

| Strukturuntersuchungen |

4 Strukturuntersuchungen

Um die möglichen Interaktionen der in dieser Arbeit synthetisierten Wirkstoffe mit dem Estrogenrezeptor sowie deren pharmakologische Wirkung genauer interpretieren zu können, wurde die Raumstruktur dieser Wirkstoffe mit Molecular Modeling und spektroskopischen Methoden ausführlich untersucht. Aus den ermittelten Strukturen lassen sich unter anderem Torsionswinkel und Abstände funktioneller Gruppen ablesen, auf deren Basis sich Rückschlüsse über die Interaktionen zwischen Estrogenrezeptor und Wirkstoff ziehen lassen.

4.1 Molecular Modeling Untersuchungen

Die Molecular Modeling Untersuchungen wurden mit der Software Sybyl 6.7 der Firma Tripos durchgeführt. Die Strukturen wurden durch Zusammenfügen einzelner Bausteine der in Sybyl enthaltenen Fragmentbibliothek aufgebaut. Diese Bibliothek enthält Partialstrukturen, deren Bindungsabstände, Bindungslängen und van der Waals-Volumina auf röntgenkristallographischen und spektroskopischen Untersuchungen basieren.

Aus den aufgebauten Verbindungen wurde mit Hilfe des MM3-Kraftfeldes das Energieminimum berechnet. Dieses Minimum stellt allerdings nur ein lokales Energieminimum dar und ist stark von der Ausgangsstruktur abhängig; es werden nur Bindungswinkel, Bindungsabstände und Torsionswinkel optimiert. Erhält man eine energieärmere Konformation beispielsweise erst nach Rotation um Bindungen, wird diese Konformation mit Hilfe dieser Methode nicht erhalten. Deshalb wurde mit den lokalen Minima ein „stochastic search“ durchgeführt. Dabei werden Aufheizungs- und Abkühlungsprozesse simuliert, was zu Rotations-, Schwingungs- und Inversionserscheinungen im Molekül führt. Um zu verhindern, dass es dabei zu einer Konfigurationsänderung an optisch aktiven Atomen kommt, wurden Atome festgelegt, deren Konfiguration bewahrt werden sollte. Das erhaltene Molekül wird anschließend mit dem MM3-Kraftfeld in das Energieminimum gerechnet. Dieser Prozess wird beim „stochastic search“ 100-mal wiederholt. Am Ende der Berechnung erhält man neben dem absoluten Energieminimum der Verbindungen auch andere Konformationen mit der jeweils zugehörigen Energie.

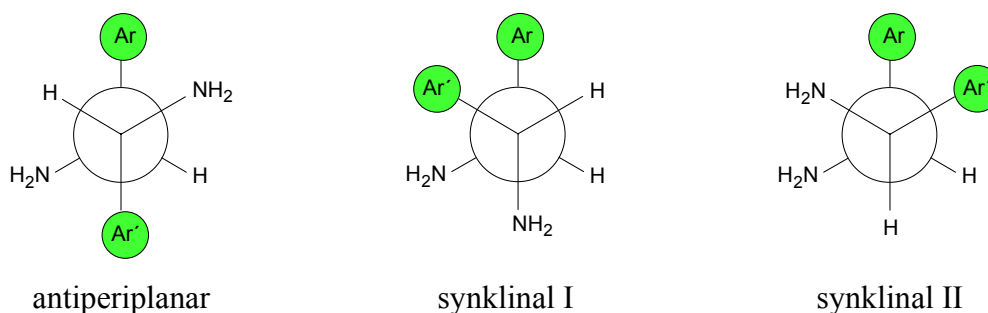
4.2 Ergebnisse der Strukturuntersuchungen

4.2.1 1,2-Diamino-1,2-diarylethane

4.2.1.1 Allgemeine Betrachtungen

Bei 1,2-Diamino-1,2-diarylethanen ist eine Rotation um die C-C-Einfachbindung möglich, dabei sind synklinale und antiperiplanare Konformationen energetisch günstig (Abb. 4.1). Konformationsanalysen anhand der Kopplungskonstanten der benzylichen Protonen in $^1\text{H-NMR}$ -Spektren von 1,2-Diamino-1-(2-chlor-4-hydroxyphenyl)-2-(2,6-dichlor-4-hydroxyphenyl)ethanen (Abb. 4.2) zeigen, dass sowohl (*1R,2S*)/(*1S,2R*)-konfigurierte Diamine als auch die dazu diastereomeren (*1R,2R*)/(*1S,2S*)-konfigurierten Verbindungen in Lösung bevorzugte Konformationen einnehmen [Gust, 134].

(*1R,2S*)-Konfiguration:



(*1R,2R*)-Konfiguration:

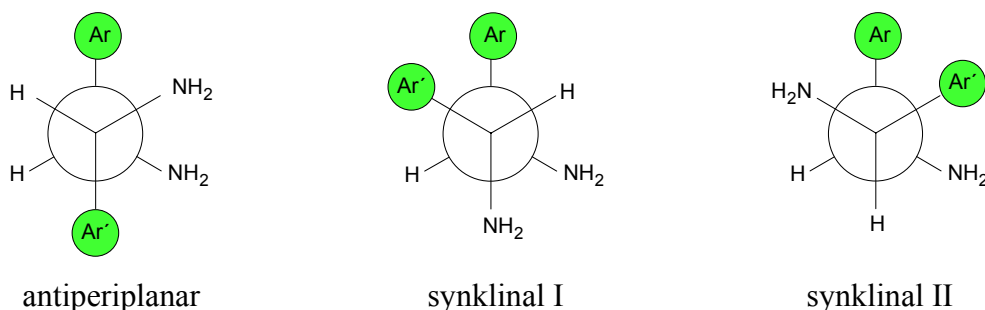


Abb. 4.1: Synklinale und antiperiplanare Konformationen von 1,2-Diamino-1,2-diarylethanen.

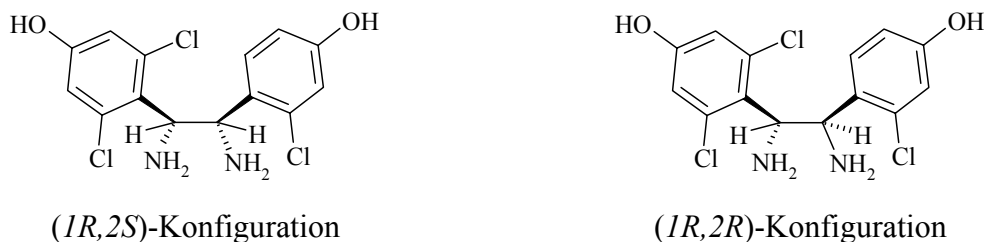


Abb. 4.2: (1*R*,2*S*)-1,2-Diamino-1-(2-chlor-4-hydroxyphenyl)-2-(2,6-dichlor-4-hydroxyphenyl)ethan (links) und das (1*R*,2*R*)-konfigurierte Diastereomer (rechts).

Die Kopplungskonstante der chemisch nicht äquivalenten benzylichen Protonen beträgt bei diesen beiden Diaminoethanen ca. 10 Hz. Nach der Beziehung von Karplus (Abb. 4.3) bedeutet dies einen Torsionswinkel der benzylichen Protonen von ca. 180° [Hesse, 172]. Bei den (1*R*,2*S*)/(1*S*,2*R*)-konfigurierten 1,2-Diarylethylendiamine ist dieser Torsionswinkel nur möglich, wenn die beiden Aromaten antiperiplanar angeordnet sind. Bei den (1*R*,2*R*)/(1*S*,2*S*)-konfigurierten Verbindungen ist ein Torsionswinkel von 180° der benzylichen Protonen möglich, wenn die synklinale Anordnung I eingenommen wird (Abb. 4.1).

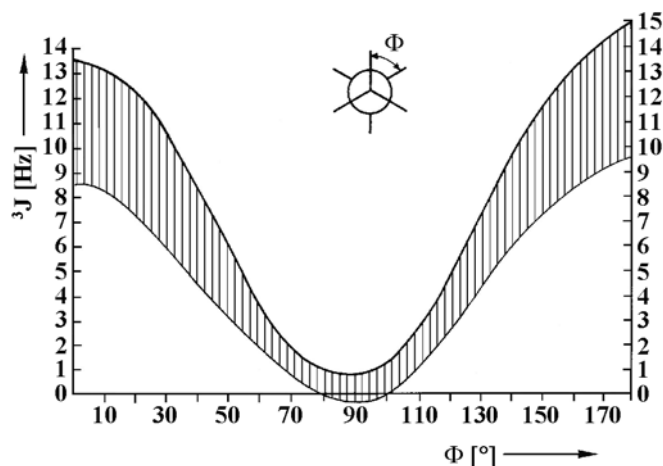


Abb. 4.3: Abhängigkeit der vicinalen Kopplungskonstante vom Diederwinkel [Hesse, 172]. Die untere Kurve stellt die Kurve analog der Gleichung von Karplus dar.

