



universität
wien

DISSERTATION

Titel der Dissertation

„Synthese von disubstituierten fünfgliedrigen Ringen und deren biologische Aktivität“

Band I

Verfasserin

Mag. pharm. Denise Schellmann

angestrebter akademischer Grad

Doktorin der Naturwissenschaften (Dr.rer.nat.)

Wien, 2011

Studienkennzahl lt. Studienblatt: A 091 449

Dissertationsgebiet Pharmazie

lt. Studienblatt:

Betreuerin / Betreuer: Ao. Univ.-Prof. Dr. Thomas Erker



©Denise Schellmann (Botanical Garden, Cape Town, South Africa, Jan. 2011)

It always seems impossible until it's done.

Nelson Mandela

Danksagung

Ich möchte mich bei meinem Betreuer Univ.-Prof. Dr. Thomas Erker für die Ermöglichung und die Betreuung meiner Dissertation herzlich bedanken.

Mein Dank gilt auch Univ.-Prof. Dr. Verena Dirsch für die Bereitstellung der Laborräume während meiner zellbiologischen Untersuchungen. Dr. Elke Heiss möchte ich an dieser Stelle besonders für die gute Einschulung und engagierten Hilfestellungen während dieser Zeit bedanken.

Bei meinen Arbeitskollegen der Gruppe Dr. Erker bedanke ich mich herzlich für die gute Zusammenarbeit und ihre sowohl fachliche als auch mentale Unterstützung. Besonderen Dank spreche ich hier meiner Kollegin Dr. Gerda Brunhofer aus, die mir stets mit guten Ratschlägen auf freundschaftlicher Basis zur Seite gestanden hat. Bei Dr. Walter Granig möchte ich mich für die vielen heiteren Momente, sowie seine unterstützenden Gespräche während schwieriger Phasen bedanken.

Von ganzem Herzen danke ich meiner Familie. Meinen Eltern Mag. Gottfried Schellmann und Beatrice Schellmann für ihr großes Interesse an meiner Arbeit, sowie den starken mentalen und finanziellen Rückhalt in spannenden Zeiten. Meinen Brüdern Mag. Gottfried Schellmann und Dipl.-Ing. Herbert Schellmann, die mich stets mit einem starken Lächeln und großem Verständnis unterstützt haben.

Ich bedanke mich bei all meinen Freunden, die mir die letzten Jahre mit viel Humor und Interesse emotionalen Beistand geleistet haben.

Nichts kann den Wert einer großartigen Familie und guter Freundschaften ersetzen.

Abstract (Deutsch/Englisch)

Das Ziel der vorliegenden Dissertation war die Entwicklung und Synthese von Combretastatin A4 Derivaten und die Testung ihres zytotoxischen Potenzials an der 518A2 Melanomzelllinie.

Das Z-konfigurierte Isomer des Combretastatins A4 ist durch seine starke zytotoxische Wirksamkeit ausgezeichnet. Dieses ist jedoch thermisch instabil und isomerisiert sehr rasch in seine unwirksame E-Konfiguration. Der Ersatz der Doppelbindung durch einen fünfgliedrigen Heterozyklus sollte eine Fixierung der beiden Arylsubstituenten in Z-Konfiguration garantieren und somit dessen Wirksamkeit gewährleisten. Durch Variationen des Substitutionsmusters am Heterozyklus ist es gelungen, eine Reihe neuer zytotoxischer Naturstoffderivate herzustellen. Ein Vergleich der Wirksamkeit des am Markt befindlichen und für die Melanomtherapie standardmäßig eingesetzten Dacarbazin mit den hier neu synthetisierten Derivaten macht deren hohes therapeutisches Potenzial deutlich. In der Literatur ist Dacarbazin mit einem IC_{50} -Wert von 548 μ M an der A375 Melanomzelllinie beschrieben. Einige der im Rahmen dieser Doktorarbeit synthetisierten Derivate erreichen IC_{50} -Werte im drei- bis zweistelligen nanomolaren Bereich. Beispielsweise konnte an Verbindung **55** ein Wert von 0,070 μ M an 518A2 Melanomzellen gemessen werden. Dieses Ergebnis entspricht einer knapp 8000-fachen Wirkungssteigerung verglichen mit Dacarbazin. Untersuchungen mittels Zellzyklusanalyse weisen auf eine Hemmung der Zellteilung und Apoptose induzierenden Eigenschaften der Testsubstanzen hin. Aufgrund des hohen zytotoxischen Potenzials einiger Verbindungen und der Ergebnisse der Zellzyklusanalyse sollte mit dieser Arbeit die Basis für mögliche neue hochpotente Arzneistoffe zur Bekämpfung des malignen Melanoms gelegt sein.

The object of the present thesis was the development and synthesis of combretastatin A4 derivatives and their cytotoxic evaluation on 518A2 melanoma cells.

Combretastatin A4 is known for its highly effective but unstable Z-configuration. A five-membered heterocycle should be inserted to guarantee stability of its Z-configuration followed by cytotoxic potency. By the variation of substitution patterns of the heterocycle, a set of highly potent cytotoxic combretastatin A4 derivatives was synthesized. Their IC_{50} -values were scaled from the middle to low nanomolar range. Compared to the standard care for patients with melanoma metastasis, Dacarbazine shows an activity of 548 μ M, the most active compound **55** (0,070 μ M) gives an 8000-fold increase of potency. Cell cycle analysis showed that the high effectiveness of the new compounds could be based on inhibition of cell division and the induction of apoptosis. The results

of these highly effective compounds could present them as potent lead structures for future anticancer agents, especially in melanoma therapy.

1 Inhalt

2	Einleitung.....	3
3	Zielsetzung.....	6
4	Entwicklung und Synthese der Testsubstanzen	9
4.1	Eigenheiten des Imidazolringsystems	10
4.2	Synthesebaum	11
4.3	1,2-disubstituierte Imidazol-Derivate	12
4.3.1	Synthese der 1,2-disubstituierten Imidazol-Derivate	14
4.4	1,4- und 2,4(5)-Disubstituierte Imidazol-Derivate	16
4.4.1	1,4-Disubstituierte Imidazol-Derivate	18
4.4.2	2,4(5)-Disubstituierte Imidazol-Derivate	22
4.5	Disubstituierte Heterozyklen mit „chalkonähnlichem“ Charakter	24
4.5.1	1,2-Disubstituierte Imidazol-Derivate mit „chalkonähnlichem“ Charakter	26
4.5.2	2,5-Disubstituierte-1-Methyl-imidazol-Derivate mit „chalkonähnlichem“ Charakter ..	27
4.5.3	2,5-Disubstituierte Thiophen-Derivate mit „chalkonähnlichem“ Charakter	30
5	Testung der biologischen Aktivität.....	34
5.1	Untersuchung der Zytotoxizität der einzelnen Verbindungsklassen	35
5.1.1	Ergebnisse des Screenings mittels Proliferationsassay	36
5.1.2	Ergebnisse der Bestimmung der IC ₅₀ -Werte	39
5.2	Zellzyklusanalyse	42
5.2.1	Verbindung 10	43
5.2.2	Verbindung 55	44
6	Diskussion.....	46
6.1	Substanzklassen der 1. Generation	46
6.2	Substanzklassen der 2. Generation mit „chalkonähnlichem“ Charakter	49
6.3	Vergleich der Combretastatin A4 - Derivate	52
7	Experimenteller Teil	54
7.1	Chemie.....	54
7.1.1	Allgemeine experimentelle Methoden	54
7.1.2	Allgemeine Beschreibung der Darstellung von 1,2-disubstituierten Imidazol-Derivaten.	54

7.1.3	Charakterisierung der 1,2-disubstituierten Imidazol-Derivate	56
7.1.4	Allgemeine Beschreibung der Darstellung von 1,4-disubstituierten Imidazol-Derivaten.	81
7.1.5	Charakterisierung der 1,4-disubstituierten Imidazol-Derivaten	82
7.1.6	Allgemeine Beschreibung der Darstellung von 2,4(5)-disubstituierten Imidazol-Derivaten	102
7.1.7	Charakterisierung der 2,4(5)-disubstituierten Imidazol-Derivate	103
7.1.8	Allgemeine Beschreibung der Darstellung von 1,2-disubstituierten Imidazol-Derivaten mit „chalkonähnlichem“ Charakter	108
7.1.9	Charakterisierung der 1,2-disubstituierten Imidazol-Derivate der 2. Generation	109
7.1.10	Allgemeine Beschreibung der Darstellung von 2,5-disubstituierten Imidazol-Derivaten mit „chalkonähnlichem“ Charakter	118
7.1.11	Charakterisierung der 2,5-disubstituierten Imidazol-Derivate der 2. Generation	118
7.1.12	Allgemeine Beschreibung der Darstellung von 2,5-disubstituierten Thiophen-Derivaten mit „chalkonähnlichem“ Charakter	131
7.1.13	Charakterisierung der 2,5-disubstituierten Thiophen-Derivate	131
7.2	Zellbiologie	155
8	Literaturverzeichnis	161
9	Spektren	165
10	Curriculum vitae	253
11	Publikationsliste	255

2 Einleitung

Bösartige Tumore sind in den letzten Jahrzehnten zu einer gefährlichen Bedrohung für die menschliche Gesundheit geworden. Insbesondere die Häufigkeit von Hautkrebserkrankungen in Form des malignen Melanoms ist nicht zuletzt durch die erhöhte UV-Belastung stark angestiegen. Das maligne Melanom gilt als eines der aggressivsten Blastome im menschlichen Körper. Während dem lokalisierten Melanom durch chirurgische Behandlung gute Heilungschancen zugeschrieben werden, sind Prognosen für Hautkrebs im metastasierenden Stadium sehr beunruhigend. Standardmäßig wird Dacarbazin bei Hautkrebspatienten im fortgeschrittenen Stadium eingesetzt. Vor allem metastasierende Tumorzellen sind jedoch in der Lage, sehr rasch Resistenzen gegen Dacarbazin und andere zurzeit am Markt befindliche Antitumormittel zu entwickeln. Die Ansprechrate des Melanoms auf Dacarbazin ist nur sehr gering. Für Pharmazeuten besteht daher die klare Notwendigkeit an der Suche nach neuen, effektiveren Therapiemöglichkeiten des malignen Melanoms. Besonderes Interesse richtet sich dabei auf Antitumormittel, die eine hohe Wirksamkeit bei gleichzeitig geringer Toxizität aufweisen und die der Resistenzentwicklung der Melanommetastasen entgegenwirken.

Über 60 % der in den letzten 25 Jahren bekannt gewordenen antikanzerogenen Wirkstoffe, stammen ursprünglich aus der Natur (Newman et al 2009). Naturstoffe, wie zum Beispiel die Vinca Alkaloide oder Taxane, finden schon seit geraumer Zeit Verwendung in der Tumorthherapie. Diese führen jedoch aufgrund von hohen notwendigen Dosen zu erheblichen Nebenwirkungen. Ferner reagieren Tumorzellen auf diese Substanzen mit der Neigung zur Resistenzentwicklung. Im Jahre 1982 wurde Pettit erstmalig auf Combretastatine, die durch ihre starke antitumorale Eigenschaft auffielen, aufmerksam (Srivastava et al 2005). Combretastatine, die Inhaltsstoffe der Rinde der südafrikanischen Buschweide *Combretum caffrum* (der Familie der Combretaceae zugehörig), waren bereits in der afrikanischen Volksmedizin als Herz- und Wurmmittel, zur Wunddesinfektion, zur Behandlung von psychischen Krankheiten und von Skorpionstichen im Einsatz (Pettit et al 1987).

Aus chemischer Sicht stellt die wirksamste und für weitere wissenschaftliche Untersuchungen im klinischen Bereich interessanteste Verbindung, Combretastatin A4, ein Stilben-Derivat dar [Abb. 1]. Seine beiden Phenylringe A und B sind über eine Ethylenbrücke verknüpft, die dem Molekül ein hohes Maß an Stabilität verleiht. Ring A ist in Position 3, 4 und 5 mit Methoxygruppen substituiert, während Ring B in Position 3 eine Hydroxygruppe und in Position 4 eine Methoxygruppe trägt.

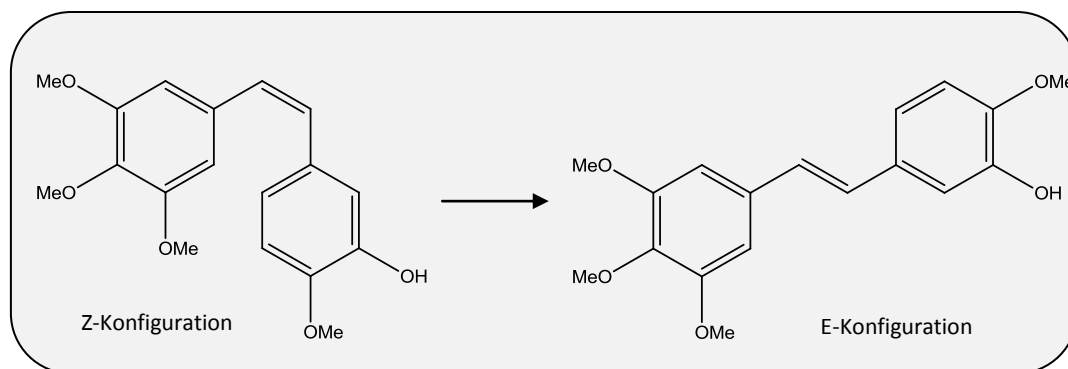


Abb. 1 Combretastatin A4

Die Z-Form des Stilbens Combretastatin A4 wies bei *in vitro* Untersuchungen besonders starke zytotoxische Eigenschaften auf. Allerdings neigt sie zur raschen Isomerisierung in die thermisch stabilere E-Form [Abb. 1], welche jedoch keine antitumorale Aktivität besitzt (Pettit et al 1999). Aufgrund dieser Isomerisierung konnte bei vergangenen *in vivo* Versuchen die starke zytotoxische Aktivität des Combretastatins A4 nur noch bedingt beobachtet werden. Ein weiterer Grund der verringerten Wirkung beruht auf der starken Lipophilie und der schlechten Wasserlöslichkeit der Verbindung. Diese Eigenschaften führen zu einer ungenügenden Pharmakokinetik gefolgt von einer verminderten Antitumorwirkung (Anurag et al 2009).

Der Wirkmechanismus des Combretastatins A4 als Mitosehemmstoff wurde in vergangenen Studien bereits genau untersucht. Für dessen Erläuterung soll an dieser Stelle ein kurzer Einblick in das Zellzyklusgeschehen gegeben werden.

Tubulin ist ein heterodimeres globuläres Protein, aufgebaut aus den monomeren Formen α - und β -Tubulin (Soulère 2009). Deren Polymerisation führt zur Ausbildung der Mikrotubuli und in weiterer Folge der mitotischen Spindel, welche bei biologischen Prozessen der Zelle eine wesentliche Rolle spielt. Zu diesen gehören unter anderen die Zellmobilität, als Bestandteil des Zytoskeletts die Aufrechterhaltung der Zellform, allgemeine zelluläre Interaktionen und vor allem die Replikation und Teilung der DNA in der Mitosephase während des Zellzyklus (Mousset et al 2008). Im Anschluss an die Replikation der DNA erfolgt die Verpackung der replizierten Chromosomen in zwei Tochterzellen. Die Teilung der entstandenen Tochterchromosomen wird nun durch die Dissoziation der Mikrotubuli herbeigeführt (Kingston 2009). Diese erfolgt nach der GTP-Spaltung sehr rasch. Mikrotubuli sind einer ständigen dynamischen Instabilität ausgesetzt: Zum einen bedingt durch ihren Aufbau durch die wachsenden Stränge mit GTP-Tubulin an einem der Enden, zum anderen durch ihren Abbau durch den Zerfall der Stränge mit GDP-Tubulin am anderen Ende (Biersack et al 2010). Diese Eigenschaft erlaubt den Mikrotubuli gemeinsam mit der mitotischen Spindel, eine Vielfalt jener Strukturen zu bilden, welche konstruktiv den Aufbau der Zentromeren der Tochterchromosomen

beeinflussen und somit die Chromosomen für die Metaphase zur Verfügung stellen. Der ungestörte Aufbau und Abbau des Tubulins spielt in der Zellteilung eine tragende Rolle. Jeglicher Eingriff in dieses Geschehen würde die Zellteilung unterbrechen und durch Apoptose zum Zelltod führen (Kingston 2009).

Demnach bieten Tubulin und die Mikrotubuli äußerst attraktive Angriffspunkte für die Bekämpfung von Tumoren (Soulère 2009). Früheren Forschungsergebnissen zufolge stellt Tubulin ein Target für zahlreiche kleine, natürlich vorkommende, antiproliferativ wirkende Liganden dar, die die Fähigkeit besitzen, in das mitotische Geschehen einzugreifen und in weiterer Folge das Zellwachstum von Tumoren zu inhibieren. Bisher wurden folgende drei Bindungsstellen des Tubulins charakterisiert:

- Colchizin-Domäne
- Taxan-Domäne
- Vinca-Domäne

Grundsätzlich können diese Liganden in zwei Kategorien geteilt werden: Einerseits solche, die die Polymerisation des Tubulins und somit die Bildung der mitotischen Spindel inhibieren, wie zum Beispiel die Naturstoffe Combretastatin A4, Colchizin und Vinblastin; andererseits solche Liganden, die den Abbau der bereits gebildeten mitotischen Spindel inhibieren, zum Beispiel Paclitaxel (O'Boyle et al 2010). *In vitro* Studien haben ergeben, dass Combretastatin A4 mit Colchizin um seine Bindungsstelle am Tubulin konkurriert. Daraus geht hervor, dass es sich bei Combretastatin A4 um einen colchizinähnlichen Inhibitor handeln muss, ähnlich der Vinca-Alkaloide (Srivastava et al 2005). Die Bindung des Combretastatins A4 an der Colchizin-Domäne des Tubulins führt zu dessen Polymerisationshemmung, wodurch die Mitose in der Metaphase gestoppt wird. Diese Eigenschaft macht Combretastatin A4 zu einem potenten Inhibitor des Krebszellwachstums. Der Tumor wird nicht mehr mit Nährstoffen und Sauerstoff versorgt. Dieser vaskuläre Effekt wird durch die Zerstörung des endothelialen Zytoskeletts erklärt. Seine Attraktivität als Krebstherapeutikum erhält Combretastatin A4 auch dadurch, dass es ausschließlich das bestehende Blutgefäßsystem im Tumor zerstört, gesundes Gewebe jedoch nicht anzugreifen scheint (Lorion et al 2010). Ein weiterer vielversprechender Aspekt liegt in seiner hohen Zytotoxizität im nanomolaren Bereich an einer Vielzahl von humanen Krebszelllinien, unter anderen auch solchen, die für ihre Resistenzentwicklung gegen Vinka – Alkaloide und Taxane bekannt sind (Srivastava et al 2005).

Combretastatin A4 ist somit aufgrund seines niedrigen Molekulargewichts, seiner einfachen Struktur und seines vielversprechenden Wirkmechanismus eine hochattraktive Leitstruktur in der medizinischen Chemie und in weiterer Folge für die Bekämpfung des Melanoms im fortgeschrittenen Stadium.

3 Zielsetzung

Wie in Kapitel 1 bereits gezeigt wurde, stellt Combretastatin A4 ein Stilben-Derivat dar, dessen Z-Isomer bei *in vitro* Untersuchungen ein hohes zytotoxisches Potenzial an einer Vielzahl von Tumorzelllinien aufweist. Diese antitumorale Aktivität konnte jedoch *in vivo* in vergangenen Studien nur noch bedingt nachgewiesen werden. Zum einen wird dieses Phänomen durch die hohe Lipophilie und schwache Wasserlöslichkeit und der daraus resultierenden schlechten Bioverfügbarkeit des Combretastatins A4 erklärt. Als weitere Ursache dafür ist in der Isomerisierung der Z-Konfiguration in die thermisch stabilere, jedoch zytotoxisch unwirksame E-Konfiguration zu finden (Abb. 2) (Anurag et al 2009).

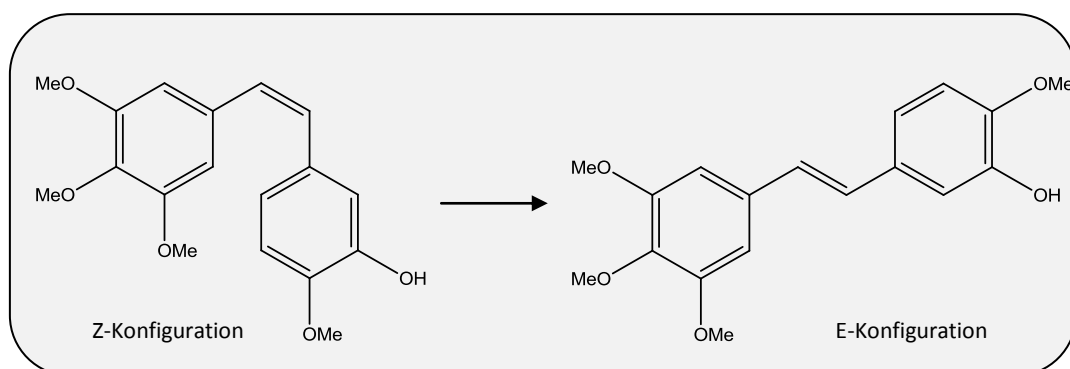


Abb. 2 Combretastatin A4

In Anlehnung an die chemische Struktur des Combretastatins A4 war es Ziel dieser Arbeit, Substanzen mit zytotoxischem Potenzial zu synthetisieren. Zum einen sollten die synthetisierten Verbindungen an der metastasierenden Melanomzelllinie 518A2 getestet werden. Um einen größeren Überblick über das zytotoxische Potenzial der Verbindungen zu bekommen, sollte auch die Kolonkarzinomzelllinie SW480 für *in vitro* – Versuche herangezogen werden. Ein besonderes Augenmerk wurde bei der Synthese auf die „Stabilisierung“ der Z-Konfiguration gerichtet. Dafür sollte, wie in Abb. 3 gezeigt wird, die Olefingruppe des Z-Stilbens mit Hilfe eines fünfgliedrigen Heterozyklus, (z. B. Imidazol, Thiophen) fixiert werden. Ein besonderer Vorteil von Imidazolderivaten besteht in ihrer guten Überführbarkeit in wasserlösliche Salze. Die Anordnung der beiden Stickstoffatome im Imidazol in Position 1 und 3 erlauben Variationen im Substitutionsmuster der Phenylringe an den Heterozyklus. Wie in Abb. 3 gezeigt wird, sollten Substanzen synthetisiert werden, deren Phenylreste in unterschiedlichen Positionen am Heterozyklus gebunden sind. Daraus resultieren Unterschiede der Winkel und Abstände der beiden Phenylringe zueinander, die sich auf die antitumorale Aktivität auswirken sollten. Im Zuge dieser Arbeit sollte also die Auswirkungen der Positionierung der beiden Phenylreste auf das zytotoxische Potenzial untersucht werden.

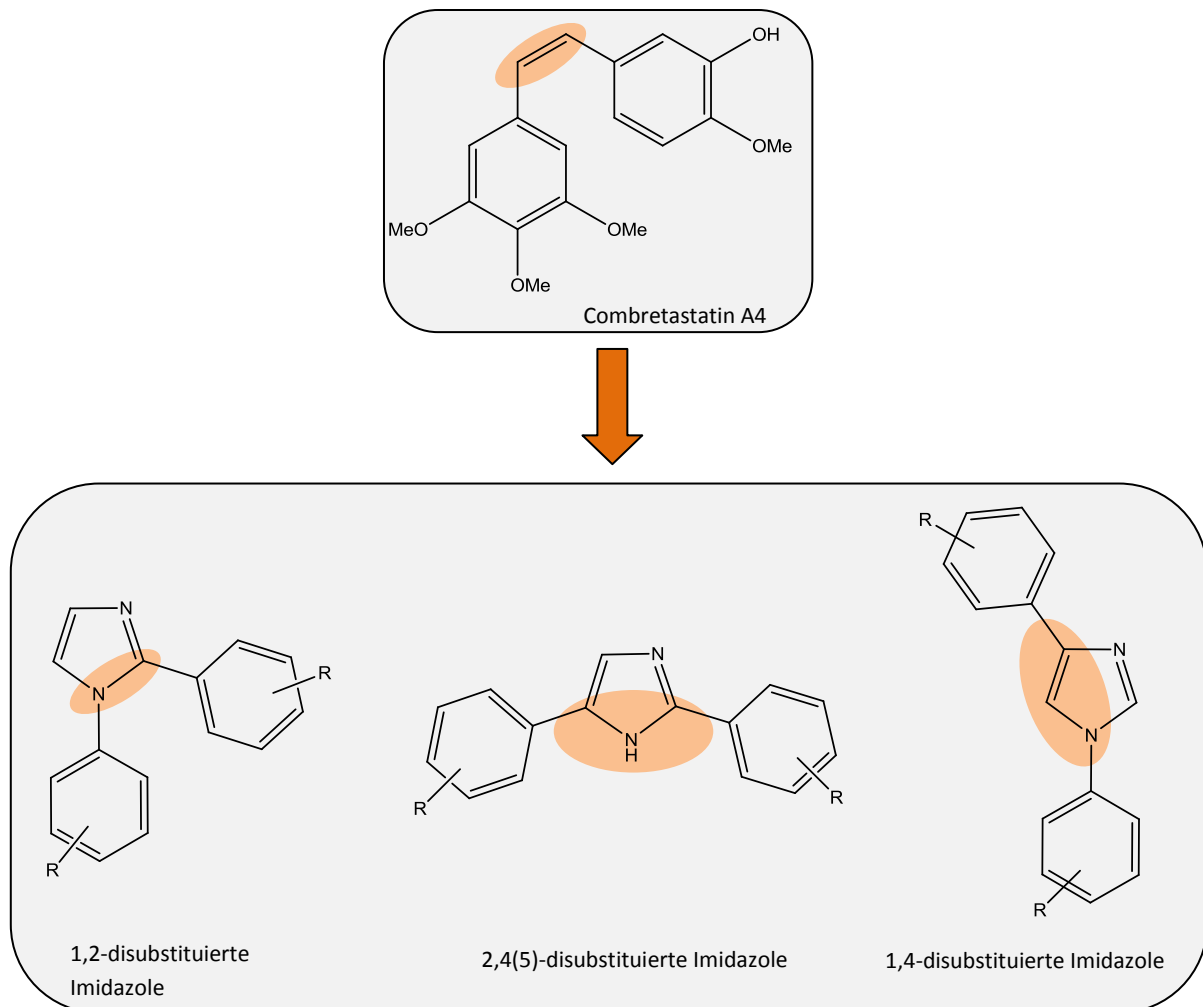


Abb. 3 Entwicklungsschritt vom Combretastatin A4 zum disubstituierten Imidazol-Derivat

Aufgrund der starken zytotoxischen Eigenschaften von Chalkonenderivaten, die in vergangenen Projekten unseres Departments entwickelt und untersucht wurden (Brunhofer 2009), sollten in weiterer Folge 1,2-disubstituierte Imidazol-Derivate, 2,5-disubstituierte Imidazol-Derivate, sowie 2,5-disubstituierte Thiophen-Derivate mit insertierter Carbonylfunktion, und somit „chalkonähnlichem“ Charakter, synthetisiert und biologisch untersucht werden (Abb. 4). Dabei sollte der Heterozyklus wiederum anstelle der Doppelbindung eingebaut sein.

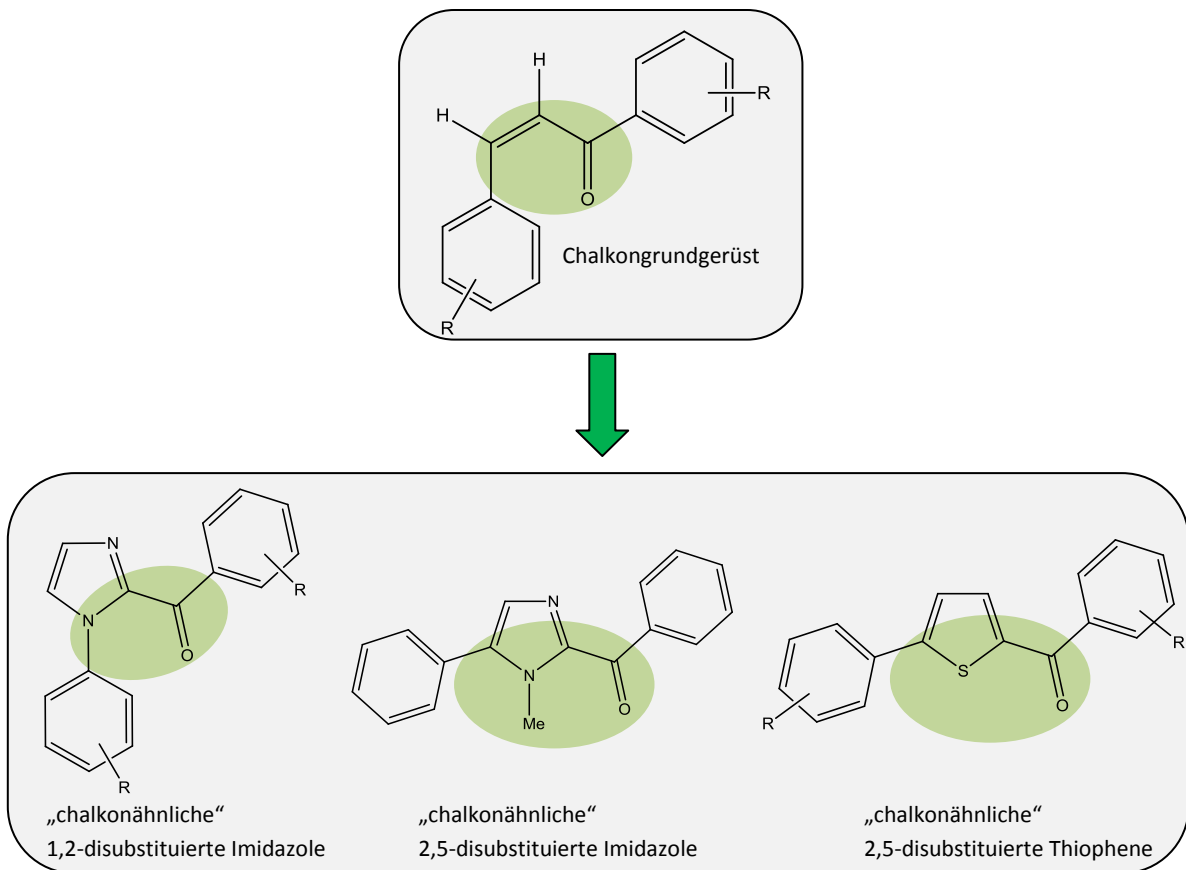


Abb. 4 Entwicklungsschritt vom Chalkon zum disubstituierten Imidazol- und Thiophen-Derivat

Es war nicht Ziel dieser Arbeit, Synthesen und deren Ausbeuten zu optimieren. Von Verbindungsklassen, die keine pharmakologische Wirkung zeigten und sich für Testungen als ungeeignet erwiesen, wurden keine weiteren Derivate hergestellt.

4 Entwicklung und Synthese der Testsubstanzen

Das folgende Kapitel widmet sich der Entwicklung und der Synthese der Testsubstanzen. Wie in Kapitel 3 beschrieben, wurden Verbindungen mit zytotoxischem Potenzial hergestellt. Als Leitstruktur dafür diente Combretastatin A4. Vergangene Studien haben gezeigt, dass Combretastatin A4 ausschließlich in seiner Z-Konfiguration hohes zytotoxisches Potenzial aufweist. Diese ist jedoch thermisch instabil und isomerisiert sehr rasch in seine unwirksame E-Form. Aufgrund dieser Eigenschaft des Combretastatins A4 war es Ziel dieses Projektes, Substanzen zu synthetisieren, die durch den Ersatz der Olefingruppe durch einen Heterozyklus, wie Imidazol und Thiophen, die beiden Phenylringe in ihrer Z-Konfiguration zueinander fixieren. Das Substitutionsmuster des Combretastatins A4 sollte zum einen beibehalten, andererseits auch variiert werden, um eine mögliche Wirkungssteigerung zu erreichen. Da in vergangenen Untersuchungen unseres Departments Chalkone eine äußerst starke Wirkung an Tumorzellen zeigten, wurden im Zuge dieser Arbeit zusätzlich Combretastatin A4-Abkömmlinge hergestellt, welchen durch die Einführung einer Carbonylgruppe ein „chalkonähnlicher“ Charakter verliehen wurde. Hierfür wurde neben dem Imidazol auch das Thiophen als Heterozyklus zum Ersatz der Olefingruppe im Combretastatin A4 ausgewählt.

Die beiden Stickstoffatome in Position 1 und 3 des Imidazols erlauben verschiedene Variationen des Substitutionsmusters. Eine Veranschaulichung dieser Substitutionsunterschiede ist dem Kapitel 4.2 zu entnehmen.

Die Darstellungen der Testsubstanzen sind nach den Gesichtspunkten ihres Substitutionsmusters in folgende Kapitel unterteilt:

- 1,2-disubstituierte Imidazol-Derivate
- 1,4-disubstituierte Imidazol-Derivate
- 2,4(5)-disubstituierte Imidazol-Derivate
- 1,2-disubstituierte Imidazol-Derivate mit „chalkonähnlichem“ Charakter
- 2,5-disubstituierte Imidazol-Derivate mit „chalkonähnlichem“ Charakter
- 2,5-disubstituierte Thiophen-Derivate mit „chalkonähnlichem“ Charakter

4.1 Eigenheiten des Imidazolringsystems

Das Imidazol stellt einen fünfgliedrigen Heteroaromaten dar, welcher zwei Stickstoffatome in Position 1 und 3 trägt. Der Stickstoff in Position 1 wird als pyrrolartiger Stickstoff bezeichnet. Er trägt das H-Atom. An Position 3 befindet sich der pyridinartige Stickstoff.

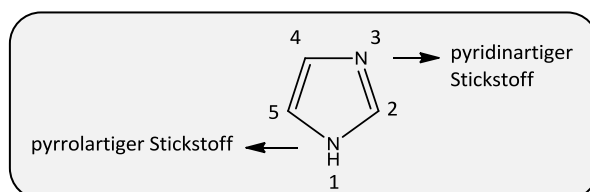


Abb. 5 Imidazol

Für das chemische Verständnis der folgenden Kapitel wird hier die Eigenheit des Imidazols, tautomere Formen auszubilden, kurz angeführt. Durch die Abgabe eines Protons lagert sich der pyrrolartige Stickstoff zum pyridinartigen Stickstoff und umgekehrt. Hierdurch kann es bei der Nummerierung des Heterozyklus nach erfolgter Umsetzung zu einer „Neubezifferung“ kommen.

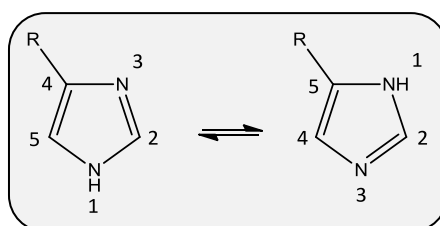


Abb. 6 Tautomerie des Imidazols

4.2 Synthesebaum

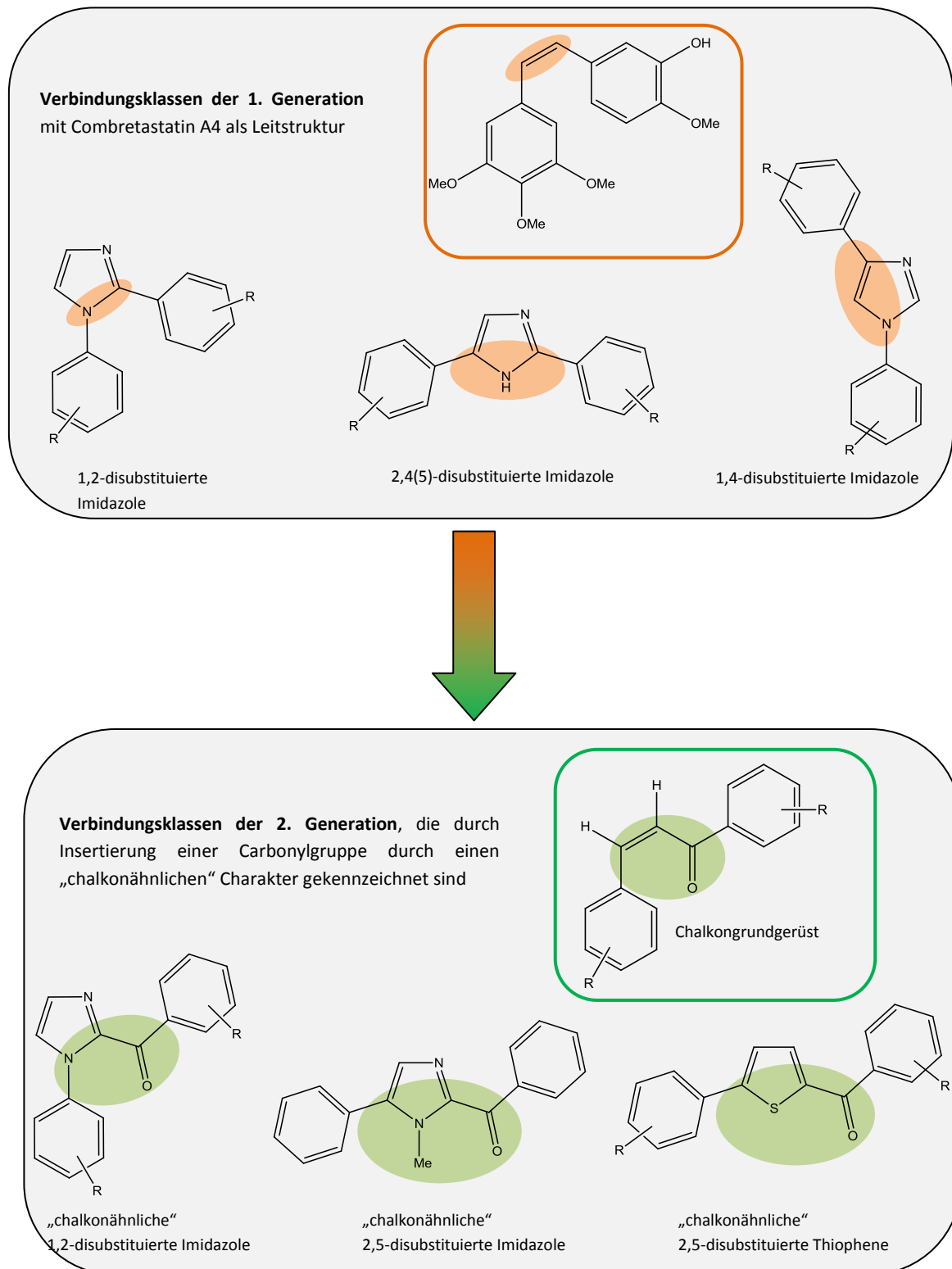


Abb. 7 Verbindungsklassen der 1. und der 2. Generation

4.3 1,2-disubstituierte Imidazol-Derivate

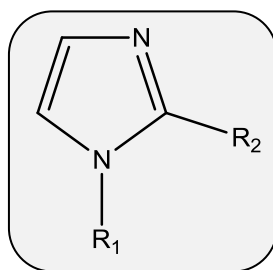
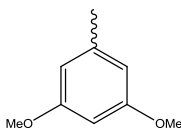
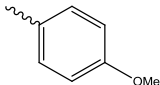
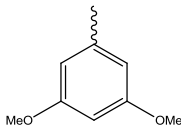
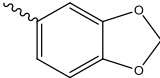
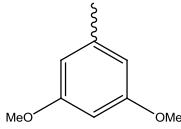
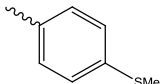
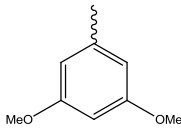
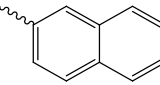
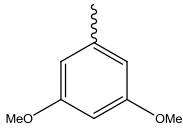
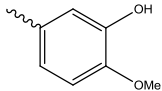
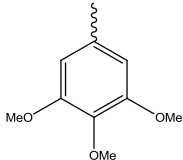
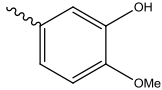
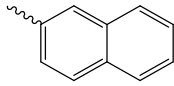
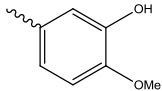
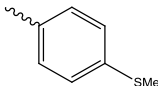
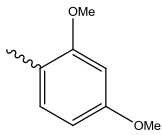


Abb. 8 Grundgerüst der 1,2-disubstituierten Imidazol-Derivate

Voruntersuchungen, die im Zuge einer Diplomarbeit (Füssl 2007) an unserem Department durchgeführt wurden, zeigten ein hohes zytotoxisches Potenzial der 1,2-disubstituierten Imidazole. Im Rahmen dieser Dissertation wurden weitere Derivate dieser Verbindungsklasse synthetisiert und an Melanom- und Kolonkarzinomzelllinien untersucht. In folgender Tabelle werden die neu synthetisierten Derivate angeführt.

Verbindung	R ₁	R ₂
3		
4		
5		
6		

7		
10		
13		
16		

Tab. 1 Synthetisierte Derivate der 1,2-disubstituierten Imidazol-Derivate

Von besonderem Interesse waren die Verbindungen **7**, **10** und **13**. Diese tragen an Ring 2 in Position 3 eine Hydroxygruppe und in Position 4 eine Methoxygruppe, somit das Substitutionsmuster des Combretastatins A4. An Ring 1 unterscheiden sich diese Verbindungen durch 3,5-Dimethoxy-, 3,4,5-Trimethoxy- und Naphthylsubstituenten. Bei unseren Untersuchungen an Melanom- und Kolonkarzinomzelllinien zeigten Verbindung **7** und **10** ein hohes zytotoxisches Potential mit IC_{50} -Werten im nanomolaren Bereich. Vor allem Verbindung **10** ist mit IC_{50} -Werten von $0,15 \mu\text{M}$ an der 518A2 Melanomzelllinie und $0,19 \mu\text{M}$ an der SW480 Zelllinie einer der am stärksten wirksamen Vertreter im Rahmen dieser Dissertation. Verbindung **13** jedoch war mit einem IC_{50} -Wert von $6,0 \mu\text{M}$ schwächer wirksam. Aus diesen Ergebnissen können weitere Verbindungen dieser Substanzklasse mit starker zytotoxischer Wirksamkeit erwartet werden.

4.3.1 Synthese der 1,2-disubstituierten Imidazol-Derivate

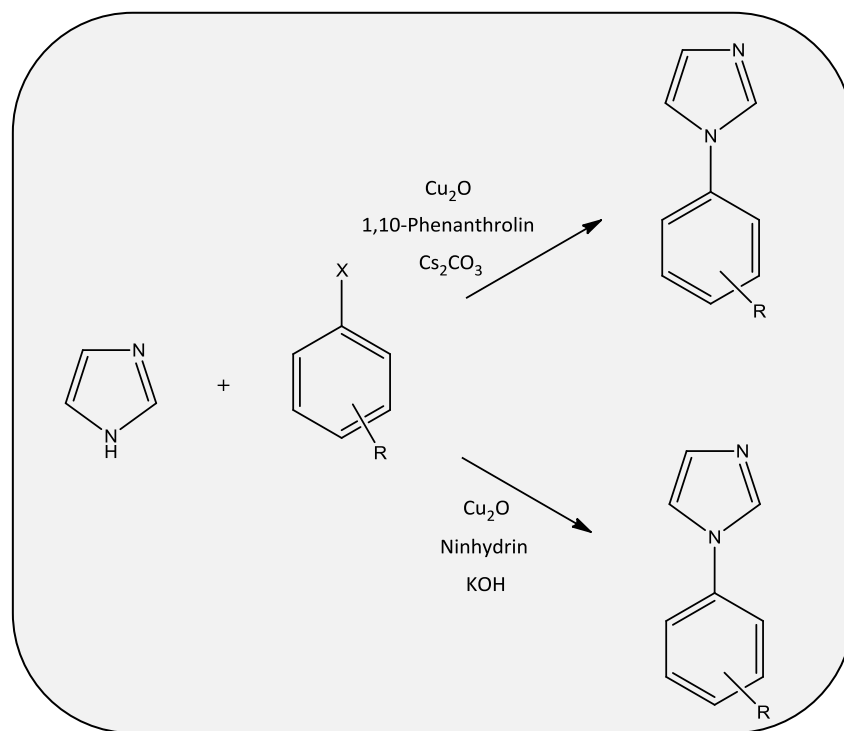


Abb. 9 Variationen der N₁-Arylierung

Für die Darstellung der 1,2-disubstituierten Imidazol-Derivate wurde unsubstituiertes Imidazol als Ausgangskörper herangezogen. Zur Arylierung der N₁-Position des Imidazols wurde die Hartwig-Buchwald-Reaktion, eine kupferkatalysierte Kreuzkupplungsreaktion zwischen Aminen und Arylhalogeniden, angewendet. Da die Durchführung von C-N-Arylierungen für extreme Reaktionsbedingungen bekannt ist, wurde ein Autoklav eingesetzt. N-Methylpyrrolidinon (NMP) kam als Lösungsmittel zum Einsatz. Als Base diente Cs₂CO₃ und zur Bildung des Kupferkomplexes wurde der Ligand 4,7-Dimethoxy-1,10-phenanthrolin hinzugefügt. Zusätzlich wurde dem Reaktionsansatz Polyethylenglykol (PEG) beigemischt, um ein rascheres Voranschreiten der Umsetzung zu bewirken (Ryan et al 2007). Nach dem Erhitzen auf 210°C für 24 Stunden wurde die akzeptable Ausbeute von 65% erreicht, jedoch schien uns die Standardisierung dieses Syntheseschrittes aufgrund der hohen Kosten der benötigten Reagenzien als wenig praktikabel. Eine kostengünstigere und effizientere Alternative zu Cs₂CO₃ und dem 4,7-Dimethoxy-1,10-phenanthrolin bot KOH als Base und Ninhydrin als Ligand (Yi-Zheng 2008). Als Lösungsmittel wurde für diesen Reaktionsweg Dimethylsulfoxid (DMSO) verwendet, welches sich als guter Ersatz für NMP herausstellte. Auch bei dieser Methode wurde PEG zur Beschleunigung des Reaktionsablaufes eingesetzt. Es konnten dadurch gute Ausbeuten von 75% schon nach 17 Stunden beim Erhitzen auf eine Temperatur von 130°C erreicht werden.

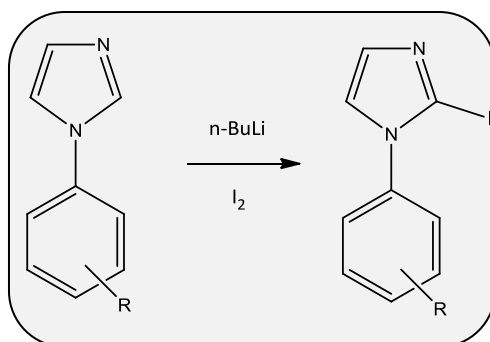


Abb. 10 Lithiierung und Iodierung des 1-Phenyl-imidazols

Nach der Arylierung der N₁-Position mit entsprechenden Arylhalogeniden, wurde die Position C₂ des Imidazols nach der Arbeitsvorschrift der Dissertation Langhammer 2003 mit n-BuLi lithiiert und anschließend mit elementarem Iod iodiert. Die Reaktion wurde unter Verwendung von absolutem THF bei einer Temperatur von -78°C unter Argonatmosphäre durchgeführt.

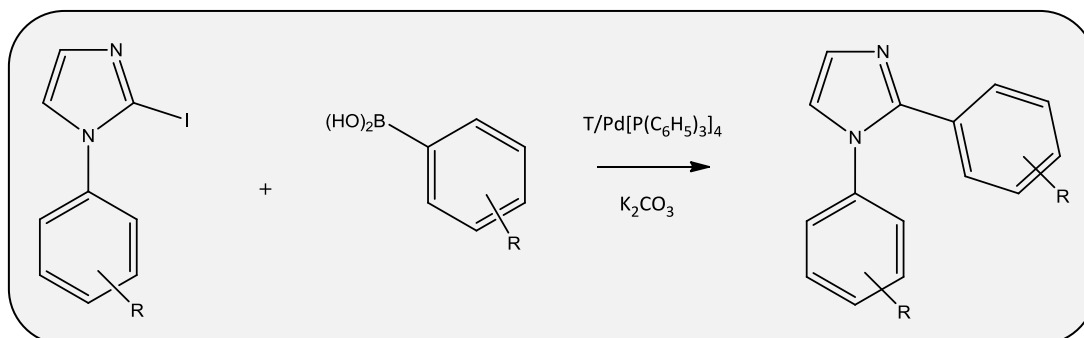


Abb. 11 Suzuki-Kupplung der C₂-Position

Das an Position C₂ iodierter Imidazol wurde im Anschluss (wiederum nach der Arbeitsvorschrift der Dissertation Langhammer 2003) mit der entsprechenden Boronsäure mittels Suzuki-Kupplung aryliert. Diese Reaktion stellt eine Palladium-katalysierte Kreuzkupplung zwischen Organoboronsäuren und Arylhalogeniden dar. Als Lösungsmittel wurde Toluol eingesetzt und als Base diente 2M K₂CO₃-Lösung. Zusätzlich wurde Methanol als Lösungsvermittler verwendet. Aufgrund der Sauerstoffempfindlichkeit des Katalysators Tetrakis(triphenylphosphin)palladium(0), war das Arbeiten unter Argonatmosphäre Voraussetzung.

4.4 1,4- und 2,4(5)-Disubstituierte Imidazol-Derivate

Vergleicht man die Strukturen der 1,2-disubstituierten Imidazole mit denen der 1,4- und 2,4(5)-disubstituierten Imidazol-Derivate in Abbildung 12, so sind die Unterschiede der Stellung der beiden Phenylgruppen zueinander deutlich erkennbar. Die im Folgenden beschriebenen Winkel und Abstände der Phenylgruppen zueinander wurden mit Hilfe des Programms MOE eruiert. Um das tatsächliche Vorliegen der Molekülstruktur im dreidimensionalen Raum festzulegen, wurde vor der Berechnung jedes Molekül einer Energieminimierung unterzogen. Bei Combretastatin A4 wird der Winkel, in dem die beiden Phenylreste zueinander stehen, von $75,6^\circ$ gemessen. Der Abstand der Phenylreste beträgt $3,12 \text{ \AA}$. Im Vergleich dazu sind die Werte der 1,2-disubstituierten Imidazol-Derivate, mit einem Winkel von $76,8^\circ$ und dem Abstand von $3,21 \text{ \AA}$, nahezu ident. Während die Phenylreste bei 1,2-disubstituierten Derivaten deutlich die Z-Konfiguration des Combretastatins A4 widerspiegeln, sind die Verbindungsklassen der 1,4- und der 2,4(5)-disubstituierten Imidazol-Derivate durch eine Vergrößerung der Abstände und einer Aufdehnung der Winkel der beiden Phenylgruppen zueinander gekennzeichnet. Die Substanzklasse der 2,4(5)-disubstituierten Imidazol-Derivate zeigt einen Winkel von $140,1^\circ$ und einen Abstand der Phenylreste von $5,00 \text{ \AA}$. Ähnliche Werte weisen auch 1,4-disubstituierte Imidazol-Derivate auf, deren Winkel bei $147,9^\circ$ und der Abstand bei $4,98 \text{ \AA}$ liegen. Die Auswirkungen der Unterschiede der Stellungen der Phenylreste auf die zytotoxische Wirkung wurden mit besonderem Interesse verfolgt.

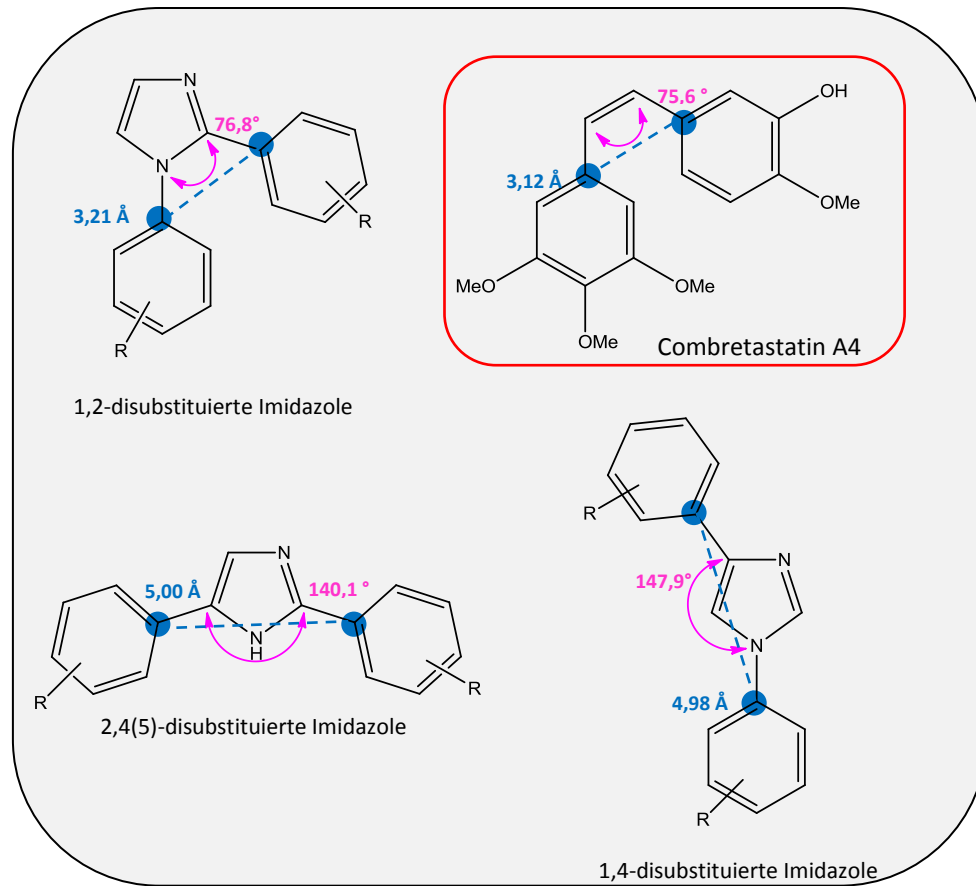


Abb. 12 Vergleich der Winkel und der Abstände der Phenylgruppen zueinander

4.4.1 1,4-Disubstituierte Imidazol-Derivate

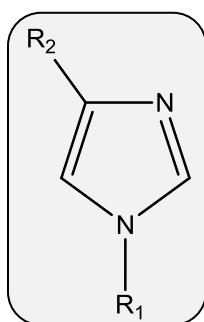
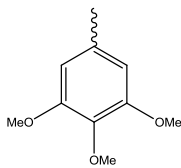
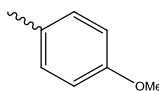
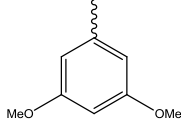
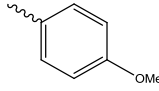
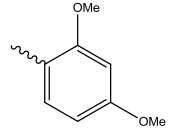
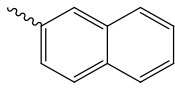
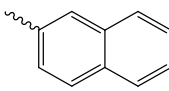
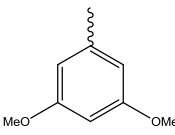
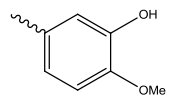
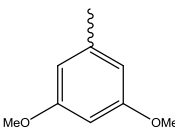
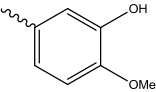
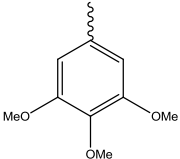
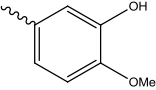
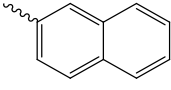


Abb. 13 Grundgerüst der 1,4-disubstituierten Imidazol-Derivate

Folgender Tabelle 2 sind die neu synthetisierten Derivate der 1,4-disubstituierten Imidazole zu entnehmen.

Verbindung	R ₁	R ₂
18		
19		
21		
23		
27		

29		
30		

Tab. 2 Synthetisierte Derivate der 1,4-disubstituierten Imidazole

Ein besonderes Augenmerk richtet sich bei dieser Verbindungsklasse auf Verbindung **27**, **29** und **30**. Diese tragen, wie auch Verbindungen **7**, **10** und **13** in Kapitel 4.2, an Ring B in Position 3 eine Hydroxygruppe und in Position 4 eine Methoxygruppe, also das Substitutionsmuster des Combretastatins A4. Überraschender Weise konnte während der Versuche an den Melanom- und Kolonkarzinomzelllinien bei Verbindung **27**, **29** und **30** nur eine sehr geringe Zellwachstumshemmung festgestellt werden. Die IC_{50} -Werte der Verbindungen lagen weit über $10 \mu\text{M}$ und wurden aufgrund der schwachen Zytotoxizität nicht näher untersucht. Die Strukturunterschiede der hier genauer betrachteten 1,2-disubstituierten und 1,4-disubstituierten Imidazol-Derivate liegen ausschließlich in der Stellung der beiden Phenylreste zueinander. Die Substanzklasse der 1,2-disubstituierten Imidazole ist gekennzeichnet durch einen Winkel der beiden Phenylreste zueinander von $76,8^\circ$ und einem Abstand von $3,21 \text{ \AA}$. Hingegen werden sowohl Winkel als auch der Abstand der Phenylreste bei 1,4-disubstituierten Imidazol-Derivaten vergrößert beziehungsweise aufgedehnt. Der Winkel beträgt hier $147,9^\circ$ und der Abstand $4,98 \text{ \AA}$. Aufgrund dieser Strukturunterschiede mit deren Einfluss auf die zytotoxische Wirksamkeit konnte die Notwendigkeit der Z-Konfiguration im Combretastatin A4 noch einmal bestätigt werden.

Im Hinblick auf die Untersuchungsergebnisse der Verbindungen **27**, **29** und **30**, überraschte Verbindung **19** mit ihrem hohen zytotoxischen Potential als einzig wirksamer Vertreter dieser Verbindungsklasse. Sein IC_{50} -Wert lag sowohl an der Melanomzelllinie als auch an der Kolonkarzinomzelllinie bei $0,9 \mu\text{M}$. Interessant ist der Vergleich zu dem Ergebnis der Verbindung **18**, die sich nur um eine Methoxygruppe in Position 4 an Ring 1 von Verbindung **19** unterscheidet. Bei Verbindung **18** wurde im Screening eine sehr geringe Zellwachstumshemmung festgestellt. Der IC_{50} -Wert lag dabei weit über $10 \mu\text{M}$, folglich wurde dieser nicht genauer untersucht. Der Grund für die starke Wirksamkeit der Verbindung **19** und der Unwirksamkeit aller anderen Vertreter dieser Verbindungsklasse ist zurzeit unerklärlich und müsste in weiteren Experimenten genauer untersucht werden.

4.4.1.1 Synthese der 1,4-disubstituierten Imidazol-Derivate

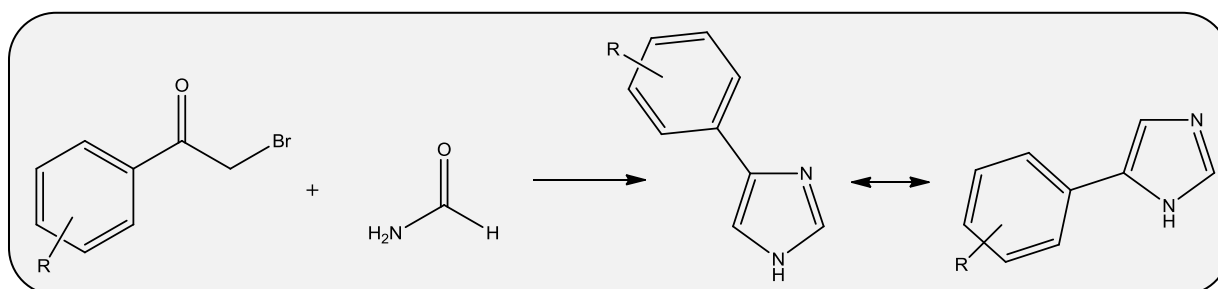


Abb. 14 Synthese eines 4(5)-Phenylimidazols mit Formamid

Ausgangsverbindung für die Darstellung der 1,4-disubstituierten Imidazole war ein entsprechend substituiertes ω -Brom-acetophenon. Für die Imidazolsynthese wurde dieses mit Formamid für zwei Stunden bei einer Temperatur von 185°C rückflusserhitzt (Bredereck et al 1953). Dabei wurde das entsprechende 4(5)-Phenylimidazol erhalten.

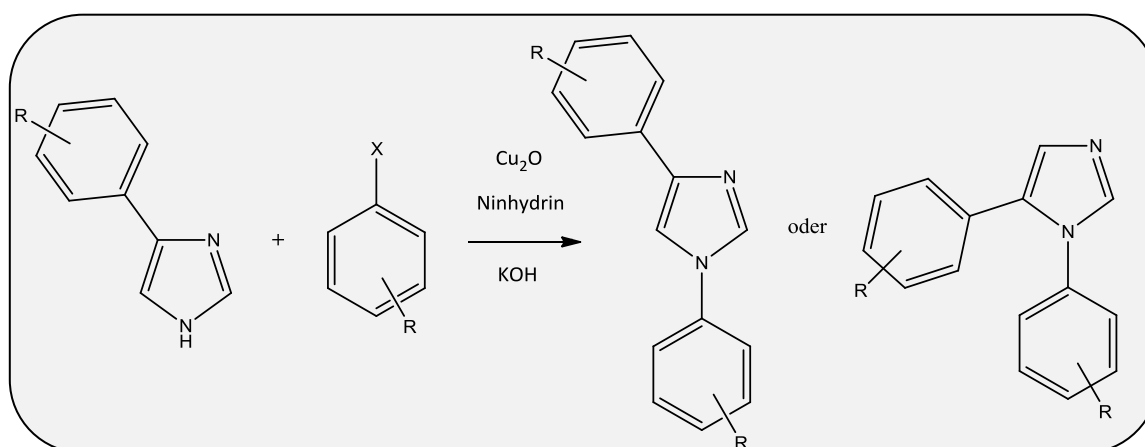


Abb. 15 N₁-Arylierung des 4(5)-Phenylimidazols

Die Arylierung des 4(5)-Phenylimidazols an Position N₁ erfolgte nach der in Kapitel 4.2.1 beschriebenen modifizierten Methode der Hartwig-Buchwald-Kupplung. Dabei dienten Ninhydrin als Ligand und KOH als Base. Aufgrund der tautomeren Eigenschaften des Imidazols war sowohl die Entstehung eines 1,4-disubstituierten Imidazols als auch eines 1,5-disubstituierten Imidazols möglich. Untersuchungen mittels NOE-Effekt bestätigten jedoch unsere Annahme der Entstehung des 1,4-disubstituierten Imidazols. Ich möchte mich an dieser Stelle bei Prof. Holzer herzlich für seine Hilfe bedanken.

4.4.1.2 Syntheseschritte zur Herstellung des 5-Brom-2-methoxyphenols

Das Arylhalogenid, substituiert mit einer Hydroxygruppe in Position 3 und einer Methoxygruppe in Position 4 an Ring 1, also dem Substitutionsmuster des Combretastatins A4, war bei 1,4-disubstituierten Imidazol-Derivaten nur durch vorbereitende Syntheseschritte zugänglich. Für die Darstellung von Verbindung **27**, **29** und **30** wurde daher 5-Brom-2-methoxyphenol im Vorfeld hergestellt (Fujikawa et al und Kurono et al).

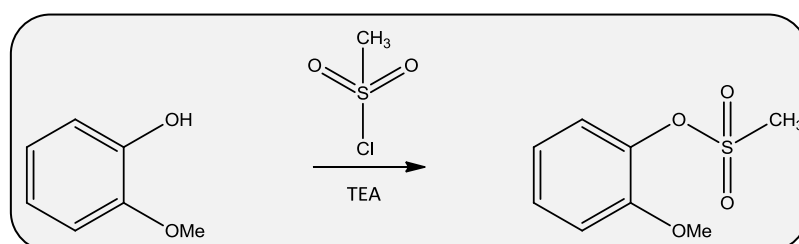


Abb. 16 Schützen der Hydroxygruppe mit Mesylchlorid

Ausgangskörper für die Darstellung des 5-Brom-2-methoxyphenols war das Guajacol. Im ersten Syntheseschritt wurde die Hydroxygruppe in Position 1 mit Mesylchlorid geschützt (Fujikawa et al 2006).

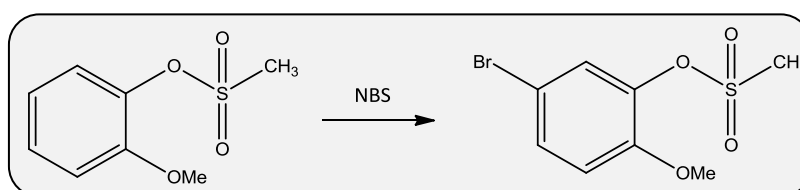


Abb. 17 Bromierung der Position 5 mit NBS

Das geschützte Guajacol wurde im nächsten Schritt an Position 5 mit N-Bromsuccinimid (NBS) bromiert (Fujikawa et al 2006).

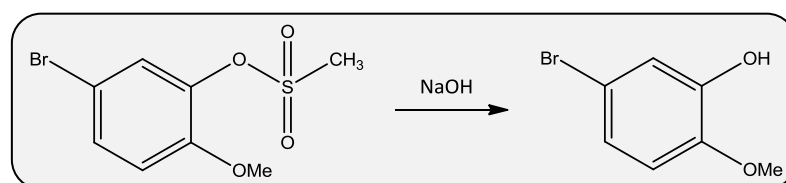


Abb. 18 Abspaltung der Schutzgruppe

Um 5-Brom-2-Methoxyphenol zu erhalten, wurde im Anschluss die Schutzgruppe mittels 6N NaOH abgespalten (Kurono et al 2005).

4.4.2 2,4(5)-Disubstituierte Imidazol-Derivate

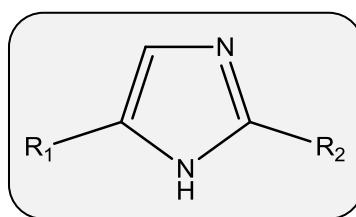


Abb. 19 Grundgerüst der 2,4(5)-disubstituierten Imidazol-Derivate

Folgender Tabelle sind die neu synthetisierten Derivate der 2,4(5)-disubstituierten Imidazole zu entnehmen.

Verbindung	R ₁	R ₂
33		
35		

Tab. 3 synthetisierte Derivate der 2,4(5)-disubstituierten Derivate

An unserem Department wurden im Vorfeld dieser Arbeit einige 2,4(5)-disubstituierte Derivate synthetisiert und an Tumorzelllinien getestet. Sie zeigten keine Wirkung. Die im Zuge dieser Dissertation neu hergestellten Verbindungen **33** und **35** wurden nach dem Screening an Melanom- und Kolonkarzinomzelllinien bei einer Konzentration von 10 μ M mit einer Zellwachstumshemmung von 40% und 60% als zu schwach zytotoxisch eingestuft und in weiterer Folge nicht näher untersucht. Auch hier wurde die Unwirksamkeit auf den vergrößerten Winkel und Abstand der beiden Phenylreste zueinander zurückgeführt. Es wurden keine weiteren Derivate hergestellt.

4.4.2.1 Synthese der 2,4(5)-Disubstituierten Imidazol-Derivate

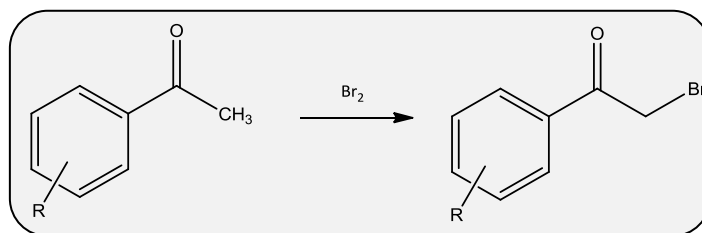


Abb. 20 Bromierung der endständigen Methylgruppe

Eine der Ausgangssubstanzen für die Synthese der 2,4(5)-disubstituierten Imidazol-Derivate war ein entsprechend substituiertes Acetophenon, welches durch eine Radikalkettenreaktion an seiner Methylgruppe bromiert wurde. Als Radikalstarter diente eine UV-Lampe (150 Watt); Brom wurde in seiner elementaren Form eingesetzt. Die Reaktion wurde bei 0°C in Diethylether durchgeführt (Horton et al 1954). Einige Derivate ließen sich jedoch in dieser Form aufgrund einer vermeintlich doppelten Bromierung an der endständigen Methylgruppe nicht herstellen. Auch durch frühzeitiges Abbrechen der Reaktion oder durch den Ersatz des elementaren Broms durch das weniger reaktive N-Bromsuccinimid konnten die gewünschten Produkte nicht erhalten werden.

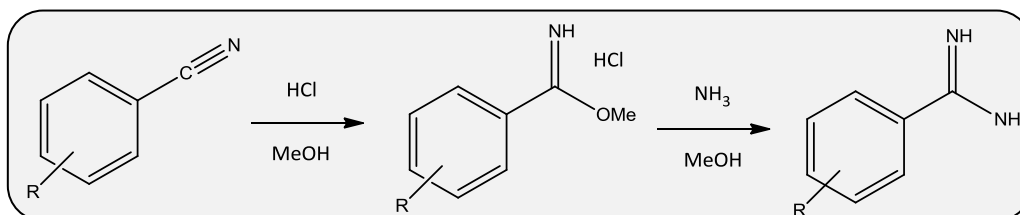


Abb. 21 Darstellung von substituierten Phenylamidinen

Eine weitere Ausgangssubstanz für die Darstellung der 2,4(5)-disubstituierten Imidazol-Derivate war ein entsprechend substituiertes Benzonitril. Dieses wurde durch Rühren in absolutem Methanol und das Einleiten von HCl-Gas vorerst in das entsprechende Benzimidate Hydrochlorid übergeführt. Dieses wurde gleich im Anschluss mit Methanol und NH₃ versetzt, um nach zwei Stunden Rühren bei Raumtemperatur das gewünschte Benzimidin zu erhalten.

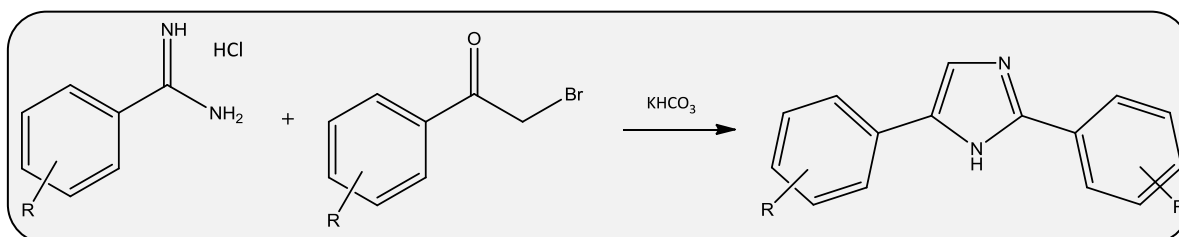


Abb. 22 Ringschlusssynthese zum Imidazol-Derivat

Im Anschluss wurde das erhaltene Benzamidin Hydrochlorid mit dem entsprechend substituierten ω -Brom-acetophenon in das 2,4(5)-disubstituierte Imidazol übergeführt. Diese Ringschlusssynthese wurde in THF und H₂O unter 20 stündigem Rückflusserhitzen durchgeführt. Als Base diente KHCO₃ (Li et al 2005).

