

| Synthetischer Teil |

2 Synthetischer Teil

2.1 Übersicht über Strukturklassen, Synthesewege und synthetisierte Verbindungen

Alle im Rahmen dieser Arbeit hergestellten Verbindungsklassen wurden aus 1,2-Diamino-1,2-diarylethanen hergestellt. Ein Überblick über die Strukturklassen ist in Abb. 2.1 dargestellt.

(1*R*,2*S*)/(1*S*,2*R*)-1,2-Diamino-1,2-diarylethane lassen sich unter Erhalt der Konfiguration zu 2-Imidazolinen, Tetrahydropyrroloimidazolen und Hexahydroimidazopyridinen umsetzen.

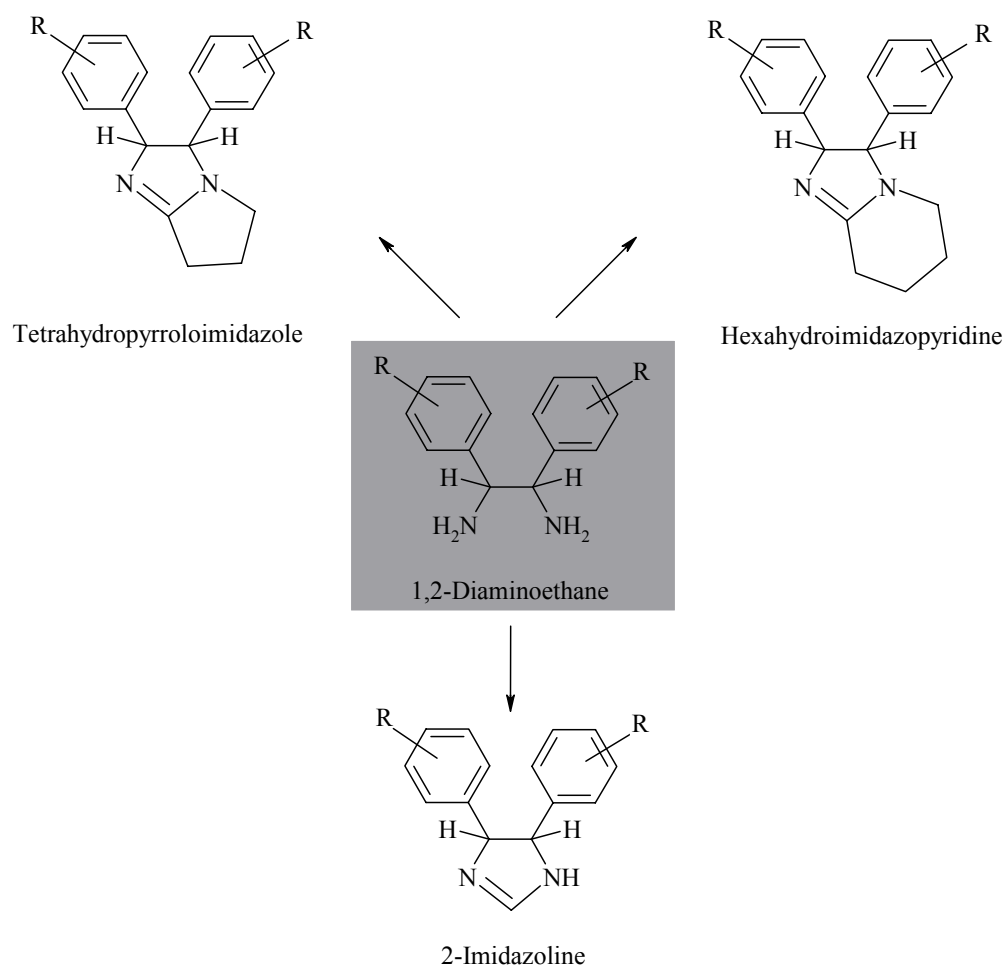


Abb. 2.1: Umsetzung von (1*R*,2*S*)/(1*S*,2*R*)-1,2-Diamino-1,2-diarylethanen.

Aus $(1R,2S)/(1S,2R)$ -konfigurierten 1,2-Diaminoethanen lassen sich $(1R,2R)/(1S,2S)$ -konfigurierte 1,2-Diaminoethane darstellen, die ebenfalls unter Erhalt der Konfiguration zu $(4R,5R)/(4S,5S)$ -2-Imidazolinen umgesetzt wurden (Abb. 2.2).

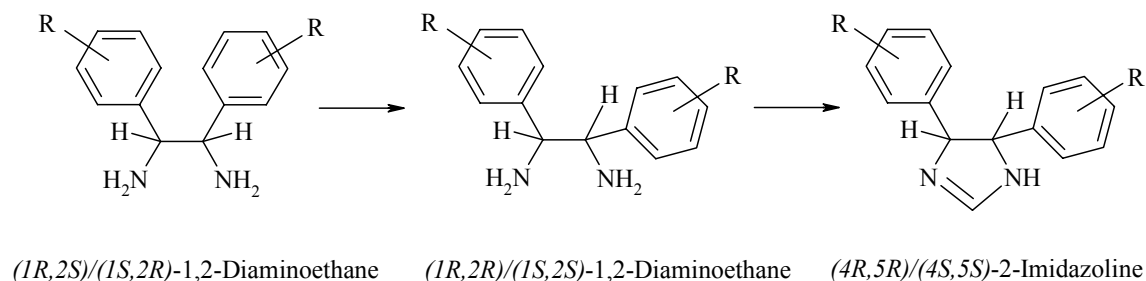
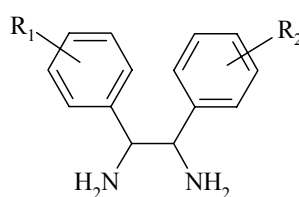


Abb. 2.2: Umsetzung von 1,2-Diamino-1,2-diarylalkanen zu $(4R,5R)/(4S,5S)$ -2-Imidazolinen.

Die Klasse der $(4R,5S)/(4S,5R)$ -2-Imidazoline wurde durch *C*-Alkylierung, *N*-Alkylierung, *N,N'*-Dialkylierung und durch Einführung basischer Seitenketten in *para*-Position eines der beiden Aromaten weiter modifiziert (Abb. 2.3).

Da 2-Imidazoline im Alkalischen nicht stabil sind (Kapitel 3.1, Seite 52), wurde ein 2-Imidazolin hydrolysiert und das dabei entstandene 1-Formamido-2-aminoethane (Kapitel 4.2.1.2, Seite 78) isoliert.

Die im Rahmen dieser Arbeit hergestellten und pharmakologisch untersuchten Verbindungen sind in Tab. 2.1 bis Tab. 2.8 aufgeführt.



R_1	R_2	Konfiguration	Verbindung
4-OH	4-OH	$(1R,2S)/(1S,2R)$	64
4-OH	4-OH	$(1R,2R)/(1S,2S)$	65
2-Cl, 4-OH	2-Cl, 4-OH	$(1R,2S)/(1S,2R)$	66
2-Cl, 4-OH	2-Cl, 4-OH	$(1R,2R)/(1S,2S)$	67

Tab. 2.1: 1,2-Diamino-1,2-diarylethane.

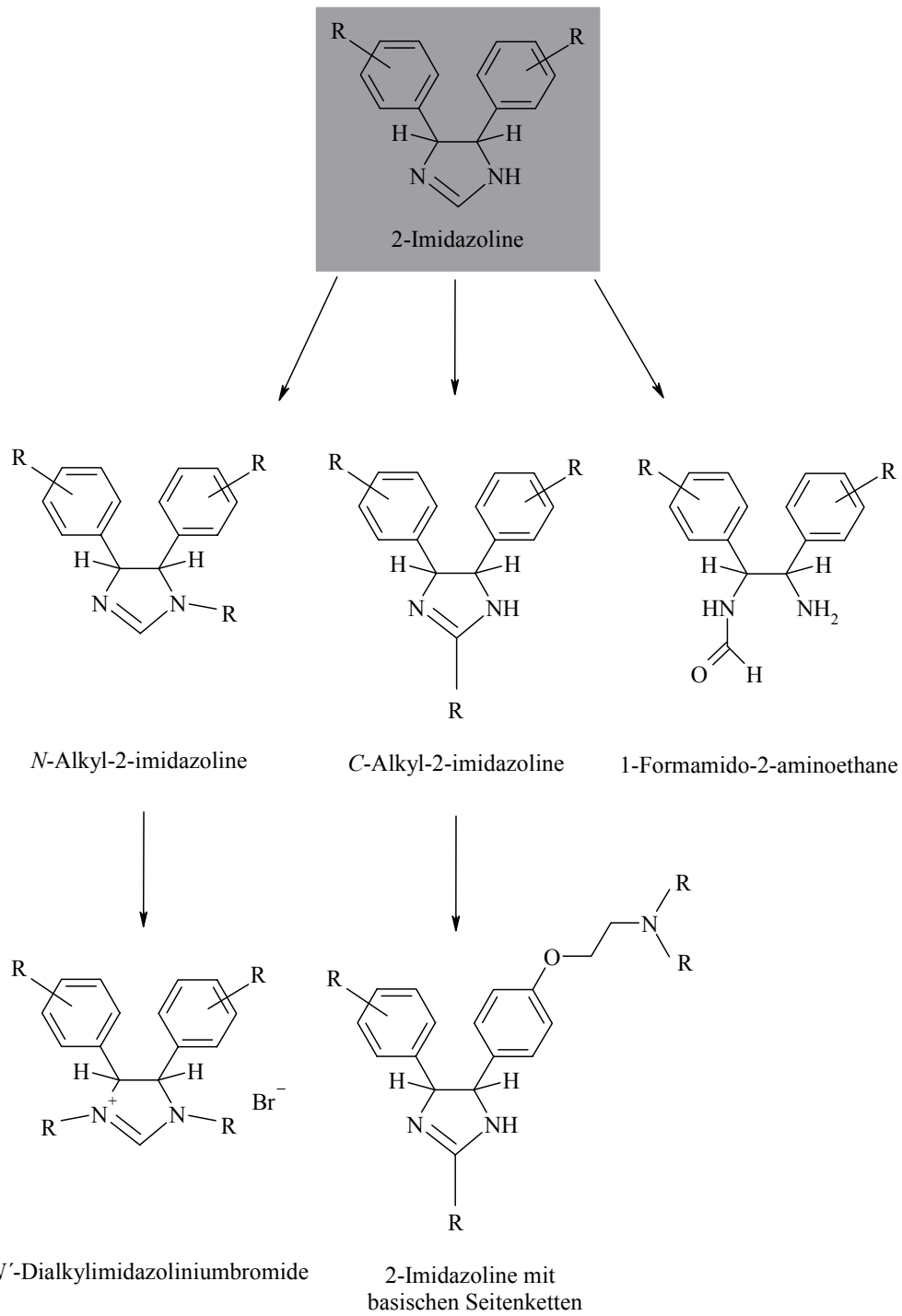
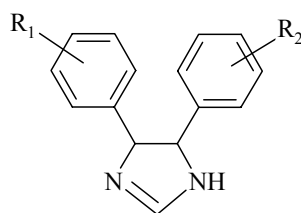
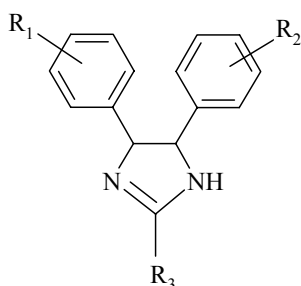


Abb. 2.3: Umsetzung von $(4R,5S)/(4S,5R)$ -2-Imidazolinen.