Ob die symmetrisch substituierten Ethylendiamine auch eine bevorzugte Konformation einnehmen, lässt sich mit NMR-Methoden nicht klären, da die benzylichen Protonen chemisch äquivalent sind und somit keine Kopplungskonstante zeigen.

Molecular Modeling Untersuchungen symmetrisch substituierter Diaminodiarylethane ergeben, dass die antiperiplanaren bzw. die synklinale Anordnungen der Aromaten lokale Energieminima darstellen (Abb. 4.4). Beim (1*R*,2*S*)/(1*S*,2*R*)-konfigurierten 1,2-Di-

amino-1,2-diarylethanen **66** sind diese drei Konformationen nahezu gleich günstig, wobei die antiperiplanare Anordnung (Abb. 4.5) der Aromaten etwas niedrigere Energieinhalte zeigt (antiperiplanar: 16.08 kcal/mol < synklinal II: 16.81 kcal/mol < synklinal I: 17.53 kcal/mol). Die Aktivierungsenergie eines Konformationswechsels von der antiperiplanaren Form in eine der beiden synklinalen Anordnungen beträgt ca. 7 kcal/mol. Der Übergang zwischen den synklinalen Anordnungen ist etwas ungünstiger (Aktivierungsenergie: ca. 8 kcal/mol).

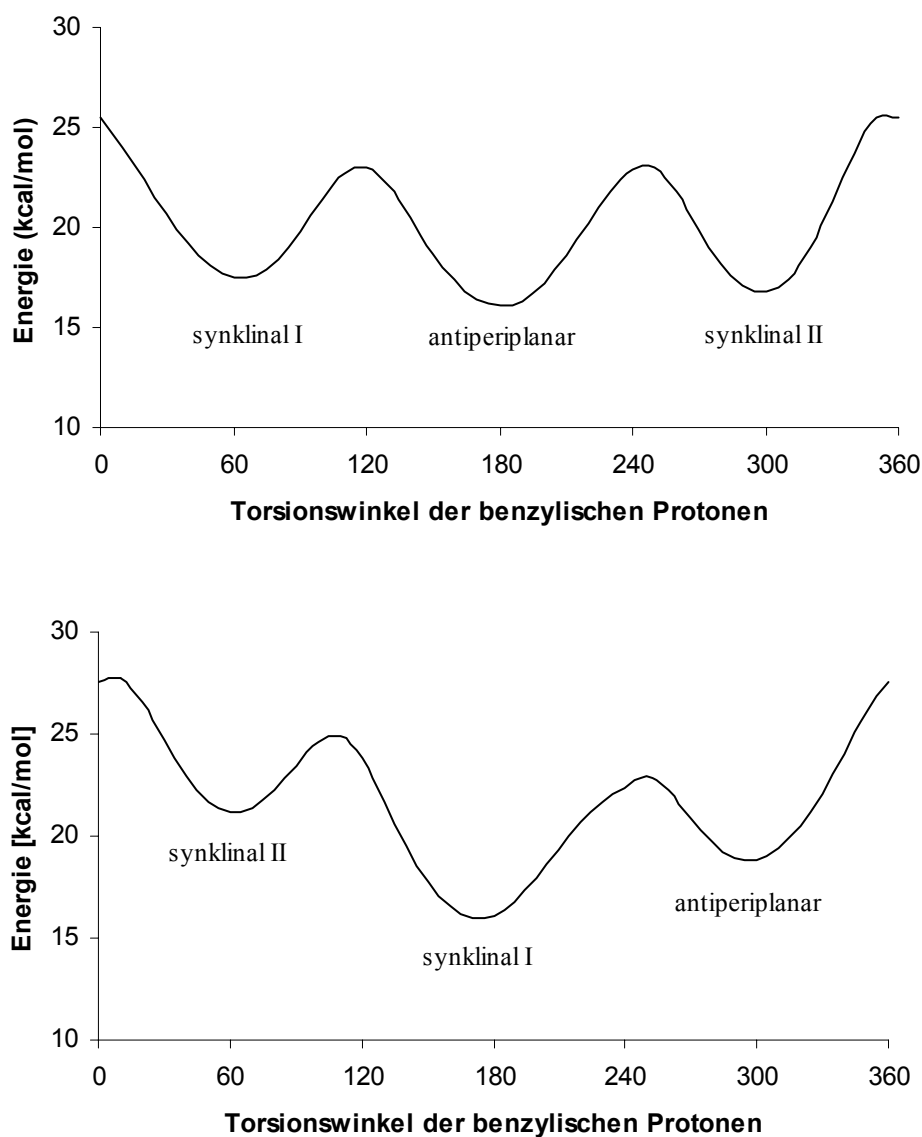


Abb. 4.4: Energieprofil der Rotation um die C-C-Einfachbindung des (*1R,2S*)-konfigurierten Diaminoethans **66** (oben) und des (*1R,2R*)-konfigurierten Diaminoethans **67** (unten).

Das Energieprofil der Rotation der $(1R,2R)/(1S,2S)$ -konfigurierten Verbindung **67** weist stärkere Unterschiede der Energieinhalte der lokalen Minima auf (Abb. 4.4). Die synklinale Anordnung I der Aromaten (Abb. 4.5) ist mit 16.01 kcal/mol die energetisch günstigste Konformation (synklinale II: 21.18 kcal/mol; antiperiplanar: 18.81 kcal/mol). Die Bildung dieser Konformation scheint bevorzugt zu sein, da die Aktivierungsenergie des Wechsel der synklinalen Anordnung I in die beiden anderen Konformation (synklinale I \rightarrow antiperiplanar: 6.92 kcal/mol; synklinale I \rightarrow synklinale II: 8.93 kcal/mol) deutlich höher ist, als die Energie des umgekehrte Konformationswechsel (antiperiplanar \rightarrow synklinale I: 4.12 kcal/mol; synklinale II \rightarrow synklinale I: 3.76 kcal).

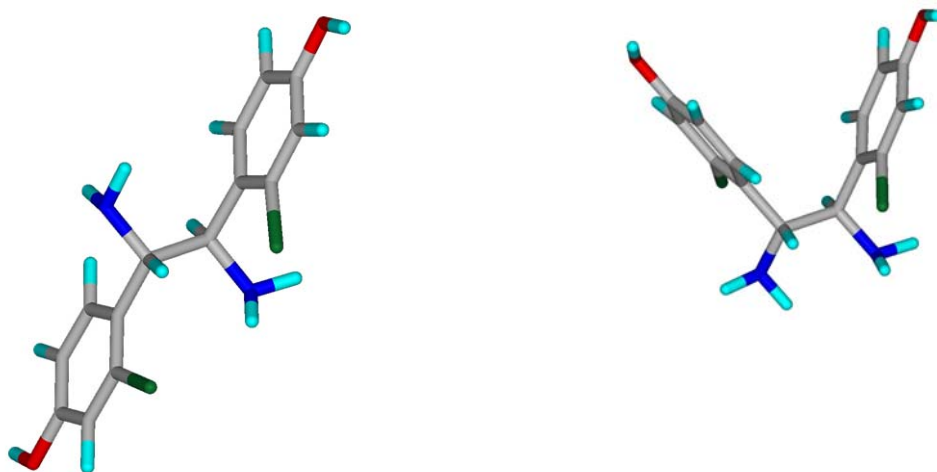


Abb. 4.5: Raumstruktur des $(1R,2S)$ -konfigurierten Diaminoethans **66** (links) und des $(1R,2R)$ -konfigurierten Diaminoethans **67** (rechts) im Energieminimum.

4.2.1.2 Strukturaufklärung des Hydrolyseprodukts **100**

Die Struktur des Hydrolyseprodukts des 2-Imidazolin **70** (Kapitel 3.3.1, Seite 57) wurde mit IR- und NMR-Untersuchungen geklärt. Im IR-Spektrum zeigen sich charakteristische Banden eines Amids bei 1668 cm^{-1} (C=O-Valenzschwingung) und bei 1541 cm^{-1} (N-H-Valenzschwingung).

