiges Amin, wohingegen **220** ein endständiges Guanidin besitzt. Anhand dieser Verbindungen wurde exemplarisch der unter 4.1.1 beschriebene *Schild*-Plot angewendet (s. **Abb. 4.12**).

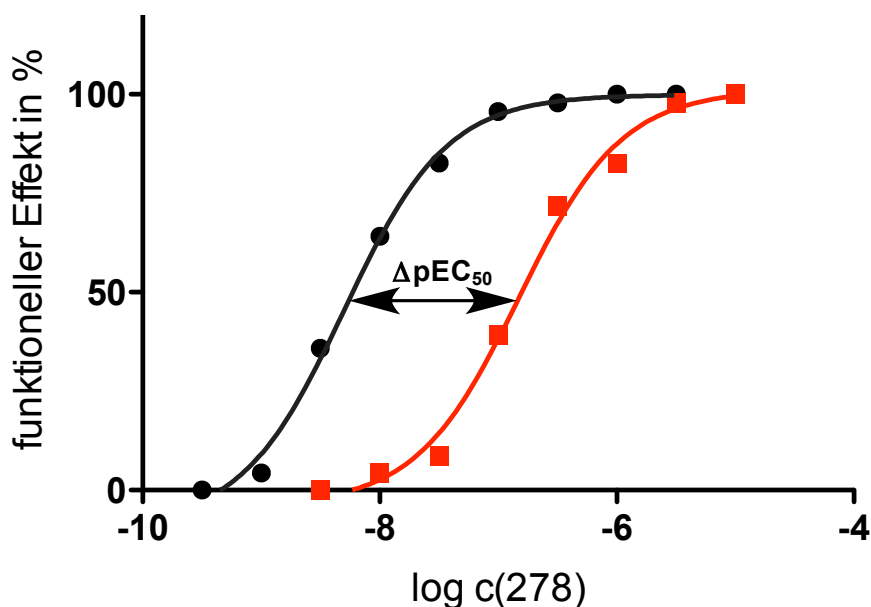


**Abb. 4.12.** Schild Plots der Verbindungen **175** und **220** inkl. berechneter Geradenparameter.

Für beide Verbindungen wurden die aus den Rechtsverschiebungen berechneten  $\log(r-1)$ -Werte gegen die jeweiligen Konzentrationen des Antagonisten aufgetragen. Aus der resultierenden Punkteschar wurde mittels PRISM GraphPad Software (lineare Regression; Polynomial: First Order; straight line) eine Gerade angepasst. Abschließend musste ein  $t$ -Test (95% Vertrauensbereich) durchgeführt werden, der beweisen sollte, dass die Steigung (s. **Abb. 4.12**) aus dem *Schild*-Plot signifikant nicht verschieden von „1“ ist ( $t$ -Wert =  $|1-m|/SD_m$ ). In beiden Fällen traf dies zu, womit die mit der *Schild*-Gleichung berechneten  $pA_2$ -Werte zulässig sind. So wurde bestätigt, dass es sich um einen kompetitiven, reversiblen Antagonismus handelt.

#### 4.14. Spezielle Experimente am atrialen gpH<sub>2</sub>-Rezeptor

In der Aufgabenstellung wurde bereits erwähnt, dass für SK&F 91486 am Vorhof ein besonderes Phänomen zu beobachten war. Nach Erreichen des Maximalwerts beim gpH<sub>2</sub>R-Experiment im Agonistenmodus konnte der partiell agonistische Effekt durch Bolus-Zugabe des H<sub>2</sub>-Antagonisten Cimetidin nicht antagonisiert werden. In weiteren Experimenten wurde, Cimetidin und andere H<sub>2</sub>-Antagonisten (Famotidin und Ranitidin) in verschiedenen Konzentrationen vorgelegt (30 min Inkubation), um bei der nachfolgenden SK&F-Kurve eine Rechtsverschiebung zu erzwingen (s. **Abb. 4.13**). Auch hier konnte keine signifikante Rechtsverschiebung beobachtet werden. Daraus musste geschlossen werden, dass der agonistische Effekt nicht über einen H<sub>2</sub>-vermittelten Mechanismus zustande kommt. Aufgrund dieser Beobachtungen wurde jede der im Rahmen dieser Arbeit getesteten Substanzen mit einem Cimetidin-Bolus von  $10^{-4,5}$  M versetzt. Alle Substanzen konnten dabei antagonisiert werden, sodass das bei SK&F 91486 beobachtete Phänomen einen Einzelfall darstellte. Zudem wurde von ausgewählten Substanzen der sieben Verbindungsklassen das Vorhofexperiment in Anwesenheit von Cimetidin ( $c = 10^{-4,5}$  M) durchgeführt. Anhand der detektierten Rechtsverschiebung (s. **Tab. 4.24**) konnte der aus der Literatur bekannte pA<sub>2</sub>-Wert von Cimetidin ( $\approx 6$ ) gefunden werden. Somit kann der frequenzsteigernde Effekt der neuen Substanz als H<sub>2</sub>-agonistischer Effekt angesehen werden.



**Abb. 4.13.** Konzentrations-Wirkungs-Kurven von 278 in Abwesenheit (schwarze Kurve) und Anwesenheit von  $10^{-4,5}$  M Cimetidin (rote Kurve) am gp-Atrium.

Nr.	pEC <sub>50</sub>	N	pEC <sub>50</sub> (Cim <sub>Anw</sub> )	N	pA <sub>2</sub> (Cim)	N
<b>SK&amp;F 91486</b>	5,16 ± 0,04	3	5,10 ± 0,01	3	< 4	3
<b>112</b>	5,10 ± 0,06	3	3,52 ± 0,12	3	6,06 ± 0,13	3
<b>113</b>	5,14 ± 0,05	3	3,31 ± 0,10	3	6,32 ± 0,10	3
<b>117</b>	5,87 ± 0,05	3	4,12 ± 0,09	3	6,24 ± 0,09	3
<b>120</b>	6,62 ± 0,07	3	4,78 ± 0,16	3	6,33 ± 0,16	3
<b>122</b>	6,53 ± 0,08	3	5,14 ± 0,14	3	5,87 ± 0,14	3
<b>173</b>	6,86 ± 0,06	3	5,34 ± 0,02	3	6,00 ± 0,02	3
<b>214</b>	7,69 ± 0,02	3	6,11 ± 0,06	3	6,07 ± 0,07	3
<b>253</b>	6,74 ± 0,09	3	5,20 ± 0,06	3	6,03 ± 0,06	3
<b>270</b>	7,98 ± 0,05	3	6,10 ± 0,07	3	6,38 ± 0,07	3
<b>272</b>	8,11 ± 0,08	3	6,25 ± 0,05	3	6,35 ± 0,05	3
<b>277</b>	8,25 ± 0,06	3	6,47 ± 0,06	3	6,27 ± 0,06	3
<b>278</b>	8,56 ± 0,06	3	6,77 ± 0,12	3	6,29 ± 0,13	3

**Tab. 4.24.** Übersicht der pEC<sub>50</sub>-Werte ausgewählter Substanzen in An- und Abwesenheit von Cimetidin (10<sup>-4,5</sup> M). Die rechte Spalte gibt die aus der ΔpEC<sub>50</sub> berechneten pA<sub>2</sub>-Werte für Cimetidin an.

Aus **Tab. 4.24** können sowohl die gemittelten pEC<sub>50</sub>-Werte in An- und Abwesenheit von Cimetidin als auch die daraus berechneten pA<sub>2</sub>-Werte für Cimetidin entnommen werden. Bei allen Substanzen, ausgenommen SK&F 91486, ergab sich für Cimetidin ein pA<sub>2</sub>-Wert, der nicht signifikant von pA<sub>2</sub> = 6 abweicht (*t*-Test; α = 0,05). Es ist somit nachgewiesen, dass der agonistische Effekt im Vorhof-Experiment über einen H<sub>2</sub>-Mechanismus zustande gekommen ist.

# **Kapitel 5**

## **Zusammenfassung**

## 5. Zusammenfassung

In zahlreichen Arbeiten der letzten Jahre konnten bereits erwähnenswerte Fortschritte in der Erforschung der vier Histaminrezeptorsubtypen gemacht werden. Gerade bei den neueren Rezeptoren ( $H_3R$  und  $H_4R$ ) ist man jedoch noch weit davon entfernt, die biologische Rolle dieser GPCRs vollständig zu verstehen. Um weitere Fortschritte im Histaminsektor zu erzielen, ist es von großer Bedeutung, neue (selektive) Liganden für die vier Rezeptorsubtypen herzustellen.

Ziel dieser Arbeit war es, tiefere Einblicke in die Struktur-Wirkungsbeziehungen von neuen Liganden vom Imidazolypropylguanidin-Typ an den vier Histaminrezeptoren zu bekommen. Die sieben Verbindungsklassen dieser Arbeit sollten Aufschluss darüber geben, welche Partialstrukturen von den einzelnen Rezeptorsubtypen bevorzugt werden. Bei der Synthese dieser Serien wurde deshalb auf eine hohe Strukturvielfalt geachtet. Es entstanden zahlreiche mono- und bivalente Liganden. Sämtliche Substanzen wurden anhand organopharmakologischer ( $gpH_1R$  - Meerschweinchen-Ileum;  $gpH_2R$  - Meerschweinchen-Atrium) und molekularpharmakologischer Methoden ( $hH_{1,2,3,4}R$ , Radioligandbindungsassays und  $[^{35}S]GTP\gamma S$ -Assays) getestet. Die Erkenntnisse dieser Dissertation sollten Ansatzpunkte für zukünftige Arbeiten an den vier Histaminrezeptoren liefern.

Die Cyanoguanidine (Verbindungsclassse 1) konnten, bis auf zwei Ausnahmen, nur sehr schwache Effekte an den Rezeptorsubtypen auslösen. Überraschenderweise zeigten **50** und **53** jeweils subnanomolare Bindungswerte am  $hH_3R$  und  $hH_4R$  ( $pK_i(H_{3,4}R) \approx 9,3$ ). Da beide Substanzen am  $hH_1R$  und  $hH_2R$  keine Aktivitäten aufweisen konnten, sind diese beiden hochselektiven  $H_{3,4}R$ -Liganden von großem Interesse.

Verbindungsclassse 2 umfasst einfach alkylierte SK&F 91486-Analoga. Bei dieser Substanzclassse war eine deutliche Tendenz zum  $H_3R$  und  $H_4R$  zu erkennen. Eine niederkettige Substitution am Guanidin brachte hinsichtlich der Selektivität zum  $H_4$ -Rezeptor gegenüber dem  $H_2$ -Rezeptor die besten Ergebnisse (**114**,  $pK_i(H_2R) = 5,52$ ;  $pK_i(H_4R) = 8,04$ ). Die Aktivitäten am  $H_1R$  waren zu vernachlässigen.

Die nächsten Serien (Verbindungsclassse 3-5) zeichnen sich strukturell durch ein zusätzliches (drittes) basisches Zentrum aus. Durch die Einführung dreier unterschiedlicher Gruppen (Amin, Guanidin, Harnstoff) konnte eine Abstufung der Basizität erreicht werden. Mit steigender Spacerlänge werden durchgehend höhere Aktivitäten an allen vier Rezeptorsubtypen erzielt. Nachteilig muss für alle drei Verbindungsklassen genannt werden, dass zu keinem Rezeptor eine ausgeprägte Selektivität gefunden werden konnte. Nahezu alle Liganden zeigen sich als „Allround“-Verbindungen an den Histaminrezeptoren. Für die  $H_1R$ -Aktivität ist durch alle Verbindungsklassen zu beobachten, dass eine Erhöhung der Lipophilie die Aktivität am Rezeptor deutlich steigert. Am Meerschweinchen-Ileum konnten

lediglich für **175** und **220** pA<sub>2</sub>-Werte über 8 gemessen werden. Interessanterweise sind sich beide Substanzen strukturell sehr ähnlich. Neben einer C<sub>12</sub>-Spacerlänge und einem Aminothiazol als Kopfgruppe unterscheiden sich beide nur in der dritten basischen Gruppe (**175**: Amin, **220**: Guanidin). Die Aminothiazolgruppe scheint also neben der Einführung einer zusätzlichen basischen Gruppe einen positiven Einfluss auf antagonistische Effekte am H<sub>1</sub>R zu haben.

Eine weitere wichtige Gruppe stellen die Dimerverbindungen dar (Verbindungsklasse 6). Auch bei den Dimeren konnte mit längerkettigen Spacern eine Steigerung der H<sub>1,2,3,4</sub>R-Aktivität erreicht werden. Bei Spacerlängen von acht bis zwölf Kohlenstoffen konnten Wirkmaxima erreicht werden. Während die homodimeren Verbindungen **271** und **272** (Imidazol-Typ) die größten Affinitäten am hH<sub>2</sub>R (pK<sub>i</sub>(**271**) = 7,47) lieferten, war die heterodimere Verbindung **278** vom Aminothiazoltyp die potenteste Verbindung am gpH<sub>2</sub>R (pEC<sub>50</sub> = 8,56, E<sub>max</sub> = 0,88). Analog zu Verbindungsklasse 2 und 3 bewirkte ein Austausch des Imidazols mit Amino(methyl)thiazol eine Selektivität für den H<sub>2</sub>R (Affinitätsverlust am H<sub>3</sub>R und H<sub>4</sub>R). Erstaunlicherweise konnte dieser Aktivitätsverlust am H<sub>3</sub>R und H<sub>4</sub>R bei Verbindungsklasse 4 (endständige Guanidine) nicht beobachtet werden. Abgesehen davon wirken die Amino(methyl)thiazol-Reste ausschließlich am H<sub>2</sub>R bioisoster, was H<sub>2</sub>-selektive Liganden zur Folge hat.

Die zuletzt synthetisierte Verbindungsklasse 7 wurde durch einfachen Heteroatomaustausch am Guanidin hergestellt. Durch die veränderte Basizität sollte der pharmakologische Effekt strukturverwandter SK&F-Analoga erfasst werden. Die Verbindung **285** zeigte im Vergleich zu SK&F 91486 eine deutliche Selektivitätsverschiebung zum H<sub>4</sub>R. Durch die S-Methylisothioharnstoff-Partialstruktur nahmen die Affinitäten am H<sub>2</sub>R und H<sub>3</sub>R, unter Beibehaltung der H<sub>4</sub>-Affinität, ab (pK<sub>i</sub>(H<sub>2</sub>R) = 4,98; pK<sub>i</sub>(H<sub>3</sub>R) = 6,58; pK<sub>i</sub>(H<sub>4</sub>R) = 8,14).

Eine ausführliche pharmakologische Charakterisierung der Cyanoguanidine **50** und **53** sollte im Vordergrund nachfolgender Projekte stehen. Anhand dieser Ergebnisse könnten sich neue Strukturvariationen für weitere hochpotente duale H<sub>3</sub>- und H<sub>4</sub>-Rezeptorliganden ergeben. Eine eventuelle Strukturkombination mit dem selektiven H<sub>4</sub>-Ligand **285** könnte Erfolge hinsichtlich der H<sub>4</sub>-Selektivität bringen. Auch die Herstellung möglicher selektiver H<sub>3</sub>-Liganden sollte in Betracht gezogen werden. Für die Herstellung hochpotenter, selektiver H<sub>2</sub>-Agonisten hat sich der bioisostere Austausch des Imidazols gegen Amino(methyl)thiazole bei den Dimerverbindungen ausgezahlt.





# **Kapitel 6**

## **Experimenteller Teil**

## 6. Experimenteller Teil

### 6.1. Allgemeine Angaben

In den nachfolgenden Abschnitten (6.1. – 6.6.) werden die Materialien und Methoden zur Durchführung der in Kapitel 3 beschriebenen Synthesen sowie deren dazugehörigen analytischen Daten dargestellt. Chemikalien und Lösemittel wurden von folgenden Herstellern bezogen: Acros Organics (Geel, Belgien), Alfa Aesar GmbH & Co. KG (Karlsruhe, Deutschland), Merck KGaA (Darmstadt, Deutschland), Sigma-Aldrich Chemie GmbH (München, Deutschland), TCI Europe (Zwijndrecht, Belgien). Deuterierte Lösemittel zur NMR-Spektroskopie wurden von der Firma Deutero GmbH (Kastellaun, Deutschland) bezogen. Trockene Lösemittel wurden durch Versetzen mit Molekularsieb 4 Å gewonnen oder frisch destilliert. Die erworbenen Chemikalien wurden ohne weitere Aufreinigung verwendet. Alle Reaktionen mit trockenen Lösemitteln wurden unter Stickstoff oder Argon in getrockneten Kolben durchgeführt. Millipore Wasser wurde für die Herstellung von Puffern, HPLC Eluenten und Probenstammlösungen zur pharmakologischen Testung verwendet. Zur säulenchromatographischen Aufreinigung wurde von der Firma Merck Kieselgel Geduran 60 (0,063-0,200 mm) und Merck Kieselgel 60 (0,040-0,063 mm) für Flash-Säulenchromatographie verwendet. Die Reaktionen wurden durch Dünnschichtchromatographie (DC) überwacht. Hierzu wurden Merck Kieselgel 60 F<sub>254</sub> und Merck Kieselgel 60 RP-18 F<sub>254</sub> Aluminiumfolien (Dicke: 0,2 mm, 20x20 cm) verwendet. Die Verbindungen wurden unter UV-Licht (254 nm), in einer gesättigten Iodkammer, mit einer 0,3% Lösung von Ninhydrin in n-Butanol (Amine) oder einer 0,5% Echtblausalz B-Lösung in Aceton/Wasser (9/1 v/v) inklusive abschließender Besprühung mit einer 0,1 N NaOH-Lösung (Imidazolhaltige Verbindungen) detektiert. Kernspinresonanzspektren (<sup>1</sup>H und <sup>13</sup>C NMR-Spektren) wurden mit einem Avance-300 (<sup>1</sup>H: 300 MHz, <sup>13</sup>C: 75 MHz) oder Avance-400 (<sup>1</sup>H: 400 MHz, <sup>13</sup>C: 101 MHz) NMR-Spektrometer der Firma Bruker BioSpin (Karlsruhe, Deutschland) aufgenommen. Für alle Proben wurde Tetramethylsilan als interner Standard (chem. Verschiebung  $\delta$  = 0 ppm) verwendet. Die Multiplizität wurde durch folgende Abkürzungen angegeben: s (Singulett), d (Dublett), t (Triplett), q (Quartett), p (Quintett, Pentett), h (Sextett, Hextett), sept (Septett), oct (Oktett), n (Nonett), m (Multiplett), bs (breites Singulett) und Kombinationen daraus. Die Multiplizität von Kohlenstoff-Atomen wurde durch <sup>13</sup>C-CPD-256-Messungen und <sup>13</sup>C-DEPT-135-Messungen bestimmt. Primäre und tertiäre Signale wurden mit „+“, sekundäre Signale mit „-“ und quartäre Signale mit „C<sub>quat</sub>“ gekennzeichnet. In wenigen Fällen war zusätzlich eine 2D-spektroskopische Untersuchung in Form einer COSY- und NOESY-Messung zur genauen Strukturaufklärung von Nöten. Niedrigauflösende Massenspektren (LRMS) wurden an einem Finnigan ThermoQuest TSQ 7000-Spektrometer inklusive Elektrosprayionisation (ESI) oder an einem Finnigan SSQ 710A-Spektrometer (CI-MS (NH<sub>3</sub>)) gemessen. Die Proben wurden durch LC-MS mit

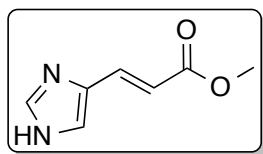
folgender LC-Methode analysiert (Agilent 1100 Series HPLC): Säule: Phenomex Luna C18, 2,5  $\mu\text{m}$ , 50 x 2,1 mm HST (Phenomenex, Aschaffenburg, Deutschland); Säulentemperatur: 40 °C; Fluss: 0,40 ml/min; Lösemittel A: MeCN, Lösemittel B: 0,1% aq. Ameisensäure; Gradient: 0-1 min: A/B 5:95, 1-8 min 98:2, 11-12 min: 98:2-5:95, 12-15 min: 5:95. Hochauflösende Massenspektren wurden an einem Agilent 6540 UHD Accurate-Mass Q-TOF LC/MS-System (Agilent Technologies, Santa Clara, CA) inklusive Elektrosprayionisation durchgeführt. Die Bestimmungen der Elementaranalysen (CHN) wurden mit dem Gerät Heraeus Elementar Vario EL III bzw. Heraeus CHN Rapid (Heraeus Holding GmbH, Hanau, Deutschland) ausgeführt. Alle Daten wurden in Prozent angegeben und liegen innerhalb von  $\pm 0,4\%$  der theoretischen Werte. Schmelzpunkte wurden an einem Büchi B-545-Apparatur (Büchi GmbH, Essen, Deutschland) mit offener Kapillare gemessen. Es handelt sich um unkorrigierte Werte. Die Gefriertrocknung der Verbindungen wurde mit Hilfe eines Christ alpha 2-4 LD-Geräts durchgeführt, welches mit einer Vacuubrand RZ 6 rotary vane Vakuumpumpe ausgestattet war. Mikrowellenreaktionen wurden an dem Gerät Initiator 2.0 synthesizer (Biotage, Uppsala, Schweden) unternommen. Präparative HPLC wurde mit einer K-1800-Pumpe (Knauer, Berlin, Deutschland), einer Eurospher-100 Säule (250 x 32 mm) (Knauer, Berlin, Deutschland) oder einer Nucleodur 100-5 C18 ec Säule (250 x 21 mm, 5  $\mu\text{m}$ ) (Macherey-Nagel, Düren, Deutschland) und einem K-2000 (Knauer, Berlin, Deutschland) UV-Detektor durchgeführt. Die UV-Detektion wurde bei 220 nm realisiert. Die Säulentemperatur war Raumtemperatur und die Flussrate zwischen 15 – 50 ml/min. Die mobile Phase war 0,1% TFA in Millipore Wasser und MeCN. Die Probenaufbereitung sah eine Filtration mittels PTFE-Filter (25 mm, 0,2  $\mu\text{m}$ , Phenomenex Ltd., Aschaffenburg, Deutschland) vor. Analytische HPLC wurde mit Hilfe eines L-5000 Controllers, einer 655A-12 Pumpe, eines 655A-40 Autosamplers und einem L-4250 UV-VIS-Detektor der Firma Merck ausgeführt. Als Säule wurde Eurospher-100 (250 x 4 mm, 5  $\mu\text{m}$ ) (Knauer, Berlin, Deutschland,  $t_0 = 3,32$  min) mit einer Flussrate von 0,8 ml/min benutzt. Die UV-Detektion erfolgte bei 220 nm. Als mobile Phase wurde 0,05% TFA in Millipore Wasser und MeCN verwendet. Bei allen HPLC-Messungen war vorab eine ausreichende Begasung der Eluenten mit Helium notwendig. Die Reinheit der Proben wurde anhand des prozentualen Anteils der Flächenpeaks angegeben ( $\lambda_{\text{UV}} = 220$  nm). Der Kapazitätsfaktor wurde gemäß  $k = (t_R - t_0)/t_0$  berechnet. Chemische Strukturen und Namen wurden mit ChemBioDraw 14.0 (Cambridgesoft) generiert. Die Auswertung von NMR-Spektren erfolgte mit Hilfe von MestReNova 10.0 (Mestrelab Research, Compostela, Spanien).<sup>283</sup>

## 6.2. Chemisch experimenteller Teil

### 6.2.1. Synthese von 3-(1*H*-imidazol-4-yl)propan-1-amin 1-11

#### *Methyl (E)-3-(1H-imidazol-4-yl)acrylat (1)*

**$C_7H_8N_2O_2$  ( $M = 152,15$  g/mol)**

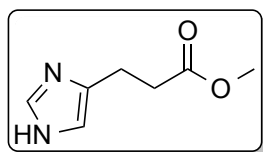


Urocaninsäure (30.0 g, 217,2 mmol) und wasserfreies  $Na_2SO_4$  (3,94 g, 27,7 mmol) wurden in einem mit Argon gefluteten Dreihalskolben eingewogen und mit 250 ml  $MeOH_{abs}$  suspendiert.

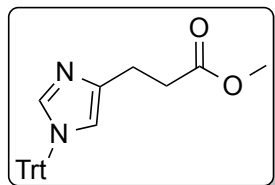
Nach der Zugabe von konz.  $H_2SO_4$  (18,0 ml) via Kanüle und Septum wurde die Suspension für 30 h unter Rückfluss zum Sieden erhitzt (Edukte lösen sich unter Rückfluss). Die mittlerweile abgekühlte Lösung wurde unter Vakuum eingedampft und der entstandene Rückstand in 200 ml  $H_2O$  gelöst. Nachdem die Lösung mit  $NaHCO_3$  neutralisiert war, folgte eine erschöpfende Extraktion des Produkts mit EtOAc (6x100 ml). Die vereinigten organischen Phasen wurden über  $Na_2SO_4$  getrocknet. Der Abzug des Lösemittels unter Vakuum ergab einen farblosen kristallinen Feststoff (30,17 g, 91%). Smp. 93,1 °C.  $^1H$  NMR (300 MHz, Methanol- $d_4$ )  $\delta$  7.77 (s, 1H, Im-2-**H**), 7.59 (d,  $J = 15.8$  Hz, 1H, Im-4-**CH**), 7.42 (s, 1H, Im-5-**H**), 6.42 (d,  $J = 15.8$  Hz, 1H, Im-4-CH-**CH**), 3.75 (s, 3H, **CH**<sub>3</sub>).  $^{13}C$  NMR (75 MHz, Methanol- $d_4$ )  $\delta$  169.58 ( $C_{quat}$ , **C=O**), 138.90 (+, Im-**C-2**), 131.52 ( $C_{quat}$ , Im-**C-4**), 129.90 (+, Im-4-**CH**), 122.76 (+, Im-**C-5**), 115.84 (+, Im-4-CH-**CH**), 52.07 (+, **CH**<sub>3</sub>). MS (GC-MS, CI):  $m/z$  153.0 [ $M+H^+$ ].

#### *Methyl-3-(1H-imidazol-4-yl)propanoat (2)*

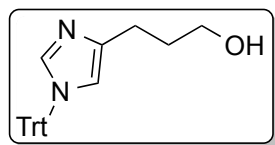
**$C_7H_{10}N_2O_2$  ( $M = 154,17$  g/mol)**



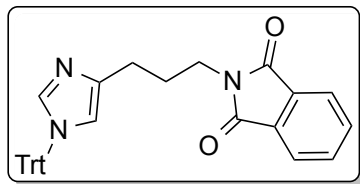
Einer Lösung von **1** (30,0 g, 197,17 mmol) in  $MeOH_{abs}$  wurde vorsichtig 3,0 g Pd/C zugegeben. Die Suspension wurde über Nacht in einem Autoklaven unter 5-8 bar  $H_2$ -Druck und Raumtemperatur gerührt. Die Mischung wurde über Celite filtriert und einrotiert. Das resultierende gelbe Öl kristallisierte beim Erkalten als farbloser Feststoff aus (30,4 g, 100%). Smp. 108,5 °C.  $^1H$  NMR (300 MHz, Methanol- $d_4$ )  $\delta$  7.55 (s, 1H, Im-2-**H**), 6.79 (s, 1H, Im-5-**H**), 3.64 (s, 3H, **CH**<sub>3</sub>), 2.87 (t, 2H, Im-4-**CH**<sub>2</sub>), 2.63 (t, 2H, Im-4-CH<sub>2</sub>-**CH**<sub>2</sub>).  $^{13}C$  NMR (75 MHz, Methanol- $d_4$ )  $\delta$  175.08 ( $C_{quat}$ , **C=O**), 137.58 ( $C_{quat}$ , Im-**C-4**), 136.06 (+, Im-**C-2**), 117.21 (+, Im-**C-5**), 52.16 (+, **CH**<sub>3</sub>), 34.79 (-, Im-4-**CH**<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>), 23.33 (-, Im-4-CH<sub>2</sub>-**CH**<sub>2</sub>). MS (LC-MS, ESI):  $m/z$  155.08 [ $M+H^+$ ].

**Methyl-3-(1-trityl-1H-imidazol-4-yl)propanoat (3)****C<sub>26</sub>H<sub>24</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (M = 396,49 g/mol)**

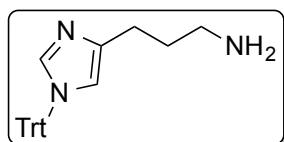
Zu einer Lösung von **2** (30,3 g, 196,54 mmol) in DMF (100 ml) wurde NEt<sub>3</sub> (54,5 ml, 393,07 mmol) zugegeben. Triphenylmethylchlorid (54,79 g, 196,54 mmol) wurde der Lösung portionsweise zugefügt und 1 h bei Raumtemperatur weitergerührt. Das Lösemittel wurde in der Folge auf ein Drittel eingengt und die Reaktion mit H<sub>2</sub>O (200 ml) gestoppt. Das ausgefallene Produkt wurde mit Hilfe eines Büchnertrichters abgesaugt, mit 3x50 ml H<sub>2</sub>O gewaschen und über Nacht unter Vakuum getrocknet (farbloser Feststoff, 75,02 g, 96%). Smp. 131,0 °C. <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, Chloroform-*d*) δ 7.37 – 7.29 (m, 10H, Ph-*H* + Im-2-*H*), 7.16 – 7.09 (m, 6H, Ph-*H*), 6.54 (s, 1H, Im-5-*H*), 3.62 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 2.87 (t, 2H, Im-4-CH<sub>2</sub>), 2.65 (t, *J* = 7.8 Hz, 2H, Im-4-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>). MS (LC-MS, ESI): *m/z* 397.19 [M+H<sup>+</sup>]. HRMS (ESI-MS): *m/z* [M+H<sup>+</sup>] berechnet für C<sub>26</sub>H<sub>25</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub><sup>+</sup>: 397.1911, gefunden 397.1911.

**3-(1-Trityl-1H-imidazol-4-yl)propan-1-ol (4)****C<sub>25</sub>H<sub>24</sub>N<sub>2</sub>O (M = 368,48 g/mol)**

**3** (74,9 g, 188,91 mmol) wurde unter N<sub>2</sub>-Atmosphäre in 750 ml THF<sub>abs</sub> und 250 ml Et<sub>2</sub>O<sub>abs</sub> gelöst. Zur Lösung gab man portionsweise LiAlH<sub>4</sub> (14,37 g, 377,83 mmol). Nach kompletter Zugabe des Reduktionsmittels wurde die Reaktion für 2 h refluxiert, wobei eine Rotfärbung des Reaktionsgemisches beobachtet werden konnte. Die abgekühlte Reaktion wurde vorsichtig in Eiswasser (ca. 2 l) geschüttet und zusätzlich mit 500 ml EtOAc versetzt. Zur besseren Phasentrennung wurde NaCl-Lösung verwendet. Die organische Phase wurde über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet. Einrotieren des Lösemittels ergab einen farblosen Feststoff (56,07 g, 81%). Smp. 138,4 °C. <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, Chloroform-*d*) δ 7.39 (s, 1H, Im-2-*H*), 7.36 – 7.30 (m, 9H, Ph-*H*), 7.16 – 7.09 (m, 6H, Ph-*H*), 6.56 (s, 1H, Im-5-*H*), 3.73 (t, *J* = 5.6 Hz, 2H, Im-4-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>), 3.32 (bs, 1H, OH), 2.70 (t, *J* = 6.6 Hz, 2H, Im-4-CH<sub>2</sub>), 1.86 (p, *J* = 6.0 Hz, 2H, Im-4-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>). <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, Chloroform-*d*) δ 142.24 (C<sub>quat</sub>, 3 Ph-C-1), 140.56 (C<sub>quat</sub>, Im-C-4), 137.92 (+, Im-C-2), 129.77 (+, 6 Ph-C), 128.13 (+, 3 Ph-C-4), 128.10 (+, 6 Ph-C), 118.05 (+, Im-C-5), 75.40 (C<sub>quat</sub>, CPh<sub>3</sub>), 62.78 (-, Im-4-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>), 31.84 (-, Im-4-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>), 25.81 (-, Im-4-CH<sub>2</sub>). MS (LC-MS, ESI): *m/z* 369.0 [M+H<sup>+</sup>].

**2-[3-(1-Trityl-1H-imidazol-4-yl)propyl]isoindolin-1,3-dion (5)****C<sub>33</sub>H<sub>27</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub> (M = 497,60 g/mol)**

In einem mit N<sub>2</sub> gefüllten Dreihalskolben wurden 56,0 g (151,98 mmol) von **4** in 300-400 ml THF gelöst und im Eisbad unter Rühren auf 0°C gekühlt. Nach der Zugabe von Phthalimid (33,54 g, 227,97 mmol) und Triphenylphosphin (59,79 g, 227,97 mmol) wurde eine Lösung von Diisopropylazodicarboxylat (DIAD) (67,61 g, 334,36 mmol) in 300 ml THF langsam zugetropft (Eiskühlung). Nach vollständiger Zugabe wurde die Reaktionsmischung auf Raumtemperatur erwärmt und über Nacht gerührt. Der entstandene weiße Niederschlag wurde mittels Büchnertrichter abfiltriert und 2-3 mal mit 20 ml THF gewaschen. Das Filtrat wurde einrotiert und mit THF:MeCN (1:1) umkristallisiert (65,33 g, 86%). Smp. 212,3 °C. <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, Chloroform-*d*) δ 7.87 – 7.78 (m, 2H, Phth-**H**), 7.72 – 7.65 (m, 2H, Phth-**H**), 7.36 – 7.28 (m, 10H, Ph-**H** + Im-2-**H**), 7.16 – 7.06 (m, 6H, Ph-**H**), 6.57 (s, 1H, Im-5-**H**), 3.73 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H, Im-4-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>), 2.60 (t, 2H, Im-4-CH<sub>2</sub>), 2.08 – 1.95 (m, 2H, Im-4-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>). <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, Chloroform-*d*) δ 168.40 (C<sub>quat</sub>, 2 C=O), 142.58 (C<sub>quat</sub>, 3 Ph-C-1), 140.63 (C<sub>quat</sub>, Phth-C-3a, 7a), 138.37 (+, Im-C-2), 133.82 (+, Phth-C-5, 6), 132.20 (C<sub>quat</sub>, Im-C-4), 129.82 (+, 6 Ph-C), 128.00 (+, 6 Ph-C), 127.94 (+, 3 Ph-C-4), 123.15 (+, Phth-C-4, 7), 118.01 (+, Im-C-5), 75.08 (C<sub>quat</sub>, CPh<sub>3</sub>), 37.67 (-, Im-4-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>), 28.32 (-, Im-4-CH<sub>2</sub>), 26.00 (-, Im-4-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>). MS (LC-MS, ESI): *m/z* 498.22 [M+H<sup>+</sup>]. HRMS (ESI-MS): *m/z* [M+H<sup>+</sup>] berechnet für C<sub>33</sub>H<sub>28</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub><sup>+</sup>: 498.2176, gefunden 498.2183.

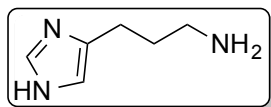
**3-(1-Trityl-1H-imidazol-4-yl)propan-1-amin (6)****C<sub>25</sub>H<sub>25</sub>N<sub>3</sub> (M = 367,50 g/mol)**

65,2 g (131,03 mmol) von **5** und 39,5 ml Hydrazinhydrat (812,40 mmol) wurden in 200 ml *n*-BuOH gelöst und über Nacht refluxiert. Der entstandene weiße Niederschlag (Phthalsäurehydrazid) wurde nach Abkühlen der Lösung abfiltriert und das Filtrat am Rotationsverdampfer bis zur Trockne eingedampft. Man erhielt ein gelbbraunes Öl, welches über Nacht fest wurde (46,60 g, 97%). Smp. 107,4 °C. <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, Chloroform-*d*) δ 7.37 – 7.22 (m, 10H, Ph-**H** + Im-2-**H**), 7.17 – 7.03 (m, 6H, Ph-**H**), 6.50 (s, 1H, Im-5-**H**), 2.70 (t, *J* = 7.0 Hz, 2H, Im-4-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>), 2.55 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H, Im-4-CH<sub>2</sub>), 2.42 (bs, 2H, NH<sub>2</sub>), 1.84 – 1.66 (m, 2H, Im-4-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>). <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, Chloroform-*d*) δ 142.50 (C<sub>quat</sub>, 3 Ph-C-1), 141.19 (C<sub>quat</sub>, Im-C-4), 138.28 (+, Im-C-2), 129.76 (+, 6 Ph-C), 128.00 (+, 6 Ph-C), 127.98 (+, 3 Ph-C-4), 117.83 (+, Im-C-5), 75.08 (C<sub>quat</sub>, CPh<sub>3</sub>), 41.58 (-, Im-4-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>), 32.88 (-, Im-4-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>), 25.72 (-, Im-4-CH<sub>2</sub>). MS (LC-MS, ESI): *m/z*

368.21 [M+H<sup>+</sup>]. HRMS (ESI-MS): m/z [M+H<sup>+</sup>] berechnet für C<sub>25</sub>H<sub>26</sub>N<sub>3</sub><sup>+</sup>: 368.2121, gefunden 368.2126.

### 3-(1H-Imidazol-4-yl)propan-1-amin (7)

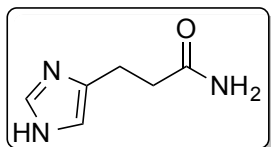
**C<sub>6</sub>H<sub>11</sub>N<sub>3</sub> (M = 125,18 g/mol)**



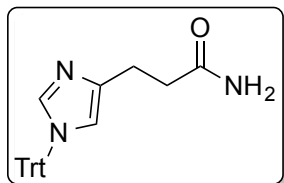
**6** (10,0 g, 27,21 mmol) wurde in 1M HCl für 1 h refluxiert. Das abgekühlte Reaktionsgemisch wurde filtriert und das Lösemittel unter Vakuum eingengt. Der Rückstand wurde mit EtOH umkristallisiert, wodurch man **7** • 2 HCl als farblosen kristallinen Feststoff erhielt (5,06 g, 94%). Smp. 154,2 °C (2 HCl). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, Methanol-*d*<sub>4</sub>) δ 8.85 (d, *J* = 1.4 Hz, 1H, Im-2-**H**), 7.41 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H, Im-5-**H**), 3.01 (t, *J* = 8.9 Hz, 2H, Im-4-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>), 2.87 (t, 2H, Im-4-CH<sub>2</sub>), 2.12 – 1.99 (m, 2H, Im-4-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>). <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, Methanol-*d*<sub>4</sub>) δ 135.12 (+, Im-C-2), 133.95 (C<sub>quat</sub>, Im-C-4), 117.22 (+, Im-C-5), 39.83 (-, Im-4-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>), 27.44 (-, Im-4-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>), 22.45 (-, Im-4-CH<sub>2</sub>). MS (LC-MS, ESI): m/z 126.10 [M+H<sup>+</sup>]. HRMS (ESI-MS): m/z [M+H<sup>+</sup>] berechnet für C<sub>6</sub>H<sub>12</sub>N<sub>3</sub><sup>+</sup>: 126.1026, gefunden 126.1026.

### 3-(1H-Imidazol-4-yl)propanamid (8)

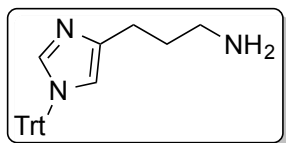
**C<sub>6</sub>H<sub>9</sub>N<sub>3</sub>O (M = 139,16 g/mol)**



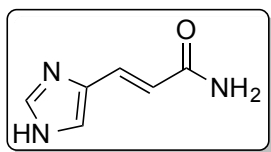
**2** (31,0 g, 201,08 mmol) wurde in 50 ml 32% NH<sub>3</sub>-Lösung für 3 h unter N<sub>2</sub>-Atmosphäre refluxiert. Nach Beendigung der Reaktion (DC-Kontrolle) wurde das Lösemittel einrotiert und das Rohprodukt per sc gereinigt (EtOAc/MeOH/7M NH<sub>3</sub> in MeOH 80/18/2 v/v/v). Man erhielt 25,70 g (92%) eines beigefarbenen Feststoffes. Smp. 143,3 °C. <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, Methanol-*d*<sub>4</sub>) δ 7.56 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H, Im-2-**H**), 6.81 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H, Im-5-**H**), 2.86 (t, *J* = 8.6 Hz, 2H, Im-4-CH<sub>2</sub>), 2.52 (t, *J* = 8.4 Hz, 2H, Im-4-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>). <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, Methanol-*d*<sub>4</sub>) δ 178.05 (C<sub>quat</sub>, C=O), 137.56 (+, Im-C-2), 135.95 (C<sub>quat</sub>, Im-C-4), 117.42 (+, Im-C-5), 36.24 (-, Im-4-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>), 23.86 (-, Im-4-CH<sub>2</sub>). MS (LC-MS, ESI): m/z 140.08 [M+H<sup>+</sup>].

**3-(1-Trityl-1H-imidazol-4-yl)propanamid (9)****C<sub>25</sub>H<sub>23</sub>N<sub>3</sub>O** (*M* = 381,48 g/mol)

Die Synthese von **9** wurde gemäß der Vorschrift von **3** durchgeführt. Es wurden 25,5 g (183,24 mmol) von **8**, 51,08 g Triphenylmethylchlorid (183,24 mmol) und 51,5 ml NEt<sub>3</sub> (366,48 mmol) in DMF verwendet. Die Substanz wurde über Nacht unter Vakuum getrocknet (65,47 g, 94%). Smp. 175,2 °C. <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, Chloroform-*d*) δ 7.38 – 7.28 (m, 10H, Ph-**H** + Im-2-**H**), 7.14 – 7.05 (m, 6H, Ph-**H**), 6.59 (d, *J* = 1.3 Hz, 1H, Im-5-**H**), 2.84 (t, *J* = 7.1 Hz, 2H, Im-4-CH<sub>2</sub>), 2.57 (t, *J* = 14.3 Hz, 2H, Im-4-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>). <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, Chloroform-*d*) δ 175.64 (C<sub>quat</sub>, C=O), 142.36 (C<sub>quat</sub>, 3 Ph-C-1), 139.97 (C<sub>quat</sub>, Im-C-4), 138.33 (+, Im-C-2), 129.74 (+, 6 Ph-C), 128.08 (+, 3 Ph-C-4), 128.07 (+, 6 Ph-C), 118.45 (+, Im-C-5), 75.24 (C<sub>quat</sub>, CPh<sub>3</sub>), 35.94 (-, Im-4-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>), 24.12 (-, Im-4-CH<sub>2</sub>). MS (LC-MS, ESI): *m/z* 382.19 [M+H<sup>+</sup>].

**3-(1-Trityl-1H-imidazol-4-yl)propan-1-amin (6)****C<sub>25</sub>H<sub>25</sub>N<sub>3</sub>** (*M* = 367,50 g/mol)

**9** (65,3 g, 171,18 mmol) wurde unter N<sub>2</sub>-Atmosphäre in 750 ml THF<sub>abs</sub> und 250 ml Et<sub>2</sub>O<sub>abs</sub> gelöst. Zur Lösung gab man portionsweise LiAlH<sub>4</sub> (13,02 g, 342,36 mmol). Nach kompletter Zugabe des Reduktionsmittels wurde für 24 h refluxiert, wobei eine Rotfärbung des Reaktionsgemisches beobachtet werden konnte. Die abgekühlte Reaktion wurde vorsichtig in Eiswasser (ca. 1,5-2 l) geschüttet und zusätzlich mit 500 ml EtOAc versetzt. Zur besseren Phasentrennung wurde NaCl-Lösung verwendet. Die organische Phase wurde über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet, einrotiert und anschließend chromatographisch (DCM/MeOH/7M NH<sub>3</sub> in MeOH 85/13/2 v/v/v) gereinigt (26,52 g, 42%). Smp. 107,4 °C.

**(E)-3-(1H-Imidazol-4-yl)acrylamid (10)****C<sub>6</sub>H<sub>7</sub>N<sub>3</sub>O** (*M* = 137,14 g/mol)

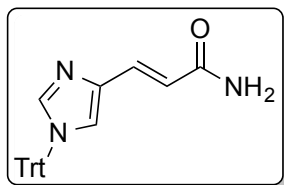
Zur Synthese von **10** wurde **1** (5,0 g, 32,86 mmol) als Edukt eingesetzt und analog der Vorschrift von **8** umgesetzt. Die chromatographische Aufreinigung (EtOAc/MeOH/7M NH<sub>3</sub> in MeOH 90/8/2 v/v/v) ergab einen braunen Feststoff (3,77 g, 84%). Smp. 141,2 °C. <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, Methanol-*d*<sub>4</sub>) δ 7.75 (s, 1H, Im-2-**H**), 7.45 (d, *J* = 15.6, 1H, Im-4-CH), 7.35 (s, 1H, Im-5-**H**), 6.52 (d, *J* = 15.7, 1H, Im-4-CH-CH). <sup>13</sup>C NMR (75 MHz,



Methanol- $d_4$ )  $\delta$  171.43 ( $C_{\text{quat}}$ ,  $C=O$ ), 143.01 (+, Im-**C-2**), 138.51 (+, Im-**C-5**), 133.69 ( $C_{\text{quat}}$ , Im-**C-4**), 122.07 (+, Im-4-**CH**), 118.86 (+, Im-4-CH-**CH**). MS (LC-MS, ESI):  $m/z$  138.07 [ $M+H^+$ ].

### (*E*)-3-(1-Trityl-1H-imidazol-4-yl)acrylamid (**11**)

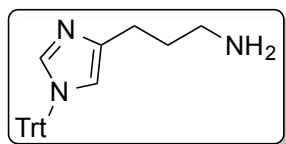
$C_{25}H_{21}N_3O$  ( $M = 379,46$  g/mol)



Die Synthese von **11** wurde gemäß der Vorschrift von **3** durchgeführt. Es wurden 3,7 g (26,98 mmol) von **10**, 7,52 g Triphenylmethylchlorid (26,98 mmol) und 7,5 ml  $NEt_3$  (53,96 mmol) in DMF verwendet. Die Substanz wurde über Nacht unter Vakuum getrocknet (9,07 g, 89%). Smp. 173,8 °C.  $^1H$  NMR (300 MHz, Chloroform- $d$ )  $\delta$  7.49 – 7.43 (m, 2H, Im-4-**CH** + Im-2-**H**), 7.37 – 7.31 (m, 9H, Ph-**H**), 7.16 – 7.10 (m, 6H, Ph-**H**), 6.99 (d,  $J = 1.3$  Hz, 1H, Im-5-**H**), 6.62 (d,  $J = 15.2$  Hz, 1H, Im-4-CH-**CH**), 5.49 (bs, 2H,  $NH_2$ ).  $^{13}C$  NMR (75 MHz, Chloroform- $d$ )  $\delta$  168.11 ( $C_{\text{quat}}$ ,  $C=O$ ), 141.96 ( $C_{\text{quat}}$ , 3 Ph-**C-1**), 140.15 (+, Im-**C-2**), 137.12 ( $C_{\text{quat}}$ , Im-**C-4**), 133.97 (+, Im-4-**CH**), 129.70 (+, 6 Ph-**C**), 128.32 (+, 3 Ph-**C-4**), 128.24 (+, 6 Ph-**C**), 124.01 (+, Im-4-CH-**CH**), 117.49 (+, Im-**C-5**), 75.74 ( $C_{\text{quat}}$ ,  $CPh_3$ ). MS (LC-MS, ESI):  $m/z$  380.18 [ $M+H^+$ ].

### 3-(1-Trityl-1H-imidazol-4-yl)propan-1-amin (**6**)

$C_{25}H_{25}N_3$  ( $M = 367,50$  g/mol)

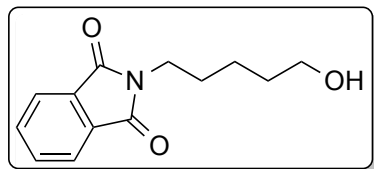


Die Synthese wurde gemäß der Vorschrift von **6a** durchgeführt, jedoch mit der doppelten Menge an  $LiAlH_4$ . Einer Lösung von **11** (9,0 g, 23,72 mmol) in 100 ml  $THF_{\text{abs}}/Et_2O_{\text{abs}}$  (3:1) wurde portionsweise  $LiAlH_4$  (3,6 g, 94,88 mmol) zugegeben. Das per se aufgereinigte Zielmolekül ergab eine Ausbeute von 36% (3,16 g). Smp. 107,4 °C.

## 6.2.2. Synthese der N,N'-Di-boc-geschützten 2-Amino(4-methyl)thiazol-5-ylpropanamine 12-22

### 2-(5-Hydroxypentyl)isoindolin-1,3-dion (12)

$C_{13}H_{15}NO_3$  ( $M = 233,27$  g/mol)

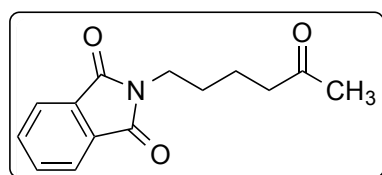


5-Amino-1-pentanol (10,05 g, 97,42 mmol) und Phthalsäureanhydrid (14,43 g, 97,42 mmol) wurden in 30 ml DMF gelöst und 3 h bei 80-100 °C gerührt. Nach dem Abkühlen wurde der Reaktionsmischung 50 ml Eiswasser

hinzugefügt und anschließend dreimal mit 50 ml  $CHCl_3$  extrahiert. Die organische Phase wurde mit 5%  $NaHCO_3$ -Lösung (30 ml) und  $H_2O$  (3x30 ml) gewaschen sowie mit  $Na_2SO_4$  getrocknet. Nach Abzug des Lösemittels wurde das unreine Produkt mittels sc (EtOAc/PE 1/2 v/v) aufgereinigt, man erhielt **12** (10,9 g, 48%) als gelben Feststoff.  $^1H$  NMR (300 MHz, Chloroform- $d$ )  $\delta$  7.88 – 7.76 (m, 2H, Ph-**H**), 7.75 – 7.63 (m, 2H, Ph-**H**), 3.68 (t,  $J = 7.2$  Hz, 2H, **CH**<sub>2</sub>-OH), 3.62 (t,  $J = 6.5$  Hz, 2H, Phth-**CH**<sub>2</sub>), 1.87 (bs, 1H, OH), 1.76 – 1.64 (m, 2H, Phth-CH<sub>2</sub>-**CH**<sub>2</sub>-), 1.64 – 1.54 (m, 2H, **CH**<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-OH), 1.48 – 1.34 (m, 2H, **CH**<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-OH).  $^{13}C$  NMR (75 MHz, Chloroform- $d$ )  $\delta$  168.52 ( $C_{quat}$ , 2 **C=O**), 133.92 (+, Phth-**C**-5, 6), 132.10 ( $C_{quat}$ , Phth-**C**-3a, 7a), 123.20 (+, Phth-**C**-4, 7), 62.59 (-, **CH**<sub>2</sub>-OH), 37.85 (-, Phth-**CH**<sub>2</sub>), 32.19 (-, Phth-CH<sub>2</sub>-**CH**<sub>2</sub>-), 28.37 (-, **CH**<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-OH), 23.03 (-, **CH**<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-OH). MS (LC-MS, ESI):  $m/z$  234.11 [ $M+H^+$ ]. HRMS (ESI-MS):  $m/z$  [ $M+H^+$ ] berechnet für  $C_{13}H_{16}NO_3^+$ : 234.1125, gefunden 234.1127.

### 2-(5-Oxohexyl)isoindolin-1,3-dion (13)

$C_{14}H_{15}NO_3$  ( $M = 245,28$  g/mol)



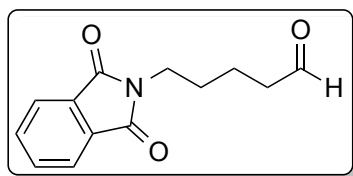
Eine Mischung aus Phthalimid (5,47 g, 37,15 mmol), 6-Chlorhexan-2-on (10,0 g, 74,29 mmol) und  $K_2CO_3$  (7,7 g, 55,72 mmol) in 70 ml DMF wurde für 24 h auf 80 °C erhitzt.

Nach dem Abkühlen wurde der Reaktionsmischung Eiswasser zugefügt und mit  $CHCl_3$  (3x50 ml) extrahiert. Die organische Phase wurde mit  $Na_2SO_4$  getrocknet, einrotiert und mittels sc (EtOAc/PE 1/7 v/v) aufgereinigt. Die Ausbeute ergab 7,73 g (85%) eines weißen Feststoffes.  $^1H$  NMR (300 MHz, Chloroform- $d$ )  $\delta$  7.88 – 7.77 (m, 2H, Ph-**H**), 7.74 – 7.65 (m, 2H, Ph-**H**), 3.67 (t,  $J = 6.9$  Hz, 2H, Phth-**CH**<sub>2</sub>), 2.48 (t,  $J = 6.2$  Hz, 2H, **CH**<sub>2</sub>-C=O), 2.12 (s, 3H, **CH**<sub>3</sub>), 1.73 – 1.61 (m, 4H, CH<sub>2</sub>-**CH**<sub>2</sub>-**CH**<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-).  $^{13}C$  NMR (75 MHz, Chloroform- $d$ )  $\delta$  208.42 ( $C_{quat}$ , **CH**<sub>3</sub>-**C=O**), 168.41 ( $C_{quat}$ , 2 **C=O**), 133.94 (+, Phth-**C**-5, 6), 132.07 ( $C_{quat}$ , Phth-**C**-3a, 7a), 123.22 (+, Phth-**C**-4, 7), 42.86 (-, **CH**<sub>2</sub>-C=O), 37.48 (-, Phth-**CH**<sub>2</sub>), 29.97 (+, **CH**<sub>3</sub>), 27.92 (-, Phth-CH<sub>2</sub>-**CH**<sub>2</sub>-), 20.76 (-, **CH**<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-C=O). MS (LC-MS,

ESI):  $m/z$  246.11  $[M+H]^+$ . HRMS (ESI-MS):  $m/z$   $[M+H]^+$  berechnet für  $C_{14}H_{16}NO_3^+$ : 246.1125, gefunden 246.1129.

### 5-(1,3-Dioxoisindolin-2-yl)pentanal (**14**)

$C_{13}H_{13}NO_3$  ( $M = 231,25$  g/mol)



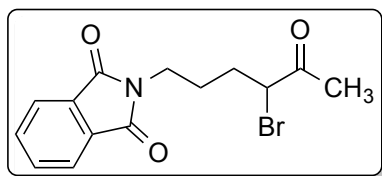
Einer auf  $-50^\circ\text{C}$  abgekühlten Lösung von Oxalylchlorid (5,0 ml, 58,4 mmol) in 80 ml DCM wurde eine Lösung von 8,8 ml DMSO (123,8 mmol) in 25 ml DCM unter Argon-Atmosphäre langsam zu getropft, sodass die Temperatur konstant gehalten werden konnte. Nach Beendigung der Zugabe wurde die Mischung für 15 min gerührt. Nach der tropfenweisen Zugabe von **12** (10,9 g, 46,7 mmol) in 40 ml DCM wurde ein weiteres Mal für 15 min gerührt, ehe mit Abschluss der Zugabe von  $\text{NEt}_3$  (35,6 ml, 256,9 mmol) das Reaktionsgemisch langsam auf rt erwärmt wurde. Nach dem Zusatz von 80 ml  $\text{H}_2\text{O}$  ließ man für 30 min weiter rühren, bevor die organische Phase abgetrennt wurde und solange mit  $\text{H}_2\text{O}$  gewaschen wurde, bis die wässrige Phase einen neutralen pH-Wert aufwies. Die organische Phase wurde mit  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet und einrotiert. Das erhaltene Produkt (gelbes Öl, 8,5 g, 79%) wurde ohne Aufreinigung weiter verwendet.  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz, Chloroform- $d$ )  $\delta$  9.74 (t,  $J = 1.5$  Hz, 1H,  $\text{CHO}$ ), 7.87 – 7.76 (m, 2H, Ph- $\text{H}$ ), 7.75 – 7.60 (m, 2H, Ph- $\text{H}$ ), 3.75 – 3.61 (m, 2H, Phth- $\text{CH}_2$ ), 2.49 (td,  $J = 7.0, 1.5$  Hz, 2H,  $\text{CH}_2\text{-CHO}$ ), 1.82 – 1.55 (m, 4H,  $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2$ ).  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz, Chloroform- $d$ )  $\delta$  201.90 ( $\text{C}_{\text{quat}}$ ,  $\text{CHO}$ ), 168.39 ( $\text{C}_{\text{quat}}$ , 2  $\text{C=O}$ ), 133.98 (+, Phth- $\text{C-5}$ , 6), 132.03 (+, Phth- $\text{C-4}$ , 7), 123.24 ( $\text{C}_{\text{quat}}$ , Phth- $\text{C-3a}$ , 7a), 43.20 (-,  $\text{CH}_2\text{-CHO}$ ), 37.42 (-, Phth- $\text{CH}_2$ ), 27.95 (-, Phth- $\text{CH}_2\text{-CH}_2$ ), 19.19 (-,  $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CHO}$ ). MS (LC-MS, ESI):  $m/z$  232.09  $[M+H]^+$ . HRMS (ESI-MS):  $m/z$   $[M+H]^+$  berechnet für  $C_{13}H_{14}NO_3^+$ : 232.0895, gefunden 232.0898.

**Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Bromierung von 13 und 14 (AAV 1)**

Zu einer Lösung von **13** oder **14** (1 eq) in Dioxan und DCM<sub>abs</sub> (1,5:1) wurde Brom (1 eq) in einer Geschwindigkeit zugetropft, dass die braune Farbe nach jedem Tropfen wieder verschwand. Nach kompletter Bromzugabe wurde die Lösung bei rt für 1 h gerührt. Daraufhin wurde die Mischung zweimal mit Wasser gewaschen und mit EtOAc extrahiert. Die organische Phase wurde mit Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und einrotiert. Das Rohprodukt wurde als gelbes Öl erhalten und ohne Aufarbeitung weiter verarbeitet.

**2-(4-Brom-5-oxohexyl)isoindolin-1,3-dion (15)**

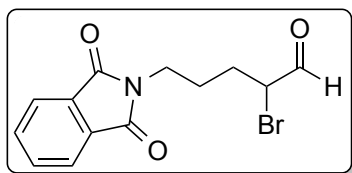
**C<sub>14</sub>H<sub>14</sub>BrNO<sub>3</sub> (M = 324,17 g/mol)**



Die Zielstruktur wurde aus **13** (7,7 g, 31,39 mmol) in 200 ml Dioxan, 135 ml DCM und 1,6 ml (31,39 mmol) Brom gemäß **AAV 1** hergestellt. Man erhielt 10,15 g (100%) eines gelben Öls. <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, Chloroform-*d*) δ 7.87 – 7.77 (m, 2H, Ph-*H*), 7.76 – 7.65 (m, 2H, Ph-*H*), 4.32 (t, 1H, CHBr), 3.69 (t, 2H, Phth-CH<sub>2</sub>), 2.35 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 2.04 – 1.88 (m, 2H, Phth-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>), 1.87 – 1.62 (m, 2H, Phth-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>). <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, Chloroform-*d*) δ 201.59 (C<sub>quat</sub>, CH<sub>3</sub>-C=O), 168.35 (C<sub>quat</sub>, 2 C=O), 134.08 (+, Phth-C-5, 6), 131.96 (C<sub>quat</sub>, Phth-C-3a, 7a), 123.33 (+, Phth-C-4, 7), 53.14 (+, CHBr), 36.84 (-, Phth-CH<sub>2</sub>), 30.22 (-, Phth-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>), 26.59 (+, CH<sub>3</sub>), 26.34 (-, Phth-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>). MS (LC-MS, ESI): m/z 324.02 und 326.02 [M+H<sup>+</sup>].

**2-Brom-5-(1,3-dioxoisoindolin-2-yl)pentanal (16)**

**C<sub>13</sub>H<sub>12</sub>BrNO<sub>3</sub> (M = 310,15 g/mol)**



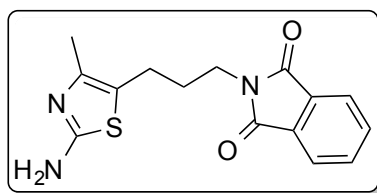
Die Zielstruktur wurde aus **14** (8,5 g, 36,76 mmol) in 200 ml Dioxan, 135 ml DCM und 1,88 ml (36,76 mmol) Brom gemäß **AAV 1** hergestellt. Man erhielt 11,4 g (100%) eines gelben Öls. <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, Chloroform-*d*) δ 9.44 (d, J = 2.4 Hz, 1H, CHO), 7.92 – 7.78 (m, 2H, Ph-*H*), 7.78 – 7.63 (m, 2H, Ph-*H*), 4.33 (t, 1H, CHBr), 3.74 (t, J = 6.6 Hz, 2H, Phth-CH<sub>2</sub>), 2.13 – 1.79 (m, 4H, Phth-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>). <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, Chloroform-*d*) δ 192.27 (C<sub>quat</sub>, CHO), 168.37 (C<sub>quat</sub>, 2 C=O), 134.12 (+, Phth-C-5, 6), 131.95 (C<sub>quat</sub>, Phth-C-3a, 7a), 123.37 (+, Phth-C-4, 7), 54.48 (+, CHBr), 36.82 (-, Phth-CH<sub>2</sub>), 28.52 (-, Phth-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>), 26.09 (-, Phth-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>). MS (LC-MS, ESI): m/z 310.00 und 312,00 [M+H<sup>+</sup>]. HRMS (ESI-MS): m/z [M+H<sup>+</sup>] berechnet für C<sub>13</sub>H<sub>13</sub>BrNO<sub>3</sub><sup>+</sup>: 310.0073, gefunden 310.0073.

**Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Synthese der 2-Aminothiazole 17 und 18 (AAV 2)**

Zu dem in DMF gelösten Rohprodukt **15** oder **16** (1 eq) wurde unter Rühren eine Lösung von Thioharnstoff (1 eq) in DMF gegeben und für 3 h auf 100 °C erhitzt. Nach Abkühlung und Entfernung des Lösemittels unter Vakuum wurde der Rückstand in 100 ml EtOAc/MeOH (1:1 v/v) für 30 min suspendiert und der Niederschlag anschließend abfiltriert. Das Präzipitat wurde mit EtOAc und Et<sub>2</sub>O gewaschen und im Vakuum getrocknet.

**2-[3-(2-Amino-4-methylthiazol-5-yl)propyl]isoindolin-1,3-dion (17)**

**C<sub>15</sub>H<sub>15</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>S** (*M* = 301,36 g/mol)

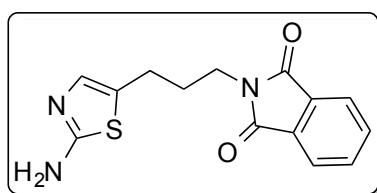


Das Zielmolekül wurde aus **15** (10,1 g, 31,16 mmol) und Thioharnstoff (2,37 g, 31,16 mmol) in jeweils 50 ml DMF gemäß **AVV 2** synthetisiert. Die Ausbeute des farblosen Feststoffs betrug 6,91 g (74%). Smp. 214,9 °C. <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, Dimethylsulfoxid-*d*<sub>6</sub>) δ 11.99 (bs, 2H, **NH**), 7.94 –

7.75 (m, 4H, Ph-**H**), 3.61 (t, *J* = 7.0 Hz, 2H, **CH**<sub>2</sub>-Phth), 2.71 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H, Thiaz-5-**CH**<sub>2</sub>), 2.14 (s, 3H, Thiaz-4-**CH**<sub>3</sub>), 1.86 (p, 2H, Thiaz-5-CH<sub>2</sub>-**CH**<sub>2</sub>). <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, Dimethylsulfoxid-*d*<sub>6</sub>) δ 170.33 (C<sub>quat</sub>, Thiaz-**C**-2), 167.83 (C<sub>quat</sub>, 2 **C**=O), 158.97 (C<sub>quat</sub>, Thiaz-**C**-4), 134.19 (+, Phth-**C**-5, 6), 131.57 (C<sub>quat</sub>, Phth-**C**-3a, 7a), 122.84 (+, Phth-**C**-4, 7), 117.34 (C<sub>quat</sub>, Thiaz-**C**-5), 36.85 (-, **CH**<sub>2</sub>-Phth), 29.61 (-, Thiaz-5-**CH**<sub>2</sub>), 22.73 (-, Thiaz-5-CH<sub>2</sub>-**CH**<sub>2</sub>), 14.32 (+, Thiaz-4-**CH**<sub>3</sub>). MS (LC-MS, ESI): *m/z* 302.10 [M+H<sup>+</sup>]. HRMS (ESI-MS): *m/z* [M+H<sup>+</sup>] berechnet für C<sub>15</sub>H<sub>16</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>S<sup>+</sup>: 302.0958, gefunden 302.0962.

**2-[3-(2-Aminothiazol-5-yl)propyl]isoindolin-1,3-dion (18)**

**C<sub>14</sub>H<sub>13</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>S** (*M* = 287,34 g/mol)



Das Zielmolekül wurde aus **16** (11,3 g, 36,44 mmol) und Thioharnstoff (2,77 g, 36,44 mmol) in jeweils 50 ml DMF gemäß **AVV 2** synthetisiert. Die Ausbeute des braunen Öls betrug 7,34 g (70%). Smp. 215,4 °C. <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, Dimethylsulfoxid-*d*<sub>6</sub>) δ 12.08 (bs, 2H, **NH**), 7.96 – 7.74 (m,

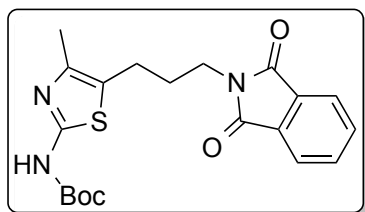
4H, Ph-**H**), 7.20 (s, 1H, Thiaz-4-**CH**), 3.62 (t, *J* = 6.9 Hz, 2H, **CH**<sub>2</sub>-Phth), 2.79 (t, *J* = 7.4 Hz, 2H, Thiaz-5-**CH**<sub>2</sub>), 1.91 (p, *J* = 7.2 Hz, 2H, Thiaz-5-CH<sub>2</sub>-**CH**<sub>2</sub>). <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, Dimethylsulfoxid-*d*<sub>6</sub>) δ 170.61 (C<sub>quat</sub>, Thiaz-**C**-2), 167.89 (C<sub>quat</sub>, 2 **C**=O), 154.49 (+, Thiaz-**C**-4), 134.19 (+, Phth-**C**-5, 6), 131.58 (C<sub>quat</sub>, Phth-**C**-3a, 7a), 122.86 (+, Phth-**C**-4, 7), 117.13 (C<sub>quat</sub>, Thiaz-**C**-5), 36.73 (-, **CH**<sub>2</sub>-Phth), 29.51(-, Thiaz-5-**CH**<sub>2</sub>), 23.35 (-, Thiaz-5-CH<sub>2</sub>-**CH**<sub>2</sub>). MS (LC-MS, ESI): *m/z* 288.08 [M+H<sup>+</sup>]. HRMS (ESI-MS): *m/z* [M+H<sup>+</sup>] berechnet für C<sub>14</sub>H<sub>14</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>S<sup>+</sup>: 288.0801, gefunden 288.0803.

### Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Boc-Schätzung der 2-Aminothiazole **17** und **18** (AAV 3)

Die 2-Aminothiazole **17** bzw. **18** wurden in  $\text{CHCl}_3$  gelöst und mit  $\text{Boc}_2\text{O}$  (1,1 eq),  $\text{NEt}_3$  (1,2 eq) sowie DMAP (kat.) versetzt. Das Gemisch wurde über Nacht bei rt gerührt und anschließend mit 0,1N HCl, NaCl-Lösung und Wasser gewaschen. Die organische Phase wurde mit  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet und einrotiert. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch gereinigt (EtOAc/PE 1/1 v/v).

#### *tert*-Butyl-{5-[3-(1,3-dioxisoindolin-2-yl)propyl]-4-methylthiazol-2-yl}carbamate (**19**)

$\text{C}_{20}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}_4\text{S}$  ( $M = 401,48 \text{ g/mol}$ )

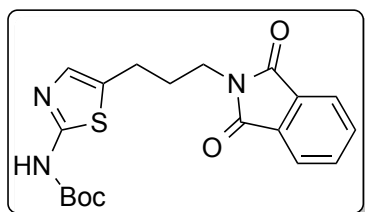


Die Zielstruktur wurde aus **17** (6,8 g, 22,56 mmol) in 100 ml  $\text{CHCl}_3$ ,  $\text{Boc}_2\text{O}$  (5,42 g, 24,82 mmol),  $\text{NEt}_3$  (3,75 ml, 27,07 mmol) und DMAP (280 mg, 2,26 mmol) gemäß **AAV 3** hergestellt. Die reine Substanz wurde als farbloser Schaum erhalten (5,55 g, 61%).  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz, Chloroform- $d$ )  $\delta$

7.87 – 7.80 (m, 2H, Ph-**H**), 7.72 – 7.67 (m, 2H, Ph-**H**), 3.73 (t,  $J = 7.1 \text{ Hz}$ , 2H, **CH**<sub>2</sub>-Phth), 2.70 (t, 2H, Thiaz-5-**CH**<sub>2</sub>), 2.20 (s, 3H, Thiaz-4-**CH**<sub>3</sub>), 1.97 (p,  $J = 7.5 \text{ Hz}$ , 2H, Thiaz-5-**CH**<sub>2</sub>-**CH**<sub>2</sub>), 1.51 (s, 9H, C(**CH**<sub>3</sub>)<sub>3</sub>).  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz, Chloroform- $d$ )  $\delta$  170.08 ( $\text{C}_{\text{quat}}$ , Thiaz-**C**-2), 168.28 ( $\text{C}_{\text{quat}}$ , 2 Phth-**C**=O), 157.65 ( $\text{C}_{\text{quat}}$ , Boc-**C**=O), 141.76 ( $\text{C}_{\text{quat}}$ , Thiaz-**C**-4), 133.97 (+, Phth-**C**-5, 6), 132.04 ( $\text{C}_{\text{quat}}$ , Phth-**C**-3a, 7a), 123.25 (+, Phth-**C**-4, 7), 122.94 ( $\text{C}_{\text{quat}}$ , Thiaz-**C**-5), 82.22 ( $\text{C}_{\text{quat}}$ , **C**(**CH**<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 37.49 (-, **CH**<sub>2</sub>-Phth), 30.22 (-, Thiaz-5-**CH**<sub>2</sub>), 28.27 ( $\text{C}_{\text{quat}}$ , C(**CH**<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 23.67 (-, Thiaz-5-**CH**<sub>2</sub>-**CH**<sub>2</sub>), 14.49 (+, Thiaz-4-**CH**<sub>3</sub>). MS (LC-MS, ESI):  $m/z$  402.15 [ $\text{M}+\text{H}^+$ ]. HRMS (ESI-MS):  $m/z$  [ $\text{M}+\text{H}^+$ ] berechnet für  $\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{N}_3\text{O}_4\text{S}^+$ : 402.1482, gefunden 402.1483.

#### *tert*-Butyl-{5-[3-(1,3-dioxisoindolin-2-yl)propyl]thiazol-2-yl}carbamate (**20**)

$\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_4\text{S}$  ( $M = 387,45 \text{ g/mol}$ )



Die Zielstruktur wurde aus **18** (7,3 g, 25,41 mmol) in 100 ml  $\text{CHCl}_3$ ,  $\text{Boc}_2\text{O}$  (6,10 g, 27,95 mmol),  $\text{NEt}_3$  (4,23 ml, 30,49 mmol) und DMAP (310 mg, 2,54 mmol) gemäß **AAV 3** hergestellt. Die reine Substanz wurde als farbloser Schaum erhalten (5,40 g, 55%).  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz, Chloroform- $d$ )  $\delta$

7.86 – 7.79 (m, 2H, Ph-**H**), 7.74 – 7.67 (m, 2H, Ph-**H**), 7.06 (s, 1H, Thiaz-4-**CH**), 3.76 (t,  $J = 6.9 \text{ Hz}$ , 2H, **CH**<sub>2</sub>-Phth), 2.79 (t,  $J = 7.5 \text{ Hz}$ , 2H, Thiaz-5-**CH**<sub>2</sub>), 2.04 (p,  $J = 7.2 \text{ Hz}$ , 2H, Thiaz-5-**CH**<sub>2</sub>-**CH**<sub>2</sub>), 1.57 (s, 9H, C(**CH**<sub>3</sub>)<sub>3</sub>).  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz, Chloroform- $d$ )  $\delta$  170.17 ( $\text{C}_{\text{quat}}$ , Thiaz-**C**-2), 168.34 ( $\text{C}_{\text{quat}}$ , 2 Phth-**C**=O), 159.95 ( $\text{C}_{\text{quat}}$ , Boc-**C**=O), 133.97 (+, Phth-**C**-5, 6), 133.39

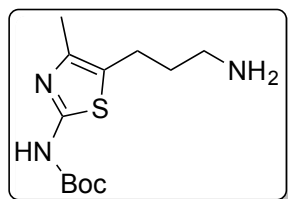
(+, Thiaz-**C**-4), 132.05 ( $C_{\text{quat}}$ , Phth-**C**-3a, 7a), 123.25 (+, Phth-**C**-4, 7), 123.01 ( $C_{\text{quat}}$ , Thiaz-**C**-5), 81.91 ( $C_{\text{quat}}$ , **C**(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 37.29 (-, CH<sub>2</sub>-Phth), 30.03 (-, Thiaz-5-CH<sub>2</sub>), 28.30 ( $C_{\text{quat}}$ , C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 24.40 (-, Thiaz-5-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>). MS (LC-MS, ESI):  $m/z$  388.13 [M+H<sup>+</sup>]. HRMS (ESI-MS):  $m/z$  [M+H<sup>+</sup>] berechnet für C<sub>19</sub>H<sub>22</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>S<sup>+</sup>: 388.1326, gefunden 388.1327.

### Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Herstellung der Thiazolylpropylamine **21** und **22** durch Hydrazinolyse der Phthalimide (AAV 4)

**19** bzw. **20** (1 eq) werden in EtOH suspendiert und mit Hydrazinhydrat (6,2 eq) versetzt. Nach ca. 30 min wurde die Lösung klar und selbige wurde über Nacht weiter gerührt. Daraufhin folgte eine Kühlung des Reaktionsgemisches mit Hilfe eines Eisbads und Abfiltration des entstandenen Niederschlags (Phthalsäurehydrazid). Das Filtrat wurde bis zur Trockne eingeeengt und der Rückstand einer Säulenchromatographie unterzogen (DCM/MeOH/7M NH<sub>3</sub> in MeOH 95/4/1 v/v/v).

#### *tert*-Butyl-[5-(3-aminopropyl)-4-methylthiazol-2-yl]carbamate (**21**)

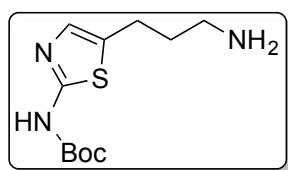
C<sub>12</sub>H<sub>21</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>S (*M* = 271,38 g/mol)



**19** (5,5 g, 13,70 mmol) wurde in 70 ml EtOH suspendiert und mit Hydrazinhydrat (4,13 ml, 84,94 mmol) gemäß **AAV 4** umgesetzt. Man erhielt ein braunes Öl (3,56 g, 96%). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, Methanol-*d*<sub>4</sub>) δ 2.85 – 2.66 (m, 4H, CH<sub>2</sub>-NH<sub>2</sub> + Thiaz-5-CH<sub>2</sub>), 2.17 (s, 3H, Thiaz-4-CH<sub>3</sub>), 1.80 (p, *J* = 7.5 Hz, 2H, Thiaz-5-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>), 1.52 (s, 9H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>). <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, Methanol-*d*<sub>4</sub>) 158.61 ( $C_{\text{quat}}$ , Thiaz-**C**-2), 154.41 ( $C_{\text{quat}}$ , Boc-**C**=O), 143.00 ( $C_{\text{quat}}$ , Thiaz-**C**-4), 124.82 ( $C_{\text{quat}}$ , Thiaz-**C**-5), 82.75 ( $C_{\text{quat}}$ , C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 41.32 (-, CH<sub>2</sub>-NH<sub>2</sub>), 33.96 (-, Thiaz-5-CH<sub>2</sub>), 28.50 ( $C_{\text{quat}}$ , C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 24.08 (-, Thiaz-5-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>), 14.46 (+, Thiaz-4-CH<sub>3</sub>). MS (LC-MS, ESI):  $m/z$  272.14 [M+H<sup>+</sup>]. HRMS (ESI-MS):  $m/z$  [M+H<sup>+</sup>] berechnet für C<sub>12</sub>H<sub>22</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>S<sup>+</sup>: 272.1427, gefunden 272.1429.

#### *tert*-Butyl-[5-(3-aminopropyl)thiazol-2-yl]carbamate (**22**)

C<sub>11</sub>H<sub>19</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>S (*M* = 257,35 g/mol)



**20** (5,4 g, 13,94 mmol) wurde in 70 ml EtOH suspendiert und mit Hydrazinhydrat (4,20 ml, 86,41 mmol) gemäß **AAV 4** umgesetzt. Man erhielt einen beigefarbenen Feststoff (3,28 g, 91%). Smp. 109,2 °C. <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, Methanol-*d*<sub>4</sub>) δ 7.03 (s, 1H, Thiaz-4-CH), 2.79 (t, 2H, CH<sub>2</sub>-NH<sub>2</sub>), 2.73 – 2.67 (t, 2H, Thiaz-5-CH<sub>2</sub>), 1.81 (p, *J* = 7.5 Hz, 2H, Thiaz-

5-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>), 1.53 (s, 9H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>). <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, Methanol-d<sub>4</sub>) δ 160.88 (C<sub>quat</sub>, Thiaz-C-2), 154.47 (C<sub>quat</sub>, Boc-C=O), 134.78 (+, Thiaz-C-4), 123.68 (C<sub>quat</sub>, Thiaz-C-5), 82.77 (C<sub>quat</sub>, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 41.60 (-, CH<sub>2</sub>-NH<sub>2</sub>), 34.90 (-, Thiaz-5-CH<sub>2</sub>), 28.54 (C<sub>quat</sub>, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 24.91 (-, Thiaz-5-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>). MS (LC-MS, ESI): m/z 258.13 [M+H<sup>+</sup>]. HRMS (ESI-MS): m/z [M+H<sup>+</sup>] berechnet für C<sub>11</sub>H<sub>20</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>S<sup>+</sup>: 258.1271, gefunden 258.1270.

### 6.2.3. Synthese der Isoharnstoffe 25-37

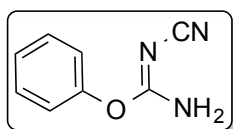
#### Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Herstellung der Isoharnstoffe 25-37 (AAV 5)

Eine Lösung des entsprechenden Amins (1,2 eq) und Diphenylcyanocarbonimidat (**24**, 1 eq) in DCM wurde für 1 h bei rt gerührt. Die organische Phase wurde dreimal mit 1 N NaOH gewaschen, mit Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und einrotiert.

Bei der Aufnahme von NMR-Spektren von **25-37** waren teilweise (je nach verwendetem Lösemittel) Isomerenpaare unterschiedlichen prozentualen Anteils zu sehen. Eine ausführliche Ausarbeitung dieses Phänomens wird in Kapitel 3.2.1. mit Verbindung **29** durchgeführt. Bei den nachfolgenden NMR-Daten wurden ausschließlich die Werte des favorisiert gebildeten Isomers angegeben.

#### N'-Cyano-O-phenylisoharnstoff (25)

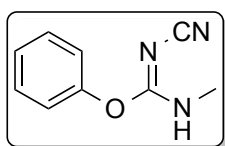
**C<sub>8</sub>H<sub>7</sub>N<sub>3</sub>O** (M = 161,16 g/mol)



Die Zielstruktur wurde aus 7 N NH<sub>3</sub> in MeOH (0,7 ml, 5 mmol) und **24** (1,0 g, 4,2 mmol) in DCM (30 ml) gemäß **AVV 5** hergestellt. Man erhielt einen farblosen, kristallinen Feststoff (620 mg, 92%). Smp. 154,5 °C. <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, Acetonitril-d<sub>3</sub>) δ 7.43 (t, 2H, Ph-H), 7.31 (t, 1H, Ph-H), 7.14 (d, 2H, Ph-H), 6.74 (bs, 2H, NH<sub>2</sub>). <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, Acetonitril-d<sub>3</sub>) δ 164.94 (C<sub>quat</sub>, C=N), 150.90 (C<sub>quat</sub>, 1 Ph-C), 129.34 (+, 2 Ph-C), 126.27 (+, 1 Ph-C), 121.27 (+, 2 Ph-C), 114.17 (C<sub>quat</sub>, C≡N). MS (LC-MS, ESI): m/z 162.0 [M+H<sup>+</sup>].

#### N'-Cyano-N-methyl-O-phenylisoharnstoff (26)

**C<sub>9</sub>H<sub>9</sub>N<sub>3</sub>O** (M = 175,19 g/mol)



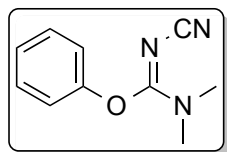
Die Zielstruktur wurde aus 2 M Methylamin in MeOH (2,5 ml, 5 mmol) und **24** (1,0 g, 4,2 mmol) in DCM (30 ml) gemäß **AVV 5** hergestellt. Man erhielt einen farblosen, kristallinen Feststoff (635 mg, 86%). Smp. 128,4 °C. <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, Acetonitril-d<sub>3</sub>) δ 7.48 (t, 2H, Ph-H), 7.31 (t, 1H,



Ph-**H**), 7.14 (d, 2H, Ph-**H**), 6.77 (bs, 1H, **NH**), 2.98 (s, 3H, NH-**CH**<sub>3</sub>). <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, Acetonitril-*d*<sub>3</sub>) δ 164.10 (C<sub>quat</sub>, **C=N**), 151.14 (C<sub>quat</sub>, 1 Ph-**C**), 129.17 (+, 2 Ph-**C**), 126.04 (+, 1 Ph-**C**), 121.37 (+, 2 Ph-**C**), 114.41 (C<sub>quat</sub>, **C≡N**), 27.86 (+, NH-**CH**<sub>3</sub>). MS (GC-MS, CI): *m/z* 176.07 [M+H<sup>+</sup>].

### ***N'*-Cyano-*N,N*-dimethyl-*O*-phenylisoharnstoff (27)**

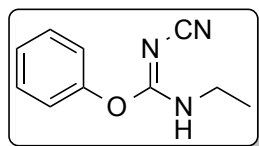
**C<sub>10</sub>H<sub>11</sub>N<sub>3</sub>O** (*M* = 189,22 g/mol)



Die Zielstruktur wurde aus 7 M Dimethylamin in EtOH (0,7 ml, 5 mmol) und **24** (1,0 g, 4,2 mmol) in DCM (30 ml) gemäß **AVV 5** hergestellt. Man erhielt ein farbloses Öl (752 mg, 95%). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, Acetonitril-*d*<sub>3</sub>) δ 7.44 (t, 2H, Ph-**H**), 7.26 (t, 1H, Ph-**H**), 7.13 (d, 2H, Ph-**H**), 3.10 (s, 6H, 2 **CH**<sub>3</sub>). <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, Acetonitril-*d*<sub>3</sub>) δ 158.58 (C<sub>quat</sub>, **C=N**), 152.55 (C<sub>quat</sub>, 1 Ph-**C**), 129.72 (+, 2 Ph-**C**), 124.87 (+, 1 Ph-**C**), 117.68 (+, 2 Ph-**C**), 113.22 (C<sub>quat</sub>, **C≡N**), 37.19 (+, 2 **CH**<sub>3</sub>). MS (LC-MS, ESI): *m/z* 190.0 [M+H<sup>+</sup>].

### ***N'*-Cyano-*N*-ethyl-*O*-phenylisoharnstoff (28)**

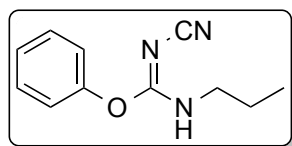
**C<sub>10</sub>H<sub>11</sub>N<sub>3</sub>O** (*M* = 189,22 g/mol)



Die Zielstruktur wurde aus 2 M Ethylamin in MeOH (2,5 ml, 5 mmol) und **24** (1,0 g, 4,2 mmol) in DCM (30 ml) gemäß **AVV 5** hergestellt. Man erhielt einen farblosen, kristallinen Feststoff (794 mg, 100%). Smp. 119,5 °C. <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, Acetonitril-*d*<sub>3</sub>) δ 7.41 (t, 2H, Ph-**H**), 7.29 (t, 1H, Ph-**H**), 7.05 (d, 2H, Ph-**H**), 6.59 (bs, 1H, **NH**), 3.44 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H, NH-**CH**<sub>2</sub>), 1.25 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H, **CH**<sub>2</sub>-**CH**<sub>3</sub>). <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, Acetonitril-*d*<sub>3</sub>) δ 163.46 (C<sub>quat</sub>, **C=N**), 151.14 (C<sub>quat</sub>, 1 Ph-**C**), 129.17 (+, 2 Ph-**C**), 126.03 (+, 1 Ph-**C**), 121.33 (+, 2 Ph-**C**), 114.41 (C<sub>quat</sub>, **C≡N**), 37.02 (-, NH-**CH**<sub>2</sub>), 13.92 (+, **CH**<sub>2</sub>-**CH**<sub>3</sub>). MS (LC-MS, ESI): *m/z* 190.0 [M+H<sup>+</sup>].

### ***N'*-Cyano-*O*-phenyl-*N*-propylisoharnstoff (29)**

**C<sub>11</sub>H<sub>13</sub>N<sub>3</sub>O** (*M* = 203,25 g/mol)

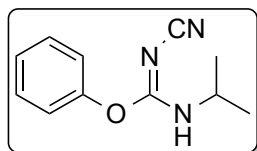


Die Zielstruktur wurde aus *n*-Propylamin (0,41 ml, 5 mmol) und **24** (1,0 g, 4,2 mmol) in DCM (30 ml) gemäß **AVV 5** hergestellt. Man erhielt einen farblosen, kristallinen Feststoff (800 mg, 94%). Smp. 108,2 °C. <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, Acetonitril-*d*<sub>3</sub>) δ 7.42 (t, 2H, Ph-**H**), 7.29 (t, 1H, Ph-**H**), 7.14 (d, 2H, Ph-**H**), 6.90 (bs, 1H, **NH**), 3.37 (q, *J* = 6.7, 6.2 Hz, 2H, NH-**CH**<sub>2</sub>), 1.67 (h, *J* = 7.2 Hz, 2H, NH-**CH**<sub>2</sub>-**CH**<sub>2</sub>), 0.96 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H, **CH**<sub>2</sub>-**CH**<sub>3</sub>). <sup>13</sup>C NMR (75

MHz, Acetonitril- $d_3$ )  $\delta$  163.58 ( $C_{\text{quat}}$ ,  $C=N$ ), 151.15 ( $C_{\text{quat}}$ , 1 Ph- $C$ ), 129.18 (+, 2 Ph- $C$ ), 126.03 (+, 1 Ph- $C$ ), 121.31 (+, 2 Ph- $C$ ), 114.39 ( $C_{\text{quat}}$ ,  $C\equiv N$ ), 43.55 (-, NH- $CH_2$ ), 22.32 (-, NH- $CH_2$ - $CH_2$ ), 10.04 (+,  $CH_2$ - $CH_3$ ). MS (LC-MS, ESI):  $m/z$  204.0 [ $M+H^+$ ].

### ***N'*-Cyano-*N*-isopropyl-*O*-phenylisoharnstoff (30)**

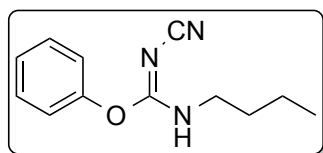
**$C_{11}H_{13}N_3O$  ( $M = 203,25$  g/mol)**



Die Zielstruktur wurde aus Isopropylamin (0,41 ml, 5 mmol) und **24** (1,0 g, 4,2 mmol) in DCM (30 ml) gemäß **AVV 5** hergestellt. Man erhielt einen farblosen, kristallinen Feststoff (767 mg, 90%). Smp. 127,5 °C.  $^1H$  NMR (300 MHz, Acetonitril- $d_3$ )  $\delta$  7.48 (t, 2H, Ph- $H$ ), 7.28 (t, 1H, Ph- $H$ ), 7.19 (d, 2H, Ph- $H$ ), 6.51 (bs, 1H, NH), 4.23 – 4.05 (m, 1H,  $CH(CH_3)_2$ ), 1.29 (s, 6H,  $CH(CH_3)_2$ ).  $^{13}C$  NMR (75 MHz, Acetonitril- $d_3$ )  $\delta$  162.08 ( $C_{\text{quat}}$ ,  $C=N$ ), 151.09 ( $C_{\text{quat}}$ , 1 Ph- $C$ ), 129.27 (+, 2 Ph- $C$ ), 126.10 (+, 1 Ph- $C$ ), 121.36 (+, 2 Ph- $C$ ), 114.17 ( $C_{\text{quat}}$ ,  $C\equiv N$ ), 45.39 (+,  $CH(CH_3)_2$ ), 21.34 (+,  $CH(CH_3)_2$ ). MS (LC-MS, ESI):  $m/z$  204.0 [ $M+H^+$ ].

### ***N*-Butyl-*N'*-cyano-*O*-phenylisoharnstoff (31)**

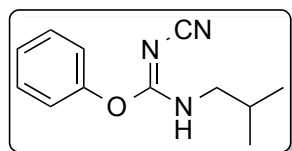
**$C_{12}H_{15}N_3O$  ( $M = 217,27$  g/mol)**



Die Zielstruktur wurde aus n-Butylamin (0,49 ml, 5 mmol) und **24** (1,0 g, 4,2 mmol) in DCM (30 ml) gemäß **AVV 5** hergestellt. Man erhielt einen farblosen, kristallinen Feststoff (734 mg, 80%). Smp. 96,7 °C.  $^1H$  NMR (300 MHz, Chloroform- $d$ )  $\delta$  7.40 (t, 2H, Ph- $H$ ), 7.29 (t, 1H, Ph- $H$ ), 7.08 (d,  $J = 7.5$ , 2H, Ph- $H$ ), 3.42 (q,  $J = 6.7$  Hz, 2H, NH- $CH_2$ ), 1.62 (p, 2H, NH- $CH_2$ - $CH_2$ ), 1.46 – 1.35 (m, 2H, NH- $CH_2$ - $CH_2$ - $CH_2$ ), 0.95 (t,  $J = 7.7$  Hz, 3H,  $CH_2$ - $CH_3$ ).  $^{13}C$  NMR (75 MHz, Chloroform- $d$ )  $\delta$  164.03 ( $C_{\text{quat}}$ ,  $C=N$ ), 151.10 ( $C_{\text{quat}}$ , 1 Ph- $C$ ), 129.57 (+, 2 Ph- $C$ ), 126.60 (+, 1 Ph- $C$ ), 121.49 (+, 2 Ph- $C$ ), 115.43 ( $C_{\text{quat}}$ ,  $C\equiv N$ ), 42.44 (-, NH- $CH_2$ ), 31.61 (-, NH- $CH_2$ - $CH_2$ ), 19.81 (-, NH- $CH_2$ - $CH_2$ - $CH_2$ ), 13.67 (+,  $CH_2$ - $CH_3$ ). MS (LC-MS, ESI):  $m/z$  218.0 [ $M+H^+$ ].

### ***N'*-Cyano-*N*-isobutyl-*O*-phenylisoharnstoff (32)**

**$C_{12}H_{15}N_3O$  ( $M = 217,27$  g/mol)**

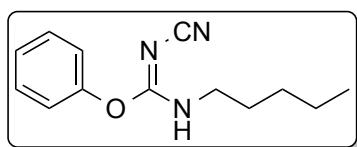


Die Zielstruktur wurde aus Isobutylamin (0,49 ml, 5 mmol) und **24** (1,0 g, 4,2 mmol) in DCM (30 ml) gemäß **AVV 5** hergestellt. Man erhielt einen farblosen, kristallinen Feststoff (867 mg, 95%). Smp.

105,5 °C.  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz, Acetonitril- $d_3$ )  $\delta$  7.42 (t,  $J$  = 8.0 Hz, 2H, Ph-**H**), 7.29 (t,  $J$  = 7.4 Hz, 1H, Ph-**H**), 7.12 (d,  $J$  = 8.0 Hz, 2H, Ph-**H**), 6.96 (bs, 1H, **NH**), 3.23 (t,  $J$  = 6.6 Hz, 2H, NH-**CH**<sub>2</sub>), 1.92 – 1.74 (m, 1H, **CH**(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 0.97 (d,  $J$  = 6.7 Hz, 6H, CH(**CH**<sub>3</sub>)<sub>2</sub>).  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz, Acetonitril- $d_3$ )  $\delta$  163.58 (C<sub>quat</sub>, **C**=N), 151.13 (C<sub>quat</sub>, 1 Ph-**C**), 129.18 (+, 2 Ph-**C**), 126.02 (+, 1 Ph-**C**), 121.28 (+, 2 Ph-**C**), 114.32 (C<sub>quat</sub>, **C** $\equiv$ N), 48.98 (-, NH-**CH**<sub>2</sub>), 28.25 (+, **CH**(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 18.78 (+, CH(**CH**<sub>3</sub>)<sub>2</sub>). MS (LC-MS, ESI):  $m/z$  218.0 [ $\text{M}+\text{H}^+$ ].

### ***N'*-Cyano-*N*-pentyl-*O*-phenylisoharnstoff (33)**

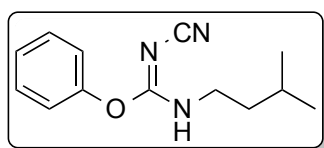
***C*<sub>13</sub>*H*<sub>17</sub>*N*<sub>3</sub>*O* (*M* = 231,30 g/mol)**



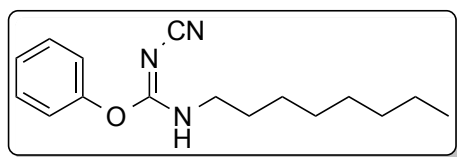
Die Zielstruktur wurde aus n-Pentylamin (0,57 ml, 5 mmol) und **24** (1,0 g, 4,2 mmol) in DCM (30 ml) gemäß **AVV 5** hergestellt. Man erhielt einen farblosen, kristallinen Feststoff (840 mg, 87%). Smp. 89,1 °C.  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz, Acetonitril- $d_3$ )  $\delta$  7.41 (t,  $J$  = 7.7 Hz, 2H, Ph-**H**), 7.31 (t,  $J$  = 7.4 Hz, 1H, Ph-**H**), 7.13 (d,  $J$  = 7.9 Hz, 2H, Ph-**H**), 6.85 (bs, 1H, **NH**), 3.39 (q,  $J$  = 6.8 Hz, 2H, NH-**CH**<sub>2</sub>), 1.64 (p,  $J$  = 6.9 Hz, 2H, NH-CH<sub>2</sub>-**CH**<sub>2</sub>), 1.42 – 1.30 (m, 4H, NH-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-**CH**<sub>2</sub>-**CH**<sub>2</sub>), 0.90 (t,  $J$  = 7.9 Hz, 3H, CH<sub>2</sub>-**CH**<sub>3</sub>).  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz, Acetonitril- $d_3$ )  $\delta$  163.53 (C<sub>quat</sub>, **C**=N), 151.13 (C<sub>quat</sub>, 1 Ph-**C**), 129.18 (+, 2 Ph-**C**), 126.03 (+, 1 Ph-**C**), 121.30 (+, 2 Ph-**C**), 114.38 (C<sub>quat</sub>, **C** $\equiv$ N), 41.87 (-, NH-**CH**<sub>2</sub>), 28.07 (-, NH-CH<sub>2</sub>-**CH**<sub>2</sub>), 27.56 (-, NH-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-**CH**<sub>2</sub>), 21.61 (-, NH-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-**CH**<sub>2</sub>), 12.91 (+, CH<sub>2</sub>-**CH**<sub>3</sub>). MS (LC-MS, ESI):  $m/z$  232.0 [ $\text{M}+\text{H}^+$ ].

### ***N'*-Cyano-*N*-isopentyl-*O*-phenylisoharnstoff (34)**

***C*<sub>13</sub>*H*<sub>17</sub>*N*<sub>3</sub>*O* (*M* = 231,30 g/mol)**

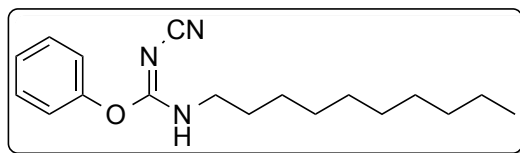


Die Zielstruktur wurde aus Isopentylamin (0,58 ml, 5 mmol) und **24** (1,0 g, 4,2 mmol) in DCM (30 ml) gemäß **AVV 5** hergestellt. Man erhielt einen farblosen, kristallinen Feststoff (934 mg, 96%). Smp. 97,2 °C.  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz, Acetonitril- $d_3$ )  $\delta$  7.41 (t,  $J$  = 7.7 Hz, 2H, Ph-**H**), 7.29 (t,  $J$  = 7.5 Hz, 1H, Ph-**H**), 7.13 (d,  $J$  = 7.9 Hz, 2H, Ph-**H**), 6.89 (bs, 1H, **NH**), 3.42 (q,  $J$  = 6.8 Hz, 2H, NH-**CH**<sub>2</sub>), 1.75 – 1.61 (m, 1H, **CH**(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 1.54 (q,  $J$  = 7.2 Hz, 2H, NH-CH<sub>2</sub>-**CH**<sub>2</sub>), 0.94 (d,  $J$  = 6.5 Hz, 6H, CH(**CH**<sub>3</sub>)<sub>2</sub>).  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz, Acetonitril- $d_3$ )  $\delta$  163.46 (C<sub>quat</sub>, **C**=N), 151.12 (C<sub>quat</sub>, 1 Ph-**C**), 129.17 (+, 2 Ph-**C**), 126.02 (+, 1 Ph-**C**), 121.29 (+, 2 Ph-**C**), 114.39 (C<sub>quat</sub>, **C** $\equiv$ N), 40.26 (-, NH-**CH**<sub>2</sub>), 37.81 (-, NH-CH<sub>2</sub>-**CH**<sub>2</sub>), 24.96 (+, **CH**(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 21.28 (+, CH(**CH**<sub>3</sub>)<sub>2</sub>). MS (LC-MS, ESI):  $m/z$  232.0 [ $\text{M}+\text{H}^+$ ].

***N'*-Cyano-*N*-octyl-*O*-phenylisoharnstoff (35)*****C*<sub>16</sub>*H*<sub>23</sub>*N*<sub>3</sub>*O* (*M* = 273,38 g/mol)**

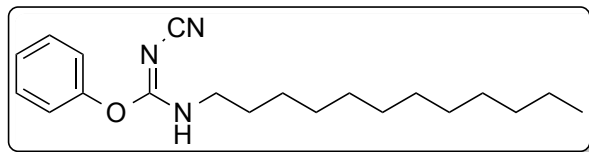
Die Zielstruktur wurde aus n-Octylamin (0,83 ml, 5 mmol) und **24** (1,0 g, 4,2 mmol) in DCM (30 ml) gemäß **AVV 5** hergestellt. Man erhielt einen farblosen, kristallinen Feststoff (832 mg, 72%). Smp. 66,6 °C. <sup>1</sup>H

NMR (300 MHz, Chloroform-*d*) δ 7.45 (t, *J* = 8.6 Hz, 2H, Ph-**H**), 7.31 (t, 1H, Ph-**H**), 7.09 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H, Ph-**H**), 6.29 (bs, 1H, **NH**), 3.45 (q, *J* = 6.8 Hz, 2H, NH-**CH**<sub>2</sub>), 1.72 – 1.63 (p, 2H, NH-CH<sub>2</sub>-**CH**<sub>2</sub>), 1.44 – 1.17 (m, 10H, NH-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-(**CH**<sub>2</sub>)<sub>5</sub>-CH<sub>3</sub>), 0.88 (t, 3H, CH<sub>2</sub>-**CH**<sub>3</sub>). <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, Chloroform-*d*) δ 164.10 (C<sub>quat</sub>, **C**=N), 150.99 (C<sub>quat</sub>, 1 Ph-**C**), 129.99 (+, 2 Ph-**C**), 127.53 (+, 1 Ph-**C**), 120.57 (+, 2 Ph-**C**), 115.64 (C<sub>quat</sub>, **C**≡N), 42.86 (-, NH-**CH**<sub>2</sub>), 31.75 (-, **CH**<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>), 29.63 (-, NH-CH<sub>2</sub>-**CH**<sub>2</sub>), 29.14 (-, NH-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-**CH**<sub>2</sub>), 29.11 (-, NH-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-**CH**<sub>2</sub>), 26.60 (-, NH-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-**CH**<sub>2</sub>), 22.63 (-, **CH**<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>), 14.09 (+, CH<sub>2</sub>-**CH**<sub>3</sub>). MS (LC-MS, ESI): *m/z* 274.19 [M+H<sup>+</sup>]. HRMS (ESI-MS): *m/z* [M+H<sup>+</sup>] berechnet für C<sub>16</sub>H<sub>24</sub>N<sub>3</sub>O<sup>+</sup>: 274.1914, gefunden 274.1916.

***N'*-Cyano-*N*-decyl-*O*-phenylisoharnstoff (36)*****C*<sub>18</sub>*H*<sub>27</sub>*N*<sub>3</sub>*O* (*M* = 301,43 g/mol)**

Die Zielstruktur wurde aus n-Decylamin (1,0 ml, 5 mmol) und **24** (1,0 g, 4,2 mmol) in DCM (30 ml) gemäß **AVV 5** hergestellt. Man erhielt einen farblosen, kristallinen Feststoff (994 mg, 78%).

Smp. 89,8 °C. <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, Chloroform-*d*) δ 7.40 (t, *J* = 7.8 Hz, 2H, Ph-**H**), 7.29 (t, *J* = 7.3 Hz, 1H, Ph-**H**), 7.08 (d, *J* = 7.7 Hz, 2H, Ph-**H**), 6.51 (t, *J* = 5.9 Hz, 1H, **NH**), 3.44 (q, *J* = 6.8 Hz, 2H, NH-**CH**<sub>2</sub>), 1.63 (p, 2H, NH-CH<sub>2</sub>-**CH**<sub>2</sub>), 1.40 – 1.24 (m, 14H, NH-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-(**CH**<sub>2</sub>)<sub>7</sub>-CH<sub>3</sub>), 0.87 (t, 3H, CH<sub>2</sub>-**CH**<sub>3</sub>). <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, Chloroform-*d*) δ 164.07 (C<sub>quat</sub>, **C**=N), 151.03 (C<sub>quat</sub>, 1 Ph-**C**), 129.59 (+, 2 Ph-**C**), 126.66 (+, 1 Ph-**C**), 121.46 (+, 2 Ph-**C**), 115.67 (C<sub>quat</sub>, **C**≡N), 42.81 (-, NH-**CH**<sub>2</sub>), 31.88 (-, **CH**<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>), 29.61 (-, NH-CH<sub>2</sub>-**CH**<sub>2</sub>), 29.52 (-, NH-(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>-**CH**<sub>2</sub>), 29.49 (-, NH-(CH<sub>2</sub>)<sub>5</sub>-**CH**<sub>2</sub>), 29.29 (-, NH-(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-**CH**<sub>2</sub>), 29.16 (-, NH-(CH<sub>2</sub>)<sub>6</sub>-**CH**<sub>2</sub>), 26.62 (-, NH-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-**CH**<sub>2</sub>), 22.69 (-, **CH**<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>), 14.14 (+, CH<sub>2</sub>-**CH**<sub>3</sub>). MS (LC-MS, ESI): *m/z* 302.22 [M+H<sup>+</sup>].

***N'*-Cyano-*N*-dodecyl-*O*-phenylisoharnstoff (37)** **$C_{20}H_{31}N_3O$  ( $M = 329,49$  g/mol)**

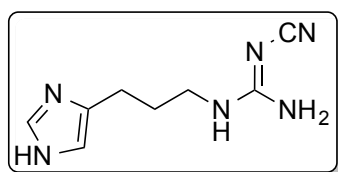
Die Zielstruktur wurde aus *n*-Dodecylamin (927 mg, 5 mmol) und **24** (1,0 g, 4,2 mmol) in DCM (30 ml) gemäß **AVV 5** hergestellt.

Man erhielt einen farblosen, kristallinen

Feststoff (1,04 g, 75%). Smp. 85,0 °C.  $^1H$  NMR (300 MHz, Chloroform-*d*)  $\delta$  7.40 (t,  $J = 7.7$  Hz, 2H, Ph-**H**), 7.30 (t,  $J = 7.4$  Hz, 1H, Ph-**H**), 7.08 (d,  $J = 8.2$  Hz, 2H, Ph-**H**), 6.45 (bs, 1H, **NH**), 3.44 (t,  $J = 7.3$  Hz, 2H, NH-**CH<sub>2</sub>**), 1.64 (p,  $J = 6.7$  Hz, 2H, NH-**CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>**), 1.38 – 1.24 (m, 18H, NH-**CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>9</sub>-CH<sub>3</sub>**), 0.87 (t, 3H, **CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>**).  $^{13}C$  NMR (75 MHz, Chloroform-*d*)  $\delta$  164.08 ( $C_{quat}$ , **C=N**), 150.99 ( $C_{quat}$ , 1 Ph-**C**), 129.59 (+, 2 Ph-**C**), 126.67 (+, 1 Ph-**C**), 121.44 (+, 2 Ph-**C**), 115.93 ( $C_{quat}$ , **C≡N**), 42.83 (-, NH-**CH<sub>2</sub>**), 31.92 (-, **CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>**), 29.63 (-, NH-**CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>**), 29.56 (-, NH-(**CH<sub>2</sub>**)<sub>4</sub>-**CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>**), 29.48 (-, NH-(**CH<sub>2</sub>**)<sub>6</sub>-**CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>**), 29.35 (-, NH-(**CH<sub>2</sub>**)<sub>3</sub>-**CH<sub>2</sub>**), 29.15 (-, NH-(**CH<sub>2</sub>**)<sub>8</sub>-**CH<sub>2</sub>**), 26.61 (-, NH-**CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>**), 22.70 (-, **CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>**), 14.14 (+, **CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>**). MS (LC-MS, ESI):  $m/z$  330.25 [ $M+H^+$ ].

**6.2.4. Synthese der Cyanoguanidine 38-59****Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Herstellung der Cyanoguanidine 38-59 (AAV 6)**

Das Di-HCl-Salz von **7** wurde mit Hilfe eines basischen Ionenaustauschers (Merck, ion exchanger III, mobile Phase: MeOH) in die freie Base überführt. Der betreffende Isoharnstoff **25-37** (1 eq) und das entsprechende Amin **7** oder **23** (1 eq) wurden in MeCN suspendiert und für 15 min bei 150 °C in der Mikrowelle (geschlossenes System) erhitzt. Nach Eindampfung des Lösemittels unter Vakuum wurde das Rohprodukt mittels Säulenchromatographie (DCM/MeOH/7M  $NH_3$  in MeOH 92/6/2 – 85/13/2 v/v/v) gereinigt. Für analytische Zwecke wurden manche Produkte als Hydrogenoxalat gefällt. Hierzu wurde eine gesättigte Lösung von Oxalsäure in  $Et_2O$  einer Lösung des Cyanoguanidins in EtOH zugefügt.

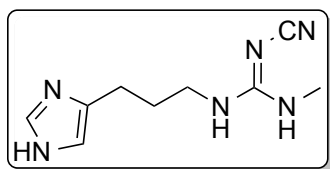
**2-Cyano-1-[3-(1*H*-imidazol-4-yl)propyl]guanidin (38)** **$C_8H_{12}N_6$  ( $M = 192,23$  g/mol)**

Die Darstellung erfolgte gemäß **AAV 6** mit **25** (322 mg, 2,0 mmol) und **7** (250 mg, 2,0 mmol) in MeCN (15 ml). Man gewann ein gelbes Öl (216 mg, 56%). Smp. 145,2 °C (Hydrogenoxalat).  $^1H$  NMR (300 MHz, Wasser- $d_2$ ,

Hydrogenoxalat)  $\delta$  8.43 (d,  $J$  = 1.5 Hz, 1H, Im-2-**H**), 7.08 (d,  $J$  = 1.2 Hz, 1H, Im-5-**H**), 3.08 (t,  $J$  = 6.7 Hz, 2H, Im-4-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>), 2.63 (t,  $J$  = 7.5 Hz, 2H, Im-4-CH<sub>2</sub>), 1.78 (p,  $J$  = 6.8, 6.4 Hz, 2H, Im-4-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>). <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, Wasser-d<sub>2</sub>, Hydrogenoxalat)  $\delta$  166.05 (C<sub>quat</sub>, Hydrogenoxalat), 161.37 (C<sub>quat</sub>, C=N), 132.92 (C<sub>quat</sub>, Im-C-4), 132.81 (+, Im-C-2), 120.37 (C<sub>quat</sub>, C≡N), 115.31 (+, Im-C-5), 40.23 (-, Im-4-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>), 26.91 (-, Im-4-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>), 21.04 (-, Im-4-CH<sub>2</sub>). MS (LC-MS, ESI):  $m/z$  193.12 [M+H<sup>+</sup>]. HRMS (ESI-MS):  $m/z$  [M+H<sup>+</sup>] berechnet für C<sub>8</sub>H<sub>13</sub>N<sub>6</sub><sup>+</sup>: 193.1196, gefunden 193.1199.

### 2-Cyano-1-[3-(1H-imidazol-4-yl)propyl]-3-methylguanidin (39)

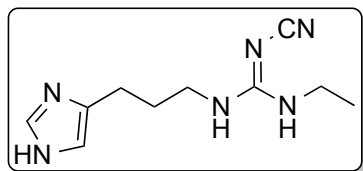
C<sub>9</sub>H<sub>14</sub>N<sub>6</sub> ( $M$  = 206,25 g/mol)



Die Darstellung erfolgte gemäß **AAV 6** mit **26** (350 mg, 2,0 mmol) und **7** (250 mg, 2,0 mmol) in MeCN (15 ml). Man gewann ein gelbes Öl (258 mg, 63%). Smp. 64,4 °C (Hydrogenoxalat). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, Dimethylsulfoxid-d<sub>6</sub>, Hydrogenoxalat)  $\delta$  8.52 (s, 1H, Im-2-**H**), 7.22 (s, 1H, Im-5-**H**), 7.06 (t,  $J$  = 5.1 Hz, 2H, 2 NH-Gua), 3.12 (t,  $J$  = 6.6 Hz, 2H, Im-4-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>), 2.67 (d,  $J$  = 4.5 Hz, 3H, NH-CH<sub>3</sub>), 2.59 (t,  $J$  = 7.5 Hz, 2H, Im-4-CH<sub>2</sub>), 1.77 (p,  $J$  = 7.3 Hz, 2H, Im-4-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>). <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, Dimethylsulfoxid-d<sub>6</sub>, Hydrogenoxalat)  $\delta$  163.80 (C<sub>quat</sub>, Hydrogenoxalat), 159.96 (C<sub>quat</sub>, C=N), 135.65 (C<sub>quat</sub>, Im-C-4), 133.81 (+, Im-C-2), 118.16 (C<sub>quat</sub>, C≡N), 115.65 (+, Im-C-5), 40.22 (-, Im-4-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>), 28.18 (-, Im-4-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>), 28.02 (-, Im-4-CH<sub>2</sub>), 21.86 (+, NH-CH<sub>3</sub>). MS (LC-MS, ESI):  $m/z$  207.14 [M+H<sup>+</sup>]. HRMS (ESI-MS):  $m/z$  [M+H<sup>+</sup>] berechnet für C<sub>9</sub>H<sub>15</sub>N<sub>6</sub><sup>+</sup>: 207.1353, gefunden 207.1355.

### 2-Cyano-1-ethyl-3-[3-(1H-imidazol-4-yl)propyl]guanidin (40)

C<sub>10</sub>H<sub>16</sub>N<sub>6</sub> ( $M$  = 220,28 g/mol)

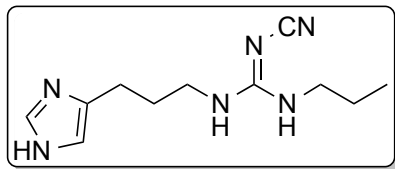


Die Darstellung erfolgte gemäß **AAV 6** mit **28** (378 mg, 2,0 mmol) und **7** (250 mg, 2,0 mmol) in MeCN (15 ml). Man gewann ein gelbes Öl (211 mg, 48%). Smp. 59,8 °C (Hydrogenoxalat). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, Methanol-d<sub>4</sub>, Hydrogenoxalat)  $\delta$  8.71 (s, 1H, Im-2-**H**), 7.31 (s, 1H, Im-5-**H**), 3.31 – 3.09 (m, 4H, Im-4-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub> + NH-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>), 2.76 (t,  $J$  = 7.6 Hz, 2H, Im-4-CH<sub>2</sub>), 1.93 (p,  $J$  = 7.4 Hz, 2H, Im-4-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>), 1.16 (t,  $J$  = 7.1 Hz, 3H, NH-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>). <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, Methanol-d<sub>4</sub>, Hydrogenoxalat)  $\delta$  167.29 (C<sub>quat</sub>, Hydrogenoxalat), 161.11 (C<sub>quat</sub>, C=N), 135.09 (C<sub>quat</sub>, Im-C-4), 134.83 (+, Im-C-2), 120.12 (C<sub>quat</sub>, C≡N), 116.88 (+, Im-C-5), 41.71 (-, Im-4-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>), 37.65 (-, NH-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>), 29.46 (-, Im-4-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>), 22.75 (-, Im-4-CH<sub>2</sub>), 15.00 (+, NH-CH<sub>2</sub>-

**CH<sub>3</sub>**). MS (LC-MS, ESI):  $m/z$  221.15  $[M+H]^+$ . HRMS (ESI-MS):  $m/z$   $[M+H]^+$  berechnet für  $C_{10}H_{17}N_6^+$ : 221.1509, gefunden 221.1511.

### 2-Cyano-1-[3-(1H-imidazol-4-yl)propyl]-3-propylguanidin (41)

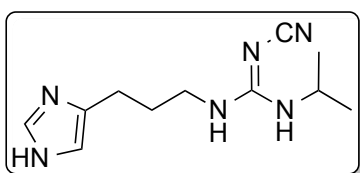
**C<sub>11</sub>H<sub>18</sub>N<sub>6</sub>** (*M* = 234,31 g/mol)



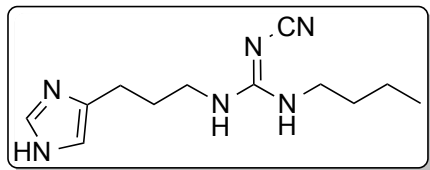
Die Darstellung erfolgte gemäß **AAV 6** mit **29** (406 mg, 2,0 mmol) und **7** (250 mg, 2,0 mmol) in MeCN (15 ml). Man gewann ein gelbes Öl (274 mg, 58%). Smp. 85,3 °C (Hydrogenoxalat). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, Methanol-*d*<sub>4</sub>, Hydrogenoxalat) δ 8.66 (d, *J* = 6.4 Hz, 1H, Im-2-**H**), 7.28 (s, 1H, Im-5-**H**), 3.30 – 3.24 (t, 2H, Im-4-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-**CH**<sub>2</sub>), 3.14 (t, *J* = 8.2 Hz, 2H, NH-**CH**<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>), 2.75 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H, Im-4-**CH**<sub>2</sub>), 1.92 (p, *J* = 8.4, 7.8 Hz, 2H, Im-4-CH<sub>2</sub>-**CH**<sub>2</sub>), 1.57 (h, *J* = 7.4 Hz, 2H, NH-CH<sub>2</sub>-**CH**<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>), 0.93 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H, NH-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-**CH**<sub>3</sub>). <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, Methanol-*d*<sub>4</sub>, Hydrogenoxalat) δ 167.42 (C<sub>quat</sub>, Hydrogenoxalat), 161.24 (C<sub>quat</sub>, **C**=N), 135.27 (C<sub>quat</sub>, Im-**C**-4), 134.89 (+, Im-**C**-2), 120.10 (C<sub>quat</sub>, **C**≡N), 116.89 (+, Im-**C**-5), 44.50 (-, Im-4-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-**CH**<sub>2</sub>), 41.74 (-, NH-**CH**<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>), 29.52 (-, Im-4-CH<sub>2</sub>-**CH**<sub>2</sub>), 23.68 (-, Im-4-**CH**<sub>2</sub>), 22.87 (-, NH-CH<sub>2</sub>-**CH**<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>), 11.48 (+, NH-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-**CH**<sub>3</sub>). MS (LC-MS, ESI):  $m/z$  235.17  $[M+H]^+$ . HRMS (ESI-MS):  $m/z$   $[M+H]^+$  berechnet für  $C_{11}H_{19}N_6^+$ : 235.1666, gefunden 235.1671.

### 2-Cyano-1-[3-(1H-imidazol-4-yl)propyl]-3-isopropylguanidin (42)

**C<sub>11</sub>H<sub>18</sub>N<sub>6</sub>** (*M* = 234,31 g/mol)

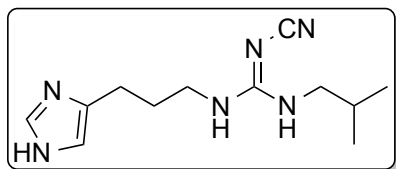


Die Darstellung erfolgte gemäß **AAV 6** mit **30** (406 mg, 2,0 mmol) und **7** (250 mg, 2,0 mmol) in MeCN (15 ml). Man gewann ein gelbes Öl (315 mg, 67%). Smp. 104,8 °C (Hydrogenoxalat). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, Methanol-*d*<sub>4</sub>, Hydrogenoxalat) δ 8.61 (d, *J* = 3.3 Hz, 1H, Im-2-**H**), 7.26 (s, 1H, Im-5-**H**), 3.86 (hept, *J* = 13.8, 6.9 Hz, 1H, NH-**CH**), 3.31 – 3.24 (m, 2H, Im-4-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-**CH**<sub>2</sub>), 2.75 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H, Im-4-**CH**<sub>2</sub>), 1.92 (p, *J* = 7.2 Hz, 2H, Im-4-CH<sub>2</sub>-**CH**<sub>2</sub>), 1.19 (d, *J* = 6.5 Hz, 6H, NH-CH(**CH**<sub>3</sub>)<sub>2</sub>). <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, Methanol-*d*<sub>4</sub>, Hydrogenoxalat) δ 167.77 (C<sub>quat</sub>, Hydrogenoxalat), 160.34 (C<sub>quat</sub>, **C**=N), 135.33 (C<sub>quat</sub>, Im-**C**-4), 134.92 (+, Im-**C**-2), 120.13 (C<sub>quat</sub>, **C**≡N), 116.90 (+, Im-**C**-5), 45.12 (+, NH-**CH**), 41.78 (-, Im-4-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-**CH**<sub>2</sub>), 29.55 (-, Im-4-CH<sub>2</sub>-**CH**<sub>2</sub>), 22.93 (-, Im-4-**CH**<sub>2</sub>), 22.81 (+, NH-CH(**CH**<sub>3</sub>)<sub>2</sub>). MS (LC-MS, ESI):  $m/z$  235.17  $[M+H]^+$ . HRMS (ESI-MS):  $m/z$   $[M+H]^+$  berechnet für  $C_{11}H_{19}N_6^+$ : 235.1666, gefunden 235.1672.

