

| Experimenteller Teil |

8 Experimenteller Teil

8.1 Allgemeine Angaben

8.1.1 Synthetischer und analytischer Teil

8.1.1.1 Chemikalien

Alle für die Synthesen und die Analytik benötigten Lösungsmittel und Chemikalien wurden von den Firmen Aldrich, Fluka, ICN, Lancaster, Merck und Sigma bezogen.

8.1.1.2 Verwendete Geräte

Schmelzpunktbestimmung:

Die Schmelzpunkte wurden entweder mit einer Büchi Schmelzpunktapparatur 530 oder einer Kupferblock-Schmelzpunktapparatur der Firma Wagner & Munz bestimmt.

Alle angegebenen Schmelzpunkte sind unkorrigiert.

Infrarotspektroskopie:

Die Messungen erfolgten an einem ATI Mattson Genesis Serie FT-IR Spektrometer.

Die Intensitätsangaben sind wie folgt abgekürzt: w = schwach, m = mittelstark, s = stark, br = breite Bandenform.

Die Frequenzangaben erfolgen in cm^{-1} .

Kernresonanzspektroskopie:

Für die Aufnahme der ^1H -NMR- und ^{13}C -NMR-Spektren der synthetisierten Verbindungen standen folgende Geräte zur Verfügung:

Avance/DPX 400 der Bruker Analytische Messtechnik GmbH: 400 MHz

Die Messfrequenz und das für die Aufnahmen verwendete Lösungsmittel sind jeweils aufgeführt. Tetramethylsilan diente als interner Standard. Die chemischen Verschiebungen sind in ppm angegeben. Der Austausch der Signale erfolgte mit D_2O .

Es gelten folgende Abkürzungen: s = Singulett, d = Dublett, dd = Dublett vom Dublett, t = Triplett, q = Quartett, m = Multiplett, br = breite Bandenform, nJ = Betrag der Kopplungskonstante über n Bindungen. Ist der Kopplungspartner kein Proton sondern ein Kern X, so werden in Klammern die Kopplungspartner angegeben $^nJ(\text{H}, \text{X})$.

Massenspektroskopie:

Die Elektronenstoßionisations-Massenspektren (EI-MS) wurden an einem CH-7A-Varian MAT (70eV) oder einem Kratos MS 25 RF (80eV) gemessen. Die Verdampfungstemperatur sowie die jeweilige relative Signalintensität sind angegeben.

Elementaranalysen:

Die Elementaranalysen wurden an den Perkin-Elmer Elementaranalysatoren 240 B und C durchgeführt.

Säulenchromatographie:

Für die Säulenchromatographie wurde Kieselgel 60, Kieselgel 60 - 200 und neutrales Aluminiumoxid 200 der Firmen Merck, Macherey-Nagel und ICN verwendet.

Dünnschichtchromatographie:

Für die Dünnschichtchromatographie wurden Kieselgel 60 F₂₅₄ und Aluminiumoxid 60 F₂₅₄ Platten der Firma Merck verwendet.

8.1.2 Biochemischer und pharmakologischer Teil

8.1.2.1 Biologisches Material

Die Uteri für die RBA-Wert Bestimmung stammen von frisch geschlachteten Kälbern aus dem Schlachthof Kasel-Golzig.

Die MCF-7-2a Zelllinie ist eine stabile Transfektion der MCF-7 Zelllinie mit dem Vektor ERE_{wc} *luc* [Hafner, 180].

Die Keratinozyten wurden in der Arbeitsgruppe von Prof. Schäfer-Korting aus juvenilem Vorhautgewebe isoliert und für die Untersuchungen am TGF- β -Rezeptor zur Verfügung gestellt.

8.1.2.2 Verwendete Geräte

allgemein:

Analysewaage BP211D	Sartorius
Autoklav 2540ELV Dampf-Sterilisator	Tutthauer
CO ₂ -Begasungsbrutschrank B5060 EK-CO ₂	Heraeus
Einkanal- und Mehrkanal-Pipetten	Eppendorf
FIREBOY [®] plus Sicherheitsbunsenbrenner	Integra
Inversmikroskop Axiovert 25	Zeiss
Multipette [®] plus	Eppendorf
pH-Meter 410A	Orion
Pipettierhilfe Pipetus Standard	Hirschmann
Schüttler LS10	Gerhardt
Spektralphotometer UVIKON 930	Kontron Instruments
Steril-Werkbank Lamin Air [®] HB2448	Heraeus
Ultraschallbad	Kontron
VACUBOY [®] Handoperator	Integra
Vakuumpumpe	KNF
Wasserbad SW-21C	Julabo Labortechnik
Zentrifuge Megafuge [®] 1.0 R	Heraeus

Estrogenrezeptoraffinitätsbestimmung:

Flüssigszintillationszähler Microbeta 1450 Plus	Wallac
Glas-in-Glas-Homogenisator mit Potter	Braun
Ultra-Turrax	Janke&Kunkel
Ultrazentrifuge TGA 45	Kontron Instruments

Luciferase-Assay:

Luminometer Microlumat LB 96 P	EG&G Berthold
--------------------------------	---------------

Untersuchungen an der TGF- β -Signalkaskade:

Autoreader Labsystems Multiskan Plus Typ 314	Labsystems
--	------------

8.1.2.3 Verbrauchsmaterialien

Einmalkanülen	Braun
Einmalspritzen	Braun
Pipettenspitzen	TPP, Eppendorf
Polycarbonatmembranfilter (8 μ m Poren; 10 mm)	Nunc
Polystyrol-Einmalküvetten mit Verengung	Sarstedt
Reaktionsgefäße 1.5 ml	TPP
Reaktionsgefäße 2.0 ml	Eppendorf
Serumpipetten 2 ml, 5 ml, 10 ml (steril)	TPP
Spritzen für Multipette [®] plus	Eppendorf
Sterilfilter 0.2 μ m für Einmalspritzen	Nalgene

6-Well-Makroplatten (steril)	TPP
24-Well-Mikrotiterplatten (steril)	Nunc
96-Well-Mikrotiterplatten weiß für Chemolumineszenzmessung	Nunc
Zentrifugenröhrchen konisch 15 ml, 50 ml	Falcon, TPP
Zellkulturflaschen 75 cm ² (steril)	Falcon

8.1.2.4 Chemikalien und Lösungen

Estrogenrezeptoraffinitätsbestimmung:

NET-317 Estradiol[2,4,6,7- ³ H(N)]	Du Pont NEN
Optiphase Highsafe3 Szintillationsflüssigkeit	Wallac
<i>Tris-Puffer, pH = 7.5</i> : 10 mM Tris-HCl, 1.0 mM EDTA, 3.0 mM NaN ₃	

Estrogenrezeptoraffinitätsbestimmung und Luciferase-Assay:

17 β -Estradiol	Sigma
Norit A Aktivkohle	Serva
Dextran 60 (MG: 60000 - 90000)	Sigma

Luciferase-Assay:

Seren:	FCS (fetales Kälberserum)	Bio Whittaker
Zellkulturmedien:	DMEM (Dulbecco's Modified Eagle Medium)	Gibco
Medienzusätze:	L-Glutamin (L-Glutaminlösung: 29.2 mg/ml)	Sigma
	Penicillin-/Streptomycinlösung: 10000E Penicillin/ml, 10 mg Streptomycin/ml	ICN
	Geneticindisulfat (Geneticinlösung: 35.71 mg/ml PBS)	ICN
Trypsinreagenz:	0.05 % Trypsin, 0.02 % EDTA	Boehringer
Cell Lysis Puffer 5x:	25 mM Tris-Phosphat pH = 7.8, 2 mM DTT (Dithiothreitol), 2 mM 1,2-Diaminocyclohexan-N,N,N',N'-tetraessigsäure, 10 % Glycerin, 1 % Triton X-100. Diese 5fach konzentrierte Lösung vor Gebrauch 1 : 5 mit Wasser verdünnen.	Promega
Luciferase-Assay Reagenz:	20 mM Tricine, 1.07 mM (MgCO ₃) ₄ Mg(OH) ₂ ·5H ₂ O, 2.67 nM MgSO ₄ , 0.1 mM DTT, 33.3 μ M Coenzym A, 470 μ M Luciferin, 530 μ M ATP, End-pH ist 7.8. 7 mg des lyophilisierten Substrates werden in 10 ml Luciferase-Assay Puffer aufgelöst und bei -70 °C gelagert.	Promega
Bradford-Reagenz 5x:	250 mg Serva Blue G, 250 ml Ethanol (95 %), 500 ml H ₃ PO ₄ (85 %), 250 ml H ₂ O; vor Gebrauch mit Wasser 1 : 5 verdünnen.	
Kohlesuspension:	0.8 % Norit A, 0.008 % Dextran 60 in Tris-Puffer pH = 7.4	
PBS-Puffer:	8.0 g NaCl, 1.0 g Na ₂ HPO ₄ ·2H ₂ O, 0.15 g NaH ₂ PO ₄ ·H ₂ O, 0.2 g KCl, 0.2 g KH ₂ PO ₄ , mit Wasser auf 1 Liter auffüllen.	
Tris-Puffer, pH = 7.4:	0.1 mM Tris-HCl, 0.1 mM NaCl	

Untersuchungen an der TGF- β -Signalkaskade:

Transforming growth factor β (TGF- β)	Sigma
Keratinocyten-Basalmedium	Clonetics
Fibronectin	Sigma
Giemsafärbelösung	Sigma
[^3H]-Thymidin	Du Pont NEN
3-(4,5-Dimethylthiazol-2-yl)-2,5-diphenyl-2H-tetrazoliumbromid (MTT)	Sigma
MTT-Lösung (5 mg MTT/ml PBS), sterilfiltriert	
Optiphase	Wallac

Alle weiteren Reagenzien wurden von Aldrich, Merck, Fluka oder Serva bezogen.

Im pharmakologischen Teil wurde stets mit Millipore-Wasser (Milli Q Water System, Fa. Millipore) oder bidestilliertem Wasser gearbeitet.

8.2 Synthesevorschriften – Analytische Daten

8.2.1 Synthese der symmetrisch substituierten 1,2-Diamino-1,2-diaryl-alkane

8.2.1.1 Benzaldehyde

8.2.1.1.1 2-Halo-4-methoxybenzaldehyde

Allgemeine Vorschrift zur Synthese der 2-Halo-4-methoxyacetophenone :

Zu einer kräftig gerührten Suspension von 0.750 mol AlCl_3 und 0.500 mol 3-Haloanisol in 700 ml abs. 1,2-Dichlorethan werden bei einer Temperatur von 0-5 °C 0.500 mol Essigsäureanhydrid zugetropft. Nach vollendeter Zugabe wird das Eisbad entfernt und das Reaktionsgemisch weitere 2 h bei Raumtemperatur gerührt. Man schüttet das Reaktionsgemisch auf Eis und schüttelt das Produkt aus dem nunmehr grünen Ansatz mit Dichlormethan aus. Die organische Phase wird mit 2 N NaOH säurefrei gewaschen - die organische Phase färbt sich dabei braun - und anschließend über Na_2SO_4 getrocknet. Nach dem Abdestillieren des Lösungsmittels erhält man das Produkt in Form eines Konstitutionsisomerenmischens.

2-Fluor-4-methoxyacetophenon (1)

Aus 0.476 mol (60.0 g) 3-Fluoranisol:

Ausbeute: 0.436 mol (73.4 g), 92 %

$C_9H_9FO_2$ (168.17) als Konstitutionsisomerengemisch

braunes Öl

Zu analytischen Zwecken wurde eine kleine Probe gereinigt.

IR (Film): $\bar{\nu}$ = 2840 w (OCH₃); 1685 s (C=O); 1620 s; 1505 s; 1360 s; 1260 s; 1155 s; 1125 s; 1030 s.

¹H-NMR_{400 MHz} (CDCl₃): δ = 2.60 (s, 3H, CH₃CO); 3.87 (s, 3H, OCH₃); 6.63 (dd, ³J(H, F) = 13.1 Hz, ⁴J = 2.4 Hz, 1H, ArH-3); 6.76 (dd, ³J = 8.8 Hz, ⁴J = 2.4 Hz, 1H, ArH-5); 7.90 (dd, ³J = 8.8 Hz, ⁴J(H, F) = 8.8 Hz, 1H, ArH-6).

2-Chlor-4-methoxyacetophenon (2)

Aus 0.421 mol (60.0 g) 3-Chloranisol:

Ausbeute: 0.401 mol (74.0 g), 95 %

$C_9H_9ClO_2$ (184.62) als Konstitutionsisomerengemisch

braunes Öl

IR (Film): $\bar{\nu}$ = 2830 w (OCH₃); 1675 s (C=O); 1600 s; 1355 m; 1250 s; 1040 s; 875 m

¹H-NMR_{60 MHz} (CDCl₃): δ = 2.50 - 2.90 (m, 3H, CH₃CO); 3.60 - 4.20 (m, 3H, OCH₃); 6.70 - 7.30 (m, 2H, ArH-3, ArH-5); 7.60 - 8.00 (m, 1H, ArH-6)

Allgemeine Vorschrift zur Synthese der 2-Halo-4-methoxybenzoesäuren :

Bei einer Temperatur unterhalb von 10 °C werden zu einer Lösung von 1.00 mol NaOH in 300 ml H₂O 0.300 mol Brom zugegeben. Unter weiterer Eiskühlung tropft man eine Lösung von 0.100 mol des Acetophenons in 65 ml Dioxan vorsichtig zu. Nach vollendeter Zugabe rührt man 1 h bei Raumtemperatur und wäscht die wässrige Phase anschließend mit 120 ml Dichlormethan. Durch Ansäuern der wässrigen Phase mit konzentrierter HCl wird die Benzoesäure ausgefällt. Aufgrund der geringeren Löslichkeit der 2-Halo-4-methoxybenzoesäure in Ethanol kann diese aus dem abfiltrierten Rohprodukt durch Umkristallisation aus siedendem Ethanol isomerenrein gewonnen werden. Die anderen Isomere bleiben in Lösung.

2-Fluor-4-methoxybenzoesäure (3)

Aus 0.436 mol (73.4 g) 2-Fluor-4-methoxyacetophenon **1**:

Ausbeute: 0.227 mol (38.7 g), 52 %

$C_8H_7FO_3$ (170.14)

farbloses Pulver; Schmp.: 191 - 192 °C

IR (KBr): $\bar{\nu}$ = 3700 - 2400 s, br (OH); 2850 w (OCH₃); 1689 s (C=O); 1620 s; 1294 s; 1156 m; 1103 m.

¹H-NMR_{400 MHz} ([D₆]-DMSO): δ = 3.83 (s, 3H, OCH₃); 6.86 (dd, ³J = 8.7 Hz, ⁴J = 2.3 Hz, 1H, ArH-5); 6.90 (dd, ³J(H, F) = 13.1 Hz, ⁴J = 2.3 Hz, 1H, ArH-3); 7.83 (dd, ³J = 8.7 Hz, ⁴J(H, F) = 8.8 Hz, 1H, ArH-6); 12.88 (s, 1H, COOH, austauschbar).

2-Chlor-4-methoxybenzoesäure (4)

Aus 0.401 mol (74.0 g) 2-Chlor-4-methoxyacetophenon **2**:

Ausbeute: 0.181 mol (33.7 g), 45 %

$C_8H_7ClO_3$ (186.59)

farbloses Pulver; Schmp.: 204 - 206 °C

IR (KBr): $\bar{\nu}$ = 3400 - 2200 s, br (OH); 2820 w (OCH₃); 1700 s (C=O); 1605 s; 1420 m; 1300 s; 1245 s; 1050 s; 1035 s; 780 m.

¹H-NMR_{400 MHz} ([D₆]-Aceton): δ = 3.91 (s, 3H, OCH₃); 6.99 (dd, ³J = 8.8 Hz, ⁴J = 2.5 Hz, 1H, ArH-5); 7.07 (d, ⁴J = 2.5 Hz, 1H, ArH-3); 7.07 (d, ³J = 8.8 Hz, 1H, ArH-6); 11.21 (s, 1H, COOH, austauschbar).

Allgemeine Vorschrift zur Synthese der 2-Halo-4-methoxybenzylalkohole :

Zu einer gerührten Suspension von 0.200 mol LiAlH₄ in 200 ml abs. Diethylether werden unter Eiskühlung 0.100 mol der 2-Halo-4-methoxybenzoesäure in festem Zustand portionsweise vorsichtig zugegeben. Man rührt zunächst noch ½ h unter Eiskühlung und anschließend 1 h bei Raumtemperatur. Schließlich erhitzt man den Diethylether 2 h zum Sieden. Nach abgeschlossener Reduktion wird das überschüssige LiAlH₄ mit Wasser unter Eiskühlung vorsichtig hydrolysiert. Man trennt den Niederschlag ab, wäscht ihn zweimal mit je 50 ml Diethylether, trocknet die vereinigten etherischen Phasen über Na₂SO₄ und rotiert das Lösungsmittel ab. Eventuell erfolgt Reinigung durch Chromatographie an Kieselgel unter Verwendung eines Gemisches von Diethylether/Petrolether (2 + 1).

2-Fluor-4-methoxybenzylalkohol (5)

Aus 0.227 mol (38.7 g) 2-Fluor-4-methoxybenzoesäure **3**:

Ausbeute: 0.216 mol (33.8 g), 95 %

$C_8H_9FO_2$ (156.16)

farbloses Öl

IR (Film): $\bar{\nu}$ = 3339 s, br (OH); 2839 w (OCH₃); 1627 s; 1510 s; 1284 s; 1154 s; 1117 s; 1031 s; 836 m.

¹H-NMR_{400 MHz} (CDCl₃): δ = 1.99 (s, 1H, CH₂OH, austauschbar); 3.79 (s, 3H, OCH₃); 4.65 (s, 2H, ArCH₂OH); 6.61 (dd, ³J(H, F) = 11.9 Hz, ⁴J = 2.4 Hz, 1H, ArH-3); 6.72 (dd, ³J = 8.5 Hz, ⁴J = 2.4 Hz, 1H, ArH-5); 7.28 (dd, ³J = 8.5 Hz, ⁴J(H, F) = 8.6 Hz, 1H, ArH-6).

2-Chlor-4-methoxybenzylalkohol (6)

Aus 0.181 mol (33.7 g) 2-Chlor-4-methoxybenzoesäure **4**:

Ausbeute: 0.165 mol (28.5 g), 91 %

$C_8H_9ClO_2$ (172.61)

farbloses Öl

IR (Film): $\bar{\nu}$ = 3340 s, br (OH); 2830 w (OCH₃); 1620 s; 1500 s; 1440 m; 1285 s; 1240 s; 1050 s; 880 m.

¹H-NMR_{400 MHz} (CDCl₃): δ = 2.13 (s, 1H, CH₂OH, austauschbar); 3.81 (s, 3H, OCH₃); 4.71 (s, 2H, CH₂OH); 6.82 (dd, ³J = 8.5 Hz, ⁴J = 2.5 Hz, 1H, ArH-5); 6.94 (d, ⁴J = 2.5 Hz, 1H, ArH-3); 7.36 (d, ³J = 8.5 Hz, 1H, ArH-6).

Allgemeine Vorschrift zur Synthese der 2-Halo-4-methoxybenzaldehyde :

0.720 mol gefällter, aktiver Braunstein wird in 600 ml absolutem Toluol 2 h am Wasserabscheider zum Sieden erhitzt. Anschließend werden 0.200 mol Benzylalkohol in 200 ml absolutem Toluol zugetropft und der Reaktionsansatz über Nacht refluxiert. Nach dem Abkühlen auf Raumtemperatur wird der Braunstein abfiltriert und mit Toluol gewaschen. Die Toluolfractionen werden vereinigt und über Na₂SO₄ getrocknet. Anschließend wird das Lösungsmittel abdestilliert.

2-Fluor-4-methoxybenzaldehyd (7)

Aus 0.216 mol (33.8 g) 2-Fluor-4-methoxybenzylalkohol **5**:

Reinigung erfolgt durch Umkristallisation aus Petrolether unter Zugabe einer geringen Menge Chloroform. Umkristallisation aus Methanol ist ebenfalls möglich.

Ausbeute: 0.196 mol (30.2 g), 91 %

$C_8H_7FO_2$ (154.14)

farbloses Pulver; Schmp.: 38 - 39 °C

IR (KBr): $\bar{\nu}$ = 2850 w (OCH₃); 1687 s (C=O); 1618 s; 1255 s; 1094 m; 815 m.

¹H-NMR_{400 MHz} (CDCl₃): δ = 3.90 (s, 3H, OCH₃); 6.66 (dd, ³J(H, F) = 12.4 Hz, ⁴J = 2.2 Hz, 1H, ArH-3); 6.81 (dd, ³J = 8.6 Hz, ⁴J = 2.2 Hz, 1H, ArH-5); 7.85 (dd, ³J = 8.6 Hz, ⁴J(H, F) = 8.4 Hz, 1H, ArH-6); 10.23 (s, 1H, ArCHO).

2-Chlor-4-methoxybenzaldehyd (8)

Aus 0.165 mol (28.5 g) 2-Chlor-4-methoxybenzylalkohol **6**:

Reinigung erfolgt durch Umkristallisation aus Petrolether.

Ausbeute: 0.137 mol (23.4 g), 83 %

$C_8H_7ClO_2$ (170.60)

farblose Nadeln; Schmp.: 45 - 46 °C

IR (KBr): $\bar{\nu}$ = 2841 w (OCH₃); 1687 s (C=O); 1597 s; 1245 s; 1042 m; 872 m.

¹H-NMR_{400 MHz} (CDCl₃): δ = 3.91 (s, 3H, OCH₃); 6.92 (dd, ³J = 8.7 Hz, ⁴J = 2.4 Hz, 1H, ArH-5); 6.96 (d, ⁴J = 2.4 Hz, 1H, ArH-3); 7.92 (d, ³J = 8.7 Hz, 1H, ArH-6); 10.36 (s, 1H, ArCHO)

8.2.1.1.2 2,6-Dichlor-4-methoxybenzaldehyd**2,6-Dichlor-4-methoxybenzylalkohol (9)**

0.565 mol (100 g) 3,5-Dichloranisol werden mit 1.00 mol (30.3 g) Paraformaldehyd in 1.50 l konz. HCl unter Zusatz von 15.2 ml konz. H₂SO₄ 7 h bei 70 °C heftig gerührt. Nach dem Abkühlen werden die Phasen getrennt und die wässrige Phase mit Dichlormethan ausgeschüttelt. Die vereinigten organischen Phasen werden mit Wasser gewaschen und über Na₂SO₄ getrocknet. Nach dem Abziehen des Lösungsmittels am Rotationsverdampfer verbleibt ein farbloses Öl. Das erhaltene Konstitutionsisomerenmisch der Benzylchloride wird mit 530 ml Dioxan, 530 ml Wasser und 530 ml 2 N NaOH versetzt und 3 h zum Sieden erhitzt. Nach dem Abkühlen werden wiederum beide Phasen getrennt, die wässrige Phase mit Dichlormethan ausgeschüttelt und die verei-

nigten organischen Phasen mit Wasser gewaschen. Man versetzt mit Chloroform und filtriert vom Niederschlag ab (Disubstitutionsprodukt). Nach dem Trocknen über Na_2SO_4 und Abdestillieren des Lösungsmittels verbleibt ein farbloses Öl, das säulenchromatographisch gereinigt wird. Laufmittel ist ein Gemisch aus Diethylether und Petrolether (1 + 1). Nach der Chromatographie wird das Produkt durch Umkristallisation aus Diethylether/Petrolether gewinnen.

Ausbeute: 0.168 mol (34.8 g), 30 %

$\text{C}_8\text{H}_8\text{Cl}_2\text{O}_2$ (207.06)

farblose Nadeln; Schmp.: 78 - 79 °C

IR (KBr): $\bar{\nu}$ = 3300 s; br (OH); 2835 w (OCH_3); 1605 s; 1560 s; 1475 s; 1260 s; 1070 s; 1045 s; 1020 s; 980 s; 860 s.

$^1\text{H-NMR}$ _{400 MHz} (CDCl_3): δ = 1.95 (t, 3J = 6.6 Hz, 1H, CH_2OH , austauschbar); 3.80 (s, 3H, OCH_3); 4.92 (d, 3J = 6.6 Hz, 2H, ArCH_2OH); 6.88 (s, 2H, ArH).

2,6-Dichlor-4-methoxybenzaldehyd (10)

Die Oxidation des 2,6-Dichlor-4-methoxybenzylalkohols **9** wird analog der Methode für die 2-Halo-4-methoxybenzaldehyde durchgeführt (Seite 139).

Aus 0.168 mol (34.8 g) 2,6-Dichlor-4-methoxybenzylalkohol **9**:

Reinigung erfolgt durch Umkristallisation aus Methanol.

Ausbeute: 0.105 mol (18.0 g), 63 %

farblose Nadeln; Schmp.: 108 - 109 °C

$\text{C}_8\text{H}_6\text{Cl}_2\text{O}_2$ (205.04)

IR (KBr): $\bar{\nu}$ = 2840 w (OCH_3); 1710 s (C=O); 1600 s; 1555 s; 1475 s; 1410 s; 1310 s; 1270 s; 1215 s; 1075 s; 1040 s; 925 s; 875 s; 855 s.

$^1\text{H-NMR}$ _{400 MHz} (CDCl_3): δ = 3.90 (s, 3H, OCH_3); 6.95 (s, 2H, ArH); 10.50 (s, 1H, Ar-CHO).

8.2.1.2 (1*R*,2*S*)/(1*S*,2*R*)-1,2-Diamino-1,2-bis(2-hydroxyphenyl)ethan

meso-1,2-Diamino-*N,N'*-dibenzoyl-1,2-bis(2-hydroxyphenyl)ethan (11)

1.00 mol (210.23 g) Benzil wird unter Erwärmen in 1 l Ethanol gelöst. Man gibt 2.00 mol (244.24 g) Salicylaldehyd zu und leitet anschließend 4 h lang NH_3 -Gas ein. Die Reaktionstemperatur wird dabei zwischen 45 und 75 °C gehalten. Nach dem Abkühlen auf Raumtemperatur saugt man den feinkristallinen, gelben Niederschlag ab und

wäscht ihn mit eiskaltem Ethanol. Das Produkt wird bei 80 °C im Trockenschrank getrocknet.

Ausbeute: 0.769 mol (347.78 g), 77 %

$C_{28}H_{24}N_2O_4$ (452.51)

gelbe Kristalle; Schmp.: bei 280 °C unter Zersetzung

IR (KBr): $\bar{\nu}$ = 3420 m (NH); 3262 m (NH); 3800 - 2800 s; br (OH); 1641 s (C=O); 1532 s; 1459 m; 1351 m; 755 m.

1H -NMR_{400 MHz} ([D₆]-DMSO): δ = 5.87 (s, 2H, ArCH); 6.65 - 6.80 (m, 4H, ArH); 6.95 - 7.05 (m, 2H, ArH); 7.35 - 7.70 (m, 12H, ArH); 8.54 (s, 2H, CONH, austauschbar); 9.93 (s, 2H, ArOH, austauschbar).

***meso-O,O',N,N'*-Tetraacetyl-1,2-diamino-1,2-bis(2-hydroxyphenyl)ethan (12)**

0.769 mol (347.78 g) *meso*-1,2-Diamino-*N,N'*-dibenzoyl-1,2-bis(2-hydroxyphenyl)ethan **11** werden in 800 ml Acetanhydrid suspendiert und 24 h unter Rückfluss erhitzt. Nach langsamem Abkühlen auf Raumtemperatur filtriert man den Niederschlag der dunkelbraunen Suspension ab, wäscht ihn mit eiskaltem Acetanhydrid und trocknet ihn im Exsikkator über P₂O₅.

Ausbeute: 0.439 mol (181.20 g), 57 %

$C_{22}H_{24}N_2O_6$ (412.44)

farbloses, feines Pulver; Schmp.: 216 - 218 °C

IR (KBr): $\bar{\nu}$ = 3354 m (NH); 3251 m (NH); 1765 s (C=O); 1654 s; 1540 s; 1372 s; 1201 s.

1H -NMR_{400 MHz} (CDCl₃): δ = 1.75 (s, 6H, CH₃CON); 2.41 (s, 6H, CH₃COOAr); 5.58 (s, 2H, ArCH); 6.40 (s, 2H, NH, austauschbar); 7.0 - 7.40 (m, 8H, ArH).

***meso*-1,2-Diamino-1,2-bis(2-hydroxyphenyl)ethan (13)**

0.439 mol (181.20 g) *meso-O,O',N,N'*-Tetraacetyl-1,2-diamino-1,2-bis(2-hydroxyphenyl)ethan **11** werden in 700 ml 47%iger HBr suspendiert und 4 h zum Sieden erhitzt. Nach dem Abkühlen filtriert man das Dihydrobromid des Ethylendiamins ab, wäscht den Rückstand mit ca. 200 ml Eiswasser und löst ihn in heißem Wasser (70 - 80 °C) auf. Die heiße Lösung wird filtriert und mit 20%iger NaOH auf pH = 7 - 8 eingestellt. Das Produkt wird dadurch in Form der freien Phenolbase aus dem Filtrat ausgefällt. Man filtriert den Niederschlag ab und trocknet ihn im Exsikkator über P₂O₅.

Ausbeute: 0.317 mol (77.60 g), 72 %

$C_{14}H_{16}N_2O_2$ (244.29)

farbloses Pulver; Schmp.: 180 - 184 °C

IR (KBr): $\bar{\nu}$ = 3500 - 2500 s, br (OH); 3375 m (NH₂); 3349 m (NH₂); 3306 w (NH); 3282 w (NH); 1590 s; 1459 s; 1409 m; 1257 s; 757 s.

¹H-NMR_{400 MHz} ([D₆]-DMSO): δ = 3.35 (s, br, 4H, NH₂, austauschbar); 4.19 (s, 2H, ArCH); 5.30 (s, br, 2H, ArOH, austauschbar); 6.66 (m, 2H, ArH); 6.72 (m, 2H, ArH); 6.97(m, 2H, ArH); 7.05 (m, 2H, ArH).

