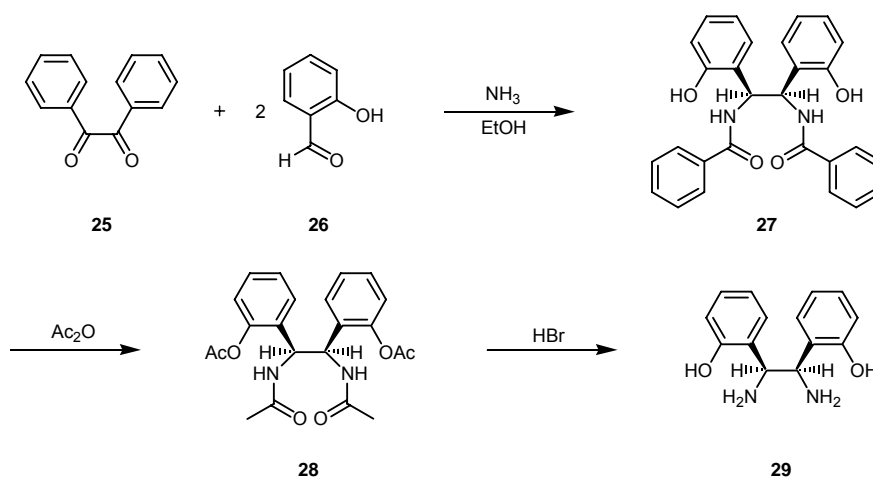


4 Synthese von *meso*-2,4,5-Triaryl-2-imidazolinen

Die Darstellung der *meso*-2,4,5-Triaryl-2-imidazoline wurde nach einer in der jüngsten Zeit in der Literatur viel beschriebenen Cyclisierung von Ethan-1,2-diaminen mit Benzimid säureethylestern durchgeführt. Verschiedene Autoren beschreiben sowohl die Synthesen von *meso*-2,4,5-Triaryl-2-imidazolinen [231, 232] als auch von (4*S*,5*S*)- und (4*R*,5*R*)-2,4,5-Triaryl-2-imidazolinen [233 - 236] ausgehend von *meso*- bzw. (1*S*,2*S*)- und (1*R*,2*R*)-Diarylethan-1,2-diaminen mit Benzimid säureethylestern. Die Iminoester wurden dabei als Hydrochloride [231 - 235] aber auch als Hydrotetrafluoroborate [236] eingesetzt. In gleicher Weise wurden Benzimidazole [237] und 3a,4,5,6,7,7a-Hexahydrobenzimidazole [233, 234] aus enantiomerenreinem 1,2-Diaminocyclohexan hergestellt. Die Reaktionen wurden in trockenem Ethanol [231 - 236] oder in Eisessig [237] durchgeführt. Darüber hinaus wurden triarylierte 1*H*-Imidazoline auch auf anderen Synthesewegen dargestellt [223, 238].