**1-Butyl-2-cyano-3-[3-(1H-imidazol-4-yl)propyl]guanidin (43)****C<sub>12</sub>H<sub>20</sub>N<sub>6</sub> (M = 248,33 g/mol)**

Die Darstellung erfolgte gemäß **AAV 6** mit **31** (435 mg, 2,0 mmol) und **7** (250 mg, 2,0 mmol) in MeCN (15 ml). Man gewann ein gelbes Öl (277 mg, 56%). Smp. 115,7 °C (Hydrogenoxalat). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz,

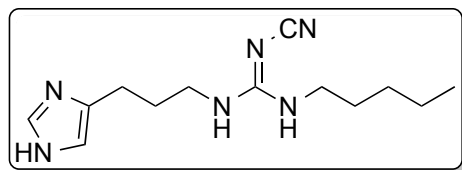
Dimethylsulfoxid-*d*<sub>6</sub>, Hydrogenoxalat) δ 8.08 (s, 1H, Im-2-**H**), 7.02 (s, 1H, Im-5-**H**), 3.15 – 3.04 (m, 4H, Im-4-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub> + NH-CH<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>), 2.54 (t, 2H, Im-4-CH<sub>2</sub>), 1.75 (p, J = 7.2, 6.1 Hz, 2H, Im-4-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>), 1.43 (p, J = 7.2 Hz, 2H, NH-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>), 1.32 – 1.19 (m, 2H, NH-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>), 0.87 (t, J = 7.3 Hz, 3H, NH-(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-CH<sub>3</sub>). <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, Dimethylsulfoxid-*d*<sub>6</sub>, Hydrogenoxalat) δ 164.54 (C<sub>quat</sub>, Hydrogenoxalat), 159.19 (C<sub>quat</sub>, C=N), 134.90 (C<sub>quat</sub>, Im-C-4), 134.04 (+, Im-C-2), 118.16 (C<sub>quat</sub>, C≡N), 115.75 (+, Im-C-5), 40.63 (-, NH-CH<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>), 40.37 (-, Im-4-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>), 30.97 (-, NH-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>), 28.31 (-, Im-4-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>), 22.49 (-, Im-4-CH<sub>2</sub>), 19.26 (-, NH-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>), 13.58 (+, NH-(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-CH<sub>3</sub>). MS (LC-MS, ESI): m/z 249.18 [M+H<sup>+</sup>]. HRMS (ESI-MS): m/z [M+H<sup>+</sup>] berechnet für C<sub>12</sub>H<sub>21</sub>N<sub>6</sub><sup>+</sup>: 249.1822, gefunden 249.1828.

**2-Cyano-1-[3-(1H-imidazol-4-yl)propyl]-3-isobutylguanidin (44)****C<sub>12</sub>H<sub>20</sub>N<sub>6</sub> (M = 248,33 g/mol)**

Die Darstellung erfolgte gemäß **AAV 6** mit **32** (435 mg, 2,0 mmol) und **7** (250 mg, 2,0 mmol) in MeCN (15 ml). Man gewann ein gelbes Öl (354 mg, 71%). Smp. 125,1 °C (Hydrogenoxalat). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, Methanol-*d*<sub>4</sub>,

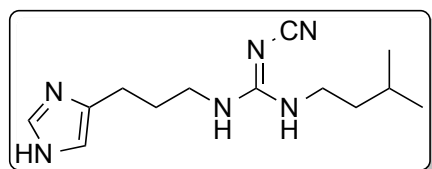
Hydrogenoxalat) δ 8.64 (s, 1H, Im-2-**H**), 7.27 (s, 1H, Im-5-**H**), 3.27 (t, J = 6.7 Hz, 2H, Im-4-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>), 3.00 (d, J = 7.1 Hz, 2H, NH-CH<sub>2</sub>-CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 2.75 (t, J = 7.5 Hz, 2H, Im-4-CH<sub>2</sub>), 1.94 (p, J = 7.2 Hz, 2H, Im-4-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>), 1.83 (n, 1H, NH-CH<sub>2</sub>-CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 0.92 (d, J = 6.6 Hz, 6H, NH-CH<sub>2</sub>-CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>). <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, Methanol-*d*<sub>4</sub>, Hydrogenoxalat) δ 167.57 (C<sub>quat</sub>, Hydrogenoxalat), 161.36 (C<sub>quat</sub>, C=N), 135.29 (C<sub>quat</sub>, Im-C-4), 134.92 (+, Im-C-2), 120.11 (C<sub>quat</sub>, C≡N), 116.89 (+, Im-C-5), 50.12 (-, NH-CH<sub>2</sub>-CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 41.78 (-, Im-4-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>), 29.56 (-, Im-4-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>), 29.54 (+, NH-CH<sub>2</sub>-CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 22.89 (-, Im-4-CH<sub>2</sub>), 20.30 (+, NH-CH<sub>2</sub>-CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>). MS (LC-MS, ESI): m/z 249.18 [M+H<sup>+</sup>]. HRMS (ESI-MS): m/z [M+H<sup>+</sup>] berechnet für C<sub>12</sub>H<sub>21</sub>N<sub>6</sub><sup>+</sup>: 249.1822, gefunden 249.1827.



**2-Cyano-1-[3-(1H-imidazol-4-yl)propyl]-3-pentylguanidin (45)****C<sub>13</sub>H<sub>22</sub>N<sub>6</sub> (M = 262,36 g/mol)**

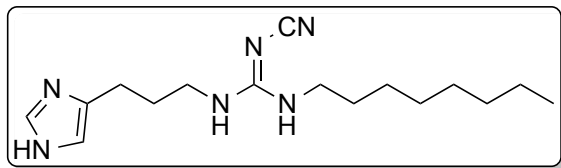
Die Darstellung erfolgte gemäß **AAV 6** mit **33** (463 mg, 2,0 mmol) und **7** (250 mg, 2,0 mmol) in MeCN (15 ml). Man gewann ein gelbes Öl (257 mg, 49%). Smp. 88,5 °C (Hydrogenoxalat). <sup>1</sup>H NMR (300

MHz, Methanol-*d*<sub>4</sub>, Hydrogenoxalat) δ 8.52 (s, 1H, Im-2-**H**), 7.22 (s, 1H, Im-5-**H**), 3.27 (t, 2H, Im-4-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>), 3.18 (t, J = 7.2 Hz, 2H, NH-CH<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-CH<sub>3</sub>), 2.74 (t, J = 7.5 Hz, 2H, Im-4-CH<sub>2</sub>), 1.91 (p, J = 7.4 Hz, 2H, Im-4-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>), 1.55 (p, J = 7.3 Hz, 2H, NH-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>), 1.40 – 1.25 (m, 4H, NH-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>), 0.91 (t, J = 7.3 Hz, 3H, NH-(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>-CH<sub>3</sub>). <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, Methanol-*d*<sub>4</sub>, Hydrogenoxalat) δ 168.71 (C<sub>quat</sub>, Hydrogenoxalat), 161.20 (C<sub>quat</sub>, C=N), 135.56 (C<sub>quat</sub>, Im-C-4), 135.01 (+, Im-C-2), 120.19 (C<sub>quat</sub>, C≡N), 116.92 (+, Im-C-5), 42.85 (-, NH-CH<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-CH<sub>3</sub>), 41.82 (-, Im-4-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>), 30.20 (-, NH-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>), 30.06 (-, Im-4-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>), 29.65 (-, NH-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>), 23.50 (-, Im-4-CH<sub>2</sub>), 23.09 (-, NH-(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>), 14.42 (+, NH-(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>-CH<sub>3</sub>). MS (LC-MS, ESI): m/z 263.20 [M+H<sup>+</sup>]. HRMS (ESI-MS): m/z [M+H<sup>+</sup>] berechnet für C<sub>13</sub>H<sub>23</sub>N<sub>6</sub><sup>+</sup>: 263.1979, gefunden 263.1980.

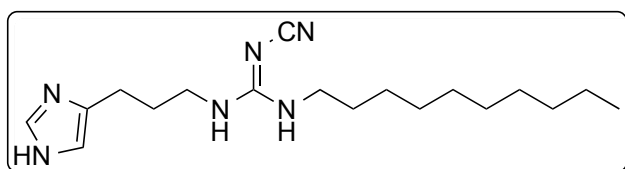
**2-Cyano-1-[3-(1H-imidazol-4-yl)propyl]-3-isopentylguanidin (46)****C<sub>13</sub>H<sub>22</sub>N<sub>6</sub> (M = 262,36 g/mol)**

Die Darstellung erfolgte gemäß **AAV 6** mit **34** (463 mg, 2,0 mmol) und **7** (250 mg, 2,0 mmol) in MeCN (15 ml). Man gewann ein gelbes Öl (354 mg, 67%). Smp. 86,1 °C (Hydrogenoxalat). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, Methanol-*d*<sub>4</sub>,

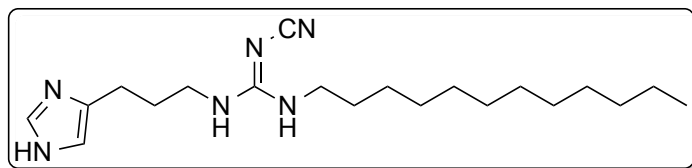
Hydrogenoxalat) δ 8.45 (d, J = 1.4 Hz, 1H, Im-2-**H**), 7.19 (d, J = 1.2 Hz, 1H, Im-5-**H**), 3.26 (t, J = 7.1 Hz, 2H, Im-4-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>), 3.21 (t, J = 7.3 Hz, 2H, NH-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 2.73 (t, J = 7.5 Hz, 2H, Im-4-CH<sub>2</sub>), 1.91 (p, J = 7.4 Hz, 2H, Im-4-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>), 1.62 (n, 1H, NH-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 1.44 (q, J = 7.2 Hz, 2H, NH-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 0.93 (d, J = 6.6 Hz, 6H, NH-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>). <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, Methanol-*d*<sub>4</sub>, Hydrogenoxalat) δ 168.02 (C<sub>quat</sub>, Hydrogenoxalat), 161.20 (C<sub>quat</sub>, C=N), 135.76 (C<sub>quat</sub>, Im-C-4), 135.08 (+, Im-C-2), 120.21 (C<sub>quat</sub>, C≡N), 116.94 (+, Im-C-5), 41.86 (-, NH-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 41.26 (-, Im-4-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>), 39.31 (-, NH-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 29.69 (-, Im-4-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>), 26.97 (+, NH-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 23.22 (-, Im-4-CH<sub>2</sub>), 22.89 (+, NH-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>). MS (LC-MS, ESI): m/z 263.20 [M+H<sup>+</sup>]. HRMS (ESI-MS): m/z [M+H<sup>+</sup>] berechnet für C<sub>13</sub>H<sub>23</sub>N<sub>6</sub><sup>+</sup>: 263.1979, gefunden 263.1981.

**2-Cyano-1-[3-(1H-imidazol-4-yl)propyl]-3-octylguanidin (47)****C<sub>16</sub>H<sub>28</sub>N<sub>6</sub> (M = 304,44 g/mol)**

Die Darstellung erfolgte gemäß **AAV 6** mit **35** (547 mg, 2,0 mmol) und **7** (250 mg, 2,0 mmol) in MeCN (15 ml). Man gewann ein gelbes Öl (251 mg, 41%). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, Chloroform-*d*) δ 7.45 (s, 1H, Im-2-**H**), 6.71 (s, 1H, Im-5-**H**), 3.29 (q, J = 6.0 Hz, 2H, Im-4-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>), 3.17 (q, J = 6.1 Hz, 2H, NH-CH<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>6</sub>-CH<sub>3</sub>), 2.58 (t, J = 6.3 Hz, 2H, Im-4-CH<sub>2</sub>), 1.79 (p, J = 6.5 Hz, 2H, Im-4-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>), 1.50 (p, J = 7.0 Hz, 2H, NH-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>5</sub>-CH<sub>3</sub>), 1.29 – 1.10 (m, 10H, NH-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>5</sub>-CH<sub>3</sub>), 0.80 (t, J = 7.1 Hz, 3H, NH-(CH<sub>2</sub>)<sub>7</sub>-CH<sub>3</sub>). <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, Chloroform-*d*) δ 160.19 (C<sub>quat</sub>, C=N), 138.21 (C<sub>quat</sub>, Im-C-4), 134.24 (+, Im-C-2), 119.79 (C<sub>quat</sub>, C≡N), 114.80 (+, Im-C-5), 42.06 (-, NH-CH<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>6</sub>-CH<sub>3</sub>), 41.23 (-, Im-4-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>), 31.77 (-, NH-(CH<sub>2</sub>)<sub>5</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>), 30.25 (-, NH-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>5</sub>-CH<sub>3</sub>), 29.32 (-, NH-(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>-CH<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>), 29.25 (-, NH-(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-CH<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-CH<sub>3</sub>), 29.19 (-, Im-4-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>), 26.85 (-, NH-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>-CH<sub>3</sub>), 23.31 (-, Im-4-CH<sub>2</sub>), 22.63 (-, NH-(CH<sub>2</sub>)<sub>6</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>), 14.10 (+, NH-(CH<sub>2</sub>)<sub>7</sub>-CH<sub>3</sub>). MS (LC-MS, ESI): m/z 305.25 [M+H<sup>+</sup>]. HRMS (ESI-MS): m/z [M+H<sup>+</sup>] berechnet für C<sub>16</sub>H<sub>29</sub>N<sub>6</sub><sup>+</sup>: 305.2448, gefunden 305.2453.

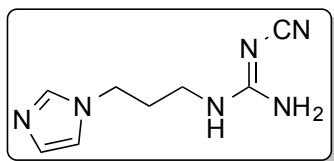
**2-Cyano-1-decyl-3-[3-(1H-imidazol-4-yl)propyl]guanidin (48)****C<sub>18</sub>H<sub>32</sub>N<sub>6</sub> (M = 332,50 g/mol)**

Die Darstellung erfolgte gemäß **AAV 6** mit **36** (603 mg, 2,0 mmol) und **7** (250 mg, 2,0 mmol) in MeCN (15 ml) (sc: EtOAc/MeOH/7M NH<sub>3</sub> in MeOH 90/8/2 v/v/v). Man gewann ein gelbes Öl (346 mg, 52%). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, Chloroform-*d*) δ 7.46 (s, 1H, Im-2-**H**), 6.72 (s, 1H, Im-5-**H**), 3.29 (q, J = 5.6, 5.1 Hz, 2H, Im-4-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>), 3.17 (q, J = 6.9 Hz, 2H, NH-CH<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>8</sub>-CH<sub>3</sub>), 2.58 (t, J = 6.3 Hz, 2H, Im-4-CH<sub>2</sub>), 1.79 (p, J = 6.5 Hz, 2H, Im-4-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>), 1.50 (p, J = 7.1 Hz, 2H, NH-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>7</sub>-CH<sub>3</sub>), 1.29 – 1.12 (m, 14H, NH-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>7</sub>-CH<sub>3</sub>), 0.79 (d, J = 6.9 Hz, 3H, NH-(CH<sub>2</sub>)<sub>9</sub>-CH<sub>3</sub>). <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, Chloroform-*d*) δ 160.19 (C<sub>quat</sub>, C=N), 138.21 (C<sub>quat</sub>, Im-C-4), 134.22 (+, Im-C-2), 119.74 (C<sub>quat</sub>, C≡N), 114.83 (+, Im-C-5), 42.07 (-, NH-CH<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>8</sub>-CH<sub>3</sub>), 41.22 (-, Im-4-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>), 31.87 (-, NH-(CH<sub>2</sub>)<sub>7</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>), 29.73, 29.69, 29.55 (-, NH-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-CH<sub>3</sub>), 29.44, 29.30 (-, NH-(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-CH<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>), 29.17 (-, Im-4-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>), 26.87 (-, NH-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>6</sub>-CH<sub>3</sub>), 23.28 (-, Im-4-CH<sub>2</sub>), 22.67 (-, NH-(CH<sub>2</sub>)<sub>8</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>), 14.13 (+, NH-(CH<sub>2</sub>)<sub>9</sub>-CH<sub>3</sub>). MS (LC-MS, ESI): m/z 333.28 [M+H<sup>+</sup>]. HRMS (ESI-MS): m/z [M+H<sup>+</sup>] berechnet für C<sub>18</sub>H<sub>33</sub>N<sub>6</sub><sup>+</sup>: 333.2761, gefunden 333.2765.

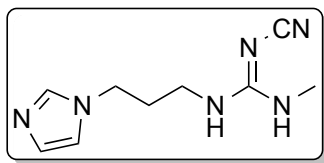
**2-Cyano-1-dodecyl-3-[3-(1H-imidazol-4-yl)propyl]guanidin (49)****C<sub>20</sub>H<sub>36</sub>N<sub>6</sub> (M = 360,55 g/mol)**

Die Darstellung erfolgte gemäß **AAV 6** mit **37** (547 mg, 2,0 mmol) und **7** (250 mg, 2,0 mmol) in MeCN (15 ml). Man gewann ein gelbes Öl

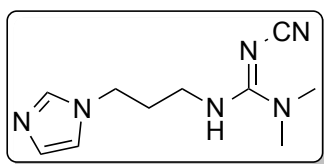
(285 mg, 39%). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, Chloroform-*d*) δ 7.47 (s, 1H, Im-2-**H**), 6.72 (s, 1H, Im-5-**H**), 3.28 (q, J = 6.5 Hz, 2H, Im-4-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>), 3.17 (q, J = 6.7 Hz, 2H, NH-CH<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>10</sub>-CH<sub>3</sub>), 2.58 (t, J = 6.1 Hz, 2H, Im-4-CH<sub>2</sub>), 1.79 (p, J = 5.9 Hz, 2H, Im-4-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>), 1.50 (p, J = 6.2 Hz, 2H, NH-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>9</sub>-CH<sub>3</sub>), 1.17 (m, 18H, NH-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>9</sub>-CH<sub>3</sub>), 0.80 (t, J = 6.6 Hz, 2H, NH-(CH<sub>2</sub>)<sub>11</sub>-CH<sub>3</sub>). <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, Chloroform-*d*) δ 160.18 (C<sub>quat</sub>, C=N), 138.06 (C<sub>quat</sub>, Im-C-4), 134.20 (+, Im-C-2), 119.76 (C<sub>quat</sub>, C≡N), 114.90 (+, Im-C-5), 42.08 (-, NH-CH<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>10</sub>-CH<sub>3</sub>), 41.21 (-, Im-4-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>), 31.91 (-, NH-(CH<sub>2</sub>)<sub>9</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>), 29.66 (-, NH-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>9</sub>-CH<sub>3</sub>), 29.64, 29.61, 29.57, 29.35, 29.33, 29.29 (-, NH-(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>), 29.17 (-, Im-4-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>), 26.88 (-, NH-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>8</sub>-CH<sub>3</sub>), 23.23 (-, Im-4-CH<sub>2</sub>), 22.68 (-, NH-(CH<sub>2</sub>)<sub>10</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>), 14.13 (+, NH-(CH<sub>2</sub>)<sub>11</sub>-CH<sub>3</sub>). MS (LC-MS, ESI): m/z 361.31 [M+H<sup>+</sup>]. HRMS (ESI-MS): m/z [M+H<sup>+</sup>] berechnet für C<sub>20</sub>H<sub>37</sub>N<sub>6</sub><sup>+</sup>: 361.3074, gefunden 361.3082.

**2-Cyano-1-[3-(1H-imidazol-1-yl)propyl]guanidin (50)****C<sub>8</sub>H<sub>12</sub>N<sub>6</sub> (M = 192,23 g/mol)**

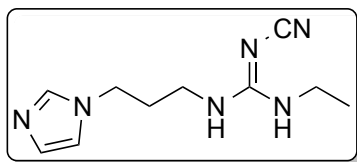
Die Darstellung erfolgte gemäß **AAV 6** mit **25** (242 mg, 1,5 mmol) und **23** (0,18 ml, 1,5 mmol) in MeCN (15 ml). Man gewann einen farblosen Feststoff (197 mg, 68%). Smp. 131,3 °C. <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, Methanol-*d*<sub>4</sub>) δ 7.66 (s, 1H, Im-2-**H**), 7.14 (s, 1H, Im-5-**H**), 6.97 (s, 1H, Im-4-**H**), 4.06 (t, J = 7.0 Hz, 2H, Im-1-CH<sub>2</sub>), 3.16 (t, J = 6.8 Hz, 2H, Im-1-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>), 2.00 (p, J = 7.0 Hz, 2H, Im-1-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>). <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, Methanol-*d*<sub>4</sub>) δ 163.28 (C<sub>quat</sub>, C=N), 138.50 (+, Im-C-2), 129.22 (+, Im-C-4), 120.64 (+, Im-C-5), 120.25 (C<sub>quat</sub>, C≡N), 45.37 (-, Im-1-CH<sub>2</sub>), 39.44 (-, Im-1-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>), 31.97 (-, Im-1-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>). MS (LC-MS, ESI): m/z 193.12 [M+H<sup>+</sup>].

**2-Cyano-1-[3-(1H-imidazol-1-yl)propyl]-3-methylguanidin (51)****C<sub>9</sub>H<sub>14</sub>N<sub>6</sub> (M = 206,25 g/mol)**

Die Darstellung erfolgte gemäß **AAV 6** mit **26** (263 mg, 1,5 mmol) und **23** (0,18 ml, 1,5 mmol) in MeCN (15 ml). Man gewann einen farblosen Feststoff (192 mg, 62%). Smp. 184,5 °C. <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, Methanol-*d*<sub>4</sub>) δ 7.68 (s, 1H, Im-2-**H**), 7.16 (s, 1H, Im-5-**H**), 6.97 (s, 1H, Im-4-**H**), 4.07 (t, J = 7.0 Hz, 2H, Im-1-**CH**<sub>2</sub>), 3.22 (t, J = 6.8 Hz, 2H, Im-1-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-**CH**<sub>2</sub>), 2.77 (s, 3H, NH-**CH**<sub>3</sub>), 2.04 (p, J = 7.0 Hz, 2H, Im-1-CH<sub>2</sub>-**CH**<sub>2</sub>). <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, Methanol-*d*<sub>4</sub>) δ 162.12 (C<sub>quat</sub>, **C=N**), 138.53 (+, Im-**C**-2), 129.16 (+, Im-**C**-4), 120.60 (+, Im-**C**-5), 120.07 (C<sub>quat</sub>, **C≡N**), 45.56 (-, Im-1-**CH**<sub>2</sub>), 39.91 (-, Im-1-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-**CH**<sub>2</sub>), 31.97 (-, Im-1-CH<sub>2</sub>-**CH**<sub>2</sub>), 28.71 (+, NH-**CH**<sub>3</sub>). MS (LC-MS, ESI): m/z 207.14 [M+H<sup>+</sup>].

**2-Cyano-1-[3-(1H-imidazol-1-yl)propyl]-3,3-dimethylguanidin (52)****C<sub>10</sub>H<sub>16</sub>N<sub>6</sub> (M = 220,28 g/mol)**

Die Darstellung erfolgte gemäß **AAV 6** mit **27** (284 mg, 1,5 mmol) und **23** (0,18 ml, 1,5 mmol) in MeCN (15 ml). Man gewann einen farblosen Feststoff (189 mg, 57%). Smp. 122,7 °C. <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, Methanol-*d*<sub>4</sub>) δ 7.68 (s, 1H, Im-2-**H**), 7.16 (s, 1H, Im-5-**H**), 6.97 (s, 1H, Im-4-**H**), 4.09 (t, J = 7.1 Hz, 2H, Im-1-**CH**<sub>2</sub>), 3.40 (t, J = 7.0 Hz, 2H, Im-1-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-**CH**<sub>2</sub>), 3.02 (s, 6H, N-(**CH**<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 2.08 (p, J = 7.0 Hz, 2H, Im-1-CH<sub>2</sub>-**CH**<sub>2</sub>). <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, Methanol-*d*<sub>4</sub>) δ 161.07 (C<sub>quat</sub>, **C=N**), 138.50 (+, Im-**C**-2), 129.17 (+, Im-**C**-4), 120.66 (+, Im-**C**-5), 120.21 (C<sub>quat</sub>, **C≡N**), 45.60 (-, Im-1-**CH**<sub>2</sub>), 41.24 (-, Im-1-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-**CH**<sub>2</sub>), 39.12 (+, N-(**CH**<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 32.65 (-, Im-1-CH<sub>2</sub>-**CH**<sub>2</sub>). MS (LC-MS, ESI): m/z 221.15 [M+H<sup>+</sup>].

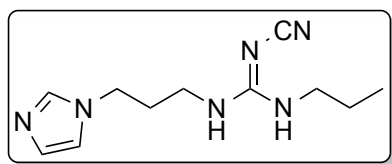
**2-Cyano-1-ethyl-3-[3-(1H-imidazol-1-yl)propyl]guanidin (53)****C<sub>10</sub>H<sub>16</sub>N<sub>6</sub> (M = 220,28 g/mol)**

Die Darstellung erfolgte gemäß **AAV 6** mit **28** (284 mg, 1,5 mmol) und **23** (0,18 ml, 1,5 mmol) in MeCN (15 ml). Man gewann einen farblosen Feststoff (236 mg, 71%). Smp. 141,3 °C. <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, Methanol-*d*<sub>4</sub>) δ 7.66 (s, 1H, Im-2-**H**), 7.15 (s, 1H, Im-5-**H**), 6.97 (s, 1H, Im-4-**H**), 4.07 (t, J = 7.0 Hz, 2H, Im-1-**CH**<sub>2</sub>), 3.20 (q, J = 6.7 Hz, 4H, Im-1-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-**CH**<sub>2</sub> + NH-**CH**<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>), 2.04 (p, J = 6.9 Hz, 2H, Im-1-CH<sub>2</sub>-**CH**<sub>2</sub>), 1.16 (t, J = 7.2 Hz, 3H, NH-CH<sub>2</sub>-**CH**<sub>3</sub>). <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, Methanol-*d*<sub>4</sub>) δ 161.20 (C<sub>quat</sub>, **C=N**), 138.49 (+, Im-**C**-2), 129.19 (+, Im-**C**-4), 120.62 (+, Im-**C**-5), 120.02 (C<sub>quat</sub>, **C≡N**), 45.51 (-, Im-1-**CH**<sub>2</sub>),

39.89 (-, NH-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>), 37.64 (-, Im-1-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>), 31.94 (-, Im-1-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>), 14.93 (+, NH-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>). MS (LC-MS, ESI): m/z 221.15 [M+H<sup>+</sup>].

### 2-Cyano-1-[3-(1H-imidazol-1-yl)propyl]-3-propylguanidin (54)

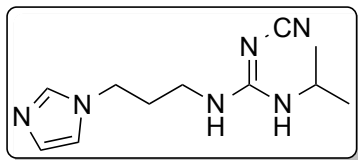
**C<sub>11</sub>H<sub>18</sub>N<sub>6</sub> (M = 234,31 g/mol)**



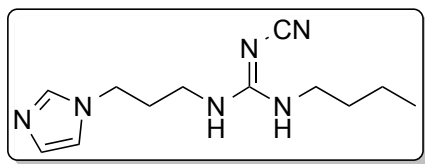
Die Darstellung erfolgte gemäß **AAV 6** mit **29** (305 mg, 1,5 mmol) und **23** (0,18 ml, 1,5 mmol) in MeCN (15 ml). Man gewann einen farblosen Feststoff (159 mg, 45%). Smp. 136,3 °C. <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, Methanol-*d*<sub>4</sub>) δ 7.66 (s, 1H, Im-2-**H**), 7.14 (s, 1H, Im-5-**H**), 6.97 (s, 1H, Im-4-**H**), 4.07 (t, J = 7.0 Hz, 2H, Im-1-CH<sub>2</sub>), 3.21 (t, J = 6.9 Hz, 2H, Im-1-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>), 3.12 (d, J = 6.6 Hz, 2H, NH-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>), 2.04 (p, J = 6.9 Hz, 2H, Im-1-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>), 1.57 (h, J = 7.4 Hz, 2H, NH-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>), 0.93 (t, J = 7.4 Hz, 3H, NH-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>). <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, Methanol-*d*<sub>4</sub>) δ 161.31 (C<sub>quat</sub>, C=N), 138.49 (+, Im-C-2), 129.20 (+, Im-C-4), 120.62 (+, Im-C-5), 120.03 (C<sub>quat</sub>, C≡N), 45.50 (-, Im-1-CH<sub>2</sub>), 44.51 (-, NH-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>), 39.91 (-, Im-1-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>), 31.96 (-, Im-1-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>), 23.64 (-, NH-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>), 11.46 (+, NH-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>). MS (LC-MS, ESI): m/z 235.17 [M+H<sup>+</sup>]. HRMS (ESI-MS): m/z [M+H<sup>+</sup>] berechnet für C<sub>11</sub>H<sub>19</sub>N<sub>6</sub><sup>+</sup>: 235.1666, gefunden 235.1673.

### 2-Cyano-1-[3-(1H-imidazol-1-yl)propyl]-3-isopropylguanidin (55)

**C<sub>11</sub>H<sub>18</sub>N<sub>6</sub> (M = 234,31 g/mol)**

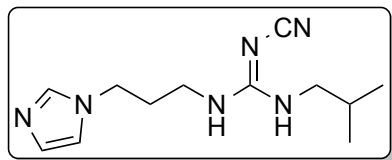


Die Darstellung erfolgte gemäß **AAV 6** mit **30** (305 mg, 1,5 mmol) und **23** (0,18 ml, 1,5 mmol) in MeCN (15 ml). Man gewann einen farblosen Feststoff (259 mg, 74%). Smp. 156,9 °C. <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, Methanol-*d*<sub>4</sub>) δ 7.66 (s, 1H, Im-2-**H**), 7.15 (s, 1H, Im-5-**H**), 6.97 (s, 1H, Im-4-**H**), 4.08 (t, J = 7.0 Hz, 2H, Im-1-CH<sub>2</sub>), 3.83 (hept, J = 6.4 Hz, 1H, NH-CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 3.22 (t, J = 6.9 Hz, 2H, Im-1-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>), 2.04 (p, J = 7.0 Hz, 2H, Im-1-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>), 1.19 (d, J = 6.5 Hz, 6H, NH-CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>). <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, Methanol-*d*<sub>4</sub>) δ 161.34 (C<sub>quat</sub>, C=N), 138.49 (+, Im-C-2), 129.22 (+, Im-C-4), 120.62 (+, Im-C-5), 120.05 (C<sub>quat</sub>, C≡N), 45.47 (-, Im-1-CH<sub>2</sub>), 45.13 (+, NH-CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 39.92 (-, Im-1-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>), 31.92 (-, Im-1-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>), 22.77 (+, NH-CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>). MS (LC-MS, ESI): m/z 235.17 [M+H<sup>+</sup>].

**1-Butyl-2-cyano-3-[3-(1H-imidazol-1-yl)propyl]guanidin (56)****C<sub>12</sub>H<sub>20</sub>N<sub>6</sub> (M = 248,33 g/mol)**

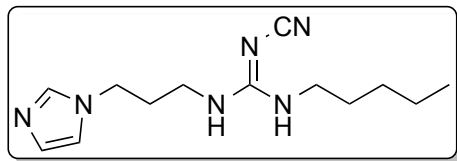
Die Darstellung erfolgte gemäß **AAV 6** mit **31** (326 mg, 1,5 mmol) und **23** (0,18 ml, 1,5 mmol) in MeCN (15 ml). Man gewann einen farblosen Feststoff (220 mg, 59%). Smp. 141,2 °C. <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, Methanol-*d*<sub>4</sub>) δ 7.67

(s, 1H, Im-2-**H**), 7.15 (s, 1H, Im-5-**H**), 6.97 (s, 1H, Im-4-**H**), 4.07 (t, J = 7.0 Hz, 2H, Im-1-**CH**<sub>2</sub>), 3.19 (dt, J = 14.5, 7.1 Hz, 4H, Im-1-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-**CH**<sub>2</sub> + NH-**CH**<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>), 2.04 (p, J = 7.0 Hz, 2H, Im-1-CH<sub>2</sub>-**CH**<sub>2</sub>), 1.53 (d, J = 6.9 Hz, 2H, NH-CH<sub>2</sub>-**CH**<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>), 1.37 (d, J = 6.8 Hz, 2H, NH-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-**CH**<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>), 0.95 (t, J = 7.3 Hz, 3H, NH-(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-**CH**<sub>3</sub>). <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, Methanol-*d*<sub>4</sub>) δ 161.10 (C<sub>quat</sub>, **C=N**), 139.12 (+, Im-**C**-2), 129.20 (+, Im-**C**-4), 120.61 (+, Im-**C**-5), 120.04 (C<sub>quat</sub>, **C≡N**), 45.50 (-, Im-1-**CH**<sub>2</sub>), 42.62 (-, NH-**CH**<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>), 39.90 (-, Im-1-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-**CH**<sub>2</sub>), 32.53 (-, NH-CH<sub>2</sub>-**CH**<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>), 31.95 (-, Im-1-CH<sub>2</sub>-**CH**<sub>2</sub>), 20.97 (-, NH-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-**CH**<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>), 14.14 (+, NH-(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-**CH**<sub>3</sub>). MS (LC-MS, ESI): m/z 249.18 [M+H<sup>+</sup>].

**2-Cyano-1-[3-(1H-imidazol-1-yl)propyl]-3-isobutylguanidin (57)****C<sub>12</sub>H<sub>20</sub>N<sub>6</sub> (M = 248,33 g/mol)**

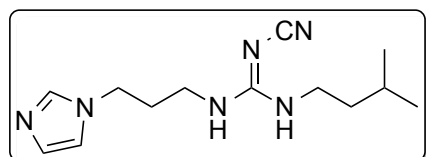
Die Darstellung erfolgte gemäß **AAV 6** mit **32** (326 mg, 1,5 mmol) und **23** (0,18 ml, 1,5 mmol) in MeCN (15 ml). Man gewann einen farblosen Feststoff (280 mg, 75%). Smp. 161,1 °C. <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, Methanol-*d*<sub>4</sub>) δ 7.66 (s,

1H, Im-2-**H**), 7.15 (s, 1H, Im-5-**H**), 6.98 (s, 1H, Im-4-**H**), 4.07 (t, J = 7.0 Hz, 2H, Im-1-**CH**<sub>2</sub>), 3.22 (t, J = 6.9 Hz, 2H, Im-1-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-**CH**<sub>2</sub>), 2.99 (d, J = 7.2 Hz, 2H, NH-**CH**<sub>2</sub>-CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 2.04 (p, J = 6.9 Hz, 2H, Im-1-CH<sub>2</sub>-**CH**<sub>2</sub>), 1.83 (n, J = 6.7 Hz, 1H, NH-CH<sub>2</sub>-**CH**(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 0.92 (d, J = 6.7 Hz, 6H, NH-CH<sub>2</sub>-CH(**CH**<sub>3</sub>)<sub>2</sub>). <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, Methanol-*d*<sub>4</sub>) δ 161.34 (C<sub>quat</sub>, **C=N**), 138.48 (+, Im-**C**-2), 129.21 (+, Im-**C**-4), 120.63 (+, Im-**C**-5), 119.95 (C<sub>quat</sub>, **C≡N**), 45.49 (-, Im-1-**CH**<sub>2</sub>), 45.40 (-, NH-**CH**<sub>2</sub>-CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 39.92 (-, Im-1-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-**CH**<sub>2</sub>), 31.97 (-, Im-1-CH<sub>2</sub>-**CH**<sub>2</sub>), 29.51 (+, NH-CH<sub>2</sub>-CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 20.28 (+, NH-CH<sub>2</sub>-CH(**CH**<sub>3</sub>)<sub>2</sub>). MS (LC-MS, ESI): m/z 249.18 [M+H<sup>+</sup>].

**2-Cyano-1-[3-(1H-imidazol-1-yl)propyl]-3-pentylguanidin (58)****C<sub>13</sub>H<sub>22</sub>N<sub>6</sub> (M = 262,36 g/mol)**

Die Darstellung erfolgte gemäß **AAV 6** mit **33** (347mg, 1,5 mmol) und **23** (0,18 ml, 1,5 mmol) in MeCN (15 ml). Man gewann einen farblosen Feststoff (269 mg, 68%). Smp. 104,1 °C. <sup>1</sup>H NMR (300 MHz,

Methanol-*d*<sub>4</sub>) δ 7.69 (s, 1H, Im-2-**H**), 7.16 (s, 1H, Im-5-**H**), 6.99 (s, 1H, Im-4-**H**), 4.08 (t, J = 7.0 Hz, 2H, Im-1-**CH**<sub>2</sub>), 3.21 (t, J = 6.9 Hz, 2H, Im-1-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-**CH**<sub>2</sub>), 3.16 (t, J = 7.2 Hz, 2H, NH-**CH**<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-CH<sub>3</sub>), 2.04 (p, J = 6.9 Hz, 2H, Im-1-CH<sub>2</sub>-**CH**<sub>2</sub>), 1.55 (p, J = 7.3 Hz, 2H, NH-CH<sub>2</sub>-**CH**<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>), 1.43 – 1.24 (m, 4H, NH-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-**CH**<sub>2</sub>-**CH**<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>), 0.93 (t, J = 6.8 Hz, 3H, NH-(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>-**CH**<sub>3</sub>). <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, Methanol-*d*<sub>4</sub>) δ 161.29 (C<sub>quat</sub>, **C=N**), 138.56 (+, Im-**C**-2), 129.05 (+, Im-**C**-4), 120.68 (+, Im-**C**-5), 120.08 (C<sub>quat</sub>, **C≡N**), 45.56 (-, Im-1-**CH**<sub>2</sub>), 42.86 (-, NH-**CH**<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-CH<sub>3</sub>), 39.89 (-, Im-1-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-**CH**<sub>2</sub>), 31.94 (-, Im-1-CH<sub>2</sub>-**CH**<sub>2</sub>), 30.12 (-, NH-CH<sub>2</sub>-**CH**<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>), 30.05 (-, NH-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-**CH**<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>), 23.48 (-, NH-(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-**CH**<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>), 14.39 (+, NH-(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>-**CH**<sub>3</sub>). MS (LC-MS, ESI): m/z 263.20 [M+H<sup>+</sup>].

**2-Cyano-1-[3-(1H-imidazol-1-yl)propyl]-3-isopentylguanidin (59)****C<sub>13</sub>H<sub>22</sub>N<sub>6</sub> (M = 262,36 g/mol)**

Die Darstellung erfolgte gemäß **AAV 6** mit **34** (347 mg, 1,5 mmol) und **23** (0,18 ml, 1,5 mmol) in MeCN (15 ml). Man gewann einen farblosen Feststoff (251 mg, 64%). Smp. 105,8 °C. <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, Methanol-*d*<sub>4</sub>) δ 7.68

(s, 1H, Im-2-**H**), 7.15 (s, 1H, Im-5-**H**), 6.98 (s, 1H, Im-4-**H**), 4.08 (t, J = 7.0 Hz, 2H, Im-1-**CH**<sub>2</sub>), 3.20 (td, J = 7.1, 5.9 Hz, 4H, Im-1-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-**CH**<sub>2</sub> + NH-**CH**<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 2.04 (p, J = 7.0 Hz, 2H, Im-1-CH<sub>2</sub>-**CH**<sub>2</sub>), 1.62 (n, J = 6.6 Hz, 1H, NH-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-**CH**(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 1.45 (q, 2H, NH-CH<sub>2</sub>-**CH**<sub>2</sub>-CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 0.94 (d, J = 6.6 Hz, 6H, NH-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH(**CH**<sub>3</sub>)<sub>2</sub>). <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, Methanol-*d*<sub>4</sub>) δ 161.28 (C<sub>quat</sub>, **C=N**), 137.64 (+, Im-**C**-2), 129.14 (+, Im-**C**-4), 120.65 (+, Im-**C**-5), 120.09 (C<sub>quat</sub>, **C≡N**), 45.51 (-, Im-1-**CH**<sub>2</sub>), 41.27 (-, NH-**CH**<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 39.91 (-, Im-1-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-**CH**<sub>2</sub>), 39.23 (-, NH-CH<sub>2</sub>-**CH**<sub>2</sub>-CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 31.92 (-, Im-1-CH<sub>2</sub>-**CH**<sub>2</sub>), 26.97 (+, NH-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-**CH**(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 22.86 (+, NH-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH(**CH**<sub>3</sub>)<sub>2</sub>). MS (LC-MS, ESI): m/z 263.20 [M+H<sup>+</sup>].

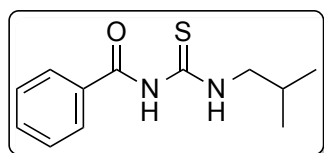
### 6.2.5. Synthese der Benzoylthioharnstoffe 61-66

#### Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Synthese der N-alkylierten Benzoylthioharnstoffe 61-66 (AAV 7)

Eine Lösung des entsprechenden Amins (1 eq) in MeCN wurde bei 0°C tropfenweise mit Benzoylisothiocyanat versetzt (**60**, 1 eq) und für 2 h bei rt gerührt. Nach Abzug des Lösemittels wurde das Rohprodukt in 50 ml DCM aufgenommen, mit NaCl-Lösung sowie dreimal mit H<sub>2</sub>O (je 30 ml) gewaschen und über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet. Die organische Phase wurde erneut einrotiert und mittels Säulenchromatographie (EtOAc/PE 1/9 – 1/6 v/v) gereinigt.

#### N-Benzoyl-N'-isobutylthioharnstoff (61)

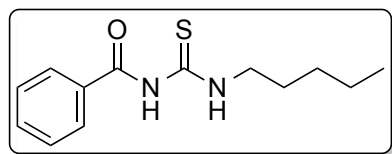
**C<sub>12</sub>H<sub>16</sub>N<sub>2</sub>OS (M = 236,33 g/mol)**



Die gewünschte Struktur wurde gemäß **AAV 7** mit Isobutylamin (1,0 ml, 10 mmol) und **60** (1,34 ml, 10 mmol) in 30 ml MeCN synthetisiert. Man erhielt einen beigen Feststoff (2,1 g, 89%). Smp. 79,6 °C. <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, Chloroform-*d*) δ 10.83 (bs, 1H, (C=O)-NH-(C=S)), 8.98 (bs, 1H, (C=S)-NH-CH<sub>2</sub>), 7.88 – 7.80 (m, 2H, Ph-**H**), 7.67 – 7.59 (m, 1H, Ph-**H**), 7.56 – 7.48 (m, 2H, Ph-**H**), 3.55 (td, J = 6.9, 5.4 Hz, 2H, NH-CH<sub>2</sub>), 2.06 (n, J = 6.7 Hz, 1H, NH-CH<sub>2</sub>-CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 1.03 (d, J = 6.7 Hz, 6H, NH-CH<sub>2</sub>-CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>). <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, Chloroform-*d*) δ 179.85 (C<sub>quat</sub>, C=S), 166.90 (C<sub>quat</sub>, C=O), 133.59 (+, 1 Ph-C), 131.81 (C<sub>quat</sub>, 1 Ph-C), 129.19 (+, 2 Ph-C), 127.41 (+, 2 Ph-C), 53.38 (-, NH-CH<sub>2</sub>), 27.61 (+, NH-CH<sub>2</sub>-CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 20.29 (+, NH-CH<sub>2</sub>-CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>). MS (LC-MS, ESI): m/z 237.11 [M+H<sup>+</sup>]. HRMS (ESI-MS): m/z [M+H<sup>+</sup>] berechnet für C<sub>12</sub>H<sub>17</sub>N<sub>2</sub>OS<sup>+</sup>: 237.1056, gefunden 237.1057.

#### N-Benzoyl-N'-pentylthioharnstoff (62)

**C<sub>13</sub>H<sub>18</sub>N<sub>2</sub>OS (M = 250,36 g/mol)**



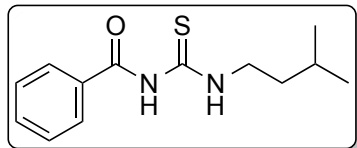
Die gewünschte Struktur wurde gemäß **AAV 7** mit n-Pentylamin (1,16 ml, 10 mmol) und **60** (1,34 ml, 10 mmol) in 30 ml MeCN synthetisiert. Man erhielt ein gelbes Öl (2,03 g, 81%). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, Acetonitril-*d*<sub>3</sub>) δ 10.78 (bs, 1H, (C=O)-NH-(C=S)), 9.37 (bs, 1H, (C=S)-NH-CH<sub>2</sub>), 7.92 – 7.83 (m, 2H, Ph-**H**), 7.69 – 7.61 (m, 1H, Ph-**H**), 7.57 – 7.45 (m, 2H, Ph-**H**), 3.65 (td, J = 7.2, 5.5 Hz, 2H, NH-CH<sub>2</sub>), 1.69 (p, J = 7.3 Hz, 2H, NH-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>), 1.44 – 1.30 (m, 4H, NH-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>), 0.91 (t, J = 6.8 Hz, 3H, NH-(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>-CH<sub>3</sub>). <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, Acetonitril-*d*<sub>3</sub>) δ 179.81 (C<sub>quat</sub>, C=S), 167.18 (C<sub>quat</sub>, C=O), 132.87 (+, 1 Ph-C), 131.84 (C<sub>quat</sub>, 1 Ph-C), 128.39 (+, 2 Ph-C), 127.64 (+, 2 Ph-C), 44.88 (-, NH-CH<sub>2</sub>), 28.43 (-, NH-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>), 27.18 (-, NH-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>), 21.70 (-, NH-(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-CH<sub>2</sub>), 12.93



(+, NH-(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>-CH<sub>3</sub>). MS (LC-MS, ESI): m/z 251.12 [M+H<sup>+</sup>]. HRMS (ESI-MS): m/z [M+H<sup>+</sup>] berechnet für C<sub>13</sub>H<sub>19</sub>N<sub>2</sub>OS<sup>+</sup>: 251.1213, gefunden 251.1213.

### *N-Benzoyl-N'-isopentylthioharnstoff (63)*

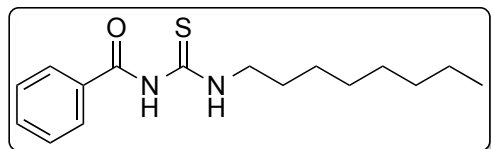
**C<sub>13</sub>H<sub>18</sub>N<sub>2</sub>OS (M = 250,36 g/mol)**



Die gewünschte Struktur wurde gemäß **AAV 7** mit Isopentylamin (1,16 ml, 10 mmol) und **60** (1,34 ml, 10 mmol) in 30 ml MeCN synthetisiert. Man erhielt einen beigen Feststoff (2,36 g, 94%). Smp. 77,7 °C. <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, Chloroform-*d*) δ 10.70 (bs, 1H, (C=O)-NH-(C=S)), 8.97 (bs, 1H, (C=S)-NH-CH<sub>2</sub>), 7.87 – 7.78 (m, 2H, Ph-*H*), 7.67 – 7.58 (m, 1H, Ph-*H*), 7.56 – 7.47 (m, 2H, Ph-*H*), 3.72 (td, J = 7.4, 5.4 Hz, 2H, NH-CH<sub>2</sub>), 1.74 (n, J = 6.6 Hz, 1H, NH-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 1.61 (q, J = 8.2 Hz, 2H, NH-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>), 0.97 (d, J = 6.4 Hz, 6H, NH-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>). <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, Chloroform-*d*) δ 179.59 (C<sub>quat</sub>, C=S), 166.85 (C<sub>quat</sub>, C=O), 133.57 (+, 1 Ph-C), 131.83 (C<sub>quat</sub>, 1 Ph-C), 129.18 (+, 2 Ph-C), 127.40 (+, 2 Ph-C), 44.32 (-, NH-CH<sub>2</sub>), 37.01 (-, NH-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>), 25.98 (+, NH-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 22.45 (+, NH-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>). MS (LC-MS, ESI): m/z 251.12 [M+H<sup>+</sup>]. HRMS (ESI-MS): m/z [M+H<sup>+</sup>] berechnet für C<sub>13</sub>H<sub>19</sub>N<sub>2</sub>OS<sup>+</sup>: 251.1213, gefunden 251.1212.

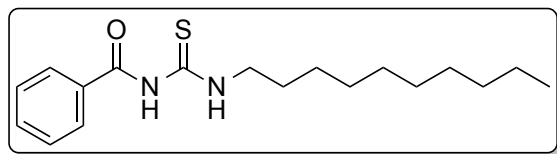
### *N-Benzoyl-N'-octylthioharnstoff (64)*

**C<sub>16</sub>H<sub>24</sub>N<sub>2</sub>OS (M = 292,44 g/mol)**



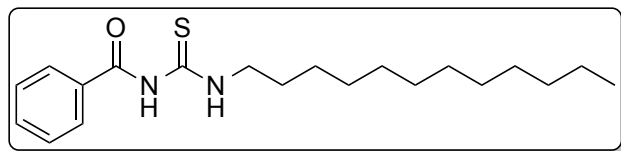
Die gewünschte Struktur wurde gemäß **AAV 7** mit n-Octylamin (1,66 ml, 10 mmol) und **60** (1,34 ml, 10 mmol) in 30 ml MeCN synthetisiert. Man erhielt einen beigen Feststoff (2,26 g, 77%). Smp. 41,2 °C.

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, Acetonitril-*d*<sub>3</sub>) δ 10.77 (bs, 1H, (C=O)-NH-(C=S)), 9.37 (bs, 1H, (C=S)-NH-CH<sub>2</sub>), 7.94 – 7.80 (m, 2H, Ph-*H*), 7.71 – 7.61 (m, 1H, Ph-*H*), 7.57 – 7.44 (m, 2H, Ph-*H*), 3.65 (td, J = 7.1, 5.5 Hz, 2H, NH-CH<sub>2</sub>), 1.68 (p, J = 7.2 Hz, 2H, NH-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>), 1.42 – 1.24 (m, 10H, NH-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>5</sub>-CH<sub>3</sub>), 0.95 – 0.81 (t, J = 6.5 Hz, 3H, NH-(CH<sub>2</sub>)<sub>7</sub>-CH<sub>3</sub>). <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, Acetonitril-*d*<sub>3</sub>) δ 179.78 (C<sub>quat</sub>, C=S), 167.17 (C<sub>quat</sub>, C=O), 132.87 (+, 1 Ph-C), 131.83 (C<sub>quat</sub>, 1 Ph-C), 128.38 (+, 2 Ph-C), 127.63 (+, 2 Ph-C), 44.89 (-, NH-CH<sub>2</sub>), 31.18 (-, NH-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>), 28.57, 28.56, 27.44, 26.25 (-, NH-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>), 22.02 (-, NH-(CH<sub>2</sub>)<sub>6</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>), 13.05 (+, NH-(CH<sub>2</sub>)<sub>7</sub>-CH<sub>3</sub>). MS (LC-MS, ESI): m/z 293.17 [M+H<sup>+</sup>]. HRMS (ESI-MS): m/z [M+H<sup>+</sup>] berechnet für C<sub>16</sub>H<sub>25</sub>N<sub>2</sub>OS<sup>+</sup>: 293.1682, gefunden 293.1684.

**N-Benzoyl-N'-decylthioharnstoff (65)****C<sub>18</sub>H<sub>28</sub>N<sub>2</sub>OS (M = 320,50 g/mol)**

Die gewünschte Struktur wurde gemäß **AAV 7** mit n-Decylamin (1,58 g, 10 mmol) und **60** (1,34 ml, 10 mmol) in 30 ml MeCN synthetisiert. Man erhielt ein gelbes Öl (2,46 g,

77%). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, Chloroform-*d*) δ 10.73 (bs, 1H, (C=O)-NH-(C=S)), 9.00 (bs, 1H, (C=S)-NH-CH<sub>2</sub>), 7.89 – 7.77 (m, 2H, Ph-**H**), 7.68 – 7.58 (m, 1H, Ph-**H**), 7.56 – 7.44 (m, 2H, Ph-**H**), 3.69 (td, J = 7.2, 5.4 Hz, 2H, NH-CH<sub>2</sub>), 1.70 (p, J = 7.1 Hz, 2H, NH-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>), 1.48 – 1.19 (m, 14H, NH-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>7</sub>-CH<sub>3</sub>), 0.86 (t, J = 6.8 Hz, 3H, NH-(CH<sub>2</sub>)<sub>9</sub>-CH<sub>3</sub>). <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, Chloroform-*d*) δ 179.64 (C<sub>quat</sub>, C=S), 166.87 (C<sub>quat</sub>, C=O), 133.56 (+, 1 Ph-C), 131.84 (C<sub>quat</sub>, 1 Ph-C), 129.16 (+, 2 Ph-C), 127.41 (+, 2 Ph-C), 46.02 (-, NH-CH<sub>2</sub>), 31.90 (-, NH-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>), 29.54, 29.50, 29.31, 29.25, 28.22, 26.97 (-, NH-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>6</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>), 22.69 (-, NH-(CH<sub>2</sub>)<sub>8</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>), 14.14 (+, NH-(CH<sub>2</sub>)<sub>9</sub>-CH<sub>3</sub>). MS (LC-MS, ESI): m/z 321.20 [M+H<sup>+</sup>]. HRMS (ESI-MS): m/z [M+H<sup>+</sup>] berechnet für C<sub>18</sub>H<sub>29</sub>N<sub>2</sub>OS<sup>+</sup>: 321.1995, gefunden 321.1995.

**N-Benzoyl-N'-dodecylthioharnstoff (66)****C<sub>20</sub>H<sub>32</sub>N<sub>2</sub>OS (M = 348,55 g/mol)**

Die gewünschte Struktur wurde gemäß **AAV 7** mit n-Dodecylamin (1,85 g, 10 mmol) und **60** (1,34 ml, 10 mmol) in 30 ml MeCN synthetisiert. Man erhielt

einen gelben Feststoff (2,51 g, 72%). Smp. 47,9 °C. <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, Chloroform-*d*) δ 10.73 (bs, 1H, (C=O)-NH-(C=S)), 9.01 (bs, 1H, (C=S)-NH-CH<sub>2</sub>), 7.89 – 7.79 (m, 2H, Ph-**H**), 7.67 – 7.57 (m, 1H, Ph-**H**), 7.56 – 7.45 (m, 2H, Ph-**H**), 3.69 (td, J = 7.2, 5.3 Hz, 2H, NH-CH<sub>2</sub>), 1.71 (p, J = 7.2 Hz, 2H, NH-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>), 1.44 – 1.23 (m, 18H, NH-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>9</sub>-CH<sub>3</sub>), 0.87 (t, J = 6.8 Hz, 3H, NH-(CH<sub>2</sub>)<sub>11</sub>-CH<sub>3</sub>). <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, Chloroform-*d*) δ 179.63 (C<sub>quat</sub>, C=S), 166.87 (C<sub>quat</sub>, C=O), 133.55 (+, 1 Ph-C), 131.84 (C<sub>quat</sub>, 1 Ph-C), 129.15 (+, 2 Ph-C), 127.42 (+, 2 Ph-C), 46.01 (-, NH-CH<sub>2</sub>), 31.93 (-, NH-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>), 29.65, 29.63, 29.59, 29.50, 29.36, 29.25, 28.22, 26.97 (-, NH-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>8</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>), 22.71 (-, NH-(CH<sub>2</sub>)<sub>10</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>), 14.15 (+, NH-(CH<sub>2</sub>)<sub>11</sub>-CH<sub>3</sub>). MS (LC-MS, ESI): m/z 349.23 [M+H<sup>+</sup>]. HRMS (ESI-MS): m/z [M+H<sup>+</sup>] berechnet für C<sub>20</sub>H<sub>33</sub>N<sub>2</sub>OS<sup>+</sup>: 349.2308, gefunden 349.2302.

### 6.2.6. Synthese der N-alkylierten Thioharnstoffe 67-72

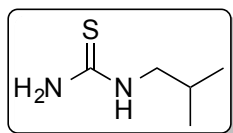
#### Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Synthese der N-alkylierten Thioharnstoffe 67-72 (AAV 8)

Der entsprechende Benzoylthioharnstoff **61-66** (1 eq) wurde für 3-5 h bei rt in einer Lösung von  $K_2CO_3$  (2,1 eq) in MeOH/ $H_2O$  (7/3 v/v) gerührt. Nachdem der MeOH-Anteil komplett abrotiert wurde, folgte eine dreimalige Extraktion des Reaktionsgemisches mit je 30 ml DCM, sowie eine Trocknung über  $Na_2SO_4$  mit anschließender Eindampfung des organischen Lösemittels. Das reine Produkt erhielt man nach abschließender Säulenchromatographie (DCM/MeOH/7M  $NH_3$  in MeOH 95/3/2 v/v/v).

Aufgrund der Thion-Thiol-Tautomerie konnte in allen nachfolgenden Spektren eine Aufspaltung des  $NH-CH_2-R$ -Signals beobachtet werden. Man erhielt zwei bs-Signale dicht nebeneinander, welche zusammen integriert immer einen Wert von 2 ergaben. Bei allen weiteren Signalen konnte eine solch deutliche Aufspaltung nicht beobachtet werden. Die Signale lagen nahezu deckungsgleich übereinander.

#### N-Isobutylthioharnstoff (67)

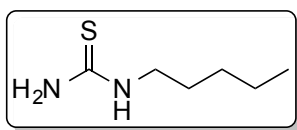
**$C_5H_{12}N_2S$  ( $M = 132,23$  g/mol)**



Die Zielstruktur wurde aus **61** (2,0 g, 8,46 mmol) und  $K_2CO_3$  (2,46 g, 17,77 mmol) in 50 ml MeOH/ $H_2O$  (7/3 v/v) gemäß **AVV 8** hergestellt. Man erhielt ein farbloses Öl (781 mg, 70%).  $^1H$  NMR (300 MHz, Chloroform- $d$ )  $\delta$  6.96 (bs, 1H, **NH**), 6.32 (bs, 2H, **NH<sub>2</sub>**), 3.34 + 2.93 (2 bs, 0.9H + 1.1H,  $NH-CH_2$  (Thion-Thiol-Tautomerie)), 1.88 (n,  $J = 6.7$  Hz, 1H,  $NH-CH_2CH(CH_3)_2$ ), 0.94 (d,  $J = 6.6$  Hz, 6H,  $NH-CH_2CH(CH_3)_2$ ).  $^{13}C$  NMR (75 MHz, Chloroform- $d$ )  $\delta$  180.76 ( $C_{quat}$ , **C=S**), 51.82 (-,  $NH-CH_2$ ), 27.85 (+,  $NH-CH_2CH(CH_3)_2$ ), 20.23 (+,  $NH-CH_2CH(CH_3)_2$ ). MS (LC-MS, ESI):  $m/z$  133.08 [ $M+H^+$ ]. HRMS (ESI-MS):  $m/z$  [ $M+H^+$ ] berechnet für  $C_5H_{13}N_2S^+$ : 133.0794, gefunden 133.0794.

#### N-Pentylthioharnstoff (68)

**$C_6H_{14}N_2S$  ( $M = 146,25$  g/mol)**

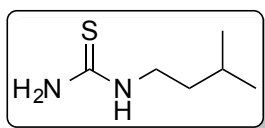


Die Zielstruktur wurde aus **62** (1,95 g, 7,79 mmol) und  $K_2CO_3$  (2,26 g, 16,36 mmol) in 50 ml MeOH/ $H_2O$  (7/3 v/v) gemäß **AVV 8** hergestellt. Man erhielt ein farbloses Öl (903 mg, 79%).  $^1H$  NMR (300 MHz, Chloroform- $d$ )  $\delta$  6.32 (bs, 1H, **NH**), 5.83 (bs, 2H, **NH<sub>2</sub>**), 3.52 + 3.12 (2 bs, 0.6H + 1.4H,  $NH-CH_2$  (Thion-Thiol-Tautomerie)), 1.60 (p,  $J = 6.6$  Hz, 2H,  $NH-CH_2-CH_2$ ), 1.42 – 1.21

(m, 4H, NH-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>), 0.91 (d, J = 6.8 Hz, 3H, NH-(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>-CH<sub>3</sub>). <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, Chloroform-*d*) δ 181.67 (C<sub>quat</sub>, C=S), 44.30 (-, NH-CH<sub>2</sub>), 28.96 (-, NH-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>), 28.05 (-, NH-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>), 22.29 (-, NH-(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-CH<sub>2</sub>), 13.95 (-, NH-(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>-CH<sub>3</sub>). MS (LC-MS, ESI): m/z 147.09 [M+H<sup>+</sup>]. HRMS (ESI-MS): m/z [M+H<sup>+</sup>] berechnet für C<sub>6</sub>H<sub>15</sub>N<sub>2</sub>S<sup>+</sup>: 147.0950, gefunden 147.0949.

### ***N*-Isopentylthioharnstoff (69)**

**C<sub>6</sub>H<sub>14</sub>N<sub>2</sub>S (M = 146,25 g/mol)**

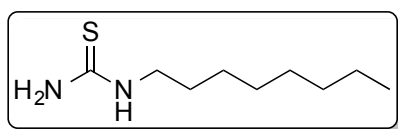


Die Zielstruktur wurde aus **63** (2,3 g, 9,19 mmol) und K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (2,67 g, 19,29 mmol) in 50 ml MeOH/H<sub>2</sub>O (7/3 v/v) gemäß **AVV 8** hergestellt.

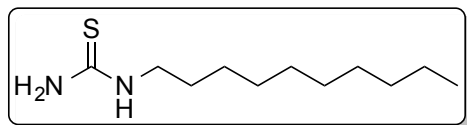
Man erhielt ein farbloses Öl (1,09 g, 81%). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, Chloroform-*d*) δ 6.81 (bs, 1H, NH), 6.25 (bs, 2H, NH<sub>2</sub>), 3.52 + 3.13 (2 bs, 0.9H + 1.1H, NH-CH<sub>2</sub> (Thion-Thiol-Tautomerie)), 1.64 (n, J = 6.9 Hz, 1H, NH-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 1.47 (q, J = 14.3, 7.0 Hz, 2H, NH-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>), 0.90 (d, J = 6.6 Hz, 6H, NH-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>). <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, Chloroform-*d*) δ 180.83 (C<sub>quat</sub>, C=S), 42.53 (-, NH-CH<sub>2</sub>), 36.94 (-, NH-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>), 25.78 (+, NH-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 22.39 (+, NH-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>). MS (LC-MS, ESI): m/z 147.10 [M+H<sup>+</sup>]. HRMS (ESI-MS): m/z [M+H<sup>+</sup>] berechnet für C<sub>6</sub>H<sub>15</sub>N<sub>2</sub>S<sup>+</sup>: 147.0950, gefunden 147.0950.

### ***N*-Octylthioharnstoff (70)**

**C<sub>9</sub>H<sub>20</sub>N<sub>2</sub>S (M = 188,33 g/mol)**

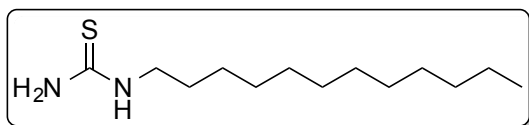


Die Zielstruktur wurde aus **64** (2,2 g, 7,52 mmol) und K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (2,18 g, 15,80 mmol) in 50 ml MeOH/H<sub>2</sub>O (7/3 v/v) gemäß **AVV 8** hergestellt. Man erhielt ein gelbes Öl (1,28 g, 90%). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, Chloroform-*d*) δ 6.31 (bs, 1H, NH), 5.83 (bs, 2H, NH<sub>2</sub>), 3.51 + 3.11 (2 bs, 0.6H + 1.4H, NH-CH<sub>2</sub> (Thion-Thiol-Tautomerie)), 1.59 (p, J = 9.1, 7.2 Hz, 2H, NH-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>), 1.44 – 1.18 (m, 10H, NH-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>5</sub>-CH<sub>3</sub>), 0.88 (t, J = 7.1 Hz, 3H, NH-(CH<sub>2</sub>)<sub>7</sub>-CH<sub>3</sub>). <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, Chloroform-*d*) δ 181.51 (C<sub>quat</sub>, C=S), 44.20 (-, NH-CH<sub>2</sub>), 31.76 (-, NH-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>), 29.18, 29.15 (-, NH-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-CH<sub>3</sub>), 26.88, 26.86 (-, NH-(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>), 22.63 (-, NH-(CH<sub>2</sub>)<sub>6</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>), 14.11 (+, NH-(CH<sub>2</sub>)<sub>7</sub>-CH<sub>3</sub>). MS (LC-MS, ESI): m/z 189.14 [M+H<sup>+</sup>]. HRMS (ESI-MS): m/z [M+H<sup>+</sup>] berechnet für C<sub>9</sub>H<sub>21</sub>N<sub>2</sub>S<sup>+</sup>: 189.1420, gefunden 189.1423.

**N-Decylthioharnstoff (71)****C<sub>11</sub>H<sub>24</sub>N<sub>2</sub>S** (*M* = 216,39 g/mol)

Die Zielstruktur wurde aus **65** (2,4 g, 7,49 mmol) und K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (2,17 g, 15,73 mmol) in 50 ml MeOH/H<sub>2</sub>O (7/3 v/v) gemäß **AVV 8** hergestellt. Man erhielt einen

farblosen Feststoff (1,32 g, 81%). Smp. 103,3 °C. <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, Chloroform-*d*) δ 6.28 (bs, 1H, **NH**), 5.82 (bs, 2H, **NH<sub>2</sub>**), 3.51 + 3.12 (2 bs, 0.6H + 1.4H, NH-**CH<sub>2</sub>** (Thion-Thiol-Tautomerie)), 1.60 (p, *J* = 7.3 Hz, 2H, NH-CH<sub>2</sub>-**CH<sub>2</sub>**), 1.46 – 1.10 (m, 14H, NH-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-(**CH<sub>2</sub>**)<sub>7</sub>-CH<sub>3</sub>), 0.87 (t, *J* = 6.8 Hz, 3H, NH-(CH<sub>2</sub>)<sub>9</sub>-**CH<sub>3</sub>**). <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, Chloroform-*d*) δ 181.56 (C<sub>quat</sub>, **C=S**), 44.17 (-, NH-**CH<sub>2</sub>**), 31.87 (-, NH-CH<sub>2</sub>-**CH<sub>2</sub>**), 29.47, 29.29, 29.18, 29.10, 27.01, 26.83 (-, NH-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-(**CH<sub>2</sub>**)<sub>6</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>), 22.68 (-, NH-(CH<sub>2</sub>)<sub>8</sub>-**CH<sub>2</sub>**-CH<sub>3</sub>), 14.14 (+, NH-(CH<sub>2</sub>)<sub>9</sub>-**CH<sub>3</sub>**). MS (LC-MS, ESI): *m/z* 217.17 [M+H<sup>+</sup>]. HRMS (ESI-MS): *m/z* [M+H<sup>+</sup>] berechnet für C<sub>11</sub>H<sub>25</sub>N<sub>2</sub>S<sup>+</sup>: 217.1733, gefunden 217.1734.

**N-Dodecylthioharnstoff (72)****C<sub>13</sub>H<sub>28</sub>N<sub>2</sub>S** (*M* = 244,44 g/mol)

Die Zielstruktur wurde aus **66** (2,15 g, 6,17 mmol) und K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1,79 g, 12,95 mmol) in 50 ml MeOH/H<sub>2</sub>O (7/3 v/v) gemäß **AVV 8**

hergestellt. Man erhielt einen weißen, kristallinen Feststoff (1,44 g, 95%). Smp. 107,9 °C. <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, Chloroform-*d*) δ 6.20 (bs, 1H, **NH**), 5.77 (bs, 2H, **NH<sub>2</sub>**), 3.49 + 3.12 (2 bs, 0.6H + 1.4H, NH-**CH<sub>2</sub>** (Thion-Thiol-Tautomerie)), 1.59 (p, *J* = 7.1 Hz, 2H, NH-CH<sub>2</sub>-**CH<sub>2</sub>**), 1.41 – 1.20 (m, 18H, NH-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-(**CH<sub>2</sub>**)<sub>9</sub>-CH<sub>3</sub>), 0.87 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H, NH-(CH<sub>2</sub>)<sub>11</sub>-**CH<sub>3</sub>**). <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, Chloroform-*d*) δ 180.90 (C<sub>quat</sub>, **C=S**), 48.94 (-, NH-**CH<sub>2</sub>**), 31.92 (-, NH-CH<sub>2</sub>-**CH<sub>2</sub>**), 29.62, 29.55, 29.47, 29.35, 29.33, 26.91, 26.83, 26.70 (-, NH-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-(**CH<sub>2</sub>**)<sub>8</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>), 22.71 (-, NH-(CH<sub>2</sub>)<sub>10</sub>-**CH<sub>2</sub>**-CH<sub>3</sub>), 14.16 (+, NH-(CH<sub>2</sub>)<sub>11</sub>-**CH<sub>3</sub>**). MS (LC-MS, ESI): *m/z* 245.20 [M+H<sup>+</sup>]. HRMS (ESI-MS): *m/z* [M+H<sup>+</sup>] berechnet für C<sub>13</sub>H<sub>29</sub>N<sub>2</sub>S<sup>+</sup>: 245.2046, gefunden 245.2046.

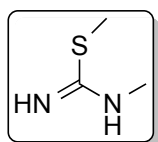
### 6.2.7. Synthese der N-alkylierten S-Methylisothioharnstoffe 73-84

#### Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Synthese der N-alkylierten S-Methylisothioharnstoffe 73-84 (AAV 9)

Die entsprechenden Thioharnstoffe (1 eq) wurden in 30 ml MeCN gelöst und mit Methyljodid (1,1 eq) versetzt. Nach einstündigem Reflux wurde die Mischung auf rt abgekühlt und das Lösemittel abrotiert. Das entstandene Produkt (HI-Salz) wurde dreimal mit Et<sub>2</sub>O (20 ml) gewaschen und unter Vakuum getrocknet.

#### N-Methyl-S-methylisothioharnstoff (73)

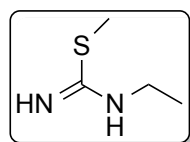
**C<sub>3</sub>H<sub>8</sub>N<sub>2</sub>S (M = 104,17 g/mol)**



Die Darstellung erfolgte gemäß **AAV 9** mit N-Methylthioharnstoff (1,0 g, 11,09 mmol) und Methyljodid (0,76 ml, 12,2 mmol) in MeCN (30 ml). Es resultierte ein oranger Feststoff (**73** • HI, 2,45 g, 95%). Smp. 129,7 °C (HI). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, Methanol-*d*<sub>4</sub>, Hydroiodid) δ 3.01 (s, 3H, NH-CH<sub>3</sub>), 2.64 (s, 3H, S-CH<sub>3</sub>). <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, Methanol-*d*<sub>4</sub>, Hydroiodid) δ 170.90 (C<sub>quat</sub>, C-S), 31.07 (+, NH-CH<sub>3</sub>), 14.07 (+, S-CH<sub>3</sub>). MS (LC-MS, ESI): m/z 105.05 [M+H<sup>+</sup>].

#### N-Ethyl-S-methylisothioharnstoff (74)

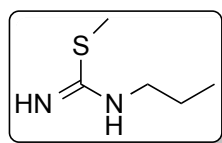
**C<sub>4</sub>H<sub>10</sub>N<sub>2</sub>S (M = 118,20 g/mol)**



Die Darstellung erfolgte gemäß **AAV 9** mit N-Ethylthioharnstoff (1,04 g, 10 mmol) und Methyljodid (0,69 ml, 11 mmol) in MeCN (30 ml). Es resultierte ein farbloses Öl (**74** • HI, 2,13 g, 87%). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, Chloroform-*d*, Hydroiodid) δ 3.40 (q, J = 7.3 Hz, 2H, NH-CH<sub>2</sub>), 2.79 (s, 3H, S-CH<sub>3</sub>), 1.36 (t, J = 7.3 Hz, 3H, NH-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>). <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, Methanol-*d*<sub>4</sub>, Hydroiodid) δ 169.87 (C<sub>quat</sub>, C-S), 40.51 (-, NH-CH<sub>2</sub>), 14.35 (+, NH-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>), 13.55 (+, S-CH<sub>3</sub>). MS (LC-MS, ESI): m/z 119.06 [M+H<sup>+</sup>]. HRMS (ESI-MS): m/z [M+H<sup>+</sup>] berechnet für C<sub>4</sub>H<sub>11</sub>N<sub>2</sub>S<sup>+</sup>: 119.0637, gefunden 119.0639.

#### S-Methyl-N-propylisothioharnstoff (75)

**C<sub>5</sub>H<sub>12</sub>N<sub>2</sub>S (M = 132,23 g/mol)**

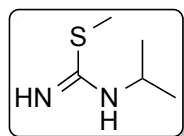


Die Darstellung erfolgte gemäß **AAV 9** mit N-Propylthioharnstoff (1,18 g, 10 mmol) und Methyljodid (0,69 ml, 11 mmol) in MeCN (30 ml). Es resultierte ein orangenes Öl (**75** • HI, 2,5 g, 96%). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz,

Chloroform-*d*, Hydroiodid)  $\delta$  3.30 (t,  $J$  = 7.1 Hz, 2H, NH-**CH<sub>2</sub>**), 2.79 (s, 3H, S-**CH<sub>3</sub>**), 1.74 (h,  $J$  = 7.4 Hz, 2H, NH-CH<sub>2</sub>-**CH<sub>2</sub>**-CH<sub>3</sub>), 1.03 (t,  $J$  = 7.4 Hz, 3H, NH-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-**CH<sub>3</sub>**). <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, Chloroform-*d*, Hydroiodid)  $\delta$  170.49 (C<sub>quat</sub>, **C-S**), 46.60 (-, NH-**CH<sub>2</sub>**), 21.93 (-, NH-CH<sub>2</sub>-**CH<sub>2</sub>**-CH<sub>3</sub>), 15.28 (+, NH-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-**CH<sub>3</sub>**), 11.45 (+, S-**CH<sub>3</sub>**). MS (LC-MS, ESI):  $m/z$  133.08 [M+H<sup>+</sup>].

### ***N*-Isopropyl-*S*-methylothioharnstoff (76)**

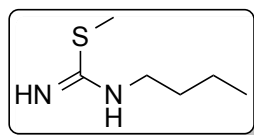
**C<sub>5</sub>H<sub>12</sub>N<sub>2</sub>S** ( $M$  = 132,23 g/mol)



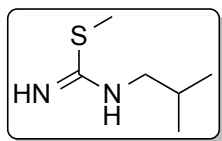
Die Darstellung erfolgte gemäß **AAV 9** mit *N*-Isopropylthioharnstoff (1,18 g, 10 mmol) und Methyljodid (0,69 ml, 11 mmol) in MeCN (30 ml). Es resultierte ein farbloses Öl (**76** · HI, 2,38 g, 91%). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, Chloroform-*d*, Hydroiodid)  $\delta$  3.80 (hept,  $J$  = 6.5 Hz, 1H, NH-**CH**), 2.79 (s, 3H, S-**CH<sub>3</sub>**), 1.36 (d,  $J$  = 6.5 Hz, 6H, NH-CH(**CH<sub>3</sub>**)<sub>2</sub>). <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, Chloroform-*d*, Hydroiodid)  $\delta$  170.68 (C<sub>quat</sub>, **C-S**), 48.44 (+, NH-**CH**), 22.36 (+, NH-CH(**CH<sub>3</sub>**)<sub>2</sub>), 15.27 (+, S-**CH<sub>3</sub>**). MS (LC-MS, ESI):  $m/z$  133.08 [M+H<sup>+</sup>]. HRMS (ESI-MS):  $m/z$  [M+H<sup>+</sup>] berechnet für C<sub>5</sub>H<sub>13</sub>N<sub>2</sub>S<sup>+</sup>: 133.0794, gefunden 133.0797.

### ***N*-Butyl-*S*-methylothioharnstoff (77)**

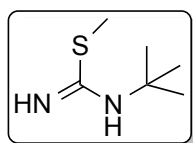
**C<sub>6</sub>H<sub>14</sub>N<sub>2</sub>S** ( $M$  = 146,25 g/mol)



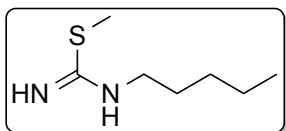
Die Darstellung erfolgte gemäß **AAV 9** mit **68** (1,32 g, 10 mmol) und Methyljodid (0,69 ml, 11 mmol) in MeCN (30 ml). Es resultierte ein gelber Feststoff (**77** · HI, 2,54 g, 93%). Smp. 87,2 °C (HI). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, Chloroform-*d*, Hydroiodid)  $\delta$  3.32 (t,  $J$  = 7.0 Hz, 2H, NH-**CH<sub>2</sub>**), 2.78 (s, 3H, S-**CH<sub>3</sub>**), 1.69 (p,  $J$  = 6.8 Hz, 2H, NH-CH<sub>2</sub>-**CH<sub>2</sub>**), 1.45 (h,  $J$  = 7.3 Hz, 2H, NH-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-**CH<sub>2</sub>**), 0.94 (t,  $J$  = 7.3 Hz, 3H, NH-(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-**CH<sub>3</sub>**). <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, Chloroform-*d*, Hydroiodid)  $\delta$  172.00 (C<sub>quat</sub>, **C-S**), 44.68 (-, NH-**CH<sub>2</sub>**), 30.37 (-, NH-CH<sub>2</sub>-**CH<sub>2</sub>**), 19.96 (-, NH-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-**CH<sub>2</sub>**), 15.28 (-, NH-(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-**CH<sub>3</sub>**), 13.51 (+, S-**CH<sub>3</sub>**). MS (LC-MS, ESI):  $m/z$  147.10 [M+H<sup>+</sup>].

***N*-Isobutyl-*S*-methylisothioharnstoff (78)** **$C_6H_{14}N_2S$  ( $M = 146,25$  g/mol)**

Die Darstellung erfolgte gemäß **AAV 9** mit **67** (750 mg, 5,67 mmol) und Methyljodid (0,39 ml, 6,24 mmol) in MeCN (30 ml). Es resultierte ein gelbes Öl (**78** · HI, 1,52 g, 98%).  $^1H$  NMR (300 MHz, Chloroform-*d*, Hydrojodid)  $\delta$  8.92 (bs, 2H, 2 **NH**) 3.11 (d,  $J = 5.9$  Hz, 2H, NH-**CH<sub>2</sub>**), 2.79 (s, 3H, S-**CH<sub>3</sub>**), 1.99 (n,  $J = 6.1$  Hz, 1H, NH-CH<sub>2</sub>-**CH**), 1.01 (d,  $J = 6.7$  Hz, 6H, NH-CH<sub>2</sub>-CH(**CH<sub>3</sub>**)<sub>2</sub>).  $^{13}C$  NMR (75 MHz, Chloroform-*d*, Hydrojodid)  $\delta$  172.41 (C<sub>quat</sub>, **C-S**), 52.28 (-, NH-**CH<sub>2</sub>**), 28.16 (+, NH-CH<sub>2</sub>-**CH**), 20.21 (+, NH-CH<sub>2</sub>-CH(**CH<sub>3</sub>**)<sub>2</sub>), 15.50 (+, S-**CH<sub>3</sub>**). MS (LC-MS, ESI):  $m/z$  147.10 [ $M+H^+$ ]. HRMS (ESI-MS):  $m/z$  [ $M+H^+$ ] berechnet für  $C_6H_{15}N_2S^+$ : 147.0950, gefunden 147.0953.

***N*-tert-Butyl-*S*-methylisothioharnstoff (79)** **$C_6H_{14}N_2S$  ( $M = 146,25$  g/mol)**

Die Darstellung erfolgte gemäß **AAV 9** mit *N*-tert-Butylthioharnstoff (720 mg, 5,45 mmol) und Methyljodid (0,37 ml, 5,99 mmol) in MeCN (30 ml). Es resultierte ein weißer Feststoff (**79** · HI, 1,40 g, 94%). Smp. 113,2 °C (HI).  $^1H$  NMR (300 MHz, Chloroform-*d*, Hydrojodid)  $\delta$  2.79 (s, 3H, S-**CH<sub>3</sub>**), 1.51 (s, 9H, NH-C(**CH<sub>3</sub>**)<sub>3</sub>).  $^{13}C$  NMR (75 MHz, Chloroform-*d*, Hydrojodid)  $\delta$  171.11 (C<sub>quat</sub>, **C-S**), 56.30 (C<sub>quat</sub>, NH-**C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>**), 29.24 (+, NH-C(**CH<sub>3</sub>**)<sub>3</sub>), 16.27 (+, S-**CH<sub>3</sub>**). MS (LC-MS, ESI):  $m/z$  147.10 [ $M+H^+$ ]. HRMS (ESI-MS):  $m/z$  [ $M+H^+$ ] berechnet für  $C_6H_{15}N_2S^+$ : 147.0950, gefunden 147.0954.

***S*-Methyl-*N*-pentylisothioharnstoff (80)** **$C_7H_{16}N_2S$  ( $M = 160,28$  g/mol)**

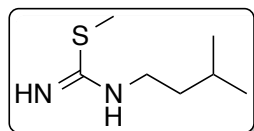
Die Darstellung erfolgte gemäß **AAV 9** mit **68** (850 mg, 5,81 mmol) und Methyljodid (0,40 ml, 6,39 mmol) in MeCN (30 ml). Es resultierte ein gelbes Öl (**80** · HI, 1,56 g, 93%).  $^1H$  NMR (300 MHz, Chloroform-*d*, Hydrojodid)  $\delta$  8.04 (bs, 2H, 2 **NH**) 3.33 (t, 2H, NH-**CH<sub>2</sub>**), 2.77 (s, 3H, S-**CH<sub>3</sub>**), 1.66 (p,  $J = 7.3$  Hz, 2H, NH-CH<sub>2</sub>-**CH<sub>2</sub>**), 1.43 – 1.20 (m, 4H, NH-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-**CH<sub>2</sub>**-**CH<sub>2</sub>**-CH<sub>3</sub>), 0.85 (t,  $J = 7.0$  Hz, 3H, NH-(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>-**CH<sub>3</sub>**).  $^{13}C$  NMR (75 MHz, Chloroform-*d*, Hydrojodid)  $\delta$  171.48 (C<sub>quat</sub>, **C-S**), 45.03 (-, NH-**CH<sub>2</sub>**), 28.69 (-, NH-CH<sub>2</sub>-**CH<sub>2</sub>**), 28.00 (-, NH-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-**CH<sub>2</sub>**), 22.08 (-, NH-(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-**CH<sub>2</sub>**), 15.84 (+, NH-(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>-**CH<sub>3</sub>**), 13.89 (+, S-**CH<sub>3</sub>**). MS (LC-MS, ESI):  $m/z$  161.11



[M+H<sup>+</sup>]. HRMS (ESI-MS): m/z [M+H<sup>+</sup>] berechnet für C<sub>7</sub>H<sub>17</sub>N<sub>2</sub>S<sup>+</sup>: 161.1107, gefunden 161.1110.

### ***N*-Isopentyl-*S*-methylothioharnstoff (81)**

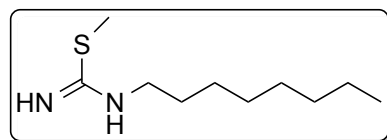
**C<sub>7</sub>H<sub>16</sub>N<sub>2</sub>S** (*M* = 160,28 g/mol)



Die Darstellung erfolgte gemäß **AAV 9** mit **69** (1,05 g, 7,18 mmol) und Methyljodid (0,49 ml, 7,90 mmol) in MeCN (30 ml). Es resultierte ein gelbes Öl (**81** • HI, 2,03 g, 98%). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, Chloroform-*d*, Hydroiodid) δ 8.91 (bs, 2H, 2 **NH**) 3.30 (t, *J* = 7.4 Hz, 2H, NH-CH<sub>2</sub>), 2.78 (s, 3H, S-CH<sub>3</sub>), 1.73 (n, *J* = 6.6 Hz, 1H, NH-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH), 1.57 (q, *J* = 8.4, 6.6 Hz, 2H, NH-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>), 0.91 (d, *J* = 6.5 Hz, 6H, NH-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH-(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>). <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, Chloroform-*d*, Hydroiodid) δ 170.04 (C<sub>quat</sub>, C-S), 41.15 (-, NH-CH<sub>2</sub>), 34.96 (-, NH-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>), 23.55 (+, NH-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH), 20.15 (+, NH-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH-(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 13.38 (+, S-CH<sub>3</sub>). MS (LC-MS, ESI): m/z 161.11 [M+H<sup>+</sup>]. HRMS (ESI-MS): m/z [M+H<sup>+</sup>] berechnet für C<sub>7</sub>H<sub>17</sub>N<sub>2</sub>S<sup>+</sup>: 161.1107, gefunden 161.1108.

### ***S*-Methyl-*N*-octylisothioharnstoff (82)**

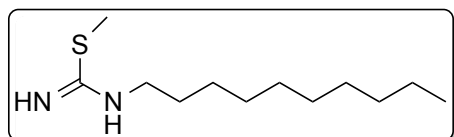
**C<sub>10</sub>H<sub>22</sub>N<sub>2</sub>S** (*M* = 202,36 g/mol)



Die Darstellung erfolgte gemäß **AAV 9** mit **70** (1,23 g, 6,53 mmol) und Methyljodid (0,45 ml, 7,18 mmol) in MeCN (30 ml). Es resultierte ein gelbes Öl (**82** • HI, 1,90 g, 88%). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, Chloroform-*d*, Hydroiodid) δ 8.00 (bs, 2H, 2 **NH**), 3.28 (t, *J* = 6.5 Hz, 2H, NH-CH<sub>2</sub>), 2.75 (s, 3H, S-CH<sub>3</sub>), 1.63 (p, *J* = 7.2 Hz, 2H, NH-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>), 1.31 – 1.16 (m, 10H, NH-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>5</sub>-CH<sub>3</sub>), 0.80 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H, NH-(CH<sub>2</sub>)<sub>7</sub>-CH<sub>3</sub>). <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, Chloroform-*d*, Hydroiodid) δ 171.18 (C<sub>quat</sub>, C-S), 45.04 (-, NH-CH<sub>2</sub>), 31.70 (-, NH-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>), 29.02, 28.95, 28.36, 26.66, 22.58 (-, NH-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>5</sub>-CH<sub>3</sub>), 15.78 (+, NH-(CH<sub>2</sub>)<sub>7</sub>-CH<sub>3</sub>), 14.09 (+, S-CH<sub>3</sub>). MS (LC-MS, ESI): m/z 203.16 [M+H<sup>+</sup>]. HRMS (ESI-MS): m/z [M+H<sup>+</sup>] berechnet für C<sub>10</sub>H<sub>23</sub>N<sub>2</sub>S<sup>+</sup>: 203.1576, gefunden 203.1581.

### ***N*-Decyl-*S*-methylothioharnstoff (83)**

**C<sub>12</sub>H<sub>26</sub>N<sub>2</sub>S** (*M* = 230,41 g/mol)

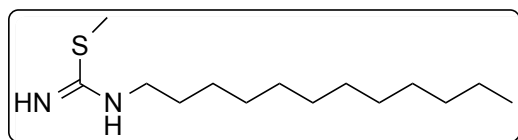


Die Darstellung erfolgte gemäß **AAV 9** mit **71** (1,27 g, 5,87 mmol) und Methyljodid (0,40 ml, 6,46 mmol) in MeCN (30 ml). Es resultierte ein gelber Feststoff (**83** •

HI, 2,08 g, 99%). Smp. 59,4 °C (HI).  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz, Chloroform-*d*, Hydroiodid)  $\delta$  8.98 (t,  $J$  = 5.7 Hz, 1H, **NH**), 3.28 (q,  $J$  = 7.1 Hz, 2H, **NH-CH<sub>2</sub>**), 2.78 (s, 3H, **S-CH<sub>3</sub>**), 1.68 (p,  $J$  = 7.3 Hz, 2H, **NH-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>**), 1.34 – 1.22 (m, 14H, **NH-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>7</sub>-CH<sub>3</sub>**), 0.86 (t,  $J$  = 6.8 Hz, 3H, **NH-(CH<sub>2</sub>)<sub>9</sub>-CH<sub>3</sub>**).  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz, Chloroform-*d*, Hydroiodid)  $\delta$  172.08 ( $\text{C}_{\text{quat}}$ , **C-S**), 44.91 (-, **NH-CH<sub>2</sub>**), 31.88 (-, **NH-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>**), 29.51, 29.39, 29.28, 28.99, 28.46, 26.69, 22.69 (-, **NH-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>7</sub>-CH<sub>3</sub>**), 15.35 (+, **NH-(CH<sub>2</sub>)<sub>7</sub>-CH<sub>3</sub>**), 14.15 (+, **S-CH<sub>3</sub>**). MS (LC-MS, ESI):  $m/z$  231.19 [ $\text{M}+\text{H}^+$ ]. HRMS (ESI-MS):  $m/z$  [ $\text{M}+\text{H}^+$ ] berechnet für  $\text{C}_{12}\text{H}_{27}\text{N}_2\text{S}^+$ : 231.1889, gefunden 231.1891.

### ***N*-Dodecyl-*S*-methylisothioharnstoff (84)**

**$\text{C}_{14}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{S}$  ( $M$  = 258,47 g/mol)**



Die Darstellung erfolgte gemäß **AAV 9** mit **72** (1,39 g, 5,69 mmol) und Methyljodid (0,39 ml, 6,26 mmol) in MeCN (30 ml). Es resultierte ein gelber Feststoff (**84** • HI, 2,20 g, 100%). Smp.

72,3 °C (HI).  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz, Chloroform-*d*, Hydroiodid)  $\delta$  8.98 (t,  $J$  = 5.6 Hz, 1H, **NH**), 3.28 (q,  $J$  = 7.2, 5.5 Hz, 2H, **NH-CH<sub>2</sub>**), 2.78 (s, 3H, **S-CH<sub>3</sub>**), 1.68 (p,  $J$  = 7.2 Hz, 2H, **NH-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>**), 1.44 – 1.19 (m, 18H, **NH-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>9</sub>-CH<sub>3</sub>**), 0.86 (t,  $J$  = 6.7 Hz, 3H, **NH-(CH<sub>2</sub>)<sub>11</sub>-CH<sub>3</sub>**).  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz, Chloroform-*d*, Hydroiodid)  $\delta$  172.09 ( $\text{C}_{\text{quat}}$ , **C-S**), 44.91 (-, **NH-CH<sub>2</sub>**), 31.92 (-, **NH-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>**), 29.64, 29.63, 29.56, 29.40, 29.36, 29.00, 28.46, 26.69, 22.71 (-, **NH-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>9</sub>-CH<sub>3</sub>**), 15.37 (+, **NH-(CH<sub>2</sub>)<sub>7</sub>-CH<sub>3</sub>**), 14.16 (+, **S-CH<sub>3</sub>**). MS (LC-MS, ESI):  $m/z$  259.22 [ $\text{M}+\text{H}^+$ ]. HRMS (ESI-MS):  $m/z$  [ $\text{M}+\text{H}^+$ ] berechnet für  $\text{C}_{14}\text{H}_{31}\text{N}_2\text{S}^+$ : 259.2202, gefunden 259.2206.

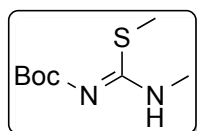
### 6.2.8. Synthese der N-alkylierten N'-tert-Butoxycarbonyl-S-methylisothioharnstoffe 85-96

#### Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Synthese der N-alkylierten N'-tert-Butoxycarbonyl-S-methylisothioharnstoffe 85-96 (AAV 10)

Zu einer Lösung des jeweiligen Isothioharnstoffs (1 eq) in 50 ml DCM wurde nach Zugabe von NEt<sub>3</sub> (1 eq) eine Lösung von Boc<sub>2</sub>O (1 eq) in 20 ml DCM bei rt zugetropft. Das Reaktionsgemisch ließ man über Nacht bei rt reagieren, um es anschließend mit H<sub>2</sub>O und gesättigter NaCl-Lösung zu waschen. Nach Trocknung der organischen Phase über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> wurde das Produkt mittels sc (EtOAc/PE 1/9 – 1/5 v/v) gereinigt. Man erhielt teilweise Boc-Isomerenpaare.

#### N'-tert-Butoxycarbonyl-N-methyl-S-methylisothioharnstoff (85)

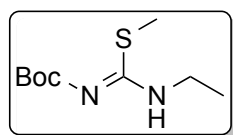
**C<sub>8</sub>H<sub>16</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>S (M = 204,29 g/mol)**



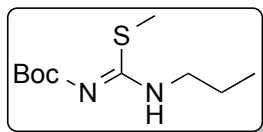
Die Synthese wurde entsprechend **AAV 10** mit **73** (2,41 g, 10,38 mmol), NEt<sub>3</sub> (1,44 ml, 10,38 mmol) und Boc<sub>2</sub>O (2,27 g, 10,38 mmol) durchgeführt. Man erhielt ein farbloses Öl (1,90 g, 90%). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, Chloroform-*d*) δ 9.77 (s, 1H, **NH**), 2.96 (d, J = 5.0 Hz, 3H, **NH-CH<sub>3</sub>**), 2.46 (s, 3H, **S-CH<sub>3</sub>**), 1.49 (s, 9H, **C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>**). <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, Chloroform-*d*) δ 174.64 (C<sub>quat</sub>, **C-S**), 162.34 (C<sub>quat</sub>, **C=O**), 79.25 (C<sub>quat</sub>, **C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>**), 29.99 (+, **NH-CH<sub>3</sub>**), 28.23 (+, **C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>**), 13.52 (+, **S-CH<sub>3</sub>**). MS (LC-MS, ESI): m/z 205.10 [M+H<sup>+</sup>]. HRMS (ESI-MS): m/z [M+H<sup>+</sup>] berechnet für C<sub>8</sub>H<sub>17</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>S<sup>+</sup>: 205.1005, gefunden 205.1007.

#### N-Ethyl-N'-tert-butoxycarbonyl-S-methylisothioharnstoff (86)

**C<sub>9</sub>H<sub>18</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>S (M = 218,32 g/mol)**

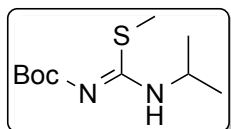


Die Synthese wurde entsprechend **AAV 10** mit **74** (2,09 g, 8,49 mmol), NEt<sub>3</sub> (1,18 ml, 8,49 mmol) und Boc<sub>2</sub>O (1,85 g, 8,49 mmol) durchgeführt. Man erhielt ein farbloses Öl (1,62 g, 87%). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, Chloroform-*d*) δ 9.71 (bs, 1H, **NH**), 3.34 (p, J = 7.3 Hz, 2H, **NH-CH<sub>2</sub>**), 2.46 (s, 3H, **S-CH<sub>3</sub>**), 1.47 (s, 9H, **C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>**), 1.25 (t, J = 7.2 Hz, 3H, **NH-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>**). <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, Chloroform-*d*) δ 173.29 (C<sub>quat</sub>, **C-S**), 162.26 (C<sub>quat</sub>, **C=O**), 79.18 (C<sub>quat</sub>, **C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>**), 38.57 (-, **NH-CH<sub>2</sub>**), 28.25 (+, **C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>**), 14.62 (+, **NH-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>**), 13.51 (+, **S-CH<sub>3</sub>**). MS (LC-MS, ESI): m/z 219.12 [M+H<sup>+</sup>]. HRMS (ESI-MS): m/z [M+H<sup>+</sup>] berechnet für C<sub>9</sub>H<sub>19</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>S<sup>+</sup>: 219.1162, gefunden 219.1159.

***N'*-tert-Butoxycarbonyl-S-methyl-N-propylisothioharnstoff (87)*****C*<sub>10</sub>*H*<sub>20</sub>*N*<sub>2</sub>*O*<sub>2</sub>*S* (*M* = 232,34 g/mol)**

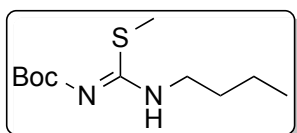
Die Synthese wurde entsprechend **AAV 10** mit **75** (2,46 g, 9,46 mmol), NEt<sub>3</sub> (1,31 ml, 9,46 mmol) und Boc<sub>2</sub>O (2,06 g, 9,46 mmol) durchgeführt. Man erhielt ein farbloses Öl (1,74 g, 79%).

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, Chloroform-*d*) δ 9.81 (bs, 1H, **NH**), 3.26 (q, *J* = 7.3 Hz, 2H, **NH-CH<sub>2</sub>**), 2.45 (s, 3H, **S-CH<sub>3</sub>**), 1.64 (h, *J* = 7.4 Hz, 2H, **NH-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>**), 1.49 (s, 9H, **C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>**), 0.96 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H, **NH-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>**). <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, Chloroform-*d*) δ 173.44 (*C*<sub>quat</sub>, **C-S**), 162.27 (*C*<sub>quat</sub>, **C=O**), 79.17 (*C*<sub>quat</sub>, **C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>**), 45.52 (-, **NH-CH<sub>2</sub>**), 28.25 (+, **C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>**), 22.65 (-, **NH-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>**), 13.56 (+, **S-CH<sub>3</sub>**), 11.39 (+, **NH-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>**). MS (LC-MS, ESI): *m/z* 233.13 [*M*+H<sup>+</sup>]. HRMS (ESI-MS): *m/z* [*M*+H<sup>+</sup>] berechnet für *C*<sub>10</sub>*H*<sub>21</sub>*N*<sub>2</sub>*O*<sub>2</sub>*S*<sup>+</sup>: 233.1318, gefunden 233.1321.

***N'*-tert-Butoxycarbonyl-N-isopropyl-S-methylisothioharnstoff (88)*****C*<sub>10</sub>*H*<sub>20</sub>*N*<sub>2</sub>*O*<sub>2</sub>*S* (*M* = 232,34 g/mol)**

Die Synthese wurde entsprechend **AAV 10** mit **76** (2,33 g, 8,96 mmol), NEt<sub>3</sub> (1,24 ml, 8,96 mmol) und Boc<sub>2</sub>O (1,96 g, 8,96 mmol) durchgeführt.

Man erhielt ein farbloses Öl (1,64 g, 79%). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, Chloroform-*d*) δ 9.69 (bs, 1H, **NH**), 3.88 (hept, *J* = 6.4 Hz, 1H, **NH-CH**), 2.46 (s, 3H, **S-CH<sub>3</sub>**), 1.50 (s, 9H, **C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>**), 1.26 (d, *J* = 6.5 Hz, 6H, **NH-CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>**). <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, Chloroform-*d*) δ 172.05 (*C*<sub>quat</sub>, **C-S**), 162.20 (*C*<sub>quat</sub>, **C=O**), 79.12 (*C*<sub>quat</sub>, **C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>**), 46.12 (+, **NH-CH**), 28.29 (+, **C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>**), 23.10 (+, **NH-CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>**), 13.58 (+, **S-CH<sub>3</sub>**). MS (LC-MS, ESI): *m/z* 233.13 [*M*+H<sup>+</sup>]. HRMS (ESI-MS): *m/z* [*M*+H<sup>+</sup>] berechnet für *C*<sub>10</sub>*H*<sub>21</sub>*N*<sub>2</sub>*O*<sub>2</sub>*S*<sup>+</sup>: 233.1318, gefunden 233.1319.

***N'*-tert-Butoxycarbonyl-N-butyl-S-methylisothioharnstoff (89)*****C*<sub>11</sub>*H*<sub>22</sub>*N*<sub>2</sub>*O*<sub>2</sub>*S* (*M* = 246,37 g/mol)**

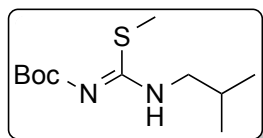
Die Synthese wurde entsprechend **AAV 10** mit **77** (2,49 g, 9,08 mmol), NEt<sub>3</sub> (1,26 ml, 9,08 mmol) und Boc<sub>2</sub>O (1,98 g, 9,08 mmol) durchgeführt. Man erhielt ein farbloses Öl (1,72 g, 77%). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, Chloroform-*d*) δ 9.79 (bs, 1H, **NH**), 3.29

(td, *J* = 7.1, 5.7 Hz, 2H, **NH-CH<sub>2</sub>**), 2.45 (s, 3H, **S-CH<sub>3</sub>**), 1.59 (p, *J* = 7.8 Hz, 2H, **NH-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>**), 1.49 (s, 9H, **C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>**), 1.39 (h, *J* = 7.6 Hz, 2H, **NH-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>**), 0.93 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H, **NH-(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-CH<sub>3</sub>**). <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, Chloroform-*d*) δ 173.41 (*C*<sub>quat</sub>, **C-S**), 162.27 (*C*<sub>quat</sub>, **C=O**),

79.14 ( $C_{\text{quat}}$ ,  $C(\text{CH}_3)_3$ ), 43.54 (-,  $\text{NH}-\text{CH}_2$ ), 31.34 (-,  $\text{NH}-\text{CH}_2-\text{CH}_2$ ), 28.25 (+,  $C(\text{CH}_3)_3$ ), 20.00 (-,  $\text{NH}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2$ ), 13.68 (+,  $\text{NH}-(\text{CH}_2)_3-\text{CH}_3$ ), 13.55 (+,  $\text{S}-\text{CH}_3$ ). MS (LC-MS, ESI):  $m/z$  247.15  $[\text{M}+\text{H}^+]$ . HRMS (ESI-MS):  $m/z$   $[\text{M}+\text{H}^+]$  berechnet für  $\text{C}_{11}\text{H}_{23}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}^+$ : 247.1475, gefunden 247.1470.

### ***N'*-tert-Butoxycarbonyl-N-isobutyl-S-methylisothioharnstoff (90)**

**$\text{C}_{11}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$  ( $M = 246,37 \text{ g/mol}$ )**

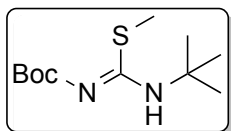


Die Synthese wurde entsprechend **AAV 10** mit **78** (1,47 g, 5,36 mmol),  $\text{NEt}_3$  (0,74 ml, 5,36 mmol) und  $\text{Boc}_2\text{O}$  (1,17 g, 5,36 mmol) durchgeführt. Man erhielt ein farbloses Öl (1,08 g, 82%).

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz, Chloroform-*d*)  $\delta$  9.92 (bs, 1H, **NH**), 3.10 (dd,  $J = 6.9, 5.9 \text{ Hz}$ , 2H,  $\text{NH}-\text{CH}_2$ ), 2.44 (s, 3H,  $\text{S}-\text{CH}_3$ ), 1.88 (n,  $J = 6.8 \text{ Hz}$ , 1H,  $\text{NH}-\text{CH}_2-\text{CH}$ ), 1.49 (s, 9H,  $C(\text{CH}_3)_3$ ), 0.95 (d,  $J = 6.6 \text{ Hz}$ , 6H,  $\text{NH}-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ).  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz, Chloroform-*d*)  $\delta$  173.54 ( $C_{\text{quat}}$ ,  $\text{C}-\text{S}$ ), 162.29 ( $C_{\text{quat}}$ ,  $\text{C}=\text{O}$ ), 79.13 ( $C_{\text{quat}}$ ,  $C(\text{CH}_3)_3$ ), 51.34 (-,  $\text{NH}-\text{CH}_2$ ), 28.52 (+,  $\text{NH}-\text{CH}_2-\text{CH}$ ), 28.24 (+,  $C(\text{CH}_3)_3$ ), 20.15 (+,  $\text{NH}-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ), 13.59 (+,  $\text{S}-\text{CH}_3$ ). MS (LC-MS, ESI):  $m/z$  247.15  $[\text{M}+\text{H}^+]$ . HRMS (ESI-MS):  $m/z$   $[\text{M}+\text{H}^+]$  berechnet für  $\text{C}_{11}\text{H}_{23}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}^+$ : 247.1475, gefunden 247.1476.

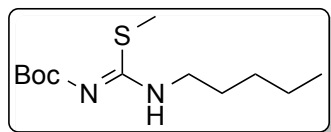
### ***N'*-tert-Butoxycarbonyl-N-tert-butyl-S-methylisothioharnstoff (91)**

**$\text{C}_{11}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$  ( $M = 246,37 \text{ g/mol}$ )**

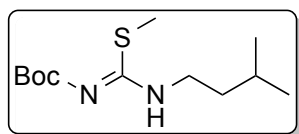


Die Synthese wurde entsprechend **AAV 10** mit **79** (1,36 g, 4,96 mmol),  $\text{NEt}_3$  (0,69 ml, 4,96 mmol) und  $\text{Boc}_2\text{O}$  (1,08 g, 4,96 mmol) durchgeführt. Man erhielt ein farbloses Öl (1,08 g, 88%).  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz, Chloroform-*d*)  $\delta$  9.91 (bs, 1H, **NH**), 2.47 (s, 3H,  $\text{S}-\text{CH}_3$ ), 1.50 (s, 9H,  $C(\text{CH}_3)_3$  (Boc)), 1.45 (s, 9H,  $\text{NH}-C(\text{CH}_3)_3$ ).

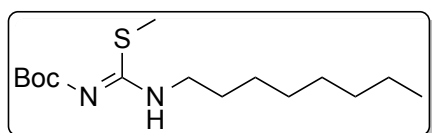
$^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz, Chloroform-*d*)  $\delta$  171.66 ( $C_{\text{quat}}$ ,  $\text{C}-\text{S}$ ), 161.95 ( $C_{\text{quat}}$ ,  $\text{C}=\text{O}$ ), 79.01 ( $C_{\text{quat}}$ ,  $C(\text{CH}_3)_3$  (Boc)), 53.06 ( $C_{\text{quat}}$ ,  $\text{NH}-C(\text{CH}_3)_3$ ), 29.54 (+,  $\text{NH}-C(\text{CH}_3)_3$ ), 28.29 (+,  $C(\text{CH}_3)_3$  (Boc)), 14.17 (+,  $\text{S}-\text{CH}_3$ ). MS (LC-MS, ESI):  $m/z$  247.15  $[\text{M}+\text{H}^+]$ . HRMS (ESI-MS):  $m/z$   $[\text{M}+\text{H}^+]$  berechnet für  $\text{C}_{11}\text{H}_{23}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}^+$ : 247.1475, gefunden 247.1476.

***N'*-tert-Butoxycarbonyl-S-methyl-N-pentylisothioharnstoff (92)*****C*<sub>12</sub>*H*<sub>24</sub>*N*<sub>2</sub>*O*<sub>2</sub>*S* (*M* = 260,40 g/mol)**

Die Synthese wurde entsprechend **AAV 10** mit **80** (1,52 g, 5,27 mmol), NEt<sub>3</sub> (0,73 ml, 5,27 mmol) und Boc<sub>2</sub>O (1,15 g, 5,27 mmol) durchgeführt. Man erhielt ein farbloses Öl (1,27 g, 92%). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, Chloroform-*d*) δ 9.79 (bs, 1H, **NH**), 3.27 (td, *J* = 7.3, 5.7 Hz, 2H, NH-**CH**<sub>2</sub>), 2.45 (s, 3H, S-**CH**<sub>3</sub>), 1.61 (ttdd, *J* = 7.2, 6.0, 3.3 Hz, 2H, NH-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>), 1.49 (s, 9H, C(**CH**<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 1.33 (qd, *J* = 5.8, 4.7, 2.6 Hz, 4H, NH-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>), 0.89 (t, *J* = 6.8 Hz, 3H, NH-(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>-CH<sub>3</sub>). <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, Chloroform-*d*) δ 173.41 (C<sub>quat</sub>, **C-S**), 162.27 (C<sub>quat</sub>, **C=O**), 79.14 (C<sub>quat</sub>, C(**CH**<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 43.84 (-, NH-CH<sub>2</sub>), 29.02 (-, NH-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>), 28.91 (-, NH-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>), 28.25 (+, C(**CH**<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 22.26 (-, NH-(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-CH<sub>2</sub>), 13.93 (+, NH-(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>-CH<sub>3</sub>), 13.56 (+, S-CH<sub>3</sub>). MS (LC-MS, ESI): *m/z* 261.16 [M+H<sup>+</sup>]. HRMS (ESI-MS): *m/z* [M+H<sup>+</sup>] berechnet für C<sub>12</sub>H<sub>25</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>S<sup>+</sup>: 261.1631, gefunden 261.1635.

***N'*-tert-Butoxycarbonyl-N-isopentyl-S-methylisothioharnstoff (93)*****C*<sub>12</sub>*H*<sub>24</sub>*N*<sub>2</sub>*O*<sub>2</sub>*S* (*M* = 260,40 g/mol)**

Die Synthese wurde entsprechend **AAV 10** mit **81** (1,98 g, 6,87 mmol), NEt<sub>3</sub> (0,95 ml, 6,87 mmol) und Boc<sub>2</sub>O (1,50 g, 6,87 mmol) durchgeführt. Man erhielt ein farbloses Öl (1,67 g, 93%). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, Chloroform-*d*) δ 9.71 (bs, 1H, **NH**), 3.24 (td, *J* = 7.3, 5.8 Hz, 2H, NH-CH<sub>2</sub>), 2.39 (s, 3H, S-CH<sub>3</sub>), 1.60 (n, *J* = 6.6 Hz, 1H, NH-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-CH), 1.47 (q, 2H, NH-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>), 1.43 (s, 9H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 0.86 (d, *J* = 6.5 Hz, 6H, NH-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>). <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, Chloroform-*d*) δ 173.34 (C<sub>quat</sub>, **C-S**), 162.25 (C<sub>quat</sub>, **C=O**), 79.10 (C<sub>quat</sub>, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 42.05 (-, NH-CH<sub>2</sub>), 38.11 (-, NH-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>), 28.23 (+, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 25.70 (+, NH-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 22.35 (+, NH-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 13.53 (+, S-CH<sub>3</sub>). MS (LC-MS, ESI): *m/z* 261.16 [M+H<sup>+</sup>]. HRMS (ESI-MS): *m/z* [M+H<sup>+</sup>] berechnet für C<sub>12</sub>H<sub>25</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>S<sup>+</sup>: 261.1631, gefunden 261.1633.

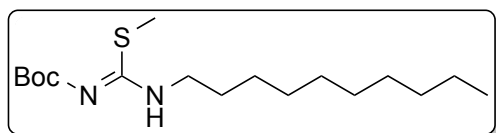
***N'*-tert-Butoxycarbonyl-S-Methyl-N-octylisothioharnstoff (94)*****C*<sub>15</sub>*H*<sub>30</sub>*N*<sub>2</sub>*O*<sub>2</sub>*S* (*M* = 302,48 g/mol)**

Die Synthese wurde entsprechend **AAV 10** mit **82** (1,86 g, 5,63 mmol), NEt<sub>3</sub> (0,78 ml, 5,63 mmol) und Boc<sub>2</sub>O (1,23 g, 5,63 mmol) durchgeführt. Man erhielt ein farbloses Öl (1,56 g, 92%). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz,

Chloroform-*d*)  $\delta$  9.79 (bs, 1H, **NH**), 3.26 (td,  $J = 7.2, 5.6$  Hz, 2H, **NH-CH<sub>2</sub>**), 2.43 (s, 3H, **S-CH<sub>3</sub>**), 1.60 (p,  $J = 6.9$  Hz, 2H, **NH-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>**), 1.48 (s, 9H, **C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>**), 1.36 – 1.20 (m, 10H, **NH-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>5</sub>-CH<sub>3</sub>**), 0.86 (t,  $J = 7.3$  Hz, 3H, **NH-(CH<sub>2</sub>)<sub>7</sub>-CH<sub>3</sub>**).  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz, Chloroform-*d*)  $\delta$  173.37 ( $\text{C}_{\text{quat}}$ , **C-S**), 162.25 ( $\text{C}_{\text{quat}}$ , **C=O**), 79.10 ( $\text{C}_{\text{quat}}$ , **C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>**), 43.84 (-, **NH-CH<sub>2</sub>**), 31.75 (-, **NH-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>**), 29.30, 29.11, 29.10 (-, **NH-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>**), 28.23 (+, **C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>**), 26.77, 22.63 (-, **NH-(CH<sub>2</sub>)<sub>5</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>**), 14.10 (+, **NH-(CH<sub>2</sub>)<sub>7</sub>-CH<sub>3</sub>**), 13.53 (+, **S-CH<sub>3</sub>**). MS (LC-MS, ESI):  $m/z$  303.21 [ $\text{M}+\text{H}^+$ ]. HRMS (ESI-MS):  $m/z$  [ $\text{M}+\text{H}^+$ ] berechnet für  $\text{C}_{15}\text{H}_{31}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}^+$ : 303.2101, gefunden 303.2102.

### ***N'*-tert-Butoxycarbonyl-*N*-decyl-*S*-methylisothioharnstoff (95)**

**$\text{C}_{17}\text{H}_{34}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$  ( $M = 330,53$  g/mol)**

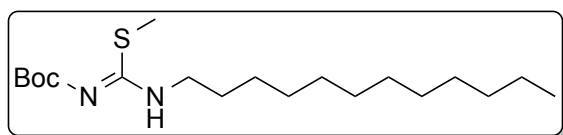


Die Synthese wurde entsprechend **AAV 10** mit **83** (2,03 g, 5,67 mmol),  $\text{NEt}_3$  (0,79 ml, 5,67 mmol) und  $\text{Boc}_2\text{O}$  (1,24 g, 5,67 mmol) durchgeführt. Man erhielt ein farbloses Öl (1,63 g, 87%).  $^1\text{H}$  NMR (300

MHz, Chloroform-*d*)  $\delta$  9.76 (bs, 1H, **NH**), 3.23 (td,  $J = 7.1, 4.9$  Hz, 2H, **NH-CH<sub>2</sub>**), 2.41 (s, 3H, **S-CH<sub>3</sub>**), 1.57 (p,  $J = 6.7$  Hz, 2H, **NH-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>**), 1.45 (s, 9H, **C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>**), 1.32 – 1.16 (m, 14H, **NH-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>7</sub>-CH<sub>3</sub>**), 0.81 (t,  $J = 6.8$  Hz, 3H, **NH-(CH<sub>2</sub>)<sub>9</sub>-CH<sub>3</sub>**).  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz, Chloroform-*d*)  $\delta$  173.42 ( $\text{C}_{\text{quat}}$ , **C-S**), 162.21 ( $\text{C}_{\text{quat}}$ , **C=O**), 79.20 ( $\text{C}_{\text{quat}}$ , **C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>**), 43.89 (-, **NH-CH<sub>2</sub>**), 31.89 (-, **NH-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>**), 29.51, 29.45, 29.32, 29.30, 29.16 (-, **NH-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>5</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>**), 28.25 (+, **C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>**), 26.78, 22.69 (-, **NH-(CH<sub>2</sub>)<sub>7</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>**), 14.14 (+, **NH-(CH<sub>2</sub>)<sub>9</sub>-CH<sub>3</sub>**), 13.58 (+, **S-CH<sub>3</sub>**). MS (LC-MS, ESI):  $m/z$  331.24 [ $\text{M}+\text{H}^+$ ]. HRMS (ESI-MS):  $m/z$  [ $\text{M}+\text{H}^+$ ] berechnet für  $\text{C}_{17}\text{H}_{35}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}^+$ : 331.2414, gefunden 331.2419.

### ***N'*-tert-Butoxycarbonyl-*N*-dodecyl-*S*-methylisothioharnstoff (96)**

**$\text{C}_{19}\text{H}_{38}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$  ( $M = 358,59$  g/mol)**



Die Synthese wurde entsprechend **AAV 10** mit **84** (2,14 g, 5,54 mmol),  $\text{NEt}_3$  (0,77 ml, 5,54 mmol) und  $\text{Boc}_2\text{O}$  (1,21 g, 5,54 mmol) durchgeführt. Man erhielt ein farbloses Öl

(1,73 g, 87%).  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz, Chloroform-*d*)  $\delta$  9.81 (bs, 1H, **NH**), 3.28 (td,  $J = 7.1, 5.4$  Hz, 2H, **NH-CH<sub>2</sub>**), 2.46 (s, 3H, **S-CH<sub>3</sub>**), 1.62 (p,  $J = 7.2$  Hz, 2H, **NH-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>**), 1.50 (s, 9H, **C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>**), 1.38 – 1.22 (m, 18H, **NH-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>9</sub>-CH<sub>3</sub>**), 0.88 (t,  $J = 7.2$  Hz, 3H, **NH-(CH<sub>2</sub>)<sub>11</sub>-CH<sub>3</sub>**).  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz, Chloroform-*d*)  $\delta$  173.38 ( $\text{C}_{\text{quat}}$ , **C-S**), 162.19 ( $\text{C}_{\text{quat}}$ , **C=O**), 79.23 ( $\text{C}_{\text{quat}}$ , **C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>**), 43.90 (-, **NH-CH<sub>2</sub>**), 31.93 (-, **NH-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>**), 29.66, 29.64, 29.57, 29.45,

29.36, 29.31, 29.17 (-, NH-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>7</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>), 28.25 (+, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 26.79, 22.71 (-, NH-(CH<sub>2</sub>)<sub>9</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>), 14.16 (+, NH-(CH<sub>2</sub>)<sub>9</sub>-CH<sub>3</sub>), 13.60 (+, S-CH<sub>3</sub>). MS (LC-MS, ESI): m/z 359.27 [M+H<sup>+</sup>]. HRMS (ESI-MS): m/z [M+H<sup>+</sup>] berechnet für C<sub>19</sub>H<sub>39</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>S<sup>+</sup>: 359.2727, gefunden 359.2733.

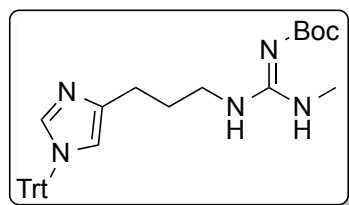
### 6.2.9. Synthese der Boc- und trityl-geschützten N,N'-dialkylierten Imidazol- bzw. Thiazolpropylguanidine 97-111

#### Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Synthese der Boc- und trityl-geschützten N,N'-dialkylierten Imidazol- bzw. Thiazolpropylguanidine 97-111 (AAV 11)

Zu einer Suspension des entsprechenden Amins **6**, **21**, **22** oder **23** (1 eq), N-Boc-S-methylisothioharnstoff **85-96** (1 eq) und HgCl<sub>2</sub> (2 eq) in DCM wurde NEt<sub>3</sub> (3 eq) zugegeben. Das Gemisch wurde über Nacht bei rt gerührt. Um überschüssiges HgCl<sub>2</sub> vollständig zu entfernen, wurde der Lösung nach Beendigung der Reaktion 7N NH<sub>3</sub> in MeOH (3-5 ml) zugefügt (Fällung schwerlöslicher Quecksilber-Ammoniak-Komplexe) und die entstandene Suspension über Celite abfiltriert. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch gereinigt (DCM/MeOH/7M NH<sub>3</sub> in MeOH 98/1/1 – 95/3/2 v/v/v).

#### 2-tert-Butoxycarbonyl-1-methyl-3-[3-(1-trityl-1H-imidazol-4-yl)propyl]guanidin (97)

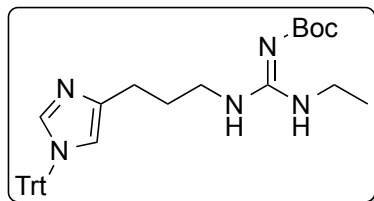
C<sub>32</sub>H<sub>37</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub> (M = 523,68 g/mol)



Die Darstellung erfolgte gemäß **AAV 11** mit **6** (600 mg, 1,63 mmol), **85** (334 mg, 1,63 mmol), HgCl<sub>2</sub> (885 mg, 3,26 mmol) und NEt<sub>3</sub> (0,68 ml, 4,89 mmol) in 20 ml DCM. Man erhielt einen gelblichen, halbfesten Schaum/Öl (500 mg, 59%).