4.5 Disubstituierte Heterozyklen mit „chalkonähnlichem“ Charakter

In den vorhergehenden Kapiteln wurden die Verbindungsklassen der 1,2-, 1,4- und 2,4(5)-disubstituierten Imidazol-Derivate beschrieben, die in ihren Strukturelementen dem Combretastatin A4 sehr ähnlich sind. Dabei wurde die Doppelbindung zwischen den beiden aromatischen Ringen durch Imidazol ersetzt. Anschließend wurden nun Verbindungsklassen synthetisiert, denen durch Insertierung einer Carbonylgruppe zwischen Position zwei des Imidazols und dem Phenylteils die in Abb. 23 dargestellten Strukturen zugeordnet werden können. Verglichen mit Combretastatin A4 wird hier die Vergrößerung der Abstände der beiden Phenylgruppen zueinander gezeigt. Die Substanzklasse der „chalkonähnlichen“ 1,2-disubstituierten Imidazol-Derivate weist einen Abstand der Phenylgruppen von 4,06 Å auf. Deutlich größere Abstände der Phenylreste zeigen die Substanzklassen der „chalkonähnlichen“ 2,5-disubstituierten Imidazole und der „chalkonähnlichen“ 2,5-disubstituierten Thiophen-Derivate. Deren Werte liegen bei 6,21 Å und 6,50 Å. Die Insertierung des Heterozyklus führt also zu einer deutlichen Vergrößerung der Abstände der Phenylringe, verglichen sowohl mit Combretastatin A4 als auch dem Chalkongrundgerüst. Mit besonderem Interesse wurde dabei die Auswirkung dieser Eigenschaften auf die zytotoxische Wirksamkeit beobachtet.

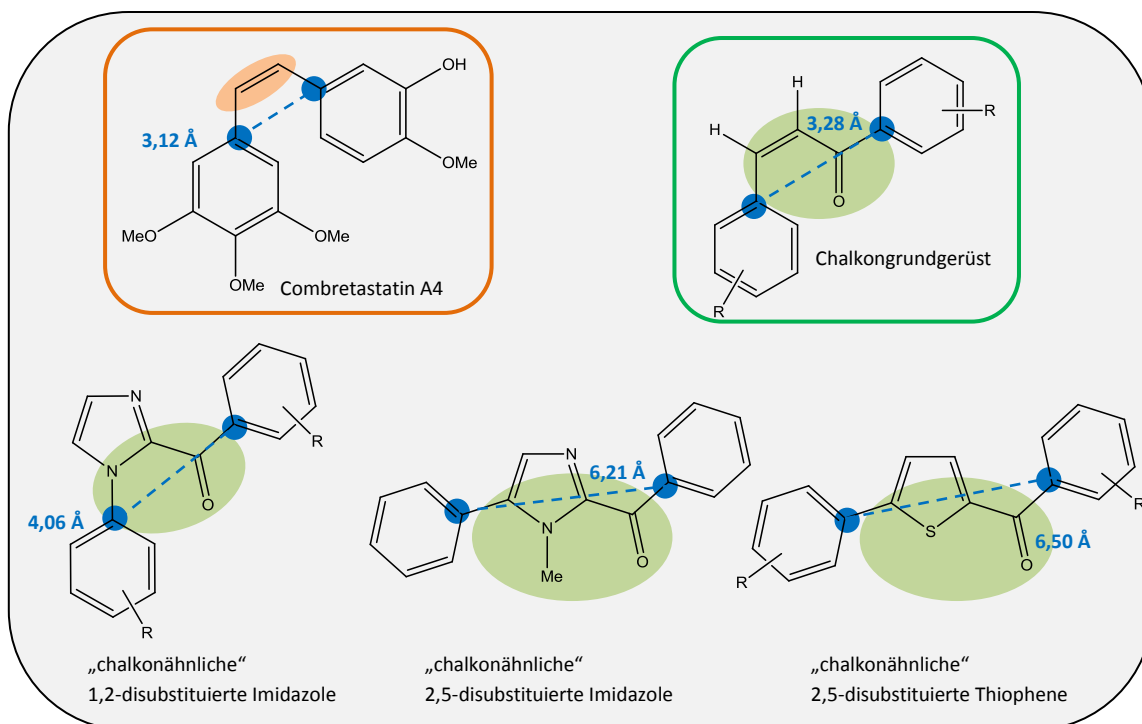


Abb. 23 Verbindungsklassen der 2. Generation, die durch Insertierung einer Carbonylgruppe durch einen „chalconähnlichen“ Charakter gekennzeichnet sind; Chalkongrundgerüst und Combretastatin A4 zum Vergleich

Formal wurde hierbei die olefinische Doppelbindung eines Chalkons durch Imidazol oder Thiophen ersetzt, wodurch eine starke Vergrößerung der Abstände der Phenylreste zueinander hervorgerufen wird. Der Heterozyklus trägt zur Stabilisierung der E-Konfiguration bei, ferner wird die negative Eigenschaft der Chalkone als Michael Akzeptor zu fungieren, unterbunden. Auch ist im speziellen Falle der Insertierung des Imidazols die Möglichkeit einer Überführung in wasserlösliche Salze gegeben.

Wie in Kapitel 2 beschrieben, gehören Chalkone ebenso wie das Combretastatin A4 zu den Naturstoffen mit hoher zytotoxischer Aktivität. Die starke zytotoxische Wirksamkeit einzelner Chalkonderivate wurde bereits (Brunhofer 2009) beschrieben. Zum Teil wurden die Substitutionsmuster der bestwirksamen Substanzen für die Synthese der folgenden Verbindungen zusätzlich zum Substitutionsmuster des Combretastatins A4 übernommen.

4.5.1 1,2-Disubstituierte Imidazol-Derivate mit „chalkonähnlichem“ Charakter

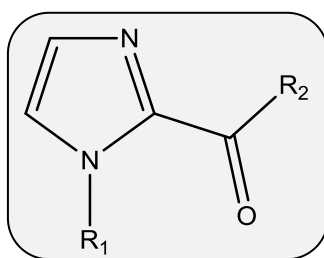


Abb. 24 Grundgerüst der 1,2-disubstituierten Imidazol-Derivate mit „chalkonähnlichem“ Charakter

Folgender Tabelle sind die neu synthetisierten Derivate der 1,2-disubstituierten Imidazol-Derivate zu entnehmen.

Verbindung	R ₁	R ₂
37		
38		
39		
40		

Tab. 4 Synthetisierte Derivate der 1,2-disubstituierten Imidazole mit „chalkonähnlichem“ Charakter

Wie in Kapitel 4.5 schon erwähnt, wird bei 1,2-disubstituierten Imidazol-Derivaten mit „chalkonähnlichem“ Charakter formal eine Carbonylgruppe zwischen dem C₂ des Imidazols und dem Phenylrest eingeschoben. Die erhoffte verstärkte zytotoxische Wirkung konnte jedoch in dieser Verbindungsklasse nicht nachgewiesen werden. Die zellwachstumshemmende Wirkung erstreckte sich bei einer Konzentration von 10 µM von 0 – 45%. Folglich wurden keine IC₅₀-Werte genauer definiert und die Synthese der 1,2-disubstituierten Imidazole bald eingestellt.

4.5.1.1 Synthese von 1,2-disubstituierten Imidazol-Derivaten mit „chalkonähnlichem“ Charakter

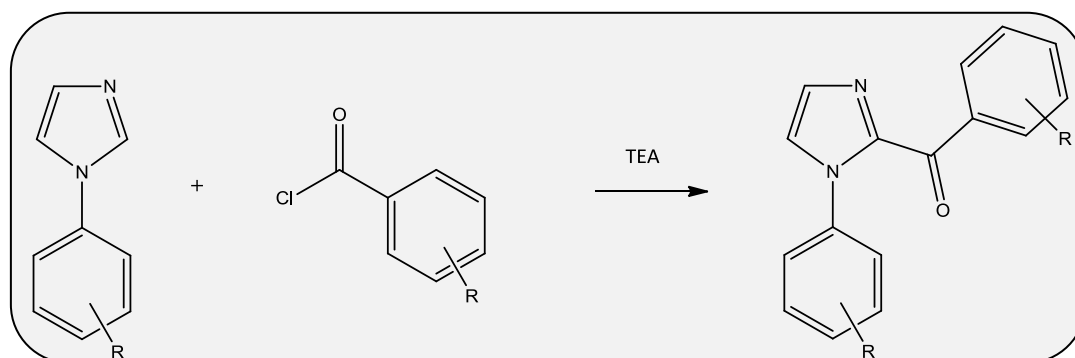


Abb. 25 Kupplung eines Benzoylchlorid an Position 2 des Imidazols

Für die Herstellung der 1,2-disubstituierten Imidazol-Derivaten mit „chalkonähnlichem“ Charakter wurde nach der in Kapitel 4.2.1 beschriebenen Methode ein entsprechend substituiertes 1-Phenylimidazol hergestellt. Anschließend wurde ein entsprechendes Benzoylchlorid unter zwei stündigem Rühren in Acetonitril mit Triethylamin als Base an Position 2 des Imidazols gebunden.

4.5.2 2,5-Disubstituierte-1-Methyl-imidazol-Derivate mit „chalkonähnlichem“ Charakter

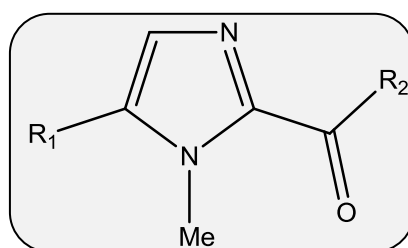
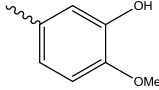
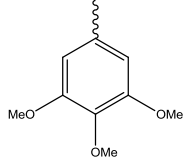
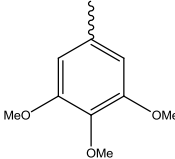
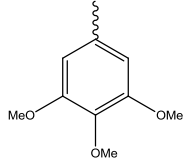
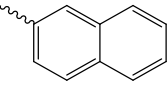
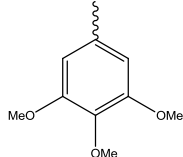
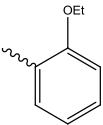
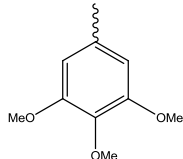


Abb. 26 Grundgerüst der 2,5-Disubstituierten-1-methyl-imidazol-Derivate mit „chalkonähnlichem“ Charakter

Folgender Tabelle sind die neu synthetisierten Derivate der 2,5-disubstituierte-1-Methyl-imidazole zu entnehmen.

Verbindung	R ₁	R ₂
42		

43		
44		
45		
46		

Tab. 5 Synthetisierte Derivate der 2,5-Disubstituierten-1-methyl-imidazole mit „chalkonähnlichem“ Charakter

Wie bereits in Kapitel 4.5.1 beschrieben, zeigten 1,2-disubstituierte Imidazol-Derivate mit „chalkonähnlichem“ Charakter an Tumorzelllinien nur sehr schwache bis keine zytotoxische Aktivität. Durch die Ringanordnung der hier angeführten 2,5-disubstituierten Imidazol-Derivate mit eingeschobener Carbonylgruppe wird eine Vergrößerung des Abstandes auf 6,21 Å zwischen den beiden Phenylgruppen hervorgerufen. (Im Vergleich dazu beträgt der Abstand des „chalkonähnlichen“ 1,2-disubstituierten Imidazols 4,06 Å, der des Chalkongrundgerüsts 3,28 Å.) Das H-Atom an Position 1 wurde hier durch eine Methylgruppe ersetzt. In Anlehnung an bereits in der Literatur veröffentlichte Daten über ähnliche Imidazol Derivate (Chen et al 2010) wurde ein hohes zytotoxisches Potenzial dieser Verbindungsklasse erwartet. Vor allem die Untersuchungsergebnisse von Verbindung **43**, die durch das Substitutionsmuster des Combretastatins A4 und die Strukturelemente der Chalkone gekennzeichnet ist, zeigten überraschender Weise, dass diese Verbindungsklasse keine oder nur sehr schwache antitumorale Aktivität an Melanom- und Kolonkarzinomzelllinien aufweist. Eine mögliche Ursache für diese Unwirksamkeit könnte die Methylgruppe in Position 1 sein. Für diese Untersuchung werden zurzeit Derivate an unserem Institut hergestellt, die keine Methylgruppe an Position 1 tragen. Ergebnisse dafür sind noch ausständig.

4.5.2.1 Synthese von 2,5-Disubstituierten-1-methyl-imidazol-Derivaten mit „chalkonähnlichem“ Charakter

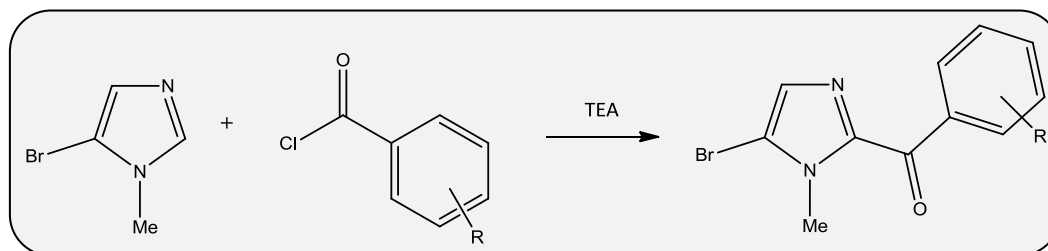


Abb. 27 Reaktion eines Benzoylchlorids an Position 2 des 1-Methyl-5-brom-imidazol

Ausgangssubstanz für die Herstellung von 2,5-disubstituierten-1-methyl-imidazol-Derivaten war 1-Methyl-5-brom-imidazol. Das entsprechende Benzoylchlorid wurde, wie in Kapitel 4.5.1.1 bereits beschrieben, unter zwei stündigem Rühren in Acetonitril mit Triethylamin als Base an Position 2 des Imidazols gekuppelt.

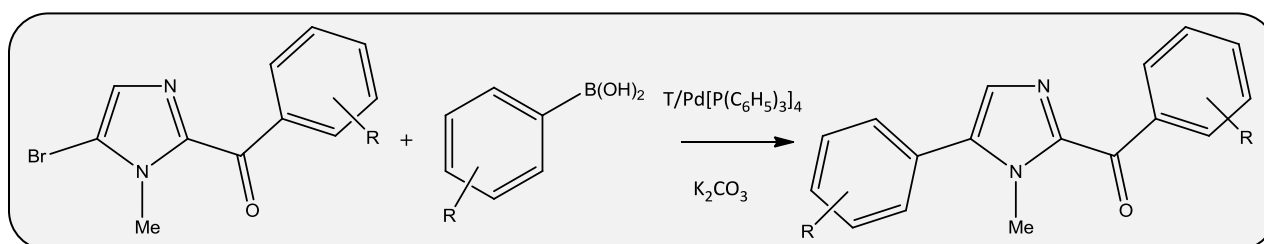


Abb. 28 Suzuki-Kupplung an die C₅-Position

Das entstandene Produkt wurde nun nach der in Kapitel 4.3.1 beschriebenen Suzuki-Kupplung an der Position 5 mit der entsprechenden Boronsäure aryliert.

4.5.3 2,5-Disubstituierte Thiophen-Derivate mit „chalkonähnlichem“ Charakter

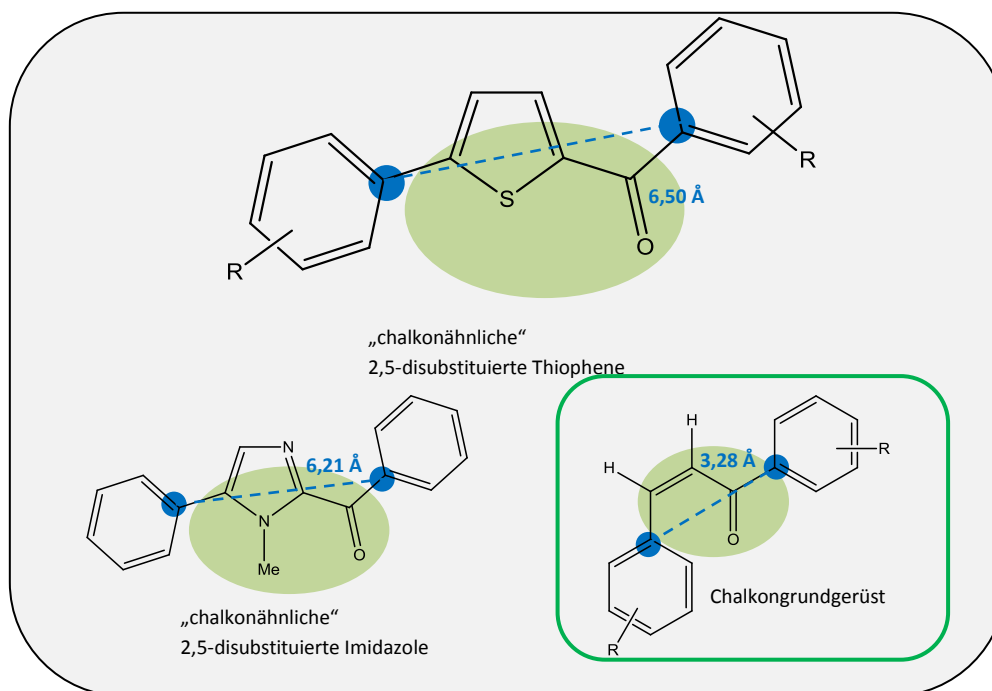
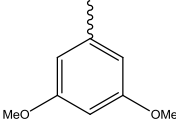
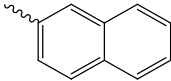
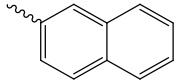
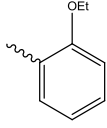
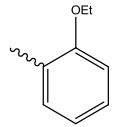
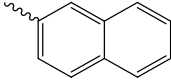
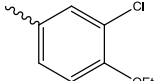
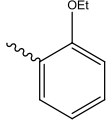
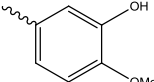
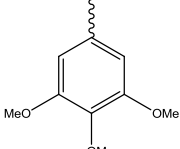
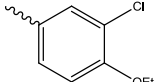
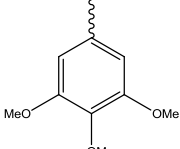
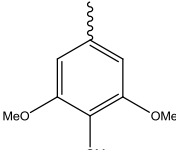
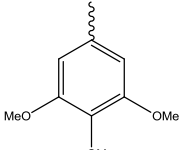
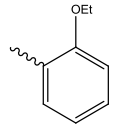
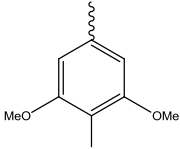
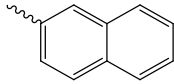
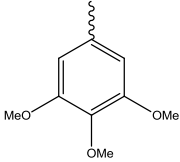


Abb. 29 Grundgerüst der 2,5-disubstituierten Thiophen-Derivate mit „chalconähnlichem“ Charakter; Zum Vergleich werden das Grundgerüst der „chalconähnlichen“ 2,5-disubstituierten-1-methyl-imidazol-Derivate und das Chalkongrundgerüst in verkleinerter Form dargestellt.

Neben dem Imidazol als stabilisierendes Element in zuvor erwähnten Combretastatin A4- bzw. Chalkonderivaten wurde ebenso das Thiophen zum Ersatz der Olefingruppe im Enon-System des Chalkons eingesetzt. Der Abstand der Phenylreste ist mit 6,50 Å nahezu ident mit dem der „chalconähnlichen“ 2,5-disubstituierten-1-methyl-imidazol-Derivaten. Frühere Untersuchungen dieser Verbindungsklasse an einer Vielzahl von Tumorzelllinien zeigen bereits sein hohes Potenzial an zytotoxischer Aktivität (Romagnoli et al 2008). Ziel war es hier, 2,5-disubstituierte Thiophen-Derivate mit eingebauter Carbonylgruppe und dem Substitutionsmuster des Combretastatins A4 zu synthetisieren und dessen Wirkung an Melanom- und Kolonkarzinomzelllinien mit seinen Äquivalenten aus den oben angeführten Verbindungsklassen zu vergleichen. Zusätzlich wurden auch Derivate hergestellt, die das Substitutionsmuster jener bestwirksamen Chalkonderivate tragen, die bereits von Dr. Gerda Brunhofer synthetisiert und getestet wurden.

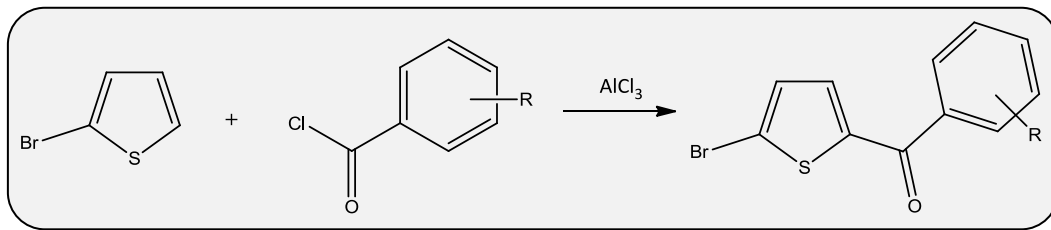
Folgender Tabelle sind die neu synthetisierten Derivate der 2,5-disubstituierten Thiophene zu entnehmen.

Verbindung	R ₁	R ₂
49		
51		
52		
53		
55		
56		
57		
58		

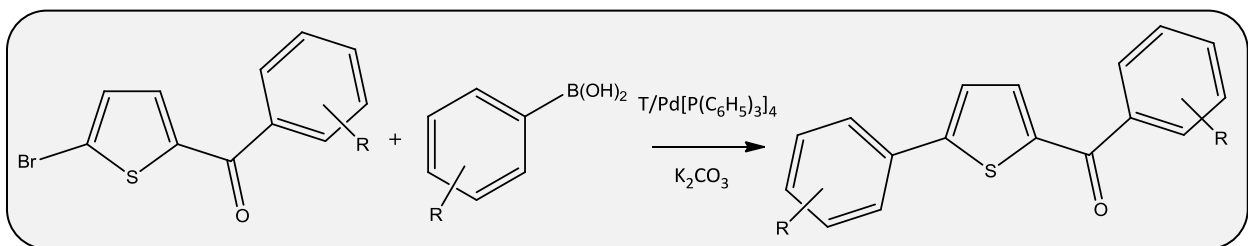
59		
----	---	---

Tab. 6 Synthetisierte Derivate der 2,5-disubstituierten Thiophene mit „chalkonähnlichem“ Charakter

Die Verbindungsklasse der 2,5-disubstituierten Thiophen-Derivate mit „chalkonähnlichem“ Charakter stellte im Rahmen dieser Arbeit jene mit dem höchsten Potenzial an zytotoxischer Aktivität dar. Verbindungen **51**, **52**, **53**, **55**, **58**, und **59** zeigen eine besonders starke antitumorale Wirkung an den Melanom- und Kolonkarzinomzelllinien im Bereich zwischen 2,32 μM und 0,07 μM . Sehr interessant ist zum Beispiel der Vergleich zwischen den Verbindungen **51** und **52**. Hierbei wurde das Substitutionsmuster der beiden Phenylringe vertauscht. Dabei waren eindeutige Unterschiede in der Wirkstärke zu erkennen. Verbindung **51** zeigte an den 518A2-Zellen einen IC_{50} -Wert von 0,36 μM und an der SW480-Zelllinie einen IC_{50} -Wert von 1,18 μM . Verbindung **52** ist deutlich schwächer wirksam mit IC_{50} -Werten von 1,68 μM an 518A2 und 2,32 μM an der SW480-Zelllinie. Jene Verbindung, die im Rahmen dieser Dissertation das höchste Potenzial an zytotoxischer Aktivität zeigte, ist Verbindung **55**. Diese Substanz trägt das exakte Substitutionsmuster des Combretastatins A4. Ring 1 ist in den Positionen 3 mit einer Hydroxygruppe, in Position 4 mit einer Methoxygruppe substituiert. Ring B ist in Position 3, 4 und 5 mit Methoxygruppen substituiert. An der Melanomzelllinie 518A2 wurde ein IC_{50} -Wert von 0,07 μM gemessen, an der SW480 Zelllinie 0,26 μM . Das Combretastatin A4-Derivat Verbindung **10** zeigte hervorragende IC_{50} -Werte von 0,15 μM an der 518A2 Zelllinie und 0,19 μM an der SW480 Zelllinie. Im Vergleich dazu ist jedoch Verbindung **55** noch um das zweifache stärker wirksam. Auch die bereits (Romagnoli et al 2008) veröffentlichten Vertreter dieser Verbindungsklasse übertreffen nicht die starke zytotoxische Wirkung von Verbindung **55**.

4.5.3.1 Synthese von 2,5-disubstituierten Thiophen-derivaten mit „chalkonähnlichem“ Charakter**Abb. 30 Arylierung der Position 2 des Thiophens**

Mittels Friedel-Crafts-Acylierung wurde Position 2 des 5-Brom-thiophens mit einem entsprechenden Säurechlorid acyliert. Als Lewis-Säure wurde AlCl_3 verwendet.

**Abb. 31 Suzuki-Kupplung an Position 5 des Thiophenderivats**

Im Anschluss wurde das erhaltene Produkt mit der entsprechenden Boronsäure, nach der in Kapitel 4.3.1 beschriebenen Methode nach Suzuki, aryliert. Hier wurden jedoch die Reaktionszeiten auf fünf Stunden verkürzt.

5 Testung der biologischen Aktivität

Im nun folgenden Kapitel werden die Testergebnisse der pharmakologischen Untersuchungen der im Rahmen dieser Dissertation synthetisierten Verbindungen präsentiert. Wie der Titel dieser Arbeit bereits besagt, war es Ziel, sowohl Substanzen zu synthetisieren als auch deren biologische Aktivitäten zu messen. Da die Entwicklung neuer effektiver Substanzen zur Bekämpfung des fortgeschrittenen Melanoms im Vordergrund stand, wurden die bereits vorgestellten Verbindungen an der humanen Zelllinie von Melanometastasen 518A2 getestet. Um einen größeren Überblick über das zytotoxische Potenzial der Testsubstanzen zu erhalten, wurde zusätzlich eine Kolonkarzinomzelllinie SW480 für die Testung herangezogen.

Die zellbiologischen Versuche wurden am Department für Pharmakognosie unter der Leitung von Univ.-Prof. Dr. Verena Dirsch eigenhändig durchgeführt.

Im Laufe dieser Arbeit ergaben sich weitere Kooperationen des Departments für Medizinische/Pharmazeutische Chemie unter der Leitung von Univ.-Prof. Dr. Thomas Erker mit Forschungsgruppen, die sich an pharmakologischen Experimenten der von uns synthetisierten Substanzen interessiert zeigten.

An der klinischen Abteilung für Hämatologie und Hämostaseologie an der Medizinischen Universität Wien wird unter der Leitung von Univ.-Prof. Dr. Ulrich Jäger Verbindung **16** an unterschiedlichsten Leukämieformen untersucht. Derzeit können noch keine Ergebnisse präsentiert werden.

Weiters ergab sich eine Zusammenarbeit mit der Åbo Akademi University, Finnland. Unter der Leitung von Univ.-Prof. Dr. Pia Vuorela wurde ein Pool unterschiedlichster Substanzen (ca. 680) unseres Departments auf potenzielle Aktivität gegenüber *Staphylococcus aureus* getestet. Hierbei zeigten disubstituierte Imidazole und disubstituierte Thiophene keine Wirkung (Sandberg et al 2009). Weitere Experimente bezogen sich auf die Hemmung der Butyrylcholinesterase zur Bekämpfung von Morbus Alzheimer. Auch bei diesen Versuchen konnte keine Wirkung der im Rahmen dieser Dissertation synthetisierten Substanzen festgestellt werden.

5.1 Untersuchung der Zytotoxizität der einzelnen Verbindungsklassen

Die zellbiologischen Versuche verliefen parallel zu den einzelnen Syntheseschritten, um die Ergebnisse in die Entwicklung und Synthese der neuen Verbindungsklassen und Substitutionsmuster einfließen zu lassen.

Für die zytotoxischen Untersuchungen wurde im Vorfeld ein Screening der synthetisierten Substanzen mittels eines Kristallviolettassays an 518A2-Melanomzellen und SW480-Kolonkarzinomzellen durchgeführt. Dafür wurde eine Testkonzentration von 10 μM eingesetzt. Die hier für das erste Screening beschriebenen Testbedingungen entsprachen auch jenen der IC_{50} -Wert Bestimmungen. Die Testsubstanzen wurden in DMSO gelöst und in Triplikaten auf die Zellen aufgetragen. Die Endkonzentration an DMSO von 0,5 % wurde hierbei nicht überschritten. Somit zeigte das Lösungsmittel in dieser niedrigen Konzentration keinen Einfluss auf die Zellproliferation. Für die 518A2 Zelllinie war eine Inkubationszeit von 48 Stunden und für die SW480 Zelllinie von 24 Stunden vorgesehen. Verbindungen, die beim Screening einen relativen Zuwachs von >50 % zeigten, wurden als „nicht wirksam“ eingestuft und keinen weiteren Untersuchungen unterzogen. Die Ergebnisse des ersten Screenings sind dem Kapitel 5.1.2 zu entnehmen.

Von jenen Verbindungen, deren relativer Zuwachs im Bereich <50 % bei 10 μM lag, wurde mittels Resazurinassay der IC_{50} -Wert bestimmt. Hierfür wurden von jeder Testsubstanz Verdünnungsreihen in sechs Konzentrationsschritten hergestellt. Die Ermittlung der IC_{50} -Werte erfolgte nach der Durchführung von drei voneinander unabhängigen Versuchsreihen. Diese werden in Kapitel 5.1.2 präsentiert.

5.1.1 Ergebnisse des Screenings mittels Proliferationsassay

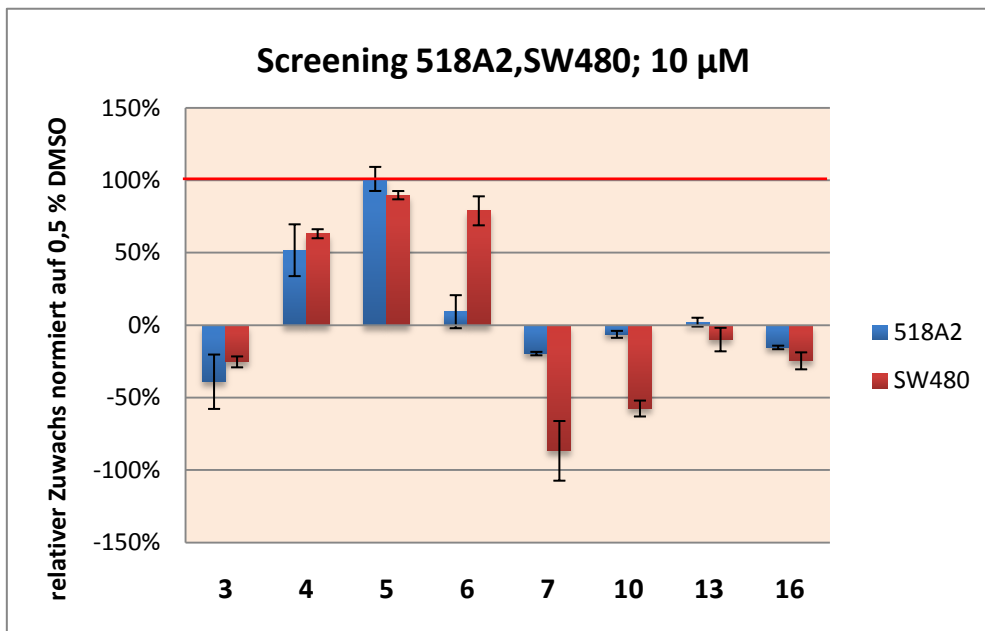


Abb. 32 Ergebnis des Screenings der 1,2-disubstituierten Imidazol-Derivate an 518A2- und SW480-Zelllinien. Testkonzentration 10 μ M, n=3; Werte auf 0,5 % DMSO (100 %, rote Linie) normiert.

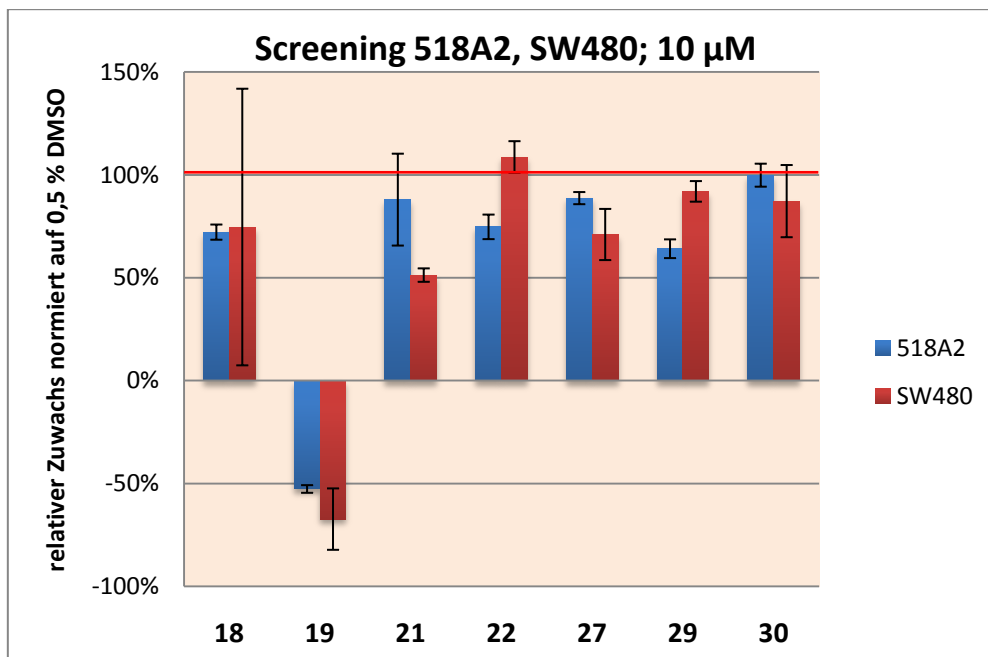


Abb. 33 Ergebnis des Screenings der 1,4-disubstituierten Imidazol-Derivate an 518A2- und SW480-Zelllinien. Testkonzentration 10 μ M, n=3; Werte auf 0,5 % DMSO (100 %, rote Linie) normiert.

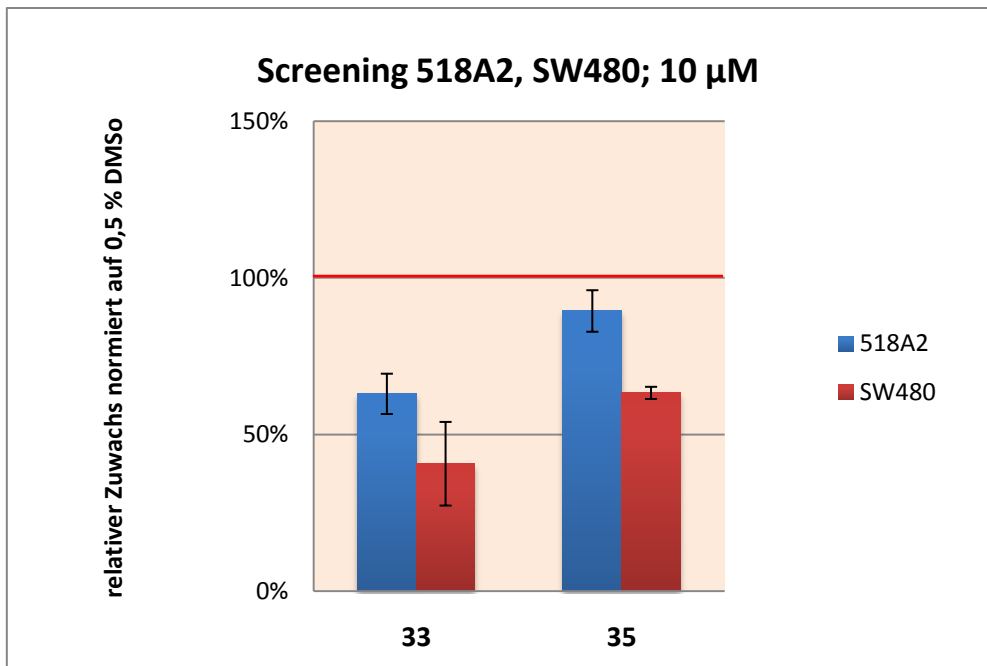


Abb. 34 Ergebnis des Screenings der 2,4(5)-disubstituierten Imidazol-Derivate an 518A2- und SW480-Zelllinien. Testkonzentration 10 μ M, n=3; Werte auf 0,5 % DMSO (100 %, rote Linie) normiert.

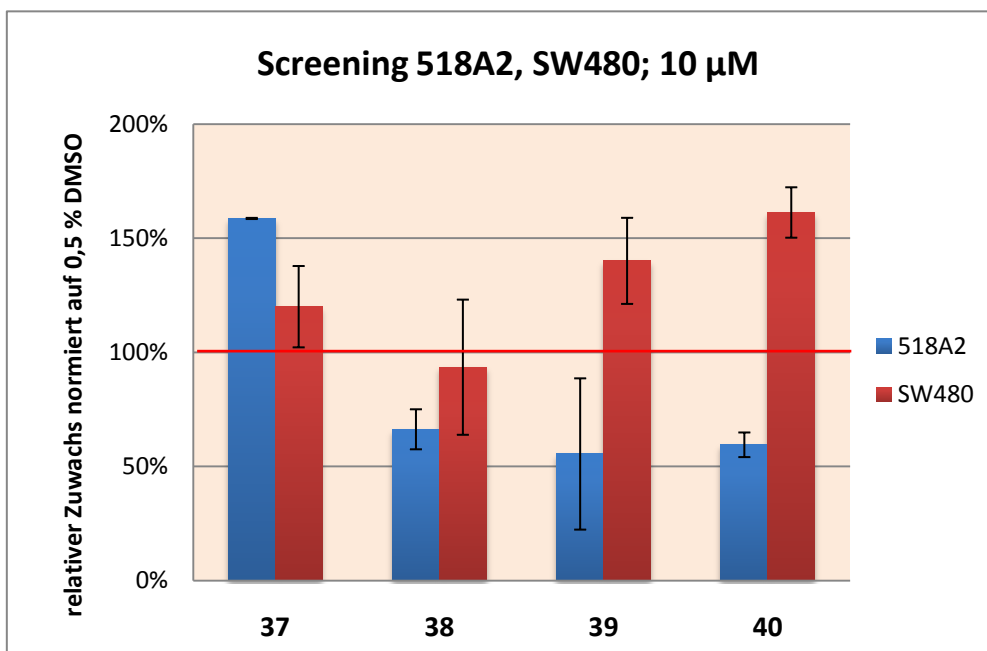


Abb. 35 Ergebnis des Screenings der 1,2-disubstituierten Imidazol-Derivate mit „chalconähnlichem“ Charakter an 518A2- und SW480-Zelllinien. Testkonzentration 10 μ M, n=3; Werte auf 0,5 % DMSO (100 %, rote Linie) normiert.

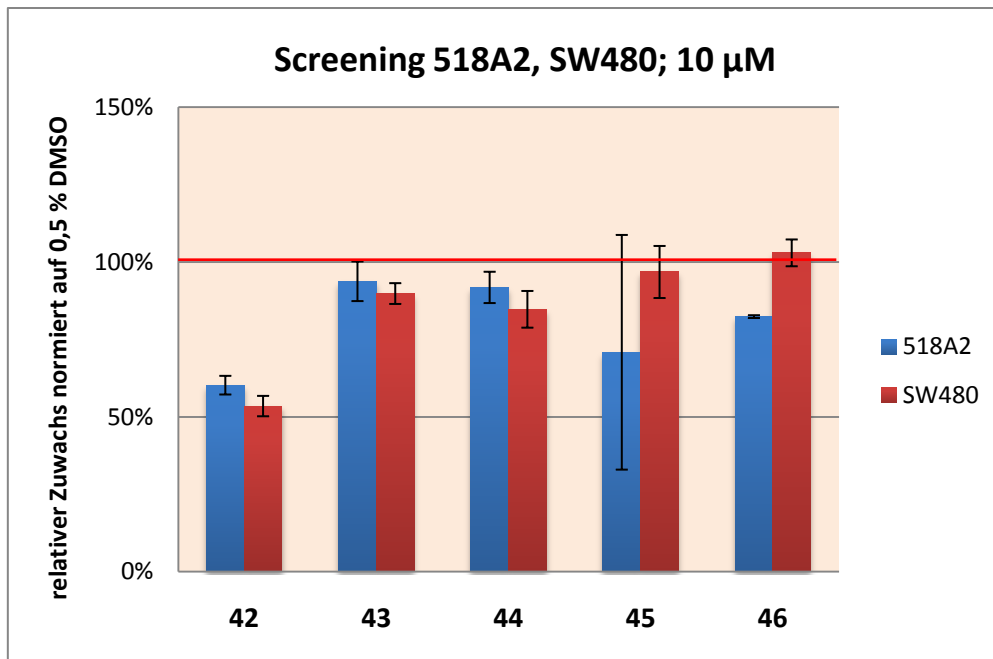


Abb. 36 Ergebnis des Screenings der 2,5-disubstituierten-1-Methyl-imidazol-Derivate mit „chalkonähnlichem“ Charakter an 518A2- und SW480-Zelllinien. Testkonzentration 10 μ M, n=3; Werte auf 0,5 % DMSO (100 %, rote Linie) normiert.

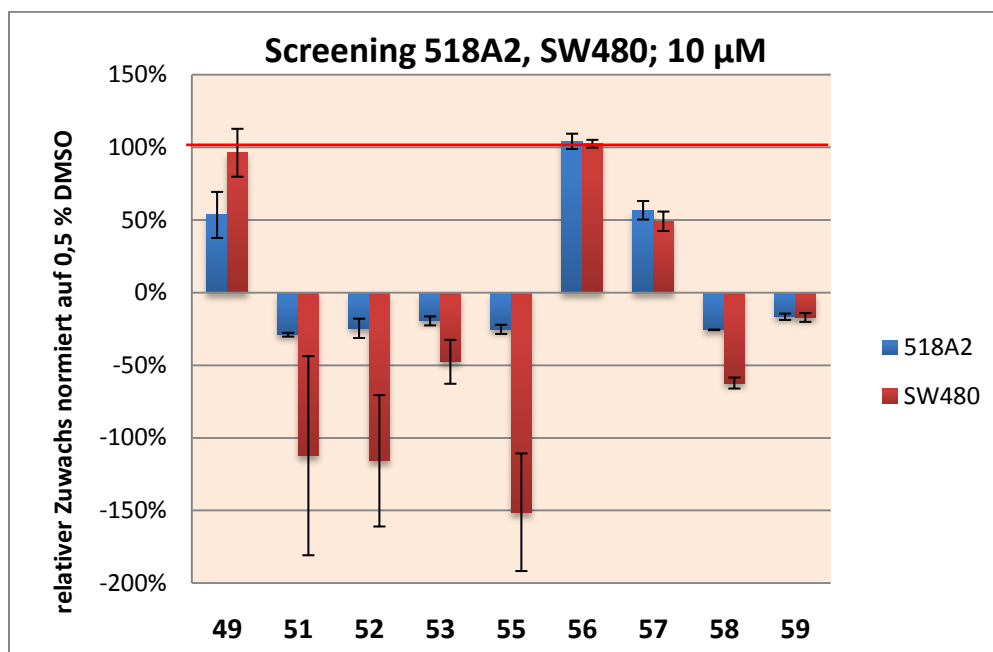


Abb. 37 Ergebnis des Screenings der 2,5-disubstituierten Thiophen-Derivate mit „chalkonähnlichem“ Charakter an 518A2- und SW480-Zelllinien. Testkonzentration 10 μ M, n=3; Werte auf 0,5 % DMSO (100 %, rote Linie) normiert.

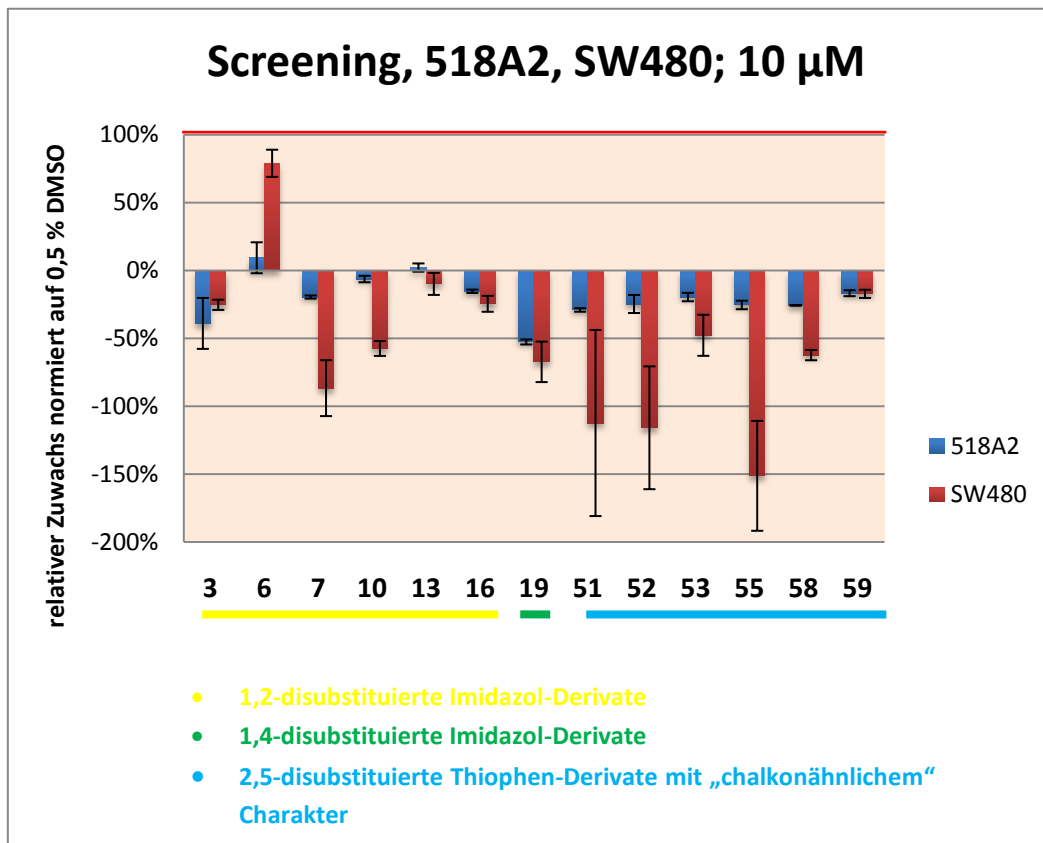
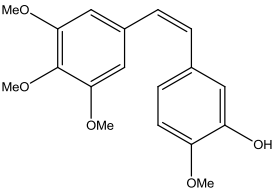
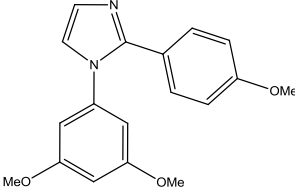
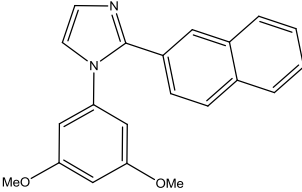
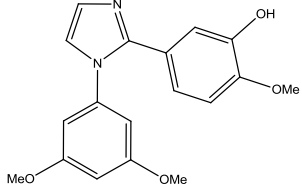
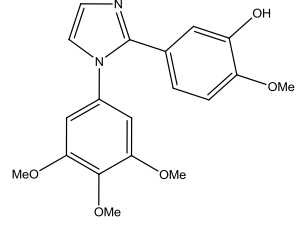
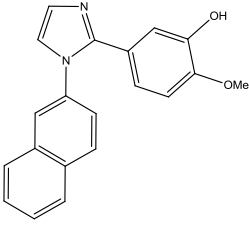
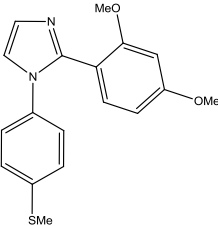
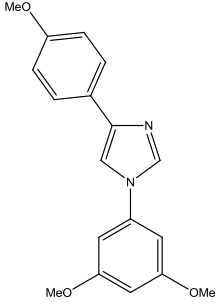
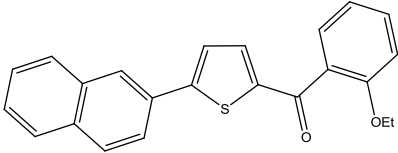
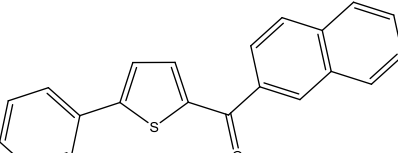
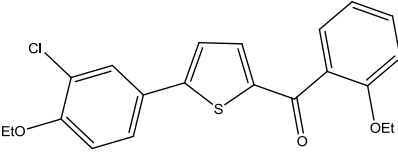
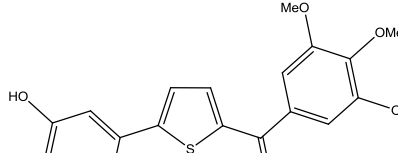
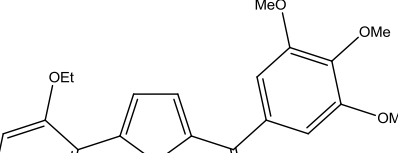
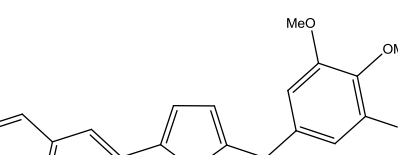
5.1.2 Ergebnisse der Bestimmung der IC₅₀-Werte


Abb. 38 Zusammenfassung jener Testsubstanzen aus Kapitel 5.1.1, die bei dem ersten Screening einen relativen Zuwachs <50 % zeigten. Deren zytotoxisches Potenzial wurde mittels IC₅₀-Wert Bestimmung eruiert. Testkonzentration 10 μ M, n=3; Werte auf 0,5 % DMSO (100 %, rote Linie) normiert.

Der folgenden Tabelle sind die IC₅₀-Werte jener Substanzen mit dem höchsten zytotoxischen Potenzial zu entnehmen.

Verbindung	518A2	SW480
	IC ₅₀ (μ M)	
 Combretastatin A4	<u>0,003</u> $\pm 0,002$	<u>0,003</u> $\pm 0,002$
 3	2,555 $\pm 0,033$	n. b.

 <p style="text-align: center;">6</p>	n. b.	n. b.
 <p style="text-align: center;">7</p>	0,531 ±0,021	0,378 ±0,100
 <p style="text-align: center;">10</p>	0,154 ±0,027	0,188 ±0,017
 <p style="text-align: center;">13</p>	6,047 ±0,887	6,003 ±1,657
 <p style="text-align: center;">16</p>	2,544 ±1,169	2,682 ±0,970
 <p style="text-align: center;">19</p>	0,907 ±0,358	0,924 ±0,171

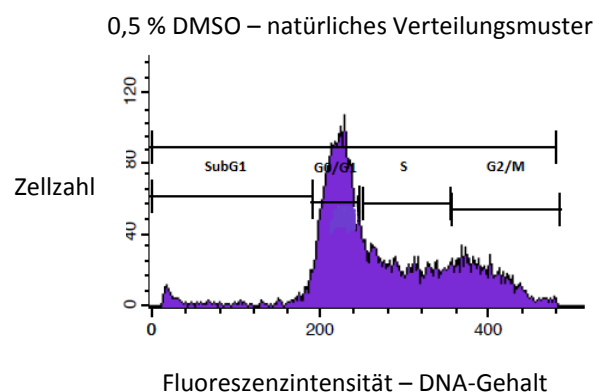
 <p style="text-align: center;">51</p>	<p>0,357</p> <p>±0,173</p>	<p>1,180</p> <p>±0,176</p>
 <p style="text-align: center;">52</p>	<p>1,688</p> <p>±0,115</p>	<p>2,323</p> <p>±1,119</p>
 <p style="text-align: center;">53</p>	<p>0,902</p> <p>±0,341</p>	<p>0,732</p> <p>±0,228</p>
 <p style="text-align: center;">55</p>	<p>0,070</p> <p>±0,018</p>	<p>0,257</p> <p>±0,064</p>
 <p style="text-align: center;">58</p>	<p>0,412</p> <p>±0,076</p>	<p>0,450</p> <p>±0,200</p>
 <p style="text-align: center;">59</p>	<p>1,756</p> <p>±0,073</p>	<p>1,960</p> <p>±0,680</p>

Tab. 7 IC₅₀-Werte jener Testsubstanzen, die beim Screening als wirksam eingestuft wurden. Zum Vergleich wurde Combretastatin A4 ebenso in die Versuchsreihen mit einbezogen. Die bestwirksamen Substanzen sind rot markiert. n = 3; n. b. = nicht bestimmt

5.2 Zellzyklusanalyse

Wie in Kapitel 5.1 bereits gezeigt, wurde für die beiden bestwirksamen Testsubstanzen **10** und **55** eine zytotoxische Wirksamkeit im niedrigen nanomolaren Bereich gemessen. An diesen Verbindungen wurde im Anschluss eine Zellzyklusanalyse mittels Durchflusszytometrie durchgeführt, um mögliche Aufschlüsse über deren Wirkmechanismus zu erhalten. Dafür wurden 518A2-Melanomzellen mit entsprechender Konzentration der Testsubstanz behandelt und für einige Stunden mit Propidiumjodid (PI) inkubiert, wodurch die DNA der Zelle fluoreszenzmarkiert wird. Der durch die Intensität der Fluoreszenz messbare DNA-Gehalt der Zelle erlaubt einen Rückschluss auf einen möglichen Eingriff der Testsubstanz in das Zellzyklusgeschehen.

Im Folgenden werden die Ergebnisse der Zellzyklusanalyse in Histogrammen präsentiert. Darin ist die Verteilung der Zellen auf die einzelnen Zellzyklusphasen ersichtlich. Zum Vergleich wird das Histogramm der mit 0,5 % DMSO behandelten Zellen standardisiert. Hier liegt der Hauptpeak, der Zellen mit einfachem DNA-Gehalt (2N) darstellt, bei 200. Diese Zellen befinden sich in der G₀/G₁-Phase des Zellzyklus. Jene Zellen mit doppeltem DNA-Gehalt (4N) befinden sich in der G₂/M-Phase und werden bei 400 detektiert. Der Bereich zwischen den beiden Peaks wird von Zellen gebildet, welche sich in der S-Phase befinden und ihren DNA-Gehalt verdoppeln. Die SubG₁-Phase stellt Zellen mit bereits fragmentierter DNA beziehungsweise geringerem DNA-Anteil dar. Diese befinden sich also in der Apoptose oder Nekrose. Für die folgenden Untersuchungen war der Anteil dieser Zellzyklusphase von besonderem Interesse.



Durch die direkte Proportionalität der Peakflächen zur Anzahl der Signale kann der Anteil an Zellen in der jeweiligen Phase des Zellzyklus bestimmt werden. Vergleicht man nun die Histogramme der verschiedenen Konzentrationen der Testsubstanzen mit jenem natürlichen Verteilungsmuster der mit 0,5 % DMSO behandelten Zellen, so wird der Rückschluss eines potenziellen Eingriffs der Testsubstanz in das Zellzyklusgeschehen möglich.

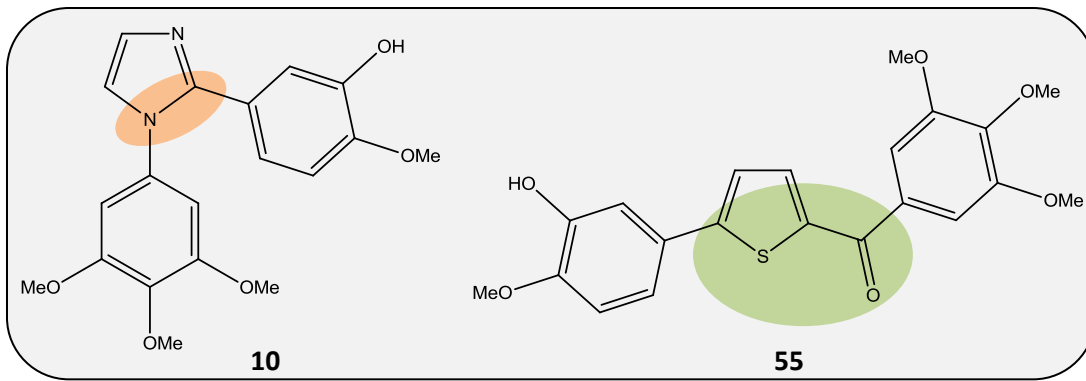
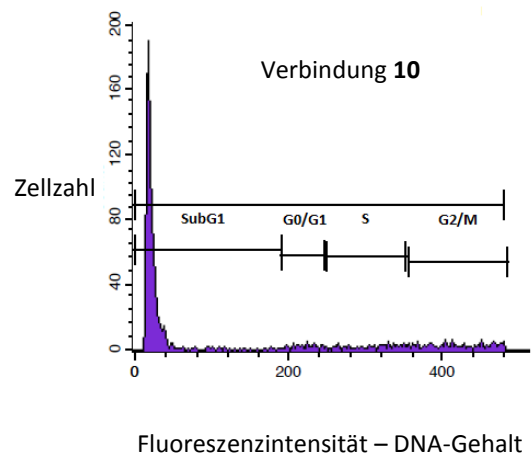
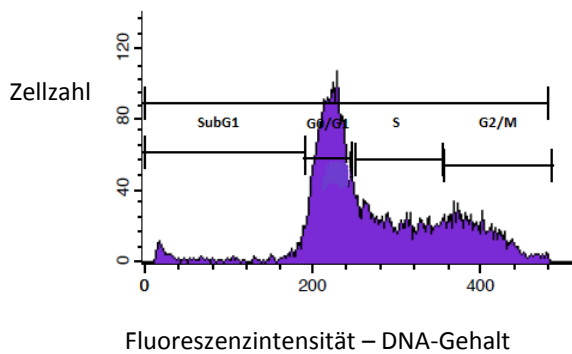


Abb. 39 struktureller Vergleich der zwei bestwirksamen Verbindungen **10** und **55**

In Abb. 39 wird der strukturelle Unterschied der beiden bestwirksamen Verbindungen **10** und **55** gezeigt. Verbindung **10** gehört der Klasse der 1,2-disubstituierten Imidazolen an, Verbindung **55** ist jedoch den 2,5-disubstituierten Thiophen-Derivaten mit „chalkonähnlichem“ Charakter zuzuordnen. Gemeinsam ist diesen beiden Vertretern jedoch das Substitutionsmuster des Combretastatins A4. Als besonders interessant sind daher auch die großen Unterschiede ihrer Histogramme zu bewerten.

5.2.1 Verbindung 10

0,5 % DMSO – natürliches Verteilungsmuster



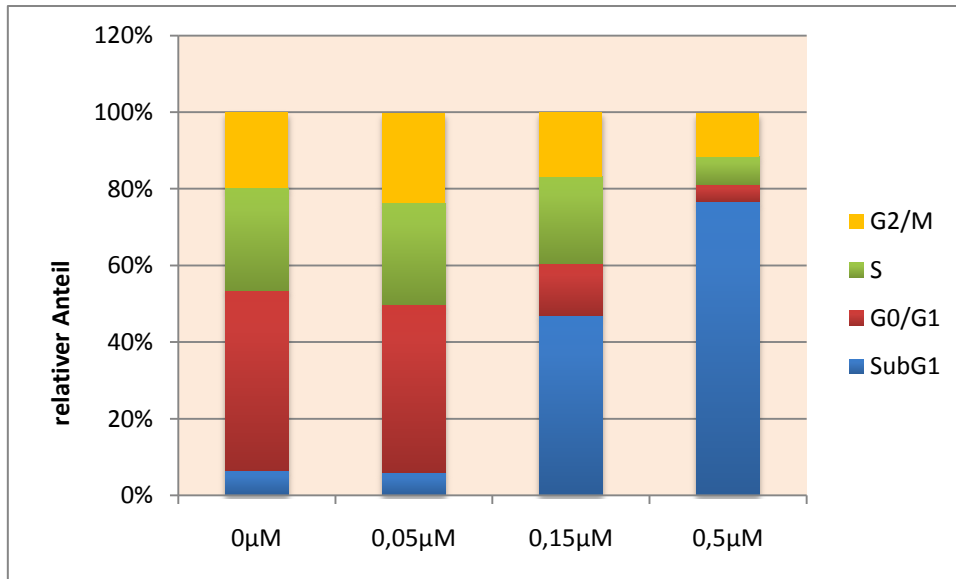
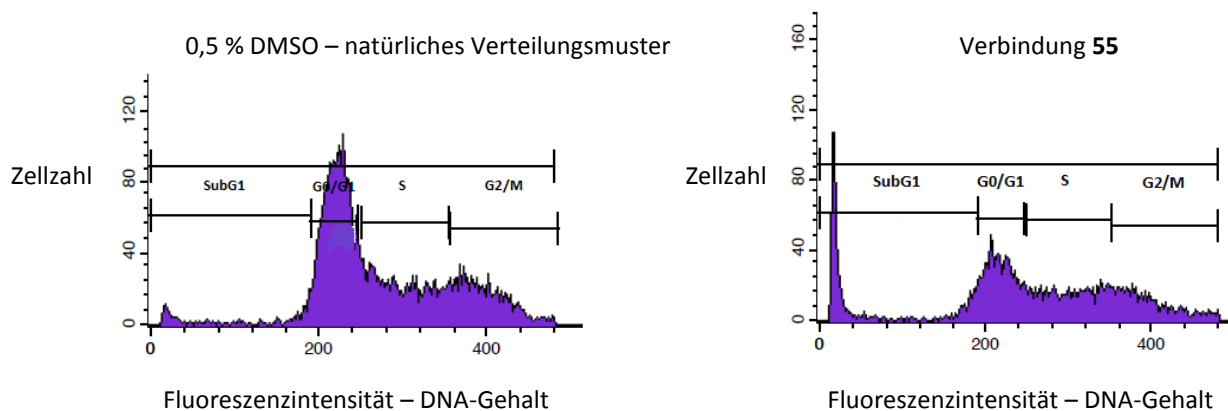


Abb. 40 Histogramme der Zellzyklusanalyse DMSO behandelte Zellen (links) und mit 0,5 μM der Verbindung 10 (rechts). Ergebnis der Zellzyklusanalyse an 518A2 Zellen, behandelt mit 0 μM (DMSO - Kontrolle), 0,05 μM, 0,15 μM und 0,5 μM der Verbindung 10.

Verbindung **10** wurde in Konzentrationen 0,05 μM, 0,15 μM und 0,5 μM untersucht. Diese Konzentrationschritte ergaben sich aus dem IC₅₀-Wert, der an 518A2-Zellen bei 0,154 μM liegt. Aus dem Histogramm ist deutlich eine Akkumulation der Zellen in der SubG1-Phase zu entnehmen. Dieses Bild könnte ein Hinweis auf eine Hemmung der Zellteilung und einen Apoptose-induzierenden Effekt sein. Diese Wirkung zeigte sich ab einer Konzentration von 0,15 μM. Für die Beurteilung des genauen Wirkmechanismus sind an dieser Stelle noch weitere Untersuchungen notwendig.

5.2.2 Verbindung 55



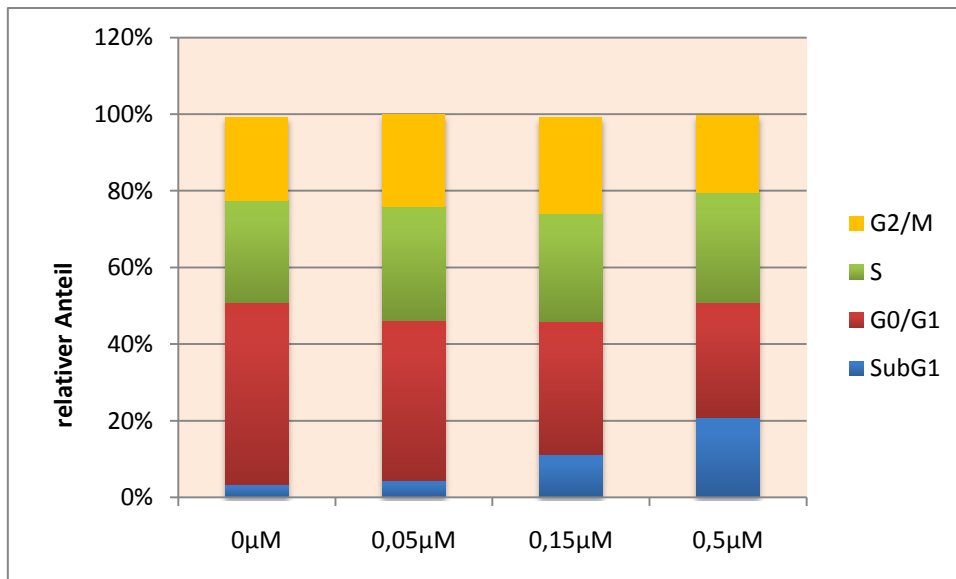


Abb. 41 Histogramme der Zellzyklusanalyse DMSO behandelter Zellen (links) und mit 0,5 μM der Verbindung 55 (rechts). Ergebnis der Zellzyklusanalyse an 518A2 Zellen, behandelt mit 0 μM (DMSO - Kontrolle), 0,05 μM , 0,15 μM und 0,5 μM der Verbindung 55.

Das Derivat **55** zeigte an 518A2 Zellen einen IC_{50} -Wert von 0,070 μM . Wie auch Verbindung **10** wurde diese Testsubstanz in Konzentrationsschritten von 0,05 μM , 0,15 μM und 0,5 μM getestet. Auch hier ist eine Akkumulation der Zellen in die SubG1-Phase erkennbar, jedoch in geringerem Ausmaß als bei Verbindung **10**. Trotz des niedrigen IC_{50} -wertes von 0,070 μM ist dieser Effekt erst ab einer Konzentration von 0,15 μM zu sehen. Dieses Phänomen könnte darauf hinweisen, dass Verbindung **55** durch einen anderen Wirkmechanismus als Verbindung **10** seine zytotoxische Aktivität entfaltet. Auch hier sind weitere Experimente für eine klarere Beurteilung notwendig.

6 Diskussion

Die im Rahmen dieser Dissertation synthetisierten Substanzen wurden in Bezug auf deren zytotoxische Effekte in erster Linie auf 518A2-Melanomzellen getestet. Deren Primärzellen stammen aus kutanen Melanometastasen eines Patienten. Eine besondere Eigenschaft dieser Zelllinie ist ihre starke Therapieresistenz und die daraus resultierende schlechte Hemmbarkeit des Zellwachstums - eine Besonderheit, welche diese Zelllinie für die Entwicklung neuer Substanzen besonders attraktiv macht. Um einen größeren Überblick über das zytotoxische Potenzial der Verbindungen zu erhalten, wurde für *in vitro*-Versuche zusätzlich die Kolonkarzinomzelllinie SW480 herangezogen.

Standardmäßig wird Dacarbazin für Hautkrebspatienten im fortgeschrittenen Stadium eingesetzt. Vor allem metastasierende Tumorzellen sind jedoch in der Lage, sehr rasch Resistenzen gegen Dacarbazin und andere zurzeit am Markt befindliche Antitumormittel zu entwickeln. Die Ansprechrate des Melanoms auf Dacarbazin ist daher nur sehr gering. Die Literatur beschreibt für Dacarbazin einen an einer metastasierenden Melanomzelllinie A375 gemessenen IC_{50} -Wert von über 548 μM (Henmi et al 2009). Folglich wird Dacarbazin in hohen therapeutischen Dosen verabreicht. Einige der hier beschriebenen Verbindungen weisen IC_{50} -Werte im nanomolaren Bereich auf. Das am stärksten wirksame Derivat (**55**) wird mit einem IC_{50} -Wert von 0,070 μM präsentiert. Dieser Effekt entspricht einer knappen 8000-fachen Steigerung des zytotoxischen Potenzials im Vergleich zu Dacarbazin.

6.1 Substanzklassen der 1. Generation

Die beschriebenen Verbindungsklassen der disubstituierten Imidazole unterscheiden sich, wie in Abb. 42 gezeigt wird, unter anderem in der Variation der Winkel und Abstände zwischen den beiden Arylresten. Verglichen mit den Strukturelementen des Combretastatins A4 weist die Substanzklasse der 1,2-disubstituierten Imidazole die größte Ähnlichkeit, sowohl in Bezug auf den Winkel als auch den Abstand der beiden Phenylgruppen zueinander, auf. Einige dieser Derivate zeigten sehr großes zytotoxisches Potenzial. Beispielsweise wurde an Verbindung **10** ein IC_{50} -Wert von 0,154 μM gemessen. Hingegen sind 1,4- und 2,4(5)-disubstituierte Imidazol-Derivate durch eine Vergrößerung der Winkel und der Abstände der beiden Arylreste zueinander gekennzeichnet. Wie schon in Kapitel 4.4 erwähnt, wurden sowohl 1,4- als auch 2,4(5)-disubstituierte Imidazol-Derivate nach ersten zytotoxischen Untersuchungen als „unwirksam“ eingestuft. Mit großer Wahrscheinlichkeit kann die Vergrößerung der Winkel und der Abstände der beiden Arylreste zueinander für den Verlust der Wirksamkeit verantwortlich gemacht werden. Aufgrund der strukturellen Eigenschaften und der

Ergebnisse der zytotoxischen Untersuchungen wurde die Notwendigkeit der „Z-Konfiguration“ dieser „Combretastatin A4-Derivate“ deutlich gemacht.