8.2.1.3 (1*R*,2*S*)/(1*S*,2*R*)-1,2-Diamino-1,2-diarylethane

Allgemeine Vorschrift zur Synthese der *meso*-3,4-Diaryl-1,6-bis(2-hydroxyphenyl)-2,5-diazahexa-1,5-diene :

0.100 mol *meso*-1,2-Diamino-1,2-bis(2-hydroxyphenyl)ethan **13** werden in 250 ml trockenem Acetonitril suspendiert und mit 0.200 mol des entsprechenden Benzaldehyds versetzt. Man erhitzt das Reaktionsgemisch unter Rückfluss. Da die Reaktionszeiten von der Reaktivität des Benzaldehyds abhängig sind (zwischen 3 h und 2 d), wird der Ansatz so lange erhitzt, bis sich der Benzaldehyd vollständig umgesetzt hat (DC-Kontrolle). Die Suspension wird anschließend vorsichtig auf das halbe Volumen eingengt und in den Kühlschrank gestellt. Nach abgeschlossener Kristallisation filtriert man die analysenreinen *meso*-3,4-Diaryl-1,6-bis(2-hydroxyphenyl)-2,5-diazahexa-1,5-diene ab, wäscht sie mit wenig eiskaltem Diethylether und trocknet sie über P₂O₅.

meso-1,6-Bis(2-Hydroxyphenyl)-3,4-bis(4-methoxyphenyl)-2,5-diazahexa-1,5-dien (**14**)

Aus 36.7 mmol (8.97 g) *meso*-1,2-Diamino-1,2-bis(2-hydroxyphenyl)ethan **13** und 73.4 mmol (10.00 g) 4-Methoxybenzaldehyd:

Ausbeute: 31.2 mmol (15.00 g), 85 %

C₃₀H₂₈N₂O₄ (480.56)

gelbes Pulver; Schmp.: 188 - 189 °C

IR (KBr): $\bar{\nu}$ = 3700 - 3300 s, br (OH); 2840 m (OCH₃); 1630 s; 1510 s; 1460 m; 1280 m; 1250 s; 1385 m; 1030 m; 830m; 770 m.

¹H-NMR_{400 MHz} (CDCl₃): δ = 3.75 (s, 6H, OCH₃); 4.68 (s, 2H, ArCHN); 6.70 - 7.40 (m, 16H, ArH, Ar'H); 8.11 (s, 2H, ArCH=N); 13.19 (s, 2H, ArOH).

***meso*-1,6-Bis(2-hydroxyphenyl)-3,4-bis(2-fluor-4-methoxyphenyl)-2,5-diazahexa-1,5-dien (15)**

Aus 18.6 mmol (4.53 g) *meso*-1,2-Diamino-1,2-bis(2-hydroxyphenyl)ethan **13** und 37.1 mmol (5.72 g) 2-Fluor-4-methoxybenzaldehyd **7**:

Ausbeute: 15.9 mmol (8.23 g), 86 %

$C_{30}H_{26}F_2N_2O_4$ (516.54)

gelbes Pulver; Schmp.: 120 - 123 °C

IR (KBr): $\bar{\nu}$ = 3444 s, br (OH); 2838 w (OCH₃); 1626 s; 1508 m; 1280 m; 1155 m; 759 m.

¹H-NMR_{400 MHz} ([D₆]-Aceton): δ = 3.78 (s, 6H, OCH₃); 5.34 (s, 2H, ArCHN); 6.68 (dd, ³J(H, F) = 12.4 Hz, ⁴J = 2.4 Hz, 2H, ArH-3); 6.80 (dd, ³J = 8.5 Hz, ⁴J = 2.4 Hz, 2H, ArH-5); 6.82 - 6.90 (m, 4H, Ar'H); 7.28 - 6.90 (m, 4H, Ar'H); 7.45 (dd, ³J = 8.5 Hz, ⁴J(H,F) = 8.5 Hz, 2H, ArH-6); 8.50 (s, 2H, ArCH=N); 12.94 (s, 2H, ArOH, austauschbar).

***meso*-1,6-Bis(2-hydroxyphenyl)-3,4-bis(2-chlor-4-methoxyphenyl)-2,5-diazahexa-1,5-dien (16)**

Aus 41.0 mmol (10.02 g) *meso*-1,2-Diamino-1,2-bis(2-hydroxyphenyl)ethan **13** und 82.1 mmol (14.00 g) 2-Chlor-4-methoxybenzaldehyd **8**:

Ausbeute: 29.8 mmol (16.38 g), 73 %

$C_{30}H_{26}Cl_2N_2O_4$ (549.45)

hellgelbe Kristalle; Schmp.: 153 - 156 °C

IR (KBr): $\bar{\nu}$ = 3444 s, br (OH); 2840 w (OCH₃); 1628 s; 1495 m; 1281 m; 1039 m; 760 m.

¹H-NMR_{400 MHz} (CDCl₃): δ = 3.77 (s, 6H, OCH₃); 5.41 (s, 2H, ArCHN); 6.82 (dd, ³J = 8.7 Hz, ⁴J = 2.4 Hz, 2H, ArH-5); 6.85 (d, ⁴J = 2.4 Hz, 2H, ArH-3); 6.86 - 7.32 (m, 8H, Ar'H); 7.33 (d, ³J = 8.7 Hz, 2H, ArH-6); 8.31 (s, 2H, ArCH=N); 12.96 (s, 2H, ArOH, austauschbar).

***meso*-1,6-Bis(2-hydroxyphenyl)-3,4-bis(2,6-dichlor-4-methoxyphenyl)-2,5-diaza-hexa-1,5-dien (17)**

Aus 14.9 mmol (3.63 g) *meso*-1,2-Diamino-1,2-bis(2-hydroxyphenyl)ethan **13** und 29.8 mmol (6.10 g) 2,6-Dichlor-4-methoxybenzaldehyd **10**:

Ausbeute: 12.6 mmol (7.82 g), 85 %

$C_{30}H_{24}Cl_4N_2O_4$ (618.34)

gelbes Pulver; Schmp.: 224 - 226 °C

IR (KBr): $\bar{\nu}$ = 3600 - 2400 s, br (OH); 2840 w (OCH₃); 1600 s; 1460 s; 1380 m; 1255 m; 1060 m; 750 m.

¹H-NMR_{400 MHz} ([D₆]-DMSO): δ = 3.77 (s, 6H, OCH₃); 6.54 (s, 2H, ArCHN); 6.70 - 7.40 (m, 12H, ArH, Ar'H); 8.35 (s, 2H, ArCH=N); 12.76 (s, 2H, ArOH, austauschbar).

Allgemeine Vorschrift zur Synthese der *meso*-1,2-Diamino-1,2-diarylethane :

0.100 mol *meso*-3,4-Diaryl-1,6-bis(2-hydroxyphenyl)-2,5-diazahepta-1,5-diene **14-17** werden in 200 ml 6 N H₂SO₄ suspendiert, mit einem Heizbad zum Sieden erhitzt und der freiwerdende Salicylaldehyd mittels Wasserdampfdestillation aus dem Reaktionsgemisch entfernt. Dabei wird die Temperatur so eingestellt, dass die Flüssigkeitsmenge konstant bleibt. Sobald im Destillat kein Salicylaldehyd mehr nachzuweisen ist (DC-Kontrolle), wird die noch heiße Lösung filtriert, anschließend mit einem Eisbad gekühlt und mit 20%iger NaOH alkalisch gemacht. Die freie Base wird mit Dichlormethan extrahiert. Die organische Phase wird über Na₂SO₄ getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Das Rohprodukt wird durch Umkristallisation gereinigt.

***meso*-1,2-Diamino-1,2-bis(4-methoxyphenyl)ethan (18)**

Aus 31.2 mmol (15.00 g) *meso*-1,6-Bis(2-hydroxyphenyl)-3,4-bis(4-methoxyphenyl)-2,5-diazahepta-1,5-dien **14**:

Reinigung erfolgt durch Umkristallisation aus Ethanol

Ausbeute: 24.6 mmol (6.69 g), 79 %

$C_{16}H_{20}N_2O_2$ (272.35)

farblose Kristalle; Schmp.: 145 - 146 °C

IR (KBr): $\bar{\nu}$ = 3360 m (NH₂); 2820 w (OCH₃); 1610 s; 1580 m; 1510 s; 1460 s; 1300 s; 1245 s; 1170 s; 1105 m; 1025 s; 870 m; 830 s; 810 s.

¹H-NMR_{400 MHz} ([D₆]-DMSO): δ = 1.50 (s, 4H, NH₂, austauschbar); 3.72 (s, 6H, OCH₃); 3.80 (s, 2H, ArCH); 6.82 (AA'BB', ³J = 8.6 Hz, 4H, ArH-3, ArH-5); 7.13 (AA'BB', ³J = 8.7 Hz, 4H, ArH-2, ArH-6).

***meso*-1,2-Diamino-1,2-bis(2-fluor-4-methoxyphenyl)ethan (19)**

Aus 15.9 mmol (8.23 g) *meso*-1,6-Bis(2-hydroxyphenyl)-3,4-bis(2-fluor-4-methoxyphenyl)-2,5-diazahepta-1,5-dien **15**:

Reinigung erfolgt durch Umkristallisation aus Ethanol.

Ausbeute: 14.3 mmol (4.41 g), 90 %

$C_{16}H_{18}F_2N_2O_2$ (308.33)

farbloses Pulver; Schmp.: 87 - 90 °C

IR (KBr): $\bar{\nu}$ = 3405 m, br (NH₂); 2838 w (OCH₃); 1626 s; 1584 m; 1506 s; 1444 m; 1288 s; 1154 m; 1029 m; 948 m; 834 m.

¹H-NMR_{400 MHz} ([D₆]-DMSO): δ = 1.75 (s, 4H, NH₂, austauschbar); 3.71 (s, 6H, OCH₃); 4.23 (s, 2H, ArCH); 6.61 (dd, ³J(H, F) = 12.3 Hz, ⁴J = 2.4 Hz, 2H, ArH-3); 6.66 (dd, ³J = 8.6 Hz, ⁴J = 2.4 Hz, 2H, ArH-5); 7.18 (dd, ³J = 8.6 Hz, ⁴J(H,F) = 8.6 Hz, 2H, ArH-6).

***meso*-1,2-Diamino-1,2-bis(2-chlor-4-methoxyphenyl)ethan (20)**

Aus 29.8 mmol (16.38 g) *meso*-1,6-Bis(2-hydroxyphenyl)-3,4-bis(2-chlor-4-methoxyphenyl)-2,5-diazahepta-1,5-dien **16**:

Reinigung erfolgt durch Umkristallisation aus Chloroform.

Ausbeute: 23.4 mmol (8.00 g), 79 %

$C_{16}H_{18}Cl_2N_2O_2$ (341.24)

farbloses Kristalle; Schmp.: 144 - 146 °C

IR (KBr): $\bar{\nu}$ = 3368 m (NH₂); 3301 w (NH₂); 2843 w (OCH₃); 1605 s; 1497 s; 1286 s; 1239 s; 1043 s; 878 m; 822 m.

¹H-NMR_{400 MHz} ([D₆]-DMSO): δ = 1.85 (s, 4H, NH₂, austauschbar); 3.71 (s, 6H, OCH₃); 4.46 (s, 2H, ArCH); 6.69 – 6.89 (m, 4H, ArH-3, ArH-5); 7.19 (d, ³J = 8.5 Hz, 2H, ArH-6).

***meso*-1,2-Diamino-1,2-bis(2,6-dichlor-4-methoxyphenyl)ethan (21)**

Aus 12.6 mmol (7.82 g) *meso*-1,6-Bis(2-hydroxyphenyl)-3,4-bis(2,6-dichlor-4-methoxyphenyl)-2,5-diazahepta-1,5-dien **17**:

Reinigung erfolgt durch Umkristallisation aus Chloroform/Petrolether.

Ausbeute: 10.9 mmol (4.45 g), 86 %

$C_{16}H_{16}Cl_4N_2O_2$ (410.13)

farbloses Kristalle; Schmp.: 195 - 196 °C

IR (KBr): $\bar{\nu}$ = 3388 m (NH₂); 3329 m (NH₂); 2835 w (OCH₃); 1605 s; 1558 s; 1465 s; 1429 s; 1261 s; 1231 s; 1170 s; 912 s; 873 s; 832 s; 789 s; 751 s; 709 m.

¹H-NMR_{400 MHz} ([D₆]-DMSO): δ = 1.95 (s, 4H, NH₂, austauschbar); 3.80 (s, 6H, OCH₃); 5.18 (s, 2H, ArCH); 7.05 (d, ³J = 2.6 Hz, 2H, ArH); 7.06 (d, ³J = 2.6 Hz, 2H, ArH').

8.2.1.4 (1*R*,2*R*)/(1*S*,2*S*)-1,2-Diamino-1,2-diarylethane

Allgemeine Vorschrift zur Synthese der identisch substituierten *meso*-1,3,4,6-Tetraaryl-2,5-diazahexa-1,5-diene :

Die identisch substituierten *meso*-1,3,4,6-Tetraaryl-2,5-diazahexa-1,5-diene werden analog zur Vorschrift der *meso*-3,4-Diaryl-1,6-bis(2-hydroxyphenyl)-2,5-diazahexa-1,5-diene (Seite 143) aus *meso*-1,2-Diamino-1,2-diarylethanen und Benzaldehyden hergestellt.

meso-1,3,4,6-Tetrakis(4-methoxyphenyl)-2,5-diazahexa-1,5-dien (22)

Aus 25.0 mmol (6.30 g) *meso*-1,2-Diamino-1,2-bis(4-methoxyphenyl)ethan **18** und 50.0 mmol (6.30g) 4-Methoxybenzaldehyd.

Ausbeute: 22.6 mmol (10.61 g), 91 %

C₃₂H₃₂N₂O₄ (508.62)

gelbe Kristalle; Schmp.: 167 °C

IR (KBr): $\bar{\nu}$ = 2837 w (OCH₃); 1636 m; 1605 s; 1578 m; 1511 s; 1463 m; 1443 w; 1306 m; 1247 s; 1220 m; 1164 m; 1110 w; 1031 m; 827 m.

¹H-NMR_{400 MHz} ([D₆]-DMSO): δ = 3.66 (s, 6H, OCH₃); 3.76 (s, 6H, OCH₃); 4.71 (s, 2H, ArCH); 6,79 (AA'BB', ³J = 8.7 Hz, 4H, ArH-3, ArH-5); 6.94 (AA'BB', ³J = 8.8 Hz, 4H, Ar'H-3, Ar'H-5); 7.30 (AA'BB', ³J = 8.7 Hz, 4H, ArH-2, ArH-4); 7.56 (AA'BB', ³J = 8.8 Hz, 4H, Ar'H-4, Ar'H-6); 8.01 (s, 2H, NCH).

meso-1,3,4,6-Tetrakis(2-chlor-4-methoxyphenyl)-2,5-diazahexa-1,5-dien (23)

Aus 11.2 mmol (3.82 g) *meso*-1,2-Diamino-1,2-bis(2-chlor-4-methoxyphenyl)ethan **20** und 22,4 mmol (3.82 g) 2-Chlor-4-methoxybenzaldehyd **8**.

Ausbeute: 10,3 mmol (6.68 g), 92 %

C₃₂H₂₈Cl₄N₂O₄ (646.40)

weißes Pulver; Schmp.: 167 °C

IR (KBr): $\bar{\nu}$ = 2836 w (OCH₃); 1634 m; 1603 s; 1572 m; 1560 m; 1495 s; 1461 m; 1438 m; 1400 w; 1284 m; 1244 s; 1213 m; 1181 m; 1043 m; 894 w; 857 m; 838 m; 816 m.

¹H-NMR_{400 MHz} (CDCl₃): δ = 3.75 (s, 6H, OCH₃); 3.82 (s, 6H, OCH₃); 5.28 (s, 2H, ArCH); 6.75 – 6.84 (m, 8H, ArH-3, ArH-5, Ar'H-3, Ar'H-5); 7.60 (d, ³J = 6.1 Hz, 2H, ArH-6); 8.05 (d, ³J = 9.2 Hz, 2H, ArH'-6); 8.50 (s, 2H, NCH).

Allgemeine Vorschrift zur Synthese der *d,l*-1,2-Diamino-1,2-diarylethane :

0.1 mol identisch substituierte *meso*-1,3,4,6-Tetraaryl-2,5-diazahepta-1,5-dien-Derivate werden in einem Dreihalskolben unter Rühren im Ölbad solange erhitzt bis sie völlig geschmolzen sind. Es wird weitere 5-10 Minuten gerührt. Nach dem Abkühlen wird die glasartige Masse mit 300 ml 6 N H₂SO₄ versetzt und zum Sieden erhitzt. Die dabei freigesetzten Benzaldehyde werden mittels Wasserdampfdestillation entfernt. Geht kein Aldehyd mehr über (DC-Kontrolle) wird die noch heiße Lösung filtriert. Das beim Abkühlen ausfallende Sulfat wird abgesaugt und in wenig Wasser umkristallisiert. Mit 2 N NaOH wird das Sulfat in die freie Base überführt, die mit Dichlormethan ausgeschüttelt wird. Die organische Phase wird über Na₂SO₄ getrocknet und einrotiert.

Die oben erhaltene Mutterlauge wird auf das Halbe Volumen eingengt, wobei weiteres Sulfat ausfällt, das wie oben beschrieben behandelt wird. Aus dem Filtrat wird das nicht umgesetzte *meso*-1,2-Diamino-1,2-diarylethan mit 20%iger NaOH freigesetzt und analog isoliert.

d,l-1,2-Diamino-1,2-bis(4-methoxyphenyl)ethan (24)

Aus 20.6 mmol (10.5 g) *meso*-1,3,4,6-Tetrakis(4-methoxyphenyl)-2,5-diazahepta-1,5-dien **22**.

Ausbeute: 7.8 mmol (2.14 g), 38 %

C₁₆H₂₀N₂O₂ (272.35)

gelbes Pulver; Schmp.: 105 °C

IR (KBr): $\bar{\nu}$ = 3380 m (NH₂); 2840 m (OCH₃); 1610 s; 1580 m; 1510 s; 1460 s; 1445 s; 1300 s; 1250 s; 1180 s; 1030 s; 910 s; 840 s; 825 s; 805 s; 715 s.

¹H-NMR_{400 MHz} ([D₆]-DMSO): δ = 1.82 (br, 4H, NH₂); 3.67 (s, 6H, OCH₃); 3.73 (s, 2H, ArCH); 6.71 (AA'BB', ³J = 8.6 Hz, 4H, ArH-3, ArH-5); 7.05 (AA'BB', ³J = 8.6 Hz, 4H, ArH-2, ArH-6).

***d,l*-1,2-Diamino-1,2-bis(2-chlor-4-methoxyphenyl)ethan (25)**

Aus 10.2 mmol (6.6 g) *meso*-1,3,4,6-Tetrakis(2-chlor-4-methoxyphenyl)-2,5-diazahepta-1,5-dien **23**.

Ausbeute: 2,8 mmol (0.94 g), 27 %

C₁₆H₁₈Cl₂N₂O₂ (341.24)

grünes Öl

IR (KBr): $\bar{\nu}$ = 3375 m (NH₂); 2835 m (OCH₃); 1605 s; 1570 m; 1490 s; 1460 m; 1440 m; 1285 m; 1235 s; 1040 s; 910 s; 880 m; 840 m; 815 m.

¹H-NMR_{400 MHz} ([D₆]-DMSO): δ = 1.98 (br, 4H, NH₂); 3.70 (s, 6H, OCH₃); 4.27 (s, 2H, ArCH); 6.78 (d, ⁴J = 2.6 Hz, 2H, ArH-3); 6.83 (dd, ³J = 8.6 Hz, ⁴J = 2,6 Hz, 2H, ArH-5); 7.52 (d, ³J = 8.6 Hz, 2H, ArH-6).

8.2.2 Synthese der unsymmetrisch substituierten 1,2-Diamino-1,2-diarylethane und ihrer Vorstufen

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

2-Chlor-4-methoxybenzylchlorid (26)

Zu einer Lösung von 0.141 mol (24.30 g) des 2-Chlor-4-methoxybenzylalkohols **6** in 250 ml abs. Diethylether werden 0.155 mol Thionylchlorid unter Eiskühlung langsam zugegeben. Man erhitzt das Reaktionsgemisch 2 h zum Sieden. Sollte sich das Edukt nicht komplett umsetzen, tropft man unter Eiskühlung vorsichtig 0.141 mol Pyridin zu und refluxiert den Ansatz nach vollendeter Zugabe eine weitere Stunde. Man hydrolysiert anschließend unter Eiskühlung vorsichtig mit Wasser. Zur Entfernung des Pyridins wird die organische Phase zweimal mit je 50 ml 2 N HCl ausgeschüttelt, anschließend mit 50 ml 2 N NaOH und 50 ml Wasser säurefrei gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und das Lösungsmittel eingeeengt.

Ausbeute: 0.139 mol (26.63 g), 99 %

C₈H₈Cl₂O (191.06)

farbloses Öl

IR (Film): $\bar{\nu}$ = 2840 w (OCH₃); 1610 s; 1500 s; 1470 m; 1445 m; 1320 m; 1290 m; 1270 s; 1255 s; 1050 s; 1035 m; 910 m; 890 m; 850 m.

¹H-NMR_{400 MHz} (CDCl₃): δ = 3.80 (s, 3H, OCH₃); 4.65 (s, 2H, ArCH₂Cl); 6.73 (dd, ³J = 8.4 Hz, ⁴J = 2.5 Hz, 1H, ArH-5); 6.87 (d, ⁴J = 2.5 Hz, 1H, ArH-3); 7.27 (d, ³J = 8.4 Hz, 1H, ArH-6).

2-Chlor-4-methoxybenzyltriphenylphosphoniumchlorid (27)

Zu einer Lösung aus 0.140 mol Triphenylphosphin in 250 ml trockenem Toluol gibt man in der Siedehitze 0.140 mol (26.63 g) 2-Chlor-4-methoxybenzylchlorid **26**. Man erhitzt über Nacht unter Rückfluss, lässt erkalten, filtriert das Produkt ab und wäscht dieses mit 30 ml Toluol. Die vereinigten Toluolphasen werden auf die Hälfte eingeeengt, zur Komplettierung der Umsetzung nochmals 10 h zum Sieden erhitzt und der Niederschlag erneut abfiltriert. Die Niederschläge werden jeweils mit Diethylether gewaschen und im Exsikkator getrocknet.

Ausbeute: 0.121 mol (55.06 g), 87 %

C₂₆H₂₃Cl₂OP (453.34)

farbloses Pulver; Schmp.: 223 - 224 °C

IR (KBr): $\bar{\nu}$ = 2840 w (OCH₃); 1605 m; 1500 s; 1440 s (P-Phenyl); 1315 m; 1255 s; 1110 s; 1040 m; 1020 m; 840 m; 760 m; 750 m.

¹H-NMR_{400 MHz} (CDCl₃): δ = 3.74 (s, 3H, OCH₃); 5.65 (d, ²J(H, P) = 13.7 Hz, 2H, ArCH₂P); 6.67 (dd, ³J = 8.4 Hz, ⁴J = 2.6 Hz, 1H, ArH-5); 6.71 (d, ⁴J = 2.6 Hz, 1H, ArH-3); 7.55 (dd, ³J = 8.4 Hz, ⁴J(H, P) = 2.6 Hz, 1H, ArH-6); 7.57 - 7.82 (m, 15H, P(C₆H₅)₃).

E/Z-1-(2-Chlor-4-methoxyphenyl)-2-(2,6-dichlor-4-methoxyphenyl)ethen (28)

Unter Eiskühlung werden zu 250 ml trockenem Ethanol 0.600 mol (13.8 g) elementares Natrium zugegeben. Nachdem dieses vollständig reagiert hat, versetzt man mit 0.061 mol (27.53 g) 2-Chlor-4-methoxybenzyltriphenylphosphoniumchlorid **27** und rührt das Reaktionsgemisch 1h. Alternativ können als Base zur Herstellung des Ylids auch 0.050 mol Natriumhydrid verwendet werden. Als Lösungsmittel dient hierbei zweckmäßigerweise abs. THF. Das Gemisch wird 1 h zum Sieden erhitzt.

Zu der orangefarbenen Suspension gibt man 0.061 mol (12.51 g) 2,6-Dichlor-4-methoxybenzaldehyd **10**, rührt den Reaktionsansatz weitere zwei Stunden und erhitzt so lange unter Rückfluss, bis auf der DC kein Aldehyd mehr nachzuweisen ist. Man hydrolysiert vorsichtig mit Wasser, gießt 250 ml Wasser auf den Reaktionsansatz und schüttelt das Produkt mit Dichlormethan aus. Die organische Phase wird mit Wasser

gewaschen und über Na₂SO₄ getrocknet. Nach Entfernen des Lösungsmittels erhält man das Produktgemisch. Durch Säulenchromatographie an Kieselgel (Laufmittel: Diethylether/Petrolether (1 + 1)) wird das entstandene Triphenylphosphinoxid abgetrennt und das Stilben gereinigt.

Durch Umkristallisation aus Dichlormethan / Diethylether kann isomerenreines *E*-1-(2-Chlor-4-methoxyphenyl)-2-(2,6-dichlor-4-methoxyphenyl)ethen **28-E** gewonnen werden. Die Mutterlauge enthält ein Isomerengemisch aus *E*- und *Z*-1-(2-Chlor-4-methoxyphenyl)-2-(2,6-dichlor-4-methoxyphenyl)ethen **28**.

Ausbeute: 0.058 mol (19.76 g), 95 %

C₁₆H₁₃Cl₃O₂ (343.64)

gelbliches Öl

IR (Film): $\bar{\nu}$ = 2834 w (OCH₃); 1605 s; 1493 s; 1285 s; 1233 s; 1066 m; 1046 s; 956 m; 869 m; 790 m.

¹H-NMR_{400 MHz} (CDCl₃): δ = 3.73 - 3.83 (m, 6H, OCH₃); 6.41 - 7.66 (m, 7H, ArH, ArCH=C).

***E*-1-(2-Chlor-4-methoxyphenyl)-2-(2,6-dichlor-4-methoxyphenyl)ethen (28-E)**

farbloses Pulver; Schmp.: 106 - 107 °C

¹H-NMR_{250 MHz} (CDCl₃): δ = 3.81 (s, 3H, OCH₃); 3.82 (s, 3H, OCH₃); 6.85 (dd, ³J = 8.7 Hz, ⁴J = 2.6 Hz, 1H, ArH-5); 6.93 (s, 2H, Ar'H); 6.93 (d, ³J = 16.6 Hz, 1H, ArCH=C); 6.94 (d, ⁴J = 2.6 Hz, 1H, ArH-3); 7.47 (d, ³J = 16.6 Hz, 1H, ArCH=C); 7.65 (d, ³J = 8.7 Hz, 1H, ArH-6).

8.2.2.2 (1*R*,2*S*)/(1*S*,2*R*)- und (1*R*,2*R*)/(1*S*,2*S*)-1,2-Diamino-1,2-diarylethane

1,2-Diazido-1-(2-chlor-4-methoxyphenyl)-2-(2,6-dichlor-4-methoxyphenyl)ethane :

Zu einer gerührten Suspension von 0.232 mol NaN₃ in 200 ml abs. Acetonitril werden bei -30 °C 0.116 mol Iodmonochlorid langsam zugetropft und der orange Reaktionsansatz anschließend 1 h bei Raumtemperatur gerührt. Bei -70 °C gibt man 0.058 mol (19.76 g) *E/Z*-1-(2-Chlor-4-methoxyphenyl)-2-(2,6-dichlor-4-methoxyphenyl)ethen **28** zu. Man rührt den Ansatz über Nacht bei Raumtemperatur und erhitzt anschließend so lange zum Sieden, bis kein Edukt bzw. kein IN₃-Addukt mehr vorhanden ist (DC-Kontrolle) (ca. 1 h). Man schüttet das erkaltete, rotbraune Produktgemisch auf 250 ml Wasser und extrahiert dreimal mit je 100 ml Diethylether. Die vereinigten organischen

Phasen werden mit 5%iger $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ -Lösung geschüttelt, bis eine farblose Lösung entsteht. Diese wird mit 1000 ml Wasser in 3 Portionen gewaschen und über Na_2SO_4 getrocknet. Nach dem Abdestillieren des Lösungsmittels am Rotationsverdampfer verbleibt das Produktgemisch in Form eines gelblichen Öls. Die Trennung des Diastereomergemisches erfolgt mittels Säulenchromatographie an Kieselgel. Laufmittel: Diethylether/Petrolether (1 + 3).

(1*R*,2*S*)/(1*S*,2*R*)-1,2-Diazido-1-(2-chlor-4-methoxyphenyl)-2-(2,6-dichlor-4-methoxyphenyl)ethan (29)

Ausbeute: 8.80 mmol (3.76 g), 15 %

$\text{C}_{16}\text{H}_{13}\text{Cl}_3\text{N}_6\text{O}_2$ (427.68)

farblose Kristalle; Schmp.: 84 - 86 °C

$^1\text{H-NMR}_{400\text{ MHz}}$ (CDCl_3): $\delta = 3.84$ (s, 3H, OCH_3); 3.85 (s, 3H, OCH_3); 5.63 (d, $^3\text{J} = 10.5$ Hz, 1H, ArCH); 5.93 (d, $^3\text{J} = 10.5$ Hz, 1H, ArCH); 6.96 (dd, $^3\text{J} = 8.7$ Hz, $^4\text{J} = 2.6$ Hz, 1H, ArH-5); 6.98 (s, 2H, Ar'H); 7.01 (d, $^4\text{J} = 2.6$ Hz, 1H, ArH-3); 7.45 (d, $^3\text{J} = 8.7$ Hz, 1H, ArH-6).

