

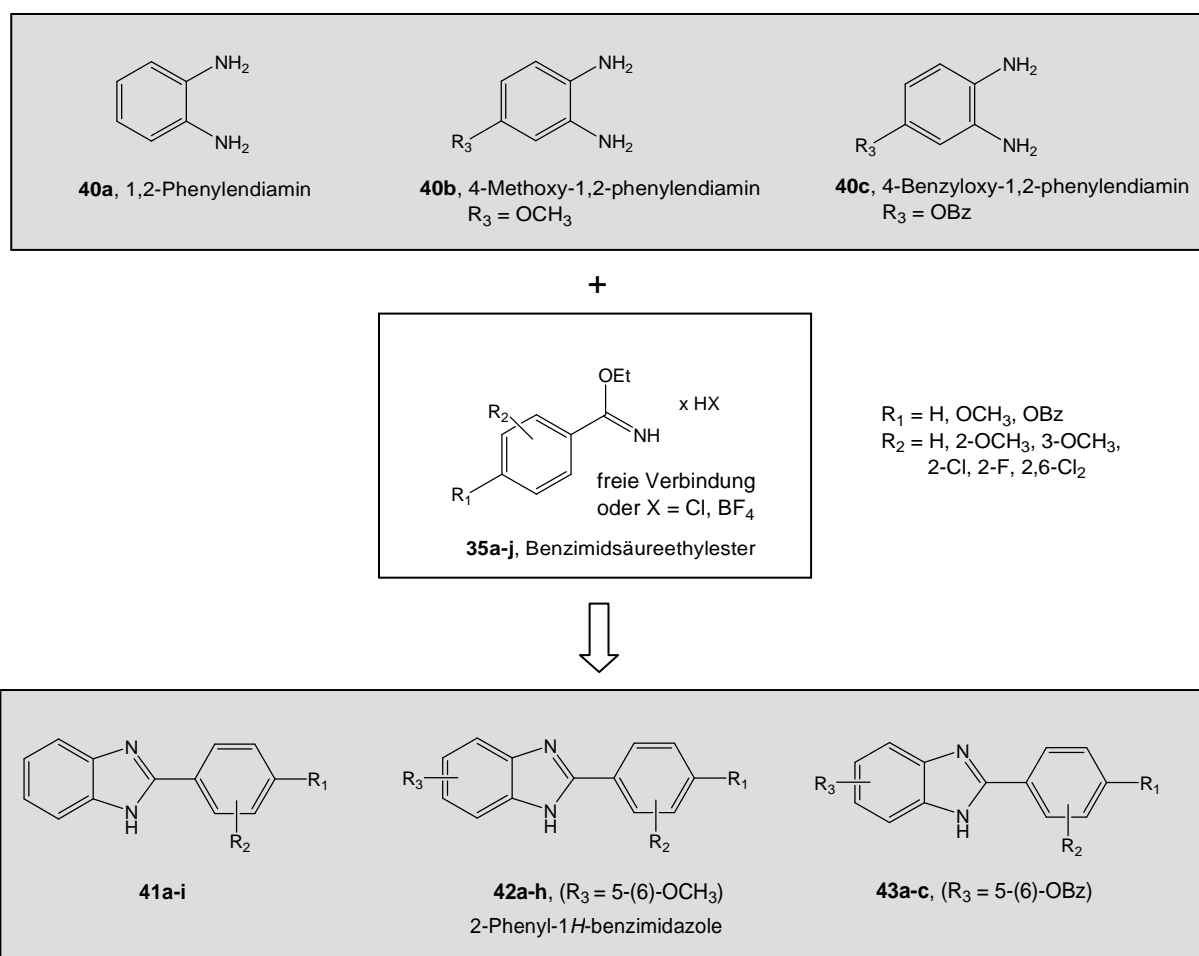
**Synthetischer Teil**



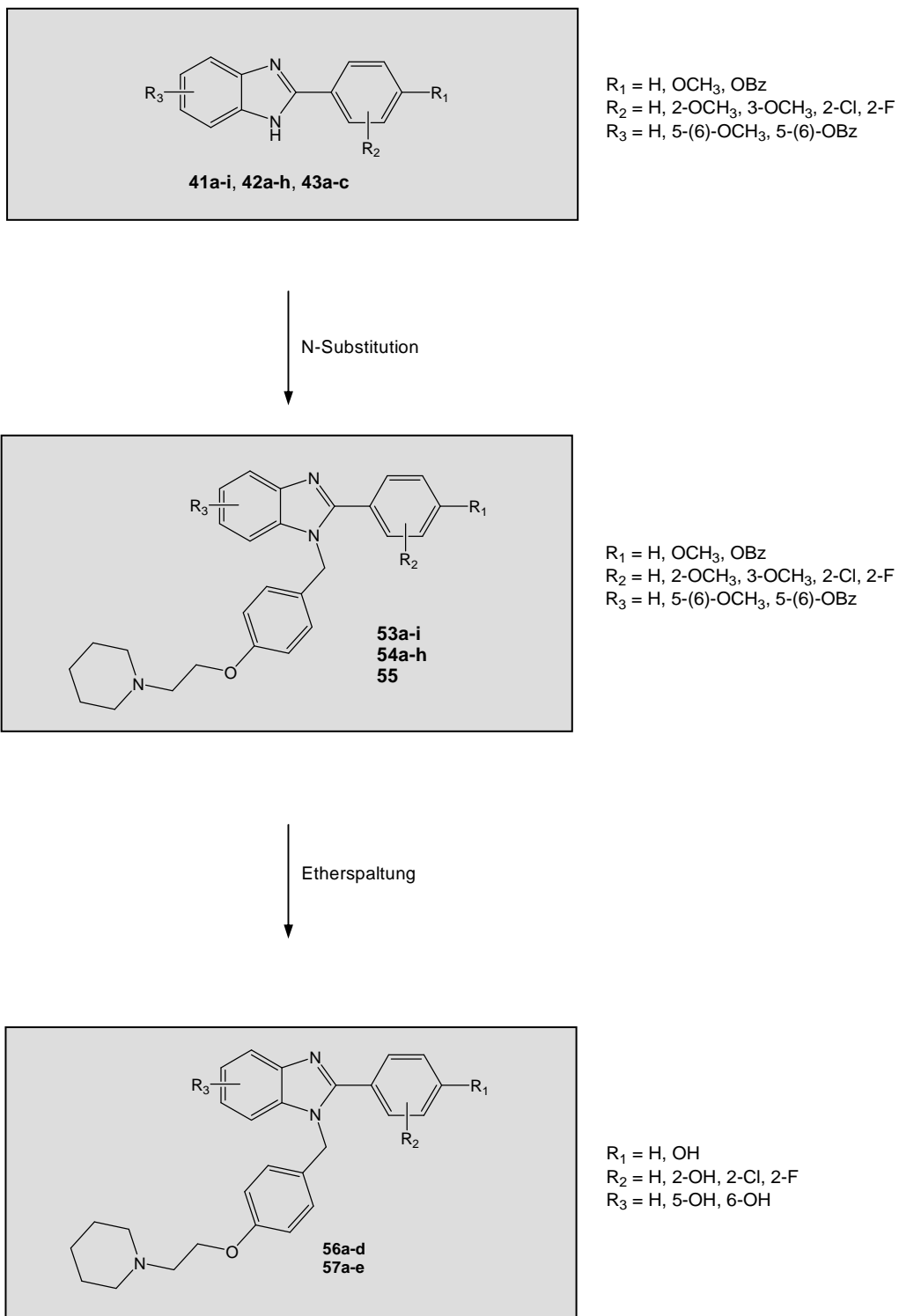
## 4 Synthetischer Teil

### 4.1 Übersicht über die synthetisierten Verbindungen und Synthesewege

Die folgenden Abbildungen (Abb. 20 und Abb. 21) geben einen Überblick über die grundlegenden Syntheseschritte der im Rahmen dieser Arbeit hergestellten Verbindungen. 1,2-Phenylendiamine wurden mit Benzimid Säureethylestern zu Benzimidazolen kondensiert (Abb. 20), die im Anschluss am Stickstoff substituiert wurden. Durch Abspaltung der Methyl- bzw. Benzylschutzgruppen wurden die entsprechenden Hydroxyverbindungen erhalten (Abb. 21). Die detaillierte Beschreibung der Synthesen erfolgt in den folgenden Kapiteln.

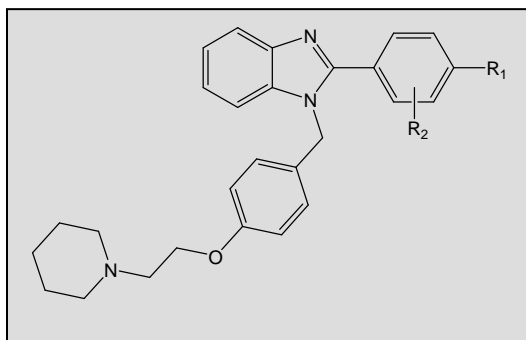


**Abb. 20:** Synthese der 2-Phenyl-1H-benzimidazole **41a-i**, **42a-h** und **43a-c**.



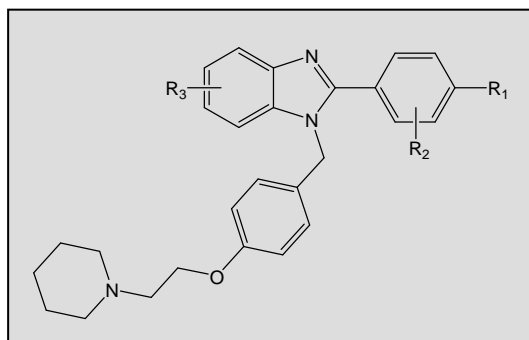
**Abb. 21:** N-Substitution der Benzimidazole und Entfernung der Schutzgruppen.