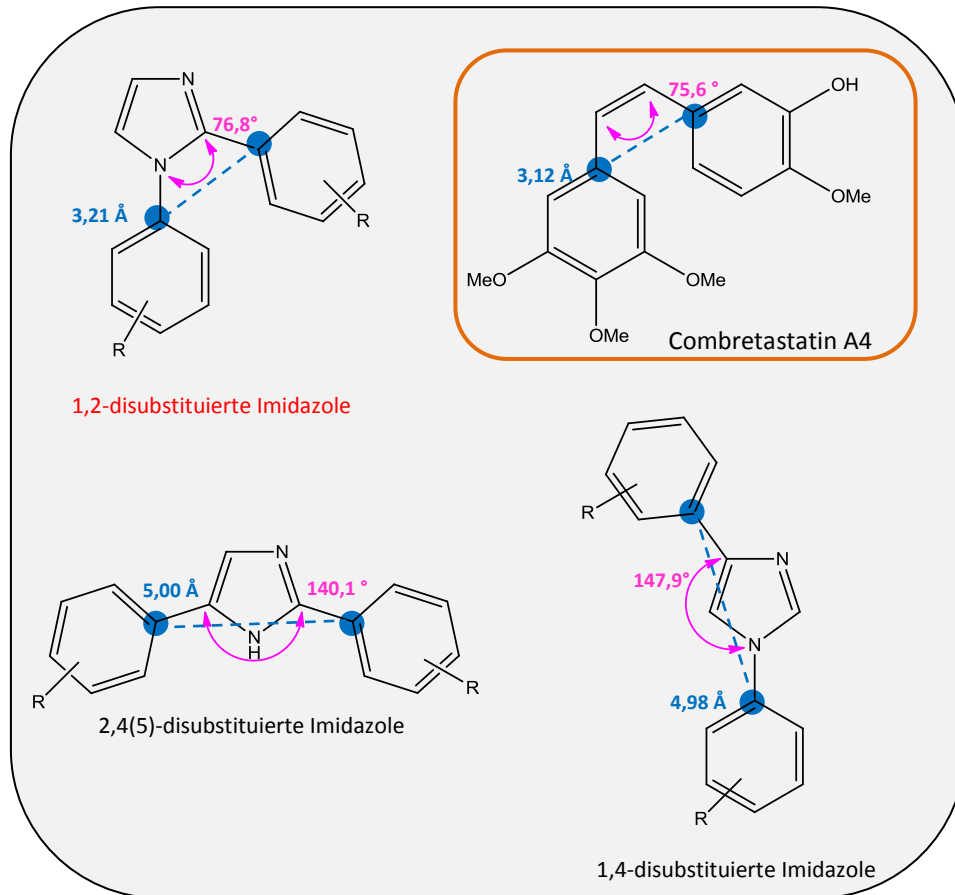


Abb. 42 Substanzklassen der 1. Generation; Vergleich der Variation der Winkel und der Abstände der Arylreste zueinander in den unterschiedlichen Verbindungsklassen; die wirksamsten Vertreter aus der Verbindungsklasse der 1,2-disubstituierten Imidazole (rot)

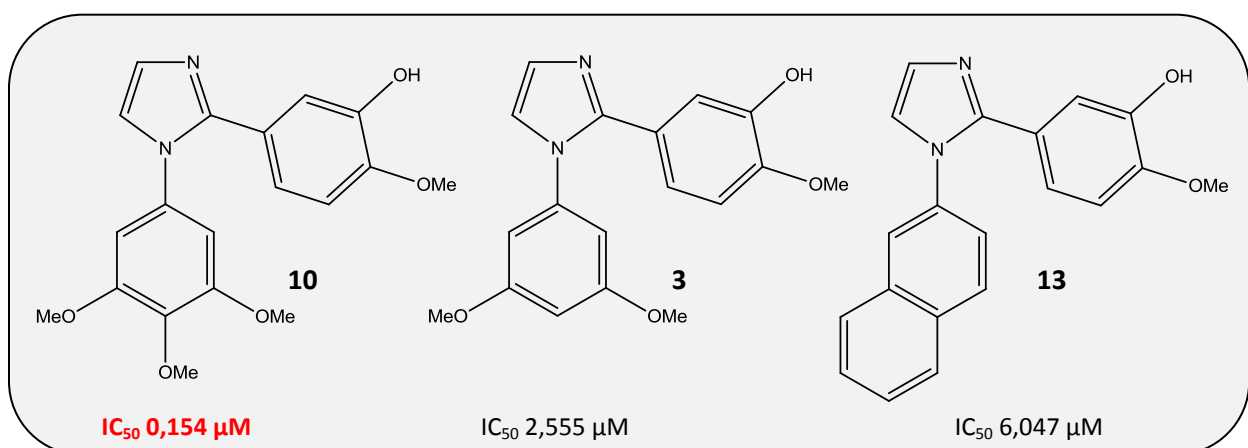


Abb. 43 Vergleich der 1,2-disubstituierten Imidazol-Derivate

Die wirksamsten Vertreter der disubstituierten Imidazole konnten in der Verbindungsklasse der 1,2-disubstituierten Imidazol-Derivate gefunden werden. Verbindung 10, die durch das gleiche

Substitutionsmuster an den Phenylen wie Combretastatin A4 gekennzeichnet ist, ist mit $0,154 \mu\text{M}$ der weitaus am stärksten wirksame Vertreter dieser Verbindungsklasse. In Abb. 43 ist die Abschwächung der Wirkung je nach Substitutionsmuster dargestellt. Das Substitutionsmuster des Combretastatins A4 wurde hier an Ring 2 beibehalten. Verbindung **3**, durch eine 3,5-Disubstitution an Ring 1 gekennzeichnet, weist mit einem IC_{50} -Wert von $2,555 \mu\text{M}$ immer noch ein starkes zytotoxisches Potenzial auf, während Verbindung **13**, deren Position 1 am Imidazol mit einem Naphthylrest substituiert ist, einen deutlich schwächeren IC_{50} -Wert von $6,047 \mu\text{M}$ zeigt. Diese Beobachtung lässt auf eine klare Notwendigkeit der 3,4,5-Trimethoxy-Substitution an Ring 1 schließen.

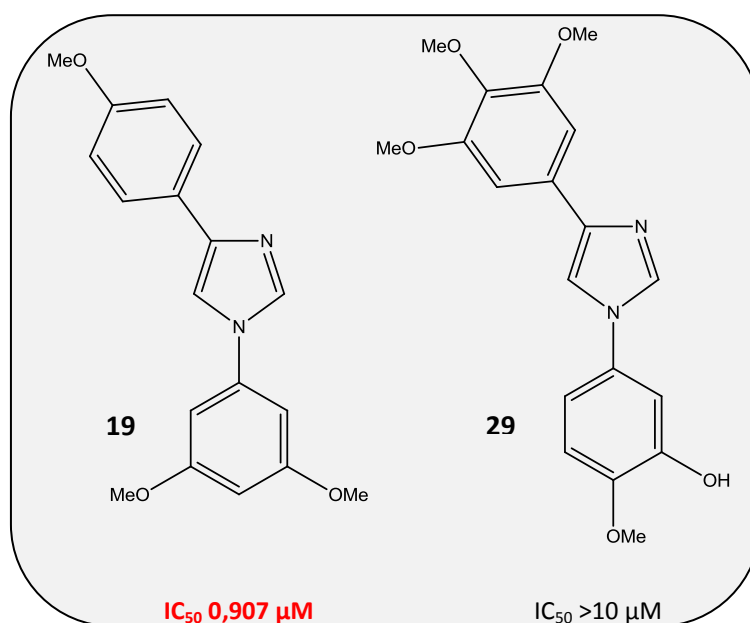


Abb. 44 Biologische Aktivität der 1,4-disubstituierten Imidazol-Derivate

Ein hochinteressantes Ergebnis brachte die biologische Untersuchung der 1,4-disubstituierten Imidazol-Derivate. Generell galt diese Verbindungsklasse als unwirksam. Beispielsweise lag der IC_{50} -Wert der Verbindung **29**, die durch das Substitutionsmuster des Combretastatins A4 gekennzeichnet ist, weit über $10 \mu\text{M}$. Auch einige andere Vertreter dieser Verbindungsklasse zeigten keine Wirksamkeit. Umso mehr verblüffte das Ergebnis der Verbindung **19** mit einem IC_{50} -Wert von $0,907 \mu\text{M}$. Die Ursache dieses Phänomens konnte im Rahmen dieser Dissertation nicht geklärt werden.

6.2 Substanzklassen der 2. Generation mit „chalkonähnlichem“ Charakter

Die Verbindungsklassen der 2. Generation sind durch einen „chalkonähnlichen“ Charakter gekennzeichnet. Die Besonderheit dieser Verbindungsklassen liegt im Einschub einer Carbonylgruppe an Position 2 des Imidazols beziehungsweise des Thiophens, wodurch eine Aufdehnung des Systems hervorgerufen wird. Während der Abstand der Phenylgruppen im Chalkongrundgerüst bei 3,28 Å gemessen wurde, zeigen die hier neu synthetisierten Verbindungsklassen Abstände von 4,06 Å bis 6,50 Å. In Abb. 45 ist sowohl der Vergleich der Abstände der Phenylreste zueinander des Combretastatins A4 und des Chalkongrundgerüsts, als auch der Substanzklassen mit „chalkonähnlichem“ Charakter, dargestellt. Die Substanzklassen der 1,2- und 2,5-disubstituierten Imidazole mit „chalkonähnlichem“ Charakter wurden nach ersten zytotoxischen Untersuchungen als „unwirksam“ eingestuft. Sehr starke zytotoxische Effekte konnten jedoch an der Substanzklasse der „chalkonähnlichen“ 2,5-disubstituierten Thiophene beobachtet werden.

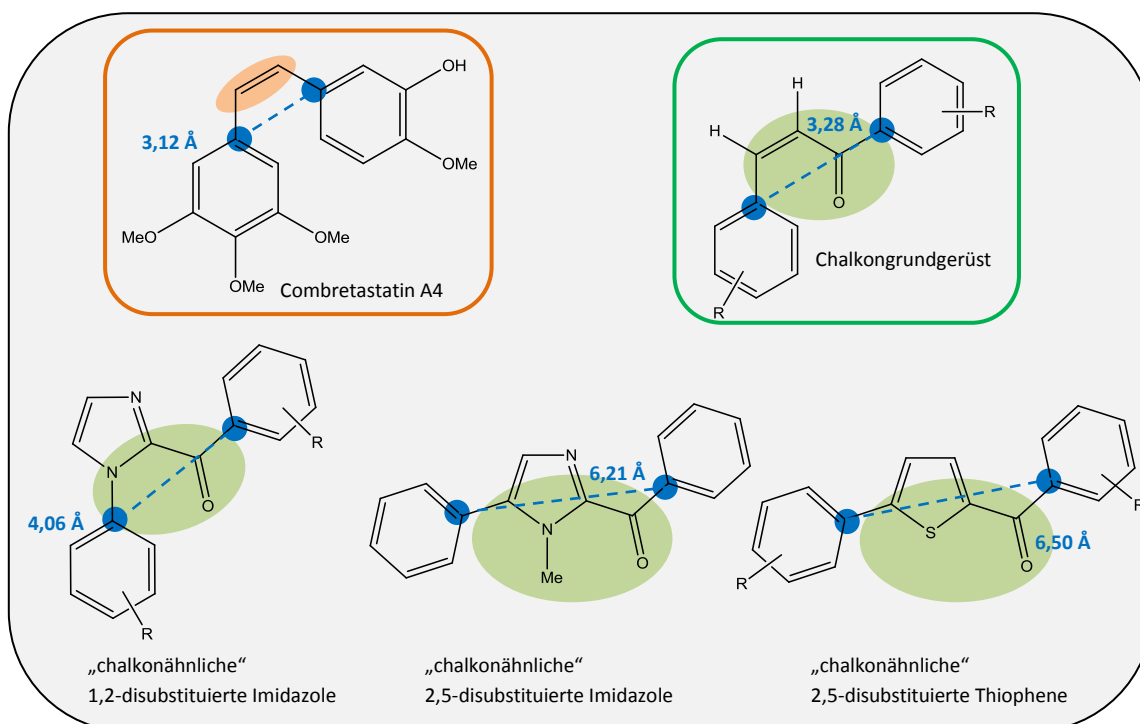


Abb. 45 Vergleich der Substitutionsmuster der disubstituierten Imidazole und Thiophene mit „chalkonähnlichem“ Charakter; wirksamste Verbindungsklasse 2,5-disubstituierte Thiophen-Derivate (rot); zum Vergleich der Abstände der Phenylreste wird Combretastatin A4 zusätzlich angeführt

Aufgrund des hohen zytotoxischen Potenzials der bisher untersuchten Chalkone, lag die Synthese der nun vorgestellten Verbindungsklassen sehr nahe. Der Heterozyklus in diesen „Chalkon-Systemen“ hat zum einen eine stabilisierende Funktion; andererseits wird die im pharmakologischen Sinne negative Eigenschaft des Chalkons, durch sein Enon-System als Michael Akzeptor zu fungieren, unterbunden.

Die Verbindungsklasse der 2,5-disubstituierten Thiophen-Derivate beinhaltet die wirksamsten Vertreter der „chalkonähnlichen“ Derivate und auch der im Rahmen dieser Dissertation synthetisierten Substanzen. Hingegen galten 1,2-disubstituierte Imidazol- und auch 2,5-disubstituierte Imidazol-Derivate mit „chalkonähnlichem“ Charakter als unwirksam. Die pharmakologischen Ergebnisse letzterer waren jedoch überraschend, da diese eine große Ähnlichkeit einerseits zu der wirksamen Gruppe der 2,5-disubstituierten Thiophen-Derivate mit „chalkonähnlichem“ Charakter besitzen, andererseits auch zu stark wirksamen Derivaten, in die, wie in Abb. 46 gezeigt, die Carbonylgruppe jedoch an Position fünf des Imidazols eingefügt wurde (Chen et al 2010) und deren Position N₁ nicht methyliert ist. Diese Verbindungen zeigen an der Melanomzelllinie A375 starke Wirksamkeit mit Werten von bis zu 0,009 μM .

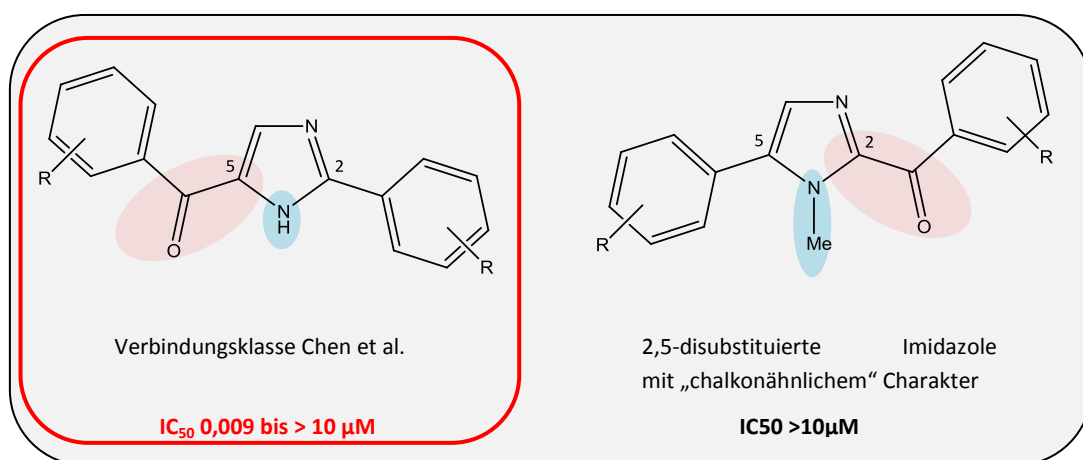


Abb. 46 Vergleich der Substitutionsmuster einer Verbindungsklasse mit hohem zytotoxischen Potenzial (rot) (Chen et al.; 2010) mit 2,5-disubstituierten Imidazol-Derivaten mit „chalkonähnlichem“ Charakter

Möglicherweise liegt die Unwirksamkeit der 2,5-disubstituierten Imidazole mit „chalkonähnlichem“ Charakter dieser Arbeit an der Methylierung der Position 1 des Imidazols. Die tatsächliche Ursache dieses Phänomens wurde jedoch im Rahmen dieser Dissertation nicht weiter untersucht.

Verbindung **55** stellte mit einem IC₅₀-Wert von 0,070 μM an der 518A2-Melanomzelllinie die Substanz mit höchstem zytotoxischem Potenzial der im Rahmen dieser Arbeit synthetisierten Derivate dar. An der SW480-Kolonkarzinomzelllinie zeigte diese eine etwas abgeschwächte Wirkung von 0,257 μM .

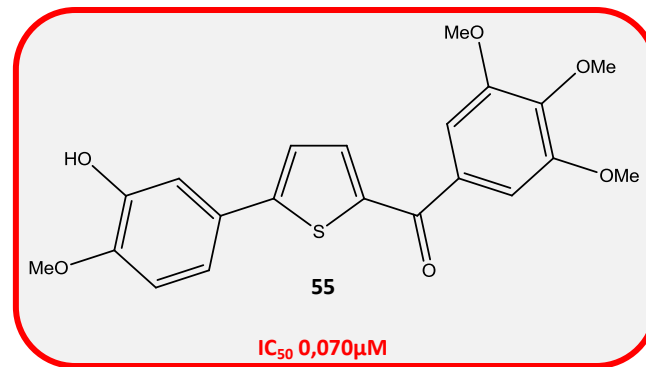


Abb. 47 Verbindung 55; Derivat mit dem höchsten zytotoxischen Potenzial an 518A2-Melanomzellen

Aus Abb. 47 ist die Kombination des Substitutionsmusters des Combretastatins A4 mit Strukturelementen der Chalkone deutlich ersichtlich.

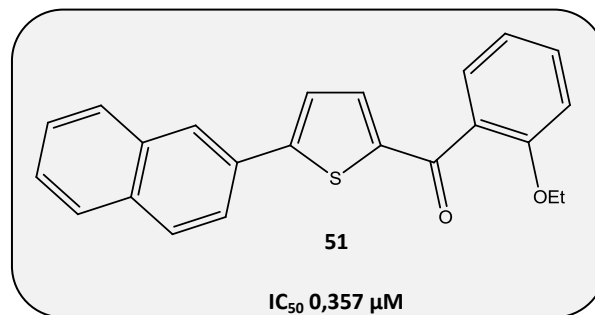


Abb. 48 Verbindung 51

Von großem Interesse war auch das Ergebnis der biologischen Untersuchungen von Verbindung **51** (Abb. 48). Diese trägt das Substitutionsmuster des mit $0,042 \mu M$ an 518A2-Melanomzellen getesteten Chalkonderivats GEB4 (Brunhofer 2009). Verbindung **51** zeigte ebenfalls hohes zytotoxisches Potential mit einem IC_{50} -Wert von $0,357$. Jedoch konnte ein Wert im zweistelligen nanomolaren Bereich nicht erreicht werden.

6.3 Vergleich der Combretastatin A4 - Derivate

In der folgenden Abbildung 49 werden die biologischen Ergebnisse der „Combretastatin A4-Derivate“ verschiedener Verbindungsklassen verglichen.

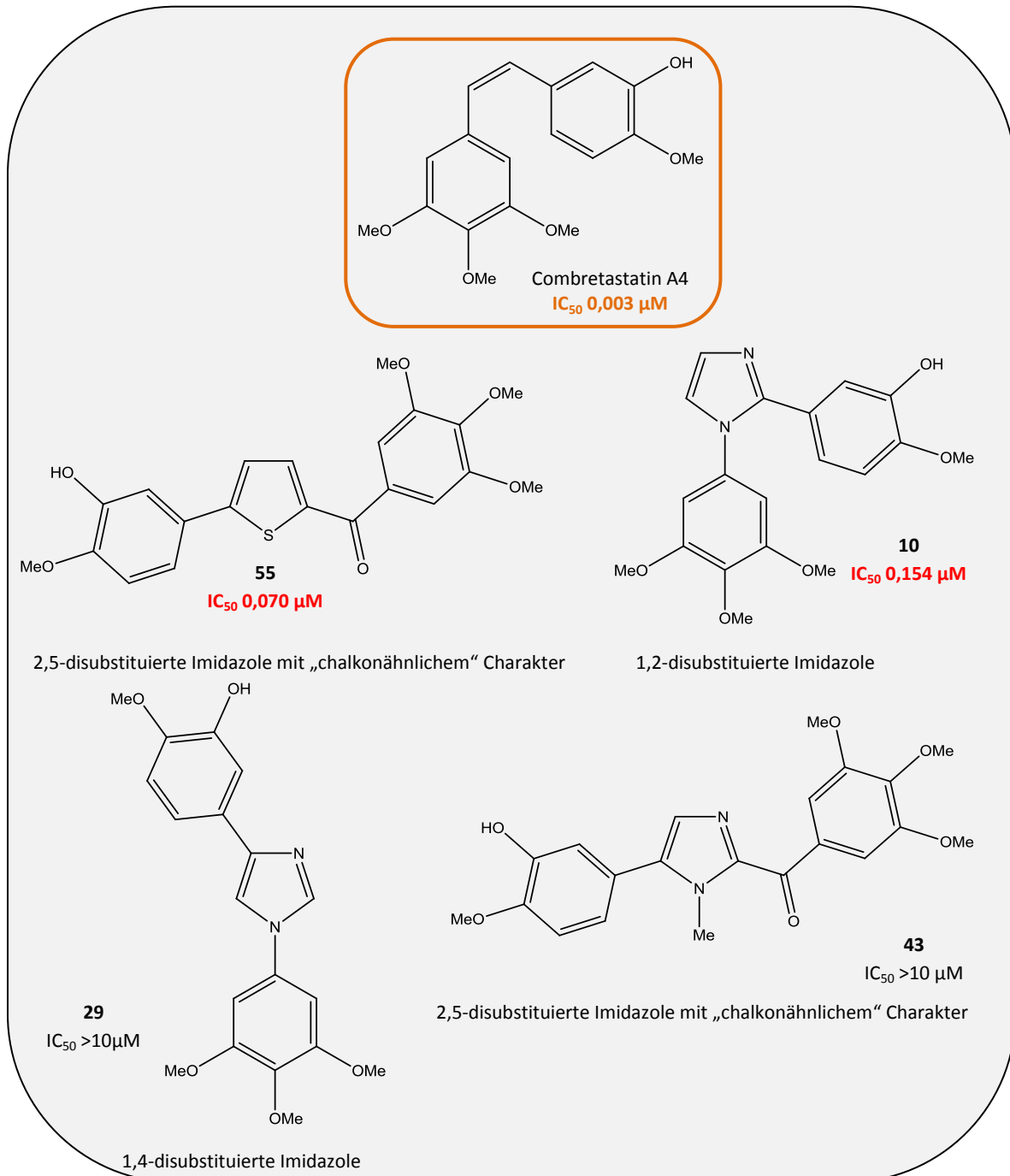


Abb. 49 Vergleich der Combretastatin A4-Derivate

Im Rahmen dieser Dissertation wurden unter anderem Derivate der oben dargestellten Verbindungsklassen, die das Combretastatin A4-Substitutionsmuster an ihren Phenylresten tragen, synthetisiert. Hierbei sollte ein direkter Vergleich der Wirksamkeit der einzelnen Verbindungsklassen

möglich gemacht werden. Verbindung **55**, ein 2,5-disubstituiertes Thiophen-Derivat mit „chalkonähnlichem“ Charakter, erwies sich mit 0,070 μM als stärkster Vertreter des hier hergestellten Pools. Die Idee dieser Verbindung war die Kombination eines „chalkonähnlichen“ Derivats mit dem hoch potenten Substitutionsmuster des Combretastatins A4. Damit nicht zu vergleichen ist Verbindung **10**, ein 1,2-disubstituiertes Imidazol-Derivat, das die größte Ähnlichkeit zum Z-konfigurierten Combretastatin A4 besitzt. Seine Zytotoxizität ist mit einem beachtlichen IC_{50} -Wert von 0,154 μM gekennzeichnet, die Grenze zum zweistelligen nanomolaren Bereich konnte hier jedoch nicht erreicht werden. Verbindung **29**, das Derivat der 1,4-disubstituierten Imidazole, wurde ebenso wie Verbindung **43**, der Vertreter der 2,5-disubstituierten Imidazole mit „chalkonähnlichem“ Charakter, nach dem ersten Screening als unwirksam eingestuft und nicht näher verfolgt.

Aus der starken Wirksamkeit der Verbindung **10**, verglichen mit der Unwirksamkeit der Verbindung **29** geht nun nochmal die Notwendigkeit der Z-Konfiguration des Combretastatins A4 hervor. Die Winkel und die Abstände der beiden Phenylreste werden bei 1,4-disubstituierten Imidazolen stark aufgedehnt. Dieses Phänomen könnte die Ursache für deren schlechtere Wirksamkeit sein.

Interessant ist auch der Vergleich der beiden Verbindungen **55** und **43**. Diese unterscheiden sich in ihrem Heterozyklus als stabilisierendes Element. Verbindung **55** zeigt ein sehr hohes zytotoxisches Potenzial, während Verbindung **43** unwirksam ist. Möglicherweise ist die Methylgruppe an Position N_1 des Imidazols für den Verlust der zytotoxischen Wirksamkeit verantwortlich. Für die Aufklärung dieses Phänomens sind jedoch weitere Untersuchungen notwendig.

Zusammenfassend kann gesagt werden, dass das vorgegebene Ziel, gegenüber einer Isomerisierung stabile „Combretastatin A4-Derivate“ mit hohem zytotoxischem Potenzial zu synthetisieren, erreicht wurde.

7 Experimenteller Teil

7.1 Chemie

7.1.1 Allgemeine experimentelle Methoden

Alle verwendeten Lösungsmittel und Chemikalien waren von entsprechender Reinheit und wurden kommerziell erworben (Sigma Aldrich, Fluka, Apollo, Merck, Fluorochem, J.T. Baker).

Chemische Reaktionen wurden mittels Dünnschichtchromatographie kontrolliert (KG60F₂₅₄ Fa. Merck).

Zur Durchführung der Säulenchromatographie wurde Kieselgel 60 70-230 mesh ASTM Fa. Merck verwendet.

Zur Bestimmung des Schmelzpunktes wurde ein Kofler Heizmikroskop verwendet. Die Werte sind nicht korrigiert.

Die Aufnahmen der ¹H- und ¹³C-Spektren wurden mit einem Bruker Avance DPx200 (200 und 50 MHz) durchgeführt. Die chemischen Verschiebungen wurden in δ Einheiten (ppm) angegeben und in Relation zu dem internen Standard Trimethylsilan (Me₄Si) gesetzt. Kopplungskonstanten *J* wurden in Hertz angegeben.

Die Aufnahmen der Massenspektren wurden mit einem QP5050A Massenspektrometer durchgeführt.

Die gefundenen Werte der Elementaranalyse befanden sich innerhalb von $\pm 0,4$ % der berechneten Werte.

7.1.2 Allgemeine Beschreibung der Darstellung von 1,2-disubstituierten Imidazol-Derivaten

7.1.2.1 Darstellung des 1-Phenyl-imidazols

Methode A

Im Reaktionsgefäß eines Hochdruckautoklaven werden 20 mmol Imidazol, 16,4 mmol des entsprechenden Arylhalogenids, 1,2 mmol Cu₂O, 2,5 mmol 4,7-Dimethoxy-1,10-phenanthrolin, 1600 mg PEG und 23 mmol Cs₂CO₃ in 10 ml NMP suspendiert und für 24 Stunden bei 210°C verschlossen gerührt. Im Anschluss wird das Reaktionsgemisch mit EtOAc und gesättigter NaCl-Lösung extrahiert.

Die vereinigten organischen Phasen werden getrocknet, einrotiert und das erhaltene Produkt anschließend mittels Flashchromatographie aufgereinigt.

Methode B

Im Reaktionsgefäß eines Hochdruckautoklaven werden 20 mmol Imidazol, 24 mmol des entsprechenden Arylhalogenids, 1 mmol Cu_2O , 3 mmol Ninhydrin, 4 g PEG und 48 mmol KOH in 10 ml DMSO suspendiert und für 17 Stunden bei 130°C verschlossen gerührt. Im Anschluss wird das Reaktionsgemisch mit EtOAc und gesättigter NaCl-Lösung extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden getrocknet, einrotiert und das erhaltene Produkt anschließend mittels Flashchromatographie aufgereinigt.

7.1.2.2 Darstellung des 1-Phenyl-2-brom-imidazols

Methode C

In einem ausgeheizten Dreihalskolben werden 10 mmol des entsprechenden 1-Phenyl-imidazols unter Argonatmosphäre in 150 ml absolutem THF gelöst. Die Lösung wird auf -78°C abgekühlt und rasch mit 11 mmol n-BuLi versetzt. Nach 15 Minuten Rühren werden 10 mmol I_2 in THF gelöst und dem Reaktionsgemisch zugefügt. Die Lösung wird nach 30 Minuten auf Raumtemperatur erwärmt und für weitere zwei Stunden gerührt. Anschließend wird der Ansatz mit gesättigter NH_4Cl -Lösung gewaschen, und die wässrige Phase mehrmals mit EtOAc extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden getrocknet, einrotiert und das erhaltene Produkt mittels Säulenchromatographie aufgereinigt.

7.1.2.3 Darstellung des 1,2-Diphenyl-imidazols

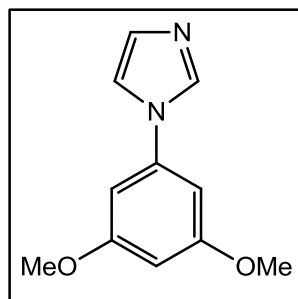
Methode D

In einem Dreihalskolben werden 2 mmol des entsprechenden 1-Phenyl-2-brom-imidazols und 2,4 mmol der entsprechenden Phenylboronsäure in 35 ml Toluol unter Argonatmosphäre gelöst. Im Anschluss werden 0,2 mmol Tetrakis(triphenylphosphin)palladium(0), 2 ml einer 2M K_2CO_3 -Lösung und 7,2 ml MeOH zugefügt. Das Reaktionsgemisch wird für 16 Stunden bei 90°C rückflusserhitzt. Anschließend wird der Ansatz mit gesättigter NH_4Cl -Lösung gewaschen. Die wässrige Phase wird mehrmals mit EtOAc extrahiert. Danach werden die vereinigten organischen Phasen getrocknet und einrotiert. Das erhaltene Produkt wird mittels Säulenchromatographie aufgereinigt.

7.1.3 Charakterisierung der 1,2-disubstituierten Imidazol-Derivate

1-(3,5-Dimethoxyphenyl)-1H-imidazol (1)

Strukturformel



Molekulargewicht: 204,23 g/mol

Summenformel: C₁₁H₁₂N₂O₂

Schmelzpunkt: 50 - 55°C

Physikalische Form: kristallin

Farbe: weiß

Ausbeute: 3,137g; 76,80 %

Synthese

Die Darstellung erfolgt nach Methode B (siehe Seite 51) aus 24 (5,208 g) mmol 3,5-Dimethoxybenzylbromid. Umkristallisation in Aceton.

¹H-NMR (CDCl₃):

CH (aromatisch)	s	δ = 7,85 ppm	1 H
CH (aromatisch)	s	δ = 7,27 ppm	1 H
CH (aromatisch)	s	δ = 7,19 ppm	1 H
CH (aromatisch)	m	δ = 6,53 – 6,52 ppm	2 H
CH (aromatisch)	m	δ = 6,46 – 6,44 ppm	1 H
OCH ₃	s	δ = 3,83 ppm	6 H

¹³C-NMR (CDCl₃):

C _q (aromatisch)	δ = 162,1 ppm	2 C
C _q (aromatisch)	δ = 139,3 ppm	1 C
CH (aromatisch)	δ = 130,5 ppm	2 C

CH (aromatisch)	$\delta = 118,8$ ppm	1 C
CH (aromatisch)	$\delta = 100,6$ ppm	2 C
CH (aromatisch)	$\delta = 99,3$ ppm	1 C
OCH ₃	$\delta = 56,0$ ppm	2 C

MS:

m/z	204	(100 %, M ⁺)
	189	(1 %)
	175	(13 %)
	162	(12 %)
	150	(9 %)
	134	(18 %)

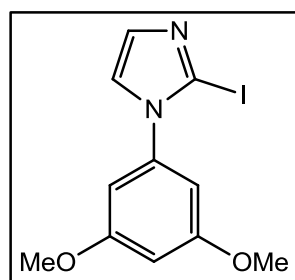
CHN-Analyse:

Berechnet (x 0,5 mol Aceton): C 64,36 %, H 6,48 %, N 12,01 %

Gefunden: C 64,36 %, H 6,45 %, N 11,82 %

2-Iod-1-(3,5-dimethoxyphenyl)-1H-imidazol (2)

Strukturformel



Molekulargewicht: 330,12 g/mol

Summenformel: C₁₁H₁₁IN₂O₂

Schmelzpunkt: 95 - 98°C

Physikalische Form: kristallin

Farbe: gelb

Ausbeute: 2,538 g; 76,89 %

Synthese

Die Darstellung erfolgt nach Methode C (siehe Seite 51) aus 10 mmol (2,042 g) der Verbindung **1**. Als Laufmittel wurde EtOAc eingesetzt. Umkristallisation in 96 % EtOH.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3):

CH (aromatisch)	s	$\delta = 7,19\text{ppm}$	2H
CH (aromatisch)	m	$\delta = 6,56 - 6,55\text{ppm}$	1H
CH (aromatisch)	m	$\delta = 6,48 - 6,47\text{ppm}$	2H
OCH_3	s	$\delta = 3,83\text{ppm}$	6H

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3):

C_q (aromatisch, C- OCH_3)	$\delta = 161,1 \text{ ppm}$	2 C
C_q (aromatisch)	$\delta = 139,9 \text{ ppm}$	1 C
CH (aromatisch)	$\delta = 132,9 \text{ ppm}$	1 C
CH (aromatisch)	$\delta = 124,9 \text{ ppm}$	1 C
CH (aromatisch)	$\delta = 105,3 \text{ ppm}$	2 C
CH (aromatisch)	$\delta = 101,1 \text{ ppm}$	1 C
C_q (aromatisch)	$\delta = 90,1 \text{ ppm}$	1 C
OCH_3	$\delta = 55,8 \text{ ppm}$	2 C

MS:

m/z	330	(100 %, M^+)
	331	(11 %)
	203	(15 %)
	188	(29 %)
	173	(28 %)
	157	(18 %)

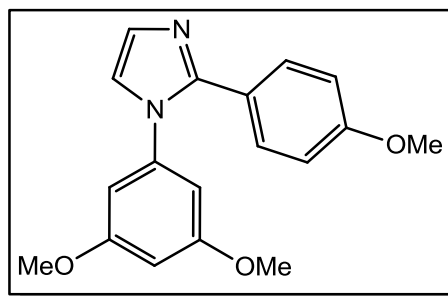
CHN-Analyse:

Berechnet: C 40,02%; H 3,36%; N 8,49%

Gefunden: C 39,83%; H 3,23%; N 8,17%

1-(3,5-Dimethoxyphenyl)-2-(4-methoxyphenyl)-1H-imidazol (3)

Strukturformel



Molekulargewicht: 310,35 g/mol

Summenformel: C₁₈H₁₈N₂O₃

Schmelzpunkt: 114°C

Physikalische Form: kristallin

Farbe: weiß

Ausbeute: 0,280 g; 45,16 %

Synthese

Die Darstellung erfolgt nach Methode D (siehe Seite 51) aus 2 mmol (0,660 g) der Verbindung **2** und 2,4 mmol (0,364 g) 4-Methoxy-phenylboronsäure. Als Laufmittel wird EtOAc/TEA (95 + 5) eingesetzt. Umkristallisation in 96 % EtOH.

¹H-NMR (CDCl₃):

CH (aromatisch)	m	δ = 7,25 – 7,09 ppm	4 H
CH (aromatisch)	m	δ = 6,98 – 6,89 ppm	1 H
CH (aromatisch)	m	δ = 6,88 – 6,78 ppm	1 H
CH (aromatisch)	m	δ = 6,50 – 6,42 ppm	1 H
CH (aromatisch)	m	δ = 6,40 – 6,34 ppm	2 H

OCH ₃	s	δ = 3,72 ppm	3 H
OCH ₃	s	δ = 3,71 ppm	6 H

¹³C-NMR (CDCl₃):

C _q (aromatisch, C-OCH ₃)	δ = 161,6 ppm	2 C
C _q (aromatisch, C-OCH ₃)	δ = 159,8 ppm	1 C
C _q (aromatisch)	δ = 146,9 ppm	1 C
C _q (aromatisch)	δ = 140,6 ppm	1 C
C _q (aromatisch)	δ = 132,0 ppm	1 C
CH (aromatisch)	δ = 129,5 ppm	1 C
CH (aromatisch)	δ = 129,3 ppm	1 C
CH (aromatisch)	δ = 123,3 ppm	1 C
CH (aromatisch)	δ = 121,3 ppm	1 C
CH (aromatisch)	δ = 115,5 ppm	1 C
CH (aromatisch)	δ = 113,6 ppm	1 C
CH (aromatisch)	δ = 104,9 ppm	2 C
CH (aromatisch)	δ = 100,6 ppm	1 C
OCH ₃	δ = 56,0 ppm	2 C
OCH ₃	δ = 55,6 ppm	1 C

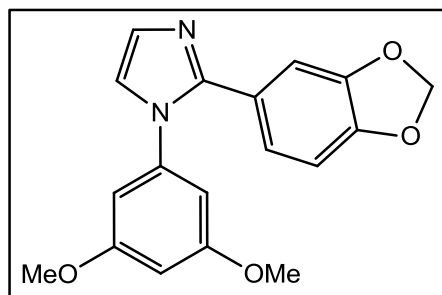
MS:

m/z	310	(100 %, M ⁺)
	294	(14 %)
	279	(6 %)
	265	(4 %)
	251	(6 %)

CHN-Analyse:

Berechnet: C 69,66 %, H 5,85 %, N 8,81 %

Gefunden: C 69,21 %, H 5,69 %, N 8,81 %

2-(1,3-Benzodioxol-5-yl)-1-(3,5-dimethoxyphenyl)-1H-imidazol (4)Strukturformel

Molekulargewicht: 324,33 g/mol

Summenformel: C₁₈H₁₆N₂O₄

Schmelzpunkt: 133 - 140°C

Physikalische Form: amorph

Farbe: braun

Ausbeute: 0,520 g; 80,26 %

Synthese

Die Darstellung erfolgt nach Methode D aus 2 mmol (0,660 g) der Verbindung **2** und 2,4 mmol (0,398 g) 1,3-Benzodioxol-5-boronsäure. Als Laufmittel wird EtOAc/TEA (95 + 5) eingesetzt. Umkristallisation in CHCl₃.

¹H-NMR (CDCl₃):

CH (aromatisch)	m	δ = 7,21 – 7,06 ppm	2 H
CH (aromatisch)	m	δ = 7,00 – 6,85 ppm	2 H
CH (aromatisch)	m	δ = 6,77 – 6,63 ppm	1 H
CH (aromatisch)	m	δ = 6,50 – 6,41 ppm	1 H
CH (aromatisch)	m	δ = 6,40 – 6,31 ppm	2 H
CH ₂ (Dioxol)	s	δ = 5,94 ppm	2 H
OCH ₃	s	δ = 3,73 ppm	6 H

¹³C-NMR (CDCl₃):

C _q (aromatisch, C-OCH ₃)	δ = 161,3 ppm	2 C
--	---------------	-----

C _q (aromatisch)	δ = 147,8 ppm	1 C
C _q (aromatisch)	δ = 147,5 ppm	1 C
C _q (aromatisch)	δ = 146,5 ppm	1 C
C _q (aromatisch)	δ = 140,2 ppm	1 C
CH (aromatisch)	δ = 132,3 ppm	1 C
CH (aromatisch)	δ = 129,0 ppm	1 C
C _q (aromatisch)	δ = 124,5 ppm	1 C
CH (aromatisch)	δ = 122,9 ppm	1 C
CH (aromatisch)	δ = 109,1 ppm	1 C
CH (aromatisch)	δ = 108,2 ppm	1 C
CH (aromatisch)	δ = 104,5 ppm	2 C
CH ₂ (Dioxol)	δ = 101,3 ppm	1 C
CH (aromatisch)	δ = 100,2 ppm	1 C
OCH ₃	δ = 55,7 ppm	2 C

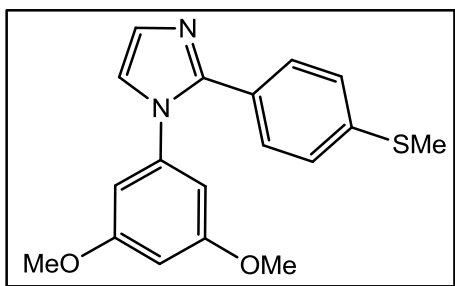
MS:

m/z	324	(100 %, M ⁺)
	277	(54%)
	265	(7 %)
	199	(12 %)
	183	(10 %)

CHN-Analyse:

Berechnet (x 0,15 mol CHCl₃): C 63,70 %, H 4,76 %, N 8,19 %

Gefunden: C 63,41 %, 4,57 %, 8,18 %

1-(3,5-Dimethoxyphenyl)-2-[4-(methylsulfanyl)phenyl]-1H-imidazol (5)Strukturformel

Molekulargewicht: 326,41 g/mol

Summenformel: C₁₈H₁₈N₂O₂S

Schmelzpunkt: 122 - 126°C

Physikalische Form: kristallin

Farbe: orange

Ausbeute: 0,333 g; 51,03 %

Synthese

Die Darstellung erfolgt nach Methode D aus 2 mmol (0,660 g) der Verbindung **2** und 2,4 mmol (0,403 g) 4-Thiomethyl-phenylboronsäure. Als Laufmittel wird EtOAc/TEA (95 + 5) eingesetzt. Umkristallisation in 96 % EtOH.

¹H-NMR (CDCl₃):

CH (aromatisch)	m	δ = 7,42 – 7,32 ppm	2 H
CH (aromatisch)	m	δ = 7,24 – 7,19 ppm	1 H
CH (aromatisch)	m	δ = 7,18 – 7,09 ppm	3 H
CH (aromatisch)	m	δ = 6,50 – 6,43 ppm	1 H
CH (aromatisch)	m	δ = 6,41 – 6,31 ppm	2 H
OCH ₃	s	δ = 3,72 ppm	6 H
SCH ₃	s	δ = 2,46 ppm	3 H

^{13}C -NMR (CDCl_3):

C_q (aromatisch, C-OCH ₃)	$\delta = 161,3$ ppm	2 C
C_q (aromatisch)	$\delta = 146,3$ ppm	1 C
C_q (aromatisch)	$\delta = 140,3$ ppm	1 C
C_q (aromatisch)	$\delta = 139,2$ ppm	1 C
CH (aromatisch)	$\delta = 129,1$ ppm	1 C
CH (aromatisch)	$\delta = 128,8$ ppm	2 C
C_q (aromatisch)	$\delta = 127,0$ ppm	1 C
CH (aromatisch)	$\delta = 125,8$ ppm	2 C
CH (aromatisch)	$\delta = 122,9$ ppm	1 C
CH (aromatisch)	$\delta = 104,6$ ppm	2 C
CH (aromatisch)	$\delta = 100,3$ ppm	1 C
OCH ₃	$\delta = 55,7$ ppm	2 C
SCH ₃	$\delta = 15,5$ ppm	1 C

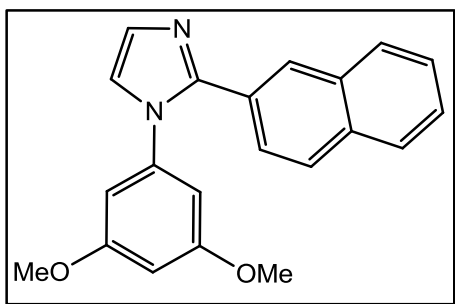
MS:

m/z	326	(100 %, M ⁺)
	277	(20 %)
	204	(35 %)
	185	(15 %)
	140	(22 %)

CHN-Analyse:

Berechnet: C 66,23 %, H 5,56 %, N 8,58 %

Gefunden: C 66,58%, H 5,46 %, N 8,30 %

1-(3,5-Dimethoxyphenyl)-2-(2-naphthyl)-1H-imidazol (6)Strukturformel

Molekulargewicht: 330,38 g/mol

Summenformel: C₂₁H₁₈N₂O₂

Schmelzpunkt: 138 - 139°C

Physikalische Form: kristallin

Farbe: weiß

Ausbeute: 0,316 g; 47,83 %

Synthese

Die Darstellung erfolgt nach Methode D (siehe Seite 51) aus 2 mmol (0,660 g) der Verbindung **2** und 2,4 mmol (0,413 g) 2-Naphthylboronsäure. Als Laufmittel wurde EtOAc (95 + 5) eingesetzt. Umkristallisation in 70 % EtOH.

¹H-NMR (*d*₆-DMSO):

CH (aromatisch)	m	δ = 8,02 – 7,78 ppm	4 H
CH (aromatisch)	m	δ = 7,61 – 7,42 ppm	4 H
CH (aromatisch)	m	δ = 7,30 – 7,18 ppm	1 H
CH (aromatisch)	t	δ = 6,65 – 6,57 ppm	1 H
CH (aromatisch)	m	δ = 6,56 – 6,45 ppm	2 H
OCH ₃	s	δ = 3,68 ppm	6 H

^{13}C -NMR (d_6 -DMSO):

C_q (aromatisch, C-OCH ₃)	$\delta = 161,2$ ppm	2 C
C_q (aromatisch)	$\delta = 145,9$ ppm	1 C
C_q (aromatisch)	$\delta = 140,1$ ppm	1 C
C_q (aromatisch)	$\delta = 132,8$ ppm	1 C
C_q (aromatisch)	$\delta = 132,7$ ppm	1 C
CH (aromatisch)	$\delta = 129,1$ ppm	1 C
CH (aromatisch)	$\delta = 128,5$ ppm	1 C
C_q (aromatisch)	$\delta = 128,3$ ppm	1 C
CH (aromatisch)	$\delta = 127,9$ ppm	1 C
CH (aromatisch)	$\delta = 127,9$ ppm	1 C
CH (aromatisch)	$\delta = 127,8$ ppm	1 C
CH (aromatisch)	$\delta = 127,1$ ppm	1 C
CH (aromatisch)	$\delta = 127,0$ ppm	1 C
CH (aromatisch)	$\delta = 126,1$ ppm	1 C
CH (aromatisch)	$\delta = 124,1$ ppm	1 C
CH (aromatisch)	$\delta = 104,8$ ppm	2 C
CH (aromatisch)	$\delta = 100,3$ ppm	1 C
OCH ₃	$\delta = 55,9$ ppm	2 C

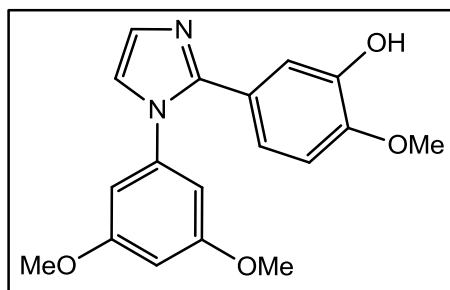
MS:

m/z	330	(100 %, M ⁺)
	315	(21 %)
	243	(12 %)
	153	(34 %)
	122	(29 %)

CHN-Analyse:

Berechnet (x 0,25 mol H₂O): C 75,32 %, H 5,57 %, N 8,36 %

Gefunden: C 75,35 %, H 5,19 %, N 8,30 %

1-(3,5-Dimethoxyphenyl)-2-(3-hydroxy-4-methoxyphenyl)-1H-imidazol (7)Strukturformel

Molekulargewicht: 326,35 g/mol

Summenformel: C₁₈H₁₈N₂O₄

Schmelzpunkt: 148 - 150°C

Physikalische Form: kristallin

Farbe: weiß

Ausbeute: 0,279 g; 42,67 %

Synthese

Die Darstellung erfolgte nach Methode D (siehe Seite 51) aus 2 mmol (0,660 g) der Verbindung **2** und 2,4 mmol [3-(Acetyloxy)-4-methoxyphenyl]-boronsäure. Die Acetylschutzgruppe wird während der Reaktion durch die Base abgespalten. Das erwünschte Produkt wird erhalten. Als Laufmittel wird EtOAc eingesetzt. Umkristallisation in EtOAc.

¹H-NMR (d₆-DMSO):

OH	s	δ = 9,11 ppm	1 H
CH (aromatisch)	m	δ = 7,42 – 7,35 ppm	1 H
CH (aromatisch)	m	δ = 7,11 – 7,05 ppm	1 H
CH (aromatisch)	m	δ = 6,92 – 6,87 ppm	1 H
CH (aromatisch)	s	δ = 6,82 ppm	1 H
CH (aromatisch)	m	δ = 6,74 – 6,65 ppm	1 H
CH (aromatisch)	m	δ = 6,59 – 6,53 ppm	1 H
CH (aromatisch)	m	δ = 6,45 – 6,37 ppm	2 H
OCH₃	s	δ = 3,75 ppm	3 H
OCH₃	s	δ = 3,70 ppm	6 H

^{13}C -NMR (d_6 -DMSO):

C_q (aromatisch, C-OCH ₃)	$\delta = 160,7$ ppm	2 C
C_q (aromatisch)	$\delta = 147,9$ ppm	1 C
C_q (aromatisch)	$\delta = 146,0$ ppm	1 C
C_q (aromatisch)	$\delta = 145,6$ ppm	1 C
C_q (aromatisch)	$\delta = 139,9$ ppm	1 C
CH (aromatisch)	$\delta = 128,1$ ppm	1 C
CH (aromatisch)	$\delta = 123,2$ ppm	1 C
CH (aromatisch)	$\delta = 123,0$ ppm	1 C
CH (aromatisch)	$\delta = 119,3$ ppm	1 C
CH (aromatisch)	$\delta = 115,6$ ppm	1 C
CH (aromatisch)	$\delta = 111,6$ ppm	1 C
CH (aromatisch)	$\delta = 104,3$ ppm	2 C
CH (aromatisch)	$\delta = 99,7$ ppm	1 C
OCH ₃	$\delta = 55,5$ ppm	3 C

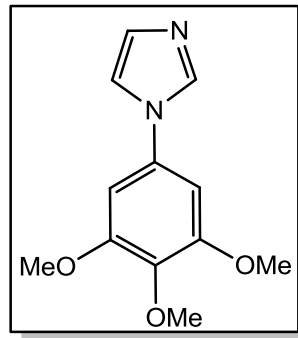
MS:

m/z	326	(100 %, M ⁺)
	204	(96 %)
	134	(33 %)
	77	(26 %)
	59	(79 %)

CHN-Analyse:

Berechnet: C 66,25 %, H 5,56 %, N 8,58 %

Gefunden: C 66,06 %, H 5,52 %, N 8,49 %

1-(3,4,5-Trimethoxyphenyl)-1H-imidazol (8) (Bellina et al 2005)Strukturformel

Molekulargewicht: 234,25 g/mol

Summenformel: C₁₂H₁₄N₂O₃

Schmelzpunkt: 85 – 87°C (Lit. 73 - 75°C)

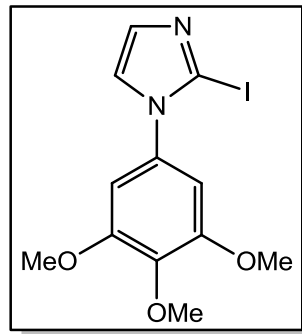
Physikalische Form: amorph

Farbe: braun

Ausbeute: 63,41 %

Synthese

Die Darstellung erfolgt nach Methode A (siehe Seite 50) aus 16,4 mmol (4,052 g) 3,4,5-Trimethoxybenzylbromid. Als Laufmittel wird EtOAc eingesetzt. Umkristallisation in 96 % EtOH.

2-Iod-1-(3,4,5-trimethoxyphenyl)-1H-imidazol (9)Strukturformel

Molekulargewicht: 360,15 g/mol

Summenformel: C₁₂H₁₃IN₂O₃

Schmelzpunkt: 177 - 180°C

Physikalische Form: kristallin

Farbe: gelb

Ausbeute: 2,709 g; 75,21 %

Synthese

Die Darstellung erfolgt nach Methode C (siehe Seite 51) aus 10 mmol (2,343 g) der Verbindung **8**. Als Laufmittel wird EtOAc eingesetzt. Umkristallisation in Aceton.

¹H-NMR (CDCl₃):

CH (aromatisch)	s	δ = 7,21 ppm	2 H
CH (aromatisch)	s	δ = 6,55 ppm	2 H
OCH ₃	s	δ = 3,91 ppm	3 H
OCH ₃	s	δ = 3,89 ppm	6 H

¹³C-NMR (CDCl₃):

C _q (aromatisch, C-OCH ₃)	δ = 156,8 ppm	2 C
C _q (aromatisch)	δ = 145,2 ppm	1 C
C _q (aromatisch)	δ = 137,1 ppm	1 C
CH (aromatisch)	δ = 135,8 ppm	1 C

CH (aromatisch)	$\delta = 128,2$ ppm	1 C
CH (aromatisch)	$\delta = 107,2$ ppm	2 C
OCH ₃	$\delta = 64,4$ ppm	1 C
OCH ₃	$\delta = 59,8$ ppm	2 C

MS:

m/z	360	(100 %, M ⁺)
	345	(25 %)
	202	(38 %)
	187	(26 %)
	175	(11 %)

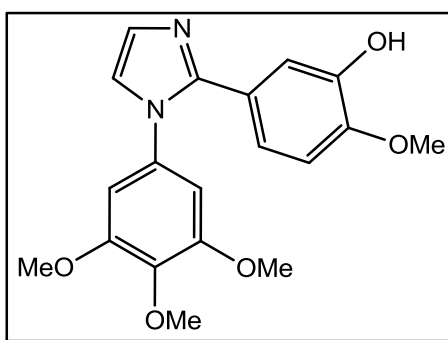
CHN-Analyse:

Berechnet (x 0,33 mol Aceton): C 41,13 %, H 3,98 %, N 7,39 %

Gefunden: C 40,99 %, H 3,61 %, N 7,10 %

2-Methoxy-5-[1-(3,4,5-trimethoxyphenyl)-1H-2-imidazolyl]phenol (10)

Strukturformel



Molekulargewicht: 356,37 g/mol

Summenformel: C₁₉H₂₀N₂O₅

Schmelzpunkt: 173 -176°C

Physikalische Form: amorph

Farbe: beige

Ausbeute: 0,287 g; 40,32 %

Synthese

Die Darstellung erfolgte nach Methode D (siehe Seite 51) aus 2 mmol (0,720 g) der Verbindung **9** und 2,4 mmol [3-(Acetyloxy)-4-methoxyphenyl]-boronsäure. Die Acetylschutzgruppe wird während der Reaktion durch die Base abgespalten. Das erwünschte Produkt wird erhalten. Als Laufmittel wird EtOAc/Petrolether (2 + 8) eingesetzt. Umkristallisation in EtOAc.

¹H-NMR (CDCl₃):

OH	s - breit	$\delta = 7,90 - 7,33$ ppm	1 H
CH (aromatisch)	m	$\delta = 7,26 - 7,23$ ppm	1 H
CH (aromatisch)	m	$\delta = 7,22 - 7,18$ ppm	1 H
CH (aromatisch)	m	$\delta = 7,15 - 7,08$ ppm	1 H
CH (aromatisch)	m	$\delta = 6,83 - 6,68$ ppm	2 H
CH (aromatisch)	s	$\delta = 6,43$ ppm	2 H
OCH ₃	s	$\delta = 3,88$ ppm	3 H
OCH ₃	s	$\delta = 3,85$ ppm	3 H
OCH ₃	s	$\delta = 3,74$ ppm	6 H

¹³C-NMR (CDCl₃):

C _q (aromatisch, C-OCH ₃)	$\delta = 153,6$ ppm	2 C
C _q (aromatisch)	$\delta = 147,6$ ppm	1 C
C _q (aromatisch)	$\delta = 146,8$ ppm	1 C
C _q (aromatisch)	$\delta = 145,9$ ppm	2 C
C _q (aromatisch)	$\delta = 134,3$ ppm	1 C
CH (aromatisch)	$\delta = 128,5$ ppm	1 C
C _q (aromatisch)	$\delta = 123,3$ ppm	1 C
CH (aromatisch)	$\delta = 122,5$ ppm	1 C
CH (aromatisch)	$\delta = 120,7$ ppm	1 C
CH (aromatisch)	$\delta = 115,6$ ppm	1 C
CH (aromatisch)	$\delta = 110,5$ ppm	1 C
CH (aromatisch)	$\delta = 103,7$ ppm	2 C
OCH ₃	$\delta = 61,2$ ppm	1 C
OCH ₃	$\delta = 56,4$ ppm	2 C

OCH ₃	$\delta = 56,0$ ppm	1 C
------------------	---------------------	-----

MS:

m/z	356	(100 %, M ⁺)
	341	(23 %)
	190	(24 %)
	163	(32 %)
	134	(32 %)
	84	(32 %)

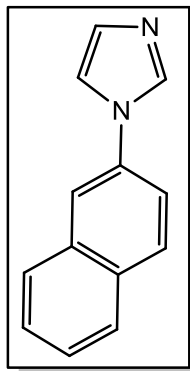
CHN-Analyse:

Berechnet: C 64,04 %, H 5,66 %, N 7,86 %

Gefunden: C 63,76 %, H 5,38 %, N 7,58 %

1-(2-Naphthyl)-1H-imidazol (11) (Bellina et al 2006)

Strukturformel



Molekulargewicht: 194,23 g/mol

Summenformel: C₁₃H₁₀N₂

Schmelzpunkt: 113 – 116°C (Lit 122 – 123°C)

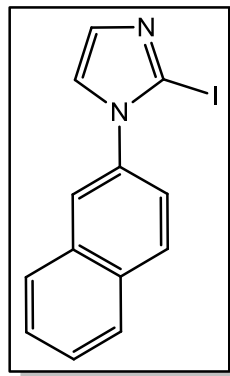
Physikalische Form: kristallin

Farbe: orange

Ausbeute: 0,996 g; 51,29 %

Synthese

Die Darstellung erfolgt nach Methode B (siehe Seite 51) aus 24 mmol (4,968 g) 2-Naphthylbromid. Als Laufmittel wird EtOAc eingesetzt. Umkristallisation in 96 % EtOH.

2-Iod-1-(2-naphthyl)-1H-imidazol (12)Strukturformel

Molekulargewicht: 320,13 g/mol

Summenformel: C₁₃H₉IN₂

Schmelzpunkt: 144 – 147°C

Physikalische Form: amorph

Farbe: orange

Ausbeute: 2,448 g; 76,46 %

Synthese

Die Darstellung erfolgt nach Methode C (siehe Seite 51) aus 10 mmol (1,942 g) der Verbindung **11**. Als Laufmittel wird EtOAc eingesetzt. Umkristallisation in 96 % EtOH.

¹H-NMR (CDCl₃):

CH (aromatisch)	m	δ = 8,02 – 7,81 ppm	4 H
CH (aromatisch)	m	δ = 7,66 – 7,54 ppm	2 H
CH (aromatisch)	m	δ = 7,48 – 7,38 ppm	1 H
CH (aromatisch)	m	δ = 7,34 – 7,22 ppm	2 H

^{13}C -NMR (CDCl_3):

C_q (aromatisch)	$\delta = 135,9$ ppm	1 C
C_q (aromatisch)	$\delta = 135,1$ ppm	1 C
C_q (aromatisch)	$\delta = 133,1$ ppm	2 C
CH (aromatisch)	$\delta = 133,0$ ppm	1 C
CH (aromatisch)	$\delta = 129,6$ ppm	1 C
CH (aromatisch)	$\delta = 128,3$ ppm	1 C
CH (aromatisch)	$\delta = 128,1$ ppm	2 C
CH (aromatisch)	$\delta = 127,5$ ppm	1 C
CH (aromatisch)	$\delta = 125,7$ ppm	1 C
CH (aromatisch)	$\delta = 125,2$ ppm	1 C
CH (aromatisch)	$\delta = 124,6$ ppm	1 C

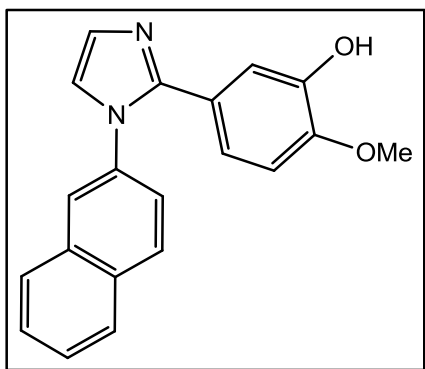
MS:

m/z	320	(100 %, M^+)
	192	(20 %)
	166	(57 %)
	140	(8 %)
	127	(16 %)

CHN-Analyse:

Berechnet: C 48,77 %, H 2,83 %, N 8,75 %

Gefunden: C 48,67 %, H 2,63 %, N 8,48 %

2-Methoxy-5-[1-(2-naphthyl)-1H-2-imidazolyl]phenol (13)Strukturformel

Molekulargewicht: 316,35 g/mol

Summenformel: C₂₀H₁₆N₂O₂

Schmelzpunkt: 127 -130°C

Physikalische Form: kristallin

Farbe: rosa

Ausbeute: 0,231 g; 36,54 %

Synthese

Die Darstellung erfolgte nach Methode D (siehe Seite 51) aus 2 mmol (0,640 g) der Verbindung **12** und 2,4 mmol [3-(Acetyloxy)-4-methoxyphenyl]-boronsäure. Die Acetylschutzgruppe wird während der Reaktion durch die Base abgespalten. Das erwünschte Produkt wird erhalten. Als Laufmittel wird EtOAc eingesetzt. Umkristallisation in EtOAc.

¹H-NMR (CDCl₃):

CH (aromatisch)	m	δ = 7,91 – 7,75ppm	4 H
CH (aromatisch)	m	δ = 7,61 – 7,51 ppm	2 H
CH (aromatisch)	m	δ = 7,30 – 7,18 ppm	4 H
CH (aromatisch)	m	δ = 6,83 – 6,72 ppm	1 H
CH (aromatisch)	m	δ = 6,71 – 6,57 ppm	1 H
OCH ₃	s	δ = 3,80 ppm	3 H

¹³C-NMR CdCl₃ (CDCl₃):

C _q (aromatisch)	δ = 147,7 ppm	1 C
C _q (aromatisch)	δ = 146,9 ppm	1 C
C _q (aromatisch)	δ = 146,0 ppm	1 C
C _q (aromatisch)	δ = 136,0 ppm	1 C
C _q (aromatisch)	δ = 133,4 ppm	1 C
C _q (aromatisch)	δ = 132,6 ppm	1 C
CH (aromatisch)	δ = 129,6 ppm	1 C
CH (aromatisch)	δ = 128,4 ppm	1 C
CH (aromatisch)	δ = 128,2 ppm	1 C
CH (aromatisch)	δ = 128,0 ppm	1 C
CH (aromatisch)	δ = 127,2 ppm	1 C
CH (aromatisch)	δ = 127,0 ppm	1 C
CH (aromatisch)	δ = 124,3 ppm	1 C
CH (aromatisch)	δ = 124,0 ppm	1 C
C _q (aromatisch)	δ = 123,0 ppm	1 C
CH (aromatisch)	δ = 122,8 ppm	1 C
CH (aromatisch)	δ = 121,1 ppm	1 C
CH (aromatisch)	δ = 115,7 ppm	1 C
CH (aromatisch)	δ = 110,6 ppm	1 C
OCH ₃	δ = 55,9 ppm	1 C

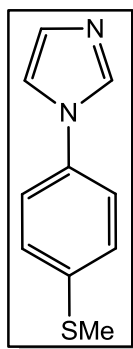
MS:

m/z	316	(100 %, M ⁺)
	301	(33 %)
	283	(15 %)
	142	(14 %)
	127	(21 %)

CHN-Analyse:

Berechnet: C 75,93 %, H 5,10 %, N 8,86 %

Gefunden: C 75,57 %, H 4,90%, N 8,73 %

1-[4-(Methylsulfanyl)phenyl]-1H-imidazol (14) (Bellina et al 2005)Strukturformel

Molekulargewicht: 190,26 g/mol

Summenformel: C₁₀H₁₀N₂S

Schmelzpunkt: 80 – 81°C (Lit 92 – 93°C)

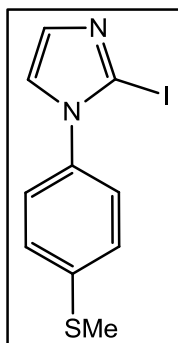
Physikalische Form: kristallin

Farbe: gelb

Ausbeute: 2,372 g; 62,36 %

Synthese

Die Darstellung erfolgt nach Methode A (siehe Seite 50) aus 20 mmol (2,844 g) 1-Fluoro-4-(methylthio)-benzol. Als Laufmittel wird EtOAc eingesetzt. Umkristallisation in Aceton.

2-Iod-1-[4-(methylsulfanyl)phenyl]-1H-imidazol (15) (Langhammer et al 2005)Strukturformel

Molekulargewicht: 316,16 g/mol

Summenformel: C₁₀H₉N₂S

Schmelzpunkt: 75 – 79°C (Lit 83 -85°C)

Physikalische Form: kristallin

Farbe: orange

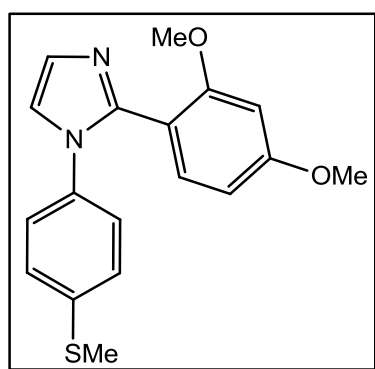
Ausbeute: 2,470 g; 78,15 %

Synthese

Die Darstellung erfolgt nach Methode C aus 10 mmol (1,902 g) der Verbindung **14**. Als Laufmittel wird EtOAc/TEA (95 + 5) eingesetzt. Umkristallisation in 96 % EtOH.

2-(2,4-Dimethoxyphenyl)-1-[4-(methylsulfanyl)phenyl]-1H-imidazol (16)

Strukturformel



Molekulargewicht: 326,41 g/mol

Summenformel: C₁₈H₁₈N₂O₂S

Schmelzpunkt: 115 – 120°C

Physikalische Form: kristallin

Farbe: weiß

Ausbeute: 0,351 g; 53,82 %

Synthese

Die Darstellung erfolgt nach Methode D (siehe Seite 51) aus 2 mmol (0,632 g) der Verbindung 15 und 2,4 mmol (0,436 g) 2,4-Dimethoxyphenylboronsäure. Als Laufmittel wird EtOAc/TEA (95 + 5) eingesetzt. Umkristallisation in EtOAc.

¹H-NMR (CDCl₃):

CH (aromatisch)	d	$\delta = 7,43 \text{ ppm}, J = 8,4 \text{ Hz}$	1 H
CH (aromatisch)	m	$\delta = 7,25 - 7,22 \text{ ppm}$	1 H
CH (aromatisch)	m	$\delta = 7,20 - 7,10 \text{ ppm}$	3 H
CH (aromatisch)	m	$\delta = 7,09 - 6,98 \text{ ppm}$	2 H
CH (aromatisch)	dd	$\delta = 6,53 \text{ ppm}, J = 8,4, J = 2,3 \text{ Hz}$	1 H
CH (aromatisch)	d	$\delta = 6,28 \text{ ppm}, J = 2,3 \text{ Hz}$	1 H
OCH ₃	s	$\delta = 3,81 \text{ ppm}$	3 H
OCH ₃	s	$\delta = 3,31 \text{ ppm}$	3 H
SCH ₃	s	$\delta = 2,46 \text{ ppm}$	3 H

¹³C-NMR (CDCl₃):

C _q (aromatisch, C-OCH ₃)	$\delta = 162,4 \text{ ppm}$	1 C
C _q (aromatisch, C-OCH ₃)	$\delta = 158,3 \text{ ppm}$	1 C
C _q (aromatisch)	$\delta = 145,1 \text{ ppm}$	1 C
C _q (aromatisch)	$\delta = 138,1 \text{ ppm}$	1 C
C _q (aromatisch)	$\delta = 136,7 \text{ ppm}$	1 C
CH (aromatisch)	$\delta = 133,1 \text{ ppm}$	1 C
CH (aromatisch)	$\delta = 128,9 \text{ ppm}$	1 C
CH (aromatisch)	$\delta = 127,1 \text{ ppm}$	2 C
CH (aromatisch)	$\delta = 124,9 \text{ ppm}$	2 C
CH (aromatisch)	$\delta = 121,4 \text{ ppm}$	1 C
CH (aromatisch)	$\delta = 113,1 \text{ ppm}$	1 C
CH (aromatisch)	$\delta = 105,2 \text{ ppm}$	1 C
CH (aromatisch)	$\delta = 99,0 \text{ ppm}$	1 C
OCH ₃	$\delta = 55,8 \text{ ppm}$	1 C
OCH ₃	$\delta = 55,2 \text{ ppm}$	1 C
SCH ₃	$\delta = 16,3 \text{ ppm}$	1 C

MS:

m/z	326	(100 %, M ⁺)
	310	(13 %)

	163	(10 %)
	134	(12 %)
	119	(8 %)

CHN-Analyse:

Berechnet: C 66,23 %, H 5,56 %, N 8,58 %

Gefunden: C 66,23 %, H 5,40 %, N 8,46 %

7.1.4 Allgemeine Beschreibung der Darstellung von 1,4-disubstituierten Imidazol-Derivaten

7.1.4.1 Ringschlussreaktion zum 4(5)-Phenylimidazol

Methode E

20 mmol des entsprechenden ω -Brom-Acetophenons werden für zwei Stunden bei 180°C in 30 ml Formamid rückflusserhitzt. Das Reaktionsgemisch wird im Anschluss in 100 ml 10 % HCl-Lösung aufgekocht und heiß filtriert. Nach dem Abkühlen wird die Lösung mit CH₂Cl₂ extrahiert und die wässrige Phase mit 2N NH₃-Lösung neutralisiert. Nach erneuter Extraktion mit CH₂Cl₂ wird die organische Phase getrocknet, einrotiert und das reine Produkt erhalten.

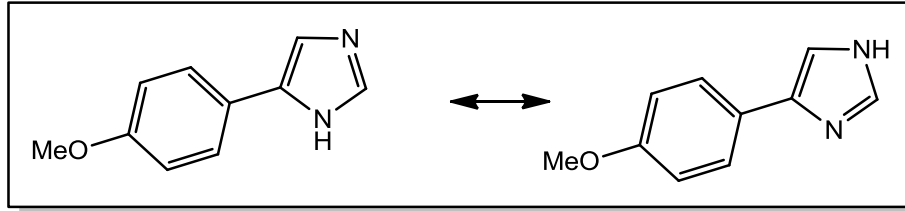
7.1.4.2 Darstellung des 1,4-Diphenylimidazols

Zur Darstellung des 1,4-Diphenylimidazols werden Methoden A und B (siehe Seite 50 ff) aus Kapitel 6.1.2.1 angewendet.

7.1.5 Charakterisierung der 1,4-disubstituierten Imidazol-Derivaten

5-(4-Methoxyphenyl)-1H-imidazol (17) (Bredereck et al 1953)

Strukturformel



Molekulargewicht: 174,20 g/mol

Summenformel: C₁₀H₁₀N₂O

Schmelzpunkt: 132 °C (Lit 128°C)

Physikalische Form: kristallin

Farbe: weiß

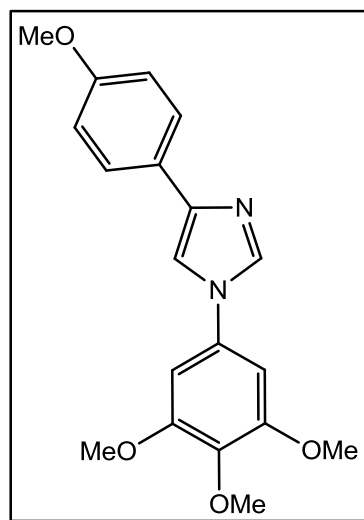
Ausbeute: 0,905 g; 25,98 %

Synthese

Die Darstellung erfolgt nach Methode E (siehe Seite 78) aus 20 mmol (4,581 g) 4-Methoxy- ω -Brom-Acetophenon.

1-(3,4,5-Trimethoxyphenyl)-4-(4-methoxyphenyl)-1H-imidazol (18)

Strukturformel



Molekulargewicht: 340,37g/mol

Summenformel: C₁₉H₂₀N₂O₄

Schmelzpunkt: 125 – 130°C

Physikalische Form: kristallin

Farbe: ocker

Ausbeute: 0,369 g; 54,14 %

Synthese

Die Darstellung erfolgt nach Methode A (siehe Seite 50) aus 2 mmol (0,348 g) der Verbindung **17** und 1,66 mmol (0,410 g) 3,4,5-Trimethoxyphenylbromid. Als Laufmittel wird EtOAc eingesetzt. Umkristallisation in Aceton.

¹H-NMR (CDCl₃):

CH (aromatisch)	m	δ = 7,87 – 7,68 ppm	3 H
CH (aromatisch)	s	δ = 7,41 ppm	1 H
CH (aromatisch)	d	δ = 6,95 ppm, J = 8,8 Hz	2 H
CH (aromatisch)	s	δ = 6,62 ppm	2 H
OCH ₃	s	δ = 3,92 ppm	6 H
OCH ₃	s	δ = 3,89 ppm	3 H
OCH ₃	s	δ = 3,84 ppm	3 H

¹³C-NMR (CDCl₃):

C _q (aromatisch, C-OCH ₃)	δ = 159,4 ppm	1 C
C _q (aromatisch, C-OCH ₃)	δ = 154,5 ppm	2 C
C _q (aromatisch)	δ = 143,1 ppm	1 C
C _q (aromatisch)	δ = 138,0 ppm	1 C
CH (aromatisch)	δ = 136,1 ppm	1 C
C _q (aromatisch, C-OCH ₃)	δ = 133,7 ppm	1 C
C _q (aromatisch)	δ = 126,7 ppm	1 C
CH (aromatisch)	δ = 126,7 ppm	2 C
CH (aromatisch)	δ = 114,5 ppm	2 C
CH (aromatisch)	δ = 113,7 ppm	1 C
CH (aromatisch)	δ = 100,0 ppm	2 C

OCH ₃	$\delta = 61,5$ ppm	1 C
OCH ₃	$\delta = 56,8$ ppm	2 C
OCH ₃	$\delta = 55,7$ ppm	1 C

2D-Spektren: siehe Spektrenteil

NOE-Experiment: siehe Spektrenteil

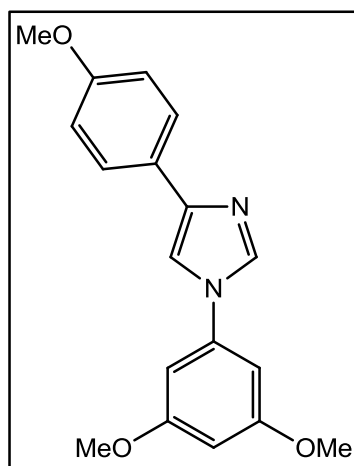
MS:

m/z	340	(100 %, M ⁺)
	192	(34 %)
	164	(13 %)
	149	(31 %)
	133	(16 %)
	106	(17 %)

CHN-Analyse:

Berechnet: C 67,05 %, H 5,92 %, N 8,23 %

Gefunden: C 67,14 %, H 5,98 %, N 7,96 %

1-(3,5-Dimethoxyphenyl)-4-(4-methoxyphenyl)-1H-imidazol (19)Strukturformel

Molekulargewicht: 310,35 g/mol

Summenformel: C₁₈H₁₈N₂O₃

Schmelzpunkt: 100 -102°C

Physikalische Form: kristallin

Farbe: orange

Ausbeute: 0,233 g; 37,50 %

Synthese

Die Darstellung erfolgt nach Methode A (siehe Seite 50) aus 2 mmol (0,348 g) der Verbindung **17** und 1,66 mmol (0,360 g) 3,5-Dimethoxy-phenylbromid. Als Laufmittel wird EtOAc eingesetzt. Umkristallisation in 70 % EtOH.

