

14 Experimenteller Teil

14.1 Synthetischer und analytischer Teil

14.1.1 Materialien und Methoden

14.1.1.1 Geräte und Verbrauchsmaterial

Chemikalien: Die in den Synthesen eingesetzten Reagenzien wurden bezogen von: ACROS ORGANICS, Geel/Belgien; Fluka Chemie, Buchs/Schweiz; Lancaster, Frankfurt am Main; Merck, Darmstadt; Merck-Schuchardt, Hohenbrunn; Sigma-Aldrich Chemie, Steinheim.

Chromatographie: Kieselgel 60H (Korngröße kleiner als 0.063 mm (230 mesh ASTM), Merck, Darmstadt).

Dünnschichtchromatographie: Kieselgelplatten 60 F₂₅₄ (Merck, Darmstadt).

Die Auswertung erfolgte durch UV-Detektion bei 254 und 366 nm (UV-Betrachter, CAMAG, Berlin).

Elementaranalyse: Elementaranalysator Vario EL (Elementar, Hanau).

FAB: CH5 DF (Varian MAT, Bremen) modifiziert mit FAB-gun (AMD-Intectra) fokussierend, mit Xe als Reaktionsgas, 3 kV Ionenbeschleunigung und fokussierter Nachbeschleunigung (7 kV).

Infrarotspektroskopie: FTIR Spektrometer (ATI Mattson Genesis).

Lösungsmittel: Die Lösungsmittel für die Chromatographie wurden destilliert. Alle übrigen wurden als wasserfreie Ware oder der Kategorie "p.a." zugehörig bezogen.

Elektronenstossionisations-Massenspektroskopie: CH-7A (Varian MAT, Bremen).

NMR-Spektroskopie: Avance DPX-400, (Bruker, Karlsruhe). Betriebsfrequenzen: ¹H-NMR: 400.13 MHz, ¹³C-NMR: 100.13 MHz. AMX 500 (Bruker, Karlsruhe). Betriebsfrequenzen: ¹H-NMR: 500.14 MHz, ¹³C-NMR: 125.77 MHz. Eclipse+500 (JEOL USA, Inc., Peabody/USA). Betriebsfrequenzen: ¹H-NMR: 500.16 MHz. δ -Werte in ppm relativ zu Tetramethylsilan (¹H- und ¹³C-NMR) als internem Standard.

Schmelzpunktbestimmung: Schmelzpunktapparatur 510 (Büchi, Flawil/Schweiz).

14.1.1.2 Arbeitsvorschriften

14.1.1.2.1 *N,N'*-Bis(benzyliden)arylmethandiamine

N,N'-Bis(4-methoxybenzyliden)-4-methoxyphenylmethandiamin (**22**)

4-Methoxybenzaldehyd (**20**) (22.46 g, 164.97 mmol) wird in 25%iger Ammoniaklösung (65 ml) emulgiert und 2 h bei Raumtemperatur gerührt. Das Rühren wird beendet und die Suspension 24 h bei Raumtemperatur stehen gelassen. Das Gemisch wird in diesem Zeitraum 5-mal kräftig aufgeschüttelt. Der ausgefallene Feststoff wird abgesaugt und mit destilliertem Wasser gewaschen. Verbindung **22** (17.57 g, 82%) wird als farblose Substanz aus Ethanol auskristallisiert.

DC (Kieselgel, Laufmittelsystem: Petrolether/Diethylether, 2:1): $R_f = 0.7$. **¹H-NMR** [(D₆)DMSO]: $\delta = 8.52$ (s, 2H, N=CH), 7.78 (d, 4H, J = 8.3, ArH), 7.39 (d, 2H, J = 8.6, ArH), 7.01 (d, 4H, J = 8.7, ArH), 6.92 (d, 2H, J = 8.6, ArH), 5.85 (s, 1H, CH), 3.80 (s, 6H, OCH₃), 3.73 (s, 3H, OCH₃). **MS** (EI, 60°C): m/z (%) = 388 [M]⁺⁺ (1), 374 (21), 239 (100), 224 (17), 210 (10), 120 (15). **IR** (KBr, cm⁻¹): 2963 (m), 2933 (m), 2837 (m), 1632 (s), 1604 (s), 1576 (s), 1511 (s), 1458 (s), 1307 (s), 1248 (s), 1167 (s), 1026 (s), 835 (s). Schmp.: 112 - 115°C. **CHN** (%): ber.: C 74.21 N 7.21 H 6.23, gef.: C 74.15 N 7.20 H 6.75. C₂₄H₂₄N₃O₃ (388.46).

N,N'-Bis(4-fluorbenzyliden)-4-fluorphenylmethandiamin (**23**)

4-Fluorbenzaldehyd (**21**) (5.00 g, 40.28 mmol) wird in 25%iger Ammoniaklösung (50 ml) emulgiert und 2 h bei Raumtemperatur gerührt. Das Rühren wird beendet und die Suspension 24 h bei Raumtemperatur stehen gelassen. Das Gemisch wird in diesem Zeitraum 5-mal kräftig aufgeschüttelt. Der ausgefallene Feststoff wird abgesaugt und mit destilliertem Wasser gewaschen. Verbindung **23** (2.51 g, 53%) wird als farblose Substanz aus Ethanol auskristallisiert.

DC (Kieselgel, Laufmittelsystem: Petrolether): $R_f = 0.3$. **¹H-NMR** [(D₆)DMSO]: $\delta = 8.64$ (s, 2H, C=NH), 7.94 - 7.90 (m, 4H, ArH), 7.55 - 7.51 (m, 2H, ArH), 7.31 (pt, 4H, J = 8.8, ArH), 7.20 (pt, 2H, J = 8.9, ArH), 6.02 (s, 1H, CH). **MS** (EI, 20°C): m/z (%) = 351 [M]⁺⁺ (<1), 230 (100), 122 (1). **IR** (KBr, cm⁻¹): 2826 (w), 1641 (s), 1600 (s), 1506 (s), 1415 (w), 1377 (w), 1295 (m), 1261 (w), 1229 (s), 1153 (s), 1094 (w), 1048 (s), 1014 (w), 877 (m), 859 (s), 840 (s), 770 (m). **Schmp.**: 75 - 78°C, **CHN** (%): ber.: C 71.58, N 7.95, H 4.29, gef.: C 71.58 N 7.95 H 4.25. C₂₁H₁₅N₂F₃ (352.35).

***N,N'*-Bis(4-hydroxybenzyliden)-4-hydroxyphenylmethandiamin (24)**

Natriumhydrid (1.94 g, 80.84 mmol) wird unter N₂ in trockenem, mit Eiswasser gekühltem *N,N'*-Dimethylformamid (80 ml) suspendiert. Zu dieser Lösung wird Ethanthiol (3.58 ml, 48.40 mmol) zugetropft. Das Eisbad wird entfernt. Nach 10 min unter Rühren wird in diese Lösung Verbindung **22** (1.5 g, 3.86 mmol) eingetragen. Das Gemisch wird 24 h unter Rückfluss gekocht. Die Lösung wird nach dem Erkalten mit 50 ml Wasser versetzt und mit 2 N HCl ein pH-Wert von 7.00 eingestellt. Das Produkt wird mit CH₂Cl₂ (3 x 20 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden getrocknet (Na₂SO₄) und das Lösungsmittel abgedampft. Der Rückstand wird an Kieselgel chromatographiert [Säule: 20 x 2.5 cm, schrittweise Elution (CH₂Cl₂/MeOH, 9:1 (1 l), CH₂Cl₂/MeOH, 8:2 (1 l))]. Nach dem Eindampfen der Hauptfraktion erhält man Verbindung **24** (1.18 g, 88%) als farblose Substanz.

DC (Kieselgel, Laufmittelsystem: EtOH): R_f = 0.8. **¹H-NMR** [(D₆)DMSO]: δ = 9.52 (bs, 2H, OH), 8.28 (s, 1H, OH), 7.89 (d, 2H, J = 8.6, ArH), 7.13 (d, 4H, J = 8.4, ArH), 6.91 (d, 2H, J = 8.6, ArH), 6.77 (d, 4H, J = 8.4, ArH), 4.84 (s, 2H, N=CH), 3.17 (s, 1H, CH). **MS** (EI, 45°C): m/z (%) = 345 [M]⁺ (10), 252 (35), 225 (30), 94 (100), 55 (42), 45 (47), 33 (48), 28 (37). **IR** (KBr, cm⁻¹): 3408 (m), 3250 (m), 2967 (w), 1589 (s), 1493 (s), 1321 (m), 1251 (s), 1171 (s), 838 (m). **Schmp.**: 245 - 248°C. **CHN** (%): ber.: C 72.82 N 8.09 H 5.24, gef.: C 72.54 N 7.87 H 5.45. C₂₁H₁₈N₂O₃ (346.37).

14.1.1.2.2 2,4,5-Triaryl-2-imidazoline**4-Methoxybenzonnitril (40)**

Methode A: 4-Methoxybenzaldehyd (**20**) (40.85 g, 0.30 mol) und Ammoniumchlorid (34.67 g, 0.64 mol) wird in Pyridin (300 ml) gelöst. In dieser Lösung wird Kupfer (gepulvert, 32.67 g, 0.51 mol) suspendiert und 21 h unter Rühren bei Raumtemperatur Sauerstoff eingeleitet. Das Reaktionsgemisch wird auf Eis (500 g) mit konz. HCl (400 ml) gegossen und mit Ether (3 x 150 ml) extrahiert. Die Etherphase wird mit 5%iger NaCl-Lösung (3 x 100 ml) vorsichtig gewaschen. Der Ether wird getrocknet (Na₂SO₄) und das Produkt durch Abdampfen isoliert. Verbindung **40** (39.94 g, 58%) wird als farblose Kristalle aus Cyclohexan auskristallisiert.

Methode B: 4-Methoxybenzaldehyd (**20**) (1.23 g, 9.01 mmol) und Blei(IV)-acetat (6.00 g, 13.53 mmol) wird in Toluol (30 ml) gelöst. In die Lösung wird unter Rühren und Rückfluss NH₃ eingeleitet. Nach 2.5 h Reaktionszeit wird die Lösung auf Eis (200 g) mit konz. Salzsäure (50 ml) gegossen und mit CH₂Cl₂ (3 x 40 ml) extrahiert. Die vereinigten

organischen Phasen werden getrocknet (Na_2SO_4) und eingedampft. Verbindung **40** (1.20 g, 98%) wird als farblose Kristalle erhalten.

DC (Kieselgel, Laufmittelsystem: Diethylether/Petrolether, 1:5): $R_f = 0.4$. **$^1\text{H-NMR}$** [(D_6) DMSO]: $\delta = 7.77$ (d, 2H, $J = 8.9$, ArH), 7.11 (d, 2H, $J = 8.9$, ArH), 3.84 (s, 3H, OCH_3). **MS** (EI, 30°C): m/z (%) = 133 [$\text{M}]^{+}$ (100), 103 (30), 90 (35). **IR** (KBr, cm^{-1}): 3421 (w), 2976 (w), 2219 (m), 1606 (s), 1510 (s), 1304 (m), 1259 (s), 1176 (m), 1024 (m), 831 (m), 683 (w). **Schmp.**: 53°C . $\text{C}_8\text{H}_7\text{N}_1\text{O}_1$ (133.15).

2-Chlor-4-methoxybenzonnitril (**42a**)

2-Chlor-4-methoxybenzaldehyd (**30a**) (1.00 g, 5.86 mmol) und Blei(IV)-acetat (5.20 g, 11.72 mmol) wird in Toluol (30 ml) gelöst. In die Lösung wird unter Rühren und Rückfluss NH_3 eingeleitet. Nach 3 h wird die Reaktion abgebrochen und die Lösung auf ein Gemisch aus Eis (200 g) und konz. HCl (50 ml) gegossen und mit CH_2Cl_2 (3 x 40 ml) extrahiert. Die vereinigte organische Phase wird getrocknet (Na_2SO_4). Nach Abdampfen des Lösungsmittels erhält man Verbindung **42a** (1.02 g, 94%) als farblose Kristalle.

DC (Kieselgel, Laufmittelsystem: Diethylether/Petrolether, 1:5): $R_f = 0.4$. **$^1\text{H-NMR}$** [(D_6) DMSO]: $\delta = 7.89$ (d, 1H, $J = 8.7$, ArH), 7.35 (d, 1H, $J = 2.5$, ArH), 7.11 (dd, 1H, $J = 2.5$, $J = 8.7$, ArH), 3.88 (s, 3H, OCH_3). **MS** (EI, 100°C): m/z (%) = 167 [$\text{M}]^{+}$ (100), 137 (30), 124 (21). **IR** (KBr, cm^{-1}): 3439 (w), 2227 (m), 1603 (s), 1495 (s), 1305 (m), 1244 (m), 1048 (s), 859 (m), 814 (m). **Schmp.**: 75°C . $\text{C}_8\text{H}_6\text{N}_1\text{O}_1\text{Cl}_1$ (167.59).

2,6-Dichlor-4-methoxybenzonnitril (**42b**)

2,6-Dichlor-4-methoxybenzaldehyd (**30b**) (1.00 g, 4.88 mmol) und Blei(IV)-acetat (2.66 g, 5.99 mmol) wird in Toluol (30 ml) gelöst. In die Lösung wird unter Rühren und Rückfluss über 4 h NH_3 eingeleitet. Wie für Verbindung **42a** beschrieben, wird aufgearbeitet. Nach Abdampfen des Lösungsmittels erhält man Verbindung **42b** (985 mg, 95%) als farblose Kristalle.

DC (Kieselgel, Laufmittelsystem: Diethylether/Petrolether, 1:5): $R_f = 0.4$. **$^1\text{H-NMR}$** [(D_6) DMSO]: $\delta = 7.39$ (s, 2H, ArH), 3.90 (s, 3H, OCH_3). **MS** (EI, 80°C): m/z (%) = 201 [$\text{M}]^{+}$ (100), 171 (54), 158 (24). **IR** (KBr, cm^{-1}): 3467 (w), 3083 (w), 2231 (m), 1591 (s), 1552 (m), 1474 (m), 1436 (w), 1410 (w), 1305 (s), 1268 (m), 1072 (m), 1023 (m), 854 (m). **Schmp.**: 154°C . $\text{C}_8\text{H}_6\text{N}_1\text{O}_1\text{Cl}_2$ (202.04).

4-Methoxybenzimidssäure (44a)

Verbindung **40** (3.64 g, 27.34 mol) wird unter Rühren in einer Lösung aus tert.-Butanol (260 ml) mit KOH (gepulvert, 54 g, 0.96 mol) gelöst und 2 h unter Rückfluss gekocht. Das Reaktionsgemisch wird mit 5%iger NaCl-Lösung (100 ml) versetzt, 15 min gerührt und mit CH₂Cl₂ extrahiert (3 x 50 ml). Nach Trocknung (Na₂SO₄) der organischen Phase und abdampfen erhält man Verbindung **44a** (3.60 g, 87%) als farblose Substanz.

DC (Kieselgel, Laufmittelsystem: CH₂Cl₂/MeOH, 98:2): R_f = 0.2. **¹H-NMR** [(D₆)DMSO]: δ = 7.84 (d, 2H, J = 8.8, ArH), 7.82 (s, 1H, HO-C=NH), 7.16 (s, 1H, HO-C=NH), 6.97 (d, 2H, J = 8.8, ArH), 3.80 (s, 3H, OCH₃). **MS** (EI, 50°C): m/z (%) = 151 [M]⁺ (47), 135 (100). **IR** (KBr, cm⁻¹): 3391 (s), 3173 (s), 2969 (w), 1649 (s), 1617 (s), 1573 (s), 1516 (m), 1422 (s), 1395 (s), 1309 (m), 1253 (s), 1180 (m), 1024 (m), 851 (m), 814 (m). **Schmp.**: 157°C. C₈H₉N₁O₂ (151.16).

2-Chlor-4-methoxybenzimidssäure (44b)

Verbindung **42a** (180 mg, 1.07 mmol) wird unter Rühren in einer Lösung aus tert.-Butanol (10 ml) mit KOH (gepulvert, 2.00 g, 35.65 mol) gelöst. Nach Rühren unter Rückfluss (2 h) wird, wie für Verbindung **44a** beschrieben, aufgearbeitet; man erhält Verbindung **44b** (166 mg, 83%) als farblose Substanz.

¹H-NMR [(D₆)DMSO]: δ = 7.71 (bs, 1H, HO-C=NH), 7.44 (s, 1H, HO-C=NH), 7.41 (d, 1H, J = 8.5, ArH), 7.04 (d, 1H, J = 2.5, ArH), 6.94 (dd, 1H, J = 2.5, J = 8.6, ArH), 3.80 (s, 3H, OCH₃). **MS** (EI, 130 °C): m/z (%) = 185 [M]⁺ (42), 169 (100). **IR** (KBr, cm⁻¹): 3350 (m), 3181 (m), 1649 (s), 1602 (m), 1402 (m), 1299 (m), 1233 (m), 1042 (m). **Schmp.**: 155°C. C₈H₈ClN₁O₂ (185.61).

2,6-Dichlor-4-methoxybenzimidssäure (44c)

Verbindung **42b** (141 mg, 0.70 mmol) wird unter Rühren in einer Lösung aus tert.-Butanol (10 ml) mit KOH (gepulvert, 2.00 g, 35.65 mol) gelöst. Nach Rühren unter Rückfluss (3 h) wird, wie für Verbindung **44a** beschrieben, aufgearbeitet; man erhält Verbindung **44c** (126 mg, 82%) als farblose Substanz.

DC (Kieselgel, Laufmittelsystem: CH₂Cl₂/MeOH, 98:2): R_f = 0.5. **¹H-NMR** [(D₆)DMSO]: δ = 7.96 (s, 1H, HO-C=NH), 7.70 (s, 1H, HO-C=NH), 7.08 (s, 2H, ArH), 3.81 (s, 3H, OCH₃). **MS** (EI, 25°C): m/z (%) = 219 [M]⁺ (<1), 203 [M - OH]⁺ (100), 189 [M - OMe]⁺ (19), 172 (13), 162

(14), 111 (12), 62 (11). **IR** (KBr, cm^{-1}): 3409 (s), 3181 (m), 1704 (m), 1655 (s), 1596 (s), 1554 (s), 1483 (w), 1458 (w), 1383 (s), 1295 (s), 1254 (m), 1158 (m), 1057 (s), 1031 (m), 907 (w), 811 (s). **Schmp.**: 156°C. $\text{C}_8\text{H}_7\text{Cl}_2\text{NO}_2$ (220.05).

4-Methoxybenzimidssäureethylester (43) und

4-Methoxybenzimidssäureethylester Hydrotetrafluoroborat (45a)

Methode A: 4-Methoxybenzonnitril (**40**) (10 g, 75.11 mmol) wird in Ethanol (4.37 ml, 75.11 mmol), Diethylether (4.40 ml) und Wasser (1.10 ml) gelöst. Nach Zugabe von Thionylchlorid (5.14 ml, 70.59 mmol) über 30 min unter Eiskühlung wird das Reaktionsgemisch weitere 4 h bei Raumtemperatur gerührt. Der Reaktionsansatz wird über Nacht im Kühlschrank aufbewahrt und danach auf -30°C abgekühlt. Diese Temperatur wird beibehalten, bis eine farblose amorphe Substanz ausfällt. Diese wird abgesaugt und mit Diethylether gewaschen. Die Substanz wird in 15%iger NaHCO_3 -Lösung (200 ml) aufgenommen und solange gerührt, bis sich ein Öl abscheidet. Die Emulsion wird mit CH_2Cl_2 (3 x 40 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden getrocknet (Na_2SO_4). Verbindung (**43**) (6.53 g, 40%) wird als farbloses Öl durch Abdampfen des Lösungsmittels isoliert.

$^1\text{H-NMR}$ [(D_6) DMSO]: δ = 8.66 (s, 1H, C=NH), 7.78 (d, 2H, J = 9.0, ArH), 6.97 (d, 2H, J = 8.8, ArH), 4.22 (q, 2H, J = 7.1, OCH_2CH_3), 3.80 (s, 3H, OCH_3), 1.31 (t, 3H, J = 7.1, OCH_2CH_3). **MS** (EI, 35°C): m/z (%) = 178 [M]⁺ (18), 151 (36), 135 (100), 90 (20). **IR** (Film [CHCl_3], cm^{-1}): 3374 (w), 3252 (w), 2978 (m), 1669 (m), 1607 (m), 1470 (m), 1272 (m), 1070 (s), 848 (w), 759 (m). $\text{C}_{10}\text{H}_{13}\text{N}_1\text{O}_2$ (179.22).

Methode B: Verbindung **44a** (3.60 g, 23.82 mmol) wird in trockenem CH_2Cl_2 (10 ml) gelöst. Zu dieser Lösung wird unter Argon und Eiskühlung Triethyloxoniumtetrafluoroborat-Lösung (29.76 ml, 1 M in CH_2Cl_2) zugetropft. Nach Rühren (13 h) bei Raumtemperatur wird das Reaktionsgemisch mit trockenem Diethylether (120 ml) versetzt und die Lösung in flüssigem Stickstoff eingefroren. Die verfestigte Lösung wird in etwas Diethylether suspendiert und abgesaugt und die zurückbleibende farblose Verbindung (**45a**) (3.22 g, 51%) mit Ether gewaschen.

$^1\text{H-NMR}$ [(D_6) DMSO]: δ = 11.50 (bs, 1H, =NH), 7.85 (d, 2H, J = 8.8, ArH), 6.97 (d, 2H, J = 8.9, ArH), 3.80 (s, 3H, OCH_3), 3.38 (q, 2H, J = 7.0, CH_2CH_3), 1.09 (t, 3H, J = 7.0, CH_2CH_3). **MS** (EI, 30°C): m/z (%) = 179 [M]⁺ (<1), 151 (59), 135 (100), 77 (20), 49 (24). **IR** (KBr, cm^{-1}): 3331 (m), 3200 (m), 2458 (m), 1665 (m), 1608 (m), 1487 (m), 1283 (m), 1057 (s), 848 (w), 756 (w), 654 (w). **Schmp.**: 112 -114°C. $\text{C}_{10}\text{H}_{13}\text{N}_1\text{O}_2 \times \text{HBF}_4$ (179.22 x 87.81).

2-Chlor-4-methoxybenzimid säureethylester Hydrotetrafluoroborat (45b)

Verbindung **44b** (160 mg, 0.86 mmol) wird in trockenem CH_2Cl_2 (1.60 ml) gelöst und zu dieser Lösung unter Argon eine 1-molare Triethyloxoniumtetrafluoroborat-Lösung (0.86 ml, in CH_2Cl_2) zugetropft. Nach 17-stündigem Rühren bei Raumtemperatur wird die Reaktion durch Zugabe von absolutem Ether (6.00 ml) beendet. Bei -20°C fällt die farblose amorphe Verbindung **45b** (225 mg, 86%) aus. Sie wird abgesaugt und mit Diethylether gewaschen.

$^1\text{H-NMR}$ [(D_6) DMSO]: δ = 11.5 oder 8.41 (s, 1H, C=NH), 7.43 (d, 1H, J = 8.6, ArH), 7.08 (d, 1H, J = 2.5, ArH), 6.95 (dd, 1H, J = 2.5, J = 8.7, ArH), 4.20 (q, 2H, J = 7.2, CH_2CH_3), 3.80 (s, 3H, OCH_3), 1.28 (t, 3H, J = 7.1, CH_2CH_3). **MS** (EI, 110°C): m/z (%) = 212 [$\text{M}]^{++}$ (4), 185 (68), 169 (100), 49 BF_2^+ [$\text{M}]^{++}$ (36). **FAB(+)** (Matrix: DMSO/m- NO_2 -Benzyl-OH): 816 [$3\text{M} + 2(\text{HBF}_4)]^+$ (0.2), 515 [$2\text{M} + \text{HBF}_4$] $^+$ (5), 427 [$2\text{M} + \text{H}]^+$ (1), 214 [$\text{M} + \text{H}]^+$ (100). **IR** (KBr, cm^{-1}): 3426 (s), 2925 (s), 2363 (w), 1599 (s), 1457 (m), 1236 (m), 1119 (s), 1082 (s), 1042 (s), 820 (w). **Schmp.**: $80 - 90^\circ\text{C}$. $\text{C}_{10}\text{H}_{12}\text{N}_1\text{O}_2\text{Cl} \times \text{HBF}_4$ (213.66 x 87.81).

2,6-Dichlor-4-methoxybenzimid säureethylester Hydrotetrafluoroborat (45c)

Zu einer Lösung aus Verbindung **44c** (1.14 g, 5.18 mmol) in trockenem CH_2Cl_2 (12 ml) wird unter Argon Triethyloxoniumtetrafluoroborat-Lösung (6.46 ml, 1 M in CH_2Cl_2) zugetropft. Nach 17-stündigem Rühren bei Raumtemperatur wird die Reaktion durch Zugabe von absolutem Ether (6.00 ml) beendet. Die Lösung wird in flüssigem Stickstoff eingefroren. Die verfestigte Lösung wird in etwas Diethylether suspendiert, abgesaugt und die zurückbleibende farblose Verbindung **45c** (690 mg, 40%) mit Ether gewaschen. Oberhalb von 0°C nimmt der Feststoff eine ölige Konsistenz an.

$^1\text{H-NMR}$ [(D_6) DMSO]: δ = 7.27 (s, 2H, ArH), 4.43 (q, 2H, J = 7.0, CH_2CH_3), 3.86 (s, 3H, OCH_3), 1.36 (t, 3H, J = 7.0, CH_2CH_3), C=NH bei 3.80 - 3.20 (bs) oder ausgetauscht. **MS** (EI, 40°C): m/z (%) = 247 [$\text{M}]^{++}$ (1), 221 (23), 219 (35), 203 (100). **IR** (KBr, cm^{-1}): 3356 (m), 3191 (m), 2944 (m), 1662 (s), 1598 (s), 1556 (s), 1389 (m), 1296 (m), 1262 (m), 1061 (s), 1030 (s), 910 (w), 850 (w), 812 (m). $\text{C}_{10}\text{H}_{11}\text{N}_1\text{O}_2\text{Cl}_2 \times \text{HBF}_4$ (249.11 x 87.81).

meso-2,4,5-Tris(4-methoxyphenyl)-2-imidazolin (46a),
meso-4,5-Bis(2-chlor-4-methoxyphenyl)-2-(4-methoxyphenyl)-2-imidazolin (46b),
meso-4,5-Bis(2,6-dichlor-4-methoxyphenyl)-2-(4-methoxyphenyl)-2-imidazolin (46c)
und meso-2-(2-Chlor-4-methoxyphenyl)-4,5-bis(4-methoxyphenyl)-2-imidazolin (46d)

Allgemeine Synthesevorschrift:

meso-1,2-Diphenylethyldiamin wird mit dem Iminoethylether in Eisessig (3.00 - 10 ml) gelöst und unter Rühren und Rückfluss gekocht (5.5 - 20 h). Die Lösung wird in 15%iger NaHCO₃-Lösung (200 ml) überführt, gerührt (15 min) und mit CH₂Cl₂ extrahiert (3 x 50 ml). Die organischen Phasen werden vereinigt, getrocknet (Na₂SO₄) und das Lösungsmittel abgezogen. Der Rückstand wird an Kieselgel chromatographiert [Säule: 14 - 36 x 3.0 - 4.5 cm, schrittweise Elution: CH₂Cl₂, CH₂Cl₂/MeOH, 98:2, 96:4, 95:5, 94:6, 9:1, 9:2, 9:3, 8:2, MeOH]. Die 2-Imidazoline erhält man aus der Hauptfraktion nach Abdampfen des Lösungsmittels als farblose Substanzen.

meso-2,4,5-Tris(4-methoxyphenyl)-2-imidazolin (46a)

meso-1,2-(4-Methoxyphenyl)ethyldiamin (**16a**) (488 mg, 1.79 mmol) wird mit Iminoethylether **45a** (400 mg, 2.23 mmol) in Eisessig (5.00 ml) gelöst und unter Rühren und Rückfluss gekocht (20 h). Der Rückstand wird an Kieselgel chromatographiert [Säule: 17 x 4.5 cm, schrittweise Elution: CH₂Cl₂ (400 ml), CH₂Cl₂/MeOH, 98:2 (400 ml), CH₂Cl₂/MeOH, 96:4 (400 ml), CH₂Cl₂/MeOH, 94:6 (400 ml), CH₂Cl₂/MeOH, 9:1 (400 ml)]. Verbindung **46a** (362 mg, 52%) erhält man aus der Hauptfraktion nach Abdampfen des Lösungsmittels als farblose Substanz.

DC (Kieselgel, Laufmittelsystem: CH₂Cl₂/MeOH, 9:1): R_f = 0.2. **¹H-NMR** [(D₆)DMSO]: δ = 7.99 (d, 2H, J = 8.7, ArH), 7.04 (d, 2H, J = 8.8, ArH), 6.87 (d, 2H, J = 8.6, ArH), 6.61 (d, 2H, J = 8.8, ArH), 5.29 (s, 2H, CH), 3.84 (s, 3H, OCH₃), 3.61 (s, 6H, OCH₃), 3.34 (bs, 1H, NH, oder ausgetauscht). C₂₄H₂₄N₂O₃ (388.46).

meso-4,5-Bis(2-chlor-4-methoxyphenyl)-2-(4-methoxyphenyl)-2-imidazolin (46b)

meso-1,2-(2-Chlor-4-methoxyphenyl)ethyldiamin (**16b**) (500 mg, 1.47 mmol) wird mit dem Iminoethylether **45a** (300 mg, 1.67 mmol) in Eisessig (10 ml) gelöst und unter Rühren und Rückfluss gekocht (19 h). Der Rückstand wird an Kieselgel chromatographiert [Säule: 35 x 3.0 cm, schrittweise Elution: CH₂Cl₂ (300 ml), CH₂Cl₂/MeOH, 98:2 (300 ml), CH₂Cl₂/MeOH, 95:5 (300 ml), CH₂Cl₂/MeOH, 9:1 (300 ml), CH₂Cl₂/MeOH, 8:2 (300 ml), MeOH (600 ml)].

Verbindung **46b** (421 mg, 63%) erhält man aus der Hauptfraktion nach Abdampfen des Lösungsmittels als farblose glasartige Substanz.

DC (Kieselgel, Laufmittelsystem: CH₂Cl₂/MeOH 9:1): R_f = 0.3. **¹H-NMR** [(D₆)DMSO]: δ = 8.00 (d, 2H, J = 8.7, ArH), 7.28 (bs, 1H, NH), 7.10 (d, 2H, J = 8.8, ArH), 7.02 (d, 2H, J = 8.7, ArH), 6.80 (d, 2H, J = 2.5, ArH), 6.68 (dd, 2H, J = 2.5, J = 8.7, ArH), 5.76 (s, 2H, CH), 3.85 (s, 3H, OCH₃), 3.66 (s, 6H, OCH₃). **MS** (EI, 185°C): m/z (%) = 456 [M]⁺ (13), 287 (100), 272 (21). **IR** (KBr, cm⁻¹): 3389 (w), 2938 (w), 2837 (w), 1608 (s), 1495 (s), 1463 (m), 1286 (m), 1252 (s), 1178 (m), 1043 (m), 840 (m). **Schmp.**: 156°C. C₂₄H₂₂Cl₂N₂O₃ (457.35).

meso-4,5-Bis(2,6-dichlor-4-methoxyphenyl)-2-(4-methoxyphenyl)-2-imidazolin (46c)

meso-1,2-(2,6-Dichlor-4-methoxyphenyl)ethylendiamin (**16c**) (500 mg, 1.38 mmol) wird mit dem Iminoethylether **45a** (273 mg, 1.52 mmol) in Eisessig (10 ml) gelöst und unter Rühren und Rückfluss gekocht (17 h). Der Rückstand wird an Kieselgel chromatographiert [Säule: 23 x 3.0 cm, schrittweise Elution: CH₂Cl₂ (500 ml), CH₂Cl₂/MeOH, 95:5 (800 ml), CH₂Cl₂/MeOH, 9:1 (400 ml)]. Verbindung **46c** (522 mg, 72%) erhält man aus der Hauptfraktion nach Abdampfen des Lösungsmittels als farblose glasartige Substanz.