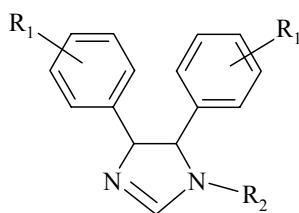
R₁	R₂	Konfiguration	Verbindung
4-OH	4-OH	(4 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)/(4 <i>S</i> ,5 <i>R</i>)	68
4-OH	4-OH	(4 <i>R</i> ,5 <i>R</i>)/(4 <i>S</i> ,5 <i>S</i>)	69
2-Cl, 4-OH	2-Cl, 4-OH	(4 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)/(4 <i>S</i> ,5 <i>R</i>)	70
2-Cl, 4-OH	2-Cl, 4-OH	(4 <i>R</i> ,5 <i>R</i>)/(4 <i>S</i> ,5 <i>S</i>)	71
2,6-Cl ₂ , 4-OH	2-Cl, 4-OH	(4 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)/(4 <i>S</i> ,5 <i>R</i>)	72
2,6-Cl ₂ , 4-OH	2-Cl, 4-OH	(4 <i>R</i> ,5 <i>R</i>)/(4 <i>S</i> ,5 <i>S</i>)	73

Tab. 2.2: 4,5-Diaryl-2-imidazoline.



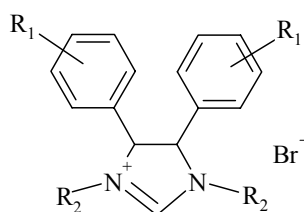
R₁	R₂	R₃	Konfiguration	Verbindung
4-OH	4-OH	Methyl	(4 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)/(4 <i>S</i> ,5 <i>R</i>)	74
2-F, 4-OH	2-F, 4-OH	Methyl	(4 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)/(4 <i>S</i> ,5 <i>R</i>)	75
2-Cl, 4-OH	2-Cl, 4-OH	Methyl	(4 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)/(4 <i>S</i> ,5 <i>R</i>)	76
2,6-Cl ₂ , 4-OH	2-Cl, 4-OH	Methyl	(4 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)/(4 <i>S</i> ,5 <i>R</i>)	77
2,6-Cl ₂ , 4-OH	2,6-Cl ₂ , 4-OH	Methyl	(4 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)/(4 <i>S</i> ,5 <i>R</i>)	78
4-OH	4-OH	Ethyl	(4 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)/(4 <i>S</i> ,5 <i>R</i>)	79
2-F, 4-OH	2-F, 4-OH	Ethyl	(4 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)/(4 <i>S</i> ,5 <i>R</i>)	80
2-Cl, 4-OH	2-Cl, 4-OH	Ethyl	(4 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)/(4 <i>S</i> ,5 <i>R</i>)	81
4-OH	4-OH	Hydroxyethyl	(4 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)/(4 <i>S</i> ,5 <i>R</i>)	82
2-Cl, 4-OH	2-Cl, 4-OH	Hydroxyethyl	(4 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)/(4 <i>S</i> ,5 <i>R</i>)	83

Tab. 2.3: 2-Alkyl-4,5-diarylimidazoline.



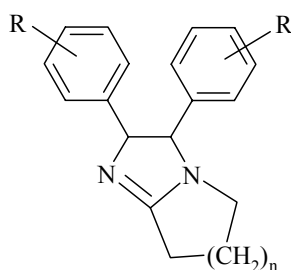
R₁	R₂	Konfiguration	Verbindung
2-Cl, 4-OH	Methyl	(4 <i>R</i> , 5 <i>S</i>)/(4 <i>S</i> , 5 <i>R</i>)	84
4-OH	Ethyl	(4 <i>R</i> , 5 <i>S</i>)/(4 <i>S</i> , 5 <i>R</i>)	85
2-Cl, 4-OH	Ethyl	(4 <i>R</i> , 5 <i>S</i>)/(4 <i>S</i> , 5 <i>R</i>)	86
2-Cl, 4-OH	Propyl	(4 <i>R</i> , 5 <i>S</i>)/(4 <i>S</i> , 5 <i>R</i>)	87

Tab. 2.4: *N*-Alkyl-4,5-diarylimidazoline.



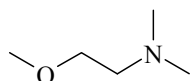
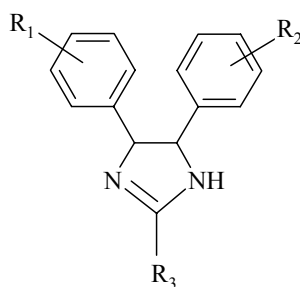
R₁	R₂	Konfiguration	Verbindung
2-Cl, 4-OH	Ethyl	(4 <i>R</i> , 5 <i>S</i>)/(4 <i>S</i> , 5 <i>R</i>)	88

Tab. 2.5: *N,N'*-Dialkyl-4,5-diarylimidazoliumbromid.

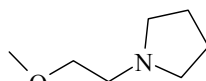


R	n	Konfiguration	Verbindung
4-OH	1	(4 <i>R</i> , 5 <i>S</i>)/(4 <i>S</i> , 5 <i>R</i>)	89
2-Cl, 4-OH	1	(4 <i>R</i> , 5 <i>S</i>)/(4 <i>S</i> , 5 <i>R</i>)	90
2-Cl, 4-OH	2	(4 <i>R</i> , 5 <i>S</i>)/(4 <i>S</i> , 5 <i>R</i>)	91

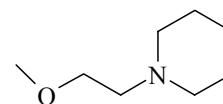
Tab. 2.6: Diaryltetrahydropyrroloimidazole und Diarylhexahydroimidazopyridine.



SK1



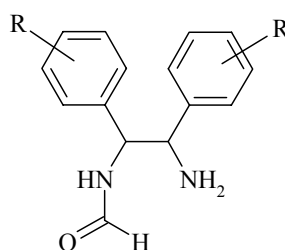
SK2



SK3

R₁	R₂	R₃	Konfiguration	Verbindung
4-OH	4-SK1	H	(4 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)/(4 <i>S</i> ,5 <i>R</i>)	92
2-Cl, 4-OH	2-Cl, 4-SK1	H	(4 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)/(4 <i>S</i> ,5 <i>R</i>)	93
2-Cl, 4-OH	2-Cl, 4-SK2	H	(4 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)/(4 <i>S</i> ,5 <i>R</i>)	94
4-OH	4-SK3	H	(4 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)/(4 <i>S</i> ,5 <i>R</i>)	95
2-Cl, 4-OH	2-Cl, 4-SK3	H	(4 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)/(4 <i>S</i> ,5 <i>R</i>)	96
2,6-Cl ₂ , 4-OH	2-Cl, 4-SK3	H	(4 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)/(4 <i>S</i> ,5 <i>R</i>)	97
4-OH	4-SK3	Ethyl	(4 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)/(4 <i>S</i> ,5 <i>R</i>)	98
2-Cl, 4-OH	2-Cl, 4-SK3	Ethyl	(4 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)/(4 <i>S</i> ,5 <i>R</i>)	99

Tab. 2.7: 4,5-Diaryl-2-imidazoline mit basischer Seitenkette.



R	Konfiguration	Verbindung
2-Cl, 4-OH	(1 <i>R</i> ,2 <i>S</i>)/(1 <i>S</i> ,2 <i>R</i>)	100

Tab. 2.8: 1-Formamido-2-amino-1,2-diarylethan.

2.2 Synthese halogen-/methoxysubstituierter Benzylalkohole und Benzaldehyde

Zur Synthese der *meso*-1,2-Diamino-1,2-diarylethylendiamine **18-21**, **24** und **25** wurden Benzaldehyde eingesetzt, die sowohl halogen- als auch methoxysubstituiert sind. Diese Benzaldehyde wurden im Rahmen dieser Arbeit synthetisiert, da sie nicht käuflich zu erwerben sind. Zur Synthese der unsymmetrisch substituierten 1,2-Diamino-1,2-diarylethane **31-32** wurden den Benzaldehyden entsprechend substituierte Benzylalkohole **5-6** benötigt. Die Darstellung dieser Benzaldehyde erfolgte daher nicht durch direkte Formylierung, sondern über eine Mehrstufenreaktion, bei der die Benzylalkohole als Zwischenprodukte anfallen (Abb. 2.4).

Käufliches 3-Haloanisol wird mit Essigsäureanhydrid/ AlCl_3 einer Friedel-Crafts-Acylierung [Hünig, 141] unterzogen. Dabei dissoziiert der Komplex aus Säureanhydrid und Lewisäure in einer Gleichgewichtsreaktion zum Acyliumion, welches die Anisole entsprechend einer elektrophilen aromatischen Substitution angreift [Vollhardt, 142]. Die erhaltenen Acetophenonisomeren **1-2** werden ohne Reinigung durch Bromoformspaltung im Alkalischen zu Benzoesäureisomeren **3-4** umgesetzt [Hünig, 141].