¹H-NMR (CDCl₃):

CH (aromatisch)	m	δ = 7,96 – 7,85 ppm	1 H
CH (aromatisch)	d	δ = 7,76 ppm, J = 8,6 Hz	2 H
CH (aromatisch)	m	δ = 7,50 - 7,39 ppm	1 H
CH (aromatisch)	d	δ = 6,95 ppm, J = 8,6 Hz	2 H
CH (aromatisch)	m	δ = 6,64 – 6,52 ppm	2 H
CH (aromatisch)	m	δ = 6,51 – 6,40 ppm	1 H
OCH ₃	s	δ = 3,85 ppm	6 H
OCH ₃	s	δ = 3,84 ppm	3 H

^{13}C -NMR (CDCl_3):

C_q (aromatisch, C-OCH ₃)	$\delta = 161,7$ ppm	2 C
C_q (aromatisch, C-OCH ₃)	$\delta = 159,0$ ppm	1 C
C_q (aromatisch)	$\delta = 142,7$ ppm	1 C
C_q (aromatisch)	$\delta = 138,8$ ppm	1 C
CH (aromatisch)	$\delta = 135,4$ ppm	1 C
CH (aromatisch)	$\delta = 126,3$ ppm	2 C
C_q (aromatisch)	$\delta = 126,2$ ppm	1 C
CH (aromatisch)	$\delta = 114,1$ ppm	2 C
CH (aromatisch)	$\delta = 112,8$ ppm	1 C
CH (aromatisch)	$\delta = 100,0$ ppm	2 C
CH (aromatisch)	$\delta = 99,1$ ppm	1 C
OCH ₃	$\delta = 55,7$ ppm	2 C
OCH ₃	$\delta = 55,3$ ppm	1 C

MS:

m/z	310	(100 %, M ⁺)
	295	(46 %)
	267	(15 %)
	155	(15 %)
	134	(14 %)

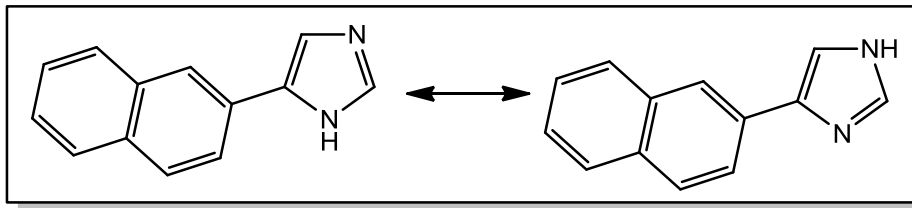
CHN-Analyse:

Berechnet (x 0,1 mol H₂O): C 69,26 %, H 5,88 %, N 8,97 %

Gefunden: C 69,07 %, H 5,82 %, N 8,88 %

4(5)-(2-Naphthyl)-1H-imidazol (20) (Voets et al 2005)

Strukturformel



Molekulargewicht: 194,23 g/mol

Summenformel: C₁₃H₁₀N₂

Schmelzpunkt: 165 – 167 °C (Lit 165 – 166°C)

Physikalische Form: kristallin

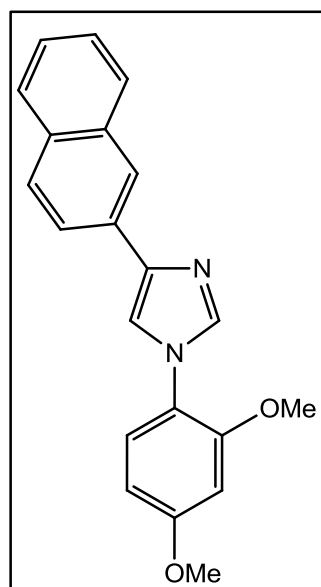
Farbe: braun

Ausbeute: 1,127 g; 29,01 %

Synthese

Die Darstellung erfolgt nach Methode E (siehe Seite 78) aus 20 mmol (4,982 g) 2-ω-Brom-Acetonaphthon.

Aufgrund der Identität des Schmelzpunktes wurden keine weiteren Analysen durchgeführt.

1-(2,4-Dimethoxyphenyl)-4-(2-naphthyl)-1H-imidazol (21)Strukturformel

Molekulargewicht: 330,38 g/mol

Summenformel: C₂₁H₁₈N₂O₂

Schmelzpunkt: 100 – 113°C

Physikalische Form: kristallin

Farbe: braun

Ausbeute: 0,088 g; 13,32 %

Synthese

Die Darstellung erfolgt nach Methode B aus 2 mmol (0,388 g) der Verbindung 20 und 2,4 mmol (0,520 g) 2,4-Dimethoxy-phenylbromid. Als Laufmittel wird Toluol/EtOAc (1 + 1) eingesetzt. Umkristallisation in Aceton.

¹H-NMR (CDCl₃):

CH (aromatisch)	s	δ = 8,36 ppm	1 H
CH (aromatisch)	m	δ = 7,93 – 7,74 ppm	5 H
CH (aromatisch)	m	δ = 7,55 – 7,38 ppm	3 H
CH (aromatisch)	m	δ = 7,27 – 7,20 ppm	1 H
CH (aromatisch)	m	δ = 6,63 – 6,59 ppm	1 H
CH (aromatisch)	m	δ = 6,59 – 6,51 ppm	1 H
OCH ₃	s	δ = 3,86 ppm	3 H
OCH ₃	s	δ = 3,84 ppm	3 H

¹³C-NMR (CDCl₃):

C _q (aromatisch, C-OCH ₃)	δ = 160,9 ppm	1 C
C _q (aromatisch, C-OCH ₃)	δ = 154,4 ppm	1 C
C _q (aromatisch)	δ = 141,9 ppm	1 C
ev. CH (aromatisch)	δ = 138,9 ppm	1 C
C _q (aromatisch)	δ = 134,3 ppm	1 C
C _q (aromatisch)	δ = 133,0 ppm	1 C
C _q (aromatisch)	δ = 132,0 ppm	1 C
CH (aromatisch)	δ = 128,5 ppm	2 C
CH (aromatisch)	δ = 128,1 ppm	1 C
CH (aromatisch)	δ = 126,8 ppm	1 C

CH (aromatisch)	$\delta = 126,5$ ppm	1 C
CH (aromatisch)	$\delta = 125,7$ ppm	1 C
CH (aromatisch)	$\delta = 124,1$ ppm	1 C
CH (aromatisch)	$\delta = 123,4$ ppm	1 C
C _q (aromatisch)	$\delta = 120,4$ ppm	1 C
CH (aromatisch)	$\delta = 117,3$ ppm	1 C
CH (aromatisch)	$\delta = 104,9$ ppm	1 C
CH (aromatisch)	$\delta = 100,3$ ppm	1 C
OCH ₃	$\delta = 56,3$ ppm	1 C
OCH ₃	$\delta = 56,1$ ppm	1 C

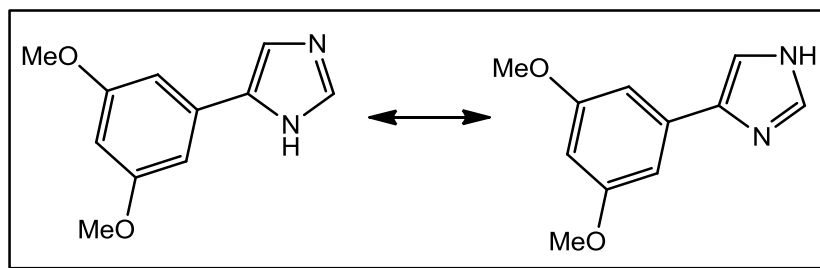
MS:

m/z	330	(100 %, M ⁺)
	177	(26 %)
	162	(40 %)
	152	(25 %)
	97	(27 %)
	71	(30 %)
	57	(58 %)
	43	(42 %)

CHN-Analyse:

Berechnet (x 0,5 mol Aceton): C 75,19 %, H 5,89 %, N 7,79 %

Gefunden: C 75,43 %, H 5,80 %, N 7,54 %

4(5)-(3,5-Dimethoxyphenyl)-1H-imidazol (22) (Egan et al 2000)Strukturformel

Molekulargewicht: 204,23 g/mol

Summenformel: C₁₁H₁₂N₂O₂

Schmelzpunkt: 137 – 140°C

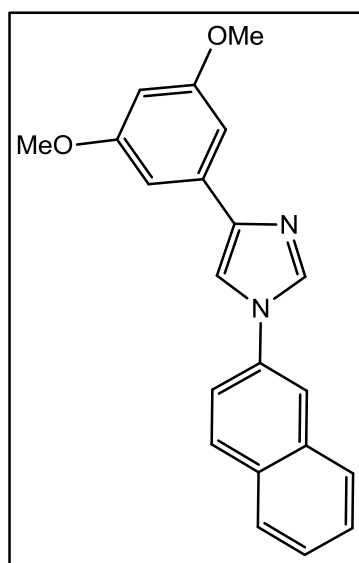
Physikalische Form: kristallin

Farbe: gelb

Ausbeute: 1,477 g; 36,15 %

Synthese

Die Darstellung erfolgt nach Methode E (siehe Seite 78) aus 20 mmol (5,182 g) 3,5-Dimethoxy- ω -brom-acetophenon. Umkristallisation in Aceton.

4-(3,5-Dimethoxyphenyl)-1-(2-naphthyl)-1H-imidazol (23)Strukturformel

Molekulargewicht: 330,38 g/mol

Summenformel: C₂₁H₁₈N₂O₂

Schmelzpunkt: 140 – 145°C

Physikalische Form: amorph

Farbe: gelb

Ausbeute: 0,291 g; 44,00 %

Synthese

Die Darstellung erfolgt nach Methode B (siehe Seite 51) aus 2 mmol (0,408 g) der Verbindung **22** und 2,4 mmol (0,496 g) 2-Bromnaphthol. Als Laufmittel wird Toluol/EtOAc (6 + 4) eingesetzt. Umkristallisation in 70 % EtOH.

¹H-NMR (CDCl₃):

CH (aromatisch)	m	δ = 8,06 – 7,86 ppm	7 H
CH (aromatisch)	m	δ = 7,65 – 7,50 ppm	3 H
CH (aromatisch)	m	δ = 6,98 - 6,88 ppm	1 H
CH (aromatisch)	m	δ = 6,87 – 6,78 ppm	1 H
OCH ₃	s	δ = 3,95 ppm	3 H
OCH ₃	s	δ = 3,89 ppm	3 H

¹³C-NMR (CDCl₃):

C _q (aromatisch, C-OCH ₃)	δ = 154,2 ppm	1 C
C _q (aromatisch, C-OCH ₃)	δ = 150,6 ppm	1 C
C _q (aromatisch)	δ = 138,8 ppm	1 C
C _q (aromatisch)	δ = 135,0 ppm	1 C
CH (aromatisch)	δ = 134,9 ppm	1 C
C _q (aromatisch)	δ = 133,7 ppm	1 C
C _q (aromatisch)	δ = 132,3 ppm	1 C
CH (aromatisch)	δ = 130,2 ppm	1 C
CH (aromatisch)	δ = 128,0 ppm	1 C
CH (aromatisch)	δ = 128,0 ppm	1 C
CH (aromatisch)	δ = 127,5 ppm	1 C
CH (aromatisch)	δ = 126,6 ppm	1 C
C _q (aromatisch)	δ = 123,3 ppm	1 C

CH (aromatisch)	$\delta = 120,4$ ppm	1 C
CH (aromatisch)	$\delta = 119,1$ ppm	1 C
CH (aromatisch)	$\delta = 118,6$ ppm	1 C
CH (aromatisch)	$\delta = 114,0$ ppm	1 C
CH (aromatisch)	$\delta = 112,4$ ppm	1 C
CH (aromatisch)	$\delta = 111,9$ ppm	1 C
OCH ₃	$\delta = 56,1$ ppm	1 C
OCH ₃	$\delta = 56,1$ ppm	1 C

MS:

m/z	330	(100 %, M ⁺)
	315	(21 %)
	301	(35 %)
	195	(18 %)
	127	(35 %)

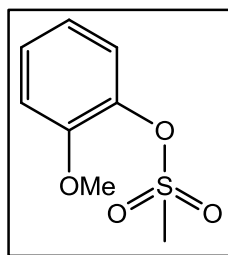
CHN-Analyse:

Berechnet: C 76,34 %, H 5,49 %, N 8,48 %

Gefunden: C 76,33, H 5,41 %, N 8,12 %

2-Methoxyphenylmethansulfonat (24) (Fujikawa et al 2006)

Strukturformel



Molekulargewicht: 202,23 g/mol

Summenformel: C₈H₁₀O₄S

Physikalische Form: Öl

Farbe: farblos

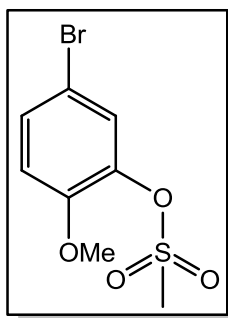
Ausbeute: 98,00 %

Synthese:

Die Substanz wurde exakt nach der literaturbekannten Synthesevorschrift (Fujikawa et al.; 2006) synthetisiert.

5-Brom-2-methoxyphenylmethansulfonat (25) (Fujikawa et al 2006)

Strukturformel



Molekulargewicht: 281,12 g/mol

Summenformel: C₈H₉BrO₄S

Schmelzpunkt: 56 -58°C (Lit 59 – 59.5°C)

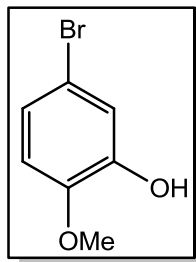
Physikalische Form: kristallin

Farbe: weiß

Ausbeute: 62,78 %

Synthese:

Die Substanz wurde exakt nach der literaturbekannten Synthesevorschrift (Fujikawa et al.; 2006) synthetisiert.

5-Brom-2-methoxyphenol (26) (Kuromo et al 2005)Strukturformel

Molekulargewicht: 203,03 g/mol

Summenformel: C₇H₇BrO₂

Schmelzpunkt: 56 – 60°C (Lit 61 – 64°C)

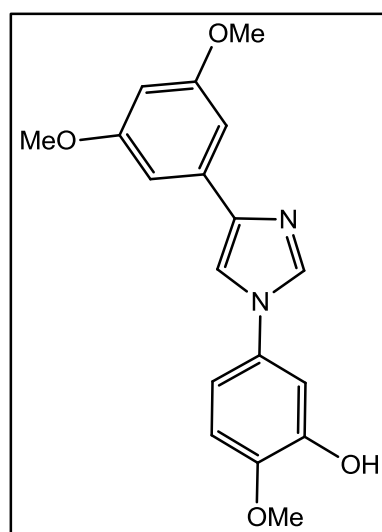
Physikalische Form: kristallin

Farbe: weiß

Ausbeute: 89,63 %

Synthese:

Die Substanz wurde exakt nach der literaturbekannten Synthesevorschrift (Kuromo et al.; 2005) synthetisiert.

5-[4-(3,5-Dimethoxyphenyl)-1H-1-imidazolyl]-2-methoxyphenol (27)Strukturformel

Molekulargewicht: 326,35 g/mol

Summenformel: C₁₈H₁₈N₂O₄

Schmelzpunkt: 201 – 209°C

Physikalische Form: amorph

Farbe: weiß

Ausbeute: 0,302 g; 46,32 %

Synthese

Die Darstellung erfolgt nach Methode B (siehe Seite 51) aus 2 mmol (0,408 g) der Verbindung **22** und 2,4 mmol (0,487 g) der Verbindung **26**. Da PEG diese Reaktion stören würde, wird es hier nicht zugefügt. Als Laufmittel wird EtOAc eingesetzt. Umkristallisation in 70 % EtOH.

¹H-NMR (d₆-DMSO):

OH	s - breit	δ = 9,49 ppm	1 H
CH (aromatisch)	s	δ = 8,13 ppm	1 H
CH (aromatisch)	s	δ = 7,88 ppm	1 H
CH (aromatisch)	m	δ = 7,75 – 7,63 ppm	1 H
CH (aromatisch)	m	δ = 7,14 – 6,94 ppm	4 H
CH (aromatisch)	m	δ = 6,86 – 6,74 ppm	1 H
OCH ₃	s	δ = 3,88 ppm	3 H
OCH ₃	s	δ = 3,83 ppm	3 H
OCH ₃	s	δ = 3,76 ppm	3 H

¹³C-NMR (d₆-DMSO):

C _q (aromatisch)	δ = 153,6 ppm	1 C
C _q (aromatisch)	δ = 150,3 ppm	1 C
C _q (aromatisch)	δ = 147,8 ppm	1 C
C _q (aromatisch)	δ = 147,2 ppm	1 C
C _q (aromatisch)	δ = 137,4 ppm	1 C
CH (aromatisch)	δ = 135,4 ppm	1 C
C _q (aromatisch)	δ = 130,8 ppm	1 C
C _q (aromatisch)	δ = 123,5 ppm	1 C
CH (aromatisch)	δ = 118,1 ppm	1 C

CH (aromatisch)	$\delta = 113,2$ ppm	1 C
CH (aromatisch)	$\delta = 112,7$ ppm	1 C
CH (aromatisch)	$\delta = 112,6$ ppm	1 C
CH (aromatisch)	$\delta = 112,2$ ppm	1 C
CH (aromatisch)	$\delta = 111,7$ ppm	1 C
CH (aromatisch)	$\delta = 109,1$ ppm	1 C
OCH ₃	$\delta = 56,4$ ppm	1 C
OCH ₃	$\delta = 56,1$ ppm	1 C
OCH ₃	$\delta = 55,7$ ppm	1 C

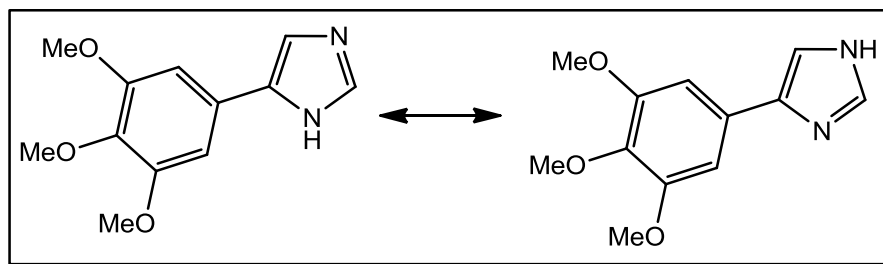
MS:

m/z	326	(100 %, M ⁺)
	311	(28 %)
	297	(35 %)
	191	(18 %)
	148	(42 %)
	134	(22 %)

CHN-Analyse:

Berechnet (x 0,25 mol H₂O): C 65,35 %, H 5,64 %, N 8,47 %

Gefunden: C 65,09 %, H 5,18 %, N 8,12 %

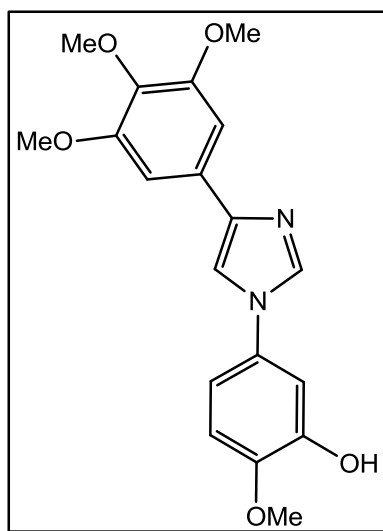
4(5)-(3,4,5-Trimethoxyphenyl)-1H-imidazol (28)Strukturformel

Molekulargewicht: 234,25 g/mol

Summenformel: $C_{12}H_{14}N_2O_3$ Synthese

Die Darstellung erfolgt nach Methode E (siehe Seite 78) aus 20 mmol (5,182 g) 3,4,5-Trimethoxy- ω -brom-acetophenon.

Verbindung **28** wurde direkt als Rohprodukt weiterverarbeitet.

2-Methoxy-5-[4-(3,4,5-trimethoxyphenyl)-1H-1-imidazolyl]phenol (29)Strukturformel

Molekulargewicht: 356,37 g/mol

Summenformel: C₁₉H₂₀N₂O₅

Schmelzpunkt: 201 – 205°C

Physikalische Form: amorph

Farbe: weiß

Ausbeute: 0,283 g; 39,67 %

Synthese

Die Darstellung erfolgt nach Methode B (siehe Seite 51) aus 2 mmol (0,468 g) der Verbindung **28** und 2,4 mmol (0,487 g) der Verbindung **26**. Da PEG diese Reaktion stören würde, wird es hier nicht zugefügt. Als Laufmittel wird EtOAc eingesetzt. Umkristallisation in 70 % EtOH.

¹H-NMR (d₆-DMSO):

OH	s - breit	δ = 9,44 ppm	1 H
CH (aromatisch)	m	δ = 8,34 – 7,93 ppm	2 H
CH (aromatisch)	m	δ = 7,29 – 6,97 ppm	5 H
OCH ₃	s	δ = 3,83 ppm	9 H
OCH ₃	s	δ = 3,66 ppm	3 H

¹³C-NMR (d₆-DMSO):

C _q (aromatisch, C-OCH ₃)	δ = 153,5 ppm	2 C
C _q (aromatisch)	δ = 147,8 ppm	1 C
C _q (aromatisch)	δ = 147,1 ppm	1 C
C _q (aromatisch)	δ = 141,8 ppm	1 C
C _q (aromatisch)	δ = 136,7 ppm	1 C
CH (aromatisch)	δ = 135,9 ppm	1 C
C _q (aromatisch)	δ = 130,8 ppm	1 C
C _q (aromatisch)	δ = 130,3 ppm	1 C
CH (aromatisch)	δ = 114,8 ppm	1 C
CH (aromatisch)	δ = 113,1 ppm	1 C
CH (aromatisch)	δ = 111,2 ppm	1 C
CH (aromatisch)	δ = 108,8 ppm	1 C
CH (aromatisch)	δ = 102,1 ppm	2 C

OCH ₃	$\delta = 60,4$ ppm	1 C
OCH ₃	$\delta = 56,4$ ppm	1 C
OCH ₃	$\delta = 56,2$ ppm	2 C

MS:

m/z	356	(100 %, M ⁺)
	341	(71 %)
	313	(10 %)
	298	(8 %)
	178	(10 %)

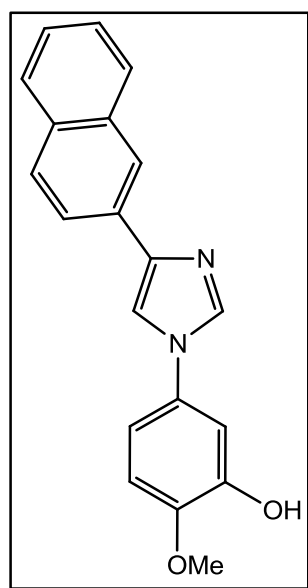
CHN-Analyse:

Berechnet: C 64,04 %, H 5,66 %, N 7,86 %

Gefunden: C 63,76 %, H 5,38 %, N 7,72 %

2-Methoxy-5-[4-(2-naphthyl)-1H-1-imidazolyl]phenol (30)

Strukturformel



Molekulargewicht: 316,35 g/mol

Summenformel: C₂₀H₁₆N₂O₂

Schmelzpunkt: 214 – 216°C

Physikalische Form: amorph

Farbe: rosa

Ausbeute: 0,250 g; 39,54 %

Synthese

Die Darstellung erfolgt nach Methode B (siehe Seite 51) aus 2 mmol (0,498 g) der Verbindung **20** und 2,4 mmol (0,487 g) der Verbindung **26**. Da PEG diese Reaktion stören würde, wird es hier nicht zugefügt. Als Laufmittel wird EtOAc eingesetzt. Umkristallisation in 70 % EtOH.

¹H-NMR (d₆-DMSO):

OH	s - breit	δ = 9,46 ppm	1 H
CH (aromatisch)	s	δ = 8,37 ppm	1 H
CH (aromatisch)	s	δ = 8,28 ppm	1 H
CH (aromatisch)	s	δ = 8,22 ppm	1 H
CH (aromatisch)	s	δ = 8,06 – 8,00 ppm	1 H
CH (aromatisch)	m	δ = 7,98 – 7,84 ppm	3 H
CH (aromatisch)	m	δ = 7,55 – 7,43 ppm	2 H
CH (aromatisch)	m	δ = 7,19 – 7,05 ppm	3 H
OCH ₃	s	δ = 3,83 ppm	3 H

¹³C-NMR (d₆-DMSO):

C _q (aromatisch)	δ = 147,4 ppm	1 C
C _q (aromatisch)	δ = 146,8 ppm	1 C
C _q (aromatisch)	δ = 141,4 ppm	1 C
C _q (aromatisch)	δ = 133,4 ppm	1 C
C _q (aromatisch)	δ = 132,1 ppm	1 C
C _q (aromatisch)	δ = 131,7 ppm	1 C
C _q (aromatisch)	δ = 130,5 ppm	1 C
CH (aromatisch)	δ = 128,8 ppm	1 C
CH (aromatisch)	δ = 128,0 ppm	1 C

CH (aromatisch)	$\delta = 127,8$ ppm	1 C
CH (aromatisch)	$\delta = 127,6$ ppm	1 C
CH (aromatisch)	$\delta = 126,3$ ppm	1 C
CH (aromatisch)	$\delta = 125,4$ ppm	1 C
CH (aromatisch)	$\delta = 123,6$ ppm	1 C
CH (aromatisch)	$\delta = 122,1$ ppm	1 C
CH (aromatisch)	$\delta = 115,1$ ppm	1 C
CH (aromatisch)	$\delta = 112,8$ ppm	1 C
CH (aromatisch)	$\delta = 111,1$ ppm	1 C
CH (aromatisch)	$\delta = 108,5$ ppm	1 C
OCH ₃	$\delta = 56,0$ ppm	1 C

MS:

m/z	316	(100 %, M ⁺)
	166	(8 %)
	148	(37 %)
	136	(10 %)
	120	(12 %)
	109	(8 %)

CHN-Analyse:

Berechnet: C 75,93 %, H 5,10 %, N 8,86 %

Gefunden: C 75,70 %, H 4,86 %, N 8,82 %

7.1.6 Allgemeine Beschreibung der Darstellung von 2,4(5)-disubstituierten Imidazol-Derivaten

7.1.6.1 Darstellung eines Benzamidin Hydrochlorids (Fujii, 1982)

Methode F

Die Lösung von 20 mmol des entsprechenden Benzonitrils in 45 ml abs. MeOH wird für 2 Tage unter HCl-Atmosphäre bei Raumtemperatur gerührt. Im Anschluss wird das Reaktionsgemisch einrotiert und mit Diethylether versetzt, bis das entsprechende Benzocarboximidhydrochlorid vollständig ausgefallen ist. Der Niederschlag wird vakuumfiltriert, mit Diethylether nachgewaschen und sofort weiterverarbeitet.

Methode G

Zu einer gesättigten Lösung von NH_3 in 60 ml abs. MeOH werden 10 mmol eines Benzocarboximid Hydrochlorids zugegeben und für 2 Tage gerührt. Im Anschluss wird die Reaktionslösung einrotiert und mit Diethylether versetzt. Das entstandene Benzamidin Hydrochlorid wird vakuumfiltriert und mit Diethylether gewaschen.

7.1.6.2 Darstellung eines ω -Brom-Acetophenons

Methode H

Zu einer Lösung von 20 mmol des entsprechenden Acetophenons in 200 ml abs. Diethylether werden bei 0°C 2,34 mmol Brom gelöst in 125 ml abs. Diethylether zugetropft. Die Reaktionslösung wird auf Eis gekühlt und mit einer 150 Watt UV-Lampe bestrahlt. Nach einer Stunde wird der Ansatz mit Wasser gewaschen, die organische Phase getrocknet und einrotiert. Der erhaltene Rückstand wird mit 70 % EtOH umkristallisiert.

7.1.6.3 Darstellung eines 2,4(5)-Diphenylimidazols

Methode I

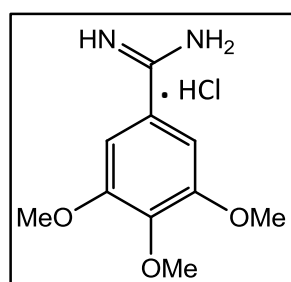
In einen Dreihalskolben werden 9 ml THF und 1 ml H_2O vorgelegt. Nach der Zugabe von 2 mmol des entsprechenden Benzamidin Hydrochlorids werden portionsweise 3,9 mmol KHCO_3 beigemischt und die Reaktionslösung rückflusserhitzt. Anschließend wird die Lösung von 2 mmol des entsprechenden

Phenacylbromids in 2,5 ml THF über einen Tropftrichter über 30 Minuten zugetropft. Das Reaktionsgemisch wird nach 20 Stunden Rückflusserhitzen auf einem Eisbad gekühlt. Das Lösungsmittel wird einrotiert, der verbleibende Rückstand mittels Säulenchromatographie aufgereinigt.

7.1.7 Charakterisierung der 2,4(5)-disubstituierten Imidazol-Derivate

[Imino(3,4,5-trimethoxyphenyl)methyl]ammonium chloride (31) (Schmitt et al 2003)

Strukturformel



Molekulargewicht: 246,69 g/mol

Summenformel: C₁₀H₁₅ClN₂O₃

Schmelzpunkt: 225 – 230°C (Lit 228°C)

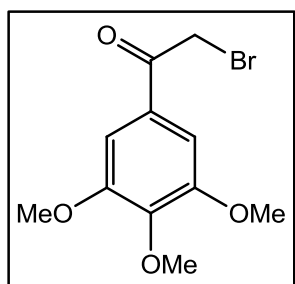
Physikalische Form: Pulver

Farbe: weiß

Ausbeute: 1,638 g; 66,41 %

Synthese

Die Darstellung erfolgt nach Methode F und Methode G (siehe Seite 100 ff) aus 20 mmol (3,864 g) 3,4,5-Trimethoxy-benzonitril.

2-Brom-1-(3,4,5-trimethoxyphenyl)-1-ethanon (32) (Horton et al 1954)Strukturformel

Molekulargewicht: 289,12 g/mol

Summenformel: $C_{11}H_{13}BrO_4$

Schmelzpunkt: 60 – 64°C (Lit 63 – 67°C)

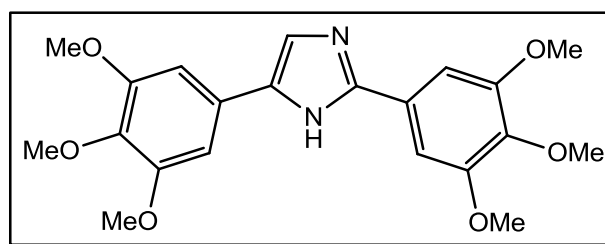
Physikalische Form: kristallin

Farbe: weiß

Ausbeute: 4,446 g; 76,88 %

Synthese

Die Darstellung erfolgt nach Methode H (siehe Seite 101) aus 20 mmol (4,205 g) 3,4,5-Trimethoxyacetophenon. Umkristallisation in 70 % EtOH.

2,5-Di-(3,4,5-trimethoxyphenyl)-1H-imidazol (33)Strukturformel

Molekulargewicht: 400,43 g/mol

Summenformel: $C_{21}H_{24}N_2O_6$

Schmelzpunkt: 105 – 108°C

Physikalische Form: kristallin

Farbe: ocker

Ausbeute: 0,287 g; 35,83 %

Synthese

Die Darstellung erfolgt nach Methode I (siehe Seite 101) aus 2 mmol (0,493 g) der Verbindung **31** und 2 mmol (0,578 g) der Verbindung **32**. Als Laufmittel wird EtOAc/TEA (95 + 1) eingesetzt. Umkristallisation in 70 % EtOH.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3):

CH (aromatisch)	s	$\delta = 7,37$ ppm	1 H
CH (aromatisch)	s	$\delta = 7,20$ ppm	2 H
CH (aromatisch)	s	$\delta = 7,00$ ppm	2 H
OCH ₃	s	$\delta = 3,84$ ppm	3 H
OCH ₃	s	$\delta = 3,82$ ppm	3 H
OCH ₃	s	$\delta = 3,76$ ppm	6 H
OCH ₃	s	$\delta = 3,67$ ppm	6 H

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3):

C _q (aromatisch, C-OCH ₃)	$\delta = 154,0$ ppm	2 C
C _q (aromatisch, C-OCH ₃)	$\delta = 154,0$ ppm	2 C
C _q (aromatisch, C-OCH ₃)	$\delta = 147,8$ ppm	2 C
C _q (aromatisch)	$\delta = 139,0$ ppm	1 C
C _q (aromatisch, C-OCH ₃)	$\delta = 137,7$ ppm	1 C
C _q (aromatisch)	$\delta = 126,1$ ppm	2 C
ev. CH (aromatisch)	$\delta = 114,3$ ppm	1 C
CH (aromatisch)	$\delta = 103,3$ ppm	2 C
CH (aromatisch)	$\delta = 102,7$ ppm	2 C
OCH ₃	$\delta = 61,4$ ppm	1 C
OCH ₃	$\delta = 61,3$ ppm	1 C
OCH ₃	$\delta = 56,4$ ppm	2 C
OCH ₃	$\delta = 56,4$ ppm	2 C

MS:

m/z	400	(75 %, M ⁺)
	385	(46 %)
	149	(37 %)
	97	(39 %)
	71	(52 %)
	57	(91 %)
	43	(100 %)

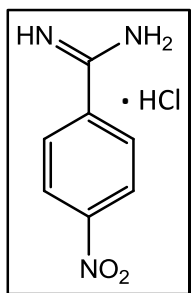
CHN-Analyse:

Berechnet (x 0,33 mol H₂O): C 62,07 %, H 6,12 %, N 6,89 %

Gefunden: C 62,16 %, H 6,27 %, N 7,04 %

[Imino(4-nitrophenyl)methyl]ammonium chlorid (34) (Turlington et al 2006)

Strukturformel



Molekulargewicht: 201,61 g/mol

Summenformel: C₇H₈ClN₃O₂

Schmelzpunkt: 295 – 298°C (Lit 290.6 – 293.6°C)

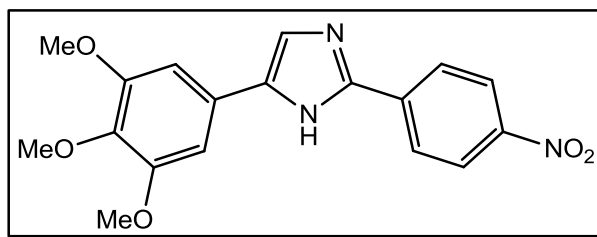
Physikalische Form: amorph

Farbe: grau

Ausbeute: 24,50 %

Synthese:

Die Darstellung erfolgt nach Methode F und G (siehe Seite 100) aus 20 mmol (0,296 g) 4-Nitrobenzonitril.

2-(4-Nitrophenyl)-5-(3,4,5-trimethoxyphenyl)-1H-imidazol (35)Strukturformel

Molekulargewicht: 355,34 g/mol

Summenformel: C₁₈H₁₇N₃O₅

Schmelzpunkt: 197 – 199°C

Physikalische Form: amorph

Farbe: rot

Ausbeute: 0,114 g; 16,06 %

Synthese:

Die Darstellung erfolgt nach Methode I (siehe Seite 101) aus 2 mmol (0,403 g) der Verbindung **34** und 2 mmol (0,578 g) der Verbindung **32**. Als Laufmittel wird EtOAc/TEA (95 + 5) eingesetzt. Umkristallisation in Aceton.

¹H-NMR (d₆-DMSO):

CH (aromatisch)	AB - System	δ = 8,38 ppm, A-Teil, J _{AB} = 8,9 Hz	2 H
CH (aromatisch)	AB - System	δ = 8,27 ppm, B-Teil, J _{AB} = 8,9 Hz	2 H
CH (aromatisch)	s	δ = 7,94 ppm	1 H
CH (aromatisch)	s	δ = 7,21 ppm	2 H
OCH ₃	s	δ = 3,88 ppm	6 H
OCH ₃	s	δ = 3,70 ppm	3 H

¹³C-NMR (d₆-DMSO):

C _q (aromatisch, C-OCH ₃)	δ = 153,6 ppm	2C
C _q (aromatisch)	δ = 146,9 ppm	2C
C _q (aromatisch)	δ = 144,1 ppm	2C

C _q (aromatisch)	δ = 137,1 ppm	1C
C _q (aromatisch)	δ = 136,4 ppm	1C
CH (aromatisch)	δ = 129,3 ppm	1C
CH (aromatisch)	δ = 126,0 ppm	2C
CH (aromatisch)	δ = 124,7 ppm	2C
CH (aromatisch)	δ = 102,5 ppm	2C
OCH ₃	δ = 60,5 ppm	1C
OCH ₃	δ = 56,3 ppm	2C

MS:

m/z	355	(100 %, M ⁺)
	340	(80 %)
	312	(21 %)
	236	(14 %)
	90	(21 %)

CHN-Analyse:

Berechnet (x 0,5 mol Aceton): C 60,93 %, H 5,24 %, N 10,93 %

Gefunden: C 61,04 %, H 5,31 %, N 10,97 %

7.1.8 Allgemeine Beschreibung der Darstellung von 1,2-disubstituierten Imidazol-Derivaten mit „chalkonähnlichem“ Charakter

7.1.8.1 Darstellung eines 1-Phenyl-imidazols

Zur Darstellung des 1-Phenyl-imidazols werden Methoden A und B (siehe Seite 50) aus Kapitel 6.1.2.1 angewendet.

7.1.8.2 Darstellung von 1-Phenyl-2-benzoyl-imidazol-Derivaten

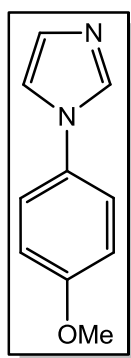
Methode J

In einen ausgeheizten Rundkolben werden 2 mmol des entsprechenden 1-Phenyl-imidazols eingewogen und in 4 ml Acetonitril gelöst. Anschließend werden 2,4 mmol Triethylamin zugetropft und 2,4 mmol des entsprechenden Benzoylchlorids zugegeben. Das Reaktionsgemisch wird für 2 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Danach wird der Ansatz neutralisiert und mit EtOAc extrahiert. Die organische Phase wird getrocknet und einrotiert. Die Aufreinigung erfolgt mittels Säulenchromatographie.

7.1.9 Charakterisierung der 1,2-disubstituierten Imidazol-Derivate der 2. Generation

1-(4-Methoxyphenyl)-1H-imidazol (36) (Bo-Xiao et al 2008)

Strukturformel



Molekulargewicht: 174,20 g/mol

Summenformel: C₁₀H₁₀N₂O

Schmelzpunkt: 51 – 53°C (Lit 59 – 67°C)

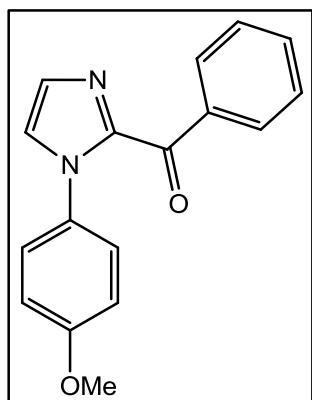
Physikalische Form: kristallin

Farbe: ocker

Ausbeute: 2,179 g; 62,54 %

Synthese

Die Darstellung erfolgt nach Methode A (siehe Seite 50) aus 20 mmol (3,741 g) 3-Methoxyphenylbromid. Als Laufmittel wird EtOAc eingesetzt. Umkristallisation in Aceton.

[1-(4-Methoxyphenyl)-1H-5-imidazolyl]phenylmethanon (37)Strukturformel

Molekulargewicht: 278,31 g/mol

Summenformel: C₁₇H₁₄N₂O₂

Schmelzpunkt: 60 – 65°C

Physikalische Form: kristallin

Farbe: ocker

Ausbeute: 0,211 g; 37,87 %

Synthese

Die Darstellung erfolgt nach Methode J (siehe Seite 107) aus 2 mmol (0,348 g) der Verbindung **36** und 2,4 mmol (0,337 g) Benzoylchlorid. Als Laufmittel wird Toluol/EtOAc (8 + 2) eingesetzt. Umkristallisation in 70 % EtOH.

¹H-NMR (CDCl₃):

CH (aromatisch)	m	δ = 8,35 – 8,17 ppm	2 H
CH (aromatisch)	m	δ = 7,63 – 7,42 ppm	3 H
CH (aromatisch)	s	δ = 7,34 ppm	1 H
CH (aromatisch)	m	δ = 7,31 – 7,21 ppm	3 H
CH (aromatisch)	m	δ = 7,06 – 6,89 ppm	2 H
OCH ₃	s	δ = 3,85 ppm	3 H

^{13}C -NMR (CDCl_3):

C=O	$\delta = 183,4 \text{ ppm}$	1 C
C_q (aromatisch, C-OCH ₃)	$\delta = 160,0 \text{ ppm}$	1 C
C_q (aromatisch)	$\delta = 143,6 \text{ ppm}$	1 C
C_q (aromatisch)	$\delta = 137,2 \text{ ppm}$	1 C
CH (aromatisch)	$\delta = 133,5 \text{ ppm}$	1 C
C_q (aromatisch)	$\delta = 131,7 \text{ ppm}$	1 C
CH (aromatisch)	$\delta = 131,3 \text{ ppm}$	2 C
CH (aromatisch)	$\delta = 129,7 \text{ ppm}$	1 C
CH (aromatisch)	$\delta = 128,6 \text{ ppm}$	2 C
CH (aromatisch)	$\delta = 127,2 \text{ ppm}$	2 C
CH (aromatisch)	$\delta = 127,1 \text{ ppm}$	1 C
CH (aromatisch)	$\delta = 114,7 \text{ ppm}$	2 C
OCH ₃	$\delta = 56,0 \text{ ppm}$	1 C

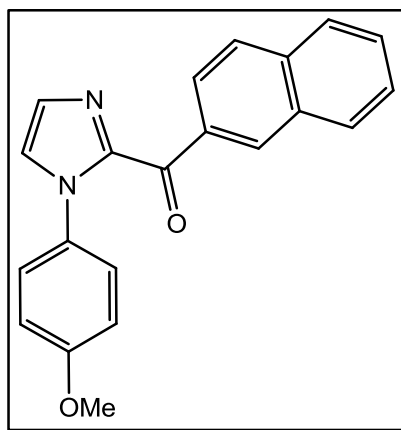
MS:

m/z	278	(12 %, M ⁺)
	249	(16 %)
	105	(55 %)
	77	(100 %)
	51	(26 %)

CHN-Analyse:

Berechnet: C 73,37 %, H 5,07 %, N 10,07 %

Gefunden: C 72,93 % H 5,03 %, N 9,75 %

[1-(4-Methoxyphenyl)-1H-5-imidazolyl](2-naphthyl)methanon (38)Strukturformel

Molekulargewicht: 328,36 g/mol

Summenformel: C₂₁H₁₆N₂O₂

Schmelzpunkt: 93 – 97°C

Physikalische Form: kristallin

Farbe: hellgelb

Ausbeute: 0,100 g; 15,24 %

Synthese

Die Darstellung erfolgt nach Methode J (siehe Seite 107) aus 2 mmol (0,348 g) der Verbindung **36** und 2,4 mmol (0,458g) 2-Naphthoylchlorid. Als Laufmittel wird Toluol/EtOAc (20 + 3) eingesetzt. Umkristallisation in 70 % EtOH.

¹H-NMR (CDCl₃):

CH (aromatisch)	s	δ = 8,98 ppm	1 H
CH (aromatisch)	m	δ = 8,27 – 8,17 ppm	1 H
CH (aromatisch)	m	δ = 8,05 – 7,96 ppm	1 H
CH (aromatisch)	m	δ = 7,93 – 7,82 ppm	2 H
CH (aromatisch)	m	δ = 7,64 – 7,46 ppm	2 H
CH (aromatisch)	s	δ = 7,38 ppm	1 H
CH (aromatisch)	m	δ = 7,32 – 7,24 ppm	3 H
CH (aromatisch)	m	δ = 7,02 – 6,92 ppm	2 H
OCH ₃	s	δ = 3,85 ppm	3 H

^{13}C -NMR (CDCl_3):

C=O	$\delta = 183,3 \text{ ppm}$	1 C
C _q (aromatisch, C-OCH ₃)	$\delta = 160,0 \text{ ppm}$	1 C
C _q (aromatisch)	$\delta = 143,9 \text{ ppm}$	1 C
C _q (aromatisch)	$\delta = 136,1 \text{ ppm}$	1 C
C _q (aromatisch)	$\delta = 134,5 \text{ ppm}$	1 C
CH (aromatisch)	$\delta = 134,1 \text{ ppm}$	1 C
C _q (aromatisch)	$\delta = 132,8 \text{ ppm}$	1 C
C _q (aromatisch)	$\delta = 131,8 \text{ ppm}$	1 C
CH (aromatisch)	$\delta = 130,5 \text{ ppm}$	1 C
CH (aromatisch)	$\delta = 129,8 \text{ ppm}$	1 C
CH (aromatisch)	$\delta = 128,9 \text{ ppm}$	1 C
CH (aromatisch)	$\delta = 128,4 \text{ ppm}$	1 C
CH (aromatisch)	$\delta = 128,1 \text{ ppm}$	1 C
CH (aromatisch)	$\delta = 127,2 \text{ ppm}$	2 C
CH (aromatisch)	$\delta = 127,1 \text{ ppm}$	1 C
CH (aromatisch)	$\delta = 126,9 \text{ ppm}$	1 C
CH (aromatisch)	$\delta = 126,2 \text{ ppm}$	1 C
CH (aromatisch)	$\delta = 114,7 \text{ ppm}$	2 C
OCH ₃	$\delta = 56,0 \text{ ppm}$	1 C

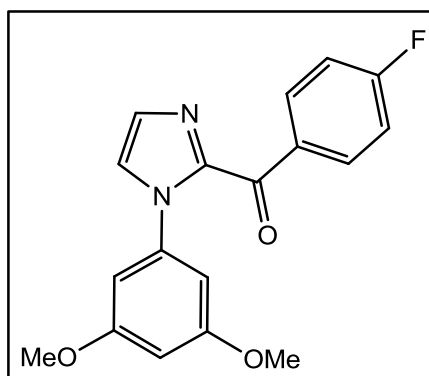
MS:

m/z	327	(100 %, M ⁺)
	299	(13 %)
	155	(29 %)
	127	(97 %)
	77	(21 %)

CHN-Analyse:

Berechnet (x 0,125 mol H₂O): C 76,29 %, H 4,95 %, N 8,47 %

Gefunden: C 76,22 %, H 4,63 %, N 8,43 %

4-Fluorophenyl[1-(3,4,5-trimethoxyphenyl)-1H-5-imidazolyl]methanon (39)Strukturformel

Molekulargewicht: 326,32 g/mol

Summenformel: C₁₈H₁₅FN₂O₃

Schmelzpunkt: 110 – 115°C

Physikalische Form: kristallin

Farbe: braun

Ausbeute: 0,302 g; 46,32 %

Synthese

Die Darstellung erfolgt nach Methode J aus 2 mmol (0,408 g) der Verbindung **1** und 2,4 mmol (0,381 g) 4-Fluor-benzoylchlorid. Als Laufmittel wird Toluol/EtOAc (1 + 1) eingesetzt. Umkristallisation in THF.

¹H-NMR (CDCl₃):

CH (aromatisch)	m	δ = 8,42 – 8,30 ppm	2 H
CH (aromatisch)	s	δ = 7,33 ppm	1 H
CH (aromatisch)	m	δ = 7,30 – 7,27 ppm	1 H
CH (aromatisch)	t	δ = 7,16 ppm, J = 8,7 Hz	2 H
CH (aromatisch)	t	δ = 6,54 ppm, J = 2,1 Hz	1 H
CH (aromatisch)	m	δ = 6,49 – 6,41 ppm	2 H
OCH ₃	s	δ = 3,80 ppm	6 H

^{13}C -NMR (CDCl_3):

C=O		$\delta = 181,4 \text{ ppm}$	1C
C _q (aromatisch)	d	$\delta = 166,3 \text{ ppm}, {}^1J_{\text{C,F}} = 253,5 \text{ Hz}$	1C
C _q (aromatisch)		$\delta = 161,4 \text{ ppm}$	2 C
C _q (aromatisch)		$\delta = 143,4 \text{ ppm}$	1 C
C _q (aromatisch)		$\delta = 140,4 \text{ ppm}$	1C
CH (aromatisch)	d	$\delta = 134,1 \text{ ppm}, {}^3J_{\text{C,F}} = 9 \text{ Hz}$	2 C
C _q (aromatisch)	d	$\delta = 133,5 \text{ ppm}, {}^4J_{\text{C,F}} = 3 \text{ Hz}$	1C
CH (aromatisch)		$\delta = 130,0 \text{ ppm}$	1C
CH (aromatisch)		$\delta = 126,9 \text{ ppm}$	1C
CH (aromatisch)	d	$\delta = 115,7 \text{ ppm}, {}^3J_{\text{C,F}} = 21,5 \text{ Hz}$	2 C
CH (aromatisch)		$\delta = 104,7 \text{ ppm}$	2 C
CH (aromatisch)		$\delta = 100,9 \text{ ppm}$	1C
OCH ₃		$\delta = 56,0 \text{ ppm}$	2C

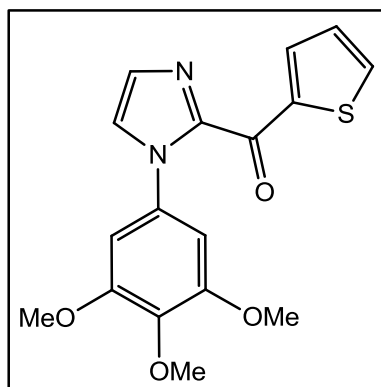
MS:

m/z	326	(85 %, M ⁺)
	311	(30 %)
	297	(46 %)
	123	(100 %)
	95	(40 %)

CHN-Analyse:

Berechnet (x 0,50 mol THF): C 66,66 %, H 4,75 %, N 7,77 %

Gefunden: C 66,48 %, H 4,73 %, N 7,79 %

2-Thienyl[1-(3,4,5-trimethoxyphenyl)-1H-5-imidazolyl]methanon (40)Strukturformel

Molekulargewicht: 344,38 g/mol

Summenformel: C₁₇H₁₆N₂O₄S

Schmelzpunkt: 108 – 110°C

Physikalische Form: amorph

Farbe: braun

Ausbeute: 0,222 g; 32,26 %

Synthese

Die Darstellung erfolgt nach Methode J (siehe Seite 107) aus 2 mmol (0,469 g) der Verbindung **8** und 2,4 mmol (0,352 g) 2-Thiophenoylchlorid. Als Laufmittel wird Toluol/EtOAc (20 + 3) eingesetzt.

¹H-NMR (CDCl₃):

CH (aromatisch)	dd	δ = 8,54 ppm, J = 3,8, J = 1,1 Hz	1 H
CH (aromatisch)	dd	δ = 7,82 ppm, J = 4,9, J = 1,1 Hz	1 H
CH (aromatisch)	m	δ = 7,47 – 7,42 ppm	1 H
CH (aromatisch)	m	δ = 7,37 – 7,34 ppm	2 H
CH (aromatisch)	s	δ = 6,65 ppm	2 H
OCH ₃	s	δ = 4,01 ppm	3 H
OCH ₃	s	δ = 3,95 ppm	6 H

^{13}C -NMR (CDCl_3):

ev. C=O	$\delta = 210,8 \text{ ppm}$	1 C
C_q (aromatisch)	$\delta = 153,7 \text{ ppm}$	3 C
C_q (aromatisch)	$\delta = 143,0 \text{ ppm}$	1 C
C_q (aromatisch)	$\delta = 142,1 \text{ ppm}$	1 C
CH (aromatisch)	$\delta = 136,7 \text{ ppm}$	1 C
C_q (aromatisch)	$\delta = 135,8 \text{ ppm}$	1 C
CH (aromatisch)	$\delta = 134,6 \text{ ppm}$	1 C
CH (aromatisch)	$\delta = 130,0 \text{ ppm}$	1 C
CH (aromatisch)	$\delta = 128,4 \text{ ppm}$	1 C
CH (aromatisch)	$\delta = 127,7 \text{ ppm}$	1 C
CH (aromatisch)	$\delta = 104,1 \text{ ppm}$	2 C
OCH_3	$\delta = 61,4 \text{ ppm}$	1 C
OCH_3	$\delta = 56,7 \text{ ppm}$	2 C

MS:

m/z	344	(53 %, M^+)
	235	(27 %)
	149	(5 %)
	111	(100 %)
	83	(10 %)

CHN-Analyse:

Berechnet (x 0,125 mol Toluol): C 60,21 %, H 4,85 %, N 7,82 %

Gefunden: C 60,21 %, H 4,85 %, N 7,82 %

7.1.10 Allgemeine Beschreibung der Darstellung von 2,5-disubstituierten Imidazol-Derivaten mit „chalkonähnlichem“ Charakter

7.1.10.1 Darstellung von (5-Brom-1-methyl-1H-imidazol)(phenyl)methanon-Derivaten

Zur Darstellung von (5-Brom-1-methyl-1H-imidazol)(phenyl)methanon wird Methode J (siehe Seite 107), wie in Kapitel 6.1.8.2 beschrieben, angewendet. Als Ausgangssubstanz dienen 10 mmol 5-Brom-1-methyl-imidazol. Die Aufreinigung erfolgt durch Extraktion mit 5 % NaHCO₃-Lösung.

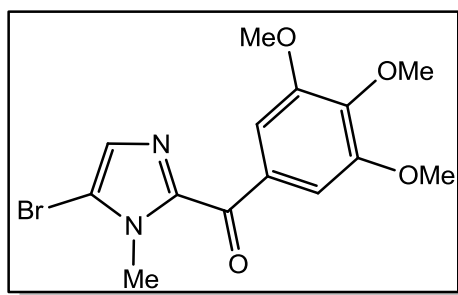
7.1.10.2 Darstellung von (5-Phenyl-1-methyl-1H-imidazol-2-yl)methanon-Derivaten

Zur Darstellung eines (5-Phenyl-1-methyl-1H-imidazol-2-yl)methanon-Derivats wird Methode D (siehe Seite 51), wie in Kapitel 6.1.2.3 beschrieben, angewendet. Als Ausgangssubstanz dienen 2 mmol (5-Brom-1-methyl-imidazolyl)(phenyl)methanon.

7.1.11 Charakterisierung der 2,5-disubstituierten Imidazol-Derivate der 2. Generation

(5-Brom-1-methyl-1H-imidazol-2-yl)(3,4,5-trimethoxyphenyl)methanon (41)

Strukturformel



Molekulargewicht: 355,18 g/mol

Summenformel: C₁₄H₁₅BrN₂O₄

Schmelzpunkt: 114 - 115°C

Physikalische Form: kristallin

Farbe: weiß

Ausbeute: 0,804 g; 45,27 %

Synthese

Die Darstellung erfolgt nach Methode J (siehe Seite 107) aus 10 mmol (1,610 g) 5-Brom-1-methylimidazol und 10,8 mmol (2,491 g) 3,4,5-Trimethoxybenzoylchlorid. Als Laufmittel wird EtOAc eingesetzt. Umkristallisation in 96 % EtOH.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3):

CH (aromatisch)	s	$\delta = 7,60$ ppm	1 H
CH (aromatisch)	s	$\delta = 7,39$ ppm	1 H
CH (aromatisch)	s	$\delta = 7,25$ ppm	1 H
CH ₃	s	$\delta = 4,04$ ppm	3 H
OCH ₃	s	$\delta = 3,93$ ppm	9 H

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3):

C=O	$\delta = 182,4$ ppm	1 C
C _q (aromatisch)	$\delta = 153,7$ ppm	2 C
C _q (aromatisch)	$\delta = 153,1$ ppm	1 C
C _q (aromatisch)	$\delta = 132,0$ ppm	1 C
CH (aromatisch)	$\delta = 130,3$ ppm	1 C
C _q (aromatisch)	$\delta = 123,9$ ppm	1 C
C _q (aromatisch)	$\delta = 112,5$ ppm	1 C
CH (aromatisch)	$\delta = 109,0$ ppm	2 C
OCH ₃	$\delta = 61,3$ ppm	1 C
OCH ₃	$\delta = 56,6$ ppm	2 C
CH ₃	$\delta = 34,9$ ppm	1 C

MS:

m/z	356	(24 %, M ⁺)
	341	(11 %)
	280	(22 %)
	195	(93 %)
	81	(60 %)
	69	(100 %)

CHN-Analyse:

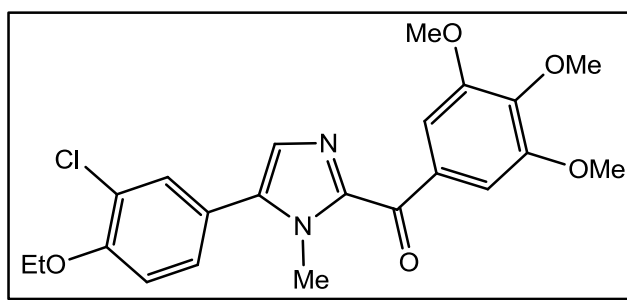
Berechnet: C 47,34 %, H 4,26 %, N 7,89 %

Gefunden: C 50,25 %, H 4,38 %, N 5,81 %

Die gefundenen Werte liegen trotz mehrmaliger Umkristallisation in Ethanol außerhalb der vorgegebenen Grenze.

(5-(3-Chlor-4-ethoxyphenyl)-1-methyl-1H-imidazol-2-yl)(3,4,5-trimethoxyphenyl)methanon(42)

Strukturformel



Molekulargewicht: 430,88 g/mol

Summenformel: C₂₂H₂₃ClN₂O₅

Schmelzpunkt: 145 – 149°C

Physikalische Form: amorph

Farbe: weiß

Ausbeute: 0,808 g; 93,78 %

Synthese

Die Darstellung erfolgt nach Methode D (siehe Seite 51) aus 2 mmol (0,710 g) der Verbindung **41** und 2,4 mmol (0,577 g) 4-Chlor-3-ethoxy-phenylboronsäure. Umkristallisation in EtOAc.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3):

CH (aromatisch)	s	$\delta = 7,65$ ppm	2 H
CH (aromatisch)	m	$\delta = 7,51 - 7,45$ ppm	1 H
CH (aromatisch)	m	$\delta = 7,34 - 7,24$ ppm	2 H
CH (aromatisch)	m	$\delta = 7,08 - 6,98$ ppm	1 H
OCH ₂	q	$\delta = 4,19$ ppm, $J = 6,9$ Hz	2 H
CH ₃ , OCH ₃	m	$\delta = 4,02 - 3,92$ ppm	12 H
CH ₃	t	$\delta = 1,53$ ppm, $J = 7,0$ Hz	3 H

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3):

C=O	$\delta = 183,2$ ppm	1 C
C _q (aromatisch)	$\delta = 155,6$ ppm	1 C
C _q (aromatisch)	$\delta = 153,1$ ppm	2 C
C _q (aromatisch)	$\delta = 144,4$ ppm	1 C
C _q (aromatisch)	$\delta = 143,0$ ppm	1 C
C _q (aromatisch)	$\delta = 138,0$ ppm	1 C
C _q (aromatisch)	$\delta = 132,8$ ppm	1 C
CH (aromatisch)	$\delta = 131,5$ ppm	1 C
CH (aromatisch)	$\delta = 129,2$ ppm	1 C
C _q (aromatisch)	$\delta = 123,8$ ppm	1 C
C _q (aromatisch)	$\delta = 121,9$ ppm	1 C
CH(aromatisch)	$\delta = 113,7$ ppm	1 C
CH(aromatisch)	$\delta = 109,0$ ppm	2 C
CH ₂	$\delta = 65,4$ ppm	2 C
OCH ₃	$\delta = 61,3$ ppm	1 C
OCH ₃	$\delta = 56,7$ ppm	2 C
CH ₃	$\delta = 34,8$ ppm	1 C
CH ₃	$\delta = 15,1$ ppm	1 C

MS:

m/z	430	(100 %, M ⁺)
	195	(11 %)
	81	(39 %)
	69	(65 %)
	43	(27 %)

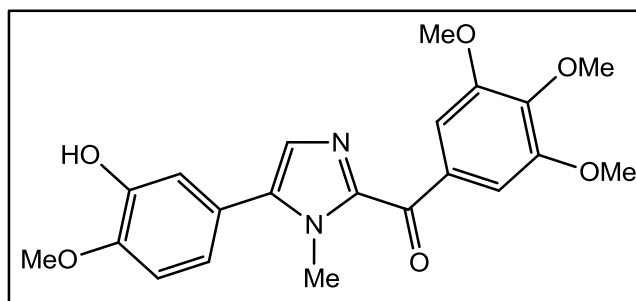
CHN-Analyse:

Berechnet: C 61,32 %, H 5,38 %, N 6,50 %

Gefunden: C 61,49 %, H 5,10 %, N 6,30 %

(5-(3-Hydroxy-4-methoxyphenyl)-1-methyl-1H-imidazol-2-yl)(3,4,5-trimethoxyphenyl)methanon (43)

Strukturformel



Molekulargewicht: 398,41 g/mol

Summenformel: C₂₁H₂₂N₂O₆

Schmelzpunkt: 55 – 60°C

Physikalische Form: kristallin

Farbe: gelb

Ausbeute: 0,713 g; 89,45 %

Synthese:

Die Darstellung erfolgt nach Methode D (siehe Seite 51) aus 2 mmol (0,710 g) der Verbindung **41** und 2,4 mmol [3-(Acetyloxy)-4-methoxyphenyl]-boronsäure. Die Acetylschutzgruppe wird während der

Reaktion durch die Base abgespalten. Das erwünschte Produkt wird erhalten. Als Laufmittel wird EtOAc eingesetzt. Umkristallisation in Aceton.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3):

CH (aromatisch)	s	$\delta = 7,65$ ppm	2 H
CH (aromatisch)	s	$\delta = 7,24$ ppm	1 H
CH (aromatisch)	m	$\delta = 7,05 - 7,01$ ppm	1 H
CH (aromatisch)	s	$\delta = 6,96$ ppm	2 H
OH	s breit	$\delta = 5,92$ ppm	1 H
CH ₃	s	$\delta = 3,98$ ppm	3 H
OCH ₃	s	$\delta = 3,96$ ppm	3 H
OCH ₃	s	$\delta = 3,95$ ppm	6 H
OCH ₃	s	$\delta = 3,94$ ppm	3 H

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3):

C=O	$\delta = 183,2$ ppm	1 C
C _q (aromatisch)	$\delta = 153,1$ ppm	2 C
C _q (aromatisch)	$\delta = 147,8$ ppm	1 C
C _q (aromatisch)	$\delta = 146,3$ ppm	1 C
C _q (aromatisch)	$\delta = 144,1$ ppm	1 C
C _q (aromatisch)	$\delta = 143,0$ ppm	1 C
C _q (aromatisch)	$\delta = 139,3$ ppm	1 C
C _q (aromatisch)	$\delta = 133,0$ ppm	1 C
CH (aromatisch)	$\delta = 129,0$ ppm	1 C
C _q (aromatisch)	$\delta = 122,1$ ppm	1 C
CH (aromatisch)	$\delta = 121,9$ ppm	1 C
CH (aromatisch)	$\delta = 115,9$ ppm	1 C
CH (aromatisch)	$\delta = 111,3$ ppm	1 C
CH (aromatisch)	$\delta = 108,9$ ppm	2 C
OCH ₃	$\delta = 61,3$ ppm	1 C
OCH ₃	$\delta = 56,7$ ppm	2 C
OCH ₃	$\delta = 56,5$ ppm	1 C
CH ₃	$\delta = 34,9$ ppm	1 C

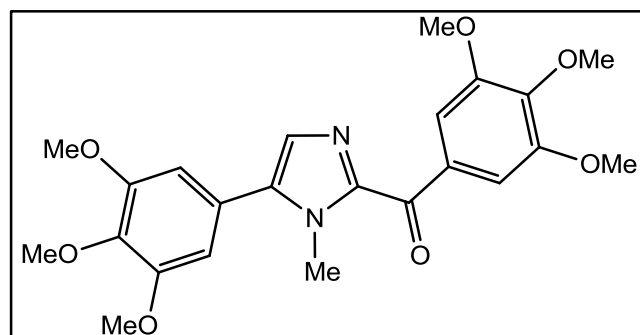
MS:

m/z	398	(88 %, M ⁺)
	383	(44 %)
	369	(29 %)
	353	(37 %)
	280	(21 %)
	121	(41 %)
	111	(35 %)
	97	(59 %)
	83	(64 %)
	57	(100 %)
	43	(92 %)
	41	(56 %)

CHN-Analyse:

Berechnet (x 0,5 mol Aceton): C 63,22 %, H 5,90 %, N 6,55 %

Gefunden: C 63,37 %, H 5,46 %, N 6,45 %

(1-Methyl-5-(3,4,5-trimethoxyphenyl)-1H-imidazol-2-yl)(3,4,5-trimethoxyphenyl)methanon (44)Strukturformel

Molekulargewicht: 442,46 g

Summenformel: C₂₃H₂₆N₂O₇

Schmelzpunkt: 117 – 121°C

Physikalische Form: kristallin

Farbe: gelb

Ausbeute: 0,837 g; 94,56 %

Synthese

Die Darstellung erfolgt nach Methode D (siehe Seite 51) aus 2 mmol (0,710 g) der Verbindung **41** und 2,4 mmol (0,509 g) 3,4,5-Trimethoxyphenylboronsäure. Als Laufmittel wird Toluol/ EtOAc (8 + 2) eingesetzt. Umkristallisation in 96 % EtOH.

¹H-NMR (CDCl₃):

CH (aromatisch)	s	δ = 7,65 ppm	2 H
CH (aromatisch)	s	δ = 7,29 ppm	1 H
CH (aromatisch)	s	δ = 6,65 ppm	2 H
CH ₃	s	δ = 4,00 ppm	3 H
OCH ₃	s	δ = 3,96 ppm	6 H
OCH ₃	s	δ = 3,95 ppm	3 H
OCH ₃	s	δ = 3,92 ppm	3 H
OCH ₃	s	δ = 3,92 ppm	6 H

¹³C-NMR (CDCl₃):

C=O	δ = 182,9 ppm	1 C
C _q (aromatisch)	δ = 154,0 ppm	2 C
C _q (aromatisch)	δ = 153,2 ppm	2 C
C _q (aromatisch)	δ = 143,8 ppm	1 C
C _q (aromatisch)	δ = 143,1 ppm	1 C
C _q (aromatisch)	δ = 139,5 ppm	1 C
C _q (aromatisch)	δ = 139,4 ppm	1 C
C _q (aromatisch)	δ = 132,5 ppm	1 C
CH (aromatisch)	δ = 128,3 ppm	1 C
C _q (aromatisch)	δ = 124,1 ppm	1 C

CH (aromatisch)	$\delta = 109,0$ ppm	2 C
CH (aromatisch)	$\delta = 107,2$ ppm	2 C
OCH ₃	$\delta = 61,4$ ppm	1 C
OCH ₃	$\delta = 61,4$ ppm	1 C
OCH ₃	$\delta = 56,8$ ppm	2 C
OCH ₃	$\delta = 56,7$ ppm	2 C
CH ₃	$\delta = 35,0$ ppm	1 C

MS:

m/z	442	(100 %, M ⁺)
	427	(45 %)
	353	(34 %)
	121	(34 %)
	81	(61 %)
	69	(98 %)

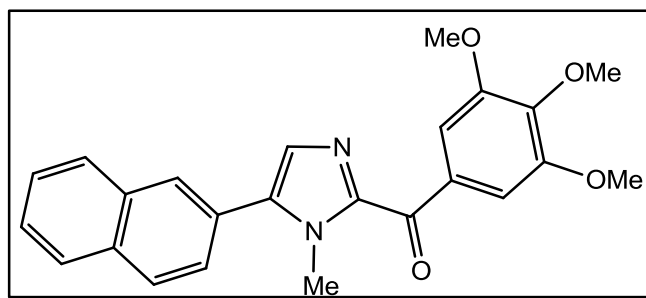
CHN-Analyse:

Berechnet: C 62,43 %, H 5,92 %, N 6,33 %

Gefunden: C 62,42 %, H 5,75 %, N 6,26 %

(1-Methyl-5-(naphtha-2-yl)-1H-imidazol-2-yl) (3,4,5-trimethoxyphenyl)methanon (45)

Strukturformel



Molekulargewicht: 402,44 g/mol

Summenformel: C₂₄H₂₂N₂O₄

Schmelzpunkt: 149 – 153°C

Physikalische Form: kristallin

Farbe: weiß

Ausbeute: 0,734 g; 91,53 %

Synthese

Die Darstellung erfolgt nach Methode D (siehe Seite 51) aus 2 mmol (0,710 g) der Verbindung **41** und 2,4 mmol (0,413 g) 2-Naphthylboronsäure. Als Laufmittel wird Toluol/EtOAc (8 + 2) eingesetzt. Umkristallisation in Aceton.

¹H-NMR (CDCl₃):

CH (aromatisch)	m	δ = 8,05 – 7,86 ppm	4 H
CH (aromatisch)	s	δ = 7,66 ppm	2 H
CH (aromatisch)	m	δ = 7,64 – 7,49 ppm	3 H
CH (aromatisch)	s	δ = 7,45 ppm	1 H
CH ₃	s	δ = 4,06 ppm	3 H
OCH ₃	s	δ = 3,98 ppm	6 H
OCH ₃	s	δ = 3,96 ppm	3 H

¹³C-NMR (CDCl₃):

C=O	δ = 182,5 ppm	1 C
C _q (aromatisch)	δ = 153,2 ppm	2 C
C _q (aromatisch)	δ = 143,5 ppm	1 C
C _q (aromatisch)	δ = 143,3 ppm	1 C
C _q (aromatisch)	δ = 139,3 ppm	1 C
C _q (aromatisch)	δ = 133,7 ppm	1 C
C _q (aromatisch)	δ = 133,5 ppm	1 C
C _q (aromatisch)	δ = 132,2 ppm	1 C
CH (aromatisch)	δ = 129,5 ppm	1 C
CH (aromatisch)	δ = 129,3 ppm	1 C
CH (aromatisch)	δ = 128,7 ppm	1 C

CH (aromatisch)	$\delta = 128,3$ ppm	1 C
CH (aromatisch)	$\delta = 127,9$ ppm	1 C
CH (aromatisch)	$\delta = 127,8$ ppm	1 C
CH (aromatisch)	$\delta = 127,5$ ppm	1 C
CH (aromatisch)	$\delta = 126,7$ ppm	1 C
C _q (aromatisch)	$\delta = 125,6$ ppm	1 C
CH (aromatisch)	$\delta = 109,0$ ppm	2 C
OCH ₃	$\delta = 61,4$ ppm	1 C
OCH ₃	$\delta = 56,7$ ppm	2 C
CH ₃	$\delta = 35,2$ ppm	1 C

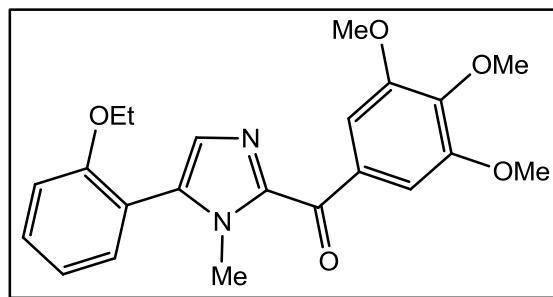
MS:

m/z	402	(100 %, M ⁺)
	387	(46 %)
	373	(27 %)
	235	(19 %)
	81	(34 %)
	69	(47 %)

CHN-Analyse:

Berechnet (x 0,25 mol Aceton): C 71,29 %, H 5,68 %, N 6,72 %

Gefunden: C 70,99 %, H 5,36 %, N 6,69 %

(5-(2-Ethoxyphenyl)-1H-imidazol-2-yl)(3,4,5-trimethoxyphenyl)methanon (46)Strukturformel

Molekulargewicht: 396,44 g/mol

Summenformel: C₂₂H₂₄N₂O₅

Schmelzpunkt: 119 – 120°C

Physikalische Form: kristallin

Farbe: weiß

Ausbeute: 0,732 g; 92,36 %

Synthese:

Die Darstellung erfolgt nach Methode D (siehe Seite 51) aus 2 mmol (0,710 g) der Verbindung **41** und 2,4 mmol (0,398 g) 2-Ethoxy-phenylboronsäure. Umkristallisation in 96 % EtOH.