(1*R*,2*R*)/(1*S*,2*S*)-1,2-Diazido-1-(2-chlor-4-methoxyphenyl)-2-(2,6-dichlor-4-methoxyphenyl)ethan (30)

Ausbeute: 17.5 mmol (7.48 g), 30 %

$\text{C}_{16}\text{H}_{13}\text{Cl}_3\text{N}_6\text{O}_2$ (427.68)

farbloses Pulver; erstarrt langsam im Kühlschrank

$^1\text{H-NMR}_{400\text{ MHz}}$ (CDCl_3): $\delta = 3.74$ (s, 3H, OCH_3); 3.75 (s, 3H, OCH_3); 5.58 (d, $^3\text{J} = 10.4$ Hz, 1H, ArCH); 5.90 (d, $^3\text{J} = 10.4$ Hz, 1H, ArCH); 6.70 - 6.77 (m, 3H, ArH-5, Ar'H); 6.78 (d, $^4\text{J} = 2.5$ Hz, 1H, ArH-3); 7.38 (d, $^3\text{J} = 8.7$ Hz, 1H, ArH-6).

Allgemeine Vorschrift zur Synthese der 1,2-Diamino-1-(2-chlor-4-methoxyphenyl)-2-(2,6-dichlor-4-methoxyphenyl)ethane:

Unter Eiskühlung wird zu einer Suspension von 100 mmol LiAlH_4 in 80 ml abs. Diethylether eine Lösung von 20 mmol 1,2-Diaryl-1,2-diazidoethan in 20 ml abs. Diethylether so zugetropft, dass der Ether nur leicht siedet. Nach vollendeter Zugabe rührt man den Reaktionsansatz $\frac{1}{2}$ h im Eisbad, $\frac{1}{2}$ h bei Raumtemperatur und erhitzt anschließend 2 h zum Sieden. Unter erneuter Eiskühlung hydrolysiert man das überschüssige LiAlH_4 mit Wasser, versetzt mit 100 ml THF, trennt den Niederschlag ab und wäscht ihn mit

30 ml THF. Die organische Phase wird über Na₂SO₄ getrocknet und das Lösungsmittel anschließend abdestilliert.

(1*R*,2*S*)/(1*S*,2*R*)-1,2-Diamino-1-(2-chlor-4-methoxyphenyl)-2-(2,6-dichlor-4-methoxyphenyl)ethan (31)

Aus 8.80 mmol (3.76 g) (1*R*,2*S*)/(1*S*,2*R*)-1,2-Diazido-1-(2-chlor-4-methoxyphenyl)-2-(2,6-dichlor-4-methoxyphenyl)ethan **29**:

Reinigung erfolgt durch Chromatographie an Kieselgel - Laufmittelgemisch: Diethylether/Methanol (4 + 1) und anschließender Umkristallisation aus wenig Diethylether.

Ausbeute: 5.27 mmol (1.98 g), 60 %

C₁₆H₁₇Cl₃N₂O₂ (375.68)

farblose Kristalle; Schmp.: 94 - 96 °C

IR (KBr): $\bar{\nu}$ = 3438 m (NH₂); 3397 m (NH₂); 2837 w (OCH₃); 1603 s; 1555 m; 1496 m; 1462 m; 1434 m; 1258 s; 1237 s; 1042 s; 877 m.

¹H-NMR_{400 MHz} (CDCl₃): δ = 1.53 (s, 4H, NH₂, austauschbar); 3.81 (s, 3H, OCH₃); 3.80 (s, 3H, OCH₃); 4.77 (d, ³J = 10.0 Hz, 1H, ArCH); 5.13 (d, ³J = 10.0 Hz, 1H, ArCH); 6.82 (dd, ³J = 8.6 Hz, ⁴J = 2.6 Hz, 1H, ArH-5); 6.87 (d, ⁴J = 2.6 Hz, 1H, ArH-3); 6.91 (d, ³J = 2.5 Hz, 1H, Ar'H); 6.95 (d, ³J = 2.5 Hz, 1H, Ar'H); 7.53 (d, ³J = 8.6 Hz, 1H, ArH-6).

(1*R*,2*R*)/(1*S*,2*S*)-1,2-Diamino-1-(2-chlor-4-methoxyphenyl)-2-(2,6-dichlor-4-methoxyphenyl)ethan (32)

Aus 3.4 mmol (1.23 g) (1*R*,2*R*)/(1*S*,2*S*)-1,2-Diazido-1-(2-chlor-4-methoxyphenyl)-2-(2,6-dichlor-4-methoxyphenyl)ethan **30**:

Reinigung erfolgt durch Ausfällen des Hydrochlorids aus Diethylether mit etherischer HCl.

Ausbeute: 1.77 mmol (0.80 g), 53 % als Hydrochlorid

C₁₆H₁₇Cl₃N₂O₂ • 2 HCl (448.61)

orangenes Pulver; Schmp.: 193 °C

IR (KBr): $\bar{\nu}$ = 3412 m (NH₂); 2932 m; 2839 m (OCH₃); 1604 s; 1555 m; 1503 s; 1470 m; 1433 m; 1290 m; 1248 s; 1039 s.

¹H-NMR_{400 MHz} ([D₆]-DMSO): δ = 3.74 (s, 3H, OCH₃); 3.76 (s, 3H, OCH₃); 4.65 (br, 2H, ArCH); 6.92 – 7.02 (m, 3H, ArH-4, Ar'H-3, Ar'H-5); 7.12 (d, ⁴J = 2.5 Hz, 1H, ArH-3); 7.89 (d, ³J = 8.7 Hz, 1H, Ar'H); 9.18 (s, 6H, NH₃).

8.2.3 Synthese der Iminoester

Allgemeine Vorschrift zur Synthese der Iminoester :

0.100 mol des entsprechenden Nitrils werden in 0.110 mol trockenem Ethanol und 150 ml abs. Diethylether gerührt und im Eisbad gekühlt. HCl-Gas, das durch Zutropfen von konzentrierter Schwefelsäure aus Ammoniumchlorid freigesetzt und zum Trocken durch konzentrierte Schwefelsäure geleitet wird, wird für 1h Stunde eingeleitet. Die Lösung wird am Rotationsverdampfer einrotiert. Das weiße Rohprodukt wird mit absolutem Diethylether gewaschen und über Phosphorpentoxid getrocknet.

Die Iminoester werden im Gefrierschrank bei $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ aufbewahrt.

Acetimidssäureethylester Hydrochlorid (33)

Aus 0.050 mol (2.05 g, 2.59 ml) Acetonitril und 0.055 mol Ethanol (2.53 g, 3.20 ml).

Reinigung durch Waschen mit Diethylether.

Ausbeute: 0.042 mol (5.63 g), 84 % als Hydrochlorid

$\text{C}_4\text{H}_9\text{NO} \cdot \text{HCl}$ (123.59)

weißes Pulver; Schmp.: $112\text{ }^{\circ}\text{C}$

IR (KBr): $\bar{\nu} = 2980$ br (NH_2); 1710 s; 1640 s; 1600 s; 1480 s; 1455 s; 1395 s; 1345 s; 1145 s; 1015 s; 835 s.

$^1\text{H-NMR}$ _{400 MHz} ($[\text{D}_6]$ -DMSO): $\delta = 1.35$ (t, $^3\text{J} = 7.0$ Hz, 3H, OCH_2CH_3); 2.36 (s, 3H, CH_3); 4.40 (q, $^3\text{J} = 7.0$ Hz, 2H, OCH_2CH_3); 10.86 (br, 1H, NH); 11.75 (br, 1H, NH).

Butyrimidssäureethylester Hydrochlorid (34)

Aus 0.050 mol (3.45 g, 4.37 ml) Butyronitril und 0.055 mol Ethanol (2.53 g, 3.20 ml).

Reinigung durch Waschen mit Diethylether.

Ausbeute: 0.032 mol (4.87 g), 64 % als Hydrochlorid

$\text{C}_6\text{H}_{13}\text{NO} \cdot \text{HCl}$ (151.64)

weißes Pulver; Schmp.: $79\text{ }^{\circ}\text{C}$

IR (KBr): $\bar{\nu} = 2890$ br (NH_2); 1640 s; 1600 s; 1440 s; 1390 s; 1130 s; 1090 m; 995 m.

$^1\text{H-NMR}$ _{400 MHz} ($[\text{D}_6]$ -DMSO): $\delta = 0.91$ (t, $^3\text{J} = 7.3$ Hz, 3H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$); 1.35 (t, $^3\text{J} = 7.0$ Hz, 3H, OCH_2CH_3); 1.64 (tq, $^3\text{J} = 7.3$ Hz, $^3\text{J} = 7.4$ Hz, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$); 2.59 (t, $^3\text{J} = 7.4$ Hz, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$); 4.40 (q, $^3\text{J} = 7.0$ Hz, 2H, OCH_2CH_3); 11.00 (br, 1H, NH); 11.73 (br, 1H, NH).

3-Methoxypropioimidsäureethylester Hydrochlorid (35)

Aus 0.050 mol (4.26 g, 4.53 ml) 3-Methoxypropionitril und 0.055 mol Ethanol (2.53 g, 3.20 ml).

Reinigung durch Waschen mit Diethylether.

Ausbeute: 0.038 mol (6.37 g), 76 % als Hydrochlorid

$C_6H_{13}NO_2 \cdot HCl$ (167.64)

weißes Pulver; Schmp.: 95 °C

1H -NMR_{400 MHz} ([D₆]-DMSO): δ = 1.18 (t, 3J = 7.1 Hz, 3H, OCH₂CH₃); 2.50 (q, 3J = 6.1 Hz, 2H, CH₂CH₂OCH₃); 3.22 (s, 3H, CH₂CH₂OCH₃); 3.53 (q, 3J = 6.1 Hz, 2H, CH₂CH₂OCH₃); 4.05 (q, 3J = 7.1 Hz, 2H, OCH₂CH₃); 11.26 (br, 1H, NH); 12.03 (br, 1H, NH).

4-Chlorbutyrimidsäureethylester Hydrochlorid (36)

Aus 10.0 mmol (1.03 g, 0.89 ml) 4-Chlorbutyronitril und 11.0 mmol Ethanol (0.51 g, 0.64 ml).

Reinigung durch Waschen mit Diethylether.

Ausbeute: 7.3 mmol (1.35 g), 73 % als Hydrochlorid

$C_6H_{12}ClNO \cdot HCl$ (186.08)

weißes Pulver; Schmp.: > 300 °C

IR (KBr): $\bar{\nu}$ = 3500 - 2500 br (NH₂); 1982 w; 1734 m; 1400 s.

1H -NMR_{400 MHz} ([D₆]-DMSO): δ = 1.18 (t, 3J = 7.0 Hz, 3H, OCH₂CH₃); 2.08 (tt, 3J = 6.4 Hz, 3J = 7.3 Hz, 2H, CH₂CH₂CH₂Cl); 2.77 (t, 3J = 7.3 Hz, 2H, CH₂CH₂CH₂Cl); 3.71 (t, 3J = 6.4 Hz, 2H, CH₂CH₂CH₂Cl); 4.42 (q, 3J = 7.0 Hz, 2H, OCH₂CH₃); 11.50 (br, 2H, NH₂).

5-Chlorpentaimidsäureethylester Hydrochlorid (37)

Aus 20.0 mmol (2.35 g, 1.62 ml) 5-Chlorpentanonitril und 22.0 mmol Ethanol (1.01 g, 1.28 ml).

Reinigung durch Waschen mit Diethylether.

Ausbeute: 9.3 mmol (1.88 g), 47 % als Hydrochlorid

$C_7H_{14}ClNO \cdot HCl$ (200.11)

weißes Pulver; Schmp.: > 300 °C

IR (KBr): $\bar{\nu}$ = 2915 br (NH₂); 1640 s; 1440 s; 1400 s; 1145 s; 1130 s; 1090 s; 1005 m; 840 m; 725 s.

$^1\text{H-NMR}_{400\text{ MHz}}$ ($[\text{D}_6]$ -DMSO): $\delta = 1.35$ (t, $^3J = 7.0$ Hz, 3H, OCH_2CH_3); 1.74 (m, 4H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Cl}$); 2.64 (t, $^3J = 7.2$ Hz, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Cl}$); 3.67 (t, $^3J = 6.0$ Hz, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Cl}$); 4.39 (q, $^3J = 7.0$ Hz, 2H, OCH_2CH_3); 10.88 (br, 1H, NH), 11.60 (br, 1H, NH).

8.2.4 Synthese der 4,5-Diaryl-2-imidazoline

8.2.4.1 Synthese der 4,5-Diaryl-2-imidazoline mit Orthoestern

Allgemeine Vorschrift zur Synthese der 2-Imidazoline mit Orthoestern :

Eine Lösung von 10 mmol des entsprechenden 1,2-Diaminoethans und 1.25 ml konz. HCl (36%ig) in 20 ml des entsprechenden Orthoester wird zum Sieden erhitzt. Die Reaktionszeit ist bei den jeweiligen Verbindungen angegeben.

Nach beendeter Reaktion lässt man die Lösung abkühlen und versetzt sie mit 100 ml Chloroform. Mit 2 N HCl wird die Lösung angesäuert (pH 1). Das Chloroform wird abgetrennt, die wässrige Phase noch zweimal mit Chloroform gewaschen. Über DC-Kontrolle wird untersucht, ob die Hydrochloride der 2-Imidazoline in die Wasserphase übergehen oder nicht.

Treten sie in die wässrige Phase über, wird diese mit gesättigter NaHCO_3 -Lösung auf pH 8-9 gebracht und dreimal mit Chloroform ausgeschüttelt. Die Chloroformphase wird mit Na_2SO_4 getrocknet und einrotiert.

2-Imidazoline, die im Säuren nicht in die Wasserphase übergehen, werden aus der Chloroform-Phase als Hydrochlorid isoliert. Dazu wird die organische Phase mit Na_2SO_4 getrocknet und einrotiert.

Die Reinigung ist bei den jeweiligen Verbindungen beschrieben.

8.2.4.1.1 4,5-Diaryl-2-imidazoline

(4*R*,5*S*)/(4*S*,5*R*)-4,5-Bis(4-methoxyphenyl)-2-imidazolin (38)

Aus 12.8 mmol (3.5 g) *meso*-1,2-Diamino-1,2-bis(4-methoxyphenyl)ethan **18** und Triethylorthoformiat:

Der Reaktionsansatz wird 5 h erhitzt.

Das Produkt liegt analysenrein vor.

Ausbeute: 11.4 mmol (3.21 g), 88 %

$\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_2$ (282.34)

gelbes Pulver; Schmp.: 96 - 97 °C

IR (KBr): $\bar{\nu}$ = 3600 - 3300 m; br (NH); 2830 m (OCH₃); 1620 m; 1600 m; 1585 m; 1515 s; 1460 m; 1305 m; 1255 s; 1175 m; 1035m; 880 m; 800 m.

¹H-NMR_{400 MHz} ([D₆]-DMSO): δ = 3.60 (s, 6H, OCH₃); 5.09 (s, 2H, ArCH); 6.60 (AA'BB', ³J = 8.6 Hz, 4H, ArH-3, ArH-5); 6.82 (AA'BB', ³J = 8.6 Hz, 4H, ArH-2, ArH-6); 7.49 (s, 1H, N=CH-N).

(4R,5R)/(4S,5S)-4,5-Bis(4-methoxyphenyl)-2-imidazolin (39)

Aus 2.0 mmol (554.7 mg) *d,l*-1,2-Diamino-1,2-bis(4-methoxyphenyl)ethan **24** und Triethylorthoformiat:

Der Reaktionsansatz wird 4 h erhitzt.

Das Produkt liegt analysenrein vor.

Ausbeute: 1.8 mmol (510.4 mg), 90 %

C₁₇H₁₈N₂O₂ (282.34)

gelbes Öl;

IR (Film): $\bar{\nu}$ = 3600 - 3300 m, br (NH); 2835 m (OCH₃); 1670 s; 1610 s; 1585 m; 1510 s; 1460 m; 1300 m; 1250 s; 1175 m; 1035m; 830 m; 755 s.

MS (EI, 35 °C): m/z (%) = 282 (26) [M⁺]; 136 (100).

¹H-NMR_{400 MHz} ([D₆]-DMSO): δ = 3.74 (s, 6H, OCH₃); 4.43 (s, 2H, ArCH); 6.90 (AA'BB', ³J = 8.6 Hz, 4H, ArH-3, ArH-5); 7.09 (AA'BB', ³J = 8.6 Hz, 4H, ArH-2, ArH-6); 7.31 (s, 1H, N=CH-N).

(4R,5S)/(4S,5R)-4,5-Bis(2-chlor-4-methoxyphenyl)-2-imidazolin (40)

Aus 13.3 mmol (4.5 g) *meso*-1,2-Diamino-1,2-bis(2-chlor-4-methoxyphenyl)ethan **20** und Triethylorthoformiat:

Der Reaktionsansatz wird 54 h erhitzt.

Das Produkt wird als Hydrochlorid mit Methanol/Diethylether umkristallisiert.

Ausbeute: 11.6 mmol (4.5 g), 87 % als Hydrochlorid

C₁₇H₁₆Cl₂N₂O₂ • HCl (387.70)

weißes Pulver; Schmp.: 152 °C

IR (KBr): $\bar{\nu}$ = 3600 - 3300 m, br (NH); 2840 m (OCH₃); 1610 s; 1540 m; 1500 s; 1290 s; 1245 s; 1200 m; 1040 s; 855 m.

MS (EI, 100 °C): m/z (%) = 350 (27) [M⁺]; 170 (100).

¹H-NMR_{400 MHz} ([D₆]-DMSO): δ = 3.69 (s, 6H, OCH₃); 6.02 (s, 2H, ArCH); 6.77 (dd, ³J = 8.7 Hz, ⁴J = 2.4 Hz, 2H, ArH-5); 6.88 (d, ⁴J = 2.4 Hz, 2H, ArH-3); 7.13 (d, ³J = 8.7 Hz, 2H, ArH-6); 9.04 (s, 1H, N=CH-N); 10.97 (s, 2H, NH).

(4*R*,5*R*)/(4*S*,5*S*)-4,5-Bis(2-chlor-4-methoxyphenyl)-2-imidazolin (41)

Aus 0.44 mmol (150 mg) *d,l*-1,2-Diamino-1,2-bis(2-chlor-4-methoxyphenyl)ethan **25** und Triethylorthoformiat:

Der Reaktionsansatz wird 50 h erhitzt.

Das Produkt wird als Hydrochlorid mit Methanol/Diethylether umkristallisiert.

Ausbeute: 0.16 mmol (62 mg), 36 % als Hydrochlorid

C₁₇H₁₆Cl₂N₂O₂ • HCl (387.70)

weißes Pulver; Schmp.: 245 °C

IR (KBr): $\bar{\nu}$ = 3600 - 3300 m, br (NH); 2840 m (OCH₃); 1605 s; 1535 m; 1500 s; 1290 s; 1245 s; 1200 m; 1040 s.

MS (EI, 200 °C): m/z (%) = 350 (22) [M⁺]; 170 (100).

¹H-NMR_{400 MHz} ([D₆]-DMSO): δ = 3.81 (s, 6H, OCH₃); 5.39 (s, 2H, ArCH); 7.07 (dd, ³J = 8.7 Hz, ⁴J = 2.6 Hz, 2H, ArH-5); 7.11 (d, ⁴J = 2.6 Hz, 2H, ArH-3); 7.51 (d, ³J = 8.7 Hz, 2H, ArH-6); 8.93 (s, 1H, N=CH-N); 11.11 (s, 2H, NH).

(4*R*,5*S*)/(4*S*,5*R*)-4-(2-Chlor-4-methoxyphenyl)-5-(2,6-dichlor-4-methoxyphenyl)-2-imidazolin (42)

Aus 1.55 mmol (585.1 mg) (*1*R*,2*S*)/(1*S*,2*R*)-1-(2-Chlor-4-methoxyphenyl)-2-(2,6-dichlor-4-methoxyphenyl)ethan **31** und Triethylorthoformiat:*

Der Reaktionsansatz wird 72 h erhitzt.

Das Produkt wird als Hydrochlorid mit Dichlormethan/Diethylether umkristallisiert.

Ausbeute: 0.83 mmol (349.4 mg), 53 % als Hydrochlorid

C₁₇H₁₅Cl₃N₂O₂ • HCl (422.14)

weißes Pulver; Schmp.: 219 °C

IR (KBr): $\bar{\nu}$ = 3600 - 3300 m, br (NH); 3048 m; 2901 m; 2838 m (OCH₃); 1626 s; 1603 s; 1554 m; 1499 m; 1293 s; 1242 m; 1042 s.

MS (EI, 35 °C): m/z (%) = 384 (26) [M⁺]; 204 (100); 189 (15); 170 (98); 155 (12); 142 (17); 199 (11).

$^1\text{H-NMR}_{400\text{ MHz}}$ ($[\text{D}_6]$ -DMSO): $\delta = 3.71$ (s, 3H, OCH_3); 3.72 (s, 3H, OCH_3); 5.95 (d, $^3\text{J} = 13.4$ Hz, 1H, ArCH); 6.44 (d, $^3\text{J} = 13.4$ Hz, 1H, ArCH); 6.84 (d, $^4\text{J} = 2.6$ Hz, 1H, ArH-3); 6.87 – 6.91 (m, 2H, $\text{Ar}'\text{H-3}$, $\text{Ar}'\text{H-5}$); 7.08 (d, $^4\text{J} = 2.6$ Hz, 1H, ArH-5); 7.50 (d, $^3\text{J} = 8.6$ Hz, 1H, $\text{Ar}'\text{H-6}$); 8.96 (s, 1H, N=CH-N); 11.33 (br, 2H, NH).

(4R,5R)/(4S,5S)-4-(2-Chlor-4-methoxyphenyl)-5-(2,6-Dichlor-4-methoxyphenyl)-2-imidazolin (43)

Aus 1.50 mmol (618.2 mg) (*1R,2R*)/(*1S,2S*)-1-(2-Chlor-4-methoxyphenyl)-2-(2,6-dichlor-4-methoxyphenyl)ethan Hydrochlorid **32** und Triethylorthoformiat:

Der Reaktionsansatz wird 72 h erhitzt.

Das Produkt wird sowohl aus der wässrigen Phase als auch aus der organischen Phase isoliert.

Die Rohprodukte werden als Hydrochloride mit Methanol/Diethylether umkristallisiert.

Ausbeute: 1.28 mmol (542.7 mg), 86 % als Hydrochlorid

$\text{C}_{17}\text{H}_{15}\text{Cl}_3\text{N}_2\text{O}_2 \cdot \text{HCl}$ (422.14)

weißes Pulver; Schmp.: 245 °C

IR (KBr): $\bar{\nu} = 3600 - 3300$ m, br (NH); 3161 m; 3017 m; 2889 m; 2837 m (OCH_3); 1603 s; 1556 m; 1499 m; 1289 s; 1243 m; 1041 s.

MS (EI, 35 °C): m/z (%) = 384 (18) [$\text{M}^{+\bullet}$]; 204 (61); 172 (100).

$^1\text{H-NMR}_{400\text{ MHz}}$ ($[\text{D}_6]$ -DMSO): $\delta = 3.81$ (s, 3H, OCH_3); 3.84 (s, 3H, OCH_3); 5.63 (d, $^3\text{J} = 9.7$ Hz, 1H, ArCH); 5.70 (d, $^3\text{J} = 9.7$ Hz, 1H, ArCH); 7.07 (dd, $^3\text{J} = 8.6$ Hz, $^4\text{J} = 2.6$ Hz, 1H, $\text{Ar}'\text{H-5}$); 7.11 (d, $^4\text{J} = 2.6$ Hz, 1H, $\text{Ar}'\text{H-3}$); 7.23 (br, 2H, ArH-3 , ArH-5); 7.57 (d, $^3\text{J} = 8.6$ Hz, 1H, $\text{Ar}'\text{H-6}$); 8.92 (s, 1H, N=CH-N); 11.04 (s, 2H, NH).

8.2.4.1.2 2-Alkyl-4,5-diaryl-2-imidazoline

(4R,5S)/(4S,5R)-4,5-Bis(4-methoxyphenyl)-2-methyl-2-imidazolin (44)

Aus 3.0 mmol (817 mg) *meso*-1,2-Diamino-1,2-bis(4-methoxyphenyl)ethan **18** und Triethylorthoacetat:

Der Reaktionsansatz wird 5 h erhitzt.

Das Produkt liegt analysenrein vor.

Ausbeute: 2.3 mmol (680 mg), 77 %

$\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_2$ (282.34)

weißes Pulver; Schmp.: 121 °C

IR (KBr): $\bar{\nu}$ = 3600 - 3300 w, br (NH); 3147 m; 2901 m; 2840 m (OCH₃); 1612 s; 1584 m; 1514 s; 1469 m; 1255 s; 1173 m; 1036 m; 799 m.

MS (EI, 130 °C): m/z (%) = 296 (28) [M⁺]; 161 (100); 146 (11); 120 (44); 91 (10).

¹H-NMR_{400 MHz} ([D₆]-DMSO): δ = 2.01 (s, 3H, CH₃); 3.60 (s, 6H, OCH₃); 5.07 (s, 2H, ArCH); 6.58 (AA'BB', ³J = 8.6 Hz, 4H, ArH-3, ArH-5); 6.81 (AA'BB', ³J = 8.6 Hz, 4H, ArH-2, ArH-6).

(4R,5S)/(4S,5R)-4,5-Bis(2-fluor-4-methoxyphenyl)-2-methyl-2-imidazolin (45)

Aus 3.0 mmol (925 mg) *meso*-1,2-Diamino-1,2-bis(2-fluor-4-methoxyphenyl)ethan **19** und Triethylorthoacetat:

Der Reaktionsansatz wird 6 h erhitzt.

Das Produkt liegt analysenrein vor.

Ausbeute: 2.3 mmol (778 mg), 76 %

C₁₈H₁₈F₂N₂O₂ (332.35)

weißer Schaum; Schmp.: 206 °C

IR (KBr): $\bar{\nu}$ = 3600 – 3300 m, br, (NH); 3080 s; 2940 s; 2840 m (OCH₃); 1625 s; 1510 s; 1445 m; 1315 m; 1290 s; 1160 m; 1115 s; 1025 m; 835 m.

MS (EI, 100 °C): m/z (%) = 332 (30) [M⁺]; 179 (100); 154 (10); 138 (66); 109 (15).

¹H-NMR_{400 MHz} ([D₆]-DMSO): δ = 2.15 (s, 3H, CH₃); 3.63 (s, 6H, OCH₃); 5.49 (s, 2H, ArCH); 6.52 - 6.55 (m, 4H, ArH-3, ArH-5); 6.97 (dd, ³J = 8.4 Hz, ⁴J(H,F) = 8.4 Hz, 2H, ArH-6).

(4R,5S)/(4S,5R)-4,5-Bis(2-chlor-4-methoxyphenyl)-2-methyl-2-imidazolin (46)

Aus 3.0 mmol (1024 mg) *meso*-1,2-Diamino-1,2-bis(2-chlor-4-methoxyphenyl)ethan **20** und Triethylorthoacetat:

Der Reaktionsansatz wird 5 h erhitzt.

Das Produkt wird als Hydrochlorid mit Methanol/Diethylether umkristallisiert.

Ausbeute: 2.4 mmol (975 mg), 81 % als Hydrochlorid

C₁₈H₁₈Cl₂N₂O₂ • HCl (401.72)

weißes Pulver; Schmp.: 231 °C

IR (KBr): $\bar{\nu}$ = 3600 – 3300 m, br; (NH); 3060 s; 2930 s; 2840 m (OCH₃); 1605 s; 1500 s; 1440 s; 1290 s; 1245 m; 1040 s; 1025 m; 855 s.

MS (EI, 150 °C): m/z (%) = 364 (21) [M⁺]; 195 (100); 170 (11); 154 (37); 119 (14).

$^1\text{H-NMR}_{400\text{ MHz}}$ ($[\text{D}_6]$ -DMSO): $\delta = 2.43$ (s, 3H, CH_3); 3.69 (s, 6H, OCH_3); 5.97 (s, 2H, ArCH); 6.82 (dd, $^3\text{J} = 8.7$ Hz, $^4\text{J} = 2.4$ Hz, 2H, ArH-5); 6.87 (d, $^4\text{J} = 2.4$ Hz, 2H, ArH-3); 7.17 (d, $^3\text{J} = 8.7$ Hz, ArH-6); 10.79 (s, 2H, NH).

(4*R*,5*S*)/(4*S*,5*R*)-2-Ethyl-4,5-bis(4-methoxyphenyl)-2-imidazolin (47)

Aus 1.00 mmol (272 mg) *meso*-1,2-Diamino-1,2-bis(4-methoxyphenyl)ethan **18** und Triethylorthopropionat:

Der Reaktionsansatz wird 5 h erhitzt.

Das Produkt liegt analysenrein vor.

Ausbeute: 0.84 mmol (260 mg), 84 %

$\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_2$ (310.40)

gelbes Pulver; Schmp.: 138 °C

IR (KBr): $\bar{\nu} = 2960$ m; 2835 w (OCH_3); 1610 m; 1512 m; 1260 s; 1095 s; 1025 s; 800 s.

MS (EI, 100 °C): m/z (%) = 310 (24) [$\text{M}^{+\bullet}$]; 175 (100); 160 (14); 136 (59); 120 (42); 91 (10).

$^1\text{H-NMR}_{400\text{ MHz}}$ ($[\text{D}_6]$ -DMSO): $\delta = 1.22$ (t, $^3\text{J} = 7.6$ Hz, 3H, CH_2CH_3); 2.34 (q, $^3\text{J} = 7.6$ Hz, 2H, CH_2CH_3); 3.60 (s, 6H, OCH_3); 5.07 (s, 2H, ArCH); 6.58 (AA'BB', $^3\text{J} = 8.7$ Hz, 4H, ArH-3 , ArH-5); 6.82 (AA'BB', $^3\text{J} = 8.7$ Hz, 4H, ArH-2 , ArH-6).

(4*R*,5*S*)/(4*S*,5*R*)-2-Ethyl-4,5-bis(2-fluor-4-methoxyphenyl)-2-imidazolin (48)

Aus 3.0 mmol (925 mg) *meso*-1,2-Diamino-1,2-bis(2-fluor-4-methoxyphenyl)ethan **19** und Triethylorthopropionat:

Der Reaktionsansatz wird 4 h erhitzt.

Das Produkt wird als Hydrochlorid mit Methanol/Diethylether umkristallisiert.

