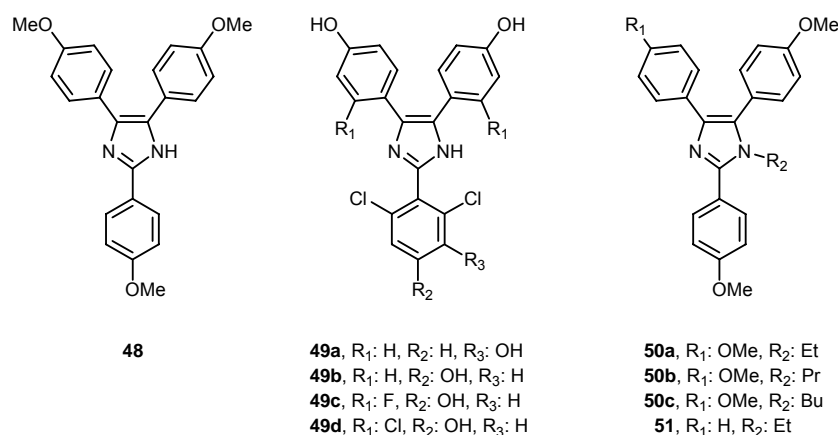


## 5 Synthese von 1,2,4-tri-, 1,2,5-tri- und 1,2,4,5-tetrasubstituierten 1H-Imidazolen

### 5.1 Darstellung von 2,4,5-Triaryl-1H-imidazolen und 1-Alkyl-2,4,5-triaryl-1H-imidazolen

Grundlegende Untersuchungen zur Synthese von substituierten 1H-Imidazolen sind bei Brederick [251] beschrieben. Die Darstellung des 2,4,5-Tris(4-methoxyphenyl)-1H-imidazols (**48**) wurde von verschiedenen Arbeitsgruppen [252 - 254] durchgeführt. Dazu wurde 4,4'-Dimethoxybenzil mit 4-Methoxybenzaldehyd zur Reaktion gebracht. Die halogenierten Derivate **49a** - **49d** wurden erstmals von Keilitz und Gust [216] dargestellt. Die *N*-alkylierten Triaryl-1H-imidazole **50a** - **50c** wurden bereits von Katzenellenbogen [217] durch Alkylierung der Verbindung **48** mit den entsprechenden Iodalkanen hergestellt. Verbindung **51** wurde aus einem Azidoketon und einem *N*-ethylierten 4-Methoxybenzimid cyclisiert (Schema 24). Weitere hoch substituierte unsymmetrische 1H-Imidazole sowohl *N*-alkylierte als auch *N*-arylierte wurden von Mjalli [255, 256] in einer Festphasensynthese dargestellt.

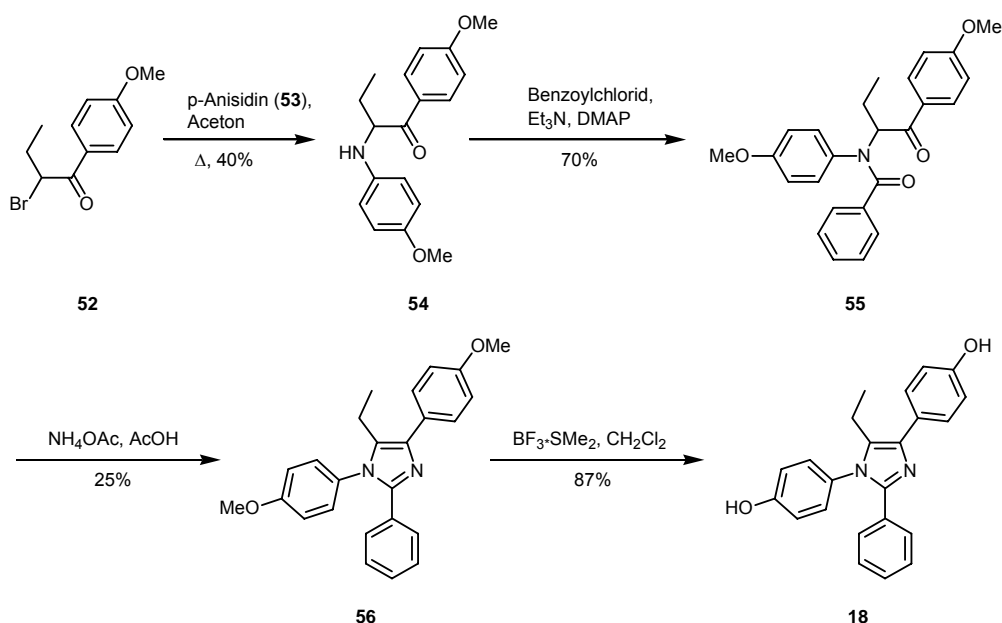


Schema 24

### 5.2 Synthese von 5-Ethyl-1,4-bis(4-hydroxyphenyl)-2-phenyl-1H-imidazol

Darüber hinaus wurde das *N*-arylierte 5-Ethyl-1,4-bis(4-hydroxyphenyl)-2-phenyl-1H-imidazol (**18**) ausgehend von einem  $\alpha$ -Bromketon (**52**) dargestellt [217]. Verbindung **52** wurde mit *p*-Anisidin (**53**) zum  $\alpha$ -Aminoketon **54** umgesetzt, welches mit Benzoylchlorid und einer Base in das Benzamid **55** überführt wurde. Die anschließende Cyclisierung zum 1H-Imidazol

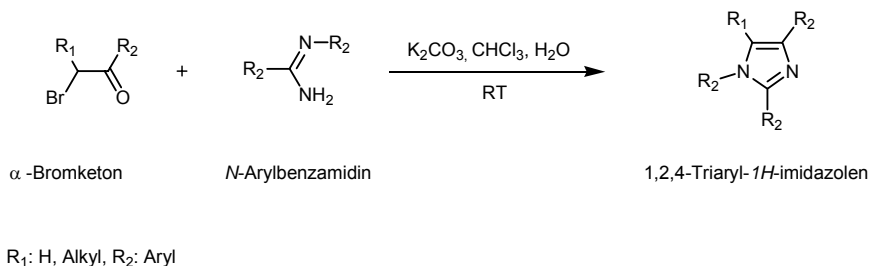
wurde mit Ammoniumacetat in Essigsäure durchgeführt. Das tetrasubstituierte methoxylierte 1H-Imidazol **56** wurde mit  $\text{BF}_3 \cdot \text{SMe}_2$  in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  in das freie Phenol überführt (Schema 25).



Schema 25

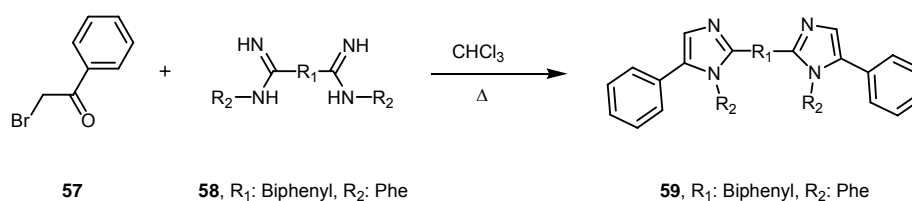
### 5.3 Synthese von unsymmetrisch substituierten 1H-Imidazolen aus N-Arylbenzamidinen und $\alpha$ -Bromketonen

Für die Synthese von 1,2,4-Triaryl-1H-imidazolen wurde eine Cyclisierung von N-Arylbenzamidinen mit  $\alpha$ -Bromketonen in einem Chloroform/Wasser-Gemisch (6:0.17) unter Einsatz der Base  $\text{K}_2\text{CO}_3$  bei Raumtemperatur durchgeführt (Schema 26). Am Ende der Reaktion erfolgte die Zugabe von Wasser. Das Phasengemisch wurde mit  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  extrahiert, die organische Phase getrocknet ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) und das Lösungsmittel abgedampft. Der erhaltene Rückstand wurde säulenchromatographisch aufgereinigt.



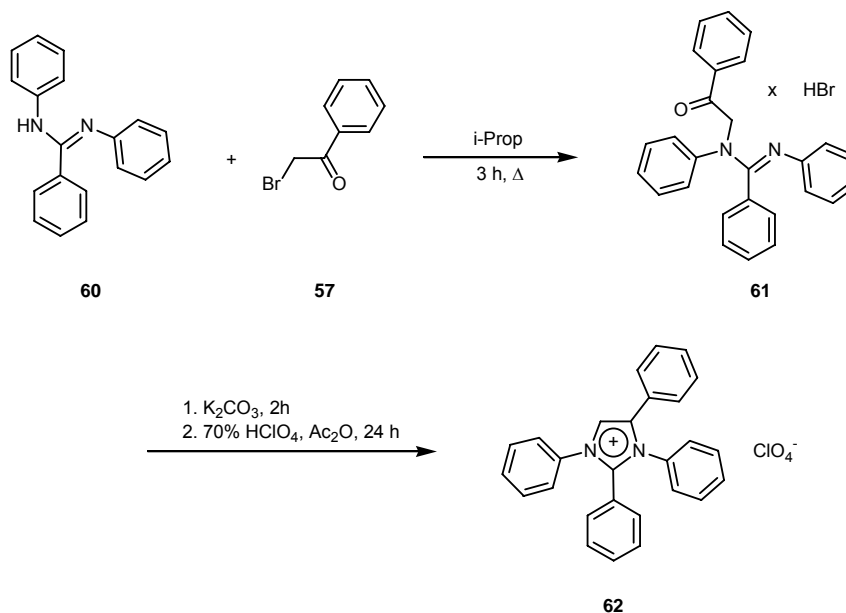
Schema 26

Die erste Erwähnung einer Synthese von 2,4-Diphenyl-1*H*-imidazol aus Benzamidin Hydrochlorid mit 2-Brom-1-phenylethan-1-on in  $\text{CHCl}_3$  unter Rückfluss findet sich bei Kunckell 1901 [257]. Darüber hinaus ist in der Literatur die Darstellung von Bisimidazolen (**59**) ausgehend von *N*-substituierten Terephthalamidinen und von 4,4'-*N*-substituierten Diamidinbiphenylen (**58**) durch die Umsetzung mit 2-Brom-1-phenylethan-1-on (**57**) beschrieben [258]. Diese Reaktion wurde in Chloroform unter Rückfluss durchgeführt, bei der nach Umkristallisation ohne weitere Aufreinigung die freie Verbindung erhalten werden soll. Die zitierte Literatur liefert leider keinen Beweis für die im Artikel formulierte Stellung der Phenylsubstituenten in Verbindungen (**59**) (Schema 27).



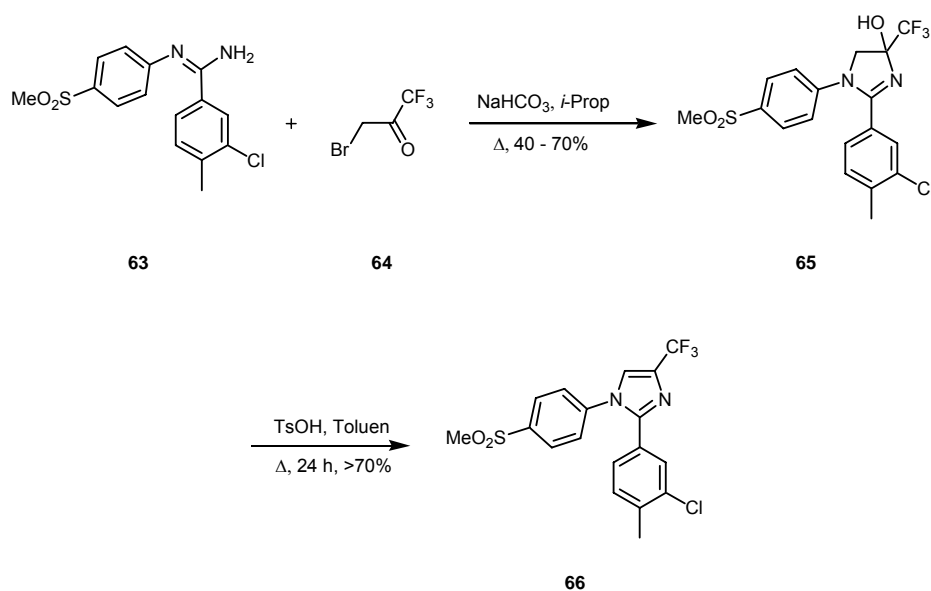
Schema 27

Weitere Autoren [259] beschreiben die Synthese eines 1,2,3,4-Tetraphenylimidazolium-perchlorats **62**. Ausgangspunkt ist ein *N,N'*-Diphenylbenzamidin (**60**), das mit 2-Brom-1-phenylethan-1-on (**57**) in iso-Propanol gekocht wird.



Schema 28

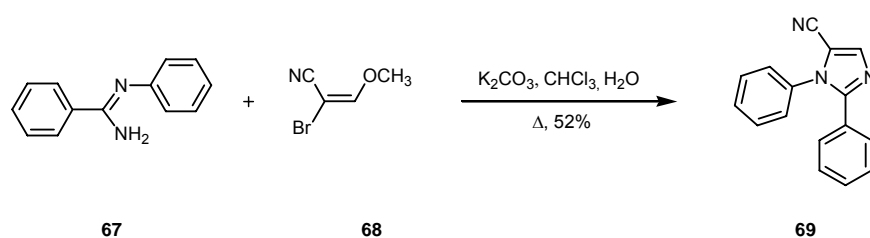
Anders als bei den vorab zitierten Autoren fällt hier Produkt **61** als Hydrobromid aus. Das Amidin **61** wurde mit  $K_2CO_3$  in die freie Verbindung überführt und mit Perchlorsäure in Essigsäureanhydrid in das Imidazoliumsalz **62** überführt (Schema 28). Bunge [260] beschreibt 1972 die Synthese von 4-(4-Nitrophenyl)-2-phenyl-1*H*-imidazol aus Benzamidin mit 2-Brom-1-(4-nitrophenyl)ethan-1-on in  $CHCl_3$  mit einer Ausbeute von 8%. Für ein zweiphasiges System aus  $CHCl_3$ /Kalilauge erhielt er für die gleiche Verbindung nur 2% Ausbeute. Krieg [261] weist ausdrücklich auf die Ausbeuteerhöhung von 30 - 40% bei der von ihm durchgeführten Cyclisierung von 2-Brom-1-phenylpropan-1-on mit Benzamidin Hydrochlorid in einem  $CHCl_3$ /Kalilauge-Gemisch mit zwei äquivalenten KOH, im Gegensatz zu  $CHCl_3$  als Lösungsmittel, hin. Das Verhältnis  $CHCl_3$  : Lauge betrug 1:0.8. Khanna [191, 199] beschreibt 1997 eine ähnliche Synthese in iso-Propanol. Er erhielt aus der Umsetzung von Amidin **63** mit  $\alpha$ -Bromketon **64** das 3-Hydroxy-2-imidazolin **65**, das durch Kochen mit *p*-Toluensulfonsäure in das analoge 1*H*-Imidazol **66** überführt werden musste (Schema 29).



Schema 29

Darüber hinaus wird in der Literatur über die Synthese von Amidinen oder analogen Strukturen mit  $\alpha$ -Bromketonen berichtet. Bender [262] und Lantos [263] beschreiben die Darstellung von 5,6-Diaryl-2,3-dihydroimidazo[2,1-*b*]thiazolen aus 2-Aminothiazolinen und  $\alpha$ -Bromdeoxybenzoinen mit  $K_2CO_3$  in Acetonitril. Callahan [264] berichtet über die Synthese von Dihydropyrroloimidazolen aus einem  $\alpha$ -Bromketon mit 2-Iminopyrrolidin unter Einsatz von  $Na_2CO_3$  in DMF. Seko [265] synthetisierte 2-Pyrrolylthiazole aus  $\alpha$ -Bromketonen und Pyrrol-2-carbothioamiden in Acetonitril unter Rückfluss. Andere Autoren [266, 267] beschreiben ebenfalls ausgehend von *C,N*-Diarylamidinen die Synthese von 2,4- bzw.

1,2,4,5-substituierten 1*H*-Imidazolen. Des Weiteren berichten Little und Webber [268] über die Synthese von 2-Amino-1*H*-imidazolen aus *N*-Acetylguanidin mit  $\alpha$ -Bromketonen in DMF bei Raumtemperatur oder in Acetonitril unter Rückfluss mit Ausbeuten zwischen 32% und 90%. Die in Schema 23 vorgestellte Reaktion wurde analog den von Pridgen [269] gewählten Reaktionsbedingungen zur Synthese des 1,2,5-trisubstituierten 1*H*-Imidazols **69**, ausgehend von einem Amidin **67** mit 2-Brom-3-methoxy-2-propennitril (**68**), durchgeführt (Schema 30). Der Autor weist dabei ausdrücklich auf die Notwendigkeit von H<sub>2</sub>O bei der Reaktion hin.