4.1 Synthese von *meso*-1,2-Diarylethan-1,2-diaminen

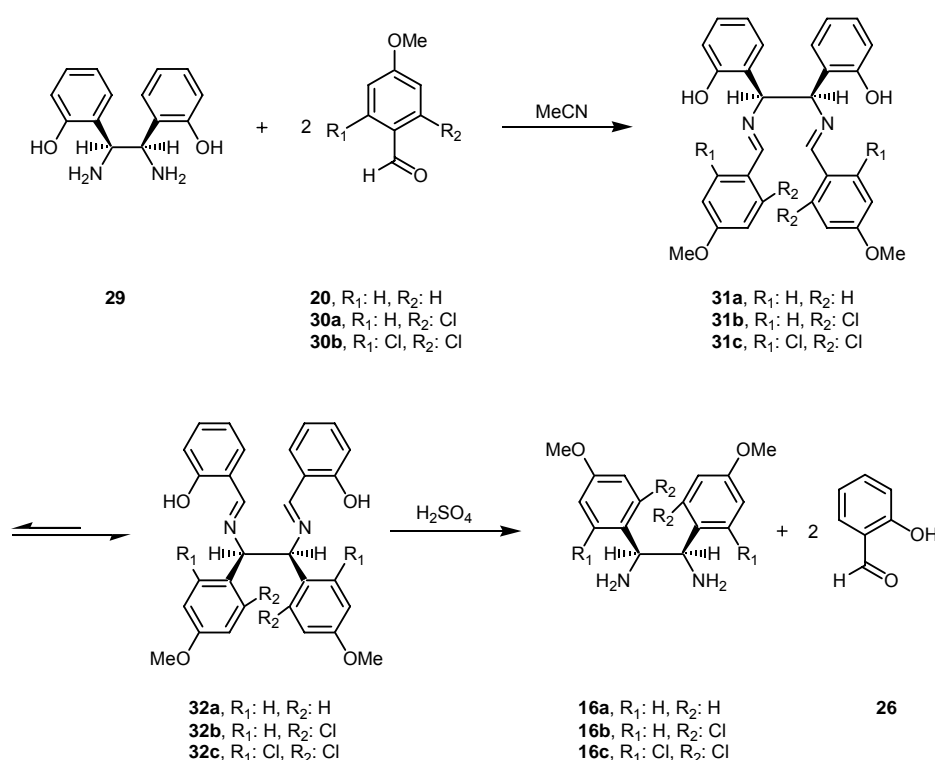
Die Darstellung von methoxylierten und chlorierten *meso*-1,2-Diarylethan-1,2-diaminen (**16a** - **16c**) erfolgte nach Gust [239], nach einem von Vögtle [240, 241] beschriebenen Syntheseweg. Im ersten Schritt wurde *meso*-1,2-Bis(2-hydroxyphenyl)ethan-1,2-diamin (**29**) stereo-isomerenrein nach Japp [242] hergestellt (Schema 13). Dazu wurde Benzil (**25**) unter Einleitung von Ammoniak in Ethanol mit Salicylaldehyd (**26**) umgesetzt. Durch eine [3,3]-sigmatrope Umlagerung mit einer anschließenden irreversiblen Protonenwanderung [240, 241] wurde *meso*-*N,N'*-Dibenzoyl-1,2-bis(2-hydroxyphenyl)ethan-1,2-diamin (**27**) erhalten.



Schema 13

Aus Verbindung **27** wurde durch Umsetzung mit Essigsäureanhydrid *meso*-*N,N'*-Diacetyl-1,2-bis(2-acetoxyphenyl)ethan-1,2-diamin (**28**) hergestellt, das mit HBr zum Ethan-1,2-diamin **29** hydrolysiert wurde.

