



universität  
wien

# DISSERTATION

Titel der Dissertation

„Synthese von diarylierten Imidazol-Derivaten und  
Untersuchungen zur biologischen Aktivität“

Band I

Verfasser

Mag. pharm. Przemysław Jerzy Guzik

angestrebter akademischer Grad

Doktor der Naturwissenschaften (Dr.rer.nat.)

Wien, 2013

Studienkennzahl lt. Studienblatt:

A 091 449

Dissertationsgebiet lt. Studienblatt:

Pharmazie

Betreuerin / Betreuer:

Ao. Univ.-Prof. Dr. Mag. Thomas Erker



*In Memoriam*

*Meinen Großeltern*



## **Danksagung**

Die hier vorliegende Arbeit entstand in der Zeit von Jänner 2008 bis Juni 2012 am Department für Medizinische/Pharmazeutische Chemie der Universität Wien unter der Leitung von Herrn Ao. Univ.-Prof. Dr. Thomas Erker, dem ich für die Aufnahme in die Arbeitsgruppe, sowie für die Überlassung dieses interessanten Themas und seine Betreuung und Unterstützung in sämtlichen Problemstellungen recht herzlich danke.

Des Weiteren gilt mein besonderer Dank Herrn Ao. Univ.-Prof. Dr. Christian Studenik für die Möglichkeit der Durchführung der pharmakologischen Untersuchungen wie auch für seine tatkräftige Unterstützung bei allen Problemen.

Bei Herrn Mag. Johannes Theiner und seinen Mitarbeitern möchte ich mich für die Durchführung der Elementaranalysen herzlich bedanken.

Ebenso gilt mein Dank Herrn Dr. Leopold Jirovetz für die GC-MS Messungen der Substanzen.

Besonders herzlich möchte ich mich bei meinen Eltern sowie meiner Frau für Ihre große Geduld und moralische Unterstützung bedanken ohne die diese Arbeit sicherlich nicht entstanden wäre.

Abschließend bedanke ich mich bei allen meinen Kolleginnen und Kollegen für die Hilfsbereitschaft und das angenehme Arbeitsklima.



## ***Abstract***

Das Ziel der vorliegenden Arbeit war die Synthese und biologische Untersuchung von diarylierten Imidazol-Derivaten. Das Augenmerk richtete sich einerseits auf die selektive Inhibition der Butyrylcholinesterase (BChE) und andererseits auf eine gefäßerweiternde Wirkung der Substanzen.

Die Hemmung der Aktivität der Acetylcholin- und der Butyrylcholinesterase spielt eine tragende Rolle in der Alzheimer-Forschung wie auch der Therapie dieser Erkrankung.

Es wird angenommen, dass beim manifesten Morbus Alzheimer die BChE größtenteils für den Abbau von Acetylcholin verantwortlich ist (Greig *et al.*, 2005).

Eine erhöhte BChE-Aktivität führt daher zu einem verminderten Acetylcholinspiegel, was wiederum zu einer Verschlechterung der kognitiven Funktionen und Aufmerksamkeitsdefiziten führt. Die selektive Inhibition der BChE führt zu einem Anstieg von ACh im synaptischen Spalt und zu einer Verbesserung der kognitiven Fähigkeiten (Greig *et al.*, 2005).

Im Rahmen dieser Dissertation wurden diarylierte Imidazol-Derivate entwickelt, welche eine selektiv inhibierende Wirkung auf die Butyrylcholinesterase im mikromolaren Bereich aufweisen.

Basierend auf den erhaltenen Ergebnissen der ersten Substanzen erfolgte eine Strukturoptimierung.

Als wirkungsstärkstes strukturoptimiertes Diarylimidazolderivat hat sich 5-(3-Ethylthiophenyl)-2-(3-thienyl)-1*H*-imidazol Hydrochlorid (**96 x HCl**) mit einem IC<sub>50</sub>-Wert auf die Butyrylcholinesterase (BChE) von  $0,10 \pm 0,01 \mu\text{mol/L}$  herausgestellt. Zusätzlich wurde der potenteste BChE-Inhibitor, Verbindung **96 x HCl** auf eine mögliche inhibierende Wirkung auf die  $\beta$ -Amyloid-Fibrillaggregation mittels Thioflavin-T-Assay untersucht.

Es konnte bei dieser Verbindung eine Inhibition auf die Amyloid- $\beta$ -Fibrillogenese mit einem  $IC_{50}$ -Wert von 5,8  $\mu\text{mol/L}$  gemessen werden.

Man kann deshalb bei dieser Substanz von einem dualen Inhibitor sprechen.

Der LogP-Wert von **96 x HCl** liegt bei 2,3 und deutet auf eine mögliche Hirngängigkeit hin.

Da cerebrovaskuläre Demenzen eng mit der Alzheimer-Erkrankung (Hunter *et al.*, 2012) verknüpft sind, wurden jene Derivate, welche eine Inhibierung auf die BChE zeigten, auf eine vasodilatierende Wirkung an der glatten Muskulatur von Gefäßen des Meerschweinchens untersucht.

Die Testung wurde an vier unterschiedlichen Organpräparaten durchgeführt. Hier war der Fokus insbesondere auf die Gefäße der Aorta und Arteria pulmonalis gerichtet.

Auffallend bei dieser Substanzklasse war die starke Wirkung jener Substanzen auf die Gefäße, welche bereits eine starke Inhibierung der BChE zeigten.

Im Rahmen dieser Arbeit konnte ermittelt werden, dass bei 2,4(5)-Diarylimidazolderivaten für die selektive inhibierende Wirkung an der BChE und die vasodilatierende Wirkung an der Aorta und Arteria pulmonalis folgende Strukturelemente am Molekül essenziell sind:

An Position 2 des Imidazolkerns unsubstituierte  $\pi$ -elektronenreiche Aryle (Ring A) wie Phenyl- bzw. Heterocyclen mit einem  $\pi$ -Elektronen-Überschuss.

An Position 4 des Imidazolkerns Phenyle (Ring B), welche in Position 3 (*meta*-) Substituenten mit Elektronendonorfähigkeiten tragen.

Festgestellt wurde, dass Thioether anstelle von Etherfunktionalitäten eine bessere Wirkung besitzen.





# Inhaltsverzeichnis

|                                                                     |           |
|---------------------------------------------------------------------|-----------|
| <b>1. Einleitung</b>                                                | <b>1</b>  |
| 1.1. Imidazol und dessen Derivate                                   | 1         |
| <b>2. Problemstellung</b>                                           | <b>13</b> |
| 2.1. Morbus Alzheimer                                               | 13        |
| 2.1.1. Pathologisches Erscheinungsbild                              | 13        |
| 2.2.2. Therapie der Alzheimer-Demenz                                | 14        |
| 2.2.3. Cholinesterasen                                              | 15        |
| 2.2.4. Hirnischämie                                                 | 18        |
| <b>3. Zielsetzung</b>                                               | <b>19</b> |
| <b>4. Darstellung der Imidazol-Substanzbibliothek</b>               | <b>21</b> |
| 4.1. Synthese der Verbindungen 27-68                                | 21        |
| 4.2. Übersicht über die hergestellte Substanzbibliothek             | 25        |
| 4.3. Ergebnisse der Testung                                         | 27        |
| <b>5. Strukturoptimierung</b>                                       | <b>33</b> |
| 5.1. Synthese der optimierten Verbindungen                          | 33        |
| 5.2. Charakterisierung der Inhibition an den Cholinesterasen        | 39        |
| 5.2.1. $IC_{50}$ -Werte der optimierten Verbindungen an der BChE    | 39        |
| 5.2.2. Wirkmechanismus und Lipophilie                               | 42        |
| 5.3. Inhibitorische Wirkung auf die $\beta$ -Amyloid-Fibrillogenese | 43        |
| <b>6. Untersuchungen an der glatten Muskulatur</b>                  | <b>44</b> |
| 6.1. Biologische Ergebnisse von Verbindung 97 x HCl                 | 45        |
| 6.2. Übersicht der biologischen Ergebnisse weiterer Verbindungen    | 54        |

|                                                                                                                                     |            |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------|
| <b>7. Diskussion.....</b>                                                                                                           | <b>57</b>  |
| <b>8. Experimenteller Teil.....</b>                                                                                                 | <b>68</b>  |
| <b>8.1. Chemischer Teil.....</b>                                                                                                    | <b>68</b>  |
| <b>8.2. Biologischer Teil.....</b>                                                                                                  | <b>117</b> |
| 8.2.1. Bestimmung der inhibitorischen Aktivität auf die Butyrylcholinesterase (BChE) und Acetylcholinesterase (AChE).....           | 117        |
| 8.2.2. Untersuchung der inhibitorischen Aktivität auf die $\beta$ -Amyloid-Fibrillogenese.....                                      | 118        |
| 8.2.3. Messung der Wirkung an der glatten Muskulatur von isolierten Organpräparaten und an Herzpräparaten des Meerschweinchens..... | 119        |
| <b>9. Spektren.....</b>                                                                                                             | <b>130</b> |
| <b>10. Referenzen.....</b>                                                                                                          | <b>276</b> |
| <b>11. Substanzverzeichnis.....</b>                                                                                                 | <b>282</b> |



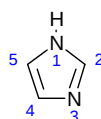
# 1. Einleitung

## 1.1. Imidazol und seine Derivate

Imidazol (Abb. 1) wurde erstmals von Heinrich Debus im Jahre 1858 aus Glyoxal und Ammoniak synthetisiert, woraus sich der veraltete Name Glyoxalin ableitet. Der Name Imidazol wurde erstmalig von Hantzsch eingeführt. Der systematische Name nach dem Hantzsch-Widmann System lautet 1,3-Diazol.

Imidazol ist ein fünfgliedriger Heteroaromat, welcher zwei in ihrem chemischen Verhalten unterschiedliche Stickstoffatome enthält.

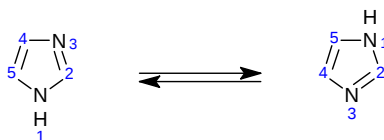
Man unterscheidet zwischen dem pyrrolartigen (Position 1) und dem pyridinartigen (Position 3) Stickstoffatom.



**Abbildung 1:** Chemische Struktur von Imidazol

Imidazol liegt in Lösung meist in zwei tautomeren Formen vor (Abb. 2); dies wird als annulare Tautomerie bezeichnet. Dabei handelt es sich um eine prototrope Umlagerung, bei welcher sich der pyrrolartige Stickstoff unter Abgabe des Protons in den pyridinartigen und der pyridinartige Stickstoff sich wiederum unter Aufnahme des Protons in den pyrrolartigen Stickstoff umlagert und *vice versa*.

Da dieser Vorgang bei Raumtemperatur sehr schnell erfolgt, erscheint im  $^1\text{H}$ -NMR-Spektrum für H-4 und H-5 nur ein gemitteltes Signal.



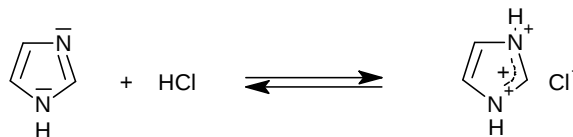
**Abbildung 2:** Annulare Tautomerie des Imidazols

Imidazol ist ein Aromat mit einem  $\pi$ -Elektronenüberschuss, da 6  $\pi$ -Elektronen auf 5 Ringatome verteilt sind.

Das pyrrolartige Stickstoffatom liefert zwei  $\pi$ -Elektronen, das pyridinartige wie auch die drei Kohlenstoffatome tragen jeweils ein  $\pi$ -Elektron zum  $\pi$ -Elektronensextett bei.

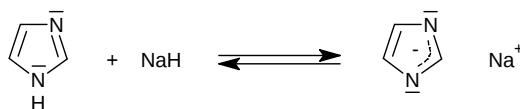
Das nichtbindende Elektronenpaar ist am pyridinartigen Stickstoffatom lokalisiert. Aufgrund dieser Tatsache ist Imidazol zur Komplexbildung mit Metallionen befähigt. Ein Beispiel ist der Eisen(II)-Komplex des Häms mit dem Imidazolring des Histidins im Hämoglobin.

Imidazole besitzen einen amphoteren Charakter. Es sind mäßig starke Basen ( $pK_b = 7,0$ ). Das freie Elektronenpaar des pyridinartigen Stickstoffs ist unter Ausbildung des Imidazoliumions protonierbar (Abb. 3).



**Abbildung 3:** Basizität von Imidazol

An Position 1 unsubstituierte Imidazole sind zugleich schwache Säuren ( $pK_a=14,9$ ). Elektronenabziehende Substituenten, wie z.B. Nitrogruppen, verstärken den Säurecharakter. Mit Natriumhydrid in Tetrahydrofuran bildet sich das Imidazolyanion (Abb. 4), das Natriumsalz des Imidazols (Eicher *et al.*, 1994).

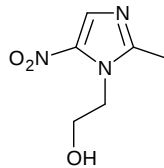


**Abbildung 4:** Azidität von Imidazol

Die Aminosäure Histidin ist mit einer der wichtigsten sich von Imidazol ableitenden Naturstoffe.

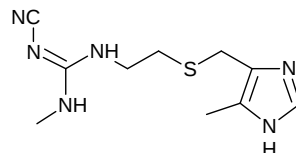
Viele Imidazol- und Imidazolin-Derivate werden pharmazeutisch genutzt.

Aus der Gruppe der Nitroimidazole ist als Beispiel das Antibiotikum Metronidazol zu nennen, das noch immer in der Humanmedizin bei der Behandlung von Anaerobierinfektionen (*Helicobacter pylori*) und Infektionen durch Protozoen (*Entamoeba histolytica*, *Trichomonas vaginalis* und *Giardia lamblia*) indiziert ist. Ferner ist Metronidazol noch immer das Mittel der Wahl bei der Behandlung von Morbus Crohn (Steinhilber *et al.*, 2010).



**Abbildung 5:** Chemische Struktur von Metronidazol

Bei der Ulcustherapie und Ulcusrezidivprophylaxe wird Cimetidin verwendet, welches die H<sub>2</sub>-Rezeptoren an den Belegzellen der Magenschleimhaut kompetitiv blockiert, wodurch die Histamin-stimulierte Säuresekretion unterdrückt wird (Mutschler *et al.*, 2008).

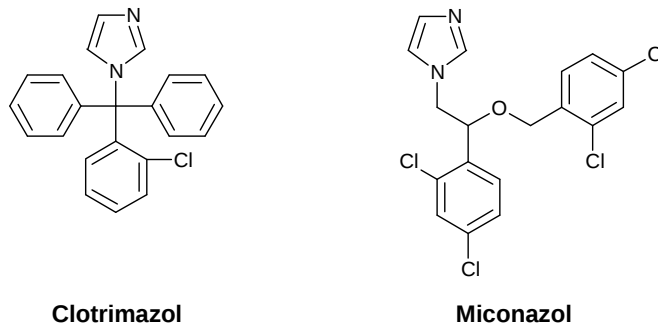


**Abbildung 6:** Chemische Struktur von Cimetidin

Eine große in der Humanmedizin genutzte Gruppe von Imidazol-Derivaten ist die Gruppe der Antimykotika.

Diese Therapeutika wirken durch Hemmung der Ergosterolbiosynthese, einem essenziellen Bestandteil der Zellmembran von Pilzen. Es erfolgt die Hemmung der Lanosteroldemethylase, was in weiterer Folge zum Einbau „falscher“ Sterole in die Zellmembran führt, welche deren normale Funktion nicht mehr gewährleisten können.

Vertreter dieser Gruppe sind Clotrimazol und Miconazol, die jedoch aufgrund der starken Nebenwirkungen ausschließlich topisch angewendet werden (Mutschler *et al.*, 2008).



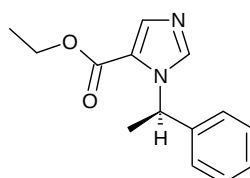
**Abbildung 7:** Chemische Struktur von Clotrimazol und Miconazol

Vom Miconazol-Typ ausgehend wurde eine Vielzahl an Derivaten entwickelt. Beispiele hierfür sind Econazol, Isoconazol, Sertaconazol und Tioconazol.

Die Dibenzyletherstruktur wie auch der an N-1 substituierte Imidazolring stellen die strukturelle Gemeinsamkeit dieser Analoga dar.

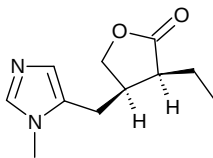
Bei den systemisch applizierbaren Antimykotika (z.B. Fluconazol) wurde der Imidazolring durch einen Triazolring ersetzt und dadurch die Hepatotoxizität deutlich herabgesetzt.

Ein weiterer imidazolhaltiger Wirkstoff ist das Etomidat, welches als Injektionsnarkotikum zur Narkoseeinleitung Verwendung findet. Es wird das *R*(+)-Enantiomer (Eutomer) verwendet. Im Gegensatz zu den Barbituraten und Ketamin weist es keine analgetische Wirkung auf (Mutschler *et al.*, 2008).



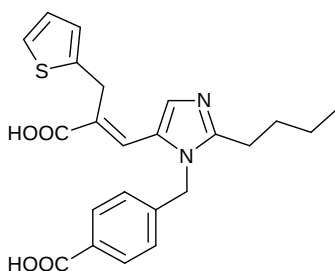
**Abbildung 8:** Chemische Struktur von Etomidat

Ein imidazolhaltiges Alkaloid, welches in der Ophthalmologie als Antiglaukommittel verwendet wird, ist Pilocarpin. Dieses wird aus den Jaborandi-Blättern isoliert und ist ein cholinerges Parasympathomimeticum.



**Abbildung 9:** Chemische Struktur von Pilocarpin

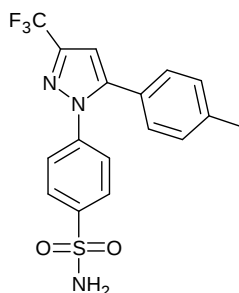
Aus der Gruppe der Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten ist das Eprosartan als Imidazolderivat zu nennen.



**Abbildung 10:** Chemische Struktur von Eprosartan

Eine weitere heterogene Gruppe an Imidazolabkömmlingen stellen Cyclooxygenase Inhibitoren dar. Hier sei ein kurzer Überblick gegeben:

Celecoxib, ein Pyrazolderivat ist seit 1997 als selektiver COX-2 Inhibitor zugelassen, welches zur Behandlung degenerativer Gelenkserkrankungen und rheumatoider Arthritis eingesetzt wird.



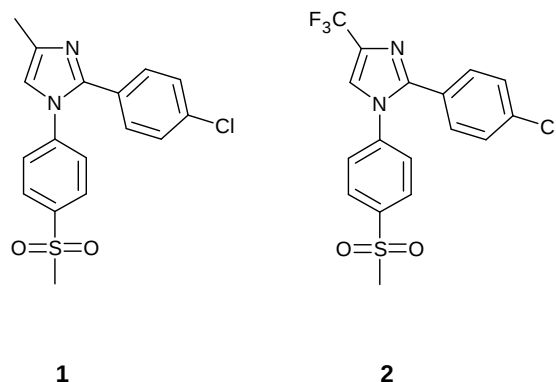
**Abbildung 11:** Chemische Struktur von Celecoxib

In einer Arbeit über 1,2-Diarylimidazole (Khanna *et al.*, 1997) wurde der Pyrazol-Ring von Celecoxib durch einen Imidazol-Ring ersetzt und die biologischen Wirkungen der entstandenen Derivate getestet. Es wurde eine Vielzahl von Analoga synthetisiert und auf die selektive COX-2-Hemmung untersucht.

Als COX-2 Inhibitoren lieferten die Imidazolverbindungen *in-vitro*, im Vergleich zu Celecoxib, gute Ergebnisse (Khanna *et al.*, 1997).

| Substanz  | IC <sub>50</sub> [μmol/L] | IC <sub>50</sub> [μmol/L] |
|-----------|---------------------------|---------------------------|
|           | COX-2                     | COX-1                     |
| 1         | 0,24                      | >100                      |
| 2         | 0,11                      | 23                        |
| Celecoxib | 0,04                      | 15                        |

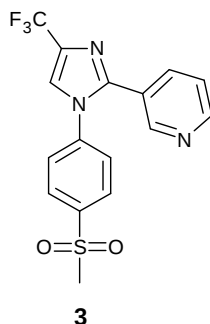
**Tabelle 1:** 1,2-Diarylimidazole als Cyclooxygenase Inhibitoren im Vergleich zu Celecoxib (Penning *et al.*, 1997)



**Abbildung 12:** Chemische Struktur der Imidazol-Derivate **1** und **2** von Celecoxib

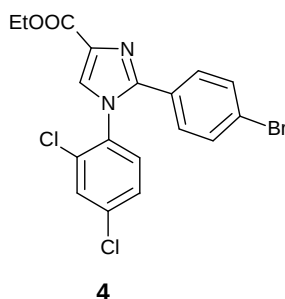
In einer Folgearbeit (Khanna *et al.*, 2000) wurde der Phenylsubstituent in Position 2 des Imidazols durch einen 3-Pyridylrest ersetzt und eine Substanzbibliothek erstellt, die wiederum auf eine COX-2-hemmende Wirkung untersucht wurde. Hier sei die Verbindung **3** hervorzuheben, insbesondere die hohe COX-2-Selektivität (COX-1/COX-2 >5900) mit einer IC<sub>50</sub> von 1,69 ± 0,39 μmol/L für die COX-2-Inhibierung im

Vergleich zur kaum vorhandenen COX-1-Hemmung mit einem  $IC_{50}$ -Wert von  $>10000 \mu\text{mol/L}$ .



**Abbildung 13:** Chemische Struktur der Verbindung **3**

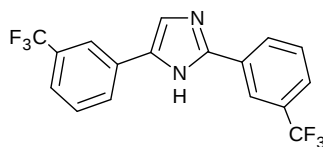
Asproni *et al.* (2005) untersuchten 1,2-Diarylimidazole auf ihre GABAerge Wirkung. Auch hier wurde eine Substanzbibliothek erstellt und auf eine modulatorische Wirkung an humanen  $GABA_A$ -Rezeptoren untersucht. Die Verbindung **4** mit einer  $EC_{50}$  von  $0,19 \pm 2,1 \mu\text{mol/L}$  hat sich als potenteste erwiesen. Zum Vergleich zeigt Etomidat eine  $EC_{50}$  von  $3,5 \pm 1,1 \mu\text{mol/L}$ .



**Abbildung 14:** Chemische Struktur von Verbindung **4**

Fantini *et al.* (2009) untersuchten 2,4(5)-Diarylimidazole als Inhibitoren am spannungsabhängigen Natrium-Kanal. Auch hier wurden vielversprechende Ergebnisse erzielt. Die wirksamsten Verbindungen enthielten elektronenabziehende Gruppen an den Phenylsubstituenten.

Die Verbindung **5** besitzt eine  $IC_{50}$  von  $0,2 \mu\text{mol/L}$ .



5

**Abbildung 15:** Chemische Struktur von Verbindung 5

Hiermit wurde ein kurzer Überblick über die Vielfalt von Imidazolderivaten wie auch das breite Spektrum an Indikationsgebieten präsentiert.

Es lässt sich behaupten, dass das Spektrum an Imidazolverbindungen und deren Einsatzgebiete noch lange nicht ausgeschöpft sind.

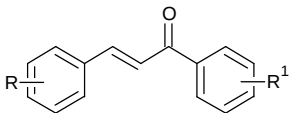
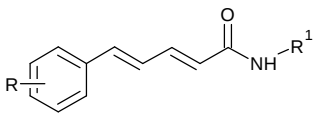
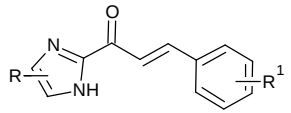
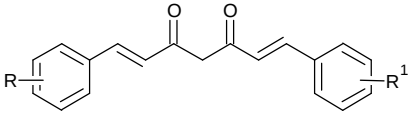
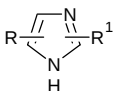
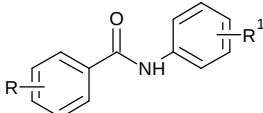
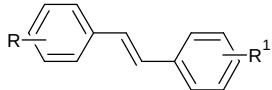
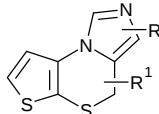
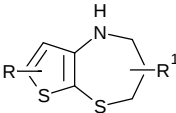
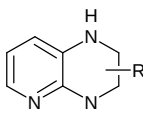
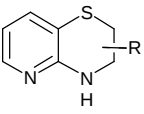
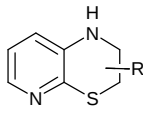
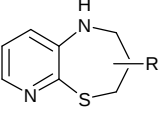
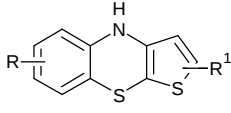
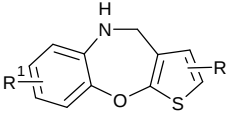
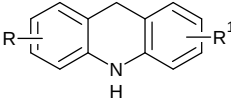
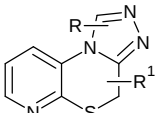
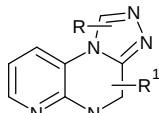
Ein Screening einer in-house Substanzbibliothek von unterschiedlichen Substanzklassen (Abb. 16) an Cholinesterasen zeigte eine weitere interessante Eigenschaft von drei 2,4(5)-Diarylimidazol-Verbindungen (Tab. 2).

Die Substanzbibliothek enthielt 697 Verbindungen, einerseits Naturstoffe wie auch deren synthetische Abwandlungen. Unter anderem waren Substanzklassen der Flavonoide, Cumarine, Alkaloide, Imidazole, Chalcone, Curcumine, Benzanilide und Thiophene vertreten (Abb. 16).

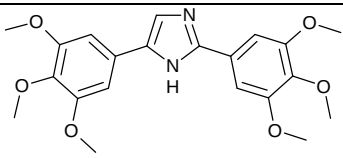
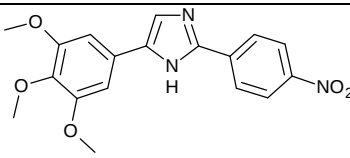
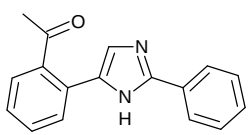
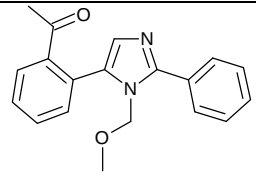
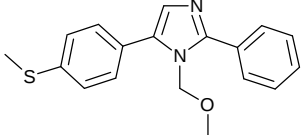
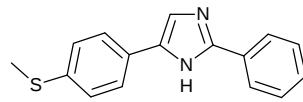
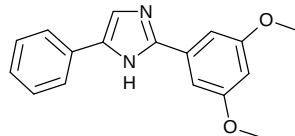
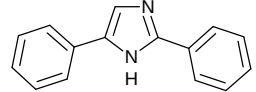
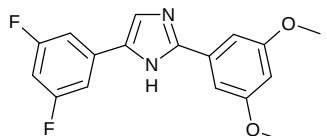
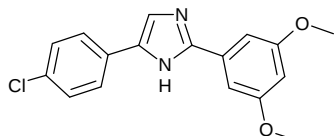
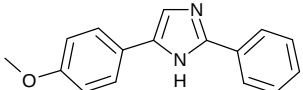
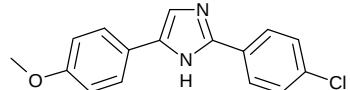
Durch eine so große Anzahl an Verbindungen und Substanzklassen konnte ein erster Überblick über den näheren chemischen Raum gewonnen und gemeinsame Strukturelemente gefunden werden.

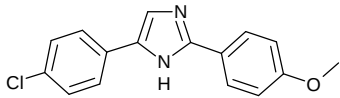
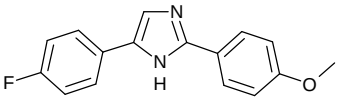
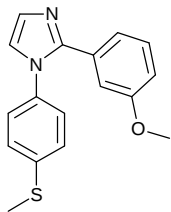
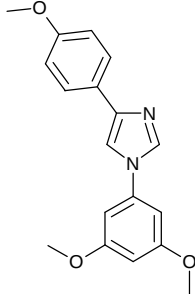
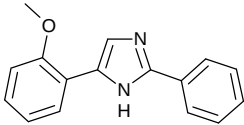
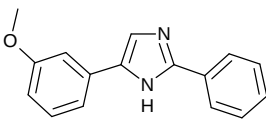
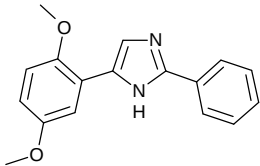
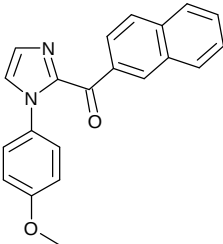
Die biologische Testung der Verbindungen wurde in Zusammenarbeit mit dem Department of Biosciences, Pharmaceutical Sciences, Åbo Akademi University in Turku, Finnland unter der Leitung von Prof. P. Vuorela durchgeführt.

In Abbildung 17 sind die chemischen Strukturen der zwanzig getesteten diarylierten Imidazolderivate angeführt.

|                                                                                     |                                                                                      |
|-------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|
|    |    |
|    |    |
|    |    |
|    |    |
|   |   |
|  |  |
|  |  |
|  |  |
|  |  |

**Abbildung 16:** Chemische Struktur der Verbindungsklassen der in-house Substanzbibliothek

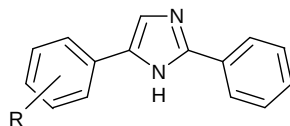
|                                                                                                                                                                |                                                                                                                                                                 |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|  <p><b>6</b><br/>(Schellmann D.; Dissertation 2011,<br/>Universität Wien)</p> |  <p><b>7</b><br/>(Schellmann D.; Dissertation 2011,<br/>Universität Wien)</p> |
|  <p><b>8</b><br/>(Langhammer und Erker, 2005)</p>                             |  <p><b>9</b><br/>(Langhammer und Erker, 2005)</p>                             |
|  <p><b>10</b><br/>(Langhammer und Erker, 2005)</p>                            |  <p><b>11</b><br/>(Langhammer und Erker, 2005)</p>                            |
|  <p><b>12</b><br/>(Langhammer, unpubliziert)*</p>                           |  <p><b>13</b><br/>(Fantini <i>et al.</i>, 2009)</p>                         |
|  <p><b>14</b><br/>(Langhammer, unpubliziert)*</p>                           |  <p><b>15</b><br/>(Langhammer, unpubliziert)*</p>                           |
|  <p><b>16</b><br/>(Fantini <i>et al.</i>, 2009)</p>                         |  <p><b>17</b><br/>(Kumar <i>et al.</i>, 2011)</p>                           |

|                                                                                                                                         |                                                                                                                                                                |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|  <p><b>18</b><br/>(Langhammer, unpubliziert)*</p>      |  <p><b>19</b><br/>(Selig <i>et al.</i>, 2011)</p>                            |
|  <p><b>20</b><br/>(Langhammer und Erker, 2005)</p>     |  <p><b>21</b><br/>(Schellmann D.; Dissertation 2011, Universität Wien)</p>   |
|  <p><b>22</b><br/>(Karlsson <i>et al.</i>, 2012)</p> |  <p><b>23</b><br/>(Karlsson <i>et al.</i>, 2012)</p>                       |
|  <p><b>24</b><br/>(Karlsson <i>et al.</i>, 2012)</p> |  <p><b>25</b><br/>(Schellmann D.; Dissertation 2011, Universität Wien)</p> |

\*) Hergestellt nach der in der Dissertation angegebenen Darstellungsmethoden  
(Langhammer I., Dissertation Uni Wien 2003)

**Abbildung 17:** Chemische Strukturen der getesteten diarylierten Imidazolverbindungen und die dazugehörigen Literaturstellen

Drei diarylierte Imidazolderivate wiesen eine selektiv inhibierende Wirkung auf die Butyrylcholinesterase auf.



| Verbindung | R                       | BChE<br>IC <sub>50</sub><br>[μmol/L] | BChE<br>Inhibition<br>[%]<br>(10 μmol/L) |
|------------|-------------------------|--------------------------------------|------------------------------------------|
| 22         | 2-(OCH <sub>3</sub> )   | 3,6 ± 0,7                            | 61                                       |
| 23         | 3-(OCH <sub>3</sub> )   | 1,5 ± 0,4                            | 82                                       |
| 24         | 2,5-(OCH <sub>3</sub> ) | 0,20 ± 0,03                          | 93                                       |

**Tabelle 2:** Inhibitorische Wirkung von drei 2,4(5)-Imidazolderivaten auf die Butyrylcholinesterase (Karlsson *et al.*, 2012).

Durch diese Ergebnisse angeregt wurde das Interesse an diesen Verbindungen insbesondere im Zusammenhang mit der Alzheimer-Erkrankung geweckt. Jene Derivate fungierten als Ausgangsverbindungen für die hier vorliegende Dissertation.

## 2. Problemstellung

### 2.1. Morbus Alzheimer

#### 2.1.1. Pathologisches Erscheinungsbild

Morbus Alzheimer ist eine neurodegenerative Erkrankung, die vorwiegend im höheren Alter auftritt und zu den häufigsten demenziellen Erkrankungen gehört. Die Krankheit geht mit stetig fortschreitenden kognitiven Einbußen einher. Die Symptome sind anfangs unauffällig und nehmen langsam zu. Im Frühstadium treten vor allem Störungen des Kurzzeitgedächtnisses und der Orientierung auf. In weiterer Folge kommen Schwierigkeiten beim Schreiben und beim Sprechen hinzu. Im Mittelstadium verstärken sich die oben genannten Symptome mit Verlust des Langzeitgedächtnisses. Im Endstadium der Erkrankung setzen Orientierungslosigkeit, Aggression, Halluzinationen und Depression ein (Berger, 2004).

Im Jahre 2006 waren über 26 Millionen Menschen weltweit an Morbus Alzheimer erkrankt. Man prognostiziert, dass die Zahl an Alzheimer-Patienten bis 2050 auf über 106 Millionen Erkrankte ansteigen wird (Brookmeyer *et al.*, 2007).

Die histologischen Charakteristika der Erkrankung sind vor allem extrazelluläre amyloide Ablagerungen (neuritische Plaques), d.h. die Aggregation von Eiweißfibrillen im extrazellulären Raum wie auch die Akkumulation von hyperphosphoryliertem Tau-Protein im Cytoskelett innerhalb der Neuronen. Letzteres führt vermutlich zu einer verminderten Stabilität der Mikrotubuli und Störungen des axonalen Transports innerhalb der Neuronen. Letztendlich resultiert daraus Absterben der betroffenen Nervenzellen, insbesondere der cholinergen Neuronen im Nucleus basalis Meynert (Berger, 2004). Diese Region beinhaltet die Acetylcholin (ACh)-produzierenden Kerne, welche das ACh-synthetisierende Enzym Cholin-Acetyl-Transferase (ChAT) enthalten (Mutschler *et al.*, 2008). Die Folgen sind eine verminderte cholinerge Erregung im Prosencephalon, Veränderungen des axonalen Transports, wodurch das Gleichgewicht der Neurotransmitter gestört wird, insbesondere im Bereich von Cortex cerebri und Hippocampus (Law *et al.*, 2001).

Durch den Mangel an ACh ist die Informationsübertragung in den oben genannten Regionen beeinträchtigt. Außerdem werden Eindrücke nicht mehr gespeichert und Erlerntes bzw. Erinnerungen können nicht mehr abgerufen werden.

### 2.2.2. Therapie der Alzheimer-Demenz

Morbus Alzheimer ist zurzeit nicht heilbar; die einzige derzeit verfügbare Therapie ist die pharmakologische Kompensation des cholinergen Defizits. Dadurch können die Symptome der Erkrankung gemildert und der Verlauf verzögert werden. Deshalb hat sich die Forschung auf die Entwicklung einer cholinomimetischen Ersatztherapie konzentriert, um eine mögliche Verbesserung der kognitiven Funktionen zu erreichen.

Cholinesterase-Inhibitoren sind dabei das Mittel der Wahl. Zurzeit werden drei Inhibitoren verwendet: Donepezil, Rivastigmin und Galantamin (Liston *et al.*, 2004). Bei Donepezil und Galantamin handelt es sich um selektive Acetylcholinesterase (AChE)-Inhibitoren.

Rivastigmin hingegen ist ein unselektiver Inhibitor, d.h. es wird sowohl die AChE wie auch die Butyrylcholinesterase (BChE) gehemmt.

Tacrin (AChE-Inhibitor) wird aufgrund der Hepatotoxizität nicht mehr eingesetzt (Farlow *et al.*, 2008).

Zurzeit gibt es keinen therapeutisch genutzten selektiven Inhibitor der BChE.

Ebenfalls wird bei der Therapie Memantin, ein NMDA-Antagonist, verwendet. Dieser greift in das glutamaterge System ein und verhindert die Überstimulierung der NMDA-Rezeptoren, was zu einer Überladung der Neuronen mit Calciumionen führen und das Absterben der Nervenzellen zur Folge haben würde (Mutschler *et al.*, 2008).

Interessant ist auch die Anwendung von nichtsteroidalen Antiphlogistika (NSAIDs), welche Entzündungsherde, die durch aggregiertes  $\beta$ -Amyloid-Protein hervorgerufen werden, reduzieren. Untersuchungen ergaben außerdem, dass das Risiko einer möglichen Demenzerkrankung von Patienten, welche unter einer solchen Medikation stehen, gegenüber der Kontrollgruppe signifikant reduziert ist (Breitner, 1996).

### 2.2.3. Cholinesterasen

Cholinesterase-Inhibitoren stellen zur Zeit die wichtigste Therapieoption dar.

Bei den Cholinesterasen unterscheidet man die spezifische AChE und die BChE. AChE hydrolysiert spezifisch und rasch Acetylcholin in Cholin und Acetat und beendet somit die cholinerge Erregung im synaptischen Spalt.

Die BChE, auch als Pseudocholinesterase oder nicht spezifische Cholinesterase bekannt, katalysiert die Hydrolyse verschiedener Cholinester: Acetylcholin, Succinylcholin und Butyrylcholin. Letzteres Substrat kommt im humanen ZNS nicht vor. Jedoch lassen sich die beiden Esterasen durch die Substratspezifität für Butyrylcholin unterscheiden (Giacobini 2004).

Das Hauptaugenmerk in der Therapie der Alzheimer-Erkrankung war die Hemmung der AChE und somit die teilweise Wiederherstellung der cholinergen Neurotransmission. Die Rolle der BChE wurde lange Zeit unterschätzt.

Untersuchungen an AChE-knockout-Mäusen zeigten jedoch, dass die BChE die Funktion der fehlenden AChE teilweise übernehmen kann (Mesulam *et al.*, 2002).

Anzumerken ist, dass sehr hohe Konzentrationen an Acetylcholin wiederum inhibierend auf die AChE wirken. Im Gegensatz dazu wird die BChE durch hohe Konzentrationen des Neurotransmitters stimuliert (Lane *et al.*, 2006).

Man kann daher von einer unterstützenden Rolle der BChE sprechen, welche die AChE bei erhöhter Gehirnaktivität und somit hohen Konzentrationen des Neurotransmitters ACh beim Abbau unterstützt.

Deshalb wird angenommen, dass beim manifesten Morbus Alzheimer die BChE großteils für den Abbau von Acetylcholin verantwortlich ist (Greig *et al.*, 2005).

Die selektive Inhibition der BChE führt ebenso zu einem Anstieg von ACh im synaptischen Spalt und darüber hinaus zu einer Verbesserung der kognitiven Fähigkeiten wie auch einer Abnahme der neuritischen Plaques im Tierversuch (Greig *et al.*, 2005).

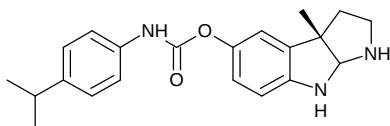
Ein weiterer wichtiger Aspekt ist, dass beide Cholinesterasen sowohl in den neuritischen Plaques wie auch in den neurofibrillären Bündeln zu finden sind (Mesulam *et al.*, 1987). In neueren Studien wurde festgestellt dass die BChE-Aktivität

positiv mit der Bildung der  $\beta$ -Amyloid-Plaques und Neurofibrillen korreliert (Das, 2007).

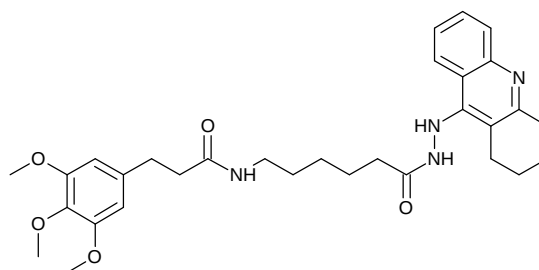
Man kann deshalb annehmen, dass die BChE bei der Entwicklung der  $\beta$ -Amyloid-Plaques, d.h. beim Übergang von der diffusen in die kompakte pathologische Form (Aggregation der Plaques), beteiligt ist (Darvesh *et al.*, 2003).

Bekannt ist, dass bei Alzheimer-Patienten eine systemische Entzündung vorliegt und dass ACh die Bildung und Freisetzung von Entzündungsmediatoren im ZNS hemmt (Das, 2007). Bei Alzheimer-Patienten liegt ein erniedrigter Spiegel des Neurotransmitters ACh vor und die Aktivität der BChE nimmt mit fortschreitender Erkrankung zu. Dadurch verringert sich die „antiinflammatorische“ Wirkung des Neurotransmitters ACh, was zu einer weiteren Verschlechterung des Krankheitsbildes führt (Das, 2007).

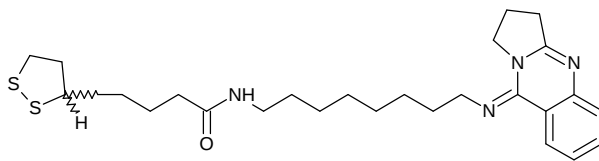
In den letzten Jahren wurde eine Vielzahl von BChE-Inhibitoren, die chemisch eine heterogene Gruppe darstellen, entdeckt. Diese Gruppe beinhaltet einerseits Cymserin-Analoga (Greig *et al.*, 2005), Tacrinderivate (Elsinghorst *et al.*, 2006), Chinazolinimine (Decker *et al.*, 2008), Phenothiazine (Darvesh *et al.*, 2007), Benzofurane (Rizzo *et al.*, 2008) und Isosorbid-Derivate (Carolan *et al.*, 2008, 2010; Dillon *et al.*, 2010). In Abbildung 18 ist ein kurzer Überblick über die heterogene Gruppe der BChE-Inhibitoren gegeben.



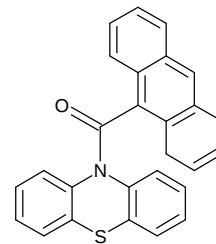
**(-)-N<sup>1</sup>,N<sup>8</sup>-Bisnorcymserin**



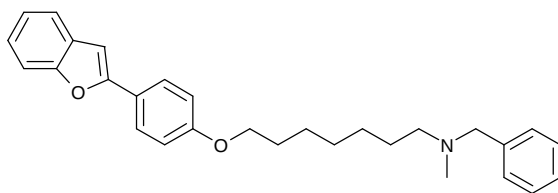
**Tacrinderivat**



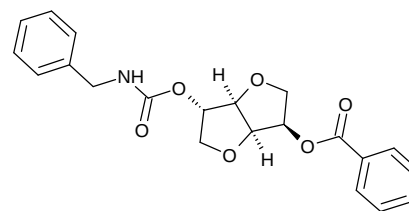
**Chinazoliniminderivat**



**Phenothiazinderivat**



**Benzofuranderivat**



**Isosorbiderivat**

**Abbildung 18:** Chemische Strukturen von BChE-Inhibitoren

Der potenteste und hochselektive Inhibitor der BChE ist ein Isosorbid-Derivat mit einer  $IC_{50}$  von 0,15 nM und einer etwa 60.000-mal höheren Affinität gegenüber der BChE im Vergleich zur AChE (Carolan *et al.*, 2010).

Die auf Isosorbid basierenden Derivate wie auch die selektiven und potenten Cymserin-Analoga (Greig *et al.*, 2005) besitzen wie die klassischen Inhibitoren (Rivastigmin und Physostigmin) eine Carbamat-Funktion.

Von dieser Vielzahl an heterogenen Verbindungen zeigen nur zwei, nämlich ein Cymserin-Derivat (Greig *et al.*, 2005) und ein Benzofuran-Derivat (Rizzo *et al.*, 2008), zusätzlich eine inhibitorische Wirkung im mikromolaren Bereich auf die  $\beta$ -Amyloid-Fibrillogenese.

Denn selektive duale Inhibitoren der BChE-Aktivität als auch der Aggregation von  $\beta$ -Amyloid-Proteinen würden nicht nur eine Symptombehandlung darstellen. Primär wäre eine dauerfristige Normalisierung der cholinergen Neurotransmission und

sekundär eine neuroprotektive Wirkung durch Hemmung der Bildung von  $\beta$ -Amyloid-Plaques gewährleistet.

Deshalb wäre die weitere Entwicklung von dualen Inhibitoren, die sowohl selektiv die Aktivität der BChE hemmen als auch die Bildung von  $\beta$ -Amyloid-Plaques unterdrücken, essenziell für eine längerfristige Verbesserung der kognitiven Funktionen und in weiterer Folge der Lebensqualität.

### 2.2.4. Hirnischämie

Die Alzheimer-Erkrankung ist eng mit cerebrovaskulären Demenzen assoziiert.

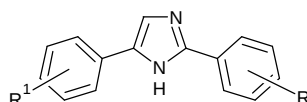
Cholinerge Bahnen, welche vom Nucleus basalis Meynert in den Cortex ausgehen, sind für die Vasodilatation von kortikalen Arteriolen und Kapillaren verantwortlich. Die Stimulierung dieses Zentrums führt zur Freisetzung von Stickstoffmonoxid (NO) über die Aktivierung von muskarinischen und nikotinischen Acetylcholinrezeptoren in den perivaskulären Neuronen und Astrocyten. Die Vasokonstriktion hingegen wird über catecholaminerge und serotoninerge Innervierung vom Locus ceruleus und den Raphe-Kernen verursacht.

Bei der Alzheimer-Erkrankung sind genau diese Regionen, welche für die Regulation des Hirn-Blutflusses verantwortlich sind, befallen. Durch den Neuronenuntergang in diesen Bereichen ist die Steuerung der Vasodilatation bzw. Kontraktion gestört. Dadurch ist die Versorgung der Hirnareale mit Blut und in weiterer Folge mit Sauerstoff reduziert. Es liegt eine cerebrale Hypoperfusion vor, welche zu einer weiteren Schädigung von Neuronen und einer weiteren Verschlechterung der kognitiven Fähigkeiten führt (Hunter *et al.*, 2012).

### 3. Zielsetzung

Über die biologische Aktivität von diarylierten 2,4(5)-Imidazolderivaten ist laut Literatur wenig bekannt. Es wird weder eine Aktivität als Cholinesterase-Inhibitor noch eine Wirkung an der glatten Muskulatur von Gefäßen beschrieben.

Wie im Kapitel 1.1. bereits erläutert, weisen drei Derivate dieser Substanzklasse eine inhibitorische Wirkung auf Cholinesterasen auf.



**Abbildung 19:** Allgemeine Struktur von 2,4(5)-Diarylimidazol-Derivaten

Das erste Ziel dieser Dissertation war es, neue Derivate zu synthetisieren und eine Substanzbibliothek anzulegen.

Anhand der Testergebnisse dieser Bibliothek sollten Überlegungen auf strukturelle Gemeinsamkeiten der wirksamen Verbindungen angestellt und eine Strukturoptimierung versucht werden.

Im zweiten Teil der Arbeit sollten strukturoptimierte Verbindungen synthetisiert werden, welche eine verbesserte selektiv inhibierende Wirkung auf die Butyrylcholinesterase aufweisen. Darüber hinaus war es das Ziel, IC<sub>50</sub>-Werte für die Butyrylcholinesterase unter 1 µmol/L zu erreichen.

Von dieser Tatsache ausgehend sollte die wirksamste Verbindung auf eine mögliche inhibierende Wirkung auf die β-Amyloid-Aggregation hin untersucht werden.

Ein weiterer Aspekt der hier vorliegenden Arbeit war die Untersuchung ausgewählter Derivate auf eine vasodilatierende Wirkung auf die glatte Gefäßmuskulatur (Arteria pulmonalis und Aorta). Aufgrund von Voruntersuchungen dieser Substanzgruppe bestand Anlass, die Verbindungen auch auf ihre Wirkung an der glatten Muskulatur zu überprüfen (Brunhofer, 2005).

Die Untersuchung der Wirkung an der glatten Muskulatur von ausgesuchten Derivaten wurde am Department für Pharmakologie und Toxikologie der Universität Wien unter der Leitung von Ao. Univ.-Prof. Dr. Christian Studenik durchgeführt.

Hier wurde der Fokus insbesondere auf eine mögliche vasodilatierende Wirkung an der Arteria pulmonalis und der Aorta gelegt.

Eine Vasodilatation der Aorta würde möglicherweise zu einer Verbesserung der Hirnperfusion führen, da vom aufsteigenden Aortenbogen die hirnversorgenden Arterien abgehen. Dieses Phänomen bedarf genauerer Untersuchungen und war nicht Gegenstand der hier vorliegenden Dissertation.

## **4. Darstellung der Imidazol-Substanzbibliothek**

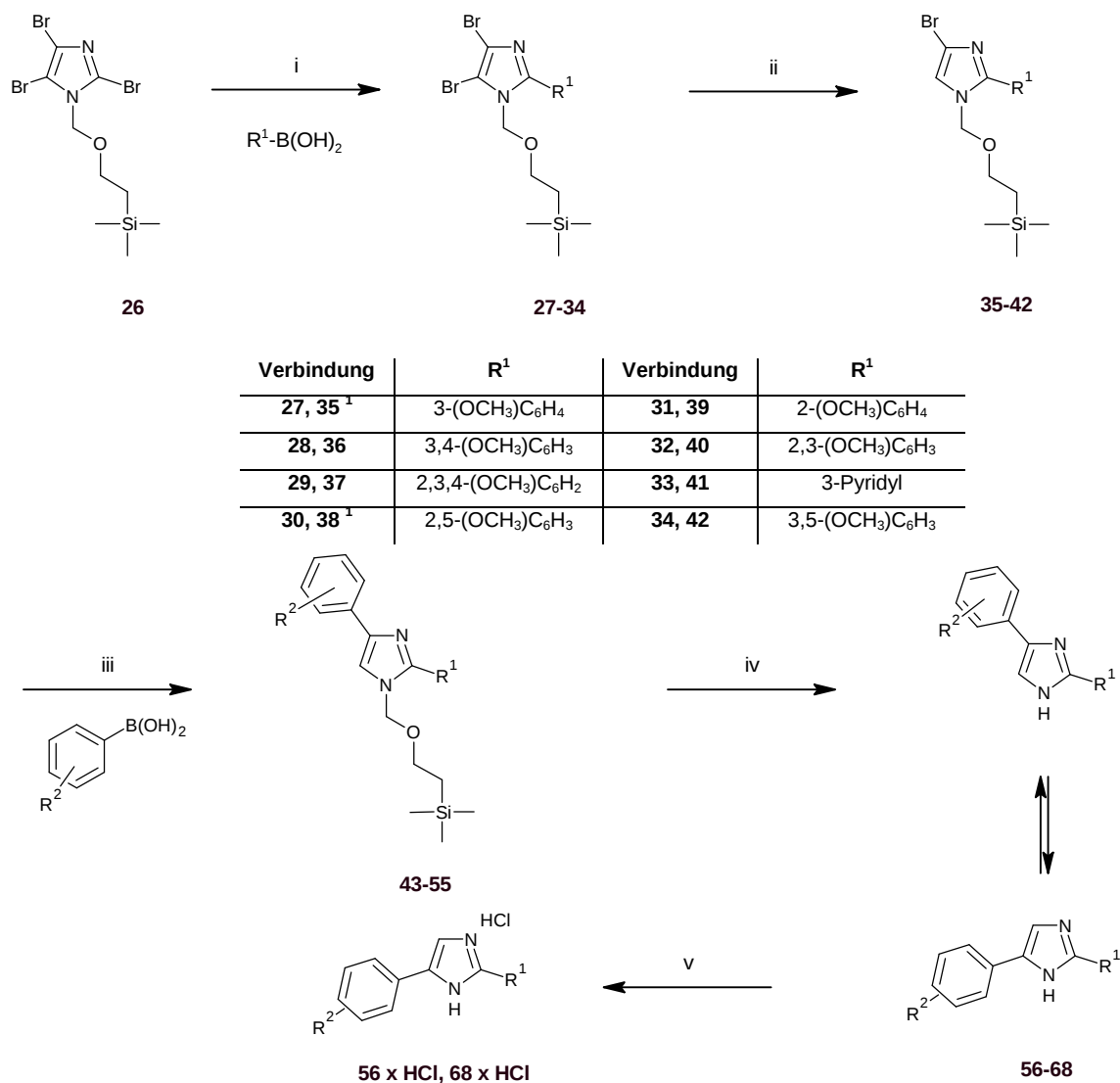
Die Substanzen wurden am Department für Medizinische/Pharmazeutische Chemie der Universität Wien in der Abteilung von Ao. Univ.-Prof. Dr. Thomas Erker synthetisiert.

### **4.1. Synthese der Verbindungen 27-68**

Im folgenden Abschnitt soll auf die Synthese der jeweiligen Derivate näher eingegangen werden.

Die Synthese der 2,4(5)-substituierten diarylierten-Imidazol-Derivate erfolgte über eine fünfstufige Synthese (Langhammer, Erker, 2005).

Allgemeines Reaktionsschema 1<sup>a</sup> Synthese der Verbindungen **27-68**, **56 x HCl** und **68 x HCl**



<sup>a</sup> Reagenzien und Reaktionsbedingungen: (i/iii) Pd[PPh<sub>3</sub>]<sub>4</sub>, K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, Toluol, MeOH, 90°C 16h; (ii) *n*-BuLi, THF, -78°C; (iv) HCl, EtOH, reflux; (v) THF, 2M etherische HCl.

| Verbindung                           | R <sup>1</sup>                                         | R <sup>2</sup>            | Verbindung              | R <sup>1</sup>                                       | R <sup>2</sup>            |
|--------------------------------------|--------------------------------------------------------|---------------------------|-------------------------|------------------------------------------------------|---------------------------|
| <b>43, 56, 56 x HCl</b> <sup>1</sup> | 3-(OCH <sub>3</sub> )C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>     | 3-(OCH <sub>3</sub> )     | <b>50, 63</b>           | 2-(OCH <sub>3</sub> )C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>   | 3-(OCH <sub>3</sub> )     |
| <b>44, 57</b>                        | 3-(OCH <sub>3</sub> )C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>     | 2,4-(OCH <sub>3</sub> )   | <b>51, 64</b>           | 2,3-(OCH <sub>3</sub> )C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> | 3-(OCH <sub>3</sub> )     |
| <b>45, 58</b>                        | 3,4-(OCH <sub>3</sub> )C <sub>6</sub> H <sub>3</sub>   | 3,4-(OCH <sub>3</sub> )   | <b>52, 65</b>           | 3-Pyridyl                                            | 3,4-(OCH <sub>3</sub> )   |
| <b>46, 59</b>                        | 3,4-(OCH <sub>3</sub> )C <sub>6</sub> H <sub>3</sub>   | 2,3,4-(OCH <sub>3</sub> ) | <b>53, 66</b>           | 3-Pyridyl                                            | 2,3-(OCH <sub>3</sub> )   |
| <b>47, 60</b>                        | 2,3,4-(OCH <sub>3</sub> )C <sub>6</sub> H <sub>2</sub> | 3,4-(OCH <sub>3</sub> )   | <b>54, 67</b>           | 3-Pyridyl                                            | 3,4,5-(OCH <sub>3</sub> ) |
| <b>48, 61</b>                        | 3,4-(OCH <sub>3</sub> )C <sub>6</sub> H <sub>3</sub>   | 2,5-(OCH <sub>3</sub> )   | <b>55, 68, 68 x HCl</b> | 3,5-(OCH <sub>3</sub> )C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> | 2-(OCH <sub>3</sub> )     |
| <b>49, 62</b> <sup>1</sup>           | 2,5-(OCH <sub>3</sub> )C <sub>6</sub> H <sub>3</sub>   | 2,5-(OCH <sub>3</sub> )   |                         |                                                      |                           |

<sup>1</sup> (Karlsson *et al.*, 2012)

**Abbildung 20:** Allgemeines Reaktionsschema 1 zur Synthese von 2,4(5)-diarylerten Imidazol-Derivaten

Bei der Ausgangsverbindung **26** (Langhammer und Erker, 2005) handelt es sich um ein Trimethylsilylethoxymethyl- (SEM)-geschütztes 2,4,5-Tribrom-1*H*-Imidazol. Die Einführung dieser Schutzgruppe erfolgte klassisch über das in situ hergestellte Imidazolyl-Anion mittels Natriumhydrid in einem aprotisch-apolaren Lösungsmittel (Tetrahydrofuran) und mittels S<sub>N</sub>-Reaktion mit Trimethylsilylethoxymethylchlorid (SEM-Chlorid).

Dieser Schritt ist notwendig um die Komplexierung des Palladium-Katalysators über den pyrrolartigen Stickstoff des Imidazols zu vermeiden, was zu einer Deaktivierung des Katalysators bzw. zu verminderten Ausbeuten führen würde.

Ein weiterer Vorteil der Schutzgruppe waren die freien Elektronenpaare des Sauerstoffs der Etherfunktion. Diese vermögen das *n*-Butyllithium (*n*-BuLi) zu koordinieren und ermöglichen einen selektiven Halogen-Metall-Austausch an Position 5.

Ausgehend von Verbindung **26** wurden die Derivate **27-34** mittels der Suzuki-Kupplung unter Anwendung der entsprechenden Boronsäuren synthetisiert.

Die Suzuki-Kupplung wurde in einem aprotisch-apolaren Lösungsmittel (Toluol) und Methanol als Lösungsvermittler durchgeführt. Eine 2M wässrige Kaliumcarbonat-Lösung diente zur Aktivierung der entsprechenden Boronsäure.

Im darauffolgenden Schritt wurde das entsprechende, in Position 2 arylierte 4,5-Dibromimidazol-Derivat selektiv in Position 5 *via* Halogen-Metall-Austausch dehalogeniert. Das Lithiumorganyl wurde nach vollständiger Umsetzung mit dem jeweiligen Äquivalent an Wasser versetzt, was zu den entsprechenden 4-Brom-Derivaten **35-42** führte.

Diese konnten wiederum in einer neuerlichen Suzuki-Reaktion mit den entsprechenden Boronsäuren zu den diarylierten SEM-geschützten Imidazolderivaten **43-55** umgesetzt werden.

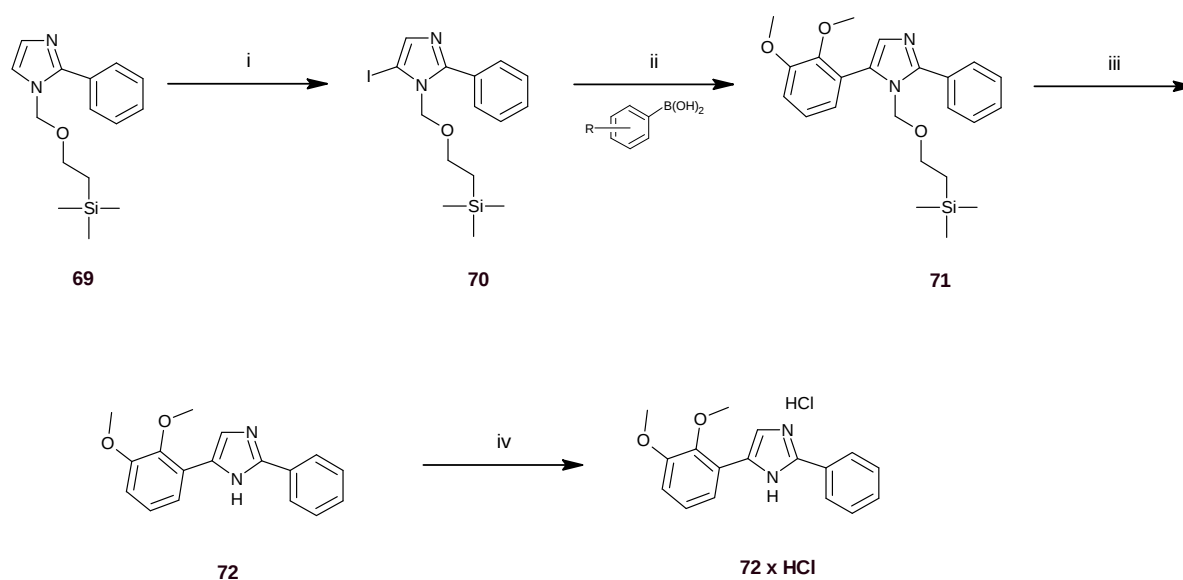
Im letzten Schritt wurde die SEM-Schutzgruppe mittels saurer Hydrolyse unter Rückfluss in Ethanol abgespalten und die Endstufen **56-68** erhalten (Abb. 20).

Die Synthese der Verbindung **72** erfolgte über eine dreistufige Synthese. Als Ausgangsverbindung diente 2-Phenyl-1-[2-(1,1,1-trimethylsilyl)-ethoxy]methyl-1*H*-

imidazol (**69**) (Whitten *et al.*, 1986). Es erfolgte die selektive Lithierung an Position 5 und darauffolgend die elektrophile Substitution mit Iod zu 5-Iod-2-phenyl-1-[2-(1,1,1-trimethylsilyl)-ethoxy]methyl-1*H*-imidazol (**70**) (Knapp *et al.*, 1993).

Im zweiten Schritt wurde mittels Suzuki-Kupplung mit den entsprechenden Boronsäuren das Derivat **71** synthetisiert. Im darauffolgenden Schritt wurde die SEM-Schutzgruppe hydrolytisch abgespalten und so die Verbindung **72** (Karlsson *et al.*, 2012) erhalten.

Reaktionsschema 2<sup>a</sup>, Synthese der Verbindungen **70-72** und **72 x HCl**

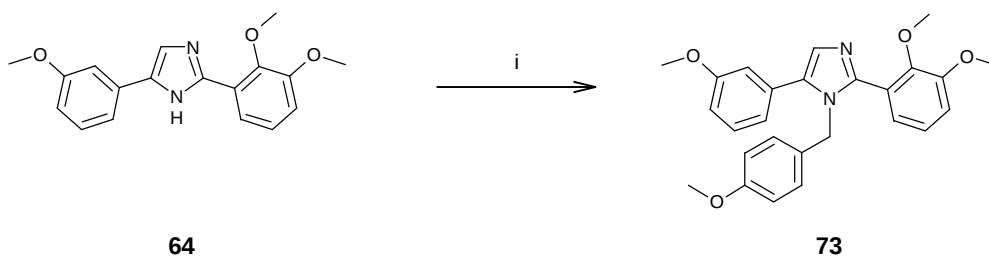


<sup>a</sup> Reagenzien und Reaktionsbedingungen: (i) *n*-BuLi, THF, -78°C, I<sub>2</sub>; (ii) Pd[PPh<sub>3</sub>]<sub>4</sub>, K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, Toluol, MeOH, 90°C 16h; (iii) HCl, EtOH, reflux; (iv) THF, 2M etherische HCl.

**Abbildung 21:** Reaktionsschema 2

Die Verbindung **73** wurde durch Einführung eines Benzylrestes aus **64** hergestellt. Hierbei wurde mittels Natriumhydrid das Imidazolylium von **64** gebildet (Reaktionsschema 3).

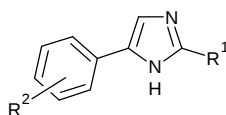
Reaktionsschema 3<sup>a</sup> Synthese der Verbindung **73**



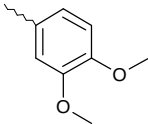
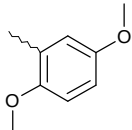
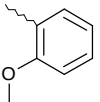
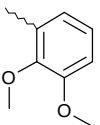
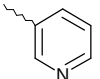
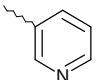
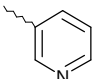
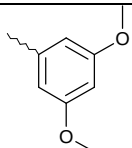
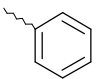
<sup>a</sup> Reagenzien und Reaktionsbedingungen: (i) NaH/THF, nach 60 min. 4-Methoxybenzylchlorid, reflux 16h.

Abbildung 22: Reaktionsschema 3

## 4.2. Übersicht über die hergestellte Substanzbibliothek



| Verbindung                   | R <sup>1</sup> | R <sup>2</sup>            |
|------------------------------|----------------|---------------------------|
| <b>56 x HCl</b> <sup>1</sup> |                | 3-(OCH <sub>3</sub> )     |
| <b>57</b>                    |                | 2,4-(OCH <sub>3</sub> )   |
| <b>58</b>                    |                | 3,4-(OCH <sub>3</sub> )   |
| <b>59</b>                    |                | 2,3,4-(OCH <sub>3</sub> ) |
| <b>60</b>                    |                | 3,4-(OCH <sub>3</sub> )   |

|                       |                                                                                     |                           |
|-----------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------|
| 61                    |    | 2,5-(OCH <sub>3</sub> )   |
| 62 <sup>1</sup>       |    | 2,5-(OCH <sub>3</sub> )   |
| 63                    |    | 3-(OCH <sub>3</sub> )     |
| 64                    |    | 3-(OCH <sub>3</sub> )     |
| 65                    |   | 3,4-(OCH <sub>3</sub> )   |
| 66                    |  | 2,3-(OCH <sub>3</sub> )   |
| 67                    |  | 3,4,5-(OCH <sub>3</sub> ) |
| 68 x HCl              |  | 2-(OCH <sub>3</sub> )     |
| 72 x HCl <sup>1</sup> |  | 2,3-(OCH <sub>3</sub> )   |

**Tabelle 3:** Substitutionsmuster von diarylierten Imidazolderivaten

<sup>1</sup> Karlsson *et al.*, 2012

Die Synthese der Substanzbibliothek von 14 Verbindungen für das Screening an den Cholinesterasen war für die Bestimmung des näheren chemischen Raumes vorgesehen.

Das Substitutionsmuster der Phenylgruppen wurde hauptsächlich auf Methoxygruppen beschränkt, da diarylierte Imidazolderivate, welche Halogen- und Acetylsubstituenten tragen, sich bei Voruntersuchungen (Kapitel 1.1.) als wirkungslos im getesteten Konzentrationsbereich erwiesen haben.

Es wurde ebenso der Einfluss eines 3-Pyridylsubstituenten an Position 2 des Imidazols überprüft.

### 4.3. Ergebnisse der Testung

Im folgenden Abschnitt werden die Ergebnisse der Untersuchung der 15 Verbindungen auf eine mögliche inhibitorische Wirkung auf die Butyrylcholinesterase (BChE) und Acetylcholinesterase (AChE) erläutert.

Die Bestimmung der BChE-Inhibition beruht auf der Ellman-Reaktion (Ellman *et al.*, 1961).

Es wird 5,5'-Dithio-bis-(2-nitro-benzoesäure), das sogenannte Ellman-Reagenz, verwendet. Dieses reagiert mit Thiocholin, also dem Produkt der enzymatischen Hydrolyse von S-Butyrylthiocholinchlorid. Die 5-Thio-2-nitro-benzoesäure bildet ein gefärbtes Di-Anion, welches bei 412 nm spektrophotometrisch vermessen wird.

Der AChE-Assay wird analog zum BChE-Assay durchgeführt. Hier wird Acetylthiocholiniodid als Substrat und die AChE als Enzym verwendet.

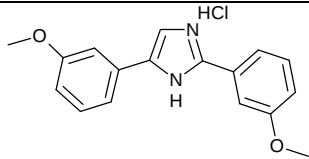
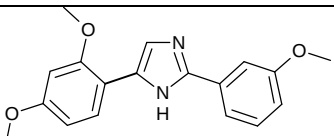
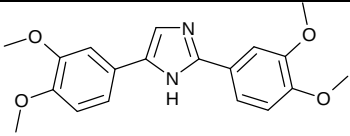
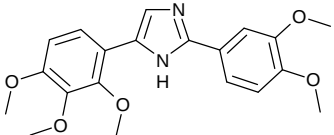
Der genaue Versuchsablauf der Untersuchung ist in Kapitel 8.2. beschrieben.

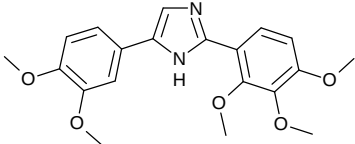
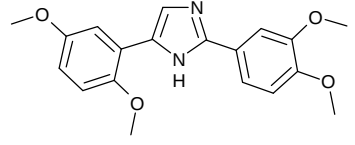
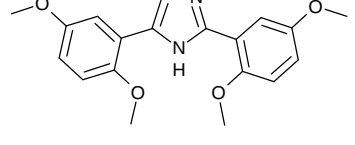
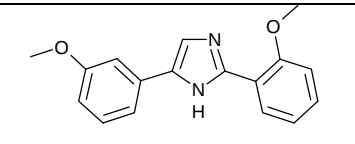
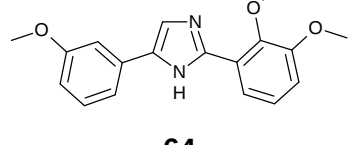
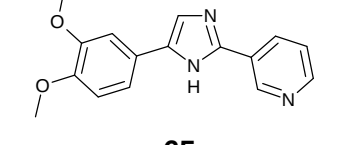
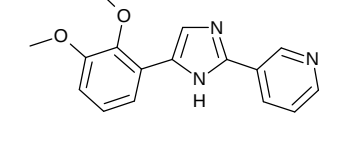
In der folgenden Tabelle sind die prozentuellen Werte der Hemmung der BChE bei einer Konzentration von 10  $\mu\text{mol/L}$  mit den dazugehörigen  $\text{IC}_{50}$ -Werten angegeben. Als wirksam wurden Verbindungen definiert, welche bei einer Konzentration von 10  $\mu\text{mol/L}$  zu einer Reduktion von 50% der BChE-Aktivität führten ( $\text{IC}_{50} \leq 10 \mu\text{mol/L}$ ).

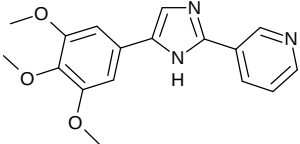
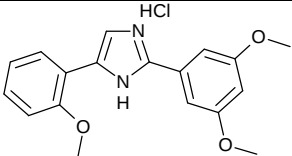
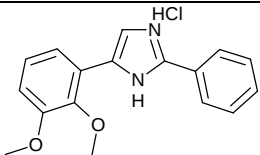
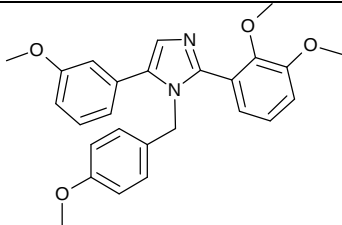
Um off-target-Effekte an der AChE auszuschließen, wurden die Substanzen bei einer Konzentration von 10 µmol/L und 250 µmol/L untersucht, um die hohe Selektivität gegenüber der BChE zu bestätigen. Die IC<sub>50</sub>-Werte liegen bei der AChE über 250 µmol/L, da bei dieser Konzentration eine 50 % Hemmung nicht erreicht wurde.

Zuletzt ist die Selektivität der Inhibition (IC<sub>50</sub> AChE/IC<sub>50</sub> BChE) angeführt.

Als Referenzsubstanzen sind die IC<sub>50</sub>-Werte der BChE-Inhibition und die prozentuelle Hemmung der AChE für Galantamin, Physostigmin und *N*<sup>1</sup>,*N*<sup>8</sup>-Bisnorcymserin angegeben.

| Verbindung                                                                                                                               | BChE <sup>1</sup><br>Inhibition [%]<br>(10 µmol/L) | BChE <sup>1</sup><br>IC <sub>50</sub><br>[µmol/L] | AChE <sup>2</sup><br>Inhibition<br>[%]<br>(10 µmol/L) | AChE <sup>2</sup><br>Inhibition<br>[%]<br>(250<br>µmol/L) | Selektivität<br>(IC <sub>50</sub> AChE/<br>IC <sub>50</sub> BChE) |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------|---------------------------------------------------|-------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------|
| <br><b>56 x HCl</b><br>(Karlsson <i>et al.</i> , 2012) | 30                                                 | >10                                               | 2,1                                                   | 58 ± 3                                                    | -                                                                 |
| <br><b>57</b>                                         | 21,64                                              | >10                                               | -4,72                                                 |                                                           | -                                                                 |
| <br><b>58</b>                                         | -2,35                                              | >10                                               | -0,63                                                 |                                                           | -                                                                 |
| <br><b>59</b>                                         | 6,21                                               | >10                                               | 16,98                                                 |                                                           | -                                                                 |

| Verbindung                                                                                                                         | BChe <sup>1</sup><br>Inhibition [%]<br>(10 µmol/L) | BChe <sup>1</sup><br>IC <sub>50</sub><br>[µmol/L] | AChE <sup>2</sup><br>Inhibition<br>[%]<br>(10 µmol/L) | AChE <sup>2</sup><br>Inhibition<br>[%]<br>(250 µmol/L) | Selektivität<br>(IC <sub>50</sub> AChE/<br>IC <sub>50</sub> BChe) |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------|---------------------------------------------------|-------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------|
| <br><b>60</b>                                     | 3,92                                               | >10                                               | 2,61                                                  |                                                        | -                                                                 |
| <br><b>61</b>                                     | n.d.                                               | >10                                               | n.d.                                                  |                                                        | -                                                                 |
| <br><b>62</b><br>(Karlsson <i>et al.</i> , 2012) | -0,72                                              | >10                                               | 0,91                                                  | 39 ± 5                                                 | -                                                                 |
| <br><b>63</b>                                   | 36,22                                              | >10                                               | 1,36                                                  |                                                        | -                                                                 |
| <br><b>64</b>                                   | 26,23                                              | >10                                               | 2,22                                                  |                                                        | -                                                                 |
| <br><b>65</b>                                   | 8,99                                               | >10                                               | 1,25                                                  |                                                        | -                                                                 |
| <br><b>66</b>                                   | 3,92                                               | >10                                               | 2,61                                                  |                                                        | -                                                                 |

| Verbindung                                                                                                                               | BChe <sup>1</sup><br>Inhibition [%]<br>(10 µmol/L) | BChe <sup>1</sup><br>IC <sub>50</sub><br>[µmol/L] | AChE <sup>2</sup><br>Inhibition<br>[%]<br>(10 µmol/L) | AChE <sup>2</sup><br>Inhibition<br>[%]<br>(250 µmol/L) | Selektivität<br>(IC <sub>50</sub> AChE/<br>IC <sub>50</sub> BChe) |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------|---------------------------------------------------|-------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------|
| <br><b>67</b>                                           | 3,74                                               | >10                                               | 5,58                                                  |                                                        | -                                                                 |
| <br><b>68 x HCl</b>                                     | 16,13                                              | >10                                               | 0,39                                                  |                                                        | -                                                                 |
| <br><b>72 x HCl</b><br>(Karlsson <i>et al.</i> , 2012) | 54                                                 | 12 ± 2                                            | 0,11                                                  | 54 ± 3                                                 | 20                                                                |
| <br><b>73</b>                                         | 27,55                                              | >10                                               | -1,19                                                 |                                                        | -                                                                 |
| <b>Physostigmin</b>                                                                                                                      | -                                                  | 2,1 ± 0,5                                         | -                                                     | 1,8 ± 0,2 <sup>a</sup>                                 | 0,86                                                              |
| <b>Galantamin</b>                                                                                                                        | -                                                  | 20 ± 3                                            | -                                                     | 1,4 ± 0,2 <sup>b</sup>                                 | 0,07                                                              |
| <b>N<sup>1</sup>,N<sup>8</sup>-Bisnorcymserin</b>                                                                                        | -                                                  | 0,038 ±<br>0,004                                  | -                                                     | 24 ± 1                                                 | 620                                                               |

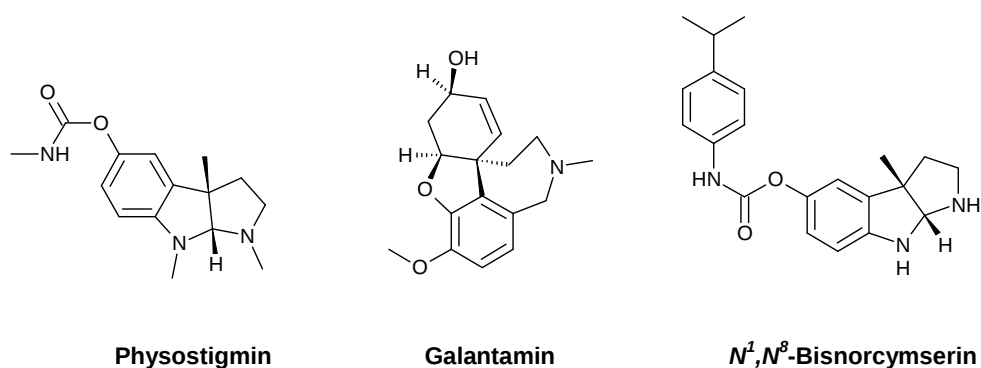
<sup>1</sup> BChE (EC 3.1.1.8., BChE aus Pferdeserum, Sigma-Aldrich, USA)

<sup>2</sup> AChE (EC 3.1.1.7., AChE vom Zitteraal, Sigma-Aldrich, USA)

<sup>a</sup> Järvinen *et al.*, 2011

<sup>b</sup> Adersen *et al.*, 2007

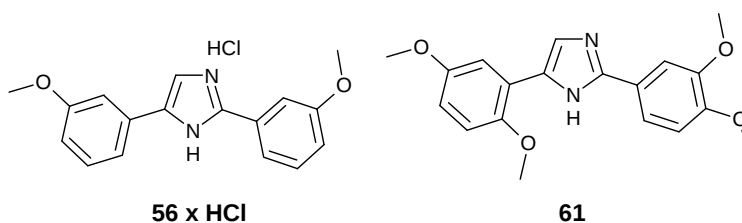
**Tabelle 4:** Ergebnisse der Wirkung der Verbindungen **56 x HCl**, **57-67**, **68 x HCl**, **72 x HCl** und **73** auf die Aktivität der AChE und BChE (Karlsson *et al.*, 2012).



**Abbildung 23:** Chemische Struktur von Physostigmin, Galantamin und *N*<sup>1</sup>,*N*<sup>8</sup>-Bisnorcymserin

Beim Screening der Derivate, an denen beide Phenylringe mit Methoxygruppen substituiert waren, zeigte sich keine Inhibitoraktivität gegenüber der beiden Cholinesterasen.

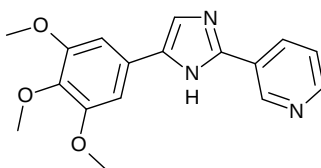
Als Beispiele für unwirksame Verbindungen seien die Derivate **56 x HCl** und **61** genannt.



**Abbildung 24:** Chemische Struktur der Verbindungen **56 x HCl** und **61**

Weiters wurde der Phenylring in Position 2 des Imidazols durch einen Heteroaromaten ersetzt.

Zu Beginn wurde ein 3-Pyridylsubstituent als  $\pi$ -Elektronen-Unterschussaromat gewählt.

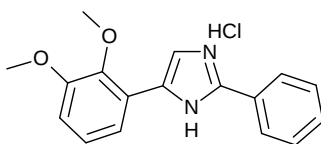


67

**Abbildung 25** : Chemische Struktur von Verbindung **67**

Auch bei dieser Verbindung war keine inhibitorische Aktivität im Screening feststellbar.

Nur die Verbindung **72 x HCl** wies eine Hemmung der BChE mit einem  $IC_{50}$ -Wert von  $12 \pm 2 \mu\text{mol/L}$  auf.



72 x HCl

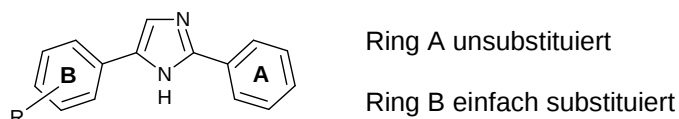
**Abbildung 26** : Chemische Struktur von Verbindung **72 x HCl** (Karlsson *et al.*, 2012)

Anhand dieser Daten konnten neue Überlegungen angestellt werden und in weiterer Folge eine Strukturoptimierung durchgeführt werden.

## 5. Strukturoptimierung

### 5.1. Synthese der optimierten Verbindungen

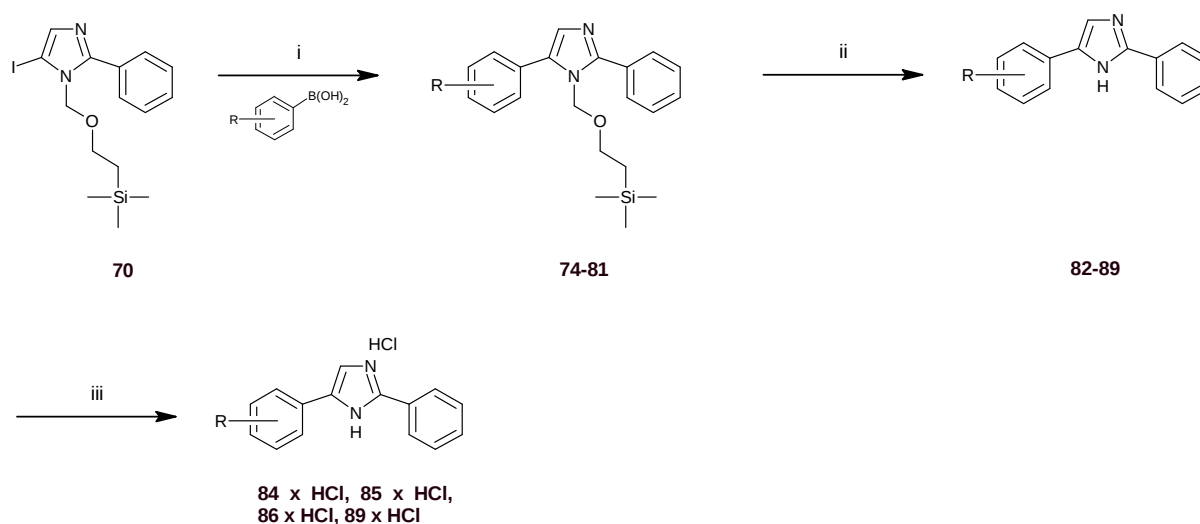
Überlegungen führten zu Verbindungen, bei welchen der Phenylring A unsubstituiert, hingegen der Phenylring B nur einfach substituiert war.



**Abbildung 27:** Chemische Struktur von einem Diarylimidazol-Derivat mit Ringbezeichnung A und B

Die Verbindungen **74-89** wurden nach dem allgemeinen Reaktionsschema 2, wie in Kapitel 4.1. erläutert, synthetisiert.

Reaktionsschema 2<sup>a</sup>, Synthese der Verbindungen **74-89**, **84 x HCl**, **85 x HCl**, **86 x HCl** und **89 x HCl**



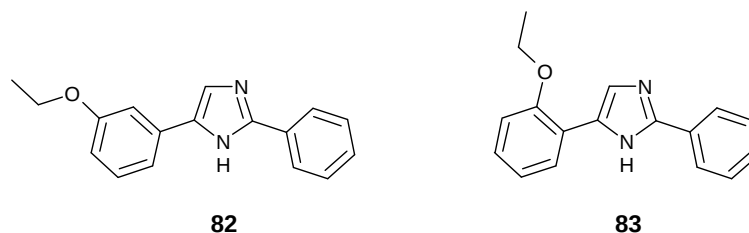
<sup>a</sup> Reagenzien und Reaktionsbedingungen: (i) Pd[PPh<sub>3</sub>]<sub>4</sub>, K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, Toluol, MeOH, 90°C 16h; (ii) HCl, EtOH, reflux; (iii) THF<sub>abs.</sub>, 2M etherische HCl

**Abbildung 28:** Reaktionsschema 2

| Verbindung | R                                     |
|------------|---------------------------------------|
| 74, 82     | 3-(OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> ) |
| 75, 83     | 2-(OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> ) |

**Tabelle 5:** Substitutionsmuster der Verbindungen **74-75** und **82-83**

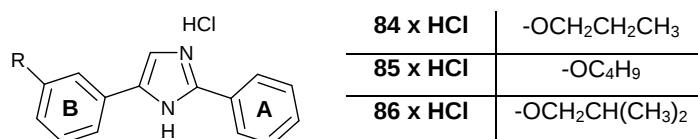
Als Beispiele seien die Verbindungen **82** und **83** genannt.



**Abbildung 29:** Chemische Struktur der Verbindungen **82** und **83** (Karlsson *et al.*, 2012)

Beide Verbindungen, **82** und **83**, zeigten beim Screening ein überraschendes Ergebnis. Das Derivat **83**, welches in *ortho*-Stellung mit einer Ethoxygruppe substituiert ist, zeigte eine 76 %ige Hemmung der BChE mit einer IC<sub>50</sub> von 3,39 ± 0,05 µmol/L. Hingegen inhibiert das in *meta*-Stellung substituierte Analogon **82** die BChE-Aktivität zu 83% mit einer IC<sub>50</sub> von 1,82 ± 0,05 µmol/L (Tab. 7).

Auf diesen Ergebnissen aufbauend wurden weitere Derivate der homologen Reihe mit einem Propoxy-, Butoxy- und Isopropoxy- Substituenten in Position 3 am Ring B synthetisiert.



**Abbildung 30:** Chemische Struktur der Verbindungen **84 x HCl**, **85 x HCl** und **86 x HCl** (Karlsson *et al.*, 2012)

Es konnte eine Wirkungssteigerung erreicht werden - Verbindung **84 x HCl** zeigte eine IC<sub>50</sub> von 0,68 ± 0,04 µmol/L.

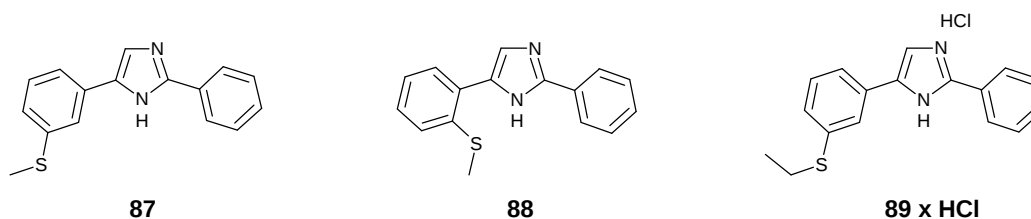
| Verbindung          | R                                                       |
|---------------------|---------------------------------------------------------|
| <b>76, 84 x HCl</b> | 3-(OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> )   |
| <b>77, 85 x HCl</b> | 3-(OC <sub>4</sub> H <sub>9</sub> )                     |
| <b>78, 86 x HCl</b> | 3-(OCH <sub>2</sub> CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> ) |
| <b>79, 87</b>       | 3-(SCH <sub>3</sub> )                                   |
| <b>80, 88</b>       | 2-(SCH <sub>3</sub> )                                   |
| <b>81, 89 x HCl</b> | 3-(SCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> )                   |

**Tabelle 6:** Substitutionsmuster der Verbindungen **76-81, 84 x HCl, 85 x HCl, 86 x HCl 87-88** und **89 x HCl** (Karlsson *et al.*, 2012); dazugehöriges Reaktionsschema 2 siehe Abb. 28 auf Seite 33

Bei der weiteren Kettenverlängerung (Verbindung **85 x HCl**) bzw. Einbau einer Verzweigung (Verbindung **86 x HCl**) konnte jedoch eine geringfügige Abnahme der IC<sub>50</sub>-Werte beobachtet werden.

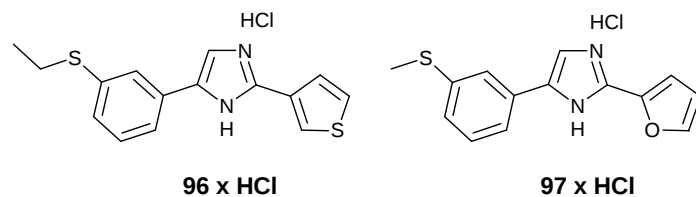
Desweiteren wurde die Etherfunktion am Phenylring B gegen eine Thioetherfunktionalität ausgetauscht. Es wurden die Verbindungen **79-81, 87-88** und **89 x HCl** erhalten.

Die Substanz **87** inhibierte die BChE bei einem IC<sub>50</sub>-Wert von 0,28 ± 0,13 µmol/L. Das entsprechende 2-Methylthioanalogon **88** wies eine deutlich schwächere Hemmung bei einer IC<sub>50</sub> von 3,19 ± 0,47 µmol/L auf. Das 3-Ethylthioderivat **89 x HCl** brachte schlussendlich ein Ergebnis mit einer IC<sub>50</sub> von 0,16 ± 0,07 µmol/L.



**Abbildung 31:** Chemische Struktur der Verbindungen **87, 88** und **89 x HCl** (Karlsson *et al.*, 2012)

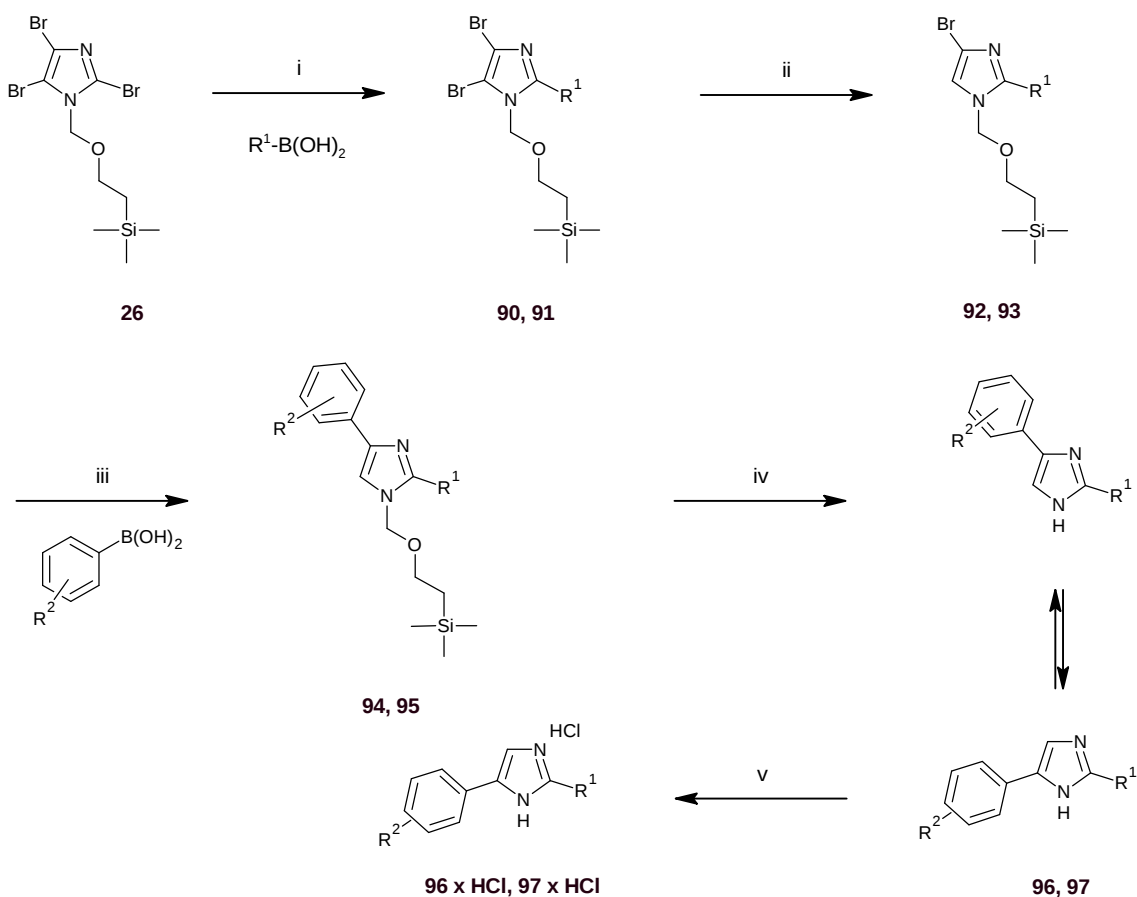
Eine weitere Überlegung führte zum Ersatz des Phenylteils B durch einen  $\pi$ -Überschussaromaten. Als Heteroaromat wurde ein 3-Thienyl- und 2-Furanylrest gewählt. Die Synthese erfolgte wiederum klassisch nach dem Reaktionsschema 1 und lieferte die Verbindungen **96 x HCl** (Karlsson *et al.*, 2012) und **97 x HCl**.



**Abbildung 32:** Chemische Struktur der Verbindungen **96 x HCl** und **97 x HCl**

Die Verbindungen **90-97** wurden nach dem allgemeinen Reaktionsschema 1, wie in Kapitel 4.1. erläutert, synthetisiert.

Allgemeines Reaktionsschema 1<sup>a</sup>, Synthese der Verbindungen **90-97**



<sup>a</sup> Reagenzien und Reaktionsbedingungen: (i/iii)  $\text{Pd}[\text{PPh}_3]_4$ ,  $\text{K}_2\text{CO}_3$ , Toluol, MeOH, 90°C 16h; (ii) *n*-BuLi, THF, -78°C; (iv) HCl, EtOH, reflux; (v) THF, 2M etherische HCl.

**Abbildung 33:** Allgemeines Reaktionsschema 1 zur Synthese von 2,4(5)-diarylierten Imidazol-Derivaten

Die unterschiedlichen Substitutionsmuster der arylierten und diarylierten Imidazol-Derivate sind in Tabelle 7 zusammengefasst.

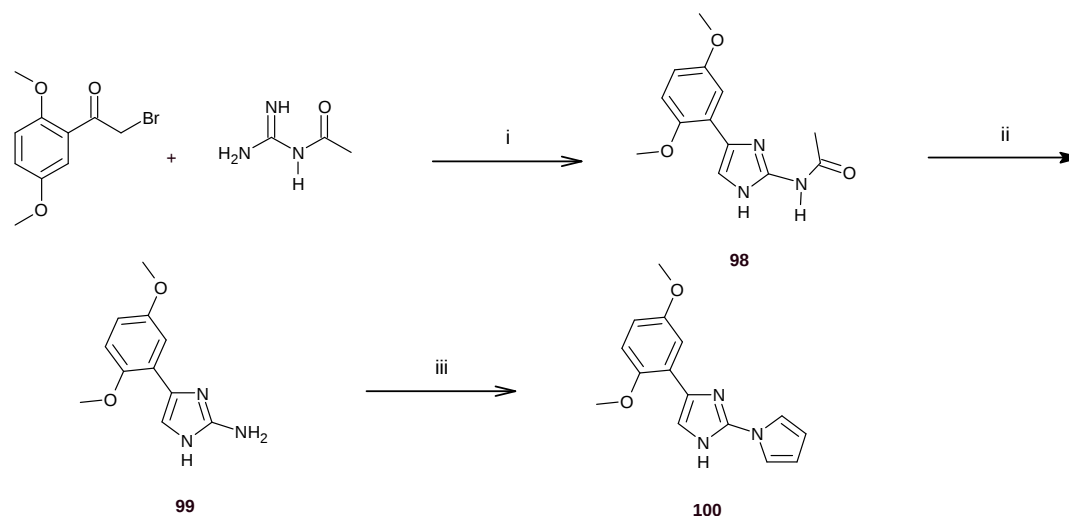
| Verbindung                | R <sup>1</sup>                                                                     | R <sup>2</sup>                        |
|---------------------------|------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------|
| <b>90/92</b> <sup>1</sup> |   | -                                     |
| <b>91/93</b>              |   | -                                     |
| <b>94/96</b> <sup>1</sup> |   | 3-(SCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> ) |
| <b>95/97</b>              |  | 3-(SCH <sub>3</sub> )                 |

**Tabelle 7:** Substitutionsmuster von mono- und diarylierten SEM-geschützten Imidazolderivaten

<sup>1</sup> Karlsson *et al.*, 2012

Eine weitere Überlegung bestand zunächst in der Synthese eines 2-Aminoimidazolderivats (Little und Webber, 1994). Dieses sollte mit 2,5-Dimethoxytetrahydrofuran zu 4-(2,5-Dimethoxyphenyl)-2-(1*H*-pyrrol-1-yl)-1*H*-imidazol (**100**) umgesetzt werden. Die Verbindung **98** wurde mittels Ringschlussreaktion aus dem entsprechenden ω-Bromacetophenon und dem N-Acetyl-geschützten Guanidin synthetisiert (Reaktionsschema 4). Anschließend wurde das Amid **98** unter saurer Hydrolyse und anschließender Neutralisation zum Amin **99** umgesetzt.

Reaktionsschema 4<sup>a</sup>, Synthese der Verbindungen **98-100**



<sup>a</sup> Reagenzien und Reaktionsbedingungen: (i) DMF, RT; (ii) conc. HCl, MeOH/H<sub>2</sub>O Reflux; 6M NaOH; (iii) 2,5-Dimethoxyfuran, Eisessig, reflux.

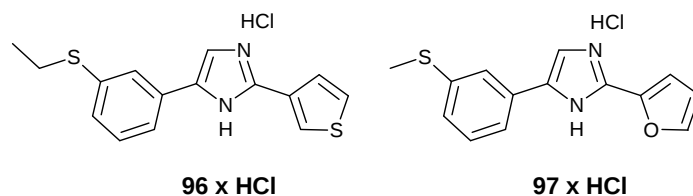
**Abbildung 34:** Reaktionsschema 4

Das Produkt der Umsetzung mit 2,5-Dimethoxytetrahydrofuran zu Verbindung **100** konnte auch nach mehrmaligen Versuchen nicht erhalten werden.

Als Grund für die ausbleibende Umsetzung wird die Mesomerie-stabilisierte „Guanidin-Partialstruktur“ angenommen. Die Verbindungen **98** und **99 x HCl** wurden ebenfalls auf eine mögliche inhibitorische Wirkung untersucht; es konnte aber keinerlei Aktivität festgestellt werden.

Die Hypothese, dass ein unsubstituierter Ring an Position 2 des Imidazolkerns, insbesondere mit einem  $\pi$ -Elektronen-Überschuss Charakter zu einer Wirkungssteigerung führt, konnte auch hiermit untermauert werden. Die Testung von 4-(3-Ethylthiophenyl)-2-(3-thienyl)-1*H*-Imidazol Hydrochlorid (**96 x HCl**) lieferte eine Inhibition der BChE mit einer IC<sub>50</sub> von 0,10 ± 0,01  $\mu$ mol/L.

Die Verbindung **97 x HCl** lieferte eine deutlich schlechtere Hemmung der BChE mit einem IC<sub>50</sub>-Wert von 0,56 ± 0,15  $\mu$ mol/L.

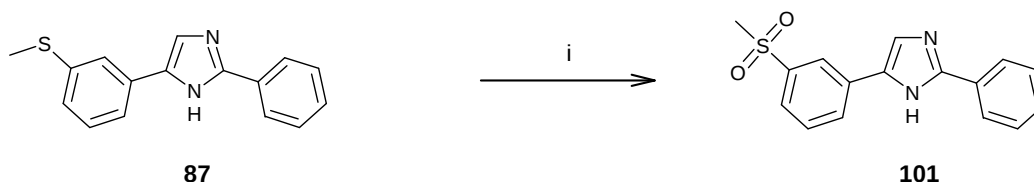


**Abbildung 35:** Chemische Struktur der Verbindungen **96 x HCl** und **97 x HCl**

Der Sulfidschwefel der Methylsulfanylfunktion der wirksamen Verbindung **87** wurde mittels Oxone<sup>®</sup>-Reagenz zum entsprechenden Sulfonschwefel oxidiert (Reaktionsschema 5).

Das Oxidationsprodukt **101** wurde auf seine inhibierende Wirkung hin untersucht. Es musste allerdings festgestellt werden, dass die hemmende Aktivität auf die BChE nach Oxidation des Schwefels verloren geht.

Reaktionsschema 5<sup>a</sup> Synthese der Verbindung **101**



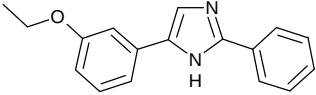
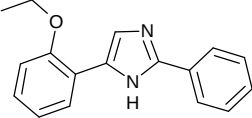
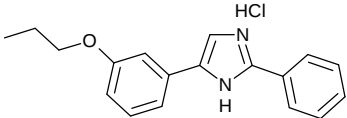
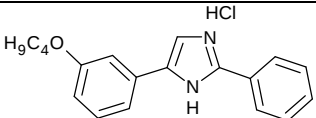
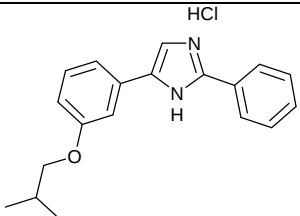
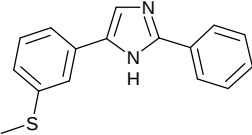
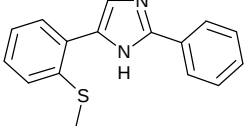
Reagenzien und Reaktionsbedingungen: (i) MeOH/H<sub>2</sub>O, Oxone<sup>®</sup>, nach 1h NH<sub>4</sub>OH.

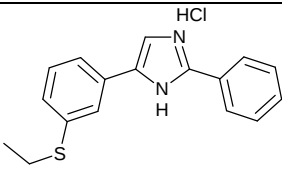
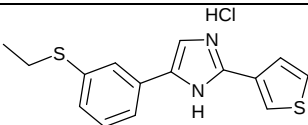
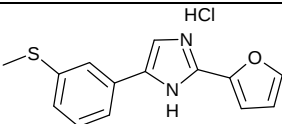
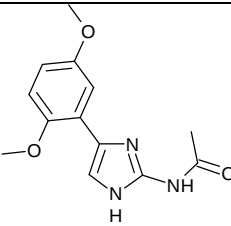
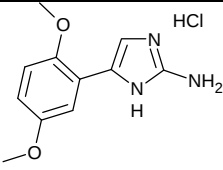
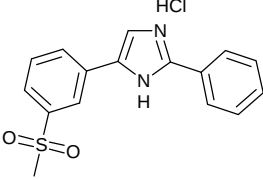
**Abbildung 36:** Reaktionsschema 5

## 5.2. Charakterisierung der Inhibition an den Cholinesterasen

### 5.2.1. IC<sub>50</sub>-Werte der optimierten Verbindungen an der BChE

Als Referenzsubstanzen sind wiederum die IC<sub>50</sub>-Werte der BChE-Inhibition und die prozentuelle Hemmung der AChE für Galantamin, Physostigmin und *N*<sup>1</sup>,*N*<sup>8</sup>-Bisnorcymserin mit angegeben.

| Verbindung                                                                                             | BChE <sup>1</sup><br>Inhibition<br>[%]<br>(10<br>μmol/L) | BChE <sup>1</sup><br>IC <sub>50</sub><br>[μmol/L] | AChE <sup>2</sup><br>Inhibition<br>[%]<br>(10<br>μmol/L) | AChE <sup>2</sup><br>Inhibition<br>[%]<br>(250<br>μmol/L) | Selektivität | LogP <sup>*</sup> |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------|---------------------------------------------------|----------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------|--------------|-------------------|
| <br><b>82</b>         | 83                                                       | 1,8 ±<br>0,1                                      | -2,9                                                     | 9,9 ± 2,9                                                 | 140          | 1,1               |
| <br><b>83</b>         | 76                                                       | 3,4 ±<br>0,1                                      | 2,1                                                      | 8,7 ± 1,6                                                 | 74           | 1,1               |
| <br><b>84 x HCl</b>   | 97                                                       | 0,68 ±<br>0,05                                    | -1,4                                                     | 5,2 ± 0,0                                                 | 370          | 1,5               |
| <br><b>85 x HCl</b> | 99                                                       | 0,86 ±<br>0,04                                    | 0,38                                                     | -0,59 ±<br>2,18                                           | 290          | 1,9               |
| <br><b>86 x HCl</b> | 98                                                       | 0,98 ±<br>0,04                                    | 0,82                                                     | -7,5 ± 0,6                                                | 260          | 1,9               |
| <br><b>87</b>       | 98                                                       | 0,18 ±<br>0,06                                    | -2,9                                                     | 14 ± 1                                                    | 1400         | 2,1               |
| <br><b>88</b>       | 85                                                       | 3,2 ±<br>0,5                                      | -0,21                                                    | 9,4 ± 3,6                                                 | 78           | 2,1               |

| Verbindung                                                                                              | BChE <sup>1</sup><br>Inhibition<br>[%]<br>(10<br>μmol/L) | BChE <sup>1</sup><br>IC <sub>50</sub><br>[μmol/L] | AChE <sup>2</sup><br>Inhibition<br>[%]<br>(10<br>μmol/L) | AChE <sup>2</sup><br>Inhibition<br>[%]<br>(250<br>μmol/L) | Selektivität | LogP <sup>*</sup> |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------|---------------------------------------------------|----------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------|--------------|-------------------|
| <br><b>89 x HCl</b>    | 99                                                       | 0,16 ±<br>0,07                                    | 10                                                       | 9,7 ± 3,3                                                 | 1600         | 2,5               |
| <br><b>96 x HCl</b>    | 100                                                      | 0,10 ±<br>0,01                                    | 3,7                                                      | -0,34 ±<br>2,32                                           | 2500         | 2,3               |
| <br><b>97 x HCl</b>    | -                                                        | 0,56 ±<br>0,15                                    | -                                                        | -                                                         | -            | -                 |
| <br><b>98</b>        | 0,63                                                     | -                                                 | -                                                        | -                                                         | -            | -                 |
| <br><b>99 x HCl</b>  | 8,77                                                     | -                                                 | -                                                        | -                                                         | -            | -                 |
| <br><b>101 x HCl</b> | 23,54                                                    | -                                                 | -                                                        | -                                                         | -            | -                 |

| Verbindung                                     | BChE <sup>1</sup><br>Inhibition<br>[%]<br>(10<br>μmol/L) | BChE <sup>1</sup><br>IC <sub>50</sub><br>[μmol/L] | AChE <sup>2</sup><br>Inhibition<br>[%]<br>(10<br>μmol/L) | AChE <sup>2</sup><br>Inhibition<br>[%]<br>(250<br>μmol/L) | Selektivität | LogP <sup>*</sup> |
|------------------------------------------------|----------------------------------------------------------|---------------------------------------------------|----------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------|--------------|-------------------|
| Physostigmin                                   | -                                                        | 2,1 ±<br>0,5                                      | -                                                        | 1,8 ± 0,2<br>a                                            | 0,86         | -                 |
| Galantamin                                     | -                                                        | 20 ± 3                                            | -                                                        | 1,4 ± 0,2<br>b                                            | 0,07         | 1,8               |
| N <sup>1</sup> ,N <sup>8</sup> -Bisnorcymserin | -                                                        | 0,038 ±<br>0,004                                  | -                                                        | 24 ± 1                                                    | 620          | -                 |

<sup>1</sup> BChE (EC 3.1.1.8., BChE aus Pferdeserum, Sigma-Aldrich, USA)

<sup>2</sup> AChE (EC 3.1.1.7., AChE vom Zitteraal, Sigma-Aldrich, USA)

\* LogP-Werte berechnet mittels MOE 2008.10

<sup>a</sup> Järvinen *et al.*, 2011

<sup>b</sup> Adersen *et al.*, 2007

**Tabelle 8:** Ergebnisse der Wirkung der Verbindungen **82, 83, 84 x HCl, 85 x HCl, 86 x HCl, 87, 88, 89 x HCl, 96 x HCl, 97 x HCl, 98, 99 x HCl** und **101 x HCl** auf die Aktivität der AChE und BChE (Karlsson *et al.*, 2012)

### 5.2.2. Wirkmechanismus und Lipophilie

Die Inhibitorkinetik wurde mittels Lineweaver-Burk- und Dixon-Plot untersucht.

Der Wirkmechanismus der potentesten Verbindung **96 x HCl** weist auf eine nicht kompetitive Hemmung der BChE hin. Der  $K_i$ -Wert beträgt  $0,073 \pm 0,011$  μmol/L (Karlsson *et al.*, 2012).

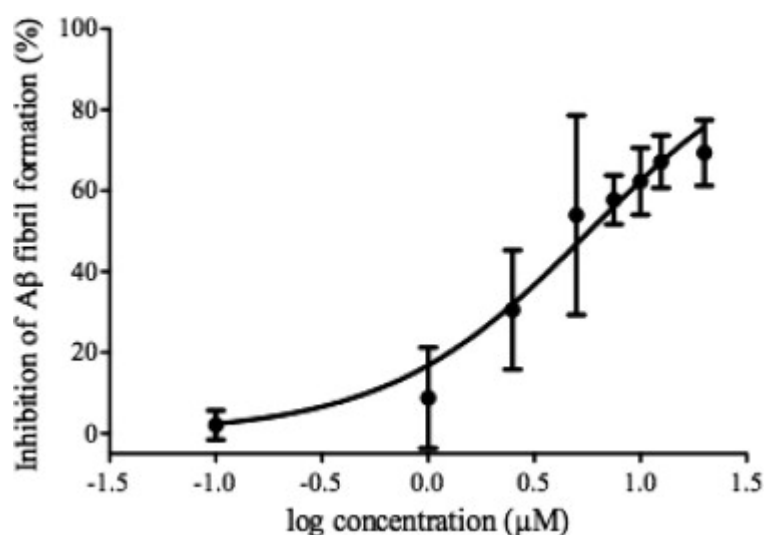
Der LogP-Wert von **96 x HCl** liegt bei 2,3, weswegen eine mögliche Hirngängigkeit der Substanz angenommen werden kann. Darüber hinaus liegt er höher als der LogP-Wert vom therapeutisch verwendeten Galantamin (LogP 1,8).

### 5.3. Inhibitorische Wirkung auf die $\beta$ -Amyloid-Fibrillogenese

Der potenteste BChE-Inhibitor, Verbindung **96 x HCl**, wurde auf eine mögliche inhibierende Wirkung auf die  $\beta$ -Amyloid-Fibrillaggregation mittels Thioflavin-T-Assay, welcher in Kapitel 8.2.2. näher beschrieben ist, untersucht.

Thioflavin-T besitzt die Eigenschaft, an amyloide Strukturen zu binden. Durch diese Interaktion kommt es zu einer Verschiebung des Absorptions- ( $\lambda = 385$  zu  $450$  nm) und Emissionspektrums ( $\lambda = 445$  zu  $482$  nm) des Farbstoffes.

Die Verbindung **96 x HCl** liefert einen  $IC_{50}$ -Wert von  $5,8 \mu\text{mol/L}$  auf die  $\beta$ -Amyloid-Aggregation (Karlsson *et al.*, 2012).



**Abbildung 37:** Inhibierende Wirkung der Verbindung **96 x HCl** auf die  $A\beta_{(1-40)}$  Protein-Aggregation (Karlsson *et al.*, 2012)

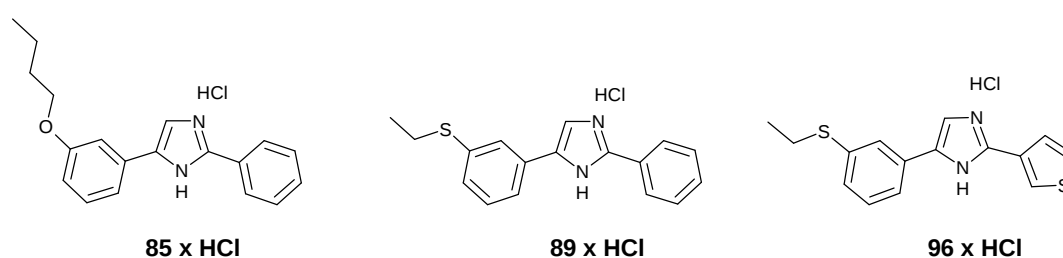
## 6. Untersuchungen an der glatten Muskulatur

Die Verbindungen, die eine inhibitorische Wirkung auf die BChE aufwiesen, wurden am Department für Pharmakologie und Toxikologie unter der Leitung von Ao. Univ.-Prof. Dr. Christian Studenik auf eine mögliche relaxierende Wirkung an der glatten Muskulatur untersucht.

Die Verbindungen **96 x HCl** und **89 x HCl** haben sich als potente Substanzen mit einer vasodilatierenden Wirkung an der Arteria pulmonalis herausgestellt.

Bei Verbindung **96 x HCl** wurde eine vasodilatierende Wirkung an der Arteria pulmonalis mit einer  $EC_{50}$  von 6,6  $\mu\text{mol/L}$  und bei **89 x HCl** mit einer  $EC_{50}$  von 4,85  $\mu\text{mol/L}$  erreicht.

Die Verbindung **85 x HCl** mit einer  $EC_{50}$  von 1,95  $\mu\text{mol/L}$  erwies sich als wirksamste Substanz an der Aorta.



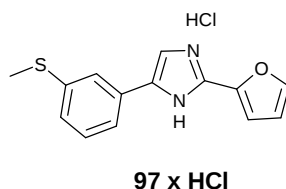
**Abbildung 38:** Chemische Struktur der Verbindungen **85 x HCl**, **89 x HCl** und **96 x HCl**  
(Karlsson *et al.*, 2012)

Im folgenden Kapitel werden die Ergebnisse der eigenen Testung auf eine mögliche relaxierende Wirkung an verschiedenen isolierten Organpräparaten des Meerschweinchens erläutert.

Des Weiteren werden die Ergebnisse der biologischen Untersuchungen von ausgewählten Verbindungen, die in Form von Diplomarbeiten durchgeführt worden sind, dargestellt. Es wurden Substanzen für die Testung ausgewählt, welche eine hemmende Wirkung auf die Aktivität der BChE mit einer  $IC_{50} < 5 \mu\text{mol/L}$  aufwiesen.

## 6.1. Biologische Ergebnisse von Verbindung 97 x HCl

Die pharmakologische Untersuchung der Verbindung 2-(Furan-2-yl)-5-[3-(methylsulfanyl)phenyl]-1*H*-imidazol Hydrochlorid (**97 x HCl**) zeigte eine vasodilatierende Wirkung auf die Gefäße der Aorta und der Arteria pulmonalis.



**Abbildung 39:** Chemische Struktur der Verbindung **97 x HCl**

### Aorta

Die Versuchsanordnung wie auch die praktische Durchführung der Untersuchung werden in Kapitel 8.2.3. erörtert.

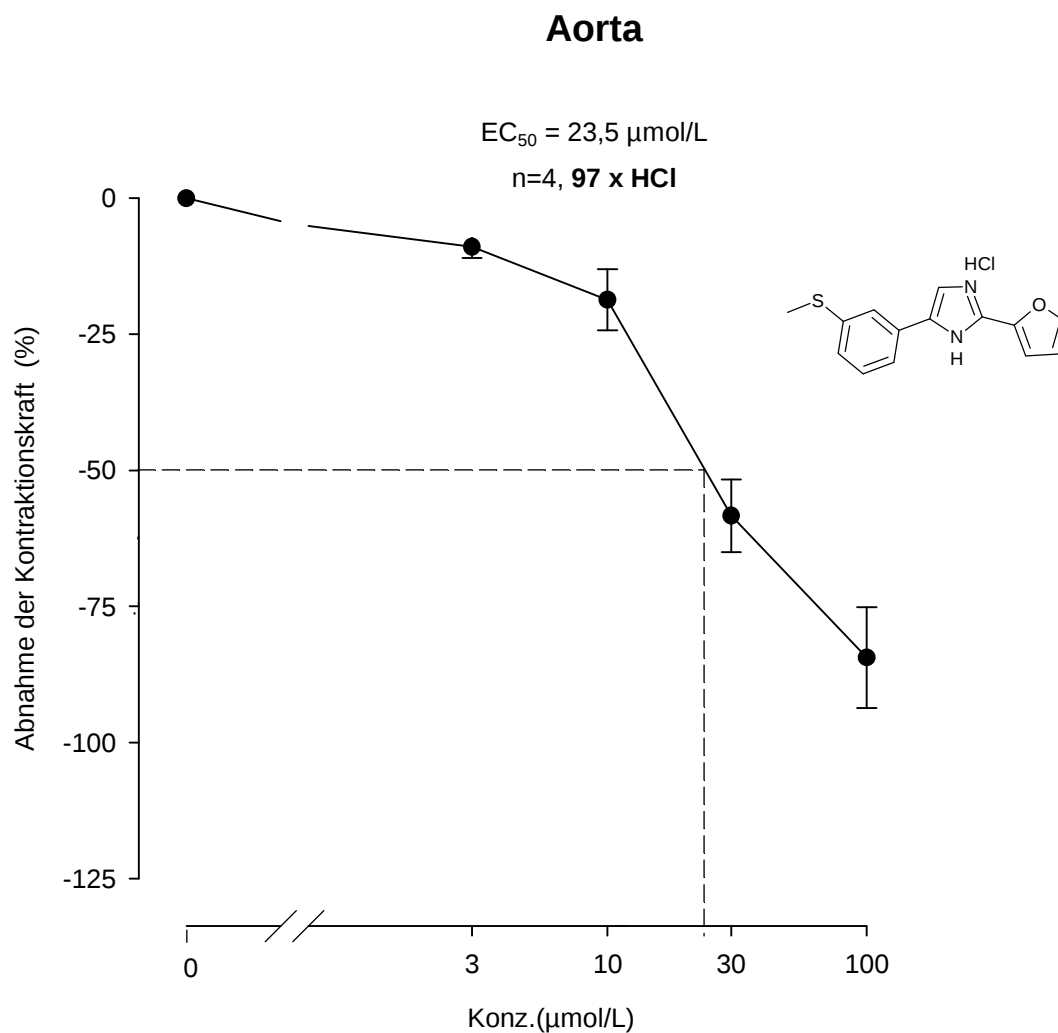
Um die Kontraktionskraft ( $f_c$ ) des Aortenringes zu messen, wurde das Präparat mit einer 90 mM Kaliumchlorid-Lösung maximal vorkontrahiert. Die Substanz **97** als Hydrochlorid wurde in Dimethylsulfoxid gelöst und kumulativ in den Konzentrationen 3, 10, 30 und 100  $\mu\text{mol/L}$  in einem Abstand von 45 Minuten zupipettiert. Um statistisch haltbare Aussagen treffen zu können, wurden mindestens drei Versuche durchgeführt.

Für jeden Versuch wurde ein Kontrollwert (100 %) der Kontraktionskraft ermittelt; dieser betrug im Durchschnitt  $8,36 \pm 1,33$  mN.

Die Verbindung **97 x HCl** zeigt an den Aortenringen eine dilatierende Wirkung mit einer  $EC_{50}$  von 23,5  $\mu\text{mol/L}$ .

| <b>97 x HCl</b><br>[μmol/L] | $f_c \pm \text{SEM}$<br>[mN] | $f_c \pm \text{SEM}$<br>[%] | Anzahl der Versuche n | Irrtumswahr-scheinlichkeit P |
|-----------------------------|------------------------------|-----------------------------|-----------------------|------------------------------|
| Kontrolle 0                 | $9,41 \pm 1,43$              | $0 \pm 0,00$                | 4                     | -                            |
| 3                           | $8,52 \pm 1,41$              | $-9,93 \pm 2,19$            | 4                     | n.s.                         |
| 10                          | $7,30 \pm 1,32$              | $-23,27 \pm 2,98$           | 4                     | 0,01                         |
| 30                          | $3,97 \pm 1,06$              | $-58,35 \pm 6,64$           | 4                     | 0,01                         |
| 100                         | $1,63 \pm 1,21$              | $-84,42 \pm 9,25$           | 4                     | 0,01                         |

**Tabelle 9:** Angabe der arithmetischen Mittelwerte der Kontraktionskraft und ihrer Standardfehler in mN und in Prozent, wie auch die Anzahl der Versuche. Die Wirkung der Verbindung **97 x HCl** an der Aorta war signifikant.



**Abbildung 40:** Konzentrations-Wirkungskurve der Verbindung **97 x HCl** an der Aorta

Abbildung 40 zeigt die graphische Darstellung der Abnahme der Kontraktionskraft an der isolierten Aorta nach der kumulativen Zugabe der Substanz **97 x HCl**. Dabei sind auf der Abszisse die Konzentrationen der Testsubstanz in  $\mu\text{mol/L}$  angegeben, auf der Ordinate die Abnahme der Kontraktionskraft in %. Die arithmetischen Mittelwerte sind als Punkte dargestellt und ihre Standardfehler als Balken. Die  $EC_{50}$  wurde mittels unterbrochener Linie graphisch ermittelt.

### Arteria pulmonalis

Die Versuchsanordnung, wie auch die praktische Durchführung der Untersuchung wird in Kapitel 8.2.3. erörtert.

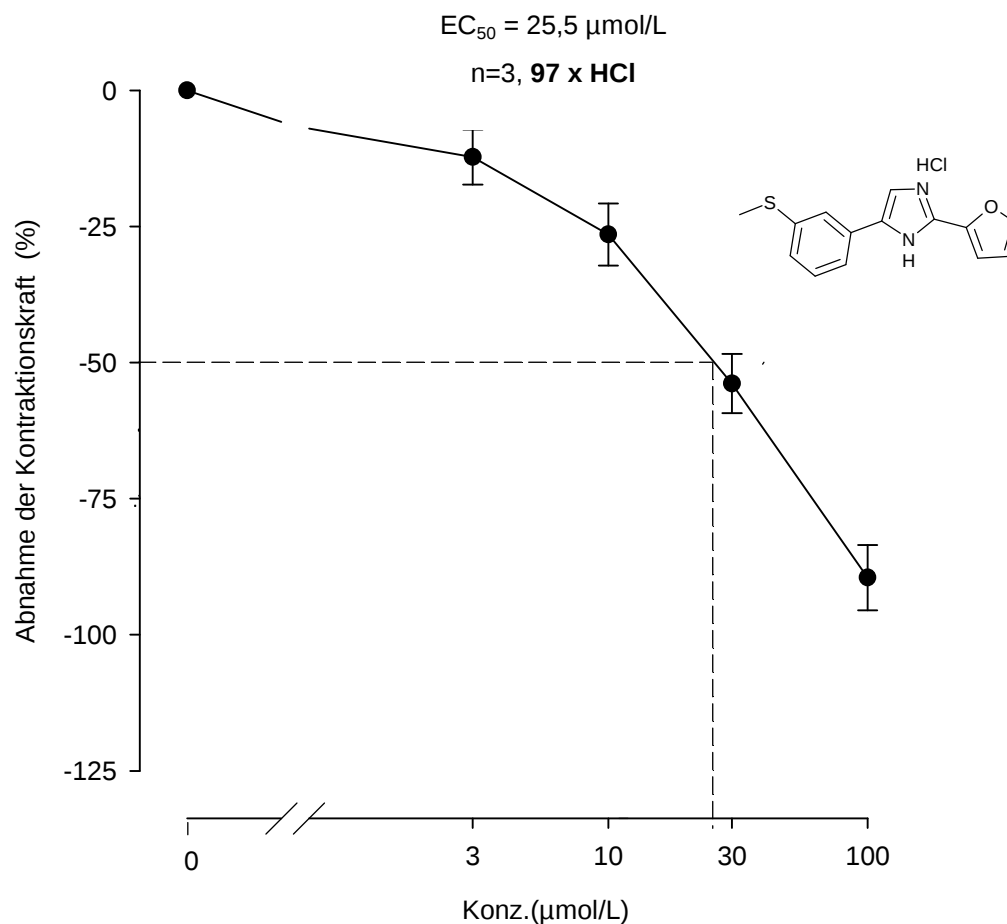
Um die Kontraktionskraft ( $f_c$ ) der Arteria pulmonalis zu bestimmen, wurde das Präparat mit einer 90 mM Kaliumchlorid-Lösung maximal vorkontrahiert. Die Substanz **97 x HCl** wurde in Dimethylsulfoxid gelöst und kumulativ in den Konzentrationen 3; 10; 30 und 100  $\mu\text{mol/L}$  in einem Abstand von 45 Minuten zupipettiert. Es wurden drei Versuche durchgeführt.

Die Arteria pulmonalis dilatierte bei einer Konzentration von 3  $\mu\text{mol/L}$  bezogen auf den Kontrollwert um 12,26 % und bei 30  $\mu\text{mol/L}$  um 53,87 %. Die  $\text{EC}_{50}$  wurde bei 25,5  $\mu\text{mol/L}$  ermittelt.

| <b>97 x HCl</b><br>[ $\mu\text{mol/L}$ ] | $f_c \pm \text{SEM}$<br>[mN] | $f_c \pm \text{SEM}$<br>[%] | Anzahl der Versuche n | Irrtumswahr-scheinlichkeit P |
|------------------------------------------|------------------------------|-----------------------------|-----------------------|------------------------------|
| Kontrolle 0                              | $8,36 \pm 1,33$              | $0 \pm 0,00$                | 3                     | -                            |
| 3                                        | $7,44 \pm 1,45$              | $-12,26 \pm 5,05$           | 3                     | n.s.                         |
| 10                                       | $6,28 \pm 1,34$              | $-26,48 \pm 5,71$           | 3                     | 0,05                         |
| 30                                       | $4,00 \pm 1,03$              | $-53,87 \pm 5,43$           | 3                     | 0,01                         |
| 100                                      | $1,03 \pm 0,67$              | $-89,49 \pm 6,00$           | 3                     | 0,01                         |

**Tabelle 10:** Angabe der arithmetischen Mittelwerte der Kontraktionskraft und ihre Standardfehler in mN und in Prozent, wie auch die Anzahl der Versuche. Die Wirkung der Verbindung **97 x HCl** an der Arteria pulmonalis war signifikant.

## Arteria pulmonalis



**Abbildung 41:** Konzentrations-Wirkungskurve der Verbindung **97 x HCl** an der Arteria pulmonalis

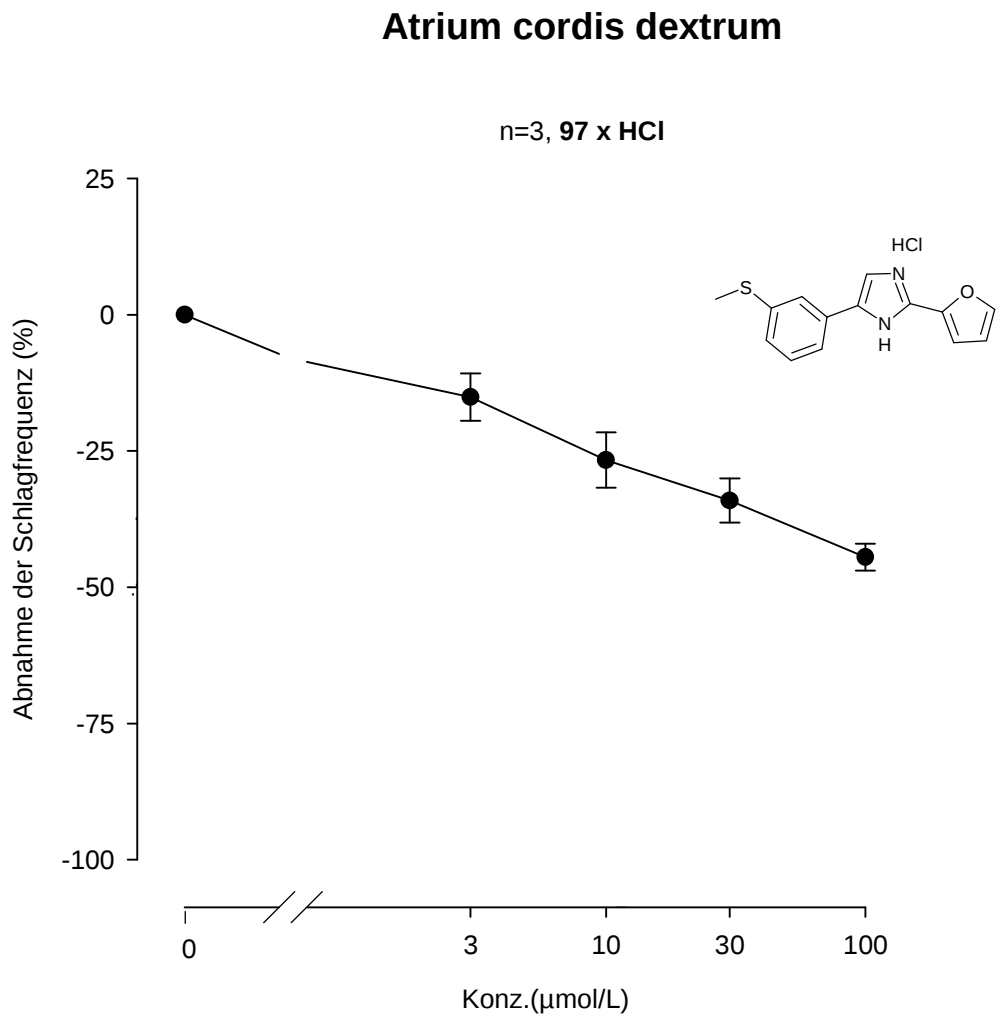
Abbildung 41 zeigt den Einfluss der Verbindung **97 x HCl** an der glatten Muskulatur der Arteria pulmonalis. Auf der Abszisse sind die jeweiligen Konzentrationen der Testsubstanz in µmol/L angegeben und auf der Ordinate die Abnahme der Kontraktionskraft in %. Die arithmetischen Mittelwerte werden mit Punkten dargestellt, deren Standardfehler in Form von Balken. Mittels der unterbrochenen Linie wurde die EC<sub>50</sub> graphisch ermittelt.