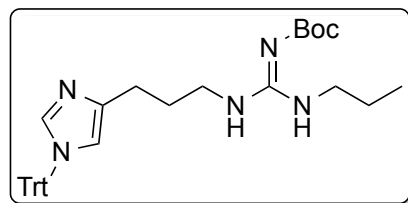
<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, Chloroform-*d*) δ 8.75 (bs, 1H, NH), 7.36 – 7.31 (m, 10H, Ph-*H* + Im-2-*H*), 7.14 – 7.09 (m, 6H, Ph-*H*), 6.56 (s, 1H, Im-5-*H*), 3.33 (m, 2H, Im-4-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>), 2.84 (s, 3H, NH-CH<sub>3</sub>), 2.58 (t, 2H, Im-4-CH<sub>2</sub>), 1.88 (p, 2H, Im-4-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>), 1.48 (s, 9H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>). <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, Chloroform-*d*) δ 164.70 (C<sub>quat</sub>, C=N), 160.21 (C<sub>quat</sub>, C=O), 142.33 (C<sub>quat</sub>, 3 Ph-C-1), 140.60 (C<sub>quat</sub>, Im-C-4), 137.97 (+, Im-C-2), 129.74 (+, 6 Ph-C), 128.11 (+, 3 Ph-C), 128.04 (+, 6 Ph-C), 118.32 (+, Im-C-5), 70.11 (C<sub>quat</sub>, CPh<sub>3</sub>), 53.47 (C<sub>quat</sub>, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 34.65 (-, Im-4-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>), 28.55 (-, Im-4-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>), 28.52 (+, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 28.37 (-, Im-4-CH<sub>2</sub>), 26.24 (+, NH-CH<sub>3</sub>). MS (LC-MS, ESI): m/z 524.30 [M+H<sup>+</sup>]. HRMS (ESI-MS): m/z [M+H<sup>+</sup>] berechnet für C<sub>32</sub>H<sub>38</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub><sup>+</sup>: 524.3020, gefunden 524.3022.



**2-tert-Butoxycarbonyl-1-ethyl-3-[3-(1-trityl-1H-imidazol-4-yl)propyl]guanidin (98)****C<sub>33</sub>H<sub>39</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub> (M = 537,71 g/mol)**

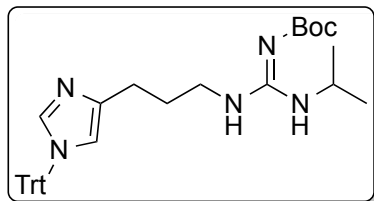
Die Darstellung erfolgte gemäß **AAV 11** mit **6** (600 mg, 1,63 mmol), **86** (356 mg, 1,63 mmol), HgCl<sub>2</sub> (885 mg, 3,26 mmol) und NEt<sub>3</sub> (0,68 ml, 4,89 mmol) in 20 ml DCM. Man erhielt einen gelblichen, halbfesten Schaum/Öl (650 mg, 74%). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, Chloroform-*d*) δ 8.72 (bs, 1H, **NH**),

7.44 – 7.29 (m, 10H, Ph-**H** + Im-2-**H**), 7.17 – 7.02 (m, 6H, Ph-**H**), 6.57 (s, 1H, Im-5-**H**), 3.78 – 3.19 (m, 4H, Im-4-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub> + NH-CH<sub>2</sub>), 2.56 (t, 2H, Im-4-CH<sub>2</sub>), 1.91 (p, J = 5.8 Hz, 2H, Im-4-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>), 1.41 (s, 9H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 1.26 (t, J = 8.8 Hz, 3H, NH-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>). <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, Chloroform-*d*) δ 164.58 (C<sub>quat</sub>, C=N), 160.38 (C<sub>quat</sub>, C=O), 142.16 (C<sub>quat</sub>, 3 Ph-C-1), 140.06 (C<sub>quat</sub>, Im-C-4), 137.82 (+, Im-C-2), 129.71 (+, 6 Ph-C), 128.21 (+, 3 Ph-C), 128.15 (+, 6 Ph-C), 118.38 (+, Im-C-5), 75.42 (C<sub>quat</sub>, CPh<sub>3</sub>), 53.70 (C<sub>quat</sub>, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 41.06 (-, NH-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>), 36.71 (-, Im-4-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>), 29.70 (-, Im-4-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>), 28.59 (-, Im-4-CH<sub>2</sub>), 28.27 (+, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 14.19 (+, NH-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>). MS (LC-MS, ESI): m/z 538.32 [M+H<sup>+</sup>]. HRMS (ESI-MS): m/z [M+H<sup>+</sup>] berechnet für C<sub>33</sub>H<sub>40</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub><sup>+</sup>: 538.3177, gefunden 538.3177.

**2-tert-Butoxycarbonyl-1-propyl-3-[3-(1-trityl-1H-imidazol-4-yl)propyl]guanidin (99)****C<sub>34</sub>H<sub>41</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub> (M = 551,74 g/mol)**

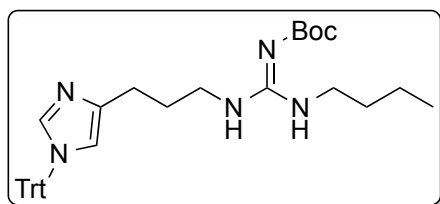
Die Darstellung erfolgte gemäß **AAV 11** mit **6** (808 mg, 2,20 mmol), **87** (510 mg, 2,20 mmol), HgCl<sub>2</sub> (1,19 g, 4,40 mmol) und NEt<sub>3</sub> (0,91 ml, 6,60 mmol) in 20 ml DCM. Man erhielt einen gelblichen, halbfesten Schaum/Öl (620 mg, 51%). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, Chloroform-*d*) δ 9.05

(bs, 1H, **NH**), 7.39 – 7.21 (m, 10H, Ph-**H** + Im-2-**H**), 7.16 – 7.04 (m, 6H, Ph-**H**), 6.54 (s, 1H, Im-5-**H**), 3.56 – 2.95 (m, 4H, Im-4-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub> + NH-CH<sub>2</sub>), 2.57 (t, J = 6.2 Hz, 2H, Im-4-CH<sub>2</sub>), 1.86 (p, J = 6.6 Hz, 2H, Im-4-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>), 1.51 (h, J = 7.3 Hz, 2H, NH-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>), 1.47 (s, 9H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 0.83 (t, J = 7.4 Hz, 3H, NH-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>). <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, Chloroform-*d*) δ 164.49 (C<sub>quat</sub>, C=N), 160.52 (C<sub>quat</sub>, C=O), 142.38 (C<sub>quat</sub>, 3 Ph-C-1), 140.67 (C<sub>quat</sub>, Im-C-4), 138.07 (+, Im-C-2), 129.73 (+, 6 Ph-C), 128.34 (+, 3 Ph-C), 128.06 (+, 6 Ph-C), 118.25 (+, Im-C-5), 75.20 (C<sub>quat</sub>, CPh<sub>3</sub>), 53.49 (C<sub>quat</sub>, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 43.03 (-, NH-CH<sub>2</sub>), 40.67 (-, Im-4-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>), 29.63 (-, Im-4-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>), 28.69 (-, Im-4-CH<sub>2</sub>), 28.57 (+, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 22.52 (-, NH-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>), 11.53 (+, NH-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>). MS (LC-MS, ESI): m/z 552.33 [M+H<sup>+</sup>]. HRMS (ESI-MS): m/z [M+H<sup>+</sup>] berechnet für C<sub>34</sub>H<sub>42</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub><sup>+</sup>: 552.3333, gefunden 552.3338.

**2-tert-Butoxycarbonyl-1-isopropyl-3-[3-(1-trityl-1H-imidazol-4-yl)propyl]guanidin (100)****C<sub>34</sub>H<sub>41</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub> (M = 551,74 g/mol)**

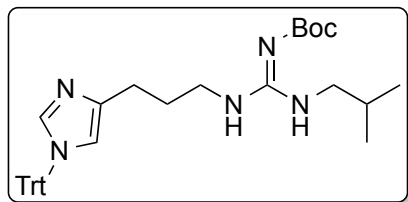
Die Darstellung erfolgte gemäß **AAV 11** mit **6** (600 mg, 1,63 mmol), **88** (379 mg, 1,63 mmol), HgCl<sub>2</sub> (885 mg, 3,26 mmol) und NEt<sub>3</sub> (0,68 ml, 4,89 mmol) in 20 ml DCM. Man erhielt einen gelblichen, halbfesten Schaum/Öl (560 mg, 62%). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, Chloroform-*d*) δ 9.07 (bs, 1H, **NH**),

7.39 – 7.27 (m, 10H, Ph-**H** + Im-2-**H**), 7.15 – 7.05 (m, 6H, Ph-**H**), 6.55 (s, 1H, Im-5-**H**), 4.28 – 3.61 (m, 1H, NH-**CH**), 3.47 – 3.20 (m, 2H, Im-4-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-**CH**<sub>2</sub>), 2.57 (t, J = 6.4 Hz, 2H, Im-4-**CH**<sub>2</sub>), 1.86 (p, J = 6.6 Hz, 2H, Im-4-CH<sub>2</sub>-**CH**<sub>2</sub>), 1.47 (s, 9H, C(**CH**<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 1.11 (d, J = 6.4 Hz, 6H, NH-CH(**CH**<sub>3</sub>)<sub>2</sub>). <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, Chloroform-*d*) δ 164.54 (C<sub>quat</sub>, **C=N**), 159.73 (C<sub>quat</sub>, **C=O**), 142.40 (C<sub>quat</sub>, 3 Ph-**C**-1), 140.64 (C<sub>quat</sub>, Im-**C**-4), 138.06 (+, Im-**C**-2), 129.72 (+, 6 Ph-**C**), 128.21 (+, 3 Ph-**C**), 128.07 (+, 6 Ph-**C**), 118.22 (+, Im-**C**-5), 75.19 (C<sub>quat</sub>, CPh<sub>3</sub>), 53.49 (C<sub>quat</sub>, **C**(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 42.45 (+, NH-**CH**), 40.61 (-, Im-4-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-**CH**<sub>2</sub>), 29.69 (-, Im-4-CH<sub>2</sub>-**CH**<sub>2</sub>), 28.74 (-, Im-4-**CH**<sub>2</sub>), 28.62 (+, C(**CH**<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 23.21 (+, NH-CH(**CH**<sub>3</sub>)<sub>2</sub>). MS (LC-MS, ESI): m/z 552.33 [M+H<sup>+</sup>]. HRMS (ESI-MS): m/z [M+H<sup>+</sup>] berechnet für C<sub>34</sub>H<sub>42</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub><sup>+</sup>: 552.3333, gefunden 552.3332.

**2-tert-Butoxycarbonyl-1-butyl-3-[3-(1-trityl-1H-imidazol-4-yl)propyl]guanidin (101)****C<sub>35</sub>H<sub>43</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub> (M = 565,76 g/mol)**

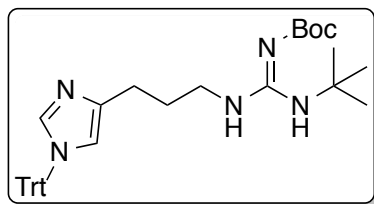
Die Darstellung erfolgte gemäß **AAV 11** mit **6** (566 mg, 1,54 mmol), **89** (380 mg, 1,54 mmol), HgCl<sub>2</sub> (842 mg, 3,09 mmol) und NEt<sub>3</sub> (0,64 ml, 4,63 mmol) in 20 ml DCM. Man erhielt einen gelblichen, halbfesten Schaum/Öl (310 mg, 36%). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz,

Chloroform-*d*) δ 9.05 (bs, 1H, **NH**), 7.41 – 7.28 (m, 10H, Ph-**H** + Im-2-**H**), 7.20 – 7.02 (m, 6H, Ph-**H**), 6.55 (s, 1H, Im-5-**H**), 3.47 – 2.95 (m, 4H, Im-4-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-**CH**<sub>2</sub> + NH-**CH**<sub>2</sub>), 2.59 (t, J = 6.3 Hz, 2H, Im-4-**CH**<sub>2</sub>), 1.89 (p, J = 6.5 Hz, 2H, Im-4-CH<sub>2</sub>-**CH**<sub>2</sub>), 1.82 – 1.62 (m, 2H, NH-CH<sub>2</sub>-**CH**<sub>2</sub>), 1.49 (s, 9H, C(**CH**<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 1.36 – 1.26 (m, 2H, NH-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-**CH**<sub>2</sub>), 0.82 (t, J = 7.3 Hz, 3H, NH-(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-**CH**<sub>3</sub>). <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, Chloroform-*d*) δ 164.52 (C<sub>quat</sub>, **C=N**), 160.55 (C<sub>quat</sub>, **C=O**), 142.38 (C<sub>quat</sub>, 3 Ph-**C**-1), 140.69 (C<sub>quat</sub>, Im-**C**-4), 138.05 (+, Im-**C**-2), 129.75 (+, 6 Ph-**C**), 128.35 (+, 3 Ph-**C**), 128.07 (+, 6 Ph-**C**), 118.28 (+, Im-**C**-5), 75.21 (C<sub>quat</sub>, CPh<sub>3</sub>), 53.27 (C<sub>quat</sub>, **C**(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 41.17 (-, NH-**CH**<sub>2</sub>), 40.40 (-, Im-4-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-**CH**<sub>2</sub>), 31.28 (-, NH-CH<sub>2</sub>-**CH**<sub>2</sub>), 29.18 (-, Im-4-CH<sub>2</sub>-**CH**<sub>2</sub>), 28.67 (-, Im-4-**CH**<sub>2</sub>), 28.57 (+, C(**CH**<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 20.19 (-, NH-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-**CH**<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>), 13.89 (+, NH-(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-**CH**<sub>3</sub>). MS (LC-MS, ESI): m/z 566.35 [M+H<sup>+</sup>]. HRMS (ESI-MS): m/z [M+H<sup>+</sup>] berechnet für C<sub>35</sub>H<sub>44</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub><sup>+</sup>: 566.3490, gefunden 566.3492.

**2-tert-Butoxycarbonyl-1-isobutyl-3-[3-(1-trityl-1H-imidazol-4-yl)propyl]guanidin (102)****C<sub>35</sub>H<sub>43</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub> (M = 565,76 g/mol)**

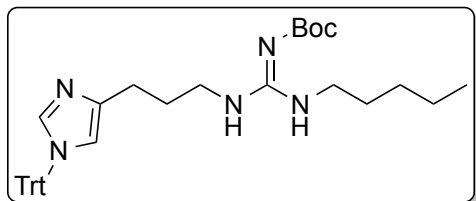
Die Darstellung erfolgte gemäß **AAV 11** mit **6** (600 mg, 1,63 mmol), **90** (402 mg, 1,63 mmol), HgCl<sub>2</sub> (885 mg, 3,26 mmol) und NEt<sub>3</sub> (0,68 ml, 4,89 mmol) in 20 ml DCM. Man erhielt einen gelblichen, halbfesten Schaum/Öl (430 mg, 47%). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, Chloroform-*d*) δ 9.08

(bs, 1H, **NH**), 7.35 – 7.27 (m, 10H, Ph-**H** + Im-2-**H**), 7.14 – 7.06 (m, 6H, Ph-**H**), 6.53 (s, 1H, Im-5-**H**), 3.51 – 3.26 (m, 2H, Im-4-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>), 3.21 – 2.83 (m, 2H, NH-CH<sub>2</sub>), 2.58 (t, J = 6.3 Hz, 2H, Im-4-CH<sub>2</sub>), 1.87 (p, J = 7.2 Hz, 2H, Im-4-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>), 1.82 – 1.71 (m, 1H, NH-CH<sub>2</sub>-CH), 1.46 (s, 9H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 0.84 (d, J = 6.6 Hz, 6H, NH-CH<sub>2</sub>-CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>). <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, Chloroform-*d*) δ 164.47 (C<sub>quat</sub>, C=N), 160.59 (C<sub>quat</sub>, C=O), 142.36 (C<sub>quat</sub>, 3 Ph-C-1), 140.68 (C<sub>quat</sub>, Im-C-4), 138.09 (+, Im-C-2), 129.73 (+, 6 Ph-C), 128.09 (+, 3 Ph-C), 128.06 (+, 6 Ph-C), 118.24 (+, Im-C-5), 75.20 (C<sub>quat</sub>, CPh<sub>3</sub>), 53.49 (C<sub>quat</sub>, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 48.89 (-, NH-CH<sub>2</sub>), 40.88 (-, Im-4-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>), 29.64 (-, Im-4-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>), 28.76 (-, Im-4-CH<sub>2</sub>), 28.56 (+, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 28.05 (+, NH-CH<sub>2</sub>-CH), 20.36 (+, NH-CH<sub>2</sub>-CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>). MS (LC-MS, ESI): m/z 566.35 [M+H<sup>+</sup>]. HRMS (ESI-MS): m/z [M+H<sup>+</sup>] berechnet für C<sub>35</sub>H<sub>44</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub><sup>+</sup>: 566.3490, gefunden 566.3495.

**2-tert-Butoxycarbonyl-1-tert-butyl-3-[3-(1-trityl-1H-imidazol-4-yl)propyl]guanidin (103)****C<sub>35</sub>H<sub>43</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub> (M = 565,76 g/mol)**

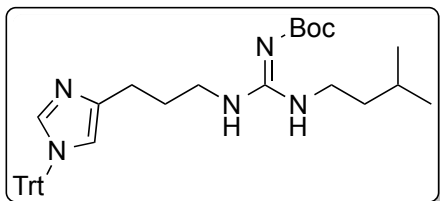
Die Darstellung erfolgte gemäß **AAV 11** mit **6** (600 mg, 1,63 mmol), **91** (402 mg, 1,63 mmol), HgCl<sub>2</sub> (885 mg, 3,26 mmol) und NEt<sub>3</sub> (0,68 ml, 4,89 mmol) in 20 ml DCM. Man erhielt einen gelblichen, halbfesten Schaum/Öl (580 mg, 63%). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, Chloroform-*d*) δ 9.00 (bs, 1H, **NH**),

7.40 – 7.27 (m, 10H, Ph-**H** + Im-2-**H**), 7.15 – 7.06 (m, 6H, Ph-**H**), 6.53 (s, 1H, Im-5-**H**), 3.53 – 3.23 (m, 2H, Im-4-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>), 2.58 (t, J = 7.1 Hz, 2H, Im-4-CH<sub>2</sub>), 1.86 (p, J = 7.0 Hz, 2H, Im-4-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>), 1.46 (s, 9H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub> (Boc)), 1.37 (s, 9H, NH-C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>). <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, Chloroform-*d*) δ 164.18 (C<sub>quat</sub>, C=N), 159.35 (C<sub>quat</sub>, C=O), 142.46 (C<sub>quat</sub>, 3 Ph-C-1), 140.50 (C<sub>quat</sub>, Im-C-4), 138.35 (+, Im-C-2), 129.75 (+, 6 Ph-C), 128.17 (+, 3 Ph-C), 128.04 (+, 6 Ph-C), 118.07 (+, Im-C-5), 75.14 (C<sub>quat</sub>, CPh<sub>3</sub>), 53.49 (C<sub>quat</sub>, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub> (Boc)), 50.42 (C<sub>quat</sub>, NH-C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 40.49 (-, Im-4-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>), 29.87 (+, NH-C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 29.07 (-, Im-4-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>), 28.59 (+, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub> (Boc)), 25.31 (-, Im-4-CH<sub>2</sub>). MS (LC-MS, ESI): m/z 566.35 [M+H<sup>+</sup>]. HRMS (ESI-MS): m/z [M+H<sup>+</sup>] berechnet für C<sub>35</sub>H<sub>44</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub><sup>+</sup>: 566.3490, gefunden 566.3492.

**2-tert-Butoxycarbonyl-1-pentyl-3-[3-(1-trityl-1H-imidazol-4-yl)propyl]guanidin (104)****C<sub>36</sub>H<sub>45</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub> (M = 579,79 g/mol)**

Die Darstellung erfolgte gemäß **AAV 11** mit **6** (600 mg, 1,63 mmol), **92** (424 mg, 1,63 mmol), HgCl<sub>2</sub> (885 mg, 3,26 mmol) und NEt<sub>3</sub> (0,68 ml, 4,89 mmol) in 20 ml DCM. Man erhielt einen gelblichen, halbfesten Schaum/Öl (510 mg, 54%). <sup>1</sup>H NMR (300

MHz, Chloroform-*d*) δ 9.00 (bs, 1H, **NH**), 7.38 – 7.27 (m, 10H, Ph-**H** + Im-2-**H**), 7.16 – 7.06 (m, 6H, Ph-**H**), 6.54 (s, 1H, Im-5-**H**), 3.53 – 3.01 (m, 4H, Im-4-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub> + NH-CH<sub>2</sub>), 2.58 (t, J = 6.3 Hz, 2H, Im-4-CH<sub>2</sub>), 1.87 (p, J = 6.6 Hz, 2H, Im-4-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>), 1.48 (s, 9H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 1.29 – 1.22 (m, 6H, NH-CH<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>), 0.80 (t, J = 6.8 Hz, 3H, NH-(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>-CH<sub>3</sub>). <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, Chloroform-*d*) δ 164.49 (C<sub>quat</sub>, C=N), 160.52 (C<sub>quat</sub>, C=O), 142.36 (C<sub>quat</sub>, 3 Ph-C-1), 140.67 (C<sub>quat</sub>, Im-C-4), 137.99 (+, Im-C-2), 129.74 (+, 6 Ph-C), 128.08 (+, 3 Ph-C), 128.07 (+, 6 Ph-C), 118.30 (+, Im-C-5), 75.22 (C<sub>quat</sub>, CPh<sub>3</sub>), 53.49 (C<sub>quat</sub>, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 42.92 (-, NH-CH<sub>2</sub>), 41.44 (-, Im-4-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>), 32.84, 31.93 (-, NH-CH<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>), 29.64 (-, Im-4-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>), 29.11 (-, Im-4-CH<sub>2</sub>), 28.56 (+, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 22.42 (-, NH-(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>), 13.99 (+, NH-(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>-CH<sub>3</sub>). MS (LC-MS, ESI): m/z 580.37 [M+H<sup>+</sup>]. HRMS (ESI-MS): m/z [M+H<sup>+</sup>] berechnet für C<sub>36</sub>H<sub>46</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub><sup>+</sup>: 580.3646, gefunden 580.3650.

**2-tert-Butoxycarbonyl-1-isopentyl-3-[3-(1-trityl-1H-imidazol-4-yl)propyl]guanidin (105)****C<sub>36</sub>H<sub>45</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub> (M = 579,79 g/mol)**

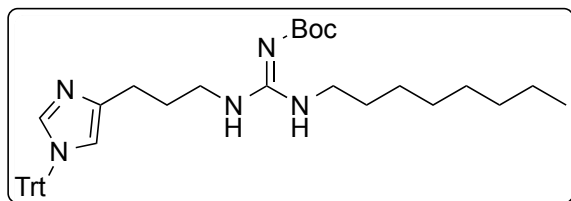
Die Darstellung erfolgte gemäß **AAV 11** mit **6** (600 mg, 1,63 mmol), **93** (424 mg, 1,63 mmol), HgCl<sub>2</sub> (885 mg, 3,26 mmol) und NEt<sub>3</sub> (0,68 ml, 4,89 mmol) in 20 ml DCM. Man erhielt einen gelblichen, halbfesten Schaum/Öl (540 mg, 57%). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz,

Chloroform-*d*) δ 9.14 (bs, 1H, **NH**), 7.40 – 7.28 (m, 10H, Ph-**H** + Im-2-**H**), 7.18 – 7.05 (m, 6H, Ph-**H**), 6.55 (s, 1H, Im-5-**H**), 3.70 – 2.85 (m, 4H, Im-4-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub> + NH-CH<sub>2</sub>), 2.59 (t, J = 6.1 Hz, 2H, Im-4-CH<sub>2</sub>), 1.89 (p, J = 6.6 Hz, 2H, Im-4-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>), 1.63 – 1.54 (m, 1H, NH-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH), 1.46 (s, 9H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 1.44 – 1.34 (m, 2H, NH-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>), 0.81 (d, J = 6.4 Hz, 6H, (+, NH-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>)). <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, Chloroform-*d*) δ 164.48 (C<sub>quat</sub>, C=N), 160.54 (C<sub>quat</sub>, C=O), 142.36 (C<sub>quat</sub>, 3 Ph-C-1), 140.69 (C<sub>quat</sub>, Im-C-4), 138.01 (+, Im-C-2), 129.75 (+, 6 Ph-C), 128.19 (+, 3 Ph-C), 128.08 (+, 6 Ph-C), 118.31 (+, Im-C-5), 75.23 (C<sub>quat</sub>, CPh<sub>3</sub>), 53.46 (C<sub>quat</sub>, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 39.76 (-, NH-CH<sub>2</sub>), 38.14 (-, Im-4-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>), 31.76 (-, NH-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>), 29.75 (-, Im-4-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>), 29.05 (-, Im-4-CH<sub>2</sub>), 28.55 (+, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 25.88 (+, NH-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-CH), 22.55

(+, NH-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>). MS (LC-MS, ESI): m/z 580.36 [M+H<sup>+</sup>]. HRMS (ESI-MS): m/z [M+H<sup>+</sup>] berechnet für C<sub>36</sub>H<sub>46</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub><sup>+</sup>: 580.3646, gefunden 580.3649.

### 2-tert-Butoxycarbonyl-1-octyl-3-[3-(1-trityl-1H-imidazol-4-yl)propyl]guanidin (106)

C<sub>39</sub>H<sub>51</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub> (M = 621,87 g/mol)

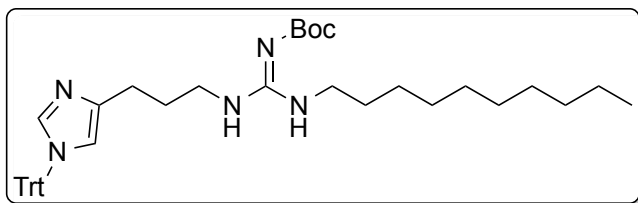


Die Darstellung erfolgte gemäß **AAV 11** mit **6** (600 mg, 1,63 mmol), **94** (493 mg, 1,63 mmol), HgCl<sub>2</sub> (885 mg, 3,26 mmol) und NEt<sub>3</sub> (0,68 ml, 4,89 mmol) in 20 ml DCM. Man erhielt einen gelblichen, halbfesten

Schaum/Öl (720 mg, 71%). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, Chloroform-*d*) δ 9.21 (bs, 1H, **NH**), 7.43 – 7.27 (m, 10H, Ph-**H** + Im-2-**H**), 7.19 – 7.03 (m, 6H, Ph-**H**), 6.55 (s, 1H, Im-5-**H**), 3.43 – 3.09 (m, 4H, Im-4-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub> + NH-CH<sub>2</sub>), 2.59 (t, J = 6.3 Hz, 2H, Im-4-CH<sub>2</sub>), 1.89 (p, J = 5.9 Hz, 2H, Im-4-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>), 1.48 (s, 9H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 1.32 – 1.15 (m, 12H, NH-CH<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>6</sub>-CH<sub>3</sub>), 0.85 (t, J = 6.0 Hz, 3H, NH-(CH<sub>2</sub>)<sub>7</sub>-CH<sub>3</sub>). <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, Chloroform-*d*) δ 164.46 (C<sub>quat</sub>, C=N), 160.50 (C<sub>quat</sub>, C=O), 142.37 (C<sub>quat</sub>, 3 Ph-C-1), 140.52 (C<sub>quat</sub>, Im-C-4), 138.00 (+, Im-C-2), 129.75 (+, 6 Ph-C), 128.19 (+, 3 Ph-C), 128.07 (+, 6 Ph-C), 118.29 (+, Im-C-5), 75.21 (C<sub>quat</sub>, CPh<sub>3</sub>), 53.51 (C<sub>quat</sub>, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 42.51 (-, NH-CH<sub>2</sub>), 41.47 (-, Im-4-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>), 31.79, 31.64, 30.20, 30.16 (-, NH-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>), 29.33 (-, Im-4-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>), 29.17 (-, Im-4-CH<sub>2</sub>), 28.55 (+, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 26.98 (-, NH-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>-CH<sub>3</sub>), 22.64 (-, NH-(CH<sub>2</sub>)<sub>6</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>), 14.13 (+, NH-(CH<sub>2</sub>)<sub>7</sub>-CH<sub>3</sub>). MS (LC-MS, ESI): m/z 622.41 [M+H<sup>+</sup>]. HRMS (ESI-MS): m/z [M+H<sup>+</sup>] berechnet für C<sub>39</sub>H<sub>52</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub><sup>+</sup>: 622.4116, gefunden 622.4118.

### 2-tert-Butoxycarbonyl-1-decyl-3-[3-(1-trityl-1H-imidazol-4-yl)propyl]guanidin (107)

C<sub>41</sub>H<sub>55</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub> (M = 649,92 g/mol)



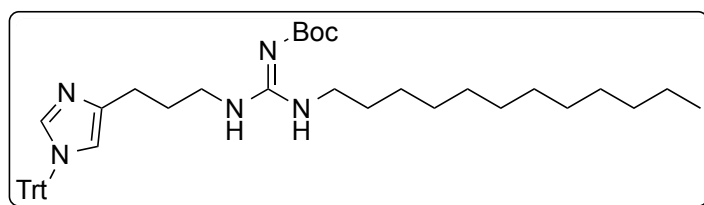
Die Darstellung erfolgte gemäß **AAV 11** mit **6** (600 mg, 1,63 mmol), **95** (540 mg, 1,63 mmol), HgCl<sub>2</sub> (885 mg, 3,26 mmol) und NEt<sub>3</sub> (0,68 ml, 4,89 mmol) in 20 ml DCM. Man erhielt einen gelblichen, halbfesten

Schaum/Öl (820 mg, 77%). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, Chloroform-*d*) δ 9.07 (bs, 1H, **NH**), 7.38 – 7.28 (m, 10H, Ph-**H** + Im-2-**H**), 7.18 – 7.07 (m, 6H, Ph-**H**), 6.55 (s, 1H, Im-5-**H**), 3.73 – 2.86 (m, 4H, Im-4-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub> + NH-CH<sub>2</sub>), 2.59 (t, J = 6.5 Hz, 2H, Im-4-CH<sub>2</sub>), 1.88 (p, J = 6.5 Hz, 2H, Im-4-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>), 1.81 – 1.78 (m, 2H, NH-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>), 1.49 (s, 9H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 1.29 – 1.16 (m, 14H, NH-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>7</sub>-CH<sub>3</sub>), 0.87 (t, J = 7.1 Hz, 3H, NH-(CH<sub>2</sub>)<sub>9</sub>-CH<sub>3</sub>). <sup>13</sup>C NMR

(75 MHz, Chloroform-*d*)  $\delta$  164.44 ( $C_{\text{quat}}$ , **C=N**), 159.04 ( $C_{\text{quat}}$ , **C=O**), 142.37 ( $C_{\text{quat}}$ , 3 Ph-**C-1**), 140.68 ( $C_{\text{quat}}$ , Im-**C-4**), 138.02 (+, Im-**C-2**), 129.75 (+, 6 Ph-**C**), 128.07 (+, 6 Ph-**C**), 128.03 (+, 3 Ph-**C**), 118.28 (+, Im-**C-5**), 75.22 ( $C_{\text{quat}}$ , **CPh<sub>3</sub>**), 53.46 ( $C_{\text{quat}}$ , **C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>**), 41.46 (-, NH-**CH<sub>2</sub>**), 40.84 (-, Im-4-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-**CH<sub>2</sub>**), 31.91, 29.55, 29.52, 29.38, 29.32, 29.05, 29.01, 28.68 (-, NH-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>5</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub> + Im-4-CH<sub>2</sub>-**CH<sub>2</sub>** + Im-4-**CH<sub>2</sub>**), 28.56 (+, C(**CH<sub>3</sub>**)<sub>3</sub>), 27.00 (-, NH-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-**CH<sub>2</sub>**-(CH<sub>2</sub>)<sub>6</sub>-CH<sub>3</sub>), 22.70 (-, NH-(CH<sub>2</sub>)<sub>8</sub>-**CH<sub>2</sub>**-CH<sub>3</sub>), 14.16 (+, NH-(CH<sub>2</sub>)<sub>9</sub>-**CH<sub>3</sub>**). MS (LC-MS, ESI):  $m/z$  650.44 [ $M+H^+$ ]. HRMS (ESI-MS):  $m/z$  [ $M+H^+$ ] berechnet für C<sub>41</sub>H<sub>56</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub><sup>+</sup>: 650.4429, gefunden 650.4432.

### 2-tert-Butoxycarbonyl-1-dodecyl-3-[3-(1-trityl-1H-imidazol-4-yl)propyl]guanidin (**108**)

C<sub>43</sub>H<sub>59</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub> ( $M = 677,98$  g/mol)

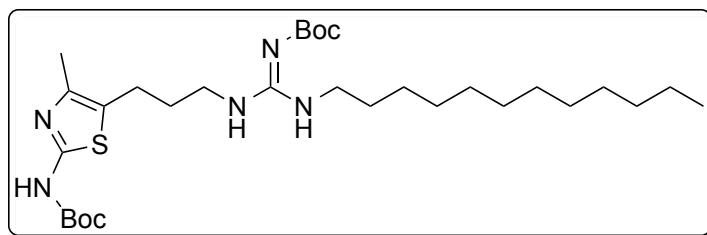


Die Darstellung erfolgte gemäß **AAV 11** mit **6** (600 mg, 1,63 mmol), **96** (585 mg, 1,63 mmol), HgCl<sub>2</sub> (885 mg, 3,26 mmol) und NEt<sub>3</sub> (0,68 ml, 4,89 mmol) in 20 ml DCM.

Man erhielt einen gelblichen, halbfesten Schaum/Öl (740 mg, 67%). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, Chloroform-*d*)  $\delta$  9.02 (bs, 1H, **NH**), 7.41 – 7.28 (m, 10H, Ph-**H** + Im-2-**H**), 7.20 – 7.05 (m, 6H, Ph-**H**), 6.55 (s, 1H, Im-5-**H**), 3.55 – 2.96 (m, 4H, Im-4-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-**CH<sub>2</sub>** + NH-**CH<sub>2</sub>**), 2.59 (t,  $J = 6.6$  Hz, 2H, Im-4-**CH<sub>2</sub>**), 1.88 (p,  $J = 6.6$  Hz, 2H, Im-4-CH<sub>2</sub>-**CH<sub>2</sub>**), 1.76 – 1.72 (m, 2H, NH-CH<sub>2</sub>-**CH<sub>2</sub>**), 1.48 (s, 9H, C(**CH<sub>3</sub>**)<sub>3</sub>), 1.38 – 1.12 (m, 18H, NH-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>9</sub>-CH<sub>3</sub>), 0.88 (t,  $J = 7.3$  Hz, 3H, NH-(CH<sub>2</sub>)<sub>11</sub>-**CH<sub>3</sub>**). <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, Chloroform-*d*)  $\delta$  164.02 ( $C_{\text{quat}}$ , **C=N**), 159.69 ( $C_{\text{quat}}$ , **C=O**), 142.37 ( $C_{\text{quat}}$ , 3 Ph-**C-1**), 140.05 ( $C_{\text{quat}}$ , Im-**C-4**), 138.35 (+, Im-**C-2**), 129.75 (+, 6 Ph-**C**), 128.07 (+, 6 Ph-**C**), 128.01 (+, 3 Ph-**C**), 118.29 (+, Im-**C-5**), 75.21 ( $C_{\text{quat}}$ , **CPh<sub>3</sub>**), 53.46 ( $C_{\text{quat}}$ , **C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>**), 41.21 (-, NH-**CH<sub>2</sub>**), 40.33 (-, Im-4-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-**CH<sub>2</sub>**), 31.94, 31.13, 29.72, 29.67, 29.60, 29.53, 29.45, 29.38, 28.86 (-, NH-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>7</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub> + Im-4-CH<sub>2</sub>-**CH<sub>2</sub>**), 28.56 (+, C(**CH<sub>3</sub>**)<sub>3</sub>), 26.99 (-, Im-4-**CH<sub>2</sub>**), 26.96 (-, NH-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-**CH<sub>2</sub>**-(CH<sub>2</sub>)<sub>8</sub>-CH<sub>3</sub>), 22.72 (-, NH-(CH<sub>2</sub>)<sub>10</sub>-**CH<sub>2</sub>**-CH<sub>3</sub>), 14.16 (+, NH-(CH<sub>2</sub>)<sub>11</sub>-**CH<sub>3</sub>**). MS (LC-MS, ESI):  $m/z$  678.47 [ $M+H^+$ ]. HRMS (ESI-MS):  $m/z$  [ $M+H^+$ ] berechnet für C<sub>43</sub>H<sub>60</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub><sup>+</sup>: 678.4742, gefunden 678.4748.

**2-tert-Butoxycarbonyl-1-dodecyl-3-[(2-tert-butoxycarbonylamino-4-methylthiazol-5-yl)propyl]guanidin (109)**

**C<sub>30</sub>H<sub>55</sub>N<sub>5</sub>O<sub>4</sub>S (M = 581,86 g/mol)**

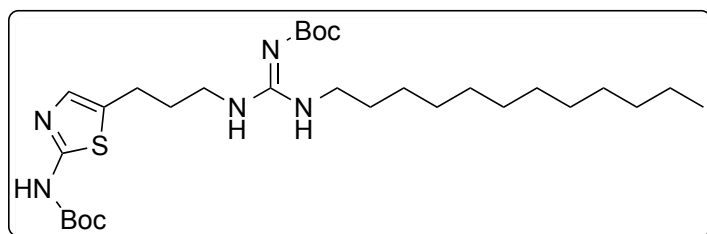


Die Darstellung erfolgte gemäß **AAV 11** mit **21** (442 mg, 1,63 mmol), **96** (585 mg, 1,63 mmol), HgCl<sub>2</sub> (885 mg, 3,26 mmol) und NEt<sub>3</sub> (0,68 ml,

4,89 mmol) in 20 ml DCM. Man erhielt einen gelblichen, halbfesten Schaum/Öl (480 mg, 51%). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, Chloroform-*d*) δ 11.10 (bs, 1H, **NH**), 8.56 (bs, 1H, **NH**), 3.30 – 3.05 (m, 4H, Thiaz-5-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub> + NH-CH<sub>2</sub>), 2.67 (t, J = 7.1 Hz, 2H, Thiaz-5-CH<sub>2</sub>), 2.17 (s, 3H, Thiaz-4-CH<sub>3</sub>), 1.81 (p, J = 6.8 Hz, 2H, Thiaz-5-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>), 1.59 – 1.46 (m, 2H, NH-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>), 1.45 (s, 9H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 1.41 (s, 9H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 1.19 (m, 18H, NH-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>9</sub>-CH<sub>3</sub>), 0.80 (t, J = 6.7 Hz, 3H, NH-(CH<sub>2</sub>)<sub>11</sub>-CH<sub>3</sub>). <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, Chloroform-*d*) δ 164.26 (C<sub>quat</sub>, Thiaz-C-2), 160.02 (C<sub>quat</sub>, C=N), 158.10 (C<sub>quat</sub>, C=O), 152.89 (C<sub>quat</sub>, C=O), 142.02 (C<sub>quat</sub>, Thiaz-C-4), 122.83 (C<sub>quat</sub>, Thiaz-C-5), 82.21 (C<sub>quat</sub>, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 77.94 (C<sub>quat</sub>, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 41.22 (-, NH-CH<sub>2</sub>), 40.20 (-, Thiaz-5-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>), 31.88, 30.94, 29.61, 29.59, 29.57, 29.54, 29.46, 29.31, 29.26 (-, NH-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>7</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub> + Thiaz-5-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>), 28.43 (+, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 28.25 (+, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 26.89 (-, Thiaz-5-CH<sub>2</sub>), 23.31(-, NH-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>8</sub>-CH<sub>3</sub>), 22.65 (-, NH-(CH<sub>2</sub>)<sub>10</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>), 14.46 (+, Thiaz-4-CH<sub>3</sub>), 14.10 (+, NH-(CH<sub>2</sub>)<sub>11</sub>-CH<sub>3</sub>). MS (LC-MS, ESI): m/z 582.41 [M+H<sup>+</sup>]. HRMS (ESI-MS): m/z [M+H<sup>+</sup>] berechnet für C<sub>30</sub>H<sub>56</sub>N<sub>5</sub>O<sub>4</sub>S<sup>+</sup>: 582.4048, gefunden 582.4052.

**2-tert-Butoxycarbonyl-1-dodecyl-3-[(2-tert-butoxycarbonylaminothiazol-5-yl)propyl]guanidin (110)**

**C<sub>29</sub>H<sub>53</sub>N<sub>5</sub>O<sub>4</sub>S (M = 567,83 g/mol)**



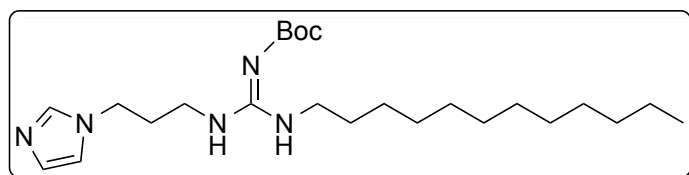
Die Darstellung erfolgte gemäß **AAV 11** mit **22** (419 mg, 1,63 mmol), **96** (585 mg, 1,63 mmol), HgCl<sub>2</sub> (885 mg, 3,26 mmol) und NEt<sub>3</sub> (0,68 ml,

4,89 mmol) in 20 ml DCM. Man erhielt einen gelblichen, halbfesten Schaum/Öl (510 mg, 55%). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, Chloroform-*d*) δ 12.49 (bs, 1H, **NH**), 8.48 (bs, 1H, **NH**), 6.96 (s, 1H, Thiaz-4-**H**), 3.34 – 2.99 (m, 4H, Thiaz-5-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub> + NH-CH<sub>2</sub>), 2.74 (t, J = 7.1 Hz, 2H, Thiaz-5-CH<sub>2</sub>), 1.85 (p, J = 7.0 Hz, 2H, Thiaz-5-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>), 1.50 (s, 9H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 1.48 – 1.42 (m, 2H, NH-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>), 1.41 (s, 9H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 1.16 (m, 18H, NH-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>9</sub>-CH<sub>3</sub>), 0.79 (t, J

= 6.7 Hz, 3H, NH-(CH<sub>2</sub>)<sub>11</sub>-CH<sub>3</sub>). <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, Chloroform-*d*) δ 164.19 (C<sub>quat</sub>, Thiaz-C-2), 160.52 (C<sub>quat</sub>, C=N), 160.00 (C<sub>quat</sub>, C=O), 153.03 (C<sub>quat</sub>, C=O), 133.12 (+, Thiaz-C-4), 130.18 (C<sub>quat</sub>, Thiaz-C-5), 81.65 (C<sub>quat</sub>, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 77.90 (C<sub>quat</sub>, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 41.22 (-, NH-CH<sub>2</sub>), 40.21 (-, Thiaz-5-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>), 31.85, 30.85, 29.60, 29.58, 29.56, 29.51, 29.43, 29.28, 29.23 (-, NH-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>7</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub> + Thiaz-5-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>), 28.42 (+, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 28.25 (+, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 26.88 (-, Thiaz-5-CH<sub>2</sub>), 24.20 (-, NH-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>8</sub>-CH<sub>3</sub>), 22.62 (-, NH-(CH<sub>2</sub>)<sub>10</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>), 14.08 (+, NH-(CH<sub>2</sub>)<sub>11</sub>-CH<sub>3</sub>). MS (LC-MS, ESI): m/z 568.39 [M+H<sup>+</sup>]. HRMS (ESI-MS): m/z [M+H<sup>+</sup>] berechnet für C<sub>29</sub>H<sub>54</sub>N<sub>5</sub>O<sub>4</sub>S<sup>+</sup>: 568.3891, gefunden 568.3896.

### 2-tert-Butoxycarbonyl-1-dodecyl-3-[3-(1H-imidazol-1-yl)propyl]guanidin (111)

C<sub>24</sub>H<sub>45</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub> (M = 435,66 g/mol)



Die Darstellung erfolgte gemäß **AAV 11** mit **23** (0,19 ml, 1,63 mmol), **96** (585 mg, 1,63 mmol), HgCl<sub>2</sub> (885 mg, 3,26 mmol) und NEt<sub>3</sub>

(0,68 ml, 4,89 mmol) in 20 ml DCM. Man erhielt einen gelblichen, halbfesten Schaum/Öl (420 mg, 59%). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, Chloroform-*d*) δ 7.34 (s, 1H, Im-2-*H*), 6.92 (d, J = 2.9 Hz, 1H, Im-5-*H*), 6.91 (d, J = 2.8 Hz, 1H, Im-4-*H*), 3.95 (t, J = 6.7 Hz, 2H, Im-1-CH<sub>2</sub>), 3.36 – 3.17 (m, 2H, Im-1-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>), 3.16 – 2.98 (m, 2H, NH-CH<sub>2</sub>), 1.96 (p, J = 6.7 Hz, 2H, Im-1-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>), 1.56 – 1.43 (m, 2H, NH-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>), 1.42 (s, 9H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 1.18 (s, 18H, NH-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>9</sub>-CH<sub>3</sub>), 0.81 (t, J = 6.7 Hz, 3H, NH-(CH<sub>2</sub>)<sub>11</sub>-CH<sub>3</sub>). <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, Chloroform-*d*) δ 164.28 (C<sub>quat</sub>, C=N), 160.23 (C<sub>quat</sub>, C=O), 136.97 (+, Im-C-2), 129.23 (+, Im-C-4), 119.08 (+, Im-C-5), 77.85 (C<sub>quat</sub>, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 44.44 (-, Im-1-CH<sub>2</sub>), 41.31 (-, NH-CH<sub>2</sub>), 37.94 (-, Im-1-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>), 31.86 (-, Im-1-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>), 31.22, 29.59, 29.57, 29.52, 29.43, 29.29, 29.23, 29.15 (-, NH-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>7</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>), 28.46 (+, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 26.88 (-, NH-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>8</sub>-CH<sub>3</sub>), 22.64 (-, NH-(CH<sub>2</sub>)<sub>10</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>), 14.09 (+, NH-(CH<sub>2</sub>)<sub>11</sub>-CH<sub>3</sub>). MS (LC-MS, ESI): m/z 436.36 [M+H<sup>+</sup>]. HRMS (ESI-MS): m/z [M+H<sup>+</sup>] berechnet für C<sub>24</sub>H<sub>46</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub><sup>+</sup>: 436.3646, gefunden 436.3649.

#### 6.2.10. Synthese der N,N'-dialkylierten Imidazol- bzw. Thiazolpropylguanidine 112-126

##### Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Synthese der N,N'-dialkylierten Imidazolyl- bzw. Thiazolylpropylguanidine 112-126 (AAV 12)

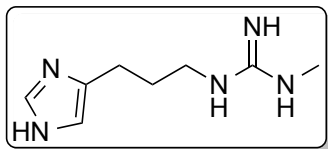
Zu einer Lösung von **97-111** in DCM wurde TFA gegeben (20% TFA in DCM) und über Nacht refluxiert. Nach kompletter Entschützung des Edukts (DC-Kontrolle) wurde das Lösemittel einrotiert und dreimal mit Et<sub>2</sub>O (je 20 ml) gewaschen. Nachdem das Rohprodukt



im Vakuum getrocknet wurde, folgte eine Aufreinigung mittels präparativer RP-HPLC (MeCN/0.1 % TFA (aq.): 5/95 - 40/60). Alle Verbindungen erhielt man als Di-Trifluoracetate.

### 1-[3-(1*H*-Imidazol-4-yl)propyl]-3-methylguanidin (**112**)

**C<sub>8</sub>H<sub>15</sub>N<sub>5</sub>** (*M* = 181,24 g/mol)

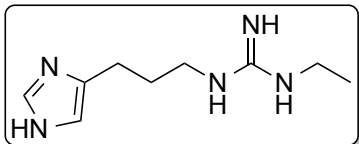


Die Endverbindung wurde gemäß **AAV 12** mit **97** (180 mg, 0,34 mmol) und TFA (4 ml) in DCM (16 ml) synthetisiert. Man erhielt einen farblosen Feststoff (**112** • 2 TFA, 100 mg, 71%). Smp. 110,5 °C. <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, Methanol-*d*<sub>4</sub>, Di-

Trifluoracetat) δ 8.79 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H, Im-2-*H*), 7.34 (s, 1H, Im-5-*H*), 3.25 (t, *J* = 7.0 Hz, 2H, Im-4-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>), 2.84 (s, 3H, NH-CH<sub>3</sub>), 2.79 (t, *J* = 7.9 Hz, 2H, Im-4-CH<sub>2</sub>), 1.96 (p, *J* = 7.3 Hz, 3H, Im-4-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>). <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, Methanol-*d*<sub>4</sub>, Di-Trifluoracetat) δ 158.32 (C<sub>quat</sub>, C=N), 134.92 (+, Im-C-2), 134.60 (C<sub>quat</sub>, Im-C-4), 116.97 (+, Im-C-5), 41.53 (-, Im-4-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>), 28.81 (-, Im-4-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>), 28.32 (+, NH-CH<sub>3</sub>), 22.56 (-, Im-4-CH<sub>2</sub>). MS (LC-MS, ESI): *m/z* 182.14 [M+H<sup>+</sup>].

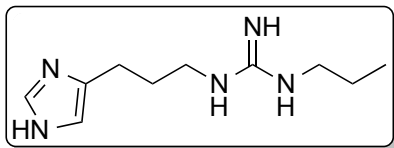
### 1-Ethyl-3-[3-(1*H*-imidazol-4-yl)propyl]guanidin (**113**)

**C<sub>9</sub>H<sub>17</sub>N<sub>5</sub>** (*M* = 195,27 g/mol)



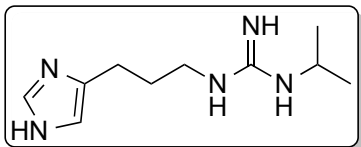
Die Endverbindung wurde gemäß **AAV 12** mit **98** (380 mg, 0,71 mmol) und TFA (4 ml) in DCM (16 ml) synthetisiert. Man erhielt einen beigen Feststoff (**113** • 2 TFA, 250 mg, 59%). Smp. 71,4 °C. <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, Methanol-*d*<sub>4</sub>, Di-

Trifluoracetat) δ 8.80 (d, *J* = 1.3 Hz, 1H, Im-2-*H*), 7.34 (s, 1H, Im-5-*H*), 3.24 (dt, *J* = 14.4, 7.2 Hz, 4H, Im-4-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub> + NH-CH<sub>2</sub>), 2.80 (t, *J* = 6.9 Hz, 2H, Im-4-CH<sub>2</sub>), 1.96 (p, *J* = 7.3 Hz, 2H, Im-4-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>), 1.21 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H, NH-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>). <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, Methanol-*d*<sub>4</sub>, Di-Trifluoracetat) δ 157.41 (C<sub>quat</sub>, C=N), 134.97 (+, Im-C-2), 134.59 (C<sub>quat</sub>, Im-C-4), 116.97 (+, Im-C-5), 41.57 (-, Im-4-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>), 37.50 (-, NH-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>), 28.81 (-, Im-4-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>), 22.59 (-, Im-4-CH<sub>2</sub>), 14.45 (+, NH-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>). MS (LC-MS, ESI): *m/z* 196.16 [M+H<sup>+</sup>].

**1-[3-(1H-Imidazol-4-yl)propyl]-3-propylguanidin (114)****C<sub>10</sub>H<sub>19</sub>N<sub>5</sub> (M = 209,30 g/mol)**

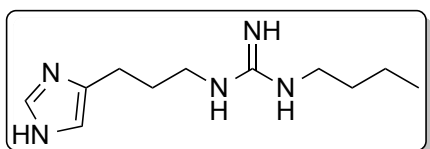
Die Endverbindung wurde gemäß **AAV 12** mit **99** (450 mg, 0,82 mmol) und TFA (4 ml) in DCM (16 ml) synthetisiert. Man erhielt einen beigen Feststoff (**114** • 2 TFA, 310 mg, 87%). Smp. 126,7 °C. <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, Methanol-*d*<sub>4</sub>, Di-

Trifluoracetat) δ 8.80 (d, J = 1.3 Hz, 1H, Im-2-**H**), 7.34 (s, 1H, Im-5-**H**), 3.26 (t, J = 7.0 Hz, 2H, Im-4-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-**CH**<sub>2</sub>), 3.15 (t, J = 7.1 Hz, 2H, NH-**CH**<sub>2</sub>), 2.80 (t, J = 7.2 Hz, 2H, Im-4-**CH**<sub>2</sub>), 1.96 (p, J = 7.3 Hz, 2H, Im-4-CH<sub>2</sub>-**CH**<sub>2</sub>), 1.61 (h, J = 7.4 Hz, 2H, NH-CH<sub>2</sub>-**CH**<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>), 0.97 (t, J = 7.4 Hz, 3H, NH-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-**CH**<sub>3</sub>). <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, Methanol-*d*<sub>4</sub>, Di-Trifluoracetat) δ 157.58 (C<sub>quat</sub>, **C=N**), 134.92 (+, Im-**C-2**), 134.57 (C<sub>quat</sub>, Im-**C-4**), 116.97 (+, Im-**C-5**), 44.27 (-, NH-**CH**<sub>2</sub>), 41.58 (-, Im-4-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-**CH**<sub>2</sub>), 28.82 (-, Im-4-CH<sub>2</sub>-**CH**<sub>2</sub>), 23.25 (-, NH-CH<sub>2</sub>-**CH**<sub>2</sub>), 22.56 (-, Im-4-**CH**<sub>2</sub>), 11.41 (+, NH-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-**CH**<sub>3</sub>). MS (LC-MS, ESI): m/z 210.17 [M+H<sup>+</sup>]. HRMS (ESI-MS): m/z [M+H<sup>+</sup>] berechnet für C<sub>10</sub>H<sub>20</sub>N<sub>5</sub><sup>+</sup>: 210.1713, gefunden 210.1714.

**1-[3-(1H-Imidazol-4-yl)propyl]-3-isopropylguanidin (115)****C<sub>10</sub>H<sub>19</sub>N<sub>5</sub> (M = 209,30 g/mol)**

Die Endverbindung wurde gemäß **AAV 12** mit **100** (500 mg, 0,91 mmol) und TFA (4 ml) in DCM (16 ml) synthetisiert. Man erhielt einen farblosen Feststoff (**115** • 2 TFA, 280 mg, 71%). Smp. 102,9 °C. <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, Methanol-*d*<sub>4</sub>, Di-

Trifluoracetat) δ 8.80 (d, J = 1.3 Hz, 1H, Im-2-**H**), 7.34 (s, 1H, Im-5-**H**), 3.73 (hept, J = 6.4 Hz, 1H, NH-**CH**), 3.27 (t, J = 7.4 Hz, 2H, Im-4-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-**CH**<sub>2</sub>), 2.80 (t, J = 7.3 Hz, 2H, Im-4-**CH**<sub>2</sub>), 1.96 (p, J = 7.4 Hz, 3H, Im-4-CH<sub>2</sub>-**CH**<sub>2</sub>), 1.22 (d, J = 6.4 Hz, 6H, NH-CH(**CH**<sub>3</sub>)<sub>2</sub>). <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, Methanol-*d*<sub>4</sub>, Di-Trifluoracetat) δ 156.69 (C<sub>quat</sub>, **C=N**), 134.92 (+, Im-**C-2**), 134.58 (C<sub>quat</sub>, Im-**C-4**), 116.97 (+, Im-**C-5**), 45.10 (+, NH-**CH**), 41.59 (-, Im-4-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-**CH**<sub>2</sub>), 28.84 (-, Im-4-CH<sub>2</sub>-**CH**<sub>2</sub>), 22.70 (+, NH-CH-(**CH**<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 22.57 (-, Im-4-**CH**<sub>2</sub>). MS (LC-MS, ESI): m/z 210.17 [M+H<sup>+</sup>].

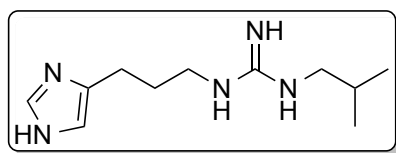
**1-Butyl-3-[3-(1H-imidazol-4-yl)propyl]guanidin (116)****C<sub>11</sub>H<sub>21</sub>N<sub>5</sub> (M = 223,32 g/mol)**

Die Endverbindung wurde gemäß **AAV 12** mit **101** (250 mg, 0,44 mmol) und TFA (4 ml) in DCM (16 ml) synthetisiert. Man erhielt einen beigen Feststoff (**116** •

2 TFA, 140 mg, 70%). Smp. 100,8 °C.  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz, Methanol- $d_4$ , Di-Trifluoracetat)  $\delta$  8.80 (d,  $J$  = 1.3 Hz, 1H, Im-2-**H**), 7.34 (s, 1H, Im-5-**H**), 3.26 (t,  $J$  = 7.0 Hz, 2H, Im-4-(CH $_2$ ) $_2$ -CH $_2$ ), 3.18 (t,  $J$  = 7.1 Hz, 2H, NH-CH $_2$ ), 2.80 (t,  $J$  = 7.5 Hz, 2H, Im-4-CH $_2$ ), 1.96 (p,  $J$  = 7.3 Hz, 2H, Im-4-CH $_2$ -CH $_2$ ), 1.57 (p,  $J$  = 7.2 Hz, 2H, NH-CH $_2$ -CH $_2$ ), 1.39 (h,  $J$  = 7.1 Hz, 2H, NH-(CH $_2$ ) $_2$ -CH $_2$ ), 0.96 (t,  $J$  = 7.3 Hz, 3H, NH-(CH $_2$ ) $_3$ -CH $_3$ ).  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz, Methanol- $d_4$ , Di-Trifluoracetat)  $\delta$  157.57 (C $_{\text{quat}}$ , C=N), 134.93 (+, Im-C-2), 134.56 (C $_{\text{quat}}$ , Im-C-4), 116.97 (+, Im-C-5), 42.40 (-, NH-CH $_2$ ), 41.59 (-, Im-4-(CH $_2$ ) $_2$ -CH $_2$ ), 32.02 (-, NH-CH $_2$ -CH $_2$ ), 28.82 (-, Im-4-CH $_2$ -CH $_2$ ), 22.55 (-, Im-4-CH $_2$ ), 20.90 (-, NH-(CH $_2$ ) $_2$ -CH $_2$ ), 14.02 (+, NH-(CH $_2$ ) $_3$ -CH $_3$ ). MS (LC-MS, ESI):  $m/z$  224.19 [M+H $^+$ ]. HRMS (ESI-MS):  $m/z$  [M+H $^+$ ] berechnet für C $_{11}$ H $_{22}$ N $_5$  $^+$ : 224.1870, gefunden 224.1868.

### 1-[3-(1H-Imidazol-4-yl)propyl]-3-isobutylguanidin (**117**)

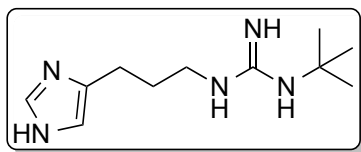
C $_{11}$ H $_{21}$ N $_5$  ( $M$  = 223,32 g/mol)



Die Endverbindung wurde gemäß **AAV 12** mit **102** (350 mg, 0,62 mmol) und TFA (4 ml) in DCM (16 ml) synthetisiert. Man erhielt einen beigen Feststoff (**117** • 2 TFA, 190 mg, 68%). Smp. 93,6 °C.  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz, Methanol- $d_4$ , Di-Trifluoracetat)  $\delta$  8.80 (d,  $J$  = 1.3 Hz, 1H, Im-2-**H**), 7.34 (s, 1H, Im-5-**H**), 3.27 (t,  $J$  = 7.2 Hz, 2H, Im-4-(CH $_2$ ) $_2$ -CH $_2$ ), 3.00 (d,  $J$  = 7.1 Hz, 2H, NH-CH $_2$ ), 2.80 (t,  $J$  = 7.4 Hz, 2H, Im-4-CH $_2$ ), 1.97 (p,  $J$  = 7.3 Hz, 2H, Im-4-CH $_2$ -CH $_2$ ), 1.84 (hept,  $J$  = 6.8 Hz, 1H, NH-CH $_2$ -CH), 0.96 (d,  $J$  = 6.7 Hz, 6H, NH-CH $_2$ -CH(CH $_3$ ) $_2$ ).  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz, Methanol- $d_4$ , Di-Trifluoracetat)  $\delta$  157.70 (C $_{\text{quat}}$ , C=N), 134.96 (+, Im-C-2), 134.59 (C $_{\text{quat}}$ , Im-C-4), 116.97 (+, Im-C-5), 49.89 (-, NH-CH $_2$ ), 41.63 (-, Im-4-(CH $_2$ ) $_2$ -CH $_2$ ), 29.33 (+, NH-CH $_2$ -CH), 28.84 (-, Im-4-CH $_2$ -CH $_2$ ), 22.58 (-, Im-4-CH $_2$ ), 20.18 (+, NH-CH $_2$ -CH-(CH $_3$ ) $_2$ ). MS (LC-MS, ESI):  $m/z$  224.19 [M+H $^+$ ].

### 1-tert-Butyl-3-[3-(1H-imidazol-4-yl)propyl]guanidin (**118**)

C $_{11}$ H $_{21}$ N $_5$  ( $M$  = 223,32 g/mol)

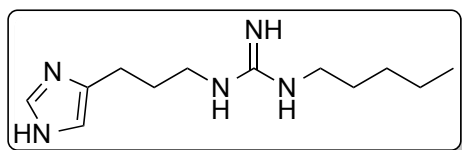


Die Endverbindung wurde gemäß **AAV 12** mit **103** (70 mg, 0,12 mmol) und TFA (4 ml) in DCM (16 ml) synthetisiert. Man erhielt ein gelbes Öl (**118** • 2 TFA, 5,76 mg, 10%).  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz, Methanol- $d_4$ , Di-Trifluoracetat)  $\delta$  8.80 (d,  $J$  = 1.0 Hz, 1H, Im-2-**H**), 7.34 (s, 1H, Im-5-**H**), 3.18 (t,  $J$  = 7.3 Hz, 2H, Im-4-(CH $_2$ ) $_2$ -CH $_2$ ), 2.80 (t,  $J$  = 7.5 Hz, 2H, Im-4-CH $_2$ ), 1.96 (p,  $J$  = 7.4 Hz, 2H, Im-4-CH $_2$ -CH $_2$ ), 1.40 (s, 9H, NH-C(CH $_3$ ) $_3$ ).  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz, Methanol- $d_4$ , Di-Trifluoracetat)  $\delta$  157.15 (C $_{\text{quat}}$ , C=N), 134.95 (+, Im-C-2),

134.56 ( $C_{\text{quat}}$ , Im-**C-4**), 116.96 (+, Im-**C-5**), 52.95 ( $C_{\text{quat}}$ , **C**(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 41.79 (-, Im-4-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-**CH**<sub>2</sub>), 29.31 (+, **C**(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 28.82 (-, Im-4-CH<sub>2</sub>-**CH**<sub>2</sub>), 22.60 (-, Im-4-**CH**<sub>2</sub>). MS (LC-MS, ESI):  $m/z$  224.19 [M+H<sup>+</sup>]. HRMS (ESI-MS):  $m/z$  [M+H<sup>+</sup>] berechnet für C<sub>11</sub>H<sub>22</sub>N<sub>5</sub><sup>+</sup>: 224.1870, gefunden 224.1869.

### 1-[3-(1H-Imidazol-4-yl)propyl]-3-pentylguanidin (**119**)

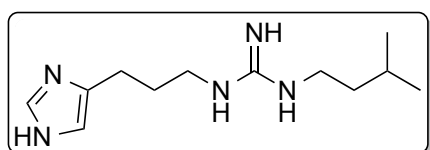
**C**<sub>12</sub>**H**<sub>23</sub>**N**<sub>5</sub> (*M* = 237,35 g/mol)



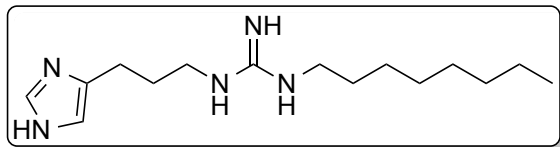
Die Endverbindung wurde gemäß **AAV 12** mit **104** (410 mg, 0,71 mmol) und TFA (4 ml) in DCM (16 ml) synthetisiert. Man erhielt ein gelbes Öl (**119** • 2 TFA, 240 mg, 73%). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, Methanol-*d*<sub>4</sub>, Di-Trifluoracetat)  $\delta$  8.81 (d, *J* = 1.3 Hz, 1H, Im-2-**H**), 7.34 (s, 1H, Im-5-**H**), 3.26 (t, *J* = 7.1 Hz, 2H, Im-4-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-**CH**<sub>2</sub>), 3.17 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H, NH-**CH**<sub>2</sub>), 2.80 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H, Im-4-**CH**<sub>2</sub>), 1.96 (p, *J* = 7.3 Hz, 2H, Im-4-CH<sub>2</sub>-**CH**<sub>2</sub>), 1.59 (p, *J* = 7.4 Hz, 2H, NH-CH<sub>2</sub>-**CH**<sub>2</sub>), 1.45 – 1.27 (m, 4H, NH-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-**CH**<sub>2</sub>-**CH**<sub>2</sub>), 0.93 (t, *J* = 6.9 Hz, 3H, NH-(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>-**CH**<sub>3</sub>). <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, Methanol-*d*<sub>4</sub>, Di-Trifluoracetat)  $\delta$  157.21 ( $C_{\text{quat}}$ , **C**=N), 134.95 (+, Im-**C-2**), 134.56 ( $C_{\text{quat}}$ , Im-**C-4**), 116.96 (+, Im-**C-5**), 42.65 (-, NH-**CH**<sub>2</sub>), 41.60 (-, Im-4-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-**CH**<sub>2</sub>), 29.95, 29.67 (-, NH-CH<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>), 28.82 (-, Im-4-CH<sub>2</sub>-**CH**<sub>2</sub>), 23.40 (-, NH-(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-**CH**<sub>2</sub>), 22.57 (-, Im-4-**CH**<sub>2</sub>), 14.32 (+, NH-(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>-**CH**<sub>3</sub>). MS (LC-MS, ESI):  $m/z$  238.20 [M+H<sup>+</sup>].

### 1-[3-(1H-Imidazol-4-yl)propyl]-3-isopentylguanidin (**120**)

**C**<sub>12</sub>**H**<sub>23</sub>**N**<sub>5</sub> (*M* = 237,35 g/mol)

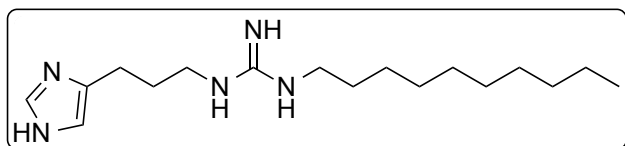


Die Endverbindung wurde gemäß **AAV 12** mit **105** (490 mg, 0,85 mmol) und TFA (4 ml) in DCM (16 ml) synthetisiert. Man erhielt ein gelbes Öl (**120** • 2 TFA, 260 mg, 66%). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, Methanol-*d*<sub>4</sub>, Di-Trifluoracetat)  $\delta$  8.79 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H, Im-2-**H**), 7.34 (s, 1H, Im-5-**H**), 3.26 (t, *J* = 7.1 Hz, 2H, Im-4-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-**CH**<sub>2</sub>), 3.20 (t, *J* = 7.1 Hz, 2H, NH-**CH**<sub>2</sub>), 2.80 (t, *J* = 7.3 Hz, 2H, Im-4-**CH**<sub>2</sub>), 1.96 (p, *J* = 7.3 Hz, 2H, Im-4-CH<sub>2</sub>-**CH**<sub>2</sub>), 1.66 (n, *J* = 6.7 Hz, 1H, NH-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-**CH**), 1.48 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H, NH-CH<sub>2</sub>-**CH**<sub>2</sub>), 0.95 (d, *J* = 6.6 Hz, 6H, NH-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-CH-(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>). <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, Methanol-*d*<sub>4</sub>, Di-Trifluoracetat)  $\delta$  157.56 ( $C_{\text{quat}}$ , **C**=N), 134.94 (+, Im-**C-2**), 134.59 ( $C_{\text{quat}}$ , Im-**C-4**), 116.97 (+, Im-**C-5**), 41.61 (-, Im-4-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-**CH**<sub>2</sub>), 41.03 (-, NH-**CH**<sub>2</sub>), 38.62 (-, NH-CH<sub>2</sub>-**CH**<sub>2</sub>), 28.84 (-, Im-4-CH<sub>2</sub>-**CH**<sub>2</sub>), 26.85 (+, NH-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-**CH**), 22.71 (+, NH-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-CH-(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 22.57 (-, Im-4-**CH**<sub>2</sub>). MS (LC-MS, ESI):  $m/z$  238.20 [M+H<sup>+</sup>].

**1-[3-(1H-Imidazol-4-yl)propyl]-3-octylguanidin (121)****C<sub>15</sub>H<sub>29</sub>N<sub>5</sub> (M = 279,43 g/mol)**

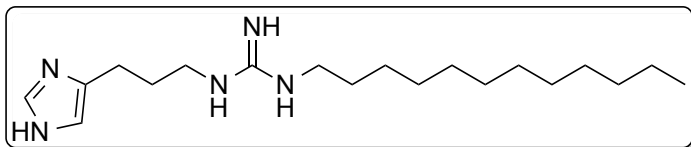
Die Endverbindung wurde gemäß **AAV 12** mit **106** (510 mg, 0,82 mmol) und TFA (4 ml) in DCM (16 ml) synthetisiert. Man erhielt ein gelbes Öl (**121** • 2 TFA, 300 mg, 72%). <sup>1</sup>H

NMR (300 MHz, Methanol-*d*<sub>4</sub>, Di-Trifluoracetat) δ 8.81 (d, J = 1.4 Hz, 1H, Im-2-**H**), 7.34 (s, 1H, Im-5-**H**), 3.25 – 3.16 (m, 4H, Im-4-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub> + NH-CH<sub>2</sub>), 2.81 (t, J = 7.4 Hz, 2H, Im-4-CH<sub>2</sub>), 1.96 (p, J = 7.4 Hz, 2H, Im-4-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>), 1.57 (p, J = 7.1 Hz, 2H, NH-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>), 1.32 (m, 10H, NH-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>5</sub>-CH<sub>3</sub>), 0.90 (t, J = 7.3 Hz, 3H, NH-(CH<sub>2</sub>)<sub>7</sub>-CH<sub>3</sub>). <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, Methanol-*d*<sub>4</sub>, Di-Trifluoracetat) δ 157.56 (C<sub>quat</sub>, C=N), 134.95 (+, Im-C-2), 134.55 (C<sub>quat</sub>, Im-C-4), 116.96 (+, Im-C-5), 42.68 (-, NH-CH<sub>2</sub>), 41.60 (-, Im-4-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>), 32.99, 31.67, 30.37, 29.97 (-, NH-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>), 28.83 (-, Im-4-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>), 27.78 (-, NH-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>-CH<sub>3</sub>), 23.74 (-, NH-(CH<sub>2</sub>)<sub>6</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>), 22.56 (-, Im-4-CH<sub>2</sub>), 14.45 (+, NH-(CH<sub>2</sub>)<sub>7</sub>-CH<sub>3</sub>). MS (LC-MS, ESI): m/z 280.25 [M+H<sup>+</sup>].

**1-Decyl-3-[3-(1H-imidazol-4-yl)propyl]guanidin (122)****C<sub>17</sub>H<sub>33</sub>N<sub>5</sub> (M = 307,49 g/mol)**

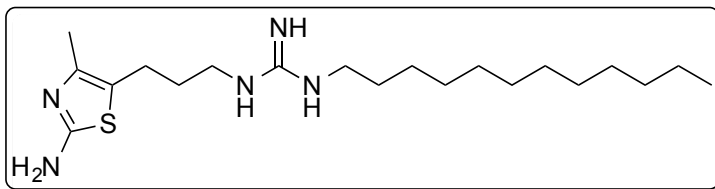
Die Endverbindung wurde gemäß **AAV 12** mit **107** (480 mg, 0,74 mmol) und TFA (4 ml) in DCM (16 ml) synthetisiert. Man erhielt einen beigen Feststoff (**122** •

2 TFA, 270 mg, 68%). Smp. 43,5 °C. <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, Methanol-*d*<sub>4</sub>, freie Base) δ 7.81 (d, J = 1.0 Hz, 1H, Im-2-**H**), 6.92 (s, 1H, Im-5-**H**), 3.23 (t, J = 7.0 Hz, 2H, Im-4-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>), 3.17 (t, J = 7.1 Hz, 2H, NH-CH<sub>2</sub>), 2.67 (t, J = 7.4 Hz, 2H, Im-4-CH<sub>2</sub>), 1.91 (p, J = 7.3 Hz, 2H, Im-4-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>), 1.57 (p, J = 6.8 Hz, 2H, NH-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>), 1.38 – 1.25 (m, 14H, NH-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>7</sub>-CH<sub>3</sub>), 0.89 (t, J = 6.7 Hz, 3H, NH-(CH<sub>2</sub>)<sub>9</sub>-CH<sub>3</sub>). <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, Methanol-*d*<sub>4</sub>, freie Base) δ 157.59 (C<sub>quat</sub>, C=N), 137.52 (+, Im-C-2), 135.81 (C<sub>quat</sub>, Im-C-4), 116.90 (+, Im-C-5), 42.62 (-, NH-CH<sub>2</sub>), 41.86 (-, Im-4-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>), 33.10, 30.72, 30.70, 30.49, 30.40, 29.99 (-, NH-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>5</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>), 29.74 (-, Im-4-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>), 27.78 (-, NH-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>6</sub>-CH<sub>3</sub>), 24.32 (-, NH-(CH<sub>2</sub>)<sub>8</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>), 23.79 (-, Im-4-CH<sub>2</sub>), 14.52 (+, NH-(CH<sub>2</sub>)<sub>9</sub>-CH<sub>3</sub>). MS (LC-MS, ESI): m/z 308.28 [M+H<sup>+</sup>]. HRMS (ESI-MS): m/z [M+H<sup>+</sup>] berechnet für C<sub>17</sub>H<sub>34</sub>N<sub>5</sub><sup>+</sup>: 308.2809, gefunden 308.2812.

**1-Dodecyl-3-[3-(1H-imidazol-4-yl)propyl]guanidin (123)****C<sub>19</sub>H<sub>37</sub>N<sub>5</sub> (M = 335,53 g/mol)**

Die Endverbindung wurde gemäß **AAV 12** mit **108** (450 mg, 0,66 mmol) und TFA (4 ml) in DCM (16 ml) synthetisiert. Man erhielt

einen beigen Feststoff (**123** • 2 TFA, 250 mg, 67%). Smp. 47,2 °C. <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, Methanol-*d*<sub>4</sub>, freie Base) δ 7.83 (s, 1H, Im-2-**H**), 6.93 (s, 1H, Im-5-**H**), 3.23 (t, J = 7.0 Hz, 2H, Im-4-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-**CH**<sub>2</sub>), 3.17 (t, J = 7.1 Hz, 2H, NH-**CH**<sub>2</sub>), 2.67 (t, J = 7.4 Hz, 2H, Im-4-**CH**<sub>2</sub>), 1.91 (p, J = 7.3 Hz, 2H, Im-4-CH<sub>2</sub>-**CH**<sub>2</sub>), 1.57 (p, J = 6.8 Hz, 2H, NH-CH<sub>2</sub>-**CH**<sub>2</sub>), 1.44 – 1.19 (m, 18H, NH-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-(**CH**<sub>2</sub>)<sub>9</sub>-CH<sub>3</sub>), 0.89 (t, J = 7.3 Hz, 3H, NH-(CH<sub>2</sub>)<sub>11</sub>-**CH**<sub>3</sub>). <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, Methanol-*d*<sub>4</sub>, freie Base) δ 157.58 (C<sub>quat</sub>, **C=N**), 137.54 (+, Im-**C**-2), 135.80 (C<sub>quat</sub>, Im-**C**-4), 116.82 (+, Im-**C**-5), 42.62 (-, NH-**CH**<sub>2</sub>), 41.86 (-, Im-4-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-**CH**<sub>2</sub>), 33.13, 30.83, 30.81, 30.75, 30.71, 30.53, 30.41, 30.00 (-, NH-CH<sub>2</sub>-**CH**<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-(**CH**<sub>2</sub>)<sub>7</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>), 29.73 (-, Im-4-CH<sub>2</sub>-**CH**<sub>2</sub>), 27.79 (-, NH-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-**CH**<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>8</sub>-CH<sub>3</sub>), 24.31 (-, NH-(CH<sub>2</sub>)<sub>10</sub>-**CH**<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>), 23.80 (-, Im-4-**CH**<sub>2</sub>), 14.52 (+, NH-(CH<sub>2</sub>)<sub>11</sub>-**CH**<sub>3</sub>). MS (LC-MS, ESI): m/z 336.31 [M+H<sup>+</sup>]. HRMS (ESI-MS): m/z [M+H<sup>+</sup>] berechnet für C<sub>19</sub>H<sub>38</sub>N<sub>5</sub><sup>+</sup>: 336.3122, gefunden 336.3126.

**1-Dodecyl-3-[3-(2-amino-4-methylthiazol-5-yl)propyl]guanidin (124)****C<sub>20</sub>H<sub>39</sub>N<sub>5</sub>S (M = 381,63 g/mol)**

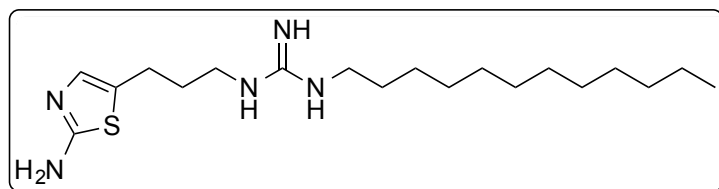
Die Endverbindung wurde gemäß **AAV 12** mit **109** (450 mg, 0,77 mmol) und TFA (4 ml) in DCM (16 ml) synthetisiert. Man erhielt ein gelbes Öl (**124** • 2 TFA,

350 mg, 74%). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, Methanol-*d*<sub>4</sub>, Di-Trifluoracetat) δ 3.30 – 3.07 (m, 4H, Thiaz-5-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-**CH**<sub>2</sub> + NH-**CH**<sub>2</sub>), 2.67 (t, J = 7.4 Hz, 2H, Thiaz-5-**CH**<sub>2</sub>), 2.15 (s, 3H, Thiaz-4-**CH**<sub>3</sub>), 1.84 (p, J = 7.3 Hz, 2H, Thiaz-5-CH<sub>2</sub>-**CH**<sub>2</sub>), 1.57 (p, J = 6.2 Hz, 2H, NH-CH<sub>2</sub>-**CH**<sub>2</sub>), 1.30 (d, 18H, NH-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-(**CH**<sub>2</sub>)<sub>9</sub>-CH<sub>3</sub>), 0.88 (t, J = 7.5 Hz, 3H, NH-(CH<sub>2</sub>)<sub>11</sub>-**CH**<sub>3</sub>). <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, Methanol-*d*<sub>4</sub>, Di-Trifluoracetat) δ 170.38 (C<sub>quat</sub>, Thiaz-**C**-2), 163.17 (C<sub>quat</sub>, q, J = 35.3 Hz, **CF**<sub>3</sub> (TFA)), 157.63 (C<sub>quat</sub>, **C=O** (TFA)), 157.58 (C<sub>quat</sub>, **C=N**), 132.39 (C<sub>quat</sub>, Thiaz-**C**-4), 118.50 (C<sub>quat</sub>, Thiaz-**C**-5), 42.67 (-, NH-**CH**<sub>2</sub>), 41.47 (-, Thiaz-5-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-**CH**<sub>2</sub>), 33.15, 30.85, 30.84, 30.78, 30.73, 30.60, 30.56, 30.43, 30.00 (-, NH-CH<sub>2</sub>-**CH**<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-(**CH**<sub>2</sub>)<sub>7</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub> + Thiaz-5-CH<sub>2</sub>-**CH**<sub>2</sub>), 27.81 (-, Thiaz-5-**CH**<sub>2</sub>), 23.82 (-, NH-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-**CH**<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>8</sub>-CH<sub>3</sub>), 23.53 (-, NH-(CH<sub>2</sub>)<sub>10</sub>-**CH**<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>), 14.58 (+, NH-(CH<sub>2</sub>)<sub>11</sub>-**CH**<sub>3</sub>), 11.49 (+, Thiaz-4-**CH**<sub>3</sub>). MS (LC-MS, ESI): m/z

382.30  $[M+H]^+$ . HRMS (ESI-MS):  $m/z$   $[M+H]^+$  berechnet für  $C_{20}H_{40}N_5S^+$ : 382.2999, gefunden 382.2997.

### 1-Dodecyl-3-[3-(2-aminothiazol-5-yl)propyl]guanidin (**125**)

**C<sub>19</sub>H<sub>37</sub>N<sub>5</sub>S** (*M* = 367,60 g/mol)

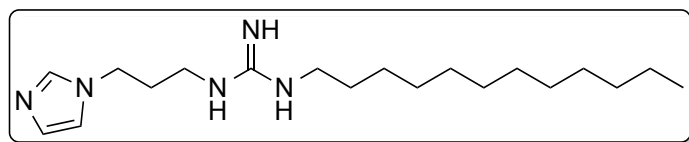


Die Endverbindung wurde gemäß **AAV 12** mit **110** (390 mg, 0,69 mmol) und TFA (4 ml) in DCM (16 ml) synthetisiert. Man erhielt ein gelbes Öl (**125** • 2 TFA,

330 mg, 81%).  $^1H$  NMR (300 MHz, Methanol-*d*<sub>4</sub>, Di-Trifluoracetat)  $\delta$  6.94 (s, 1H, Thiaz-4-**H**), 3.25 (t, *J* = 7.0 Hz, 2H, Thiaz-5-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>), 3.16 (t, *J* = 7.3 Hz, 2H, NH-CH<sub>2</sub>), 2.72 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H, Thiaz-5-CH<sub>2</sub>), 1.88 (p, *J* = 7.2 Hz, 2H, Thiaz-5-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>), 1.56 (p, *J* = 7.0 Hz, 2H, NH-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>), 1.35 – 1.24 (m, 18H, NH-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>9</sub>-CH<sub>3</sub>), 0.87 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H, NH-(CH<sub>2</sub>)<sub>11</sub>-CH<sub>3</sub>).  $^{13}C$  NMR (75 MHz, Methanol-*d*<sub>4</sub>, Di-Trifluoracetat)  $\delta$  171.85 (C<sub>quat</sub>, Thiaz-C-2), 162.51 (C<sub>quat</sub>, q, *J* = 36.2 Hz, CF<sub>3</sub> (TFA)), 157.60 (C<sub>quat</sub>, C=O (TFA)), 157.54 (C<sub>quat</sub>, C=N), 126.45 (C<sub>quat</sub>, Thiaz-C-5), 123.02 (+, Thiaz-C-4), 42.68 (-, NH-CH<sub>2</sub>), 41.45 (-, Thiaz-5-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>), 33.14, 30.85, 30.83, 30.76, 30.72, 30.55, 30.42, 30.37, 29.97 (-, NH-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>7</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub> + Thiaz-5-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>), 27.81 (-, Thiaz-5-CH<sub>2</sub>), 24.87 (-, NH-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>8</sub>-CH<sub>3</sub>), 23.81 (-, NH-(CH<sub>2</sub>)<sub>10</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>), 14.57 (+, NH-(CH<sub>2</sub>)<sub>11</sub>-CH<sub>3</sub>). MS (LC-MS, ESI):  $m/z$  368.28  $[M+H]^+$ . HRMS (ESI-MS):  $m/z$   $[M+H]^+$  berechnet für  $C_{19}H_{38}N_5S^+$ : 368.2842, gefunden 368.2842.

### 1-Dodecyl-3-[3-(1H-imidazol-1-yl)propyl]guanidin (**126**)

**C<sub>19</sub>H<sub>37</sub>N<sub>5</sub>** (*M* = 335,54 g/mol)



Die Endverbindung wurde gemäß **AAV 12** mit **110** (280 mg, 0,64 mmol) und TFA (4 ml) in DCM (16 ml) synthetisiert. Man erhielt

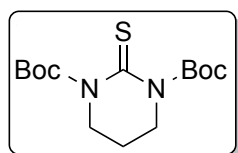
einen beigen Feststoff (**126** • 2 TFA, 310 mg, 86%). Smp. 55,8 °C.  $^1H$  NMR (300 MHz, Methanol-*d*<sub>4</sub>, Di-Trifluoracetat)  $\delta$  9.01 (s, 1H, Im-2-**H**), 7.68 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H, Im-5-**H**), 7.57 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H, Im-4-**H**), 4.35 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H, Im-1-CH<sub>2</sub>), 3.28 (t, *J* = 6.9 Hz, 2H, Im-1-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>), 3.17 (t, *J* = 7.0 Hz, 2H, NH-CH<sub>2</sub>), 2.19 (p, *J* = 6.8 Hz, 2H, Im-1-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>), 1.57 (p, *J* = 6.8 Hz, 2H, NH-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>), 1.38 – 1.23 (m, 18H, NH-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>9</sub>-CH<sub>3</sub>), 0.88 (t, *J* = 7.5 Hz, 3H, NH-(CH<sub>2</sub>)<sub>11</sub>-CH<sub>3</sub>).  $^{13}C$  NMR (75 MHz, Methanol-*d*<sub>4</sub>, Di-Trifluoracetat)  $\delta$  162.45

(C<sub>quat</sub>, q, J = 36.1 Hz, CF<sub>3</sub> (TFA)), 157.67 (C<sub>quat</sub>, C=O (TFA)), 157.61 (C<sub>quat</sub>, C=N), 136.61 (+, Im-C-2), 123.32 (+, Im-C-4), 121.39 (+, Im-C-5), 47.87 (-, Im-1-CH<sub>2</sub>), 42.74 (-, NH-CH<sub>2</sub>), 39.35 (-, Im-1-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>), 33.13 (-, Im-1-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>), 30.83, 30.81, 30.76, 30.71, 30.55, 30.53, 30.42, 29.93, 27.82 (-, NH-CH<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>9</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>), 23.79 (-, NH-(CH<sub>2</sub>)<sub>10</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>), 14.54 (+, NH-(CH<sub>2</sub>)<sub>11</sub>-CH<sub>3</sub>). MS (LC-MS, ESI): m/z 336.31 [M+H<sup>+</sup>]. HRMS (ESI-MS): m/z [M+H<sup>+</sup>] berechnet für C<sub>19</sub>H<sub>38</sub>N<sub>5</sub><sup>+</sup>: 336.3122, gefunden 336.3121.

### 6.2.11. Synthese von N-[3-(1H-imidazol-4-yl)propyl]-1,4,5,6-tetrahydropyrimidin-2-amin 127-129

#### Di-tert-butyl-2-thioxodihydropyrimidin-1,3(2H,4H)-dicarboxylat (127)

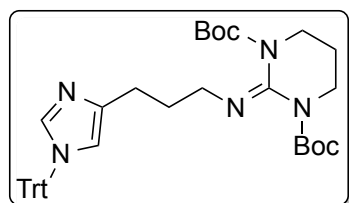
C<sub>14</sub>H<sub>24</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>S (M = 316,42 g/mol)



Zu einer Lösung von Tetrahydropyrimidin-2(1H)-thion (871 mg, 7,50 mmol) in THF (150 ml) wurde unter Argon-Atmosphäre bei 0 °C Hexan (20 ml) und NaH (1,35 g, 33,75 mmol, 60% in Mineralöl) zugegeben. Nach 5 min wurde das Eisbad entfernt und für 10 min bei rt gerührt. Anschließend wurde wieder auf 0 °C gekühlt und Boc<sub>2</sub>O (3,60 g, 16,50 mmol) beigegeben. Nach 30 min wurde das Eisbad erneut entfernt und für weitere 2 h bei rt gerührt. Die Reaktion wurde durch die Zugabe von 10 ml gesättigter NaHCO<sub>3</sub>-Lösung gestoppt. Die Reaktionsmischung wurde in Wasser (250 ml) gegossen und mit EtOAc (3x70 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und einrotiert, um einen gelben Feststoff zu erhalten (1,88 g, 79%). Smp. 84,7 °C. <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, Chloroform-d) δ 3.67 (t, J = 6.9 Hz, 4H, CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>), 2.15 (p, J = 6.9 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>), 1.53 (s, 18H, 2 C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>). <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, Chloroform-d) δ 182.68 (C<sub>quat</sub>, C=S), 153.66 (C<sub>quat</sub>, 2 C=O), 84.09 (C<sub>quat</sub>, 2 C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 44.26 (-, CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>), 27.77 (+, 2 C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 24.02 (-, CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>). MS (LC-MS, ESI): m/z 317.15 [M+H<sup>+</sup>]. HRMS (ESI-MS): m/z [M+H<sup>+</sup>] berechnet für C<sub>14</sub>H<sub>25</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>S<sup>+</sup>: 317.1530, gefunden 317.1532.

#### Di-tert-butyl-2-[[3-(1-trityl-1H-imidazol-4-yl)propyl]imino]dihydropyrimidin-1,3(2H,4H)-dicarboxylat (128)

C<sub>39</sub>H<sub>47</sub>N<sub>5</sub>O<sub>4</sub> (M = 649,84 g/mol)



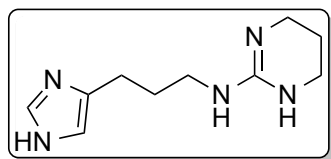
Die Darstellung erfolgte gemäß **AAV 11** mit **6** (400 mg, 1,09 mmol), **127** (344 mg, 1,09 mmol), HgCl<sub>2</sub> (592 mg, 2,18 mmol) und NEt<sub>3</sub> (0,45 ml, 3,27 mmol) in 20 ml DCM. Man erhielt ein farbloses Öl (560 mg, 79%). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz,



Chloroform-*d*)  $\delta$  7.38 – 7.26 (m, 10H, Ph-**H** + Im-2-**H**), 7.15 – 7.06 (m, 6H, Ph-**H**), 6.51 (d,  $J$  = 1.0 Hz, 1H, Im-5-**H**), 3.88 – 3.35 (m, 4H, N-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-N), 3.32 (t,  $J$  = 6.7 Hz, 2H, Im-4-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>), 2.60 (t,  $J$  = 7.4 Hz, 2H, Im-4-CH<sub>2</sub>), 2.06 – 1.74 (m, 4H, Im-4-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub> + N-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-N), 1.43 (s, 9H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 1.42 (s, 9H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>). <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, Chloroform-*d*)  $\delta$  153.08 (C<sub>quat</sub>, C=O), 152.29 (C<sub>quat</sub>, C=N), 142.58 (C<sub>quat</sub>, 3 Ph-C-1), 141.45 (C<sub>quat</sub>, Im-C-4), 138.24 (+, Im-C-2), 129.79 (+, 6 Ph-C), 127.98 (+, 6 Ph-C), 127.94 (+, 3 Ph-C), 117.60 (+, Im-C-5), 81.81 (C<sub>quat</sub>, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 81.35 (C<sub>quat</sub>, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 75.04 (C<sub>quat</sub>, CPh<sub>3</sub>), 50.13 (-, Im-4-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>), 43.34 (-, N-CH<sub>2</sub>), 42.97 (-, N-CH<sub>2</sub>), 30.09 (-, Im-4-CH<sub>2</sub>), 28.27 (+, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 28.25 (+, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 26.49 (-, Im-4-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>), 22.92 (-, N-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-N). MS (LC-MS, ESI):  $m/z$  650.37 [M+H<sup>+</sup>]. HRMS (ESI-MS):  $m/z$  [M+H<sup>+</sup>] berechnet für C<sub>39</sub>H<sub>48</sub>N<sub>5</sub>O<sub>4</sub><sup>+</sup>: 650.3701, gefunden 650.3703.

### ***N*-[3-(1*H*-imidazol-4-yl)propyl]-1,4,5,6-tetrahydropyrimidin-2-amin (**129**)**

**C<sub>10</sub>H<sub>17</sub>N<sub>5</sub> (*M* = 207,28 g/mol)**



Die Endverbindung wurde gemäß **AAV 12** mit **128** (400 mg, 0,62 mmol) und TFA (4 ml) in DCM (16 ml) synthetisiert. Man erhielt ein gelbes Öl (**129** • 2 TFA, 210 mg, 78%). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, Methanol-*d*<sub>4</sub>)  $\delta$  8.79 (s, 1H, Im-2-**H**), 7.33 (s, 1H, Im-5-**H**), 3.43 – 3.26 (m, 4H, NH-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-N), 3.18 (t,  $J$  = 6.9 Hz, 2H, Im-4-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>), 2.80 (t,  $J$  = 7.0 Hz, 2H, Im-4-CH<sub>2</sub>), 2.27 – 1.61 (m, 4H, Im-4-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub> + NH-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-N). <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, Methanol-*d*<sub>4</sub>)  $\delta$  154.59 (C<sub>quat</sub>, C=N), 134.87 (+, Im-C-2), 134.56 (C<sub>quat</sub>, Im-C-4), 116.99 (+, Im-C-5), 40.92 (-, Im-4-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>), 39.68 (-, NH-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-N), 28.80 (-, Im-4-CH<sub>2</sub>), 22.55 (-, Im-4-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>), 21.16 (-, NH-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-N). MS (LC-MS, ESI):  $m/z$  208.16 [M+H<sup>+</sup>]. HRMS (ESI-MS):  $m/z$  [M+H<sup>+</sup>] berechnet für C<sub>10</sub>H<sub>18</sub>N<sub>5</sub><sup>+</sup>: 208.1557, gefunden 208.1557.

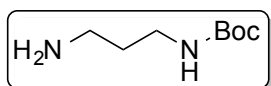
### 6.2.12. Synthese der Mono-boc-geschützten Diamine 130-135

#### Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Synthese der Mono-Boc-geschützten Diamine 130-135 (AAV 13)

Eine 0,5 M Lösung von Boc<sub>2</sub>O (1 eq) in DCM wurde über einen Zeitraum von 2 h bei 0 °C zu einer 0,25 M Lösung des entsprechenden Diamins (5 eq) in DCM zugetropft. Das Gemisch wurde über Nacht bei rt weiter gerührt und anschließend filtriert. Das Filtrat wurde einrotiert, mit EtOAc aufgenommen und mit halbgesättigter NaCl-Lösung (3x150 ml) gewaschen. Nach Trocknung der organischen Phase über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> wurde das Rohprodukt einrotiert und säulenchromatographisch aufgereinigt (DCM/MeOH/7M NH<sub>3</sub> in MeOH 80/18/2 – 50/48/2 v/v/v).

#### *N*-(*tert*-Butoxycarbonyl)-1,3-propandiamin (130)

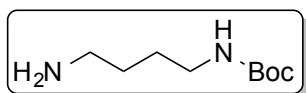
**C<sub>8</sub>H<sub>18</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (M = 174,24 g/mol)**



Die Schützung erfolgte gemäß **AAV 13** mit 1,3-Propandiamin (3,83 ml, 45,87 mmol), Boc<sub>2</sub>O (2,0 g, 9,16 mmol) und DCM. Die Ausbeute des farblosen Feststoffs betrug 1,55 g (97%). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, Chloroform-*d*) δ 5.06 (t, J = 5.3 Hz, 1H, **NH**), 3.20 (q, J = 6.2 Hz, 2H, **CH**<sub>2</sub>-NH-Boc), 2.86 (bs, 2H, **NH**<sub>2</sub>), 2.79 (t, J = 6.6 Hz, 2H, **NH**<sub>2</sub>-**CH**<sub>2</sub>), 1.65 (p, J = 6.6 Hz, 2H, **CH**<sub>2</sub>-**CH**<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>), 1.43 (s, 9H, C(**CH**<sub>3</sub>)<sub>3</sub>). <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, Chloroform-*d*) δ 156.23 (C<sub>quat</sub>, **C=O**), 79.15 (C<sub>quat</sub>, **C**(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 39.17 (-, **NH**<sub>2</sub>-**CH**<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>), 38.19 (-, **NH**<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-**CH**<sub>2</sub>-NH-Boc), 32.55 (-, **CH**<sub>2</sub>-**CH**<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>), 28.42 (+, C(**CH**<sub>3</sub>)<sub>3</sub>). MS (LC-MS, ESI): m/z 175.14 [M+H<sup>+</sup>]. HRMS (ESI-MS): m/z [M+H<sup>+</sup>] berechnet für C<sub>8</sub>H<sub>19</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub><sup>+</sup>: 175.1441, gefunden 175.1445.

#### *N*-(*tert*-Butoxycarbonyl)-1,4-butandiamin (131)

**C<sub>9</sub>H<sub>20</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (M = 188,27 g/mol)**

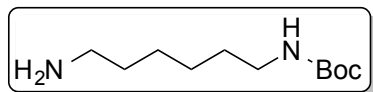


Die Schützung erfolgte gemäß **AAV 13** mit 1,4-Butandiamin (4,04 g, 45,87 mmol), Boc<sub>2</sub>O (2,0 g, 9,16 mmol) und DCM. Die Ausbeute des farblosen Feststoffs betrug 1,60 g (93%). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, Chloroform-*d*) δ 4.74 (bs, 1H, **NH**), 3.11 (q, J = 5.9 Hz, 2H, **CH**<sub>2</sub>-NH-Boc), 2.71 (t, J = 6.6 Hz, 2H, **NH**<sub>2</sub>-**CH**<sub>2</sub>), 2.23 (bs, 2H, **NH**<sub>2</sub>), 1.56 – 1.45 (m, 4H, **CH**<sub>2</sub>-**CH**<sub>2</sub>-**CH**<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>), 1.42 (s, 9H, C(**CH**<sub>3</sub>)<sub>3</sub>). <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, Chloroform-*d*) δ 156.07 (C<sub>quat</sub>, **C=O**), 79.11 (C<sub>quat</sub>, **C**(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 41.54 (-, **NH**<sub>2</sub>-**CH**<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>), 40.36 (-, **NH**<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-**CH**<sub>2</sub>-NH-Boc), 30.33 (-, **NH**<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-**CH**<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-NH-Boc), 28.43 (+, C(**CH**<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 27.43 (-, **NH**<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-**CH**<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-NH-Boc).

MS (LC-MS, ESI):  $m/z$  189.16  $[M+H]^+$ . HRMS (ESI-MS):  $m/z$   $[M+H]^+$  berechnet für  $C_9H_{21}N_2O_2^+$ : 189.1598, gefunden 189.1600.

### ***N*-(*tert*-Butoxycarbonyl)-1,6-hexandiamin (132)**

**$C_{11}H_{24}N_2O_2$  ( $M = 216,33$  g/mol)**



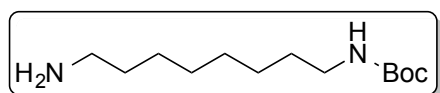
Die Schützung erfolgte gemäß **AAV 13** mit 1,6-Hexandiamin (5,32 g, 45,87 mmol),  $Boc_2O$  (2,0 g, 9,16 mmol) und DCM.

Die Ausbeute des farblosen Feststoffs betrug 1,83 g (92%).

$^1H$  NMR (300 MHz, Chloroform-*d*)  $\delta$  4.61 (bs, 1H, **NH**), 3.07 (q,  $J = 6.5$  Hz, 2H, **CH<sub>2</sub>**-NH-Boc), 2.67 (t,  $J = 7.0$  Hz, 2H, **NH<sub>2</sub>**-**CH<sub>2</sub>**), 2.31 (bs, 2H, **NH<sub>2</sub>**), 1.54 – 1.42 (m, 4H, **NH<sub>2</sub>**-CH<sub>2</sub>-**CH<sub>2</sub>**-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-**CH<sub>2</sub>**-CH<sub>2</sub>-NH-Boc), 1.41 (s, 9H, C(**CH<sub>3</sub>**)<sub>3</sub>), 1.36 – 1.23 (m, 4H, **NH<sub>2</sub>**-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-**CH<sub>2</sub>**-CH<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-NH-Boc).  $^{13}C$  NMR (75 MHz, Chloroform-*d*)  $\delta$  156.03 ( $C_{quat}$ , **C=O**), 79.01 ( $C_{quat}$ , C(**CH<sub>3</sub>**)<sub>3</sub>), 41.78 (–, **NH<sub>2</sub>**-**CH<sub>2</sub>**-(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>-CH<sub>2</sub>-NH-Boc), 40.45 (–, **NH<sub>2</sub>**-CH<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>-**CH<sub>2</sub>**-NH-Boc), 33.00 (–, **NH<sub>2</sub>**-CH<sub>2</sub>-**CH<sub>2</sub>**-(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>-NH-Boc), 30.00 (–, **NH<sub>2</sub>**-(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>-**CH<sub>2</sub>**-CH<sub>2</sub>-NH-Boc), 28.42 (+, C(**CH<sub>3</sub>**)<sub>3</sub>), 26.55, 26.46 (–, **NH<sub>2</sub>**-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-**CH<sub>2</sub>**-CH<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-NH-Boc). MS (LC-MS, ESI):  $m/z$  217.19  $[M+H]^+$ . HRMS (ESI-MS):  $m/z$   $[M+H]^+$  berechnet für  $C_{11}H_{25}N_2O_2^+$ : 217.1911, gefunden 217.1914.

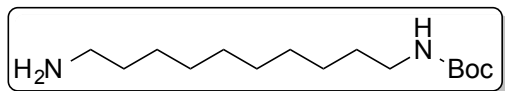
### ***N*-(*tert*-Butoxycarbonyl)-1,8-octandiamin (133)**

**$C_{13}H_{28}N_2O_2$  ( $M = 244,38$  g/mol)**



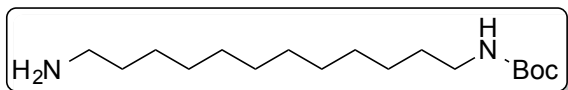
Die Schützung erfolgte gemäß **AAV 13** mit 1,8-Octandiamin (6,60 g, 45,87 mmol),  $Boc_2O$  (2,0 g, 9,16 mmol) und DCM. Die Ausbeute des farblosen Öls

betrug 2,04 g (91%).  $^1H$  NMR (300 MHz, Chloroform-*d*)  $\delta$  4.53 (bs, 1H, **NH**), 3.09 (q,  $J = 6.5$  Hz, 2H, **CH<sub>2</sub>**-NH-Boc), 2.66 (t,  $J = 6.9$  Hz, 2H, **NH<sub>2</sub>**-**CH<sub>2</sub>**), 1.43 (s, 9H, C(**CH<sub>3</sub>**)<sub>3</sub>), 1.41 – 1.34 (m, 4H, **NH<sub>2</sub>**-CH<sub>2</sub>-**CH<sub>2</sub>**-(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>-**CH<sub>2</sub>**-CH<sub>2</sub>-NH-Boc), 1.33 – 1.23 (m, 8H, **NH<sub>2</sub>**-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-(**CH<sub>2</sub>**)<sub>4</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-NH-Boc).  $^{13}C$  NMR (75 MHz, Chloroform-*d*)  $\delta$  156.00 ( $C_{quat}$ , **C=O**), 79.01 ( $C_{quat}$ , C(**CH<sub>3</sub>**)<sub>3</sub>), 42.22 (–, **NH<sub>2</sub>**-**CH<sub>2</sub>**-(CH<sub>2</sub>)<sub>6</sub>-CH<sub>2</sub>-NH-Boc), 40.59 (–, **NH<sub>2</sub>**-CH<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>6</sub>-**CH<sub>2</sub>**-NH-Boc), 33.78, 30.06, 29.40, 29.26 (–, **NH<sub>2</sub>**-CH<sub>2</sub>-**CH<sub>2</sub>**-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-NH-Boc), 28.43 (+, C(**CH<sub>3</sub>**)<sub>3</sub>), 26.80, 26.74 (–, **NH<sub>2</sub>**-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-**CH<sub>2</sub>**-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-**CH<sub>2</sub>**-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-NH-Boc). MS (LC-MS, ESI):  $m/z$  245.22  $[M+H]^+$ . HRMS (ESI-MS):  $m/z$   $[M+H]^+$  berechnet für  $C_{13}H_{29}N_2O_2^+$ : 245.2224, gefunden 245.2229.

***N*-(*tert*-Butoxycarbonyl)-1,10-decandiamin (134)** **$C_{15}H_{32}N_2O_2$  ( $M = 272,43$  g/mol)**

Die Schützung erfolgte gemäß **AAV 13** mit 1,10-Decandiamin (7,89 g, 45,87 mmol),  $Boc_2O$  (2,0 g, 9,16 mmol) und DCM. Die Ausbeute des farblosen

Öls betrug 2,18 g (87%).  $^1H$  NMR (300 MHz, Chloroform-*d*)  $\delta$  4.52 (bs, 1H, **NH**), 3.09 (q,  $J = 6.7$  Hz, 2H, **CH<sub>2</sub>-NH-Boc**), 2.67 (t,  $J = 6.9$  Hz, 2H, **NH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>**), 1.48 (m, 4H, **NH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>6</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-NH-Boc**), 1.43 (s, 9H, **C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>**), 1.27 (m, 12H, **NH<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>6</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-NH-Boc**).  $^{13}C$  NMR (75 MHz, Chloroform-*d*)  $\delta$  155.99 ( $C_{quat}$ , **C=O**), 79.00 ( $C_{quat}$ , **C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>**), 42.23 (-, **NH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>8</sub>-CH<sub>2</sub>-NH-Boc**), 40.63 (-, **NH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>8</sub>-CH<sub>2</sub>-NH-Boc**), 33.76, 30.07, 29.53, 29.50, 29.46, 29.28 (-, **NH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-NH-Boc**), 28.44 (+, **C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>**), 26.87, 26.80 (-, **NH<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>-CH<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-NH-Boc**). MS (LC-MS, ESI):  $m/z$  273.25 [ $M+H^+$ ]. HRMS (ESI-MS):  $m/z$  [ $M+H^+$ ] berechnet für  $C_{15}H_{33}N_2O_2^+$ : 273.2537, gefunden 273.2542.

***N*-(*tert*-Butoxycarbonyl)-1,12-dodecandiamin (135)** **$C_{17}H_{36}N_2O_2$  ( $M = 300,49$  g/mol)**

Die Schützung erfolgte gemäß **AAV 13** mit 1,12-Dodecandiamin (9,18 g, 45,87 mmol),  $Boc_2O$  (2,0 g, 9,16 mmol) und DCM. Die

Ausbeute des farblosen Öls betrug 2,63 g (96%).  $^1H$  NMR (300 MHz, Chloroform-*d*)  $\delta$  4.54 (s, 1H, **NH**), 3.09 (q,  $J = 6.5$  Hz, 2H, **CH<sub>2</sub>-NH-Boc**), 2.85 (t,  $J = 7.2$  Hz, 2H, **NH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>**), 1.65 (t,  $J = 7.5$  Hz, 2H, **NH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>**), 1.58 – 1.45 (m, 2H, **CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-NH-Boc**), 1.44 (s, 9H, **C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>**), 1.35 – 1.20 (m, 16H, **NH<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>8</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-NH-Boc**).  $^{13}C$  NMR (75 MHz, Chloroform-*d*)  $\delta$  155.97 ( $C_{quat}$ , **C=O**), 82.56 ( $C_{quat}$ , **C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>**), 42.81 (-, **NH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>10</sub>-CH<sub>2</sub>-NH-Boc**), 39.78 (-, **NH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>10</sub>-CH<sub>2</sub>-NH-Boc**), 33.55, 30.06, 29.53, 29.51, 29.42, 29.29, 29.10, 29.06 (-, **NH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>6</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-NH-Boc**), 28.44 (+, **C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>**), 26.82, 26.60 (-, **NH<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>6</sub>-CH<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-NH-Boc**). MS (LC-MS, ESI):  $m/z$  301.29 [ $M+H^+$ ]. HRMS (ESI-MS):  $m/z$  [ $M+H^+$ ] berechnet für  $C_{17}H_{37}N_2O_2^+$ : 301.2850, gefunden 301.2853.

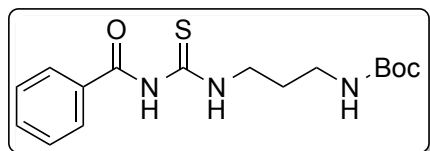
### 6.2.13. Synthese der N-alkylierten Benzoylthioharnstoffe 136-141

#### Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Synthese der N-alkylierten Benzoylthioharnstoffe 136-141 (AAV 14)

Eine Lösung des entsprechenden Amins **130-135** (1 eq) in DCM wurde bei 0 °C tropfenweise mit Benzoylisothiocyanat in DCM (20 ml) versetzt (**60**, 1 eq) und nach Beendigung der Zugabe für 2 h bei rt gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde mit NaCl-Lösung sowie dreimal mit H<sub>2</sub>O (je 30 ml) gewaschen und über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet. Die organische Phase wurde einrotiert und mittels Säulenchromatographie (DCM/MeOH 100/0 – 98/2 v/v) gereinigt.

#### *tert*-Butyl-[3-(3-benzoylthioureido)propyl]carbamate (**136**)

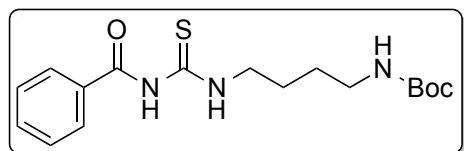
**C<sub>16</sub>H<sub>23</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>S** (*M* = 337,44 g/mol)



Die gewünschte Struktur wurde gemäß **AAV 14** mit **130** (1,55 g, 8,90 mmol) und **60** (1,20 ml, 8,90 mmol) in 30 ml DCM synthetisiert. Man erhielt ein gelbes Öl (2,91 g, 97%). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, Chloroform-*d*) δ 10.83 (bs, 1H, (C=O)-NH-(C=S)), 9.12 (bs, 1H, (C=S)-NH-CH<sub>2</sub>), 7.91 – 7.74 (m, 2H, Ph-**H**), 7.56 – 7.32 (m, 3H, Ph-**H**), 5.05 (bs, 1H, NH-Boc), 3.77 (q, *J* = 6.5 Hz, 2H, (C=S)-NH-CH<sub>2</sub>), 3.21 (q, *J* = 7.4 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>-NH-Boc), 1.86 (p, *J* = 6.6 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>), 1.42 (s, 9H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>). <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, Chloroform-*d*) δ 180.25 (C<sub>quat</sub>, C=S), 166.91 (C<sub>quat</sub>, C=O (Benzoyl)), 156.20 (C<sub>quat</sub>, C=O (Boc)), 133.56 (+, 1 Ph-C), 131.74 (C<sub>quat</sub>, 1 Ph-C), 129.10 (+, 2 Ph-C), 127.51 (+, 2 Ph-C), 79.50 (C<sub>quat</sub>, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 42.95 (-, (C=S)-NH-CH<sub>2</sub>), 37.06 (-, CH<sub>2</sub>-NH-Boc), 30.20 (-, CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>), 28.41 (+, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>). MS (LC-MS, ESI): *m/z* 360.14 [M+Na<sup>+</sup>]. HRMS (ESI-MS): *m/z* [M+Na<sup>+</sup>] berechnet für C<sub>16</sub>H<sub>23</sub>N<sub>3</sub>NaO<sub>3</sub>S<sup>+</sup>: 360.1352, gefunden 360.1355.

#### *tert*-Butyl-[4-(3-benzoylthioureido)butyl]carbamate (**137**)

**C<sub>17</sub>H<sub>25</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>S** (*M* = 351,47 g/mol)

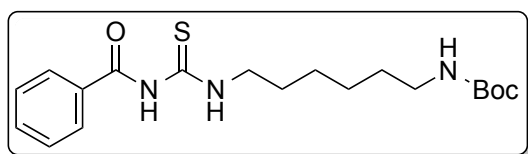


Die gewünschte Struktur wurde gemäß **AAV 14** mit **131** (1,60 g, 8,50 mmol) und **60** (1,14 ml, 8,50 mmol) in 30 ml DCM synthetisiert. Man erhielt ein gelbes Öl (2,96 g, 99%). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, Chloroform-*d*) δ 10.76 (bs, 1H, (C=O)-NH-(C=S)), 9.16 (bs, 1H, (C=S)-NH-CH<sub>2</sub>), 7.86 – 7.74 (m, 2H, Ph-**H**), 7.64 – 7.54 (m, 1H, Ph-**H**), 7.51 – 7.42 (m, 2H, Ph-**H**), 4.69 (bs, 1H, NH-Boc), 3.69 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H, (C=S)-NH-CH<sub>2</sub>), 3.15 (q, *J* = 6.6 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>-NH-Boc), 1.71 (p, *J* = 7.2 Hz, 2H, (CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-NH-Boc), 1.57 (p, *J* = 7.1 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-NH-Boc), 1.40 (s, 9H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>).

$C(CH_3)_3$ .  $^{13}C$  NMR (75 MHz, Chloroform-*d*)  $\delta$  179.96 ( $C_{quat}$ ,  $C=S$ ), 167.06 ( $C_{quat}$ ,  $C=O$  (Benzoyl)), 156.00 ( $C_{quat}$ ,  $C=O$  (Boc)), 133.54 (+, 1 Ph- $C$ ), 131.77 ( $C_{quat}$ , 1 Ph- $C$ ), 129.10 (+, 2 Ph- $C$ ), 127.51 (+, 2 Ph- $C$ ), 79.20 ( $C_{quat}$ ,  $C(CH_3)_3$ ), 45.34 (-, (C=S)-NH- $CH_2$ ), 40.07 (-,  $CH_2$ -NH-Boc), 28.41 (+,  $C(CH_3)_3$ ), 27.47, 25.55 (-,  $CH_2$ - $CH_2$ - $CH_2$ - $CH_2$ ). MS (LC-MS, ESI):  $m/z$  352.17 [ $M+H^+$ ]. HRMS (ESI-MS):  $m/z$  [ $M+H^+$ ] berechnet für  $C_{17}H_{26}N_3O_3S^+$ : 352.1689, gefunden 352.1691.

### *tert*-Butyl-[6-(3-benzoylthioureido)hexyl]carbamate (**138**)

$C_{19}H_{29}N_3O_3S$  ( $M = 379,52$  g/mol)

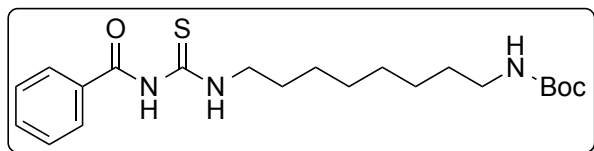


Die gewünschte Struktur wurde gemäß **AAV 14** mit **132** (1,83 g, 8,46 mmol) und **60** (1,14 ml, 8,46 mmol) in 30 ml DCM synthetisiert. Man erhielt ein gelbes Öl (2,94 g, 92%).  $^1H$  NMR (300

MHz, Chloroform-*d*)  $\delta$  10.74 (bs, 1H, (C=O)-NH-(C=S)), 9.18 (bs, 1H, (C=S)-NH- $CH_2$ ), 7.88 – 7.72 (m, 2H, Ph- $H$ ), 7.65 – 7.32 (m, 3H, Ph- $H$ ), 4.70 (bs, 1H, NH-Boc), 3.38 (q,  $J = 6.7$  Hz, 2H, (C=S)-NH- $CH_2$ ), 3.12 – 2.98 (q,  $J = 6.4$ , 2H,  $CH_2$ -NH-Boc), 1.74 – 1.50 (m, 2H,  $CH_2$ - $CH_2$ -NH-Boc), 1.49 – 1.17 (m, 15H,  $C(CH_3)_3$  + (C=S)-NH- $CH_2$ -( $CH_2$ )<sub>3</sub>-( $CH_2$ )<sub>2</sub>-NH-Boc).  $^{13}C$  NMR (75 MHz, Chloroform-*d*)  $\delta$  179.80 ( $C_{quat}$ ,  $C=S$ ), 167.60 ( $C_{quat}$ ,  $C=O$  (Benzoyl)), 156.19 ( $C_{quat}$ ,  $C=O$  (Boc)), 134.71 (+, 1 Ph- $C$ ), 131.26 ( $C_{quat}$ , 1 Ph- $C$ ), 128.44 (+, 2 Ph- $C$ ), 126.98 (+, 2 Ph- $C$ ), 79.01 ( $C_{quat}$ ,  $C(CH_3)_3$ ), 45.71 (-, (C=S)-NH- $CH_2$ ), 40.09 (-,  $CH_2$ -NH-Boc), 30.00, 29.45 (-,  $CH_2$ - $CH_2$ -( $CH_2$ )<sub>2</sub>- $CH_2$ - $CH_2$ ), 28.41 (+,  $C(CH_3)_3$ ), 26.59, 26.19 (-, ( $CH_2$ )<sub>2</sub>- $CH_2$ - $CH_2$ -( $CH_2$ )<sub>2</sub>). MS (LC-MS, ESI):  $m/z$  380.20 [ $M+H^+$ ]. HRMS (ESI-MS):  $m/z$  [ $M+H^+$ ] berechnet für  $C_{19}H_{30}N_3O_3S^+$ : 380.2002, gefunden 380.2006.

### *tert*-Butyl-[8-(3-benzoylthioureido)octyl]carbamate (**139**)

$C_{27}H_{33}N_3O_3S$  ( $M = 407,57$  g/mol)



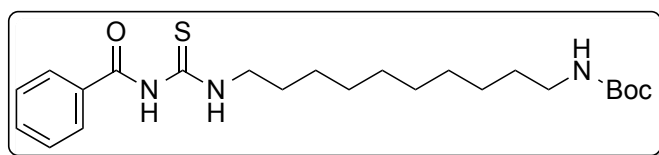
Die gewünschte Struktur wurde gemäß **AAV 14** mit **133** (2,04 g, 8,35 mmol) und **60** (1,12 ml, 8,35 mmol) in 30 ml DCM synthetisiert. Man erhielt ein gelbes Öl

(3,36 g, 99%).  $^1H$  NMR (300 MHz, Chloroform-*d*)  $\delta$  10.73 (bs, 1H, (C=O)-NH-(C=S)), 9.14 (bs, 1H, (C=S)-NH- $CH_2$ ), 7.89 – 7.76 (m, 2H, Ph- $H$ ), 7.67 – 7.54 (m, 1H, Ph- $H$ ), 7.53 – 7.40 (m, 2H, Ph- $H$ ), 4.58 (bs, 1H, NH-Boc), 3.65 (q,  $J = 7.3$  Hz, 2H, (C=S)-NH- $CH_2$ ), 3.07 (q,  $J = 6.0$  Hz, 2H,  $CH_2$ -NH-Boc), 1.67 (p,  $J = 7.2$  Hz, 2H,  $CH_2$ - $CH_2$ -NH-Boc), 1.52 – 1.41 (m, 2H, (C=S)-NH- $CH_2$ - $CH_2$ ), 1.40 (s, 9H,  $C(CH_3)_3$ ), 1.38 – 1.16 (m, 8H, (C=S)-NH-( $CH_2$ )<sub>2</sub>-( $CH_2$ )<sub>4</sub>-

(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-NH-Boc). <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, Chloroform-*d*) δ 179.71 (C<sub>quat</sub>, C=S), 167.02 (C<sub>quat</sub>, C=O (Benzoyl)), 155.99 (C<sub>quat</sub>, C=O (Boc)), 133.49 (+, 1 Ph-C), 131.83 (C<sub>quat</sub>, 1 Ph-C), 129.08 (+, 2 Ph-C), 127.50 (+, 2 Ph-C), 78.97 (C<sub>quat</sub>, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 45.85 (-, (C=S)-NH-CH<sub>2</sub>), 40.56 (-, CH<sub>2</sub>-NH-Boc), 30.01, 29.09 (-, CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>), 28.42 (+, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 28.14, 28.08, 26.83, 26.68 (-, (CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>). MS (LC-MS, ESI): m/z 408.23 [M+H<sup>+</sup>]. HRMS (ESI-MS): m/z [M+H<sup>+</sup>] berechnet für C<sub>21</sub>H<sub>34</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>S<sup>+</sup>: 408.2315, gefunden 408.2321.