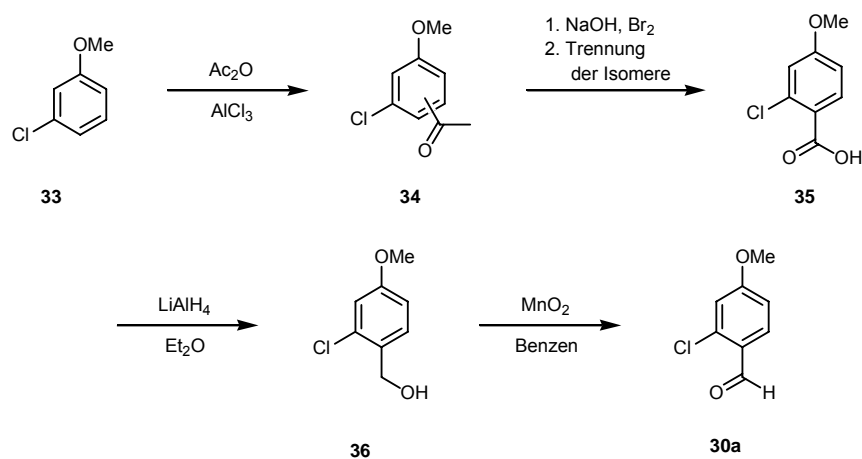
Das Ethan-1,2-diamin **29** wurde mit den entsprechenden Benzaldehyden **20**, **30a** und **30b** in einer von Vögtle und Goldschmitt [240, 241] beschriebenen *meso*→*meso*-Diaza-Cope-Umlagerung eingesetzt (Schema 14). Die dabei entstandenen *meso*-*N,N'*-Diarylidene-1,2-bis(2-hydroxyphenyl)ethan-1,2-diamine **31a** - **31c** erfahren bei einer Temperatur von unter 120°C ebenfalls eine [3,3]-sigmatrope Umlagerung zu den *meso*-*N,N'*-Disalicylidene-1,2-diarylethan-1,2-diaminen **32a** - **32c**. Die gewünschten *meso*-1,2-Diarylethan-1,2-diamine **16a** - **16c** wurden durch Hydrolyse mit 6 N H₂SO₄ erhalten. Um eine quantitative Umsetzung zu erreichen, wurde der freiwerdende Salicylaldehyd (**26**) mittels Wasserdampfdestillation dem Reaktionsgleichgewicht entzogen. Die Dihydrogensulfate der *meso*-1,2-Diarylethan-1,2-diamine **16a** - **16c** wurden mit 20%iger NaOH in die freien Basen überführt und durch Extraktion mit CH₂Cl₂ isoliert.



Schema 14

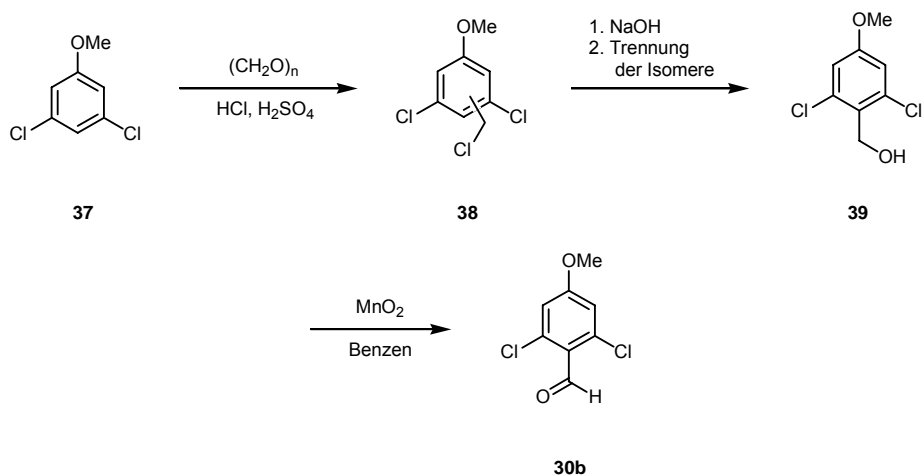
Die für die Darstellung der *meso*-1,2-Diarylethan-1,2-diamine **16a** - **16c** benötigten halogen- und methoxysubstituierten Benzaldehyde wurden ebenfalls nach Gust [239] hergestellt (Schema 15). Das Ausgangsprodukt 3-Chloranisol (**33**) wurde mit Acetanhydrid in

Gegenwart von AlCl_3 umgesetzt. Der starke *para*-dirigierende Effekt der Methoxygruppe liefert bei der Friedel-Craft's-Acylierung als Hauptprodukt 1-(2-Chlor-4-methoxyphenyl)ethan-1-on. Das Acetophenon wurde aber nicht aus dem Isomergemisch **34** isoliert, sondern das Produktgemisch der Bromoformreaktion unterworfen. Das Benzoesäurederivat **35** wurde aus wässriger Lösung mit HCl ausgefällt und durch Umkristallisation isomerenrein aus Diethylether gewonnen. Durch Reduktion mit LiAlH_4 wurde der Benzylalkohol **36** hergestellt, der mit MnO_2 zum 2-Chlor-4-methoxybenzaldehyd (**30a**) oxidiert wurde.