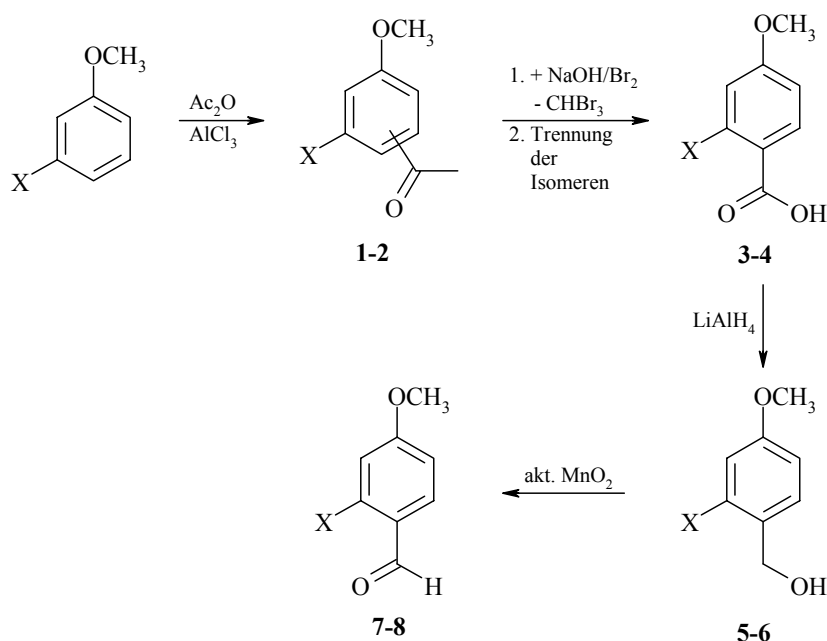


Abb. 2.4: Synthese der 2-Halo-4-methoxybenzaldehyde **7-8** (**1, 3, 5, 7:** X = F; **2, 4, 6, 8:** X = Cl).

Die Benzoesäuren werden mit konzentrierter HCl ausgefällt und abfiltriert. Auf Grund der geringeren Löslichkeit der 2-Fluor-4-methoxybenzoesäure **3** bzw. 2-Chlor-4-methoxybenzoesäure **4** können diese durch Umkristallisation aus siedendem Ethanol analysenrein gewonnen werden. Die anderen Isomere verbleiben hierbei in Lösung.

Anschließende Reduktion der Benzoesäuren **3-4** mit LiAlH_4 in absolutem THF führt zu den entsprechenden Benzylalkoholen **5-6** [Gust, 134]. Durch Oxidation der Benzylalkohole **5-6** mit gefällttem, aktiviertem Braunstein erhält man die 2-Halo-4-methoxybenzaldehyde **7-8** [Karl, 133].

Die Synthese des 2,6-Dichlor-4-methoxybenzaldehyds **10** wurde gemäß einer Vorschrift von Karl [133] durchgeführt (Abb. 2.5).

Hierbei wird das käufliche 3,5-Dichloranisol im ersten Schritt einer Chlormethylierung unterzogen. Durch Reaktion mit Paraformaldehyd in konz. HCl/ H_2SO_4 wird im ersten Reaktionsschritt eine Hydroxymethylverbindung gebildet, die im Folgenden einer Substitutionsreaktion durch Chlorid ausgesetzt ist [Ziegler, 143].

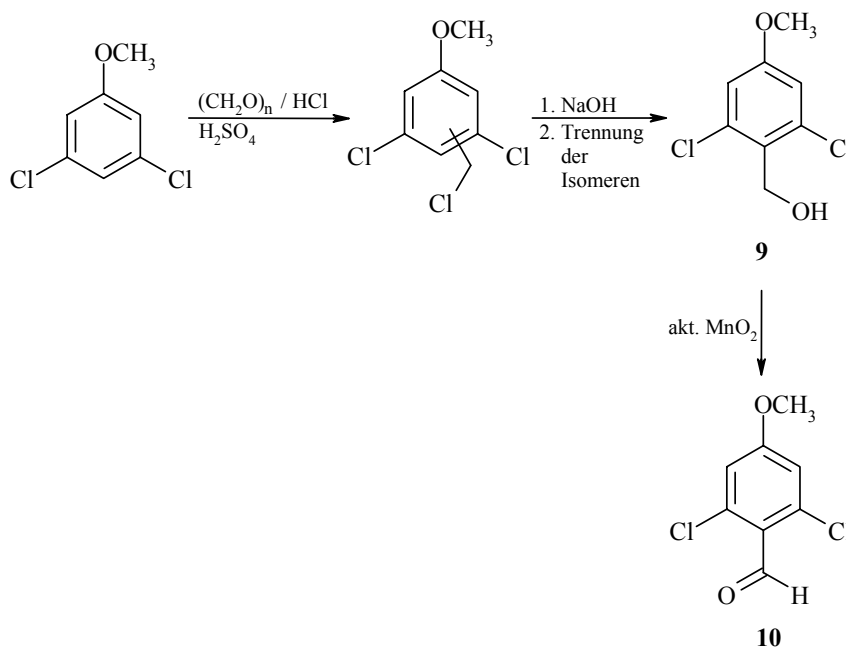


Abb. 2.5: Synthese des 2,6-Dichlor-4-methoxybenzaldehyds **10**.

Die dabei entstandenen Benzylchloride werden mit Natronlauge zu den Benzylalkohol-isomeren umgesetzt und diese säulenchromatographisch getrennt. Durch anschließende Oxidation des 2,6-Dichlor-4-methoxybenzylalkohols **9** mit gefällttem, aktiviertem Braunstein erhält man 2,6-Dichlor-4-methoxybenzaldehyd **10**.

2.3 Synthese der 1,2-Diamino-1,2-diarylethane

1,2-Diamino-1,2-diarylethane sind Edukte aller hergestellten Endverbindungen (Abb. 2.1, Abb. 2.2). Zur Darstellung der 1,2-Diamino-1,2-diarylethane wurden zwei Synthesewege eingesetzt.

Zur Synthese symmetrisch substituierter Derivate wurden zunächst stereoisomerenreine $(1R,2S)/(1S,2R)$ -1,2-Diamino-1,2-diarylethane hergestellt (Kapitel 2.3.1). Diese lassen sich dann einfach in $(1R,2R)/(1S,2S)$ -1,2-Diamino-1,2-diarylethane überführen (Kapitel 2.3.2). Bei der Herstellung der asymmetrisch substituierten 1,2-Diamino-1,2-diarylethane wurde ein Syntheseweg verwendet, bei dem beide Diastereomerenpaare entstehen (Kapitel 2.3.3).

2.3.1 Symmetrisch substituierte $(1R,2S)/(1S,2R)$ -1,2-Diamino-1,2-diarylethane und deren Vorstufen

Bei der verwendeten Synthese der $(1R,2S)/(1S,2R)$ -1,2-Diamino-1,2-diarylethane ist eine aufwendige Stereoisomerentrennung nicht nötig, da sie, wie im Folgenden gezeigt, relativ einfach stereoisomerenrein dargestellt werden können.

2.3.1.1 Synthese des $(1R,2S)/(1S,2R)$ -1,2-Diamino-1,2-bis(2-hydroxyphenyl)ethans

Zur Darstellung der stereoisomerenreinen $(1R,2S)/(1S,2R)$ -1,2-Diamino-1,2-diarylethane **18-21** wurde ein von Vögtle und Goldschmitt [144] entwickeltes Verfahren verwendet. Ausgangsverbindung hierfür ist *meso*-1,2-Diamino-1,2-bis(2-hydroxyphenyl)ethan **13**, das stereoisomerenrein dargestellt werden kann (Abb. 2.6) [Japp, 145].

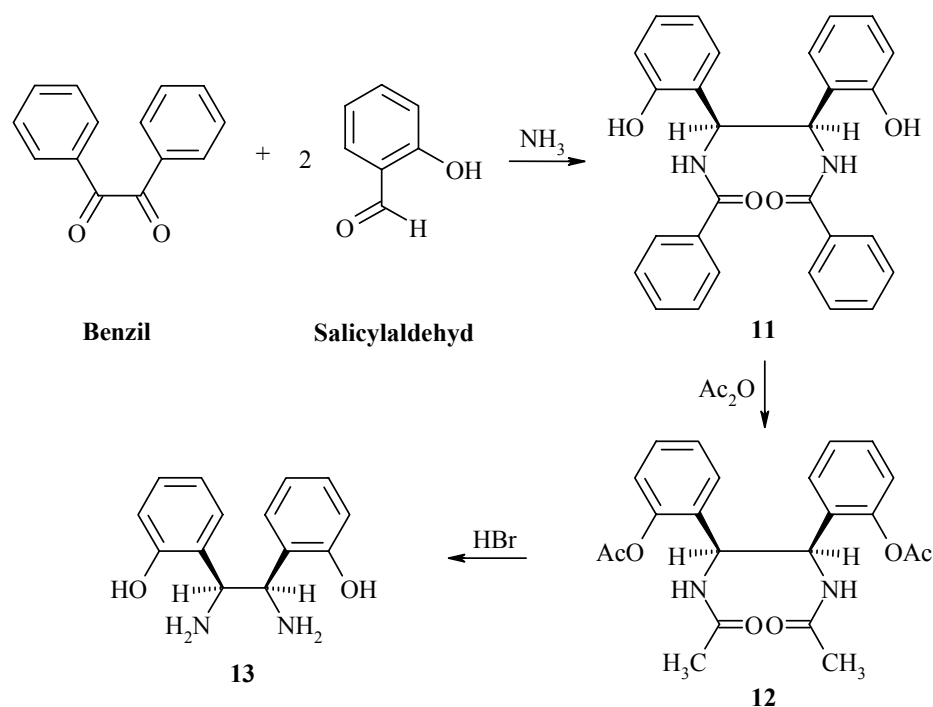


Abb. 2.6: Synthese des *meso*-1,2-Diamino-1,2-bis(2-hydroxyphenyl)ethans **13**.

In einem ersten Reaktionsschritt wird dabei Ammoniak in eine Lösung von Benzil und Salicylaldehyd in Ethanol eingeleitet. Nach Vögtle und Goldschmitt [144] entsteht durch Addition von zwei Äquivalenten Salicylidenimin an Benzil ein 1,5-ungesättigtes Diol I (Abb. 2.7), das in einer [3.3′]-sigmatropen Reaktion in ein „Tautomer“ II des *meso*-1,2-Diamino-*N,N'*-dibenzoyl-1,2-bis(2-hydroxyphenyl)ethans **11** übergehen kann.