DC (Kieselgel, Laufmittelsystem: CH₂Cl₂/MeOH 9:1): R_f = 0.3. **¹H-NMR** [(D₆)DMSO]: δ = 7.89 (d, 2H, J = 8.8, ArH), 7.02 (d, 2H, J = 8.9, ArH), 6.91 (bs, 2H, ArH), 6.77 (bs, 2H, ArH), 5.95 (bs, 2H, CH), 3.82 (s, 3H, OCH₃), 3.74 (s, 6H, OCH₃), NH ausgetauscht. **MS** (EI, 220°C): m/z (%) = 527 (37), 526 [M]⁺ (18), 522 (37), 524 (60), 321 (100), 188 (30), 153 (21). C₂₄H₂₀Cl₄N₂O₃ (526.24).

meso-2-(2-Chlor-4-methoxyphenyl)-4,5-bis(4-methoxyphenyl)-2-imidazolin (46d)

meso-1,2-(4-Methoxyphenyl)ethylendiamin (**16a**) (500 mg, 1.84 mmol) wird mit dem Iminoethylether **45b** (788 mg, 2.61 mmol) in Eisessig (3.00 ml) gelöst und unter Rühren und Rückfluss gekocht (5.5 h). Der Rückstand wird an Kieselgel chromatographiert [Säule: 36 x 3.0 cm, schrittweise Elution: CH₂Cl₂/MeOH, 95:5 (1 l), CH₂Cl₂/MeOH, 9:1 (900 ml), CH₂Cl₂/MeOH, 9:2 (500 ml), CH₂Cl₂/MeOH, 9:3 (300 ml)]. Verbindung **46d** (388 mg, 50%) erhält man aus der Hauptfraktion nach Abdampfen des Lösungsmittels als farblose glasartige Substanz.

DC (Kieselgel, Laufmittelsystem: CH₂Cl₂/MeOH 9:1): R_f = 0.4. **¹H-NMR** [(D₆)DMSO]: δ = 7.76 (d, 1H, J = 8.6, ArH), 7.26 (d, 1H, J = 2.5, ArH), 7.12 (dd, 1H, J = 2.5, J = 8.7, ArH), 6.97 (d,

2H, J = 8.8, ArH), 6.66 (d, 2H, J = 8.7, ArH), 5.53 (s, 2H, CH), 3.87 (s, 3H, OCH₃), 3.62 (s, 6H, OCH₃). C₂₄H₂₃ClN₂O₃ (422.90).

meso-2,4,5-Tris(4-hydroxyphenyl)-2-imidazolin (47a),

meso-4,5-Bis(2-chlor-4-hydroxyphenyl)-2-(4-hydroxyphenyl)-2-imidazolin (47b),

meso-4,5-Bis(2,6-dichlor-4-hydroxyphenyl)-2-(4-hydroxyphenyl)-2-imidazolin (47c) und

meso-2-(2-Chlor-4-hydroxyphenyl)-4,5-bis(4-hydroxyphenyl)-2-imidazolin (47d)

Allgemeine Vorschrift: Etherspaltung mit BBr₃

Die zu entschützende Verbindung wird auf einem Eisbad in trockenem CH₂Cl₂ (15 ml) unter Stickstoffatmosphäre gelöst. Zu diesem Reaktionsansatz wird BBr₃ gelöst in trockenem CH₂Cl₂ (5.00 ml) unter Rühren über 1 h zugetropft. Die Reaktion wird nach 2 - 17 h (0°C → RT) durch Zutropfen von trockenem MeOH (2.00 ml) unter Eiskühlung beendet. Das Lösungsmittel wird abgedampft (Temp. < 30°C) und der Rückstand erneut in trockenem CH₂Cl₂ (5.00 ml) aufgenommen und erneut mit trockenem MeOH (2.00 ml) versetzt. Dieser Vorgang wird 3-mal wiederholt, danach kann auf das Lösen in CH₂Cl₂ verzichtet werden und die Zugabe des MeOH direkt unter Eiskühlung erfolgen. Dieser Schritt wird 8-mal wiederholt. Danach wird der Rückstand mit 10%iger NaHCO₃-Lösung (50 ml) versetzt, gerührt (20 min) und mit Ethylacetat extrahiert (3 x 20 ml). Die organischen Phasen werden vereinigt, getrocknet (Na₂SO₄) und das Lösungsmittel abgedampft. Der Rückstand wird an Kieselgel chromatographiert [Säule: 23 - 36 x 3.0 cm, schrittweise Elution: CH₂Cl₂/MeOH, 95:5, 9:1, 8:2, 7:3, MeOH]. Das Produkt wird durch Abdampfen des Lösungsmittels aus der Hauptfraktion gewonnen.

meso-2,4,5-Tris(4-hydroxyphenyl)-2-imidazolin (47a)

Verbindung **46a** (100 mg, 0.26 mmol) wird mit BBr₃ (98 µl, 1.03 mmol) umgesetzt (2.5 h) und das Reaktionsgemisch an Kieselgel chromatographiert [Säule: 36 x 3.0 cm, schrittweise Elution: CH₂Cl₂/MeOH, 9:1 (1 l), CH₂Cl₂/MeOH, 8:2 (300 ml), CH₂Cl₂/MeOH, 7:3 (300 ml)]. Die Verbindung **47a** (60 mg, 67%) wird aus der Hauptfraktion als farblose Substanz isoliert.

DC (Kieselgel, Laufmittelsystem: CH₂Cl₂/MeOH 9:1): R_f = 0.1. **¹H-NMR** [(D₆)DMSO]: δ = 10.92 (s, 1H, NH), 10.69 (s, 1H, OH), 9.36 (s, 2H, OH), 8.14 (d, 2H, J = 9.0, ArH), 7.05 (d, 2H, J = 8.8, ArH), 6.82 (d, 4H, J = 8.5, ArH), 6.54 (d, 4H, J = 8.6, ArH), 5.69 (s, 2H, CH). **MS** (EI, 290°C): m/z (%) = 346 [M]⁺ (5), 252 (100), 225 (26), 94 (35). **FAB(+)** (Matrix: DMSO/m-NO₂-Benzyl-OH): 347 [M + H]⁺ (100), 120 (23), 51 (23). **IR** (KBr, cm⁻¹): 3193 (m), 2967 (m), 2930 (m), 1672 (s), 1602 (s), 1510 (s), 1452 (m), 1268 (s), 1239 (s), 1167 (s), 1025 (m), 841

(m). **Schmp.:** 182°C. **CHN** (%): ber.: C 72.82 N 8.09 H 5.24, gef.: C 72.90 N 8.23 H 5.57. $C_{21}H_{18}N_2O_3$ (346.38).

meso-4,5-Bis(2-chlor-4-hydroxyphenyl)-2-(4-hydroxyphenyl)-2-imidazolin (47b)

Verbindung **46b** (250 mg, 0.55 mmol) wird mit BBr_3 (206 μ l, 2.18 mmol) umgesetzt (2 h) und das Reaktionsgemisch an Kieselgel chromatographiert [Säule: 36 x 3.0 cm, Elution: $CH_2Cl_2/MeOH$, 9:1 (3 l)]. Die Verbindung **47b** (160 mg, 70%) wird aus der Hauptfraktion als farblose Substanz isoliert.

DC (Kieselgel, Laufmittelsystem: $CH_2Cl_2/MeOH$ 9:1): $R_f = 0.1$. 1H -NMR [(D_6)DMSO]: $\delta = 10.83$ (bs, 2H, *NH*, *OH*), 9.95 (s, 2H, *OH*), 8.01 (d, 2H, $J = 8.4$, *ArH*), 7.04 (pt, 4H, *ArH*), 6.67 (bs, 2H, *ArH*), 6.59 (d, 2H, $J = 8.6$, *ArH*), 6.06 (s, 2H, *CH*). **MS** (EI, 250°C): m/z (%) = 415 [M]⁺ (5), 344 (19), 300 (36), 286 (43), 273 (100), 259 (56), 225 (22), 150 (37), 128 (71), 105 (34), 80 (24). **FAB(+)** (Matrix: DMSO/*m*-NO₂-Benzyl-OH): 415 [$M + H$]⁺ (100). **IR** (KBr, cm^{-1}): 3187 (s), 1608 (s), 1508 (s), 1438 (m), 1290 (m), 1253 (m), 1222 (m), 1183 (m), 1045 (m), 846 (m). **Schmp.:** 287°C. **CHN** (+ 1 x H₂O) (%): ber.: C 58.21 N 6.47 H 4.13, gef.: C 58.35 N 6.34 H 3.88. $C_{21}H_{14}Cl_4N_2O_3$ (415.27).

meso-4,5-Bis(2,6-dichlor-4-hydroxyphenyl)-2-(4-hydroxyphenyl)-2-imidazolin (47c)

Zu einer Lösung aus Verbindung **46c** (250 mg, 0.48 mmol) in trockenem CH_2Cl_2 (15 ml) wird BBr_3 (195 μ l, 2.06 mmol) gelöst in CH_2Cl_2 (5 ml) bei -80°C zugetropft (1 h). Die Reaktionslösung wird 18 h gerührt (-80°C → RT). Der Reaktionsansatz wird an Kieselgel chromatographiert [Säule: 36 x 3.0 cm, Elution: $CH_2Cl_2/MeOH$, 85:15 (2.5 l)]. Die Verbindung **47c** (160 mg, 70%) wird durch Abdampfen des Lösungsmittels aus der Hauptfraktion als farblose Substanz gewonnen.

DC (Kieselgel, Laufmittelsystem: $CH_2Cl_2/MeOH$ 7:3): $R_f = 0.8$. 1H -NMR [(D_6)DMSO]: $\delta = 10.90$ (bs, 2H, *NH*, *OH*), 10.54 (s, 2H, *OH*), 7.93 (d, 2H, $J = 8.9$, *ArH*), 7.05 (d, 2H, $J = 8.7$, *ArH*), 6.80 (s, 2H, *ArH*), 6.71 (s, 2H, *ArH*), 6.37 (s, 2H, *CH*). **FAB(+)** (Matrix: DMSO/*m*-NO₂-Benzyl-OH): 485 [$M + H$]⁺ (20). **IR** (KBr, cm^{-1}): 3426 (w), 2937 (w), 2837 (w), 2360 (w), 1603 (s), 1553 (m), 1503 (m), 1464 (m), 1427 (m), 1400 (m), 1249 (s), 1179 (m), 1044 (s), 1044 (m), 838 (m), 805 (w). **Schmp.:** 129 - 131°C. **CHN** (%): ber.: C 52.10 N 5.79 H 2.91, gef.: C 52.34 N 5.45 H 2.67. $C_{21}H_{16}Cl_2N_2O_3$ (484.16).

meso-2-(2-Chlor-4-hydroxyphenyl)-4,5-bis(4-hydroxyphenyl)-2-imidazolin (47d)

Verbindung **46d** (276 mg, 0.65 mmol) wird mit BBr_3 (247 μl , 2.61 mmol) umgesetzt (17 h) und das Reaktionsgemisch an Kieselgel chromatographiert [Säule: 36 x 3.0 cm, schrittweise Elution: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$, 95:5 (800 ml), $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$, 9:1 (600 ml), MeOH, (600 ml)]. Die Verbindung **47d** (230 mg, 92%) wird aus der Hauptfraktion als farblose Substanz isoliert.

DC (Kieselgel, Laufmittelsystem: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 9:1): $R_f = 0.1$. **$^1\text{H-NMR}$** [(D_6) DMSO]: $\delta = 10.35$ (bs, 2H, NH, OH), 9.25 (s, 2H, OH), 7.69 (d, 1H, J = 8.6, ArH), 7.04 (s, 1H, ArH), 6.94 (d, 1H, J = 8.6, ArH), 6.84 (d, 2H, J = 8.4, ArH), 6.50 (d, 2H, J = 8.3, ArH), 5.57 (s, 2H, CH). **MS** (EI, 270°C): m/z (%) = 380 $[\text{M}]^{++}$ (1), 286 (33), 105 (18), 94 (29), 80 (16), 40 (24). **FAB(+)** (Matrix: DMSO/m- NO_2 -Benzyl-OH): 381 $[\text{M} + \text{H}]^+$ (100), 228 (13). **IR** (KBr, cm^{-1}): 3370 (s), 3225 (s), 1601 (s), 1516 (s), 1445 (m), 1233 (s), 1174 (m), 806 (w). **Schmp.**: 227°C. **CHN** (%): ber.: C 66.23 N 7.36 H 4.50, gef.: C 66.56 N 7.05 H 4.20. $\text{C}_{21}\text{H}_{17}\text{ClN}_2\text{O}_3$ (380.82).

14.1.1.2.3 1H-Imidazole**Benzonitril (42c)**

Benzaldehyd (**41**) (5.00 g, 47.12 mmol) und Blei(IV)-acetat (41.78 g, 94.23 mmol) wird in Toluol (40 ml) gelöst. In die Lösung wird unter Rühren und Rückfluss NH_3 eingeleitet (2.5 h). Wie für Verbindung **40** beschrieben, wird aufgearbeitet. Nach Abdampfen des Lösungsmittels erhält man Verbindung **42c** (2.73 g, 56%) als farbloses Öl.

DC (Kieselgel, Laufmittelsystem: Diethylether/Petrolether 1:5): $R_f = 0.5$. **$^1\text{H-NMR}$** [(D_6) DMSO]: $\delta = 7.86 - 7.83$ (m, 2H, ArH), 7.34 (t, 1H, J = 7.6, ArH), 7.61 - 7.57 (m, 2H, ArH). **MS** (EI, 60°C): m/z (%) = 103 $[\text{M}]^{++}$ (100), 76 (56), 50 (20). **IR** (KBr, cm^{-1}): 3421 (w), 2219 (s), 1605 (s), 1510 (s), 1304 (m), 1259 (s), 1176 (m), 1024 (m), 831 (m). $\text{C}_7\text{H}_5\text{N}$ (103.12).

2-Chlor-4-methoxy-1-nitrobenzen (72a) und 4-Chlor-2-methoxy-1-nitrobenzen (72b)

Zu 3-Chloranisol (**33**) (12.93 ml, 0.11 mol) wird unter Rühren bei Raumtemperatur Nitriersäure [28 ml, konz. H_2SO_4 (28 ml) + 65% HNO_3 (20 ml)] zugetropft (1.5 h). Im Anschluss wird die Reaktionslösung auf einem Ölbad (100°C) erhitzt (1 h). Die wässrige Lösung wird mit CH_2Cl_2 extrahiert (3 x 80 ml). Die organischen Phasen werden vereinigt, getrocknet (Na_2SO_4) und das Lösungsmittel abgedampft. Der Rückstand wird an Kieselgel chromatographiert [Säule: 19 x 3.0 cm, schrittweise Elution: Petrolether (500 ml),

Petrolether/Diethylether, 6:1 (600 ml), 3:1 (700 ml)]. Das Isomerengemisch **72a/72b** (gesamte isolierte Substanz: 10.96 g, 56%) wird durch Abdampfen des Lösungsmittels aus der Hauptzone gewonnen.

DC [2. *Fraktion* {Isomerengemisch, 10.57 g}: (Kieselgel, Laufmittelsystem: Petrolether/Diethylether, 3:1): $R_f = 0.4, 0.6$; 3. *Fraktion* {ein Isomer, 387 mg}: (Kieselgel, Laufmittelsystem: Petrolether/Diethylether, 1:1): $R_f = 0.3$], 2. *Fraktion*, subtrahiert mit Spektrum der 3. *Fraktion*, $^1\text{H-NMR}$ [(D₆)DMSO]: $\delta = 8.11$ (d, 1H, $J = 9.2$, ArH), 7.32 (d, 1H, $J = 2.8$, ArH), 7.12 (dd, 1H, $J = 2.8, J = 8.6$, ArH); 3. *Fraktion*, $^1\text{H-NMR}$ [(D₆)DMSO]: $\delta = 7.94$ (d, 1H, $J = 8.7$, ArH), 7.50 (d, 1H, $J = 2.0$, ArH), 7.20 (dd, 1H, $J = 2.0, J = 8.8$, ArH), 3.96 (s, 3H, OCH₃). **MS** (EI, 30°C): m/z (%) = 187 [M]⁺ (100), 157 (36), 142 (31), 140 (94), 126 (44), 111 (47), 75 (36), 63 (49), 28 (27). **IR** (KBr, cm⁻¹): 2947 (w), 2845 (w), 1598 (s), 1579 (s), 1539 (s), 1472 (s), 1438 (s), 1372 (s), 1343 (w), 1286 (s), 1041 (s), 869 (m), 851 (m), 778 (s). C₇H₆ClNO₃ (187.58).

2-Chlor-4-methoxyphenylamin (**73a**), 4-Chlor-2-methoxyphenylamin (**73b**)

Das Isomerengemisch aus **72a** und **72b** (4.00 g, 21.32 mmol) wird unter Rühren in 50%iger Essigsäure (400 ml) gelöst. In dieser Lösung wird Zink (15.34 g, 0.23 mol) suspendiert und der Ansatz unter Rückfluss gekocht (3.5 h). Die Reaktion wird durch Eintrag der Lösung in Eis (500 ml) beendet. Die wässrige Phase mit CH₂Cl₂ extrahiert (3 x 80 ml), vereinigt und mit 15%iger NaHCO₃-Lösung gewaschen (3 x 50 ml). Die organische Phase wird getrocknet (Na₂SO₄) und das Lösungsmittel abgedampft. Der Rückstand wird an Kieselgel chromatographiert [Säule: 20 x 4.0 cm, schrittweise Elution: CH₂Cl₂ (500 ml), CH₂Cl₂/MeOH 98:2 (800 ml)]. Das Isomerengemisch aus **73a** und **73b** (1:1, 2.13 g, 63%) wird durch Abdampfen des Lösungsmittels aus der Hauptfraktion gewonnen.

DC (Kieselgel, Laufmittelsystem: CH₂Cl₂/MeOH, 9:1): $R_f = 0.9$. $^1\text{H-NMR}$ [(D₆)DMSO]: $\delta = 6.83 - 6.81$ (m, 2H, ArH), 6.76 (s, 1/2H, ArH), 6.74 (s, 1/2H, ArH), 6.71 - 6.67 (m, 2H, ArH), 6.61 (s, 1/2H, ArH), 6.59 (s, 1/2H, ArH), 4.83 (s, 4H, NH₂), 3.77 (s, 3H, OCH₃), 3.64 (s, 3H, OCH₃). **MS** (EI, 30°C): m/z (%) = 157 [M]⁺ (88), 144 (33), 142 (100), 114 (27). **IR** (Film, cm⁻¹): 3372 (m), 2959 (m), 1686 (m), 1600 (m), 1502 (s), 1464 (m), 1444 (m), 1278 (m), 1229 (s), 1216 (s), 1035 (m), 879 (m), 840 (m), 807 (m), 757 (s). C₇H₈ClNO₂ (157.60).

***N*-Arylbenzamidine**

Allgemeine Synthesevorschrift:

Anilin und dessen Derivate werden in trockenem Toluol (20 - 40 ml) unter Rühren in Stickstoffatmosphäre gelöst. Diese Lösung wird mit NaNH_2 versetzt und in einem Ölbad (130 - 140°C) für 3 h gerührt. Zu dem Reaktionsansatz wird das Benzotrinitril gegeben und weitere 3 h unter Rühren erhitzt (90 - 140°C). Über Nacht kühlt die Reaktionslösung auf Raumtemperatur ab.

Methode A): Hat sich ein Niederschlag gebildet, so wird dieser abgesaugt und mit Toluol gewaschen und getrocknet. Anschließend wird er in Wasser (150 ml) aufgenommen und gerührt (30 min). Die Lösung wird mit CH_2Cl_2 (3 x 60 ml) extrahiert, nach Trocknen (Na_2SO_4) der organischen Phase und Abdampfen erhält man das *N*-Arylbenzamidin als amorphe Substanz.

Methode B): Bei allen chlorierten *N*-Arylbenzamidinderivaten und *N*-[4-Methoxyphenyl]-benzamidin (**71e**) fällt kein Niederschlag aus. Der Reaktionsansatz wird mit Wasser (150 ml) versetzt, gerührt (15 min) und mit CH_2Cl_2 extrahiert (3 x 50 ml). Die organischen Phasen werden vereinigt, getrocknet (Na_2SO_4) und das Lösungsmittel abgedampft. Der Rückstand wird an Kieselgel chromatographiert [Säule: 22 - 34 x 2.5 - 4.0 cm, schrittweise Elution: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$, 98:2, 95:5, 9:1, MeOH]. Das Produkt wird durch Abdampfen des Lösungsmittels aus der Hauptfraktion gewonnen.

***N*-(4-Methoxyphenyl)-4-methoxybenzamidin (71a)**

Anisidin (**53**) (2.43 g, 19.76 mmol) wird mit NaNH_2 (924 mg, 23.70 mmol) bei 140°C und dem Benzotrinitril **40** (2.63 g, 19.75 mmol) bei 120°C umgesetzt. Man erhält Verbindung **71a** (2.70 g, 53%) nach abfiltrieren und Extraktion aus Wasser (Methode A) als farblose Substanz.

DC (Kieselgel, Laufmittelsystem: EtOH): $R_f = 0.5$. **$^1\text{H-NMR}$** [(D_6) DMSO]: $\delta = 7.92$ (d, 2H, $J = 8.8$, ArH), 6.96 (d, 2H, $J = 8.8$, ArH), 6.88 (d, 2H, $J = 8.8$, ArH), 6.76 (d, 2H, $J = 8.7$, ArH), 6.07 (s, 2H, NH_2), 3.79 (s, 3H, OCH_3), 3.72 (s, 3H, OCH_3). **MS** (EI, 80°C): m/z (%) = 255 [$\text{M}]^+$ (27), 134 (33), 133 (100), 108 (25), 90 (29), 44 (27). **IR** (KBr, cm^{-1}): 3473 (w), 3349 (w), 2950 (w), 2834 (w), 1616 (s), 1515 (s), 1380 (m), 1255 (s), 1231 (s), 1173 (m), 1030 (s), 837 (s). **Schmp.**: 150°C. $\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_2$ (256.30).

***N*-(4-Methoxyphenyl)-2-chlor-4-methoxybenzamidin (71b)**

Anisidin (**53**) (2.59 g, 21.07 mmol) wird mit NaNH₂ (986 mg, 25.27 mmol) bei 130°C und dem Benzonitril **42a** (3.53 g, 21.06 mmol) bei 140°C umgesetzt. Die Reaktionslösung wird nach der Methode B) aufgearbeitet und an Kieselgel chromatographiert [Säule: 22 x 4.0 cm, schrittweise Elution: CH₂Cl₂/MeOH, 95:5 (500 ml), CH₂Cl₂/MeOH, 9:1 (1.0 l)]. Verbindung **71b** (1.08 g, 18%) erhält man aus der Hauptfraktion nach Abdampfen des Lösungsmittels als violette glasartige Substanz.

DC (Kieselgel, Laufmittelsystem: EtOH): R_f = 0.6. **¹H-NMR** [(D₆)DMSO]: δ = 9.50 (bs, 2H, NH₂), 7.72 (bs, 1H, ArH), 7.28 (bs, 3H, ArH), 7.09 (bs, 3H, ArH), 3.85 (bs, 3H, OCH₃), 3.73 (bs, 3H, OCH₃). **MS** (EI, 180°C): m/z (%) = 290 [M]⁺ (71), 275 (26), 168 (52), 123 (100), 108 (90). **IR** (KBr, cm⁻¹): 3432 (m), 3284 (m), 3086 (m), 1636 (s), 1610 (s), 1504 (s), 1383 (m), 1292 (m), 1240 (s), 1221 (s), 1033 (s), 858 (m), 828 (m), 814 (m), 745 (w). **Schmp.**: 79°C. C₁₅H₁₅ClN₂O₂ (290.74).

***N*-(4-Methoxyphenyl)-2,6-dichlor-4-methoxybenzamidin (71c)**

Anisidin (**53**) (973 g, 7.90 mmol) wird mit NaNH₂ (370 mg, 9.48 mmol) bei 130°C und dem Benzonitril **42b** (1.62 g, 8.02 mmol) bei 130°C umgesetzt. Die Reaktionslösung wird nach der Methode B) aufgearbeitet und an Kieselgel chromatographiert [Säule: 34 x 2.5 cm, schrittweise Elution: CH₂Cl₂/MeOH, 95:5 (800 ml), CH₂Cl₂/MeOH, 9:1 (1.0 l), MeOH (1.0 l)]. Verbindung **71c** (811 mg, 31%) erhält man aus der Hauptfraktion nach Abdampfen des Lösungsmittels als violette glasartige Substanz.

DC (Kieselgel, Laufmittelsystem: Petrolether/Diethylether, 2:1): R_f = 0.5. **¹H-NMR** [(D₆)DMSO]: δ = 8.35 (s, 2H, NH₂), 7.17 (d, 2H, J = 8.8, ArH), 6.94 (d, 2H, J = 8.9, ArH), 6.64 (d, 1H, J = 2.1, ArH), 6.25 (d, 1H, J = 2.3, ArH), 3.75 (s, 3H, OCH₃), 3.70 (s, 3H, OCH₃). **MS** (EI, 190°C): m/z (%) = 324 [M]⁺ (29), 202 (28), 123 (100), 108 (77). C₁₅H₁₅Cl₂N₂O₂ (325.19).

***N*-Phenyl-4-methoxybenzamidin (71d)**

Anilin (**70**) (3.77 g, 40.48 mmol) wird mit NaNH₂ (1.58 g, 40.50 mmol) bei 140°C und 4-Methoxybenzonitril (**40**) (5.40 g, 43.87 mmol) bei 120°C umgesetzt. Man erhält Verbindung **71d** (4.32 g, 47%) als farblose Substanz nach der Aufarbeitung nach Methode A).

DC (Kieselgel, Laufmittelsystem: EtOH): R_f = 0.6. **¹H-NMR** [(D₆)DMSO]: δ = 7.93 (d, 2H, J = 8.6, ArH), 7.30 (pt, 2H, J = 7.6, ArH), 6.96 (pt, 3H, J = 7.4, ArH), 6.83 (d, 2H, J = 7.6, ArH),

6.12 (s, 2H, NH_2), 3.81 (s, 3H, OCH_3). **MS** (EI, 160°C): m/z (%) = 226 $[M]^{+}$ (100), 210 (41), 134 (34), 93 (49). **IR** (KBr, cm^{-1}): 3449 (m), 3144 (m), 1635 (s), 1611 (s), 1589 (s), 1519 (s), 1418 (m), 1385 (s), 1258 (s), 1194 (s), 1025 (m), 849 (m), 699 (m). **Schmp.**: 138°C. $C_{14}H_{14}N_2O$ (226.27).

***N*-(4-Methoxyphenyl)benzamidin (71e)**

Anisidin (**53**) (1.85 g, 15.03 mmol) wird mit $NaNH_2$ (586 mg, 15.03 mmol) bei 130°C und dem Benzonitril (**42c**) (1.55 g, 15.03 mmol) bei 90°C umgesetzt. Die Reaktionslösung wird nach der Methode B) aufgearbeitet. Der Rückstand wird an Kieselgel adsorbiert und chromatographiert [Säule: 25 x 2.5 cm, schrittweise Elution: $CH_2Cl_2/MeOH$, 95:5 (800 ml), $CH_2Cl_2/MeOH$, 9:1 (700 ml)]. Verbindung **71e** (470 mg, 14%) erhält man aus der Hauptfraktion nach Abdampfen des Lösungsmittels als farblose amorphe Substanz.

DC (Kieselgel, Laufmittelsystem: $CH_2Cl_2/MeOH$ 9:1): R_f = 0.7. **1H -NMR** [(D_6) DMSO]: δ = 7.97 - 7.93 (m, 2H, ArH), 7.48 - 7.41 (m, 4H, ArH), 6.92 - 6.82 (m, 5H, ArH), 6.46 (bs, 2H, NH_2), 3.73 (OCH_3). **MS** (EI, 100°C): m/z (%) = 299 (20), 226 $[M]^{+}$ (100), 211 (30), 123 (57), 108 (94), 105 (95), 104 (86), 77 (94), 59 (37), 51 (40). **IR** (KBr, cm^{-1}): 3438 (m), 3142 (m), 1637 (s), 1566 (m), 1503 (s), 1381 (m), 1243 (m), 1036 (m), 703 (m). **Schmp.**: 86°C. $C_{14}H_{14}N_2O$ (226.27).

***N*-(2-Chlor-4-methoxyphenyl)-4-methoxybenzamidin (74a) und *N*-(4-Chlor-2-methoxyphenyl)-4-methoxybenzamidin (74b)**

Das Isomerengemisch aus 2-Chlor-4-methoxyanilin (**73a**) und 4-Chlor-2-methoxyanilin (**73b**) (1.53 g, 9.11 mmol) wird mit $NaNH_2$ (378 mg, 9.69 mmol) und dem Benzonitril **40** (1.29 g, 4.43 mmol) bei 120°C umgesetzt. Die Reaktionslösung wird nach der Methode B) aufgearbeitet und an Kieselgel chromatographiert [Säule: 22 x 4.0 cm, schrittweise Elution: $CH_2Cl_2/MeOH$, 98:2 (800 ml), $CH_2Cl_2/MeOH$, 95:5 (500 ml)]. Die Verbindungen **74a** und **74b** (282 mg, 10%) erhält man als Isomerengemisch im Verhältnis 1 : 1 aus der Hauptfraktion nach Abdampfen des Lösungsmittels als violette glasartige Substanz.

DC (Kieselgel, Laufmittelsystem: CH₂Cl₂/MeOH, 9:1) R_f = 0.2. **¹H-NMR** [(D₆)DMSO]: δ = 7.94 - 7.89 (m, 2H, ArH), 7.08 - 6.89 (m, 5H, ArH), 6.58 (bs, 2H, NH₂), 3.82 (s, 3H, OCH₃), 3.75 (s, 3H, OCH₃). **MS** (EI, 80°C): m/z (%) = 290 [M]⁺ (40), 174 (18), 259 (16), 156 (32), 142 (35), 134 (100), 127 (15), 114 (15), 63 (17). **IR** (KBr, cm⁻¹): 3447 (m), 2939 (w), 1635 (s), 1608 (s), 1513 (m), 1486 (m), 1378 (m), 1253 (s), 1221 (m), 1181 (m), 1028 (m), 840 (m). **Schmp.:** 56°C. C₁₅H₁₅ClN₂O₂ (290.74).