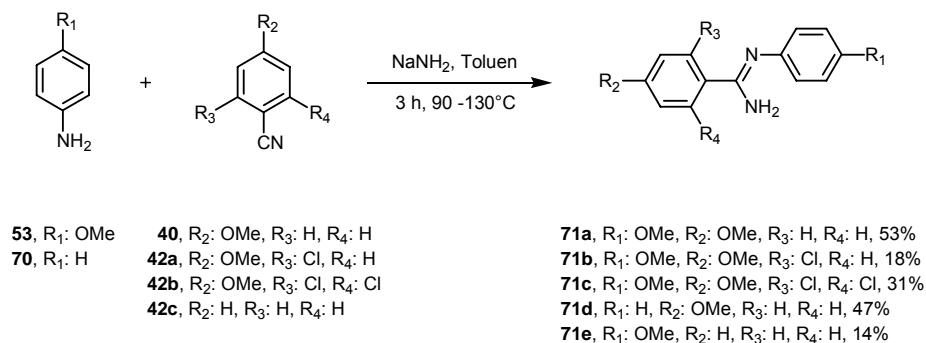


Schema 30

## 5.4 C,*N*-Diarylamidine

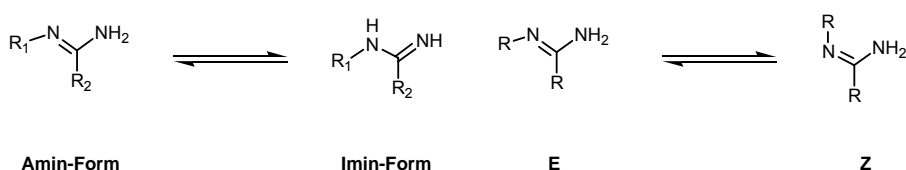
### 5.4.1 Synthese von C,*N*-Diarylamidinen

Für die Synthese von C,*N*-Diarylamidinen werden Phenylamine (**53**, **70**) mit Benzonnitrilen (**40**, **42a** - **42c**) unter Einsatz einer Base oder Lewis-Säure umgesetzt. Als Lewis-Säure findet AlCl<sub>3</sub> [270, 271, 272], als Base NaH [273] oder NaNH<sub>2</sub> [274, 275, 276, 277] Verwendung. Darüber hinaus stellte Ökubo [278] C,*N*-Diarylamidine aus Aryliminodimagnesiumbromid (ArN(MgBr)<sub>2</sub>) und Arylnitrilen dar. In der vorliegenden Synthese wurden die Amine in trockenem Toluol gelöst, mit NaNH<sub>2</sub> [275] versetzt und im Ölbad für 3 h bei 130 - 140°C unter Stickstoffatmosphäre gerührt (Schema 31). Der Reaktionsansatz wurde mit dem Nitril versetzt und weitere 3 h bei 90 - 140°C zur Reaktion gebracht. Das Produkt fiel entweder aus und konnte abgesaugt werden oder der Reaktionsansatz wurde in Wasser gegeben, gerührt, mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> extrahiert und säulenchromatographisch aufgereinigt. Auch das ausgefallene Produkt wurde in Wasser aufgenommen, gerührt und mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> extrahiert. Das gereinigte Amidin wurde durch Abdampfen des Lösungsmittels gewonnen. Die C,*N*-Diarylamidine wurden nicht wie in [275] beschrieben als Hydrochloride gefällt. Es wurden Ausbeuten zwischen 14% und 53% erzielt. Die für die Synthese eingesetzten Nitrile **40** und **42a** - **42c** wurden wie in Kapitel 4.2.1 beschrieben hergestellt.



Schema 31

Die Amidine können in zwei tautomeren Formen vorliegen (Schema 32, links). Mit der <sup>1</sup>H-NMR- und IR-Spektroskopie konnte für die hier dargestellten Amidine die Amin-Form verifiziert werden. Die Verbindungen **71a**, **71d** und **71e** zeigten im <sup>1</sup>H-NMR ein NH<sub>2</sub>-Signal bei 6.07 - 6.46 ppm. Dies stimmt mit der Literatur [279] überein, die für die Amidin-Aminogruppe von 2-Amino-*N*-arylbenzamidinen eine chemische Verschiebung von 5.5 - 6.3 ppm angibt. Für die chlorierten Derivate **71b** und **71c** wurde das NH<sub>2</sub>-Signal bei 9.50 ppm und 8.35 ppm detektiert. Der Grund dafür könnte eine intramolekulare H-Brücke zwischen der NH<sub>2</sub>-Gruppe und den Chloratomen sein. Allerdings zeigt nur die Verbindung **71b** eine deutliche Signalverbreiterung der C-aromatischen Protonen. Andere Autoren [280] geben für *N*-monosubstituierte Amidine wie *N*-Phenylbenzamidin im Gleichgewichtszustand einen Anteil der Amin-Form von 89% an. Für Amidine mit Alkylresten in der R<sub>1</sub>-Position wird hier die Imin-Form bevorzugt. Im IR-Spektrum wurden für die Verbindungen **71a**, **71b**, **71d** und **71e** im Bereich 3432 - 3474 cm<sup>-1</sup> die NH<sub>2</sub>-Valenzschwingung detektiert, was den Angaben in der Literatur entspricht [275].



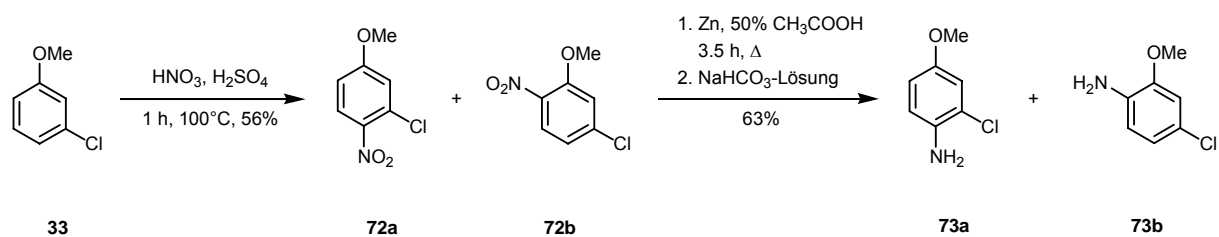
Schema 32

Neben der Imin-Amin-Tautomerie kann bei *N*-monosubstituierten Amidinen noch zwischen einem Z- und E-Isomer unterschieden werden (Schema 32, rechts). So wurde für *N*-4-Nitrophenylbenzamidin in der Kristallstruktur die Z-Konfiguration [281] gefunden bei der der 4-Nitrophenylring um 78.9° aus der Molekülebene gedreht ist, sodass das freie Elektronenpaar des Amins mit dem Aromaten konjugieren kann. Die Z- und E-Isomerie der

Amidine wurde auch in Lösung mit der  $^1\text{H}$ -,  $^{13}\text{C}$ - und  $^{15}\text{N}$ -NMR-Spektroskopie [282] untersucht.

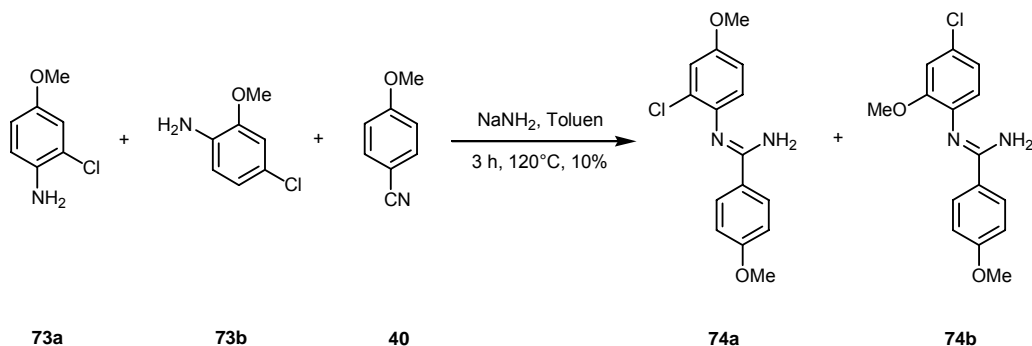
#### 5.4.2 Synthese von *N*-(2-Chlor-4-methoxyphenyl)-4-methoxybenzamidin und *N*-(4-Chlor-2-methoxyphenyl)-4-methoxybenzamidin

Für die Synthese von *N*-(2-Chlor-4-methoxyphenyl)-4-methoxybenzamidin (**74a**) wurde im ersten Schritt 3-Chloranisol (**33**) mit Nitriersäure zu 2-Chlor-4-methoxy-1-nitrobenzen (**72a**) und 4-Chlor-2-methoxy-1-nitrobenzen (**72b**) nitriert [248]. Es wurde ein Isomerengemisch im Verhältnis  $\approx 1:1$  ( $^1\text{H}$ -NMR) mit einer Ausbeute von 56% isoliert. Dieses Gemisch wurde mit Zink in 50%iger Essigsäure zu 2-Chlor-4-methoxyphenylamin (**73a**) und 4-Chlor-2-methoxyphenylamin (**73b**) reduziert [283]. Die Isomere wurden als Gemisch säulenchromatographisch mit einer Ausbeute von 63% gewonnen (Schema 33).



Schema 33

Für die Synthese des *N*-(2-Chlor-4-methoxyphenyl)-4-methoxybenzamidins (**74a**) wurde das 4-Methoxybenzonnitril (**40**) mit dem Isomerengemisch aus **73a** und **73b** nach der in Kapitel 5.4.1 beschriebenen Synthese zum Amidin umgesetzt. Es wurde ein Gemisch aus den Amidinen **74a** und **74b** als glasartige violette Substanz in einer Ausbeute von 10% gewonnen (Schema 34).



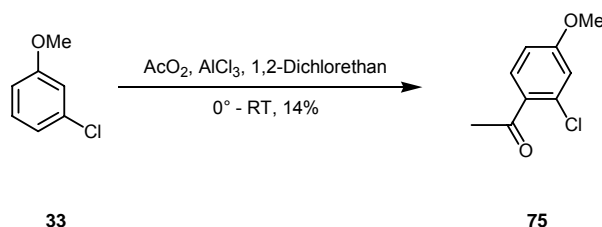
Schema 34

## 5.5 Synthese von Ketonen und $\alpha$ -Bromketonen

$\alpha$ -Bromketone wurden auf verschiedenen Reaktionswegen dargestellt. So wurde 1-(2,4-Dichlorphenyl)propan-1-on mit Tetrabutylammoniumtribromid zu 2-Brom-1-(2,4-dichlorphenyl)propan-1-on in einem  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ -Gemisch bei Raumtemperatur bromiert oder 1,3,5-Trichlorbenzen mit Bromacetyl bromid und  $\text{AlCl}_3$  zu 2-Brom-1-(2,4,6-trichlorphenyl)ethan-1-on acetyliert [284]. Darüber hinaus wurde 2-Brom-1-(2-chlor-4-trifluormethylphenyl)propan-1-on durch eine Kopplung aus Ethylmagnesium mit 2-Chlor-4-trifluormethylbenzonnitril in Diethylether bei Raumtemperatur und der Behandlung mit 10 N HCl hergestellt. Im Anschluss wurde eine Bromierung mit Tetrabutylammoniumtribromid durchgeführt [284].

### 5.5.1 Synthese von 1-(2-Chlor-4-methoxyphenyl)ethan-1-on mit Essigsäureanhydrid

Essigsäureanhydrid [248] wurde zu einer im Eisbad gekühlten Lösung aus  $\text{AlCl}_3$  in 1,2-Dichlorethan zugetropft. Im Anschluss erfolgte die Zugabe von 3-Chloranisol (**33**) unter Eiskühlung. Die Lösung wurde danach bei Raumtemperatur gerührt (Schema 35).



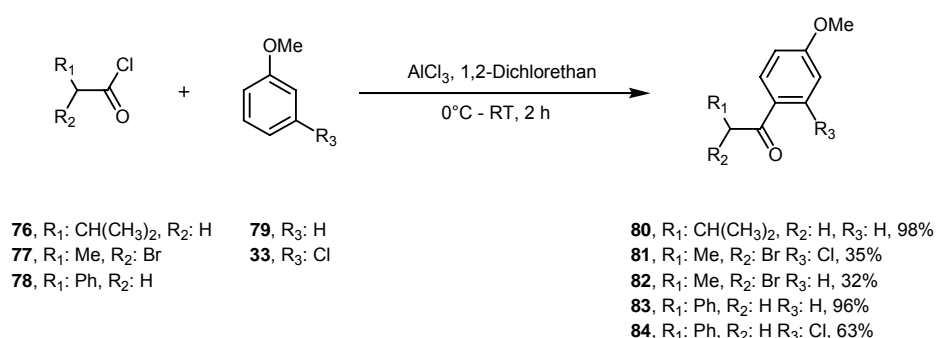
Schema 35

Die Reaktion wurde durch Eintrag der Lösung in eine Mischung aus Eis und konz. HCl beendet. Die organische Phase wurde abgetrennt und die wässrige Lösung aufgearbeitet. Der gewonnene Rückstand wurde an Kieselgel chromatographiert. Verbindung **75** wurde mit Hilfe der <sup>1</sup>H-NMR-Spektroskopie und Inkrementberechnungen identifiziert [285].



### 5.5.2 Synthese von 1-Phenylketonen und 1-Phenyl- $\alpha$ -bromketonen durch Friedel-Craft's-Acylierung

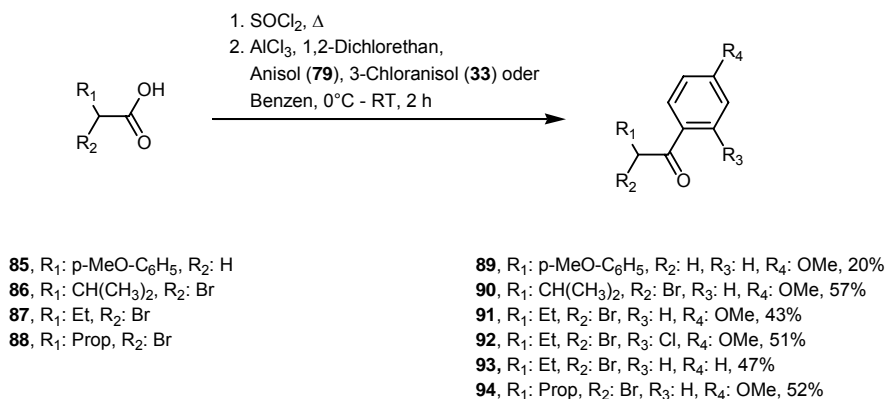
Die Säurechloride **76** - **78** wurden zu einer im Eisbad gekühlten Lösung aus  $\text{AlCl}_3$  in 1,2-Dichlorethan zugetropft [248]. Im Anschluss erfolgte die Zugabe der Anisole **33** und **79** (Schema 36). Nach 2-stündiger Reaktionszeit ( $0^\circ\text{C} \rightarrow \text{RT}$ ) wurden die Ansätze in eine Mischung aus Eis und konz. HCl eingetragen. Die wässrigen Lösungen wurden aufgearbeitet und die Phenone nach Abdampfen des Lösungsmittels als farblose amorphe Substanz (**83**) oder Öl (**80**) gewonnen. Die Propanone **81** und **82** sowie Verbindung **84** wurden chromatographisch aufgereinigt. Es wurden Ausbeuten zwischen 32% und 98% erzielt.



Schema 36

### 5.5.3 Darstellung von 1-Phenylketonen und 1-Phenyl- $\alpha$ -bromketonen aus Carbonsäuren

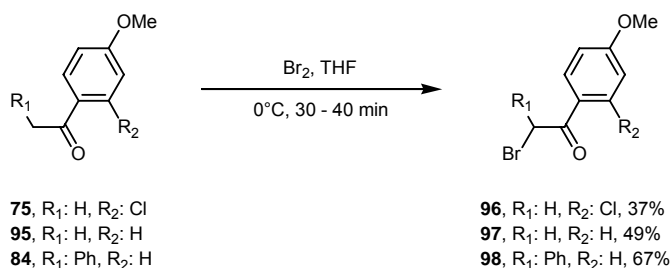
Für die Darstellung weiterer  $\alpha$ -Bromketone wurden ausgehend von Carbonsäuren die Säurechloride hergestellt [248], die wie in Kapitel 5.5.2 beschrieben nach der Friedel-Craft's-Acylierung mit Anisol (**79**) und 3-Chloranisol (**33**) umgesetzt wurden. Die Carbonsäuren wurden mit  $\text{SOCl}_2$  im Verhältnis 1:1 unter Rückfluss bis zur Beendigung der Gasentwicklung, aber vor Eintritt einer Verfärbung, gekocht. Die Säurechloride wurden nicht isoliert, sondern der Reaktionsansatz mit einem Eisbad gekühlt und direkt mit 1,2-Dichlorethan und mit  $\text{AlCl}_3$  versetzt. Zu dieser Suspension wurden die Anisole gegeben (Schema 37). Die Aufarbeitung erfolgte wie in Kapitel 5.5.2 beschrieben. Alle Phenone wurden an Kieselgel chromatographiert und als farblose Öle oder amorphe Substanzen gewonnen. Für 1,2-Bis-(4-methoxyphenyl)ethan-1-on (**89**) wurde die niedrigste Ausbeute von 20% und für 2-Brom-3-methyl-1-(4-methoxyphenyl)butan-1-on (**90**) die höchste Ausbeute mit 57% erzielt.



Schema 37

#### 5.5.4 Bromierung von 1-(2-Chlor-4-methoxyphenyl)ethan-1-on, 1-(4-Methoxyphenyl)-2-phenylethan-1-on und 1-(4-Methoxyphenyl)ethan-1-on

Zur Darstellung der  $\alpha$ -Bromketone aus den Verbindungen **75**, **95** und **84** wurden die Ketone in trockenem THF [286] gelöst und mit einer Spatelspitze AlCl<sub>3</sub> versetzt. Zu der eisgekühlten Lösung wurde ein Äquivalent Br<sub>2</sub> zugetropft und unter weiterer Kühlung gerührt. Das Lösungsmittel wurde abgedampft (Temp. < 30°C), der Rückstand mit 1%iger NaCl-Lösung versetzt, gerührt und die wässrige Lösung mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> extrahiert (Schema 38). Es wurden Öle isoliert, aus denen nach mehreren Tagen die Verbindungen als farblose Kristalle auskristallisierten. Für Verbindung **96** wurde eine Ausbeute von 37%, für **97** von 49% und für **98** von 67% erzielt.