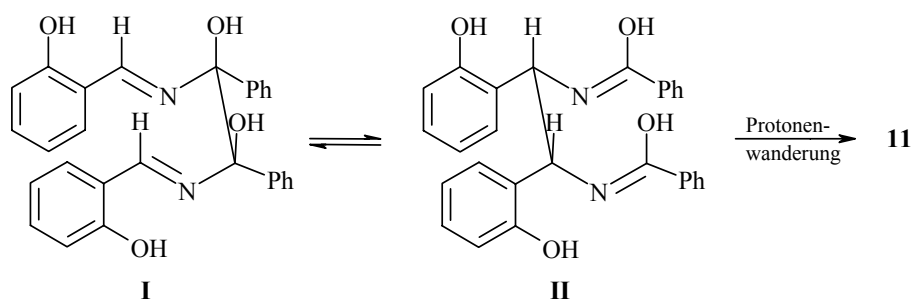


Abb. 2.7: [3.3′]-sigmatrope Reaktion des Addukts aus Benzil und Salicylidenimin.

Dieses „Tautomer“ wird aus dem Umlagerungsgleichgewicht entfernt, indem es durch irreversible Protonenwanderung in Verbindung **11** umgewandelt wird.

Untersucht man die Stereochemie dieser Reaktion, so ist zu beobachten, dass eine *meso*→*meso*-Diaza-Cope-Umlagerung stattfindet. Dies lässt sich auch theoretisch durch Betrachtung des Übergangszustands dieser Reaktion begründen. In diesem hat das 1,5-ungesättigte System eine dem Cyclohexansystem formal vergleichbare Konfor-

mation mit energetisch günstigen *E*-Konfigurationen der C=N-Doppelbindungen und equatorialständigen Arylresten (Abb. 2.7) [Vögtle, 144]. Diese energetisch vorteilhafte Anordnung kann nur für den Übergangszustand einer *meso*→*meso*-Umlagerung gefunden werden. Diese Umlagerung verläuft daher bei Temperaturen unterhalb von 120 °C stereoselektiv.

Durch weitere Umsetzung des *meso*-1,2-Diamino-*N,N'*-dibenzoyl-1,2-bis(2-hydroxyphenyl)ethans **11** mit Essigsäureanhydrid entsteht *meso*-*O,O',N,N'*-Tetraacetyl-1,2-diamino-1,2-bis(2-hydroxyphenyl)ethan **12**, das sich durch Zugabe von HBr zum *meso*-1,2-Diamino-1,2-bis(2-hydroxyphenyl)ethan **13** hydrolysieren lässt.

2.3.1.2 Synthese der (*1R,2S*)/(*1S,2R*)-1,2-Diamino-1,2-diarylethane

Die *meso*-1,2-Diamino-1,2-diarylethane **18-21** lassen sich aus *meso*-1,2-Diamino-1,2-bis(2-hydroxyphenyl)ethan **13** und den entsprechenden Benzaldehyden in Acetonitril gewinnen (Abb. 2.8).

Dabei entstehen zuerst *meso*-1,6-Diaryl-3,4-bis(2-hydroxyphenyl)-2,5-diazahexa-1,5-diene, die bei Temperaturen unterhalb von 120 °C durch eine [3.3]-sigmatrope Diaza-Cope-Umlagerung in *meso*-3,4-Diaryl-1,6-bis(2-hydroxyphenyl)-2,5-diazahexa-1,5-diene **14-17** umgewandelt werden. Die Ursache dieser thermischen Valenzisomerisierung ist einerseits eine Protonenkatalyse der phenolischen Hydroxygruppen, andererseits eine Ausbildung energetisch günstiger Wasserstoffbrückenbindungen zwischen den Hydroxygruppen und den Iminstickstoffen. Die Stereochemie verläuft vergleichbar der Synthese des *meso*-1,2-Diamino-1,2-bis(2-hydroxyphenyl)ethans **13** (Abb. 2.6 und Abb. 2.7).

Die gewünschten *meso*-1,2-Diamino-1,2-diarylethane **18-21** erhält man durch Hydrolyse der *meso*-3,4-Diaryl-1,6-bis(2-hydroxyphenyl)-2,5-diazahexa-1,5-diene **14-17** mit 6 N H₂SO₄. Für eine quantitative Umsetzung des Edukts muss hierbei der freiwerdende Salicylaldehyd dem Reaktionsgleichgewicht mittels Wasserdampfdestillation entzogen werden. Mit Hilfe von 20%iger Natronlauge werden die entstandenen Dihydrogensulfate der *meso*-1,2-Diamino-1,2-diarylethane **18-21** in ihre freien Basen überführt und durch Extraktion mit Dichlormethan isoliert.

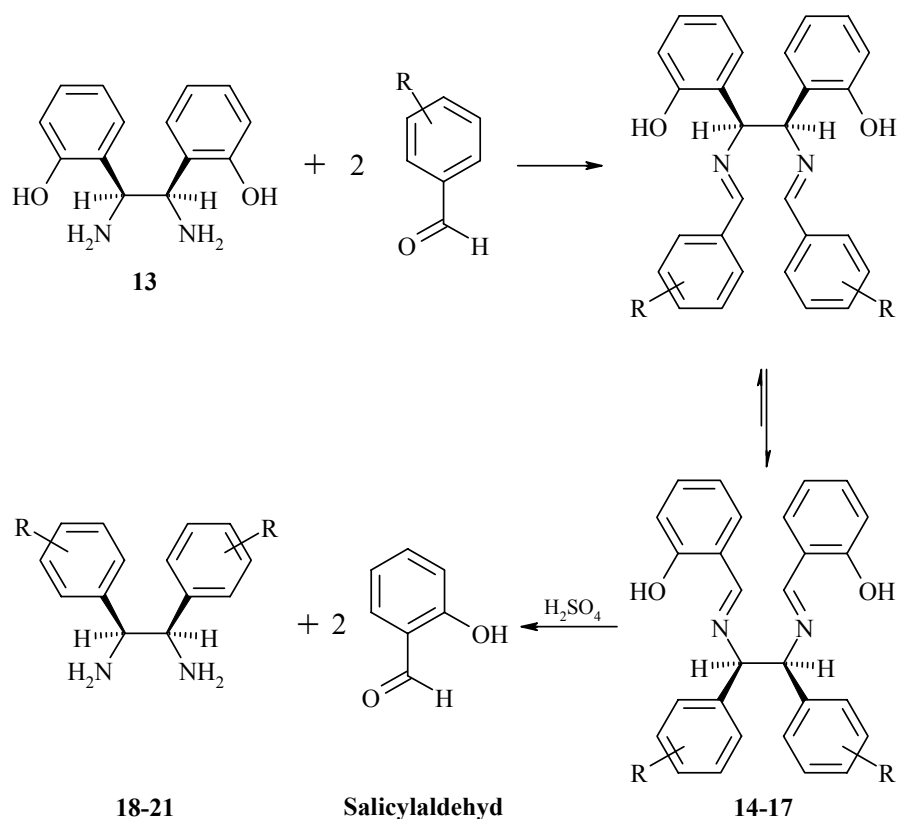


Abb. 2.8: Synthese der *meso*-1,2-Diamino-1,2-diarylethane **18-21** (R siehe Tab. 2.9).

R	<i>meso</i> -3,4-Diaryl-1,6-bis(2-hydroxyphenyl)-2,5-diazahexa-1,5-diene	<i>meso</i> -1,2-Diamino-1,2-diarylethane
4-OCH ₃	14	18
2-F, 4-OCH ₃	15	19
2-Cl, 4-OCH ₃	16	20
2,6-Cl ₂ , 4-OCH ₃	17	21

Tab. 2.9: *meso*-3,4-Diaryl-1,6-bis(2-hydroxyphenyl)-2,5-diazahexa-1,5-diene **14-17** und *meso*-1,2-Diamino-1,2-diarylethane **18-21**.

2.3.2 Symmetrisch substituierte (*1R,2R*)/(*1S,2S*)-1,2-Diamino-1,2-diarylethane

Bei der Synthese der symmetrisch substituierten (*1R,2R*)/(*1S,2S*)-1,2-Diamino-1,2-diarylethane **24-25** wird ausgenutzt, dass die Diaza-Cope-Umlagerung bei Temperaturen über 120 °C nicht mehr stereospezifisch *meso*→*meso* verläuft, sondern auch eine *meso*→*d,l* Stereoisomerisierung stattfindet [Vögtle, 144]. Für diese entartete Diaza-Cope-Umlagerung werden identisch tetraarylsubstituierte Diimine **22-23** eingesetzt (Abb. 2.9).

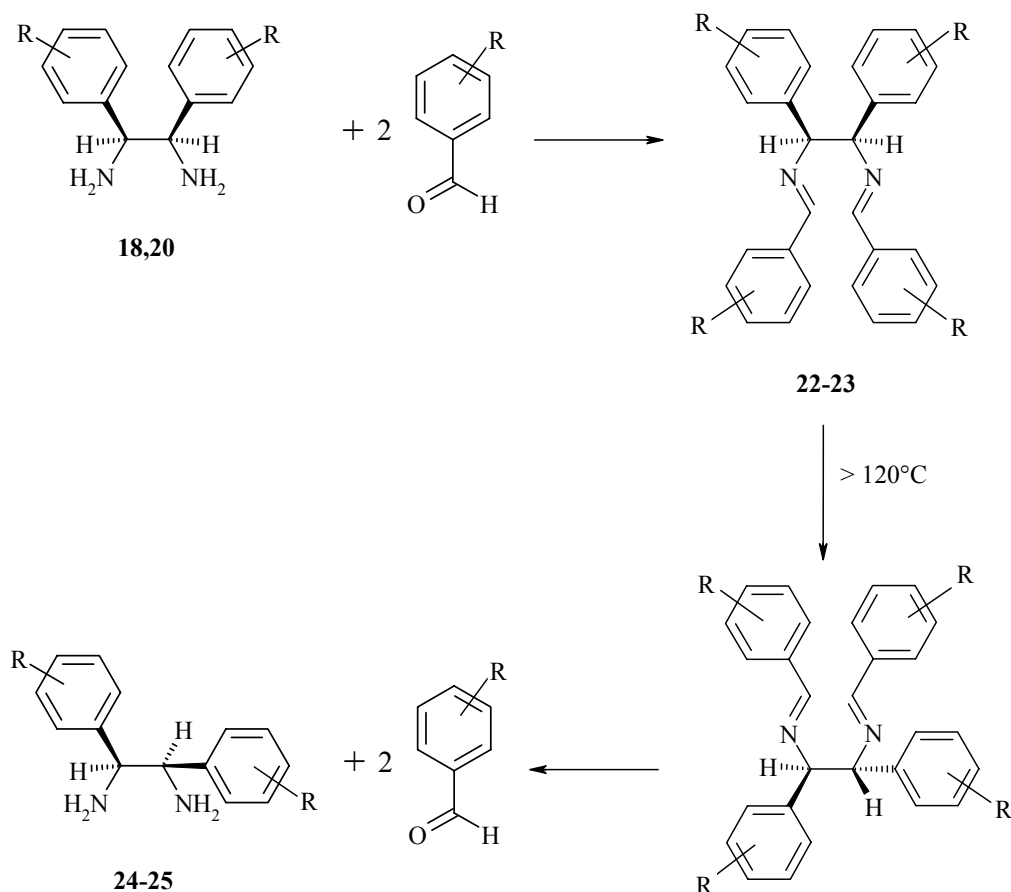


Abb. 2.9: Synthese der *d,l*-1,2-Diamino-1,2-diarylethane **24-25** (**18**, **22**, **24**: R=4-OMe; **20**, **23**, **25**: R=2-Cl, 4-OMe).