1-(2-Chlor-4-methoxyphenyl)ethan-1-on (75)

Essigsäureanhydrid (19.88 ml, 0.21 mol) wird zu einer im Eisbad gekühlten Lösung aus AlCl₃ (28.00 g, 0.21 mol) in 1,2-Dichlorethan (295 ml) zugetropft (30 min). Im Anschluss erfolgt die Zugabe von 3-Chloranisol (**33**) (25.86 ml, 0.21 mol) unter Eiskühlung, ebenfalls durch Zutropfen (40 min). Die Lösung wird danach bei Raumtemperatur gerührt (3.0 h). Die Reaktion wird beendet durch Eintrag der Lösung in eine Mischung aus Eis (600 ml) und konz. HCl (50 ml). Nach 1 h unter Rühren wird die organische Phase abgetrennt. Die wässrige Lösung wird mit CH₂Cl₂ extrahiert (3 x 100 ml), die organischen Phasen werden vereinigt, getrocknet (Na₂SO₄) und das Lösungsmittel abgedampft. Der Rückstand wird an Kieselgel chromatographiert [Säule: 23 x 7.0 cm, Elution: Petrolether/Diethylether 10:1, (3.5 l)]. Man erhält Verbindung **75** (5,36 g, 14%) als farblose amorphe Substanz nach Abdampfen des Lösungsmittels.

DC (Kieselgel, Laufmittelsystem: Petrolether/Diethylether 6:1): R_f = 0.3. **¹H-NMR** [(D₆)DMSO]: δ = 7.60 (d, 1H, J = 8.4, ArH), 7.27 (d, 1H, J = 1.8, ArH), 6.91 (dd, 1H, J = 1.9, J = 8.3, ArH), 3.92 (s, 3H, OCH₃), 2.51 (s, 3H, COCH₃). **MS** (EI, 35°C): m/z (%) = 144 (33), 142 (100), 112 (47), 99 (40), 77 (33), 63 (20). **IR** (KBr, cm⁻¹): 3005 (w), 2939 (w), 2850 (w), 1595 (s), 1579 (s), 1444 (m), 1432 (m), 1283 (s), 1249 (s), 1232 (s), 1071 (m), 1040 (s), 861 (s), 846 (m), 768 (m), 682 (m). C₉H₉ClO₂ (184.62).

1-(4-Methoxyphenyl)-3-methylbutan-1-on (80),
2-Brom-1-(2-chlor-4-methoxyphenyl)propan-1-on (81),
2-Brom-1-(4-methoxyphenyl)propan-1-on (82),
1-(4-Methoxyphenyl)-2-phenylethan-1-on (83) und
1-(2-Chlor-4-methoxyphenyl)-2-phenylethan-1-on (84)

Allgemeine Vorschrift zur Friedel-Craft's-Acylierung:

Das Säurechlorid wird zu einer im Eisbad gekühlten Lösung aus AlCl_3 in 1,2-Dichlorethan (250 ml) zugetropft (30 min). Im Anschluss erfolgt die Zugabe von Anisol unter Eiskühlung, ebenfalls durch Zutropfen (45 min). Die Lösung wird weiter unter Kühlung (30 min), danach bei Raumtemperatur gerührt (1.5 h). Die Reaktion wird beendet durch Eintrag der Lösung in eine Mischung aus Eis (400 ml) und konz. HCl (10 ml). Nach 1 h unter Rühren wird die organische Phase abgetrennt. Die wässrige Lösung wird mit CH_2Cl_2 extrahiert (3 x 80 ml), die organischen Phasen werden vereinigt, getrocknet (Na_2SO_4) und das Lösungsmittel Abgedampft. Man erhält die Phenone direkt nach abdampfen des Lösungsmittels als farblose amorphe Substanz oder nach Chromatographie an Kieselgel [Säule: 36 x 2.5 cm, schrittweise Elution: Petrolether, Petrolether/Diethylether 5:2, 4:1, 2:1, 1:1] als farblose Öle.

1-(4-Methoxyphenyl)-3-methylbutan-1-on (80)

Isovaleriansäurechlorid (**76**) (10.18 ml, 82.99 mmol) wird mit AlCl_3 (16.60 g, 0.12 mol) und Anisol (**79**) (9.04 ml, 82.99 mmol) umgesetzt. Man erhält Verbindung **80** (15.79 g, 98%) als farbloses Öl nach Abdampfen des Lösungsmittels.

DC (Kieselgel, Laufmittelsystem: Diethylether/Petrolether 1:5): $R_f = 0.4$. **$^1\text{H-NMR}$** [(D_6) DMSO]: $\delta = 7.94$ (d, 2H, $J = 8.8$, ArH), 7.03 (d, 2H, $J = 8.9$, ArH), 3.84 (s, 3H, OCH_3), 2.81 (d, 2H, $J = 4.9$, $\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 2.18 - 2.08 (m, 1H, $\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), (d, 6H, $J = 6.6$, $\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$). **MS** (EI, 100°C): m/z (%) = 190 [$\text{M}]^{+}$ (17), 150 (28), 135 (100). **IR** (KBr, cm^{-1}): 3061 (w), 2958 (s), 1674 (s), 1597 (s), 1509 (s), 1474 (s), 1365 (s), 1293 (s), 1259 (s), 1218 (s), 1171 (s), 1033 (s), 826 (s). $\text{C}_{12}\text{H}_{15}\text{O}_2$ (190.28).

2-Brom-1-(2-chlor-4-methoxyphenyl)propan-1-on (81)

2-Brompropionsäurechlorid (**77**) (3.00 ml, 29.75 mmol) wird mit AlCl_3 (5.95 g, 44.63 mol) und 3-Chloranisol (**33**) (3.66 ml, 29.75 mmol) umgesetzt. Der Rückstand wird an Kieselgel chromatographiert [Säule: 36 x 2.5 cm, schrittweise Elution: Petrolether, (1.5 l) Petrolether/Diethylether 5:2, (700 ml), Petrolether/Diethylether 1:1, (400 ml)]. Man erhält

Verbindung **81** (2.88 g, 35%) als farbloses Öl nach Abdampfen des Lösungsmittels aus der Hauptfraktion. Nach einiger Zeit kristallisiert die Lösung aus.

DC (Kieselgel, Laufmittelsystem: Petrolether/Diethylether 3:1): $R_f = 0.4$. **¹H-NMR** [(D₆)DMSO]: $\delta = 7.85$ (d, 1H, $J = 8.7$, ArH), 7.15 (d, 1H, $J = 2.5$, ArH), 7.04 (d, 1H, $J = 2.5$, ArH), 5.65 (q, 1H, $J = 6.5$, CHBrCH₃), 3.86 (s, 3H, OCH₃), 1.76 (d, 3H, $J = 6.5$, CHBrCH₃). **MS** (EI, 35°C): m/z (%) = 276 [M]⁺ (2), 169 (100), 28 (22). **FAB(+)** (Matrix: DMSO/m-NO₂-Benzyl-OH): 279/278/277 [M + H]⁺ (31/8/27), 169 p-MeO-m-Cl-C₆H₄-CHO [M]⁺ (100). **IR** (Film, cm⁻¹): 3374 (w), 2974 (m), 2941 (m), 2840 (m), 1693 (s), 1597 (s), 1494 (s), 1440 (s), 1340 (s), 1305 (s), 1239 (s), 1048 (s), 953 (m), 875 (m), 611 (m). C₁₀H₁₀ClBrO₂ (277.54).

2-Brom-1-(4-methoxyphenyl)propan-1-on (**82**)

2-Brompropionsäurechlorid (**77**) (3.00 ml, 29.75 mmol) wird mit AlCl₃ (5.95 g, 44.63 mol) und Anisol (**79**) (3.24 ml, 29.75 mmol) umgesetzt. Der Rückstand wird an Kieselgel chromatographiert [Säule: 36 x 2.5 cm, schrittweise Elution: Petrolether/Diethylether 5:1, (900 ml), Petrolether/Diethylether 4:1, (500 ml), Petrolether/Diethylether 2:1, (400 ml)]. Man erhält Verbindung **82** (2.30 g, 32%) als farbloses Öl nach Abdampfen des Lösungsmittels aus der Hauptfraktion. Nach einiger Zeit kristallisiert das Öl aus.

DC (Kieselgel, Laufmittelsystem: Petrolether/Diethylether 6:1): $R_f = 0.3$. **¹H-NMR** [(D₆)DMSO]: $\delta = 8.03$ (d, 2H, $J = 8.9$, ArH), 7.05 (d, 2H, $J = 9.0$, ArH), 5.79 (q, 1H, $J = 6.5$, CHBrCH₃), 3.86 (s, 3H, OCH₃), 1.76 (t, 3H, $J = 6.5$, CHBrCH₃). **MS** (EI, 35°C): m/z (%) = 242 [M]⁺ (4), 135 (100). **IR** (KBr, cm⁻¹): 3434 (w), 3017 (m), 2975 (w), 1668 (s), 1601 (s), 1509 (s), 1422 (s), 1355 (s), 1247 (s), 1166 (s), 1024 (s), 949 (s), 844 (s), 763 (m). **Schmp.**: 57°C. C₁₀H₁₁BrO₂ (243.10).

1-(4-Methoxyphenyl)-2-phenylethan-1-on (**83**)

Phenyllessigsäurechlorid (**78**) (10 g, 64.69 mmol) wird mit AlCl₃ (12.94 g, 97.04 mol) und Anisol (**79**) (6.97 ml, 63.99 mmol) umgesetzt. Nach der Extraktion wird die organische Phase mit H₂O (200 ml), 2 M NaOH (3 x 200 ml) und erneut mit H₂O (200 ml) gewaschen. Man erhält Verbindung **83** (14 g, 96%) als farblose amorphe Substanz nach Abdampfen des Lösungsmittels.

¹H-NMR [(D₆)DMSO]: $\delta = 8.03$ (d, 2H, $J = 8.9$, ArH), 7.32 - 7.20 (m, 5H, ArH), 7.04 (d, 2H, $J = 8.9$, ArH), 4.31 (s, 2H, CH₂), 3.84 (s, 3H, OCH₃). C₁₅H₁₄O₂ (226.27).

1-(2-Chlor-4-methoxyphenyl)-2-phenylethan-1-on (84)

Phenyllessigsäurechlorid (**78**) (6.00 g, 38.81 mmol) wird mit AlCl_3 (7.76 g, 58.20 mol) und 3-Chloranisol (**33**) (4.77 ml, 38.80 mmol) umgesetzt. Der Rückstand wird an Kieselgel chromatographiert [Säule: 38 x 3.0 cm, schrittweise Elution: Petrolether/Diethylether 5:1, (1.3 l), Petrolether/Diethylether 4:1, (1.0 l)]. Man erhält Verbindung **84** (6.40 g, 63%) als farblose amorphe Substanz nach Abdampfen des Lösungsmittels.

DC (Kieselgel, Laufmittelsystem: Petrolether/Diethylether 5:1): $R_f = 0.8$. **$^1\text{H-NMR}$** [(D_6)DMSO]: $\delta = 7.83$ (d, 2H, $J = 8.7$, ArH), 7.56 (m, 1H, $J = 8.4$, ArH), 7.30 (d, 2H, $J = 8.8$, ArH), 7.22 (d, 1H, $J = 1.8$, ArH), 7.08 (dd, 1H, $J = 1.9$, $J = 8.0$, ArH), 4.24 (s, 2H, CH_2), 3.93 (s, 3H, OCH_3). $\text{C}_{15}\text{H}_{13}\text{ClO}_2$ (260.72).

1,2-Bis-(4-methoxyphenyl)ethan-1-on (89),**2-Brom-1-(4-methoxyphenyl)-3-methyl-butan-1-on (90),****2-Brom-1-(4-methoxyphenyl)butan-1-on (91),****2-Brom-1-(2-chlor-4-methoxyphenyl)butan-1-on (92),****2-Brom-1-phenylbutan-1-on (93) und****2-Brom-1-(4-methoxyphenyl)-pentan-1-on (94)**

Allgemeine Vorschrift zur Friedel-Craft's-Acylierung mit vorheriger Säurechloridddarstellung:
Die Carbonsäure wird mit SOCl_2 unter Rückfluss bis zur Beendigung der Gasentwicklung, aber vor Eintritt einer Verfärbung gekocht (25 - 45 min). Der Reaktionsansatz wird mit 1,2-Dichlorethan (80 ml) versetzt und mit einem Eisbad gekühlt. Portionsweise wird AlCl_3 zugegeben. Zu dieser Suspension wird Anisol unter Eiskühlung zugetropft (30 min) im Anschluss wird weiter gerührt (0.75 - 1.5 h). Danach wird die Lösung zu einer Mischung aus Eis (400 ml) und konz. HCl (10 ml) gegeben, gerührt (1 h) und die organische Phase wird abgetrennt. Die wässrige Lösung wird mit CH_2Cl_2 extrahiert (3 x 50 ml), die organischen Phasen werden vereinigt, getrocknet (Na_2SO_4) und das Lösungsmittel abgedampft. Der Rückstand wird an Kieselgel chromatographiert [Säule: 17 - 40 x 2.5 - 7.0 cm, schrittweise Elution: Petrolether, Petrolether/Diethylether 6:1, 5:1, 4:1, 3:1, 2:1, 1:1, Diethylether]. Die Phenone werden durch Abdampfen des Lösungsmittels aus der Hauptfraktion als farblose Öle oder amorphe Substanzen gewonnen.

1,2-Bis-(4-methoxyphenyl)ethan-1-on (89)

4-Methoxyphenyllessigsäure (**85**) (5.00 g, 30.09 mmol) wird mit SOCl_2 (2.18 ml, 30.09 mmol) gekocht (30 min) und im Anschluss mit AlCl_3 (6.02 g, 45.14 mmol) und Anisol (**79**) (3.28 ml, 30.09 mmol) umgesetzt. Der Reaktionsrückstand wird an Kieselgel chromatographiert [Säule: 17 x 7.0 cm, schrittweise Elution: Petrolether/Diethylether 3:1, (1.2 l), Petrolether/Diethylether 2:1, (1.8 l), Petrolether/Diethylether 1:1, (1.4 l)]. Verbindung **89** (1.56 g, 20%) wird durch Abdampfen des Lösungsmittels aus der Hauptfraktion als farblose Substanz gewonnen.

DC (Kieselgel, Laufmittelsystem: Petrolether/Diethylether 1:1): $R_f = 0.4$. **$^1\text{H-NMR}$** [(D_6)DMSO]: $\delta = 8.01$ (d, 2H, $J = 8.9$, ArH), 7.17 (d, 2H, $J = 8.6$, ArH), 7.04 (d, 2H, $J = 8.8$, ArH), 6.86 (d, 2H, $J = 8.6$, ArH), 4.22 (s, 2H, CH_2), 3.83 (s, 3H, OCH_3), 3.71 (s, 3H, OCH_3). **MS** (EI, 230°C): m/z (%) = 256 [$\text{M}]^{+}$ (6), 135 (100), 121 (34), 92 (20), 77 (31). **IR** (KBr, cm^{-1}): 3443 (w), 2965 (w), 2840 (w), 2699 (w), 1678 (s), 1599 (s), 1516 (s), 1251 (s), 1171 (s), 1027 (s), 832 (m). **Schmp.**: 105°C. $\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{O}_3$ (256.30).

2-Brom-1-(4-methoxyphenyl)-3-methylbutan-1-on (90)

2-Bromisovaleriansäure (**86**) (5.00 g, 27.63 mmol) wird mit SOCl_2 (3.01 ml, 41.44 mmol) gekocht (25 min) und im Anschluss mit AlCl_3 (5.53 g, 41.44 mmol) und Anisol (**79**) (3.01 ml, 27.63 mmol) umgesetzt. Der Reaktionsrückstand wird an Kieselgel chromatographiert [Säule: 40 x 2.5 cm, schrittweise Elution: Petrolether/Diethylether 3:1, (1.0 l), Petrolether/Diethylether 2:1, (500 ml), Diethylether (600 ml)]. Verbindung **90** (4.30 g, 57%) wird durch Abdampfen des Lösungsmittels aus der Hauptfraktion als farblose wachartige Substanz gewonnen.

DC (Kieselgel, Laufmittelsystem: Petrolether): $R_f = 0.8$. **$^1\text{H-NMR}$** [(D_6)DMSO]: $\delta = 8.05$ (d, 2H, $J = 8.9$, ArH), 7.08 (d, 2H, $J = 8.9$, ArH), 5.54 (d, 1H, $J = 8.2$, $\text{CHBrCH}(\text{CH}_3)_2$), 3.86 (s, 3H, OCH_3), 2.34 - 2.22 (m, 1H, $\text{CHBrCH}(\text{CH}_3)_2$), 1.12 (d, 3H, $J = 6.6$, $\text{CHBrCH}(\text{CH}_3)_2$), 0.95 (d, 3H, $J = 6.6$, $\text{CHBrCH}(\text{CH}_3)_2$). **MS** (EI, 140°C): m/z (%) = 171 [$\text{M}]^{+}$ (69), 228 (74), 135 (100). **IR** (KBr, cm^{-1}): 3113 (w), 2968 (s), 2931 (m), 2875 (m), 1674 (s), 1600 (s), 1461 (m), 1367 (m), 1312 (m), 1292 (m), 1268 (m), 1242 (m), 1166 (m), 1111 (w), 1021 (m), 931 (w), 842 (w), 759 (w). $\text{C}_{12}\text{H}_{15}\text{BrO}_2$ (271.15).

2-Brom-1-(4-methoxyphenyl)butan-1-on (91)

D/L-2-Brombuttersäure (**87**) (3.21 ml, 29.94 mmol) wird mit SOCl_2 (3.26 ml, 44.91 mmol) gekocht (40 min) und im Anschluss mit AlCl_3 (5.99 g, 44.91 mmol) und Anisol (**79**) (3.24 ml, 29.94 mmol) umgesetzt. Der Reaktionsrückstand wird an Kieselgel chromatographiert [Säule: 36 x 2.5 cm, schrittweise Elution: Petrolethter (1.2 l), Petrolether/Diethylether 4:1, (500 ml), Petrolether/Diethylether 1:1, (600 ml)]. Verbindung **91** (3.30 g, 43%) wird durch Abdampfen des Lösungsmittels aus der Hauptfraktion als farbloses Öl gewonnen.

DC (Kieselgel, Laufmittelsystem: Petrolether/Diethylether 3:1): $R_f = 0.5$. **$^1\text{H-NMR}$** [(D₆)DMSO]: $\delta = 8.04$ (d, 2H, $J = 8.9$, ArH), 7.08 (d, 2H, $J = 9.0$, ArH), 5.62 (pq, 1H, $J = 7.6$, CHBrCH₂CH₃), 2.15 - 2.07 (m, 2H, CHBrCH₂CH₃), 1.00 (t, 3H, $J = 7.3$, CHBrCH₂CH₃). **MS** (EI, 35°C): m/z (%) = 256 [M]⁺ (1), 135 (100), 77 (16). **IR** (Film, cm⁻¹): 2970 (m), 2936 (w), 1729 (m), 1679 (m), 1599 (s), 1461 (w), 1261 (s), 1174 (m), 1027 (w) 845 (w). C₁₁H₁₃BrO₂ (257.12).

2-Brom-1-(2-chlor-4-methoxyphenyl)butan-1-on (92)

D/L-2-Brombuttersäure (**87**) (3.21 ml, 29.94 mmol) wird mit SOCl_2 (3.26 ml, 44.91 mmol) gekocht (40 min) und im Anschluss mit AlCl_3 (5.99 g, 44.91 mmol) und 3-Chloranisol (**33**) (3.68 ml, 29.94 mmol) umgesetzt. Der Reaktionsrückstand wird an Kieselgel chromatographiert [Säule: 30 x 2.5 cm, schrittweise Elution: Petrolethter (500 ml), Petrolether/Diethylether 5:1, (600 ml), Petrolether/Diethylether 3:1, (400 ml)]. Verbindung **92** (4.44 g, 51%) wird durch Abdampfen des Lösungsmittels aus der Hauptfraktion als farbloses Öl gewonnen.

DC (Kieselgel, Laufmittelsystem: Petrolether/Diethylether 5:1): $R_f = 0.5$. **$^1\text{H-NMR}$** [(D₆)DMSO]: $\delta = 7.85$ (d, 2H, $J = 8.7$, ArH), 7.16 (d, 1H, $J = 2.5$, ArH), 7.04 (dd, 1H, $J = 2.5$, $J = 8.7$, ArH), 5.49 (pq, 1H, $J = 7.8$, CHBrCH₂CH₃), 2.18 - 2.07 (m, 1H, CHBrCH₂CH₃), 1.98 - 1.87 (m, 1H, CHBrCH₂CH₃) 1.02 (t, 3H, $J = 7.3$, CHBrCH₂CH₃). **MS** (EI, 309°C): m/z (%) = 290 [M]⁺ (2), 169 (100), 28 (25). **FAB(+)** (Matrix: DMSO/m-NO₂-Benzyl-OH): 293 [M + H]⁺ (66), 169 (100). **IR** (Film, cm⁻¹): 3383 (w), 2970 (w), 2939 (w), 1676 (m), 1590 (s), 1462 (m), 1400 (m), 1295 (w), 1248 (m), 1024 (m), 878 (w). C₁₁H₁₃BrClO₂ (291.57).

2-Brom-1-phenylbutan-1-on (93)

D/L-2-Brombuttersäure (**87**) (3.21 ml, 29.94 mmol) wird mit SOCl_2 (3.26 ml, 44.90 mmol) gekocht (40 min). Im Anschluss wird auf einem Eisbad AlCl_3 (5.99 g, 44.91 mmol) zugesetzt und Benzen (2.69 ml, 29.93 mmol) zugetropft (30 min) und weitere 45 min bei Raumtemperatur gerührt. Der Reaktionsrückstand wird an Kieselgel chromatographiert [Säule: 27 x 3.0 cm, Elution: Petrolether/Diethylether 6:1 (1.2 l)]. Verbindung **93** (3.05 g, 47%) wird durch Abdampfen des Lösungsmittels aus der Hauptfraktion als farbloses Öl gewonnen.

DC (Kieselgel, Laufmittelsystem: Petrolether/Diethylether 6:1): $R_f = 0.7$. **$^1\text{H-NMR}$** [(D₆)DMSO]: $\delta = 8.05$ (d, 2H, $J = 7.4$, ArH), 7.69 (t, 1H, $J = 7.4$, ArH), 7.57 (pt, 2H, $J = 7.7$, ArH), 5.68 (pq, 1H, $\text{CHBrCH}_2\text{CH}_3$), 1.99 (m, 2H, $\text{CHBrCH}_2\text{CH}_3$), 1.01 (t, 3H, $J = 7.2$, $\text{CHBrCH}_2\text{CH}_3$). **MS** (EI, 80°C): m/z (%) = 105 (100), 77 (36). **IR** (Film, cm^{-1}): 2973 (m), 1686 (s), 1596 (m), 1449 (m), 1270 (m), 1225 (m), 704 (m), 686 (m). $\text{C}_9\text{H}_{11}\text{BrO}_1$ (215.09).

2-Brom-1-(4-methoxyphenyl)pentan-1-on (94)

2-Bromvaleriansäure (**88**) (3.62 ml, 27.62 mmol) wird mit SOCl_2 (2.00 ml, 27.62 mmol) gekocht (30 min). Im Anschluss wird der Reaktionsansatz mit AlCl_3 (5.52 g, 41.43 mmol) und Anisol (**79**) (3.01 ml, 27.62 mmol) versetzt und 1.5 h auf einem Eisbad gerührt. Der Reaktionsrückstand wird an Kieselgel chromatographiert [Säule: 21 x 4.5 cm, schrittweise Elution: Petrolether/Diethylether 5:1, (1.5 l), Petrolether/Diethylether 3:1, (400 ml), Petrolether/Diethylether 1:1, (300 ml)]. Verbindung **94** (3.88 g, 52%) wird durch Abdampfen des Lösungsmittels aus der Hauptfraktion als farbloses Öl gewonnen.

DC (Kieselgel, Laufmittelsystem: Petrolether/Diethylether 5:1): $R_f = 0.4$. **$^1\text{H-NMR}$** [(D₆)DMSO]: $\delta = 7.62$ (d, 2H, $J = 8.3$, ArH), 7.14 (d, 2H, $J = 8.3$, ArH), 5.45 (pq, 1H, $J = 8.0$, CHBr), 3.93 (s, 3H, OCH_3), 2.10 - 2.02 (m, 1H, CH_2), 1.91 - 1.87 (m, 1H, CH_2), 1.51 - 1.46 (m, 1H, CH_2), 1.43 - 1.37 (m, 1H, CH_2), 0.95 - 0.90 (m, 3H, CH_3). **MS** (EI, 35°C): m/z (%) = 270 [$\text{M}]^{+}$ (1), 135 (100), 28 (60). **FAB(+)** (Matrix: DMSO/*m*-NO₂-Benzyl-OH): 271/272/273 [$\text{M} + \text{H}]^+$ (32/6/32), 135 *p*-MeO-C₆H₄-CHO [$\text{M}]^+$ (100). **IR** (KBr, cm^{-1}): 3396 (s), 2959 (w), 1673 (w), 1591 (s), 1364 (w), 1250 (w), 1062 (w), 1030 (w). $\text{C}_{12}\text{H}_{15}\text{BrO}_2$ (271.15).

2-Brom-1-(2-chlor-4-methoxyphenyl)ethan-1-on (96)

Eine Lösung aus Verbindung **75** (1.00 g, 66.59 mmol) in trockenem THF (30 ml) wird mit einer Spatelspitze AlCl_3 versetzt. Zu der eisgekühlten Lösung wird Br_2 (3.42 ml, 66.59 mmol) zugetropft (30 min). Nach der Zugabe wird weitere 5 min unter Eiskühlung gerührt, das Lösungsmittel wird abgedampft (Temp. $< 30^\circ\text{C}$). Der Rückstand wird mit 1%iger NaCl-Lösung (100 ml) versetzt und gerührt (10 min). Die wässrige Lösung wird mit CH_2Cl_2 extrahiert (3 x 30 ml), die organischen Phasen werden vereinigt, getrocknet (Na_2SO_4) und das Lösungsmittel abgedampft. Aus dem farblosen Öl fällt nach mehreren Tagen Verbindung **96** (525 mg, 37%) als farblose Kristalle aus. Die Kristalle werden abgesaugt und mit Diethylether und Cyclohexan gewaschen.

DC (Kieselgel, Laufmittelsystem: Petrolether): $R_f = 0.6$. **$^1\text{H-NMR}$** [$(\text{D}_6$)DMSO]: $\delta = 7.70$ (d, 1H, $J = 8.3$, ArH), 7.33 (d, 1H, $J = 1.9$, ArH), 7.14 (dd, 1H, $J = 1.9$, $J = 8.4$, ArH), 4.77 (s, 2H, BrCH_2), 3.94 (s, 3H, OCH_3). **MS** (EI, 90°C): m/z (%) = 184 [$\text{M} - \text{Br}$] $^{+}$ (15), 171 (40), 169 (100). **FAB(+)** (Matrix: DMSO/*m*- NO_2 -Benzyl-OH): 264 [$\text{M} + \text{H}$] $^{+}$ (100), 169 (86). **IR** (KBr, cm^{-1}): 2957 (w), 1669 (s), 1591 (s), 1476 (m), 1401 (s), 1243 (s), 1021 (s), 876 (s), 848 (m), 815 (m). **Schmp.**: 51°C . $\text{C}_9\text{H}_8\text{BrClO}_2$ (263.52).

2-Brom-1-(4-methoxyphenyl)ethan-1-on (97)

Eine Lösung aus 1-(4-Methoxyphenyl)ethan-1-on (**95**) (10.00 g, 66.59 mmol) in trockenem THF (150 ml) wird mit einer Spatelspitze AlCl_3 versetzt. Zu der eisgekühlten Lösung wird Br_2 (3.42 ml, 66.59 mmol) zugetropft (30 min). Nach der Zugabe wird weitere 10 min unter Eiskühlung gerührt, das Lösungsmittel wird abgedampft ($< 30^\circ\text{C}$). Der Rückstand wird mit 1%iger NaCl-Lösung (300 ml) versetzt und gerührt (10 min). Die wässrige Lösung wird mit Ethylacetat extrahiert (3 x 50 ml), die organischen Phasen werden vereinigt, getrocknet (Na_2SO_4) und das Lösungsmittel abgedampft. Aus dem braunen Öl fällt nach mehreren Tagen Verbindung **97** (7.54 g, 49%) als grüne Kristalle aus. Die Kristalle werden abgesaugt und mit Diethylether und Cyclohexan gewaschen.

DC (Kieselgel, Laufmittelsystem: Petrolether): $R_f = 0.5$. **$^1\text{H-NMR}$** [$(\text{D}_6$)DMSO]: $\delta = 7.99$ (d, 2H, $J = 8.9$, ArH), 7.07 (d, 2H, $J = 8.9$, ArH), 4.84 (s, 2H, BrCH_2), 3.86 (s, 3H, OCH_3). **MS** (EI, 130°C): m/z (%) = 228 [M] $^{+}$ (17), 135 (100), 121 (39), 92 (38), 77 (38), 63 (20). **IR** (KBr, cm^{-1}): 2938 (w), 1688 (s), 1600 (s), 1513 (m), 1326 (m), 1264 (s), 1210 (s), 1169 (s), 1021 (m), 841 (m), 818 (m). **Schmp.**: 58°C . $\text{C}_9\text{H}_9\text{BrO}_2$ (229.07).

2-Brom-1-(4-methoxyphenyl)-2-phenylethan-1-on (98)

Eine Lösung aus Verbindung **84** (4.16 g, 18.39 mmol) in trockenem THF (120 ml) wird mit einer Spatelspitze AlCl_3 versetzt. Zu der eisgekühlten Lösung wird Br_2 (946 μl , 18.41 mmol) zugetropft (30 min). Das Lösungsmittel wird abgedampft (Temp. < 30°C). Der Rückstand wird mit 1%iger NaCl-Lösung (200 ml) versetzt und gerührt (10 min). Die wässrige Lösung wird mit Ethylacetat extrahiert (3 x 50 ml), die organischen Phasen werden vereinigt, getrocknet (Na_2SO_4) und das Lösungsmittel abgedampft. Der Rückstand wird an Kieselgel chromatographiert [Säule: 30 x 3.0 cm, schrittweise Elution: Petrolether/Diethylether 4:1, (800 ml), Petrolether/Diethylether 3:1, (500 ml), Petrolether/Diethylether 2:1, (600 ml), Diethylether (500 ml)]. Verbindung **98** (3.80 g, 67%) wird durch Abdampfen des Lösungsmittels aus der Hauptfraktion als farbloses Öl gewonnen. Das Öl erstarrt nach mehreren Tagen als farblose amorphe Substanz.

DC (Kieselgel, Laufmittelsystem: Petrolether/Diethylether 3:1): $R_f = 0.3$. **$^1\text{H-NMR}$** [(D_6)DMSO]: $\delta = 8.06$ (d, 2H, $J = 8.9$, ArH), 7.54 (d, 2H, $J = 7.1$, ArH), 7.39 - 7.36 (m, 2H, ArH), 7.34 - 7.30 (m, 1H, ArH), 7.14 (s, 1H, BrCH), 7.04 (d, 2H, $J = 9.0$, ArH), 3.83 (s, 3H, OCH_3). **MS** (EI, 110°C): m/z (%) = 305 [$\text{M}]^+$ (< 1), 135 (100). $\text{C}_{15}\text{H}_{13}\text{BrO}_2$ (306.07).