***tert*-Butyl-[10-(3-benzoylthioureido)decyl]carbamate (140)**

**C<sub>23</sub>H<sub>37</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>S (M = 435,62 g/mol)**

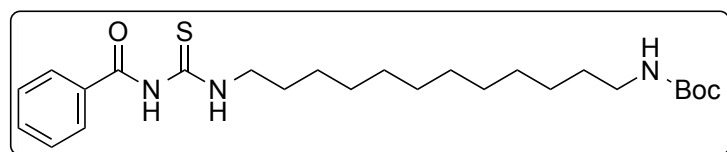


Die gewünschte Struktur wurde gemäß **AAV 14** mit **134** (2,18 g, 8,00 mmol) und **60** (1,08 ml, 8,00 mmol) in 30 ml DCM synthetisiert. Man erhielt einen

gelben Feststoff (3,22 g, 92%). Smp. 105,8 °C. <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, Chloroform-*d*) δ 10.73 (bs, 1H, (C=O)-NH-(C=S)), 9.08 (bs, 1H, (C=S)-NH-CH<sub>2</sub>), 7.88 – 7.77 (m, 2H, Ph-H), 7.66 – 7.56 (m, 1H, Ph-H), 7.55 – 7.44 (m, 2H, Ph-H), 4.54 (bs, 1H, NH-Boc), 3.67 (q, J = 7.3 Hz, 2H, (C=S)-NH-CH<sub>2</sub>), 3.08 (q, J = 6.5 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>-NH-Boc), 1.69 (p, J = 7.2 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-NH-Boc), 1.52 – 1.42 (m, 2H, (C=S)-NH-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>), 1.41 (s, 9H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 1.38 – 1.19 (m, 12H, (C=S)-NH-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>6</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-NH-Boc). <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, Chloroform-*d*) δ 179.68 (C<sub>quat</sub>, C=S), 166.96 (C<sub>quat</sub>, C=O (Benzoyl)), 155.98 (C<sub>quat</sub>, C=O (Boc)), 133.52 (+, 1 Ph-C), 131.84 (C<sub>quat</sub>, 1 Ph-C), 129.12 (+, 2 Ph-C), 127.46 (+, 2 Ph-C), 78.98 (C<sub>quat</sub>, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 45.93 (-, (C=S)-NH-CH<sub>2</sub>), 40.62 (-, CH<sub>2</sub>-NH-Boc), 30.05, 29.43, 29.36, 29.24, 29.17 (-, CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>), 28.43 (+, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 28.18, 26.91, 26.78 (-, (CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-NH-Boc). MS (LC-MS, ESI): m/z 436.26 [M+H<sup>+</sup>]. HRMS (ESI-MS): m/z [M+H<sup>+</sup>] berechnet für C<sub>23</sub>H<sub>38</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>S<sup>+</sup>: 436.2628, gefunden 436.2630.

***tert*-Butyl-[12-(3-benzoylthioureido)dodecyl]carbamate (141)**

**C<sub>25</sub>H<sub>41</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>S (M = 463,68 g/mol)**



Die gewünschte Struktur wurde gemäß **AAV 14** mit **135** (2,63 g, 8,75 mmol) und **60** (1,18 ml, 8,75 mmol) in 30 ml DCM

synthetisiert. Man erhielt einen gelbes Öl (3,75 g, 92%). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, Chloroform-*d*) δ 10.73 (bs, 1H, (C=O)-NH-(C=S)), 9.18 (bs, 1H, (C=S)-NH-CH<sub>2</sub>), 7.87 – 7.74 (m, 2H, Ph-H), 7.63 – 7.52 (m, 1H, Ph-H), 7.51 – 7.40 (m, 2H, Ph-H), 4.58 (bs, 1H, NH-Boc), 3.64 (q, J = 7.1

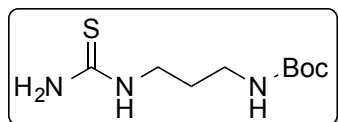
Hz, 2H, (C=S)-NH-CH<sub>2</sub>), 3.05 (q, J = 6.4 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>-NH-Boc), 1.67 (p, J = 7.2 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-NH-Boc), 1.50 – 1.40 (m, 2H, (C=S)-NH-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>), 1.39 (s, 9H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 1.37 – 1.10 (m, 16H, (C=S)-NH-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>8</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-NH-Boc). <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, Chloroform-*d*) δ 179.69 (C<sub>quat</sub>, C=S), 167.05 (C<sub>quat</sub>, C=O (Benzoyl)), 155.99 (C<sub>quat</sub>, C=O (Boc)), 133.45 (+, 1 Ph-C), 131.85 (C<sub>quat</sub>, 1 Ph-C), 129.05 (+, 2 Ph-C), 127.52 (+, 2 Ph-C), 78.93 (C<sub>quat</sub>, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 45.90 (-, (C=S)-NH-CH<sub>2</sub>), 40.62 (-, CH<sub>2</sub>-NH-Boc), 30.05, 29.52, 29.50, 29.48, 29.42, 29.28, 29.19 (-, CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>6</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>), 28.42 (+, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 28.17, 26.92, 26.79 (-, (CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>6</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>). MS (LC-MS, ESI): m/z 464.29 [M+H<sup>+</sup>]. HRMS (ESI-MS): m/z [M+H<sup>+</sup>] berechnet für C<sub>25</sub>H<sub>42</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>S<sup>+</sup>: 464.2941, gefunden 464.2947.

#### 6.2.14. Synthese der N-alkylierten Thioharnstoffe 142-147

Aufgrund der Thion-Thiol-Tautomerie konnte in allen nachfolgenden Spektren eine Aufspaltung des (C=S)-NH-CH<sub>2</sub>-R-Signals beobachtet werden. Man erhielt zwei bs-Signale dicht nebeneinander, welche zusammen integriert immer einen Wert von 2 ergaben. Bei allen weiteren Signalen konnte eine solch deutliche Aufspaltung nicht beobachtet werden. Die Signale lagen nahezu deckungsgleich übereinander.

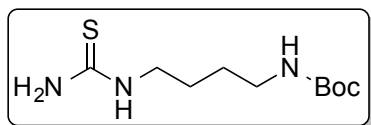
##### *tert*-Butyl-(3-thioureidopropyl)carbammat (142)

C<sub>9</sub>H<sub>19</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>S (M = 233,33 g/mol)



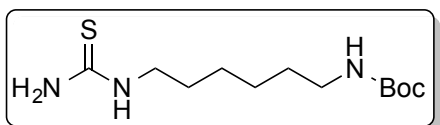
Die Zielstruktur wurde aus **136** (2,9 g, 8,59 mmol) und K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (2,49 g, 18,04 mmol) in 50 ml MeOH/H<sub>2</sub>O (7/3 v/v) gemäß **AVV 8** hergestellt. Man erhielt ein gelbes Öl (1,90 g, 95%). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, Chloroform-*d*) δ 7.42 (bs, 1H, NH<sub>2</sub>), 6.39 (bs, 1H, (C=S)-NH), 5.24 (bs, 1H, NH-Boc), 3.56 + 3.25 (2 bs, 1.4H + 0.6H, (C=S)-NH-CH<sub>2</sub> (Thion-Thiol-Tautomerie)), 3.13 (q, J = 6.4 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>-NH-Boc), 1.80 – 1.61 (m, 2H, CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>), 1.39 (s, 9H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>). <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, Chloroform-*d*) δ 183.31 (C<sub>quat</sub>, C=S), 156.80 (C<sub>quat</sub>, C=O), 79.72 (C<sub>quat</sub>, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 41.87 (-, (C=S)-NH-CH<sub>2</sub>), 37.38 (-, CH<sub>2</sub>-NH-Boc), 29.73 (-, CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>), 28.43 (+, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>). MS (LC-MS, ESI): m/z 234.13 [M+H<sup>+</sup>]. HRMS (ESI-MS): m/z [M+H<sup>+</sup>] berechnet für C<sub>9</sub>H<sub>20</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>S<sup>+</sup>: 234.1271, gefunden 234.1271.



**tert-Butyl-(4-thioureidobutyl)carbamate (143)****C<sub>10</sub>H<sub>21</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>S (M = 247,36 g/mol)**

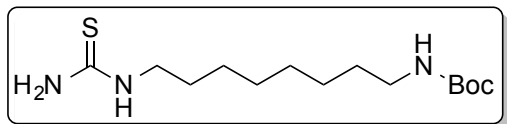
Die Zielstruktur wurde aus **137** (2,9 g, 8,25 mmol) und K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (2,39 g, 17,33 mmol) in 50 ml MeOH/H<sub>2</sub>O (7/3 v/v) gemäß **AVV 8** hergestellt. Man erhielt ein gelbes Öl (1,90 g, 93%). <sup>1</sup>H

NMR (300 MHz, Chloroform-*d*) δ 7.40 (bs, 1H, **NH**<sub>2</sub>), 6.37 (bs, 1H, (C=S)-**NH**), 4.94 (bs, 1H, **NH**-Boc), 3.52 + 3.20 (2 bs, 1.1H + 0.9H, (C=S)-NH-**CH**<sub>2</sub> (Thion-Thiol-Tautomerie)), 3.10 (q, J = 6.2 Hz, 2H, **CH**<sub>2</sub>-NH-Boc), 1.75 – 1.43 (m, 4H, CH<sub>2</sub>-**CH**<sub>2</sub>-**CH**<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>), 1.39 (s, 9H, C(**CH**<sub>3</sub>)<sub>3</sub>). <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, Chloroform-*d*) δ 183.32 (C<sub>quat</sub>, **C**=S), 156.75 (C<sub>quat</sub>, **C**=O), 79.68 (C<sub>quat</sub>, **C**(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 44.90 (-, (C=S)-NH-**CH**<sub>2</sub>), 40.22 (-, **CH**<sub>2</sub>-NH-Boc), 28.45 (+, C(**CH**<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 27.71 (-, (C=S)-NH-CH<sub>2</sub>-**CH**<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>), 26.03 (-, (CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-**CH**<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-NH-Boc). MS (LC-MS, ESI): m/z 248.14 [M+H<sup>+</sup>]. HRMS (ESI-MS): m/z [M+H<sup>+</sup>] berechnet für C<sub>10</sub>H<sub>22</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>S<sup>+</sup>: 248.1427, gefunden 248.1429.

**tert-Butyl-(6-thioureidoheptyl)carbamate (144)****C<sub>12</sub>H<sub>25</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>S (M = 275,41 g/mol)**

Die Zielstruktur wurde aus **138** (2,9 g, 7,64 mmol) und K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (2,22 g, 16,05 mmol) in 50 ml MeOH/H<sub>2</sub>O (7/3 v/v) gemäß **AVV 8** hergestellt. Man erhielt einen gelben

Feststoff (1,85 g, 88%). Smp. 99,8 °C. <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, Chloroform-*d*) δ 7.28 (bs, 1H, **NH**<sub>2</sub>), 6.34 (bs, 1H, (C=S)-**NH**), 4.81 (bs, 1H, **NH**-Boc), 3.49 + 3.17 (2 bs, 1.3H + 0.7H, (C=S)-NH-**CH**<sub>2</sub> (Thion-Thiol-Tautomerie)), 3.05 (q, J = 6.6 Hz, 2H, **CH**<sub>2</sub>-NH-Boc), 1.56 (p, J = 7.2 Hz, 2H, **CH**<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-NH-Boc), 1.50 – 1.42 (m, 2H, (C=S)-NH-CH<sub>2</sub>-**CH**<sub>2</sub>), 1.40 (s, 9H, C(**CH**<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 1.35 – 1.24 (m, 4H, (CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-**CH**<sub>2</sub>-**CH**<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>). <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, Chloroform-*d*) δ 183.35 (C<sub>quat</sub>, **C**=S), 156.64 (C<sub>quat</sub>, **C**=O), 79.45 (C<sub>quat</sub>, **C**(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 44.85 (-, (C=S)-NH-**CH**<sub>2</sub>), 40.16 (-, **CH**<sub>2</sub>-NH-Boc), 29.80 (-, (C=S)-NH-CH<sub>2</sub>-**CH**<sub>2</sub>), 28.45 (+, C(**CH**<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 26.34, 26.12, 25.91 (-, (CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-(**CH**<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-CH<sub>2</sub>-NH-Boc). MS (LC-MS, ESI): m/z 276.17 [M+H<sup>+</sup>]. HRMS (ESI-MS): m/z [M+H<sup>+</sup>] berechnet für C<sub>12</sub>H<sub>26</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>S<sup>+</sup>: 276.1740, gefunden 276.1741.

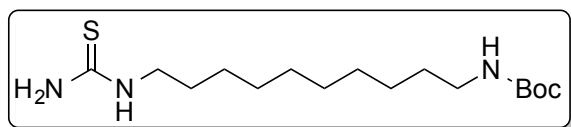
**tert-Butyl-(8-thioureido-octyl)carbamate (145)****C<sub>14</sub>H<sub>29</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>S (M = 303,47 g/mol)**

Die Zielstruktur wurde aus **139** (3,3 g, 8,10 mmol) und K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (2,35 g, 17,00 mmol) in 50 ml MeOH/H<sub>2</sub>O (7/3 v/v) gemäß **AVV 8** hergestellt.

Man erhielt einen farblosen Feststoff (2,30 g, 94%). Smp. 96,3 °C.  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz, Chloroform-*d*)  $\delta$  7.29 (bs, 1H,  $\text{NH}_2$ ), 6.43 (bs, 1H, (C=S)- $\text{NH}$ ), 4.86 (bs, 1H,  $\text{NH}$ -Boc), 3.39 + 3.06 (2 bs, 1.3H + 0.7H, (C=S)- $\text{NH-CH}_2$  (Thion-Thiol-Tautomerie)), 2.96 (q,  $J$  = 6.6 Hz, 2H,  $\text{CH}_2$ -NH-Boc), 1.51 – 1.40 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ -CH $_2$ -NH-Boc), 1.40 – 1.34 (m, 2H, (C=S)-NH-CH $_2$ -CH $_2$ ), 1.32 (s, 9H, C(CH $_3$ ) $_3$ ), 1.25 – 1.14 (m, 8H, (CH $_2$ ) $_2$ -(CH $_2$ ) $_4$ -(CH $_2$ ) $_2$ ).  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz, Chloroform-*d*)  $\delta$  183.07 (C $_{\text{quat}}$ , C=S), 156.31 (C $_{\text{quat}}$ , C=O), 79.19 (C $_{\text{quat}}$ , C(CH $_3$ ) $_3$ ), 45.23 (-, (C=S)-NH-CH $_2$ ), 40.49 (-, CH $_2$ -NH-Boc), 29.82 (-, (C=S)-NH-CH $_2$ -CH $_2$ ), 29.76, 28.98, 28.94 (-, (C=S)-NH-(CH $_2$ ) $_2$ -(CH $_2$ ) $_3$ -(CH $_2$ ) $_3$ -NH-Boc), 28.40 (+, C(CH $_3$ ) $_3$ ), 26.66, 26.50 (-, (CH $_2$ ) $_5$ -CH $_2$ -CH $_2$ -CH $_2$ -NH-Boc). MS (LC-MS, ESI):  $m/z$  304.21 [M+H $^+$ ]. HRMS (ESI-MS):  $m/z$  [M+H $^+$ ] berechnet für C $_{14}$ H $_{30}$ N $_3$ O $_2$ S $^+$ : 304.2053, gefunden 304.2055.

### *tert*-Butyl-(10-thioureidodecyl)carbamate (**146**)

C $_{16}$ H $_{33}$ N $_3$ O $_2$ S ( $M$  = 331,52 g/mol)

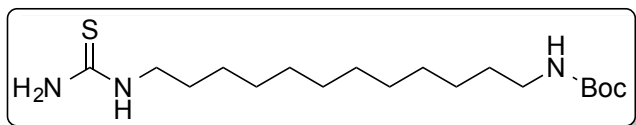


Die Zielstruktur wurde aus **140** (3,15 g, 7,23 mmol) und K $_2$ CO $_3$  (2,10 g, 15,19 mmol) in 50 ml MeOH/H $_2$ O (7/3 v/v) gemäß **AVV 8**

hergestellt. Man erhielt einen farblosen Feststoff (2,20 g, 92%). Smp. 98,2 °C.  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz, Chloroform-*d*)  $\delta$  7.25 (bs, 1H,  $\text{NH}_2$ ), 6.63 (bs, 1H, (C=S)- $\text{NH}$ ), 4.69 (bs, 1H,  $\text{NH}$ -Boc), 3.56 + 3.12 (2 bs, 1.5H + 0.5H, (C=S)-NH-CH $_2$  (Thion-Thiol-Tautomerie)), 3.03 (q,  $J$  = 6.6 Hz, 2H, CH $_2$ -NH-Boc), 1.64 – 1.45 (m, 2H, CH $_2$ -CH $_2$ -NH-Boc), 1.46 – 1.40 (m, 2H, (C=S)-NH-CH $_2$ -CH $_2$ ), 1.39 (s, 9H, C(CH $_3$ ) $_3$ ), 1.31 – 1.13 (m, 12H, (CH $_2$ ) $_2$ -(CH $_2$ ) $_6$ -(CH $_2$ ) $_2$ ).  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz, Chloroform-*d*)  $\delta$  183.46 (C $_{\text{quat}}$ , C=S), 156.22 (C $_{\text{quat}}$ , C=O), 79.18 (C $_{\text{quat}}$ , C(CH $_3$ ) $_3$ ), 45.35 (-, (C=S)-NH-CH $_2$ ), 40.60, (-, CH $_2$ -NH-Boc), 29.93, 29.39, 29.27, 29.19, 29.08 (-, CH $_2$ -CH $_2$ -CH $_2$ -(CH $_2$ ) $_4$ -(CH $_2$ ) $_3$ ), 28.43 (+, C(CH $_3$ ) $_3$ ), 26.96, 26.77, 26.66 (-, (CH $_2$ ) $_2$ -CH $_2$ -(CH $_2$ ) $_4$ -CH $_2$ -CH $_2$ -CH $_2$ -NH-Boc). MS (LC-MS, ESI):  $m/z$  332.24 [M+H $^+$ ]. HRMS (ESI-MS):  $m/z$  [M+H $^+$ ] berechnet für C $_{16}$ H $_{34}$ N $_3$ O $_2$ S $^+$ : 332.2366, gefunden 332.2366.

### *tert*-Butyl-(12-thioureidododecyl)carbamate (**147**)

C $_{18}$ H $_{37}$ N $_3$ O $_2$ S ( $M$  = 359,57 g/mol)



Die Zielstruktur wurde aus **141** (3,70 g, 7,98 mmol) und K $_2$ CO $_3$  (2,32 g, 16,76 mmol) in 50 ml MeOH/H $_2$ O (7/3 v/v) gemäß **AVV 8** hergestellt. Man

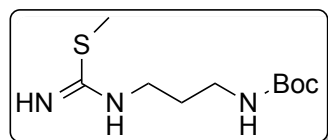
erhielt einen farblosen Feststoff (2,70 g, 94%). Smp. 121,2 °C.  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz, Chloroform-*d*)  $\delta$  6.75 (bs, 1H,  $\text{NH}_2$ ), 5.96 (bs, 1H, (C=S)- $\text{NH}$ ), 4.56 (bs, 1H,  $\text{NH}$ -Boc), 3.53 +

3.20 (2 bs, 1.0H + 1.0H, (C=S)-NH-CH<sub>2</sub> (Thion-Thiol-Tautomerie)), 3.08 (q, J = 6.7 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>-NH-Boc), 1.58 (p, J = 7.5, 7.0 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-NH-Boc), 1.52 – 1.44 (m, 2H, (C=S)-NH-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>), 1.43 (s, 9H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 1.36 – 1.20 (m, 16H, (CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>8</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>). <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, Chloroform-d) δ 183.34 (C<sub>quat</sub>, C=S), 156.79 (C<sub>quat</sub>, C=O), 79.17 (C<sub>quat</sub>, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 45.06 (-, (C=S)-NH-CH<sub>2</sub>), 40.63 (-, CH<sub>2</sub>-NH-Boc), 29.98, 29.49, 29.44, 29.41, 29.29, 29.15, 29.09 (-, CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>6</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>), 28.45 (+, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 26.76, 26.72, 26.64 (-, (CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>6</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-NH-Boc). MS (LC-MS, ESI): m/z 360.27 [M+H<sup>+</sup>]. HRMS (ESI-MS): m/z [M+H<sup>+</sup>] berechnet für C<sub>18</sub>H<sub>38</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>S<sup>+</sup>: 360.2679, gefunden 360.2682.

## 6.2.15. Synthese der N-alkylierten S-Methylisothioharnstoffe 148-153

### *tert*-Butyl-{3-[(imino(methylthio)methyl)amino]propyl}carbamate (148)

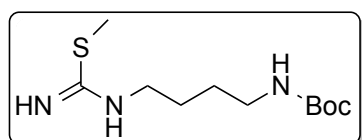
C<sub>10</sub>H<sub>21</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>S (M = 247,36 g/mol)



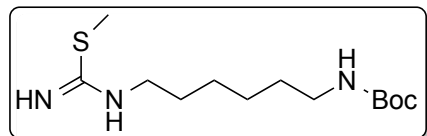
Die Darstellung erfolgte gemäß **AAV 9** mit **142** (1,80 g, 7,71 mmol) und Methyljodid (0,53 ml, 8,49 mmol) in MeCN (30 ml). Es resultierte ein gelbes Öl (**148** · HI, 2,80 g, 97%). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, Chloroform-d, Hydroiodid) δ 3.76 – 3.32 (m, 2H, (C-S)-NH-CH<sub>2</sub>), 3.21 (q, J = 6.3 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>-NH-Boc), 2.76 (s, 3H, S-CH<sub>3</sub>), 1.88 (p, J = 6.6 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>), 1.39 (s, 9H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>). <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, Chloroform-d, Hydroiodid) δ 170.17 (C<sub>quat</sub>, C-S), 154.28 (C<sub>quat</sub>, C=O), 78.25 (C<sub>quat</sub>, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 40.17 (-, (C-S)-NH-CH<sub>2</sub>), 35.13 (-, CH<sub>2</sub>-NH-Boc), 26.66 (-, CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>), 26.37 (+, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 13.41 (+, S-CH<sub>3</sub>). MS (LC-MS, ESI): m/z 248.14 [M+H<sup>+</sup>]. HRMS (ESI-MS): m/z [M+H<sup>+</sup>] berechnet für C<sub>10</sub>H<sub>22</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>S<sup>+</sup>: 248.1427, gefunden 248.1429.

### *tert*-Butyl-{4-[(imino(methylthio)methyl)amino]butyl}carbamate (149)

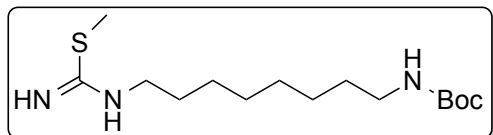
C<sub>11</sub>H<sub>23</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>S (M = 261,38 g/mol)



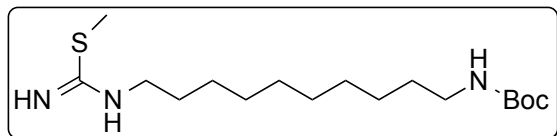
Die Darstellung erfolgte gemäß **AAV 9** mit **143** (1,80 g, 7,28 mmol) und Methyljodid (0,50 ml, 8,00 mmol) in MeCN (30 ml). Es resultierte ein gelbes Öl (**149** · HI, 2,80 g, 99%). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, Chloroform-d, Hydroiodid) δ 3.64 – 3.27 (m, 2H, (C-S)-NH-CH<sub>2</sub>), 3.09 (q, J = 6.4 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>-NH-Boc), 2.75 (s, 3H, S-CH<sub>3</sub>), 1.79 – 1.63 (m, 2H, CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-NH-Boc), 1.63 – 1.49 (m, 2H, (C-S)-NH-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>), 1.37 (s, 9H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>). <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, Chloroform-d, Hydroiodid) δ 170.07 (C<sub>quat</sub>, C-S), 154.13 (C<sub>quat</sub>, C=O), 77.71 (C<sub>quat</sub>, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 42.35 (-, (C-S)-NH-CH<sub>2</sub>), 37.65 (-, CH<sub>2</sub>-NH-Boc), 26.35 (+, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 25.10, 23.49 (-, CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>), 13.82 (+, S-CH<sub>3</sub>). MS (LC-MS, ESI): m/z 262.16 [M+H<sup>+</sup>]. HRMS (ESI-MS): m/z [M+H<sup>+</sup>] berechnet für C<sub>11</sub>H<sub>24</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>S<sup>+</sup>: 262.1584, gefunden 262.1589.

**tert-Butyl-{6-[(imino(methylthio)methyl)amino]hexyl}carbamate (**150**)****C<sub>13</sub>H<sub>27</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>S** (*M* = 289,44 g/mol)

Die Darstellung erfolgte gemäß **AAV 9** mit **144** (1,80 g, 6,54 mmol) und Methyljodid (0,45 ml, 7,19 mmol) in MeCN (30 ml). Es resultierte ein gelbes Öl (**150** · HI, 2,70 g, 99%). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, Chloroform-*d*, Hydroiodid) δ 3.63 – 3.20 (m, 2H, (C-S)-NH-CH<sub>2</sub>), 3.05 (t, *J* = 4.6 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>-NH-Boc), 2.75 (s, 3H, S-CH<sub>3</sub>), 1.76 – 1.57 (m, 2H, CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-NH-Boc), 1.53 – 1.42 (m, 2H, (C-S)-NH-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>), 1.39 (s, 9H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 1.37 – 1.07 (m, 4H, (C-S)-NH-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-NH-Boc). <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, Chloroform-*d*, Hydroiodid) δ 170.03 (C<sub>quat</sub>, C-S), 154.13 (C<sub>quat</sub>, C=O), 77.13 (C<sub>quat</sub>, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 42.66 (-, (C-S)-NH-CH<sub>2</sub>), 38.29 (-, CH<sub>2</sub>-NH-Boc), 27.67 (-, (C-S)-NH-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>), 26.43 (+, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 26.24, 24.24, 24.03 (-, (C-S)-NH-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-CH<sub>2</sub>), 13.13 (+, S-CH<sub>3</sub>). MS (LC-MS, ESI): *m/z* 290.19 [M+H<sup>+</sup>]. HRMS (ESI-MS): *m/z* [M+H<sup>+</sup>] berechnet für C<sub>13</sub>H<sub>28</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>S<sup>+</sup>: 290.1897, gefunden 290.1901.

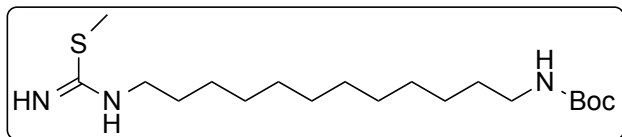
**tert-Butyl-{8-[(imino(methylthio)methyl)amino]octyl}carbamate (**151**)****C<sub>15</sub>H<sub>31</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>S** (*M* = 317,49 g/mol)

Die Darstellung erfolgte gemäß **AAV 9** mit **145** (2,20 g, 7,25 mmol) und Methyljodid (0,50 ml, 7,97 mmol) in MeCN (30 ml). Es resultierte ein gelbes Öl (**151** · HI, 3,20 g, 99%). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, Chloroform-*d*, Hydroiodid) δ 3.26 (q, *J* = 6.8 Hz, 2H, (C-S)-NH-CH<sub>2</sub>), 3.03 (q, *J* = 6.5 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>-NH-Boc), 2.76 (s, 3H, S-CH<sub>3</sub>), 1.64 (p, *J* = 7.2 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-NH-Boc), 1.52 – 1.40 (m, 2H, (C-S)-NH-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>), 1.39 (s, 9H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 1.36 – 1.12 (m, 8H, (C-S)-NH-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-NH-Boc). <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, Chloroform-*d*, Hydroiodid) δ 170.01 (C<sub>quat</sub>, C-S), 154.03 (C<sub>quat</sub>, C=O), 77.01 (C<sub>quat</sub>, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 42.75 (-, (C-S)-NH-CH<sub>2</sub>), 38.50 (-, CH<sub>2</sub>-NH-Boc), 27.84, 26.86, 26.73 (-, CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-NH-Boc), 26.38 (+, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 26.27, 24.53, 24.45 (-, (CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-NH-Boc), 13.25 (+, S-CH<sub>3</sub>). MS (LC-MS, ESI): *m/z* 318.22 [M+H<sup>+</sup>]. HRMS (ESI-MS): *m/z* [M+H<sup>+</sup>] berechnet für C<sub>15</sub>H<sub>32</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>S<sup>+</sup>: 318.2210, gefunden 318.2218.

**tert-Butyl-{10-[(imino(methylthio)methyl)amino]decyl}carbamate (152)****C<sub>17</sub>H<sub>35</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>S (M = 345,55 g/mol)**

Die Darstellung erfolgte gemäß **AAV 9** mit **146** (2,10 g, 6,33 mmol) und Methyljodid (0,44 ml, 6,97 mmol) in MeCN (30 ml). Es resultierte ein

gelbes Öl (**152** · HI, 2,90 g, 97%). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, Chloroform-*d*, Hydroiodid) δ 3.40 – 3.16 (m, 2H, (C-S)-NH-CH<sub>2</sub>), 3.00 (q, J = 6.8 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>-NH-Boc), 2.72 (s, 3H, S-CH<sub>3</sub>), 1.61 (p, J = 7.2 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-NH-Boc), 1.48 – 1.37 (m, 2H, (C-S)-NH-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>), 1.36 (s, 9H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 1.33 – 1.13 (m, 12H, (C-S)-NH-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>6</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-NH-Boc). <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, Chloroform-*d*, Hydroiodid) δ 169.88 (C<sub>quat</sub>, C-S), 154.02 (C<sub>quat</sub>, C=O), 76.96 (C<sub>quat</sub>, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 42.72 (-, (C-S)-NH-CH<sub>2</sub>), 38.51 (-, CH<sub>2</sub>-NH-Boc), 27.86, 27.28, 27.22, 27.10, 26.77 (-, CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-NH-Boc), 26.34 (+, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 24.86, 24.62, 24.50 (-, (CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-NH-Boc), 13.15 (+, S-CH<sub>3</sub>). MS (LC-MS, ESI): m/z 346.25 [M+H<sup>+</sup>]. HRMS (ESI-MS): m/z [M+H<sup>+</sup>] berechnet für C<sub>17</sub>H<sub>36</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>S<sup>+</sup>: 346.2523, gefunden 346.2526.

**tert-Butyl-{12-[(imino(methylthio)methyl)amino]dodecyl}carbamate (153)****C<sub>19</sub>H<sub>39</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>S (M = 373,60 g/mol)**

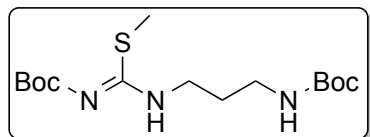
Die Darstellung erfolgte gemäß **AAV 9** mit **147** (2,60 g, 7,23 mmol) und Methyljodid (0,50 ml, 7,95 mmol) in

MeCN (30 ml). Es resultierte ein gelbes Öl (**153** · HI, 3,60 g, 99%). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, Chloroform-*d*, Hydroiodid) δ 3.24 (q, J = 7.2 Hz, 2H, (C-S)-NH-CH<sub>2</sub>), 3.03 (q, J = 6.6 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>-NH-Boc), 2.76 (s, 3H, S-CH<sub>3</sub>), 1.64 (p, J = 7.2 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-NH-Boc), 1.50 – 1.39 (m, 2H, (C-S)-NH-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>), 1.38 (s, 9H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 1.21 (m, 16H, (C-S)-NH-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>8</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-NH-Boc). <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, Chloroform-*d*, Hydroiodid) δ 169.95 (C<sub>quat</sub>, C-S), 154.00 (C<sub>quat</sub>, C=O), 76.97 (C<sub>quat</sub>, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 42.79 (-, (C-S)-NH-CH<sub>2</sub>), 38.55 (-, CH<sub>2</sub>-NH-Boc), 27.91, 27.39, 27.36, 27.34, 27.22, 27.16, 26.85 (-, CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>6</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-NH-Boc), 26.36 (+, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 25.95, 24.69, 24.55 (-, (CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>6</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-NH-Boc), 13.25 (+, S-CH<sub>3</sub>). MS (LC-MS, ESI): m/z 374.28 [M+H<sup>+</sup>]. HRMS (ESI-MS): m/z [M+H<sup>+</sup>] berechnet für C<sub>19</sub>H<sub>40</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>S<sup>+</sup>: 374.2836, gefunden 374.2839.

### 6.2.16. Synthese der N-alkylierten N'-tert-Butoxycarbonyl-S-methylisothioharnstoffe 154-159

#### *tert*-Butyl-{3-[[[(*tert*-butoxycarbonyl)imino](methylthio)methyl]amino]propyl}carbamat (154)

$C_{15}H_{29}N_3O_4S$  ( $M = 347,47$  g/mol)

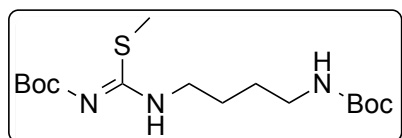


Die Synthese wurde entsprechend **AAV 10** mit **148** (2,70 g, 7,19 mmol),  $NEt_3$  (1,00 ml, 7,19 mmol) und  $Boc_2O$  (1,57 g, 7,19 mmol) durchgeführt. Man erhielt ein farbloses Öl (2,30 g,

92%).  $^1H$  NMR (300 MHz, Chloroform- $d$ )  $\delta$  9.52 (bs, 1H, (C-S)-NH), 4.61 (bs, 1H, NH-Boc), 3.31 (t,  $J = 7.1$  Hz, 2H, (C-S)-NH-CH $_2$ ), 3.12 (q,  $J = 7.2$  Hz, 2H, CH $_2$ -NH-Boc), 2.39 (s, 3H, S-CH $_3$ ), 1.73 (p,  $J = 6.7$  Hz, 2H, CH $_2$ -CH $_2$ -CH $_2$ ), 1.43 (s, 9H, C(CH $_3$ ) $_3$ ), 1.37 (s, 9H, C(CH $_3$ ) $_3$ ).  $^{13}C$  NMR (75 MHz, Chloroform- $d$ )  $\delta$  173.55 (C $_{quat}$ , C-S), 162.07 (C $_{quat}$ , C=O), 156.11 (C $_{quat}$ , C=O), 79.34 (C $_{quat}$ , C(CH $_3$ ) $_3$ ), 79.20 (C $_{quat}$ , C(CH $_3$ ) $_3$ ), 41.13 (-, (C-S)-NH-CH $_2$ ), 37.75 (-, CH $_2$ -NH-Boc), 29.96 (-, CH $_2$ -CH $_2$ -CH $_2$ ), 28.37 (+, C(CH $_3$ ) $_3$ ), 28.21 (+, C(CH $_3$ ) $_3$ ), 13.65 (+, S-CH $_3$ ). MS (LC-MS, ESI):  $m/z$  348.20 [M+H $^+$ ]. HRMS (ESI-MS):  $m/z$  [M+H $^+$ ] berechnet für  $C_{15}H_{30}N_3O_4S^+$ : 348.1952, gefunden 348.1952.

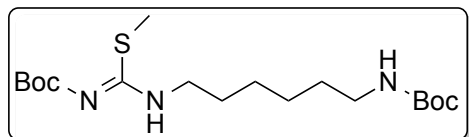
#### *tert*-Butyl-{4-[[[(*tert*-butoxycarbonyl)imino](methylthio)methyl]amino]butyl}carbamat (155)

$C_{16}H_{31}N_3O_4S$  ( $M = 361,50$  g/mol)

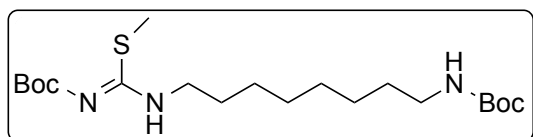


Die Synthese wurde entsprechend **AAV 10** mit **149** (2,70 g, 6,94 mmol),  $NEt_3$  (0,96 ml, 6,94 mmol) und  $Boc_2O$  (1,51 g, 6,94 mmol) durchgeführt. Man erhielt ein farbloses Öl (2,35 g, 94%).  $^1H$  NMR (300 MHz, Chloroform- $d$ )  $\delta$  9.79

(bs, 1H, (C-S)-NH), 4.64 (t,  $J = 6.1$  Hz, 1H, NH-Boc), 3.29 (t,  $J = 6.8$  Hz, 2H, (C-S)-NH-CH $_2$ ), 3.10 (q,  $J = 7.0$  Hz, 2H, CH $_2$ -NH-Boc), 2.42 (s, 3H, S-CH $_3$ ), 1.69 – 1.47 (m, 4H, CH $_2$ -(CH $_2$ ) $_2$ -CH $_2$ ), 1.46 (s, 9H, C(CH $_3$ ) $_3$ ), 1.40 (s, 9H, C(CH $_3$ ) $_3$ ).  $^{13}C$  NMR (75 MHz, Chloroform- $d$ )  $\delta$  173.44 (C $_{quat}$ , C-S), 162.13 (C $_{quat}$ , C=O), 156.01 (C $_{quat}$ , C=O), 79.36 (C $_{quat}$ , C(CH $_3$ ) $_3$ ), 79.22 (C $_{quat}$ , C(CH $_3$ ) $_3$ ), 46.27 (-, (C-S)-NH-CH $_2$ ), 39.98 (-, CH $_2$ -NH-Boc), 28.39 (+, C(CH $_3$ ) $_3$ ), 28.21 (+, C(CH $_3$ ) $_3$ ), 27.36, 26.59 (-, CH $_2$ -CH $_2$ -CH $_2$ -CH $_2$ ), 13.56 (+, S-CH $_3$ ). MS (LC-MS, ESI):  $m/z$  362.21 [M+H $^+$ ]. HRMS (ESI-MS):  $m/z$  [M+H $^+$ ] berechnet für  $C_{16}H_{32}N_3O_4S^+$ : 362.2108, gefunden 362.2115.

***tert*-Butyl-*{6-[[[(tert-butoxycarbonyl)imino](methylthio)methyl]amino]hexyl}carbamate***  
**(156)****C<sub>18</sub>H<sub>35</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>S** (*M* = 389,56 g/mol)

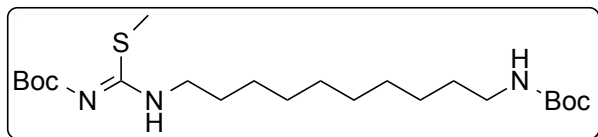
Die Synthese wurde entsprechend **AAV 10** mit **150** (2,60 g, 6,23 mmol), NEt<sub>3</sub> (0,86 ml, 6,23 mmol) und Boc<sub>2</sub>O (1,36 g, 6,23 mmol) durchgeführt. Man erhielt ein farbloses Öl (2,30 g, 95%). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, Chloroform-*d*) δ 9.77 (bs, 1H, (C-S)-NH), 4.56 (bs, 1H, NH-Boc), 3.25 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H, (C-S)-NH-CH<sub>2</sub>), 3.06 (q, *J* = 6.1 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>-NH-Boc), 2.41 (s, 3H, S-CH<sub>3</sub>), 1.73 – 1.49 (m, 4H, CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>), 1.46 (s, 9H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 1.39 (s, 9H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 1.36 – 1.26 (m, 4H, (CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>). <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, Chloroform-*d*) δ 173.32 (C<sub>quat</sub>, C-S), 162.17 (C<sub>quat</sub>, C=O), 156.01 (C<sub>quat</sub>, C=O), 79.20 (C<sub>quat</sub>, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 79.04 (C<sub>quat</sub>, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 43.67 (-, (C-S)-NH-CH<sub>2</sub>), 40.37 (-, CH<sub>2</sub>-NH-Boc), 30.00 (-, (C-S)-NH-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>), 29.17 (-, CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-NH-Boc), 28.41 (+, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 28.22 (+, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 26.39, 26.27 (-, (CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>), 13.55 (+, S-CH<sub>3</sub>). MS (LC-MS, ESI): *m/z* 390.24 [M+H<sup>+</sup>]. HRMS (ESI-MS): *m/z* [M+H<sup>+</sup>] berechnet für C<sub>18</sub>H<sub>36</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>S<sup>+</sup>: 390.2421, gefunden 390.2424.

***tert*-Butyl-*{8-[[[(tert-butoxycarbonyl)imino](methylthio)methyl]amino]octyl}carbamate***  
**(157)****C<sub>20</sub>H<sub>39</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>S** (*M* = 417,61 g/mol)

Die Synthese wurde entsprechend **AAV 10** mit **151** (3,10 g, 6,96 mmol), NEt<sub>3</sub> (0,96 ml, 6,96 mmol) und Boc<sub>2</sub>O (1,52 g, 6,96 mmol) durchgeführt. Man erhielt ein farbloses Öl (2,80 g, 96%). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, Chloroform-*d*) δ 9.68 (t, *J* = 5.8 Hz, 1H, (C-S)-NH), 4.58 (bs, 1H, NH-Boc), 3.24 – 3.11 (m, 2H, (C-S)-NH-CH<sub>2</sub>), 3.03 (q, *J* = 6.7 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>-NH-Boc), 2.39 (s, 3H, S-CH<sub>3</sub>), 1.64 – 1.45 (m, 4H, CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>), 1.43 (s, 9H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 1.37 (s, 9H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 1.30 – 1.18 (m, 8H, (CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>). <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, Chloroform-*d*) δ 173.35 (C<sub>quat</sub>, C-S), 163.60 (C<sub>quat</sub>, C=O), 155.98 (C<sub>quat</sub>, C=O), 79.08 (C<sub>quat</sub>, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 78.92 (C<sub>quat</sub>, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 46.25 (-, (C-S)-NH-CH<sub>2</sub>), 41.01 (-, CH<sub>2</sub>-NH-Boc), 29.97, 29.59, 29.07, 29.06 (-, (C-S)-NH-CH<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-NH-Boc), 28.39 (+, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 28.26 (+, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 26.66, 26.64 (-, (CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>), 13.50 (+, S-CH<sub>3</sub>). MS (LC-MS, ESI): *m/z* 418.27 [M+H<sup>+</sup>]. HRMS (ESI-MS): *m/z* [M+H<sup>+</sup>] berechnet für C<sub>20</sub>H<sub>40</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>S<sup>+</sup>: 418.2734, gefunden 418.2735.

***tert*-Butyl-{10-[[[(*tert*-butoxycarbonyl)imino)(methylthio)methyl]amino]decyl}carbamate (158)**

**C<sub>22</sub>H<sub>43</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>S** (*M* = 445,66 g/mol)

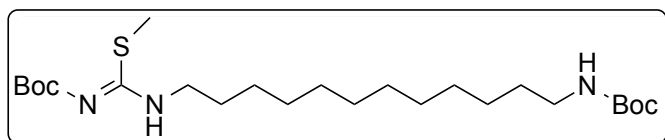


Die Synthese wurde entsprechend **AAV 10** mit **152** (2,80 g, 5,91 mmol), NEt<sub>3</sub> (0,82 ml, 5,91 mmol) und Boc<sub>2</sub>O (1,29 g, 5,91 mmol) durchgeführt. Man erhielt ein farbloses Öl

(2,50 g, 95%). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, Chloroform-*d*) δ 9.88 (bs, 1H, (C-S)-NH), 4.58 (bs, 1H, NH-Boc), 3.46 – 3.16 (m, 2H, (C-S)-NH-CH<sub>2</sub>), 3.06 (q, *J* = 6.7 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>-NH-Boc), 2.42 (s, 3H, S-CH<sub>3</sub>), 1.65 – 1.48 (m, 4H, CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>6</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>), 1.46 (s, 9H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 1.40 (s, 9H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 1.26 (m, 12H, (CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>6</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>). <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, Chloroform-*d*) δ 173.21 (C<sub>quat</sub>, C-S), 163.56 (C<sub>quat</sub>, C=O), 156.01 (C<sub>quat</sub>, C=O), 79.13 (C<sub>quat</sub>, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 78.97 (C<sub>quat</sub>, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 43.83 (-, (C-S)-NH-CH<sub>2</sub>), 40.08 (-, CH<sub>2</sub>-NH-Boc), 30.01, 29.63, 29.40, 29.31, 29.24 (-, CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-NH-Boc), 28.42 (+, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 28.22 (+, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 26.95, 26.74, 26.72 (-, (CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-NH-Boc), 13.53 (+, S-CH<sub>3</sub>). MS (LC-MS, ESI): *m/z* 446.27 [M+H<sup>+</sup>]. HRMS (ESI-MS): *m/z* [M+H<sup>+</sup>] berechnet für C<sub>22</sub>H<sub>44</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>S<sup>+</sup>: 446.3047, gefunden 446.3047.

***tert*-Butyl-{12-[[[(*tert*-butoxycarbonyl)imino)(methylthio)methyl]amino]dodecyl}carbamate (159)**

**C<sub>24</sub>H<sub>47</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>S** (*M* = 473,72 g/mol)



Die Synthese wurde entsprechend **AAV 10** mit **153** (3,50 g, 5,91 mmol), NEt<sub>3</sub> (0,97 ml, 6,98 mmol) und Boc<sub>2</sub>O (1,52 g, 6,98 mmol) durchgeführt. Man

erhielt ein farbloses Öl (3,20 g, 97%). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, Chloroform-*d*) δ 9.84 (bs, 1H, (C-S)-NH), 4.64 (bs, 1H, NH-Boc), 3.27 – 3.09 (m, 2H, (C-S)-NH-CH<sub>2</sub>), 3.02 (q, *J* = 6.7 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>-NH-Boc), 2.38 (s, 3H, S-CH<sub>3</sub>), 1.63 – 1.46 (m, 4H, CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>8</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>), 1.44 (s, 9H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 1.36 (s, 9H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 1.27 – 1.13 (m, 16H, (CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>8</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>). <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, Chloroform-*d*) δ 173.37 (C<sub>quat</sub>, C-S), 163.50 (C<sub>quat</sub>, C=O), 155.96 (C<sub>quat</sub>, C=O), 79.01 (C<sub>quat</sub>, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 78.86 (C<sub>quat</sub>, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 43.77 (-, (C-S)-NH-CH<sub>2</sub>), 41.03 (-, CH<sub>2</sub>-NH-Boc), 30.01, 29.61, 29.46, 29.40, 29.23, 29.13, 29.07 (-, CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>6</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-NH-Boc), 28.38 (+, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 28.24 (+, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 26.75, 26.71, 26.61 (-, (CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>6</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-NH-Boc), 13.46 (+, S-CH<sub>3</sub>). MS (LC-MS, ESI): *m/z* 474.34 [M+H<sup>+</sup>]. HRMS (ESI-MS): *m/z* [M+H<sup>+</sup>] berechnet für C<sub>24</sub>H<sub>48</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>S<sup>+</sup>: 474.3360, gefunden 474.3355.



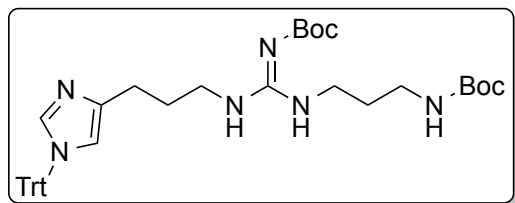
### 6.2.17. Synthese der Boc- und trityl-geschützten N,N'-dialkylierten Imidazolyl- bzw. Thiazolylpropylguanidine 160-167

#### Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Synthese der Boc- und trityl-geschützten N,N'-dialkylierten Imidazol- bzw. Thiazolpropylguanidine 160-167 (AAV 15)

Zu einer Suspension des entsprechenden Amins **6**, **21** oder **22** (1 eq), N-Boc-S-methylisothioharnstoff **85-96** (1 eq) und  $\text{HgCl}_2$  (1 eq) in DCM wurde  $\text{NEt}_3$  (3 eq) zugegeben. Das Gemisch wurde über Nacht bei rt gerührt. Um eventuell überschüssiges  $\text{HgCl}_2$  vollständig zu entfernen, wurde der Lösung nach Beendigung der Reaktion 7N  $\text{NH}_3$  in MeOH (3-5 ml) zugegeben (Fällung schwerlöslicher Quecksilber-Ammoniak-Komplexe) und die entstandene Suspension über Celite abfiltriert. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch gereinigt (DCM/MeOH/7M  $\text{NH}_3$  in MeOH 98/1/1 – 95/3/2 v/v/v).

#### 2-tert-Butoxycarbonyl-1-(N-tert-butoxycarbonylaminopropanyl)-3-[3-(1-trityl-1H-imidazol-4-yl)propyl]guanidin (**160**)

$\text{C}_{39}\text{H}_{50}\text{N}_6\text{O}_4$  ( $M = 666,87 \text{ g/mol}$ )

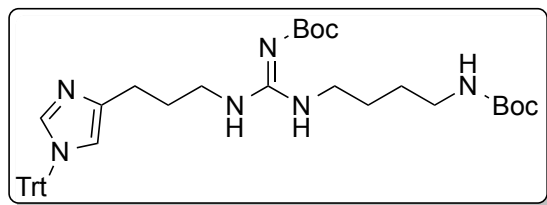


Die Darstellung erfolgte gemäß **AAV 15** mit **6** (500 mg, 1,36 mmol), **154** (473 mg, 1,36 mmol),  $\text{HgCl}_2$  (369 mg, 1,36 mmol) und  $\text{NEt}_3$  (0,57 ml, 4,08 mmol) in 20 ml DCM. Man erhielt einen gelblichen, halbfesten Schaum/Öl (420 mg, 46%).

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz, Chloroform- $d$ )  $\delta$  9.05 (bs, 1H, **NH**) 7.42 – 7.27 (m, 10H, Ph-**H** + Im-2-**H**), 7.15 – 7.07 (m, 6H, Ph-**H**), 6.56 (d,  $J = 0.8 \text{ Hz}$ , 1H, Im-5-**H**), 5.91 (bs, 1H, **NH**-Boc), 3.55 – 3.16 (m, 4H, Im-4-( $\text{CH}_2$ ) $_2$ -**CH** $_2$  + Gua-**CH** $_2$ ), 3.09 (q,  $J = 5.6 \text{ Hz}$ , 2H, **CH** $_2$ -NH-Boc), 2.56 (t,  $J = 6.3 \text{ Hz}$ , 2H, Im-4-**CH** $_2$ ), 1.87 (p,  $J = 6.7 \text{ Hz}$ , 2H, Im-4-**CH** $_2$ -**CH** $_2$ ), 1.67 – 1.48 (m, 2H, Gua-**CH** $_2$ -**CH** $_2$ -**CH** $_2$ -NH-Boc), 1.44 (s, 9H,  $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 1.41 (s, 9H,  $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ).  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz, Chloroform- $d$ )  $\delta$  164.20 ( $\text{C}_{\text{quat}}$ , **C=N**), 160.89 ( $\text{C}_{\text{quat}}$ , **C=O**), 156.55 ( $\text{C}_{\text{quat}}$ , **C=O**), 142.34 ( $\text{C}_{\text{quat}}$ , 3 Ph-**C**-1), 140.46 ( $\text{C}_{\text{quat}}$ , Im-**C**-4), 138.02 (+, Im-**C**-2), 129.72 (+, 6 Ph-**C**), 128.12 (+, 3 Ph-**C**), 128.10 (+, 6 Ph-**C**), 118.31 (+, Im-**C**-5), 78.74 ( $\text{C}_{\text{quat}}$ , **CPh** $_3$ ), 75.26 ( $\text{C}_{\text{quat}}$ , **C**( $\text{CH}_3$ ) $_3$ ), 75.24 ( $\text{C}_{\text{quat}}$ , **C**( $\text{CH}_3$ ) $_3$ ), 40.23 (-, Gua-**CH** $_2$ ), 40.20 (-, Im-4-( $\text{CH}_2$ ) $_2$ -**CH** $_2$ ), 36.93 (-, **CH** $_2$ -NH-Boc), 33.15 (-, Im-4-**CH** $_2$ -**CH** $_2$ ), 30.58, 29.16 (-, Im-4-**CH** $_2$  + Gua-**CH** $_2$ -**CH** $_2$ -**CH** $_2$ -NH-Boc), 28.57 (+,  $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 28.51 (+,  $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ). MS (LC-MS, ESI):  $m/z$  667.40 [ $\text{M}+\text{H}^+$ ]. HRMS (ESI-MS):  $m/z$  [ $\text{M}+\text{H}^+$ ] berechnet für  $\text{C}_{39}\text{H}_{51}\text{N}_6\text{O}_4^+$ : 667.3966, gefunden 667.3970.

**2-tert-Butoxycarbonyl-1-(N-tert-butoxycarbonylaminobutanyl)-3-[3-(1-trityl-1H-imidazol-4-yl)propyl]guanidin (161)**

**C<sub>40</sub>H<sub>52</sub>N<sub>6</sub>O<sub>4</sub> (M = 680,89 g/mol)**

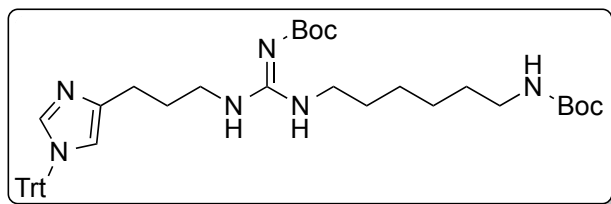


Die Darstellung erfolgte gemäß **AAV 15** mit **6** (500 mg, 1,36 mmol), **155** (492 mg, 1,36 mmol), HgCl<sub>2</sub> (369 mg, 1,36 mmol) und NEt<sub>3</sub> (0,57 ml, 4,08 mmol) in 20 ml DCM. Man erhielt einen gelblichen, halbfesten Schaum/Öl (440 mg,

48%). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, Chloroform-*d*) δ 9.09 (bs, 1H, **NH**), 7.41 – 7.27 (m, 10H, Ph-**H** + Im-2-**H**), 7.14 – 7.06 (m, 6H, Ph-**H**), 6.54 (d, J = 0.7 Hz, 1H, Im-5-**H**), 4.78 (bs, 1H, **NH**-Boc), 3.44 – 3.14 (m, 4H, Im-4-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub> + Gua-CH<sub>2</sub>), 3.05 (q, J = 6.1 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>-NH-Boc), 2.56 (t, J = 6.3 Hz, 2H, Im-4-CH<sub>2</sub>), 1.86 (p, J = 6.6 Hz, 2H, Im-4-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>), 1.59 – 1.48 (m, 4H, Gua-CH<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-NH-Boc), 1.46 (s, 9H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 1.39 (s, 9H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>). <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, Chloroform-*d*) δ 164.32 (C<sub>quat</sub>, C=N), 160.54 (C<sub>quat</sub>, C=O), 156.06 (C<sub>quat</sub>, C=O), 142.34 (C<sub>quat</sub>, 3 Ph-C-1), 140.58 (C<sub>quat</sub>, Im-C-4), 137.98 (+, Im-C-2), 129.73 (+, 6 Ph-C), 128.11 (+, 3 Ph-C), 128.09 (+, 6 Ph-C), 118.29 (+, Im-C-5), 79.00 (C<sub>quat</sub>, CPh<sub>3</sub>), 75.23 (C<sub>quat</sub>, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 75.11 (C<sub>quat</sub>, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 40.71 (-, Gua-CH<sub>2</sub>), 40.59 (-, Im-4-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>), 39.93 (-, CH<sub>2</sub>-NH-Boc), 28.87 (-, Im-4-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>), 28.54 (+, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 28.44 (+, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 27.43 (-, Im-4-CH<sub>2</sub>), 27.32, 26.58 (-, Gua-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-NH-Boc). MS (LC-MS, ESI): m/z 681.41 [M+H<sup>+</sup>]. HRMS (ESI-MS): m/z [M+H<sup>+</sup>] berechnet für C<sub>40</sub>H<sub>53</sub>N<sub>6</sub>O<sub>4</sub><sup>+</sup>: 681.4123, gefunden 681.4127.

**2-tert-Butoxycarbonyl-1-(N-tert-butoxycarbonylaminohexanyl)-3-[3-(1-trityl-1H-imidazol-4-yl)propyl]guanidin (162)**

**C<sub>42</sub>H<sub>56</sub>N<sub>6</sub>O<sub>4</sub> (M = 708,95 g/mol)**



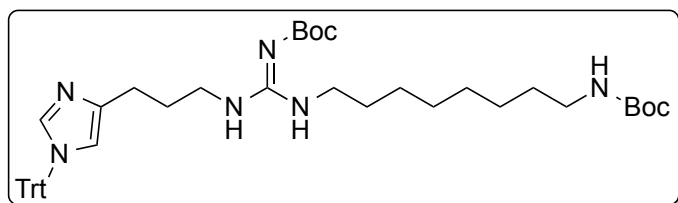
Die Darstellung erfolgte gemäß **AAV 15** mit **6** (500 mg, 1,36 mmol), **156** (530 mg, 1,36 mmol), HgCl<sub>2</sub> (369 mg, 1,36 mmol) und NEt<sub>3</sub> (0,57 ml, 4,08 mmol) in 20 ml DCM. Man erhielt einen gelblichen,

halbfesten Schaum/Öl (600 mg, 62%). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, Chloroform-*d*) δ 9.07 (bs, 1H, **NH**), 7.37 – 7.27 (m, 10H, Ph-**H** + Im-2-**H**), 7.15 – 7.05 (m, 6H, Ph-**H**), 6.54 (s, 1H, Im-5-**H**), 4.57 (bs, 1H, **NH**-Boc), 3.45 – 3.12 (m, 4H, Im-4-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub> + Gua-CH<sub>2</sub>), 3.03 (q, J = 6.4 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>-NH-Boc), 2.57 (t, J = 6.3 Hz, 2H, Im-4-CH<sub>2</sub>), 1.86 (p, J = 6.6 Hz, 2H, Im-4-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>), 1.56 – 1.48 (m, 2H, Gua-(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-NH-Boc), 1.46 (s, 9H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 1.41 (s, 9H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 1.40 – 1.34 (m, 2H, Gua-(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-NH-Boc), 1.29 – 1.20 (m, 4H, Gua-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-NH-Boc). <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, Chloroform-*d*) δ 164.49 (C<sub>quat</sub>, C=N),

160.67 ( $C_{\text{quat}}$ ,  $C=O$ ), 156.01 ( $C_{\text{quat}}$ ,  $C=O$ ), 142.33 ( $C_{\text{quat}}$ , 3 Ph-**C**-1), 140.59 ( $C_{\text{quat}}$ , Im-**C**-4), 137.97 (+, Im-**C**-2), 129.73 (+, 6 Ph-**C**), 128.11 (+, 3 Ph-**C**), 128.08 (+, 6 Ph-**C**), 118.30 (+, Im-**C**-5), 79.01 ( $C_{\text{quat}}$ ,  $CPh_3$ ), 75.25 ( $C_{\text{quat}}$ ,  $C(CH_3)_3$ ), 75.23 ( $C_{\text{quat}}$ ,  $C(CH_3)_3$ ), 41.21 (-, Gua-**CH**<sub>2</sub>), 40.96 (-, **CH**<sub>2</sub>-NH-Boc), 40.40 (-, Im-4-(**CH**<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-**CH**<sub>2</sub>), 29.87, 29.35, 29.17, 28.74 (-, Im-4-**CH**<sub>2</sub>-**CH**<sub>2</sub> + Im-4-**CH**<sub>2</sub> + Gua-**CH**<sub>2</sub>-**CH**<sub>2</sub>-(**CH**<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-**CH**<sub>2</sub>-**CH**<sub>2</sub>-NH-Boc), 28.54 (+,  $C(CH_3)_3$ ), 28.44 (+,  $C(CH_3)_3$ ), 26.55, 26.41 (-, Gua-(**CH**<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-**CH**<sub>2</sub>-**CH**<sub>2</sub>-(**CH**<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-NH-Boc). MS (LC-MS, ESI):  $m/z$  709.44 [ $M+H^+$ ]. HRMS (ESI-MS):  $m/z$  [ $M+H^+$ ] berechnet für  $C_{42}H_{57}N_6O_4^+$ : 709.4436, gefunden 709.4446.

**2-tert-Butoxycarbonyl-1-(N-tert-butoxycarbonylaminooctanyl)-3-[3-(1-trityl-1H-imidazol-4-yl)propyl]guanidin (163)**

$C_{44}H_{60}N_6O_4$  ( $M = 736,99$  g/mol)

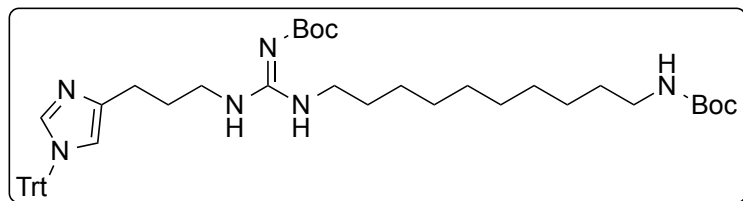


Die Darstellung erfolgte gemäß **AAV 15** mit **6** (500 mg, 1,36 mmol), **157** (568 mg, 1,36 mmol),  $HgCl_2$  (369 mg, 1,36 mmol) und  $NEt_3$  (0,57 ml, 4,08 mmol) in 20 ml DCM. Man

erhielt einen gelblichen, halbfesten Schaum/Öl (480 mg, 48%).  $^1H$  NMR (300 MHz, Chloroform-*d*)  $\delta$  8.57 (bs, 1H, **NH**), 7.38 – 7.26 (m, 10H, Ph-**H** + Im-2-**H**), 7.12 – 7.05 (m, 6H, Ph-**H**), 6.53 (s, 1H, Im-5-**H**), 4.58 (bs, 1H, **NH**-Boc), 3.40 – 3.17 (m, 4H, Im-4-(**CH**<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-**CH**<sub>2</sub> + Gua-**CH**<sub>2</sub>), 3.04 (q,  $J = 6.5$  Hz, 2H, **CH**<sub>2</sub>-NH-Boc), 2.56 (t,  $J = 6.3$  Hz, 2H, Im-4-**CH**<sub>2</sub>), 1.86 (p,  $J = 6.4$  Hz, 2H, Im-4-**CH**<sub>2</sub>-**CH**<sub>2</sub>), 1.58 – 1.46 (m, 4H, Gua-**CH**<sub>2</sub>-**CH**<sub>2</sub>-(**CH**<sub>2</sub>)<sub>4</sub>-**CH**<sub>2</sub>-**CH**<sub>2</sub>-NH-Boc), 1.45 (s, 9H,  $C(CH_3)_3$ ), 1.40 (s, 9H,  $C(CH_3)_3$ ), 1.27 – 1.14 (m, 8H, Gua-(**CH**<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-(**CH**<sub>2</sub>)<sub>4</sub>-(**CH**<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-NH-Boc).  $^{13}C$  NMR (75 MHz, Chloroform-*d*)  $\delta$  164.36 ( $C_{\text{quat}}$ ,  $C=N$ ), 160.40 ( $C_{\text{quat}}$ ,  $C=O$ ), 156.00 ( $C_{\text{quat}}$ ,  $C=O$ ), 142.33 ( $C_{\text{quat}}$ , 3 Ph-**C**-1), 140.59 ( $C_{\text{quat}}$ , Im-**C**-4), 137.99 (+, Im-**C**-2), 129.72 (+, 6 Ph-**C**), 128.07 (+, 3 Ph-**C**), 128.02 (+, 6 Ph-**C**), 118.28 (+, Im-**C**-5), 78.94 ( $C_{\text{quat}}$ ,  $CPh_3$ ), 75.25 ( $C_{\text{quat}}$ ,  $C(CH_3)_3$ ), 75.21 ( $C_{\text{quat}}$ ,  $C(CH_3)_3$ ), 41.39 (-, Gua-**CH**<sub>2</sub>), 40.67 (-, **CH**<sub>2</sub>-NH-Boc), 40.56 (-, Im-4-(**CH**<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-**CH**<sub>2</sub>), 29.99, 29.30, 29.20, 29.11, 28.70 (-, Im-4-**CH**<sub>2</sub>-**CH**<sub>2</sub> + Im-4-**CH**<sub>2</sub> + Gua-**CH**<sub>2</sub>-**CH**<sub>2</sub>-**CH**<sub>2</sub>-(**CH**<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-(**CH**<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-NH-Boc), 28.54 (+,  $C(CH_3)_3$ ), 28.44 (+,  $C(CH_3)_3$ ), 26.84, 26.68, 26.60 (-, Gua-(**CH**<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-**CH**<sub>2</sub>-(**CH**<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-**CH**<sub>2</sub>-**CH**<sub>2</sub>-**CH**<sub>2</sub>-NH-Boc). MS (LC-MS, ESI):  $m/z$  737.48 [ $M+H^+$ ]. HRMS (ESI-MS):  $m/z$  [ $M+H^+$ ] berechnet für  $C_{44}H_{61}N_6O_4^+$ : 737.4749, gefunden 737.4757.

**2-tert-Butoxycarbonyl-1-(N-tert-butoxycarbonylaminodecanyl)-3-[3-(1-trityl-1H-imidazol-4-yl)propyl]guanidin (164)**

**C<sub>46</sub>H<sub>64</sub>N<sub>6</sub>O<sub>4</sub> (M = 765,06 g/mol)**

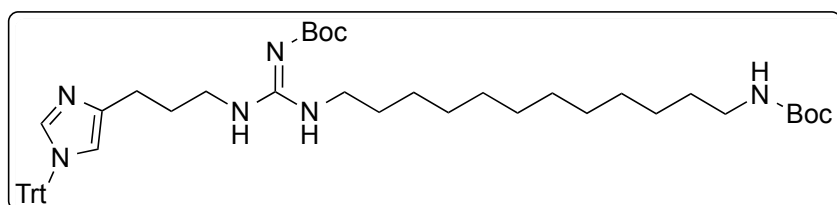


Die Darstellung erfolgte gemäß **AAV 15** mit **6** (500 mg, 1,36 mmol), **158** (606 mg, 1,36 mmol), HgCl<sub>2</sub> (369 mg, 1,36 mmol) und NEt<sub>3</sub> (0,57 ml,

4,08 mmol) in 20 ml DCM. Man erhielt einen gelblichen, halbfesten Schaum/Öl (590 mg, 57%). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, Chloroform-*d*) δ 9.50 (bs, 1H, **NH**), 7.43 – 7.27 (m, 10H, Ph-**H** + Im-2-**H**), 7.13 – 7.07 (m, 6H, Ph-**H**), 6.54 (s, 1H, Im-5-**H**), 4.54 (bs, 1H, **NH**-Boc), 3.47 – 3.15 (m, 4H, Im-4-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub> + Gua-CH<sub>2</sub>), 3.08 (q, J = 6.6 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>-NH-Boc), 2.57 (t, J = 6.2 Hz, 2H, Im-4-CH<sub>2</sub>), 1.87 (p, J = 7.2 Hz, 2H, Im-4-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>), 1.46 (s, 9H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 1.42 (s, 9H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 1.40 – 1.34 (m, 4H, Gua-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>6</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-NH-Boc), 1.28 – 1.16 (m, 12H, Gua-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>6</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-NH-Boc). <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, Chloroform-*d*) δ 164.39 (C<sub>quat</sub>, C=N), 160.58 (C<sub>quat</sub>, C=O), 156.00 (C<sub>quat</sub>, C=O), 142.35 (C<sub>quat</sub>, 3 Ph-C-1), 140.60 (C<sub>quat</sub>, Im-C-4), 137.99 (+, Im-C-2), 129.73 (+, 6 Ph-C), 128.07 (+, 3 Ph-C), 127.99 (+, 6 Ph-C), 118.28 (+, Im-C-5), 78.97 (C<sub>quat</sub>, CPh<sub>3</sub>), 75.27 (C<sub>quat</sub>, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 75.22 (C<sub>quat</sub>, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 41.48 (-, Gua-CH<sub>2</sub>), 41.19 (-, CH<sub>2</sub>-NH-Boc), 40.61 (-, Im-4-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>), 30.06, 29.44, 29.39, 29.29, 29.27, 29.09, 28.69 (-, Im-4-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub> + Im-4-CH<sub>2</sub> + Gua-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-NH-Boc), 28.53 (+, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 28.44 (+, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 26.99, 26.92, 26.80 (-, Gua-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-NH-Boc). MS (LC-MS, ESI): m/z 765.51 [M+H<sup>+</sup>]. HRMS (ESI-MS): m/z [M+H<sup>+</sup>] berechnet für C<sub>46</sub>H<sub>65</sub>N<sub>6</sub>O<sub>4</sub><sup>+</sup>: 765.5062, gefunden 765.5068.

**2-tert-Butoxycarbonyl-1-(N-tert-butoxycarbonylaminododecanyl)-3-[3-(1-trityl-1H-imidazol-4-yl)propyl]guanidin (165)**

**C<sub>48</sub>H<sub>68</sub>N<sub>6</sub>O<sub>4</sub> (M = 793,11 g/mol)**



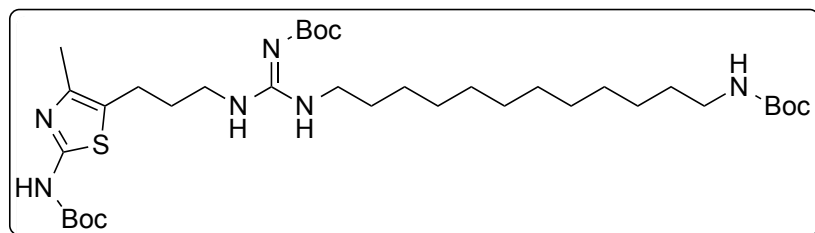
Die Darstellung erfolgte gemäß **AAV 15** mit **6** (500 mg, 1,36 mmol), **159** (644 mg, 1,36 mmol), HgCl<sub>2</sub>

(369 mg, 1,36 mmol) und NEt<sub>3</sub> (0,57 ml, 4,08 mmol) in 20 ml DCM. Man erhielt einen gelblichen, halbfesten Schaum/Öl (700 mg, 65%). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, Chloroform-*d*) δ 8.98 (bs, 1H, **NH**), 7.36 – 7.24 (m, 10H, Ph-**H** + Im-2-**H**), 7.14 – 7.03 (m, 6H, Ph-**H**), 6.52 (s, 1H, Im-5-**H**), 4.59 (bs, 1H, **NH**-Boc), 3.53 – 3.12 (m, 4H, Im-4-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub> + Gua-CH<sub>2</sub>), 3.06 (q, J

= 6.6 Hz, 2H,  $\text{CH}_2\text{-NH-Boc}$ ), 2.56 (t,  $J = 6.2$  Hz, 2H, Im-4- $\text{CH}_2$ ), 1.85 (p,  $J = 6.5$  Hz, 2H, Im-4- $\text{CH}_2\text{-CH}_2$ ), 1.60 – 1.46 (m, 4H, Gua- $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-(CH}_2)_8\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-NH-Boc}$ ), 1.45 (s, 9H,  $\text{C(CH}_3)_3$ ), 1.40 (s, 9H,  $\text{C(CH}_3)_3$ ), 1.28 – 1.13 (m, 16H, Gua- $(\text{CH}_2)_2\text{-(CH}_2)_8\text{-(CH}_2)_2\text{-NH-Boc}$ ).  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz, Chloroform- $d$ )  $\delta$  164.34 ( $\text{C}_{\text{quat}}$ ,  $\text{C=N}$ ), 160.37 ( $\text{C}_{\text{quat}}$ ,  $\text{C=O}$ ), 156.00 ( $\text{C}_{\text{quat}}$ ,  $\text{C=O}$ ), 142.34 ( $\text{C}_{\text{quat}}$ , 3 Ph- $\text{C-1}$ ), 140.62 ( $\text{C}_{\text{quat}}$ , Im- $\text{C-4}$ ), 138.00 (+, Im- $\text{C-2}$ ), 129.71 (+, 6 Ph- $\text{C}$ ), 128.23 (+, 3 Ph- $\text{C}$ ), 128.05 (+, 6 Ph- $\text{C}$ ), 118.27 (+, Im- $\text{C-5}$ ), 78.91 ( $\text{C}_{\text{quat}}$ ,  $\text{CPh}_3$ ), 75.23 ( $\text{C}_{\text{quat}}$ ,  $\text{C(CH}_3)_3$ ), 75.20 ( $\text{C}_{\text{quat}}$ ,  $\text{C(CH}_3)_3$ ), 41.45 (-, Gua- $\text{CH}_2$ ), 40.81 (-,  $\text{CH}_2\text{-NH-Boc}$ ), 40.61 (-, Im-4- $(\text{CH}_2)_2\text{-CH}_2$ ), 30.06, 29.68, 29.52, 29.46, 29.33, 29.30, 29.17, 29.11, 28.68 (-, Im-4- $\text{CH}_2\text{-CH}_2$  + Im-4- $\text{CH}_2$  + Gua- $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-(CH}_2)_6\text{-(CH}_2)_3\text{-NH-Boc}$ ), 28.54 (+,  $\text{C(CH}_3)_3$ ), 28.44 (+,  $\text{C(CH}_3)_3$ ), 26.95, 26.81, 26.72 (-, Gua- $(\text{CH}_2)_2\text{-CH}_2\text{-(CH}_2)_6\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-NH-Boc}$ ). MS (LC-MS, ESI):  $m/z$  793.54 [ $\text{M}+\text{H}^+$ ]. HRMS (ESI-MS):  $m/z$  [ $\text{M}+\text{H}^+$ ] berechnet für  $\text{C}_{48}\text{H}_{69}\text{N}_6\text{O}_4^+$ : 793.5375, gefunden 793.5374.

**2-tert-Butoxycarbonyl-1-(N-tert-butoxycarbonylaminododecanyl)-3-[(2-tert-butoxycarbonylamino-4-methylthiazol-5-yl)propyl]guanidin (166)**

**$\text{C}_{35}\text{H}_{64}\text{N}_6\text{O}_6\text{S}$  ( $M = 696,99$  g/mol)**



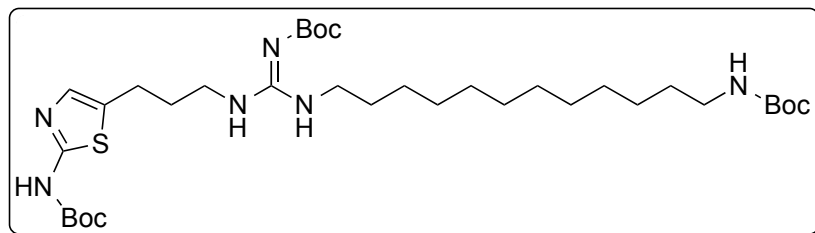
Die Darstellung erfolgte gemäß **AAV 15** mit **21** (315 mg, 1,16 mmol), **159** (550 mg, 1,16 mmol),  $\text{HgCl}_2$  (315 mg,

1,16 mmol) und  $\text{NEt}_3$  (0,48 ml, 3,48 mmol) in 20 ml DCM. Man erhielt einen gelblichen, halbfesten Schaum/Öl (520 mg, 64%).  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz, Chloroform- $d$ )  $\delta$  11.05 (bs, 1H, Thiaz-2- $\text{NH-Boc}$ ), 4.67 (bs, 1H,  $\text{CH}_2\text{-NH-Boc}$ ), 3.28 – 3.15 (m, 2H, Thiaz-5- $(\text{CH}_2)_2\text{-CH}_2$ ), 3.07 – 2.96 (m, 4H, Gua- $\text{CH}_2$  +  $\text{CH}_2\text{-NH-Boc}$ ), 2.64 (t,  $J = 7.2$  Hz, 2H, Thiaz-5- $\text{CH}_2$ ), 2.16 (s, 3H, Thiaz-4- $\text{CH}_3$ ), 1.79 (p,  $J = 7.0$  Hz, 2H, Thiaz-5- $\text{CH}_2\text{-CH}_2$ ), 1.44 (s, 9H,  $\text{C(CH}_3)_3$ ), 1.40 (s, 9H,  $\text{C(CH}_3)_3$ ), 1.38 – 1.36 (m, 4H, Gua- $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-(CH}_2)_8\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-NH-Boc}$ ), 1.35 (s, 9H,  $\text{C(CH}_3)_3$ ), 1.19 – 1.15 (m, 16H, Gua- $(\text{CH}_2)_2\text{-(CH}_2)_8\text{-(CH}_2)_2\text{-NH-Boc}$ ).  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz, Chloroform- $d$ )  $\delta$  164.17 ( $\text{C}_{\text{quat}}$ , Thiaz- $\text{C-2}$ ), 159.99 ( $\text{C}_{\text{quat}}$ ,  $\text{C=N}$ ), 157.98 ( $\text{C}_{\text{quat}}$ ,  $\text{C=O}$ ), 155.98 ( $\text{C}_{\text{quat}}$ ,  $\text{C=O}$ ), 152.87 ( $\text{C}_{\text{quat}}$ ,  $\text{C=O}$ ), 141.91 ( $\text{C}_{\text{quat}}$ , Thiaz- $\text{C-4}$ ), 122.84 ( $\text{C}_{\text{quat}}$ , Thiaz- $\text{C-5}$ ), 82.06 ( $\text{C}_{\text{quat}}$ ,  $\text{C(CH}_3)_3$ ), 78.82 ( $\text{C}_{\text{quat}}$ ,  $\text{C(CH}_3)_3$ ), 77.85 ( $\text{C}_{\text{quat}}$ ,  $\text{C(CH}_3)_3$ ), 41.18 (-, Gua- $\text{CH}_2$ ), 40.56 (-,  $\text{NH-CH}_2$ ), 40.07 (-, Thiaz-5- $(\text{CH}_2)_2\text{-CH}_2$ ), 30.99, 30.00, 29.61, 29.48, 29.45, 29.38, 29.27, 29.22, 29.20 (-, Thiaz-5- $\text{CH}_2\text{-CH}_2$  + Thiaz-5- $\text{CH}_2$  + Gua- $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-(CH}_2)_6\text{-(CH}_2)_3\text{-NH-Boc}$ ), 28.41 (+,  $\text{C(CH}_3)_3$ ), 28.38 (+,  $\text{C(CH}_3)_3$ ), 28.22 (+,  $\text{C(CH}_3)_3$ ), 26.97, 26.84, 26.74 (-, Gua- $(\text{CH}_2)_2\text{-CH}_2\text{-(CH}_2)_6\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-NH-Boc}$ ), 14.44 (+, Thiaz-4- $\text{CH}_3$ ). MS (LC-MS, ESI):  $m/z$  697.47

[M+H<sup>+</sup>]. HRMS (ESI-MS): m/z [M+H<sup>+</sup>] berechnet für C<sub>35</sub>H<sub>65</sub>N<sub>6</sub>O<sub>6</sub>S<sup>+</sup>: 697.4681, gefunden 697.4688.

**2-tert-Butoxycarbonyl-1-(N-tert-butoxycarbonylaminothiazol-5-yl)-3-[(2-tert-butoxycarbonylaminothiazol-5-yl)propyl]guanidin (167)**

**C<sub>34</sub>H<sub>62</sub>N<sub>6</sub>O<sub>6</sub>S (M = 682,97 g/mol)**



Die Darstellung erfolgte gemäß **AAV 15** mit **22** (299 mg, 1,16 mmol), **159** (550 mg, 1,16 mmol), HgCl<sub>2</sub> (315 mg,

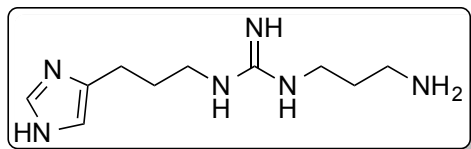
1,16 mmol) und NEt<sub>3</sub> (0,48 ml, 3,48 mmol) in 20 ml DCM. Man erhielt einen gelblichen, halbfesten Schaum/Öl (500 mg, 63%). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, Chloroform-*d*) δ 12.32 (bs, 1H, Thiaz-2-NH-Boc), 6.92 (s, 1H, Thiaz-4-H), 4.69 (bs, 1H, CH<sub>2</sub>-NH-Boc), 3.29 – 3.15 (m, 2H, Thiaz-5-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>), 3.10 – 2.91 (m, 4H, Gua-CH<sub>2</sub> + CH<sub>2</sub>-NH-Boc), 2.70 (t, J = 7.0 Hz, 2H, Thiaz-5-CH<sub>2</sub>), 1.81 (p, J = 6.7 Hz, 2H, Thiaz-5-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>), 1.46 (s, 9H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 1.37 (s, 9H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 1.36 – 1.33 (m, 4H, Gua-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>8</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-NH-Boc), 1.32 (s, 9H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 1.20 – 1.11 (m, 16H, Gua-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>8</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-NH-Boc). <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, Chloroform-*d*) δ 164.06 (C<sub>quat</sub>, Thiaz-C-2), 160.40 (C<sub>quat</sub>, C=N), 159.95 (C<sub>quat</sub>, C=O), 155.98 (C<sub>quat</sub>, C=O), 152.99 (C<sub>quat</sub>, C=O), 133.09 (+, Thiaz-C-4), 130.21 (C<sub>quat</sub>, Thiaz-C-5), 81.60 (C<sub>quat</sub>, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 78.76 (C<sub>quat</sub>, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 77.85 (C<sub>quat</sub>, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 41.19 (-, Gua-CH<sub>2</sub>), 40.53 (-, NH-CH<sub>2</sub>), 40.19 (-, Thiaz-5-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>), 30.87, 29.97, 29.58, 29.45, 29.43, 29.36, 29.27, 29.23, 29.20 (-, Thiaz-5-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub> + Thiaz-5-CH<sub>2</sub> + Gua-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>6</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-NH-Boc), 28.40 (+, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 28.36 (+, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 28.23 (+, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 26.97, 26.82, 26.72 (-, Gua-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>6</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-NH-Boc). MS (LC-MS, ESI): m/z 683.45 [M+H<sup>+</sup>]. HRMS (ESI-MS): m/z [M+H<sup>+</sup>] berechnet für C<sub>34</sub>H<sub>63</sub>N<sub>6</sub>O<sub>6</sub>S<sup>+</sup>: 683.4524, gefunden 683.4528.

### 6.2.18. Synthese der N,N'-dialkylierten Imidazolyl- bzw. Thiazolylpropylguanidine 168-175

Die Verbindungen **168-175** erhielt man analog der **AAV 12** als Tri-Trifluoracetate.

#### 1-(3-Aminopropyl)-3-[3-(1H-imidazol-4-yl)propyl]guanidin (**168**)

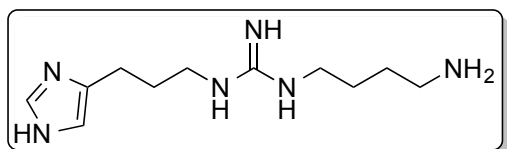
$C_{10}H_{20}N_6$  ( $M = 224,31$  g/mol)



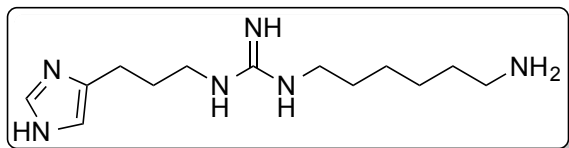
Die Endverbindung wurde gemäß **AAV 12** mit **160** (420 mg, 0,63 mmol) und TFA (4 ml) in DCM (16 ml) synthetisiert. Man erhielt ein gelbes Öl (**168** • 3 TFA, 300 mg, 84%).  $^1H$  NMR (300 MHz, Methanol- $d_4$ , Tri-Trifluoracetat)  $\delta$  8.81 (d,  $J = 1.3$  Hz, 1H, Im-2-**H**), 7.35 (s, 1H, Im-5-**H**), 3.30 – 3.23 (m, 4H, Im-4-( $CH_2$ ) $_2$ -**CH** $_2$  + Gua-**CH** $_2$ ), 3.01 (t,  $J = 7.4$  Hz, 2H, **CH** $_2$ -NH $_2$ ), 2.81 (t,  $J = 7.3$  Hz, 2H, Im-4-**CH** $_2$ ), 1.96 (m, 4H, Im-4- $CH_2$ -**CH** $_2$  + Gua- $CH_2$ -**CH** $_2$ -CH $_2$ -NH $_2$ ).  $^{13}C$  NMR (75 MHz, Methanol- $d_4$ , Tri-Trifluoracetat)  $\delta$  157.66 ( $C_{quat}$ , **C=N**), 134.92 (+, Im-**C**-2), 134.54 ( $C_{quat}$ , Im-**C**-4), 116.99 (+, Im-**C**-5), 41.68 (-, Gua-**CH** $_2$ ), 39.61 (-, **CH** $_2$ -NH $_2$ ), 38.13 (-, Im-4-( $CH_2$ ) $_2$ -**CH** $_2$ ), 28.75 (-, Im-4- $CH_2$ -**CH** $_2$ ), 28.02 (Gua- $CH_2$ -**CH** $_2$ -CH $_2$ -NH $_2$ ), 22.55 (-, Im-4-**CH** $_2$ ). MS (LC-MS, ESI):  $m/z$  225.18 [ $M+H^+$ ]. HRMS (ESI-MS):  $m/z$  [ $M+H^+$ ] berechnet für  $C_{10}H_{21}N_6^+$ : 225.1822, gefunden 225.1822.

#### 1-(4-Aminobutyl)-3-[3-(1H-imidazol-4-yl)propyl]guanidin (**169**)

$C_{11}H_{22}N_6$  ( $M = 238,34$  g/mol)

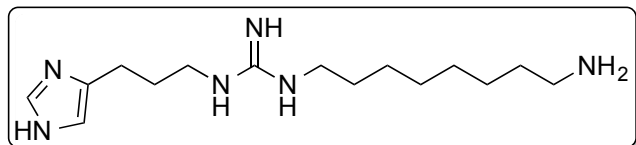


Die Endverbindung wurde gemäß **AAV 12** mit **161** (440 mg, 0,65 mmol) und TFA (4 ml) in DCM (16 ml) synthetisiert. Man erhielt ein gelbes Öl (**169** • 3 TFA, 280 mg, 75%).  $^1H$  NMR (300 MHz, Methanol- $d_4$ , Tri-Trifluoracetat)  $\delta$  8.81 (d,  $J = 1.4$  Hz, 1H, Im-2-**H**), 7.34 (d,  $J = 1.0$  Hz, 1H, Im-5-**H**), 3.24 (t,  $J = 7.0$  Hz, 4H, Im-4-( $CH_2$ ) $_2$ -**CH** $_2$  + Gua-**CH** $_2$ ), 2.96 (t,  $J = 6.9$  Hz, 2H, **CH** $_2$ -NH $_2$ ), 2.81 (t,  $J = 7.4$  Hz, 2H, Im-4-**CH** $_2$ ), 1.97 (p,  $J = 7.3$  Hz, 2H, Im-4- $CH_2$ -**CH** $_2$ ), 1.78 – 1.60 (m, 4H, Gua- $CH_2$ -(**CH** $_2$ ) $_2$ -CH $_2$ -NH $_2$ ).  $^{13}C$  NMR (75 MHz, Methanol- $d_4$ , Tri-Trifluoracetat)  $\delta$  157.62 ( $C_{quat}$ , **C=N**), 134.92 (+, Im-**C**-2), 134.55 ( $C_{quat}$ , Im-**C**-4), 116.99 (+, Im-**C**-5), 41.98 (-, Gua-**CH** $_2$ ), 41.63 (-, **CH** $_2$ -NH $_2$ ), 40.26 (-, Im-4-( $CH_2$ ) $_2$ -**CH** $_2$ ), 28.80 (-, Im-4- $CH_2$ -**CH** $_2$ ), 26.86, 25.79 (-, Gua- $CH_2$ -(**CH** $_2$ ) $_2$ -CH $_2$ -NH $_2$ ), 22.55 (-, Im-4-**CH** $_2$ ). MS (LC-MS, ESI):  $m/z$  239.20 [ $M+H^+$ ]. HRMS (ESI-MS):  $m/z$  [ $M+H^+$ ] berechnet für  $C_{11}H_{23}N_6^+$ : 239.1979, gefunden 239.1979.

**1-(6-Aminohexyl)-3-[3-(1H-imidazol-4-yl)propyl]guanidin (170)****C<sub>13</sub>H<sub>26</sub>N<sub>6</sub> (M = 266,39 g/mol)**

Die Endverbindung wurde gemäß **AAV 12** mit **162** (600 mg, 0,85 mmol) und TFA (4 ml) in DCM (16 ml) synthetisiert. Man erhielt ein gelbes Öl (**170** • 3 TFA, 330 mg, 64%). <sup>1</sup>H

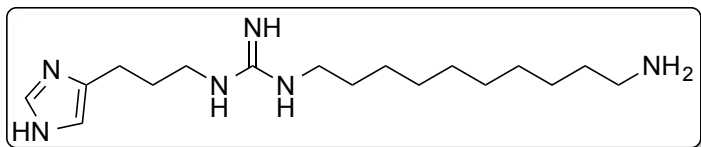
NMR (300 MHz, Methanol-*d*<sub>4</sub>, Tri-Trifluoracetat) δ 8.80 (d, J = 1.4 Hz, 1H, Im-2-**H**), 7.34 (d, J = 1.3 Hz, 1H, Im-5-**H**), 3.26 (t, J = 7.0 Hz, 2H, Im-4-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-**CH**<sub>2</sub>), 3.19 (t, J = 7.2 Hz, 2H, Gua-**CH**<sub>2</sub>), 2.92 (t, J = 7.7 Hz, 2H, **CH**<sub>2</sub>-NH<sub>2</sub>), 2.80 (t, J = 7.6 Hz, 2H, Im-4-**CH**<sub>2</sub>), 1.96 (p, J = 7.3 Hz, 2H, Im-4-CH<sub>2</sub>-**CH**<sub>2</sub>), 1.71 – 1.56 (m, 4H, Gua-CH<sub>2</sub>-**CH**<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-**CH**<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-NH<sub>2</sub>), 1.47 – 1.38 (m, 4H, Gua-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-(**CH**<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-NH<sub>2</sub>). <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, Methanol-*d*<sub>4</sub>, Tri-Trifluoracetat) δ 157.57 (C<sub>quat</sub>, **C=N**), 134.89 (+, Im-**C**-2), 134.57 (C<sub>quat</sub>, Im-**C**-4), 116.98 (+, Im-**C**-5), 42.50 (-, Gua-**CH**<sub>2</sub>), 41.61 (-, **CH**<sub>2</sub>-NH<sub>2</sub>), 40.62 (-, Im-4-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-**CH**<sub>2</sub>), 29.73, 28.83, 28.49, 28.41, 27.27, 27.12 (-, Im-4-CH<sub>2</sub>-**CH**<sub>2</sub> + Im-4-**CH**<sub>2</sub> + Gua-CH<sub>2</sub>-(**CH**<sub>2</sub>)<sub>4</sub>-CH<sub>2</sub>-NH<sub>2</sub>). MS (LC-MS, ESI): m/z 267.23 [M+H<sup>+</sup>]. HRMS (ESI-MS): m/z [M+H<sup>+</sup>] berechnet für C<sub>13</sub>H<sub>27</sub>N<sub>6</sub><sup>+</sup>: 267.2292, gefunden 267.2292.

**1-(8-Aminooctyl)-3-[3-(1H-imidazol-4-yl)propyl]guanidin (171)****C<sub>15</sub>H<sub>30</sub>N<sub>6</sub> (M = 294,45 g/mol)**

Die Endverbindung wurde gemäß **AAV 12** mit **163** (480 mg, 0,65 mmol) und TFA (4 ml) in DCM (16 ml) synthetisiert. Man erhielt ein gelbes Öl (**171** • 3 TFA,

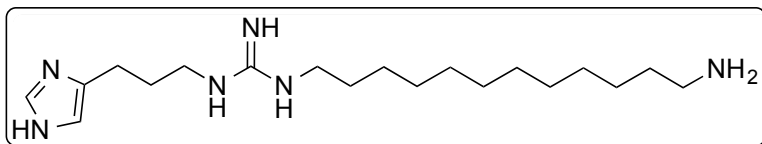
250 mg, 60%). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, Methanol-*d*<sub>4</sub>, Tri-Trifluoracetat) δ 8.80 (d, J = 1.4 Hz, 1H, Im-2-**H**), 7.34 (d, J = 1.3 Hz, 1H, Im-5-**H**), 3.26 (t, J = 7.0 Hz, 2H, Im-4-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-**CH**<sub>2</sub>), 3.18 (t, J = 7.2 Hz, 2H, Gua-**CH**<sub>2</sub>), 2.90 (t, J = 7.1 Hz, 2H, **CH**<sub>2</sub>-NH<sub>2</sub>), 2.80 (t, J = 7.2 Hz, 2H, Im-4-**CH**<sub>2</sub>), 1.96 (p, J = 7.4 Hz, 2H, Im-4-CH<sub>2</sub>-**CH**<sub>2</sub>), 1.67 – 1.57 (m, 4H, Gua-CH<sub>2</sub>-**CH**<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>-**CH**<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-NH<sub>2</sub>), 1.42 – 1.33 (m, 8H, Gua-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-(**CH**<sub>2</sub>)<sub>4</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-NH<sub>2</sub>). <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, Methanol-*d*<sub>4</sub>, Tri-Trifluoracetat) δ 157.57 (C<sub>quat</sub>, **C=N**), 134.92 (+, Im-**C**-2), 134.57 (C<sub>quat</sub>, Im-**C**-4), 116.98 (+, Im-**C**-5), 42.65 (-, Gua-**CH**<sub>2</sub>), 41.59 (-, **CH**<sub>2</sub>-NH<sub>2</sub>), 40.73 (-, Im-4-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-**CH**<sub>2</sub>), 30.17, 29.93, 28.84, 28.60, 27.69, 27.44, 26.86, 22.55 (-, Im-4-CH<sub>2</sub>-**CH**<sub>2</sub> + Im-4-**CH**<sub>2</sub> + Gua-CH<sub>2</sub>-(**CH**<sub>2</sub>)<sub>6</sub>-CH<sub>2</sub>-NH<sub>2</sub>). MS (LC-MS, ESI): m/z 295.26 [M+H<sup>+</sup>]. HRMS (ESI-MS): m/z [M+H<sup>+</sup>] berechnet für C<sub>15</sub>H<sub>31</sub>N<sub>6</sub><sup>+</sup>: 295.2605, gefunden 295.2606.



**1-(10-Aminodecyl)-3-[3-(1H-imidazol-4-yl)propyl]guanidin (172)****C<sub>17</sub>H<sub>34</sub>N<sub>6</sub> (M = 322,50 g/mol)**

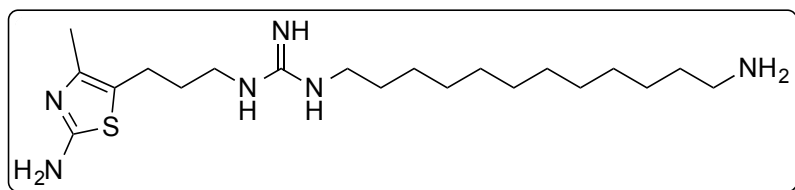
Die Endverbindung wurde gemäß **AAV 12** mit **164** (590 mg, 0,77 mmol) und TFA (4 ml) in DCM (16 ml) synthetisiert. Man erhielt ein

gelbes Öl (**172** • 3 TFA, 340 mg, 66%). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, Methanol-*d*<sub>4</sub>, Tri-Trifluoracetat) δ 8.80 (d, J = 1.4 Hz, 1H, Im-2-**H**), 7.34 (s, 1H, Im-5-**H**), 3.26 (t, J = 7.0 Hz, 2H, Im-4-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>), 3.17 (t, J = 7.2 Hz, 2H, Gua-CH<sub>2</sub>), 2.90 (t, J = 7.7 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>-NH<sub>2</sub>), 2.80 (t, J = 7.8 Hz, 2H, Im-4-CH<sub>2</sub>), 1.96 (p, J = 7.3 Hz, 2H, Im-4-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>), 1.65 – 1.57 (m, 4H, Gua-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>6</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-NH<sub>2</sub>), 1.38 – 1.32 (m, 12H, Gua-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>6</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-NH<sub>2</sub>). <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, Methanol-*d*<sub>4</sub>, Tri-Trifluoracetat) δ 157.56 (C<sub>quat</sub>, C=N), 134.90 (+, Im-C-2), 134.56 (C<sub>quat</sub>, Im-C-4), 116.98 (+, Im-C-5), 42.67 (-, Gua-CH<sub>2</sub>), 41.58 (-, CH<sub>2</sub>-NH<sub>2</sub>), 40.75 (-, Im-4-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>), 30.59, 30.50, 30.39, 30.26, 29.96, 28.83, 28.62, 27.80, 27.49, 22.55 (-, Im-4-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub> + Im-4-CH<sub>2</sub> + Gua-CH<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>8</sub>-CH<sub>2</sub>-NH<sub>2</sub>). MS (LC-MS, ESI): m/z 323.29 [M+H<sup>+</sup>]. HRMS (ESI-MS): m/z [M+H<sup>+</sup>] berechnet für C<sub>17</sub>H<sub>35</sub>N<sub>6</sub><sup>+</sup>: 323.2918, gefunden 323.2917.

**1-(12-Aminododecyl)-3-[3-(1H-imidazol-4-yl)propyl]guanidin (173)****C<sub>19</sub>H<sub>38</sub>N<sub>6</sub> (M = 350,56 g/mol)**

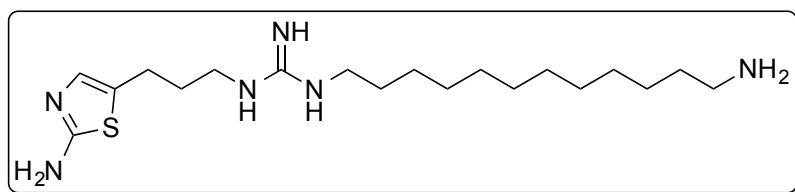
Die Endverbindung wurde gemäß **AAV 12** mit **165** (700 mg, 0,88 mmol) und TFA (4 ml) in DCM (16 ml)

synthetisiert. Man erhielt ein gelbes Öl (**173** • 3 TFA, 430 mg, 70%). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, Methanol-*d*<sub>4</sub>, Tri-Trifluoracetat) δ 8.80 (d, J = 1.4 Hz, 1H, Im-2-**H**), 7.34 (d, J = 1.3 Hz, 1H, Im-5-**H**), 3.26 (t, J = 7.1 Hz, 2H, Im-4-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>), 3.17 (t, J = 7.2 Hz, 2H, Gua-CH<sub>2</sub>), 2.90 (t, J = 7.8 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>-NH<sub>2</sub>), 2.80 (t, J = 7.8 Hz, 2H, Im-4-CH<sub>2</sub>), 1.96 (p, J = 7.3 Hz, 2H, Im-4-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>), 1.71 – 1.51 (m, 4H, Gua-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>8</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-NH<sub>2</sub>), 1.38 – 1.28 (m, 16H, Gua-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>8</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-NH<sub>2</sub>). <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, Methanol-*d*<sub>4</sub>, Tri-Trifluoracetat) δ 157.87 (C<sub>quat</sub>, C=N), 134.90 (+, Im-C-2), 134.57 (C<sub>quat</sub>, Im-C-4), 116.97 (+, Im-C-5), 42.68 (-, Gua-CH<sub>2</sub>), 41.59 (-, CH<sub>2</sub>-NH<sub>2</sub>), 40.76 (-, Im-4-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>), 30.76, 30.73, 30.67, 30.59, 30.45, 30.30, 29.98, 28.83, 28.63, 27.83, 27.51, 22.56 (-, Im-4-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub> + Im-4-CH<sub>2</sub> + Gua-CH<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>10</sub>-CH<sub>2</sub>-NH<sub>2</sub>). MS (LC-MS, ESI): m/z 351.32 [M+H<sup>+</sup>]. HRMS (ESI-MS): m/z [M+H<sup>+</sup>] berechnet für C<sub>19</sub>H<sub>39</sub>N<sub>6</sub><sup>+</sup>: 351.3231, gefunden 351.3229.

**1-(12-Aminododecyl)-3-[3-(2-amino-4-methylthiazol-5-yl)propyl]guanidin (174)****C<sub>20</sub>H<sub>40</sub>N<sub>6</sub>S (M = 396,64 g/mol)**

Die Endverbindung wurde gemäß **AAV 12** mit **166** (520 mg, 0,75 mmol) und TFA (4 ml) in DCM (16 ml) synthetisiert. Man erhielt ein

gelbes Öl (**174** • 3 TFA, 290 mg, 53%). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, Methanol-*d*<sub>4</sub>, Tri-Trifluoracetat) δ 3.26 – 3.15 (m, 4H, Thiaz-5-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub> + Gua-CH<sub>2</sub>), 2.90 (t, J = 7.3 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>-NH<sub>2</sub>), 2.69 (t, J = 7.2 Hz, 2H, Thiaz-5-CH<sub>2</sub>), 2.18 (s, 3H, Thiaz-4-CH<sub>3</sub>), 1.84 (p, J = 7.5 Hz, 2H, Thiaz-5-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>), 1.69 – 1.57 (m, 4H, Gua-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>8</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-NH<sub>2</sub>), 1.35 – 1.28 (m, 16H, Gua-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>8</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-NH<sub>2</sub>). <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, Methanol-*d*<sub>4</sub>, Tri-Trifluoracetat) δ 170.39 (C<sub>quat</sub>, Thiaz-C-2), 162.92 (C<sub>quat</sub>, q, J = 35.3 Hz, CF<sub>3</sub> (TFA)), 157.65 (C<sub>quat</sub>, C=O (TFA)), 157.59 (C<sub>quat</sub>, C=N), 132.38 (C<sub>quat</sub>, Thiaz-C-4), 118.50 (C<sub>quat</sub>, Thiaz-C-5), 42.65 (-, Gua-CH<sub>2</sub>), 41.45 (-, NH-CH<sub>2</sub>), 40.78 (-, Thiaz-5-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>), 30.68, 30.66, 30.57, 30.52, 30.39, 30.25, 29.97, 28.63, 28.58, 27.78, 27.49, 23.51 (-, Thiaz-5-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub> + Thiaz-5-CH<sub>2</sub> + Gua-CH<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>10</sub>-CH<sub>2</sub>-NH<sub>2</sub>), 11.47 (+, Thiaz-4-CH<sub>3</sub>). MS (LC-MS, ESI): m/z 397.31 [M+H<sup>+</sup>]. HRMS (ESI-MS): m/z [M+H<sup>+</sup>] berechnet für C<sub>20</sub>H<sub>41</sub>N<sub>6</sub>S<sup>+</sup>: 397.3108, gefunden 397.3105.

**1-(12-Aminododecyl)-3-[3-(2-aminothiazol-5-yl)propyl]guanidin (175)****C<sub>19</sub>H<sub>38</sub>N<sub>6</sub>S (M = 382,62 g/mol)**

Die Endverbindung wurde gemäß **AAV 12** mit **167** (500 mg, 0,73 mmol) und TFA (4 ml) in DCM (16 ml) synthetisiert. Man erhielt ein

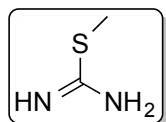
gelbes Öl (**175** • 3 TFA, 380 mg, 72%). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, Methanol-*d*<sub>4</sub>, Tri-Trifluoracetat) δ 6.97 (s, 1H, Thiaz-4-H), 3.30 – 3.13 (m, 4H, Thiaz-5-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub> + Gua-CH<sub>2</sub>), 2.90 (t, J = 7.2 Hz, 2H, NH-CH<sub>2</sub>), 2.72 (t, J = 7.1 Hz, 2H, Thiaz-5-CH<sub>2</sub>), 1.89 (p, J = 7.4 Hz, 2H, Thiaz-5-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>), 1.67 – 1.53 (m, 4H, Gua-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>8</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-NH<sub>2</sub>), 1.37 – 1.26 (m, 16H, Gua-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>8</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-NH<sub>2</sub>). <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, Methanol-*d*<sub>4</sub>, Tri-Trifluoracetat) δ 171.84 (C<sub>quat</sub>, Thiaz-C-2), 162.81 (C<sub>quat</sub>, q, J = 35.6 Hz, CF<sub>3</sub> (TFA)), 157.61 (C<sub>quat</sub>, C=O (TFA)), 157.56 (C<sub>quat</sub>, C=N), 126.49 (C<sub>quat</sub>, Thiaz-C-5), 123.06 (+, Thiaz-C-4), 42.65 (-, Gua-CH<sub>2</sub>), 41.44 (-, NH-CH<sub>2</sub>), 40.78 (-, Thiaz-5-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>), 30.67, 30.65, 30.51, 30.38, 30.25, 29.95, 28.63, 28.58, 28.15, 27.78, 27.49, 24.85 (-, Thiaz-5-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub> + Thiaz-5-CH<sub>2</sub> + Gua-CH<sub>2</sub>-

(CH<sub>2</sub>)<sub>10</sub>-CH<sub>2</sub>-NH<sub>2</sub>). MS (LC-MS, ESI): m/z 383.30 [M+H<sup>+</sup>]. HRMS (ESI-MS): m/z [M+H<sup>+</sup>] berechnet für C<sub>19</sub>H<sub>39</sub>N<sub>6</sub>S<sup>+</sup>: 383.2951, gefunden 383.2951.

### 6.2.19. Synthese von N,N'-Di-tert-butoxycarbonyl-S-methylisothioharnstoff 177

#### S-Methylisothioharnstoff (176)

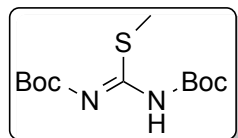
**C<sub>2</sub>H<sub>6</sub>N<sub>2</sub>S** (*M* = 90,14 g/mol)



Die Darstellung erfolgte gemäß **AAV 9** mit Thioharnstoff (25,0 g, 328,43 mmol) und Methyljodid (22,59 ml, 361,27 mmol) in MeCN (30 ml). Es resultierte ein oranger Feststoff (**176** · HI, 70,45 g, 98%). Smp. 118,5 °C (HI). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, Methanol-*d*<sub>4</sub>, Hydroiodid) δ 2.62 (s, 3H, S-CH<sub>3</sub>). <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, Methanol-*d*<sub>4</sub>, Hydroiodid) δ 171.10 (C<sub>quat</sub>, C-S), 13.82 (+, S-CH<sub>3</sub>). MS (LC-MS, ESI): m/z 91.03 [M+H<sup>+</sup>]. HRMS (ESI-MS): m/z [M+H<sup>+</sup>] berechnet für C<sub>2</sub>H<sub>7</sub>N<sub>2</sub>S<sup>+</sup>: 91.0324, gefunden 91.0325.

#### N,N'-Di-tert-butoxycarbonyl-S-methylisothioharnstoff (177)

**C<sub>12</sub>H<sub>22</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>S** (*M* = 290,38 g/mol)



Die Synthese wurde entsprechend **AAV 10** mit **176** (30,0 g, 137,58 mmol), NEt<sub>3</sub> (19,07 ml, 137,58 mmol) und Boc<sub>2</sub>O (60,05 g, 275,15 mmol) durchgeführt. Man erhielt einen farblosen Feststoff (34,98 g, 88%). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, Chloroform-*d*) δ 11.61 (bs, 1H, NH), 2.40 (s, 3H, S-CH<sub>3</sub>), 1.51 (s, 18H, 2 C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>). <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, Chloroform-*d*) δ 174.07 (C<sub>quat</sub>, C-S), 165.69 (C<sub>quat</sub>, C=O), 162.27 (C<sub>quat</sub>, C=O), 79.91 (C<sub>quat</sub>, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 78.96 (C<sub>quat</sub>, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 28.03 (+, 2 C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 14.44 (+, S-CH<sub>3</sub>). MS (LC-MS, ESI): m/z 291.14 [M+H<sup>+</sup>]. HRMS (ESI-MS): m/z [M+H<sup>+</sup>] berechnet für C<sub>12</sub>H<sub>23</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>S<sup>+</sup>: 291.1373, gefunden 291.1377.

### 6.2.20. Synthese der N-Aminoalkyl-N',N''-di-boc-geschützten Guanidine 178-182

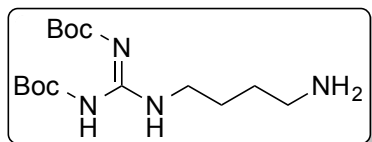
#### Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Synthese der N-Aminoalkyl-N',N''-di-boc-geschützten Guanidine 178-182 (AAV 16)

Das entsprechende Diamin (3 eq) wurde in DCM (50 ml) gelöst, um anschließend bei rt mit einer Lösung von **177** (1 eq) in DCM (50 ml) tropfenweise versetzt zu werden. Das resultierende Gemisch wurde über Nacht bei rt gerührt und im Folgenden mit H<sub>2</sub>O (3x25 ml) und gesättigter NaCl-Lösung extrahiert. Die organische Phase wurde über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>

getrocknet, einrotiert und mittels Säulenchromatographie (DCM/MeOH/7M NH<sub>3</sub> in MeOH 95/3/2 - 90/8/2 v/v/v) gereinigt.

### 1-(4-Aminobutyl)-2,3-(di-tert-butoxycarbonyl)guanidin (**178**)

**C<sub>15</sub>H<sub>30</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub> (M = 330,43 g/mol)**

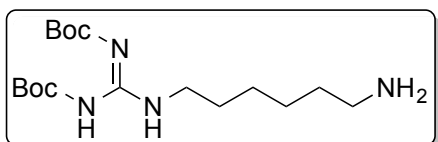


Die Darstellung erfolgte gemäß **AAV 16** mit 1,4-Butandiamin (1,37 g, 15,51 mmol) und **177** (1,50 g, 5,17 mmol) in je 50 ml DCM. Man erhielt ein gelbes Öl (1,18 g, 69%). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, Chloroform-*d*) δ 11.47 (bs, 1H, **NH**), 8.33 (bs, 1H, **NH**),

3.39 (q, J = 7.3 Hz, 2H, Gua-**CH<sub>2</sub>**), 2.71 (t, J = 6.8 Hz, 2H, **CH<sub>2</sub>**-NH<sub>2</sub>), 1.86 (bs, 2H, **NH<sub>2</sub>**), 1.66 – 1.50 (m, 4H, Gua-CH<sub>2</sub>-**CH<sub>2</sub>**-**CH<sub>2</sub>**-CH<sub>2</sub>-NH<sub>2</sub>), 1.48 (s, 9H, C(**CH<sub>3</sub>**)<sub>3</sub>), 1.47 (s, 9H, C(**CH<sub>3</sub>**)<sub>3</sub>). <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, Chloroform-*d*) δ 163.55 (C<sub>quat</sub>, **C=N**), 156.16 (C<sub>quat</sub>, **C=O**), 153.30 (C<sub>quat</sub>, **C=O**), 83.13 (C<sub>quat</sub>, C(**CH<sub>3</sub>**)<sub>3</sub>), 79.32 (C<sub>quat</sub>, C(**CH<sub>3</sub>**)<sub>3</sub>), 41.60 (-, **CH<sub>2</sub>**-NH<sub>2</sub>), 40.63 (-, Gua-**CH<sub>2</sub>**), 30.56 (-, **CH<sub>2</sub>**-CH<sub>2</sub>-NH<sub>2</sub>), 28.29 (+, C(**CH<sub>3</sub>**)<sub>3</sub>), 28.07 (+, C(**CH<sub>3</sub>**)<sub>3</sub>), 26.36 (-, Gua-CH<sub>2</sub>-**CH<sub>2</sub>**). MS (LC-MS, ESI): m/z 331.23 [M+H<sup>+</sup>]. HRMS (ESI-MS): m/z [M+H<sup>+</sup>] berechnet für C<sub>15</sub>H<sub>31</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub><sup>+</sup>: 331.2340, gefunden 331.2346.

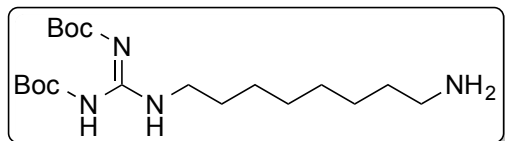
### 1-(6-Aminohexyl)-2,3-(di-tert-butoxycarbonyl)guanidin (**179**)

**C<sub>17</sub>H<sub>34</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub> (M = 358,48 g/mol)**

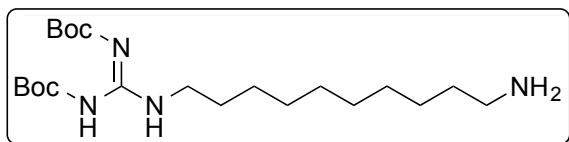


Die Darstellung erfolgte gemäß **AAV 16** mit 1,6-Hexandiamin (1,80 g, 15,51 mmol) und **177** (1,50 g, 5,17 mmol) in je 50 ml DCM. Man erhielt ein gelbes Öl (1,70 g, 92%). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, Chloroform-*d*) δ

11.47 (bs, 1H, **NH**), 8.29 (t, J = 5.2 Hz, 1H, **NH**), 3.38 (q, J = 7.3 Hz, 2H, Gua-**CH<sub>2</sub>**), 2.67 (t, J = 6.9 Hz, 2H, **CH<sub>2</sub>**-NH<sub>2</sub>), 1.97 (bs, 2H, **NH<sub>2</sub>**), 1.64 – 1.51 (m, 4H, Gua-CH<sub>2</sub>-**CH<sub>2</sub>**-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-**CH<sub>2</sub>**-CH<sub>2</sub>-NH<sub>2</sub>), 1.48 (s, 9H, C(**CH<sub>3</sub>**)<sub>3</sub>), 1.47 (s, 9H, C(**CH<sub>3</sub>**)<sub>3</sub>), 1.41 – 1.28 (m, 4H, Gua-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-**CH<sub>2</sub>**-**CH<sub>2</sub>**-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-NH<sub>2</sub>). <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, Chloroform-*d*) δ 163.60 (C<sub>quat</sub>, **C=N**), 156.13 (C<sub>quat</sub>, **C=O**), 153.32 (C<sub>quat</sub>, **C=O**), 83.08 (C<sub>quat</sub>, C(**CH<sub>3</sub>**)<sub>3</sub>), 79.29 (C<sub>quat</sub>, C(**CH<sub>3</sub>**)<sub>3</sub>), 41.92 (-, **CH<sub>2</sub>**-NH<sub>2</sub>), 40.84 (-, Gua-**CH<sub>2</sub>**), 33.22 (-, **CH<sub>2</sub>**-CH<sub>2</sub>-NH<sub>2</sub>), 28.91 (-, Gua-CH<sub>2</sub>-**CH<sub>2</sub>**), 28.29 (+, C(**CH<sub>3</sub>**)<sub>3</sub>), 28.07 (+, C(**CH<sub>3</sub>**)<sub>3</sub>), 26.67, 26.48 (-, Gua-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-**CH<sub>2</sub>**-**CH<sub>2</sub>**-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-NH<sub>2</sub>). MS (LC-MS, ESI): m/z 359.27 [M+H<sup>+</sup>]. HRMS (ESI-MS): m/z [M+H<sup>+</sup>] berechnet für C<sub>17</sub>H<sub>35</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub><sup>+</sup>: 359.2653, gefunden 359.2659.

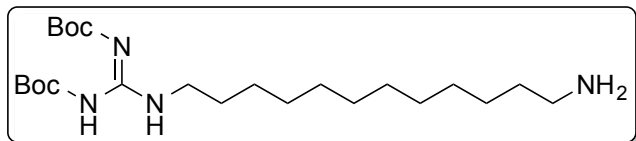
**1-(8-Aminoocetyl)-2,3-(di-tert-butoxycarbonyl)guanidin (180)****C<sub>19</sub>H<sub>38</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub> (M = 386,54 g/mol)**

Die Darstellung erfolgte gemäß **AAV 16** mit 1,8-Octandiamin (2,24 g, 15,51 mmol) und **177** (1,50 g, 5,17 mmol) in je 50 ml DCM. Man erhielt ein gelbes Öl (1,93 g, 97%). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, Chloroform-*d*) δ 11.46 (bs, 1H, **NH**), 8.28 (t, J = 5.2 Hz, 1H, **NH**), 3.36 (q, J = 7.4 Hz, 2H, Gua-**CH**<sub>2</sub>), 2.65 (t, J = 7.0 Hz, 2H, **CH**<sub>2</sub>-NH<sub>2</sub>), 2.07 (bs, 2H, **NH**<sub>2</sub>), 1.61 – 1.48 (m, 4H, Gua-CH<sub>2</sub>-**CH**<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>-**CH**<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-NH<sub>2</sub>), 1.47 (s, 9H, C(**CH**<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 1.47 (s, 9H, C(**CH**<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 1.33 – 1.20 (m, 8H, Gua-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-NH<sub>2</sub>). <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, Chloroform-*d*) δ 163.59 (C<sub>quat</sub>, **C=N**), 156.11 (C<sub>quat</sub>, **C=O**), 153.31 (C<sub>quat</sub>, **C=O**), 83.05 (C<sub>quat</sub>, C(**CH**<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 79.27 (C<sub>quat</sub>, C(**CH**<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 41.98 (-, **CH**<sub>2</sub>-NH<sub>2</sub>), 40.95 (-, Gua-**CH**<sub>2</sub>), 33.32, 29.25, 29.19, 28.92 (-, Gua-CH<sub>2</sub>-**CH**<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-**CH**<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-NH<sub>2</sub>), 28.29 (+, C(**CH**<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 28.06 (+, C(**CH**<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 26.77, 26.74 (-, Gua-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-**CH**<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-**CH**<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-NH<sub>2</sub>). MS (LC-MS, ESI): m/z 387.30 [M+H<sup>+</sup>]. HRMS (ESI-MS): m/z [M+H<sup>+</sup>] berechnet für C<sub>19</sub>H<sub>39</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub><sup>+</sup>: 387.2966, gefunden 387.2973.

**1-(10-Aminodecyl)-2,3-(di-tert-butoxycarbonyl)guanidin (181)****C<sub>21</sub>H<sub>42</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub> (M = 414,59 g/mol)**

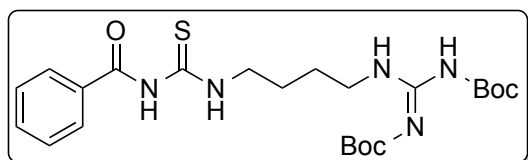
Die Darstellung erfolgte gemäß **AAV 16** mit 1,10-Decandiamin (2,67 g, 15,51 mmol) und **177** (1,50 g, 5,17 mmol) in je 50 ml DCM. Man erhielt ein gelbes Öl (1,98 g, 92%). <sup>1</sup>H

NMR (300 MHz, Chloroform-*d*) δ 11.48 (bs, 1H, **NH**), 8.28 (t, J = 5.3 Hz, 1H, **NH**), 3.37 (q, J = 7.3 Hz, 2H, Gua-**CH**<sub>2</sub>), 2.66 (t, J = 7.2 Hz, 2H, **CH**<sub>2</sub>-NH<sub>2</sub>), 1.72 (bs, 2H, **NH**<sub>2</sub>), 1.59 – 1.50 (m, 4H, Gua-CH<sub>2</sub>-**CH**<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>6</sub>-**CH**<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-NH<sub>2</sub>), 1.48 (s, 9H, C(**CH**<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 1.47 (s, 9H, C(**CH**<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 1.33 – 1.21 (m, 12H, Gua-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>6</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-NH<sub>2</sub>). <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, Chloroform-*d*) δ 163.64 (C<sub>quat</sub>, **C=N**), 156.10 (C<sub>quat</sub>, **C=O**), 153.33 (C<sub>quat</sub>, **C=O**), 83.01 (C<sub>quat</sub>, C(**CH**<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 79.24 (C<sub>quat</sub>, C(**CH**<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 42.17 (-, **CH**<sub>2</sub>-NH<sub>2</sub>), 40.99 (-, Gua-**CH**<sub>2</sub>), 33.69, 29.52, 29.44, 29.40, 29.24, 28.95 (-, Gua-CH<sub>2</sub>-**CH**<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>-CH<sub>2</sub>-**CH**<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-NH<sub>2</sub>), 28.31 (+, C(**CH**<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 28.07 (+, C(**CH**<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 26.86, 26.84 (-, Gua-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-**CH**<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>-**CH**<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-NH<sub>2</sub>). MS (LC-MS, ESI): m/z 415.33 [M+H<sup>+</sup>]. HRMS (ESI-MS): m/z [M+H<sup>+</sup>] berechnet für C<sub>21</sub>H<sub>43</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub><sup>+</sup>: 415.3279, gefunden 415.3290.