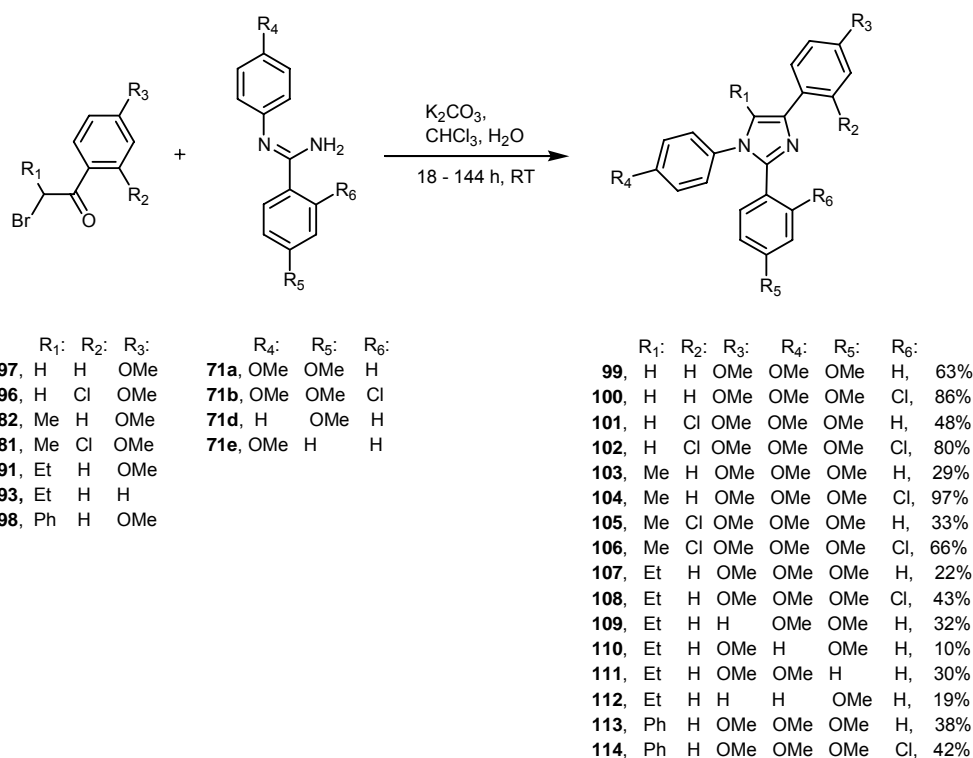


Schema 38

## 5.6 Synthese von unsymmetrischen 1*H*-Imidazolen

### 5.6.1 Cyclisierung von *C,N*-Diarylamidinen mit $\alpha$ -Bromketonen zu unsymmetrischen tri- und tetraarylierten 1*H*-Imidazolen

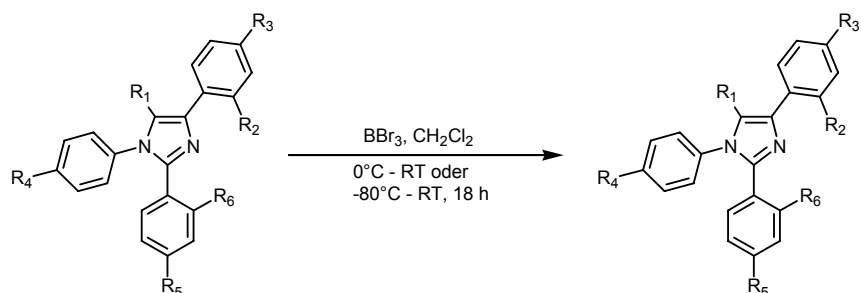
Wie in Kapitel 5.3 beschrieben, wurden die  $\alpha$ -Bromketone mit den *C,N*-Diarylamidinen in einem Chloroform/Wasser-Gemisch in Anwesenheit von  $K_2CO_3$  bei Raumtemperatur zur Reaktion gebracht (Schema 39). Nach der säulenchromatographischen Aufreinigung wurden die Substanzen in Ausbeuten zwischen 10% und 97% erhalten. Die Reaktionszeit variierte zwischen 18 h und 144 h. Das Amidin wurde mit den  $\alpha$ -Bromketonen und  $K_2CO_3$  in den meisten Fällen im Verhältnis 1:1:3 umgesetzt. In den Reaktionen wurde bis zu 1 g Amidin eingesetzt. Für alle Ansätze bis zu 700 mg wurden 3.00 ml  $CHCl_3$  und 0.50 ml  $H_2O$  als Lösungsmittelgemisch verwendet. Bei Reaktionsansätzen mit mehr als 700 mg Amidin verschlechterte sich die Ausbeute. Wurde das Reaktionsgemisch unter Rückfluss gekocht, konnte kein schnellerer Reaktionseintritt und keine Erhöhung der Ausbeute festgestellt werden.



Schema 39

### 5.6.2 Etherspaltung der methoxylierten 1*H*-Imidazole (I)

Alle synthetisierten 1*H*-Imidazole wurden mit BBr<sub>3</sub> in trockenen CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> entschützt (Kap. 4.4, Schema 40). Die Reaktionen wurden bei 0°C begonnen und dann 18 h weitergeführt, mit Ausnahme der Verbindungen **110** und **112** (-80°C → RT).



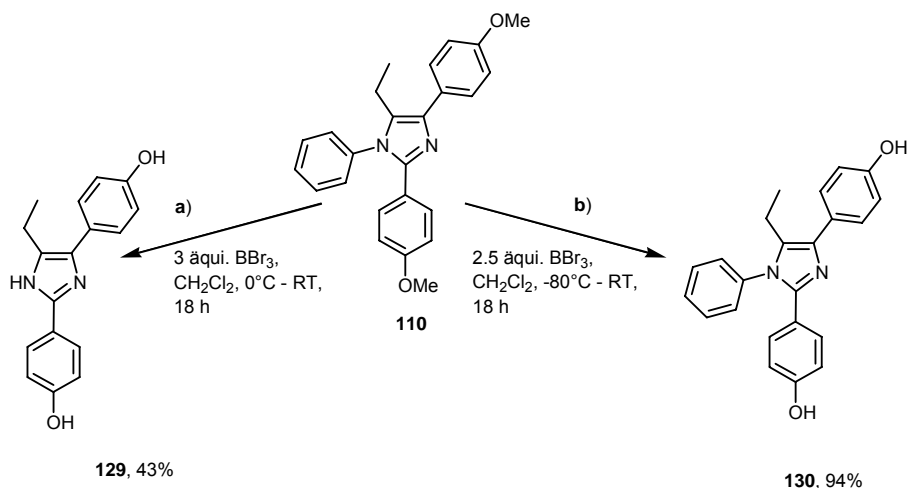
	R <sub>1</sub> :	R <sub>2</sub> :	R <sub>3</sub> :	R <sub>4</sub> :	R <sub>5</sub> :	R <sub>6</sub> :
<b>99</b> ,	H	H	OMe	OMe	OMe	H
<b>100</b> ,	H	H	OMe	OMe	OMe	Cl
<b>101</b> ,	H	Cl	OMe	OMe	OMe	H
<b>102</b> ,	H	Cl	OMe	OMe	OMe	Cl
<b>103</b> ,	Me	H	OMe	OMe	OMe	H
<b>104</b> ,	Me	H	OMe	OMe	OMe	Cl
<b>105</b> ,	Me	Cl	OMe	OMe	OMe	H
<b>106</b> ,	Me	Cl	OMe	OMe	OMe	Cl
<b>107</b> ,	Et	H	OMe	OMe	OMe	H
<b>108</b> ,	Et	H	OMe	OMe	OMe	Cl
<b>109</b> ,	Et	H	H	OMe	OMe	H
<b>111</b> ,	Et	H	OMe	OMe	H	H
<b>112</b> ,	Et	H	H	H	OMe	H
<b>113</b> ,	Ph	H	OMe	OMe	OMe	H
<b>114</b> ,	Ph	H	OMe	OMe	OMe	Cl

	R <sub>1</sub> :	R <sub>2</sub> :	R <sub>3</sub> :	R <sub>4</sub> :	R <sub>5</sub> :	R <sub>6</sub> :	
<b>115</b> ,	H	H	OH	OH	OH	H	98%
<b>116</b> ,	H	H	OH	OH	OH	Cl	94%
<b>117</b> ,	H	Cl	OH	OH	OH	H	89%
<b>118</b> ,	H	Cl	OH	OH	OH	Cl	95%
<b>119</b> ,	Me	H	OH	OH	OH	H	36%
<b>120</b> ,	Me	H	OH	OH	OH	Cl	67%
<b>121</b> ,	Me	Cl	OH	OH	OH	H	85%
<b>122</b> ,	Me	Cl	OH	OH	OH	Cl	78%
<b>123</b> ,	Et	H	OH	OH	OH	H	39%
<b>124</b> ,	Et	H	OH	OH	OH	Cl	95%
<b>125</b> ,	Et	H	H	OH	OH	H	96%
<b>18</b> ,	Et	H	OH	OH	H	H	67%
<b>126</b> ,	Et	H	H	H	OH	H	60%
<b>127</b> ,	Ph	H	OH	OH	OH	H	75%
<b>128</b> ,	Ph	H	OH	OH	OH	Cl	67%

Schema 40

Die Ansätze wurden nach Beendigung der Reaktion unter Eiskühlung mehrmals mit einem trockenen MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-Gemisch versetzt und die Methylgruppen als Borsäuretrimethylester abgedampft (Temp. < 30°C). Im Anschluss wurden die Reaktionsrückstände säulenchromatographisch aufgearbeitet. Es wurden Ausbeuten von 36 - 98% erzielt.

Bei dem 1*H*-Imidazol **110** kam es bei einem 3-fachen Überschuss an BBr<sub>3</sub> und einer Anfangstemperatur von 0°C zu einer Abspaltung des Phenylrings an N(1). Aus diesem Ansatz wurde 5-Ethyl-2,4-bis(4-hydroxyphenyl)-1*H*-imidazol (**129**) isoliert (Schema 41). Wurde die Reaktion mit einem 2.5-fachen Überschuss an BBr<sub>3</sub> und einer Temperatur von -80°C begonnen, so entstand das demethylierte 1,2,4-triarylierte 1*H*-Imidazol **130**.

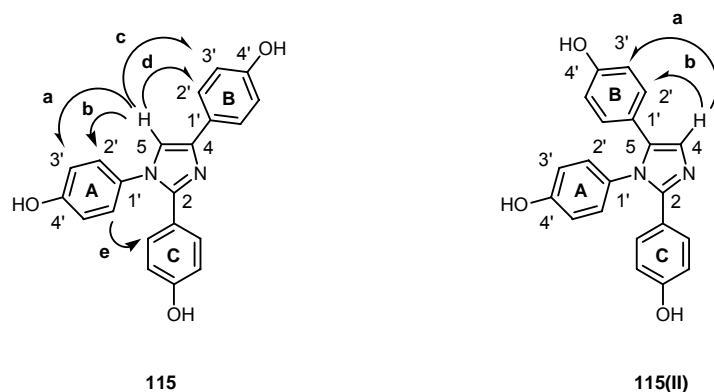


Schema 41

### 5.6.3 Strukturaufklärung von 1,2,4-Triaryl-1*H*-imidazolen

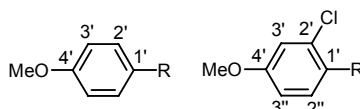
#### 5.6.3.1 Strukturaufklärung von 1,2,4-Tris(4-hydroxyphenyl)-1*H*-imidazol

Bei der Cyclisierung von 2-Brom-1-aryllalkan-1-onen mit *C,N*-Diarylamidinen können zwei Isomere entstehen, ein in Position C(4) oder C(5) aryliertes 1*H*-Imidazol. Um die Struktur der Verbindung **115**<sup>3)</sup> aufzuklären wurde ein NOESY-Spektrum in [D<sub>6</sub>]DMSO aufgenommen. Bei dem Isomer **115** ist ein Kreuzpeak des Protons an der Position C(5) mit den Protonen in den Positionen C(A<sub>2</sub>) (**b**), C(A<sub>3</sub>) (**a**), C(B<sub>2</sub>) (**d**) und C(B<sub>3</sub>) (**c**) zu erwarten. Das Isomer **115(II)** hingegen sollte nur zwei Kreuzsignale des Protons an C(4) zu den Positionen H-C(B<sub>2</sub>) (**a**) und H-C(B<sub>3</sub>) (**b**) am Phenylring **B** in der C(5) Position zeigen (Schema 42).



Schema 42

<sup>3)</sup> Unabhängig von der systematischen Nomenklatur wurde bei der Auswertung der NMR-Untersuchungen für die unchlorierten bzw. chlorierten Aryle **A**, **B**, **C** sowie **D** (Kap. 7.2) folgende Nummerierung verwendet:



R: 1*H*-Imidazol, 2-Imidazolin,  
Ethan-1,2-diamin,  
=CHNC(Ary)NCH=, -NC(Ary)NH<sub>2</sub>

In Abbildung 11 ist das NOESY-Spektrum der Verbindung **115** abgebildet. Die Signale der Protonen wurden durch Auswertung weiterer Spektren (Kap. 7.2.1, 7.2.2) und tentativ zugeordnet. Man findet neben den diagonalen Kreuzsignalen und den Signalen der ortho-ständigen aromatischen Protonen innerhalb der Ringe zwei weitere Signale. Dabei handelt es sich um einen Sättigungstransfer zwischen dem 1*H*-Imidazolring-ständigen Wasserstoffatom und H-C(B<sub>3'</sub>) am Arylring **B** (**c**) sowie H-C(A<sub>2'</sub>) am Ring **A** (**b**). Der Sättigungstransfer zwischen H-C(5) und H-C(B<sub>2'</sub>) (**d**) ist aufgrund seiner Lage unter den diagonalen Kreuzsignalen nicht zu erkennen. Das Signal von H-C(5) mit H-C(A<sub>3'</sub>) (**a**) ist nur sehr schwach zu erkennen. Eine mögliche Kopplung zwischen H-C(A<sub>2'</sub>) und H-C(C<sub>2'</sub>) ist bei der hier verwendeten Darstellungsform nicht zu erkennen.

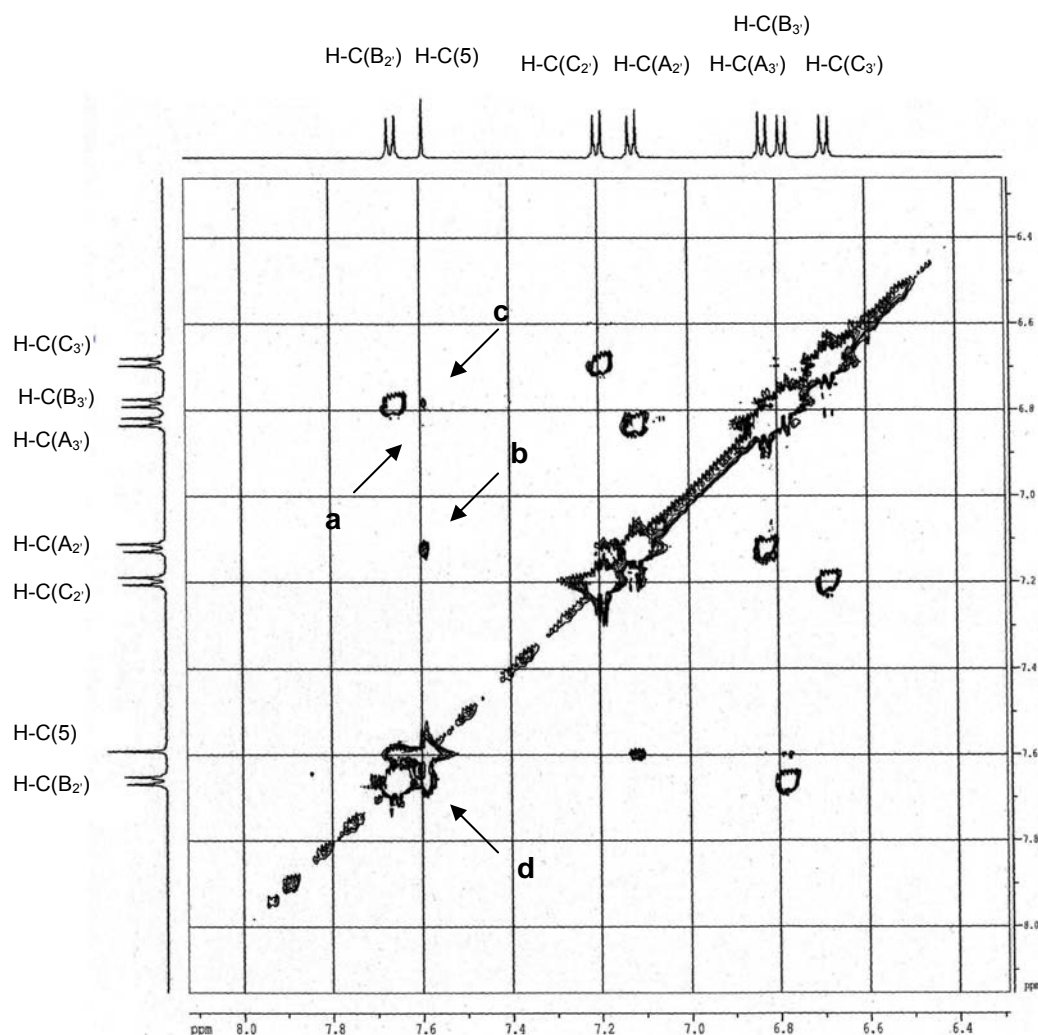
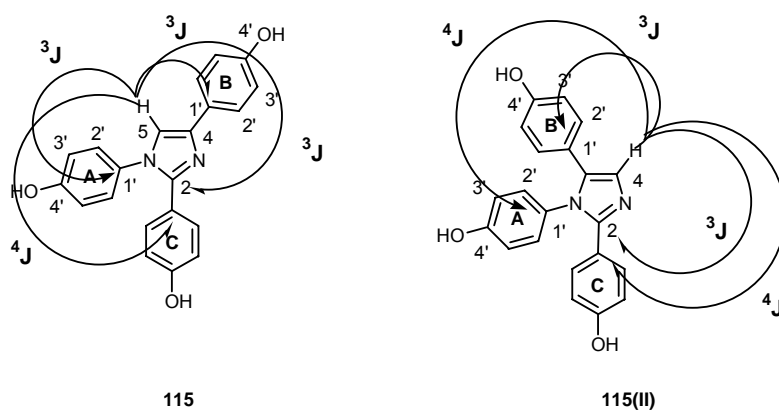


Abbildung 11. NOESY-Spektrum der Verbindung **115** in [D<sub>6</sub>]DMSO (300 K).