Dazu werden *meso*-1,2-Diamino-1,2-diarylethane mit den entsprechenden Benzaldehyden zu *meso*-1,3,4,6-Tetraaryl-2,5-diaza-1,5-diene **22-23** umgesetzt. Diese in allen Aromaten gleich substituierten Diimine **22-23** werden zur Stereoisomerisierung bei Temperaturen von 200 bis 220 °C geschmolzen. Nach dem Abkühlen wird mit 6 N H_2SO_4 versetzt und der freiwerdende Benzaldehyd mittels Wasserdampfdestillation entfernt.

Die Sulfate des erhaltenen Diastereomerengemisches der Diamine sind in Wasser unterschiedlich löslich. Die *d,l*-1,2-Diamino-1,2-diarylethane **24-25** fallen bereits in der Hitze aus und können abgetrennt werden. Die *meso*-Verbindungen verbleiben in Lösung und werden mit Natronlauge ausgefällt. Die so zurück gewonnen *meso*-Diaminoethane können durch wiederholte thermische Behandlung ihrer Diimine weitgehend zu den *d,l*-Derivaten umgesetzt werden.

2.3.3 Asymmetrisch substituierte (*1R,2S*)/(*1S,2R*)- und (*1R,2R*)/(*1S,2S*)-1,2-Diamino-1,2-diarylethane und deren Vorstufen

Die asymmetrisch substituierten 1,2-Diamino-1,2-diarylethane **31-32** sind nicht analog Kapitel 2.3.1 und 2.3.2 darstellbar. Deshalb erfolgte die Synthese nach einem von Gust [134] entwickelten Verfahren bei dem sowohl (*1R,2S*)/(*1S,2R*)- als auch (*1R,2R*)/(*1S,2S*)-konfigurierte 1,2-Diamino-1,2-diarylethane entstehen. Der wesentliche Reaktionsschritt ist hierbei die Reaktion eines Stilbens mit Iodazid.

2.3.3.1 Synthese des *E/Z*-1-(2-Chlor-4-methoxyphenyl)-2-(2,6-dichlor-4-methoxyphenyl)ethens

Als Ausgangsstoff der Synthese der asymmetrisch substituierten 1,2-Diamino-1,2-diarylethane **31-32** wird *E/Z*-1-(2-Chlor-4-methoxyphenyl)-2-(2,6-dichlor-4-methoxyphenyl)ethen **28** benötigt. Zunächst wird 2-Chlor-4-methoxybenzylalkohol **6** durch Reaktion mit Thionylchlorid zum korrespondierenden Benzylchlorid **26** umgesetzt. Aus **26** wird 2-Chlor-4-methoxybenzyltriphenylphosphoniumchlorid **27** dargestellt, indem **26** mit Triphenylphosphin in Toluol zum Sieden erhitzt wird. Aus **27** und dem Benzaldehyd **10** lässt sich dann Stilben **28** gemäß der Synthesevorschrift von Wittig [146] darstellen (Abb. 2.10).

Dazu wird das Phosphoniumhalogenid **27** zuerst mit NaH in das Ylid überführt. Da am Phosphoratom Oktetaufweitung möglich ist, können sich die Moleküle stabilisieren, indem die C-P-Bindung Doppelbindungscharakter annimmt (Ylen).

Man spricht in diesem Fall von einem Ylid-Ylen-Gleichgewicht. Das Ylid addiert nun an die Carbonylgruppe des Aldehyds **10**. Über einen zyklischen Übergangszustand, ein 1,2-Oxaphosphetan [Bergelson, 147], bildet sich nach Abspaltung von Triphenylphosphinoxid, ein *E/Z*-Isomerengemisch des 1-(2-Chlor-4-methoxyphenyl)-2-(2,6-dichlor-4-methoxyphenyl)ethens **28**.

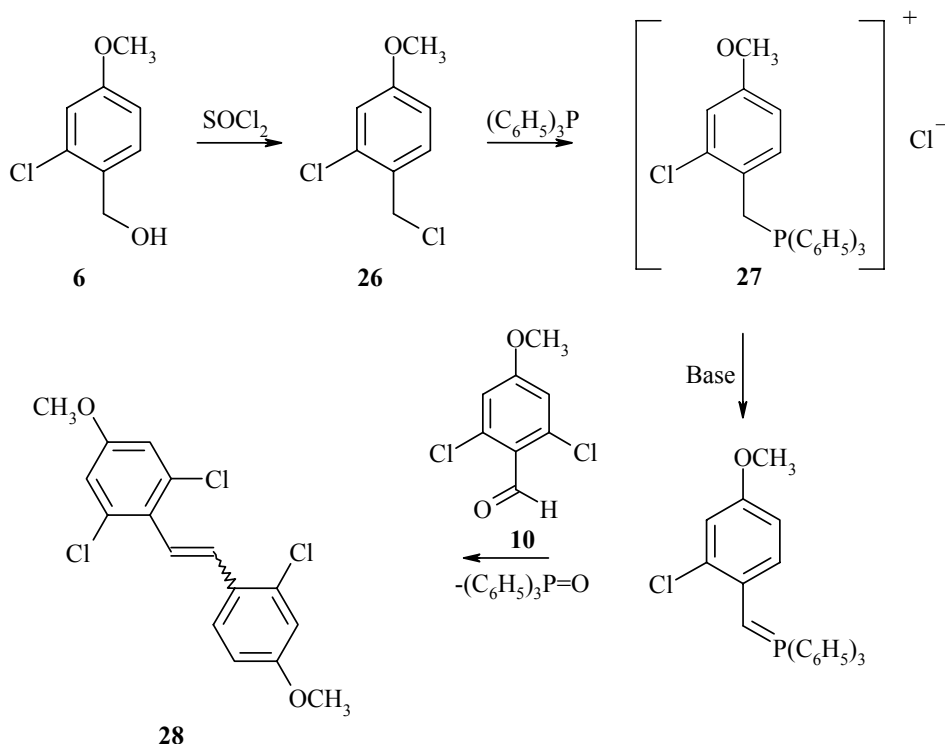


Abb. 2.10: Synthese des Stilbens **28** nach Wittig [146].

2.3.3.2 Synthese der $(1R,2S)/(1S,2R)$ und $(1R,2R)/(1S,2S)$ -1,2-Diamino-1,2-diarylethane

Durch stereospezifische Addition von Iodazid, das *in situ* aus Iodmonochlorid und Natriumazid hergestellt wird, an die Doppelbindung des *E/Z*-Stilbens **28** entstehen bei Raumtemperatur 1-Azido-2-iodethane [Fowler, 148]. Bei dieser *trans*-Addition entsteht intermediär ein Iodoniumion, das durch nukleophile Addition eines Azidions unter Ringöffnung in das Reaktionsprodukt übergeht. Durch im Überschuss eingesetztes Iodazid erfolgt eine Substitution des Iods durch ein Azidion schon bei geringen Temperaturen (Abb. 2.11) [Gust, 134]. Begünstigt wird diese Substitution durch die Synproportionierung des Iodids mit im Überschuss eingesetztem Iodazid zu Iod. Dadurch werden Iodid-Nukleophile aus dem Gleichgewicht entfernt und stehen nicht mehr für eine mögliche Rückreaktion zur Verfügung.

Da aus isomerenreinem *E*-1-(2-Chlor-4-methoxyphenyl)-2-(2,6-dichlor-4-methoxyphenyl)ethen kein stereoisomerenreines $(1R,2R)/(1S,2S)$ -1,2-Diazidoethan **29** erhalten werden kann [Keilitz, 149], wird das *E/Z*-Isomerengemisch des Stilbens **28** direkt mit Iodazid umgesetzt und eine Stereoisomerentrennung auf der Stufe der 1,2-Diazido-

ethane durchgeführt. Die Trennung erfolgt durch wiederholte Säulenchromatographie an Kieselgel.

Die 1,2-Diazidoethane **29-30** lassen sich nun relativ einfach mit LiAlH_4 in abs. Diethylether zu den 1,2-Diamino-1,2-diarylethanen **31-32** reduzieren.

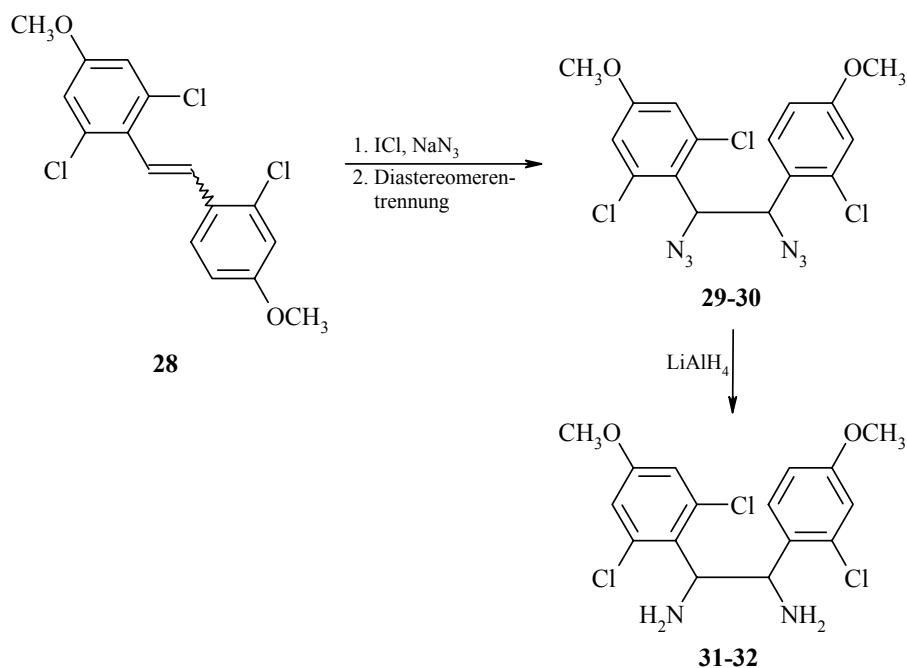


Abb. 2.11: Synthese der asymmetrisch substituierten 1,2-Diamino-1-(2-chlor-4-methoxyphenyl)-2-(2,6-dichlor-4-methoxyphenyl)ethane **31-32** (Konfiguration: **29, 31:** $(1R,2S)/(1S,2R)$; **30, 32:** $(1R,2R)/(1S,2S)$).