### Atrium cordis dextrum

Der genaue Versuchsablauf am rechten Vorhof ist in Kapitel 8.2.3. beschrieben. Um den Einfluss der Substanz **97 x HCl** auf die Schlagfrequenz zu ermitteln, wurden drei Versuche durchgeführt. Während es zu einer geringen Abnahme der Schlagfrequenz bei den Konzentrationen 3 und 10  $\mu\text{mol/L}$  kam, nahm die Schlagfrequenz bei 30  $\mu\text{mol/L}$  um 59 Schläge (Kontrolle 172 Schläge) ab. Eine  $\text{EC}_{50}$  konnte nicht ermittelt werden.

| <b>97 x HCl</b><br>[ $\mu\text{mol/L}$ ] | f $\pm$ SEM     | f $\pm$ SEM<br>[%] | Anzahl der Versuche n | Irrtumswahr-scheinlichkeit P |
|------------------------------------------|-----------------|--------------------|-----------------------|------------------------------|
| Kontrolle 0                              | 172 $\pm$ 14,81 | 0 $\pm$ 0,00       | 3                     | -                            |
| 3                                        | 145 $\pm$ 10,41 | -15,13 $\pm$ 4,35  | 3                     | n.s.                         |
| 10                                       | 125 $\pm$ 8,66  | -26,67 $\pm$ 5,07  | 3                     | n.s.                         |
| 30                                       | 113 $\pm$ 9,33  | -34,10 $\pm$ 4,04  | 3                     | 0,01                         |
| 100                                      | 95 $\pm$ 7,64   | -44,50 $\pm$ 2,47  | 3                     | 0,01                         |

**Tabelle 11:** Angabe der arithmetischen Mittelwerte der Schlagfrequenz und ihre Standardfehler und die Abnahme in Prozent, wie auch die Anzahl der Versuche. Die Wirkung der Verbindung **97 x HCl** am Atrium cordis dextrum war signifikant.



**Abbildung 42:** Konzentrations-Wirkungskurve der Verbindung **97 x HCl** an rechten Vorhöfen

Die Graphik stellt die Wirkung der Verbindung **97 x HCl** auf isolierte rechte Vorhöfe dar. Auf der Abszisse sind die Konzentrationen der Testsubstanz in µmol/L aufgetragen, auf der Ordinate die Abnahme der Schlagfrequenz in %. Die Punkte markieren die arithmetischen Mittelwerte der Schlagfrequenz aus drei Versuchen, die Balken geben ihre Standardfehler an.

### Musculus papillaris

Der genaue Versuchsablauf der Untersuchung der möglichen Wirkung der Substanz **97 x HCl** auf die Kontraktionskraft des Papillarmuskels ist in Kapitel 8.2.3. beschrieben.

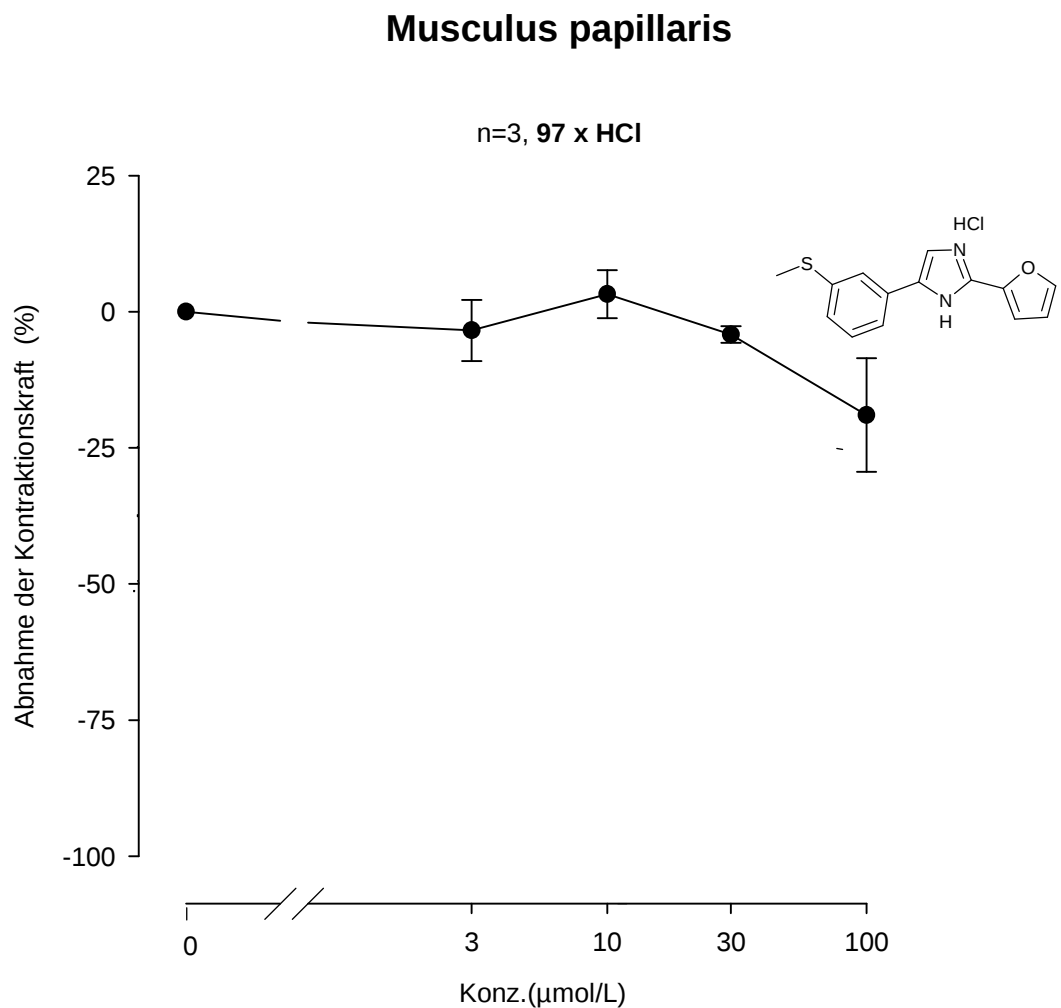
Es wurden drei Versuche durchgeführt.

Bei einer Konzentration von 3  $\mu\text{mol/L}$  kam es zu einer leichten Abnahme der Kontraktionskraft um 3,42 % gegenüber der Kontrolle von 100 % auf 96,58 %. Bei der nächsten Konzentrationsstufe von 10  $\mu\text{mol/L}$  war eine schwach positiv inotrope Wirkung zu vermerken mit einer Steigerung um 6,66 % auf 103,24 % gegenüber der Kontrolle.

Ab einer Konzentration von 30  $\mu\text{mol/L}$  ist eine Abnahme zu verzeichnen, die bei 100  $\mu\text{mol/L}$  eine Reduktion der Kontraktionskraft um 18,96 % verursacht.

| <b>97 x HCl</b><br>[ $\mu\text{mol/L}$ ] | $f_c \pm \text{SEM}$<br>[mN] | $f_c \pm \text{SEM}$<br>[%] | Anzahl der Versuche n | Irrtumswahr-scheinlichkeit P |
|------------------------------------------|------------------------------|-----------------------------|-----------------------|------------------------------|
| Kontrolle 0                              | $1,25 \pm 0,09$              | $0 \pm 0,00$                | 3                     | -                            |
| 3                                        | $1,20 \pm 0,03$              | $-3,42 \pm 5,62$            | 3                     | n.s.                         |
| 10                                       | $1,29 \pm 0,08$              | $3,24 \pm 4,42$             | 3                     | n.s.                         |
| 30                                       | $1,20 \pm 0,07$              | $-4,18 \pm 1,53$            | 3                     | n.s.                         |
| 100                                      | $1,03 \pm 0,19$              | $-18,96 \pm 10,45$          | 3                     | n.s.                         |

**Tabelle 12:** Angabe der arithmetischen Mittelwerte der Kontraktionskraft und ihre Standardfehler in mN und in Prozent, wie auch die Anzahl der Versuche. Die Wirkung der Verbindung **97 x HCl** am Musculus papillaris war nicht signifikant.

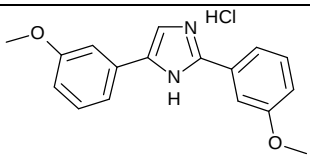
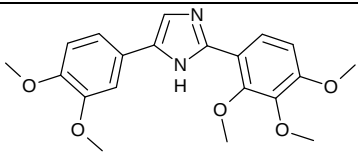
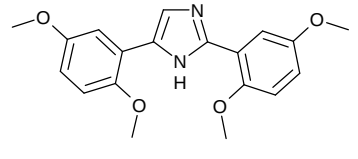
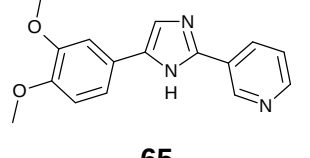


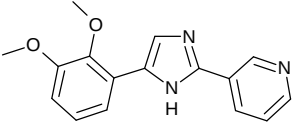
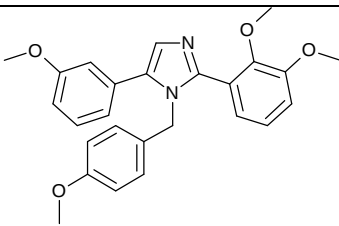
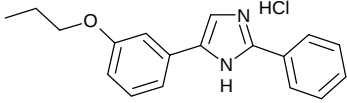
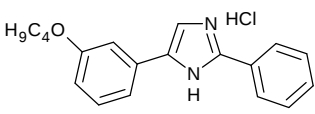
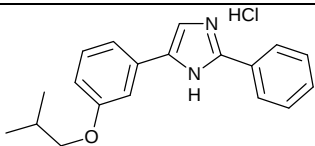
**Abbildung 43:** Konzentrations-Wirkungskurve der Verbindung **97 x HCl** am Papillarmuskel

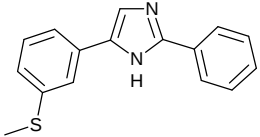
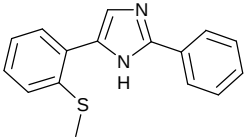
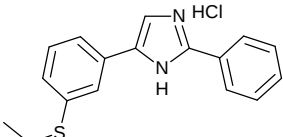
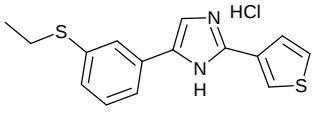
Die Graphik zeigt die Änderung der Kontraktionskraft nach Zugabe der Testsubstanz **97 x HCl** an isolierten Papillarmuskeln. Die Konzentrationen der Testsubstanz sind auf der Abszisse aufgetragen, die Kontraktionsabnahme in % auf der Ordinate. Die Punkte stellen die arithmetischen Mittelwerte, die Balken die Standardfehler dar.

## 6.2. Übersicht der biologischen Ergebnisse weiterer Verbindungen

Vollständigkeitshalber sind ebenfalls die IC<sub>50</sub>-Werte der BChE-Inhibition angegeben. Die Testung dieser Derivate erfolgte im Rahmen von Diplomarbeiten unter der Leitung von Ao. Univ.-Prof. Dr. Christian Studenik. Alle angegebenen Werte sind in µmol/L angeführt.

| Verbindung                                                                                                                                                     | Aorta | Arteria pulmonalis | Atrium cordis dextrum | Musculus papillaris | BChE 1 IC <sub>50</sub> [µmol/L] |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------|--------------------|-----------------------|---------------------|----------------------------------|
|  <p><b>56 x HCl</b><br/>(Hager S.; Diplomarbeit 2011, Universität Wien)</p>   | > 100 | > 100              | > 100                 | > 100               | > 10                             |
|  <p><b>60</b><br/>(Maier L.; Diplomarbeit 2011, Universität Wien)</p>       | > 100 | > 100              | > 100                 | > 100               | > 10                             |
|  <p><b>62</b><br/>(Begovic M.; Diplomarbeit in Prep., Universität Wien)</p> | > 100 | > 100              | > 100                 | > 100               | > 10                             |
|  <p><b>65</b><br/>(Dalija A.; Diplomarbeit 2011, Universität Wien)</p>      | 47    | > 100              | > 100                 | > 100               | > 10                             |

| Verbindung                                                                                                                                                                  | Aorta | Arteria pulmonalis | Atrium cordis dextrum | Musculus papillaris | BChE <sup>1</sup><br>IC <sub>50</sub><br>[μmol/L] |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------|--------------------|-----------------------|---------------------|---------------------------------------------------|
|  <p><b>66</b><br/>(Hager S.; Diplomarbeit 2011,<br/>Universität Wien)</p>                  | > 100 | > 100              | > 100                 | > 100               | >10                                               |
|  <p><b>73</b><br/>(Micic V.; Diplomarbeit 2012,<br/>Universität Wien)</p>                  | 93    | 59,3               | > 100                 | > 100               | -                                                 |
|  <p><b>84 x HCl</b><br/>(Maier L.; Diplomarbeit 2011,<br/>Universität Wien)</p>          | 19,8  | 18,5               | 38                    | > 100               | 0,18 ±<br>0,06                                    |
|  <p><b>85 x HCl</b><br/>(Sejdinovic A.; Diplomarbeit in<br/>Prep., Universität Wien)</p> | > 100 | 40,15              | 38,8                  | 77,7                | 3,2 ± 0,5                                         |
|  <p><b>86 x HCl</b><br/>(Begovic M.; Diplomarbeit in<br/>Prep., Universität Wien)</p>    | 6,1   | 4,85               | 31,5                  | 100                 | 0,16 ±<br>0,07                                    |

| Verbindung                                                                                                                                                        | Aorta | Arteria pulmonalis | Atrium cordis dextrum | Musculus papillaris | BChE <sup>1</sup><br>IC <sub>50</sub><br>[μmol/L] |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------|--------------------|-----------------------|---------------------|---------------------------------------------------|
|  <p><b>87</b><br/>(Loser M.; Diplomarbeit in Prep., Universität Wien)</p>        | 17,5  | 20                 | 35,5                  | 13,6                | 0,68 ± 0,05                                       |
|  <p><b>88</b><br/>(Andic M.; Diplomarbeit in Prep., Universität Wien)</p>        | 1,95  | 24,5               | 41                    | > 100               | 0,86 ± 0,04                                       |
|  <p><b>89 x HCl</b><br/>(Imamovic L.; Diplomarbeit 2012, Universität Wien)</p> | 21    | 19,5               | 71                    | > 100               | 0,98 ± 0,04                                       |
|  <p><b>96 x HCl</b><br/>(Koch K.; Diplomarbeit in Prep., Universität Wien)</p> | 15,05 | 6,6                | 7,3                   | 38                  | 0,10 ± 0,01                                       |

<sup>1</sup> BChE (EC 3.1.1.8., BChE aus Pferdeserum, Sigma-Aldrich, USA)

**Tabelle 13:** Biologische Aktivität der Substanzen **56 x HCl**; **60**; **62**; **65**; **66**; **73**; **84 x HCl**; **85 x HCl**; **86 x HCl**; **87**; **88**; **89 x HCl** und **96 x HCl**

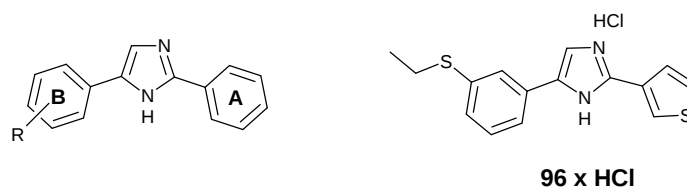
## 7. Diskussion

Die im Rahmen der vorliegenden Dissertation synthetisierten Diarylimidazol-Verbindungen wurden hinsichtlich einer inhibitorischen Aktivität auf Cholinesterasen untersucht. Es konnten Verbindungen mit einem hohen inhibitorischen Potenzial selektiv auf die Butyrylcholinesterase gefunden werden.

Als stärkstes Diarylimidazol-Derivat hat sich 5-(3-Ethylthiophenyl)-2-(thiophen-3-yl)-1*H*-imidazol Hydrochlorid (**96 x HCl**) mit einem  $IC_{50}$ -Wert von  $0,10 \pm 0,01 \mu\text{mol/L}$  herausgestellt. Das Parasympathomimetikum Physostigmin, welches aufgrund der schweren Nebenwirkungen nicht mehr bei Morbus Alzheimer Anwendung findet und nur mehr lokal bei der Glaukomtherapie eingesetzt wird, weist im Vergleich dazu eine  $IC_{50}$  von  $2,1 \pm 0,5 \mu\text{mol/L}$  auf.

Galantamin, ein Antidementivum, welches bei der Therapie von Morbus Alzheimer indiziert ist, weist einen  $IC_{50}$ -Wert von  $20 \pm 3 \mu\text{mol/L}$  auf.

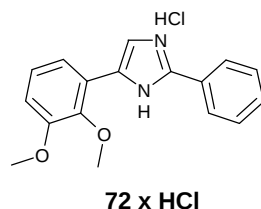
Es konnte eine 20-fache Steigerung des inhibitorischen Potenzials gegenüber Physostigmin und eine annähernd 200-fache Erhöhung gegenüber Galantamin erreicht werden. Die Substanz **96 x HCl** weist eine Selektivität von 2500 ( $IC_{50}$  AChE/ $IC_{50}$  BChE) auf.



**Abbildung 44:** Allgemeine Formel 2,4(5)-Diarylimidazol-Derivat und Struktur von Verbindung **96 x HCl**

Ein weiterer Aspekt, der die Verbindung **96 x HCl** (Karlsson *et al.*, 2012) besonders für die Therapie von Morbus Alzheimer klassifiziert, ist die Inhibierung der Amyloid- $\beta$ -Aggregation bei einem  $IC_{50}$ -Wert von  $5,8 \mu\text{mol/L}$ . Diese duale Wirkung, d.h. einerseits die selektive Hemmung der BChE mit einer  $IC_{50}$  von  $0,10 \pm 0,01 \mu\text{mol/L}$  und andererseits die gleichzeitige Inhibition der Bildung von  $\beta$ -Amyloid-Plaques machen diese Substanzgruppe sehr attraktiv. Anhand der erhaltenen Ergebnisse der getesteten Verbindungen konnten strukturelle Gemeinsamkeiten gefunden werden.

Substituenten wie Methoxy-, Ethoxy- bzw. Thioetherfunktionalitäten am Ring B in Position 2 (*ortho*-Position) führen zu einer deutlichen Verminderung der inhibitorischen Aktivität auf die BChE. Die Verbindung **72 x HCl** (Karlsson *et al.*, 2012) mit einer 2,3-Dimethoxy-Gruppierung am Ring B führt zu einer weiteren Reduktion der Aktivität ( $IC_{50} 12 \pm 2 \mu\text{mol/L}$ ).

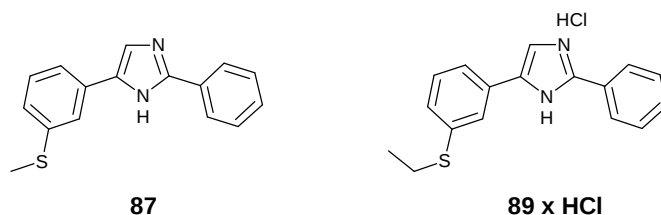


**Abbildung 45:** Chemische Struktur von Verbindung **72 x HCl**

Alkoxy-Substituenten in Position 3 (*meta*-Position) am Ring B führen zu einem idealen Substitutionsmuster für die Wirksamkeit der Verbindungen.

Alkoxy-Substituenten in Position 3 am Ring B führen in folgender Reihenfolge: Ethoxy < Methoxy < Isobutoxy < Butoxy < Propoxy zu einer deutlichen Verstärkung der Wirkung.

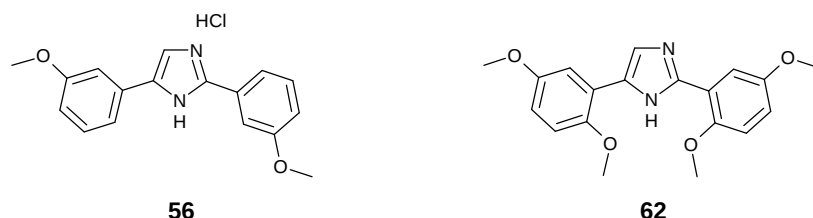
Der Austausch der Etherfunktion gegen Thioetherfunktionalitäten führt zu einer nochmaligen Wirkungsverstärkung um den Faktor 4,7, wobei die Ethylthio-Gruppe (Verbindung **89 x HCl**) aufgrund der stärkeren Wirkung der Methylthiofunktion (Verbindung **87**) vorzuziehen ist.



|                       | [ $\mu\text{mol/L}$ ]<br><b>87</b> | [ $\mu\text{mol/L}$ ]<br><b>89 x HCl</b> |
|-----------------------|------------------------------------|------------------------------------------|
| BChE                  | $IC_{50} = 0,18 \pm 0,06$          | $IC_{50} = 0,16 \pm 0,07$                |
| Aorta                 | $EC_{50} = 19,8$                   | $EC_{50} = 6,1$                          |
| Arteria pulmonalis    | $EC_{50} = 18,5$                   | $EC_{50} = 4,85$                         |
| Atrium cordis dextrum | $EC_{50} = 38$                     | $EC_{50} = 31,5$                         |
| Musculus papillaris   | $EC_{50} > 100$                    | $EC_{50} = 100$                          |

**Abbildung 46:** Chemische Struktur,  $IC_{50}$  und  $EC_{50}$ -Werte der Verbindungen **87** und **89 x HCl**

Ein weiterer wichtiger Aspekt für die Wirkung ist der unsubstituierte Phenylring A. Mono- oder Disubstitution am Ring A führt zum Verlust der Wirkung, wie zum Beispiel im Fall der Verbindungen **56 x HCl** und **62**.



|                       | [ $\mu\text{mol/L}$ ]<br><b>56 x HCl</b> | [ $\mu\text{mol/L}$ ]<br><b>62</b> |
|-----------------------|------------------------------------------|------------------------------------|
| BChE                  | $\text{IC}_{50} > 10$                    | $\text{IC}_{50} > 10$              |
| Aorta                 | $\text{EC}_{50} > 100$                   | $\text{EC}_{50} > 100$             |
| Arteria pulmonalis    | $\text{EC}_{50} > 100$                   | $\text{EC}_{50} > 100$             |
| Atrium cordis dextrum | $\text{EC}_{50} > 100$                   | $\text{EC}_{50} > 100$             |
| Musculus papillaris   | $\text{EC}_{50} > 100$                   | $\text{EC}_{50} > 100$             |

**Abbildung 47:** Chemische Struktur,  $\text{IC}_{50}$  und  $\text{EC}_{50}$ -Werte der Verbindungen **56 x HCl** und **62**

Es wird vermutet, dass entweder stereoelektronische Effekte dieser Substituenten am Ring A zu einem Wirkungsverlust führen und/oder auch eine sterische Hinderung die Ursache für die fehlende Bindung am aktiven Zentrum des Enzyms ist.

Der potenteste Inhibitor dieser Derivate, die Verbindung **96 x HCl**, weist statt des Phenylrings einen 2-Thienylrest auf. Der Ersatz des Phenylrings durch Thienyl ( $\pi$ -elektronenüberschuss-Aromat) führt zu einer Potenzierung der inhibitorischen Wirkung auf die BChE.

Aufgrund dieser Daten lässt sich zusammenfassend sagen, dass bei 2,4(5)-Diarylimidazol-Derivaten für die selektive inhibierende Wirkung an der BChE folgende Strukturelemente am Molekül essenziell sind:

1. Am Ring B in Position 3 (*meta*-) ein elektronenliefernder Substituent, wobei Thioether zu bevorzugen sind.
2. Ring A ein  $\pi$ -elektronenreicher unsubstituierter Aromat (Phenyl), wobei heterocyclische  $\pi$ -Elektronenüberschuss-Aromaten (z.B. Thiophen) vorzuziehen sind.

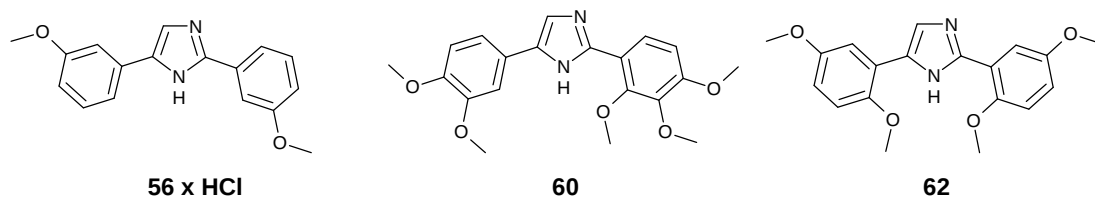
Im zweiten Teil der biologischen Untersuchung wurden ausgesuchte Derivate auf die vasodilatierende Wirkung an isolierten Gefäßen vom Meerschweinchen wie der Aorta und der Arteria pulmonalis untersucht. Es wurde ebenfalls auf eine mögliche inotrope und chronotrope Wirkung an isolierten Herzpräparaten getestet.

Besonders auffallend bei den Ergebnissen war die starke Wirkung jener Substanzen auf die Gefäße, welche auch eine inhibitorische Wirkung auf die BChE zeigten. Diese Substanzen wiesen ebenfalls am Ring B in Position 3 einen lipophilen Substituenten und einen  $\pi$ -elektronenreichen Aromaten an Position 2 des Imidazols auf.

Die duale Wirkung der potentesten Derivate lässt vermuten, dass durch die Hemmung des Abbaus von ACh dieses in Gefäßen vermehrt am muskarinischen ACh-Rezeptor der Endothelzellen gebunden wird. Die Stimulierung des m-ACh-Rezeptors führt zur Freisetzung des Endothelium-derived relaxing factor (EDRF) (Furchgott, Zawadzki, 1980; Furchgott *et al.*, 1981). Dieser Faktor wurde in einer späteren Arbeit als Stickstoffmonoxid (NO) identifiziert (Furchgott, 1988). Die Freisetzung von NO führt in weiterer Folge zur Vasodilatation der Gefäße, wie z.B. der Aorta und der Arteria pulmonalis.

Der weiteren Untersuchung bedarf es, ob dieses Phänomen auch an den Cerebralgefäßen zu beobachten ist. Diese duale Wirkung wäre bei der Therapie von Morbus Alzheimer von bedeutendem Vorteil, da bei dieser Erkrankung die Hirnischämie ebenfalls einen negativen Einfluss auf die kognitiven Funktionen hat.

Verbindungen wie **56 x HCl**, **60** und **62**, welche an beiden Ringen einfach, doppelt bzw. dreifach mit Methoxygruppen substituiert sind, zeigen keine Wirkung an Herzmuskelpräparaten und isolierten Gefäßpräparaten.

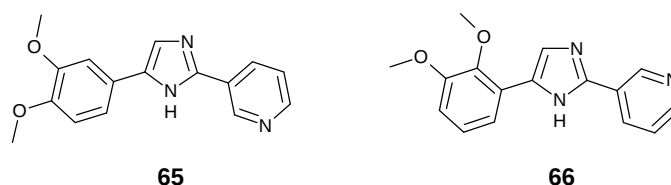


|                       | [ $\mu\text{mol/L}$ ]<br><b>56 x HCl</b> | [ $\mu\text{mol/L}$ ]<br><b>60</b> | [ $\mu\text{mol/L}$ ]<br><b>62</b> |
|-----------------------|------------------------------------------|------------------------------------|------------------------------------|
| BChE                  | IC <sub>50</sub> > 10                    | IC <sub>50</sub> > 10              | IC <sub>50</sub> > 10              |
| Aorta                 | EC <sub>50</sub> > 100                   | EC <sub>50</sub> > 100             | EC <sub>50</sub> > 100             |
| Arteria pulmonalis    | EC <sub>50</sub> > 100                   | EC <sub>50</sub> > 100             | EC <sub>50</sub> > 100             |
| Atrium cordis dextrum | EC <sub>50</sub> > 100                   | EC <sub>50</sub> > 100             | EC <sub>50</sub> > 100             |
| Musculus papillaris   | EC <sub>50</sub> > 100                   | EC <sub>50</sub> > 100             | EC <sub>50</sub> > 100             |

**Abbildung 48:** Chemische Struktur, IC<sub>50</sub> und EC<sub>50</sub>-Werte der Verbindungen **56 x HCl**, **60** und **62**

Die Derivate **65** und **66** weisen an Position 2 des Imidazolkerns einen Pyridinring, also einen  $\pi$ -Elektronen-Unterschussaromaten und am Ring B eine zweifache Methoxysubstitution auf. Das Derivat **66** zeigt keine vasodilatierende Wirkung an den isolierten Gefäßen.

Die Verbindung **65** hingegen stellt eine Ausnahme dar und zeigt eine mäßige dilatierende Wirkung mit einem EC<sub>50</sub>-Wert von 47  $\mu\text{mol/L}$  am Aortenring.

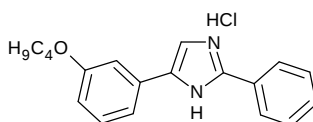


|                       | [ $\mu\text{mol/L}$ ]<br><b>65</b> | [ $\mu\text{mol/L}$ ]<br><b>66</b> |
|-----------------------|------------------------------------|------------------------------------|
| BChE                  | IC <sub>50</sub> > 10              | IC <sub>50</sub> > 10              |
| Aorta                 | EC <sub>50</sub> = 47              | EC <sub>50</sub> > 100             |
| Arteria pulmonalis    | EC <sub>50</sub> > 100             | EC <sub>50</sub> > 100             |
| Atrium cordis dextrum | EC <sub>50</sub> > 100             | EC <sub>50</sub> > 100             |
| Musculus papillaris   | EC <sub>50</sub> > 100             | EC <sub>50</sub> > 100             |

**Abbildung 49:** Chemische Struktur, IC<sub>50</sub> und EC<sub>50</sub>-Werte der Verbindungen **65** und **66**

Verbindung **85 x HCl** weist die stärkste vasodilatierende Wirkung an der Aorta mit einem  $EC_{50}$ -Wert von 1,95  $\mu\text{mol/L}$  auf. Ebenfalls konnte eine mäßig gefäßerweiternde Wirkung an der Arteria pulmonalis mit einer  $EC_{50}$  von 24,5  $\mu\text{mol/L}$  erreicht werden.

Weiters wurde eine negative inotrope Wirkung mit einem  $EC_{50}$ -Wert von 41  $\mu\text{mol/L}$  gemessen.

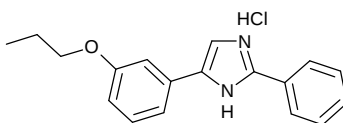


**85 x HCl**

|                       | [ $\mu\text{mol/L}$ ]     |
|-----------------------|---------------------------|
|                       | <b>85 x HCl</b>           |
| BChE                  | $IC_{50} = 0,86 \pm 0,04$ |
| Aorta                 | $EC_{50} = 1,95$          |
| Arteria pulmonalis    | $EC_{50} = 24,5$          |
| Atrium cordis dextrum | $EC_{50} = 41,0$          |
| Musculus papillaris   | $EC_{50} > 100$           |

**Abbildung 50:** Chemische Struktur,  $IC_{50}$  und  $EC_{50}$ -Werte der Verbindung **85 x HCl**

Interessant ist, dass das Propoxy-Analogon **84 x HCl** von Verbindung **85 x HCl** eine um den Faktor 9 schwächere Wirkung an der Aorta mit einer  $EC_{50}$  von 17,5  $\mu\text{mol/L}$  aufweist und eine annähernd gleichstarke Wirkung an der Arteria pulmonalis mit einem Wert von 20  $\mu\text{mol/L}$ . Weiters ist eine unerwünschte negative chronotrope und inotrope Wirkung zu beobachten.

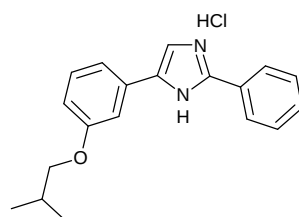


**84 x HCl**

|                       | [ $\mu\text{mol/L}$ ]     |
|-----------------------|---------------------------|
|                       | <b>84 x HCl</b>           |
| BChE                  | $IC_{50} = 0,68 \pm 0,05$ |
| Aorta                 | $EC_{50} = 17,5$          |
| Arteria pulmonalis    | $EC_{50} = 20$            |
| Atrium cordis dextrum | $EC_{50} = 35,5$          |
| Musculus papillaris   | $EC_{50} = 13,6$          |

**Abbildung 51:** Chemische Struktur,  $IC_{50}$  und  $EC_{50}$ -Werte der Verbindung **84 x HCl**

Die Verbindung **86 x HCl**, das Isobutoxyanalogon von **84 x HCl** weist vergleichbare  $EC_{50}$ -Werte an der Aorta und Arteria pulmonalis auf. Die negative chronotrope Wirkung auf den rechten Vorhof ist etwa um den Faktor 2 reduziert.

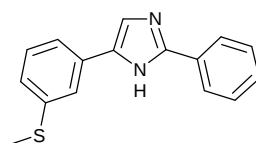


**86 x HCl**

|                       | [ $\mu\text{mol/L}$ ]<br><b>86 x HCl</b> |
|-----------------------|------------------------------------------|
| BChE                  | $IC_{50} = 0,98 \pm 0,04$                |
| Aorta                 | $EC_{50} = 21$                           |
| Arteria pulmonalis    | $EC_{50} = 19,5$                         |
| Atrium cordis dextrum | $EC_{50} = 71$                           |
| Musculus papillaris   | $EC_{50} > 100$                          |

**Abbildung 52:** Chemische Struktur,  $IC_{50}$  und  $EC_{50}$ -Werte der Verbindung **86 x HCl**

5-(3-Methylthiophenyl)-2-phenyl-1*H*-imidazol (**87**) weist eine mäßige vasodilatierende Wirkung an der Aorta mit einem  $EC_{50}$ -Wert von  $19,8 \mu\text{mol/L}$  und auf der Arteria pulmonalis von  $18,5 \mu\text{mol/L}$ . Leider ist bei dem Derivat die unerwünschte negativ inotrope Wirkung bei einem  $EC_{50}$ -Wert von  $38 \mu\text{mol/L}$  zu beobachten.

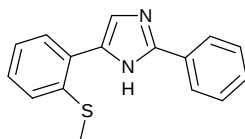


**87**

|                       | [ $\mu\text{mol/L}$ ]<br><b>87</b> |
|-----------------------|------------------------------------|
| BChE                  | $IC_{50} = 0,18 \pm 0,06$          |
| Aorta                 | $EC_{50} = 19,8$                   |
| Arteria pulmonalis    | $EC_{50} = 18,5$                   |
| Atrium cordis dextrum | $EC_{50} = 38$                     |
| Musculus papillaris   | $EC_{50} > 100$                    |

**Abbildung 53:** Chemische Struktur,  $IC_{50}$  und  $EC_{50}$ -Werte der Verbindung **87**

Das 2-Methylthio-Analogon **88** von Verbindung **87** weist keine vasodilatierende Wirkung ( $IC_{50} > 100 \mu\text{mol/L}$ ) an der Aorta auf sowie eine Verringerung der Wirkung an der Arteria pulmonalis um den Faktor 2. Der  $EC_{50}$ -Wert betrug im Vergleich zu Verbindung **87** mit  $18,5 \mu\text{mol/L}$  nur mehr  $40,15 \mu\text{mol/L}$ .



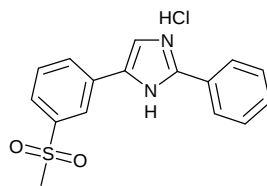
**88**

|                       | [ $\mu\text{mol/L}$ ]<br><b>88</b> |
|-----------------------|------------------------------------|
| BChE                  | $IC_{50} = 3,2 \pm 0,5$            |
| Aorta                 | $EC_{50} > 100$                    |
| Arteria pulmonalis    | $EC_{50} = 40,15$                  |
| Atrium cordis dextrum | $EC_{50} = 38,8$                   |
| Musculus papillaris   | $EC_{50} = 77,7$                   |

**Abbildung 54:** Chemische Struktur,  $IC_{50}$  und  $EC_{50}$ -Werte der Verbindung **88**

Bemerkenswert ist auch die vergleichbare negativ inotrope Wirkung des Derivats bei einem Wert von  $38,8 \mu\text{mol/L}$ , jedoch zusätzlich verbunden mit einem negativ chronotropen Effekt bei einer  $EC_{50}$  von  $77,7 \mu\text{mol/L}$ .

Bei der Verbindung **101 x HCl** wurde die Methylthiofunktion an Position 3 der Verbindung **87** des Ringes B mit dem Oxone<sup>®</sup> Reagenz zur Sulfonfunktionalität oxidiert. Im Vergleich zu **87** nimmt die vasodilatierende Wirkung an der Aorta annähernd um den Faktor 5 ab, und die  $EC_{50}$  betrug  $93 \mu\text{mol/L}$ . Ebenso ist die Abnahme der Wirkung an der Arteria pulmonalis zu beobachten, von einem Wert von  $18,5 \mu\text{mol/L}$  bei **87** auf  $59,3 \mu\text{mol/L}$  bei Verbindung **101 x HCl**.

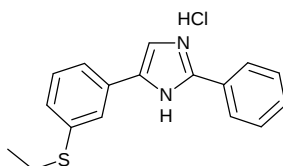


**101 x HCl**

|                       | [ $\mu\text{mol/L}$ ]<br><b>101 x HCl</b> |
|-----------------------|-------------------------------------------|
| BChE                  | $\text{IC}_{50} > 10$                     |
| Aorta                 | $\text{EC}_{50} = 93$                     |
| Arteria pulmonalis    | $\text{EC}_{50} = 59,3$                   |
| Atrium cordis dextrum | $\text{EC}_{50} > 100$                    |
| Musculus papillaris   | $\text{EC}_{50} > 100$                    |

**Abbildung 55:** Chemische Struktur,  $\text{IC}_{50}$  und  $\text{EC}_{50}$ -Werte der Verbindung **101 x HCl**

Die Verbindung **89 x HCl**, das 3-Ethylthio-Analogon von **87**, weist eine um den Faktor 3 stärkere dilatierende Wirkung an der Aorta mit einem  $\text{EC}_{50}$ -Wert von 6,1  $\mu\text{mol/L}$  auf. An der Arteria pulmonalis ist eine annähernd 4-fach stärkere Wirkung mit einem  $\text{EC}_{50}$ -Wert von 4,85  $\mu\text{mol/L}$  zu verzeichnen.



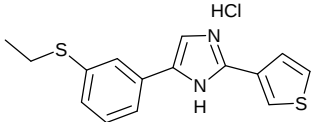
**89 x HCl**

|                       | [ $\mu\text{mol/L}$ ]<br><b>89 x HCl</b> |
|-----------------------|------------------------------------------|
| BChE                  | $\text{IC}_{50} = 0,16 \pm 0,07$         |
| Aorta                 | $\text{EC}_{50} = 6,1$                   |
| Arteria pulmonalis    | $\text{EC}_{50} = 4,85$                  |
| Atrium cordis dextrum | $\text{EC}_{50} = 31,5$                  |
| Musculus papillaris   | $\text{EC}_{50} > 100$                   |

**Abbildung 56:** Chemische Struktur,  $\text{IC}_{50}$  und  $\text{EC}_{50}$ -Werte der Verbindung **89 x HCl**

Der potenteste BChE-Inhibitor, die Verbindung **96 x HCl**, weist ein starkes, jedoch unselektives Wirkungsspektrum auf Gefäß- und Herzpräparate auf.

Die vasodilatierende Wirkung auf die Gefäße, die Aorta und die Arteria pulmonalis, ist bei einem  $EC_{50}$ -Wert von 15,05  $\mu\text{mol/L}$  und 6,6  $\mu\text{mol/L}$  vorhanden. Ebenso ist ein stark negativ inotroper Effekt bei 7,3  $\mu\text{mol/L}$  und negativ chronotroper Effekt zu beobachten.

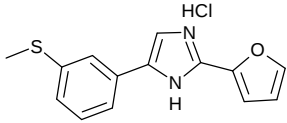


**96 x HCl**

|                       | [ $\mu\text{mol/L}$ ]<br><b>96 x HCl</b> |
|-----------------------|------------------------------------------|
| BChE                  | $IC_{50} = 0,10 \pm 0,01$                |
| Aorta                 | $EC_{50} = 15,05$                        |
| Arteria pulmonalis    | $EC_{50} = 6,6$                          |
| Atrium cordis dextrum | $EC_{50} = 7,3$                          |
| Musculus papillaris   | $EC_{50} = 38$                           |

**Abbildung 57:** Chemische Struktur,  $IC_{50}$  und  $EC_{50}$ -Werte der Verbindung **96 x HCl**

Bei 5-(3-Methylthiophenyl)-2-(2-furanyl)-1H-imidazol Hydrochlorid (**97 x HCl**) ist eine annähernd mit **96 x HCl** vergleichbare, gute vasodilatierende Wirkung an den Gefäßen zu beobachten. An der Aorta ist ein  $EC_{50}$ -Wert von 23,5  $\mu\text{mol/L}$  und an der Pulmonalarterie ein Wert von 25,5  $\mu\text{mol/L}$  gemessen worden.



**97 x HCl**

|                       | [ $\mu\text{mol/L}$ ]<br><b>97 x HCl</b> |
|-----------------------|------------------------------------------|
| BChE                  | $IC_{50} = 0,56 \pm 0,15$                |
| Aorta                 | $EC_{50} = 23,5$                         |
| Arteria pulmonalis    | $EC_{50} = 25,5$                         |
| Atrium cordis dextrum | $EC_{50} > 100$                          |
| Musculus papillaris   | $EC_{50} > 100$                          |

**Abbildung 58:** Chemische Struktur,  $IC_{50}$  und  $EC_{50}$ -Werte der Verbindung **97 x HCl**

Zusammenfassend lässt sich die Aussage treffen, dass 2,4(5)-Diarylimidazol-Derivate für die spasmolytische bzw. vasodilatierende Wirkung an Gefäßen folgende Strukturelemente aufweisen sollen:

An Position 2 des Imidazolkerns sind unsubstituierte,  $\pi$ -elektronenreiche Aryle (Ring A) wie Phenyl- bzw. Heterocyclen mit einem  $\pi$ -Elektronen-Überschuss essenziell.

Am Ring B in Position 3 sind Substituenten mit Elektronendonorfähigkeiten notwendig.

Hier sei anzumerken, dass Thioether anstelle von Etherfunktionalitäten eine bessere Wirkung besitzen.

Der Vorteil dieser Substanzgruppe ist die einfache Herstellung durch fünfstufige Synthesen. Die Derivate können in guten Ausbeuten erhalten werden. Außerdem bietet sich eine große Variationsmöglichkeit der Substituenten und Ringsysteme durch ein großes Angebot an Boronsäuren an.

Es ist vor allem anzumerken, dass diese Substanzgruppe ein duales Wirkungsspektrum aufweist, einerseits die Inhibition der BChE-Aktivität und die Hemmung der  $\beta$ -Amyloid-Aggregation andererseits. Dies macht diese Verbindungsklasse besonders attraktiv im Zusammenhang mit der Alzheimer-Erkrankung.

Ein weiterer positiver Aspekt dieser Substanzklasse ist die Wirkung an der glatten Muskulatur von Gefäßen.

Hier sei besonders die vasodilatierende Wirkung an Gefäßen wie der Aorta und der Arteria pulmonalis hervorzuheben.

Anzumerken ist, dass die selektive Relaxation der Pulmonalarterie unter anderem für die Therapie der pulmonalen Hypertonie von großer Bedeutung wäre, da sich eine spezifische Therapie dieser Erkrankung heutzutage sehr schwierig gestaltet.

## 8. Experimenteller Teil

### 8.1. Chemischer Teil

Alle angegebenen Schmelzpunkte stellen unkorrigierte Werte dar und wurden mit einem Kofler-Heiztischmikroskop (Leica Galen III) bestimmt. Die  $^1\text{H}$ -NMR- und  $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektren wurden mit einem Bruker Avance DPX 200 Spektrometer aufgenommen. Als Lösungsmittel wurden  $\text{CDCl}_3$  oder  $\text{d}_6$ -DMSO bzw.  $\text{d}_4$ - $\text{CH}_3\text{OH}$ , als interner Standard Tetramethylsilan verwendet.

Massenspektren wurden mit Hilfe eines Shimadzu (GC-17A; MS-QP5050A) Spektrometer aufgenommen.

Die erhaltenen Werte der hochauflösenden Masse entsprachen dem Toleranzbereich von  $\pm 5$  ppm der berechneten exakten Masse. Die Elementarzusammensetzung wurde mittels Perkin Elmer 2400 CHN elemental analyzer ermittelt. Die Werte sind in Prozent angegeben und liegen innerhalb von  $\pm 0.4$  % der berechneten Werte. Für die analytische Dünnschichtchromatographie wurden DC-Alufolien Kieselgel 60 KGF<sub>254</sub> (Merck, Darmstadt) verwendet. Für die präparative Säulenchromatographie wurde Kieselgel 60, 70-230 mesh ASTM (Merck, Darmstadt) benutzt. Tetrahydrofuran und Diethylether wurden über metallischem Natrium getrocknet. Als Indikator diente Benzophenon.

Allgemeine Arbeitsvorschriften:

Allgemeine Arbeitsvorschrift für Suzuki-Kupplungen:

In einem 250 mL Dreihalskolben mit Rückflusskühler werden unter Argon-Atmosphäre 5 mmol des entsprechenden SEM-geschützten Imidazolderivats, 5 mmol der entsprechenden Boronsäure und 0,5 mmol Tetrakis(triphenylphosphin)-palladium(0) in 90 mL Toluol gelöst. Danach werden 5,6 mL einer 2M  $\text{K}_2\text{CO}_3$ -Lösung sowie 18 mL MeOH als Lösungsvermittler zugesetzt. Nach 16 Stunden Erhitzen unter Rückfluss (Umsatzkontrolle mittels DC) wird Methanol im Vakuum destillativ abgetrennt. Die Toluolphase wird mit 30 mL gesättigter  $\text{NH}_4\text{Cl}$ -Lösung extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet. Nach dem

Abfiltrieren des Trocknungsmittels wird das Lösungsmittel im Vakuum abgedampft. Der Rückstand wird säulenchromatographiert, und die Reinfractionen im Vakuum eingedampft.

Allgemeine Arbeitsvorschrift für die selektive Dehalogenierung *via* Halogen-Austausch:

In einem 50 mL Dreihalskolben werden 1 mmol der entsprechenden SEM-geschützten Imidazolverbindung unter Argonatmosphäre vorgelegt und in 15 mL absolutem THF gelöst. Das Gemisch wird mit einer Trockeneis/EtOH-Mischung auf -78°C gekühlt. Danach werden 0,63 mL (1 mmol) einer 1,6 M *n*-Butyllithium-Lösung zugetropft. Nach einer Minute erfolgt die Zugabe von 1 mL Wasser. Der Reaktionsansatz wird nach Entfernung der Kühlung bis zum Erreichen der Raumtemperatur gerührt. Nach erfolgter Umsetzung wird mit 10 mL gesättigter NH<sub>4</sub>Cl-Lösung extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet. Nach dem Abfiltrieren des Trocknungsmittels wird das Lösungsmittel im Vakuum abgedampft. Der Rückstand wird entweder säulenchromatographiert oder mit Hilfe der Umkristallisation aufgereinigt.

Allgemeine Arbeitsvorschrift für die Abspaltung der SEM-Schutzgruppe:

Zu einer Lösung von 1 mmol der SEM-geschützten Imidazolverbindung in 25 mL Ethanol werden 7 mL konzentrierte Salzsäure zugesetzt und 16 Stunden unter Rückfluss erhitzt. Man lässt auf Raumtemperatur abkühlen und neutralisiert mit 6 M Natronlauge. Das Lösungsmittel wird im Vakuum abgedampft und der verbleibende Rückstand mit Dichlormethan extrahiert. Nach dem Abfiltrieren des Trocknungsmittels wird das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der Rückstand wird entweder säulenchromatographiert oder mit Hilfe der Umkristallisation aufgereinigt.

Allgemeine Arbeitsvorschrift für die Überführung der Imidazolderivate in die entsprechenden Hydrochloride:

Es werden 0,5 mmol der entsprechenden Imidazolverbindung in trockenem THF oder Ether gelöst, und tropfenweise mit 0,5 mL 2M etherischer HCl versetzt. Nach einigen Stunden Kühlen wird das Präzipitat (Salz) abgenutscht und getrocknet.

### **2,4,5-Tribrom-1-[2-(1,1,1-trimethylsilyl)ethoxy]methyl-1*H*-imidazol (26)**

(Langhammer und Erker, 2005)

### **4,5-Dibrom-2-(3-methoxyphenyl)-1-[2-(1,1,1-trimethylsilyl)ethoxy]methyl-1*H*-imidazol (27)**

Die Darstellung von **27** erfolgt nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift für die Suzuki-Kupplung (wie auf Seite 68 beschrieben) unter Verwendung von 1,74 g (4 mmol) 2,4,5-Tribrom-1-[2-(1,1,1-trimethylsilyl)ethoxy]methyl-1*H*-imidazol (**26**), 0,64 g (4,2 mmol) 3-Methoxyphenylboronsäure und 0,46 g (0,4 mmol) Tetrakis-(triphenylphosphin)-palladium(0) gelöst in 72 mL Toluol. Danach werden 15 mL MeOH als Lösungsvermittler und 5 mL einer 2M K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>-Lösung zugesetzt. Der Rückstand wird säulenchromatographisch gereinigt (Petrolether/Ethylacetat 90+10). Man erhält 1,5 g (81 %) der Verbindung **27** als weiße Kristalle (Fp.: 61-63°C).

Spektrale Daten für **27**: <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 200 MHz): δ = 7.40-7.30 (m, 3H, ArH), 7.05-6.94 (m, 1H, ArH), 5.31 (s, 2H, -NCH<sub>2</sub>-), 3.84 (s, 3H, -OCH<sub>3</sub>), 3.71-3.59 (m, 2H, -OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-), 1.01-0.89 (m, 2H, -OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-), 0.01 (s, 9H, -Si(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>). <sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 50 MHz): δ = 159.8 (ArC), 149.7 (ArC), 130.4 (ArC), 129.8 (ArCH), 121.2 (ArCH), 117.8 (ArC), 116.3 (ArCH), 113.9 (ArCH), 105.3 (ArC), 74.6 (NCH<sub>2</sub>-), 66.9 (-OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-), 55.4 (-OCH<sub>3</sub>), 17.9 (-OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-), -1.5 (-Si(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>). MS: *m/z* = 462 (M<sup>+</sup>, 0,6 %), 404 (9 %), 352 (11 %), 103 (25 %), 73 (100 %). CHN-Analyse für C<sub>16</sub>H<sub>22</sub>Br<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>Si: Ber. C, 41.57 %; H, 4.80 %; N, 6.06 %. Gef. C, 41.60 %; H, 4.57 %; N, 6.04 %.

### **4,5-Dibrom-2-(3,4-dimethoxyphenyl)-1-[2-(1,1,1-trimethylsilyl)ethoxy]methyl-1*H*-imidazol (28)**

Die Darstellung von **28** erfolgt nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift für die Suzuki-Kupplung (wie auf Seite 68 beschrieben) unter Verwendung von 2,18 g (5 mmol) **26**, 0,95 g (5,2 mmol) 3,4-Dimethoxyphenylboronsäure und 0,58 g (0,5 mmol) Tetrakis-(triphenylphosphin)-palladium(0). Der Rückstand wird säulenchromatographisch

gereinigt (Petrolether/ Ethylacetat 70+30). Man erhält 2,1 g (85 %) der Verbindung **28** als gelbliches Öl.

Spektrale Daten für **28**:  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 200 MHz):  $\delta$  = 7.44-7.33 (m, 2H, ArH), 6.98-6.87 (m, 1H, ArH), 5.30 (s, 2H,  $-\text{NCH}_2-$ ), 3.93 (s, 6H, 2x  $-\text{OCH}_3$ ), 3.75-3.63 (m, 2H,  $-\text{OCH}_2\text{CH}_2-$ ), 1.03-0.89 (m, 2H,  $-\text{OCH}_2\text{CH}_2-$ ), 0,022 (s, 9H,  $-\text{Si}(\text{CH}_3)_3$ ).  $^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 50 MHz):  $\delta$  = 150.4 (ArC), 149.9 (ArC), 149.0 (ArC), 121.8 (ArC), 121.7 (ArCH), 117.4 (ArC), 112.0 (ArCH), 110.9 (ArCH), 104.8 (ArC), 74.7 (NCH $_2$ -), 66.9 ( $-\text{OCH}_2\text{CH}_2-$ ), 56.0 ( $-\text{OCH}_3$ ), 55.9 ( $-\text{OCH}_3$ ), 18.1 ( $-\text{OCH}_2\text{CH}_2-$ ), -1.4 ( $-\text{Si}(\text{CH}_3)_3$ ). MS:  $m/z$  = 492 ( $\text{M}^+$ , 0.7 %), 292 (15 %), 264 (29 %), 139 (54 %), 129 (68 %), 73 (100 %). CHN-Analyse für  $\text{C}_{17}\text{H}_{24}\text{Br}_2\text{N}_2\text{O}_3\text{Si}$ : Ber. C, 41.48 %; H, 4.91 %; N, 5.69 %. Gef. C, 42.13 %; H, 4.73 %; N, 5.87 %.

### 4,5-Dibrom-2-(2,3,4-trimethoxyphenyl)-1-[2-(1,1,1-trimethylsilyl)ethoxy]methyl-1H-imidazol (**29**)

Die Darstellung von **29** erfolgt nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift für die Suzuki-Kupplung (wie auf Seite 68 beschrieben) unter Verwendung von 2,18 g (5 mmol) **26**, 1,10 g (5,2 mmol) 2,3,4-Trimethoxyphenylboronsäure und 0,58 g (0,5 mmol) Tetrakis-(triphenylphosphin)-palladium(0). Der Rückstand wird säulenchromatographisch gereinigt (Petrolether/Ethylacetat 80+20).

Man erhält 1,7 g (65 %) der Verbindung **29** als farbloses Öl.

Spektrale Daten für **29**:  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 200 MHz):  $\delta$  = 7.18-7.09 (m, 1H, ArH), 6.79-6.70 (m, 1H, ArH), 5.24 (s, 2H,  $-\text{NCH}_2-$ ), 3.91 (s, 6H, 2x  $-\text{OCH}_3$ ), 3.72 (s, 3H,  $-\text{OCH}_3$ ), 3.27-3.15 (m, 2H,  $-\text{OCH}_2\text{CH}_2-$ ), 0.78-0.66 (m, 2H,  $-\text{OCH}_2\text{CH}_2-$ ), -0.09 (s, 9H,  $-\text{Si}(\text{CH}_3)_3$ ).  $^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 50 MHz):  $\delta$  = 155.5 (ArC), 151.6 (ArC), 146.3 (ArC), 142.0 (ArC), 126.6 (ArCH), 117.4 (ArC), 116.6 (ArC), 107.6 (ArCH), 104.0 (ArC), 75.0 (NCH $_2$ -), 66.4 ( $-\text{OCH}_2\text{CH}_2-$ ), 61.7 ( $-\text{OCH}_3$ ), 61.1 ( $-\text{OCH}_3$ ), 56.0 ( $-\text{OCH}_3$ ), 17.5 ( $-\text{OCH}_2\text{CH}_2-$ ), -1.6 ( $-\text{Si}(\text{CH}_3)_3$ ). MS:  $m/z$  = 522 ( $\text{M}^+$ , 0.6 %), 385 (4 %), 184 (31 %), 169 (21 %), 73 (100 %). CHN-Analyse für  $\text{C}_{18}\text{H}_{26}\text{Br}_2\text{N}_2\text{O}_4\text{Si}$ : Ber. C, 41.39 %; H, 5.02 %; N, 5.36 %. Gef. C, 41.48 %; H, 4.88 %; N, 5.44 %.

### 4,5-Dibrom-2-(2,5-dimethoxyphenyl)-1-[2-(1,1,1-trimethylsilyl)ethoxy]methyl-1H-imidazol (**30**)

Die Darstellung von **30** erfolgt nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift für die Suzuki-Kupplung (wie auf Seite 68 beschrieben) unter Verwendung von 2,18 g (5 mmol) **26**, 0,95 g (5,2 mmol) 2,5-Dimethoxyphenylboronsäure und 0,58 g (0,5 mmol) Tetrakis-(triphenylphosphin)-palladium(0). Der Rückstand wird säulenchromatographisch gereinigt (Petrolether/Ethylacetat 90+10). Man erhält 1,8 g (73 %) der Verbindung **30** als farbloses Öl.

Spektrale Daten für **30**:  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 200 MHz):  $\delta$  = 7.05-6.85 (m, 3H, ArH), 5.23 (s, 2H,  $-\text{NCH}_2-$ ), 3.78 (s, 3H,  $-\text{OCH}_3$ ), 3.75 (s, 3H,  $-\text{OCH}_3$ ), 3.29-3.16 (m, 2H,  $-\text{OCH}_2\text{CH}_2-$ ), 0.79-0.66 (m, 2H,  $-\text{OCH}_2\text{CH}_2-$ ), -0.10 (s, 9H,  $-\text{Si}(\text{CH}_3)_3$ ).  $^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 50 MHz):  $\delta$  = 153.8 (ArC), 151.0 (ArC), 119.3 (ArC), 117.6 (ArCH), 116.9 (ArCH), 112.7 (ArCH), 104.3 (ArC), 75.2 ( $\text{NCH}_2-$ ), 66.5 ( $-\text{OCH}_2\text{CH}_2-$ ), 56.3 ( $-\text{OCH}_3$ ), 55.8 ( $-\text{OCH}_3$ ), 17.5 ( $-\text{OCH}_2\text{CH}_2-$ ), -1.58 ( $-\text{Si}(\text{CH}_3)_3$ ). MS:  $m/z$  = 492 ( $\text{M}^+$ , 1.9 %), 354 (9 %), 174 (13 %), 103 (12 %), 73 (100 %). CHN-Analyse für  $\text{C}_{17}\text{H}_{24}\text{Br}_2\text{N}_2\text{O}_3\text{Si}$ : Ber. C, 41.48 %; H, 4.91 %; N, 5.69 %. Gef. C, 41.78 %; H, 4.79 %; N, 5.71 %.

### 4,5-Dibrom-2-(2-methoxyphenyl)-1-[2-(1,1,1-trimethylsilyl)ethoxy]methyl-1H-imidazol (**31**)

Die Darstellung von **31** erfolgt nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift für die Suzuki-Kupplung (wie auf Seite 68 beschrieben) unter Verwendung von 2,18 g (5 mmol) **26**, 0,79 g (5,2 mmol) 2-Methoxyphenylboronsäure und 0,58 g (0,5 mmol) Tetrakis-(triphenylphosphin)-palladium(0). Der Rückstand wird säulenchromatographisch gereinigt (Petrolether/ Ethylacetat 90+10). Man erhält 1,8 g (78 %) der Verbindung **31** als farbloses Öl.

Spektrale Daten für **31**:  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 200 MHz):  $\delta$  = 7.52-7.39 (m, 2H, ArH), 7.11-6.94 (m, 2H, ArH), 5.21 (s, 2H,  $-\text{NCH}_2-$ ), 3.81 (s, 3H,  $-\text{OCH}_3$ ), 3.27-3.14 (m, 2H,  $-\text{OCH}_2\text{CH}_2-$ ), 0.78-0.65 (m, 2H,  $-\text{OCH}_2\text{CH}_2-$ ), -0.10 (s, 9H,  $-\text{Si}(\text{CH}_3)_3$ ).  $^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 50 MHz):  $\delta$  = 157.0 (ArC), 146.6 (ArC), 132.4 (ArCH), 131.8 (ArCH), 121.1

(ArCH), 118.8 (ArC), 117.6 (ArC), 111.1 (ArCH), 104.1 (ArC), 75.1 (NCH<sub>2</sub>-), 66.4 (-OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-), 55.7 (-OCH<sub>3</sub>), 17.5 (-OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-), -1.6 (-Si(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>). MS:  $m/z$  = 462 (M<sup>+</sup>, 2.8 %), 325 (12 %), 144 (7 %), 103 (17 %), 73 (100 %).

### 4,5-Dibrom-2-(2,3-dimethoxyphenyl)-1-[2-(1,1,1-trimethylsilyl)ethoxy]methyl-1H-imidazol (**32**)

Die Darstellung von **32** erfolgt nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift für die Suzuki-Kupplung (wie auf Seite 68 beschrieben) unter Verwendung von 2,18 g (5 mmol) **26**, 0,95 g (5,2 mmol) 2,3-Dimethoxyphenylboronsäure und 0,58 g (0,5 mmol) Tetrakis(triphenylphosphin)-palladium(0). Der Rückstand wird säulenchromatographisch gereinigt (Petrolether/Ethylacetat 90+10). Man erhält 2,1 g (85 %) der Verbindung **32** als farbloses Öl.

Spektrale Daten für **32**: <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 200 MHz):  $\delta$  = 7.21-7.10 (m, 1H, ArH), 7.09-6.99 (m, 2H, ArH), 5.26 (s, 2H, -NCH<sub>2</sub>-), 3.91 (s, 3H, -OCH<sub>3</sub>), 3.65 (s, 3H, -OCH<sub>3</sub>), 3.23-3.10 (m, 2H, -OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-), 0.76-0.62 (m, 2H, -OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-), -0.12 (s, 9H, -Si(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>). <sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 50 MHz):  $\delta$  = 152.7 (ArC), 146.9 (ArC), 146.2 (ArC), 124.7 (ArCH), 124.5 (ArC), 123.6 (ArCH), 117.6 (ArC), 114.3 (ArCH), 104.4 (ArC), 75.3 (NCH<sub>2</sub>-), 66.5 (-OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-), 61.5 (-OCH<sub>3</sub>), 56.0 (-OCH<sub>3</sub>), 17.5 (-OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-), -1.5 (-Si(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>). MS:  $m/z$  = 492 (M<sup>+</sup>, 4.0 %), 434 (5 %), 404 (6 %), 354 (21 %), 174 (17 %), 103 (13 %), 73 (100 %).

### 4,5-Dibrom-2-(3-pyridyl)-1-[2-(1,1,1-trimethylsilyl)ethoxy]methyl-1H-imidazol (**33**)

Die Darstellung von **33** erfolgt nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift für die Suzuki-Kupplung (wie auf Seite 68 beschrieben) unter Verwendung von 2,18 g (5 mmol) **26**, 0,64 g (5,2 mmol) 3-Pyridinboronsäure und 0,58 g (0,5 mmol) Tetrakis(triphenylphosphin)-palladium(0). Der Rückstand wird säulenchromatographisch gereinigt (Petrolether/Ethylacetat 60+40). Man erhält 1,8 g (83 %) der Verbindung **33** als weiße Kristalle (Fp.: 71-75°C).

Spektrale Daten für **33**:  $^1\text{H}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 200 MHz):  $\delta$  = 9.10-9.04 (m, 1H, ArH), 8.70 (dd,  $J$  = 4.8; 1,3 Hz, 1 H, ArH), 8.23-8.15 (m, 1H, ArH), 7.48-7.38 (m, 1H, ArH), 5.32 (s, 2H,  $-\text{NCH}_2-$ ), 3.79-3.67 (m, 2H,  $-\text{OCH}_2\text{CH}_2-$ ), 1.05-0.93 (m, 2H,  $-\text{OCH}_2\text{CH}_2-$ ), 0.03 (s, 9H,  $-\text{Si}(\text{CH}_3)_3$ ).  $^{13}\text{C}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 50 MHz):  $\delta$  = 150.4 (ArCH), 149.2 (ArCH), 146.6 (ArC), 136.1 (ArCH), 125.4 (ArC), 123.3 (ArCH), 118.2 (ArC), 106.1 (ArC), 74.4 (NCH $_2$ -), 67.1 ( $-\text{OCH}_2\text{CH}_2-$ ), 17.8 ( $-\text{OCH}_2\text{CH}_2-$ ), -1.6 ( $-\text{Si}(\text{CH}_3)_3$ ). MS:  $m/z$  = 433 ( $\text{M}^+$ , 1.4 %), 377 (5 %), 311 (4 %), 103 (12 %), 73 (100 %). CHN-Analyse für  $\text{C}_{14}\text{H}_{19}\text{Br}_2\text{N}_3\text{OSi}$ : Ber. C, 38.81 %; H, 4.42 %; N, 9.70 %. Gef. C, 38.80 %; H, 4.31 %; N, 9.58 %.

### 4,5-Dibrom-2-(3,5-dimethoxyphenyl)-1-[2-(1,1,1-trimethylsilyl)ethoxy]methyl-1H-imidazol (**34**)

Die Darstellung von **34** erfolgt nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift für die Suzuki-Kupplung (wie auf Seite 68 beschrieben) unter Verwendung von 2,18 g (5 mmol) **26**, 0,95 g (5,2 mmol) 3,5-Dimethoxyphenylboronsäure und 0,58 g (0,5 mmol) Tetrakis(triphenylphosphin)-palladium(0). Der Rückstand wird säulenchromatographisch gereinigt (Petrolether/Ethylacetat 90+10). Man erhält 2,1 g (85 %) der Verbindung **34** als farbloses Öl.

Spektrale Daten für **34**:  $^1\text{H}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 200 MHz):  $\delta$  = 7.00-6.92 (m, 2H, ArH), 6.58-6.52 (m, 1H, ArH), 5.32 (s, 2H,  $-\text{NCH}_2-$ ), 3.82 (s, 6H, 2x  $-\text{OCH}_3$ ), 3.72-3.59 (m,  $-\text{OCH}_2\text{CH}_2-$ ), 1.02-0.90 (m, 2H,  $-\text{OCH}_2\text{CH}_2-$ ), 0.007 (s, 9H,  $-\text{Si}(\text{CH}_3)_3$ ).  $^{13}\text{C}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 50 MHz):  $\delta$  = 160.8 (ArC), 149.6 (ArC), 130.7 (ArC), 117.6 (ArC), 106.7 (ArCH), 105.3 (ArC), 102.5 (ArCH), 74.5 (NCH $_2$ -), 66.8 ( $-\text{OCH}_2\text{CH}_2-$ ), 55.5 ( $-\text{OCH}_3$ ), 18.0 ( $-\text{OCH}_2\text{CH}_2-$ ), -1.5 ( $-\text{Si}(\text{CH}_3)_3$ ). MS:  $m/z$  = 492 ( $\text{M}^+$ , 6.1 %), 434 (21 %), 355 (14 %), 274 (36 %), 103 (21 %), 73 (100 %).

### 4-Brom-2-(3-methoxyphenyl)-1-[2-(1,1,1-trimethylsilyl)ethoxy]methyl-1H-imidazol (**35**)

Die Darstellung von **35** erfolgt nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift für die Dehalogenierung *via* Halogen-Metall-Austausch (wie auf Seite 69 beschrieben) unter Verwendung von 1,39 g (3 mmol) **27** und 1,9 mL einer 1,6 M *n*-BuLi-Lösung.

Der Rückstand wird säulenchromatographisch gereinigt (Petrolether/Ethylacetat 90+10). Man erhält 1,0 g (87 %) der Verbindung **35** als weiße Kristalle (Fp.: 55-57°C).

Spektrale Daten für **35**:  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 200 MHz):  $\delta$  = 7.40-7.28 (m, 3H, ArH), 7.09 (s, 1H, ArH), 7.02-6.94 (m, 1H, ArH), 5.24 (s, 2H, -NCH<sub>2</sub>-), 3.84 (s, 3H, -OCH<sub>3</sub>), 3.63-3.51 (m, 2H, -OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-), 0.99-0.86 (m, 2H, -OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-), -0.0003 (s, 9H, -Si(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>).  $^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 50 MHz):  $\delta$  = 159.8 (ArC), 148.5 (ArC), 130.3 (ArC), 129.7 (ArCH), 121.3 (ArCH), 120.4 (ArCH), 115.9 (ArCH), 115.5 (ArC), 113.9 (ArCH), 75.6 (NCH<sub>2</sub>-), 66.8 (-OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-), 55.4 (-OCH<sub>3</sub>), 17.9 (-OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-), -1.4 (-Si(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>). MS:  $m/z$  = 384 ( $\text{M}^+$ , 15.7 %), 326 (49 %), 245 (100 %), 103 (74 %). CHN-Analyse für C<sub>16</sub>H<sub>23</sub>BrN<sub>2</sub>O<sub>2</sub>Si: Ber. C, 50.13 %; H, 6.05 %; N, 7.31. Gef. C, 50.04 %; H, 5.88 %; N, 7.31 %.

### 4-Brom-2-(3,4-dimethoxyphenyl)-1-[2-(1,1,1-trimethylsilyl)ethoxy]methyl-1H-imidazol (**36**)

Die Darstellung von **36** erfolgt nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift für die Dehalogenierung *via* Halogen-Metall-Austausch (wie auf Seite 69 beschrieben) unter Verwendung von 0,99 g (2 mmol) **28** und 1,25 mL einer 1,6 M *n*-BuLi-Lösung.

Der Rückstand wird säulenchromatographisch gereinigt (Petrolether/Ethylacetat 70+30). Man erhält 0,7 g (85 %) der Verbindung **36** als weiße Kristalle (Fp.: 85-87°C).

Spektrale Daten für **36**:  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 200 MHz):  $\delta$  = 7.38-7.28 (m, 2H, ArH), 7.06 (s, 1H, ArH), 6.97-6.87 (m, 1H, ArH), 5.22 (s, 2H, -NCH<sub>2</sub>-), 3.92 (s, 6H, 2x -OCH<sub>3</sub>), 3.66-3.53 (m, 2H, -OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-), 1.00-0.88 (m, 2H, -OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-), 0.01 (s, 9H, -Si(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>).  $^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 50 MHz):  $\delta$  = 150.0 (ArC), 149.0 (ArC), 148.7 (ArC),

121.7 (ArC), 121.5 (ArCH), 120.0 (ArCH), 115.2 (ArC), 112.1 (ArCH), 110.8 (ArCH), 75.6 (NCH<sub>2</sub>-), 66.7 (-OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-), 56.0 (-OCH<sub>3</sub>), 55.9 (-OCH<sub>3</sub>), 17.8 (-OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-), -1.4 (-Si(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>). MS:  $m/z$  = 414 (M<sup>+</sup>, 1.9 %), 356 (6 %), 275 (12 %), 176 (9 %), 103 (9 %), 73 (100 %). CHN-Analyse für C<sub>17</sub>H<sub>25</sub>BrN<sub>2</sub>O<sub>3</sub>Si: Ber. C, 49.39 %; H, 6.10 %; N, 6.78 %. Gef. C, 49.56 %; H, 6.00 %; N, 6.74 %.

### 4-Brom-2-(2,3,4-trimethoxyphenyl)-1-[2-(1,1,1-trimethylsilyl)ethoxy]methyl-1H-imidazol (37)

Die Darstellung von **37** erfolgt nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift für die Dehalogenierung *via* Halogen-Metall-Austausch (wie auf Seite 69 beschrieben) unter Verwendung von 1,57 g (3 mmol) **29** und 1,9 mL einer 1,6 M *n*-BuLi-Lösung. Der Rückstand wird säulenchromatographisch gereinigt (Petrolether/Ethylacetat 70+30). Man erhält 1,0 g (75 %) der Verbindung **37** als farbloses Öl.

Spektrale Daten für **37**: <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 200 MHz):  $\delta$  = 7.30-7.19 (m, 2H, ArH), 6.88-6.79 (m, 1H, ArH), 5.22 (s, 2H, -NCH<sub>2</sub>-), 3.99 (s, 6H, 2 -OCH<sub>3</sub>), 3.75 (s, 3H, -OCH<sub>3</sub>), 3.41-3.29 (m, 2H, -OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-), 0.91-0.79 (m, 2H, -OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-), 0.02 (s, 9H, -Si(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>). <sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 50 MHz):  $\delta$  = 155.2 (ArC), 151.6 (ArC), 145.1 (ArC), 142.0 (ArC), 126.6 (ArCH), 118.5 (ArCH), 116.5 (ArC), 115.5 (ArC), 107.7 (ArC), 76.0 (NCH<sub>2</sub>-), 66.3 (-OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-), 61.5 (-OCH<sub>3</sub>), 61.2 (-OCH<sub>3</sub>), 56.1 (-OCH<sub>3</sub>), 17.6 (-OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-), -1.5 (-Si(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>). MS:  $m/z$  = 444 (M<sup>+</sup>, 8.7 %), 325 (11 %), 305 (48 %), 205 (33 %), 73 (100 %). CHN-Analyse für C<sub>18</sub>H<sub>27</sub>BrN<sub>2</sub>O<sub>4</sub>Si: Ber. C, 48.76 %; H, 6.14 %; N, 6.32 %. Gef. C, 49.25 %; H, 5.99 %; N, 6.33 %.

### 4-Brom-2-(2,5-dimethoxyphenyl)-1-[2-(1,1,1-trimethylsilyl)ethoxy]methyl-1H-imidazol (38)

Die Darstellung von **38** erfolgt nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift für die Dehalogenierung *via* Halogen-Metall-Austausch (wie auf Seite 69 beschrieben) unter Verwendung von 1,48 g (3 mmol) **30** und 1,9 mL einer 1,6 M *n*-BuLi-Lösung. Der Rückstand wird säulenchromatographisch gereinigt (Petrolether/Ethylacetat 80+20). Man erhält 1,2 g (97 %) der Verbindung **38** als weiße Kristalle (Fp.: 71-76°C).

Spektrale Daten für **38**:  $^1\text{H}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 200 MHz):  $\delta$  = 7.13 (s, 1H, ArH), 7.05-6.85 (m, 3H, ArH), 5.12 (s, 2H,  $-\text{NCH}_2-$ ), 3.78 (s, 3H,  $-\text{OCH}_3$ ), 3.73 (s, 3H,  $-\text{OCH}_3$ ), 3.32-3.21 (m, 2H,  $-\text{OCH}_2\text{CH}_2-$ ), 0.82-0.71 (m, 2H,  $-\text{OCH}_2\text{CH}_2-$ ), -0,07 (s, 9H,  $-\text{Si}(\text{CH}_3)_3$ ).  $^{13}\text{C}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 50 MHz):  $\delta$  = 153.8 (ArC), 151.1 (ArC), 145.2 (ArC), 119.3 (ArC), 118.6 (ArCH), 117.4 (ArCH), 116.9 (ArCH), 115.6 (ArC), 112.7 (ArC), 76.1 ( $\text{NCH}_2-$ ), 66.4 ( $-\text{OCH}_2\text{CH}_2-$ ), 56.3 ( $-\text{OCH}_3$ ), 55.9 ( $-\text{OCH}_3$ ), 17.6 ( $-\text{OCH}_2\text{CH}_2-$ ), -1.5 ( $-\text{Si}(\text{CH}_3)_3$ ). MS:  $m/z$  = 414 ( $\text{M}^+$ , 8.5 %), 296 (10 %), 275 (27 %), 176 (18 %), 73 (100 %). CHN-Analyse für  $\text{C}_{17}\text{H}_{25}\text{BrN}_2\text{O}_3\text{Si}$ : Ber. C, 49.39 %; H, 6.10 %; N, 6.78 %. Gef. C, 49.37 %; H, 5.94 %; N, 6.68 %.

### 4-Brom-2-(2-methoxyphenyl)-1-[2-(1,1,1-trimethylsilyl)ethoxy]methyl-1H-imidazol (**39**)

Die Darstellung von **39** erfolgt nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift für die Dehalogenierung *via* Halogen-Metall-Austausch (wie auf Seite 69 beschrieben) unter Verwendung von 1,39 g (3 mmol) **31** und 1,9 mL einer 1,6 M *n*-BuLi-Lösung. Der Rückstand wird säulenchromatographisch gereinigt (Petrolether/Ethylacetat 80+20). Man erhält 1,0 g (87 %) der Verbindung **39** als farbloses Öl.

Spektrale Daten für **39**:  $^1\text{H}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 200 MHz):  $\delta$  = 7.49-7.38 (m, 2H, ArH), 7.13 (s, 1H, ArH), 7.09-6.92 (m, 2H, ArH), 5.11 (s, 2H,  $-\text{NCH}_2-$ ), 3.79 (s, 3H,  $-\text{OCH}_3$ ), 3.32-3.19 (m, 2H,  $-\text{OCH}_2\text{CH}_2-$ ), 0.81-0.69 (m, 2H,  $-\text{OCH}_2\text{CH}_2-$ ), -0.08 (s, 9H,  $-\text{Si}(\text{CH}_3)_3$ ).  $^{13}\text{C}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 50 MHz):  $\delta$  = 157.0 (ArC), 145.3 (ArC), 132.4 (ArCH), 131.4 (ArCH), 121.0 (ArCH), 118.6 (ArC), 118.5 (ArCH), 115.5 (ArC), 111.0 (ArCH), 75.9 ( $\text{NCH}_2-$ ), 66.3 ( $-\text{OCH}_2\text{CH}_2-$ ), 55.6 ( $-\text{OCH}_3$ ), 17.6 ( $-\text{OCH}_2\text{CH}_2-$ ), -1.53 ( $-\text{Si}(\text{CH}_3)_3$ ). MS:  $m/z$  = 383 ( $\text{M}^+$ , 0.3 %), 245 (14 %), 117 (16 %), 73 (73 %), 59 (100 %). CHN-Analyse für  $\text{C}_{16}\text{H}_{23}\text{BrN}_2\text{O}_2\text{Si}$ : Ber. C, 50.13 %; H, 6.05 %; N, 7.31 %. Gef. C, 49.94 %; H, 6.47 %; N, 6.83 %.

### 4-Brom-2-(2,3-dimethoxyphenyl)-1-[2-(1,1,1-trimethylsilyl)ethoxy]methyl-1*H*-imidazol (**40**)

Die Darstellung von **40** erfolgt nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift für die Dehalogenierung *via* Halogen-Metall-Austausch (wie auf Seite 69 beschrieben) unter Verwendung von 1,97 g (4 mmol) **32** und 2,5 mL einer 1,6 M *n*-BuLi-Lösung. Der Rückstand wird säulenchromatographisch gereinigt (Petrolether/Ethylacetat 80+20). Man erhält 1,6 g (97 %) der Verbindung **40** als farbloses Öl.

Spektrale Daten für **40**:  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 200 MHz):  $\delta$  = 7.15 (s, 1H, ArH), 7.13-7.08 (m, 1H, ArH), 7.08-6.99 (m, 1H, ArH), 5.16 (s, 2H,  $-\text{NCH}_2-$ ), 3.91 (s, 3H,  $-\text{OCH}_3$ ), 3.60 (s, 3H,  $-\text{OCH}_3$ ), 3.29-3.16 (m, 2H,  $-\text{OCH}_2\text{CH}_2-$ ), 0.79-0.67 (m, 2H,  $-\text{OCH}_2\text{CH}_2-$ ), -0.09 (s, 9H,  $-\text{Si}(\text{CH}_3)_3$ ).  $^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 50 MHz):  $\delta$  = 152.5 (ArC), 146.8 (ArC), 144.8 (ArC), 124.6 (ArCH), 124.1 (ArC), 123.6 (ArCH), 118.7 (ArCH), 115.5 (ArC), 113.9 (ArCH), 76.1 ( $\text{NCH}_2-$ ), 66.3 ( $-\text{OCH}_2\text{CH}_2-$ ), 61.3 ( $-\text{OCH}_3$ ), 55.9 ( $-\text{OCH}_3$ ), 17.5 ( $-\text{OCH}_2\text{CH}_2-$ ), -1.5 ( $-\text{Si}(\text{CH}_3)_3$ ). MS:  $m/z$  = 414 ( $\text{M}^+$ , 3.8 %), 296 (11 %), 275 (29 %), 176 (16 %), 148 (9 %), 73 (100 %).

### 4-Brom-2-(3-pyridyl)-1-[2-(1,1,1-trimethylsilyl)ethoxy]methyl-1*H*-imidazol (**41**)

Die Darstellung von **41** erfolgt nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift für die Dehalogenierung *via* Halogen-Metall-Austausch (wie auf Seite 69 beschrieben) unter Verwendung von 1,73 g (4 mmol) **33** und 2,5 mL einer 1,6 M *n*-BuLi-Lösung. Der Rückstand wird säulenchromatographisch gereinigt (Petrolether/Ethylacetat 60+40). Man erhält 1,2 g (85 %) der Verbindung **41** als gelbliches Öl.

Spektrale Daten für **41**:  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 200 MHz):  $\delta$  = 9.05-9.00 (m, 1H, ArH), 8.67 (dd,  $J$  = 4.9; 1,6 Hz, 1 H, ArH), 8.17-8.09 (m, 1H, ArH), 7.45-7.34 (m, 1H, ArH), 7.14 (s, 1H, ArH), 5.25 (s, 2H,  $-\text{NCH}_2-$ ), 3.69-3.56 (m, 2H,  $-\text{OCH}_2\text{CH}_2-$ ), 1.03-0.90 (m, 2H,  $-\text{OCH}_2\text{CH}_2-$ ), 0.02 (s, 9H,  $-\text{Si}(\text{CH}_3)_3$ ).  $^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 50 MHz):  $\delta$  = 150.3 (ArCH), 149.5 (ArCH), 145.5 (ArC), 136.2 (ArCH), 125.4 (ArC), 123.4 (ArCH), 121.1 (ArCH), 116.0 (ArC), 75.6 ( $\text{NCH}_2-$ ), 67.1 ( $-\text{OCH}_2\text{CH}_2-$ ), 17.8 ( $-\text{OCH}_2\text{CH}_2-$ ), -1.4 ( $-\text{Si}(\text{CH}_3)_3$ ).

MS:  $m/z$  = 353 ( $M^+$ , 1.3 %), 297 (10 %), 295 (12 %), 231 (7 %), 103 (10 %), 73 (100 %). CHN-Analyse für  $C_{14}H_{20}BrN_3OSi$ : Ber. C, 47.46 %; H, 5.69 %; N, 11.86 %. Gef. C, 47.31 %; H, 5.73 %; N, 11.44 %.

### **4-Brom-2-(3,5-dimethoxyphenyl)-1-[2-(1,1,1-trimethylsilyl)ethoxy]methyl-1H-imidazol (42)**

Die Darstellung von **42** erfolgt nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift für die Dehalogenierung *via* Halogen-Metall-Austausch (wie auf Seite 69 beschrieben) unter Verwendung von 1,97 g (4 mmol) **34** und 2,5 mL einer 1,6 M *n*-BuLi-Lösung. Der Rückstand wird säulenchromatographisch gereinigt (Petrolether/Ethylacetat 80+20). Man erhält 1,3 g (79 %) der Verbindung **42** als farbloses Öl.

Spektrale Daten für **42**:  $^1H$ -NMR ( $CDCl_3$ , 200 MHz):  $\delta$  = 7.08 (s, 1H, ArH), 6.95-6.89 (m, 2H, ArH), 6.56-6.50 (m, 1H, ArH), 5.25 (s, 2H, -NCH<sub>2</sub>-), 3.82 (s, 6H, 2x -OCH<sub>3</sub>), 3.64-3.51 (m, 2H, -OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-), 1.00-0.86 (m, 2H, -OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-), 0,001 (s, 9H, -Si(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>).  $^{13}C$ -NMR ( $CDCl_3$ , 50 MHz):  $\delta$  = 160.7 (ArC), 148.3 (ArC), 130.5 (ArC), 120.2 (ArCH), 115.2 (ArC), 106.7 (ArCH), 102.1 (ArCH), 75.5 (NCH<sub>2</sub>-), 66.6 (-OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-), 55.4 (2x -OCH<sub>3</sub>), 17.7 (-OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-), -1.6 (-Si(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>). MS:  $m/z$  = 414 ( $M^+$ , 7.5 %), 356 (28 %), 275 (44 %), 73 (100 %), 43 (34 %). CHN-Analyse für  $C_{17}H_{25}BrN_2O_3Si$ : Ber. C, 49.39 %; H, 6.10 %; N, 6.78 %. Gef. C, 49.28 %; H, 5.86 %; N, 6.66 %.

### **2,4-Bis-(3-methoxyphenyl)-1-[2-(1,1,1-trimethylsilyl)ethoxy]methyl-1H-imidazol (43)**

Die Darstellung von **43** erfolgt nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift für die Suzuki-Kupplung (wie auf Seite 68 beschrieben) unter Verwendung von 0,77 g (2 mmol) **35**, 0,33 g (2,2 mmol) 3-Methoxyphenylboronsäure und 0,23 g (0,2 mmol) Tetrakis-(triphenylphosphin)-palladium(0). Der Rückstand wird säulenchromatographisch gereinigt (Petrolether/Ethylacetat 80+20). Man erhält 0,7 g (85 %) der Verbindung **43** als gelbliches Öl.

Spektrale Daten für **43**:  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 200 MHz):  $\delta$  = 7.51-7.28 (m, 7H, ArH), 7.05-6.94 (m, 1H, ArH), 6.87-6.78 (m, 1H, ArH), 5.30 (s, 2H,  $-\text{NCH}_2-$ ), 3.87 (s, 6H, 2x  $-\text{OCH}_3$ ), 3.65-3.54 (m, 2H  $-\text{OCH}_2\text{CH}_2-$ ), 1.00-0.88 (m, 2H,  $-\text{OCH}_2\text{CH}_2-$ ), -0.003 (s, 9H,  $-\text{Si}(\text{CH}_3)_3$ ).  $^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 50 MHz):  $\delta$  = 160.0 (ArC), 159.8 (ArC), 148.7 (ArC), 141.2 (ArC), 135.4 (ArC), 131.4 (ArC), 129.6 (ArCH), 129.5 (ArCH), 121.4 (ArCH), 117.6 (ArCH), 117.2 (ArCH), 115.4 (ArCH), 114.2 (ArCH), 113.1 (ArCH), 110.2 (ArCH), 75.6 ( $\text{NCH}_2-$ ), 66.5 ( $-\text{OCH}_2\text{CH}_2-$ ), 55.4 (2x  $-\text{OCH}_3$ ), 17.8 ( $-\text{OCH}_2\text{CH}_2-$ ), -1.4 ( $-\text{Si}(\text{CH}_3)_3$ ). MS:  $m/z$  = 410 ( $\text{M}^+$ , 2.2 %), 352 (8 %), 293 (5 %), 117 (15 %), 102 (18 %), 73 (100 %). CHN-Analyse für  $\text{C}_{23}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_3\text{Si}$ : Ber. C, 67.28 %; H, 7.36 %; N, 6.82 %. Gef. C, 66.71 %; H, 7.25 %; N, 6.70 %.

### **4-(2,4-Dimethoxyphenyl)-2-(3-methoxyphenyl)-1-[2-(1,1,1-trimethylsilyl)ethoxy]-methyl-1H-imidazol (44)**

Die Darstellung von **44** erfolgt nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift für die Suzuki-Kupplung (wie auf Seite 68 beschrieben) unter Verwendung von 1,5 g (4 mmol) **35**, 0,76 g (4,2 mmol) 2,4-Dimethoxyphenylboronsäure und 0,46 g (0,4 mmol) Tetrakis(triphenylphosphin)-palladium(0). Der Rückstand wird säulenchromatographisch gereinigt (Petrolether/Ethylacetat 70+30). Man erhält 1,1 g (62 %) der Verbindung **44** als farbloses Öl.

Spektrale Daten für **44**:  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 200 MHz):  $\delta$  = 8.29-8.20 (m, 1H, ArH), 7.61 (s, 1H, ArH), 7.45-7.35 (m, 3H, ArH), 7.02-6.93 (m, 1H, ArH), 6.65-6.52 (m, 2H, ArH), 5.31 (s, 2H,  $-\text{NCH}_2-$ ), 3.94 (s, 3H,  $-\text{OCH}_3$ ), 3.87 (s, 3H,  $-\text{OCH}_3$ ), 3.85 (s, 3H,  $-\text{OCH}_3$ ), 3.67-3.55 (m, 2H,  $-\text{OCH}_2\text{CH}_2-$ ), 1.00-0.88 (m, 2H,  $-\text{OCH}_2\text{CH}_2-$ ), -0,003 (s, 9H,  $-\text{Si}(\text{CH}_3)_3$ ).  $^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 50 MHz):  $\delta$  = 159.7 (ArC), 159.6 (ArC), 157.1 (ArC), 147.3 (ArC), 136.5 (ArC), 131.6 (ArC), 129.5 (ArCH), 128.4 (ArCH), 121.4 (ArCH), 120.1 (ArCH), 115.8 (ArC), 115.2 (ArCH), 114.1 (ArCH), 104.6 (ArCH), 98.5 (ArCH), 75.4 ( $\text{NCH}_2-$ ), 66.2 ( $-\text{OCH}_2\text{CH}_2-$ ), 55.4 ( $-\text{OCH}_3$ ), 55.3 ( $-\text{OCH}_3$ ), 55.3 ( $-\text{OCH}_3$ ), 17.7 ( $-\text{OCH}_2\text{CH}_2-$ ), -1.5 ( $-\text{Si}(\text{CH}_3)_3$ ). MS:  $m/z$  = 440 ( $\text{M}^+$ , 1.4 %), 323 (2 %), 117 (18 %), 73 (20 %), 59 (100 %), 57 (26 %).

**2,4-Bis-(3,4-dimethoxyphenyl)-1-[2-(1,1,1-trimethylsilyl)ethoxy]methyl-1H-imidazol (45)**

Die Darstellung von **45** erfolgt nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift für die Suzuki-Kupplung (wie auf Seite 68 beschrieben) unter Verwendung von 0,41 g (1 mmol) **36**, 0,22 g (1,2 mmol) 3,4-Dimethoxyphenylboronsäure und 0,12 g (0,1 mmol) Tetrakis-(triphenylphosphin)-palladium(0). Der Rückstand wird säulenchromatographisch gereinigt (Petrolether/Ethylacetat 50+50). Man erhält 0,3 g (64 %) der Verbindung **45** als weiße Kristalle (Fp.: 125-131°C).

Spektrale Daten für **45**:  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 200 MHz):  $\delta$  = 7.49-7.29 (m, 5H, ArH), 7.00-6.86 (m, 2H, ArH), 5.28 (s, 2H,  $-\text{NCH}_2-$ ), 3.97 (s, 3H,  $-\text{OCH}_3$ ), 3.95 (s, 3H,  $-\text{OCH}_3$ ), 3.94 (s, 3H,  $-\text{OCH}_3$ ), 3.91 (s, 3H,  $-\text{OCH}_3$ ), 3.69-3.55 (m, 2H,  $-\text{OCH}_2\text{CH}_2-$ ), 1.01-0.89 (m, 2H,  $-\text{OCH}_2\text{CH}_2-$ ), 0.01 (s, 9H,  $-\text{Si}(\text{CH}_3)_3$ ).  $^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 50 MHz):  $\delta$  = 149.8 (ArC), 149.1 (ArC), 149.0 (ArC), 148.7 (ArC), 148.2 (ArC), 141.0 (ArC), 127.2 (ArC), 122.9 (ArC), 121.7 (ArCH), 117.3 (ArCH), 116.0 (ArCH), 112.3 (ArCH), 111.3 (ArCH), 110.9 (ArCH), 108.6 (ArCH), 75.6 ( $\text{NCH}_2-$ ), 66.4 ( $-\text{OCH}_2\text{CH}_2-$ ), 56.0 ( $-\text{OCH}_3$ ), 55.9 ( $-\text{OCH}_3$ ), 17.9 ( $-\text{OCH}_2\text{CH}_2-$ ), -1.4 ( $-\text{Si}(\text{CH}_3)_3$ ). MS:  $m/z$  = 470 ( $\text{M}^+$ , 5.0 %), 412 (9 %), 111 (13 %), 97 (25 %), 83 (33 %), 73 (100 %), 69 (52 %). CHN-Analyse für  $\text{C}_{25}\text{H}_{34}\text{N}_2\text{O}_5\text{Si}$ : Ber. C, 63.80 %; H, 7.28 %; N, 5.95 %. Gef. C, 63.92 %; H, 7.15 %; N, 5.90 %.

**2-(3,4-Dimethoxyphenyl)-4-(2,3,4-trimethoxyphenyl)-1-[2-(1,1,1-trimethylsilyl)ethoxy]methyl-1H-imidazol (46)**

Die Darstellung von **46** erfolgt nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift für die Suzuki-Kupplung (wie auf Seite 68 beschrieben) unter Verwendung von 1,24 g (3 mmol) **36**, 0,68 g (3,2 mmol) 2,3,4-Trimethoxyphenylboronsäure und 0,35 g (0,3 mmol) Tetrakis-(triphenylphosphin)-palladium(0). Der Rückstand wird säulenchromatographisch gereinigt (Petrolether/Ethylacetat 70+30). Man erhält 1,3 g (87 %) der Verbindung **46** als weiße Kristalle (Fp.: 142-144°C).

Spektrale Daten für **46**:  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 200 MHz):  $\delta$  = 7.99-7.89 (m, 1H, ArH), 7.61 (s, 1H, ArH), 7.49-7.36 (m, 2H, ArH), 7.00-6.91 (m, 1H, ArH), 6.81-6.72 (m, 1H, ArH),

5.29 (s, 2H, -NCH<sub>2</sub>-), 3.95 (s, 3H, -OCH<sub>3</sub>), 3.93 (s, 3H, -OCH<sub>3</sub>), 3.92 (s, 6H, 2-OCH<sub>3</sub>), 3.89 (s, 3H, -OCH<sub>3</sub>), 3.72-3.59 (m, 2H, -OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-), 1.03-0.89 (m, 2H, -OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-), 0.004 (s, 9H, -Si(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>). <sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 50 MHz): δ = 152.5 (ArC), 150.7 (ArC), 149.7 (ArC), 148.9 (ArC), 147.8 (ArC), 142.4 (ArC), 136.1 (ArC), 123.1 (ArC), 122.0 (ArCH), 121.6 (ArCH), 120.8 (ArC), 119.9 (ArCH), 112.3 (ArCH), 110.9 (ArCH), 107.7 (ArCH), 75.6 (NCH<sub>2</sub>-), 66.3 (-OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-), 60.9 (-OCH<sub>3</sub>), 60.0 (-OCH<sub>3</sub>), 56.0 (-OCH<sub>3</sub>), 55.9 (-OCH<sub>3</sub>), 17.9 (-OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-), -1.4 (-Si(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>). MS: *m/z* = 500 (M<sup>+</sup>, 15.9 %), 427 (12 %), 383 (13 %), 236 (21 %), 73 (100 %). CHN-Analyse für C<sub>26</sub>H<sub>36</sub>N<sub>2</sub>O<sub>6</sub>Si: Ber. C, 62.37 %; H, 7.25 %; N, 5.60 %. Gef. C, 61.98 %; H, 7.02 %; N, 5.60 %.

#### **4-(3,4-Dimethoxyphenyl)-2-(2,3,4-trimethoxyphenyl)-1-[2-(1,1,1-trimethylsilyl)ethoxy]methyl-1*H*-imidazol (47)**

Die Darstellung von **47** erfolgt nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift für die Suzuki-Kupplung (wie auf Seite 68 beschrieben) unter Verwendung von 0,88 g (2 mmol) **37**, 0,40 g (2,2 mmol) 3,4-Dimethoxyphenylboronsäure und 0,23 g (0,2 mmol) Tetrakis(triphenylphosphin)-palladium(0). Der Rückstand wird säulenchromatographisch gereinigt (Petrolether/Ethylacetat 70+30). Man erhält 0,6 g (64 %) der Verbindung **47** als weiße Kristalle (Fp.: 110-114°C).

Spektrale Daten für **47**: <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 200 MHz): δ = 7.49-7.44 (m, 1H, ArH), 7.42-7.32 (m, 2H, ArH), 7.30-7.22 (m, 1H, ArH), 6.94-6.85 (m, 1H, ArH), 6.83-6.73 (m, 1H, ArH), 5.19 (s, 2H, -NCH<sub>2</sub>-), 3.95 (s, 3H, -OCH<sub>3</sub>), 3.92 (s, 3H, -OCH<sub>3</sub>), 3.91 (s, 3H, 2x -OCH<sub>3</sub>), 3.69 (s, 3H, -OCH<sub>3</sub>), 3.35-3.23 (m, 2H, -OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-), 0.84-0.72 (m, -OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-), -0.07 (s, 9H, -Si(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>). <sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 50 MHz): δ = 155.0 (ArC), 151.8 (ArC), 149.1 (ArC), 148.1 (ArC), 145.2 (ArC), 142.1 (ArC), 141.6 (ArC), 127.4 (ArC), 126.7 (ArCH), 117.5 (ArC), 117.2 (ArCH), 114.3 (ArCH), 111.4 (ArCH), 108.4 (ArCH), 107.8 (ArCH), 75.8 (NCH<sub>2</sub>-), 66.1 (-OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-), 61.5 (-OCH<sub>3</sub>), 61.2 (-OCH<sub>3</sub>), 56.1 (-OCH<sub>3</sub>), 56.0 (2x -OCH<sub>3</sub>), 17.6 (-OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-), -1.5 (-Si(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>). MS: *m/z* = 500 (M<sup>+</sup>, 15.2 %), 383 (17 %), 162 (12 %), 151 (23 %), 73 (100 %). CHN-Analyse für C<sub>26</sub>H<sub>36</sub>N<sub>2</sub>O<sub>6</sub>Si: Ber. C, 62.37 %; H, 7.25 %; N, 5.60 %. Gef. C, 62.22 %; H, 7.07 %; N, 5.38 %.

**4-(2,5-Dimethoxyphenyl)-2-(3,4-dimethoxyphenyl)-1-[2-(1,1,1-trimethylsilyl)ethoxy]methyl-1H-imidazol (48)**

Die Darstellung von **48** erfolgt nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift für die Suzuki-Kupplung (wie auf Seite 68 beschrieben) unter Verwendung von 0,83 g (2 mmol) **36**, 0,40 g (2,2 mmol) 2,5-Dimethoxyphenylboronsäure und 0,23 g (0,2 mmol) Tetrakis(triphenylphosphin)-palladium(0). Der Rückstand wird säulenchromatographisch gereinigt (Petrolether/Ethylacetat 80+20). Man erhält 0,5 g (53 %) der Verbindung **48** als farbloses Öl.

Spektrale Daten für **48**:  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 200 MHz):  $\delta$  = 7.95-7.89 (m, 1H, ArH), 7.71 (s, 1H, ArH), 7.50-7.37 (m, 2H, ArH), 6.99-6.85 (m, 2H, ArH), 6.83-6.73 (m, 1H, ArH), 5.31 (s, 2H,  $-\text{NCH}_2-$ ), 3.95 (s, 3H,  $-\text{OCH}_3$ ), 3.94 (s, 3H,  $-\text{OCH}_3$ ), 3.92 (s, 3H,  $-\text{OCH}_3$ ), 3.86 (s, 3H,  $-\text{OCH}_3$ ), 3.71-3.59 (m, 2H,  $-\text{OCH}_2\text{CH}_2-$ ), 1.01-0.89 (m, 2H,  $-\text{OCH}_2\text{CH}_2-$ ), 0.01 (s, 9H,  $-\text{Si}(\text{CH}_3)_3$ ).  $^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 50 MHz):  $\delta$  = 154.1 (ArC), 150.6 (ArC), 149.8 (ArC), 149.0 (ArC), 147.7 (ArC), 136.2 (ArC), 123.5 (ArC), 123.1 (ArC), 121.8 (ArCH), 113.3 (ArCH), 112.5 (ArCH), 112.4 (ArCH), 112.1 (ArCH), 111.0 (ArCH), 75.5 ( $\text{NCH}_2-$ ), 66.3 ( $-\text{OCH}_2\text{CH}_2-$ ), 56.0 (2x  $-\text{OCH}_3$ ), 17.9 ( $-\text{OCH}_2\text{CH}_2-$ ), -1.4 ( $-\text{Si}(\text{CH}_3)_3$ ). MS:  $m/z$  = 470 ( $\text{M}^+$ , 5.5 %), 411 (4 %), 236 (7 %), 117 (18 %), 73 (22 %), 59 (100 %). CHN-Analyse für  $\text{C}_{25}\text{H}_{34}\text{N}_2\text{O}_5\text{Si}$ : Ber. C, 63.80 %; H, 7.28 %; N, 5.95 %. Gef. C, 63.70 %; H, 7.20 %; N, 5.52 %.

**2,4-Bis-(2,5-dimethoxyphenyl)-1-[2-(1,1,1-trimethylsilyl)ethoxy]methyl-1H-imidazol (49)**

Die Darstellung von **49** erfolgt nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift für die Suzuki-Kupplung (wie auf Seite 68 beschrieben) unter Verwendung von 1,24 g (3 mmol) **38**, 0,58 g (3,2 mmol) 2,5-Dimethoxyphenylboronsäure und 0,35 g (0,3 mmol) Tetrakis(triphenylphosphin)-palladium(0). Der Rückstand wird säulenchromatographisch gereinigt (Petrolether/Ethylacetat 70+30). Man erhält 0,8 g (57 %) der Verbindung **49** als farbloses Öl.

Spektrale Daten für **49**:  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 200 MHz):  $\delta$  = 7.92-7.88 (m, 1H, ArH), 7.82 (s, 1H, ArH), 7.17-7.12 (m, 1H, ArH), 7.02-6.85 (m, 3H, ArH), 6.81-6.72 (m, 1H, ArH),

5.21 (s, 2H, -NCH<sub>2</sub>-), 3.92 (s, 3H, -OCH<sub>3</sub>), 3.84 (s, 3H, -OCH<sub>3</sub>), 3.81 (s, 3H, -OCH<sub>3</sub>), 3.73 (s, 3H, -OCH<sub>3</sub>), 3.34-3.23 (m, 2H, -OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-), 0.83-0.71 (m, 2H, -OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-), -0.08 (s, 9H, -Si(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>). <sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 50 MHz): δ = 153.9 (ArC), 151.3 (ArC), 150.5 (ArC), 144.3 (ArC), 137.0 (ArC), 123.6 (ArC), 120.7 (ArC), 120.1 (ArCH), 117.3 (ArCH), 116.7 (ArCH), 113.2 (ArCH), 112.8 (ArCH), 112.0 (2x ArCH), 75.8 (NCH<sub>2</sub>-), 65.9 (-OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-), 56.3 (-OCH<sub>3</sub>), 56.0 (-OCH<sub>3</sub>), 55.8 (2x-OCH<sub>3</sub>), 17.6 (-OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-), -1.5 (-Si(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>). MS: *m/z* = 470 (M<sup>+</sup>, 1.2 %), 370 (1 %), 277 (2 %), 161 (5 %), 117 (19 %), 59 (100 %). CHN-Analyse für C<sub>25</sub>H<sub>34</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>Si: Ber. C, 63.80 %; H, 7.28 %; N, 5.95 %. Gef. C, 63.47 %; H, 7.36 %; N, 5.89 %.

#### **4-(3-Methoxyphenyl)-2-(2-methoxyphenyl)-1-[2-(1,1,1-trimethylsilyl)ethoxy]methyl-1*H*-imidazol (50)**

Die Darstellung von **50** erfolgt nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift für die Suzuki-Kupplung (wie auf Seite 68 beschrieben) unter Verwendung von 1,15 g (3 mmol) **39**, 0,49 g (3,2 mmol) 3-Methoxyphenylboronsäure und 0,35 g (0,3 mmol) Tetrakis(triphenylphosphin)-palladium(0). Der Rückstand wird säulenchromatographisch gereinigt (Petrolether/Ethylacetat 80+20). Man erhält 0,9 g (73 %) der Verbindung **50** als farbloses Öl.

Spektrale Daten für **50**: <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 200 MHz): δ = 7.58-7.51 (m, 1H, ArH), 7.50-7.43 (m, 3H, ArH), 7.43-7.38 (m, 1H, ArH), 7.33-7.23 (m, 1H, ArH), 7.13-6.94 (m, 2H, ArH), 6.84-6.75 (m, 1H, ArH), 5.16 (s, 2H, -NCH<sub>2</sub>-), 3.86 (s, 3H, -OCH<sub>3</sub>), 3.80 (s, 3H, -OCH<sub>3</sub>), 3.34-3.22 (m, 2H, -OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-), 0.82-0.70 (m, 2H, -OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-), -0.08 (s, 9H, -Si(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>). <sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 50 MHz): δ = 159.9 (ArC), 157.2 (ArC), 145.6 (ArC), 141.6 (ArC), 135.5 (ArC), 132.5 (ArCH), 131.2 (ArCH), 129.4 (ArCH), 121.1 (ArCH), 117.5 (ArCH), 115.3 (ArCH), 113.0 (ArCH), 111.1 (ArCH), 109.9 (ArCH), 75.8 (NCH<sub>2</sub>-), 66.0 (-OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-), 55.6 (-OCH<sub>3</sub>), 55.3 (-OCH<sub>3</sub>), 17.6 (-OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-), -1.5 (-Si(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>). MS: *m/z* = 410 (M<sup>+</sup>, 1.0 %), 293 (5 %), 117 (14 %), 103 (7 %), 73 (19 %), 59 (100 %).

#### 4-(3-Methoxyphenyl)-2-(2,3-dimethoxyphenyl)-1-[2-(1,1,1-trimethylsilyl)ethoxy]methyl-1*H*-imidazol (**51**)

Die Darstellung von **51** erfolgt nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift für die Suzuki-Kupplung (wie auf Seite 68 beschrieben) unter Verwendung von 1,24 g (3 mmol) **40**, 0,47 g (3,2 mmol) 3-Methoxyphenylboronsäure und 0,35 g (0,3 mmol) Tetrakis(triphenylphosphin)-palladium(0). Der Rückstand wird säulenchromatographisch gereinigt (Petrolether/Ethylacetat 80+20). Man erhält 0,7 g (53 %) der Verbindung **51** als gelbliches Öl.

Spektrale Daten für **51**:  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 200 MHz):  $\delta$  = 7.51-7.39 (m, 3H, ArH), 7.35-7.24 (m, 1H, ArH), 7.22-7.12 (m, 2H, ArH), 7.09-6.99 (m, 1H, ArH), 6.86-6.77 (m, 1H, ArH), 5.22 (s, 2H,  $-\text{NCH}_2-$ ), 3.92 (s, 3H,  $-\text{OCH}_3$ ), 3.87 (s, 3H,  $-\text{OCH}_3$ ), 3.62 (s, 3H,  $-\text{OCH}_3$ ), 3.32-3.20 (m, 2H,  $-\text{OCH}_2\text{CH}_2-$ ), 0.81-0.69 (m, 2H,  $-\text{OCH}_2\text{CH}_2-$ ), -0.09 (s, 9H,  $-\text{Si}(\text{CH}_3)_3$ ).  $^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 50 MHz):  $\delta$  = 160.0 (ArC), 152.7 (ArC), 147.0 (ArC), 145.0 (ArC), 129.5 (ArCH), 124.7 (ArCH), 123.8 (ArCH), 118.8 (ArC), 117.5 (ArCH), 115.5 (ArCH), 113.7 (ArCH), 113.1 (ArCH), 110.0 (ArCH), 76.0 ( $\text{NCH}_2-$ ), 66.1 ( $-\text{OCH}_2\text{CH}_2-$ ), 61.3 ( $-\text{OCH}_3$ ), 55.9 ( $-\text{OCH}_3$ ), 55.4 ( $-\text{OCH}_3$ ), 17.6 ( $-\text{OCH}_2\text{CH}_2-$ ), -1.5 ( $-\text{Si}(\text{CH}_3)_3$ ). MS:  $m/z$  = 440 ( $\text{M}^+$ , 33.9%), 367 (22 %), 351 (35 %), 323 (71 %), 73 (100 %), 43 (73 %). CHN-Analyse für  $\text{C}_{17}\text{H}_{25}\text{BrN}_2\text{O}_3\text{Si}$ : Ber. C, 65.42 %; H, 7.32 %; N, 6.36 %. Gef. C, 65.61 %; H, 7.39 %; N, 6.42 %.

#### 4-(3,4-Dimethoxyphenyl)-2-(3-pyridyl)-1-[2-(1,1,1-trimethylsilyl)ethoxy]methyl-1*H*-imidazol (**52**)

Die Darstellung von **52** erfolgt nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift für die Suzuki-Kupplung (wie auf Seite 68 beschrieben) unter Verwendung von 0,71 g (2 mmol) **41**, 0,40 g (2,2 mmol) 3,4-Dimethoxyphenylboronsäure und 0,23 g (0,2 mmol) Tetrakis(triphenylphosphin)-palladium(0). Der Rückstand wird säulenchromatographisch gereinigt (Ethylacetat). Man erhält 0,6 g (73 %) der Verbindung **52** als farbloses Öl.

Spektrale Daten für **52**:  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 200 MHz):  $\delta$  = 9.00 (s, 1H, ArH), 8.86-8.70 (m, 1H, ArH), 8.36-8.24 (m, 1H, ArH), 7.83-7.69 (m, 2H, ArH), 7.43 (s, 2H, ArH), 7.05-6.95 (m, 1H, ArH), 5.18 (s, 2H,  $-\text{NCH}_2-$ ), 3.86 (s, 3H,  $-\text{OCH}_3$ ), 3.79 (s, 3H,

-OCH<sub>3</sub>), 3.60-3.47 (m, 2H, -OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-), 0.92-0.79 (m, 2H, -OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-), -0.1 (s, 9H, -Si(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>). <sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 50 MHz): δ = 149.9 (ArCH), 149.2 (ArC), 148.5 (ArC), 145.5 (ArC), 141.8 (ArC), 136.3 (ArCH), 128.6 (ArCH), 126.8 (ArC), 123.4 (ArCH), 117.4 (ArCH), 116.9 (ArCH), 111.4 (ArCH), 108.6 (ArCH), 75.6 (NCH<sub>2</sub>-), 66.7 (-OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-), 56.0 (2x -OCH<sub>3</sub>), 17.8 (-OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-), -1.4 (-Si(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>).

HRMS (ESI/MS) für C<sub>22</sub>H<sub>29</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>Si+H<sup>+</sup> Ber. 412.2056. Gef. 412.2070.

Im <sup>1</sup>H und <sup>13</sup>C NMR Spektrum ist deutlich eine Verunreinigung im "Aromatenbereich" sichtbar. Diese konnte weder mittels DC sichtbar gemacht werden als auch mittels SC abgetrennt werden. Auch der Versuch der Umkristallisation schlug fehl. Das Rohprodukt wurde für den nächsten Syntheseschritt weiterverwendet.

### 4-(2,3-Dimethoxyphenyl)-2-(3-pyridyl)-1-[2-(1,1,1-trimethylsilyl)ethoxy]methyl-1H-imidazol (**53**)

Die Darstellung von **53** erfolgt nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift für die Suzuki-Kupplung (wie auf Seite 68 beschrieben) unter Verwendung von 1,06 g (3 mmol) **41**, 0,58 g (3,2 mmol) 2,3-Dimethoxyphenylboronsäure und 0,35 g (0,3 mmol) Tetrakis(triphenylphosphin)-palladium(0). Der Rückstand wird säulenchromatographisch gereinigt (Petrolether/Ethylacetat 50+50). Man erhält 0,9 g (73 %) der Verbindung **53** als weiße Kristalle (Fp.: 93-97°C).

Spektrale Daten für **53**: <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 200 MHz): δ = 9.14 (d, J = 1.8 Hz, 1H, ArH), 8.67 (dd, J = 4.8; 1.5 Hz, 1 H, ArH), 8.31-8.20 (m, 1H, ArH), 7.90-7.83 (m, 1H, ArH), 7.80 (s, 1H, ArH), 7.46-7.37 (m, 1H, ArH), 7.20-7.08 (m, 1H, ArH), 6.90-6.82 (m, 1H, ArH), 5.33 (s, 2H, -NCH<sub>2</sub>-), 3.91 (s, 3H, -OCH<sub>3</sub>), 3.87 (s, 3H, -OCH<sub>3</sub>), 3.74-3.61 (m, 2H, -OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-), 1.04-0.92 (m, 2H, -OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-), -0,0003 (s, 9H, -Si(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>). <sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 50 MHz): δ = 152.9 (ArC), 149.7 (ArCH), 149.6 (ArCH), 145.9 (ArC), 144.6 (ArC), 136.9 (ArC), 136.3 (ArCH), 127.4 (ArC), 126.4 (ArC), 124.4 (ArCH), 123.4 (ArCH), 122.2 (ArCH), 119.7 (ArCH), 111.0 (ArCH), 75.7 (NCH<sub>2</sub>-), 66.7 (-OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-), 59.5 (-OCH<sub>3</sub>), 55.8 (-OCH<sub>3</sub>), 17.8 (-OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-), -1.4 (-Si(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>). MS: m/z = 411 (M<sup>+</sup>, 14 %), 352 (9 %), 338 (15 %), 294 (21 %), 73 (100 %). CHN-Analyse für C<sub>22</sub>H<sub>29</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>Si: Ber. C, 64.20 %; H, 7.10 %; N, 10.21 %. Gef. C, 64.10 %; H, 6.85 %; N, 9.82 %.

### 2-(3-Pyridyl)-4-(3,4,5-trimethoxyphenyl)-1-[2-(1,1,1-trimethylsilyl)ethoxy]methyl-1H-imidazol (54)

Die Darstellung von **54** erfolgt nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift für die Suzuki-Kupplung (wie auf Seite 68 beschrieben) unter Verwendung von 0,71 g (2 mmol) **41**, 0,47 g (2,2 mmol) 3,4,5-Trimethoxyphenylboronsäure und 0,23 g (0,2 mmol) Tetrakis-(triphenylphosphin)-palladium(0). Der Rückstand wird säulenchromatographisch gereinigt (Ethylacetat). Man erhält 0,7 g (79 %) der Verbindung **54** als farbloses Öl.

Spektrale Daten für **54**:  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 200 MHz):  $\delta$  = 9.16-9.05 (m, 1H, ArH), 8.74-8.64 (m, 1H, ArH), 8.25-8.15 (m, 1H, ArH), 7.75-7.63 (m, 2H, ArH), 7.08-7.04 (s, 2H, ArH), 5.31 (s, 2H,  $-\text{NCH}_2-$ ), 3.95 (s, 6H, 2x  $-\text{OCH}_3$ ), 3.88 (s, 3H,  $-\text{OCH}_3$ ), 3.72-3.59 (m, 2H,  $-\text{OCH}_2\text{CH}_2-$ ), 1.03-0.91 (m, 2H,  $-\text{OCH}_2\text{CH}_2-$ ), 0.009 (s, 9H,  $-\text{Si}(\text{CH}_3)_3$ ).  $^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 50 MHz):  $\delta$  = 153.4 (ArC), 149.8 (ArCH), 141.6 (ArC), 136.2 (ArCH), 129.2 (ArC), 128.4 (ArCH), 126.2 (ArC), 123.2 (ArCH), 117.3 (ArCH), 102.2 (ArCH), 75.5 ( $\text{NCH}_2-$ ), 66.6 ( $-\text{OCH}_2\text{CH}_2-$ ), 60.8 ( $-\text{OCH}_3$ ), 56.1 (2x  $-\text{OCH}_3$ ), 17.6 ( $-\text{OCH}_2\text{CH}_2-$ ), -1.6 ( $-\text{Si}(\text{CH}_3)_3$ ). MS:  $m/z$  = 441 ( $\text{M}^+$ , 2.2 %), 278 (38 %), 277 (100 %), 199 (21 %), 183 (16 %), 51 (22 %). HRMS (ESI/MS) für  $\text{C}_{23}\text{H}_{31}\text{N}_3\text{O}_4\text{Si}+\text{H}^+$  Ber. 442.2162. Gef. 442.2188.

Im  $^1\text{H}$  und  $^{13}\text{C}$  NMR Spektrum ist deutlich eine Verunreinigung im "Aromatenbereich" sichtbar. Diese konnte weder mittels DC sichtbar gemacht werden als auch mittels SC abgetrennt werden. Auch der Versuch der Umkristallisation schlug fehl. Das Rohprodukt wurde für den nächsten Syntheseschritt weiterverwendet.

### 2-(3,5-Dimethoxyphenyl)-4-(2-methoxyphenyl)-1-[2-(1,1,1-trimethylsilyl)ethoxy]methyl-1H-imidazol (55)

Die Darstellung von **55** erfolgt nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift für die Suzuki-Kupplung (wie auf Seite 68 beschrieben) unter Verwendung von 0,83 g (2 mmol) **42**, 0,33 g (2,2 mmol) 2-Methoxyphenylboronsäure und 0,23 g (0,2 mmol) Tetrakis-(triphenylphosphin)-palladium(0). Der Rückstand wird säulenchromatographisch gereinigt (Petrolether/Ethylacetat 80+20). Man erhält 0,8 g (91 %) der Verbindung **55** als farbloses Öl.

Spektrale Daten für **55**:  $^1\text{H}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 200 MHz):  $\delta$  = 8.39-8.31 (m, 1H, ArH), 7.71 (s, 1H, ArH), 7.31-7.19 (m, 1H, ArH), 7.11-6.90 (m, 4H, ArH), 6.58-6.51 (m, 1H, ArH), 5.33 (s, 2H,  $-\text{NCH}_2-$ ), 3.97 (s, 3H,  $-\text{OCH}_3$ ), 3.62 (s, 6H, 2x  $-\text{OCH}_3$ ), 3.69-3.55 (m, 2H  $-\text{OCH}_2\text{CH}_2-$ ), 1.02-0.88 (m, 2H,  $-\text{OCH}_2\text{CH}_2-$ ), 0.001 (s, 9H,  $-\text{Si}(\text{CH}_3)_3$ ).  $^{13}\text{C}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 50 MHz):  $\delta$  = 160.8 (ArC), 156.1 (ArC), 147.4 (ArC), 136.4 (ArC), 132.0 (ArC), 127.8 (ArCH), 127.5 (ArCH), 121.5 (ArC), 120.9 (ArCH), 110.6 (ArCH), 107.1 (ArCH), 106.8 (ArCH), 101.7 (ArCH), 75.4 ( $\text{NCH}_2-$ ), 66.3 ( $-\text{OCH}_2\text{CH}_2-$ ), 55.5 ( $-\text{OCH}_3$ ), 55.3 ( $-\text{OCH}_3$ ), 17.8 ( $-\text{OCH}_2\text{CH}_2-$ ), -1.4 ( $-\text{Si}(\text{CH}_3)_3$ ). MS:  $m/z$  = 440 ( $\text{M}^+$ , 21.3 %), 354 (34 %), 275 (34 %), 103 (23 %), 73 (100 %). HRMS (ESI/MS) für  $\text{C}_{15}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{S}_2+\text{H}^+$  Ber. 287.0676. Gef. 287.0759.

### 2,5-Bis-(3-methoxyphenyl)-1H-imidazol (**56**)

Die Darstellung von **56** erfolgt nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift für die Abspaltung der SEM-Schutzgruppe (wie auf Seite 69 beschrieben) unter Verwendung von 0,41 g (1 mmol) **43**. Der Rückstand wird durch Umkristallisation aus 96% EtOH gereinigt. Man erhält 0,2 g (71 %) der Verbindung **56** als weiße Kristalle (Fp.: 148-154°C).

Spektrale Daten für **56**:  $^1\text{H}$ -NMR (DMSO, 200 MHz):  $\delta$  = 8.27 (s, 1H, ArH), 7.93 (s, 1H, ArH), 7.86-7.77 (m, 1H, ArH), 7.69-7.63 (m, 1H, ArH), 7.61-7.42 (m, 3H, ArH), 7.25-7.15 (m, 1H, ArH), 7.05-6.96 (m, 1H, ArH), 3.90 (s, 3H,  $-\text{OCH}_3$ ), 3.86 (s, 3H,  $-\text{OCH}_3$ ).  $^{13}\text{C}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 50 MHz):  $\delta$  = 159.7 (ArC), 159.6 (ArC), 144.4 (ArC), 134.5 (ArC), 130.4 (ArCH), 130.1 (ArCH), 129.2 (ArC), 125.3 (ArC), 119.3 (ArCH), 118.0 (ArCH), 117.6 (ArCH), 116.9 (ArCH), 114.6 (ArCH), 112.3 (ArCH), 111.2 (ArCH), 55.7 ( $-\text{OCH}_3$ ), 55.5 ( $-\text{OCH}_3$ ). MS:  $m/z$  = 280 ( $\text{M}^+$ , 100 %), 279 (45 %), 250 (18 %), 140 (16 %), 89 (17 %), 77 (31 %). CHN-Analyse für  $\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_2$  Ber. C, 72.84 %; H, 5.75 %; N, 9.99 %. Gef. C, 72.63 %; H, 5.92 %; N, 9.40 %.

### 2,5-Bis-(3-methoxyphenyl)-1*H*-imidazol Hydrochlorid (56 x HCl)

Die Überführung von **56** in das Hydrochlorid erfolgt nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift für die Überführung der Imidazolderivate in die entsprechenden Hydrochloride (wie auf Seite 69 beschrieben) unter Verwendung von 0,14 g (0,5 mmol) **56**. Man erhält 0,1 g (63 %) der Verbindung **56** als Hydrochlorid in Form von weißen Kristallen (Fp.: 192-195°C).

### 5-(2,4-Dimethoxyphenyl)-2-(3-methoxyphenyl)-1*H*-imidazol (57)

Die Darstellung von **57** erfolgt nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift für die Abspaltung der SEM-Schutzgruppe (wie auf Seite 69 beschrieben) unter Verwendung von 0,44 g (1 mmol) **44**. Der Rückstand wird säulenchromatographisch (Petrolether/Ethylacetat 50+50) und durch Umkristallisation aus Ethanol 96% gereinigt. Man erhält 0,3 g (97 %) der Verbindung **57** als weiße Kristalle (Fp.: 65-70°C).

Spektrale Daten für **57**:  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 200 MHz):  $\delta$  = 9.26 (br s, 1H, NH), 7.75 (d,  $J$  = 8.6 Hz, 1H, ArH), 7.54-7.28 (m, 4H, ArH), 6.93-6.83 (m, 1H, ArH), 6.61-6.52 (m, 2H, ArH), 3.94 (s, 3H,  $-\text{OCH}_3$ ), 3.83 (s, 3H,  $-\text{OCH}_3$ ), 3.81 (s, 3H,  $-\text{OCH}_3$ ).  $^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 50 MHz):  $\delta$  = 159.3 (ArC), 158.6 (ArC), 156.4 (ArC), 144.0 (ArC), 136.6 (ArC), 131.8 (ArC), 129.6 (ArCH), 127.2 (ArCH), 117.0 (ArCH), 115.8 (ArCH), 115.7 (ArC), 113.4 (ArCH), 109.8 (ArCH), 104.8 (ArCH), 98.0 (ArCH), 55.1 ( $-\text{OCH}_3$ ), 54.9 ( $2 \times -\text{OCH}_3$ ). MS:  $m/z$  = 310 ( $\text{M}^+$ , 100 %), 162 (94 %), 134 (28 %), 77 (37 %), 63 (36 %). CHN-Analyse für  $\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_3 \times 1 \text{ EtOH}$ : Ber. C, 67.40 %; H, 6.79 %; N, 7.86 %. Gef. C, 67.29 %; H, 6.61 %; N, 7.64 %.

### 2,5-Bis-(3,4-dimethoxyphenyl)-1*H*-imidazol (58)

Die Darstellung von **58** erfolgt nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift für die Abspaltung der SEM-Schutzgruppe (wie auf Seite 69 beschrieben) unter Verwendung von 0,24 g (0,5 mmol) **45**. Der Rückstand wird durch Umkristallisation aus 96% EtOH gereinigt. Man erhält 0,1 g (59 %) der Verbindung **58** als weiße Kristalle (Fp.: 196-205°C).

Spektrale Daten für **58**:  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 200 MHz):  $\delta$  = 14.94 (br s, 1 H, NH), 8.20-8.06 (m, 2H, ArH), 7.99-7.87 (m, 1H, ArH), 7.80-7.70 (m, 1H, ArH), 7.66-7.54 (m, 1H, ArH), 7.27-7.16 (m, 1H, ArH), 7.14-7.02 (m, 1H, ArH), 3.93 (s, 3H,  $-\text{OCH}_3$ ), 3.90 (s, 3H,  $-\text{OCH}_3$ ), 3.87 (s, 3H,  $-\text{OCH}_3$ ), 3.82 (s, 3H,  $-\text{OCH}_3$ ).  $^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 50 MHz):  $\delta$  = 151.6 (ArC), 149.4 (ArC), 149.0 (ArC), 144.1 (ArC), 133.6 (ArC), 120.6 (ArCH), 119.6 (ArC), 118.5 (ArCH), 115.4 (ArC), 114.9 (ArCH), 111.9 (ArCH), 110.8 (ArCH), 109.9 (ArCH), 56.2 ( $-\text{OCH}_3$ ), 56.0 ( $-\text{OCH}_3$ ), 55.8 ( $-\text{OCH}_3$ ), 55.6 ( $-\text{OCH}_3$ ). MS:  $m/z$  = 341 ( $\text{M}^+$ , 0.6 %), 275 (4 %), 176 (4 %), 135 (14 %), 81 (46 %), 68,5 (100 %). HRMS (ESI/MS) für  $\text{C}_{19}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_4^+$  Ber. 339.1346. Gef. 339.1359.

### 2-(3,4-Dimethoxyphenyl)-5-(2,3,4-trimethoxyphenyl)-1H-imidazol (**59**)

Die Darstellung von **59** erfolgt nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift für die Abspaltung der SEM-Schutzgruppe (wie auf Seite 69 beschrieben) unter Verwendung von 0,50 g (1 mmol) **46**. Der Rückstand wird durch Umkristallisation aus 96% EtOH gereinigt. Man erhält 0,3 g (81 %) der Verbindung **59** als weiße Kristalle (Fp.: 180-192°C).

Spektrale Daten für **59**:  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 200 MHz):  $\delta$  = 14.8 (br s, 1H, NH), 8.00 (s, 1H, ArH), 7.95-7.73 (m, 3H, ArH), 7.32-7.18 (m, 1H, ArH), 7.10-6.95 (m, 1H, ArH), 3.91 (s, 6H, 2x  $-\text{OCH}_3$ ), 3.88 (s, 6H, 2x  $-\text{OCH}_3$ ), 3.82 (s, 3H,  $-\text{OCH}_3$ ).  $^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 50 MHz):  $\delta$  = 154.8 (ArC), 152.0 (ArC), 151.1 (ArC), 149.3 (ArC), 144.2 (ArC), 142.4 (ArC), 129.7 (ArC), 123.7 (ArCH), 121.0 (ArCH), 117.3 (ArCH), 115.8 (ArC), 114.0 (ArC), 112.3 (ArCH), 111.0 (ArCH), 108.5 (ArCH), 61.1 ( $-\text{OCH}_3$ ), 60.9 ( $-\text{OCH}_3$ ), 56.5 (2x  $-\text{OCH}_3$ ), 56.2 ( $-\text{OCH}_3$ ). MS:  $m/z$  = 370 ( $\text{M}^+$ , 0.1 %), 164 (15 %), 147 (21 %), 120 (100 %), 92 (26 %), 75 (21 %). CHN-Analyse für  $\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_5 \times 1 \text{ H}_2\text{O}$ : Ber. C, 61.85 %; H, 6.23 %; N, 7.21 %. Gef. C, 62.03 %; H, 6.12 %; N, 7.01 %.

### 2-(2,3,4-Trimethoxyphenyl)-5-(3,4-dimethoxyphenyl)-1H-imidazol (**60**)

Die Darstellung von **60** erfolgt nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift für die Abspaltung der SEM-Schutzgruppe (wie auf Seite 69 beschrieben) unter

Verwendung von 0,50 g (1 mmol) **47**. Der Rückstand wird durch Umkristallisation aus 96% EtOH gereinigt. Man erhält 0,3 g (81 %) der Verbindung **60** als weiße Kristalle (Fp.: 155-160°C).

Spektrale Daten für **60**:  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 200 MHz):  $\delta$  = 8.12-8.00 (m, 1H, ArH), 7.43-7.22 (m, 3H, ArH), 6.96-6.76 (m, 2H, ArH), 4.01 (s, 3H,  $-\text{OCH}_3$ ), 4.00 (s, 3H,  $-\text{OCH}_3$ ), 3.92 (s, 3H,  $-\text{OCH}_3$ ), 3.91 (s, 6H, 2x  $-\text{OCH}_3$ ).  $^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 50 MHz):  $\delta$  = 154.0 (ArC), 150.6 (ArC), 149.3 (ArC), 148.3 (ArC), 144.5 (ArC), 142.0 (ArC), 123.0 (ArCH), 117.1 (ArCH), 116.1 (ArC), 111.5 (ArCH), 108.6 (ArCH), 108.3 (ArCH), 61.3 ( $-\text{OCH}_3$ ), 61.0 ( $-\text{OCH}_3$ ), 56.1 ( $-\text{OCH}_3$ ), 56.0 ( $-\text{OCH}_3$ ). MS:  $m/z$  = 370 ( $\text{M}^+$ , 100 %), 355 (30 %), 185 (21 %), 156 (21 %), 43 (77 %). CHN-Analyse für  $\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_5$ : Ber. C, 64.85 %; H, 5.99 %; N, 7.56 %. Gef. C, 64.87 %; H, 5.72 %; N, 7.52 %.

### 5-(2,5-Dimethoxyphenyl)-2-(3,4-dimethoxyphenyl)-1H-imidazol (**61**)

Die Darstellung von **61** erfolgt nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift für die Abspaltung der SEM-Schutzgruppe (wie auf Seite 69 beschrieben) unter Verwendung von 0,47 g (1 mmol) **48**. Der Rückstand wird durch Umkristallisation aus 96% EtOH gereinigt. Man erhält 0,2 g (59 %) der Verbindung **61** als weiße Kristalle (Fp.: 163-166°C).

Spektrale Daten für **61**:  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 200 MHz):  $\delta$  = 7.66-7.60 (m, 1H, ArH), 7.55 (s, 1H, ArH), 7.46-7.40 (m, 1H, ArH), 7.38-7.30 (m, 1H, ArH), 6.96-6.84 (m, 2H, ArH), 6.83-6.75 (m, 1H, ArH), 3.95 (s, 3H,  $-\text{OCH}_3$ ), 3.94 (s, 3H,  $-\text{OCH}_3$ ), 3.90 (s, 3H,  $-\text{OCH}_3$ ), 3.83 (s, 3H,  $-\text{OCH}_3$ ).  $^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 50 MHz):  $\delta$  = 154.1 (ArC), 150.2 (ArC), 149.4 (ArC), 145.5 (ArC), 130.9 (ArC), 117.9 (ArCH), 113.8 (ArCH), 112.7 (ArCH), 112.1 (ArCH), 111.1 (ArCH), 109.3 (ArCH), 56.3 ( $-\text{OCH}_3$ ), 56.0 ( $-\text{OCH}_3$ ), 55.9 ( $-\text{OCH}_3$ ). MS:  $m/z$  = 340 ( $\text{M}^+$ , 59 %), 325 (15 %), 170 (17 %), 162 (100 %), 43 (83 %). CHN-Analyse für  $\text{C}_{19}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_4$ : Ber. C, 67.05 %; H, 5.92 %; N, 8.23 %. Gef. C, 67.01 %; H, 5.73 %; N, 8.15 %.