Charakteristischer Sättigungstransfer des Protons C(5) mit benachbarten aromatischen Protonen (**c**, **b**). Die Signale **d** und **a** zeigen weitere zu erwartende Relaxationen.

Zur weiteren Untersuchung wurden von der Verbindung **115**  $^{13}\text{C}$ -entkoppelte HMBC-Spektren aufgenommen. Dabei können je nach eingestrahelter Energie unterschiedliche [ $^{13}\text{C} \ ^1\text{H}$ ] Kopplungen detektiert werden. Bei dem Isomer **115** sind ausgehend von H-C(5) drei  $^3\text{J}$ -Kopplungen ( $^3\text{J} [\text{C}(\text{B}_{1'}) \text{H-C}(5)]$ ,  $^3\text{J} [\text{C}(\text{A}_{1'}) \text{H-C}(5)]$ ,  $^3\text{J} [\text{C}(2) \text{H-C}(5)]$ ) und eine  $^4\text{J} [\text{C}(\text{C}_{1'}) \text{H-C}(5)]$ -Kopplung zu erwarten. Das Isomer **115(II)** dagegen sollte zwei charakteristische  $^3\text{J}$ -Kopplungen ( $^3\text{J} [\text{C}(\text{B}_{1'}) \text{H-C}(5)]$ ,  $^3\text{J} [\text{C}(2) \text{H-C}(5)]$ ) und  $^4\text{J}$ -Kopplungen ( $^4\text{J} [\text{C}(\text{A}_{1'}) \text{H-C}(5)]$ ,  $^4\text{J} [\text{C}(\text{C}_{1'}) \text{H-C}(5)]$ ) aufweisen (Schema 43). In einem ersten Experiment wurde mit einem Puls für eine Resonanzfrequenz von  $\approx 2$  Hz gearbeitet, das Spektrum ist in Abbildung 12 zu sehen. Bei dieser Frequenz sind  $^3\text{J}$ - und  $^4\text{J}$ -Kopplungen zu erwarten. Das Signal **1** kann als  $^4\text{J}$ -Kopplung zwischen H-C(5) und C(C<sub>1'</sub>) (**115**) oder zwischen H-C(4) und C(C<sub>1'</sub>) (**115(II)**) interpretiert werden, die Signale **2** und **4** als  $^3\text{J}$ -Kopplungen (**2**:  $^3\text{J} [\text{C}(\text{B}_{1'}) \text{H-C}(5)]$  **115** oder  $^3\text{J} [\text{C}(\text{B}_{1'}) \text{H-C}(4)]$  **115(II)**; **4**:  $^3\text{J} [\text{C}(2) \text{H-C}(5)]$  **115** oder  $^3\text{J} [\text{C}(2) \text{H-C}(4)]$  **115(II)**). Aufgrund der Tatsache, dass in diesem Spektrum  $^3\text{J}$  und  $^4\text{J}$ -Kopplungen nicht unterschieden werden können, ist es nicht möglich, die Kopplung **3** eindeutig zuzuordnen. Im Falle einer  $^3\text{J}$ -Kopplung würde es sich um die Kopplung zwischen H-C(5) und C(A<sub>1'</sub>) handeln, was für die Verbindung **115** sprechen würde. Läge eine  $^4\text{J}$ -Kopplung vor, müsste man dieses Signal als Resonanz zwischen H-C(4) und C(A<sub>1'</sub>) im Isomer **115(II)** interpretieren. Da die Signale **1**, **2** und **4** in beiden Isomeren zu erwarten sind, aber eine eindeutige Zuordnung der Kopplung bei **3** nicht möglich ist, wurde ein weiteres HMBC-Spektrum bei einer Frequenz von  $\approx 4$  Hz aufgenommen (Abb. 13). Es treten neue  $^3\text{J}$ -Kopplungen zwischen H-C(B<sub>2'</sub>) und C(4) (**5**) und H-C(C<sub>2'</sub>) und C(2) (**6**) auf.



Schema 43

Das in Abbildung 12 als  $^3\text{J}$ -Kopplung zugeordnete Signal **4** ist auch in Abbildung 13 zu erkennen. Die  $^3\text{J}$ -Kopplung **2** tritt nicht mehr auf. Die  $^4\text{J}$ -Kopplung **1** ist nur noch sehr schwach ausgeprägt. Wobei die Kopplung bei **1** auch in Abbildung 12 stärker ausgeprägt ist als die  $^3\text{J}$ -Kopplung **2**. Aufgrund der Tatsache, dass das Signal **3** bei der höheren Frequenz

so deutlich zu Tage tritt, während die  $^4J$ -Kopplung fast nicht mehr zu detektieren ist, wurde es als  $^3J$ -Kopplungen identifiziert. Damit lässt sich die Kopplung zwischen H-C(5) und H-C(A<sub>1</sub>) in der Verbindung **115** in Einklang bringen. Dass es sich bei dem Signal **3** um eine Kopplung zwischen H-C(5) und H-C(C<sub>2</sub>) handelt, kann ausgeschlossen werden, da es sich hierbei um eine  $^5J$ -Kopplung handeln würde.

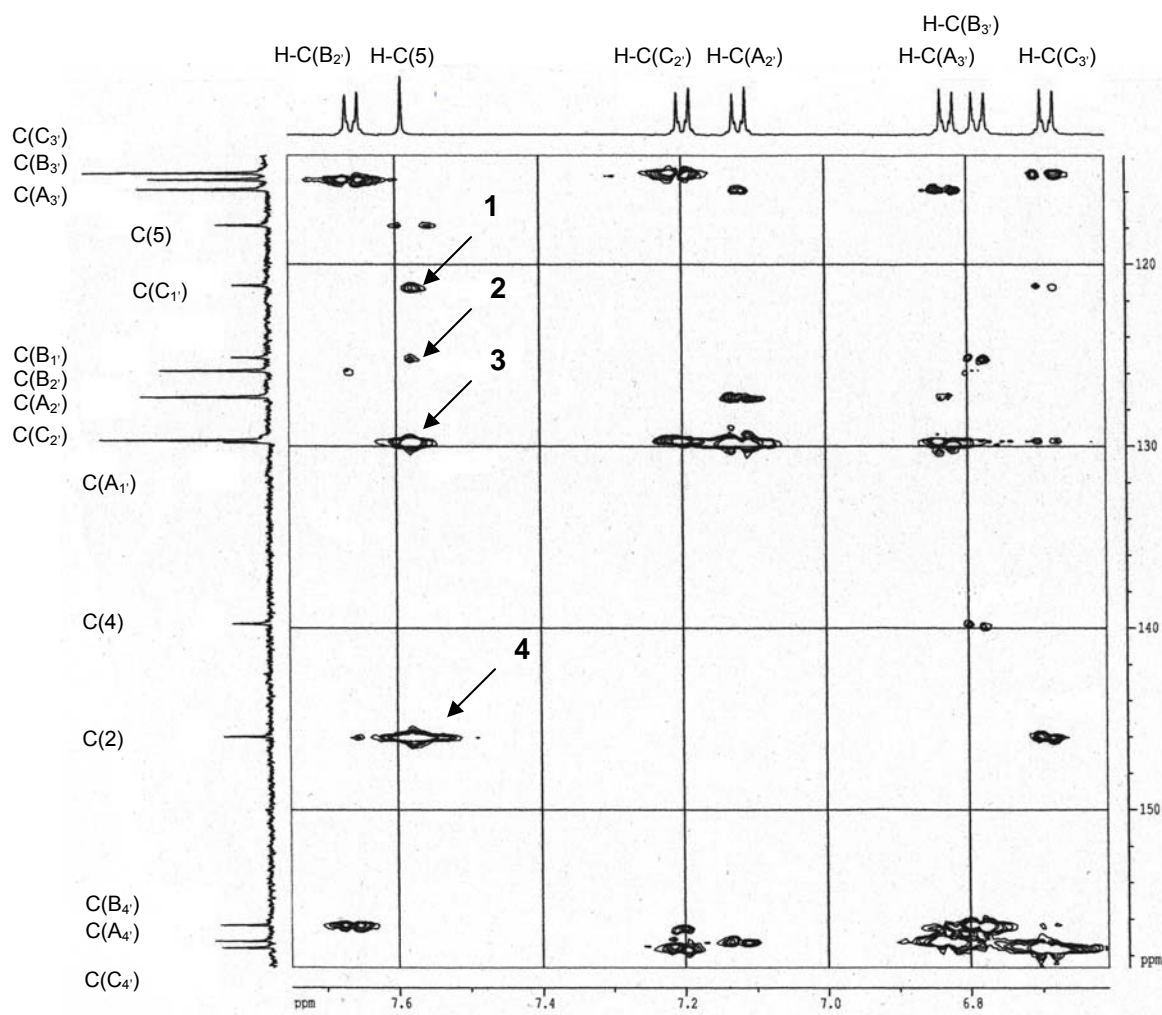


Abbildung 12. HMBC-Spektrum ( $\approx 2$  Hz) von 1,2,4-Tris(4-hydroxyphenyl)-1*H*-imidazol (**115**) in [D<sub>6</sub>]DMSO (300 K). Charakteristische  $^4J$ -Kopplung (**1**:  $^4J$  [C(C<sub>1</sub>) H-C(5)] (Verbindung **115**) oder  $^4J$  [C(C<sub>1</sub>) H-C(4)] (Isomer **115(II)**)) und  $^3J$ -Kopplungen (**2**:  $^3J$  [C(B<sub>1</sub>) H-C(5)] (Verbindung **115**) oder  $^3J$  [C(B<sub>1</sub>) H-C(4)] (Isomer **115(II)**); **4**:  $^3J$  [C(2) H-C(5)] (Verbindung **115**) oder  $^3J$  [C(2) H-C(4)] (Isomer **115(II)**)). Bei dem Signal **3**: kann es sich um eine  $^3J$  [C(A<sub>1</sub>) H-C(5)]-Kopplung (Verbindung **115**) oder eine  $^4J$  [C(A<sub>1</sub>) H-C(4)]-Kopplung (Isomer **115(II)**) handeln.



Die HMBC-Untersuchungen stehen damit in Einklang mit dem Ergebnis der NOESY-Messung. Bei der Cyclisierung von 2-Brom-1-(4-hydroxyphenyl)ethan-1-on (**97**) mit *N*-(4-Methoxyphenyl)-4-methoxybenzamidine (**71a**) entsteht unter den in Kapitel 5.3 beschriebenen Bedingungen das in Positionen C(1), C(2) und C(4) triarylierte 1*H*-Imidazol **115**.

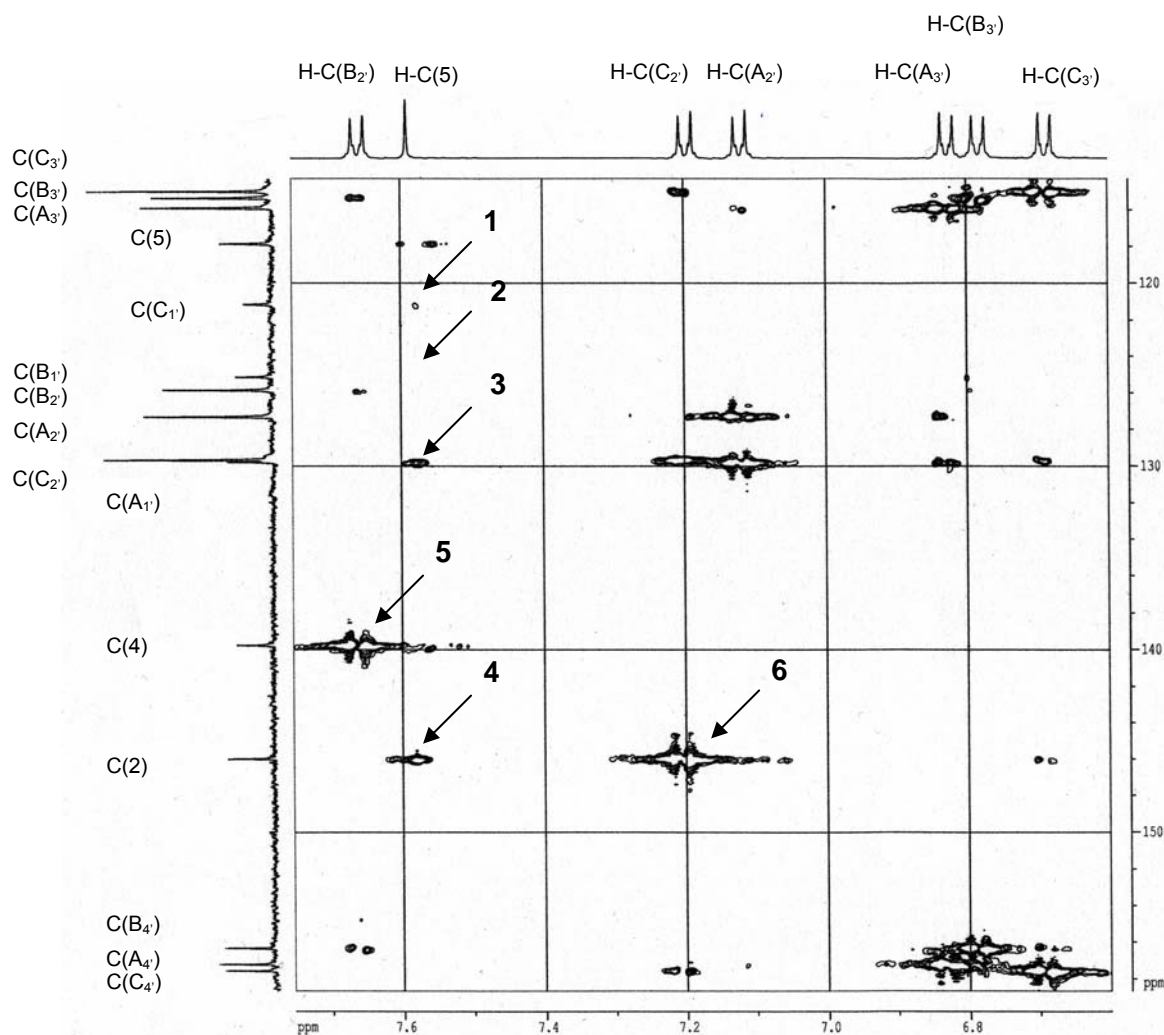


Abbildung 13. HMBC-Spektrum ( $\approx 4$  Hz) von 1,2,4-Tris(4-hydroxyphenyl)imidazol (**115**) in  $[\text{D}_6]\text{DMSO}$  (300 K). Nur noch sehr schwach ausgeprägte  $^4\text{J}$ -Kopplung ( $^4\text{J} [\text{C}(\text{C}_1) \text{H-C}(5)]$ ) (**1**). Die  $^3\text{J}$ -Kopplung ( $^3\text{J} [\text{C}(2) \text{H-C}(5)]$ ) (**4**) hat gegenüber dem HMBC-Spektrum bei  $\approx 2$  Hz an Intensität verloren. Es treten neue starke  $^3\text{J}$ -Kopplungen zwischen  $\text{H-C}(\text{B}_2)$  und  $\text{C}(4)$  (**5**) und  $\text{H-C}(\text{C}_2)$  und  $\text{C}(2)$  (**6**) hinzu. Das Signal **3** wurde als  $^3\text{J}$ -Kopplung ( $^3\text{J} [\text{C}(\text{A}_1) \text{H-C}(5)]$ ) identifiziert. Das Kreuzsignal bei **2** tritt nicht mehr auf.

Anhand der HMBC-Spektren wurde die Zuordnung der  $^{13}\text{C}$ -Signale vorgenommen (Kap. 7.2).