2.4 Synthese der Iminoester

Die Zyklisierungsreagenzien zur Synthese der Heterozyklen sind nicht alle käuflich zu erwerben und mussten deshalb hergestellt werden. Dies gilt insbesondere für verschiedene Iminoester, die bei der Synthese einiger 2-Alkyl-4,5-Diarylimidazoline (**50-54**) und der Synthese der Tetrahydropyrroloimidazole bzw. der Hexahydroimidazopyridine (**61-63**) eingesetzt wurden.

Iminoester lassen sich auf verschiedene Weise darstellen. Die verwendete Methode wurde 1883 erstmals von Pinner [150] beschrieben. Dabei werden die entsprechenden Nitrile in Diethylether und Ethanol aufgenommen. In diese Lösung wird solange HCl -Gas eingeleitet bis die Hydrochloride der Iminoester als weißer Niederschlag ausfallen [Dalko, 151].

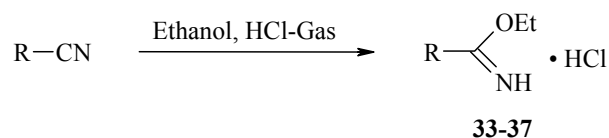


Abb. 2.12: Synthese der Iminoester 33-37 aus Nitrilen (R siehe Tab. 2.10).

R	Verbindung
Methyl	33
Propyl	34
Methoxyethyl	35
Chlorpropyl	36
Chlorbutyl	37

Tab. 2.10: Synthetisierte Iminoester.

Ohne HCl-Zusatz findet keine Reaktion zwischen Nitril und Ethanol statt. Nur mit stöchiometrischen HCl-Konzentrationen kommt es zur Umsetzung, was darauf hindeutet, dass ein dem protonierten Iminoester sehr ähnliches Zwischenprodukt gebildet wird. Setzt man anstelle von HCl Trifluoressigsäure ein, wird kein Iminoester gebildet. Es kommt dabei zur schnellen Bildung eines Trifluoressigsäureethylesters. Die Bildung der Iminoester setzt also die Anwesenheit von HCl voraus [Tuck, 152].

2.5 Synthese der Heterozyklen

2.5.1 Synthese der 2-Imidazoline

1,2-Diaminoethane können mit verschiedenen Reaktanden unter Erhalt ihrer Konfiguration zu 2-Imidazolinen zyklisiert werden. Beschrieben sind u. a. Reaktionen der 1,2-Diaminoethane mit Estern [Kyrides, 153], Säuren [Vorbrüggen, 154], Orthoestern [Martin, 155] und Iminoestern [Boykin, 156].

2.5.1.1 Synthese der 2-Imidazoline mit Orthoestern

Die Reaktion der 1,2-Diaminoethane nach Martin mit Orthoestern wurde für die verwendeten 1,2-Diamino-1,2-diarylethane als gut geeignet beschrieben [Keilitz, 149]. Sie führt zu hohen Ausbeuten und funktioniert auch bei sterisch anspruchsvollen 1,2-Diamino-1,2-diarylethanen. Neben dem von Keilitz eingesetzten Triethylorthoformiat, das

zu 2-Imidazolinen führt, wurden in dieser Arbeit weitere Orthoester zur Synthese der 2-Alkylimidazoline eingesetzt.

Dabei dient der Orthoester als Reaktand und als Lösungsmittel der 1,2-Diamino-1,2-diarylethane. Die Lösung wird mit einer katalytischen Menge konzentrierter Salzsäure versetzt und zum Sieden erhitzt (Abb. 2.13). Die Reaktionszeit der Zyklisierung steigt hierbei mit der Anzahl der Halogensubstituenten und beträgt beim *(1R,2S)/(1S,2R)*-1,2-Diamino-1-(2-chlor-4-methoxyphenyl)-2-(2,6-dichlor-4-methoxyphenyl)ethan **31** drei Tage. *(1R,2S)/(1S,2R)*-1,2-Diamino-1,2-bis(2,6-dichlor-4-methoxyphenyl)ethan **21** lässt sich auf Grund der vier geräumigen Chlorsubstituenten in *ortho*-Position der Aromaten mit Orthoestern nicht zu 2-Imidazolinen überführen.

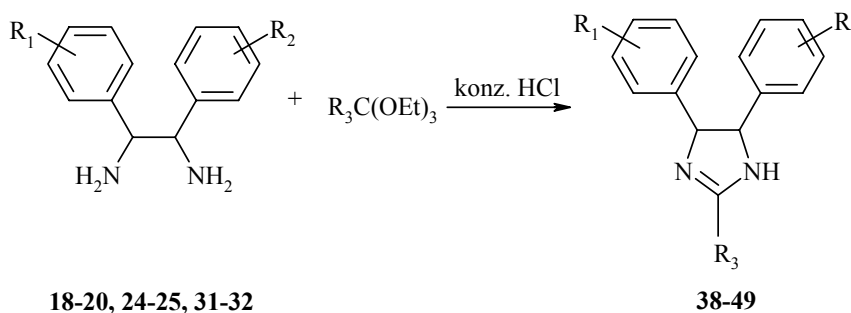


Abb. 2.13: Synthese der 2-Imidazoline **38-49** mit Orthoestern (R_1 - R_3 und Konfiguration siehe Tab. 2.11).

R_1	R_2	R_3	Konfiguration	Verbindung
4-OCH ₃	4-OCH ₃	H	<i>(4R,5S)/(4S,5R)</i>	38
4-OCH ₃	4-OCH ₃	H	<i>(4R,5R)/(4S,5S)</i>	39
2-Cl,4-OCH ₃	2-Cl,4-OCH ₃	H	<i>(4R,5S)/(4S,5R)</i>	40
2-Cl,4-OCH ₃	2-Cl,4-OCH ₃	H	<i>(4R,5R)/(4S,5S)</i>	41
2,6-Cl ₂ ,4-OCH ₃	2-Cl,4-OCH ₃	H	<i>(4R,5S)/(4S,5R)</i>	42
2,6-Cl ₂ ,4-OCH ₃	2-Cl,4-OCH ₃	H	<i>(4R,5R)/(4S,5S)</i>	43
4-OCH ₃	4-OCH ₃	Methyl	<i>(4R,5S)/(4S,5R)</i>	44
2-F,4-OCH ₃	2-F,4-OCH ₃	Methyl	<i>(4R,5S)/(4S,5R)</i>	45
2-Cl,4-OCH ₃	2-Cl,4-OCH ₃	Methyl	<i>(4R,5S)/(4S,5R)</i>	46
4-OCH ₃	4-OCH ₃	Ethyl	<i>(4R,5S)/(4S,5R)</i>	47
2-F,4-OCH ₃	2-F,4-OCH ₃	Ethyl	<i>(4R,5S)/(4S,5R)</i>	48
2-Cl,4-OCH ₃	2-Cl,4-OCH ₃	Ethyl	<i>(4R,5S)/(4S,5R)</i>	49

Tab. 2.11: Mit Orthoestern synthetisierte 4,5-Diaryl-2-imidazoline.

2.5.1.2 Synthese der 2-Imidazoline mit Iminoestern

Da die zur Synthese der 2-Imidazoline **53-54** benötigten Orthoester käuflich nicht zu erwerben sind, wurde eine weitere Zyklisierungsreaktion etabliert. Die hierbei eingesetzten Iminoester lassen sich relativ einfach und mit hohen Ausbeuten synthetisieren (Kapitel 2.4). Zur Zyklisierung werden die 1,2-Diaminoethane in trockenem Ethanol aufgenommen und zusammen mit Iminoestern zum Sieden erhitzt [Boykin, 156]. Das isolierte Rohprodukt wird säulenchromatographisch gereinigt bzw. umkristallisiert (Abb. 2.14).

Mit dieser Methode lassen sich auch die 2-Imidazoline **50-52** darstellen, die unter den Bedingungen nach Martin [155] nicht zur Reaktion gebracht werden konnten.

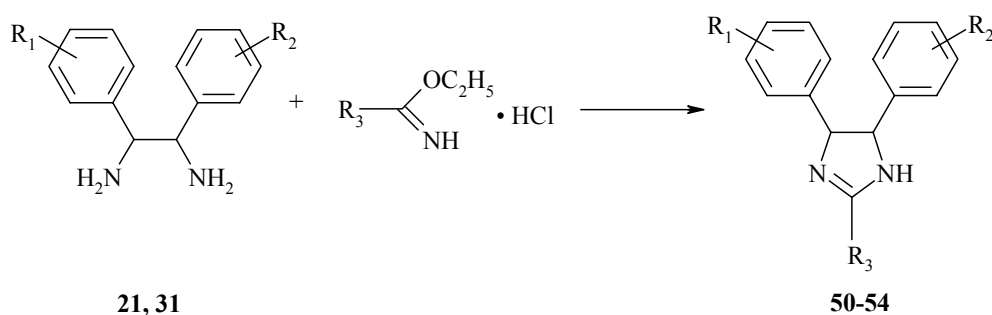


Abb. 2.14: Synthese der 2-Imidazoline **50-54** mit Iminoestern (R_1 - R_3 und Konfiguration siehe Tab. 2.12).

R_1	R_2	R_3	Konfiguration	Verbindung
2,6-Cl ₂ ,4-OCH ₃	2,6-Cl ₂ ,4-OCH ₃	H	(4 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)/(4 <i>S</i> ,5 <i>R</i>)	50
2,6-Cl ₂ ,4-OCH ₃	2-Cl,4-OCH ₃	Methyl	(4 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)/(4 <i>S</i> ,5 <i>R</i>)	51
2,6-Cl ₂ ,4-OCH ₃	2,6-Cl ₂ ,4-OCH ₃	Methyl	(4 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)/(4 <i>S</i> ,5 <i>R</i>)	52
4-OCH ₃	4-OCH ₃	Methoxyethyl	(4 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)/(4 <i>S</i> ,5 <i>R</i>)	53
2-Cl,4-OCH ₃	2-Cl,4-OCH ₃	Methoxyethyl	(4 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)/(4 <i>S</i> ,5 <i>R</i>)	54

Tab. 2.12: Mit Iminoestern synthetisierte 4,5-Diaryl-2-imidazoline.