Durch $^1\text{H-NMR}$ -Spektroskopie in DMSO kann die Struktur eines offenkettigen Amids bestätigt werden: Da man zwei Signale für die benzylichen Protonen (4.43 ppm und 5.53 ppm) erhält, muss es sich um eine unsymmetrisch aufgebaute Verbindung handeln. Die Kopplungskonstante beträgt 5.6 Hz.

Eines der beiden benzylichen Protonen ist aufgrund der abschirmenden Wirkung des Amids stark Tieffeld (5.54 ppm) verschoben und zeigt eine weitere Kopplungskonstante

von 9.0 Hz. Die Kopplungskonstante von 9.0 Hz lässt sich im Signal bei 8.43 ppm wiederfinden. Da es sich dabei um ein mit D₂O austauschbares Signal handelt, muss es sich um das NH-Proton des Amids handeln. Nach erfolgtem D₂O-Austausch liegen beide benzyllischen Protonen als Dublett vor. Interessant ist, dass das NH-Proton des Amids im Gegensatz zu den Protonen der NH₂-Gruppe mit dem benzyllischen Proton eine vicinale Kopplung zeigt. Der Protonenaustausch mit dem Lösungsmittel läuft beim amidischen Proton, anders als bei den Aminoprotonen, relativ langsam ab, wodurch die Kopplung sichtbar wird.

Aldehydprotonen eines Formamids liegen im Bereich von 7.8 – 8.7 ppm [Hesse, 172]. Im Hydrolyseprodukt **100** findet man bei 7.94 ppm ein entsprechendes Signal.

Das Hydrolyseprodukt kann somit eindeutig als *(1R,2S)/(1S,2R)*-1-Formamido-2-amino-1,2-bis(2-chlor-4-hydroxyphenyl)ethan **100** identifiziert werden (Abb. 4.6).

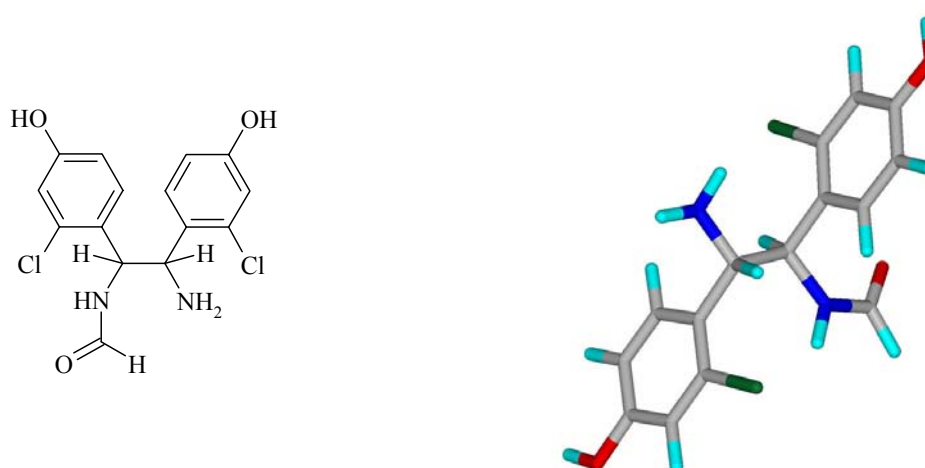


Abb. 4.6: Strukturformel des Hydrolyseprodukts **100** (links); räumliche Struktur von **100** im Energieminimum.

Wie die 1,2-Diamino-1,2-diarylethane ist das Hydrolyseprodukt **100** um die C-C-Einfachbindung frei drehbar. Auch hier sind synklonale und antiperiplanare Anordnungen der Aromaten möglich (Abb. 4.1). Die gemessene Kopplungskonstante der benzyllischen Protonen von 5.6 Hz ist allerdings ca. 5 Hz niedriger als die Kopplungskonstante der oben beschriebenen Diaminoethane. Nach Karplus lässt sich dieser Kopplungskonstante ein Torsionswinkel von ca. 60° zuordnen (Abb. 4.3), was einer synklinalen Anordnung der Aromaten dieser *(1R,2S)/(1S,2R)*-konfigurierten Verbindungen entsprechen würde.

Es ist aber auch möglich, dass die gemessene Kopplungskonstante einem Mittelwert der Kopplungskonstanten aller drei energetisch günstigen Konformationen entspricht. Dies ist insbesondere bei schneller Rotation um die C-C-Einfachbindung der Fall [Hesse, 172]. Sofern die Konformationen gleich häufig vorliegen, ergibt sich nach

$${}^3J = \frac{{}^3J(\text{synklinal I}) + {}^3J(\text{antiperiplanar}) + {}^3J(\text{synklinal II})}{3} \approx \frac{3.5 + 14 + 3.5}{3}$$

eine Kopplungskonstante von ca. 7 Hz. Die bei **100** gemessene Kopplungskonstante von 5.6 Hz deutet somit auf ein bevorzugtes Vorliegen der beiden synklinalen Konformationen hin.

Molecular Modeling Untersuchungen können diese Bevorzugung nicht bestätigen: die antiperiplanare Anordnung der benzyliischen Protonen ist die energieärmste Form (11.09 kcal/mol, Abb. 4.6), wobei die beiden synklinalen Anordnungen nur geringfügig höhere Energieinhalte besitzen (synklinal I: 13.72 kcal; synklinal II: 12.04 kcal/mol). Rotationseinschränkungen um die C-C-Einfachbindung lassen sich nicht erkennen. Die Aktivierungsenergien der Konformationswechsel liegen zwischen 6.73 kcal/mol (antiperiplanar → synklinal II) und 9.44 kcal/mol (antiperiplanar → synklinal I).

4.2.2 4,5-Diaryl-2-imidazoline

Obwohl 2-Imidazoline wegen der Amidinstruktur formal unsymmetrisch sind (Abb. 4.7), tritt in allen ${}^1\text{H-NMR}$ -Spektrum der in den Aromaten identisch substituierten 4,5-Diaryl-2-imidazoline für die benzyliischen Protonen der Verbindungen nur eine Signalgruppe auf. Auch die aromatischen Protonen der beiden Aromaten sowie die Methoxy- bzw. Hydroxysubstituenten an den Phenylringen liefern jeweils nur ein Signal.

In Abb. 4.7 ist das ${}^1\text{H-NMR}$ -Spektrum von (*4R,5S*)/(*4S,5R*)-4,5-Bis(2-chlor-4-hydroxyphenyl)-2-imidazolin **70** dargestellt. Für die insgesamt sechs aromatischen Protonen treten nur drei Signale auf (6.57 ppm, 6.64 ppm und 6.98 ppm). Auch die benzyliischen Protonen (5.94 ppm), sowie die *OH*- (9.94 ppm) und *NH*-Protonen (10.78 ppm) erzeugen jeweils ein Singulett.

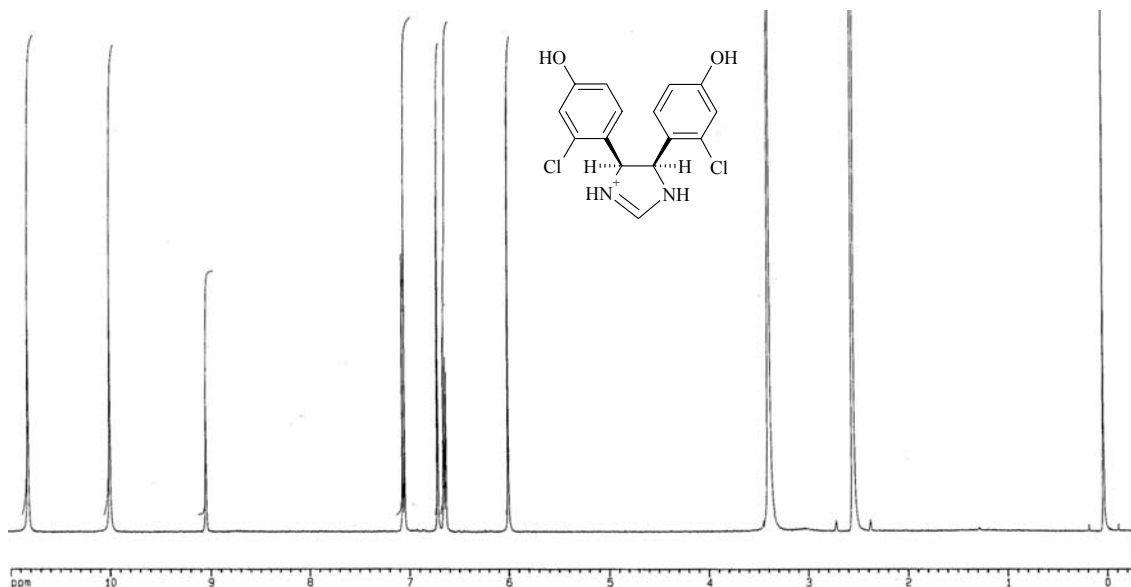


Abb. 4.7: 400 MHz ^1H -NMR-Spektrum des $(4R,5S)/(4S,5R)$ -konfigurierten Imidazolins **70** in DMSO.