**1-(12-Aminododecyl)-2,3-(di-tert-butoxycarbonyl)guanidin (182)****C<sub>23</sub>H<sub>46</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub> (M = 442,65 g/mol)**

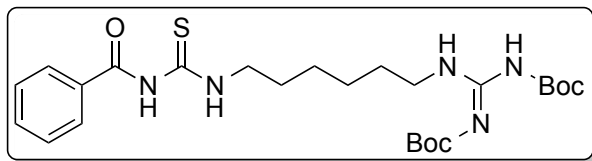
Die Darstellung erfolgte gemäß **AAV 16** mit 1,12-Dodecandiamin (3,10 g, 15,51 mmol) und **177** (1,50 g, 5,17 mmol) in je 50 ml DCM. Man erhielt

ein gelbes Öl (2,22 g, 92%). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, Chloroform-*d*) δ 11.47 (bs, 1H, **NH**), 8.28 (t, J = 5.2 Hz, 1H, **NH**), 3.37 (q, J = 7.2 Hz, 2H, Gua-CH<sub>2</sub>), 2.66 (t, J = 7.1 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>-NH<sub>2</sub>), 2.03 (s, 2H, NH<sub>2</sub>), 1.61 – 1.49 (m, 4H, Gua-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>8</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-NH<sub>2</sub>), 1.48 (s, 9H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 1.47 (s, 9H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 1.31 – 1.21 (m, 16H, Gua-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>8</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-NH<sub>2</sub>). <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, Chloroform-*d*) δ 163.61 (C<sub>quat</sub>, C=N), 156.10 (C<sub>quat</sub>, C=O), 153.31 (C<sub>quat</sub>, C=O), 83.02 (C<sub>quat</sub>, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 79.25 (C<sub>quat</sub>, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 42.04 (-, CH<sub>2</sub>-NH<sub>2</sub>), 41.00 (-, Gua-CH<sub>2</sub>), 33.43, 29.63, 29.60, 29.55, 29.45, 29.39, 29.25, 28.95 (-, Gua-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>6</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-NH<sub>2</sub>), 28.30 (+, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 28.06 (+, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 26.93, 26.85 (-, Gua-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>6</sub>-CH<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-NH<sub>2</sub>). MS (LC-MS, ESI): m/z 443.36 [M+H<sup>+</sup>]. HRMS (ESI-MS): m/z [M+H<sup>+</sup>] berechnet für C<sub>23</sub>H<sub>47</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub><sup>+</sup>: 443.3592, gefunden 443.3604.

**6.2.21. Synthese der N-(N-Benzoylthioureidoalkyl)-N',N''-di-Boc-guanidine 183-187****1-(N'-Benzoylthioureidobutyl)-2,3-(di-tert-butoxycarbonyl)guanidin (183)****C<sub>23</sub>H<sub>35</sub>N<sub>5</sub>O<sub>5</sub>S (M = 493,62 g/mol)**

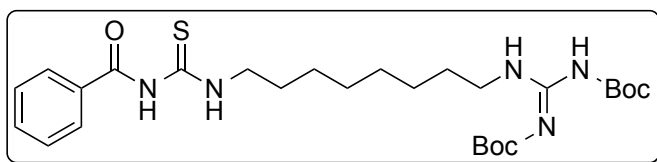
Die gewünschte Struktur wurde gemäß **AAV 14** mit **178** (1,15 g, 3,48 mmol) und **60** (0,47 ml, 3,48 mmol) in 30 ml DCM synthetisiert. Man erhielt einen gelben Feststoff (1,46 g, 85%). Smp.

137,6 °C. <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, Chloroform-*d*) δ 11.50 (bs, 1H, **NH**), 10.75 (t, J = 5.5 Hz, 1H, **NH**), 8.99 (bs, 1H, **NH**), 8.36 (t, J = 5.6 Hz, 1H, **NH**), 7.86 – 7.79 (m, 2H, Ph-**H**), 7.65 – 7.59 (m, 1H, Ph-**H**), 7.54 – 7.47 (m, 2H, Ph-**H**), 3.74 (q, J = 6.9 Hz, 2H, (C=S)-NH-CH<sub>2</sub>), 3.48 (q, J = 6.9 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>-Gua), 1.83 – 1.63 (m, 4H, (C=S)-NH-CH<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-Gua), 1.49 (s, 9H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 1.48 (s, 9H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>). <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, Chloroform-*d*) δ 179.96 (C<sub>quat</sub>, C=S), 166.86 (C<sub>quat</sub>, C=O (Benzoyl)), 163.53 (C<sub>quat</sub>, C=N), 156.18 (C<sub>quat</sub>, C=O), 153.31, (C<sub>quat</sub>, C=O), 133.59 (+, 1 Ph-**C**), 131.78 (C<sub>quat</sub>, 1 Ph-**C**), 129.17 (+, 2 Ph-**C**), 127.43 (+, 2 Ph-**C**), 83.19 (C<sub>quat</sub>, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 79.38 (C<sub>quat</sub>, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 45.39 (-, (C=S)-NH-CH<sub>2</sub>), 40.40 (-, CH<sub>2</sub>-Gua), 28.30 (+, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 28.09 (+, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 26.61, 25.66 (-, (C=S)-NH-CH<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-Gua). MS (LC-MS, ESI): m/z 494.24 [M+H<sup>+</sup>]. HRMS (ESI-MS): m/z [M+H<sup>+</sup>] berechnet für C<sub>23</sub>H<sub>36</sub>N<sub>5</sub>O<sub>5</sub>S<sup>+</sup>: 494.2432, gefunden 494.2439.

**1-(N'-Benzoylthioureidoethyl)-2,3-(di-tert-butoxycarbonyl)guanidin (184)****C<sub>25</sub>H<sub>39</sub>N<sub>5</sub>O<sub>5</sub>S (M = 521,68 g/mol)**

Die gewünschte Struktur wurde gemäß **AAV 14** mit **179** (2,00 g, 5,58 mmol) und **60** (0,75 ml, 5,58 mmol) in 30 ml DCM synthetisiert. Man erhielt einen farblosen

Schaum (2,59 g, 89%). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, Chloroform-*d*) δ 11.49 (bs, 1H, **NH**), 10.73 (t, J = 5.7 Hz, 1H, **NH**), 9.01 (bs, 1H, **NH**), 8.32 (t, J = 5.9 Hz, 1H, **NH**), 7.89 – 7.76 (m, 2H, Ph-**H**), 7.68 – 7.56 (m, 1H, Ph-**H**), 7.54 – 7.43 (m, 2H, Ph-**H**), 3.68 (q, J = 7.3 Hz, 2H, (C=S)-NH-**CH**<sub>2</sub>), 3.40 (q, J = 7.2 Hz, 2H, **CH**<sub>2</sub>-Gua), 1.81 – 1.52 (m, 4H, (C=S)-NH-CH<sub>2</sub>-**CH**<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-**CH**<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-Gua), 1.48 (s, 9H, C(**CH**<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 1.47 (s, 9H, C(**CH**<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 1.46 – 1.37 (m, 4H, (C=S)-NH-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-(**CH**<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-Gua). <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, Chloroform-*d*) δ 179.74 (C<sub>quat</sub>, **C=S**), 166.88 (C<sub>quat</sub>, **C=O** (Benzoyl)), 163.57 (C<sub>quat</sub>, **C=N**), 156.11 (C<sub>quat</sub>, **C=O**), 153.32 (C<sub>quat</sub>, **C=O**), 133.55 (+, 1 Ph-**C**), 131.81 (C<sub>quat</sub>, 1 Ph-**C**), 129.14 (+, 2 Ph-**C**), 127.44 (+, 2 Ph-**C**), 83.07 (C<sub>quat</sub>, **C(CH**<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 79.29 (C<sub>quat</sub>, **C(CH**<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 45.77 (-, (C=S)-NH-**CH**<sub>2</sub>), 40.84 (-, **CH**<sub>2</sub>-Gua), 28.88 (-, **CH**<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-Gua), 28.31 (+, C(**CH**<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 28.16 (+, C(**CH**<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 28.09, 26.65, 26.54 (-, (C=S)-NH-CH<sub>2</sub>-(**CH**<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-Gua). MS (LC-MS, ESI): m/z 522.28 [M+H<sup>+</sup>]. HRMS (ESI-MS): m/z [M+H<sup>+</sup>] berechnet für C<sub>25</sub>H<sub>40</sub>N<sub>5</sub>O<sub>5</sub>S<sup>+</sup>: 522.2745, gefunden 522.2753.

**1-(N'-Benzoylthioureidoheptyl)-2,3-(di-tert-butoxycarbonyl)guanidin (185)****C<sub>27</sub>H<sub>43</sub>N<sub>5</sub>O<sub>5</sub>S (M = 549,73 g/mol)**

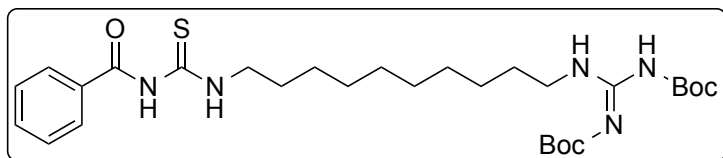
Die gewünschte Struktur wurde gemäß **AAV 14** mit **180** (1,89 g, 4,89 mmol) und **60** (0,66 ml, 4,89 mmol) in 30 ml DCM synthetisiert. Man erhielt einen

gelben Feststoff (2,22 g, 83%). Smp. 143,4 °C. <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, Chloroform-*d*) δ 11.49 (bs, 1H, **NH**), 10.72 (t, J = 5.1 Hz, 1H, **NH**), 8.99 (bs, 1H, **NH**), 8.29 (t, J = 5.2 Hz, 1H, **NH**), 7.90 – 7.76 (m, 2H, Ph-**H**), 7.70 – 7.56 (m, 1H, Ph-**H**), 7.55 – 7.46 (m, 2H, Ph-**H**), 3.68 (q, J = 7.2 Hz, 2H, (C=S)-NH-**CH**<sub>2</sub>), 3.40 (q, J = 7.3 Hz, 2H, **CH**<sub>2</sub>-Gua), 1.70 (p, J = 6.7 Hz, 2H, (C=S)-NH-CH<sub>2</sub>-**CH**<sub>2</sub>), 1.54 (p, J = 6.8 Hz, 1H, **CH**<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-Gua), 1.48 (s, 9H, C(**CH**<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 1.47 (s, 9H, C(**CH**<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 1.41 – 1.28 (m, 8H, (C=S)-NH-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-(**CH**<sub>2</sub>)<sub>4</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-Gua). <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, Chloroform-*d*) δ 179.66 (C<sub>quat</sub>, **C=S**), 166.86 (C<sub>quat</sub>, **C=O** (Benzoyl)), 163.61 (C<sub>quat</sub>, **C=N**), 156.09 (C<sub>quat</sub>, **C=O**), 153.32 (C<sub>quat</sub>, **C=O**), 133.54 (+, 1 Ph-**C**), 131.82 (C<sub>quat</sub>, 1 Ph-**C**), 129.14 (+, 2 Ph-**C**), 127.43 (+, 2 Ph-**C**), 83.03 (C<sub>quat</sub>, **C(CH**<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 79.26 (C<sub>quat</sub>, **C(CH**<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 45.91 (-, (C=S)-NH-**CH**<sub>2</sub>), 40.97 (-, **CH**<sub>2</sub>-Gua), 29.13, 29.07, 28.94 (-, (C=S)-NH-CH<sub>2</sub>-**CH**<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-Gua), 28.32 (+, C(**CH**<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 28.17 (-, (C=S)-NH-(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>-**CH**<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-Gua),

28.09 (+, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 26.87, 26.78 (-, (C=S)-NH-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-Gua). MS (LC-MS, ESI): m/z 550.31 [M+H<sup>+</sup>]. HRMS (ESI-MS): m/z [M+H<sup>+</sup>] berechnet für C<sub>27</sub>H<sub>44</sub>N<sub>5</sub>O<sub>5</sub>S<sup>+</sup>: 550.3058, gefunden 550.3063.

**1-(N'-Benzoylthioureidodecyl)-2,3-(di-tert-butoxycarbonyl)guanidin (186)**

**C<sub>29</sub>H<sub>47</sub>N<sub>5</sub>O<sub>5</sub>S (M = 577,79 g/mol)**

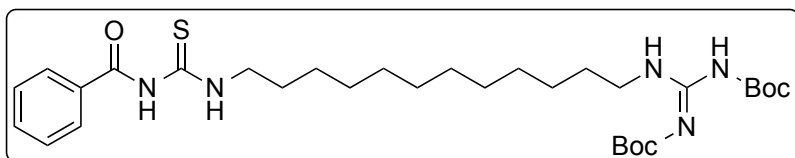


Die gewünschte Struktur wurde gemäß **AAV 14** mit **181** (1,94 g, 4,68 mmol) und **60** (0,63 ml, 4,68 mmol) in 30 ml DCM

synthetisiert. Man erhielt ein gelbes Öl (2,31 g, 85%). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, Chloroform-*d*) δ 11.50 (bs, 1H, **NH**), 10.72 (bs, 1H, **NH**), 8.98 (bs, 1H, **NH**), 8.30 (bs, 1H, **NH**), 7.89 – 7.77 (m, 2H, Ph-**H**), 7.67 – 7.57 (m, 1H, Ph-**H**), 7.55 – 7.48 (m, 2H, Ph-**H**), 3.69 (q, J = 7.1 Hz, 2H, (C=S)-NH-CH<sub>2</sub>), 3.40 (q, J = 7.4 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>-Gua), 1.70 (p, J = 7.4 Hz, 2H, (C=S)-NH-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>), 1.60 – 1.51 (m, 2H, CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-Gua), 1.49 (s, 9H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 1.48 (s, 9H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 1.35 – 1.25 (m, 12H, (C=S)-NH-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>6</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-Gua). <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, Chloroform-*d*) δ 179.64 (C<sub>quat</sub>, C=S), 166.84 (C<sub>quat</sub>, C=O (Benzoyl)), 163.61 (C<sub>quat</sub>, C=N), 156.09 (C<sub>quat</sub>, C=O), 153.33 (C<sub>quat</sub>, C=O), 133.55 (+, 1 Ph-C), 131.83 (C<sub>quat</sub>, 1 Ph-C), 129.16 (+, 2 Ph-C), 127.41, (+, 2 Ph-C), 83.02 (C<sub>quat</sub>, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 79.27 (C<sub>quat</sub>, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 45.98 (-, (C=S)-NH-CH<sub>2</sub>), 41.03 (-, CH<sub>2</sub>-Gua), 29.39, 29.37, 29.24, 29.20, 28.97 (-, (C=S)-NH-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-Gua), 28.32 (+, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 28.21 (-, (C=S)-NH-(CH<sub>2</sub>)<sub>6</sub>-CH<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-Gua), 28.09 (+, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 26.95, 26.86 (-, (C=S)-NH-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>-CH<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-Gua). MS (LC-MS, ESI): m/z 578.34 [M+H<sup>+</sup>]. HRMS (ESI-MS): m/z [M+H<sup>+</sup>] berechnet für C<sub>29</sub>H<sub>48</sub>N<sub>5</sub>O<sub>5</sub>S<sup>+</sup>: 578.3371, gefunden 578.3388.

**1-(N'-Benzoylthioureidododecyl)-2,3-(di-tert-butoxycarbonyl)guanidin (187)**

**C<sub>31</sub>H<sub>51</sub>N<sub>5</sub>O<sub>5</sub>S (M = 605,84 g/mol)**



Die gewünschte Struktur wurde gemäß **AAV 14** mit **182** (2,19 g, 4,95 mmol) und **60** (0,66 ml, 4,95 mmol) in

30 ml DCM synthetisiert. Man erhielt ein gelbes Öl (2,54 g, 85%). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, Chloroform-*d*) δ 11.50 (bs, 1H, **NH**), 10.72 (bs, 1H, **NH**), 8.98 (bs, 1H, **NH**), 8.29 (t, J = 5.2 Hz, 1H, **NH**), 7.90 – 7.76 (m, 2H, Ph-**H**), 7.68 – 7.57 (m, 1H, Ph-**H**), 7.53 – 7.45 (m, 2H, Ph-**H**), 3.69 (q, J = 7.3 Hz, 2H, (C=S)-NH-CH<sub>2</sub>), 3.40 (q, J = 7.4 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>-Gua), 1.71 (p, J =



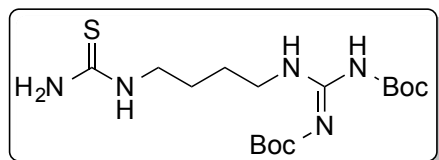
7.3 Hz, 2H, (C=S)-NH-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>), 1.60 – 1.51 (m, 2H, CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-Gua), 1.49 (s, 9H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 1.48 (s, 9H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 1.40 – 1.23 (m, 16H, (C=S)-NH-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>8</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-Gua). <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, Chloroform-*d*) δ 179.63 (C<sub>quat</sub>, C=S), 166.84 (C<sub>quat</sub>, C=O (Benzoyl)), 163.67 (C<sub>quat</sub>, C=N), 156.10 (C<sub>quat</sub>, C=O), 153.34 (C<sub>quat</sub>, C=O), 133.56 (+, 1 Ph-C), 131.84 (C<sub>quat</sub>, 1 Ph-C), 129.17 (+, 2 Ph-C), 127.41 (+, 2 Ph-C), 83.00 (C<sub>quat</sub>, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 79.23 (C<sub>quat</sub>, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 46.01 (-, (C=S)-NH-CH<sub>2</sub>), 41.02 (-, CH<sub>2</sub>-Gua), 29.53, 29.51, 29.47, 29.45, 29.28, 29.24, 28.98 (-, (C=S)-NH-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>5</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-Gua), 28.32 (+, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 28.22 (-, (C=S)-NH-(CH<sub>2</sub>)<sub>8</sub>-CH<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-Gua), 28.09 (+, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 26.97, 26.87 (-, (C=S)-NH-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>6</sub>-CH<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-Gua). MS (LC-MS, ESI): m/z 606.37 [M+H<sup>+</sup>]. HRMS (ESI-MS): m/z [M+H<sup>+</sup>] berechnet für C<sub>31</sub>H<sub>52</sub>N<sub>5</sub>O<sub>5</sub>S<sup>+</sup>: 606.3684, gefunden 606.3695.

### 6.2.22. Synthese der N,N''-Di-Boc-N'-thioureidoalkylguanidine 188-192

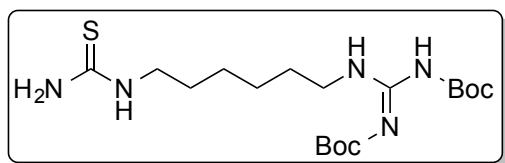
Aufgrund der Thion-Thiol-Tautomerie konnte in allen nachfolgenden Spektren eine Aufspaltung des (C=S)-NH-CH<sub>2</sub>-R-Signals beobachtet werden. Man erhielt zwei bs-Signale dicht nebeneinander, welche zusammen integriert immer einen Wert von 2 ergaben. Bei allen weiteren Signalen konnte eine solch deutliche Aufspaltung nicht beobachtet werden. Die Signale lagen nahezu deckungsgleich übereinander.

#### 1,2-(Di-tert-butoxycarbonyl)-3-(thioureidobutyl)guanidin (188)

**C<sub>16</sub>H<sub>31</sub>N<sub>5</sub>O<sub>4</sub>S (M = 389,52 g/mol)**

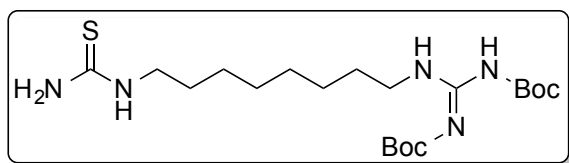


Die Zielstruktur wurde aus **183** (1,46 g, 2,96 mmol) und K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (859 mg, 6,22 mmol) in 50 ml MeOH/H<sub>2</sub>O (7/3 v/v) gemäß **AVV 8** hergestellt. Man erhielt einen farblosen Schaum (1,10 g, 95%). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, Chloroform-*d*) δ 11.45 (bs, 1H, NH), 8.58 (bs, 1H, NH), 8.24 (bs, 1H, NH), 6.17 (bs, 2H, NH<sub>2</sub>), 3.68 (bs, 2H, (C=S)-NH-CH<sub>2</sub>), 3.39 (q, J = 6.6 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>-Gua), 1.70 – 1.60 (m, 4H, (C=S)-NH-CH<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-Gua), 1.48 (s, 9H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 1.46 (s, 9H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>). <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, Chloroform-*d*) δ 183.02 (C<sub>quat</sub>, C=S), 162.70 (C<sub>quat</sub>, C=N), 157.13 (C<sub>quat</sub>, C=O), 153.15, (C<sub>quat</sub>, C=O), 83.73 (C<sub>quat</sub>, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 80.66 (C<sub>quat</sub>, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 46.17 (-, (C=S)-NH-CH<sub>2</sub>), 39.97 (-, CH<sub>2</sub>-Gua), 28.56 (-, CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-Gua), 28.28 (+, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 28.05 (+, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 23.12 (-, (C=S)-NH-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>). MS (LC-MS, ESI): m/z 390.22 [M+H<sup>+</sup>]. HRMS (ESI-MS): m/z [M+H<sup>+</sup>] berechnet für C<sub>16</sub>H<sub>32</sub>N<sub>5</sub>O<sub>4</sub>S<sup>+</sup>: 390.2170, gefunden 390.2176.

**1,2-(Di-tert-butoxycarbonyl)-3-(thioureidoheptyl)guanidin (189)****C<sub>18</sub>H<sub>35</sub>N<sub>5</sub>O<sub>4</sub>S (M = 417,57 g/mol)**

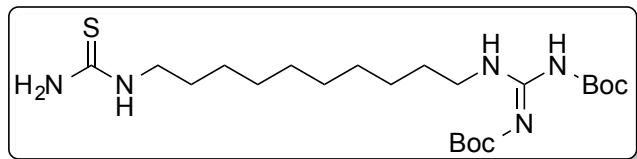
Die Zielstruktur wurde aus **184** (2,59 g, 4,96 mmol) und K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1,44 g, 10,42 mmol) in 50 ml MeOH/H<sub>2</sub>O (7/3 v/v) gemäß **AVV 8** hergestellt. Man erhielt einen farblosen Schaum (930 mg,

45%). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, Chloroform-*d*) δ 11.34 (bs, 1H, **NH**), 8.34 (bs, 1H, **NH**), 7.45 (bs, 1H, **NH**), 6.31 (bs, 2H, **NH<sub>2</sub>**), 3.47 + 3.13 (2 bs, 1.5H + 0.5H, (C=S)-NH-**CH<sub>2</sub>** (Thion-Thiol-Tautomerie)), 3.28 (q, J = 7.7 Hz, 2H, **CH<sub>2</sub>**-Gua), 1.57 – 1.48 (m, 4H, (C=S)-NH-CH<sub>2</sub>-**CH<sub>2</sub>**-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-**CH<sub>2</sub>**-CH<sub>2</sub>-Gua), 1.44 (s, 9H, C(**CH<sub>3</sub>**)<sub>3</sub>), 1.42 (s, 9H, C(**CH<sub>3</sub>**)<sub>3</sub>), 1.36 – 1.27 (m, 4H, (C=S)-NH-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-(**CH<sub>2</sub>**)<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-Gua). <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, Chloroform-*d*) δ 183.19 (C<sub>quat</sub>, **C=S**), 163.13 (C<sub>quat</sub>, **C=N**), 156.25 (C<sub>quat</sub>, **C=O**), 153.17 (C<sub>quat</sub>, **C=O**), 83.33 (C<sub>quat</sub>, C(**CH<sub>3</sub>**)<sub>3</sub>), 79.67 (C<sub>quat</sub>, C(**CH<sub>3</sub>**)<sub>3</sub>), 45.15 (-, (C=S)-NH-**CH<sub>2</sub>**), 40.68 (-, **CH<sub>2</sub>**-Gua), 28.75, 28.65 (-, (C=S)-NH-CH<sub>2</sub>-**CH<sub>2</sub>**-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-**CH<sub>2</sub>**-CH<sub>2</sub>-Gua), 28.24 (+, C(**CH<sub>3</sub>**)<sub>3</sub>), 28.03 (+, C(**CH<sub>3</sub>**)<sub>3</sub>), 26.36, 26.17 (-, (C=S)-NH-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-(**CH<sub>2</sub>**)<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-Gua). MS (LC-MS, ESI): m/z 418.25 [M+H<sup>+</sup>]. HRMS (ESI-MS): m/z [M+H<sup>+</sup>] berechnet für C<sub>18</sub>H<sub>36</sub>N<sub>5</sub>O<sub>4</sub>S<sup>+</sup>: 418.2483, gefunden 418.2485.

**1,2-(Di-tert-butoxycarbonyl)-3-(thioureido-octyl)guanidin (190)****C<sub>20</sub>H<sub>39</sub>N<sub>5</sub>O<sub>4</sub>S (M = 445,62 g/mol)**

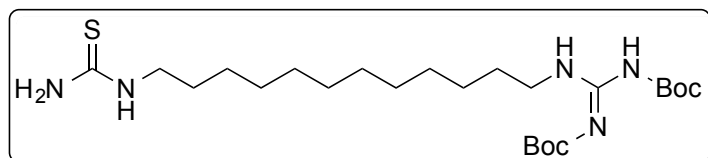
Die Zielstruktur wurde aus **185** (2,22 g, 4,04 mmol) und K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1,17 g, 8,48 mmol) in 50 ml MeOH/H<sub>2</sub>O (7/3 v/v) gemäß **AVV 8** hergestellt. Man erhielt einen farblosen

Schaum (1,70 g, 95%). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, Chloroform-*d*) δ 11.46 (bs, 1H, **NH**), 8.33 (bs, 1H, **NH**), 6.67 (bs, 1H, **NH**), 6.07 (bs, 2H, **NH<sub>2</sub>**), 3.53 + 3.13 (2 bs, 1.1H + 0.9H, (C=S)-NH-**CH<sub>2</sub>** (Thion-Thiol-Tautomerie)), 3.35 (q, J = 6.6 Hz, 2H, **CH<sub>2</sub>**-Gua), 1.61 – 1.51 (m, 4H, (C=S)-NH-CH<sub>2</sub>-**CH<sub>2</sub>**-(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>-**CH<sub>2</sub>**-CH<sub>2</sub>-Gua), 1.48 (s, 9H, C(**CH<sub>3</sub>**)<sub>3</sub>), 1.48 (s, 9H, C(**CH<sub>3</sub>**)<sub>3</sub>), 1.36 – 1.29 (m, 8H, (C=S)-NH-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-(**CH<sub>2</sub>**)<sub>4</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-Gua). <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, Chloroform-*d*) δ 184.89 (C<sub>quat</sub>, **C=S**), 163.43 (C<sub>quat</sub>, **C=N**), 156.24 (C<sub>quat</sub>, **C=O**), 153.28 (C<sub>quat</sub>, **C=O**), 83.25 (C<sub>quat</sub>, C(**CH<sub>3</sub>**)<sub>3</sub>), 79.56 (C<sub>quat</sub>, C(**CH<sub>3</sub>**)<sub>3</sub>), 44.45 (-, (C=S)-NH-**CH<sub>2</sub>**), 40.87 (-, **CH<sub>2</sub>**-Gua), 28.94, 28.82, 28.72, 28.59 (-, (C=S)-NH-CH<sub>2</sub>-**CH<sub>2</sub>**-CH<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-**CH<sub>2</sub>**-CH<sub>2</sub>-Gua), 28.30 (+, C(**CH<sub>3</sub>**)<sub>3</sub>), 28.08 (+, C(**CH<sub>3</sub>**)<sub>3</sub>), 26.66 (-, (C=S)-NH-CH<sub>2</sub>-**CH<sub>2</sub>**), 26.50, 26.46 (-, (C=S)-NH-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-**CH<sub>2</sub>**-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-**CH<sub>2</sub>**-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-Gua). MS (LC-MS, ESI): m/z 446.28 [M+H<sup>+</sup>]. HRMS (ESI-MS): m/z [M+H<sup>+</sup>] berechnet für C<sub>20</sub>H<sub>40</sub>N<sub>5</sub>O<sub>4</sub>S<sup>+</sup>: 446.2796, gefunden 446.2804.

**1,2-(Di-tert-butoxycarbonyl)-3-(thioureidodecyl)guanidin (191)****C<sub>22</sub>H<sub>43</sub>N<sub>5</sub>O<sub>4</sub>S (M = 473,68 g/mol)**

Die Zielstruktur wurde aus **186** (2,31 g, 4,00 mmol) und K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1,16 g, 8,40 mmol) in 50 ml MeOH/H<sub>2</sub>O (7/3 v/v) gemäß **AVV 8** hergestellt. Man erhielt

einen farblosen Schaum (1,90 g, 100%). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, Chloroform-*d*) δ 11.48 (bs, 1H, **NH**), 8.32 (bs, 1H, **NH**), 6.82 (bs, J = 53.3 Hz, 1H, **NH**), 5.95 (bs, 2H, **NH**<sub>2</sub>), 3.53 + 3.11 (2 bs, 0.9H + 1.1H, (C=S)-NH-CH<sub>2</sub> (Thion-Thiol-Tautomerie)), 3.37 (q, J = 7.4 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>-Gua), 1.64 – 1.51 (m, 4H, (C=S)-NH-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>6</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-Gua), 1.49 (s, 18H, 2 C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 1.34 – 1.22 (m, 12H, (C=S)-NH-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>6</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-Gua). <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, Chloroform-*d*) δ 183.65 (C<sub>quat</sub>, C=S), 163.50 (C<sub>quat</sub>, C=N), 156.20 (C<sub>quat</sub>, C=O), 153.30 (C<sub>quat</sub>, C=O), 83.18 (C<sub>quat</sub>, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 79.47 (C<sub>quat</sub>, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 44.32 (-, (C=S)-NH-CH<sub>2</sub>), 40.91 (-, CH<sub>2</sub>-Gua), 29.18, 29.13, 28.93, 28.82, 28.76, 28.53 (-, (C=S)-NH-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-Gua), 28.31 (+, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 28.08 (+, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 26.70, 26.68 (-, (C=S)-NH-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>-CH<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-Gua). MS (LC-MS, ESI): m/z 474.31 [M+H<sup>+</sup>]. HRMS (ESI-MS): m/z [M+H<sup>+</sup>] berechnet für C<sub>22</sub>H<sub>44</sub>N<sub>5</sub>O<sub>4</sub>S<sup>+</sup>: 474.3109, gefunden 474.3113.

**1,2-(Di-tert-butoxycarbonyl)-3-(thioureidododecyl)guanidin (192)****C<sub>24</sub>H<sub>47</sub>N<sub>5</sub>O<sub>4</sub>S (M = 501,73 g/mol)**

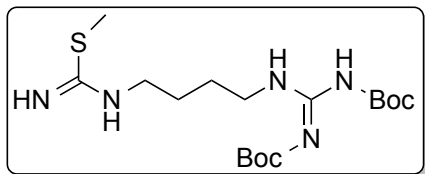
Die Zielstruktur wurde aus **187** (2,54 g, 4,20 mmol) und K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1,22 g, 8,82 mmol) in 50 ml MeOH/H<sub>2</sub>O (7/3 v/v) gemäß **AVV 8**

hergestellt. Man erhielt einen farblosen Schaum (1,92 g, 91%). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, Chloroform-*d*) δ 11.46 (bs, 1H, **NH**), 8.32 (t, J = 5.1 Hz, 1H, **NH**), 6.71 (bs, J = 150.7 Hz, 1H, **NH**), 6.06 (bs, 2H, **NH**<sub>2</sub>), 3.53 + 3.11 (2 bs, 0.8H + 1.2H, (C=S)-NH-CH<sub>2</sub> (Thion-Thiol-Tautomerie)), 3.35 (q, J = 7.3 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>-Gua), 1.62 – 1.50 (m, 4H, (C=S)-NH-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>8</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-Gua), 1.47 (s, 18H, 2 C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 1.33 – 1.22 (m, 16H, (C=S)-NH-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>8</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-Gua). <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, Chloroform-*d*) δ 183.68 (C<sub>quat</sub>, C=S), 163.48 (C<sub>quat</sub>, C=N), 156.18 (C<sub>quat</sub>, C=O), 153.28 (C<sub>quat</sub>, C=O), 83.16 (C<sub>quat</sub>, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 79.46 (C<sub>quat</sub>, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 44.50 (-, (C=S)-NH-CH<sub>2</sub>), 41.00 (-, CH<sub>2</sub>-Gua), 29.53, 29.48, 29.37, 29.15, 29.08, 29.06, 28.93, 28.82 (-, (C=S)-NH-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>6</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-Gua), 28.30 (+, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 28.07 (+, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 26.82, 26.76 (-, (C=S)-NH-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>6</sub>-CH<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-Gua). MS (LC-MS, ESI): m/z 502.34 [M+H<sup>+</sup>]. HRMS (ESI-MS): m/z [M+H<sup>+</sup>] berechnet für C<sub>24</sub>H<sub>48</sub>N<sub>5</sub>O<sub>4</sub>S<sup>+</sup>: 502.3422, gefunden 502.3429.

### 6.2.23. Synthese der N,N''-Di-Boc- N'-(S-methylisothioureidoalkyl)guanidine 193-197

#### 1,2-(Di-tert-butoxycarbonyl)-3-(S-methylisothioureidobutyl)guanidin (193)

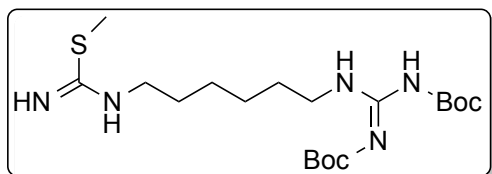
$C_{17}H_{33}N_5O_4S$  ( $M = 403,54$  g/mol)



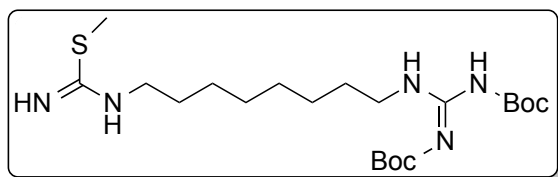
Die Darstellung erfolgte gemäß **AAV 9** mit **188** (1,07 g, 2,75 mmol) und Methyljodid (0,19 ml, 3,03 mmol) in MeCN (30 ml). Es resultierte ein farbloser Schaum (**193** · HI, 1,39 g, 95%).  $^1H$  NMR (300 MHz, Chloroform-*d*, Hydroiodid)  $\delta$  11.45 (bs, 1H, **NH**), 9.53 (bs, 1H, **NH**), 8.62 (bs, 1H, **NH**), 8.45 (bs, 1H, **NH**), 3.58 – 3.21 (m, 4H, **CH**<sub>2</sub>-Gua + (C-S)-NH-**CH**<sub>2</sub>), 2.82 (s, 3H, S-**CH**<sub>3</sub>), 1.73 (s, 4H, (C-S)-NH-CH<sub>2</sub>-(**CH**<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-Gua), 1.48 (s, 18H, 2 C(**CH**<sub>3</sub>)<sub>3</sub>).  $^{13}C$  NMR (75 MHz, Chloroform-*d*, Hydroiodid)  $\delta$  172.06 (C<sub>quat</sub>, **C**-S), 163.08 (C<sub>quat</sub>, **C**=N), 156.59 (C<sub>quat</sub>, **C**=O), 153.20 (C<sub>quat</sub>, **C**=O), 83.53 (C<sub>quat</sub>, **C**(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 80.12 (C<sub>quat</sub>, **C**(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 44.66 (-, (C-S)-NH-**CH**<sub>2</sub>), 39.85 (-, **CH**<sub>2</sub>-Gua), 28.34 (+, C(**CH**<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 28.08 (+, C(**CH**<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 26.92, 24.97 (-, (C-S)-NH-CH<sub>2</sub>-(**CH**<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-Gua), 15.65 (+, S-**CH**<sub>3</sub>). MS (LC-MS, ESI):  $m/z$  404.23 [M+H<sup>+</sup>]. HRMS (ESI-MS):  $m/z$  [M+H<sup>+</sup>] berechnet für C<sub>17</sub>H<sub>34</sub>N<sub>5</sub>O<sub>4</sub>S<sup>+</sup>: 404.2326, gefunden 404.2334.

#### 1,2-(Di-tert-butoxycarbonyl)-3-(S-methylisothioureidohexyl)guanidin (194)

$C_{19}H_{37}N_5O_4S$  ( $M = 431,60$  g/mol)

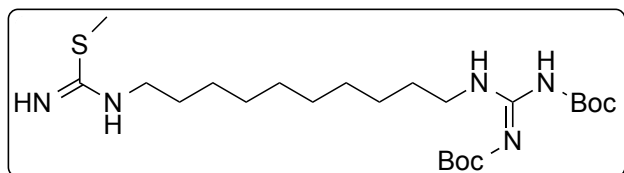


Die Darstellung erfolgte gemäß **AAV 9** mit **189** (930 mg, 2,23 mmol) und Methyljodid (0,15 ml, 2,45 mmol) in MeCN (30 ml). Es resultierte ein farbloses Öl (**194** · HI, 1,24 g, 99%).  $^1H$  NMR (300 MHz, Chloroform-*d*, Hydroiodid)  $\delta$  11.47 (bs, 1H, **NH**), 9.12 (bs, 1H, **NH**), 8.51 (bs, 1H, **NH**), 8.34 (t,  $J = 5.3$  Hz, 1H, **NH**), 3.40 (q,  $J = 7.2$  Hz, 2H, **CH**<sub>2</sub>-Gua), 3.30 (q,  $J = 6.6$  Hz, 2H, (C-S)-NH-**CH**<sub>2</sub>), 2.79 (s, 3H, S-**CH**<sub>3</sub>), 1.71 (p,  $J = 7.0$  Hz, 2H, **CH**<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-Gua), 1.57 (q,  $J = 7.3$  Hz, 2H, (C-S)-NH-CH<sub>2</sub>-**CH**<sub>2</sub>), 1.49 (s, 9H, C(**CH**<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 1.49 (s, 9H, C(**CH**<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 1.46 – 1.35 (m, 4H, (C-S)-NH-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-(**CH**<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-Gua).  $^{13}C$  NMR (75 MHz, Chloroform-*d*, Hydroiodid)  $\delta$  172.11 (C<sub>quat</sub>, **C**-S), 163.33 (C<sub>quat</sub>, **C**=N), 156.09 (C<sub>quat</sub>, **C**=O), 153.28 (C<sub>quat</sub>, **C**=O), 83.24 (C<sub>quat</sub>, **C**(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 79.54 (C<sub>quat</sub>, **C**(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 44.72 (-, (C-S)-NH-**CH**<sub>2</sub>), 40.81 (-, **CH**<sub>2</sub>-Gua), 28.75 (-, **CH**<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-Gua), 28.32 (+, C(**CH**<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 28.27 (-, (C-S)-NH-CH<sub>2</sub>-**CH**<sub>2</sub>), 28.09 (+, C(**CH**<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 26.32, 26.22 (-, (C-S)-NH-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-(**CH**<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-Gua), 15.21 (+, S-**CH**<sub>3</sub>). MS (LC-MS, ESI):  $m/z$  432.26 [M+H<sup>+</sup>]. HRMS (ESI-MS):  $m/z$  [M+H<sup>+</sup>] berechnet für C<sub>19</sub>H<sub>38</sub>N<sub>5</sub>O<sub>4</sub>S<sup>+</sup>: 432.2639, gefunden 432.2647.

**1,2-(Di-tert-butoxycarbonyl)-3-(S-methylisothioureidoctyl)guanidin (195)****C<sub>21</sub>H<sub>41</sub>N<sub>5</sub>O<sub>4</sub>S (M = 459,65 g/mol)**

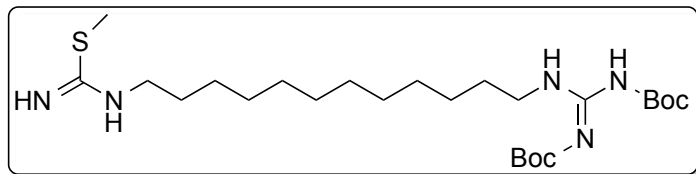
Die Darstellung erfolgte gemäß **AAV 9** mit **190** (1,45 g, 3,25 mmol) und Methyljodid (0,22 ml, 3,58 mmol) in MeCN (30 ml). Es resultierte ein farbloses Öl (**195** · HI, 1,85 g, 97%). <sup>1</sup>H NMR

(300 MHz, Chloroform-*d*, Hydroiodid) δ 11.43 (bs, 1H, **NH**), 9.12 (bs, 1H, **NH**), 8.51 (bs, 1H, **NH**), 8.25 (t, J = 5.2 Hz, 1H, **NH**), 3.39 – 3.19 (m, 4H, **CH**<sub>2</sub>-Gua + (C-S)-NH-**CH**<sub>2</sub>), 2.73 (s, 3H, S-**CH**<sub>3</sub>), 1.63 (p, J = 7.4 Hz, 2H, **CH**<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-Gua), 1.49 (p, J = 7.1 Hz, 1H, (C-S)-NH-CH<sub>2</sub>-**CH**<sub>2</sub>), 1.43 (s, 18H, 2 C(**CH**<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 1.34 – 1.20 (m, 8H, (C-S)-NH-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-(**CH**<sub>2</sub>)<sub>4</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-Gua). <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, Chloroform-*d*, Hydroiodid) δ 171.76 (C<sub>quat</sub>, **C-S**), 163.54 (C<sub>quat</sub>, **C=N**), 156.13 (C<sub>quat</sub>, **C=O**), 153.30 (C<sub>quat</sub>, **C=O**), 83.10 (C<sub>quat</sub>, C(**CH**<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 79.34 (C<sub>quat</sub>, C(**CH**<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 44.92 (-, (C-S)-NH-**CH**<sub>2</sub>), 40.96 (-, **CH**<sub>2</sub>-Gua), 28.96, 28.90, 28.79, 28.58 (-, (C-S)-NH-CH<sub>2</sub>-**CH**<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-Gua), 28.32 (+, C(**CH**<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 28.09 (+, C(**CH**<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 26.72, 26.56 (-, (C-S)-NH-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-**CH**<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-Gua), 15.37 (+, S-**CH**<sub>3</sub>). MS (LC-MS, ESI): m/z 460.30 [M+H<sup>+</sup>]. HRMS (ESI-MS): m/z [M+H<sup>+</sup>] berechnet für C<sub>21</sub>H<sub>42</sub>N<sub>5</sub>O<sub>4</sub>S<sup>+</sup>: 460.2952, gefunden 460.2960.

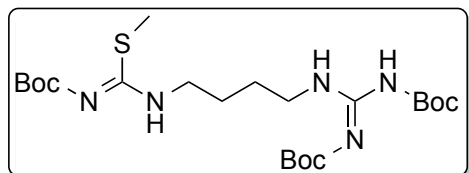
**1,2-(Di-tert-butoxycarbonyl)-3-(S-methylisothioureidodecyl)guanidin (196)****C<sub>23</sub>H<sub>45</sub>N<sub>5</sub>O<sub>4</sub>S (M = 487,70 g/mol)**

Die Darstellung erfolgte gemäß **AAV 9** mit **191** (1,90 g, 4,01 mmol) und Methyljodid (0,28 ml, 4,41 mmol) in MeCN (30 ml). Es resultierte ein farbloser

Schaum (**196** · HI, 2,40 g, 97%). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, Chloroform-*d*, Hydroiodid) δ 11.48 (bs, 1H, **NH**), 9.12 (bs, 1H, **NH**), 8.51 (bs, 1H, **NH**), 8.29 (t, J = 5.2 Hz, 1H, **NH**), 3.37 (q, J = 7.4 Hz, 2H, **CH**<sub>2</sub>-Gua), 3.33 – 3.20 (m, 2H, (C-S)-NH-**CH**<sub>2</sub>), 2.78 (s, 3H, S-**CH**<sub>3</sub>), 1.69 (p, J = 7.1 Hz, 2H, **CH**<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-Gua), 1.55 (p, J = 7.1 Hz, 2H, (C-S)-NH-CH<sub>2</sub>-**CH**<sub>2</sub>), 1.49 (s, 9H, C(**CH**<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 1.48 (s, 9H, C(**CH**<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 1.38 – 1.25 (m, 12H, (C-S)-NH-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-(**CH**<sub>2</sub>)<sub>6</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-Gua). <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, Chloroform-*d*, Hydroiodid) δ 171.98 (C<sub>quat</sub>, **C-S**), 163.59 (C<sub>quat</sub>, **C=N**), 156.12 (C<sub>quat</sub>, **C=O**), 153.32 (C<sub>quat</sub>, **C=O**), 83.07 (C<sub>quat</sub>, C(**CH**<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 79.32 (C<sub>quat</sub>, C(**CH**<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 44.88 (-, (C-S)-NH-**CH**<sub>2</sub>), 41.02 (-, **CH**<sub>2</sub>-Gua), 29.28, 29.24, 29.15, 28.95, 28.87, 28.39 (-, (C-S)-NH-CH<sub>2</sub>-**CH**<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-Gua), 28.33 (+, C(**CH**<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 28.09 (+, C(**CH**<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 26.85, 26.61 (-, (C-S)-NH-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>-**CH**<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-Gua), 15.29 (+, S-**CH**<sub>3</sub>). MS (LC-MS, ESI): m/z 488.33 [M+H<sup>+</sup>]. HRMS (ESI-MS): m/z [M+H<sup>+</sup>] berechnet für C<sub>23</sub>H<sub>46</sub>N<sub>5</sub>O<sub>4</sub>S<sup>+</sup>: 488.3265, gefunden 488.3270.

**1,2-(Di-tert-butoxycarbonyl)-3-(S-methylisothioureidododecyl)guanidin (197)****C<sub>25</sub>H<sub>49</sub>N<sub>5</sub>O<sub>4</sub>S** (*M* = 515,76 g/mol)

Die Darstellung erfolgte gemäß **AAV 9** mit **192** (1,58 g, 3,15 mmol) und Methyljodid (0,22 ml, 3,46 mmol) in MeCN (30 ml). Es resultierte ein gelbes Öl (**197** · HI, 1,95 g, 96%). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, Chloroform-*d*, Hydroiodid) δ 11.48 (bs, 1H, **NH**), 8.88 (bs, 1H, **NH**), 8.51 (bs, 1H, **NH**), 8.29 (t, *J* = 5.2 Hz, 1H, **NH**), 3.37 (q, *J* = 7.3 Hz, 2H, **CH<sub>2</sub>-Gua**), 3.28 (t, *J* = 7.1 Hz, 2H, (C-S)-NH-**CH<sub>2</sub>**), 2.78 (s, 3H, S-**CH<sub>3</sub>**), 1.69 (p, *J* = 7.2 Hz, 2H, **CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-Gua**), 1.54 (p, *J* = 7.0 Hz, 2H, (C-S)-NH-CH<sub>2</sub>-**CH<sub>2</sub>**), 1.49 (s, 9H, C(**CH<sub>3</sub>**)<sub>3</sub>), 1.48 (s, 9H, C(**CH<sub>3</sub>**)<sub>3</sub>), 1.36 – 1.23 (m, 16H, (C-S)-NH-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-(**CH<sub>2</sub>**)<sub>8</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-Gua). <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, Chloroform-*d*, Hydroiodid) δ 172.05 (C<sub>quat</sub>, **C-S**), 163.61 (C<sub>quat</sub>, **C=N**), 156.12 (C<sub>quat</sub>, **C=O**), 153.32 (C<sub>quat</sub>, **C=O**), 83.05 (C<sub>quat</sub>, **C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>**), 79.30 (C<sub>quat</sub>, **C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>**), 44.90 (-, (C-S)-NH-**CH<sub>2</sub>**), 41.03 (-, **CH<sub>2</sub>-Gua**), 29.47, 29.41, 29.38, 29.34, 29.25, 29.18, 28.96, 28.44 (-, (C-S)-NH-CH<sub>2</sub>-**CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>6</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-Gua**), 28.33 (+, C(**CH<sub>3</sub>**)<sub>3</sub>), 28.09 (+, C(**CH<sub>3</sub>**)<sub>3</sub>), 26.87, 26.66 (-, (C-S)-NH-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-**CH<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>6</sub>-CH<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-Gua**), 15.26 (+, S-**CH<sub>3</sub>**). MS (LC-MS, ESI): *m/z* 516.36 [M+H<sup>+</sup>]. HRMS (ESI-MS): *m/z* [M+H<sup>+</sup>] berechnet für C<sub>25</sub>H<sub>50</sub>N<sub>5</sub>O<sub>4</sub>S<sup>+</sup>: 516.3578, gefunden 516.3582.

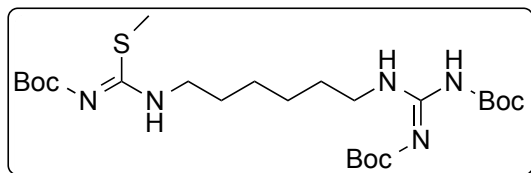
**6.2.24. Synthese der N,N''-Di-Boc-N'-(N'-Boc-S-methylisothioureidoalkyl)guanidine 198-202****1,2-(Di-tert-butoxycarbonyl)-3-(N'-tert-butoxycarbonyl-S-methylisothioureidobutyl)-guanidin (198)****C<sub>22</sub>H<sub>41</sub>N<sub>5</sub>O<sub>6</sub>S** (*M* = 503,66 g/mol)

Die Synthese wurde entsprechend **AAV 10** mit **193** (1,36 g, 2,56 mmol), NEt<sub>3</sub> (0,35 ml, 2,56 mmol) und Boc<sub>2</sub>O (559 mg, 2,56 mmol) durchgeführt. Man erhielt einen farblosen Schaum (1,23 g, 95%). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, Chloroform-*d*) δ 11.47 (bs, 1H, **NH**), 9.80 (bs, 1H, **NH**), 8.32 (t, *J* = 5.4 Hz, 1H, **NH**), 3.42 (q, *J* = 6.3 Hz, 2H, **CH<sub>2</sub>-Gua**), 3.31 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H, (C-S)-NH-**CH<sub>2</sub>**), 2.42 (s, 3H, S-**CH<sub>3</sub>**), 1.63 (m, 4H, (C-S)-NH-CH<sub>2</sub>-(**CH<sub>2</sub>**)<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-Gua), 1.46 (m, 27H, 3 C(**CH<sub>3</sub>**)<sub>3</sub>). <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, Chloroform-*d*) δ 173.52 (C<sub>quat</sub>, **C-S**), 163.55 (C<sub>quat</sub>, **C=N**), 162.19 (C<sub>quat</sub>, **C=O**), 156.19 (C<sub>quat</sub>, **C=O**), 153.29 (C<sub>quat</sub>, **C=O**), 83.14 (C<sub>quat</sub>, **C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>**), 79.29 (C<sub>quat</sub>, **C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>**), 79.23 (C<sub>quat</sub>, **C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>**), 43.37 (-, (C-S)-NH-**CH<sub>2</sub>**), 40.16 (-, **CH<sub>2</sub>-Gua**), 28.27 (+, C(**CH<sub>3</sub>**)<sub>3</sub>), 28.22 (+,

$\text{C}(\text{CH}_3)_3$ , 28.06 (+,  $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 26.67, 26.43 (-, (C-S)-NH- $\text{CH}_2$ -( $\text{CH}_2$ )<sub>2</sub>- $\text{CH}_2$ -Gua), 13.55 (+, S- $\text{CH}_3$ ). MS (LC-MS, ESI):  $m/z$  504.29 [ $\text{M}+\text{H}^+$ ]. HRMS (ESI-MS):  $m/z$  [ $\text{M}+\text{H}^+$ ] berechnet für  $\text{C}_{22}\text{H}_{42}\text{N}_5\text{O}_6\text{S}^+$ : 504.2850, gefunden 504.2856.

**1,2-(Di-tert-butoxycarbonyl)-3-(N'-tert-butoxycarbonyl-S-methylisothioureidoheptyl)-guanidin (199)**

$\text{C}_{24}\text{H}_{45}\text{N}_5\text{O}_6\text{S}$  ( $M = 531,71 \text{ g/mol}$ )

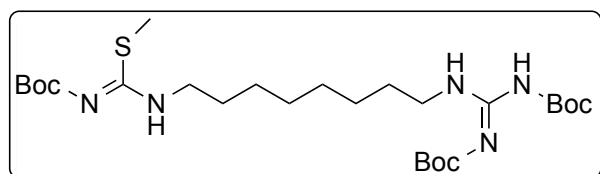


Die Synthese wurde entsprechend **AAV 10** mit **194** (1,21 g, 2,16 mmol),  $\text{NEt}_3$  (0,30 ml, 2,16 mmol) und  $\text{Boc}_2\text{O}$  (472 mg, 2,16 mmol) durchgeführt. Man erhielt einen farblosen

Schaum (960 mg, 83%).  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz, Chloroform- $d$ )  $\delta$  11.47 (bs, 1H, **NH**), 9.78 (bs, 1H, **NH**), 8.28 (t,  $J = 5.2 \text{ Hz}$ , 1H, **NH**), 3.37 (q,  $J = 7.4 \text{ Hz}$ , 2H,  $\text{CH}_2$ -Gua), 3.25 (q,  $J = 7.3 \text{ Hz}$ , 2H, (C-S)-NH- $\text{CH}_2$ ), 2.42 (s, 3H, S- $\text{CH}_3$ ), 1.63 – 1.51 (m, 4H, (C-S)-NH- $\text{CH}_2$ - $\text{CH}_2$ -( $\text{CH}_2$ )<sub>2</sub>- $\text{CH}_2$ - $\text{CH}_2$ -Gua), 1.49 – 1.45 (m, 27H, 3  $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 1.39 – 1.31 (m, 4H, (C-S)-NH-( $\text{CH}_2$ )<sub>2</sub>-( $\text{CH}_2$ )<sub>2</sub>-( $\text{CH}_2$ )<sub>2</sub>-Gua).  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz, Chloroform- $d$ )  $\delta$  173.40 ( $\text{C}_{\text{quat}}$ , C-S), 163.62 ( $\text{C}_{\text{quat}}$ , C=N), 162.22 ( $\text{C}_{\text{quat}}$ , C=O), 156.11 ( $\text{C}_{\text{quat}}$ , C=O), 153.31 ( $\text{C}_{\text{quat}}$ , C=O), 83.02 ( $\text{C}_{\text{quat}}$ ,  $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 79.20 ( $\text{C}_{\text{quat}}$ ,  $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 79.13 ( $\text{C}_{\text{quat}}$ ,  $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 43.66 (-, (C-S)-NH- $\text{CH}_2$ ), 40.73 (-,  $\text{CH}_2$ -Gua), 29.19, 28.80 (-, (C-S)-NH- $\text{CH}_2$ - $\text{CH}_2$ -( $\text{CH}_2$ )<sub>2</sub>- $\text{CH}_2$ - $\text{CH}_2$ -Gua), 28.29 (+,  $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 28.23 (+,  $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 28.06 (+,  $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 26.47, 26.40 (-, (C-S)-NH-( $\text{CH}_2$ )<sub>2</sub>- $\text{CH}_2$ -( $\text{CH}_2$ )<sub>2</sub>- $\text{CH}_2$ -( $\text{CH}_2$ )<sub>2</sub>-Gua), 13.52 (+, S- $\text{CH}_3$ ). MS (LC-MS, ESI):  $m/z$  532.32 [ $\text{M}+\text{H}^+$ ]. HRMS (ESI-MS):  $m/z$  [ $\text{M}+\text{H}^+$ ] berechnet für  $\text{C}_{24}\text{H}_{46}\text{N}_5\text{O}_6\text{S}^+$ : 532.3163, gefunden 532.3172.

**1,2-(Di-tert-butoxycarbonyl)-3-(N'-tert-butoxycarbonyl-S-methylisothiureido-octyl)-guanidin (200)**

$\text{C}_{26}\text{H}_{49}\text{N}_5\text{O}_6\text{S}$  ( $M = 559,77 \text{ g/mol}$ )



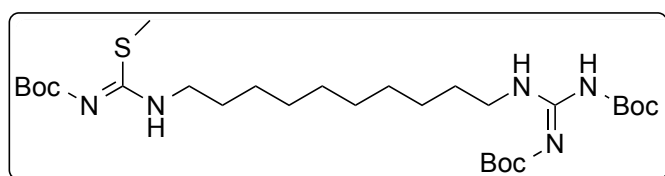
Die Synthese wurde entsprechend **AAV 10** mit **195** (1,80 g, 3,06 mmol),  $\text{NEt}_3$  (0,42 ml, 3,06 mmol) und  $\text{Boc}_2\text{O}$  (669 mg, 3,06 mmol) durchgeführt. Man erhielt einen farblosen Schaum (1,58 g, 92%).  $^1\text{H}$  NMR

(300 MHz, Chloroform- $d$ )  $\delta$  11.38 (s, 1H, **NH**), 9.65 (s, 1H, **NH**), 8.12 (t,  $J = 5.1 \text{ Hz}$ , 1H, **NH**), 3.22 (q,  $J = 7.2 \text{ Hz}$ , 2H,  $\text{CH}_2$ -Gua), 3.11 (q,  $J = 6.6 \text{ Hz}$ , 2H, (C-S)-NH- $\text{CH}_2$ ), 2.26 (s, 3H, S- $\text{CH}_3$ ), 1.47 – 1.37 (m, 4H, (C-S)-NH- $\text{CH}_2$ - $\text{CH}_2$ -( $\text{CH}_2$ )<sub>4</sub>- $\text{CH}_2$ - $\text{CH}_2$ -Gua), 1.34 – 1.27 (m, 27H, 3  $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 1.21 – 1.12 (m, 8H, (C-S)-NH-( $\text{CH}_2$ )<sub>2</sub>-( $\text{CH}_2$ )<sub>4</sub>-( $\text{CH}_2$ )<sub>2</sub>-Gua).  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,

Chloroform-*d*)  $\delta$  173.09 ( $C_{\text{quat}}$ , **C-S**), 163.44 ( $C_{\text{quat}}$ , **C=N**), 162.00 ( $C_{\text{quat}}$ , **C=O**), 155.94 ( $C_{\text{quat}}$ , **C=O**), 153.10 ( $C_{\text{quat}}$ , **C=O**), 82.69 ( $C_{\text{quat}}$ , **C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>**), 78.83 ( $C_{\text{quat}}$ , **C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>**), 78.72 ( $C_{\text{quat}}$ , **C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>**), 43.57 (-, (C-S)-NH-**CH<sub>2</sub>**), 40.68 (-, **CH<sub>2</sub>**-Gua), 29.11, 28.86, 28.80, 28.75 (-, (C=S)-NH-CH<sub>2</sub>-**CH<sub>2</sub>**-CH<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-**CH<sub>2</sub>**-CH<sub>2</sub>-Gua), 28.14 (+, C(**CH<sub>3</sub>**)<sub>3</sub>), 28.08 (+, C(**CH<sub>3</sub>**)<sub>3</sub>), 27.90 (+, C(**CH<sub>3</sub>**)<sub>3</sub>), 26.56, 26.50 (-, (C-S)-NH-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-**CH<sub>2</sub>**-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-**CH<sub>2</sub>**-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-Gua), 13.33 (+, S-**CH<sub>3</sub>**). MS (LC-MS, ESI): *m/z* 560.35 [*M*+*H*<sup>+</sup>]. HRMS (ESI-MS): *m/z* [*M*+*H*<sup>+</sup>] berechnet für C<sub>26</sub>H<sub>50</sub>N<sub>5</sub>O<sub>6</sub>S<sup>+</sup>: 560.3476, gefunden 560.3483.

### 1,2-(Di-*tert*-butoxycarbonyl)-3-(*N'*-*tert*-butoxycarbonyl-S-methylisothioureidodecyl)-guanidin (201)

**C<sub>28</sub>H<sub>53</sub>N<sub>5</sub>O<sub>6</sub>S** (*M* = 587,82 g/mol)



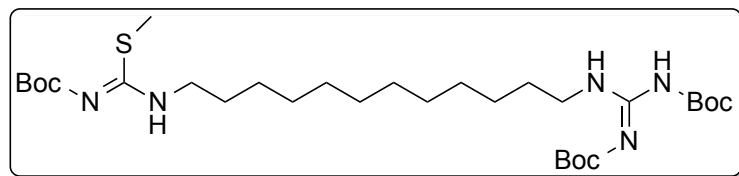
Die Synthese wurde entsprechend **AAV 10** mit **196** (2,38 g, 3,87 mmol), NEt<sub>3</sub> (0,54 ml, 3,87 mmol) und Boc<sub>2</sub>O (844 mg, 3,87 mmol) durchgeführt.

Man erhielt einen farblosen Schaum

(2,06 g, 91%). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, Chloroform-*d*)  $\delta$  11.43 (bs, 1H, **NH**), 9.72 (bs, 1H, **NH**), 8.21 (t, *J* = 5.1 Hz, 1H, **NH**), 3.30 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H, **CH<sub>2</sub>**-Gua), 3.19 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H, (C-S)-NH-**CH<sub>2</sub>**), 2.35 (s, 3H, S-**CH<sub>3</sub>**), 1.55 – 1.44 (m, 4H, (C-S)-NH-CH<sub>2</sub>-**CH<sub>2</sub>**-(CH<sub>2</sub>)<sub>6</sub>-**CH<sub>2</sub>**-CH<sub>2</sub>-Gua), 1.40 (s, 27H, 3 C(**CH<sub>3</sub>**)<sub>3</sub>), 1.26 – 1.15 (m, 12H, (C-S)-NH-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>6</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-Gua). <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, Chloroform-*d*)  $\delta$  173.33 ( $C_{\text{quat}}$ , **C-S**), 163.53 ( $C_{\text{quat}}$ , **C=N**), 162.10 ( $C_{\text{quat}}$ , **C=O**), 156.03 ( $C_{\text{quat}}$ , **C=O**), 153.22 ( $C_{\text{quat}}$ , **C=O**), 82.86 ( $C_{\text{quat}}$ , **C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>**), 79.07 ( $C_{\text{quat}}$ , **C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>**), 78.97 ( $C_{\text{quat}}$ , **C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>**), 43.74 (-, (C-S)-NH-**CH<sub>2</sub>**), 40.87 (-, **CH<sub>2</sub>**-Gua), 29.27, 29.25, 29.21, 29.11, 29.02, 28.87 (-, (C=S)-NH-CH<sub>2</sub>-**CH<sub>2</sub>**-CH<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>-CH<sub>2</sub>-**CH<sub>2</sub>**-CH<sub>2</sub>-Gua), 28.23 (+, C(**CH<sub>3</sub>**)<sub>3</sub>), 28.16 (+, C(**CH<sub>3</sub>**)<sub>3</sub>), 27.99 (+, C(**CH<sub>3</sub>**)<sub>3</sub>), 26.75, 26.67 (-, (C=S)-NH-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-**CH<sub>2</sub>**-(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>-CH<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-Gua), 13.45 (+, S-**CH<sub>3</sub>**). MS (LC-MS, ESI): *m/z* 588.38 [*M*+*H*<sup>+</sup>]. HRMS (ESI-MS): *m/z* [*M*+*H*<sup>+</sup>] berechnet für C<sub>28</sub>H<sub>54</sub>N<sub>5</sub>O<sub>6</sub>S<sup>+</sup>: 588.3789, gefunden 588.3799.

### 1,2-(Di-*tert*-butoxycarbonyl)-3-(*N'*-*tert*-butoxycarbonyl-S-methylisothioureidododecyl)-guanidin (202)

**C<sub>30</sub>H<sub>57</sub>N<sub>5</sub>O<sub>6</sub>S** (*M* = 615,88 g/mol)



Die Synthese wurde entsprechend **AAV 10** mit **197** (1,91 g, 2,97 mmol), NEt<sub>3</sub> (0,41 ml, 2,97 mmol) und Boc<sub>2</sub>O

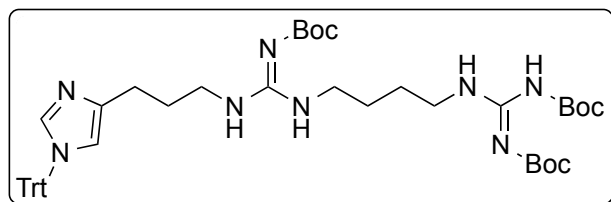


(648 mg, 2,97 mmol) durchgeführt. Man erhielt einen farblosen Schaum (1,60 g, 88%).  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz, Chloroform-*d*)  $\delta$  11.45 (bs, 1H, **NH**), 9.75 (bs, 1H, **NH**), 8.24 (t, *J* = 5.2 Hz, 1H, **NH**), 3.33 (q, *J* = 7.4 Hz, 2H, **CH<sub>2</sub>-Gua**), 3.22 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H, (C-S)-**NH-CH<sub>2</sub>**), 2.38 (s, 3H, S-**CH<sub>3</sub>**), 1.60 – 1.47 (m, 4H, (C-S)-**NH-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>8</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-Gua**), 1.45 – 1.40 (m, 27H, 3 C(**CH<sub>3</sub>**)<sub>3</sub>), 1.28 – 1.17 (m, 16H, (C-S)-**NH-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>8</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-Gua**).  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz, Chloroform-*d*)  $\delta$  173.36 (C<sub>quat</sub>, **C-S**), 163.56 (C<sub>quat</sub>, **C=N**), 162.14 (C<sub>quat</sub>, **C=O**), 156.06 (C<sub>quat</sub>, **C=O**), 153.25 (C<sub>quat</sub>, **C=O**), 82.93 (C<sub>quat</sub>, **C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>**), 79.14 (C<sub>quat</sub>, **C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>**), 79.05 (C<sub>quat</sub>, **C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>**), 43.81 (-, (C-S)-**NH-CH<sub>2</sub>**), 40.94 (-, **CH<sub>2</sub>-Gua**), 29.45, 29.39, 29.37, 29.25, 29.19, 29.09, 28.91, 28.87 (-, (C=S)-**NH-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>6</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-Gua**), 28.26 (+, C(**CH<sub>3</sub>**)<sub>3</sub>), 28.19 (+, C(**CH<sub>3</sub>**)<sub>3</sub>), 28.03 (+, C(**CH<sub>3</sub>**)<sub>3</sub>), 26.80, 26.71 (-, (C=S)-**NH-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>6</sub>-CH<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-Gua**), 13.49 (+, S-**CH<sub>3</sub>**). MS (LC-MS, ESI): *m/z* 616.41 [**M+H**<sup>+</sup>]. HRMS (ESI-MS): *m/z* [**M+H**<sup>+</sup>] berechnet für C<sub>30</sub>H<sub>58</sub>N<sub>5</sub>O<sub>6</sub>S<sup>+</sup>: 616.4102, gefunden 616.4111.

#### 6.2.25. Synthese der Boc- und trityl-geschützten N,N'-dialkylierten Imidazolyl- bzw. Thiazolylpropylguanidine 203-211

##### 2-tert-Butoxycarbonyl-1-(N',N''-di-tert-butoxycarbonylguanidinobutyl)-3-[3-(1-trityl-1H-imidazol-4-yl)propyl]guanidin (203)

**C<sub>46</sub>H<sub>62</sub>N<sub>8</sub>O<sub>6</sub>** (*M* = 823,05 g/mol)

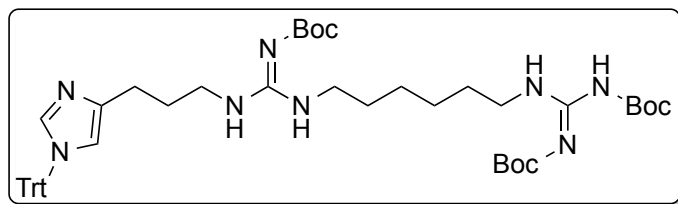


Die Darstellung erfolgte gemäß **AAV 15** mit **6** (500 mg, 1,36 mmol), **198** (684 mg, 1,36 mmol), HgCl<sub>2</sub> (369 mg, 1,36 mmol) und NEt<sub>3</sub> (0,57 ml, 4,08 mmol) in 20 ml DCM. Man erhielt ein gelbes Öl (560 mg,

50%).  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz, Chloroform-*d*)  $\delta$  11.42 (bs, 1H, **NH**), 9.04 (bs, 1H, **NH**), 8.17 (t, *J* = 5.4 Hz, 1H, **NH**), 7.27 – 7.15 (m, 10H, Ph-**H** + Im-2-**H**), 7.06 – 6.96 (m, 6H, Ph-**H**), 6.46 (d, *J* = 1.3 Hz, 1H, Im-5-**H**), 3.46 – 3.05 (m, 6H, Im-4-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-**CH<sub>2</sub>** + Gua<sup>1</sup>-**CH<sub>2</sub>** + **CH<sub>2</sub>-Gua**<sup>2</sup>), 2.47 (t, *J* = 6.3 Hz, 2H, Im-4-**CH<sub>2</sub>**), 1.78 (p, *J* = 4.9, 3.8 Hz, 2H, Im-4-CH<sub>2</sub>-**CH<sub>2</sub>**), 1.56 – 1.41 (m, 4H, Gua<sup>1</sup>-CH<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-Gua<sup>2</sup>), 1.40 – 1.27 (m, 27H, 3 C(**CH<sub>3</sub>**)<sub>3</sub>).  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz, Chloroform-*d*)  $\delta$  164.27 (C<sub>quat</sub>, **C=N**), 163.49 (C<sub>quat</sub>, **C=N**), 159.54 (C<sub>quat</sub>, **C=O**), 156.03 (C<sub>quat</sub>, **C=O**), 153.12 (C<sub>quat</sub>, **C=O**), 142.22 (C<sub>quat</sub>, 3 Ph-**C-1**), 140.45 (C<sub>quat</sub>, Im-**C-4**), 137.81 (+, Im-**C-2**), 129.62 (+, 6 Ph-**C**), 128.06 (+, 3 Ph-**C**), 128.04 (+, 6 Ph-**C**), 118.24 (+, Im-**C-5**), 82.94 (C<sub>quat</sub>, **CPh<sub>3</sub>**), 79.00 (C<sub>quat</sub>, **C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>**), 77.56 (C<sub>quat</sub>, **C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>**), 75.17 (C<sub>quat</sub>, **C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>**), 40.80 (-, Gua<sup>1</sup>-**CH<sub>2</sub>**), 40.44 (-, **CH<sub>2</sub>-Gua**<sup>2</sup>), 40.36 (-, Im-4-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-**CH<sub>2</sub>**), 28.73 (-, Im-4-CH<sub>2</sub>-**CH<sub>2</sub>**), 28.62 (-, Im-4-**CH<sub>2</sub>**), 28.46 (+, C(**CH<sub>3</sub>**)<sub>3</sub>), 28.24 (+, C(**CH<sub>3</sub>**)<sub>3</sub>), 28.01 (+, C(**CH<sub>3</sub>**)<sub>3</sub>), 26.48, 25.03 (-, Gua<sup>1</sup>-CH<sub>2</sub>-**CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-Gua**<sup>2</sup>). MS (LC-MS, ESI): *m/z* 823.49 [**M+H**<sup>+</sup>]. HRMS (ESI-MS): *m/z* [**M+H**<sup>+</sup>] berechnet für C<sub>46</sub>H<sub>63</sub>N<sub>8</sub>O<sub>6</sub><sup>+</sup>: 823.4865, gefunden 823.4872.

**2-tert-Butoxycarbonyl-1-(N',N''-di-tert-butoxycarbonylguanidinohexyl)-3-[3-(1-trityl-1H-imidazol-4-yl)propyl]guanidin (204)**

**C<sub>48</sub>H<sub>66</sub>N<sub>8</sub>O<sub>6</sub> (M = 851,11 g/mol)**

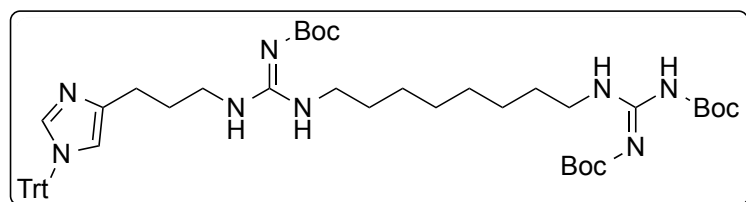


Die Darstellung erfolgte gemäß **AAV 15** mit **6** (500 mg, 1,36 mmol), **199** (723 mg, 1,36 mmol), HgCl<sub>2</sub> (369 mg, 1,36 mmol) und NEt<sub>3</sub> (0,57 ml, 4,08 mmol) in 20 ml DCM. Man

erhielt ein gelbes Öl (690 mg, 60%). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, Chloroform-*d*) δ 11.44 (bs, 1H, **NH**), 8.91 (bs, 1H, **NH**), 8.21 (t, J = 5.2 Hz, 1H, **NH**), 7.23 (m, 10H, Ph-**H** + Im-2-**H**), 7.02 (m, 6H, Ph-**H**), 6.47 (s, 1H, Im-5-**H**), 3.41 – 3.13 (m, 6H, Im-4-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub> + Gua<sup>1</sup>-CH<sub>2</sub> + CH<sub>2</sub>-Gua<sup>2</sup>), 2.49 (t, J = 6.3 Hz, 2H, Im-4-CH<sub>2</sub>), 1.80 (p, J = 6.5 Hz, 2H, Im-4-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>), 1.59 – 1.41 (m, 4H, Gua<sup>1</sup>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-Gua<sup>2</sup>), 1.37 (m, 27H, 3 C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 1.27 – 1.16 (m, 4H, Gua<sup>1</sup>-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-Gua<sup>2</sup>). <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, Chloroform-*d*) δ 164.18 (C<sub>quat</sub>, C=N), 163.55 (C<sub>quat</sub>, C=N), 159.66 (C<sub>quat</sub>, C=O), 156.03 (C<sub>quat</sub>, C=O), 153.21 (C<sub>quat</sub>, C=O), 142.22 (C<sub>quat</sub>, 3 Ph-C-1), 140.45 (C<sub>quat</sub>, Im-C-4), 137.84 (+, Im-C-2), 129.64 (+, 6 Ph-C), 128.08 (+, 3 Ph-C), 128.04 (+, 6 Ph-C), 118.26 (+, Im-C-5), 82.94 (C<sub>quat</sub>, CPh<sub>3</sub>), 79.05 (C<sub>quat</sub>, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 77.53 (C<sub>quat</sub>, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 75.19 (C<sub>quat</sub>, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 41.35 (-, Gua<sup>1</sup>-CH<sub>2</sub>), 40.83 (-, CH<sub>2</sub>-Gua<sup>2</sup>), 40.73 (-, Im-4-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>), 29.09, 29.04 (-, Gua<sup>1</sup>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-Gua<sup>2</sup>), 28.82 (-, Im-4-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>), 28.69 (-, Im-4-CH<sub>2</sub>), 28.45 (+, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 28.25 (+, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 28.02 (+, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 26.56, 25.02 (-, Gua<sup>1</sup>-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-Gua<sup>2</sup>). MS (LC-MS, ESI): m/z 851.52 [M+H<sup>+</sup>]. HRMS (ESI-MS): m/z [M+H<sup>+</sup>] berechnet für C<sub>48</sub>H<sub>67</sub>N<sub>8</sub>O<sub>6</sub><sup>+</sup>: 851.5178, gefunden 851.5188.

**2-tert-Butoxycarbonyl-1-(N',N''-di-tert-butoxycarbonylguanidinooctyl)-3-[3-(1-trityl-1H-imidazol-4-yl)propyl]guanidin (205)**

**C<sub>50</sub>H<sub>70</sub>N<sub>8</sub>O<sub>6</sub> (M = 879,16 g/mol)**



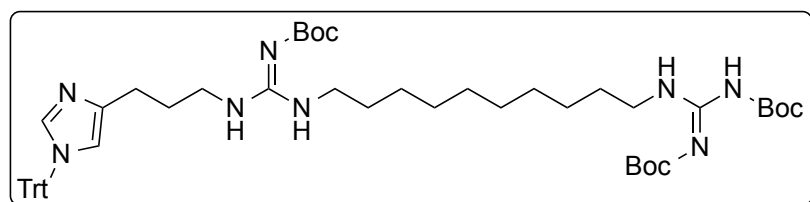
Die Darstellung erfolgte gemäß **AAV 15** mit **6** (500 mg, 1,36 mmol), **200** (761 mg, 1,36 mmol), HgCl<sub>2</sub> (369 mg, 1,36 mmol) und NEt<sub>3</sub> (0,57 ml,

4,08 mmol) in 20 ml DCM. Man erhielt ein gelbes Öl (370 mg, 31%). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, Chloroform-*d*) δ 11.47 (bs, 1H, **NH**), 9.05 (bs, 1H, **NH**), 8.24 (t, J = 5.1 Hz, 1H, **NH**), 7.33 – 7.18 (m, 10H, Ph-**H** + Im-2-**H**), 7.11 – 6.99 (m, 6H, Ph-**H**), 6.49 (d, J = 1.3 Hz, 1H, Im-5-**H**), 3.45 – 3.02 (m, 6H, Im-4-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub> + Gua<sup>1</sup>-CH<sub>2</sub> + CH<sub>2</sub>-Gua<sup>2</sup>), 2.52 (t, J = 6.2 Hz, 2H, Im-4-CH<sub>2</sub>), 1.84 (p, J = 7.2 Hz, 2H, Im-4-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>), 1.54 – 1.43 (m, 4H, Gua<sup>1</sup>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>-

$\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-Gua}^2$ ), 1.43 – 1.33 (m, 27H, 3  $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 1.27 – 1.13 (m, 8H,  $\text{Gua}^1\text{-(CH}_2)_2\text{-(CH}_2)_4\text{-(CH}_2)_2\text{-Gua}^2$ ).  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz, Chloroform-*d*)  $\delta$  164.45 ( $\text{C}_{\text{quat}}$ ,  $\text{C}=\text{N}$ ), 163.61 ( $\text{C}_{\text{quat}}$ ,  $\text{C}=\text{N}$ ), 159.62 ( $\text{C}_{\text{quat}}$ ,  $\text{C}=\text{O}$ ), 156.06 ( $\text{C}_{\text{quat}}$ ,  $\text{C}=\text{O}$ ), 153.26 ( $\text{C}_{\text{quat}}$ ,  $\text{C}=\text{O}$ ), 142.29 ( $\text{C}_{\text{quat}}$ , 3 Ph-**C-1**), 140.55 ( $\text{C}_{\text{quat}}$ , Im-**C-4**), 137.90 (+, Im-**C-2**), 129.67 (+, 6 Ph-**C**), 128.08 (+, 3 Ph-**C**), 128.04 (+, 6 Ph-**C**), 118.25 (+, Im-**C-5**), 82.94 ( $\text{C}_{\text{quat}}$ ,  $\text{CPh}_3$ ), 79.09 ( $\text{C}_{\text{quat}}$ ,  $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 77.46 ( $\text{C}_{\text{quat}}$ ,  $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 75.18 ( $\text{C}_{\text{quat}}$ ,  $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 41.42 (-,  $\text{Gua}^1\text{-CH}_2$ ), 41.33 (-,  $\text{CH}_2\text{-Gua}^2$ ), 40.88 (-, Im-4- $(\text{CH}_2)_2\text{-CH}_2$ ), 29.15, 29.10, 28.90, 28.69 (-,  $\text{Gua}^1\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-(CH}_2)_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-Gua}^2$ ), 28.65 (-, Im-4- $\text{CH}_2\text{-CH}_2$ ), 28.63 (-, Im-4- $\text{CH}_2$ ), 28.51 (+,  $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 28.28 (+,  $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 28.04 (+,  $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 26.86, 26.76 (-,  $\text{Gua}^1\text{-(CH}_2)_2\text{-CH}_2\text{-(CH}_2)_2\text{-CH}_2\text{-(CH}_2)_2\text{-Gua}^2$ ). MS (LC-MS, ESI):  $m/z$  879.55 [ $\text{M}+\text{H}^+$ ]. HRMS (ESI-MS):  $m/z$  [ $\text{M}+\text{H}^+$ ] berechnet für  $\text{C}_{50}\text{H}_{71}\text{N}_8\text{O}_6^+$ : 879.5491, gefunden 879.5505.

**2-tert-Butoxycarbonyl-1-(*N'*,*N''*-di-tert-butoxycarbonylguanidinodecyl)-3-[3-(1-trityl-1H-imidazol-4-yl)propyl]guanidin (206)**

$\text{C}_{52}\text{H}_{74}\text{N}_8\text{O}_6$  ( $M = 907,21$  g/mol)

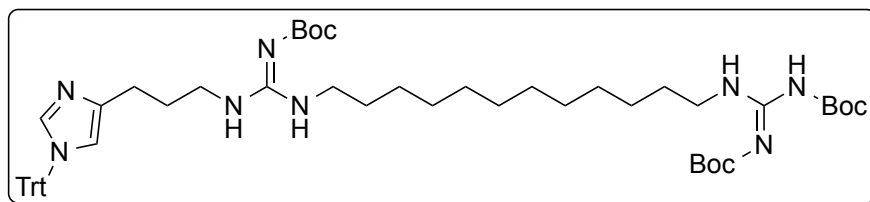


Die Darstellung erfolgte gemäß **AAV 15** mit **6** (500 mg, 1,36 mmol), **201** (799 mg, 1,36 mmol),  $\text{HgCl}_2$  (369 mg, 1,36 mmol)

und  $\text{NEt}_3$  (0,57 ml, 4,08 mmol) in 20 ml DCM. Man erhielt ein gelbes Öl (550 mg, 45%).  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz, Chloroform-*d*)  $\delta$  11.46 (bs, 1H, **NH**), 8.80 (bs, 1H, **NH**), 8.22 (t,  $J = 5.2$  Hz, 1H, **NH**), 7.29 – 7.14 (m, 10H, Ph-**H** + Im-2-**H**), 7.07 – 6.95 (m, 6H, Ph-**H**), 6.47 (d,  $J = 1.3$  Hz, 1H, Im-5-**H**), 3.42 – 3.06 (m, 6H, Im-4- $(\text{CH}_2)_2\text{-CH}_2$  +  $\text{Gua}^1\text{-CH}_2$  +  $\text{CH}_2\text{-Gua}^2$ ), 2.49 (t,  $J = 6.3$  Hz, 2H, Im-4- $\text{CH}_2$ ), 1.79 (p,  $J = 6.5$  Hz, 2H, Im-4- $\text{CH}_2\text{-CH}_2$ ), 1.60 – 1.41 (m, 4H,  $\text{Gua}^1\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-(CH}_2)_6\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-Gua}^2$ ), 1.41 – 1.29 (m, 27H, 3  $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 1.24 – 1.06 (m, 12H,  $\text{Gua}^1\text{-(CH}_2)_2\text{-(CH}_2)_6\text{-(CH}_2)_2\text{-Gua}^2$ ).  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz, Chloroform-*d*)  $\delta$  164.18 ( $\text{C}_{\text{quat}}$ ,  $\text{C}=\text{N}$ ), 163.57 ( $\text{C}_{\text{quat}}$ ,  $\text{C}=\text{N}$ ), 159.57 ( $\text{C}_{\text{quat}}$ ,  $\text{C}=\text{O}$ ), 156.04 ( $\text{C}_{\text{quat}}$ ,  $\text{C}=\text{O}$ ), 153.22 ( $\text{C}_{\text{quat}}$ ,  $\text{C}=\text{O}$ ), 142.27 ( $\text{C}_{\text{quat}}$ , 3 Ph-**C-1**), 140.51 ( $\text{C}_{\text{quat}}$ , Im-**C-4**), 137.87 (+, Im-**C-2**), 129.64 (+, 6 Ph-**C**), 128.04 (+, 3 Ph-**C**), 128.02 (+, 6 Ph-**C**), 118.21 (+, Im-**C-5**), 82.87 ( $\text{C}_{\text{quat}}$ ,  $\text{CPh}_3$ ), 79.02 ( $\text{C}_{\text{quat}}$ ,  $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 77.53 ( $\text{C}_{\text{quat}}$ ,  $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 75.15 ( $\text{C}_{\text{quat}}$ ,  $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 41.44 (-,  $\text{Gua}^1\text{-CH}_2$ ), 41.33 (-,  $\text{CH}_2\text{-Gua}^2$ ), 40.87 (-, Im-4- $(\text{CH}_2)_2\text{-CH}_2$ ), 29.31, 29.23, 29.16, 29.03, 28.90, 28.63 (-,  $\text{Gua}^1\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-(CH}_2)_4\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-Gua}^2$ ), 28.59 (-, Im-4- $\text{CH}_2\text{-CH}_2$ ), 28.51 (-, Im-4- $\text{CH}_2$ ), 28.48 (+,  $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 28.26 (+,  $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 28.01 (+,  $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 26.86, 26.79 (-,  $\text{Gua}^1\text{-(CH}_2)_2\text{-CH}_2\text{-(CH}_2)_4\text{-CH}_2\text{-(CH}_2)_2\text{-Gua}^2$ ). MS (LC-MS, ESI):  $m/z$  907.58 [ $\text{M}+\text{H}^+$ ]. HRMS (ESI-MS):  $m/z$  [ $\text{M}+\text{H}^+$ ] berechnet für  $\text{C}_{52}\text{H}_{75}\text{N}_8\text{O}_6^+$ : 907.5804, gefunden 907.5805.

**2-tert-Butoxycarbonyl-1-(N',N''-di-tert-butoxycarbonylguanidinododecyl)-3-[3-(1-trityl-1H-imidazol-4-yl)propyl]guanidin (207)**

**C<sub>54</sub>H<sub>78</sub>N<sub>8</sub>O<sub>6</sub> (M = 935,27 g/mol)**

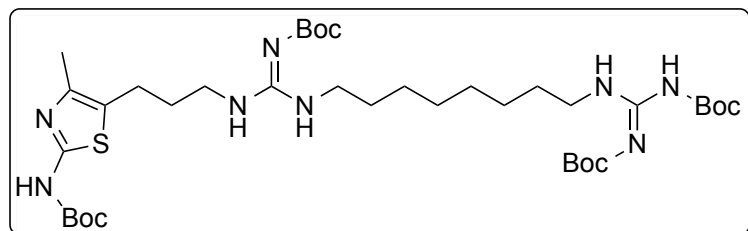


Die Darstellung erfolgte gemäß **AAV 15** mit **6** (500 mg, 1,36 mmol), **202** (837 mg, 1,36 mmol),

HgCl<sub>2</sub> (369 mg, 1,36 mmol) und NEt<sub>3</sub> (0,57 ml, 4,08 mmol) in 20 ml DCM. Man erhielt ein gelbes Öl (660 mg, 52%). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, Chloroform-d) δ 11.44 (bs, 1H, NH), 9.03 (bs, 1H, NH), 8.18 (t, J = 5.2 Hz, 1H, NH), 7.23 – 7.12 (m, 10H, Ph-H + Im-2-H), 7.05 – 6.90 (m, 6H, Ph-H), 6.42 (s, 1H, Im-5-H), 3.31 – 3.00 (m, 6H, Im-4-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub> + Gua<sup>1</sup>-CH<sub>2</sub> + CH<sub>2</sub>-Gua<sup>2</sup>), 2.44 (t, J = 6.1 Hz, 2H, Im-4-CH<sub>2</sub>), 1.71 (p, J = 7.4 Hz, 2H, Im-4-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>), 1.58 – 1.37 (m, 4H, Gua<sup>1</sup>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>8</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-Gua<sup>2</sup>), 1.36 (s, 27H, 3 C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 1.21 – 1.03 (m, 16H, Gua<sup>1</sup>-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>8</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-Gua<sup>2</sup>). <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, Chloroform-d) δ 164.12 (C<sub>quat</sub>, C=N), 163.52 (C<sub>quat</sub>, C=N), 160.37 (C<sub>quat</sub>, C=O), 156.00 (C<sub>quat</sub>, C=O), 153.16 (C<sub>quat</sub>, C=O), 142.24 (C<sub>quat</sub>, 3 Ph-C-1), 140.52 (C<sub>quat</sub>, Im-C-4), 137.83 (+, Im-C-2), 129.59 (+, 6 Ph-C), 128.17 (+, 3 Ph-C), 127.97 (+, 6 Ph-C), 118.15 (+, Im-C-5), 82.78 (C<sub>quat</sub>, CPh<sub>3</sub>), 78.91 (C<sub>quat</sub>, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 77.63 (C<sub>quat</sub>, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 75.10 (C<sub>quat</sub>, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 41.37 (-, Gua<sup>1</sup>-CH<sub>2</sub>), 40.90 (-, CH<sub>2</sub>-Gua<sup>2</sup>), 40.82 (-, Im-4-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>), 29.52, 29.41, 29.39, 29.35, 29.23, 29.12, 29.00, 28.98 (-, Gua<sup>1</sup>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-Gua<sup>2</sup>), 28.85 (-, Im-4-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>), 28.64 (-, Im-4-CH<sub>2</sub>), 28.46 (+, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 28.22 (+, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 27.96 (+, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 26.84, 26.73 (-, Gua<sup>1</sup>-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>6</sub>-CH<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-Gua<sup>2</sup>). MS (LC-MS, ESI): m/z 935.61 [M+H<sup>+</sup>]. HRMS (ESI-MS): m/z [M+H<sup>+</sup>] berechnet für C<sub>54</sub>H<sub>79</sub>N<sub>8</sub>O<sub>6</sub><sup>+</sup>: 935.6117, gefunden 935.6120.

**2-tert-Butoxycarbonyl-1-(N',N''-di-tert-butoxycarbonylguanidinoctyl)-3-[(2-tert-butoxycarbonylamino-4-methylthiazol-5-yl)propyl]guanidin (208)**

**C<sub>37</sub>H<sub>66</sub>N<sub>8</sub>O<sub>8</sub>S (M = 783,04 g/mol)**



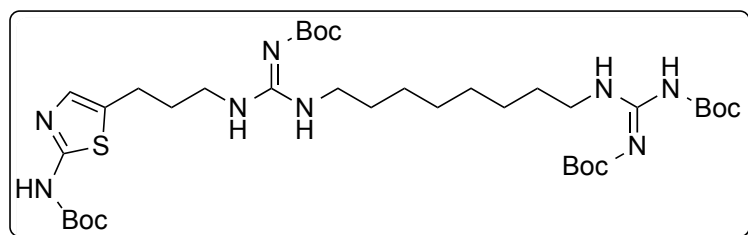
Die Darstellung erfolgte gemäß **AAV 15** mit **21** (163 mg, 0,60 mmol), **200** (335 mg, 0,60 mmol), HgCl<sub>2</sub> (163 mg, 0,60 mmol) und NEt<sub>3</sub> (0,25 ml,

1,80 mmol) in 20 ml DCM. Man erhielt ein gelbes Öl (230 mg, 49%). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, Chloroform-d) δ 11.48 (bs, 1H, NH), 10.53 (bs, 1H, NH), 8.27 (t, J = 5.1 Hz, 1H, NH), 3.36 (q, J = 4.8 Hz, 4H, Thiaz-5-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub> + Gua<sup>1</sup>-CH<sub>2</sub>), 3.27 – 3.11 (m, 2H, CH<sub>2</sub>-Gua<sup>2</sup>), 2.71 (t, J =

7.3 Hz, 2H, Thiaz-5-CH<sub>2</sub>), 2.20 (s, 3H, Thiaz-4-CH<sub>3</sub>), 1.86 (p, J = 7.2 Hz, 2H, Thiaz-5-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>), 1.57 – 1.51 (m, 4H, Gua<sup>1</sup>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-Gua<sup>2</sup>), 1.50 – 1.44 (m, 36H, 3 C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 1.29 – 1.27 (m, 8H, Gua<sup>1</sup>-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-Gua<sup>2</sup>). <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, Chloroform-*d*) δ 163.63 (C<sub>quat</sub>, Thiaz-C-2), 160.05 (C<sub>quat</sub>, C=N), 157.61 (C<sub>quat</sub>, C=O), 156.09 (C<sub>quat</sub>, C=O), 153.31 (C<sub>quat</sub>, C=O), 152.73 (C<sub>quat</sub>, C=O), 142.16 (C<sub>quat</sub>, Thiaz-C-4), 122.89 (C<sub>quat</sub>, Thiaz-C-5), 83.01 (C<sub>quat</sub>, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 82.28 (C<sub>quat</sub>, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 79.21 (C<sub>quat</sub>, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 77.96 (C<sub>quat</sub>, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 41.20 (-, Gua<sup>1</sup>-CH<sub>2</sub>), 41.05 (-, CH<sub>2</sub>-Gua<sup>2</sup>), 40.91 (-, Im-4-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>), 29.65, 29.59, 29.23, 29.10, 29.03, 28.93 (-, Thiaz-5-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub> + Thiaz-5-CH<sub>2</sub> + Gua<sup>1</sup>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-Gua<sup>2</sup>), 28.46 (+, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 28.30 (+, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 28.27 (+, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 28.07 (+, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 26.84, 26.77 (-, Gua<sup>1</sup>-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-Gua<sup>2</sup>), 14.54 (+, Thiaz-4-CH<sub>3</sub>). MS (LC-MS, ESI): m/z 783.48 [M+H<sup>+</sup>]. HRMS (ESI-MS): m/z [M+H<sup>+</sup>] berechnet für C<sub>37</sub>H<sub>67</sub>N<sub>8</sub>O<sub>8</sub>S<sup>+</sup>: 783.4797, gefunden 783.4796.

**2-tert-Butoxycarbonyl-1-(N',N''-di-tert-butoxycarbonylguanidinoctyl)-3-[(2-tert-butoxycarbonylaminothiazol-5-yl)propyl]guanidin (209)**

**C<sub>36</sub>H<sub>64</sub>N<sub>8</sub>O<sub>8</sub>S (M = 769,02 g/mol)**

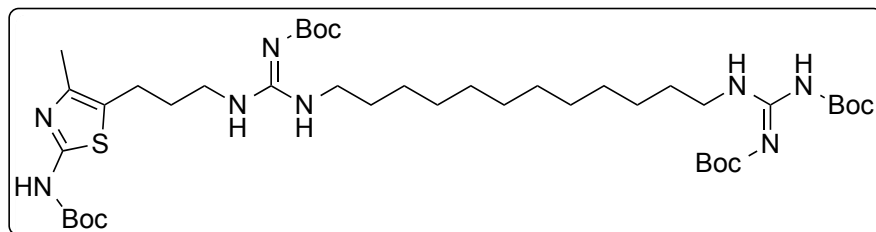


Die Darstellung erfolgte gemäß **AAV 15** mit **22** (154 mg, 0,60 mmol), **200** (335 mg, 0,60 mmol), HgCl<sub>2</sub> (163 mg, 0,60 mmol) und NEt<sub>3</sub> (0,25 ml, 1,80 mmol) in 20 ml DCM. Man

erhielt ein gelbes Öl (300 mg, 65%). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, Chloroform-*d*) δ 12.08 (bs, 1H, NH), 11.47 (bs, 1H, NH), 8.26 (t, J = 5.1 Hz, 1H, NH), 7.00 (s, 1H, Thiaz-4-H), 3.40 – 3.09 (m, 6H, Thiaz-5-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub> + Gua<sup>1</sup>-CH<sub>2</sub> + CH<sub>2</sub>-Gua<sup>2</sup>), 2.79 (t, J = 7.3 Hz, 2H, Thiaz-5-CH<sub>2</sub>), 1.89 (p, J = 7.3 Hz, 2H, Thiaz-5-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>), 1.53 (s, 9H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 1.52 – 1.48 (m, 4H, Gua<sup>1</sup>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-Gua<sup>2</sup>), 1.47 – 1.43 (m, 27H, 3 C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 1.30 – 1.24 (m, 8H, Gua<sup>1</sup>-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-Gua<sup>2</sup>). <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, Chloroform-*d*) δ 163.61 (C<sub>quat</sub>, Thiaz-C-2), 160.30 (C<sub>quat</sub>, C=N), 160.05 (C<sub>quat</sub>, C=O), 156.09 (C<sub>quat</sub>, C=O), 153.30 (C<sub>quat</sub>, C=O), 152.97 (C<sub>quat</sub>, C=O), 133.34 (+, Thiaz-C-4), 122.53 (C<sub>quat</sub>, Thiaz-C-5), 83.01 (C<sub>quat</sub>, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 81.82 (C<sub>quat</sub>, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 79.21 (C<sub>quat</sub>, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 77.97 (C<sub>quat</sub>, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 41.20 (-, Gua<sup>1</sup>-CH<sub>2</sub>), 41.05 (-, CH<sub>2</sub>-Gua<sup>2</sup>), 40.90 (-, Im-4-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>), 30.90, 30.77, 29.64, 29.19, 29.09, 28.92 (-, Thiaz-5-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub> + Thiaz-5-CH<sub>2</sub> + Gua<sup>1</sup>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-Gua<sup>2</sup>), 28.46 (+, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 28.29 (+, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 28.06 (+, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 28.02 (+, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 26.84, 26.76 (-, Gua<sup>1</sup>-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-Gua<sup>2</sup>). MS (LC-MS, ESI): m/z 769.46 [M+H<sup>+</sup>]. HRMS (ESI-MS): m/z [M+H<sup>+</sup>] berechnet für C<sub>36</sub>H<sub>65</sub>N<sub>8</sub>O<sub>8</sub>S<sup>+</sup>: 769.4641, gefunden 769.4640.

**2-tert-Butoxycarbonyl-1-(N',N''-di-tert-butoxycarbonylguanidinododecyl)-3-[(2-tert-butoxycarbonylamino-4-methylthiazol-5-yl)propyl]guanidin (210)**

**C<sub>41</sub>H<sub>74</sub>N<sub>8</sub>O<sub>8</sub>S** (*M* = 839,15 g/mol)

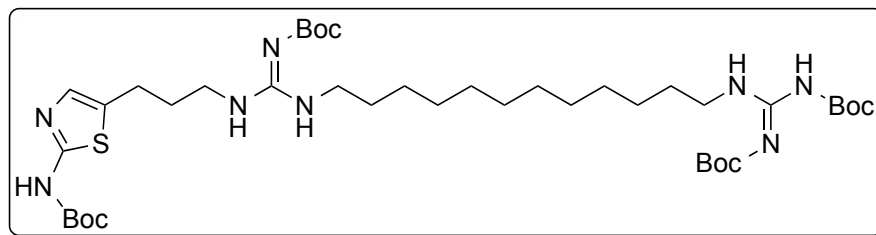


Die Darstellung erfolgte gemäß **AAV 15** mit **21** (157 mg, 0,58 mmol), **202** (355 mg, 0,58 mmol), HgCl<sub>2</sub> (157 mg,

0,58 mmol) und NEt<sub>3</sub> (0,24 ml, 1,74 mmol) in 20 ml DCM. Man erhielt ein gelbes Öl (270 mg, 56%). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, Chloroform-*d*) δ 11.48 (bs, 1H, **NH**), 10.39 (bs, 1H, **NH**), 8.27 (t, *J* = 5.2 Hz, 1H, **NH**), 3.43 – 3.06 (m, 6H, Thiaz-5-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub> + Gua<sup>1</sup>-CH<sub>2</sub> + CH<sub>2</sub>-Gua<sup>2</sup>), 2.71 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H, Thiaz-5-CH<sub>2</sub>), 2.20 (s, 3H, Thiaz-4-CH<sub>3</sub>), 1.87 (p, *J* = 7.1 Hz, 1H, Thiaz-5-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>), 1.59 – 1.51 (m, 4H, Gua<sup>1</sup>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>8</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-Gua<sup>2</sup>), 1.49 (s, 9H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 1.49 – 1.41 (m, 27H, 3 C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 1.29 – 1.19 (m, 16H, Gua<sup>1</sup>-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>8</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-Gua<sup>2</sup>). <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, Chloroform-*d*) δ 163.64 (C<sub>quat</sub>, Thiaz-C-2), 160.05 (C<sub>quat</sub>, C=N), 157.54 (C<sub>quat</sub>, C=O), 156.09 (C<sub>quat</sub>, C=O), 153.31 (C<sub>quat</sub>, C=O), 152.70 (C<sub>quat</sub>, C=O), 142.16 (C<sub>quat</sub>, Thiaz-C-4), 123.01 (C<sub>quat</sub>, Thiaz-C-5), 82.99 (C<sub>quat</sub>, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 82.32 (C<sub>quat</sub>, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 79.21 (C<sub>quat</sub>, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 77.98 (C<sub>quat</sub>, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 41.24 (-, Gua<sup>1</sup>-CH<sub>2</sub>), 41.09 (-, CH<sub>2</sub>-Gua<sup>2</sup>), 40.99 (-, Im-4-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>), 29.52, 29.47, 29.45, 29.27, 29.25, 29.20, 29.14, 29.03, 28.96, 28.92 (-, Thiaz-5-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub> + Thiaz-5-CH<sub>2</sub> + Gua<sup>1</sup>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>6</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-Gua<sup>2</sup>), 28.46 (+, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 28.30 (+, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 28.26 (+, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 28.07 (+, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 26.92, 26.85 (-, Gua<sup>1</sup>-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>6</sub>-CH<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-Gua<sup>2</sup>), 14.54 (+, Thiaz-4-CH<sub>3</sub>). MS (LC-MS, ESI): *m/z* 839.54 [M+H<sup>+</sup>]. HRMS (ESI-MS): *m/z* [M+H<sup>+</sup>] berechnet für C<sub>41</sub>H<sub>75</sub>N<sub>8</sub>O<sub>8</sub>S<sup>+</sup>: 839.5423, gefunden 839.5417.

**2-tert-Butoxycarbonyl-1-(N',N''-di-tert-butoxycarbonylguanidinododecyl)-3-[(2-tert-butoxycarbonylaminothiazol-5-yl)propyl]guanidin (211)**

**C<sub>40</sub>H<sub>72</sub>N<sub>8</sub>O<sub>8</sub>S** (*M* = 825,12 g/mol)



Die Darstellung erfolgte gemäß **AAV 15** mit **22** (148 mg, 0,58 mmol), **202** (355 mg, 0,58 mmol),

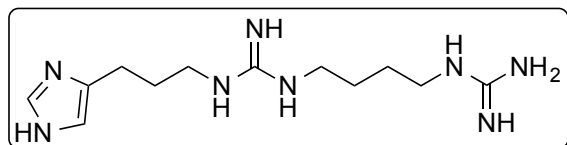
HgCl<sub>2</sub> (157 mg, 0,58 mmol) und NEt<sub>3</sub> (0,24 ml, 1,74 mmol) in 20 ml DCM. Man erhielt ein gelbes Öl (240 mg, 51%). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, Chloroform-*d*) δ 11.84 (bs, 1H, **NH**), 11.49 (bs, 1H, **NH**), 8.28 (t, *J* = 5.2 Hz, 1H, **NH**), 7.02 (s, 1H, Thiaz-4-**H**), 3.42 – 3.04 (m, 6H, Thiaz-5-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub> + Gua<sup>1</sup>-CH<sub>2</sub> + CH<sub>2</sub>-Gua<sup>2</sup>), 2.80 (t, *J* = 7.3 Hz, 2H, Thiaz-5-CH<sub>2</sub>), 1.90 (p, *J* = 7.2 Hz, 2H, Thiaz-5-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>), 1.55 (s, 9H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 1.53 – 1.50 (m, 4H, Gua<sup>1</sup>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>8</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-Gua<sup>2</sup>), 1.47 (d, *J* = 2.9 Hz, 27H, 3 C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 1.28 – 1.18 (m, 16H, Gua<sup>1</sup>-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>8</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-Gua<sup>2</sup>). <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, Chloroform-*d*) δ 163.65 (C<sub>quat</sub>, Thiaz-**C**-2), 160.22 (C<sub>quat</sub>, **C**=N), 160.05 (C<sub>quat</sub>, **C**=O), 156.10 (C<sub>quat</sub>, **C**=O), 153.32 (C<sub>quat</sub>, **C**=O), 152.94 (C<sub>quat</sub>, **C**=O), 133.38 (+, Thiaz-**C**-4), 122.20 (C<sub>quat</sub>, Thiaz-**C**-5), 82.99 (C<sub>quat</sub>, **C**(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 81.91 (C<sub>quat</sub>, **C**(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 79.22 (C<sub>quat</sub>, **C**(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 78.01 (C<sub>quat</sub>, **C**(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 41.27 (-, Gua<sup>1</sup>-CH<sub>2</sub>), 40.99 (-, CH<sub>2</sub>-Gua<sup>2</sup>), 40.23 (-, Im-4-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>), 29.68, 29.53, 29.46, 29.36, 29.26, 29.15, 29.10, 29.03, 28.96, 28.84 (-, Thiaz-5-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub> + Thiaz-5-CH<sub>2</sub> + Gua<sup>1</sup>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>6</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-Gua<sup>2</sup>), 28.47 (+, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 28.31 (+, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 28.07 (+, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 28.03 (+, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 26.93, 26.85 (-, Gua<sup>1</sup>-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>6</sub>-CH<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-Gua<sup>2</sup>). MS (LC-MS, ESI): *m/z* 825.53 [M+H<sup>+</sup>]. HRMS (ESI-MS): *m/z* [M+H<sup>+</sup>] berechnet für C<sub>40</sub>H<sub>73</sub>N<sub>8</sub>O<sub>8</sub>S<sup>+</sup>: 825.5267, gefunden 825.5267.

**6.2.26. Synthese der N,N'-dialkylierten Imidazolyl- bzw. Thiazolylpropylguanidine 212-220**

Die Verbindungen **212-220** erhielt man analog der **AAV 12** als Tri-Trifluoracetate.

**1-(4-Guanidinobutyl)-3-[3-(1H-imidazol-4-yl)propyl]guanidin (212)**

**C<sub>12</sub>H<sub>24</sub>N<sub>8</sub>** (*M* = 280,38 g/mol)



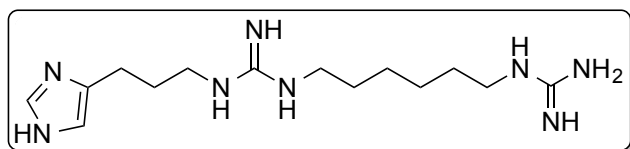
Die Endverbindung wurde gemäß **AAV 12** mit **203** (560 mg, 0,68 mmol) und TFA (4 ml) in DCM (16 ml) synthetisiert. Man erhielt einen farblosen Schaum (**212** • 3 TFA, 290 mg,

68%). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, Methanol-*d*<sub>4</sub>, Tri-Trifluoracetat) δ 8.79 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H, Im-2-**H**), 7.35 (d, *J* = 1.4 Hz, 1H, Im-5-**H**), 3.33 – 3.19 (m, 6H, Im-4-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub> + Gua<sup>1</sup>-CH<sub>2</sub> + CH<sub>2</sub>-

Gua<sup>2</sup>), 2.81 (t, J = 7.7 Hz, 2H, Im-4-CH<sub>2</sub>), 1.97 (p, J = 7.2 Hz, 2H, Im-4-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>), 1.65 (p, J = 3.3 Hz, 4H, Gua<sup>1</sup>-CH<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-Gua<sup>2</sup>). <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, Methanol-d<sub>4</sub>, Tri-Trifluoracetat) δ 158.75 (C<sub>quat</sub>, C=N), 157.56 (C<sub>quat</sub>, C=N), 134.82 (+, Im-C-2), 134.57 (C<sub>quat</sub>, Im-C-4), 117.05 (+, Im-C-5), 42.19 (-, Gua<sup>1</sup>-CH<sub>2</sub>), 42.05 (-, CH<sub>2</sub>-Gua<sup>2</sup>), 41.62 (-, Im-4-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>), 28.86 (-, Im-4-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>), 27.10 (-, Gua<sup>1</sup>-CH<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-Gua<sup>2</sup>), 22.56 (-, Im-4-CH<sub>2</sub>). MS (LC-MS, ESI): m/z 281.22 [M+H<sup>+</sup>]. HRMS (ESI-MS): m/z [M+H<sup>+</sup>] berechnet für C<sub>12</sub>H<sub>25</sub>N<sub>8</sub><sup>+</sup>: 281.2197, gefunden 281.2201.

### 1-(6-Guanidinohexyl)-3-[3-(1H-imidazol-4-yl)propyl]guanidin (213)

**C<sub>14</sub>H<sub>28</sub>N<sub>8</sub> (M = 308,43 g/mol)**

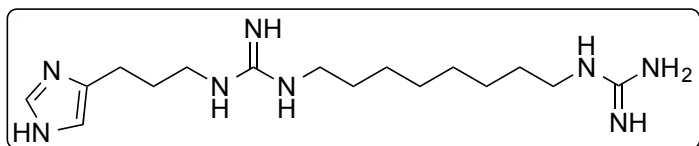


Die Endverbindung wurde gemäß **AAV 12** mit **204** (690 mg, 0,81 mmol) und TFA (4 ml) in DCM (16 ml) synthetisiert. Man erhielt einen farblosen Schaum (**213** •

3 TFA, 410 mg, 78%). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, Methanol-d<sub>4</sub>, Tri-Trifluoracetat) δ 8.77 (s, 1H, Im-2-H), 7.32 (s, 1H, Im-5-H), 3.28 – 3.13 (m, 6H, Im-4-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub> + Gua<sup>1</sup>-CH<sub>2</sub> + CH<sub>2</sub>-Gua<sup>2</sup>), 2.80 (t, J = 7.8 Hz, 2H, Im-4-CH<sub>2</sub>), 1.95 (p, J = 7.2 Hz, 2H, Im-4-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>), 1.67 – 1.56 (m, 4H, Gua<sup>1</sup>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-Gua<sup>2</sup>), 1.39 (p, J = 3.5 Hz, 4H, Gua<sup>1</sup>-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-Gua<sup>2</sup>). <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, Methanol-d<sub>4</sub>, Tri-Trifluoracetat) δ 158.73 (C<sub>quat</sub>, C=N), 157.55 (C<sub>quat</sub>, C=N), 134.82 (+, Im-C-2), 134.57 (C<sub>quat</sub>, Im-C-4), 117.01 (+, Im-C-5), 42.52 (-, Gua<sup>1</sup>-CH<sub>2</sub>), 42.35 (-, CH<sub>2</sub>-Gua<sup>2</sup>), 41.57 (-, Im-4-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>), 29.78, 29.75 (-, Gua<sup>1</sup>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-Gua<sup>2</sup>), 28.86 (-, Im-4-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>), 27.33, 27.31 (-, Gua<sup>1</sup>-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-Gua<sup>2</sup>), 22.54 (-, Im-4-CH<sub>2</sub>). MS (LC-MS, ESI): m/z 309.25 [M+H<sup>+</sup>]. HRMS (ESI-MS): m/z [M+H<sup>+</sup>] berechnet für C<sub>14</sub>H<sub>29</sub>N<sub>8</sub><sup>+</sup>: 309.2510, gefunden 309.2507.

### 1-(8-Guanidinooctyl)-3-[3-(1H-imidazol-4-yl)propyl]guanidin (214)

**C<sub>16</sub>H<sub>32</sub>N<sub>8</sub> (M = 336,48 g/mol)**



Die Endverbindung wurde gemäß **AAV 12** mit **205** (370 mg, 0,42 mmol) und TFA (4 ml) in DCM (16 ml) synthetisiert. Man erhielt

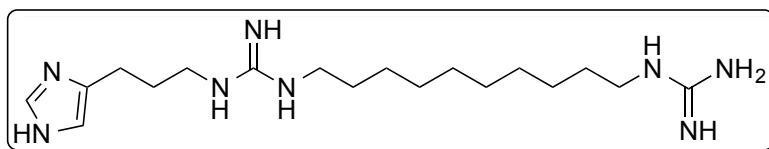
einen farblosen Schaum (**214** • 3 TFA, 260 mg, 91%). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, Methanol-d<sub>4</sub>, Tri-Trifluoracetat) δ 8.77 (s, 1H, Im-2-H), 7.32 (s, 1H, Im-5-H), 3.25 (t, J = 7.0 Hz, 2H, Im-4-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>), 3.15 (q, J = 6.8 Hz, 4H, Gua<sup>1</sup>-CH<sub>2</sub> + CH<sub>2</sub>-Gua<sup>2</sup>), 2.79 (t, J = 7.7 Hz, 2H, Im-4-CH<sub>2</sub>), 1.95 (p, J = 7.3 Hz, 2H, Im-4-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>), 1.63 – 1.53 (m, 4H, Gua<sup>1</sup>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>-



$\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-Gua}^2$ ), 1.42 – 1.31 (m, 8H,  $\text{Gua}^1\text{-(CH}_2)_2\text{-(CH}_2)_4\text{-(CH}_2)_2\text{-Gua}^2$ ).  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz, Methanol- $d_4$ , Tri-Trifluoracetat)  $\delta$  158.73 ( $\text{C}_{\text{quat}}$ ,  $\text{C}=\text{N}$ ), 157.56 ( $\text{C}_{\text{quat}}$ ,  $\text{C}=\text{N}$ ), 134.82 (+, Im- $\text{C-2}$ ), 134.58 ( $\text{C}_{\text{quat}}$ , Im- $\text{C-4}$ ), 116.99 (+, Im- $\text{C-5}$ ), 42.62 (-,  $\text{Gua}^1\text{-CH}_2$ ), 42.44 (-,  $\text{CH}_2\text{-Gua}^2$ ), 41.56 (-, Im-4-( $\text{CH}_2)_2\text{-CH}_2$ ), 30.22, 30.20 (-,  $\text{Gua}^1\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-(CH}_2)_4\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-Gua}^2$ ), 29.89, 29.85 (-,  $\text{Gua}^1\text{-(CH}_2)_3\text{-(CH}_2)_2\text{-(CH}_2)_3\text{-Gua}^2$ ), 28.86 (-, Im-4- $\text{CH}_2\text{-CH}_2$ ), 27.66, 27.63 (-,  $\text{Gua}^1\text{-(CH}_2)_2\text{-CH}_2\text{-(CH}_2)_2\text{-CH}_2\text{-(CH}_2)_2\text{-Gua}^2$ ), 22.54 (-, Im-4- $\text{CH}_2$ ). MS (LC-MS, ESI):  $m/z$  337.28 [ $\text{M}+\text{H}^+$ ]. HRMS (ESI-MS):  $m/z$  [ $\text{M}+\text{H}^+$ ] berechnet für  $\text{C}_{16}\text{H}_{33}\text{N}_8^+$ : 337.2823, gefunden 337.2822.

### 1-(10-Guanidinodecyl)-3-[3-(1H-imidazol-4-yl)propyl]guanidin (215)

$\text{C}_{18}\text{H}_{36}\text{N}_8$  ( $M = 364,54$  g/mol)

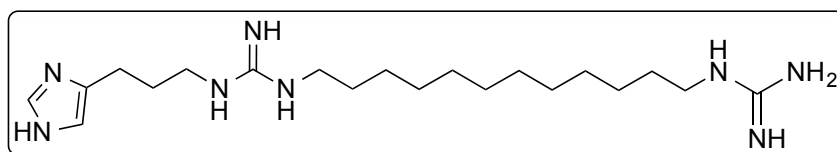


Die Endverbindung wurde gemäß **AAV 12** mit **206** (550 mg, 0,61 mmol) und TFA (4 ml) in DCM (16 ml)

synthetisiert. Man erhielt einen farblosen Schaum (**215** • 3 TFA, 380 mg, 89%).  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz, Methanol- $d_4$ , Tri-Trifluoracetat)  $\delta$  8.76 (s, 1H, Im-2- $\text{H}$ ), 7.31 (s, 1H, Im-5- $\text{H}$ ), 3.26 (t,  $J = 7.0$  Hz, 2H, Im-4-( $\text{CH}_2)_2\text{-CH}_2$ ), 3.16 (q,  $J = 6.9$  Hz, 4H,  $\text{Gua}^1\text{-CH}_2 + \text{CH}_2\text{-Gua}^2$ ), 2.80 (t,  $J = 7.8$  Hz, 2H, Im-4- $\text{CH}_2$ ), 1.96 (p,  $J = 7.2$  Hz, 2H, Im-4- $\text{CH}_2\text{-CH}_2$ ), 1.66 – 1.50 (m, 4H,  $\text{Gua}^1\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-(CH}_2)_6\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-Gua}^2$ ), 1.34 – 1.27 (m, 12H,  $\text{Gua}^1\text{-(CH}_2)_2\text{-(CH}_2)_6\text{-(CH}_2)_2\text{-Gua}^2$ ).  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz, Methanol- $d_4$ , Tri-Trifluoracetat)  $\delta$  158.80 ( $\text{C}_{\text{quat}}$ ,  $\text{C}=\text{N}$ ), 157.56 ( $\text{C}_{\text{quat}}$ ,  $\text{C}=\text{N}$ ), 134.80 (+, Im- $\text{C-2}$ ), 134.60 ( $\text{C}_{\text{quat}}$ , Im- $\text{C-4}$ ), 117.02 (+, Im- $\text{C-5}$ ), 42.66 (-,  $\text{Gua}^1\text{-CH}_2$ ), 42.48 (-,  $\text{CH}_2\text{-Gua}^2$ ), 41.57 (-, Im-4-( $\text{CH}_2)_2\text{-CH}_2$ ), 30.56, 30.54 (-,  $\text{Gua}^1\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-(CH}_2)_6\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-Gua}^2$ ), 30.31, 30.25, 29.92, 29.89 (-,  $\text{Gua}^1\text{-(CH}_2)_3\text{-(CH}_2)_4\text{-(CH}_2)_3\text{-Gua}^2$ ), 28.89 (-, Im-4- $\text{CH}_2\text{-CH}_2$ ), 27.75, 27.71 (-,  $\text{Gua}^1\text{-(CH}_2)_2\text{-CH}_2\text{-(CH}_2)_4\text{-CH}_2\text{-(CH}_2)_2\text{-Gua}^2$ ), 22.55 (-, Im-4- $\text{CH}_2$ ). MS (LC-MS, ESI):  $m/z$  365.31 [ $\text{M}+\text{H}^+$ ]. HRMS (ESI-MS):  $m/z$  [ $\text{M}+\text{H}^+$ ] berechnet für  $\text{C}_{18}\text{H}_{37}\text{N}_8^+$ : 365.3136, gefunden 365.3130.

### 1-(12-Guanidinododecyl)-3-[3-(1H-imidazol-4-yl)propyl]guanidin (216)

$\text{C}_{20}\text{H}_{40}\text{N}_8$  ( $M = 392,60$  g/mol)



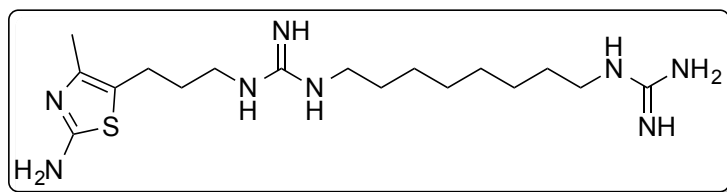
Die Endverbindung wurde gemäß **AAV 12** mit **207** (660 mg, 0,71 mmol) und TFA

(4 ml) in DCM (16 ml) synthetisiert. Man erhielt einen farblosen Schaum (**216** • 3 TFA,

490 mg, 95%).  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz, Methanol- $d_4$ , Tri-Trifluoracetat)  $\delta$  8.76 (s, 1H, Im-2-**H**), 7.31 (s, 1H, Im-5-**H**), 3.26 (t,  $J$  = 6.9 Hz, 2H, Im-4-(CH $_2$ ) $_2$ -CH $_2$ ), 3.16 (q,  $J$  = 6.8 Hz, 4H, Gua $^1$ -CH $_2$  + CH $_2$ -Gua $^2$ ), 2.79 (t,  $J$  = 7.7 Hz, 2H, Im-4-CH $_2$ ), 1.96 (p,  $J$  = 7.3 Hz, 2H, Im-4-CH $_2$ -CH $_2$ ), 1.56 (t,  $J$  = 7.1 Hz, 4H, Gua $^1$ -CH $_2$ -CH $_2$ -(CH $_2$ ) $_8$ -CH $_2$ -CH $_2$ -Gua $^2$ ), 1.36 – 1.26 (m, 16H, Gua $^1$ -(CH $_2$ ) $_2$ -(CH $_2$ ) $_8$ -(CH $_2$ ) $_2$ -Gua $^2$ ).  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz, Methanol- $d_4$ , Tri-Trifluoracetat)  $\delta$  158.75 (C $_{\text{quat}}$ , C=N), 157.56 (C $_{\text{quat}}$ , C=N), 134.79 (+, Im-C-2), 134.60 (C $_{\text{quat}}$ , Im-C-4), 117.01 (+, Im-C-5), 42.67 (-, Gua $^1$ -CH $_2$ ), 42.49 (-, CH $_2$ -Gua $^2$ ), 41.57 (-, Im-4-(CH $_2$ ) $_2$ -CH $_2$ ), 30.69, 30.67 (-, Gua $^1$ -CH $_2$ -CH $_2$ -(CH $_2$ ) $_8$ -CH $_2$ -CH $_2$ -Gua $^2$ ), 30.65, 30.62, 30.36, 30.30, 29.93, 29.91 (-, Gua $^1$ -(CH $_2$ ) $_3$ -(CH $_2$ ) $_6$ -(CH $_2$ ) $_3$ -Gua $^2$ ), 28.89 (-, Im-4-CH $_2$ -CH $_2$ ), 27.78, 27.74 (-, Gua $^1$ -(CH $_2$ ) $_2$ -CH $_2$ -(CH $_2$ ) $_6$ -CH $_2$ -(CH $_2$ ) $_2$ -Gua $^2$ ), 22.55 (-, Im-4-CH $_2$ ). MS (LC-MS, ESI):  $m/z$  393.35 [M+H $^+$ ]. HRMS (ESI-MS):  $m/z$  [M+H $^+$ ] berechnet für C $_{20}$ H $_{41}$ N $_8$  $^+$ : 393.3449, gefunden 393.3451.