### 5.6.3.2 Strukturaufklärung von 2-(2-Chlor-4-hydroxyphenyl)-5-ethyl-1,4-bis(4-hydroxyphenyl)-1*H*-imidazol

In analoger Weise zu Verbindung **115**, wurde auch das in Position C(5) ethylierte und an Ring **C** in Position C(C<sub>2'</sub>) chlorierte 1*H*-Imidazol **124** auf seine Struktur hin untersucht (Schema 44). Zur Aufklärung der Verbindung und zur Zuordnung der <sup>13</sup>C-Signale wurden NOESY- und HMBC-Spektren (Kap. 7.2) aufgenommen. Abbildung 14 zeigt den Sättigungstransfer in einem Bereich von 6.3 - 7.8 ppm. Es ist eine Signalintensitätsänderung der ortho-ständigen Protonen an den Ringen **A** (1) und **B** (2) zu erkennen. Daneben zeigt das Spektrum ein Signal für die Resonanz zwischen dem Duplett H-C(C<sub>2</sub>) und der *dd*-Multiplizität des Protons an C(C<sub>3</sub>) (3).

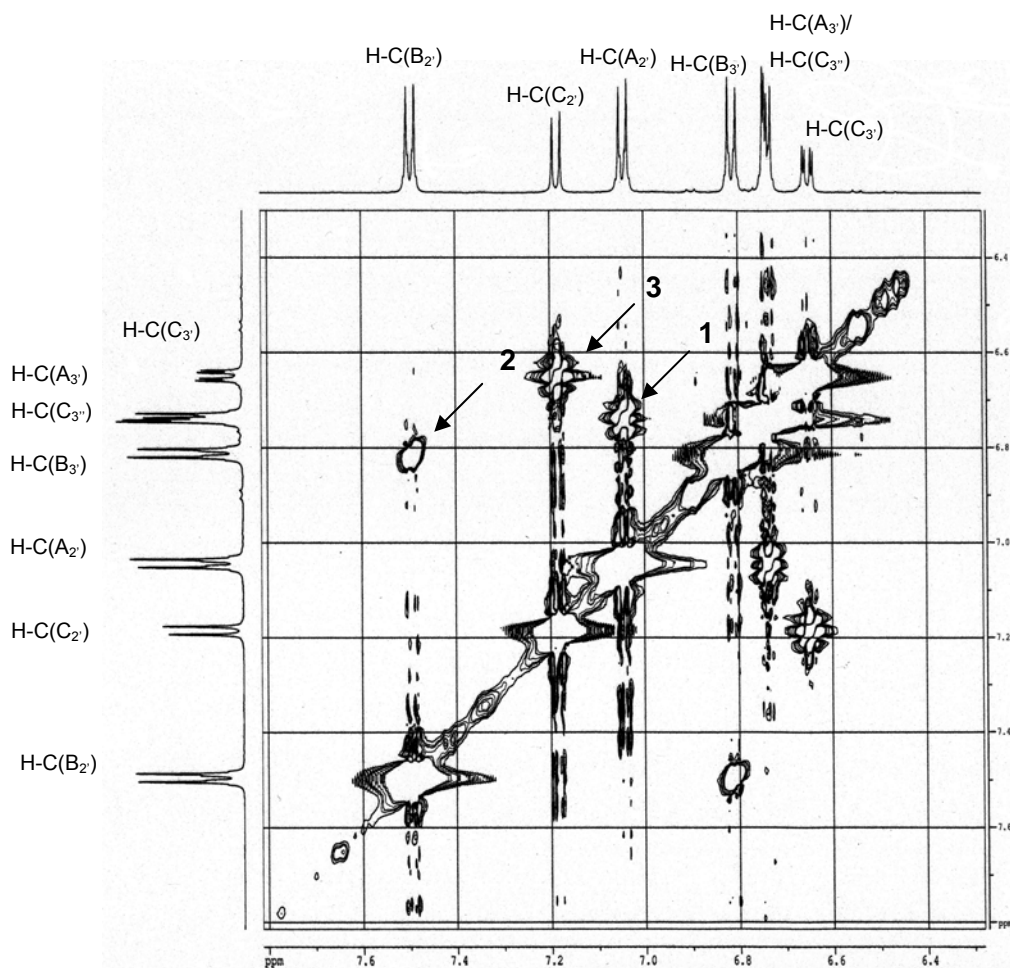
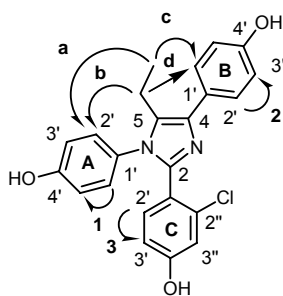


Abbildung 14. NOESY-Spektrum der Verbindung **124** in einem Bereich von 6.3 - 7.8 ppm in [D<sub>6</sub>]DMSO (300 K). Charakteristischer Sättigungstransfer der aromatischen Protonen an den Ringen **A** (1) und **B** (2). **3** zeigt die Relaxation zwischen den ortho-ständigen Protonen am Ring **C**.



124

Schema 44

Der Ausschnitt des NOESY-Spektrums mit der chemischen Verschiebung von 5.8 - 8.0 ppm mit dem Bereich von 0.7 - 3.6 ppm (Abb. 15) zeigt die Relaxation zwischen den Protonen der Ethylgruppe und den aromatischen Protonen der Ringe **A** und **B**.

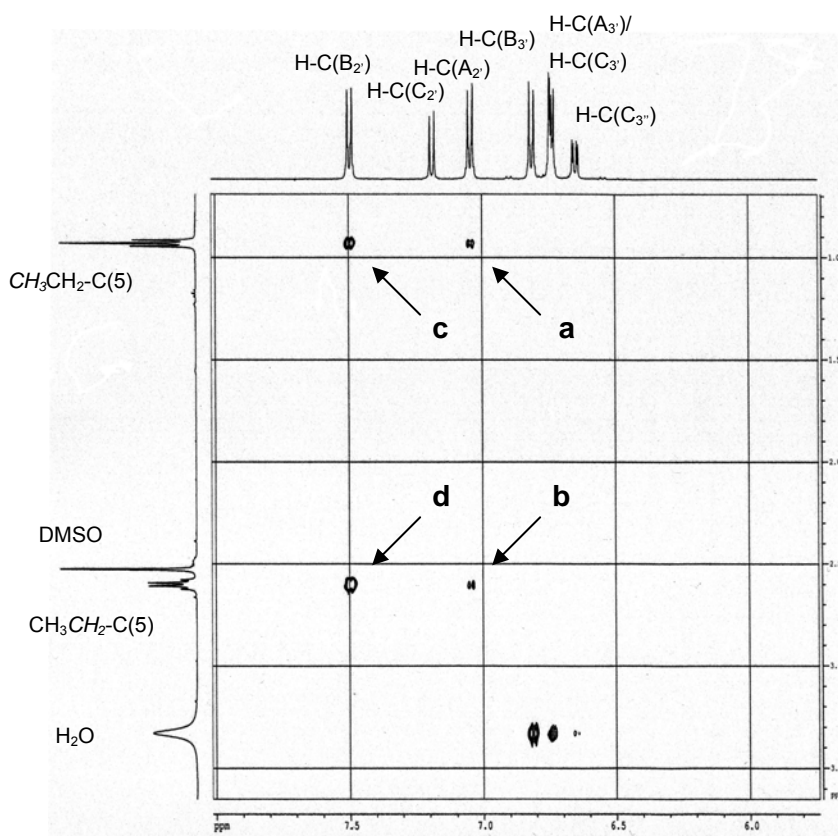
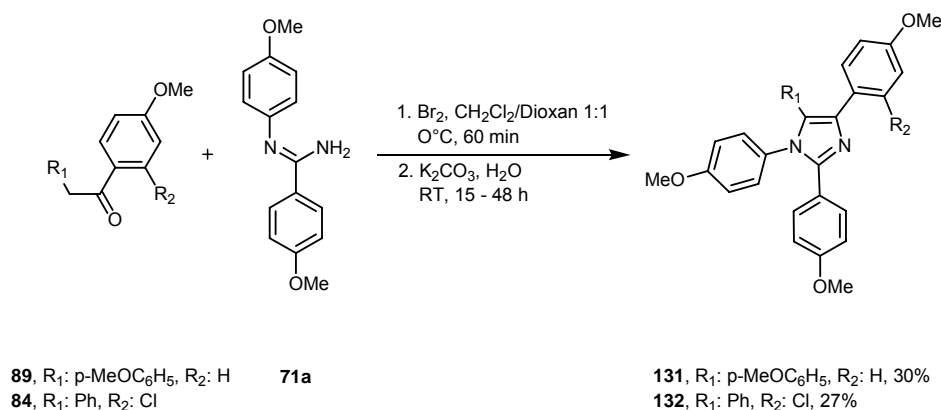


Abbildung 15. NOESY-Spektrum der Verbindung **124** in  $[D_6]$ DMSO (300 K), in einem Bereich von 5.8 - 8.0 ppm mit dem Bereich von 0.7 - 3.6 ppm. Sättigungstransfer der methylischen (**a**, **c**) und methylenischen (**b**, **d**) Protonen der Ethylgruppe an C(5) mit den Protonen an C(A<sub>2</sub>) (**a**, **b**) und C(B<sub>2</sub>) (**c**, **d**) der Ringe **A** und **B**.

Es ist ein Sättigungstransfer zwischen den Protonen der Methylgruppe und den Wasserstoffatomen beider Ringe **A** und **B** in der Position 2' zu erkennen (**a**, **c**). In gleicher Weise zeigt das Quartuplett der Methylengruppe ein Signal mit den Dupletts von H-C(A<sub>2</sub>) **b** und H-C(B<sub>2</sub>) **d**. Die gefundenen Signale zeigen eine Ethylierung in der Position 5 an.

#### 5.6.4 Cyclisierung von *C,N*-Diarylamidinen mit Ketonen zu unsymmetrischen 1*H*-Imidazolen in einer Einpot-Reaktion

Neben der Synthese mit  $\alpha$ -Bromketonen wurden auch direkt Ketone zur Cyclisierung eingesetzt. In der vorliegenden Arbeit wurden 1,2-Bis-(4-methoxyphenyl)ethan-1-on (**89**) und 1-(2-Chlor-4-methoxyphenyl)-2-phenylethan-1-on (**84**) in einem CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/Dioxan-Gemisch im Verhältnis 1:1 [287] gelöst und mit Br<sub>2</sub> bei 0°C bromiert. Nach Aufklaren der Reaktionslösungen wurden die Ansätze ohne weitere Aufarbeitung, mit K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, H<sub>2</sub>O und dem Amidin **71a** versetzt (Schema 45). Auf diese Weise wurden bei Raumtemperatur die 1,2,4,5-tetraarylierten 1*H*-Imidazole **131** (30%) und **132** (27%) dargestellt.

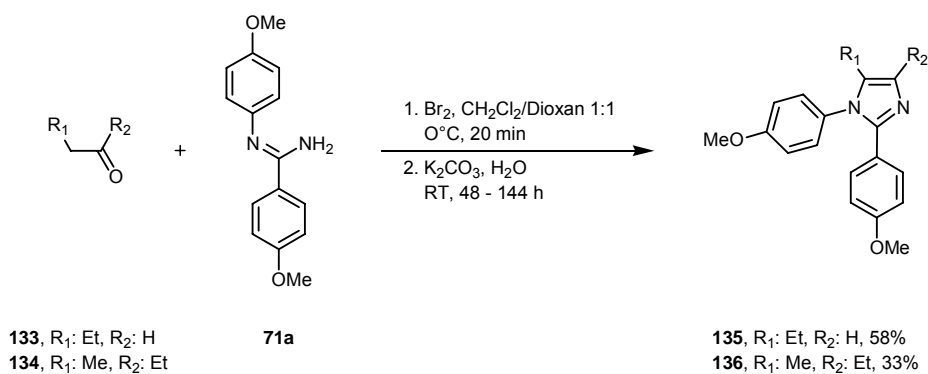


Schema 45

#### 5.6.5 Cyclisierung von *C,N*-Diarylamidin mit Butanal und Pentan-3-on zu unsymmetrischen, in den Positionen C(5) bzw. C(4) und C(5) alkylierten 1*H*-Imidazolen in einer Einpot-Reaktion

Nach der unter Kapitel 5.6.4 beschriebenen Cyclisierung, ausgehend von diarylierten Ethanonen, wurden auch Butanal (**133**) und Pentan-3-on (**134**) nach vorheriger Bromierung mit *N*-(4-Methoxyphenyl)-4-methoxybenzamidin (**71a**) cyclisiert (Schema 46). Dabei wurde Butanal (**133**) in einem 2.8- und Pentan-3-on (**134**) im 1.4-fachen Überschuss, bezogen auf

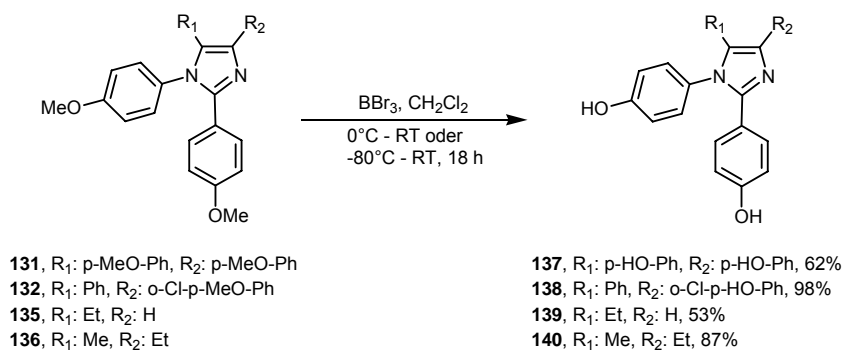
das Amidin **71a**, in die Reaktion eingesetzt. Es wurden Ausbeuten von 58% (**135**) und 33% (**136**) erzielt.



Schema 46

### 5.6.6 Etherspaltung der methoxylierten 1*H*-Imidazole (II)

Die Etherspaltung wurde analog der in Kapitel 4.4 beschriebenen Reaktion durchgeführt. Die tetramethoxylierte Verbindung **131** wurde mit einem 6.0-fachen Überschuss an BBr<sub>3</sub> zur Reaktion gebracht, es wurde eine Ausbeute von 62% erzielt.



Schema 47

Die 1*H*-Imidazole mit zwei Methoxygruppen wurden mit der 2.5 - 3.0-fachen Menge an BBr<sub>3</sub> umgesetzt (Schema 47).

### 5.6.6.1 Strukturaufklärung von 5-Ethyl-1,2-bis(4-hydroxyphenyl)-1*H*-imidazol und 4-Ethyl-1,2-bis(4-hydroxyphenyl)-5-methyl-1*H*-imidazol

Um die Struktur der neu synthetisierten 1*H*-Imidazole **139** und **140** aufzuklären, wurden NOESY-Spektren aufgenommen. Abbildung 16 zeigt für Verbindung **139** den Sättigungstransfer in einem Bereich von 0.9 - 3.7 ppm mit der chemischen Verschiebung zwischen 5.55 ppm und 7.10 ppm.

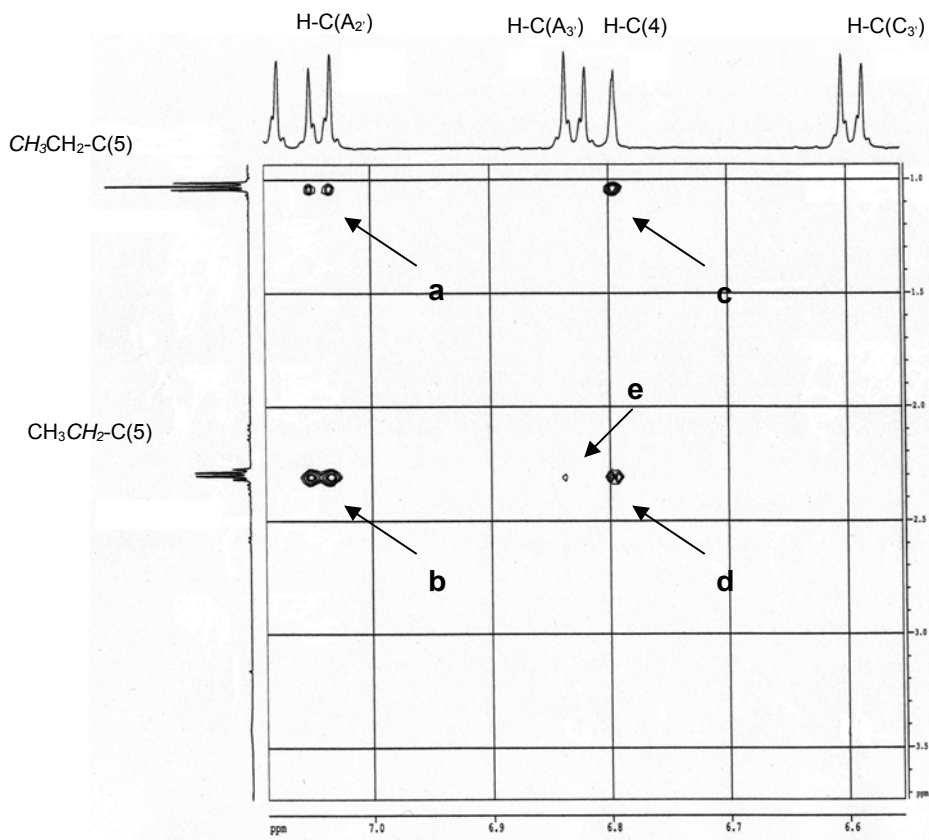
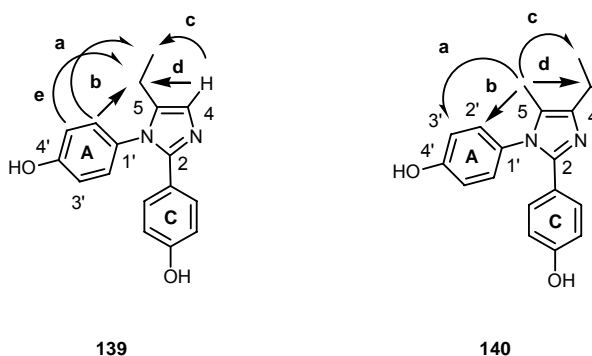


Abbildung 16. NOESY-Spektrum der Verbindung **139** in  $[D_6]DMSO$  (300 K).