Diese Äquivalenz zeigt sich auch im ^{13}C -NMR-Spektrum, in dem für die 17 Kohlenstoffatome des 2-Imidazolins **70** lediglich acht Signale auftreten (Abb. 4.8). Die mit Wasserstoff substituierten Kohlenstoffatome können dabei durch $^1\text{H}/^{13}\text{C}$ -COSY-Spektren den Signalen zugeordnet werden. Die Zuordnung der restlichen Signale erfolgt über Inkrementrechnung. C4 (158.2 ppm) und C8 (158.1 ppm) zeigen nahezu identische chemische Verschiebungen.

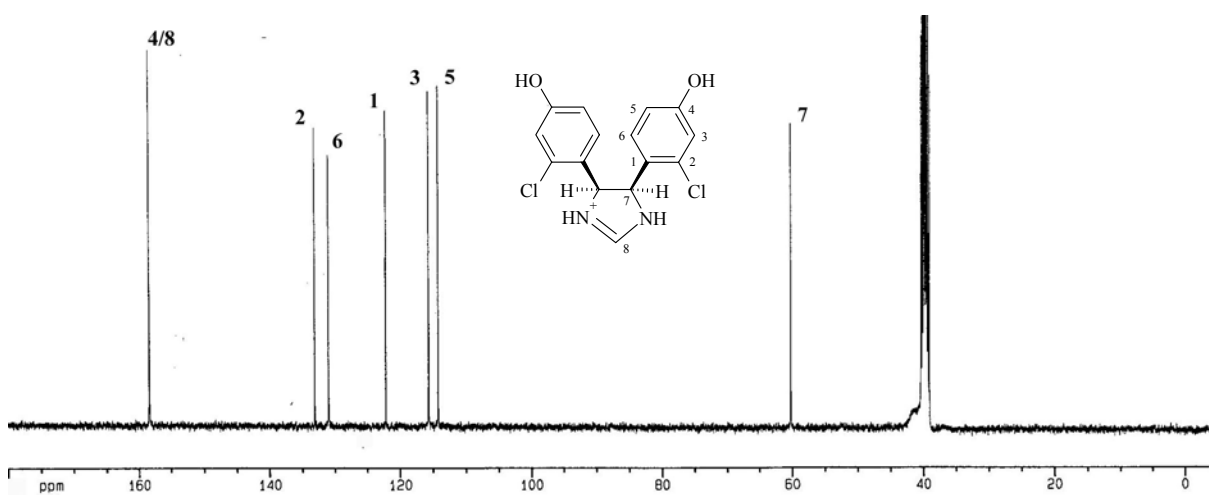


Abb. 4.8: ^{13}C -NMR-Spektrum des $(4R,5S)/(4S,5R)$ -konfigurierten 2-Imidazolins **70** in DMSO.

Diese Spektren können nur erhalten werden, wenn der 2-Imidazolinring symmetrisch aufgebaut ist. Dies ist möglich, wenn die beiden Stickstoffatome partiell sp^2 -hybridisiert sind. Die N=C=N-Einheit wird dadurch planar und zwingt den gesamten Imidazolinring in eine nahezu ebene Struktur.

Das NH-Proton der freien Basen ist zwischen beiden Stickstoffatomen delokalisiert und wird in den ^1H -NMR-Spektren in DMSO nicht detektiert, da es zu Austauschprozessen mit dem Lösungsmittel kommt. Werden die 2-Imidazoline in die entsprechenden Hydrochloride bzw. Hydrobromide überführt, ist der Austausch der NH-Protonen nicht mehr möglich und man erhält für die beiden NH-Protonen ein Singulett.

Auch die $(4R,5R)/(4S,5S)$ -konfigurierten 4,5-Diaryl-2-imidazoline haben einen fast planaren Imidazolinring mit partiell sp^2 -hybridisierten Stickstoffatomen. Bei den symmetrischen Verbindungen zeigt sich in den ^1H -NMR-Spektren ebenfalls chemische Äquivalenz der aromatischen und benzyliischen Protonen (Abb. 4.9).

Allerdings sind die aromatischen Protonen aller $(4R,5R)/(4S,5S)$ -konfigurierten Verbindungen im Vergleich zu den aromatischen Protonen der entsprechenden $(4R,5S)/(4S,5R)$ -konfigurierten Verbindungen Tieffeld verschoben (z. B. **70**: 6.57 ppm, 6.64 ppm und 6.98 ppm bzw. **71**: 6.88 ppm, 6.91 ppm und 7.37 ppm). Die benzyliischen Protonen dagegen sind bei höherem Feld zu finden (z. B. **70**: 5.94 ppm bzw. **71**: 5.31 ppm).

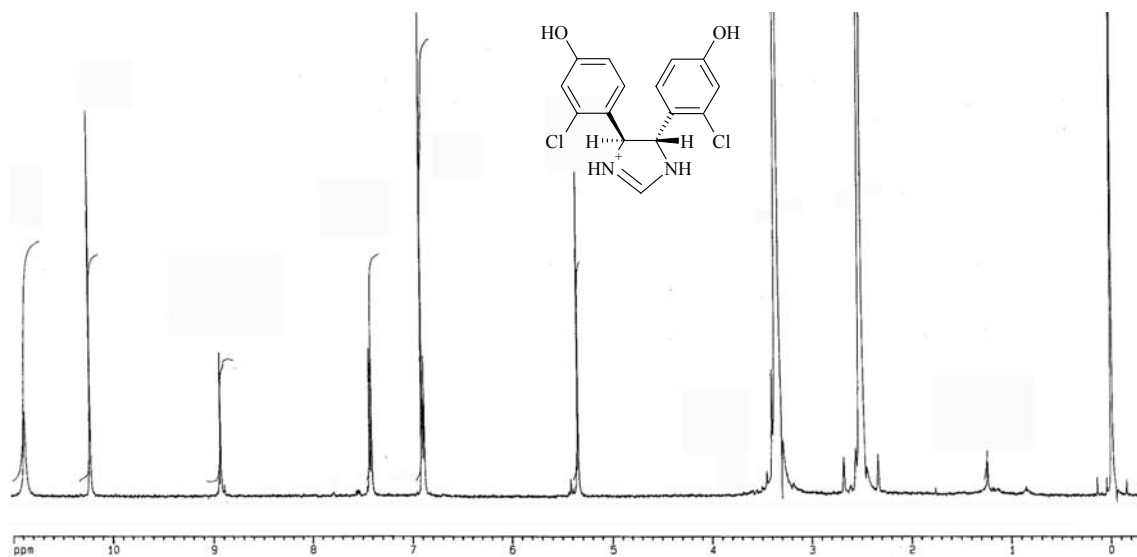


Abb. 4.9: 400 MHz ^1H -NMR-Spektrum des $(4R,5R)/(4S,5S)$ -konfigurierten Imidazolins **71** in DMSO.

Dies lässt sich durch den räumlichen Aufbau der Verbindungen gut erklären (Abb. 4.10). Bei den $(4R,5S)/(4S,5R)$ -konfigurierten Verbindungen sind die Aromaten ekliptisch angeordnet; sie befinden sich auf derselben Seite der durch den Imidazolinring gebildeten Ebene. Die aromatischen Protonen des einen Aromaten werden durch den Ringstrom des anderen Aromaten abgeschirmt und erfahren eine Hochfeldverschiebung.