### 2,5-Bis-(2,5-Dimethoxyphenyl)-1H-imidazol (62)

Die Darstellung von **62** erfolgt nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift für die Abspaltung der SEM-Schutzgruppe (wie auf Seite 69 beschrieben) unter Verwendung von 0,47 g (1 mmol) **49**. Der Rückstand wird durch Umkristallisation aus 96% EtOH gereinigt. Man erhält 0,3 g (88 %) der Verbindung **62** als weiße Kristalle (Fp.: 166-168°C).

Spektrale Daten für **62**:  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 200 MHz):  $\delta$  = 11.79 (br s, 1H, NH), 7.94 (s, 1H, ArH), 7.57 (s, 1H, ArH), 7.26 (s, 1H, ArH), 6.99-6.73 (m, 4H, ArH), 4.00 (s, 3H, -OCH<sub>3</sub>), 3.94 (s, 3H, -OCH<sub>3</sub>), 3.87 (s, 3H, -OCH<sub>3</sub>), 3.84 (s, 3H, -OCH<sub>3</sub>).  $^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 50 MHz):  $\delta$  = 154.1 (ArC), 154.0 (ArC), 150.0 (ArC), 143.9 (ArC), 118.9 (ArC), 115.9 (ArCH), 112.8 (ArCH), 112.6 (ArCH), 111.8 (ArCH), 111.5 (ArCH), 56.3 (-OCH<sub>3</sub>), 56.2 (-OCH<sub>3</sub>), 55.8 (-OCH<sub>3</sub>), 55.7 (-OCH<sub>3</sub>). MS:  $m/z$  = 340 ( $\text{M}^+$ , 91.4 %), 307 (24 %), 205 (26 %), 162 (100 %), 155 (38 %). CHN-Analyse für  $\text{C}_{19}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_4$ : Ber. C, 67.05 %; H, 5.92 %; N, 8.23 %. Gef. C, 66.64 %; H, 6.20 %; N, 8.19 %.

### 5-(3-Methoxyphenyl)-2-(2-methoxyphenyl)-1H-imidazol (63)

Die Darstellung von **63** erfolgt nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift für die Abspaltung der SEM-Schutzgruppe (wie auf Seite 69 beschrieben) unter Verwendung von 0,41 g (1 mmol) **50**. Der Rückstand wird durch Umkristallisation aus 96% EtOH gereinigt. Man erhält 0,2 g (71 %) der Verbindung **63** als weiße Kristalle (Fp.: 112-114°C).

Spektrale Daten für **63**:  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 200 MHz):  $\delta$  = 8.52-8.44 (m, 1H, ArH), 7.42-7.28 (m, 5H, ArH), 7.17-7.07 (m, 1H, ArH), 7.06-6.98 (m, 1H, ArH), 6.89-6.76 (m, 1H, ArH), 4.04 (s, 3H, -OCH<sub>3</sub>), 3.89 (s, 3H, -OCH<sub>3</sub>).  $^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 50 MHz):  $\delta$  = 160.0 (ArC), 155.7 (ArC), 144.8 (ArC), 129.7 (ArCH), 128.7 (ArCH), 121.7 (ArCH), 117.9 (ArCH), 117.4 (ArCH), 112.7 (ArCH), 111.2 (ArCH), 110.3 (ArCH), 55.9 (-OCH<sub>3</sub>), 55.3 (-OCH<sub>3</sub>). MS:  $m/z$  = 280 ( $\text{M}^+$ , 100 %), 279 (43 %), 262 (30 %), 175 (27 %), 140 (18 %), 77 (20 %). HRMS (ESI/MS) für  $\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_2 + \text{H}^+$  Ber. 281.1283. Gef. 281.1397.

### 5-(3-Methoxyphenyl)-2-(2,3-dimethoxyphenyl)-1H-imidazol (64)

Die Darstellung von **64** erfolgt nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift für die Abspaltung der SEM-Schutzgruppe (wie auf Seite 69 beschrieben) unter Verwendung von 0,44 g (1 mmol) **51**. Der Rückstand wird säulenchromatographisch gereinigt (Petrolether/Ethylacetat 60+40). Man erhält 0,3 g (97 %) der Verbindung **64** als farbloses Öl.

Spektrale Daten für **64**:  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 200 MHz):  $\delta$  = 8.01-7.92 (m, 1H, ArH), 7.42 (s, 1H, ArH), 7.39-7.28 (m, 3H, ArH), 7.23-7.12 (m, 1H, ArH), 6.97-6.89 (m, 1H, ArH), 6.87-6.78 (m, 1H, ArH), 3.95 (s, 3H,  $-\text{OCH}_3$ ), 3.92 (s, 3H,  $-\text{OCH}_3$ ), 3.88 (s, 3H,  $-\text{OCH}_3$ ).  $^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 50 MHz):  $\delta$  = 160.0 (ArC), 152.6 (ArC), 145.7 (ArC), 144.5 (ArC), 129.7 (ArCH), 124.9 (ArCH), 122.8 (ArC), 120.2 (ArCH), 117.3 (ArCH), 112.8 (ArCH), 112.5 (ArCH), 110.2 (ArCH), 60.9 ( $-\text{OCH}_3$ ), 55.9 ( $-\text{OCH}_3$ ), 55.3 ( $-\text{OCH}_3$ ). MS:  $m/z$  = 310 ( $\text{M}^+$ , 100 %), 295 (32 %), 292 (58 %), 132 (25 %), 119 (21 %).

### 5-(3,4-Dimethoxyphenyl)-2-(3-pyridyl)-1H-imidazol (65)

Die Darstellung von **65** erfolgt nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift für die Abspaltung der SEM-Schutzgruppe (wie auf Seite 69 beschrieben) unter Verwendung von 0,41 g (1 mmol) **52**. Der Rückstand wird durch Umkristallisation aus 96% EtOH gereinigt. Man erhält 0,2 g (71 %) der Verbindung **65** als weiße Kristalle (Fp.: 170-175°C).

Spektrale Daten für **65**:  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 200 MHz):  $\delta$  = 9.28-9.23 (m, 1H, ArH), 8.58-8.51 (m, 1H, ArH), 8.49-8.41 (m, 1H, ArH), 7.43-7.28 (m, 4H, ArH), 6.91-6.83 (m, 1H, ArH), 3.95 (s, 3H,  $-\text{OCH}_3$ ), 3.89 (s, 3H,  $-\text{OCH}_3$ ).  $^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 50 MHz):  $\delta$  = 149.2 (ArC), 148.9 (ArCH), 148.5 (ArC), 145.9 (ArCH), 143.8 (ArC), 133.2 (ArCH), 126.8 (ArC), 124.0 (ArCH), 117.5 (ArCH), 111.4 (ArCH), 108.5 (ArCH), 55.9 ( $-\text{OCH}_3$ ), 55.8 ( $-\text{OCH}_3$ ). MS:  $m/z$  = 281 ( $\text{M}^+$ , 100 %), 266 (29 %), 238 (19 %), 141 (14 %), 63 (10 %). HRMS (ESI/MS) für  $\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{O}_2$  Ber. 280.1087. Gef. 280.1091.

### 5-(2,3-Dimethoxyphenyl)-2-(3-pyridyl)-1H-imidazol (66)

Die Darstellung von **66** erfolgt nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift für die Abspaltung der SEM-Schutzgruppe (wie auf Seite 69 beschrieben) unter Verwendung von 0,82 g (2 mmol) **53**. Der Rückstand wird durch Umkristallisation aus 96% EtOH gereinigt. Man erhält 0,4 g (71 %) der Verbindung **66** als weiße Kristalle (Fp.: 137-145°C).

Spektrale Daten für **66**:  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 200 MHz):  $\delta$  = 9.11 (d,  $J$  = 2.0 Hz, 1H, ArH), 5.89 (dd,  $J$  = 4.9; 1,6 Hz, 1H, ArH), 8.30-8.22 (m, 1H, ArH), 7.63 (s, 1H, ArH), 7.47-7.34 (m, 2H, ArH), 7.18-7.07 (m, 1H, ArH), 6.91-6.82 (m, 1H, ArH), 3.92 (s, 3H, -OCH<sub>3</sub>), 3.90 (s, 3H, -OCH<sub>3</sub>).  $^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 50 MHz):  $\delta$  = 153.1 (ArC), 149.3 (ArCH), 146.0 (ArCH), 144.8 (ArC), 143.3 (ArC), 132.8 (ArCH), 126.4 (ArC), 124.8 (ArCH), 123.9 (ArCH), 118.8 (ArCH), 111.3 (ArCH), 60.4 (-OCH<sub>3</sub>), 55.9 (-OCH<sub>3</sub>). MS:  $m/z$  = 281 ( $\text{M}^+$ , 87.2 %), 266 (7 %), 169 (7 %), 162 (100 %), 133 (17 %), 118 (12 %). CHN-Analyse für  $\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{O}_2 \times 0.10 \text{ H}_2\text{O}$ : Ber. C, 67.88 %; H, 5.41 %; N, 14.84 %. Gef. C, 67.73 %; H, 5.14 %; N, 14.56 %.

### 2-(3-Pyridyl)-5-(3,4,5-trimethoxyphenyl)-1H-imidazol (67)

Die Darstellung von **67** erfolgt nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift für die Abspaltung der SEM-Schutzgruppe (wie auf Seite 69 beschrieben) unter Verwendung von 0,44 g (1 mmol) **54**. Der Rückstand wird säulenchromatographisch gereinigt (Ethylacetat). Man erhält 0,2 g (64 %) der Verbindung **67** als weiße Kristalle (Fp.: 168-172°C).

Spektrale Daten für **67**:  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 200 MHz):  $\delta$  = 9.20-9.12 (m, 1H, ArH), 8.56-8.48 (m, 1H, ArH), 8.40-8.30 (m, 1H, ArH), 7.43-7.30 (m, 2H, ArH), 6.98 (s, 2H, ArH), 3.86 (s, 3H, -OCH<sub>3</sub>), 3.84 (s, 6H, 2x -OCH<sub>3</sub>).  $^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 50 MHz):  $\delta$  = 154.0 (ArC), 149.2 (ArCH), 146.2 (ArCH), 144.3 (ArC), 137.9 (ArC), 134.0 (ArCH), 128.6 (ArC), 127.2 (ArC), 124.5 (ArCH), 102.8 (ArCH), 61.4 (-OCH<sub>3</sub>), 56.5 (2x -OCH<sub>3</sub>). MS:  $m/z$  = 311 ( $\text{M}^+$ , 100 %), 296 (69 %), 238 (17 %), 182 (11 %), 105 (11 %). CHN-

Analyse für  $C_{17}H_{17}N_3O_3 \times 0.30$  Ethylacetat: Ber. C, 64.72 %; H, 5.79 %; N, 12.44 %.  
Gef. C, 64.56 %; H, 5.48 %; N, 12.53 %.

### **2-(3,5-Dimethoxyphenyl)-5-(2-methoxyphenyl)-1*H*-imidazol Hydrochlorid (68 x HCl)**

Die Darstellung von **68** erfolgt nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift für die Abspaltung der SEM-Schutzgruppe (wie auf Seite 69 beschrieben) unter Verwendung von 0,44 g (1 mmol) **55**, wobei hier die Lösung nach dem Erkalten nicht neutralisiert wird, sondern das Produkt direkt als Hydrochlorid abgesaugt wird. Das Rohprodukt wird durch Umkristallisation aus 40% EtOH gereinigt. Man erhält 0,3 g (87 %) der Verbindung **68** als Hydrochlorid in Form von weißen Kristallen (Fp.: 98-104°C)

Spektrale Daten für **68 x HCl**:  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 200 MHz):  $\delta$  = 14.87 (br s, 1H, NH), 8.05-7.95 (m, 2H ArH), 7.55-7.41 (m, 3H ArH), 7.27-7.07 (m, 2H ArH), 6.80-6.73 (m, 1H ArH), 3.95 (s, 3H,  $-\text{OCH}_3$ ), 3.87 (s, 6H, 2x  $-\text{OCH}_3$ ).  $^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 50 MHz):  $\delta$  = 160.9 (ArC), 156.1 (ArC), 143.3 (ArC), 130.6 (ArCH), 130.0 (ArC), 128.5 (ArCH), 124.8 (ArC), 120.5 (ArCH), 118.8 (ArCH), 115.5 (ArC), 111.8 (ArCH), 105.3 (ArCH), 103.8 (ArCH), 55.9 ( $-\text{OCH}_3$ ), 55.8 ( $-\text{OCH}_3$ ). MS:  $m/z$  = 310 ( $\text{M}^+$ , 100 %), 297 (16 %), 155 (24 %), 132 (70 %). HRMS (ESI/MS) für  $\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_3 + \text{H}^+$  Ber. 311.1396. Gef. 311.1422.

### **2-Phenyl-1-[2-(1,1,1-trimethylsilyl)ethoxy]methyl-1*H*-imidazol (69)**

(Whitten *et al.*, 1986)

### **5-Iodo-2-phenyl-1-[2-(1,1,1-trimethylsilyl)ethoxy]methyl-1*H*-imidazol (70)**

(Knapp *et al.*, 1993)

### 4-(2,3-Dimethoxyphenyl)-2-phenyl-1-[2-(1,1,1-trimethylsilyl)ethoxy]methyl-1H-imidazol (**71**)

Die Darstellung von **71** erfolgt nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift für die Suzuki-Kupplung (wie auf Seite 68 beschrieben) unter Verwendung von 0,80 g (2 mmol) **70**, 0,40 g (2,2 mmol) 2,3-Dimethoxyphenylboronsäure und 0,23 g (0,2 mmol) Tetrakis-(triphenylphosphin)-palladium(0). Der Rückstand wird säulenchromatographisch gereinigt (Petrolether/Ethylacetat 80+20). Man erhält 0,6 g (73 %) der Verbindung **71** als farbloses Öl.

Spektrale Daten für **71**:  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 200 MHz):  $\delta$  = 7.94-7.82 (m, 3H, ArH), 7.77 (s, 1H, ArH), 7.53-7.41 (m, 3H, ArH), 7.18-7.08 (m, 1H, ArH), 6.88-6.80 (m, 1H, ArH), 5.32 (s, 2H,  $-\text{NCH}_2-$ ), 3.91 (s, 3H,  $-\text{OCH}_3$ ), 3.87 (s, 3H,  $-\text{OCH}_3$ ), 3.70-3.58 (m, 2H,  $-\text{OCH}_2\text{CH}_2-$ ), 1.02-0.90 (m, 2H,  $-\text{OCH}_2\text{CH}_2-$ ), -0.01 (s, 9H,  $-\text{Si}(\text{CH}_3)_3$ ).  $^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 50 MHz):  $\delta$  = 152.8 (ArC), 147.6 (ArC), 145.8 (ArC), 136.2 (ArC), 130.2 (ArC), 129.0 (ArCH), 128.9 (ArCH), 128.5 (ArCH), 127.7 (ArC), 124.2 (ArCH), 123.2 (ArCH), 123.2 (ArCH), 121.3 (ArCH), 119.8 (ArCH), 111.6 (ArCH), 110.6 (ArCH), 75.5 ( $\text{NCH}_2-$ ), 66.3 ( $-\text{OCH}_2\text{CH}_2-$ ), 59.4 ( $-\text{OCH}_3$ ), 55.8 ( $-\text{OCH}_3$ ), 17.8 ( $-\text{OCH}_2\text{CH}_2-$ ), -1.5 ( $-\text{Si}(\text{CH}_3)_3$ ). MS:  $m/z$  = 410 ( $\text{M}^+$ , 36.1%), 293 (43 %), 274 (100 %), 228 (51 %), 176 (29 %), 73 (86 %). CHN-Analyse für  $\text{C}_{23}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_3\text{Si}$ : Ber. C, 67.28 %; H, 7.36 %; N, 6.82 %. Gef. C, 67.05 %; H, 7.18 %; N, 6.70 %.

### 5-(2,3-Dimethoxyphenyl)-2-phenyl-1H-imidazol (**72**)

Die Darstellung von **72** erfolgt nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift für die Abspaltung der SEM-Schutzgruppe (wie auf Seite 69 beschrieben) unter Verwendung von 0,41 g (1 mmol) **71**. Der Rückstand wird säulenchromatographisch gereinigt (Petrolether/Ethylacetat 70+30). Man erhält 0,2 g (71 %) der Verbindung **72** als gelbliches Öl.

Spektrale Daten für **72**:  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 200 MHz):  $\delta$  = 7.95-7.80 (m, 2H, ArH), 7.57 (s, 1H, ArH), 7.50-7.30 (m, 4H, ArH), 7.16-7.04 (m, 1H, ArH), 6.90-6.80 (m, 1H, ArH), 3.91 (s, 3H,  $-\text{OCH}_3$ ), 3.88 (s, 3H,  $-\text{OCH}_3$ ).  $^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 50 MHz):  $\delta$  = 153.1

(ArC), 146.3 (ArC), 144.7 (ArC), 129.8 (ArC), 129.0 (ArCH), 128.8 (ArCH), 125.1 (ArCH), 124.8 (ArCH), 124.0 (ArC), 118.8 (ArCH), 111.0 (ArCH), 60.4 (-OCH<sub>3</sub>), 55.9 (-OCH<sub>3</sub>). MS:  $m/z$  = 280 (M<sup>+</sup>, 84.4%), 264 (17 %), 162 (100 %), 132 (29 %), 104 (26 %), 77 (26 %).

### 5-(2,3-Dimethoxyphenyl)-2-phenyl-1*H*-imidazol Hydrochlorid (72 x HCl)

Die Überführung von **72** in das Hydrochlorid erfolgt nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift für die Überführung der Imidazolderivate in die entsprechenden Hydrochloride (wie auf Seite 69 beschrieben) unter Verwendung von 0,14 g (0,5 mmol) **72**. Man erhält 0,1 g (63 %) der Verbindung **72** als Hydrochlorid in Form von weißen Kristallen (Fp.: 94-97°C).

CHN-Analyse für C<sub>17</sub>H<sub>16</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>·HCl x 0.70 H<sub>2</sub>O: Ber. C, 61.99 %; H, 5.63 %; N, 8.50 %. Gef. C, 62.29 %; H, 5.65 %; N, 8.19 %.

### 2-(2,3-Dimethoxyphenyl)-1-(4-methoxybenzyl)-5-(3-methoxyphenyl)-1*H*-imidazol (73)

In einem trockenen Dreihalskolben werden unter Argon-Atmosphäre 0,10 g (3 mmol) Natriumhydrid (60%ige Dispersion in Mineralöl) vorgelegt, in absolutem THF suspendiert und das Mineralöl herausgelöst. Hiernach werden 0,31 g (1 mmol) der Verbindung **64**, gelöst in 10 mL absolutem THF, zugetropft und eine Stunde gerührt. Zur Reaktionslösung werden 0,16 mL (1,2 mmol) 4-Methoxybenzylchlorid zugetropft. Die Mischung wird 16 Stunden unter Rückfluss erhitzt. Nach dem Abkühlen der Reaktionsmischung wird der NaH-Überschuss vorsichtig mit Wasser vernichtet, das THF wird abrotiert und der Rückstand mit Dichlormethan/Wasser mehrmals geschüttelt. Die vereinigten organischen Phasen werden mit Wasser gewaschen und über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet. Nach Abtrennen des Trocknungsmittels wird im Vakuum das Lösungsmittel abdestilliert. Der Rückstand wird säulenchromatographisch gereinigt (Petrolether/Ethylacetat 50+50). Man erhält 0,3 g (70 %) der Verbindung **73** als gelbliches Öl.

Spektrale Daten für **73**: <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 200 MHz): δ = 7.44-7.32 (m, 2H, ArH), 7.29-7.23 (m, 1H, ArH), 7.19-7.12 (m, 3H, ArH), 7.07-6.99 (m, 3H, ArH), 6.85-6.74 (m, 3H,

ArH), 4.96 (s, 2H, -NCH<sub>2</sub>-), 3.92 (s, 3H, -OCH<sub>3</sub>), 3.84 (s, 3H, -OCH<sub>3</sub>), 3.78 (s, 3H, -OCH<sub>3</sub>), 3.70 (s, 3H, -OCH<sub>3</sub>). <sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 50 MHz): δ = 160.0 (ArC), 159.3 (ArC), 152.7 (ArC), 147.4 (ArC), 145.3 (ArC), 129.4 (ArCH), 129.1 (ArCH), 124.6 (ArCH), 123.9 (ArCH), 117.3 (ArCH), 115.9 (ArCH), 113.5 (ArCH), 112.8 (ArCH), 109.8 (ArCH), 61.3 (-OCH<sub>3</sub>), 55.9 (-OCH<sub>3</sub>), 55.4 (-OCH<sub>3</sub>), 55.3 (-OCH<sub>3</sub>), 50.1 (NCH<sub>2</sub>-). MS: *m/z* = 430 (M<sup>+</sup>, 14.7 %), 309 (12 %), 122 (100 %), 91 (3 %), 77 (5 %).

### 4-(3-Ethoxyphenyl)-2-phenyl-1-[2-(1,1,1-trimethylsilyl)ethoxy]methyl-1H-imidazol (74)

Die Darstellung von **74** erfolgt nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift für die Suzuki-Kupplung (wie auf Seite 68 beschrieben) unter Verwendung von 1,20 g (3 mmol) **70**, 0,53 g (3,2 mmol) 3-Ethoxyphenylboronsäure und 0,35 g (0,3 mmol) Tetrakis(triphenylphosphin)-palladium(0). Der Rückstand wird säulenchromatographisch gereinigt (Petrolether/Ethylacetat 70+30). Man erhält 0,8 g (68 %) der Verbindung **74** als farbloses Öl.

Spektrale Daten für **74**: <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 200 MHz): δ = 7.91-7.82 (m, 2H, ArH), 7.53-7.42 (m, 3H, ArH), 7.40-7.30 (m, 1H, ArH), 7.22 (s, 1H, ArH), 7.20-7.13 (m, 2H, ArH), 6.96-6.88 (m, 1H, ArH), 5.14 (s, 2H, -NCH<sub>2</sub>-), 4.08 (q, *J* = 7.0 Hz, 2H, -OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 3.52-3.39 (m, 2H, -OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-), 1.44 (t, 3H, *J* = 7.0 Hz, -OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1.04-0.91 (m, 2H, -OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-), 0.01 (s, 9H, -Si(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>). <sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 50 MHz): δ = 159.2 (ArC), 150.0 (ArC), 135.3 (ArC), 131.2 (ArC), 130.5 (ArC), 129.7 (ArCH), 129.0 (ArCH), 128.9 (ArCH), 128.5 (ArCH), 127.4 (ArCH), 121.0 (ArCH), 114.7 (ArCH), 114.2 (ArCH), 73.2 (NCH<sub>2</sub>-), 65.4 (-OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-), 63.4 (-OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 18.0 (-OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-), 14.8 (-OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), -1.6 (-Si(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>). MS: *m/z* = 394 (M<sup>+</sup>, 14.4%), 336 (62 %), 277 (9 %), 73 (100 %), 45 (13 %).

### 4-(2-Ethoxyphenyl)-2-phenyl-1-[2-(1,1,1-trimethylsilyl)ethoxy]methyl-1H-imidazol (75)

Die Darstellung von **75** erfolgt nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift für die Suzuki-Kupplung (wie auf Seite 68 beschrieben) unter Verwendung von 1,20 g (3 mmol) **70**,

0,53 g (3,2 mmol) 2-Ethoxyphenylboronsäure und 0,35 g (0,3 mmol) Tetrakis(triphenylphosphin)-palladium(0). Der Rückstand wird säulenchromatographisch gereinigt (Petrolether/Ethylacetat 70+30). Man erhält 0,9 g (76 %) der Verbindung **75** als weiße Kristalle (Fp.: 42-49°C).

Spektrale Daten für **75**:  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 200 MHz):  $\delta$  = 7.97-7.86 (m, 2H, ArH), 7.50-7.33 (m, 5H, ArH), 7.17 (s, 1H, ArH), 7.08-6.94 (m, 2H, ArH), 5.23 (s, 2H,  $-\text{NCH}_2-$ ), 4.06 (q,  $J$  = 6.9 Hz, 2H,  $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ), 3.25-3.13 (m, 2H  $-\text{OCH}_2\text{CH}_2-$ ), 1.33 (t,  $J$  = 7.0 Hz, 3H,  $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ), 0.80-0.67 (m, 2H,  $-\text{OCH}_2\text{CH}_2-$ ), -0.11 (s, 9H,  $-\text{Si}(\text{CH}_3)_3$ ).  $^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 50 MHz):  $\delta$  = 156.4 (ArC), 149.3 (ArC), 132.2 (ArCH), 131.5 (ArC), 130.9 (ArC), 130.1 (ArCH), 129.0 (ArCH), 128.8 (ArCH), 128.5 (ArCH), 128.3 (ArCH), 120.8 (ArCH), 119.4 (ArC), 112.3 (ArCH), 73.7 ( $\text{NCH}_2-$ ), 65.9 ( $-\text{OCH}_2\text{CH}_2-$ ), 63.9 ( $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ), 17.8 ( $-\text{OCH}_2\text{CH}_2-$ ), 14.8 ( $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ), -1.6 ( $-\text{Si}(\text{CH}_3)_3$ ). MS:  $m/z$  = 394 ( $\text{M}^+$ , 20.7%), 321 (53 %), 277 (18 %), 176 (15 %), 73 (100 %). CHN-Analyse für  $\text{C}_{23}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_2\text{Si} \times 0.25$  Ethylacetat: Ber. C, 69.21 %; H, 7.74 %; N, 6.73 %. Gef. C, 69.24 %; H, 7.40 %; N, 6.90 %.

### 4-(3-Propoxyphenyl)-2-phenyl-1-[2-(1,1,1-trimethylsilyl)ethoxy]methyl-1H-imidazol (**76**)

Die Darstellung von **76** erfolgt nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift für die Suzuki-Kupplung (wie auf Seite 68 beschrieben) unter Verwendung von 0,80 g (2 mmol) **70**, 0,40 g (2,2 mmol) 3-Propoxyphenylboronsäure und 0,23 g (0,2 mmol) Tetrakis(triphenylphosphin)-palladium(0). Der Rückstand wird säulenchromatographisch gereinigt (Petrolether/Ethylacetat 60+40). Man erhält 0,6 g (73 %) der Verbindung **76** als farbloses Öl.

Spektrale Daten für **76**:  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 200 MHz):  $\delta$  = 7.95-7.83 (m, 2H, ArH), 7.55-7.42 (m, 3H, ArH), 7.41-7.30 (m, 1H, ArH), 7.25-7.12 (m, 3H, ArH), 7.01-6.89 (m, 1H, ArH), 5.14 (s, 2H,  $-\text{NCH}_2-$ ), 3.96 (t,  $J$  = 6,6 Hz, 2H,  $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 3.54-3.40 (m, 2H,  $-\text{OCH}_2\text{CH}_2-$ ), 1.94-1.74 (m, 2H,  $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 1.06 (t,  $J$  = 7.3 Hz, 2H,  $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 1.01-0.92 (m, 2H,  $-\text{OCH}_2\text{CH}_2-$ ), 0.01 (s, 9H,  $-\text{Si}(\text{CH}_3)_3$ ).  $^{13}\text{C-NMR}$

(CDCl<sub>3</sub>, 50 MHz):  $\delta$  = 159.5 (ArC), 150.1 (ArC), 135.5 (ArC), 131.2 (ArC), 130.5 (ArC), 129.8 (ArCH), 129.2 (ArCH), 129.0 (ArCH), 128.6 (ArCH), 127.3 (ArCH), 121.0 (ArCH), 114.9 (ArCH), 114.4 (ArCH), 73.3 (NCH<sub>2</sub>-), 69.6 (-OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-), 65.5 (-OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-), 22.7 (-OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-), 18.1 (-OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-), 10.6 (-OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), -1.5 (-Si(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>). MS:  $m/z$  = 408 (M<sup>+</sup>, 24.9 %), 350 (52 %), 308 (12 %), 103 (10 %), 73 (100 %).

### 4-(3-*n*-Butoxyphenyl)-2-phenyl-1-[2-(1,1,1-trimethylsilyl)ethoxy]methyl-1H-imidazol (77)

Die Darstellung von **77** erfolgt nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift für die Suzuki-Kupplung (wie auf Seite 68 beschrieben) unter Verwendung von 0,80 g (2 mmol) **70**, 0,43 g (2,2 mmol) 3-Butoxyphenylboronsäure und 0,23 g (0,2 mmol) Tetrakis(triphenylphosphin)-palladium(0). Der Rückstand wird säulenchromatographisch gereinigt (Petrolether/Ethylacetat 70+30). Man erhält 0,7 g (83 %) der Verbindung **77** als farbloses Öl.

Spektrale Daten für **77**: <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 200 MHz):  $\delta$  = 7.94-7.82 (m, 2H, ArH), 7.55-7.42 (m, 3H, ArH), 7.40-7.29 (m, 1H, ArH), 7.27-7.12 (m, 3H, ArH), 6.98-6.88 (m, 1H, ArH), 5.13 (s, 2H, -NCH<sub>2</sub>-), 4.05-3.95 (m, 2H, -OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-), 3.52-3.40 (m, 2H, -OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-), 1.89-1.71 (m, 2H, -CH<sub>2</sub>-), 1.62-1.40 (m, 2H, -CH<sub>2</sub>-), 1.06-0.92 (m, 5H, -CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>-), 0.01 (s, 9H, -Si(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>). <sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 50 MHz):  $\delta$  = 159.5 (ArC), 150.2 (ArC), 135.5 (ArC), 131.3 (ArC), 130.7 (ArC), 129.8 (ArCH), 129.1 (ArCH), 129.0 (ArCH), 128.6 (ArCH), 127.6 (ArCH), 121.0 (ArCH), 114.9 (ArCH), 114.3 (ArCH), 73.3 (NCH<sub>2</sub>-), 67.8 (-OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-), 65.5 (-OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-), 31.4 (-CH<sub>2</sub>-), 19.3 (-CH<sub>2</sub>-), 18.1 (-CH<sub>2</sub>-), 13.9 (-CH<sub>3</sub>), -1.5 (-Si(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>). MS:  $m/z$  = 422 (M<sup>+</sup>, 50 %), 392 (17 %), 364 (96 %), 308 (34 %), 73 (100 %).

### 4-(3-Isobutoxyphenyl)-2-phenyl-1-[2-(1,1,1-trimethylsilyl)ethoxy]methyl-1H-imidazol (78)

Die Darstellung von **78** erfolgt nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift für die Suzuki-Kupplung (wie auf Seite 68 beschrieben) unter Verwendung von 0,80 g (2 mmol) **70**,

0,43 g (2,2 mmol) 3-Isobutoxyphenylboronsäure und 0,23 g (0,2 mmol) Tetrakis(triphenylphosphin)-palladium(0). Der Rückstand wird säulenchromatographisch gereinigt (Petrolether/Ethylacetat 70+30). Man erhält 0,7 g (83 %) der Verbindung **78** als farbloses Öl.

Spektrale Daten für **78**:  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 200 MHz):  $\delta$  = 7.98-7.87 (m, 2H, ArH), 7.58-7.45 (m, 3H, ArH), 7.44-7.33 (m, 1H, ArH), 7.30-7.15 (m, 3H, ArH), 7.03-6.92 (m, 1H, ArH), 5.17 (s, 2H,  $-\text{NCH}_2-$ ), 3.87-3.76 (m, 2H,  $-\text{CH}_2-$ ), 3.58-3.44 (m, 2H,  $-\text{OCH}_2\text{CH}_2-$ ), 2.27-2.24 (m, 1H,  $-\text{CH}-$ ) 1.10 (s, 3H,  $-\text{CH}_3$ ), 1.07 (s, 3H,  $-\text{CH}_3$ ), 1.07-0.96 (m, 2H,  $-\text{CH}_2-$ ), 0.1 (s, 9H,  $-\text{Si}(\text{CH}_3)_3$ ).  $^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 50 MHz):  $\delta$  = 159.6 (ArC), 150.1 (ArC), 135.5 (ArC), 131.2 (ArC), 130.6 (ArC), 129.7 (ArCH), 129.0 (ArCH), 128.9 (ArCH), 128.6 (ArCH), 127.5 (ArCH), 120.9 (ArCH), 114.8 (ArCH), 114.3 (ArCH), 74.5 ( $-\text{CH}_2-$ ), 73.3 ( $-\text{CH}_2-$ ), 65.5 ( $-\text{OCH}_2\text{CH}_2-$ ), 28.3 ( $-\text{CH}-$ ), 19.3 (2x  $-\text{CH}_3$ ), 18.1 ( $-\text{CH}_2-$ ), -1.5 ( $-\text{Si}(\text{CH}_3)_3$ ). MS:  $m/z$  = 422 ( $\text{M}^+$ , 1.2 %), 364 (8 %), 307 (7 %), 103 (5 %), 73 (100 %), 41 (12 %). CHN-Analyse für  $\text{C}_{25}\text{H}_{34}\text{N}_2\text{O}_2\text{Si}$ : Ber. C, 71.05 %; H, 8.11%; N, 6.63 %; Gef. C, 70.80 %; H, 7.66 %; N, 6.48 %.

### 4-(3-Methylthiophenyl)-2-phenyl-1-[2-(1,1,1-trimethylsilyl)ethoxy]methyl-1H-imidazol (**79**)

Die Darstellung von **79** erfolgt nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift für die Suzuki-Kupplung (wie auf Seite 68 beschrieben) unter Verwendung von 1,20 g (3 mmol) **70**, 0,54 g (3,2 mmol) 3-Methylthiophenylboronsäure und 0,35 g (0,3 mmol) Tetrakis(triphenylphosphin)-palladium(0). Der Rückstand wird säulenchromatographisch gereinigt (Petrolether/Ethylacetat 80+20). Man erhält 0,7 g (59 %) der Verbindung **79** als farbloses Öl.

Spektrale Daten für **79**:  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 200 MHz):  $\delta$  = 7.91-7.82 (m, 2H, ArH), 7.55-7.44 (m, 4H, ArH), 7.39-7.34 (m, 2H, ArH), 7.30-7.22 (m, 2H, ArH), 5.10 (s, 2H,  $-\text{NCH}_2-$ ), 3.58-3.39 (m, 2H,  $-\text{OCH}_2\text{CH}_2-$ ), 2.51 (s, 3H,  $-\text{SCH}_3$ ), 1.06-0.92 (m, 2H,  $-\text{OCH}_2\text{CH}_2-$ ), 0.01 (s, 9H,  $-\text{Si}(\text{CH}_3)_3$ ).  $^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 50 MHz):  $\delta$  = 150.2 (ArC), 139.4 (ArC), 135.0 (ArC), 130.5 (ArC), 130.3 (ArC), 129.2 (ArCH), 129.1 (ArCH),

129.0 (ArCH), 128.6 (ArCH), 127.4 (ArCH), 126.5 (ArCH), 126.0 (ArCH), 125.4 (ArCH), 73.3 (NCH<sub>2</sub>-), 65.5 (-OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-), 18.0 (-OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-), 15.7 (-SCH<sub>3</sub>), -1.5 (-Si(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>). MS:  $m/z$  = 396 (M<sup>+</sup>, 11.8%), 338 (77 %), 73 (100 %), 57 (36 %), 43 (55 %). CHN-Analyse für C<sub>22</sub>H<sub>28</sub>N<sub>2</sub>OSSi: Ber. C, 66.62 %; H, 7.12 %; N, 7.06 %. Gef. C, 66.60 %; H, 7.00 %; N, 6.89 %.

### 4-(2-Methylthiophenyl)-2-phenyl-1-[2-(1,1,1-trimethylsilyl)ethoxy]methyl-1H-imidazol (80)

Die Darstellung von **80** erfolgt nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift für die Suzuki-Kupplung (wie auf Seite 68 beschrieben) unter Verwendung von 0,80 g (2 mmol) **70**, 0,37 g (2,2 mmol) 2-Methylthiophenylboronsäure und 0,23 g (0,2 mmol) Tetrakis(triphenylphosphin)-palladium(0). Der Rückstand wird säulenchromatographisch gereinigt (Petrolether/Ethylacetat 80+20). Man erhält 0,7 g (88 %) der Verbindung **80** als farbloses Öl.

Spektrale Daten für **80**: <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 200 MHz):  $\delta$  = 7.98-7.87 (m, 2H, ArH), 7.52-7.37 (m, 5H, ArH), 7.30-7.17 (m, 3H, ArH), 5.13 (s, 2H, -NCH<sub>2</sub>-), 3.28-3.15 (m, 2H, -OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-), 2.40 (s, 3H, -SCH<sub>3</sub>), 0.82-0.70 (m, 2H, -OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-), -0.10 (s, 9H, -Si(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>). <sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 50 MHz):  $\delta$  = 149.4 (ArC), 140.7 (ArC), 132.2 (ArCH), 131.9 (ArC), 130.5 (ArC), 129.7 (ArCH), 129.1 (ArCH), 129.0 (ArCH), 128.6 (ArCH), 128.0 (ArCH), 124.6 (ArCH), 124.4 (ArCH), 73.4 (NCH<sub>2</sub>-), 66.0 (-OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-), 17.9 (-OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-), 15.2 (-SCH<sub>3</sub>), -1.5 (-Si(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>). MS:  $m/z$  = 396 (M<sup>+</sup>, 60.9%), 323 (18 %), 279 (35 %), 265 (29 %), 176 (50 %), 73 (100 %). CHN-Analyse für C<sub>22</sub>H<sub>28</sub>N<sub>2</sub>OSSi: Ber. C, 66.62 %; H, 7.12 %; N, 7.06 %. Gef. C, 66.31 %; H, 6.98 %; N, 6.84 %.

### 4-(3-Ethylthiophenyl)-2-phenyl-1-[2-(1,1,1-trimethylsilyl)ethoxy]methyl-1H-imidazol (81)

Die Darstellung von **81** erfolgt nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift für die Suzuki-Kupplung (wie auf Seite 68 beschrieben) unter Verwendung von 0,80 g (2 mmol) **70**, 0,40 g (2,2 mmol) 3-Ethylthiophenylboronsäure und 0,23 g (0,2 mmol) Tetrakis(triphenylphosphin)-palladium(0). Der Rückstand wird säulenchromatographisch

gereinigt (Petrolether/Ethylacetat 80+20). Man erhält 0,6 g (73 %) der Verbindung **81** als farbloses Öl.

Spektrale Daten für **81**:  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 200 MHz):  $\delta$  = 7.90-7.79 (m, 2H, ArH), 7.60-7.54 (m, 1H, ArH), 7.51-7.41 (m, 3H, ArH), 7.40-7.29 (m, 3H, ArH), 7.25-7.20 (m, 1H, ArH), 5.12 (s, 2H,  $-\text{NCH}_2-$ ), 3.54-3.42 (m, 2H,  $-\text{OCH}_2\text{CH}_2-$ ), 2.97 (q,  $J$  = 7.3 Hz, 2H,  $-\text{SCH}_2\text{CH}_3$ ), 1.32 (t,  $J$  = 7.3 Hz, 3H,  $-\text{SCH}_2\text{CH}_3$ ), 1.08-0.96 (m, 2H,  $-\text{OCH}_2\text{CH}_2-$ ), 0.02 (s, 9H,  $-\text{Si}(\text{CH}_3)_3$ ).  $^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 50 MHz):  $\delta$  = 150.0 (ArC), 137.9 (ArC), 135.1 (ArC), 130.4 (ArC), 129.9 (ArC), 129.5 (ArCH), 129.3 (ArCH), 129.0 (ArCH), 128.7 (ArCH), 128.7 (ArCH), 128.3 (ArCH), 126.9 (ArCH), 126.1 (ArCH), 73.4 ( $\text{NCH}_2-$ ), 65.7 ( $-\text{OCH}_2\text{CH}_2-$ ), 27.4 ( $-\text{SCH}_2\text{CH}_3$ ), 18.1 ( $-\text{OCH}_2\text{CH}_2-$ ), 14.4 ( $-\text{SCH}_2\text{CH}_3$ ), -1.4 ( $-\text{Si}(\text{CH}_3)_3$ ). MS:  $m/z$  = 410 ( $\text{M}^+$ , 3.5 %), 352 (12 %), 75 (10 %), 73 (100 %), 57 (37 %). CHN-Analyse für  $\text{C}_{23}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{OSSi}$ : Ber. C, 67.27 %; H, 7.36 %; N, 6.82 %. Gef. C, 66.99 %; H, 7.16 %; N, 6.69 %.

### 5-(3-Ethoxyphenyl)-2-phenyl-1H-imidazol (**82**)

Die Darstellung von **82** erfolgt nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift für die Abspaltung der SEM-Schutzgruppe (wie auf Seite 69 beschrieben) unter Verwendung von 0,40 g (1 mmol) **74**. Der Rückstand wird durch Umkristallisation aus 96% EtOH gereinigt. Man erhält 0,2 g (76 %) der Verbindung **82** als weiße Kristalle (Fp.: 132-137 °C).

Spektrale Daten für **82**:  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 200 MHz):  $\delta$  = 7.91-7.78 (m, 2H, ArH), 7.38-7.22 (m, 7H, ArH), 6.83-6.73 (m, 1H, ArH), 4.00 (q,  $J$  = 6.9 Hz, 2H,  $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ), 1.37 (t,  $J$  = 6.9 Hz, 3H,  $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ).  $^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 50 MHz):  $\delta$  = 159.3 (ArC), 147.2 (ArC), 138.9 (ArC), 133.8 (ArC), 129.9 (ArC), 129.7 (ArCH), 128.8 (ArCH), 128.7 (ArCH), 125.5 (ArCH), 117.4 (ArCH), 113.5 (ArCH), 110.9 (ArCH), 63.4 ( $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ), 14.8 ( $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ). MS:  $m/z$  = 264 ( $\text{M}^+$ , 100 %), 236 (42 %), 208 (20 %), 104 (23 %), 77 (42 %). HRMS ( $\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O} + \text{H}^+$ ): Ber. 265.1341. Gef. 265.1338.

### 5-(2-Ethoxyphenyl)-2-phenyl-1H-imidazol (**83**)

Die Darstellung von **83** erfolgt nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift für die Abspaltung der SEM-Schutzgruppe (wie auf Seite 69 beschrieben) unter Verwendung von 0,40 g (1 mmol) **75**. Der Rückstand wird durch Umkristallisation aus 96% EtOH gereinigt. Man erhält 0,1 g (38 %) der Verbindung **83** als weiße Kristalle (Fp.: 54-59°C).

Spektrale Daten für **83**:  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 200 MHz):  $\delta$  = 8.23-8.04 (m, 3H, ArH), 7.72 (s, 1H, ArH), 7.60-7.45 (m, 3H, ArH), 7.38-7.23 (m, 1H, ArH), 7.10-6.98 (s, 2H, ArH), 4.20 (q,  $J$  = 6.9 Hz, 2H,  $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ), 1.53 (t,  $J$  = 6.9 Hz, 3H,  $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ).  $^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 50 MHz):  $\delta$  = 154.9 (ArC), 144.1 (ArC), 132.2 (ArC), 129.6 (ArCH), 128.4 (ArCH), 127.1 (ArCH), 126.3 (ArC), 126.0 (ArCH), 120.0 (ArCH), 118.9 (ArCH), 118.1 (ArC), 111.4 (ArCH), 63.4 ( $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ), 14.4 ( $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ). MS:  $m/z$  = 264 ( $\text{M}^+$ , 81 %), 249 (14 %), 132 (100 %), 104 (30 %), 77 (30 %). HRMS ( $\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O} + \text{H}^+$ ) Ber: 265.1341. Gef. 265.1323.

### 5-(3-Propoxyphenyl)-2-phenyl-1H-imidazol (**84**)

Die Darstellung von **84** erfolgt nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift für die Abspaltung der SEM-Schutzgruppe (wie auf Seite 69 beschrieben) unter Verwendung von 0,41 g (1 mmol) **76**. Der Rückstand wird säulenchromatographisch gereinigt (Petrolether/Ethylacetat 60+40). Man erhält 0,2 g (72 %) der Verbindung **84** als farbloses Öl.

Spektrale Daten für **84**:  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 200 MHz):  $\delta$  = 8.27 (br s, 1H, NH), 7.98-7.78 (m, 2H, ArH), 7.50-7.23 (m, 7H, ArH), 6.91-6.72 (m, 1H, ArH), 3.93 (t,  $J$  = 6.6 Hz, 2H,  $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 1.90-1.69 (m, 2H,  $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 1.02 (t,  $J$  = 7.3 Hz, 3H,  $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ).  $^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 50 MHz):  $\delta$  = 159.5 (ArC), 146.9 (ArC), 133.6 (ArC), 129.7 (ArC), 129.6 (ArCH), 128.7 (ArCH), 125.3 (ArCH), 117.2 (ArCH), 113.4 (ArCH), 110.9 (ArCH), 69.4 ( $-\text{OCH}_2\text{CH}_2-$ ), 22.5 ( $-\text{CH}_2-$ ), 10.4 ( $-\text{CH}_3$ ). MS:  $m/z$  = 278 ( $\text{M}^+$ , 100 %), 236 (81 %), 208 (26 %), 77 (42 %), 43 (32 %), 41 (30 %).

### 5-(3-Propoxyphenyl)-2-phenyl-1*H*-imidazol Hydrochlorid (**84** x HCl)

Die Überführung von **84** in das Hydrochlorid erfolgt nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift für die Überführung der Imidazolderivate in die entsprechenden Hydrochloride (wie auf Seite 69 beschrieben) unter Verwendung von 0,14 g (0,5 mmol) **84**. Man erhält 0,1 g (64 %) der Verbindung **84** als Hydrochlorid in Form von weißen Kristallen (Fp.: 147-151°C).

CHN-Analyse für  $C_{18}H_{18}N_2O \times HCl$ : Ber. C, 68.67 %; H, 6.08 %; N, 8.90 %. Gef. C, 68.52 %; H, 5.97 %; N, 8.62 %.

### 5-(3-*n*-Butoxyphenyl)-2-phenyl-1*H*-imidazol (**85**)

Die Darstellung von **85** erfolgt nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift für die Abspaltung der SEM-Schutzgruppe (wie auf Seite 69 beschrieben) unter Verwendung von 0,42 g (1 mmol) **77**. Der Rückstand wird säulenchromatographisch gereinigt (Petrolether/Ethylacetat 60+40). Man erhält 0,2 g (68 %) der Verbindung **85** als farbloses Öl.

Spektrale Daten für **85**:  $^1H$ -NMR ( $CDCl_3$ , 200 MHz):  $\delta$  = 10.4 (br s, 1H, NH), 7.93-7.75 (m, 2H, ArH), 7.46-7.14 (m, 7H, ArH), 6.88-6.71 (m, 1H, ArH), 4.00-3.83 (m, 2H,  $-OCH_2-$ ), 1.83-1.63 (m, 2H,  $-CH_2-$ ), 1.56-1.36 (m, 2H,  $-CH_2-$ ), 1.05-0.83 (m, 3H,  $-CH_3$ ).  $^{13}C$ -NMR ( $CDCl_3$ , 50 MHz):  $\delta$  = 159.4 (ArC), 147.3 (ArC), 138.8 (ArC), 133.7 (ArC), 129.8 (ArC), 129.6 (ArCH), 128.6 (ArCH), 128.6 (ArCH), 125.4 (ArCH), 118.0 (ArCH), 117.2 (ArCH), 113.4 (ArCH), 110.8 (ArCH), 67.5 ( $-OCH_2CH_2-$ ), 31.2 ( $-CH_2-$ ), 19.1 ( $-CH_2-$ ), 13.7 ( $-CH_3$ ). MS:  $m/z$  = 292 ( $M^+$ , 1.7 %), 81 (22 %), 69 (88 %), 55 (46 %), 43 (100 %), 41 (65 %).

### 5-(3-*n*-Butoxyphenyl)-2-phenyl-1*H*-imidazol Hydrochlorid (**85** x HCl)

Die Überführung von **85** in das Hydrochlorid erfolgt nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift für die Überführung der Imidazolderivate in die entsprechenden Hydrochloride (wie auf Seite 69 beschrieben) unter Verwendung von 0,15 g (0,5

mmol) **85**. Man erhält 0,1 g (61 %) der Verbindung **85** als Hydrochlorid in Form von weißen Kristallen (Fp.: 153-158°C).

CHN-Analyse für  $C_{19}H_{20}N_2O \times HCl$ : Ber. C, 69.40 %; H, 6.44 %; N, 8.52 %. Gef. C, 69.30 %; H, 6.12 %; N, 8.37 %.

### 5-(3-Isobutoxyphenyl)-2-phenyl-1H-imidazol (**86**)

Die Darstellung von **86** erfolgt nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift für die Abspaltung der SEM-Schutzgruppe (wie auf Seite 69 beschrieben) unter Verwendung von 0,42 g (1 mmol) **78**. Der Rückstand wird säulenchromatographisch gereinigt (Petrolether/Ethylacetat 70+30). Man erhält 0,2 g (68 %) der Verbindung **86** als farbloses Öl.

Spektrale Daten für **86**:  $^1H$ -NMR ( $CDCl_3$ , 200 MHz):  $\delta$  = 9.99 (br s, 1H, NH), 7.99-7.75 (m, 2H, ArH), 7.49-7.16 (m, 7H, ArH), 6.94-6.70 (m, 1H, ArH), 3.77-3.64 (m, 2H,  $-OCH_2CH_2-$ ), 2.17-1.93 (m, 1H,  $-CH-$ ), 1.00 (s, 3H,  $-CH_3$ ), 0.97 (s, 3H,  $-CH_3$ ).  $^{13}C$ -NMR ( $CDCl_3$ , 50 MHz):  $\delta$  = 159.7 (ArC), 147.3 (ArC), 138.9 (ArC), 133.8 (ArC), 129.9 (ArC), 129.7 (ArCH), 128.8 (ArCH), 128.7 (ArCH), 125.5 (ArCH), 118.0 (ArCH), 117.3 (ArCH), 113.5 (ArCH), 111.0 (ArCH), 74.4 ( $-OCH_2CH_2-$ ), 28.3 ( $-CH-$ ), 19.3 (2x $CH_3$ ). MS:  $m/z$  = 292 ( $M^+$ , 2.6 %), 236 (5 %), 69 (31 %), 57 (17 %), 43 (100 %), 41 (26 %).

### 5-(3-Isobutoxyphenyl)-2-phenyl-1H-imidazol Hydrochlorid (**86 x HCl**)

Die Überführung von **86** in das Hydrochlorid erfolgt nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift für die Überführung der Imidazolderivate in die entsprechenden Hydrochloride (wie auf Seite 69 beschrieben) unter Verwendung von 0,15 g (0,5 mmol) **86**. Man erhält 0,1 g (61 %) der Verbindung **86** als Hydrochlorid in Form von weißen Kristallen (Fp.: 162-168°C).

CHN-Analyse für  $C_{18}H_{18}N_2O \times HCl$ : Ber. C, 69.40 %; H, 6.44 %; N, 8.52 %. Gef. C, 69.57 %; H, 6.46 %; N, 8.30 %.

### 5-(3-Methylthiophenyl)-2-phenyl-1*H*-imidazol (**87**)

Die Darstellung von **87** erfolgt nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift für die Abspaltung der SEM-Schutzgruppe (wie auf Seite 69 beschrieben) unter Verwendung von 0,40 g (1 mmol) **79**. Der Rückstand wird durch Umkristallisation aus 96% EtOH gereinigt. Man erhält 0,2 g (75 %) der Verbindung **87** als weiße Kristalle (Fp.: 153-156°C).

Spektrale Daten für **87**:  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3/\text{DMSO-}d_6$ , 200 MHz):  $\delta$  = 8.10-8.01 (m, 2H, ArH), 7.77-7.72 (m, 1H, ArH), 7.60-7.52 (m, 1H, ArH), 7.48-7.29 (m, 5H, ArH), 7.16-7.07 (m, 1H, ArH), 2.54 (s, 3H,  $-\text{SCH}_3$ ).  $^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3/\text{DMSO-}d_6$ , 50 MHz):  $\delta$  = 146.3 (ArC), 138.0 (ArC), 137.4 (ArC), 132.8 (ArC), 129.6 (ArC), 128.3 (ArCH), 127.9 (ArCH), 127.7 (ArCH), 124.9 (ArCH), 123.8 (ArCH), 122.1 (ArCH), 121.0 (ArCH), 15.0 ( $-\text{SCH}_3$ ). MS:  $m/z$  = 266 ( $\text{M}^+$ , 100 %), 265 (40 %), 220 (19 %), 89 (18 %), 43 (19 %). CHN-Analyse für  $\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{S} \times 0.1 \text{ H}_2\text{O}$ : Ber. C, 71.81 %; H, 5.43 %; N, 10.34 %. Gef. C, 71.99 %; H, 5.30 %; N, 10.04 %.

### 5-(2-Methylthiophenyl)-2-phenyl-1*H*-imidazol (**88**)

Die Darstellung von **88** erfolgt nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift für die Abspaltung der SEM-Schutzgruppe (wie auf Seite 69 beschrieben) unter Verwendung von 0,40 g (1 mmol) **80**. Der Rückstand wird durch Umkristallisation aus 70% EtOH gereinigt. Man erhält 0,2 g (75 %) der Verbindung **88** als weiße Kristalle (Fp.: 167-169°C).

Spektrale Daten für **88**:  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 200 MHz):  $\delta$  = 8.17 (br s, 1H, NH), 7.96-7.83 (m, 2H, ArH), 7.74-7.63 (m, 1H, ArH), 7.48 (s, 1H, ArH), 7.44-7.17 (m, 6H, ArH), 2.42 (s, 3H,  $-\text{SCH}_3$ ).  $^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 50 MHz):  $\delta$  = 146.3 (ArC), 134.8 (ArC), 134.5 (ArC), 130.6 (ArC), 129.5 (ArC), 128.9 (ArCH), 128.7 (ArCH), 128.0 (ArCH), 127.7 (ArCH), 125.7 (ArCH), 125.3 (ArCH), 123.3 (ArCH), 16.7 ( $-\text{SCH}_3$ ). MS:  $m/z$  = 266 ( $\text{M}^+$ , 100 %), 220 (11 %), 162 (14 %), 148 (41 %), 121 (32 %), 117 (34 %). CHN-Analyse für  $\text{C}_{22}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{OSSi}$ : Ber. C, 72.15 %; H, 5.30 %; N, 10.52 %. Gef. C, 71.90 %; H, 5.27 %; N, 10.27 %.

### 5-(3-Ethylthiophenyl)-2-phenyl-1*H*-imidazol (**89**)

Die Darstellung von **89** erfolgt nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift für die Abspaltung der SEM-Schutzgruppe (wie auf Seite 69 beschrieben) unter Verwendung von 0,41 g (1 mmol) **81**. Der Rückstand wird säulenchromatographisch gereinigt (Petrolether/Ethylacetat 70+30). Man erhält 0,2 g (71 %) der Verbindung **89** als farbloses Öl.

Spektrale Daten für **89**:  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-}d_6$ , 200 MHz):  $\delta$  = 14.8 (br s, 1H, NH), 8.45-8.26 (m, 3H, ArH), 7.99 (s, 1H, ArH), 7.92-7.80 (m, 1H, ArH), 7.79-7.63 (m, 3H, ArH), 7.58-7.35 (m, 2H, ArH), 3.14 (q,  $J$  = 7.3 Hz, 2H,  $-\text{SCH}_2\text{CH}_3$ ), 1.29 (t,  $J$  = 7.3 Hz, 3H,  $-\text{SCH}_2\text{CH}_3$ ).  $^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{DMSO-}d_6$ , 50 MHz):  $\delta$  = 144.6 (ArC), 137.7 (ArC), 133.5 (ArC), 131.8 (ArCH), 129.6 (ArCH), 129.2 (ArCH), 128.1 (ArC), 128.0 (ArCH), 127.4 (ArCH), 124.6 (ArCH), 123.5 (ArC), 122.9 (ArCH), 117.0 (ArCH), 25.9 ( $-\text{SCH}_2\text{CH}_3$ ), 14.1 ( $-\text{SCH}_2\text{CH}_3$ ). MS:  $m/z$  = 280 ( $\text{M}^+$ , 100%), 252 (32.7 %), 121 (30 %), 89 (27 %), 77 (37 %).

### 5-(3-Ethylthiophenyl)-2-phenyl-1*H*-imidazol Hydrochlorid (**89 x HCl**)

Die Überführung von **89** in das Hydrochlorid erfolgt nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift für die Überführung der Imidazolderivate in die entsprechenden Hydrochloride (wie auf Seite 69 beschrieben) unter Verwendung von 0,14 g (0,5 mmol) **89**. Man erhält 0,1 g (63 %) der Verbindung **89** als Hydrochlorid in Form von weißen Kristallen (Fp.: 173-177°C).

CHN-Analyse für  $\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{S} \times \text{HCl}$ : Ber. C, 64.44 %; H, 5.41 %; N, 8.84 %. Gef. C, 64.75 %; H, 5.38 %; N, 8.57 %.

### 4,5-Dibrom-2-(3-thienyl)-1-[2-(1,1,1-trimethylsilyl)ethoxy]methyl-1*H*-imidazol (**90**)

Die Darstellung von **90** erfolgt nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift für die Suzuki-Kupplung (wie auf Seite 68 beschrieben) unter Verwendung von 2,18 g (5 mmol) **26**, 0,67 g (5,2 mmol) 3-Thienylboronsäure und 0,58 g (0,5 mmol) Tetrakis-(triphenylphosphin)-palladium(0). Der Rückstand wird säulenchromatographisch

gereinigt (Petrolether/Ethylacetat 90+10). Man erhält 1,8 g (82 %) der Verbindung **90** als farbloses Öl.

Es konnte weder mittels Säulenchromatographie noch destillativ das Produkt **90** vom Eddukt **1** getrennt werden. Im  $^1\text{H}$ -NMR Spektrum ist deutlich der Eddukt Anteil erkennbar (~25%). Für die nächsten Syntheseschritte wurde das Rohprodukt eingesetzt.

Spektrale Daten für **90**:  $^1\text{H}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 200 MHz):  $\delta$  = 7.96-7.89 (m, 1H, ArH), 7.62-7.54 (m, 1H, ArH), 7.45-7.35 (m, 1H, ArH), 5.37 (s, 2H,  $-\text{NCH}_2-$ ), 3.78-3.65 (m, 2H,  $-\text{OCH}_2\text{CH}_2-$ ), 1.04-0.92 (m, 2H,  $-\text{OCH}_2\text{CH}_2-$ ), 0.02 (s, 9H,  $-\text{Si}(\text{CH}_3)_3$ ).  $^{13}\text{C}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 50 MHz):  $\delta$  = 145.7 (ArC), 130.1 (ArC), 127.9 (ArCH), 126.2 (ArCH), 125.9 (ArCH), 117.3 (ArC), 104.6 (ArC), 74.4 ( $\text{NCH}_2-$ ), 66.9 ( $-\text{OCH}_2\text{CH}_2-$ ), 18.0 ( $-\text{OCH}_2\text{CH}_2-$ ), -1.5 ( $-\text{Si}(\text{CH}_3)_3$ ). MS:  $m/z$  = 438 ( $\text{M}^+$ , 0.5 %), 376 (1 %), 103 (4 %), 73 (100 %), 57 (7 %). Auf die CHN Analyse wurde aufgrund mangelnder Reinheit verzichtet.

### 4,5-Dibrom-2-(2-furyl)-1-[2-(1,1,1-trimethylsilyl)ethoxy]methyl-1H-imidazol (**91**)

Die Darstellung von **91** erfolgt nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift für die Suzuki-Kupplung (wie auf Seite 68 beschrieben) unter Verwendung von 2,18 g (5 mmol) **26**, 0,58 g (5,2 mmol) 2-Furanylboronsäure und 0,58 g (0,5 mmol) Tetrakis(triphenylphosphin)-palladium(0). Der Rückstand wird säulenchromatographisch gereinigt (Petrolether/Ethylacetat 90+10). Man erhält 1,1 g (52 %) der Verbindung **91** als farbloses Öl.

Spektrale Daten für **91**:  $^1\text{H}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 200 MHz):  $\delta$  = 7.56-7.51 (m, 1H, ArH), 7.04-6.98 (m, 1H, ArH), 6.56-6.50 (m, 1H, ArH), 5.55 (s, 2H,  $-\text{NCH}_2-$ ), 3.67-3.54 (m, 2H,  $-\text{OCH}_2\text{CH}_2-$ ), 0.97-0.83 (m, 2H,  $-\text{OCH}_2\text{CH}_2-$ ), -0.04 (s, 9H,  $-\text{Si}(\text{CH}_3)_3$ ).  $^{13}\text{C}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 50 MHz):  $\delta$  = 143.9 (ArC), 143.5 (ArCH), 140.7 (ArC), 118.1 (ArC), 111.8 (ArCH), 111.6 (ArCH), 105.2 (ArC), 74.9 ( $\text{NCH}_2-$ ), 66.8 ( $-\text{OCH}_2\text{CH}_2-$ ), 17.8 ( $-\text{OCH}_2\text{CH}_2-$ ), -1.5 ( $-\text{Si}(\text{CH}_3)_3$ ). MS:  $m/z$  = 422 ( $\text{M}^+$ , 0.6 %), 364 (3 %), 137 (2 %), 131

(3 %), 103 (6 %), 73 (100 %). CHN-Analyse für  $C_{13}H_{18}Br_2N_2O_2Si$ : Ber. C, 36.98 %; H, 4.30 %; N, 6.64 %. Gef. C, 36.45 %; H, 4.11 %; N, 6.49 %.

### 4-Brom-2-(3-thienyl)-1-[2-(1,1,1-trimethylsilyl)ethoxy]methyl-1H-imidazol (92)

Die Darstellung von **92** erfolgt nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift für die Dehalogenierung *via* Halogen-Metall-Austausch (wie auf Seite 69 beschrieben) unter Verwendung von 1,75 g (4 mmol) **90** und 2,5 mL einer 1,6 M *n*-BuLi-Lösung. Der Rückstand wird säulenchromatographisch (Toluol/Ethylacetat 90+10) und durch Umkristallisation aus 90% EtOH gereinigt. Man erhält 1,2 g (83 %) der Verbindung **92** als weiße Kristalle (Fp.: 65-71°C).

Spektrale Daten für **92**:  $^1H$ -NMR ( $CDCl_3$ , 200 MHz):  $\delta$  = 7.88-7.81 (m, 1H, ArH), 7.62-7.54 (m, 1H, ArH), 7.43-7.35 (m, 1H, ArH), 7.02 (s, 1H, ArH), 5.27 (s, 2H, -NCH<sub>2</sub>-), 3.67-3.55 (m, 2H, -OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-), 1.01-0.89 (m, 2H, -OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-), 0.007 (s, 9H, -Si(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>).  $^{13}C$ -NMR ( $CDCl_3$ , 50 MHz):  $\delta$  = 144.5 (ArC), 129.8 (ArC), 128.1 (ArCH), 126.1 (ArCH), 125.5 (ArCH), 120.0 (ArCH), 115.0 (ArC), 75.5 (NCH<sub>2</sub>-), 66.8 (-OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-), 17.8 (-OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-), -1.4 (-Si(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>). MS:  $m/z$  = 360 ( $M^+$ , 0.7 %), 302 (2 %), 221 (4 %), 103 (4 %), 73 (100 %), 69 (6 %). CHN-Analyse für  $C_{13}H_{19}BrN_2OSSi \times 0.50 H_2O$ : Ber. C, 42.39 %; H, 5.47 %; N, 7.60 %. Gef. C, 42.55 %; H, 5.09 %; N, 7.61 %.

### 4-Brom-2-(2-furyl)-1-[2-(1,1,1-trimethylsilyl)ethoxy]methyl-1H-imidazol (93)

Die Darstellung von **93** erfolgt nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift für die Dehalogenierung *via* Halogen-Metall-Austausch (wie auf Seite 69 beschrieben) unter Verwendung von 1,06 g (2,5 mmol) **91** und 1,6 mL einer 1,6 M *n*-BuLi-Lösung. Der Rückstand wird säulenchromatographisch gereinigt (Toluol/Ethylacetat 90+10). Man erhält 0,7 g (82 %) der Verbindung **93** als farbloses Öl.

Spektrale Daten für **93**:  $^1H$ -NMR ( $CDCl_3$ , 200 MHz):  $\delta$  = 7.52-7.45 (m, 1H, ArH), 7.00 (s, 1H, ArH), 6.95-6.90 (m, 1H, ArH), 6.51-6.45 (m, 1H, ArH), 5.44 (s, 2H, -NCH<sub>2</sub>-), 3.58-3.46 (m, 2H, -OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-), 0.93-0.80 (m, 2H, -OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-), -0.07 (s, 9H, -Si(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>).

-Si(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>). <sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 50 MHz): δ = 144.1 (ArC), 143.1 (ArCH), 139.3 (ArC), 119.7 (ArCH), 115.7 (ArC), 111.6 (ArCH), 110.9 (ArCH), 75.9 (NCH<sub>2</sub>-), 66.6 (-OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-), 17.6 (-OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-), -1.5 (-Si(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>). MS: m/z = 344 (M<sup>+</sup>, 0.8 %), 284 (5 %), 205 (2 %), 73 (100 %), 45 (9 %). CHN-Analyse für C<sub>13</sub>H<sub>19</sub>BrN<sub>2</sub>O<sub>2</sub>Si: Ber. C, 45.48 %; H, 5.58 %; N, 8.16 %. Gef. C, 45.22 %; H, 5.35 %; N, 8.04 %.

### 4-(3-Ethylthiophenyl)-2-(3-thienyl)-1-[2-(1,1,1-trimethylsilyl)ethoxy]methyl-1H-imidazol (**94**)

Die Darstellung von **94** erfolgt nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift für die Suzuki-Kupplung (wie auf Seite 68 beschrieben) unter Verwendung von 0,72 g (2 mmol) **92**, 0,40 g (2,2 mmol) 3-Ethylthiophenylboronsäure und 0,23 g (0,2 mmol) Tetrakis(triphenylphosphin)-palladium(0). Der Rückstand wird säulenchromatographisch gereinigt (Toluol/Ethylacetat 19+1). Man erhält 0,6 g (72 %) der Verbindung **94** als farbloses Öl.

Spektrale Daten für **94**: <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 200 MHz): δ = 7.89-7.77 (m, 2H, ArH), 7.66-7.57 (m, 2H, ArH), 7.41-7.14 (m, 4H, ArH), 5.27 (s, 2H, -NCH<sub>2</sub>-), 3.64-3.52 (m, 2H, -OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-), 2.95 (q, J = 7.3 Hz, 2H, -SCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1.28 (t, J = 7.3 Hz, 2H, -SCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 0.97-0.84 (m, 2H, -OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-), -0.06 (s, 9H, -Si(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>). <sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 50 MHz): δ = 144.8 (ArC), 140.2 (ArC), 136.9 (ArC), 134.4 (ArC), 129.0 (ArCH), 128.3 (ArCH), 127.7 (ArCH), 126.0 (ArCH), 125.8 (ArCH), 125.3 (ArCH), 122.7 (ArCH), 117.0 (ArCH), 75.6 (NCH<sub>2</sub>-), 66.6 (-OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-), 27.8 (-SCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 17.9 (-OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-), 14.4 (-SCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), -1.4 (-Si(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>). MS: m/z = 416 (M<sup>+</sup>, 1.4 %), 154 (29 %), 91 (19 %), 73 (100 %), 69 (58 %).

### 4-(3-Methylthiophenyl)-2-(2-furyl)-1-[2-(1,1,1-trimethylsilyl)ethoxy]methyl-1H-imidazol (**95**)

Die Darstellung von **95** erfolgt nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift für die Suzuki-Kupplung (wie auf Seite 68 beschrieben) unter Verwendung von 0,70 g (2 mmol) **93**, 0,37 g (2,2 mmol) 3-Methylthiophenylboronsäure und 0,23 g (0,2 mmol) Tetrakis(triphenylphosphin)-palladium(0). Der Rückstand wird säulenchromatographisch

gereinigt (Petrolether/Ethylacetat 9+1). Man erhält 0,4 g (52 %) der Verbindung **95** als farbloses Öl.

Spektrale Daten für **95**:  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 200 MHz):  $\delta$  = 7.81-7.75 (m, 1H, ArH), 7.64-7.52 (m, 2H, ArH), 7.38-7.26 (m, 2H, ArH), 7.20-7.77 (m, 1H, ArH), 7.02-6.96 (m, 1H, ArH), 6.57-6.50 (m, 1H, ArH), 5.49 (s, 2H,  $-\text{NCH}_2-$ ), 3.64-3.52 (m, 2H,  $-\text{OCH}_2\text{CH}_2-$ ), 2.53 (s, 2H,  $-\text{SCH}_3$ ), 0.97-0.85 (m, 2H,  $-\text{OCH}_2\text{CH}_2-$ ), -0.04 (s, 9H,  $-\text{Si}(\text{CH}_3)_3$ ).  $^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 50 MHz):  $\delta$  = 144.8 (ArC), 143.0 (ArCH), 141.1 (ArC), 139.8 (ArC), 138.7 (ArC), 134.2 (ArC), 128.9 (ArCH), 125.2 (ArCH), 123.2 (ArCH), 121.9 (ArCH), 116.9 (ArCH), 111.5 (ArCH), 110.6 (ArCH), 75.8 ( $\text{NCH}_2-$ ), 66.4 ( $-\text{OCH}_2\text{CH}_2-$ ), 17.7 ( $-\text{OCH}_2\text{CH}_2-$ ), 15.8 ( $-\text{SCH}_3$ ), -1.5 ( $-\text{Si}(\text{CH}_3)_3$ ). MS:  $m/z$  = 386 ( $\text{M}^+$ , 8.4 %), 328 (14 %), 270 (9 %), 73 (100 %), 45 (9 %). CHN-Analyse für  $\text{C}_{20}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_2\text{SSi}$ : Ber. C, 62.14 %; H, 6.78 %; N, 7.25 %. Gef. C, 62.03 %, H, 7.12 %; N, 7.18 %.

### 5-(3-Ethylthiophenyl)-2-(3-thienyl)-1H-imidazol (**96**)

Die Darstellung von **96** erfolgt nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift für die Abspaltung der SEM-Schutzgruppe (wie auf Seite 69 beschrieben) unter Verwendung von 0,42 g (1 mmol) **94**. Der Rückstand wird säulenchromatographisch gereinigt (Toluol/Ethylacetat 80+20). Man erhält 0,2 g (70 %) der Verbindung **96** als farbloses Öl.

Spektrale Daten für **96**:  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 200 MHz):  $\delta$  = 9.18 (br s, 1H, NH), 7.79-7.65 (m, 2H, ArH), 7.57-7.46 (m, 2H, ArH), 7.34-7.14 (m, 4H, ArH), 2.90 (q,  $J$  = 7.3 Hz, 2H,  $-\text{SCH}_2\text{CH}_3$ ), 1.26 (t,  $J$  = 7.3 Hz, 2H,  $-\text{SCH}_2\text{CH}_3$ ).  $^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 50 MHz):  $\delta$  = 144.1 (ArC), 138.0 (ArC), 137.3 (ArC), 132.8 (ArC), 131.4 (ArC), 129.2 (ArCH), 127.6 (ArCH), 126.8 (ArCH), 125.6 (ArCH), 125.5 (ArCH), 122.7 (ArCH), 122.6 (ArCH), 117.0 (ArCH), 27.5 ( $-\text{SCH}_2\text{CH}_3$ ), 14.3 ( $-\text{SCH}_2\text{CH}_3$ ). MS:  $m/z$  = 286 ( $\text{M}^+$ , 100 %), 258 (37 %), 201 (33 %), 69 (46 %), 57 (61 %). HRMS (ESI/MS) für  $\text{C}_{15}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{S}_2+\text{H}^+$  Ber. 287.0676. Gef. 287.0759.

### 5-(3-Ethylthiophenyl)-2-(3-thienyl)-1*H*-imidazol Hydrochlorid (**96** x HCl)

Die Überführung von **96** in das Hydrochlorid erfolgt nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift für die Überführung der Imidazolderivate in die entsprechenden Hydrochloride (wie auf Seite 69 beschrieben) unter Verwendung von 0,14 g (0,5 mmol) **96**. Man erhält 0,1 g (62 %) der Verbindung **96** als Hydrochlorid in Form von weißen Kristallen (Fp.: 153-160°C).

### 5-(3-Methylthiophenyl)-2-(2-furyl)-1*H*-imidazol (**97**)

Die Darstellung von **97** erfolgt nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift für die Abspaltung der SEM-Schutzgruppe (wie auf Seite 69 beschrieben) unter Verwendung von 0,39 g (1 mmol) **95**. Der Rückstand wird durch Umkristallisation aus 96% EtOH gereinigt. Man erhält 0,2 g (78 %) der Verbindung **97** als weiße Kristalle (Fp.: 104-112°C).

Spektrale Daten für **97**:  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 200 MHz):  $\delta$  = 7.66 (s, 1H, ArH), 7.56-7.45 (m, 2H, ArH), 7.39-7.25 (m, 2H, ArH), 7.20-7.12 (m, 1H, ArH), 7.01-6.92 (m, 1H, ArH), 6.57-6.47 (m, 1H, ArH), 2.54 (s, 3H, -SCH<sub>3</sub>).  $^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 50 MHz):  $\delta$  = 145.2 (ArC), 142.3 (ArCH), 139.9 (ArC), 138.7 (ArC), 128.8 (ArCH), 124.8 (ArCH), 122.7 (ArCH), 121.5 (ArCH), 111.5 (ArCH), 107.3 (ArCH), 15.2 (-SCH<sub>3</sub>). MS:  $m/z$  = 256 ( $\text{M}^+$ , 100 %), 210 (20 %), 135 (56 %), 91 (35 %), 69 (58 %).

### 5-(3-Methylthiophenyl)-2-(2-furyl)-1*H*-imidazol Hydrochlorid (**97** x HCl)

Die Überführung von **97** in das Hydrochlorid erfolgt nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift für die Überführung der Imidazolderivate in die entsprechenden Hydrochloride (wie auf Seite 69 beschrieben) unter Verwendung von 0,13 g (0,5 mmol) **97**. Man erhält 0,1 g (68 %) der Verbindung **97** als Hydrochlorid in Form von weißen Kristallen (Fp.: 172-179°C).

CHN-Analyse für  $\text{C}_{14}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{OS} \times \text{HCl}$ : Ber. C, 57.43 %; H, 4.48 %; N, 9.57 %. Gef. C, 57.06 %; H, 4.47 %; N, 9.38 %.

### ***N*-[4-(2,5-Dimethoxyphenyl)-1*H*-imidazol-2-yl]acetamid (**98**)**

In einem 50 mL Rundkolben werden 1,30 g (5 mmol) 2,5-Dimethoxy- $\alpha$ -bromacetophenon, gelöst in 5 mL DMF, und 1,01 g (10 mmol) 1-Acetylguanidin zugesetzt, und sechs Stunden bei Raumtemperatur rühren gelassen. Nach erfolgter Umsetzung wird mit Wasser verdünnt und das erhaltene Präzipitat abgenutscht und mit kaltem Wasser nachgewaschen. Der Rückstand wird aus 96% EtOH umkristallisiert. Man erhält 0,7 g (54 %) der Verbindung **98** als weiße Kristalle (Fp.: 211-218°C).

Spektrale Daten für **98**:  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CH}_3\text{OH-}d_4$ , 200 MHz):  $\delta$  = 7.62 (s, 1H, ArH), 7.30-7.26 (m, 1H, ArH), 7.19-7.12 (m, 1H, ArH), 7.08-6.99 (m, 1H, ArH), 3.99 (s, 3H, -OCH<sub>3</sub>), 3.86 (s, 3H, -OCH<sub>3</sub>), 2.35 (s, 3H, -CH<sub>3</sub>).  $^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CH}_3\text{OH-}d_4$ , 50 MHz):  $\delta$  = 171.7 (ArC), 155.8 (ArC), 151.9 (ArC), 127.5 (ArC), 117.0 (ArCH), 116.9 (ArC), 114.5 (ArCH), 113.8 (ArCH), 113.7 (ArCH), 57.0 (-OCH<sub>3</sub>), 56.7 (-OCH<sub>3</sub>), 23.6 (-CH<sub>3</sub>).

MS:  $m/z$  = 261 ( $\text{M}^+$ , 85 %), 219 (72 %), 204 (69 %), 162 (100 %), 134 (15 %), 82 (20 %). CHN-Analyse für  $\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{O}_3$ : Ber. C, 59.76 %; H, 5.79 %; N, 16.08 %. Gef. 59.71 %; H, 5.64 %; N, 15.77 %.

### **2-Amino-4-(2,5-dimethoxyphenyl)-1*H*-imidazol (**99**)**

In einem 50 mL Rundkolben werden 0,52 g (2 mmol) **98**, gelöst in 12 mL Methanol, 6 mL Wasser und 7 mL 33% Salzsäure zugesetzt und 16 Stunden unter Rückfluss erhitzt. Man lässt auf Raumtemperatur abkühlen und neutralisiert mit 6 M NaOH. Das Lösungsmittel wird im Vakuum abdestilliert. Der Rückstand wird mit Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet. Nach dem Abfiltrieren des Trocknungsmittels wird das Lösungsmittel im Vakuum abdestilliert. Der Rückstand wird aus 96% EtOH umkristallisiert. Man erhält 0,4 g (91 %) der Verbindung **99** als weiße Kristalle (Fp.: 82-85°C).

Spektrale Daten für **99**:  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-}d_6/\text{CDCl}_3$ , 200 MHz):  $\delta$  = 7.26-7.01 (m, 4H, ArH), 6.98-6.77 (m, 2H,  $-\text{NH}_2$ ), 3.92 (s, 3H,  $-\text{OCH}_3$ ), 3.82 (s, 3H,  $-\text{OCH}_3$ ).  $^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{DMSO-}d_6/\text{CDCl}_3$ , 50 MHz):  $\delta$  = 153.0 (ArC), 149.3 (ArC), 146.9 (ArC), 122.8 (ArC), 116.5 (ArC), 113.2 (ArCH), 111.9 (ArCH), 111.1 (ArCH), 110.8 (ArCH), 55.4 ( $-\text{OCH}_3$ ), 55.3 ( $-\text{OCH}_3$ ). MS:  $m/z$  = 219 ( $\text{M}^+$ , 66.7%), 204 (32 %), 162 (100 %), 91 (46 %), 55 (33 %), 43 (37 %).

### **2-Amino-4-(2,5-dimethoxyphenyl)-1H-imidazol Hydrochlorid (99 x HCl)**

Die Überführung von **99** in das Hydrochlorid erfolgt nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift für die Überführung der Imidazolderivate in die entsprechenden Hydrochloride (wie auf Seite 69 beschrieben) unter Verwendung von 0,11 g (0,5 mmol) **99**. Man erhält 0,12 g (94 %) der Verbindung **99** als Hydrochlorid in Form von weißen Kristallen (Fp.: 87-89°C).

CHN-Analyse für  $\text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{N}_3\text{O}_2 \times \text{HCl}$ : Ber. C, 51.67 %; H, 5.52 %; N, 16.43 %. Gef. C, 51.45 %; H, 5.44 %; 16.04 %.

### **4-(2,5-Dimethoxyphenyl)-2-(1H-pyrrol-1-yl)-1H-imidazol (100)**

In einem 50 mL Rundkolben werden 0,22 g (1 mmol) **99** in 7 mL Eisessig gelöst. Danach werden 0,26 mL (2 mmol) 2,5-Dimethoxytetrahydrofuran zugetropft. Der Ansatz wird eine Stunde auf 50°C erhitzt. Nach erfolgter DC-Kontrolle (Ethylacetat/Methanol 60+40) konnte keine Umsetzung beobachtet werden. Es wird wiederum 0,26 mL (2 mmol) 2,5-Dimethoxytetrahydrofuran zugegeben und eine Stunde bei 50°C umsetzen gelassen. Auch diesmal konnte keine Umsetzung beobachtet werden. Der letzte Versuch bestand durch Zugabe von 0,52 mL (4 mmol) 2,5-Dimethoxytetrahydrofuran im reichlichen Überschuss. Der Ansatz wird bei 60°C über 16 Stunden erhitzt.

Es konnte wiederum keine Reaktion festgestellt werden. Der Versuch wurde abgebrochen.

### 5-[3-(Methylsulfonyl)phenyl]-2-phenyl-1*H*-imidazol (**101**)

In einem 100 mL Birnenkolben werden 0,27 g (1 mmol) **87** in 15 mL MeOH gelöst. Hiernach werden 1,23 g (2 mmol) Oxone<sup>®</sup> gelöst in 10 mL Wasser zugetropft. Nach einstündigem Rühren erfolgt die Zugabe von 14 mL 10% NH<sub>4</sub>OH-Lösung. Der Ansatz wird eine weitere Stunde gerührt. Anschließend wird der MeOH abrotiert und die wässrige Phase mehrmals mit Ethylacetat extrahiert. Die vereinten organischen Phasen werden über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet. Nach dem Abfiltrieren des Trocknungsmittels wird das Lösungsmittel im Vakuum abdestilliert. Der Rückstand wird aus 70% EtOH umkristallisiert. Man erhält 0,2 g (67 %) der Verbindung **101** als weiße Kristalle (Fp.: 201-207°C).

Spektrale Daten für **101**: <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 200 MHz): δ = 8.44 (s, 1H, ArH), 8.19-8.02 (m, 3H, ArH), 7.83-7.73 (m, 1H, ArH), 7.62-7.54 (m, 2H, ArH), 7.52-7.35 (m, 3H, ArH), 3.14 (s, 3H, -CH<sub>3</sub>). <sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 50 MHz): δ = 146.6 (ArC), 140.2 (ArC), 134.2 (ArC), 129.1 (ArC), 128.9 (ArCH), 128.8 (ArCH), 128.0 (ArCH), 127.9 (ArCH), 124.9 (ArCH), 124.0 (ArCH), 122.4 (ArCH), 43.6 (-CH<sub>3</sub>). MS: *m/z* = 298 (M<sup>+</sup>, 100 %), 234 (17 %), 219 (31 %), 116 (49 %), 89 (47 %). CHN-Analyse für C<sub>16</sub>H<sub>14</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>S: Ber. C, 64.41 %; H, 4.73 %; N, 9.39 %. Gef. C, 64.19 %; H, 4.54 %; N, 9.19 %.

### 5-[3-(Methylsulfonyl)phenyl]-2-phenyl-1*H*-imidazol Hydrochlorid (**101 x HCl**)

Die Überführung von **101** in das Hydrochlorid erfolgt nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift für die Überführung der Imidazolderivate in die entsprechenden Hydrochloride (wie auf Seite 69 beschrieben) unter Verwendung von 0,15 g (0,5 mmol) **101**. Man erhält 0,1 g (60 %) der Verbindung **101** als Hydrochlorid als weiße Kristalle (Fp.: 177-181°C).

### 8.2. Biologischer Teil

#### 8.2.1. Bestimmung der inhibitorischen Aktivität auf die Butyrylcholinesterase (BChE) und Acetylcholinesterase (AChE)

Die praktische Durchführung der Assays wurde in Zusammenarbeit mit Pharmaceutical Sciences, Department of Biosciences, Abo Academi University, Turku, Finnland von der Arbeitsgruppe von Prof. P. Vuorela durchgeführt.

#### Messung der BChE-Inhibition

Die Bestimmung der BChE-Inhibition beruht auf der Ellman-Reaktion (Ellman *et al.*, 1961).

Es wird 5,5'-Dithio-bis-(2-nitro-benzoesäure), das sogenannte Ellman-Reagenz, verwendet. Dieses reagiert mit Thiocholin, also dem Produkt der enzymatischen Hydrolyse von S-Butyrylcholinchlorid. Die 5-Thio-2-nitro-benzoesäure bildet ein gefärbtes Dianion, welches bei 412 nm spektrophotometrisch vermessen wird.

Die Reaktion wird in 96-Lochplatten durchgeführt. Die Testsubstanz, gelöst in getrocknetem DMSO, wird in einer Konzentration von 10 mM in 50 mM Tris-HCl pH 8 Puffer pipettiert. Nachfolgend werden 1,5 mM S-Butyrylcholinchlorid in Wasser und 3 mM vom Ellman-Reagenz, verdünnt in 50 mM Tris-HCl pH 8 Puffer, zugesetzt. Im letzten Schritt werden 0,1 M NaCl und 0,02 M  $\text{MgCl}_2 \times 6 \text{ H}_2\text{O}$  gelöst in 50 mM Tris-HCl pH 8 Puffer, welcher 0,1 % BSA enthält, zupipettiert.

Die enzymatische Reaktion wird durch Zugabe des Enzyms, der BChE mit einer Aktivität von 0,350 U/mL (EC 3.1.1.8.; aus Pferdeserum, Sigma Aldrich, USA), verdünnt in 50 mM Tris-HCl pH 8 Puffer, gestartet.

Es werden alle 10 Minuten, 10 Messungen mittels Victor 2 1420 multilabel counter (Perkin Elmer, Finnland) vor und nach der Enzymzugabe durchgeführt.

Physostigmin, verdünnt in MeOH in einer Konzentration von 10  $\mu\text{mol/L}$ , wird als Referenzsubstanz verwendet. Mitbestimmt wird DMSO in 50 mM Tris-HCl pH 8 Puffer als interner Kontrollwert.

Zusätzlich wird ein möglicher Effekt von MeOH und Wasser auf die Aktivität der BChE untersucht, jedoch konnte keine signifikante Wirkung festgestellt werden.

Galantamin, gelöst in Wasser, und  $N^1, N^8$ -Bisnorcymserin, gelöst in DMSO, werden ebenso als Referenzsubstanzen verwendet.

### Messung der AChE-Inhibition

Der AChE-Assay wird analog zum BChE-Assay durchgeführt. Hier wird Acetylthiocholiniodid (verdünnt in Wasser mit einer Endkonzentration von 1,5 mM) als Substrat und AChE (EC 3.1.1.7., vom Zitteraal, Sigma Aldrich, USA) mit einer Aktivität von 0,224 U/mL verwendet.

Das Enzym wird wiederum in 50 mM Tris-HCl pH 8 Puffer verdünnt, welcher 0,1 % BSA enthält.

### *8.2.2. Untersuchung der inhibitorischen Aktivität auf die $\beta$ -Amyloid-Fibrillogenese*

Die Untersuchung der Inhibierung der  $\beta$ -Amyloidaggregation wurde mittels Thioflavin-T-assay (LeVine, 1993) untersucht.

Thioflavin-T besitzt die Eigenschaft an amyloide Strukturen zu binden. Durch diese Interaktion kommt es zu einer Verschiebung des Absorptions- ( $\lambda = 385$  zu  $450$  nm) und Emissionspektrums ( $\lambda = 445$  zu  $482$  nm) des Farbstoffes, welcher photometrisch detektiert wird.

Für die Untersuchung wurde das  $A\beta_{(1-40)}$ -Peptid verwendet, wie in der Arbeitsvorschrift von Liu *et al.*, 2004 beschrieben, mit folgender Modifikation. Das  $A\beta_{(1-40)}$ -Protein wurde zu 100% in 1,1,1,3,3,3-Hexafluor-2-propanol (HFIP) im Ultraschallbad zwanzig Minuten, zur Vermeidung von Präaggregaten des Proteins, vollständig gelöst. Die Lösung wurde aliquotiert und nach der Gefriertrocknung bei  $-20^\circ\text{C}$  gelagert.

Ein Aliquot von 50  $\mu\text{g}$  des  $A\beta_{(1-40)}$ -Proteins wurde in Wasser, welches 0,05%  $\text{NH}_4\text{OH}$  enthält, gelöst. Die zu untersuchende Verbindung **96 x HCl** wurde in einem Methanol/Puffer (0,01 M PBS; 0,1 M NaCl pH 7,4; 10 % DMSO; 2% HFIP)-Gemisch im Verhältnis 2:1 gelöst.

Das Thioflavin-T wurde zur sofortigen Verwendung in einem 0,025 M Phosphatpuffer pH 6, gelöst und durch einen 0,22  $\mu\text{mol/L}$  PTFE Filter filtriert.

Die zu untersuchende Substanz **96 x HCl** und das Thioflavin-T wie auch das A $\beta_{(1-40)}$  Protein wurden in 96-Lochplatten pipettiert. Das Thioflavin-T und das Protein wurden in einer Konzentration von 23  $\mu\text{mol/L}$  bzw. 0,7  $\mu\text{mol/L}$  pipettiert. Die Verbindung **96 x HCl** wurde in den Konzentrationen von 5 bis 250  $\mu\text{mol/L}$  getestet.

Die Fluoreszenzemission wurde sofort nach der Zugabe des Proteins sowie nach 45 Minuten Inkubation bei 37°C und schütteln bei 1000 rpm gemessen.

Als interne Standards wurden 4-Aminophenol (DeFelice *et al.*, 2004) und Nordihydroguajaretsäure (Ono *et al.*, 2004) verwendet. Diese wurden in DMSO gelöst und die Stocklösungen wie oben beschrieben hergestellt. Die Endkonzentration an DMSO lag bei allen Versuchen bei 1%.

Die Bestimmung der IC<sub>50</sub> für Verbindung **96 x HCl** erfolgte mit 6 Konzentrationen im Bereich zwischen 5 und 50  $\mu\text{mol/L}$  mit jeweils drei Versuchen.

### *8.2.3. Messung der Wirkung an der glatten Muskulatur von isolierten Organpräparaten und an Herzpräparaten des Meerschweinchens*

#### Materialien und Methodik

##### Versuchstiere

Für die biologischen Untersuchungen wurden männliche und weibliche Meerschweinchen mit einem Körpergewicht zwischen 300 bis 500 g (Stamm: TRIK), verwendet. Die Tiere wurden mittels Genickschlag getötet und die entsprechenden Organe für die Versuche entnommen.

Die Isolierung der Organe:

##### Atrium cordis dexter

Nach Tötung des Versuchstieres durch einen Genickschlag, wurde der Thoraxraum geöffnet und das Herz entnommen, welches zur Vermeidung einer Hypoxie cito in eine physiologische Nährlösung, welche mit einem Gasgemisch (Oxymix®)

zusammengesetzt aus 95 % Sauerstoff und 5 % Kohlendioxid begast wurde, eingebracht.

Die Präparation des Atrium cordis dexter erfolgte unter einem Mikroskop, in einer Petrischale wiederum unter Begasung mit Oxymix®. Nach Entfernung des Pericards wurde das Herz mit Hilfe von Präpariernadeln an Spitze und Basis fixiert. Die beiden Vorhöfe wurden durch einen Schnitt entlang des Sulcus coronarius von den beiden Ventrikeln getrennt, da der Nodus sinuatrialis an der Mündung der Vena cava superior liegt.

Im letzten Präparationsschritt wurde an den beiden Spitzen ein Silberhäkchen mit einem Bindefaden befestigt, um ein Einspannen in die Apparatur zu ermöglichen.

Das fertige Präparat wurde bis zum Versuch wiederum in einer physiologischen Nährlösung unter Begasung mit Oxymix® aufbewahrt.

### Musculus papillaris

Im Anschluss der Präparation des rechten Vorhofes wurde der Ventriculus cordis dexter über die Arteria pulmonalis entlang des Septum interventriculare geöffnet, aufgeklappt und wiederum mit Präpariernadeln fixiert. Die Purkinjefasern, die im Ventrikel für die Reizweiterleitung verantwortlich sind und durch ihre Spontanaktivität den Versuch beeinflussen könnten, wurden vom Muskelgewebe sorgfältig entfernt.

Um den Papillarmuskel herauszupräparieren, wurde zunächst am Ansatz der Papillarmuskelsehne mit Hilfe eines Bindefadens ein Silberhäkchen befestigt und die Sehne durchtrennt. Je nach Größe der Papillarmuskelsehne konnten zwei bis vier Papillarmuskeln herauspräpariert werden. Um eine ausreichende Sauerstoffversorgung des Gewebes zugewährleisten, wurden ausschließlich Präparate mit einem maximalen Durchmesser von 0,87 mm für die Versuche verwendet (Koch-Weser, 1963).

### Arteria pulmonalis

Um die Arteria pulmonalis frei präparieren zu können, wurde das Herz aus dem Thoraxraum entnommen und cito in eine mit Oxymix® begaste Nährlösung überführt. Unter dem Mikroskop wurde die Pulmonalarterie so nah wie möglich am Herzen

abgetrennt und nur das direkt am Herzen befindliche Stückchen bis zum Bifurcatio trunci pulmonalis verwendet. Auch hier wurde das Präparat in der Nährlösung mit Präpariernadeln befestigt und das anhaftende Binde- und Fettgewebe mit zu Hilfenahme einer Federschere entfernt. Im letzten Schritt wurden 4 mm breite Ringe geschnitten und die fertigen Präparate in physiologischer Nährlösung unter Oxymix® Begasung aufbewahrt.

### Aorta

Nachdem der Thorax geöffnet wurde und das Herz entnommen war, wurde die Aorta entlang des Rückrates achtsam vom Bindegewebe freipräpariert und so nah wie möglich am Herzen abgetrennt.

Die Aorta wurde unter dem Mikroskop in einer mit physiologischer Nährlösung gefüllten Petrischale präpariert. Zunächst wurde diese mit Präpariernadeln fixiert und das anhaftende Binde- und Muskelgewebe mit Hilfe einer Federschere und Skalpell entfernt. Hiernach wurde die Aorta in ca. 4 mm breite Ringe geschnitten. Die Aufbewahrung der Präparate erfolgte in einer mit Oxymix® begasten physiologischen Nährlösung.

Die fertigen Präparate wurden wiederum in einer, mit Oxymix® begasten, physiologischen Nährlösung aufbewahrt.

Bei den Nährlösungen für den rechten Vorhof, den Papillarmuskel und die Pulmonalarterie handelt es sich um eine modifizierte Krebs-Henseleit-Lösung (Reiter, 1967).

| Stocklösung                     | mmol/L |
|---------------------------------|--------|
| NaCl                            | 114,90 |
| KCl                             | 4,73   |
| NaHCO <sub>3</sub>              | 24,90  |
| MgSO <sub>4</sub>               | 1,18   |
| KH <sub>2</sub> PO <sub>4</sub> | 1,18   |
| CaCl <sub>2</sub>               | 3,20   |
| Glucose                         | 10,00  |

**Tabelle 14:** Zusammensetzung der Tyrode für den rechten Vorhof, Papillarmuskel und Pulmonalarterie

## Experimenteller Teil

---

Diese wurde für jeden Versuchstag frisch hergestellt, indem die äquivalenten Volumina in einen Messkolben pipettiert worden sind. Dieser wurde auf circa  $\frac{3}{4}$  des benötigten Volumens mit Aqua bidestillata aufgefüllt. Nachdem der Lösung die Glucose zugesetzt worden ist, wurde diese circa 20 - 30 Minuten mit Oxymix<sup>®</sup> begast.

Nach der Begasung wurde schlussendlich das  $\text{CaCl}_2$  tropfenweise zugetropft und mit restlichen Aqua bidestillata bis zur Marke aufgefüllt.

Die Nährlösung für die Aorta war ebenfalls eine modifizierte Krebs-Henseleit-Lösung mit folgender Zusammensetzung, welche in Tabelle 15 ersichtlich ist.

Das Procedere für die Herstellung der Tyrode entsprach der für die Herstellung der ersten Nährlösung.

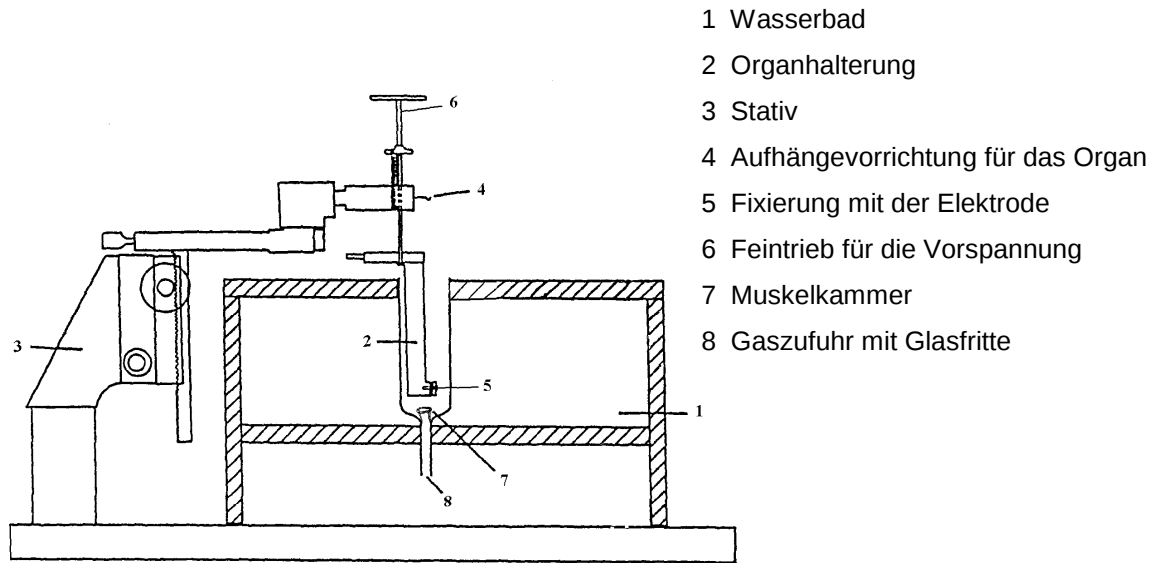
| Stocklösung              | mmol/L |
|--------------------------|--------|
| NaCl                     | 118,00 |
| KCl                      | 4,70   |
| $\text{NaHCO}_3$         | 11,90  |
| $\text{MgSO}_4$          | 5,80   |
| $\text{KH}_2\text{PO}_4$ | 1,40   |
| $\text{CaCl}_2$          | 3,20   |
| Glucose                  | 10,00  |

**Tabelle 15:** Zusammensetzung der Tyrode für die Aorta

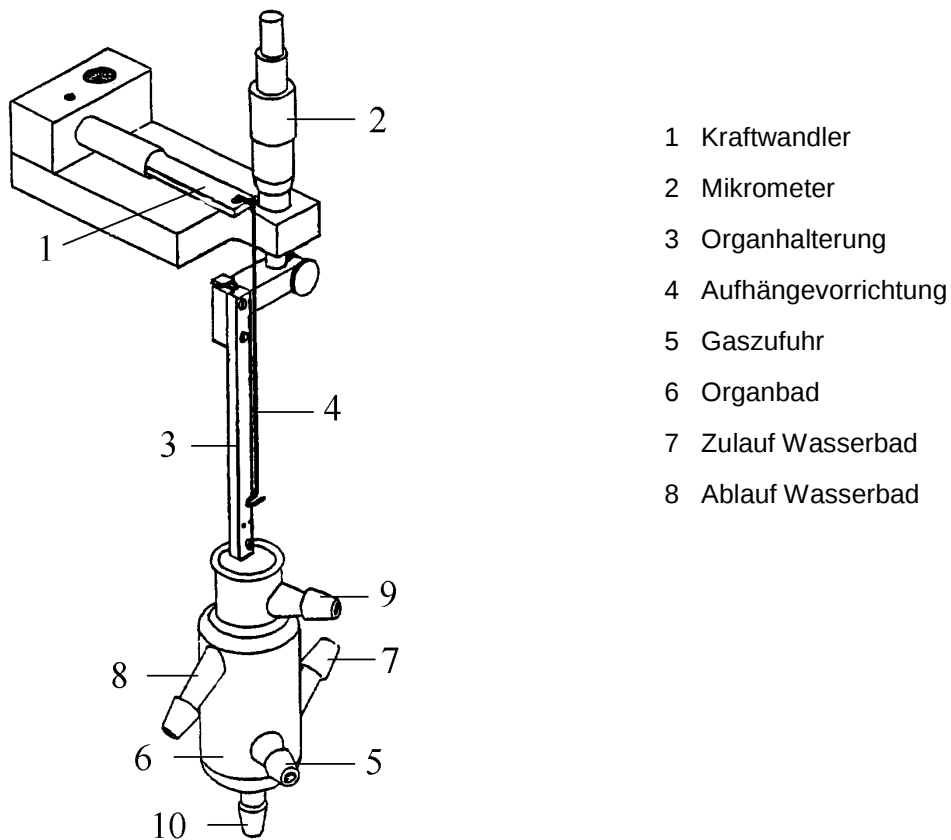
### Versuchsanordnung - Versuchsausrüstung

Zur Untersuchung der Substanz wurden 2 Versuchsausrüstungen verwendet (Abb. 59 und 60).

Die beiden Ausrüstungen unterscheiden sich ausschließlich im Bau des Wasserbades.



**Abbildung 59:** Apparatur 1 für den Papillarmuskel



**Abbildung 60:** Versuchsanlage 2

Die Apparatur ist aus einem Wasserbad (Abb. 59) aufgebaut, welches mit Hilfe eines Thermostaten auf  $35 \pm 1^\circ\text{C}$  beim Herz oder  $37 \pm 1^\circ\text{C}$  bei den übrigen Organen temperiert wurde.

In dieses Wasserbad wurde die Muskelkammer eingetaucht, die für den jeweiligen Versuch mit unterschiedlichen Kammervolumina gefüllt worden war. Die Muskelkammer weist am Boden eine Glasfritte auf, über welche eine permanente Begasung der Nährlösung mit Oxymix<sup>®</sup>, gewährleistet wurde. Dadurch konnte eine Hypoxie der jeweiligen Organe vermieden und ein optimaler pH-Wert von 7,2 – 7,4, welcher dem physiologischem pH-Wert entspricht, garantiert werden.

Das Spülen und Befüllen der Muskelkammer erfolgte mittels Spritze. Beim Vorhofpräparat wurde in die zuvor befestigten Silberhäkchen ein Silberdraht in Form eines Hackens eingehängt, welcher die Verbindung zum Kraftwandler darstellte (Abb. 59).

Die Aorta und Arteria pulmonalis wurden direkt, d.h. ohne Häkchen, zwischen zwei Silberdrähten eingespannt. Hingegen beim Papillarmuskel wird der untere Teil des Muskels in der Muskelkammer zwischen zwei Plexiglasplättchen eingespannt, wobei der Muskel die Platin-Kathode berühren musste.

Der Stativschlitten der in Abbildung 59 sichtbar ist, ermöglichte ein problemloses Absenken bzw. Herausführen der Organhalterung in die bzw. aus der Muskelkammer.

Die nötige Vorspannung, um die maximale Kontraktionskraft zu erreichen, wurde über den Feintrieb exakt geregelt.

Die beiden Versuchsapparaturen unterschieden sich nur in der Bauweise der Organbäder und der Organhalterung. Die Versuchsapparatur 1 besteht aus einem Wasserbad, welches durch eine Umwälzpumpe temperiert wurde und die einwandige Muskelkammer, welche bis zum Rand eingetaucht war. Das Organbad bei der Versuchsapparatur 2 (Abb. 60) ist ein doppelwandiger Trog, in welchem die Temperierung des eigentlichen Organbades durch zirkulierendes Wasser erfolgt. Die Halterung für das Präparat weist einen Silberdraht auf, welcher zur Befestigung der terminalen Seite des Präparates dient. Der obere Teil des Muskels wird mittels Silberdraht eingespannt und somit mit dem Kraftwandler verbunden. Außerdem weist diese Bauart eine Ablassöffnung für die Nährlösung auf.

Der Kraftwandler hat die Aufgabe die Kontraktionen des Muskels in ein elektrisches Signal zu transformieren. Mittels eines Verstärkers Transbridge TM-4 Channel Transducer Amplifier (World Precision Instruments, Sarasota, FL, USA) wird das Signal verstärkt und dient der Messung der Kraft unter isometrischen Bedingungen. Aufgezeichnet wurden die Ergebnisse mittels Schreiber (Flatbed Recorder BD – 112 Dual Channel, der Firma Kipp & Zonen, Niederlande).

Das Prinzip des Kraftwandlers beruht auf der Umwandlung eines mechanischen Vorgangs in eine elektrische Messgröße über einen sogenannten Transducer.

Es kam ein Widerstandswandler mit Dehnungsstreifen in Wheatstone'scher Brückenschaltung vom Typ AE 875 (Firma Aksjeselskapet, Horten, Norwegen) zur Anwendung. Durch die Dehnung des Streifens wird der elektrische Widerstand des Messstreifens folgendermaßen verändert, dass der Strom proportional zum Dehnungsstreifen fließt (Ther, 1965).

Wie im oberen Teil erwähnt, ist eine optimale Sauerstoffversorgung für die Kontraktilität wie auch den physiologischen pH-Wert essenziell. Durch die Begasung wird außerdem eine optimale Substanzverteilung im Organbad gewährleistet. Hierbei handelt es sich um ein Gasgemisch (Oxymix<sup>®</sup>) aus 95 % Sauerstoff und 5 % Kohlendioxid.

Im Gegensatz zum Sinusknoten, der eine Spontanaktivität aufwies, war beim Papillarmuskel eine elektrische Reizung erforderlich.

### Versuchsablauf

Die zu testende Substanz wurde kumulativ in den Konzentrationen 3, 10, 30 und 100  $\mu\text{mol}$  zugesetzt. Das Organbad wurde nach jedem Versuch mit 2 M Salzsäure gereinigt und mehrmals mit Aqua bidestillata gespült. Vor Versuchsbeginn wurde das Organbad mit 25 mL Tyrode befüllt und die Gaszufuhr optimal gewählt.

### Untersuchung am Atrium cordis dexter

Der Sinusknoten wurde, wie oben beschrieben, präpariert und in die Versuchsausrüstung eingespannt. Hiernach wurde das eingespannte Präparat in die bereits temperierte Tyrode abgesenkt. Für die Vorspannung wurde eine Kraft von 10,4 mN angewandt, um die maximale Kontraktion zu erzielen. Diese Kraft wurde konstant gehalten und so lang kontinuierlich mit dem Feintrieb nachjustiert, bis der Vorhof eine Schlagfrequenz von etwa  $140 \pm 5$  Schlägen aufwies. Dies war nach circa 60 Minuten der Fall. Die Kontrolle erfolgte alle 10 Minuten und nach 5 konstanten Werten wurde mit der Substanzzugabe begonnen. Die Konzentrationen wurden kumulativ alle 45 Minuten mittels Kolbenhubpipette zugegeben. Es wurde darauf geachtet, dass die Substanz möglichst nahe dem Organ und immer an der gleichen Stelle im Organbad zugegeben wird. Weiters wurde darauf geachtet, weder das Organ noch den Kraftwandler zu berühren.

Die Messung der Schlagfrequenz erfolgte bis zum Ende der Versuche alle 5 Minuten.

### Untersuchung am Musculus papillaris

Hier wurde vorerst nach dem gleichen Schema vorgegangen, wie oben beschrieben. Nach dem Einspannen und dem Eintauchen in die physiologische Elektrolytlösung wurde eine Vorspannung von 3,92 mN vorgespannt. Diese Spannung wurde auch während des Versuchsverlaufes immer wieder nachjustiert, um eine Abnahme der Kontraktionskraft durch eine Verringerung der Ausgangsspannung zu verhindern (Reiter, 1967).

Im Gegensatz zum Sinusknoten, der eine Spontanaktivität aufwies, war beim Musculus papillaris eine elektrische Reizung erforderlich. Die elektrische Reizung, erfolgte mit Hilfe eines Reizgerätes dem Accupulser A 310 (World Precision Instruments Hamden, FL, USA) über Silberchloridelektroden. Nach Eintauchen des Präparates wurde mit Rechtecksimpulsen von  $3 \text{ ms}^{-1}$ , einer Frequenz von 1 Hz und einer Stromstärke, welche 10 % über der minimalen Reizschwelle lag, gereizt. Um eine regelmäßige Kontraktion des Muskels zu garantieren, durfte die Stromstärke nur so gering sein, dass sie nur knapp über der minimalen Reizschwelle lag.

Eine zu hohe Stromstärke würde zu einer Entleerung der Catecholaminspeicher führen und so die Versuchsergebnisse verfälschen (Furchgott *et al.*, 1959).

Nach einer Kontrollphase von circa 45 Minuten, während dieser die Kontraktionsamplituden alle 5 Minuten aufgezeichnet wurden und die gemessenen Amplituden konstant waren, wurde mit der kumulativen Zugabe der Substanz begonnen. Die Kontraktionsamplituden wurden alle 5 Minuten aufgezeichnet, jeweils über 4 Peaks.

### Untersuchung an der Aorta

Die 4 mm dicken Aortenringe wurden mittels Silberdraht in die Apparatur eingespannt, ohne diese zu stark zu dehnen bzw. zu verletzen. Das Präparat wurde in das auf 37 °C temperierte Organbad eingetaucht. Hier wurde eine Vorspannung von 19,6 mN gewählt, um eine Kontraktion bzw. Dilatation aufzeichnen zu können. Hiernach war eine Anpassungszeit von mindestens 45 Minuten erforderlich. Während dieser Zeit wurde, wiederum über den Feintrieb der Stellschraube, eine eventuelle Abweichung von der definierten Nulllinie nachjustiert. Nach dieser Zeit wurde die im Organbad befindliche Nährlösung abgelassen und gegen eine 90 mM Kaliumchlorid-Lösung, die zuvor mit Tyrode auf 100 mL ergänzt wurde, ersetzt. Durch diese wurde eine Vorkontraktion erreicht und nach einer Dauer von etwa 50-90 Minuten kam es zur Plateaubildung, die der maximalen Kontraktion entsprach. Diese wurde willkürlich mit 100 % festgelegt. Sobald das Plateau erreicht war, konnte wiederum mit der kumulativen Substanzzugabe begonnen werden. Nach einer Dauer von 45 Minuten wurde die nächsthöhere Konzentration zugesetzt.

### Untersuchung an der Arteria pulmonalis

Die Versuche an der Pulmonalarterie wurden analog zu denen der Aorta ausgeführt. Unterschiede zeigten sich bei der Nährlösung wie auch in der gewählten Vorspannung, die lediglich 9,81 mN beträgt.

Die Applikation der Substanz **97 x HCl** für die Versuche erfolgte in gelöster Form. Hierzu wurde eine Stammlösung angefertigt. Als Lösungsmittel fungierte

Dimethylsulfoxid (DMSO). Dieses zeigt jedoch einen Eigeneffekt auf die isolierten Organe, deshalb musste der Eigeneffekt von DMSO von den Werten der getesteten Substanz **97 x HCl** subtrahiert werden. Dadurch erhielt man nur die Aktivität der getesteten Substanz.

Die Stammlösungen wurden vor jedem Versuchstag frisch hergestellt. An den Präparaten wurde die Substanz **97 x HCl** in den Konzentrationen 3, 10, 30 und 100  $\mu\text{mol/L}$  getestet. Die Zugabe erfolgte kumulativ. Es wurden jeweils Volumina von 3, 7, 20 und 70  $\mu\text{L}$  mittels Kolbenhubpipette injiziert.

### Auswertung und Statistik

Bei den Versuchen am Atrium cordis dexter wurde die spontane Schlagfrequenzänderung ausgewertet. Es wurde mittels Schreiber die Schlagfrequenz registriert. Alle 5 Minuten wurde während einer Zeitspanne von 12 Sekunden registriert, was bei einem Papiervorschub von  $5 \text{ mms}^{-1}$  einer Aufzeichnungsstrecke von 6 cm entsprach. Die Schläge dieser Strecke wurden auf dem Millimeterpapier abgezählt und mit dem Faktor 5 multipliziert. Man erhielt somit die Anzahl der Schläge pro Minute.

Beim Papillarmuskel wurde die Kontraktionskraft in mN bestimmt, indem die aufgezeichnete Amplitude abgemessen wurde. Der erhaltene Wert in cm wurde wiederum mit dem Faktor der Kalibration des Kraftwandlers multipliziert.

Aus den erhaltenen Messdaten wurde die prozentuelle Abnahme der Schlagfrequenz beim Musculus papillaris bzw. der Kontraktionskraft beim Atrium cordis dexter, bezogen auf einen Kontrollwert, berechnet. Als Kontrollwert fungierte der Mittelwert jener Werte, die vor der ersten Substanzzugabe, als konstant angesehen werden konnten. Der so berechnete Kontrollwert wurde mit 100 % definiert.

Bei der Auswertung der Aorta und Arteria pulmonalis wurden auf der Kontraktionskurve jene Punkte zur definierten Nulllinie vermessen bei der eine Substanzzugabe erfolgte. Der ermittelte Abstand wurde wiederum mit dem Kalibrierfaktor des Kraftwandlers multipliziert. Das bedeutet, bei 5 mV Verstärkung galt: 1 cm entsprach 0,98 mN, der erhaltene Wert war in mN angegeben.

Wie erwähnt, wurde bei der Auswertung der Eigeneffekt von DMSO mittels Subtraktion berücksichtigt.

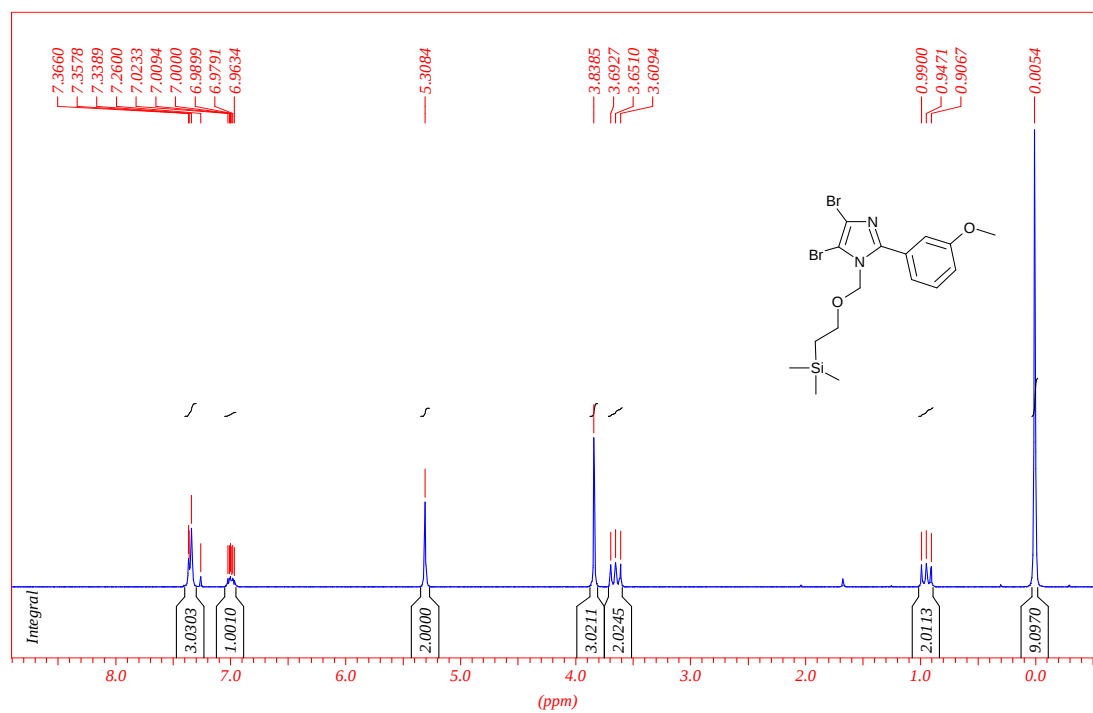
Die Messdaten wurden als arithmetische Mittelwerte und deren Standardfehler (SEM) graphisch in einer Konzentrations-Wirkungskurve dargestellt. Die angegebene  $EC_{50}$  ist jene Konzentration in  $\mu\text{mol/L}$ , bei der die Kontraktionskraft bzw. die Schlagfrequenz auf 50 % des Kontrollwertes absinkt. Die  $EC_{50}$ -Werte wurden aus der graphischen Darstellung der Konzentrations-Wirkungskurve ermittelt.

Bei der Beurteilung der Signifikanz der Ergebnisse wurde der „ungepaarte Student-tTest“ durchgeführt. Hierbei wurden die mN und nicht die prozentuellen Werte herangezogen. Letztere würden aufgrund der fehlenden Streuung eine höhere Signifikanz vortäuschen. Es wurde die Irrtumswahrscheinlichkeit  $P$  berechnet. Die Werte mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit von  $P < 0,05$  (5%) und  $P < 0,01$  (1%) gelten als signifikant; jene mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit von  $P < 0,001$  (0,1%) als hoch signifikant (Sachs, 1993).