Schema 15

Der 2,6-Dichlor-4-methoxybenzaldehyd (**30b**) [239] wurde ausgehend von 2,6-Dichloranisol (**37**) durch Chlormethylierung mit Paraformaldehyd hergestellt (Schema 16). Das Isomergemisch **38** wurde mit Natronlauge hydrolysiert und die anfallenden Benzylalkohole säulenchromatographisch getrennt. Den Benzaldehyd **30b** lieferte die Oxidation von Verbindung **39** mit MnO_2 in Benzen.

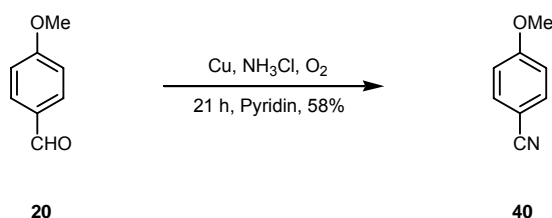


Schema 16

4.2 Synthese von Benzimidssäureethylestern

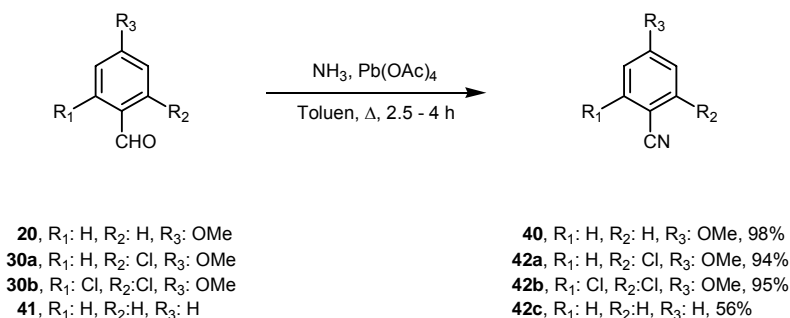
4.2.1 Synthese von Benzonitrilen aus Benzaldehyden

Mehrere Autoren [243, 244, 245] beschreiben die Darstellung von Benzonitrilen ausgehend von Benzaldehyden. In einem ersten Versuch wurde 4-Methoxybenzaldehyd (**20**) mit NH_4Cl unter Sauerstoffeinleitung in Pyridin mit Kupferpulver als Katalysator zum 4-Methoxybenzonitril (**40**) umgesetzt [246] (Schema 17). Das in situ aus NH_4Cl gebildete NH_3 reagiert mit der Aldehydgruppe zum Aldimin-Intermediat welches, durch die Cu (II) Spezies zum Nitril oxidiert wird. Es wurde bei Raumtemperatur eine Ausbeute von 58% erzielt. Diese hier durchgeführte Reaktion eignet sich aber nicht zur Darstellung von halogenierten Benzonitrilen.



Schema 17

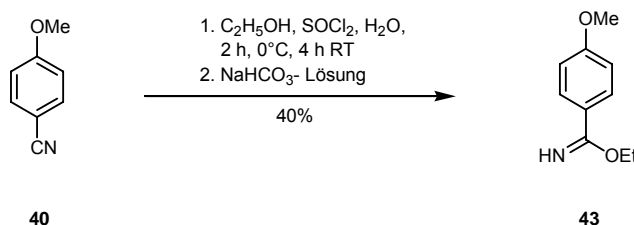
Aus diesem Grund wurden die halogensubstituierten Benzaldehyde **30a** und **30b** mit Blei(IV)-acetat durch NH_3 -Einleitung in Toluol unter Rückfluss zu den analogen Nitrilen **42a** und **42b** oxidiert [247]. Nach Reaktionszeiten von 3 - 4 h wurden die Reaktionslösungen in ein Gemisch aus Eis und konz. HCl eingetragen. Die Benzonitrile wurden mit CH_2Cl_2 extrahiert. Nach Abdampfen des Lösungsmittels wurden klare Öle erhalten, die nach kurzer Zeit auskristallisieren (Schema 18). Es wurden Ausbeuten um 95% erzielt. Auf identische Weise wurden die unhalogenierten Benzonitrile **40** (98%) und **42c** (56%, Kap. 5.4.1) hergestellt.