Alle synthetisierten Verbindungen werden in Tab. 1 und Tab. 2 aufgeführt. Einige dieser Verbindungen wurden für die pharmakologische Testung ausgewählt.



|           | R <sub>1</sub>   | R <sub>2</sub>     | Verbindung |
|-----------|------------------|--------------------|------------|
| <b>a)</b> | H                | H                  | <b>53a</b> |
|           | OCH <sub>3</sub> | H                  | <b>53b</b> |
|           | OCH <sub>3</sub> | 2-OCH <sub>3</sub> | <b>53c</b> |
|           | OCH <sub>3</sub> | 3-OCH <sub>3</sub> | <b>53d</b> |
|           | OCH <sub>3</sub> | 2-Cl               | <b>53e</b> |
|           | OCH <sub>3</sub> | 2-F                | <b>53f</b> |
| <b>b)</b> | OBz              | H                  | <b>53g</b> |
|           | OBz              | 2-Cl               | <b>53h</b> |
|           | OBz              | 2-F                | <b>53i</b> |
| <b>c)</b> | OH               | H                  | <b>56a</b> |
|           | OH               | 2-OH               | <b>56b</b> |
|           | OH               | 2-Cl               | <b>56c</b> |
|           | OH               | 2-F                | <b>56d</b> |

**Tab. 1:** **a)** 2-(4-Methoxyphenyl)-1-[4-(2-piperidin-1-yl-ethoxy)benzyl]-1H-benzimidazole.  
**b)** 2-(4-Benzyloxyphenyl)-1-[4-(2-piperidin-1-yl-ethoxy)benzyl]-1H-benzimidazole.  
**c)** 2-(4-Hydroxyphenyl)-1-[4-(2-piperidin-1-yl-ethoxy)benzyl]-1H-benzimidazole.



|           | R <sub>1</sub>   | R <sub>2</sub>     | R <sub>3</sub>                          | Verbindung               |
|-----------|------------------|--------------------|---|--------------------------|
| <b>a)</b> | H                | H                  | 5-OCH <sub>3</sub> / 6-OCH <sub>3</sub> | <b>54a</b> <sup>1)</sup> |
|           | OCH <sub>3</sub> | H                  | 5-OCH <sub>3</sub>                      | <b>54b I</b>             |
|           | OCH <sub>3</sub> | H                  | 6-OCH <sub>3</sub>                      | <b>54b II</b>            |
|           | OCH <sub>3</sub> | 2-OCH <sub>3</sub> | 5-OCH <sub>3</sub> / 6-OCH <sub>3</sub> | <b>54c</b> <sup>1)</sup> |
|           | OCH <sub>3</sub> | 3-OCH <sub>3</sub> | 5-OCH <sub>3</sub>                      | <b>54d I</b>             |
|           | OCH <sub>3</sub> | 3-OCH <sub>3</sub> | 6-OCH <sub>3</sub>                      | <b>54d II</b>            |
|           | OCH <sub>3</sub> | 2-Cl               | 5-OCH <sub>3</sub> / 6-OCH <sub>3</sub> | <b>54e</b> <sup>1)</sup> |
|           | OBz              | H                  | 5-OCH <sub>3</sub> / 6-OCH <sub>3</sub> | <b>54f</b> <sup>1)</sup> |
|           | OBz              | 2-Cl               | 5-OCH <sub>3</sub> / 6-OCH <sub>3</sub> | <b>54g</b> <sup>1)</sup> |
|           | OBz              | 2-F                | 5-OCH <sub>3</sub> / 6-OCH <sub>3</sub> | <b>54h</b> <sup>1)</sup> |
| <b>b)</b> | OCH <sub>3</sub> | H                  | 5-OBz / 6-OBz                           | <b>55</b> <sup>1)</sup>  |
| <b>c)</b> | H                | H                  | 5-OH                                    | <b>57a I</b>             |
|           | H                | H                  | 6-OH                                    | <b>57a II</b>            |
|           | OH               | H                  | 5-OH                                    | <b>57b I</b>             |
|           | OH               | H                  | 6-OH                                    | <b>57b II</b>            |
|           | OH               | 2-OH               | 5-OH / 6-OH                             | <b>57c</b> <sup>1)</sup> |
|           | OH               | 2-Cl               | 5-OH                                    | <b>57d I</b>             |
|           | OH               | 2-Cl               | 6-OH                                    | <b>57d II</b>            |
|           | OH               | 2-F                | 5-OH                                    | <b>57e I</b>             |
|           | OH               | 2-F                | 6-OH                                    | <b>57e II</b>            |

**Tab. 2:** **a)** 5-(6)-Methoxy-2-phenyl-1-[4-(2-piperidin-1-yl-ethoxy)benzyl]-1*H*-benzimidazole.

**b)** 5-(6)-Benzyloxy-2-phenyl-1-[4-(2-piperidin-1-yl-ethoxy)benzyl]-1*H*-benzimidazole.

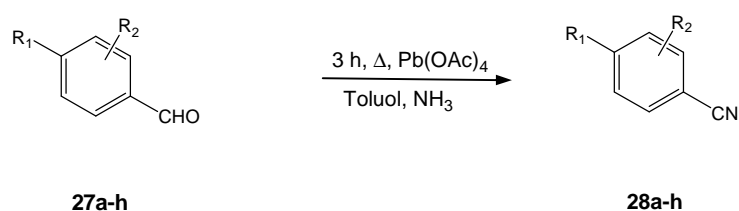
**c)** 5-(6)-Hydroxy-2-phenyl-1-[4-(2-piperidin-1-yl-ethoxy)benzyl]-1*H*-benzimidazole,

<sup>1)</sup> Isomerengemisch

## 4.2 Synthese von Nitrilen

### 4.2.1 Synthese von Benzonitrilen unter Verwendung von Blei-(IV)-acetat

Die Benzonitrile **28a-h** wurden aus den entsprechenden Aldehyden **27a-h** unter Verwendung von Blei-(IV)-acetat und  $\text{NH}_3$  in Toluol hergestellt <sup>[180]</sup> (Abb. 22).



**Abb. 22:** Synthese der Benzonitrile **28a-h**.

| R <sub>1</sub>   | R <sub>2</sub>      | Benzaldehyde | Benzonitrile |
|------------------|---------------------|--------------|--------------|
| H                | H                   | <b>27a</b>   | <b>28a</b>   |
| OCH <sub>3</sub> | H                   | <b>27b</b>   | <b>28b</b>   |
| OCH <sub>3</sub> | 2-OCH <sub>3</sub>  | <b>27c</b>   | <b>28c</b>   |
| OCH <sub>3</sub> | 3-OCH <sub>3</sub>  | <b>27d</b>   | <b>28d</b>   |
| OCH <sub>3</sub> | 2-Cl                | <b>27e</b>   | <b>28e</b>   |
| OCH <sub>3</sub> | 2-F                 | <b>27f</b>   | <b>28f</b>   |
| OCH <sub>3</sub> | 2,6-Cl <sub>2</sub> | <b>27g</b>   | <b>28g</b>   |
| OBz              | H                   | <b>27h</b>   | <b>28h</b>   |

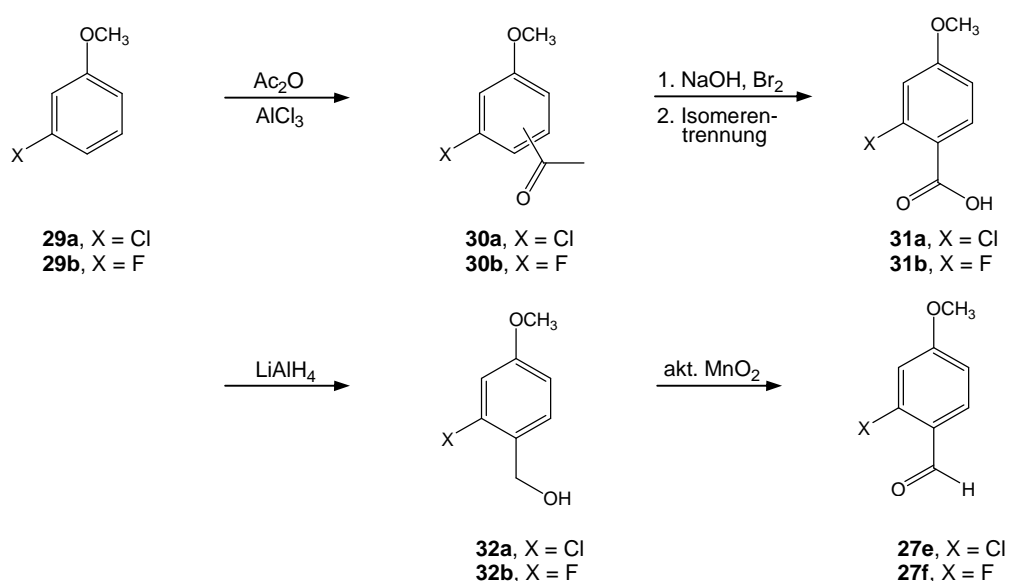
**Tab. 3:** Synthetisierte Benzonitrile **28a-h**.