Ausbeute: 2.8 mmol (1062 mg), 92 % als Hydrochlorid

$\text{C}_{19}\text{H}_{20}\text{F}_2\text{N}_2\text{O}_2 \cdot \text{HCl}$ (382.84)

weißes Pulver; Schmp.: 236 °C

IR (KBr): $\bar{\nu} = 3600 - 3300$ m, br; (NH); 3065 m; 2940 s; 1625 s; 1510 s; 1445 m; 1315 m; 1290 m; 1270 m; 1160 m; 1115 m; 1030 m; 1030 m; 835 m.

MS (EI, 170 °C): m/z (%) = 346 (23) [$\text{M}^{+\bullet}$]; 193 (100); 138 (46); 109 (12).

$^1\text{H-NMR}_{400\text{ MHz}}$ ($[\text{D}_6]$ -DMSO): $\delta = 1.33$ (t, $^3\text{J} = 7.6$ Hz, 3H, CH_2CH_3); 2.74 (q, $^3\text{J} = 7.6$ Hz, 2H, CH_2CH_3); 3.66 (s, 6H, OCH_3); 5.84 (s, 2H, ArCH); 6.60 - 6.66 (m, 4H, ArH-3 , ArH-5); 7.10 (dd, $^3\text{J} = 8.8$ Hz, $^4\text{J}(\text{H,F}) = 8.6$ Hz, 2H, ArH-6); 10.79 (s, 2H, NH).

(4R,5S)/(4S,5R)-2-Ethyl-4,5-bis(2-chlor-4-methoxyphenyl)-2-imidazolin (49)

Aus 3.0 mmol (1024 mg) *meso*-1,2-Diamino-1,2-bis(2-chlor-4-methoxyphenyl)ethan **20** und Triethylorthopropionat:

Der Reaktionsansatz wird 5 h erhitzt.

Das Produkt wird als Hydrochlorid mit Methanol/Diethylether umkristallisiert.

Ausbeute: 1.7 mmol (697 mg), 56 % als Hydrochlorid

$C_{19}H_{20}Cl_2N_2O_2 \cdot HCl$ (415.75)

weiße Kristalle; Schmp.: 225 °C

IR (KBr): $\bar{\nu}$ = 3600 – 3300 m, br; (NH); 3055 m; 2930 s; 2690 m; 1605 s; 1570 m; 1500 s; 1460 m; 1440 m; 1290 s; 1250 s; 1040 s; 855 m.

MS (EI, 100 °C): m/z (%) = 378 (16) [$M^{+\bullet}$]; 209 (100); 194 (10); 154 (37); 119 (16).

1H -NMR_{400 MHz} ($[D_6]$ -DMSO): δ = 1.33 (t, 3J = 7.5 Hz, 3H, CH_2CH_3); 2.77 (q, 3J = 7.5 Hz, 2H, CH_2CH_3); 3.69 (s, 6H, OCH_3); 5.99 (s, 2H, $ArCH$); 6.77 (dd, 3J = 8.8 Hz, 4J = 2.5 Hz, 2H, $ArH-5$); 6.88 (d, 4J = 2.5 Hz, 2H, $ArH-3$); 7.15 (d, 3J = 8.8 Hz, $ArH-6$); 10.75 (s, 2H, NH).

8.2.4.2 Synthese der 4,5-Diaryl-2-imidazoline mit Iminoestern**Allgemeine Vorschrift zur Synthese der 2-Imidazoline mit Iminoestern :**

10 mmol 1,2-Diamino-1,2-diarylethan und 13 mmol Iminoester werden in 150 ml trockenem Ethanol aufgenommen und zum Sieden erhitzt. Die Reaktionszeit ist bei den jeweiligen Verbindungen angegeben. Nach abgeschlossener Reaktion wird die Lösung am Rotationsverdampfer einrotiert. Das Rohprodukt wird durch Säulenchromatographie bzw. Umkristallisation gereinigt.

8.2.4.2.1 4,5-Diaryl-2-imidazoline**(4R,5S)/(4S,5R)-4,5-Bis(2,6-dichlor-4-methoxyphenyl)-2-imidazolin (50)**

Aus 0.50 mmol (205 mg) *meso*-1,2-Diamino-1,2-bis(2,6-dichlor-4-methoxyphenyl)ethan **21** und 0.65 mmol (71 mg) Formimidsäureethylester Hydrochlorid:

Der Reaktionsansatz wird 50 h erhitzt.

Das Produkt wird zum Hydrochlorid überführt und mit Methanol/Diethylether umkristallisiert.

Ausbeute: 0.14 mmol (65 mg), 28 % als Hydrochlorid

$C_{17}H_{14}Cl_4N_2O_2 \cdot HCl$ (456.59)

weißes Pulver; Schmp.: 224 °C

IR (KBr): $\bar{\nu}$ = 3600 – 3300 m, br; (NH); 3048 m; 2880 m; 2630 m; 1626 s; 1599 m; 1554 s; 1469 m; 1432 m; 1408 m; 1274 s; 1245 m; 1199 m; 1177 m; 1072 s; 1036 s; 916 m; 903 m; 874 m; 850 m; 797 m; 619 m.

MS (EI, 35 °C): m/z (%) = 418 (17) [$M^{+\bullet}$]; 206 (100); 191 (12); 154 (14).

1H -NMR_{400 MHz} ([D₆]-DMSO): δ = 3.74 (s, 6H, OCH₃); 6.30 (s, 2H, ArCH); 6.97 (br, 4H, ArH-3, ArH-5); 8.93 (s, 1H, N=CH-N); 11.11 (s, 2H, NH).

8.2.4.2.2 2-Alkyl-4,5-diaryl-2-imidazoline

(4*R*,5*S*)/(4*S*,5*R*)-4-(2-Chlor-4-methoxyphenyl)-5-(2,6-dichlor-4-methoxyphenyl)-2-methyl-2-imidazolin (51)

Aus 0.50 mmol (224 mg) (1*R*,2*S*)/(1*S*,2*R*)-1-(2-Chlor-4-methoxyphenyl)-2-(2,6-dichlor-4-methoxyphenyl)ethan **31** und 0.65 mmol (80 mg) Acetimid säure ethylester Hydrochlorid **33**:

Der Reaktionsansatz wird 72 h erhitzt.

Das Produkt wird mit Chloroform/Methanol (4 + 1) an Kieselgel chromatographiert.

Ausbeute: 0.41 mmol (179 mg), 82 % als Hydrochlorid

$C_{18}H_{17}Cl_3N_2O_2 \cdot HCl$ (436.17)

ockerfarbenes Pulver; Schmp.: 227 °C

IR (KBr): $\bar{\nu}$ = 3600 – 3300 br, m (NH); 3220 m; 3064 m; 2927 m; 2699 m; 1602 s; 1556 m; 1466 m; 1432 m; 1405 m; 1285 m; 1264 m; 1243 m; 1201 m; 1180 m; 1072 m; 1040 m; 881 m; 852 m; 816 m; 789 m.

MS (EI, 180 °C): m/z (%) = 398 (22) [$M^{+\bullet}$]; 229 (38); 195 (100); 188 (24); 170 (13); 154 (41); 119 (18).

1H -NMR_{400 MHz} ([D₆]-DMSO): δ = 2.36 (s, 3H, CH₃); 3.70 (s, 3H, OCH₃); 3.72 (s, 3H, OCH₃); 5.91 (d, 3J = 12.8 Hz, 1H, ArCH); 6.37 (d, 3J = 12.8 Hz, 1H, ArCH); 6.86 – 6.89 (m, 3H, ArH-3, ArH-5, Ar'H-5); 7.05 (d, 4J = 2.7 Hz, 1H, Ar'H-3); 7.53 (d, 3J = 9.4 Hz, 1H, Ar'H-6); 10.30 (s, 2H, NH).

(4R,5S)/(4S,5R)-4,5-Bis(2,6-dichlor-4-methoxyphenyl)-2-methyl-2-imidazolin (52)

Aus 0.50 mmol (205 mg) *meso*-1,2-Diamino-1,2-bis(2,6-dichlor-4-methoxyphenyl)ethan **21** und 0.65 mmol (80 mg) Acetimidsäureethylester Hydrochlorid **33**:

Der Reaktionsansatz wird 52 h erhitzt.

Das Produkt wird mit Chloroform/Methanol (9 + 1) an Kieselgel chromatographiert.

Ausbeute: 0.42 mmol (200 mg), 84 % als Hydrochlorid

$C_{18}H_{16}Cl_4N_2O_2 \cdot HCl$ (456.59)

schwach gelbes Pulver; Schmp.: 242 °C

IR (KBr): $\bar{\nu} = 3600 - 3300$ br, m (NH); 3221 m; 3060 m; 2926 m; 2800 m; 2700 m; 1600 s; 1555 s; 1469 m; 1431 m; 1407 m; 1278 m; 1178 m; 1079 m; 1040 m; 894 w; 856 m; 824 m; 796 m.

MS (EI, 160 °C): m/z (%) = 432 (16) [M^{+}]; 229 (100); 204 (10); 188 (60); 153 (28).

1H -NMR_{400 MHz} ([D₆]-DMSO): $\delta = 2.28$ (s, 3H, CH₃); 3.74 (s, 6H, OCH₃); 6.17 (s, 2H, ArCH); 6.91 (br, 2H, ArH-3); 7.00 (br, 2H, ArH-3); 10.45 (s, 2H, NH).

(4R,5S)/(4S,5R)-4,5-Bis(4-methoxyphenyl)-2-(2-methoxyethyl)-2-imidazolin (53)

Aus 3.00 mmol (817 mg) *meso*-1,2-Diamino-1,2-bis(4-methoxyphenyl)ethan **18** und 3.90 mmol (654 mg) 3-Methoxypropioimidsäureethylester Hydrochlorid **35**:

Der Reaktionsansatz wird 3 h erhitzt.

Das Produkt wird mit Chloroform / Methanol (9 + 1) an Kieselgel chromatographiert.

Ausbeute: 2.34 mmol (882 mg), 78 % als Hydrochlorid

$C_{20}H_{24}N_2O_3 \cdot HCl$ (376.89)

gelbes Pulver; Schmp.: 65 °C

IR (KBr): $\bar{\nu} = 3600 - 3300$ br, m (NH); 3073 m; 2935 m; 2838 m (OCH₃); 1611 s; 1583 m; 1515 s; 1252 s; 1463 w; 1300 w; 1180 m; 1114 w; 1031 m.

MS (EI, 100 °C): m/z (%) = 296 (16); 240 (13); 175 (20); 161 (100); 146 (15); 136 (15); 120 (63); 91 (25); 77 (24).

1H -NMR_{400 MHz} ([D₆]-DMSO): $\delta = 2.98$ (t, $^3J = 5.9$ Hz, 2H, CH₂CH₂OCH₃); 3.40 (s, 3H, CH₂CH₂OCH₃); 3.63 (s, 6H, OCH₃); 3.81 (t, $^3J = 5.9$ Hz, 2H, CH₂CH₂OCH₃); 5.62 (s, 2H, ArCH); 6.70 (AA'BB', $^3J = 8.7$ Hz, 4H, ArH-3, ArH-5); 6.91 (AA'BB', $^3J = 8.7$ Hz, 4H, ArH-2, ArH-6); 10.93 (s, 2H, NH).

(4*R*,5*S*)/(4*S*,5*R*)-4,5-Bis(2-chlor-4-methoxyphenyl)-2-(2-methoxyethyl)-2-imidazolin (54)

Aus 3.00 mmol (1024 mg) *meso*-1,2-Diamino-1,2-bis(2-chlor-4-methoxyphenyl)ethan **20** und 3.90 mmol (654 mg) 3-Methoxypropioimidsäureethylester Hydrochlorid **35**:

Der Reaktionsansatz wird 5 h erhitzt.

Das Produkt wird mit Chloroform/Methanol (9 + 1) an Kieselgel chromatographiert und anschließend als Hydrochlorid mit Methanol/Diethylether umkristallisiert.

Ausbeute: 1.41 mmol (630 mg), 47 % als Hydrochlorid

$C_{20}H_{22}Cl_2N_2O_2 \cdot HCl$ (445.78)

gelbes Pulver; Schmp.: 68 °C

IR (Film): $\bar{\nu} = 3600 - 3300$ br, w (NH); 3059 m; 2929 m; 2839 m (OCH₃); 1606 s; 1571 m; 1500 s; 1293 m; 1247 m; 1041 m; 755 m.

MS (EI, 100 °C): m/z (%) = 408 (21) [M⁺]; 239 (77); 207 (37); 194 (29); 170 (100); 154 (69); 135 (15); 119 (20); 109 (16); 97 (10); 91 (10); 85 (15); 77 (12).

¹H-NMR_{400 MHz} ([D₆]-DMSO): $\delta = 3.02$ (t, ³J = 5.9 Hz, 2H, CH₂CH₂OCH₃); 3.40 (s, 3H, CH₂CH₂OCH₃); 3.69 (s, 6H, OCH₃); 3.81 (t, ³J = 5.9 Hz, 2H, CH₂CH₂OCH₃); 6.01 (s, 2H, ArCH); 6.79 (dd, ³J = 8.8 Hz, ⁴J = 2.5 Hz, 2H, ArH-5); 6.88 (d, ⁴J = 2.5 Hz, 2H, ArH-3); 7.09 (d, ³J = 8.7 Hz, 2H, ArH-6); 10.93 (s, 2H, NH).

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

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

Allgemeine Vorschrift zur Synthese der N-Alkyl-4,5-diaryl-2-imidazoline aus 4,5-Diaryl-2-imidazolinen :

1.00 mmol 4,5-Diaryl-2-imidazolin Hydrochlorid wird in 20 ml absolutem THF gelöst und auf -78 °C gekühlt. 2.20 mmol Butyllithium werden als 1.60 molare Lösung in Hexan vorsichtig zugegeben. Zur vollständigen Deprotonierung des Imidazolins lässt man 15 Minuten rühren. 1.10 mmol Alkyljodid wird in 5 ml absolutem THF verdünnt und langsam zugetropft. Nach beendeter Zugabe wird weitere 30 Minuten bei -78 °C gerührt. Unter Rühren lässt man die Lösung über Nacht langsam erwärmen. Nach beendeter Reaktion wird etherische HCl zugegeben und am Rotationsverdampfer einrotiert. Das erhaltene Rohprodukt wird säulenchromatographisch gereinigt.

(4*R*,5*S*)/(4*S*,5*R*)-*N*-Methyl-4,5-bis(2-chlor-4-methoxyphenyl)-2-imidazolin (55)

Aus 0.75 mmol (291 mg) (4*R*,5*R*)/(4*S*,5*S*)-4,5-Bis(2-chlor-4-methoxyphenyl)-2-imidazolin Hydrochlorid **41** und 0.83 mmol (117 mg, 51 μ l) Methyljodid:

Das Produkt wird mit Chloroform/Methanol (9 + 1) an Kieselgel chromatographiert.

Ausbeute: 0.69 mmol (277 mg), 92 % als Hydrochlorid

C₁₈H₁₈Cl₂N₂O₂ • HCl (401.72)

oranges Pulver; Schmp.: 93 °C

IR (KBr): $\bar{\nu}$ = 3600 - 3300 m, br (NH); 3088 m; 2838 m (OCH₃); 1650 s; 1607 s; 1500 s; 1294 m; 1244 m; 1044 s.

MS (EI, 35 °C): m/z (%) = 364 (16) [M⁺•]; 184 (100).

¹H-NMR_{400 MHz} ([D₆]-DMSO): δ = 2.95 (s, 3H, CH₃); 3.69 (s, 3H, OCH₃); 3.70 (s, 3H, OCH₃); 5.97 (d, ³J = 12.3 Hz, 1H, ArCH); 6.06 (d, 1H, ³J = 12.3 Hz, ArCH); 6.73 (dd, ³J = 8.8 Hz, ⁴J = 2.6 Hz, 1H, ArH-5); 6.80 (dd, ³J = 8.7 Hz, ⁴J = 2.6 Hz, 1H, Ar'H-5); 6.88 (d, ⁴J = 2.6 Hz, 1H, ArH-3); 6.93 (d, ⁴J = 2.6 Hz, 1H, Ar'H-3); 7.01 (d, ³J = 8.8 Hz, 1H, ArH-6); 7.18 (d, ³J = 8.7 Hz, 1H, Ar'H-6); 8.94 (s, 1H, N=CH-N); 10.89 (s, 1H, NH).

(4*R*,5*S*)/(4*S*,5*R*)-*N*-Ethyl-4,5-bis(2-chlor-4-methoxyphenyl)-2-imidazolin (56)

Aus 0.70 mmol (271 mg) (4*R*,5*R*)/(4*S*,5*S*)-4,5-Bis(2-chlor-4-methoxyphenyl)-2-imidazolin Hydrochlorid **41** und 0.77 mmol (129 mg, 67 μ l) Ethyljodid:

Das Produkt wird mit Diethylether/Methanol (6 + 1) an Kieselgel chromatographiert.

Ausbeute: 0.53 mmol (200 mg), 76 %

C₁₉H₂₀Cl₂N₂O₂ (379.29)

schwach gelbes Öl

IR (Film): $\bar{\nu}$ = 3019 m; 2840 w (OCH₃); 1684 w; 1604 m; 1496 m; 1287 w; 1216 s; 1044 m; 874 w; 758 s.

MS (EI, 140 °C): m/z (%) = 378 (17) [M]⁺; 343 (2) [M-Cl]⁺; 198 (100); 155 (15).

¹H-NMR_{400 MHz} (CDCl₃): δ = 1.13 (t, ³J = 7.2 Hz, 3H, CH₂CH₃); 2.76 - 2.87 (m, 1H, CH₂CH₃); 3.14 - 3.25 (m, 1H, CH₂CH₃); 3.69 (s, 3H, OCH₃); 3.69 (s, 3H, OCH₃); 5.51 (d, ³J = 11.0 Hz, 1H, ArCH); 5.85 (d, ³J = 11.0 Hz, 1H, ArCH); 6.45 (d, ³J = 8.7 Hz, 1H, ArH-5); 6.62 - 6.65 (m, mit ⁴J = 2.5 Hz, 2H, ArH-3, ArH-5); 6.68 (d, ³J = 8.7 Hz, 1H, ArH-6); 6.72 (d, ⁴J = 2.5 Hz, 1H, ArH-3); 7.17 (d, ³J = 9.1 Hz, 1H, ArH-6); 7.31 (br, 1H, N=CH-N).

(4R,5S)/(4S,5R)-N-Propyl-4,5-bis(2-chlor-4-methoxyphenyl)-2-imidazolin (57)

Aus 0.70 mmol (271 mg) (4R,5R)/(4S,5S)-4,5-Bis(2-chlor-4-methoxyphenyl)-2-imidazolin Hydrochlorid **41** und 0.77 mmol (131 mg, 72 μ l) Propyliodid:

Das Produkt wird mit Chloroform/Methanol (9 + 1) an Kieselgel chromatographiert und als Hydrochlorid mit Methanol/Diethylether umkristallisiert.

Ausbeute: 0.09 mmol (40 mg), 13 % als Hydrochlorid

$C_{20}H_{22}Cl_2N_2O_2 \cdot HCl$ (429.76)

gelbe Nadeln; Schmp.: 103 °C

IR (KBr): $\bar{\nu}$ = 3600 – 3300 br (NH); 3082 m; 2941 m; 2839 w (OCH₃); 1638 s; 1607 s; 1499 s; 1294 m; 1248 m; 1083 m; 1043 s.

MS (EI, 50 °C): m/z (%) = 392 (14) [$M^{+\bullet}$]; 212 (100); 198 (20); 170 (12); 142 (28); 128 (11).

¹H-NMR_{400 MHz} ([D₆]-DMSO): δ = 0.88 (t, ³J = 6.6 Hz, 3H, CH₂CH₂CH₃); 1.49 – 1.58 (m, 2H, CH₂CH₂CH₃); 2.83 – 2.90 (m, 1H, CH₂CH₂CH₃); 3.40 – 3.47 (m, 1H, CH₂CH₂CH₃); 3.69 (s, 6H, OCH₃); 6.03 (d, ³J = 12.2 Hz, 1H, ArCH); 6.09 (d, 1H, ³J = 12.2 Hz, ArCH); 6.69 (dd, ³J = 8.8 Hz, ⁴J = 2.6 Hz, 1H, ArH-5); 6.84 (dd, ³J = 8.6 Hz, ⁴J = 2.6 Hz, 1H, Ar'H-5); 6.87 (d, ⁴J = 2.6 Hz, 1H, ArH-3); 6.94 (d, ⁴J = 2.6 Hz, 1H, Ar'H-3); 6.98 (d, ³J = 8.8 Hz, 1H, ArH-6); 7.25 (d, ³J = 8.6 Hz, 1H, Ar'H-6); 8.95 (s, 1H, N=CH-N); 10.95 (s, 1H, NH).

8.2.4.3.2 Synthese der 1-Alkyl-4,5-diaryl-2-imidazoline aus N-Alkyl-1,2-Diamino-1,2-diarylethanen**meso-N-Ethyl-1,2-diamino-1,2-bis(4-methoxyphenyl)ethan (58) :**

4.0 mmol (1089 mg) meso-1,2-Bis(4-methoxyphenyl)ethan **18** wird in 25 ml trockenem Ethanol gelöst und zum Sieden erhitzt. 1.0 mmol (156 mg, 81 μ l) Ethyliodid werden in 5 ml trockenem Ethanol verdünnt und langsam zugetropft. Der Reaktionsansatz wird 16 h erhitzt. Das Rohprodukt wird mit Diethylether/Methanol (9 + 1) unter Zusatz von 1 % Triethylamin an Kieselgel chromatographiert.

Ausbeute: 0.6 mmol (187 mg), 60 %

$C_{18}H_{24}N_2O_2$ (340.40)

weißes Pulver; Schmp.: 77 °C

IR (KBr): $\bar{\nu}$ = 3333 m (NH₂); 2969 m; 2813 m (OCH₃); 1611 s; 1585 m; 1512 s; 1455 s; 1293 m; 1250 s; 1173 s; 1109 m; 1033 s; 842 s; 814 m.

¹H-NMR_{400 MHz} ([D₆]-DMSO): δ = 0.84 (t, ³J = 7.1 Hz, 3H, CH₂CH₃); 1.55 (br, 3H, NH, NH₂); 2.18 – 2.27 (m, 2H, CH₂CH₃); 3.58 (d, ³J = 6.6 Hz, 1H, ArCH); 3.72 (s, 6H, OCH₃); 3.85 (d, ³J = 6.6 Hz, 1H, ArCH); 6.81 – 6.83 (m, 4H, ArH-3, ArH-5, Ar'H-3, Ar'H-5); 7.09 – 7.13 (m, 4H, ArH-2, ArH-6, Ar'H-2, Ar'H-6).

(4R,5S)/(4S,5R)-N-Ethyl-4,5-bis(4-methoxyphenyl)-2-imidazolin (59)

Aus 1.00 mmol (300 mg) *meso*-N-Ethyl-1,2-diamino-1,2-bis(4-methoxyphenyl)ethan **58** und Triethylorthoformiat:

Der Reaktionsansatz wird 6 h erhitzt.

Das Produkt liegt analysenrein vor.

Ausbeute: 0.88 mmol (304 mg), 88 % als Hydrochlorid

C₁₉H₂₂N₂O₂ • HCl (346.86)

oranges Öl

IR (KBr): $\bar{\nu}$ = 3600 – 3300 br (NH); 3002 m; 2961 m; 2939 m; 2839 m (OCH₃); 1639 m; 1613 m; 1514 s; 1462 m; 1299 m; 1236 s; 1180 m; 1032 m; 838 m; 755 m.

MS (EI, 50 °C): m/z (%) = 310 (100) [M⁺]; 295 (27); 166 (66); 153 (14); 137 (57); 121 (10).

¹H-NMR_{400 MHz} ([D₆]-DMSO): δ = 1.17 (t, ³J = 7.2 Hz, 3H, CH₂CH₃); 2.98 – 3.03 (m, 1H, CH₂CH₃); 3.50 – 3.56 (m, 1H, CH₂CH₃); 3.64 (s, 3H, OCH₃); 3.64 (s, 3H, OCH₃); 5.64 (d, ³J = 12.1 Hz, 1H, ArCH); 5.75 (d, ³J = 12.1 Hz, 1H, ArCH); 6.71 (AA'BB', ³J = 8.7 Hz, 4H, ArH-3, ArH-5, Ar'H-3, Ar'H-5); 6.93 – 6.96 (m, 4H, ArH-2, ArH-6, Ar'H-2, Ar'H-6); 8.94 (s, 1H, N=CH-N); 10.84 (s, 1H, NH).

8.2.5 Synthese des 1,3-Dialkyl-4,5-diarylimidazoliniumchlorids

(4R/5S)/(4S/5R)-N,N'-Diethyl-4,5-bis(2-chlor-4-methoxyphenyl)imidazoliniumchlorid (60) :

0.70 mmol (245 mg) (4R,5S)/(4S,5R)-4,5-Bis(2-chlor-4-methoxyphenyl)-2-imidazolin **41** werden in 20 ml absolutem THF gelöst. 0.84 mmol Natriumhydrid werden vorsichtig zugegeben. Es wird solange gerührt bis die Deprotonierung zum Imidazolinid abgeschlossen und die Gasentwicklung beendet ist. 1.75 mmol (273 mg, 141 µl) Ethyliodid werden in 5 ml absolutem THF verdünnt und zugetropft. Nach vollständiger Zugabe des Ethyliodids wird die Lösung 16 h zum Sieden erhitzt. Nach beendeter Reaktion wird mit 20 ml Wasser hydrolysiert und dreimal mit Dichlormethan ausgeschüttelt. Die ver-

einigten organischen Phasen werden über Na₂SO₄ getrocknet. Zur Überführung der erhaltenen Salze in das Chlorid wird die Lösung mit etherischer HCl versetzt und am Rotationsverdampfer einrotiert.

Das Produkt wird mit Methanol/Diethylether umkristallisiert.

Ausbeute: 0.36 mmol (158.3 mg), 51 %

C₂₁H₂₅Cl₂N₂O₂Cl (443.80)

gelbe Nadeln; Schmp.: 190 °C

IR (KBr): $\bar{\nu}$ = 3600 – 3500 m, br; 2976 m; 2839 w (OCH₃); 1647 s; 1608 s; 1502 s; 1295 m; 1262 s; 1038 m; 878 m; 849 m.

MS (EI, 250 °C): m/z (%) = 407 (20) [M⁺]; 308 (20); 265 (100); 198 (35); 168 (12); 142 (76); 127 (18).

¹H-NMR_{400 MHz} ([D₆]-DMSO): δ = 1.19 (t, ³J = 7.2 Hz, 6H, CH₂CH₃); 3.01 – 3.20 (m, 2H, CH₂CH₃); 3.49 - 3.58 (m, 2H, CH₂CH₃); 3.69 (s, 6H, OCH₃); 6.10 (s, 2H, ArCH); 6.77 (dd, ³J = 8.7 Hz, ⁴J = 2.5 Hz, 2H, ArH-5); 6.93 (d, ⁴J = 2.5 Hz, 2H, ArH-3); 7.10 (d, ³J = 8.7 Hz, 2H, ArH-6); 8.98 (s, 1H, N=CH-N).

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

Allgemeine Vorschrift zur Synthese der Diaryltetrahydropyrroloimidazole und Diarylhexasahydroimidazopyridine :

5.00 mmol *meso*-1,2-Diamino-1,2-diarylethan werden mit 6.50 mmol *n*-Chloralkyliminoester Hydrochlorid in 50 ml trockenem Ethanol suspendiert und zum Sieden gebracht. Dabei gehen beide Edukte in Lösung. Die Lösung verfärbt sich leicht gelb. Ist die Reaktion abgeschlossen wird die Lösung einrotiert und das Rohprodukt durch Säulenchromatographie bzw. Umkristallisation gereinigt.

(2*R*,3*S*)/(2*S*,3*R*)-2,3-Bis-(4-methoxyphenyl)-2,5,6,7-tetrahydro-3H-pyrrolo[1,2-a]-imidazol (61)

Aus 3.00 mmol (817 mg) *meso*-1,2-Diamino-1,2-bis(4-methoxyphenyl)ethan **18** und 3.90 mmol (726 mg) 4-Chlorbutyrimidsäureethylester Hydrochlorid **36**:

Der Reaktionsansatz wird 6 h erhitzt.

Das Produkt wird mit Diethylether/Methanol (14 + 1) unter Zusatz von 1% Triethylamin an Kieselgel chromatographiert.

Ausbeute: 1.87 mmol (604 mg), 62 %

$C_{20}H_{22}N_2O_2$ (322.41)

oranges Öl

IR (KBr): $\bar{\nu}$ = 2999 w; 2958 w; 2935 w; 2836 w (OCH₃); 1611 m; 1514 s; 1289 m; 1247 s; 1176 m; 1032 m; 835 m; 753 m.

MS (EI, 35 °C): m/z (%) = 322 (100) [$M^{+\bullet}$]; 307 (28); 206 (13); 162 (11); 138 (24); 100 (12).

¹H-NMR_{400 MHz} ([D₆]-DMSO): δ = 2.27 – 2.39 (m, 3H, CCH₂CH₂CH₂N); 2.54 – 2.58 (m, 1H, CCH₂CH₂CH₂N); 2.74 – 2.83 (m, 1H, CCH₂CH₂CH₂N); 2.89 – 2.93 (m, 1H, CCH₂CH₂CH₂N); 3.60 (s, 3H, OCH₃); 3.62 (s, 3H, OCH₃); 4.71 (d, ³J = 9.6 Hz, 1H, ArCH); 5.48 (d, ³J = 9.6 Hz, 1H, ArCH); 6.59 (AA'BB', ³J = 8.7 Hz, 2H, ArH-3, ArH-5); 6.63 (AA'BB', ³J = 8.7 Hz, 2H, Ar'H-3, Ar'H-5); 6.83 (AA'BB', ³J = 8.7 Hz, 2H, ArH-2, ArH-6); 6.84 (AA'BB', ³J = 8.7 Hz, 2H, Ar'H-2, Ar'H-6).