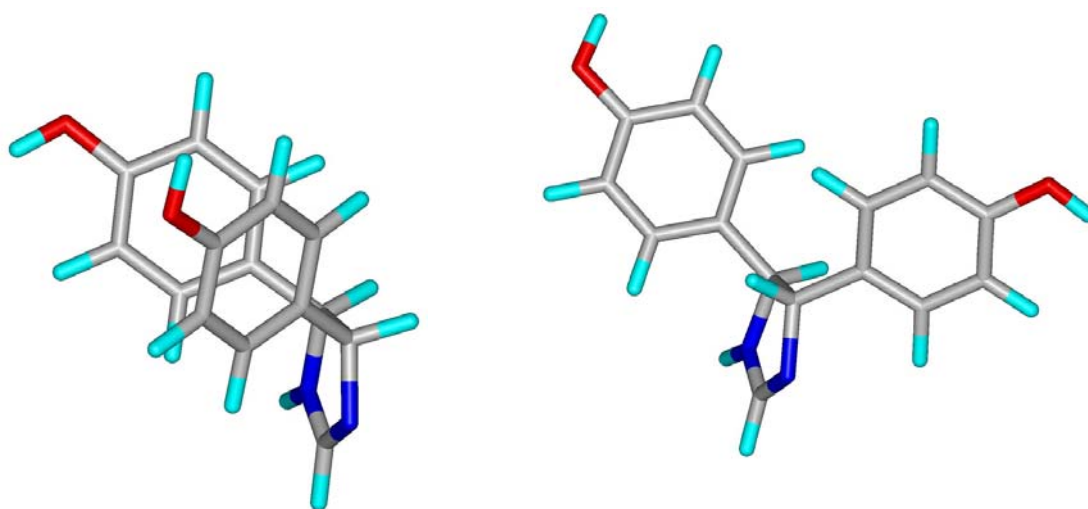


Abb. 4.10: Raumstruktur des $(4R,5S)$ -konfigurierten Imidazolins **68** (links) und des $(4S,5S)$ -konfigurierten Imidazolins **69** (rechts) im Energieminimum.

Im Gegensatz dazu befinden sich bei den $(4R,5R)/(4S,5S)$ -konfigurierten Verbindungen jeweils ein Aromat und ein benzylisches Proton auf einer Seite der Imidazolinringebene. Dadurch liegen die benzylichen Protonen im Ringstrom der Aromaten und werden somit abgeschirmt. Sie treten bei höherem Feld auf.

Durch die Alkylierung an C2 verändern sich die NMR-Spektren nicht wesentlich. In den ^1H - bzw. ^{13}C -NMR-Spektren erscheinen nur die zusätzlichen Signale der jeweiligen Alkylreste (z. B. **81** ^1H -NMR: 1.31 ppm und 2.74 ppm, Abb. 4.11, ^{13}C -NMR: 9.6 ppm und 20.1 ppm, Abb. 4.12). Im ^{13}C -NMR erfährt C8 aufgrund der zusätzlichen Ethylgruppe im Vergleich zu **70** eine Tieffeldverschiebung um 14.0 ppm (**70**: 158.1 ppm; **81**: 172.1 ppm). Dieser Unterschied entspricht in etwa dem Unterschied, der bei olefinischen C-Atomen durch eine zusätzliche Ethylgruppe (15.5 Hz) verursacht wird und deutet auf einen verstärkten sp^2 -Charakter dieses Kohlenstoffatoms hin [Hesse, 172].

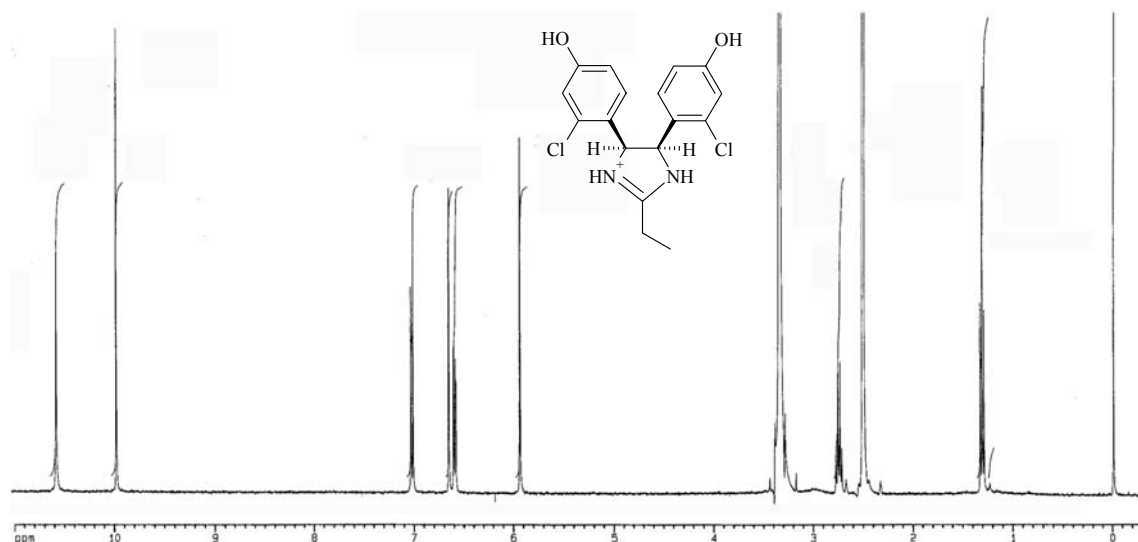


Abb. 4.11: 400 MHz ^1H -NMR-Spektrum des $(4R,5S)/(4S,5R)$ -konfigurierten Imidazolins **81** in DMSO.

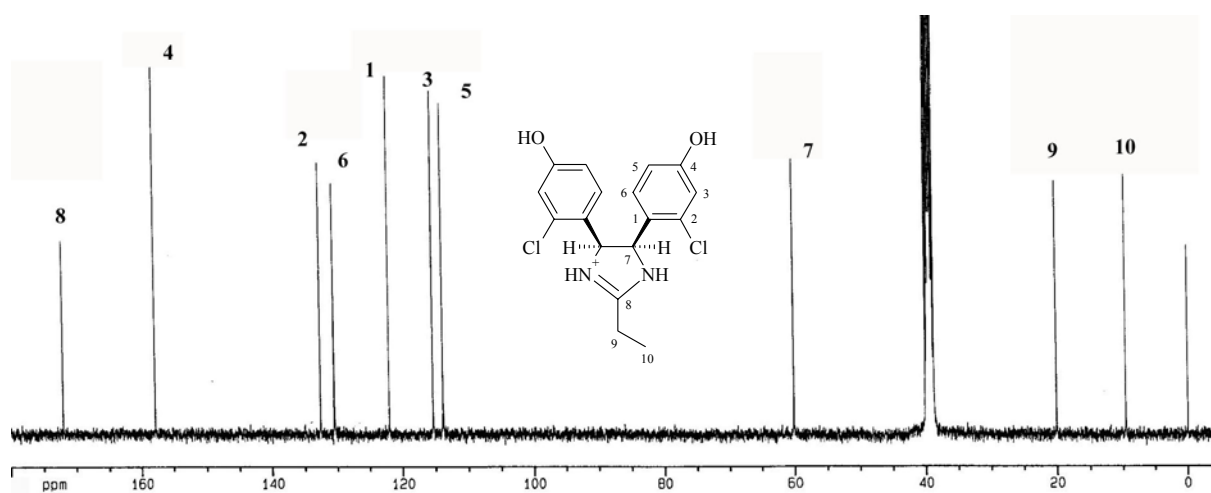


Abb. 4.12: ^{13}C -NMR-Spektrum des $(4R,5S)/(4S,5R)$ -konfigurierten Imidazolins **81** in DMSO.

Bei den in den Aromaten verschieden substituierten 2-Imidazolinen und den *N*-alkylierten Verbindungen sind die beiden benzyliischen Protonen chemisch nicht äquivalent und sind zu Dubletts aufgespaltet.

Die Beziehung nach Karplus gilt nur für offenkettige Verbindungen und 6-Ringe [Hesse, 172]. Sie wurde aber trotzdem zur Abschätzung der Torsionswinkel anhand der Kopplungskonstanten der 2-Imidazoline verwendet: Bei den unsymmetrischen $(4R,5S)/(4S,5R)$ -konfigurierten Verbindungen liegt die Kopplungskonstante zwischen 11.7 Hz und 13.4 Hz, was einem Torsionswinkelbereich der benzyliischen Protonen von etwa 0° bis 30° entspricht (Abb. 4.3).