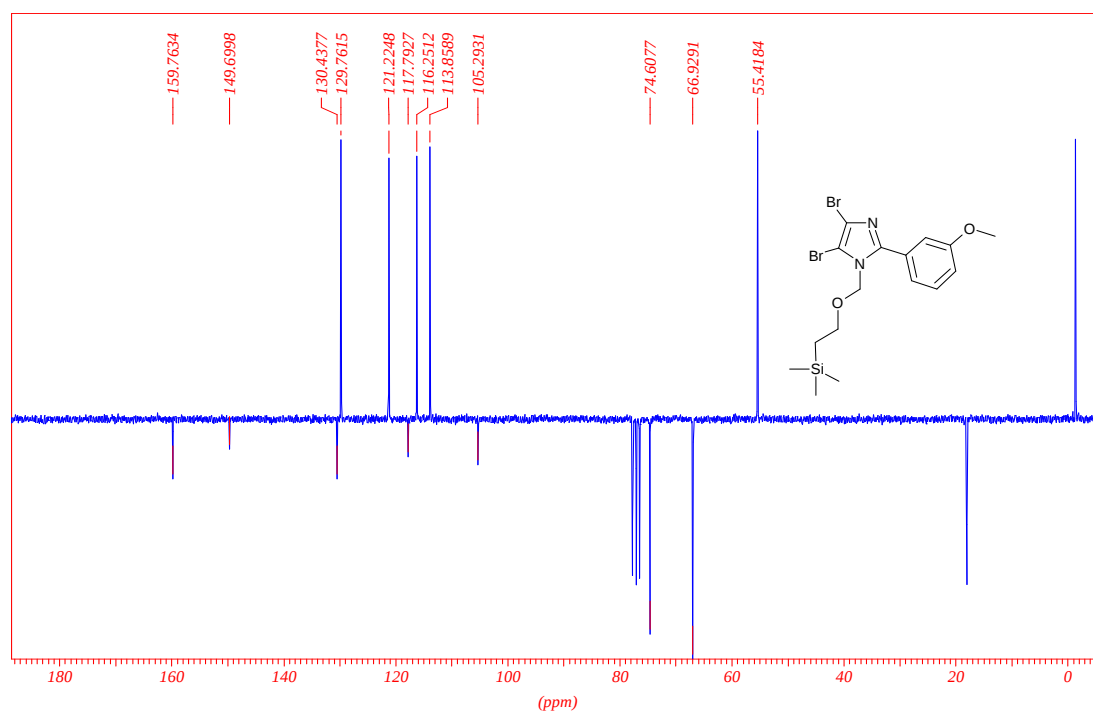
## 9. Spektren

### Verbindung 27

$^1\text{H}$   $\text{CDCl}_3$



$^{13}\text{C}$   $\text{CDCl}_3$



# Verbindung 27

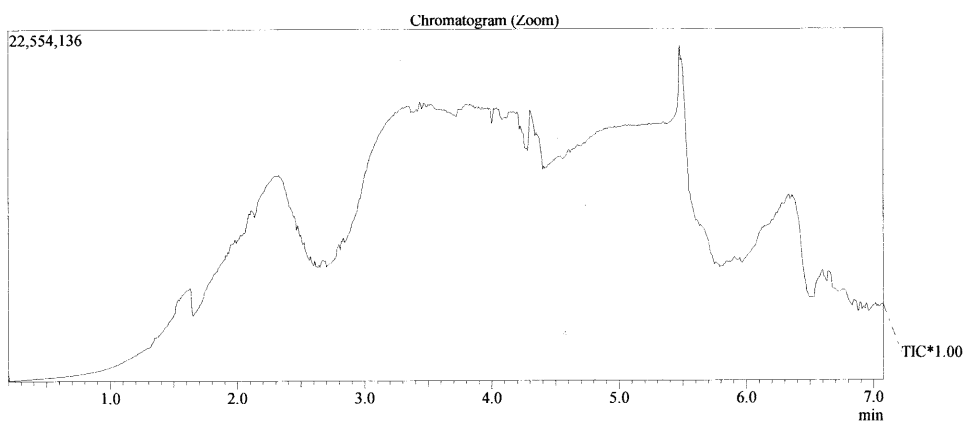
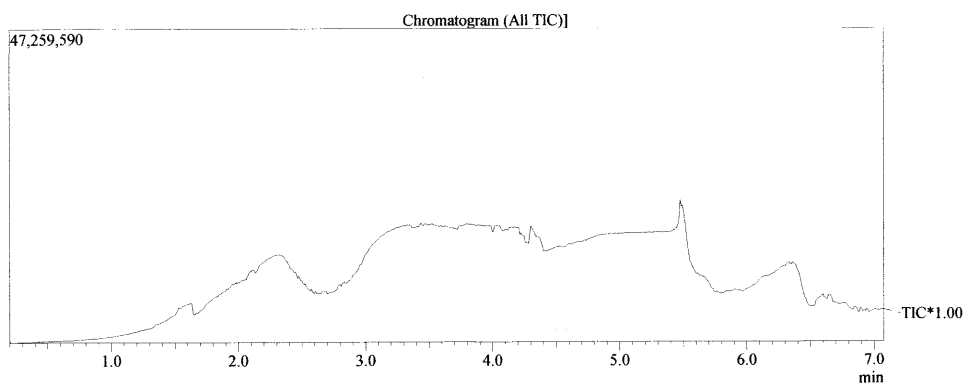
## GC-MS

PGU81B

135°C

26.05.2009 12:25:00

C:\GCMSsolution\Data\Project1\pgu81b.QGD



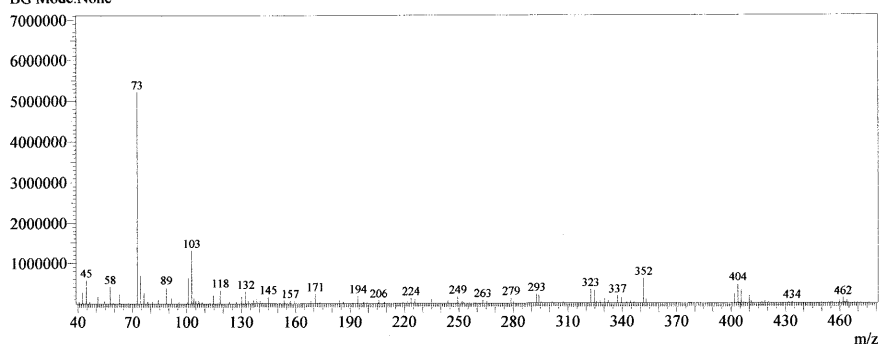
Spectrum

Line#:1 R.Time:5.483(Scan#:635)

MassPeaks:96

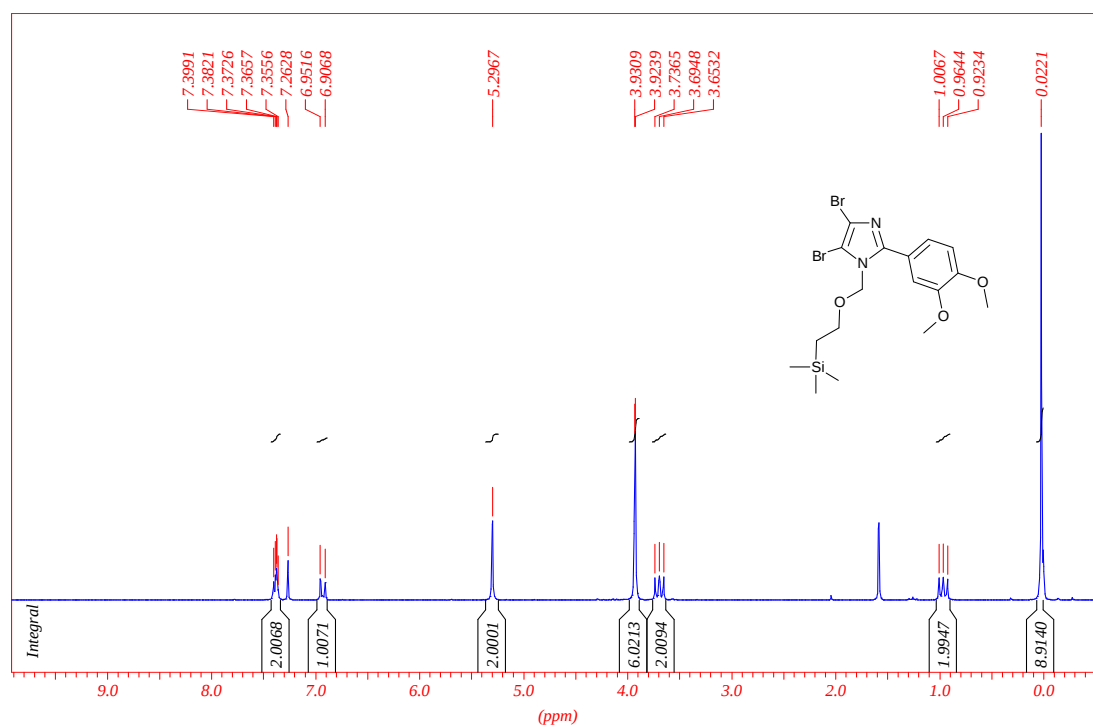
RawMode:Single 5.483(635) BasePeak:72.65(5216619)

BG Mode:None

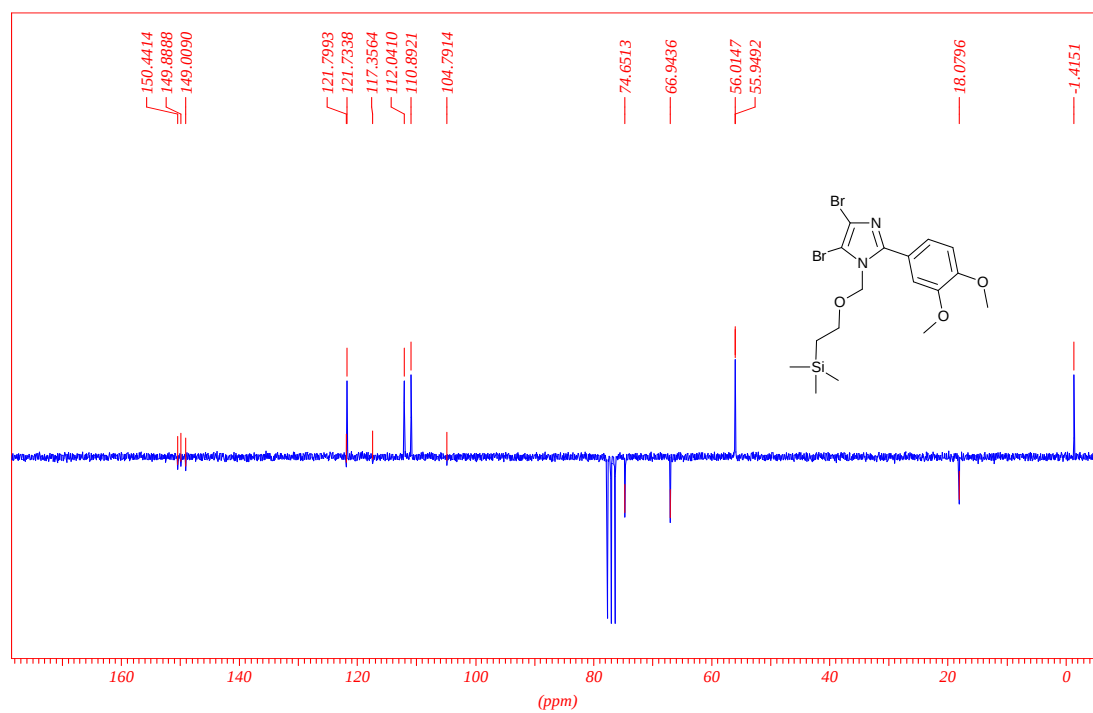


# Verbindung 28

$^1\text{H}$   $\text{CDCl}_3$



$^{13}\text{C}$   $\text{CDCl}_3$



# Verbindung 28

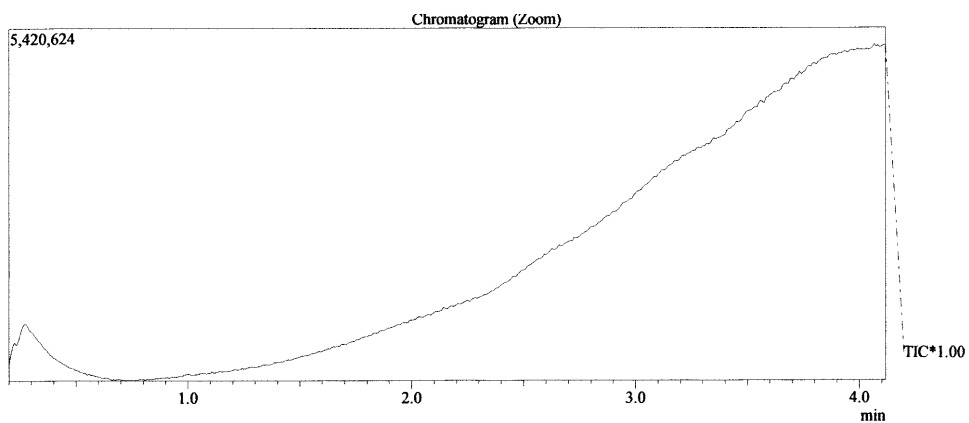
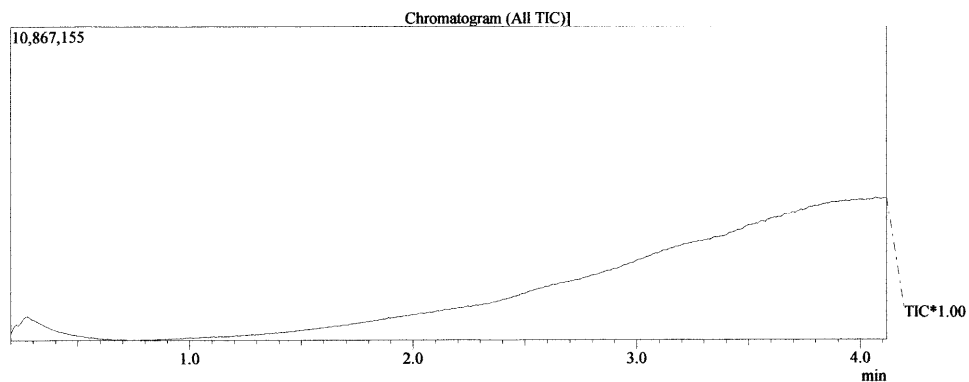
GC-MS

PGU95

80°C

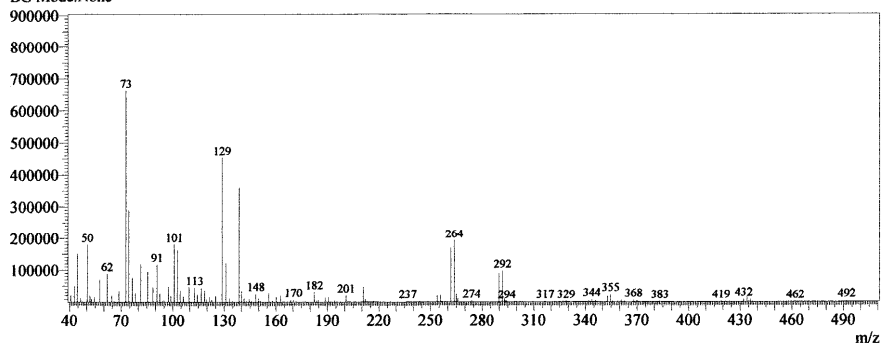
06.07.2009 13:00:55

C:\GCMSolution\Sample\pgu95.QGD



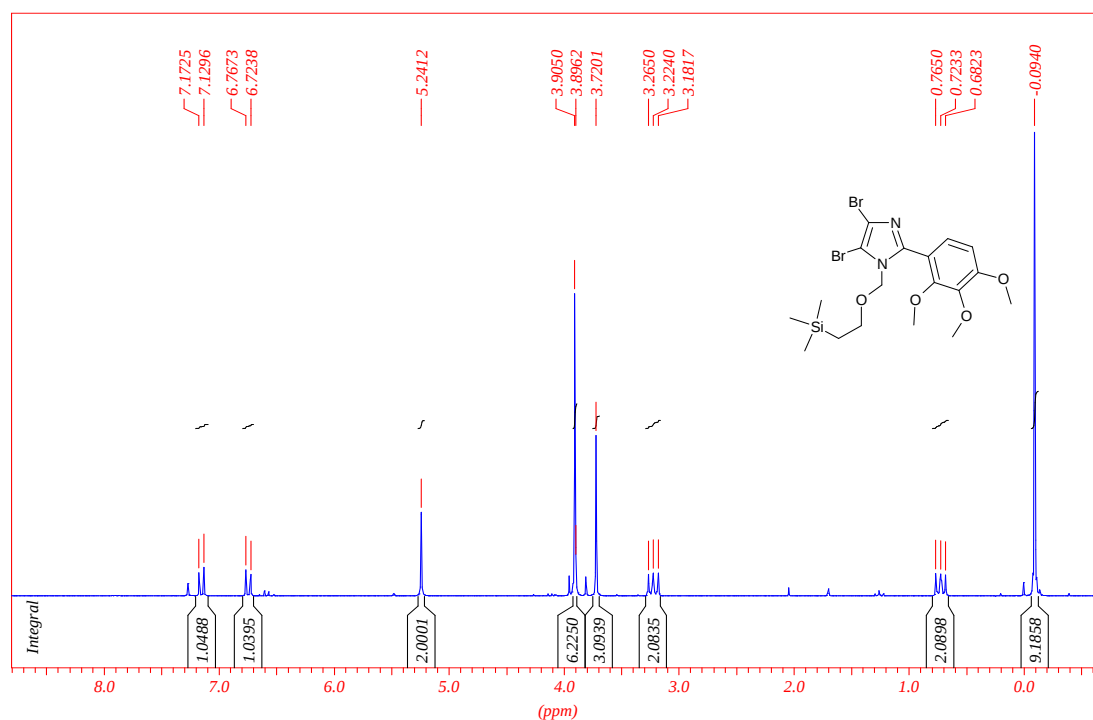
Spectrum

Line#:1 R.Time:4.100(Scan#:469)  
 MassPeaks:168  
 RawMode:Single 4.100(469) BasePeak:72.70(663276)  
 BG Mode:None

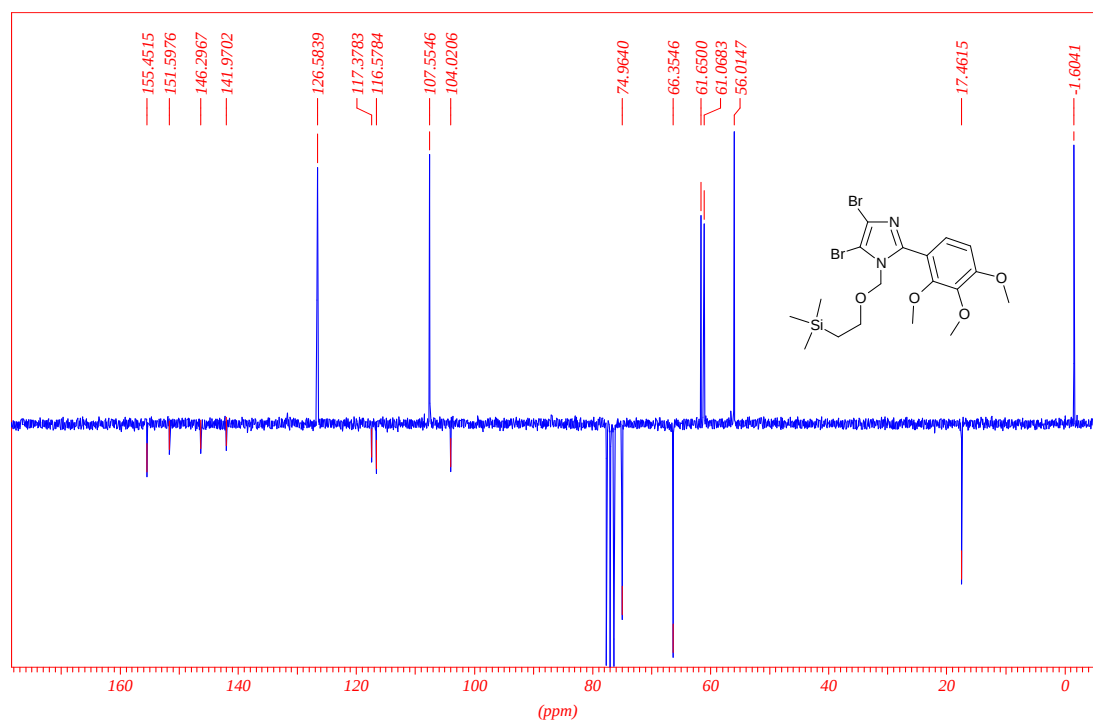


# Verbindung 29

$^1\text{H}$   $\text{CDCl}_3$



$^{13}\text{C}$   $\text{CDCl}_3$



# Verbindung 29

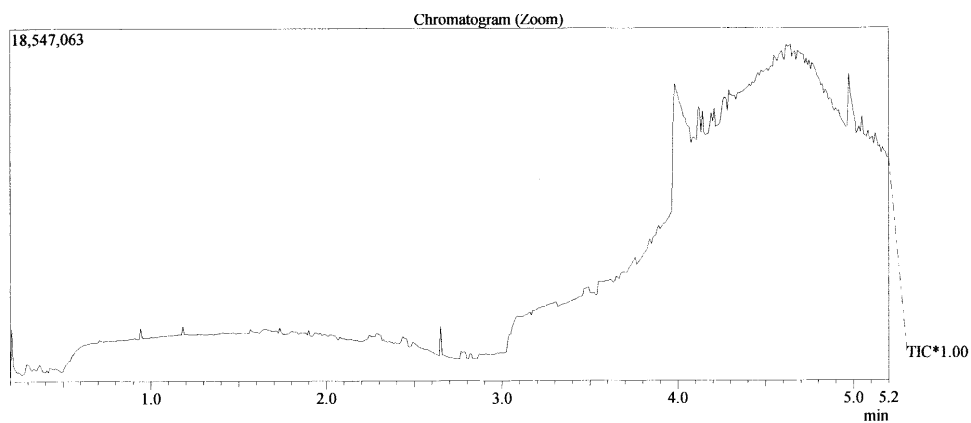
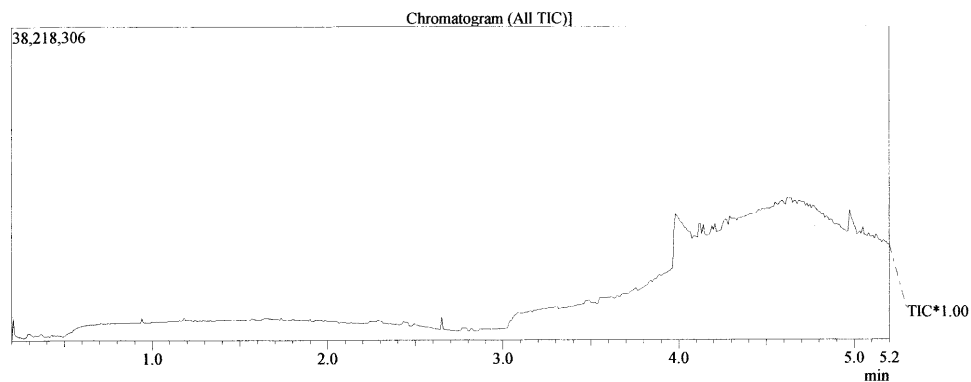
## GC-MS

PGU102

100°C

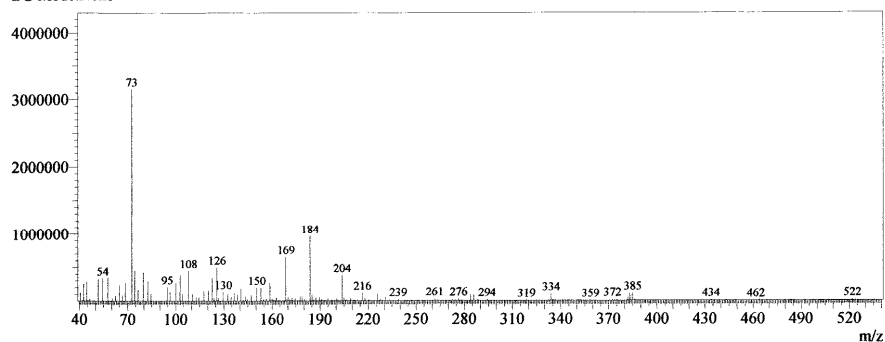
26.05.2009 12:41:44

C:\GCMSsolution\Data\Project1\pgu102.QGD



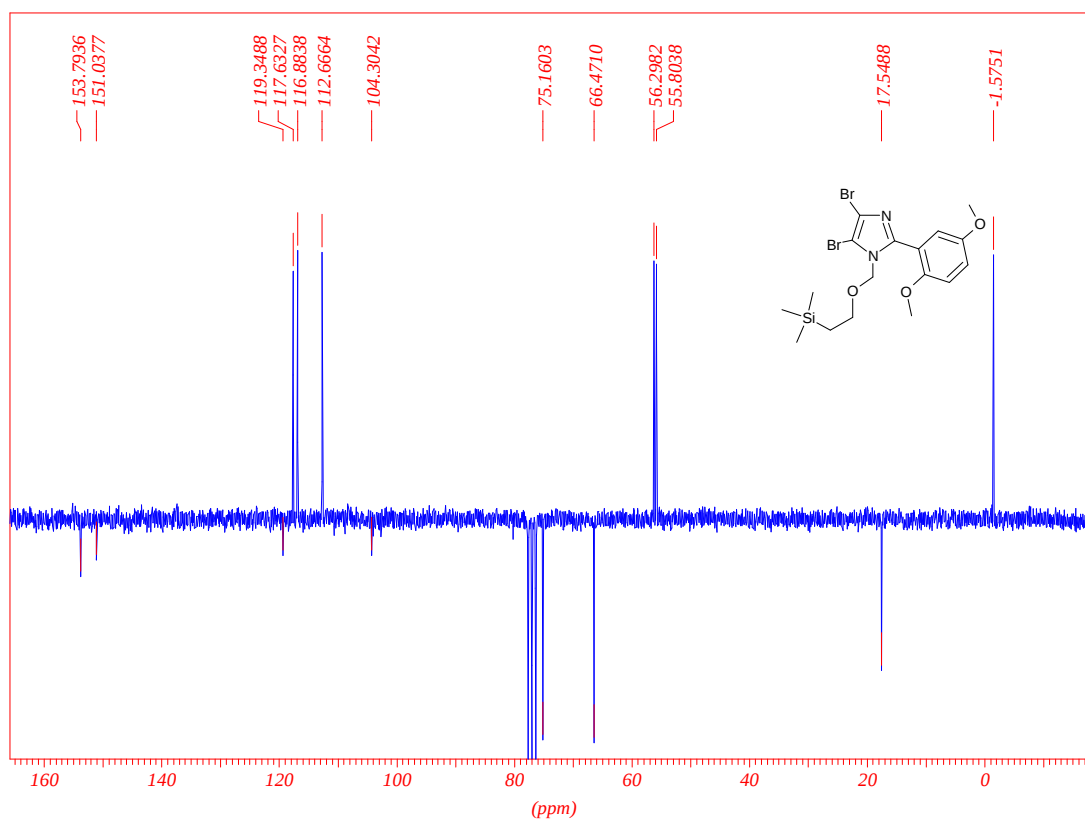
Spectrum

Line#:1 R.Time:4.650(Scan#:535)  
 MassPeaks:165  
 RawMode:Single 4.650(535) BasePeak:72.65(3151357)  
 BG Mode:None

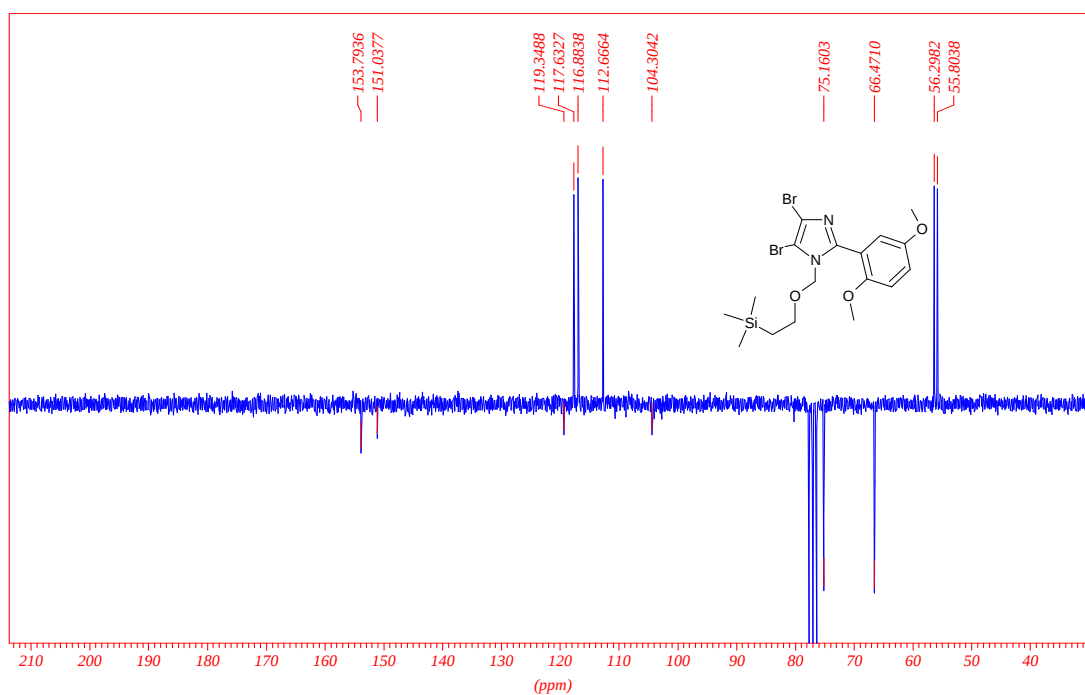


Verbindung 30

$^1\text{H}$   $\text{CDCl}_3$



$^{13}\text{C}$   $\text{CDCl}_3$



# Verbindung 30

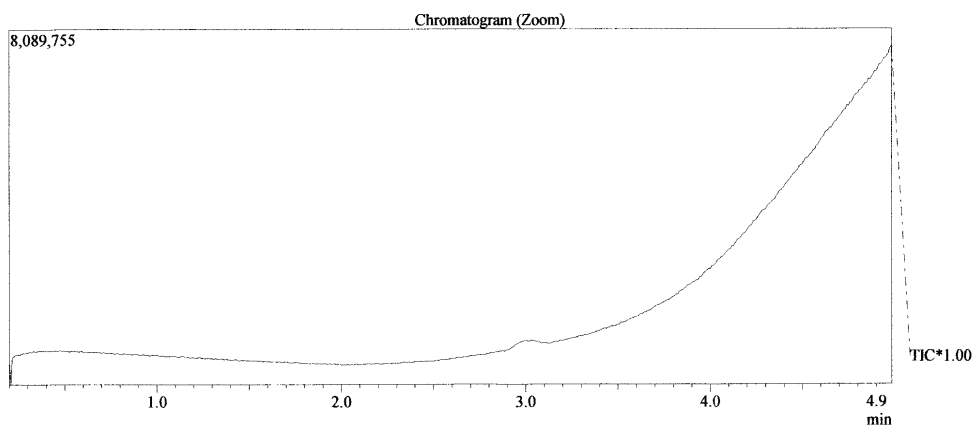
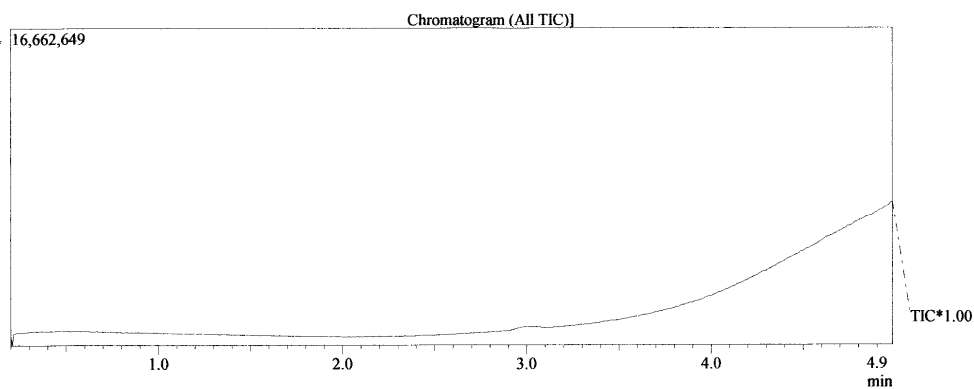
GC-MS

109

110°C

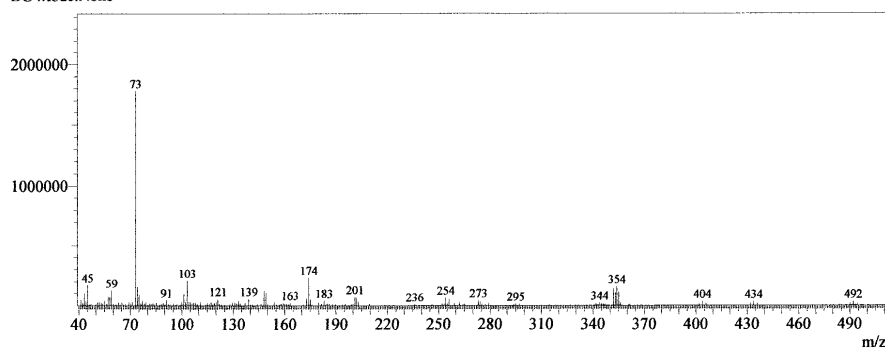
24.07.2009 09:57:34

C:\GCMSolution\Sample\pgu109.QGD



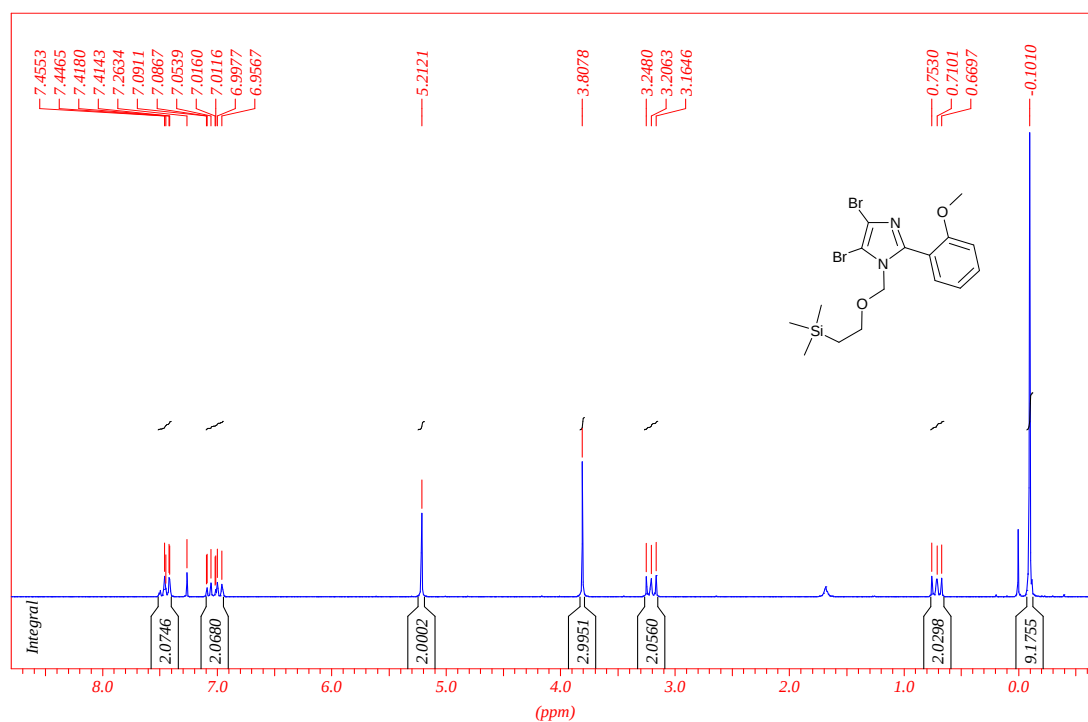
Spectrum

Line#:1 R.Time:4.975(Scan#:574)  
MassPeaks:160  
RawMode:Single 4.975(574) BasePeak:73.05(1780093)  
BG Mode:None

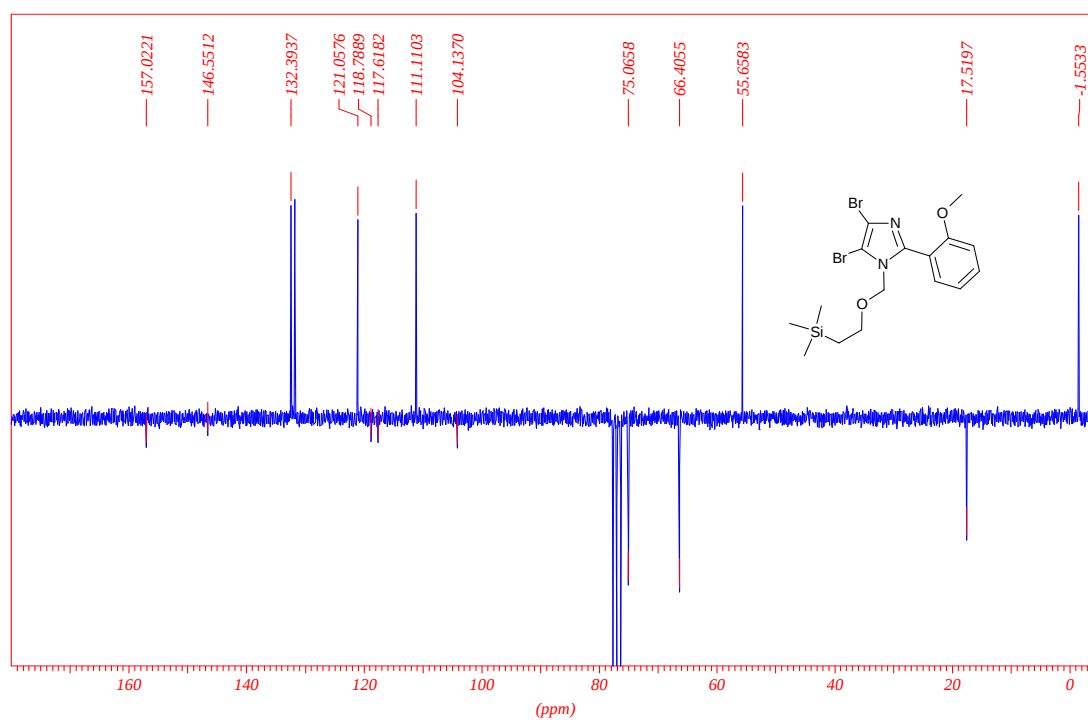


# Verbindung 31

$^1\text{H}$   $\text{CDCl}_3$



$^{13}\text{C}$   $\text{CDCl}_3$



# Verbindung 31

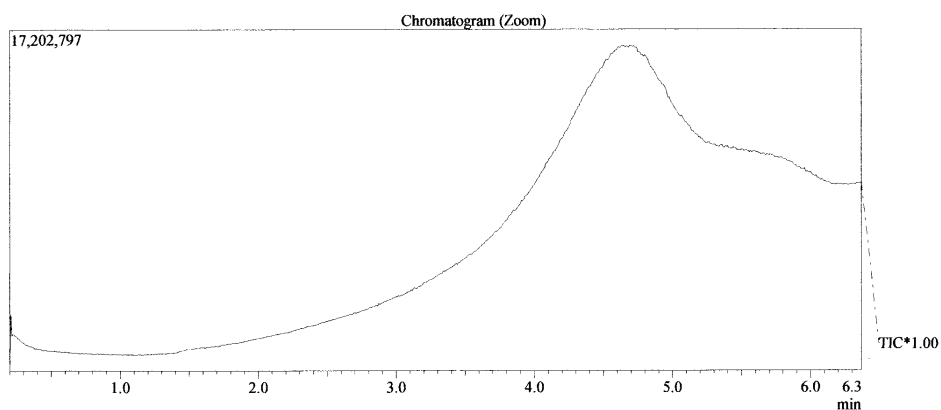
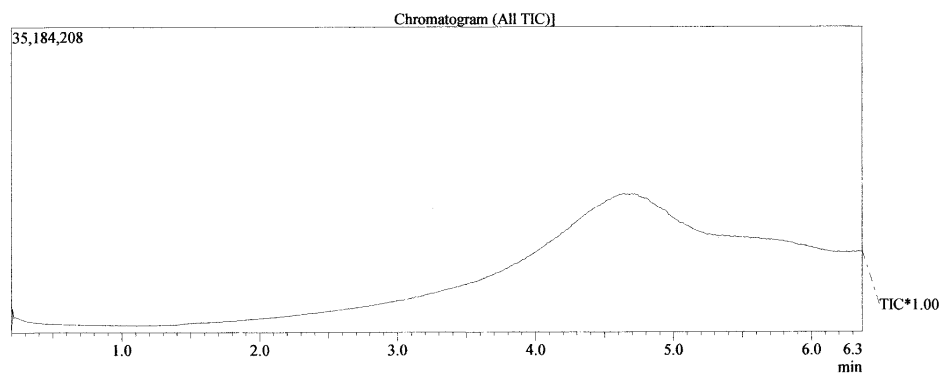
## GC-MS

PGU113

125°C

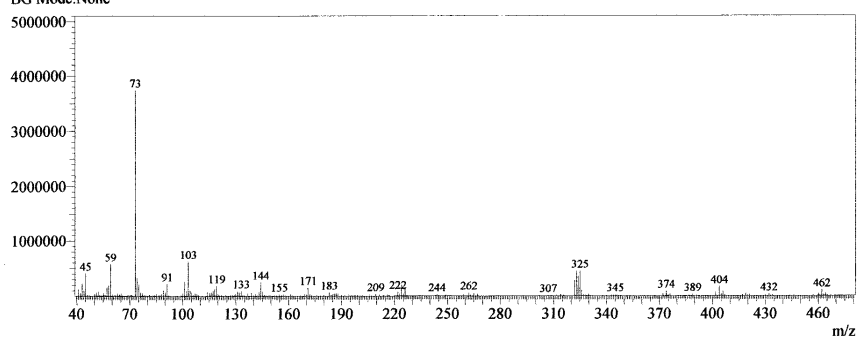
16.09.2009 12:39:06

C:\GCMSolution\Sample\pgu113.QGD



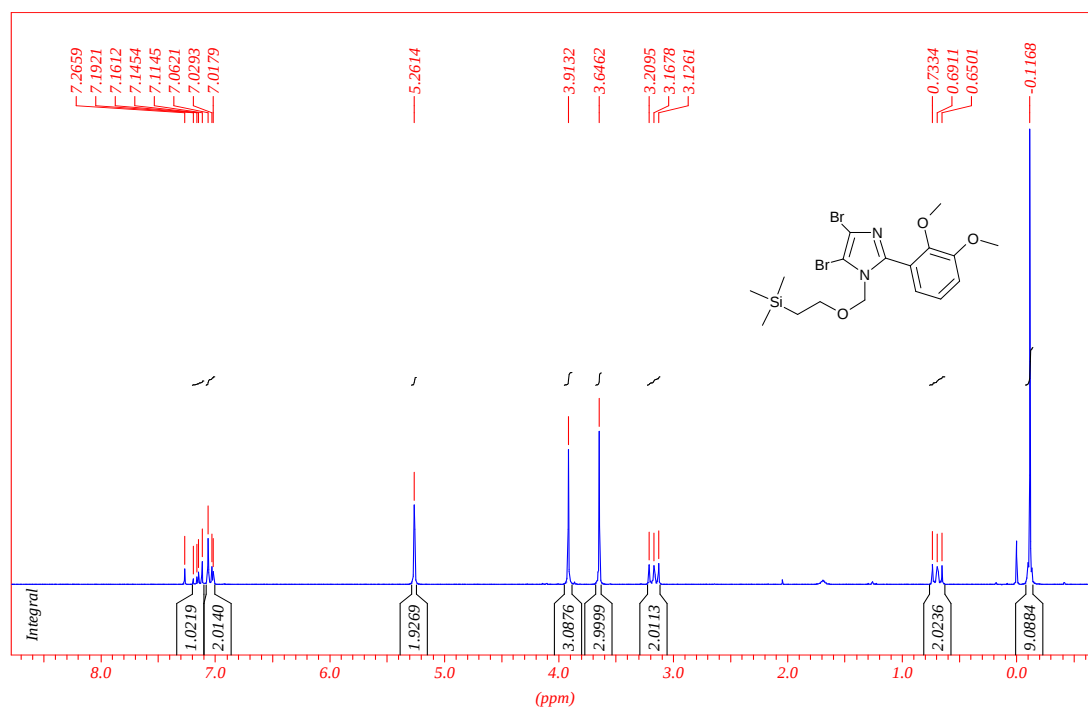
Spectrum

Line#: 1 R.Time: 4.742 (Scan#: 546)  
 MassPeaks: 220  
 RawMode: Single 4.742 (546) BasePeak: 73.10 (3743676)  
 BG Mode: None

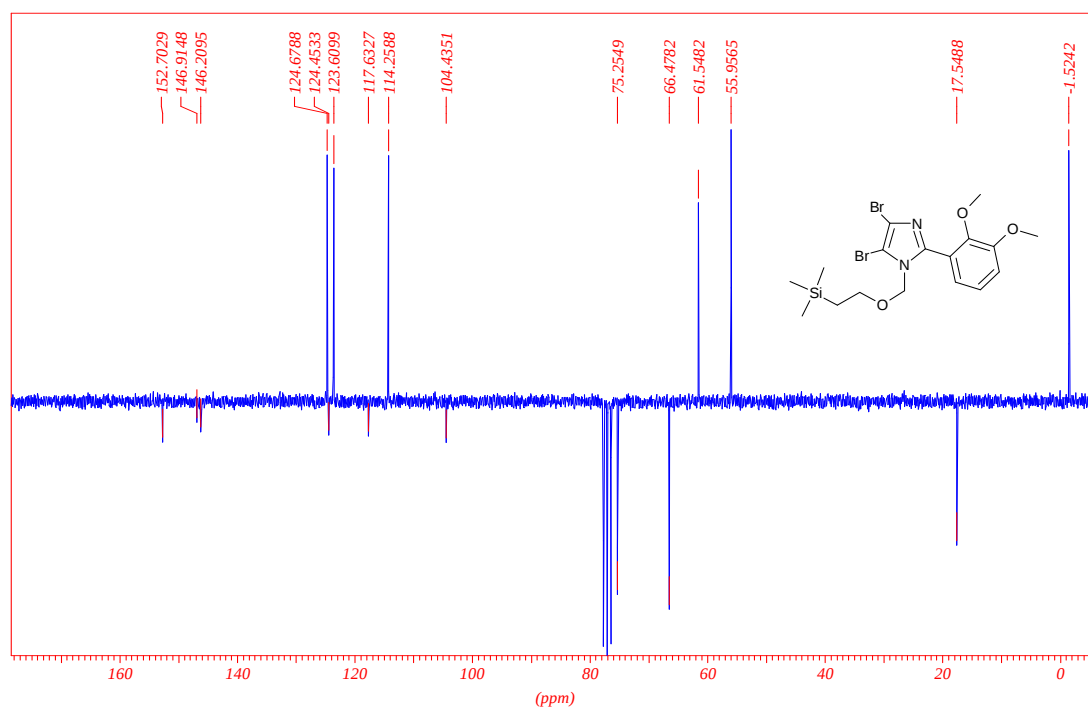


# Verbindung 32

$^1\text{H}$   $\text{CDCl}_3$



$^{13}\text{C}$   $\text{CDCl}_3$



# Verbindung 32

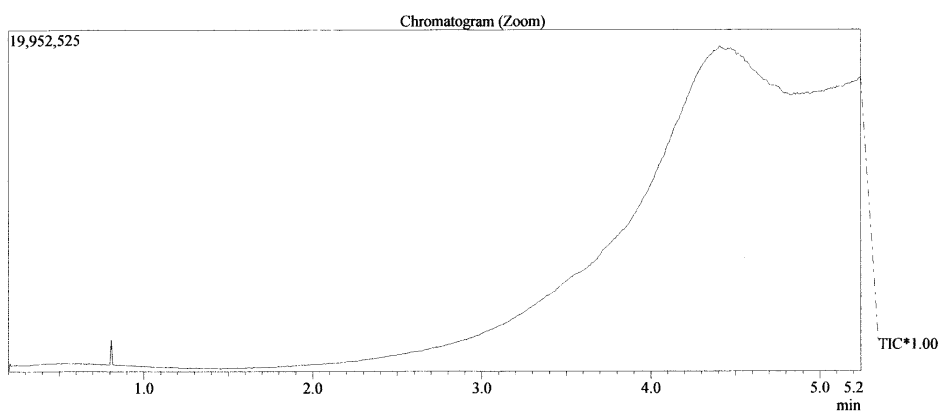
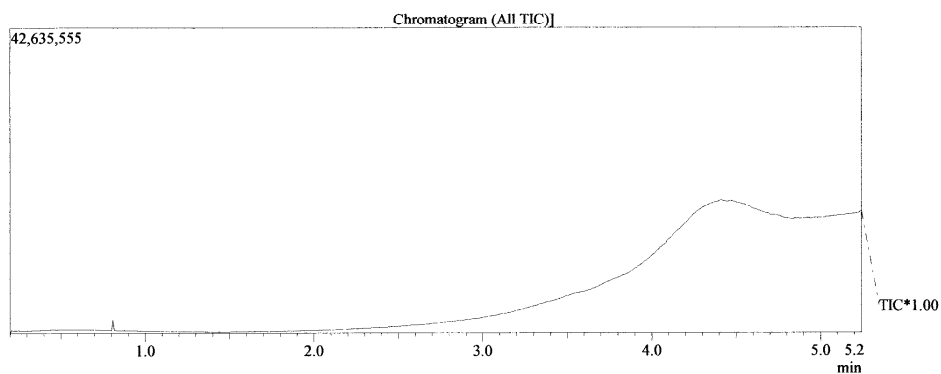
## GC-MS

PGU117

115°C

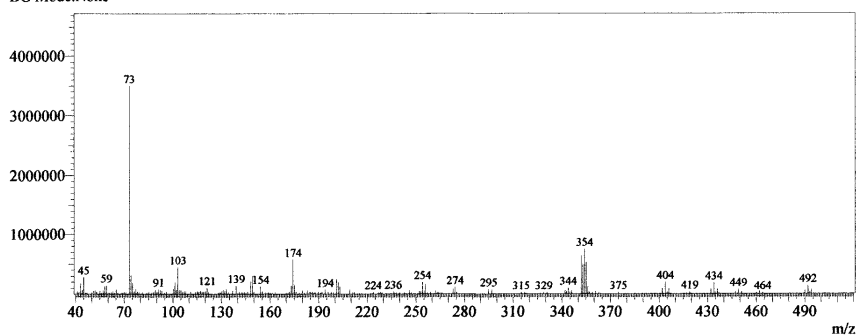
25.09.2009 10:50:59

C:\GCMSsolution\Sample\pgu117.QGD



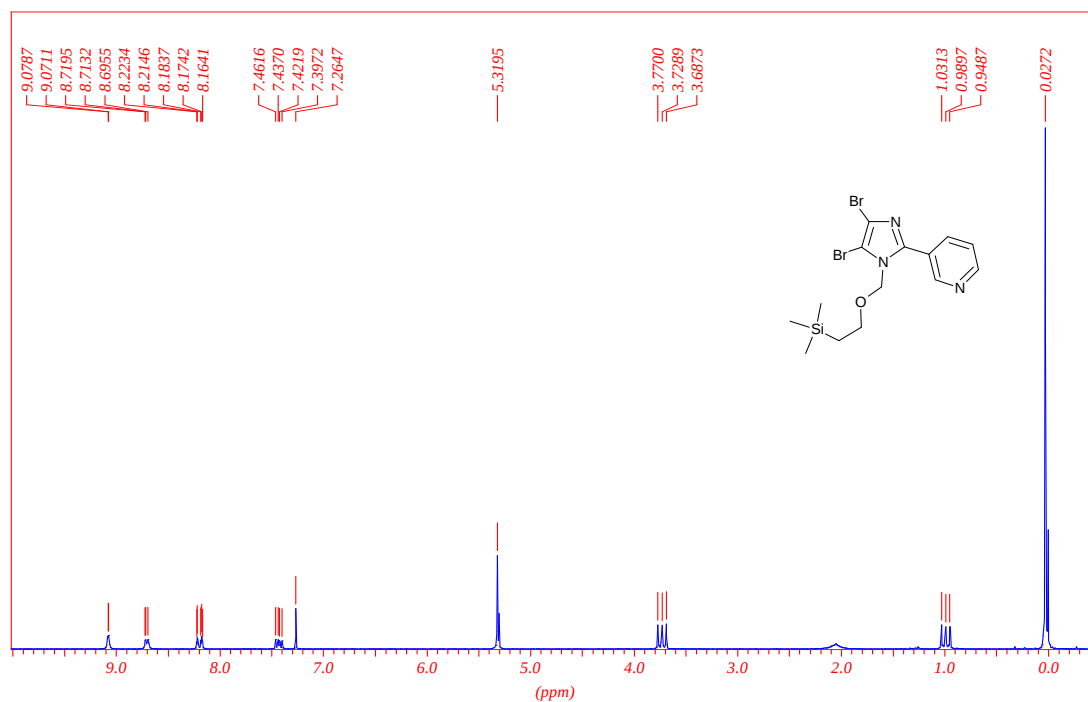
Spectrum

Line#:1 R.Time:4.458(Scan#:512)  
MassPeaks:189  
RawMode:Single 4.458(512) BasePeak:73.05(3498367)  
BG Mode:None

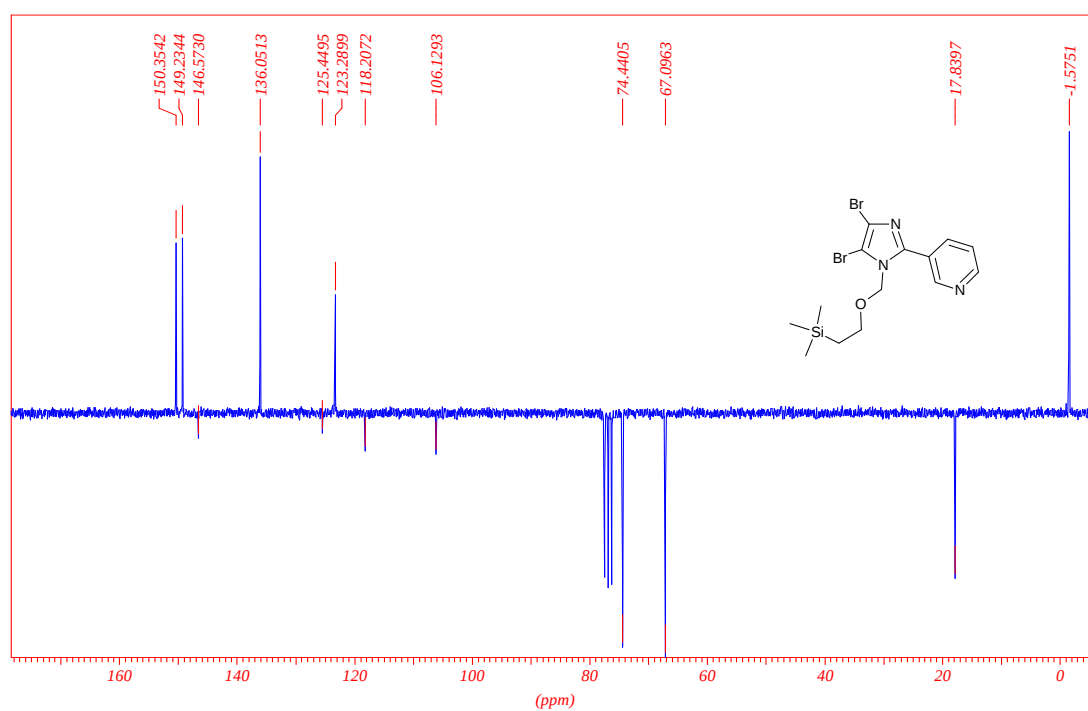


Verbindung 33

$^1\text{H}$   $\text{CDCl}_3$



$^{13}\text{C}$   $\text{CDCl}_3$



# Verbindung 33

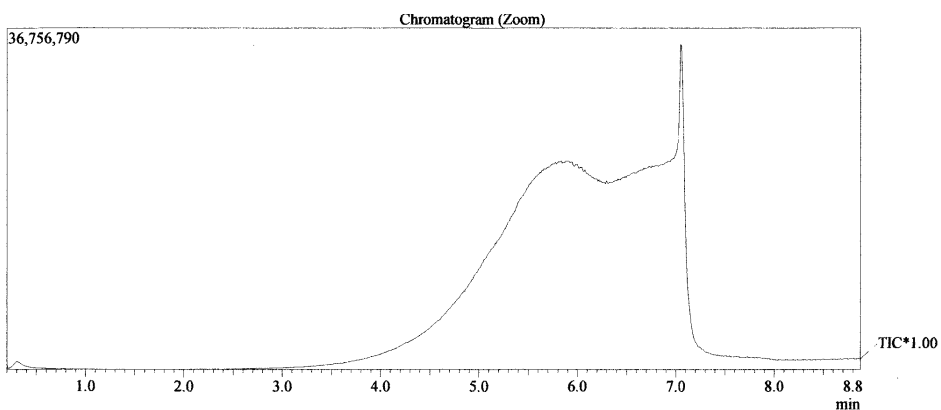
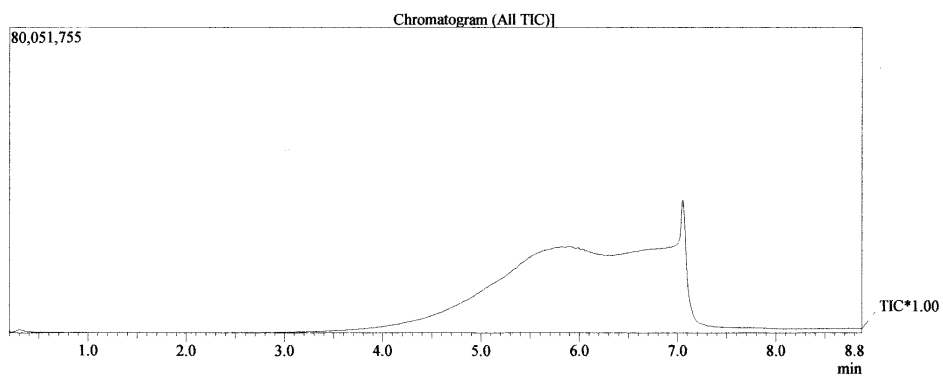
## GC-MS

PGU121

145°

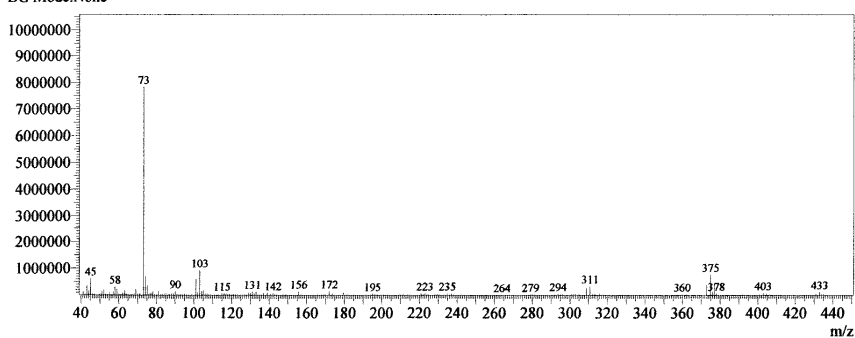
22.10.2009 12:27:49

C:\GCMSsolution\Sample\pgu121.QGD



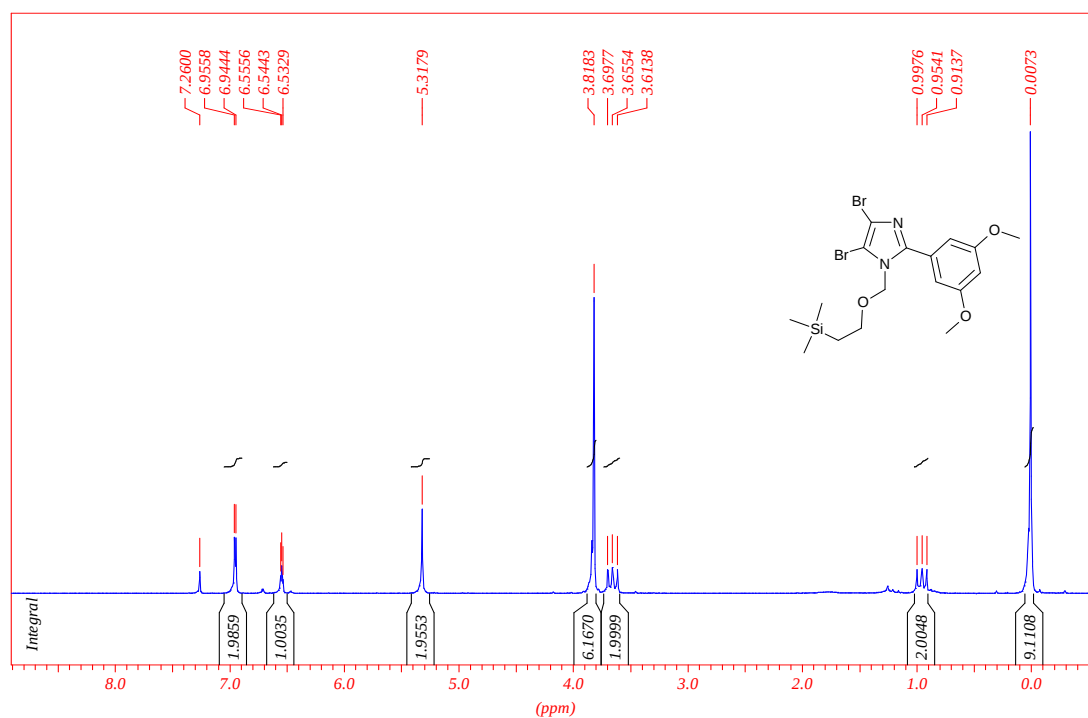
Spectrum

Line#:1 R.Time:5.883(Scan#:683)  
MassPeaks:200  
RawMode:Single 5.883(683) BasePeak:73.10(7837592)  
BG Mode:None

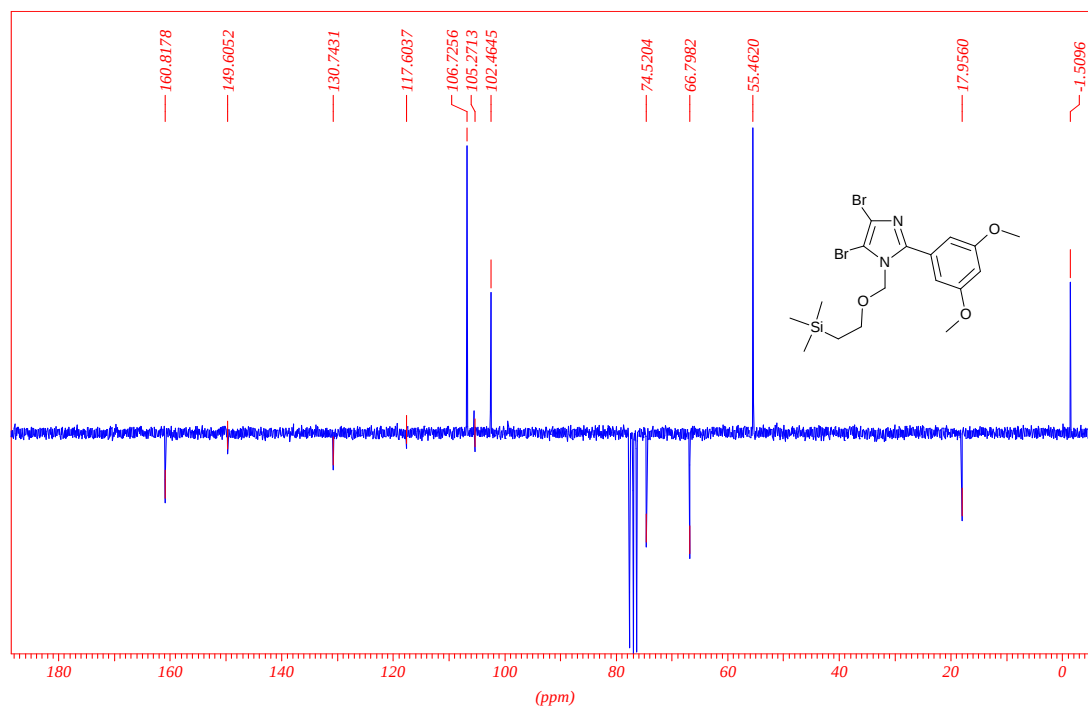


Verbindung 34

$^1\text{H}$   $\text{CDCl}_3$



$^{13}\text{C}$   $\text{CDCl}_3$



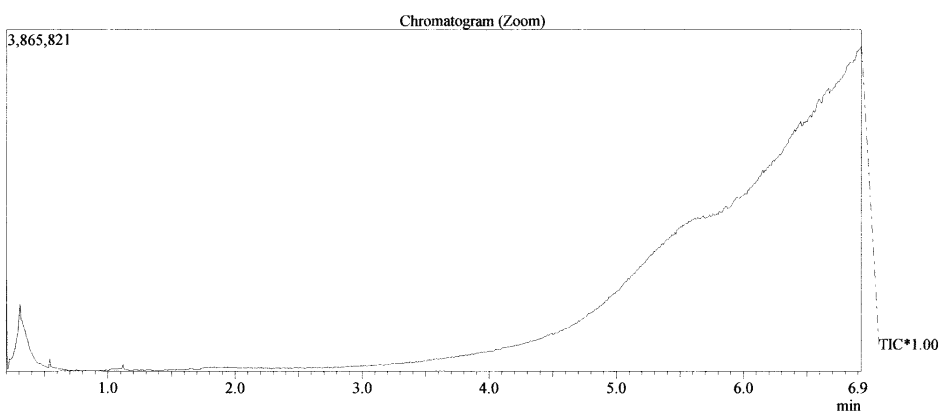
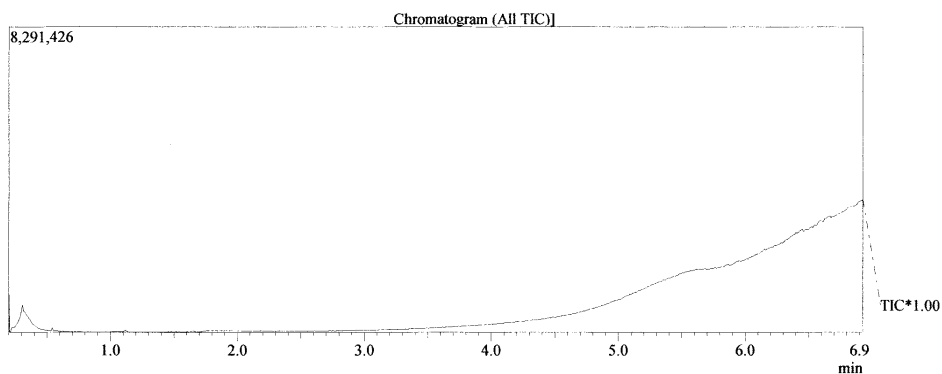
# Verbindung 34

## GC-MS

PGU161

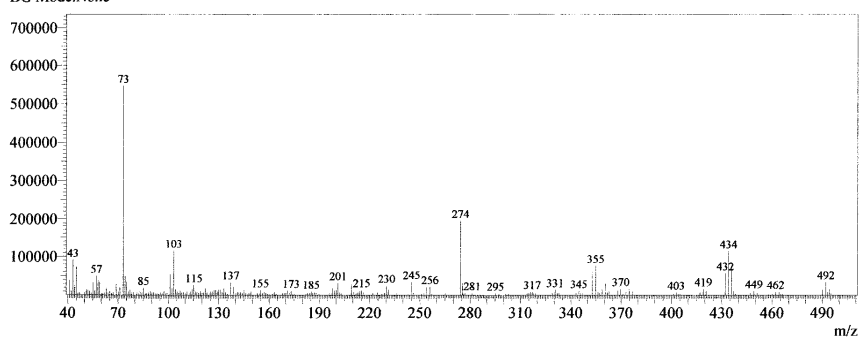
19.03.2010 13:03:37

C:\GCMSolution\Sample\pgu161.QGD



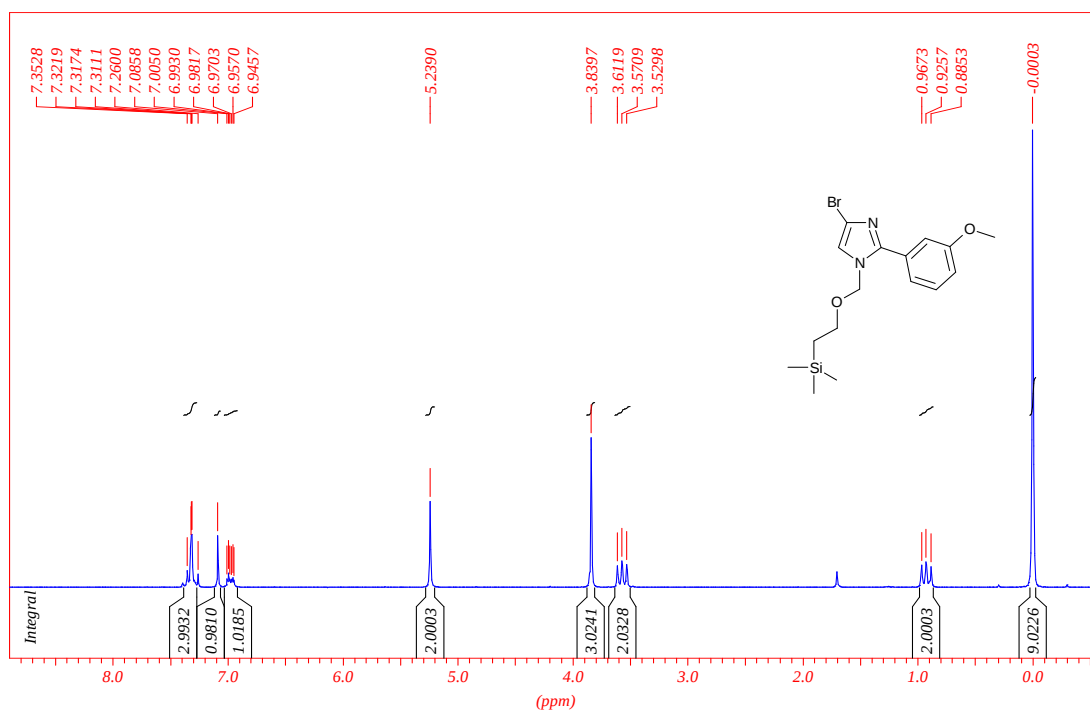
Spectrum

Line#:1 R.Time:6.917(Scan#:807)  
MassPeaks:218  
RawMode:Single 6.917(807) BasePeak:73.00(546811)  
BG Mode:None

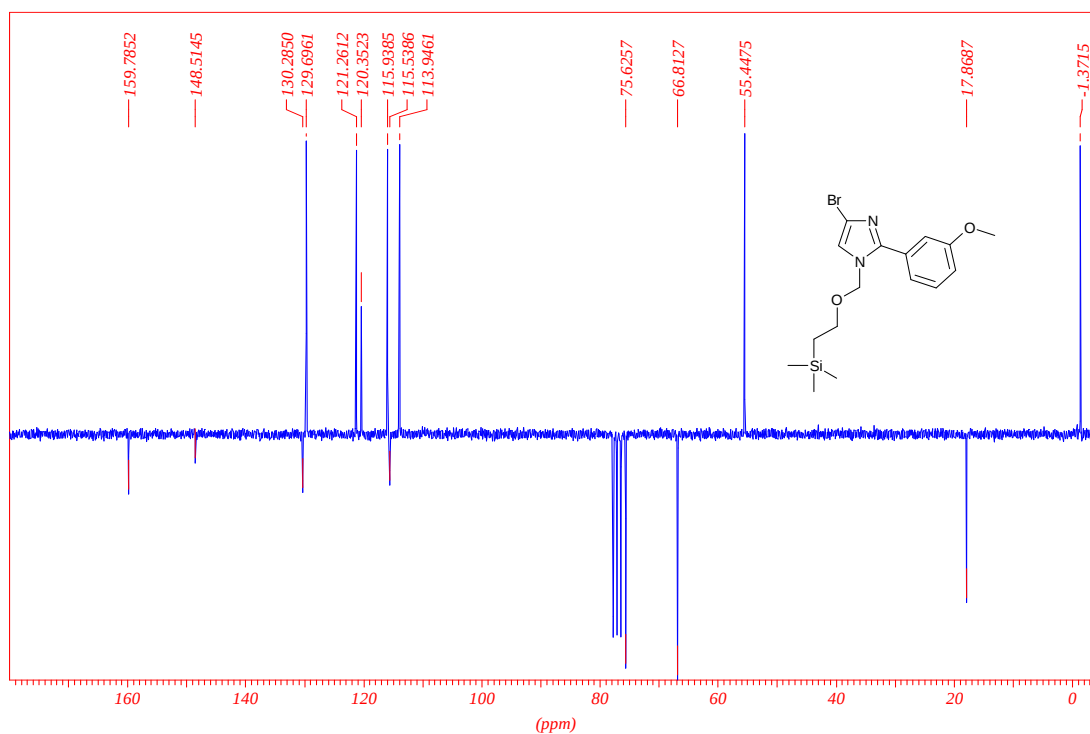


# Verbindung 35

$^1\text{H}$   $\text{CDCl}_3$



$^{13}\text{C}$   $\text{CDCl}_3$



# Verbindung 35

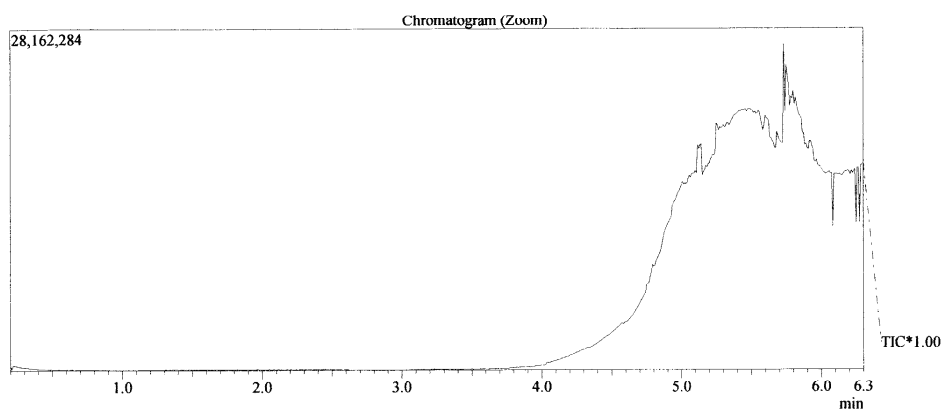
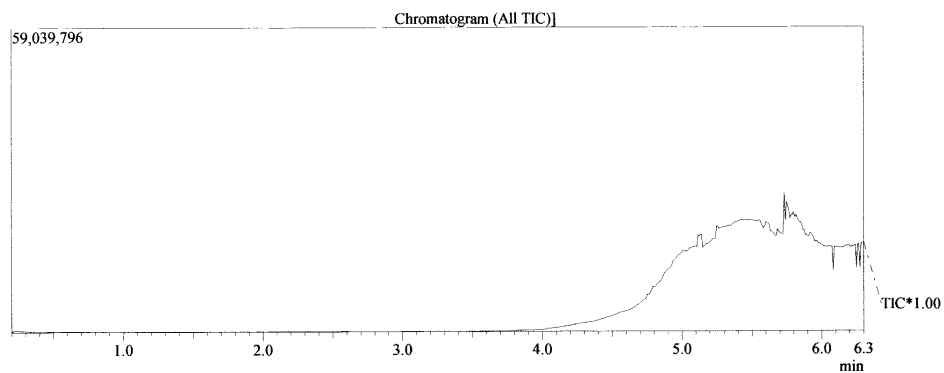
## GC-MS

PGU81C

125°C

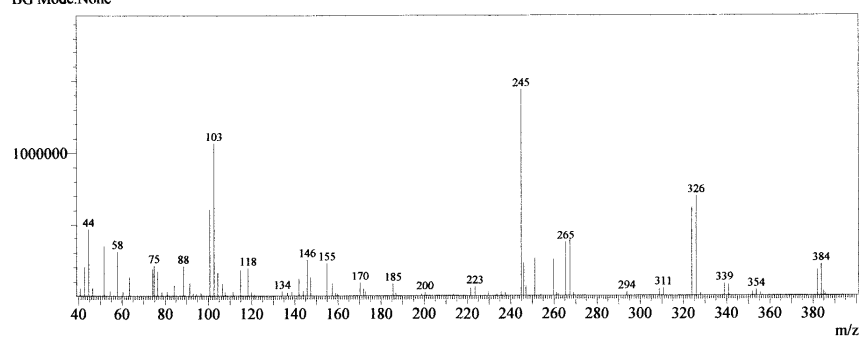
26.05.2009 11:45:02

C:\GCMSsolution\Data\Project1\pgu81c.QGD



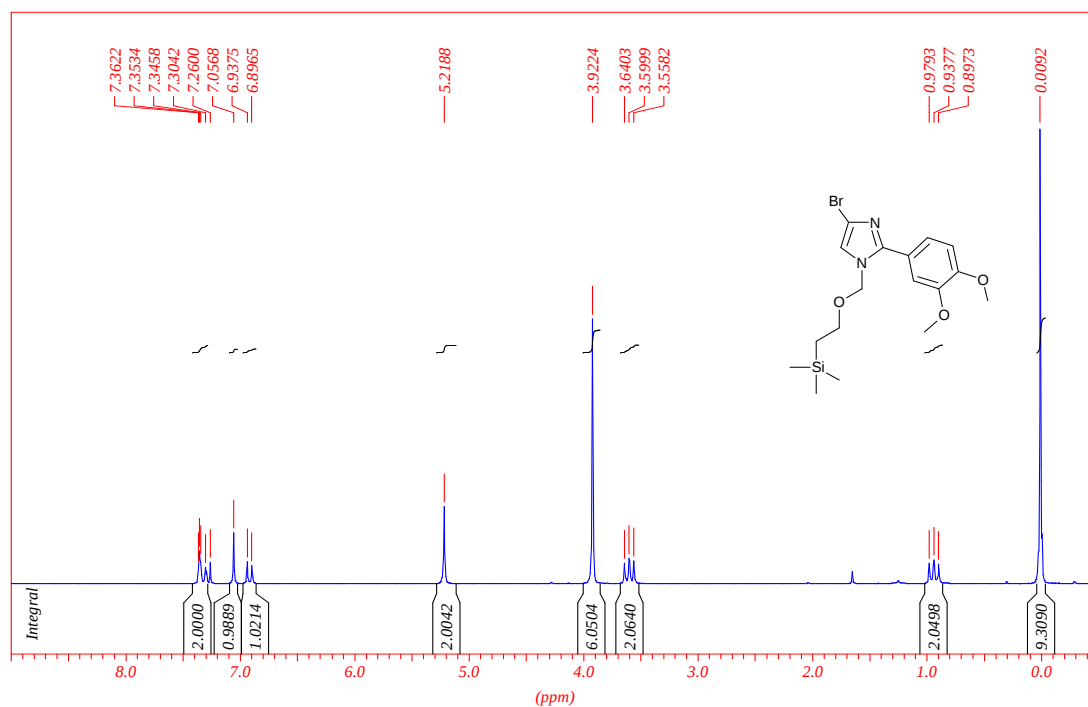
Spectrum

Line#:1 R.Time:6.275(Scan#:730)  
MassPeaks:81  
RawMode:Single 6.275(730) BasePeak:244.90(1437672)  
BG Mode:None

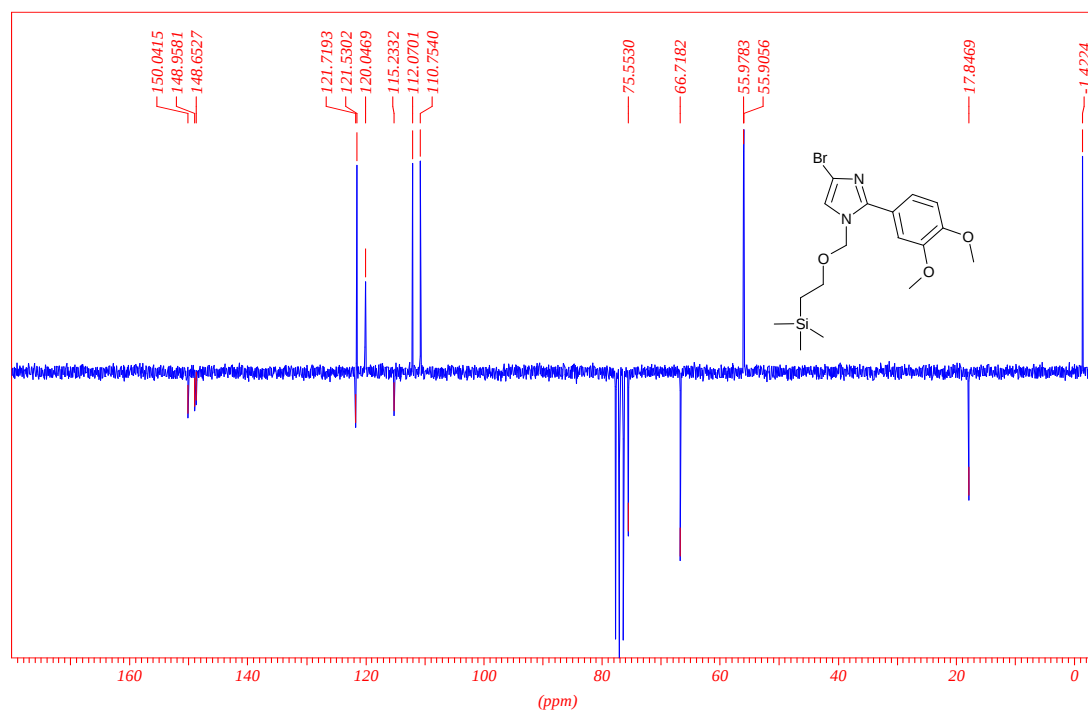


# Verbindung 36

$^1\text{H}$   $\text{CDCl}_3$



$^{13}\text{C}$   $\text{CDCl}_3$



# Verbindung 36

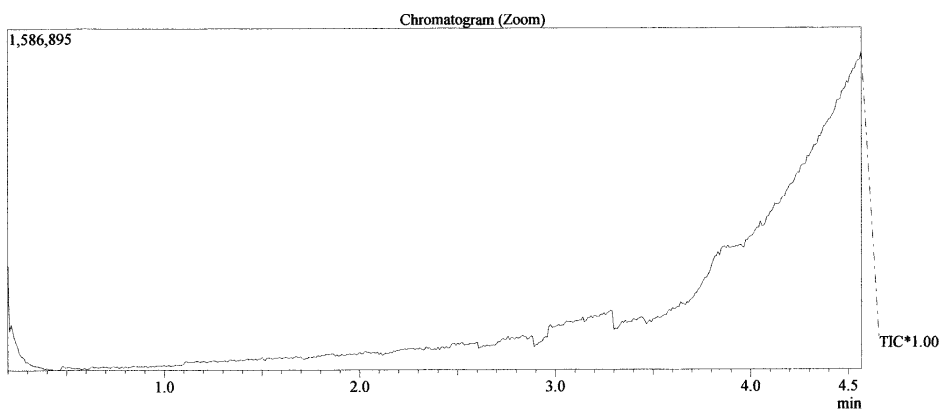
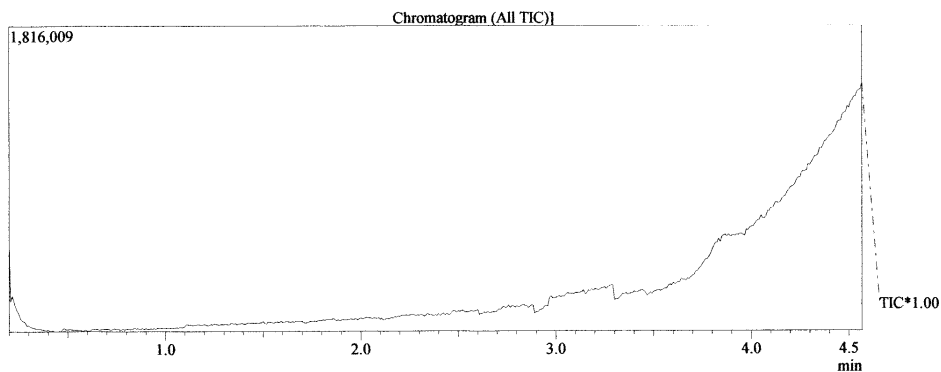
## GC-MS

PGU96

90°C

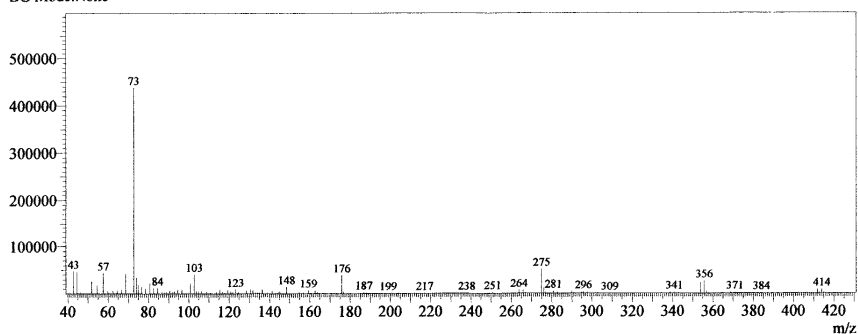
17.04.2009 15:30:39

C:\GCMSsolution\Data\Project1\pgu96n.QGD



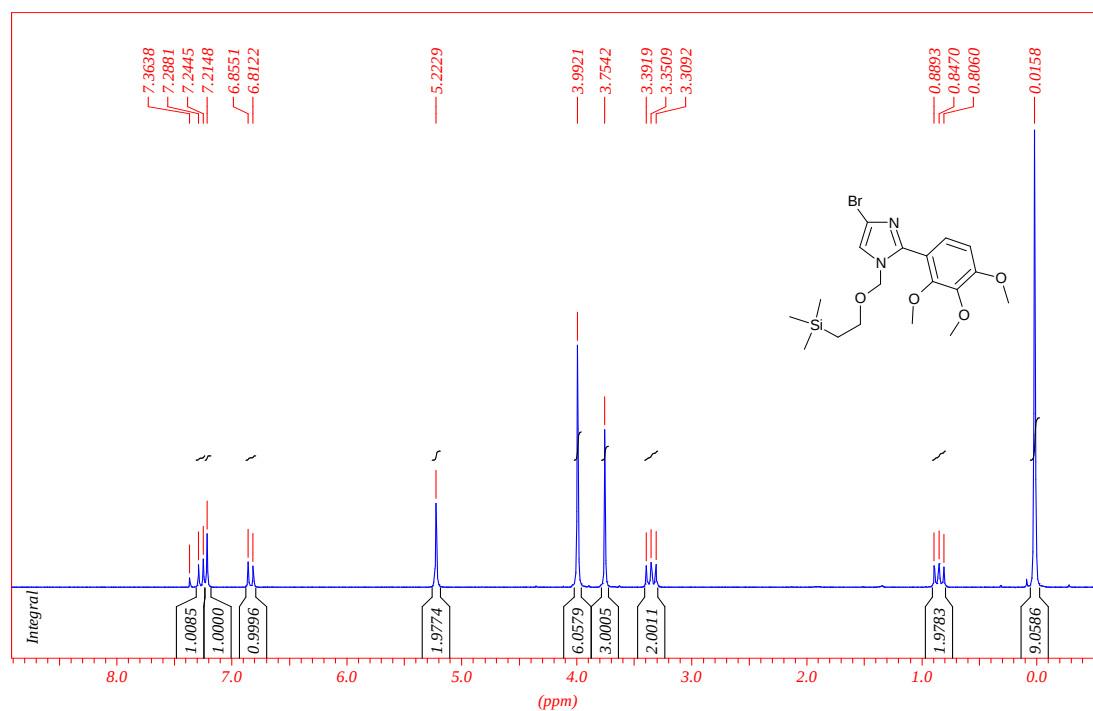
Spectrum

Line#:1 R.Time:4.558(Scan#:524)  
MassPeaks:128  
RawMode:Single 4.558(524) BasePeak:72.65(438510)  
BG Mode:None

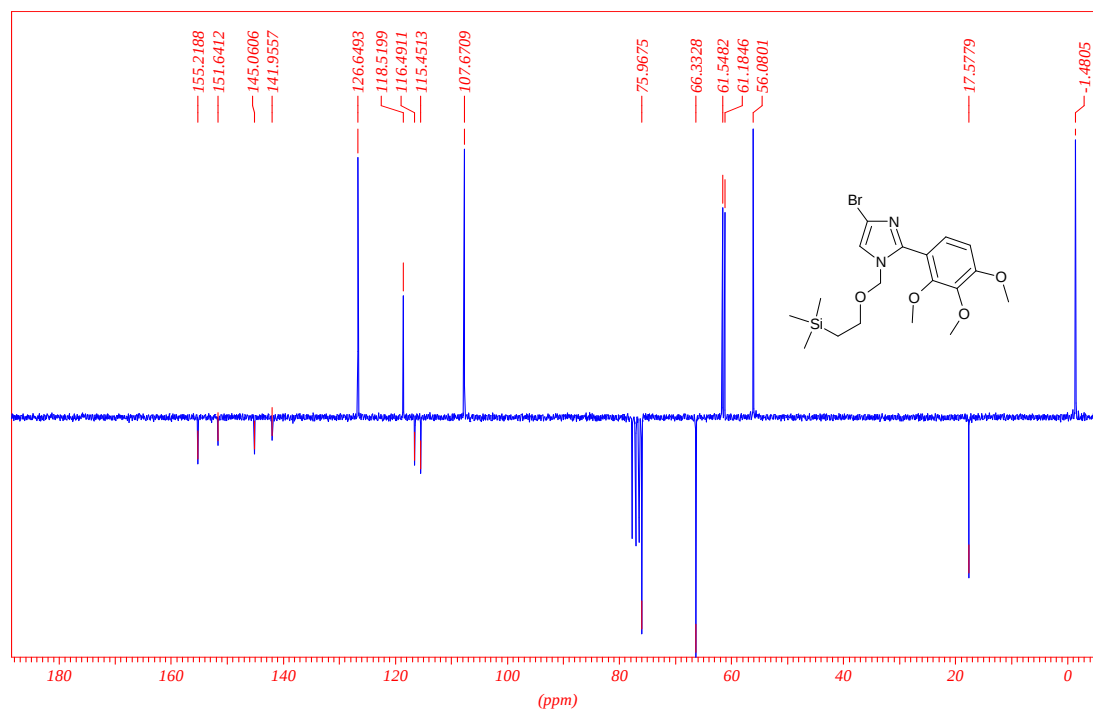


# Verbindung 37

$^1\text{H}$   $\text{CDCl}_3$



$^{13}\text{C}$   $\text{CDCl}_3$



# Verbindung 37

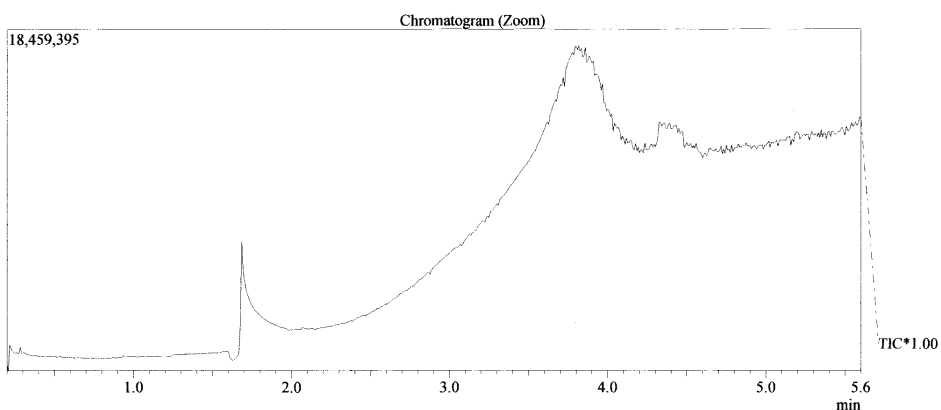
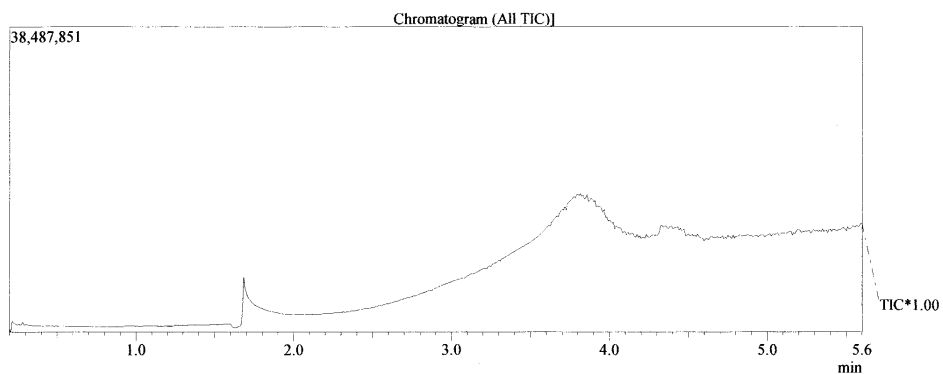
## GC-MS

PGU103

120°C

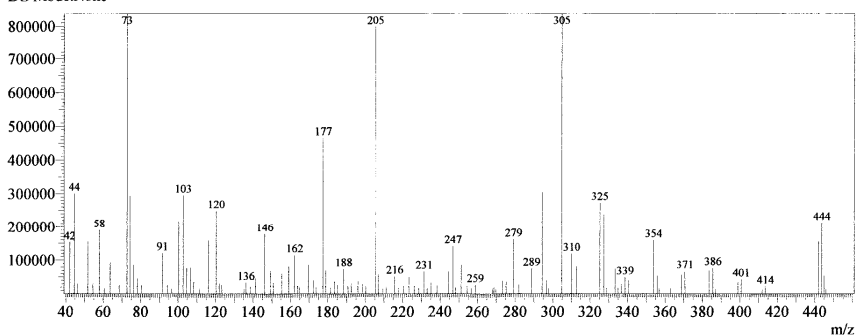
07.05.2009 14:53:32

C:\GCMSsolution\Data\Project\pgu103.QGD



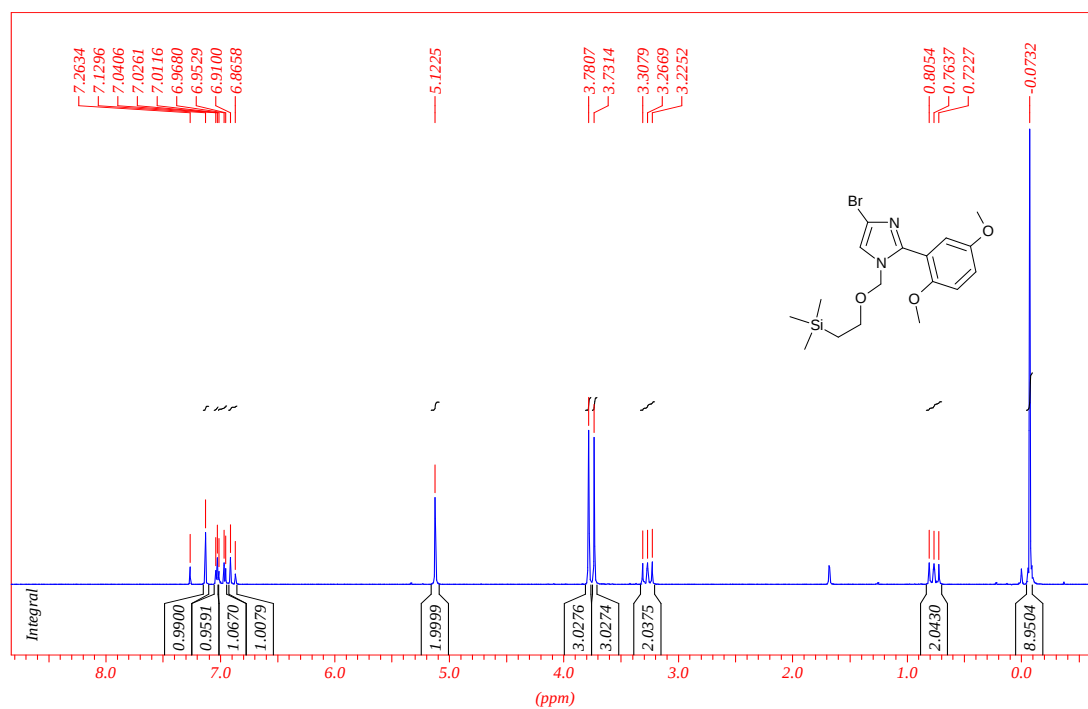
Spectrum

Line#:1 R.Time:5.500(Scan#:637)  
MassPeaks:113  
RawMode:Single 5.500(637) BasePeak:72.65(2458266)  
BG Mode:None

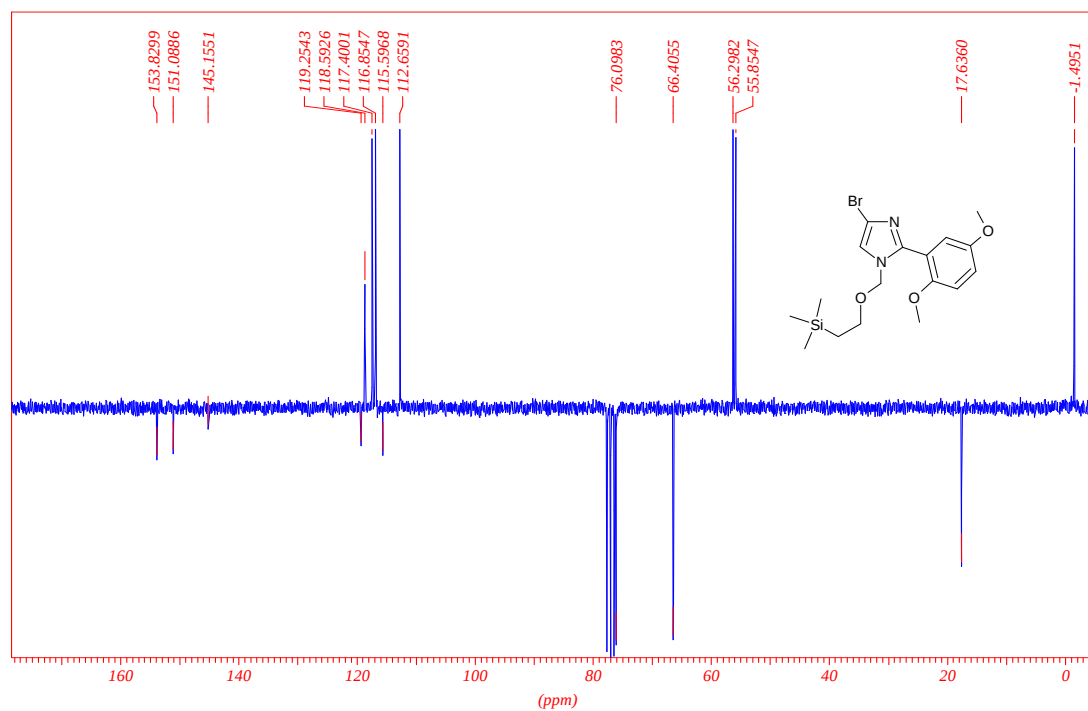


# Verbindung 38

$^1\text{H}$   $\text{CDCl}_3$



$^{13}\text{C}$   $\text{CDCl}_3$



# Verbindung 38

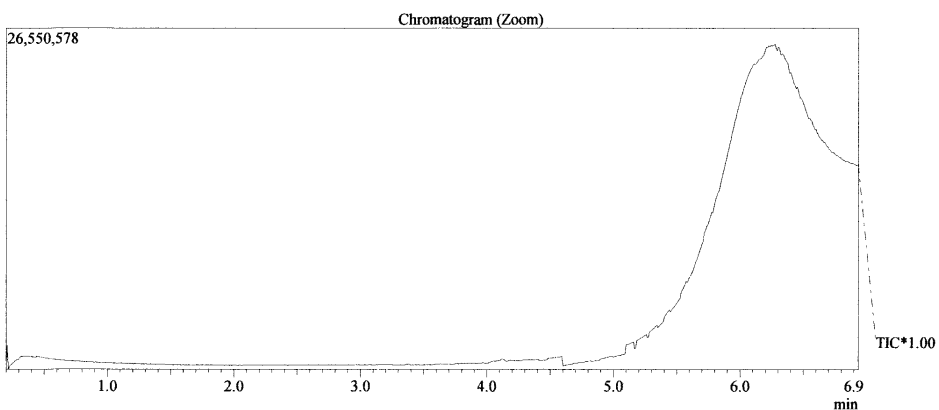
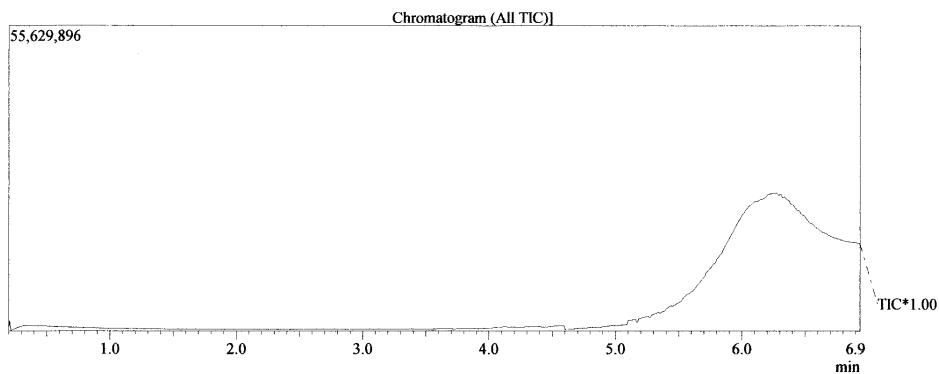
## GC-MS

PGU110

120°C

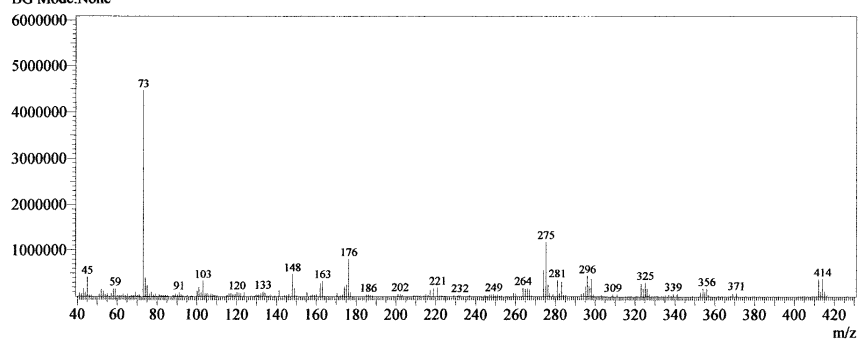
29.07.2009 11:36:47

C:\GCMSsolution\Sample\pgu110.QGD



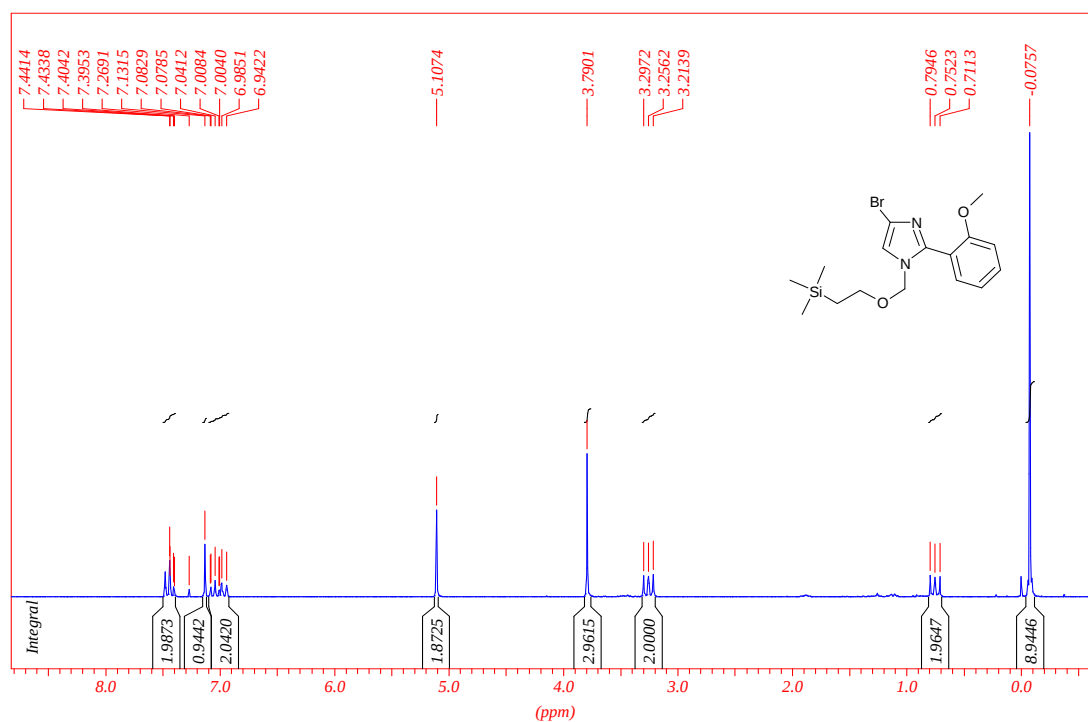
Spectrum

Line#:1 R.Time:6.267(Scan#:729)  
 MassPeaks:182  
 RawMode:Single 6.267(729) BasePeak:73.05(4467201)  
 BG Mode:None

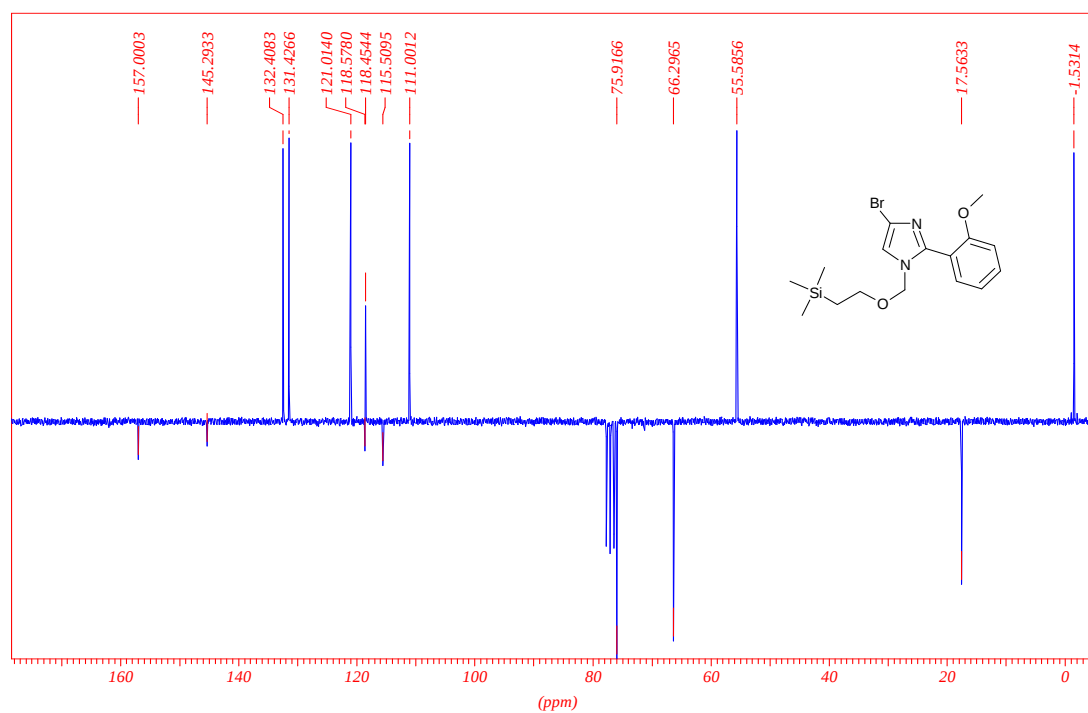


# Verbindung 39

$^1\text{H}$   $\text{CDCl}_3$



$^{13}\text{C}$   $\text{CDCl}_3$



# Verbindung 39

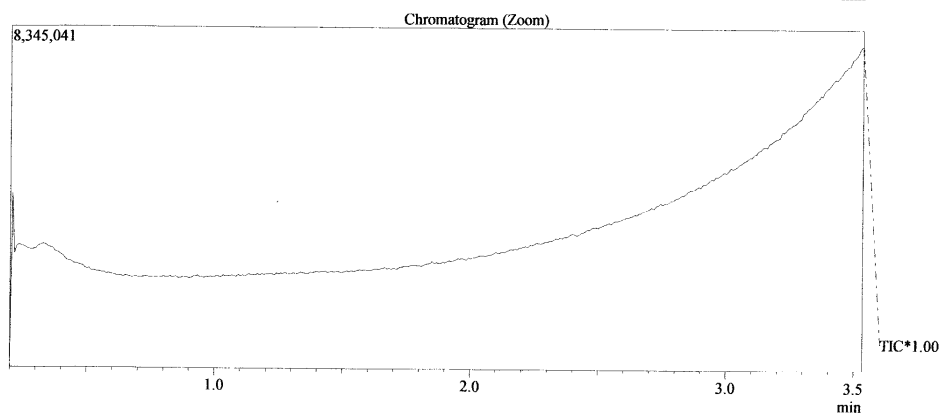
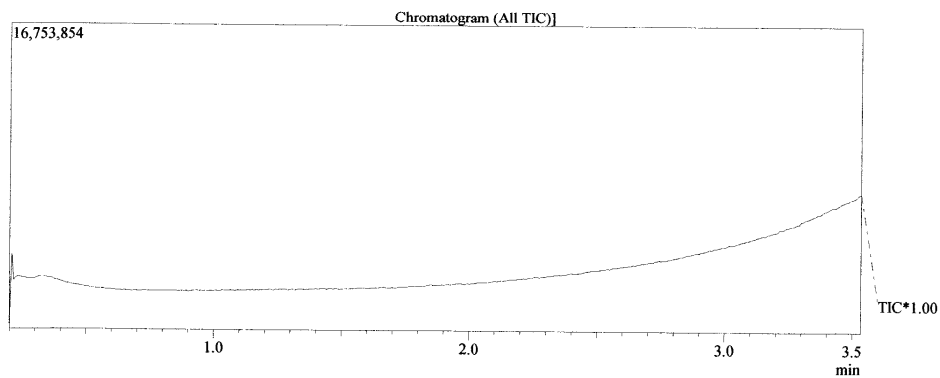
## GC-MS

PGU114

70°C

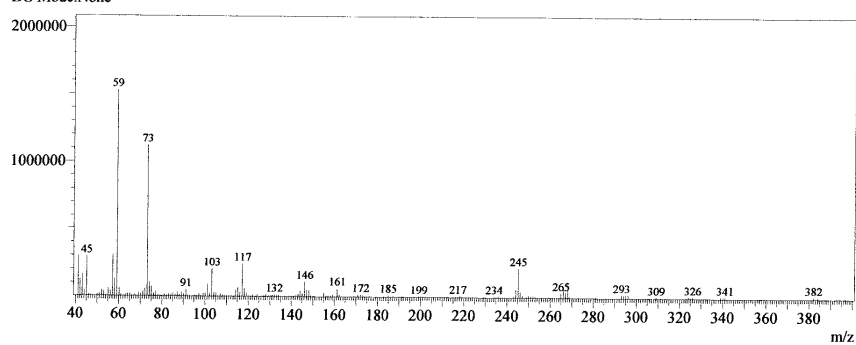
16.09.2009 12:11:34

C:\GCMSolution\Sample\pgu114.QGD



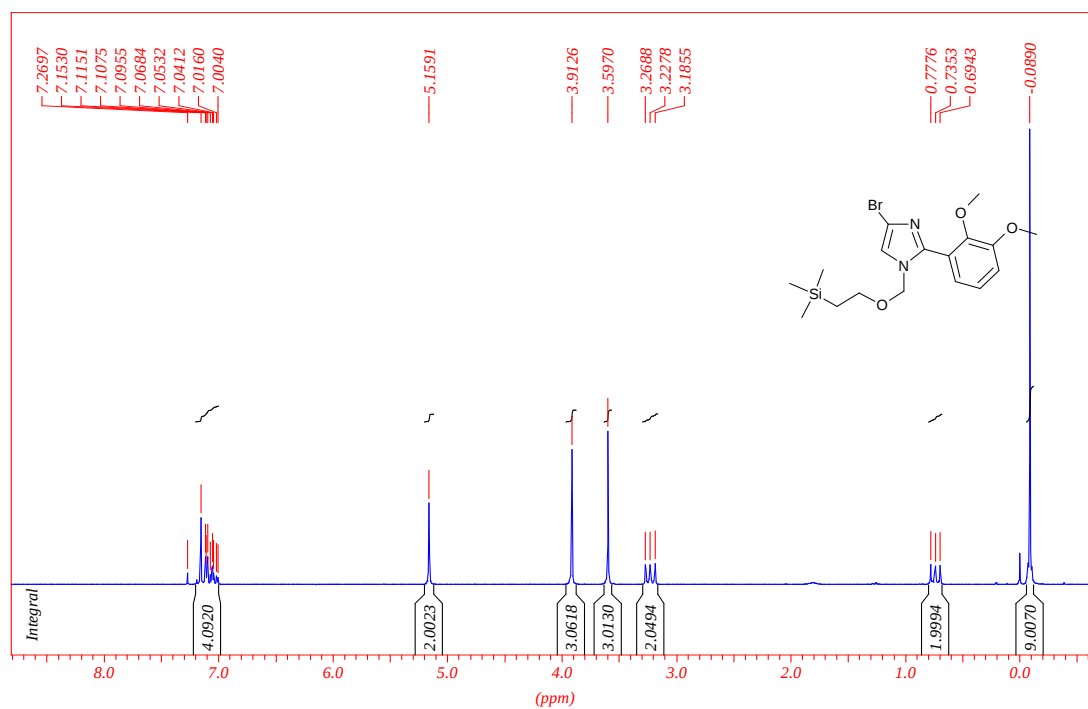
Spectrum

Line#:1 R.Time:3.533(Scan#:401)  
MassPeaks:186  
RawMode:Single 3.533(401) BasePeak:59.15(1528515)  
BG Mode:None

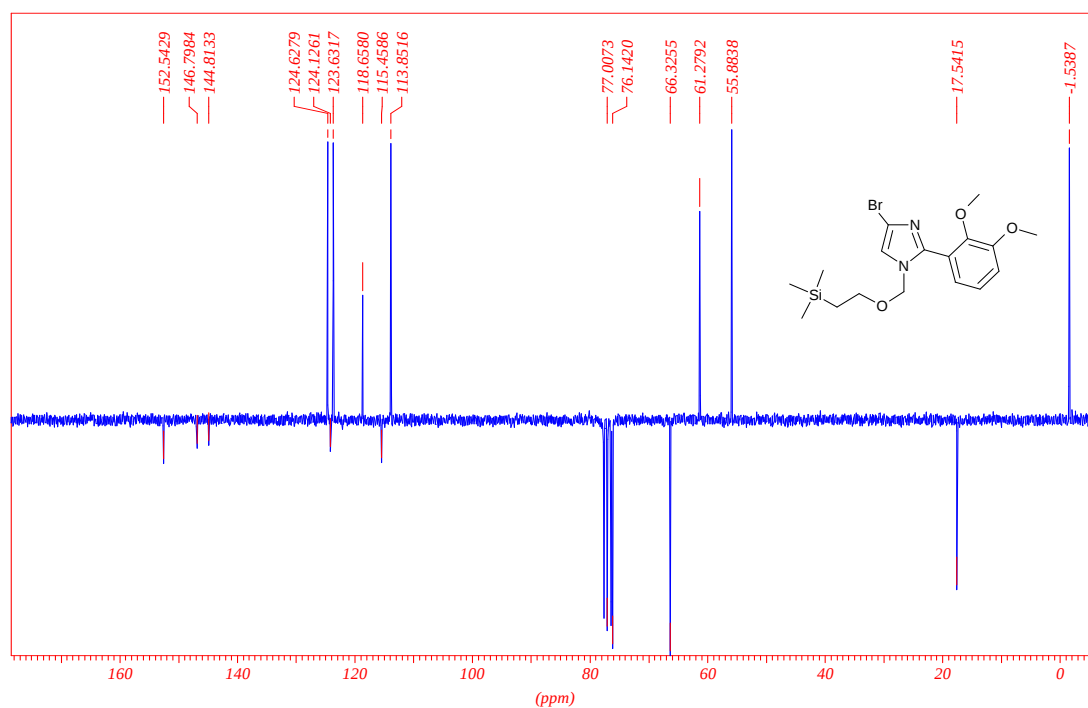


# Verbindung 40

$^1\text{H}$   $\text{CDCl}_3$



$^{13}\text{C}$   $\text{CDCl}_3$



# Verbindung 40

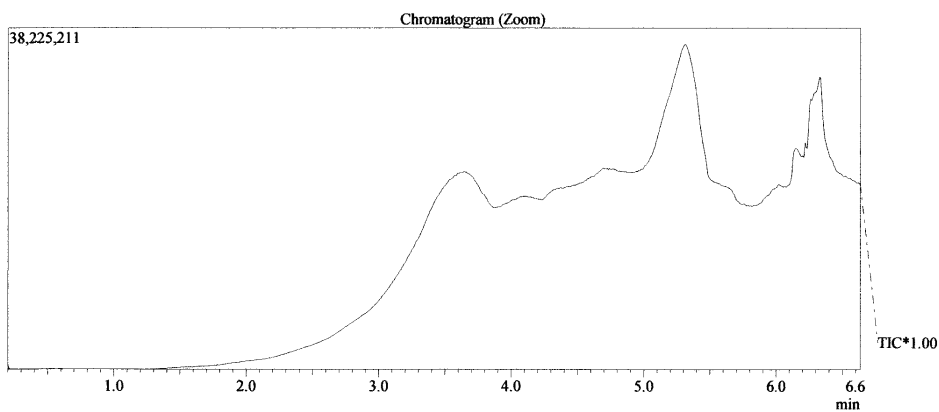
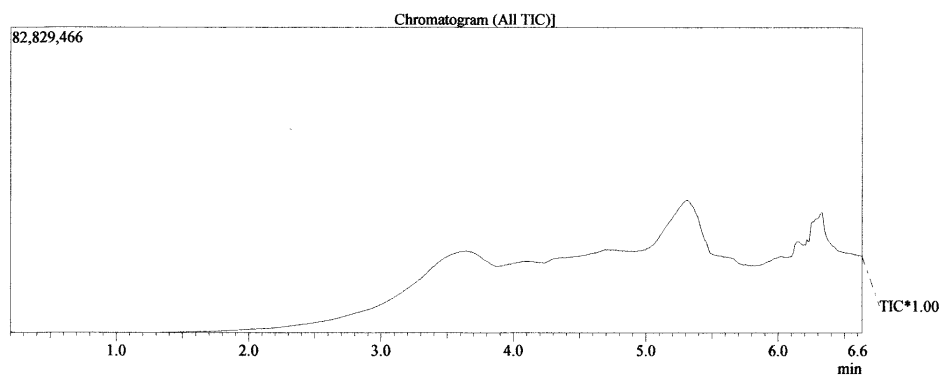
## GC-MS

PGU118

90°C

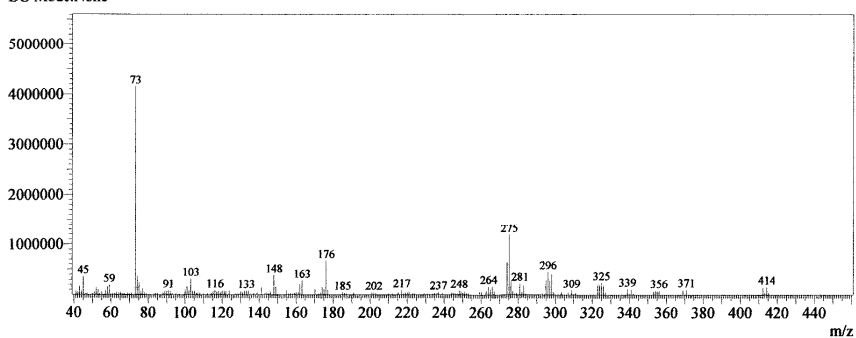
08.10.2009 17:56:15

C:\GCMSolution\Sample\pgu118.QGD



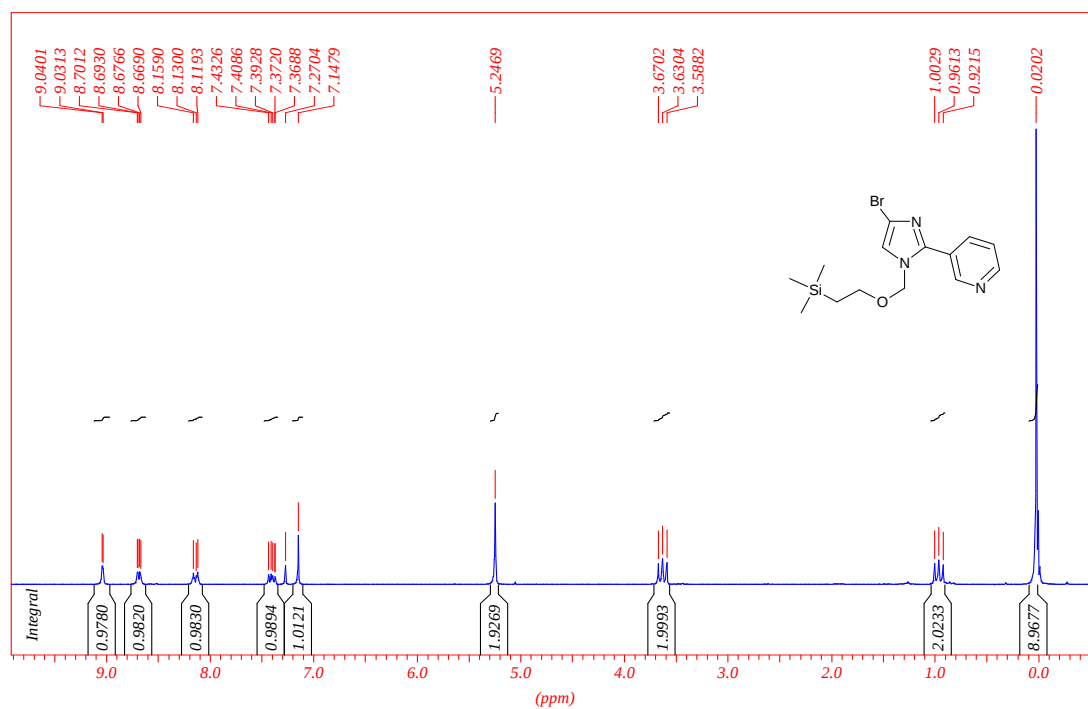
Spectrum

Line#:1 R.Time:3.658(Scan#:416)  
MassPeaks:182  
RawMode:Single 3.658(416) BasePeak:73.10(4151393)  
BG Mode:None

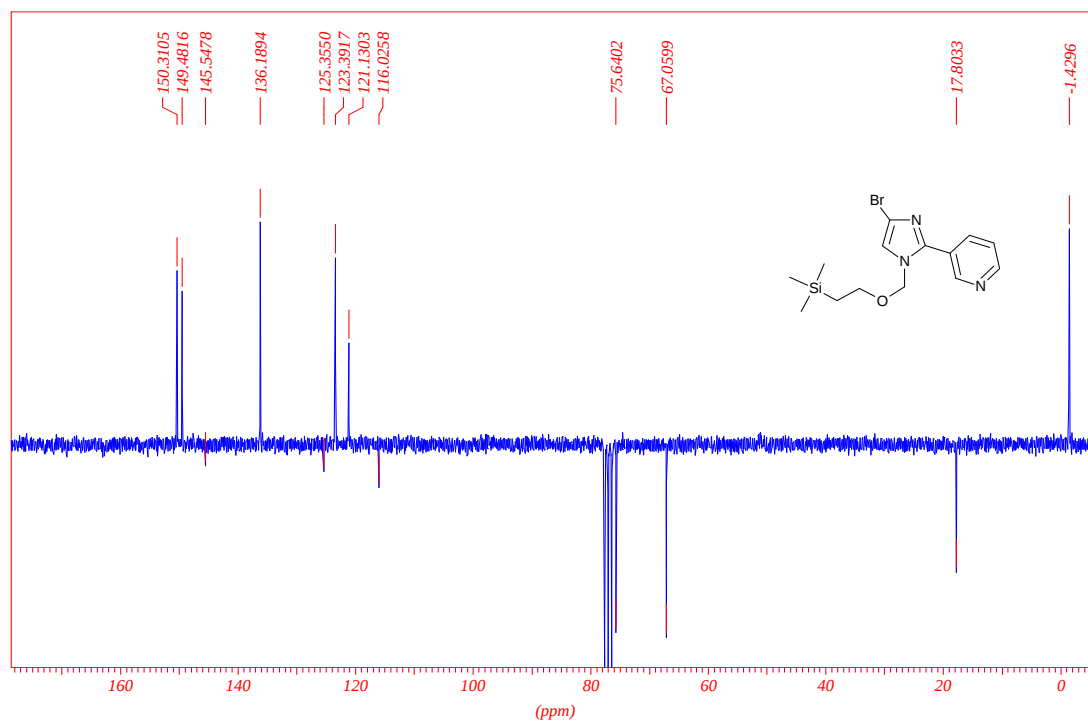


# Verbindung 41

$^1\text{H}$   $\text{CDCl}_3$



$^{13}\text{C}$   $\text{CDCl}_3$



# Verbindung 41

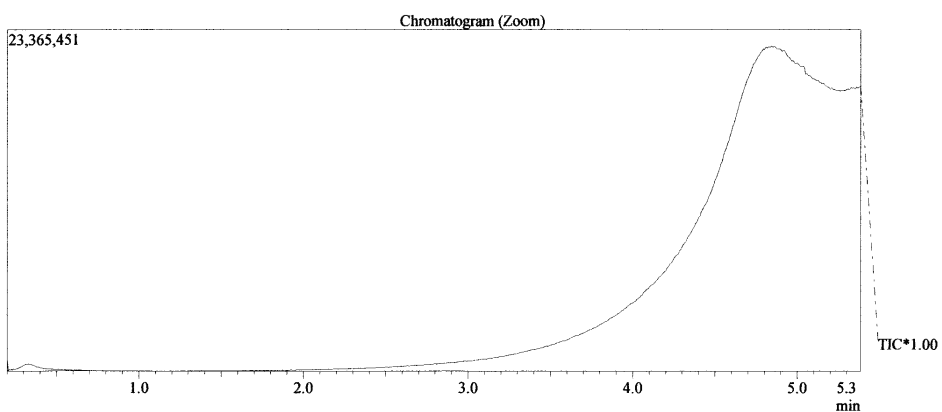
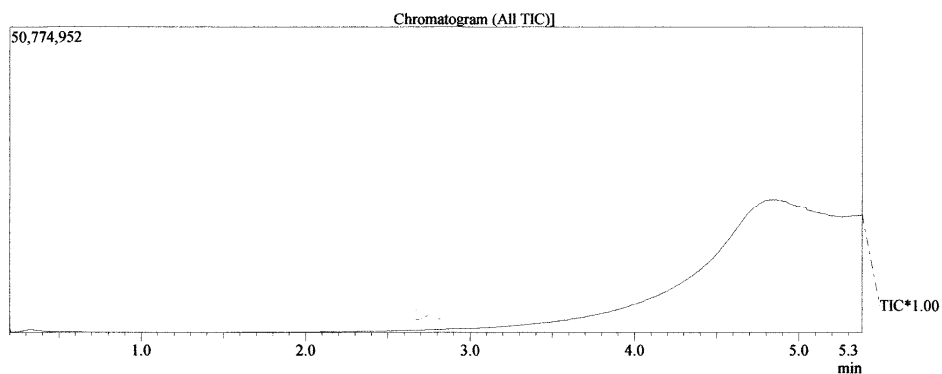
## GC-MS

PGU122

100°C

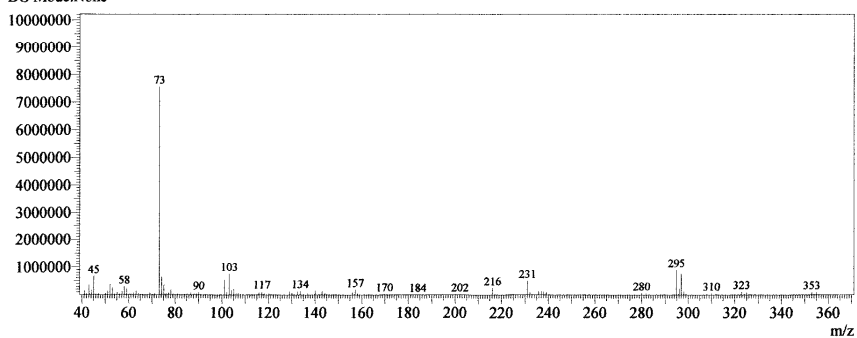
22.10.2009 13:49:18

C:\GCMSsolution\Sample\pgu122.QGD



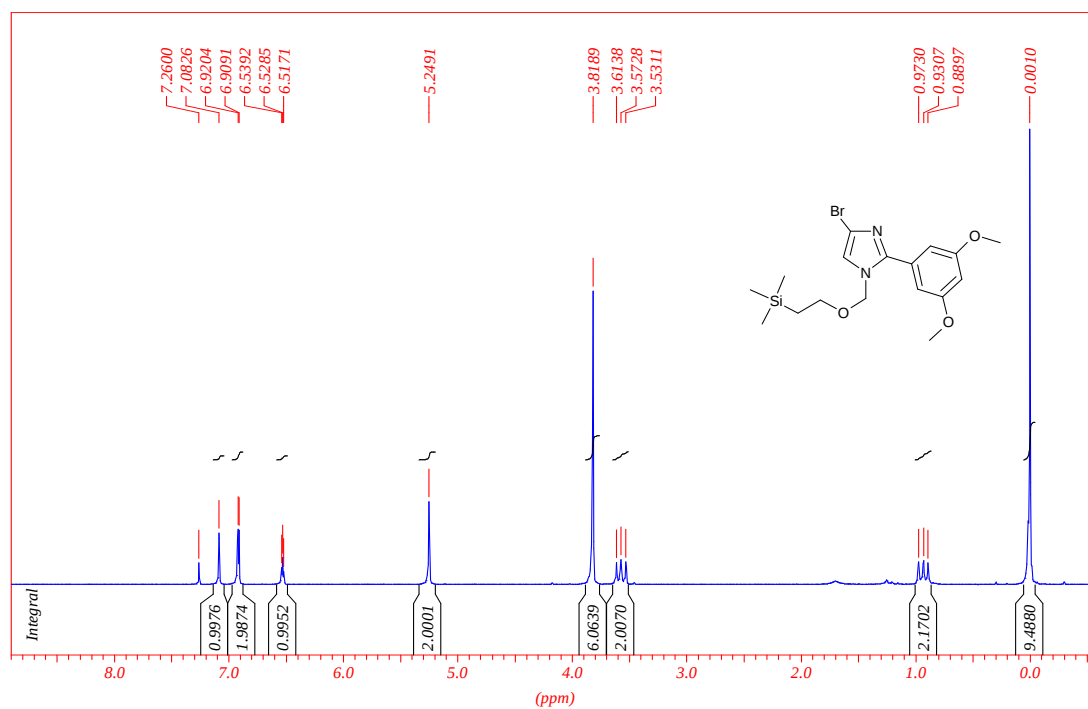
Spectrum

Line#:1 R.Time:4.875(Scan#:562)  
MassPeaks:148  
RawMode:Single 4.875(562) BasePeak:73.10(7567821)  
BG Mode:None

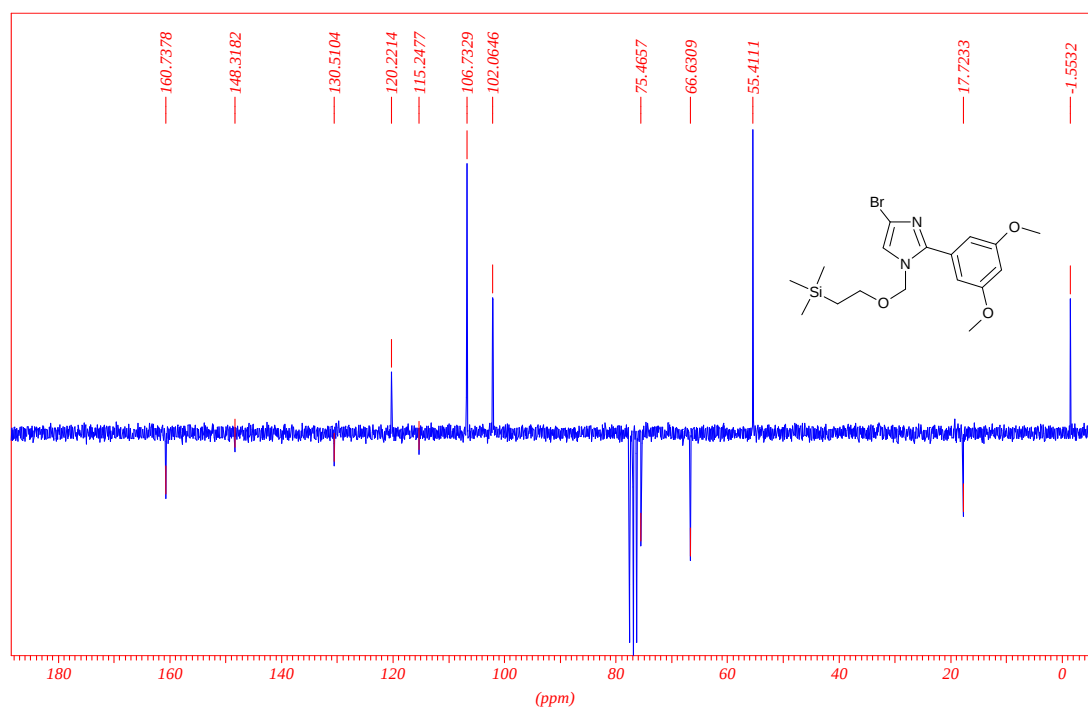


# Verbindung 42

$^1\text{H}$   $\text{CDCl}_3$



$^{13}\text{C}$   $\text{CDCl}_3$



# Verbindung 42

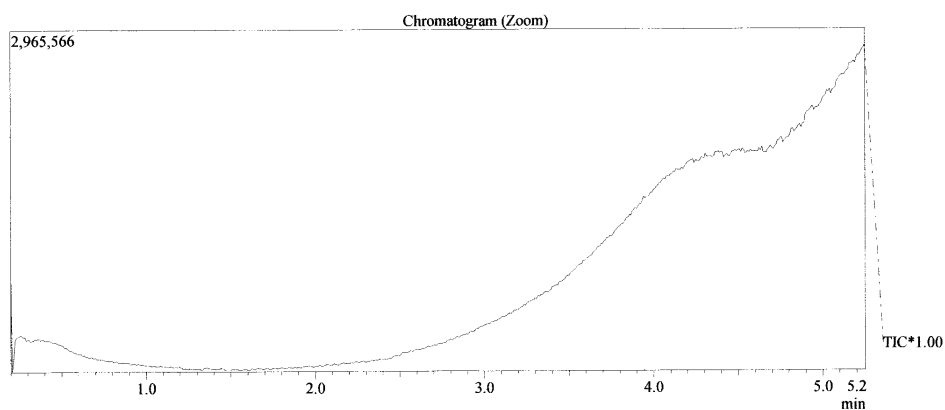
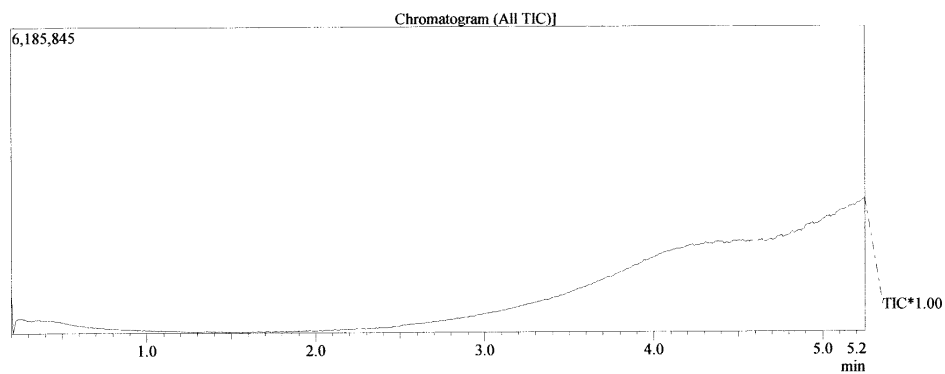
## GC-MS

PGU162

115°C

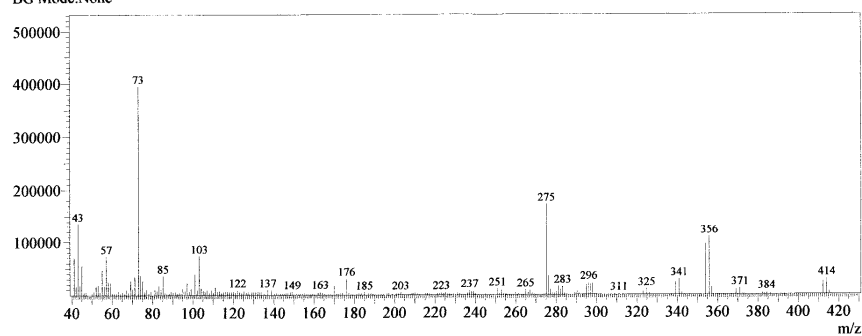
31.03.2010 13:44:38

C:\GCMSolution\Sample\pgu162.QGD



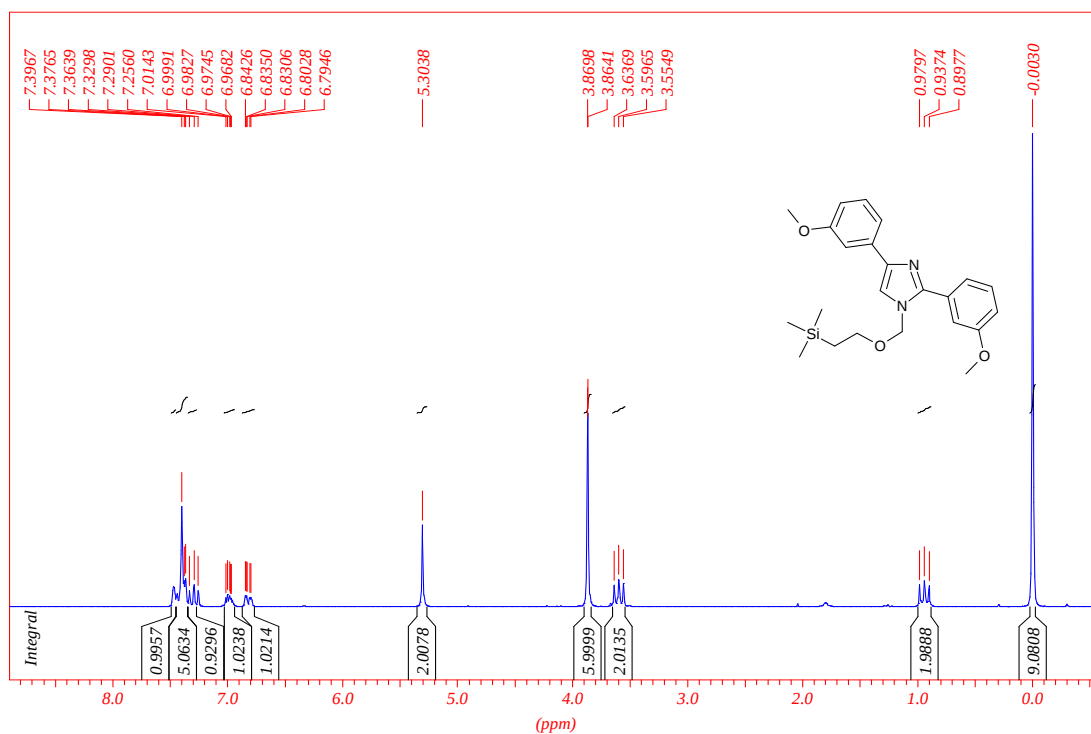
Spectrum

Line#:1 R.Time:5.242(Scan#:606)  
MassPeaks:231  
RawMode:Single 5.242(606) BasePeak:73.05(395313)  
BG Mode:None

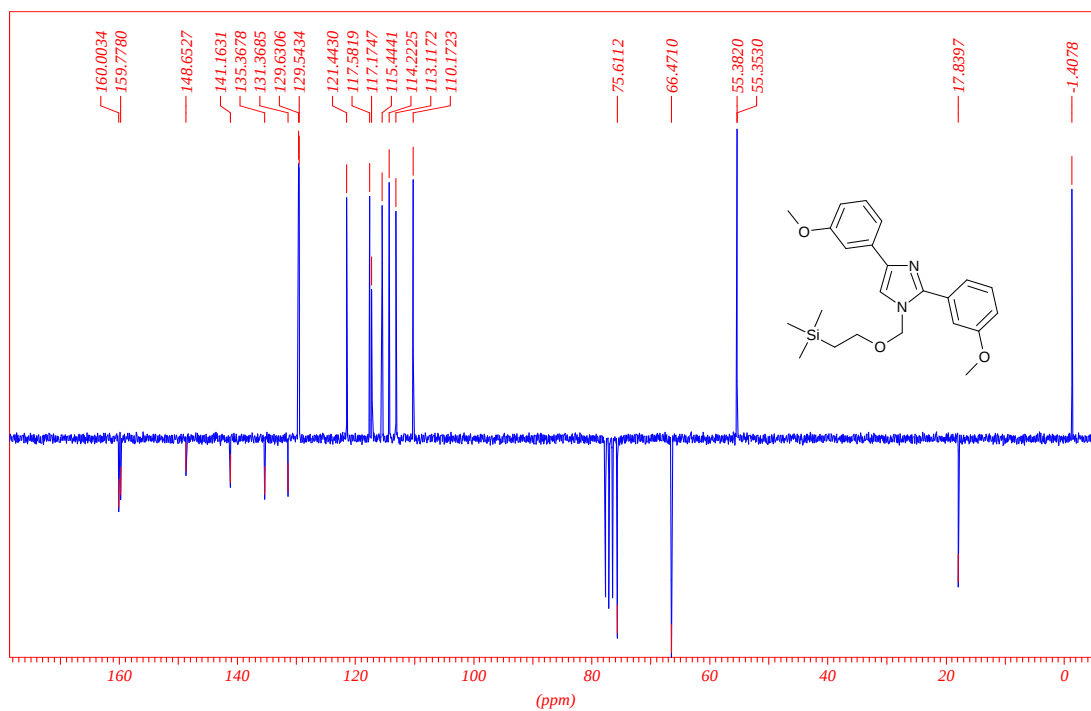


# Verbindung 43

$^1\text{H}$   $\text{CDCl}_3$



$^{13}\text{C}$   $\text{CDCl}_3$



# Verbindung 43

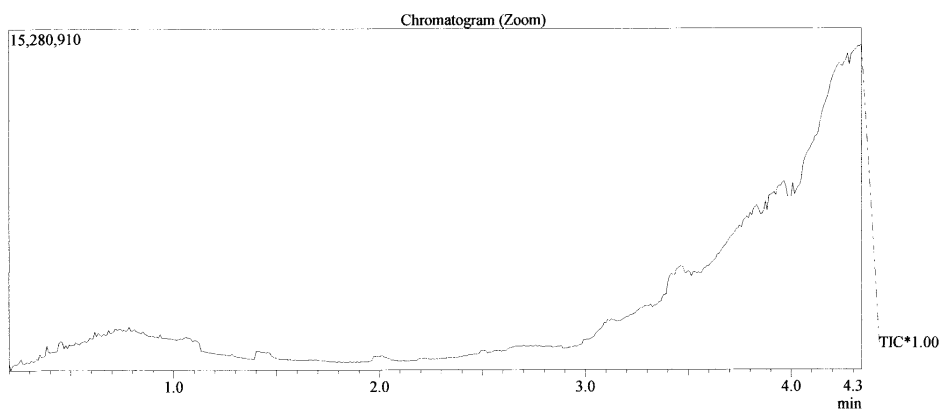
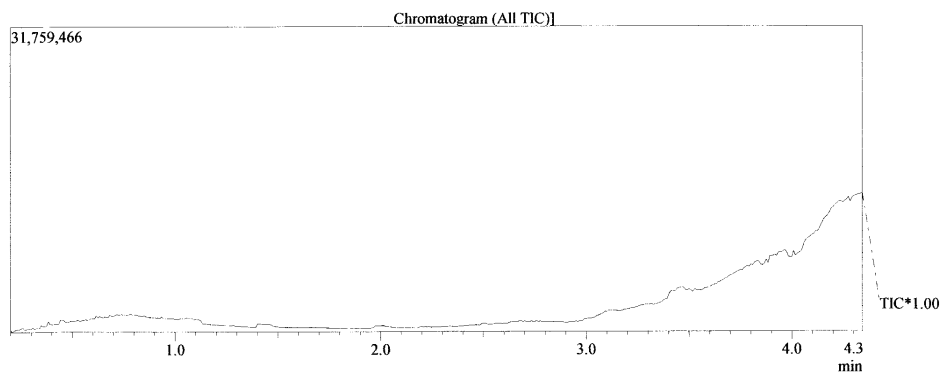
## GC-MS