Schema 18

4.2.2 Synthese von 4-Methoxybenzimidssäureethylester aus 4-Methoxybenzonitril mit SOCl_2 in Ethanol

Ein Äquivalent 4-Methoxybenzonitril (**40**) wurde in einem Lösungsmittelgemisch aus einem Äquivalent Ethanol mit Diethylether und Wasser im Volumenverhältnis 1:1:0.25 gelöst (Schema 19). Zu dieser Lösung wurde Thionylchlorid unter Eiskühlung zugetropft und im Anschluss 4 h bei Raumtemperatur gerührt [248]. Der Reaktionsansatz wurde über Nacht im Kühlschrank aufbewahrt und danach auf -30°C abgekühlt. Diese Temperatur wurde beibehalten, bis eine farblose, amorphe Substanz ausfiel. Die Substanz wurde abgetrennt, in 15%iger NaHCO_3 -Lösung aufgenommen und solange gerührt, bis sich ein Öl abschied. Die Emulsion wurde mit CH_2Cl_2 extrahiert und Verbindung **43** als farbloses Öl durch Abdampfen des Lösungsmittels isoliert.



Schema 19

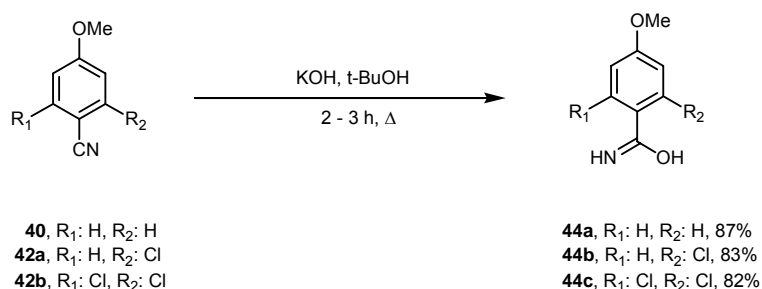
Mit dieser Methode war es nicht möglich, die chlorierten Benzonitrile **42a** und **42b** in die analogen Benzimidssäureethylester zu überführen.

4.2.3 Synthese von Benzimidssäureethylester Hydrotetrafluorboraten

Um auch die halogenierten Benzonitrile **42a** und **42b** in Iminoester zu überführen, wurde auf eine von Weintraub [249] beschriebene Synthese zurückgegriffen. Dazu wurden die Nitrile **40**, **42a** und **42b** in tert.-Butanol mit gepulverter KOH unter Rückfluss gekocht und die analogen Benzimidssäuren **44a** - **44c** dargestellt (Schema 20). Im $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum wurden in DMSO zwei Signale von 7.96 - 7.71 ppm und von 7.70 - 7.44 ppm für die Iminol-Form gefunden.