Die unsymmetrisch substituierten Verbindungen (*4R,5R*)/(*4S,5S*)-4-(2-Chlor-4-methoxyphenyl)-5-(2,6-dichlor-4-methoxyphenyl)-2-imidazolin **43** und (*4R,5R*)/(*4S,5S*)-4-(2-Chlor-4-hydroxyphenyl)-5-(2,6-dichlor-4-hydroxyphenyl)-2-imidazolin **73** haben entsprechend der Kopplungskonstante von 9.7 Hz einen Torsionswinkel der benzyli- schen Protonen zwischen 140° und 180°.

Die durch NMR-Untersuchungen gefundene nahezu planare Struktur des Imidazolin- rings und die Torsionswinkel der benzyli- schen Protonen zeigen sich für alle 2-Imi- dazoline auch in Molecular Modeling Berechnungen. Die Torsionswinkel der benzyli- schen Protonen im Energieminimum liegen im Bereich von 1.5° bis 20.3° bei den (*4R,5S*)/(*4S,5R*)-konfigurierten Verbindungen und 144.1° bis 152.6° bei den dazu dia- stereomeren (*4R,5R*)/(*4S,5S*)-konfigurierten Verbindungen.

Im Energieminimum bilden die pseudoaxial angeordneten Aromaten bei beiden Diaste- reomeren mit der Ebene des Imidazolinrings einen Winkel zwischen 110° und 120°. Die mit Halogenen substituierten Aromaten sind so angeordnet, dass die Halogene mög- lichst weit vom Imidazolinring entfernt sind. Der O-O-Abstand beträgt 6.21 Å bis 6.39 Å bei (*4R,5S*)/(*4S,5R*)-konfigurierten Verbindungen bzw. 9.39 Å bis 10.12 Å bei (*4R,5R*)/(*4S,5S*)-4,5-Diarylimidazolinen (Abb. 4.13).

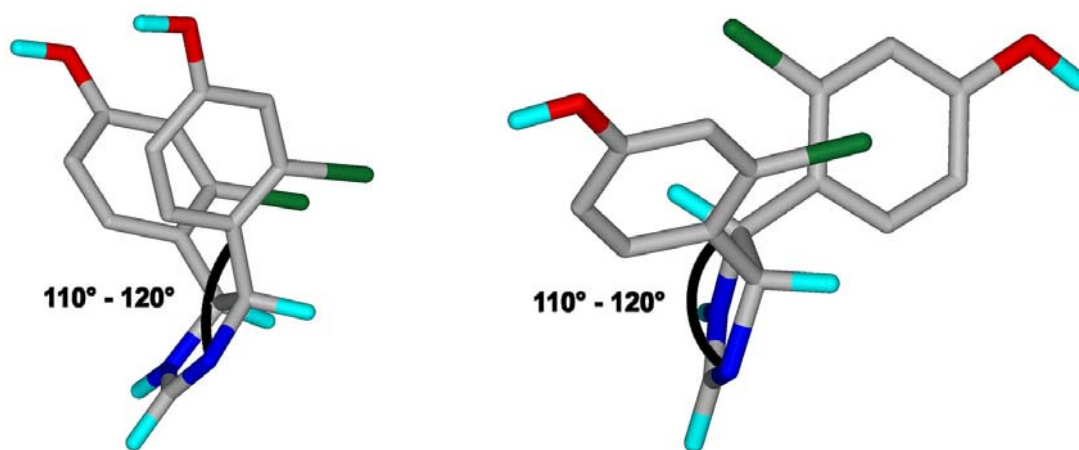


Abb. 4.13: Raumstruktur des (*4R,5S*)-konfigurierten Imidazolins **70** (links) und des (*4R,5R*)-konfigurierten Imidazolins **71** (rechts) im Energieminimum.

Bei 2-Imidazolinen mit mindestens einem 2,6-Dichlor-4-hydroxy/methoxyphenylrest zeigen sich im ¹H-NMR Spektrum in DMSO bereits bei Raumtemperatur Rotationsein- schränkungen: Bei einer freien Rotation wären die Protonen dieses Aromaten chemisch äquivalent und würden ein Singulett erzeugen. Bei Verbindung (*4R,5S*)/(*4S,5R*)-4-(2-Chlor-4-hydroxyphenyl)-5-(2,6-Dichlor-4-hydroxyphenyl)-2-imidazolin **72** und dem

entsprechenden Methoxyderivat **42** erhält man für die beiden aromatischen Protonen dagegen jeweils zwei zu Dubletts aufgespaltene Signale mit einer Kopplungskonstante von 2.5 Hz. Dabei befindet sich eines der Chloratome über dem Imidazolinring (Abb. 4.14) und schirmt den Ring gegen nukleophile Angriffe an C2 ab (Kapitel 3.3.1, Seite 57).

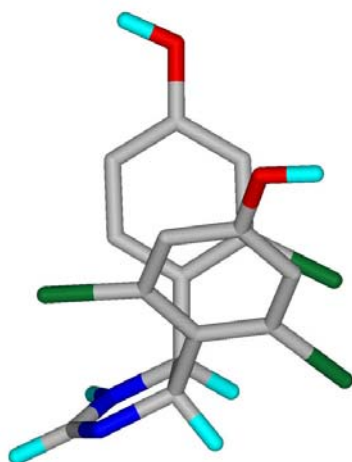


Abb. 4.14: Raumstruktur des (*4R,5S*)-konfigurierten Imidazolins **72** im Energieminimum.

Neben dem Aufbau des Imidazolinrings wurde die Stellung der Alkylgruppen am Ring substituierter Verbindungen untersucht. Bei den am C2 alkylierten Verbindungen ist aufgrund der sp^2 -Hybridisierung des Kohlenstoffs nur eine Anordnung möglich bei der das direkt an den Imidazolinring gebundene Kohlenstoffatom in der Ebene des Imidazolinrings liegt. Die Alkylgruppen sind frei drehbar und nehmen keine bevorzugte Stellung ein. Trotzdem ergeben sich in Molecular Modeling Berechnungen Ausrichtungen der Alkylgruppe, die energetisch günstig sind.

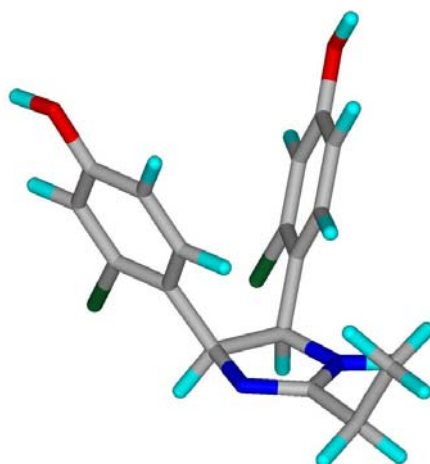


Abb. 4.15: Raumstruktur des (*4S,5R*)-konfigurierten Imidazolins **81** im Energieminimum.

Beim an C2 ethylierten Imidazolin **81** sind dies Konformationen in denen die Methylgruppe nicht in der Imidazolinringebene liegt. Die Orientierung der Methylgruppe auf die Seite der Aromaten (nach „oben“, Abb. 4.15) stellt das absolute Energieminimum dar und ist etwas günstiger als die Konformation mit einer um 180° gedrehten Methylgruppe (Orientierung nach „unten“). Die Energiebarriere die bei einer Rotation überwunden werden muss, beträgt allerdings weniger als 2 kJ/mol.

Auch bei den *N*-alkylierten Imidazolinen liegt das direkt am Stickstoff gebundene Kohlenstoffatom in der Ebene des Imidazolinrings, da der Stickstoff hier partiell sp²-hybridisiert vorliegt. Molecular Modeling Untersuchungen des Imidazolins **86** ergeben wiederum zwei lokale Energieminima bei nach „unten“ bzw. „oben“ gerichteter Ethylgruppe (Abb. 4.16). Allerdings ist hier die Konformation mit nach „unten“ gerichteter Ethylkette energetisch günstiger. Der Energieunterschied zum absoluten Maximum bei einem Rotationsvorgang beträgt maximal 1.75 kJ/mol. Eine freie Rotation der Ethylkette ist also auch hier möglich.