PGU81D

90°C

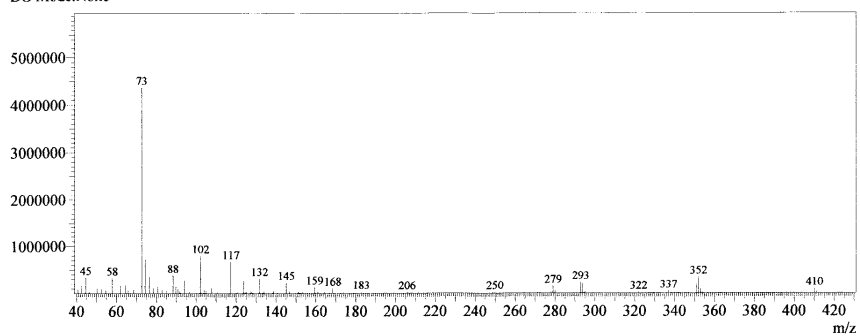
26.05.2009 12:10:01

C:\GCMSsolution\Data\Project1\pgu81d.QGD



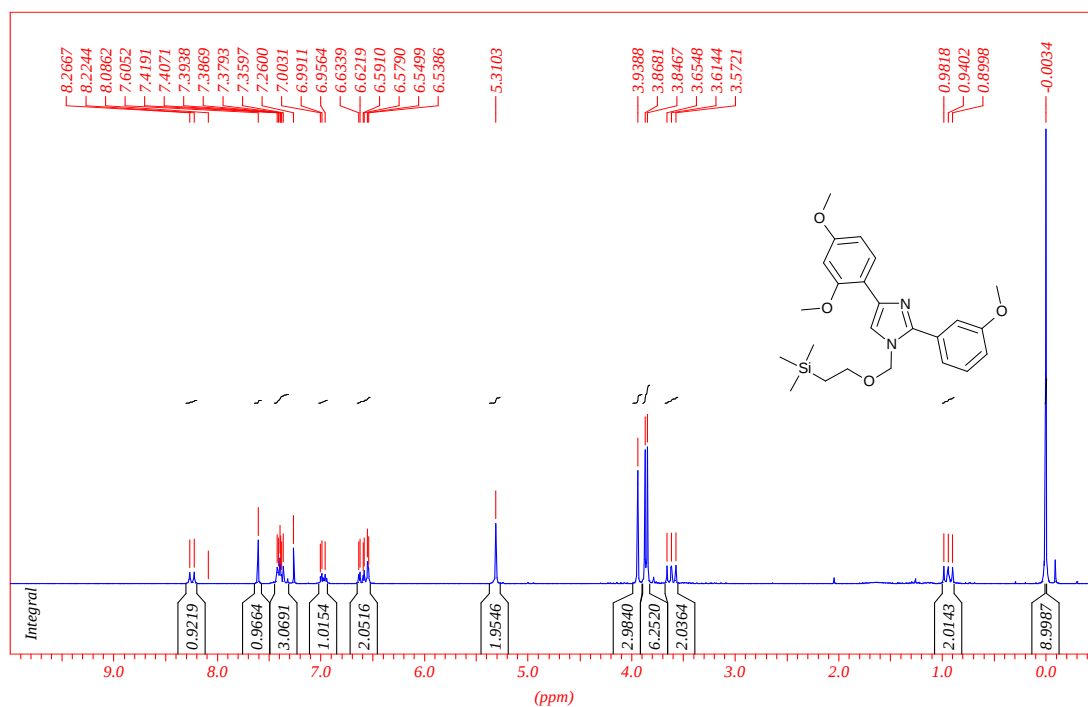
Spectrum

Line#:1 R.Time:4.342(Scan#:498)  
MassPeaks:67  
RawMode:Single 4.342(498) BasePeak:72.70(4371975)  
BG Mode:None

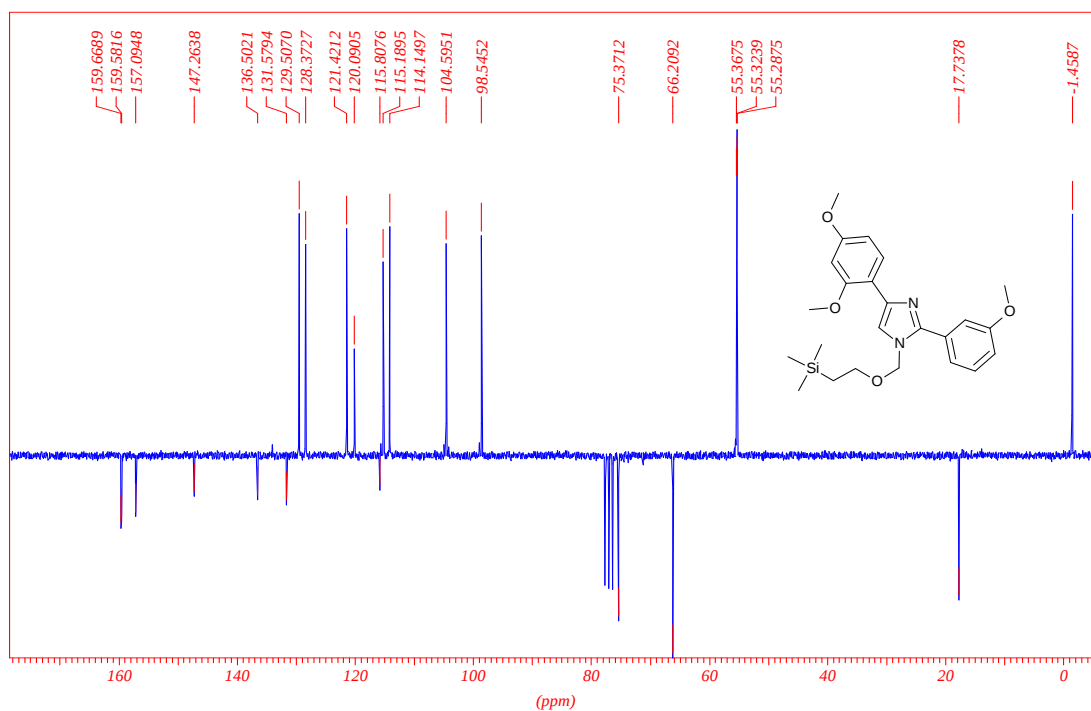


# Verbindung 44

$^1\text{H}$   $\text{CDCl}_3$



$^{13}\text{C}$   $\text{CDCl}_3$



# Verbindung 44

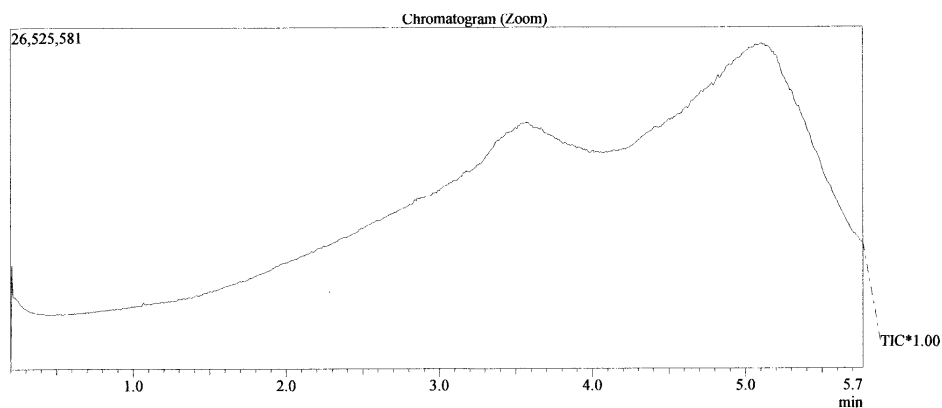
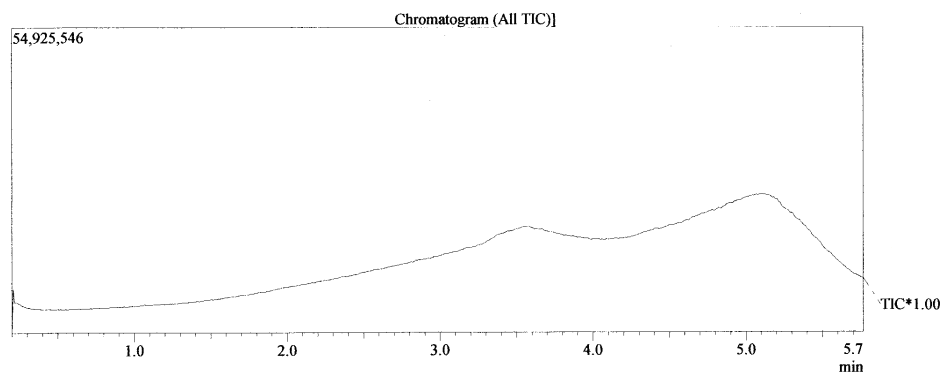
## GC-MS

PGU88A

120°C

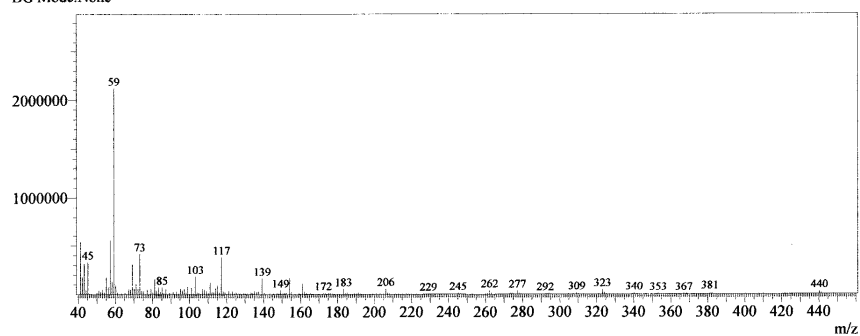
16.09.2009 12:24:47

C:\GCMSsolution\Sample\pgu88a.QGD



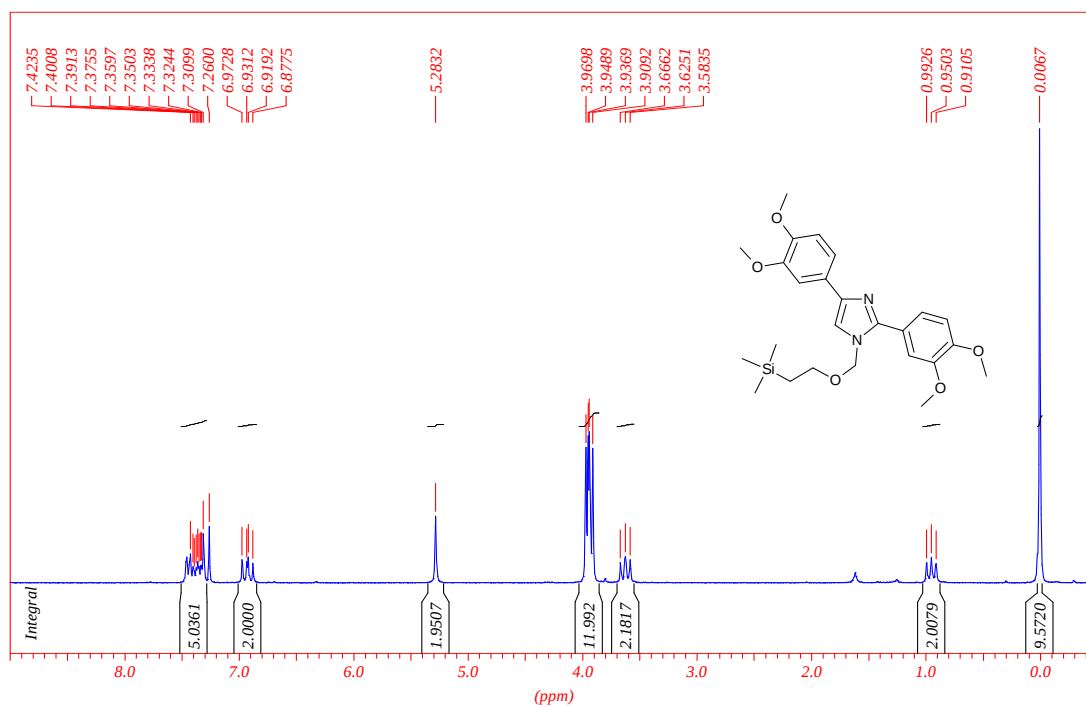
Spectrum

Line#:1 R.Time:5.742(Scan#:666)  
 MassPeaks:185  
 RawMode:Single 5.742(666) BasePeak:59.15(2121224)  
 BG Mode:None

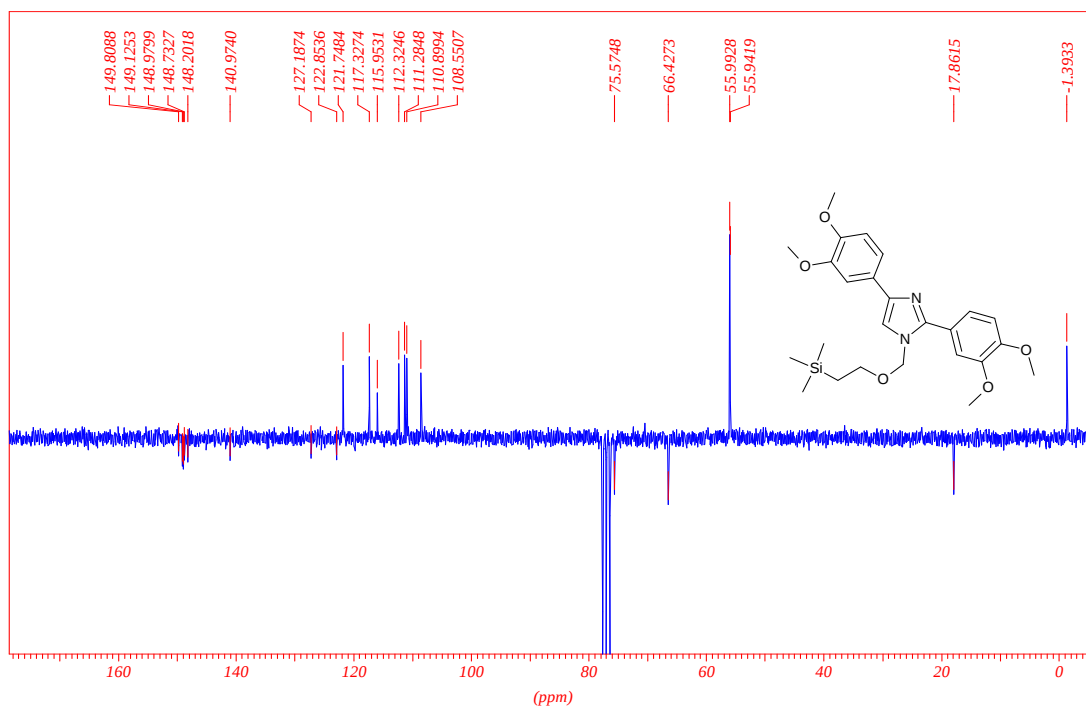


# Verbindung 45

$^1\text{H}$   $\text{CDCl}_3$



$^{13}\text{C}$   $\text{CDCl}_3$



# Verbindung 45

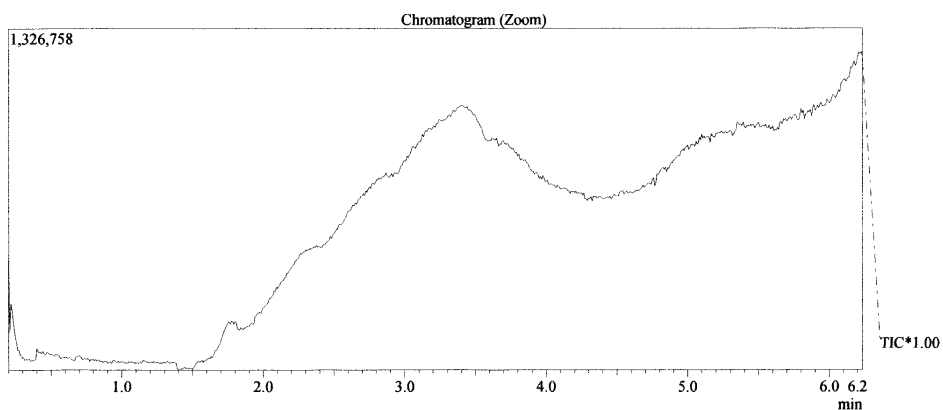
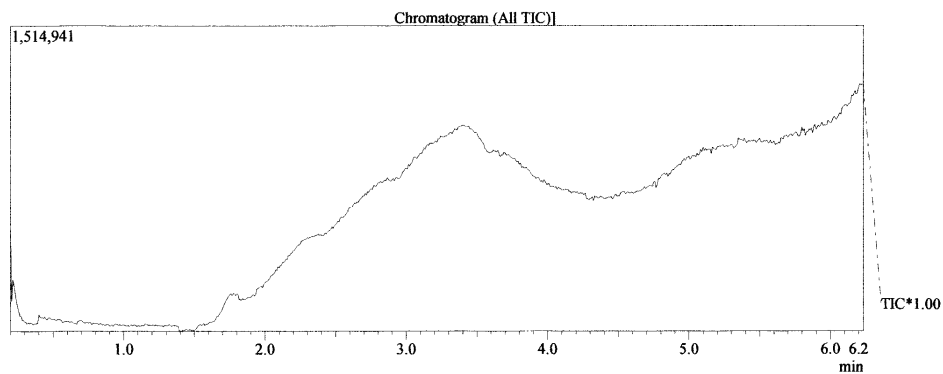
## GC-MS

PGU97

85°C

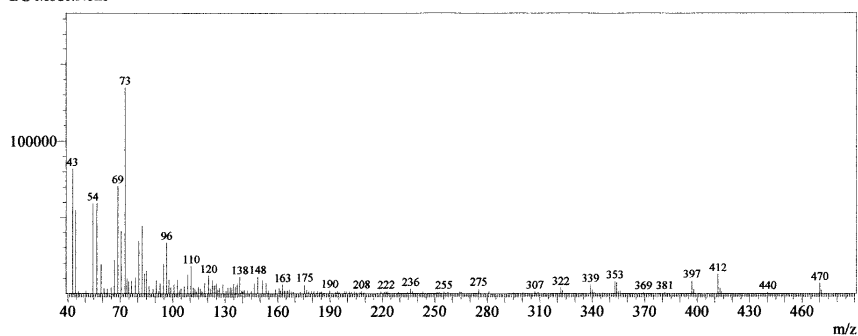
17.04.2009 15:44:27

C:\GCMSolution\Data\Project1\pgu97.QGD



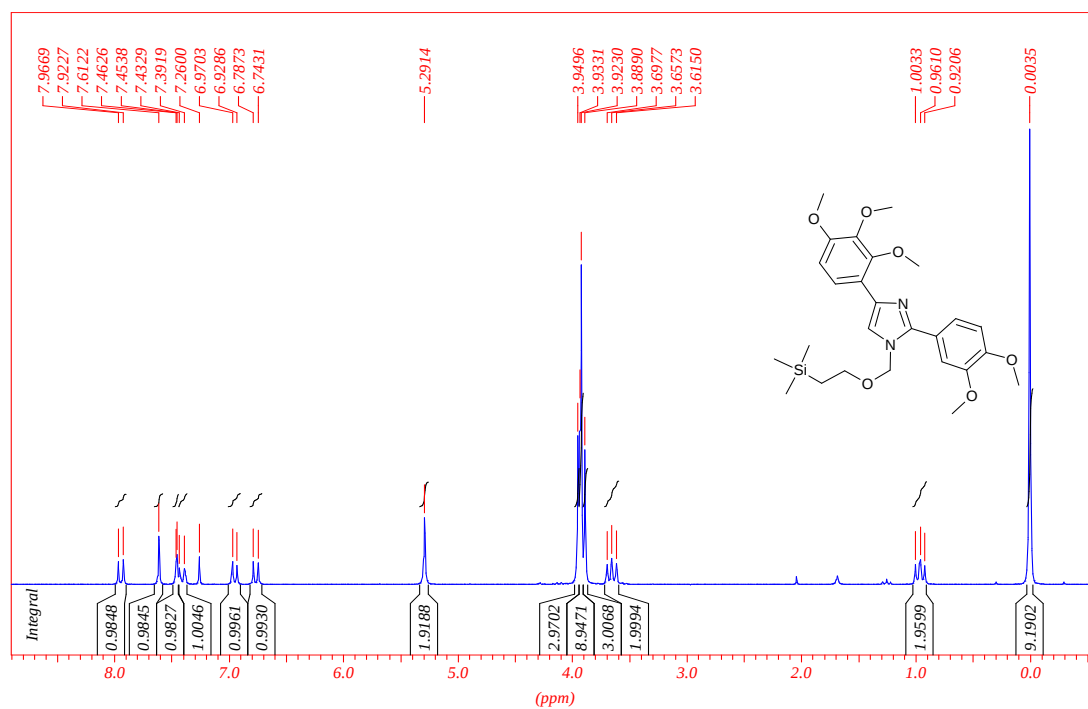
Spectrum

Line#:1 R.Time:6.225(Scan#:724)  
MassPeaks:142  
RawMode:Single 6.225(724) BasePeak:72.75(134844)  
BG Mode:None

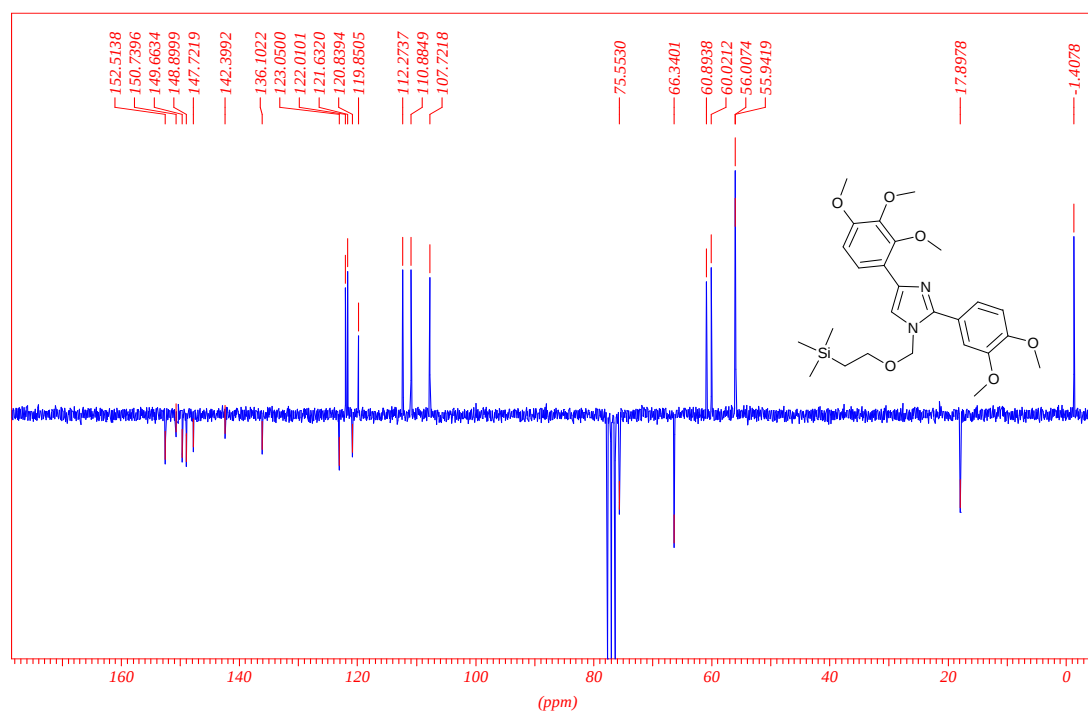


# Verbindung 46

$^1\text{H}$   $\text{CDCl}_3$



$^{13}\text{C}$   $\text{CDCl}_3$



# Verbindung 46

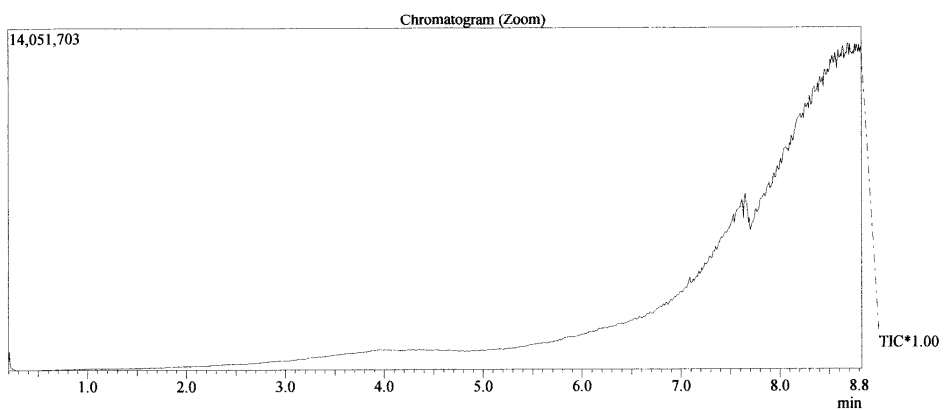
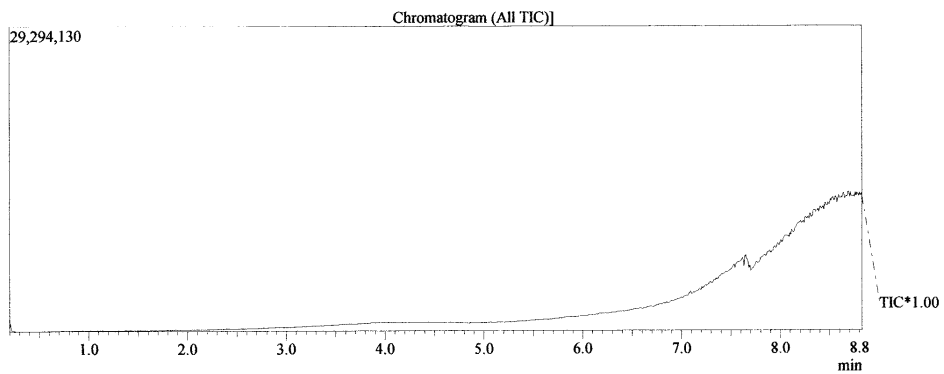
## GC-MS

PGU99

185°C

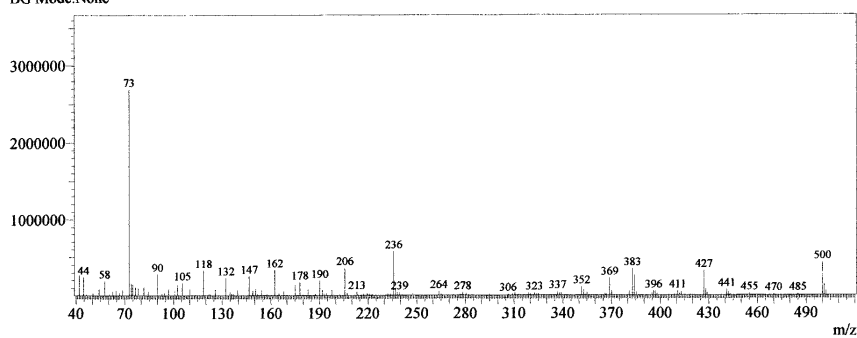
29.04.2009 13:14:18

C:\GCMSsolution\Data\Project1\pgu99.QGD



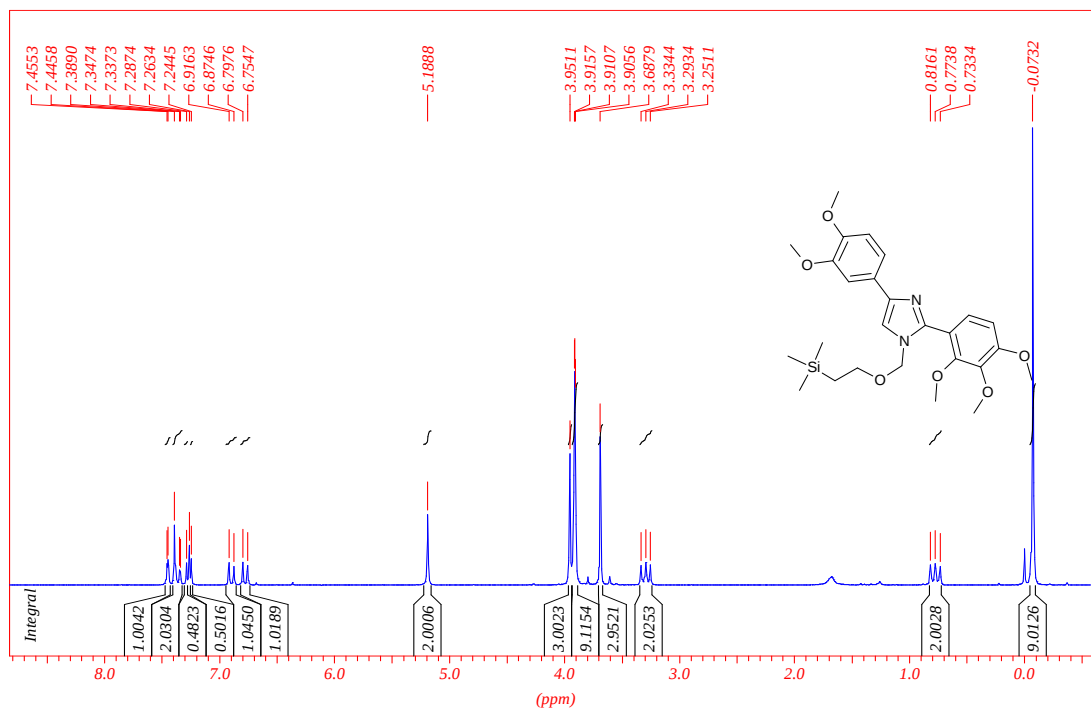
Spectrum

Line#:1 R.Time:8.800(Scan#:1033)  
MassPeaks:123  
RawMode:Single 8.800(1033) BasePeak:72.70(2692475)  
BG Mode:None

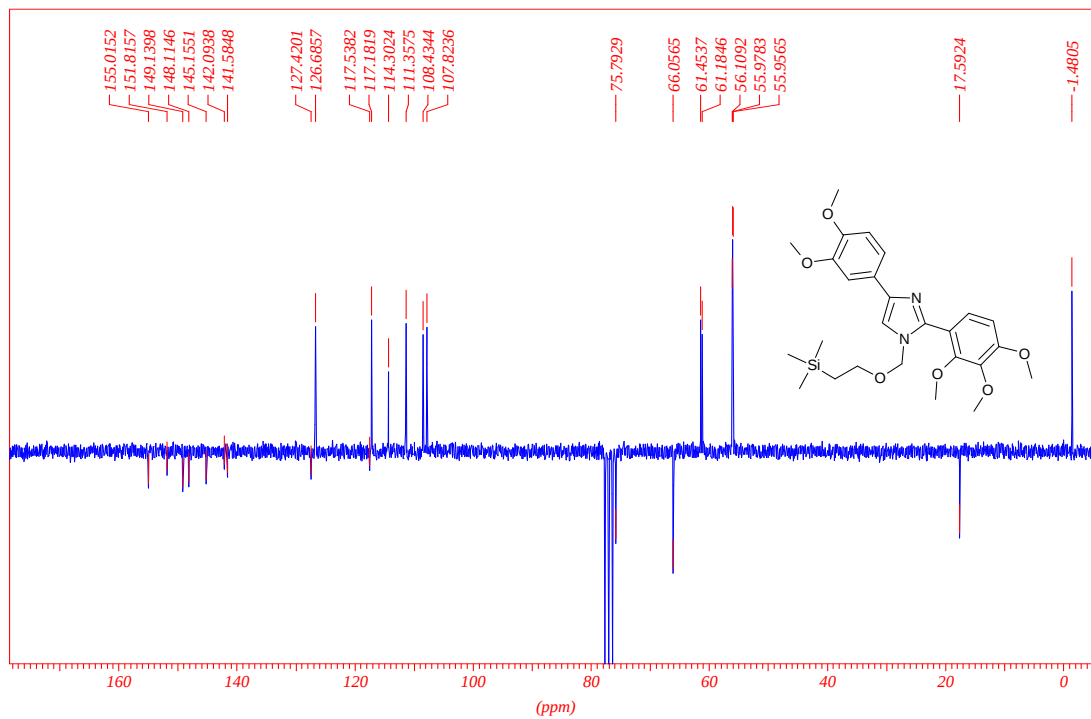


# Verbindung 47

$^1\text{H}$   $\text{CDCl}_3$



$^{13}\text{C}$   $\text{CDCl}_3$



# Verbindung 47

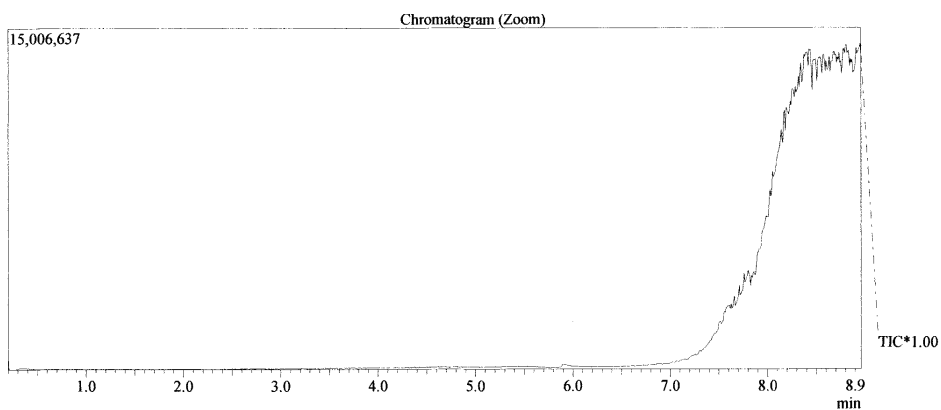
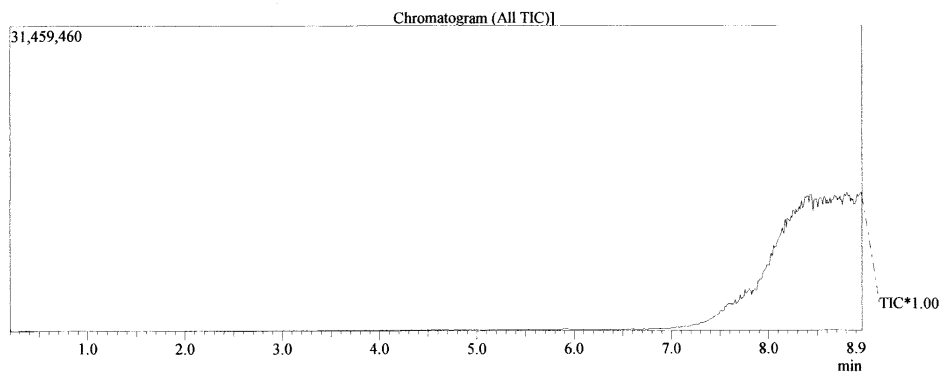
## GC-MS

PGU104

180°C

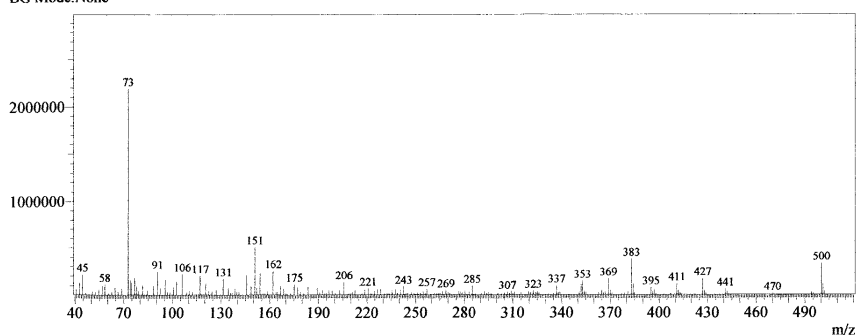
10.06.2009 07:49:06

C:\GCMSsolution\Data\Project1\pgu104.QGD



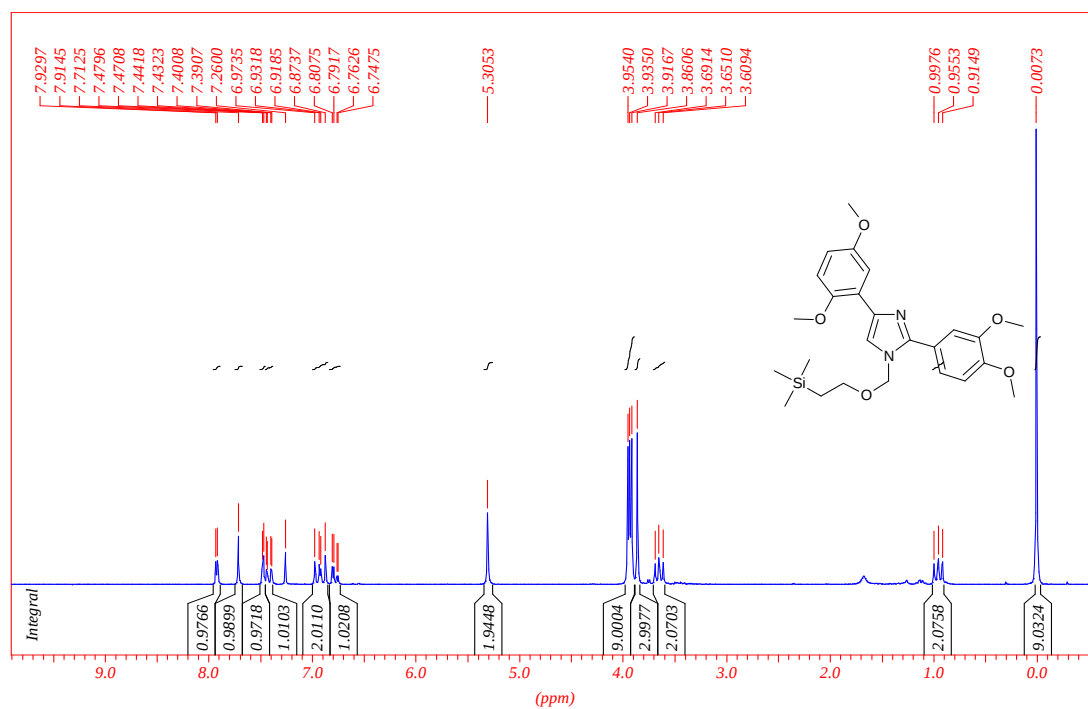
Spectrum

Line#:1 R.Time:8.917(Scan#:1047)  
 MassPeaks:189  
 RawMode:Single 8.917(1047) BasePeak:72.70(2192212)  
 BG Mode:None

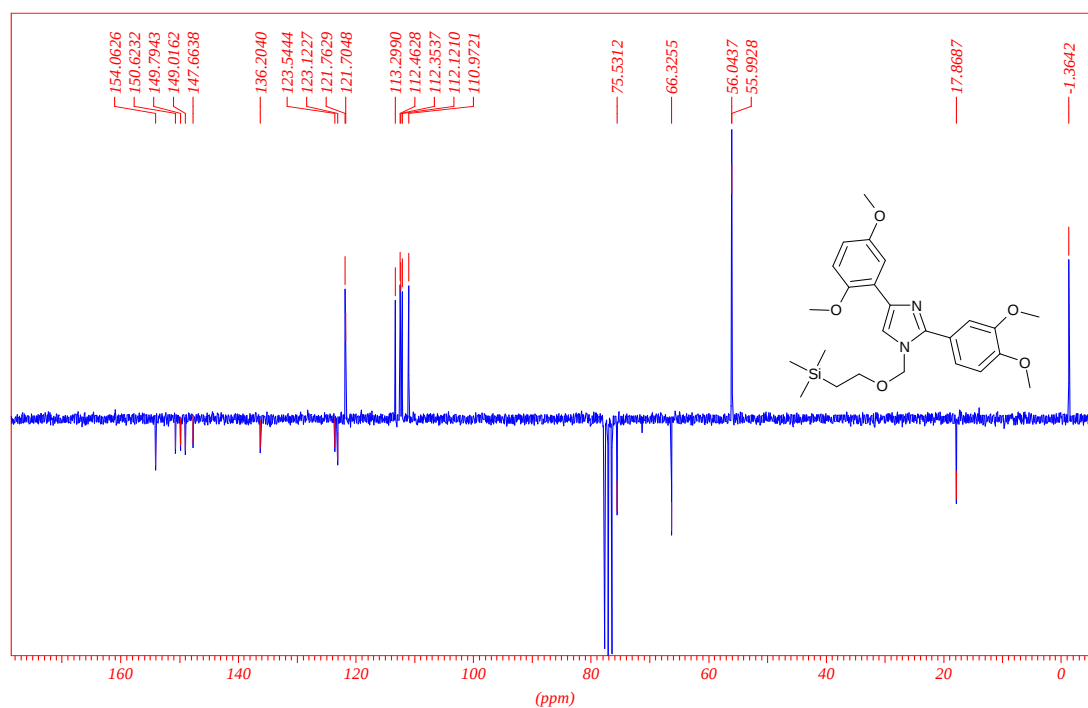


# Verbindung 48

$^1\text{H}$   $\text{CDCl}_3$



$^{13}\text{C}$   $\text{CDCl}_3$



# Verbindung 48

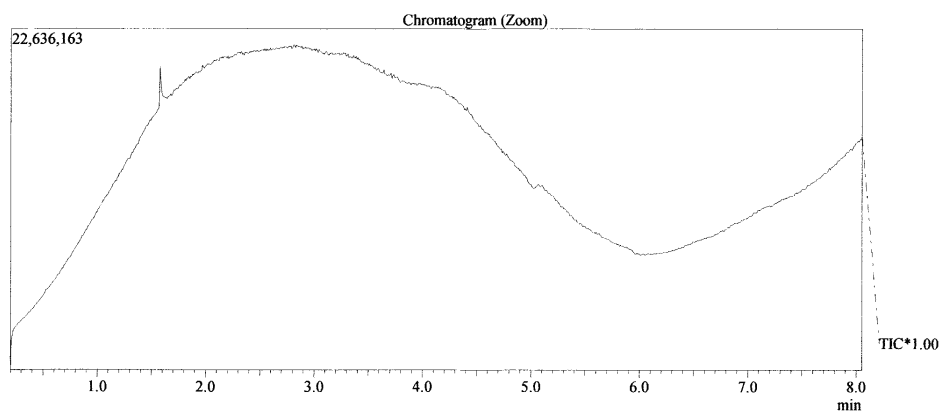
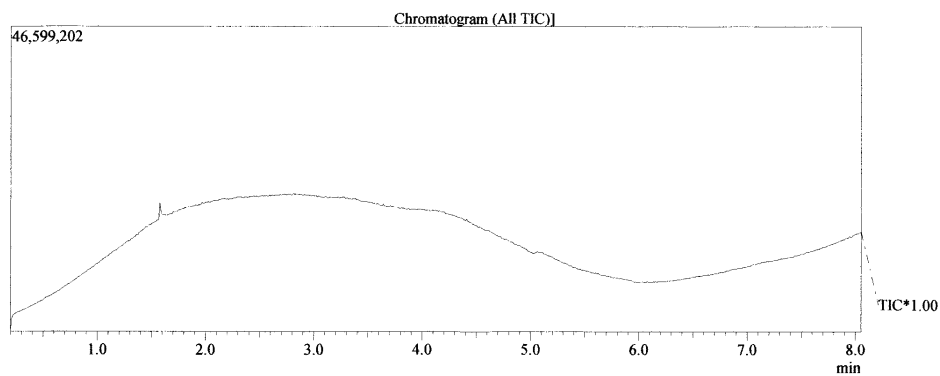
## GC-MS

PGU107

150°C

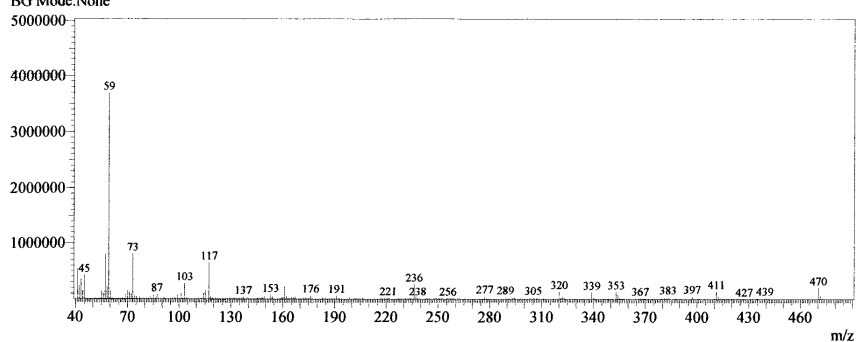
22.07.2009 09:19:28

C:\GCMSolution\Sample\pgu107.QGD



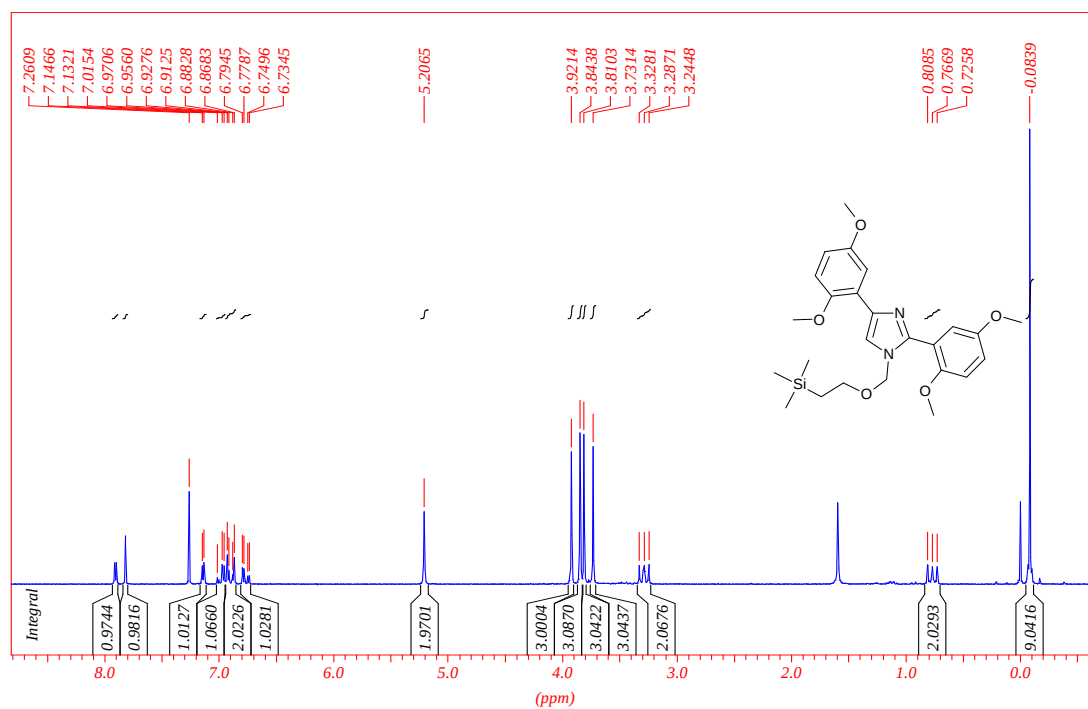
Spectrum

Line#: 1 R.Time: 8.008 (Scan#: 938)  
 MassPeaks: 278  
 RawMode: Single 8.008 (938) BasePeak: 59.15 (3695592)  
 BG Mode: None

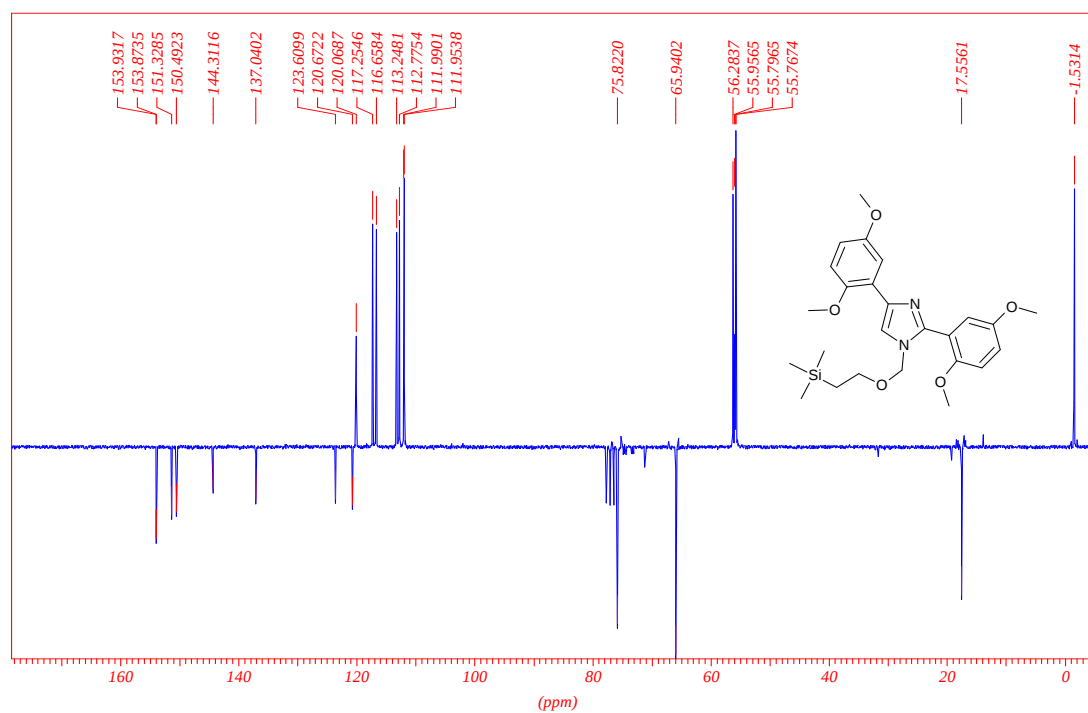


# Verbindung 49

$^1\text{H}$   $\text{CDCl}_3$



$^{13}\text{C}$   $\text{CDCl}_3$



# Verbindung 49

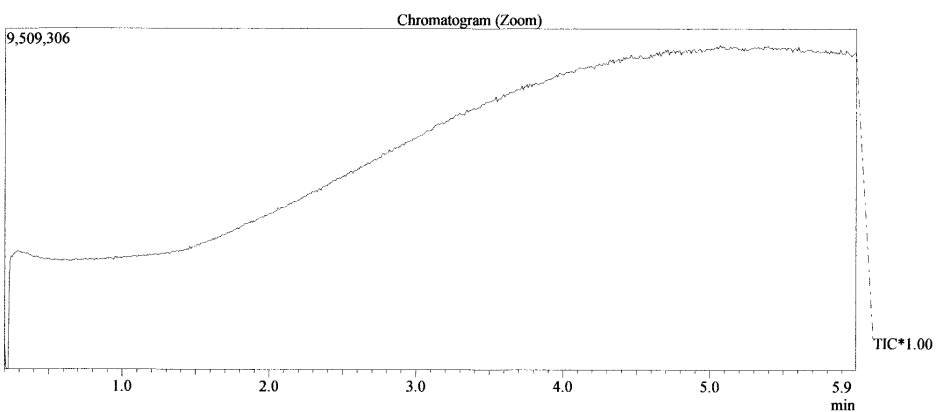
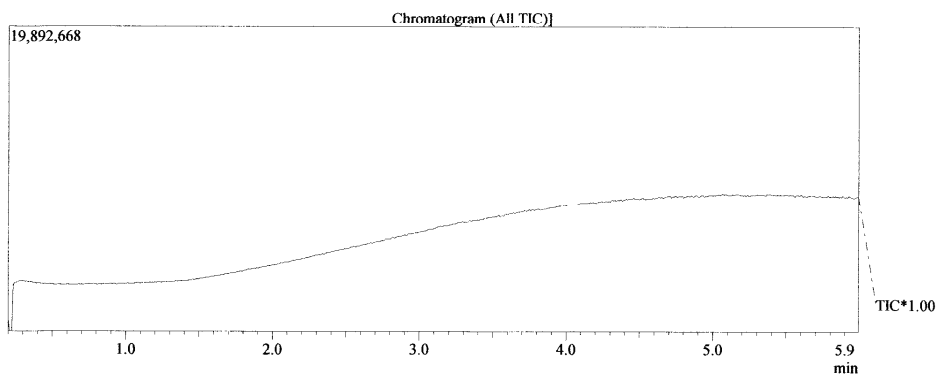
## GC-MS

PGU111

130°C

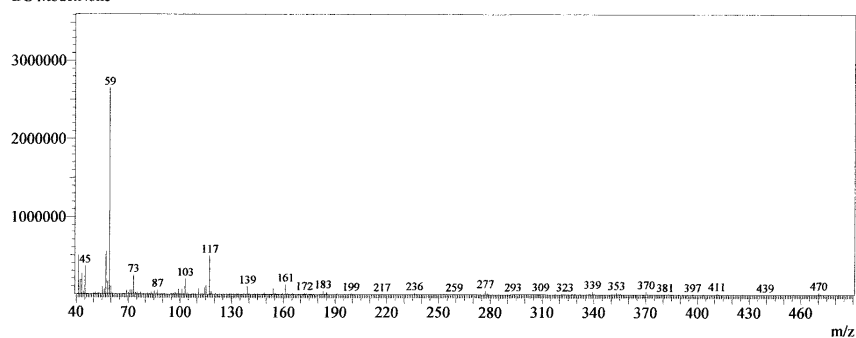
04.08.2009 15:05:07

C:\GCMSsolution\Sample\pgu111.QGD



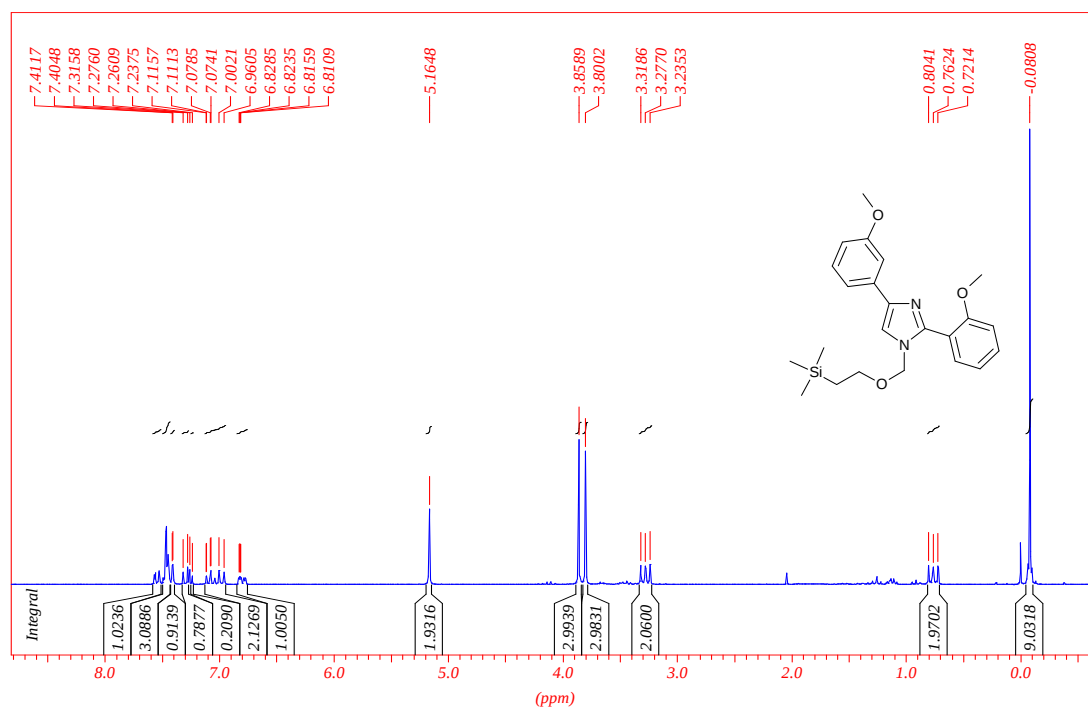
Spectrum

Line#:1 R.Time:5.992(Scan#:696)  
MassPeaks:191  
RawMode:Single 5.992(696) BasePeak:59.15(2649380)  
BG Mode:None

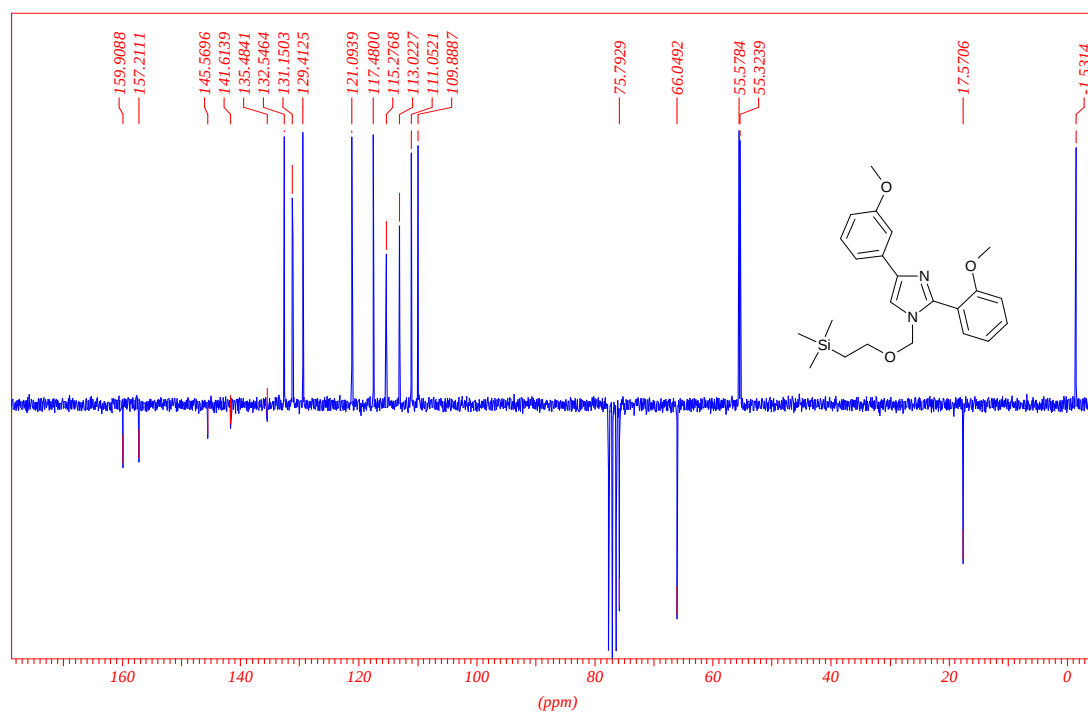


# Verbindung 50

$^1\text{H}$   $\text{CDCl}_3$



$^{13}\text{C}$   $\text{CDCl}_3$



# Verbindung 50

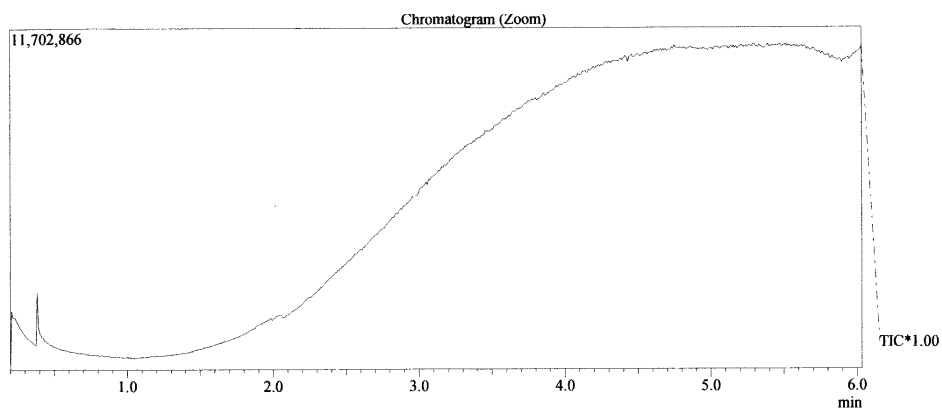
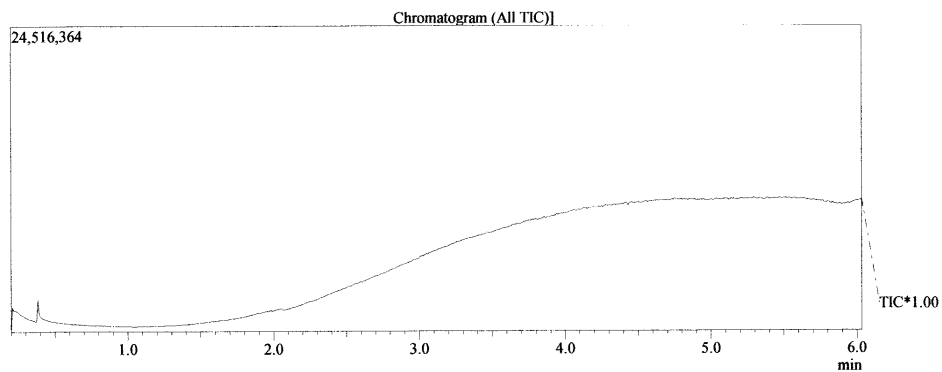
## GC-MS

PGU115

130°C

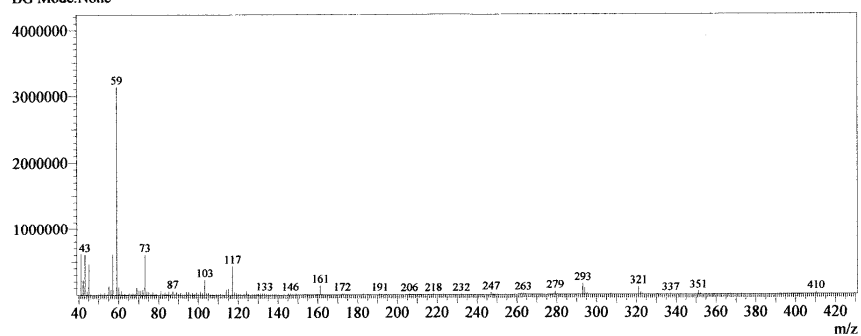
22.09.2009 10:39:45

C:\GCMSsolution\Sample\pgu115.QGD



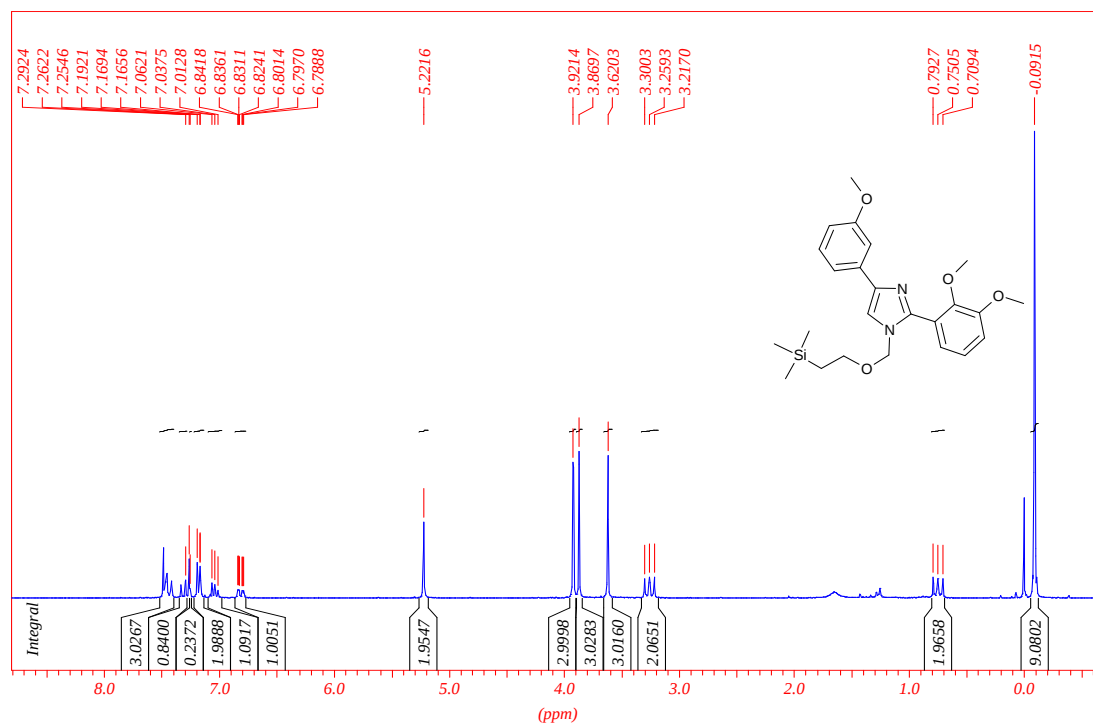
Spectrum

Line#:1 R.Time:5.550(Scan#:643)  
MassPeaks:137  
RawMode:Single 5.550(643) BasePeak:59.05(3135705)  
BG Mode:None

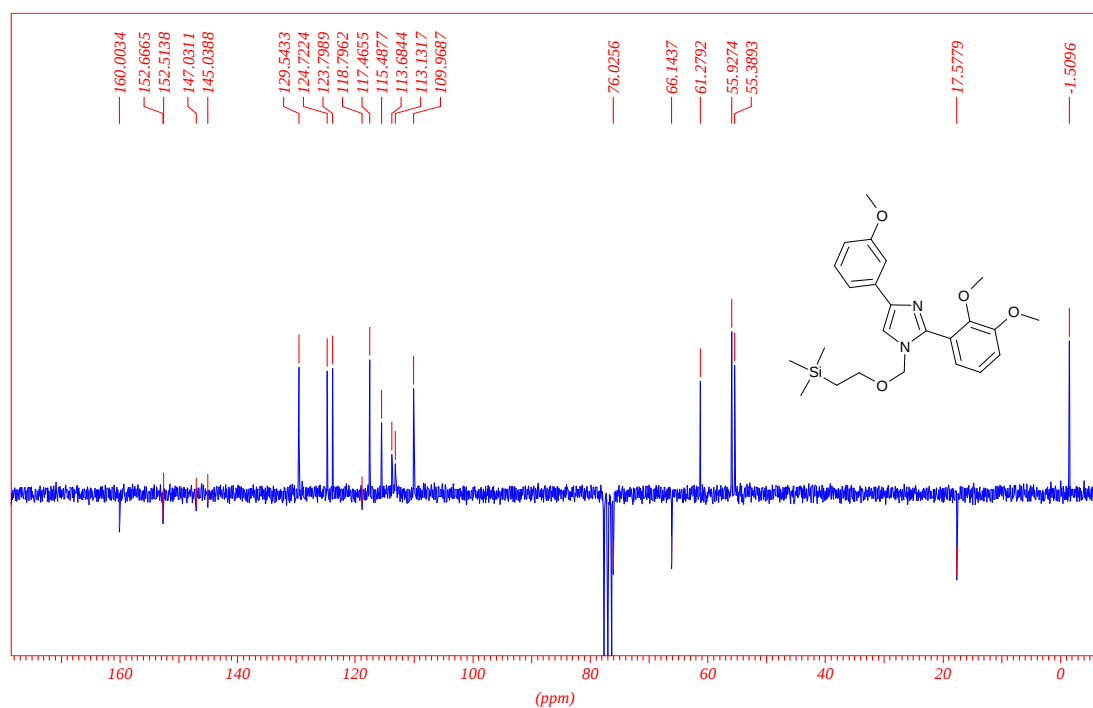


# Verbindung 51

$^1\text{H}$   $\text{CDCl}_3$



$^{13}\text{C}$   $\text{CDCl}_3$



# Verbindung 51

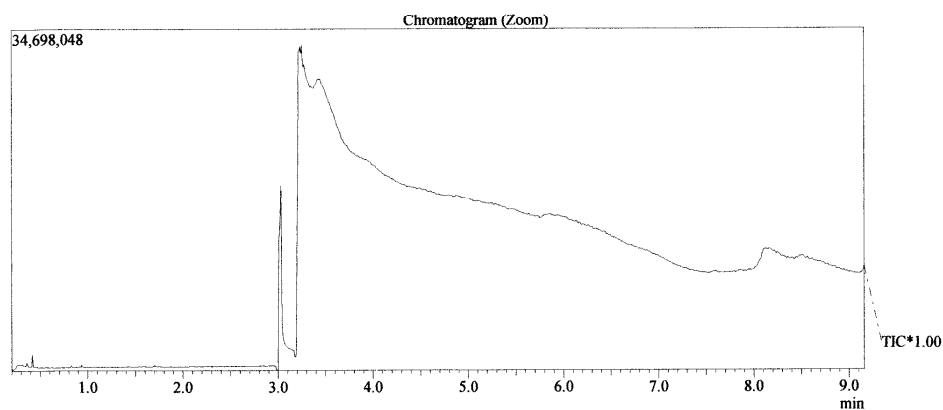
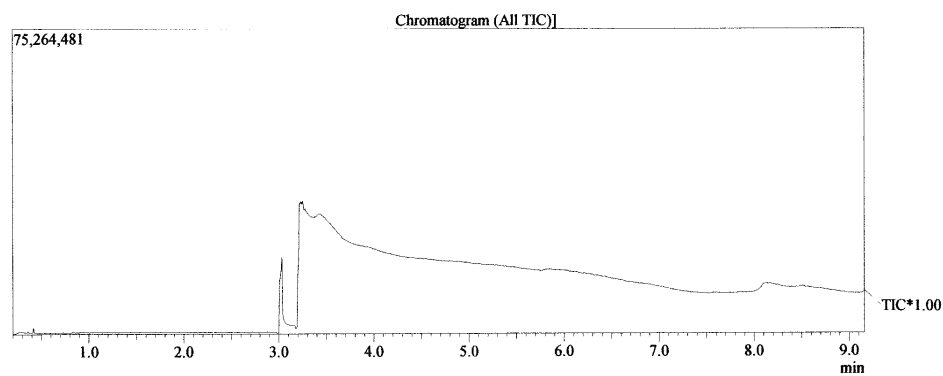
## GC-MS

PGU119

95°C

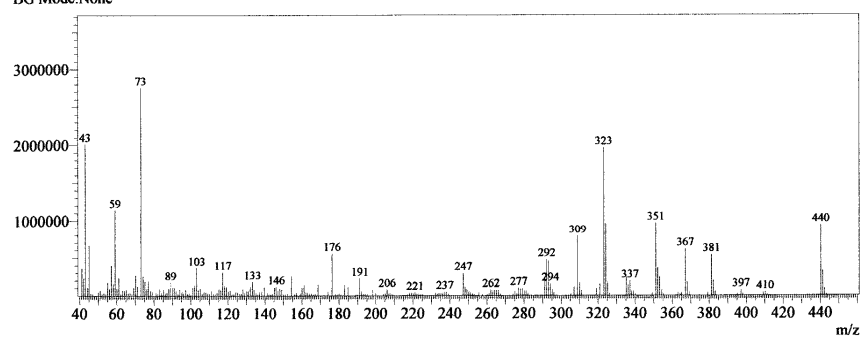
08.10.2009 18:16:57

C:\GCMSsolution\Sample\pgu119.QGD



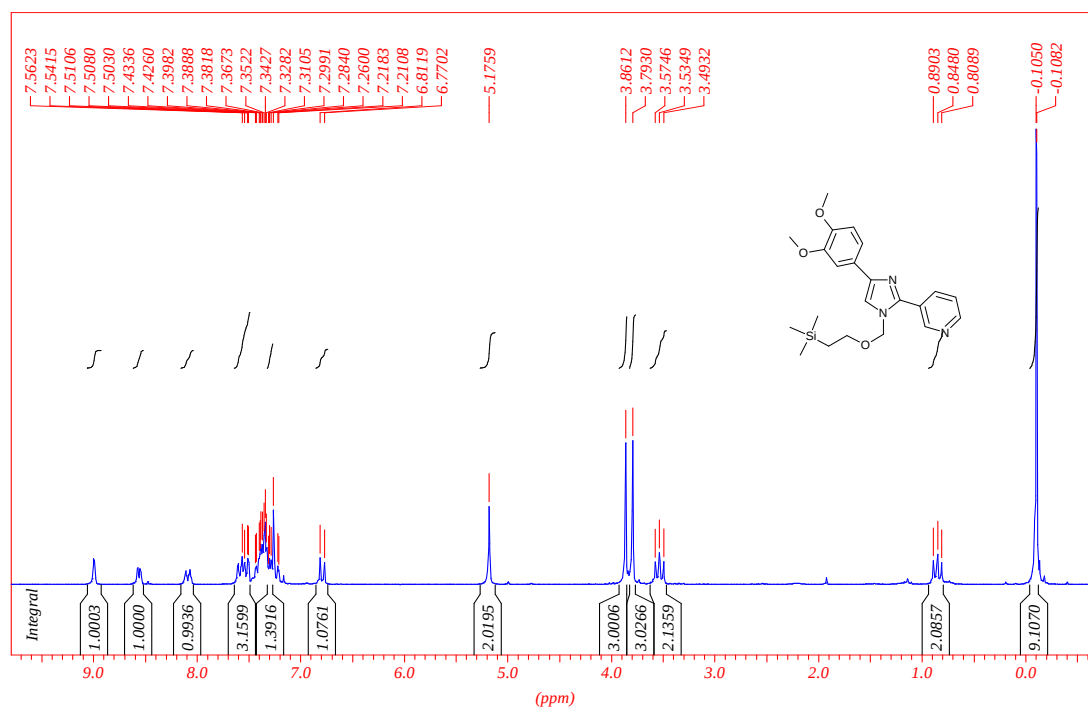
Spectrum

Line#:1 R.Time:3.242(Scan#:366)  
 MassPeaks:236  
 RawMode:Single 3.242(366) BasePeak:73.05(2757527)  
 BG Mode:None

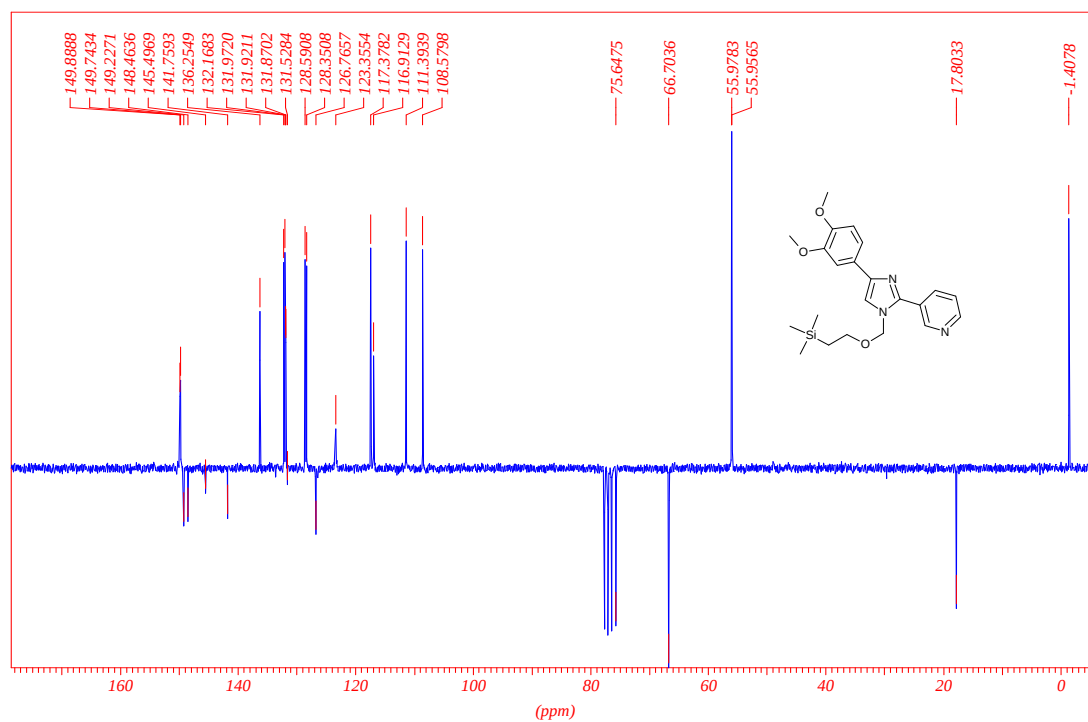


# Verbindung 52

$^1\text{H}$   $\text{CDCl}_3$



$^{13}\text{C}$   $\text{CDCl}_3$



# Verbindung 52

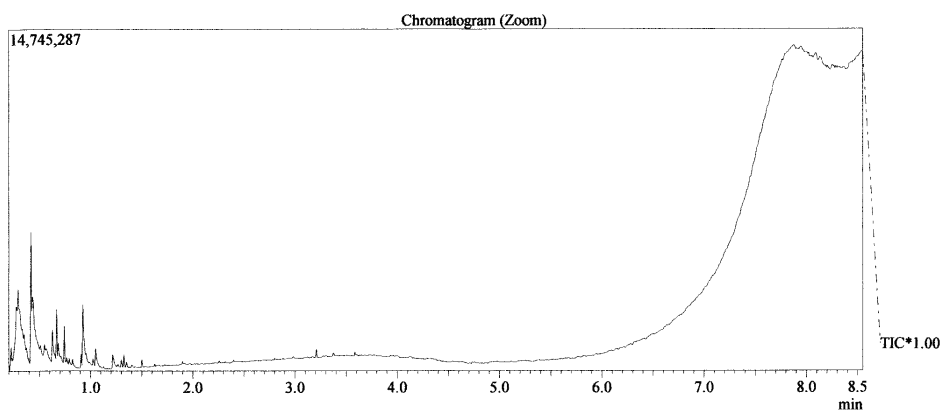
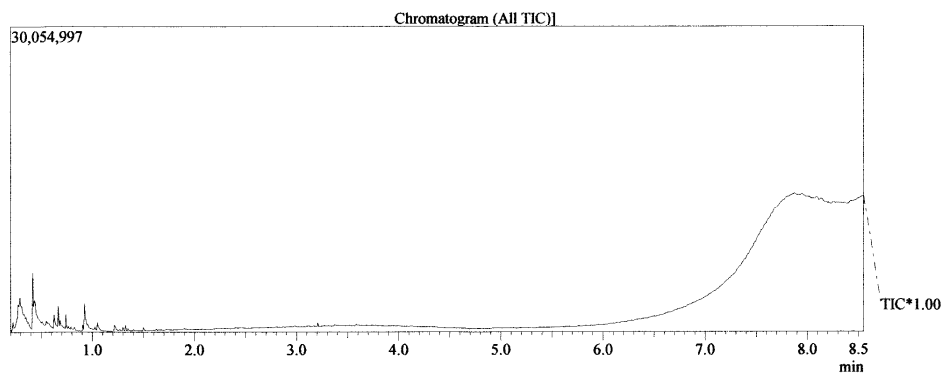
## GC-MS

PGU123

160°C

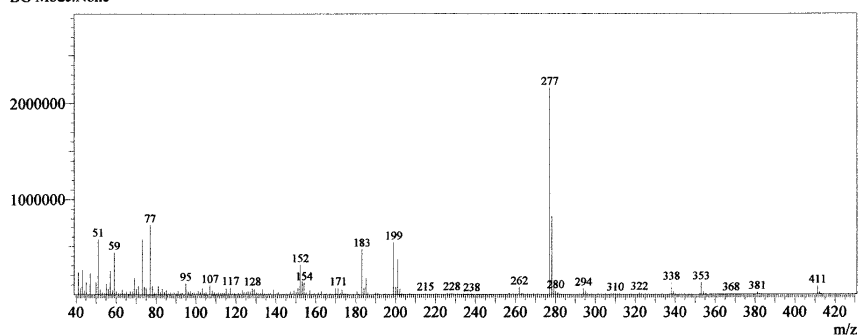
02.11.2009 12:39:49

C:\GCMSolution\Sample\pgu123.QGD



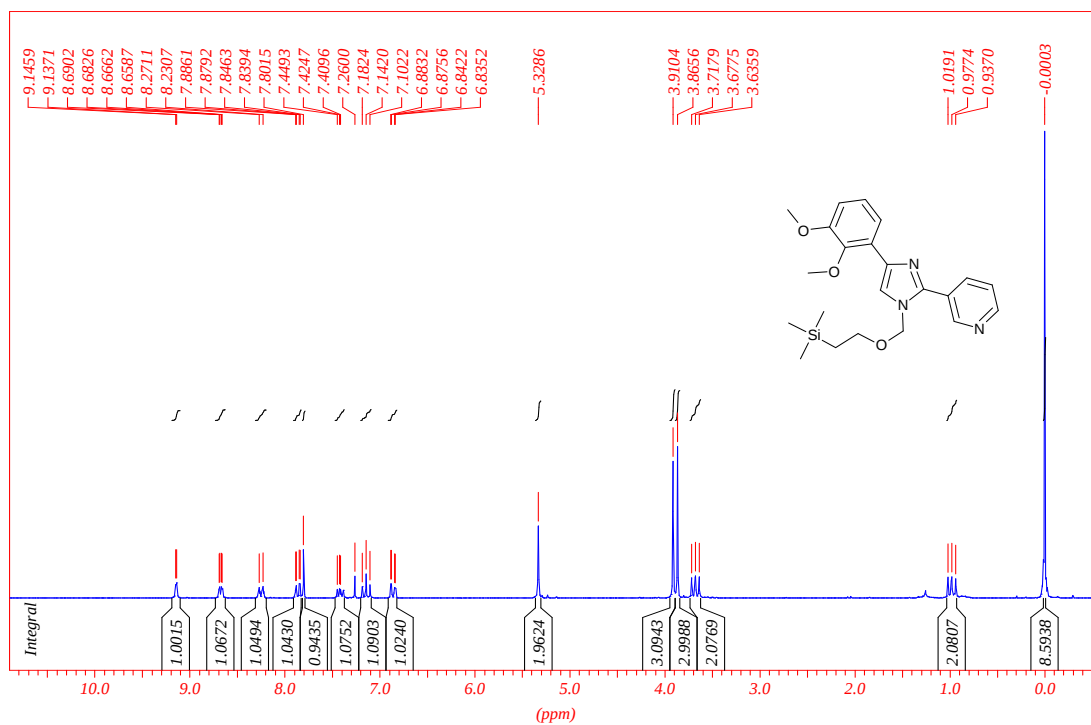
Spectrum

Line#:1 R.Time:7.917(Scan#:927)  
MassPeaks:187  
RawMode:Single 7.917(927) BasePeak:277.05(2159933)  
BG Mode:None

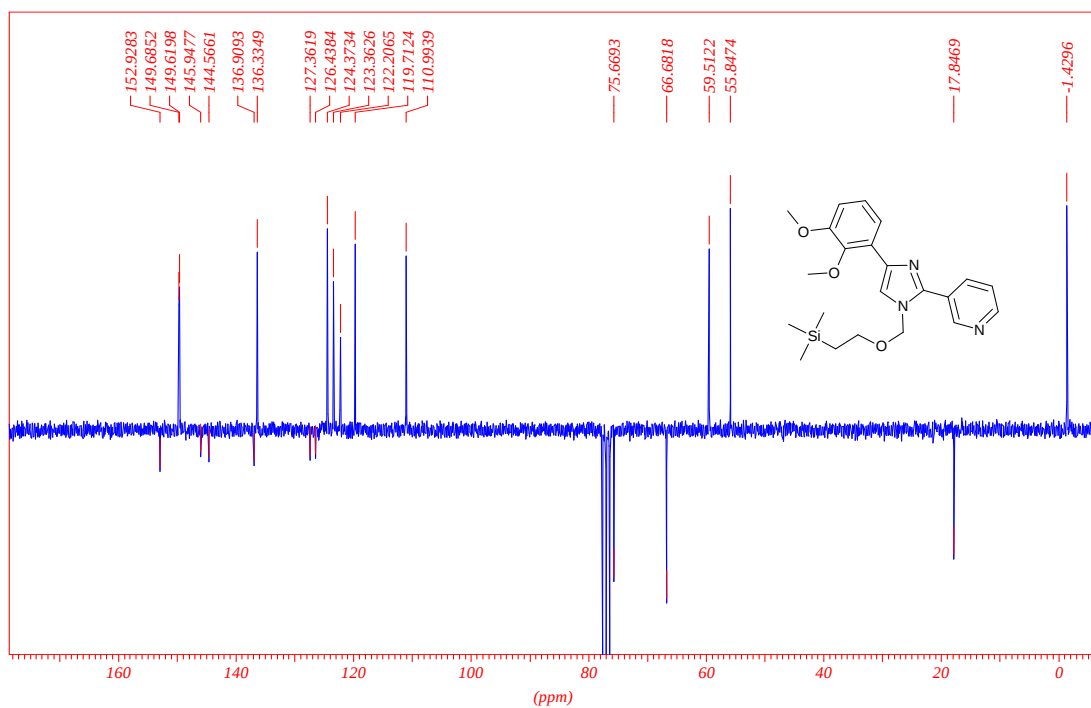


# Verbindung 53

$^1\text{H}$   $\text{CDCl}_3$



$^{13}\text{C}$   $\text{CDCl}_3$



# Verbindung 53

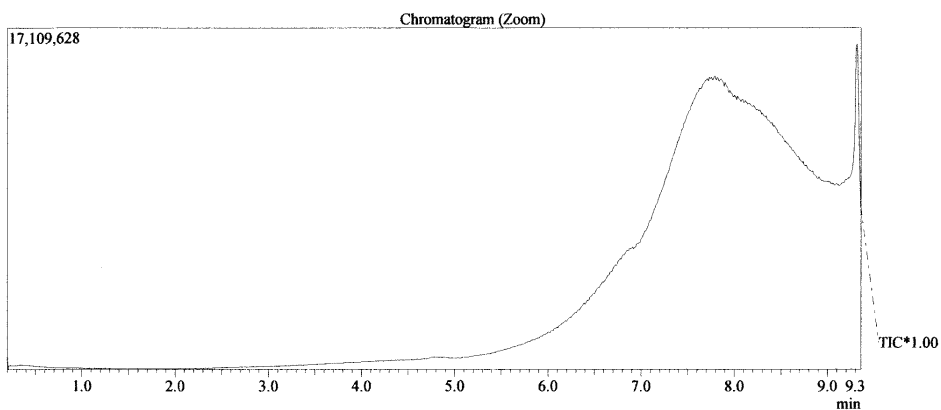
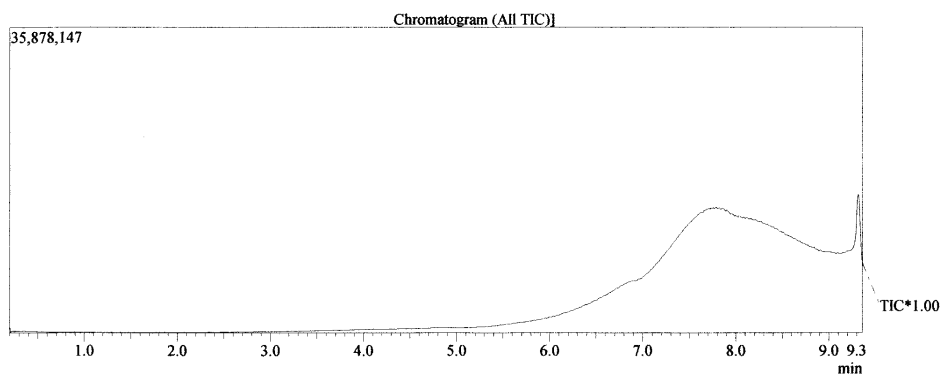
## GC-MS

PGU126

170°C

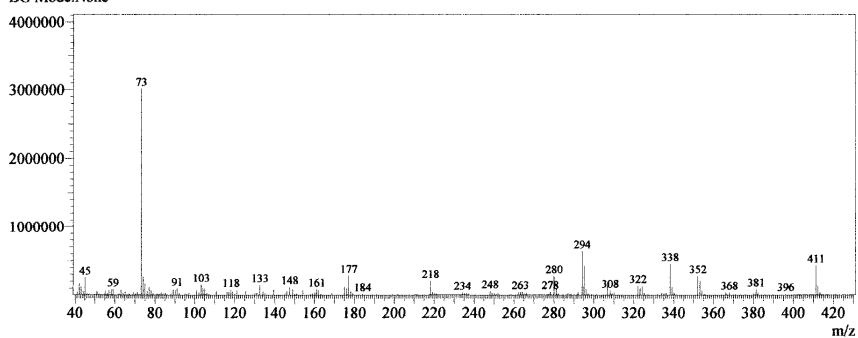
26.11.2009 12:52:09

C:\GCMSsolution\Sample\pgu126.QGD



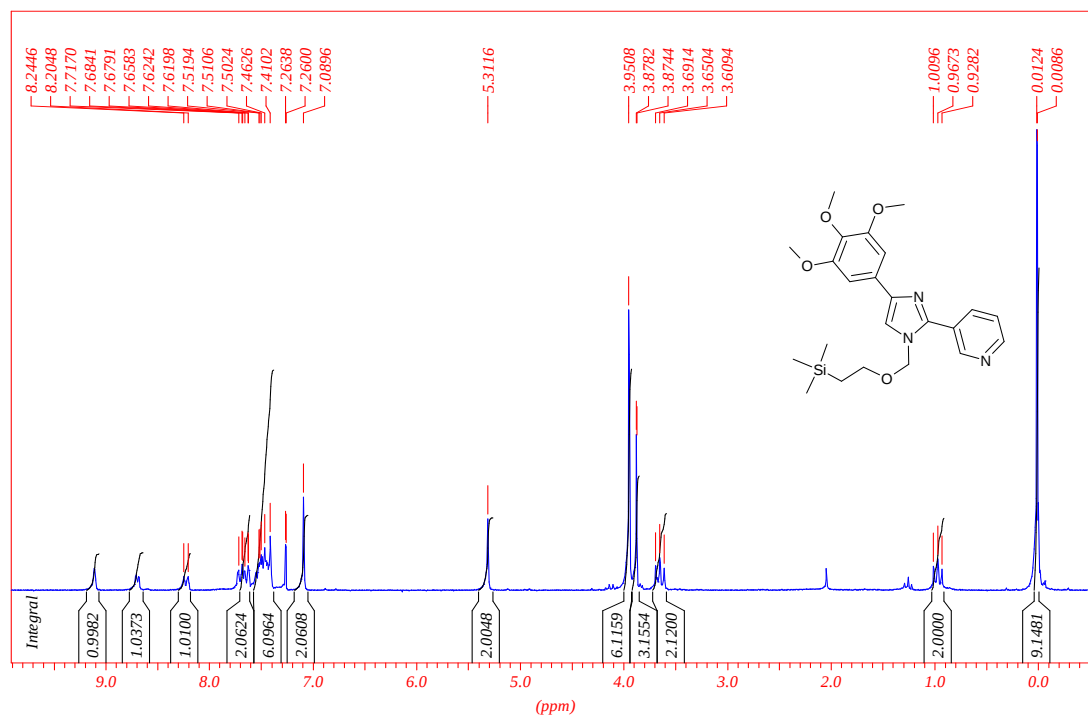
Spectrum

Line#:1 R.Time:7.883(Scan#:923)  
MassPeaks:141  
RawMode:Single 7.883(923) BasePeak:73.10(3016352)  
BG Mode:None

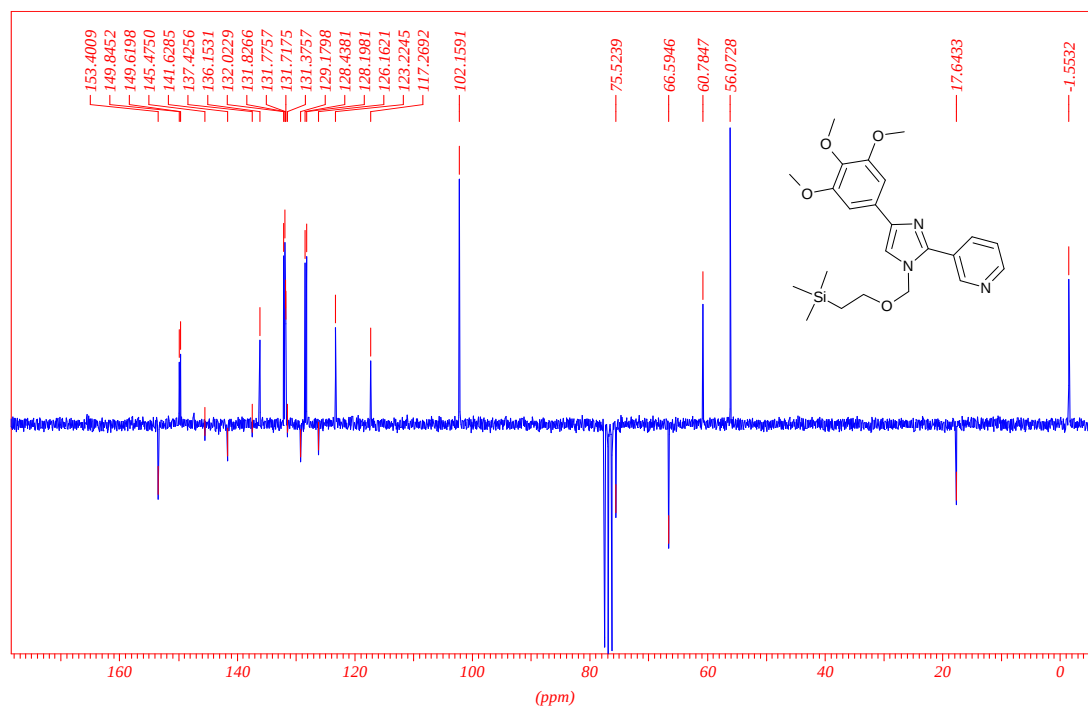


# Verbindung 54

$^1\text{H}$   $\text{CDCl}_3$



$^{13}\text{C}$   $\text{CDCl}_3$



# Verbindung 54

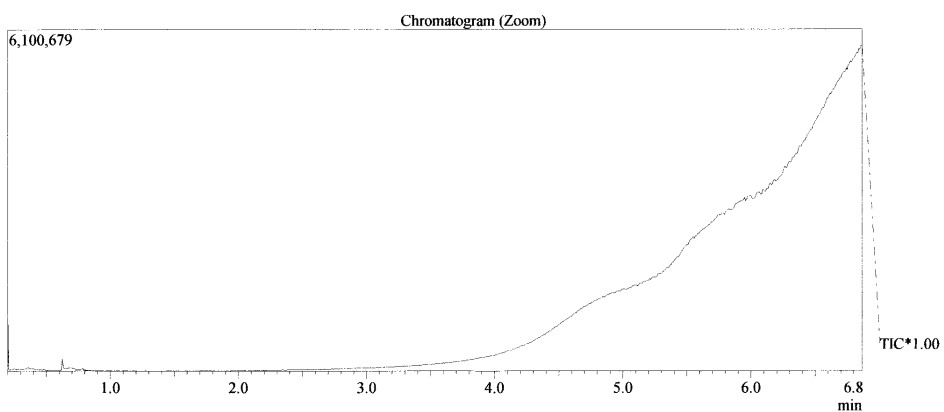
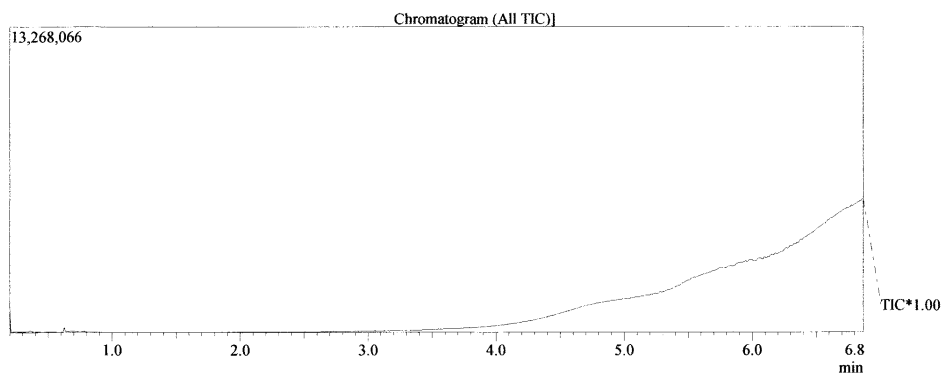
## GC-MS

PGU154

145°C

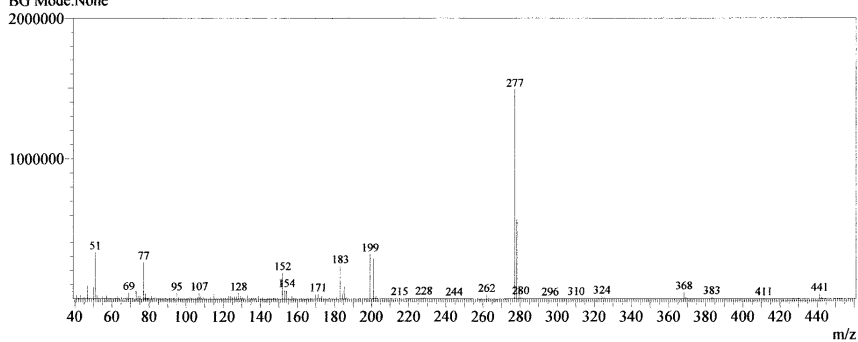
31.03.2010 13:58:59

C:\GCMSolution\Sample\pgu154.QGD



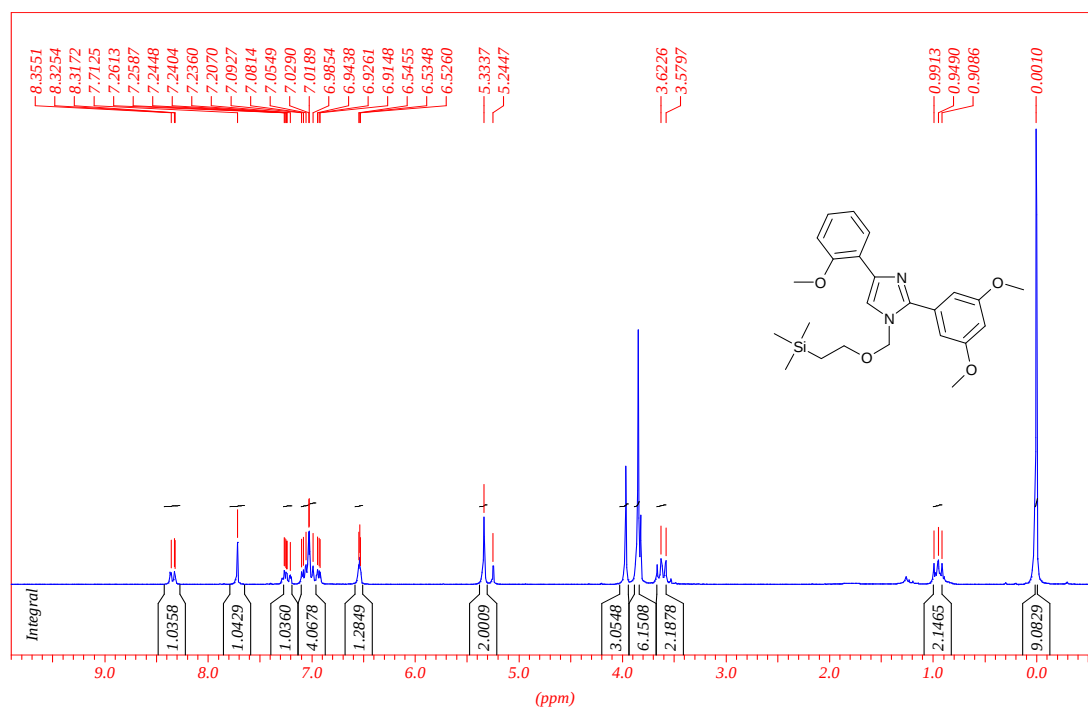
Spectrum

Line#:1 R.Time:6.858(Scan#:800)  
MassPeaks:176  
RawMode:Single 6.858(800) BasePeak:277.10(1489736)  
BG Mode:None

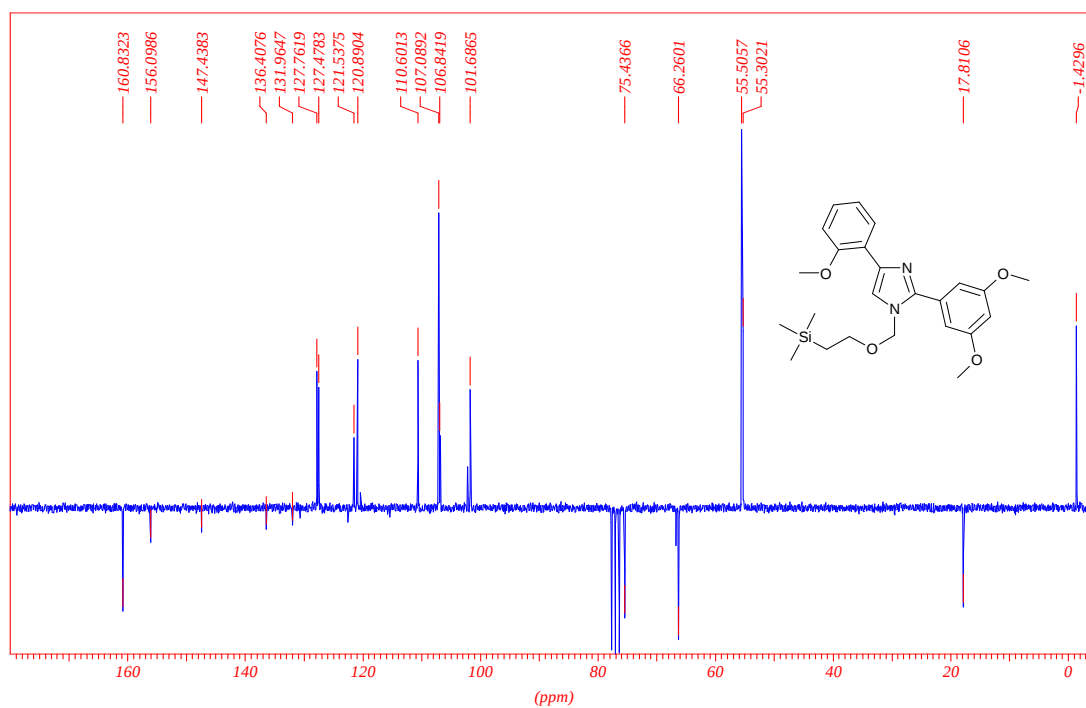


# Verbindung 55

$^1\text{H}$   $\text{CDCl}_3$



$^{13}\text{C}$   $\text{CDCl}_3$



# Verbindung 55

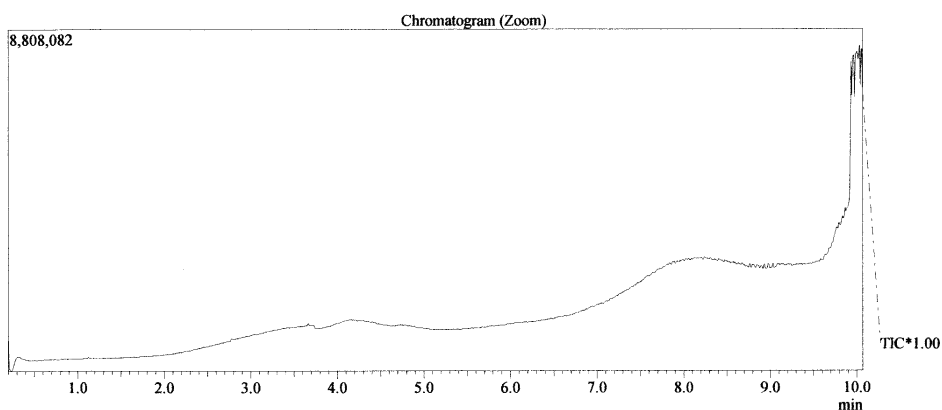
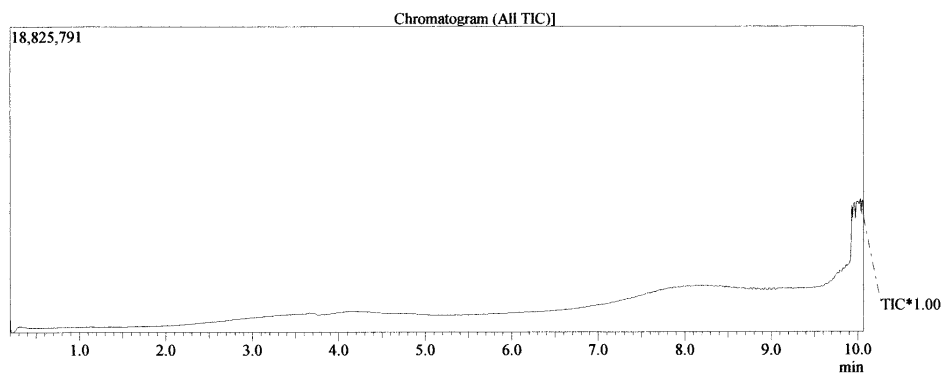
## GC-MS

PGU163

170°C

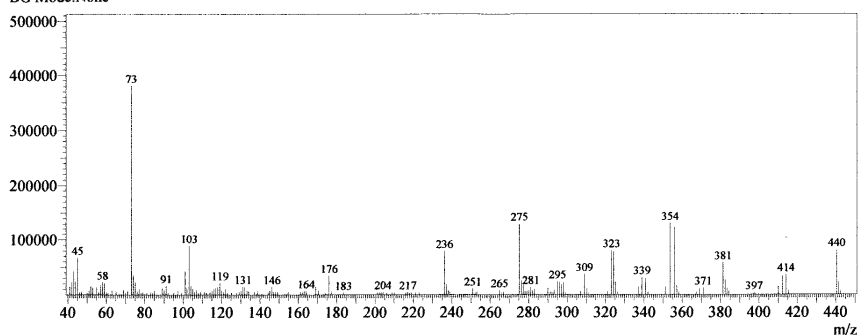
19.04.2010 13:14:25

C:\GCMSsolution\Sample\pgu163.QGD



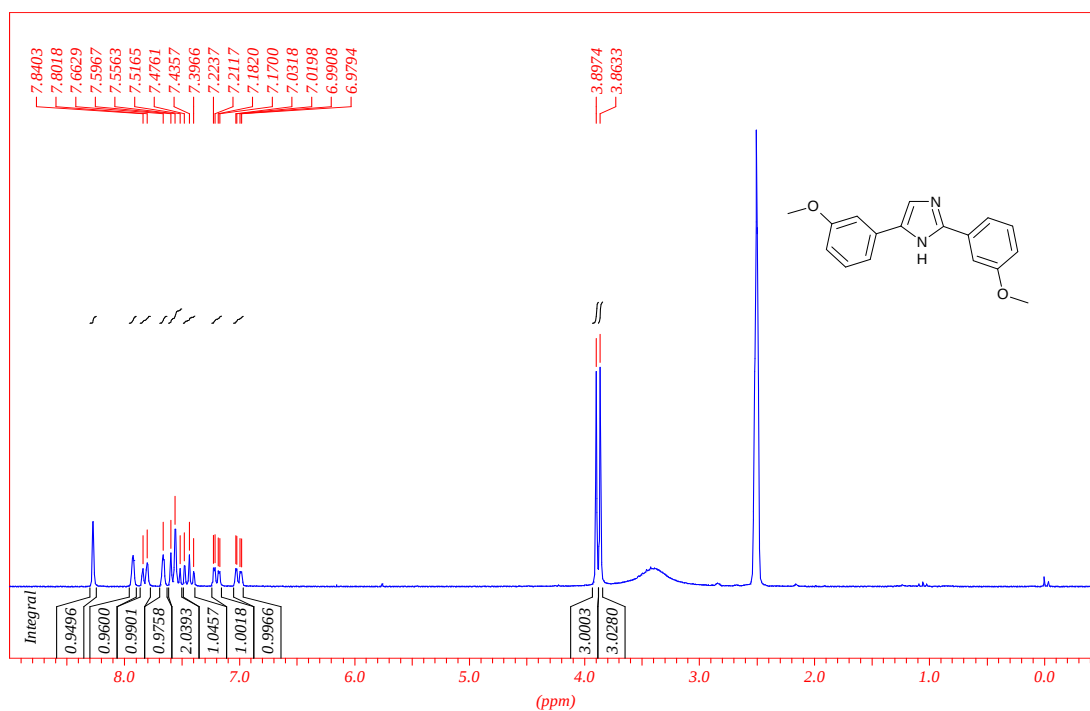
Spectrum

Line#:1 R.Time:8.225(Scan#:964)  
 MassPeaks:163  
 RawMode:Single 8.225(964) BasePeak:73.05(381176)  
 BG Mode:None

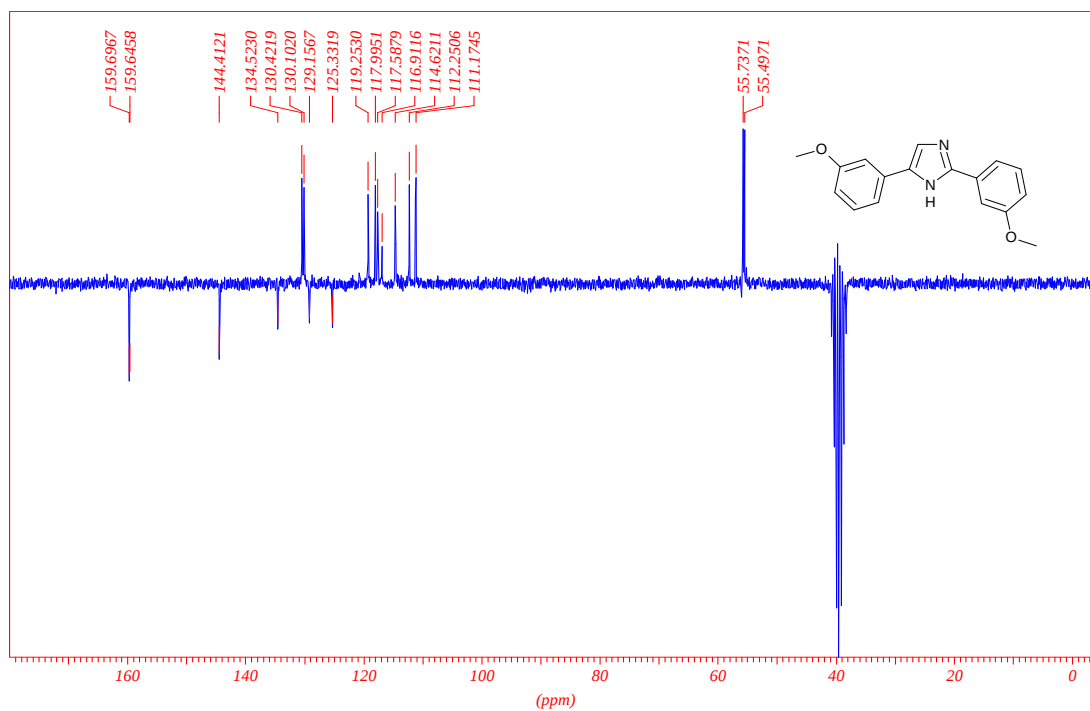


# Verbindung 56

$^1\text{H}$  DMSO



$^{13}\text{C}$  DMSO



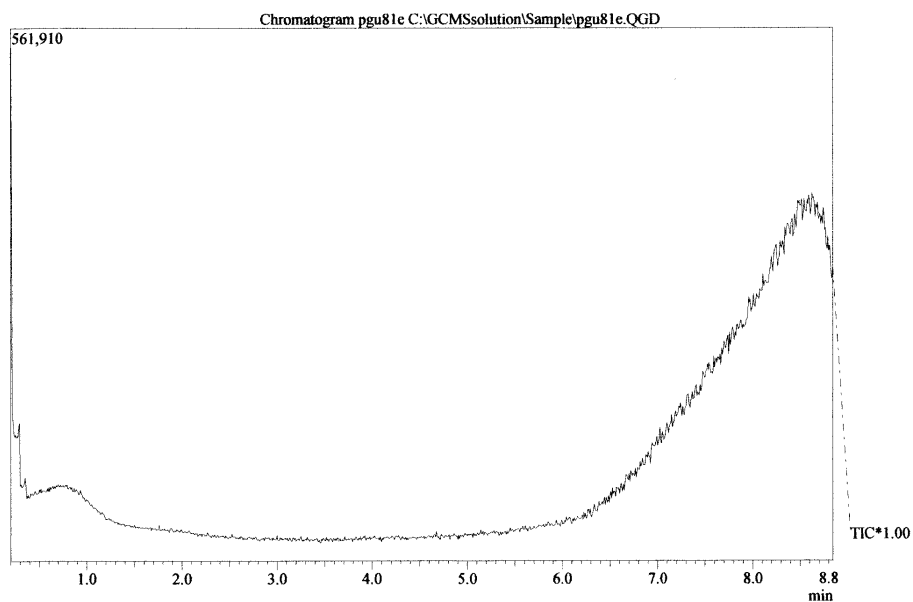
# Verbindung 56

## GC-MS

PGU81E

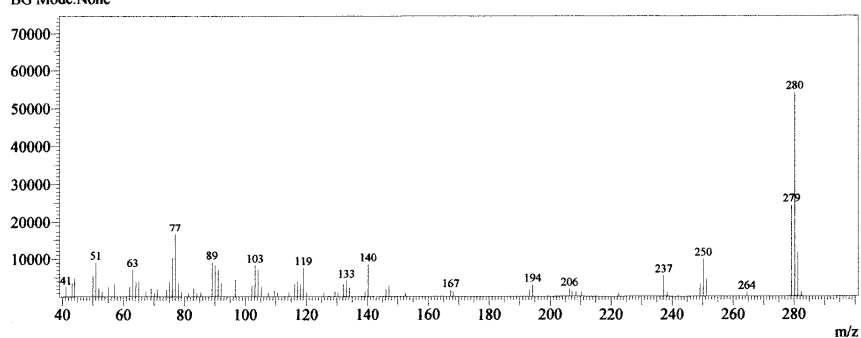
23.3. 2009

Leo, 185°C



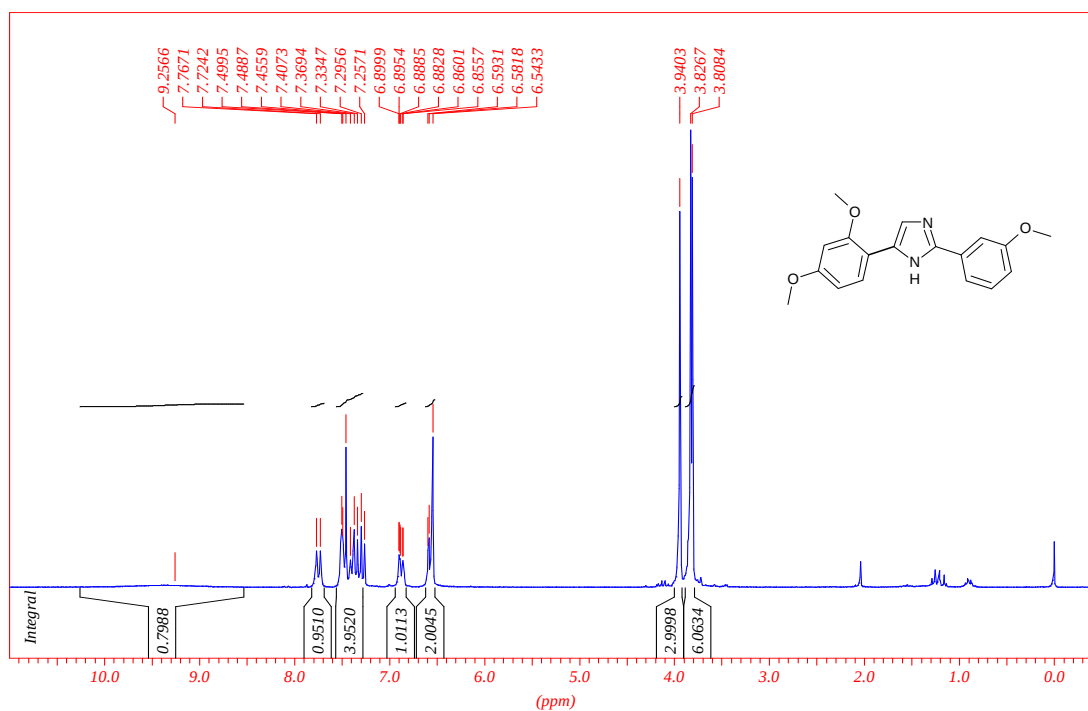
## Spectrum

Line#:1 R.Time:8.600(Scan#:1009)  
MassPeaks:75 BasePeak:280.25(54176)  
RawMode:Single 8.600(1009)  
BG Mode:None

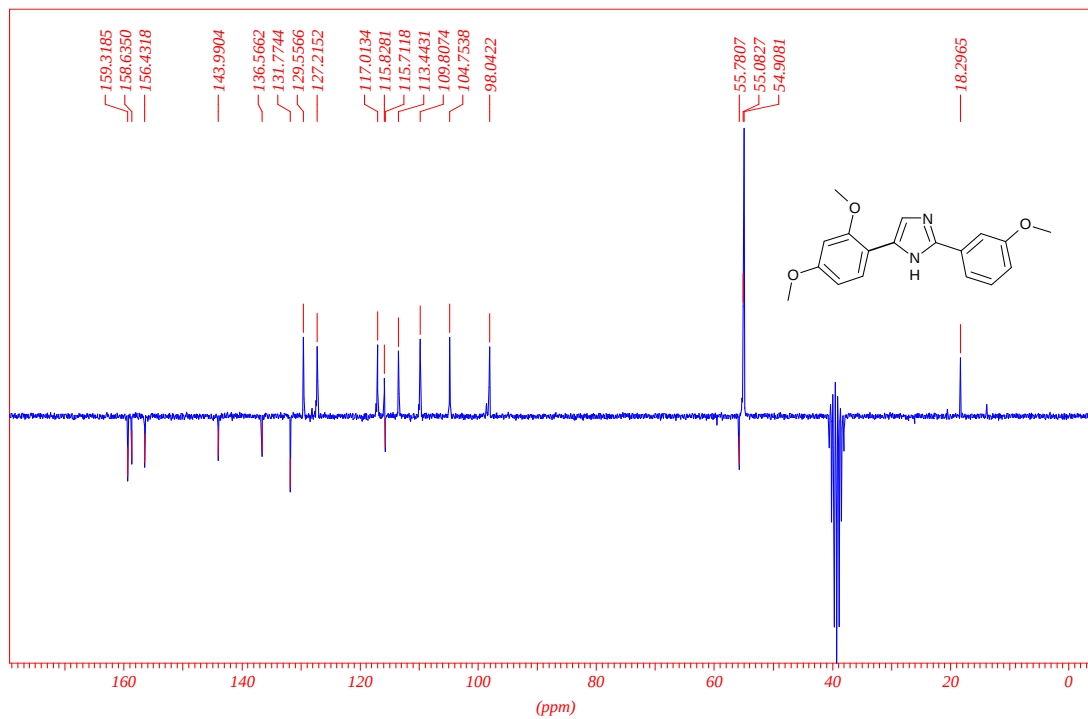


# Verbindung 57

$^1\text{H}$   $\text{CDCl}_3$



$^{13}\text{C}$   $\text{CDCl}_3$



# Verbindung 57

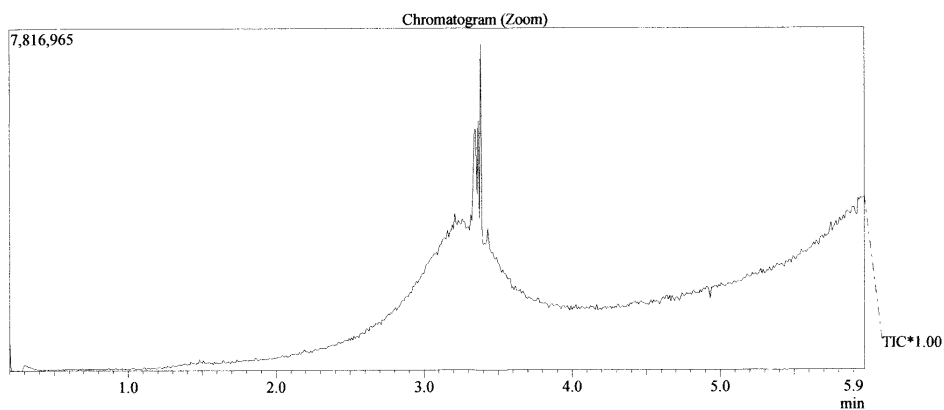
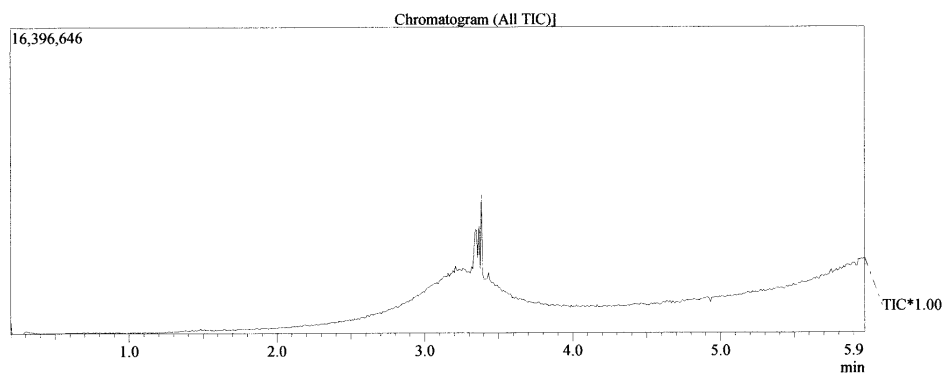
## GC-MS

PGU88

130°C

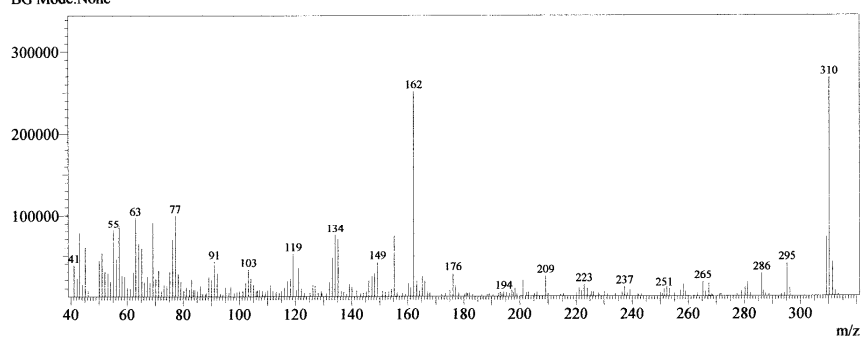
11.01.2011 12:44:05

C:\GCMSsolution\Data\Project1\pgu88.QGD



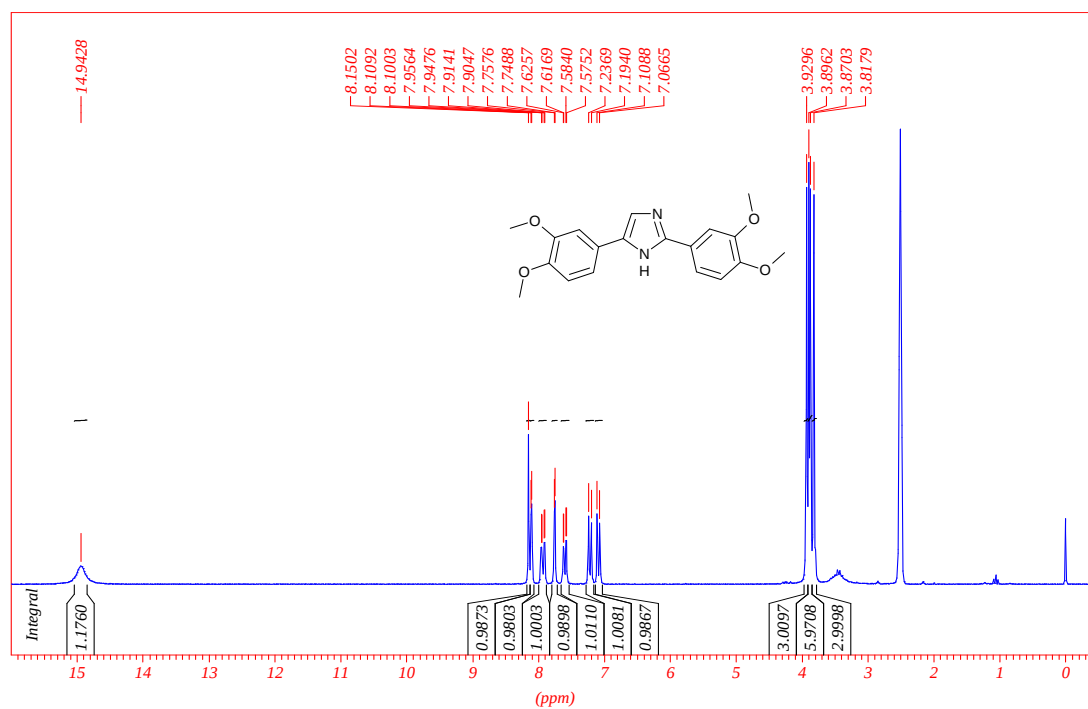
Spectrum

Line#:1 R.Time:5.975(Scan#:694)  
 MassPeaks:209  
 RawMode:Single 5.975(694) BasePeak:310.25(267682)  
 BG Mode:None