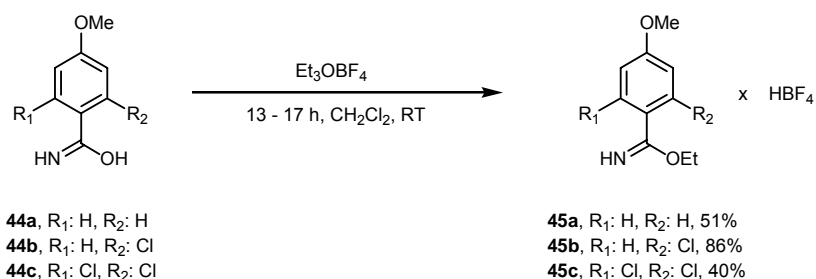
Im zweiten Schritt wurden die Benzimidssäuren **44a** - **44c** in trockenem CH_2Cl_2 unter Argon und Eiskühlung mit einer 1-molaren Triethyloxoniumtetrafluorborat-Lösung umgesetzt (Schema 21). Nach 13 - 17 h unter Rühren bei Raumtemperatur wurde das Reaktions-

gemischt mit trockenem Diethylether versetzt und die Lösung in flüssigem Stickstoff eingefroren. Die verfestigte Lösung wurde in etwas Diethylether suspendiert und abgesaugt.



Schema 20

Die Benzimidazoleester Hydrotetrafluorborate **45a** - **45c** blieben als farblose amorphe Substanzen zurück. Dabei konnten die Verbindungen **45a** und **45b** als Feststoffe isoliert werden. Der Benzimidazoleester **45c** nahm oberhalb von 0°C eine ölige Konsistenz an. Die gewonnenen Substanzen wurden nicht weiter aufgereinigt und direkt in der nächsten Reaktion eingesetzt. Im ¹H-NMR-Spektrum wurden die charakteristischen Dupletts (**45a**: 1.09 ppm, **45b**: 1.28 ppm, **45b**: 1,36 ppm) und Triplets (**45a**: 3.38 ppm, **45b**: 4.20 ppm, **45c**: 4.43 ppm) der Methyl- bzw. der Methylengruppe der Ethylfunktion gemessen.



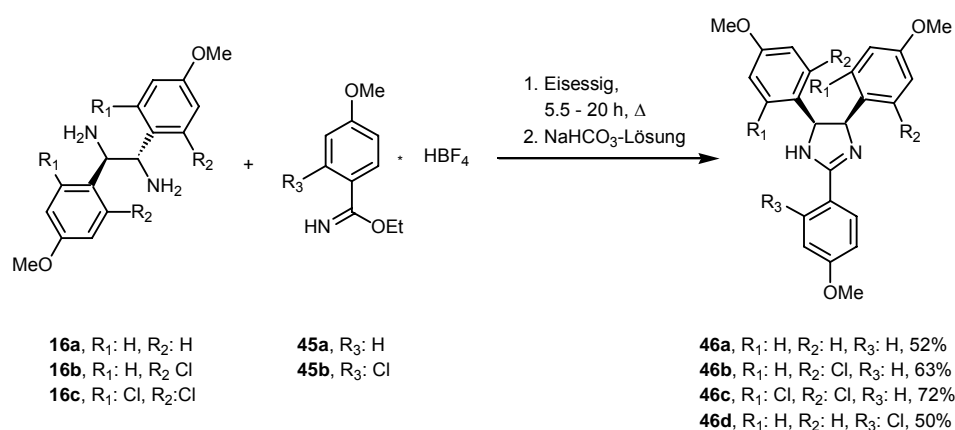
Schema 21

4.3 Cyclisierung von *meso*-1,2-Diarylethan-1,2-diaminen mit Benzimidazoleestern zu *meso*-2,4,5-Triaryl-2-imidazolinen

Zur Darstellung der *meso*-2,4,5-Triaryl-2-imidazoline **46a** - **46d** wurden die *meso*-1,2-Diarylethan-1,2-diamine **16a** - **16c** mit den Benzimidazoleester Hydrotetrafluorboraten **45a** und **45b** in Eisessig [237] unter Rückfluss cyclisiert (Schema 22). Nach Reaktionszeiten von 5.5 - 20 h wurden die Reaktionsansätze in 15%ige NaHCO₃-Lösung eingetragen und die wässrige Lösung mit CH₂Cl₂ extrahiert. Der Rückstand wurde an Kieselgel

chromatographiert. Die 2-Imidazoline wurde durch Abdampfen des Lösungsmittels aus der Hauptfraktion in Ausbeuten von 50 - 72% gewonnen. *meso*-2,4,5-Tris(4-methoxyphenyl)-2-imidazolin (**46a**) konnte auch aus der Umsetzung von Verbindung **16a** mit dem freien 4-Methoxybenzimid säureethylester (**43**) dargestellt werden.