Zusätzlich wurden von der *N*-ethylierten Verbindungen **86** NOE-Differenzspektren in DMSO aufgenommen. Aufgrund des Nuclear Overhauser Effektes (NOE) können Aussagen über die Raumstruktur der Verbindung, wie beispielsweise die Ausrichtung der Ethylgruppe in Lösung gemacht werden. In Folge eines Sättigungstransfers kann es zu einer Veränderung der Signalintensitäten im ¹H-NMR-Spektrum kommen, sofern die Protonen einen Abstand von maximal 2.5 - 3.0 Å besitzen [Friebolin, 174].

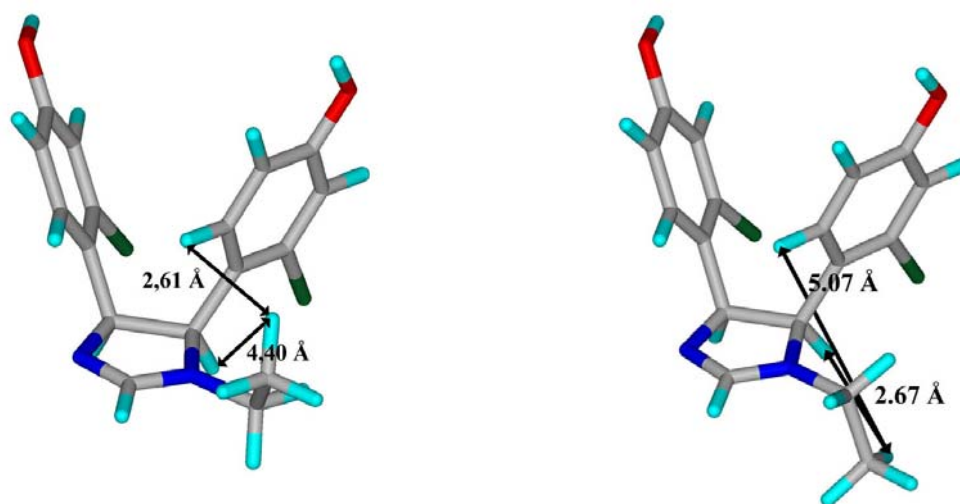
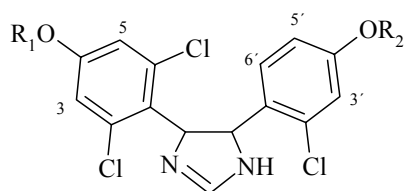


Abb. 4.16: Raumstrukturen des (*4S,5R*)-konfigurierten Imidazolins **86** mit nach „oben“ (links) und „unten“ (rechts) stehender Ethylgruppe.

Hier bestätigt sich die freie Drehbarkeit der Ethylkette: Es treten NOE's der Protonen der Methylgruppe zum benzylichen Proton sowie zum Proton an C6 des Aromaten auf. Nur bei freier Rotation kommt es zu Konformationen mit Abständen der Protonen in denen diese beiden NOE's möglich sind (Abb. 4.16).

Durch die Einführung basischer Seitenketten in *para*-Position eines der beiden Aromaten in den Verbindungen **92-99** wird der Aufbau der 4,5-Diaryl-2-imidazolinstruktur nicht verändert.

Bei der Einführung einer basischen Seitenkette in **72** sind zwei verschiedene Produkte möglich, da **72** in den Aromaten unsymmetrisch substituiert ist. Es wurde aber nur ein Produkt isoliert (Kapitel 2.7, Seite 48). An welchem der beiden Aromaten die Veretherung stattgefunden hat, lässt sich anhand der $^1\text{H-NMR}$ -Spekren von **42**, **72** und **97** klären. Die Methoxyverbindung **42** zeigt für alle aromatischen Protonen höhere chemische Verschiebungen als die OH-Verbindung **72** (Tab. 4.1). Da die beiden Protonen 3 und 5 des 2,6-Dichlorphenylrest bei **97** nahezu identische Verschiebungen zeigen wie die entsprechenden Protonen von **72** ist dieser Aromat bei der Reaktion nicht verethert worden. Außerdem stimmen die chemischen Verschiebungen der Protonen 3', 5' und 6' der Verbindungen **42** und **97** nahezu überein.



	R₁	R₂	3	5	3'	5'	6'
42	Methyl	Methyl	6.84	7.08	6.87-6.91	6.87-6.91	7.50
72	H	H	6.58	6.81	6.63	6.69	7.36
97	H		6.63	6.86	6.94-6.99	6.94-6.99	7.46-7.57

Tab. 4.1: Chemische Verschiebungen der aromatischen Protonen im $^1\text{H-NMR}$ der Verbindungen **42**, **72** und **97** in ppm (Lösungsmittel: DMSO).

4.2.3 1,3-Dialkyl-4,5-diarylimidazoliumsalze

Durch die Ethylierung beider Stickstoffatome *N1* und *N3* des Imidazolrings bei den Verbindungen **60** und **88** kommt es zu ionischen Verbindungen. Auch hier erhält man im $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum dieser beiden Verbindungen ein Singulett für die beiden benzylischen Protonen (**88**: 6.01 ppm) und drei Signale für die aromatischen Protonen (**88**: 6.57 ppm, 6.68 ppm und 6.94 ppm, Abb. 4.17). Somit sind diese Protonen auch hier chemisch äquivalent. Gleiches zeigt sich auch im $^{13}\text{C-NMR}$ von **88**, in dem nur zehn Signale auftauchen (Abb. 4.18).

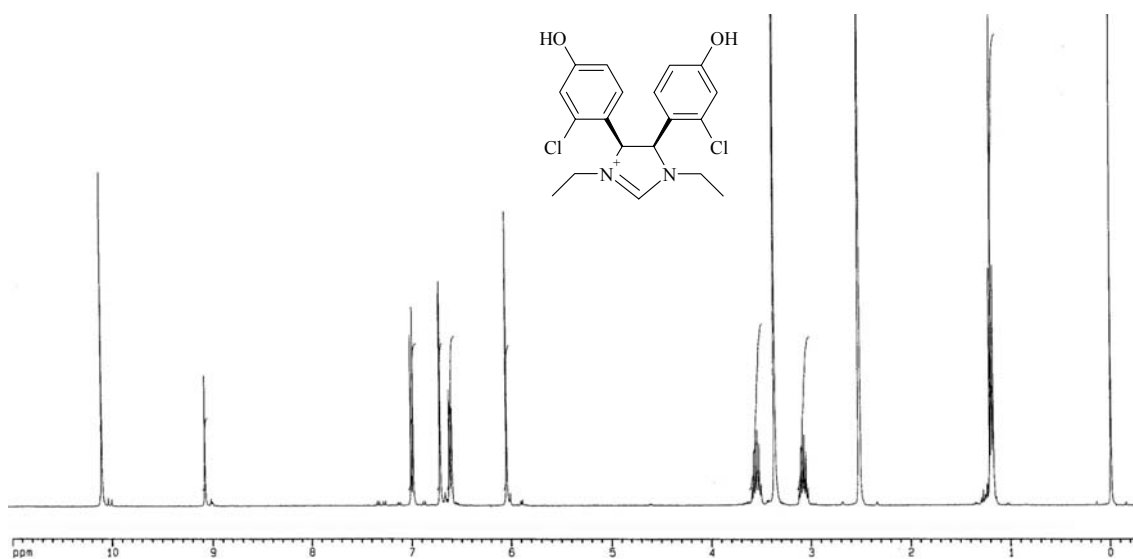


Abb. 4.17: 400 MHz $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum des $(4R,5S)/(4S,5R)$ -konfigurierten N,N' -Dialkyl-4,5-diarylimidazoliumbromids **88** in DMSO.