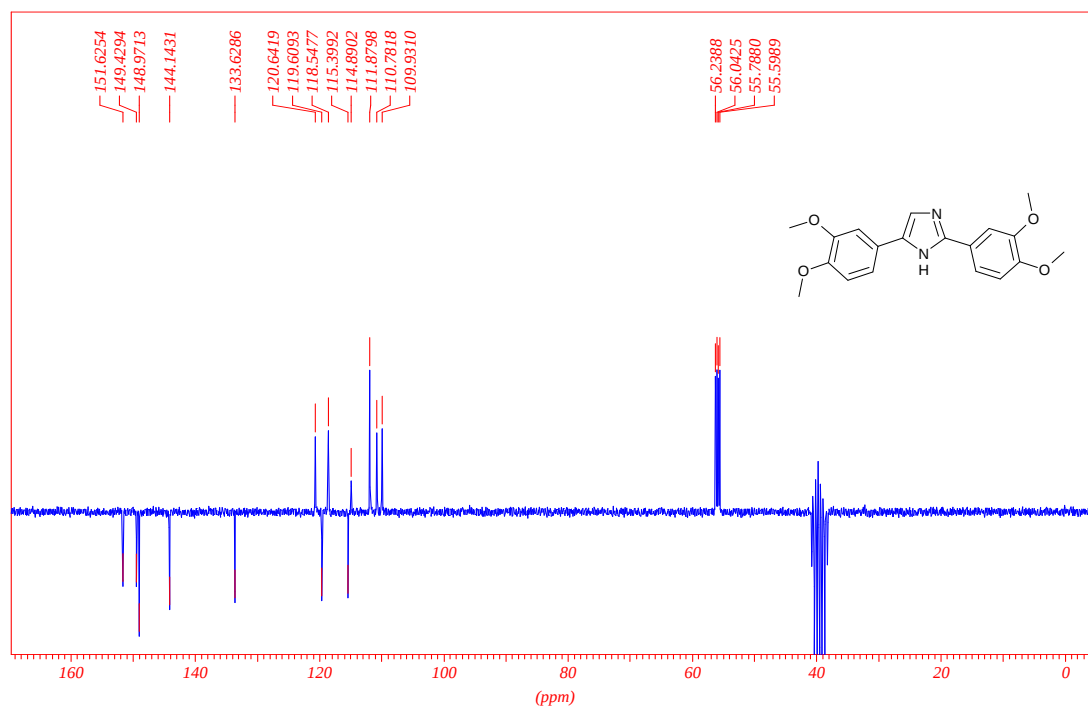


# Verbindung 58

$^1\text{H}$  DMSO



$^{13}\text{C}$  DMSO



## Verbindung 58

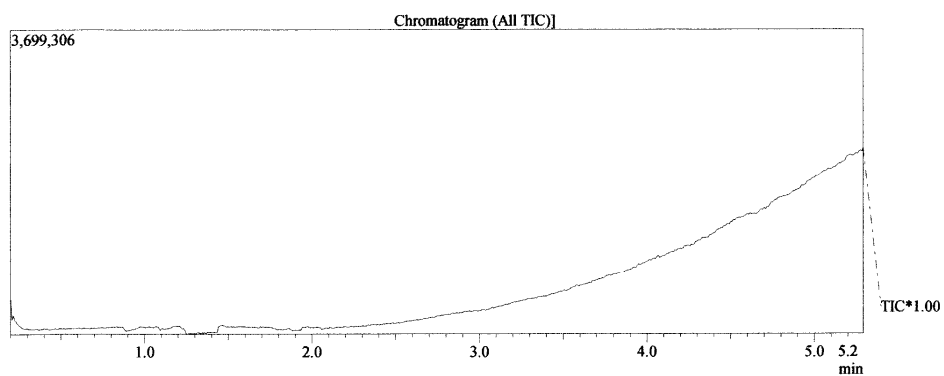
### GC-MS

PGU98

110°C

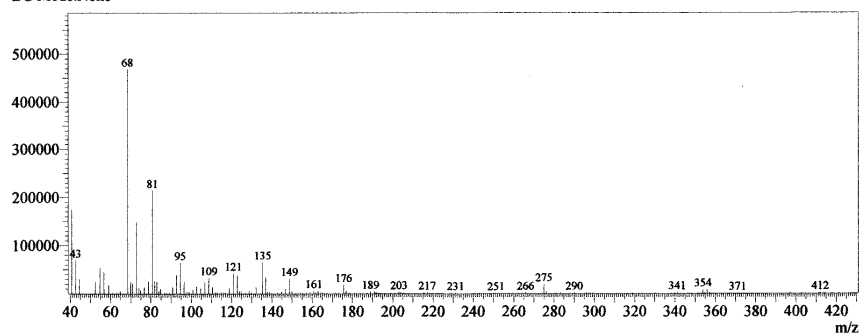
17.04.2009 15:08:07

C:\GCMSsolution\Data\Project1\pgu98.QGD



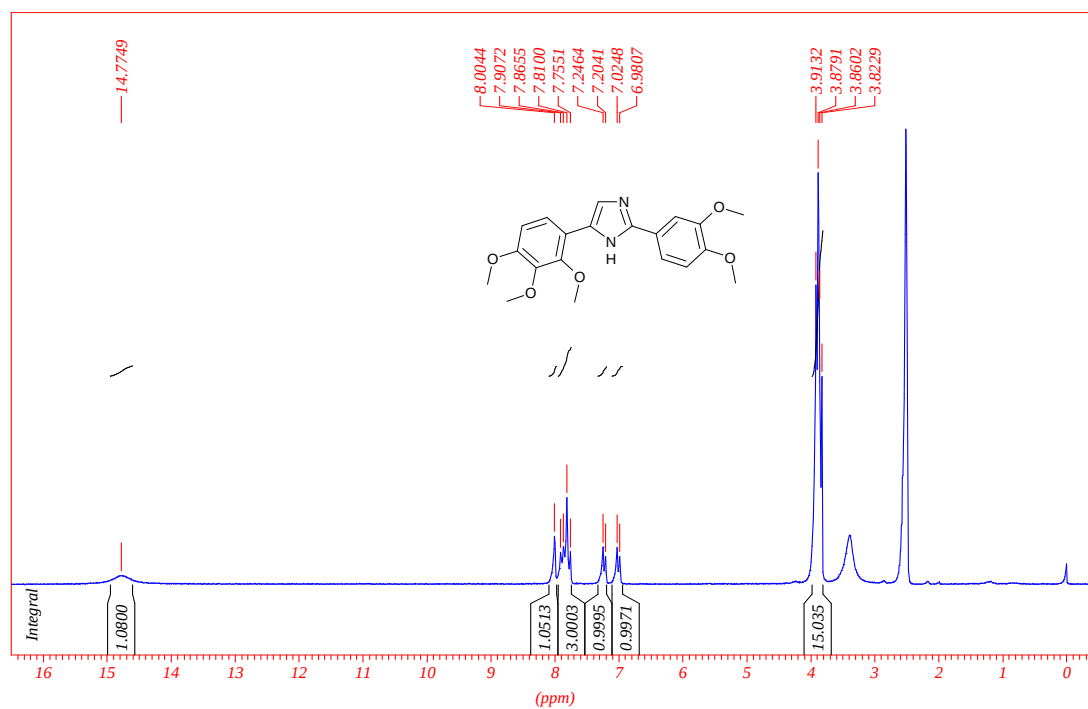
Spectrum

Line#:1 R.Time:5.275(Scan#:610)  
MassPeaks:133  
RawMode:Single 5.275(610) BasePeak:68.45(468585)  
BG Mode:None

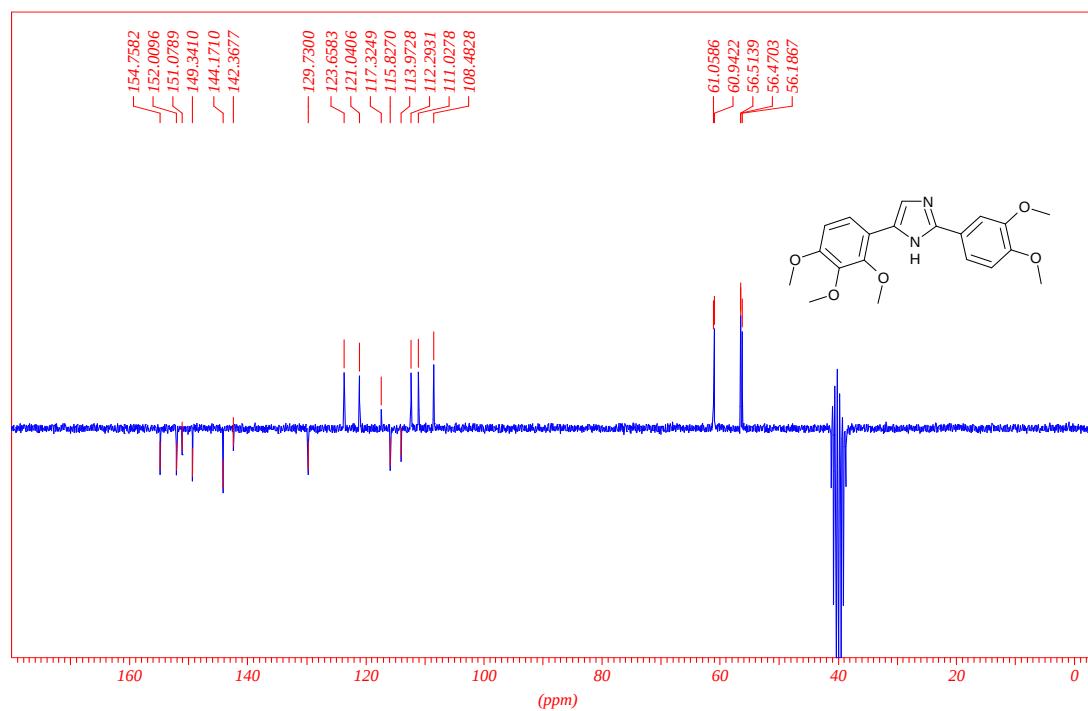


# Verbindung 59

$^1\text{H}$   $\text{CDCl}_3$



$^{13}\text{C}$   $\text{CDCl}_3$



# Verbindung 59

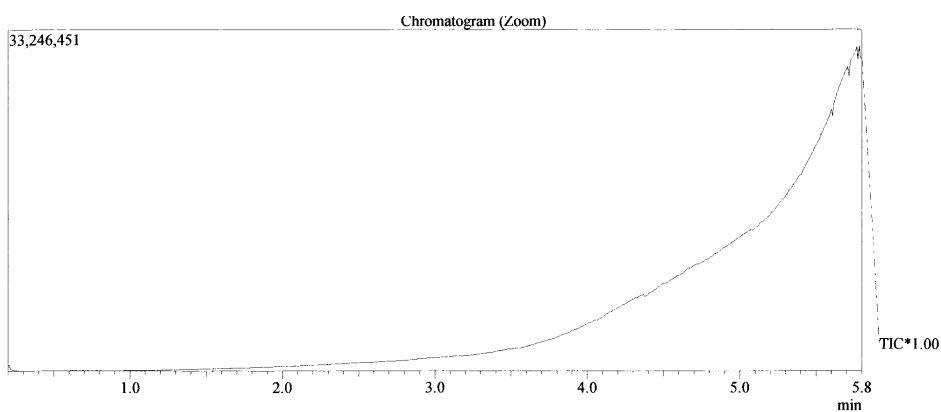
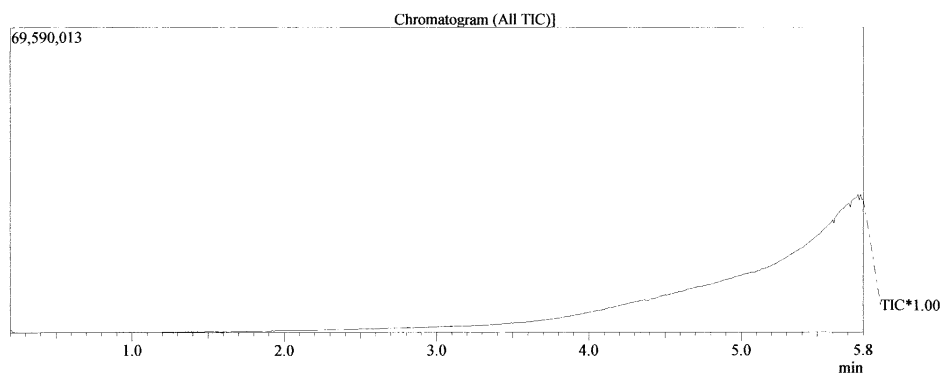
## GC-MS

PGU100

125°C

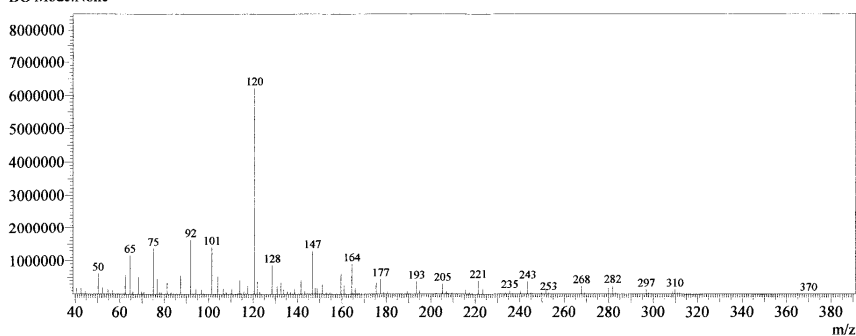
07.05.2009 14:00:37

C:\GCMSolution\Data\Project1\pgu1000.QGD



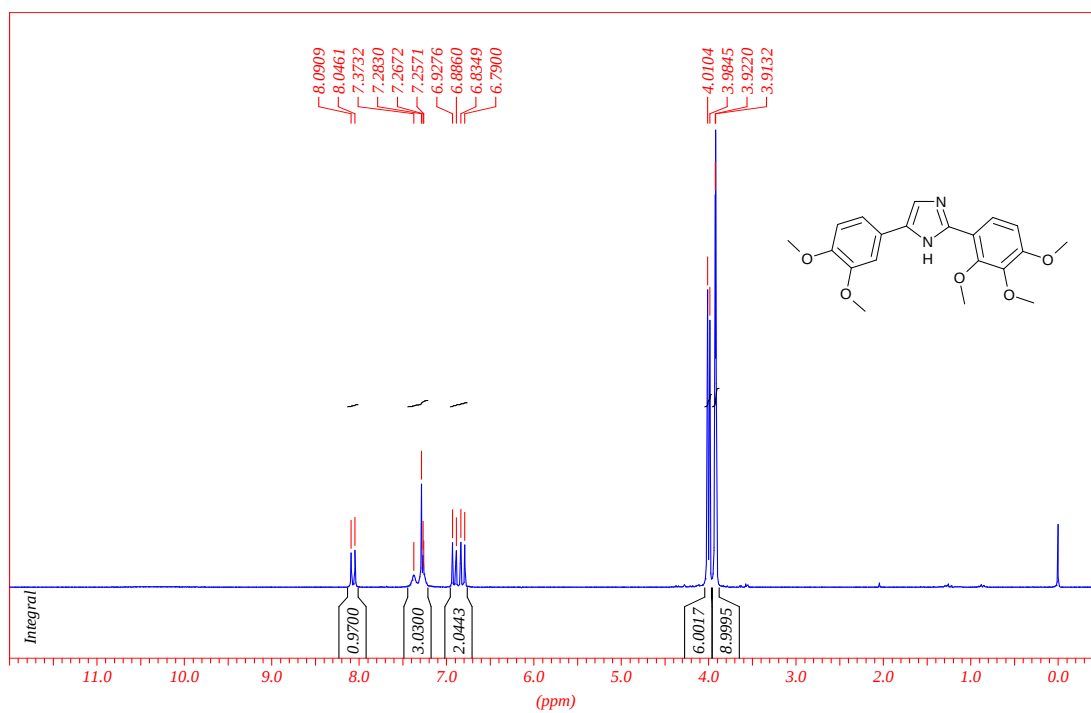
Spectrum

Line#:1 R.Time:5.783(Scan#:671)  
 MassPeaks:140  
 RawMode:Single 5.783(671) BasePeak:120.50(6223025)  
 BG Mode:None

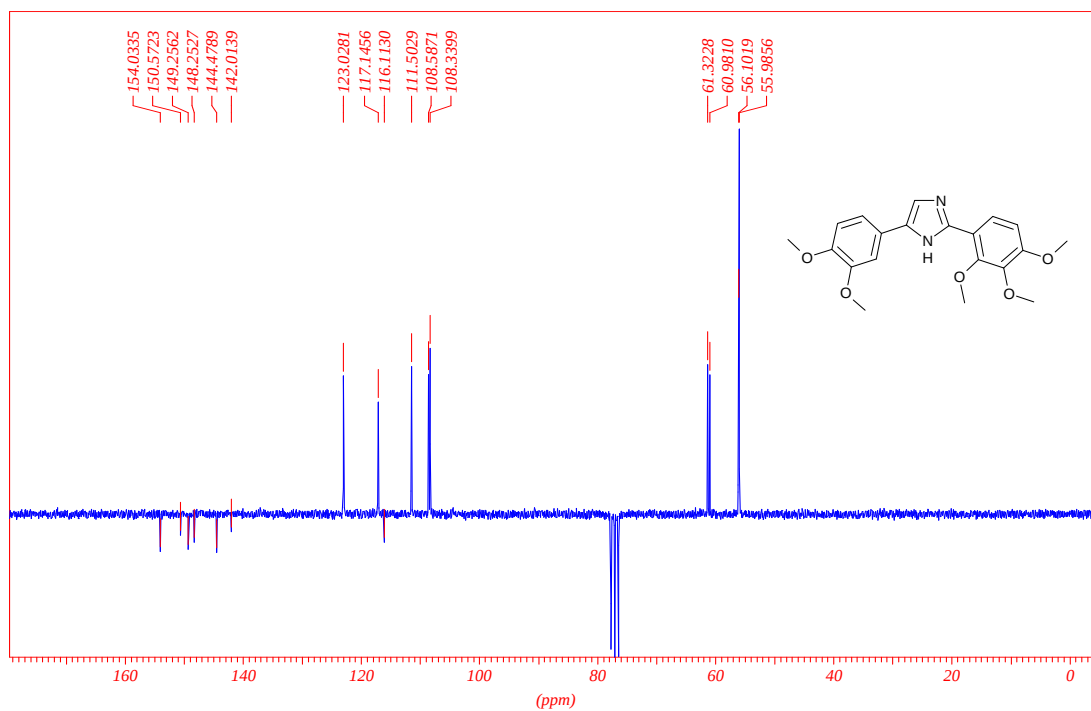


# Verbindung 60

$^1\text{H}$   $\text{CDCl}_3$



$^{13}\text{C}$   $\text{CDCl}_3$



# Verbindung 60

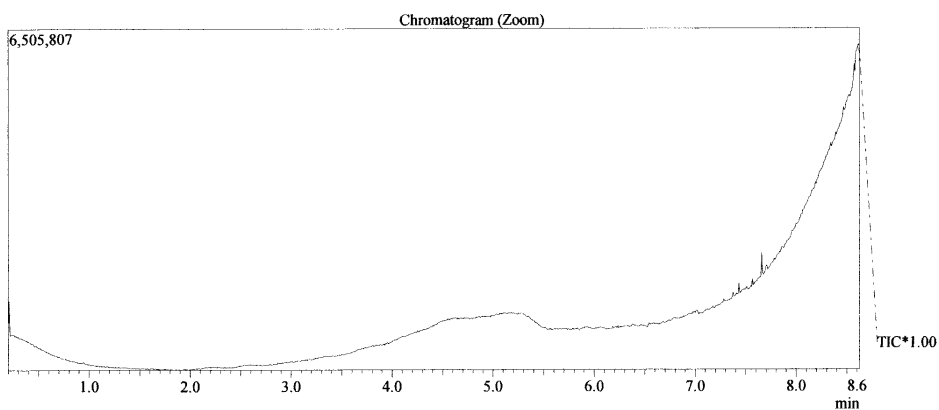
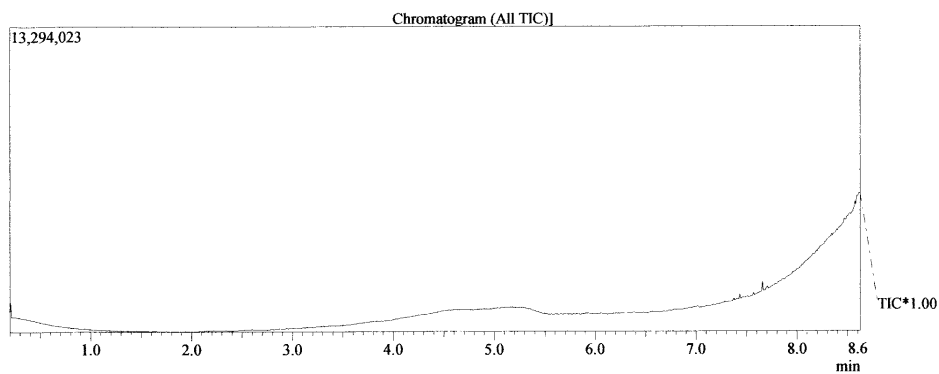
## GC-MS

PGU105

170°C

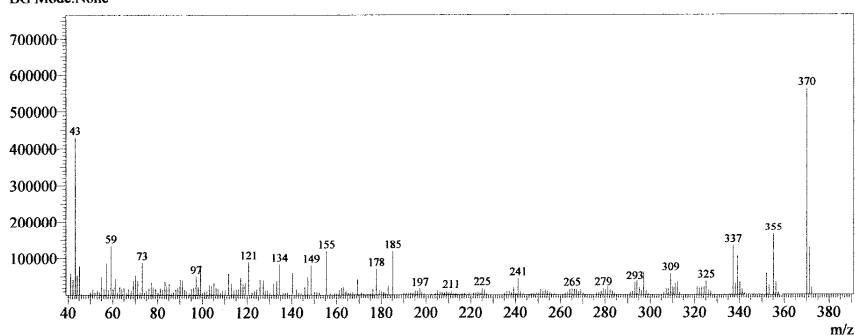
04.08.2009 14:47:20

C:\GCMSsolution\Sample\pgu105.QGD



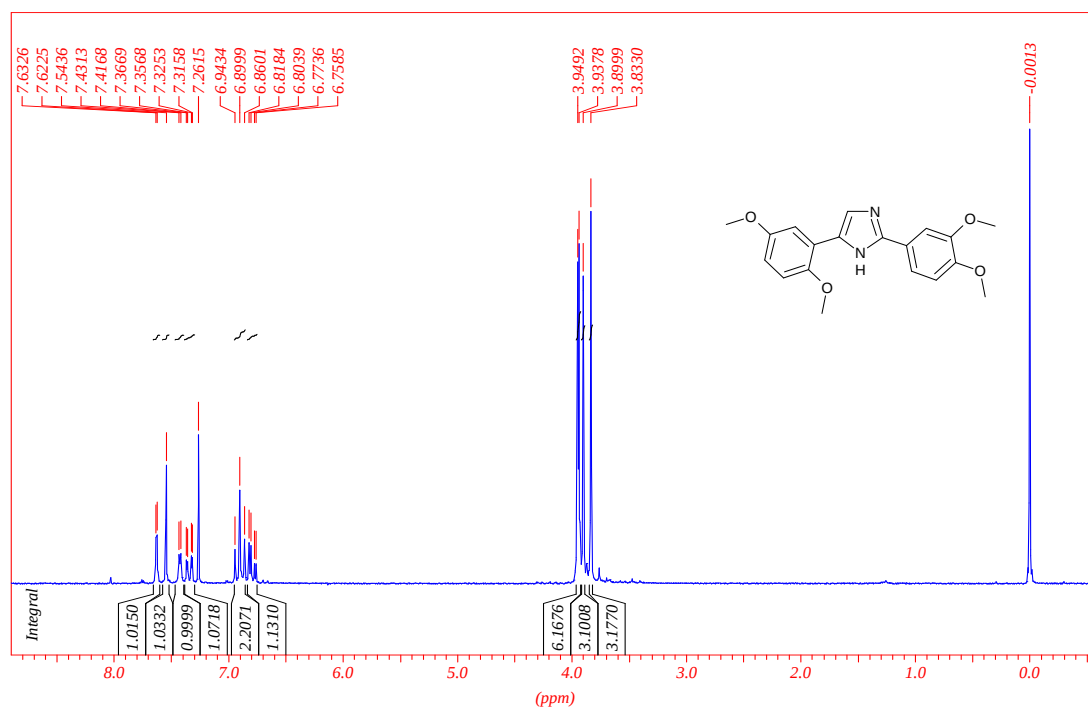
Spectrum

Line#:1 R.Time:8.625(Scan#:1012)  
MassPeaks:231  
RawMode:Single 8.625(1012) BasePeak:370.10(561626)  
BG Mode:None

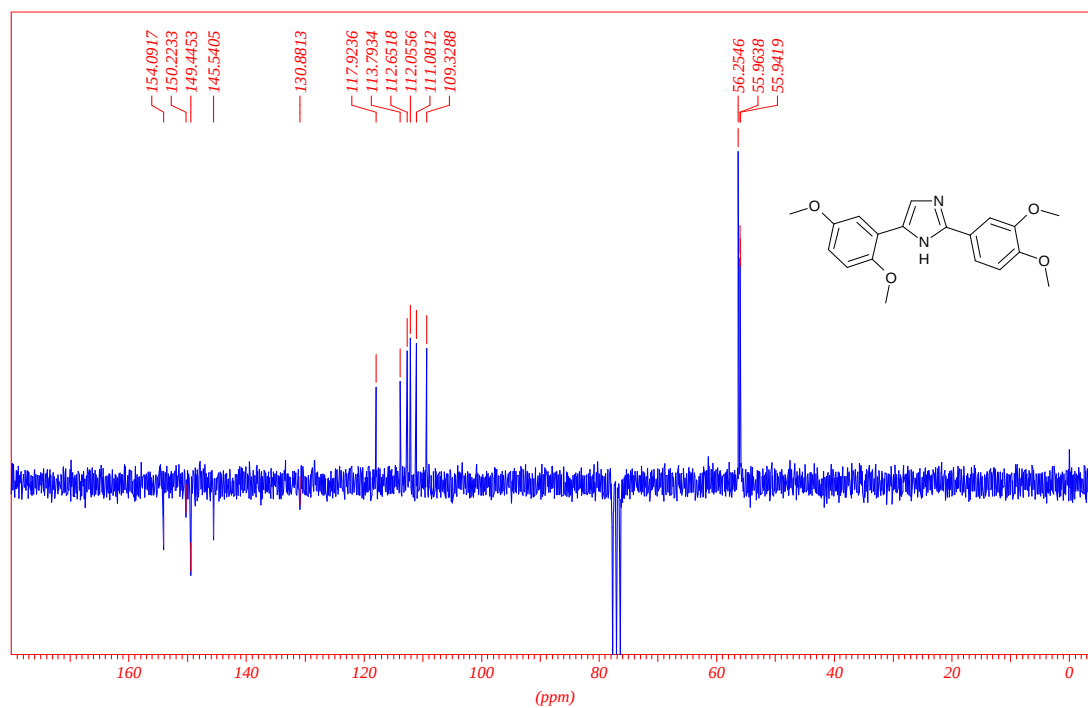


# Verbindung 61

$^1\text{H}$   $\text{CDCl}_3$



$^{13}\text{C}$   $\text{CDCl}_3$



# Verbindung 61

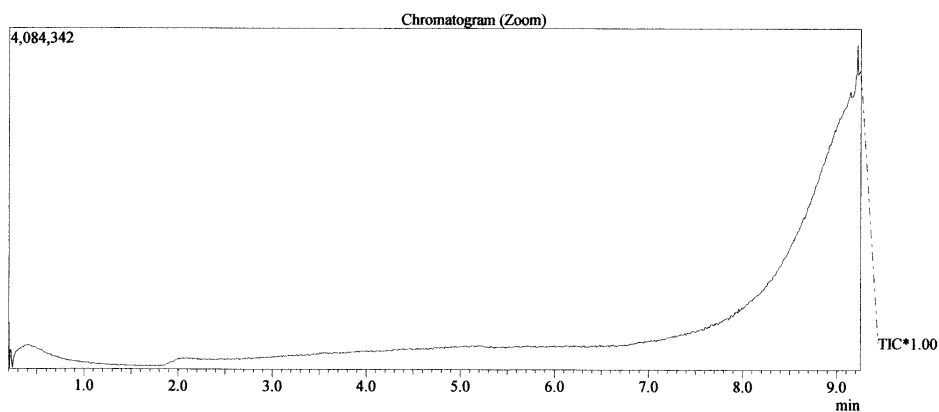
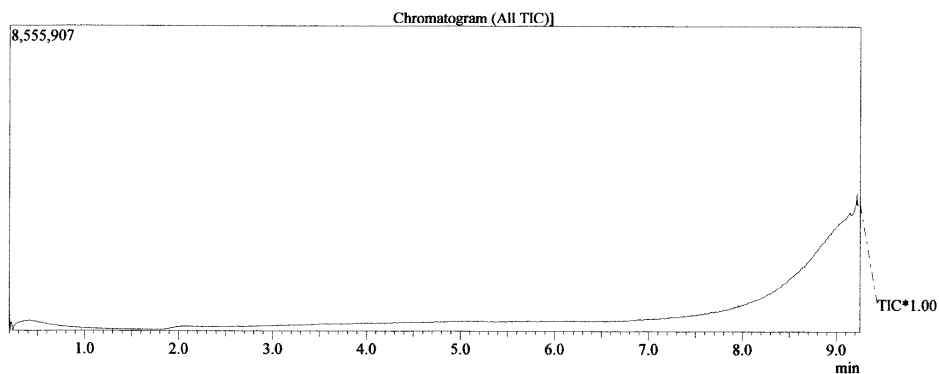
## GC-MS

PGU108

180°C

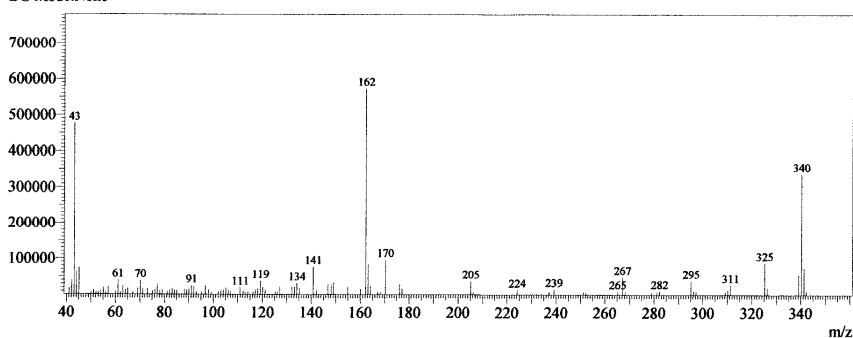
24.07.2009 09:44:45

C:\GCMSolution\Sample\pgu108.QGD



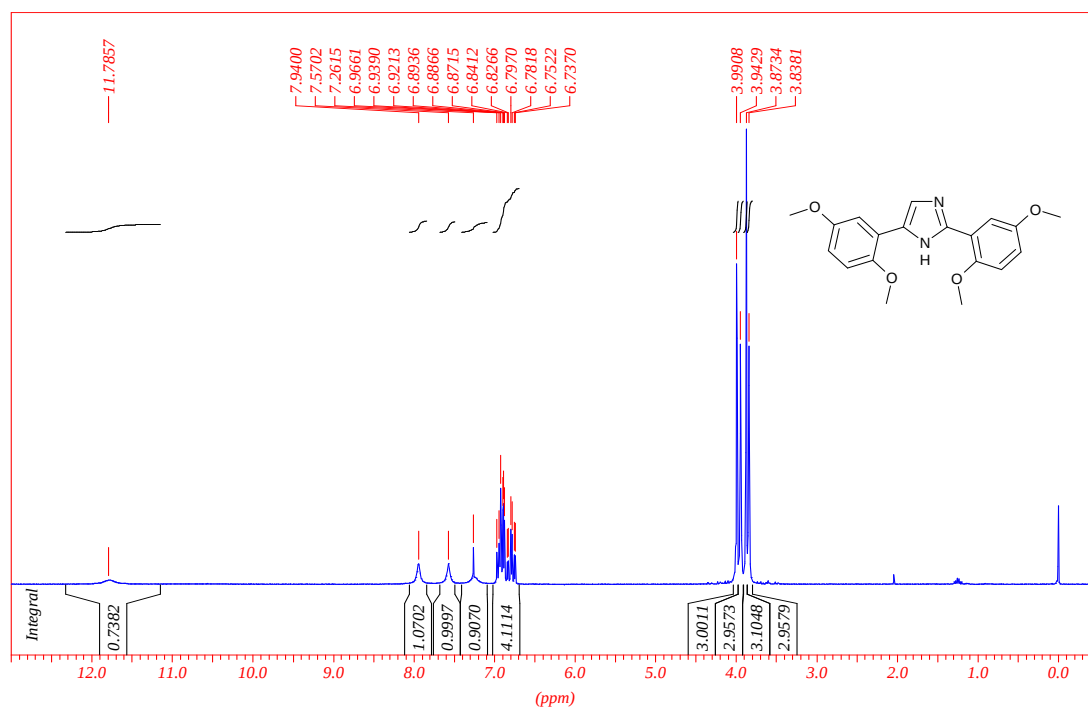
Spectrum

Line#:1 R.Time:9.217(Scan#:1083)  
MassPeaks:107  
RawMode:Single 9.217(1083) BasePeak:162.20(573866)  
BG Mode:None

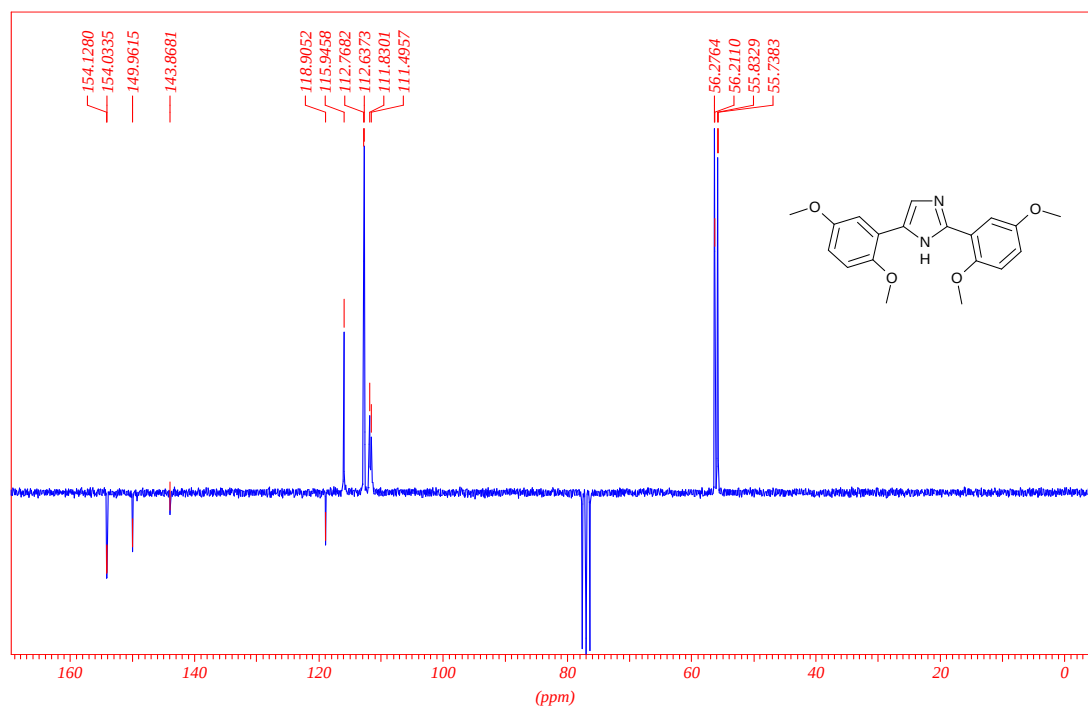


# Verbindung 62

$^1\text{H}$   $\text{CDCl}_3$



$^{13}\text{C}$   $\text{CDCl}_3$



# Verbindung 62

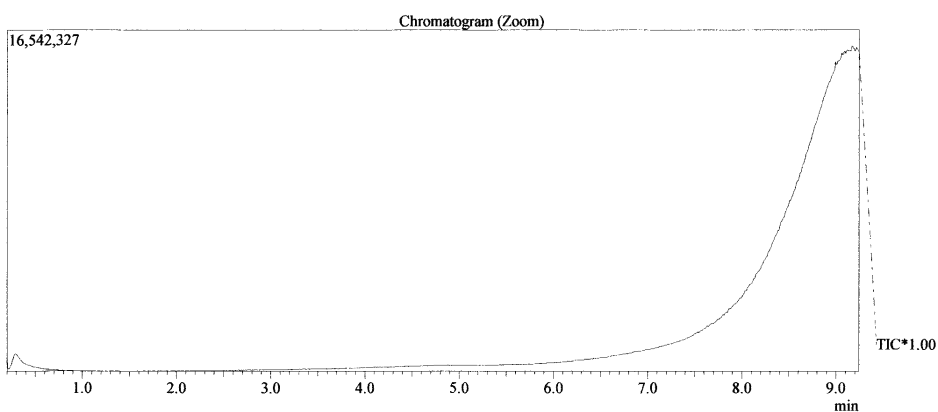
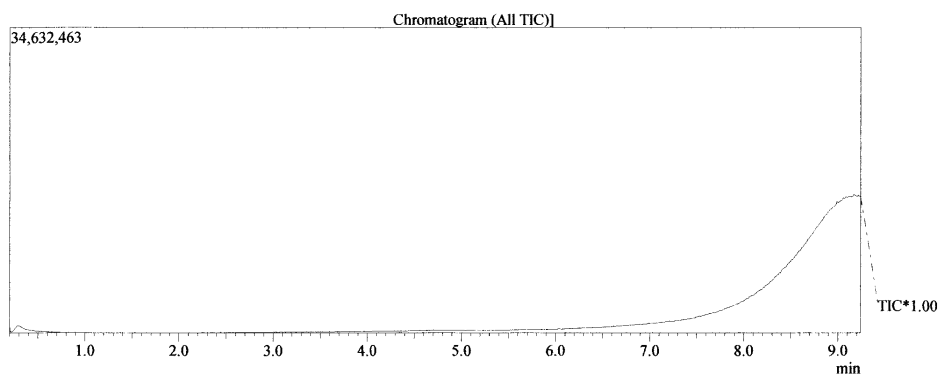
## GC-MS

PGU112

175°C

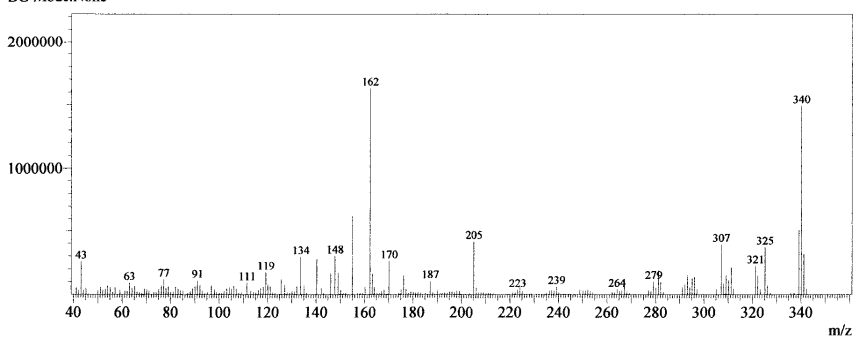
16.09.2009 11:48:27

C:\GCMSolution\Sample\pgu112.QGD



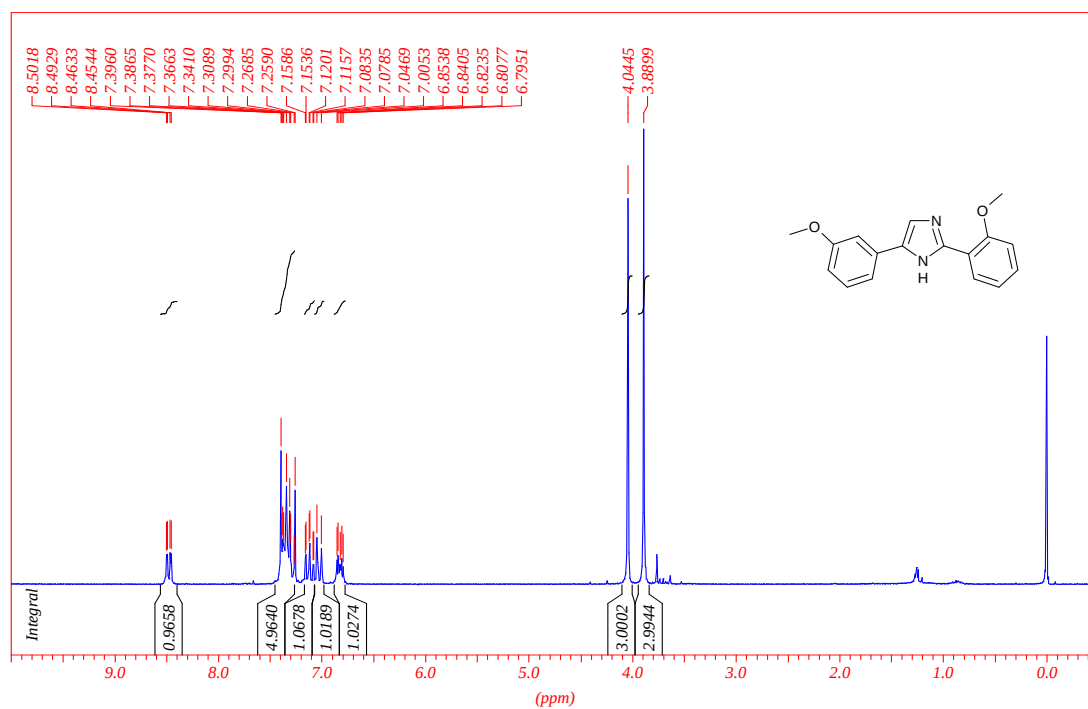
Spectrum

Line#:1 R.Time:9.208(Scan#:1082)  
 MassPeaks:195  
 RawMode:Single 9.208(1082) BasePeak:162.15(1630017)  
 BG Mode:None

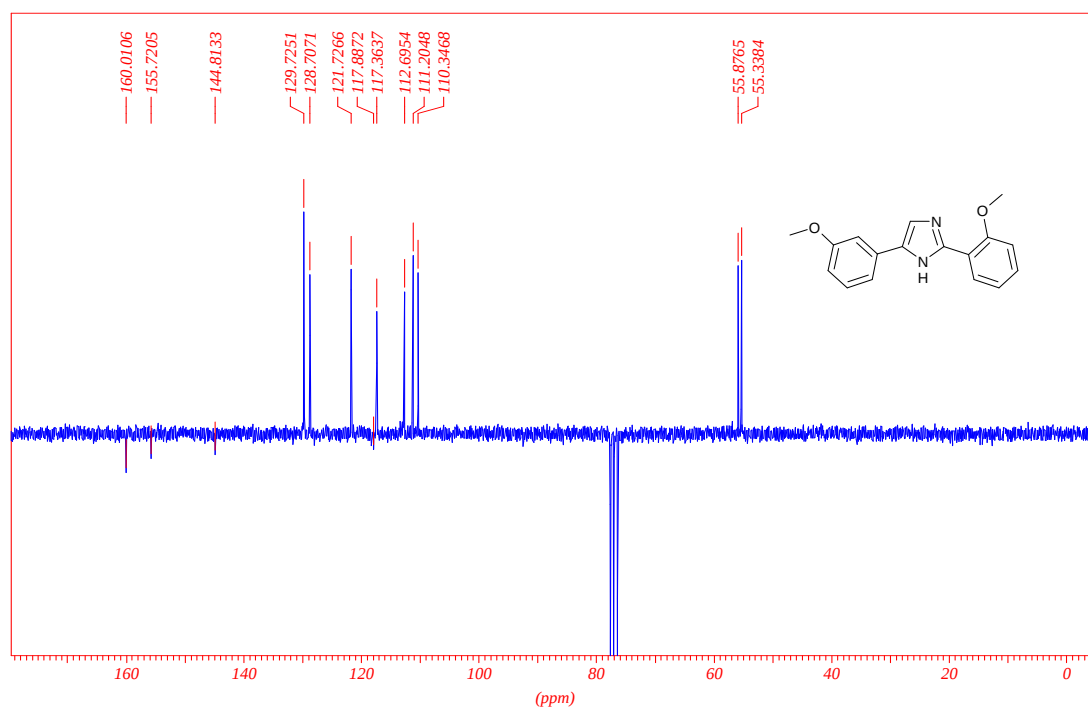


# Verbindung 63

$^1\text{H}$   $\text{CDCl}_3$



$^{13}\text{C}$   $\text{CDCl}_3$



# Verbindung 63

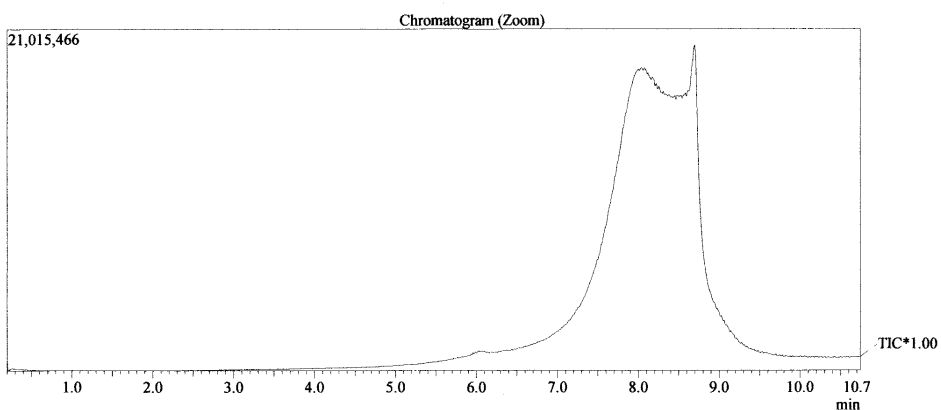
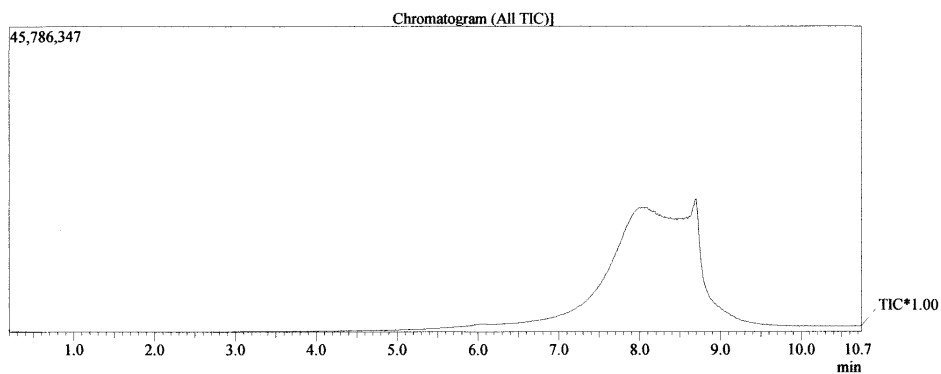
## GC-MS

PGU116

185°C

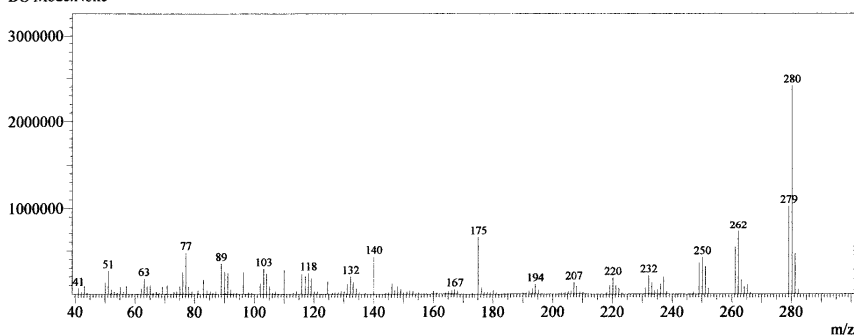
27.10.2009 13:01:42

C:\GCMSsolution\Sample\pgu116.QGD



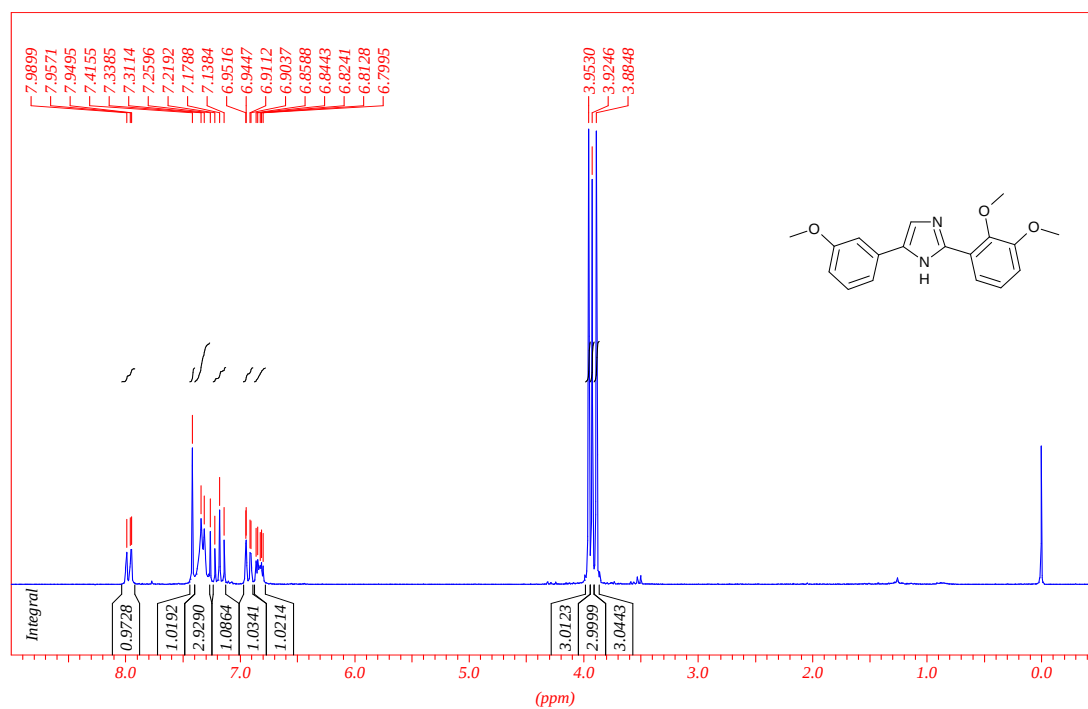
### Spectrum

Line#:1 R.Time:8.017(Scan#:939)  
MassPeaks:140  
RawMode:Single 8.017(939) BasePeak:280.20(2411310)  
BG Mode:None

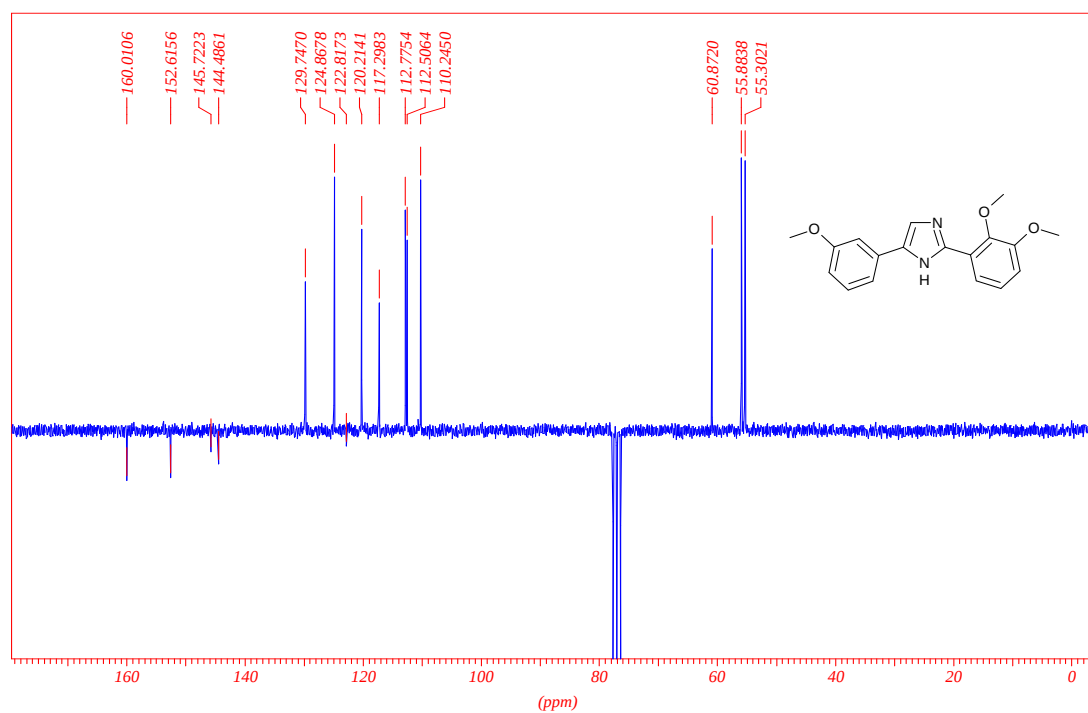


# Verbindung 64

$^1\text{H}$   $\text{CDCl}_3$



$^{13}\text{C}$   $\text{CDCl}_3$



# Verbindung 64

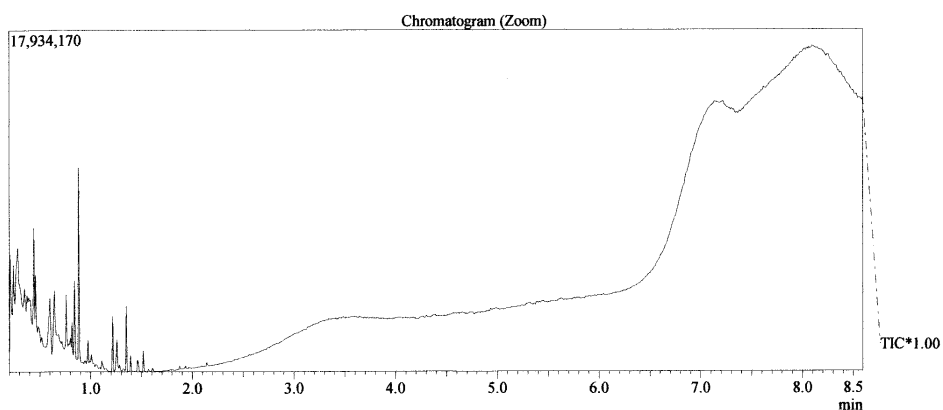
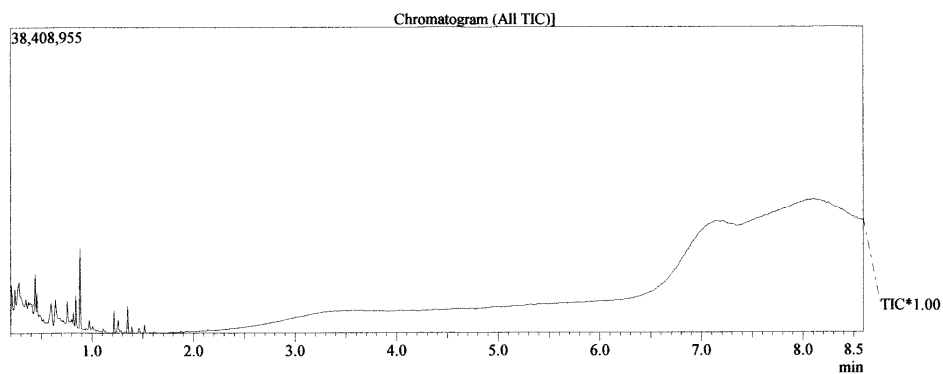
## GC-MS

PGU120

155°C

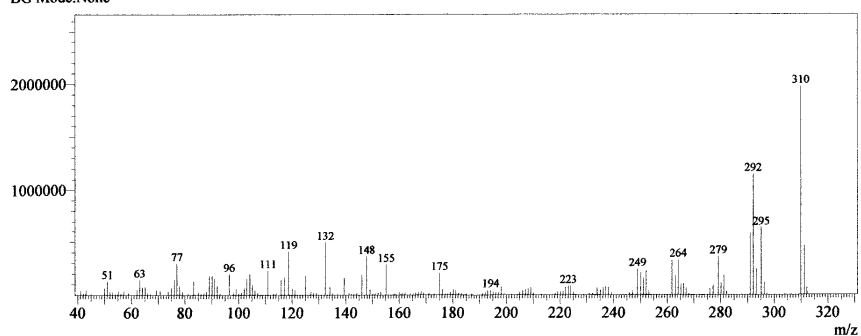
22.10.2009 12:00:55

C:\GCMSolution\Sample\pgu120.QGD



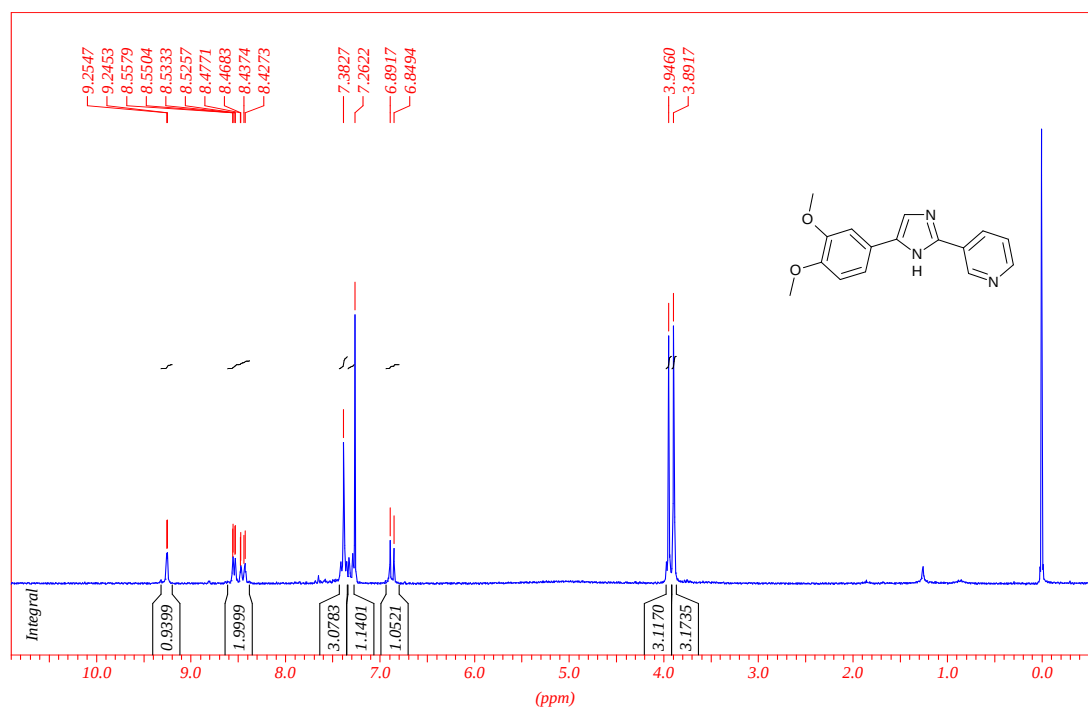
Spectrum

Line#:1 R.Time:8.150(Scan#:955)  
 MassPeaks:161  
 RawMode:Single 8.150(955) BasePeak:309.90(1973793)  
 BG Mode:None

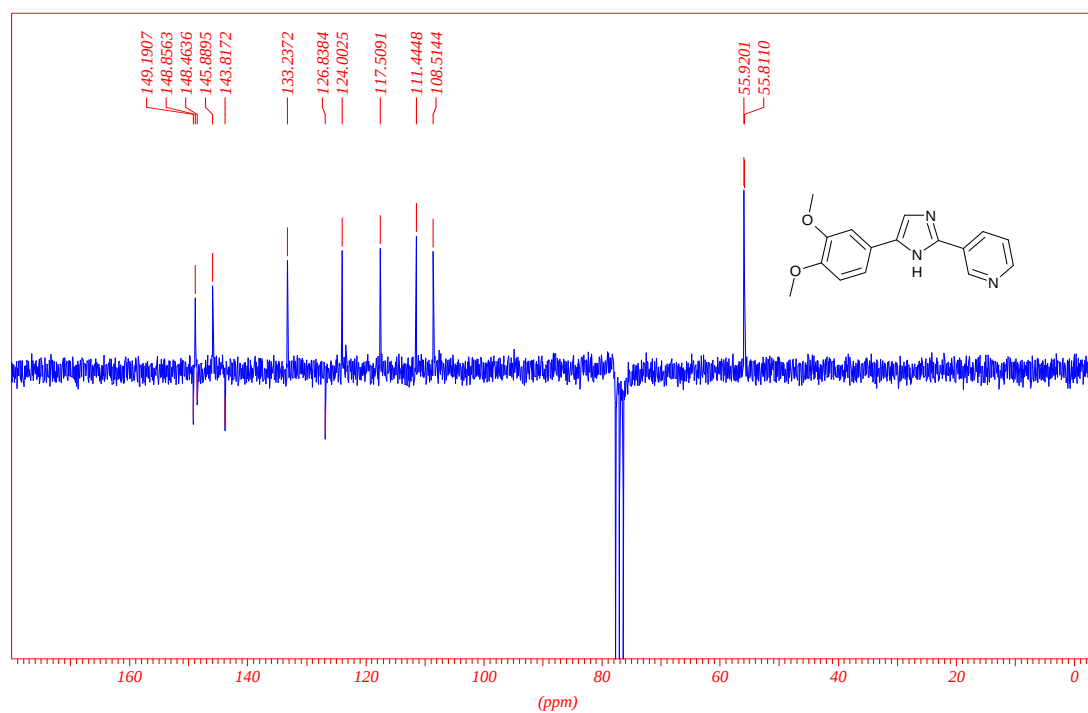


# Verbindung 65

$^1\text{H}$   $\text{CDCl}_3$



$^{13}\text{C}$   $\text{CDCl}_3$



# Verbindung 65

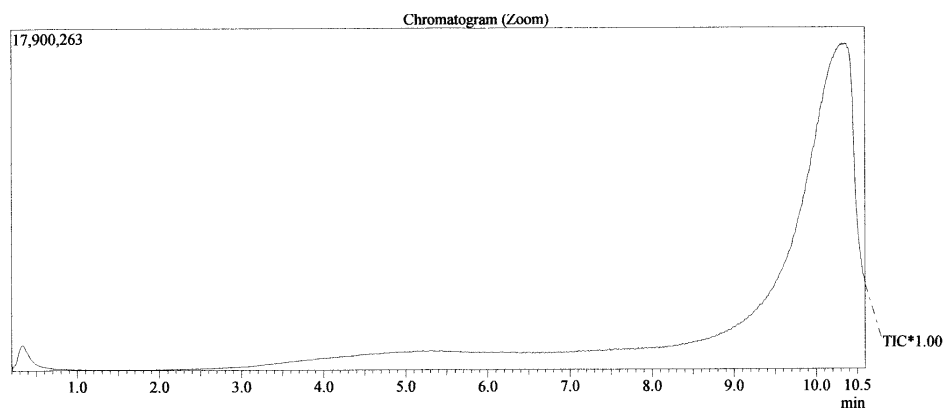
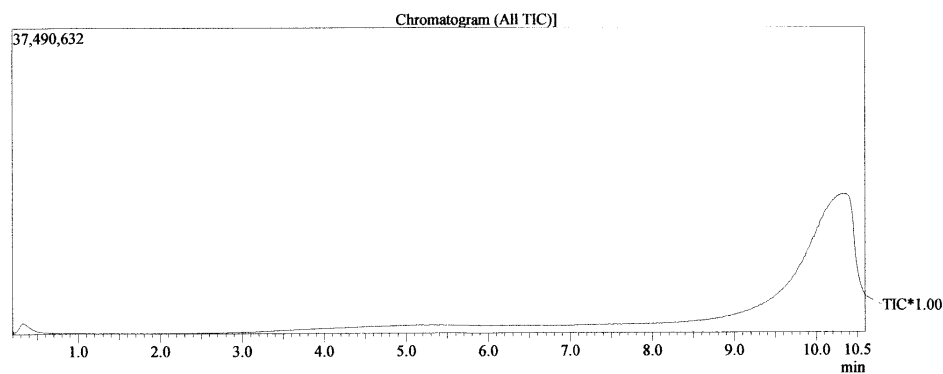
## GC-MS

PGU124

200°C

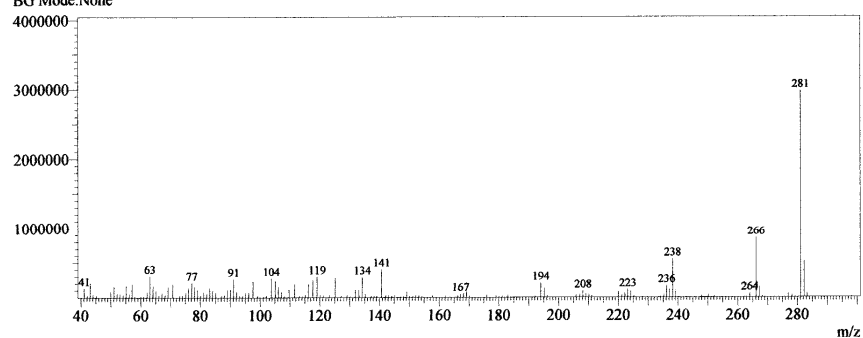
10.11.2009 10:32:13

C:\GCMSolution\Sample\pgu124.QGD



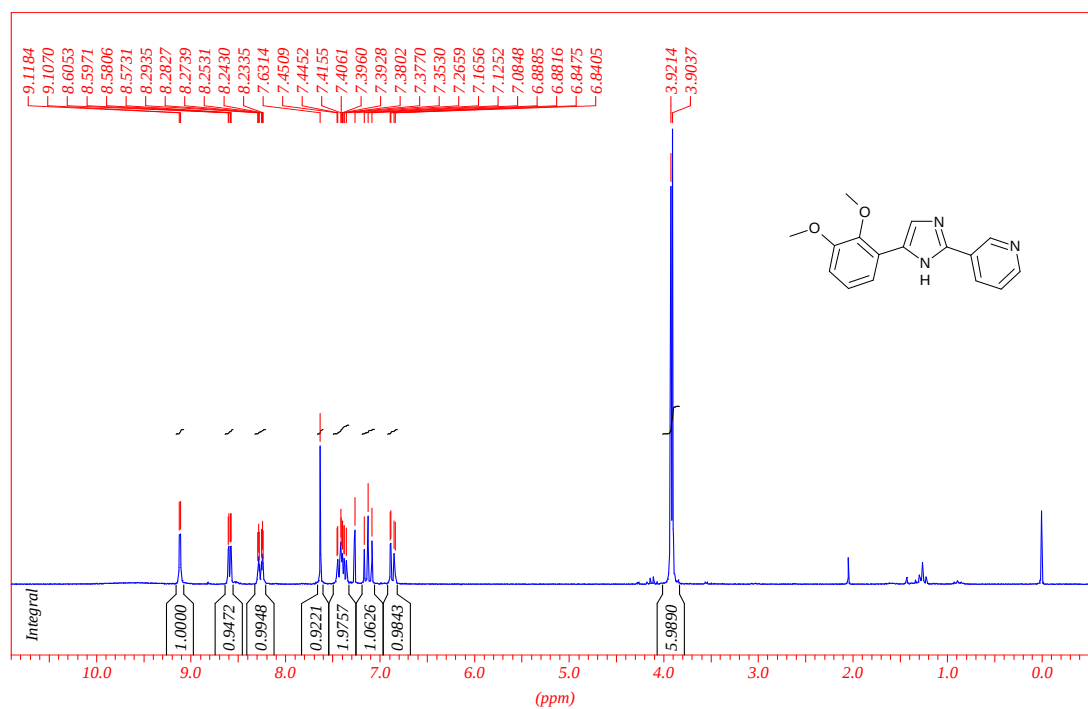
Spectrum

Line#:1 R.Time:10.300(Scan#:1213)  
 MassPeaks:139  
 RawMode:Single 10.300(1213) BasePeak:281.10(2967924)  
 BG Mode:None

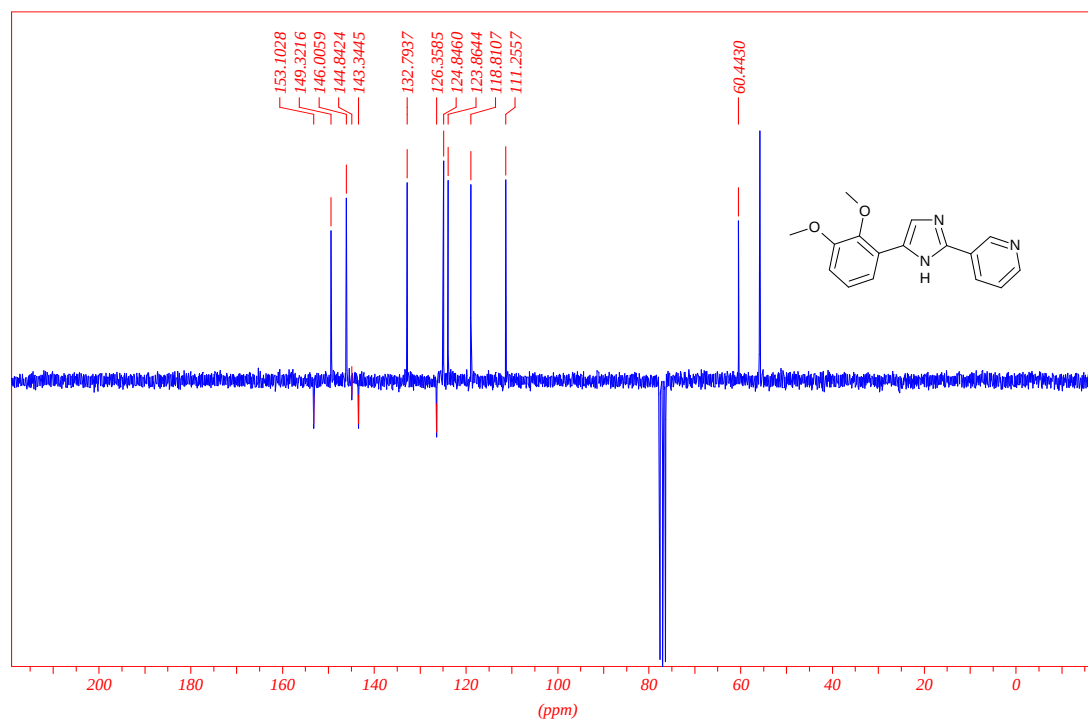


# Verbindung 66

$^1\text{H}$   $\text{CDCl}_3$



$^{13}\text{C}$   $\text{CDCl}_3$



# Verbindung 66

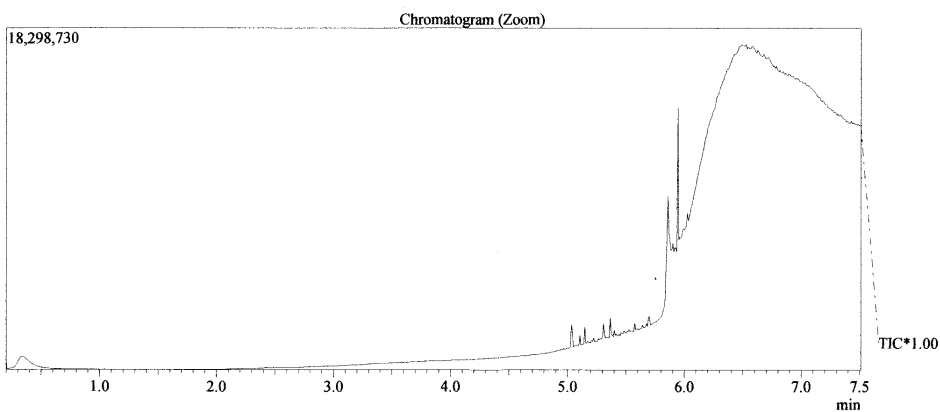
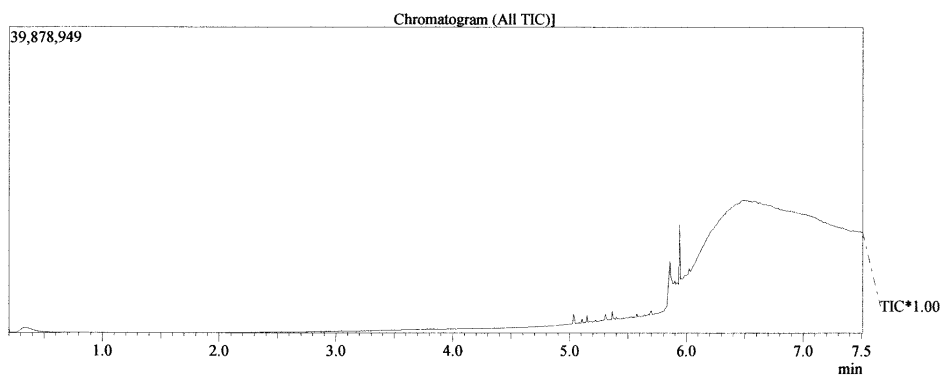
## GC-MS

PGU127

155°C

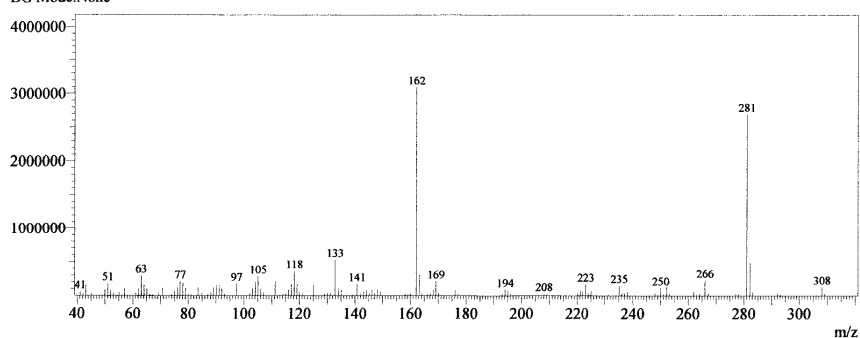
18.12.2009 12:19:43

C:\GCMSsolution\Sample\pgu127.QGD



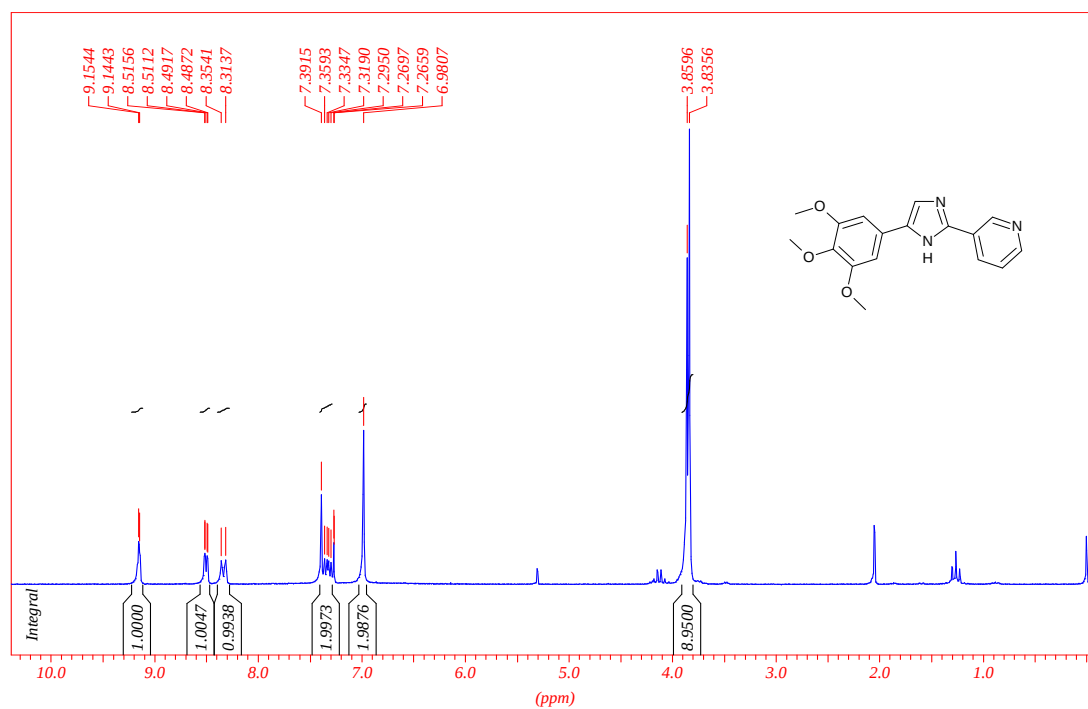
Spectrum

Line#:1 R.Time:6.517(Scan#:759)  
MassPeaks:119  
RawMode:Single 6.517(759) BasePeak:162.10(3094336)  
BG Mode:None

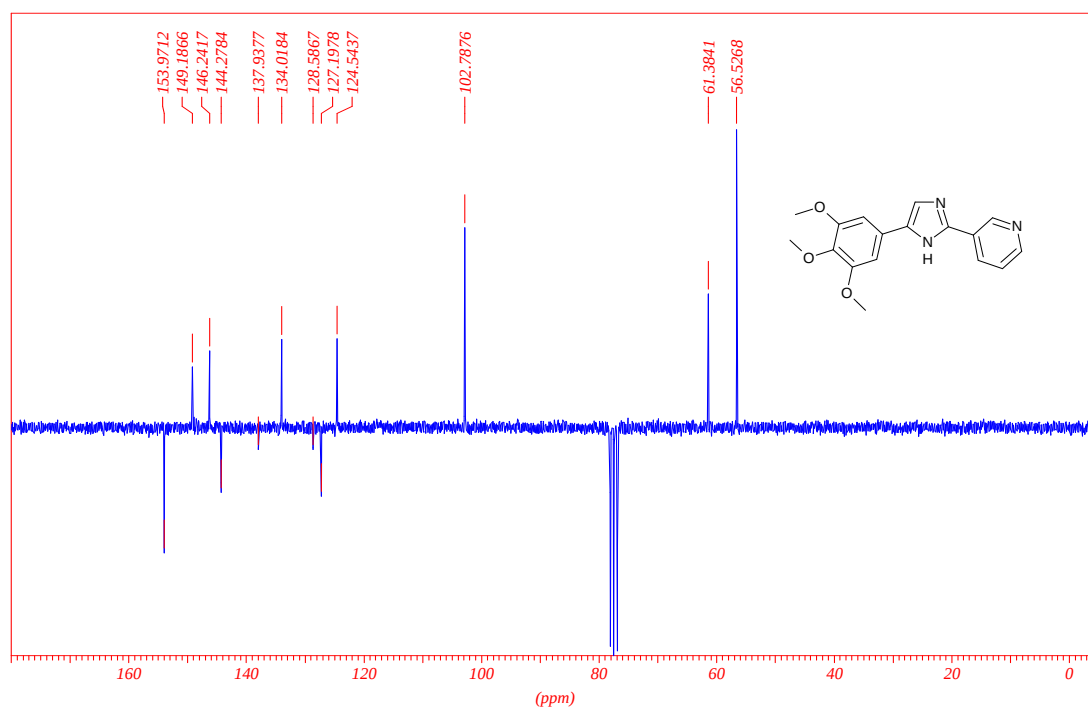


Verbindung 67

$^1\text{H}$   $\text{CDCl}_3$



$^{13}\text{C}$   $\text{CDCl}_3$



# Verbindung 67

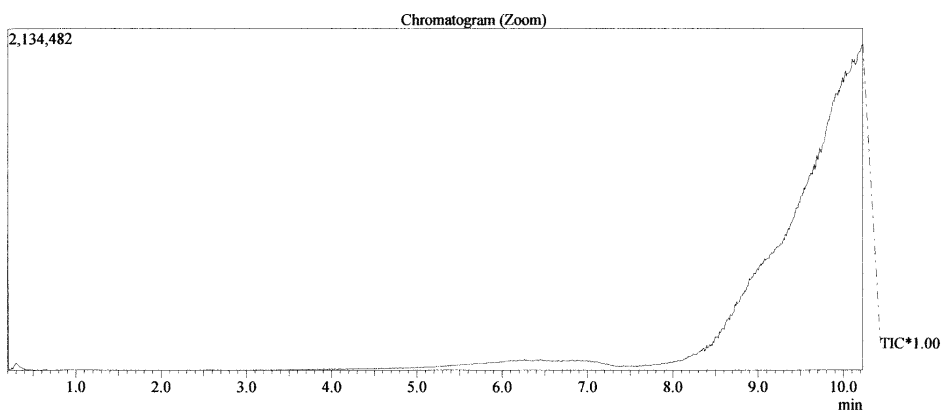
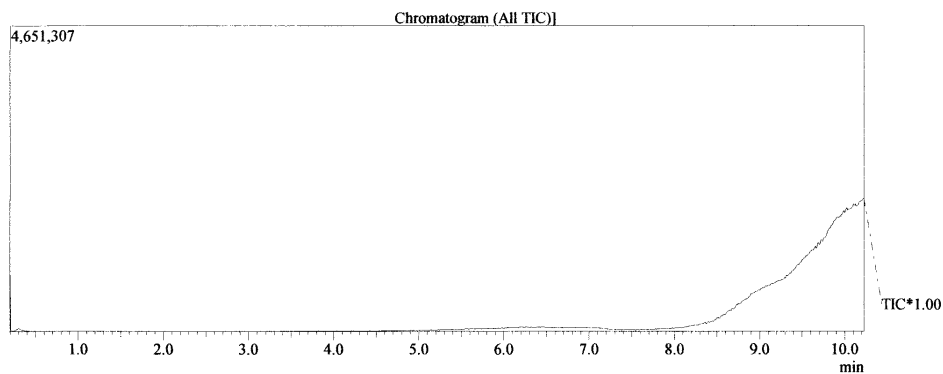
## GC-MS

PGU155

195°C

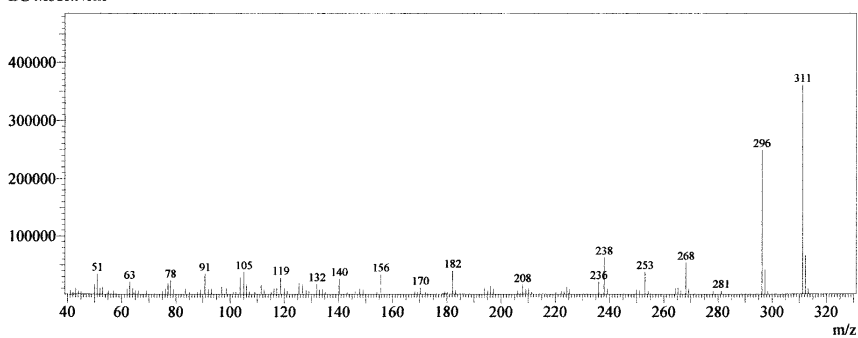
22.04.2010 12:22:21

C:\GCMSsolution\Sample\pgu155.QGD



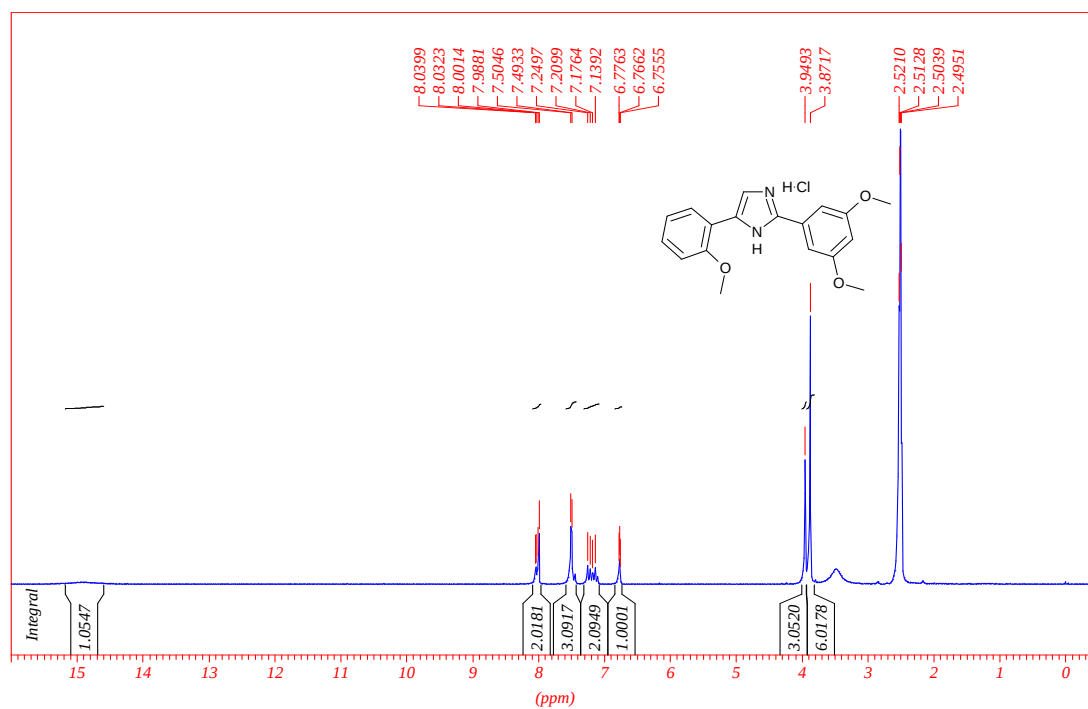
Spectrum

Line#:1 R.Time:10.200(Scan#:1201)  
 MassPeaks:103  
 RawMode:Single 10.200(1201) BasePeak:311.20(361205)  
 BG Mode:None

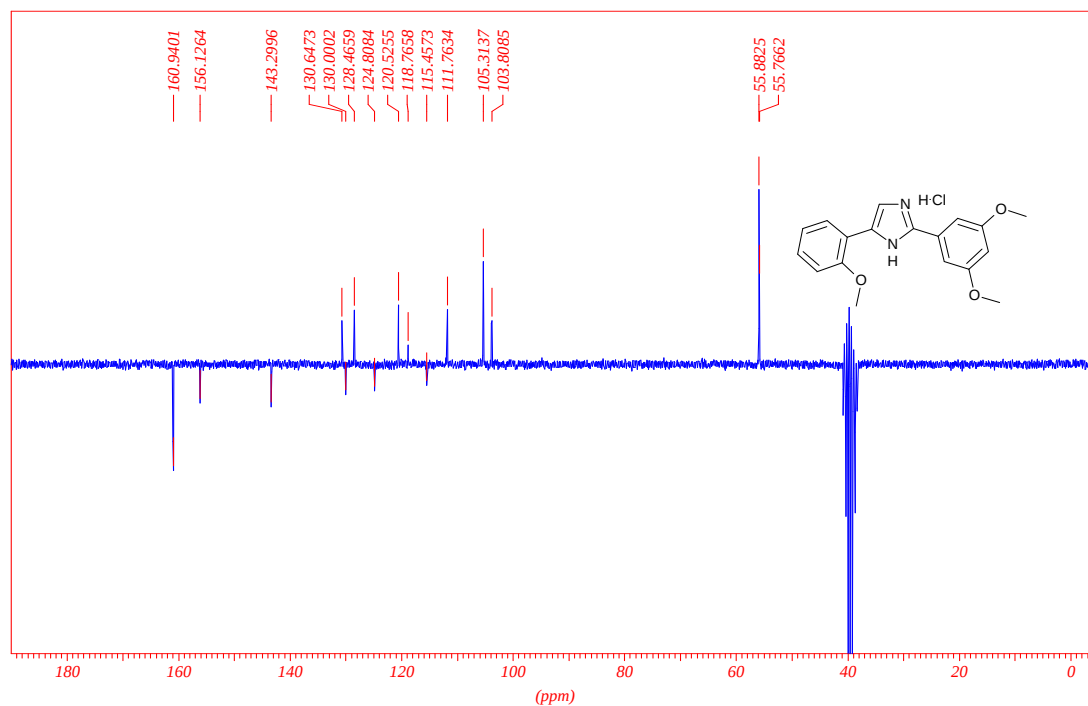


# Verbindung 68

$^1\text{H}$  DMSO



$^{13}\text{C}$  DMSO



# Verbindung 68

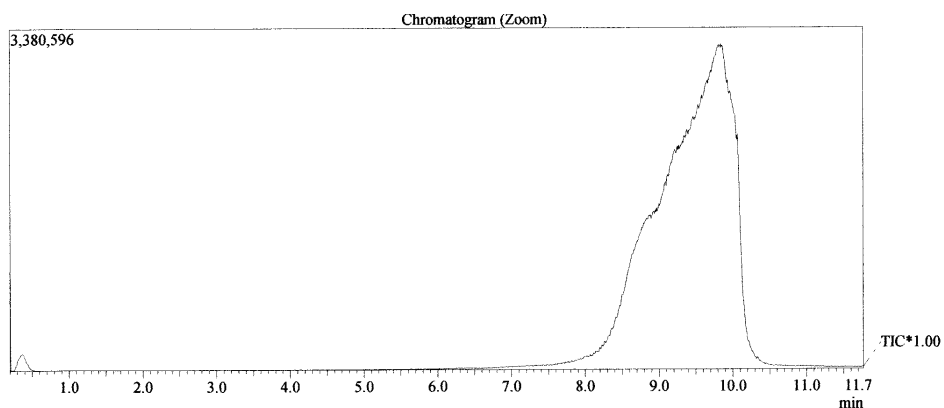
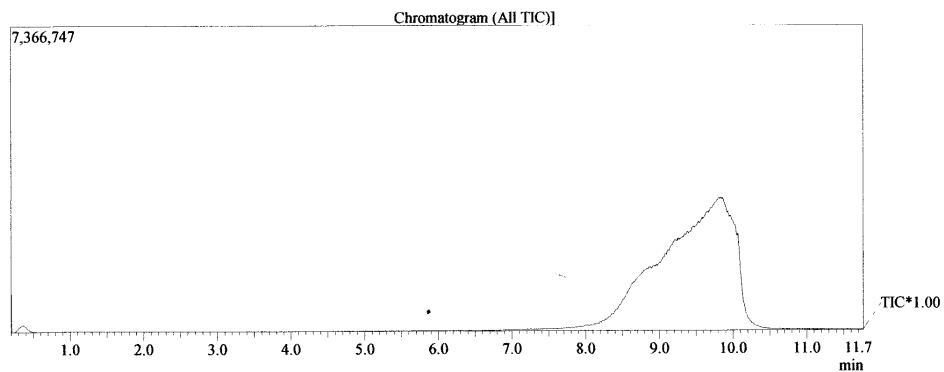
## GC-MS

PGU164

185°C

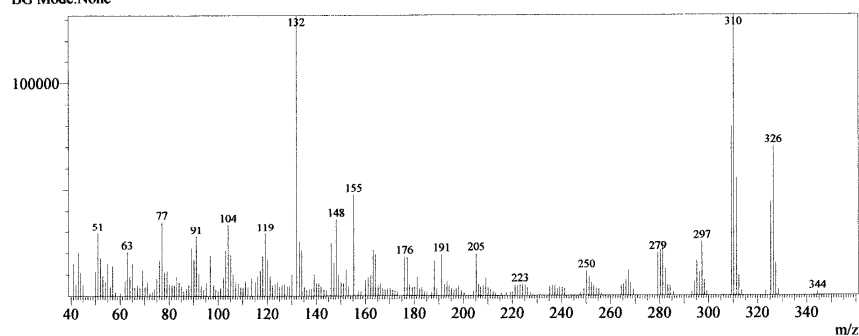
17.05.2010 11:45:03

C:\GCMSolution\Sample\pgu164.QGD



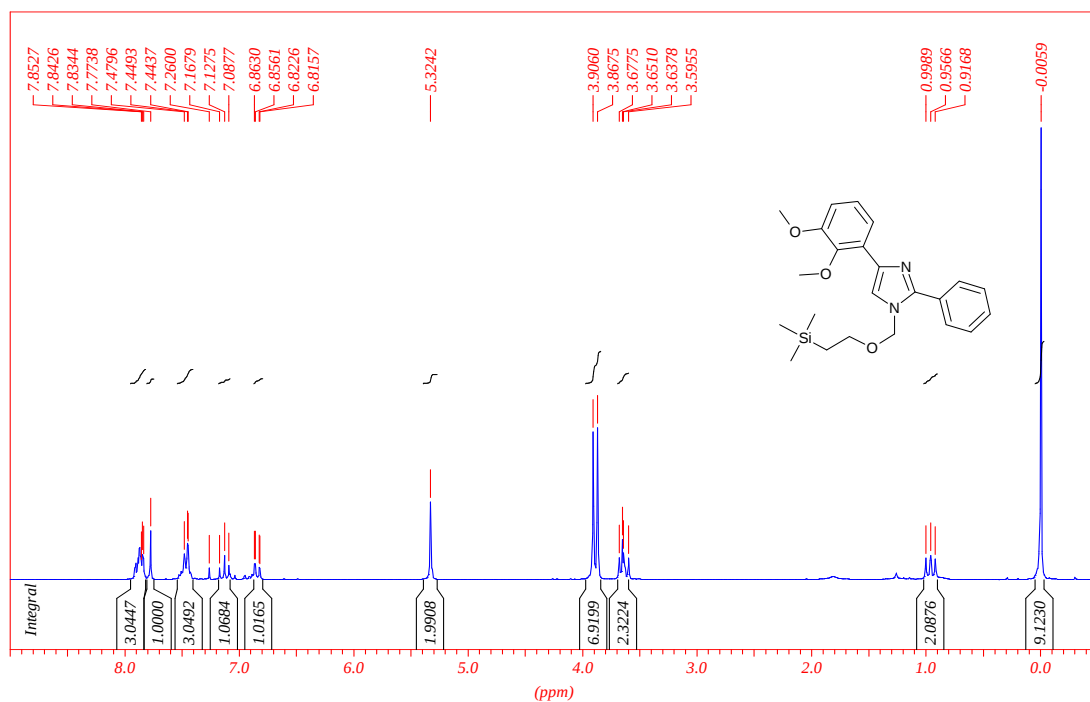
Spectrum

Line#:1 R.Time:10.050(Scan#:1183)  
 MassPeaks:211  
 RawMode:Single 10.050(1183) BasePeak:310.25(196348)  
 BG Mode:None

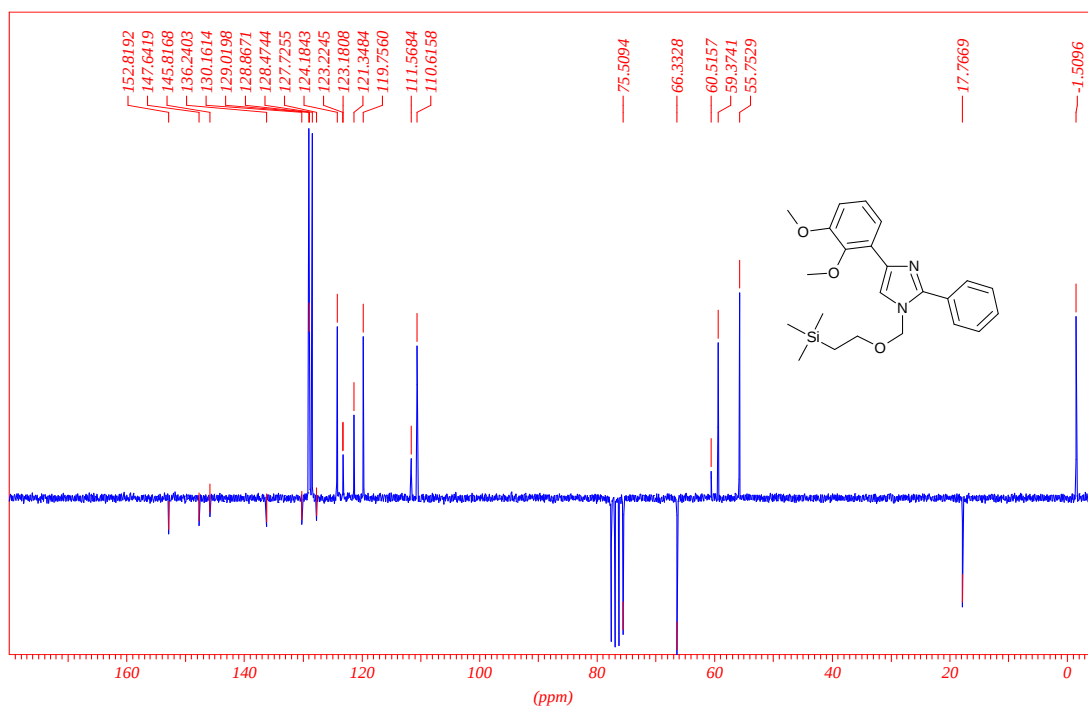


# Verbindung 71

$^1\text{H}$   $\text{CDCl}_3$



$^{13}\text{C}$   $\text{CDCl}_3$



# Verbindung 71

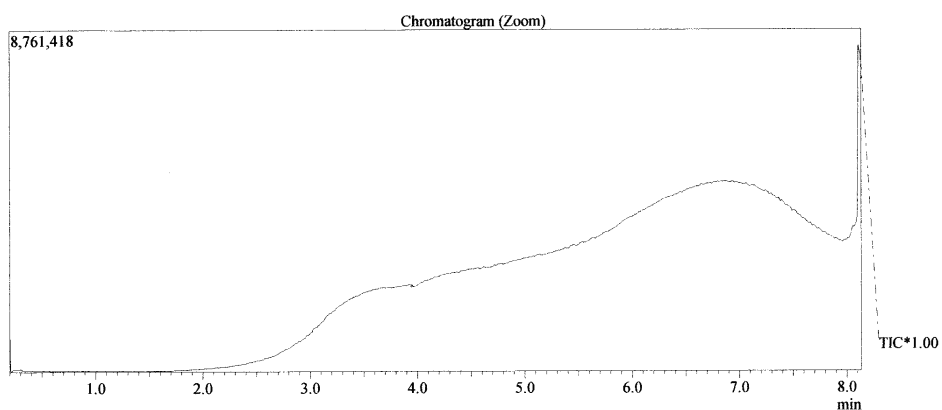
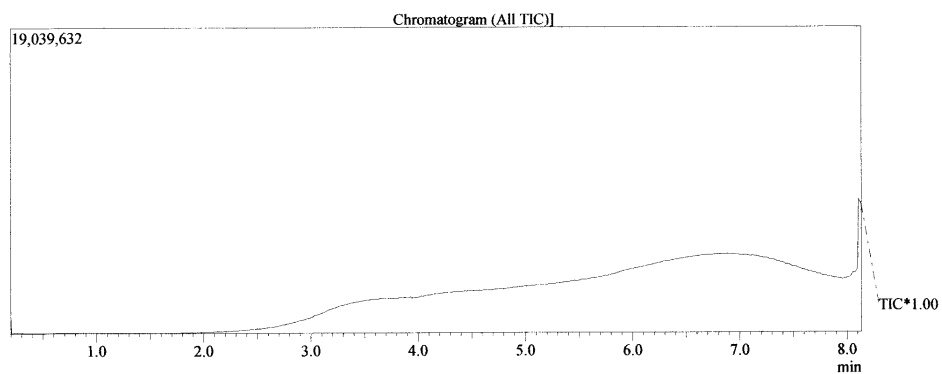
## GC-MS

PGU150

140°C

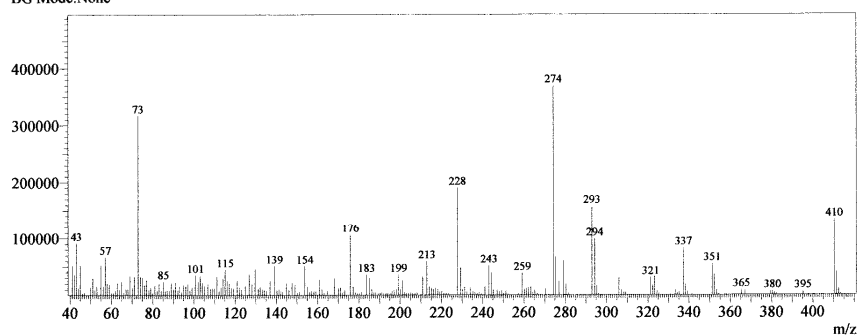
27.05.2010 13:14:56

C:\GCMSolution\Sample\pgu150.QGD



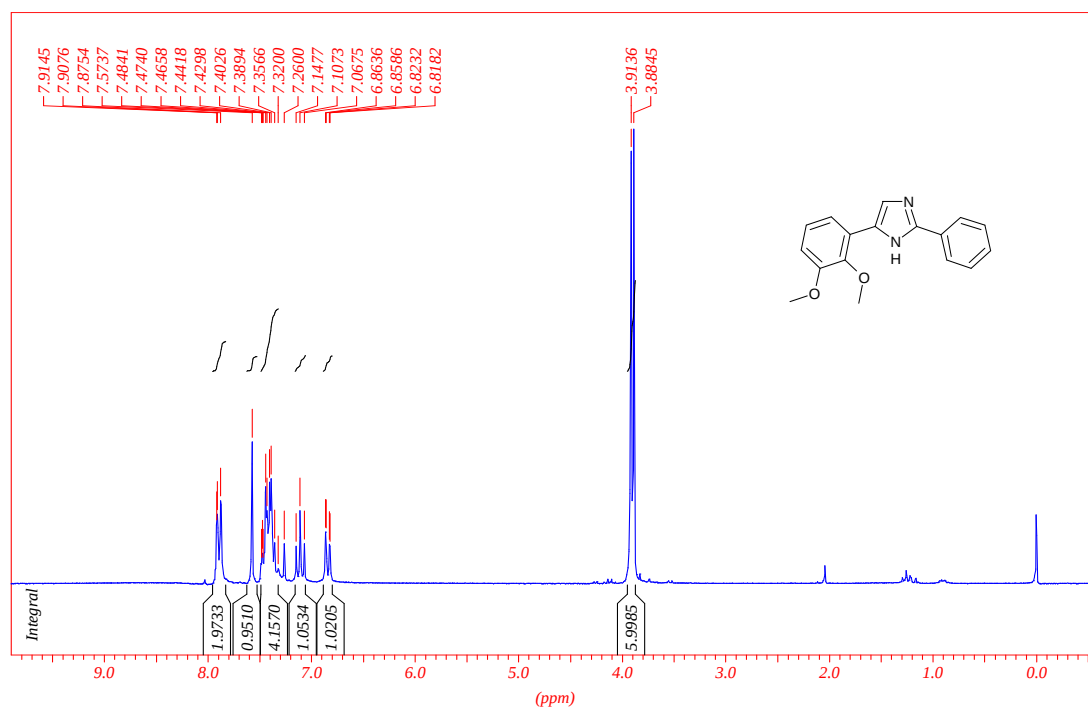
Spectrum

Line#:1 R.Time:6.900(Scan#:805)  
MassPeaks:226  
RawMode:Single 6.900(805) BasePeak:274.20(369214)  
BG Mode:None

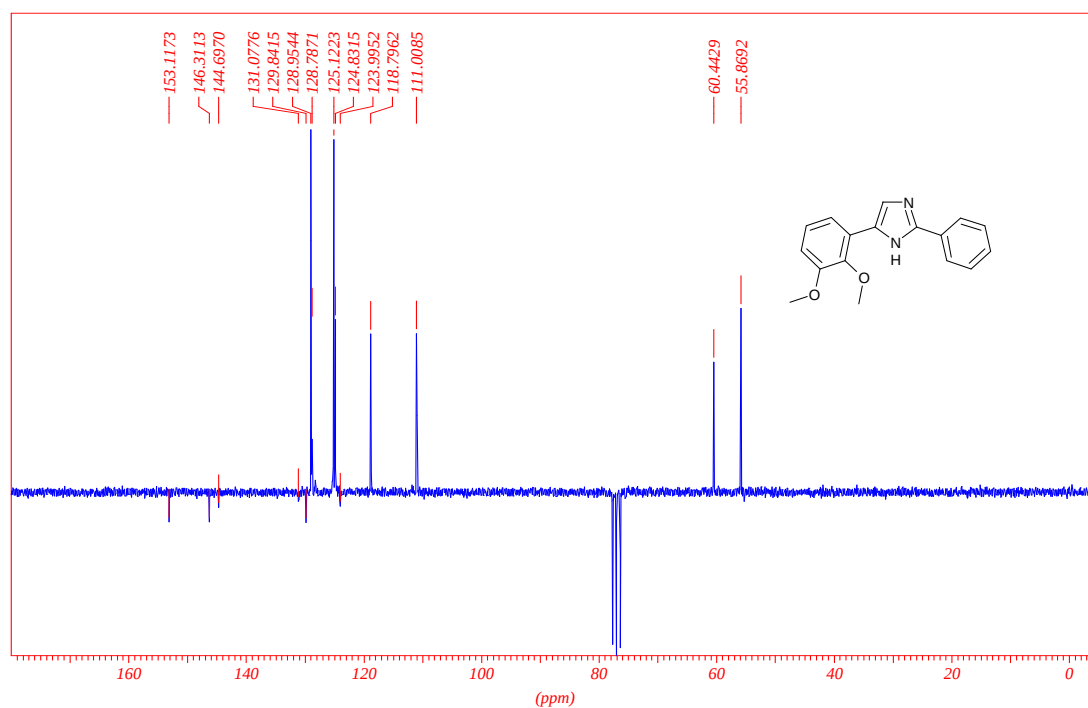


Verbindung 72

$^1\text{H}$   $\text{CDCl}_3$



$^{13}\text{C}$   $\text{CDCl}_3$



# Verbindung 72

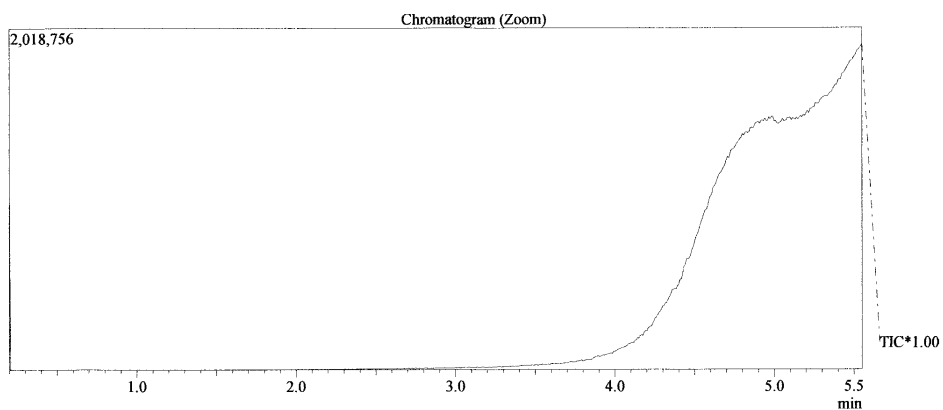
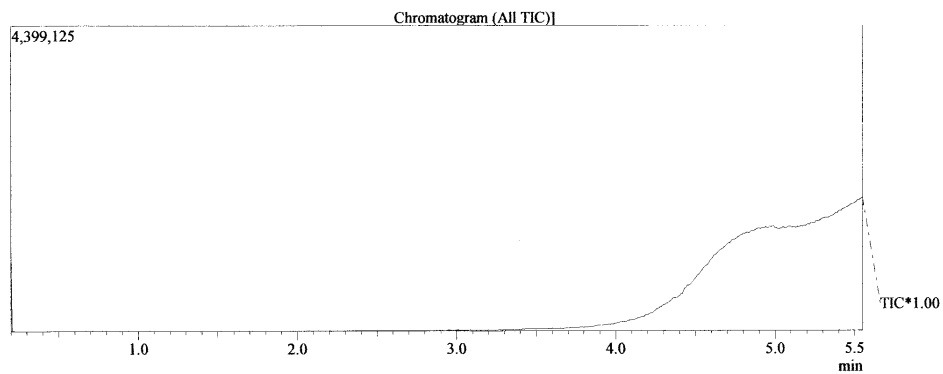
## GC-MS

PGU151

120°C

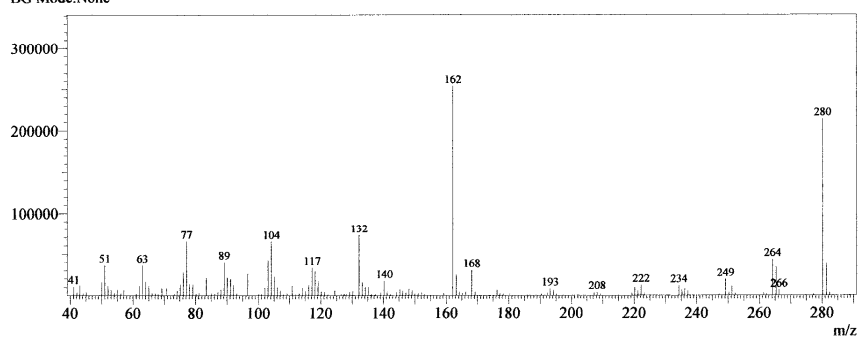
09.07.2010 10:47:39

C:\GCMSolution\Sample\pgu151.QGD



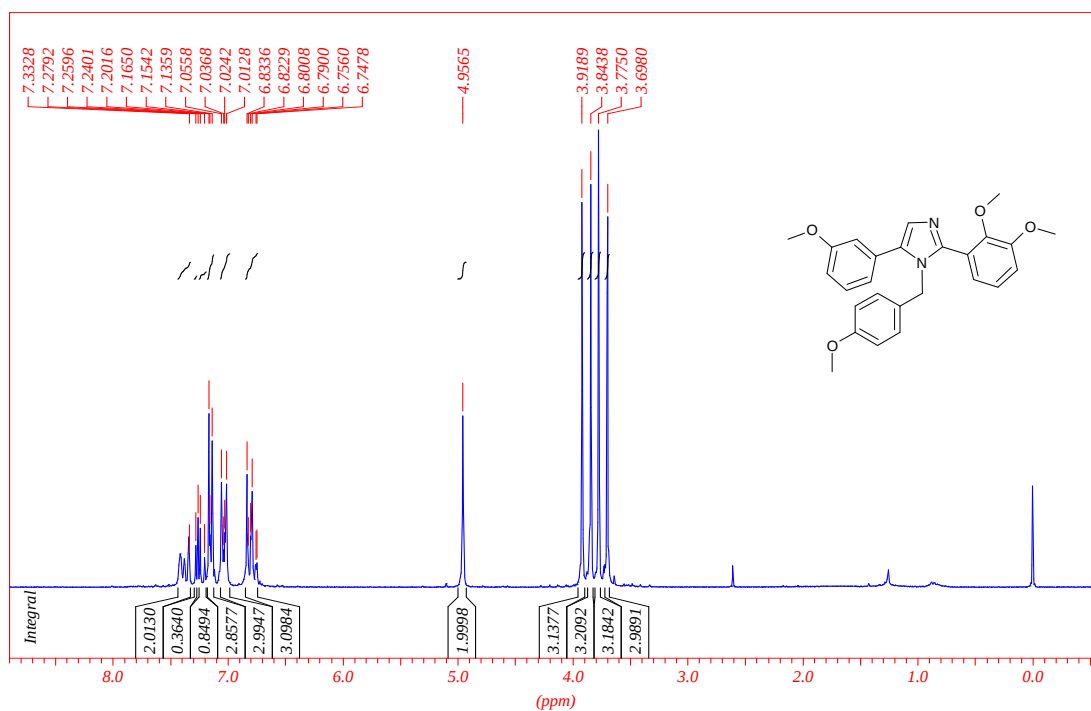
Spectrum

Line#:1 R.Time:5.533(Scan#:641)  
MassPeaks:134  
RawMode:Single 5.533(641) BasePeak:162.10(253737)  
BG Mode:None

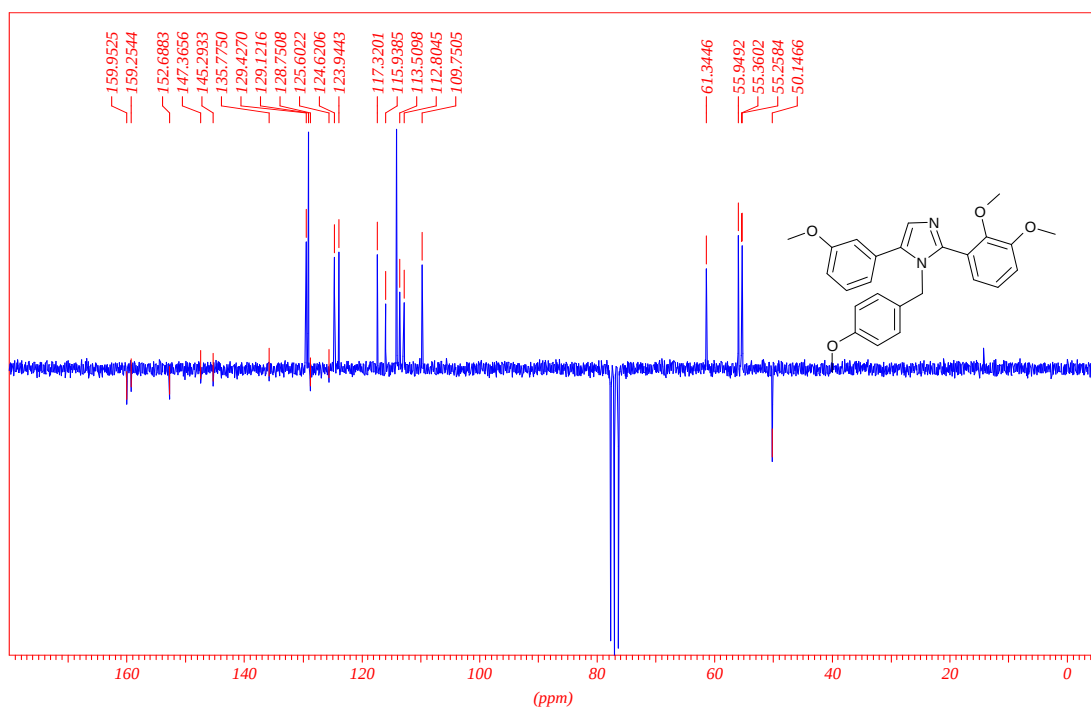


# Verbindung 73

$^1\text{H}$   $\text{CDCl}_3$



$^{13}\text{C}$   $\text{CDCl}_3$



# Verbindung 73

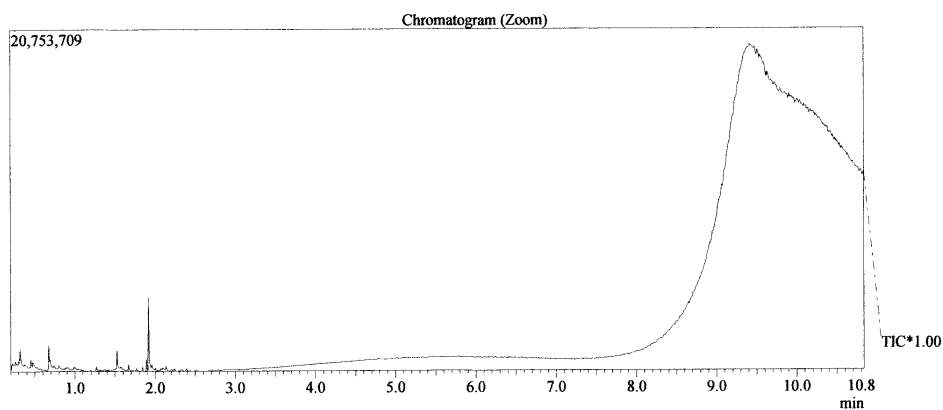
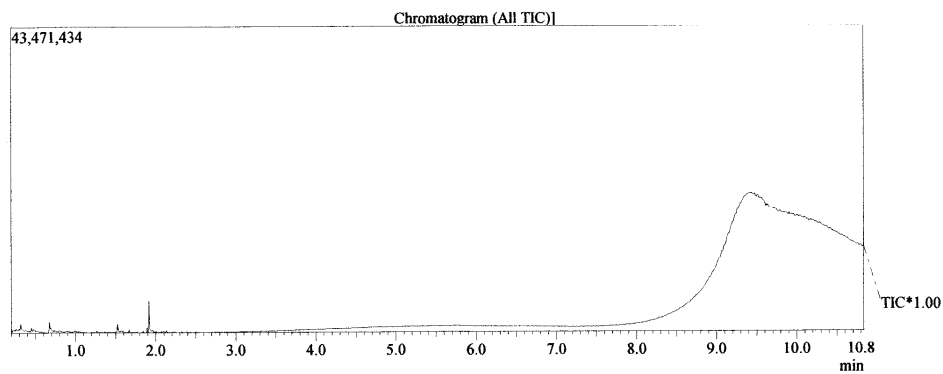
## GC-MS

PGU125

205°C

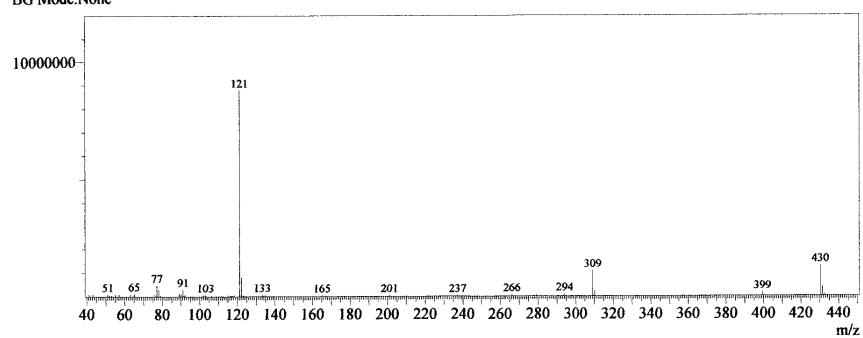
10.11.2009 11:00:13

C:\GCMSsolution\Sample\pgu125.QGD



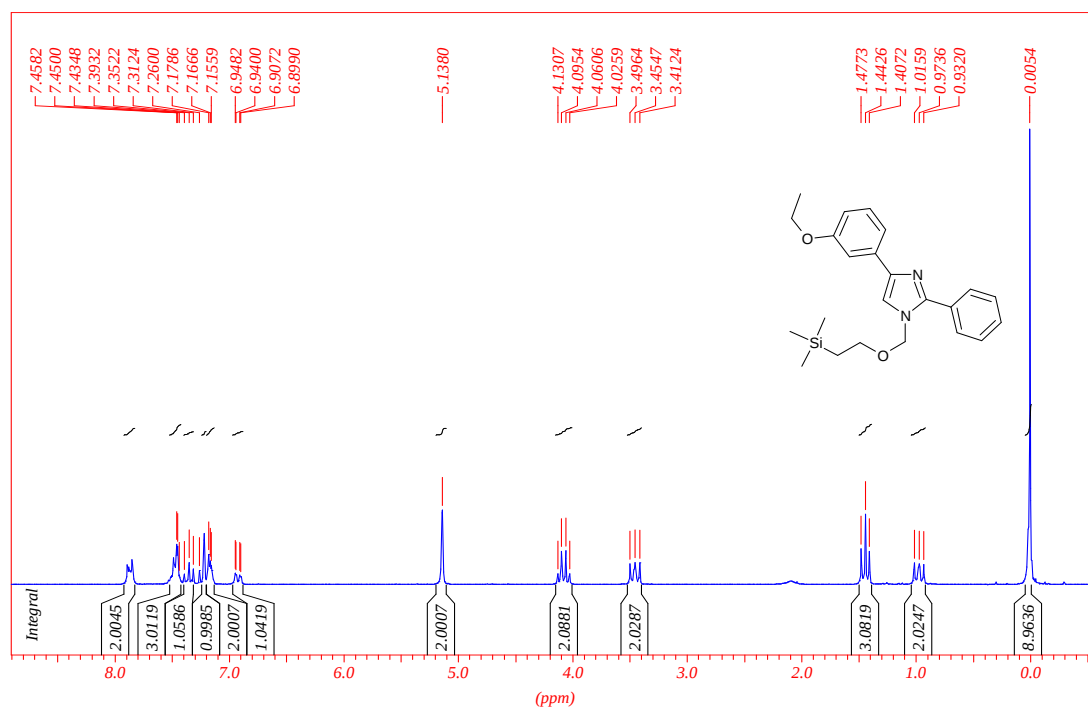
Spectrum

Line#:1 R.Time:9.442(Scan#:1110)  
MassPeaks:43  
RawMode:Single 9.442(1110) BasePeak:121.15(8799602)  
BG Mode:None

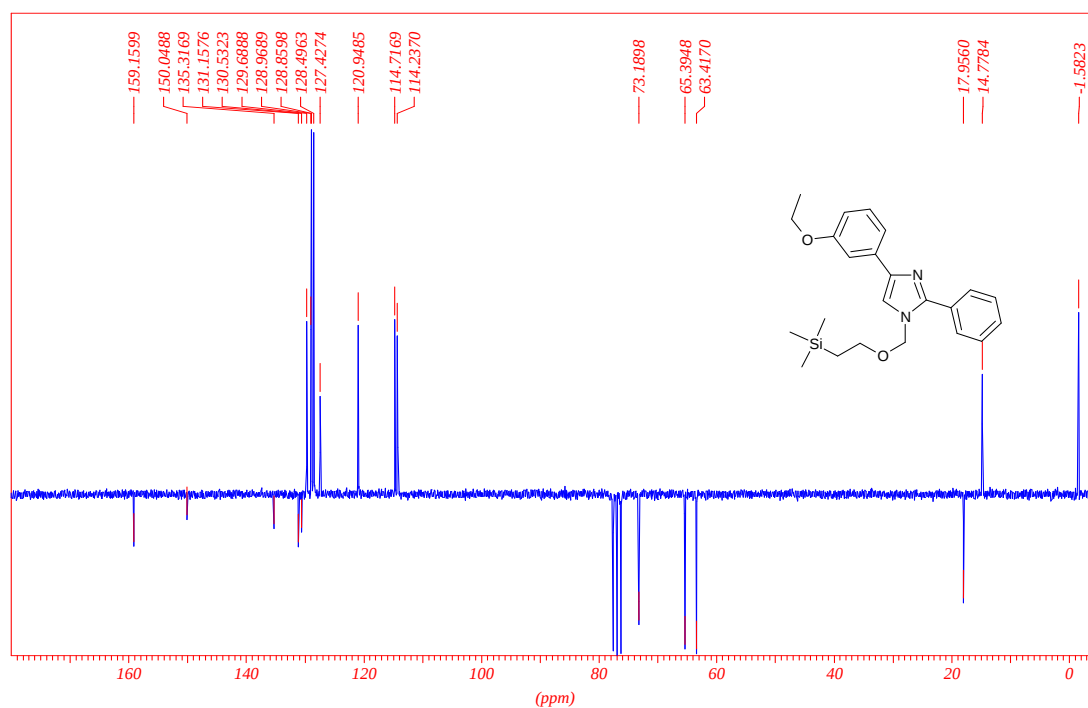


# Verbindung 74

$^1\text{H}$   $\text{CDCl}_3$



$^{13}\text{C}$   $\text{CDCl}_3$



# Verbindung 74

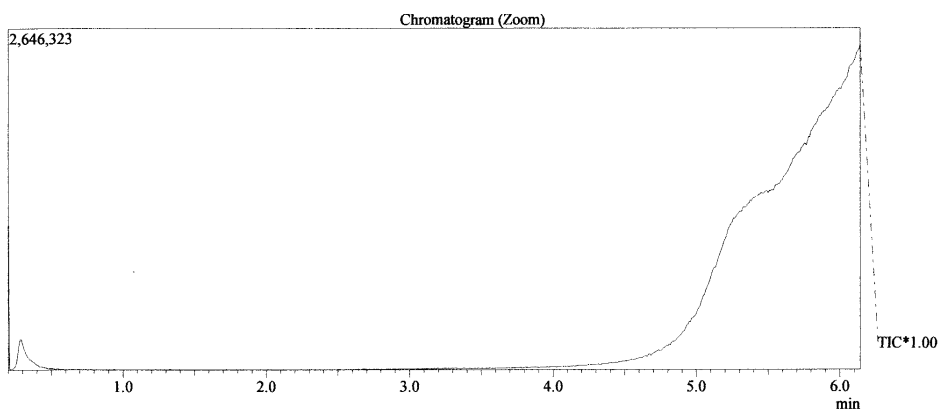
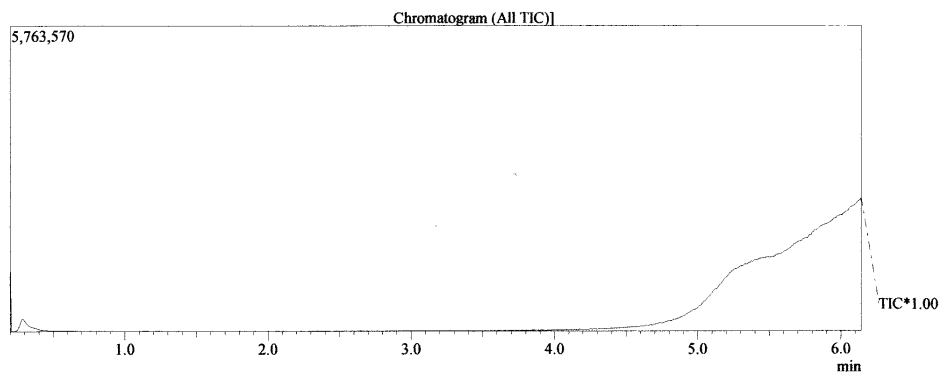
## GC-MS

PGU166

120°C

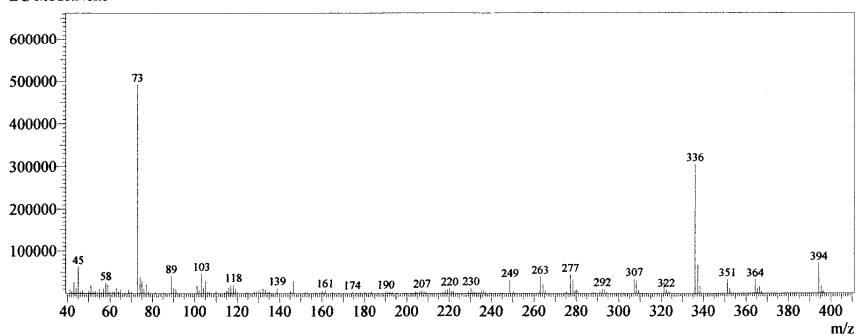
27.05.2010 12:45:38

C:\GCMSsolution\Sample\pgu166.QGD



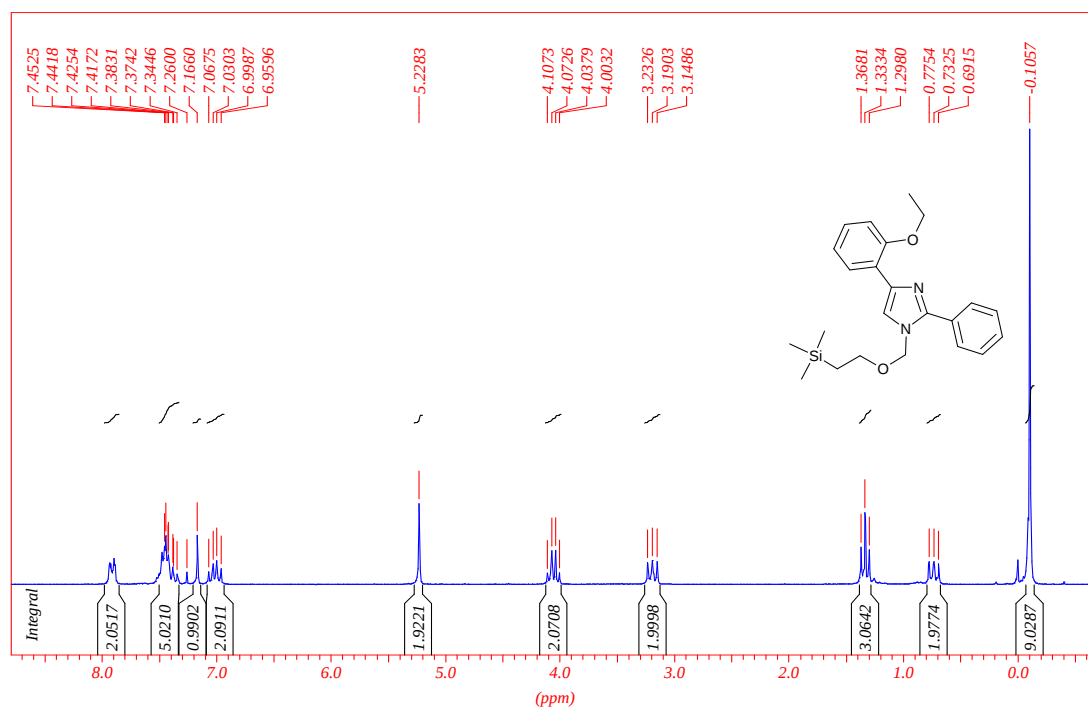
Spectrum

Line#:1 R.Time:6.133(Scan#:713)  
MassPeaks:134  
RawMode:Single 6.133(713) BasePeak:72.95(492313)  
BG Mode:None

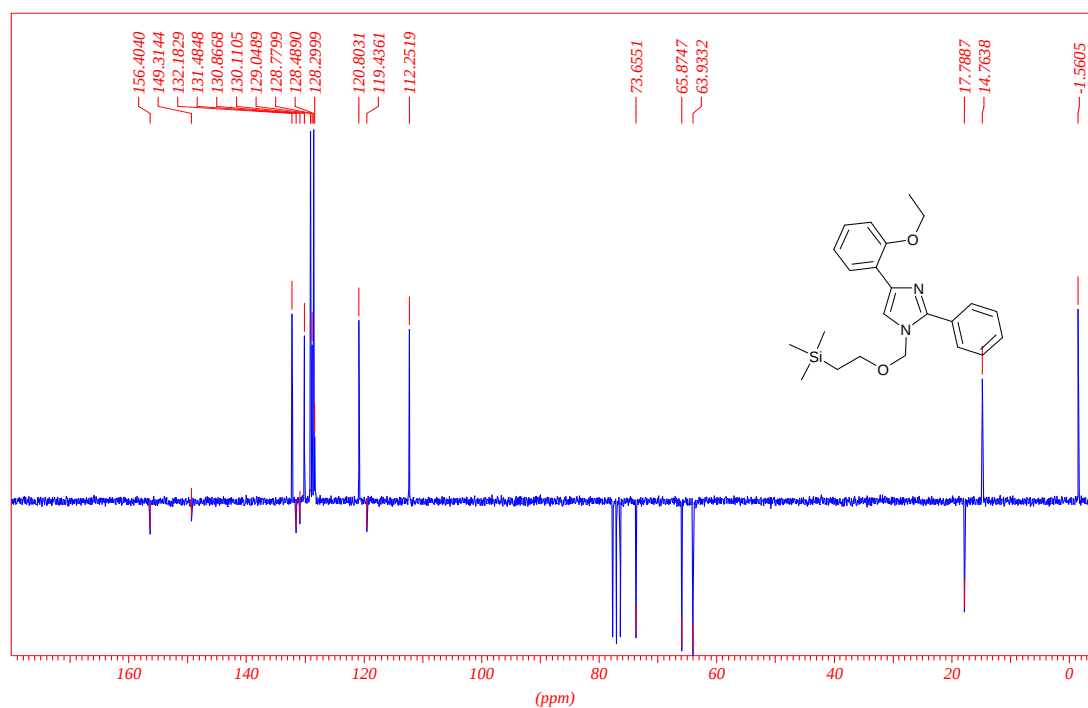


# Verbindung 75

$^1\text{H}$   $\text{CDCl}_3$



$^{13}\text{C}$   $\text{CDCl}_3$



# Verbindung 75

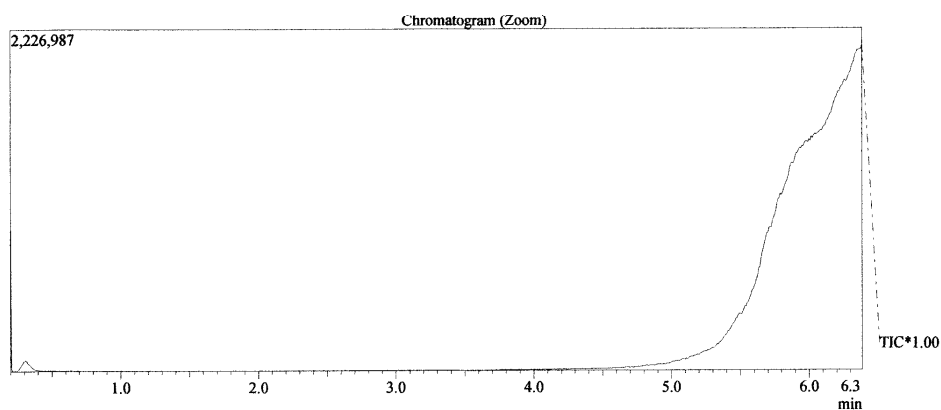
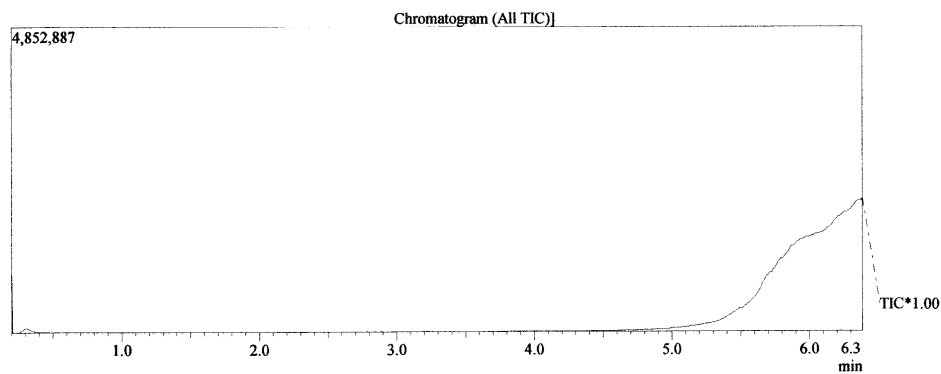
## GC-MS