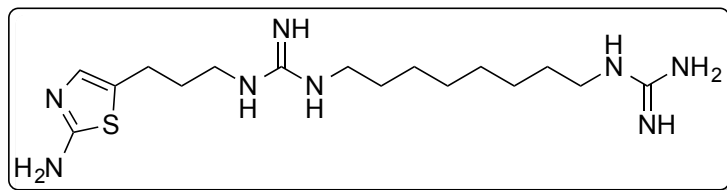
### 1-(8-Guanidinooctyl)-3-[3-(2-amino-4-methylthiazol-5-yl)propyl]guanidin (**217**)

C $_{17}$ H $_{34}$ N $_8$ S ( $M$  = 382,58 g/mol)



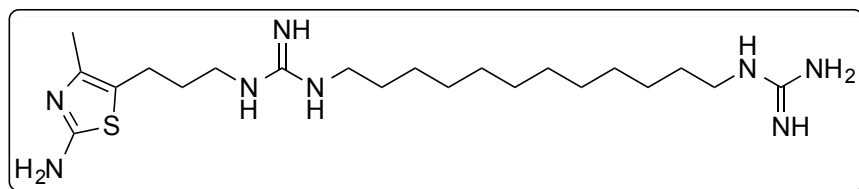
Die Endverbindung wurde gemäß **AAV 12** mit **208** (230 mg, 0,29 mmol) und TFA (4 ml) in DCM (16 ml) synthetisiert. Man erhielt einen gelben Schaum (**217**

• 3 TFA, 160 mg, 75%).  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz, Methanol- $d_4$ , Tri-Trifluoracetat)  $\delta$  3.26 – 3.13 (m, 6H, Thiaz-5-(CH $_2$ ) $_2$ -CH $_2$  + Gua $^1$ -CH $_2$  + CH $_2$ -Gua $^2$ ), 2.67 (t,  $J$  = 7.6 Hz, 2H, Thiaz-5-CH $_2$ ), 2.16 (s, 3H, Thiaz-4-CH $_3$ ), 1.83 (p,  $J$  = 7.3 Hz, 2H, Thiaz-5-CH $_2$ -CH $_2$ ), 1.61 – 1.55 (m, 4H, Gua $^1$ -CH $_2$ -CH $_2$ -(CH $_2$ ) $_4$ -CH $_2$ -CH $_2$ -Gua $^2$ ), 1.39 – 1.34 (m, 8H, Gua $^1$ -(CH $_2$ ) $_2$ -(CH $_2$ ) $_4$ -(CH $_2$ ) $_2$ -Gua $^2$ ).  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz, Methanol- $d_4$ , Tri-Trifluoracetat)  $\delta$  170.36 (C $_{\text{quat}}$ , Thiaz-C-2), 158.71 (C $_{\text{quat}}$ , C=N), 157.58 (C $_{\text{quat}}$ , C=N), 132.41 (C $_{\text{quat}}$ , Thiaz-C-4), 118.54 (C $_{\text{quat}}$ , Thiaz-C-5), 42.64 (-, Gua $^1$ -CH $_2$ ), 42.47 (-, CH $_2$ -Gua $^2$ ), 41.46 (-, Thiaz-5-(CH $_2$ ) $_2$ -CH $_2$ ), 30.71, 30.57, 30.25, 29.93, 29.87, 27.70, 27.67, 23.50 (-, Thiaz-5-CH $_2$ -CH $_2$  + Thiaz-5-CH $_2$  + Gua $^1$ -CH $_2$ -(CH $_2$ ) $_6$ -CH $_2$ -Gua $^2$ ), 11.45 (+, Thiaz-4-CH $_3$ ). MS (LC-MS, ESI):  $m/z$  383.27 [M+H $^+$ ]. HRMS (ESI-MS):  $m/z$  [M+H $^+$ ] berechnet für C $_{17}$ H $_{35}$ N $_8$ S $^+$ : 383.2700, gefunden 383.2700.

**1-(8-Guanidinooctyl)-3-[3-(2-aminothiazol-5-yl)propyl]guanidin (218)****C<sub>16</sub>H<sub>32</sub>N<sub>8</sub>S** (*M* = 368,55 g/mol)

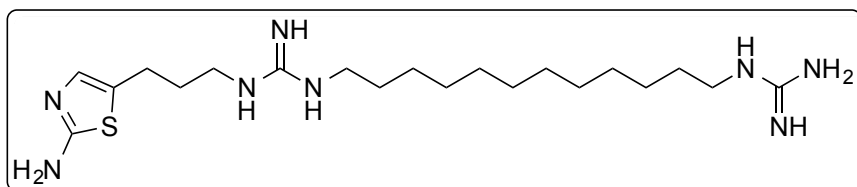
Die Endverbindung wurde gemäß **AAV 12** mit **209** (300 mg, 0,39 mmol) und TFA (4 ml) in DCM (16 ml) synthetisiert. Man erhielt einen gelben Schaum (**218**

• 3 TFA, 220 mg, 79%). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, Methanol-*d*<sub>4</sub>, Tri-Trifluoracetat) δ 6.97 (s, 1H, Thiaz-4-*H*), 3.28 – 3.12 (m, 6H, Thiaz-5-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub> + Gua<sup>1</sup>-CH<sub>2</sub> + CH<sub>2</sub>-Gua<sup>2</sup>), 2.73 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H, Thiaz-5-CH<sub>2</sub>), 1.88 (p, *J* = 7.3 Hz, 2H, Thiaz-5-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>), 1.61 – 1.55 (m, 4H, Gua<sup>1</sup>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-Gua<sup>2</sup>), 1.38 – 1.34 (m, 8H, Gua<sup>1</sup>-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-Gua<sup>2</sup>). <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, Methanol-*d*<sub>4</sub>, Tri-Trifluoracetat) δ 171.82 (C<sub>quat</sub>, Thiaz-C-2), 158.73 (C<sub>quat</sub>, C=N), 157.55 (C<sub>quat</sub>, C=N), 126.52 (C<sub>quat</sub>, Thiaz-C-5), 123.09 (+, Thiaz-C-4), 42.64 (-, Gua<sup>1</sup>-CH<sub>2</sub>), 42.46 (-, CH<sub>2</sub>-Gua<sup>2</sup>), 41.45 (-, Thiaz-5-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>), 30.31, 30.23, 30.18, 29.91, 29.87, 27.69, 27.65, 24.84 (-, Thiaz-5-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub> + Thiaz-5-CH<sub>2</sub> + Gua<sup>1</sup>-CH<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>6</sub>-CH<sub>2</sub>-Gua<sup>2</sup>). MS (LC-MS, ESI): *m/z* 369.25 [M+H<sup>+</sup>]. HRMS (ESI-MS): *m/z* [M+H<sup>+</sup>] berechnet für C<sub>16</sub>H<sub>33</sub>N<sub>8</sub>S<sup>+</sup>: 369.2543, gefunden 369.2541.

**1-(12-Guanidinododecyl)-3-[3-(2-amino-4-methylthiazol-5-yl)propyl]guanidin (219)****C<sub>21</sub>H<sub>42</sub>N<sub>8</sub>S** (*M* = 438,68 g/mol)

Die Endverbindung wurde gemäß **AAV 12** mit **210** (270 mg, 0,32 mmol) und TFA (4 ml) in DCM (16 ml)

synthetisiert. Man erhielt einen gelben Schaum (**219** • 3 TFA, 180 mg, 72%). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, Methanol-*d*<sub>4</sub>, Tri-Trifluoracetat) δ 3.27 – 3.11 (m, 6H, Thiaz-5-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub> + Gua<sup>1</sup>-CH<sub>2</sub> + CH<sub>2</sub>-Gua<sup>2</sup>), 2.67 (t, *J* = 7.7 Hz, 2H, Thiaz-5-CH<sub>2</sub>), 2.17 (s, 3H, Thiaz-4-CH<sub>3</sub>), 1.83 (p, *J* = 7.3 Hz, 2H, Thiaz-5-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>), 1.61 – 1.54 (m, 4H, Gua<sup>1</sup>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>8</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-Gua<sup>2</sup>), 1.37 – 1.30 (m, 16H, Gua<sup>1</sup>-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>8</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-Gua<sup>2</sup>). <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, Methanol-*d*<sub>4</sub>, Tri-Trifluoracetat) δ 170.33 (C<sub>quat</sub>, Thiaz-C-2), 158.70 (C<sub>quat</sub>, C=N), 157.55 (C<sub>quat</sub>, C=N), 132.38 (C<sub>quat</sub>, Thiaz-C-4), 118.55 (C<sub>quat</sub>, Thiaz-C-5), 42.66 (-, Gua<sup>1</sup>-CH<sub>2</sub>), 42.49 (-, CH<sub>2</sub>-Gua<sup>2</sup>), 41.46 (-, Thiaz-5-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>), 30.71, 30.69, 30.59, 30.39, 30.38, 30.23, 29.98, 29.92, 29.86, 27.79, 27.75, 23.51 (-, Thiaz-5-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub> + Thiaz-5-CH<sub>2</sub> + Gua<sup>1</sup>-CH<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>10</sub>-CH<sub>2</sub>-Gua<sup>2</sup>), 11.49 (+, Thiaz-4-CH<sub>3</sub>). MS (LC-MS, ESI): *m/z* 439.33 [M+H<sup>+</sup>]. HRMS (ESI-MS): *m/z* [M+H<sup>+</sup>] berechnet für C<sub>21</sub>H<sub>43</sub>N<sub>8</sub>S<sup>+</sup>: 439.3326, gefunden 439.3325.

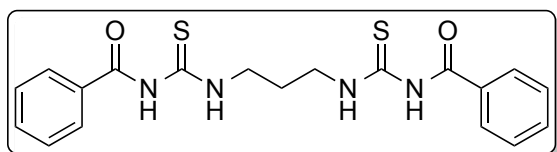
**1-(12-Guanidinododecyl)-3-[3-(2-aminothiazol-5-yl)propyl]guanidin (220)****C<sub>20</sub>H<sub>40</sub>N<sub>8</sub>S (M = 424,66 g/mol)**

Die Endverbindung wurde gemäß **AAV 12** mit **211** (240 mg, 0,29 mmol) und TFA (4 ml) in DCM (16 ml)

synthetisiert. Man erhielt einen gelben Schaum (**220** • 3 TFA, 210 mg, 94%). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, Methanol-*d*<sub>4</sub>, Tri-Trifluoracetat) δ 6.98 (s, 1H, Thiaz-4-*H*), 3.27 – 3.12 (m, 6H, Thiaz-5-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub> + Gua<sup>1</sup>-CH<sub>2</sub> + CH<sub>2</sub>-Gua<sup>2</sup>), 2.73 (t, J = 7.1 Hz, 2H, Thiaz-5-CH<sub>2</sub>), 1.88 (p, J = 7.3 Hz, 2H, Thiaz-5-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>), 1.60 – 1.54 (m, 4H, Gua<sup>1</sup>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>8</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-Gua<sup>2</sup>), 1.36 – 1.29 (m, 16H, Gua<sup>1</sup>-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>8</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-Gua<sup>2</sup>). <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, Methanol-*d*<sub>4</sub>, Tri-Trifluoracetat) δ 171.81 (C<sub>quat</sub>, Thiaz-C-2), 158.77 (C<sub>quat</sub>, C=N), 157.53 (C<sub>quat</sub>, C=N), 126.50 (C<sub>quat</sub>, Thiaz-C-5), 123.06 (+, Thiaz-C-4), 42.66 (-, Gua<sup>1</sup>-CH<sub>2</sub>), 42.49 (-, CH<sub>2</sub>-Gua<sup>2</sup>), 41.45 (-, Thiaz-5-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>), 30.70, 30.68, 30.66, 30.57, 30.51, 30.37, 30.35, 29.96, 29.92, 27.79, 27.75, 24.85 (-, Thiaz-5-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub> + Thiaz-5-CH<sub>2</sub> + Gua<sup>1</sup>-CH<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>10</sub>-CH<sub>2</sub>-Gua<sup>2</sup>). MS (LC-MS, ESI): m/z 425.32 [M+H<sup>+</sup>]. HRMS (ESI-MS): m/z [M+H<sup>+</sup>] berechnet für C<sub>20</sub>H<sub>41</sub>N<sub>8</sub>S<sup>+</sup>: 425.3169, gefunden 425.3169.

**6.2.27. Synthese der Di-Benzamide 221-226****Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Synthese der Di-Benzamide 221-226 (AAV 17)**

Eine Lösung des entsprechenden Diamins (1 eq) in DCM wurde bei 0 °C tropfenweise mit Benzoylisothiocyanat in DCM (20 ml) versetzt (**60**, 2 eq) und nach Beendigung der Zugabe über Nacht bei rt gerührt. Das organische Lösemittel wurde abgezogen und das Rohprodukt mit 80 ml MeOH für 1 h bei rt suspendiert. Das reine Produkt wurde mittels Büchnertrichter abfiltriert.

**N,N'-[1,3-Propan-diylbis(azandiyl)]bis[carbonothioyl]dibenzamid (221)****C<sub>19</sub>H<sub>20</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>S<sub>2</sub> (M = 400,52 g/mol)**

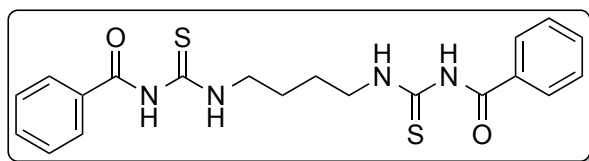
Die gewünschte Struktur wurde gemäß **AAV 17** mit 1,3-Propandiamin (0,63 ml, 7,50 mmol) und **60** (2,02 ml, 15,00 mmol) in 30 ml DCM synthetisiert. Man erhielt einen gelben

Feststoff (2,55 g, 85%). Smp. 162,9 °C. <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, Chloroform-*d*) δ 10.88 (bs, 2H, 2 (C=O)-NH), 9.09 (bs, 2H, 2 (C=S)-NH), 7.87 – 7.70 (m, 4H, Ph-*H*), 7.67 – 7.54 (m, 2H, Ph-*H*), 7.51 – 7.39 (m, 4H, v), 3.86 (q, J = 6.5 Hz, 4H, 2 NH-CH<sub>2</sub>), 2.16 (p, J = 6.6 Hz, 2H, NH-

$\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-NH}$ ).  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz, Chloroform-*d*)  $\delta$  180.42 ( $\text{C}_{\text{quat}}$ , 2  $\text{C}=\text{S}$ ), 166.83 ( $\text{C}_{\text{quat}}$ , 2  $\text{C}=\text{O}$ ), 133.50 (+, 2 Ph-**C**), 131.73 ( $\text{C}_{\text{quat}}$ , 2 Ph-**C**), 129.07 (+, 4 Ph-**C**), 127.50 (+, 4 Ph-**C**), 43.33 (-, 2 NH-**CH**<sub>2</sub>), 27.41 (-, NH-**CH**<sub>2</sub>-**CH**<sub>2</sub>-**CH**<sub>2</sub>-NH). MS (LC-MS, ESI):  $m/z$  401.11 [ $\text{M}+\text{H}^+$ ]. HRMS (ESI-MS):  $m/z$  [ $\text{M}+\text{H}^+$ ] berechnet für  $\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{N}_4\text{O}_2\text{S}_2^+$ : 401.1100, gefunden 401.1093.

***N,N'*-[*[Butan-1,4-diylbis(azandiyl)]bis[carbonothioyl]*]dibenzamid (222)**

**$\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{N}_4\text{O}_2\text{S}_2$  ( $M = 414,54$  g/mol)**

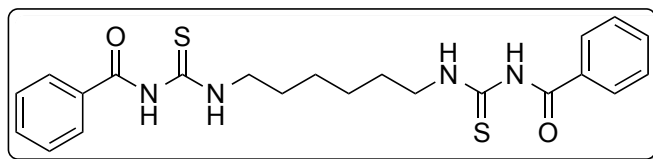


Die gewünschte Struktur wurde gemäß **AAV 17** mit 1,4-Butandiamin (661 mg, 7,50 mmol) und **60** (2,02 ml, 15,00 mmol) in 30 ml DCM synthetisiert. Man erhielt einen gelben

Feststoff (2,50 g, 80%). Smp. 204,5 °C.  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz, Chloroform-*d*)  $\delta$  10.81 (bs, 2H, 2 (C=O)-NH), 9.02 (bs, 2H, 2 (C=S)-NH), 7.92 – 7.78 (m, 4H, Ph-**H**), 7.67 – 7.57 (m, 2H, Ph-**H**), 7.57 – 7.45 (m, 4H, Ph-**H**), 3.80 (q,  $J = 5.5$  Hz, 4H, 2 NH-**CH**<sub>2</sub>), 1.86 (p,  $J = 3.7, 3.3$  Hz, 4H, NH-**CH**<sub>2</sub>-(**CH**<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-NH).  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz, Chloroform-*d*)  $\delta$  180.09 ( $\text{C}_{\text{quat}}$ , 2  $\text{C}=\text{S}$ ), 166.91 ( $\text{C}_{\text{quat}}$ , 2  $\text{C}=\text{O}$ ), 133.60 (+, 2 Ph-**C**), 131.77 ( $\text{C}_{\text{quat}}$ , 2 Ph-**C**), 129.17 (+, 4 Ph-**C**), 127.44 (+, 4 Ph-**C**), 45.24 (-, 2 NH-**CH**<sub>2</sub>), 25.73 (-, NH-**CH**<sub>2</sub>-(**CH**<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-NH). MS (LC-MS, ESI):  $m/z$  415.12 [ $\text{M}+\text{H}^+$ ]. HRMS (ESI-MS):  $m/z$  [ $\text{M}+\text{H}^+$ ] berechnet für  $\text{C}_{20}\text{H}_{23}\text{N}_4\text{O}_2\text{S}_2^+$ : 415.1257, gefunden 415.1248.

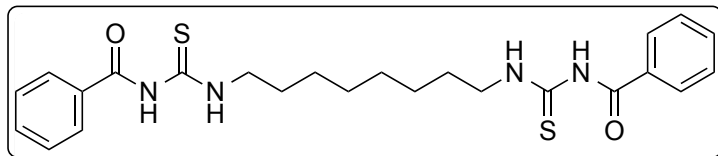
***N,N'*-[*[Hexan-1,6-diylbis(azandiyl)]bis[carbonothioyl]*]dibenzamid (223)**

**$\text{C}_{22}\text{H}_{26}\text{N}_4\text{O}_2\text{S}_2$  ( $M = 442,60$  g/mol)**



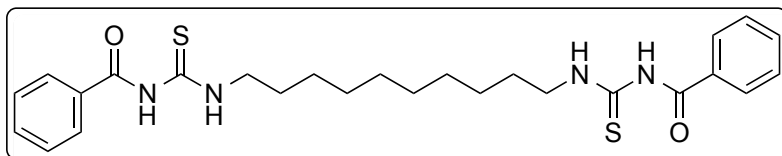
Die gewünschte Struktur wurde gemäß **AAV 17** mit 1,6-Hexandiamin (872 mg, 7,50 mmol) und **60** (2,02 ml, 15,00 mmol) in 30 ml DCM

synthetisiert. Man erhielt einen gelben Feststoff (2,85 g, 86%). Smp. 180,5 °C.  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz, Chloroform-*d*)  $\delta$  10.76 (bs, 2H, 2 (C=O)-NH), 9.00 (bs, 2H, 2 (C=S)-NH), 7.91 – 7.76 (m, 4H, Ph-**H**), 7.67 – 7.57 (m, 2H, Ph-**H**), 7.57 – 7.44 (m, 4H, Ph-**H**), 3.72 (q,  $J = 7.1$  Hz, 4H, 2 NH-**CH**<sub>2</sub>), 1.84 – 1.73 (m, 4H, 2 NH-**CH**<sub>2</sub>-**CH**<sub>2</sub>), 1.59 – 1.37 (m, 4H, NH-(**CH**<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-(**CH**<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-NH).  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz, Chloroform-*d*)  $\delta$  179.80 ( $\text{C}_{\text{quat}}$ , 2  $\text{C}=\text{S}$ ), 166.89 ( $\text{C}_{\text{quat}}$ , 2  $\text{C}=\text{O}$ ), 133.56 (+, 2 Ph-**C**), 131.82 ( $\text{C}_{\text{quat}}$ , 2 Ph-**C**), 129.16 (+, 4 Ph-**C**), 127.43 (+, 4 Ph-**C**), 45.75 (-, 2 NH-**CH**<sub>2</sub>), 28.11 (-, 2 NH-**CH**<sub>2</sub>-**CH**<sub>2</sub>), 26.60 (-, NH-(**CH**<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-(**CH**<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-NH). MS (LC-MS, ESI):  $m/z$  443.16 [ $\text{M}+\text{H}^+$ ]. HRMS (ESI-MS):  $m/z$  [ $\text{M}+\text{H}^+$ ] berechnet für  $\text{C}_{22}\text{H}_{27}\text{N}_4\text{O}_2\text{S}_2^+$ : 443.1570, gefunden 443.1567.

***N,N'*-{[Octan-1,8-diylbis(azandiyl)]bis[carbonothioyl]}dibenzamid (224)*****C*<sub>24</sub>*H*<sub>30</sub>*N*<sub>4</sub>*O*<sub>2</sub>*S*<sub>2</sub> (*M* = 470,65 g/mol)**

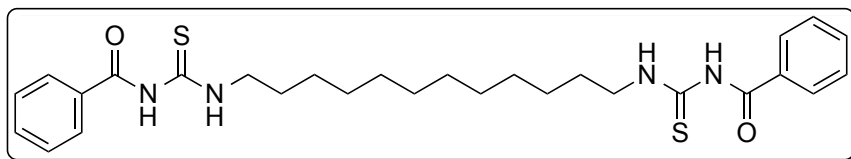
Die gewünschte Struktur wurde gemäß **AAV 17** mit 1,8-Octandiamin (1,08 g, 7,50 mmol) und **60** (2,02 ml, 15,00 mmol) in

30 ml DCM synthetisiert. Man erhielt einen gelben Feststoff (3,30 g, 93%). Smp. 146,8 °C. <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, Chloroform-*d*) δ 10.74 (bs, 2H, (C=O)-NH), 9.00 (bs, 2H, (C=S)-NH), 7.88 – 7.78 (m, 4H, Ph-H), 7.68 – 7.57 (m, 2H, Ph-H), 7.56 – 7.45 (m, 4H, Ph-H), 3.71 (q, *J* = 7.2 Hz, 4H, 2 NH-CH<sub>2</sub>), 1.72 (p, *J* = 6.7 Hz, 4H, 2 NH-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>), 1.54 – 1.29 (m, 8H, NH-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-NH). <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, Chloroform-*d*) δ 179.69 (C<sub>quat</sub>, 2 C=S), 166.87 (C<sub>quat</sub>, 2 C=O), 133.55 (+, 2 Ph-C), 131.83 (C<sub>quat</sub>, 2 Ph-C), 129.16 (+, 4 Ph-C), 127.42 (+, 4 Ph-C), 45.92 (-, 2 NH-CH<sub>2</sub>), 29.05 (-, 2 NH-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>), 28.17 (-, NH-(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-NH), 26.84 (-, 2 NH-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>). MS (LC-MS, ESI): *m/z* 471.19 [M+H<sup>+</sup>]. HRMS (ESI-MS): *m/z* [M+H<sup>+</sup>] berechnet für C<sub>24</sub>H<sub>31</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>S<sub>2</sub><sup>+</sup>: 471.1883, gefunden 471.1884.

***N,N'*-{[Decan-1,10-diylbis(azandiyl)]bis[carbonothioyl]}dibenzamid (225)*****C*<sub>26</sub>*H*<sub>34</sub>*N*<sub>4</sub>*O*<sub>2</sub>*S*<sub>2</sub> (*M* = 498,70 g/mol)**

Die gewünschte Struktur wurde gemäß **AAV 17** mit 1,10-Decandiamin (1,29 g, 7,50 mmol) und **60** (2,02 ml,

15,00 mmol) in 30 ml DCM synthetisiert. Man erhielt einen gelben Feststoff (3,14 g, 84%). Smp. 123,5 °C. <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, Chloroform-*d*) δ 10.73 (bs, 2H, (C=O)-NH), 9.02 (bs, 2H, (C=S)-NH), 7.93 – 7.75 (m, 4H, Ph-H), 7.70 – 7.54 (m, 2H, Ph-H), 7.56 – 7.44 (m, 4H, Ph-H), 3.68 (td, *J* = 7.1, 5.5 Hz, 4H, 2 NH-CH<sub>2</sub>), 1.71 (p, *J* = 7.2 Hz, 4H, 2 NH-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>), 1.47 – 1.27 (m, 12H, NH-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>6</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-NH). <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, Chloroform-*d*) δ 179.65 (C<sub>quat</sub>, 2 C=S), 166.89 (C<sub>quat</sub>, 2 C=O), 133.54 (+, 2 Ph-C), 131.84 (C<sub>quat</sub>, 2 Ph-C), 129.14 (+, 4 Ph-C), 127.43 (+, 4 Ph-C), 45.97 (-, 2 NH-CH<sub>2</sub>), 29.35 (-, 2 NH-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>), 29.18 (-, NH-(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>-NH), 28.19 (-, 2 NH-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>), 26.92 (-, 2 NH-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>). MS (LC-MS, ESI): *m/z* 499.22 [M+H<sup>+</sup>]. HRMS (ESI-MS): *m/z* [M+H<sup>+</sup>] berechnet für C<sub>26</sub>H<sub>35</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>S<sub>2</sub><sup>+</sup>: 499.2196, gefunden 499.2196.

***N,N'*-[Dodecan-1,12-diylbis(azandiyl)]bis[carbonothioyl]dibenzamid (226)** **$C_{28}H_{38}N_4O_2S_2$  ( $M = 526,76 \text{ g/mol}$ )**

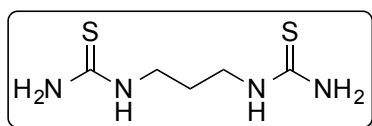
Die gewünschte Struktur wurde gemäß **AAV 17** mit 1,12-Dodecandiamin (1,50 g,

7,50 mmol) und **60** (2,02 ml, 15,00 mmol) in 30 ml DCM synthetisiert. Man erhielt einen gelben Feststoff (3,47 g, 88%). Smp. 109,5 °C.  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz, Chloroform-*d*)  $\delta$  10.73 (bs, 2H, (C=O)-NH), 9.03 (bs, 2H, (C=S)-NH), 7.91 – 7.76 (m, 4H, Ph-H), 7.68 – 7.57 (m, 2H, Ph-H), 7.55 – 7.43 (m, 4H, Ph-H), 3.69 (td,  $J = 7.1, 5.3 \text{ Hz}$ , 4H, 2 NH-CH<sub>2</sub>), 1.71 (p,  $J = 7.2 \text{ Hz}$ , 4H, 2 NH-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>), 1.38 – 1.27 (m, 16H, NH-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>8</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-NH).  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz, Chloroform-*d*)  $\delta$  179.65 (C<sub>quat</sub>, 2 C=S), 166.89 (C<sub>quat</sub>, 2 C=O), 133.55 (+, 2 Ph-C), 131.84 (C<sub>quat</sub>, 2 Ph-C), 129.16 (+, 4 Ph-C), 127.43 (+, 4 Ph-C), 46.01 (-, 2 NH-CH<sub>2</sub>), 29.51 (-, 2 NH-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>), 29.45 (-, NH-(CH<sub>2</sub>)<sub>5</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>5</sub>-NH), 29.23 (-, 2 NH-(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>-CH<sub>2</sub>), 28.21 (-, 2 NH-(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-CH<sub>2</sub>), 26.96 (-, 2 NH-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>). MS (LC-MS, ESI):  $m/z$  527.25 [M+H]<sup>+</sup>. HRMS (ESI-MS):  $m/z$  [M+H]<sup>+</sup> berechnet für C<sub>28</sub>H<sub>39</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>S<sub>2</sub><sup>+</sup>: 527.2509, gefunden 527.2516.

**6.2.28. Synthese der Bis-Thioharnstoffe 227-232****Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Synthese der Bis-Thioharnstoffe 227-232 (AAV 18)**

Das entsprechende Di-Benzamid **221-226** (1 eq) wurde für 3-5 h bei rt in einer Lösung von K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (4,1 eq) in MeOH/H<sub>2</sub>O (7/3 v/v) gerührt. Der MeOH-Anteil wurde abrotiert und die entstandene Suspension für 1 h weitergerührt. Das reine Produkt wurde mittels Büchnertrichter abfiltriert.

Aufgrund der Thion-Thiol-Tautomerie konnte in allen nachfolgenden Spektren eine Aufspaltung des NH-CH<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>x</sub>-CH<sub>2</sub>-NH-Signals beobachtet werden. Man erhielt zwei bs-Signale dicht nebeneinander, welche zusammen integriert immer einen Wert von 4 ergaben. Bei allen weiteren Signalen konnte eine solch deutliche Aufspaltung nicht beobachtet werden. Die Signale lagen nahezu deckungsgleich übereinander.

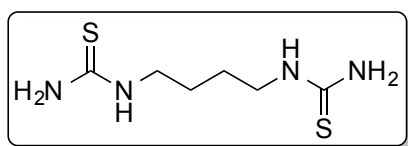
***1,1'*-(Propan-1,3-diyl)bis(thioharnstoff) (227)** **$C_5H_{12}N_4S_2$  ( $M = 192,30 \text{ g/mol}$ )**

Die Zielstruktur wurde aus **221** (2,53 g, 6,32 mmol) und K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (3,58 g, 25,91 mmol) in 100 ml MeOH/H<sub>2</sub>O (7/3 v/v) gemäß **AVV 18** hergestellt. Man erhielt einen farblosen

Feststoff (800 mg, 66%). Smp. 184,7 °C.  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz, Dimethylsulfoxid- $d_6$ )  $\delta$  7.71 (t,  $J$  = 5.6 Hz, 2H, 2 (C=S)-NH), 7.11 (bs,  $J$  = 73.1 Hz, 4H, 2 NH<sub>2</sub>), 3.35 + 3.01 (2 bs, 2.8H + 1.2 H, 2 NH-CH<sub>2</sub> (Thion-Thiol-Tautomerie)), 1.63 (p,  $J$  = 7.3 Hz, 2H, NH-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-NH).  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz, Dimethylsulfoxid- $d_6$ )  $\delta$  183.02 (C<sub>quat</sub>, 2 C=S), 41.46 (-, 2 NH-CH<sub>2</sub>), 28.66 (-, NH-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-NH). MS (LC-MS, ESI):  $m/z$  193.06 [M+H<sup>+</sup>]. HRMS (ESI-MS):  $m/z$  [M+H<sup>+</sup>] berechnet für C<sub>5</sub>H<sub>13</sub>N<sub>4</sub>S<sub>2</sub><sup>+</sup>: 193.0579, gefunden 193.0576.

### 1,1'-(Butan-1,4-diyl)bis(thioharnstoff) (228)

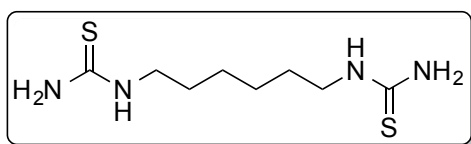
C<sub>6</sub>H<sub>14</sub>N<sub>4</sub>S<sub>2</sub> ( $M$  = 206,33 g/mol)



Die Zielstruktur wurde aus **222** (2,49 g, 6,01 mmol) und K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (3,40 g, 24,63 mmol) in 100 ml MeOH/H<sub>2</sub>O (7/3 v/v) gemäß **AVV 18** hergestellt. Man erhielt einen farblosen Feststoff (1,02 g, 82%). Smp. 227,7 °C.  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz, Dimethylsulfoxid- $d_6$ )  $\delta$  7.63 (bs, 2H, 2 (C=S)-NH), 6.90 (bs, 4H, 2 NH<sub>2</sub>), 3.34 + 2.99 (2 bs, 2.8H + 1.2 H, 2 NH-CH<sub>2</sub> (Thion-Thiol-Tautomerie)), 1.59 – 1.27 (m, 4H, NH-CH<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-NH).  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz, Dimethylsulfoxid- $d_6$ )  $\delta$  182.93 (C<sub>quat</sub>, 2 C=S), 43.48 (-, 2 NH-CH<sub>2</sub>), 26.26 (-, NH-CH<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-NH). MS (LC-MS, ESI):  $m/z$  207.07 [M+H<sup>+</sup>]. HRMS (ESI-MS):  $m/z$  [M+H<sup>+</sup>] berechnet für C<sub>6</sub>H<sub>15</sub>N<sub>4</sub>S<sub>2</sub><sup>+</sup>: 207.0733, gefunden 207.0731.

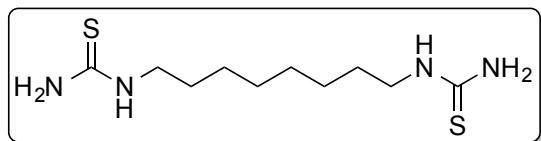
### 1,1'-(Hexan-1,6-diyl)bis(thioharnstoff) (229)

C<sub>8</sub>H<sub>18</sub>N<sub>4</sub>S<sub>2</sub> ( $M$  = 234,39 g/mol)



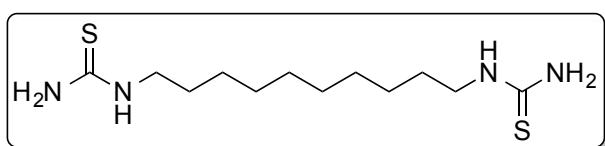
Die Zielstruktur wurde aus **223** (2,85 g, 6,44 mmol) und K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (3,65 g, 26,40 mmol) in 100 ml MeOH/H<sub>2</sub>O (7/3 v/v) gemäß **AVV 18** hergestellt. Man erhielt einen farblosen Feststoff (1,08 g, 72%). Smp. 204,2 °C.  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz, Dimethylsulfoxid- $d_6$ )  $\delta$  7.59 (bs, 2H, 2 (C=S)-NH), 6.87 (bs, 4H, 2 NH<sub>2</sub>), 3.32 + 2.98 (2 bs, 2.8H + 1.2 H, 2 NH-CH<sub>2</sub> (Thion-Thiol-Tautomerie)), 1.51 – 1.36 (m, 4H, 2 NH-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>), 1.33 – 1.17 (m, 4H, NH-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-NH).  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz, Dimethylsulfoxid- $d_6$ )  $\delta$  182.91 (C<sub>quat</sub>, 2 C=S), 43.74 (-, 2 NH-CH<sub>2</sub>), 28.67 (-, 2 NH-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>), 26.02 (-, NH-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-NH). MS (LC-MS, ESI):  $m/z$  235.10 [M+H<sup>+</sup>]. HRMS (ESI-MS):  $m/z$  [M+H<sup>+</sup>] berechnet für C<sub>8</sub>H<sub>19</sub>N<sub>4</sub>S<sub>2</sub><sup>+</sup>: 235.1046, gefunden 235.1044.



**1,1'-(Octan-1,8-diyl)bis(thioharnstoff) (230)****C<sub>10</sub>H<sub>22</sub>N<sub>4</sub>S<sub>2</sub> (M = 262,44 g/mol)**

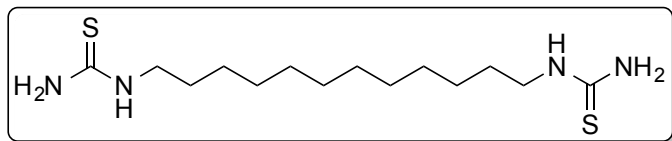
Die Zielstruktur wurde aus **224** (3,30 g, 7,01 mmol) und K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (3,88 g, 28,75 mmol) in 100 ml MeOH/H<sub>2</sub>O (7/3 v/v) gemäß **AVV 18** hergestellt. Man erhielt einen farblosen Feststoff

(1,80 g, 98%). Smp. 187,2 °C. <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, Dimethylsulfoxid-*d*<sub>6</sub>) δ 7.60 (bs, 2H, 2 (C=S)-NH), 6.88 (bs, 4H, 2 NH<sub>2</sub>), 3.32 + 3.00 (2 bs, 2.4H + 1.6 H, 2 NH-CH<sub>2</sub> (Thion-Thiol-Tautomerie)), 1.43 (p, J = 6.9 Hz, 4H, 2 NH-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>), 1.31 – 1.20 (m, 8H, NH-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-NH). <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, Dimethylsulfoxid-*d*<sub>6</sub>) δ 182.91 (C<sub>quat</sub>, 2 C=S), 41.34 (-, 2 NH-CH<sub>2</sub>), 32.73 (-, 2 NH-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>), 28.66 (-, NH-(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-NH), 26.22 (-, 2 NH-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>). MS (LC-MS, ESI): m/z 263.14 [M+H<sup>+</sup>]. HRMS (ESI-MS): m/z [M+H<sup>+</sup>] berechnet für C<sub>10</sub>H<sub>23</sub>N<sub>4</sub>S<sub>2</sub><sup>+</sup>: 263.1359, gefunden 263.1359.

**1,1'-(Decan-1,10-diyl)bis(thioharnstoff) (231)****C<sub>12</sub>H<sub>26</sub>N<sub>4</sub>S<sub>2</sub> (M = 290,49 g/mol)**

Die Zielstruktur wurde aus **225** (3,14 g, 6,30 mmol) und K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (3,57 g, 25,82 mmol) in 100 ml MeOH/H<sub>2</sub>O (7/3 v/v) gemäß **AVV 18** hergestellt. Man erhielt

einen farblosen Feststoff (1,80 g, 98%). Smp. 188,4 °C. <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, Dimethylsulfoxid-*d*<sub>6</sub>) δ 7.52 (bs, 2H, 2 (C=S)-NH), 6.88 (bs, 4H, 2 NH<sub>2</sub>), 3.31 + 2.97 (2 bs, 2.1H + 1.9 H, 2 NH-CH<sub>2</sub> (Thion-Thiol-Tautomerie)), 1.43 (p, J = 6.9 Hz, 4H, 2 NH-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>), 1.27 – 1.23 (m, 12H, NH-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>6</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-NH). <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, Dimethylsulfoxid-*d*<sub>6</sub>) δ 182.98 (C<sub>quat</sub>, 2 C=S), 41.59 (-, 2 NH-CH<sub>2</sub>), 33.30 (-, 2 NH-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>), 28.94 (-, NH-(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>-NH), 28.68 (-, 2 NH-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>), 26.35 (-, 2 NH-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>). MS (LC-MS, ESI): m/z 291.17 [M+H<sup>+</sup>]. HRMS (ESI-MS): m/z [M+H<sup>+</sup>] berechnet für C<sub>12</sub>H<sub>27</sub>N<sub>4</sub>S<sub>2</sub><sup>+</sup>: 291.1672, gefunden 291.1674.

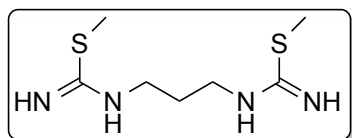
**1,1'-(Dodecan-1,12-diyl)bis(thioharnstoff) (232)****C<sub>14</sub>H<sub>30</sub>N<sub>4</sub>S<sub>2</sub> (M = 318,54 g/mol)**

Die Zielstruktur wurde aus **226** (3,48 g, 6,61 mmol) und K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (3,74 g, 27,09 mmol) in 100 ml MeOH/H<sub>2</sub>O (7/3 v/v) gemäß **AVV 18**

hergestellt. Man erhielt einen farblosen Feststoff (2,05 g, 97%). Smp. 187,7 °C. <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, Dimethylsulfoxid-*d*<sub>6</sub>) δ 7.55 (bs, 2H, 2 (C=S)-NH), 6.87 (bs, 4H, 2 NH<sub>2</sub>), 3.35 + 2.97 (2 bs, 2.9H + 1.1H, 2 NH-CH<sub>2</sub> (Thion-Thiol-Tautomerie)), 1.52 – 1.37 (m, 4H, 2 NH-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>), 1.33 – 1.17 (m, 16H, NH-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>8</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-NH). <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, Dimethylsulfoxid-*d*<sub>6</sub>) δ 182.89 (C<sub>quat</sub>, 2 C=S), 43.77 (-, 2 NH-CH<sub>2</sub>), 32.19 (-, 2 NH-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>), 28.98 (-, NH-(CH<sub>2</sub>)<sub>5</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>5</sub>-NH), 28.91 (-, 2 NH-(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>-CH<sub>2</sub>), 28.68 (-, 2 NH-(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-CH<sub>2</sub>), 26.25 (-, 2 NH-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>). MS (LC-MS, ESI): m/z 319.20 [M+H<sup>+</sup>]. HRMS (ESI-MS): m/z [M+H<sup>+</sup>] berechnet für C<sub>14</sub>H<sub>31</sub>N<sub>4</sub>S<sub>2</sub><sup>+</sup>: 319.1985, gefunden 319.1985.

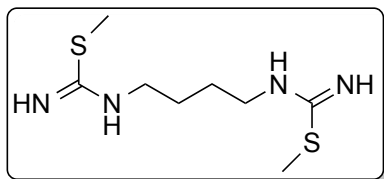
**6.2.29. Synthese der Bis-S-Methylisothioharnstoff 233-238**

Die folgenden Synthesen wurden gemäß **AAV 9** durchgeführt mit der Veränderung, dass **2,1 eq** Methyljodid eingesetzt wurde. Die Verbindungen **233-238** lagen als di-HI-Salze vor.

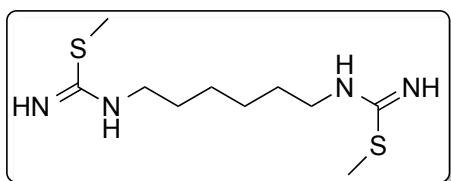
**1,1'-(Propan-1,3-diyl)bis(S-methylisothioharnstoff) (233)****C<sub>7</sub>H<sub>16</sub>N<sub>4</sub>S<sub>2</sub> (M = 220,35 g/mol)**

Die Darstellung erfolgte gemäß **AAV 9** mit **227** (800 mg, 4,16 mmol) und Methyljodid (0,55 ml, 8,74 mmol) in MeCN (50 ml). Es resultierte ein farbloser Feststoff (**233** • 2 HI, 1,95 g,

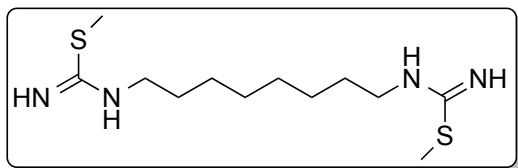
98%). Smp. 148,9 °C (2 HI). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, Methanol-*d*<sub>4</sub>, Hydroiodid) δ 3.48 (t, J = 7.1 Hz, 4H, 2 NH-CH<sub>2</sub>), 2.67 (s, 6H, 2 S-CH<sub>3</sub>), 2.09 – 1.95 (p, J = 7.2 Hz, 2H, NH-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-NH). <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, Methanol-*d*<sub>4</sub>, Hydroiodid) δ 170.72 (C<sub>quat</sub>, 2 C-S), 42.78 (-, 2 NH-CH<sub>2</sub>), 27.22 (-, NH-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-NH), 14.59 (+, 2 S-CH<sub>3</sub>). MS (LC-MS, ESI): m/z 221.09 [M+H<sup>+</sup>]. HRMS (ESI-MS): m/z [M+H<sup>+</sup>] berechnet für C<sub>7</sub>H<sub>17</sub>N<sub>4</sub>S<sub>2</sub><sup>+</sup>: 221.0889, gefunden 221.0889.

**1,1'-(Butan-1,4-diyl)bis(S-methylisothioharnstoff) (234)****C<sub>8</sub>H<sub>18</sub>N<sub>4</sub>S<sub>2</sub> (M = 234,39 g/mol)**

Die Darstellung erfolgte gemäß **AAV 9** mit **228** (1,02 g, 4,94 mmol) und Methyljodid (0,65 ml, 10,38 mmol) in MeCN (50 ml). Es resultierte ein farbloser Feststoff (**234** • 2 HI, 2,40 g, 99%). Smp. 161,0 °C (2 HI). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, Methanol-*d*<sub>4</sub>, Hydroiodid) δ 3.44 (t, J = 5.1 Hz, 4H, 2 NH-CH<sub>2</sub>), 2.67 (s, 6H, 2 S-CH<sub>3</sub>), 1.75 (t, J = 3.8 Hz, 4H, NH-CH<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-NH). <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, Methanol-*d*<sub>4</sub>, Hydroiodid) δ 168.07 (C<sub>quat</sub>, 2 C-S), 43.04 (-, 2 NH-CH<sub>2</sub>), 24.17 (-, NH-CH<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-NH), 13.18 (+, 2 S-CH<sub>3</sub>). MS (LC-MS, ESI): m/z 235.10 [M+H<sup>+</sup>]. HRMS (ESI-MS): m/z [M+H<sup>+</sup>] berechnet für C<sub>8</sub>H<sub>19</sub>N<sub>4</sub>S<sub>2</sub><sup>+</sup>: 235.1046, gefunden 235.1048.

**1,1'-(Hexan-1,6-diyl)bis(S-methylisothioharnstoff) (235)****C<sub>10</sub>H<sub>22</sub>N<sub>4</sub>S<sub>2</sub> (M = 262,43 g/mol)**

Die Darstellung erfolgte gemäß **AAV 9** mit **229** (1,08 g, 4,61 mmol) und Methyljodid (0,61 ml, 9,68 mmol) in MeCN (50 ml). Es resultierte ein farbloser Feststoff (**235** • 2 HI, 2,35 g, 98%). Smp. 198,2 °C (2 HI). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, Methanol-*d*<sub>4</sub>, Hydroiodid) δ 3.38 (t, J = 7.3 Hz, 4H, 2 NH-CH<sub>2</sub>), 2.65 (s, 6H, 2 S-CH<sub>3</sub>), 1.69 (p, J = 7.0 Hz, 4H, 2 NH-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>), 1.48 – 1.41 (m, 4H, NH-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-NH). <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, Methanol-*d*<sub>4</sub>, Hydroiodid) δ 170.10 (C<sub>quat</sub>, 2 C-S), 45.46 (-, 2 NH-CH<sub>2</sub>), 28.84 (-, 2 NH-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>), 27.42 (-, NH-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-NH), 14.40 (+, 2 S-CH<sub>3</sub>). MS (LC-MS, ESI): m/z 263.14 [M+H<sup>+</sup>]. HRMS (ESI-MS): m/z [M+H<sup>+</sup>] berechnet für C<sub>10</sub>H<sub>23</sub>N<sub>4</sub>S<sub>2</sub><sup>+</sup>: 263.1359, gefunden 263.1360.

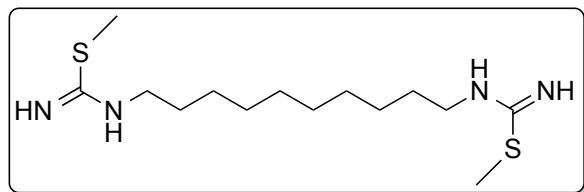
**1,1'-(Octan-1,8-diyl)bis(S-methylisothioharnstoff) (236)****C<sub>12</sub>H<sub>26</sub>N<sub>4</sub>S<sub>2</sub> (M = 290,49 g/mol)**

Die Darstellung erfolgte gemäß **AAV 9** mit **230** (1,80 g, 6,86 mmol) und Methyljodid (0,90 ml, 14,40 mmol) in MeCN (50 ml). Es resultierte ein gelbes Öl (**236** • 2 HI, 3,70 g, 99%). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, Methanol-*d*<sub>4</sub>, Hydroiodid) δ 3.38 (t, J = 7.2 Hz, 4H, 2 NH-CH<sub>2</sub>), 2.65 (s, 6H, 2 S-CH<sub>3</sub>), 1.66 (p, J = 7.2 Hz, 4H, 2 NH-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>), 1.44 – 1.36 (m, 8H, NH-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-NH). <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, Methanol-*d*<sub>4</sub>, Hydroiodid) δ 170.02 (C<sub>quat</sub>, 2 C-S), 45.54 (-, 2 NH-CH<sub>2</sub>),

30.18 (-, 2 NH-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>), 28.95 (-, NH-(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-NH), 27.74 (-, 2 NH-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>), 14.38 (+, 2 S-CH<sub>3</sub>). MS (LC-MS, ESI): m/z 291.17 [M+H<sup>+</sup>]. HRMS (ESI-MS): m/z [M+H<sup>+</sup>] berechnet für C<sub>12</sub>H<sub>27</sub>N<sub>4</sub>S<sub>2</sub><sup>+</sup>: 291.1672, gefunden 291.1674.

**1,1'-(Decan-1,10-diyl)bis(S-methylisothioharnstoff) (237)**

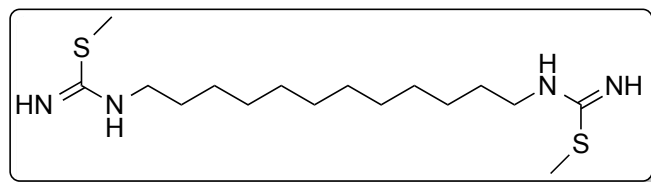
**C<sub>14</sub>H<sub>30</sub>N<sub>4</sub>S<sub>2</sub> (M = 318,54 g/mol)**



Die Darstellung erfolgte gemäß **AAV 9** mit **231** (1,80 g, 6,20 mmol) und Methyljodid (0,81 ml, 13,01 mmol) in MeCN (50 ml). Es resultierte ein gelbes Öl (**237** • 2 HI, 3,52 g, 99%). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, Methanol-*d*<sub>4</sub>, Hydroiodid) δ 3.35 (t, J = 7.2 Hz, 4H, 2 NH-CH<sub>2</sub>), 2.65 (s, 6H, 2 S-CH<sub>3</sub>), 1.65 (p, J = 6.9 Hz, 4H, 2 NH-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>), 1.40 – 1.32 (m, 12H, NH-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>6</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-NH). <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, Methanol-*d*<sub>4</sub>, Hydroiodid) δ 170.05 (C<sub>quat</sub>, 2 C-S), 45.49 (-, 2 NH-CH<sub>2</sub>), 30.62 (-, 2 NH-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>), 30.36 (-, NH-(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>-NH), 28.98 (-, 2 NH-(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-CH<sub>2</sub>), 27.84 (-, 2 NH-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>), 14.18 (+, 2 S-CH<sub>3</sub>). MS (LC-MS, ESI): m/z 319.20 [M+H<sup>+</sup>]. HRMS (ESI-MS): m/z [M+H<sup>+</sup>] berechnet für C<sub>14</sub>H<sub>31</sub>N<sub>4</sub>S<sub>2</sub><sup>+</sup>: 319.1985, gefunden 319.1986.

**1,1'-(Dodecan-1,12-diyl)bis(S-methylisothioharnstoff) (238)**

**C<sub>16</sub>H<sub>34</sub>N<sub>4</sub>S<sub>2</sub> (M = 346,60 g/mol)**



Die Darstellung erfolgte gemäß **AAV 9** mit **232** (2,05 g, 6,44 mmol) und Methyljodid (0,85 ml, 13,51 mmol) in MeCN (50 ml). Es resultierte ein gelbes

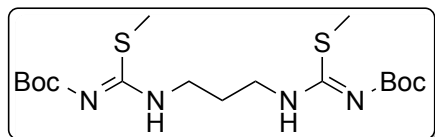
Öl (**238** • 2 HI, 3,82 g, 99%). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, Methanol-*d*<sub>4</sub>, Hydroiodid) δ 3.36 (t, J = 7.3 Hz, 4H, 2 NH-CH<sub>2</sub>), 2.63 (s, 6H, 2 S-CH<sub>3</sub>), 1.63 (p, J = 7.2 Hz, 4H, 2 NH-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>), 1.37 – 1.28 (m, 16H, NH-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>8</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-NH). <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, Methanol-*d*<sub>4</sub>, Hydroiodid) δ 170.06 (C<sub>quat</sub>, 2 C-S), 45.44 (-, 2 NH-CH<sub>2</sub>), 30.68 (-, 2 NH-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>), 30.29 (-, NH-(CH<sub>2</sub>)<sub>5</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>5</sub>-NH), 28.98 (-, 2 NH-(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>-CH<sub>2</sub>), 28.94 (-, 2 NH-(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-CH<sub>2</sub>), 28.10 (-, 2 NH-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>), 14.10 (+, 2 S-CH<sub>3</sub>). MS (LC-MS, ESI): m/z 347.23 [M+H<sup>+</sup>]. HRMS (ESI-MS): m/z [M+H<sup>+</sup>] berechnet für C<sub>16</sub>H<sub>35</sub>N<sub>4</sub>S<sub>2</sub><sup>+</sup>: 347.2298, gefunden 347.2299.

**6.2.30. Synthese der Bis-N'-Boc-S-methylisothioharnstoff 239-244**

Die folgenden Synthesen wurden gemäß **AAV 10** durchgeführt mit der Veränderung, dass je **2 eq** NEt<sub>3</sub> und Boc<sub>2</sub>O eingesetzt wurden. Die Rohprodukte wurden mittels sc (EtOAc/PE 1/4 – 1/2 v/v) aufgereinigt.

**1,1'-(Propan-1,3-diyl)bis(N'-tert-butoxycarbonyl-S-methylisothioharnstoff) (239)**

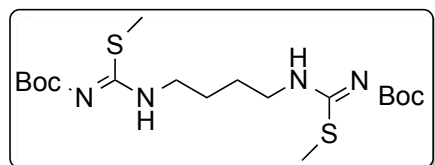
**C<sub>17</sub>H<sub>32</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>S<sub>2</sub> (M = 420,59 g/mol)**



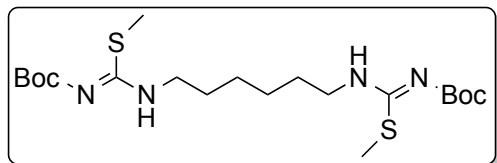
Die Synthese wurde entsprechend **AAV 10** mit **233** (1,95 g, 4,10 mmol), NEt<sub>3</sub> (1,14 ml, 8,19 mmol) und Boc<sub>2</sub>O (1,79 g, 8,19 mmol) durchgeführt. Man erhielt ein farbloses Öl (1,50 g, 87%). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, Chloroform-*d*) δ 9.89 (bs, 2H, 2 **NH**), 3.39 (q, J = 6.7 Hz, 4H, 2 NH-**CH**<sub>2</sub>), 2.46 (s, 6H, 2 S-**CH**<sub>3</sub>), 1.95 (p, J = 7.0 Hz, 2H, NH-CH<sub>2</sub>-**CH**<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-NH), 1.50 (s, 18H, 2 C(**CH**<sub>3</sub>)<sub>3</sub>). <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, Chloroform-*d*) δ 173.48 (C<sub>quat</sub>, 2 **C-S**), 162.21 (C<sub>quat</sub>, 2 **C=O**), 79.46 (C<sub>quat</sub>, 2 **C(CH**<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 40.94 (-, 2 NH-**CH**<sub>2</sub>), 29.46 (-, NH-CH<sub>2</sub>-**CH**<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-NH), 28.22 (+, 2 C(**CH**<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 13.61 (+, 2 S-**CH**<sub>3</sub>). MS (LC-MS, ESI): m/z 421.19 [M+H<sup>+</sup>]. HRMS (ESI-MS): m/z [M+H<sup>+</sup>] berechnet für C<sub>17</sub>H<sub>33</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>S<sub>2</sub><sup>+</sup>: 421.1938, gefunden 421.1941.

**1,1'-(Butan-1,4-diyl)bis(N'-tert-butoxycarbonyl-S-methylisothioharnstoff) (240)**

**C<sub>18</sub>H<sub>34</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>S<sub>2</sub> (M = 434,61 g/mol)**

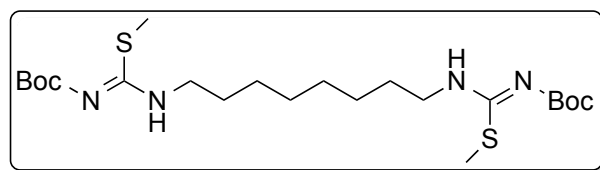


Die Synthese wurde entsprechend **AAV 10** mit **234** (2,40 g, 4,90 mmol), NEt<sub>3</sub> (1,36 ml, 9,79 mmol) und Boc<sub>2</sub>O (2,14 g, 9,79 mmol) durchgeführt. Man erhielt ein farbloses Öl (2,10 g, 99%). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, Chloroform-*d*) δ 9.60 (bs, 2H, 2 **NH**), 3.43 – 3.24 (m, 4H, 2 NH-**CH**<sub>2</sub>), 2.46 (s, 6H, 2 S-**CH**<sub>3</sub>), 1.73 – 1.67 (m, 4H, NH-CH<sub>2</sub>-(**CH**<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-NH), 1.50 (s, 18H, 2 C(**CH**<sub>3</sub>)<sub>3</sub>). <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, Chloroform-*d*) δ 173.48 (C<sub>quat</sub>, 2 **C-S**), 162.26 (C<sub>quat</sub>, 2 **C=O**), 79.35 (C<sub>quat</sub>, 2 **C(CH**<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 43.22 (-, 2 NH-**CH**<sub>2</sub>), 28.24 (+, 2 C(**CH**<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 26.67 (-, NH-CH<sub>2</sub>-(**CH**<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-NH), 13.59 (+, 2 S-**CH**<sub>3</sub>). MS (LC-MS, ESI): m/z 435.21 [M+H<sup>+</sup>]. HRMS (ESI-MS): m/z [M+H<sup>+</sup>] berechnet für C<sub>18</sub>H<sub>35</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>S<sub>2</sub><sup>+</sup>: 435.2094, gefunden 435.2100.

**1,1'-(Hexan-1,6-diyl)bis(N'-tert-butoxycarbonyl-S-methylisothioharnstoff) (241)****C<sub>20</sub>H<sub>38</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>S<sub>2</sub> (M = 462,67 g/mol)**

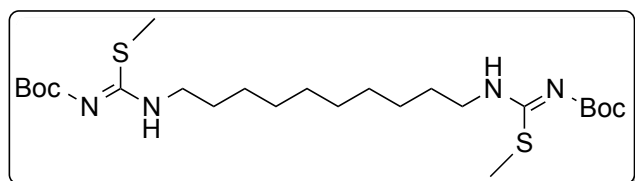
Die Synthese wurde entsprechend **AAV 10** mit **235** (2,35 g, 4,53 mmol), NEt<sub>3</sub> (1,26 ml, 9,09 mmol) und Boc<sub>2</sub>O (1,98 g, 9,09 mmol) durchgeführt. Man erhielt ein farbloses Öl (2,09 g, 99,6%). <sup>1</sup>H NMR

(300 MHz, Chloroform-*d*) δ 9.56 (bs, 2H, 2 **NH**), 3.29 (q, J = 7.0 Hz, 4H, 2 NH-**CH**<sub>2</sub>), 2.46 (s, 6H, 2 S-**CH**<sub>3</sub>), 1.67 – 1.58 (m, 4H, 2 NH-CH<sub>2</sub>-**CH**<sub>2</sub>), 1.50 (s, 18H, 2 C(**CH**<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 1.43 – 1.35 (m, 4H, NH-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-(**CH**<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-NH). <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, Chloroform-*d*) δ 173.53 (C<sub>quat</sub>, 2 **C-S**), 162.28 (C<sub>quat</sub>, 2 **C=O**), 79.23 (C<sub>quat</sub>, 2 **C(CH**<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 43.65 (-, 2 NH-**CH**<sub>2</sub>), 29.17 (-, 2 NH-CH<sub>2</sub>-**CH**<sub>2</sub>), 28.25 (+, 2 C(**CH**<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 26.35 (-, NH-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-(**CH**<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-NH), 13.57 (+, 2 S-**CH**<sub>3</sub>). MS (LC-MS, ESI): m/z 463.24 [M+H<sup>+</sup>]. HRMS (ESI-MS): m/z [M+H<sup>+</sup>] berechnet für C<sub>20</sub>H<sub>39</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>S<sub>2</sub><sup>+</sup>: 463.2407, gefunden 463.2408.

**1,1'-(Octan-1,8-diyl)bis(N'-tert-butoxycarbonyl-S-methylisothioharnstoff) (242)****C<sub>22</sub>H<sub>42</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>S<sub>2</sub> (M = 490,72 g/mol)**

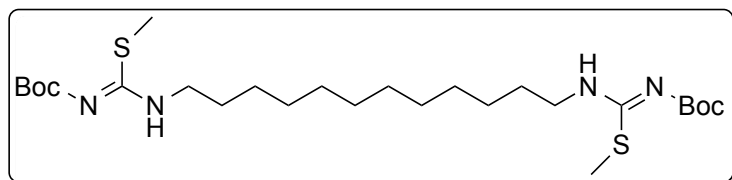
Die Synthese wurde entsprechend **AAV 10** mit **236** (3,70 g, 6,77 mmol), NEt<sub>3</sub> (1,88 ml, 13,55 mmol) und Boc<sub>2</sub>O (2,96 g, 13,55 mmol) durchgeführt. Man erhielt ein

farbloses Öl (3,30 g, 99%). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, Chloroform-*d*) δ 9.56 (bs, 2H, 2 **NH**), 3.28 (q, J = 7.0 Hz, 4H, 2 NH-**CH**<sub>2</sub>), 2.45 (s, 6H, 2 S-**CH**<sub>3</sub>), 1.65 – 1.56 (m, 4H, 2 NH-CH<sub>2</sub>-**CH**<sub>2</sub>), 1.49 (s, 18H, 2 C(**CH**<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 1.38 – 1.30 (m, 8H, NH-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-(**CH**<sub>2</sub>)<sub>4</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-NH). <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, Chloroform-*d*) δ 173.45 (C<sub>quat</sub>, 2 **C-S**), 162.27 (C<sub>quat</sub>, 2 **C=O**), 79.18 (C<sub>quat</sub>, 2 **C(CH**<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 43.79 (-, 2 NH-**CH**<sub>2</sub>), 29.26 (-, 2 NH-CH<sub>2</sub>-**CH**<sub>2</sub>), 28.95 (-, NH-(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-(**CH**<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-NH), 28.31 (+, 2 C(**CH**<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 26.66 (-, 2 NH-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-**CH**<sub>2</sub>), 13.56 (+, 2 S-**CH**<sub>3</sub>). MS (LC-MS, ESI): m/z 491.27 [M+H<sup>+</sup>]. HRMS (ESI-MS): m/z [M+H<sup>+</sup>] berechnet für C<sub>22</sub>H<sub>43</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>S<sub>2</sub><sup>+</sup>: 491.2720, gefunden 491.2721.

**1,1'-(Decan-1,10-diyl)bis(N'-tert-butoxycarbonyl-S-methylisothioharnstoff) (243)****C<sub>24</sub>H<sub>46</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>S<sub>2</sub> (M = 518,78 g/mol)**

Die Synthese wurde entsprechend **AAV 10** mit **237** (3,52 g, 6,13 mmol), NEt<sub>3</sub> (1,70 ml, 12,26 mmol) und Boc<sub>2</sub>O (2,68 g, 12,26 mmol) durchgeführt. Man erhielt ein farbloses Öl (3,15 g, 99%).

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, Chloroform-*d*) δ 9.79 (bs, 2H, 2 NH), 3.28 (q, J = 7.0 Hz, 4H, 2 NH-CH<sub>2</sub>), 2.45 (s, 6H, 2 S-CH<sub>3</sub>), 1.60 (p, J = 6.9 Hz, 4H, 2 NH-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>), 1.50 (s, 18H, 2 C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 1.33 – 1.26 (m, 12H, NH-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>6</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-NH). <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, Chloroform-*d*) δ 173.47 (C<sub>quat</sub>, 2 C-S), 162.27 (C<sub>quat</sub>, 2 C=O), 79.16 (C<sub>quat</sub>, 2 C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 43.85 (-, 2 NH-CH<sub>2</sub>), 29.31 (-, 2 NH-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>), 29.30 (-, NH-(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>-NH), 29.10 (-, 2 NH-(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-CH<sub>2</sub>), 28.25 (+, 2 C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 26.75 (-, 2 NH-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>), 13.56 (+, 2 S-CH<sub>3</sub>). MS (LC-MS, ESI): m/z 519.30 [M+H<sup>+</sup>]. HRMS (ESI-MS): m/z [M+H<sup>+</sup>] berechnet für C<sub>24</sub>H<sub>47</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>S<sub>2</sub><sup>+</sup>: 519.3033, gefunden 519.3032.

**1,1'-(Dodecan-1,12-diyl)bis(N'-tert-butoxycarbonyl-S-methylisothioharnstoff) (244)****C<sub>26</sub>H<sub>50</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>S<sub>2</sub> (M = 546,83 g/mol)**

Die Synthese wurde entsprechend **AAV 10** mit **238** (3,82 g, 6,34 mmol), NEt<sub>3</sub> (1,76 ml, 12,68 mmol) und Boc<sub>2</sub>O

(2,77 g, 12,68 mmol) durchgeführt. Man erhielt ein farbloses Öl (3,46 g, 99,8%). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, Chloroform-*d*) δ 9.79 (bs, 2H, 2 NH), 3.28 (q, J = 7.3 Hz, 4H, 2 NH-CH<sub>2</sub>), 2.45 (s, 6H, 2 S-CH<sub>3</sub>), 1.60 (p, J = 6.0 Hz, 4H, 2 NH-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>), 1.50 (s, 18H, 2 C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 1.34 – 1.24 (m, 16H, NH-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>8</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-NH). <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, Chloroform-*d*) δ 173.42 (C<sub>quat</sub>, 2 C-S), 162.27 (C<sub>quat</sub>, 2 C=O), 79.16 (C<sub>quat</sub>, 2 C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 43.87 (-, 2 NH-CH<sub>2</sub>), 29.49 (-, 2 NH-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>), 29.41 (-, NH-(CH<sub>2</sub>)<sub>5</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>5</sub>-NH), 29.31 (-, 2 NH-(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>-CH<sub>2</sub>), 29.15 (-, 2 NH-(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-CH<sub>2</sub>), 28.25 (+, 2 C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 26.78 (-, 2 NH-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>), 13.56 (+, 2 S-CH<sub>3</sub>). MS (LC-MS, ESI): m/z 547.34 [M+H<sup>+</sup>]. HRMS (ESI-MS): m/z [M+H<sup>+</sup>] berechnet für C<sub>26</sub>H<sub>51</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>S<sub>2</sub><sup>+</sup>: 547.3346, gefunden 547.3350.

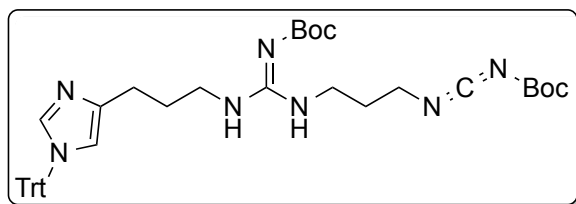
### 6.2.31. Synthese der Boc- und trityl-geschützten N,N'-dialkylierten Imidazolylpropylguanidine 245-249

#### Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Synthese der Boc- und trityl-geschützten N,N'-dialkylierten Imidazolpropylguanidine 245-249 (AAV 19)

Zu einer Suspension des Amins **6** (2 eq), Bis-N'-Boc-S-methylisothioharnstoff **239-244** (1 eq) und  $\text{HgCl}_2$  (4 eq!) in DCM wurde  $\text{NEt}_3$  (6 eq) zugegeben. Das Gemisch wurde über Nacht bei rt gerührt. Um überschüssiges  $\text{HgCl}_2$  vollständig zu entfernen, wurde der Lösung nach Beendigung der Reaktion 7N  $\text{NH}_3$  in MeOH (3-5 ml) zugegeben (Fällung schwerlöslicher Quecksilber-Ammoniak-Komplexe) und die entstandene Suspension über Celite abfiltriert. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch gereinigt (DCM/MeOH/7M  $\text{NH}_3$  in MeOH 98/1/1 – 95/3/2 v/v/v).

#### 2-tert-Butoxycarbonyl-1-(N'-tert-butoxycarbonylcarbodiimidopropyl)-3-[3-(1-trityl-1H-imidazol-4-yl)propyl]guanidin (245)

$\text{C}_{40}\text{H}_{49}\text{N}_7\text{O}_4$  ( $M = 691,88 \text{ g/mol}$ )

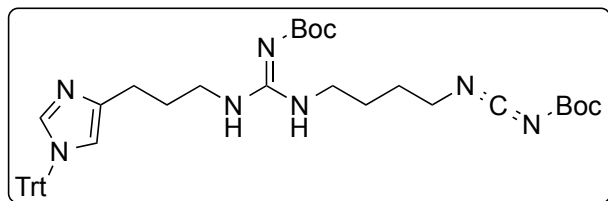


Die Darstellung erfolgte gemäß **AAV 19** mit **6** (1,0 g, 2,72 mmol), **239** (572 mg, 1,36 mmol),  $\text{HgCl}_2$  (1,48 g, 5,44 mmol) und  $\text{NEt}_3$  (1,13 ml, 8,16 mmol) in 20 ml DCM. Man erhielt ein gelbes Öl (430 mg, 46%).  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz, Chloroform- $d$ )  $\delta$  9.75 (bs, 1H, **NH**), 7.34 – 7.21 (m, 10H, Ph-**H** + Im-2-**H**), 7.14 – 7.03 (m, 6H, Ph-**H**), 6.51 (s, 1H, Im-5-**H**), 3.52 – 3.08 (m, 6H, Im-4-( $\text{CH}_2$ )<sub>2</sub>-**CH**<sub>2</sub> + Gua-**CH**<sub>2</sub> + **CH**<sub>2</sub>-N=C=N), 2.68 – 2.46 (m, 2H, Im-4-**CH**<sub>2</sub>), 1.99 – 1.71 (m, 4H, Im-4- $\text{CH}_2$ -**CH**<sub>2</sub> + Gua- $\text{CH}_2$ -**CH**<sub>2</sub>- $\text{CH}_2$ -N=C=N), 1.41 (s, 9H, C(**CH**<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 1.39 (s, 9H, C(**CH**<sub>3</sub>)<sub>3</sub>).  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz, Chloroform- $d$ )  $\delta$  164.45 ( $\text{C}_{\text{quat}}$ , **C=N**), 160.71 ( $\text{C}_{\text{quat}}$ , N=**C=N**), 158.01 ( $\text{C}_{\text{quat}}$ , **C=O**), 156.00 ( $\text{C}_{\text{quat}}$ , **C=O**), 142.52 ( $\text{C}_{\text{quat}}$ , 3 Ph-**C-1**), 140.58 ( $\text{C}_{\text{quat}}$ , Im-**C-4**), 138.41 (+, Im-**C-2**), 129.73 (+, 6 Ph-**C**), 128.00 (+, 3 Ph-**C**), 127.94 (+, 6 Ph-**C**), 117.91 (+, Im-**C-5**), 85.50 ( $\text{C}_{\text{quat}}$ , **CPh**<sub>3</sub>), 78.63 ( $\text{C}_{\text{quat}}$ , **C(CH**<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 75.02 ( $\text{C}_{\text{quat}}$ , **C(CH**<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 53.52 (-, **CH**<sub>2</sub>-N=C=N), 45.56 (-, Gua-**CH**<sub>2</sub>), 43.58 (-, Im-4-( $\text{CH}_2$ )<sub>2</sub>-**CH**<sub>2</sub>), 28.54 (+, C(**CH**<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 28.26 (+, C(**CH**<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 27.93 (-, Im-4- $\text{CH}_2$ -**CH**<sub>2</sub>), 25.78 (-, Im-4-**CH**<sub>2</sub>), 21.06 (-, Gua- $\text{CH}_2$ -**CH**<sub>2</sub>- $\text{CH}_2$ -N=C=N). MS (LC-MS, ESI):  $m/z$  692.39 [ $\text{M}+\text{H}^+$ ].



**2-tert-Butoxycarbonyl-1-(N'-tert-butoxycarbonylcarbodiimidobutyl)-3-[3-(1-trityl-1H-imidazol-4-yl)propyl]guanidin (246)**

**C<sub>41</sub>H<sub>51</sub>N<sub>7</sub>O<sub>4</sub> (M = 705,90 g/mol)**

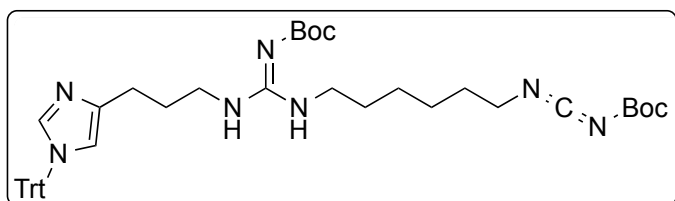


Die Darstellung erfolgte gemäß **AAV 19** mit **6** (1,0 g, 2,72 mmol), **240** (591 mg, 1,36 mmol), HgCl<sub>2</sub> (1,48 g, 5,44 mmol) und NEt<sub>3</sub> (1,13 ml, 8,16 mmol) in 20 ml DCM. Man erhielt ein gelbes Öl (480 mg, 50%).

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, Chloroform-*d*) δ 9.47 (bs, 1H, **NH**), 7.31 – 7.21 (m, 10H, Ph-**H** + Im-2-**H**), 7.10 – 7.04 (m, 6H, Ph-**H**), 6.49 (s, 1H, Im-5-**H**), 3.43 – 3.01 (m, 6H, Im-4-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub> + Gua-CH<sub>2</sub> + CH<sub>2</sub>-N=C=N), 2.65 – 2.43 (m, 2H, Im-4-CH<sub>2</sub>), 1.88 – 1.71 (m, 2H, Im-4-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>), 1.67 – 1.47 (m, 4H, Gua-CH<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-N=C=N), 1.49 (s, 9H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 1.45 (s, 9H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>). <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, Chloroform-*d*) δ 164.36 (C<sub>quat</sub>, C=N), 160.75 (C<sub>quat</sub>, N=C=N), 158.09 (C<sub>quat</sub>, C=O), 156.01 (C<sub>quat</sub>, C=O), 142.31 (C<sub>quat</sub>, 3 Ph-C-1), 140.88 (C<sub>quat</sub>, Im-C-4), 137.87 (+, Im-C-2), 129.69 (+, 6 Ph-C), 128.07 (+, 6 Ph-C), 127.99 (+, 3 Ph-C), 118.29 (+, Im-C-5), 85.38 (C<sub>quat</sub>, CPh<sub>3</sub>), 79.67 (C<sub>quat</sub>, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 75.21 (C<sub>quat</sub>, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 53.55 (-, CH<sub>2</sub>-N=C=N), 43.91 (-, Gua-CH<sub>2</sub>), 40.44 (-, Im-4-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>), 28.55 (+, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 28.20 (+, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 27.20 (-, Im-4-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>), 26.35 (-, Im-4-CH<sub>2</sub>), 25.67, 25.30 (-, Gua-CH<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-N=C=N). MS (LC-MS, ESI): m/z 706.41 [M+H<sup>+</sup>].

**2-tert-Butoxycarbonyl-1-(N'-tert-butoxycarbonylcarbodiimidoheptyl)-3-[3-(1-trityl-1H-imidazol-4-yl)propyl]guanidin (247)**

**C<sub>43</sub>H<sub>55</sub>N<sub>7</sub>O<sub>4</sub> (M = 733,96 g/mol)**



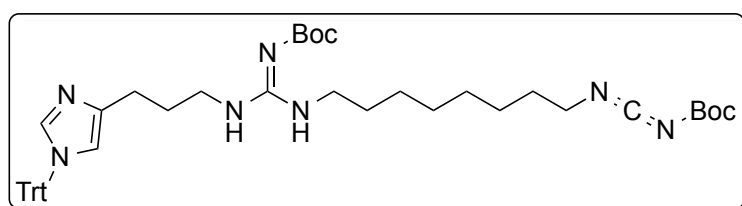
Die Darstellung erfolgte gemäß **AAV 19** mit **6** (1,0 g, 2,72 mmol), **241** (629 mg, 1,36 mmol), HgCl<sub>2</sub> (1,48 g, 5,44 mmol) und NEt<sub>3</sub> (1,13 ml, 8,16 mmol) in 20 ml DCM. Man

erhielt ein gelbes Öl (430 mg, 43%). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, Chloroform-*d*) δ 9.06 (bs, 1H, **NH**), 7.30 (m, 10H, Ph-**H** + Im-2-**H**), 7.13 – 7.04 (m, 6H, Ph-**H**), 6.54 (s, 1H, Im-5-**H**), 3.49 – 2.98 (m, 6H, Im-4-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub> + Gua-CH<sub>2</sub> + CH<sub>2</sub>-N=C=N), 2.56 (t, J = 6.5 Hz, 2H, Im-4-CH<sub>2</sub>), 1.85 (p, J = 6.5 Hz, 2H, Im-4-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>), 1.64 – 1.54 (m, 2H, Gua-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>-N=C=N), 1.49 (s, 9H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 1.45 (s, 9H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 1.35 – 1.16 (m, 6H, Gua-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-CH<sub>2</sub>-N=C=N). <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, Chloroform-*d*) δ 164.47 (C<sub>quat</sub>, C=N), 160.50 (C<sub>quat</sub>, N=C=N), 157.51 (C<sub>quat</sub>, C=O), 150.95 (C<sub>quat</sub>, C=O), 142.34 (C<sub>quat</sub>, 3 Ph-C-1), 140.64 (C<sub>quat</sub>, Im-C-4), 137.92 (+, Im-C-2), 129.73 (+, 6 Ph-C), 128.11 (+, 6 Ph-C), 128.00 (+, 3 Ph-C), 118.31 (+,

Im-**C-5**), 85.39 ( $C_{\text{quat}}$ , **CPh**<sub>3</sub>), 78.26 ( $C_{\text{quat}}$ , **C(CH**<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 75.21 ( $C_{\text{quat}}$ , **C(CH**<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 53.50 (-, **CH**<sub>2</sub>-N=C=N), 47.56 (-, Gua-**CH**<sub>2</sub>), 41.09 (-, Im-4-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-**CH**<sub>2</sub>), 29.30, 29.20 (-, Gua-CH<sub>2</sub>-**CH**<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-**CH**<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-N=C=N), 28.56 (+, C(**CH**<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 27.82 (+, C(**CH**<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 27.69 (-, Im-4-CH<sub>2</sub>-**CH**<sub>2</sub>), 26.56 (-, Im-4-**CH**<sub>2</sub>), 26.39, 25.87 (-, Gua-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-(**CH**<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-N=C=N). MS (LC-MS, ESI):  $m/z$  734.44 [M+H<sup>+</sup>].

**2-tert-Butoxycarbonyl-1-(N'-tert-butoxycarbonylcarbodiimidooctyl)-3-[3-(1-trityl-1H-imidazol-4-yl)propyl]guanidin (248)**

**C<sub>45</sub>H<sub>59</sub>N<sub>7</sub>O<sub>4</sub> (M = 762,01 g/mol)**

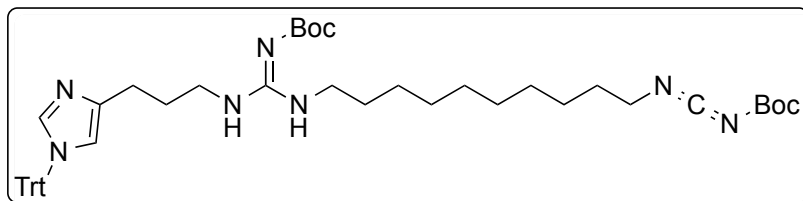


Die Darstellung erfolgte gemäß **AAV 19** mit **6** (1,0 g, 2,72 mmol), **242** (667 mg, 1,36 mmol), HgCl<sub>2</sub> (1,48 g, 5,44 mmol) und NEt<sub>3</sub> (1,13 ml,

8,16 mmol) in 20 ml DCM. Man erhielt ein gelbes Öl (380 mg, 37%). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, Chloroform-*d*) δ 8.93 (bs, 1H, **NH**), 7.31 – 7.23 (m, 10H, Ph-**H** + Im-2-**H**), 7.11 – 7.02 (m, 6H, Ph-**H**), 6.51 (s, 1H, Im-5-**H**), 3.45 – 3.08 (m, 6H, Im-4-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-**CH**<sub>2</sub> + Gua-**CH**<sub>2</sub> + **CH**<sub>2</sub>-N=C=N), 2.54 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H, Im-4-**CH**<sub>2</sub>), 1.89 – 1.77 (m, 2H, Im-4-CH<sub>2</sub>-**CH**<sub>2</sub>), 1.59 (p, *J* = 7.3, 6.2 Hz, 2H, Gua-CH<sub>2</sub>-**CH**<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>6</sub>-N=C=N), 1.47 (s, 9H, C(**CH**<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 1.43 (s, 9H, C(**CH**<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 1.34 – 1.06 (m, 10H, Gua-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-(**CH**<sub>2</sub>)<sub>5</sub>-CH<sub>2</sub>-N=C=N). <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, Chloroform-*d*) δ 164.18 ( $C_{\text{quat}}$ , **C=N**), 160.57 ( $C_{\text{quat}}$ , N=**C=N**), 157.07 ( $C_{\text{quat}}$ , **C=O**), 150.97 ( $C_{\text{quat}}$ , **C=O**), 142.33 ( $C_{\text{quat}}$ , 3 Ph-**C-1**), 140.61 ( $C_{\text{quat}}$ , Im-**C-4**), 137.94 (+, Im-**C-2**), 129.70 (+, 6 Ph-**C**), 128.06 (+, 6 Ph-**C**), 128.00 (+, 3 Ph-**C**), 118.27 (+, Im-**C-5**), 85.29 ( $C_{\text{quat}}$ , **CPh**<sub>3</sub>), 78.30 ( $C_{\text{quat}}$ , **C(CH**<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 75.19 ( $C_{\text{quat}}$ , **C(CH**<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 53.53 (-, **CH**<sub>2</sub>-N=C=N), 47.68 (-, Gua-**CH**<sub>2</sub>), 41.37 (-, Im-4-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-**CH**<sub>2</sub>), 29.63, 29.11 (-, Gua-CH<sub>2</sub>-**CH**<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>-**CH**<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-N=C=N), 28.88, 28.70 (-, Gua-(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-(**CH**<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-N=C=N), 28.55 (+, C(**CH**<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 27.81 (+, C(**CH**<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 27.74 (-, Im-4-CH<sub>2</sub>-**CH**<sub>2</sub>), 26.80 (-, Im-4-**CH**<sub>2</sub>), 26.02, 25.89 (-, Gua-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-**CH**<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-**CH**<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-N=C=N). MS (LC-MS, ESI):  $m/z$  762.47 [M+H<sup>+</sup>].

**2-tert-Butoxycarbonyl-1-(N'-tert-butoxycarbonylcarbodiimidodecyl)-3-[3-(1-trityl-1H-imidazol-4-yl)propyl]guanidin (249)**

**C<sub>47</sub>H<sub>63</sub>N<sub>7</sub>O<sub>4</sub> (M = 790,07 g/mol)**



Die Darstellung erfolgte gemäß **AAV 19** mit **6** (1,0 g, 2,72 mmol), **243** (706 mg, 1,36 mmol), HgCl<sub>2</sub> (1,48 g, 5,44 mmol) und

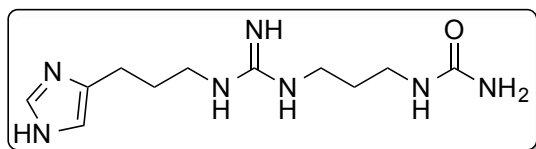
NEt<sub>3</sub> (1,13 ml, 8,16 mmol) in 20 ml DCM. Man erhielt ein gelbes Öl (510 mg, 47%). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, Chloroform-*d*) δ 8.43 (bs, 1H, **NH**), 7.28 – 7.18 (m, 10H, Ph-**H** + Im-2-**H**), 7.06 (m, 6H, Ph-**H**), 6.48 (s, 1H, Im-5-**H**), 3.50 – 2.89 (m, 6H, Im-4-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub> + Gua-CH<sub>2</sub> + CH<sub>2</sub>-N=C=N), 2.50 (t, J = 6.9 Hz, 2H, Im-4-CH<sub>2</sub>), 1.94 – 1.68 (m, 2H, Im-4-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>), 1.66 – 1.48 (m, 2H, Gua-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>8</sub>-N=C=N), 1.45 (s, 9H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 1.33 (s, 9H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 1.29 – 1.04 (m, 14H, Gua-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>7</sub>-CH<sub>2</sub>-N=C=N). <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, Chloroform-*d*) δ 164.27 (C<sub>quat</sub>, C=N), 160.47 (C<sub>quat</sub>, N=C=N), 156.02 (C<sub>quat</sub>, C=O), 150.97 (C<sub>quat</sub>, C=O), 142.49 (C<sub>quat</sub>, 3 Ph-C-1), 140.90 (C<sub>quat</sub>, Im-C-4), 137.95 (+, Im-C-2), 129.68 (+, 6 Ph-C), 127.98 (+, 6 Ph-C), 127.95 (+, 3 Ph-C), 118.24 (+, Im-C-5), 85.21 (C<sub>quat</sub>, CPh<sub>3</sub>), 78.63 (C<sub>quat</sub>, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 75.16 (C<sub>quat</sub>, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 53.54 (-, CH<sub>2</sub>-N=C=N), 47.68 (-, Gua-CH<sub>2</sub>), 41.37 (-, Im-4-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>), 29.59, 29.42 (-, Gua-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>6</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-N=C=N), 29.28, 29.24, 29.15, 28.95 (-, Gua-(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-N=C=N), 28.66 (+, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 27.79 (+, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 27.75 (-, Im-4-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>), 26.89 (-, Im-4-CH<sub>2</sub>), 26.06, 25.69 (-, Gua-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>-CH<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-N=C=N). MS (LC-MS, ESI): m/z 790.50 [M+H<sup>+</sup>].

**6.2.32. Synthese der N,N'-dialkylierten Imidazolyl- bzw. Thiazolylpropylguanidine 250-254**

Die Verbindungen **250-254** erhielt man analog der **AAV 12** als Tri-Trifluoracetate.

**1-{3-[3-(3-(1H-Imidazol-4-yl)propyl)guanidino]propyl}harnstoff (250)**

**C<sub>11</sub>H<sub>21</sub>N<sub>7</sub>O (M = 267,34 g/mol)**



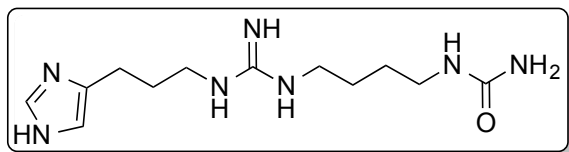
Die Endverbindung wurde gemäß **AAV 12** mit **245** (420 mg, 0,61 mmol) und TFA (4 ml) in DCM (16 ml) synthetisiert. Man erhielt ein gelbes Öl (**250** • 3 TFA, 140 mg, 38%). <sup>1</sup>H NMR (300

MHz, Methanol-*d*<sub>4</sub>, Tri-Trifluoracetat) δ 8.79 (s, 1H, Im-2-**H**), 7.35 (s, 1H, Im-5-**H**), 3.50 – 3.38 (m, 4H, Im-4-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub> + Gua-CH<sub>2</sub>), 3.36 – 3.12 (m, 2H, CH<sub>2</sub>-Harnstoff), 2.86 (t, J = 6.5 Hz, 2H, Im-4-CH<sub>2</sub>), 2.23 – 2.00 (m, 4H, Im-4-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub> + Gua-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-Harnstoff). <sup>13</sup>C NMR

(75 MHz, Methanol- $d_4$ , Tri-Trifluoracetat)  $\delta$  162.92 ( $C_{\text{quat}}$ ,  $C=O$ ), 157.03 ( $C_{\text{quat}}$ ,  $C=N$ ), 134.96 (+, Im-**C-2**), 134.22 ( $C_{\text{quat}}$ , Im-**C-4**), 117.12 (+, Im-**C-5**), 43.89 (-,  $\text{CH}_2$ -Harnstoff), 41.53 (-, Gua- $\text{CH}_2$ ), 39.81 (-, Im-4-( $\text{CH}_2$ ) $_2$ - $\text{CH}_2$ ), 27.34 (-, Im-4- $\text{CH}_2$ - $\text{CH}_2$ ), 22.73 (-, Im-4- $\text{CH}_2$ ), 21.66 (-, Gua- $\text{CH}_2$ - $\text{CH}_2$ - $\text{CH}_2$ -Harnstoff). MS (LC-MS, ESI):  $m/z$  268.19 [ $M+H^+$ ]. HRMS (ESI-MS):  $m/z$  [ $M+H^+$ ] berechnet für  $C_{11}H_{22}N_7O^+$ : 268.1880, gefunden 268.1877.

### 1-{4-[3-(3-(1H-Imidazol-4-yl)propyl)guanidino]butyl}harnstoff (251)

$C_{12}H_{23}N_7O$  ( $M = 281,36$  g/mol)

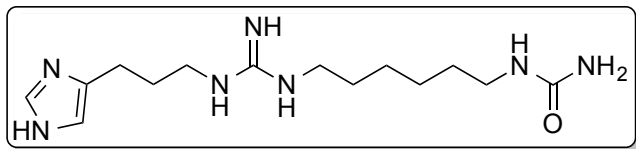


Die Endverbindung wurde gemäß **AAV 12** mit **246** (390 mg, 0,55 mmol) und TFA (4 ml) in DCM (16 ml) synthetisiert. Man erhielt ein gelbes Öl (**251** • 3 TFA, 180 mg, 52%).  $^1\text{H}$

NMR (300 MHz, Methanol- $d_4$ , Tri-Trifluoracetat)  $\delta$  8.77 (s, 1H, Im-2-**H**), 7.32 (s, 1H, Im-5-**H**), 3.33 – 3.07 (m, 6H, Im-4-( $\text{CH}_2$ ) $_2$ - $\text{CH}_2$  + Gua- $\text{CH}_2$  +  $\text{CH}_2$ -Harnstoff), 2.84 – 2.75 (t,  $J = 6.9$  Hz, 2H, Im-4- $\text{CH}_2$ ), 1.96 (p,  $J = 7.6$  Hz, 2H, Im-4- $\text{CH}_2$ - $\text{CH}_2$ ), 1.67 – 1.40 (m, 4H, Gua- $\text{CH}_2$ -( $\text{CH}_2$ ) $_2$ - $\text{CH}_2$ -Harnstoff).  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz, Methanol- $d_4$ , Tri-Trifluoracetat)  $\delta$  162.58 ( $C_{\text{quat}}$ ,  $C=O$ ), 157.53 ( $C_{\text{quat}}$ ,  $C=N$ ), 134.83 (+, Im-**C-2**), 134.58 ( $C_{\text{quat}}$ , Im-**C-4**), 116.98 (+, Im-**C-5**), 42.23 (-,  $\text{CH}_2$ -Harnstoff), 41.55 (-, Gua- $\text{CH}_2$ ), 39.73 (-, Im-4-( $\text{CH}_2$ ) $_2$ - $\text{CH}_2$ ), 28.81 (-, Im-4- $\text{CH}_2$ - $\text{CH}_2$ ), 27.04, 22.54, 22.37 (-, Gua- $\text{CH}_2$ -( $\text{CH}_2$ ) $_2$ - $\text{CH}_2$ -Harnstoff + Im-4- $\text{CH}_2$ ). MS (LC-MS, ESI):  $m/z$  282.20 [ $M+H^+$ ]. HRMS (ESI-MS):  $m/z$  [ $M+H^+$ ] berechnet für  $C_{12}H_{24}N_7O^+$ : 282.2037, gefunden 282.2037.

### 1-{6-[3-(3-(1H-Imidazol-4-yl)propyl)guanidino]hexyl}harnstoff (252)

$C_{14}H_{27}N_7O$  ( $M = 309,42$  g/mol)



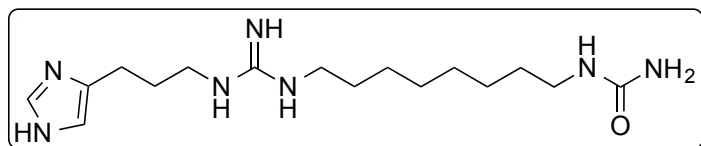
Die Endverbindung wurde gemäß **AAV 12** mit **247** (420 mg, 0,57 mmol) und TFA (4 ml) in DCM (16 ml) synthetisiert. Man erhielt ein gelbes Öl (**252** • 3 TFA,

160 mg, 43%).  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz, Methanol- $d_4$ , Tri-Trifluoracetat)  $\delta$  8.77 (s, 1H, Im-2-**H**), 7.32 (s, 1H, Im-5-**H**), 3.26 – 3.09 (m, 6H, Im-4-( $\text{CH}_2$ ) $_2$ - $\text{CH}_2$  + Gua- $\text{CH}_2$  +  $\text{CH}_2$ -Harnstoff), 2.80 (t,  $J = 7.7$  Hz, 2H, Im-4- $\text{CH}_2$ ), 1.96 (p,  $J = 7.3$  Hz, 2H, Im-4- $\text{CH}_2$ - $\text{CH}_2$ ), 1.57 (p,  $J = 6.7$  Hz, 2H, Gua- $\text{CH}_2$ - $\text{CH}_2$ ), 1.49 (p,  $J = 6.6$  Hz, 2H,  $\text{CH}_2$ - $\text{CH}_2$ -Harnstoff), 1.43 – 1.32 (m, 4H, Gua-( $\text{CH}_2$ ) $_2$ -( $\text{CH}_2$ ) $_2$ - $\text{CH}_2$ -Harnstoff).  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz, Methanol- $d_4$ , Tri-Trifluoracetat)  $\delta$  162.40 ( $C_{\text{quat}}$ ,  $C=O$ ), 157.56 ( $C_{\text{quat}}$ ,  $C=N$ ), 134.83 (+, Im-**C-2**), 134.57 ( $C_{\text{quat}}$ , Im-**C-4**), 116.98 (+, Im-**C-5**), 42.52 (-,  $\text{CH}_2$ -Harnstoff), 41.56 (-, Gua- $\text{CH}_2$ ), 40.99 (-, Im-4-( $\text{CH}_2$ ) $_2$ - $\text{CH}_2$ ), 30.89, 29.82 (-,

Gua-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-Harnstoff), 28.82 (-, Im-4-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>), 27.39, 27.33, 22.53 (-, Gua-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-Harnstoff + Im-4-CH<sub>2</sub>). MS (LC-MS, ESI): m/z 310.23 [M+H<sup>+</sup>]. HRMS (ESI-MS): m/z [M+H<sup>+</sup>] berechnet für C<sub>14</sub>H<sub>28</sub>N<sub>7</sub>O<sup>+</sup>: 310.2350, gefunden 310.2348.

### 1-{8-[3-(3-(1H-Imidazol-4-yl)propyl)guanidino]octyl}harnstoff (253)

C<sub>16</sub>H<sub>31</sub>N<sub>7</sub>O (M = 337,47 g/mol)

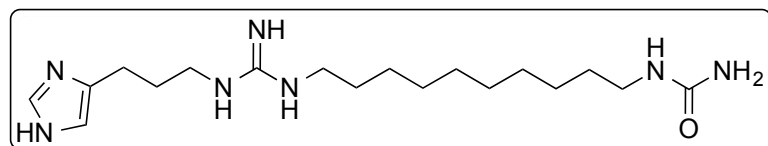


Die Endverbindung wurde gemäß **AAV 12** mit **248** (380 mg, 0,50 mmol) und TFA (4 ml) in DCM (16 ml) synthetisiert. Man erhielt ein

gelbes Öl (**253** • 3 TFA, 210 mg, 62%). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, Methanol-*d*<sub>4</sub>, Tri-Trifluoracetat) δ 8.78 (s, 1H, Im-2-**H**), 7.33 (s, 1H, Im-5-**H**), 3.26 (t, J = 7.1 Hz, 2H, Im-4-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>), 3.22 – 3.16 (m, 2H, Gua-CH<sub>2</sub>), 3.08 (t, J = 6.9 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>-Harnstoff), 2.80 (t, J = 7.7 Hz, 2H, Im-4-CH<sub>2</sub>), 1.96 (p, J = 7.3 Hz, 2H, Im-4-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>), 1.58 (p, J = 6.9 Hz, 2H, Gua-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>), 1.47 (p, J = 6.8 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-Harnstoff), 1.37 – 1.32 (m, 8H, Gua-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-Harnstoff). <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, Methanol-*d*<sub>4</sub>, Tri-Trifluoracetat) δ 162.42 (C<sub>quat</sub>, C=O), 157.56 (C<sub>quat</sub>, C=N), 134.86 (+, Im-C-2), 134.57 (C<sub>quat</sub>, Im-C-4), 116.98 (+, Im-C-5), 42.62 (-, CH<sub>2</sub>-Harnstoff), 41.57 (-, Gua-CH<sub>2</sub>), 41.04 (-, Im-4-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>), 31.10, 30.28 (-, Gua-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-Harnstoff), 30.23, 29.88 (-, Gua-(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-Harnstoff), 28.84 (-, Im-4-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>), 27.78, 27.65, 22.54 (-, Gua-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-Harnstoff + Im-4-CH<sub>2</sub>). MS (LC-MS, ESI): m/z 338.27 [M+H<sup>+</sup>]. HRMS (ESI-MS): m/z [M+H<sup>+</sup>] berechnet für C<sub>16</sub>H<sub>32</sub>N<sub>7</sub>O<sup>+</sup>: 338.2663, gefunden 338.2662.

### 1-{10-[3-(3-(1H-Imidazol-4-yl)propyl)guanidino]decyl}harnstoff (254)

C<sub>18</sub>H<sub>35</sub>N<sub>7</sub>O (M = 365,53 g/mol)



Die Endverbindung wurde gemäß **AAV 12** mit **248** (410 mg, 0,52 mmol) und TFA (4 ml) in DCM (16 ml)

synthetisiert. Man erhielt ein gelbes Öl (**253** • 3 TFA, 230 mg, 63%). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, Methanol-*d*<sub>4</sub>, Tri-Trifluoracetat) δ 8.75 (s, 1H, Im-2-**H**), 7.30 (s, 1H, Im-5-**H**), 3.26 (t, J = 6.9 Hz, 2H, Im-4-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>), 3.16 (t, J = 7.1 Hz, 2H, Gua-CH<sub>2</sub>), 3.09 (t, J = 7.0 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>-Harnstoff), 2.79 (t, J = 7.7 Hz, 2H, Im-4-CH<sub>2</sub>), 1.94 (p, J = 7.4 Hz, 2H, Im-4-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>), 1.56 (p, J = 7.0 Hz, 2H, Gua-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>), 1.48 (p, J = 6.1 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-Harnstoff), 1.39 – 1.22 (m, 12H, Gua-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>6</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-Harnstoff). <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, Methanol-*d*<sub>4</sub>, Tri-Trifluoracetat) δ 162.34 (C<sub>quat</sub>, C=O), 157.56 (C<sub>quat</sub>, C=N), 134.79 (+, Im-C-2), 134.58 (C<sub>quat</sub>,

Im-**C-4**), 116.98 (+, Im-**C-5**), 42.65 (-, **CH<sub>2</sub>**-Harnstoff), 41.57 (-, Gua-**CH<sub>2</sub>**), 41.41 (-, Im-4-(**CH<sub>2</sub>**)<sub>2</sub>-**CH<sub>2</sub>**), 30.86, 30.66 (-, Gua-**CH<sub>2</sub>**-**CH<sub>2</sub>**-(**CH<sub>2</sub>**)<sub>6</sub>-**CH<sub>2</sub>**-**CH<sub>2</sub>**-Harnstoff), 30.56, 30.54, 30.37, 29.91 (-, Gua-(**CH<sub>2</sub>**)<sub>3</sub>-(**CH<sub>2</sub>**)<sub>4</sub>-(**CH<sub>2</sub>**)<sub>3</sub>-Harnstoff), 28.86 (-, Im-4-**CH<sub>2</sub>**-**CH<sub>2</sub>**), 27.85, 27.72, 22.54 (-, Gua-(**CH<sub>2</sub>**)<sub>2</sub>-**CH<sub>2</sub>**-(**CH<sub>2</sub>**)<sub>4</sub>-**CH<sub>2</sub>**-(**CH<sub>2</sub>**)<sub>2</sub>-Harnstoff + Im-4-**CH<sub>2</sub>**). MS (LC-MS, ESI): m/z 366.30 [M+H<sup>+</sup>]. HRMS (ESI-MS): m/z [M+H<sup>+</sup>] berechnet für C<sub>18</sub>H<sub>36</sub>N<sub>7</sub>O<sup>+</sup>: 366.2976, gefunden 366.2973.

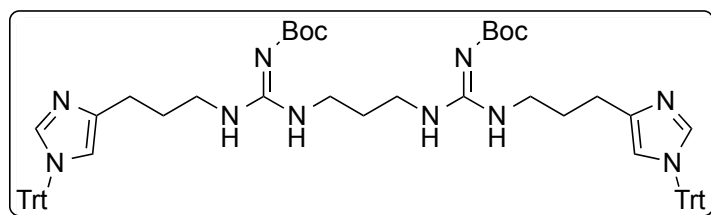
### 6.2.33. Synthese der Boc- und trityl-geschützten Imidazolyl- bzw. Thiazolylpropylguanidin-Dimere 255-266

#### Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Synthese der Boc- und trityl-geschützten Imidazolyl- bzw. Thiazolylpropylguanidin-Dimere 255-266 (AAV 20)

Zu einer Suspension des entsprechenden Amins **6**, **21**, **22** oder **23** (2 eq, bzw 2x je 1 eq), Bis-N'-Boc-S-methylisothioharnstoff **239-244** (1 eq) und HgCl<sub>2</sub> (2 eq) in DCM wurde NEt<sub>3</sub> (6 eq) zugegeben. Das Gemisch wurde über Nacht bei rt gerührt. Um überschüssiges HgCl<sub>2</sub> vollständig zu entfernen, wurde der Lösung nach Beendigung der Reaktion 7N NH<sub>3</sub> in MeOH (3-5 ml) zugegeben (Fällung schwerlöslicher Quecksilber-Ammoniak-Komplexe) und die entstandene Suspension über Celite abfiltriert. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch gereinigt (DCM/MeOH/7M NH<sub>3</sub> in MeOH 98/1/1 – 95/3/2 v/v/v).

#### 1,1'-(Propan-1,3-diyl)bis{N''-tert-butoxycarbonyl-N'-[3-(1-trityl-1H-imidazol-4-yl)propyl]guanidin} (255)

C<sub>65</sub>H<sub>74</sub>N<sub>10</sub>O<sub>4</sub> (M = 1059,37 g/mol)



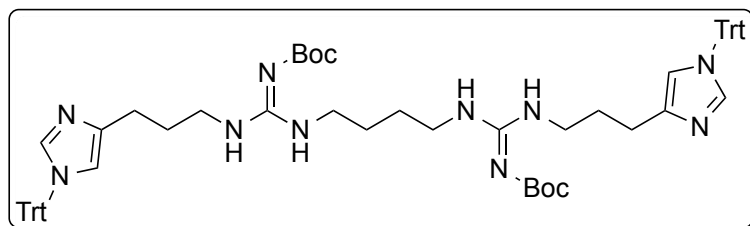
Die Darstellung erfolgte gemäß **AAV 20** mit **6** (500 mg, 1,36 mmol), **239** (286 mg, 0,68 mmol), HgCl<sub>2</sub> (369 mg, 1,36 mmol) und NEt<sub>3</sub> (0,57 ml,

4,08 mmol) in 20 ml DCM. Man erhielt ein gelbes Öl (260 mg, 36%). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, Chloroform-d) δ 9.13 (bs, 2H, 2 **NH**), 7.35 – 7.29 (m, 20H, Ph-**H** + 2 Im-2-**H**), 7.15 – 7.07 (m, 12H, Ph-**H**), 6.55 (d, J = 1.4 Hz, 2H, 2 Im-5-**H**), 3.53 – 3.14 (m, 8H, 2 Im-4-(**CH<sub>2</sub>**)<sub>2</sub>-**CH<sub>2</sub>** + Gua<sup>1</sup>-**CH<sub>2</sub>** + **CH<sub>2</sub>**-Gua<sup>2</sup>), 2.56 (t, J = 6.7 Hz, 4H, 2 Im-4-**CH<sub>2</sub>**), 1.87 (p, J = 7.5 Hz, 4H, 2 Im-4-**CH<sub>2</sub>**-**CH<sub>2</sub>**), 1.75 – 1.50 (m, 2H, Gua<sup>1</sup>-**CH<sub>2</sub>**-**CH<sub>2</sub>**-**CH<sub>2</sub>**-Gua<sup>2</sup>), 1.43 (s, 18H, 2 C(**CH<sub>3</sub>**)<sub>3</sub>). <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, Chloroform-d) δ 164.42 (C<sub>quat</sub>, 2 **C=N**), 160.84 (C<sub>quat</sub>, 2 **C=O**), 142.40 (C<sub>quat</sub>, 2x3 Ph-**C-1**), 140.59 (C<sub>quat</sub>, 2 Im-**C-4**), 138.08 (+, 2 Im-**C-2**), 129.74 (+, 2x6 Ph-**C**), 128.08 (+, 2x6 Ph-**C**), 128.06 (+, 2x3 Ph-**C**), 118.18 (+, 2 Im-**C-5**), 77.30 (C<sub>quat</sub>, 2 CPh<sub>3</sub>), 75.21 (C<sub>quat</sub>, C(**CH<sub>3</sub>**)<sub>3</sub>), 40.94 (-, Gua<sup>1</sup>-**CH<sub>2</sub>**-**CH<sub>2</sub>**-**CH<sub>2</sub>**-Gua<sup>2</sup>), 40.42 (-, 2 Im-4-(**CH<sub>2</sub>**)<sub>2</sub>-**CH<sub>2</sub>**), 29.04 (-, 2 Im-4-**CH<sub>2</sub>**-**CH<sub>2</sub>**),

28.59 (-, Im-4-CH<sub>2</sub>), 24.46 (-, Gua<sup>1</sup>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-Gua<sup>2</sup>). MS (LC-MS, ESI): m/z 1059.60 [M+H<sup>+</sup>]. HRMS (ESI-MS): m/z [M+H<sup>+</sup>] berechnet für C<sub>65</sub>H<sub>75</sub>N<sub>10</sub>O<sub>4</sub><sup>+</sup>: 1059.5967, gefunden 1059.5965.

**1,1'-(Butan-1,4-diyl)bis{N''-tert-butoxycarbonyl-N'-[3-(1-trityl-1H-imidazol-4-yl)propyl]guanidin} (256)**

**C<sub>66</sub>H<sub>76</sub>N<sub>10</sub>O<sub>4</sub> (M = 1073,40 g/mol)**

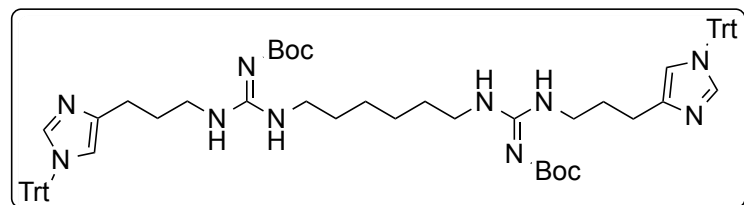


Die Darstellung erfolgte gemäß **AAV 20** mit **6** (500 mg, 1,36 mmol), **240** (296 mg, 0,68 mmol), HgCl<sub>2</sub> (369 mg, 1,36 mmol) und NEt<sub>3</sub> (0,57 ml, 4,08 mmol) in 20 ml DCM. Man

erhielt ein gelbes Öl (350 mg, 48%). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, Chloroform-*d*) δ 8.99 (bs, 2H, 2 **NH**), 7.31 (m, 20H, Ph-**H** + 2 Im-2-**H**), 7.11 (m, 12H, Ph-**H**), 6.54 (d, J = 1.4 Hz, 2H, 2 Im-5-**H**), 3.47 – 3.12 (m, 8H, 2 Im-4-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub> + Gua<sup>1</sup>-CH<sub>2</sub> + CH<sub>2</sub>-Gua<sup>2</sup>), 2.55 (t, J = 6.6 Hz, 4H, 2 Im-4-CH<sub>2</sub>), 1.89 (p, J = 5.9 Hz, 4H, 2 Im-4-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>), 1.65 – 1.51 (m, 4H, Gua<sup>1</sup>-CH<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-Gua<sup>2</sup>), 1.44 (s, 18H, 2 C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>). <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, Chloroform-*d*) δ 164.37 (C<sub>quat</sub>, 2 C=N), 160.88 (C<sub>quat</sub>, 2 C=O), 142.33 (C<sub>quat</sub>, 2x3 Ph-C-1), 140.59 (C<sub>quat</sub>, 2 Im-C-4), 137.98 (+, 2 Im-C-2), 129.73 (+, 2x6 Ph-C), 128.12 (+, 2x3 Ph-C), 128.10 (+, 2x6 Ph-C), 118.25 (+, 2 Im-C-5), 77.29 (C<sub>quat</sub>, 2 CPh<sub>3</sub>), 75.25 (C<sub>quat</sub>, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 40.90 (-, Gua<sup>1</sup>-CH<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-Gua<sup>2</sup>), 40.45 (-, 2 Im-4-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>), 28.91 (-, 2 Im-4-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>), 28.51 (-, Im-4-CH<sub>2</sub>), 26.61 (-, Gua<sup>1</sup>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-Gua<sup>2</sup>). MS (LC-MS, ESI): m/z 1073.61 [M+H<sup>+</sup>]. HRMS (ESI-MS): m/z [M+H<sup>+</sup>] berechnet für C<sub>66</sub>H<sub>77</sub>N<sub>10</sub>O<sub>4</sub><sup>+</sup>: 1073.6124, gefunden 1073.6113.

**1,1'-(Hexan-1,6-diyl)bis{N''-tert-butoxycarbonyl-N'-[3-(1-trityl-1H-imidazol-4-yl)propyl]guanidin} (257)**

**C<sub>68</sub>H<sub>80</sub>N<sub>10</sub>O<sub>4</sub> (M = 1101,45 g/mol)**

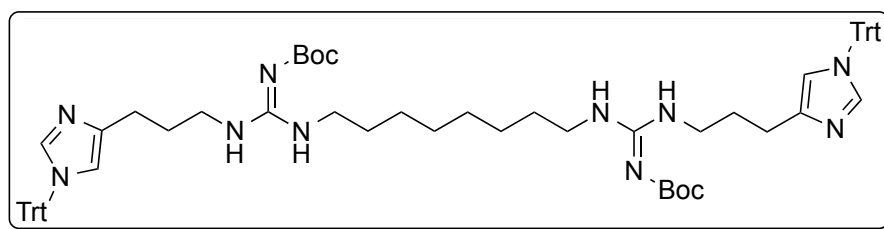


Die Darstellung erfolgte gemäß **AAV 20** mit **6** (500 mg, 1,36 mmol), **241** (315 mg, 0,68 mmol), HgCl<sub>2</sub> (369 mg, 1,36 mmol) und NEt<sub>3</sub> (0,57 ml, 4,08 mmol) in 20 ml DCM. Man erhielt ein gelbes Öl (410 mg, 55%). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, Chloroform-*d*) δ 9.05 (bs, 2H, 2 **NH**), 7.37 – 7.21 (m, 20H, Ph-**H** + 2 Im-2-**H**), 7.14 – 6.94 (m,

12H, Ph-**H**), 6.54 (d,  $J = 1.3$  Hz, 2H, 2 Im-5-**H**), 3.50 – 3.05 (m, 8H, 2 Im-4-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub> + Gua<sup>1</sup>-CH<sub>2</sub> + CH<sub>2</sub>-Gua<sup>2</sup>), 2.56 (t,  $J = 6.4$  Hz, 4H, 2 Im-4-CH<sub>2</sub>), 1.85 (p,  $J = 6.6$  Hz, 4H, 2 Im-4-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>), 1.45 (m + s, 4 + 18H, Gua<sup>1</sup>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-Gua<sup>2</sup> + 2 C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 1.21 – 1.15 (m, 4H, Gua<sup>1</sup>-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-Gua<sup>2</sup>). <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, Chloroform-*d*)  $\delta$  164.45 (C<sub>quat</sub>, 2 C=N), 160.48 (C<sub>quat</sub>, 2 C=O), 142.33 (C<sub>quat</sub>, 2x3 Ph-C-1), 140.62 (C<sub>quat</sub>, 2 Im-C-4), 137.96 (+, 2 Im-C-2), 129.71 (+, 2x6 Ph-C), 128.13 (+, 2x3 Ph-C), 128.08 (+, 2x6 Ph-C), 118.29 (+, 2 Im-C-5), 77.39 (C<sub>quat</sub>, 2 CPh<sub>3</sub>), 75.21 (C<sub>quat</sub>, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 41.26 (-, Gua<sup>1</sup>-CH<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>-CH<sub>2</sub>-Gua<sup>2</sup>), 40.74 (-, 2 Im-4-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>), 29.20 (-, Gua<sup>1</sup>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-Gua<sup>2</sup>), 28.74 (-, 2 Im-4-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>), 28.57 (-, Im-4-CH<sub>2</sub>), 26.71 (-, Gua<sup>1</sup>-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-Gua<sup>2</sup>). MS (LC-MS, ESI):  $m/z$  1101.64 [M+H<sup>+</sup>]. HRMS (ESI-MS):  $m/z$  [M+H<sup>+</sup>] berechnet für C<sub>68</sub>H<sub>81</sub>N<sub>10</sub>O<sub>4</sub><sup>+</sup>: 1101.6437, gefunden 1101.6440.

**1,1'-(Octan-1,8-diyl)bis{N''-tert-butoxycarbonyl-N'-[3-(1-trityl-1H-imidazol-4-yl)propyl]guanidin} (258)**

**C<sub>70</sub>H<sub>84</sub>N<sub>10</sub>O<sub>4</sub> (M = 1129,51 g/mol)**



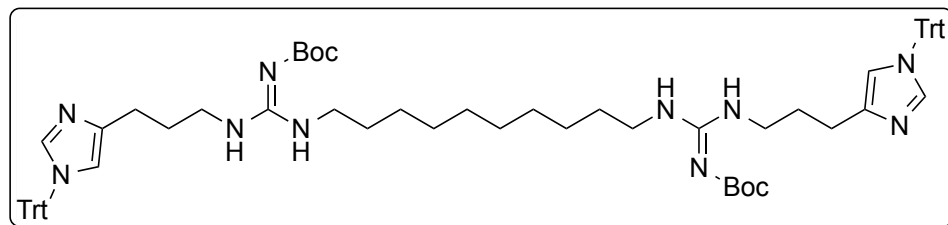
Die Darstellung erfolgte gemäß **AAV 20** mit **6** (500 mg, 1,36 mmol), **242** (334 mg, 0,68 mmol),

HgCl<sub>2</sub> (369 mg, 1,36 mmol) und NEt<sub>3</sub> (0,57 ml, 4,08 mmol) in 20 ml DCM. Man erhielt ein gelbes Öl (460 mg, 60%). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, Chloroform-*d*)  $\delta$  9.05 (s, 2H, 2 NH), 7.38 – 7.19 (m, 20H, Ph-**H** + 2 Im-2-**H**), 7.15 – 7.01 (m, 12H, Ph-**H**), 6.53 (d,  $J = 1.4$  Hz, 2H, 2 Im-5-**H**), 3.46 – 3.02 (m, 8H, 2 Im-4-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub> + Gua<sup>1</sup>-CH<sub>2</sub> + CH<sub>2</sub>-Gua<sup>2</sup>), 2.55 (t,  $J = 6.4$  Hz, 4H, 2 Im-4-CH<sub>2</sub>), 1.84 (p,  $J = 6.8$  Hz, 4H, 2 Im-4-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>), 1.44 (m + s, 4 + 18H, Gua<sup>1</sup>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-Gua<sup>2</sup> + 2 C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 1.22 – 1.12 (m, 8H, Gua<sup>1</sup>-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-Gua<sup>2</sup>). <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, Chloroform-*d*)  $\delta$  164.41 (C<sub>quat</sub>, 2 C=N), 160.54 (C<sub>quat</sub>, 2 C=O), 142.32 (C<sub>quat</sub>, 2x3 Ph-C-1), 140.61 (C<sub>quat</sub>, 2 Im-C-4), 137.96 (+, 2 Im-C-2), 129.70 (+, 2x6 Ph-C), 128.10 (+, 2x3 Ph-C), 128.07 (+, 2x6 Ph-C), 118.28 (+, 2 Im-C-5), 77.45 (C<sub>quat</sub>, 2 CPh<sub>3</sub>), 75.20 (C<sub>quat</sub>, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 41.41 (-, Gua<sup>1</sup>-CH<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>6</sub>-CH<sub>2</sub>-Gua<sup>2</sup>), 40.68 (-, 2 Im-4-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>), 29.22 (-, Gua<sup>1</sup>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-Gua<sup>2</sup>), 28.80 (-, Gua<sup>1</sup>-(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-Gua<sup>2</sup>), 28.70 (-, 2 Im-4-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>), 28.56 (-, Im-4-CH<sub>2</sub>), 26.91 (-, Gua<sup>1</sup>-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-Gua<sup>2</sup>). MS (LC-MS, ESI):  $m/z$  1129.67 [M+H<sup>+</sup>]. HRMS (ESI-MS):  $m/z$  [M+H<sup>+</sup>] berechnet für C<sub>70</sub>H<sub>85</sub>N<sub>10</sub>O<sub>4</sub><sup>+</sup>: 1129.6750, gefunden 1129.6737.