2-Brom-2-phenylethanal (146)

1-Brom-1-phenylethan (**145**) (1.48 ml, 10.81 mmol) wird unter Rühren in Aceton (27 ml) gelöst. Zu dieser Lösung werden unter Kühlung im Eisbad 25 ml einer schwefelsauren CrO_3 -Lösung [(1 g, 20.00 mmol), gelöst in 0.5 ml H_2O , versetzt mit 8.65 ml konz. H_2SO_4 und 19.4 ml H_2O] zugetropft (1 h). Die Lösung wird zuerst unter Kühlung (45 min), dann bei Raumtemperatur gerührt (20 min). Die Reaktion wird durch Eintrag der Lösung in Eis (400 ml) beendet. Die wässrige Lösung wird unter Rühren mit 20%iger NaHCO_3 -Lösung auf pH 8.0 eingestellt und mit CH_2Cl_2 extrahiert (3 x 80 ml). Die organischen Phasen werden vereinigt, getrocknet (Na_2SO_4) und das Lösungsmittel abgedampft (Temp. < 30°C). Man erhält Verbindung **146** im Gemisch mit dem Edukt 1-Brom-1-phenylethan und 1-Phenylethan-1-on im Verhältnis 0.8 : 1 : 0.2 (Gemisch: 1.89 g, 88%) als farbloses Öl.

$^1\text{H-NMR}$ [(D_6)DMSO]: $\delta = 11.90$ (bs, 0.7H, CHO), 7.96 (d, 1.4H, $J = 8.5$, ArH), 7.53 (t, 1.1H, $J = 7.65$, ArH), 7.36 - 7.28 (m, 5.1H, ArH), 7.22 - 7.18 (m, 1H, ArH), 5.78 (q, 0.1H, $J = 6.76$, CBrH), 5.1 (bs, 0.7H, CBrH), 4.9 (s, 0.2H, CBrH), 4.71 (q, 1H, $J = 6.45$, CBrH), 2.58 (s, 0.7H, CH_3), 1.46 (d, 0.5H, $J = 6.63$, CH_3), 1.31 (d, 3H, $J = 6.47$, CH_3). **MS** [Kratos MS25RF] (EI, 35°C): m/z (%) = 120 $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2\text{CHO}$ [$\text{M}]^+$ (19), 105 (100), 77 (49), 51 (19). **MS** [MAT711] (EI, 30°C, (80 eV / 8kV)): m/z (%) = 198 [$\text{M}]^+$ (6), 120 (11), 105 $\text{C}_7\text{H}_5\text{O}$ [$\text{M}]^+$ (100),

77 C₆H₆ [M]⁺⁺ (28). **FAB(+)** (Matrix: CH₂Cl₂/m-NO₂-Benzyl-OH): 119 [M - Br]⁺ (8), 81 [Br]⁻ (8) und Br-Cluster mit Matrix. **FAB(-)** (Matrix: CH₂Cl₂/m-NO₂-Benzyl.OH): 79 [Br]⁻ (4) und Br-Cluster mit Matrix. **IR** (Film, cm⁻¹): 3353 (w), 3062 (w), 3004 (w), 2360 (w), 2340 (w), 1685 (s), 1598 (m), 1449 (m), 1360 (s), 1266 (s), 956 (m), 761 (s), 691 (s). C₈H₇BrO (199.04).

Cyclisierung zu 1*H*-Imidazolen

Allgemeine Synthesevorschrift:

Methode A): *N*-Arylbenzamidin wird in CHCl₃ (3.00 ml) und H₂O (0.50 ml) gelöst. Zu dieser Lösung wird K₂CO₃ und im Anschluss α -Bromketon gegeben und bei Raumtemperatur gerührt (17 – 144 h). Die Reaktion wird durch Zugabe von H₂O (50 ml) beendet und weitere 20 min gerührt. Der Reaktionsansatz wird mit CH₂Cl₂ extrahiert (3 x 20 ml), die organischen Phasen werden vereinigt, getrocknet (Na₂SO₄) und das Lösungsmittel abgedampft. Der Rückstand wird an Kieselgel chromatographiert [Säule: 12 - 34 x 2.0 - 4.0 cm, schrittweise Elution: CH₂Cl₂/MeOH, 99:1, 98:2, 95:5, 9:1, 7:3, 7:1, 3:1 oder Petrolether/Diethylether 3:1, 1:1, 1:2, 1:4, Diethylether]. Das 1*H*-Imidazol wird durch Abdampfen des Lösungsmittels aus der Hauptfraktion gewonnen.

Methode B): Zu einer Lösung aus Keton in trockenem CH₂Cl₂/Dioxan (1:1, 5.00 ml) auf einem Eisbad wird unter Rühren und Stickstoffatmosphäre Br₂, gelöst in trockenem CH₂Cl₂ (3.00 ml), zugetropft (20 - 60 min). Nach Aufklaren der Lösung erfolgt die Zugabe von *N*-Arylbenzamidin, K₂CO₃ und H₂O (1.00 ml). Der Reaktionsansatz wird bei Raumtemperatur gerührt (15 - 49 h). Durch Zugabe von H₂O (50 ml) wird die Reaktion beendet. Die Reaktionslösung wird weiter 20 min gerührt und mit CH₂Cl₂ extrahiert (3 x 20 ml), die organischen Phasen werden vereinigt, getrocknet (Na₂SO₄) und das Lösungsmittel abgedampft. Der Rückstand wird an Kieselgel chromatographiert [Säule: 18 - 29 x 2.5 - 3.0 cm, schrittweise Elution: CH₂Cl₂/MeOH, 98:2, 95:5 oder Petrolether/Diethylether, 1:1, 1:2]. Das 1*H*-Imidazol wird durch abdampfen des Lösungsmittels aus der Hauptfraktion gewonnen.

1,2,4-Tris(4-methoxyphenyl)-1*H*-imidazol (99)

Das Amidin **71a** (450 mg, 1.76 mmol) wird mit α -Bromketon **97** (528 mg, 2.30 mmol) und K₂CO₃ (320 mg, 2.32 mmol) nach Methode A) umgesetzt (20 h). Der Rückstand des Reaktionsansatzes wird an Kieselgel chromatographiert [Säule: 30 x 3.0 cm, Elution:

Petrolether/Diethylether 3:1 (1.5 l)]. Verbindung **99** (430 mg, 63%) erhält man aus der Hauptfraktion nach Abdampfen des Lösungsmittels als farblose Substanz.

DC (Kieselgel, Laufmittelsystem: Diethylether): $R_f = 0.9$. **$^1\text{H-NMR}$** [(D₆)DMSO]: $\delta = 7.79$ (d, 2H, $J = 8.8$, ArH), 7.74 (s, 1H, 5-H), 7.31 (d, 2H, $J = 8.9$, ArH), 7.28 (d, 2H, $J = 8.9$, ArH), 7.03 (d, 2H, $J = 8.9$, ArH), 6.96 (d, 2H, $J = 8.9$, ArH), 6.88 (d, 2H, $J = 8.9$, ArH), 3.80 (s, 3H, OCH₃), 3.78 (s, 3H, OCH₃), 3.74 (s, 3H, OCH₃). **MS** (EI, 150°C): m/z (%) = 386 [M]⁺ (100), 253 (35), 238 (35). **IR** (KBr, cm⁻¹): 3433 (w), 2934 (w), 2834 (w), 1611 (m), 1513 (s), 1498 (s), 1463 (m), 1299 (m), 1248 (s), 1172 (m), 1030 (m), 834 (m). **Schmp.**: 131°C. C₂₄H₂₂N₂O₃ (386.44).

2-(2-Chlor-4-methoxyphenyl)-1,4-bis(4-methoxyphenyl)-1H-imidazol (100)

Das Amidin **71b** (200 mg, 0.69 mmol) wird mit α -Bromketon **97** (237 mg, 1.04 mmol) und K₂CO₃ (143 mg, 1.03 mmol) nach Methode A umgesetzt (20 h). Der Rückstand des Reaktionsansatzes wird an Kieselgel chromatographiert [Säule: 32 x 2.5 cm, Elution: CH₂Cl₂/MeOH, 98:2 (1.5 l)]. Verbindung **100** (250 mg, 86%) erhält man aus der Hauptfraktion nach Abdampfen des Lösungsmittels als farblose Substanz.

DC (Kieselgel, Laufmittelsystem: CH₂Cl₂/MeOH, 95:5): $R_f = 0.9$. **$^1\text{H-NMR}$** [(D₆)DMSO]: $\delta = 7.88$ (s, 1H, 5-H), 7.78 (d, 2H, $J = 8.7$, ArH), 7.48 (d, 1H, $J = 8.5$, ArH), 7.16 (d, 2H, $J = 8.8$, ArH), 7.02 (d, 1H, $J = 2.5$, ArH), 6.98 – 6.92 (m, 5H, ArH), 3.79 (s, 3H, OCH₃), 3.78 (s, 3H, OCH₃), 3.74 (s, 3H, OCH₃). **MS** (EI, 160°C): m/z (%) = 420 [M]⁺ (43), 135 (36). **IR** (KBr, cm⁻¹): 3433 (m), 2932 (w), 1609 (m), 1515 (s), 1499 (s), 1462 (m), 1297 (m), 1248 (s), 1174 (m), 1031 (m), 836 (m). **Schmp.**: 76°C. **CHN** (%): ber.: C 68.49 N 6.66 H 5.03, gef.: C 68.45 N 6.51 H 5.25. C₂₄H₂₁ClN₂O₃ (420.89).

4-(2-Chlor-4-methoxyphenyl)-1,2-bis(4-methoxyphenyl)-1H-imidazol (101)

Das Amidin **71a** (232 mg, 0.91 mmol) wird mit α -Bromketon **96** (200 mg, 0.76 mmol) und K₂CO₃ (166 mg, 1.20 mmol) nach Methode A umgesetzt (21 h). Der Rückstand des Reaktionsansatzes wird an Kieselgel chromatographiert [Säule: 27 x 3.0 cm, Elution: Petrolether/Diethylether 3:1 (900 ml)]. Verbindung **101** (185 mg, 48%) erhält man aus der Hauptfraktion nach Abdampfen des Lösungsmittels als farblose Substanz.

DC (Kieselgel, Laufmittelsystem: Petrolether/Diethylether 3:1): $R_f = 0.1$. **$^1\text{H-NMR}$** [(D₆)DMSO]: $\delta = 8.20$ (d, 1H, $J = 8.3$, ArH), 7.70 (s, 1H, 5-H), 7.32 (d, 2H, $J = 8.9$, ArH), 7.30 (d, 2H, $J = 9.0$, ArH), 7.15 (d, 1H, $J = 2.0$, ArH), 7.09 (dd, 1H, $J = 2.0$, $J = 8.4$, ArH), 7.04

(d, 2H, $J = 8.9$, ArH), 6.89 (d, 2H, $J = 8.8$, ArH), 3.93 (s, 3H, OCH_3), 3.81 (s, 3H, OCH_3), 3.74 (s, 3H, OCH_3). **MS** (EI, 260°C): m/z (%) = 435 $[M]^{+}$ (100), 134 (43). **IR** (KBr, cm^{-1}): 3433 (w), 2936 (w), 1611 (w), 1513 (s), 1486 (m), 12150 (s), 1297 (w), 1178 (w), 1030 (m), 835 (m). **Schmp.**: 134°C. **CHN** (%): ber.: C 68.49 N 6.66 H 5.03, gef.: C 68.44 N 6.43 H 5.24. $C_{25}H_{23}ClN_2O_3$ (434.91).

2,4-Bis(2-chlor-4-methoxyphenyl)-1-(4-methoxyphenyl)-1H-imidazol (102)

Das Amidin **71b** (262 mg, 0.90 mmol) wird mit α -Bromketon **96** (200 mg, 0.76 mmol) und K_2CO_3 (111 mg, 0.80 mmol) nach Methode A) umgesetzt (18 h). Der Rückstand des Reaktionsansatzes wird an Kieselgel chromatographiert [Säule: 25 x 3.0 cm, schrittweise Elution: Petrolether/Diethylether 1:1 (400 ml), Petrolether/Diethylether 1:2 (300 ml), Petrolether/Diethylether 1:4 (500 ml), Diethylether (500 ml)]. Verbindung **102** (328 mg, 80%) erhält man aus der Hauptfraktion nach Abdampfen des Lösungsmittels als farblose Substanz.

DC (Kieselgel, Laufmittelsystem: Petrolether/Diethylether 2:1): $R_f = 0.4$. **1H -NMR** [(D_6)DMSO]: $\delta = 8.11$ (d, 1H, $J = 8.4$, ArH), 7.83 (s, 1H, 5- H), 7.49 (d, 1H, $J = 8.5$, ArH), 7.20 - 7.16 (m, 3H, ArH), 7.06 (dd, 1H, $J = 2.0$, $J = 8.3$, ArH), 7.03 (d, 1H, $J = 2.5$, ArH), 6.97 (dd, 1H, $J = 2.5$, $J = 8.6$, ArH), 6.93 (d, 2H, $J = 8.9$, ArH), 3.95 (s, 3H, OCH_3), 3.79 (s, 3H, OCH_3), 3.74 (s, 3H, OCH_3). **MS** (EI, 220°C): m/z (%) = 454 $[M]^{+}$ (90) 453 (58), 287 (28), 274 (100), 120 (32), 92 (28), 77 (33). **IR** (KBr, cm^{-1}): 3434 (w), 2961 (w), 2936 (w), 1608 (m), 1514 (s), 1484 (m), 1463 (m), 1293 (m), 1249 (s), 1200 (m), 1043 (m), 1028 (m), 836 (m). **Schmp.**: 136°C. $C_{24}H_{20}Cl_2N_2O_3$ (455.33).

1,2,4-Tris(4-methoxyphenyl)-5-methyl-1H-imidazol (103)

Das Amidin **71a** (691 mg, 2.70 mmol) wird mit α -Bromketon **82** (580 mg, 2.39 mmol) und K_2CO_3 (495 mg, 3.58 mmol) nach Methode A) umgesetzt (48 h). Der Rückstand des Reaktionsansatzes wird an Kieselgel chromatographiert [Säule: 30 x 3.0 cm, Elution: $CH_2Cl_2/MeOH$, 98:2 (1.0 l)]. Verbindung **103** (310 mg, 29%) erhält man aus der Hauptfraktion nach Abdampfen des Lösungsmittels als farblose Substanz.

DC (Kieselgel, Laufmittelsystem: $CH_2Cl_2/MeOH$, 98:2): $R_f = 0.2$. **1H -NMR** [(D_6)DMSO]: $\delta = 7.49$ (d, 2H, $J = 8.9$, ArH), 7.28 (d, 2H, $J = 8.8$, ArH), 7.07 - 7.03 (m, 4H, ArH), 6.88 (d, 2H, $J = 8.9$, ArH), 6.82 (d, 2H, $J = 8.8$, ArH), 3.82 (s, 3H, OCH_3), 3.71 (s, 6H, OCH_3), 1.90 (s, 3H, CH_3). **MS** (EI, 190°C): m/z (%) = 398 $[M]^{+}$ (12), 327 (30), 223 (21), 168 (34), 149 (21), 134

(41). **IR** (KBr, cm^{-1}): 2934 (m), 2836 (m), 1651 (m), 1513 (s), 1496 (s), 1463 (m), 1293 (m), 1252 (s), 1178 (m), 1033 (m), 836 (m). **Schmp.**: 78°C. $\text{C}_{25}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_3$ (400.47).

2-(2-Chlor-4-methoxyphenyl)-1,4-bis(4-methoxyphenyl)-5-methyl-1*H*-imidazol (104)

Das Amidin **71b** (202 mg, 0.69 mmol) wird mit α -Bromketon **82** (150 mg, 0.62 mmol) und K_2CO_3 (128 mg, 0.93 mmol) nach Methode A umgesetzt (72 h). Der Rückstand des Reaktionsansatzes wird an Kieselgel chromatographiert [Säule: 19 x 2.5 cm, Elution: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$, 98:2 (1.0 l)]. Verbindung **104** (292 mg, 97%) erhält man aus der Hauptfraktion nach Abdampfen des Lösungsmittels als farblose Substanz.

DC (Kieselgel, Laufmittelsystem: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$, 98:2): $R_f = 0.2$. **$^1\text{H-NMR}$** [(D_6) DMSO]: $\delta = 7.64$ (d, 2H, $J = 8.7$, ArH), 7.39 (d, 1H, $J = 8.6$, ArH), 7.19 (d, 2H, $J = 8.9$, ArH), 7.01 - 6.98 (m, 3H, ArH), 6.95 (d, 2H, $J = 8.9$, ArH), 6.89 (dd, 2H, $J = 2.5$, $J = 8.6$, ArH), 3.79 (s, 3H, OCH₃), 3.76 (s, 3H, OCH₃), 3.75 (s, 3H, OCH₃), 2.20 (s, 3H, CH₃). **MS** (EI, 180°C): m/z (%) = 434 [$\text{M}]^+$ (100), 134 (26). **IR** (KBr, cm^{-1}): 3428 (w), 2933 (m), 2856 (m), 1608 (s), 1512 (s), 1462 (s), 1291 (s), 1247 (s), 1177 (s), 1045 (s), 1028 (s), 837 (s). **Schmp.**: 196 - 198°C. $\text{C}_{25}\text{H}_{23}\text{ClN}_2\text{O}_3$ (434.91).

4-(2-Chlor-4-methoxyphenyl)-1,2-bis(4-methoxyphenyl)-5-methyl-1*H*-imidazol (105)

Das Amidin **71a** (104 mg, 0.41 mmol) wird mit α -Bromketon **81** (100 mg, 0.35 mmol) und K_2CO_3 (75 mg, 0.54 mmol) nach Methode A umgesetzt (80 h). Der Rückstand des Reaktionsansatzes wird an Kieselgel chromatographiert [Säule: 12 x 4.0 cm, Elution: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$, 98:2 (800 ml)]. Verbindung **105** (59 mg, 33%) erhält man aus der Hauptfraktion nach Abdampfen des Lösungsmittels als farblose Substanz.

DC (Kieselgel, Laufmittelsystem: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$, 98:2): $R_f = 0.3$. **$^1\text{H-NMR}$** [(D_6) DMSO]: $\delta = 7.46$ (d, 1H, $J = 8.6$, C(4)ArH), 7.29 (d, 2H, $J = 8.8$, ArH), 7.26 (d, 2H, $J = 8.8$, ArH), 7.12 (d, 2H, $J = 2.5$, C(4)ArH), 7.07 (d, 2H, $J = 8.9$, ArH), 7.00 (dd, 1H, $J = 2.5$, $J = 8.7$, C(4)ArH), 6.83 (d, 1H, $J = 8.8$, ArH), 3.82 (s, 3H, OCH₃), 3.72 (s, 3H, OCH₃), 1.92 (s, 3H, CH₃). **MS** (EI, 170 °C): m/z (%) = 434 [$\text{M}]^+$ (100), 134 (32). **IR** (KBr, cm^{-1}): 3435 (m), 2935 (w), 1611 (m), 1514 (s), 1293 (m), 1252 (s), 1178 (m), 1033 (m), 836 (m). **Schmp.**: 65 - 70°C. $\text{C}_{25}\text{H}_{23}\text{ClN}_2\text{O}_3$ (434.91).

2,4-Bis(2-chlor-4-methoxyphenyl)-1-(4-methoxyphenyl)-5-methyl-1*H*-imidazol (106)

Das Amidin **71b** (344 mg, 0.41 mmol) wird mit α -Bromketon **81** (301 mg, 0.35 mmol) und K_2CO_3 (257 mg, 1.86 mmol) nach Methode A umgesetzt (72 h). Der Rückstand des Reaktionsansatzes wird an Kieselgel chromatographiert [Säule: 31 x 3.0 cm, Elution: $CH_2Cl_2/MeOH$, 98:2 (1.2 l), 95:5 (500 ml)]. Verbindung **106** (363 mg, 66%) erhält man aus der Hauptfraktion nach Abdampfen des Lösungsmittels als farblose Substanz.

DC (Kieselgel, Laufmittelsystem: $CH_2Cl_2/MeOH$, 98:2): $R_f = 0.3$. **1H -NMR** [(D_6) DMSO]: $\delta = 8.11$ (d, 1H, $J = 8.4$, *ArH*), 7.83 (s, 1H, 5-*H*), 7.49 (d, 1H, $J = 8.5$, *ArH*), 7.20 - 7.16 (m, 3H, *ArH*), 7.06 (dd, 1H, $J = 2.0$, $J = 8.3$, *ArH*), 7.03 (d, 1H, $J = 2.5$, *ArH*), 6.97 (dd, 1H, $J = 2.5$, $J = 8.6$, *ArH*), 6.93 (d, 2H, $J = 8.9$, *ArH*), 3.95 (s, 3H, OCH_3), 3.79 (s, 3H, OCH_3), 3.74 (s, 3H, OCH_3). **MS** (EI, 250°C): m/z (%) = 468 [M]⁺ (100), 134 (62). **IR** (KBr, cm^{-1}): 3434 (m), 2936 (w), 2836 (w), 1609 (s), 1514 (s), 1495 (s), 1290 (s), 1250 (s), 1229 (s), 1033 (m), 838 (m). **Schmp.**: 74°C. **CHN** (%): ber.: C 63.31 N 6.15 H 4.43, gef.: C 63.25 N 6.32 H 4.58. $C_{25}H_{22}Cl_2N_2O_3$ (469.36).

5-Ethyl-1,2,4-tris(4-methoxyphenyl)-1*H*-imidazol (107)

Das Amidin **71a** (282 mg, 1.10 mmol) wird mit α -Bromketon **91** (250 mg, 0.97 mmol) und K_2CO_3 (202 mg, 1.46 mmol) nach Methode A umgesetzt (48 h). Der Rückstand des Reaktionsansatzes wird an Kieselgel chromatographiert [Säule: 26 x 2.5 cm, Elution: $CH_2Cl_2/MeOH$, 98:2 (1.5 l)]. Verbindung **107** (99 mg, 22%) erhält man aus der Hauptfraktion nach Abdampfen des Lösungsmittels als farblose Substanz.

DC (Kieselgel, Laufmittelsystem: $CH_2Cl_2/MeOH$, 9:1): $R_f = 0.9$. **1H -NMR** [(D_6) DMSO]: $\delta = 7.65$ (d, 2H, $J = 8.7$, *ArH*), 7.32 (d, 2H, $J = 8.8$, *ArH*), 7.26 (d, 2H, $J = 8.9$, *ArH*), 7.07 (d, 2H, $J = 8.8$, *ArH*), 7.00 (d, 2H, $J = 8.8$, *ArH*), 6.82 (d, 2H, $J = 8.8$, *ArH*), 3.83 (s, 3H, OCH_3), 3.79 (s, 3H, OCH_3), 3.71 (s, 3H, OCH_3), 2.58 (q, 2H, $J = 7.3$, CH_2CH_3), 0.94 (t, 3H, $J = 7.4$, CH_2CH_3). **MS** (EI, 140°C): m/z (%) = 414 [M]⁺ (44), 399 (24), 162 (26), 123 (48), 120 (100), 107 (34), 57 (32). **IR** (KBr, cm^{-1}): 3483 (w), 2963 (w), 2934 (w), 1610 (w), 1509 (s), 1463 (w), 1297 (w), 1248 (s), 1177 (w), 1104 (w), 1029 (m), 837 (m). **Schmp.**: 135°C. $C_{26}H_{26}N_2O_3$ (414.50).

2-(2-Chlor-4-methoxyphenyl)- 5-ethyl-1,4-bis(4-methoxyphenyl)-1H-imidazol (108)

Das Amidin **71b** (513 mg, 1.76 mmol) wird mit α -Bromketon **91** (454 mg, 1.77 mmol) und K_2CO_3 (366 mg, 2.65 mmol) nach Methode A) umgesetzt (144 h). Der Rückstand des Reaktionsansatzes wird an Kieselgel chromatographiert [Säule: 27 x 3.0 cm, schrittweise Elution: $CH_2Cl_2/MeOH$, 99:1 (700 ml), $CH_2Cl_2/MeOH$, 98:2 (600 ml)]. Verbindung **108** (342 mg, 43%) erhält man aus der Hauptfraktion nach Abdampfen des Lösungsmittels als braune glasartige Substanz.

DC (Kieselgel, Laufmittelsystem: $CH_2Cl_2/MeOH$, 98:2): $R_f = 0.9$. **1H -NMR** [(D_6) DMSO]: $\delta = 7.63$ (d, 2H, $J = 8.8$, ArH), 7.38 (d, 1H, $J = 8.6$, ArH), 7.23 (d, 2H, $J = 8.9$, ArH), 7.00 (d, 2H, $J = 8.9$, ArH), 6.97 (d, 1H, $J = 2.6$, ArH), 6.95 (d, 2H, $J = 8.9$, ArH), 6.86 (dd, 1H, $J = 2.5$, $J = 8.6$, ArH), 3.79 (s, 3H, OCH_3), 3.75 (s, 6H, OCH_3), 2.61 (q, 2H, $J = 7.4$, CH_2CH_3), 1.43 (t, 3H, $J = 7.4$, CH_2CH_3). **MS** (EI, 230°C): m/z (%) = 448 [M] $^{+}$ (100), 433 (47), 412 (48), 397 (54), 171 (24), 135 (28), 121 (90), 108 (21). **IR** (KBr, cm^{-1}): 3428 (w), 2965 (w), 2934 (w), 2836 (w), 1609 (m), 1512 (s), 1463 (m), 1293 (m), 1248 (s), 1175 (m), 1029 (m), 836 (m). **Schmp.**: 65 - 68°C. $C_{26}H_{25}ClN_2O_3$ (448.94).

5-Ethyl-1,2-bis(4-methoxyphenyl)-4-phenyl-1H-imidazol (109)

Das Amidin **71a** (677 mg, 2.64 mmol) wird mit α -Bromketon **93** (600 mg, 2.64 mmol) und K_2CO_3 (1.09 g, 7.92 mmol) nach Methode A) umgesetzt (60 h). Der Rückstand des Reaktionsansatzes wird an Kieselgel chromatographiert [Säule: 18 x 2.0 cm, schrittweise Elution: $CH_2Cl_2/MeOH$, 98:2 (700 ml), $CH_2Cl_2/MeOH$, 95:5 (400 ml)]. Verbindung **109** (321 mg, 32%) erhält man aus der Hauptfraktion nach Abdampfen des Lösungsmittels als farblose Substanz.

DC (Kieselgel, Laufmittelsystem: $CH_2Cl_2/MeOH$, 9:1): $R_f = 0.9$. **1H -NMR** [(D_6) DMSO]: $\delta = 7.65$ (d, 2H, $J = 8.8$, ArH), 7.57 - 7.54 (m, 3H, ArH), 7.41 - 7.39 (m, 2H, ArH), 7.23 (d, 2H, $J = 8.9$, ArH), 7.01 (d, 2H, $J = 8.8$, ArH), 6.80 (d, 2H, $J = 8.9$, ArH), 3.80 (s, 3H, OCH_3), 3.71 (s, 3H, OCH_3), 2.58 (q, 2H, $J = 7.4$, CH_2CH_3), 0.92 (t, 3H, $J = 7.4$, CH_2CH_3). **MS** (EI, 180°C): m/z (%) = 384 [M] $^{+}$ (100), 368 (77), 278 (22), 132 (31), 105 (31), 103 (25), 77 (28), 44 (64). **IR** (KBr, cm^{-1}): 3432 (w), 2975 (w), 2935 (w), 2836 (w), 1609 (m), 1523 (s), 1492 (m), 1298 (m), 1251 (s), 1183 (m), 1031 (m), 843 (m). **Schmp.**: 150°C. $C_{25}H_{24}N_2O_2$ (384.47).

5-Ethyl-2,4-bis(4-methoxyphenyl)-1-phenyl-1H-imidazol (110)

Das Amidin **71d** (500 mg, 2.21 mmol) wird mit α -Bromketon **91** (795 mg, 3.09 mmol) und K_2CO_3 (916 mg, 6.62 mmol) nach Methode A) umgesetzt (72 h). Der Rückstand des Reaktionsansatzes wird an Kieselgel chromatographiert [Säule: 25 x 3.0 cm, schrittweise Elution: $CH_2Cl_2/MeOH$, 98:2 (800 ml), $CH_2Cl_2/MeOH$, 95:5 (500 ml)]. Verbindung **110** (84 mg, 10%) erhält man aus der Hauptfraktion nach Abdampfen des Lösungsmittels als farblose Substanz.

DC (Kieselgel, Laufmittelsystem: $CH_2Cl_2/MeOH$, 98:2): $R_f = 0.3$. **1H -NMR** [(D_6) DMSO]: $\delta = 7.65$ (d, 2H, $J = 8.8$, ArH), 7.57 - 7.54 (m, 3H, ArH), 7.42 - 7.39 (m, 2H, ArH), 7.23 (d, 2H, $J = 8.9$, ArH), 7.01 (d, 2H, $J = 8.8$, ArH), 6.80 (d, 2H, $J = 8.8$, ArH), 3.80 (s, 3H, OCH_3), 3.71 (s, 3H, OCH_3), 2.60 (q, 2H, $J = 7.4$, CH_2CH_3), 0.92 (t, 3H, $J = 7.4$, CH_2CH_3). **MS** (EI, 100°C): m/z (%) = 384 [M]⁺ (2), 164 (50), 134 (50), 93 (95), 73 (35), 43 (100). **IR** (KBr, cm^{-1}): 2967 (m), 2933 (m), 1611 (m), 1505 (s), 1462 (m), 1291 (m), 1248 (s), 1177 (m), 1030 (m), 835 (m), 755 (m), 700 (m). **Schmp.**: 121°C. $C_{25}H_{24}N_2O_2$ (384.47).

5-Ethyl-1,4-bis(4-methoxyphenyl)-2-phenyl-1H-imidazol (111)

Das Amidin **71e** (457 mg, 2.02 mmol) wird mit α -Bromketon **91** (727 mg, 2.83 mmol) und K_2CO_3 (838 mg, 6.06 mmol) nach Methode A) umgesetzt (48 h). Der Rückstand des Reaktionsansatzes wird an Kieselgel chromatographiert [Säule: 17 x 3.0 cm, Elution: $CH_2Cl_2/MeOH$, 98:2 (1.5 l)]. Verbindung **111** (234 mg, 30%) erhält man aus der Hauptfraktion nach Abdampfen des Lösungsmittels als farblose Substanz.

DC (Kieselgel, Laufmittelsystem: $CH_2Cl_2/MeOH$, 95:5): $R_f = 0.7$. **1H -NMR** [(D_6) DMSO]: $\delta = 7.66$ (d, 2H, $J = 7.8$, ArH), 7.34 (d, 4H, $J = 7.0$, ArH), 7.25 (bs, 3H, ArH), 7.07 (d, 2H, $J = 7.7$, ArH), 7.02 (d, 2H, $J = 7.7$, ArH), 3.83 (s, 3H, OCH_3), 3.80 (s, 3H, OCH_3), 2.60 (q, 2H, $J = 7.1$, CH_2CH_3), 0.95 (t, 3H, $J = 7.2$, CH_2CH_3). **MS** (EI, 170°C): m/z (%) = 384 [M]⁺ (100), 354 (50), 278 (30), 256 (20), 103 (25). **Schmp.**: 103°C. $C_{25}H_{24}N_2O_2$ (384.47).