Charakteristischer Sättigungstransfer des Protons C(4) mit der benachbarten Ethylgruppe in Position C(4) (**a**, **c**). Die Signale **a** und **b** zeigen die Relaxationen der Methyl- bzw. der Methylen-Gruppe mit H-(A<sub>2</sub>). Signal **e** zeigt eine sehr schwache Relaxation zwischen CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>-C(5) und H-C(A<sub>3</sub>).

In Analogie zu der in Kapitel 5.6.3.1 für das triarylierte 1*H*-Imidazol **115** verifizierten Struktur wird für **139** von einer Ethylierung in der Position C(5) ausgegangen (Schema 48). Für dieses Substitutionsmuster sind vier Signale zu erwarten. Zwei Relaxationen gehen dabei von H-C(4) zu der Methylen- (CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>) (**d**) und Methylgruppe (CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>) (**c**) des Ethylrests in der 5-Position aus. Die Ethylgruppe ihrerseits wird mit dem Proton ([H-C(A<sub>2</sub>)) des

Phenylrings **A** an N(1) einen Transfer ([H-C(A<sub>2'</sub>) CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>-C(5)] **b**, [H-C(A<sub>2'</sub>) CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>-C(5)] **a**) eingehen. Das NOESY-Spektrum (Abb. 16) zeigt alle erwarteten Signale. Die Resonanzen zwischen H-C(4) und der Ethylgruppe (**c**, **d**) zeigen die gleiche Intensität. Der [H-C(A<sub>2'</sub>) CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>-C(5)] Sättigungstransfer (**b**) ist stärker ausgeprägt als bei Signal **a** ([H-C(A<sub>2'</sub>) CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>-C(5)]). Darüber hinaus wurde eine sehr schwache Relaxation zwischen der CH<sub>2</sub>-Gruppe des Ethyl-substituenten (CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>-C(5)) und H-C(A<sub>3'</sub>) detektiert (**e**).



Schema 48

Das in Schema 48 formulierte Substitutionsmuster für Verbindung **140** wurde mit einer zweidimensionalen Kern-Overhauser-Messung untersucht (Abb. 17a und b). Es sind vier charakteristische Sättigungstransfers ausgehend von der Methylgruppe an C(5) zu erwarten ([H-C(A<sub>3'</sub>) H<sub>3</sub>C-C(5)] **a**, ([H-C(A<sub>2'</sub>) H<sub>3</sub>C-C(5)] **b**, [H<sub>3</sub>C-C(5) CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>-C(4)] **c**, [H<sub>3</sub>C-C(5) CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>-C(4)] **d**).

Abbildung 17a zeigt den Ausschnitt des Spektrums von 0.9 - 2.8 ppm mit dem Bereich von 1.0 - 2.9 ppm. Die gemessenen Signale **c** und **d** stimmen mit den erwarteten Resonanzen überein. In Abbildung 17b ist der deutlich ausgeprägte Sättigungstransfer von H<sub>3</sub>C-C(5) mit H-C(A<sub>2'</sub>) (**b**) zu sehen. Die [H-C(A<sub>3'</sub>) H<sub>3</sub>C-C(5)]-Relaxation **a** ist erwartungsgemäß nur sehr schwach.

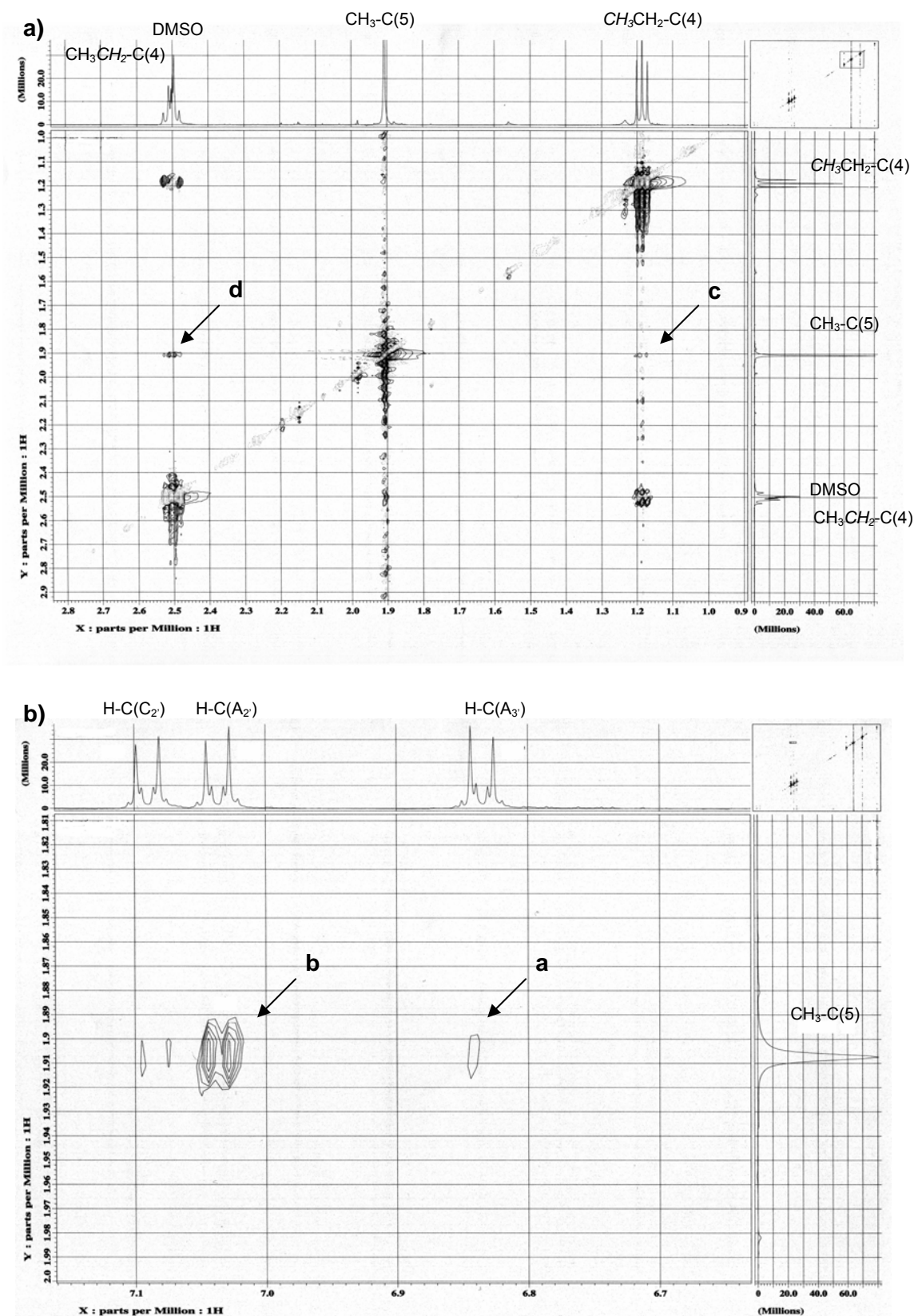
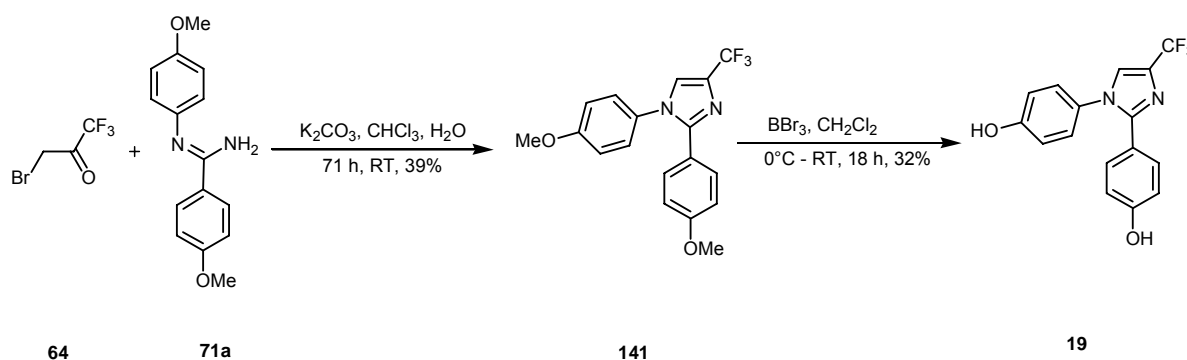


Abbildung 17. a) NOESY-Spektrum der Verbindung **140** in  $[D_6]DMSO$  (310 K). Sättigungstransfer der methylischen Protonen an C(5) ( $H_3C-C(5)$ ) mit der benachbarten Ethylgruppe in Position C(4) (**c**, **d**). b) Die Signale **b** und **a** zeigen die Relaxationen  $[H-C(A_2) H_3C-C(5)]$  und  $[H-C(A_3) H_3C-C(5)]$ .



### 5.6.7 Cyclisierung von *C,N*-Diarylamidin mit 1-Brom-3-trifluoraceton zu 1,2-Bis(4-methoxyphenyl)-4-(trifluormethyl)-1*H*-imidazol mit anschließender Demethylierung zum freien Phenol

Das *C,N*-Diarylamidin **71a** wurde, wie in Kapitel 5.3 beschrieben, mit 1-Brom-3-trifluoraceton (**64**) umgesetzt. Das 1-Brom-3-trifluoraceton (**64**) wurde in drei Portionen von jeweils 0.8 Äquivalenten zum Zeitpunkt 0 h, 15 h und 32 h zum Amidin zugesetzt. Nach weiteren 24 h unter Rührung bei Raumtemperatur wurde das Reaktionsgemisch aufgearbeitet und säulenchromatographisch das 1*H*-Imidazol **141** in einer Ausbeute von 39% als farblose Substanz gewonnen (Schema 49). Im Anschluss wurde die Verbindung **141** mit BBr<sub>3</sub> wie in Kapitel 4.4 beschrieben entschützt. Das freie Phenol **19** wurde in einer Ausbeute von 32% erhalten.



Schema 49

#### 5.6.7.1 Strukturuntersuchung an 1,2-Bis(4-hydroxyphenyl)-4-(trifluormethyl)-1*H*-imidazol

Zur Untersuchung der Struktur wurde von dem 1*H*-Imidazol **19** ein NOE-Differenzspektrum bei einer Betriebsfrequenz von 400.13 Hz in [D<sub>6</sub>]DMSO aufgenommen (Abb. 18a). Bei diesem Experiment wurde auf die Signallage des 1*H*-Imidazol-ständigen Protons bei 2805 Hz eingestrahlt. Es wurden Resonanzen bei 2921 - 2913 Hz und von 2675 - 2653 Hz gemessen (Abb. 18a). Die Tatsache, dass ein Kern-Overhauser-Effekt mit den aromatischen Protonen auftritt, zeigt, dass der CF<sub>3</sub>-Substituent an der C(4) Position lokalisiert ist. Die höheren Resonanzen bei 2921 - 2913 Hz wurden den Protonen an C(A<sub>2</sub>), die niedrigeren Signale den Protonen an C(A<sub>3</sub>) zugeordnet. Die verbleibenden Protonen am Phenylring **C**, bei 2751 Hz und im Multipllett bei 2675 - 2657 Hz, im <sup>1</sup>H-Spektrum (Abb. 18b), zeigen keinen

Sättigungstransfer. Im Vergleich zu dem 1,2,4-triarylierten 1*H*-Imidazol **115** (Kap. 5.6.3.1) und den an C(5) bzw. an C(4) und C(5) alkylierten 1,2-Diaryl-1*H*-imidazolen **139** und **140** (Kap. 5.6.6.1), erfahren die Signale der Protonen in 2'-Position am Phenylring **A** eine Tieffeldverschiebung von 0.16 - 0.24 ppm. Die chemische Verschiebung von H-C(A<sub>3</sub>') ist dagegen um  $\approx 0.15$  ppm (6.83 ppm (**139**), 6.83 ppm (**140**), 6.82 ppm (**115**)  $\rightarrow$  6.67 ppm (**19**)) zu niedrigeren ppm-Werten verschoben. Bei der Messung des NOE-Differenzspektrums in [D<sub>6</sub>]DMSO (Abb. 18a) trat bei den Signalen der Hydroxylgruppen (9.95 ppm und 9.46 ppm) und des H<sub>2</sub>O (3.32 ppm) ein negativer NOE auf.

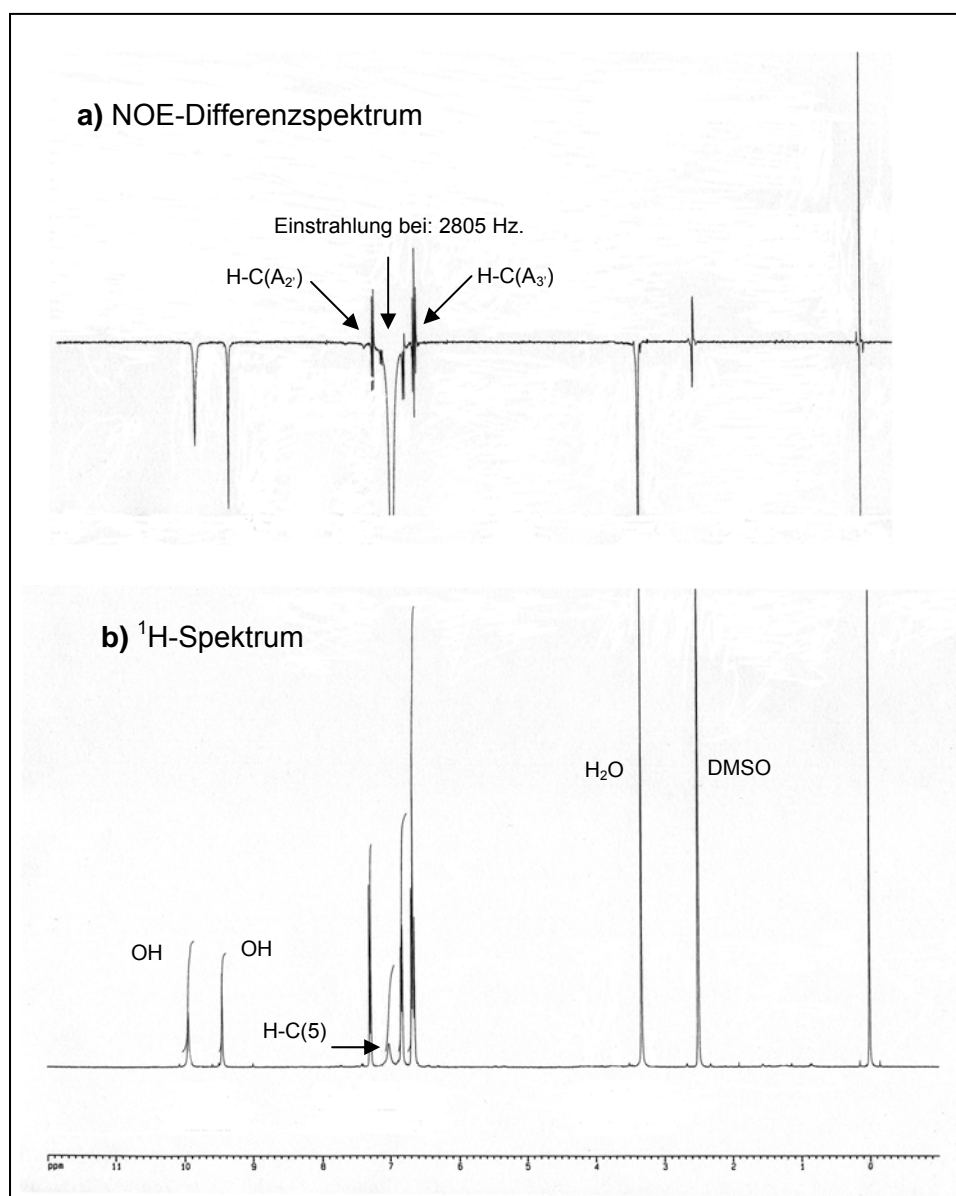
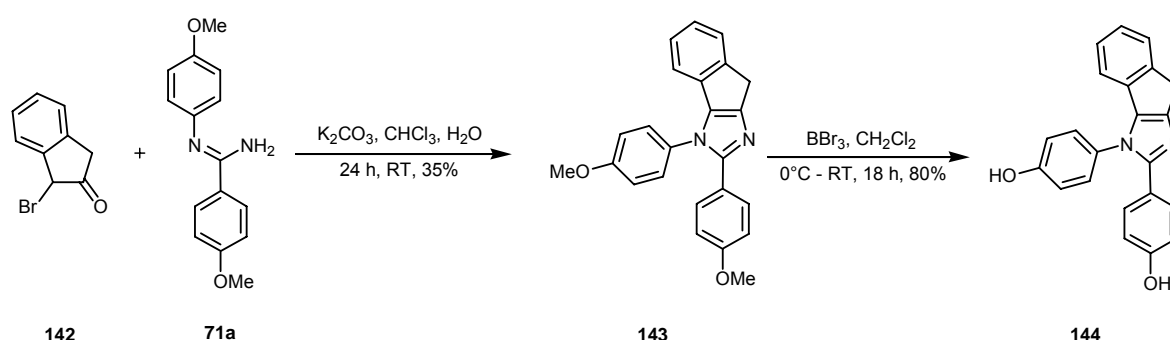


Abbildung 18. a) NOE-Differenzspektrum der Verbindung **19** bei Sättigung von H-C(5) bei 2805 Hz, in [D<sub>6</sub>]DMSO (300 K). Es treten durch Sättigungstransfers Signalverstärkungen bei den Frequenzen von H-C(A<sub>2</sub>') und H-C(A<sub>3</sub>') auf.  
b) <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum von Verbindung **19** in [D<sub>6</sub>]DMSO (300 K).