**1,1'-(Decan-1,10-diyl)bis{N''-tert-butoxycarbonyl-N'-[3-(1-trityl-1H-imidazol-4-yl)propyl]guanidin} (259)**

**C<sub>72</sub>H<sub>88</sub>N<sub>10</sub>O<sub>4</sub> (M = 1157,56 g/mol)**

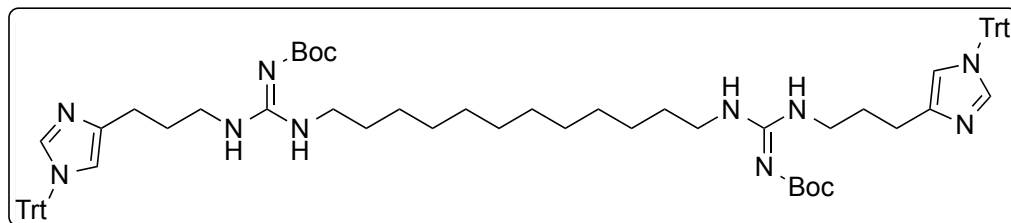


Die Darstellung erfolgte gemäß **AAV 20** mit **6** (500 mg, 1,36 mmol), **243**

(353 mg, 0,68 mmol), HgCl<sub>2</sub> (369 mg, 1,36 mmol) und NEt<sub>3</sub> (0,57 ml, 4,08 mmol) in 20 ml DCM. Man erhielt ein gelbes Öl (510 mg, 65%). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, Chloroform-*d*) δ 9.03 (bs, 2H, 2 NH), 7.32 – 7.21 (m, 20H, Ph-*H* + 2 Im-2-*H*), 7.11 – 7.06 (m, 12H, Ph-*H*), 6.52 (d, J = 1.3 Hz, 2H, 2 Im-5-*H*), 3.35 – 3.18 (m, 8H, 2 Im-4-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub> + Gua<sup>1</sup>-CH<sub>2</sub> + CH<sub>2</sub>-Gua<sup>2</sup>), 2.54 (t, J = 6.4 Hz, 4H, 2 Im-4-CH<sub>2</sub>), 1.83 (p, J = 6.5 Hz, 4H, 2 Im-4-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>), 1.43 (m + s, 4 + 18H, Gua<sup>1</sup>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>6</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-Gua<sup>2</sup> + 2 C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 1.26 – 1.04 (m, 12H, Gua<sup>1</sup>-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>6</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-Gua<sup>2</sup>). <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, Chloroform-*d*) δ 164.43 (C<sub>quat</sub>, 2 C=N), 160.48 (C<sub>quat</sub>, 2 C=O), 142.34 (C<sub>quat</sub>, 2x3 Ph-C-1), 140.64 (C<sub>quat</sub>, 2 Im-C-4), 137.97 (+, 2 Im-C-2), 129.70 (+, 2x6 Ph-C), 128.08 (+, 2x3 Ph-C), 128.06 (+, 2x6 Ph-C), 118.27 (+, 2 Im-C-5), 77.47 (C<sub>quat</sub>, 2 CPh<sub>3</sub>), 75.19 (C<sub>quat</sub>, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 41.40 (-, Gua<sup>1</sup>-CH<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>8</sub>-CH<sub>2</sub>-Gua<sup>2</sup>), 40.68 (-, 2 Im-4-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>), 29.41 (-, Gua<sup>1</sup>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>6</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-Gua<sup>2</sup>), 29.33 (-, Gua<sup>1</sup>-(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>-Gua<sup>2</sup>), 28.97 (-, Gua<sup>1</sup>-(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-CH<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-Gua<sup>2</sup>), 28.69 (-, 2 Im-4-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>), 28.57 (-, Im-4-CH<sub>2</sub>), 26.97 (-, Gua<sup>1</sup>-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>-CH<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-Gua<sup>2</sup>). MS (LC-MS, ESI): m/z 1157.71 [M+H<sup>+</sup>]. HRMS (ESI-MS): m/z [M+H<sup>+</sup>] berechnet für C<sub>72</sub>H<sub>89</sub>N<sub>10</sub>O<sub>4</sub><sup>+</sup>: 1157.7063, gefunden 1157.7074.

**1,1'-(Dodecan-1,12-diyl)bis{N''-tert-butoxycarbonyl-N'-[3-(1-trityl-1H-imidazol-4-yl)propyl]guanidin} (260)**

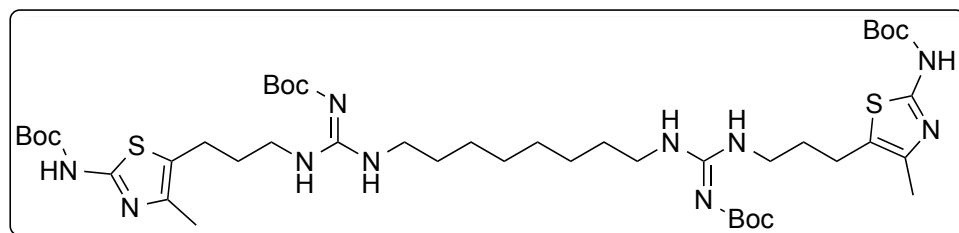
**C<sub>74</sub>H<sub>92</sub>N<sub>10</sub>O<sub>4</sub> (M = 1185,62 g/mol)**



Die Darstellung erfolgte gemäß **AAV 20** mit **6** (500 mg, 1,36 mmol), **244** (372 mg, 0,68 mmol), HgCl<sub>2</sub> (369 mg, 1,36 mmol) und NEt<sub>3</sub> (0,57 ml, 4,08 mmol) in 20 ml DCM. Man erhielt ein gelbes Öl (480 mg, 60%). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, Chloroform-*d*) δ 9.04 (bs, 2H, 2 **NH**), 7.29 (m, 20H, Ph-**H** + 2 Im-2-**H**), 7.14 – 7.03 (m, 12H, Ph-**H**), 6.53 (d, J = 1.3 Hz, 2H, 2 Im-5-**H**), 3.35 – 3.16 (m, 8H, 2 Im-4-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub> + Gua<sup>1</sup>-CH<sub>2</sub> + CH<sub>2</sub>-Gua<sup>2</sup>), 2.56 (t, J = 6.5 Hz, 4H, 2 Im-4-CH<sub>2</sub>), 1.85 (p, J = 6.7 Hz, 4H, 2 Im-4-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>), 1.47 (m + s, 4 + 18H, Gua<sup>1</sup>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>6</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-Gua<sup>2</sup> + 2 C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 1.31 – 1.07 (m, 16H, Gua<sup>1</sup>-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>8</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-Gua<sup>2</sup>). <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, Chloroform-*d*) δ 164.45 (C<sub>quat</sub>, 2 **C=N**), 160.51 (C<sub>quat</sub>, 2 **C=O**), 142.36 (C<sub>quat</sub>, 2x3 Ph-**C**-1), 140.65 (C<sub>quat</sub>, 2 Im-**C**-4), 137.99 (+, 2 Im-**C**-2), 129.71 (+, 2x6 Ph-**C**), 128.08 (+, 2x3 Ph-**C**), 128.06 (+, 2x6 Ph-**C**), 118.27 (+, 2 Im-**C**-5), 77.50 (C<sub>quat</sub>, 2 CPh<sub>3</sub>), 75.19 (C<sub>quat</sub>, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 41.43 (-, Gua<sup>1</sup>-CH<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>10</sub>-CH<sub>2</sub>-Gua<sup>2</sup>), 40.65 (-, 2 Im-4-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>), 29.56 (-, Gua<sup>1</sup>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>8</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-Gua<sup>2</sup>), 29.51 (-, Gua<sup>1</sup>-(CH<sub>2</sub>)<sub>5</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>5</sub>-Gua<sup>2</sup>), 29.38 (-, Gua<sup>1</sup>-(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>-CH<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>-Gua<sup>2</sup>), 29.03 (-, Gua<sup>1</sup>-(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-CH<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>-CH<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-Gua<sup>2</sup>), 28.69 (-, 2 Im-4-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>), 28.56 (-, Im-4-CH<sub>2</sub>), 26.99 (-, Gua<sup>1</sup>-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>6</sub>-CH<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-Gua<sup>2</sup>). MS (LC-MS, ESI): m/z 1185.74 [M+H<sup>+</sup>]. HRMS (ESI-MS): m/z [M+H<sup>+</sup>] berechnet für C<sub>74</sub>H<sub>93</sub>N<sub>10</sub>O<sub>4</sub><sup>+</sup>: 1185.7376, gefunden 1185.7359.

**1,1'-(Octan-1,8-diyl)bis{N''-tert-butoxycarbonyl-N'-[(2-tert-butoxycarbonylamino-4-methylthiazol-5-yl)propyl]guanidin} (261)**

**C<sub>44</sub>H<sub>76</sub>N<sub>10</sub>O<sub>8</sub>S<sub>2</sub> (M = 937,27 g/mol)**

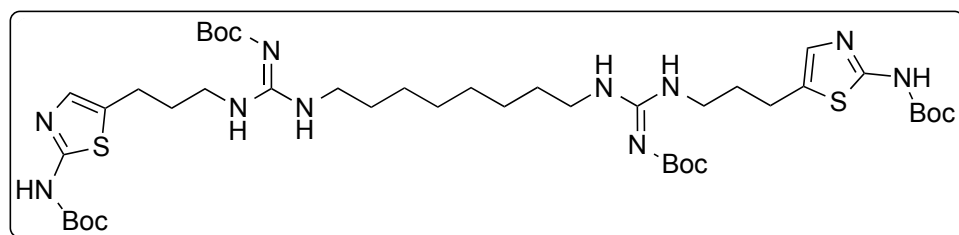


Die Darstellung erfolgte gemäß **AAV 20** mit **21** (554 mg, 2,04 mmol), **242** (500 mg, 1,02 mmol), HgCl<sub>2</sub> (554 mg, 2,04 mmol) und NEt<sub>3</sub> (0,85 ml, 6,12 mmol) in 20 ml DCM. Man

erhielt einen gelben Schaum (520 mg, 54%).  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz, Chloroform- $d$ )  $\delta$  11.28 (bs, 2H, 2 **NH**), 3.24 – 3.06 (m, 8H, 2 Thiaz-5-( $\text{CH}_2$ ) $_2$ -**CH** $_2$  + Gua $^1$ -**CH** $_2$  + **CH** $_2$ -Gua $^2$ ), 2.67 (t,  $J$  = 6.5 Hz, 4H, 2 Thiaz-5-**CH** $_2$ ), 2.17 (s, 6H, 2 Thiaz-4-**CH** $_3$ ), 1.82 (p,  $J$  = 7.3 Hz, 4H, 2 Thiaz-5-**CH** $_2$ -**CH** $_2$ ), 1.44 (s, 18H, 2 C(**CH** $_3$ ) $_3$ ), 1.39 (m + s, 4 + 18H, Gua $^1$ -**CH** $_2$ -**CH** $_2$ -( $\text{CH}_2$ ) $_4$ -**CH** $_2$ -**CH** $_2$ -Gua $^2$  + 2 C(**CH** $_3$ ) $_3$ ), 1.23 – 1.16 (m, 8H, Gua $^1$ -( $\text{CH}_2$ ) $_2$ -(**CH** $_2$ ) $_4$ -( $\text{CH}_2$ ) $_2$ -Gua $^2$ ).  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz, Chloroform- $d$ )  $\delta$  164.23 (C $_{\text{quat}}$ , 2 Thiaz-**C**-2), 159.99 (C $_{\text{quat}}$ , 2 **C**=N), 158.25 (C $_{\text{quat}}$ , 2 **C**=O), 152.92 (C $_{\text{quat}}$ , 2 **C**=O), 142.09 (C $_{\text{quat}}$ , 2 Thiaz-**C**-4), 122.85 (C $_{\text{quat}}$ , 2 Thiaz-**C**-5), 82.23 (C $_{\text{quat}}$ , 2 **C**(**CH** $_3$ ) $_3$ ), 77.86 (C $_{\text{quat}}$ , 2 **C**(**CH** $_3$ ) $_3$ ), 41.06 (-, Gua $^1$ -**CH** $_2$ -( $\text{CH}_2$ ) $_6$ -**CH** $_2$ -Gua $^2$ ), 40.25 (-, 2 Thiaz-5-( $\text{CH}_2$ ) $_2$ -**CH** $_2$ ), 30.74, 29.10, 28.99 (-, Thiaz-5-**CH** $_2$ -**CH** $_2$  + Gua $^1$ -**CH** $_2$ -**CH** $_2$ -**CH** $_2$ -( $\text{CH}_2$ ) $_2$ -**CH** $_2$ -**CH** $_2$ -Gua $^2$ ), 28.43 (+, 2 C(**CH** $_3$ ) $_3$ ), 28.25 (+, 2 C(**CH** $_3$ ) $_3$ ), 26.70 (-, Gua $^1$ -( $\text{CH}_2$ ) $_2$ -**CH** $_2$ -( $\text{CH}_2$ ) $_2$ -**CH** $_2$ -( $\text{CH}_2$ ) $_2$ -Gua $^2$ ), 23.30 (-, Thiaz-5-**CH** $_2$ ), 14.45 (+, 2 Thiaz-4-**CH** $_3$ ). MS (LC-MS, ESI):  $m/z$  937.54 [ $\text{M}+\text{H}^+$ ]. HRMS (ESI-MS):  $m/z$  [ $\text{M}+\text{H}^+$ ] berechnet für  $\text{C}_{44}\text{H}_{77}\text{N}_{10}\text{O}_8\text{S}_2^+$ : 937.5362, gefunden 937.5367.

**1,1'-(Octan-1,8-diyl)bis{N''-tert-butoxycarbonyl-N'-[(2-tert-butoxycarbonylaminothiazol-5-yl)propyl]guanidin} (262)**

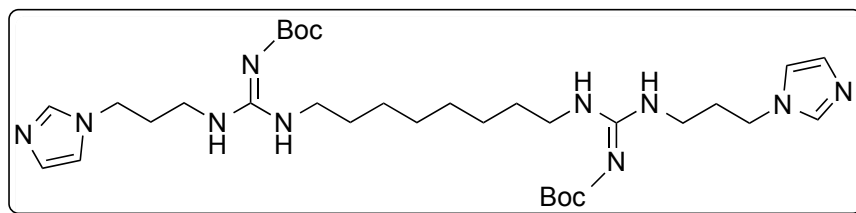
**$\text{C}_{42}\text{H}_{72}\text{N}_{10}\text{O}_8\text{S}_2$  ( $M = 909,22 \text{ g/mol}$ )**



Die Darstellung erfolgte gemäß **AAV 20** mit **22** (525 mg, 2,04 mmol), **242** (500 mg, 1,02 mmol),  $\text{HgCl}_2$  (554 mg, 2,04 mmol) und  $\text{NEt}_3$  (0,85 ml, 6,12 mmol) in 20 ml DCM. Man erhielt einen gelben Schaum (560 mg, 60%).  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz, Chloroform- $d$ )  $\delta$  12.44 (bs, 2H, 2 **NH**), 6.99 (s, 2H, 2 Thiaz-4-**H**), 3.30 – 2.89 (m, 8H, 2 Thiaz-5-( $\text{CH}_2$ ) $_2$ -**CH** $_2$  + Gua $^1$ -**CH** $_2$  + **CH** $_2$ -Gua $^2$ ), 2.78 (t,  $J$  = 6.6 Hz, 4H, 2 Thiaz-5-**CH** $_2$ ), 1.88 (p,  $J$  = 6.6 Hz, 4H, 2 Thiaz-5-**CH** $_2$ -**CH** $_2$ ), 1.50 (s, 18H, 2 C(**CH** $_3$ ) $_3$ ), 1.41 (m + s, 4 + 18H, Gua $^1$ -**CH** $_2$ -**CH** $_2$ -( $\text{CH}_2$ ) $_4$ -**CH** $_2$ -**CH** $_2$ -Gua $^2$  + 2 C(**CH** $_3$ ) $_3$ ), 1.26 – 1.16 (m, 8H, Gua $^1$ -( $\text{CH}_2$ ) $_2$ -(**CH** $_2$ ) $_4$ -( $\text{CH}_2$ ) $_2$ -Gua $^2$ ).  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz, Chloroform- $d$ )  $\delta$  164.28 (C $_{\text{quat}}$ , 2 Thiaz-**C**-2), 160.60 (C $_{\text{quat}}$ , 2 **C**=N), 160.02 (C $_{\text{quat}}$ , 2 **C**=O), 153.02 (C $_{\text{quat}}$ , 2 **C**=O), 133.27 (+, 2 Thiaz-**C**-4), 130.29 (C $_{\text{quat}}$ , 2 Thiaz-**C**-5), 81.85 (C $_{\text{quat}}$ , 2 **C**(**CH** $_3$ ) $_3$ ), 77.94 (C $_{\text{quat}}$ , 2 **C**(**CH** $_3$ ) $_3$ ), 41.11 (-, Gua $^1$ -**CH** $_2$ -( $\text{CH}_2$ ) $_6$ -**CH** $_2$ -Gua $^2$ ), 40.21 (-, 2 Thiaz-5-( $\text{CH}_2$ ) $_2$ -**CH** $_2$ ), 30.59, 29.09, 29.04 (-, Thiaz-5-**CH** $_2$ -**CH** $_2$  + Gua $^1$ -**CH** $_2$ -**CH** $_2$ -**CH** $_2$ -( $\text{CH}_2$ ) $_2$ -**CH** $_2$ -**CH** $_2$ -Gua $^2$ ), 28.46 (+, 2 C(**CH** $_3$ ) $_3$ ), 28.29 (+, 2 C(**CH** $_3$ ) $_3$ ), 26.77 (-, Gua $^1$ -( $\text{CH}_2$ ) $_2$ -**CH** $_2$ -( $\text{CH}_2$ ) $_2$ -**CH** $_2$ -( $\text{CH}_2$ ) $_2$ -Gua $^2$ ), 24.20 (-, Thiaz-5-**CH** $_2$ ). MS (LC-MS, ESI):  $m/z$  909.51 [ $\text{M}+\text{H}^+$ ]. HRMS (ESI-MS):  $m/z$  [ $\text{M}+\text{H}^+$ ] berechnet für  $\text{C}_{42}\text{H}_{73}\text{N}_{10}\text{O}_8\text{S}_2^+$ : 909.5049, gefunden 909.5056.

**1,1'-(Octan-1,8-diyl)bis{N''-tert-butoxycarbonyl-N'-[3-(1H-imidazol-1-yl)propyl]guanidin} (263)**

**C<sub>32</sub>H<sub>56</sub>N<sub>10</sub>O<sub>4</sub> (M = 644,87 g/mol)**

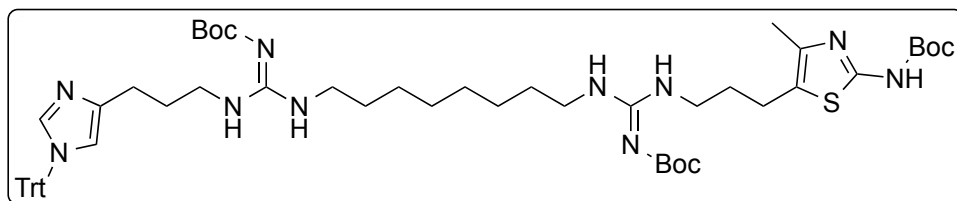


Die Darstellung erfolgte gemäß **AAV 20** mit **6** (0,19 ml, 1,63 mmol), **242** (400 mg, 0,82 mmol), HgCl<sub>2</sub>

(443 mg, 1,63 mmol) und NEt<sub>3</sub> (0,34 ml, 2,45 mmol) in 20 ml DCM. Man erhielt einen farblosen Schaum (290 mg, 55%). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, Chloroform-*d*) δ 7.38 (s, 2H, 2 Im-2-*H*), 6.94 (s, 2H, 2 Im-5-*H*), 6.92 (s, 2H, 2 Im-4-*H*), 3.97 (t, J = 6.7 Hz, 4H, 2 Im-1-CH<sub>2</sub>), 3.22 – 3.04 (m, 8H, 2 Im-1-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub> + Gua<sup>1</sup>-CH<sub>2</sub> + CH<sub>2</sub>-Gua<sup>2</sup>), 1.98 (p, J = 6.7 Hz, 4H, 2 Im-1-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>), 1.53 – 1.46 (m, 4H, Gua<sup>1</sup>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-Gua<sup>2</sup>), 1.43 (s, 18H, 2 C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 1.26 – 1.20 (m, 8H, Gua<sup>1</sup>-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-Gua<sup>2</sup>). <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, Chloroform-*d*) δ 164.31 (C<sub>quat</sub>, 2 C=N), 160.24 (C<sub>quat</sub>, 2 C=O), 137.02 (+, 2 Im-C-2), 129.26 (+, 2 Im-C-4), 119.09 (+, 2 Im-C-5), 77.93 (C<sub>quat</sub>, 2 C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 44.47 (-, 2 Im-1-CH<sub>2</sub>), 41.17 (-, Gua<sup>1</sup>-CH<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>6</sub>-CH<sub>2</sub>-Gua<sup>2</sup>), 37.98 (-, 2 Im-1-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>), 31.19 (-, 2 Im-1-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>), 29.03 (-, Gua<sup>1</sup>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-Gua<sup>2</sup>), 28.86 (-, Gua<sup>1</sup>-(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-Gua<sup>2</sup>), 28.49 (+, 2 C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 26.63 (-, Gua<sup>1</sup>-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-Gua<sup>2</sup>). MS (LC-MS, ESI): m/z 645.46 [M+H<sup>+</sup>]. HRMS (ESI-MS): m/z [M+H<sup>+</sup>] berechnet für C<sub>32</sub>H<sub>57</sub>N<sub>10</sub>O<sub>4</sub><sup>+</sup>: 645.4559, gefunden 645.4556.

**2-tert-Butoxycarbonyl-1-[3-(2-tert-Butoxycarbonylamino-4-methylthiazol-5-yl)propyl]-3-{8-[2-tert-butoxycarbonyl-3-(3-(1-trityl-1H-imidazol-4-yl)propyl)guanidino]octyl}guanidin (264)**

**C<sub>57</sub>H<sub>80</sub>N<sub>10</sub>O<sub>6</sub>S (M = 1033,39 g/mol)**

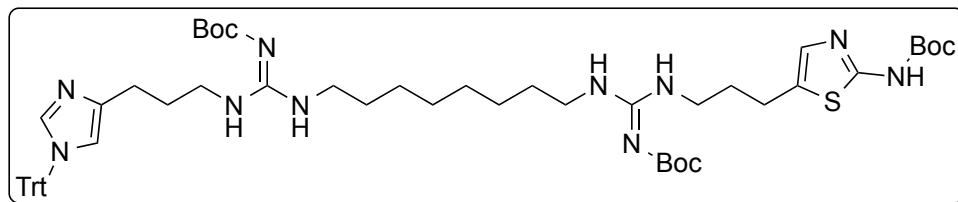


Die Darstellung erfolgte gemäß **AAV 20** mit **6** (150 mg, 0,41 mmol), **21**

(111 mg, 0,41 mmol), **242** (200 mg, 0,41 mmol), HgCl<sub>2</sub> (222 mg, 0,82 mmol) und NEt<sub>3</sub> (0,17 ml, 1,22 mmol) in 20 ml DCM. Das Rohprodukt wurde ohne Aufreinigung weiter verwendet. MS (LC-MS, ESI): m/z 517.31 [M+2H<sup>+</sup>], 1033.61 [M+H<sup>+</sup>].

**2-tert-Butoxycarbonyl-1-[3-(2-tert-Butoxycarbonylaminothiazol-5-yl)propyl]-3-{8-[2-tert-butoxycarbonyl-3-(3-(1-trityl-1H-imidazol-4-yl)propyl)guanidino]octyl}guanidin (265)**

**C<sub>56</sub>H<sub>78</sub>N<sub>10</sub>O<sub>6</sub>S (M = 1019,36 g/mol)**

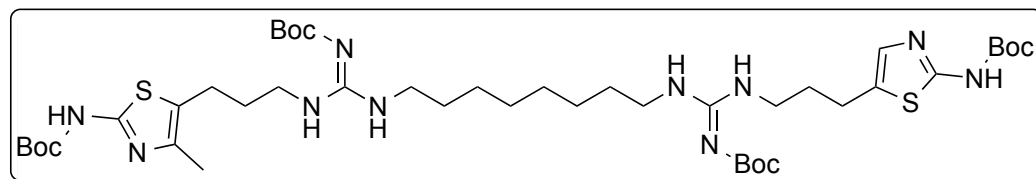


Die Darstellung erfolgte gemäß **AAV 20** mit **6** (150 mg, 0,41 mmol), **22**

(105 mg, 0,41 mmol), **242** (200 mg, 0,41 mmol), HgCl<sub>2</sub> (222 mg, 0,82 mmol) und NEt<sub>3</sub> (0,17 ml, 1,22 mmol) in 20 ml DCM. Das Rohprodukt wurde ohne Aufreinigung weiter verwendet. MS (LC-MS, ESI): m/z 510.30 [M+2H<sup>+</sup>].

**2-tert-Butoxycarbonyl-1-[3-(2-tert-Butoxycarbonylamino-4-methylthiazol-5-yl)propyl]-3-{8-[2-tert-butoxycarbonyl-3-(3-(2-tert-butoxycarbonylaminothiazol-5-yl)propyl)guanidino]octyl}guanidin (266)**

**C<sub>43</sub>H<sub>74</sub>N<sub>10</sub>O<sub>8</sub>S<sub>2</sub> (M = 923,25 g/mol)**



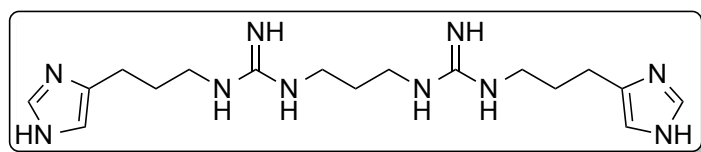
Die Darstellung erfolgte gemäß **AAV 20** mit **21** (111 mg, 0,41 mmol), **22** (105 mg, 0,41 mmol), **242** (200 mg, 0,41 mmol), HgCl<sub>2</sub> (222 mg, 0,82 mmol) und NEt<sub>3</sub> (0,17 ml, 1,22 mmol) in 20 ml DCM. Das Rohprodukt wurde ohne Aufreinigung weiter verwendet. MS (LC-MS, ESI): m/z 462.27 [M+2H<sup>+</sup>], 923.52 [M+H<sup>+</sup>].

### 6.2.34. Synthese der Imidazoly- bzw. Thiazolpropylguanidin-Dimere 267-278

Die Verbindungen **267-278** erhielt man analog der **AAV 12** als Tetra-Trifluoracetate.

**1,1'-(Propan-1,3-diyl)bis{3-[3-(1H-imidazol-4-yl)propyl]guanidin} (267)**

**C<sub>17</sub>H<sub>30</sub>N<sub>10</sub> (M = 374,50 g/mol)**



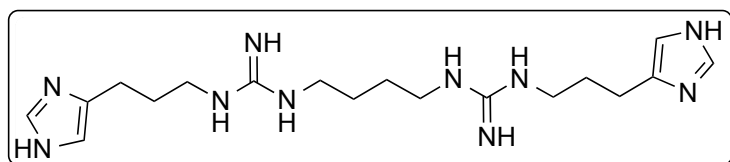
Die Endverbindung wurde gemäß **AAV 12** mit **255** (250 mg, 0,24 mmol) und TFA (4 ml) in DCM (16 ml) synthetisiert. Man erhielt ein

gelbes Öl (**267** • 4 TFA, 150 mg, 77%). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, Methanol-d<sub>4</sub>, Tetra-Trifluoracetat)

$\delta$  8.78 (d,  $J = 1.4$  Hz, 2H, 2 Im-2-**H**), 7.33 (d,  $J = 1.3$  Hz, 2H, 2 Im-5-**H**), 3.32 – 3.24 (m, 8H, 2 Im-4-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub> + Gua<sup>1</sup>-CH<sub>2</sub> + CH<sub>2</sub>-Gua<sup>2</sup>), 2.81 (t,  $J = 7.7$  Hz, 4H, 2 Im-4-CH<sub>2</sub>), 1.97 (p,  $J = 7.6$  Hz, 4H, 2 Im-4-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>), 1.88 (p,  $J = 7.2$  Hz, 2H, Gua<sup>1</sup>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-Gua<sup>2</sup>). <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, Methanol-*d*<sub>4</sub>, Tetra-Trifluoracetat)  $\delta$  163.12 (C<sub>quat</sub>, q,  $J = 35.3$  Hz, CF<sub>3</sub> (TFA)), 157.70 (C<sub>quat</sub>, C=O (TFA)), 157.65 (C<sub>quat</sub>, 2 C=N), 134.84 (+, 2 Im-C-2), 134.57 (C<sub>quat</sub>, 2 Im-C-4), 117.02 (+, 2 Im-C-5), 41.60 (-, Gua<sup>1</sup>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-Gua<sup>2</sup>), 40.04 (-, 2 Im-4-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>), 29.05 (-, Gua<sup>1</sup>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-Gua<sup>2</sup>), 28.80 (-, 2 Im-4-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>), 22.54 (-, 2 Im-4-CH<sub>2</sub>). MS (LC-MS, ESI):  $m/z$  375.27 [M+H<sup>+</sup>]. HRMS (ESI-MS):  $m/z$  [M+H<sup>+</sup>] berechnet für C<sub>17</sub>H<sub>31</sub>N<sub>10</sub><sup>+</sup>: 375.2728, gefunden 375.2722.

### 1,1'-(Butan-1,4-diyl)bis{3-[3-(1H-imidazol-4-yl)propyl]guanidin} (268)

C<sub>18</sub>H<sub>32</sub>N<sub>10</sub> ( $M = 388,52$  g/mol)

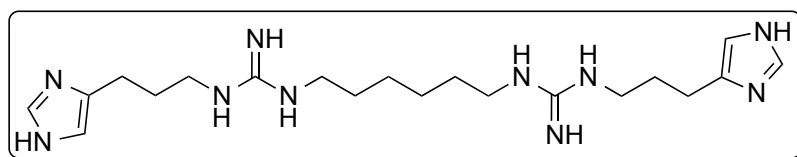


Die Endverbindung wurde gemäß **AAV 12** mit **256** (280 mg, 0,26 mmol) und TFA (4 ml) in DCM (16 ml) synthetisiert. Man

erhielt einen beigeen Farbstoff (**268** • 4 TFA, 130 mg, 59%). Smp. 141,4 °C. <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, Methanol-*d*<sub>4</sub>, Tetra-Trifluoracetat)  $\delta$  8.78 (d,  $J = 1.4$  Hz, 2H, 2 Im-2-**H**), 7.33 (s, 2H, 2 Im-5-**H**), 3.31 – 3.20 (m, 8H, 2 Im-4-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub> + Gua<sup>1</sup>-CH<sub>2</sub> + CH<sub>2</sub>-Gua<sup>2</sup>), 2.80 (t,  $J = 7.7$  Hz, 4H, 2 Im-4-CH<sub>2</sub>), 1.96 (p,  $J = 7.2$  Hz, 4H, 2 Im-4-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>), 1.65 (p,  $J = 3.0$  Hz, 4H, Gua<sup>1</sup>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-Gua<sup>2</sup>). <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, Methanol-*d*<sub>4</sub>, Tetra-Trifluoracetat)  $\delta$  163.05 (C<sub>quat</sub>, q,  $J = 35.0$  Hz, CF<sub>3</sub> (TFA)), 157.65 (C<sub>quat</sub>, C=O (TFA)), 157.59 (C<sub>quat</sub>, 2 C=N), 134.84 (+, 2 Im-C-2), 134.57 (C<sub>quat</sub>, 2 Im-C-4), 117.01 (+, 2 Im-C-5), 42.19 (-, Gua<sup>1</sup>-CH<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-Gua<sup>2</sup>), 41.59 (-, 2 Im-4-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>), 28.83 (-, 2 Im-4-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>), 27.10 (-, Gua<sup>1</sup>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-Gua<sup>2</sup>), 22.54 (-, 2 Im-4-CH<sub>2</sub>). MS (LC-MS, ESI):  $m/z$  389.29 [M+H<sup>+</sup>]. HRMS (ESI-MS):  $m/z$  [M+H<sup>+</sup>] berechnet für C<sub>18</sub>H<sub>33</sub>N<sub>10</sub><sup>+</sup>: 389.2884, gefunden 389.2883.

### 1,1'-(Hexan-1,6-diyl)bis{3-[3-(1H-imidazol-4-yl)propyl]guanidin} (269)

C<sub>20</sub>H<sub>36</sub>N<sub>10</sub> ( $M = 416,58$  g/mol)



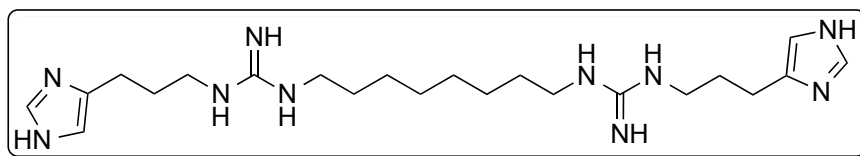
Die Endverbindung wurde gemäß **AAV 12** mit **257** (310 mg, 0,28 mmol) und TFA (4 ml) in DCM (16 ml)

synthetisiert. Man erhielt ein gelbes Öl (**269** • 4 TFA, 190 mg, 77%). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, Methanol-*d*<sub>4</sub>, Tetra-Trifluoracetat)  $\delta$  8.77 (d,  $J = 1.4$  Hz, 2H, 2 Im-2-**H**), 7.32 (d,  $J = 1.3$  Hz,

2H, 2 Im-5-**H**), 3.27 (t, J = 7.0 Hz, 4H, 2 Im-4-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>), 3.19 (t, J = 7.1 Hz, 4H, Gua<sup>1</sup>-CH<sub>2</sub> + CH<sub>2</sub>-Gua<sup>2</sup>), 2.80 (t, J = 7.7 Hz, 4H, 2 Im-4-CH<sub>2</sub>), 1.97 (p, J = 7.3 Hz, 4H, 2 Im-4-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>), 1.59 (p, J = 7.0 Hz, 4H, Gua<sup>1</sup>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-Gua<sup>2</sup>), 1.43 – 1.35 (m, 4H, Gua<sup>1</sup>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-Gua<sup>2</sup>). <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, Methanol-*d*<sub>4</sub>, Tetra-Trifluoracetat) δ 163.12 (C<sub>quat</sub>, q, J = 35.0 Hz, CF<sub>3</sub> (TFA)), 157.63 (C<sub>quat</sub>, C=O (TFA)), 157.58 (C<sub>quat</sub>, 2 C=N), 134.81 (+, 2 Im-C-2), 134.60 (C<sub>quat</sub>, 2 Im-C-4), 117.02 (+, 2 Im-C-5), 42.53 (-, Gua<sup>1</sup>-CH<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>-CH<sub>2</sub>-Gua<sup>2</sup>), 41.57 (-, 2 Im-4-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>), 29.79 (-, Gua<sup>1</sup>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-Gua<sup>2</sup>), 28.87 (-, 2 Im-4-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>), 27.35 (-, Gua<sup>1</sup>-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-Gua<sup>2</sup>), 22.55 (-, 2 Im-4-CH<sub>2</sub>). MS (LC-MS, ESI): m/z 417.32 [M+H<sup>+</sup>]. HRMS (ESI-MS): m/z [M+H<sup>+</sup>] berechnet für C<sub>20</sub>H<sub>37</sub>N<sub>10</sub><sup>+</sup>: 417.3197, gefunden 417.3193.

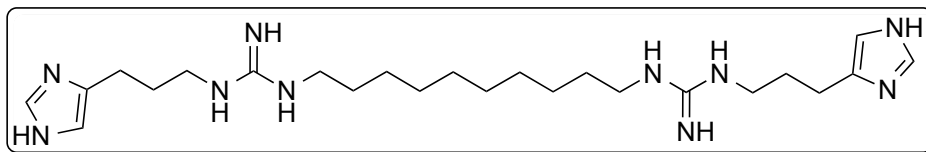
### 1,1'-(Octan-1,8-diyl)bis{3-[3-(1H-imidazol-4-yl)propyl]guanidin} (270)

**C<sub>22</sub>H<sub>40</sub>N<sub>10</sub> (M = 444,63 g/mol)**



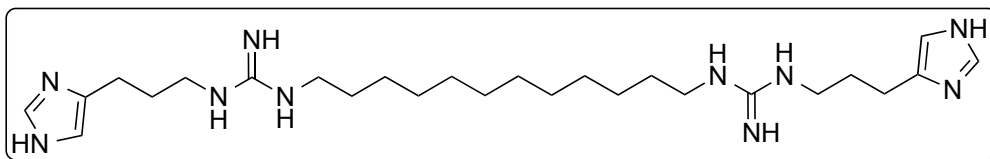
Die Endverbindung wurde gemäß **AAV 12** mit **258** (280 mg, 0,25 mmol) und TFA

(4 ml) in DCM (16 ml) synthetisiert. Man erhielt ein gelbes Öl (**270** • 4 TFA, 150 mg, 67%). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, Methanol-*d*<sub>4</sub>, Tetra-Trifluoracetat) δ 8.83 (d, J = 1.2 Hz, 2H, 2 Im-2-**H**), 7.39 (s, 2H, 2 Im-5-**H**), 3.28 (t, J = 7.5 Hz, 4H, 2 Im-4-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>), 3.20 (t, J = 7.0 Hz, 4H, Gua<sup>1</sup>-CH<sub>2</sub> + CH<sub>2</sub>-Gua<sup>2</sup>), 2.83 (t, J = 7.8 Hz, 4H, 2 Im-4-CH<sub>2</sub>), 1.98 (p, J = 7.4 Hz, 4H, 2 Im-4-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>), 1.59 (p, J = 6.9 Hz, 4H, Gua<sup>1</sup>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-Gua<sup>2</sup>), 1.42 – 1.35 (m, 8H, Gua<sup>1</sup>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-Gua<sup>2</sup>). <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, Methanol-*d*<sub>4</sub>, Tetra-Trifluoracetat) δ 163.14 (C<sub>quat</sub>, q, J = 35.2 Hz, CF<sub>3</sub> (TFA)), 157.60 (C<sub>quat</sub>, C=O (TFA)), 157.52 (C<sub>quat</sub>, 2 C=N), 134.91 (+, 2 Im-C-2), 134.53 (C<sub>quat</sub>, 2 Im-C-4), 117.09 (+, 2 Im-C-5), 42.74 (-, Gua<sup>1</sup>-CH<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>6</sub>-CH<sub>2</sub>-Gua<sup>2</sup>), 41.67 (-, 2 Im-4-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>), 30.26 (-, Gua<sup>1</sup>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-Gua<sup>2</sup>), 29.97 (-, Gua<sup>1</sup>-(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-Gua<sup>2</sup>), 28.91 (-, 2 Im-4-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>), 27.71 (-, Gua<sup>1</sup>-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-Gua<sup>2</sup>), 22.60 (-, 2 Im-4-CH<sub>2</sub>). MS (LC-MS, ESI): m/z 445.35 [M+H<sup>+</sup>]. HRMS (ESI-MS): m/z [M+H<sup>+</sup>] berechnet für C<sub>22</sub>H<sub>41</sub>N<sub>10</sub><sup>+</sup>: 445.3510, gefunden 445.3506.

**1,1'-(Decan-1,10-diyl)bis{3-[3-(1H-imidazol-4-yl)propyl]guanidin} (271)****C<sub>24</sub>H<sub>44</sub>N<sub>10</sub> (M = 472,69 g/mol)**

Die  
Endverbindung  
wurde gemäß  
**AAV 12** mit **259**

(340 mg, 0,29 mmol) und TFA (4 ml) in DCM (16 ml) synthetisiert. Man erhielt ein gelbes Öl (**271** • 4 TFA, 200 mg, 73%). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, Methanol-*d*<sub>4</sub>, Tetra-Trifluoracetat) δ 8.78 (d, J = 1.4 Hz, 2H, 2 Im-2-**H**), 7.33 (d, J = 1.2 Hz, 2H, 2 Im-5-**H**), 3.27 (t, J = 7.0 Hz, 4H, 2 Im-4-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-**CH**<sub>2</sub>), 3.17 (t, J = 7.2 Hz, 4H, Gua<sup>1</sup>-**CH**<sub>2</sub> + **CH**<sub>2</sub>-Gua<sup>2</sup>), 2.80 (t, J = 7.7 Hz, 4H, 2 Im-4-**CH**<sub>2</sub>), 1.96 (p, J = 7.3 Hz, 4H, 2 Im-4-CH<sub>2</sub>-**CH**<sub>2</sub>), 1.58 (p, J = 7.0 Hz, 4H, Gua<sup>1</sup>-CH<sub>2</sub>-**CH**<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>6</sub>-**CH**<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-Gua<sup>2</sup>), 1.34 – 1.29 (m, 12H, Gua<sup>1</sup>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>6</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-Gua<sup>2</sup>). <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, Methanol-*d*<sub>4</sub>, Tetra-Trifluoracetat) δ 163.08 (C<sub>quat</sub>, q, J = 34.8 Hz, **CF**<sub>3</sub> (TFA)), 157.63 (C<sub>quat</sub>, **C=O** (TFA)), 157.57 (C<sub>quat</sub>, 2 **C=N**), 134.83 (+, 2 Im-**C**-2), 134.59 (C<sub>quat</sub>, 2 Im-**C**-4), 117.01 (+, 2 Im-**C**-5), 42.65 (-, Gua<sup>1</sup>-CH<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>8</sub>-CH<sub>2</sub>-Gua<sup>2</sup>), 41.57 (-, 2 Im-4-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-**CH**<sub>2</sub>), 30.58 (-, Gua<sup>1</sup>-CH<sub>2</sub>-**CH**<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>6</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-Gua<sup>2</sup>), 30.35 (-, Gua<sup>1</sup>-(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>-**CH**<sub>2</sub>-**CH**<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>-Gua<sup>2</sup>), 29.94 (-, Gua<sup>1</sup>-(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-**CH**<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-Gua<sup>2</sup>), 28.87 (-, 2 Im-4-CH<sub>2</sub>-**CH**<sub>2</sub>), 27.77 (-, Gua<sup>1</sup>-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-**CH**<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>-CH<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-Gua<sup>2</sup>), 22.55 (-, 2 Im-4-**CH**<sub>2</sub>). MS (LC-MS, ESI): m/z 473.38 [M+H<sup>+</sup>]. HRMS (ESI-MS): m/z [M+H<sup>+</sup>] berechnet für C<sub>24</sub>H<sub>45</sub>N<sub>10</sub><sup>+</sup>: 473.3823, gefunden 473.3815.

**1,1'-(Dodecan-1,12-diyl)bis{3-[3-(1H-imidazol-4-yl)propyl]guanidin} (272)****C<sub>26</sub>H<sub>48</sub>N<sub>10</sub> (M = 500,74 g/mol)**

Die  
Endverbindung  
wurde  
gemäß **AAV**

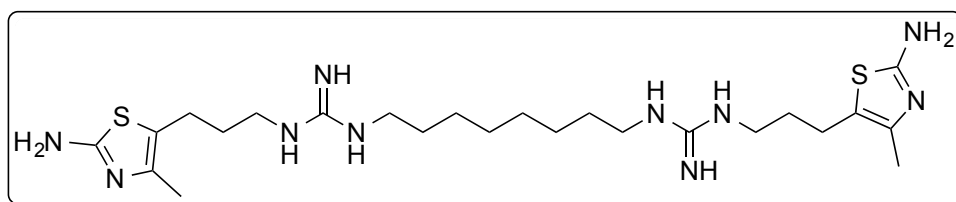
**12** mit **260** (240 mg, 0,20 mmol) und TFA (4 ml) in DCM (16 ml) synthetisiert. Man erhielt ein gelbes Öl (**272** • 4 TFA, 120 mg, 62%). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, Methanol-*d*<sub>4</sub>, Tetra-Trifluoracetat) δ 8.77 (d, J = 1.3 Hz, 2H, 2 Im-2-**H**), 7.32 (d, J = 0.9 Hz, 2H, 2 Im-5-**H**), 3.27 (t, J = 7.0 Hz, 4H, 2 Im-4-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-**CH**<sub>2</sub>), 3.17 (t, J = 7.1 Hz, 4H, Gua<sup>1</sup>-**CH**<sub>2</sub> + **CH**<sub>2</sub>-Gua<sup>2</sup>), 2.80 (t, J = 7.7 Hz, 4H, 2 Im-4-**CH**<sub>2</sub>), 1.95 (p, J = 7.3 Hz, 4H, 2 Im-4-CH<sub>2</sub>-**CH**<sub>2</sub>), 1.56 (p, J = 6.8 Hz, 4H, Gua<sup>1</sup>-CH<sub>2</sub>-**CH**<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>8</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-Gua<sup>2</sup>), 1.34 – 1.26 (m, 16H, Gua<sup>1</sup>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>8</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-Gua<sup>2</sup>). <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, Methanol-*d*<sub>4</sub>, Tetra-Trifluoracetat) δ 163.09 (C<sub>quat</sub>, q, J = 34.8 Hz, **CF**<sub>3</sub> (TFA)), 157.63 (C<sub>quat</sub>, **C=O** (TFA)), 157.57 (C<sub>quat</sub>, 2 **C=N**), 134.81 (+, 2 Im-**C**-2), 134.60 (C<sub>quat</sub>, 2 Im-**C**-4), 117.02 (+, 2 Im-**C**-5), 42.67 (-, Gua<sup>1</sup>-CH<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>10</sub>-CH<sub>2</sub>-Gua<sup>2</sup>), 41.57 (-, 2 Im-



4-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>), 30.69 (-, Gua<sup>1</sup>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>8</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-Gua<sup>2</sup>), 30.67 (-, Gua<sup>1</sup>-(CH<sub>2</sub>)<sub>5</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>5</sub>-Gua<sup>2</sup>), 30.39 (-, Gua<sup>1</sup>-(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>-CH<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>-Gua<sup>2</sup>), 29.95 (-, Gua<sup>1</sup>-(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-CH<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>-CH<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-Gua<sup>2</sup>), 28.90 (-, 2 Im-4-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>), 27.79 (-, Gua<sup>1</sup>-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>6</sub>-CH<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-Gua<sup>2</sup>), 22.56 (-, 2 Im-4-CH<sub>2</sub>). MS (LC-MS, ESI): m/z 501.41 [M+H<sup>+</sup>]. HRMS (ESI-MS): m/z [M+H<sup>+</sup>] berechnet für C<sub>26</sub>H<sub>49</sub>N<sub>10</sub><sup>+</sup>: 501.4136, gefunden 501.4131.

**1,1'-(Octan-1,8-diyl)bis{3-[3-(2-amino-4-methylthiazol-5-yl)propyl]guanidin} (273)**

**C<sub>24</sub>H<sub>44</sub>N<sub>10</sub>S<sub>2</sub> (M = 536,81 g/mol)**

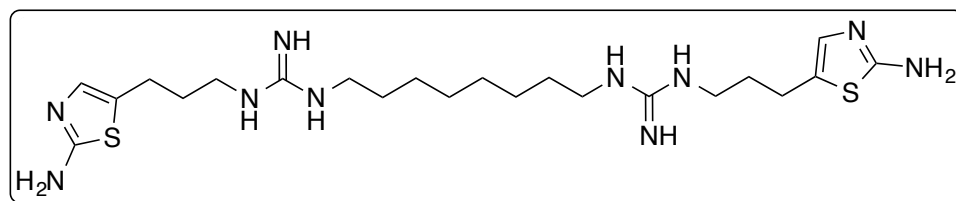


Die  
Endverbindung  
wurde gemäß  
**AAV 12 mit 261**  
(520 mg,

0,55 mmol) und TFA (4 ml) in DCM (16 ml) synthetisiert. Man erhielt ein gelbes Öl (**273** • 4 TFA, 280 mg, 51%). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, Methanol-*d*<sub>4</sub>, Tetra-Trifluoracetat) δ 3.26 – 3.10 (m, 8H, 2 Thiaz-5-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub> + Gua<sup>1</sup>-CH<sub>2</sub> + CH<sub>2</sub>-Gua<sup>2</sup>), 2.71 (t, J = 7.1 Hz, 4H, 2 Thiaz-5-CH<sub>2</sub>), 2.20 (s, 6H, 2 Thiaz-4-CH<sub>3</sub>), 1.86 (p, J = 7.3 Hz, 4H, 2 Thiaz-5-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>), 1.61 – 1.52 (m, 4H, Gua<sup>1</sup>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-Gua<sup>2</sup>), 1.37 – 1.30 (m, 8H, Gua<sup>1</sup>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-Gua<sup>2</sup>). <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, Methanol-*d*<sub>4</sub>, Tetra-Trifluoracetat) δ 170.38 (C<sub>quat</sub>, 2 Thiaz-C-2), 162.81 (C<sub>quat</sub>, q, J = 35.6 Hz, CF<sub>3</sub> (TFA)), 157.64 (C<sub>quat</sub>, C=O (TFA)), 157.58 (C<sub>quat</sub>, 2 C=N), 132.39 (C<sub>quat</sub>, 2 Thiaz-C-4), 118.51 (C<sub>quat</sub>, 2 Thiaz-C-5), 42.64 (-, Gua<sup>1</sup>-CH<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>6</sub>-CH<sub>2</sub>-Gua<sup>2</sup>), 41.46 (-, 2 Thiaz-5-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>), 30.55 (-, Gua<sup>1</sup>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-Gua<sup>2</sup>), 30.24 (-, Gua<sup>1</sup>-(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-Gua<sup>2</sup>), 29.92 (-, 2 Thiaz-5-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>), 27.70 (-, Gua<sup>1</sup>-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-Gua<sup>2</sup>), 23.51 (-, 2 Thiaz-5-CH<sub>2</sub>), 11.46 (+, 2 Thiaz-4-CH<sub>3</sub>). MS (LC-MS, ESI): m/z 537.33 [M+H<sup>+</sup>]. HRMS (ESI-MS): m/z [M+H<sup>+</sup>] berechnet für C<sub>24</sub>H<sub>45</sub>N<sub>10</sub>S<sub>2</sub><sup>+</sup>: 537.3265, gefunden 537.3261.

**1,1'-(Octan-1,8-diyl)bis{3-[3-(2-aminothiazol-5-yl)propyl]guanidin} (274)**

**C<sub>22</sub>H<sub>40</sub>N<sub>10</sub>S<sub>2</sub> (M = 508,75 g/mol)**



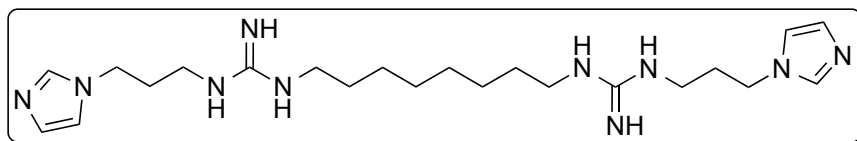
Die  
Endverbindung  
wurde gemäß  
**AAV 12 mit 262**  
(560 mg,

0,62 mmol) und TFA (4 ml) in DCM (16 ml) synthetisiert. Man erhielt ein gelbes Öl (**274** •

4 TFA, 250 mg, 42%).  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz, Methanol- $d_4$ , Tetra-Trifluoracetat)  $\delta$  6.94 (s, 2H, 2 Thiaz-4-**H**), 3.26 (t,  $J$  = 6.9 Hz, 4H, 2 Thiaz-5-( $\text{CH}_2$ ) $_2$ -**CH** $_2$ ), 3.16 (t,  $J$  = 6.9 Hz, 4H, Gua $^1$ -**CH** $_2$  + **CH** $_2$ -Gua $^2$ ), 2.69 (t,  $J$  = 6.8 Hz, 4H, 2 Thiaz-5-**CH** $_2$ ), 1.89 (p,  $J$  = 7.1 Hz, 4H, 2 Thiaz-5- $\text{CH}_2$ -**CH** $_2$ ), 1.61 – 1.51 (m, 4H, Gua $^1$ - $\text{CH}_2$ -**CH** $_2$ -( $\text{CH}_2$ ) $_4$ -**CH** $_2$ - $\text{CH}_2$ -Gua $^2$ ), 1.36 – 1.29 (m, 8H, Gua $^1$ - $\text{CH}_2$ - $\text{CH}_2$ -(**CH** $_2$ ) $_4$ - $\text{CH}_2$ - $\text{CH}_2$ -Gua $^2$ ).  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz, Methanol- $d_4$ , Tetra-Trifluoracetat)  $\delta$  171.86 ( $\text{C}_{\text{quat}}$ , 2 Thiaz-**C**-2), 162.88 ( $\text{C}_{\text{quat}}$ , q,  $J$  = 35.5 Hz, **CF** $_3$  (TFA)), 157.61 ( $\text{C}_{\text{quat}}$ , **C=O** (TFA)), 157.55 ( $\text{C}_{\text{quat}}$ , 2 **C=N**), 126.48 ( $\text{C}_{\text{quat}}$ , Thiaz-**C**-5), 123.01 (+, Thiaz-**C**-4), 42.64 (-, Gua $^1$ - $\text{CH}_2$ -( $\text{CH}_2$ ) $_6$ -**CH** $_2$ -Gua $^2$ ), 41.45 (-, 2 Thiaz-5-( $\text{CH}_2$ ) $_2$ -**CH** $_2$ ), 30.35 (-, Gua $^1$ - $\text{CH}_2$ -**CH** $_2$ -( $\text{CH}_2$ ) $_4$ -**CH** $_2$ - $\text{CH}_2$ -Gua $^2$ ), 30.20 (-, Gua $^1$ -( $\text{CH}_2$ ) $_3$ -**CH** $_2$ -**CH** $_2$ -( $\text{CH}_2$ ) $_3$ -Gua $^2$ ), 29.88 (-, 2 Thiaz-5- $\text{CH}_2$ -**CH** $_2$ ), 27.66 (-, Gua $^1$ -( $\text{CH}_2$ ) $_2$ -**CH** $_2$ -( $\text{CH}_2$ ) $_2$ -**CH** $_2$ -( $\text{CH}_2$ ) $_2$ -Gua $^2$ ), 24.86 (-, 2 Thiaz-5-**CH** $_2$ ). MS (LC-MS, ESI):  $m/z$  509.30 [ $\text{M}+\text{H}^+$ ]. HRMS (ESI-MS):  $m/z$  [ $\text{M}+\text{H}^+$ ] berechnet für  $\text{C}_{22}\text{H}_{41}\text{N}_{10}\text{S}_2^+$ : 509.2952, gefunden 509.2951.

### 1,1'-(Octan-1,8-diyl)bis{3-[3-(1H-imidazol-1-yl)propyl]guanidin} (275)

$\text{C}_{22}\text{H}_{40}\text{N}_{10}$  ( $M$  = 444,63 g/mol)

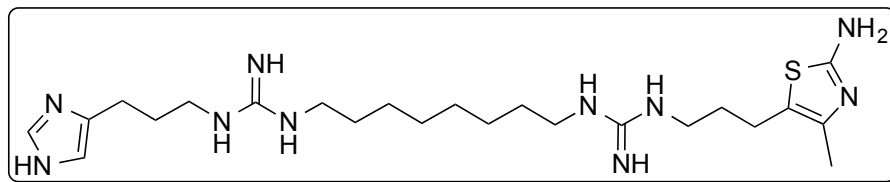


Die Endverbindung wurde gemäß **AAV 12** mit **263** (280 mg,

0,43 mmol) und TFA (4 ml) in DCM (16 ml) synthetisiert. Man erhielt einen farblosen Feststoff (**275** • 4 TFA, 180 mg, 46%). Smp. 150,6 °C.  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz, Methanol- $d_4$ , Tetra-Trifluoracetat)  $\delta$  9.00 (s, 2H, 2 Im-2-**H**), 7.68 (s, 2H, 2 Im-5-**H**), 7.58 (s, 2H, 2 Im-4-**H**), 4.35 (t,  $J$  = 6.9 Hz, 4H, 2 Im-1-**CH** $_2$ ), 3.27 (t,  $J$  = 7.1 Hz, 4H, 2 Im-1-( $\text{CH}_2$ ) $_2$ -**CH** $_2$ ), 3.18 (t,  $J$  = 7.2 Hz, 4H, Gua $^1$ -**CH** $_2$  + **CH** $_2$ -Gua $^2$ ), 2.19 (p,  $J$  = 6.9 Hz, 4H, 2 Im-1- $\text{CH}_2$ -**CH** $_2$ ), 1.62 – 1.53 (m, 4H, Gua $^1$ - $\text{CH}_2$ -**CH** $_2$ -( $\text{CH}_2$ ) $_4$ -**CH** $_2$ - $\text{CH}_2$ -Gua $^2$ ), 1.38 – 1.33 (m, 8H, Gua $^1$ -( $\text{CH}_2$ ) $_2$ -(**CH** $_2$ ) $_4$ -( $\text{CH}_2$ ) $_2$ -Gua $^2$ ).  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz, Methanol- $d_4$ , Tetra-Trifluoracetat)  $\delta$  162.56 ( $\text{C}_{\text{quat}}$ , q,  $J$  = 35.4 Hz, **CF** $_3$  (TFA)), 157.67 ( $\text{C}_{\text{quat}}$ , **C=O** (TFA)), 157.61 ( $\text{C}_{\text{quat}}$ , 2 **C=N**), 136.62 (+, 2 Im-**C**-2), 123.32 (+, 2 Im-**C**-4), 121.40 (+, 2 Im-**C**-5), 47.87 (-, 2 Im-1-**CH** $_2$ ), 42.70 (-, Gua $^1$ - $\text{CH}_2$ -( $\text{CH}_2$ ) $_6$ -**CH** $_2$ -Gua $^2$ ), 39.35 (-, 2 Im-1-( $\text{CH}_2$ ) $_2$ -**CH** $_2$ ), 30.51 (-, 2 Im-1- $\text{CH}_2$ -**CH** $_2$ ), 30.26 (-, Gua $^1$ - $\text{CH}_2$ -**CH** $_2$ -( $\text{CH}_2$ ) $_4$ -**CH** $_2$ - $\text{CH}_2$ -Gua $^2$ ), 29.88 (-, Gua $^1$ -( $\text{CH}_2$ ) $_3$ -(**CH** $_2$ ) $_2$ -( $\text{CH}_2$ ) $_3$ -Gua $^2$ ), 27.72 (-, Gua $^1$ -( $\text{CH}_2$ ) $_2$ -**CH** $_2$ -( $\text{CH}_2$ ) $_2$ -**CH** $_2$ -( $\text{CH}_2$ ) $_2$ -Gua $^2$ ). MS (LC-MS, ESI):  $m/z$  445.35 [ $\text{M}+\text{H}^+$ ]. HRMS (ESI-MS):  $m/z$  [ $\text{M}+\text{H}^+$ ] berechnet für  $\text{C}_{22}\text{H}_{41}\text{N}_{10}^+$ : 445.3510, gefunden 445.3506.

**1-{8-[3-(3-(1*H*-Imidazol-4-yl)propyl)guanidino]octyl}-3-[3-(2-amino-4-methylthiazol-5-yl)propyl]guanidin (276)**

**C<sub>23</sub>H<sub>42</sub>N<sub>10</sub>S** (*M* = 490,72 g/mol)

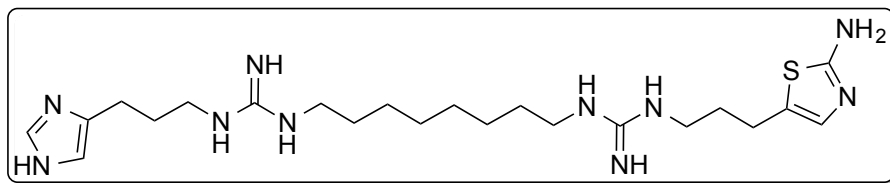


Die Endverbindung wurde gemäß **AAV 12** mit **264** (direkt aus Gemisch) und

TFA (4 ml) in DCM (16 ml) synthetisiert. Man erhielt ein gelbes Öl (**276** • 4 TFA, 13,8 mg, 3,6%). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, Methanol-*d*<sub>4</sub>, Tetra-Trifluoracetat) δ 8.80 (s, 1H, Im-2-*H*), 7.34 (s, 1H, Im-5-*H*), 3.27 – 3.14 (m, 8H, Im-4-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub> + Thiaz-5-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub> + Gua<sup>1</sup>-CH<sub>2</sub> + CH<sub>2</sub>-Gua<sup>2</sup>), 2.80 (t, *J* = 7.8 Hz, 2H, Thiaz-5-CH<sub>2</sub>), 2.68 (t, *J* = 7.7 Hz, 2H, Im-4-CH<sub>2</sub>), 2.17 (s, 3H, Thiaz-4-CH<sub>3</sub>), 1.96 (p, *J* = 7.3 Hz, 2H, Im-4-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>), 1.83 (p, *J* = 7.3 Hz, 2H, Thiaz-5-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>), 1.59 (p, *J* = 7.0 Hz, 4H, Gua<sup>1</sup>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-Gua<sup>2</sup>), 1.38 – 1.31 (m, 8H, Gua<sup>1</sup>-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-Gua<sup>2</sup>). <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, Methanol-*d*<sub>4</sub>, Tetra-Trifluoracetat) δ 171.39 (C<sub>quat</sub>, Thiaz-C-2), 157.56 (C<sub>quat</sub>, 2 C=N), 134.90 (+, Im-C-2), 134.57 (C<sub>quat</sub>, Im-C-4), 132.43 (C<sub>quat</sub>, Thiaz-C-4), 118.59 (C<sub>quat</sub>, Thiaz-C-5), 116.99 (+, Im-C-5), 42.66 (-, Gua<sup>1</sup>-CH<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>6</sub>-CH<sub>2</sub>-Gua<sup>2</sup>), 41.60 (-, Thiaz-5-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>), 41.50 (-, Im-4-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>), 30.60 (-, Thiaz-5-CH<sub>2</sub>), 30.31 (-, Gua<sup>1</sup>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-Gua<sup>2</sup>), 29.96 (-, Gua<sup>1</sup>-(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-Gua<sup>2</sup>), 28.84 (-, Im-4-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>), 25.90 (-, Gua<sup>1</sup>-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-Gua<sup>2</sup>), 23.51 (-, Thiaz-5-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>), 22.55 (-, Im-4-CH<sub>2</sub>), 11.46 (+, Thiaz-4-CH<sub>3</sub>). MS (LC-MS, ESI): *m/z* 491.34 [M+H<sup>+</sup>]. HRMS (ESI-MS): *m/z* [M+H<sup>+</sup>] berechnet für C<sub>23</sub>H<sub>43</sub>N<sub>10</sub>S<sup>+</sup>: 491.3387, gefunden 491.3385.

**1-{8-[3-(3-(1*H*-Imidazol-4-yl)propyl)guanidino]octyl}-3-[3-(2-aminothiazol-5-yl)propyl]guanidin (277)**

**C<sub>22</sub>H<sub>40</sub>N<sub>10</sub>S** (*M* = 476,69 g/mol)



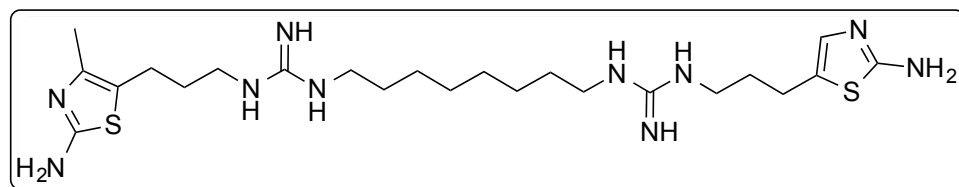
Die Endverbindung wurde gemäß **AAV 12** mit **265** (direkt aus Gemisch) und

TFA (4 ml) in DCM (16 ml) synthetisiert. Man erhielt ein gelbes Öl (**277** • 4 TFA, 13,7 mg, 3,6%). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, Methanol-*d*<sub>4</sub>, Tetra-Trifluoracetat) δ 8.81 (d, *J* = 1.4 Hz, 1H, Im-2-*H*), 7.34 (d, *J* = 1.3 Hz, 1H, Im-5-*H*), 6.97 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H, Thiaz-4-*H*), 3.29 – 3.13 (m, 8H, Im-4-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub> + Thiaz-5-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub> + Gua<sup>1</sup>-CH<sub>2</sub> + CH<sub>2</sub>-Gua<sup>2</sup>), 2.80 (t, *J* = 7.8 Hz, 2H, Thiaz-5-CH<sub>2</sub>), 2.73 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H, Im-4-CH<sub>2</sub>), 2.01 – 1.82 (m, 4H, Im-4-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub> + Thiaz-5-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>), 1.63 – 1.54 (m, 4H, Gua<sup>1</sup>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-Gua<sup>2</sup>), 1.39 – 1.35 (m, 8H,

Gua<sup>1</sup>-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-Gua<sup>2</sup>). <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, Methanol-*d*<sub>4</sub>, Tetra-Trifluoracetat) δ 172.30 (C<sub>quat</sub>, Thiaz-**C-2**), 157.06 (C<sub>quat</sub>, 2 **C=N**), 134.94 (+, Im-**C-2**), 134.57 (C<sub>quat</sub>, Im-**C-4**), 126.58 (C<sub>quat</sub>, Thiaz-**C-5**), 123.72 (+, Thiaz-**C-4**), 116.98 (+, Im-**C-5**), 42.68 (-, Gua<sup>1</sup>-CH<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>6</sub>-CH<sub>2</sub>-Gua<sup>2</sup>), 41.62 (-, Thiaz-5-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>), 41.51 (-, Im-4-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>), 35.90 (-, Thiaz-5-CH<sub>2</sub>), 30.37 (-, Gua<sup>1</sup>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-Gua<sup>2</sup>), 29.98 (-, Gua<sup>1</sup>-(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-Gua<sup>2</sup>), 28.84 (-, Im-4-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>), 27.80 (-, Gua<sup>1</sup>-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-Gua<sup>2</sup>), 24.85 (-, Thiaz-5-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>), 22.57 (-, Im-4-CH<sub>2</sub>). MS (LC-MS, ESI): m/z 477.32 [M+H<sup>+</sup>]. HRMS (ESI-MS): m/z [M+H<sup>+</sup>] berechnet für C<sub>22</sub>H<sub>41</sub>N<sub>10</sub>S<sup>+</sup>: 477.3231, gefunden 477.3227.

**1-[3-(2-Amino-4-methylthiazol-5-yl)propyl]-3-{8-[3-(3-(2-aminothiazol-5-yl)propyl)guanidino]octyl}guanidin (278)**

**C<sub>23</sub>H<sub>42</sub>N<sub>10</sub>S<sub>2</sub> (M = 522,78 g/mol)**



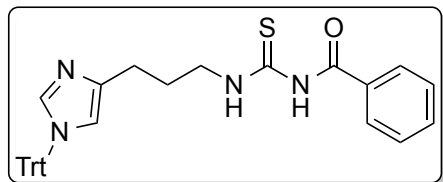
Die  
Endverbindung  
wurde gemäß  
**AAV 12 mit 266**

(direkt aus Gemisch) und TFA (4 ml) in DCM (16 ml) synthetisiert. Man erhielt ein gelbes Öl (**278** • 4 TFA, 28,3 mg, 7,1%). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, Methanol-*d*<sub>4</sub>, Tetra-Trifluoracetat) δ 7.02 (s, 1H, Thiaz-4-**H**), 3.29 – 3.05 (m, 8H, 2 Thiaz-5-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub> + Gua<sup>1</sup>-CH<sub>2</sub> + CH<sub>2</sub>-Gua<sup>2</sup>), 2.85 – 2.55 (m, 4H, 2 Thiaz-5-CH<sub>2</sub>), 2.19 (s, 3H, Thiaz-4-CH<sub>3</sub>), 2.00 – 1.73 (m, 4H, 2 Thiaz-5-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>), 1.69 – 1.50 (m, 4H, Gua<sup>1</sup>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-Gua<sup>2</sup>), 1.46 – 1.30 (m, 8H, Gua<sup>1</sup>-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-Gua<sup>2</sup>). <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, Methanol-*d*<sub>4</sub>, Tetra-Trifluoracetat) δ 171.71 (C<sub>quat</sub>, Thiaz-**C-2**), 170.26 (C<sub>quat</sub>, Thiaz-**C-2**), 157.52 (C<sub>quat</sub>, 2 **C=N**), 132.41 (C<sub>quat</sub>, Thiaz-**C-4**), 126.72 (C<sub>quat</sub>, Thiaz-**C-5**), 123.67 (+, Thiaz-**C-4**), 118.85 (C<sub>quat</sub>, Thiaz-**C-5**), 43.05 (-, Gua<sup>1</sup>-CH<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>6</sub>-CH<sub>2</sub>-Gua<sup>2</sup>), 42.00 (-, Thiaz-5-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>), 41.92 (-, Thiaz-5-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>), 31.01 (-, Thiaz-5-CH<sub>2</sub>), 30.77 (-, Thiaz-5-CH<sub>2</sub>), 30.41 (-, Gua<sup>1</sup>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-Gua<sup>2</sup>), 30.19 (-, Gua<sup>1</sup>-(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-Gua<sup>2</sup>), 27.88 (-, Gua<sup>1</sup>-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-Gua<sup>2</sup>), 25.34 (-, Thiaz-5-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>), 24.01 (-, Thiaz-5-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>), 12.36 (+, Thiaz-4-CH<sub>3</sub>). MS (LC-MS, ESI): m/z 523.31 [M+H<sup>+</sup>]. HRMS (ESI-MS): m/z [M+H<sup>+</sup>] berechnet für C<sub>23</sub>H<sub>43</sub>N<sub>10</sub>S<sub>2</sub><sup>+</sup>: 523.3108, gefunden 523.3106.

### 6.2.35. Synthese der SK&F 91486 - Analoga durch Heteroatomaustausch am Guanidin (279-287)

#### *N*-{[3-(1-Trityl-1*H*-imidazol-4-yl)propyl]thiocarbamoyl}benzamid (279)

$C_{33}H_{30}N_4OS$  ( $M = 530,69$  g/mol)

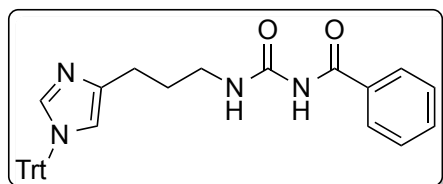


Die gewünschte Struktur wurde gemäß **AAV 7** mit **6** (4,8 g, 13,06 mmol) und **60** (1,76 ml, 13,06 mmol) in 30 ml DCM synthetisiert. Das Produkt wurde mittels Säulenchromatographie (EtOAc/PE 1/2 – 1/1 v/v)

gereinigt. Man erhielt einen gelben Feststoff (4,60 g, 66%). Smp. 139,4 °C.  $^1H$  NMR (300 MHz, Chloroform-*d*)  $\delta$  10.76 (bs, 1H, (C=O)-NH), 9.09 (bs, 1H, (C=S)-NH-CH<sub>2</sub>), 7.85 – 7.74 (m, 2H, Ph-H), 7.63 – 7.54 (m, 1H, Ph-H), 7.52 – 7.42 (m, 2H, Ph-H), 7.37 (d,  $J = 1.3$  Hz, 1H, Im-2-H), 7.39 – 7.25 (m, 9H, Ph-H), 7.20 – 7.05 (m, 6H, Ph-H), 6.60 (s, 1H, Im-5-H), 3.72 (q,  $J = 6.9$  Hz, 2H, Im-4-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>), 2.66 (t,  $J = 7.3$  Hz, 2H, Im-4-CH<sub>2</sub>), 2.05 (p,  $J = 7.3$  Hz, 2H, Im-4-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>).  $^{13}C$  NMR (75 MHz, Chloroform-*d*)  $\delta$  179.69 (C<sub>quat</sub>, C=S), 166.76 (C<sub>quat</sub>, C=O), 142.53 (C<sub>quat</sub>, 3 Ph-C-1), 140.22 (C<sub>quat</sub>, Im-C-4), 138.62 (+, Im-C-2), 133.46 (+, 1 Ph-C), 131.89 (C<sub>quat</sub>, 1 Ph-C), 129.80 (+, 6 Ph-C), 129.08 (+, 2 Ph-C), 128.05 (+, 3 Ph-C), 127.99 (+, 6 Ph-C), 127.49 (+, 2 Ph-C), 118.26 (+, Im-C-5), 75.14 (C<sub>quat</sub>, CPh<sub>3</sub>), 45.35 (-, Im-4-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>), 27.72 (-, Im-4-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>), 25.73 (-, Im-4-CH<sub>2</sub>). MS (LC-MS, ESI):  $m/z$  531.22 [M+H<sup>+</sup>]. HRMS (ESI-MS):  $m/z$  [M+H<sup>+</sup>] berechnet für C<sub>33</sub>H<sub>31</sub>N<sub>4</sub>OS<sup>+</sup>: 531.2213, gefunden 531.2218.

#### *N*-{[3-(1-Trityl-1*H*-imidazol-4-yl)propyl]carbamoyl}benzamid (281)

$C_{33}H_{30}N_4O_2$  ( $M = 514,63$  g/mol)



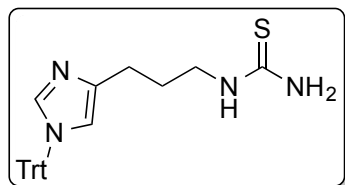
Die gewünschte Struktur wurde gemäß **AAV 7** mit **6** (1,2 g, 3,27 mmol) und **280** (0,40 ml, 3,27 mmol) in 30 ml DCM synthetisiert. Das Produkt wurde mittels Säulenchromatographie (DCM/MeOH 98/2 – 95/5 v/v)

gereinigt. Man erhielt ein gelbes Öl (1,06 g, 63%).  $^1H$  NMR (300 MHz, Chloroform-*d*)  $\delta$  10.14 (bs, 1H, (C=O)-NH-(C=O)), 8.88 (bs, 1H, (C=O)-NH-CH<sub>2</sub>), 8.07 – 7.90 (m, 2H, Ph-H), 7.55 – 7.46 (m, 1H, Ph-H), 7.46 – 7.39 (m, 2H, Ph-H), 7.37 (s, 1H, Im-2-H), 7.32 – 7.27 (m, 9H, Ph-H), 7.13 (m, 6H, Ph-H), 6.57 (s, 1H, Im-5-H), 3.40 (q,  $J = 6.7$  Hz, 2H, Im-4-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>), 2.64 (t,  $J = 7.6$  Hz, 2H, Im-4-CH<sub>2</sub>), 1.96 (p,  $J = 7.2$  Hz, 2H, Im-4-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>).  $^{13}C$  NMR (75 MHz, Chloroform-*d*)  $\delta$  168.39 (C<sub>quat</sub>, C=O-Ph), 154.83 (C<sub>quat</sub>, NH-(C=O)-NH), 142.55 (C<sub>quat</sub>, 3 Ph-C-1), 140.74 (C<sub>quat</sub>, Im-C-4), 138.50 (+, Im-C-2), 132.91 (+, 1 Ph-C), 132.52 (C<sub>quat</sub>, 1 Ph-C), 129.79 (+, 6 Ph-C), 129.74 (+, 2 Ph-C), 128.62 (+, 2 Ph-C), 128.03 (+, 6 Ph-C), 127.99 (+, 3 Ph-C), 118.00 (+, Im-C-5), 75.12 (C<sub>quat</sub>, CPh<sub>3</sub>), 39.53 (-, Im-4-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>), 29.20 (-, Im-4-

$\text{CH}_2\text{-CH}_2$ ), 25.89 (-, Im-4- $\text{CH}_2$ ). MS (LC-MS, ESI):  $m/z$  515.25  $[\text{M}+\text{H}^+]$ . HRMS (ESI-MS):  $m/z$   $[\text{M}+\text{H}^+]$  berechnet für  $\text{C}_{33}\text{H}_{31}\text{N}_4\text{O}_2^+$ : 515.2442, gefunden 515.2451.

### 1-[3-(1-Trityl-1H-imidazol-4-yl)propyl]thioharnstoff (282)

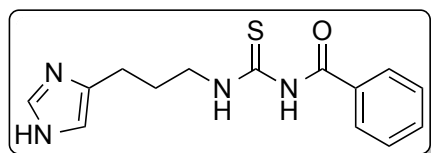
$\text{C}_{26}\text{H}_{26}\text{N}_4\text{S}$  ( $M = 426,58$  g/mol)



Die Zielstruktur wurde aus **279** (1,5 g, 2,83 mmol) und  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (781 mg, 5,65 mmol) in 30 ml MeOH/ $\text{H}_2\text{O}$  (7/3 v/v) gemäß **AVV 8** hergestellt. Man erhielt einen beigen Feststoff (920 mg, 76%). Smp. 196,1 °C.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, Methanol- $d_4$ )  $\delta$  7.45 – 7.28 (m, 10H, Ph-**H** + Im-2-**H**), 7.22 – 7.08 (m, 6H, Ph-**H**), 6.71 (s, 1H, Im-5-**H**), 3.48 + 3.13 (2 bs, 1.2H + 0.8H, Im-4-( $\text{CH}_2$ ) $_2$ -**CH** $_2$  (Thion-Thiol-Tautomerie)), 2.56 (t,  $J = 7.3$  Hz, 2H, Im-4-**CH** $_2$ ), 1.84 (p,  $J = 7.3$  Hz, 2H, Im-4-**CH** $_2$ -**CH** $_2$ ).  $^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz, Methanol- $d_4$ )  $\delta$  179.77 ( $\text{C}_{\text{quat}}$ , **C=S**), 143.76 ( $\text{C}_{\text{quat}}$ , 3 Ph-**C**-1), 141.40 ( $\text{C}_{\text{quat}}$ , Im-**C**-4), 139.35 (+, Im-**C**-2), 130.88 (+, 6 Ph-**C**), 129.28 (+, 3 Ph-**C**), 129.24 (+, 6 Ph-**C**), 119.92 (+, Im-**C**-5), 76.77 ( $\text{C}_{\text{quat}}$ , **CPh** $_3$ ), 45.09 (-, Im-4-( $\text{CH}_2$ ) $_2$ -**CH** $_2$ ), 29.93 (-, Im-4-**CH** $_2$ -**CH** $_2$ ), 26.03 (-, Im-4-**CH** $_2$ ). MS (LC-MS, ESI):  $m/z$  427.20  $[\text{M}+\text{H}^+]$ . HRMS (ESI-MS):  $m/z$   $[\text{M}+\text{H}^+]$  berechnet für  $\text{C}_{26}\text{H}_{27}\text{N}_4\text{S}^+$ : 427.1951, gefunden 427.1955.

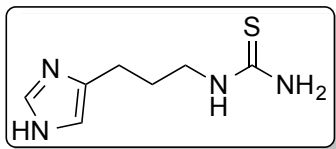
### N-[[3-(1H-Imidazol-4-yl)propyl]thiocarbamoyl]benzamid (283)

$\text{C}_{14}\text{H}_{16}\text{N}_4\text{OS}$  ( $M = 288,37$  g/mol)



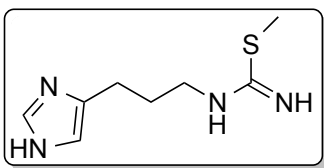
Die Endverbindung wurde gemäß **AAV 12** mit **279** (1,0 g, 1,88 mmol) und TFA (4 ml) in DCM (16 ml) synthetisiert. Das Produkt wurde mittels Säulenchromatographie (DCM/MeOH/7M  $\text{NH}_3$  in MeOH

95/3/2 v/v/v) gereinigt. Man erhielt **282** als freie Base und gelben Feststoff (350 mg, 64%). Smp. 139,8 °C.  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz, Methanol- $d_4$ )  $\delta$  8.01 – 7.84 (m, 2H, Ph-**H**), 7.71 – 7.62 (m, 1H, Ph-**H**), 7.61 (s, 1H, Im-2-**H**), 7.57 – 7.46 (m, 2H, Ph-**H**), 6.88 (s, 1H, Im-5-**H**), 3.72 (t,  $J = 7.0$  Hz, 2H, Im-4-( $\text{CH}_2$ ) $_2$ -**CH** $_2$ ), 2.70 (t,  $J = 7.5$  Hz, 2H, Im-4-**CH** $_2$ ), 2.04 (p,  $J = 7.3$  Hz, 2H, Im-4-**CH** $_2$ -**CH** $_2$ ).  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz, Methanol- $d_4$ )  $\delta$  182.06 ( $\text{C}_{\text{quat}}$ , **C=S**), 169.56 ( $\text{C}_{\text{quat}}$ , **C=O**), 137.51 ( $\text{C}_{\text{quat}}$ , Im-**C**-4), 135.97 (+, Im-**C**-2), 134.24 (+, 1 Ph-**C**), 133.95 ( $\text{C}_{\text{quat}}$ , 1 Ph-**C**), 129.88 (+, 2 Ph-**C**), 129.19 (+, 2 Ph-**C**), 117.78 (+, Im-**C**-5), 45.70 (-, Im-4-( $\text{CH}_2$ ) $_2$ -**CH** $_2$ ), 29.01 (-, Im-4-**CH** $_2$ -**CH** $_2$ ), 25.07 (-, Im-4-**CH** $_2$ ). MS (LC-MS, ESI):  $m/z$  289.11  $[\text{M}+\text{H}^+]$ . HRMS (ESI-MS):  $m/z$   $[\text{M}+\text{H}^+]$  berechnet für  $\text{C}_{14}\text{H}_{17}\text{N}_4\text{OS}^+$ : 289.1118, gefunden 289.1120.

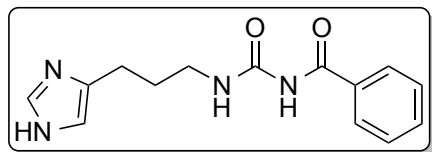
**1-[3-(1H-Imidazol-4-yl)propyl]thioharnstoff (284)****C<sub>7</sub>H<sub>12</sub>N<sub>4</sub>S** (*M* = 184,26 g/mol)

Die Zielstruktur wurde aus **283** (160 mg, 0,55 mmol) und K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (153 mg, 1,11 mmol) in 20 ml MeOH/H<sub>2</sub>O (7/3 v/v) gemäß **AVV 8** hergestellt. Das Produkt wurde mittels Säulenchromatographie (DCM/MeOH/7M NH<sub>3</sub> in MeOH 90/8/2 v/v/v) gereinigt.

Man erhielt einen farblosen Feststoff (80 mg, 78%). Smp. 142,2 °C. <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, Methanol-*d*<sub>4</sub>) δ 7.63 (s, 1H, Im-2-**H**), 6.84 (s, 1H, Im-5-**H**), 3.50 + 3.16 (2 bs, 1.25H + 0.75H, Im-4-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-**CH**<sub>2</sub> (Thion-Thiol-Tautomerie)), 2.62 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H, Im-4-**CH**<sub>2</sub>), 1.87 (p, *J* = 7.4 Hz, 2H, Im-4-CH<sub>2</sub>-**CH**<sub>2</sub>). <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, Methanol-*d*<sub>4</sub>) δ 184.79 (C<sub>quat</sub>, **C=S**), 137.62 (C<sub>quat</sub>, Im-**C**-4), 135.85 (+, Im-**C**-2), 117.85 (+, Im-**C**-5), 45.36 (-, Im-4-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-**CH**<sub>2</sub>), 30.20 (-, Im-4-CH<sub>2</sub>-**CH**<sub>2</sub>), 24.82 (-, Im-4-**CH**<sub>2</sub>). MS (LC-MS, ESI): *m/z* 185.09 [M+H<sup>+</sup>]. HRMS (ESI-MS): *m/z* [M+H<sup>+</sup>] berechnet für C<sub>7</sub>H<sub>13</sub>N<sub>4</sub>S<sup>+</sup>: 185.0855, gefunden 185.0855.

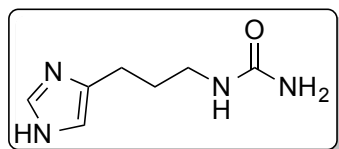
**N-[3-(1H-Imidazol-4-yl)propyl]-S-methylisothioharnstoff (285)****C<sub>8</sub>H<sub>14</sub>N<sub>4</sub>S** (*M* = 198,29 g/mol)

Zu einer auf 0 °C gekühlten Suspension von **282** (500 mg, 1,17 mmol) in Ethanol (20 ml) wurde tropfenweise 66%ige wässrige HI-Lösung (5 ml) zugegeben. Nachdem mit HI-Überschuss ein gelber Feststoff ausfiel (**284** • HI), wurde dieser abfiltriert und mit Et<sub>2</sub>O gewaschen. Anschließend wurde **284** • HI in Methanol (5 ml) gelöst und mit Methyljodid (0,08 ml, 1,29 mmol) versetzt. Die Lösung wurde für 1 h refluxiert und einrotiert. Umkristallisation des Rückstands aus Isopropanol/Et<sub>2</sub>O ergab **285** • 2 HI als gelbbraunen Feststoff (300 mg, 56%). Smp. 104,9 °C (2 HI). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, Methanol-*d*<sub>4</sub>, Di-Hydroiodid) δ 8.85 (d, *J* = 1.4 Hz, 1H, Im-2-**H**), 7.43 (d, *J* = 1.4 Hz, 1H, Im-5-**H**), 3.46 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H, Im-4-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-**CH**<sub>2</sub>), 2.84 (t, *J* = 7.7 Hz, 2H, Im-4-**CH**<sub>2</sub>), 2.66 (s, 3H, S-**CH**<sub>3</sub>), 2.02 (p, *J* = 7.5 Hz, 2H, Im-4-CH<sub>2</sub>-**CH**<sub>2</sub>). <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, Methanol-*d*<sub>4</sub>, Di-Hydroiodid) δ 170.42 (C<sub>quat</sub>, **C-S**), 135.07 (+, Im-**C**-2), 134.21 (C<sub>quat</sub>, Im-**C**-4), 117.59 (+, Im-**C**-5), 44.74 (-, Im-4-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-**CH**<sub>2</sub>), 27.96 (-, Im-4-CH<sub>2</sub>-**CH**<sub>2</sub>), 22.99 (-, Im-4-**CH**<sub>2</sub>), 15.40 (+, S-**CH**<sub>3</sub>). MS (LC-MS, ESI): *m/z* 199.10 [M+H<sup>+</sup>]. HRMS (ESI-MS): *m/z* [M+H<sup>+</sup>] berechnet für C<sub>8</sub>H<sub>15</sub>N<sub>4</sub>S<sup>+</sup>: 199.1012, gefunden 199.1012.

***N*-{[3-(1*H*-imidazol-4-yl)propyl]carbamoyl}benzamid (**286**)****C<sub>14</sub>H<sub>16</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub> (M = 272,31 g/mol)**

Die Endverbindung wurde gemäß **AAV 12** mit **281** (0,98 g, 1,90 mmol) und TFA (4 ml) in DCM (16 ml) synthetisiert. Das Produkt wurde mittels Säulen-

chromatographie (DCM/MeOH/7M NH<sub>3</sub> in MeOH 95/3/2 v/v/v) gereinigt. Man erhielt **282** als freie Base und farblosen Feststoff (300 mg, 58%). Smp. 170,2 °C. <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, Methanol-*d*<sub>4</sub>) δ 7.97 – 7.86 (m, 2H, Ph-**H**), 7.66 – 7.60 (m, 1H, Ph-**H**), 7.58 (s, 1H, Im-2-**H**), 7.53 – 7.44 (m, 2H, Ph-**H**), 6.84 (s, 1H, Im-5-**H**), 3.36 (t, J = 6.9 Hz, 2H, Im-4-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-**CH**<sub>2</sub>), 2.67 (t, J = 7.4 Hz, 2H, Im-4-**CH**<sub>2</sub>), 1.92 (p, J = 7.1 Hz, 2H, Im-4-CH<sub>2</sub>-**CH**<sub>2</sub>). <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, Methanol-*d*<sub>4</sub>) δ 170.45 (C<sub>quat</sub>, **C=O**-Ph), 156.15 (C<sub>quat</sub>, NH-(**C=O**)-NH), 137.47 (C<sub>quat</sub>, Im-**C**-4), 135.93 (+, Im-**C**-2), 134.30 (C<sub>quat</sub>, 1 Ph-**C**), 134.00 (+, 1 Ph-**C**), 129.79 (+, 2 Ph-**C**), 129.04 (+, 2 Ph-**C**), 118.02 (+, Im-**C**-5), 40.11 (-, Im-4-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-**CH**<sub>2</sub>), 30.51 (-, Im-4-CH<sub>2</sub>-**CH**<sub>2</sub>), 24.90 (-, Im-4-**CH**<sub>2</sub>). MS (LC-MS, ESI): m/z 273.14 [M+H<sup>+</sup>]. HRMS (ESI-MS): m/z [M+H<sup>+</sup>] berechnet für C<sub>14</sub>H<sub>17</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub><sup>+</sup>: 273.1346, gefunden 273.1352.

***1*-[3-(1*H*-imidazol-4-yl)propyl]harnstoff (**287**)****C<sub>7</sub>H<sub>12</sub>N<sub>4</sub>O (M = 168,20 g/mol)**

**286** (120 mg, 0,44 mmol) wurde in einer 1M NaOH-Lösung (10 ml) suspendiert und 1 h lang refluxiert. Nachdem die mittlerweile entstandene Lösung wieder abgekühlt war, fiel ein weißer Feststoff (50 mg, 67%) aus, welcher filtriert und mit

wenig Et<sub>2</sub>O gewaschen wurde. Smp. 128,0 °C. <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, Methanol-*d*<sub>4</sub>) δ 7.65 (s, 1H, Im-2-**H**), 6.83 (s, 1H, Im-5-**H**), 3.12 (t, J = 6.9 Hz, 2H, Im-4-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-**CH**<sub>2</sub>), 2.61 (t, J = 7.5 Hz, 2H, Im-4-**CH**<sub>2</sub>), 1.78 (p, J = 7.1 Hz, 2H, Im-4-CH<sub>2</sub>-**CH**<sub>2</sub>). <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, Methanol-*d*<sub>4</sub>) δ 162.39 (C<sub>quat</sub>, **C=O**), 137.45 (C<sub>quat</sub>, Im-**C**-4), 135.74 (+, Im-**C**-2), 117.98 (+, Im-**C**-5), 40.37 (-, Im-4-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-**CH**<sub>2</sub>), 31.08 (-, Im-4-CH<sub>2</sub>-**CH**<sub>2</sub>), 24.57 (-, Im-4-**CH**<sub>2</sub>). MS (LC-MS, ESI): m/z 169.11 [M+H<sup>+</sup>]. HRMS (ESI-MS): m/z [M+H<sup>+</sup>] berechnet für C<sub>7</sub>H<sub>13</sub>N<sub>4</sub>O<sup>+</sup>: 169.1084, gefunden 169.1088.



### 6.2.36. Gescheiterte Synthesewege

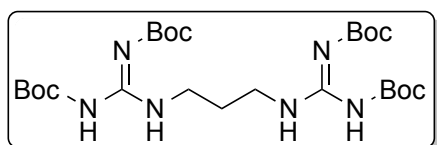
#### 6.2.36.1. Synthese der Bis(N',N''-di-tert-butoxycarbonylguanidine) 288-293

##### Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Synthese der Bis(N',N''-di-tert-butoxycarbonylguanidine) 288-293 (AAV 21)

Zu einer Suspension des entsprechenden Diamins (1 eq), **177** (2 eq) und HgCl<sub>2</sub> (4 eq) in DCM wurde NEt<sub>3</sub> (6 eq) zugegeben. Das Gemisch wurde über Nacht bei rt gerührt. Um überschüssiges HgCl<sub>2</sub> vollständig zu entfernen, wurde der Lösung nach Beendigung der Reaktion 7N NH<sub>3</sub> in MeOH (3-5 ml) zugegeben (Fällung schwerlöslicher Quecksilber-Ammoniak-Komplexe) und die entstandene Suspension über Celite abfiltriert. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch gereinigt (DCM/MeOH/7M NH<sub>3</sub> in MeOH 98/1/1 v/v/v).

##### 1,1'-(Propan-1,3-diyl)bis(N',N''-di-tert-butoxycarbonylguanidin) (288)

**C<sub>25</sub>H<sub>46</sub>N<sub>6</sub>O<sub>8</sub>** (*M* = 558,67 g/mol)

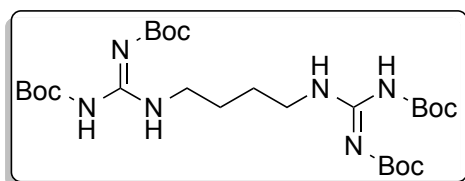


Die Darstellung erfolgte gemäß **AAV 21** mit 1,3-Propandiamin (0,15 ml, 1,75 mmol), **177** (1,02 g, 3,5 mmol), HgCl<sub>2</sub> (1,90 g, 7,00 mmol) und NEt<sub>3</sub> (1,46 ml, 10,50 mmol) in 20 ml DCM. Man erhielt einen farblosen

Schaum (430 mg, 44%). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, Chloroform-*d*) δ 11.45 (bs, 2H, 2 NH), 8.34 (t, J = 5.2 Hz, 2H, 2 NH), 3.45 (q, J = 6.9 Hz, 4H, Gua<sup>1</sup>-CH<sub>2</sub> + CH<sub>2</sub>-Gua<sup>2</sup>), 1.83 (p, J = 7.0 Hz, 2H, Gua<sup>1</sup>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-Gua<sup>2</sup>), 1.46 (s, 18H, 2 C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 1.45 (s, 18H, 2 C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>). <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, Chloroform-*d*) δ 163.53 (C<sub>quat</sub>, 2 C=N), 156.21 (C<sub>quat</sub>, 2 C=O), 153.19 (C<sub>quat</sub>, 2 C=O), 83.06 (C<sub>quat</sub>, 2 C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 79.20 (C<sub>quat</sub>, 2 C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 38.46 (-, Gua<sup>1</sup>-CH<sub>2</sub> + CH<sub>2</sub>-Gua<sup>2</sup>), 28.86 (-, Gua<sup>1</sup>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-Gua<sup>2</sup>), 28.26 (+, 2 C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 28.05 (+, 2 C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>). MS (LC-MS, ESI): *m/z* 559.35 [M+H<sup>+</sup>]. HRMS (ESI-MS): *m/z* [M+H<sup>+</sup>] berechnet für C<sub>25</sub>H<sub>47</sub>N<sub>6</sub>O<sub>8</sub><sup>+</sup>: 559.3450, gefunden 559.3454.

##### 1,1'-(Butan-1,4-diyl)bis(N',N''-di-tert-butoxycarbonylguanidin) (289)

**C<sub>26</sub>H<sub>48</sub>N<sub>6</sub>O<sub>8</sub>** (*M* = 572,69 g/mol)



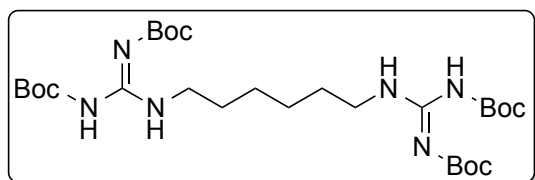
Die Darstellung erfolgte gemäß **AAV 21** mit 1,4-Butandiamin (155 mg, 1,75 mmol), **177** (1,02 g, 3,5 mmol), HgCl<sub>2</sub> (1,90 g, 7,00 mmol) und NEt<sub>3</sub> (1,46 ml, 10,50 mmol) in 20 ml DCM. Man erhielt einen farblosen Feststoff (430 mg, 43%). Smp.

255,3 °C. <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, Chloroform-*d*) δ 11.50 (bs, 2H, 2 NH), 8.32 (t, J = 5.0 Hz, 2H, 2

**NH**), 3.44 (q,  $J = 5.3$  Hz, 4H,  $\text{Gua}^1\text{-CH}_2 + \text{CH}_2\text{-Gua}^2$ ), 1.66 – 1.59 (m, 4H,  $\text{Gua}^1\text{-CH}_2\text{-(CH}_2)_2\text{-CH}_2\text{-Gua}^2$ ), 1.50 (s, 18H, 2  $\text{C(CH}_3)_3$ ), 1.49 (s, 18H, 2  $\text{C(CH}_3)_3$ ).  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz, Chloroform- $d$ )  $\delta$  163.60 ( $\text{C}_{\text{quat}}$ , 2  $\text{C=N}$ ), 156.17 ( $\text{C}_{\text{quat}}$ , 2  $\text{C=O}$ ), 153.32 ( $\text{C}_{\text{quat}}$ , 2  $\text{C=O}$ ), 83.12 ( $\text{C}_{\text{quat}}$ , 2  $\text{C(CH}_3)_3$ ), 79.29 ( $\text{C}_{\text{quat}}$ , 2  $\text{C(CH}_3)_3$ ), 40.48 (-,  $\text{Gua}^1\text{-CH}_2 + \text{CH}_2\text{-Gua}^2$ ), 28.30 (+, 2  $\text{C(CH}_3)_3$ ), 28.09 (+, 2  $\text{C(CH}_3)_3$ ), 26.51 (-,  $\text{Gua}^1\text{-CH}_2\text{-(CH}_2)_2\text{-CH}_2\text{-Gua}^2$ ). MS (LC-MS, ESI):  $m/z$  573.36  $[\text{M}+\text{H}^+]$ . HRMS (ESI-MS):  $m/z$   $[\text{M}+\text{H}^+]$  berechnet für  $\text{C}_{26}\text{H}_{49}\text{N}_6\text{O}_8^+$ : 573.3606, gefunden 573.3605.

### 1,1'-(Hexan-1,6-diyl)bis( $N',N''$ -di-tert-butoxycarbonylguanidin) (290)

$\text{C}_{28}\text{H}_{52}\text{N}_6\text{O}_8$  ( $M = 600,75$  g/mol)

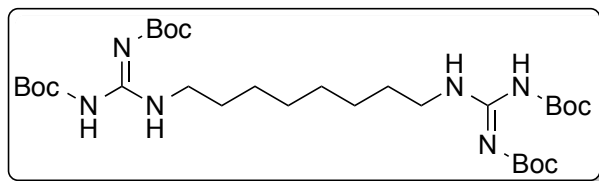


Die Darstellung erfolgte gemäß **AAV 21** mit 1,6-Hexandiamin (203 mg, 1,75 mmol), **177** (1,02 g, 3,5 mmol),  $\text{HgCl}_2$  (1,90 g, 7,00 mmol) und  $\text{NEt}_3$  (1,46 ml, 10,50 mmol) in 20 ml DCM. Man erhielt

einen farblosen Feststoff (500 mg, 48%). Smp. 256,7 °C.  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz, Chloroform- $d$ )  $\delta$  11.48 (bs, 2H, 2 **NH**), 8.29 (t,  $J = 4.8$  Hz, 2H, 2 **NH**), 3.38 (q,  $J = 7.1$  Hz, 4H,  $\text{Gua}^1\text{-CH}_2 + \text{CH}_2\text{-Gua}^2$ ), 1.61 – 1.51 (m, 4H,  $\text{Gua}^1\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-(CH}_2)_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-Gua}^2$ ), 1.47 (s, 18H, 2  $\text{C(CH}_3)_3$ ), 1.47 (s, 18H, 2  $\text{C(CH}_3)_3$ ), 1.39 – 1.32 (m, 4H,  $\text{Gua}^1\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-(CH}_2)_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-Gua}^2$ ).  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz, Chloroform- $d$ )  $\delta$  163.61 ( $\text{C}_{\text{quat}}$ , 2  $\text{C=N}$ ), 156.10 ( $\text{C}_{\text{quat}}$ , 2  $\text{C=O}$ ), 153.31 ( $\text{C}_{\text{quat}}$ , 2  $\text{C=O}$ ), 83.02 ( $\text{C}_{\text{quat}}$ , 2  $\text{C(CH}_3)_3$ ), 79.22 ( $\text{C}_{\text{quat}}$ , 2  $\text{C(CH}_3)_3$ ), 40.82 (-,  $\text{Gua}^1\text{-CH}_2 + \text{CH}_2\text{-Gua}^2$ ), 28.86 (-,  $\text{Gua}^1\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-(CH}_2)_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-Gua}^2$ ), 28.29 (+, 2  $\text{C(CH}_3)_3$ ), 28.07 (+, 2  $\text{C(CH}_3)_3$ ), 26.56 (-,  $\text{Gua}^1\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-(CH}_2)_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-Gua}^2$ ). MS (LC-MS, ESI):  $m/z$  601.39  $[\text{M}+\text{H}^+]$ . HRMS (ESI-MS):  $m/z$   $[\text{M}+\text{H}^+]$  berechnet für  $\text{C}_{28}\text{H}_{53}\text{N}_6\text{O}_8^+$ : 601.3919, gefunden 601.3920.

### 1,1'-(Octan-1,8-diyl)bis( $N',N''$ -di-tert-butoxycarbonylguanidin) (291)

$\text{C}_{30}\text{H}_{56}\text{N}_6\text{O}_8$  ( $M = 628,81$  g/mol)



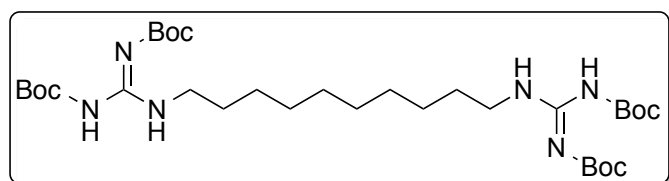
Die Darstellung erfolgte gemäß **AAV 21** mit 1,8-Octandiamin (253 mg, 1,75 mmol), **177** (1,02 g, 3,5 mmol),  $\text{HgCl}_2$  (1,90 g, 7,00 mmol) und  $\text{NEt}_3$  (1,46 ml, 10,50 mmol) in 20 ml DCM. Man erhielt einen farblosen

Feststoff (300 mg, 27%). Smp. 121,4 °C.  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz, Chloroform- $d$ )  $\delta$  11.50 (bs, 2H, 2 **NH**), 8.30 (t,  $J = 4.3$  Hz, 2H, 2 **NH**), 3.39 (q,  $J = 7.3$  Hz, 4H,  $\text{Gua}^1\text{-CH}_2 + \text{CH}_2\text{-Gua}^2$ ), 1.59 – 1.52 (m, 4H,  $\text{Gua}^1\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-(CH}_2)_4\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-Gua}^2$ ), 1.50 (s, 18H, 2  $\text{C(CH}_3)_3$ ), 1.49 (s, 18H, 2

$\text{C}(\text{CH}_3)_3$ , 1.38 – 1.29 (m, 8H,  $\text{Gua}^1\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-(CH}_2)_4\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-Gua}^2$ ).  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz, Chloroform-*d*)  $\delta$  163.60 ( $\text{C}_{\text{quat}}$ , 2  $\text{C}=\text{N}$ ), 156.09 ( $\text{C}_{\text{quat}}$ , 2  $\text{C}=\text{O}$ ), 153.33 ( $\text{C}_{\text{quat}}$ , 2  $\text{C}=\text{O}$ ), 83.04 ( $\text{C}_{\text{quat}}$ , 2  $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 79.28 ( $\text{C}_{\text{quat}}$ , 2  $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 40.98 (-,  $\text{Gua}^1\text{-CH}_2 + \text{CH}_2\text{-Gua}^2$ ), 29.13 (-,  $\text{Gua}^1\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-(CH}_2)_4\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-Gua}^2$ ), 28.94 (-,  $\text{Gua}^1\text{-(CH}_2)_3\text{-(CH}_2)_2\text{-(CH}_2)_3\text{-Gua}^2$ ), 28.32 (+, 2  $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 28.09 (+, 2  $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 26.81 (-,  $\text{Gua}^1\text{-(CH}_2)_2\text{-CH}_2\text{-(CH}_2)_2\text{-CH}_2\text{-(CH}_2)_2\text{-Gua}^2$ ). MS (LC-MS, ESI):  $m/z$  629.42  $[\text{M}+\text{H}^+]$ . HRMS (ESI-MS):  $m/z$   $[\text{M}+\text{H}^+]$  berechnet für  $\text{C}_{30}\text{H}_{57}\text{N}_6\text{O}_8^+$ : 629.4232, gefunden 629.4236.

### 1,1'-(Decan-1,10-diyl)bis(*N,N'*-di-tert-butoxycarbonylguanidin) (292)

$\text{C}_{32}\text{H}_{60}\text{N}_6\text{O}_8$  ( $M = 656,87$  g/mol)

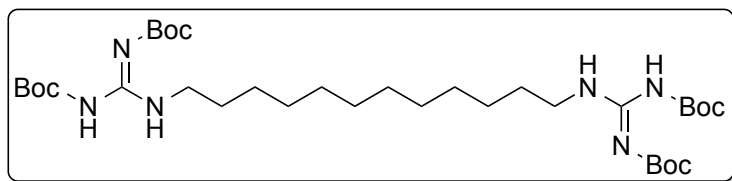


Die Darstellung erfolgte gemäß **AAV 21** mit 1,10-Decandiamin (302 mg, 1,75 mmol), **177** (1,02 g, 3,5 mmol),  $\text{HgCl}_2$  (1,90 g, 7,00 mmol) und  $\text{NEt}_3$

(1,46 ml, 10,50 mmol) in 20 ml DCM. Man erhielt einen farblosen Feststoff (420 mg, 37%). Smp. 106,6 °C.  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz, Chloroform-*d*)  $\delta$  11.50 (bs, 2H, 2  $\text{NH}$ ), 8.30 (t,  $J = 4.3$  Hz, 2H, 2  $\text{NH}$ ), 3.39 (q,  $J = 7.3$  Hz, 4H,  $\text{Gua}^1\text{-CH}_2 + \text{CH}_2\text{-Gua}^2$ ), 1.59 – 1.52 (m, 4H,  $\text{Gua}^1\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-(CH}_2)_6\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-Gua}^2$ ), 1.50 (s, 18H, 2  $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 1.49 (s, 18H, 2  $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 1.35 – 1.24 (m, 12H,  $\text{Gua}^1\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-(CH}_2)_6\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-Gua}^2$ ).  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz, Chloroform-*d*)  $\delta$  163.63 ( $\text{C}_{\text{quat}}$ , 2  $\text{C}=\text{N}$ ), 156.09 ( $\text{C}_{\text{quat}}$ , 2  $\text{C}=\text{O}$ ), 153.34 ( $\text{C}_{\text{quat}}$ , 2  $\text{C}=\text{O}$ ), 83.02 ( $\text{C}_{\text{quat}}$ , 2  $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 79.26 ( $\text{C}_{\text{quat}}$ , 2  $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 41.02 (-,  $\text{Gua}^1\text{-CH}_2 + \text{CH}_2\text{-Gua}^2$ ), 29.40 (-,  $\text{Gua}^1\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-(CH}_2)_6\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-Gua}^2$ ), 29.26 (-,  $\text{Gua}^1\text{-(CH}_2)_4\text{-(CH}_2)_2\text{-(CH}_2)_4\text{-Gua}^2$ ), 28.97 (-,  $\text{Gua}^1\text{-(CH}_2)_3\text{-CH}_2\text{-(CH}_2)_2\text{-CH}_2\text{-(CH}_2)_3\text{-Gua}^2$ ), 28.32 (+, 2  $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 28.09 (+, 2  $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 26.86 (-,  $\text{Gua}^1\text{-(CH}_2)_2\text{-CH}_2\text{-(CH}_2)_4\text{-CH}_2\text{-(CH}_2)_2\text{-Gua}^2$ ). MS (LC-MS, ESI):  $m/z$  657.45  $[\text{M}+\text{H}^+]$ . HRMS (ESI-MS):  $m/z$   $[\text{M}+\text{H}^+]$  berechnet für  $\text{C}_{32}\text{H}_{61}\text{N}_6\text{O}_8^+$ : 657.4545, gefunden 657.4548.

### 1,1'-(Dodecan-1,12-diyl)bis(*N,N'*-di-tert-butoxycarbonylguanidin) (293)

$\text{C}_{34}\text{H}_{64}\text{N}_6\text{O}_8$  ( $M = 684,92$  g/mol)



Die Darstellung erfolgte gemäß **AAV 21** mit 1,12-Dodecandiamin (351 mg, 1,75 mmol), **177** (1,02 g, 3,5 mmol),  $\text{HgCl}_2$  (1,90 g,

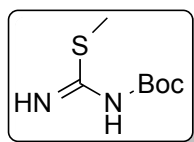
7,00 mmol) und  $\text{NEt}_3$  (1,46 ml, 10,50 mmol) in 20 ml DCM. Man erhielt einen farblosen Schaum (450 mg, 38%).  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz, Chloroform-*d*)  $\delta$  11.50 (bs, 2H, 2  $\text{NH}$ ), 8.30 (t,  $J = 4.5$  Hz, 2H, 2  $\text{NH}$ ), 3.39 (q,  $J = 7.3$  Hz, 4H,  $\text{Gua}^1\text{-CH}_2 + \text{CH}_2\text{-Gua}^2$ ), 1.60 – 1.52 (m, 4H,

Gua<sup>1</sup>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>8</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-Gua<sup>2</sup>), 1.50 (s, 18H, 2 C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 1.48 (s, 18H, 2 C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 1.35 – 1.22 (m, 16H, Gua<sup>1</sup>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>8</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-Gua<sup>2</sup>). <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, Chloroform-*d*) δ 163.64 (C<sub>quat</sub>, 2 C=N), 156.09 (C<sub>quat</sub>, 2 C=O), 153.33 (C<sub>quat</sub>, 2 C=O), 83.00 (C<sub>quat</sub>, 2 C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 79.25 (C<sub>quat</sub>, 2 C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 41.03 (-, Gua<sup>1</sup>-CH<sub>2</sub> + CH<sub>2</sub>-Gua<sup>2</sup>), 29.54 (-, Gua<sup>1</sup>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>8</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-Gua<sup>2</sup>), 29.47 (-, Gua<sup>1</sup>-(CH<sub>2</sub>)<sub>5</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>5</sub>-Gua<sup>2</sup>), 29.28 (-, Gua<sup>1</sup>-(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>-CH<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>-Gua<sup>2</sup>), 28.97 (-, Gua<sup>1</sup>-(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-CH<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>-CH<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-Gua<sup>2</sup>), 28.31 (+, 2 C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 28.08 (+, 2 C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 26.87 (-, Gua<sup>1</sup>-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>6</sub>-CH<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-Gua<sup>2</sup>). MS (LC-MS, ESI): m/z 685.49 [M+H<sup>+</sup>]. HRMS (ESI-MS): m/z [M+H<sup>+</sup>] berechnet für C<sub>34</sub>H<sub>65</sub>N<sub>6</sub>O<sub>8</sub><sup>+</sup>: 685.4858, gefunden 685.4866.

## 6.2.36.2.Synthese von sonstigen Bausteinen 306-308

### *N*-tert-Butoxycarbonyl-*S*-methylisothioharnstoff (306)

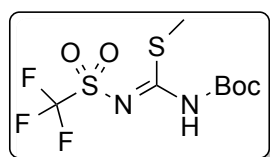
**C<sub>7</sub>H<sub>14</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>S (M = 190,26 g/mol)**



Die Synthese wurde entsprechend **AAV 10** mit **176** (10,0 g, 45,86 mmol), NEt<sub>3</sub> (6,36 ml, 45,86 mmol) und Boc<sub>2</sub>O (10,01 g, 45,86 mmol) durchgeführt. Man erhielt einen farblosen Feststoff (8,12 g, 93%). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, Chloroform-*d*) δ 7.43 (bs, 2H, 2 NH), 2.44 (s, 3H, S-CH<sub>3</sub>), 1.49 (s, 9H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>). <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, Chloroform-*d*) δ 174.26 (C<sub>quat</sub>, C-S), 162.22 (C<sub>quat</sub>, C=O), 80.05 (C<sub>quat</sub>, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 28.13 (+, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 13.40 (+, S-CH<sub>3</sub>). MS (LC-MS, ESI): m/z 191.09 [M+H<sup>+</sup>]. HRMS (ESI-MS): m/z [M+H<sup>+</sup>] berechnet für C<sub>7</sub>H<sub>15</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>S<sup>+</sup>: 191.0849, gefunden 191.0850.

### *N*-tert-Butoxycarbonyl-*S*-methyl-*N'*-trifluoromethansulfonylisothioharnstoff (307)

**C<sub>8</sub>H<sub>13</sub>F<sub>3</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>S<sub>2</sub> (M = 322,32 g/mol)**

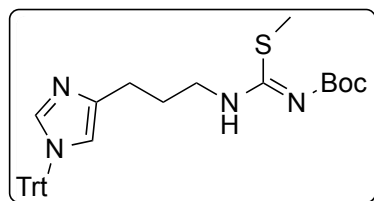


Zu einer Lösung von **306** (8,10 g, 42,57 mmol) in 50 ml DCM wurde NEt<sub>3</sub> (5,90 ml, 42,57 mmol) zugegeben bei 0 °C für 1 h gerührt. Daraufhin wurde die Temperatur auf -45 °C gesenkt und tropfenweise Trifluormethansulfonsäureanhydrid (7,16 ml, 42,57 mmol) zugesetzt. Nach erfolgter Zugabe wurde das Gemisch langsam auf rt erwärmt und für 1 h weiter gerührt. Es folgte eine Extraktion mit 2M KHSO<sub>4</sub>-Lösung, NaCl-Lösung und H<sub>2</sub>O (je 30 ml), sowie eine Trocknung der org. Phase mit Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Das Rohprodukt wurde mittels sc (EtOAc/PE 1/6 v/v) gereinigt. Man erhielt ein gelbes Öl (11,1 g, 81%). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, Chloroform-*d*) δ 9.92 (bs, 1H, NH), 2.41 (s, 3H, S-CH<sub>3</sub>), 1.50 (s, 9H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>). <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, Chloroform-*d*) δ 175.73 (C<sub>quat</sub>, C-S), 149.09 (C<sub>quat</sub>, C=O), 119.33 (q, J = 320.9 Hz, CF<sub>3</sub>-SO<sub>2</sub>), 85.86 (C<sub>quat</sub>, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 27.74 (+, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 15.41 (+, S-CH<sub>3</sub>). MS (LC-MS, ESI):

m/z 323.03 [M+H<sup>+</sup>]. HRMS (ESI-MS): m/z [M+H<sup>+</sup>] berechnet für C<sub>8</sub>H<sub>14</sub>F<sub>3</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>S<sub>2</sub><sup>+</sup>: 323.0342, gefunden 323.0337.

**3-tert-Butoxycarbonyl-1-[3-(1-trityl-1H-imidazol-4-yl)propyl]-S-methylisothioharnstoff (308)**

**C<sub>32</sub>H<sub>36</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>S (M = 540,73 g/mol)**



**6** (5,0 g, 13,61 mmol) und **307** (4,39 g, 13,61 mmol) werden in DCM (50 ml) gelöst und mit NEt<sub>3</sub> (1,89 ml, 13,61 mmol) versetzt. Die Reaktion wird bei rt über Nacht gerührt und anschließend mit gesättigter NaHCO<sub>3</sub>-Lösung, H<sub>2</sub>O sowie NaCl-Lösung extrahiert. Die org. Phase wird über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>

getrocknet und einrotiert. Die Reinigung erfolgte mittels sc (DCM/MeOH 98/2 – 95/5 v/v) und ergab ein gelbes zähflüssiges Öl (4,98 g, 68%). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, Chloroform-*d*) δ 10.36 – 9.36 (bs, 1H, **NH**), 7.36 (d, J = 1.3 Hz, 1H, Im-2-**H**), 7.35 – 7.30 (m, 9H, Ph-**H**), 7.15 – 7.10 (m, 6H, Ph-**H**), 6.57 (s, 1H, Im-5-**H**), 3.32 (t, J = 7.3 Hz, 2H, Im-4-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-**CH**<sub>2</sub>), 2.61 (t, J = 7.3 Hz, 2H, Im-4-**CH**<sub>2</sub>), 2.42 (s, 3H, S-**CH**<sub>3</sub>), 1.95 (p, J = 7.3 Hz, 2H, Im-4-CH<sub>2</sub>-**CH**<sub>2</sub>), 1.48 (s, 9H, C(**CH**<sub>3</sub>)<sub>3</sub>). <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, Chloroform-*d*) δ 163.24 (C<sub>quat</sub>, **C-S**), 162.16 (C<sub>quat</sub>, **C=O**), 142.47 (C<sub>quat</sub>, 3 Ph-**C-1**), 140.07 (C<sub>quat</sub>, Im-**C-4**), 138.50 (+, Im-**C-2**), 129.77 (+, 6 Ph-**C**), 128.05 (+, 6 Ph-**C**), 128.02 (+, 3 Ph-**C**), 118.23 (+, Im-**C-5**), 79.15 (C<sub>quat</sub>, **CPh**<sub>3</sub>), 75.17 (C<sub>quat</sub>, **C(CH**<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 43.23 (-, Im-4-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-**CH**<sub>2</sub>), 28.76 (-, Im-4-CH<sub>2</sub>-**CH**<sub>2</sub>), 28.25 (+, C(**CH**<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 25.47 (-, Im-4-**CH**<sub>2</sub>), 13.62 (+, S-**CH**<sub>3</sub>). MS (LC-MS, ESI): m/z 541.26 [M+H<sup>+</sup>]. HRMS (ESI-MS): m/z [M+H<sup>+</sup>] berechnet für C<sub>32</sub>H<sub>37</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>S<sup>+</sup>: 541.2632, gefunden 541.2635.