(2R,3S)/(2S,3R)-2,3-Bis-(2-chlor-4-methoxyphenyl)-2,5,6,7-tetrahydro-3H-pyrrolo-[1,2-a]imidazol (62)

Aus 3.00 mmol (1023 mg) *meso*-1,2-Diamino-1,2-bis(2-chlor-4-methoxyphenyl)ethan **20** und 3.90 mmol (726 mg) 4-Chlorbutyrimidsäureethylester Hydrochlorid **36**:

Der Reaktionsansatz wird 7 h erhitzt.

Das Produkt wird mit Chloroform/Methanol (9 + 1) an Kieselgel chromatographiert und als Hydrochlorid mit Methanol/Diethylether umkristallisiert.

Ausbeute: 1.52 mmol (681 mg), 51 % als Hydrochlorid

$C_{20}H_{20}Cl_2N_2O_2 \cdot HCl \cdot 2 H_2O$ (447.79)

orange gelbes Pulver; Schmp.: 225 °C

IR (KBr): $\bar{\nu}$ = 3412 br, m (NH); 3004 s; 2967 s; 2942 s; 2840 s (OCH₃); 2691 s; 2314 w; 2059 w; 1981 w; 1933 w; 1636 s; 1606 s; 1568 s; 1500 s; 1463 s; 1439 s; 1403 m; 1337 m; 1338 m; 1293 s; 1251 s; 1185 m; 1041 s; 864 m; 851 m; 813 m.

MS (EI, 50 °C): m/z (%) = 390 (24) [$M^{+\bullet}$]; 355 (22) [$M^+ - Cl$]; 222 (100); 201 (43); 195 (26); 188 (55); 168 (18); 155 (62); 119 (17); 91 (10).

¹H-NMR_{400 MHz} ([D₆]-DMSO): δ = 2.87 – 2.95 (m, 2H, CCH₂CH₂CH₂N); 3.15 – 3.30 (m, 4H, CCH₂CH₂CH₂N); 3.69 (s, 6H, OCH₃); 5.92 (d, ³J = 11.3 Hz, 1H, ArCH); 6.31 (d, ³J = 11.3 Hz, 1H, ArCH); 6.72 (dd, ³J = 8.6 Hz, ⁴J = 2.4 Hz, 1H, ArH-5); 6.80 (dd, ³J = 8.7 Hz, ⁴J = 2.4 Hz, 1H, Ar'H-5); 6.87 (d, ⁴J = 2.4 Hz, 1H, ArH-3); 6.93 (d, ⁴J = 2.4

Hz, 1H, Ar'H-3); 7.06 (d, $^3J = 8.7$ Hz, 1H, ArH-6); 7.29 (d, $^3J = 8.6$ Hz, 1H, Ar'H-6); 10.84 (s, 1H, NH).

CHN: ber.: C 53.65 H 5.18 N 6.26 gef.: C 53.97 H 5.18 N 6.02

(2R,3S)/(2S,3R)-2,3-Bis-(2-chlor-4-methoxyphenyl)-2,3,5,6,7,8-hexahydroimidazo[1,2-a]pyridin (63)

Aus 3.00 mmol (1023 mg) *meso*-1,2-Diamino-1,2-bis(2-chlor-4-methoxyphenyl)ethan **20** und 3.90 mmol (200 mg) 5-Chlorpentaimidsäureethylester Hydrochlorid **37**:

Der Reaktionsansatz wird 6 h erhitzt.

Das Produkt wird mit Diethylether/Methanol (4 + 1) unter Zusatz von 1 % Ameisensäure an Kieselgel chromatographiert.

Ausbeute: 1.53 mmol (689 mg), 51 % als Formiat

$C_{21}H_{22}Cl_2N_2O_2 \cdot HCOOH$ (449.38)

farbloses Öl

IR (KBr): $\bar{\nu} = 3600 - 3300$ br, m (NH); 2928 m; 2837 m (OCH₃); 1605 s; 1499 m; 1354 m; 1292 m; 1244 m; 1042 m.

MS (EI, 35 °C): m/z (%) = 404 (31) [M⁺]; 369 (13) [M⁺-Cl]; 279 (10); 263 (14); 236 (69); 202 (41), 198 (12); 195 (13); 167 (16); 153 (23); 149 (100); 135 (27); 119 (22); 112 (18); 105 (14); 98 (51); 91 (14); 85 (19); 82 (22); 77 (16).

¹H-NMR_{400 MHz} ([D₆]-DMSO): $\delta = 1.65 - 1.70$ (m, 1H, CCH₂CH₂CH₂CH₂N); 1.77 - 1.85 (m, 3H, CCH₂CH₂CH₂CH₂N); 2.62 - 2.66 (m, 1H, CCH₂CH₂CH₂CH₂N); 2.72 - 2.82 (m, 2H, CCH₂CH₂CH₂CH₂N); 2.88 - 2.94 (m, 1H, CCH₂CH₂CH₂CH₂N); 3.66 (s, 3H, OCH₃); 3.67 (s, 3H, OCH₃); 5.48 (d, $^3J = 10.9$ Hz, 1H, ArCH); 5.70 (d, $^3J = 10.9$ Hz, 1H, ArCH); 6.64 (dd, $^3J = 8.7$ Hz, $^4J = 2.6$ Hz, 1H, ArH-5); 6.74 - 6.78 (m, mit $^4J = 2.5$ Hz, 2H, ArH-3, Ar'H-5); 6.84 (d, $^3J = 8.7$ Hz, 1H, ArH-6); 6.89 (d, $^4J = 2.6$ Hz, 1H, Ar'H-3); 7.10 (d, $^3J = 8.4$ Hz, 1H, Ar'H-6); 8.27 (s, 1H, HCOOH).

8.2.7 Abspaltung der Methylschutzgruppen

Allgemeine Vorschrift zur Etherspaltung mit Bortribromid :

Zu einer Lösung von 1.00 mmol des zu spaltenden, methylgeschützten Edukts in 20 ml abs. Dichlormethan oder Chloroform tropft man bei $-70\text{ }^{\circ}\text{C}$ eine Lösung von Bortribromid in 5 ml abs. Dichlormethan (bzw. Chloroform) zu. Pro abzuspaltender Methylgruppe werden 2.25 Äquivalente Bortribromid eingesetzt. Nach beendeter Zugabe wird noch 30 Minuten im Kältebad gerührt. Man lässt den Ansatz langsam auf Raumtemperatur kommen. Nach abgeschlossener Reaktion wird das Reaktionsgemisch unter Eiskühlung dreimal mit trockenem Methanol methanolisiert und die Lösung am Rotationsverdampfer einrotiert.

8.2.7.1 1,2-Diamino-1,2-diarylethane

meso-1,2-Diamino-1,2-bis(4-hydroxyphenyl)ethan (64)

Aus 5.00 mmol (1.36 g) *meso*-1,2-Diamino-1,2-bis(4-methoxyphenyl)ethan **18**:

Reinigung erfolgt durch Umkristallisation aus Methanol.

Ausbeute: 4.83 mmol (1.96 g), 97 % als Hydrobromid

$\text{C}_{14}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_2 \cdot 2\text{HBr}$ (406.12)

fleischfarbendes Pulver; Schmp.: $276\text{ }^{\circ}\text{C}$

IR (KBr): $\bar{\nu} = 3600 - 2500\text{ s, br (OH)}$; 1616 s; 1580 m; 1519 s; 1505 s; 1452 m; 1370 w; 1358 w; 1341 w; 1264 m; 1255 m; 1225 m; 1202 m; 1181 m; 1115 w; 1097 w; 1059 w; 834 m.

MS (EI, $90\text{ }^{\circ}\text{C}$): m/z (%) = 227 (84) [$\text{M}^+ - \text{OH}$]; 212 (44); 199 (12); 135 (12); 122 (100) [$\text{M}^+ / 2$]; 108 (13); 95 (13).

$^1\text{H-NMR}$ _{400 MHz} ($[\text{D}_6]$ -DMSO): $\delta = 4.56$ (s, 2H, ArCH); 6.89 (AA'BB', $^3\text{J} = 8.6\text{ Hz}$, 4H, ArH-3, ArH-5); 7.48 (AA'BB', $^3\text{J} = 8.6\text{ Hz}$, 4H, ArH-2, ArH-6); 8.20 (br, 6H, NH_3 , austauschbar); 9.81 (s, 2H, ArOH, austauschbar).

CHN: ber.: C 41.41 H 4.47 N 6.90 gef.: C 41.08 H 4.50 N 6.67

***d,l*-1,2-Diamino-1,2-bis(4-hydroxyphenyl)ethan (65)**

Aus 1.00 mmol (272 mg) *d,l*-1,2-Diamino-1,2-bis(4-methoxyphenyl)ethan **24**:

Reinigung erfolgt durch Umkristallisation aus Methanol

Ausbeute: 0.93 mmol (396 mg), 93 % als Hydrobromid

$C_{14}H_{16}N_2O_2 \cdot 2 HBr \cdot H_2O$ (424.14)

braunes Pulver; Schmp.: 223 °C

IR (KBr): $\bar{\nu} = 3600 - 2500$ s, br (OH); 1615 m; 1573 w; 1510 s; 1449 m; 1395 m; 1369 w; 1353 w; 1265 m; 1256 m; 1222 m; 1186 m; 1127 m; 1112 m; 1060 m; 853 m; 844 m; 790 w; 676 w.

1H -NMR_{400 MHz} ([D₆]-DMSO): $\delta = 4.72$ (s, 2H, ArCH); 6.69 (AA'BB', $^3J = 8.6$ Hz, 4H, ArH-3, ArH-5); 7.03 (AA'BB', $^3J = 8.6$ Hz, 4H, ArH-2, ArH-6); 8.59 (br, 6H, NH₃, austauschbar); 9.69 (s, 2H, ArOH, austauschbar).

CHN: ber.: C 39.65 H 4.75 N 6.60 gef.: C 40.05 H 4.42 N 6.37

***meso*-1,2-Diamino-1,2-bis(2-chlor-4-hydroxyphenyl)ethan (66)**

Aus 1.00 mmol (341 mg) *meso*-1,2-Diamino-1,2-bis(2-chlor-4-methoxyphenyl)ethan **20**:

Das Rohprodukt wurde in 1 N NaOH aufgenommen und nicht umgesetztes Edukt abfiltriert. Mit 2 N HCl wird das Produkt als freie Phenolbase bei pH 7 – 8 gefällt, abfiltriert, mit Wasser gewaschen und über P₂O₅ getrocknet. Eine weitere Reinigung erfolgt durch Umkristallisation aus Methanol.

Ausbeute: 0.51 mmol (160 mg), 51 %

$C_{14}H_{14}Cl_2N_2O_2$ (313.19)

gelbes Pulver; Schmp.: 180 °C

IR (KBr): $\bar{\nu} = 3600 - 2300$ m, br (OH); 3322 m (NH); 3261 m (NH); 1603 s; 1499 m; 1469 m; 1348 m; 1288 m; 1272 m; 1241 s; 1037 m; 1058 m; 1008 m; 905 m; 847 m; 812 m.

MS (EI, 80 °C): m/z (%) = 296 (18); 281 (25); 259 (10); 210 (17); 156 (100) [M⁺/2]; 141 (10); 127 (19).

1H -NMR_{400 MHz} ([D₆]-DMSO): $\delta = 1.81$ (br, 4H, NH₂, austauschbar); 4.38 (s, 2H, ArCH); 6.59 – 6.64 (m, mit $^4J = 2.5$ Hz, 4H, ArH-3, ArH-5); 7.06 (d, $^3J = 8.3$ Hz, 2H, ArH-6); 9.57 (br, 2H, ArOH, austauschbar).

CHN: ber.: C 53.69 H 4.51 N 8.94 gef.: C 53.60 H 4.65 N 8.91

***d,l*-1,2-Diamino-1,2-bis(2-chlor-4-hydroxyphenyl)ethan (67)**

Aus 1.00 mmol (341 mg) *d,l*-1,2-Diamino-1,2-bis(2-chlor-4-methoxyphenyl)ethan **25**:

Reinigung erfolgt durch Umkristallisation aus Methanol.

Ausbeute: 0.91 mmol (451 mg), 91 % als Hydrobromid

$C_{14}H_{14}Cl_2N_2O_2 \cdot 2 HBr \cdot H_2O$ (495.04)

braunes Pulver; Schmp.: 203 °C

IR (KBr): $\bar{\nu} = 3600 - 2300$ m, br (OH); 1609 s; 1579 m; 1504 m; 1439 m; 1294 m; 1260 m; 1228 m; 1041 m; 907 m; 862 w; 820 m.

1H -NMR_{400 MHz} ($[D_6]$ -DMSO): $\delta = 5.28$ (s, 2H, ArCH); 6.69 – 6.74 (m, 4H, ArH-3, ArH-5); 7.57 (d, $^3J = 8.5$ Hz, 2H, ArH-6); 8.83 (br, 6H, NH_3 , austauschbar); 10.19 (br, 2H, ArOH, austauschbar).

CHN: ber.: C 33.97 H 3.66 N 5.66 gef.: C 33.83 H 3.81 N 5.68

8.2.7.2 4,5-Diaryl-2-imidazoline***(4R,5S)/(4S,5R)*-4,5-Bis(4-hydroxyphenyl)-2-imidazolin (68)**

Aus 17.4 mmol (4.90 g) *(4R,5S)/(4S,5R)*-4,5-Bis(4-methoxyphenyl)-2-imidazolin **38**:

Der Reaktionsansatz in Dichlormethan wird 12 h bei Raumtemperatur gerührt.

Reinigung erfolgt durch Umkristallisation aus Methanol.

Ausbeute: 11.4 mmol (4.04 g), 66 % als Hydrobromid

$C_{15}H_{14}N_2O_2 \cdot HBr \cdot H_2O$ (353.22)

gelboranges Pulver; Schmp.: 255 °C

IR (KBr): $\bar{\nu} = 3600 - 2500$ s, br (OH); 1614 s; 1538 m; 1514 s; 1446 m; 1365 m; 1256 s; 1175 m; 807 m; 666 m.

MS (EI, 170 °C): m/z (%) = 254 (28) [M^{+}]; 133 (11); 122 (100); 106 (11); 94 (12).

1H -NMR_{400 MHz} ($[D_6]$ -DMSO): $\delta = 5.57$ (s, 2H, ArCH); 6.51 (AA'BB', $^3J = 8.5$ Hz, 4H, ArH-3, ArH-5); 6.78 (AA'BB', $^3J = 8.5$ Hz, 4H, ArH-2, ArH-6); 8.92 (s, 1H, N=CH-N); 9.33 (s, 2H, ArOH, austauschbar); 10.66 (s, 2H, NH, austauschbar).

CHN: ber.: C 51.01 H 4.85 N 7.93 gef.: C 51.01 H 4.75 N 7.93

(4*R*,5*R*)/(4*S*,5*S*)-4,5-Bis(4-hydroxyphenyl)-2-imidazolin (69)

Aus 0.90 mmol (255 mg) (4*R*,5*R*)/(4*S*,5*S*)-4,5-Bis(4-methoxyphenyl)-2-imidazolin **39**:

Der Reaktionsansatz in Dichlormethan wird 12 h bei Raumtemperatur gerührt.

Das Produkt liegt analysenrein vor.

Ausbeute: 0.82 mmol (276 g), 91 % als Hydrobromid

C₁₅H₁₄N₂O₂ • HBr • H₂O (355.23)

beiges Pulver; Schmp.: 212 °C

MS (EI, 160 °C): m/z (%) = 254 (27) [M⁺]; 211 (25); 133 (14); 122 (100); 106 (13); 94 (21).

¹H-NMR_{400 MHz} ([D₆]-DMSO): δ = 4.96 (s, 2H, ArCH); 6.81 (AA'BB', ³J = 8.5 Hz, 4H, ArH-3, ArH-5); 7.15 (AA'BB', ³J = 8.5 Hz, 4H, ArH-2, ArH-6); 8.79 (s, 1H, N=CH-N); 9.65 (s, 2H, ArOH, austauschbar); 10.73 (s, 2H, NH, austauschbar).

CHN: ber.: C 50.72 H 4.82 N 7.89 gef.: C 50.66 H 4.68 N 7.58

(4*R*,5*S*)/(4*S*,5*R*)-4,5-Bis(2-chlor-4-hydroxyphenyl)-2-imidazolin (70)

Aus 12.0 mmol (4.5 g) (4*R*,5*S*)/(4*S*,5*R*)-4,5-Bis(2-chlor-4-methoxyphenyl)-2-imidazolin

Hydrochlorid **40**:

Der Reaktionsansatz in Dichlormethan wird 12 h bei Raumtemperatur gerührt.

Reinigung erfolgt durch Umkristallisation aus Methanol.

Ausbeute: 11.3 mmol (4.7 g), 94 % als Hydrobromid

C₁₅H₁₂Cl₂N₂O₂ • HBr • 0.5 H₂O (414.11)

weißbraunes Pulver; Schmp.: 289 °C

IR (KBr): $\bar{\nu}$ = 3600 – 2500 s, br (OH); 1629 s; 1608 s; 1576 m; 1534 m; 1500 s; 1437 s; 1259 m; 1207 m; 1044 m; 1044 m; 859 m.

MS (EI, 160 °C): m/z (%) = 322 (19) [M⁺]; 156 (100); 140 (10); 128 (17); 105 (10).

¹H-NMR_{400 MHz} ([D₆]-DMSO): δ = 5.94 (s, 2H, ArCH); 6.57 (dd, ³J = 8.6 Hz, ⁴J = 2.4 Hz, 2H, ArH-5); 6.64 (d, ⁴J = 2.4 Hz, 2H, ArH-3); 6.98 (d, ³J = 8.6 Hz, 2H, ArH-6); 8.97 (s, 1H, N=CH-N); 9.94 (s, 2H, ArOH, austauschbar); 10.78 (s, 2H, NH, austauschbar).

¹³C-NMR_{400 MHz} ([D₆]-DMSO): δ = 60.8 (ArCH); 114.8 (Ph-C-5); 116.3 (Ph-C-3); 122.8 (Ph-C-1); 131.5 (Ph-C-2); 133.7 (Ph-C-6); 158.1 (N=CH-N); 158.2 (Ph-C-4).

CHN: ber.: C 43.51 H 3.41 N 6.76 gef.: C 43.46 H 3.31 N 6.94

(4*R*,5*R*)/(4*S*,5*S*)-4,5-Bis(2-chlor-4-hydroxyphenyl)-2-imidazolin (71)

Aus 0.07 mmol (30 mg) (4*R*,5*R*)/(4*S*,5*S*)-4,5-Bis(2-chlor-4-methoxyphenyl)-2-imidazolin Hydrochlorid **41**:

Der Reaktionsansatz in Dichlormethan wird 110 h bei Raumtemperatur gerührt.

Das Produkt wird mit Chloroform/Methanol (9 + 1) an Kieselgel chromatographiert und als Hydrochlorid isoliert.

Ausbeute: 0.05 mmol (18 mg), 71 % als Hydrochlorid

$C_{15}H_{12}Cl_2N_2O_2 \cdot HCl \cdot H_2O$ (379.67)

braunes Pulver; Schmp.: > 300 °C

IR (KBr): $\bar{\nu}$ = 3600 – 2500 s, br (OH); 1631 m; 1608 m; 1497 m; 1435 m; 1262 m; 1215 m 1039 m.

MS (EI, 140 °C): m/z (%) = 322 (19) [$M^{+\bullet}$]; 194 (16); 156 (100); 140 (11); 128 (37); 105 (13).

1H -NMR_{400 MHz} ([D₆]-DMSO): δ = 5.31 (s, 2H, ArCH); 6.88 (dd, 3J = 8.5 Hz, 4J = 2.3 Hz, 2H, ArH-5); 6.91 (d, 4J = 2.3 Hz, 2H, ArH-3); 7.37 (d, 3J = 8.5 Hz, 2H, ArH-6); 8.90 (s, 1H, N=CH-N); 10.33 (s, 2H, ArOH, austauschbar); 10.96 (s, 2H, NH, austauschbar).

CHN: ber.: C 47.45 H 3.98 N 7.38 gef.: C 47.23 H 4.25 N 6.99

(4*R*,5*S*)/(4*S*,5*R*)-4-(2-Chlor-4-hydroxyphenyl)-5-(2,6-dichlor-4-hydroxyphenyl)-2-imidazolin (72)

Aus 0.50 mmol (211.1 mg) (4*R*,5*S*)/(4*S*,5*R*)-4-(2-Chlor-4-methoxyphenyl)-5-(2,6-dichlor-4-methoxyphenyl)-2-imidazolin Hydrochlorid **42**:

Der Reaktionsansatz in Dichlormethan wird 60 h bei Raumtemperatur gerührt.

Reinigung erfolgt durch Umkristallisation aus Methanol.

Ausbeute: 0.42 mmol (195.2 mg), 85 % als Hydrobromid

$C_{15}H_{11}Cl_3N_2O_2 \cdot HBr \cdot H_2O$ (458.57)

graues Pulver; Schmp.: 263 °C

IR (KBr): $\bar{\nu}$ = 3600 – 2500 br, s (OH); 1630 m; 1606 s; 1571 m; 1538 m; 1500 m; 1432 m; 1269 m; 1195 m; 1070 m; 1045 m; 969 w; 948 w; 905 m; 858 m; 820 w; 789 m.

MS (EI, 110 °C): m/z (%) = 356 (6) [$M^{+\bullet}$]; 194 (90); 189 (22); 162 (100); 156 (29); 140 (10); 105 (14); 99 (30).

$^1\text{H-NMR}_{400\text{ MHz}}$ ($[\text{D}_6]$ -DMSO): $\delta = 5.89$ (d, $^3\text{J} = 13.3$ Hz, 1H, ArCH); 6.35 (d, $^3\text{J} = 13.3$ Hz, 1H, ArCH); 6.58 (d, $^4\text{J} = 2.5$ Hz, 1H, ArH-3); 6.63 (d, $^4\text{J} = 2.4$ Hz, 1H, Ar'H-3); 6.69 (dd, $^3\text{J} = 8.6$ Hz, $^4\text{J} = 2.4$ Hz, 1H, Ar'H-5); 6.81 (d, $^4\text{J} = 2.5$ Hz, 1H, ArH-5); 7.36 (d, $^3\text{J} = 8.6$ Hz, 1H, Ar'H-6); 8.92 (s, 1H, N=CH-N), 9.98 (s, 1H, ArOH, austauschbar); 10.53 (s, 1H, ArOH, austauschbar); 10.83 (s, 1H, NH, austauschbar); 11.05 (s, 1H, NH, austauschbar).

CHN: ber.: C 39.29 H 3.08 N 6.11 gef.: C 38.94 H 2.93 N 6.25

(4*R*,5*R*)/(4*S*,5*S*)-4-(2-Chlor-4-hydroxyphenyl)-5-(2,6-dichlor-4-hydroxyphenyl)-2-imidazolin (73)

Aus 0.25 mmol (105.5 mg) (4*R*,5*R*)/(4*S*,5*S*)-4-(2-Chlor-4-methoxyphenyl)-5-(2,6-dichlor-4-methoxyphenyl)-2-imidazolin Hydrochlorid **43**:

Der Reaktionsansatz in Dichlormethan wird 60 h bei Raumtemperatur gerührt.

Reinigung erfolgt durch Umkristallisation aus Methanol.

Ausbeute: 0.13 mmol (57.7 mg), 50 % als Hydrobromid

$\text{C}_{15}\text{H}_{11}\text{Cl}_3\text{N}_2\text{O}_2 \cdot \text{HBr} \cdot \text{H}_2\text{O}$ (458.57)

weißes Pulver; Schmp.: 267 °C

IR (KBr): $\bar{\nu} = 3600 - 2500$ br, s (OH); 1628 m; 1605 s; 1573 m; 1536 m; 1499 m; 1434 m; 1275 m; 1256 m; 1206 m; 1066 m; 1042 m; 952 m; 908 m; 856 m; 816 w; 790 m.

MS (EI, 110 °C): m/z (%) = 194 (36); 162 (100); 156 (11); 99 (21).

$^1\text{H-NMR}_{400\text{ MHz}}$ ($[\text{D}_6]$ -DMSO): $\delta = 5.56$ (d, $^3\text{J} = 9.7$ Hz, 1H, ArCH); 5.65 (d, $^3\text{J} = 9.7$ Hz, 1H, ArCH); 6.85 – 6.96 (m, br, 4H, ArH-3, ArH-5, Ar'H-3, Ar'H-5); 7.43 (m, 1H, Ar'H-6); 8.87 (s, 1H, N=CH-N), 10.21 (s, 1H, ArOH, austauschbar); 10.78 – 10.99 (br, 3H, ArOH, NH, austauschbar).

CHN: ber.: C 39.29 H 3.08 N 6.11 gef.: C 38.90 H 3.22 N 6.24

8.2.7.3 2-Alkyl-4,5-diaryl-2-imidazoline

(4R,5S)/(4S,5R)-4,5-Bis(4-hydroxyphenyl)-2-methyl-2-imidazolin (74)

Aus 1.00 mmol (296.4 mg) *(4R,5S)/(4S,5R)*-4,5-Bis(4-methoxyphenyl)-2-methyl-2-imidazolin **44**:

Der Reaktionsansatz in Dichlormethan wird 12 h bei Raumtemperatur gerührt.

Reinigung erfolgt durch Umkristallisation aus Methanol.

Ausbeute: 0.91 mmol (317.2 mg), 91 % als Hydrobromid

$C_{16}H_{18}N_2O_2 \cdot HBr$ (349.23)

gelbes Pulver; Schmp.: 289 °C

IR (KBr): $\bar{\nu}$ = 3600 – 2500 s, br (OH); 1615 s; 1591 s; 1516 s; 1447 m; 1427 m; 1356 m; 1260 s; 1201 s; 1048 m; 876 m; 807 m.

MS (EI, 100 °C): m/z (%) = 268 (27) [$M^{+\bullet}$]; 161 (23); 147 (100); 120 (18); 106 (54).

1H -NMR_{400 MHz} ($[D_6]$ -DMSO): δ = 2.40 (s, 3H, CH_3); 5.55 (s, 2H, ArCH); 6.51 (AA'BB', 3J = 8.5 Hz, 4H, ArH-3, ArH-5); 6.79 (AA'BB', 3J = 8.5 Hz, 4H, ArH-2, ArH-6); 9.32 (s, 2H, ArOH, austauschbar); 10.42 (s, 2H, NH, austauschbar).

CHN: ber.: C 55.03 H 4.91 N 8.02 gef.: C 54.92 H 5.00 N 7.84.

(4R,5S)/(4S,5R)-4,5-Bis(2-fluor-4-hydroxyphenyl)-2-methyl-2-imidazolin (75)

Aus 0.50 mmol (169.6 mg) *(4R,5S)/(4S,5R)*-4,5-Bis(2-fluor-4-methoxyphenyl)-2-methyl-2-imidazolin **45**:

Der Reaktionsansatz in Dichlormethan wird 12 h bei Raumtemperatur gerührt.

Reinigung erfolgt durch Umkristallisation aus Methanol.

Ausbeute: 0.39 mmol (165.6 mg), 78 % als Hydrobromid

$C_{16}H_{14}F_2N_2O_2 \cdot HBr \cdot 2 H_2O$ (425.27)

braunes Pulver; Schmp.: > 300 °C

IR (KBr): $\bar{\nu}$ = 3600 – 2500 m, br (OH); 1631 s; 1606 s; 1501 m; 1460 m; 1295 m; 1253 m; 1202 m; 1152 w; 1104 m; 1042 m; 967 w; 845 w.

MS (EI, 120 °C): m/z (%) = 304 (31) [$M^{+\bullet}$]; 165 (100); 124 (55); 96 (17).

1H -NMR_{400 MHz} ($[D_6]$ -DMSO): δ = 2.39 (s, 3H, CH_3); 5.76 (s, 2H, ArCH); 6.32 (dd, $^3J(H,F)$ = 12.1 Hz, 4J = 2.2 Hz, 2H, ArH-3); 6.43 (dd, 3J = 8.5 Hz, 4J = 2.2 Hz, 2H, ArH-5); 6.94 (dd, 3J = 8.5 Hz, $^4J(H,F)$ = 8.5 Hz, 2H, ArH-6); 9.90 (s, 2H, ArOH, austauschbar); 10.56 (s, 2H, NH, austauschbar).

CHN: ber.: C 45.19 H 4.50 N 6.59 gef.: C 45.45 H 4.29 N 6.61

(4*R*,5*S*)/(4*S*,5*R*)-4,5-Bis(2-chlor-4-hydroxyphenyl)-2-methyl-2-imidazolin (76)

Aus 1.00 mmol (401.7 mg) (4*R*,5*S*)/(4*S*,5*R*)-4,5-Bis(2-chlor-4-methoxyphenyl)-2-methyl-2-imidazolin Hydrochlorid **46**:

Der Reaktionsansatz in Dichlormethan wird 12 h bei Raumtemperatur gerührt.

Reinigung erfolgt durch Umkristallisation aus Methanol.

Ausbeute: 0.96 mmol (408.5 mg), 96 % als Hydrobromid

$C_{16}H_{14}Cl_2N_2O_2 \cdot HBr \cdot 0.5 H_2O$ (427.13)

braunes Pulver; Schmp.: > 300 °C

IR (KBr): $\bar{\nu}$ = 3600 – 2500 s, br (OH); 1603 s; 1578 s; 1499 s; 1432 s; 1287 s; 1258 s; 1212 s; 1050 m; 1030 m; 896 m; 857 m; 820 m.

MS (EI, 100 °C): m/z (%) = 336 (31) [$M^{+\bullet}$]; 181 (100); 156 (25); 140 (42); 105 (24).

1H -NMR_{400 MHz} ([D₆]-DMSO): δ = 2.40 (s, 3H, CH₃); 5.91 (s, 2H, ArCH); 6.57 (dd, 3J = 8.6 Hz), 4J = 2.1 Hz, 2H, ArH-5); 6.63 (d, 4J = 2.1 Hz, 2H, ArH-3); 7.02 (d, 3J = 8.6 Hz, 2H, ArH-6); 9.94 (s, 2H, ArOH, austauschbar); 10.57 (s, 2H, NH, austauschbar).