Dagegen gelang es nicht, den 2,6-dichlorierten Benzimid säureethylester **45c** mit dem *meso*-1,2-Bis(4-methoxyphenyl)ethan-1,2-diamin (**16a**) umzusetzen. Auch mit dem freien Iminoester, nach Behandlung des Salzes **45c** mit NaHCO₃-Lösung, war dies nicht möglich.



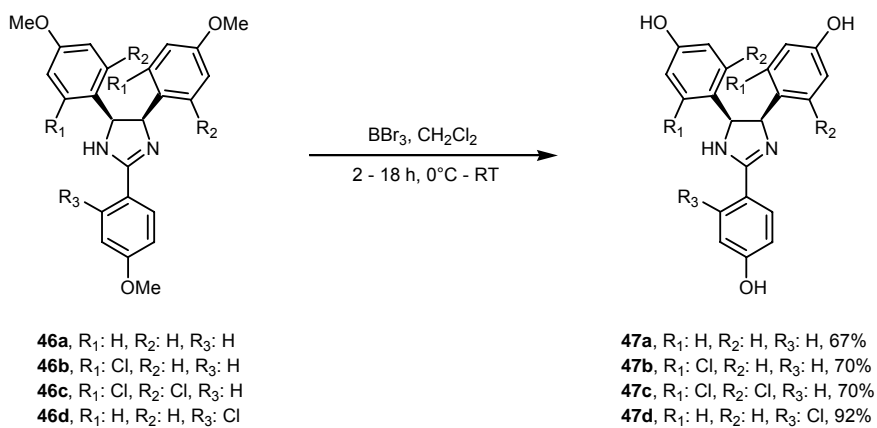
Schema 22

Darüber hinaus konnte keine Cyclisierung des Diamins **16b** mit dem Hydrotetrafluoroboratsalz des 2-Chlor-4-methoxybenzimid säureethylesters (**45b**) beobachtet werden.

4.4 Etherspaltung von methoxylierten *meso*-2,4,5-Triaryl-2-imidazolinen

Die Etherspaltung an den *meso*-2,4,5-Triaryl-2-imidazolinen **46a** - **46d** wurde nach Benton [250] mit BBr₃ vorgenommen (Schema 23). Die zu entschützenden Verbindungen wurden in trockenem CH₂Cl₂ unter Stickstoffatmosphäre gelöst. Zu diesen Reaktionsansätzen wurde BBr₃ gelöst in trockenem CH₂Cl₂ unter Rühren und Eiskühlung zugegeben. Das Eisbad wurde entfernt und die Ansätze 2 - 17 h bei Raumtemperatur gerührt. Nach Beendigung der Reaktion wurden die Reaktionslösungen unter Eiskühlung mit trockenem Methanol versetzt. Das Lösungsmittel wurde abgedampft (Temp. < 30°C) und die Reaktionsrückstände erneut in trockenem CH₂Cl₂ aufgenommen, mit trockenem Methanol versetzt und das Lösungsmittel abdestilliert. Dieser Vorgang wurde mehrmals wiederholt. Die gewonnene Substanz wurde mit 10%iger NaHCO₃-Lösung versetzt, gerührt, mit Ethylacetat extrahiert und an Kieselgel

chromatographiert. Die 2-Imidazoline **47a** - **47d** wurden durch Abdampfen des Lösungsmittels aus der Hauptfraktion in Ausbeuten von 67 - 92% gewonnen.



Schema 23