5-Ethyl-2-(4-methoxyphenyl)-1,4-diphenyl-1H-imidazol (112)

Das Amidin **71d** (1.00 g, 4.41 mmol) wird mit α -Bromketon **93** (1.59 g, 7.00 mmol) und K_2CO_3 (1.83 g, 13.26 mmol) nach Methode A, $CHCl_3$ (5.00 ml) und H_2O (1.00 ml) umgesetzt (72 h). Der Rückstand des Reaktionsansatzes wird an Kieselgel chromatographiert [Säule: 32 x 3.0 cm, schrittweise Elution: $CH_2Cl_2/MeOH$, 98:2 (600 ml), $CH_2Cl_2/MeOH$, 95:5 (500 ml)].

Verbindung **112** (302 mg, 19%) erhält man aus der Hauptfraktion nach Abdampfen des Lösungsmittels als farblose Substanz.

DC (Kieselgel, Laufmittelsystem: Petrolether/Diethylether, 2:1): $R_f = 0.2$. **$^1\text{H-NMR}$** [(D₆)DMSO]: $\delta = 7.74$ (d, 2H, $J = 7.3$, ArH), 7.57 - 7.55 (m, 3H, ArH), 7.46 - 7.41 (m, 4H, ArH), 7.28 (t, 1H, $J = 8.0$, ArH), 7.24 (d, 2H, $J = 8.9$, ArH), 6.81 (d, 2H, $J = 8.8$, ArH), 3.71 (s, 1H, OCH₃), 2.64 (q, 2H, $J = 7.5$, CH₂CH₃), 0.94 (t, 3H, $J = 7.4$, CH₂CH₃). **MS** (EI, 100°C): m/z (%) = 354 [M]⁺ (15), 135 (22), 105 (21), 93 (100), 43 (23). **IR** (KBr, cm⁻¹): 3433 (m), 2967 (w), 2360 (w), 1613 (m), 1530 (w), 1494 (s), 1466 (w), 1450 (w), 1426 (w), 1249 (s), 1178 (m), 1027 (m), 836 (m), 776 (m), 705 (m). **Schmp.**: 114 - 116°C. C₂₄H₂₂N₂O (354.44).

1,2,4-Tris(4-methoxyphenyl)-5-phenyl-1H-imidazol (113)

Das Amidin **71a** (300 mg, 1.17 mmol) wird mit α -Bromketon **98** (470 mg, 1.54 mmol) und K₂CO₃ (214 mg, 1.55 mmol) nach Methode A umgesetzt (67 h). Der Rückstand des Reaktionsansatzes wird an Kieselgel chromatographiert [Säule: 22 x 3.5 cm, Elution: Petrolether/Diethylether 1:1 (2.0 l)]. Verbindung **113** (206 mg, 38%) erhält man aus der Hauptfraktion nach Abdampfen des Lösungsmittels als weiße Substanz.

DC (Kieselgel, Laufmittelsystem: Petrolether/Diethylether 1:1): $R_f = 0.2$. **$^1\text{H-NMR}$** [(D₆)DMSO]: $\delta = 7.38$ (d, 2H, $J = 8.9$, ArH), 7.33 - 7.28 (m, 5H, ArH), 7.23 - 7.20 (m, 2H, ArH), 7.16 (d, 2H, $J = 8.8$, ArH), 6.86 (d, 4H, $J = 8.9$, ArH), 6.81 (d, 2H, $J = 8.9$, ArH), 3.73 (s, 3H, OCH₃), 3.71 (s, 6H, OCH₃). **MS** (EI, 210°C): m/z (%) = 462 [M]⁺ (100), 135 (29), 44 (20). **IR** (KBr, cm⁻¹): 3466 (w), 1609 (w), 1511 (s), 1296 (w), 1250 (s), 1177 (w), 1031 (w), 837 (w). **Schmp.**: 176 -180°C. **CHN** (%):ber.: C 77.90 N 6.06 H 5.67, gef.: C 77.91 N 5.91 H 5.93. C₃₀H₂₆N₂O₃ (462.54).

2-(2-Chlor-4-methoxyphenyl)-1,4-bis(4-methoxyphenyl)-5-phenyl-1H-imidazol (114)

Das Amidin **71b** (675 mg, 2.32 mmol) wird mit α -Bromketon **98** (514 mg, 1.68 mmol) und K₂CO₃ (285 mg, 2.06 mmol) nach Methode A umgesetzt (17 h). Der Rückstand des Reaktionsansatzes wird an Kieselgel chromatographiert [Säule: 26 x 3.0 cm, schrittweise Elution: Petrolether/Diethylether 1:1 (1.2 l), Petrolether/Diethylether 1:2 (300 ml), Diethylether (300 ml)]. Verbindung **114** (479 mg, 42%) erhält man aus der Hauptfraktion nach Abdampfen des Lösungsmittels als farblose Substanz.

DC (Kieselgel, Laufmittelsystem: Petrolether/Diethylether 1:1): $R_f = 0.1$. **$^1\text{H-NMR}$** [(D₆)DMSO]: $\delta = 7.46$ (d, 2H, $J = 8.5$, ArH), 7.37 (d, 2H, $J = 9.0$, ArH), 7.32 - 7.30 (m, 3H,

ArH), 7.22 - 7.19 (m, 2H, ArH), 7.05 - 7.01 (m, 2H, ArH), 6.90 (dd, 1H, J = 2.7, J = 8.6, C(2)ArH), 6.81 (d, 2H, J = 9.0, ArH), 6.74 (d, 2H, J = 9.0, ArH), 3.77 (s, 3H, OCH₃), 3.71 (s, 3H, OCH₃), 3.65 (s, 3H, OCH₃). **MS** (EI, 220°C): m/z (%) = 496 [M]⁺ (100), 460 (42), 210 (26), 134 (100). **IR** (KBr, cm⁻¹): 3433 (w), 2959 (w), 2836 (w), 1608 (s), 1512 (s), 1463 (s), 1294 (s), 1249 (s), 1174 (s), 1030 (s), 836 (s). **Schmp.**: 153°C. C₃₀H₂₅ClN₂O₃ (496.98).

1,2,4,5-Tetrakis(4-methoxyphenyl)-1H-imidazol (131)

Desoxybenzoin **89** (250 mg, 0.80 mmol) wird nach Methode B) mit Br₂ (128 mg, 0.80 mmol; 60 min) und im Anschluss mit Amidin **71a** (259 mg, 1.01 mmol) und K₂CO₃ (124 mg, 0.90 mmol) umgesetzt (15 h). Der Rückstand des Reaktionsansatzes wird an Kieselgel chromatographiert [Säule: 29 x 3.0 cm, schrittweise Elution: Petrolether/Diethylether 1:1 (600 ml), Petrolether/Diethylether 1:2 (450 ml)]. Verbindung **131** (498 mg, 30%) erhält man aus der Hauptfraktion nach Abdampfen des Lösungsmittels als farblose Substanz.

DC (Kieselgel, Laufmittelsystem: Petrolether/Diethylether 1:1): R_f = 0.1. **¹H-NMR** [(D₆)DMSO]: δ = 7.40 (d, 2H, J = 8.9, ArH), 7.30 (d, 2H, J = 8.9, ArH), 7.15 (pt, 4H, J = 8.3, ArH), 6.88 - 6.81 (m, 8H, ArH), 3.73 (s, 9H, OCH₃), 3.71 (s, 3H, OCH₃). **MS** (EI, 290°C): m/z (%) = 492 [M]⁺ (100), 211 (21), 135 (64). **IR** (KBr, cm⁻¹): 3420 (w), 2934 (w), 2837 (w), 1609 (m), 1513 (s), 1295 (m), 1250 (s), 1176 (m), 1030 (m), 836 (m). **Schmp.**: 209°C. C₃₁H₂₈N₂O₄ (492.57).

4-(2-Chlor-4-methoxyphenyl)-1,2-bis(4-methoxyphenyl)-5-phenyl-1H-imidazol (132)

Keton **84** (900 mg, 3.45 mmol) wird nach Methode B) mit Br₂ (180 mg, 1.13 mmol; 60 min) und im Anschluss mit Amidin **71a** (870 mg, 3.39 mmol) und K₂CO₃ (480 mg, 4.84 mmol) umgesetzt (48 h). Der Rückstand des Reaktionsansatzes wird an Kieselgel chromatographiert [Säule: 35 x 3.5 cm, Elution: CH₂Cl₂/MeOH 98:2 (1.5 l)]. Verbindung **132** (448 mg, 27%) erhält man aus der Hauptfraktion nach Abdampfen des Lösungsmittels als farblose Substanz.

DC (Kieselgel, Laufmittelsystem: CH₂Cl₂/MeOH 98:2): R_f = 0.5. **¹H-NMR** [(D₆)DMSO]: δ = 7.35 (d, 1H, J = 8.6, ArH), 7.28 (d, 2H, J = 8.8, ArH), 7.19 - 7.14 (m, 5H, ArH), 6.99 (d, 1H, J = 2.6, ArH), 6.95 - 6.90 (m, 5H, ArH), 6.85 (d, 2H, J = 8.9, ArH), 3.77 (s, 3H, OCH₃), 3.75 (s, 3H, OCH₃), 3.73 (s, 3H, OCH₃), 1.96 (s, 3H, CH₃). **MS** (EI, 100°C): m/z (%) = 496 [M]⁺ (100). **IR** (KBr, cm⁻¹): 3432 (m), 2934 (w), 2836 (w), 1608 (m), 1513 (s), 1482 (m), 1293 (m), 1252 (s), 1179 (m), 1031 (m), 837 (m). **Schmp.**: 139°C. C₃₀H₂₅ClN₂O₃ (496.98).

5-Ethyl-1,2-bis(4-methoxyphenyl)-1*H*-imidazol (135)

Butanal (**133**) (500 μ l, 5.55 mmol) wird nach Methode B) mit Br₂ (887 mg, 5.55 mmol; 20 min) und danach mit Amidin **71a** (500 mg, 1.95 mmol) und K₂CO₃ (0.77 g, 11.94 mmol) umgesetzt (48 h). Der Rückstand des Reaktionsansatzes wird an Kieselgel chromatographiert [Säule: 18 x 2.5 cm, Elution: CH₂Cl₂/MeOH, 95:5 (1.5 l)]. Verbindung **135** (373 mg, 58%) erhält man aus der Hauptfraktion nach Abdampfen des Lösungsmittels als bräunliches hochviskoses Öl. **DC** (Kieselgel, Laufmittelsystem: CH₂Cl₂/MeOH, 95:5): R_f = 0.3. **¹H-NMR** [(D₆)DMSO]: δ = 7.23 (d, 2H, J = 8.9, ArH), 7.20 (d, 2H, J = 9.0, ArH), 7.04 (d, 2H, J = 8.9, ArH), 6.86 (s, 1H, 4-H), 6.81 (d, 2H, J = 8.9, ArH), 3.81 (s, 3H, OCH₃), 3.71 (s, 3H, OCH₃), 2.32 (q, 2H, J = 7.5, CH₂CH₃), 1.05 (t, 3H, J = 7.5, CH₂CH₃). **MS** (EI, 80°C): m/z (%) = 308 [M]⁺ (84), 293 (74), 151 (33), 135 (28), 108 (24), 71 (23), 57 (99), 29 (100). **IR** (Film, cm⁻¹): 2967 (w), 2934 (w), 1610 (w), 1512 (s), 1463 (w), 1294 (w), 1250 (s), 1178 (w), 1104 (w), 1065 (m), 1029 (s), 836 (w). C₁₉H₂₀N₂O₂ (308.37).

4-Ethyl-1,2-bis(4-methoxyphenyl)-5-methyl-1*H*-imidazol (136)

Pentan-3-on (**134**) (400 mg, 2.79 mmol) wird nach Methode B) mit Br₂ (446 mg, 2.79 mmol; 20 min) und danach mit Amidin **71a** (500 mg, 1.95 mmol) und K₂CO₃ (1.65 g, 11.94 mmol) umgesetzt (144 h). Der Rückstand des Reaktionsansatzes wird an Kieselgel chromatographiert [Säule: 19 x 3.0 cm, schrittweise Elution: CH₂Cl₂/MeOH, 98:2 (400 ml), CH₂Cl₂/MeOH, 95:5 (500 ml)]. Verbindung **136** (207 mg, 33%) erhält man aus der Hauptfraktion nach Abdampfen des Lösungsmittels als farblose Substanz.

DC (Kieselgel, Laufmittelsystem: CH₂Cl₂/MeOH, 9:1): R_f = 0.8. **¹H-NMR** [CDCl₃]: δ = 7.58 (d, 2H, J = 9.0, ArH), 7.16 (d, 2H, J = 8.9, ArH), 7.04 (d, 2H, J = 8.9, ArH), 6.85 (d, 2H, J = 9.0, ArH), 3.89 (s, 3H, OCH₃), 3.79 (s, 3H, OCH₃), 2.94 (q, 2H, J = 7.6, CH₂CH₃), 1.58 (s, 3H, CH₃), 1.45 (t, 3H, J = 7.6, CH₂CH₃). **MS** (EI, 20°C): m/z (%) = 322 [M]⁺ (100), 307 (40), 134 (10). **IR** (KBr, cm⁻¹): 3433 (w), 2966 (m), 2927 (m), 1609 (m), 1513 (s), 1462 (m), 1295 (m), 1250 (s), 1174 (m), 1029 (m), 832 (m). **Schmp.**: 114 - 116°C. C₂₀H₂₂N₂O₂ (322.40).

1,2-Bis(4-methoxyphenyl)-4-(trifluormethyl)-1*H*-imidazol (141)

Das Amidin **71a** (300 mg, 1.17 mmol) wird nach Methode A) mit K_2CO_3 (540 mg, 3.91 mmol) und 1-Brom-3-trifluoraceton (**64**) (3 x 100 μ l, 2.86 mmol, 0 h, 15 h und 32 h) versetzt. Nach der letzten Zugabe wird nochmals gerührt (24 h). Der Rückstand des Reaktionsansatzes wird an Kieselgel chromatographiert [Säule: 34 x 2.0 cm, schrittweise Elution: $CH_2Cl_2/MeOH$, 98:2 (600 ml), $CH_2Cl_2/MeOH$, 95:5 (600 ml), $CH_2Cl_2/MeOH$, 9:1 (700 ml)]. Verbindung **141** (158 mg, 39%) erhält man aus der Hauptfraktion nach Abdampfen des Lösungsmittels als farblose Substanz.

DC (Kieselgel, Laufmittelsystem: $CH_2Cl_2/MeOH$, 9:1): $R_f = 0.6$. **1H -NMR** [(D_6) DMSO]: $\delta = 7.40$ (d, 2H, $J = 8.8$, ArH), 7.10 (s, 1H, 5-H), 6.95 (d, 2H, $J = 8.6$, ArH), 6.90 (d, 2H, $J = 8.8$, ArH), 6.86 (d, 2H, $J = 8.9$, ArH), 3.75 (s, 3H, OCH_3), 3.70 (s, 3H, OCH_3). **MS** (EI, 100°C): m/z (%) = 365 (25), 348 $[M]^{+}$ (2), 233 (45), 136 (100), 134 (31). **FAB(+)** (Matrix: DMSO/*m*-NO₂-Benzyl-OH): 367 (100), 349 $[M + H]^{+}$ (10). **IR** (KBr, cm^{-1}): 3395 (w), 3104 (w), 2840 (w), 1611 (s), 1512 (s), 1280 (m), 1252 (s), 1181 (s), 1031 (m), 838 (m). **Schmp.**: 68°C. $C_{18}H_{15}F_3N_2O_2$ (348.32).

1,2-Bis(4-methoxyphenyl)-4*H*-indeno[2,3-*d*]imidazol (143)

Das Amidin **71a** (500 mg, 1.95 mmol) wird mit 1-Bromindan-2-on (**142**) (412 mg, 1.96 mmol) und K_2CO_3 (0.54 g, 3.91 mmol) nach Methode A) umgesetzt (24 h). Der Rückstand des Reaktionsansatzes wird an Kieselgel chromatographiert [Säule: 34 x 2.0 cm, schrittweise Elution: $CH_2Cl_2/MeOH$, 95:5 (800 ml), $CH_2Cl_2/MeOH$, 9:1 (1.0 l)]. Verbindung **143** (250 mg, 35%) erhält man aus der Hauptfraktion nach Abdampfen des Lösungsmittels als farblose Substanz.

DC (Kieselgel, Laufmittelsystem: $CH_2Cl_2/MeOH$, 9:1): $R_f = 0.3$. **1H -NMR** [(D_6) DMSO]: $\delta = 7.51$ - 7.48 (m, 1H, ArH), 7.34 (d, 2H, $J = 8.8$, ArH), 7.27 - 7.25 (m, 3H, ArH), 6.96 - 6.70 (m, 2H, ArH), 6.86 (d, 2H, $J = 8.9$, ArH), 6.82 (d, 2H, $J = 8.8$, ArH), 3.71 (s, 6H, OCH_3), 3.47 (pq, 1H, $J = 17.2$, CH_2), 3.11 (d, 1H, $J = 15.7$, CH_2). **MS** (EI, 250°C): m/z (%) = 368 $[M]^{+}$ (100), 240 (39), 220 (25). **IR** (KBr, cm^{-1}): 3434 (m), 3069 (w), 2837 (w), 1611 (s), 1382 (m), 1299 (m), 1253 (s), 1175 (m), 1028 (m), 838 (m). **Schmp.**: 160 - 163°C. $C_{24}H_{20}N_2O_2$ (368.43).

1,2-Bis(4-methoxyphenyl)-4-phenyl-1H-imidazol (147)

Das Amidin **71a** (814 mg, 3.18 mmol) wird mit Ethanal **146** (791 mg, 3.97 mmol) und K_2CO_3 (1.65 g, 11.93 mmol) nach Methode A, in $CHCl_3$ (4.00 ml) und H_2O (1.00 ml)) umgesetzt (48 h). Der Rückstand des Reaktionsansatzes wird an Kieselgel chromatographiert [Säule: 27 x 2.5 cm, schrittweise Elution: $CH_2Cl_2/MeOH$, 98:2 (700 ml), $CH_2Cl_2/MeOH$, 95:5 (400 ml)]. Verbindung **147** (149 mg, 13%) erhält man aus der Hauptfraktion nach Abdampfen des Lösungsmittels als farblose Substanz.

DC (Kieselgel, Laufmittelsystem: $CH_2Cl_2/MeOH$, 98:2): $R_f = 0.8$. **1H -NMR** [(D_6) DMSO]: $\delta = 7.87$ (d, 2H, $J = 8.3$, ArH), 7.39 (pt, 2H, $J = 7.7$, ArH), 7.32 - 7.29 (m, 6H, ArH), 7.04 (d, 2H, $J = 8.9$, ArH), 6.89 (d, 2H, $J = 8.9$, ArH), 3.81 (s, 3H, OCH_3), 3.75 (s, 3H, OCH_3). **MS** (EI, 60°C): m/z (%) = 356 [M] $^{+}$ (13), 151 (22), 135 (52), 123 (22), 122 (44), 108 (24), 107 (100), 105 (59), 79 (66), 77 (55), 57 (22), 43 (52). **FAB (+)** (DMSO/*m*-NO₂-Benzyl-OH): 357 [$M + H$] $^{+}$ (100). $C_{23}H_{20}N_2O_2$ (356.42).

**1-(4-Chlor-2-methoxyphenyl)-2,4-bis(4-methoxyphenyl)-1H-imidazol (149a) und
1-(2-Chlor-4-methoxyphenyl)-2,4-bis(4-methoxyphenyl)-1H-imidazol (149b)**

Das Isomerengemisch **74a/74b** (220 mg, 0.76 mmol) wird mit α -Bromketon **97** (171 mg, 0.75 mmol) und K_2CO_3 (323 mg, 2.34 mmol) nach Methode A) umgesetzt (96 h). Der Rückstand des Reaktionsansatzes wird an Kieselgel chromatographiert [Säule: 34 x 3.0 cm, schrittweise Elution: $CH_2Cl_2/MeOH$, 98:2 (800 ml), $CH_2Cl_2/MeOH$, 95:5 (700 ml), $CH_2Cl_2/MeOH$, 9:1 (500 ml), $CH_2Cl_2/MeOH$, 7:3 (300 ml)]. Das Isomerengemisch **149a/149b** (23 mg, 7%) erhält man aus der Hauptfraktion nach Abdampfen des Lösungsmittels als farblose Substanz.

DC (Kieselgel, Laufmittelsystem: $CH_2Cl_2/MeOH$, 9:1): $R_f = 0.2$. **1H -NMR** [(D_6) DMSO]: $\delta = 7.81$ (s, 0.2H, ArH), 7.77 (d, 2.4H, $J = 8.9$, ArH), 7.68 (s, 0.25H, 5-H), 7.64 (s, 1H, 5-H), 7.56 (d, 0.25H, $J = 8.8$, ArH), 7.39 (d, 1H, $J = 8.3$, ArH), 7.32 (d, 1H, $J = 2.0$, ArH), 7.29 (d, 2H, $J = 8.8$, ArH), 7.26 (d, 0.25H, $J = 2.7$, ArH), 7.13 (dd, 1H, $J = 2.1$, $J = 8.3$, ArH), 6.96 (d, 2.7H, $J = 8.8$, ArH), 7.07 (dd, 0.25H, $J = 2.7$, $J = 8.8$, ArH), 6.88 (d, 2H, $J = 8.9$, ArH), 3.85 (s, 0.8H, OCH_3), 3.78 (s, 3H, OCH_3), 3.74 (s, 3H, OCH_3), 3.66 (s, 3H, OCH_3). **MS** (EI, 230°C): m/z (%) = 420 [M] $^{+}$ (100), 288 (21), 272 (33), 135 (36), 133 (31). **IR** (KBr, cm^{-1}): 3432 (m), 2933 (w), 2835 (w), 1611 (m), 1496 (s), 1463 (1463), 1250 (s), 1174 (m), 1028 (m), 835 (m). **Schmp.:** 51°C. $C_{24}H_{21}ClN_2O_3$ (420.89).

Entschützung von 1H-Imidazolen

Allgemeine Vorschrift: Etherspaltung mit BBr₃

Die zu entschützende Verbindung wird in trockenem CH₂Cl₂ (15 ml) auf einem Eisbad unter Stickstoffatmosphäre gelöst. Zu diesem Reaktionsansatz wird BBr₃ gelöst in trockenem CH₂Cl₂ (5.00 ml) unter Rühren zugetropft (1 h). Die Reaktion wird nach 18 h (0°C → RT) durch Zutropfen von trockenem MeOH (2.00 ml) unter Eiskühlung beendet. Das Lösungsmittel wird abgedampft (Temp. < 30°C) und der Rückstand erneut in trockenem CH₂Cl₂ (5.00 ml) aufgenommen und erneut mit trockenem MeOH (2.00 ml) versetzt. Dieser Vorgang wird 3-mal wiederholt, danach kann auf das Lösen in CH₂Cl₂ verzichtet werden und die Zugabe des MeOH direkt unter Eiskühlung erfolgen. Dieser Schritt wird 8-mal wiederholt. Danach wird der Rückstand mit 10%iger NaHCO₃-Lösung (50 ml) versetzt, gerührt (20 min) und mit Ethylacetat extrahiert (3 x 20 ml). Die organischen Phasen werden vereinigt, getrocknet (Na₂SO₄) und das Lösungsmittel abgedampft. Der Rückstand wird an Kieselgel chromatographiert [Säule: 16 - 36 x 2.5 - 3.0 cm, schrittweise Elution: CH₂Cl₂/MeOH, 98:2, 95:5, 9:1]. Das 1H-Imidazol wird durch Abdampfen des Lösungsmittels aus der Hauptfraktion gewonnen.

5-Ethyl-1,4-bis(4-hydroxyphenyl)-2-phenyl-1H-imidazol (18)

Verbindung **111** (215 mg, 0.56 mmol) wird mit BBr₃ (159 µl, 1.68 mmol) umgesetzt. Der Reaktionsansatz wird an Kieselgel chromatographiert [Säule: 23 x 2.5 cm, schrittweise Elution: CH₂Cl₂/MeOH, 98:2, (500 ml), 95:5, (600 ml)]. 1H-Imidazol **18** (128 mg, 67%) wird durch Abdampfen des Lösungsmittels aus der Hauptfraktion als farblose Substanz gewonnen.

DC (Kieselgel, Laufmittelsystem: CH₂Cl₂/MeOH, 9:1): R_f = 0.5. **¹H-NMR** [(D₆)DMSO]: δ = 9.94 (s, 1H, OH), 9.40 (s, 1H, OH), 7.53 (d, 2H, J = 8.6, ArH), 7.36 - 7.33 (m, 2H, ArH), 7.28 - 7.23 (m, 2H, ArH), 7.18 (d, 3H, J = 8.6, ArH), 6.88 (d, 2H, J = 8.6, ArH), 6.83 (d, 2H, J = 8.6, ArH), 2.57 (q, 2H, J = 7.4, CH₂CH₃), 0.94 (t, 3H, J = 7.4, CH₂CH₃). **MS** (EI, 250°C): m/z (%) = 356 [M]⁺ (47), 341 (23), 44 (100). **IR** (KBr, cm⁻¹): 3351 (m), 3281 (m), 2972 (m), 2798 (w), 2673 (w), 2589 (w), 1613 (m), 1512 (s), 1467 (m), 1247 (m), 838 (m), 770 (m), 695 (m). **Schmp.**: 285°C. **CHN** (%) ber.: C 77.51 N 7.86 H 5.66, gef.: C 77.93 N 8.13 H 5.51. C₂₃H₂₀N₂O₂ (356.42).

1,2-Bis(4-hydroxyphenyl)-4-(trifluormethyl)-1H-imidazol (19)

Verbindung **141** (286 mg, 0.82 mmol) wird mit BBr_3 (235 μl , 2.49 mmol) umgesetzt. Der Reaktionsansatz wird an Kieselgel chromatographiert [Säule: 27 x 2.0 cm, schrittweise Elution: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$, 98:2, (300 ml), $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$, 95:5, (700 ml), $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$, 9:1, (600 ml)]. 1H-Imidazol **19** (83 mg, 32%) wird durch Abdampfen des Lösungsmittels aus der Hauptfraktion als farblose Substanz erhalten.

DC (Kieselgel, Laufmittelsystem: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$, 9:1): $R_f = 0.2$. **$^1\text{H-NMR}$** [(D_6) DMSO]: $\delta = 9.94$ (s, 1H, OH), 9.45 (s, 1H, OH), 7.29 (d, 2H, $J = 8.7$, ArH), 7.01 (s, 1H, 5-H), 6.82 (d, 2H, $J = 8.8$, ArH), 6.67 (d, 2H, $J = 9.2$, ArH), 6.65 (d, 2H, $J = 9.0$, ArH). **MS** (EI, 80°C): m/z (%) = 320 $[\text{M}]^+$ (100). **IR** (Film, cm^{-1}): 3383 (w), 3072 (w), 3007 (w), 2840 (w), 1611 (s), 1511 (s), 1253 (s), 1181 (s), 1031 (m), 838 (m). **Schmp.**: 163°C. **CHN** (%): ber.: C 60.00 N 8.75 H 3.46, gef.: C 61.34 N 8.88 H 3.80. $\text{C}_{16}\text{H}_{11}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_2$ (320.27).

1,2,4-Tris(4-hydroxyphenyl)-1H-imidazol (115)

Verbindung **99** (429 mg, 1.11 mmol) wird mit BBr_3 (420 μl , 4.44 mmol) umgesetzt. Der Reaktionsrückstand wird an Kieselgel chromatographiert [Säule: 30 x 3.0 cm, schrittweise Elution: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$, 95:5, (1.6 l), $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$, 9:1, (600 ml) $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$, 3:1, (400 ml)]. 1H-Imidazol **115** (375 mg, 98%) wird durch Abdampfen des Lösungsmittels aus der Hauptfraktion als farblose Substanz gewonnen.

DC (Kieselgel, Laufmittelsystem: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$, 9:1): $R_f = 0.3$. **$^1\text{H-NMR}$** [(D_6) DMSO]: $\delta = 9.80$ (s, 1H, OH), 9.64 (s, 1H, OH), 9.34 (s, 1H, OH), 7.65 (d, 2H, $J = 8.5$, ArH), 7.58 (s, 1H, 5-H), 7.18 (d, 2H, $J = 8.7$, ArH), 7.12 (d, 2H, $J = 8.7$, ArH), 6.82 (d, 2H, $J = 8.7$, ArH), 6.77 (d, 2H, $J = 8.6$, ArH), 6.67 (d, 2H, $J = 8.7$, ArH). **MS** (EI, 60°C): m/z (%) = 344 $[\text{M}]^+$ (100), 225 (79). **IR** (KBr, cm^{-1}): 3389 (m), 1612 (m), 1514 (s), 1444 (m), 1246 (s), 1170 (m), 836 (s). **Schmp.**: 147 - 152°C. **CHN** (%): ber.: C 73.24 N 8.13 H 4.68, gef.: C 73.09 N 7.97 H 4.57. $\text{C}_{21}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_3$ (344.36).

2-(2-Chlor-4-hydroxyphenyl)-1,4-bis(4-hydroxyphenyl)-1H-imidazol (116)

Verbindung **100** (296 mg, 0.70 mmol) wird mit BBr_3 (266 μl , 2.81 mmol) umgesetzt. Der Reaktionsrückstand wird an Kieselgel chromatographiert [Säule: 26 x 3.0 cm, Elution: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$, 9:1, (1.2 l)]. 1H-Imidazol **116** (250 mg, 94%) wird durch Abdampfen des Lösungsmittels aus der Hauptfraktion als farblose Substanz gewonnen.

DC (Kieselgel, Laufmittelsystem: CH₂Cl₂/MeOH, 9:1): R_f = 0.4. **¹H-NMR** [(D₆)DMSO]: δ = 10.16 (s, 1H, OH), 9.68 (s, 1H, OH), 9.35 (s, 1H, OH), 7.72 (s, 1H, 5-H), 7.63 (d, 2H, J = 8.6, ArH), 7.30 (d, 1H, J = 8.1, ArH), 7.00 (d, 2H, J = 8.7, ArH), 6.78 - 6.74 (m, 4H, ArH), 6.71 (d, 2H, J = 8.7, ArH). **MS** (EI, 270°C): m/z (%) = 378 [M]⁺⁺ (100), 259 (62), 106 (26). **IR** (KBr, cm⁻¹): 3377 (m), 2675 (w), 1609 (m), 1518 (s), 1503 (s), 1444 (m), 1241 (s), 1170 (m), 836 (m). **Schmp.**: 262°C. **CHN** (%): ber.: C 66.58 N 7.40 H 3.99, gef.: C 66.40 N 7.13 H 4.38. C₂₁H₁₅ClN₂O₃ (378.81).

4-(2-Chlor-4-hydroxyphenyl)-1,2-bis(4-hydroxyphenyl)-1H-imidazol (117)

Verbindung **101** (125 mg, 0.30 mmol) wird mit BBr₃ (127 µl, 1.34 mmol) umgesetzt. Der Reaktionsrückstand wird an Kieselgel chromatographiert [Säule: 36 x 2.5 cm, Elution: CH₂Cl₂/MeOH, 9:1, (1.0 l)]. 1H-Imidazol **117** (112,4 mg, 89%) wird durch Abdampfen des Lösungsmittels aus der Hauptfraktion als farblose Substanz gewonnen.