CHN: ber.: C 44.99 H 3.78 N 6.56 gef.: C 44.88 H 3.75 N 6.53

(4*R*,5*S*)/(4*S*,5*R*)-4-(2-Chlor-4-hydroxyphenyl)-5-(2,6-dichlor-4-hydroxyphenyl)-2-methyl-2-imidazolin (77)

Aus 0.25 mmol (109.1 mg) (4*R*,5*S*)/(4*S*,5*R*)-4-(2-Chlor-4-methoxyphenyl)-5-(2,6-dichlor-4-methoxyphenyl)-2-methyl-2-imidazolin Hydrochlorid **51**:

Der Reaktionsansatz in Dichlormethan wird 12 h bei Raumtemperatur gerührt.

Reinigung erfolgt durch Umkristallisation aus Methanol.

Ausbeute: 0.18 mmol (90.4 mg), 70 % als Hydrobromid

$C_{16}H_{13}Cl_3N_2O_2 \cdot HBr \cdot 3 H_2O$ (512,65)

ockerfarbenes Pulver; Schmp.: > 300 °C

IR (KBr): $\bar{\nu}$ = 3600 – 2500 s, br (OH); 1602 s; 1567 m; 1501 m; 1460 w; 1429 m; 1259 m; 1212 m; 1074 m; 954 m; 898 w; 861 w; 788 w.

MS (EI, 400 °C): m/z (%) = 370 (31) [$M^{+\bullet}$]; 215 (41); 181 (100); 156 (20); 140 (45); 105 (20).

$^1\text{H-NMR}$ _{400 MHz} ($[\text{D}_6]$ -DMSO): δ = 2.35 (s, 3H, CH_3); 5.89 (d, $^3\text{J} = 12.9$ Hz, 1H, ArCH); 6.32 (d, $^3\text{J} = 12.9$ Hz, 1H, ArCH); 6.61 (d, $^4\text{J} = 2.4$ Hz, 1H, ArH-3); 6.64 (d, $^4\text{J} = 2.4$ Hz, 1H, Ar'H-3); 6.67 (dd, $^3\text{J} = 8.6$ Hz, $^4\text{J} = 2.4$ Hz, 1H, Ar'H-5); 6.79 (d, $^4\text{J} = 2.4$ Hz, 1H, ArH-5); 7.39 (d, $^3\text{J} = 8.6$ Hz, 1H, Ar'H-6); 10.12 (s, 1H, ArOH, austauschbar); 10.54 (s, 1H, ArOH, austauschbar); 10.63 (s, 1H, NH, austauschbar); 10.81 (s, 1H, NH, austauschbar).

CHN: ber.: C 37.49 H 3.93 N 5.46 gef.: C 37.22 H 3.66 N 5.11

(4*R*,5*S*)/(4*S*,5*R*)-4,5-Bis(2,6-dichlor-4-hydroxyphenyl)-2-methyl-2-imidazolin (78)

Aus 0.25 mmol (117.7 mg) (4*R*,5*S*)/(4*S*,5*R*)-4,5-Bis(2,6-dichlor-4-methoxyphenyl)-2-methyl-2-imidazolin Hydrochlorid **52**:

Der Reaktionsansatz in Dichlormethan wird 60 h bei Raumtemperatur gerührt.

Reinigung erfolgt durch Umkristallisation aus Methanol/Diethylether.

Ausbeute: 0.13 mmol (64.7 mg), 53 % als Hydrobromid

$\text{C}_{16}\text{H}_{12}\text{Cl}_4\text{N}_2\text{O}_2 \cdot \text{HBr}$ (487.01)

gräuliches Pulver; Schmp.: > 300 °C

IR (KBr): $\bar{\nu} = 3600 - 2500$ s, br (OH); 1602 s; 1569 m; 1497 w; 1458 w; 1429 m; 1274 m; 1222 m; 1183 m; 1076 m; 1042 w; 957 m; 849 m; 799 m.

MS (EI, 220 °C): m/z (%) = 404 (5) [$\text{M}^{+\bullet}$]; 242 (100); 215 (43); 201 (10); 188 (18); 174 (29); 162 (98); 139 (23); 128 (11); 99 (26).

$^1\text{H-NMR}$ _{400 MHz} ($[\text{D}_6]$ -DMSO): δ = 2.33 (s, 3H, CH_3); 6.19 (s, 2H, ArCH); 6.69 (br, 2H, ArH-3); 6.75 (br, 2H, ArH-5); 10.54 (br, 2H, ArOH, austauschbar); 10.74 (s, 2H, NH, austauschbar).

CHN: ber.: C 39.46 H 3.36 N 5.57 gef.: C 39.15 H 2.91 N 5.90

(4*R*,5*S*)/(4*S*,5*R*)-2-Ethyl-4,5-bis(4-hydroxyphenyl)-2-imidazolin (79)

Aus 0.50 mmol (155.2 mg) (4*R*,5*S*)/(4*S*,5*R*)-2-Ethyl-4,5-bis(4-methoxyphenyl)-2-imidazolin **47**:

Der Reaktionsansatz in Dichlormethan wird 14 h bei Raumtemperatur gerührt.

Reinigung erfolgt durch Umkristallisation aus Methanol.

Ausbeute: 0.45 mmol (172.8 mg), 90 % als Hydrobromid

$\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_2 \cdot \text{HBr} \cdot \text{H}_2\text{O}$ (383.28)

braunes Pulver; Schmp.: 281 °C

IR (KBr): $\bar{\nu}$ = 3600 – 2500 br, s (OH); 1604 m; 1517 s; 1445 m; 1271 s; 1215 s; 1176 m; 1104 m; 1085 m; 807 m.

MS (EI, 150 °C): m/z (%) = 282 (35) [M^{+}]; 161 (100); 146 (12); 106 (43).

$^1\text{H-NMR}$ _{400 MHz} ($[\text{D}_6]$ -DMSO): δ = 1.33 (t, ^3J = 7.6 Hz, 3H, CH_2CH_3); 2.75 (q, ^3J = 7.6 Hz, 2H, CH_2CH_3); 5.56 (s, 2H, ArCH); 6.52 (AA'BB', ^3J = 8.5 Hz, 4H, ArH-3, ArH-5); 6.79 (AA'BB', ^3J = 8.5 Hz, 4H, ArH-2, ArH-6); 9.33 (s, 2H, ArOH, austauschbar); 10.43 (s, 2H, NH, austauschbar).

CHN: ber.: C 53.27 H 5.52 N 7.31 gef.: C 53.36 H 5.16 N 7.22

(4R,5S)/(4S,5R)-2-Ethyl-4,5-bis(2-fluor-4-hydroxyphenyl)-2-imidazolin (80)

Aus 1.00 mmol (382.8 mg) (4R,5S)/(4S,5R)-2-Ethyl-4,5-bis(2-fluor-4-methoxyphenyl)-2-imidazolin Hydrochlorid **48**:

Der Reaktionsansatz in Dichlormethan wird 12 h bei Raumtemperatur gerührt.

Reinigung erfolgt durch Umkristallisation aus Methanol.

Ausbeute: 0.95 mmol (390.2 mg), 95 % als Hydrobromid

$\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{F}_2\text{N}_2\text{O}_2 \cdot \text{HBr} \cdot 0.5 \text{H}_2\text{O}$ (408.25)

rotbraunes Pulver; Schmp.: 195 - 196 °C

IR (KBr): $\bar{\nu}$ = 3600 – 2500 br, s (OH); 1628 m; 1609 m; 1513 w; 1461 w; 1299 w; 1100 w.

MS (EI, 210 °C): m/z (%) = 318 (28) [M^{+}]; 179 (100); 124 (44); 96 (15).

$^1\text{H-NMR}$ _{400 MHz} ($[\text{D}_6]$ -DMSO): δ = 1.31 (t, ^3J = 7.6 Hz, 3H, CH_2CH_3); 2.71 (q, ^3J = 7.6 Hz, 2H, CH_2CH_3); 5.77 (s, 2H, ArCH); 6.33 (dd, mit $^3\text{J}(\text{H},\text{F})$ = 12.1 Hz, 2H, ArH-3); 6.45 (dd, mit ^3J = 8.3 Hz, 2H, ArH-5); 6.95 (dd, mit ^3J = 8.3 Hz, 2H, ArH-6); 9.90 (s, 2H, ArOH, austauschbar); 10.56 (s, 2H, NH, austauschbar).

CHN: ber.: C 50.02 H 4.44 N 6.86 gef.: C 50.05 H 4.48 N 6.67

(4R,5S)/(4S,5R)-2-Ethyl-4,5-bis(2-chlor-4-hydroxyphenyl)-2-imidazolin (81)

Aus 0.50 mmol (193.8 mg) (4R,5S)/(4S,5R)-2-Ethyl-4,5-bis(2-chlor-4-methoxyphenyl)-2-imidazolin Hydrochlorid **49**:

Der Reaktionsansatz in Dichlormethan wird 20 h bei Raumtemperatur gerührt.

Reinigung erfolgt durch Umkristallisation aus Methanol.

Ausbeute: 0.44 mmol (192.7 mg), 87 % als Hydrobromid

$\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}_2 \cdot \text{HBr} \cdot \text{H}_2\text{O}$ (442,16)

beiges Pulver; Schmp.: 308 °C

IR (KBr): $\bar{\nu}$ = 3500 – 2600 br, m (OH); 1688 s; 1602 s; 1578 s; 1500 m; 1428 m; 1303 m; 1263 s; 1169 m; 1027 m.

MS (EI, 290 °C): m/z (%) = 350 (27) [$M^{+\bullet}$]; 195 (100); 140 (40); 105 (17).

$^1\text{H-NMR}$ _{400 MHz} ($[\text{D}_6]$ -DMSO): δ = 1.31 (t, 3J = 7.6 Hz, 3H, CH_2CH_3); 2.74 (q, 3J = 7.6 Hz, 2H, CH_2CH_3); 5.92 (s, 2H, ArCH); 6.57 (dd, 3J = 8.6 Hz, 4J = 2.4 Hz, 2H, ArH-5); 6.64 (d, 4J = 2.4 Hz, 2H, ArH-3); 7.00 (d, 3J = 8.6 Hz, 2H, ArH-6); 9.95 (s, 2H, ArOH, austauschbar); 10.55 (s, 2H, NH, austauschbar).

$^{13}\text{C-NMR}$ _{400 MHz} ($[\text{D}_6]$ -DMSO): δ = 9.6 (CH_2CH_3); 20.1 (CH_2CH_3); 60.2 (ArCH); 113.9 (Ph-C-5); 115.4 (Ph-C-3); 122.0 (Ph-C-1); 130.5 (Ph-C-2); 132.7 (Ph-C-6); 157.9 (Ph-C-4); 172.1 (N=C -N).

CHN: ber.: C 46.18 H 4.10 N 6.34 gef.: C 46.53 H 3.92 N 6.40

(4*R*,5*S*)/(4*S*,5*R*)-2-(2-Hydroxyethyl)-4,5-bis(4-hydroxyphenyl)-2-imidazolin (82**)**

Aus 0.90 mmol (340.4 mg) (4*R*,5*S*)/(4*S*,5*R*)-4,5-Bis(4-methoxyphenyl)-2-(2-methoxyethyl)-2-imidazolin Hydrochlorid **53**:

Der Reaktionsansatz in Dichlormethan wird 12 h bei Raumtemperatur gerührt.

Reinigung erfolgt durch Umkristallisation aus Methanol/Diethylether.

Ausbeute: 0.55 mmol (217.8 mg), 61 % als Hydrobromid

$\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_3 \cdot \text{HBr} \cdot \text{H}_2\text{O}$ (399.28)

schwach graues Pulver; Schmp.: 231 °C

IR (KBr): $\bar{\nu}$ = 3600 – 2500 br, s (OH); 1610 s; 1517 s; 1447 m; 1340 w; 1263 m; 1210 m; 1176 m; 1064 m.

MS (EI, 380 °C): m/z (%) = 147 (20); 106 (14); 94 (100).

$^1\text{H-NMR}$ _{400 MHz} ($[\text{D}_6]$ -DMSO): δ = 2.84 (t, 3J = 5.8 Hz, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$); 3.88 (t, 3J = 5.8 Hz, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$); 5.31 (br, 1H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$, austauschbar); 5.56 (s, 2H, ArCH); 6.50 (AA'BB', 3J = 8.5 Hz, 4H, ArH-3, ArH-5); 6.81 (AA'BB', 3J = 8.5 Hz, 4H, ArH-2, ArH-6); 9.32 (s, 2H, ArOH, austauschbar); 10.45 (s, 2H, NH, austauschbar).

CHN: ber.: C 51.14 H 5.30 N 7.02 gef.: C 51.14 H 5.18 N 7.07

(4*R*,5*S*)/(4*S*,5*R*)-2-(2-Hydroxyethyl)-4,5-bis(2-chlor-4-hydroxyphenyl)-2-imidazolin (83)

Aus 1.00 mmol (445.8 mg) (4*R*,5*S*)/(4*S*,5*R*)-4,5-Bis(2-chlor-4-methoxyphenyl)-2-(2-methoxyethyl)-2-imidazolin Hydrochlorid **54**:

Der Reaktionsansatz in Dichlormethan wird 12 h bei Raumtemperatur gerührt.

Reinigung erfolgt durch Umkristallisation aus Methanol/Diethylether.

Ausbeute: 0.82 mmol (402.1 mg), 82 % als Hydrobromid

C₁₇H₁₆Cl₂N₂O₂ • HBr • 2 H₂O (488.20)

ockerfarbenes Pulver; Schmp.: 232 °C

IR (KBr): $\bar{\nu}$ = 3600 – 2500 br, s (OH); 1603 s; 1578 m; 1500 s; 1434 m; 1332 w; 1289 m; 1253 m; 1216 m; 1059 m; 1040 m; 911 w; 862 m; 826 w.

MS (EI, 170 °C): m/z (%) = 208 (17); 128 (100); 100 (11); 65 (95).

¹H-NMR_{400 MHz} ([D₆]-DMSO): δ = 2.85 (t, ³J = 5.9 Hz, 2H, CH₂CH₂OH); 3.87 (t, ³J = 5.9 Hz, 2H, CH₂CH₂OH); 5.02 (br, 1H, CH₂CH₂OH, austauschbar); 5.93 (s, 2H, ArCH); 6.64 (dd, ³J = 8.6 Hz, ⁴J = 2.4 Hz, 2H, ArH-5); 6.64 (d, ⁴J = 2.4 Hz, 2H, ArH-3); 7.01 (d, ³J = 8.6 Hz, 2H, ArH-6); 9.94 (s, 2H, ArOH, austauschbar); 10.61 (s, 2H, NH, austauschbar).

CHN: ber.: C 41.82 H 4.34 N 5.74 gef.: C 41.93 H 4.02 N 5.54

8.2.7.4 1-Alkyl-4,5-diaryl-2-imidazoline**(4*R*,5*S*)/(4*S*,5*R*)-*N*-Methyl-4,5-bis(2-chlor-4-hydroxyphenyl)-2-imidazolin (84)**

Aus 0.15 mmol (60.2 mg) (4*R*,5*S*)/(4*S*,5*R*)-*N*-Methyl-4,5-bis(2-chlor-4-methoxyphenyl)-2-imidazolin Hydrochlorid **55**:

Der Reaktionsansatz in Dichlormethan wird 12 h bei Raumtemperatur gerührt.

Reinigung erfolgt durch Umkristallisation aus Methanol/Diethylether.

Ausbeute: 0.05 mmol (21.9 mg), 32 % als Hydrobromid

C₁₆H₁₄Cl₂N₂O₂ • HBr • 2 H₂O (458.18)

braunes Pulver; Schmp.: 292 °C

IR (KBr): $\bar{\nu}$ = 3600 – 2500 br, s (OH); 1657 s; 1607 s; 1577 m; 1501 s; 1437 m; 1290 m; 1265 m; 1226 m; 1044 m; 903 m.

MS (EI, 180 °C): m/z (%) = 338 (19) [M⁺]; 184 (13); 170 (100).

¹H-NMR_{400 MHz} ([D₆]-DMSO): δ = 2.95 (s, 3H, CH₃); 5.88 (d, ³J = 12.0 Hz, 1H, ArCH); 5.98 (d, 1H, ³J = 12.0 Hz, ArCH); 6.54 (dd, ³J = 8.6 Hz, ⁴J = 2.3 Hz, 1H, ArH-5); 6.60 (dd, ³J = 8.5 Hz, ⁴J = 2.3 Hz, 1H, Ar'H-5); 6.63 (d, ⁴J = 2.3 Hz, 1H, ArH-3); 6.68 (d, ⁴J = 2.6 Hz, 1H, Ar'H-3); 6.86 (d, ³J = 8.6 Hz, 1H, ArH-6); 7.02 (d, ³J = 8.5 Hz, 1H, Ar'H-6); 8.91 (s, 1H, N=CH-N); 9.95 (s, 1H, ArOH); 10.02 (s, 1H, ArOH); 10.89 (br, 1H, NH).

CHN: ber.: C 41.94 H 4.18 N 6.11 gef.: C 41.93 H 3.93 N 6.22

(4R,5S)/(4S,5R)-N-Ethyl-4,5-bis(4-hydroxyphenyl)-2-imidazolin (85)

Aus 0.26 mmol (90 mg) (4R,5S)/(4S,5R)-N-Ethyl-4,5-bis(4-methoxyphenyl)-2-imidazolin Hydrochlorid **59**:

Der Reaktionsansatz in Dichlormethan wird 12 h bei Raumtemperatur gerührt.

Reinigung erfolgt durch Umkristallisation aus Methanol/Diethylether.

Ausbeute: 0.24 mmol (104.0 mg), 94 % als Hydrobromid

C₁₉H₂₂N₂O₂ • HBr • 3 H₂O (423.35)

braunes Pulver; Schmp.: 206 °C

IR (KBr): $\bar{\nu}$ = 3600 – 2500 s, br (OH); 1640 s; 1612 m; 1518 s; 1443 m; 1368 m; 1338 m; 1268 m; 1224 m; 1172 m; 1107 m; 1042 w; 878 w; 809 m.

MS (EI, 135 °C): m/z (%) = 282 (30) [M⁺•]; 150 (100); 107 (22).

¹H-NMR_{400 MHz} ([D₆]-DMSO): δ = 1.17 (t, ³J = 7.2 Hz, 3H, CH₂CH₃); 2.98 – 3.07 (m, 1H, CH₂CH₃); 3.47 – 3.56 (m, 1H, CH₂CH₃); 5.55 (d, ³J = 12.0 Hz, 1H, ArCH); 5.65 (d, ³J = 12.0 Hz, 1H, ArCH); 6.53 (AA'BB', ³J = 8.2 Hz, 4H, ArH-3, ArH-5, Ar'H-3, Ar'H-5); 6.77 – 6.81 (m, 4H, ArH-2, ArH-6, Ar'H-2, Ar'H-6); 8.89 (s, 1H, N=CH-N); 9.33 (s, 1H, ArOH, austauschbar); 9.41 (s, 1H, ArOH, austauschbar); 10.63 (s, 1H, NH, austauschbar).

CHN: ber.: C 48.23 H 5.95 N 6.62 gef.: C 47.88 H 5.57 N 6.60

(4R,5S)/(4S,5R)-N-Ethyl-4,5-bis(2-chlor-4-hydroxyphenyl)-2-imidazolin (86)

Aus 0.50 mmol (189.6 mg) (4R,5S)/(4S,5R)-N-Ethyl-4,5-bis(2-chlor-4-methoxyphenyl)-2-imidazolin **56**:

Der Reaktionsansatz in Dichlormethan wird 12 h bei Raumtemperatur gerührt.

Reinigung erfolgt durch Umkristallisation aus Methanol/Diethylether.

Ausbeute: 0.32 mmol (138.2 mg), 64 % als Hydrobromid

C₁₇H₁₆Cl₂N₂O₂ • HBr (432.15)

weißes Pulver; Schmp.: 262 °C

IR (KBr): $\bar{\nu}$ = 3600 – 2500 br, s (OH); 1643 s; 1608 s; 1500 s; 1437 m; 1261 m; 1218 m; 1044 m; 903 m; 861 w.

MS (EI, 200 °C): m/z (%) = 350 (16) [M^{+*}]; 184 (100); 141 (13).

$^1\text{H-NMR}$ _{400 MHz} ([D₆]-DMSO): δ = 1.16 (t, 3J = 7.2 Hz, 3H, CH₂CH₃); 2.92 – 3.01 (m, 1H, CH₂CH₃); 3.47 – 3.57 (m, 1H, CH₂CH₃); 5.96 – 6.02 (br, 2H, ArCH); 6.51 (dd, 3J = 8.7 Hz, 4J = 2.5 Hz, 1H, ArH-5); 6.61 – 6.63 (m, 2H, ArH-3, Ar'H-5); 6.69 (d, 4J = 2.4 Hz, 1H, Ar'H-3); 6.84 (d, 3J = 8.7 Hz, 1H, ArH-6); 7.07 - 7.09 (m, 1H, Ar'H-6); 8.95 (s, 1H, N=CH-N); 9.95 (s, 1H, ArOH, austauschbar); 10.03 (s, 1H, ArOH, austauschbar); 10.76 (br, 1H, NH, austauschbar).

CHN: ber.: C 47.25 H 3.97 N 6.84 gef.: C 47.14 H 4.06 N 6.48

(4*R*,5*S*)/(4*S*,5*R*)-*N*-Propyl-4,5-bis(2-chlor-4-hydroxyphenyl)-2-imidazolin (87)

Aus 0.07 mmol (30.0 mg) (4*R*,5*S*)/(4*S*,5*R*)-*N*-Propyl-4,5-bis(2-chlor-4-methoxyphenyl)-2-imidazolin Hydrochlorid **57**:

Der Reaktionsansatz in Dichlormethan wird 36 h bei Raumtemperatur gerührt.

Reinigung erfolgt durch Umkristallisation aus Methanol/Diethylether.

Ausbeute: 0.06 mmol (26.8 mg), 82 % als Hydrobromid

C₁₈H₁₈Cl₂N₂O₂ • HBr (466.71)

braunes Pulver; Schmp.: 245 °C

IR (KBr): $\bar{\nu}$ = 3600 – 2500 br, m (OH); 2962 m; 2925 m; 2853 m; 1602 m; 1497 m; 1457 m; 1440 m; 1360 w; 1261 s; 1212 m; 1180 m; 1096 m; 1038 m; 902 w; 857 w; 803 m; 690 w.

MS (EI, 250 °C): m/z (%) = 364 (22) [M^{+*}]; 236 (37); 198 (99); 167 (13); 156 (17); 128 (100); 105 (14).

$^1\text{H-NMR}$ _{400 MHz} ([D₆]-DMSO): δ = 0.87 (t, 3J = 7.4 Hz, 3H, CH₂CH₂CH₃); 1.50 – 1.56 (m, 2H, CH₂CH₂CH₃); 2.86 – 2.93 (m, 1H, CH₂CH₂CH₃); 3.41 – 3.50 (m, 1H, CH₂CH₂CH₃); 5.97 (d, 3J = 12.1 Hz, 1H, ArCH); 6.03 (d, 3J = 12.1 Hz, 1H, ArCH); 6.50 (dd, 3J = 8.6 Hz, 4J = 2.4 Hz, 1H, ArH-5); 6.62 – 6.64 (m, 2H, ArH-3, Ar'H-5); 6.69 (d, 4J = 2.4 Hz, 1H, Ar'H-3); 6.83 (d, 3J = 8.6 Hz, 1H, ArH-6); 7.09 - 7.11 (m, 1H, Ar'H-6); 8.97 (s, 1H, N=CH-N); 9.96 (s, 1H, ArOH, austauschbar); 10.05 (s, 1H, ArOH, austauschbar); 10.81 (br, 1H, NH, austauschbar).

CHN: ber.: C 38.09 H 4.29 N 5.92 gef.: C 37.99 H 4.19 N 5.53

8.2.7.5 1,3-Diethyl-4,5-diarylimidazoliniumbromid

(4R,5S)/(4S,5R)-N,N'-Diethyl-4,5-bis(2-chlor-4-hydroxyphenyl)imidazoliniumbromid (88)

Aus 0.23 mmol (100.0 mg) *(4R,5S)/(4S,5R)-N,N'*-Diethyl-4,5-bis(2-chlor-4-methoxyphenyl)imidazoliniumchlorid **60**:

Der Reaktionsansatz in Dichlormethan wird 12 h bei Raumtemperatur gerührt.

Reinigung erfolgt durch Umkristallisation aus Methanol/Diethylether.

Ausbeute: 0.20 mmol (90.7 mg), 88 %

$C_{19}H_{21}Cl_2N_2O_2Br \cdot H_2O$ (478.22)

gelbbraunes Pulver; Schmp.: >300 °C

IR (Film): $\bar{\nu}$ = 3600 – 2500 br, m (OH); 1649 s; 1608 s; 1499 m; 1438 w; 1259 m; 1221 m; 1044 w; 901 w.

MS (EI, 50 °C): m/z (%) = 350 (21); 251 (12); 222 (22); 184 (100); 141 (17); 128 (24); 105 (10).

1H -NMR_{400 MHz} ([D₆]-DMSO): δ = 1.18 (t, 3J = 7.2 Hz, 6H, CH₂CH₃); 3.02 – 3.10 (m, 2H, CH₂CH₃); 3.48 - 3.57 (m, 2H, CH₂CH₃); 6.01 (s, 2H, ArCH); 6.57 (dd, 3J = 8.6 Hz, 4J = 2.4 Hz, 2H, ArH-5); 6.68 (d, 4J = 2.4 Hz, 2H, ArH-3); 6.94 (d, 3J = 8.6 Hz, 2H, ArH-6); 8.97 (s, 1H, N=CH-N); 10.07 (s, 2H, ArOH, austauschbar).

^{13}C -NMR_{400 MHz} ([D₆]-DMSO): δ = 12.3 (CH₂CH₃); 41.1 (CH₂CH₃); 63.1 (ArCH); 114.1 (Ph-C-5); 115.7 (Ph-C-3); 118.8 (Ph-C-1); 130.9 (Ph-C-2); 133.7 (Ph-C-6); 158.9 (Ph-C-4); 158.7 (N=CH-N).

CHN: ber.: C 47.72 H 4.85 N 5.86 gef.: C 47.68 H 4.74 N 5.90

8.2.7.6 2,3-Diaryltetrahydropyrroloimidazole und 2,3-Diarylhexahydroimidazopyridine

(2R,3S)/(2S,3R)-2,3-Bis-(4-hydroxyphenyl)-2,5,6,7-tetrahydro-3H-pyrrolo[1,2-a]imidazol (89)

Aus 1.00 mmol (332.4 mg) *(2R,3S)/(2S,3R)-2,3-Bis-(4-methoxyphenyl)-2,5,6,7-tetrahydro-3H-pyrrolo[1,2-a]imidazol* **61**:

Der Reaktionsansatz in Dichlormethan wird 12 h bei Raumtemperatur gerührt.

Reinigung erfolgt durch Umkristallisation aus Methanol.

Ausbeute: 0.29 mmol (120.1 mg), 29 % als Hydrobromid

$C_{18}H_{18}N_2O_2 \cdot HBr \cdot CH_3OH$ (407.31)

weißes Pulver; Schmp.: 255 °C

IR (KBr): $\bar{\nu} = 3600 - 2500$ br, s (OH); 1632 s; 1614 s; 1593 m; 1517 s; 1445 m; 1360 m; 1266 s; 1223 s; 1173 m; 1108 w; 874 m; 844 m; 830 m; 808 m.

MS (EI, 270 °C): m/z (%) = 294 (100) [$M^{+\bullet}$]; 174 (54); 150 (14).

1H -NMR_{400 MHz} ([D₆]-DMSO): $\delta = 2.50 - 2.63$ (m, 2H, CCH₂CH₂CH₂N); 2.87 – 2.95 (m, 1H, CCH₂CH₂CH₂N); 3.11 – 3.19 (m, 1H, CCH₂CH₂CH₂N); 3.24 – 3.30 (m, 1H, CCH₂CH₂CH₂N); 3.37 – 3.43 (m, 1H, CCH₂CH₂CH₂N); 5.43 (d, $^3J = 11.2$ Hz, 1H, ArCH); 5.92 (d, $^3J = 11.2$ Hz, 1H, ArCH); 6.50 – 6.53 (m, 4H, ArH-3, ArH-5, Ar'H-3, Ar'H-5); 6.78 (AA'BB', $^3J = 8.3$ Hz, 2H, ArH-2, ArH-6); 6.84 (AA'BB', $^3J = 8.4$ Hz, 2H, Ar'H-2, Ar'H-6), 9.34 (s, 1H, ArOH, austauschbar); 9.38 (s, 1H, ArOH, austauschbar); 10.53 (s, 1H, NH, austauschbar).

CHN: ber.: C 56.03 H 5.69 N 6.88 gef.: C 56.35 H 5.59 N 6.88

(2R,3S)/(2S,3R)-2,3-Bis-(2-chlor-4-methoxyphenyl)-2,5,6,7-tetrahydro-3H-pyrrolo-[1,2-a]imidazol (90)

Aus 0.50 mmol (213.9 mg) (2R,3S)/(2S,3R)-2,3-Bis-(2-chlor-4-methoxyphenyl)-2,5,6,7-tetrahydro-3H-pyrrolo[1,2-a]imidazol Hydrochlorid **62**:

Der Reaktionsansatz in Dichlormethan wird 12 h bei Raumtemperatur gerührt.

Reinigung erfolgt durch Umkristallisation aus Methanol/Diethylether.

Ausbeute: 0.35 mmol (161.3 mg), 69 % als Hydrobromid

$C_{18}H_{16}Cl_2N_2O_2 \cdot HBr \cdot H_2O$ (464.19)

gräuliches Pulver; Schmp.: 267 °C

IR (KBr): $\bar{\nu} = 3600 - 2500$ br, s (OH); 1634 s; 1608 s; 1576 m; 1500 m; 1436 m; 1289 m; 1260 m; 1229 m; 1037 w; 901 w; 959 w; 818 m.

MS (EI, 65 °C): m/z (%) = 362 (76) [$M^{+\bullet}$]; 327 (47) [$M^+ - Cl$]; 295 (11); 235 (11); 208 (100); 187 (31); 181 (28); 174 (49); 154 (20); 141 (46); 105 (23).