Nach dreistündigem Erhitzen zum Sieden wurde der Ansatz zu einem Gemisch aus Eis und konz. HCl gegeben und die Nitrile mit Dichlormethan aus der wässrigen Lösung extrahiert. Nach Abziehen des Lösungsmittels wurden die Nitrile als klare Öle erhalten, die nach einiger Zeit z.T. auskristallisierten.

#### 4.2.2 Synthese von Benzonitrilen unter Verwendung von Hydroxylamin

Eine weitere Möglichkeit der Nitrilsynthese ist die Umsetzung der Aldehyde mit Hydroxylamin. Dabei erfolgte die Zugabe einer heißen Hydroxylamin-Lösung zu einer Lösung des entsprechenden Aldehyds in DMF. Nach 30-minütigem Erhitzen wurde der Ansatz auf die 3-fache Menge Wasser gegeben <sup>[181]</sup>. Das Produkt konnte durch Abfiltrieren gewonnen werden. Diese Reaktion war nur für die Synthese der Nitrile **28b**, **28c** und **28h** geeignet.

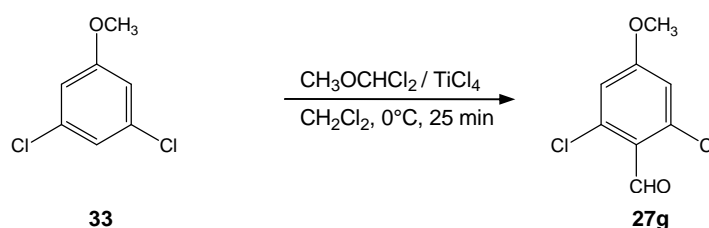
Aldehyde, die in 2-Position ein Fluor- bzw. Chloratom trugen, wurden nach einer im Arbeitskreis Gust <sup>[182]</sup> etablierten mehrstufigen Methode (Abb. 23) aus den 3-Haloanisolen dargestellt. Das 3-Chloranisol **29a** bzw. 3-Fluoranisol **29b** reagierte mit Essigsäureanhydrid in Anwesenheit von  $\text{AlCl}_3$  im Sinne einer Friedel-Crafts-Acylierung zum Acetophenon **30a-b**. Das erhaltene Isomerengemisch wurde ohne vorherige Aufarbeitung einer Bromoformreaktion unterzogen. Die entstandene Benzoesäure wurde mit  $\text{HCl}$  ausgefällt und abfiltriert. Die Verbindungen **31a-b** wurden durch Umkristallisation aus Ethanol isomerenrein gewonnen. Die anschließende Reduktion mit  $\text{LiAlH}_4$  ergab die Benzylalkohole **32a-b**, die mit aktiviertem Braunstein zu den entsprechenden 2-Halo-4-methoxybenzaldehyden **27e-f** oxidiert wurden.



**Abb. 23:** Synthese der 2-Halo-4-methoxybenzaldehyde **27e-f**.



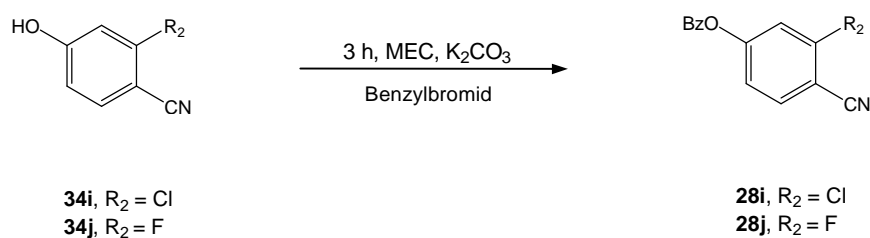
Der 2,6-Dichlor-4-methoxybenzaldehyd **27g** konnte direkt aus 3,5-Dichloranisol **33** gewonnen werden <sup>[183]</sup>. Die Formylierung des 3,5-Dichloranisols erfolgte unter Verwendung von Dichlormethylmethylether und  $\text{TiCl}_4$  als Katalysator. Als Nebenprodukt erfolgte die Bildung des 2,4-Dichlor-6-methoxybenzaldehyds (Abb. 24). Die erhaltenen Isomere wurden säulenchromatographisch getrennt



**Abb. 24:** Synthese des 2,6-Dichlor-4-methoxybenzaldehyds **27g**.

#### 4.2.3 Synthese von 4-Benzyloxy-2-halobenzonitrilen

Das 4-Benzyloxy-2-chlorbenzonitril **28i** und das 4-Benzyloxy-2-fluorbenzonitril **28j** konnten direkt aus den 2-Halo-4-hydroxybenzonitrilen **34i** und **34j** gewonnen werden (Abb. 25). Die Einführung der Benzylschutzgruppe erfolgte durch dreistündiges Kochen eines Äquivalentes des entsprechenden 2-Halo-4-hydroxybenzonitrils mit einem Äquivalent Benzylbromid in Methylethylketon (MEC) <sup>[184]</sup>. Als Base zur Deprotonierung der Hydroxygruppe wurde Kaliumcarbonat verwendet. Die Produkte konnten analysenrein nach dem Abfiltrieren und Waschen des Niederschlages gewonnen werden.

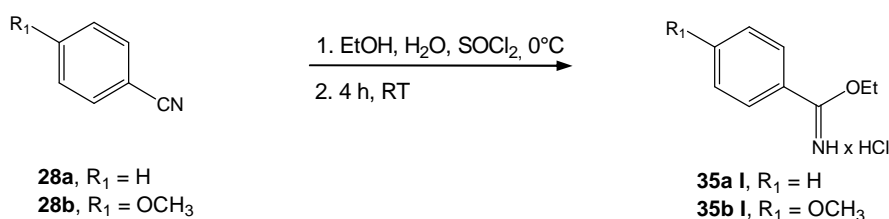


**Abb. 25:** Synthese der 4-Benzyloxy-2-halobenzonitrile **28i-j**.

### 4.3 Synthese von Benzimidssäureethylestern

#### 4.3.1 Synthese von Benzimidssäureethylester-HCl und 4-Methoxybenzimidssäureethylester-HCl

Die Synthese des Benzimidssäureethylester-HCl **35a I** und des 4-Methoxybenzimidssäureethylester-HCl **35b I** erfolgte direkt aus den entsprechenden Benzonitrilen **28a-b**. Hierzu wurde ein Äquivalent Benzonitril bzw. 4-Methoxybenzonitril mit einem Äquivalent Ethanol in einem Lösungsmittelgemisch aus Diethylether und Wasser gelöst. Durch langsames Zutropfen von Thionylchlorid unter Eiskühlung und anschließendem vierstündigen Rühren bei Raumtemperatur entstanden die Benzimidssäureethylester-Hydrochloride <sup>[185]</sup> (Abb. 26).



**Abb. 26:** Synthese von Benzimidssäureethylester-HCl **35a I** und 4-Methoxybenzimidssäureethylester-HCl **35b I**.

Die Anlagerung von Ethanol an die entsprechenden Nitrile erfolgte unter Einwirkung von Salzsäure, die bei der Hydrolyse des Thionylchlorids, durch im Ansatz enthaltenes Wasser, frei wird. Aufgrund des basischen Charakters der Benzimidssäureethylester bilden sie mit Mineralsäuren Salze und konnten als Hydrochloride nach Aufbewahrung bei -30°C über Nacht durch Absaugen aus dem Ansatz isoliert werden.

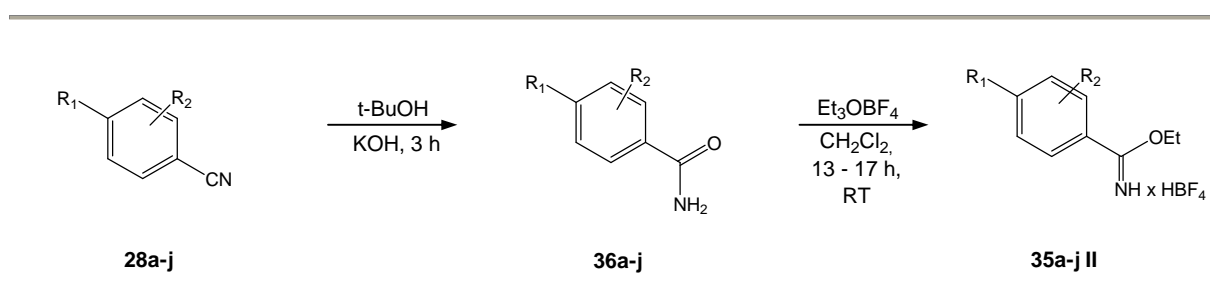
Die direkte Synthese der Benzimidssäureethylester-Hydrochloride aus den Nitrilen gelang nur, wenn das Nitril keinen (R<sub>1</sub>=H) bzw. nur einen Substituenten (R<sub>1</sub> = OCH<sub>3</sub>) in para-Stellung trug, so dass auf diesem Wege nur Benzonitril **28a** und 4-Methoxybenzonitril **28b** zu den entsprechenden Benzimidssäureethylester-

Hydrochloriden umgesetzt werden konnten. Befand sich ein zweiter Substituent in ortho- oder meta-Position ( $\text{OCH}_3$ , F, Cl) war diese Reaktion erfolglos. Auch bei Verwendung von Nitrilen, die in para-Stellung eine Benzylgruppe trugen ( $R_1 = \text{OBz}$ ), fand keine Umsetzung statt.