DC (Kieselgel, Laufmittelsystem: CH₂Cl₂/MeOH, 9:1): R_f = 0.6, **¹H-NMR** [(D₆)DMSO]: δ = 12.14 (s, 1H, OH), 9.90 (s, 1H, OH), 9.78 (s, 1H, OH), 7.90 (s, 1H, 5-H), 7.82 (d, 1H, J = 8.3, ArH), 7.22 – 7.18 (m, 4H, ArH), 6.94 (d, 1H, J = 2.1, ArH), 6.90 (dd, 1H, J = 2.1, J = 8.3, ArH), 6.86 (d, 2H, J = 8.7, ArH), 6.72 (d, 2H, J = 8.7, ArH). **MS** (EI, 340°C): m/z (%) = 378 [M]⁺⁺ (100), 212 (57), 44 (36). **IR** (KBr, cm⁻¹): 3427 (m), 1612 (m), 1518 (s), 1439 (m), 1245 (m), 838 (m). **Schmp.**: 262°C. **CHN** (%): ber.: C 66.58 N 7.40 H 3.99, gef.: C 66.72 N 7.16 H 4.25. C₂₁H₁₅ClN₂O₃ (378.81).

2,4-Bis(2-chlor-4-hydroxyphenyl)-1-(4-hydroxyphenyl)-1H-imidazol (118)

Verbindung **102** (233 mg, 0.51 mmol) wird mit BBr₃ (218 µl, 2.30 mmol) umgesetzt. Der Reaktionsansatz wird nach Erreichen der Raumtemperatur noch weitere 20 h gerührt. Der Rückstand wird an Kieselgel chromatographiert [Säule: 25 x 3.0 cm, Elution: CH₂Cl₂/MeOH, 9:1, (1.2 l)]. 1H-Imidazol **118** (206 mg, 95%) wird durch Abdampfen des Lösungsmittels aus der Hauptfraktion als farblose Substanz gewonnen.

DC (Kieselgel, Laufmittelsystem: CH₂Cl₂/MeOH, 9:1): R_f = 0.5. **¹H-NMR** [(D₆)DMSO]: δ = 11.84 (s, 1H, OH), 10.26 (s, 1H, OH), 9.77 (s, 1H, OH), 8.02 (s, 1H, 5-H), 7.83 (d, 1H, J = 8.3, ArH), 7.31 (d, 1H, J = 8.4, ArH), 7.07 (d, 2H, J = 8.6, ArH), 6.94 - 6.90 (m, 2H, ArH), 6.82 (d, 1H, J = 2.1, ArH), 6.78 - 6.74 (m, 3H, ArH). **MS** (EI, 280°C): m/z (%) = 412 [M]⁺⁺ (100), 378 (26), 246 (77).

IR (KBr, cm^{-1}): 3409 (m), 1610 (m), 1581 (m), 1518 (s), 1431 (m), 1275 (m), 1232 (m), 1202 (m), 899 (m), 836 (m), 810 (m). **Schmp.**: 257°C. **CHN** (%): ber.: C 61.03 N 6.78 H 3.41, gef.: C 60.82 N 6.11 H 3.51. $\text{C}_{21}\text{H}_{14}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}_3$ (413.25).

1,2,4-Tris(4-hydroxyphenyl)-5-methyl-1H-imidazol (119)

Verbindung **103** (687 mg, 1.72 mmol) wird mit BBr_3 (162 μl , 1.71 mmol) umgesetzt. Der Reaktionsrückstand wird an Kieselgel chromatographiert [Säule: 26 x 3.0 cm, schrittweise Elution: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$, 99:1, (800 ml) $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$, 95:5, (700 ml), $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$, 9:1, (600 ml)]. 1H-Imidazol **119** (223 mg, 36%) wird durch Abdampfen des Lösungsmittels aus der Hauptfraktion als farblose Substanz gewonnen.

DC (Kieselgel, Laufmittelsystem: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$, 9:1): $R_f = 0.2$. **$^1\text{H-NMR}$** [(D_6) DMSO]: $\delta = 9.90$ (s, 1H, OH), 9.58 (s, 1H, OH), 9.36 (s, 1H, OH), 7.53 (d, 2H, J = 8.4, ArH), 7.28 (d, 2H, J = 8.7, ArH), 7.13 (d, 2H, J = 8.9, ArH), 6.88 (d, 2H, J = 8.4, ArH), 6.83 (d, 2H, J = 8.7, ArH), 2.12 (s, 3H, CH_3). **MS** (EI, 200°C): m/z (%) = 358 [$\text{M}]^+$ (55), 75 (51), 45 (100), 28 (69). **IR** (KBr, cm^{-1}): 3389 (s), 2806 (m), 2592 (m), 1612 (m), 1512 (s), 1449 (m), 1241 (s), 1170 (m), 837 (s). **Schmp.**: 185°C. **CHN** (%): ber.: C 73.73 N 7.82 H 5.06, gef.: C 73.86 N 7.99 H 5.37. $\text{C}_{22}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_3$ (358.39).

2-(2-Chlor-4-hydroxyphenyl)-1,4-bis(4-hydroxyphenyl)-5-methyl-1H-imidazol (120)

Verbindung **104** (220 mg, 0.51 mmol) wird mit BBr_3 (215 μl , 2.27 mmol) umgesetzt. Der Reaktionsrückstand wird an Kieselgel chromatographiert [Säule: 34 x 2.5 cm, Elution: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$, 9:1, (800 ml)]. 1H-Imidazol **120** (132 mg, 67%) wird durch Abdampfen des Lösungsmittels aus der Hauptfraktion als farblose Substanz gewonnen.

DC (Kieselgel, Laufmittelsystem: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$, 9:1): $R_f = 0.2$. **$^1\text{H-NMR}$** [(D_6) DMSO]: $\delta = 10.13$ (s, 1H, OH), 9.78 (s, 1H, OH), 9.40 (s, 1H, OH), 7.50 (d, 2H, J = 8.6, ArH), 7.22 (d, 1H, J = 8.4, ArH), 7.02 (d, 2H, J = 8.7, ArH), 6.82 (d, 2H, J = 8.7, ArH), 6.74 (d, 3H, J = 8.7, ArH), 6.68 (dd, 1H, J = 2.4, J = 8.5, ArH), 2.17 (s, 3H, CH_3). **MS** (EI, 280°C): m/z (%) = 392 [$\text{M}]^+$ (100), 149 (20), 135 (25), 120 (32) 109 (69), 94 (36), 85 (39) 60 (98), 44 (100). **IR** (KBr, cm^{-1}): 3410 (m), 1610 (m), 1512 (s), 1443 (m), 1239 (m), 1168 (m), 839 (m). **Schmp.**: 260°C. **CHN** (%): ber.: C 67.26 N 7.13 H 4.36, C 66.98 N 6.78 H 4.69. $\text{C}_{22}\text{H}_{17}\text{ClN}_2\text{O}_3$ (392.83).

4-(2-Chlor-4-hydroxyphenyl)-1,2-bis(4-hydroxyphenyl)-5-methyl-1H-imidazol (121)

Verbindung **105** (246 mg, 0.57 mmol) wird mit BBr_3 (241 μl , 2.55 mmol) umgesetzt. Der Reaktionsansatz wird nach Erreichen der Raumtemperatur noch weitere 48 h gerührt. Der Rückstand wird an Kieselgel chromatographiert [Säule: 27 x 2.5 cm, schrittweise Elution: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$, 98:2, (600 ml), $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$, 95:5, (700 ml), $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$, 9:1, (700 ml)]. 1H-Imidazol **121** (182 mg, 85%) wird durch Abdampfen des Lösungsmittels aus der Hauptfraktion als farblose Substanz gewonnen.

DC (Kieselgel, Laufmittelsystem: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$, 9:1): $R_f = 0.3$. **$^1\text{H-NMR}$** [(D_6) DMSO]: $\delta = 9.92$ (s, 2H, OH), 9.60 (s, 1H, OH), 7.36 (bs, 1H, ArH), 7.17 (bs, 4H, ArH), 6.95 - 6.82 (m, 4H, ArH), 6.66 (bs, 2H, ArH), 1.91 (s, 3H, CH_3). **MS** (EI, 180°C): m/z (%) = 392 [$\text{M}]^+$ (100), 239 (26), 120 (32). **IR** (KBr, cm^{-1}): 3465 (s), 2934 (w), 1642 (w), 1611 (m), 1516 (m), 1503 (m), 1279 (m), 1244 (w), 842 (w). **Schmp.**: 263°C. **CHN** (%): ber.: C 67.26 N 7.13 H 4.36, gef.: C 67.56 N 7.34 H 4.43. $\text{C}_{22}\text{H}_{17}\text{ClN}_2\text{O}_3$ (392.83).

2,4-Bis(2-chlor-4-hydroxyphenyl)-1-(4-hydroxyphenyl)-5-methyl-1H-imidazol (122)

Verbindung **106** (281 mg, 0.60 mmol) wird mit BBr_3 (255 μl , 2.69 mmol) umgesetzt. Der Reaktionsrückstand wird an Kieselgel chromatographiert [Säule: 30 x 3.0 cm, Elution: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$, 9:1, (800 ml)]. 1H-Imidazol **122** (200 mg, 78%) wird durch Abdampfen des Lösungsmittels aus der Hauptfraktion als farblose Substanz gewonnen.

DC (Kieselgel, Laufmittelsystem: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$, 9:1): $R_f = 0.2$. **$^1\text{H-NMR}$** [(D_6) DMSO]: $\delta = 10.04$ (s, 1H, OH), 9.94 (s, 1H, OH), 9.76 (s, 1H, OH), 7.31 (d, 1H, $J = 8.4$, ArH), 7.19 (d, 1H, $J = 8.4$, ArH), 7.02 (d, 2H, $J = 8.4$, ArH), 6.91 (d, 1H, $J = 1.8$, ArH), 6.81 (dd, 1H, $J = 1.8$, $J = 8.0$, ArH), 6.74 (pd, 3H, $J = 9.0$, ArH), 6.67 (d, 1H, $J = 8.4$, ArH), 1.96 (s, 3H, CH_3). **MS** (EI, 200°C): m/z (%) = 426 [$\text{M}]^+$ (100), 120 (36). **IR** (KBr, cm^{-1}): 3390 (s), 2763 (m), 2668 (m), 2567 (m), 1609 (s), 1518 (s), 1443 (s), 1281 (s), 1232 (s), 902 (m), 840 (m). **Schmp.**: 254°C. **CHN** (%): ber.: C 61.84 N 6.56 H 3.77, gef.: C 61.62 N 6.51 H 3.64. $\text{C}_{22}\text{H}_{16}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}_3$ (427.28).

5-Ethyl-1,2,4-tris(4-hydroxyphenyl)-1*H*-imidazol (123)

Verbindung **107** (97 mg, 0.26 mmol) wird mit BBr_3 (99 μl , 1.05 mmol) umgesetzt. Der Reaktionsrückstand wird an Kieselgel chromatographiert [Säule: 32 x 3.0 cm, Elution: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$, 9:1, (1.0 l)]. 1*H*-Imidazol **123** (34 mg, 39%) wird durch Abdampfen des Lösungsmittels aus der Hauptfraktion als farblose Substanz gewonnen.

DC (Kieselgel, Laufmittelsystem: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$, 9:1): $R_f = 0.1$. **$^1\text{H-NMR}$** [(D_6) DMSO]: $\delta = 9.92$ (s, 1H, OH), 9.59 (s, 1H, OH), 9.39 (s, 1H, OH), 7.50 (d, 2H, $J = 8.4$, ArH), 7.15 (d, 4H, 8.4, ArH), 6.87 (d, 2H, 8.6, ArH), 6.82 (d, 2H, 8.4, ArH), 6.62 (d, 2H, 8.6, ArH), 2.53 (q, 2H, $J = 7.7$ CH_2CH_3), 0.92 (t, 3H, $J = 7.4$ CH_2CH_3). **MS** (EI, 80°C): m/z (%) = 372 [$\text{M}]^+$ (100), 357 (84), 119 (26). **IR** (KBr, cm^{-1}): 3401 (m), 2971 (w), 2934 (w), 1611 (m), 1512 (s), 1457 (m), 1382 (w), 1247 (m), 1172 (m), 837 (m). **Schmp.**: 163°C. **CHN** (%): ber.: C 74.18 N 7.52 H 5.41, gef.: C 74.17 N 7.31 H 5.77. $\text{C}_{23}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_3$ (372.42).

2-(2-Chlor-4-hydroxyphenyl)- 5-ethyl-1,4-bis(4-hydroxyphenyl)-1*H*-imidazol (124)

Verbindung **108** (239 mg, 0.53 mmol) wird mit BBr_3 (227 μl , 2.39 mmol) umgesetzt. Der Reaktionsrückstand wird an Kieselgel chromatographiert [Säule: 28 x 3.0 cm, Elution: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$, 9:1, (1.0 l)]. 1*H*-Imidazol **124** (205 mg, 95%) wird durch Abdampfen des Lösungsmittels aus der Hauptfraktion als farblose Substanz gewonnen.

DC (Kieselgel, Laufmittelsystem: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$, 9:1): $R_f = 0.4$. **$^1\text{H-NMR}$** [(D_6) DMSO]: $\delta = 10.05$ (s, 1H, OH), 9.75 (s, 1H, OH), 9.35 (s, 1H, OH), 7.49 (d, 2H, $J = 8.6$, ArH), 7.20 (d, 1H, $J = 8.4$, ArH), 7.05 (d, 2H, $J = 8.7$, ArH), 6.80 (d, 2H, $J = 8.6$, ArH), 6.74 - 6.72 (m, 3H, ArH), 6.65 (dd, 1H, $J = 2.3$, $J = 8.4$, ArH), 2.60 (q, 2H, $J = 7.4$, CH_2CH_3), 0.93 (t, 3H, $J = 7.4$, CH_2CH_3). **MS** (EI, 250°C): m/z (%) = 406 [$\text{M}]^+$ (100), 391 (60), 238 (22), 119 (23), 78 (19), 63 (23), 45 (30). **IR** (KBr, cm^{-1}): 3391 (m), 3238 (m), 2972 (w), 1611 (m), 1512 (s), 1439 (m), 1269 (m), 1238 (m), 838 (m). **Schmp.**: 140 - 145°C. **CHN** (%): ber.: C 67.90 N 6.89 H 4.71, gef.: C 68.12 N 6.99 H 4.44. $\text{C}_{23}\text{H}_{19}\text{ClN}_2\text{O}_3$ (406.86).

5-Ethyl-1,2-bis(4-hydroxyphenyl)-4-phenyl-1*H*-imidazol (125)

Verbindung **109** (256 mg, 0.67 mmol) wird mit BBr_3 (188 μl , 2.00 mmol) umgesetzt. Der Reaktionsansatz wird an Kieselgel chromatographiert [Säule: 20 x 2.5 cm, schrittweise Elution: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$, 98:2, (400 ml), 95:5, (600 ml)]. 1*H*-Imidazol **125** (219 mg, 96%) wird durch Abdampfen des Lösungsmittels aus der Hauptfraktion als farblose Substanz erhalten.

DC (Kieselgel, Laufmittelsystem: CH₂Cl₂/MeOH, 9:1): R_f = 0.4. **¹H-NMR** [(D₆)DMSO]: δ = 9.93 (s, 1H, OH), 9.60 (s, 1H, OH), 7.72 (d, 2H, J = 7.3, ArH), 7.42 (pt, 2H, J = 7.7, ArH), 7.26 (t, 1H, J = 7.3, ArH), 7.17 (d, 4H, J = 8.7, ArH), 6.88 (d, 2H, J = 8.7, ArH), 6.63 (d, 2H, J = 8.7, ArH), 2.60 (q, 2H, J = 7.4, CH₂CH₃), 0.96 (t, 3H, J = 7.4, CH₂CH₃). **MS** (EI, 50°C): m/z (%) = 356 [M]⁺ (100), 341 (69), 119 (25), 77 (26). **IR** (KBr, cm⁻¹): 3427 (m), 2972 (w), 2932 (w), 1642 (w), 1612 (m), 1516 (s), 1445 (m), 1274 (m), 1239 (m), 838 (m), 699 (w). **Schmp.**: 250 - 255°C. **CHN** (%) ber.: C 77.51 N 7.86 H 5.66, gef.: C 77.13 N 7.48 H 5.64. C₂₃H₂₀N₂O₂ (356.42).

5-Ethyl-1,4-diphenyl-2-(4-hydroxyphenyl)-1H-imidazol (126)

Zu einer Lösung aus Verbindung **112** (100 mg, 0.28 mmol) in trockenem CH₂Cl₂ (15 ml) wird BBr₃ (98 µl, 1.04 mmol) gelöst in CH₂Cl₂ (5 ml) bei -80°C zugetropft (1 h). Die Reaktionslösung wird 16 h gerührt (-80°C → RT). Der Reaktionsansatz wird an Kieselgel chromatographiert [Säule: 21 x 1.5 cm, schrittweise Elution: CH₂Cl₂/MeOH, 98:2, (600 ml), 95:5, (300 ml)]. 1H-Imidazol **126** (57 mg, 60%) wird durch Abdampfen des Lösungsmittels aus der Hauptfraktion als weiße Substanz gewonnen.

DC (Kieselgel, Laufmittelsystem: CH₂Cl₂/MeOH, 95:5): R_f = 0.8. **¹H-NMR** [(D₆)DMSO]: δ = 9.58 (s, 1H, OH), 7.73 (d, 2H, J = 7.6, ArH), 7.57 - 7.54 (m, 3H, ArH), 7.45 (m, 4H, ArH), 7.27 (t, 1H, J = 7.3, ArH), 7.12 (d, 2H, J = 8.6, ArH), 6.61 (d, 2H, J = 8.6, ArH), 2.63 (q, 2H, J = 7.5, CH₂CH₃), 0.93 (t, 3H, J = 7.4, CH₂CH₃). **MS** (EI, 240°C): m/z (%) = 340 [M]⁺ (37), 326 (33), 135 (21), 93 (60), 60 (24), 43 (100). **IR** (KBr, cm⁻¹): 3388 (m), 3059 (m), 2971 (m), 1611 (m), 1492 (s), 1444 (m), 1401 (m), 1277 (m), 1173 (m), 838 (m), 770 (m), 698 (m). **Schmp.**: 119 - 125°C. **CHN** (%) ber.: C 81.15 N 8.23 H 5.92, gef.: C 79.82 N 8.10 H 6.09. C₂₃H₂₀N₂O (340.42).

1,2,4-Tris(4-hydroxyphenyl)-5-phenyl-1H-imidazol (127)

Verbindung **113** (377 mg, 0.82 mmol) wird mit BBr₃ (346 µl, 3.66 mmol) umgesetzt. Der Reaktionsrückstand wird an Kieselgel chromatographiert [Säule: 30 x 3.0 cm, schrittweise Elution: CH₂Cl₂/MeOH, 98:2, (800 ml) CH₂Cl₂/MeOH, 95:5, (500 ml) CH₂Cl₂/MeOH, 9:1, (600 ml)]. 1H-Imidazol **127** (255 mg, 75%) wird durch Abdampfen des Lösungsmittels aus der Hauptfraktion als farblose Substanz gewonnen.

DC (Kieselgel, Laufmittelsystem: CH₂Cl₂/MeOH, 9:1): R_f = 0.3. **¹H-NMR** [(D₆)DMSO]: δ = 9.71 (s, 1H, OH), 9.63 (s, 1H, OH), 9.31 (s, 1H, OH), 7.29 - 7.25 (m, 5H, ArH), 7.20 (d, 2H, J = 8.7, ArH), 7.18 - 7.15 (m, 2H, ArH), 6.98 (d, 2H, J = 8.7, ArH), 6.66 - 6.61 (m, 6H, ArH), **MS** (EI, 250°C): m/z (%) = 350 (12), 94 (37), 82 (99), 80 (100). **FAB(+)** (Matrix: CH₂Cl₂/m-NO₂-Benzyl-OH): 455 (100), 419 [M]⁺ (2), 176 (20), 136 (20), 89 (11), 76 (11). **IR** (KBr, cm⁻¹): 3401 (s), 1631 (m), 1609 (m), 1500 (m), 1280 (w), 1225 (w), 836 (w). **Schmp.**: > 300°C. **CHN** (%): ber.: C 77.13 N 6.66 H 4.79, gef.: C 77.34 N 6.73 H 4.72. C₂₇H₂₀N₂O₃ (420.46).

2-(2-Chlor-4-hydroxyphenyl)-1,4-bis(4-hydroxyphenyl)-5-phenyl-1H-imidazol (128)

Verbindung **114** (398 mg, 0.80 mmol) wird mit BBr₃ (340 µl, 3.61 mmol) umgesetzt. Der Reaktionsansatz wird nach Erreichen der Raumtemperatur noch weitere 48 h gerührt. Der Rückstand wird an Kieselgel chromatographiert [Säule: 17 x 3.0 cm, Elution: CH₂Cl₂/MeOH, 9:1, (1.5 l)]. 1H-Imidazol **128** (243 mg, 67%) wird durch Abdampfen des Lösungsmittels aus der Hauptfraktion als farblose Substanz gewonnen.

DC (Kieselgel, Laufmittelsystem: CH₂Cl₂/MeOH, 9:1): R_f = 0.1. **¹H-NMR** [(D₆)DMSO]: δ = 10.11 (s, 1H, OH), 9.58 (s, 1H, OH), 9.31(s, 1H, OH), 7.28 - 7.23 (m, 6H, ArH), 7.19 - 7.15 (m, 2H, ArH), 6.86 (d, 2H, J = 8.7, ArH), 6.80 (d, 1H, J = 2.4, ArH), 6.69 (dd, 1H, J = 2.37, J = 8.4, ArH), 6.61 (d, 2H, J = 8.7, ArH), 6.53 (d, 2H, J = 8.6, ArH). **MS** (EI, 330°C): m/z (%) = 454 [M]⁺⁺ (56), 181 (22), 44 (100). **IR** (KBr, cm⁻¹): 3401 (m), 1610 (m), 1514 (s), 1445 (m), 1234 (m), 837 (m). **Schmp.**: 200 - 203°C. **CHN** (%): ber.: C 71.29 N 6.16 H 4.21, gef.: C 71.56 N 5.98 H 4.43. C₂₇H₁₉ClN₂O₃ (454.90).

5-Ethyl-2,4-bis(4-hydroxyphenyl)-1H-imidazol (129)

Verbindung **110** (140 mg, 0.36 mmol) wird mit BBr₃ (104 µl, 1.10 mmol) umgesetzt. Der Reaktionsansatz wird an Kieselgel chromatographiert [Säule: 35 x 2.0 cm, schrittweise Elution: CH₂Cl₂/MeOH, 98:2, (600 ml), CH₂Cl₂/MeOH, 95:5, (300 ml), CH₂Cl₂/MeOH, 9:1, (300 ml), CH₂Cl₂/MeOH, 7:3, (300 ml)]. 1H-Imidazol **129** (44 mg, 43%) wird durch Abdampfen des Lösungsmittels aus der Hauptfraktion als weiße Substanz erhalten.

DC (Kieselgel, Laufmittelsystem: CH₂Cl₂/MeOH, 9:1): R_f = 0.1. **¹H-NMR** [(D₆)DMSO]: δ = 12.40 (bs, 1H, NH), 9.83 (s, 1H, OH), 9.53 (s, 1H, OH), 7.81 (d, 2H, J = 8.6, ArH), 7.40 (d, 2H, J = 8.5, ArH), 6.87 - 6.83 (m, 4H, ArH), 2.70 (q, 2H, J = 7.5, CH₂CH₃), 1.23 (t, 3H, J = 7.5, CH₂CH₃). **MS** (EI, 200°): m/z (%) = 280 [M]⁺⁺ (100), 265 (63), 146 (19), 119 (16).

IR (KBr, cm^{-1}): 3408 (m), 2971 (w), 1613 (m), 1512 (s), 1488 (m), 1251 (s), 1172 (m), 837 (s). **Schmp.**: 180°C. **CHN** (%): ber.: C 72.84 N 9.99 H 5.75, gef.: C 73.56 N 10.33 H 5.46. $\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_2$ (280.32).

5-Ethyl-2,4-bis(4-hydroxyphenyl)-1-phenyl-1H-imidazol (130)

Zu einer Lösung aus Verbindung **110** (169 mg, 0.44 mmol) in trockenem CH_2Cl_2 (15 ml) wird BBr_3 (104 μl , 1.10 mmol) gelöst in CH_2Cl_2 (5 ml) bei -80°C zugetropft (1 h). Die Reaktionslösung wird 18 h gerührt ($-80^\circ\text{C} \rightarrow \text{RT}$). Der Reaktionsansatz wird an Kieselgel chromatographiert [Säule: 20 x 3.0 cm, schrittweise Elution: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$, 98:2, (600 ml), 95:5, (500 ml), 9:1, (700 ml)]. 1H-Imidazol **130** (148 mg, 94%) wird durch Abdampfen des Lösungsmittels aus der Hauptfraktion als farblose Substanz gewonnen.

DC (Kieselgel, Laufmittelsystem: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$, 95:5): $R_f = 0.4$. **$^1\text{H-NMR}$** [(D_6) DMSO]: $\delta = 9.55$ (s, 1H, OH), 9.36 (s, 1H, OH), 7.55 - 7.51 (m, 5H, ArH), 7.37 - 7.35 (m, 2H, ArH), 7.10 (d, 2H, J = 8.7, ArH), 6.82 (d, 2H, J = 8.6, ArH), 6.59 (d, 2H, J = 8.7, ArH), 2.57 (q, 2H, J = 7.5, CH_2CH_3), 0.90 (t, 3H, J = 7.4, CH_2CH_3). **MS** (EI, 190°C): m/z (%) = 356 [$\text{M}]^+$ (100), 341 (70), 119 (24), 77 (30). **IR** (KBr, cm^{-1}): 3451 (s), 2969 (w), 1613 (s), 1511 (s), 1439 (w), 1270 (m), 1249 (s), 1171 (w), 836 (m). **Schmp.**: 149°C . **CHN** (%) ber.: C 77.51 N 7.86 H 5.66, gef.: C 77.67 N 7.98 H 5.78. $\text{C}_{23}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_2$ (356.42).

1,2,4,5-Tetrakis(4-hydroxyphenyl)-1H-imidazol (137)

Verbindung **131** (400 mg, 0.81 mmol) wird mit BBr_3 (460 μl , 4.87 mmol) umgesetzt. Der Reaktionsrückstand wird an Kieselgel chromatographiert [Säule: 26 x 3.0 cm, schrittweise Elution: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$, 9:1, (1.0 l), $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$, 8:2, (500 ml)]. 1H-Imidazol **137** (218 mg, 62%) wird durch Abdampfen des Lösungsmittels aus der Hauptfraktion als farblose Substanz gewonnen.

DC (Kieselgel, Laufmittelsystem: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$, 9:1): $R_f = 0.2$. **$^1\text{H-NMR}$** [(D_6) DMSO]: $\delta = 9.69$ (s, 1H, OH), 9.60 (s, 1H, OH), 9.52 (s, 1H, OH), 9.27 (s, 1H, OH), 7.29 (d, 2H, J = 8.6, ArH), 7.18 (d, 2H, J = 8.6, ArH), 6.97 - 6.93 (m, 4H, ArH), 6.66 - 6.61 (m, 8H, ArH). **MS** (EI, 300°C): m/z (%) = 436 [$\text{M}]^+$ (7), 344 (19), 94 (100), 44 (37). **IR** (KBr, cm^{-1}): 3389 (m), 1611 (m), 1516 (s), 1442 (m), 1246 (s), 1172 (m), 835 (s). **Schmp.**: $200 - 203^\circ\text{C}$. **CHN** (%): ber.: C 74.30 N 6.42 H 6.42, gef.: C 74.45 N 6.46 H 6.76. $\text{C}_{27}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_4$ (436.46).

4-(2-Chlor-4-hydroxyphenyl)-1,2-bis(4-hydroxyphenyl)-5-phenyl-1H-imidazol (138)

Zu einer Lösung aus Verbindung **132** (140 mg, 0.28 mmol) in trockenem CH₂Cl₂ (15 ml) wird BBr₃ (96 µl, 1.02 mmol) gelöst in CH₂Cl₂ (5 ml) bei -80°C zugetropft (1 h). Die Reaktionslösung wird 20 h gerührt (-80°C → RT). Der Reaktionsansatz wird an Kieselgel chromatographiert [Säule: 27 x 3.0 cm, schrittweise Elution: CH₂Cl₂/MeOH, 98:2, (400 ml), 95:5, (500 ml) 9:1, (600 ml)]. 1H-Imidazol **138** (126 mg, 98%) wird durch Abdampfen des Lösungsmittels aus der Hauptfraktion als farblose Substanz gewonnen.

DC (Kieselgel, Laufmittelsystem: CH₂Cl₂/MeOH, 9:1): R_f = 0.4. **¹H-NMR** [(D₆)DMSO]: δ = 9.86 (s, 1H, OH), 9.77 (s, 1H, OH), 9.63 (s, 1H, OH), 7.22 (d, 1H, J = 8.3, ArH), 7.18 - 7.13 (m, 5H, ArH), 7.00 (d, 2H, J = 8.3, ArH), 6.92 - 6.89 (m, 2H, ArH), 6.78 (d, 1H, J = 2.0, ArH), 6.72 - 6.68 (m, 3H, ArH), 6.64 (d, 2H, J = 8.6, ArH). **MS** (EI, 250°C): m/z (%) = 454 [M]⁺ (100), 181 (21). **IR** (KBr, cm⁻¹): 3389 (s), 3287 (s), 2677 (w), 1610 (s), 1514 (s), 1481 (s), 1445 (s), 1271 (s), 1234 (s), 1174 (m), 838 (s), 696 (m), 696 (m). **Schmp.**: > 300 °C. **CHN** (%): ber.: C 71.29 N 6.16 H 4.21, gef.: C 71.09 N 6.34 H 4.11. C₂₇H₁₉ClN₂O₃ (454.90).

5-Ethyl-1,2-bis(4-hydroxyphenyl)-1H-imidazol (139)

Verbindung **135** (373 mg, 1.21 mmol) wird mit BBr₃ (349 µl, 3.68 mmol) umgesetzt. Der Reaktionsansatz wird an Kieselgel chromatographiert [Säule: 28 x 3.0 cm, schrittweise Elution: CH₂Cl₂/MeOH, 98:2, (400 ml), CH₂Cl₂/MeOH, 95:5, (400 ml), CH₂Cl₂/MeOH, 9:1, (600 ml)]. 1H-Imidazol **139** (181 mg, 53%) wird durch Abdampfen des Lösungsmittels aus der Hauptfraktion als farblose Substanz erhalten.

DC (Kieselgel, Laufmittelsystem: CH₂Cl₂/MeOH, 9:1): R_f = 0.3. **¹H-NMR** [(D₆)DMSO]: δ = 9.84 (s, 1H, OH), 9.53 (s, 1H, OH), 7.09 (d, 2H, J = 8.7, ArH), 7.05 (d, 2H, J = 8.6, ArH), 6.83 (d, 2H, J = 8.6, ArH), 6.79 (s, 1H, 4-H), 6.60 (d, 2H, J = 8.7, ArH), 4.61 (q, 2H, J = 7.4, CH₂CH₃), 1.04 (t, 3H, J = 7.5, CH₂CH₃). **MS** (EI, 180°C): m/z (%) = 280 [M]⁺ (85), 265 (100). **IR** (KBr, cm⁻¹): 3432 (m), 2971 (w), 1606 (s), 1514 (s), 1461 (m), 1258 (s), 1164 (m), 838 (s). **Schmp.**: 235°C. **CHN** (%): ber.: C 72.84 N 9.99 H 5.75, gef.: C 72.50 N 9.65 H 5.59. C₁₇H₁₆N₂O₂ (280.32).