1H -NMR_{400 MHz} ([D₆]-DMSO): $\delta = 2.54 - 2.63$ (m, 2H, CCH₂CH₂CH₂N); 2.85 – 2.94 (m, 1H, CCH₂CH₂CH₂N); 3.11 – 3.15 (m, 1H, CCH₂CH₂CH₂N); 3.22 – 3.30 (m, 1H, CCH₂CH₂CH₂N); 3.37 – 3.44 (m, 1H, CCH₂CH₂CH₂N); 5.84 (d, $^3J = 11.2$ Hz, 1H, ArCH); 6.24 (d, $^3J = 11.2$ Hz, 1H, ArCH); 6.54 (dd, $^3J = 8.6$ Hz, $^4J = 2.2$ Hz, 1H, ArH-5); 6.59 – 6.63 (m, 2H, ArH-3, Ar'H-5); 6.68 (d, $^4J = 2.2$ Hz, 1H, Ar'H-3); 6.92 (d, $^3J = 8.6$ Hz, 1H, ArH-6); 7.14 (d, $^3J = 8.5$ Hz, 1H, Ar'H-6); 9.97 (s, 1H, ArOH, austauschbar); 9.99 (s, 1H, ArOH, austauschbar); 10.66 (s, 1H, NH, austauschbar).

CHN: ber.: C 46.58 H 4.13 N 6.03 gef.: C 46.91 H 3.94 N 5.72

(2*R*,3*S*)/(2*S*,3*R*)-2,3-Bis-(2-chlor-4-methoxyphenyl)-2,3,5,6,7,8-hexahydroimidazo[1,2-*a*]pyridin (91)

Aus 0.22 mmol (101.3 mg) (2*R*,3*S*)/(2*S*,3*R*)-2,3-Bis-(2-chlor-4-methoxyphenyl)-2,3,5,6,7,8-hexahydroimidazo[1,2-*a*]pyridinformiat **63**:

Der Reaktionsansatz in Dichlormethan wird 60 h bei Raumtemperatur gerührt.

Reinigung erfolgt durch Umkristallisation aus Methanol/Diethylether.

Ausbeute: 0.10 mmol (48.0 mg), 46 % als Hydrobromid

C₁₉H₁₈Cl₂N₂O₂ • HBr • H₂O (478.21)

weißes Pulver; Schmp.: > 300 °C

IR (KBr): $\bar{\nu}$ = 3600 – 2500 s, br (OH); 1632 m; 1608 s; 1574 m; 1500 m; 1434 m; 1334 m; 1291 m; 1267 m; 1254 m; 1218 m; 1181 m; 1097 w; 1043 m; 902 m; 864 m; 826 m; 804 w; 695 w.

MS (EI, 150 °C): m/z (%) = 376 (39) [M⁺]; 249 (15); 222 (100); 188 (55); 181 (15); 141 (23); 105 (13).

¹H-NMR_{400 MHz} ([D₆]-DMSO): δ = 1.78 – 1.86 (m, 4H, CCH₂CH₂CH₂CH₂N); 2.70 – 2.75 (m, 1H, CCH₂CH₂CH₂CH₂N); 2.88 – 2.91 (m, 1H, CCH₂CH₂CH₂CH₂N); 2.97 – 3.02 (m, 1H, CCH₂CH₂CH₂CH₂N); 3.17 – 3.19 (m, 1H, CCH₂CH₂CH₂CH₂N); 5.84 (d, ³J = 11.8 Hz, 1H, ArCH); 5.87 (d, ³J = 11.8 Hz, 1H, ArCH); 6.53 (dd, ³J = 8.5 Hz, ⁴J = 2.4 Hz, 1H, ArH-5); 6.60 (dd, ³J = 8.6 Hz, ⁴J = 2.4 Hz, 1H, Ar'H-5); 6.63 (d, ⁴J = 2.4 Hz, 1H, ArH-3); 6.68 (d, ⁴J = 2.4 Hz, 1H, Ar'H-3); 6.85 (d, ³J = 8.5 Hz, 1H, ArH-6); 7.09 (d, ³J = 8.6 Hz, 1H, Ar'H-6); 10.01 (s, 1H, ArOH, austauschbar); 10.03 (s, 1H, ArOH, austauschbar); 10.61 (s, 1H, NH, austauschbar).

CHN: ber.: C 47.72 H 4.43 N 5.86 gef.: C 47.75 H 4.37 N 6.13

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

Allgemeine Vorschrift zur Einführung der basischen Seitenkette in 4,5-Diaryl-2-imidazoline :

3.00 mmol Natrium werden in kleine Stücke geschnitten und vorsichtig zu 25 ml absolutem Ethanol gegeben. Die Lösung wird solange gerührt bis das Natrium komplett gelöst ist und keine Gasentwicklung mehr zu beobachten ist. 1.00 mmol des entsprechenden 2-Imidazolins werden zugegeben. Sobald das 2-Imidazolin gelöst ist, wird 1.00 mmol des entsprechenden Alkylchlorids in 5 ml trockenem Ethanol rasch zugegeben. Die Lösung wird für 5 Stunden zum Sieden erhitzt. Nach dem Abkühlen wird mit etherischer HCl angesäuert und vom weißen Niederschlag der Natriumsalze abgesaugt. Die Lösung wird am Rotationsverdampfer einrotiert. Anschließende Säulenchromatographie des Rohproduktes an neutralem Aluminiumoxid führt zu den gewünschten Verbindungen.

(4*R*,5*S*)/(4*S*,5*R*)-4-(4-(2-Dimethylaminoethoxy)phenyl)-5-(4-hydroxyphenyl)-2-imidazolin (92)

Aus 1.00 mmol (335.2 mg) (4*R*,5*S*)/(4*S*,5*R*)-4,5-Bis(4-hydroxyphenyl)-2-imidazolin Hydrobromid **68** und 1.00 mmol (144.1 mg) 1-Chlor-2-dimethylaminoethan Hydrochlorid:

Das Produkt wird mit Chloroform/Methanol (9 + 1) an neutralem Aluminiumoxid chromatographiert.

Ausbeute: 0.30 mmol (118.3 mg), 25 % als Hydrochlorid

$C_{19}H_{23}N_3O_2 \cdot 2 HCl \cdot 4 H_2O$ (478.46)

grünes Öl

IR (KBr): $\bar{\nu} = 3600 - 2500$ s, br (OH); 1632 m; 1517 m; 1248 m.

MS (EI, 60 °C): m/z (%) = 325 (36) [$M^{+\bullet}$]; 122 (43); 72 (53); 58 (100).

1H -NMR_{400 MHz} ([D₆]-DMSO): $\delta = 2.78$ (s, 6H, NCH₃); 3.47 (t, $^3J = 5.0$ Hz, 2H, OCH₂CH₂N); 4.23 (t, $^3J = 5.0$ Hz, 2H, OCH₂CH₂N); 5.62 (d, $^3J = 12.1$ Hz, 1H, ArCH); 5.66 (d, $^3J = 12.1$ Hz, 1H, ArCH); 6.52 (AA'BB', $^3J = 8.5$ Hz, 2H, Ar'H-3, Ar'H-5); 6.69 – 6.85 (m, 4H, ArH-3, ArH-5, Ar'H-2, Ar'H-6,); 6.96 (AA'BB', $^3J = 8.6$ Hz, 2H, ArH-2, ArH-6); 8.95 (s, 1H, N=CH-N); 9.47 (s, 1H, ArOH, austauschbar); 10,42 (br, 1H, NH, austauschbar); 10,81 (s, 1H, NH, austauschbar); 10,85 (s, 1H, NH, austauschbar).

CHN: ber.: C 47.70 H 6.95 N 8.78 gef.: C 48.03 H 6.86 N 8.51

(4*R*,5*S*)/(4*S*,5*R*)-4-(2-Chlor-4-(2-dimethylaminoethoxy)phenyl)-5-(2-chlor-4-hydroxyphenyl)-2-imidazolin (93)

Aus 1.00 mmol (404.1 mg) (4*R*,5*S*)/(4*S*,5*R*)-4,5-Bis(2-chlor-4-hydroxyphenyl)-2-imidazolin Hydrobromid **70** und 1.00 mmol (144.1 mg) 1-Chlor-2-dimethylaminoethan Hydrochlorid:

Das Produkt wird mit Chloroform/Methanol (14 + 1) an neutralem Aluminiumoxid chromatographiert.

Ausbeute: 0.29 mmol (140.7 mg), 29 % als Hydrochlorid

C₁₉H₂₁Cl₂N₃O₂ • 2 HCl • H₂O (485.24)

gelbe Kristalle; Schmp.: 271 °C

IR (KBr): $\bar{\nu}$ = 3600 – 2500 br, s (OH); 1608 s; 1573 m; 1541 m; 1501 s; 1465 m; 1438 m; 1400 m; 1289 m; 1255 m; 1237 m; 1044 m.

MS (EI, 150 °C): m/z (%) = 393 (15) [M⁺•]; 156 (17); 72 (58); 58 (100).

¹H-NMR_{400 MHz} ([D₆]-DMSO): δ = 2.79 (s, 6H, NCH₃); 3.38 – 3.47 (br, 2H, OCH₂CH₂N); 4.25 – 4.34 (m, 2H, OCH₂CH₂N); 5.99 (s, 2H, ArCH); 6.59 (dd, ³J = 8.6 Hz, ⁴J = 2.4 Hz, 1H, Ar'H-5); 6.69 (d, ⁴J = 2.4 Hz, 1H, Ar'H-3); 6.85 (dd, ³J = 8.8 Hz, ⁴J = 2.5 Hz, 1H, ArH-5); 6.97 (d, ⁴J = 2.5 Hz, 1H, ArH-3); 7.00 (d, ³J = 8.6 Hz, 1H, Ar'H-6); 7.16 (d, ³J = 8.8 Hz, 1H, ArH-6); 9.00 (s, 1H, N=CH-N); 10.14 (s, 1H, ArOH, austauschbar); 10.51 (br, 1H, NH, austauschbar); 10.94 (br, 1H, NH, austauschbar); 11.00 (br, 1H, NH, austauschbar).

CHN: ber.: C 47.03 H 5.19 N 8.66 gef.: C 47.14 H 5.43 N 8.29

(4*R*,5*S*)/(4*S*,5*R*)-4-(2-Chlor-4-(2-pyrrolidylethoxy)phenyl)-5-(2-chlor-4-hydroxyphenyl)-2-imidazolin (94)

Aus 1.00 mmol (404.1 mg) (4*R*,5*S*)/(4*S*,5*R*)-4,5-Bis(2-chlor-4-hydroxyphenyl)-2-imidazolin Hydrobromid **70** und 1.00 mmol (170.1 mg) 1-(2-Chlorethyl)pyrrolidin Hydrochlorid:

Das Produkt wird mit Chloroform/Methanol (14 + 1) an neutralem Aluminiumoxid chromatographiert.

Ausbeute: 0.24 mmol (129.9 mg), 24 % als Hydrochlorid

C₂₁H₂₃Cl₂N₃O₂ • 2 HCl • 2 H₂O (533.32)

gelbes Öl

IR (KBr): $\bar{\nu}$ = 3600 – 2500 s, br (OH); 1608 s; 1499 s; 1292 m; 1241 m; 1045 m.

MS (EI, 170 °C): m/z (%) = 419 (2) [$M^{+\bullet}$]; 128 (18); 98 (17); 84 (100).

$^1\text{H-NMR}$ _{400 MHz} ($[\text{D}_6]$ -DMSO): δ = 1.76 – 1.92 (m, 2H, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}$); 1.93 – 2.08 (m, 2H, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}$); 2.94 – 3.14 (m, 2H, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}$); 3.42 – 3.63 (m, 4H, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}$, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{N}$); 4.29 – 4.35 (m, 2H, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{N}$); 5.99 (s, 2H, ArCH); 6.59 (dd, 3J = 8.6 Hz, 4J = 2.3 Hz, 1H, Ar'H-5); 6.69 (d, 4J = 2.3 Hz, 1H, Ar'H-3); 6.86 (dd, 3J = 8.7 Hz, 4J = 2.3 Hz, 1H, ArH-5); 6.97 (d, 4J = 2.3 Hz, 1H, ArH-3); 7.00 (d, 3J = 8.6 Hz, 1H, Ar'H-6); 7.16 (d, 3J = 8.7 Hz, 1H, ArH-6); 9.00 (s, 1H, N=CH-N); 10.15 (s, 1H, ArOH, austauschbar); 10.86 (br, 1H, NH, austauschbar); 10.95 (br, 1H, NH, austauschbar); 11.00 (br, 1H, NH, austauschbar).

CHN: ber.: C 47.29 H 5.48 N 7.88 gef.: C 47.08 H 5.40 N 7.71

(4*R*,5*S*)/(4*S*,5*R*)-4-(4-(2-Piperidylethoxy)phenyl)-5-(4-hydroxyphenyl)-2-imidazolin (95)

Aus 1.00 mmol (335.2 mg) (4*R*,5*S*)/(4*S*,5*R*)-4,5-Bis(4-hydroxyphenyl)-2-imidazolin Hydrobromid **68** und 1.00 mmol (184.1 mg) 1-(2-Chlorethyl)piperidin Hydrochlorid:

Das Produkt wird mit Chloroform/Methanol (9 + 1) an neutralem Aluminiumoxid chromatographiert.

Ausbeute: 0.13 mmol (62.4 mg), 13 % als Hydrochlorid

$\text{C}_{22}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{O}_2 \cdot 2 \text{HCl} \cdot 3 \text{H}_2\text{O}$ (498.49)

braunes Öl

IR (KBr): $\bar{\nu}$ = 3600 – 2500 s, br (OH); 1620 s; 1515 s; 1454 m; 1246 s; 1181 m.

MS (EI, 170 °C): m/z (%) = 419 (2) [$M^{+\bullet}$]; 128 (18); 98 (17); 84 (100).

$^1\text{H-NMR}$ _{400 MHz} ($[\text{D}_6]$ -DMSO): δ = 1.28 – 1.46 (m, 1H, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}$); 1.60 – 1.73 (m, 1H, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}$); 1.73 – 1.88 (m, 4H, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}$); 2.83 – 3.12 (m, 2H, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}$); 3.37 – 3.51 (m, 4H, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}$, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{N}$); 4.28 (t, 3J = 5.0 Hz, 2H, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{N}$); 5.62 (d, 3J = 12.1 Hz, 1H, ArCH); 5.66 (d, 3J = 12.1 Hz, 1H, ArCH); 6.53 (AA'BB', 3J = 8.5 Hz, 2H, Ar'H-3, Ar'H-5); 6.78 (AA'BB', 3J = 8.5 Hz, 2H, Ar'H-2, Ar'H-6); 6.80 (AA'BB', 3J = 8.6 Hz, 2H, ArH-3, ArH-5); 6.96 (AA'BB', 3J = 8.6 Hz, 2H, ArH-2, ArH-6); 8.95 (s, 1H, N=CH-N); 9.47 (s, 1H, ArOH, austauschbar); 10,39 (br, 1H, NH, austauschbar); 10,81 (s, 1H, NH, austauschbar); 10,85 (s, 1H, NH, austauschbar).

CHN: ber.: C 53.01 H 7.08 N 8.43 gef.: C 52.67 H 7.24 N 8.17

(4*R*,5*S*)/(4*S*,5*R*)-4-(2-Chlor-4-(2-piperidylethoxy)phenyl)-5-(2-chlor-4-hydroxyphenyl)-2-imidazolin (96)

Aus 1.00 mmol (404.1 mg) (4*R*,5*S*)/(4*S*,5*R*)-4,5-Bis(2-chlor-4-hydroxyphenyl)-2-imidazolin Hydrobromid **70** und 1.00 mmol (184.1 mg) 1-(2-Chlorethyl)piperidin Hydrochlorid:

Das Produkt wird mit Chloroform/Methanol (9 + 1) an neutralem Aluminiumoxid chromatographiert.

Ausbeute: 0.27 mmol (149.1 mg), 27 % als Hydrochlorid

$C_{22}H_{25}Cl_2N_3O_2 \cdot 2 HCl \cdot 3 H_2O$ (561.35)

gelbe Kristalle; Schmp.: 83 °C

IR (KBr): $\bar{\nu}$ = 3600 – 2500 s, br (OH); 1609 m; 1499 m; 1292 m; 1245 m.

MS (EI, 140 °C): m/z (%) = 365 (11) [M^+]; 112 (19); 98 (100).

1H -NMR_{400 MHz} ([D₆]-DMSO): δ = 1.28 – 1.45 (m, 1H, NCH₂CH₂CH₂CH₂CH₂N); 1.57 – 1.72 (m, 1H, NCH₂CH₂CH₂CH₂CH₂N); 1.72 – 1.85 (m, 4H, NCH₂CH₂CH₂CH₂CH₂N); 2.82 – 3.01 (m, 2H, NCH₂CH₂CH₂CH₂CH₂N); 3.38 – 3.52 (m, 4H, NCH₂CH₂CH₂CH₂CH₂N, OCH₂CH₂N); 4.26 – 4.40 (m, 2H, OCH₂CH₂N); 5.99 (s, 2H, ArCH); 6.59 (dd, 3J = 8.6 Hz, 4J = 2.4 Hz, 1H, Ar'*H*-5); 6.68 (d, 4J = 2.4 Hz, 1H, Ar'*H*-3); 6.85 (dd, 3J = 8.7 Hz, 4J = 2.5 Hz, 1H, Ar*H*-5); 6.97 (d, 4J = 2.5 Hz, 1H, Ar*H*-3); 7.01 (d, 3J = 8.6 Hz, 1H, Ar'*H*-6); 7.16 (d, 3J = 8.7 Hz, 1H, Ar*H*-6); 9.00 (s, 1H, N=CH-N); 10.12 (s, 1H, ArOH, austauschbar); 10.31 (br, 1H, NH, austauschbar); 10.92 (br, 1H, NH, austauschbar); 10.97 (br, 1H, NH, austauschbar).

CHN: ber.: C 47.07 H 5.93 N 7.49 gef.: C 46.89 H 6.13 N 7.21

(4*R*,5*S*)/(4*S*,5*R*)-4-(2-Chlor-4-(2-piperidylethoxy)phenyl)-5-(2,6-dichlor-4-hydroxyphenyl)-2-imidazolin (97)

Aus 0.25 mmol (109.6 mg) (4*R*,5*S*)/(4*S*,5*R*)-4-(2-Chlor-4-hydroxyphenyl)-5-(2,6-dichlor-4-hydroxyphenyl)-2-imidazolin **72** und 0.25 mmol (46.0 mg) 1-(2-Chlorethyl)piperidin Hydrochlorid:

Das Produkt wird mit Chloroform/Methanol (19 + 1) an neutralem Aluminiumoxid chromatographiert.

Ausbeute: 0.05 mmol (25.4 mg), 19 % als Hydrochlorid

$C_{22}H_{24}Cl_3N_3O_2 \cdot 2 HCl \cdot H_2O$ (561.76)

gelbe Kristalle; Schmp.: 73 °C

IR (KBr): $\bar{\nu}$ = 3600 – 3300 m, br (OH); 2925 s; 2855 m; 1602 m; 1459 w; 1267 w.

MS (EI, 65 °C): m/z (%) = 467 (1) [M^{+}]; 112 (18); 98 (100).

$^1\text{H-NMR}$ _{400 MHz} ($[\text{D}_6]$ -DMSO): δ = 1.31 – 1.50 (m, 1H, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}$); 1.54 – 1.88 (m, 5H, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}$); 2.84 – 3.07 (m, 2H, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}$); 3.38 – 3.46 (m, 4H, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}$, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{N}$); 4.22 – 4.41 (m, 2H, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{N}$); 5.93 (d, ^3J = 13.4 Hz, 1H, ArCH); 6.41 (d, ^3J = 13.4 Hz, 1H, ArCH); 6.63 (d, ^4J = 2.5 Hz, 1H, Ar'H-5); 6.86 (d, ^4J = 2.5 Hz, 1H, Ar'H-3); 6.94 – 6.99 (m, 2H, ArH-3, ArH-5); 7.53 (d, ^3J = 8.6 Hz, 1H, ArH-6); 8.95 (s, 1H, N=CH-N); 10.05 (br, 1H, NH, austauschbar); 10.74 (s, 1H, ArOH, austauschbar); 10.91 (br, 1H, NH, austauschbar); 11.26 (br, 1H, NH, austauschbar).

CHN: ber.: C 47.04 H 5.02 N 7.48 gef.: C 46.79 H 5.14 N 7.22

(4R,5S)/(4S,5R)-2-Ethyl-4-(4-(2-piperidylethoxy)phenyl)-5-(4-hydroxyphenyl)-2-imidazolin (98)

Aus 0.20 mmol (71.9 mg) (4R,5S)/(4S,5R)-2-Ethyl-4,5-bis(4-hydroxyphenyl)-2-imidazolin Hydrobromid **79** und 0.20 mmol (36.8 mg) 1-(2-Chlorethyl)piperidin Hydrochlorid:

Das Produkt wird mit Chloroform/Methanol (9 + 1) an neutralem Aluminiumoxid chromatographiert.

Ausbeute: 0.04 mmol (19.9 mg), 19 % als Hydrochlorid

$\text{C}_{24}\text{H}_{31}\text{N}_3\text{O}_2 \cdot 2 \text{HCl} \cdot 3 \text{H}_2\text{O}$ (526.54)

gelbes Öl

IR (KBr): $\bar{\nu}$ = 3600 – 2500 br, s (OH); 1623 w; 1612 w; 1515 w; 1246 w.

MS (EI, 35 °C): m/z (%) = 393 (13) [M^{+}]; 161 (31); 112 (57); 98 (100).

$^1\text{H-NMR}$ _{400 MHz} ($[\text{D}_6]$ -DMSO): δ = 1.29 – 1.40 (m, mit ^3J = 7.6 Hz, 4H, CH_2CH_3 , $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}$); 1.60 – 1.84 (m, 5H, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}$); 2.77 (q, ^3J = 7.6 Hz, 2H, CH_2CH_3); 2.86 – 3.00 (m, 2H, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}$); 3.42 – 3.51 (m, 4H, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{N}$, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}$); 4.27 (t, ^3J = 5.1 Hz, 2H, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{N}$); 5.60 (d, ^3J = 11.7 Hz, 1H, ArCH); 5.64 (d, ^3J = 11.7 Hz, 1H, ArCH); 6.53 (AA'BB', ^3J = 8.5 Hz, 2H, Ar'H-3, Ar'H-5); 6.70 – 6.87 (m, 4H, ArH-3, ArH-5, Ar'H-2, Ar'H-6,); 6.97 (AA'BB', ^3J = 8.6 Hz, 2H, ArH-2, ArH-6); 9.43 (s, 1H, ArOH, austauschbar); 10.12 (br, 1H, NH, austauschbar); 10.56 (s, 1H, NH, austauschbar); 10.59 (s, 1H, NH, austauschbar).

CHN: ber.: C 54.75 H 7.47 N 7.98 gef.: C 54.84 H 7.71 N 8.14

(4*R*,5*S*)/(4*S*,5*R*)-2-Ethyl-4-(2-chlor-4-(2-piperidylethoxy)phenyl)-5-(2-chlor-4-hydroxyphenyl)-2-imidazolin (99)

Aus 0.20 mmol (86.4 mg) (4*R*,5*S*)/(4*S*,5*R*)-2-Ethyl-4,5-bis(2-chlor-4-hydroxyphenyl)-2-imidazolin Hydrobromid **81** und 0.20 mmol (36.8 mg) 1-(2-Chlorethyl)piperidin Hydrochlorid:

Das Produkt wird mit Chloroform/Methanol (29 + 1) an neutralem Aluminiumoxid chromatographiert.

Ausbeute: 0.04 mmol (23.7 mg), 21 % als Hydrochlorid

$C_{24}H_{29}Cl_2N_3O_2 \cdot 2 HCl \cdot 2 H_2O$ (575.40)

gelbes Pulver, Schmp.: 103 °C

IR (KBr): $\bar{\nu} = 3600 - 2500$ br, s (OH); 1628 m; 1611 m; 1515 w; 1500 w; 1456 w; 1241 m; 1108 w; 1066 w.

MS (EI, 50 °C): m/z (%) = 461 (3) [$M^{+\bullet}$]; 195 (15); 112 (23); 98 (100).

1H -NMR_{400 MHz} ([D₆]-DMSO): $\delta = 1.19 - 1.43$ (m, mit $^3J = 7.6$ Hz, 4H, CH_2CH_3 , $NCH_2CH_2CH_2CH_2CH_2N$); 1.60 – 1.88 (m, 5H, $NCH_2CH_2CH_2CH_2CH_2N$); 2.77 (q, $^3J = 7.6$ Hz, 2H, CH_2CH_3); 2.84 – 3.02 (m, 2H, $NCH_2CH_2CH_2CH_2CH_2N$); 3.37 -3.53 (m, 4H, OCH_2CH_2N , $NCH_2CH_2CH_2CH_2CH_2N$); 4.26 – 4.41 (m, 2H, OCH_2CH_2N); 5.96 (s, 2H, ArCH); 6.60 (dd, $^3J = 8.6$ Hz, $^4J = 2.4$ Hz, 1H, Ar'H-5); 6.67 (d, $^4J = 2.4$ Hz, 1H, Ar'H-3); 6.84 (dd, $^3J = 8.8$ Hz, $^4J = 2.5$ Hz, 1H, ArH-5); 6.97 (d, $^4J = 2.5$ Hz, 1H, ArH-3); 7.03 (d, $^3J = 8.6$ Hz, 1H, Ar'H-6); 7.18 (d, $^3J = 8.8$ Hz, 1H, ArH-6); 10.10 (s, 1H, ArOH, austauschbar); 10.21 (br, 1H, NH, austauschbar); 10.71 (s, 1H, NH, austauschbar); 10.76 (s, 1H, NH, austauschbar).

CHN: ber.: C 50.10 H 6.13 N 7.30 gef.: C 49.99 H 6.37 N 6.92

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

(1*R*,2*S*)/(1*S*,2*R*)-1-Formamido-2-amino-1,2-bis(2-chlor-4-hydroxyphenyl)ethan (100)

0.50 mmol (202.0 mg) (4*R*,5*S*)/(4*S*,5*R*)-4,5-Bis(2-chlor-4-hydroxyphenyl)-2-imidazolin Hydrobromid **70** werden in 150 ml 0.01 N NaOH bei Raumtemperatur gerührt. Nach 12 Stunden wird die Lösung mit Ethylacetat ausgeschüttelt. Die organische Phase wird über Natriumsulfat getrocknet und einrotiert.

Ausbeute: 0.38 mmol (128.1 mg), 75 %

$C_{15}H_{14}Cl_2N_2O_3$ (341.20)

gelbes Pulver, Schmp.: 95 °C

IR (KBr): $\bar{\nu}$ = 3600 – 2500 br, m (OH); 1668 m (C=O); 1606 s; 1541 m (NH); 1499 s; 1445 m; 1385 m; 1260 m; 1238 m; 1095 w; 1040 m; 904 m; 856 m; 815 m; 691 w.

MS (EI, 80 °C): m/z (%) = 322 (11); 194 (51); 167 (12); 156 (60); 140 (10); 128 (100); 105 (10); 65 (29).

¹H-NMR_{400 MHz} ([D₆]-DMSO): δ = 1.61 – 1.96 (br, 2H, NH₂, austauschbar); 4.43 (d, ³J = 5.6 Hz, 1H, ArCHNH₂); 5.54 (dd, ³J = 5.6 Hz, ³J = 9.0 Hz, 1H, ArCHNHCHO); 6.56 (dd, ³J = 8.6 Hz, ⁴J = 2.4 Hz, 1H, Ar'H-5); 6.61 (d, ⁴J = 2.4 Hz, 1H, Ar'H-3); 6.66 – 6.75 (m, 2H, ArH-3, ArH-5); 6.87 (d, ³J = 8.6 Hz, 1H, Ar'H-6); 7.20 (d, ³J = 8.6 Hz, 1H, ArH-6); 7.94 (s, 1H, CHO); 8.43 (d, ³J = 9.0 Hz, 1H, NHCHO, austauschbar); 9.66 (br, 1H, ArOH, austauschbar); 9.74 (br, 1H, ArOH, austauschbar).

CHN: ber.: C 52.80 H 4.14 N 8.21 gef.: C 52.91 H 3.77 N 7.84

8.3 HPLC-Untersuchungen

8.3.1 Stabilitätsuntersuchungen der 4,5-Diarylimidazoline

8.3.1.1 HPLC-System

Kontron-Hochdruck-Gradientensystem	BiotekKontron
HPLC-Pumpe 422	BiotekKontron
HPLC-Autosampler 465	BiotekKontron
HPLC-UV Detektor 430A	BiotekKontron
Kroma System 2000 Software	BiotekKontron
Thermostat K 20	Haake
Nukleosil 100-5 C ₁₈ -Säule 250 • 4 mm ID	Macharey&Nagel
Nukleosil 120-5 C ₁₈ -Vorsäule 30 • 4 mm ID	Macharey&Nagel

8.3.1.2 Mobile Phase

Na₂SO₄-Lösung; pH 3.0:

20 mM Na₂SO₄ werden in MilliQ-Wasser gelöst. Nach Einstellung des pH-Wertes mit 1 M H₂SO₄ auf pH 3.0 wird die Lösung durch einen 0.45 µm- Celluloseacetatfilter von Sartorius filtriert.

Mobile Phase:

Als mobile Phase wurde ein Gemisch aus 2 Komponenten verwendet:

Komponente A: Na₂SO₄-Lösung; pH 3.0

Komponente B: Methanol

Die prozentuale Zusammensetzung wurde je nach Verbindung variiert (Tab. 3.1, Seite 57).

8.3.1.3 Probenvorbereitung

Es wurden 10⁻⁶ M Lösungen der Verbindungen in destilliertem Wasser hergestellt. Diese Lösungen wurden mit PBS (Seite 139) bzw. destilliertem Wasser 1 : 10 verdünnt. Diese 10⁻⁷ M Lösungen wurden sofort im Autosampler auf 37 °C temperiert und in das HPLC-System injiziert. Die Hydrolyse der Verbindungen wurde über 65 h bei 37 °C verfolgt, wobei alle 4 – 5 h weitere Injektionen der Lösungen durchgeführt wurden.