¹H-NMR (CDCl₃):

CH (aromatisch)	s	δ = 7,68 ppm	2 H
CH (aromatisch)	m	δ = 7,52 – 7,39 ppm	1 H
CH (aromatisch)	m	δ = 7,36 – 7,24 ppm	2 H
CH (aromatisch)	m	δ = 7,15 – 6,97 ppm	2 H
OCH ₂	q	δ = 4,11 ppm, J = 6,9 Hz	2 H
OCH ₃	s	δ = 3,96 ppm	6 H
OCH ₃	s	δ = 3,95 ppm	3 H
CH ₃	s	δ = 3,87 ppm	3 H
CH ₃	t	δ = 1,38 ppm, J = 6,9 Hz	3 H

^{13}C -NMR (CDCl_3):

C=O	$\delta = 182,9$ ppm	1 C
ev. C _q (aromatisch)	$\delta = 171,9$ ppm	1 C
C _q (aromatisch)	$\delta = 157,2$ ppm	2 C
C _q (aromatisch)	$\delta = 153,1$ ppm	2 C
C _q (aromatisch)	$\delta = 137,0$ ppm	1 C
C _q (aromatisch)	$\delta = 132,9$ ppm	1 C
CH (aromatisch)	$\delta = 132,6$ ppm	1 C
CH (aromatisch)	$\delta = 131,6$ ppm	1 C
CH (aromatisch)	$\delta = 129,2$ ppm	1 C
CH (aromatisch)	$\delta = 121,2$ ppm	1 C
C _q (aromatisch)	$\delta = 117,9$ ppm	1 C
CH (aromatisch)	$\delta = 112,4$ ppm	1 C
CH (aromatisch)	$\delta = 109,0$ ppm	2 C
OCH ₂	$\delta = 64,3$ ppm	1 C
OCH ₃	$\delta = 61,3$ ppm	1 C
OCH ₃	$\delta = 56,7$ ppm	2 C
OCH ₃	$\delta = 35,0$ ppm	1 C
CH ₃	$\delta = 15,1$ ppm	1 C

MS:

m/z	396	(76 %, M ⁺)
	381	(50 %)
	277	(36 %)
	97	(30 %)
	81	(63 %)
	69	(100 %)
	41	(54 %)

CHN-Analyse:

Berechnet: C 66,65 %, H 6,10 %, N 7,07 %

Gefunden: C 66,50 %, H 5,92 %, N 7,01 %

7.1.12 Allgemeine Beschreibung der Darstellung von 2,5-disubstituierten Thiophen-Derivaten mit „chalkonähnlichem“ Charakter

7.1.12.1 Darstellung eines 2-Benzoyl-2-bromthiophens

Methode K

Zu einer Suspension von 22 mmol AlCl_3 in 10 ml CH_2Cl_2 werden bei $10^\circ - 20^\circ\text{C}$ 22 mmol des entsprechenden Benzoylchlorids portionsweise zugegeben. Nach zehn minütigem Rühren wird der Ansatz auf $0^\circ - 5^\circ\text{C}$ abgekühlt und 20 mmol des 2-Brom-Thiophens zugegeben. Die Reaktionslösung wird für eine Stunde bei 15°C gerührt und mit 2N HCl-Lösung und EtOAc extrahiert. Die organische Phase wird getrocknet und einrotiert. Der resultierende Feststoff wird durch Umkristallisation aufgereinigt.

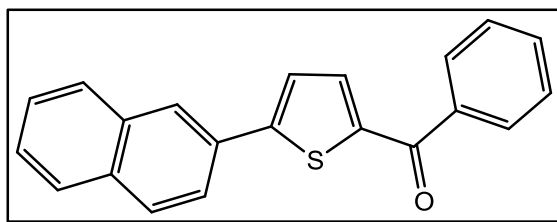
7.1.12.2 Darstellung der 2-Benzoyl-5-phenylthiophen – Derivate

Zur Darstellung der 2-Benzoyl-5-phenylthiophen – Derivate wird Methode D (siehe Seite 51), wie in Kapitel 6.1.2.3 beschrieben, angewendet. Als Ausgangssubstanz dient 2-Benzoyl-2-bromthiophen. Die Reaktionsdauer wird hier auf sechs Stunden reduziert.

7.1.13 Charakterisierung der 2,5-disubstituierten Thiophen-Derivate

[5-(2-Naphthyl)-2-thienyl](phenyl)methanon (47)

Strukturformel



Molekulargewicht: 314,40 g/mol

Summenformel: C₂₁H₁₄OS

Schmelzpunkt: 141 – 145°C

Physikalische Form: amorph

Farbe: gelb

Ausbeute: 0,556 g; 88,45 %

Synthese:

Die Darstellung erfolgt nach Methode D (siehe Seite 51) aus 2 mmol (0,534 g) 2-Benzoyl-thiophen und 2,4 mmol (0,413 g) 2-Naphthylboronsäure. Umkristallisation in EtOAc.

¹H-NMR (*d*₆-DMSO):

CH (aromatisch)	s	δ = 8,42 ppm	1 H
CH (aromatisch)	m	δ = 8,09 – 7,81 ppm	7 H
CH (aromatisch)	m	δ = 7,81 – 7,51 ppm	6 H

¹³C-NMR (*d*₆-DMSO):

C=O	δ = 187,0 ppm	1 C
C _q (aromatisch)	δ = 152,2 ppm	1 C
C _q (aromatisch)	δ = 141,6 ppm	1 C
C _q (aromatisch)	δ = 137,4 ppm	1 C
CH (aromatisch)	δ = 136,9 ppm	1 C
C _q (aromatisch)	δ = 133,1 ppm	2 C
CH (aromatisch)	δ = 132,5 ppm	1 C
C _q (aromatisch)	δ = 130,0 ppm	1 C
CH (aromatisch)	δ = 129,0 ppm	1 C
CH (aromatisch)	δ = 128,8 ppm	2 C
CH (aromatisch)	δ = 128,7 ppm	2 C
CH (aromatisch)	δ = 128,4 ppm	1 C
CH (aromatisch)	δ = 127,7 ppm	1 C
CH (aromatisch)	δ = 127,0 ppm	2 C
CH (aromatisch)	δ = 125,6 ppm	1 C
CH (aromatisch)	δ = 125,1 ppm	1 C

CH (aromatisch)	$\delta = 123,8$ ppm	1 C
-----------------	----------------------	-----

MS:

m/z	314	(27 %, M ⁺)
	277	(100 %)
	237	(22 %)
	199	(26 %)
	183	(24 %)
	165	(24 %)
	152	(21 %)
	77	(79 %)
	51	(74 %)

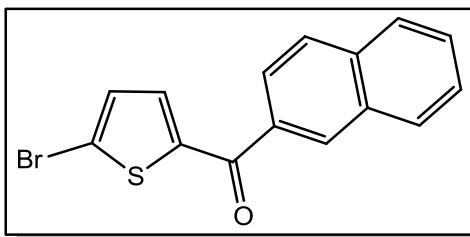
CHN-Analyse:

Berechnet: C 80,22 %, H 4,49 %

Gefunden: C 79,95 %, H 4,17 %

(5-Brom-2-thienyl)(2-naphthyl)methanon (48)

Strukturformel



Molekulargewicht: 317,20 g/mol

Summenformel: C₁₅H₉BrOS

Schmelzpunkt: 93 – 97°C

Physikalische Form: kristallin

Farbe: braun

Ausbeute: 5,313 g; 83,75 %

Synthese:

Die Darstellung erfolgt nach Methode K (siehe Seite 129) aus 22 mmol (3,093 g) 2-Naphthoylchlorid.
Umkristallisation in EtOAc.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3):

CH (aromatisch)	s	$\delta = 8,35$ ppm	1 H
CH (aromatisch)	m	$\delta = 8,01 - 7,84$ ppm	4 H
CH (aromatisch)	m	$\delta = 7,68 - 7,52$ ppm	2 H
CH (aromatisch)	AB - System	$\delta = 7,46$ ppm, A-Teil, $J_{AB} = 4,0$ Hz	1 H
CH (aromatisch)	AB - System	$\delta = 7,16$ ppm, B-Teil, $J_{AB} = 4,0$ Hz	1 H

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3):

C=O	$\delta = 187,1$ ppm	1 C
C _q (aromatisch)	$\delta = 145,4$ ppm	1 C
C _q (aromatisch)	$\delta = 135,4$ ppm	1 C
CH(aromatisch)	$\delta = 135,1$ ppm	1 C
C _q (aromatisch)	$\delta = 134,8$ ppm	1 C
C _q (aromatisch)	$\delta = 132,4$ ppm	1 C
CH(aromatisch)	$\delta = 131,3$ ppm	1 C
CH(aromatisch)	$\delta = 130,6$ ppm	1 C
CH(aromatisch)	$\delta = 129,5$ ppm	1 C
CH(aromatisch)	$\delta = 128,8$ ppm	1 C
CH(aromatisch)	$\delta = 128,5$ ppm	1 C
CH(aromatisch)	$\delta = 128,0$ ppm	1 C
CH(aromatisch)	$\delta = 127,1$ ppm	1 C
CH(aromatisch)	$\delta = 125,2$ ppm	1 C
C _q (aromatisch)	$\delta = 123,3$ ppm	1 C

MS:

m/z	318	(52 %, M ⁺)
-----	-----	-------------------------

	237	(53 %)
	191	(19 %)
	155	(72 %)
	127	(100 %)

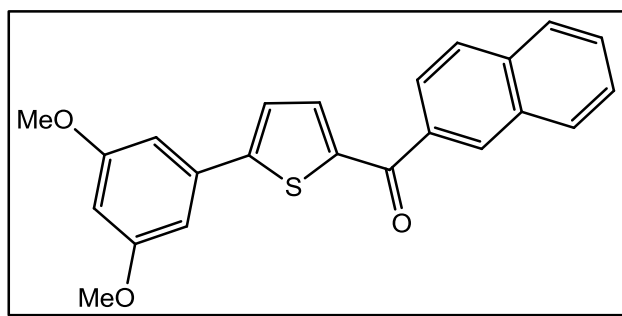
CHN-Analyse:

Berechnet: C 56,80 %, H 2,86 %

Gefunden: C 56,68 %, H 2,71 %

[5-(3,4-Dimethoxyphenyl)-2-thienyl](2-naphthyl)methanon (49)

Strukturformel



Molekulargewicht: 374,45 g/mol

Summenformel: C₂₃H₁₈O₃S

Schmelzpunkt: 105 – 110°C

Physikalische Form: kristallin

Farbe: orange

Ausbeute: 0,670 g; 89,46 %

Synthese:

Die Darstellung erfolgt nach Methode D (siehe Seite 51) aus 2 mmol (0,578 g) der Verbindung **48** und 2,4 mmol (0,437 g) 3,4-Dimethoxy-phenylboronsäure. Umkristallisation in 70 % EtOH.

¹H-NMR (CDCl₃):

CH (aromatisch)	s	δ = 8,41 ppm	1 H
CH (aromatisch)	m	δ = 7,99 – 7,92 ppm	3 H
CH (aromatisch)	m	δ = 7,69 – 7,56 ppm	3 H
CH (aromatisch)	m	δ = 7,44 – 7,38 ppm	1 H
CH (aromatisch)	m	δ = 7,36 – 7,27 ppm	2 H
CH (aromatisch)	m	δ = 7,22 – 7,13 ppm	1 H
CH (aromatisch)	m	δ = 6,98 – 6,88 ppm	1 H
OCH ₃	s	δ = 3,96 ppm	3 H
OCH ₃	s	δ = 3,94 ppm	3 H

¹³C-NMR (CDCl₃):

C=O	δ = 188,3 ppm	1 C
C _q (aromatisch)	δ = 154,0 ppm	1 C
C _q (aromatisch)	δ = 150,6 ppm	1 C
C _q (aromatisch)	δ = 149,8 ppm	1 C
C _q (aromatisch)	δ = 142,0 ppm	1 C
CH(aromatisch)	δ = 136,5 ppm	1 C
C _q (aromatisch)	δ = 135,9 ppm	1 C
C _q (aromatisch)	δ = 135,5 ppm	1 C
C _q (aromatisch)	δ = 132,8 ppm	1 C
CH(aromatisch)	δ = 130,7 ppm	1 C
CH(aromatisch)	δ = 129,7 ppm	1 C
CH(aromatisch)	δ = 128,8 ppm	1 C
CH(aromatisch)	δ = 128,5 ppm	1 C
CH(aromatisch)	δ = 128,3 ppm	1 C
CH(aromatisch)	δ = 127,3 ppm	1 C
C _q (aromatisch)	δ = 126,8 ppm	1 C
CH(aromatisch)	δ = 125,8 ppm	1 C
CH(aromatisch)	δ = 123,5 ppm	1 C
CH(aromatisch)	δ = 119,7 ppm	1 C
CH(aromatisch)	δ = 112,0 ppm	1 C
CH(aromatisch)	δ = 110,0 ppm	1 C

OCH ₃	$\delta = 56,5$ ppm	2 C
------------------	---------------------	-----

MS:

m/z	374	(12 %, M ⁺)
	326	(100 %)
	311	(15 %)
	293	(16 %)
	183	(12 %)
	155	(14 %)

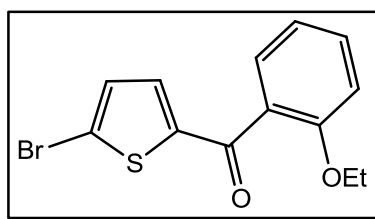
CHN-Analyse:

Berechnet (x 0,5 mol H₂O): C 72,04 %, H 4,99 %

Gefunden: C 72,31 %, H 4,54 %

(5-Brom-2-thienyl)(2-ethoxyphenyl)methanon (50)

Strukturformel



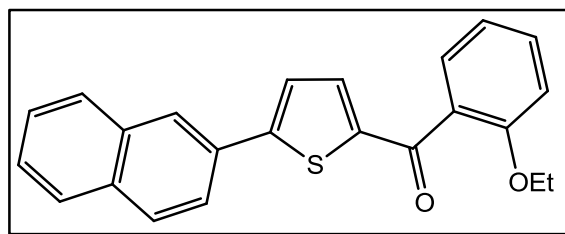
Molekulargewicht: 311,19 g/mol

Summenformel: C₁₃H₁₁BrO₂S

Synthese

Die Darstellung erfolgt nach Methode K (siehe Seite 129) aus 22 mmol (4,062 g) 2-Ethoxybenzoylchlorid.

Verbindung **50** wurde direkt als Rohprodukt weiterverarbeitet.

(2-Ethoxyphenyl)[5-(2-naphthyl)-2-thienyl]methanon (51)Strukturformel

Molekulargewicht: 358,45 g/mol

Summenformel: C₂₃H₁₈O₂S

Schmelzpunkt: 83 -87°C

Physikalische Form: Pulver

Farbe: gelb

Ausbeute: 0,664 g; 92,65 %

Synthese

Die Darstellung erfolgt nach Methode D (siehe Seite 51) aus 2 mmol (0,622 g) der Verbindung **50** und 2,4 mmol (0,412 g) 2-Naphthylboronsäure. Als Laufmittel wird EtOAc/Petrolether (2 + 8) eingesetzt. Umkristallisation in Aceton.

¹H-NMR (CDCl₃):

CH (aromatisch)	m	δ = 8,18 – 8,12 ppm	1 H
CH (aromatisch)	m	δ = 7,93 – 7,72 ppm	4 H
CH (aromatisch)	m	δ = 7,56 – 7,39 ppm	6 H
CH (aromatisch)	m	δ = 7,09 – 6,96 ppm	2 H
OCH ₂	q	δ = 4,08 ppm, J = 7,0 Hz	2 H
CH ₃	t	δ = 1,29 ppm, J = 7,0 Hz	3 H

¹³C-NMR (CDCl₃):

ev. C=O	δ = 183,0 ppm	1 C
C _q (aromatisch)	δ = 156,9 ppm	1 C
C _q (aromatisch)	δ = 153,5 ppm	1 C

CH (aromatisch)	$\delta = 136,4$ ppm	1 C
C _q (aromatisch)	$\delta = 133,9$ ppm	1 C
C _q (aromatisch)	$\delta = 133,8$ ppm	2 C
CH (aromatisch)	$\delta = 132,2$ ppm	1 C
C _q (aromatisch)	$\delta = 131,3$ ppm	1 C
CH (aromatisch)	$\delta = 129,7$ ppm	1 C
C _q (aromatisch)	$\delta = 129,5$ ppm	1 C
CH (aromatisch)	$\delta = 129,3$ ppm	1 C
CH (aromatisch)	$\delta = 128,8$ ppm	1 C
CH (aromatisch)	$\delta = 128,2$ ppm	1 C
CH (aromatisch)	$\delta = 127,3$ ppm	1 C
CH (aromatisch)	$\delta = 127,2$ ppm	1 C
CH (aromatisch)	$\delta = 125,7$ ppm	1 C
CH (aromatisch)	$\delta = 124,5$ ppm	2 C
CH (aromatisch)	$\delta = 120,7$ ppm	1 C
CH (aromatisch)	$\delta = 113,2$ ppm	1 C
C _q (OCH ₂)	$\delta = 64,8$ ppm	1 C
CH ₃	$\delta = 15,0$ ppm	1 C

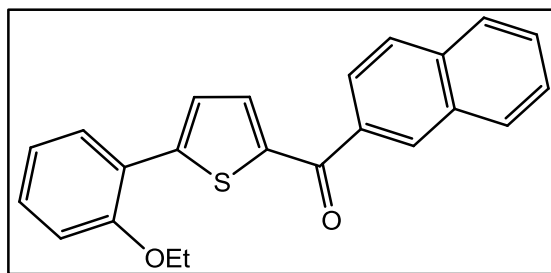
MS:

m/z	358	(66 %, M ⁺)
	325	(100 %)
	237	(38 %)
	210	(74 %)
	165	(97 %)
	121	(40 %)

CHN-Analyse:

Berechnet: C 77,07 %, H 5,06 %

Gefunden: C 76,92 %, H 4,89 %

[5-(2-Ethoxyphenyl)-2-thienyl](2-naphthyl)methanon (52)Strukturformel

Molekulargewicht: 358,45 g/mol

Summenformel: C₂₃H₁₈O₂S

Schmelzpunkt: 109 – 113°C

Physikalische Form: kristallin

Farbe: gelb

Ausbeute: 0,510 g; 71,14 %

Synthese

Die Darstellung erfolgt nach Methode D (siehe Seite 51) aus 2 mmol (0,634 g) der Verbindung **48** und 2,4 mmol (0,398 g) 2-Ethoxyphenylboronsäure. Als Laufmittel wird EtOAc/Petrolether (2 + 8) eingesetzt. Umkristallisation in 96 % EtOH.

¹H-NMR (CDCl₃):

CH (aromatisch)	s	δ = 8,42 ppm	1 H
CH (aromatisch)	m	δ = 8,01 – 7,87 ppm	4 H
CH (aromatisch)	m	δ = 7,79 – 7,67 ppm	2 H
CH (aromatisch)	m	δ = 7,65 – 7,53 ppm	3 H
CH (aromatisch)	m	δ = 7,39 – 7,26 ppm	1 H
CH (aromatisch)	m	δ = 7,10 – 6,95 ppm	2 H
OCH ₂	q	δ = 4,22 ppm, J = 7,0 Hz	2 H
CH ₃	t	δ = 1,57 ppm, J = 7,0 Hz	3 H

¹³C-NMR (CDCl₃):

C=O	δ = 188,8 ppm	1 C
C _q (aromatisch)	δ = 155,9 ppm	1 C
C _q (aromatisch)	δ = 149,2 ppm	1 C
C _q (aromatisch)	δ = 142,6 ppm	1 C
C _q (aromatisch)	δ = 136,3 ppm	1 C
C _q (aromatisch)	δ = 135,5 ppm	1 C
CH (aromatisch)	δ = 135,3 ppm	1 C
C _q (aromatisch)	δ = 132,8 ppm	1 C
CH (aromatisch)	δ = 130,7 ppm	1 C
CH (aromatisch)	δ = 130,4 ppm	1 C
CH (aromatisch)	δ = 129,7 ppm	1 C
CH (aromatisch)	δ = 129,0 ppm	1 C
CH (aromatisch)	δ = 128,7 ppm	1 C
CH (aromatisch)	δ = 128,4 ppm	1 C
CH (aromatisch)	δ = 128,3 ppm	1 C
CH (aromatisch)	δ = 127,2 ppm	1 C
CH (aromatisch)	δ = 126,1 ppm	1 C
CH (aromatisch)	δ = 125,9 ppm	1 C
C _q (aromatisch)	δ = 122,7 ppm	1 C
CH (aromatisch)	δ = 121,3 ppm	1 C
CH (aromatisch)	δ = 113,0 ppm	1 C
C _q (OCH ₂)	δ = 65,0 ppm	1 C
CH ₃	δ = 15,3 ppm	1 C

MS:

m/z	358	(68 %, M ⁺)
	203	(31 %)
	155	(75 %)
	151	(19 %)
	127	(100 %)

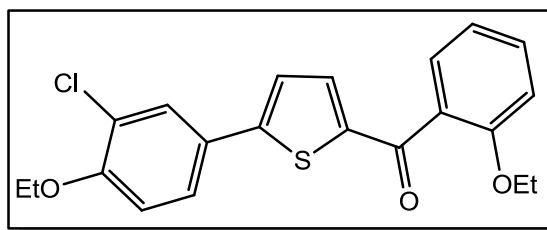
CHN-Analyse:

Berechnet (x 0,125mol H₂O): C 76,59 %, H 5,10 %

Gefunden: C 76,58 %, H 4,79 %

(5-(3-Chlor-4-ethoxyphenyl)thiophen-2-yl)(2-ethoxyphenyl)methanon (53)

Strukturformel



Molekulargewicht: 386,89 g/mol

Summenformel: C₂₁H₁₉ClO₃S

Schmelzpunkt: 128 – 132°C

Physikalische Form: kristallin

Farbe: orange

Ausbeute: 0,577 g; 74,56 %

Synthese

Die Darstellung erfolgt nach Methode D (siehe Seite 51) aus 2 mmol (0,622 g) der Verbindung **50** und 2,4 mmol (0,481 g) 3-Chlor-4-ethoxy-phenylboronsäure. Als Laufmittel wird Toluol/EtOAc (20 + 1) eingesetzt. Umkristallisation in EtOAc.

¹H-NMR (CDCl₃):

CH (aromatisch)	m	δ = 7,71 – 7,65 ppm	1 H
CH (aromatisch)	m	δ = 7,55 – 7,37 ppm	4 H
CH (aromatisch)	m	δ = 7,23 – 7,13 ppm	1 H
CH (aromatisch)	m	δ = 7,09 – 6,89 ppm	3 H
OCH ₂	q	δ = 4,15 ppm, J = 7,0 Hz	2 H
OCH ₂	q	δ = 4,06 ppm, J = 7,0 Hz	2 H
CH ₃	t	δ = 1,49 ppm, J = 7,0 Hz	3 H

CH ₃	t	$\delta = 1,28 \text{ ppm}, J = 7,0 \text{ Hz}$	3 H
-----------------	---	---	-----

¹³C-NMR (CDCl₃):

C=O	$\delta = 188,4 \text{ ppm}$	1 C
C _q (aromatisch)	$\delta = 156,8 \text{ ppm}$	1 C
C _q (aromatisch)	$\delta = 155,5 \text{ ppm}$	1 C
C _q (aromatisch)	$\delta = 152,0 \text{ ppm}$	1 C
C _q (aromatisch)	$\delta = 143,6 \text{ ppm}$	1 C
CH (aromatisch)	$\delta = 136,4 \text{ ppm}$	1 C
CH (aromatisch)	$\delta = 132,2 \text{ ppm}$	1 C
CH (aromatisch)	$\delta = 129,7 \text{ ppm}$	1 C
C _q (aromatisch)	$\delta = 129,4 \text{ ppm}$	1 C
CH (aromatisch)	$\delta = 128,4 \text{ ppm}$	1 C
C _q (aromatisch)	$\delta = 127,3 \text{ ppm}$	1 C
CH (aromatisch)	$\delta = 126,2 \text{ ppm}$	1 C
C _q (aromatisch)	$\delta = 123,9 \text{ ppm}$	1 C
CH (aromatisch)	$\delta = 123,7 \text{ ppm}$	1 C
CH (aromatisch)	$\delta = 120,7 \text{ ppm}$	1 C
CH (aromatisch)	$\delta = 113,8 \text{ ppm}$	1 C
CH (aromatisch)	$\delta = 113,2 \text{ ppm}$	1 C
OCH ₂	$\delta = 65,3 \text{ ppm}$	1 C
OCH ₂	$\delta = 64,7 \text{ ppm}$	1 C
CH ₃	$\delta = 15,0 \text{ ppm}$	2 C

MS:

m/z	386	(23 %, M ⁺)
	353	(38 %)
	195	(81 %)
	121	(50 %)
	81	(57 %)
	69	(100 %)

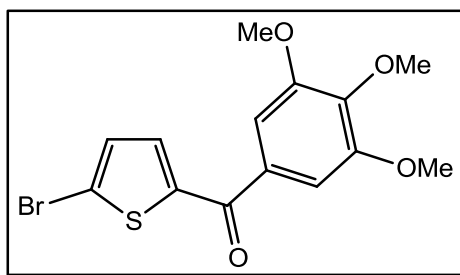
CHN-Analyse:

Berechnet: C 65,19 %, H 4,95 %

Gefunden: C 64,78 %, H 4,66 %

(5-Brom-2-thienyl)(3,4,5-trimethoxyphenyl)methanon (54) (Kato et al 2008)

Strukturformel



Molekulargewicht: 357,23 g/mol

Summenformel: C₁₄H₁₃BrO₄S

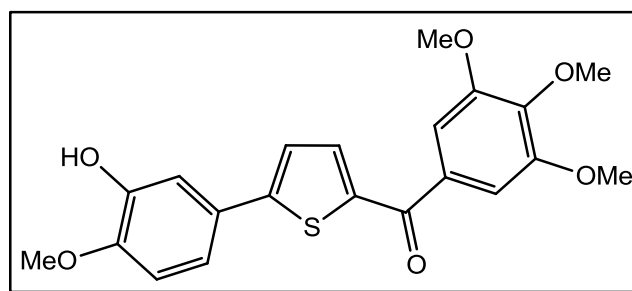
Synthese

Die Darstellung erfolgt nach Methode K (siehe Seite 129) aus 22 mmol (5,074 g) 3,4,5-Trimethoxybenzoylchlorid.

Verbindung **54** wurde direkt als Rohprodukt weiterverarbeitet.

[5-(3-Hydroxy-4-methoxyphenyl)-2-thienyl](3,4,5-trimethoxyphenyl)methanon (55)

Strukturformel



Molekulargewicht: 400,44 g/mol

Summenformel: C₂₁H₂₀O₆S

Schmelzpunkt: 147 – 150°C

Physikalische Form: kristallin

Farbe: gelb

Ausbeute: 37,67 %

Synthese

Die Darstellung erfolgt nach Methode D (siehe Seite 51) aus 2 mmol (0,714 g) der Verbindung **54** und 2,4 mmol [3-(Acetyloxy)-4-methoxyphenyl]-boronsäure. Die Acetylschutzgruppe wird während der Reaktion durch die Base abgespalten. Das erwünschte Produkt wird erhalten. Umkristallisation in 96 % EtOH.

¹H-NMR (CDCl₃):

CH (aromatisch)	d	δ = 7,64 ppm, J = 3,9 Hz	1 H
CH (aromatisch)	m	δ = 7,29 – 7,12 ppm	5 H
CH (aromatisch)	m	δ = 6,96 – 6,85 ppm	1 H
OH	s breit	δ = 5,74 ppm	1 H
OCH ₃	s	δ = 3,95 ppm	6 H
OCH ₃	s	δ = 3,93 ppm	6 H

¹³C-NMR (CDCl₃):

C=O	δ = 187,3 ppm	1 C
C _q (aromatisch)	δ = 153,6 ppm	1 C
C _q (aromatisch)	δ = 153,4 ppm	2 C
C _q (aromatisch)	δ = 148,0 ppm	1 C
C _q (aromatisch)	δ = 146,4 ppm	2 C
C _q (aromatisch)	δ = 141,7 ppm	1 C
CH (aromatisch)	δ = 136,1 ppm	1 C
C _q (aromatisch)	δ = 133,8 ppm	1 C
C _q (aromatisch)	δ = 127,3 ppm	1 C
CH (aromatisch)	δ = 123,5 ppm	1 C
CH (aromatisch)	δ = 119,0 ppm	1 C

CH (aromatisch)	$\delta = 112,9$ ppm	1 C
CH (aromatisch)	$\delta = 111,4$ ppm	1 C
CH (aromatisch)	$\delta = 107,2$ ppm	2 C
OCH ₃	$\delta = 61,4$ ppm	1 C
OCH ₃	$\delta = 56,8$ ppm	2 C
OCH ₃	$\delta = 56,5$ ppm	1 C

MS:

m/z	400	(100 %, M ⁺)
	385	(22 %)
	357	(22 %)
	262	(28 %)
	233	(27 %)
	183	(36 %)

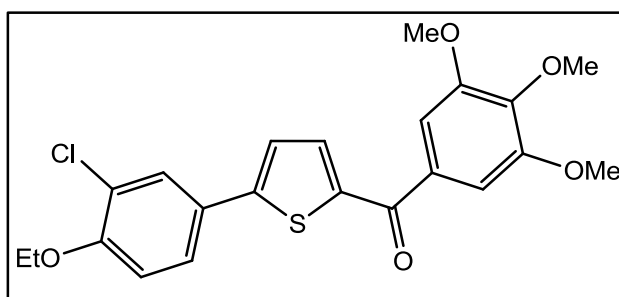
CHN-Analyse:

Berechnet (x 0,2 mol H₂O): C 62,43 %, H 5,09 %

Gefunden: C 62,44 %, H 4,80 %

(5-(3-Chlor-4-ethoxyphenyl)thiophen-2-yl)(3,4,5-trimethoxyphenyl)methanon (56)

Strukturformel



Molekulargewicht: 432,92 g/mol

Summenformel: C₂₂H₂₁ClO₅S

Schmelzpunkt: 158 – 160°C

Physikalische Form: kristallin

Farbe: gelb

Ausbeute: 0,600 g; 69,25 %

Synthese

Die Darstellung erfolgt nach Methode D (siehe Seite 51) aus 2 mmol (0,714 g) der Verbindung **54** und 2,4 mmol (0,481 g) 3-Chlor-4-ethoxy-phenylboronsäure. Umkristallisation in EtOAc.

¹H-NMR (CDCl₃):

CH (aromatisch)	m	δ = 7,72 – 6,68 ppm	1 H
CH (aromatisch)	m	δ = 7,67 – 7,61 ppm	1 H
CH (aromatisch)	m	δ = 7,57 – 7,46 ppm	1 H
CH (aromatisch)	m	δ = 7,43 – 7,35 ppm	1 H
CH (aromatisch)	s	δ = 7,14 ppm	2 H
CH (aromatisch)	m	δ = 7,02 – 6,90 ppm	1 H
OCH ₂	q	δ = 4,16 ppm, J = 7,0 Hz	2 H
OCH ₃	s	δ = 3,95 ppm	3 H
OCH ₃	s	δ = 3,93 ppm	6 H
CH ₃	t	δ = 1,50 ppm, J = 7,0 Hz	3 H

¹³C-NMR (CDCl₃):

C=O	δ = 187,2 ppm	1 C
C _q (aromatisch)	δ = 155,6 ppm	1 C
C _q (aromatisch)	δ = 153,5 ppm	2 C
C _q (aromatisch)	δ = 152,0 ppm	1 C
C _q (aromatisch)	δ = 142,2 ppm	1 C
CH (aromatisch)	δ = 136,0 ppm	1 C
C _q (aromatisch)	δ = 133,6 ppm	2 C
CH (aromatisch)	δ = 128,4 ppm	1 C
C _q (aromatisch)	δ = 127,1 ppm	1 C

CH (aromatisch)	$\delta = 126,2$ ppm	1 C
C _q (aromatisch)	$\delta = 124,0$ ppm	1 C
CH (aromatisch)	$\delta = 123,8$ ppm	1 C
CH (aromatisch)	$\delta = 113,9$ ppm	1 C
CH (aromatisch)	$\delta = 107,2$ ppm	2 C
OCH ₂	$\delta = 65,4$ ppm	1 C
OCH ₃	$\delta = 61,4$ ppm	1 C
OCH ₃	$\delta = 56,8$ ppm	2 C
CH ₃	$\delta = 15,1$ ppm	1 C

MS:

m/z	434	(13 %, M ⁺)
	432	(34 %)
	398	(52 %)
	195	(30 %)
	81	(63 %)
	69	(100 %)

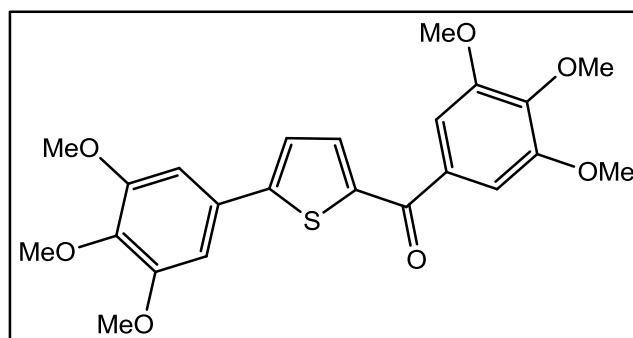
CHN-Analyse:

Berechnet: C 61,04 %, H 4,89 %

Gefunden: C 60,66 %, H 4,65 %

(3,4,5-Trimethoxyphenyl)(5-(3,4,5-trimethoxyphenyl)-thiophen-2-yl)methanon (57)

Strukturformel



Molekulargewicht: 444,50°C

Summenformel: C₂₃H₂₄O₇S

Schmelzpunkt: 105 – 106°C

Physikalische Form: amorph

Farbe: gelb

Ausbeute: 0,647 g; 72,87 %

Synthese

Die Darstellung erfolgt nach Methode D (siehe Seite 51) aus 2 mmol (0,714 g) der Verbindung **54** und 2,4 mmol (0,509 g) 3,4,5-Trimethoxy-phenylboronsäure. Umkristallisation in EtOAc.

¹H-NMR (CDCl₃):

CH (aromatisch)	m	δ = 7,69 – 7,60 ppm	1 H
CH (aromatisch)	m	δ = 7,35 – 7,28 ppm	1 H
CH (aromatisch)	s	δ = 7,15 ppm	2 H
CH (aromatisch)	s	δ = 6,89 ppm	2 H
OCH ₃	s	δ = 3,95 ppm	3 H
OCH ₃	s	δ = 3,94 ppm	6 H
OCH ₃	s	δ = 3,93 ppm	6 H
OCH ₃	s	δ = 3,90 ppm	3 H

¹³C-NMR (CDCl₃):

C=O	δ = 187,3 ppm	1 C
C _q (aromatisch)	δ = 154,1 ppm	2 C
C _q (aromatisch)	δ = 153,6 ppm	2 C
C _q (aromatisch)	δ = 153,5 ppm	2 C
C _q (aromatisch)	δ = 142,3 ppm	1 C
C _q (aromatisch)	δ = 139,6 ppm	1 C
CH (aromatisch)	δ = 135,8 ppm	1 C
C _q (aromatisch)	δ = 133,5 ppm	1 C
C _q (aromatisch)	δ = 129,4 ppm	1 C
CH(aromatisch)	δ = 124,1 ppm	1 C
CH (aromatisch)	δ = 107,2 ppm	2 C

CH (aromatisch)	$\delta = 104,3$ ppm	2 C
OCH ₃	$\delta = 61,4$ ppm	2 C
OCH ₃	$\delta = 56,8$ ppm	2 C
OCH ₃	$\delta = 56,7$ ppm	2 C

MS:

m/z	444	(100 %, M ⁺)
	429	(70 %)
	262	(11 %)
	195	(22 %)
	57	(23 %)

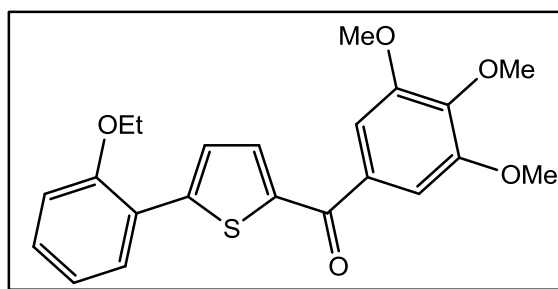
CHN-Analyse:

Berechnet: C 62,15 %, H 5,44 %

Gefunden: C 61,86 %, H 5,14 %

(5-(2-Ethoxyphenyl)thiophen-2-yl)(3,4,5-trimethoxyphenyl)methanon (58)

Strukturformel



Molekulargewicht: 398,47 g/mol

Summenformel: C₂₂H₂₂O₅S

Schmelzpunkt: 78 – 82°C

Physikalische Form: kristallin

Farbe: gelb

Ausbeute: 0,553 g; 69,36 %

Synthese:

Die Darstellung erfolgt nach Methode D (siehe Seite 51) aus 2 mmol (0,714 g) der Verbindung **54** und 2,4 mmol (0,478 g) 2-Ethoxy-phenylboronsäure. Als Laufmittel wird Toluol/EtOAc eingesetzt. Umkristallisation in 70 % EtOH.

¹H-NMR (CDCl₃):

CH (aromatisch)	m	$\delta = 7,78 - 7,71$ ppm	1 H
CH (aromatisch)	m	$\delta = 7,69 - 7,64$ ppm	1 H
CH (aromatisch)	m	$\delta = 7,62 - 7,54$ ppm	1 H
CH (aromatisch)	m	$\delta = 7,38 - 7,28$ ppm	1 H
CH (aromatisch)	s	$\delta = 7,17$ ppm	2 H
CH (aromatisch)	m	$\delta = 7,08 - 7,97$ ppm	2 H
OCH ₂	q	$\delta = 4,23$ ppm, $J = 7,0$ Hz	2 H
OCH ₃	s	$\delta = 3,94$ ppm	3 H
OCH ₃	s	$\delta = 3,93$ ppm	6 H
CH ₃	t	$\delta = 1,56$ ppm, $J = 7,0$ Hz	3 H

¹³C-NMR (CDCl₃):

C=O	$\delta = 187,8$ ppm	1 C
C _q (aromatisch)	$\delta = 155,9$ ppm	1 C
C _q (aromatisch)	$\delta = 153,4$ ppm	2 C
C _q (aromatisch)	$\delta = 149,1$ ppm	1 C
C _q (aromatisch)	$\delta = 142,3$ ppm	1 C
CH (aromatisch)	$\delta = 134,9$ ppm	1 C
C _q (aromatisch)	$\delta = 134,1$ ppm	1 C
CH (aromatisch)	$\delta = 130,4$ ppm	1 C
CH (aromatisch)	$\delta = 128,9$ ppm	1 C
CH (aromatisch)	$\delta = 126,1$ ppm	1 C
C _q (aromatisch)	$\delta = 122,6$ ppm	1 C
CH (aromatisch)	$\delta = 121,3$ ppm	1 C
CH (aromatisch)	$\delta = 113,0$ ppm	1 C
CH (aromatisch)	$\delta = 107,2$ ppm	2 C

OCH ₂	δ = 65,0 ppm	1 C
OCH ₃	δ = 61,4 ppm	1 C
OCH ₃	δ = 56,8 ppm	2 C
CH ₃	δ = 15,3 ppm	1 C

MS:

m/z	398	(20 %, M ⁺)
	195	(15 %)
	97	(35 %)
	81	(61 %)
	69	(100 %)
	55	(53 %)

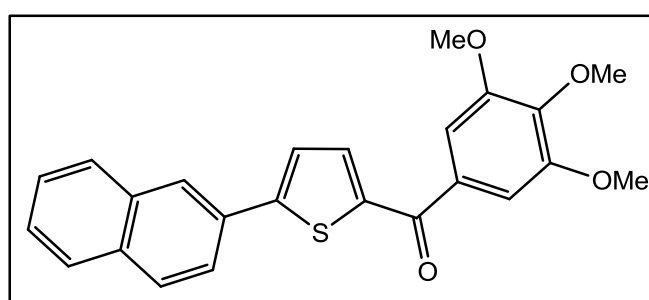
CHN-Analyse:

Berechnet (x 0,2 mol H₂O): C 65,72 %, H 5,62 %

Gefunden: C 65,74 %, H 5,34 %

(5-(Naphth-2-yl)thiophen-2-yl)(3,4,5-trimethoxyphenyl)methanon (59)

Strukturformel



Molekulargewicht: 404,48 g/mol

Summenformel: C₂₄H₂₀O₄S

Schmelzpunkt: 132 – 136°C

Physikalische Form: kristallin

Farbe: gelb

Ausbeute: 0,633 g; 78,19 %

Synthese

Die Darstellung erfolgt nach Methode D (siehe Seite 51) aus 2 mmol (0,714 g) der Verbindung **54** und 2,4 mmol (0,413 g) 2-Naphthylboronsäure. Umkristallisation in 96 % EtOH.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3):

CH (aromatisch)	s	$\delta = 8,18$ ppm	1 C
CH (aromatisch)	m	$\delta = 7,95 - 7,75$ ppm	4 H
CH (aromatisch)	m	$\delta = 7,73 - 7,69$ ppm	1 H
CH (aromatisch)	m	$\delta = 7,58 - 7,47$ ppm	3 H
CH (aromatisch)	s	$\delta = 7,18$ ppm	2 H
OCH ₃	s	$\delta = 3,96$ ppm	3 H
OCH ₃	s	$\delta = 3,94$ ppm	6 H

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3):

C=O	$\delta = 187,3$ ppm	1 C
C _q (aromatisch)	$\delta = 153,5$ ppm	1 C
C _q (aromatisch)	$\delta = 153,5$ ppm	2 C
CH (aromatisch)	$\delta = 142,6$ ppm	1 C
C _q (aromatisch)	$\delta = 136,0$ ppm	1 C
C _q (aromatisch)	$\delta = 133,9$ ppm	2 C
C _q (aromatisch)	$\delta = 133,7$ ppm	2 C
CH (aromatisch)	$\delta = 131,1$ ppm	1 C
CH (aromatisch)	$\delta = 129,4$ ppm	1 C
CH (aromatisch)	$\delta = 128,8$ ppm	1 C
CH (aromatisch)	$\delta = 128,2$ ppm	1 C
CH (aromatisch)	$\delta = 127,4$ ppm	1 C
CH (aromatisch)	$\delta = 127,3$ ppm	1 C
CH (aromatisch)	$\delta = 125,8$ ppm	1 C
CH (aromatisch)	$\delta = 124,5$ ppm	1 C
CH (aromatisch)	$\delta = 124,4$ ppm	1 C
CH (aromatisch)	$\delta = 107,2$ ppm	2 C
OCH ₃	$\delta = 61,4$ ppm	1 C

OCH ₃	$\delta = 56,8$ ppm	2 C
------------------	---------------------	-----

MS:

m/z	404	(97 %, M ⁺)
	386	(70 %)
	353	(100 %)
	237	(19 %)
	210	(36 %)
	165	(49 %)
	148	(35 %)
	133	(23 %)
	121	(83 %)
	105	(33 %)
	93	(34 %)
	81	(39 %)
	69	(65 %)

CHN-Analyse:

Berechnet (x 0,33 mol H₂O): C 70,23 %, H 5,07 %

Gefunden: C 70,22 %, H 4,71 %

7.2 Zellbiologie

Geräte

Zur Begutachtung der Zellen war ein Olympus CKX31 Mikroskop in Verwendung.

Zur Bestimmung der Zellzahl kam ein ViCell™XR Cell Viability Analyzer (Beckmann Coulter) zum Einsatz.

Die gefärbten Platten zur Durchführung der Proliferationsassays wurden mittels Tecan Sunrise™ und Tecan GENios™Pro Plate Reader ausgewertet.

Zur Auswertung der Zellzyklusanalysen stand ein FACScalibur™ (BD Bioscience) mit der Software Cell Quest Pro (BD Bioscience) zur Verfügung.

Verbrauchsmaterialien wurden von kommerziellen Lieferanten (VWR Sarsted, Greiner BioOne, Sigma Aldrich, Fluka) erworben.

Puffer und Lösungen

Wachstumsmedium

Dulbeccos Modified Eagle Medium (DMEM) mit 10 % hitzeinaktiviertem fetalen Kälberserum, 2 mM Glutamin und 1 % Penicillin/Streptomycin versetzt

Glutamin

200 mM Stocklösung (physiologische Kochsalzlösung), sterilfiltriert

Penicillin/Streptomycin-Lösung

10 000 U/ml Natriumpenicillin

10 000 µg/ml Streptomycinsulfat

PBS (Phosphate Buffered Saline)

NaCl 36,0 g

Na₂HPO₄ 7,4 g

KH₂PO₄ 2,15 g

gelöst in 5 L Wasser, autoklaviert, PH 7,4

Trypsin/EDTA

Trypsin 0,5 g

NA₂EDTA 0,2 g

gelöst in 1 l PBS, sterilfiltriert

Kristallviolett-Lösung

0,5 % Kristallviolett gelöst in 20 % Methanol

Natriumcitratlösung

50 % (V/V) Ethanol 96 %

50 % (V/V) Natriumcitrat 1 M in Wasser

Resazurin-Lösung

10 mg/ml Resazurin gelöst in PBS

Propidiumjodid (PI) Stocklösung und HFS (hypotonic fluorochrome solution)

5 mg/ml PI gelöst in PBS

0,1 % (V/V) Triton X-100

0,1 % (M/V) Natriumcitrat

In PBS gelöst

Die PI Stocklösung wurde unmittelbar vor Gebrauch mit HFS auf 50 µg/ml verdünnt.

518A2 – Zelllinie

Zur Untersuchung der zytotoxischen Eigenschaften der im Zuge dieser Dissertation synthetisierten Substanzen wurde vorwiegend die Melanomzelllinie 518A2 herangezogen, die dankenswerter Weise von Dr. Volker Wacheck (Med-Uni Wien) zur Verfügung gestellt wurde. Deren Primärzellen stammen aus kutanen Melanometastasen eines Patienten und wurden an der Universität Leiden generiert. Eine besondere Eigenschaft dieser Zelllinie ist ihre starke Therapieresistenz und die daraus

resultierende schlechte Hemmbarkeit des Zellwachstums - eine Besonderheit, welche diese Zelllinie für die Entwicklung neuer Substanzen äußerst attraktiv machte. Die Untersuchungen wurden in Zusammenarbeit mit dem Department für Pharmakognosie, Universität Wien, durchgeführt.

Lagerung und Auftauen der Zellen

Frische 518A2 – Zellen werden zur Lagerung über einen längeren Zeitraum in flüssigem Stickstoff aufbewahrt. Dazu werden aliquote Teile von 500 000 Zellen pro Kryoröhrchen in Einfriermedium (90 % FBS und 10 % DMSO) bei 0°C suspendiert. Die Abkühlung der Zellen auf eine Lagertemperatur von -170°C erfolgt in langsamen Schritten. Für die Kultivierung der Zellen in Zellkulturflaschen, wird ein Kryoröhrchen aus dem Stickstofftank entnommen und bei 37°C am Wasserbad erwärmt. Der Inhalt des Kryoröhrchens wird nach dem Antauen sofort in 10 ml Wachstumsmedium übergeführt und bei 1200 U/min für 4 Minuten bei Raumtemperatur zentrifugiert. Danach wird der Überstand verworfen und das verbleibende Zellpellet in 10 ml frischem Medium suspendiert und in eine Kultivierflasche mit Belüftungskappe übergeführt.

Kultivieren und Passagieren der Zelllinie

Um ein optimales Wachstum der 518A2 Zellen zu gewährleisten, erfolgt die Kultivierung in einer 25 cm² Zellkulturflasche in Wachstumsmedium bei 37°C und 5 % CO₂ im Inkubator. Aufgrund des raschen Zellwachstums dieser Tumorzellen ist ein zweimaliges Passagieren pro Woche erforderlich. Darunter wird das Umsetzen der Zellen in eine neue Kultivierflasche verstanden, um Platz für ihr fortschreitendes Wachstum zu schaffen. Der Vorgang des Passagierens beginnt mit dem Absaugen des alten Mediums. Anschließend werden die am Flaschenboden anhaftenden Zellen mit 5 ml PBS gewaschen, um noch vorhandene Serumreste zu entfernen. In weiterer Folge werden die Zellen mit 1 ml Trypsin/EDTA für 5 – 10 Minuten inkubiert, wodurch ein Ablösen der Zellen vom Boden der Flasche bewirkt wird. Durch den Zusatz von 5 ml Wachstumsmedium wird dieser Vorgang gestoppt. Die entstandene Zellsuspension wird bei 1200 U/min für 4 Minuten bei Raumtemperatur zentrifugiert. Nun wird der Überstand verworfen und das verbleibende Zellpellet mit 10 ml frischem Medium suspendiert. Anschließend wird von dieser Zellsuspension ausgehend eine neue Kultivierflasche im Verhältnis 1:10 angesetzt.

Proliferationsassays

Zur Durchführung des Screenings der im Zuge dieser Dissertation synthetisierten Substanzen, wurde der Kristallviolettassay herangezogen. Zeigten sich dabei Substanzen bei der Konzentration von 10 μM als besonders wirksam, wurde von diesen mittels Resazurinassay der IC_{50} -Wert ermittelt.

Kristallviolettassay

Um die Reproduzierbarkeit des Proliferationsassays zu gewährleisten, wird vor seiner Durchführung in Vorversuchen eine definierte Zelldichte festgelegt. Hierfür muss die genaue Zellzahl bestimmt werden. Zur Auszählung der 518A2 – Zellen wird 1 ml der Zellsuspension in ein Vi-Cell-Probenröhrchen übergeführt. Die ermittelte Zelldichte von 15 000 Zellen in 200 μl pro Well wird nun in zwei 96-Well Mikrotiterplatten ausgesät. Die Zellsuspension wird anschließend in die inneren 60 Wells der Mikrotiterplatten pipettiert. Um Verfälschungen der Ergebnisse aufgrund von Verdunstungseffekten zu vermeiden, werden die Wells am Rand der Platten ausschließlich mit Wachstumsmedium befüllt. Danach lässt man die Zellen an den Boden der Platten absetzen. Nach einer Inkubationszeit von 24 Stunden wird mit der Zugabe der Substanzen begonnen. Dafür wird vorerst auf einer der beiden Mikrotiterplatten (T_1) das alte gegen 190 μl frisches Medium ausgewechselt. Im Anschluss daran werden Triplicate von 10 μl einer Stammlösung der Testsubstanzen, die einer Endkonzentration von 10 μM entsprechen, zugesetzt. Da die Testsubstanzen in DMSO gelöst vorliegen, muss beim Auswerten das Lösungsmittel als Kontrollwert auf jeder Platte einbezogen werden. Dieser Wert entspricht 100 % des Zellwachstums und dient als Referenzwert für die Werte der Testsubstanzen. Nach dem Aufbringen der Testsubstanzen wird die Mikrotiterplatte T_1 für 48 Stunden inkubiert. Zum Zeitpunkt der Substanzzugabe auf der Platte T_1 soll das Wachstum der Zellen auf der zweiten Platte T_0 , durch Anfärben der Zellen mit Kristallviolett gestoppt werden. Dazu wird das Medium der Platte T_0 abgekippt. Im Anschluss werden die Zellen mit 50 μl Kristallviolettlösung versetzt. Nach einer Einwirkzeit von 5-10 Minuten werden die Zellen gut mit Wasser ausgewaschen und anschließend vollständig bei Raumtemperatur getrocknet. Das nun an den Zellen anhaftende Kristallviolett wird mit einer ethanolischen Natriumcitratlösung gelöst und daraufhin photometrisch bei einer Wellenlänge von 595 nm vermessen. Der erhaltene T_0 -Wert spiegelt die Anzahl der Zellen zum Zeitpunkt der Substanzzugabe wieder. Nach der Inkubationszeit von 48 Stunden wird die T_1 Platte nach der gleichen Methode behandelt und vermessen. Zytotoxische Substanzen bewirken in diesem Versuch eine Verminderung der Zellzahl und in weiterer Folge eine verminderte Konzentration von Kristallviolett in der Messlösung.

Resazurinassay

Wie schon erwähnt, wird der Resazurinassay zur Bestimmung der IC_{50} -Werte herangezogen. Dafür werden, gleich dem Kristallviolettassay, 15 000 Zellen pro Well in einer 96-Well Mikrotiterplatte ausgesät und 24 Stunden inkubiert. Im Anschluss tauscht man das alte gegen 190 μ l neues Medium aus. Um jedoch die Zelldichte zum Zeitpunkt der Substanzzugabe zu eruieren, wird eine Spalte der Wells mit serumfreien Medium behandelt. Dies stoppt das Zellwachstum, bewirkt aber kein vorzeitiges Absterben der Zellen. Nun werden 10 μ l der Lösungen der jeweiligen Testsubstanzen in unterschiedlichen Konzentrationen in Triplikaten auf die Zellen aufgetragen und für 48 Stunden inkubiert. Danach wird das alte Medium wiederum durch 180 μ l neues ersetzt und 20 μ l einer frisch bereiteten Resazurinlösung (0,1 mg/ml in PBS) zu den Zellen zugesetzt. Anschließend wird für 120 Minuten inkubiert. Anhand des Resazurinassays kann die metabolische Aktivität der lebenden Zellen gemessen werden. Die Lösung des Farbstoffes Resazurin ist dunkelblau gefärbt und nimmt durch Biorreduktion der lebenden Zellen eine deutliche Rotfärbung an, die fluoreszenzspektrometrisch vermessen wird. Anhand der so erhaltenen Dosis-Wirkungskurve werden mit Hilfe der Software GraphPad Prism® die IC_{50} -Werte ermittelt. Um statistisch korrekte Werte zu erhalten, wird jedes Experiment mindestens dreimal durchgeführt.

Zellzyklusanalyse mittels Durchflusszytometrie

In der Literatur wurde das Eingreifen von Combretastatin A4 als stark zytotoxische Substanz, in den Zellzyklus mehrmals beschrieben (Srivastave et al 2005). Es war daher naheliegend, den Einfluss der effektivsten Substanzen auf den Zellzyklus zu untersuchen. Bei der Zellzyklusanalyse kann man zum einen eine Arretierung der Zellen in einer der Zellzyklusphasen beobachten, zum anderen eine mögliche Apoptoseinduktion. Im Zuge dieses Versuches werden die Zellen mit Propidiumjodid (PI) angefärbt. Dieses ist ein fluoreszierender Farbstoff, der sich in die DNA der Zelle einlagert. Anhand der Messung der Fluoreszenzsignale innerhalb einer Zellpopulation kann der Anteil der Zellen innerhalb der Zellzyklusphasen G0/G1, S oder G2/M bestimmt werden. Erscheint im Fluoreszenzdiagramm ein Signal im subG1-Bereich (DNA-Gehalt < 2N), so könnte dies ein Hinweis auf eine mögliche DNA-Fragmentierung und Apoptoseinduktion sein. Ein Signal im Bereich nach der G2/M – Phase (DNA-Gehalt > 4N) könnte auf Mitosehemmung hinweisen. Bei diesem Testverfahren werden 150 000 Zellen pro Well in 990 μ l Medium in einer 12-Well Platte ausgesät. Danach lässt man die Zellen an den Boden der Platte absetzen. Nach 24 Stunden Inkubationszeit werden 10 μ l einer Verdünnung der entsprechenden Substanz zugesetzt und wiederum für 48 Stunden inkubiert. Es werden jeweils drei Konzentrationsstufen in Triplikaten getestet. Im Anschluss wird das Medium

abgenommen, die Zellen werden mit 1 ml PBS gewaschen, und es werden 0,5 ml Trypsin zugesetzt. Die Wirkung des Trypsins wird nach 5-10 Minuten durch Zugabe von 1 ml Medium gestoppt. Anschließend wird die Zellsuspension in das jeweilige beschriftete Röhrchen übergeführt und für 4 Minuten bei 1200 U/min bei Raumtemperatur zentrifugiert. Nach dem Verwerfen des Überstandes wird das verbleibende Zellpellett nun in 250 µl einer Lösung von PI in HFS aufgenommen und für zwei Stunden bis maximal fünf Tage bei 4°C mit dem Farbstoff inkubiert. Aufgrund der hohen Lichtempfindlichkeit von PI, ist der Versuch möglichst rasch und unter vermindertem Lichteinfluss durchzuführen. Um das Eindringen des PI in die Zelle zu gewährleisten, enthält die PI-Lösung den Zusatzstoff Triton-X, eine Substanz zur Permeabilisierung der Zellmembran. Nach der angegebenen Inkubationszeit wird die Fluoreszenz im FL-2 - Kanal des Durchflusszytometers vermessen. Dabei korreliert die Intensität der Fluoreszenz mit dem Gehalt der DNA in der Zelle.

8 Literaturverzeichnis

Altman, RA; Koval, ED; Buchwald, SL: Copper-catalyzed N-arylation of imidazoles and benzimidazoles. *J. Org. Chem.* **2007**, 72, 6190-6199.

Anurag; Roy, RK; Sharma, PP: Synthesis and antiangiogenic activity of some novel analogues of Combretastatin A-4. *Int. J. of PharmTech. Research.* **2009**, 1, 1462-1469.

Bellina, F; Cauteruccio, S; Mannina, L; Rossi, L; Viel, S: Regiocontrolled synthesis of 1,2-diaryl-1H-imidazoles by palladium- and copper-mediated direct coupling of 1-aryl-1H-imidazoles with aryl halides under ligandless conditions. *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, 693-703.

Bellina, F; Cauteruccio, S; Mannina, L; Rossi, R; Viel, S: Regioselective synthesis of 1,5-diaryl-1H-imidazoles by palladium-catalyzed direct arylation of 1-aryl-1H-imidazoles. *J. Org. Chem.* **2005**, 70, 3997-4005.

Biersack, B; Effengerger, K; Schobert, R; Ocker, M: Oxazole-bridged Combretastatin A analogues with improved anticancer properties. *Chem. Med. Chem.* **2010**, 5, 420-427.

Bredereck, H; Hennig, I; Rau, W: Alkylations of multivalent phenols with dialkyl sulfate. *Chem. Berichte.* **1953**, 86, 1085-1095.

Brunhofer, G: Synthese und biologische Aktivität von Curcumin- und Chalkonderivaten. Dissertation, Universität Wien Department für Medizinische/Pharmazeutische Chemie. **2008**.

Chen, J; Wang, Z; Li, C-M; Lu, Y; Vaddady, PV; Meibohm, B; Dalton, JT; Miller, DD; Li, W: Discovery of novel 2-aryl-4-benzoyl-imidazoles targeting the colchicine binding site in tubulin as potential anticancer agents. *J. Med. Chem.* **2010**, accepted

Cragg, GM; Newman DJ: Nature: A vital source of leads for anticancer drug development. *Phytochem. Rev.* **2009**, 8, 313-331.

Egan, MA; Dean, DC; Marks, TM; Song, Z; Melillo, DG: Carbon-14 labeling of a potential new immunoregulant agent. *Journal of Labelled Compounds & Radiopharmaceuticals.* **2000**, 43, 1095-1105.

Füssl, E: Strukturoptimierung von Diarylverbindungen in Bezug auf Wachstumshemmung und Apoptoseinduktion in Brustkrebszellen. Diplomarbeit, FH Campus Wien Diplomstudiengang Biotechnologie. **2007**.

Fujii, S; Aoyama, T; Sakurai, Y; Nakayama, T; Nunomura, S; Yaegashi, T; Okutome, T; 4-(β -Amidinoethenyl)phenyl carboxylates and anticomplement agents containing them. Fr. Demande **1982**, FRXXBL FR 2500826 A1 19820903.

Fujikawa, N; Ohta, T; Yamaguchi, T; Fukuda, T; Ishibashi, F; Iwao, M: Total synthesis of lamellarins D, L and N. Tetrahedron. **2006**, 62, 594-604.

Henmi, K; Hiwatashi, Y; Hikita, E; Toyama, N; Hirano, T: Methoxy- and fluoro-chalcone derivatives arrest cell cycle progression and induce apoptosis in human melanoma cell A375. Biol. Pharm. Bull. **2009**, 32, 1109-1113.

Horton, WJ; Thompson, G: Seven-membered ring compounds. VII. 7-Acetamidobenzosuberone and α -amino- γ -3,4,5-trimethoxyphenylbutyric acid. J. Am. Chem. Soc. **1954**, 76, 1909-1911.

Kato, T; Yasuda, T; Kishimoto, T; Shimomura, T; Minoura, K; Morita, A; Akama, Y: Dumbbell-shaped liquid crystalline oligothiophene compounds, self-assembled columnar liquid crystal materials containing them, and their uses. Patentschrift JP 2006-356341 20061228. **2008**.

Kingston, DGI: Tubulin-interactive natural products as anticancer agents. J. Nat. Prod. **2009**, 72, 507-515.

Kurono, N; Inoue, T; Tokuda, M: Facile preparation of organozinc bromides using electrogenerated highly reactive zinc and its use in cross-coupling reaction. Tetrahedron. **2005**, 61, 11125-11131.

Langhammer, I: Untersuchungen zur Synthese imidazolhaltiger Arzneistoffe. Dissertation, Universität Wien Department für Medizinische/Pharmazeutische Chemie. **2003**

Langhammer, I; Erker, T: Synthesis of 1,2-disubstituted imidazoles via cross-coupling and substitution reactions. Heterocycles. **2005**, 65, 2721-2728.

Li, B; Chiu, CK-F; Hank, RF; Murry, J; Roth, J; Tobiassen, H: Preparation of 2,4-disubstituted imidazoles: 4-(4-methoxyphenyl)-2-phenyl-1H-imidazole. Organic Syntheses. **2005**, 81, 205

Lorion, M; Agouridas, V; Couture, A; Deniau, E; Grandclaudeon, P: Synthesis and cytotoxic evaluation of cis-locked and constrained analogues of Combretastatin and Combretastatin A-4. Tetrahedron Lett. **2010**, accepted.

Mousset, C; Giraud, A; Provot, O; Hamze, A; Bignon, J; Liu, J-M; Thoret, S; Dubois, J; Brion, J-D; Alami, M: Synthesis and anti-tumor activity of benzils related to Combretastatin A-4. *Bioorg. Med. Chem.* **2008**, *18*, 3266-3271.

O'Boyle, NM; Carr, M; Greene, ML; Bergin, O; Nathwani, SM; McCabe, T; Lloyd, DG; Zisterer, DM; Meegan, MJ; Synthesis and evaluation of azetidinone analogues of Combretastatin A-4 as tubulin targeting agents. *J. Med. Chem.* **2010**, accepted.

Pettit, GR; Cragg, GM; Singh, SB: Antineoplastic agents, 122. constituents of *Combretum caffrum*. *J. Nat. Prod.* **1987**, *50*, 386-391.

Pettit, GR; Toki, BE; Herald, DL; Boyd, MR; Hamel, E; Pettit, RK; Chapuis, JC: Antineoplastic agents. 410. asymmetric hydroxylation of trans-Combretastatin A-4. *J. Med. Chem.* **1999**, *42*, 1459-1465

Romagnoli, R; Baraldi, PG; Carrion, MD; Cara, CL; Cruz-Lopez, O; Preti, D; Tolomeo, M; Grimaudo, S; Cristina, AD; Zonta, N; Balzarini, J; Brancale, A; Sarkar, T; Hamel, E: Design, synthesis, and biological evaluation of thiophene analogues of chalcones. *Bioorg. Med. Chem.* **2008**, *16*, 5367-5376.

Sandberg, ME; Schellmann, D; Brunhofer, G; Erker, T; Busygin, I; Leino, R; Vuorela, PM; Fallarero, A: Pros and cons of using resazurin staining for quantification of viable *Staphylococcus aureus* biofilms in a screening assay. *J. Microbiolog. Methods.* **2009**, *78*, 104-106.

Schmitt, J-L; Stadler, A-M; Kyritsakas, N; Lehn, J-M: Helicity-encoded molecular strands: Efficient access by the hydrazone route and structural features. *Helvetica Chimica Acta.* **2003**, *86*, 1598-1624.

Soulère, L: Toward docking-based virtual screening for discovering antitubulin agents by targeting taxane and colchicine. *Chem. Med. Chem.* **2009**, *4*, 161-163.

Srivastava, V; Negi, AS; Kumar, JK; Gupta, MM; Khanuja, SPS: Plant-based anticancer molecules: A chemical and biological profile of some important leads. *Bioorg. Med. Chem.* **2005**, *13*, 5892-5908.

Tang, B-X; Guo, S-M; Zhang, M-B; Li, J-H: N-arylations of nitrogen-containing heterocycles with aryl and heteroaryl halides using a copper(I) oxide nanoparticle/1,10-phenanthroline catalytic system. *Synthesis.* **2008**, *11*, 1707-1716.

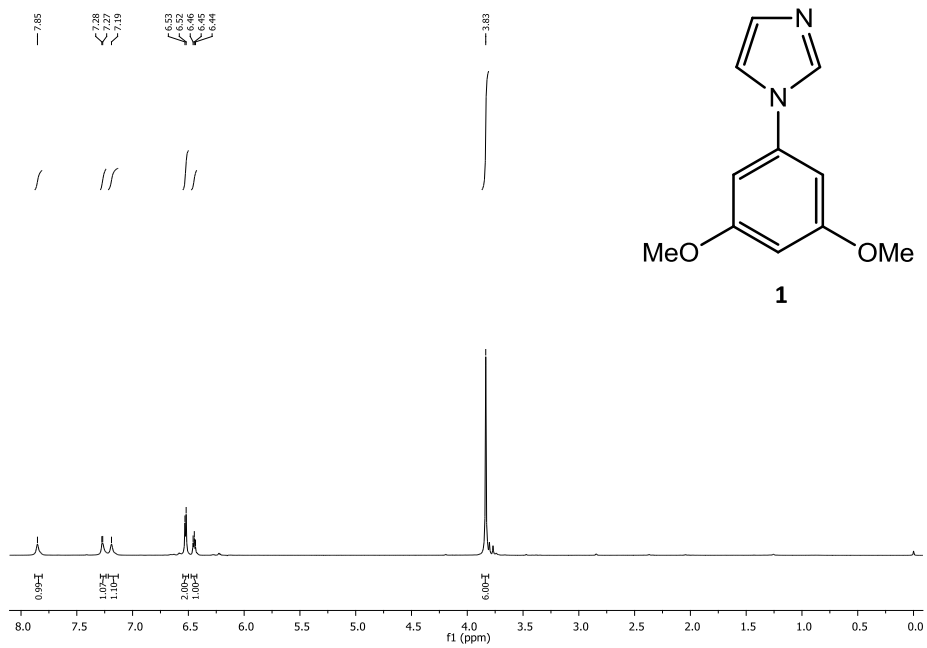
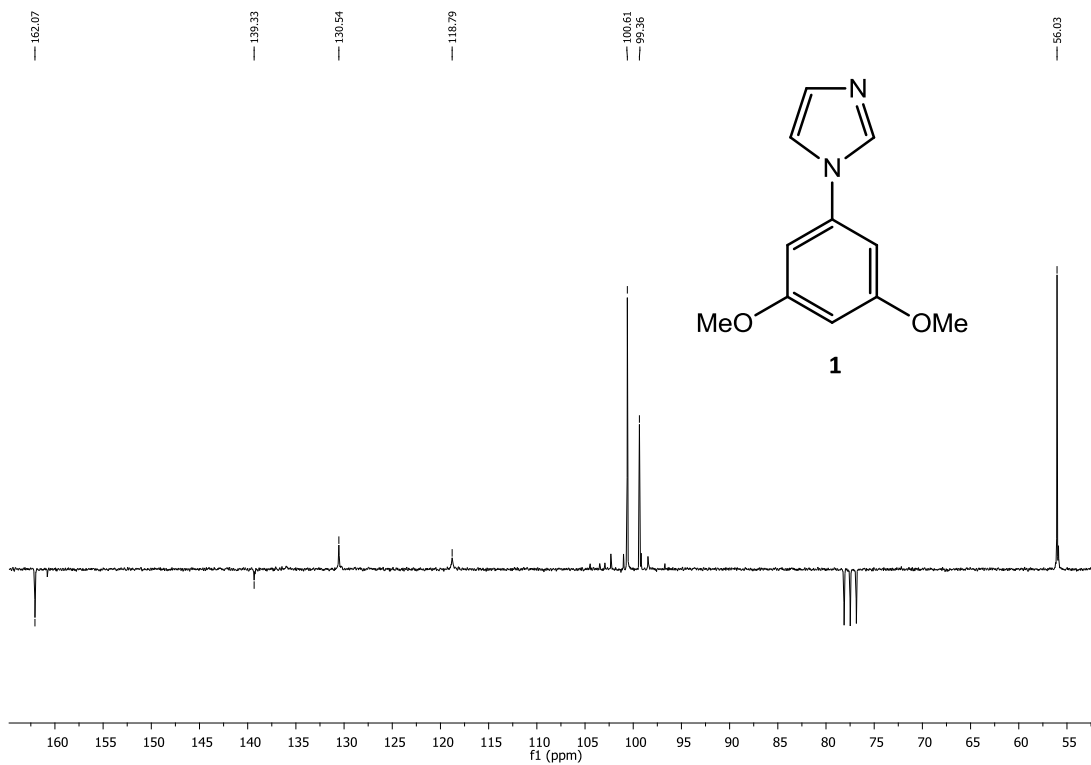
Turlington, M; Mackay, H; Rutledge, C; Taherbhai, Z; Nguyen, B; Wilson, D; Lee, M: Synthesis and biophysical testing of a novel pyrrole-containing polyamide-benzamidine hybrid. *Heterocyclic Communications.* **2006**, *12*, 89-92.

Voets, M; Antes, I; Scherer, C; Mueller-Vieira, U; Biemel, K; Barassin, C; Marchais-Oberwinkler, S; Hartmann, RW: Heteroaryl-substituted naphthalenes and structurally modified derivatives: Selective

inhibitors of CYP11B2 for the treatment of congestive heart failure and myocardial fibrosis. *J. Med. Chem.* **2005**, 48, 6632-6642.