### 5.6.8 Cyclisierung von *C,N*-Diarylamidinen mit 1-Bromindan-2-on zu 1,2-Bis(4-methoxyphenyl)-4*H*-indeno[2,3-*d*]imidazol mit anschließender Demethylierung zum freien Phenol

1-Bromindan-2-on (**142**) weist eine  $\alpha$ -Bromketonteilstruktur auf. Diese Verbindung wurde mit dem Amidin **71a** im äquimolaren Verhältnis, wie unter 5.3 beschrieben, umgesetzt (Schema 50). Nach 24-stündiger Reaktionszeit bei Raumtemperatur wurde 1,2-Bis(4-methoxyphenyl)-4*H*-indeno[2,3-*d*]imidazol (**143**) nach wässriger Aufarbeitung des Reaktionsgemischs und Chromatographie an Kieselgel in einer Ausbeute von 35% isoliert. Verbindung **143** wurde entsprechend Kapitel 4.4 mit  $\text{BBr}_3$  in trockenem  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  zum freien Phenol **144** entschützt.

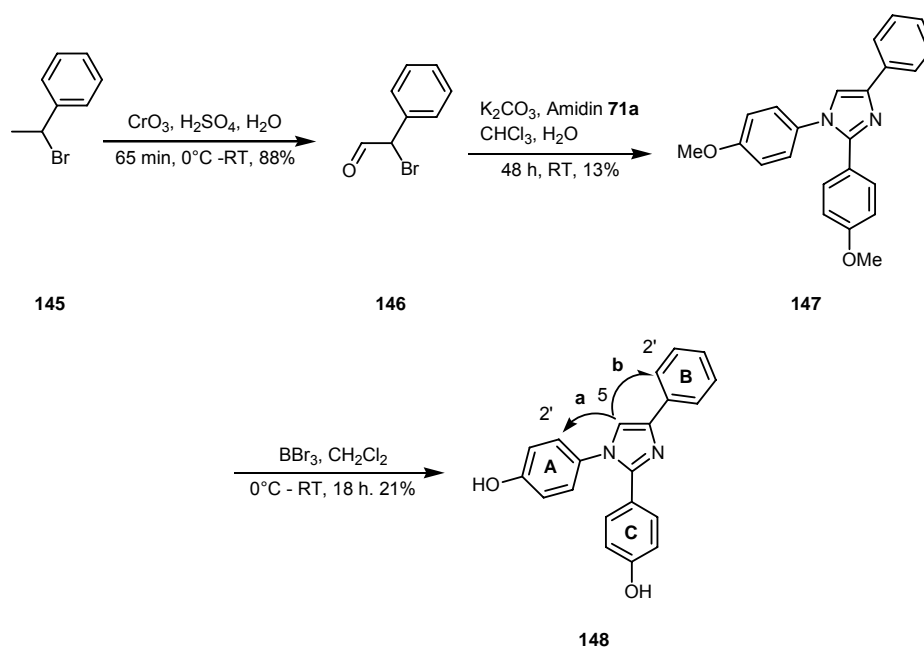


Schema 50

### 5.6.9 Cyclisierung von *C,N*-Diarylamidin mit 2-Brom-2-phenylethanal zu 1,2-Bis(4-methoxyphenyl)-4-phenyl-1*H*-imidazol mit anschließender Demethylierung zum freien Phenol

Um Aufschluss über den Einfluss der Lage der Oxo-Funktion und des Bromsubstituenten auf die Cyclisierung zu gewinnen, wurde 2-Brom-2-phenylethanal (**146**) mit *N*-(4-Methoxyphenyl)-4-methoxybenzamidin (**71a**) in einem Chloroform/Wasser-Gemisch (6:1) in Anwesenheit von  $\text{K}_2\text{CO}_3$  bei Raumtemperatur zur Reaktion gebracht (Schema 51). In der Literatur ist die Darstellung von 2-Brom-2-phenylethanal u.a. durch Substitution von SePh an Phenylphenylselanylacetaldehyd ( $\text{PhCH}(\text{SePh})\text{CHO}$ ) mit Brom in  $\text{CHCl}_3$  [288] oder durch Bromierung und anschließender Hydrolyse von Bis(silyl)enaminen ( $\text{PhCH}=\text{CHN}[(\text{Si}(\text{Me})_2)_2\text{C}_6\text{H}_4]$ ) [289] beschrieben. In der vorliegenden Arbeit wurde 1-Brom-1-phenylethan (**145**), gelöst in Aceton, unter Kühlung im Eisbad mit schwefelsaurer  $\text{CrO}_3$ -Lösung [290] (Jones Reagenz: 1 g  $\text{CrO}_3$ , gelöst in 0.5 ml  $\text{H}_2\text{O}$ , versetzt mit 8.65 ml konz.  $\text{H}_2\text{SO}_4$  und 19.4 ml  $\text{H}_2\text{O}$ ) zu 2-Brom-2-phenylethanal (**146**) oxidiert. Die Reaktionslösung wurde in Eis eingetragen und mit 20%iger  $\text{NaHCO}_3$ -Lösung auf pH 8.0 eingestellt. Die

wässrige Phase wurde mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> extrahiert und das Ethanal (**146**) als farbloses Öl durch Abdampfen (Temp. < 30°C) der organischen Phase gewonnen.



Schema 51

Das stechend riechende und stark reizende Öl wurde nicht weiter aufgearbeitet und direkt in die Reaktion mit dem Amidin **71a** eingesetzt. Das <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum zeigte ein Gemisch von 1-Brom-1-phenylethan mit 2-Brom-2-phenylethanal und 1-Phenylethan-1-on im Verhältnis 1:0.8:0.2. Wurde die Oxidationslösung zu schnell zugetropft oder die Kolbeninnentemperatur überstieg 0°C, so wurde 1-Brom-1-phenylethan vollständig zu 1-Phenylethan-1-on oxidiert. Bei der Cyclisierungsreaktion wurde das 1*H*-Imidazol **147** nach 48-stündiger Reaktionszeit in einer Ausbeute von 13%, bezogen auf das eingesetzte Amidin **71a**, aus dem Reaktionsansatz isoliert. Bei der Berechnung, bezogen auf die tatsächlich eingesetzte Menge an 2-Brom-2-phenylethanal (**146**), wird eine Ausbeute von 26% erreicht. Verbindung **147** wurde wie in Kapitel 4.4 beschrieben demethyliert. Das freie Phenol **148** wurde in einer Ausbeute von 21% erhalten.

### 5.6.9.1 NOESY-Untersuchung an 1,2-Bis(4-hydroxyphenyl)-4-phenyl-1*H*-imidazol

Zur Verifizierung der Struktur wurde ein NOESY-Spektrum der Verbindung **148** in [D<sub>6</sub>]DMSO aufgenommen (Abb. 19). In dem Spektrum treten zwei charakteristische Sättigungstransfers

zwischen dem 1*H*-Imidazol-ständigen Proton und den phenylischen Protonen an den Ringen **A** (H-C(A<sub>2</sub>), **a**) und **B** (H-C(B<sub>2</sub>), **b**) auf. Diese Relaxationen zeigen, dass der Phenylring **B** die Position C(4) am 1*H*-Imidazolring einnimmt.

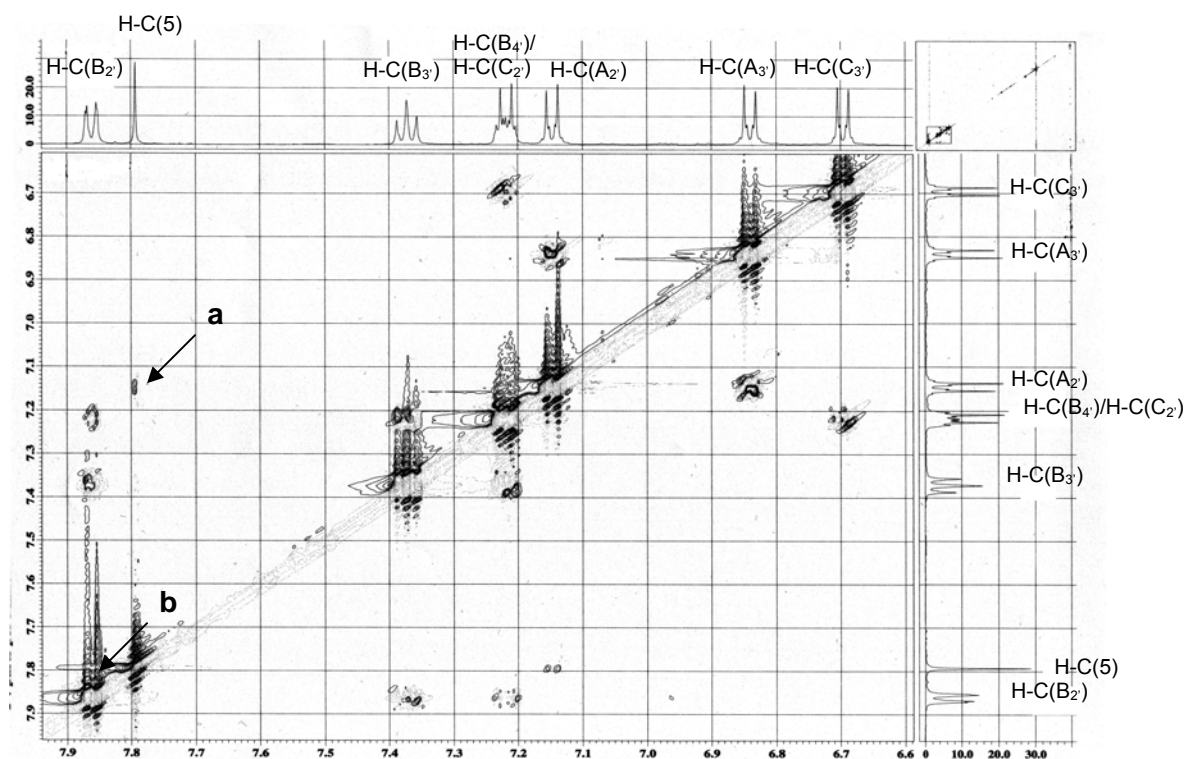
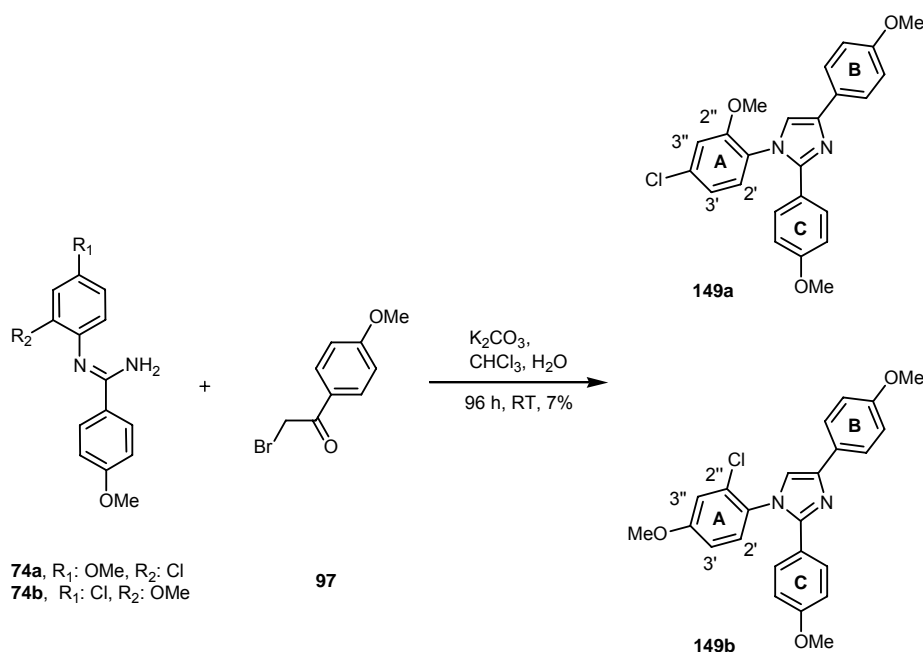


Abbildung 19. NOESY-Spektrum der Verbindung **148** in [D<sub>6</sub>]DMSO (300 K) aufgenommen. Zwei charakteristische Sättigungstransfers zwischen dem 1*H*-Imidazol-ständigen Proton an C(5) und den phenylischen Protonen in der Position 2' an den Ringen **A** (**a**) und **B** (**b**).

#### 5.6.10 Cyclisierung von 2-Brom-1-(4-methoxyphenyl)ethan-1-on mit dem Isomerengemisch aus *N*-(2-Chlor-4-methoxyphenyl)-4-methoxybenzamidin und *N*-(4-Chlor-2-methoxyphenyl)-4-methoxybenzamidin zum Isomerengemisch der analogen 1*H*-Imidazole

Zur Darstellung der im Phenylring **A** chlorierten Derivaten des 1*H*-Imidazols **115** wurde 2-Brom-1-(4-methoxyphenyl)ethan-1-on (**97**) mit dem Isomerengemisch aus *N*-(2-Chlor-4-methoxyphenyl)-4-methoxybenzamidin (**74a**) und *N*-(4-Chlor-2-methoxyphenyl)-4-methoxybenzamidin (**74b**) nach der in Kapitel 5.3 beschriebenen Methode umgesetzt (Schema 52). Es wurden äquimolare Mengen an  $\alpha$ -Bromketon **97** mit dem Amidingemisch (**74a/74b**) zur

Reaktion gebracht. Die Isomeren, aus in Position 2' im Phenylring **A** chlorierten bzw. methoxylierten 1*H*-Imidazolen wurde in einer Ausbeute von 7% isoliert.



Schema 52

Von dem Isomereengemisch wurde das in Abbildung 20 gezeigte  $^1\text{H}$ -NMR-Spektrum aufgenommen. Es sind für alle Protonen am Ring **A** sowie deren Methoxygruppe und für H-C(5) zwei Signale zu erkennen. Die Signale der Protonen an den Ringen **B** und **C** sowie der jeweiligen Methoxygruppen fallen bei beiden Isomeren zusammen. Die Isomere **149a** und **149b** liegen im Verhältnis von  $\approx 1:0.25$  vor. Nach Vergleich der Signallagen der Protonen am Ring **A** mit Inkrementberechnungen [285] lässt sich, anhand der Signalabstände innerhalb eines Isomers, das Isomer **149a** dem in Position 4 chlorierten *N*-(4-Chlor-4-methoxyphenyl)-4-methoxybenzamidin (**74b**) zuordnen. Dieses Ergebnis wird auch von einer  $^{13}\text{C}$ -Kern-Magnet-Resonanz-Untersuchung gestützt. Die gemessenen Signale wurden tentativ den einzelnen Kohlenstoffatomen zugeordnet (Tab. 1, Kap. 7.2). Der Vergleich mit der unchlorierten aber demethylierten Verbindung **115** (Kap. 5.6.3.1) zeigt, dass das Chloratom bzw. die Methoxygruppe zu einer Tieffeldverschiebung der Kohlenstoffsignale an C-(A<sub>2'</sub>) führt, 30.8 ppm für **149a** und 2.3 ppm für das Isomer **149b**. Die Signale des Kohlenstoffatoms (A<sub>3'</sub>) unterscheiden sich nicht wesentlich voneinander (**149a**: 113.3 ppm, **149b**: 113.4). Der zur Position (A<sub>2'</sub>) para-ständige Kohlenstoff erfährt jedoch in den Isomeren eine unterschiedliche chemische Verschiebung, von 120.1 ppm für **149a** und von 115.1 ppm für **149b**. Die Signallage des Isomers **149b** entspricht dem der Verbindung

**115** von 115.9 ppm. Alle weiteren Signale der Ringe **B** und **C** sowie des Imidazolrings zeigen keine nennenswerten Abweichungen von den Signalen der unsubstituierten Verbindung **115**.