8.3.1.4 Vermessung und Versuchsbedingungen

Flussrate:	0.6 ml/min
Säulentemperatur:	Raumtemperatur
Injektionsvolumen:	20 µl
Probentemperatur:	37.0 C (Temperierung der Eppendorff- <i>cups</i> im Autosampler)
Detektionswellenlänge	254 nm

Die Hydrolyse der Verbindungen wurde jeweils zweimal durchgeführt. Zur Auswertung wurde der Mittelwert beider Messungen herangezogen.

8.4 Biochemischer Teil, *in vitro*-Modelle

8.4.1 Estrogenrezeptoraffinitätsbestimmung

Alle Arbeitsschritte müssen wegen der Thermolabilität des Estrogenrezeptors (ER) bei 0 - 4 °C durchgeführt werden.

8.4.1.1 Bereitung des Cytosols aus biologischem Material

Für die Bestimmung der relativen Bindungsaffinität (RBA-Wert) zum Estrogenrezeptor werden Kalbsuteri zu Cytosol verarbeitet. Die Uteri der frisch geschlachteten Tiere legt man bis zur Verarbeitung in eiskalte, physiologische Kochsalzlösung. Man befreit die Uteri zunächst von Fett, Parametrium und Perimetrium. Um Blut- und Schleimreste vollständig zu entfernen, schneidet man die beiden Uterushörner der Länge nach auf und spült sie mit physiologischer Kochsalzlösung. Anschließend zerkleinert man die Hörner in etwas kaltem Tris-Puffer mit einer Schere.

Gleiche Gewichtsteile von Uteri und Tris-Puffer werden unter Eiskühlung fünfmal 10 Sekunden mit einem Ultraturrax mit Pausen von je einer Minute aufgeschlossen. Durch 15-minütige Zentrifugation bei 6000 min^{-1} erfolgt die Abtrennung grober zellulärer Bestandteile. Das so gewonnene Homogenisat wird 100 Minuten bei 105000 g in einer Ultrazentrifuge behandelt. Das Cytosol pipettiert man ohne die oben schwimmende Fettschicht ab und bewahrt es, sofern nicht sofort benötigt, bei -70 °C auf. Der Proteingehalt wird an Hand der Methode nach Bradford [195] bestimmt und beträgt in der Regel 10 - 20 mg Protein/ml Cytosol.

8.4.1.2 Bestimmung der relativen Bindungsaffinität zum Estrogenrezeptor

Eine Quantifizierung der Rezeptoraffinität kann nur indirekt erfolgen, da keine radioaktiv markierten Hemmstoffe zur Verfügung stehen. Bei der Bestimmung vergleicht man die durch den Inhibitor (Testsubstanz) kompetitiv reduzierte Rezeptorbindung von [^3H]-Estradiol mit dem Ergebnis eines hemmstofffreien Ansatzes (Kontrolle). Der unspezifisch gebundene Anteil an [^3H]-Estradiol (Background) wird in einem dritten Ansatz bestimmt. Man verwendet bei dieser Methode eine konstante Konzentration an markiertem Estradiol und steigende Inhibitorkonzentrationen.

Lösung	Background [μl]	Kontrolle [μl]	Test [μl]
17 β -Estradiol ^a , $2 \cdot 10^{-5}\text{M}$	100	-	-
Testsubstanz	-	-	300-n ^c
Tris-Puffer (pH = 7.5)	200	300	n ^c
[³ H]-Estradiol ^b	100	100	100
Cytosol	100	100	100

^a Lösung in Tris-Puffer pH = 7.5; ^b 900 μl [³H]-Estradiol in 24 ml Tris-Puffer pH = 7.5;

^c Die unterschiedlichen Volumina werden durch Pufferzusatz (Tris-Puffer) ausgeglichen.

Tab. 8.1: Pipettierschema für die RBA-Wert-Bestimmung.

Die Testsubstanzkonzentrationen sind dabei so gewählt, dass der Bereich an rezeptorgebundenem, markiertem Estradiol 10 - 90 % abdeckt (ca. 6 Konzentrationen, je 3 Proben).

Unter Schütteln werden die Ansätze 18 - 20 Stunden bei 0 - 4 °C inkubiert. Zur Abtrennung des ungebundenen [³H]-Estradiols aus dem Ansatz verwendet man gemäß den Empfehlungen der EORTC [177] die Kohleadsorptionstechnik. Dazu werden die Ansätze mit 500 μl Kohlesuspension (0.8 % Norit A, 0.008 % Dextran in Tris-Puffer pH = 7.5) versetzt. Man inkubiert nochmals 1.5 Stunden bei 4 °C unter Schütteln. Anschließend zentrifugiert man 10 Minuten bei 4000 min^{-1} (4 °C), pipettiert 100 μl des Überstandes in 2.0 ml-Reaktionsgefäße und versetzt mit 0.5 ml Optiphase Highsafe3 Szintillationsflüssigkeit. Der Anteil an gebundenem [³H]-Estradiol wird dann in einem Flüssigszintillationszähler gemessen und als Mittelwert von drei Bestimmungen angegeben. Der Background wird dabei gleich 0 % gesetzt, die Kontrolle gleich 100 %.

In einem Diagramm wird der prozentuelle Anteil des rezeptorgebundenen [³H]-Estradiols gegen den Logarithmus der eingesetzten, molaren Konzentration der Testverbindungen aufgetragen. Aus dem Diagramm wird die Konzentration der Testverbindung ermittelt, die zu einer 50% igen Hemmung (IC_{50}) der [³H]-Estradiol-Rezeptorbindung nötig ist. Daraus berechnet sich dann die relative Bindungsaffinität (RBA-Wert) wie folgt:

$$\text{RBA} = \frac{[\text{17}\beta\text{-Estradiol}] \text{ bei } 50\% \text{ Hemmung}}{[\text{Testverbindung}] \text{ bei } 50\% \text{ Hemmung}} \cdot 100\%$$

Nach Definition beträgt der RBA-Wert des Estradiols 100 %. Zur Kontrolle der Versuchsreihe bestimmt man zusätzlich den RBA-Wert von 4,4'-Hexestrol (RBA = 25 %) [von Angerer, 196], wobei Abweichungen von ± 10 Einheiten toleriert werden können.

8.4.2 Luciferase-Assay

8.4.2.1 Allgemeine zellbiologische Arbeitsmethoden

8.4.2.1.1 Die MCF-7-2a Zelllinie

Der Luciferase-Assay wird an der menschlichen Brustkrebszelllinie MCF-7-2a, die stabil transfiziertes Plasmid *ERE_{wtc} luc* [Hafner, 180] enthält, durchgeführt. Diese Zellen sind ER-positiv, das heißt, sie besitzen sowohl den Estrogenrezeptor als auch die ERE (estrogen response elements, Kapitel 1.1.2, Seite 2).

Die Zellen wachsen als Monolayer in 250 ml Kulturflaschen mit 75 cm² Wachstumsfläche in wasserdampfgesättigter, 5 % CO₂-haltiger Atmosphäre bei 37 °C. Alle Arbeitsgänge mit Zellen wurden unter Laminar-Flow-Bedingungen durchgeführt.

Als Medium dient Dulbecco's Modified Eagle Medium (DMEM) ohne Phenolrot, dem 5 % FCS (fetales Kälberserum), 1 % Penicillin/Streptomycin-Stammlösung, 1 % L-Glutamin-Stammlösung und 1 % Geneticin-Stammlösung zugesetzt werden.

Da die Testung durch sämtliche im Kulturmedium enthaltenen Estrogene verfälscht wird, müssen diese aus dem Medium entfernt werden. Dies geschieht, indem man dem im Kulturmedium enthaltenen FCS mit Hilfe dextranbeschichteter Aktivkohle die enthaltenen endogenen Steroide entzieht. Während der Testphase wird also DMEM mit ct-FCS (charcoal treated FCS, Kapitel 8.4.2.1.3) als Medium verwendet. Die Zellen müssen ca. 1 Woche vor Testbeginn von normalem auf ct-FCS umgestellt werden, damit vorhandenes Estradiol in den Zellen abgebaut wird. Da durch das "Dextran Coated Charcoal Verfahren" dem Serum jedoch auch Wachstumsfaktoren verloren gehen, ist es ratsam, diese Zellen nicht länger als ein bis zwei Wochen für Versuche zu verwenden und ständig neue Zellen von unbehandeltem FCS auf ct-FCS umzustellen.

8.4.2.1.2 Einfrieren und Auftauen von Zellen

Zum Einfrieren werden die kurz vor der Konfluenz stehenden Zellen trypsiniert (Kapitel 8.4.2.2.1) und in 5 ml Medium pro 75 cm² Kulturflasche aufgenommen. Die Zellsuspension wird in konischen Zentrifugenröhrchen 5 min in einer Tischzentrifuge bei 2000 min⁻¹ zentrifugiert, anschließend nimmt man das Pellet in 1 ml Einfriermedium (80 % unpräpariertes Medium, 10 % Serum, 10 % steriles DMSO) pro Kulturflasche auf. Man füllt jeweils 1 ml der entstandenen Zellsuspension in sterile Kryoröhrchen und

wickelt diese dick in Zellstoff ein. Die Zellen werden nun in den Zellstoffpäckchen bei -80 °C in der Tiefkühltruhe eingefroren und anschließend bei -196 °C in flüssigem Stickstoff aufbewahrt.

Zum Auftauen der Zellen schüttelt man die Kryoröhrchen bei 37 °C im Wasserbad. Sobald das gesamte Medium aufgetaut ist, werden die Behälter durch Eintauchen in 70 %iges Isopropanol desinfiziert und der Inhalt anschließend mit einer Serumpipette entnommen. Die Suspension wird in 10 ml Medium aufgenommen und mit einer Tischzentrifuge bei 2000 min^{-1} zentrifugiert. Das Pellet wird wiederum in 10 ml Medium aufgenommen, in eine 75 cm^2 Kulturflasche überführt und im Brutschrank inkubiert.

8.4.2.1.3 Herstellung von ct-FCS

In einem Mörser mit Pistill werden 10 g Aktivkohle Norit A mit etwas Tris-Puffer ($\text{pH} = 7.4$) ca. eine Minute verrieben, anschließend in ein Becherglas überführt und mit dem Rest von insgesamt 200 ml Tris-Puffer versetzt. Man rührt die Suspension 4 h bei 4 °C und lässt im Kühlraum über Nacht stehen. Dabei setzt sich die Aktivkohle ab. Nicht benetzte Aktivkohle wird vorsichtig von der Oberfläche abgesaugt.

Nach Zugabe von 100 mg Dextran rührt man 20 Minuten bei 4 °C , teilt die Kohlesuspension auf zwei Zentrifugenbehälter auf, zentrifugiert schließlich 10 Minuten bei 4000 min^{-1} und 4 °C und dekantiert den Überstand ab.

Auf das eine Kohlepellet gibt man nun 500 ml FCS, das vorher 45 Minuten bei 56 °C im Wasserbad inaktiviert worden ist und rührt 3 h bei 4 °C . Man zentrifugiert bei 10000 g (20 Minuten, 4 °C) und gibt den Überstand zum zweiten Aktivkohlepellet, worauf man die Prozedur wiederholt.

Der Überstand, das ct-FCS, wird nun über einen $0.2\text{ }\mu\text{m}$ Membranfilter sterilfiltriert und anschließend bei -20 °C bis zur weiteren Verwendung gelagert.

8.4.2.2 Testung auf estrogene Wirkung im Luciferase-Assay

8.4.2.2.1 Kultivierung der Zelllinie

Wachstumsbedingungen und Medium siehe Kapitel 8.4.2.1.1.

Die Passagierung der MCF-7-2a Zelllinie wird mit Trypsin/EDTA durchgeführt. Kurz vor Erreichen der Konfluenz wird das Medium abgesaugt und die Zellen mit 10 ml PBS-Puffer (phosphate buffered saline) gewaschen. Darauf werden 2 - 3 ml

Trypsin/EDTA-Lösung auf die Zellen pipettiert, diese 15 - 20-mal geschwenkt und die Trypsin/EDTA-Lösung wieder abgesaugt. Man inkubiert zwei Minuten im CO₂-Brutschrank bei 37 °C und nimmt die Zellen in 5 ml frischem Medium auf. Die Zellsuspension wird ca. 1 : 20 auf neue Kulturflaschen (10 ml Medium) ausgesät. Konfluenz ist nach ca. 5 - 7 Tagen erneut erreicht.

Für die Testung im Luciferase-Assay wird auf DMEM, das ct-FCS enthält, umgestellt. Dazu nimmt man die trypsinbehandelten Zellen in diesem Medium auf und sät auf Kulturflaschen (10 ml ct-Medium) aus. Kurz vor Konfluenz wird nochmals passagiert und die Zellsuspension in gleichen Teilen auf zwei Kulturflaschen verteilt. Nach drei Tagen kann mit der Aussaat für den Test begonnen werden.

8.4.2.2.2 Aussaat der Zellen

Die Zellen werden von den 75 cm² Kulturflaschen auf 6-Well-Makroplatten ausgesät. Bei ungefähr 80%iger Konfluenz rechnet man mit zwei Kulturflaschen für 7 Platten.

Man saugt das alte Medium ab, wäscht mit 10 ml PBS-Puffer, saugt wiederum ab und trypsiniert (Kapitel 8.4.2.2.1). Man nimmt mit 12 ml frischem Medium pro Kulturflasche auf, vereinigt die Zellsuspensionen und pipettiert pro Loch 0.5 ml Zellsuspension und 2 ml Medium zu. Die 6-Well-Platten werden nun 24 h im CO₂-Brutschrank bei 37 °C inkubiert.

8.4.2.2.3 Substanzzugabe

Zunächst werden aus den Testsubstanzen 10⁻² M ethanolische Lösungen hergestellt, die dann als Stammlösungen für weitere Verdünnungen dienen (10⁻⁷ bis 10⁻³ M jeweils in Ethanol). Die Testlösungen erhält man, indem man in sterilisierten 1.5 ml-Reaktionsgefäßen mit sterilem PBS-Puffer auf das 10-fache Volumen herunterverdünnt (10⁻⁹ bis 10⁻⁴ M).

Etwa 24 h nach Aussaat sind die Zellen bei 30 - 40 % Konfluenz festgewachsen und die Substanzzugabe kann erfolgen. Die Testlösungen werden im Verhältnis 1 : 100 zugegeben, das heißt, pro Loch werden 25 µl zupipettiert.

Hierauf werden die Zellen weitere 50 h im CO₂-Brutschrank inkubiert.

8.4.2.2.4 Zellernte und Zellyse

50 h nach Zugabe der Lösungen wird das Maximum der Luciferaseexpression erreicht, der Versuch wird zu diesem Zeitpunkt beendet. Man saugt das Medium ab, wäscht zweimal mit je 2 ml PBS-Puffer pro Loch und saugt danach den Puffer gründlich ab. Der im Luciferase-Assay-System (Fa. Promega) enthaltene "cell lysis buffer" wird mit Wasser 1 : 5 verdünnt, anschließend werden in jedes Loch 200 µl dieser Lösung zupipettiert. Nachdem man die gesamte Zellmasse mit dem Puffer benetzt hat, lässt man ihn 20 Minuten bei Raumtemperatur einwirken. Die zerstörten Zellen werden mit Hilfe eines Gummiwischers zusammengewischt, in 1.5 ml-Reaktionsgefäße überführt und auf Eis gestellt. Die groben Zellbestandteile werden durch Zentrifugation (2000 min⁻¹, 10 Minuten, 4 °C) vom Überstand abgetrennt und dieser entweder sofort weiterverarbeitet oder bei -20 °C für weitere Untersuchungen aufgehoben.

8.4.2.2.5 Messung der Lumineszenz

Das im Luciferase-Assay-System enthaltene Substrat und der dazugehörige Puffer müssen bei -70 °C aufbewahrt werden. Nach dem Auftauen vereinigt man die beiden Komponenten und lässt die entstandene Lösung vollständig auf Raumtemperatur äquilibrieren.

Man pipettiert 50 µl des jeweiligen Zellextraktes in eine weiße 96-Well-Mikrotiterplatte. Im Luminometer werden automatisch 50 µl des Substrates injiziert und dann über eine Dauer von 10 Sekunden die Lichtentwicklung gemessen. Die Angabe des Ergebnisses erfolgt in RLU, in "relative light units". Die Umrechnung auf die Menge im Zellextrakt enthaltener Luciferase (Einheit: pg) erfolgt mittels folgender Geradengleichung [Koop, 176; Schmidt, 189], die ihre Gültigkeit nur bei einer Rezepturänderung seitens der Fa. Promega verliert:

$$\ln \frac{m_{\text{Luciferase}}}{\text{pg}} = \frac{\ln(\text{RLU}_{10\text{s}}) - 5.854052}{1.172879}$$

8.4.2.2.6 Proteinbestimmung nach Bradford

Da die Zelldichte Schwankungen unterworfen ist, die sich auch bei sehr gewissenhaftem Arbeiten beim Animpfen nicht vermeiden lassen, müssen die Ergebnisse des Luciferase-Assays standardisiert werden. Hierzu bestimmt man den Proteingehalt [Bradford, 195] im Zellextrakt und bezieht darauf die vorher gemessene Menge an exprimierter Luciferase.

Die Messung der Proteinmenge erfolgt in Einmalküvetten mit Verengung. Man legt 95 μl Millipore-Wasser in den Polystyrolküvetten vor, pipettiert 5 μl Zellextrakt zu und versetzt mit Hilfe einer Multipette[®] mit 1 ml Bradford-Reagenz, das vorher mit Millipore-Wasser 1 : 5 verdünnt wurde. Die Proben lässt man 20 Minuten bei Raumtemperatur stehen und vermisst deren Extinktion anschließend in einem UV-Spektralphotometer bei 595 nm. Die Messzeit beträgt 1 Sekunde. Die Extinktion wird als Mittelwert zweier Bestimmungen angegeben.

Für jede Proteinbestimmung wird eine neue Kalibriergerade erstellt. Als Referenz verwendet man eine BSA-Stammlösung (bovine serum albumin) der Konzentration 1 $\mu\text{g}/\mu\text{l}$, aus der weitere Verdünnungen hergestellt werden (0.1 bis 1 $\mu\text{g}/\mu\text{l}$). Im Bereich von 0 μg bis 15 μg Protein pro Probe zeigt sich bei der Bestimmung nach Bradford in etwa ein linearer Verlauf. Da auch der "cell lysis buffer" eine gewisse Aktivität bei der Proteinbestimmung aufweist, müssen jeder Kalibrierprobe 5 μl des Puffers zugegeben werden. Jede Kalibrierprobe besteht also aus 85 μl Millipore-Wasser, 5 μl "cell lysis buffer", 10 μl BSA-Lösung und 1 ml Bradford-Reagenz.

Als Referenz dient eine proteinfreie Blindprobe. Auch diese enthält 5 μl "cell lysis buffer".

8.4.2.3 Testung auf antiestrogene Wirkung

Die Messung der antagonistischen Wirkung der Testsubstanzen beruht auf der kompetitiven Hemmung einer estradiolbedingten Luciferaseexpression. Der Test erfolgt hierbei wie oben beschrieben. Die Zellen werden allerdings mit einer festen Estradiolkonzentration (10^{-9} M) und den jeweilig zu vermessenden Konzentrationen der Antagonisten inkubiert.

Man stellt hierzu eine 10^{-6} M ethanolische Estradiollösung her, die in einem sterilisierten 1.5 ml-Reaktionsgefäß mit sterilem PBS-Puffer um Faktor 10 verdünnt wird. Von

dieser Lösung werden in jedes Loch der 6-Well-Makroplatten 25 µl zupipettiert. Substanzzugabe, Inkubation und Aufarbeitung erfolgt wie bei der Testung auf estrogene Wirkung.

8.4.3 Untersuchungen an der TGF-β-Signalkaskade

8.4.3.1 Kultivierung der Keratinozyten

Die Keratinozyten wurden von der Arbeitsgruppe Prof. Schäfer-Korting zur Verfügung gestellt. Sie werden in 250 ml Kulturflaschen in wasserdampfgesättigter, 5 % CO₂-haltiger Atmosphäre bei 37 °C kultiviert. Als Nährmedium wird Keratinozyten-Testmedium verwendet. Dieses Medium besteht aus Keratinozyten-Basalmedium, dem 0.5 µg/ml Hydrocortison, 5 µg/ml Insulin, 50 ng/ml Amphotericin B, 50 µg/ml Gentamicinsulfat, 4 µl/ml BPE (bovine pituitary extract) und 0.1 ng/ml EGF (epidermal growth factor) zugesetzt werden.

Sobald die Keratinozyten 70-80 % konfluent sind werden sie gesplittet. Dazu wird zunächst das Medium abgesaugt und die Zellen mit 10 ml PBS gewaschen. Anschließend wird 1.5 ml Trypsin auf die Zellen gegeben. Die Zellkulturflaschen werden für ca. 5 Minuten in den Brutschrank gestellt. Unter dem Mikroskop wird kontrolliert, ob die Zellen vom Boden der Flaschen abgelöst sind. Wenn alle Zellen abgelöst sind, fügt man 3.5 ml Stopp-Medium (10 % FCS in DMEM) zu. Dadurch wird die Enzymreaktion des Trypsins beendet. Die Zellsuspension wird in ein Zentrifugenröhrchen überführt und 5 Minuten bei 4 °C und 1000 Umdrehungen pro Minute zentrifugiert. Das Zellpellet wird in 10 ml PBS suspendiert und nochmals zentrifugiert. Nach diesem Waschvorgang wird das Pellet in 1 ml Keratinozyten-Testmedium aufgenommen und die Zellzahl in einer Neubauer Zählkammer bestimmt. Zum Schluss wird die Zellsuspension mit Medium auf die gewünschte Zellkonzentration verdünnt.

8.4.3.2 Migrations-Assay

Zur besseren Beweglichkeit der Keratinozyten werden die Polycarbonatmembranfilter mit 50 µl Fibronectinlösung (3 µg Fibronectin/ml) versetzt und bei eine Stunde 37 °C im Brutschrank inkubiert. Danach wird die Lösung abgesaugt und die Filter zum Trocknen auf den Kopf gestellt.

In eine 24-Lochplatte werden jeweils 500 µl der Stimulationslösungen (2 ng/ml TGF-β in Keratinozytenmedium bzw. 10 % FCS in Keratinozytenmedium) gegeben. Zur Bestimmung der Migration ohne Stimulationslösung wird zusätzlich ein Blindwert bestimmt, der nur Medium enthält. Für jeden Wert wird eine Doppelbestimmung durchgeführt.

In den Innenraum der getrockneten Filter werden jeweils 100 µl Zellsuspension (10^7 Keratinozyten/ml Medium) gegeben, so dass sich in jedem Filter 10^6 Zellen befinden.

Von den Testverbindungen werden 10^{-3} M Stammlösungen in Ethanol hergestellt, die in Zehnerschritten mit Medium solange verdünnt werden, bis man die um eine Zehnerpotenz über der Testkonzentration liegende Konzentration erhalten hat. Der letzte Verdünnungsschritt erfolgt in den Filtern, indem man 10 µl davon zu den 100 µl Zellsuspension im Filter gibt. Das Lösungsmittel wird entsprechend mit Medium verdünnt und dem Blindwert sowie dem 100 %-Wert zugesetzt.

Die Filter werden kurz geschwenkt und vorsichtig in die entsprechenden Löcher der 24-Lochplatten überführt. Die Platte wird 5-6 h im Brutschrank inkubiert.

Nach der Inkubation werden die Lösungen unter den Filtern und im Innenraum der Filter abgesaugt. Die Filter werden 5 Minuten in jeweils 200 µl Methanol gestellt. Danach werden die nicht migrierten Zellen, die sich im Innenraum der Filter befinden, mit einem Wattestäbchen entfernt. Nachdem die Filter getrocknet sind, stellt man sie ca. 45 Minuten in je 500 µl Giemsa-Färbelösung in Wells einer 24-Lochplatte. Danach taucht man die Filter mehrmals in 400 µl destilliertes Wasser und lässt sie trocknen.

Unter einem Mikroskop kann man die violett angefärbten, migrierten Keratinozyten an der Unterseite der Filter gut erkennen. Unter zu Hilfenahme eines Rastermikroskops kann man die Anzahl der Zellen, die durch die Poren des Filters gewandert sind, zählen, wobei auf jedem Filter viermal gezählt wird.

Zur Vergleichbarkeit verschiedener Test zieht man von der Anzahl der migrierten Zellen, die mit den jeweiligen Testsubstanzen behandelt wurden, die Anzahl der Zellen der Blindwertbestimmung ab und dividiert dies durch die ebenfalls korrigierte Anzahl der Zellen, die nur mit Stimulationslösung behandelt wurden. Die prozentuale Migration ergibt sich nach:

$$\% \text{ Migration} = \frac{\text{Anzahl}_{\text{Testverbindung}} - \text{Anzahl}_{\text{Blindwert}}}{\text{Anzahl}_{\text{Stimulationslösung}} - \text{Anzahl}_{\text{Blindwert}}} \cdot 100 \%$$

8.4.3.3 Hemmung des Thymidineinbaus

In die Löcher von 24-Lochplatten werden jeweils 10^4 Keratinozyten in 1 ml Keratinozyten-Testmedium gegeben. Zum Anwachsen der Zellen werden die Platten 24 h im Brutschrank inkubiert.

Das Medium wird abgesaugt und die Löcher mit 1 ml frischem Medium versetzt. Als Blindwert wird in vier Wells mit Medium verdünntes Lösungsmittel gegeben. Daraus ergibt sich der Wert des nicht gehemmten Thymidineinbaus (0 %-Wert).

Allen anderen Löchern wird zur Hemmung des Thymidineinbaus TGF- β in einer Konzentration von 5 ng/ml zugesetzt. Zur Bestimmung der maximalen Hemmung (100 %-Wert) des Thymidineinbaus wird in vier Löchern nur das verdünnte Lösungsmittel der Testverbindungen gegeben.

Die restlichen Löcher werden mit den zu testenden Substanzen in den gewünschten Konzentrationen behandelt, um den Einfluss der Substanzen auf den Thymidineinbau zu bestimmen. Jeder Wert wird viermal bestimmt. Als Stammlösungen der Testsubstanzen werden 10^{-3} M Lösungen in Ethanol verwendet, die anschließend mit Medium verdünnt werden. Nach beendeter Substanzzugabe werden die Platten im Brutschrank inkubiert.

Nach 24 h wird jedem Loch 100 μ l einer [3 H]-Thymidinlösung zugeben. Diese radioaktive Thymidinlösung wurde mit PBS so verdünnt, dass in 100 μ l 1 μ Curie Radioaktivität enthalten ist. Anschließend werden die Platten erneut 24 h im Brutschrank inkubiert.

Nach beendeter Inkubation wird das Medium abgesaugt und die Zellen jeweils zweimal mit 500 μ l PBS gewaschen. Danach wird einmal mit eiskalter, 5 %iger Trichloressigsäure gewaschen, wobei ein Präzipitat entsteht. Dieses wird durch einstündiges Schütteln in 1 ml 0.3 N Natronlauge gelöst.

Jeweils 800 μ l der Lysate werden in Eppendorffcups überführt und mit je 1.2 ml Optiphas-Szintillationsflüssigkeit versetzt. Die Lösungen werden homogenisiert und mit einem Flüssigszintillationszähler vermessen. Die prozentuale Hemmung des Thymidineinbaus wird aus den gemessenen CPM-Werten (counts per minute) nach folgender Formel berechnet:

$$\% \text{ Hemmung} = 100 \% - \frac{\text{CPM}_{\text{Testverbindung}} - \text{CPM}_{\text{TGF}\beta}}{\text{CPM}_{\text{Lösungsmittel}}} \cdot 100 \%$$

8.4.3.4 MTT-Test

Der MTT-Test wird in 6-Lochplatten durchgeführt. Dazu werden 10^5 Keratinozyten in 2 ml Keratinozyten-Testmedium in jedes Loch der Platten gegeben und die Platten für 24 h im Brutschrank inkubiert.

Von den Testsubstanzen werden 10^{-3} M Stammlösungen hergestellt. Diese werden mit Medium verdünnt bis Konzentrationen erreicht sind, die um zwei Zehnerpotenzen höher sind als die gewünschten Testkonzentrationen.

Nach der 24-stündigen Inkubation werden 20 μ l der jeweiligen Testlösungen in die Löcher pipettiert, wobei jede Konzentration dreimal bestimmt wird. Zusätzlich werden drei Löcher nur mit in Medium verdünntem Lösungsmittel versetzt. Die Platten werden weitere 20 h im Brutschrank inkubiert.

Am nächsten Tag wird jedes Loch mit 200 μ l steriler MTT-Lösung versetzt und die Platten 5 Minuten geschüttelt. Anschließend wird für weitere 4 Stunden inkubiert.

Die überstehenden Lösungen werden danach abgesaugt und jedes Loch wird mit 1 ml DMSO versetzt, um die gebildeten, violetten Formazankristalle aufzulösen. Die Platten werden 5 Minuten geschüttelt.

Aus jedem Well werden 200 μ l Lösung in eine 96-Loch-Mikrotiterplatte pipettiert, die anschließend bei 540 nm vermessen wird. Als Nullwert dient hierbei das Lysereagenz DMSO.

8.5 Röntgenkristallstrukturen der Brookhaven Protein Database

Die Röntgenkristallstrukturen der LBD des ER wurden der Brookhaven Protein Database entnommen. Sie sind im Internet (www.pdb.org) unter folgenden ID-Nummern abgelegt:

- LBD mit Estradiol: **1ERE** [nach Brzozowski, 89]
- LBD mit Raloxifen: **1ERR** [nach Brzozowski, 89]
- LBD mit 4-Hydroxytamoxifen: **3ERT** [nach Shiau, 93]
- LBD mit Diethylstilbestrol: **3ERD** [nach Shiau, 93]
- LBD mit ICI 164 384: **1HJ1** [nach Pike, 96]