2.5.2 Synthese der 1-Alkyl-4,5-diaryl-2-imidazoline

N-Alkyl-4,5-diaryl-2-imidazoline lassen sich entweder durch Alkylierung deprotonierter 2-Imidazoline oder durch Zyklisierung von *N*-Alkyl-1,2-Diamino-1,2-diarylethanen darstellen. Beide Methoden liefern gute Ausbeuten.

2.5.2.1 Synthese der 1-Alkyl-4,5-diaryl-2-imidazoline aus 4,5-Diaryl-2-imidazolinen

Bei der *N*-Alkylierung von 4,5-Diaryl-2-imidazolinen kann man sich die Deprotonierbarkeit des 2-Imidazolins zunutze machen (Abb. 2.15). 2-Imidazoline reagieren schwach sauer und können durch starke Basen wie z. B. Natriumhydrid oder Butyllithium deprotoniert werden. Das dabei gebildete Imidazolinid ist mesomeriestabilisiert, die negative Ladung ist über beide Stickstoffe delokalisiert.

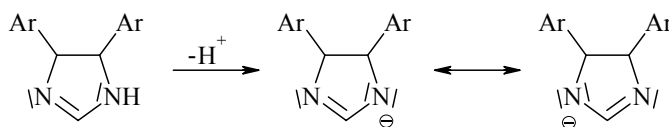


Abb. 2.15: Bildung und Stabilisierung des Imidazolinids.

Setzt man die *in situ* gebildeten Imidazolinide mit Alkyliodiden um, so bilden sich die entsprechenden *N*-Alkyl-2-imidazoline. Da die *N*-Alkyl-2-imidazoline bei Raumtemperatur besser mit Alkyliodiden reagieren als die *N*-unsubstituierten 2-Imidazoline [King, 157], entstehen auch *N,N'*-Dialkyl-2-imidazoliniumsalze. Die aufwendige Trennung des Gemisches kann umgangen werden, indem man das Alkyliodid bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ zugibt und die Lösung langsam erwärmen lässt. Dabei wird die Dialkylierung verhindert und man erhält ausschließlich *N*-alkylierte Imidazoline [Gruseck, 158].

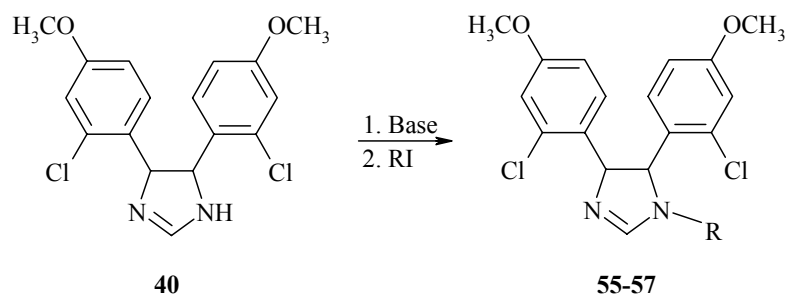


Abb. 2.16: Synthese der $(4R,5S)/(4S,5R)$ -*N*-Alkyl-4,5-diaryl-2-imidazoline **55-57** (**55**: R = Methyl; **56**: R = Ethyl; **57**: R = Propyl).

2.5.2.2 Synthese der 1-Alkyl-4,5-diaryl-2-imidazoline aus *N*-Alkyl-1,2-diamino-1,2-diarylethanen

Da sich das $(4R,5S)/(4S,5R)$ -*N*-Ethyl-4,5-bis(4-methoxyphenyl)-2-imidazolin **59** nicht durch direkte Ethylierung des entsprechenden 2-Imidazolins **38** gewinnen lässt, wurde hierfür ein anderer Syntheseweg gewählt. Dazu wird zunächst *meso*-1,2-Diamino-1,2-bis(4-methoxyphenyl)ethan **18** mit Ethyliodid versetzt. Um zu verhindern, dass mehrfach alkylierte Verbindungen entstehen, wurde das Diamin **18** in vierfachem Überschuss eingesetzt. Durch säulenchromatographische Trennung wurde das überschüssige Diamin **18** zurückgewonnen und $(1R/2S)/(1S,2R)$ -*N*-Ethyl-1,2-diamino-1,2-bis(4-methoxyphenyl)ethan **58** isoliert (Abb. 2.17). Diese Verbindung lässt sich dann nach Martin (Kapitel 2.5.1.1) mit Triäthylorthoformiat zum ethylierten 2-Imidazolin **59** cyclisieren.

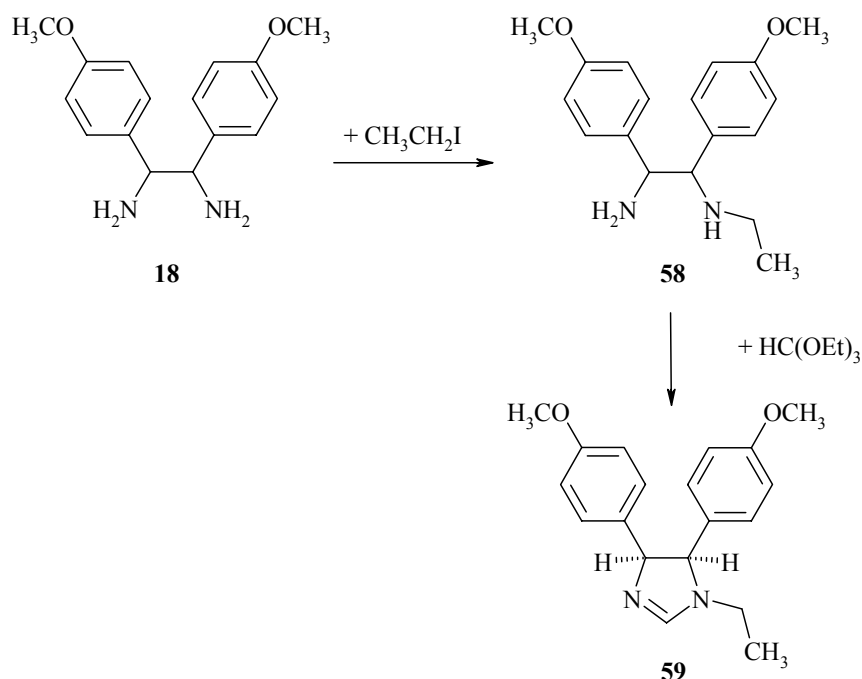


Abb. 2.17: Synthese des $(4R,5S)/(4S,5R)$ -*N*-Ethyl-4,5-bis(4-methoxyphenyl)-2-imidazolins **59**.

2.5.3 Synthese des 1,3-Dialkyl-4,5-diarylimidazoliumchlorids

1,3-Dialkyl-2-imidazoliumsalze lassen sich einfach darstellen. Beim verwendeten Syntheseweg wird 2-Imidazolin **40** mit einer starken Base zum Imidazolinid deprotoniert (Abb. 2.15).

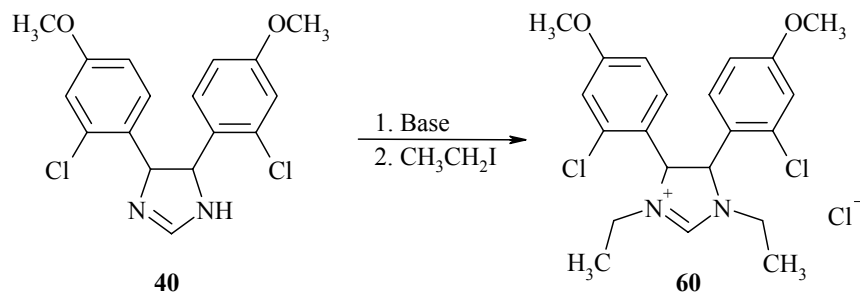


Abb. 2.18: Synthese des *N,N'*-Dialkyl-2-imidazoliumchlorids **60**.

Diese wird dann mit einem Überschuss Ethyliodid versetzt. Als Zwischenprodukt entsteht *N*-Alkyl-4,5-diaryl-2-imidazolin **56** (Kapitel 2.5.2.1), das schnell zum *N,N'*-Dialkyl-2-imidazoliumsalz weiterreagiert (Abb. 2.18).

2.5.4 Synthese der 2,3-Diaryltetrahydropyrroloimidazole und 2,3-Diarylhexasahydroimidazopyridine

(2*R*,3*S*)/(2*S*,3*R*)-2,3-Diaryl-2,5,6,7-tetrahydro-3*H*-pyrrolo[1,2-*a*]imidazole und (2*R*,3*S*)/(2*S*,3*R*)-2,3-Diaryl-2,3,5,6,7,8-hexahydro-imidazo[1,2-*a*]pyridine lassen sich ebenfalls aus 1,2-Diaminoethanen darstellen. Dazu werden sie in Ethanol mit chlorierten Iminoestern umgesetzt.

Die Iminoester reagieren dabei wie in Kapitel 2.5.1.2 beschrieben mit den beiden Aminogruppen zu 2-(*n*-Chloralkyl)-2-imidazolinen. Anschließend kommt es zur Reaktion zwischen Alkylchlorid und einem der beiden Stickstoffe des 2-Imidazolinrings. Ein Zusatz von starken Basen, wie bei der *N*-Alkylierung der 2-Imidazoline (Kapitel 2.5.2.1), ist hierbei nicht erforderlich.