4-Ethyl-1,2-bis(4-hydroxyphenyl)-5-methyl-1H-imidazol (140)

Verbindung **136** (150 mg, 0.47 mmol) wird mit BBr₃ (149 µl, 1.58 mmol) umgesetzt. Der Reaktionsansatz wird an Kieselgel chromatographiert [Säule: 31 x 2.5 cm, schrittweise

Elution: CH₂Cl₂/MeOH, 98:2, (800 ml), CH₂Cl₂/MeOH, 95:5, (400 ml), CH₂Cl₂/MeOH, 9:1, (500 ml)]. 1*H*-Imidazol **140** (87 mg, 64%) wird durch Abdampfen des Lösungsmittels aus der Hauptfraktion als farblose Substanz erhalten.

DC (Kieselgel, Laufmittelsystem: CH₂Cl₂/MeOH, 9:1): R_f = 0.2. **¹H-NMR** [(D₆)DMSO]: δ = 9.84 (s, 1H, OH), 9.59 (s, 1H, OH), 7.10 – 7.04 (m, 4H, ArH), 6.83 (d, 2H, J = 6.8, ArH), 6.61 (d, 2H, J = 8.5, ArH), 2.51 (q, 2H, J = 7.5, CH₂CH₃), 1.91 (s, 3H, CH₃), 1.19 (t, 3H, J = 7.5, CH₂CH₃). **MS** (EI, 200°C): m/z (%) = 294 [M]⁺ (100), 279 (59), 178 (26), 160 (22), 136 (28). **IR** (KBr, cm⁻¹): 3431 (w), 2965 (w), 2927 (w), 1609 (w), 1513 (s), 1462 (w), 1294 (w), 1250 (s), 1175 (w), 1029 (w), 836 (w). **Schmp.**: 267 - 272°C. **CHN** (%): ber.: C 73.45 N 9.52 H 6.16, gef.: C 73.10 N 9.23 H 6.04. C₁₈H₁₈N₂O₂ (294.35).

1,2-Bis(4-hydroxyphenyl)-4*H*-indeno[2,3-*d*]imidazol (**144**)

Verbindung **143** (200 mg, 0.54 mmol) wird mit BBr₃ (154 µl, 1.63 mmol) umgesetzt. Der Reaktionsansatz wird an Kieselgel chromatographiert [Säule: 23 x 3.0 cm, schrittweise Elution: CH₂Cl₂/MeOH, 98:2, (700 ml), CH₂Cl₂/MeOH, 95:5, (900 ml)]. 1*H*-Imidazol **144** (147 mg, 80%) wird durch Abdampfen des Lösungsmittels aus der Hauptfraktion als farblose Substanz erhalten.

DC (Kieselgel, Laufmittelsystem: CH₂Cl₂/MeOH, 9:1): R_f = 0.5. **¹H-NMR** [(D₆)DMSO]: δ = 9.84 (s, 1H, OH), 9.66 (s, 1H, OH), 7.51 (d, 1H, J = 7.4, ArH), 7.44 (d, 1H, J = 7.4, ArH), 7.30 (t, 1H, J = 7.5, ArH), 7.23 - 7.20 (m, 4H, ArH), 7.12 (t, 1H, J = 7.5, ArH), 6.85 (d, 2H, J = 8.7, ArH), 6.69 (d, 2H, J = 8.6, ArH), 3.61 (s, 2H, CH₂). **MS** (EI, 250°C): m/z (%) = 340 [M]⁺ (100), 221 (25), 211 (37). **FAB(+)** (Matrix: DMSO/*m*-NO₂-Benzyl.OH): 341 [M + H]⁺ (100), 212 (12), 120 (10). **IR** (KBr, cm⁻¹): 3389 (m), 3055 (m), 1612 (m), 1518 (s), 1485 (m), 1459 (m), 1440 (m), 1270 (s), 1170 (m), 840 (m) 725 (m). **Schmp.**: > 300°C. **CHN** (%): ber.: C 77.63 N 8.23 H 4.74, gef.: C 77.87 N 8.11 H 4.98. C₂₂H₁₆N₂O₂ (340.37).

1,2-Bis(4-hydroxyphenyl)-4-phenyl-1*H*-imidazol (**148**)

Verbindung **147** (300 mg, 0.84 mmol) wird mit BBr₃ (238 µl, 2.53 mmol) umgesetzt. Der Reaktionsansatz wird an Kieselgel chromatographiert [Säule: 16 x 2.5 cm, schrittweise Elution: CH₂Cl₂/MeOH, 98:2, (600 ml), CH₂Cl₂/MeOH, 95:5, (300 ml)]. 1*H*-Imidazol **148** (59 mg, 21%) wird durch Abdampfen des Lösungsmittels aus der Hauptfraktion als farblose Substanz erhalten.

DC (Kieselgel, Laufmittelsystem: CH₂Cl₂/MeOH, 9:1): R_f = 0.7. **¹H-NMR** [(D₆)DMSO]: δ = 9.84 (s, 1H, OH), 9.67 (s, 1H, OH), (d, 2H, J = 7.2, ArH), 7.81 (s, 1H, 5-H), 7.37 (t, 2H, J = 7.7, ArH), 7.23 - 7.20 (m, 1H, ArH), 7.20 (d, 2H, J = 6.7, ArH), 7.15 (d, 2H, J = 8.8, ArH), 6.83 (d, 2H, J = 8.8, ArH), 6.69 (d, 2H, J = 8.7, ArH). **MS** (EI, 45°C): m/z (%) = 328 [M]⁺ (76), 225 (100), 65 (24), 39 (23). **IR** (KBr, cm⁻¹): 3388 (m), 3143 (m), 1610 (m), 1516 (s), 1448 (m), 1275 (m), 1262 (m), 838 (m). **Schmp.**: 80 - 84°C. **CHN** (%): ber.: C 76.81 N 8.53 H 4.91, gef.: C 76.49 N 8.45 H 4.67. C₂₁H₁₆N₂O₂ (238.36).

14.1.1.2.4 1,2- Bis(4-hydroxyphenyl)-2-imidazolin und 1,2- Bis(4-hydroxyphenyl)-1H-imidazol

*N*¹-(4-Methoxyphenyl)ethan-1,2-diamin Hydrochlorid (151)

Oxazolidin-2-on (**150**) (6.75 g, 77.52 mmol) und Anisidin (**53**) Hydrochlorid (3.68 g, 23.13 mmol) wird unter Rühren in einem Ölbad auf 170 - 190°C erhitzt (16 h). Die erkaltete Schmelze wird mit MeOH/Diethylether (3:2) gekocht (30 min). Das Produkt fällt nach 24 h bei 7°C aus, wird abgesaugt und mit MeOH/Diethylether (3:2) gewaschen. Man erhält Verbindung **151** (2.75 g, 59%) als graue amorphe Substanz.

DC (Kieselgel, Laufmittelsystem: CH₂Cl₂/MeOH, 95:5): R_f = 0.6. **¹H-NMR** [(D₆)DMSO]: δ = 7.44 (d, 2H, J = 9.0, ArH), 6.88 (d, 2H, J = 9.0, ArH), 6.77 (s, 1H, NH), 3.79 (t, 2H, J = 7.8, CH₂CH₂), 3.71 (s, 3H, OCH₃), 3.37 (t, 2H, J = 7.9, CH₂CH₂), 3.31 (s, 3H, NH₃). **MS** (EI, 60°C): m/z (%) = 166 [M]⁺ (20), 136 (100), 36 [HCl]⁺ (21). **FAB (+)** (Matrix: DMSO/Glycerol): 167 [M + H]⁺ (100), 150 (38), 136 (48). **IR** (KBr, cm⁻¹): 3339 (m), 3261 (m), 3009 (s), 1683 (s), 1516 (s), 1243 (s), 1031 (m), 817 (m). **Schmp.**: 185°C. **CHN** (%) ber.: C 53.33 N 13.82 H 7.46, gef.: C 53.73 N 13.86 H 7.01. C₉H₁₄N₂O₁ x HCl (166.22 x 36.46).

1,2-Bis(4-methoxyphenyl)-2-imidazolin (152)

Verbindung **151** (1.00 g, 4.98 mmol) wird mit dem Iminoethylether **43** (900 mg, 2.25 mmol) in Eisessig (15 ml) gelöst und unter Rühren und Rückfluss gekocht (17 h). Die Lösung wird in 15%iger NaHCO₃-Lösung (200 ml) überführt, gerührt (15 min) und mit CH₂Cl₂ extrahiert (3 x 50 ml). Die organischen Phasen werden vereinigt, getrocknet (Na₂SO₄) und das Lösungsmittel abgezogen. Der Rückstand wird an Kieselgel chromatographiert [Säule: 27 x 3.0 cm, schrittweise Elution: CH₂Cl₂/MeOH, 98:2 (500 ml), CH₂Cl₂/MeOH, 95:5, (500 ml),

CH₂Cl₂/MeOH, 9:1 (500 ml)]. Verbindung **152** (631 mg, 45%) erhält man aus der Hauptfraktion nach Abdampfen des Lösungsmittels als farblose glasartige Substanz.

DC (Kieselgel, Laufmittelsystem: CH₂Cl₂/MeOH, 9:1): R_f = 0.1. **¹H-NMR** [(D₆)DMSO]: δ = 7.35 (d, 2H, J = 8.8, ArH), 6.98 (d, 2H, J = 8.9, ArH), 6.90 (d, 2H, J = 8.9, ArH), 6.85 (d, 2H, J = 9.0, ArH), 4.03 (t, 2H, J = 9.0, CH₂CH₂), 3.90 (t, 2H, J = 9.2, CH₂CH₂), 3.75 (s, 3H, OCH₃), 3.71 (s, 3H, OCH₃). **MS** (EI, 25 °C): m/z (%) = 282 [M]⁺ (100), 149 (56), 147 (80), 134 (62), 121 (50). **Schmp.**: 97 - 102°C. C₁₇H₁₈N₂O₂ (282.34).

1,2-Bis(4-methoxyphenyl)-1*H*-imidazol (153)

2-Imidazolin **152** (282 mg, 1.01 mmol) wird in trockenem Benzen (30 ml) gelöst und am Wasserabscheider 3 h gekocht. Zu dieser Lösung wird MnO₂ (508 mg, 5.84 mmol) gegeben und weitere 18 h unter Rückfluss gekocht. Die Lösung wird abfiltriert, der Niederschlag wird mit Toluol gewaschen und die organischen Phasen vereinigt. Die Verbindung **153** (0.28 g, 98%) wird durch Abdampfen des Lösungsmittels als farblose Substanz gewonnen.

DC (Kieselgel, Laufmittelsystem: CH₂Cl₂/MeOH, 9:1): R_f = 0.1. **¹H-NMR** [(D₆)DMSO]: δ = 7.34 (d, 1H, J = 1.0, CHCH), 7.24 (d, 2H, J = 8.9, ArH), 7.21 (d, 2H, J = 8.9, ArH), 7.10 (d, 1H, J = 1.2, CHCH), 7.00 (d, 2H, J = 8.9, ArH), 6.86 (d, 2H, J = 8.9, ArH), 3.79 (s, 3H, OCH₃), 3.72 (s, 3H, OCH₃). **MS** (EI, 40 °C): m/z (%) = 280 [M]²⁺ (100), 266 (22), 147 (26), 77 (24). **IR** (KBr, cm⁻¹): 3431 (w), 2961 (w), 1608 (m), 1513 (s), 1460 (m), 1428 (m), 1292 (m), 1252 (s), 1174 (m), 1025 (m), 823 (m). C₁₇H₁₆N₂O₂ (280.32).

1,2-Bis(4-hydroxyphenyl)-2-imidazolin (154) und

1,2-Bis(4-hydroxyphenyl)-1*H*-imidazol (155)

Allgemeine Vorschrift: Etherspaltung mit BBr₃

Die zu entschützende Verbindung wird auf einem Eisbad in trockenem CH₂Cl₂ (15 ml) unter Stickstoffatmosphäre gelöst. Zu diesem Reaktionsansatz wird BBr₃ gelöst in trockenem CH₂Cl₂ (5.00 ml) unter Rühren über 1 h zugetropft. Die Reaktion wird nach 18 h (0°C → RT) durch Zutropfen von trockenem MeOH (2.00 ml) unter Eiskühlung beendet. Das Lösungsmittel wird abgedampft (Temp. < 30°C) und der Rückstand erneut in trockenem CH₂Cl₂ (5.00 ml) aufgenommen und erneut mit trockenem MeOH (2.00 ml) versetzt. Dieser Vorgang wird 3-mal wiederholt, danach kann auf das Lösen in CH₂Cl₂ verzichtet werden und die Zugabe des MeOH direkt unter Eiskühlung erfolgen. Dieser Schritt wird 8-mal wiederholt. Danach wird der Rückstand mit 10%iger NaHCO₃-Lösung (50 ml) versetzt, gerührt (20 min)

und mit Ethylacetat extrahiert (3 x 20 ml). Die organischen Phasen werden vereinigt, getrocknet (Na_2SO_4) und das Lösungsmittel abgedampft. Der Rückstand wird an Kieselgel chromatographiert [Säule: 30 - 33 x 3.0 cm, schrittweise Elution: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$, 98:2, 95:5, 85:15, 9:1]. Das Produkt wird durch Abdampfen des Lösungsmittels aus der Hauptfraktion gewonnen.

1,2-Bis(4-hydroxyphenyl)-2-imidazolin (154)

Verbindung **152** (212 mg, 0.75 mmol) wird mit BBr_3 (284 μl , 3.00 mmol) umgesetzt und das Reaktionsgemisch an Kieselgel chromatographiert [Säule: 33 x 3.0 cm, schrittweise Elution: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$, 9:1, (1.5 l), $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$, 85:15, (600 ml)]. Die Verbindung **154** (186 mg, 97%) wird aus der Hauptfraktion als farblose Substanz isoliert.

DC (Kieselgel, Laufmittelsystem: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$, 7:3): $R_f = 0.2$. **$^1\text{H-NMR}$** [(D_6) DMSO]: $\delta = 10.61$ (s, 1H, OH), 9.87 (s, 1H, OH), 7.27 (d, 2H, $J = 8.7$, ArH), 7.11 (d, 2H, $J = 8.7$, ArH), 6.82 (d, 2H, $J = 8.8$, ArH), 6.78 (d, 2H, $J = 8.8$, ArH), 4.37 (t, 2H, $J = 10.5$, CH_2CH_2), 4.02 (t, 2H, $J = 10.5$, CH_2CH_2). **MS** (EI, 340 °C): m/z (%) = 254 [$\text{M}]^{+}$ (76), 135 (41), 133 (100), 120 (72), 107 (80), 93 (27), 65 (39). **IR** (KBr, cm^{-1}): 3225 (s), 2926 (w), 1608 (s), 1596 (s), 1552 (m), 1514 (s), 1506 (s), 1362 (m), 1277 (s), 1220 (m), 1177 (m), 848 (m), 835 (m). **Schmp.**: 225°C. **CHN** (%) ber.: C 70.85 N 11.02 H 5.55, gef.: C 70.52 N 11.23 H 5.61. $\text{C}_{15}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_2$ (254.28).

1,2-Bis(4-hydroxyphenyl)-1H-imidazol (155)

Verbindung **153** (200 mg, 0.71 mmol) wird mit BBr_3 (337 μl , 3.57 mmol) umgesetzt und das Reaktionsgemisch an Kieselgel chromatographiert [Säule: 30 x 3.0 cm, schrittweise Elution: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$, 98:2, (700 ml), $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$, 95:5, (500 ml), $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$, 9:1, (500 ml)]. Die Verbindung **155** (60 mg, 33%) wird aus der Hauptfraktion als farblose Substanz isoliert.

DC (Kieselgel, Laufmittelsystem: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$, 9:1) $R_f = 0.3$. **$^1\text{H-NMR}$** [(D_6) DMSO]: $\delta = 9.78$ (s, 1H, OH), 9.61 (s, 1H, OH), 7.26 (d, 1H, $J = 1.3$, $\text{CH}=\text{CH}$), 7.13 (d, 2H, $J = 8.7$, ArH), 7.06 (d, 2H, $J = 8.9$, ArH), 7.04 (d, 1H, $J = 1.5$, $\text{CH}=\text{CH}$), 6.80 (d, 2H, $J = 8.64$, ArH), 6.65 (d, 2H, $J = 8.61$, ArH). **MS** (EI, 35°C): m/z (%) = 252 [$\text{M}]^{+}$ (100), 125 (23), 133 (23). **IR** (KBr, cm^{-1}): 3409 (w), 2583 (w), 1611 (m), 1516 (s), 1463 (m), 1449 (m), 1265 (s), 836 (s). **Schmp.**: 279°C. **CHN** (%) ber.: C 71.42 N 11.10 H 4.79, gef.: C 71.20 N 11.16 H 4.73. $\text{C}_{15}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_2$ (252.27).

14.2 Biochemischer und pharmakologischer Teil

14.2.1 Materialien

14.2.1.1 Geräte und Verbrauchsmaterial

Analysenwaage: BP 211D (Sartorius, Göttingen)

Autoklav: 2540 ELV Dampf-Sterilisator (Tuttnauer, Breda/Niederlande)

CO₂-Begasungsbrutschrank: B 5060 EK-CO₂ (Heraeus, Hanau); SNW 300TVBB (Nalge Nunc International, Wiesbaden-Biebrich)

Dispergierstab: Polytron® PT2100 (Kinematica, Bethlehem/USA)

Cleanbench: MICROFLOW BIOLOGICAL SAFETY CABINET (Nalge Nunc International, Wiesbaden-Biebrich)

Ein- und Mehrkanalpipetten: 50, 100, 200, 500, 1000, 10 - 200, 100 - 1000 µl Research, 200 - 1000µl Research, Multipette® plus, 8-Kanal 30 - 300 µl, 12-Kanal 20 - 200 µl (Eppendorf, Hamburg)

Einmalküvetten: Polystyrol (Sarstedt, Nümbrecht)

Einmalkanülen: (Braun, Wertheim/Main)

Einmalspritzen: (Braun, Wertheim/Main)

Inversmikroskop: Axiovert 135, Axiovert 25 (Carl Zeiss, Jena)

8-Kanalabsauger: (Integra, Biosciences, Göttingen)

Luminometer: Microluminat LB 96 P (EG&G Berthold, Bad Wildbad), VICTOR², 1420 Multilabel Counter (Wallac, Perkin Elmer, Life sciences, Turku/Finnland)

Magnetrührer: IKAMAG®, IKA-COMBIMAG REO (IKA-Labortechnik, Staufen)

Membranfilter: 0.2 µm Ø 50 mm, 0.45 µm Ø 50 (Sartorius, Göttingen)

Mikrotiterplatten: 6-Wellplatten (Multidish 6 Well), 96-Wellplatten (TC MICROWELL 96F), 96 Wellplatten (weiß) steril (Nunc, Roskilde/Dänemark)

Pasteurpipetten: (Braun, Wertheim/Main)

pH-Meter: model 410A (Orion Research Inc., USA)

Pipettierhilfe: Pipetus Standard (Hirschmann, Neckartenzlingen), PIPETBOY acu (IBS Integra Biosciences, Fernwald)

Pipettenspitzen: 10, 20, 100, 200, 250, 1000 µl (Eppendorf, Hamburg; Sarstedt, Nümbrecht)

Plattenreader: FLASHScan S12 (Analytikjena, Jena)

Reaktiosgefäße: 1.5 und 2 ml (Eppendorf, Hamburg)

Schüttler: Schüttelmaschine LS10 (Gerhardt, Bonn); Schüttler TiMix, Haube TH15 (Edmund Bühler, Johanna Otto GmbH, Hechingen)

Serumpipetten: 2, 10, 25 ml, steril (Sarstedt, Nümbrecht)

Sicherheitsbunsenbrenner: FIREBOY® plus (Integra, Biosciences, Göttingen)

Sterilfilter: (Sartorius, Göttingen)

Sterilfilter für Einmalspritzen: 0.2 µm (Nalge Europe Ltd. Neerijse/Belgien)

Steril-Werkbank: Lamin-Air® HB 2448 (Heraeus, Hanau)

Stickstofftank: GT 11 (Air Liquide, Paris cedex 07/Frankreich)

Szintillationszähler: Micobeta® 1450 Plus (Wallac, Freiburg)

Vakuumpumpe: (KNF Neuberger GmbH, Freiburg i, Br.)

Vakuumgerät: Vacuboy® (IBS, Integra Biosciences, Göttingen)

Vortexer: REAX top (Heideloph, Kehlheim); VF2 (Janke & Kunkel GmbH u. Co KG, IKA-Werk Staufen)

Wasserbad: SW-21C (Julabo Labortechnik, Seelbach)

Ultraschallbad: (Kontron Instruments, Neufahrn)

Ultrasentrifuge: OTD65 B, Die Cytosolaufreinigung wurde mit folgendem Rotor und Einstellungen vorgenommen: Rotor T 865 (38000 rpm, 104400 g), Zonalgeschwindigkeit 4.6, Beschleunigungsrate N, Vakuumpumpe auf normal. (Sorvall, Bad Homburg)

UV-Spektroskopie: UVIKON 930 (Kontron Instruments, Neufahrn)

Zählkammer: Neubauer (0.100 mm, 0.0025 mm²) (Carl Zeiss, Jena)

Zellschaber: 24 cm (TTP, Trasadingen/Schweiz)

Zellkulturflaschen: 75 cm², steril, (Nunc, Roskilde/Dänemark)

Zentrifugenröhrchen: konisch 15 und 50 ml (Sarstedt, Nümbrecht)

Zentrifuge: Megafuge® 1.0 R (Heraeus, Hanau)

14.2.1.2 Reagenzien und Lösungen

Dextran 60 (MG: 60000 - 90000), (Sigma, Deisenhofen)

17β-Estradiol (Sigma, Deisenhofen)

NET-317 Estradiol[2,4,6,7-³H(N)] (1.189 x 10⁻⁵ M in Ethanol) (Sigma, Deisenhofen)

Ethanol 96% (Merck, Darmstadt)

Glutardialdehyd, 25%ige wässrige Lösung (Merck-Schuchardt, Hohenbrunn)

Kristallviolett p.a. (Merck, Darmstadt)

0.1 N HCl p.a. (VWR International, Berlin)

0.1 N NaOH p.a. (VWR International, Berlin)

N,N-Dimethylformamid p.a. (Fluka Chemie, Buchs/Schweiz)

Norit A Aktivkohle (Serva, Heidelberg)

Optiphase Highsafe3 Szintillationsflüssigkeit (Wallac, Freiburg)

Bradford-Reagenz 5x: 250 mg Serva Blue G, 250 ml Ethanol (95%), 500 ml H₃PO₄ (86%), 250 ml H₂O. Vor Gebrauch mit Wasser 1:5 verdünnen.

Cell-Lysis-Buffer 5x: 25 mM Tris-Phosphat (pH 7.8), 2 mM Dithiothreitol (DTT), 2 mM 1,2-Diaminocyclohexan-*N,N,N',N'*-Tetraessigsäure, 10% Glycerin, 1% Triton X-100. Vor Gebrauch 1:5 mit Wasser verdünnen (Promega, Mannheim).

Glutardialdehydlösung 1%: 25%ige wässrige Lösung mit PBS verdünnt.

Kohlesuspension für ct-FCS: 5% Norit A, 0.05% Dextran 60 in Tris-Puffer pH 7.5.

Kohlesuspension für Affinitäts-Assay (RBA): 0.8% Norit A, 0.008% Dextran 60 in Tris-Puffer pH 7.5.

Kristallviolettlösung 0.02%: Lösung in Aqua dest.

Luciferase-Assay Reagenz: 20 mM Tricine, 33.3 µM Coenzym A, 1.07 mM (MgCO₃)₄Mg(OH)₂·5H₂O, 0.1 mM DTT, 2.67 nM MgSO₂, 530 µM ATP, 470 µM Luciferin (Promega, Mannheim).

PBS (phosphat buffert saline): 137 mM NaCl, 8.1 mM Na₂HPO₄ x 2H₂O, 2.7 mM KCl, 1.4 mM KH₂PO₄.

Tris-Puffer (pH 7.5): 10 mM Tris-HCl, 1.0 mM EDTA, 3.0 mM NaN₃.

Trypsinlösung : 0.05% Trypsin (ICN, Eschwege) 0.02% EDTA in PBS.

14.2.1.3 Zellkulturmedien

Die Pulvermedien werden in $\frac{3}{4}$ des benötigten Volumens bidestilliertem Wassers gelöst. Nach Zusatz der weiteren Medienbestandteile und vollständiger Lösung wird auf das jeweilige Volumen aufgefüllt und der pH Wert der Lösung mit 0.1 N NaOH bzw. 0.1 N HCl auf 7.4 - 7.5 eingestellt. Im Anschluss wird die Lösung über einem 0.2 µm Membranfilter sterilfiltriert und bei 2 - 8°C aufbewahrt. Die Medien werden vor ihrem ersten Gebrauch mit FCS versetzt. In gleicher Weise wird beim Zusatz von Penicillin und Streptomycin zum Medium für die MCF-7 2a Zelllinie verfahren.

MCF-7 2a Medium

DMEM (Dulbecco's Modified Eagle Medium) Pulvermedium (Sigma, Deisenhofen)

1% L-Glutaminlösung (29.2 mg/ml) (2 mmol) (Sigma, Deisenhofen)

5% Penicillin/Streptomycin (1000 IE P, 10 mg S/ml) (Sigma, Deisenhofen)

0.5% Geneticinsulfat (35.71 mg/ml PBS) (Gibco, Life Technologies Inc., Invitrogen GmbH, Karlsruhe)

5% fetales Kälberserum (Bio Whittaker, JRH Biosciences Inc., Lenexa/USA; PAN Biotech GmbH, Aidenbach; BIOCHROM AG, Berlin)

MCF-7 Medium

EMEM (Eagle's Minimum Essential Medium) Pulvermedium (Sigma, Deisenhofen)
110 mg/l Natriumpyruvat (Gibco, Life Technologies Inc., Invitrogen GmbH, Karlsruhe)
2.2 g/l Natriumhydrogencarbonat (Merck, Darmstadt)
50 mg/l Gentamycinsulfat (PAN Biotech GmbH, Aidenbach)
10% fetales Kälberserum (Bio Whittaker, JRH Biosciences Inc., Lenexa/USA; PAN Biotech GmbH, Aidenbach; BIOCHROM AG, Berlin)

MDA-MB 231 Medium

McCoy's 5A Medium Pulvermedium (Sigma, Deisenhofen)
110 mg/l Natriumpyruvat (Gibco, Life Technologies Inc., Invitrogen GmbH, Karlsruhe)
2.2 g/l Natriumhydrogencarbonat (Merck, Darmstadt)
50 mg/l Gentamycinsulfat (PAN Biotech GmbH, Aidenbach)
5% fetales Kälberserum (Bio Whittaker, JRH Biosciences Inc., Lenexa/USA; PAN Biotech GmbH, Aidenbach; BIOCHROM AG, Berlin)

14.2.1.4 Kalbsuteri

Die Kalbsuteri zur Gewinnung des estrogenrezeptorhaltigen Cytosols bei der RBA-Wertbestimmung stammen aus frisch geschlachteten Kälbern der Fleischzentrale Brandenburg in Kasel-Golzig.

14.2.1.5 Zelllinien

MCF-7: hormonabhängige humane Mammakarzinomzelllinie, ATCC (American Type Culture Collection).

MCF-7 2a: mit dem Vektor ERE_{wtc}luc stabil transfizierte MCF-7 Zelllinie, Hafner [368, 297]; ERE_{wtc}luc Luciferasereporterplasmid, Meyer [192].

MDA-MB 231: hormonunabhängige humane Mammakarzinomzelllinie, ATCC.

14.2.2 Methoden

14.2.2.1 Estrogenrezeptoraffinitätsbestimmung

Die Affinität der zu testenden Substanzen am Estrogenrezeptor wird in einem kompetitiven Bindungsassay mit 17β -[^3H]-Estradiol bestimmt. Bei diesem Test konkuriert die Testsubstanz mit dem 17β -[^3H]-Estradiol um die Bindung am Rezeptor. Es wird der gebundene Anteil von 17β -[^3H]-Estradiol am Rezeptor vermessen. Als Kontrolle dient die alleinige Bindung des markierten Estradiol. Die unspezifische Bindung am Rezeptor wird in einem separaten Versuchsansatz ermittelt (Background). Hexestrol wird im Test als Referenzsubstanz mitgeführt. Als Quelle für den Rezeptor dient ein Cytosol aus Kalbsuteri. Der Test ermöglicht die Bestimmung der relativen Bindungsaffinität (RBA-Wert).

14.2.2.1.1 Cytosolgewinnung aus Kalbsuteri

Die Uteri werden frisch geschlachteten Kälbern entnommen, in physiologischer Kochsalzlösung (4°C) abtransportiert und bis zur weiteren Verarbeitung bei -20°C gelagert. Zur Gewinnung des Cytosols werden die Uteri in physiologischer Kochsalzlösung (4°C) aufgetaut. Alle weiteren Arbeitsschritte werden bei 4°C in einem Kühlraum durchgeführt. Die Uteri werden trocken getupft und von Fett und Bindegewebsresten befreit, am fundus uteri vertikal durchtrennt, die tuba uterina der Länge nach geöffnet und alle Blut- und Schleimreste in physiologischer Kochsalzlösung abgespült. Das Gewebe wird in ca. 2 mm^2 große Stücke geschnitten und je 10 g in Tris-Puffer (10 ml) aufgenommen. Die Gewebstücke werden mit einem Ultraturax auf der höchsten Leistungsstufe unter Eiskühlung 6-mal für je 10 sec homogenisiert. Zwischen den Homogenisierungsschritten wird das Cytosol für mindestens 5 min im Eisbad abgekühlt. Grobe Gewebstrümmer werden durch Zentrifugation (15 min, 6000 min^{-1} , 0°C) aus dem Homogenisat abgetrennt. Aus dem Überstand wird das Fett durch Ultrazentrifugation (4°C , 100 min, 104400 g) entfernt. Die obere Fettphase wird vorsichtig aus den Zentrifugenröhrchen abgesaugt. Das rezeptorhaltige Cytosol aller Zentrifugenröhrchen wird gepoolt, gut durchmischt und ein Aliquot zur Bestimmung des Rezeptorgehalts entnommen. Das restliche Cytosol wird portioniert und bis zur weiteren Verwendung bei -20°C gelagert.

14.2.2.1.2 Bestimmung des RBA-Werts

Sechs Konzentrationen der Testsubstanzen und Hexestrol bzw. des unmarkierten Estradiols werden mit einer konstanten Konzentration von 17β - ^3H -Estradiol inkubiert. Dabei müssen die Konzentrationen der Substanzen so gewählt werden, dass ein Messbereich an rezeptorgebundenen markiertem E2 von 10 - 90% abgedeckt wird. Folgende Konzentrationen werden eingesetzt, für E2: 5×10^{-10} M, 1×10^{-9} M, 2×10^{-9} M, 5×10^{-9} M, 1×10^{-8} M und 1×10^{-8} M; HES: 2×10^{-9} M, 5×10^{-9} M, 1×10^{-8} M, 2×10^{-8} M, 5×10^{-8} M und 1×10^{-7} M; Testsubstanz: 5×10^{-7} M, 1×10^{-6} M, 2×10^{-6} M, 5×10^{-6} M, 1×10^{-5} M, 2×10^{-5} M, 5×10^{-5} M, 1×10^{-4} M, 2×10^{-4} M oder 5×10^{-4} M (sechs pro Test, je nach Affinität). Die Ansätze für die Kontrolle, den Background und den Test werden dabei nach dem Schema in Tabelle 16 pipettiert.