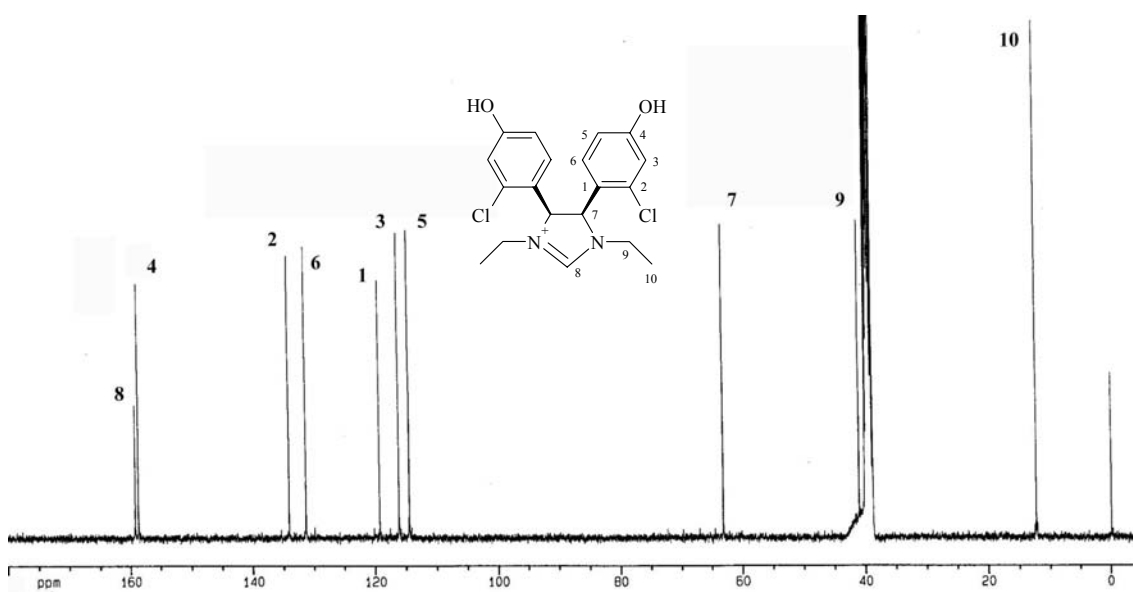


Abb. 4.18: $^{13}\text{C-NMR}$ -Spektrum des $(4R,5S)/(4S,5R)$ -konfigurierten N,N' -Dialkyl-4,5-diarylimidazoliumbromids **88** in DMSO.

Dies ist wie bei den 2-Imidazolinen nur möglich, wenn partiell sp^2 -hybridisierte Stickstoffatome vorliegen und der Imidazoliumring nahezu planar aufgebaut ist. Diesen den 2-Imidazolinen sehr ähnliche Aufbau des Imidazoliumrings erhält man auch in Molecular Modeling Berechnungen: Die Substituenten an $C4$ und $C5$ sind auch hier pseudoaxial angeordnet. Die Aromaten besitzen einen Torsionswinkel von 0.2° und bilden mit der vom Imidazoliumring gebildeten Ebene einen Winkel von 113° (Abb. 4.19). Im Energieminimum beträgt der Abstand der Hydroxygruppen 6.26 \AA . Die beiden Ethylgruppen an den Stickstoffatomen sind wie bei den N -alkylierten 2-Imidazolinen frei drehbar und zeigen im Energieminimum nach „unten“.

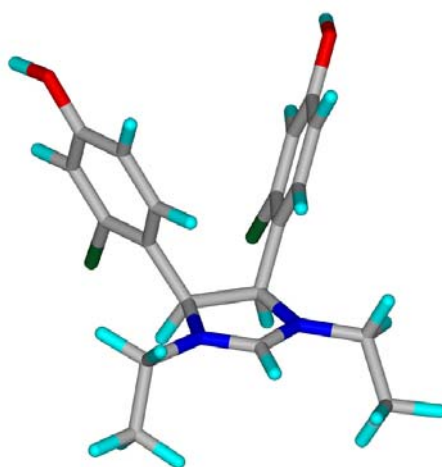


Abb. 4.19: Raumstruktur des $(4S,5R)$ -konfigurierten Imidazoliumbromids **88** im Energieminimum.

4.2.4 2,3-Diaryltetrahydropyrroloimidazole und 2,3-Diarylhexahydroimidazopyridine

Auch die Struktur der $(2R,3S)/(2S,3R)$ -konfigurierten Diaryltetrahydropyrroloimidazole **61-62**, **89-90** und Diarylhexahydroimidazopyridine **63** und **91** wurde näher untersucht. In den $^1\text{H-NMR}$ -Spektren treten für die aromatischen Protonen nahezu identische chemische Verschiebungen wie bei den vergleichbaren N -Alkyl-2-imidazolinen auf. Daraus kann gefolgert werden, dass die Anordnung der Aromaten am Imidazolinring durch den zweiten Ringschluss nicht wesentlich beeinflusst wird. Die Kopplungskonstanten der benzylichen Protonen liegen zwischen 10.9 Hz und 11.8 Hz und sind damit etwas niedriger als die Kopplungskonstanten der unsymmetrischen 2-Imidazoline.

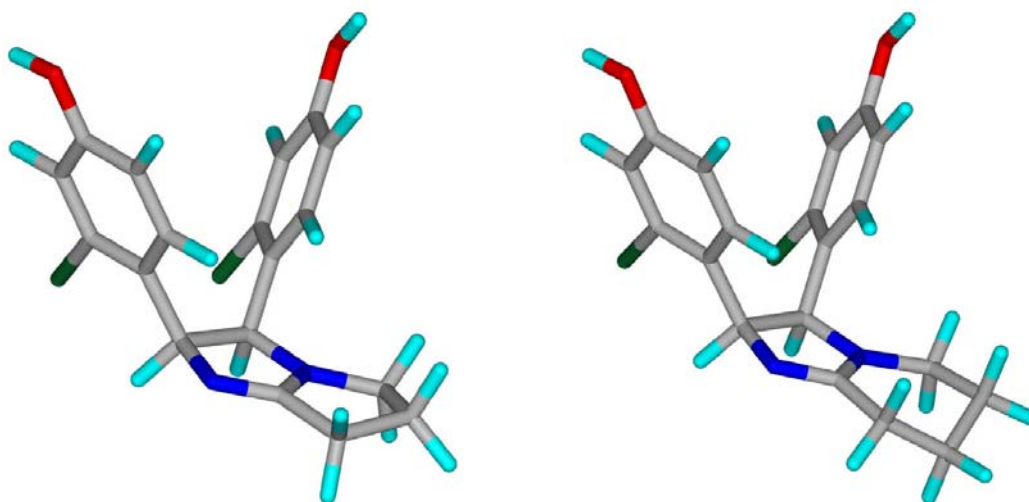


Abb. 4.20: Struktur des Tetrahydropyrroloimidazols **90** (links) und des Hexahydroimidazopyridins **91** (rechts) im Energieminimum.

Molecular Modeling Untersuchungen zeigen auch für Diaryltetrahydropyrroloimidazole und Diarylhexahydroimidazopyridine einen fast planaren Aufbau des enthaltenen Imidazolinrings und eine pseudoaxiale Anordnung der Substituenten an *C2* und *C3*. Die Aromaten bilden mit der Ebene des Imidazolinrings einen Winkel von 110° bis 115° . Die Torsionswinkel der benzylichen Protonen im Energieminimum liegen im Bereich zwischen 4.9° und 5.9° , die Abstände der Hydroxygruppen betragen für alle Verbindungen 6.38 \AA .

Das an den 2-Imidazolinring gebundene Pyrrolidin bei **90** nimmt eine Struktur ein, die mit der „envelope“-Konformation eines Cyclopentans vergleichbar ist. Dabei liegen die direkt an *N1* und *C2* des 2-Imidazolinrings gebundenen Kohlenstoffatome in der vom Imidazolinring gebildeten Ebene (Abb. 4.21).

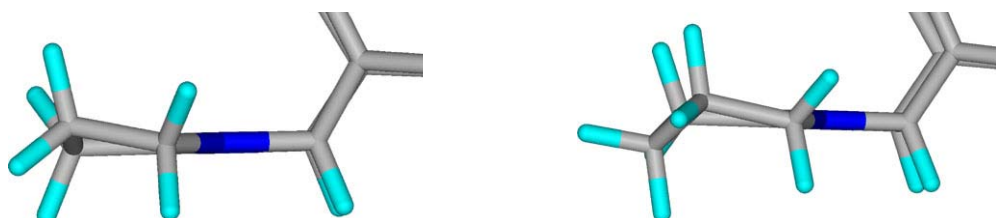


Abb. 4.21: Struktur des Tetrahydropyrroloimidazolrings von **90** (links) und des Hexahydroimidazopyridinrings von **91** (rechts) im Energieminimum.

Auch die direkt an den Imidazolinring gebundenen C-Atome des Piperidinrings von **91** liegen in der Ebene des Imidazolinrings. Die beiden restlichen Kohlenstoffatome des Sechsrings liegen ober- und unterhalb der Imidazolinringebene (Abb. 4.21).