#### 4.3.2 Synthese von Benzimidssäureethylester-Hydrotetrafluorboraten

Für die Darstellung sterisch anspruchsvollerer Benzimidssäureethylester (Iminoether) wurde der Umweg über die Benzamide gegangen. Auch hier wurden zunächst die Benzaldehyde **27a-h**, wie oben beschrieben, zu Benzonitrilen **28a-h** umgesetzt. Die 4-Benzyloxy-2-halobenzonitrile **28i-j** wurden wie in Kapitel 4.2.3 aufgeführt, hergestellt. Durch Umsetzung der Benzonitrile **28a-j** in tert.-Butanol mit KOH-Plätzchen und Kochen unter Rückfluss konnten die Benzamide **36a-j** analysenrein gewonnen werden <sup>[186]</sup> (Abb. 27).

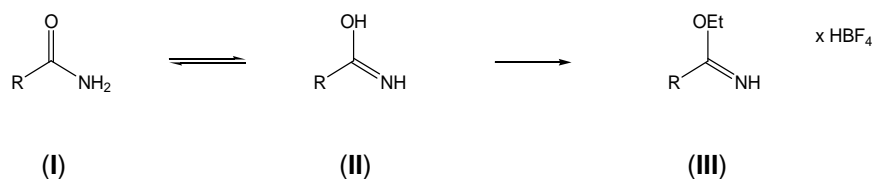
Durch basenkatalysierte Anlagerung von Wasser an die Nitrilgruppe erfolgte hierbei die Umwandlung der Nitrile in Carbonsäureamide (**I**), die mit ihrer tautomeren Iminol-Form (**II**) im Gleichgewicht stehen (Abb. 28). Im  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum in DMSO traten zwei Singulett-Signale bei 7.12 ppm (**a**) und 7.83 ppm (**b**) für die Iminol-Form auf (Abb. 29).



**Abb. 27:** Synthese der Benzimidssäureethylester-Hydrotetrafluorborate **35a-j II**.

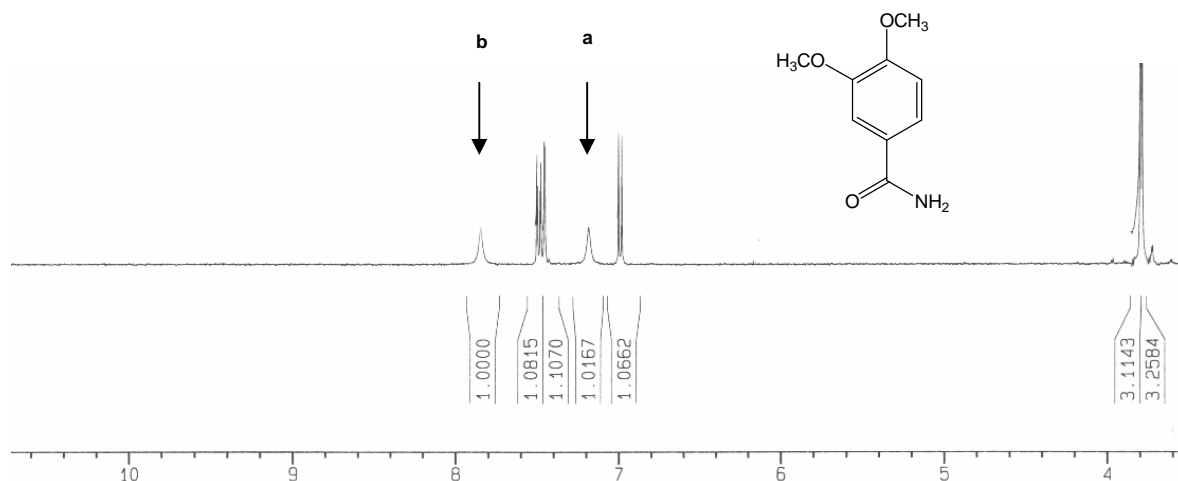
| R <sub>1</sub>   | R <sub>2</sub>      | Benzamide  | Iminoether    |
|------------------|---------------------|------------|---------------|
| H                | H                   | <b>36a</b> | <b>35a II</b> |
| OCH <sub>3</sub> | H                   | <b>36b</b> | <b>35b II</b> |
| OCH <sub>3</sub> | 2-OCH <sub>3</sub>  | <b>36c</b> | <b>35c II</b> |
| OCH <sub>3</sub> | 3-OCH <sub>3</sub>  | <b>36d</b> | <b>35d II</b> |
| OCH <sub>3</sub> | 2-Cl                | <b>36e</b> | <b>35e II</b> |
| OCH <sub>3</sub> | 2-F                 | <b>36f</b> | <b>35f II</b> |
| OCH <sub>3</sub> | 2,6-Cl <sub>2</sub> | <b>36g</b> | <b>35g II</b> |
| OBz              | H                   | <b>36h</b> | <b>35h II</b> |
| OBz              | 2-Cl                | <b>36i</b> | <b>35i II</b> |
| OBz              | 2-F                 | <b>36j</b> | <b>35j II</b> |

**Tab. 4:** Synthetisierte Benzamide **36a-j** und Iminoether **35a-j II**.



**Abb. 28:** Tautomerie der Carbonsäureamide.

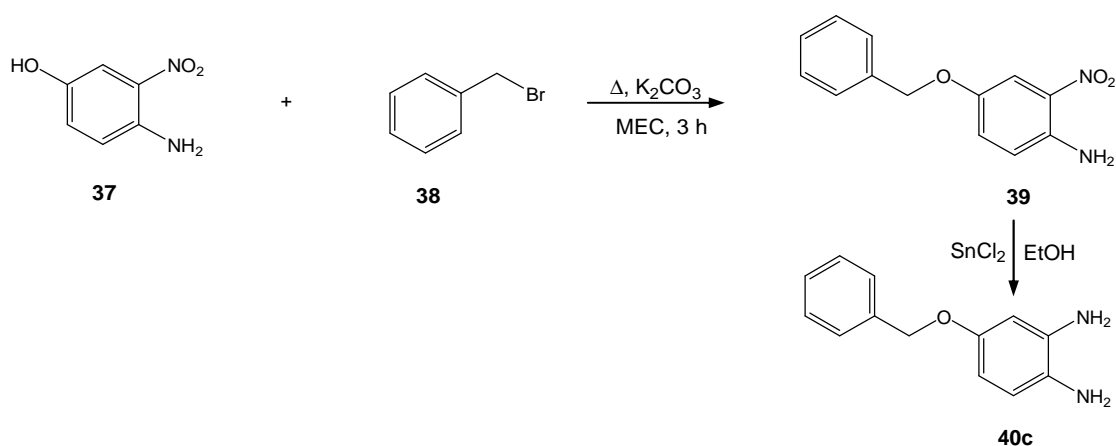
Die Bildung unlöslicher Kaliumsalze der Amide verhindert vermutlich den weiteren nukleophilen Angriff eines zweiten Moleküls Wasser und damit die Hydrolyse zu Carbonsäuren <sup>[186]</sup>. Im Anschluss erfolgte die Umsetzung der Amide mit einer 1 M Triethyloxoniumtetrafluoroborat-Lösung <sup>[187]</sup> unter O-Ethylierung zu den entsprechenden Benzimidssäureethylester-Hydrotetrafluoroboraten **35a-j II** (Abb. 27). Durch Veresterung mit Ethanol  $\rightarrow$  (III) stabilisiert sich die Iminol-Form (Abb. 28). Nach 13-17 h Rühren bei Raumtemperatur erfolgte die Zugabe von absolutem Ether und der Reaktionsansatz verblieb über Nacht im Tiefkühlschrank. Durch Absaugen konnte das Produkt isoliert werden.



**Abb. 29:** <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum von 3,4-Dimethoxybenzamid in [D<sub>6</sub>]DMSO bei 300 K.  
Auf tretende Singulettsignale für die Iminolform bei 7.12 ppm (a) und 7.83 ppm (b).