Tabelle 16 Pipettierschema zur Bestimmung der RBA-Werte.

Lösung	Kontrolle [μl]	Background [μl]	Test [μl]
17β -Estradiol ^{a)}	-	100	-
Testsubstanz	-	-	300 - n ^{c)}
Tris-Puffer	300	200	n ^{c)}
^3H -Estradiol ^{b)}	100	100	100
Cytosol	100	100	100

^{a)} Lösung in Tris-Puffer (20 μM). ^{b)} 7.229 nM 17β - ^3H -Estradiol in Tris-Puffer (pH 7.5). Die Aktivität liegt zwischen 20000 und 30000 cpm. ^{c)} Volumina an Tris-Puffer zur Einstellung der gewünschten Substanzkonzentration.

Die Ansätze werden bei 4°C unter Schütteln (18 - 20 h) inkubiert und im Anschluss mit einer Aktivkohlesuspension (500 μl , 0.8% Norit A, 0.008% Dextran in Tris-Puffer, pH 7.5) versetzt. Nach weiterer Inkubation (1.5 h, 4°C) unter Schütteln wird die Aktivkohle abzentrifugiert (10 min, 4000 min^{-1} , 4°C) und 100 μl des Überstands in ein Reaktionsgefäß (2.0 ml) überführt. Diese Lösung wird mit Optiphase Highsafe 3 Szintillationsflüssigkeit (0.5 ml) versetzt und gut durchmischt. Die Reaktionsgefäße werden in einem Flüssigszintillationszähler vermessen, das Ergebnis wird als Mittelwert von drei Bestimmungen angegeben. Der Background wird gleich 0%, die Kontrolle gleich 100% gesetzt. In einem Graphen wird der prozentuale Anteil des rezeptorgebundenen 17β - ^3H -Estradiols gegen den Logarithmus der Substanzkonzentrationen aufgetragen. Aus den Graphen werden die Konzentrationen der Testsubstanzen bei 50%iger Hemmung (IC_{50}) ermittelt. Die relative Bindungsaffinität (RBA-Wert) errechnet sich nach Gleichung (1).

$$\text{RBA} = (\text{IC}_{50} \text{ E2}) / (\text{IC}_{50} \text{ Testsubstanz}) \times 100 \quad (1)$$

Vereinbarungsgemäß beträgt der RBA-Wert von 17 β -Estradiol 100%. Das als Referenz mitgeführte Hexestrol hat einen RBA-Wert von 25% [369]. Für den Test wird ein Fehler von $\pm 10\%$ veranschlagt [216].

14.2.2.2 Allgemeine zellbiologische Arbeiten

14.2.2.2.1 Allgemeine Kulturbedingungen

Die verwendeten Zelllinien werden in sterilen Zellkulturflaschen mit einer Wachstumsfläche von 75 cm², in gesättigter Wasserdampfatosphäre bei 37°C und 5% CO₂-Gehalt kultiviert.

14.2.2.2.2 Passagieren der Zellen

Die Zellkulturen werden bei Erreichen von 70 - 90% Konfluenz passagiert. Dazu wird das Medium abgesaugt und die anhaftenden Zellen mit PBS (10 ml) gewaschen. Die Kulturflasche wird mit 0.05%iger Trypsinlösung (2 ml) beschickt, gut geschwenkt, sorgfältig abgesaugt und 2 min im Brutschrank inkubiert. Durch Zugabe von frischem Medium (10 ml) und mehrmaligem Abspülen des Flaschenbodens werden die Zellen abgelöst. Die Zellen werden durch mehrfaches Einsaugen und Ausstoßen der Zellsuspension am Flaschenboden vereinzelt. Je nach Zelllinie und verwendetem Medium wird eine bestimmte Menge an Zellsuspension abgenommen und in eine neue Flasche mit frischem Medium (10 ml) überführt. Bei MCF-7 2a Zellen in DMEM mit 5% FCS ist es ≈ 1.0 ml, bei MCF-7 2a Zellen in DMEM mit 5% ct-FCS ≈ 1.2 ml, bei MCF-7 Zellen in EMEM ≈ 0.8 ml und bei MDA-MB 231 Zellen in McCoy's 5A Medium ≈ 0.2 ml.

14.2.2.2.3 Einfrieren und Auftauen von Zellen

Zum Einfrieren werden kurz vor der Konfluenz stehende Zellen trypsiniert und je eine Kulturflasche in 5 ml Medium aufgenommen. Die Zellen werden in einem sterilen konischen Zentrifugenröhrchen abzentrifugiert (5 min, 2000 min⁻¹, RT) und der Überstand verworfen. Jedes Zell-Pellet wird in Einfrieremedium (1.0 ml, Kulturmedium:DMSO, 9:1) resuspendiert

und in sterile Kryoröhrchen abgefüllt. Die Kryoröhrchen werden in Zellstoff verpackt und bei -80°C vorgefroren und im Anschluss in flüssigem Stickstoff bei -196°C aufbewahrt. Zum Auftauen der Zellen werden die Kryoröhrchen in 70%igen Isopropanol gelegt und in einem Wasserbad bei 37°C aufgetaut. Die Zellsuspension wird dem Kryoröhrchen entnommen und in ein konisches Zentrifugenröhrchen mit Medium (10 ml) überführt. Die Zellen werden abzentrifugiert (5 min, 2000 min^{-1} , RT) und das überstehende Medium verworfen. Das Zell-Pellet wird in Medium (10 ml) resuspendiert und die Zellsuspension in eine Kulturflasche überführt. Die Inkubation erfolgt unter den in Kapitel 14.2.2.3.1 genannten Bedingungen.

14.2.2.2.4 Zellzahlbestimmung

Die Bestimmung der Zellzahl wird mit einer Neubauer-Zählkammer durchgeführt. Die Kammer wird mit einer homogenen Zellsuspension beschickt und unter dem Lichtmikroskop definierte Bereiche ausgezählt, die nach den Herstellerangaben einem bestimmten Volumen entsprechen.

14.2.2.2.5 ct-FCS

In fetalem Kälberserum (FCS), welches dem Kulturmedium zugesetzt wird, befinden sich neben Wachstumsfaktoren auch endogene Steroide, die die Testung auf agonistisch und antagonistische Wirkung verfälschen würden. Diese werden durch Adsorption an Aktivkohle aus dem FCS entfernt. Zu diesem Zweck wird Aktivkohle (10 g) in einem Mörser mit etwas Tris-Puffer verrieben, in ein Becherglas überführt, mit Tris-Puffer auf 200 ml aufgefüllt und über Nacht bei 4°C stehengelassen. Unbenetzte Aktivkohle wird vorsichtig von der Oberfläche abgesaugt. Die Aktivkohlesuspension wird mit Dextran (100 mg) versetzt, gerührt (20 min, 4°C) und abzentrifugiert (10 min, 4000 min^{-1} , 4°C). Der Überstand wird abdekantiert und die Hälfte der erhaltenden Aktivkohlepellets in FCS (500 ml), das zuvor im Wasserbad inaktiviert (56°C , 45 min) wurde, resuspendiert. Die Suspension wird gerührt (3 h, 4°C) und abzentrifugiert (15 min, 4000 min^{-1} , 4°C). Der geklärte Überstand wird mit den verbliebenden Aktivkohlepellets versetzt und erneut gerührt (3 h, 4°C) und zentrifugiert (2 min, 5000 min^{-1} , 4°C). Das so gewonnene FCS wird 2-mal vorfiltriert. Zunächst über einen $0.45\text{ }\mu\text{m}$, dann über einen $0.2\text{ }\mu\text{m}$ Membranfilter. Im Anschluss erfolgt die Sterilfiltration über einen $0.2\text{ }\mu\text{m}$ Membranfilter. Das FCS wird portioniert und bis zur weiteren Verwendung bei -20°C aufbewahrt.

14.2.2.3 Luciferase-Assay

(Testung auf agonistisch und antagonistische Wirkung)

Im Luciferase-Assay wird die mit dem Plasmid ERE_{wtc}luc [296] stabil transfizierte menschliche Brustkrebszelllinie MCF-7 2a eingesetzt. In der nachfolgenden Arbeitsvorschrift wird die Testung von zwei Substanzen auf Estrogenität und Antiestrogenität mit je zwei Lösungsmittelblindwerten und 17 β -Estradiol als Bezugssubstanz beschrieben. Es wird eine konzentrationsabhängige relative Luciferase-Aktivierungskurve bezogen auf die maximale Aktivierung von 10⁻⁸ M 17 β -Estradiol (100%) aufgenommen.

14.2.2.3.1 Zellanzucht

Die Zellkulturhaltung wird wie unter 14.2.2.3.2 beschrieben durchgeführt. Die Zellen werden zweimal in der Woche passagiert. Aus dieser kontinuierlichen Zellkultur, bei der als Medium Dulbecco's Modified Eagle Medium ohne Phenolrot und mit einem Zusatz von 5% FCS eingesetzt wird. Aus dieser Kultur werden Zellen, für die den Test vorbereitende Kultivierung in DMEM mit 5% ct-FCS, entnommen. Es werden somit zwei Kulturflaschen (75 cm²) der kontinuierlichen Kultur, die 70 - 80% Konfluenz erreicht haben, auf acht Kulturflaschen aufgeteilt, wobei zwei Zellkulturen in DMEM mit 5% FCS angelegt und die verbliebenen sechs Flaschen mit DMEM und 5% ct-FCS beschickt werden. Die in ct-FCS haltigen Medium kultivierten Zellen zeigen ein verlangsamtes Wachstum und erreichen erst nach 4 - 6 Tagen eine 70 - 80%ige Konfluenz.

14.2.2.3.2 Zellaussaat

Für den Test werden die Zellen in 6-Well-Makroplatten ausgesät. Für jede Substanz werden sechs Konzentrationen in einer Dreifachbestimmung untersucht. Bei Testung auf agonistisch und antagonistische Wirkung werden mit dem Lösungsmittelblindwert und 17 β -Estradiol pro Substanz sieben 6-Well-Makroplatten benötigt. Die in DMEM mit 5% ct-FCS kultivierten Zellen werden bei Erreichen der benötigten Zelldichte, wie unter 14.2.2.3.2 beschrieben, behandelt. Jedoch werden die trypsinierten Zellen in 8 ml des Testmediums pro Kulturflasche aufgenommen und vereinzelt. Die Zellsuspensionen werden vereinigt und die Zellzahl wie in Kapitel 14.2.2.3.4 beschrieben bestimmt. Die Zellzahl sollte 14 - 18 x 10⁴ Zellen/ml betragen. Pro Well werden 0.5 ml der Zellsuspension in bereits vorgelegtem

Testmedium (2 ml) ausgesät. Die 6-Wellplatten werden bis zur Substanzzugabe im Brutschrank inkubiert (24 h).

14.2.2.3.3 Substanzzugabe

Aus den zu testenden Substanzen werden 10^{-2} M Lösungen in absolutem Ethanol hergestellt, die mit Ethanol weiter auf 10^{-3} - 10^{-7} M verdünnt werden. Für den Lösungsmittelblindwert wird unverdünntes Ethanol, für die Bezugslösung eine 10^{-5} M ethanolische 17β -Estradiollösung eingesetzt. Bei Testung auf Antiestrogenität wird darüber hinaus eine 10^{-6} M ethanolische 17β -Estradiollösung benötigt. Unter aseptischen Bedingungen werden die ethanolischen Lösungen mit sterilem PBS in sterilen Reaktionsgefäßen (1.5 ml) 1:10 verdünnt. Pro Well werden 25 μ l dieser Verdünnungen pipettiert. Dabei werden die Substanzverdünnungen zweimal pipettiert, je drei Platten für die Untersuchung der agonistischen und antagonistischen Wirkung, der Blindwert und die Bezugslösung (10^{-5} M) werden einmal pipettiert. Dies entspricht einer 1:100 Verdünnung, sodass die resultierenden Konzentrationen der Substanzen bei 10^{-5} - 10^{-10} M liegen. Die Konzentration von 17β -Estradiol liegt im Test bei 10^{-8} M, der Lösungsmittelgehalt bei 0.1%. Zu den drei letzten Platten der Substanzverdünnungen, die zur Untersuchung der antagonistischen Wirkung dienen, werden 25 μ l der 10^{-7} M ethanolischen-PBS 17β -Estradiollösung gegeben. Die 6-Well-Platten werden für 50 h im Brutschrank inkubiert.

14.2.2.3.4 Zelllyse

Nach der Inkubationszeit von 50 h wird das Medium abgezogen und die anhaftenden Zellen 2-mal vorsichtig mit je 2 ml PBS gewaschen und die Wells danach erneut gründlich abgesaugt. Zur Zelllyse werden 200 μ l, des zum Luciferase-Assay-Kit gehörendem Cell-Lysis-Buffer 5x, der nach Herstellerangabe mit bidest. Wasser verdünnt wurde, in jedes Well pipettiert. Die beschickten Platten werden 20 min bei Raumtemperatur geschüttelt. Die lysierten Zellen werden mit einem Zellschaber zusammengewischt, in ein Reaktionsgefäß (1.5 ml) überführt und auf Eis gelagert. Die Zelltrümmer werden durch Zentrifugation (10 min, 2000 min^{-1} , 4°C) entfernt. Von dem Überstand werden 50 μ l zur Bestimmung des Proteingehalts nach Bradford abgenommen und bis zur weiteren Bearbeitung bei -20°C gelagert. Zur Bestimmung der Lumineszenz werden weitere 50 μ l entnommen und in eine weiße 96-Well-Microtiterplatte pipettiert. Die verbleibende Verdünnung des Cell-Lysis-Buffers wird ebenfalls für die Bestimmung des Backgrounds und der Referenz bei der Gesamtproteinbestimmung nach Bradford bei -20°C eingefroren.

14.2.2.3.5 Messung der Lumineszenz

Die 96-Well-Mikrotiterplatte wird in einem Luminometer, nach automatischer Injektion des Luciferase-Assay-Reagenzes (50 µl) in jedes Well, vermessen. Die Messung des emittierten Lichts erfolgt 2 sec nach erfolgter Reagenzzugabe, für 10 sec. Die Angabe der detektierten Lichtmenge erfolgt in RLU („relative light units“).

14.2.2.3.6 Bestimmung des Proteingehalts der Zelllysate nach Bradford

Damit die Menge an exprimierter Luciferase auf den Proteingehalt des Zelllysats bezogen werden kann, wird nach der Methode von Bradford [300] der Gesamtproteingehalt im Zellextrakt bestimmt. Für jede Proteinbestimmung wird eine Kalibriergerade mit bovinem Serumalbumin (BSA) aufgenommen. Dazu wird ausgehend von einer wässrigen BSA-Stammlösung (1 µg BSA/µl) eine Verdünnungsreihe von 0.1 - 1.0 µl hergestellt. Da die Bestimmung nach Bradford im Bereich von 0 - 15 µg einen linearen Verlauf zeigt, werden je 10 µl der Verdünnungsstufen zur Ermittlung der Kalibriergeraden eingesetzt. Vor der Verwendung wird das Bradford-Reagenz 1:5 mit Wasser verdünnt. Die 50 µl Zellextrakt werden mit bidest. Wasser (1000 µl) 1:20 vorverdünnt. Nach Tabelle 17 werden die zu vermessenen Lösungen für den Background, die Referenz und die Substanz in Halbmikroküvetten pipettiert. Zur Bestimmung des Backgrounds wird die Verdünnung des Cell-Lysis-Buffers eingesetzt. Diese wird aber auch den Referenzverdünnungen zur Ermittlung der Kalibriergeraden zugesetzt. Die Proben werden 20 min bei Raumtemperatur inkubiert und die Extinktion bei 595 nm im UV-Spektrometer gemessen. Die Messzeit beträgt 1 sec. Die Extinktion wird als Mittelwert einer Doppelbestimmung angegeben.

Tabelle 17 Pipettierschema zur Bestimmung des Gesamtproteingehalts nach Bradford.

Lösung	Referenz [μl]	Background [μl]	Test [μl]
Verdünnung des Cell-Lysis-Buffer 5x	5	5	-
BSA-Verdünnung	10	-	-
Zellextrakt	-	-	100 ^{a)}
Wasser	85	95	-
Bradford-Reagenz	1000	1000	1000

^{a)} In einer Verdünnung von 1:20 (50 μl Zellextrakt in 1000 μl Wasser).

14.2.2.3.7 Auswertung

Die Berechnung der gebildeten Luciferasemenge aus den gemessenen RLU-Werten erfolgt nach Gleichung (2) nach Meyer [296]. Diese Gleichung beschreibt den linearen Zusammenhang zwischen der spezifischen Luciferase-Aktivität und der Luciferasemenge (in pg) bei doppellogarithmischer Auftragung, in einem Bereich von 0.05 - 100 pg.

$$\ln(m_{\text{Luciferase}}) = (\ln \text{RLU} - 5.8541) / 1.172879 \times 1000 \quad [\text{pg}] \quad (2)$$

Die erhaltenen Werte werden delogarithmiert und auf ein μl Zellextrakt umgerechnet. Man erhält die Luciferasemenge pro Extraktvolumen (fg/ μl). Das Ergebnis wird durch den Gesamtproteingehalt nach Bradford dividiert, sodass man die Luciferasemenge pro Proteinmenge erhält (fg/ μg). Um verschiedene Testergebnisse miteinander vergleichen zu können, werden die ermittelten Werte in relativer Luciferase-Aktivität, bezogen auf die maximale Aktivierung von 17 β -Estradiol, ausgedrückt. Dazu wird die Aktivität von 10⁻⁸ M 17 β -Estradiol gleich 100% und der Lösungsmittelblindwert gleich 0% gesetzt.

14.2.2.4 Cytotoxizitätstests

Die Cytotoxizität der zu untersuchenden Verbindungen wird an der hormonabhängigen Zelllinie MCF-7 und der hormonunabhängigen Zelllinie MDA-MB 231 bestimmt. Es wird für jeweils drei Verdünnungen der zeitabhängige Verlauf der Zellproliferation untersucht. In der nachfolgenden Arbeitsvorschrift wird die parallele Testung von vier Substanzen sowie Cisplatin als Kontrolle in je drei Verdünnungen und als 16-fache Bestimmung beschrieben.

14.2.2.4.1 Anzucht und Aussaat der Zellen

Die Zellkulturhaltung wird wie unter 14.2.3.2 beschrieben, durchgeführt. Bei Erreichen von 80% eines konfluenten Zellrasens werden die Zellen trypsiniert und die Zellzahl wie unter 14.2.2.3.4 beschrieben, ermittelt. Für die Aussaat der Einzelzellsuspension in 16 96-Lochplatten wird für MCF-7 Zellen eine Suspension von 16×10^5 Zellen und für MDA-MB 231 Zellen von 9.6×10^5 in 220 ml EMEM bzw. McCoy's 5A Medium unter mäßigem Rühren hergestellt. Mit einer 12-Kanalpipette werden die Wells der 96-Lochplatten mit je 100 μ l der Zellsuspension beschickt. Die Kulturplatten werden bei MCF-7 Zellen für 72 h und bei MDA-MB 231 Zellen für 48 h im Brutschrank bis zur Substanzzugabe inkubiert.

14.2.2.4.2 Substanzzugabe

Aus einer 10 mM Stammlösung in DMF für die zu testenden Substanzen wird mit DMF eine 5 mM und 1 mM Verdünnung hergestellt. Für Cisplatin als Testkontrolle wird ausgehend von einer 5 mM Ausgangslösung eine 1 mM und 0.5 mM Lösung bereitet. Für die Testung werden 20 μ l der jeweiligen Verdünnungsstufen mit 20 ml Medium 1:1000 verdünnt. Damit ergeben sich Testkonzentrationen von 1 μ M, 5 μ M und 10 μ M für die zu untersuchenden Verbindungen und 0.5 μ M, 1 μ M sowie 5 μ M für Cisplatin. Das Kulturmedium wird aus den Wells abgesaugt und mit einer 8-Kanalpipette 200 μ l der zu testenden Verdünnung auf die Zellen gegeben. Pro Platte werden 16 Wells mit einer 0.1%igen Lösung von DMF in Medium zur Blindwertbestimmung beschickt. Jede Platte wird in 5-facher Ausführung pipettiert, sodass fünf Messzeitpunkte ermittelt werden können. Nach dem Beschicken der Kulturgefäße erfolgt die Inkubation im Brutschrank. Während der Substanzzugabe wird eine Platte wie im folgenden Abschnitt 14.2.2.5.3 beschrieben zur Ermittlung der initialen Zelldichte (C_0 -Wert) zum Zeitpunkt t_0 behandelt.

14.2.2.4.3 Aufnahme der Messpunkte bei zeitabhängiger Versuchsführung

Nach fünf verschiedenen Inkubationszeiten wird das Wachstum der Zellen abgestoppt. Bei MCF-7 Zellen geschied dies in der Regel am Tag drei, fünf, sechs, sieben und neun nach der Substanzzugabe. Bei MDA-MB 231 Zellen wird das Abstoppen am zweiten bis zum sechsten Tag nach Inkubationsbeginn durchgeführt. Dazu wird das Medium aus den Wells abgesaugt und die am Boden anhaftenden Zellen mit 100 µl einer 1%igen Lösung aus Glutardialdehyd in PBS überschichtet. Die Fixierung erfolgt bei Raumtemperatur über 20 min. Die Glutardialdehydlösung wird abgeschüttelt und die Wells mit 180 µl PBS beschickt. Die Platten werden bei 4°C aufbewahrt und nach Beendigung der gesamten Inkubationszeit gemeinsam vermessen.

14.2.2.4.4 Bestimmung der Zellmasse mit Kristallviolett

Das PBS wird von den Platten abgeschüttelt und eine 0.02%ige Kristallviolettlösung (100 µl) in die Wells pipettiert. Nach einer Färbezeit von 30 min wird die Kristallviolettlösung abgegossen und die Platten zweimal mit Wasser gewaschen. Die Platten bleiben für 15 min mit Wasser überschichtet stehen, das Wasser wird abgeschüttelt und die Platten zur Entfernung des restlichen Wassers auf Zellstoff gut ausgeklopft. Der Plattendeckel wird ebenfalls trocken gewischt. Das Kristallviolett wird nun nach Zugabe von 180 µl 70%iger wässriger ethanolischer Lösung pro Well über drei Stunden unter Schütteln bei Raumtemperatur extrahiert. Mit einem Plattenreader wird die Extinktion der ethanolischen Lösung bei 590 nm bestimmt. Es werden der Mittelwert und die Standardabweichung aus den 16 Einzelwerten für jede Substanz pro Verdünnung und Zeitpunkt bestimmt. Der C_0 -Wert wird aus 96 Einzelwerten ermittelt. Die relative prozentuale Wachstumshemmung (T/C_{korr}) wird nach Gleichung (3) berechnet.

$$T/C_{\text{korr}} = (T^* - C_0) / (C^* - C_0) \times 100 \quad [\%] \quad (3)$$

T^* : Mittelwert der Extinktion der Substanzverdünnungen.

C^* : Mittelwert der Extinktion des Lösungsmittelblindwerts.

C_0 : Mittelwert der Extinktion zum Zeitpunkt der Substanzzugabe (t_0).

Ist aufgrund der cytociden Wirkung einer Substanz T^* geringer als der Ausgangswert C_0 so kann nach Skehan [370] auf den Mittelwert der Extinktion des Lösungsmittelblindwerts (C^*) bei der Quantifizierung verzichtet werden. Anstelle von T/C_{korr} wird τ nach Gleichung (4) berechnet.

$$\tau = (T^* - C_0) / C_0 \times 100 \quad [\%] \quad (4)$$

T^* : Mittelwert der Extinktion der Substanzverdünnungen.

C_0 : Mittelwert der Extinktion zum Zeitpunkt der Substanzzugabe (t_0).

Die Schwankung der Ergebnisse wird als prozentuale Standardabweichung im Fehlerbalken angegeben.

14.3 *Messung von UV- und Fluoreszenzspektren*

14.3.1 **Geräte und Verbrauchsmaterial**

Fluorimeter: Luminescence Spectrometer LS50B (Perkin Elmer, Life sciences, Turku/Finnland)

UV-Spektroskopie: UVIKON 930 (Kontron Instruments, Neufahrn)

Küvetten: Fluorimeter CUVET Polystyrene C-0918 (Sarstedt, Nümbrecht) Halbmikroküvetten
Quarzküvetten

14.3.2 **Aufnahme der UV-Spektren**

Die UV-Spektren der Verbindungen werden in PBS (pH 7.3), 0.1 M HCl (pH 0.4), 0.1 M NaOH (pH 14.0) sowie in MeOH aufgenommen. Dazu wird eine 10^{-2} M Ausgangslösung der Substanzen in MeOH hergestellt, die mit MeOH auf 10^{-3} M verdünnt wird. Daraus wird mit der zu untersuchenden Lösung eine 10^{-4} M Verdünnungsstufe hergestellt, die nochmals auf 0.3×10^{-4} M verdünnt wird. Diese Lösungen werden in einem Wellenlängenbereich von 220 - 400 nm vermessen. Für die Stabilitätsuntersuchungen wird eine ausreichende Menge der 0.3×10^{-4} M Verdünnung, in einem fest verschlossenen Röhrchen, in einem Wasserbad (37°C) inkubiert. Zu den Messzeitpunkten wird eine ausreichende Menge entnommen und die verbleibende Lösung weiter inkubiert. Die Messungen werden an einem UV-Spektrometer durchgeführt.

14.3.3 Aufnahme der Fluoreszenzspektren

Wie unter 14.3.2 beschrieben wird eine Verdünnung von 10^{-5} M ausgehend von einer 10^{-2} M Ausgangslösung hergestellt und in einem Fluorimeter vermessen. Die Untersuchungen werden mit einem Excitationsspalt von 8 nm und einem Emissionsspalt von 11 nm durchgeführt. Die Scangeschwindigkeit beträgt 100 nm/min. Diese Messungen wurden in Zusammenarbeit mit Herrn Dr. Kozlowski am Fraunhofer Institut für Angewandte Polymerforschung in Golm durchgeführt.

14.4 Untersuchung auf antiproliferative Wirkung an Zellen der SUP-B15 und LAMA84 Zelllinien sowie Untersuchung auf apoptotische Wirkung an SUP-B15, LAMA84 und MDA-MB 231 Zellen

Die nachfolgenden Arbeiten wurden von Frau Dr. Kircher im Labor für Tumor- und Immunbiologie, in der Klinischen Abteilung für Hämatologie und Onkologie an der Universitätsklinik für Innere Medizin der Stadt Innsbruck durchgeführt. Die für die Untersuchungen verwendeten Leukämiezelllinien SUP-B15 und LAMA84 werden in McCoy's 5A Medium mit 2 mM Glutamin (Pan Biotech GmbH) mit einem Zusatz von 2.2 g/l NaHCO_3 und 10% FCS bzw. RPMI-Medium ohne Phenolrot (Pan Biotech GmbH) mit einem Zusatz von 2 mM Glutamin, 1% Penicillin/Streptomycin und 10% FCS bei 37°C kultiviert. Die für die Apoptoseuntersuchung werden ebenfalls MDA-MB 231 Zellen eingesetzt, die wie in Kapitel 14.2.2.3 beschrieben, gehalten werden.

14.4.1 In vitro Cytotoxizitätstest an der SUP-B15 und LAMA84 Zelllinie

Die Leukämiezelllinien werden in einer Zelldichte von 10000 Zellen pro Well in eine 96-Lochrundbodenplatte ausgesät und einige Stunden zum Absetzen bei 37°C inkubiert. Danach erfolgt die Substanzzugabe, bei der Endkonzentrationen von 0.01 μM , 0.05 μM , 1 μM , 5 μM , 10 μM , 25 μM und 50 μM in einem Volumen von 150 μl erreicht werden. Die Zellen werden fünf Tage bei 37°C inkubiert und die Zelldichte mit dem EZ4U Cell Proliferation Assay (Cat.No: BI-5000) der Firma Biomedica bestimmt.

14.4.2 Untersuchung auf Apoptose durch Nachweis von Einzelstrang-DNA

Die Leukämiezelllinien werden in einer Zelldichte von 10000 Zellen pro Well in eine 96-Lochrundbodenplatte ausgesät und einige Stunden zum Absetzen bei 37°C inkubiert. Danach erfolgt die Substanzzugabe, bei der Endkonzentrationen von 0.1 µM, 1 µM und 10 µM in einem Volumen von 150 µl erreicht werden. Die Zellen werden fünf Tage bei 37°C inkubiert und das Auftreten von ssDNA mit dem ssDNA Apoptose ELISA Kit (Cat.No: APT225) der Firma Chemicon International quantifiziert. In gleicher Weise wurde mit den MCF-7 und MDA-MB 231 Zellen verfahren.

14.5 Untersuchung der inhibitorischen Wirkung auf Cyclooxygenase-1 und -2

Die Untersuchung auf inhibitorische Wirkung der neu synthetisierten Verbindungen auf Cyclooxygenase-1 und -2 wurde mit dem Cox Inhibitor Screening Assay (Cat.No: 560131) der Firma Cayman Chemical durchgeführt. Die zu untersuchenden Substanzen werden jeweils an Cox-1 und Cox-2 getestet und liegen im Test in Konzentrationen von 0.1 µM, 10 µM und 200 µM vor. Jede Konzentration wird nach der Enzymreaktion auf das 1:2000- und 1:4000-fache verdünnt und im Enzym Immunoassay (EIA) eingesetzt. So werden aus jedem Inhibierungsexperiment zwei Werte gewonnen, aus denen mit einer Kalibrierfunktion aus einem Prostaglandin-Standard die Menge an gebildetem PGH₂ bestimmt wird. Mit Werten zur Bestimmung der nicht spezifischen und der maximalen Bindung wird die prozentuale Inhibierung berechnet.

14.6 Röntgenkristallstrukturen der Brookhaven Protein Database und Molekular Modeling

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 E2 mit 17β-Estradiol: **1ERE** [89]
- LBD E2 mit 4-Hydroxytamoxifen: **3ERT** [93]
- LBD E2 mit Diethylstilbestrol: **3ERD** [93]
- LBD E2 mit ICI164 384: **1HJ1** [96]
- (o)Cox-1: **1PRH** [150]

Die in dieser Arbeit gezeigten Strukturen wurden mit der Software Sybyl 6.91 der Firma Tripos generiert. Die Strukturen werden durch Zusammenfügen einzelner Bausteine der in Sybyl enthaltenen Fragmentbibliothek aufgebaut. Die Partialstrukturen sind mit Daten zur Bindungslänge, Bindungsabstand und van der Waals-Volumina auf der Basis von röntgenkristallographischen und spektroskopischen Untersuchungen verknüpft. Danach wurden die Strukturen mit der Funktion Minimize bearbeitet. Mit den Einstellungen: Force Field: Tripos, Max. iterations: 1000, Termination: Gradient: 0.05 kcal/(mol*Å), Methode: Powell.

Die Kristallstrukturen wurden mit dem WebLab ViewerLite bearbeitet.