PGU170

120°C

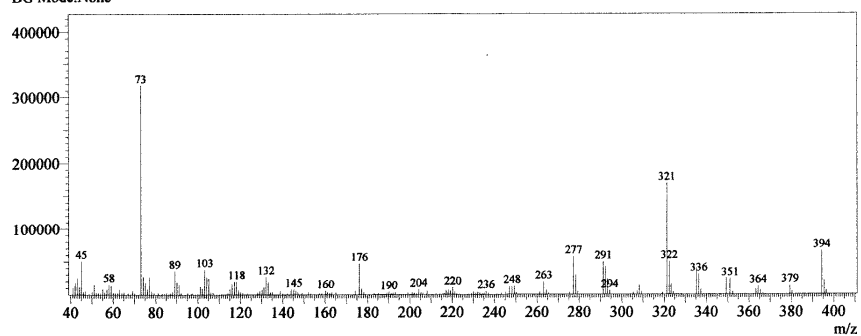
10.06.2010 10:10:51

C:\GCMSolution\Sample\pgu170.QGD



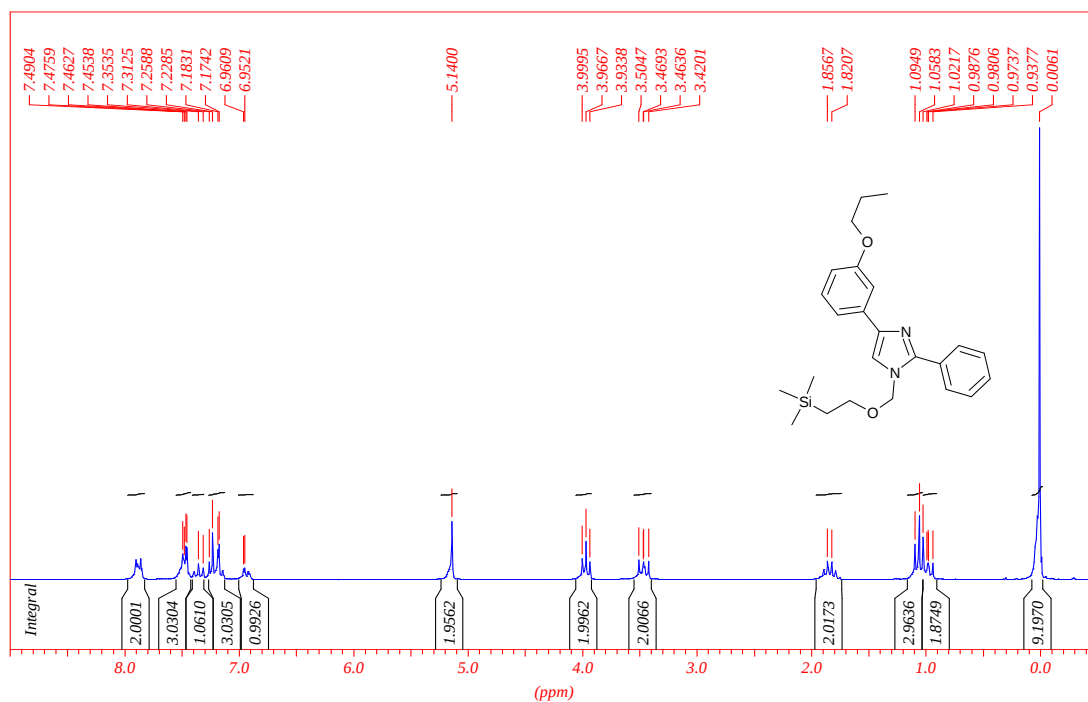
Spectrum

Line#:1 R.Time:6.383(Scan#:743)  
MassPeaks:163  
RawMode:Single 6.383(743) BasePeak:73.00(317768)  
BG Mode:None

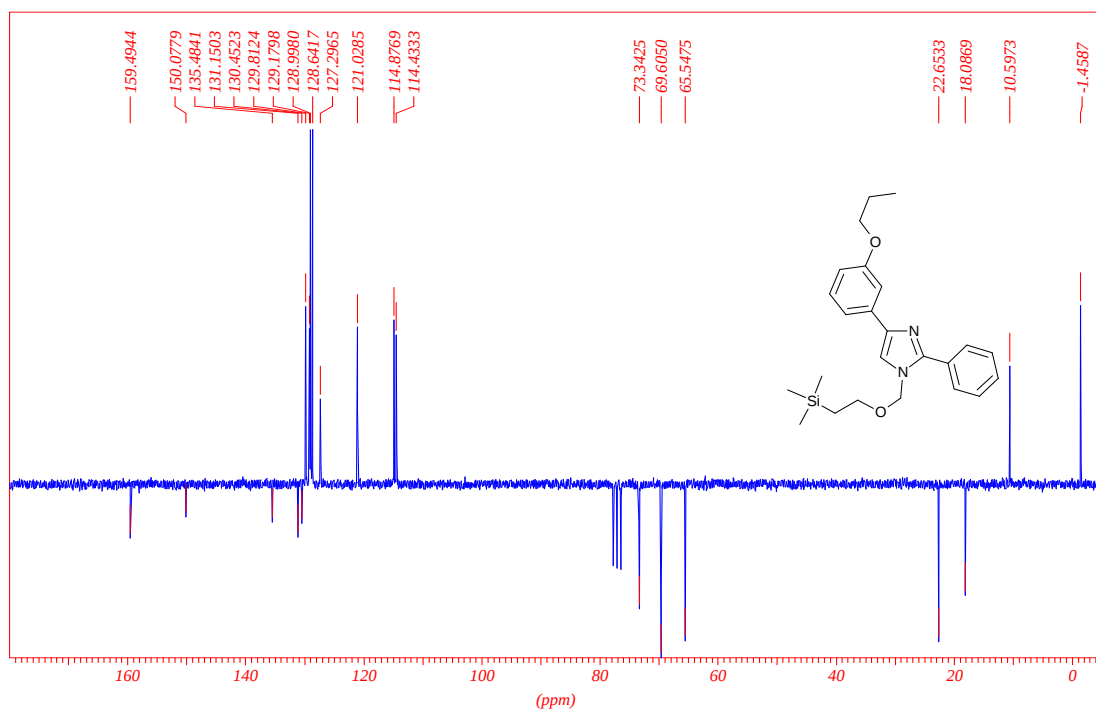


# Verbindung 76

$^1\text{H}$   $\text{CDCl}_3$



$^{13}\text{C}$   $\text{CDCl}_3$



# Verbindung 76

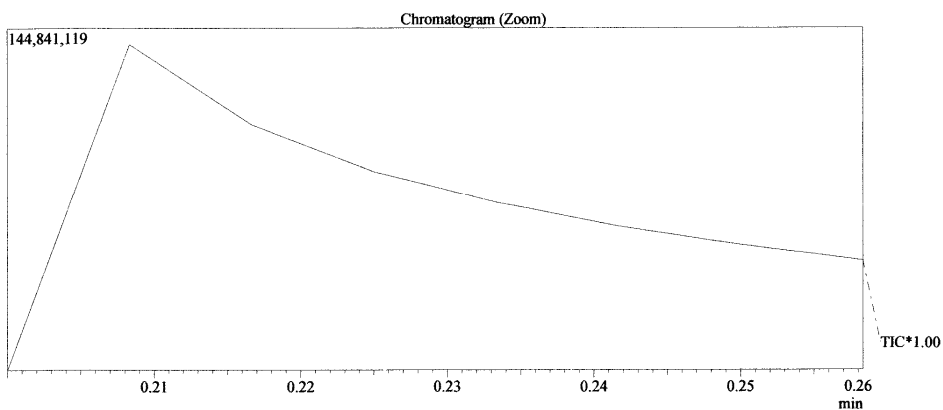
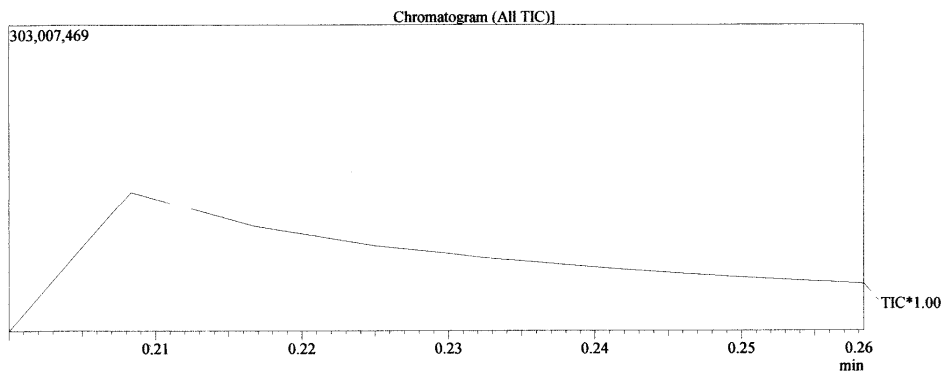
## GC-MS

PGU188

30°C

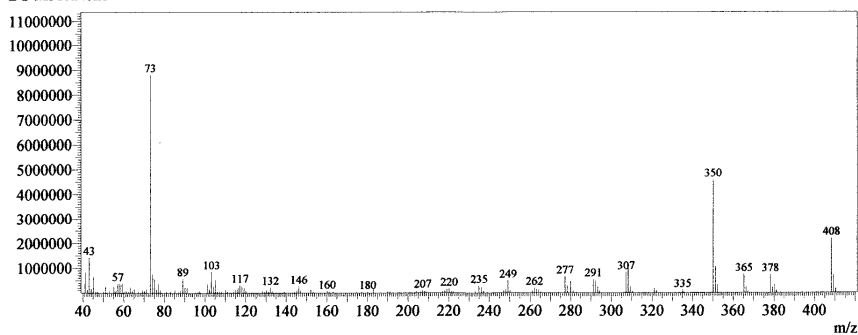
02.02.2011 14:35:40

C:\GCMSsolution\Data\Project1\pgu188.QGD



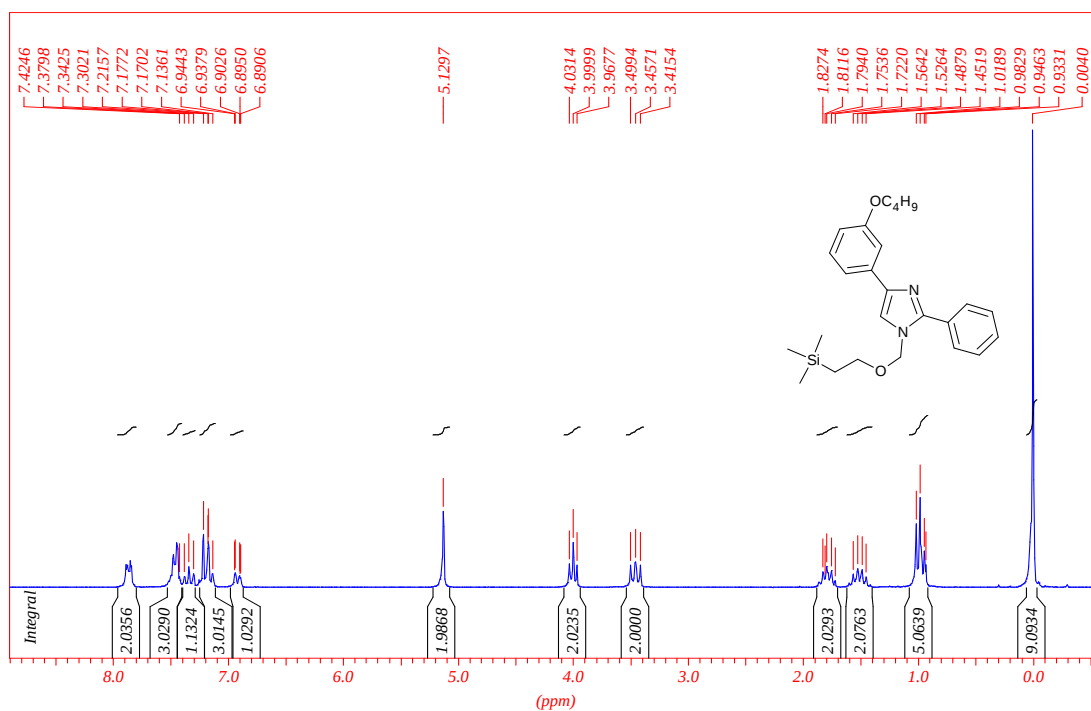
Spectrum

Line#:1 R.Time:0.258(Scan#:8)  
MassPeaks:130  
RawMode:Single 0.258(8) BasePeak:73.10(8812702)  
BG Mode:None

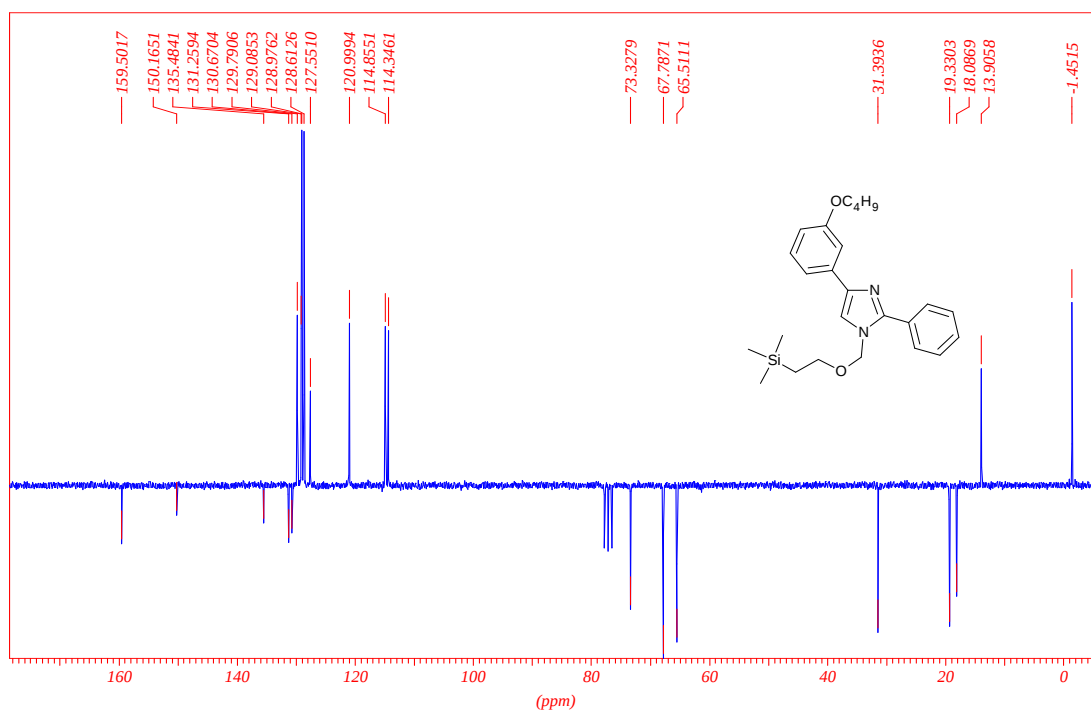


# Verbindung 77

$^1\text{H}$   $\text{CDCl}_3$



$^{13}\text{C}$   $\text{CDCl}_3$



# Verbindung 77

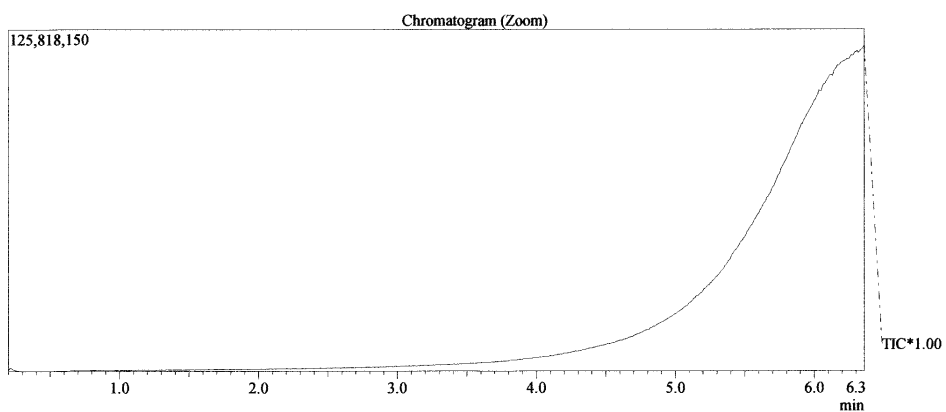
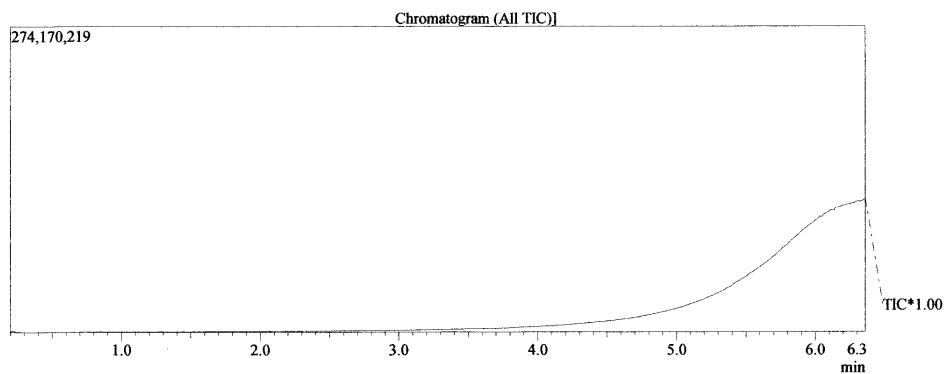
## GC-MS

PGU190

130°C

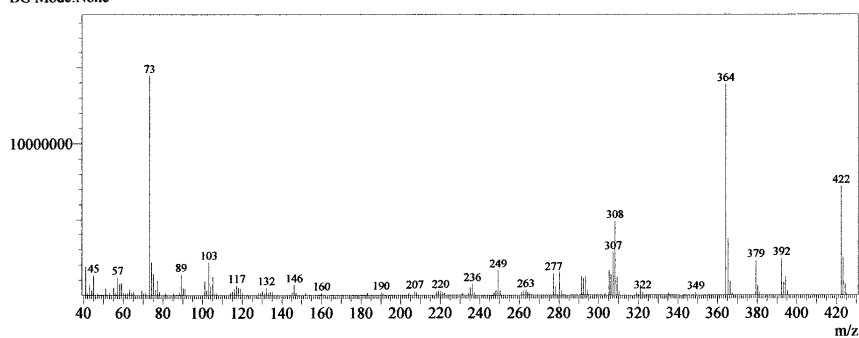
21.02.2011 11:16:53

C:\GCMSsolution\Data\Project1\pgu190.QGD



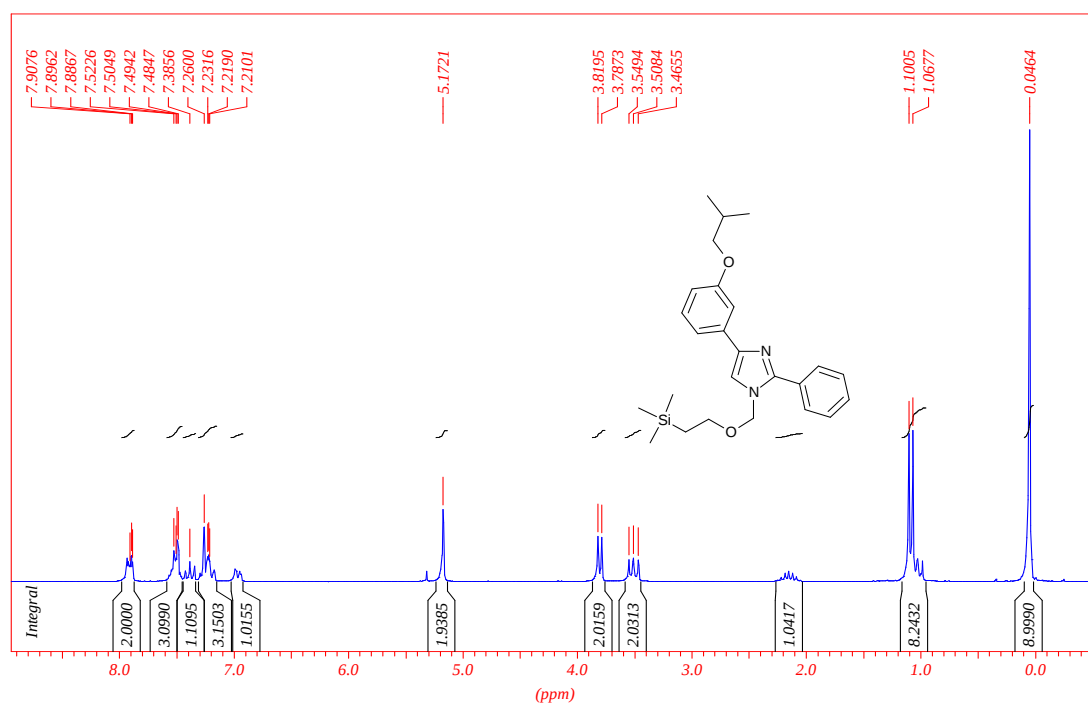
Spectrum

Line#:1 R.Time:6.342(Scan#:738)  
 MassPeaks:121  
 RawMode:Single 6.342(738) BasePeak:73.15(14471430)  
 BG Mode:None

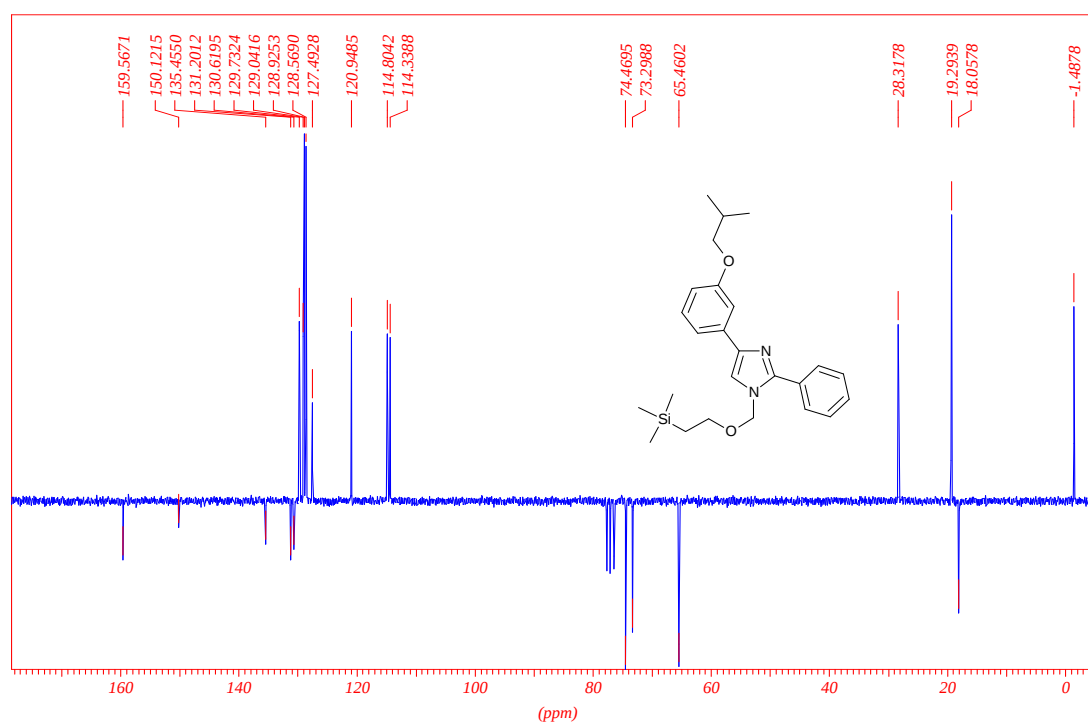


# Verbindung 78

$^1\text{H}$   $\text{CDCl}_3$



$^{13}\text{C}$   $\text{CDCl}_3$



# Verbindung 78

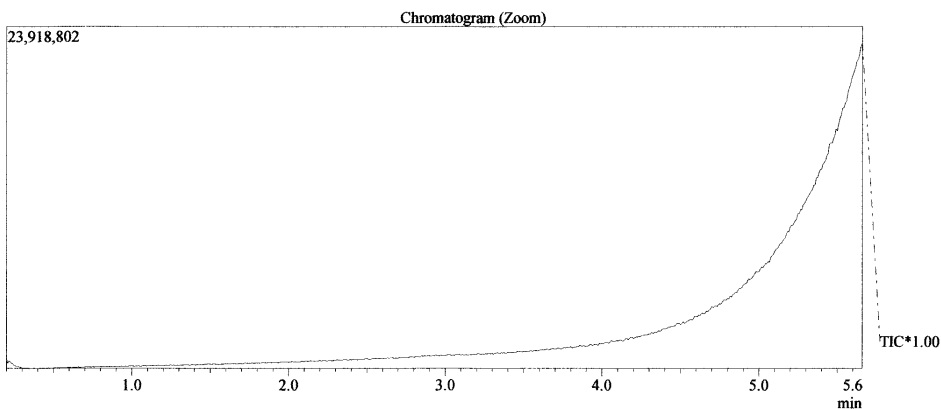
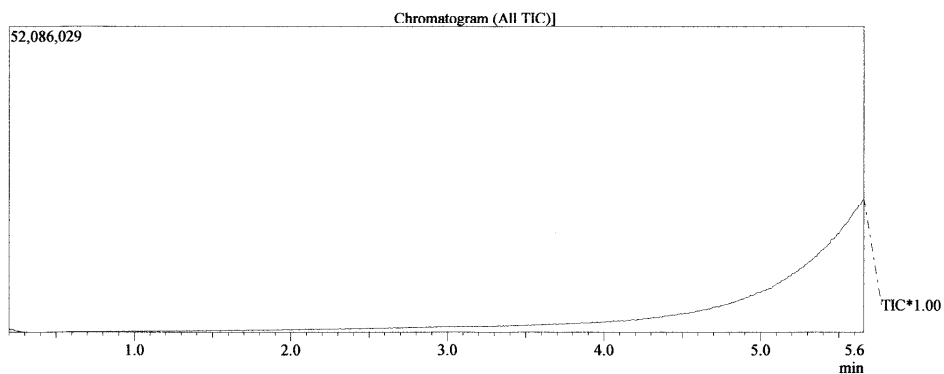
## GC-MS

PGU192

110°C

21.02.2011 11:35:20

C:\GCMSolution\Data\Project1\pgu192.QGD



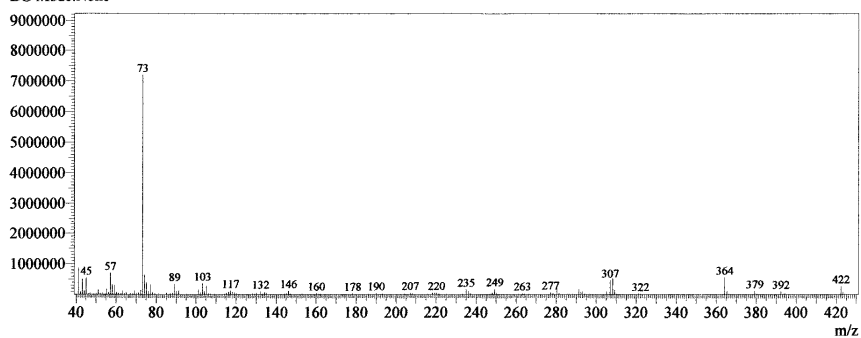
Spectrum

Line#:1 R.Time:5.658(Scan#:656)

MassPeaks:118

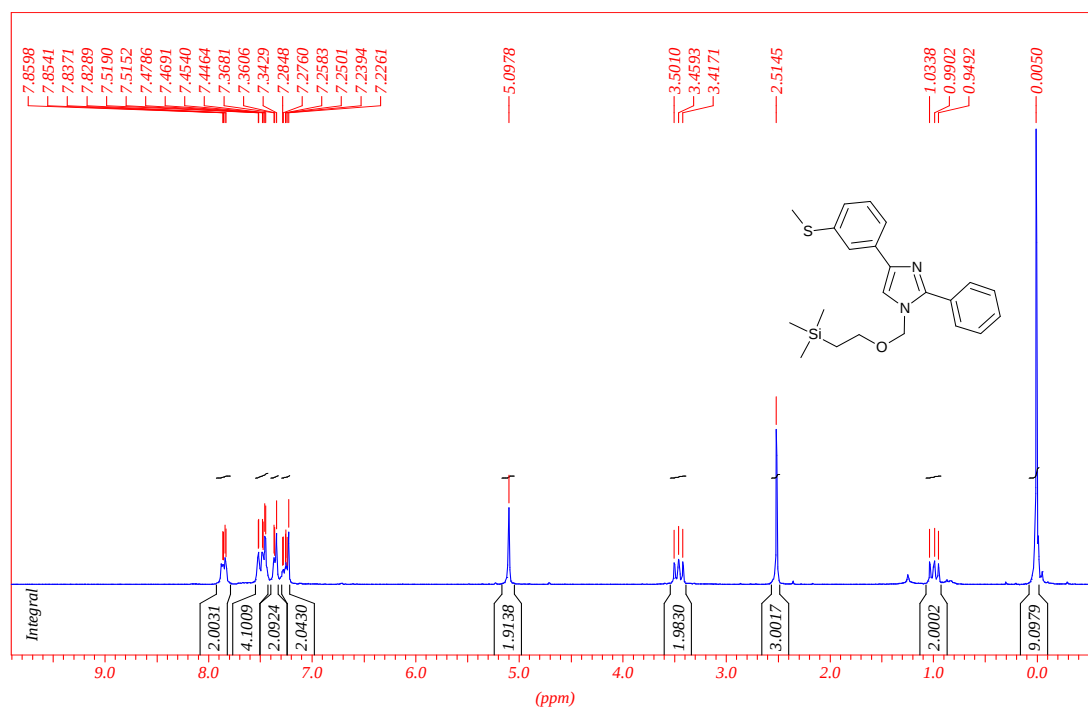
RawMode:Single 5.658(656) BasePeak:73.15(7202484)

BG Mode:None

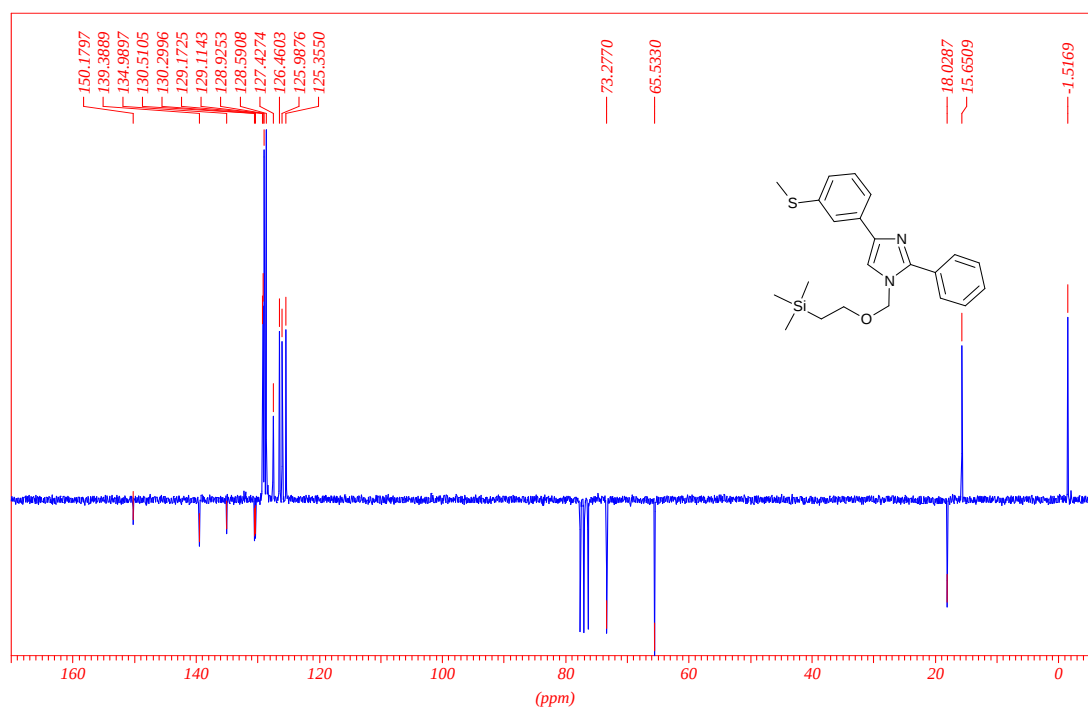


# Verbindung 79

$^1\text{H}$   $\text{CDCl}_3$



$^{13}\text{C}$   $\text{CDCl}_3$



# Verbindung 79

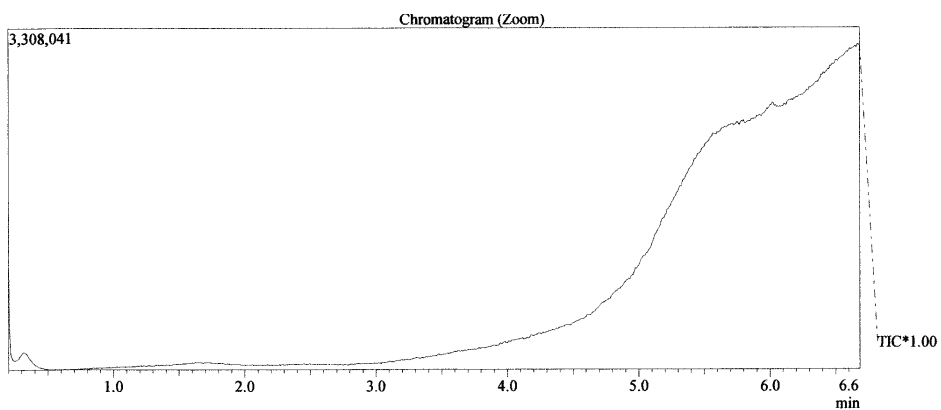
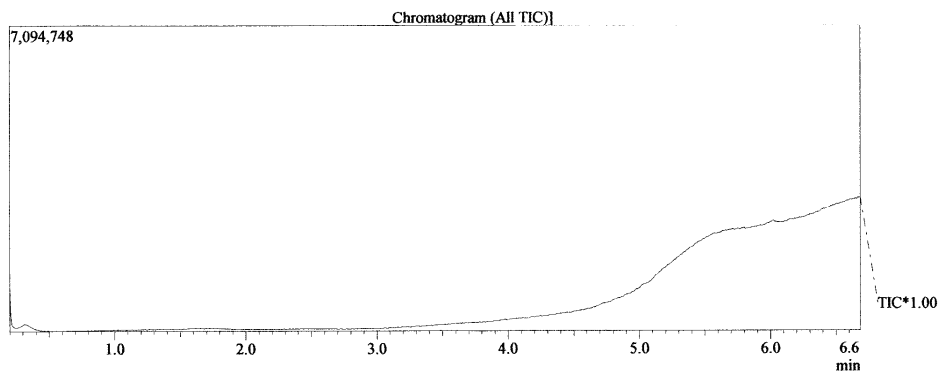
## GC-MS

PGU174

120°C

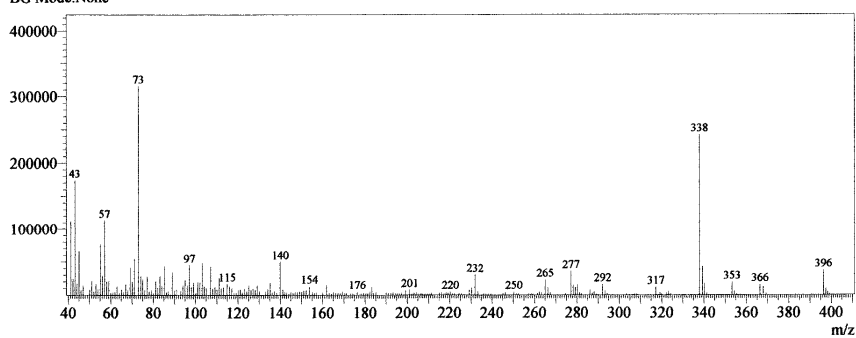
13.07.2010 14:08:25

C:\GCMSolution\Sample\pgu174.QGD



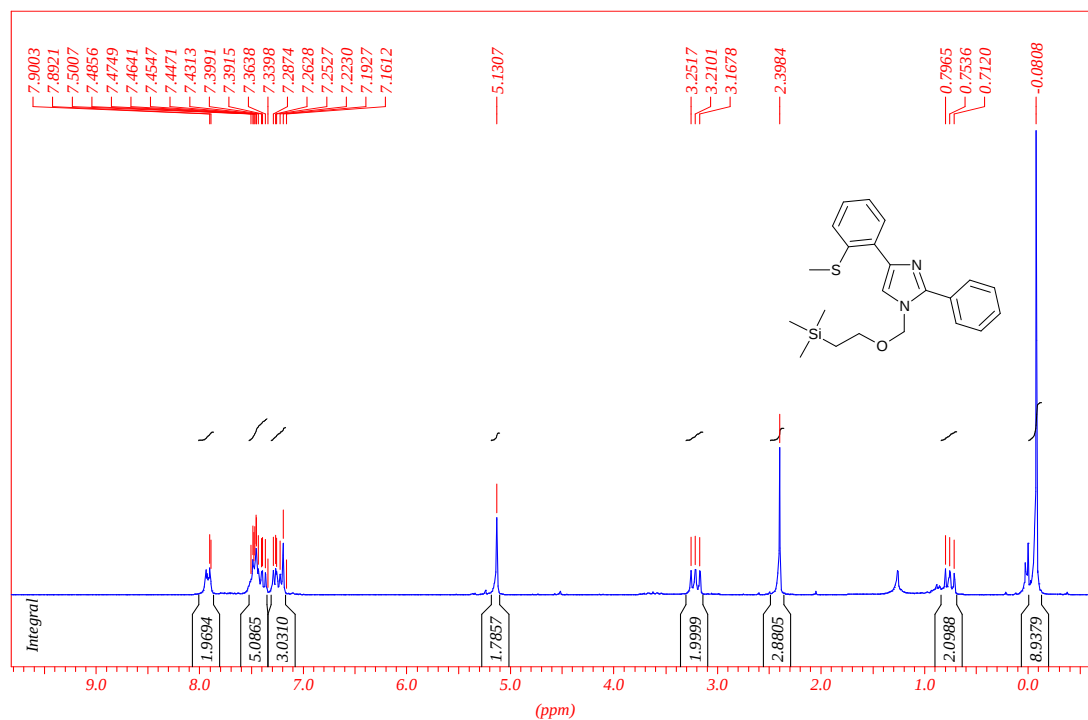
Spectrum

Line#:1 R.Time:6.675(Scan#:778)  
MassPeaks:217  
RawMode:Single 6.675(778) BasePeak:73.05(315638)  
BG Mode:None

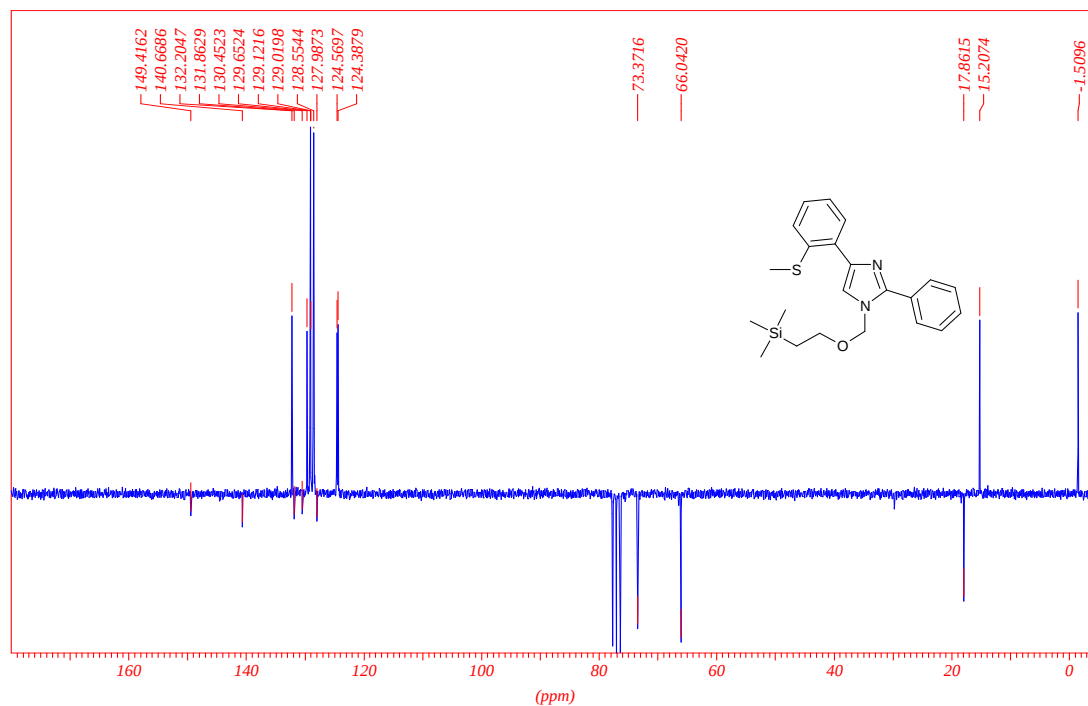


# Verbindung 80

$^1\text{H}$   $\text{CDCl}_3$



$^{13}\text{C}$   $\text{CDCl}_3$



# Verbindung 80

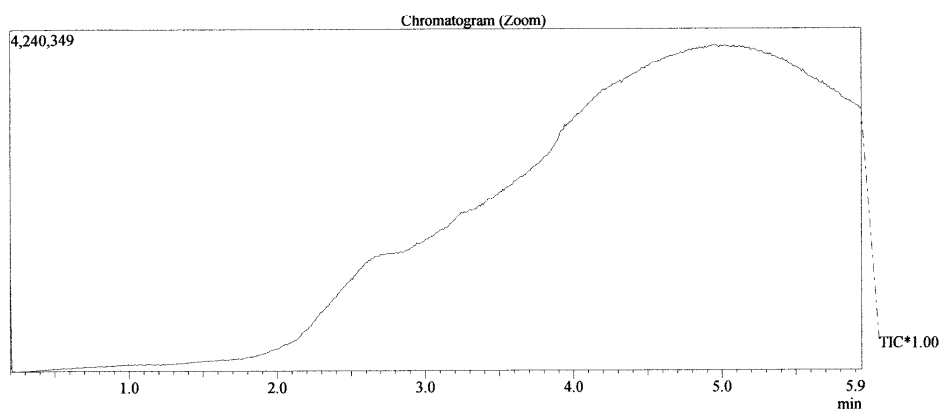
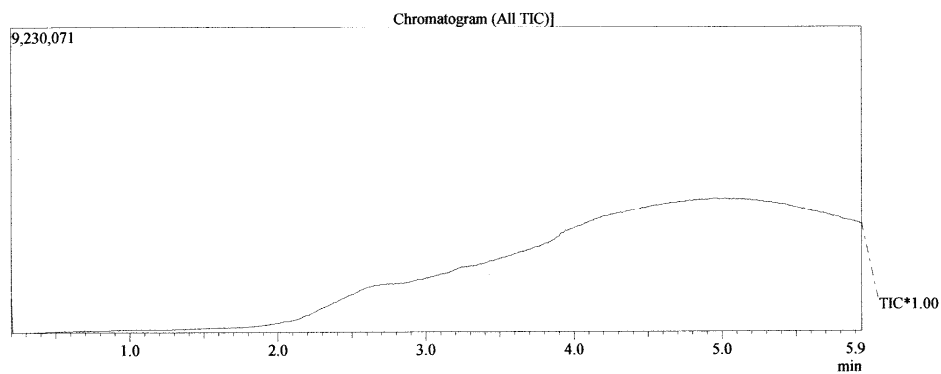
## GC-MS

PGU176

110°C

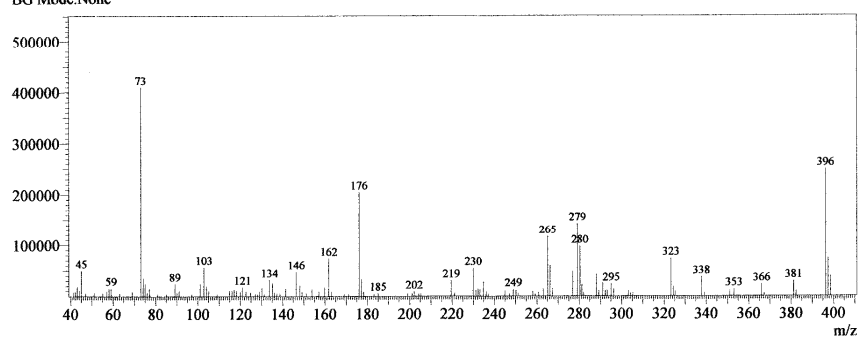
20.07.2010 10:52:22

C:\GCMSsolution\Sample\pgu176.QGD



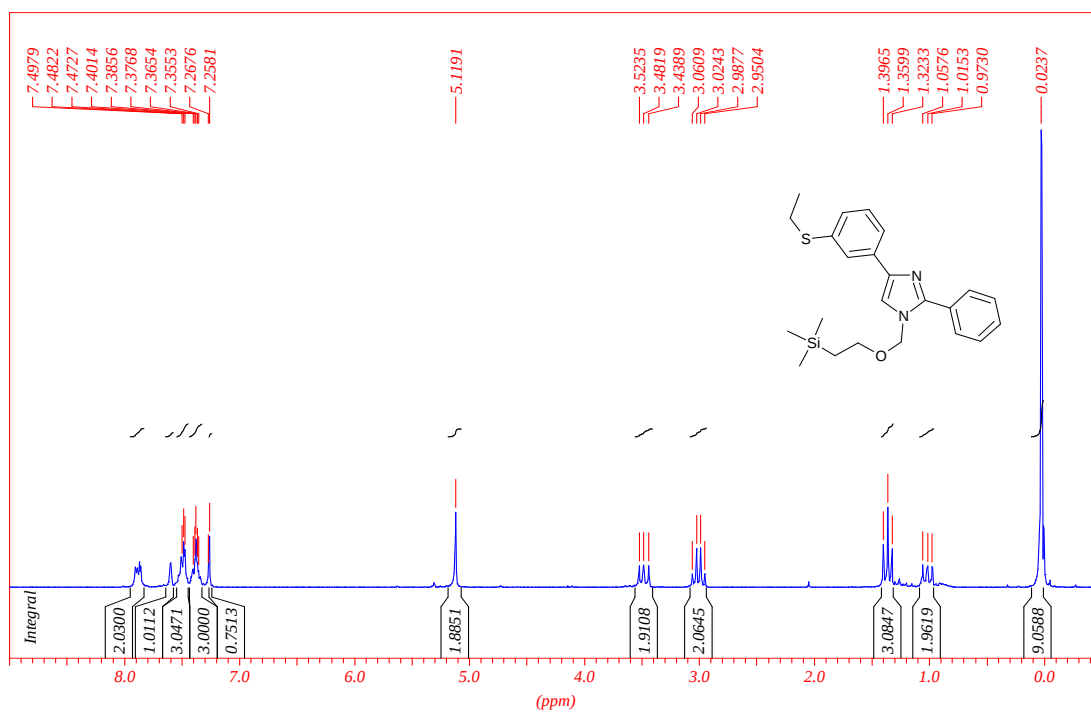
Spectrum

Line#:1 R.Time:5.875(Scan#:682)  
MassPeaks:119  
RawMode:Single 5.875(682) BasePeak:73.00(409651)  
BG Mode:None

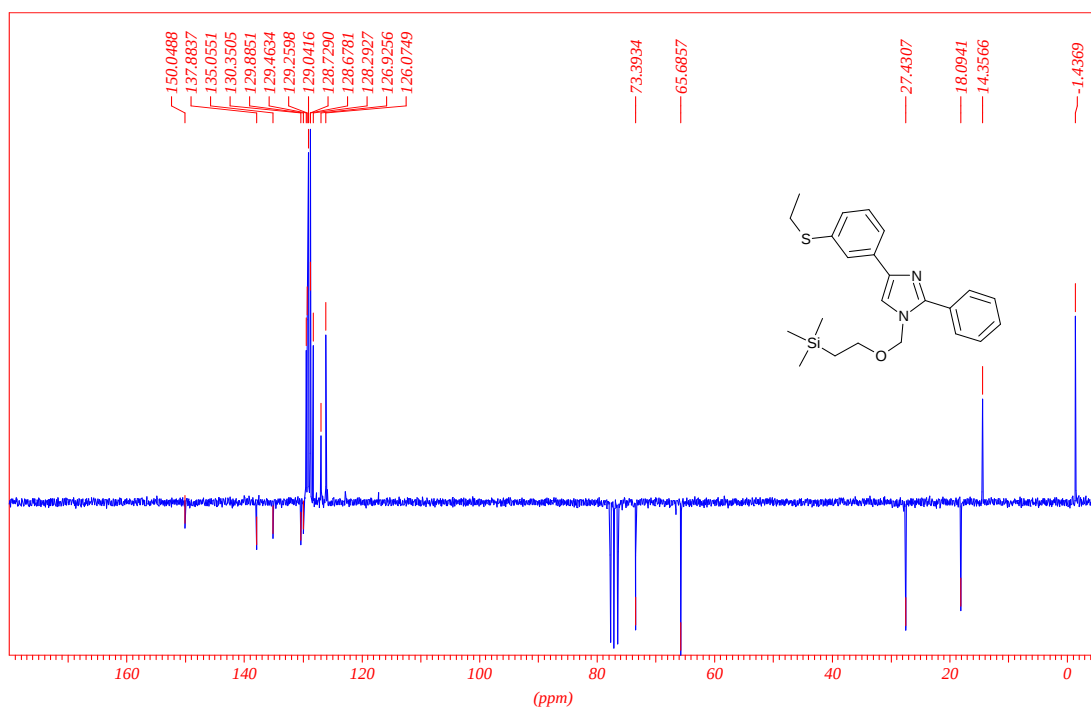


# Verbindung 81

$^1\text{H}$   $\text{CDCl}_3$



$^{13}\text{C}$   $\text{CDCl}_3$



# Verbindung 81

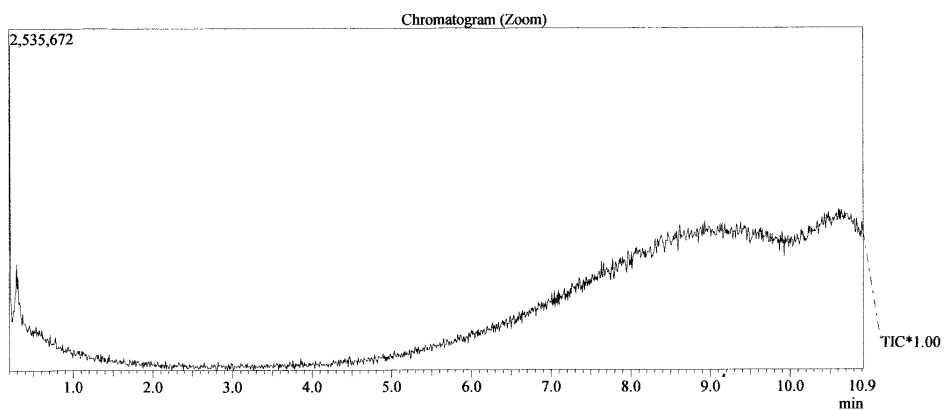
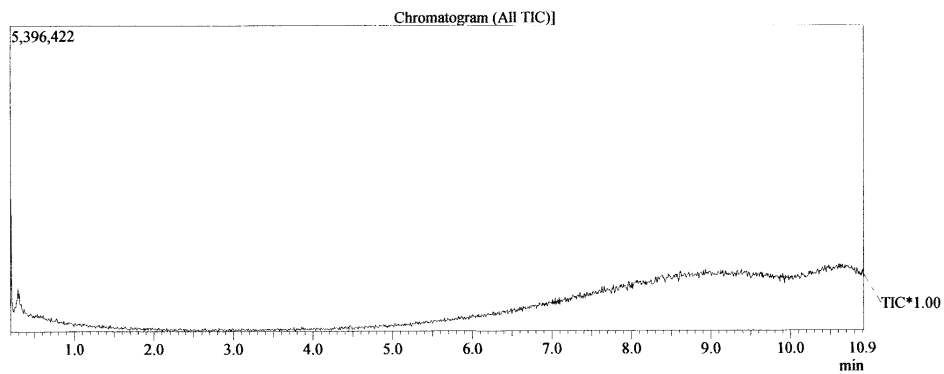
## GC-MS

PGU178

190°C

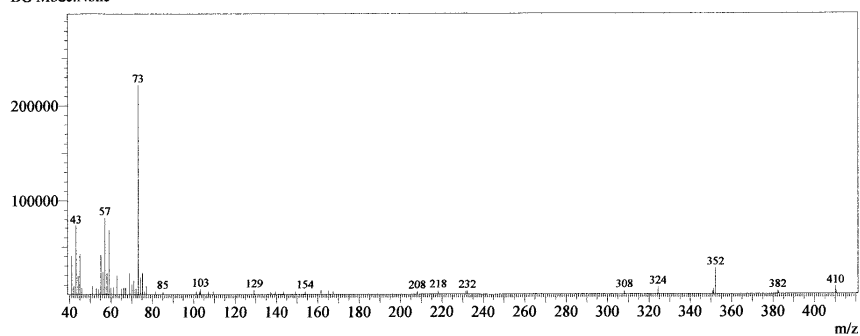
12.10.2010 12:30:36

C:\GCMSolution\Data\Project1\pgu178.QGD



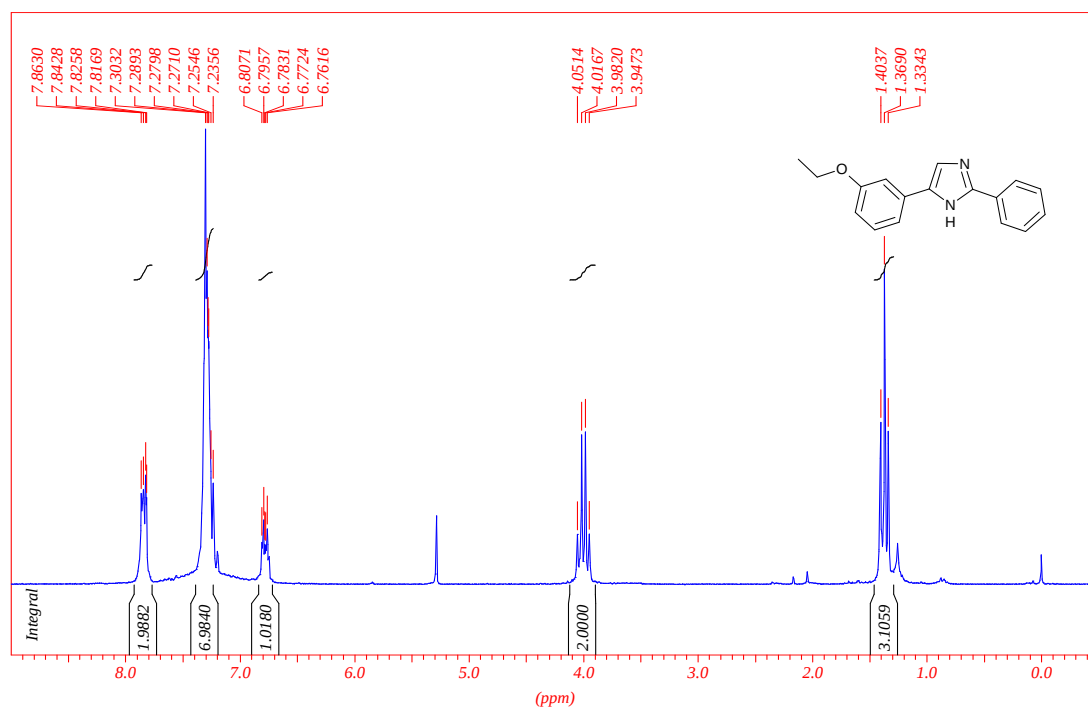
Spectrum

Line#:1 R.Time:10.692(Scan#:1260)  
MassPeaks:58  
RawMode:Single 10.692(1260) BasePeak:73.15(221776)  
BG Mode:None

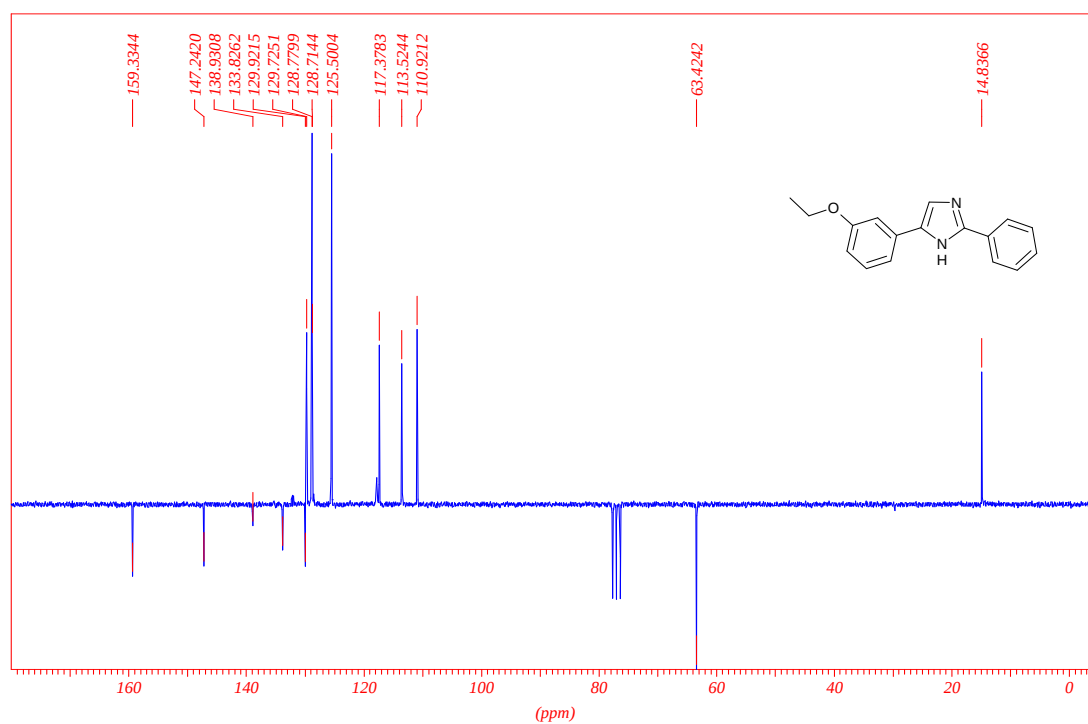


# Verbindung 82

$^1\text{H}$   $\text{CDCl}_3$



$^{13}\text{C}$   $\text{CDCl}_3$



# Verbindung 82

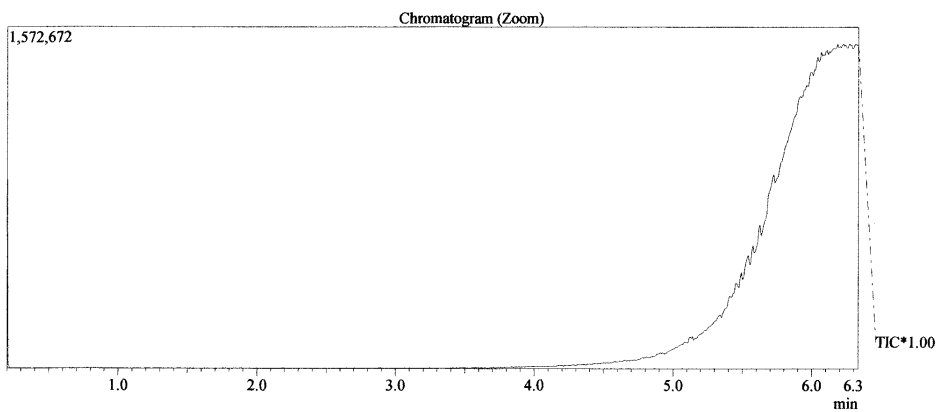
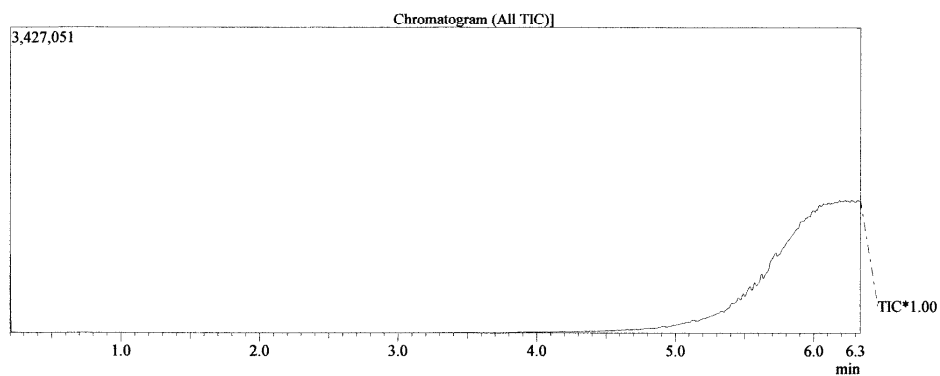
## GC-MS

PGU167

135°C

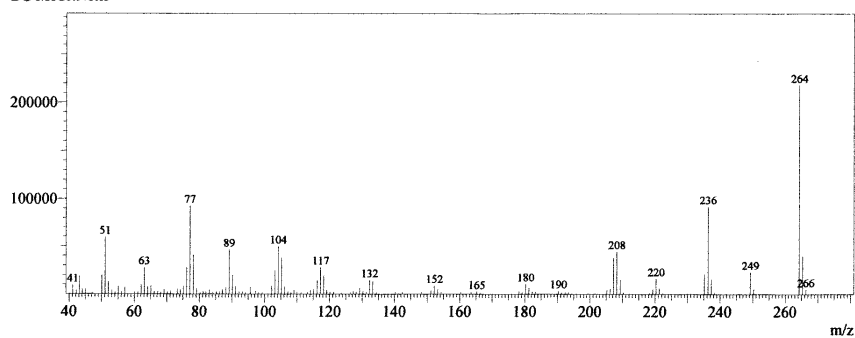
08.06.2010 14:25:58

C:\GCMSolution\Sample\pgu1672.QGD



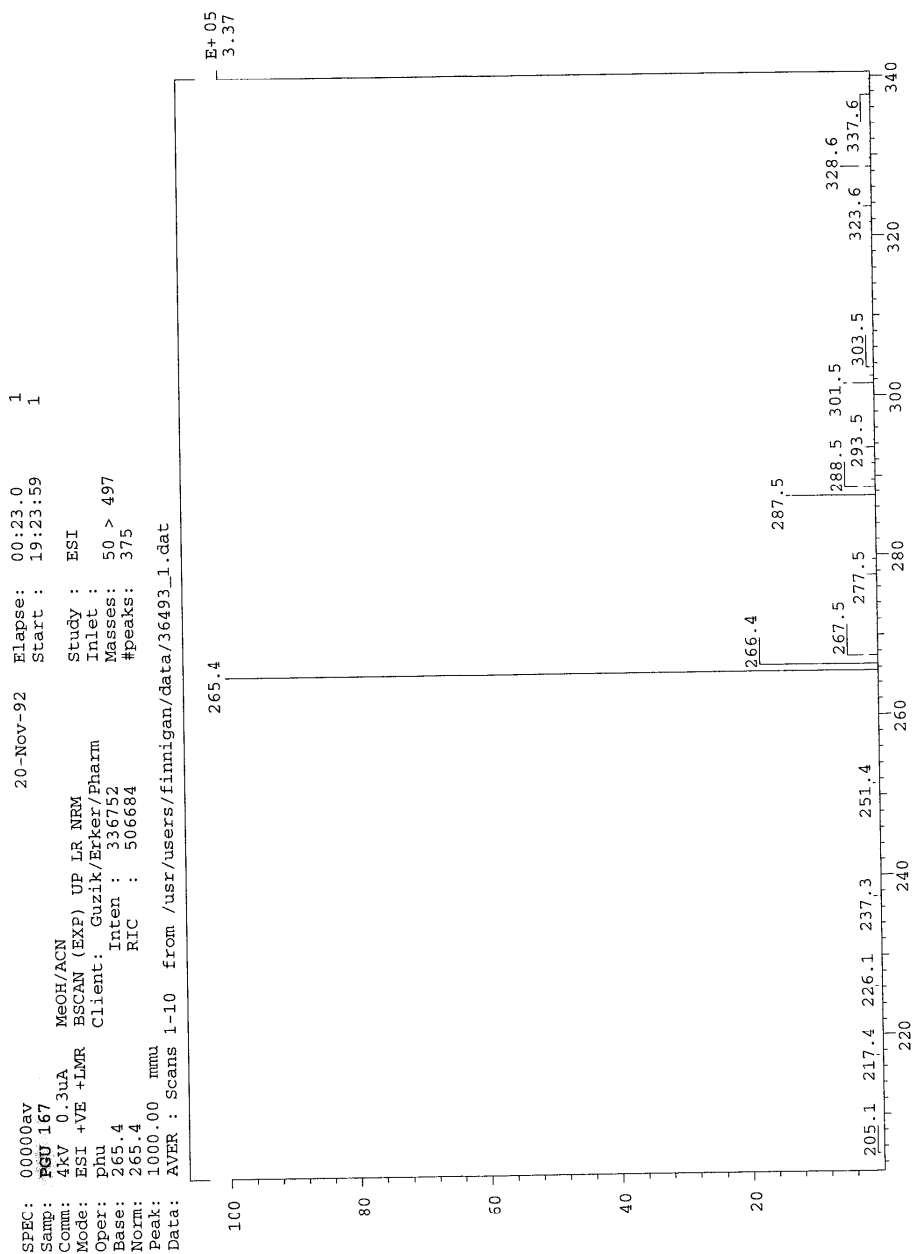
Spectrum

Line#:1 R.Time:6.308(Scan#:734)  
 MassPeaks:125  
 RawMode:Single 6.308(734) BasePeak:264.25(218382)  
 BG Mode:None



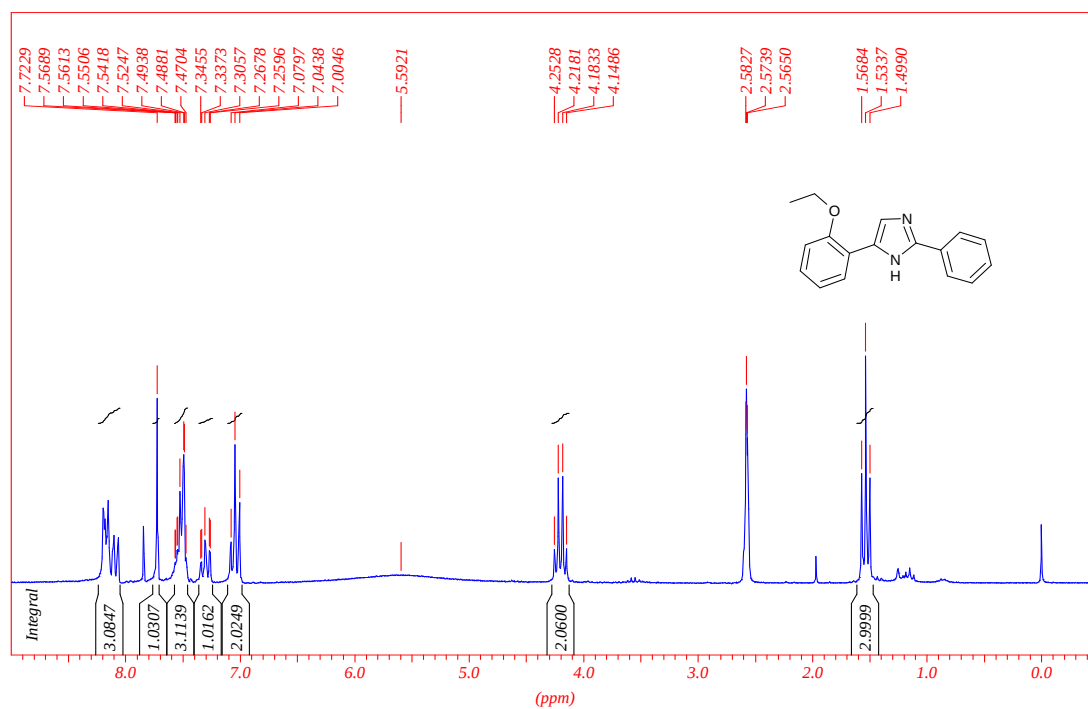
# Verbindung 82

HRMS

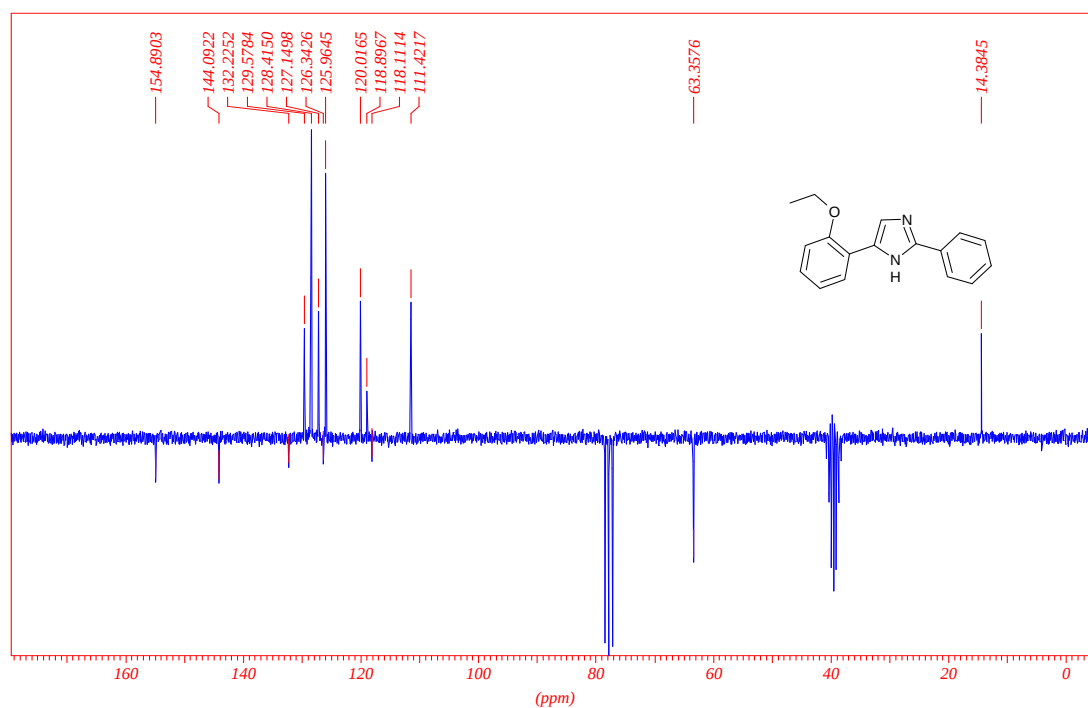


# Verbindung 83

$^1\text{H}$   $\text{CDCl}_3$



$^{13}\text{C}$   $\text{CDCl}_3$



# Verbindung 83

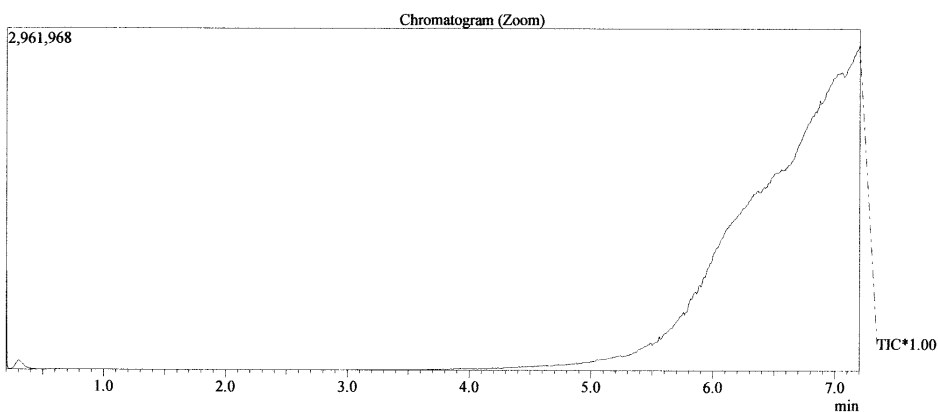
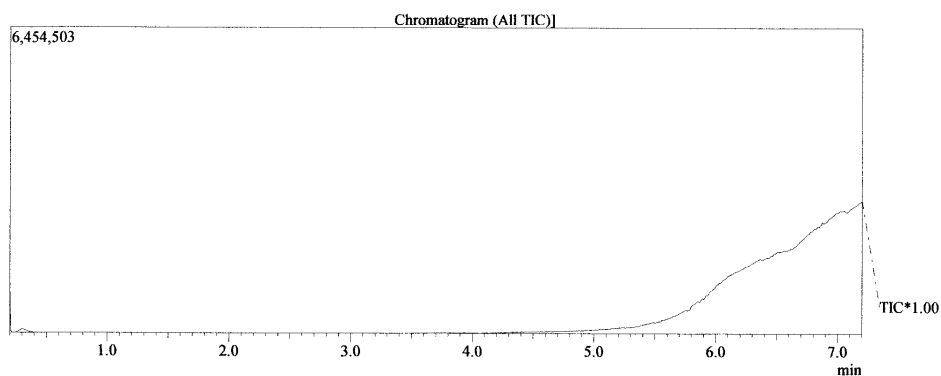
## GC-MS

PGU171

130°C

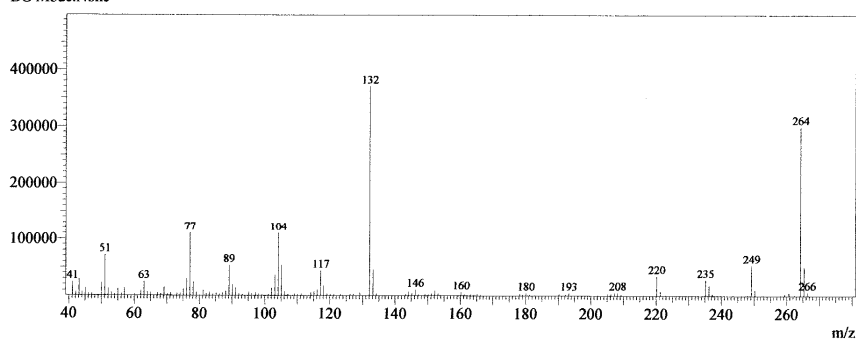
09.07.2010 10:36:01

C:\GCMSolution\Sample\pgu171.QGD



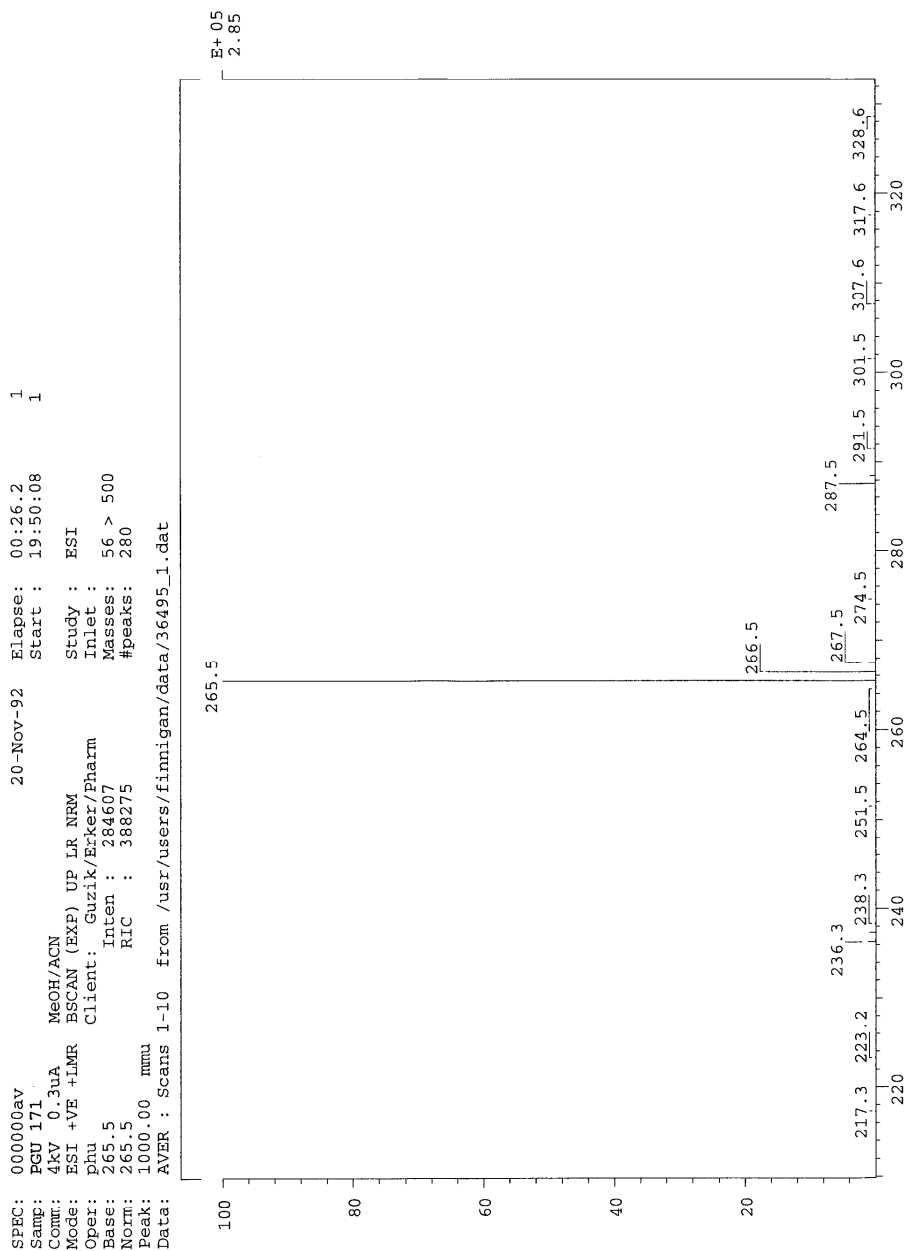
Spectrum

Line#:1 R.Time:6.833(Scan#:797)  
MassPeaks:115  
RawMode:Single 6.833(797) BasePeak:132.10(370751)  
BG Mode:None



# Verbindung 83

HRMS





# Verbindung 84

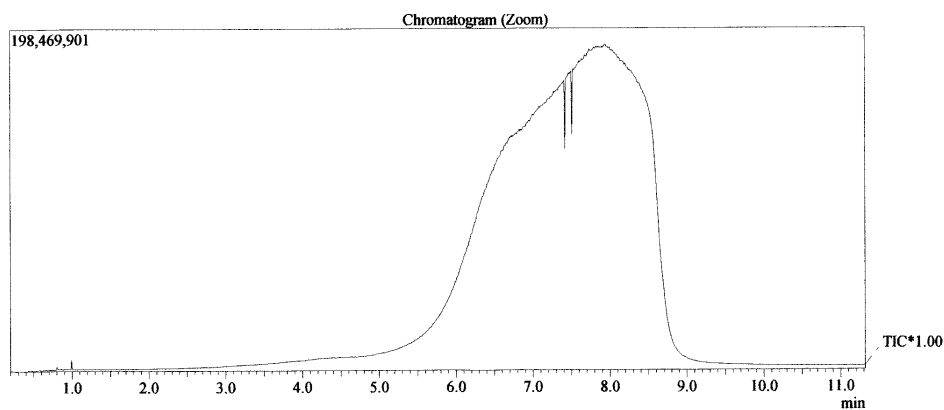
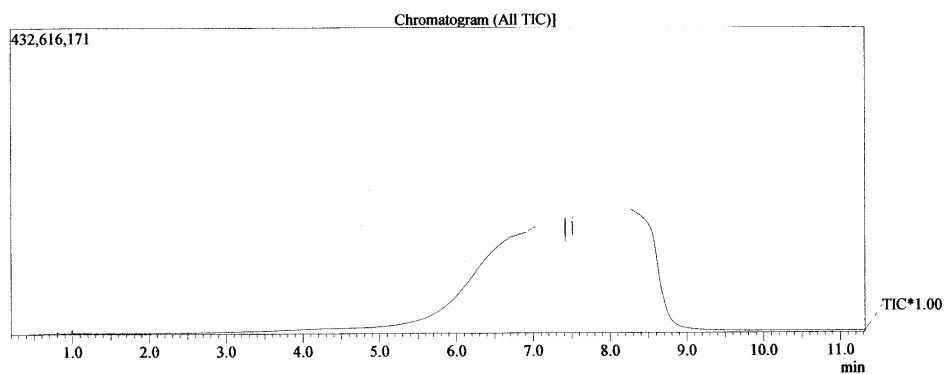
## GC-MS

PGU189

130°C

18.02.2011 15:23:15

C:\GCMSsolution\Data\Project1\pgu189.QGD



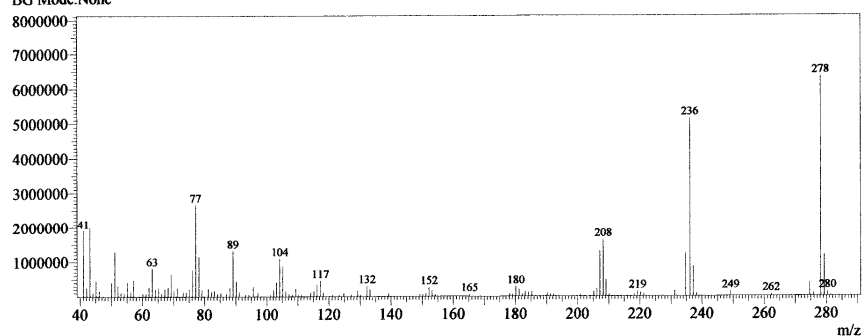
Spectrum

Line#:1 R.Time:5.983(Scan#:695)

MassPeaks:113

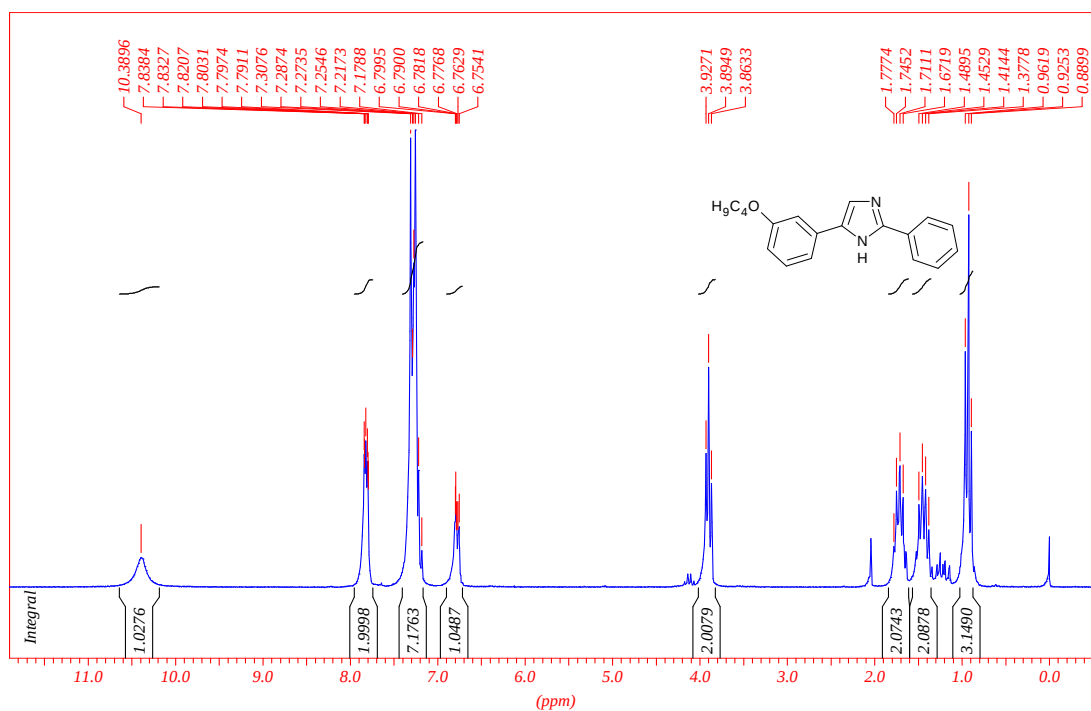
RawMode:Single 5.983(695) BasePeak:278.20(6342214)

BG Mode:None

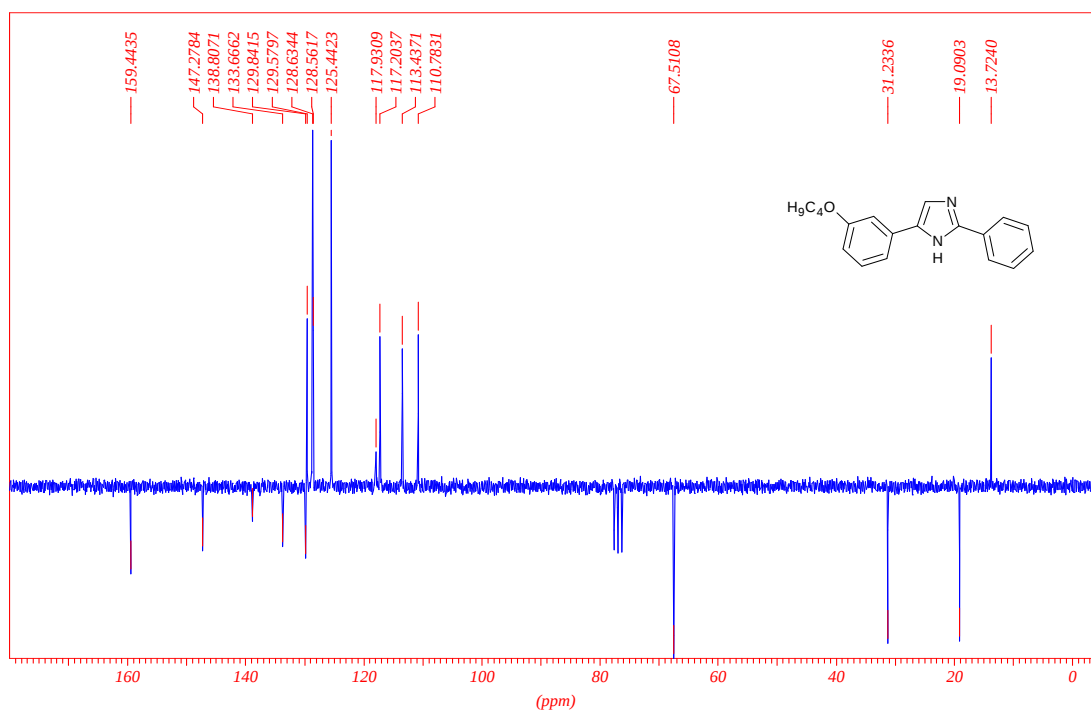


# Verbindung 85

$^1\text{H}$   $\text{CDCl}_3$



$^{13}\text{C}$   $\text{CDCl}_3$



# Verbindung 85

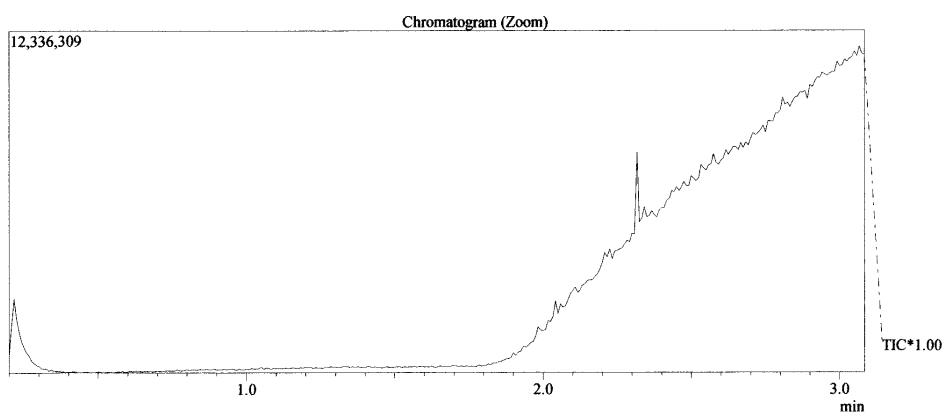
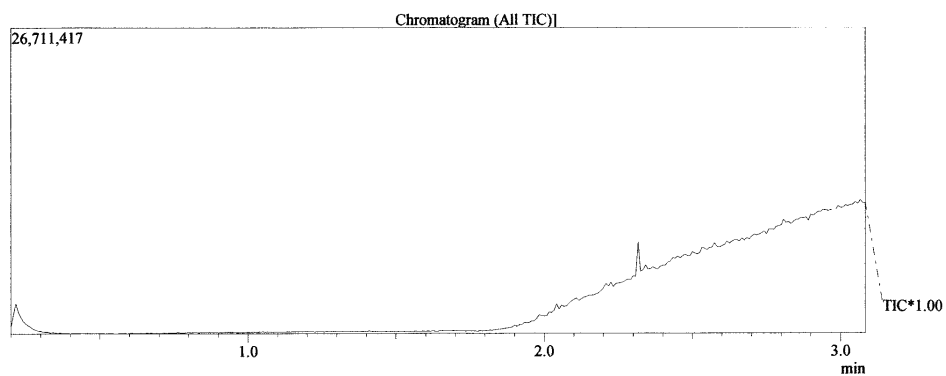
## GC-MS

PGU292

70°C

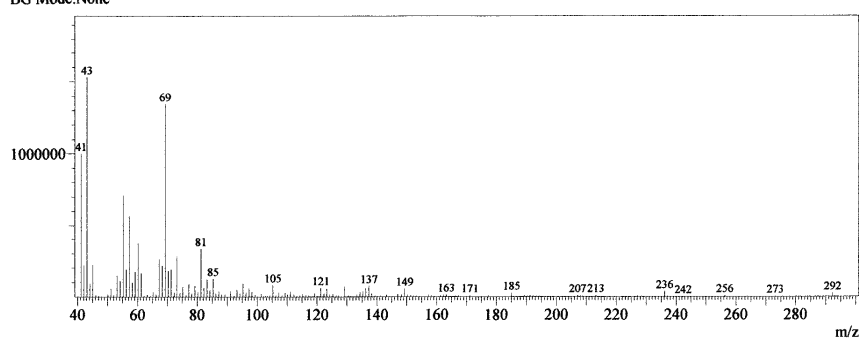
21.02.2011 10:50:06

C:\GCMSolution\Data\Project1\pgu191.QGD



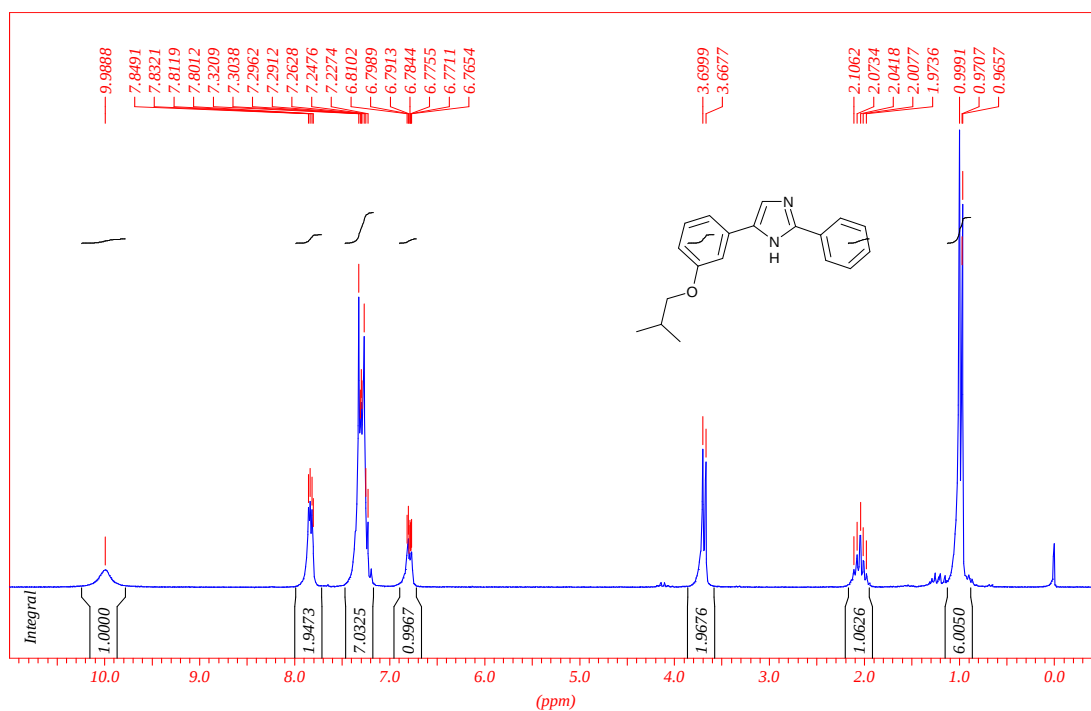
Spectrum

Line#:1 R.Time:3.050(Scan#:343)  
MassPeaks:149  
RawMode:Single 3.050(343) BasePeak:43.15(1531481)  
BG Mode:None

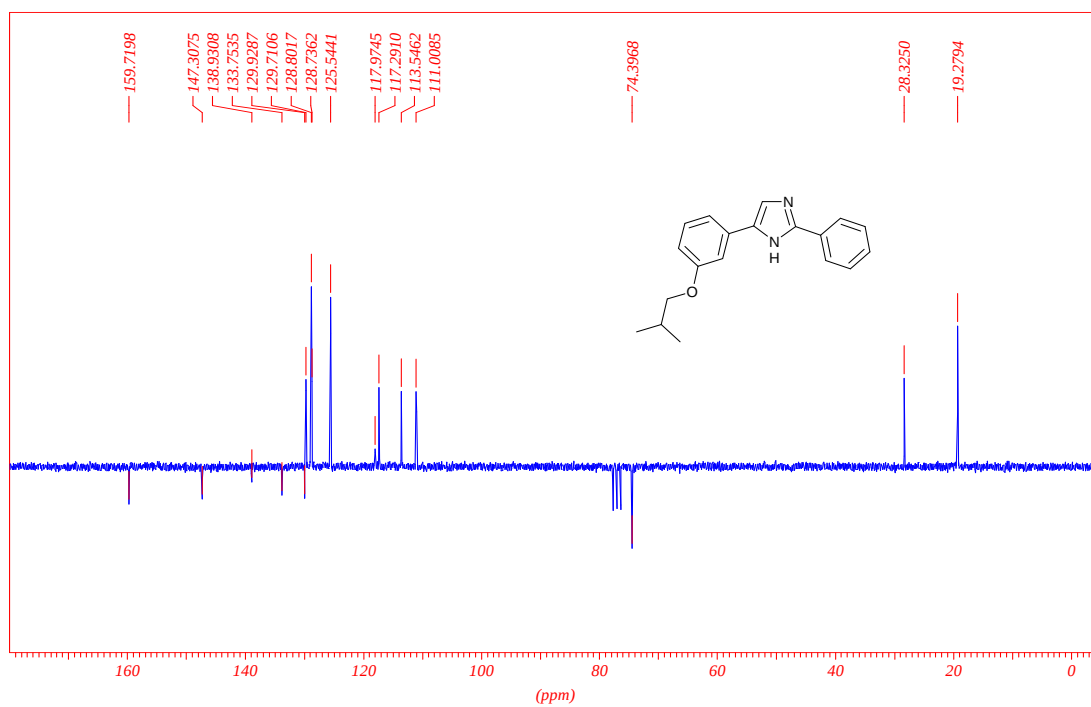


# Verbindung 86

$^1\text{H}$   $\text{CDCl}_3$



$^{13}\text{C}$   $\text{CDCl}_3$



# Verbindung 86

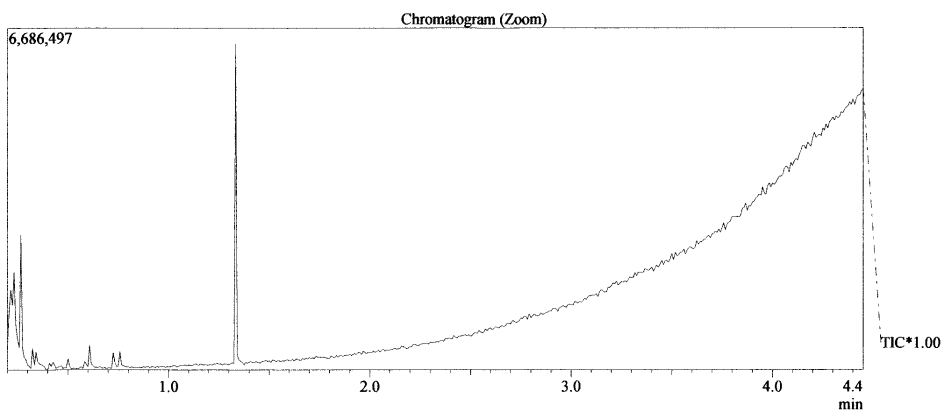
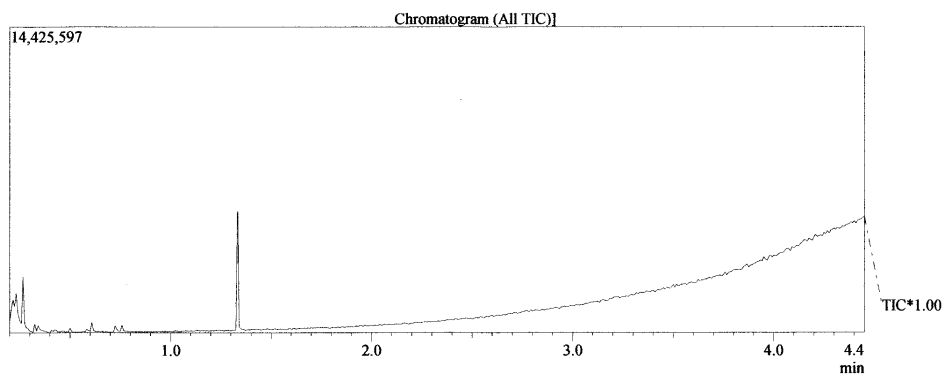
## GC-MS

PGU193

100°C

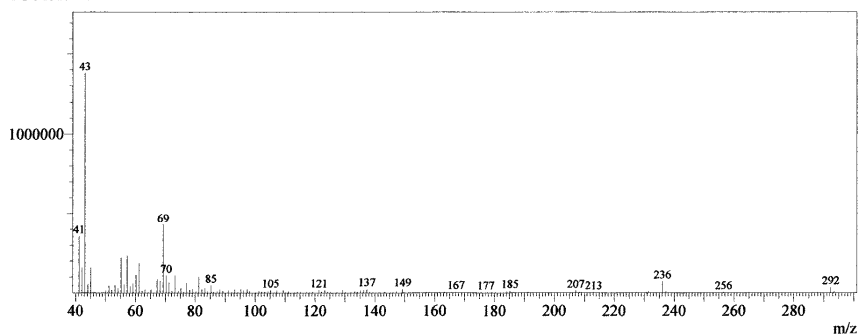
21.02.2011 11:04:04

C:\GCMSolution\Data\Project1\pgu193.QGD



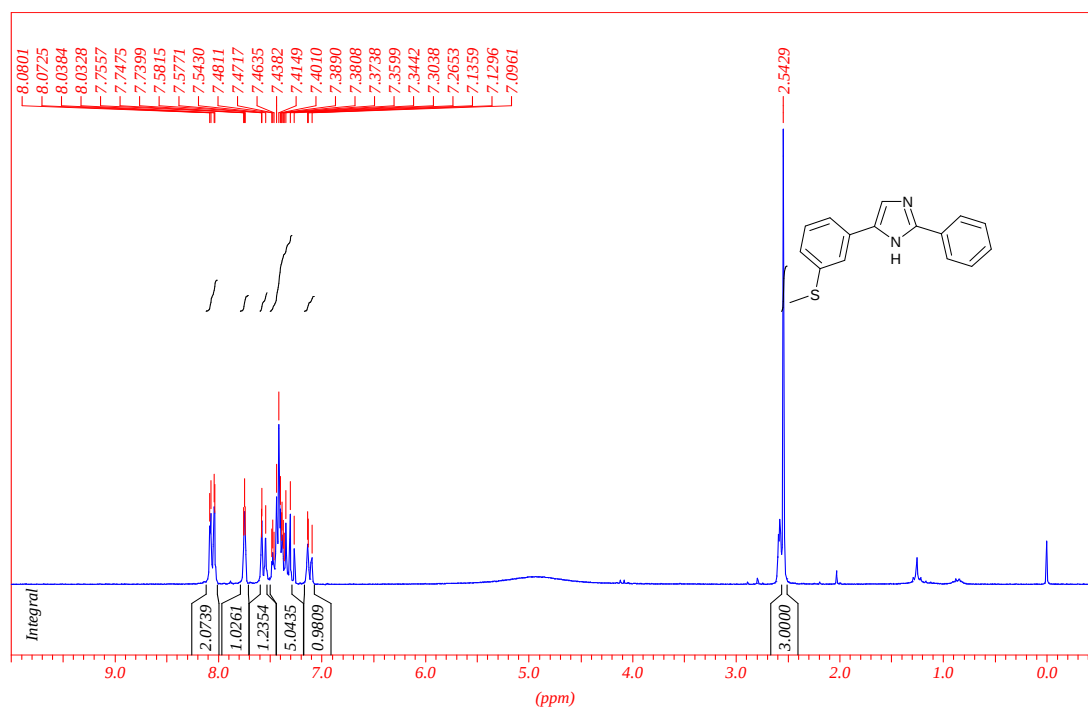
Spectrum

Line#:1 R.Time:4.450(Scan#:511)  
 MassPeaks:123  
 RawMode:Single 4.450(511) BasePeak:43.10(1380125)  
 BG Mode:None

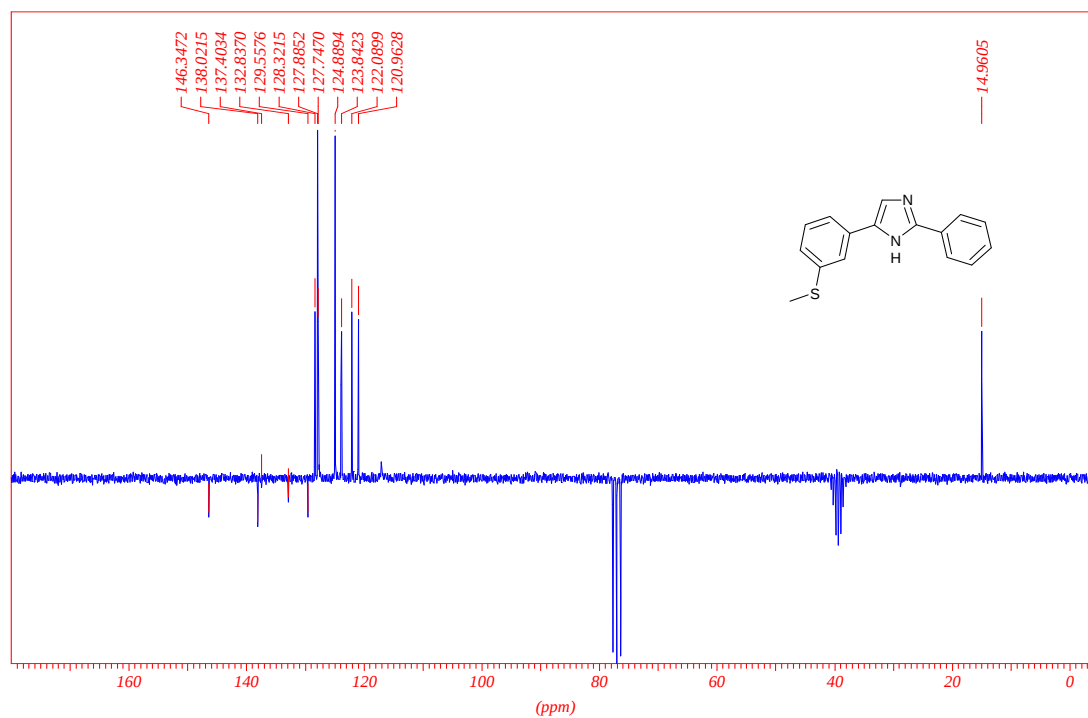


Verbindung 87

$^1\text{H}$   $\text{CDCl}_3/\text{DMSO}$



$^{13}\text{C}$   $\text{CDCl}_3/\text{DMSO}$



# Verbindung 87

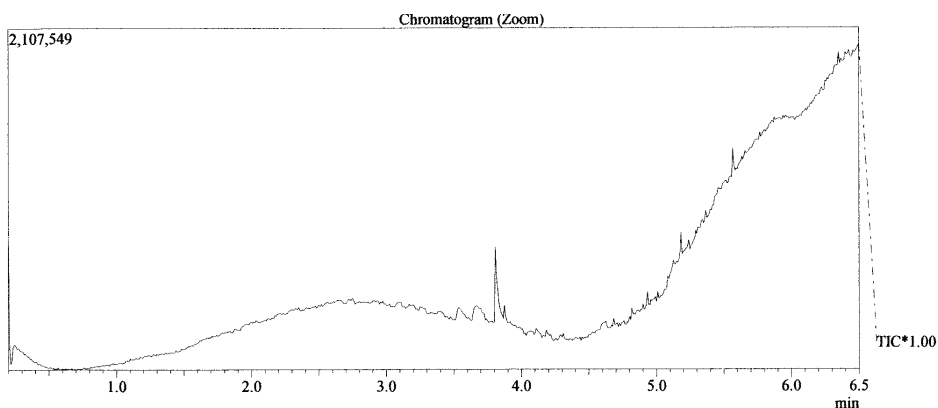
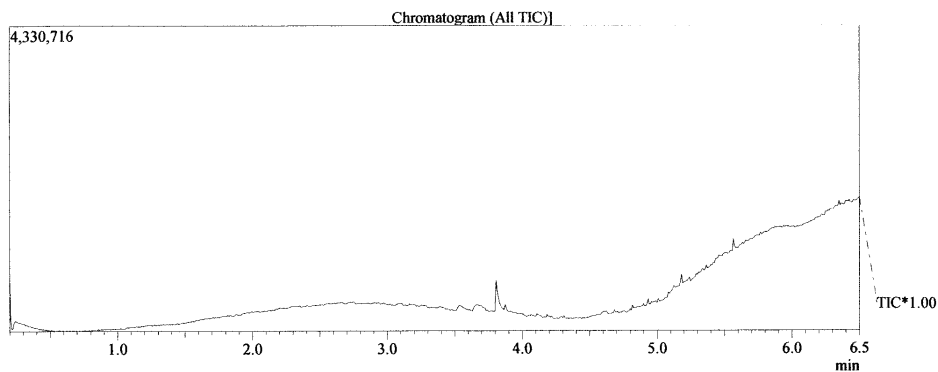
## GC-MS

PGU175

135°C

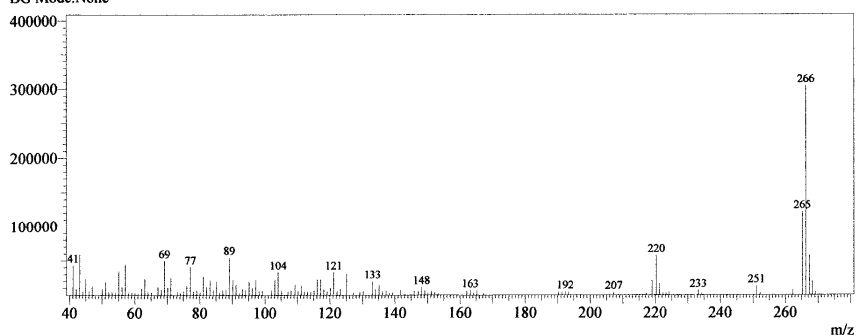
20.07.2010 10:30:25

C:\GCMSsolution\Sample\pgu175.QGD



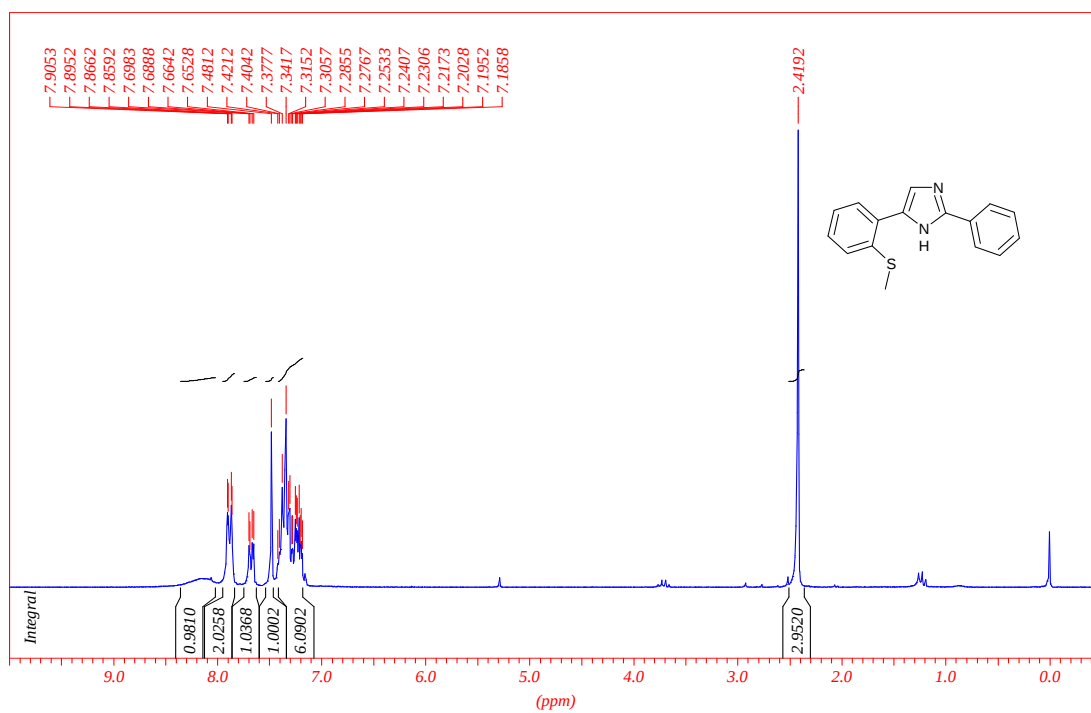
### Spectrum

Line#:1 R.Time:6.500(Scan#:757)  
MassPeaks:123  
RawMode:Single 6.500(757) BasePeak:266.25(304112)  
BG Mode:None

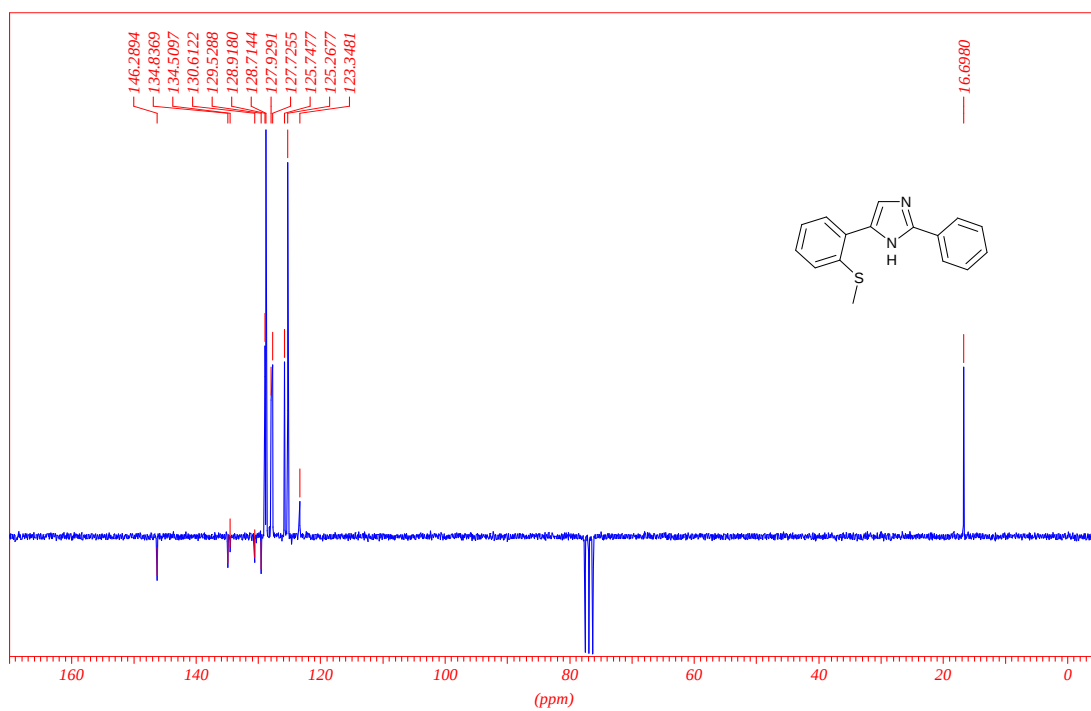


# Verbindung 88

$^1\text{H}$   $\text{CDCl}_3$



$^{13}\text{C}$   $\text{CDCl}_3$



# Verbindung 88

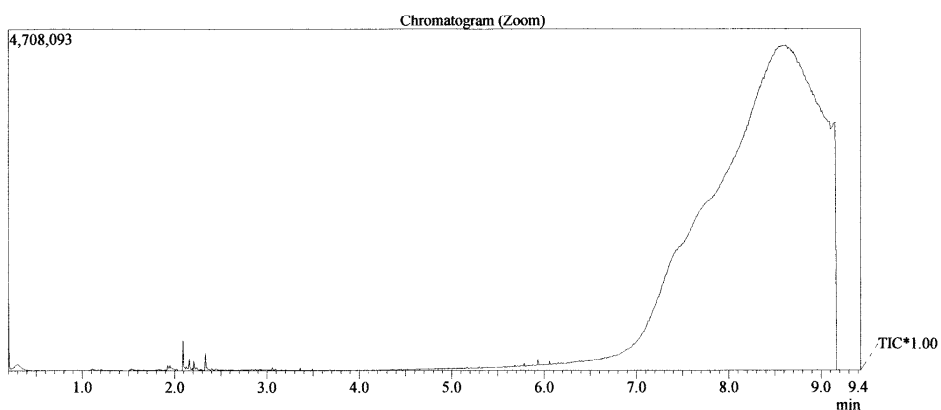
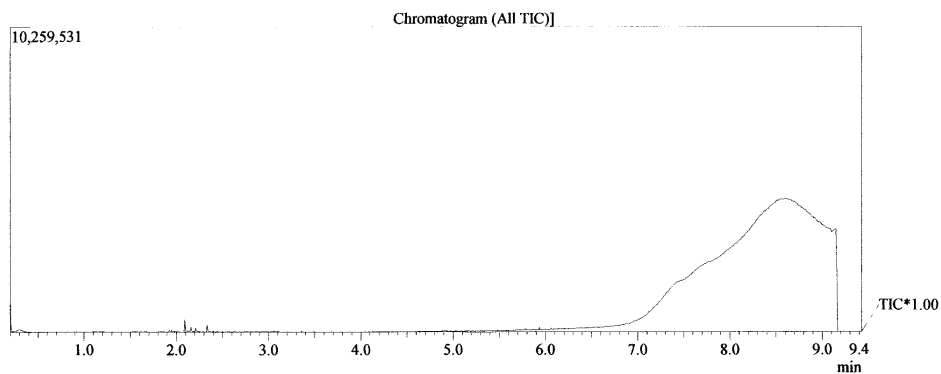
## GC-MS

PGU177

160°C

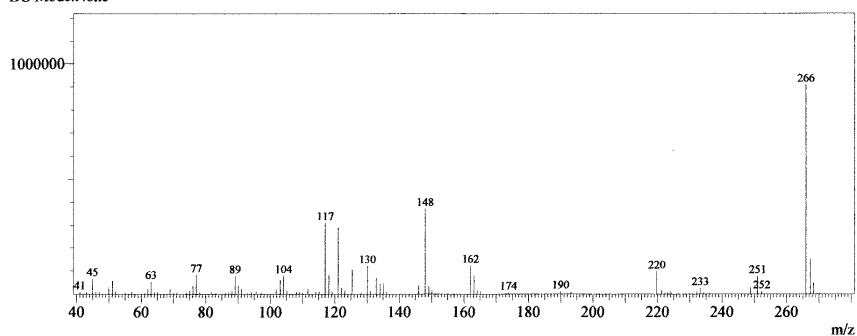
15.09.2010 12:25:51

C:\GCMSolution\Sample\pgu177.QGD



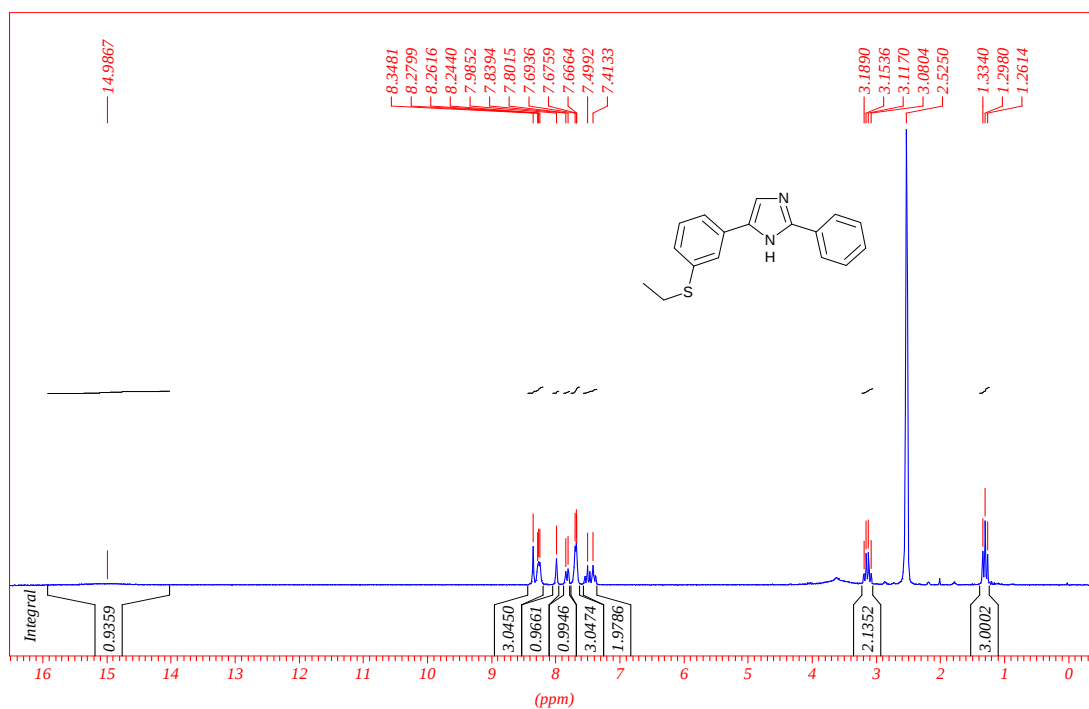
Spectrum

Line#:1 R.Time:8.550(Scan#:1003)  
 MassPeaks:87  
 RawMode:Single 8.550(1003) BasePeak:266.00(908131)  
 BG Mode:None

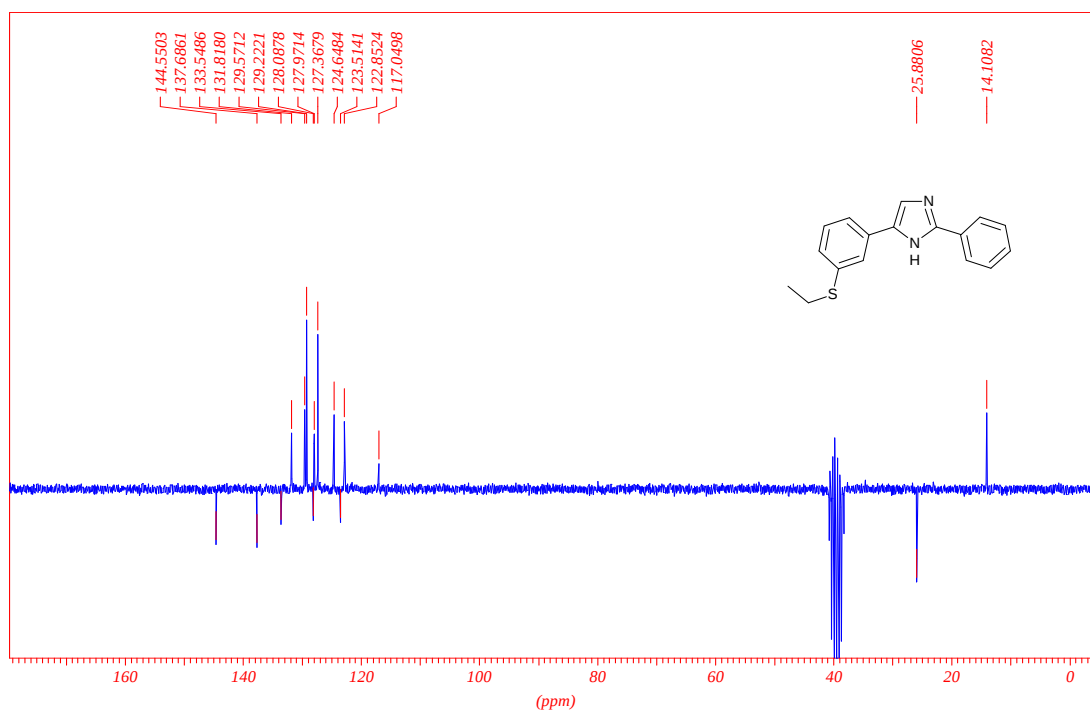


# Verbindung 89

$^1\text{H}$  DMSO



$^{13}\text{C}$  DMSO



# Verbindung 89

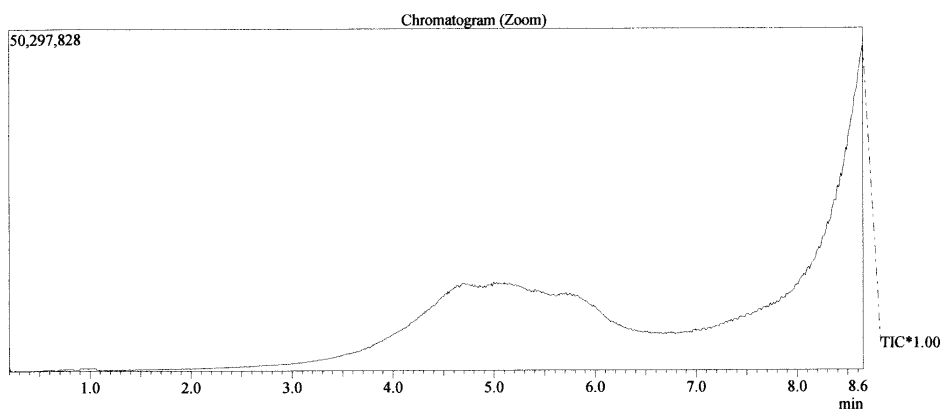
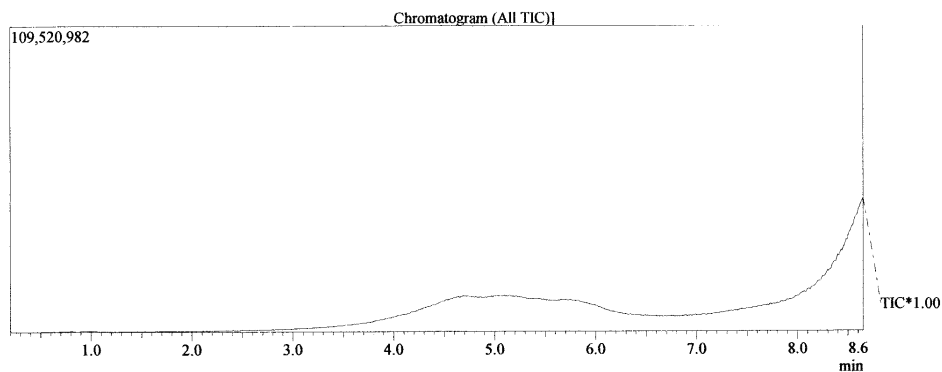
## GC-MS

PGU179

170°C

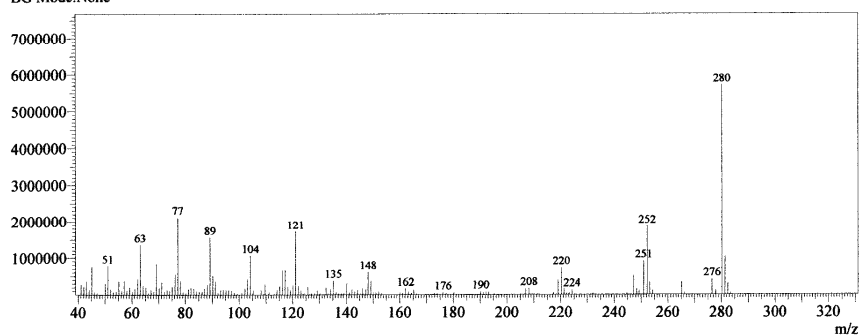
18.11.2010 12:17:07

C:\GCMSsolution\Data\Project1\pgu179.QGD



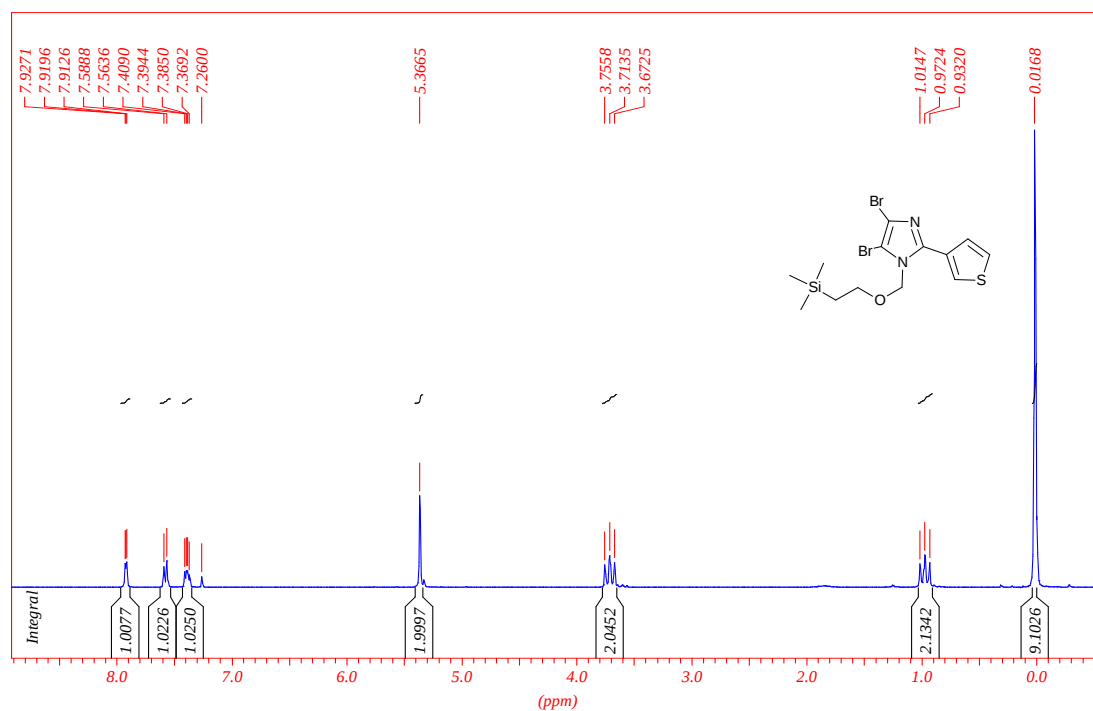
Spectrum

Line#:1 R.Time:8.633(Scan#:1013)  
MassPeaks:148  
RawMode:Single 8.633(1013) BasePeak:280.25(5709179)  
BG Mode:None