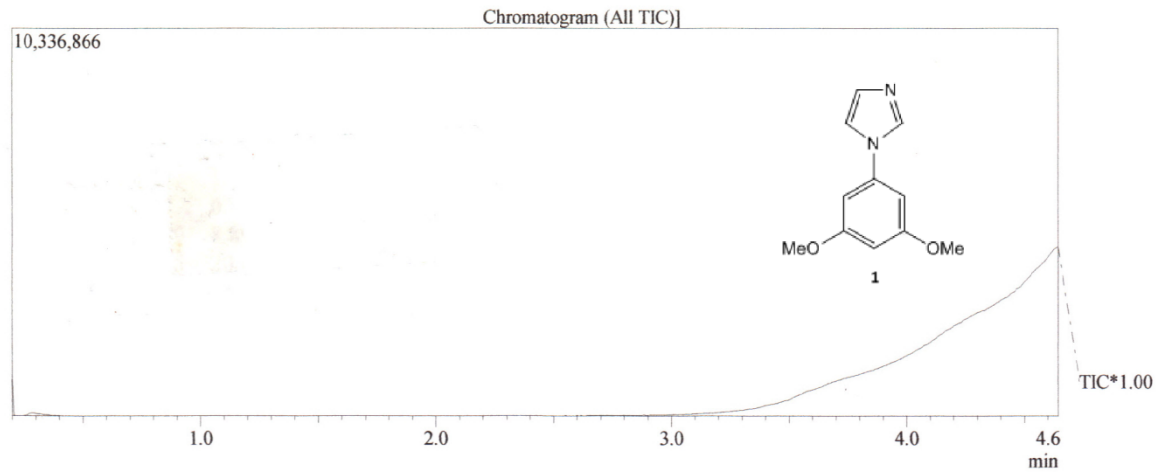
Yi-Zheng, H; Jin, G; Hong, M; Hong, M; Jie, X: Ninhydrin: An efficient ligand for the Cu-catalyzed N-arylation of nitrogen-containing heterocycles with aryl halides. *Tetrahedron Lett.* **2008**, 49, 948-951.

9 Spektren

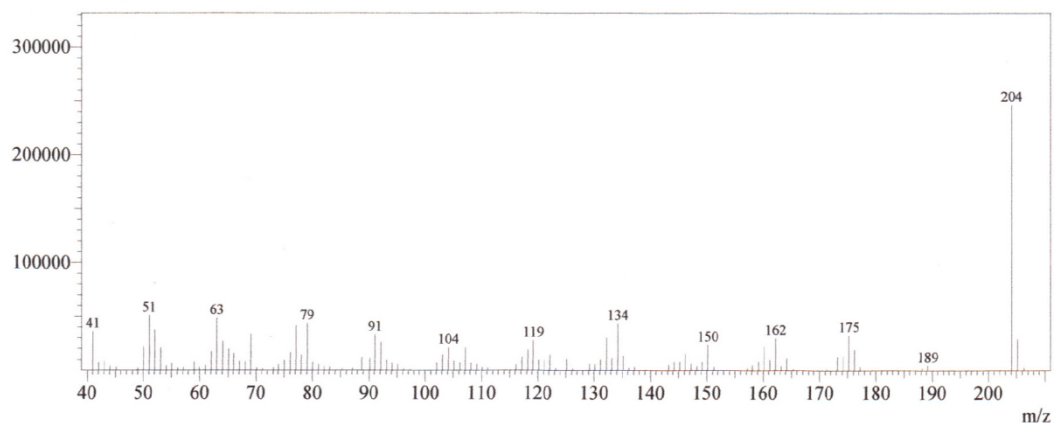
DKS908; $^1\text{H-NMR}$, CDCl_3 , Verbindung **1**DKS908; $^{13}\text{C-NMR}$, CDCl_3 , Verbindung **1**

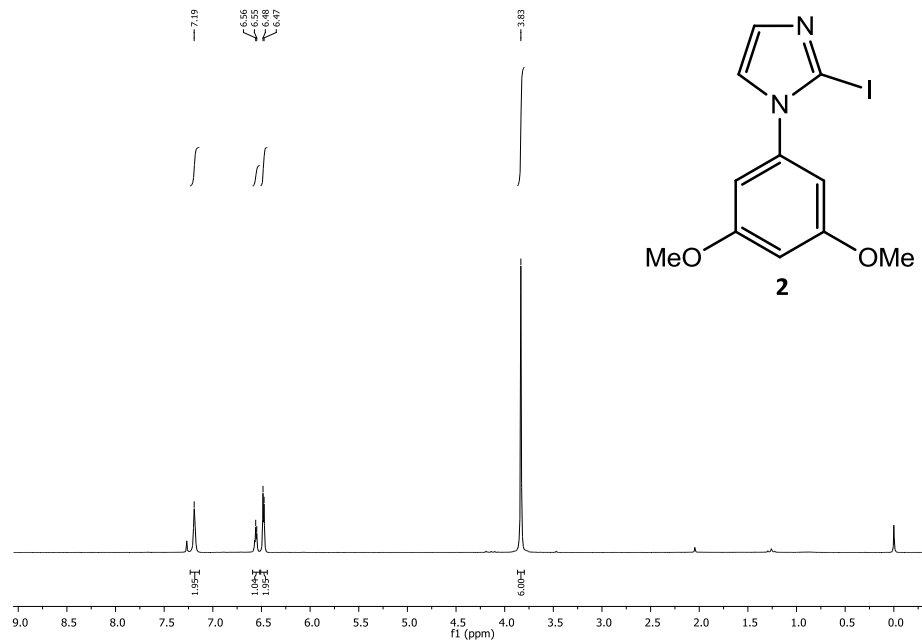
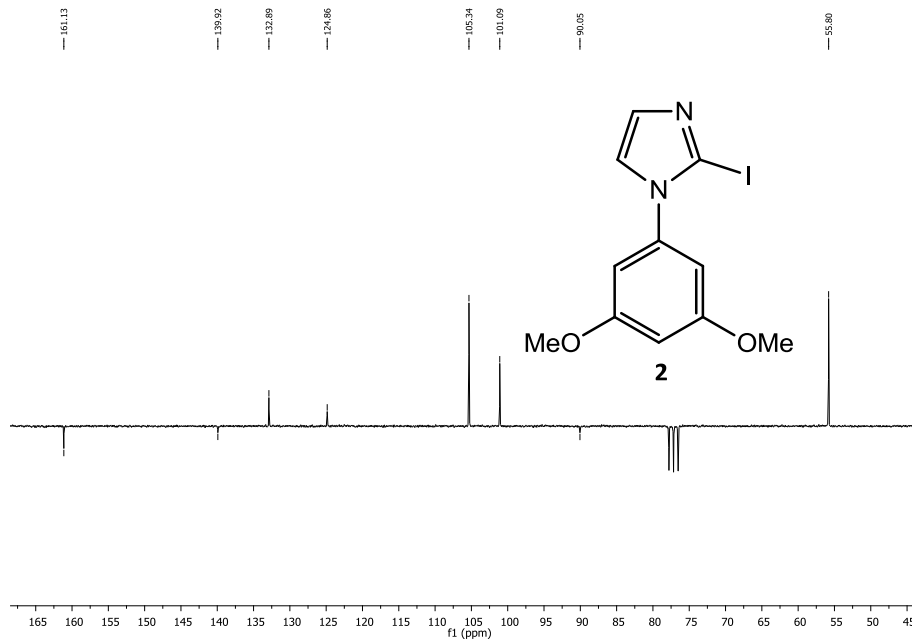
Massenspektrum Verbindung 1

C:\GCMSsolution\Sample\dks908.QGD



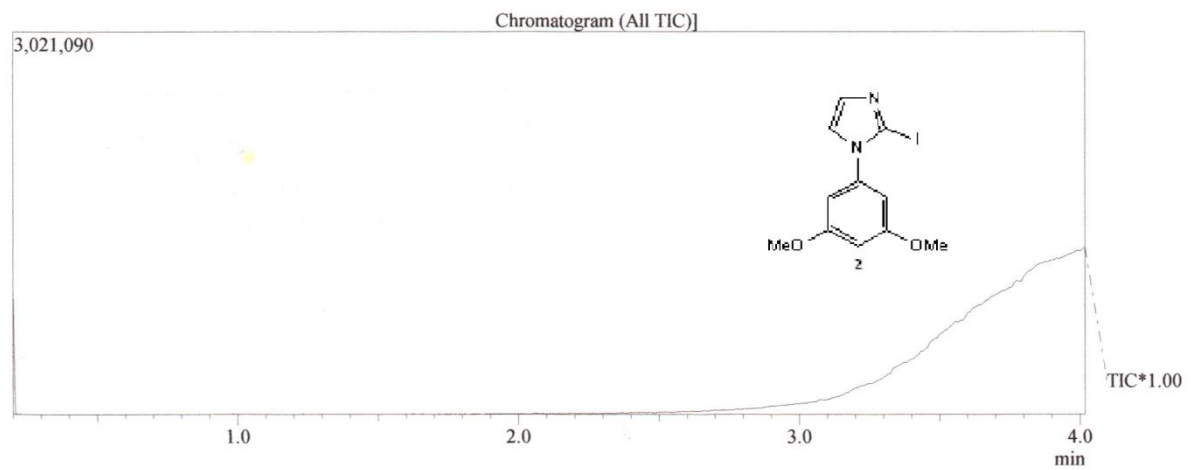
Line#:1 R.Time:4.008(Scan#:458)
MassPeaks:107
RawMode:Single 4.008(458) BasePeak:204.05(246690)
BG Mode:None



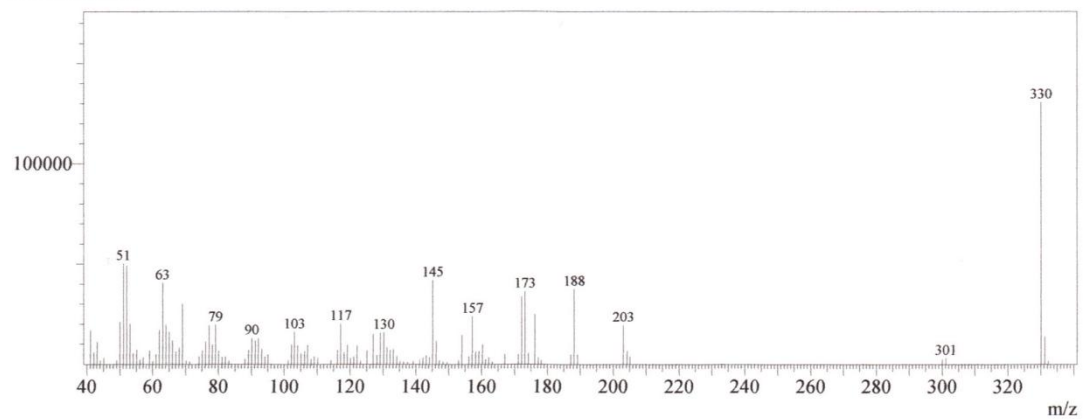
DKS510, $^1\text{H-NMR}$, CDCl_3 , Verbindung **2**DKS510, $^{13}\text{C-NMR}$, CDCl_3 , Verbindung **2**

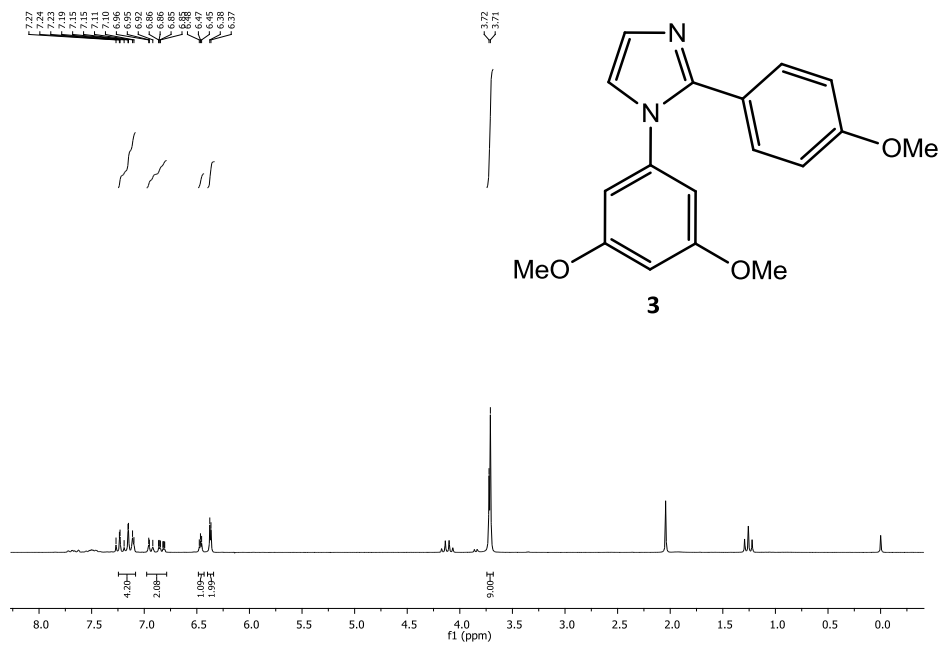
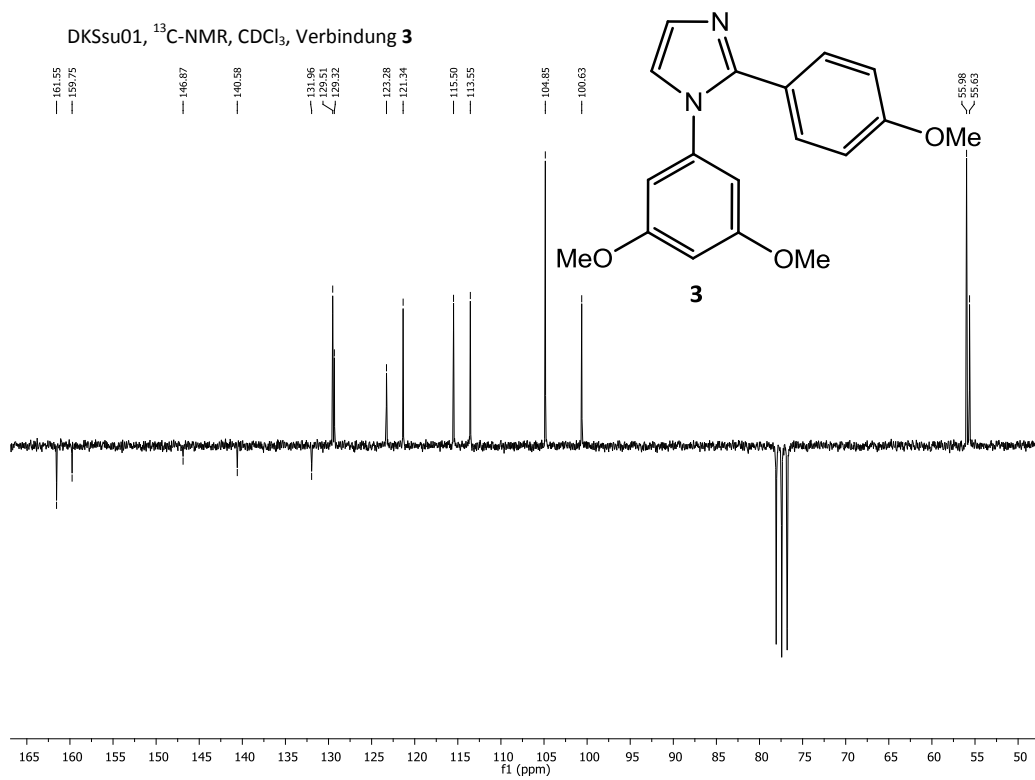
Massenspektrum Verbindung 2

C:\GCMSsolution\Sample\dks510.QGD



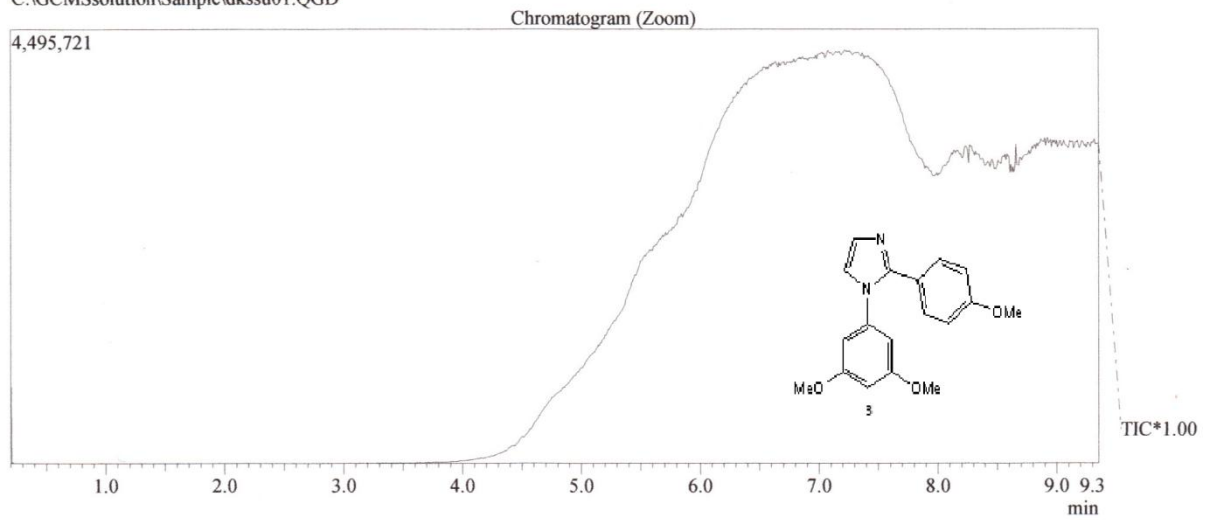
Line#:1 R.Time:4.017(Scan#:459)
MassPeaks:115
RawMode:Single 4.017(459) BasePeak:330.05(130782)
BG Mode:None



DKSsu01, $^1\text{H-NMR}$, CDCl_3 , Verbindung **3**DKSsu01, $^{13}\text{C-NMR}$, CDCl_3 , Verbindung **3**

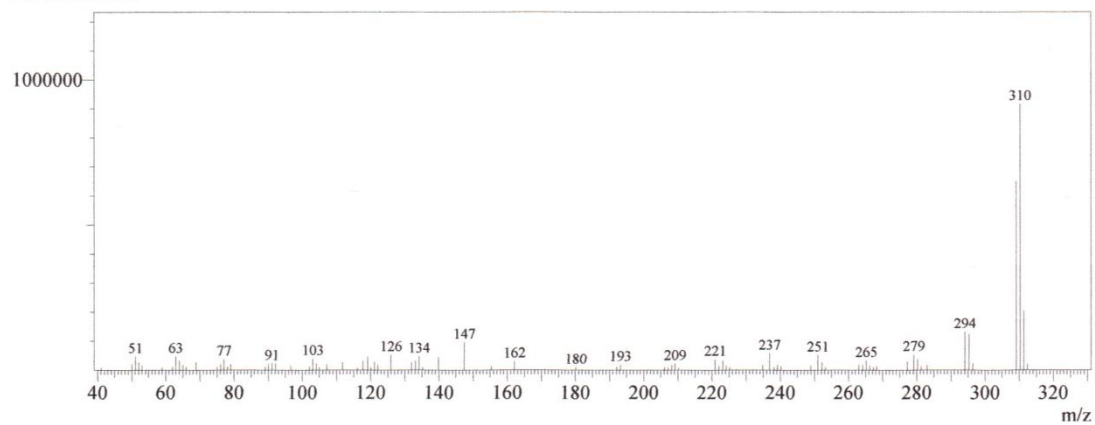
Massenspektrum Verbindung 3

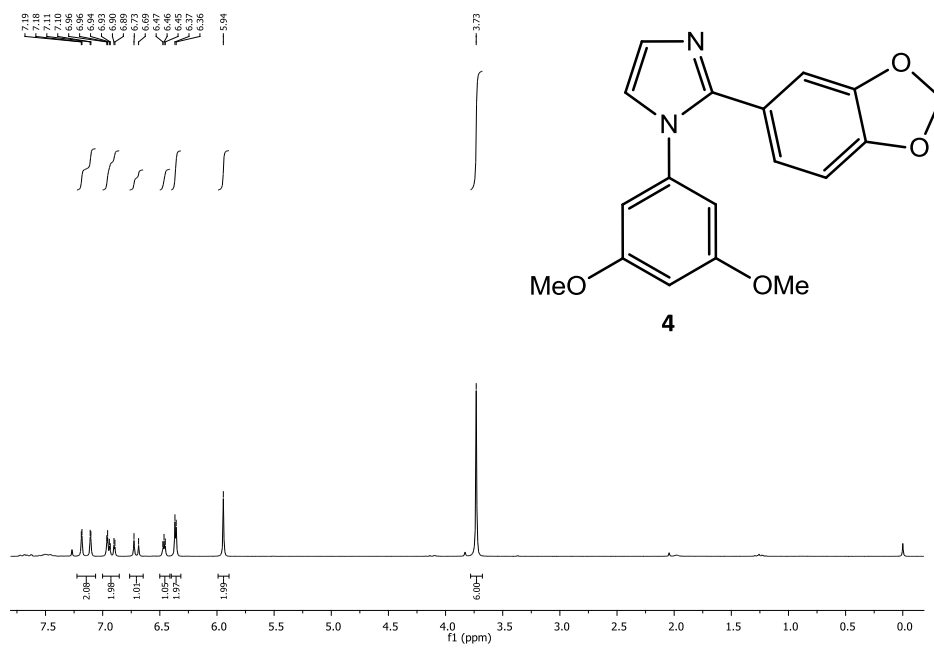
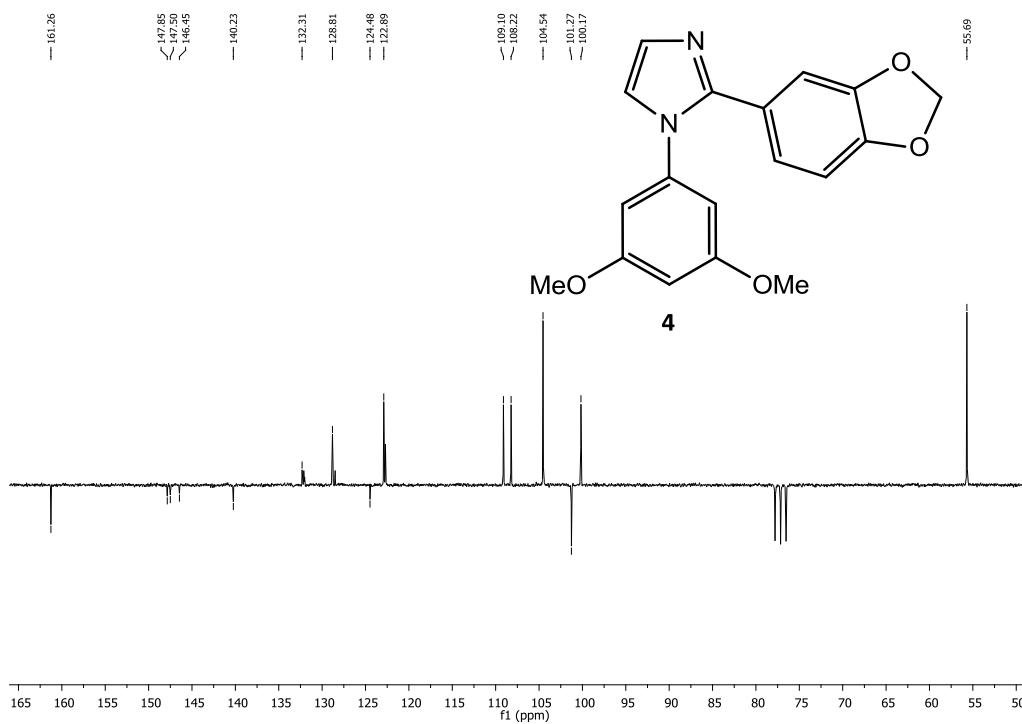
C:\GCMSsolution\Sample\dkssu01.QGD



Spectrum

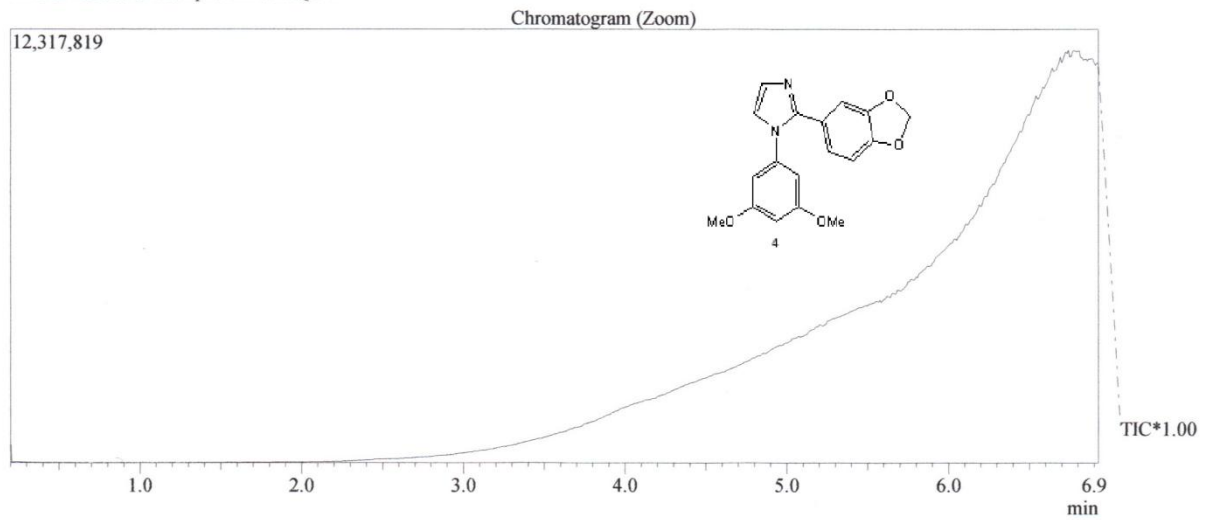
Line#:1 R.Time:6.892(Scan#:804)
MassPeaks:83
RawMode:Single 6.892(804) BasePeak:310.25(916839)
BG Mode:None



DKSsu02, $^1\text{H-NMR}$, CDCl_3 , Verbindung 4DKSsu02, $^{13}\text{C-NMR}$, CDCl_3 , Verbindung 4

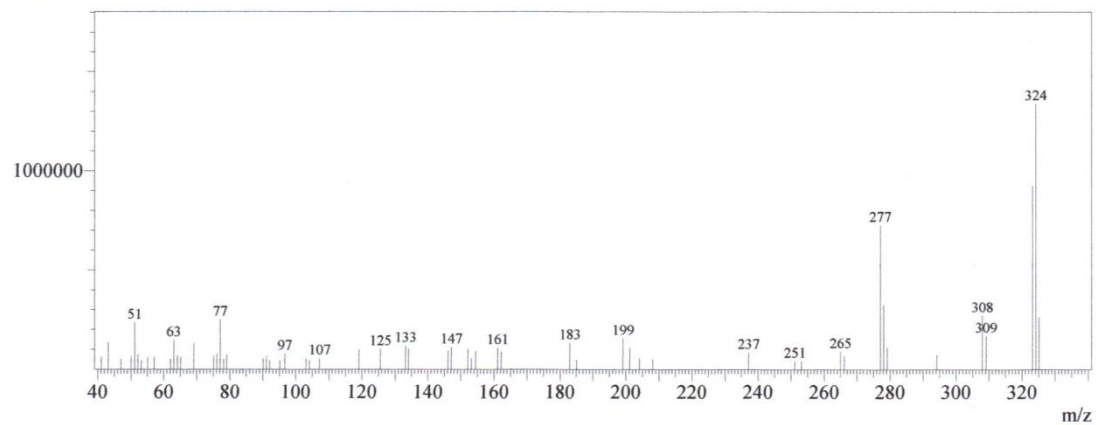
Massenspektrum Verbindung 4

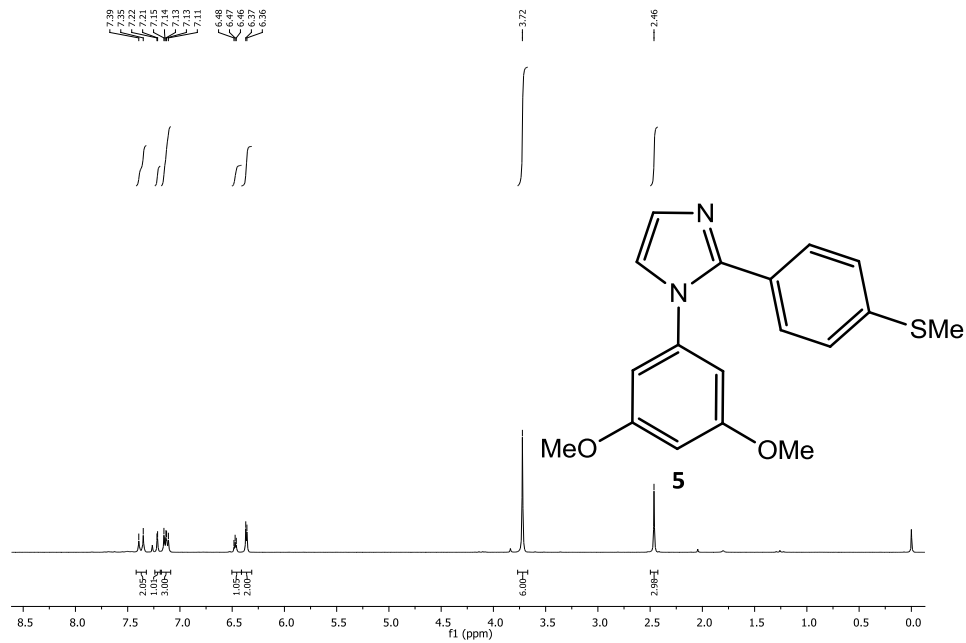
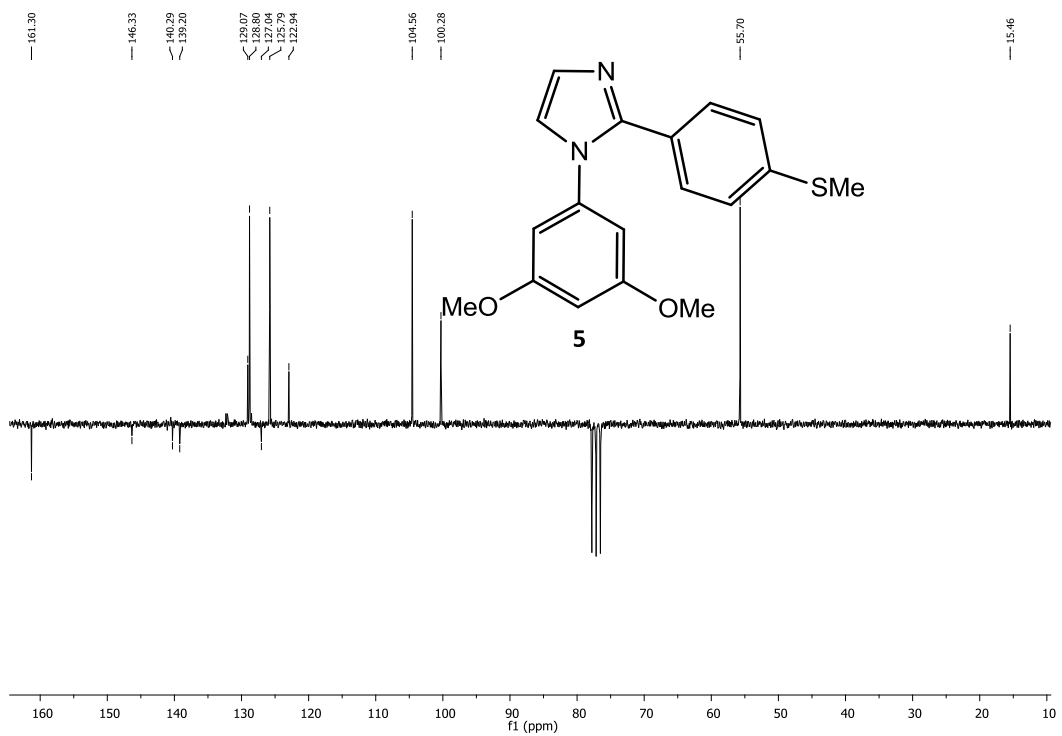
C:\GCMSsolution\Sample\dkssu02.QGD



Spectrum

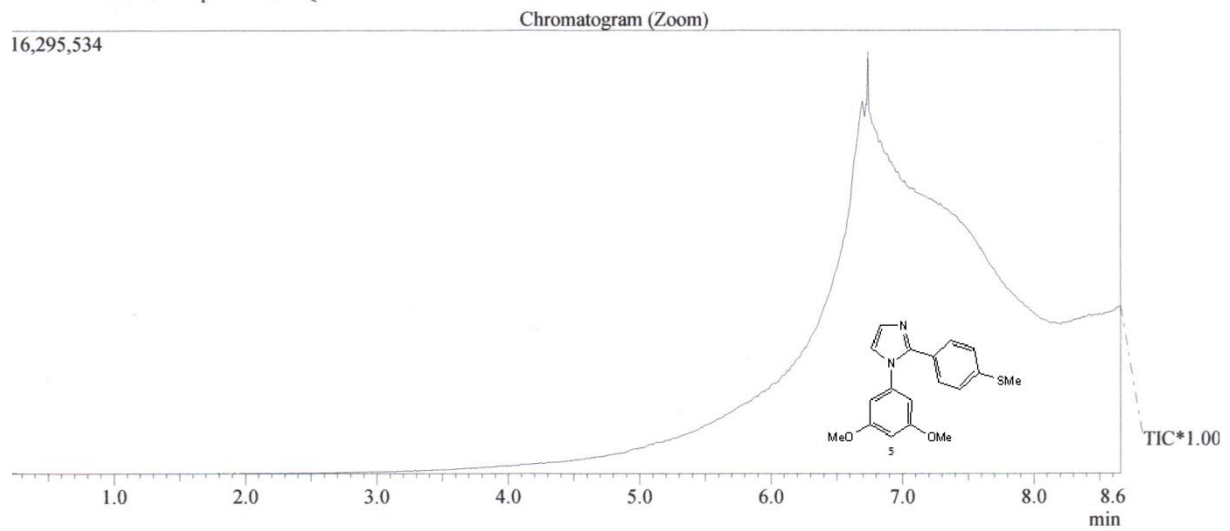
Line#:1 R.Time:6.700(Scan#:781)
MassPeaks:58
RawMode:Single 6.700(781) BasePeak:324.10(1340481)
BG Mode:None



DKSsu04, $^1\text{H-NMR}$, CDCl_3 , Verbindung 5DKSsu04, $^{13}\text{C-NMR}$, CDCl_3 , Verbindung 5

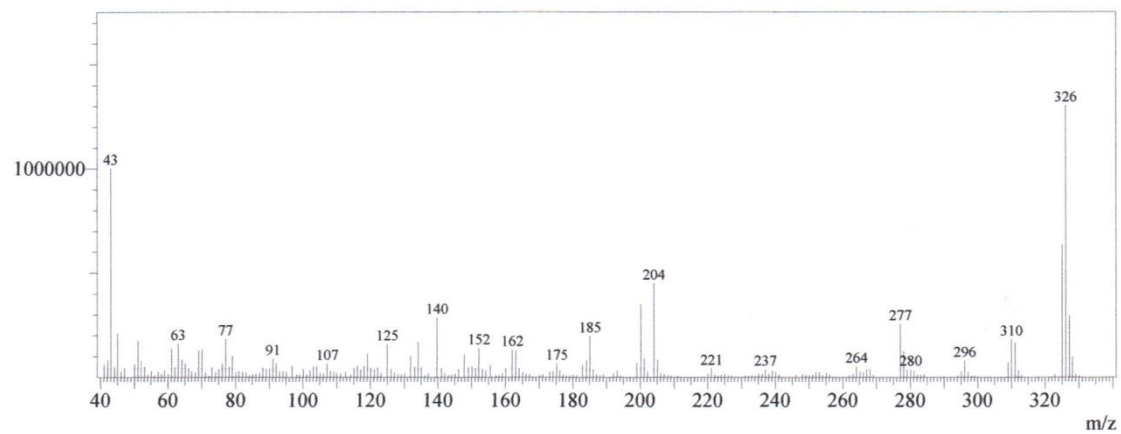
Massenspektrum Verbindung 5

C:\GCMSsolution\Sample\dkssu04.QGD

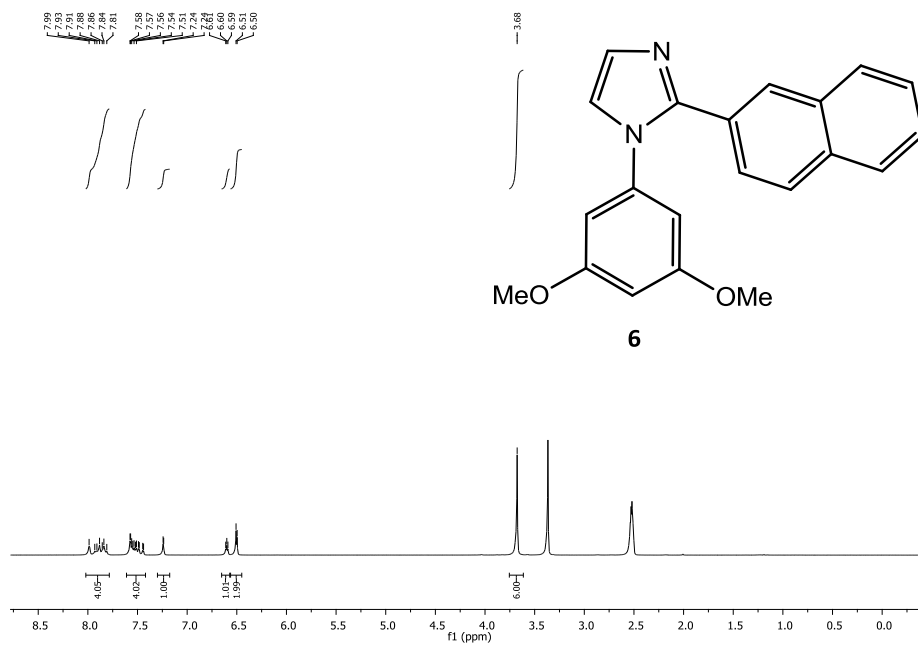


Spectrum

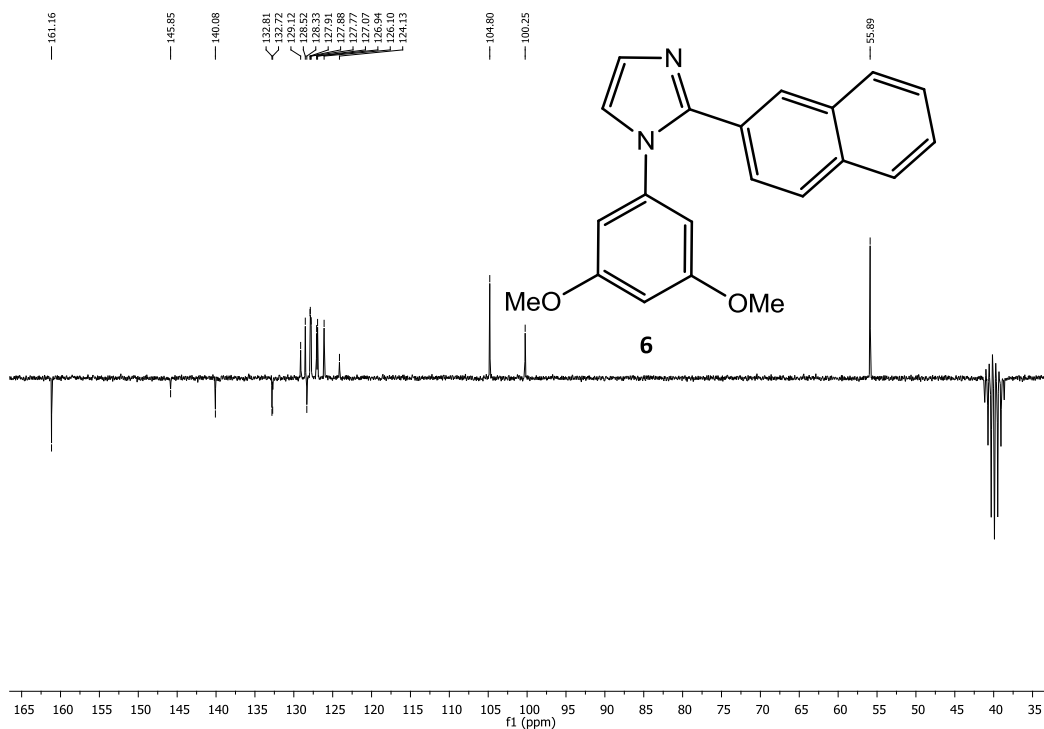
Line#:1 R.Time:6.758(Scan#:788)
MassPeaks:211
RawMode:Single 6.758(788) BasePeak:326.10(1303105)
BG Mode:None



DKSsu07, ¹H-NMR, d₆-DMSO, Verbindung 6

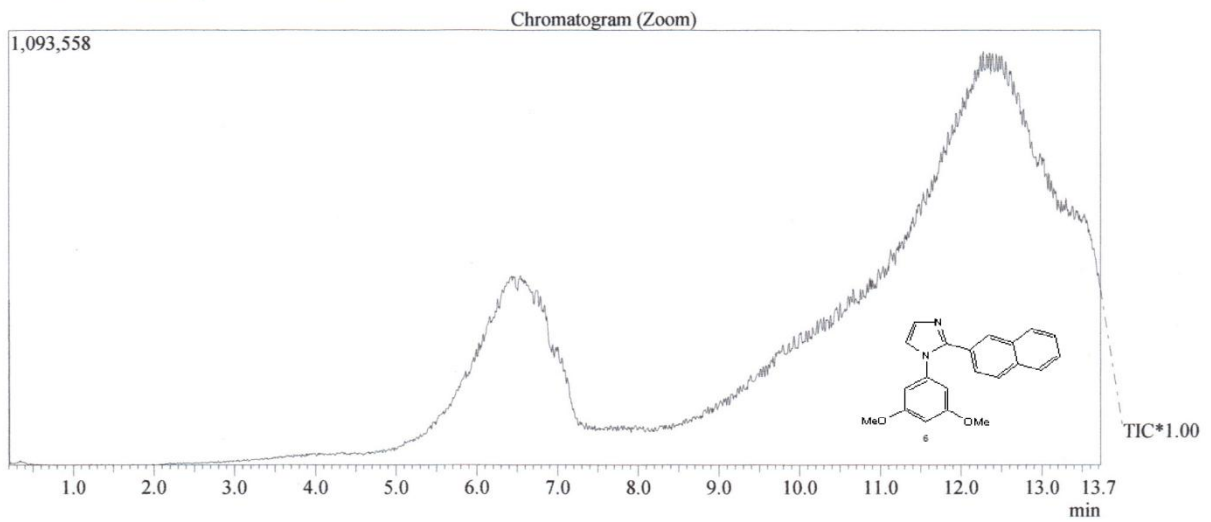


DKSsu07, ¹³C-NMR, d₆-DMSO, Verbindung 6



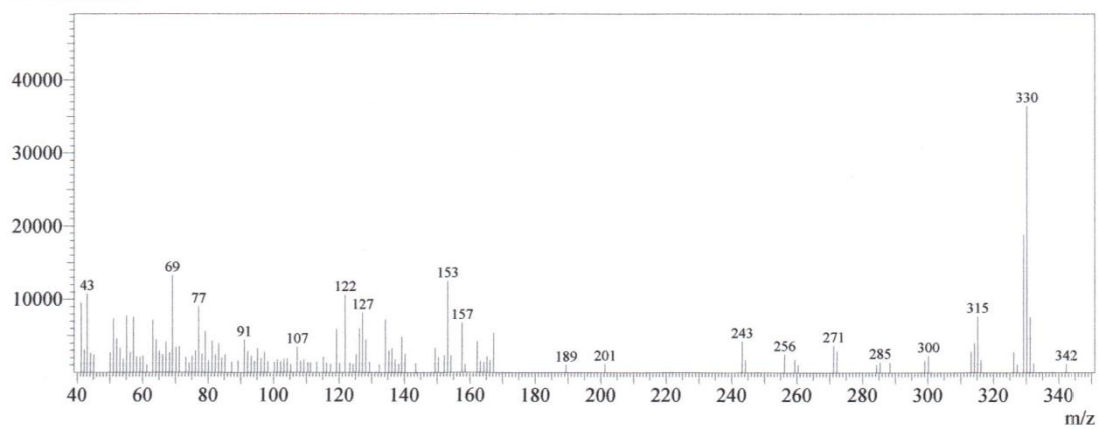
Massenspektrum Verbindung 6

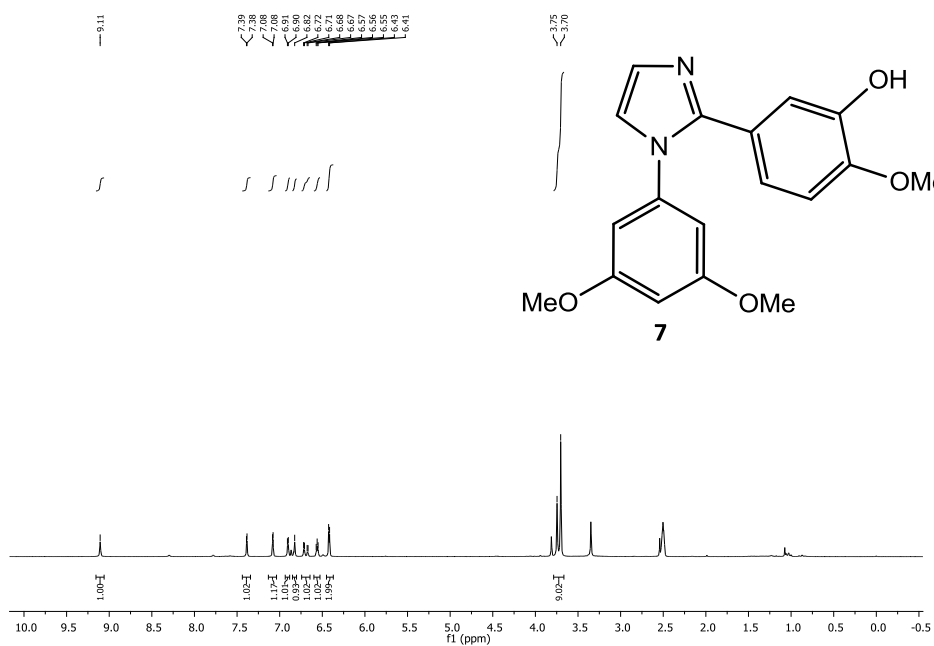
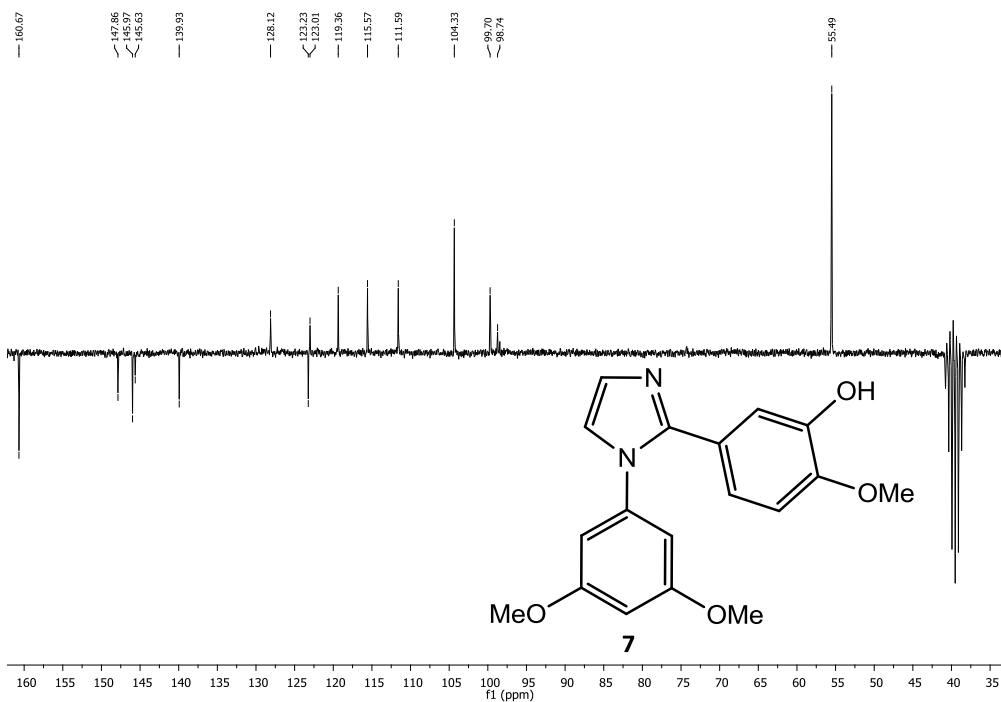
C:\GCMSsolution\Sample\dkssu07.QGD



Spectrum

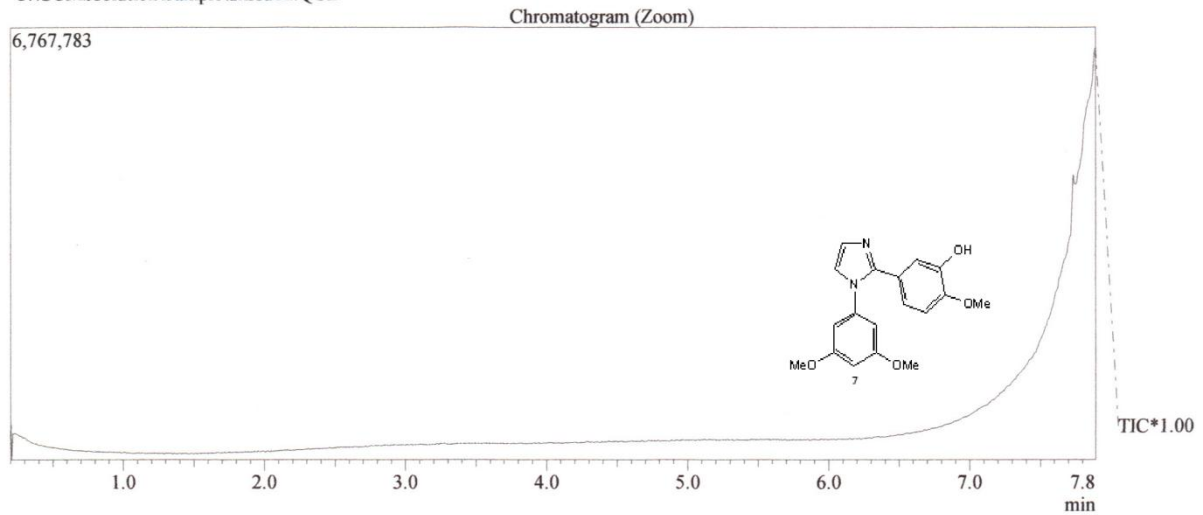
Line#:1 R.Time:6.500(Scan#:757)
MassPeaks:121
RawMode:Single 6.500(757) BasePeak:330.15(36491)
BG Mode:None



DKSsu12, $^1\text{H-NMR}$, d_6 -DMSO, Verbindung 7DKSsu12, $^{13}\text{C-NMR}$, d_6 -DMSO, Verbindung 7

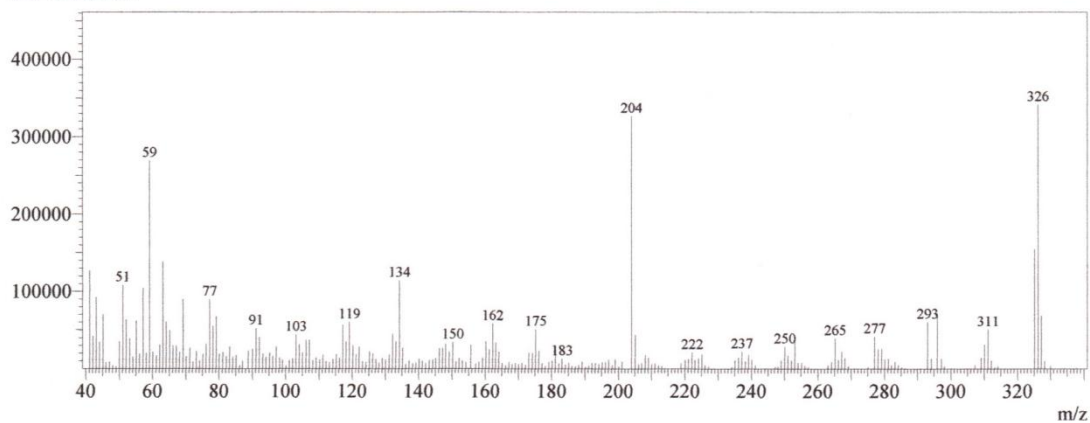
Massenspektrum Verbindung 7

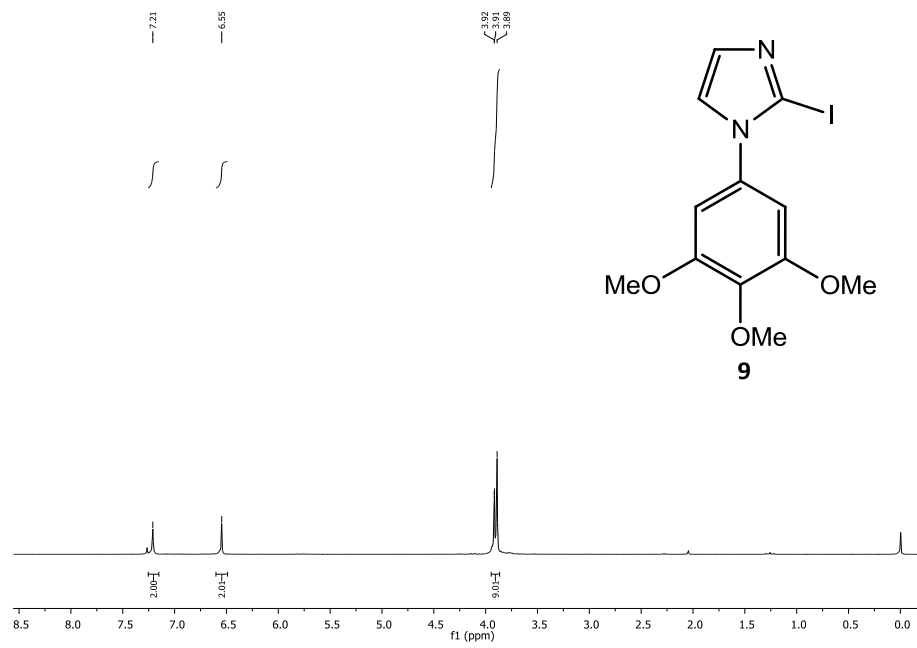
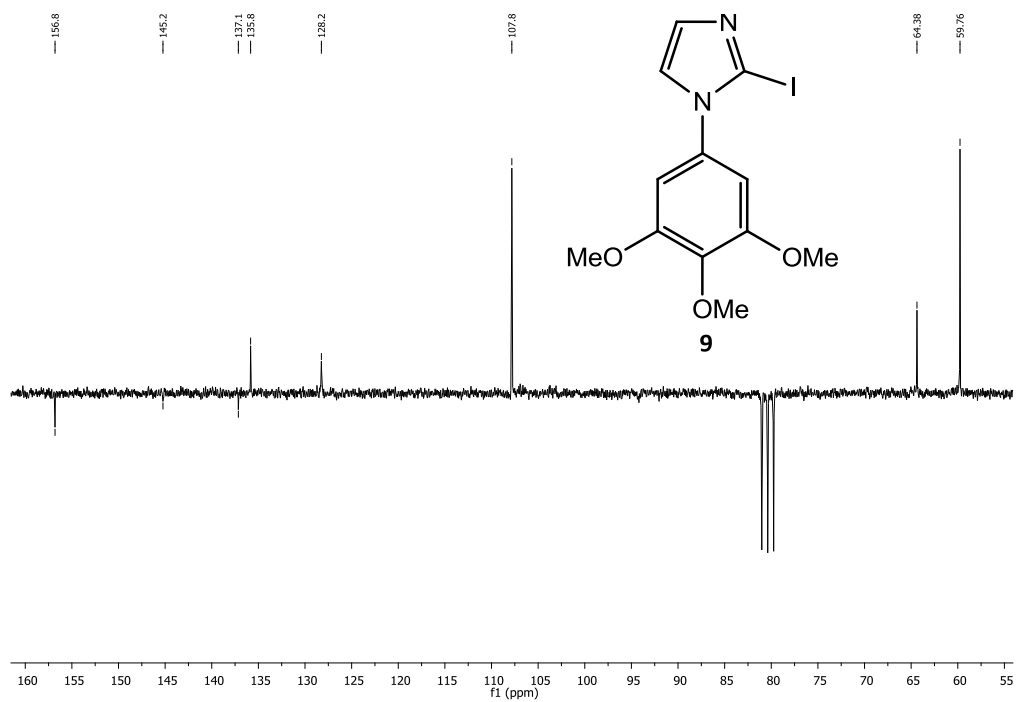
C:\GCMSsolution\Sample\dkssu12.QGD



Spectrum

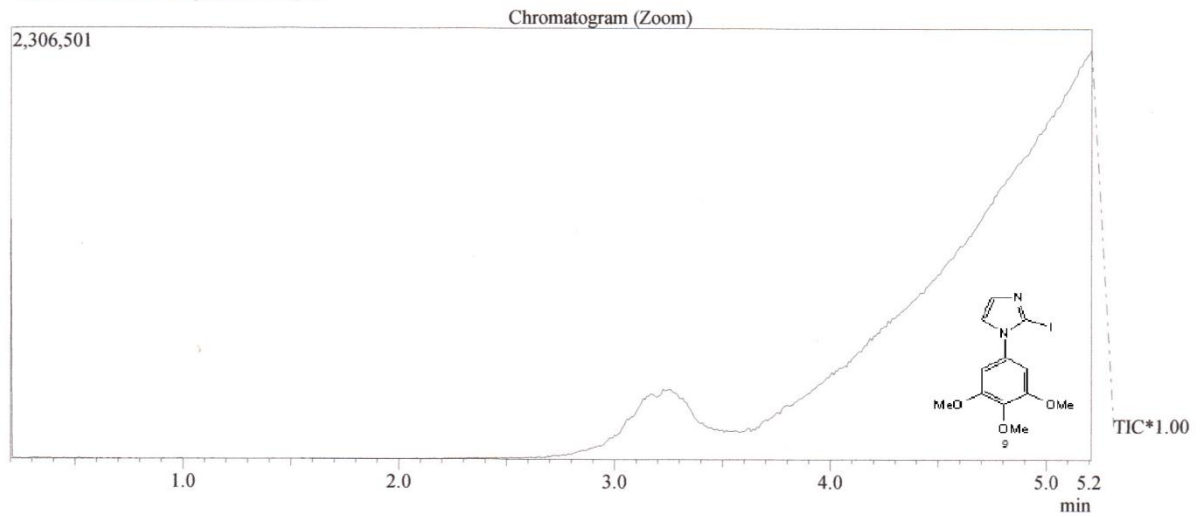
Line#:1 R.Time:7.875(Scan#:922)
MassPeaks:231
RawMode:Single 7.875(922) BasePeak:326.15(341579)
BG Mode:None



DKS514, $^1\text{H-NMR}$, CDCl_3 , Verbindung 9DKS514, $^{13}\text{C-NMR}$, CDCl_3 , Verbindung 9

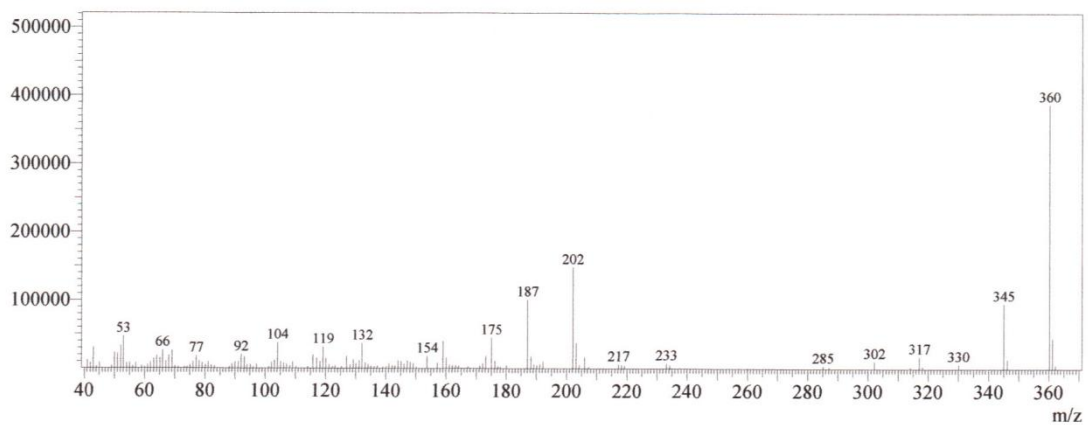
Massenspektrum Verbindung 9

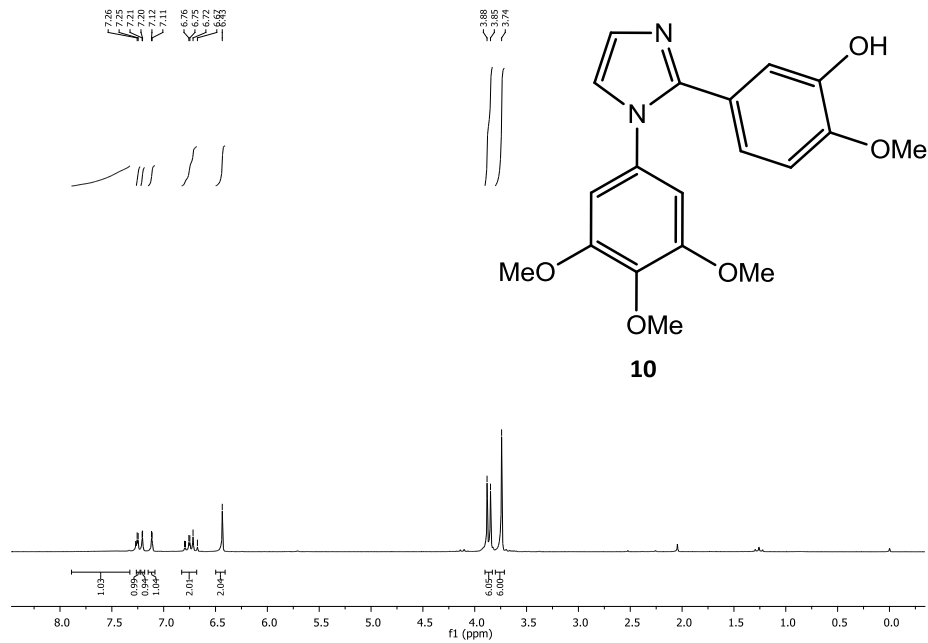
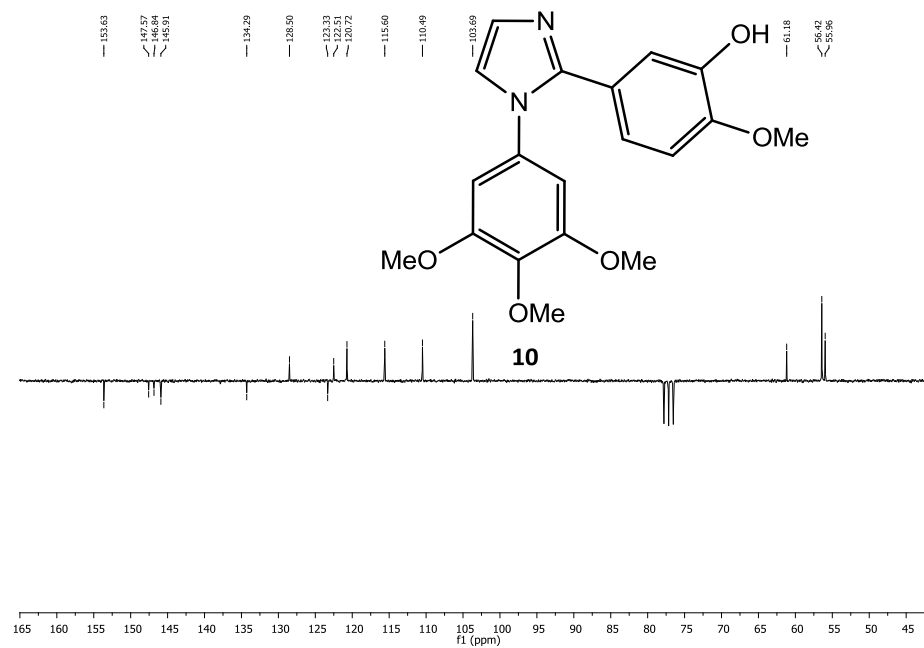
C:\GCMSsolution\Sample\dks514.QGD



Spectrum

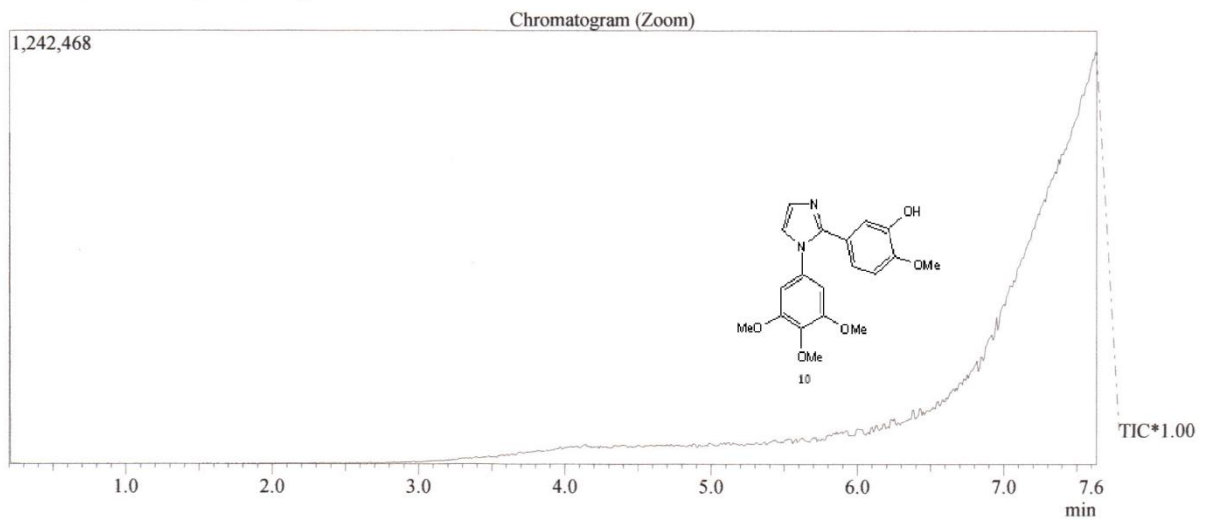
Line#:1 R.Time:5.208(Scan#:602)
MassPeaks:136
RawMode:Single 5.208(602) BasePeak:360.15(387621)
BG Mode:None



DKSsu16, $^1\text{H-NMR}$, CDCl_3 , Verbindung **10**DKSsu16, $^{13}\text{C-NMR}$, CDCl_3 , Verbindung **10**

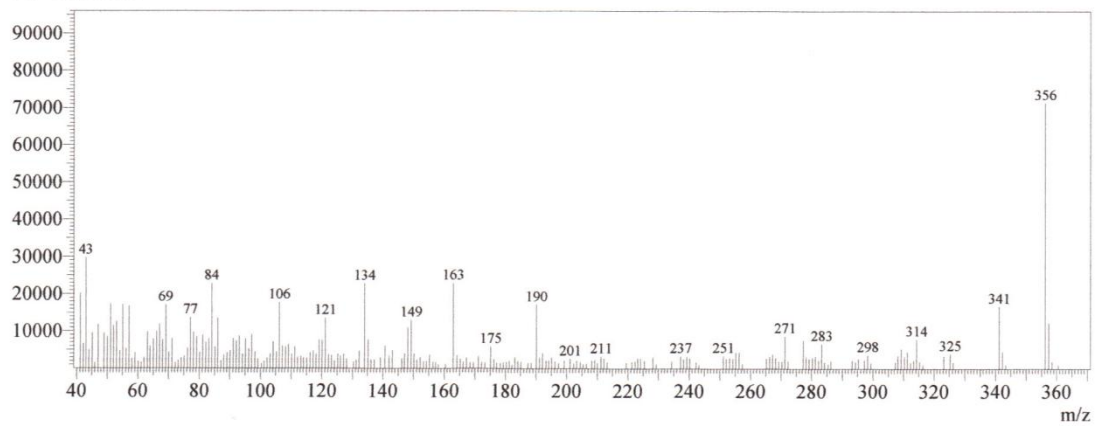
Massenspektrum Verbindung 10

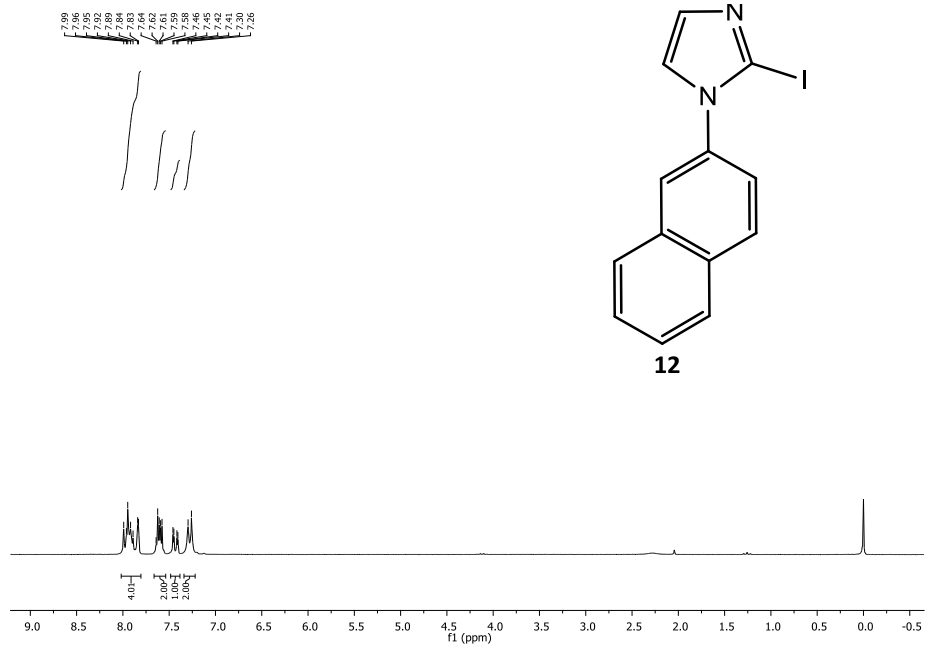
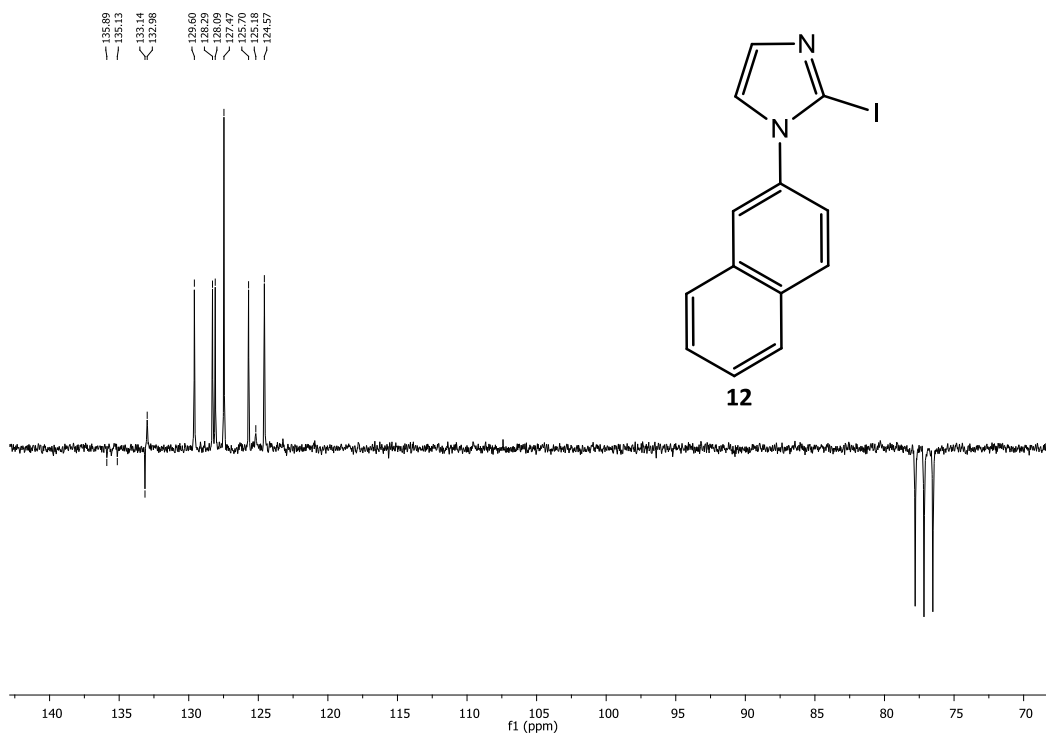
C:\GCMSsolution\Sample\dkssu16.QGD