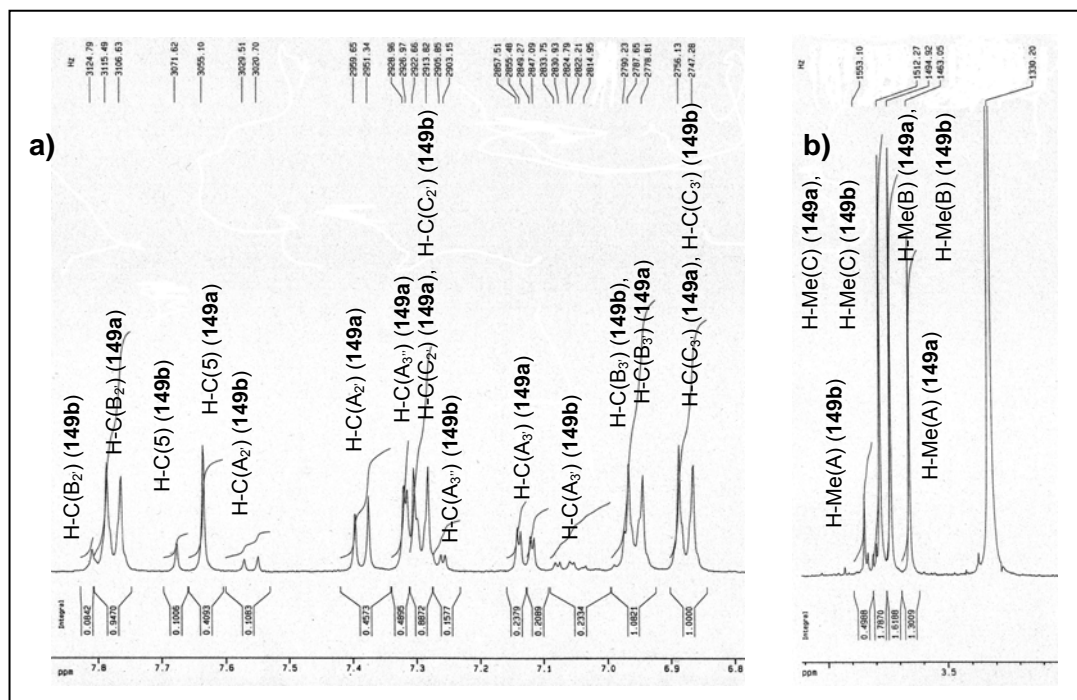


Abbildung 20.  $^1\text{H}$ -NMR-Spektrum des Isomerengemischs **149a/149b** in  $[\text{D}_6]\text{DMSO}$  (300 K). a) Spektrenausschnitt von 6.79 - 7.85 ppm. b) Spektrenausschnitt von 3.00 - 4.10 ppm.

Tabelle 1.  $^{13}\text{C}$ -NMR-Daten für das Isomerengemisch aus **149a** und **149b** und des unchlorierten Derivats **115** in  $[\text{D}_6]\text{DMSO}$  (300 K) [ppm].

	<b>149a</b>	<b>149b</b>	<b>115</b>		<b>149a</b>	<b>149b</b>	<b>115</b>
MeO	55.2	56.2	-	C(A <sub>3''</sub> )	113.2	113.4	-
MeO	55.0	55.0	-	C(A <sub>4'</sub> )	128.6	158.0	157.2
MeO	55.0	55.0	-	C(B <sub>1'</sub> )	126.1	126.1	125.1
C(2)	146.4	146.4	146.0	C(B <sub>2'</sub> )	125.7	125.6	125.8
C(4)	139.9	139.8	139.8	C(B <sub>3'</sub> )	113.9	113.9	115.0
C(5)	118.4	118.4	117.8	C(B <sub>4'</sub> )	154.8	154.8	156.3
C(A <sub>1'</sub> )	126.4	126.7	129.8	C(C <sub>1'</sub> )	123.1	123.0	121.1
C(A <sub>2'</sub> )	120.7	129.6	127.3	C(C <sub>2'</sub> )	128.6	128.6	129.7
C(A <sub>2''</sub> )	158.1	134.3	-	C(C <sub>3'</sub> )	113.3	113.6	115.4
C(A <sub>3'</sub> )	120.1	115.1	115.9	C(C <sub>4'</sub> )	159.2	159.1	157.6

### 5.7 **Übersicht aller Cyclisierungsexperimente von C,N-Diarylamidinen mit $\alpha$ -Bromketonen und Ketonen zu unsymmetrischen 1,2,4-Triaryl-, 5-Alkyl-1,2,4-triaryl-, 1,2,4,5-Tetraaryl-, 4,5-Dialkyl-1,2-diaryl-, 5-Alkyl-1,2-diaryl- und 4-Alkyl-1,2-diaryl-1*H*-imidazolen**

Es wurden 30 Cyclisierungsexperimente vorgenommen (Tab. 2 und 3). Bei 25 Versuchen konnten durch säulenchromatographische Aufarbeitung 1*H*-Imidazole isoliert werden. Für die Untersuchungen wurden fünf Amidine (**71a** - **71e**) und ein Amidingemisch aus zwei Isomeren (**74a/74b**) eingesetzt. Der Ringschluss zum 1*H*-Imidazol wurde mit 15  $\alpha$ -Bromketonen durchgeführt, wobei 10 Versuche erfolgreich waren. Darüber hinaus wurden vier Cyclisierungen mit Ketonen durchgeführt, die in einem ersten Reaktionsschritt mit Br<sub>2</sub> bromiert wurden und ohne weitere Aufreinigung mit dem Amidin **71a** erfolgreich cyclisiert werden konnten. Bei den Reaktionen von  $\alpha$ -Bromketonen mit C,N-Diarylamidinen wurden Ausbeuten zwischen 7 - 97% erzielt. Für die Cyclisierungen mit den Ketonen wurden Ausbeuten von 30 - 38% erreicht. Alle angegebenen Ausbeuten beziehen sich auf das eingesetzte Amidin. Bei allen Reaktionen zwischen C,N-Diarylamidinen mit  $\alpha$ -Bromketonen wurden Verhältnisse von 1:0.7 - 1.5 eingesetzt. Bei der Synthese von 1,2-Bis(4-methoxyphenyl)-4-(trifluormethyl)-1*H*-imidazol (**141**) wurde 1-Brom-3-trifluoraceton (**64**) im 3.3-fachen Überschuss verwendet. Bei Reaktion von Ketonen zu 1*H*-Imidazolen wurden die Ketone in der Regel in einem mehrfachen Überschuss in die Reaktion eingebracht (Kap. 13.1.1.2.2).

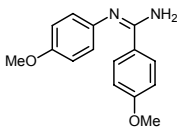
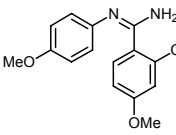
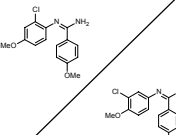
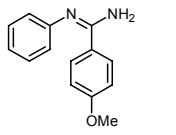
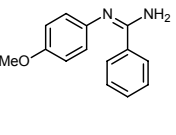
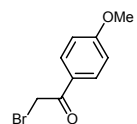
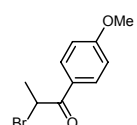
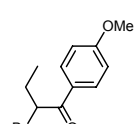
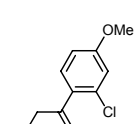
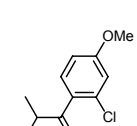
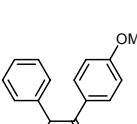
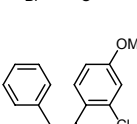
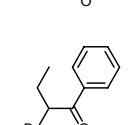
Die besten Ausbeuten wurden für die Reaktionen von 2-Brom-1-(4-methoxyphenyl)ethan-1-on (**97**, 86%) und 2-Brom-1-(4-methoxyphenyl)propan-1-on (**82**, 97%) mit *N*-(4-Methoxyphenyl)-2-chlor-4-methoxybenzamidin (**70b**) erreicht. Wurden die in ortho-Position chlorierten Derivate der  $\alpha$ -Bromketone verwendet, so fielen die Ausbeuten auf 80% bzw. 66% ab. Der Verlust des Chlorsubstituentens am Amidin führte hingegen seinerseits zu einer Verschlechterung der Ausbeuten. Dieser Effekt konnte bei den Cyclisierungen mit den Verbindungen **91** und **98** beobachtet werden. Für das ortho-chlorierte  $\alpha$ -Bromketonen **92** konnte keine Cyclisierung mehr beobachtet werden.

Bei der Cyclisierung mit dem Amidin **71a** kann eine Abnahme der Ausbeuten von 2-Brom-1-(4-methoxyphenyl)ethan-1-on (**97**) zu 2-Brom-1-(4-methoxyphenyl)propan-1-on (**82**) und 2-Brom-1-(4-methoxyphenyl)butan-1-on (**91**) beobachtet werden. Eine Cyclisierung mit 2-Brom-1-(4-methoxyphenyl)pentan-1-on (**94**) sowie dem entsprechenden Isopentan-1-on-Derivat **80** konnte nicht durchgeführt werden. Ebenfalls gelang es nicht endo-D-3-Bromcampher mit dem Amidin **71a** zu cyclisieren. Bei dem Versuch der Cyclisierung des am



**C**-Aryling dichlorierten *N*-(4-Methoxyphenyl)-2,6-dichlor-4-methoxybenzamidins (**71c**) mit 2-Brom-1-(4-methoxyphenyl)ethan-1-on (**97**) wurde kein 1*H*-Imidazol aus dem Reaktionsansatz isoliert.

Tabelle 2. Übersicht aller durchgeführten Cyclisierungsversuche der  $\alpha$ -Bromketone bzw. Ketone mit den *N*-Arylbenzamidinen, mit Ausbeuten.

					
	63%	86%	7% <sup>1) 2)</sup>	-	-
	20%	97%	-	-	-
	21%	43%	k.R.	10%	30%
	48%	80%	-	-	-
	33%	66%	-	-	-
	38%	42%	-	-	-
	38%	-	-	-	-
	32%	-	-	19%	-

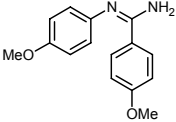
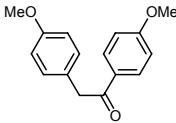
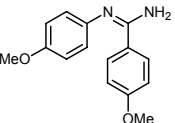
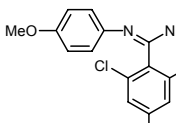

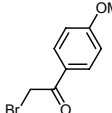

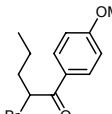

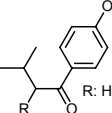

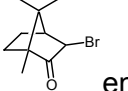

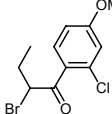
k.R. keine Reaktion beobachtet, - keine Reaktion durchgeführt. <sup>1)</sup> Bei der Cyclisierung wurde das Isomerengemisch im Verhältnis 1:1 eingesetzt. <sup>2)</sup> Gesamtausbeute für das Isomerengemisch.

Das Isomerengemisch aus *N*-(2-Chlor-4-methoxyphenyl)-4-methoxybenzamidin (**74a**) und *N*-(4-Chlor-2-methoxyphenyl)-4-methoxybenzamidin (**74b**) wurde mit 2-Brom-1-(4-methoxy-

phenyl)ethan-1-on (**97**) und 2-Brom-1-(4-methoxyphenyl)butan-1-on (**91**) umgesetzt. Aus der Reaktion mit dem  $\alpha$ -Brombutanon **91** konnte kein 1*H*-Imidazol gewonnen werden. Bei der Cyclisierung mit dem Ethanderivat wurde ein 1*H*-Imidazol-Gemisch aus zwei Isomeren isoliert. Die Ausbeute lag bei 7%.

Bei allen Cyclisierungen wurde nur eines der zwei möglichen Isomere isoliert, sodass bei der hier durchgeführten Cyclisierung von einer regiospezifischen Reaktion gesprochen werden kann. Alle Reaktionen, bei denen 2-Brom-1-arylalkan-1-one mit *C,N*-Diarylamidinen zur Reaktion gebracht wurde, führten zu 1,2,4-triarylierten 1*H*-Imidazolen.

Tabelle 3. Übersicht aller durchgeführten Cyclisierungsversuche der  $\alpha$ -Bromketone bzw. Ketone mit den verschiedenen *N*-Arylbenzamidinen sowie den jeweiligen Ausbeuten.

		Keine Reaktion beobachtet	
 30% <sup>1)</sup>			
 58% <sup>1)</sup>		63%	k.R.
 39%		k.R.	-
 33% <sup>1)</sup>		k.R. <sup>3)</sup>	-
 35%		k.R.	-
 13% (26%) <sup>2)</sup>		k.R.	-

k.R. keine Reaktion beobachtet; - keine Reaktion durchgeführt. <sup>1)</sup> Reaktion durchgeführt nach Methode A) siehe Kap. 14.

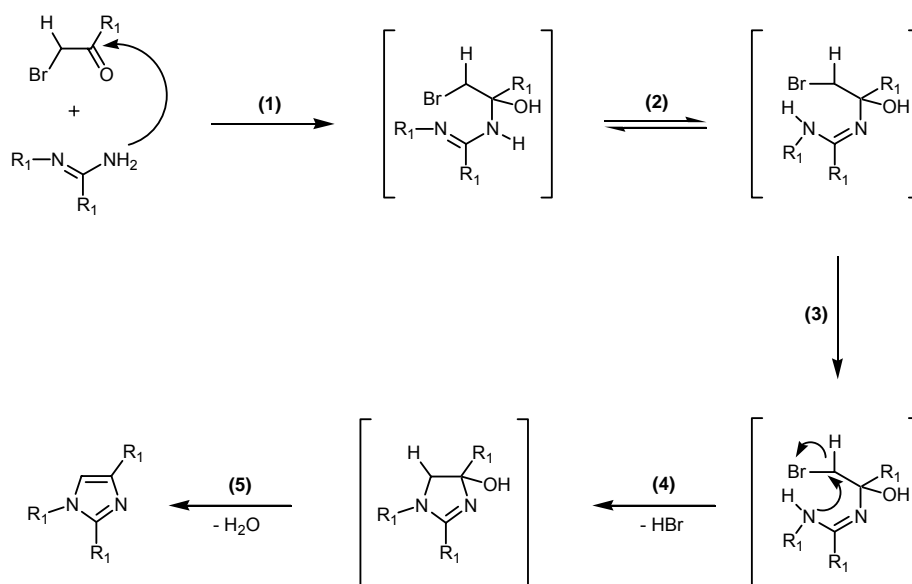
<sup>2)</sup> Ausbeute bezogen auf das tatsächlich in der Reaktion eingesetzte 2-Brom-2-phenylethanal (**146**). <sup>3)</sup> Reaktion durchgeführt nach Methode A) und B) siehe Kap. 14.

Auch bei allen 2-Brom-1,2-diarylalkan-1-onen nahm der, an der Oxo-Funktion ständige Arylring, die Position an C(4) ein. Bei der Reaktion mit Butanal (**133**) befindet sich der Ethylsubstituent in der C(5)-Position.

Wird Pentan-3-on (**134**) für die Cyclisierung eingesetzt, so weicht die raumerfüllendere Ethylgruppe in die C(4)-Position aus, der Methylsubstituent befindet sich an C(5). Der Austausch der Oxogruppe mit dem Bromsubstituent im 2-Brom-2-phenylethanal (**146**) führt zu einem 1,2,4-Triaryl-1*H*-imidazol. Die Ausbeute bei dieser Reaktion von 13% ist aber die geringste aller Cyclisierungen mit *N*-(4-Methoxyphenyl)-4-methoxybenzamidin (**71a**) und *N*-(4-Methoxyphenyl)-2-chlor-4-methoxybenzamidin (**71b**).

### 5.8 Formulierung des Cyclisierungsmechanismus von *C,N*-Diarylamidinen mit $\alpha$ -Bromketonen

Für die Cyclisierung von *C,N*-Diarylamidinen mit  $\alpha$ -Bromketonen wird als Hypothese folgender Reaktionsmechanismus formuliert. Im ersten Schritt (1) kommt es zu einem nucleophilen Angriff des freien Elektronenpaares des Amin-Stickstoffs an die Carbonyl-Funktion des  $\alpha$ -Bromketons (Schema 53).



Schema 53

Das entstandene sekundäre Amin kann durch Tautomerie (2) zur Imin-Form übergehen, wodurch der nucleophile Angriff des  $R_1$ -ständigen Stickstoffs am Kohlenstoff des

Bromsubstituenten stattfinden kann (**3**). Bei der Cyclisierung verlässt der Bromsubstituent die Verbindung als HBr (**4**). Durch Kondensation geht dann das 2-Imidazolin-Intermediat zum 1*H*-Imidazol über (**5**).

In den bisherigen Untersuchungen wurde keines der hier für den skizzierten hypothetischen Reaktionsmechanismus formulierten Zwischenprodukte isoliert. Da im Reaktionsansatz  $K_2CO_3$  enthalten ist, kann eine Protonierung des Amidins bei Reaktionsbeginn ausgeschlossen werden. Obwohl das  $H_2O$  die Kondensation negativ beeinflussen wird, ist es auf jeden Fall für die partielle Lösung von  $K_2CO_3$  und damit für die Neutralisation der HBr unerlässlich [269]. Allerdings wurde bei der Umsetzung von *C,N*-Diarylamidin **71a** (350 mg) mit 1.5 Äquivalenten 2-Brom-1-(4-methoxyphenyl)ethan-1-on (**97**) und 320 mg  $K_2CO_3$  in  $CHCl_3$  (4 ml) ohne  $H_2O$  über 24 h bei Raumtemperatur, dass 1*H*-Imidazol **99** in einer Ausbeute von 66% (350.60 mg) isoliert. Das entspricht der Ausbeute von 63% des mit  $H_2O$  durchgeführten Ansatzes. Es ist anzumerken, dass das eingesetzte  $CHCl_3$  nicht getrocknet war, es ist nicht auszuschließen, dass bereits eine geringe Restfeuchte für die partielle Lösung der Base ausreichend ist, zumal sich bei weiterem Fortschreiten der Reaktion der  $H_2O$ -Anteil erhöht. Ob ein ähnlicher Sachverhalt auch bei den anderen *C,N*-Diarylamidinen und  $\alpha$ -Bromketonen vorliegt, muss weiter untersucht werden. Als Triebkraft für die vorliegende Reaktion kann die wachsende Entropie angesehen werden.