#### 4.4 Synthese des 4-Benzoyloxy-1,2-phenylendiamins

Für die Synthese der Benzimidazole mussten die hergestellten Benzimidsäureethyl-ester mit 1,2-Phenylendiaminen umgesetzt werden. Von den in dieser Arbeit verwendeten Diaminen war nur das 1,2-Phenylendiamin **40a** käuflich erhältlich. Das 4-Methoxy-1,2-phenylendiamin **40b** war als Dihydrochlorid vorhanden und wurde vor der Umsetzung unter Verwendung einer 5%-igen NaHCO<sub>3</sub>-Lösung aus seinem Salz freigesetzt. Die Synthese des 4-Benzoyloxy-1,2-phenylendiamins **40c** ging von 4-Hydroxy-2-nitroanilin **37** aus, dessen Hydroxygruppe zunächst im Alkalischen unter Verwendung von Kaliumcarbonat deprotoniert wurde. Im Anschluss erfolgte die Alkylierung des negativ geladenen Sauerstoffatoms durch elektrophilen Angriff des Benzylbromids **38** unter Bildung von 4-Benzoyloxy-2-nitroanilin **39** <sup>[184]</sup>. Die Reduktion der Nitrogruppe wurde mit Zinn-(II)-chlorid in salzsaurer Lösung durchgeführt <sup>[188]</sup>. Das entstandene 4-Benzoyloxy-1,2-phenylendiamin **40c** (Abb. 30) wurde ohne vorherige Aufreinigung mit den Benzimidsäureethylestern umgesetzt.



**Abb. 30:** Synthese des 4-Benzyloxy-1,2-phenyldiamins **40c**.

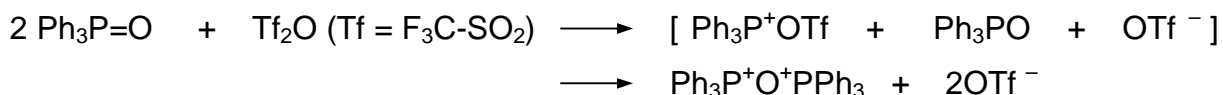
## 4.5 Synthese von Benzimidazolen

Die Synthese der Benzimidazole wird in der Literatur mehrfach beschrieben <sup>[189-191]</sup>. Im Rahmen dieser Arbeit wurden verschiedene Reaktionswege eingeschlagen, mit dem Ziel, die Ausbeuten und die Durchführbarkeit zu optimieren. Im Folgenden werden die durchgeführten Reaktionen näher beschrieben.

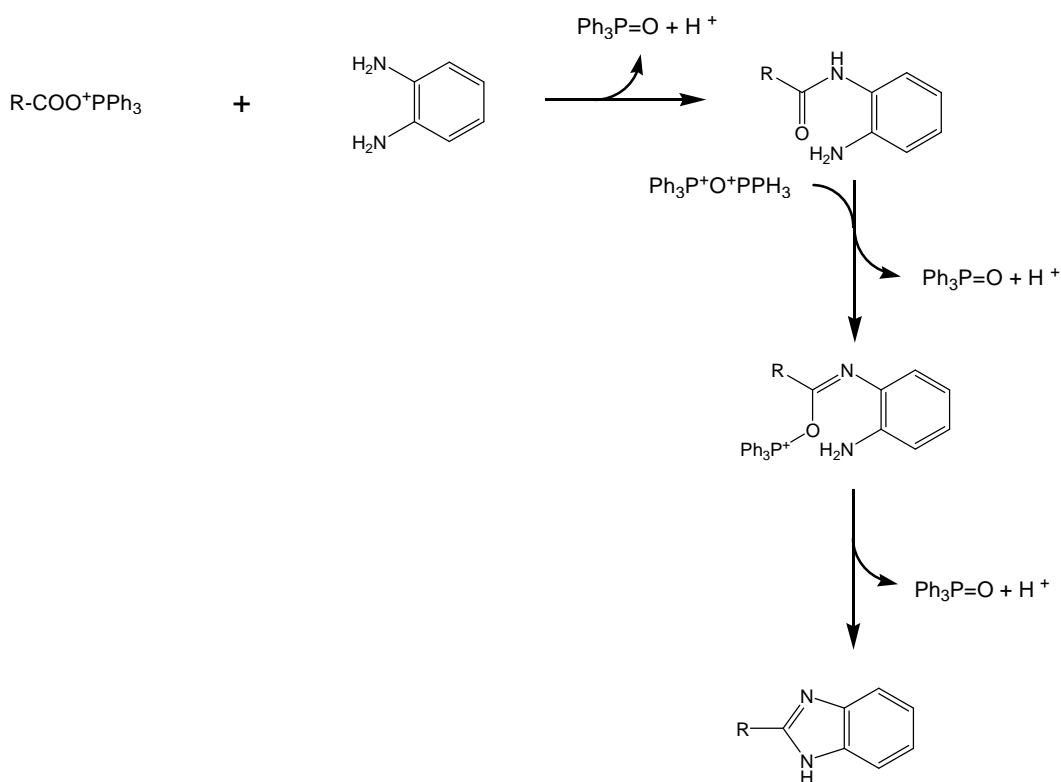
### 4.5.1 Benzimidazolsynthese aus 1,2-Phenyldiaminen und Carbonsäuren unter Verwendung von „Phosponiumanhydriden“

Eine Möglichkeit zur Darstellung der Benzimidazole ist die Zyklisierung von 1,2-Phenyldiaminen mit Carbonsäuren unter Verwendung von „Phosponiumanhydriden“ <sup>[189]</sup>. Der Vorteil phosphorhaltiger Reagenzien liegt in der hohen Stärke der P-O-Bindungen, so dass die Sauerstoffelimination erleichtert wird. Des Weiteren werden Redox-Nebenreaktionen, die z.B. bei schwefelhaltigen Reagenzien bevorzugt auftreten, verhindert.

Zunächst wurde das Reagenz („Phosponiumanhydrid“) aus Trifluorsulfonsäureanhydrid und Triphenylphosphinoxid durch Rühren in Dichlormethan bei 0°C gebildet. Im Anschluss erfolgte die Aktivierung der Carbonsäure gemäß Hendrickson <sup>[189]</sup> nach folgendem Mechanismus (Abb. 31):

**Bildung des Reagenzes „Phosphoniumanhydrid“:****Aktivierung der Carbonsäure:****Abb. 31:** Reagenzbildung und Aktivierung der Carbonsäure nach Hendrickson <sup>[189]</sup>.

Aufgrund der hygroskopischen Eigenschaften des Reagenzes erfolgte die anschließende Umsetzung ohne Aufarbeitung. Dabei wurde die Carbonsäure durch elektrophilen Angriff des „Phosphoniumanhydrids“ aktiviert und reagierte mit dem Diamin unter Bildung eines Amides. Die Aktivierung der Carbonylgruppe des Amides mit einem zweiten Molekül Reagenz ermöglichte den Angriff der noch freien primären Aminogruppe unter Ringschluss zum Benzimidazol (Abb. 32).

**Abb. 32:** Ringschluss zum 1H-Benzimidazol.

Auch das Diamin kann mit dem Reagenz aktiviert werden, jedoch erfolgt aufgrund der höheren P-O-Bindungsstärke bevorzugt die Aktivierung der Carbonsäure. Sobald die verwendeten Carbonsäuren oder Diamine eine Methoxygruppe trugen, konnten die gewünschten Benzimidazole nicht erhalten werden. Aus diesem Grund wurde dieser Weg für die Darstellung weiterer Benzimidazole nicht mehr verfolgt.

#### 4.5.2 Benzimidazolsynthese aus 1,2-Phenylendiaminen und Carbonsäuren unter Verwendung von Polyphosphorsäure

Ein zweiter Syntheseweg beschreibt die Möglichkeit der säurekatalysierten Kondensation von 1,2-Phenylendiaminen mit Carbonsäuren. Die häufig beschriebene Phillips-Benzimidazolsynthese <sup>[192]</sup> eignet sich jedoch nur für die Darstellung der 2-Alkylbenzimidazole. Sie ergibt nur geringe Ausbeuten bzw. versagt völlig bei der Synthese der 2-Arylbenzimidazole. Die Verwendung von Polyphosphorsäure (PPS) anstelle von Mineralsäuren ermöglicht die Darstellung von Benzimidazolen, die in 2-Position einen Arylring tragen <sup>[193]</sup>. Die Polyphosphorsäure dient hierbei aufgrund ihrer wasseranziehenden Eigenschaften gleichzeitig als Lösungsmittel. PPS ist eine Mischung aus kondensierten Phosphorsäureoligomeren <sup>[194]</sup>. Jedoch benötigt die Reaktion von aromatischen Carbonsäuren hohe Temperaturen von 120-200°C <sup>[195]</sup>, so dass im Rahmen dieser Arbeit nur das 2-Phenylbenzimidazol **41a** in guten Ausbeuten erhalten werden konnte.

#### 4.5.3 Benzimidazolsynthese aus 1,2-Phenylendiaminen und Benzimidsäureethylestern

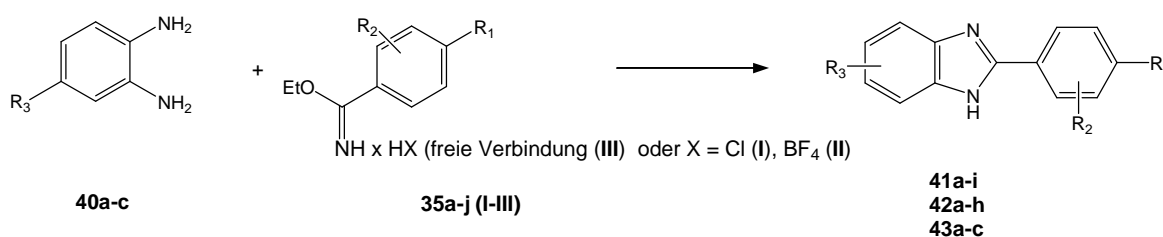
Die am besten geeignete Darstellung der Benzimidazole erfolgte durch Kondensation der 1,2-Phenylendiamine **40a-c** mit Benzimidsäureethylestern (Iminoethern) **35a-j**. Die Benzimidsäureethylester wurden als Hydrochloride, Hydrotetrafluoroborate bzw. als freie Basen eingesetzt.