Spectrum

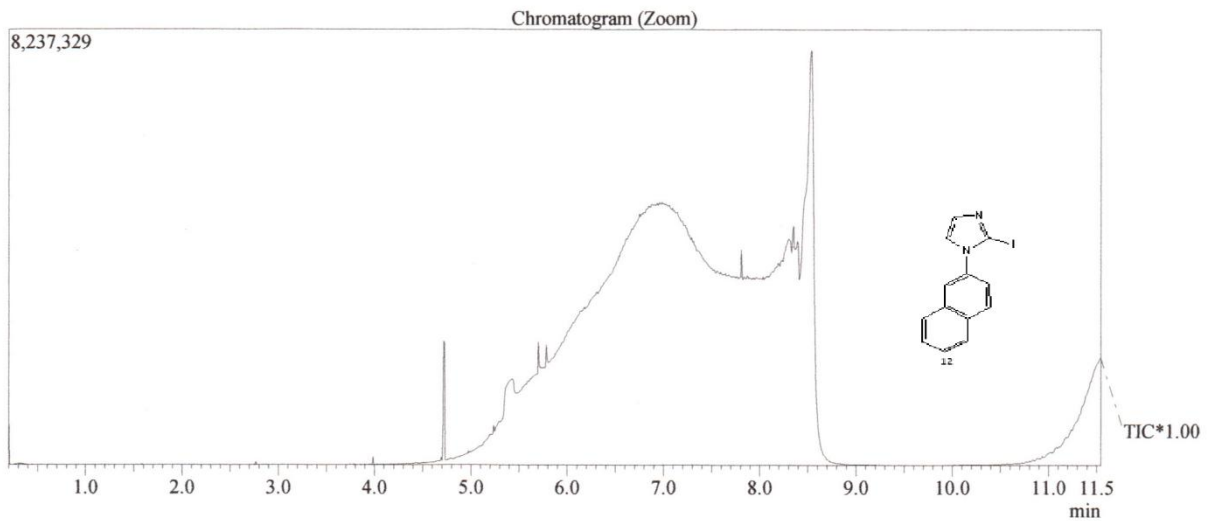
Line#:1 R.Time:7.633(Scan#:893)
MassPeaks:222
RawMode:Single 7.633(893) BasePeak:356.20(71410)
BG Mode:None



DKS515, $^1\text{H-NMR}$, CDCl_3 , Verbindung 12DKS515, $^{13}\text{C-NMR}$, CDCl_3 , Verbindung 12

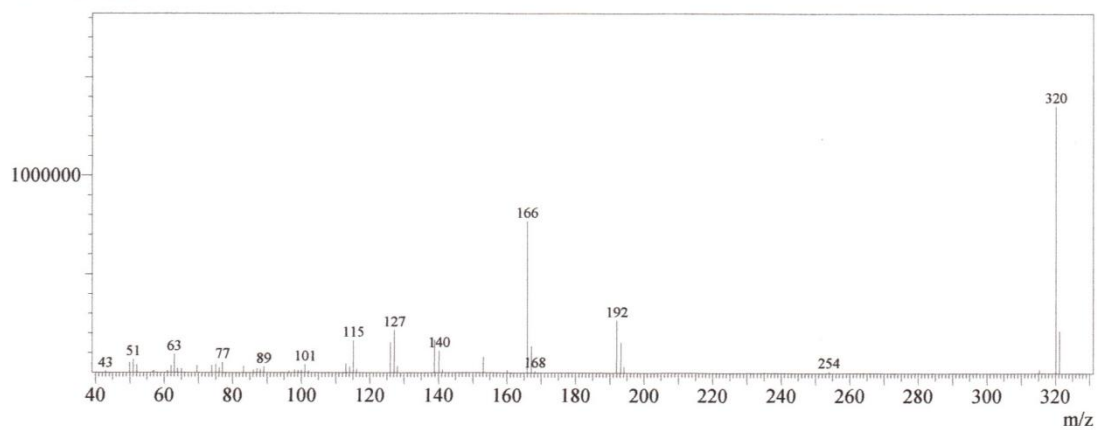
Massenspektrum Verbindung 12

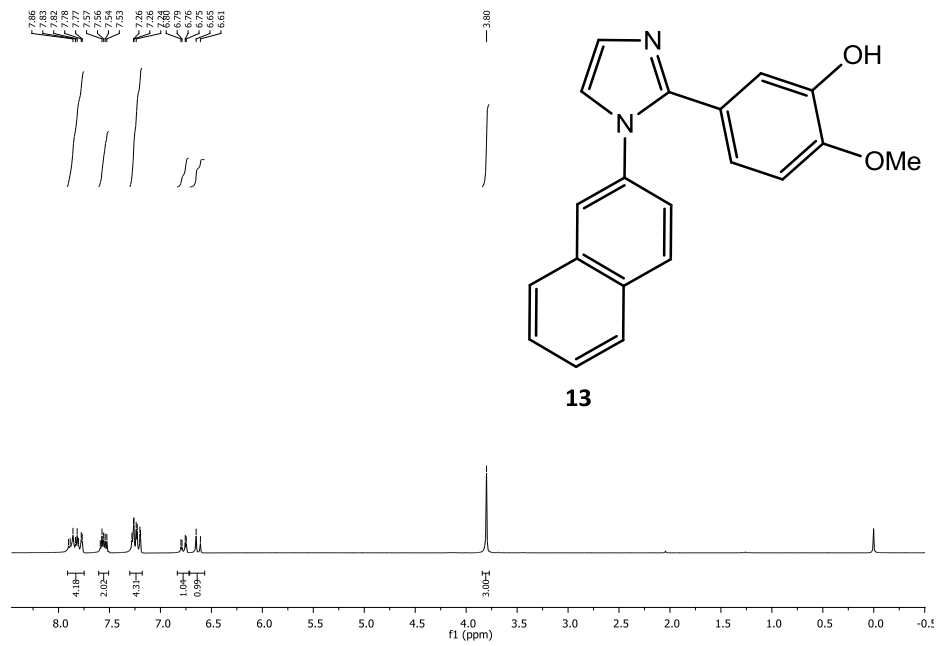
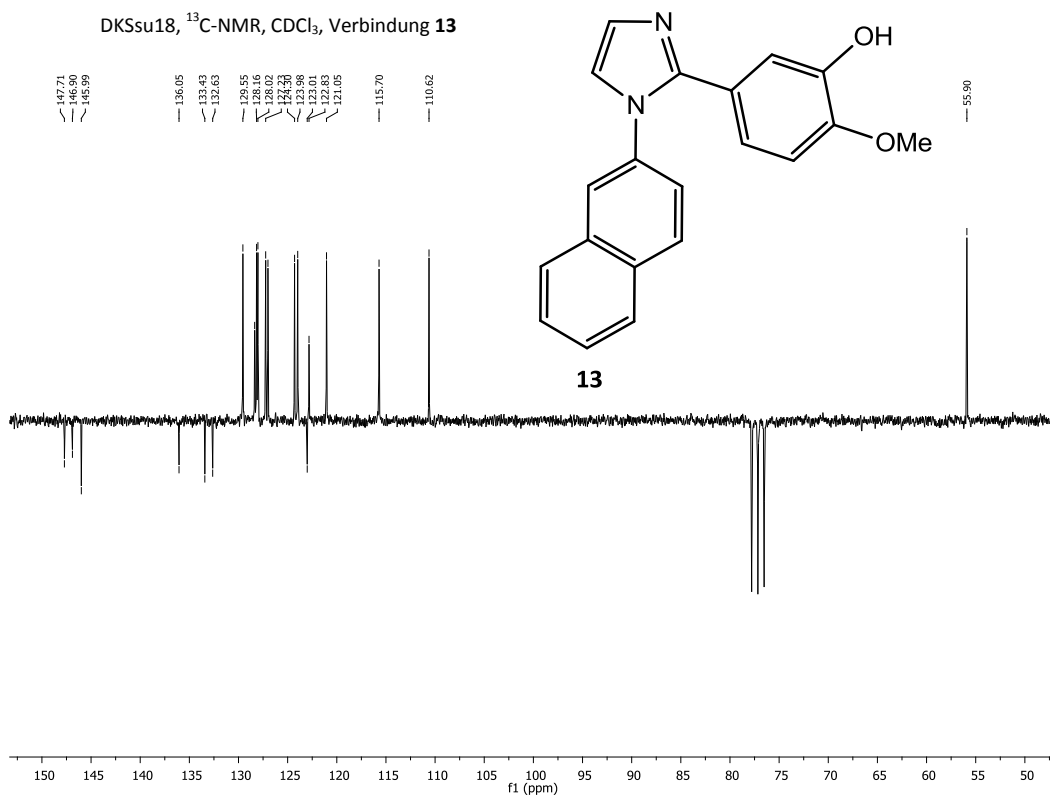
C:\GCMSsolution\Sample\dks515.OGD



Spectrum

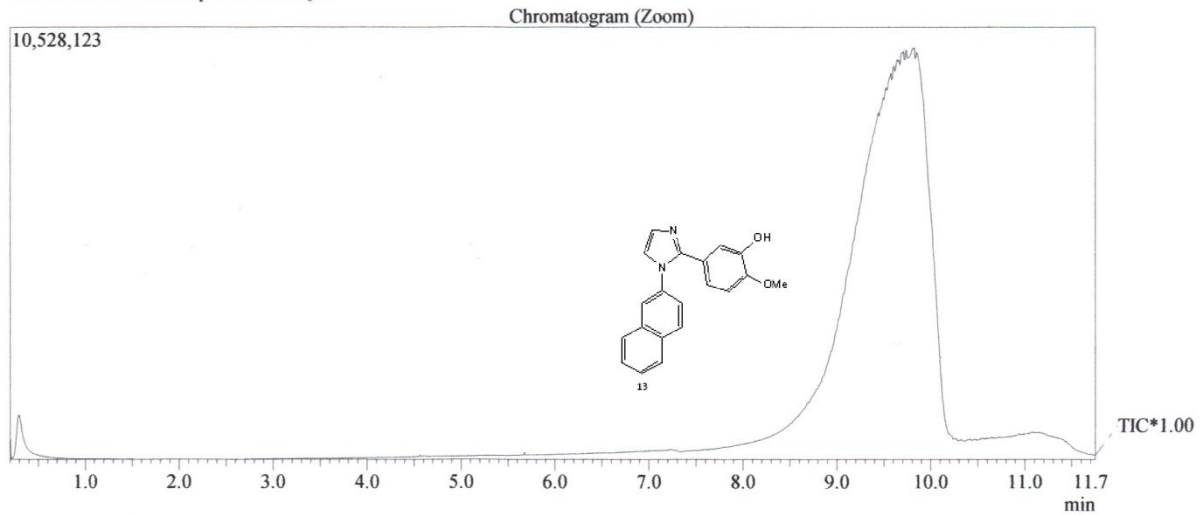
Line#:1 R.Time:6.975(Scan#:814)
MassPeaks:48
RawMode:Single 6.975(814) BasePeak:320.10(1355752)
BG Mode:None



DKSsu18, $^1\text{H-NMR}$, CDCl_3 , Verbindung 13DKSsu18, $^{13}\text{C-NMR}$, CDCl_3 , Verbindung 13

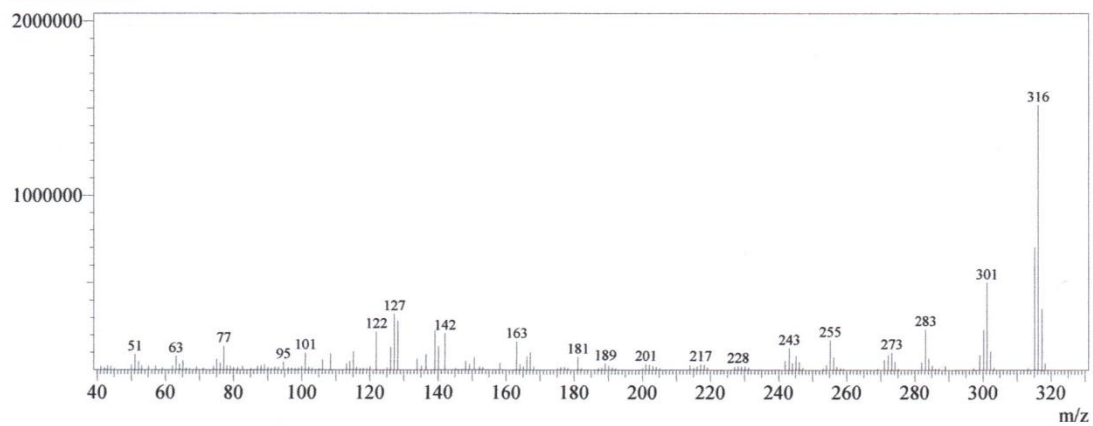
Massenspektrum Verbindung 13

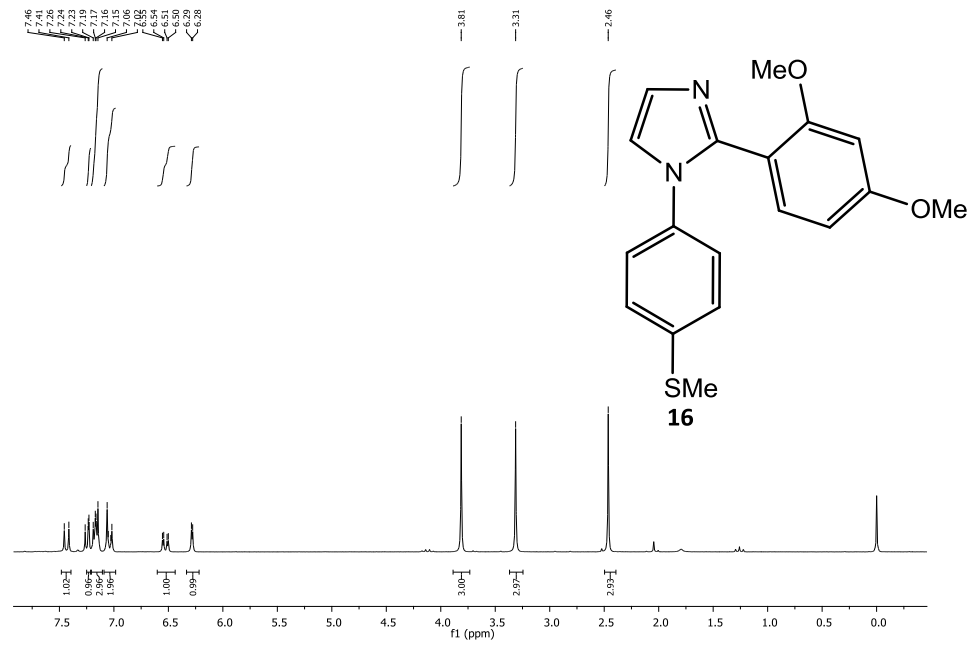
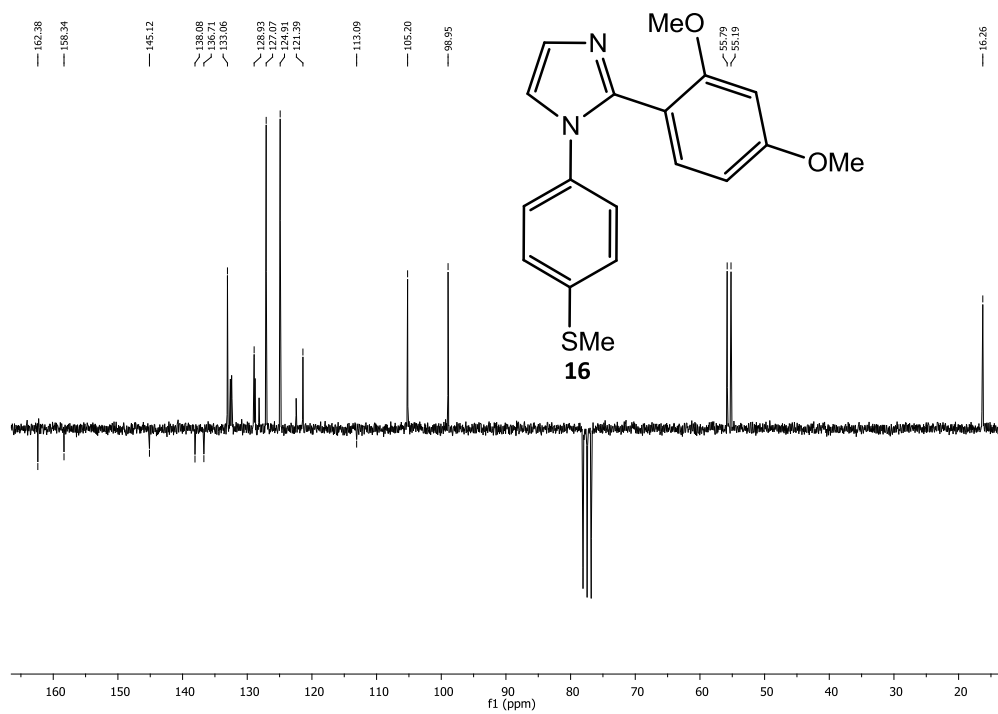
C:\GCMSsolution\Sample\dkssu18.QGD



Spectrum

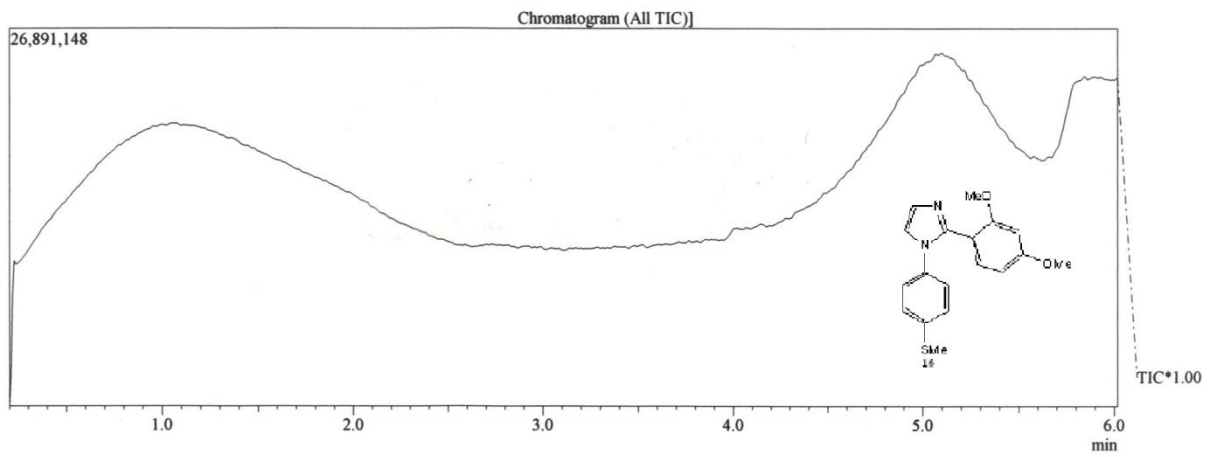
Line#:1 R.Time:9.800(Scan#:1153)
MassPeaks:147
RawMode:Single 9.800(1153) BasePeak:316.20(1520025)
BG Mode:None



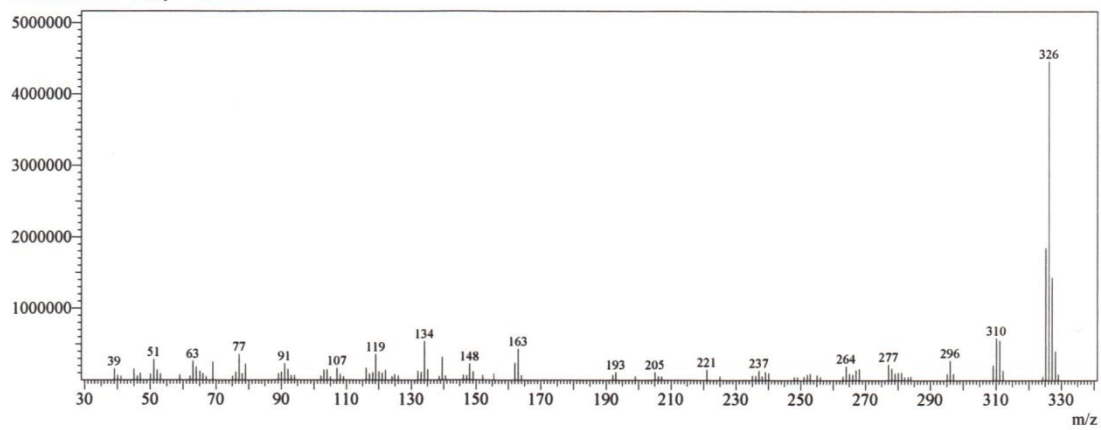
DKSsu05, $^1\text{H-NMR}$, CDCl_3 , Verbindung 16DKSsu05, $^{13}\text{C-NMR}$, CDCl_3 , Verbindung 16

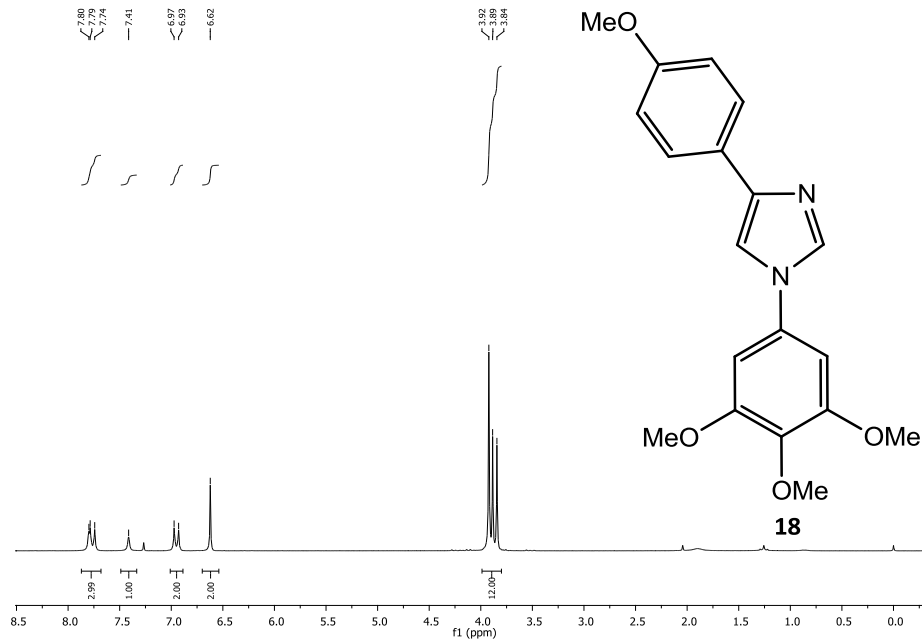
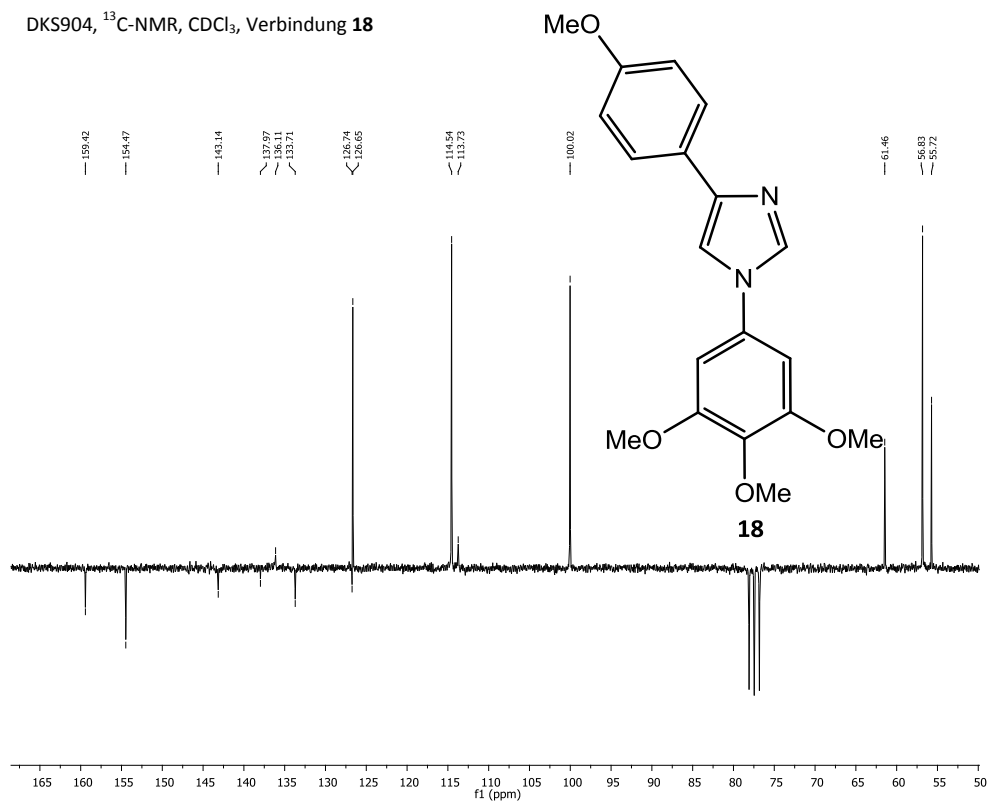
Massenspektrum Verbindung 16

C:\GCMSsolution\Data\dksu051.QGD

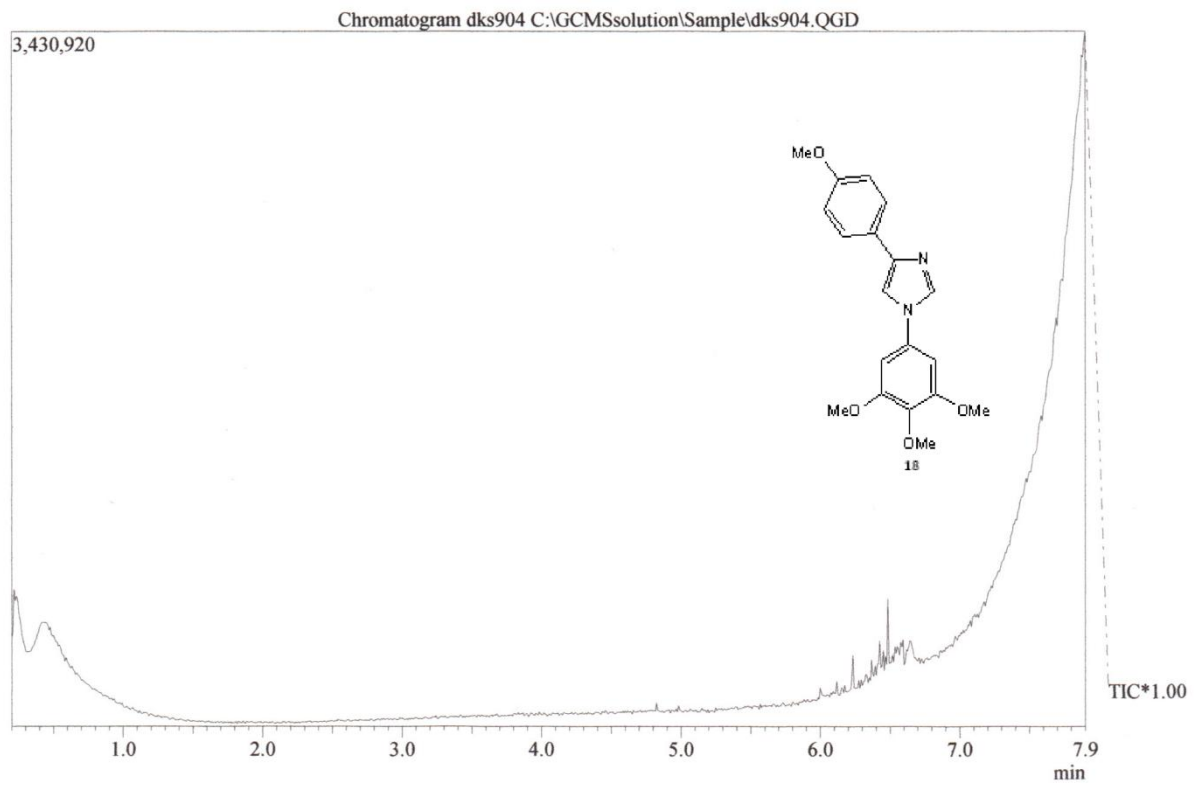


Line#:1 R.Time:5.117(Scan#:591)
MassPeaks:110
RawMode:Single 5.117(591) BasePeak:326.15(4463579)
BG Mode:None Group 1 - Event 1



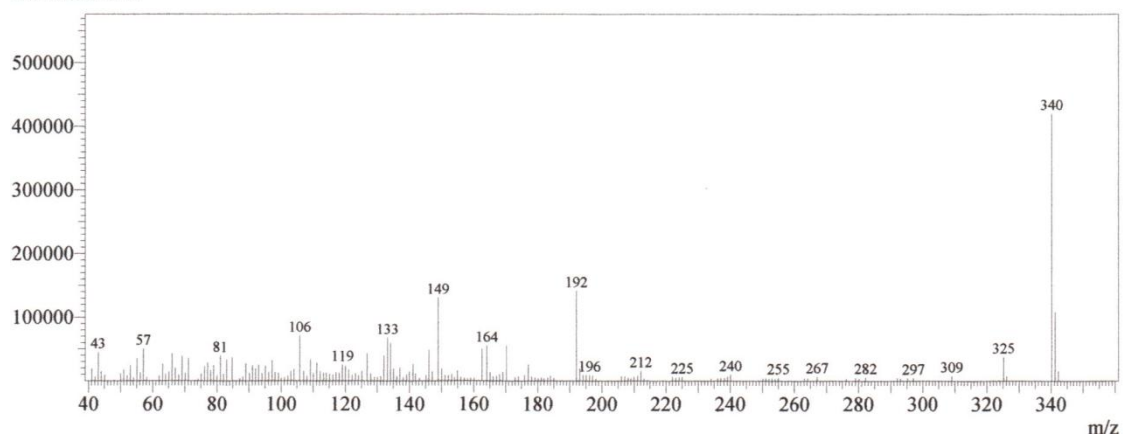
DKS904, $^1\text{H-NMR}$, CDCl_3 , Verbindung **18**DKS904, $^{13}\text{C-NMR}$, CDCl_3 , Verbindung **18**

Massenspektrum Verbindung 18

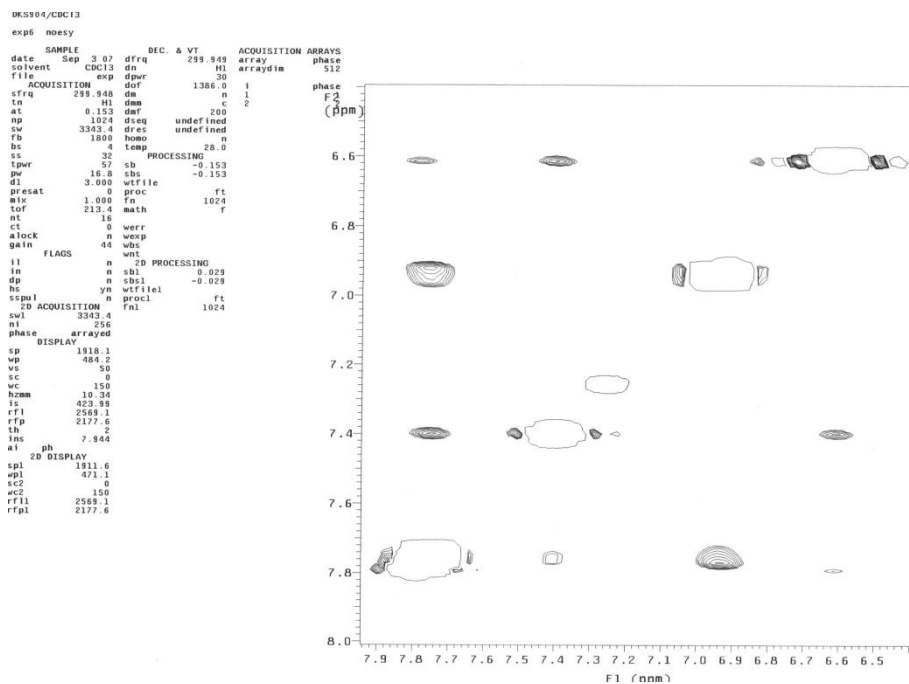
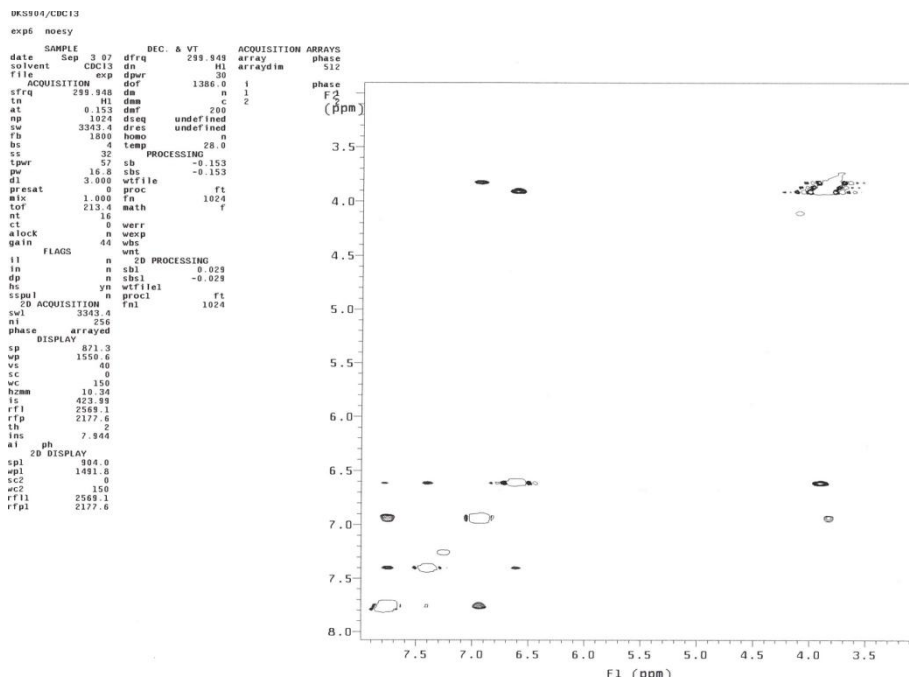


Spectrum

Line#:1 R.Time:7.900(Scan#:925)
MassPeaks:173 BasePeak:340.15(420695)
RawMode:Single 7.900(925)
BG Mode:None

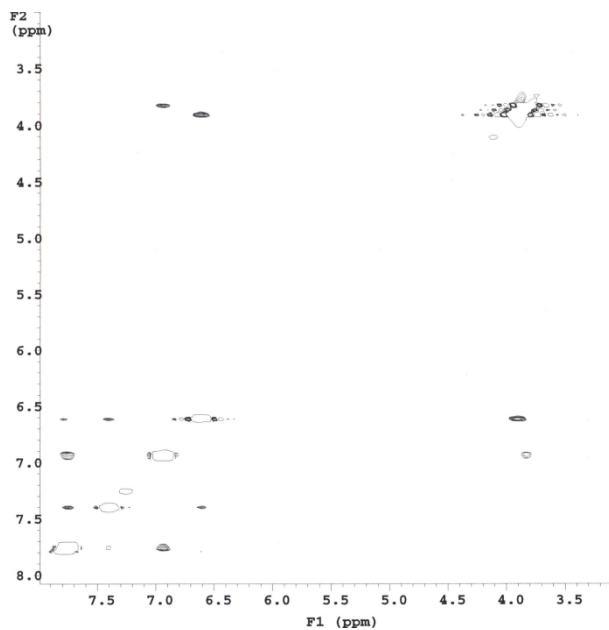


Auswertung mittels NOESY der Verbindung 18



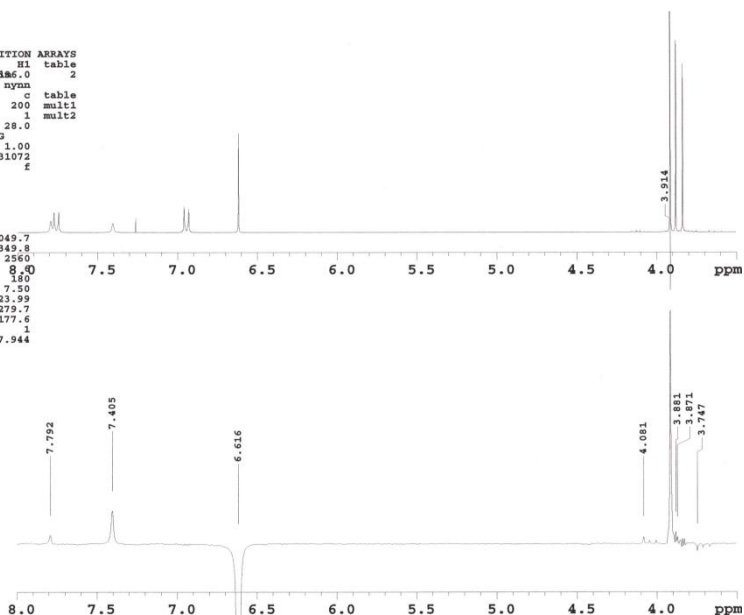
```

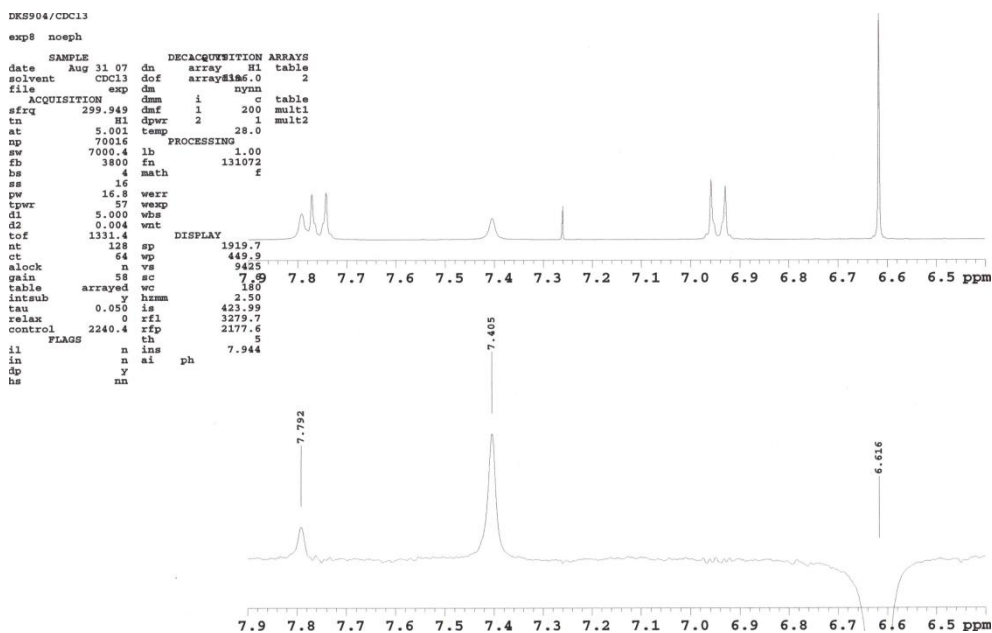
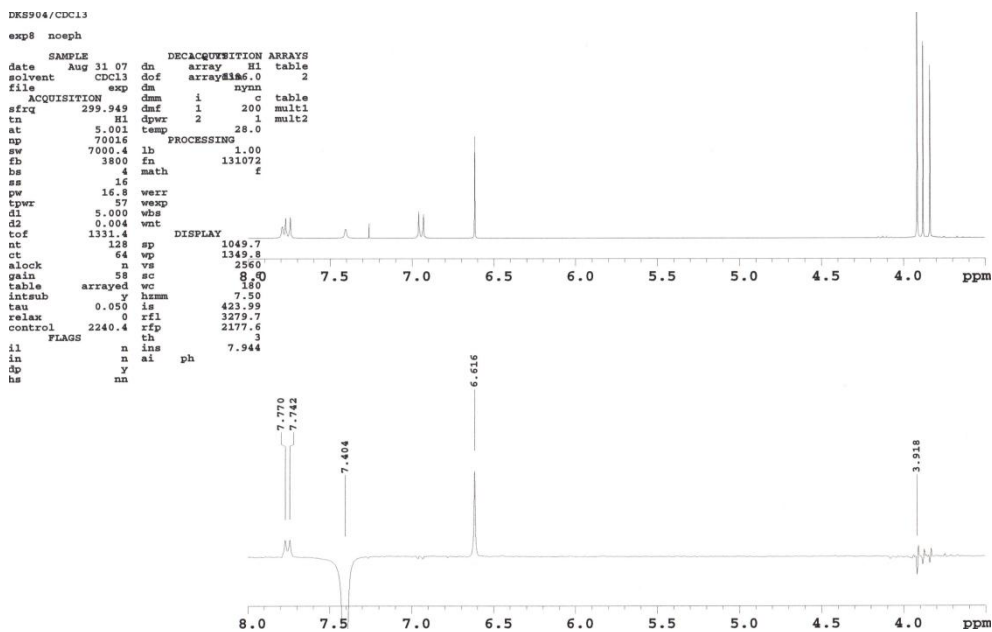
DKS904/CDCl3
exp6 noesy
SAMPLE          DEACQUISITION ARRAYS
date            Sep 3 07  dfrq  array$9.949  phase
solvent         CDCl3  dn  arraydim H1  512
file            exp  dpwr  30
ACQUISITION    dof  i  1386.0  phase
sfrq           299.948  dm  1  c  1
tn             H1  dnm  2  c  2
at             0.153  dmf  undefined  200
np             1024  dsq  undefined
sw            3343.4  dres  undefined
fb            1800  homo  n
bs             4  temp  28.0
ss             32  PROCESSING
tpwr           57  sb  -0.153
pw            16.8  abs  -0.153
d1             3.000  wtfil  ft
presat         0  procc  1024
mix            1.000  fn  f
tof            213.4  math  f
nt             16
ct             0  werr
alock          n  wexp
gain           44  wbs
FLAGS         n  vnt
il             n  2D PROCESSING
in             n  sbl  0.029
dp             n  sbrl  -0.029
hs            ya  wtfil1
$sp1          n  procl  ft
2D ACQUISITION  fnl  1024
sv1           3343.4
nl            256
phase         arrayed
DISPLAY
sp            871.3
wp            1550.6
vs            40
sc            0
wc            150
hnm          10.34
is            423.99
rfl           2569.1
rfp           2177.6
th            2
ins           7.944
si            ph
2D DISPLAY
sp1           904.0
wp1           1491.8
sc2           0
wc2           150
rfl1          2569.1
rfp1          2177.6
    
```

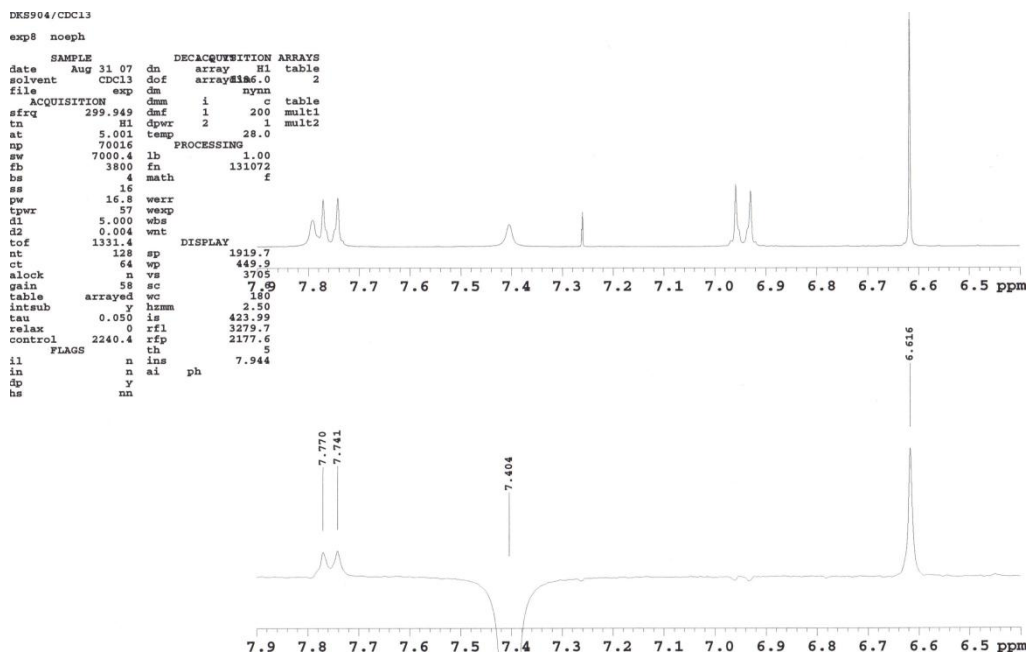


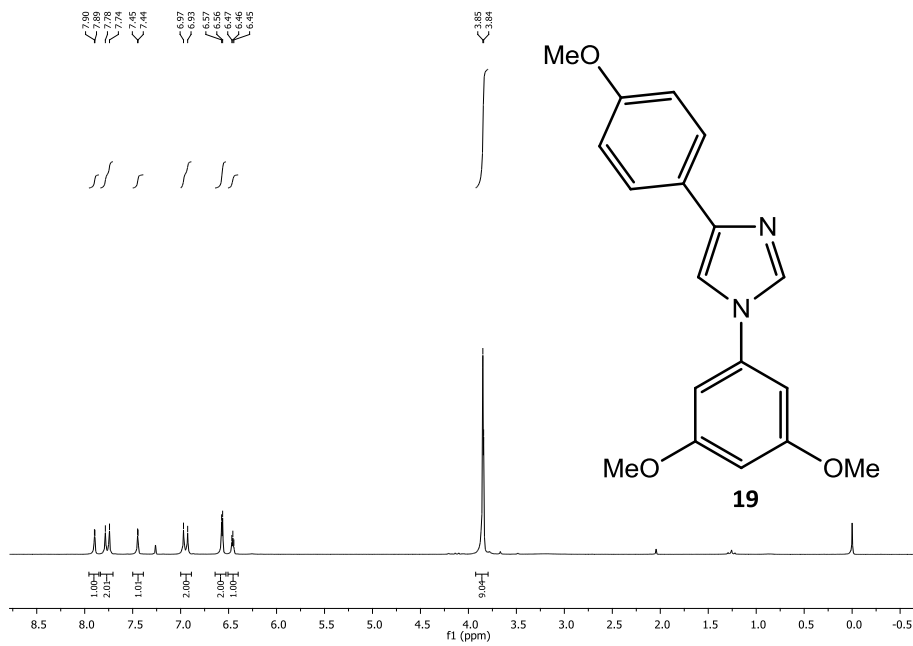
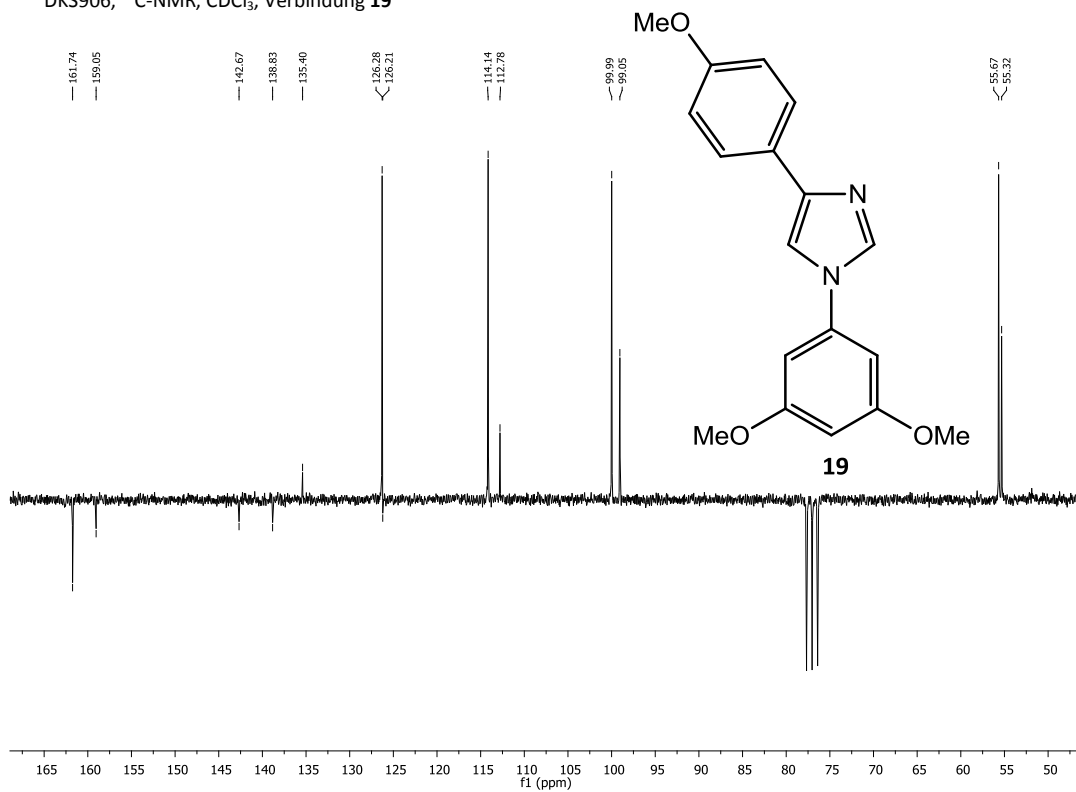
```

DKS904/CDCl3
exp8 noeph
SAMPLE          DEACQUISITION ARRAYS
date            Aug 31 07  dn  array  H1  table
solvent         CDCl3  dof  array$186.0  2
file            exp  dpwr  30
ACQUISITION    dof  i  nymn
sfrq           299.949  dmf  1  200  mult1
tn             H1  dpwr  2  1  mult2
at             5.001  temp  28.0
np             70016  PROCESSING
sw            7000.4  lb  1.00
fb            3800  fn  131072
bs             4  math  f
ss             16
pw            16.8  werr
tpwr           57  wexp
d1             5.000  wbs
d2             0.004  vnt
tof            1331.4
nt            128  sp  1049.7
ct            64  wp  1349.8
alock          n  vs  2560
gain           58  sc  80
table         arrayed  wc  180
intraub       y  hnm  7.50
tau           0.050  is  423.99
relax         0  rfl  3279.7
control       2240.4  rfp  2177.6
th            1
ins           7.944
FLAGS         n  ins  ph
il             n  si
in             n
dp             y
hs            nn
    
```

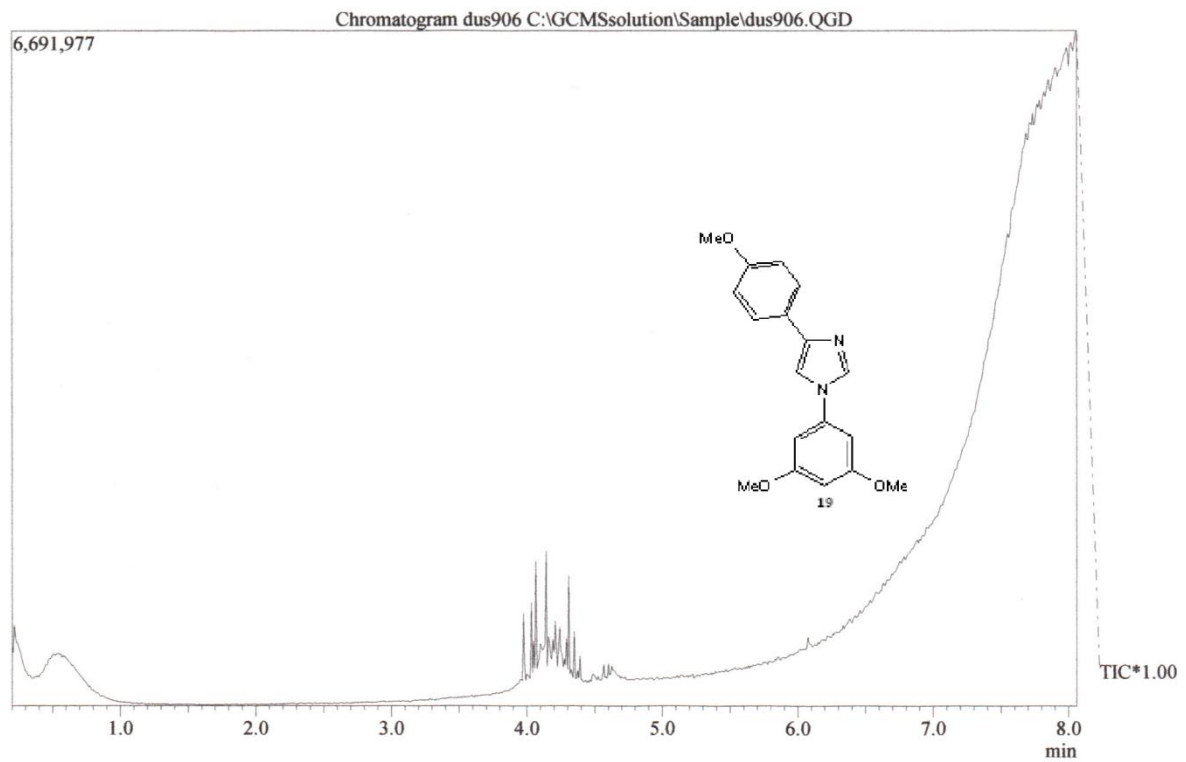






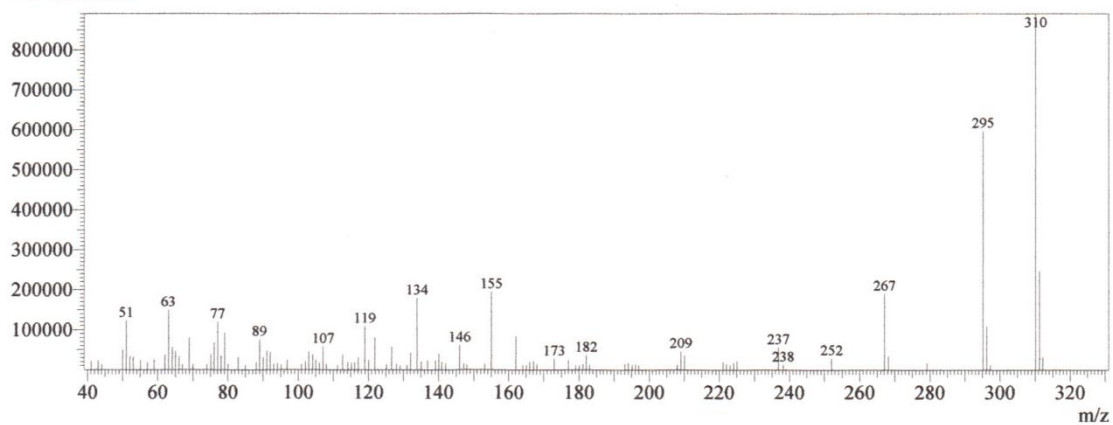
DKS906, $^1\text{H-NMR}$, CDCl_3 , Verbindung **19**DKS906, $^{13}\text{C-NMR}$, CDCl_3 , Verbindung **19**

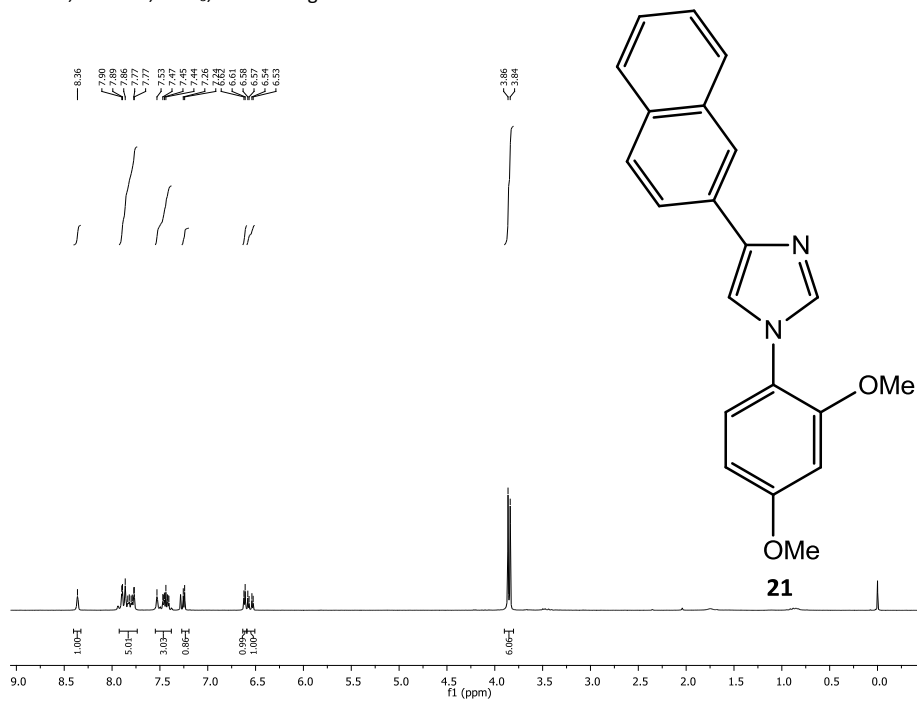
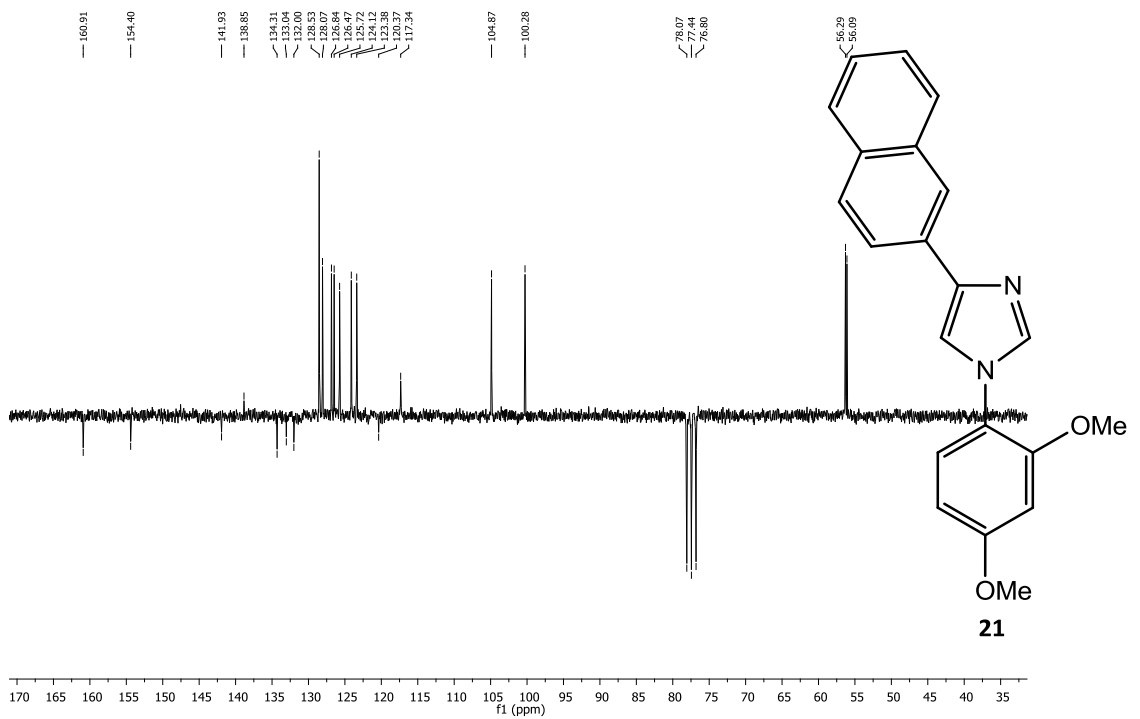
Massenspektrum Verbindung 19



Spectrum

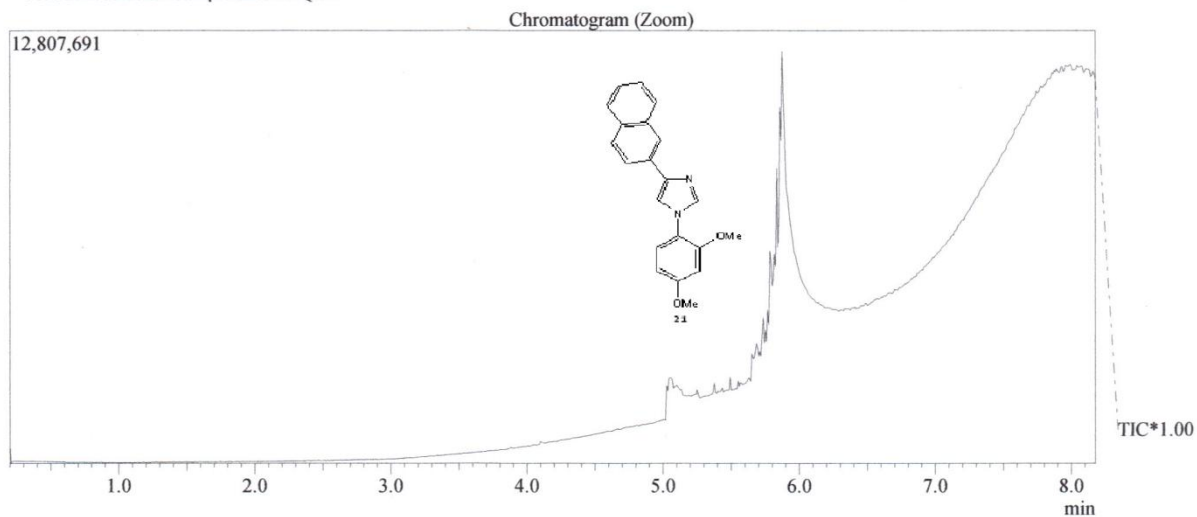
Line#:1 R.Time:8.042(Scan#:942)
MassPeaks:109 BasePeak:310.15(1300134)
RawMode:Single 8.042(942)
BG Mode:None



DKS917, $^1\text{H-NMR}$, CDCl_3 , Verbindung 21DKS917, $^{13}\text{C-NMR}$, CDCl_3 , Verbindung 21

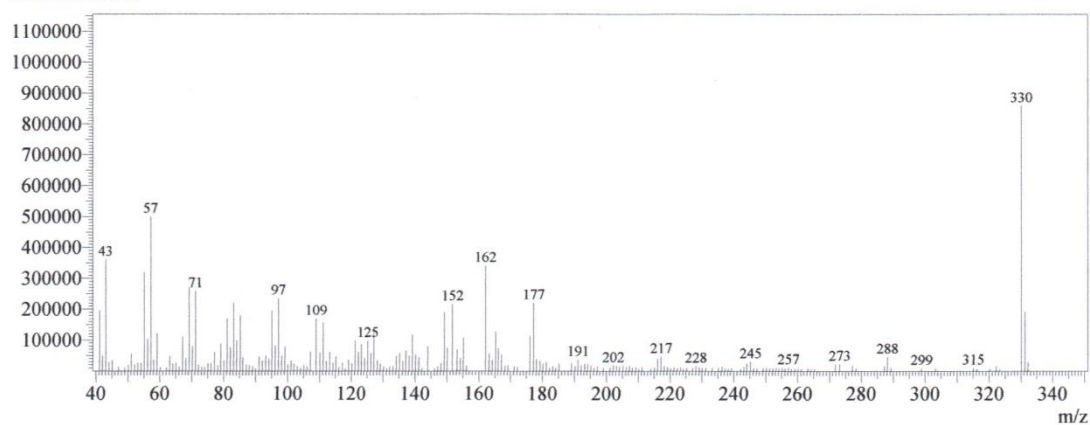
Massenspektrum Verbindung 21

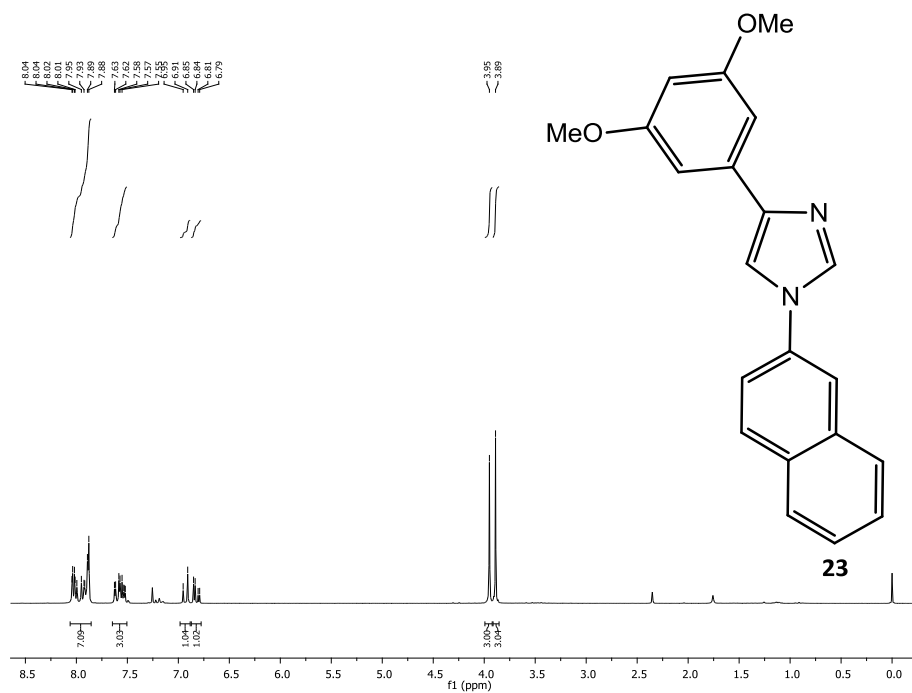
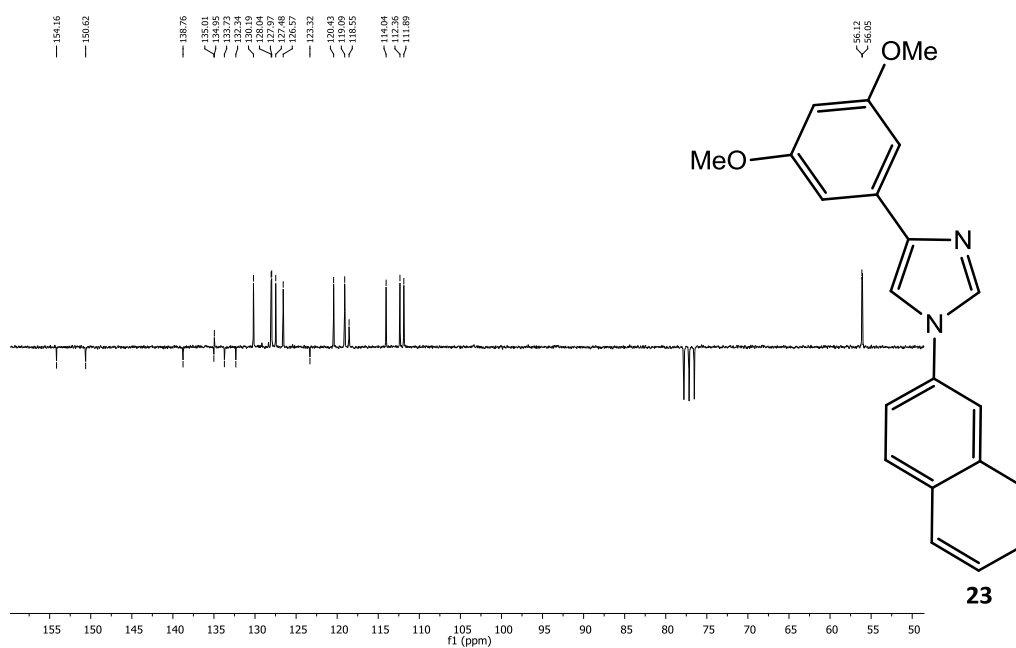
C:\GCMSsolution\Sample\dks917.QGD



Spectrum

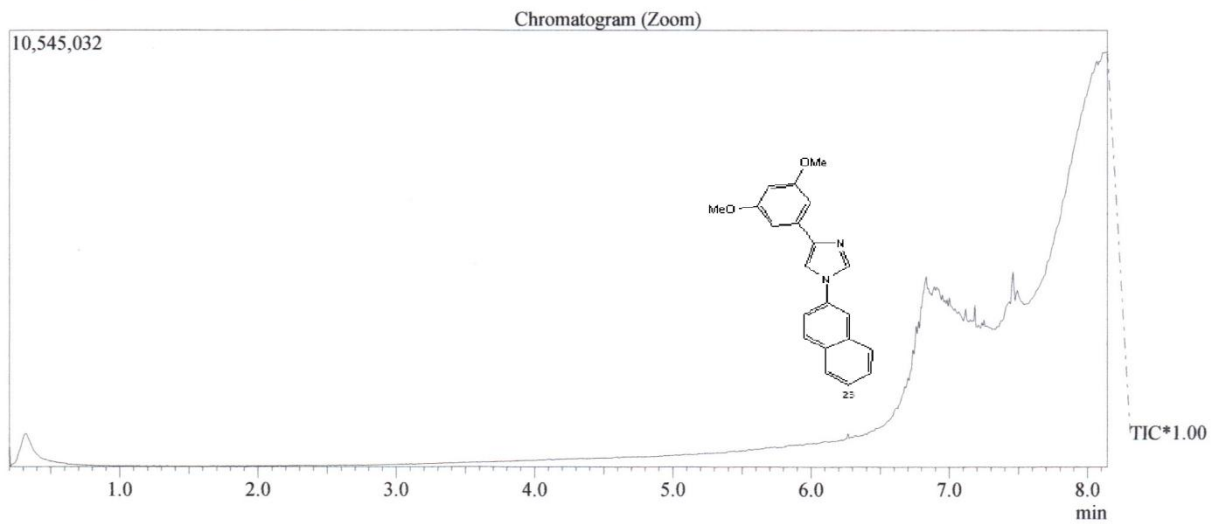
Line#:1 R.Time:8.000(Scan#:937)
MassPeaks:212
RawMode:Single 8.000(937) BasePeak:330.10(859305)
BG Mode:None



DKS919, $^1\text{H-NMR}$, CDCl_3 , Verbindung **23**DKS919, $^{13}\text{C-NMR}$, CDCl_3 , Verbindung **23**