**6.3. Elementaranalyse**

Nr.	Strukturformel	berechnet (%)			gefunden (%)		
		C	H	N	C	H	N
1	$C_7H_8N_2O_2 \cdot 0,58 H_2O$	51,71	5,68	17,23	51,81	5,68	17,05
2	$C_7H_{10}N_2O_2 \cdot 0,8 H_2O$	49,87	6,94	16,62	49,74	6,67	16,50
3	$C_{26}H_{24}N_2O_2 \cdot 0,3 H_2O$	77,70	6,17	6,97	77,81	6,15	6,79
4	$C_{25}H_{24}N_2O$	81,49	6,57	7,60	81,24	6,61	7,65
5	$C_{33}H_{27}N_3O_2 \cdot 0,5 H_2O$	78,24	5,57	8,29	78,33	5,77	8,30
8	$C_6H_9N_3O$	51,79	6,52	30,20	51,49	6,58	30,48
9	$C_{25}H_{23}N_3O \cdot 0,4 H_2O$	77,25	6,17	10,81	77,13	6,13	10,80
25	$C_8H_7N_3O$	59,62	4,38	26,07	59,64	4,49	26,33
26	$C_9H_9N_3O$	61,70	5,18	23,99	61,72	5,23	24,15
27	$C_{10}H_{11}N_3O \cdot 0,05 CH_2Cl_2$	62,39	5,78	21,72	62,51	5,82	21,92
28	$C_{10}H_{11}N_3O$	63,48	5,86	22,21	63,30	5,74	22,30
29	$C_{11}H_{13}N_3O$	65,01	6,45	20,68	65,01	6,38	20,67
30	$C_{11}H_{13}N_3O$	65,01	6,45	20,68	64,99	6,34	20,77
31	$C_{12}H_{15}N_3O$	66,34	6,96	19,34	66,10	6,79	19,44
32	$C_{12}H_{15}N_3O$	66,34	6,96	19,34	66,30	6,90	19,63
33	$C_{13}H_{17}N_3O$	67,51	7,41	18,17	67,48	7,16	17,82
34	$C_{13}H_{17}N_3O$	67,51	7,41	18,17	67,25	7,16	18,01
36	$C_{18}H_{27}N_3O$	71,72	9,03	13,94	71,81	8,93	13,85
37	$C_{20}H_{31}N_3O$	72,91	9,48	12,75	72,76	9,21	12,52

# Experimenteller Teil

38	$C_8H_{12}N_6 \cdot 1,2 C_2H_2O_4$	41,60	4,83	27,99	41,50	5,23	27,90
39	$C_9H_{14}N_6^*$	44,59	5,44	28,37	44,75	5,68	26,21
40	$C_{10}H_{16}N_6^*$	46,45	5,85	27,08	45,44	5,99	25,19
41	$C_{11}H_{18}N_6 \cdot 0,3 CH_2Cl_2$	52,24	7,22	32,35	52,52	7,37	31,98
42	$C_{11}H_{18}N_6 \cdot 0,63 H_2O$	53,78	7,90	34,21	53,51	7,67	34,53
43	$C_{12}H_{20}N_6 \cdot C_2H_2O_4 \cdot 0,35 H_2O$	48,79	6,64	24,38	49,19	6,76	24,00
44	$C_{12}H_{20}N_6 \cdot C_2H_2O_4$	49,70	6,55	24,84	49,44	6,60	25,01
45	$C_{13}H_{22}N_6 \cdot C_2H_2O_4$	51,13	6,87	23,85	51,05	7,01	24,02
46	$C_{13}H_{22}N_6 \cdot 0,88 C_2H_2O_4$	51,90	7,01	24,60	51,76	7,00	24,96
47	$C_{16}H_{28}N_6 \cdot 0,75 CH_3OH$	61,25	9,51	25,59	61,29	9,11	25,25
48	$C_{18}H_{32}N_6 \cdot 0,4 C_4H_8O_2$	64,02	9,65	22,85	63,88	9,55	22,78
49	$C_{20}H_{36}N_6 \cdot 0,7 CH_3OH$	64,92	10,21	21,94	65,11	9,82	21,54
50	$C_8H_{12}N_6 \cdot 0,27 CH_2Cl_2$	46,17	5,87	39,06	46,28	6,01	38,77
51	$C_9H_{14}N_6 \cdot 0,1 CH_2Cl_2$	50,90	6,67	39,14	50,94	6,67	39,28
52	$C_{10}H_{16}N_6$	54,53	7,32	38,15	54,25	7,33	38,10
53	$C_{10}H_{16}N_6 \cdot 0,2 CH_2Cl_2$	51,63	6,97	35,42	51,62	6,86	35,35
54	$C_{11}H_{18}N_6 \cdot 0,07 CH_2Cl_2$	55,34	7,61	34,98	55,73	7,68	34,73
55	$C_{11}H_{18}N_6 \cdot 0,1 CH_2Cl_2$	54,91	7,56	34,61	54,92	7,47	34,48
56	$C_{12}H_{20}N_6$	58,04	8,12	33,84	57,90	8,10	33,80
57	$C_{12}H_{20}N_6 \cdot 0,15 CH_2Cl_2$	55,90	7,84	32,19	56,03	7,78	31,84
58	$C_{13}H_{22}N_6 \cdot 0,24 CH_2Cl_2$	56,24	8,01	29,72	56,64	7,95	29,35

<b>59</b>	$C_{13}H_{22}N_6 \cdot 0,4 CH_2Cl_2$	54,31	7,76	28,36	54,50	7,66	28,54
<b>112</b>	$C_8H_{15}N_5 \cdot 2 TFA \cdot 0,2 H_2O$	34,91	4,25	16,96	34,82	4,22	16,64
<b>113</b>	$C_9H_{17}N_5 \cdot 2 TFA$	36,89	4,52	16,54	36,99	4,50	16,22
<b>114</b>	$C_{10}H_{19}N_5 \cdot 2 TFA$	38,45	4,84	16,01	38,37	4,90	15,85
<b>115</b>	$C_{10}H_{19}N_5 \cdot 2 TFA \cdot 0,3 H_2O$	37,98	4,92	15,82	38,05	4,96	15,50
<b>116</b>	$C_{11}H_{21}N_5 \cdot 2 TFA \cdot 0,3 H_2O$	39,60	5,18	15,39	39,55	5,08	15,15
<b>117</b>	$C_{11}H_{21}N_5 \cdot 2 TFA$	39,91	5,14	15,52	40,02	5,28	15,33
<b>119</b>	$C_{12}H_{23}N_5 \cdot 2,2 TFA$	40,35	5,20	14,35	40,54	5,19	14,14
<b>120</b>	$C_{12}H_{23}N_5 \cdot 2 TFA \cdot 0,9 H_2O$	39,90	5,61	14,54	39,90	5,62	14,37
<b>121</b>	$C_{15}H_{29}N_5 \cdot 2,8 TFA$	41,33	5,35	11,70	41,22	5,40	11,73
<b>122</b>	$C_{17}H_{33}N_5 \cdot 2,6 TFA$	44,15	5,94	11,60	44,11	6,00	11,54
<b>123</b>	$C_{19}H_{37}N_5 \cdot 2,3 TFA$	47,42	6,63	11,72	47,74	6,45	11,32
<b>283</b>	$C_{14}H_{16}N_4OS$	58,31	5,59	19,43	58,32	5,66	19,16
<b>284</b>	$C_7H_{12}N_4S \cdot 0,26 H_2O$	44,50	6,68	29,64	44,91	6,58	29,24
<b>285</b>	$C_7H_{12}N_4S \cdot 2 HI$	21,16	3,55	12,34	21,23	3,87	12,08
<b>286</b>	$C_{14}H_{16}N_4O_2 \cdot 0,1 H_2O$	61,35	5,96	20,44	61,61	6,12	20,17
<b>287</b>	$C_7H_{12}N_4O_2 \cdot 0,24 DMSO$ (aus NMR-Rückgewinnung)	48,06	7,25	29,97	48,00	7,11	30,11

Tab. 6.1. Analytische Daten der Elementaranalysen.

\*Trotz reiner NMR- ( $^1H$  und  $^{13}C$ ) sowie HRMS-Spektren konnte bei den Verbindungen **39** und **40** keine erfolgreiche Elementaranalyse ermittelt werden. Die Substanzen wurden trotzdem in die pharmakologische Testung mit aufgenommen.



#### 6.4. HPLC Reinheitsdaten

Die HPLC-Messungen wurden mit folgenden Methoden ausgeführt:

Solvens A: MeCN

Solvens B: H<sub>2</sub>O + 0,1% TFA

Methode A: 0-25 min: 5/95 – 50/50 (A/B), 25-26 min: 50/50 – 95/5, 26-35 min: 95/5, 35-36 min: 95/5 – 5/95, 36-46 min: 5/95. Flow = 0,8 ml/min.

Methode B: 0-25 min: 10/90 – 50/50 (A/B), 25-26 min: 50/50 – 95/5, 26-35 min: 95/5, 35-36 min: 95/5 – 5/95, 36-46 min: 5/95. Flow = 0,8 ml/min.

Methode C: 0-25 min: 20/80 – 80/20 (A/B), 25-26 min: 80/20 – 95/5, 26-35 min: 95/5, 35-36 min: 95/5 – 20/80, 36-46 min: 20/80. Flow = 0,8 ml/min.

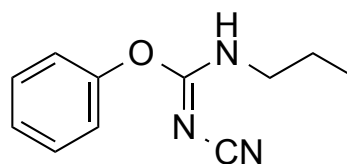
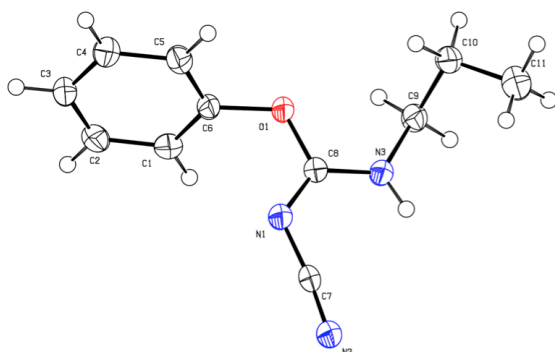
Kapazitätsfaktor  $k = (t_R - t_0)/t_0$ ,  $t_R$  = Retentionszeit,  $t_0$  = Totzeit = 3,32 min.

Nr.	Gradient	$\lambda$ / nm	$t_R$ / min	k	Reinheit / %
118	Methode A	220	10,13	2,05	100
124	Methode B	220	18,90	4,69	95,6
125	Methode B	220	18,52	4,58	97,3
126	Methode B	220	17,71	4,33	97,5
129	Methode A	220	9,39	1,83	100
168	Methode A	220	7,51	1,26	100
169	Methode A	220	8,17	1,46	100
170	Methode A	220	9,84	1,96	100
171	Methode A	220	12,18	2,67	100
172	Methode A	220	15,01	3,52	100
173	Methode A	220	17,88	4,39	97,3
174	Methode A	220	18,08	4,45	100
175	Methode A	220	17,72	4,34	100
212	Methode A	220	8,82	1,66	99,1
213	Methode A	220	10,51	2,17	97,1
214	Methode A	220	12,93	2,89	100
215	Methode A	220	15,73	3,74	96,3

<b>216</b>	Methode A	220	18,57	4,59	99,3
<b>217</b>	Methode A	220	14,26	3,30	98,2
<b>218</b>	Methode A	220	13,68	3,12	98,1
<b>219</b>	Methode A	220	19,51	4,88	98,2
<b>220</b>	Methode A	220	19,19	4,78	96,0
<b>250</b>	Methode C	220	5,28	0,59	99,8
<b>251</b>	Methode A	220	8,37	1,52	98,9
<b>252</b>	Methode A	220	10,45	2,15	99,9
<b>253</b>	Methode A	220	13,35	3,02	97,9
<b>254</b>	Methode A	220	14,19	3,27	99,8
<b>267</b>	Methode A	220	10,36	2,12	100
<b>268</b>	Methode A	220	10,73	2,23	100
<b>269</b>	Methode A	220	12,00	2,61	100
<b>270</b>	Methode A	220	13,97	3,21	97,8
<b>271</b>	Methode A	220	16,23	3,89	96,1
<b>272</b>	Methode A	220	17,84	4,37	99,3
<b>273</b>	Methode A	220	15,53	3,68	94,3
<b>274</b>	Methode A	220	14,61	3,40	98,1
<b>275</b>	Methode A	220	12,80	2,86	100
<b>276</b>	Methode A	220	15,45	3,65	97,8
<b>277</b>	Methode A	220	15,41	3,64	98,1
<b>278</b>	Methode A	220	15,87	3,78	95,4

**Tab. 6.2.** Analytische Daten der HPLC-Reinheitsexperimente.

## 6.5. Röntgenkristallographische Daten von 29



### Kristall- und Strukturdaten für 29:

Summenformel	C <sub>11</sub> H <sub>13</sub> N <sub>3</sub> O
Molmasse	203,25 g/mol
Kristallgröße	0,112 x 0,092 x 0,063 mm <sup>3</sup>
Kristallbeschreibung	Prisma
Kristallfarbe	farblos
Kristallsystem	monoklin
Raumgruppe	P 1 2 <sub>1</sub> /n 1
Gitterkonstanten	a = 11,6201(6) Å, alpha = 90°. b = 7,8565(3) Å, beta = 102,638(4)°. c = 12,4580(5) Å, gamma = 90°.
Volumen	1109,77(9) Å <sup>3</sup>
Z, kalkulierte Dichte	4, 1,216 Mg/m <sup>3</sup>
Absorptionskoeffizient	0,656 mm <sup>-1</sup>
F(000)	432
Messgerät	SuperNova, Single source of offset, Atlas
Messmethode	\w scans
Temperatur	123 K
Wellenlänge	1,54184 Å
Monochromator	mirror
Theta-Bereich für Datensammlung	4,678 bis 73,332 deg.
Index-Bereich	-14 ≤ h ≤ 13, -9 ≤ k ≤ 9, -15 ≤ l ≤ 13

Reflexe (collected / unique)	5920 / 2170 [R(int) = 0,0246]
Reflexe größer $I > 2\sigma(I)$	1872
Absorptionskorrektur	Multi-scan
Max. und min. Transmission	1,00000 und 0,75054
Verfeinerungsmethode	Full-matrix least-squares auf $F^2$
Daten / Restraints / Parameter	2170 / 0 / 137
Goodness-of-fit auf $F^2$	1,047
Finale R Indices [ $I > 2\sigma(I)$ ]	R1 = 0,0370, wR2 = 0,0955
R Indices (alle Daten)	R1 = 0,0439, wR2 = 0,1005
Absolute Structure Parameter	-
Größte $e^-$ -Dichteabweichung	0,135 und -0,241 $e \cdot \text{\AA}^{-3}$

### Atomkoordinaten [ $\text{\AA}$ ] und äquivalente isotrope Temperaturfaktoren [ $\text{\AA}^2$ ]

	x	y	z	U
O(1)	0.29526(8)	0.99968(11)	0.43674(7)	0.0317(2)
N(3)	0.36966(9)	0.76776(13)	0.37493(8)	0.0259(2)
H(3)	0.4138	0.6787	0.3849	0.031
N(1)	0.40764(9)	0.82853(13)	0.56605(8)	0.0291(3)
N(2)	0.51792(9)	0.56476(13)	0.62919(8)	0.0291(3)
C(9)	0.30848(11)	0.81035(16)	0.26206(10)	0.0282(3)
H(9A)	0.2334	0.8629	0.2639	0.034
H(9B)	0.2924	0.7061	0.2197	0.034
C(4)	0.24250(12)	1.33612(17)	0.62229(11)	0.0332(3)
H(4)	0.2662	1.4475	0.6404	0.040
C(5)	0.29039(11)	1.24696(16)	0.54599(10)	0.0286(3)
H(5)	0.3462	1.2971	0.5128	0.034
C(11)	0.48301(12)	0.84412(18)	0.17233(12)	0.0381(3)

# Experimenteller Teil

H(11A)	0.4561	0.7482	0.1259	0.057
H(11B)	0.5374	0.8063	0.2374	0.057
H(11C)	0.5217	0.9236	0.1335	0.057
C(8)	0.36069(10)	0.85846(15)	0.46187(9)	0.0254(3)
C(3)	0.15993(12)	1.26003(17)	0.67137(10)	0.0341(3)
H(3A)	0.1292	1.3195	0.7233	0.041
C(6)	0.25312(11)	1.08319(16)	0.52101(9)	0.0268(3)
C(10)	0.37832(12)	0.93005(16)	0.20427(10)	0.0312(3)
H(10A)	0.3264	0.9747	0.1386	0.037
H(10B)	0.4063	1.0253	0.2525	0.037
C(2)	0.12282(12)	1.09550(18)	0.64341(11)	0.0352(3)
H(2)	0.0664	1.0453	0.6759	0.042
C(7)	0.46583(10)	0.68536(15)	0.59406(9)	0.0245(3)
C(1)	0.16917(12)	1.00503(16)	0.56725(11)	0.0322(3)
H(1)	0.1444	0.8945	0.5478	0.039

## Anisotrope Temperaturfaktoren [ $\text{\AA}^2$ ]

	U11	U22	U33	U23	U13	U12
O(1)	0.0450(5)	0.0307(5)	0.0215(4)	0.0026(3)	0.0122(4)	0.0148(4)
N(3)	0.0306(5)	0.0245(5)	0.0229(5)	-0.0009(4)	0.0066(4)	0.0044(4)
N(1)	0.0368(6)	0.0287(5)	0.0228(5)	0.0014(4)	0.0089(4)	0.0087(4)
N(2)	0.0339(6)	0.0296(6)	0.0243(5)	0.0001(4)	0.0078(4)	0.0041(4)
C(9)	0.0317(6)	0.0296(6)	0.0221(6)	-0.0030(5)	0.0034(5)	0.0015(5)
C(4)	0.0394(7)	0.0305(6)	0.0301(6)	-0.0044(5)	0.0086(5)	0.0011(5)
C(5)	0.0276(6)	0.0333(7)	0.0260(6)	0.0006(5)	0.0080(5)	0.0007(5)
C(11)	0.0399(7)	0.0410(8)	0.0353(7)	-0.0038(6)	0.0121(6)	-0.0043(6)
C(8)	0.0291(6)	0.0248(6)	0.0242(6)	0.0015(4)	0.0096(5)	0.0035(5)
C(3)	0.0426(7)	0.0362(7)	0.0266(6)	0.0011(5)	0.0142(5)	0.0112(6)

# Kapitel 6

C(6)	0.0324(6)	0.0290(6)	0.0194(5)	0.0016(5)	0.0069(5)	0.0095(5)
C(10)	0.0424(7)	0.0271(6)	0.0238(6)	-0.0014(5)	0.0065(5)	0.0013(5)
C(2)	0.0394(7)	0.0362(7)	0.0349(7)	0.0086(6)	0.0185(6)	0.0052(6)
C(7)	0.0277(6)	0.0282(6)	0.0191(5)	-0.0016(5)	0.0083(4)	0.0002(5)
C(1)	0.0413(7)	0.0248(6)	0.0320(6)	0.0033(5)	0.0115(5)	0.0017(5)

## Bindungslängen [Å] und -winkel (°)

O(1)-C(8)	1.3427(14)	O(1)-C(6)	1.4133(14)
N(3)-H(3)	0.8600	N(3)-C(9)	1.4687(15)
N(3)-C(8)	1.3196(15)	N(1)-C(8)	1.3144(16)
N(1)-C(7)	1.3195(16)	N(2)-C(7)	1.1574(16)
C(9)-H(9A)	0.9700	C(9)-H(9B)	0.9700
C(9)-C(10)	1.5222(17)	C(4)-H(4)	0.9300
C(4)-C(5)	1.3911(18)	C(4)-C(3)	1.3815(19)
C(5)-H(5)	0.9300	C(5)-C(6)	1.3714(18)
C(11)-H(11A)	0.9600	C(11)-H(11B)	0.9600
C(11)-H(11C)	0.9600	C(11)-C(10)	1.5185(18)
C(3)-H(3A)	0.9300	C(3)-C(2)	1.383(2)
C(6)-C(1)	1.3807(18)	C(10)-H(10A)	0.9700
C(10)-H(10B)	0.9700	C(2)-H(2)	0.9300
C(2)-C(1)	1.3854(18)	C(1)-H(1)	0.9300
C(8)-O(1)-C(6)	118.75(9)	C(9)-N(3)-H(3)	118.2
C(8)-N(3)-H(3)	118.2	C(8)-N(3)-C(9)	123.65(10)
C(8)-N(1)-C(7)	119.45(10)	N(3)-C(9)-H(9A)	108.9
N(3)-C(9)-H(9B)	108.9	N(3)-C(9)-C(10)	113.40(10)
H(9A)-C(9)-H(9B)	107.7	C(10)-C(9)-H(9A)	108.9
C(10)-C(9)-H(9B)	108.9	C(5)-C(4)-H(4)	119.8

# Experimenteller Teil

C(3)-C(4)-H(4)	119.8	C(3)-C(4)-C(5)	120.32(12)
C(4)-C(5)-H(5)	120.9	C(6)-C(5)-C(4)	118.28(12)
C(6)-C(5)-H(5)	120.9	H(11A)-C(11)-H(11B)	109.5
H(11A)-C(11)-H(11C)	109.5	H(11B)-C(11)-H(11C)	109.5
C(10)-C(11)-H(11A)	109.5	C(10)-C(11)-H(11B)	109.5
C(10)-C(11)-H(11C)	109.5	N(3)-C(8)-O(1)	113.40(10)
N(1)-C(8)-O(1)	118.01(10)	N(1)-C(8)-N(3)	128.58(11)
C(4)-C(3)-H(3A)	120.0	C(4)-C(3)-C(2)	120.10(12)
C(2)-C(3)-H(3A)	120.0	C(5)-C(6)-O(1)	117.43(11)
C(5)-C(6)-C(1)	122.64(11)	C(1)-C(6)-O(1)	119.65(11)
C(9)-C(10)-H(10A)	109.0	C(9)-C(10)-H(10B)	109.0
C(11)-C(10)-C(9)	112.95(11)	C(11)-C(10)-H(10A)	109.0
C(11)-C(10)-H(10B)	109.0	H(10A)-C(10)-H(10B)	107.8
C(3)-C(2)-H(2)	119.8	C(3)-C(2)-C(1)	120.37(12)
C(1)-C(2)-H(2)	119.8	N(2)-C(7)-N(1)	173.30(12)
C(6)-C(1)-C(2)	118.26(12)	C(6)-C(1)-H(1)	120.9
C(2)-C(1)-H(1)	120.9		

## Torsionswinkel (°)

O(1)-C(6)-C(1)-C(2)	-174.98(11)	N(3)-C(9)-C(10)-C(11)	72.58(13)
C(9)-N(3)-C(8)-O(1)	-3.58(17)	C(9)-N(3)-C(8)-N(1)	177.19(12)
C(4)-C(5)-C(6)-O(1)	174.84(11)	C(4)-C(5)-C(6)-C(1)	0.97(19)
C(4)-C(3)-C(2)-C(1)	0.9(2)	C(5)-C(4)-C(3)-C(2)	-1.1(2)
C(5)-C(6)-C(1)-C(2)	-1.24(19)	C(8)-O(1)-C(6)-C(5)	118.07(12)
C(8)-O(1)-C(6)-C(1)	-67.87(15)	C(8)-N(3)-C(9)-C(10)	88.54(14)
C(3)-C(4)-C(5)-C(6)	0.23(19)	C(3)-C(2)-C(1)-C(6)	0.3(2)
C(6)-O(1)-C(8)-N(3)	163.59(10)	C(6)-O(1)-C(8)-N(1)	-17.09(17)
C(7)-N(1)-C(8)-O(1)	175.53(11)	C(7)-N(1)-C(8)-N(3)	-5.3(2)

## 6.6. Pharmakologisch-experimenteller Teil

In den nachfolgenden Abschnitten werden die Materialien und Methoden der in Kapitel 4 beschriebenen Testsysteme erläutert.

### 6.6.1. Bestimmung der $H_1$ -Rezeptoraffinität am Meerschweinchen-Dünndarm (gp-Ileum)

Meerschweinchen beiderlei Geschlechts wurden durch Nackenschlag getötet und durch Eröffnung der Karotiden entblutet. Der Dünndarm wurde entnommen und vorsichtig von anhaftendem Gewebe befreit. Ganze Segmente der Länge 1,5 - 2,5 cm wurden in einem auf 37 °C temperierten, gefüllten Organbad (20 ml) eingehängt. Als Medium diente Tyrode-Lösung, die kontinuierlich mit Carbogen (95% O<sub>2</sub>, 5% CO<sub>2</sub>, v/v) begast wurde. Um cholinerge Effekte zu unterdrücken, wurde 10<sup>-7</sup> M Atropin zugesetzt. Die Organe waren mit einem isotonisch arbeitenden Transducer (Typ TIT 1100, FMI GmbH, Seeheim) mit einer Vorlast von 0,5 g verbunden. Die Kontraktionen wurden mit Hilfe eines Mehrkanalverstärkers (FMI GmbH, Seeheim) registriert und mit einem Schreiber (Kompensograph C 1015, Siemens) aufgezeichnet. Während der ca. 80-minütigen Äquilibrationsphase wurden die Organe drei bis viermal mit Histamin (1 µM und 10 µM) vorstimuliert. Nach jeder Stimulation erfolgte eine ca. 5-minütige gründliche Auswaschphase sowie eine Ruhephase von 10 min unter Zugabe von 0,1 µM Atropin (Ausschaltung muskarinerger Effekte durch Freisetzung von Acetylcholin). Anschließend wurde für jedes Organ eine KWK für Histamin (0,01 – 30 µM) in kumulativer Technik aufgenommen. Im Anschluss an die Auswasch- und Ruhephase wurde die zu testende Substanz als potenzieller Antagonist in gewünschter Konzentration vorgelegt und eine weitere Konzentrations-Wirkungs-Kurve von Histamin aufgenommen. Anhand der Rechtsverschiebung der Histaminkurve konnte die antagonistische Aktivität des Liganden (pA<sub>2</sub>-Wert) bestimmt werden. Die pEC<sub>50</sub>-Werte wurden nicht korrigiert, da bis zu vier aufeinander folgende Histaminkurven deckungsgleich waren.<sup>228</sup>



**Tyrode-Lösung**

Substanz	<i>M</i> [g/mol]	<i>m</i> [g pro 10 l]	<i>c</i> [mmol/l]
NaCl	58,44	80,00	136,89
KCl	74,56	2,00	2,68
NaHCO <sub>3</sub>	84,01	10,00	11,90
MgCl <sub>2</sub> • 6 H <sub>2</sub> O	203,30	2,10	1,03
CaCl <sub>2</sub> • 2 H <sub>2</sub> O	147,02	2,65	1,80
NaH <sub>2</sub> PO <sub>4</sub> • 2 H <sub>2</sub> O	156,02	0,65	0,42
<i>D</i> -Glucose • H <sub>2</sub> O	198,17	10,00	5,05
H <sub>2</sub> O		ad 10,0 l	

**Tab. 6.3.** Zusammensetzung der Tyrode-Nährlösung für den Meerschweinchen-Ileum Versuch.<sup>228</sup>**6.6.2. Funktionelle Aktivitätsbestimmung am H<sub>2</sub>-Rezeptor des rechten Meerschweinchen-Vorhofs (gp-Atrium)**

Durch Nackenschlag getöteten und entbluteten Meerschweinchen beiderlei Geschlechts mit einem durchschnittlichen Gewicht von 350 – 500 g wurde das noch schlagende Herz entnommen und zügig der rechte Vorhof herauspräpariert. Der isolierte Vorhof wurde danach mit einem isometrischen Transducer (Typ TIM 1020, FMI GmbH, Seeheim) verbunden und bei einer Temperatur von 32,5 °C kontinuierlich von einer mit Carbogen begasten modifizierten *Krebs-Henseleit*-Lösung umspült. Die Änderung der Herzfrequenz wurde nach Vorverstärkung einem Herzfrequenzmesser zugeleitet und mit einem PC aufgezeichnet (System FMI GmbH, Seeheim). Nach einer ca. 45-minütigen Spül- und Ruhephase wurde das Medium mit 10<sup>-6,5</sup> M Propranolol versetzt und eine Konzentrations-Wirkungs-Kurve von Histamin (Konzentrationsbereich 10<sup>-7</sup> – 10<sup>-4,5</sup> M) aufgenommen. Im Anschluss an die Histaminkurve folgte nach einer ca. halbstündigen Spülung eine weitere Zugabe von Propranolol und eine Ruhephase von 30 Minuten. Danach wurde mit der zu untersuchenden Substanz eine Konzentrations-Wirkungs-Kurve erstellt und nach Zugabe der letzten Konzentration mit 10<sup>-4,5</sup> M Cimetidin eine Depression der Kurve provoziert. Zur Ermittlung zusätzlicher Erkenntnisse zum H<sub>2</sub>-vermittelten Effekt wurde eine weitere Methode angewendet. Die Konzentrations-Wirkungs-Kurve des zu bestimmenden Liganden wurde nach einer 30-minütigen Inkubation von Cimetidin in gewünschter Konzentration aufgenommen. Die pEC<sub>50</sub>-Werte der Vorhofversuche wurden korrigiert, da zwei aufeinander

folgende Histamin-Kontrollkurven eine signifikante Desensibilisierung von  $0,13 \pm 0,02$  ( $n = 16$ ) ergaben.<sup>228</sup>

### Modifizierte Krebs-Henseleit-Lösung (Regensburger Variante)

Substanz	$M$ [g/mol]	$m$ [g pro 10 l]	$c$ [mmol/l]
NaCl	58,44	69,00	118,07
KCl	74,56	3,50	4,69
NaHCO <sub>3</sub>	84,01	21,00	25,00
KH <sub>2</sub> PO <sub>4</sub>	136,10	1,63	1,20
MgSO <sub>4</sub> • 7 H <sub>2</sub> O	246,48	4,04	1,64
CaCl <sub>2</sub> • 2 H <sub>2</sub> O	147,02	2,65	1,80
D-Glucose • H <sub>2</sub> O	198,17	9,90	5,00
Natriumpyruvat	110,00	2,20	2,00
H <sub>2</sub> O		ad 10,0 l	

**Tab. 6.4.** Zusammensetzung der modifizierten Krebs-Henseleit-Nährlösung für den Meerschweinchen-Vorhof Versuch.<sup>228</sup>

### 6.6.3. Durchführung der Membranpräparation aus Sf9-Zellen

Die Sf9-Zellen werden in einem 250 ml Erlenmeyer-Kolben inkl. 200 ml frischem Medium zu einer Zelldichte von  $3,0 \times 10^6$  Zellen / ml gezüchtet und mit einer Baculoviruslösung infiziert. Die Viruslösung beinhaltet die Genkodierung der entsprechenden GPCRs und die jeweiligen G-Proteine (hH<sub>1</sub>R + RGS4, hH<sub>2</sub>R + G<sub>sas</sub>, hH<sub>3</sub>R G<sub>ia2</sub> + G<sub>β1γ2</sub>, hH<sub>4</sub>R G<sub>ia2</sub> + G<sub>β1γ2</sub>). Infolge der Infektion werden die Zellen bei 28 °C unter konstanter Rotation auf dem Schüttler (150 rpm), ohne CO<sub>2</sub>-Zusatz für 48 h inkubiert.<sup>279</sup>

Die Membranpräparation wurde nach 48 h Inkubationszeit anhand der Methode von Seifert et al. durchgeführt.<sup>280</sup> Die Sf9-Zellsuspension wurde in 100 ml Falcontubes aufgeteilt und zentrifugiert (1000 rpm, 10 min). Nachdem der Überstand verworfen wurde, nahm man das zurück gebliebene Pellet in 50 ml PBS-Puffer (100 mM NaCl, 80 mM Na<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub>, 20 mM NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>; pH = 7,4) zur Resuspendierung auf. Die Suspension wurde zentrifugiert (1000 rpm, 10 min) und der Überstand erneut verworfen. Der resultierende Rückstand wurde in 30 ml Lysis-Puffer (10 mM Tris-HCl, 1 mM EDTA, 0,2 mM Phenylmethylsulfonylfluorid, 10 µg/ml Benzamidin und 10 µg/ml Leupeptin als Proteaseinhibitoren; pH = 7,4) aufgenommen und mit Hilfe eines Dounce-Homogenisators (25 Wiederholungen) auf Eis homogenisiert. Nach erneuter Sedimentation via Zentrifuge (500 rpm, 5 min) wurde der

Überstand (beinhaltet die gewünschten Membranfragmente) vorsichtig vom Niederschlag (beinhaltet Zellkerne und unaufgebrochene Zellen) abgetrennt. Der Überstand wurde nun in Plastiktubes überführt und nach sorgfältiger Austarierung in einer Sorvall-Zentrifuge (18000 rpm, 20 min) sedimentiert. Der Überstand wurde verworfen und der Niederschlag nach Resuspension in 20 ml Lysis-Puffer ein letztes Mal in der Sorvall-Zentrifuge (18000 rpm, 20 min) sedimentiert. Das übrig gebliebene Pellet wurde in 25 ml Bindungs-Puffer (12,5 mM  $\text{MgCl}_2$ , 1 mM EDTA, 75 mM Tris-HCl; pH = 7,4) resuspendiert und mittels Dounce-Homogenisator (25 Wiederholungen) auf Eis homogenisiert. Anschließend wurde die Suspension in Eppendorf-Cups aliquotiert (1 ml) und bei  $-80^\circ\text{C}$  bis zur Verwendung gelagert.

Die Proteinkonzentration der Membranen wurde mit Hilfe der Methode nach Lowry, mit bovinem Serumalbumin (BSA) als Referenz, bestimmt.<sup>281</sup> Dafür wurde ein DC-Protein Assay von Bio Rad (Hercules, CA) verwendet.

#### 6.6.4. Durchführung der Radioligandbindungsassays

Alle Radioliganden wurden von Hartmann Analytic GmbH (Braunschweig, Deutschland), Histamin-Dihydrochlorid von Alfa Aesar GmbH & Co. KG (Karlsruhe, Deutschland) und Thioperamid von R&D Systems (Wiesbaden, Deutschland) bezogen.

Für das Radioligandbindungsexperiment wurden die unter **6.6.3.** beschriebenen Membranen ( $\text{hH}_1\text{R} + \text{RGS4}$ ,  $\text{hH}_2\text{R} + \text{G}_{\text{sas}}$ ,  $\text{hH}_3\text{R} \text{ G}_{\text{ia2}} + \text{G}_{\beta 1\gamma 2}$ ,  $\text{hH}_4\text{R} \text{ G}_{\text{ia2}} + \text{G}_{\beta 1\gamma 2}$ ) verwendet.<sup>137, 224, 225, 39</sup> Diese wurden aufgetaut und bei einer 10-minütigen Zentrifugation sedimentiert ( $4^\circ\text{C}$ , 13,000 g). Anschließend wurden die Membranen im Bindungs-Puffer (12,5 mM  $\text{MgCl}_2$ , 1 mM EDTA, 75 mM Tris-HCl; pH 7,4) resuspendiert. Jede der 96-Well-Platten-Bohrungen (Greiner Bio-One GmbH, Frickenhausen, Deutschland) enthielt entsprechend 40  $\mu\text{g}$  ( $\text{hH}_1\text{R}$ ), 60  $\mu\text{g}$  ( $\text{hH}_2\text{R}$ ), 50  $\mu\text{g}$  ( $\text{hH}_3\text{R}$ ) oder 90  $\mu\text{g}$  ( $\text{hH}_4\text{R}$ ) der Proteinmembranen. Das kompetitive Bindungsexperiment wurde in Anwesenheit von 5 nM [ $^3\text{H}$ ]Mepyramin ( $\text{hH}_1\text{R}$ , spez. Aktivität 20,0 Ci/mmol,  $K_D = 4,5$  nM, unspezifische Bindung wurde in Anwesenheit von 10  $\mu\text{M}$  Diphenhydramin bestimmt), 10 nM [ $^3\text{H}$ ]Tiotidin ( $\text{hH}_2\text{R}$ , spez. Aktivität 78,42 Ci/mmol,  $K_D = 19,7$  nM, unspezifische Bindung wurde in Anwesenheit von 10  $\mu\text{M}$  Famotidin bestimmt; Radioligand wurde aufgrund geringerer Umweltbelastung mit kaltem Liganden im Verhältnis 1:3 verdünnt), 3 nM [ $^3\text{H}$ ]N $^\alpha$ -Methylhistamin ( $\text{hH}_3\text{R}$ , spez. Aktivität 85,3 Ci/mmol,  $K_D = 8,6$  nM, unspezifische Bindung wurde in Anwesenheit von 10  $\mu\text{M}$  Thioperamid bestimmt) oder 15 nM [ $^3\text{H}$ ]Histamin ( $\text{hH}_4\text{R}$ , spez. Aktivität 25 Ci/mmol,  $K_D = 16$  nM, unspezifische Bindung wurde in Anwesenheit von 10  $\mu\text{M}$  Histamin bestimmt), 0,2% BSA (m/v) und aufsteigenden Konzentrationen der zu testenden unmarkierten Substanz (gelöst in Milliporewasser oder einer Mischung von Milliporewasser/DMSO; DMSO-Gehalt pro Well immer  $< 0,5\%$  (v/v)) in

Bindungs-Puffer (Endvolumen 100 µl) durchgeführt.<sup>282</sup> Die Reaktion startet nach finaler Gabe der Membranen. Die Platten wurden für 60 min bei 25 °C unter ständigem Schütteln (250 rpm) mit einem Heidolph Titramax 101 (Heidolph Instruments GmbH & Co. KG, Schwabach, Deutschland) inkubiert. Gebundener Radioligand wurde von freiem Radioliganden durch Filtration durch einen GF/C-Filter (Whatman, Maidstone, UK) (mit 0,3% Polyethylenimin-Lösung befeuchtet) abgetrennt. Es folgten drei Waschschrte mit 4 °C-kaltem Bindungs-Puffer (12,5 mM MgCl<sub>2</sub>, 1 mM EDTA, 75 mM Tris-HCl; pH = 7,4). Filtration und Waschschrte wurden mit Hilfe eines Brandel Harvester (Brandel, Gaithersburg, USA) durchgeführt. Nachdem man die Filterstücke für jedes Well in eine flexible 96-Well-Platte 1450-401 (Perkin Elmer, Rodgau, Deutschland) stanzt, wurde jedes Well mit 200 µl Szintillations-Cocktail (Rotiscint Eco plus, Roth, Karlsruhe, Deutschland) versetzt. Filtergebundene Radioaktivität wurde nach einer Inkubationsphase von mindestens 12 h in Dunkelheit mit einem Micro Beta<sup>2</sup> 1450 Szintillationszähler (Perkin Elmer, Rodgau, Deutschland) gemessen. Die Datenauswertung wurde mit der Software PRISM GraphPad (GraphPad Prism 5.0 software, San Diego, CA) durchgeführt. Die K<sub>i</sub>-Werte wurden aus den entsprechenden pEC<sub>50</sub>-Werten anhand der Cheng-Prusoff-Gleichung berechnet.<sup>276</sup>

Das Sättigungsexperiment am hH<sub>2</sub>R wurde in einem Konzentrationsbereich von 2,5 - 120 nM des [<sup>3</sup>H]Tiotidins durchgeführt. Die unspezifische Bindung wurde in Anwesenheit von 100 µM Famotidin bestimmt. Die Inkubationszeit betrug 90 min. Die Durchführung geschah analog obiger Anleitung.

#### 6.6.5. Durchführung des [<sup>35</sup>S]GTPγS-Assays

Guanosindiphosphat wurde von Sigma-Aldrich Chemie GmbH (München, Deutschland), unmarkiertes GTPγS von Roche (Mannheim, Deutschland), [<sup>35</sup>S]GTPγS von PerkinElmer Life Sciences (Boston, MA), Histamin-Dihydrochlorid von Alfa Aesar GmbH & Co. KG (Karlsruhe, Deutschland) und Thioperamid von R&D Systems (Wiesbaden, Deutschland) bezogen.

Der [<sup>35</sup>S]GTPγS-Assays konnte zur Bestimmung von funktionellen Daten am hH<sub>2,3,4</sub>R herangezogen werden. Zur Durchführung des [<sup>35</sup>S]GTPγS-Assays wurden die unter **6.6.3.** beschriebenen Membranen (hH<sub>2</sub>R + G<sub>sas</sub>, hH<sub>3</sub>R G<sub>ia2</sub> + G<sub>β1γ2</sub>, hH<sub>4</sub>R G<sub>ia2</sub> + G<sub>β1γ2</sub>) verwendet.<sup>224, 225, 39, 226, 227</sup> Diese wurden aufgetaut und bei einer 10-minütigen Zentrifugation sedimentiert (4 °C, 13,000 g). Anschließend wurden die Membranen im Bindungs-Puffer (12,5 mM MgCl<sub>2</sub>, 1 mM EDTA, 75 mM Tris-HCl; pH 7,4) resuspendiert. Jede der 96-Well-Platten-Bohrungen (Greiner Bio-One GmbH, Frickenhausen, Deutschland) enthielt 10 - 20 µg der entsprechenden Proteinmembranen (hH<sub>2,3,4</sub>R). Der funktionelle Assay wurde in Anwesenheit von 1 µM GDP, 0,05% BSA (m/v), 0,2 nM [<sup>35</sup>S]GTPγS und aufsteigenden Konzentrationen der zu testenden unmarkierten Substanz (gelöst in Milliporewasser oder

einer Mischung von Milliporewasser/DMSO; DMSO-Gehalt pro Well immer < 0,5% (v/v)) in Bindungs-Puffer (Endvolumen 100 µl) durchgeführt.<sup>282</sup> Alle H<sub>4</sub>R-Assays enthielten zusätzlich 100 mM NaCl. Um  $K_B$ -Werte zu erhalten (Antagonisten-Modus im [<sup>35</sup>S]GTP $\gamma$ S-Assay) wurde Histamin zur Reaktionsmischung gegeben (hH<sub>2</sub>R: 1 µM, hH<sub>3,4</sub>R: 100 nM). Die Reaktion startet nach finaler Gabe der Membranen. Die Platten wurden für 90 min bei 25 °C unter ständigem Schütteln (250 rpm) mit einem Heidolph Titramax 101 (Heidolph Instruments GmbH & Co. KG, Schwabach, Deutschland) inkubiert. Gebundener Radioligand wurde von freiem Radioliganden durch Filtration durch einen GF/C-Filter (Whatman, Maidstone, UK) abgetrennt. Es folgten drei Waschschrte mit 4 °C-kaltem Bindungs-Puffer (12,5 mM MgCl<sub>2</sub>, 1 mM EDTA, 75 mM Tris-HCl; pH = 7,4). Filtration und Waschschrte wurden mit Hilfe eines Brandel Harvester (Brandel, Gaithersburg, USA) durchgeführt. Nachdem man die Filterstücke für jedes Well in eine flexible 96-Well-Platte 1450-401 (Perkin Elmer, Rodgau, Deutschland) stanzte, wurde jedes Well mit 200 µl Szintillations-Cocktail (Rotiscint Eco plus, Roth, Karlsruhe, Deutschland) versetzt. Unspezifische Bindung wurde in Anwesenheit von 10 µM unmarkierten GTP $\gamma$ S bestimmt. Filtergebundene Radioaktivität wurde nach einer Inkubationsphase von mindestens 12 h in Dunkelheit mit einem Micro Beta<sup>2</sup> 1450 Szintillationszähler (Perkin Elmer, Rodgau, Deutschland) gemessen. Die Datenauswertung wurde mit der Software PRISM GraphPad (GraphPad Prism 5.0 software, San Diego, CA) durchgeführt. Die  $K_B$ -Werte wurden aus den entsprechenden pEC<sub>50</sub>-Werten, anhand der Cheng-Prusoff-Gleichung berechnet.<sup>276</sup>



# **Kapitel 7**

## **Literaturverzeichnis**

## 7. Literaturverzeichnis

- (1) Lagerström, M. C.; Schiöth, H. B. Structural Diversity of G Protein-Coupled Receptors and Significance for Drug Discovery. *Nat. Rev. Drug Discov.* **2008**, 7 (4), 339–357.
- (2) Fredriksson, R.; Lagerström, M. C.; Lundin, L.-G.; Schiöth, H. B. The G-Protein-Coupled Receptors in the Human Genome Form Five Main Families. Phylogenetic Analysis, Paralogon Groups, and Fingerprints. *Mol. Pharmacol.* **2003**, 63 (6), 1256–1272.
- (3) Vassilatis, D. K.; Hohmann, J. G.; Zeng, H.; Li, F.; Ranchalis, J. E.; Mortrud, M. T.; Brown, A.; Rodriguez, S. S.; Weller, J. R.; Wright, A. C. The G Protein-Coupled Receptor Repertoires of Human and Mouse. *Proc. Natl. Acad. Sci.* **2003**, 100 (8), 4903–4908.
- (4) Kristiansen, K. Molecular Mechanisms of Ligand Binding, Signaling, and Regulation within the Superfamily of G-Protein-Coupled Receptors: Molecular Modeling and Mutagenesis Approaches to Receptor Structure and Function. *Pharmacol. Ther.* **2004**, 103 (1), 21–80.
- (5) Alexander, S. P.; Benson, H. E.; Faccenda, E.; Pawson, A. J.; Sharman, J. L.; Spedding, M.; Peters, J. A.; Harmar, A. J. The Concise Guide to Pharmacology 2013/14: G Protein-Coupled Receptors. *Br. J. Pharmacol.* **2013**, 170 (8), 1459–1581.
- (6) Sharman, J. L.; Benson, H. E.; Pawson, A. J.; Lukito, V.; Mpamhanga, C. P.; Bombail, V.; Davenport, A. P.; Peters, J. A.; Spedding, M.; Harmar, A. J. IUPHAR-DB: Updated Database Content and New Features. *Nucleic Acids Res.* **2012**, gks960.
- (7) Fang, Y.; Lahiri, J.; Picard, L. G Protein-Coupled Receptor Microarrays for Drug Discovery. *Drug Discov. Today* **2003**, 8 (16), 755–761.
- (8) Overington, J. P.; Al-Lazikani, B.; Hopkins, A. L. How Many Drug Targets Are There? *Nat. Rev. Drug Discov.* **2006**, 5 (12), 993–996.
- (9) Stevens, R. C.; Cherezov, V.; Katritch, V.; Abagyan, R.; Kuhn, P.; Rosen, H.; Wüthrich, K. The GPCR Network: A Large-Scale Collaboration to Determine Human GPCR Structure and Function. *Nat. Rev. Drug Discov.* **2013**, 12 (1), 25–34.
- (10) Ji, T. H.; Grossmann, M.; Ji, I. G Protein-Coupled Receptors I. Diversity of Receptor-Ligand Interactions. *J. Biol. Chem.* **1998**, 273 (28), 17299–17302.
- (11) Kobilka, B. K. G Protein Coupled Receptor Structure and Activation. *Biochim. Biophys. Acta BBA-Biomembr.* **2007**, 1768 (4), 794–807.
- (12) Palczewski, K.; Kumasaka, T.; Hori, T.; Behnke, C. A.; Motoshima, H.; Fox, B. A.; Le Trong, I.; Teller, D. C.; Okada, T.; Stenkamp, R. E. Crystal Structure of Rhodopsin: A G-Protein-Coupled Receptor. *Science* **2000**, 289 (5480), 739–745.
- (13) Cherezov, V.; Rosenbaum, D. M.; Hanson, M. A.; Rasmussen, S. G.; Thian, F. S.;



- Kobilka, T. S.; Choi, H.-J.; Kuhn, P.; Weis, W. I.; Kobilka, B. K. High-Resolution Crystal Structure of an Engineered Human  $\beta_2$ -Adrenergic G-Protein-Coupled Receptor. *Science* **2007**, *318* (5854), 1258–1265.
- (14) Park, J. H.; Scheerer, P.; Hofmann, K. P.; Choe, H.-W.; Ernst, O. P. Crystal Structure of the Ligand-Free G-Protein-Coupled Receptor Opsin. *Nature* **2008**, *454* (7201), 183–187.
- (15) Scheerer, P.; Park, J. H.; Hildebrand, P. W.; Kim, Y. J.; Krauß, N.; Choe, H.-W.; Hofmann, K. P.; Ernst, O. P. Crystal Structure of Opsin in Its G-Protein-Interacting Conformation. *Nature* **2008**, *455* (7212), 497–502.
- (16) Rasmussen, S. G.; DeVree, B. T.; Zou, Y.; Kruse, A. C.; Chung, K. Y.; Kobilka, T. S.; Thian, F. S.; Chae, P. S.; Pardon, E.; Calinski, D. Crystal Structure of the  $\beta_2$ -Adrenergic Receptor-Gs Protein Complex. *Nature* **2011**, *477* (7366), 549–555.
- (17) Rasmussen, S. G.; Choi, H.-J.; Fung, J. J.; Pardon, E.; Casarosa, P.; Chae, P. S.; DeVree, B. T.; Rosenbaum, D. M.; Thian, F. S.; Kobilka, T. S. Structure of a Nanobody-Stabilized Active State of the  $\beta_2$ -Adrenoceptor. *Nature* **2011**, *469* (7329), 175–180.
- (18) Venkatakrisnan, B.; Yarbrough, J.; Domsic, J.; Bennett, A.; Bothner, B.; Kozyreva, O. G.; Samulski, R. J.; Muzyczka, N.; McKenna, R.; Agbandje-McKenna, M. Structure and Dynamics of Adeno-Associated Virus Serotype 1 VP1-Unique N-Terminal Domain and Its Role in Capsid Trafficking. *J. Virol.* **2013**, *87* (9), 4974–4984.
- (19) Warne, T.; Serrano-Vega, M. J.; Baker, J. G.; Moukhametzianov, R.; Edwards, P. C.; Henderson, R.; Leslie, A. G.; Tate, C. G.; Schertler, G. F. Structure of a  $\beta_1$ -Adrenergic G-Protein-Coupled Receptor. *Nature* **2008**, *454* (7203), 486–491.
- (20) Chien, E. Y.; Liu, W.; Zhao, Q.; Katritch, V.; Han, G. W.; Hanson, M. A.; Shi, L.; Newman, A. H.; Javitch, J. A.; Cherezov, V. Structure of the Human Dopamine D<sub>3</sub> Receptor in Complex with a D<sub>2</sub>/D<sub>3</sub> Selective Antagonist. *Science* **2010**, *330* (6007), 1091–1095.
- (21) Shimamura, T.; Shiroishi, M.; Weyand, S.; Tsujimoto, H.; Winter, G.; Katritch, V.; Abagyan, R.; Cherezov, V.; Liu, W.; Han, G. W. Structure of the Human Histamine H<sub>1</sub> Receptor Complex with Doxepin. *Nature* **2011**, *475* (7354), 65–70.
- (22) Granier, S.; Kobilka, B. A New Era of GPCR Structural and Chemical Biology. *Nat. Chem. Biol.* **2012**, *8* (8), 670–673.
- (23) Kolakowski Jr, L. F. GPCRdb: A G-Protein-Coupled Receptor Database. *Receptors Channels* **1993**, *2* (1), 1–7.
- (24) Foord, S. M.; Bonner, T. I.; Neubig, R. R.; Rosser, E. M.; Pin, J.-P.; Davenport, A. P.; Spedding, M.; Harmar, A. J. International Union of Pharmacology. XLVI. G Protein-Coupled Receptor List. *Pharmacol. Rev.* **2005**, *57* (2), 279–288.

- (25) Kunishima, N.; Shimada, Y.; Tsuji, Y.; Sato, T.; Yamamoto, M.; Kumasaka, T.; Nakanishi, S.; Jingami, H.; Morikawa, K. Structural Basis of Glutamate Recognition by a Dimeric Metabotropic Glutamate Receptor. *Nature* **2000**, 407 (6807), 971–977.
- (26) Civelli, O.; Reinscheid, R. K.; Zhang, Y.; Wang, Z.; Fredriksson, R.; Schiöth, H. B. G Protein-Coupled Receptor Deorphanizations. *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.* **2013**, 53, 127–146.
- (27) Jacoby, E.; Bouhelal, R.; Gerspacher, M.; Seuwen, K. The 7 TM G-protein-Coupled Receptor Target Family. *ChemMedChem* **2006**, 1 (8), 760–782.
- (28) Luttrell, L. M. Reviews in Molecular Biology and Biotechnology: Transmembrane Signaling by G Protein-Coupled Receptors. *Mol. Biotechnol.* **2008**, 39 (3), 239–264.
- (29) Seifert, R.; Wenzel-Seifert, K. Constitutive Activity of G-Protein-Coupled Receptors: Cause of Disease and Common Property of Wild-Type Receptors. *Naunyn.-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.* **2002**, 366 (5), 381–416.
- (30) Milligan, G. Constitutive Activity and Inverse Agonists of G Protein-Coupled Receptors: A Current Perspective. *Mol. Pharmacol.* **2003**, 64 (6), 1271–1276.
- (31) Aktories, K.; Förstermann, U.; Hofmann, B.; Starke, K. *Allgemeine und Spezielle Pharmakologie und Toxikologie. Vol. 9.* **2005**; München: Urban & Fischer.
- (32) Gilman, A. G. G Proteins: Transducers of Receptor-Generated Signals. *Annu. Rev. Biochem.* **1987**, 56 (1), 615–649.
- (33) Offermanns, S. G-Proteins as Transducers in Transmembrane Signalling. *Prog. Biophys. Mol. Biol.* **2003**, 83 (2), 101–130.
- (34) Zhu, Y.; Michalovich, D.; Wu, H.-L.; Tan, K. B.; Dytko, G. M.; Mannan, I. J.; Boyce, R.; Alston, J.; Tierney, L. A.; Li, X.; Herrity, N. C.; Vawter, L.; Sarau, H. M.; Ames, R. S.; Davenport, C. M.; Hieble, J. P.; Wilson, S.; Bergsma, D. J.; Fitzgerald, L. R. Cloning, Expression, and Pharmacological Characterization of a Novel Human Histamine Receptor. *Mol. Pharmacol.* **2001**, 59 (3), 434–441.
- (35) Ross, E. M.; Wilkie, T. M. GTPase-Activating Proteins for Heterotrimeric G Proteins: Regulators of G Protein Signaling (RGS) and RGS-like Proteins. *Annu. Rev. Biochem.* **2000**, 69 (1), 795–827.
- (36) De Vries, L.; Zheng, B.; Fischer, T.; Elenko, E.; Farquhar, M. G. The Regulator of G Protein Signaling Family. *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.* **2000**, 40 (1), 235–271.
- (37) Neubig, R. R.; Siderovski, D. P. Regulators of G-Protein Signalling as New Central Nervous System Drug Targets. *Nat. Rev. Drug Discov.* **2002**, 1 (3), 187–197.

- (38) Hermans, E. Biochemical and Pharmacological Control of the Multiplicity of Coupling at G-Protein-Coupled Receptors. *Pharmacol. Ther.* **2003**, 99 (1), 25–44.
- (39) Schneider, E. H.; Seifert, R. Sf9 Cells: A Versatile Model System to Investigate the Pharmacological Properties of G Protein-Coupled Receptors. *Pharmacol. Ther.* **2010**, 128 (3), 387–418.
- (40) Lefkowitz, R. J.; Whalen, E. J.  $\beta$ -Arrestins: Traffic Cops of Cell Signaling. *Curr. Opin. Cell Biol.* **2004**, 16 (2), 162–168.
- (41) Lefkowitz, R. J. Transduction of Receptor Signals by  $\beta$ -Arrestins. *Science* **2005**, 308 (5721), 512–517.
- (42) Evans, B. A.; Sato, M.; Sarwar, M.; Hutchinson, D. S.; Summers, R. J. Ligand-directed Signalling at  $\beta$ -adrenoceptors. *Br. J. Pharmacol.* **2010**, 159 (5), 1022–1038.
- (43) Rajagopal, S.; Rajagopal, K.; Lefkowitz, R. J. Teaching Old Receptors New Tricks: Biasing Seven-Transmembrane Receptors. *Nat. Rev. Drug Discov.* **2010**, 9 (5), 373–386.
- (44) Violin, J. D.; Lefkowitz, R. J.  $\beta$ -Arrestin-Biased Ligands at Seven-Transmembrane Receptors. *Trends Pharmacol. Sci.* **2007**, 28 (8), 416–422.
- (45) Milligan, G.; Kostenis, E. Heterotrimeric G-proteins: A Short History. *Br. J. Pharmacol.* **2006**, 147 (S1), S46–S55.
- (46) Cabrera-Vera, T. M.; Vanhauwe, J.; Thomas, T. O.; Medkova, M.; Preininger, A.; Mazzoni, M. R.; Hamm, H. E. Insights into G Protein Structure, Function, and Regulation. *Endocr. Rev.* **2003**, 24 (6), 765–781.
- (47) Hanoune, J.; Defer, N. Regulation and Role of Adenylyl Cyclase Isoforms. *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.* **2001**, 41 (1), 145–174.
- (48) Pavan, B.; Biondi, C.; Dalpiaz, A. Adenylyl Cyclases as Innovative Therapeutic Goals. *Drug Discov. Today* **2009**, 14 (19), 982–991.
- (49) Marinissen, M. J.; Gutkind, J. S. G-Protein-Coupled Receptors and Signaling Networks: Emerging Paradigms. *Trends Pharmacol. Sci.* **2001**, 22 (7), 368–376.
- (50) Mikoshiba, K.  $IP_3$  receptor/ $Ca^{2+}$  Channel: From Discovery to New Signaling Concepts. *J. Neurochem.* **2007**, 102 (5), 1426–1446.
- (51) Thomsen, W.; Frazer, J.; Unett, D. Functional Assays for Screening GPCR Targets. *Curr. Opin. Biotechnol.* **2005**, 16 (6), 655–665.
- (52) Birnbaumer, L. Expansion of Signal Transduction by G Proteins. *Biochim. Biophys. Acta BBA - Biomembr.* **2007**, 1768 (4), 772–793.
- (53) De Lean, A.; Stadel, J. M.; Lefkowitz, R. J. A Ternary Complex Model Explains the

Agonist-Specific Binding Properties of the Adenylate Cyclase-Coupled Beta-Adrenergic Receptor. *J. Biol. Chem.* **1980**, 255 (15), 7108–7117.

(54) Samama, P.; Cotecchia, S.; Costa, T.; Lefkowitz, R. J. A Mutation-Induced Activated State of the Beta 2-Adrenergic Receptor. Extending the Ternary Complex Model. *J. Biol. Chem.* **1993**, 268 (7), 4625–4636.

(55) Leff, P. The Two-State Model of Receptor Activation. *Trends Pharmacol. Sci.* **1995**, 16 (3), 89–97.

(56) Weiss, J. M.; Morgan, P. H.; Lutz, M. W.; Kenakin, T. P. The Cubic Ternary Complex Receptor–occupancy Model I. Model Description. *J. Theor. Biol.* **1996**, 178 (2), 151–167.

(57) Weiss, J. M.; Morgan, P. H.; Lutz, M. W.; Kenakin, T. P. The Cubic Ternary Complex Receptor–occupancy Model II. Understanding Apparent Affinity. *J. Theor. Biol.* **1996**, 178 (2), 169–182.

(58) Weiss, J. M.; Morgan, P. H.; Lutz, M. W.; Kenakin, T. P. The Cubic Ternary Complex Receptor–Occupancy Model III. Resurrecting Efficacy. *J. Theor. Biol.* **1996**, 181 (4), 381–397.

(59) Kenakin, T. Drug Efficacy at G Protein-Coupled Receptors. *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.* **2002**, 42 (1), 349–379.

(60) Kenakin, T. Efficacy at G-Protein-Coupled Receptors. *Nat. Rev. Drug Discov.* **2002**, 1 (2), 103–110.

(61) Igel, P. Dissertation. *Univ. Regensburg*. **2008**.

(62) George, S. R.; O'Dowd, B. F.; Lee, S. P. G-Protein-Coupled Receptor Oligomerization and Its Potential for Drug Discovery. *Nat. Rev. Drug Discov.* **2002**, 1 (10), 808–820.

(63) Smith, N. J.; Milligan, G. Allostery at G Protein-Coupled Receptor Homo- and Heteromers: Uncharted Pharmacological Landscapes. *Pharmacol. Rev.* **2010**, 62 (4), 701–725.

(64) Nikbin, N.; Edwards, C.; Reynolds, C. A. G-Protein Coupled Receptor Dimerization. *Iran. J. Pharmacol. Ther.* **2003**, 2 (1), 1–11.

(65) Szidonya, L.; Cserző, M.; Hunyady, L. Dimerization and Oligomerization of G-Protein-Coupled Receptors: Debated Structures with Established and Emerging Functions. *J. Endocrinol.* **2008**, 196 (3), 435–453.

(66) Nimchinsky, E. A.; Hof, P. R.; Janssen, W. G.; Morrison, J. H.; Schmauss, C. Expression of Dopamine D<sub>3</sub> Receptor Dimers and Tetramers in Brain and in Transfected Cells. *J. Biol. Chem.* **1997**, 272 (46), 29229–29237.

(67) Lee, S. P.; O'Dowd, B. F.; Ng, G. Y.; Varghese, G.; Akil, H.; Mansour, A.; Nguyen, T.;

George, S. R. Inhibition of Cell Surface Expression by Mutant Receptors Demonstrates That D<sub>2</sub> Dopamine Receptors Exist as Oligomers in the Cell. *Mol. Pharmacol.* **2000**, *58* (1), 120–128.

(68) Angers, S.; Salahpour, A.; Joly, E.; Hilairet, S.; Chelsky, D.; Dennis, M.; Bouvier, M. Detection of  $\beta_2$ -Adrenergic Receptor Dimerization in Living Cells Using Bioluminescence Resonance Energy Transfer (BRET). *Proc. Natl. Acad. Sci.* **2000**, *97* (7), 3684–3689.

(69) Fukushima, Y.; Asano, T.; Saitoh, T.; Anai, M.; Funaki, M.; Ogihara, T.; Katagiri, H.; Matsuhashi, N.; Yazaki, Y.; Sugano, K. Oligomer Formation of Histamine H<sub>2</sub> Receptors Expressed in Sf9 and COS7 Cells. *FEBS Lett.* **1997**, *409* (2), 283–286.

(70) Carrillo, J. J.; Padiani, J.; Milligan, G. Dimers of Class A G Protein-Coupled Receptors Function via Agonist-Mediated Trans-Activation of Associated G Proteins. *J. Biol. Chem.* **2003**, *278* (43), 42578–42587.

(71) Bakker, R. A.; Dees, G.; Carrillo, J. J.; Booth, R. G.; López-Gimenez, J. F.; Milligan, G.; Strange, P. G.; Leurs, R. Domain Swapping in the Human Histamine H<sub>1</sub> Receptor. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **2004**, *311* (1), 131–138.

(72) Shenton, F. C.; Hann, V.; Chazot, P. L. Evidence for Native and Cloned H<sub>3</sub> Histamine Receptor Higher Oligomers. *Inflamm. Res.* **2005**, *54*, S48–S49.

(73) Van Rijn, R. M.; Chazot, P. L.; Shenton, F. C.; Sansuk, K.; Bakker, R. A.; Leurs, R. Oligomerization of Recombinant and Endogenously Expressed Human Histamine H<sub>4</sub> Receptors. *Mol. Pharmacol.* **2006**, *70* (2), 604–615.

(74) Cvejic, S.; Devi, L. A. Dimerization of the  $\delta$  Opioid Receptor: Implication for a Role in Receptor Internalization. *J. Biol. Chem.* **1997**, *272* (43), 26959–26964.

(75) Jordan, B. A.; Devi, L. A. G-Protein-Coupled Receptor Heterodimerization Modulates Receptor Function. *Nature* **1999**, *399* (6737), 697–700.

(76) McVey, M.; Ramsay, D.; Kellett, E.; Rees, S.; Wilson, S.; Pope, A. J.; Milligan, G. Monitoring Receptor Oligomerization Using Time-Resolved Fluorescence Resonance Energy Transfer and Bioluminescence Resonance Energy Transfer: The human  $\delta$ -opioid receptor displays constitutive oligomerization at the cell surface, which is not regulated by receptor occupancy. *J. Biol. Chem.* **2001**, *276* (17), 14092–14099.

(77) Romano, C.; Yang, W.-L.; O'Malley, K. L. Metabotropic Glutamate Receptor 5 Is a Disulfide-Linked Dimer. *J. Biol. Chem.* **1996**, *271* (45), 28612–28616.

(78) Bai, M.; Trivedi, S.; Brown, E. M. Dimerization of the Extracellular Calcium-Sensing Receptor (CaR) on the Cell Surface of CaR-Transfected HEK293 Cells. *J. Biol. Chem.* **1998**, *273* (36), 23605–23610.

- (79) Kaupmann, K.; Malitschek, B.; Schuler, V.; Heid, J.; Froestl, W.; Beck, P.; Mosbacher, J.; Bischoff, S.; Kulik, A.; Shigemoto, R. GABA<sub>B</sub>-Receptor Subtypes Assemble into Functional Heteromeric Complexes. *Nature* **1998**, 396 (6712), 683–687.
- (80) Rocheville, M.; Lange, D. C.; Kumar, U.; Patel, S. C.; Patel, R. C.; Patel, Y. C. Receptors for Dopamine and Somatostatin: Formation of Hetero-Oligomers with Enhanced Functional Activity. *Science* **2000**, 288 (5463), 154–157.
- (81) Kuner, R.; Köhr, G.; Grünwald, S.; Eisenhardt, G.; Bach, A.; Kornau, H.-C. Role of Heteromer Formation in GABA<sub>B</sub> Receptor Function. *Science* **1999**, 283 (5398), 74–77.
- (82) White, J. H.; Wise, A.; Main, M. J.; Green, A.; Fraser, N. J.; Disney, G. H.; Barnes, A. A.; Emson, P.; Foord, S. M.; Marshall, F. H. Heterodimerization Is Required for the Formation of a Functional GABA<sub>B</sub> Receptor. *Nature* **1998**, 396 (6712), 679–682.
- (83) Halazy, S. G-Protein Coupled Receptors Bivalent Ligands and Drug Design. *Expert Opin. Ther. Pat.* **1999**, 9 (4), 431–446.
- (84) Shonberg, J.; Scammells, P. J.; Capuano, B. Design Strategies for Bivalent Ligands Targeting GPCRs. *ChemMedChem* **2011**, 6 (6), 963–974.
- (85) Lezoualc'h, F.; Jockers, R.; Berque-Bestel, I. Multivalent-Based Drug Design Applied to Serotonin 5-HT<sub>4</sub> Receptor Oligomers. *Curr. Pharm. Des.* **2009**, 15 (6), 719–729.
- (86) Portoghese, P. S. Bivalent Ligands and the Message-Address Concept in the Design of Selective Opioid Receptor Antagonists. *Trends Pharmacol. Sci.* **1989**, 10 (6), 230–235.
- (87) Portoghese, P. S. From Models to Molecules: Opioid Receptor Dimers, Bivalent Ligands, and Selective Opioid Receptor Probes. *J. Med. Chem.* **2001**, 44 (14), 2259–2269.
- (88) Jones, R. M.; Hjorth, S. A.; Schwartz, T. W.; Portoghese, P. S. Mutational Evidence for a Common  $\kappa$  Antagonist Binding Pocket in the Wild-Type  $\kappa$  and Mutant  $\mu$  [K303E] Opioid Receptors. *J. Med. Chem.* **1998**, 41 (25), 4911–4914.
- (89) Messer Jr, W. S. Bivalent Ligands for G Protein-Coupled Receptors. *Curr. Pharm. Des.* **2004**, 10 (17), 2015–2020.
- (90) Gobleder, S. Dissertation. *Univ. Regensburg*. **2014**.
- (91) Windaus, A.; Vogt, W. Synthesis of Imidazolylethylamine. *Ber Dtsch Chem Ges*, **1907**, 40, 3685–3691.
- (92) Barger, G.; Dale, H. H. CCLXV. 4- $\beta$ -Aminoethylglyoxaline ( $\beta$ -Iminazolylethylamine) and the Other Active Principles of Ergot. *J. Chem. Soc. Trans.* **1910**, 97, 2592–2595.
- (93) Aures, D.; Håkanson, R.; Schauer, A. Histidine Decarboxylase and DOPA Decarboxylase in the Rat Stomach. Properties and Cellular Localization. *Eur. J. Pharmacol.*

**1968**, 3 (3), 217–234.

(94) Schayer, R. W. The Origin and Fate of Histamine in the Body. In *Ciba Foundation Symposium-Histamine*; Wiley Online Library, **1956**; pp 183–188.

(95) Black, J. W.; Ganellin, C. R. Naming of Substituted Histamines. *Experientia* **1974**, 30 (1), 111–113.

(96) Paiva, T. B.; Tominaga, M.; Paiva, A. C. Ionization of Histamine, N-Acetylhistamine, and Their Iodinated Derivatives. *J. Med. Chem.* **1970**, 13 (4), 689–692.

(97) Ganellin, C. R. The Tautomer Ratio of Histamine. *J. Pharm. Pharmacol.* **1973**, 25 (10), 787–792.

(98) Ganellin, C. R. Imidazole Tautomerism of Histamine Derivatives. In *Molecular and Quantum Pharmacology*; Springer, **1974**; pp 43–53.

(99) Prout, K.; Critchley, S. R.; Ganellin, C. R. 2-(4-Imidazolyl) Ethylammonium Bromide (Histamine Monohydrobromide). *Acta Crystallogr. B* **1974**, 30 (12), 2884–2886.

(100) Bonnet, J. J.; Ibers, J. A. Structure of Histamine. *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, 95 (15), 4829–4833.

(101) Beaven, M. A. Factors Regulating Availability of Histamine at Tissue Receptors. *Pharmacol. Histamine Recept.* **1982**, 103–145.

(102) Parsons, M. E.; Ganellin, C. R. Histamine and Its Receptors. *Br. J. Pharmacol.* **2006**, 147 (S1), S127–S135.

(103) Riley, J. F.; West, G. B. The Presence of Histamine in Tissue Mast Cells. *J. Physiol.* **1953**, 120 (4), 528–537.

(104) Graham, H. T.; Lowry, O. H.; Wheelwright, F.; Lenz, M. A.; Parish, H. H. Distribution of Histamine among Leukocytes and Platelets. *Blood* **1955**, 10 (5), 467–481.

(105) Saxena, S. P.; Brandes, L. J.; Becker, A. B.; Simons, K. J.; LaBella, F. S.; Gerrard, J. M. Histamine Is an Intracellular Messenger Mediating Platelet Aggregation. *Science* **1989**, 243 (4898), 1596–1599.

(106) Håkanson, R.; Larsson, L.-I.; Sundler, F. Endocrine-like cells in rat stomach: Effects of 6-Hydroxydopa on amine stores and amino acid decarboxylase activities. A chemical, fluorescence histochemical and electron microscopic study. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **1974**, 191 (1), 92–101.

(107) Karnushina, I. L.; Palacios, J. M.; Barbin, G.; Dux, E.; Joo, F.; Schwart, J. C. Studies on a Capillary-Rich Fraction Isolated from Brain: Histaminic Components and Characterization of the Histamine Receptors Linked to Adenylate Cyclase. *J. Neurochem.* **1980**, 34 (5), 1201–

1208.

- (108) Schwartz, J.-C.; Pollard, H.; Quach, T. T. Histamine as a Neurotransmitter in Mammalian Brain: Neurochemical Evidence. *J. Neurochem.* **1980**, 35 (1), 26–33.
- (109) Thurmond, R. L.; Gelfand, E. W.; Dunford, P. J. The Role of Histamine H<sub>1</sub> and H<sub>4</sub> Receptors in Allergic Inflammation: The Search for New Antihistamines. *Nat. Rev. Drug Discov.* **2008**, 7 (1), 41–53.
- (110) Mössner, J.; Caca, K. Developments in the Inhibition of Gastric Acid Secretion. *Eur. J. Clin. Invest.* **2005**, 35 (8), 469–475.
- (111) Passani, M. B.; Giannoni, P.; Bucherelli, C.; Baldi, E.; Blandina, P. Histamine in the Brain: Beyond Sleep and Memory. *Biochem. Pharmacol.* **2007**, 73 (8), 1113–1122.
- (112) Hill, S. J.; Ganellin, C. R.; Timmerman, H.; Schwartz, J.-C.; Shankley, N. P.; Young, J. M.; Schunack, W.; Levi, R.; Haas, H. L. International Union of Pharmacology. XIII. Classification of Histamine Receptors. *Pharmacol. Rev.* **1997**, 49 (3), 253–278.
- (113) Hough, L. B. Genomics Meets Histamine Receptors: New Subtypes, New Receptors. *Mol. Pharmacol.* **2001**, 59 (3), 415–419.
- (114) Ash, A. S. F.; Schild, H. O. Receptors Mediating Some Actions of Histamine. *Br. J. Pharmacol. Chemother.* **1966**, 27 (2), 427–439.
- (115) Black, J. W.; Duncan, W. A. M.; Durant, C. J.; Ganellin, C. R.; Parsons, E. M. Definition and Antagonism of Histamine H<sub>2</sub>-Receptors. *Nature* **1972**, 236, 385–390.
- (116) Arrang, J.-M.; Garbarg, M.; Schwartz, J.-C. Auto-Inhibition of Brain Histamine Release Mediated by a Novel Class (H<sub>3</sub>) of Histamine Receptor. **1983**.
- (117) Oda, T.; Morikawa, N.; Saito, Y.; Masuho, Y.; Matsumoto, S. Molecular Cloning and Characterization of a Novel Type of Histamine Receptor Preferentially Expressed in Leukocytes. *J. Biol. Chem.* **2000**, 275 (47), 36781–36786.
- (118) Nakamura, T.; Itadani, H.; Hidaka, Y.; Ohta, M.; Tanaka, K. Molecular Cloning and Characterization of a New Human Histamine Receptor, hH<sub>4</sub>R. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **2000**, 279 (2), 615–620.
- (119) Liu, C.; Ma, X.-J.; Jiang, X.; Wilson, S. J.; Hofstra, C. L.; Blevitt, J.; Pyati, J.; Li, X.; Chai, W.; Carruthers, N. Cloning and Pharmacological Characterization of a Fourth Histamine Receptor (H<sub>4</sub>) Expressed in Bone Marrow. *Mol. Pharmacol.* **2001**, 59 (3), 420–426.
- (120) Morse, K. L.; Behan, J.; Laz, T. M.; West, R. E.; Greenfeder, S. A.; Anthes, J. C.; Umland, S.; Wan, Y.; Hipkin, R. W.; Gonsiorek, W. Cloning and Characterization of a Novel Human Histamine Receptor. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **2001**, 296 (3), 1058–1066.



- (121) Nguyen, T.; Shapiro, D. A.; George, S. R.; Setola, V.; Lee, D. K.; Cheng, R.; Rauser, L.; Lee, S. P.; Lynch, K. R.; Roth, B. L. Discovery of a Novel Member of the Histamine Receptor Family. *Mol. Pharmacol.* **2001**, *59* (3), 427–433.
- (122) Debacker, M. D.; Gommeren, W.; Moereels, H.; Nobels, G.; Vangompel, P.; Leysen, J. E.; Luyten, W. H. Genomic Cloning, Heterologous Expression and Pharmacological Characterization of a Human Histamine H<sub>1</sub> Receptor. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **1993**, *197* (3), 1601–1608.
- (123) Yamashita, M.; Fukui, H.; Sugama, K.; Horio, Y.; Ito, S.; Mizuguchi, H.; Wada, H. Expression Cloning of a cDNA Encoding the Bovine Histamine H<sub>1</sub> Receptor. *Proc. Natl. Acad. Sci.* **1991**, *88* (24), 11515–11519.
- (124) Hill, S. J. Distribution, Properties, and Functional Characteristics of Three Classes of Histamine Receptor. *Pharmacol. Rev.* **1990**, *42* (1), 45–83.
- (125) Leurs, R.; Smit, M. J.; Timmerman, H. Molecular Pharmacological Aspects of Histamine Receptors. *Pharmacol. Ther.* **1995**, *66* (3), 413–463.
- (126) Majno, G.; Palade, G. E. Studies on Inflammation I. The Effect of Histamine and Serotonin on Vascular Permeability: An Electron Microscopic Study. *J. Biophys. Biochem. Cytol.* **1961**, *11* (3), 571–605.
- (127) Van De Voorde, J.; Leusen, I. Role of the Endothelium in the Vasodilator Response of Rat Thoracic Aorta to Histamine. *Eur. J. Pharmacol.* **1983**, *87* (1), 113–120.
- (128) Ohta, K.; Hayashi, H.; Mizuguchi, H.; Kagamiyama, H.; Fujimoto, K.; Fukui, H. Site-Directed Mutagenesis of the Histamine H<sub>1</sub> Receptor: Roles of Aspartic Acid 107, Asparagine 198 and Threonine 194. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **1994**, *203* (2), 1096–1101.
- (129) Leurs, R.; Smit, M. J.; Meeder, R.; Terlaak, A. M.; Timmerman, H. Lysine200 Located in the Fifth Transmembrane Domain of the Histamine H<sub>1</sub> Receptor Interacts with Histamine but Not with All H<sub>1</sub> Agonists. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **1995**, *214* (1), 110–117.
- (130) Jongejan, A.; Leurs, R. Delineation of Receptor-Ligand Interactions at the Human Histamine H<sub>1</sub> Receptor by a Combined Approach of Site-Directed Mutagenesis and Computational Techniques or How to Bind the H<sub>1</sub> Receptor. *Arch. Pharm. (Weinheim)* **2005**, *338* (5–6), 248–259.
- (131) Elz, S.; Kramer, K.; Pertz, H. H.; Detert, H.; ter Laak, A. M.; Kühne, R.; Schunack, W. Histaprodifens: Synthesis, Pharmacological in Vitro Evaluation, and Molecular Modeling of a New Class of Highly Active and Selective Histamine H<sub>1</sub>-Receptor Agonists. *J. Med. Chem.* **2000**, *43* (6), 1071–1084.
- (132) Barak, N. Betahistine: What's New on the Agenda? *Expert Opinion on Investigational*

*Drugs* **2008**, 17 (5), 795-804.

(133) Durant, G. J.; Emmett, J. C.; Ganellin, C. R.; Roe, A. M.; Slater, R. A. Potential Histamine H<sub>2</sub>-Receptor Antagonists. 3. Methylhistamines. *J. Med. Chem.* **1976**, 19 (7), 923–928.

(134) Durant, G. J.; Ganellin, C. R.; Parsons, M. E. Chemical Differentiation of Histamine H<sub>1</sub>- and H<sub>2</sub>-Receptor Agonists. *J. Med. Chem.* **1975**, 18 (9), 905–909.

(135) Zingel, V.; Elz, S.; Schunack, W. Histamine Analogues, 33rd Communication: 2-Phenylhistamines with High Histamine H<sub>1</sub>-Agonistic Activity. *Eur. J. Med. Chem.* **1990**, 25 (8), 673–680.

(136) Leschke, C.; Elz, S.; Garbarg, M.; Schunack, W. Synthesis and Histamine H<sub>1</sub> Receptor Agonist Activity of a Series of 2-Phenylhistamines, 2-Heteroarylhistamines, and Analogs. *J. Med. Chem.* **1995**, 38 (8), 1287–1294.

(137) Seifert, R. Multiple Differences in Agonist and Antagonist Pharmacology between Human and Guinea Pig Histamine H<sub>1</sub>-Receptor. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **2003**, 305 (3), 1104–1115.

(138) Elz, S.; Kramer, K.; Leschke, C.; Schunack, W. Ring-Substituted Histaprodifen Analogues as Partial Agonists for Histamine H<sub>1</sub> Receptors: Synthesis and Structure–activity Relationships. *Eur. J. Med. Chem.* **2000**, 35 (1), 41–52.

(139) Straßer, A.; Striegl, B.; Wittmann, H.-J.; Seifert, R. Pharmacological Profile of Histaprodifens at Four Recombinant Histamine H<sub>1</sub> Receptor Species Isoforms. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **2008**, 324 (1), 60–71.

(140) Menghin, S.; Pertz, H. H.; Kramer, K.; Seifert, R.; Schunack, W.; Elz, S. N-Imidazolylalkyl and Pyridylalkyl Derivatives of Histaprodifen: Synthesis and in Vitro Evaluation of Highly Potent Histamine H<sub>1</sub>-Receptor Agonists. *J. Med. Chem.* **2003**, 46 (25), 5458–5470.

(141) Straßer, A.; Wittmann, H.-J.; Kunze, M.; Elz, S.; Seifert, R. Molecular Basis for the Selective Interaction of Synthetic Agonists with the Human Histamine H<sub>1</sub>-Receptor Compared with the Guinea Pig H<sub>1</sub>-Receptor. *Mol. Pharmacol.* **2009**, 75 (3), 454–465.

(142) Wittmann, H.-J.; Seifert, R.; Strasser, A. Influence of the N-Terminus and the E2-Loop onto the Binding Kinetics of the Antagonist Mepyramine and the Partial Agonist Phenoprodifen to H<sub>1</sub>R. *Biochem. Pharmacol.* **2011**, 82 (12), 1910–1918.

(143) Strasser, A.; Wittmann, H.-J.; Buschauer, A.; Schneider, E. H.; Seifert, R. Species-Dependent Activities of G-Protein-Coupled Receptor Ligands: Lessons from Histamine Receptor Orthologs. *Trends Pharmacol. Sci.* **2013**, 34 (1), 13–32.

(144) Straßer, A.; Wittmann, H.-J.; Seifert, R. Ligand-Specific Contribution of the N Terminus

and E2-Loop to Pharmacological Properties of the Histamine H<sub>1</sub>-Receptor. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **2008**, 326 (3), 783–791.

(145) Gantz, I.; Munzert, G.; Tashiro, T.; Schäffer, M.; Wang, L.; DelValle, J.; Yamada, T. Molecular Cloning of the Human Histamine H<sub>2</sub> Receptor. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **1991**, 178 (3), 1386–1392.

(146) Soll, A. H.; Wollin, A. Histamine and Cyclic AMP in Isolated Canine Parietal Cells. *Am. J. Physiol.-Gastrointest. Liver Physiol.* **1979**, 237 (5), G444–G450.

(147) Verma, S. C.; McNeill, J. H. The Effect of Histamine, Isoproterenol and Tyramine on Rat Uterine Cyclic AMP. *Res. Commun. Chem. Pathol. Pharmacol.* **1976**, 13 (1), 55–64.

(148) Johnson, C. L.; Weinstein, H.; Green, J. P. Studies on Histamine H<sub>2</sub> Receptors Coupled to Cardiac Adenylate Cyclase Blockade by H<sub>2</sub> and H<sub>1</sub> Receptor Antagonists. *Mol. Pharmacol.* **1979**, 16 (2), 417–428.

(149) Ottosson, A.; Jansen, I.; Edvinsson, L. Characterization of Histamine Receptors in Isolated Human Cerebral Arteries. *Br. J. Pharmacol.* **1988**, 94 (3), 901–907.

(150) Eyre, P.; Chand, N. Histamine Receptor Mechanisms of the Lung. *Pharmacol. Histamine Recept.* **1982**, 298–322.

(151) Bakker, R. A.; Leurs, R. Constitutively Active Histamine Receptors. *G Protein-Coupled Recept. Drug Targets Anal. Act. Const. Act. Vol. 24* **2005**, 195–222.

(152) Nederkoorn, P. H.; van Lenthe, J. H.; van der Goot, H.; den Kelder, G. M. D.-O.; Timmerman, H. The Agonistic Binding Site at the Histamine H<sub>2</sub> Receptor. I. Theoretical Investigations of Histamine Binding to an Oligopeptide Mimicking a Part of the Fifth Transmembrane  $\alpha$ -Helix. *J. Comput. Aided Mol. Des.* **1996**, 10 (5), 461–478.

(153) Nederkoorn, P. H.; van Gelder, E. M.; den Kelder, G. M. D.-O.; Timmerman, H. The Agonistic Binding Site at the Histamine H<sub>2</sub> Receptor. II. Theoretical Investigations of Histamine Binding to Receptor Models of the Seven  $\alpha$ -Helical Transmembrane Domain. *J. Comput. Aided Mol. Des.* **1996**, 10 (5), 479–489.

(154) Parsons, M. E.; Owen, D. A. A.; Ganellin, C. R.; Durant, G. J. Dimaprit-[S-[3-(N,N-Dimethylamino)propyl]isothiourea]-A Highly Specific Histamine H<sub>2</sub>-Receptor Agonist. Part 1, Pharmacology. *Agents Actions* **1994**, 43 (3-4), 132–138.

(155) Durant, G. J.; Ganellin, C. R.; Parsons, M. E. Dimaprit, [S-[3-(N,N-Dimethylamino)propyl]isothiourea]. A Highly Specific Histamine H<sub>2</sub>-Receptor Agonist. Part 2. Structure-Activity Considerations. *Agents Actions* **1994**, 43 (3-4), 139–143.

(156) Eriks, J. C.; van der Goot, H.; Sterk, G. J.; Timmerman, H. Histamine H<sub>2</sub>-Receptor Agonists. Synthesis, in Vitro Pharmacology, and Qualitative Structure-Activity Relationships of

Substituted 4- and 5-(2-Aminoethyl)thiazoles. *J. Med. Chem.* **1992**, 35 (17), 3239–3246.

(157) Durant, G. J.; Duncan, W. A. M.; Ganellin, C. R.; Parsons, M. E.; Blakemore, R. C.; Rasmussen, A. C. Impromidine (SK&F 92676) Is a Very Potent and Specific Agonist for Histamine H<sub>2</sub> Receptors. *Nature* **1978**, 276 (5686), 403–405.

(158) Buschauer, A. Synthesis and In Vitro Pharmacology of Arpromidine and Related Phenyl(pyridylalkyl)guanidines, a Potential New Class of Positive Inotropic Drugs. *J. Med. Chem.* **1989**, 32 (8), 1963–1970.

(159) Baumann, G.; Permanetter, B.; Wirtzfeld, A. Possible Value of H<sub>2</sub>-Receptor Agonists for Treatment of Catecholamine-Insensitive Congestive Heart Failure. *Pharmacol. Ther.* **1984**, 24 (2), 165–177.

(160) Ghorai, P.; Kraus, A.; Keller, M.; Götte, C.; Igel, P.; Schneider, E.; Schnell, D.; Bernhardt, G.; Dove, S.; Zabel, M.; Elz, S.; Seifert, R.; Buschauer, A. Acylguanidines as Bioisosteres of Guanidines: N<sup>G</sup>-Acylated Imidazolylpropylguanidines, a New Class of Histamine H<sub>2</sub> Receptor Agonists. *J. Med. Chem.* **2008**, 51 (22), 7193–7204.

(161) Kraus, A.; Ghorai, P.; Birnkammer, T.; Schnell, D.; Elz, S.; Seifert, R.; Dove, S.; Bernhardt, G.; Buschauer, A. N<sup>G</sup>-Acylated Aminothiazolylpropylguanidines as Potent and Selective Histamine H<sub>2</sub> Receptor Agonists. *ChemMedChem* **2009**, 4 (2), 232–240.

(162) Birnkammer, T.; Spickenreither, A.; Brunskole, I.; Lopuch, M.; Kagermeier, N.; Bernhardt, G.; Dove, S.; Seifert, R.; Elz, S.; Buschauer, A. The Bivalent Ligand Approach Leads to Highly Potent and Selective Acylguanidine-Type Histamine H<sub>2</sub> Receptor Agonists. *J. Med. Chem.* **2012**, 55 (3), 1147–1160.

(163) Kagermeier, N.; Werner, K.; Keller, M.; Baumeister, P.; Bernhardt, G.; Seifert, R.; Buschauer, A. Dimeric Carbamoylguanidine-Type Histamine H<sub>2</sub> Receptor Ligands: A New Class of Potent and Selective Agonists. *Sel. GPCR Ligands* **2015**, 23 (14), 3957–3969.

(164) Van der Goot, H.; Timmerman, H. Selective Ligands as Tools to Study Histamine Receptors. *Eur. J. Med. Chem.* **2000**, 35 (1), 5–20.

(165) Yanagisawa, I.; Hirata, Y.; Ishii, Y. Studies on Histamine H<sub>2</sub> Receptor Antagonists. 2. Synthesis and Pharmacological Activities of N-Sulfamoyl and N-Sulfonyl Amidine Derivatives. *J. Med. Chem.* **1987**, 30 (10), 1787–1793.

(166) Arrang, J.-M.; Garbarg, M.; Lancelot, J.-C.; Lecomte, J.-M.; Pollard, H.; Robba, M.; Schunack, W.; Schwartz, J.-C. Highly Potent and Selective Ligands for Histamine H<sub>3</sub>-Receptors. *Nature* **1987**, 327, 117–123.

(167) Lovenberg, T. W.; Roland, B. L.; Wilson, S. J.; Jiang, X.; Pyati, J.; Huvar, A.; Jackson, M. R.; Erlander, M. G. Cloning and Functional Expression of the Human Histamine H<sub>3</sub>

Receptor. *Mol. Pharmacol.* **1999**, 55 (6), 1101–1107.

(168) Wiedemann, P.; Bönisch, H.; Oerters, F.; Brüss, M. Structure of the Human Histamine H<sub>3</sub> Receptor Gene (hRH<sub>3</sub>) and Identification of Naturally Occurring Variations. *J. Neural Transm.* **2002**, 109 (4), 443–453.

(169) Coge, F.; Guénin, S.; Audinot, V.; Renouard-Try, A.; Beauverger, P.; Macia, C.; Ouvry, C.; Nagel, N.; Rique, H.; Boutin, J. Genomic Organization and Characterization of Splice Variants of the Human Histamine H<sub>3</sub> Receptor. *Biochem. J.* **2001**, 355, 279–288.

(170) Martinez-Mir, M. I.; Pollard, H.; Moreau, J.; Arrang, J.-M.; Ruat, M.; Traiffort, E.; Schwartz, J.-C.; Palacios, J. M. Three Histamine Receptors (H<sub>1</sub>, H<sub>2</sub> and H<sub>3</sub>) Visualized in the Brain of Human and Non-Human Primates. *Brain Res.* **1990**, 526 (2), 322–327.

(171) Wijtmans, M.; Leurs, R.; de Esch, I. Histamine H<sub>3</sub> Receptor Ligands Break Ground in a Remarkable Plethora of Therapeutic Areas. *Expert Opinion on Investigational Drugs* **2007**, 16 (7), 967–985.

(172) Gemkow, M. J.; Davenport, A. J.; Harich, S.; Ellenbroek, B. A.; Cesura, A.; Hallett, D. The Histamine H<sub>3</sub> Receptor as a Therapeutic Drug Target for CNS Disorders. *Drug Discov. Today* **2009**, 14 (9), 509–515.

(173) Leurs, R.; Blandina, P.; Tedford, C.; Timmerman, H. Therapeutic Potential of Histamine H<sub>3</sub> Receptor Agonists and Antagonists. *Trends Pharmacol. Sci.* **1998**, 19 (5), 177–184.

(174) Bakker, R. A. Histamine H<sub>3</sub>-Receptor Isoforms. *Inflamm. Res.* **2004**, 53 (10), 509–516.

(175) Bongers, G.; Bakker, R. A.; Leurs, R. Molecular Aspects of the Histamine H<sub>3</sub> Receptor. *Biochem. Pharmacol.* **2007**, 73 (8), 1195–1204.

(176) Rouleau, A.; Ligneau, X.; Tardivel-Lacombe, J.; Morisset, S.; Gbahou, F.; Schwartz, J.-C.; Arrang, J.-M. Histamine H<sub>3</sub>-receptor-mediated [<sup>35</sup>S]GTPγ [S] Binding: Evidence for Constitutive Activity of the Recombinant and Native Rat and Human H<sub>3</sub> Receptors. *Br. J. Pharmacol.* **2002**, 135 (2), 383–392.

(177) Clark, E. A.; Hill, S. J. Sensitivity of Histamine H<sub>3</sub> Receptor Agonist-Stimulated [<sup>35</sup>S]GTPγ [S] Binding to Pertussis Toxin. *Eur. J. Pharmacol.* **1996**, 296 (2), 223–225.

(178) Leurs, R.; Bakker, R. A.; Timmerman, H.; de Esch, I. J. The Histamine H<sub>3</sub> Receptor: From Gene Cloning to H<sub>3</sub> Receptor Drugs. *Nat. Rev. Drug Discov.* **2005**, 4 (2), 107–120.

(179) Berlin, M.; Boyce, C. W.; de Lera Ruiz, M. Histamine H<sub>3</sub> Receptor as a Drug Discovery Target. *J. Med. Chem.* **2011**, 54 (1), 26–53.

(180) Yao, B. B.; Hutchins, C. W.; Carr, T. L.; Cassar, S.; Masters, J. N.; Bennani, Y. L.; Esbenshade, T. A.; Hancock, A. A. Molecular Modeling and Pharmacological Analysis of

Species-Related Histamine H<sub>3</sub> Receptor Heterogeneity. *Neuropharmacology* **2003**, 44 (6), 773–786.

(181) Uveges, A. J.; Kowal, D.; Zhang, Y.; Spangler, T. B.; Dunlop, J.; Semus, S.; Jones, P. G. The Role of Transmembrane Helix 5 in Agonist Binding to the Human H<sub>3</sub> Receptor. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **2002**, 301 (2), 451–458.

(182) Cogé, F.; Guénin, S.-P.; Rique, H.; Boutin, J. A.; Galizzi, J.-P. Structure and Expression of the Human Histamine H<sub>4</sub>-Receptor Gene. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **2001**, 284 (2), 301–309.

(183) de Esch, I. J.; Thurmond, R. L.; Jongejan, A.; Leurs, R. The Histamine H<sub>4</sub> Receptor as a New Therapeutic Target for Inflammation. *Trends Pharmacol. Sci.* **2005**, 26 (9), 462–469.

(184) Kitbunnadaj, R.; Zuiderveld, O. P.; Christophe, B.; Hulscher, S.; Menge, W. M.; Gelens, E.; Snip, E.; Bakker, R. A.; Celanire, S.; Gillard, M. Identification of 4-(1H-Imidazol-4(5)-ylmethyl)pyridine (Immethridine) as a Novel, Potent, and Highly Selective Histamine H<sub>3</sub> Receptor Agonist. *J. Med. Chem.* **2004**, 47 (10), 2414–2417.

(185) Van der Goot, H.; Schepers, M. J. P.; Sterk, G. J.; Timmerman, H. Isothiourea Analogues of Histamine as Potent Agonists or Antagonists of the Histamine H<sub>3</sub>-Receptor. *Eur. J. Med. Chem.* **1992**, 27 (5), 511–517.

(186) Lim, H. D.; van Rijn, R. M.; Ling, P.; Bakker, R. A.; Thurmond, R. L.; Leurs, R. Evaluation of Histamine H<sub>1</sub>-, H<sub>2</sub>-, and H<sub>3</sub>-Receptor Ligands at the Human Histamine H<sub>4</sub> Receptor: Identification of 4-Methylhistamine as the First Potent and Selective H<sub>4</sub> Receptor Agonist. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **2005**, 314 (3), 1310–1321.

(187) Schwartz, J.-C. The Histamine H<sub>3</sub> Receptor: From Discovery to Clinical Trials with Pitolisant. *Br. J. Pharmacol.* **2011**, 163 (4), 713–721.

(188) Parmentier, R.; Anacleit, C.; Guhenec, C.; Brousseau, E.; Bricout, D.; Giboulot, T.; Bozyczko-Coyne, D.; Spiegel, K.; Ohtsu, H.; Williams, M. The Brain H<sub>3</sub>-Receptor as a Novel Therapeutic Target for Vigilance and Sleep–wake Disorders. *Biochem. Pharmacol.* **2007**, 73 (8), 1157–1171.

(189) Sander, K.; Kottke, T.; Stark, H. Histamine H<sub>3</sub> Receptor Antagonists Go to Clinics. *Biol. Pharm. Bull.* **2008**, 31 (12), 2163–2181.

(190) Leurs, R.; Vischer, H. F.; Wijnmans, M.; de Esch, I. J. En Route to New Blockbuster Anti-Histamines: Surveying the Offspring of the Expanding Histamine Receptor Family. *Trends Pharmacol. Sci.* **2011**, 32 (4), 250–257.

(191) Darras, F. H.; Pockes, S.; Huang, G.; Wehle, S.; Strasser, A.; Wittmann, H.-J.; Nimczick, M.; Sotriffer, C. A.; Decker, M. Synthesis, Biological Evaluation, and Computational

Studies of Tri- and Tetracyclic Nitrogen-Bridgehead Compounds as Potent Dual-Acting AChE Inhibitors and hH<sub>3</sub> Receptor Antagonists. *ACS Chem. Neurosci.* **2014**, 5 (3), 225–242.

(192) Benchekroun, M.; Bartolini, M.; Egea, J.; Romero, A.; Soriano, E.; Pudlo, M.; Luzet, V.; Andrisano, V.; Jimeno, M.-L.; López, M. G. Novel Tacrine-Grafted Ugi Adducts as Multipotent Anti-Alzheimer Drugs: A Synthetic Renewal in Tacrine–Ferulic Acid Hybrids. *ChemMedChem* **2015**, 10 (3), 523–539.

(193) Nimczick, M.; Decker, M. New Approaches in the Design and Development of Cannabinoid Receptor Ligands: Multifunctional and Bivalent Compounds. *ChemMedChem* **2015**, 10 (5), 932–932.

(194) Huang, G.; Kling, B.; Darras, F. H.; Heilmann, J.; Decker, M. Identification of a Neuroprotective and Selective Butyrylcholinesterase Inhibitor Derived from the Natural Alkaloid Evodiamine. *Eur. J. Med. Chem.* **2014**, 81, 15–21.

(195) Raible, D. G.; Schulman, E. S.; DiMuzio, J.; Cardillo, R.; Post, T. J. Mast Cell Mediators Prostaglandin-D<sub>2</sub> and Histamine Activate Human Eosinophils. *J. Immunol.* **1992**, 148 (11), 3536–3542.

(196) Raible, D. G.; Lenahan, T.; Fayvilevich, Y.; Kosinski, R.; Schulman, E. S. Pharmacologic Characterization of a Novel Histamine Receptor on Human Eosinophils. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* **1994**, 149 (6), 1506–1511.

(197) Hofstra, C. L.; Desai, P. J.; Thurmond, R. L.; Fung-Leung, W.-P. Histamine H<sub>4</sub> Receptor Mediates Chemotaxis and Calcium Mobilization of Mast Cells. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **2003**, 305 (3), 1212–1221.

(198) Leurs, R.; Chazot, P. L.; Shenton, F. C.; Lim, H. D.; de Esch, I. J. Molecular and Biochemical Pharmacology of the Histamine H<sub>4</sub> Receptor. *Br. J. Pharmacol.* **2009**, 157 (1), 14–23.

(199) Dunford, P. J.; O'Donnell, N.; Riley, J. P.; Williams, K. N.; Karlsson, L.; Thurmond, R. L. The Histamine H<sub>4</sub> Receptor Mediates Allergic Airway Inflammation by Regulating the Activation of CD4<sup>+</sup> T Cells. *J. Immunol.* **2006**, 176 (11), 7062–7070.

(200) Jablonowski, J. A.; Grice, C. A.; Chai, W.; Dvorak, C. A.; Venable, J. D.; Kwok, A. K.; Ly, K. S.; Wei, J.; Baker, S. M.; Desai, P. J. The First Potent and Selective Non-Imidazole Human Histamine H<sub>4</sub> Receptor Antagonists. *J. Med. Chem.* **2003**, 46 (19), 3957–3960.

(201) Deml, K.-F.; Beermann, S.; Neumann, D.; Strasser, A.; Seifert, R. Interactions of Histamine H<sub>1</sub>-Receptor Agonists and Antagonists with the Human Histamine H<sub>4</sub>-Receptor. *Mol. Pharmacol.* **2009**, 76 (5), 1019–1030.

(202) Zampeli, E.; Tiligada, E. The Role of Histamine H<sub>4</sub> Receptor in Immune and

Inflammatory Disorders. *Br. J. Pharmacol.* **2009**, 157 (1), 24–33.

(203) Buckland, K. F.; Williams, T. J.; Conroy, D. M. Histamine Induces Cytoskeletal Changes in Human Eosinophils via the H<sub>4</sub> Receptor. *Br. J. Pharmacol.* **2003**, 140 (6), 1117–1127.

(204) Seifert, R.; Schneider, E. H.; Dove, S.; Brunskole, I.; Neumann, D.; Strasser, A.; Buschauer, A. Paradoxical Stimulatory Effects of the “standard” Histamine H<sub>4</sub>-Receptor Antagonist JNJ7777120: The H<sub>4</sub> Receptor Joins the Club of 7 Transmembrane Domain Receptors Exhibiting Functional Selectivity. *Mol. Pharmacol.* **2011**, 79 (4), 631–638.

(205) Nijmeijer, S.; Vischer, H. F.; Rosethorne, E. M.; Charlton, S. J.; Leurs, R. Analysis of Multiple Histamine H<sub>4</sub> Receptor Compound Classes Uncovers Gai Protein-and β-Arrestin2-Biased Ligands. *Mol. Pharmacol.* **2012**, 82 (6), 1174–1182.

(206) Shin, N.; Coates, E.; Murgolo, N. J.; Morse, K. L.; Bayne, M.; Strader, C. D.; Monsma, F. J. Molecular Modeling and Site-Specific Mutagenesis of the Histamine-Binding Site of the Histamine H<sub>4</sub> Receptor. *Mol. Pharmacol.* **2002**, 62 (1), 38–47.

(207) Jongejan, A.; Lim, H. D.; Smits, R. A.; de Esch, I. J.; Haaksma, E.; Leurs, R. Delineation of Agonist Binding to the Human Histamine H<sub>4</sub> Receptor Using Mutational Analysis, Homology Modeling, and Ab Initio Calculations. *J. Chem. Inf. Model.* **2008**, 48 (7), 1455–1463.

(208) Kiss, R.; Noszál, B.; Rácz, Á.; Falus, A.; Erős, D.; Keserű, G. M. Binding Mode Analysis and Enrichment Studies on Homology Models of the Human Histamine H<sub>4</sub> Receptor. *Eur. J. Med. Chem.* **2008**, 43 (5), 1059–1070.

(209) Hashimoto, T.; Harusawa, S.; Araki, L.; Zuiderveld, O. P.; Smit, M. J.; Imazu, T.; Takashima, S.; Yamamoto, Y.; Sakamoto, Y.; Kurihara, T. A Selective Human H<sub>4</sub>-Receptor Agonist:(-)-2-Cyano-1-methyl-3-[(2R,5R)-5-[1H-imidazol-4(5)-yl]tetrahydrofuran-2-yl]methylguanidine. *J. Med. Chem.* **2003**, 46 (14), 3162–3165.

(210) Igel, P.; Geyer, R.; Strasser, A.; Dove, S.; Seifert, R.; Buschauer, A. Synthesis and Structure–Activity Relationships of Cyanoguanidine-Type and Structurally Related Histamine H<sub>4</sub> Receptor Agonists. *J. Med. Chem.* **2009**, 52 (20), 6297–6313.

(211) Altenbach, R. J.; Adair, R. M.; Bettencourt, B. M.; Black, L. A.; Fix-Stenzel, S. R.; Gopalakrishnan, S. M.; Hsieh, G. C.; Liu, H.; Marsh, K. C.; McPherson, M. J. Structure–Activity Studies on a Series of a 2-Aminopyrimidine-Containing Histamine H<sub>4</sub> Receptor Ligands. *J. Med. Chem.* **2008**, 51 (20), 6571–6580.

(212) Sander, K.; Kottke, T.; Tanrikulu, Y.; Proschak, E.; Weizel, L.; Schneider, E. H.; Seifert, R.; Schneider, G.; Stark, H. 2, 4-Diaminopyrimidines as Histamine H<sub>4</sub> Receptor Ligands-



Scaffold Optimization and Pharmacological Characterization. *Bioorg. Med. Chem.* **2009**, *17* (20), 7186–7196.

(213) Smits, R. A.; Leurs, R.; de Esch, I. J. Major Advances in the Development of Histamine H<sub>4</sub> Receptor Ligands. *Drug Discov. Today* **2009**, *14* (15), 745–753.

(214) Sato, H.; Tanaka, K.; Shimazaki, M.; Urbahns, K.; Sakai, K.; Gantner, F.; Bacon, K. 2-Aminopyrimidine Derivatives. *Pat. WO2005014556 Feb* **2005**, *17*.

(215) Smits, R. A.; de Esch, I. J.; Zuiderveld, O. P.; Broeker, J.; Sansuk, K.; Guaita, E.; Coruzzi, G.; Adami, M.; Haaksma, E.; Leurs, R. Discovery of Quinazolines as Histamine H<sub>4</sub> Receptor Inverse Agonists Using a Scaffold Hopping Approach. *J. Med. Chem.* **2008**, *51* (24), 7855–7865.

(216) Smits, R. A.; Lim, H. D.; Hanzer, A.; Zuiderveld, O. P.; Guaita, E.; Adami, M.; Coruzzi, G.; Leurs, R.; de Esch, I. J. Fragment Based Design of New H<sub>4</sub> Receptor–Ligands with Anti-Inflammatory Properties in Vivo. *J. Med. Chem.* **2008**, *51* (8), 2457–2467.

(217) Dunford, P. J.; Williams, K. N.; Desai, P. J.; Karlsson, L.; McQueen, D.; Thurmond, R. L. Histamine H<sub>4</sub> Receptor Antagonists Are Superior to Traditional Antihistamines in the Attenuation of Experimental Pruritus. *J. Allergy Clin. Immunol.* **2007**, *119* (1), 176–183.

(218) Parsons, M. E.; Blakemore, R. C.; Durant, G. J.; Ganellin, C. R.; Rasmussen, A. C. 3-[4(5)-Imidazolyl]propylguanidine (SK&F 91486) - A Partial Agonist at Histamine H<sub>2</sub>-Receptors. *Inflamm. Res.* **1975**, *5* (5), 464–464.

(219) Durant, G. J.; Ganellin, C. R.; Hills, D. W.; Miles, P. D.; Parsons, M. E.; Pepper, E. S.; White, G. R. The Histamine H<sub>2</sub>-Receptor Agonist Impromidine: Synthesis and Structure Activity Considerations. *J. Med. Chem.* **1985**, *28* (10), 1414–1422.

(220) Igel, P.; Dove, S.; Buschauer, A. Histamine H<sub>4</sub> Receptor Agonists. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2010**, *20* (24), 7191–7199.

(221) Coruzzi, G.; Timmerman, H.; Adami, M.; Bertaccini, G. The New Potent and Selective Histamine H<sub>2</sub> Receptor Agonist Amthamine as a Tool to Study Gastric Secretion. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.* **1993**, *348* (1), 77–81.

(222) Poli, E.; Pozzoli, C.; Coruzzi, G.; Bertaccini, G.; Timmerman, H. In Vitro Cardiac Pharmacology of the New Histamine H<sub>2</sub>-Receptor Agonist Amthamine: Comparisons with Histamine and Dimaprit. *Agents Actions* **1993**, *40* (1-2), 44–49.

(223) Lennartz, H.-G.; Hepp, M.; Schunack, W. Synthese und Wirkung 5-alkylsubstituierter Histamine und N<sup>α</sup>-Methylhistamine. *Eur. J. Med. Chem.* **1978**, *13*, 229–234.

(224) Kelley, M. T.; Bürckstümmer, T.; Wenzel-Seifert, K.; Dove, S.; Buschauer, A.; Seifert, R. Distinct Interaction of Human and Guinea Pig Histamine H<sub>2</sub>-Receptor with Guanidine-Type

Agonists. *Mol Pharmacol* **2001**, 60, 1210–1225.

(225) Schnell, D.; Burleigh, K.; Trick, J.; Seifert, R. No Evidence for Functional Selectivity of Proxyfan at the Human Histamine H<sub>3</sub> Receptor Coupled to Defined Gi/Go Protein Heterotrimers. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **2010**, 332 (3), 996–1005.

(226) Schneider, E. H.; Seifert, R. Histamine H<sub>4</sub> Receptor–RGS Fusion Proteins Expressed in Sf9 Insect Cells: A Sensitive and Reliable Approach for the Functional Characterization of Histamine H<sub>4</sub> Receptor Ligands. *Biochem. Pharmacol.* **2009**, 78 (6), 607–616.

(227) Schneider, E. H.; Schnell, D.; Papa, D.; Seifert, R. High Constitutive Activity and a G-Protein-Independent High-Affinity State of the Human Histamine H<sub>4</sub>-Receptor. *Biochemistry (Mosc.)* **2009**, 48 (6), 1424–1438.

(228) Kunze, M. Dissertation. *Univ. Regensburg*. **2006**.

(229) Mitsunobu, O.; Yamada, M.; Mukaiyama, T. Preparation of Esters of Phosphoric Acid by the Reaction of Trivalent Phosphorus Compounds with Diethyl Azodicarboxylate in the Presence of Alcohols. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1967**, 40, 935–939.

(230) Douglas, G. H.; Burns, B. J.; Campbell, H. F. *Imidazole Amidinoureas for Stimulating H<sub>2</sub>-Receptors*; *Pat. US 4166860*, **1979**.

(231) Durant, G. L.; Emmett, J. C.; Ganellin, C. R. N-Cyano-N(imidazolylalkyl) Guanidines and Similar Guanidines. *Ger. Pat. 2344779* **1974**.

(232) Elz, S.; Schunack, W. Synthesis and H<sub>2</sub>-Agonistic Activity of Alkyl-3-(imidazole-4-yl) Propylguanidines. *Arch. Pharm. (Weinheim)* **1987**, 320 (2), 182–185.

(233) Buchholz, M.; Hamann, A.; Aust, S.; Brandt, W.; Böhme, L.; Hoffmann, T.; Schilling, S.; Demuth, H.-U.; Heiser, U. Inhibitors for Human Glutaminyl Cyclase by Structure Based Design and Bioisosteric Replacement. *J. Med. Chem.* **2009**, 52 (22), 7069–7080.

(234) Schilling, S.; Cynis, H.; Hoffmann, T.; Demuth, H. U. *New Use of Glutaminyl Cyclase Inhibitors*; *Pat. EP 2117540 A1*, **2009**.

(235) Black, J. W.; Durant, G. J.; Emmett, J. C.; Ganellin, C. R. *Guanidines*; *Pat. GB 1305549*, **1973**.

(236) Buschauer, A.; Friesse-Kimmel, A.; Baumann, G.; Schunack, W. Synthesis and Histamine H<sub>2</sub> Agonistic Activity of Arpromidine Analogues: Replacement of the Pheniramine-like Moiety by Non-Heterocyclic Groups. *Eur. J. Med. Chem.* **1992**, 27 (4), 321–330.

(237) Sterk, G. J.; Kramer, K.; van der Goot, H.; Timmerman, H. Studies on Histaminergic Compounds, Part VII. Histamine H<sub>2</sub>-Binding on Guinea-Pig Cerebral Cortex Compared to Histamine (ANT) Agonism. *J. Recept. Signal Transduct.* **1989**, 9 (6), 417–427.

- (238) Black, J. W.; Durant, G. J.; Emmett, J. C.; Ganellin, C. R. *Thioureas*; *Pat. GB 1305548*, **1973**.
- (239) Black, J. W.; Durant, G. J.; Emmett, J. C.; Ganellin, C. R. *Isothioureas*; *Pat. GB 1305547*, **1973**.
- (240) Sellier, C.; Buschauer, A.; Elz, S.; Schunack, W. Zur Synthese von (Z)-und (E)-3-(1H-Imidazol-4-yl)-2-propenamin und einigen 3-(1H-Imidazol-4-yl)propanaminen. *Liebigs Ann. Chem.* **1992**, 317–323.
- (241) Dörnyei, G.; Incze, M.; Kajtár-Peredy, M.; Szántay, C. Intramolecular Mannich Reaction of 2-Oxotryptamine and Homologues with Oxo Reagents Yielding Spiro Compounds. Part II. *Collect. Czechoslov. Chem. Commun.* **2002**, 67 (11), 1669–1680.
- (242) Buschauer, A. Synthese und pharmakologische Wirkung von Arylmethylthio ethylguanidinen. *Arzneim-Forsch* **1987**, 37, 1008–1012.
- (243) Friebolin, H. *Ein- und zweidimensionale NMR-Spektroskopie: Eine Einführung*, 5. Aufl.; Wiley-VCH: Weinheim, **2013**.
- (244) Schrader, B.; Rademacher, P. *Kurzes Lehrbuch Der Organischen Chemie*, 3. Aufl.; de Gruyter: Berlin, **2009**.
- (245) Watson, J. D.; Crick, F. H. C. Molecular Structure of Nucleic Acids: A Structure for Deoxyribose Nucleic Acid. *Nature* **1953**, 171 (4356), 737–738.
- (246) Brückner, R. *Reaktionsmechanismen: Organische Reaktionen, Stereochemie, Moderne Synthesemethoden.*, 3. Aufl.; Springer Spektrum: Berlin, **2004**.
- (247) Kim, K. S.; Qian, L. Improved Method for the Preparation of Guanidines. *Int. J. Rapid Publ. Prelim.* **1993**, 34 (48), 7677–7680.
- (248) Expósito, A.; Fernández-Suárez, M.; Iglesias, T.; Muñoz, L.; Riguera, R. Total Synthesis and Absolute Configuration of Minalamine A, a Guanidine Peptide from the Marine Tunicate *Didemnum Rodriguesi*. *J. Org. Chem.* **2001**, 66 (12), 4206–4213.
- (249) Dardonville, C.; Fernandez-Fernandez, C.; Gibbons, S.-L.; Ryan, G. J.; Jagerovic, N.; Gabilondo, A. M.; Meana, J. J.; Callado, L. F. Synthesis and Pharmacological Studies of New Hybrid Derivatives of Fentanyl Active at the  $\mu$ -Opioid Receptor and I<sub>2</sub>–Imidazoline Binding Sites. *Bioorg. Med. Chem.* **2006**, 14 (19), 6570–6580.
- (250) Birnkammer, T. Dissertation. *Univ. Regensburg*. **2011**.
- (251) Hickey, S. M.; Ashton, T. D.; Khosa, S. K.; Pfeffer, F. M. An Optimised Synthesis of 2-[2,3-Bis(tert-butoxycarbonyl)guanidino]ethylamine. *Synlett* **2012**, 23 (12), 1779–1782.
- (252) Frennesson, D. B.; Langley, D. R.; Saulnier, M. G.; Vyas, D. M. *Methods for Preparing*

*Macrocycles and Macrocycle Stabilized Peptides*; WO 2012051405 A1, **2012**.

(253) Carling, W.; Moore, K. *Imidazolone and Oxazolone Derivatives as Dopamine Antagonists*; CA 2168740 A1, **1995**.

(254) Gobbi, A.; Frenking, G. Y-Conjugated Compounds: The Equilibrium Geometries and Electronic Structures of Guanidine, Guanidinium Cation, Urea, and 1,1-Diaminoethylene. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, 115 (6), 2362–2372.

(255) Wiberg, K. B. Resonance Interactions in Acyclic Systems. 2. Y-Conjugated Anions and Cations. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, 112 (11), 4177–4182.

(256) Caminiti, R.; Pieretti, A.; Bencivenni, L.; Ramondo, F.; Sanna, N. Amidine N–C(N)–N Skeleton: Its Structure in Isolated and Hydrogen-Bonded Guanidines from Ab Initio Calculations. *J. Phys. Chem.* **1996**, 100 (26), 10928–10935.

(257) Montero, A.; Goya, P.; Jagerovic, N.; Callado, L. F.; Meana, J. J.; Girón, R.; Goicoechea, C.; Martín, M. I. Guanidinium and Aminoimidazolinium Derivatives of N-(4-Piperidyl)propanamides as Potential Ligands for  $\mu$  Opioid and I<sub>2</sub>-Imidazoline Receptors: Synthesis and Pharmacological Screening. *Bioorg. Med. Chem.* **2002**, 10 (4), 1009–1018.

(258) Feichtinger, K.; Sings, H. L.; Baker, T. J.; Matthews, K.; Goodman, M. Triurethane-Protected Guanidines and Triflyldiurethane-Protected Guanidines: New Reagents for Guanidinylation Reactions. *J. Org. Chem.* **1998**, 63 (23), 8432–8439.

(259) Feichtinger, K.; Zapf, C.; Sings, H. L.; Goodman, M. Diprotected Triflylguanidines: A New Class of Guanidinylation Reagents. *J. Org. Chem.* **1998**, 63 (12), 3804–3805.

(260) Peter, C.; Vollhardt, K.; Schore, N. E. *Organische Chemie*, 5. Aufl.; Wiley-VCH: Weinheim, **2011**.

(261) Brimblecombe, R. W.; Duncan, W. A.; Durant, G. J.; Ganellin, C. R.; Parsons, M. E.; Black, J. W. The Pharmacology of Cimetidine, a New Histamine H<sub>2</sub>-Receptor Antagonist. *Br. J. Pharmacol.* **1975**, 53 (3), 435–436.

(262) Elz, S. Persönliche Mitteilung.

(263) Carbonell, L. F.; Klowden, M. J.; Miller, L. K. Baculovirus-Mediated Expression of Bacterial Genes in Dipteran and Mammalian Cells. *J. Virol.* **1985**, 56 (1), 153–160.

(264) Carbonell, L. F.; Miller, L. K. Baculovirus Interaction with Nontarget Organisms: A Virus-Borne Reporter Gene Is Not Expressed in Two Mammalian Cell Lines. *Appl. Environ. Microbiol.* **1987**, 53 (7), 1412–1417.

(265) De Jong, L. A.; Uges, D. R.; Franke, J. P.; Bischoff, R. Receptor–Ligand Binding Assays: Technologies and Applications. *J. Chromatogr. B* **2005**, 829 (1), 1–25.

- (266) Motulsky, H. The GraphPad Guide to Analyzing Radioligand Binding Data. In *GraphPad Software Booklet*; San Diego, CA, USA, **1996**.
- (267) Major, J. S. Minireview: Challenges of High Throughput Screening Against Cell Surface Receptors. *J. Recept. Signal Transduct.* **1995**, *15* (1-4), 595–607.
- (268) Keen, M. The Problems and Pitfalls of Radioligand Binding. In *Signal Transduction Protocols*; Springer, **1995**; pp 1–16.
- (269) Jameson, D. M.; Ross, J. A. Fluorescence Polarization/Anisotropy in Diagnostics and Imaging. *Chem. Rev.* **2010**, *110* (5), 2685–2708.
- (270) Lohse, M. J.; Nuber, S.; Hoffmann, C. Fluorescence/Bioluminescence Resonance Energy Transfer Techniques to Study G-Protein-Coupled Receptor Activation and Signaling. *Pharmacol. Rev.* **2012**, *64* (2), 299–336.
- (271) Black, C. B.; Duensing, T. D.; Trinkle, L. S.; Dunlay, R. T. Cell-Based Screening Using High-Throughput Flow Cytometry. *Assay Drug Dev. Technol.* **2011**, *9* (1), 13–20.
- (272) Tian, Y.; Martinez, M. M.; Pappas, D. Fluorescence Correlation Spectroscopy: A Review of Biochemical and Microfluidic Applications. *Appl. Spectrosc.* **2011**, *65* (4), 115A–124A.
- (273) Maynard, J. A.; Lindquist, N. C.; Sutherland, J. N.; Lesuffleur, A.; Warrington, A. E.; Rodriguez, M.; Oh, S.-H. Surface Plasmon Resonance for High-throughput Ligand Screening of Membrane-bound Proteins. *Biotechnol. J.* **2009**, *4* (11), 1542–1558.
- (274) Jonker, N.; Kool, J.; Irth, H.; Niessen, W. M. Recent Developments in Protein–ligand Affinity Mass Spectrometry. *Anal. Bioanal. Chem.* **2011**, *399* (8), 2669–2681.
- (275) Lepre, C. A.; Moore, J. M.; Peng, J. W. Theory and Applications of NMR-Based Screening in Pharmaceutical Research. *Chem. Rev.* **2004**, *104* (8), 3641–3676.
- (276) Cheng, Y.-C.; Prusoff, W. H. Relationship between the Inhibition Constant ( $K_i$ ) and the Concentration of the Inhibitor Which Causes 50 per Cent Inhibition ( $I_{50}$ ) of an Enzymatic Reaction. *Biochem. Pharmacol.* **1973**, *22*, 3099–3108.
- (277) Lopuch, M. Dissertation. *Univ. Regensburg*. **2011**.
- (278) Kraus, A. Dissertation. *Univ. Regensburg*. **2007**.
- (279) Schnell, D.; Brunskole, I.; Ladova, K.; Schneider, E. H.; Igel, P.; Dove, S.; Buschauer, A.; Seifert, R. Expression and Functional Properties of Canine, Rat, and Murine Histamine  $H_4$  Receptors in Sf9 Insect Cells. *Naunyn.-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.* **2011**, *383* (5), 457–470.
- (280) Seifert, R.; Lee, T. W.; Lam, V. T.; Kobilka, B. K. Reconstitution of  $\beta_2$ -

adrenoceptor-GTP-Binding-Protein Interaction in Sf9 Cells High Coupling Efficiency in a  $\beta_2$ -Adrenoceptor- $G_{s\alpha}$  Fusion Protein. *Eur. J. Biochem.* **1998**, 255, 369–382.

(281) Lowry, O. H.; Rosebrough, N. J.; Farr, A. L.; Randall, R. J. Protein Measurement with the Folin Phenol Reagent. *J. Biol. Chem.* **1951**, 193 (1), 265–275.

(282) Baumeister, P. Dissertation. *Univ. Regensburg*. **2014**.

(283) Fulmer, G. R.; Miller, A. J. M.; Sherden, N. H.; Gottlieb, H. E.; Nudelman, A.; Stoltz, B. M.; Bercaw, J. E.; Goldberg, K. I. NMR Chemical Shifts of Trace Impurities: Common Laboratory Solvents, Organics, and Gases in Deuterated Solvents Relevant to the Organometallic Chemist. *Organometallics* **2010**, 29 (9), 2176–2179.

(284) Deutsche Akademie der Wissenschaften zu Berlin, Akademie der Wissenschaften in Göttingen, Gesellschaft Deutscher Chemiker, Chemische Gesellschaft in der Deutschen Demokratischen Republik, Chemisches Zentralblatt, Band 127, Akademie-Verlag G.m.b.H., **1956**.

Ich erkläre hiermit an Eides statt, dass ich die vorliegende Arbeit ohne unzulässige Hilfe Dritter und ohne Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe; die aus Quellen direkt oder indirekt übernommenen Daten und Konzepte sind unter Angabe des Literaturzitats gekennzeichnet.

Weitere Personen waren an der inhaltlich-materiellen Herstellung der vorliegenden Arbeit nicht beteiligt. Insbesondere habe ich hierfür nicht die entgeltliche Hilfe eines Promotionsberaters oder anderer Personen in Anspruch genommen. Niemand hat von mir weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen für Arbeiten erhalten, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen.

Die Arbeit wurde bisher weder im In- noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde vorgelegt.

Regensburg, im September 2015

---

(Steffen Pockes)