Der grundlegende Syntheseschritt der auf diesem Weg hergestellten Benzimidazole ist schematisch in Abbildung 33 dargestellt. Zur Optimierung der Ausbeuten wurden



verschiedene Reaktionsbedingungen getestet. Die erste Möglichkeit war die Umsetzung der Benzimid Säureethylester-Hydrochloride bzw. -Hydrotetrafluorborate mit den entsprechenden Diaminen durch Kochen in Eisessig <sup>[196]</sup>. Höhere Ausbeuten konnten erzielt werden, wenn die Iminoether in Form ihrer freien Basen eingesetzt wurden. Diese wurden durch Rühren in 5%-iger NaHCO<sub>3</sub>-Lösung und anschließendem Ausschütteln mit Dichlormethan erhalten. Bedingt durch die Instabilität der Benzimid Säureethylester zersetzte sich ein großer Anteil hierbei wieder zu den entsprechenden Benzamiden. Die besten Ausbeuten konnten durch Reaktion der Benzimid Säureethylester-Hydrochloride bzw. -Hydrotetrafluorborate mit den 1,2-Phenylendiaminen in absolutem Ethanol erhalten werden. Der Ansatz wurde zunächst 2 h bei RT gerührt und im Anschluss 2 h zum Sieden erhitzt <sup>[197]</sup>. Der Ringschluss erfolgte unter Freisetzung je eines Moleküls Ethanol und Ammoniak.

Trägt der Benzimid Säureethylester sowohl in 2- als auch in 6-Position ein Chloratom, erfolgte der gewünschte Ringschluss zum Benzimidazol nicht, so dass die entsprechenden Produkte nicht hergestellt werden konnten. Eine Ursache hierfür könnte in der sterischen Hinderung durch die beiden Halogenatome liegen.



**Abb. 33:** Synthese der 2-Phenyl-1*H*-benzimidazole **41a-i**, **42a-h** und **43a-c**.

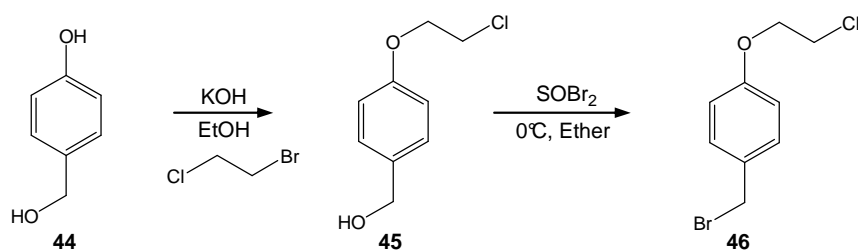
| R <sub>1</sub>   | R <sub>2</sub>      | R <sub>3</sub> = H | R <sub>3</sub> = OCH <sub>3</sub> | R <sub>3</sub> = OBz |
|------------------|---------------------|--------------------|-----------------------------------|----------------------|
| H                | H                   | <b>41a</b>         | <b>42a</b>                        | <b>43a</b>           |
| OCH <sub>3</sub> | H                   | <b>41b</b>         | <b>42b</b>                        | <b>43b</b>           |
| OCH <sub>3</sub> | 2-OCH <sub>3</sub>  | <b>41c</b>         | <b>42c</b>                        | -                    |
| OCH <sub>3</sub> | 3-OCH <sub>3</sub>  | <b>41d</b>         | <b>42d</b>                        | <b>43c</b>           |
| OCH <sub>3</sub> | 2-Cl                | <b>41e</b>         | <b>42e</b>                        | -                    |
| OCH <sub>3</sub> | 2-F                 | <b>41f</b>         | -                                 | -                    |
| OCH <sub>3</sub> | 2,6-Cl <sub>2</sub> | *                  | *                                 | -                    |
| OBz              | H                   | <b>41g</b>         | <b>42f</b>                        | -                    |
| OBz              | 2-Cl                | <b>41h</b>         | <b>42g</b>                        | -                    |
| OBz              | 2-F                 | <b>41i</b>         | <b>42h</b>                        | -                    |

**Tab. 5:** Synthetisierte 2-Phenyl-1*H*-benzimidazole (mit \* gekennzeichnete Verbindungen waren nicht darstellbar, mit - gekennzeichnete Verbindungen wurden nicht synthetisiert).

#### 4.6 Synthese des 4-(2-Chlorethoxy)benzylbromids

Ein Ziel dieser Arbeit war es, Verbindungen mit antiestrogener Wirkung herzustellen. Dazu war die Einführung einer basischen Seitenkette in die synthetisierten Benzimidazole erforderlich.

Im ersten Schritt erfolgte die Umsetzung von 4-Hydroxybenzylalkohol **44** mit 1-Brom-2-chlorethan. Die vorausgegangene Deprotonierung der phenolischen Hydroxygruppe fand unter Verwendung von KOH in Ethanol statt. Unter HBr-Abspaltung gelang die Bildung von 4-(2-Chlorethoxy)benzylalkohol **45**. Die weitere Umsetzung fand durch langsames Zutropfen von Thionylbromid unter Eiskühlung statt. Nach 10 Minuten erfolgte die Zugabe von Ether. Die organische Phase wurde mit Wasser und einer gesättigten NaCl-Lösung gewaschen, über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und einrotiert <sup>[198]</sup>. Das entstandene 4-(2-Chlorethoxy)-benzylbromid **46** wurde ohne weitere Aufarbeitung in den folgenden Synthesen eingesetzt (Abb. 34).

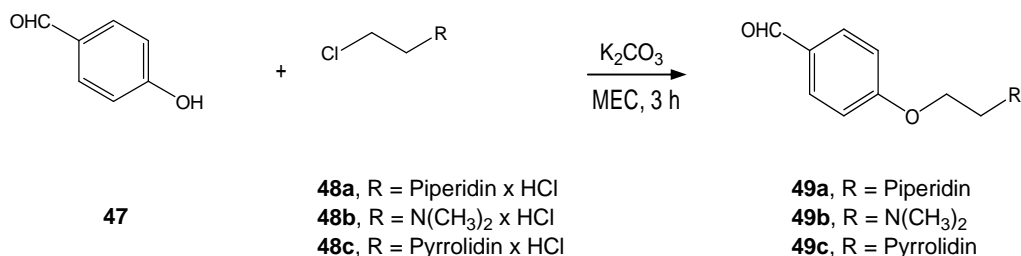


**Abb. 34:** Synthese des 4-(2-Chlorethoxy)benzylbromids **46**.

Bei der Reaktion mit Thionylbromid erfolgte zum Teil auch ein Austausch des Chloratoms gegen ein Bromatom, sodass neben dem gewünschten Produkt auch ein durch Säulenchromatographie nicht abtrennbares Nebenprodukt vorlag. Deshalb wurde ein zweiter Syntheseweg, der vor der Umsetzung mit Thionylbromid die Einführung des Piperidinrings vorsah, eingeschlagen (Kap. 4.7).

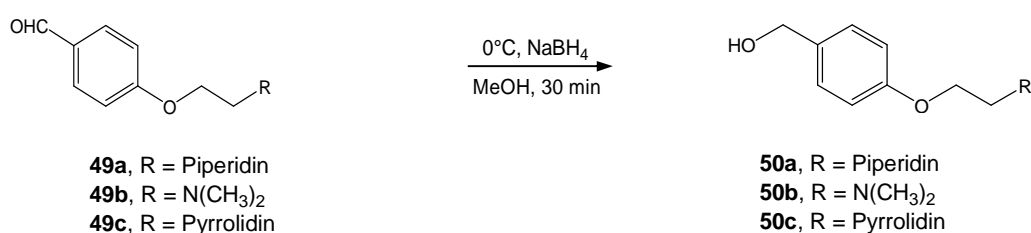
#### 4.7 Synthese von 4-(2-Piperidin-1-yl-ethoxy)benzylbromid-HBr, 4-(2-Dimethylamino-1-yl-ethoxy)benzylbromid-HBr und 4-(2-Pyrrolidin-1-yl-ethoxy)benzylbromid-HBr

Das käuflich erhältliche 4-Hydroxybenzaldehyd **47** wurde in MEC gelöst und unter Verwendung von Kaliumcarbonat deprotoniert. Die Einführung der basischen Seitenketten **48a-c** erfolgte durch dreistündiges Erhitzen zum Sieden unter Abspaltung von Salzsäure <sup>[199]</sup> (Abb. 35). Die Reinigung erfolgte durch Säulenchromatographie an Kieselgel.