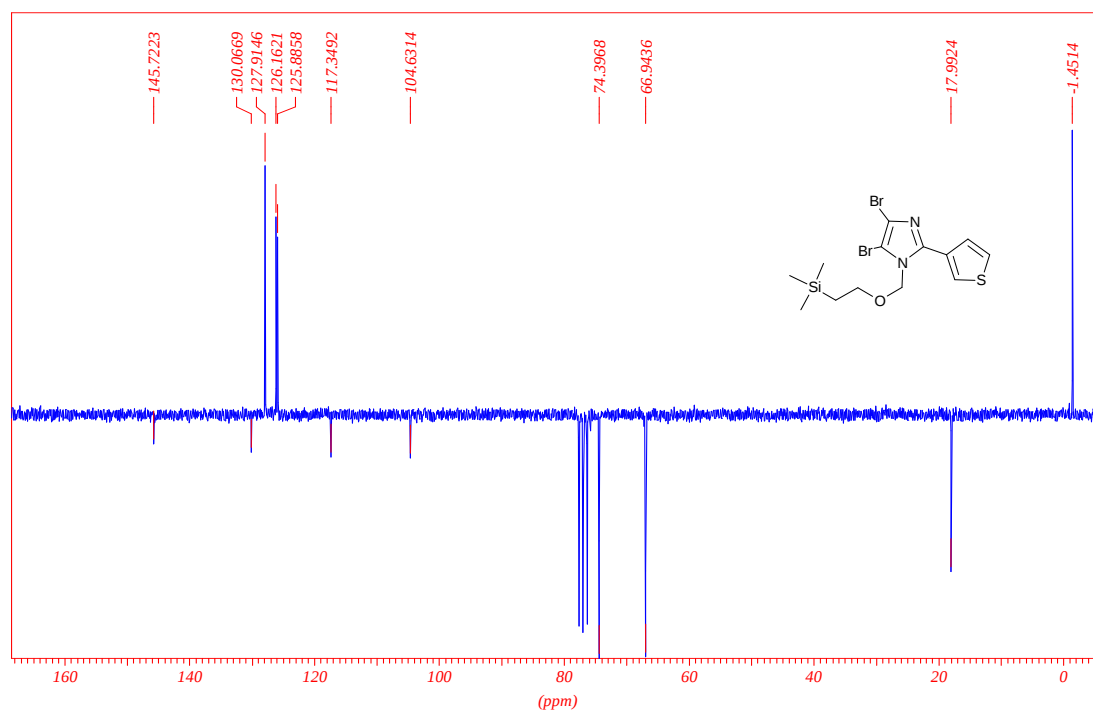


# Verbindung 90

$^1\text{H}$   $\text{CDCl}_3$



$^{13}\text{C}$   $\text{CDCl}_3$



# Verbindung 90

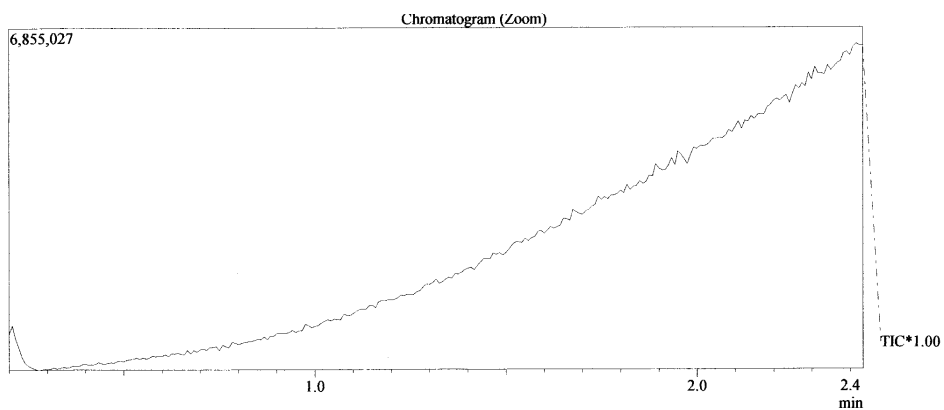
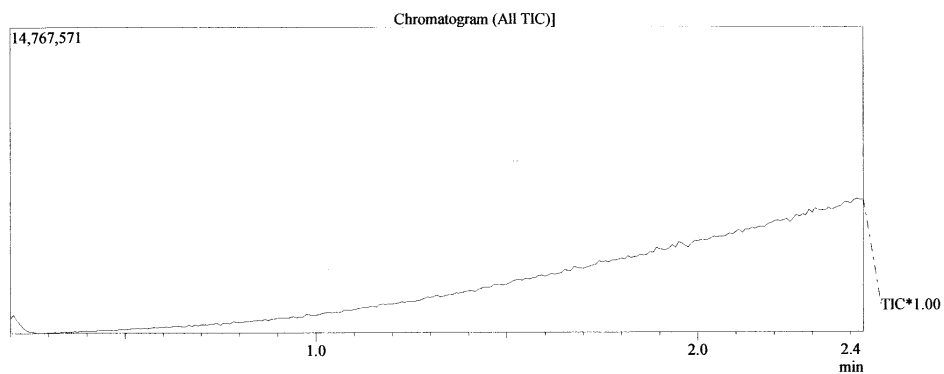
## GC-MS

PGU183

50°C

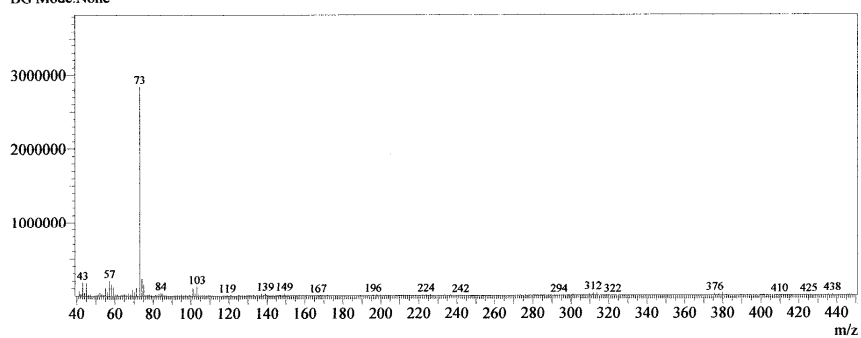
09.11.2010 12:27:40

C:\GCMSsolution\Data\Project1\pgu183.QGD



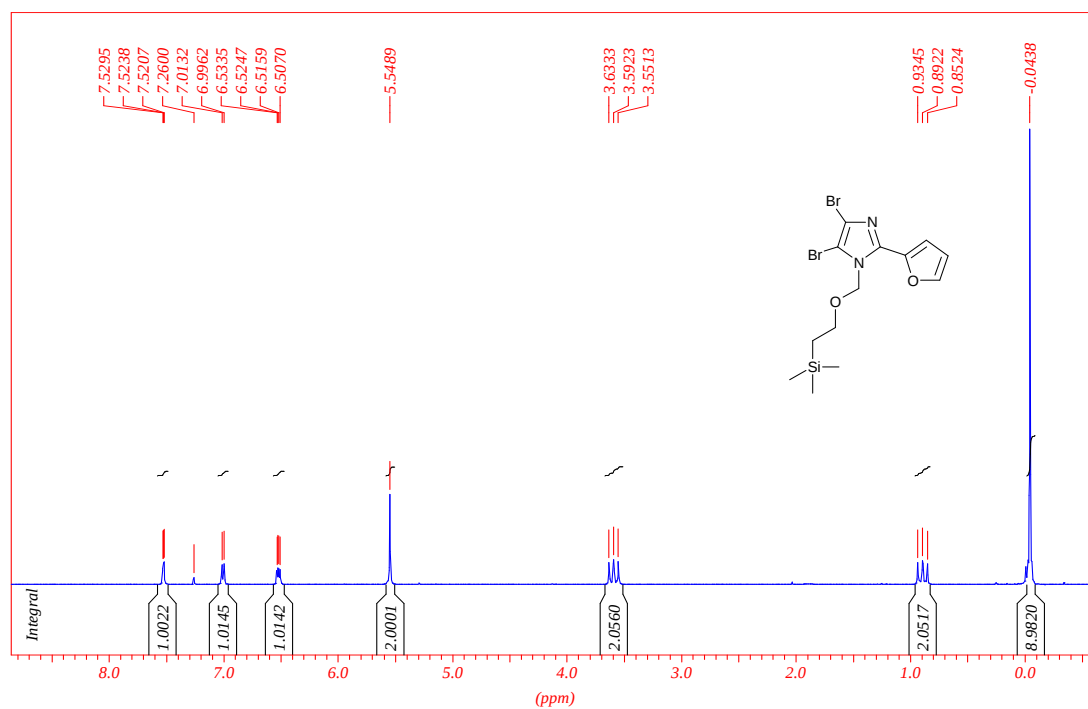
Spectrum

Line#:1 R.Time:2.433(Scan#:269)  
MassPeaks:174  
RawMode:Single 2.433(269) BasePeak:73.10(2845059)  
BG Mode:None

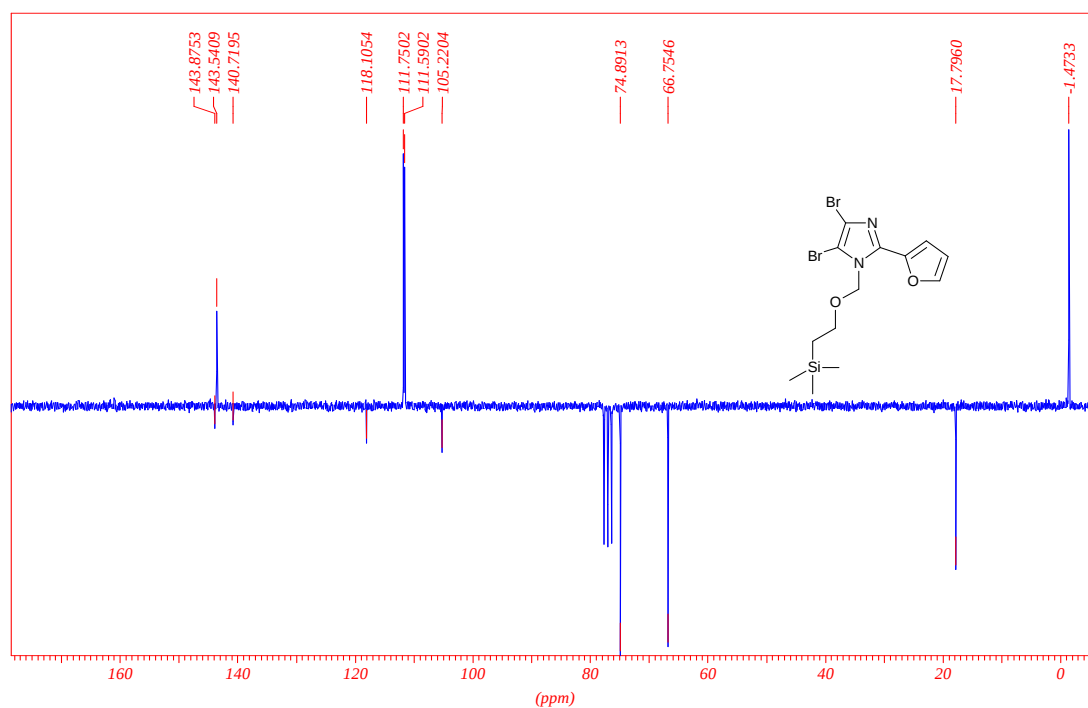


# Verbindung 91

$^1\text{H}$   $\text{CDCl}_3$



$^{13}\text{C}$   $\text{CDCl}_3$



# Verbindung 91

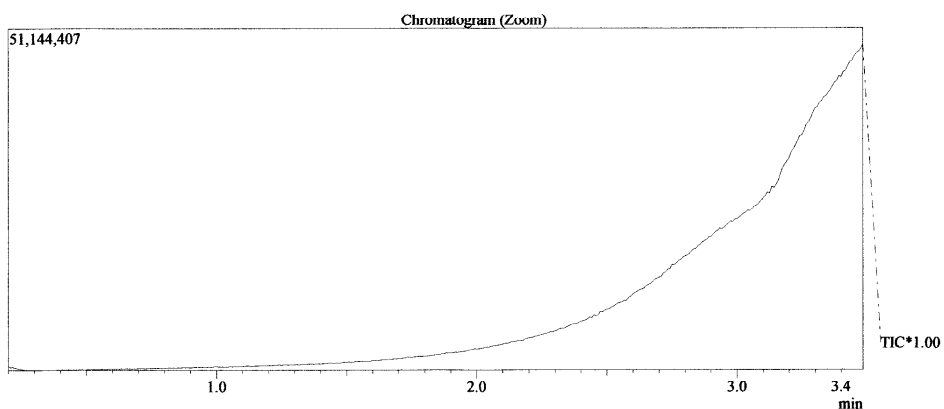
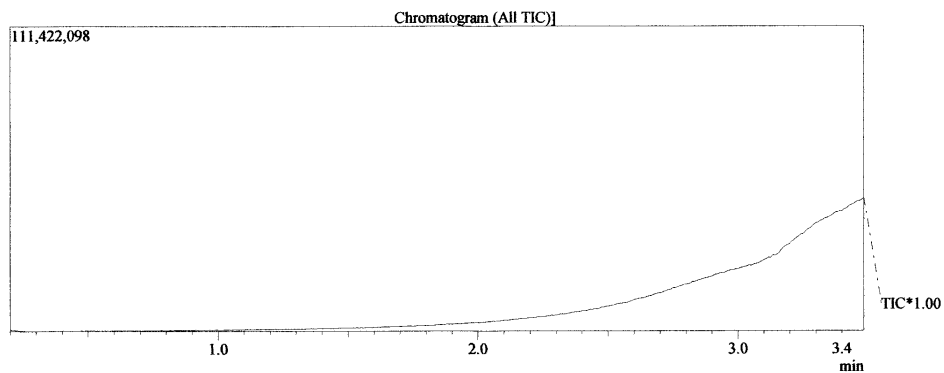
## GC-MS

PGU204

60°C

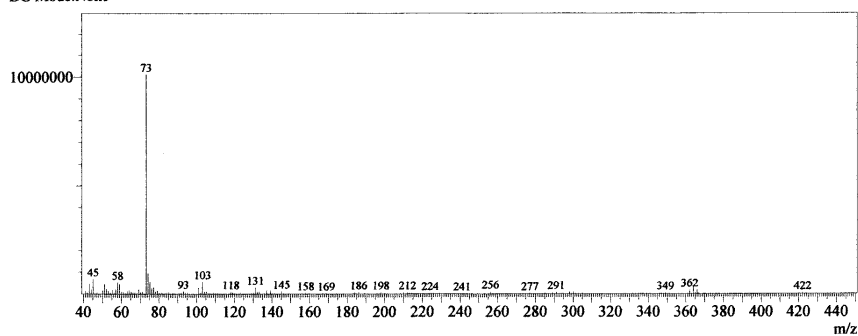
01.04.2011 15:03:00

C:\GCMSsolution\Data\Project1\pgu204.QGD



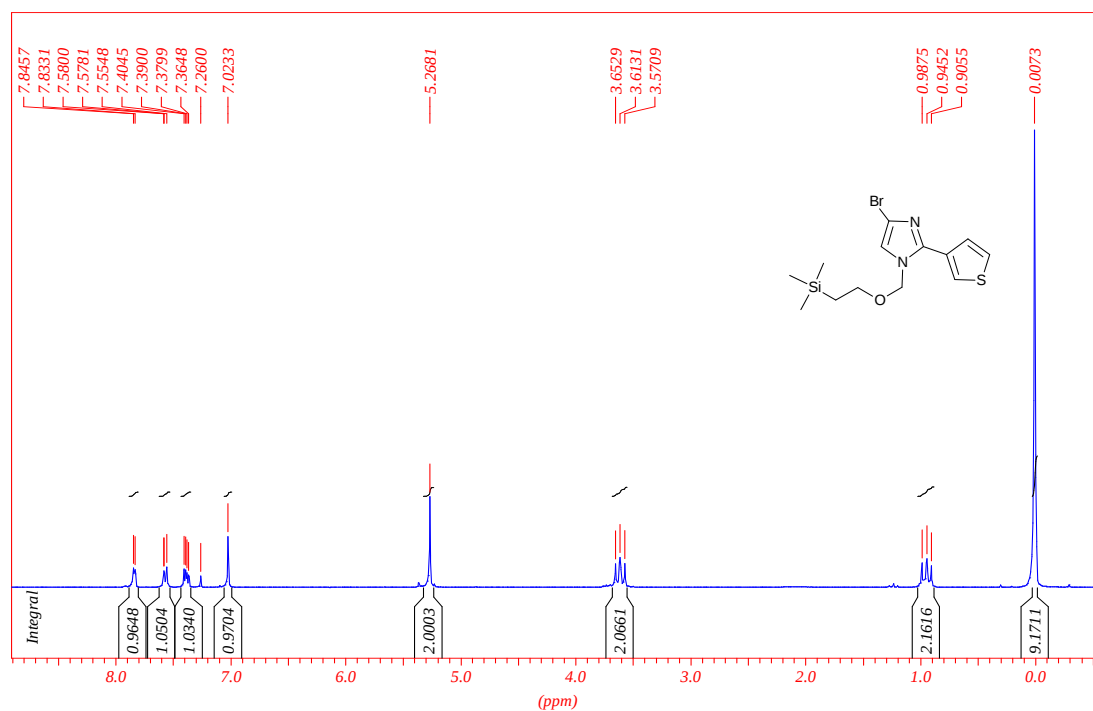
Spectrum

Line#:1 R.Time:3.092(Scan#:348)  
 MassPeaks:180  
 RawMode:Single 3.092(348) BasePeak:73.15(10119939)  
 BG Mode:None

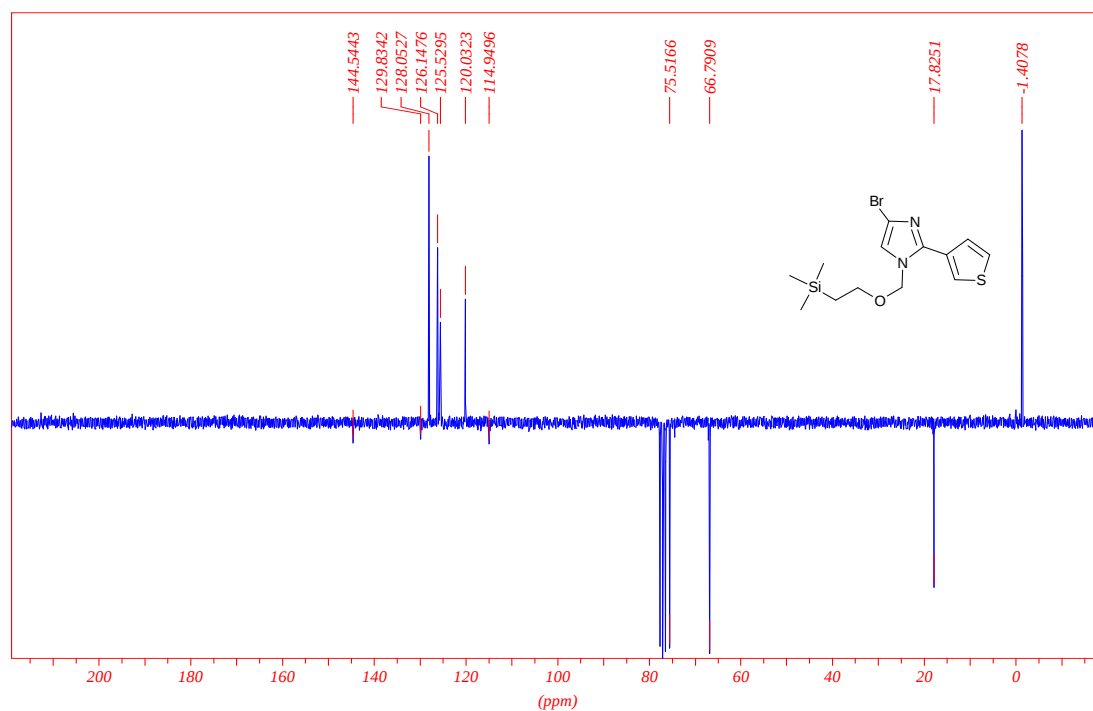


# Verbindung 92

$^1\text{H}$   $\text{CDCl}_3$



$^{13}\text{C}$   $\text{CDCl}_3$



# Verbindung 92

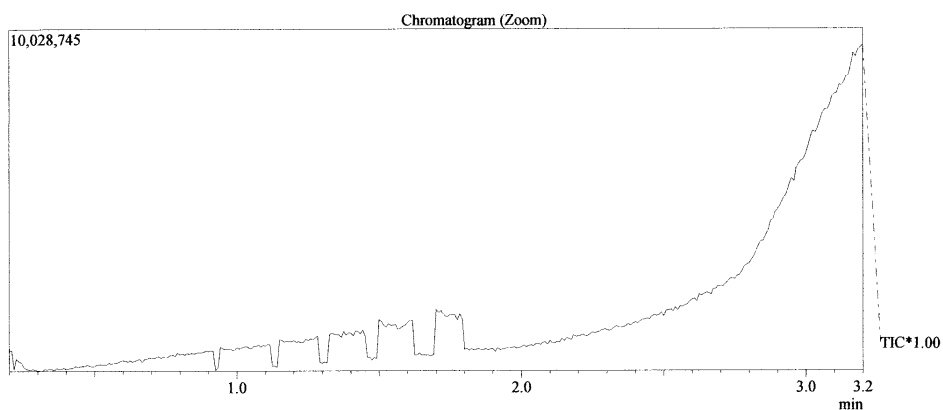
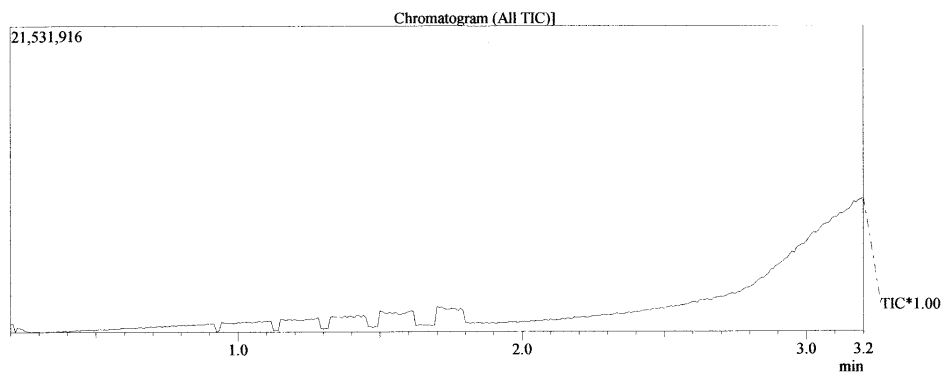
## GC-MS

PGU184

70°C

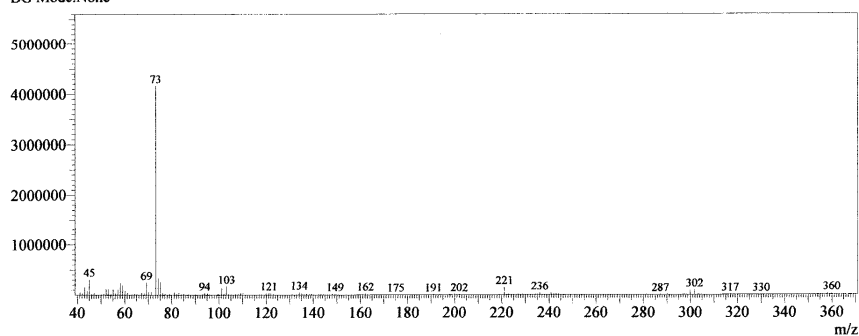
18.11.2010 11:55:43

C:\GCMSolution\Data\Project1\pgu184.QGD



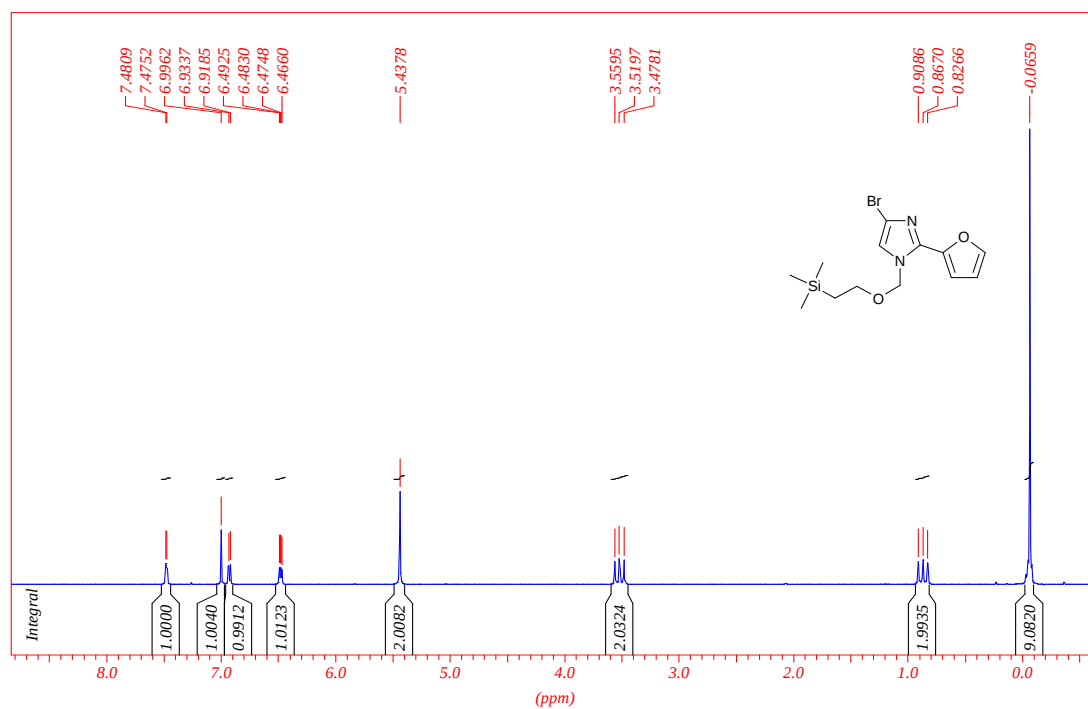
### Spectrum

Line#:1 R.Time:3.200(Scan#:361)  
 MassPeaks:139  
 RawMode:Single 3.200(361) BasePeak:73.15(4167842)  
 BG Mode:None

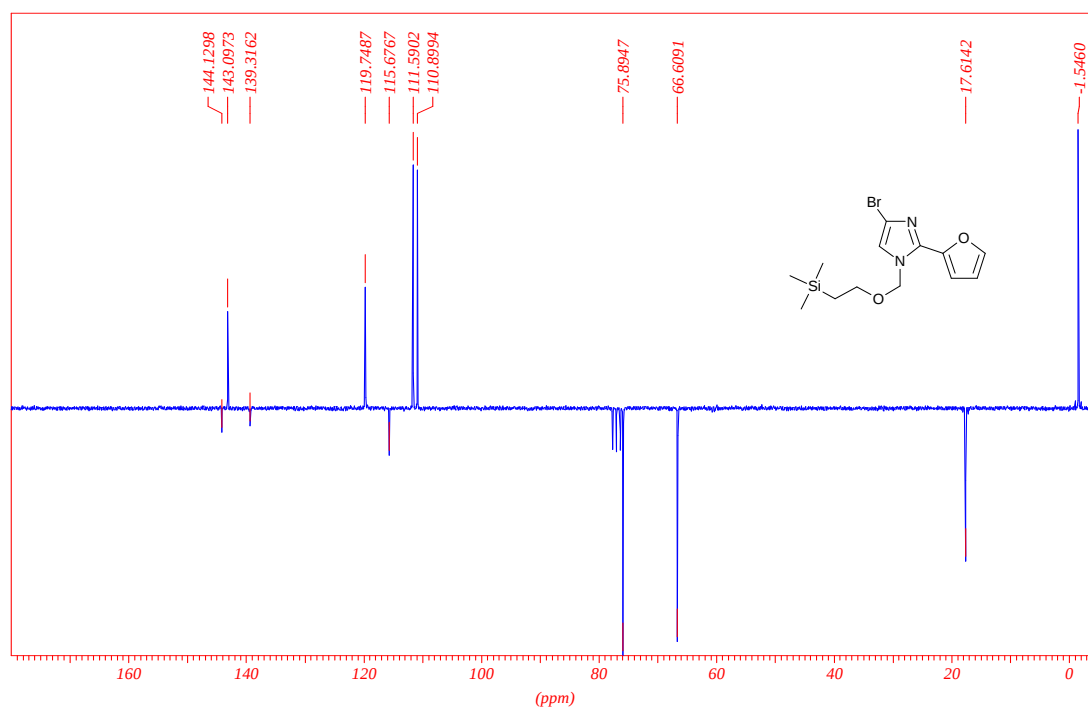


# Verbindung 93

$^1\text{H}$   $\text{CDCl}_3$



$^{13}\text{C}$   $\text{CDCl}_3$



# Verbindung 93

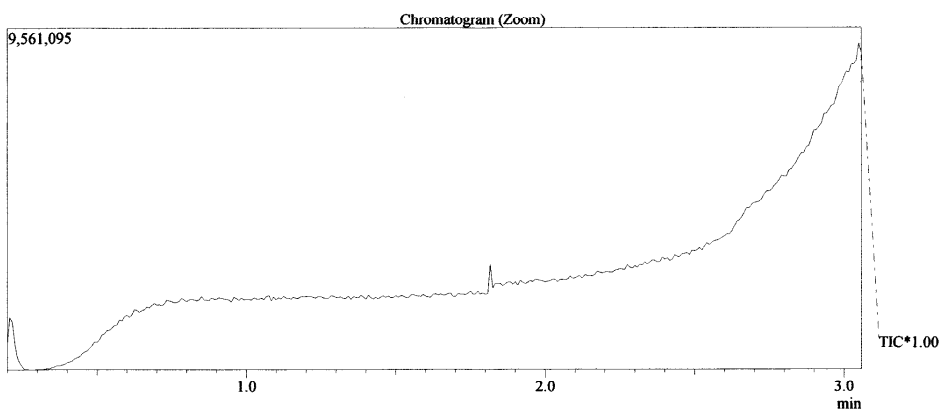
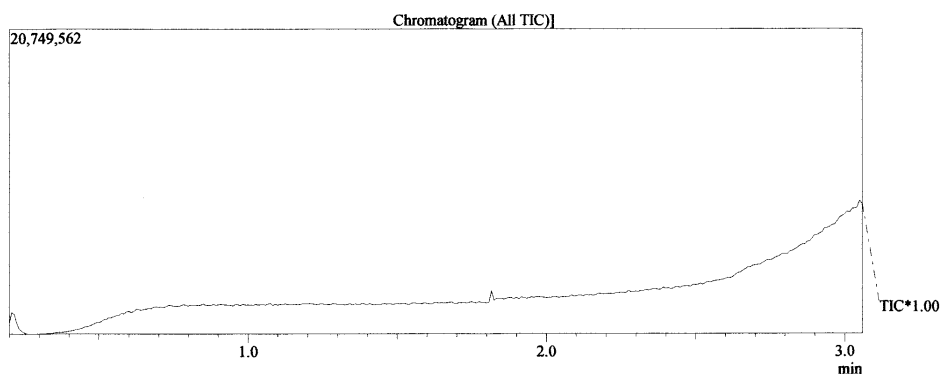
## GC-MS

PGU205

55°C

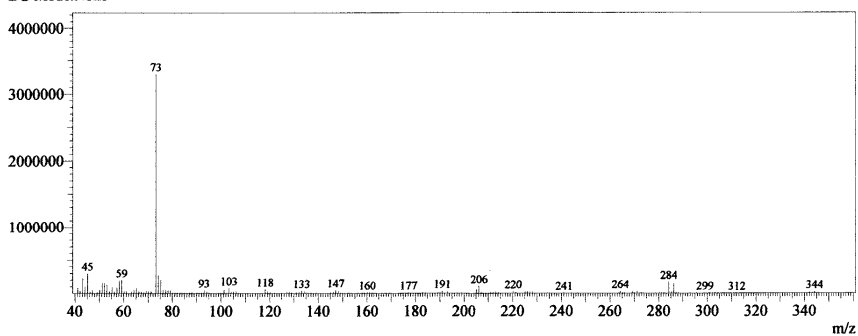
10.06.2011 12:15:28

C:\GCMSsolution\Data\Project1\pgu205.QGD



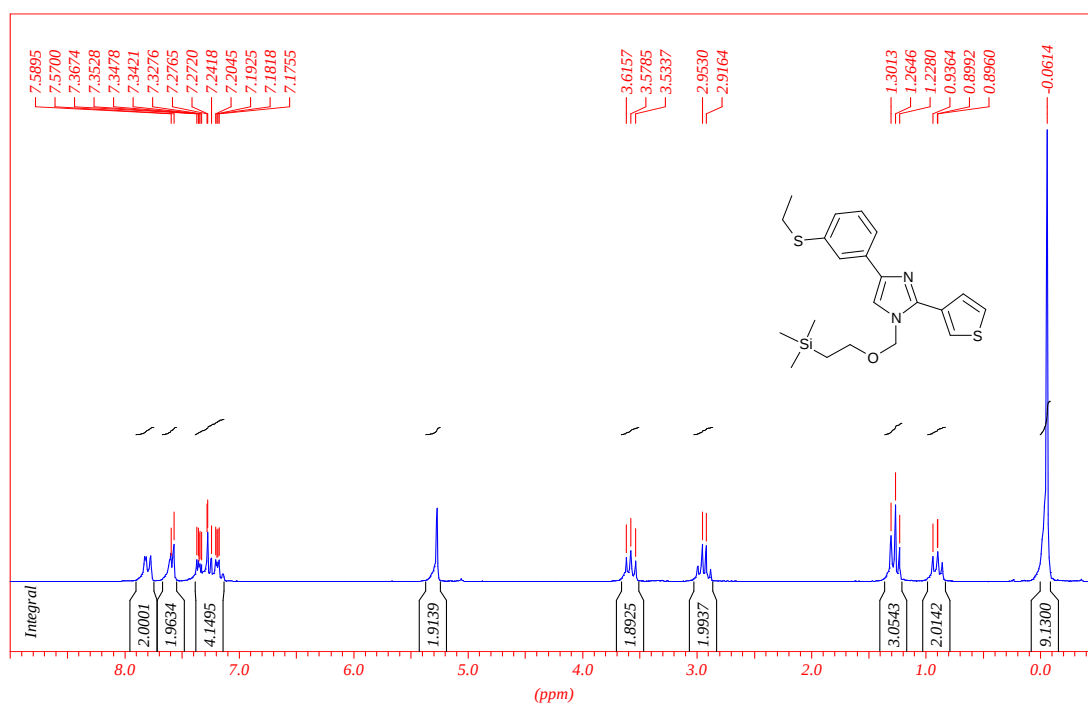
Spectrum

Line#:1 R.Time:3.058(Scan#:344)  
 MassPeaks:189  
 RawMode:Single 3.058(344) BasePeak:73.15(3301779)  
 BG Mode:None

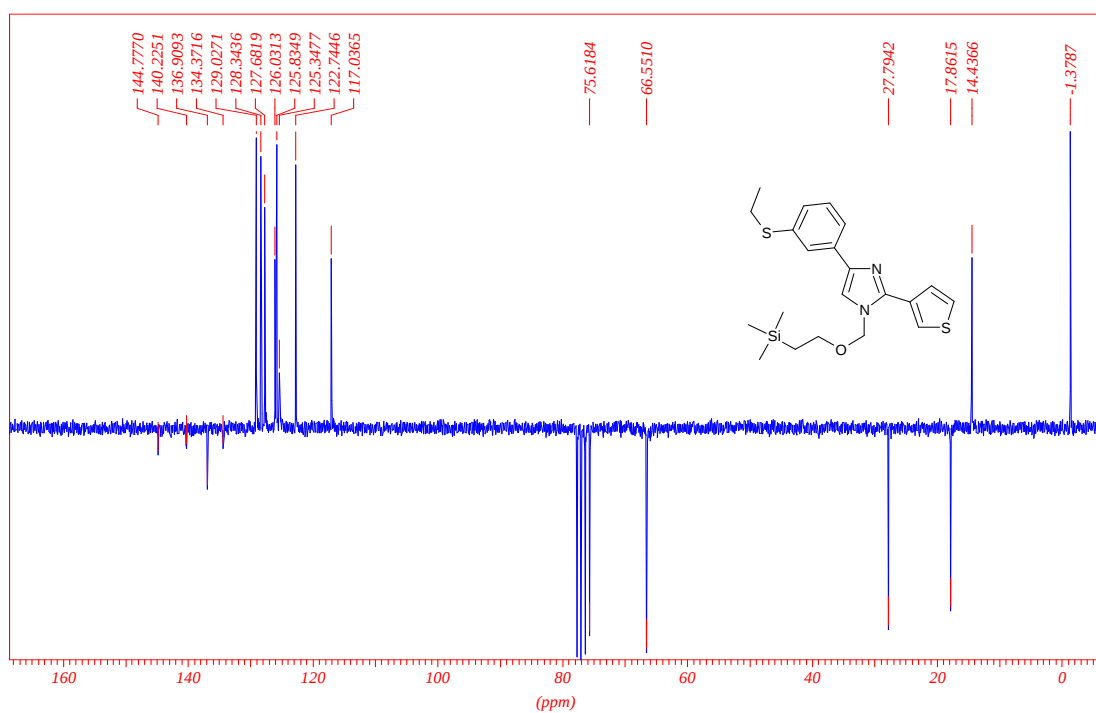


# Verbindung 94

$^1\text{H}$   $\text{CDCl}_3$



$^{13}\text{C}$   $\text{CDCl}_3$



# Verbindung 94

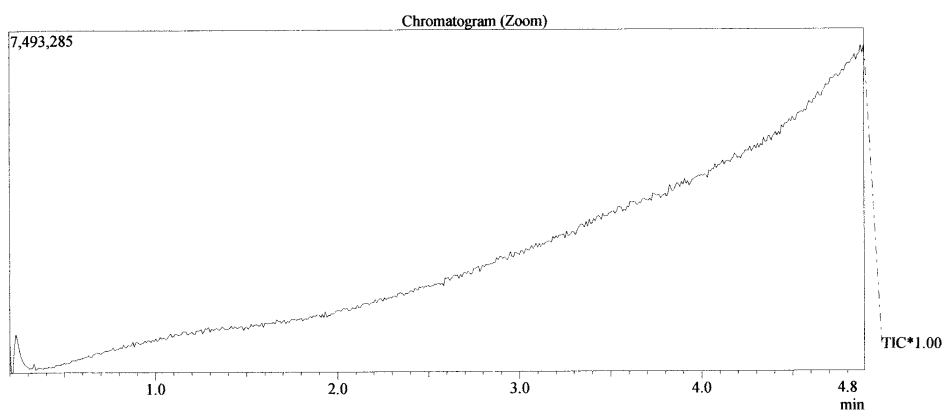
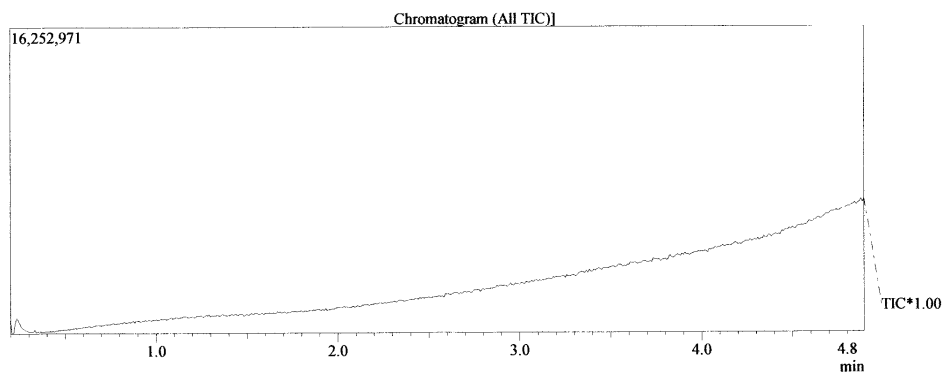
## GC-MS

PGU185

105°C

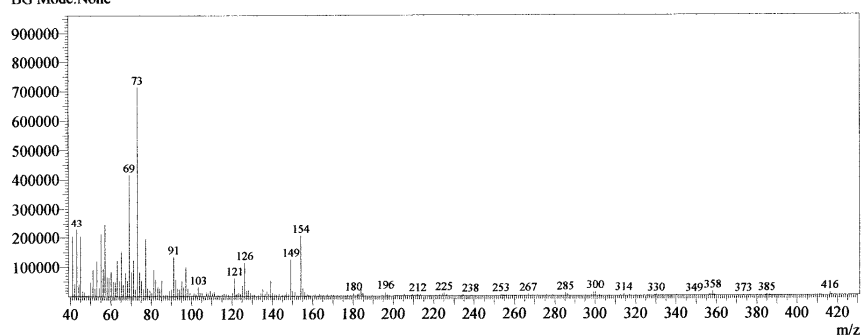
23.11.2010 14:05:46

C:\GCMSolution\Data\Project1\pgu185.QGD



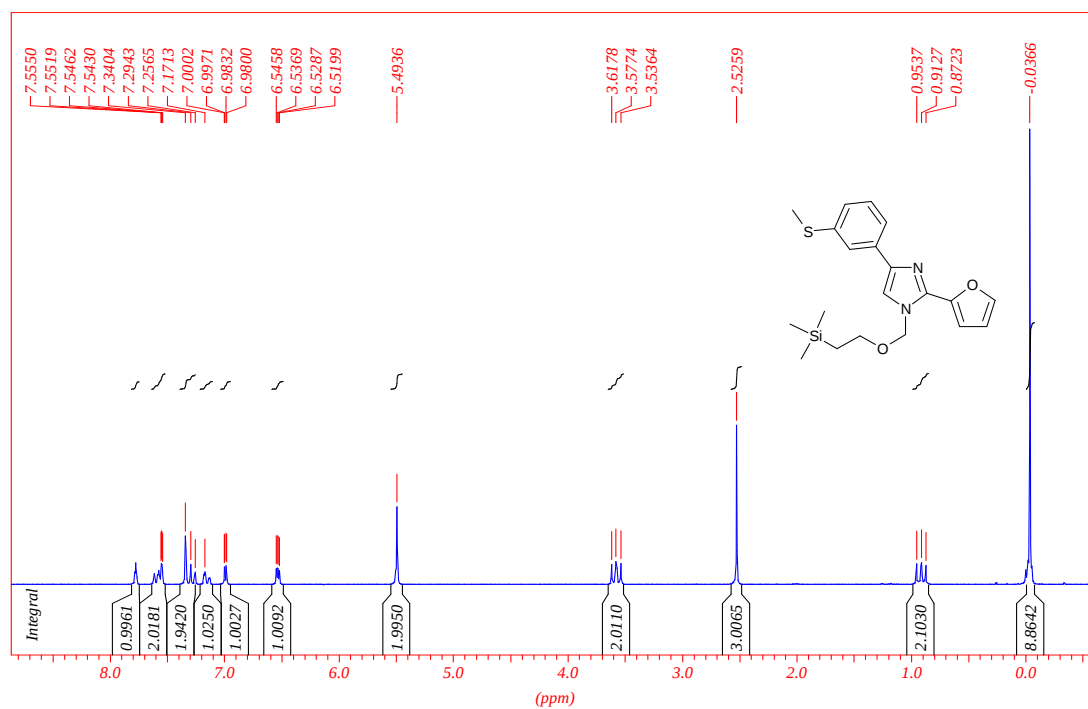
Spectrum

Line#:1 R.Time:4.833(Scan#:557)  
 MassPeaks:202  
 RawMode:Single 4.833(557) BasePeak:73.15(714448)  
 BG Mode:None

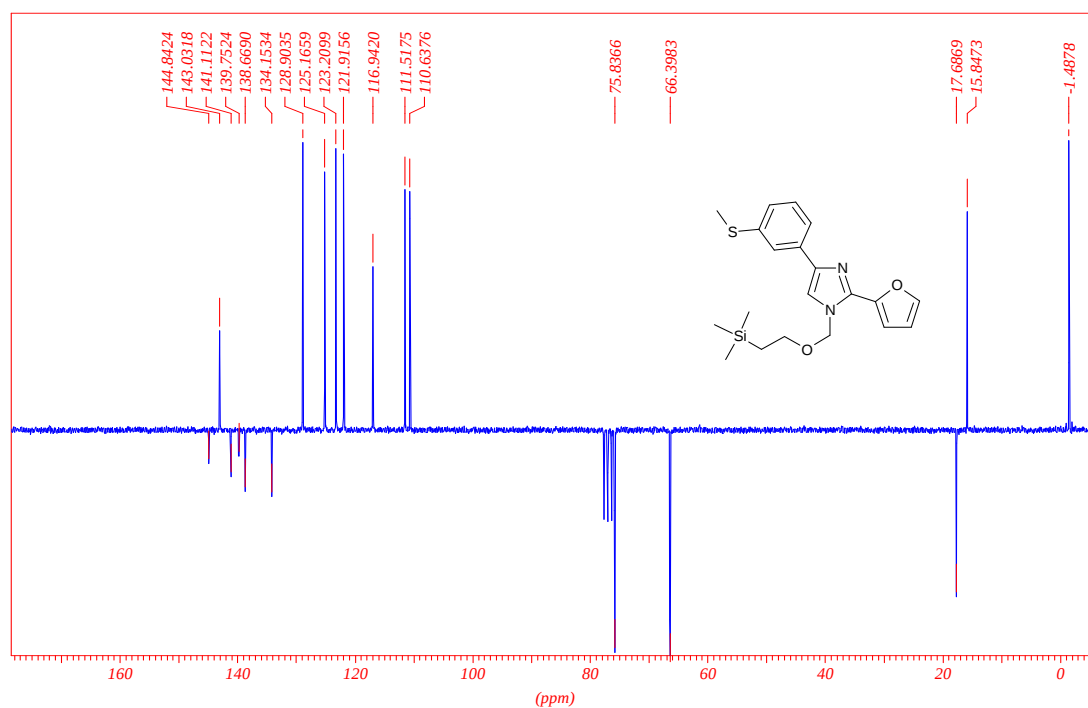


# Verbindung 95

$^1\text{H}$   $\text{CDCl}_3$



$^{13}\text{C}$   $\text{CDCl}_3$



# Verbindung 95

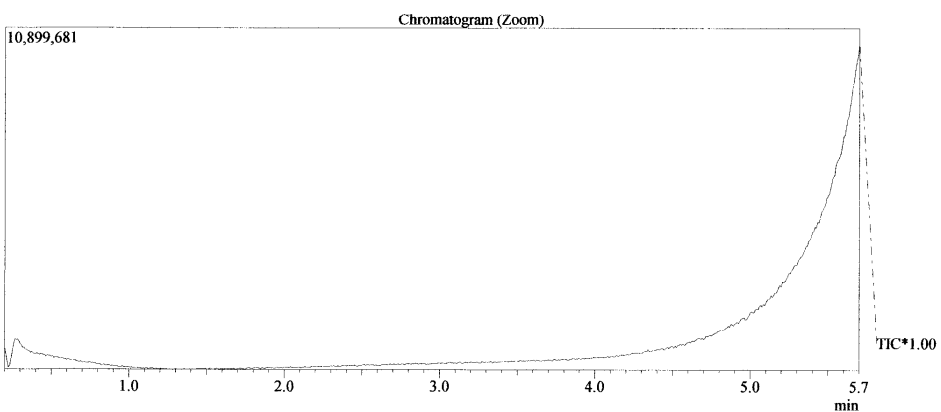
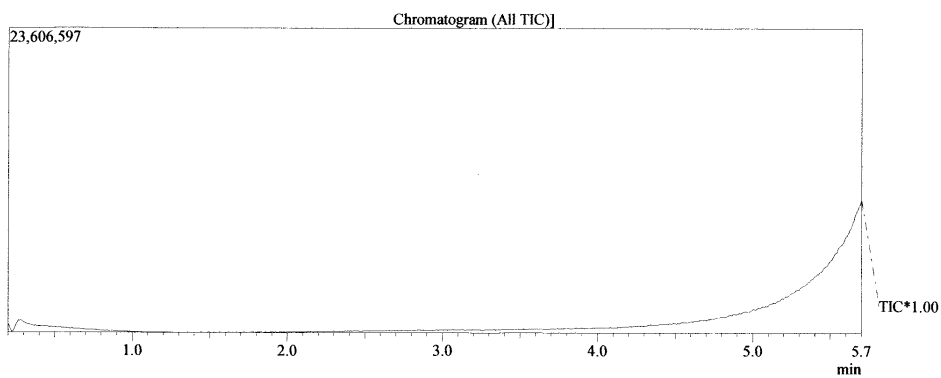
## GC-MS

PGU206

125°C

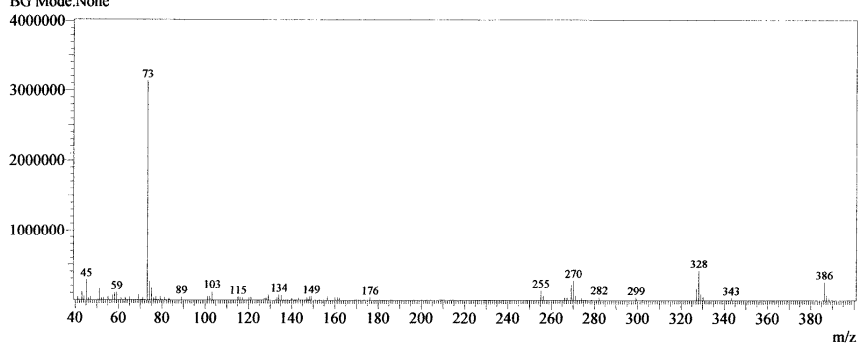
27.10.2011 12:15:03

C:\GCMSsolution\Data\Project1\pgu206.QGD



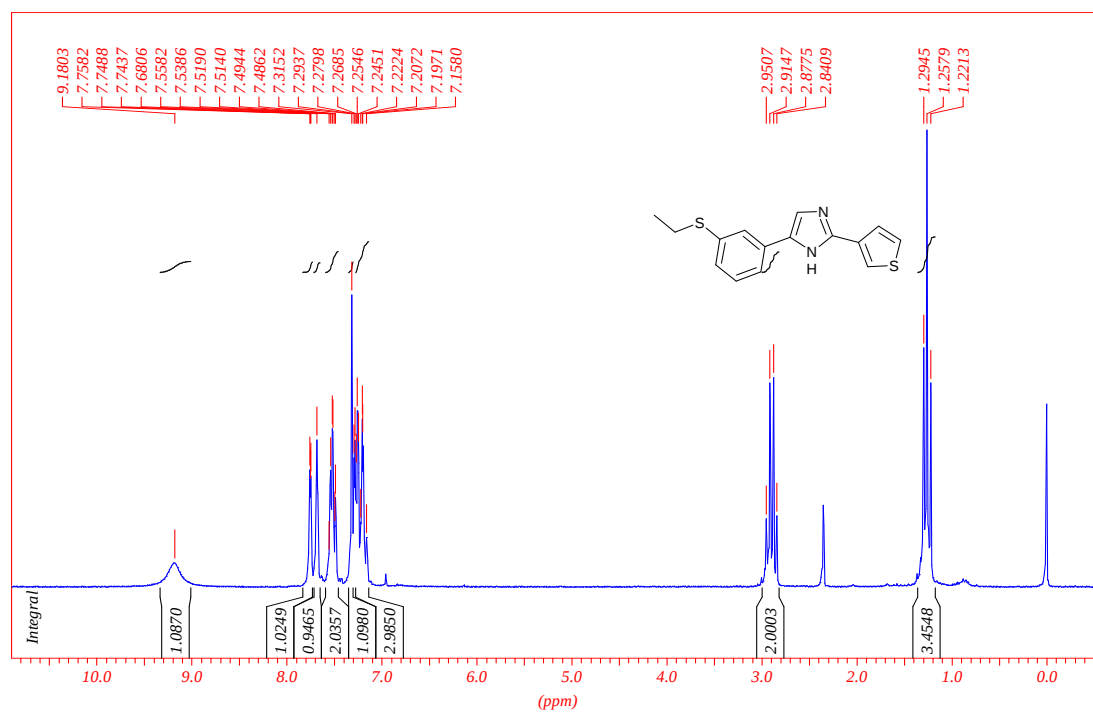
Spectrum

Line#:1 R.Time:5.700(Scan#:661)  
 MassPeaks:69  
 RawMode:Single 5.700(661) BasePeak:73.20(3139953)  
 BG Mode:None

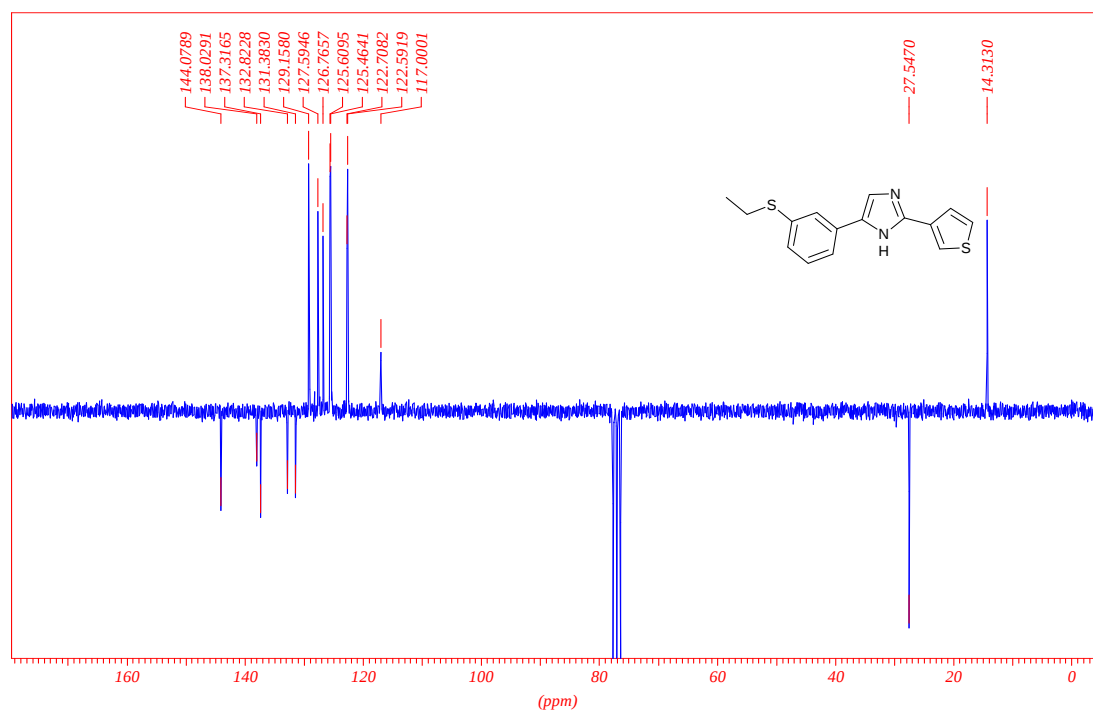


Verbindung 96

$^1\text{H}$   $\text{CDCl}_3$



$^{13}\text{C}$   $\text{CDCl}_3$



# Verbindung 96

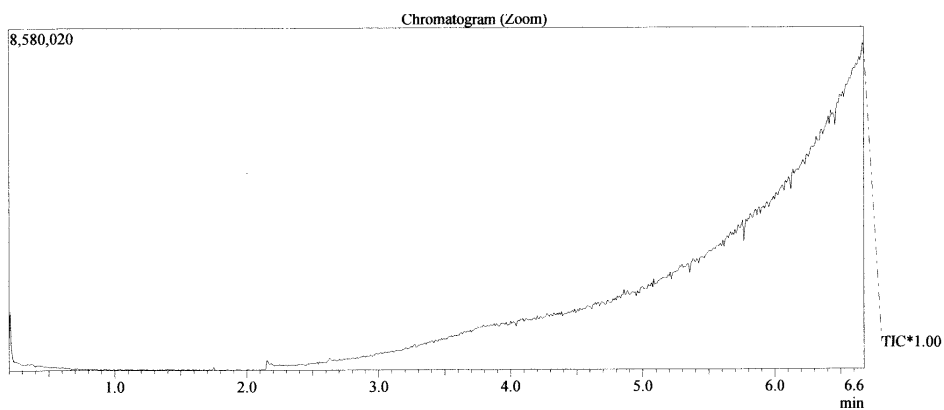
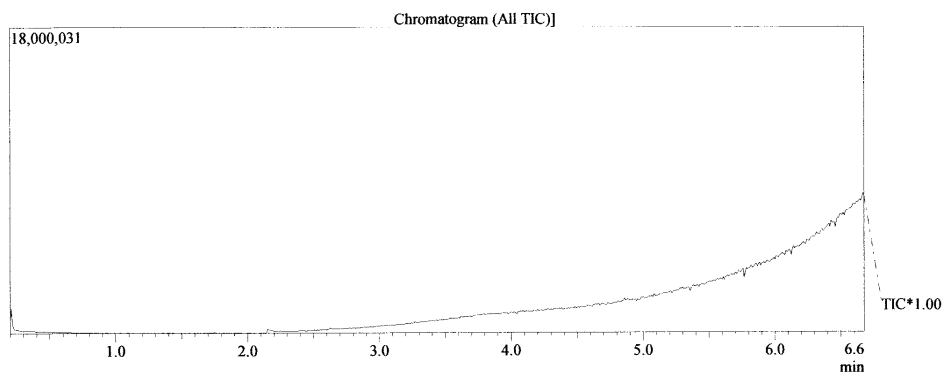
## GC-MS

PGU186

140°C

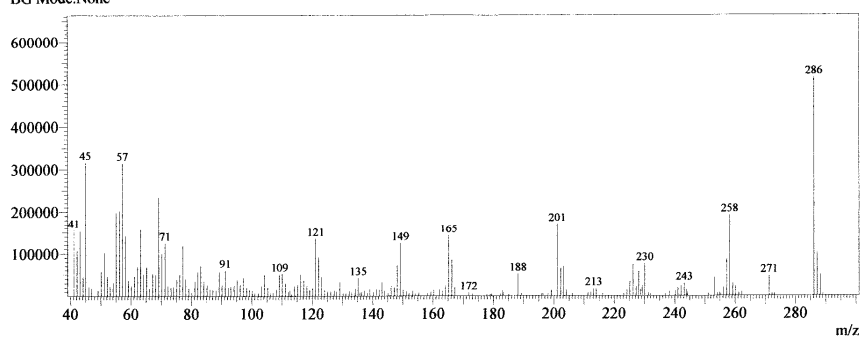
11.01.2011 12:30:17

C:\GCMSsolution\Data\Project1\pgu186.QGD



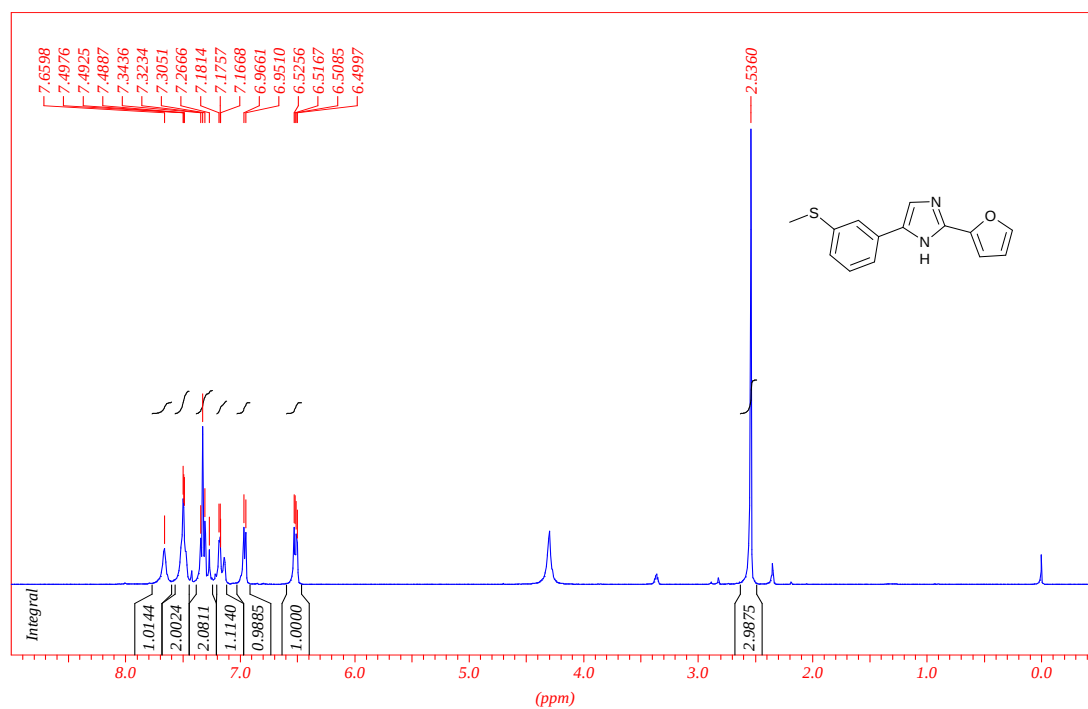
Spectrum

Line#:1 R.Time:6.667(Scan#:777)  
MassPeaks:188  
RawMode:Single 6.667(777) BasePeak:286.10(514812)  
BG Mode:None

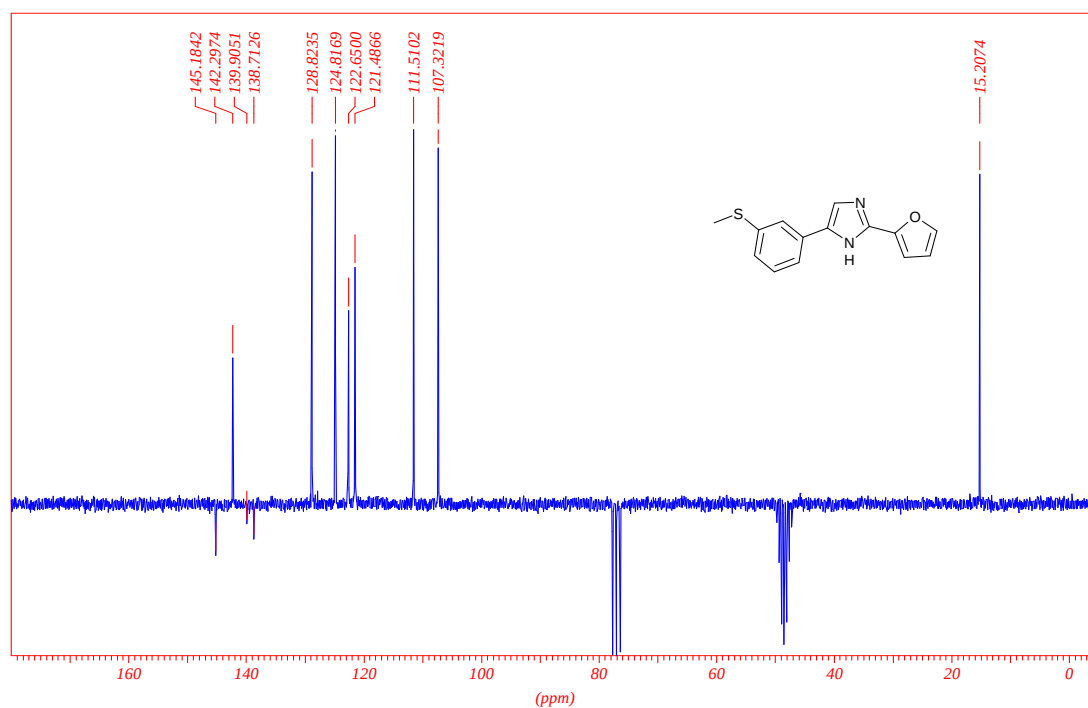


# Verbindung 97

$^1\text{H}$   $\text{CDCl}_3$



$^{13}\text{C}$   $\text{CDCl}_3$



# Verbindung 97

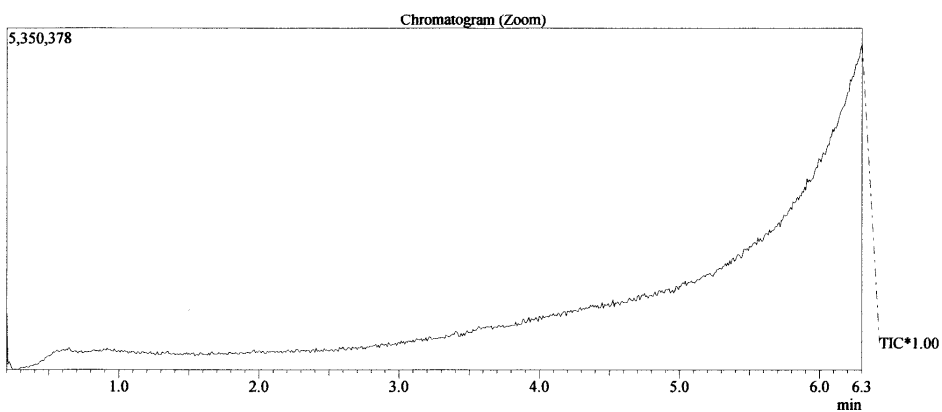
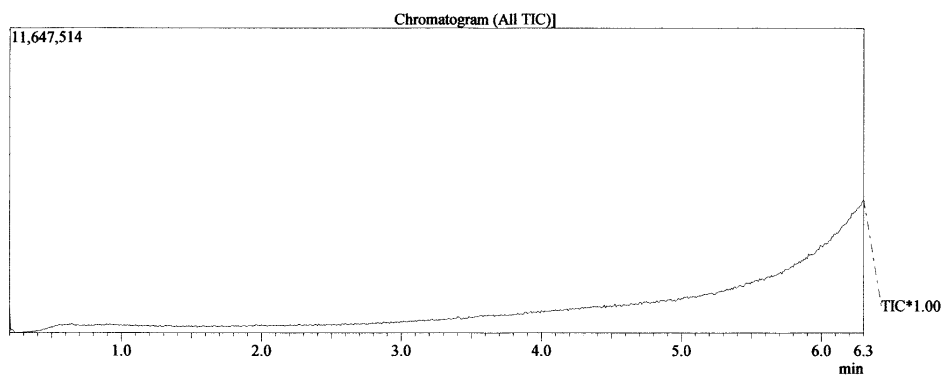
## GC-MS

PGU207

115°C

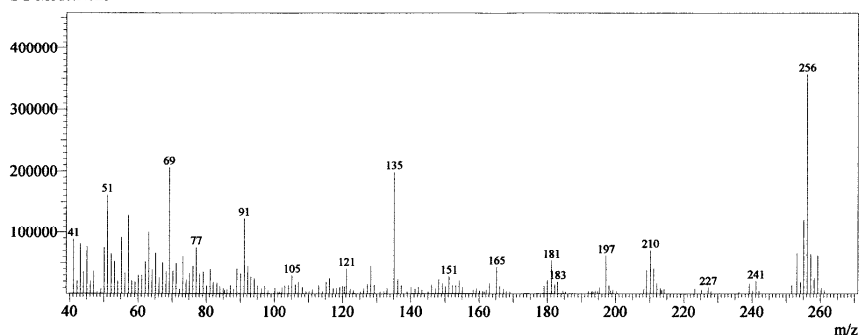
02.05.2011 13:17:00

C:\GCMSolution\Data\Project1\pgu207.QGD



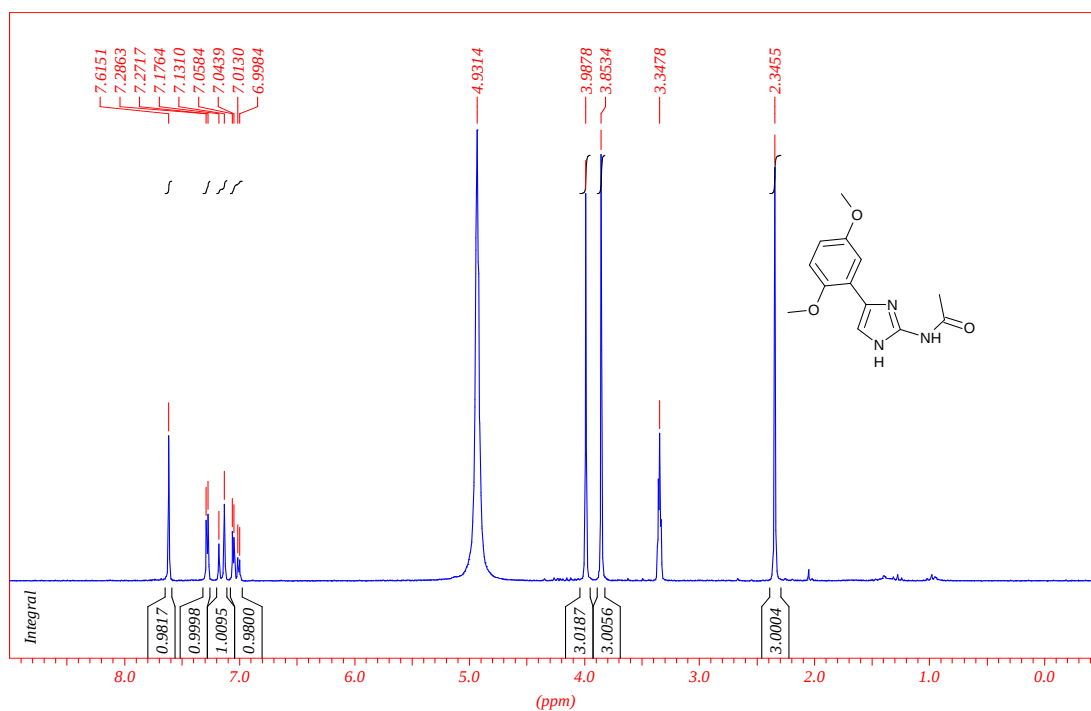
Spectrum

Line#: 1 R.Time: 6.300 (Scan#: 733)  
 MassPeaks: 168  
 RawMode: Single 6.300 (733) BasePeak: 256.20 (357200)  
 BG Mode: None

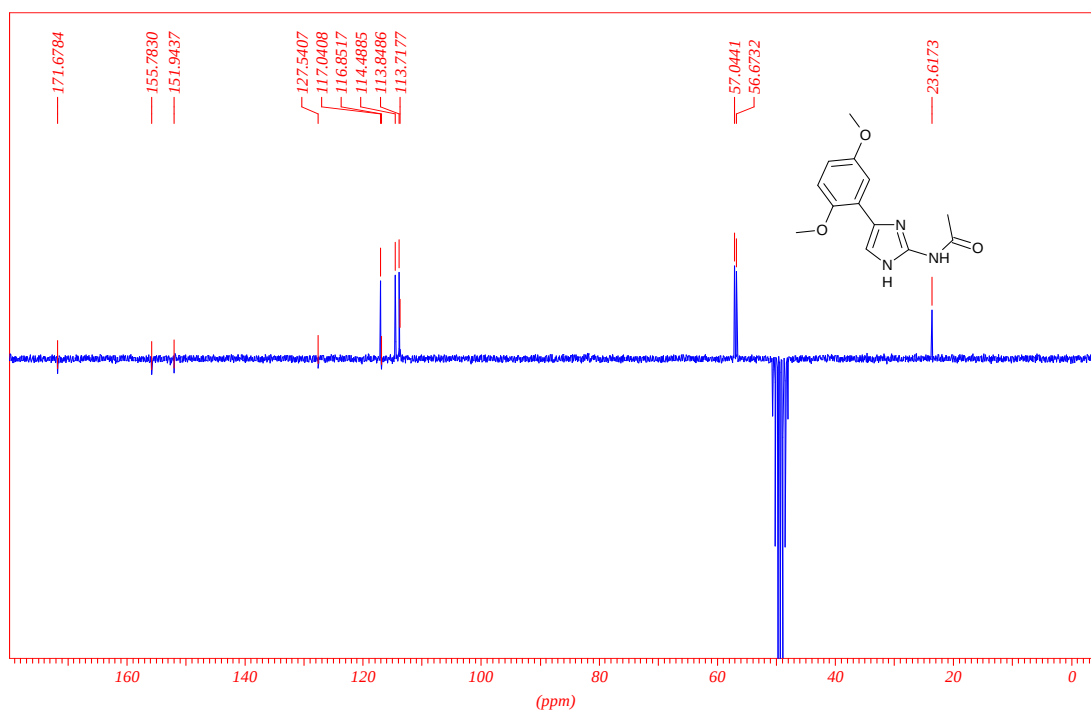


# Verbindung 98

$^1\text{H}$   $\text{CH}_3\text{OH}-d_4$



$^{13}\text{C}$   $\text{CH}_3\text{OH}-d_4$



# Verbindung 98

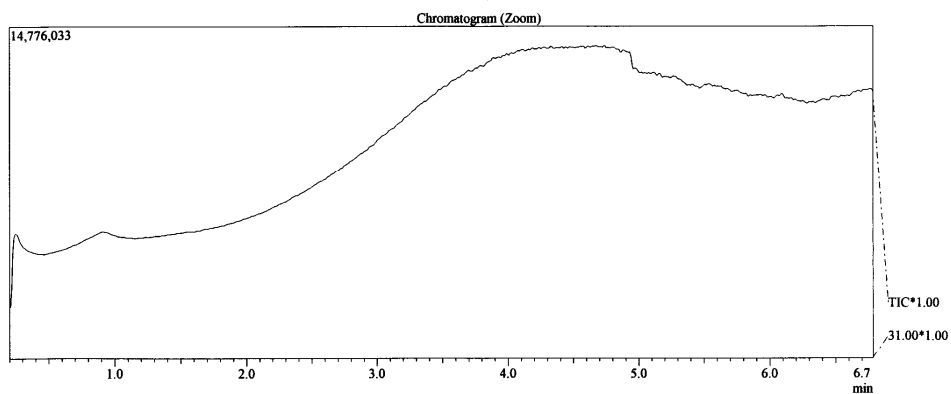
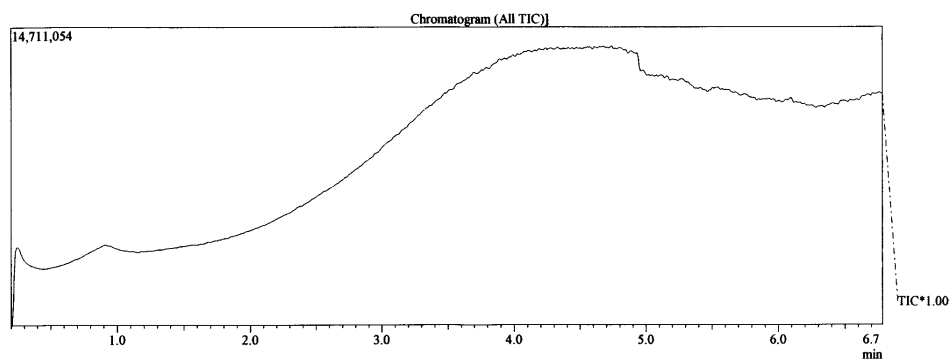
GC-MS

PGU 180

145°C

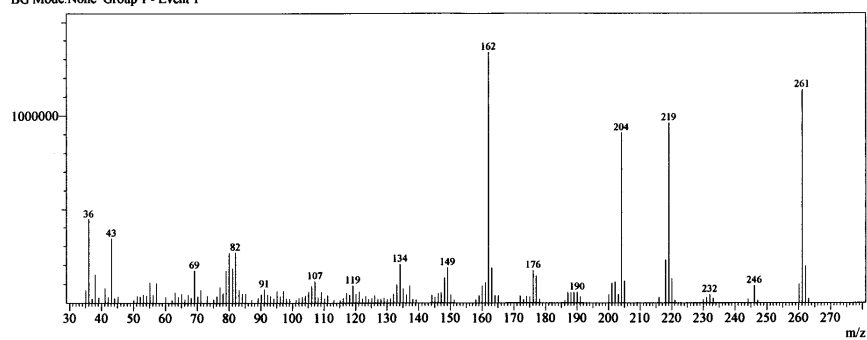
13.10.2010 11:19:08

C:\GCMSolution\Data\pgu180.QGD



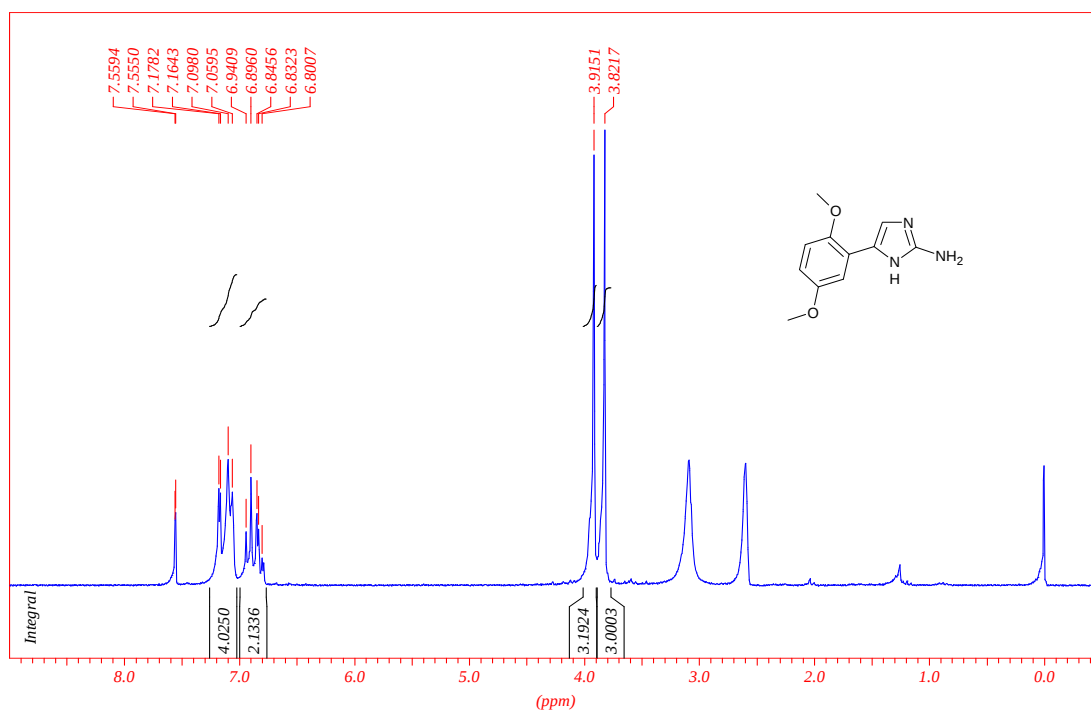
Spectrum

Line#:1 R.Time:4.758(Scan#:548)  
MassPeaks:141  
RawMode:Single 4.758(548) BasePeak:162.05(1337858)  
BG Mode:None Group 1 - Event 1

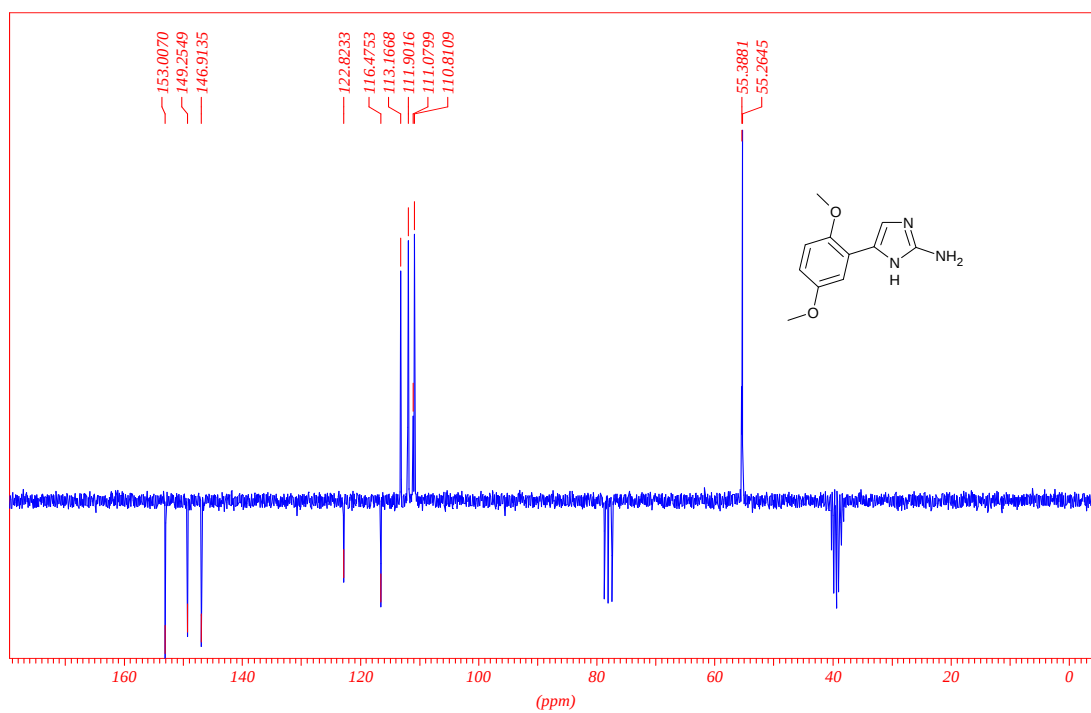


# Verbindung 99

$^1\text{H}$   $\text{CDCl}_3/\text{DMSO}-d_6$



$^{13}\text{C}$   $\text{CDCl}_3/\text{DMSO}-d_6$



# Verbindung 99

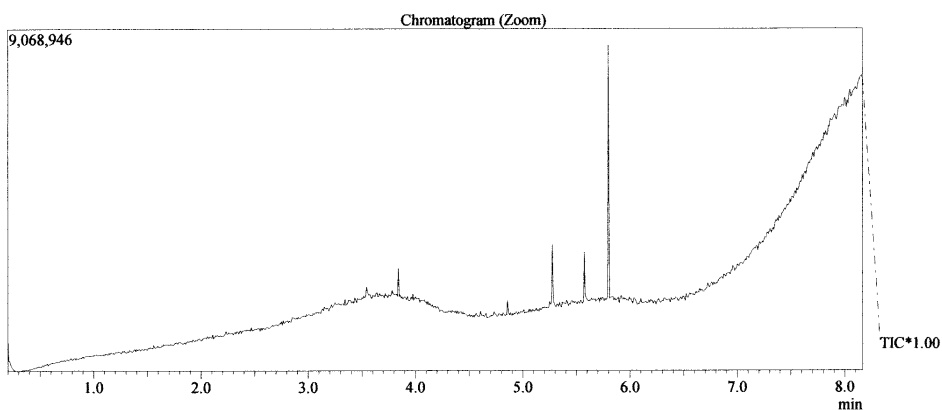
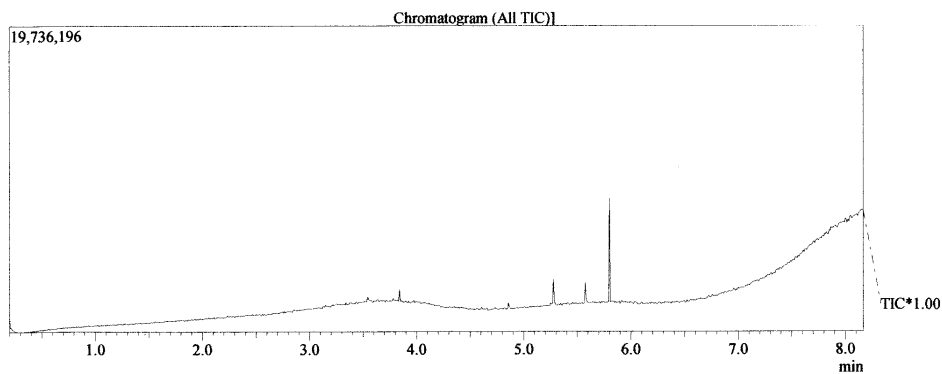
## GC-MS

PGU181

170°C

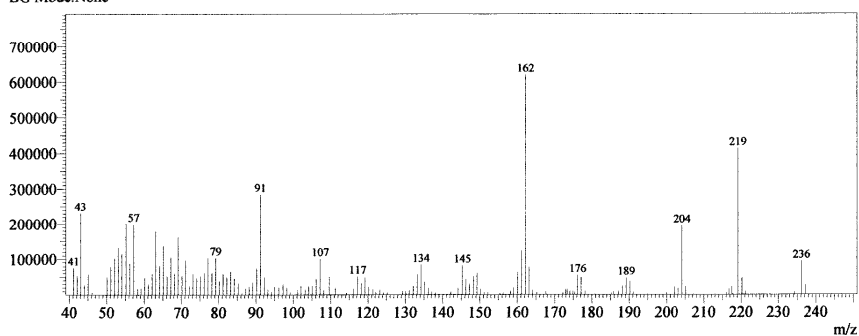
18.02.2011 14:26:59

C:\GCMSsolution\Data\Project1\pgu181.QGD



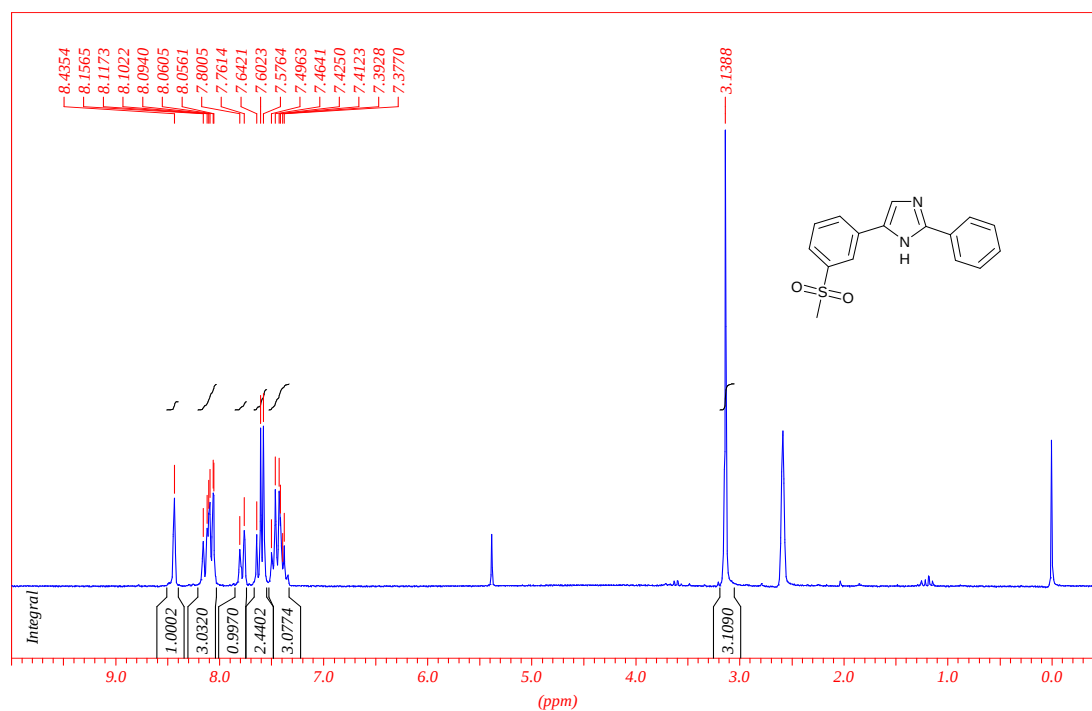
### Spectrum

Line#:1 R.Time:8.167(Scan#:957)  
 MassPeaks:138  
 RawMode:Single 8.167(957) BasePeak:162.20(619329)  
 BG Mode:None

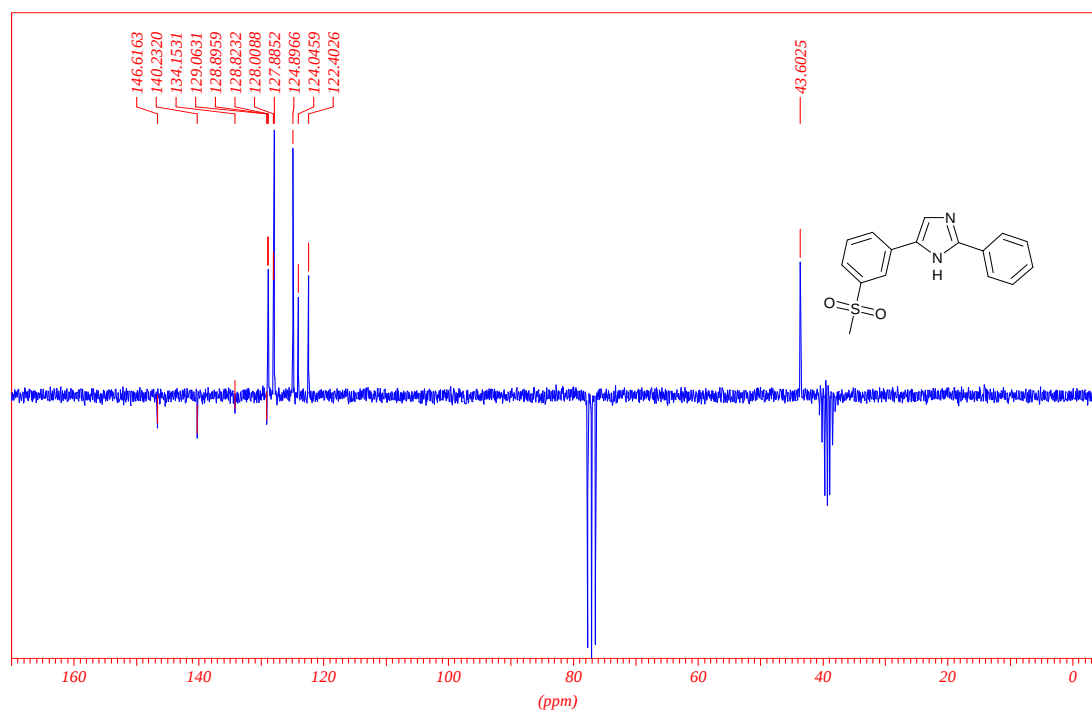


Verbindung 101

$^1\text{H}$   $\text{CDCl}_3$



$^{13}\text{C}$   $\text{CDCl}_3$



# Verbindung 101

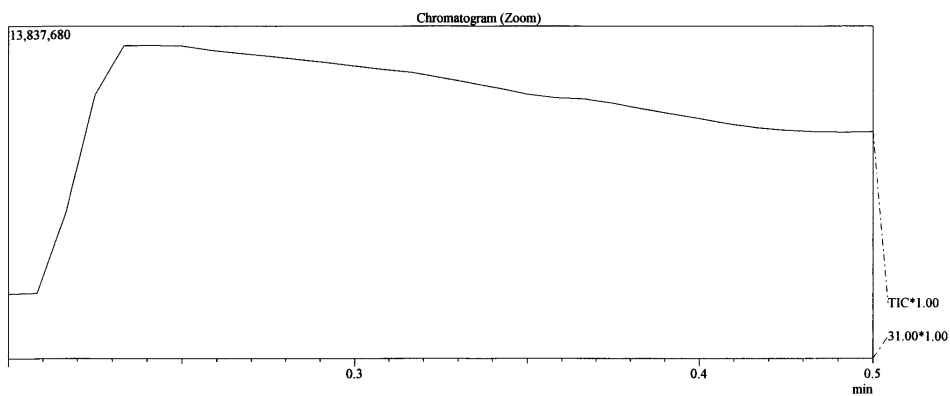
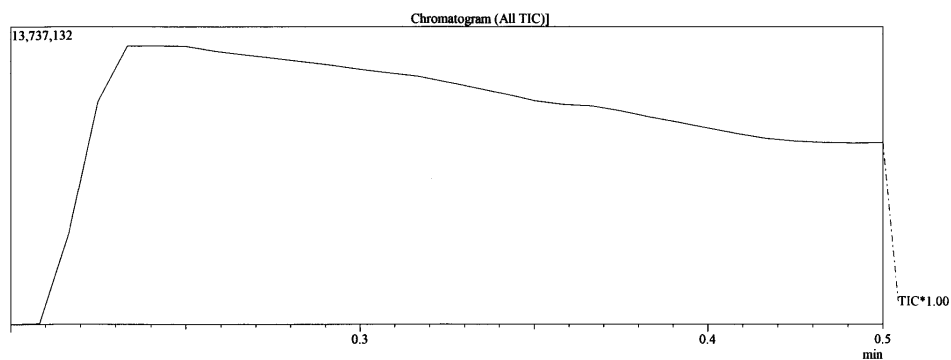
## GC-MS

PGU187

30°C

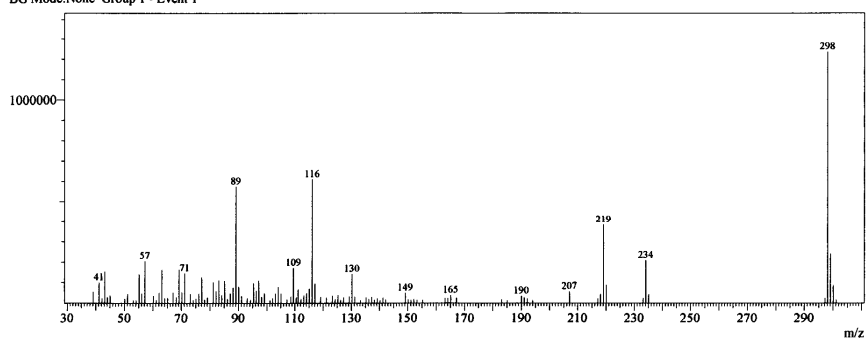
21.10.2010 13:49:46

C:\GCMSolution\Data\pgu187.QGD



Spectrum

Line#:1 RTime:0.450(Scan#:31)  
 MassPeaks:113  
 RawMode:Single 0.450(31) BasePeak:298.10(1236222)  
 BG Mode:None Group 1 - Event 1



### 10. Referenzen

Adersen, A.; Kjolbye, A.; Dall, O.; Jäger, A. K. Acetylcholinesterase and butyrylcholinesterase inhibitory compounds from *Corydalis cava*. Schweigg. & Kort. *J Ethnopharmacol* **2007**, 113, 179-182.

Andic, M. Diplomarbeit Universität Wien in Prep.

Asproni, B.; Talani, G.; Busonero, F.; Pau, A.; Sanna, S.; Cerki, R.; Mascia, M. P.; Sanna, E.; Biggio, G. Synthesis, structure-activity relationships at the GABA(A) receptor in rat brain, and differential electrophysiological profile at the recombinant human GABA(A) receptor of a series of substituted 1,2-diphenylimidazoles. *J Med Chem* **2005**, 48, 2638-2645.

Begovic, M. Diplomarbeit Universität Wien in Prep.

Berger, M. Psychische Erkrankungen: Klinik und Therapie. Urban&Fischer Verlag, **2004**.

Breitner, J. C. Inflammatory processes and antiinflammatory drugs in Alzheimer's disease: a current appraisal. *Neurobiol Aging* **1996**, 17, 789.

Brookmeyer, R.; Johnson, E.; Ziegler-Graham, K.; Arrighi, H. M. Forecasting the global burden of Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement* **2007**, 3, 186-191.

Brunhofer, G. Pharmakologisches Wirkprofil zweier Imidazolderivate (IL-308, IL-310) auf isolierte Präparate vom Meerschweinchen im Vergleich mit Resveratrol. Diplomarbeit Universität Wien

Carolan, C. G.; Dillon, G. P.; Gaynor, J. M.; Reidy, S.; Ryder, S. A.; Khan, D.; Marquez, J. F.; Gilmer, J. F. Isosorbide-2-carbamate esters: potent and selective butyrylcholinesterase inhibitors. *J Med Chem* **2008**, 51, 6400-9.

Carolan, C. G.; Dillon, G. P.; Khan, D.; Ryder, S. A.; Gaynor, J. M.; Reidy, S.; Marquez, J. F.; Jones, M.; Holland, V.; Gilmer, J. F. Isosorbide-2-benzyl carbamate-5-salicylate, a peripheral anionic site binding subnanomolar selective butyrylcholinesterase inhibitor. *J Med Chem* **2010**, 53, 1190-9.

Dalija, A. Diplomarbeit Universität Wien 2011

Das, U. N. Acetylcholinesterase and butyrylcholinesterase as possible markers of lowgrade systemic inflammation. *Med Sci Monit* **2007**, 13, RA214–21.

Darvesh, S.; Hopkins, D.A.; Geula, C. Neurobiology of butyrylcholinesterase. *Nat Rev Neurosci* **2003**, 4, 131–8.

Darvesh, S.; McDonald, R.; Darvesh, K.; Mataija, D.; Conrad, S.; Gomez, G.; Walsh, R.; Martin, E. Selective reversible inhibition of human

butyrylcholinesterase by aryl amide derivatives of phenothiazine. *Bioorg Med Chem*, **2007**, 15, 6367-78.

Decker, M.; Kraus, B.; Heilmann, J. Design, synthesis and pharmacological evaluation of hybrid molecules out of quinazolinimines and lipoic acid lead to highly potent and selective butyrylcholinesterase inhibitors with antioxidant properties. *Bioorg Med Chem* **2008**, 16, 4252-61.

De Felice, F. G.; Vieira, M. N.; Saraiva, L. M.; Figueroa-Villar, J. D.; Garcia-Abreu, J.; Liu, R.; Chang, L.; Klein, W. L.; Ferreira, S. T. Targeting the neurotoxic species in Alzheimer's disease: inhibitors of Abeta oligomerization. *FASEB J* **2004**, 18, 1366-1372.

Dillon, G. P.; Gaynor, J. M.; Khan, D.; Carolan, C. G.; Ryder, S. A.; Marquez, J. F.; Reidy, S.; Gilmer, J. F. Isosorbide-based cholinesterase inhibitors; replacement of 5-ester groups leading to increased stability. *Bioorg Med Chem* **2010**, 18, 1045-53.

Eicher, T.; Hauptmann, S. Chemie der Heterocyclen; Georg Thieme Verlag Stuttgart, **1994**, 165-174.

Ellman, G.; Courtney, K.; Andres, V. J.; Feather-Stone, R. A new and rapid colorimetric determination of acetylcholinesterase activity. *Biochem Pharmacol* **1961**, 7, 88-95.

Elsinghorst, P. W.; Tanarro, C. M.; Gütschow, M. Novel heterobivalent tacrine derivatives as cholinesterase inhibitors with notable selectivity toward butyrylcholinesterase. *J Med Chem* **2006**, 49, 7540-4.

Fantini, M.; Rivara, M.; Zuliani, V.; Kalmar, C. L.; Vacondio, F.; Silva, C.; Baheti, A. R.; Singh, N.; Merrick, E. C.; Katari, R. S.; Cocconcelli, G.; Ghiron, C.; Patel, M. K. 2,4(5)-Diarylimidazoles as inhibitors of hNav1.2 sodium channels: Pharmacological evaluation and structure property relationships. *Bioorg Med Chem* **2009**, 17, 3642-3648.

Farlow, M.; Miller, M.; Pejovic, V. Treatment options in Alzheimer's disease: maximizing benefit, managing expectations. *Dement Geriatr Cogn Disord* **2008**, 25, 408-22.

Frisoni, G.B. Treatment of Alzheimer's disease with acetylcholinesterase inhibitors: bridging the gap between evidence and practice. *J Neurology* **2001**, 248, 551-557.

Sachs, L. Statistische Methoden, Springer Verlag, **1993**

Furchgott, R. F.; Zawadzki, J. V. The obligatory role of endothelial cells in the relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine. *Nature* **1980b**, 288, 373-376.

Furchgott, R. F.; Zawadzki, J. V.; Cherry, P. D.; Role of endothelium in the vasodilator response to acetylcholine. In *Vasodilatation*, edited by Vanhoutte, P.; Leusen, I. New York, *Raven Press* **1981**, pp 49-66.

Furchgott, R. F. Studies on Relaxation of Rabbit Aorta by Sodium Nitrite: the Basis for the Proposal that the Acid-activatable Inhibitory Factor from Retractor Penis is Inorganic Nitrite and the Endothelium-derived Relaxing Factor is Nitric Oxide. In: *Vasodilatation: Vascular Smooth Muscle, Peptides, and Endothelium*, (edited by P. M. Vanhoutte), New York, *Raven Press* **1988**, pp. 401-414.

Giacobini, E. Cholinesterase inhibitors: new roles and therapeutic alternatives. *Pharmacol Res* **2004**, 50, 433-40.

Greig, N.; Utsuki, T.; Ingram, D.; Wang, Y.; Pepeu, G.; Scali, C.; Yu, Q.; Mamczarz, J.; Holloway, H.; Giordano, T.; Chen, D.; Furukawa, K.; Sambamurti, K.; Brossi, A.; Lahiri, D. Selective butyrylcholinesterase inhibition elevates brain acetylcholine, augments learning and lowers Alzheimer beta-amyloid peptide in rodent. *Proc Natl Acad Sci U S A* **2005**, 102, 17213-8.

Hager, S. Diplomarbeit Universität Wien 2011

Hunter, J. M.; Kwan, J.; Malek-Ahmadi, M.; Maarouf, C. L.; Kokjohn, T. A.; Belden, C. M.; Sabbagh, M. N.; Beach, T. G.; Roher, A. E. Morphological and Pathological Evolution of the Brain Microcirculation in Aging and Alzheimer's Disease. *PLoS One*. **2012**, 7(5), 36893.

Imanovic, L. Diplomarbeit Universität Wien 2012

Järvinen, P.; Vuorela, P.; Hatakka, A.; Fallarero, A. Potency determinations of acetylcholinesterase inhibitors using Ellman's reaction-based assay in screening: Effect of assay variants. *Anal Biochem* **2011**, 408, 166-168.

Karlsson, D.; Fallarero, A.; Brunhofer, G.; Guzik, P.; Prinz, M.; Erker, T.; Vuorela, P. Identification and characterization of diarylimidazoles as hybrid inhibitors of butyrylcholinesterase and amyloid beta fibril formation. *Eur J Pharm Sci* **2012**, 45, 169-183.

Khanna, I. K.; Weier, R. M.; Yu, Y.; Xu, X. D.; Koszyk, F. J.; Collins, P. W.; Koboldt, C. M.; Veenhuizen, A. W.; Perkins, W. E.; Casler, J. J.; Masferrer, J. L.; Zhang, Y. Y.; Gregory, S. A.; Seibert, K.; Isakson, P. C. *J Med Chem* **1997**, 40, 1634-1647.

Khanna, I. K.; Yu, Y.; Huff, R. M.; Weier, R. M.; Xu, X.; Koszyk, F. J.; Collins, P. W.; Cogburn, J. N.; Isakson, P. C.; Koboldt, C. M.; Masferrer, J. L.; Perkins, W. E.; Seibert, K.; Veenhuizen, A. W.; Yuan, J.; Yang, D. C.; Zhang, Y. Y. *J Med Chem* **2000**, 43, 3168-3185.

Knapp, S.; Albaneze, J.; Schugar, H. J. Allylation of Imidazoles. The Beneficial Effect of Imidazole Ligands on ( $\pi$ -Allyl)nickel Coupling. *J Org Chem* **1993**, 58 (10), 997-998.

Koch, K. Diplomarbeit Universität Wien in Prep.

Koch-Weser, J. Effect of rate change on strength and time course of contraction of papillary muscle. *Am J Physiol* **1963**, 204, 451-457.

Kumar, D.; Kumar, N. M.; Patel, G.; Gupta, S.; Varma, R. S. A facile and eco-friendly synthesis of diarylthiazoles and diarylimidazoles in water. *Tetrahedron Letters* **2011**, 52(16), 1983-1986.

Langhammer, I. Untersuchungen zur Synthese imidazolhaltiger Arzneistoffe. Dissertation Universität Wien **2003**

Langhammer, I.; Erker, T. Synthesis of 2,4-diarylimidazoles through Suzuki cross-coupling reactions of imidazole halides with arylboronic acids. *Heterocycles* **2005**, 65, 1975-1984.

Langhammer, I.; Erker, T. Synthesis of 1,2-disubstituted imidazoles via cross-coupling and substitution reactions. *Heterocycles* **2005**, 65 (11), 2721-2728.

Lane, R.; Potkin, S.; Enz, A. Targeting acetylcholinesterase and butyrylcholinesterase in dementia. *Int J Neuropsychopharmacol* **2006**, 9, 101-24.

Law, A.; Gauthier, S.; Quirion, R. Say NO to Alzheimer's disease: the putative links between nitric oxide and dementia of the Alzheimer's type. *Brain Res Rev* **2001**, 35, 73-96.

LeVine, H. Thioflavine T interaction with synthetic Alzheimer's disease beta-amyloid peptides: detection of amyloid aggregation in solution. *Protein Sci* **1993**, 2, 404-410.

Liston, D.; Nielsen, J.; Villalobos, A.; Chapin, D.; Jones, S.; Hubbard, S.; Shalaby, I.; Ramirez, A.; Nason, D.; White, W. Pharmacology of selective acetylcholinesterase inhibitors: implications for use in Alzheimer's disease. *Eur J Pharmacol* **2004**, 486, 9-17.

Little, T. L.; Webber, S. E. A Simple and Practical Synthesis of 2-Aminoimidazoles. *J Org Chem* **1994**, 59, 7299-7305.

Liu, R.; Yuan, B.; Emadi, S.; Zameer, A.; Schulz, P.; McAllister, C; Lyubchenko, Y.; Goud, G.; Sierks, M.R. Single chain variable fragments against beta-amyloid (A $\beta$ ) can inhibit A $\beta$  aggregation and prevent abeta-induced neurotoxicity. *Biochemistry* **2004**, 43, 6959-6967.

Loser, M. Diplomarbeit Universität Wien in Prep.

Maier, L. Diplomarbeit Universität Wien 2011

Mesulam, M.; Geula, C.; Morán, M. Anatomy of cholinesterase inhibition in Alzheimer's disease: effect of physostigmine and tetrahydroaminoacridine on plaques and tangles. *Ann Neurol* **1987**, 22, 683-91.

Mesulam, M.; Guillozet, A.; Shaw, P.; Levey, A.; Duysen, E.; Lockridge, O. Acetylcholinesterase knockouts establish central cholinergic pathways and can use butyrylcholinesterase to hydrolyze acetylcholine. *Neuroscience* **2002**, 110, 627-39.

Micic, V. Diplomarbeit Universität Wien 2012

Mutschler, E.; Geisslinger, G.; Kroemer, H. K.; Schäfer-Korting, M. Arzneimittelwirkungen–Lehrbuch der Pharmakologie und Toxikologie. Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft 9. Auflage **2008**.

Ono, K.; Hasegawa, K.; Naiki, H.; Yamada, M. Anti-amyloidogenic activity of tannic acid and its activity to destabilize Alzheimer's beta-amyloid fibrils in vitro. *Biochim Biophys Acta* **2004**, 1690, 193-202.

Penning, T. D.; Talley, J. J.; Bertenshaw, S. R.; Carter, J.S.; Collins, P. W.; Docter, S.; Graneto, M. J.; Lee, L. F.; Malecha, J. W.; Miyashiro, J. M.; Rogers, R. S.; Rogier, D. J.; Yu, S. S.; Anderson, G. D.; Burton, E. G.; Cogburn, J. N.; Gregory, S. A.; Koboldt, C. M.; Perkins, W. E.; Seibert, K.; Veenhuizen, A. W.; Zhang, Y. Y.; Isakson, P. C. Synthesis and biological evaluation of the 1,5-diarylpyrazole class of cyclooxygenase-2 inhibitors: Identification of 4-[5-(4-methylphenyl)-3-(trifluoromethyl)-1H-pyrazol-1-yl]benzenesulfonamide. *J Med Chem* **1997**, 40, 1347–1365.

Rizzo, S.; Rivière, C.; Piazzzi, L.; Bisi, A.; Gobbi, S.; Bartolini, M.; Andrisano, V.; Morroni, F.; Tarozzi, A.; Monti, J. P.; Rampa, A. Benzofuran-based hybrid compounds for the inhibition of cholinesterase activity, beta amyloid aggregation, and abeta neurotoxicity. *J Med Chem* **2008**, 51, 2883-6.

Reiter, M. Die Wertbestimmung inotrop wirkender Arzneimittel am isolierten Papillarmuskel. *Arzneim Forsch* **1967** 17: 1249-1253.

Schellmann, D. Synthese von disubstituierten fünfgliedrigen Ringen und deren biologische Aktivität. Dissertation Universität Wien **2011**

Selig, R.; Schollmeyer, D.; Albrecht, W.; Laufer, S. The application of Stille cross-coupling reactions with multiple nitrogen containing heterocycles. *Tetrahedron* **2011**, 67(47), 9204-9213.

Sejdinovic, A. Diplomarbeit Universität Wien in Prep.

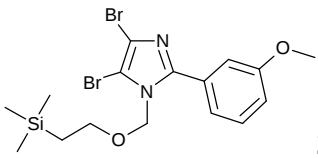
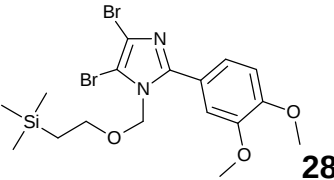
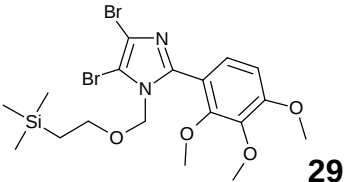
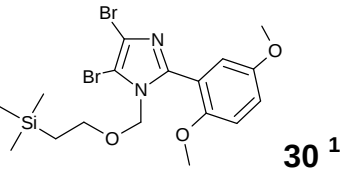
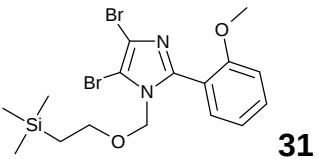
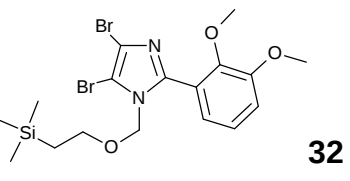
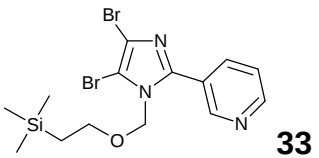
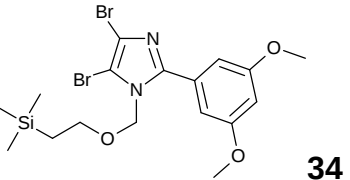
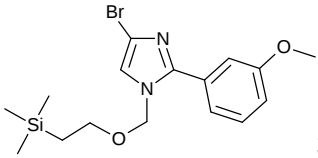
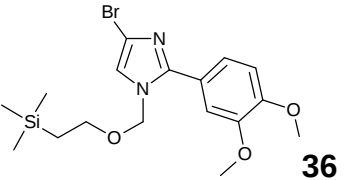
Steinhilber, D.; Schubert-Zsilavecz, M.; Roth, H. J. Medizinische Chemie Targets-Arzneistoffe-Chemische Biologie. Deutscher Apotheker Verlag **2010**.

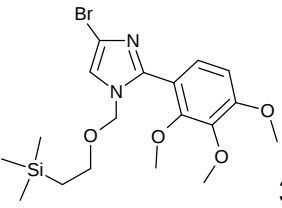
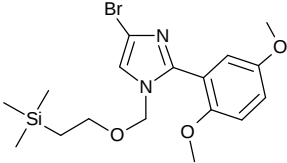
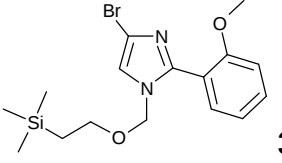
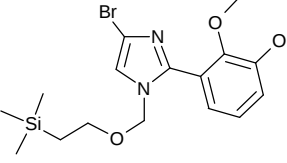
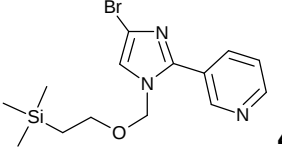
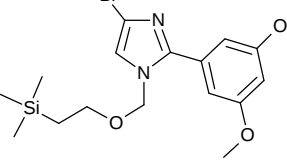
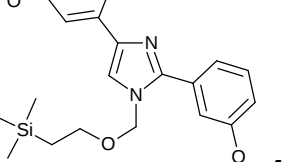
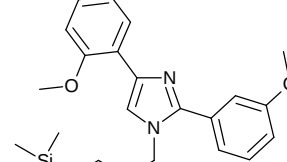
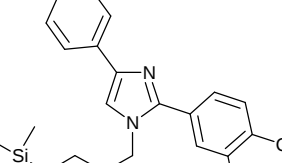
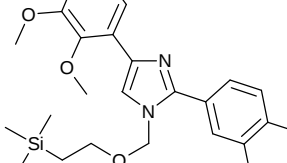
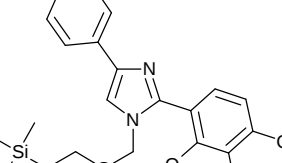
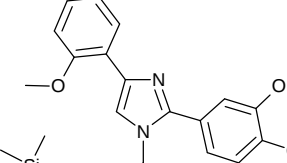
Ther, L.; Vogel, H. G.; Marx, K. H. On experimental hydropic heart insufficiency in guinea pigs. Operational technic, influence of additional factors and effects of heart glycosides. *Arzneimittelforschung* **1965**, 15(5), 542-8.

Thurkauf, A.; Yuan, J.; Hutchison, A.; Blum, C.; Elliot, R. L.; Hammond, M. Certain diarylimidazole derivatives; a new class of NPY specific ligands. World Intellectual Property Organization Patent WO 99/01128

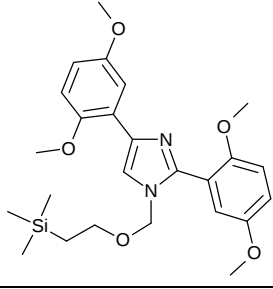
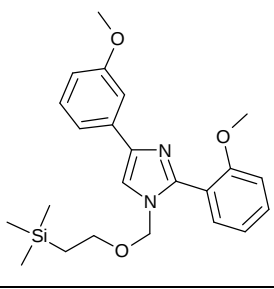
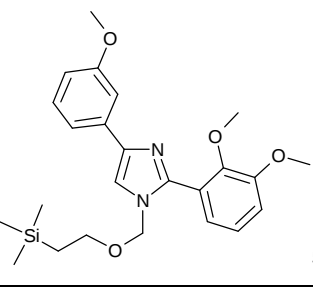
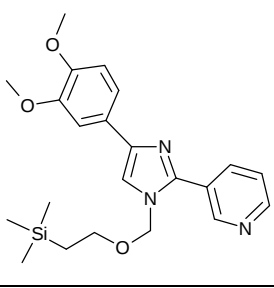
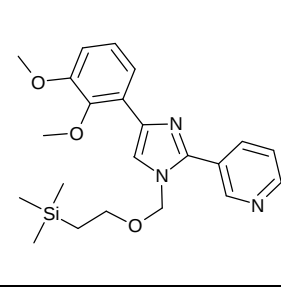
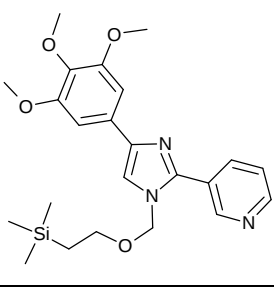
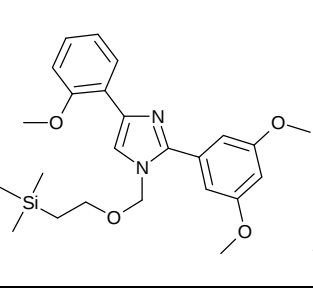
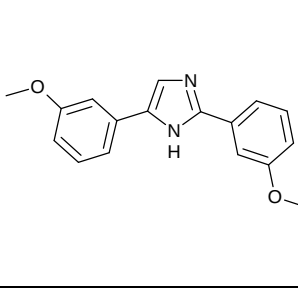
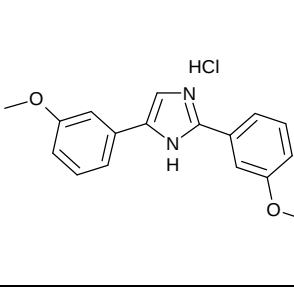
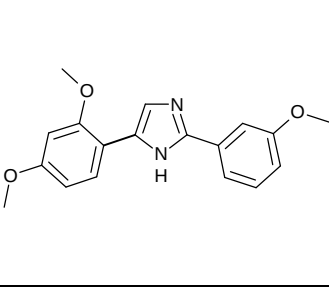
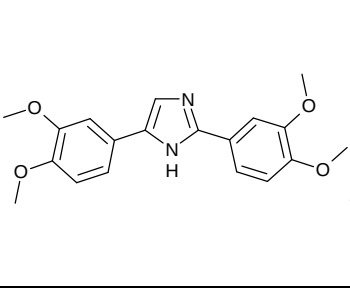
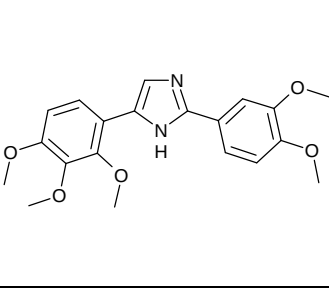
Whitten, J. P.; Matthews, D. P.; McCarthy, J. R. [2-(Trimethylsilyl)ethoxy]methyl (SEM) as a novel and effective imidazole and fused aromatic imidazole protecting group. *J Org Chem* **1986**, 51, 1891.

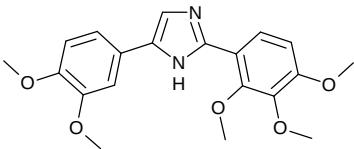
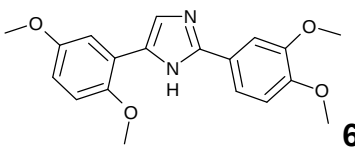
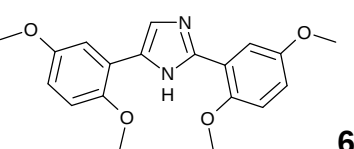
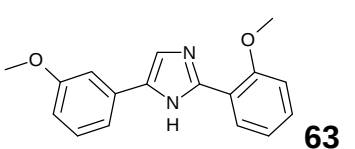
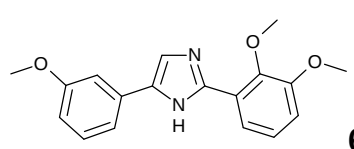
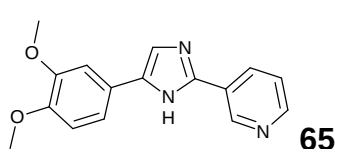
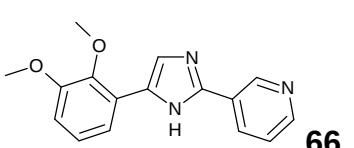
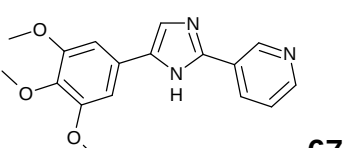
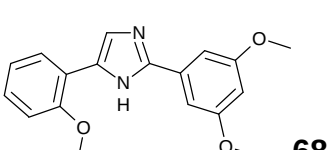
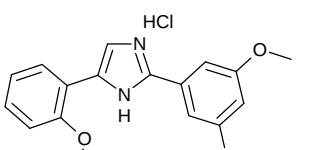
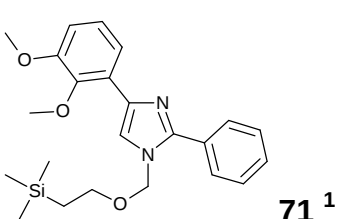
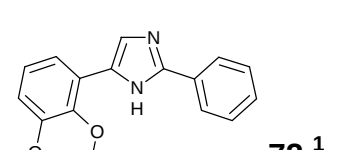
# 11. Substanzverzeichnis

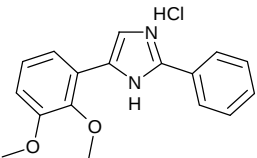
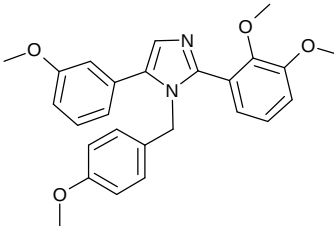
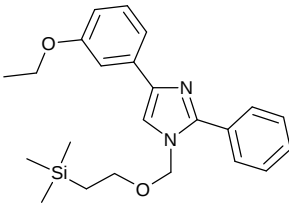
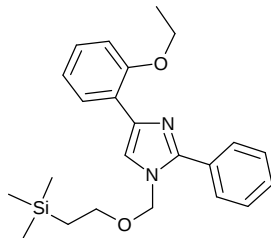
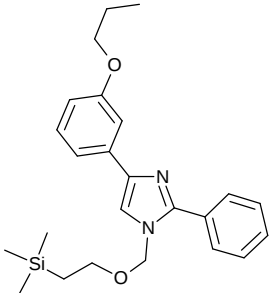
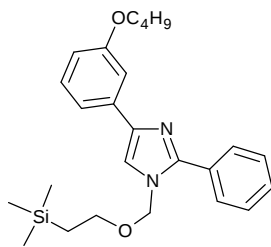
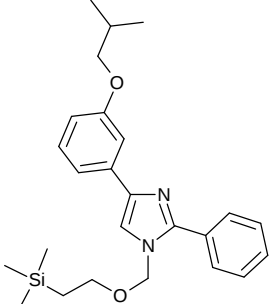
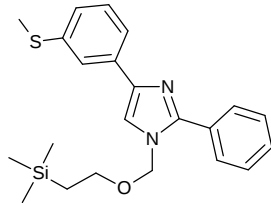
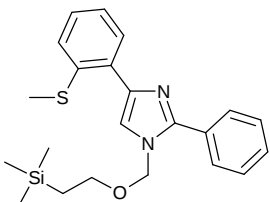
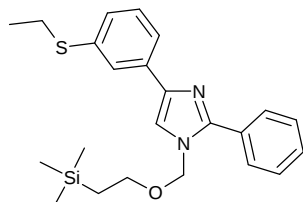
|                                                                                                                  |                                                                                                                 |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|  <p><b>27</b><sup>1</sup></p>   |  <p><b>28</b></p>             |
|  <p><b>29</b></p>               |  <p><b>30</b><sup>1</sup></p> |
|  <p><b>31</b></p>              |  <p><b>32</b></p>            |
|  <p><b>33</b></p>             |  <p><b>34</b></p>           |
|  <p><b>35</b><sup>1</sup></p> |  <p><b>36</b></p>           |

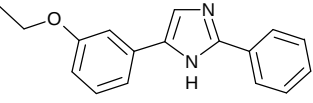
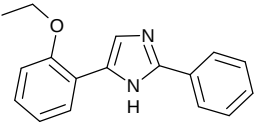
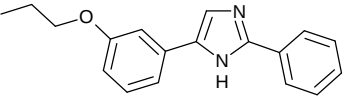
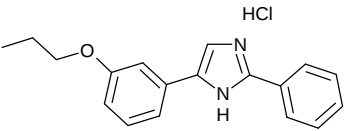
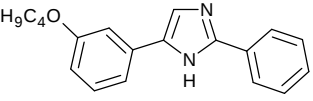
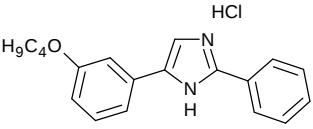
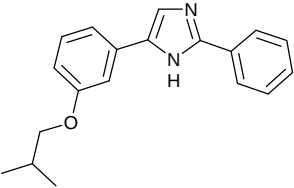
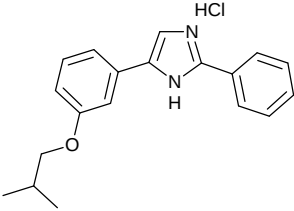
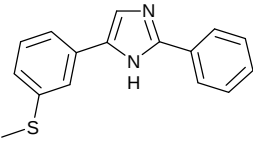
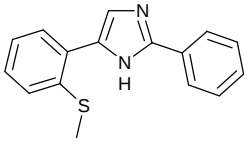
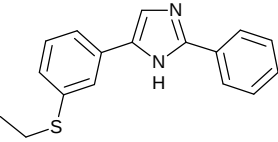
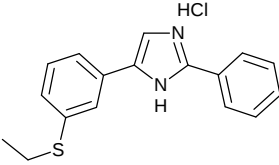
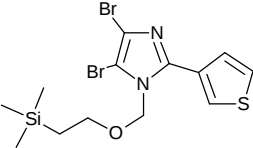
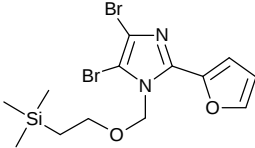
|                                                                                                                  |                                                                                                                 |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|  <p><b>37</b></p>               |  <p><b>38<sup>1</sup></b></p> |
|  <p><b>39</b></p>               |  <p><b>40</b></p>             |
|  <p><b>41</b></p>              |  <p><b>42</b></p>            |
|  <p><b>43<sup>1</sup></b></p> |  <p><b>44</b></p>           |
|  <p><b>45</b></p>             |  <p><b>46</b></p>           |
|  <p><b>47</b></p>             |  <p><b>48</b></p>           |

# Substanzverzeichnis

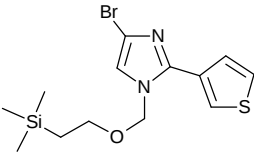
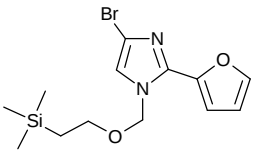
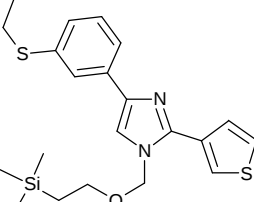
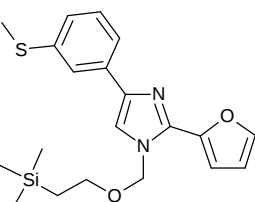
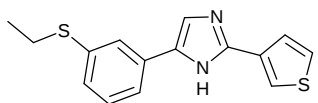
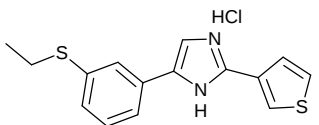
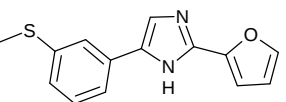
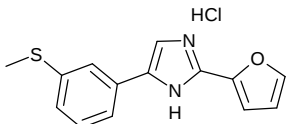
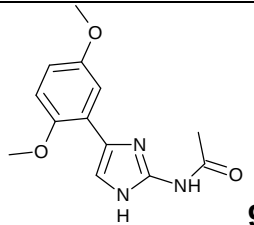
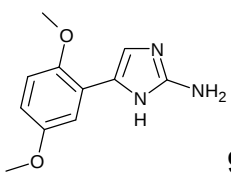
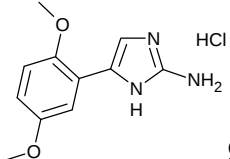
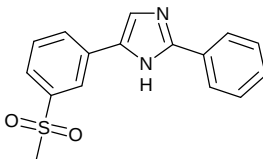
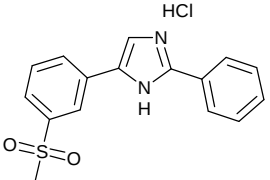
|                                                                                                                        |                                                                                                                   |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|  <p><b>49</b><sup>1</sup></p>         |  <p><b>50</b></p>               |
|  <p><b>51</b></p>                     |  <p><b>52</b></p>               |
|  <p><b>53</b></p>                    |  <p><b>54</b></p>              |
|  <p><b>55</b></p>                   |  <p><b>56</b><sup>1</sup></p> |
|  <p><b>56 x HCl</b><sup>1</sup></p> |  <p><b>57</b></p>             |
|  <p><b>58</b></p>                   |  <p><b>59</b></p>             |

|                                                                                                                  |                                                                                                                   |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|  <p><b>60</b></p>               |  <p><b>61</b></p>               |
|  <p><b>62</b><sup>1</sup></p>   |  <p><b>63</b></p>               |
|  <p><b>64</b></p>              |  <p><b>65</b></p>              |
|  <p><b>66</b></p>             |  <p><b>67</b></p>             |
|  <p><b>68</b></p>             |  <p><b>68 x HCl</b></p>       |
|  <p><b>71</b><sup>1</sup></p> |  <p><b>72</b><sup>1</sup></p> |

|                                                                                                                  |                                                                                                                   |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|  <p><b>72 x HCl</b></p>         |  <p><b>73</b></p>               |
|  <p><b>74</b><sup>1</sup></p>   |  <p><b>75</b><sup>1</sup></p>   |
|  <p><b>76</b><sup>1</sup></p>  |  <p><b>77</b><sup>1</sup></p>  |
|  <p><b>78</b><sup>1</sup></p> |  <p><b>79</b><sup>1</sup></p> |
|  <p><b>80</b><sup>1</sup></p> |  <p><b>81</b><sup>1</sup></p> |

|                                                                                                                  |                                                                                                                         |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|  <p><b>82</b><sup>1</sup></p>   |  <p><b>83</b><sup>1</sup></p>         |
|  <p><b>84</b><sup>1</sup></p>   |  <p><b>84 x HCl</b><sup>1</sup></p>   |
|  <p><b>85</b><sup>1</sup></p>   |  <p><b>85 x HCl</b><sup>1</sup></p>   |
|  <p><b>86</b><sup>1</sup></p> |  <p><b>86 x HCl</b><sup>1</sup></p> |
|  <p><b>87</b><sup>1</sup></p> |  <p><b>88</b><sup>1</sup></p>       |
|  <p><b>89</b><sup>1</sup></p> |  <p><b>89 x HCl</b><sup>1</sup></p> |
|  <p><b>90</b><sup>1</sup></p> |  <p><b>91</b></p>                   |

## Substanzverzeichnis

|                                                                                                                |                                                                                                                       |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|  <p><b>92</b><sup>1</sup></p> |  <p><b>93</b></p>                   |
|  <p><b>94</b><sup>1</sup></p> |  <p><b>95</b></p>                   |
|  <p><b>96</b><sup>1</sup></p> |  <p><b>96 x HCl</b><sup>1</sup></p> |
|  <p><b>97</b></p>            |  <p><b>97 x HCl</b></p>            |
|  <p><b>98</b></p>           |  <p><b>99</b></p>                 |
|  <p><b>99 x HCl</b></p>     |  <p><b>101</b></p>                |
|  <p><b>101 x HCl</b></p>    |                                                                                                                       |

<sup>1</sup> (Karlsson et al., 2012)

## Curriculum vitae

Name: Przemyslaw-Jerzy Guzik  
Geburtsdatum: 05.08.1980  
Geburtsort: Warszawa  
Staatsangehörigkeit: Österreich

---

### Schul Ausbildung:

1986-1990 Besuch der Volksschule in Baden  
1990-1994 Besuch der Hauptschule in Baden  
1994-1999 Besuch der Höheren Bundes Lehr- und Versuchsanstalt für chemische Industrie in Wien XVII mit Reifeprüfung

### Hochschulausbildung:

1999-2006 Pharmaziestudium an der Universität Wien mit Abschluss als Magister der Pharmazie  
2007-2012 Doktoratsstudium an der Universität Wien aus dem Gebiet Pharmazie

### Berufstätigkeit:

2007-2011 Universitätsassistent an der Universität Wien am Department für Medizinische/Pharmazeutische Chemie  
2011-2012 Wissenschaftlicher Mitarbeiter an der Medizinischen Universität Wien

## Publikationen

Karlsson D, Fallarero A, Brunhofer G, Guzik P, Prinz M, Holzgrabe U, Erker T, Vuorela P. Identification and characterization of diarylimidazoles as hybrid inhibitors of butyrylcholinesterase and amyloid beta fibril formation. *Eur J Pharm Sci* **2012**, 45(1-2), 169-183.