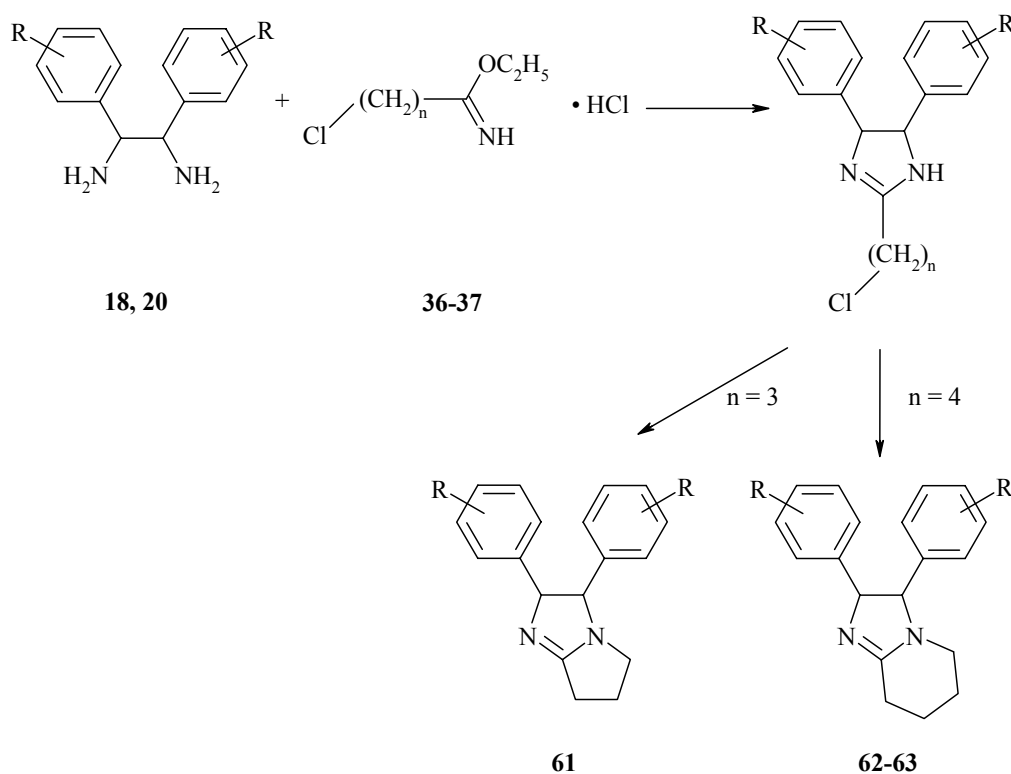


Abb. 2.19: Synthese der Diaryltetrahydropyrroloimidazole und Diarylhexahydroimidazopyridine **61-63** (R, n siehe Tab. 2.13).

R	n	Verbindung
4-OCH ₃	3	61
2-Cl, 4-OCH ₃	3	62
2-Cl, 4-OCH ₃	4	63

Tab. 2.13: Diaryltetrahydropyrroloimidazole und Diarylhexahydroimidazopyridine.

2.6 Abspaltung der Methylschutzgruppen

Die Darstellung der hydroxysubstituierten Verbindungen erfolgt durch Etherspaltung der jeweiligen Methoxyderivate. Eine elegante und unter milden Bedingungen durchführbare Methode hierfür ist die Verwendung von Bortribromid [Benton, 159]. Dabei tropft man Bortribromid bei -70 °C zu einer Lösung der entsprechenden Methoxyverbindung in absolutem Dichlormethan oder Chloroform. Nach einer Stunde lässt man auf Raumtemperatur erwärmen. Je nach Substitutionsmuster kann die Reaktionszeit dabei zwischen zwölf Stunden und drei bis vier Tagen betragen. Man methanolisiert mehrmals und destilliert das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer ab. Die erhaltenen Hydrobromide werden in Methanol/Diethylether umkristallisiert und über Phosphorpentoxid getrocknet.

Die Etherspaltung des *(4R,5S)/(4S,5R)*-4,5-Bis(2,6-dichlor-4-methoxyphenyl)-2-imidazolins **50** mit Bortribromid führte neben einer Abspaltung der Methylschutzgruppen zu einer Hydrolyse des heterozyklischen Ringsystems. Das hydroxysubstituierte Derivat konnte auch durch andere Methoden, z. B. durch Verwendung von HBr/Eisessig, nicht erhalten werden.

Die hergestellten hydroxysubstituierten Verbindungen **64-90** sind in Tab. 2.1 bis Tab. 2.6 zusammengefasst.

2.7 Synthese der 4,5-Diaryl-2-imidazoline mit basischer Seitenkette

Ein Ziel der Arbeit war estrogen wirksame 2-Imidazoline bzw. inaktive 2-Alkylimidazoline in Verbindungen zu überführen, die entweder das Wirkprofil eines selektiven Estrogenrezeptor Modulators besitzen oder als reine Antiestrogene wirken. Dazu wurde eine der beiden Hydroxygruppen der 2-Imidazoline mit basischen Seitenketten, die auch bei SERM vorkommen, verethert. Aufgrund der Instabilität der 2-Imidazoline im Alkalischen (Kapitel 3.1, Seite 52) konnte die Einführung der Seitenketten nicht im wässrigen Milieu durchgeführt werden. Die Einführung der basischen Seitenketten wurde deswegen in trockenem Ethanol durchgeführt [Cairns, 160]. Zur Deprotonierung der phenolischen OH-Gruppen wurde Natriumethanolat eingesetzt, das *in situ* aus Natrium und Ethanol hergestellt wurde. Die Phenolate wurden dann mit den entsprechenden Alkylchloriden umgesetzt (Abb. 2.20). Da dabei neben den gewünschten einfach substituierten Produkten auch zweifach substituierte 2-Imidazoline entstehen, wurden die Verbindungen durch Säulenchromatographie an neutralem Aluminiumoxid gereinigt. Dadurch wurde auch nicht umgesetztes 2-Imidazolin zurückgewonnen.

Eine Übersicht über die synthetisierten Verbindungen mit basischen Seitenketten **92-99** ist in Tab. 2.7 dargestellt.

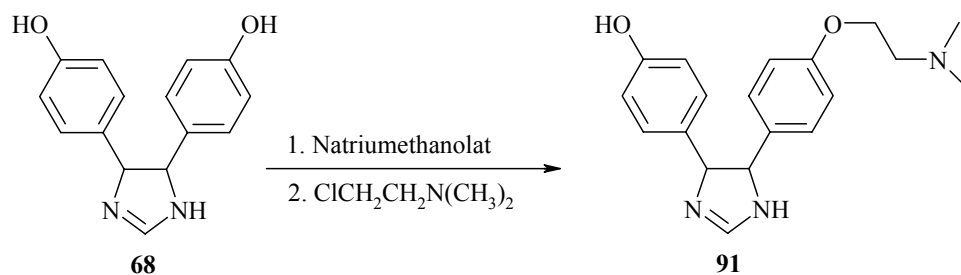


Abb. 2.20: Einführung der basischen Seitenketten in die 2-Imidazoline am Beispiel des *(4R,5S)/(4S,5R)*-4-(4-(2-dimethylaminoethoxy)phenyl)-5-(4-hydroxyphenyl)-2-imidazolins **91**.

Bei der Synthese der Verbindung **97** aus dem unsymmetrisch substituierten Imidazolin **72** ist eine Veretherung sowohl am 2-Chlor-4-hydroxyphenylrest als auch am 2,6-Dichlor-4-hydroxyphenylrest möglich (Abb. 2.21).

Nach der Aufreinigung des Rohproduktes wurde neben dem Edukt **72** aber nur ein einfach substituiertes Imidazolin isoliert. Eine Veretherung beider Hydroxygruppen findet nicht statt. Das isolierte Produkt wurde mit Hilfe von NMR-Untersuchungen als **97** identifiziert werden (Kapitel 4.2.2, Seite 88).

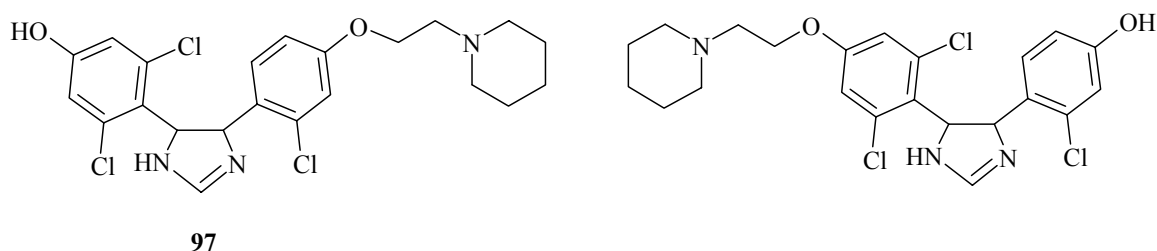


Abb. 2.21: Mögliche Produkte der Umsetzung von **72** mit 1-(2-Chlorethyl)piperidin.

2.8 Synthese des 1-Formamido-2-amino-1,2-diarylethans

2-Imidazoline sind insbesondere im wässrigen alkalischen Milieu instabil und hydrolysieren unter Ringöffnung zu 1-Formamido-2-aminoethanen [Watts, 140]. Auch einige im Rahmen dieser Arbeit synthetisierten 4,5-Diaryl-2-imidazoline sind nicht stabil (Kapitel 3.3, Seite 56). Um zu klären, ob auch hier eine Hydrolyse zu 1-Formamido-2-amino-1,2-diarylethanen stattfindet, wurde (*4R,5S*)/(*4S,5R*)-4,5-Bis(2-chlor-4-methoxyphenyl)-2-imidazolin **70** in 0.01 N Natronlauge hydrolysiert und das dabei entstehende Abbauprodukt durch Ausschütteln mit Ethylacetat isoliert.

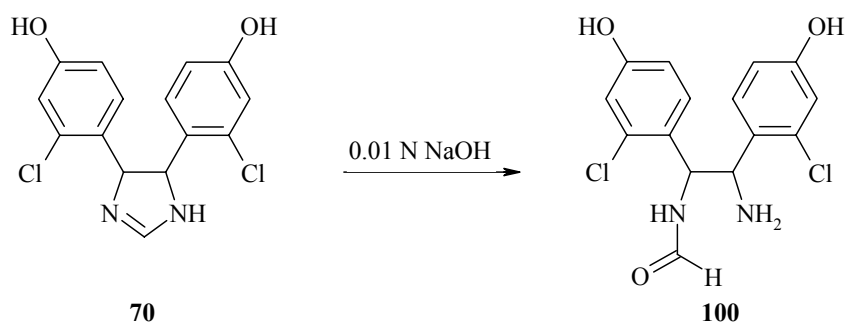


Abb. 2.22: Hydrolyse des 2-Imidazolins **70** zum Formamid **100**.

Mit Hilfe von IR- und NMR-Untersuchungen konnte geklärt werden, dass 4,5-Diaryl-2-imidazoline ebenfalls zu 1-Formamido-2-aminoethanen hydrolysieren (Kapitel 4.2.1.2, Seite 78).