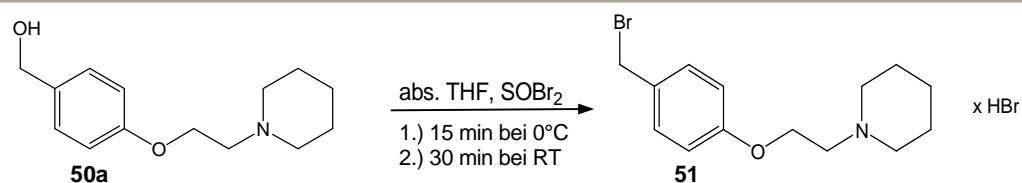
**Abb. 35:** Synthese 4-(2-Piperin-1-yl-ethoxy)benzaldehyd **49a**, 4-(2-Dimethylamino-1-yl-ethoxy)benzaldehyd **49b**, 4-(2-Pyrrolidin-1-yl-ethoxy)benzaldehyd **49c**.

Im Anschluss wurden die entstandenen Benzaldehyde **49a-c** einer Reduktion unterzogen. Dazu wurden sie in absolutem Methanol gelöst und auf 0°C abgekühlt. Nach Zugabe von NaBH<sub>4</sub> und 30-minütigem Rühren unter Eiskühlung wurde die Reaktion durch Zugabe von Wasser beendet <sup>[199]</sup> (Abb. 36). Durch Extraktion mit Dichlormethan und anschließendem Trocknen der organischen Phase über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> wurden die Benzylalkohole **50a-c** in Form eines gelben Öles erhalten, das nach längerer Lagerung auskristallisierte.



**Abb. 36:** Synthese 4-(2-Piperidin-1-yl-ethoxy)benzylalkohol **50a**, 4-(2-Dimethylamino-1-yl-ethoxy)benzylalkohol **50b** und 4-(2-Pyrrolidin-1-yl-ethoxy)benzylalkohol **50c**.

Die Darstellung des 4-(2-Piperidin-1-yl-ethoxy)benzylbromid-Hydrobromids **51** gelang durch langsames Zutropfen einer Thionylbromidlösung unter Eiskühlung zu einer Lösung des 4-(2-Piperidin-1-yl-ethoxy)benzylalkohols **50a** in absolutem THF <sup>[198]</sup> (Abb. 37). Der aus dem Thionylbromid freiwerdende Bromwasserstoff führte aufgrund der Basizität des Piperidinrings zu dessen Protonierung und damit zur Ausfällung des Produktes in Form seines Hydrobromids **51**. Das Produkt konnte aus dem Ansatz durch Absaugen isoliert werden und wurde ohne Aufreinigung weiter umgesetzt.



**Abb. 37:** Synthese des 4-(2-Piperidin-1-yl-ethoxy)benzylbromid-Hydrobromids **51**.

Die analogen 4-(2-Dimethylamino)- bzw. 4-(2-Pyrrolidin)-1-yl-ethoxy)benzylbromide-HBr konnten nicht dargestellt werden. Vermutlich fand eine Polymerisation der gebildeten Produkte statt. Bereits beim Abfiltrieren färbte sich der zunächst weiße Niederschlag schnell braun-schwarz. Von der weiteren Umsetzung dieser Benzylbromide mit den Benzimidazolen wurde daher abgesehen.

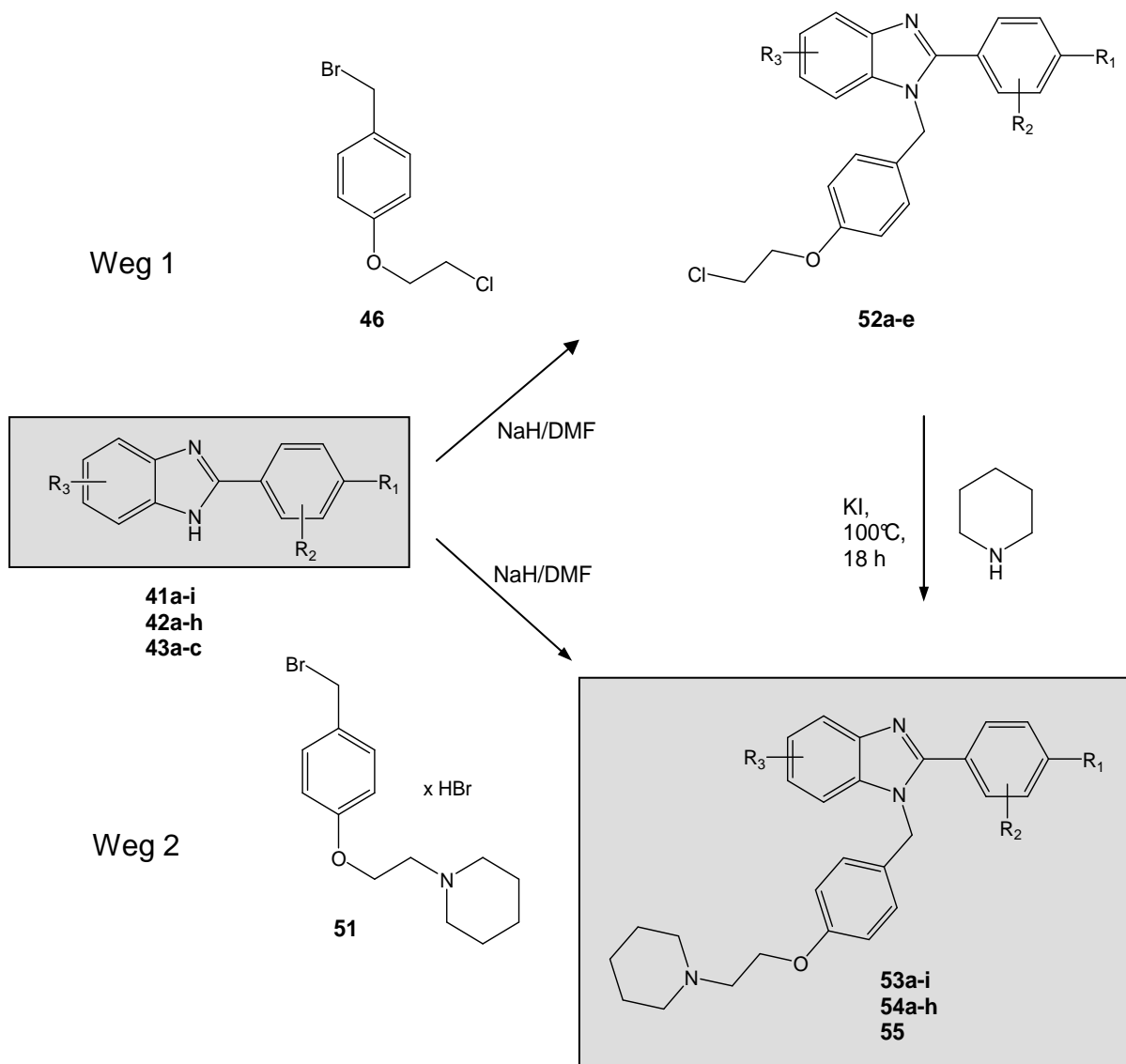
#### 4.8            **Synthese der** **2-Phenyl-1-[4-(2-piperidin-1-yl-ethoxy)benzyl]-1*H*-benzimidazole**

Für die Einführung der Seitenkette wurde der Benzimidazolstickstoff unter Verwendung von NaH in DMF deprotoniert <sup>[198, 199]</sup>. Im Anschluss kann einerseits die Reaktion mit 4-(2-Chlorethoxy)benzylbromid **46** <sup>[198]</sup> (Weg 1) oder andererseits mit der bereits vollständigen Seitenkette **51** <sup>[199]</sup> (Weg 2) erfolgen (Abb. 38). Weg 2 erforderte nach Zugabe der Seitenkette ein weiteres Äquivalent NaH, da auch die Seitenkette deprotoniert wurde.

Der Ansatz wurde zunächst auf Eis und dann bei Raumtemperatur gerührt. Durch Eiszugabe wurde die Reaktion beendet. Auf Weg 2 wurden durch Ausschütteln der wässrigen Phase mit Dichlormethan direkt die 2-Phenyl-1-[4-(2-piperidin-1-yl-ethoxy)benzyl]-1*H*-benzimidazole **53a-i**, **54a-h** und **55** erhalten, während Weg 1 zunächst die 1-[4-(2-Chlorethoxy)benzyl]-2-phenyl-1*H*-benzimidazole **52a-e** ergab (Abb. 38).

Das Erwärmen der über Weg 1 gebildeten 1-[4-(2-Chlorethoxy)benzyl]-2-phenyl-1*H*-benzimidazole **52a-e** für 18 h auf 100°C in Anwesenheit von Piperidin und KI ergab ebenfalls die gewünschten 2-Phenyl-1-[4-(2-piperidin-1-yl-ethoxy)benzyl]-1*H*-benzimidazole <sup>[198]</sup>.

Weg 2 erwies sich als günstiger, da nach dem Einbringen der basischen Seitenkette keine weiteren Reaktionen nötig waren und keine unerwünschten Nebenprodukte auftraten.



**Abb. 38:** Synthese der 2-Phenyl-1-[4-(2-piperidin-1-yl-ethoxy)benzyl]-1*H*-benzimidazole.

| R <sub>1</sub>   | R <sub>2</sub>     | R <sub>3</sub>   | Verbindung |
|------------------|--------------------|------------------|------------|
| H                | H                  | H                | <b>52a</b> |
| OCH <sub>3</sub> | H                  | H                | <b>52b</b> |
| OCH <sub>3</sub> | 2-OCH <sub>3</sub> | H                | <b>52c</b> |
| OCH <sub>3</sub> | 3-OCH <sub>3</sub> | H                | <b>52d</b> |
| OCH <sub>3</sub> | 3-OCH <sub>3</sub> | OCH <sub>3</sub> | <b>52e</b> |

**Tab. 6:** Synthetisierte 1-[4-(2-Chlorethoxy)benzyl]-2-phenyl-1*H*-benzimidazole **52a-e**.

| R <sub>1</sub>   | R <sub>2</sub>     | R <sub>3</sub> = H | R <sub>3</sub> = OCH <sub>3</sub> | R <sub>3</sub> = OBz |
|------------------|--------------------|--------------------|-----------------------------------|----------------------|
| H                | H                  | <b>53a</b>         | <b>54a</b>                        | -                    |
| OCH <sub>3</sub> | H                  | <b>53b</b>         | <b>54b</b>                        | <b>55</b>            |
| OCH <sub>3</sub> | 2-OCH <sub>3</sub> | <b>53c</b>         | <b>54c</b>                        | -                    |
| OCH <sub>3</sub> | 3-OCH <sub>3</sub> | <b>53d</b>         | <b>54d</b>                        | -                    |
| OCH <sub>3</sub> | 2-Cl               | <b>53e</b>         | <b>54e</b>                        | -                    |
| OCH <sub>3</sub> | 2-F                | <b>53f</b>         | -                                 | -                    |
| OBz              | H                  | <b>53g</b>         | <b>54f</b>                        | -                    |
| OBz              | 2-Cl               | <b>53h</b>         | <b>54g</b>                        | -                    |
| OBz              | 2-F                | <b>53i</b>         | <b>54h</b>                        | -                    |

**Tab. 7:** Synthetisierte 2-Phenyl-1-[4-(2-piperidin-1-yl-ethoxy)benzyl]-1*H*-benzimidazole **53a-i**, **54a-h**, **55** (mit - gekennzeichnete Verbindungen wurden nicht synthetisiert).

Benzimidazole, die am Benzimidazolgrundkörper keine Methoxy- bzw. Benzyloxygruppe trugen, konnten säulenchromatographisch an Kieselgel gereinigt werden. Die Substitution des Benzimidazolgerüsts an C(5) oder C(6) resultierte in der Bildung von zwei Isomeren. Die säulenchromatographische Trennung der Methoxy- bzw. Benzyloxy-Isomere erwies sich als problematisch. Aus diesem Grund wurde die Isomerentrennung erst nach erfolgter Etherspaltung durchgeführt. Verbindungen mit freien Hydroxygruppen konnten leichter in ihre Isomeren getrennt werden.

## 4.9 Etherspaltung von Benzyl- und Methoxyschutzgruppen

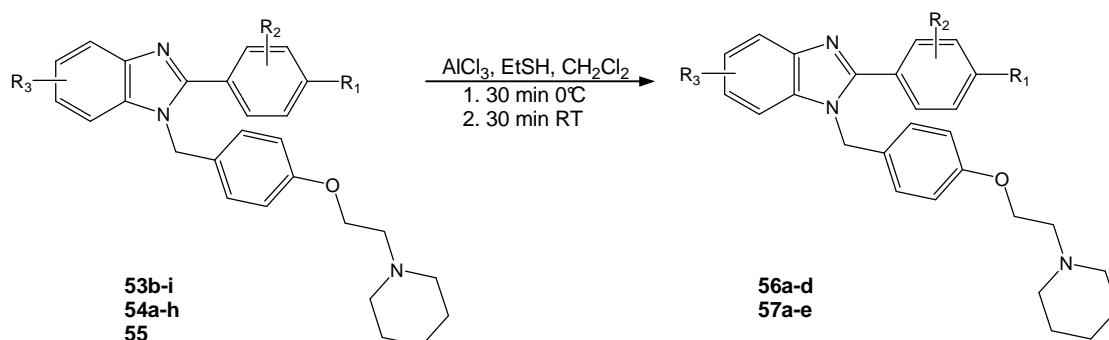
### 4.9.1 Selektive Entfernung von Benzylschutzgruppen

Zur selektiven Entfernung der Benzylschutzgruppe wurde eine Lösung der zu entschützenden Substanz in einem Gemisch aus absolutem THF und absolutem Ethanol mit 10% Palladium auf Aktivkohle versetzt (Pd/C) <sup>[200-202]</sup>. Der Ansatz wurde ein bis mehrere Tage unter max. 7 bar Wasserstoffatmosphäre gerührt. Im Anschluss wurde die Pd/C abfiltriert und die organische Phase über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und einrotiert. Die gewünschte Umsetzung fand trotz variierender Reaktionszeit, Erhöhung der eingesetzten Menge Pd/C und Druckerhöhung nicht statt.

In einem weiteren Ansatz wurde versucht durch Verwendung von Cyclohexadien <sup>[199]</sup> naszierenden Wasserstoff freizusetzen. Auch hier fand die erwartete Reaktion nicht statt.

#### 4.9.2 Entfernung von Methyl- und Benzylschutzgruppen unter Verwendung von $\text{AlCl}_3$ und Ethanthiol

Die gleichzeitige Abspaltung der Methyl- und Benzylschutzgruppen erfolgte unter Verwendung von  $\text{AlCl}_3$  und Ethanthiol <sup>[203, 204]</sup>. Die zu entschützenden Verbindungen **53b-i**, **54a-h** und **55** wurden unter Stickstoffatmosphäre in absolutem Dichlormethan gelöst. Nach dem Abkühlen auf  $0^\circ\text{C}$  erfolgte die Zugabe von  $\text{AlCl}_3$  und Ethanthiol <sup>[204]</sup> (Abb. 39). Der Ansatz wurde 30 Minuten bei  $0^\circ\text{C}$  und weitere 30 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktion wurde durch Zugabe von Eis beendet. Nach 10-minütigem Rühren in 5%-iger  $\text{NaHCO}_3$ -Lösung wurde das Produkt mit Dichlormethan extrahiert und an Kieselgel chromatographiert.



**Abb. 39:** Etherspaltung mit Ethanthiol /  $\text{AlCl}_3$ .

Die Verbindungen **57a-e** lagen nach der Etherspaltung als Isomerengemisch aus den jeweiligen 5- und 6-Hydroxy-2-phenyl-1-[4-(2-piperidin-1-yl-ethoxy)benzyl]-1*H*-benzimidazolen vor. Lediglich für Verbindung **57a** konnte die Isomerentrennung durch Säulenchromatographie an Kieselgel erreicht werden. Als Fließmittel kam



Dichlormethan/Methanol (9:1) zum Einsatz. Die übrigen 5- bzw. 6-Hydroxy-2-phenyl-1-[4-(2-piperidin-1-yl-ethoxy)benzyl]-1*H*-benzimidazole konnten nur mittels präparativer HPLC unter Verwendung von RP18-Phasen getrennt werden (Kap. 5). Für Verbindungen, die in 3'- und 4'-Position des Phenylrings Hydroxygruppen trugen, konnte keine vollständige Entschützung erreicht werden. Es entstand ein Gemisch, bei dem entweder die 4'-OH-Gruppe oder die 3'-OH-Gruppe noch in Form der Methoxygruppe vorlag. Diese Verbindungen wurden nicht weiter untersucht.

| R <sub>1</sub> | R <sub>2</sub> | R <sub>3</sub> | Verbindung |
|----------------|----------------|----------------|------------|
| OH             | H              | H              | <b>56a</b> |
| OH             | 2-OH           | H              | <b>56b</b> |
| OH             | 3-OH           | H              | *          |
| OH             | 2-Cl           | H              | <b>56c</b> |
| OH             | 2-F            | H              | <b>56d</b> |
| H              | H              | OH             | <b>57a</b> |
| OH             | H              | OH             | <b>57b</b> |
| OH             | 2-OH           | OH             | <b>57c</b> |
| OH             | 3-OH           | OH             | *          |
| OH             | 2-Cl           | OH             | <b>57d</b> |
| OH             | 2-F            | OH             | <b>57e</b> |

**Tab. 8:** Entschützte 2-Phenyl-1*H*-benzimidazole **56a-d** und **57a-e**. Die Verbindungen **57a-e** liegen als Isomerengemische vor. Mit einem \* gekennzeichnete Verbindungen konnten nicht vollständig entschützt werden.

| Verbindung  | 5-OH-Isomer                    | 6-OH-Isomer   |
|-------------|--------------------------------|---------------|
| <b>57a</b>  | <b>57a I</b>                   | <b>57a II</b> |
| <b>57b</b>  | <b>57b I</b>                   | <b>57b II</b> |
| <b>57c*</b> | Isomerentrennung nicht möglich |               |
| <b>57d</b>  | <b>57d I</b>                   | <b>57d II</b> |
| <b>57e</b>  | <b>57e I</b>                   | <b>57e II</b> |

**Tab. 9:** Bezeichnung der bei der Etherspaltung gebildeten Isomere.  
Die mit einem \* gekennzeichnete Verbindung konnte nicht in ihre Isomeren getrennt werden.