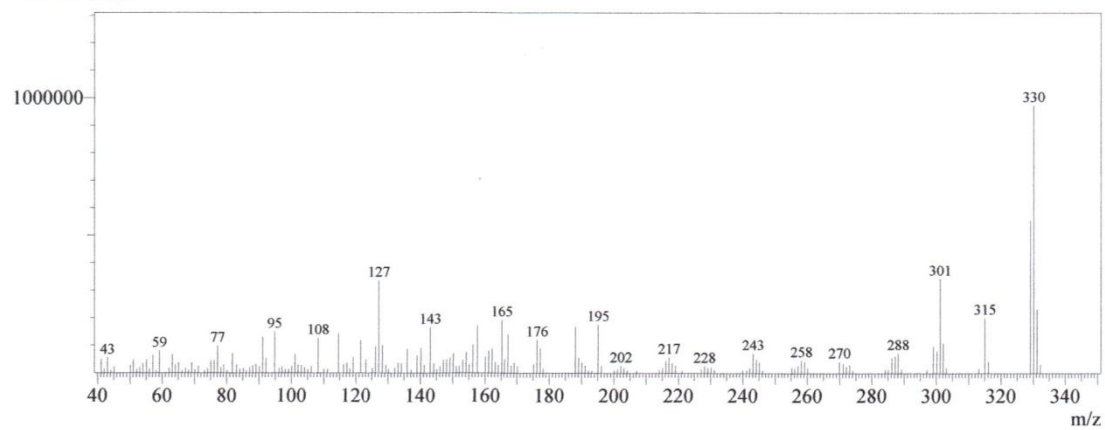
Massenspektrum Verbindung 23

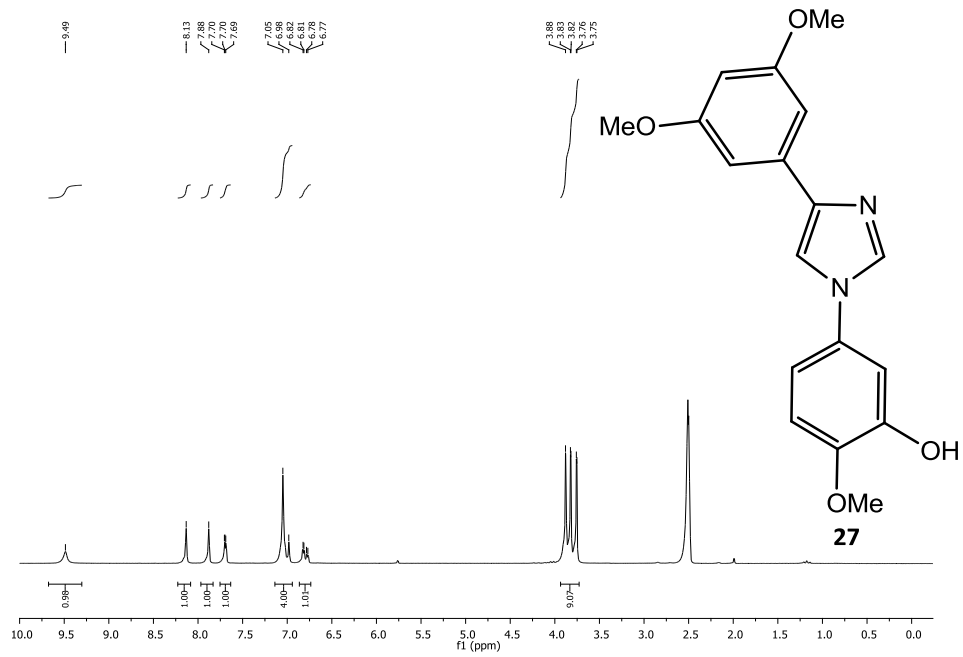
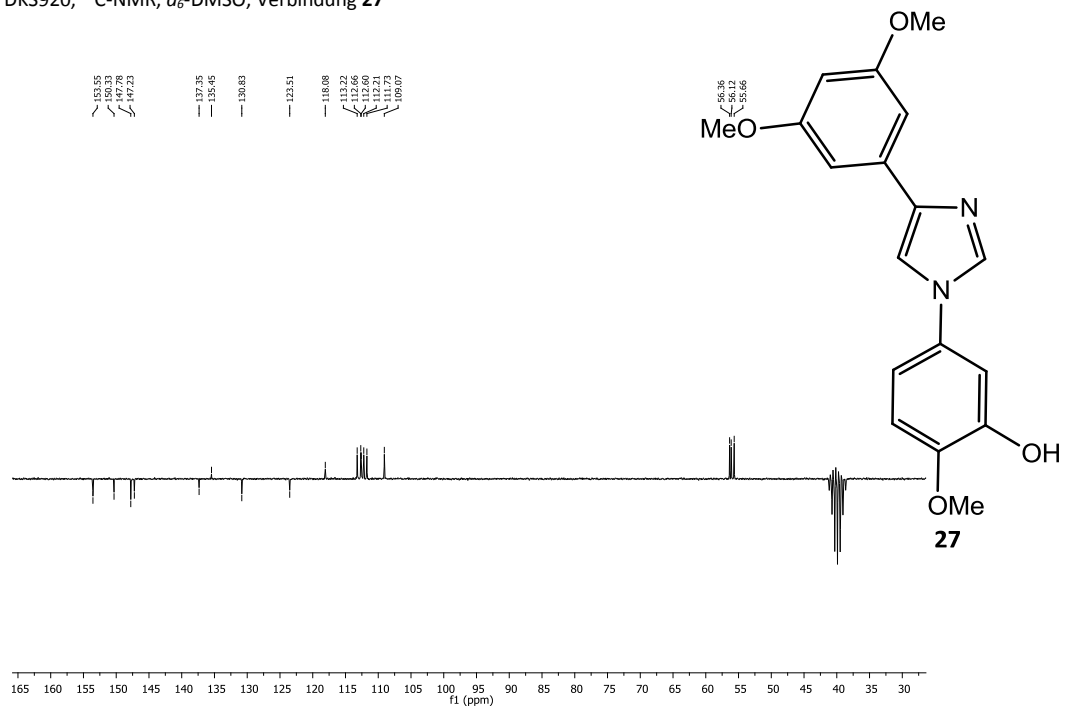
C:\GCMSsolution\Sample\dks919.QGD



Spectrum

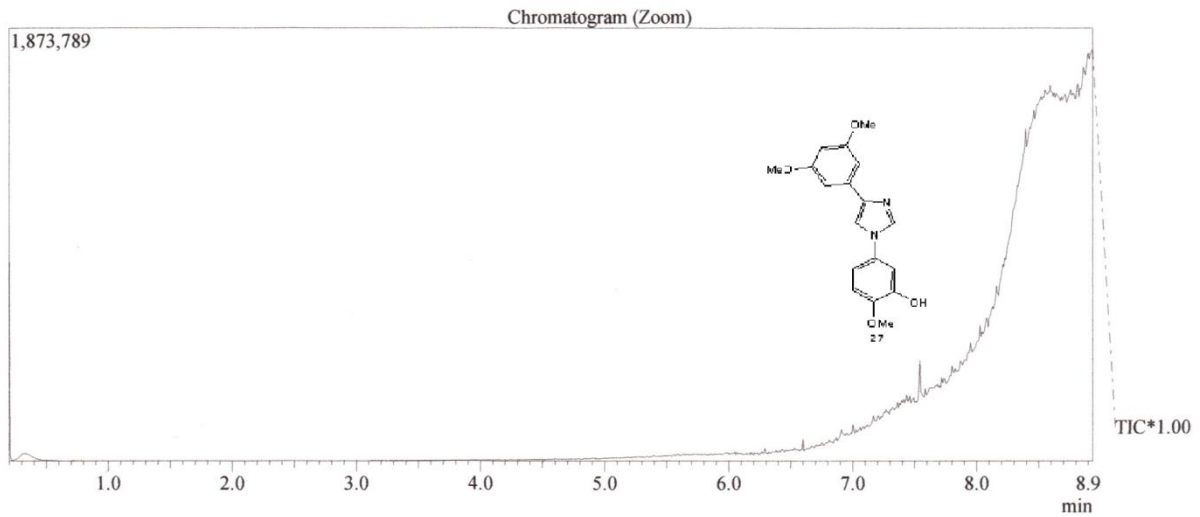
Line#:1 R.Time:8.125(Scan#:952)
MassPeaks:173
RawMode:Single 8.125(952) BasePeak:330.15(973646)
BG Mode:None



DKS920, $^1\text{H-NMR}$, $d_6\text{-DMSO}$, Verbindung 27DKS920, $^{13}\text{C-NMR}$, $d_6\text{-DMSO}$, Verbindung 27

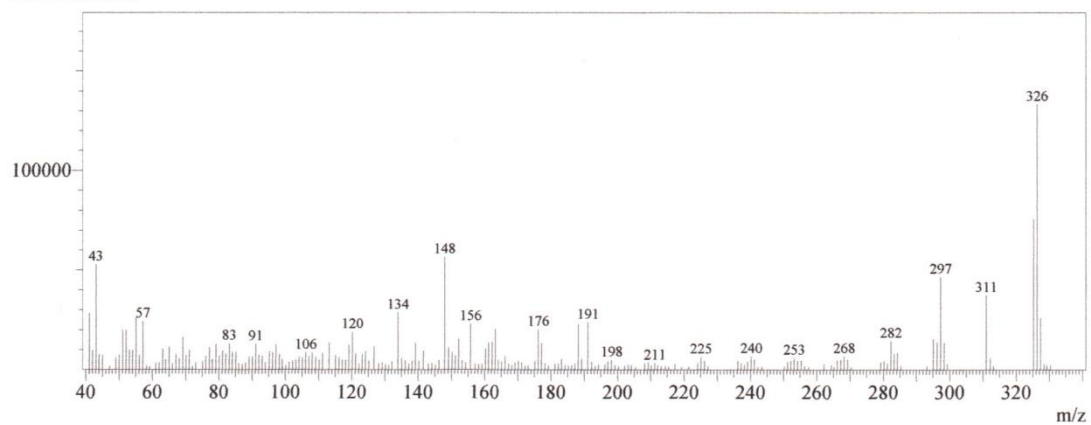
Massenspektrum Verbindung 27

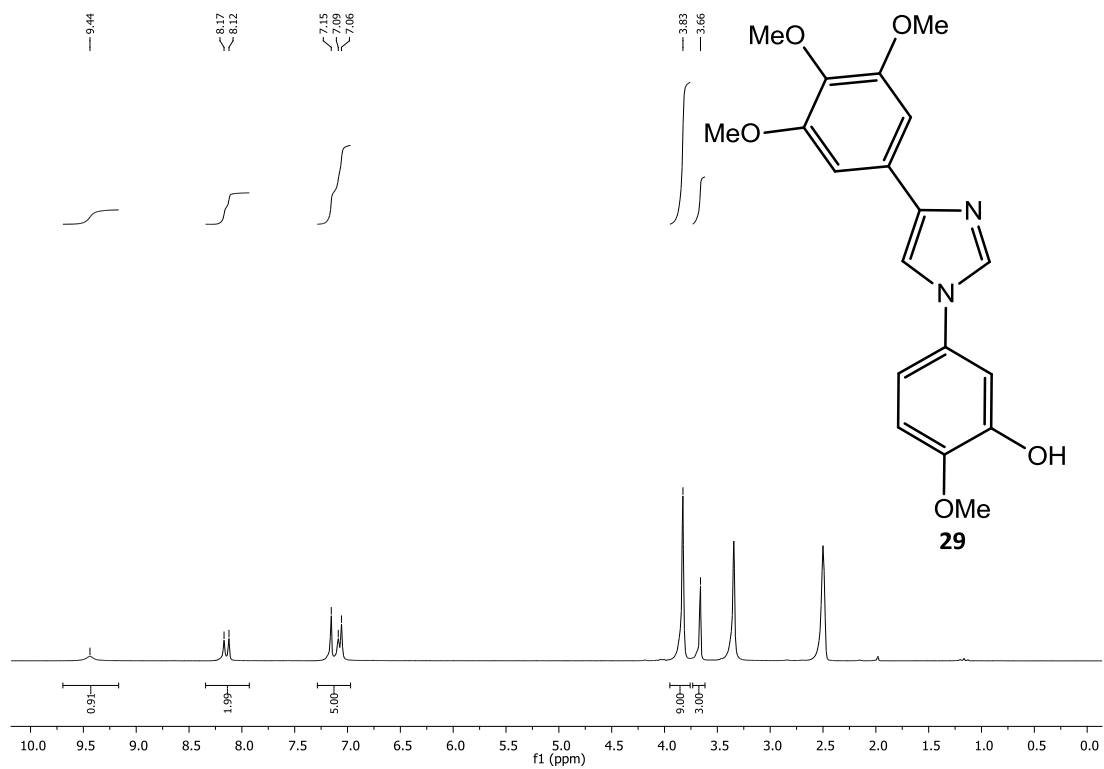
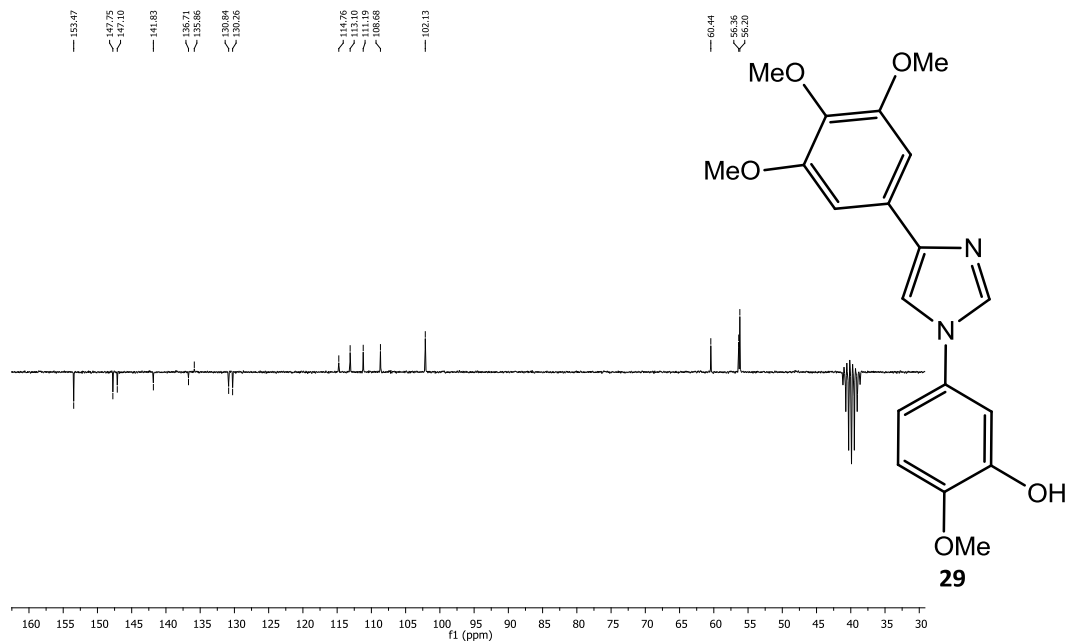
C:\GCMSsolution\Sample\dks920.QGD



Spectrum

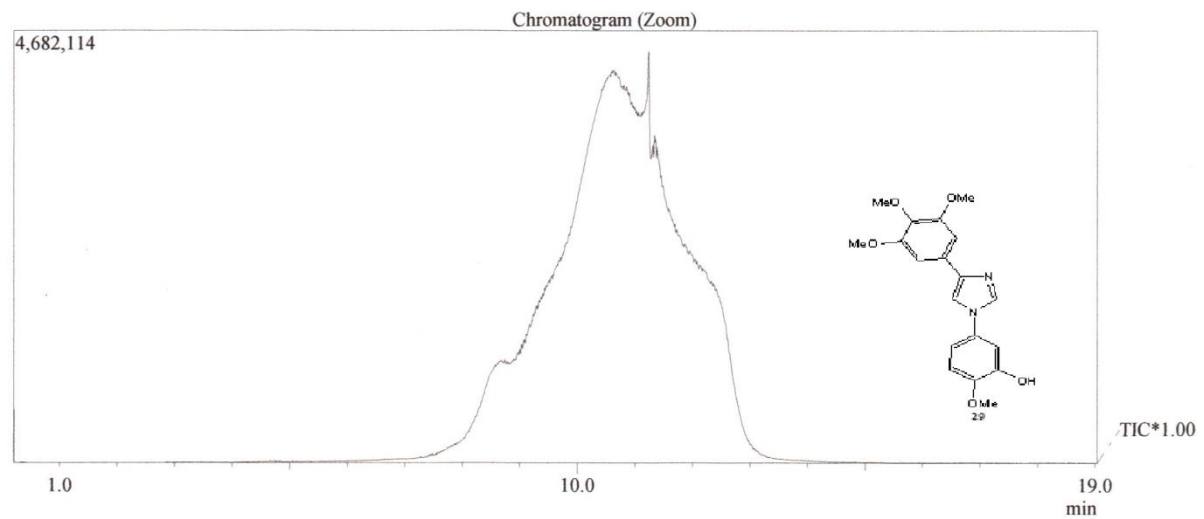
Line#:1 R.Time:8.925(Scan#:1048)
MassPeaks:210
RawMode:Single 8.925(1048) BasePeak:326.25(133383)
BG Mode:None



DKS921, $^1\text{H-NMR}$, $d_6\text{-DMSO}$, Verbindung **29**DKS921, $^{13}\text{C-NMR}$, $d_6\text{-DMSO}$, Verbindung **29**

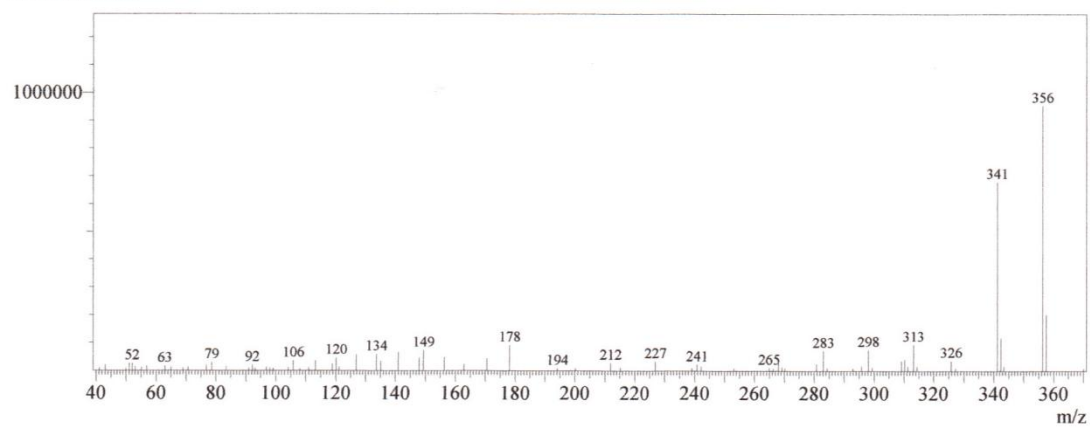
Massenspektrum Verbindung 29

C:\GCMSsolution\Sample\dks921.QGD

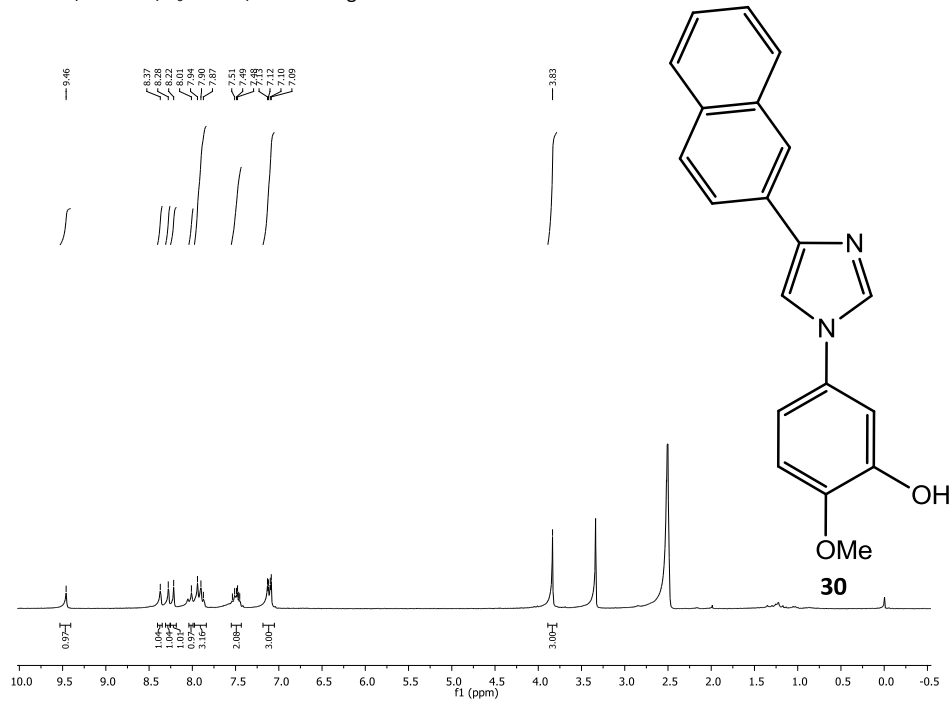


Spectrum

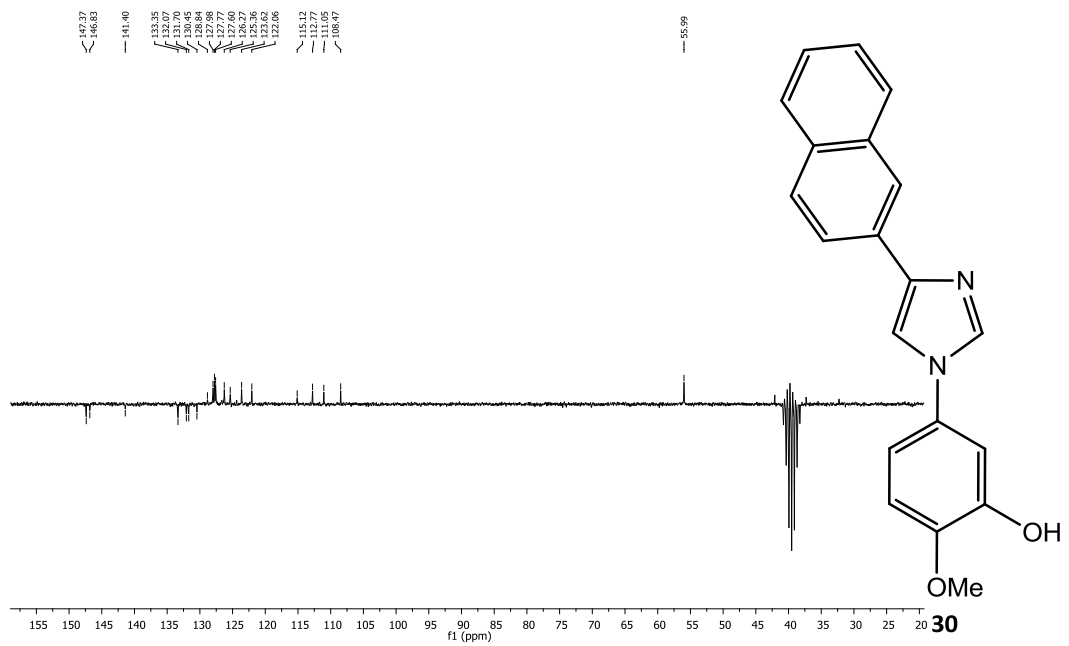
Line#:1 R.Time:10.708(Scan#:1262)
MassPeaks:73
RawMode:Single 10.708(1262) BasePeak:356.25(954237)
BG Mode:None



DKS922, $^1\text{H-NMR}$, $d_6\text{-DMSO}$, Verbindung **30**

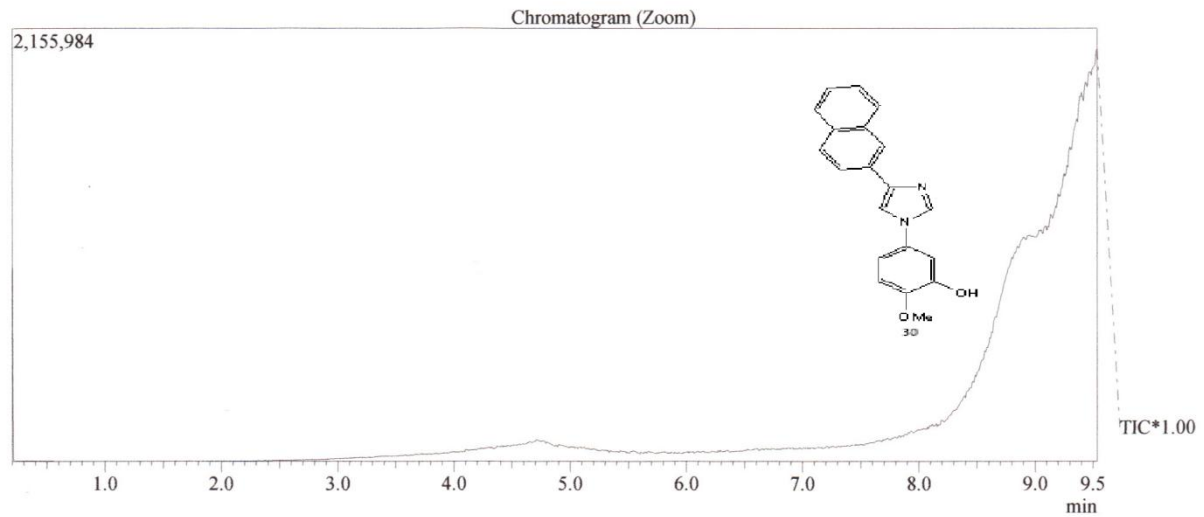


DKS922, $^{13}\text{C-NMR}$, $d_6\text{-DMSO}$, Verbindung **30**



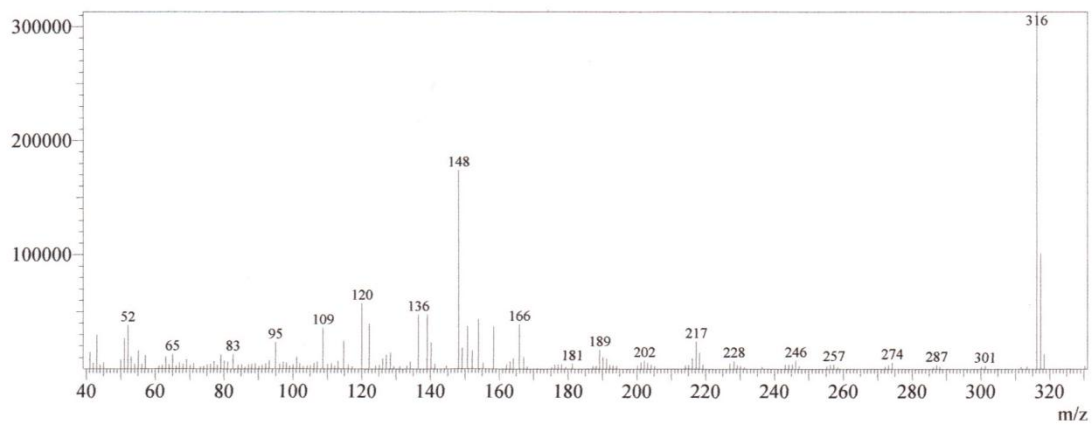
Massenspektrum Verbindung 30

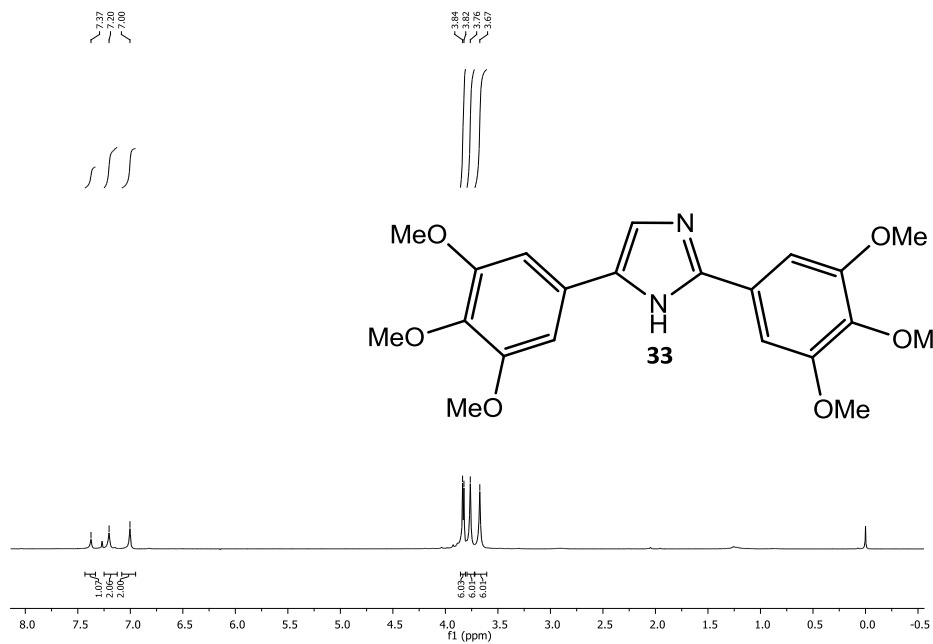
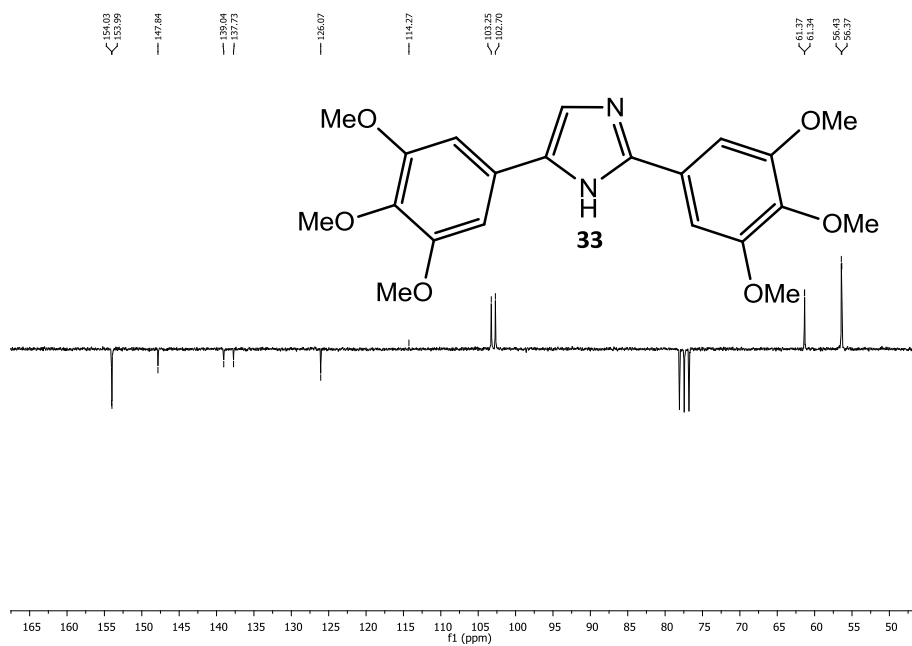
C:\GCMSsolution\Sample\dks922.QGD



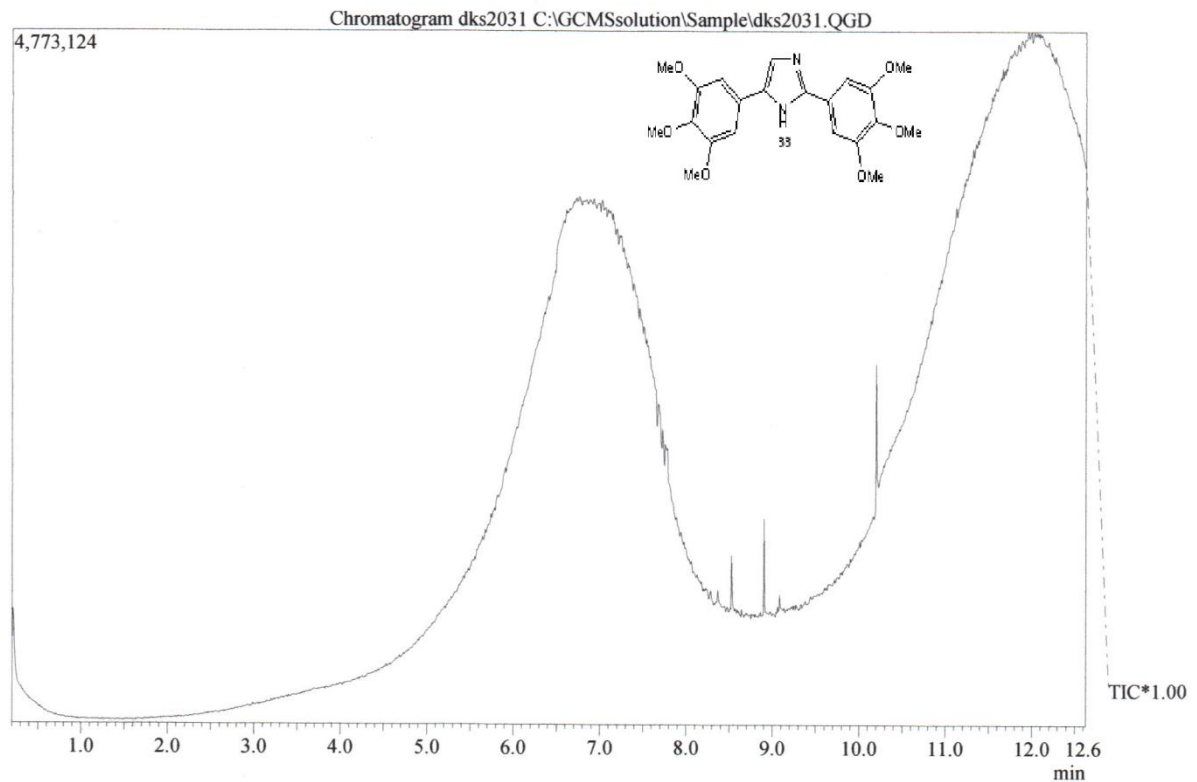
Spectrum

Line#:1 R.Time:9.525(Scan#:1120)
MassPeaks:149
RawMode:Single 9.525(1120) BasePeak:316.25(465841)
BG Mode:None



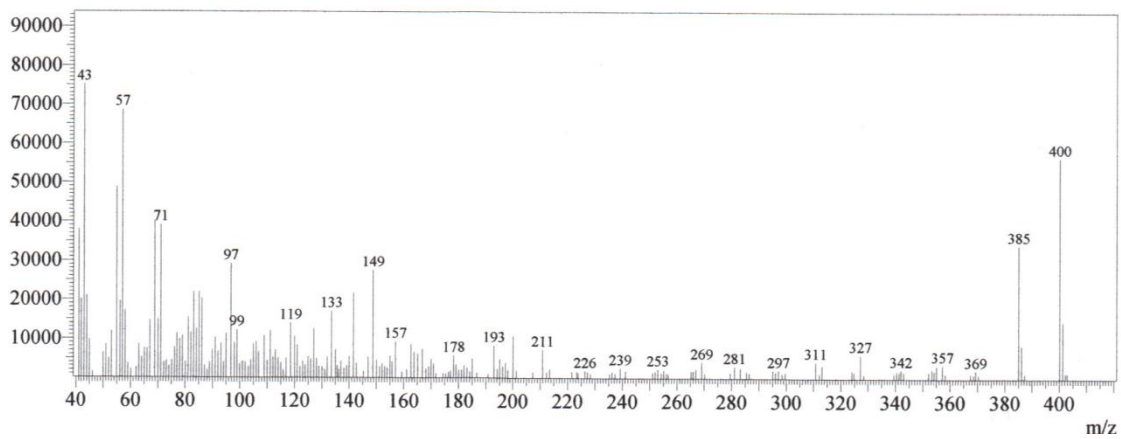
DKS203, $^1\text{H-NMR}$, CDCl_3 , Verbindung **33**DKS203, $^{13}\text{C-NMR}$, CDCl_3 , Verbindung **33**

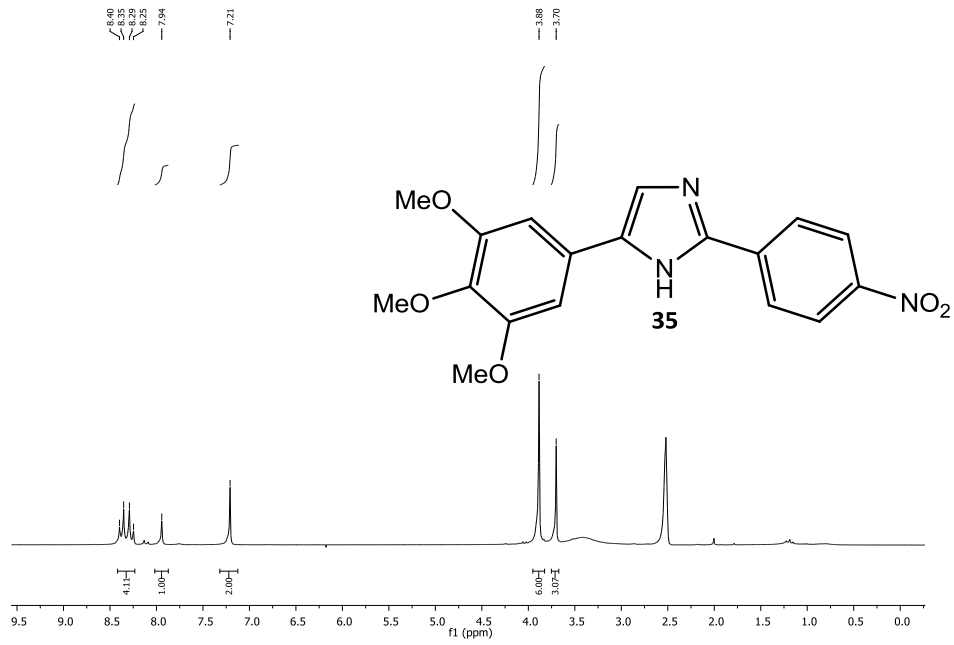
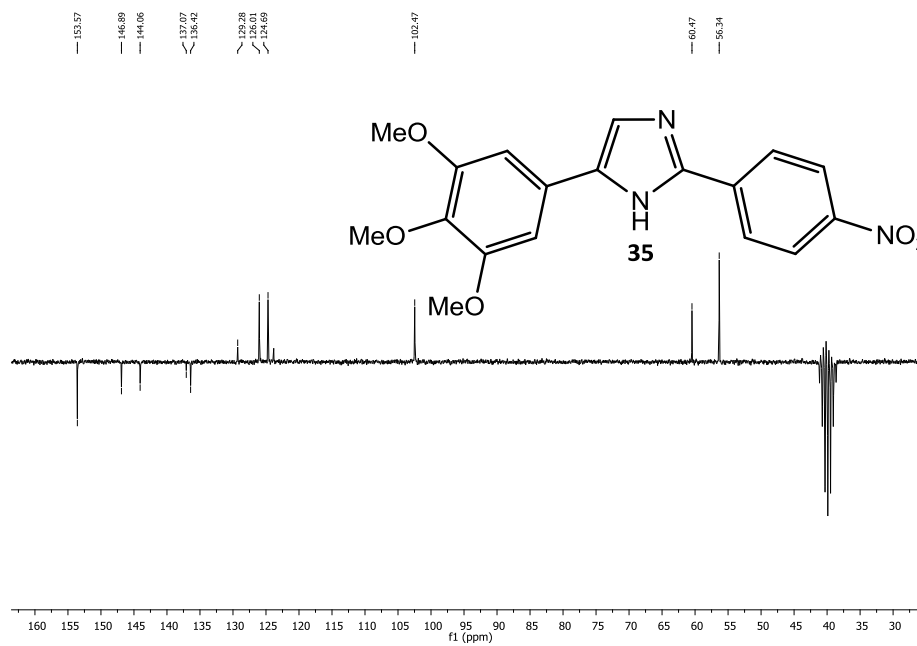
Massenspektrum Verbindung 33



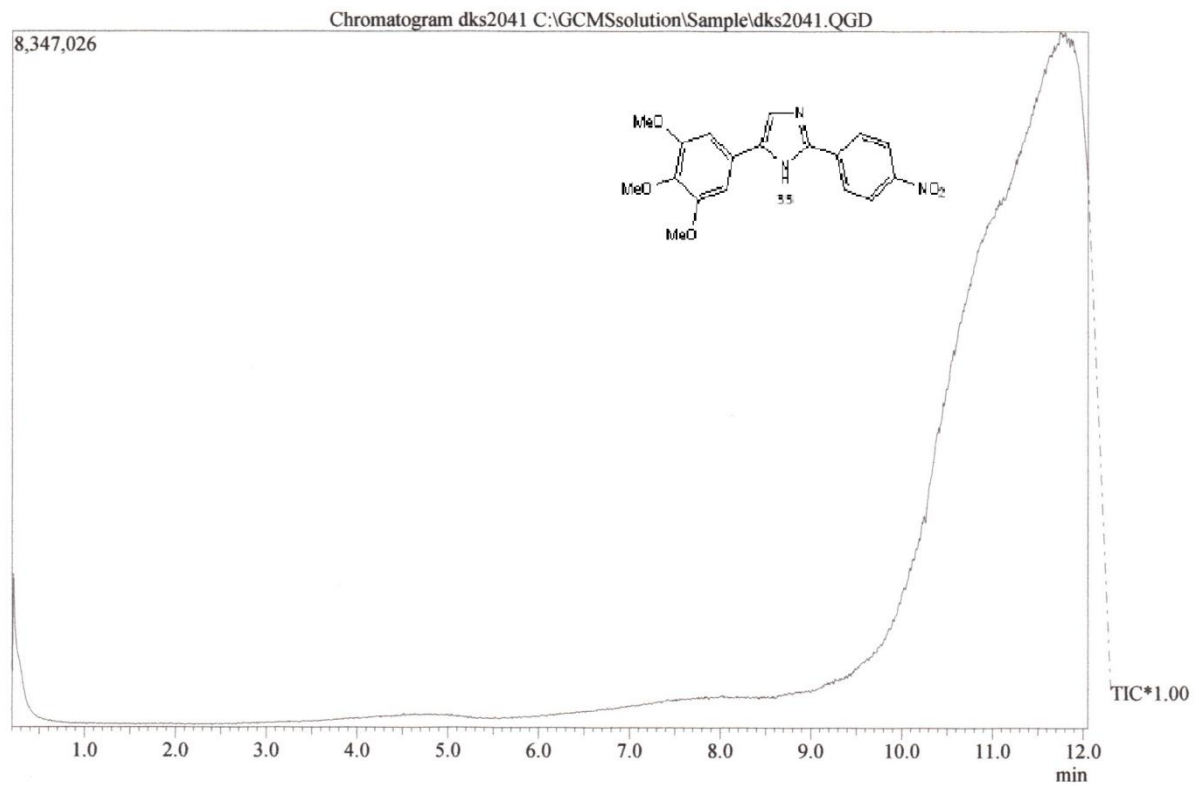
Spectrum

Line#:1 R.Time:10.192(Scan#:1200)
MassPeaks:203 BasePeak:43.05(75066)
RawMode:Single 10.192(1200)
BG Mode:None



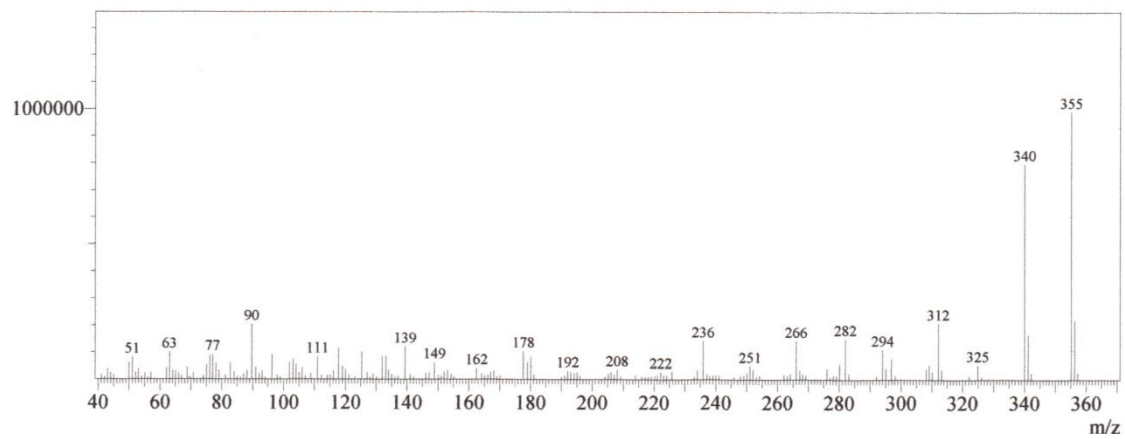
DKS204, $^1\text{H-NMR}$, $d_6\text{-DMSO}$, Verbindung 35DKS204, $^{13}\text{C-NMR}$, $d_6\text{-DMSO}$, Verbindung 35

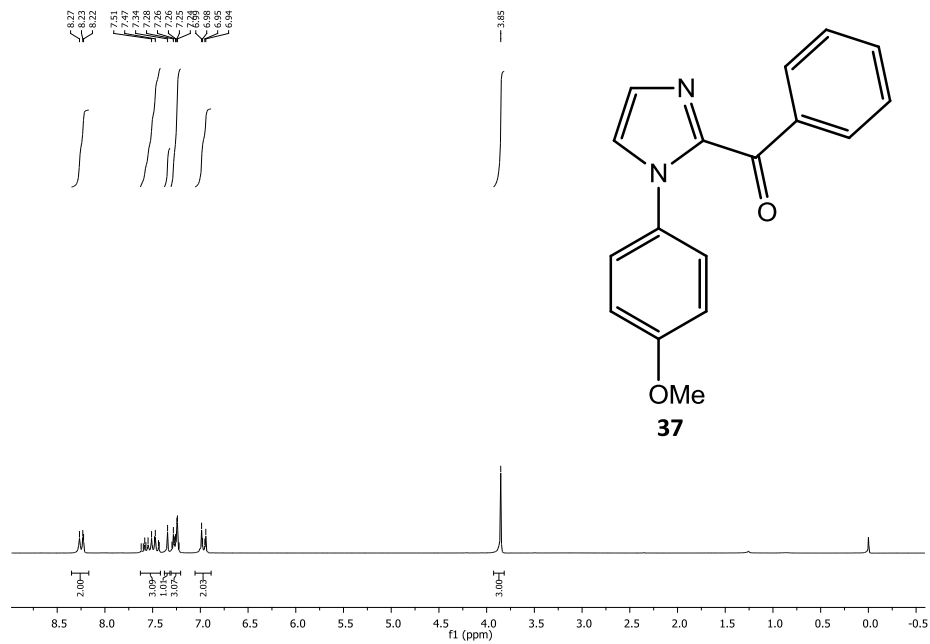
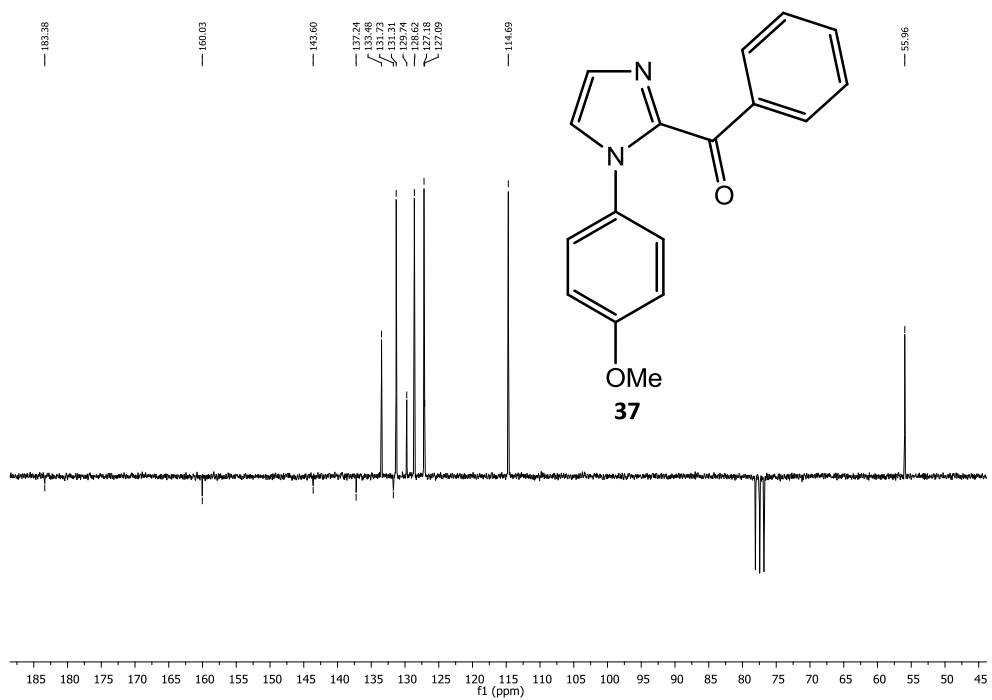
Massenspektrum Verbindung 35



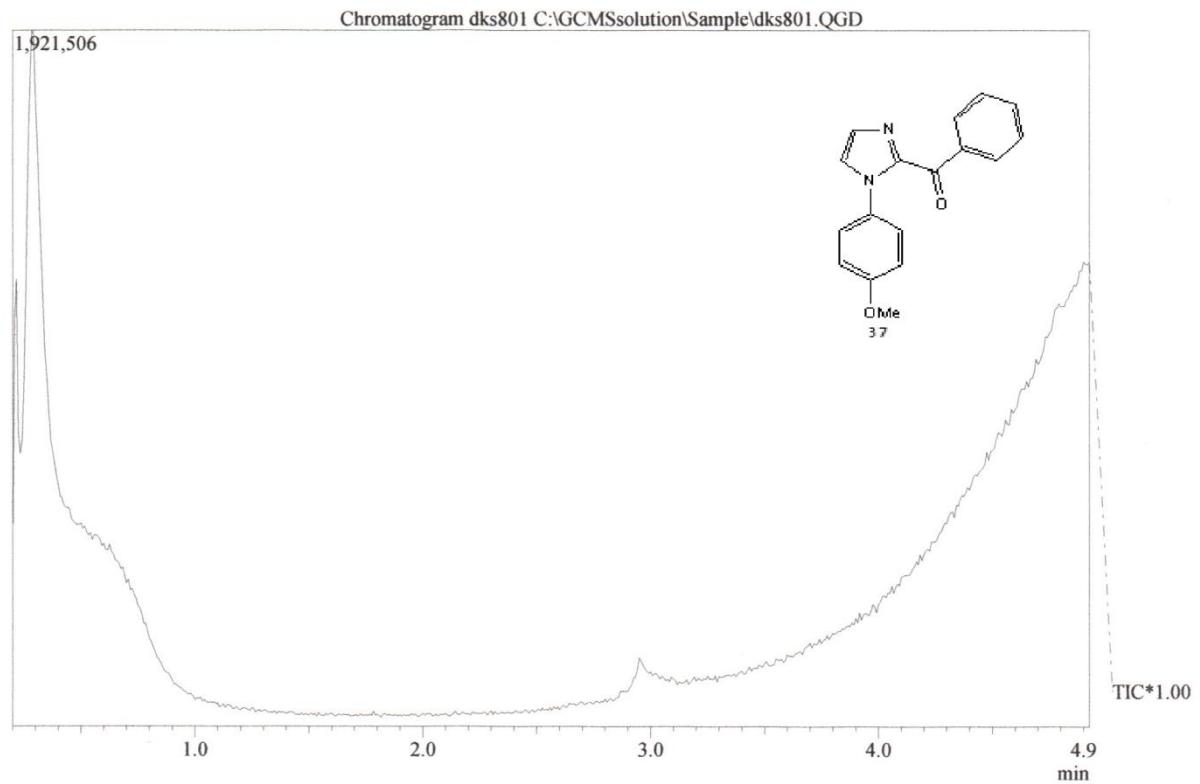
Spectrum

Line#:1 R.Time:11.783(Scan#:1391)
MassPeaks:168 BasePeak:355.10(992059)
RawMode:Single 11.783(1391)
BG Mode:None



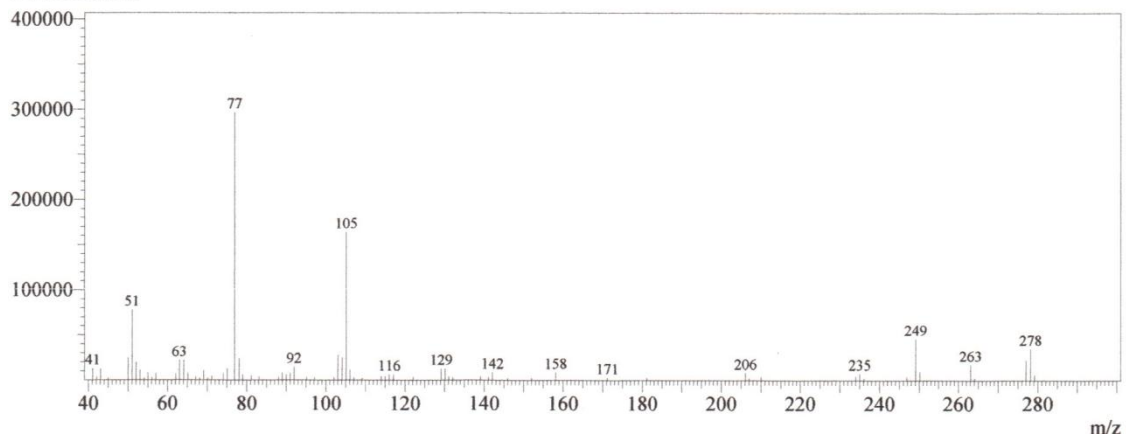
DKS801, $^1\text{H-NMR}$, CDCl_3 , Verbindung 37DKS801, $^{13}\text{C-NMR}$, CDCl_3 , Verbindung 37

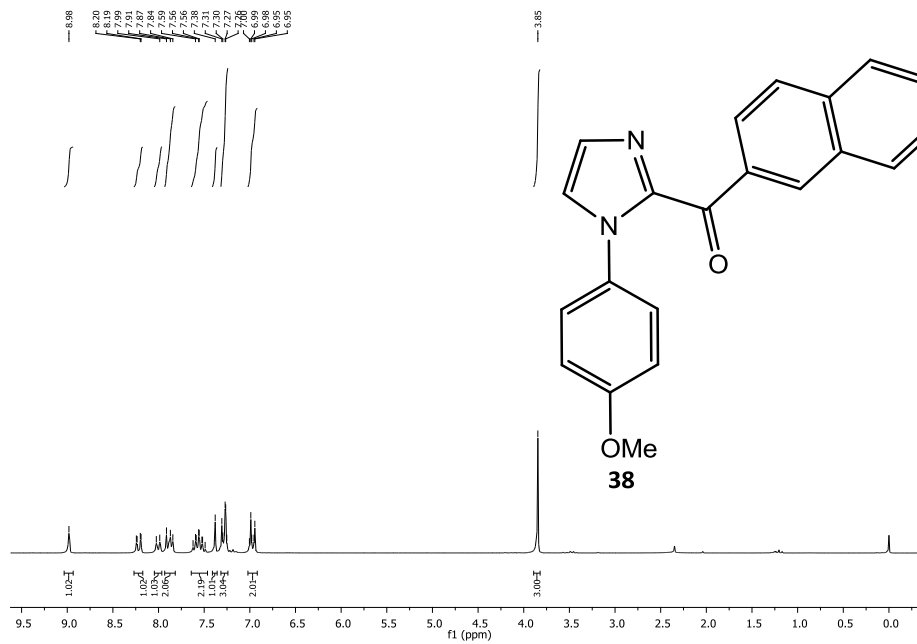
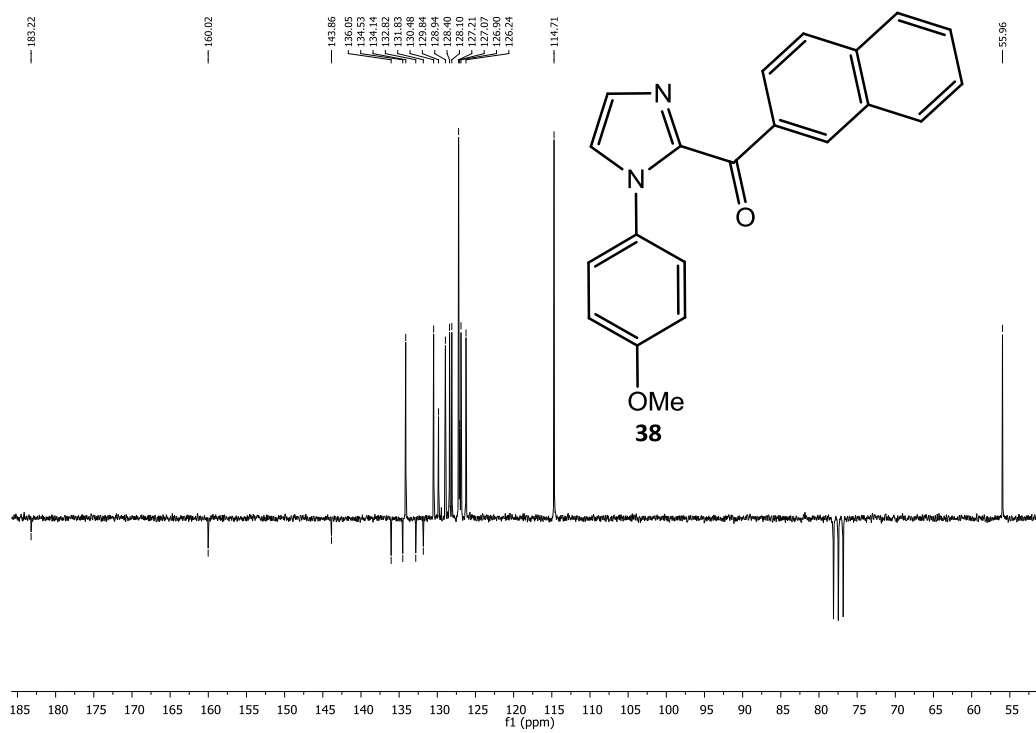
Massenspektrum Verbindung 37



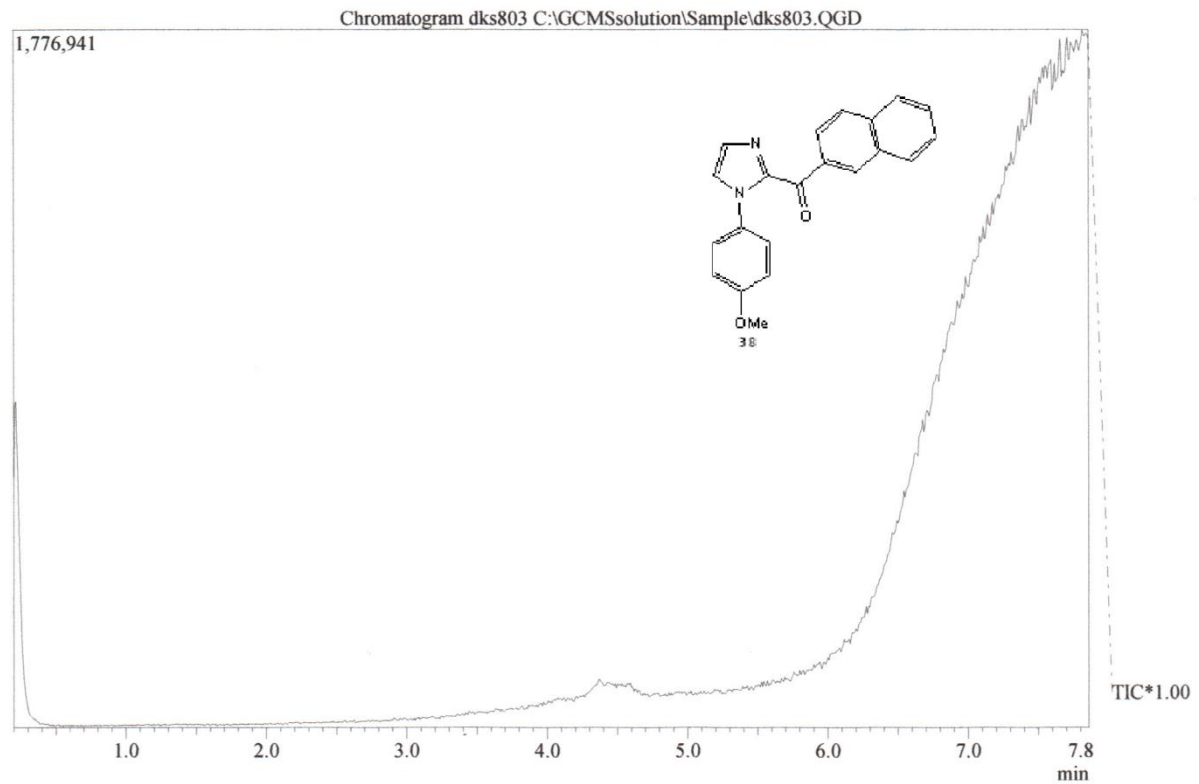
Spectrum

Line#:1 R.Time:4.908(Scan#:566)
MassPeaks:73 BasePeak:76.95(297084)
RawMode:Single 4.908(566)
BG Mode:None



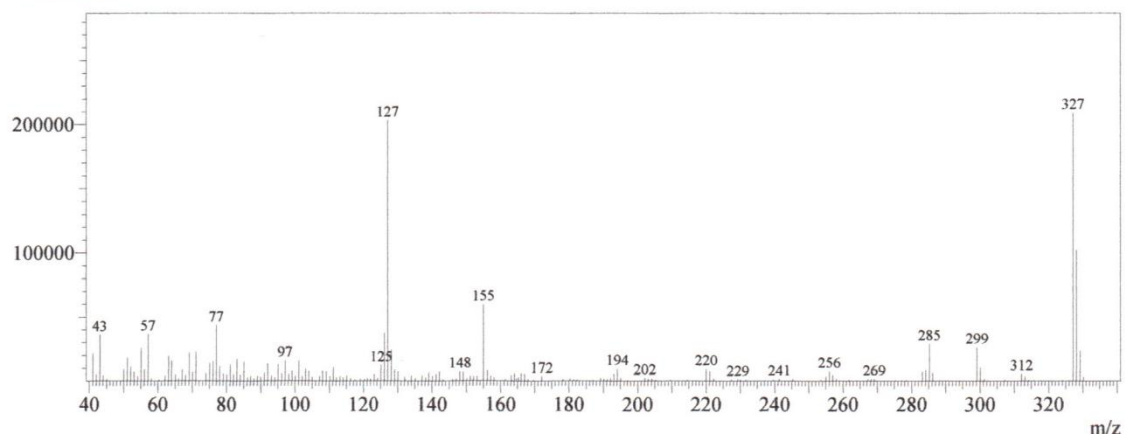
DKS803, $^1\text{H-NMR}$, CDCl_3 , Verbindung **38**DKS803, $^{13}\text{C-NMR}$, CDCl_3 , Verbindung **38**

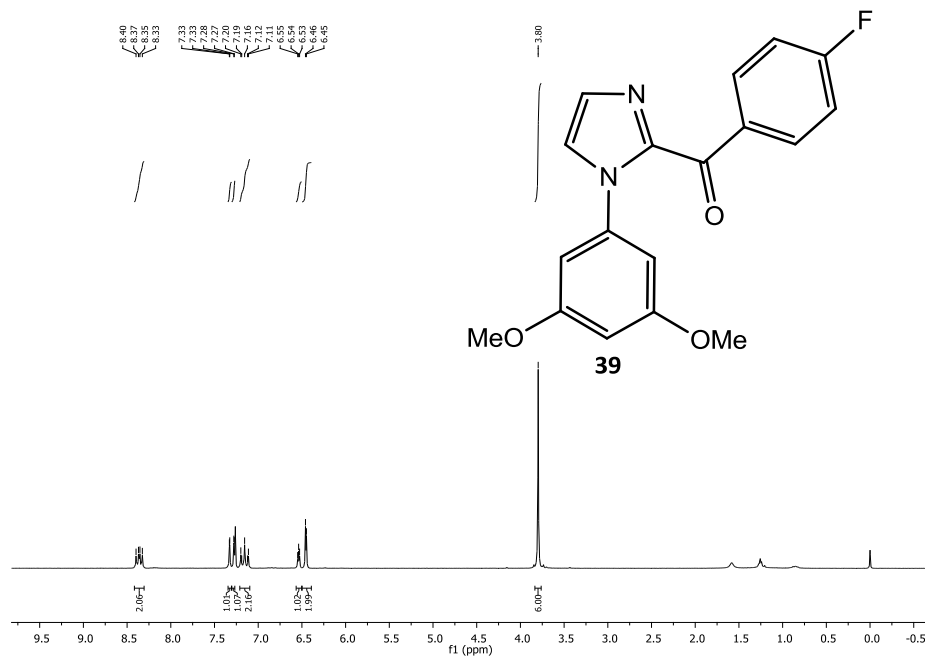
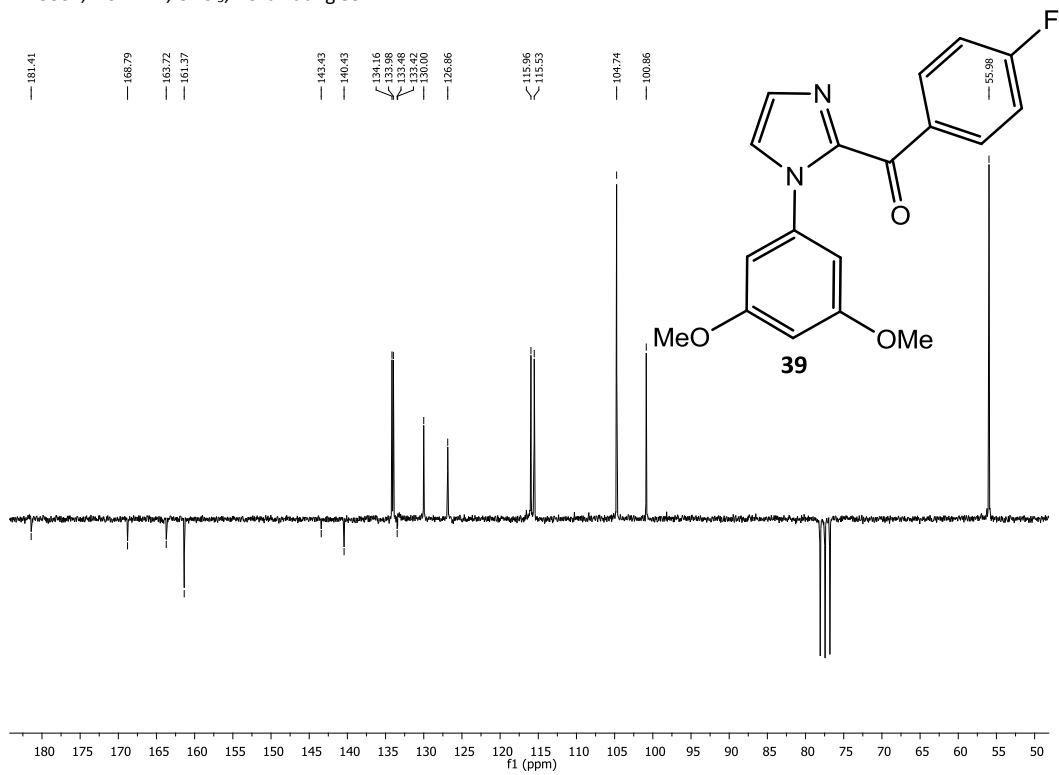
Massenspektrum Verbindung 38



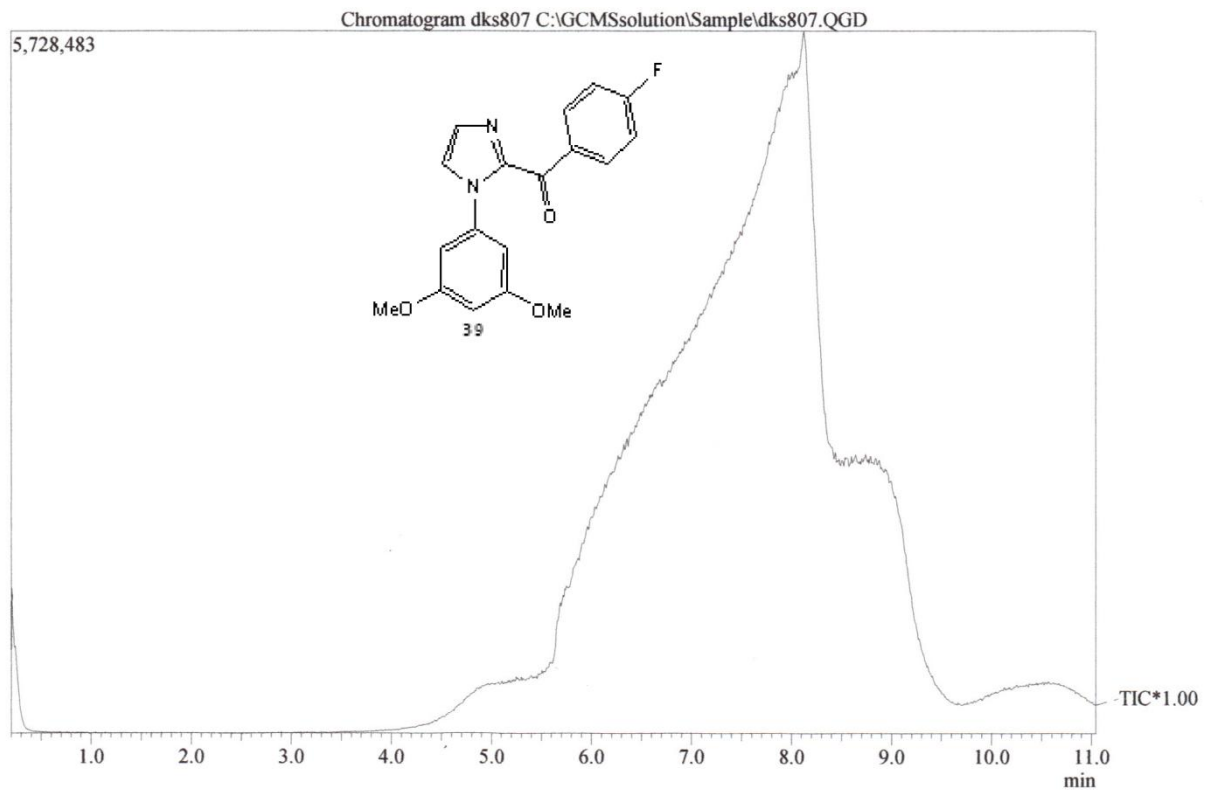
Spectrum

Line#:1 R.Time:7.792(Scan#:912)
MassPeaks:165 BasePeak:327.15(209410)
RawMode:Single 7.792(912)
BG Mode:None



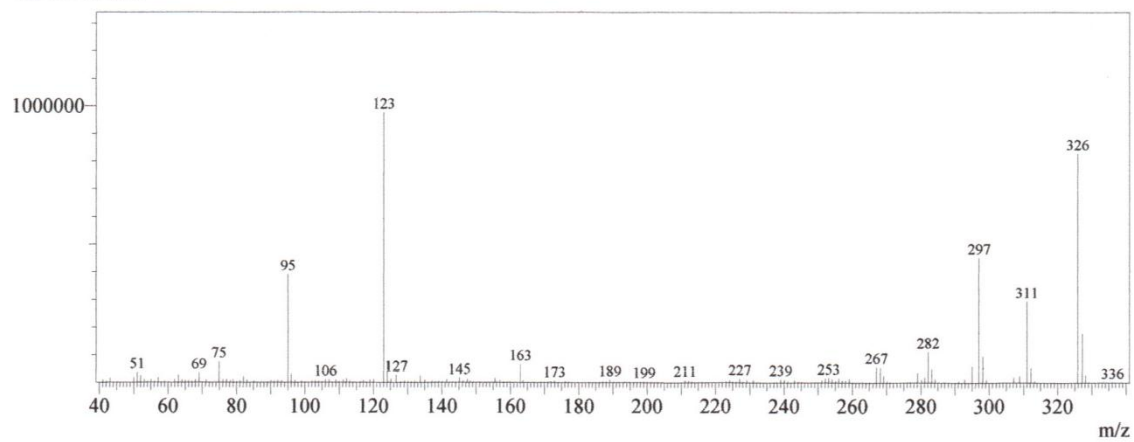
DKS807, $^1\text{H-NMR}$, CDCl_3 , Verbindung **39**DKS807, $^{13}\text{C-NMR}$, CDCl_3 , Verbindung **39**

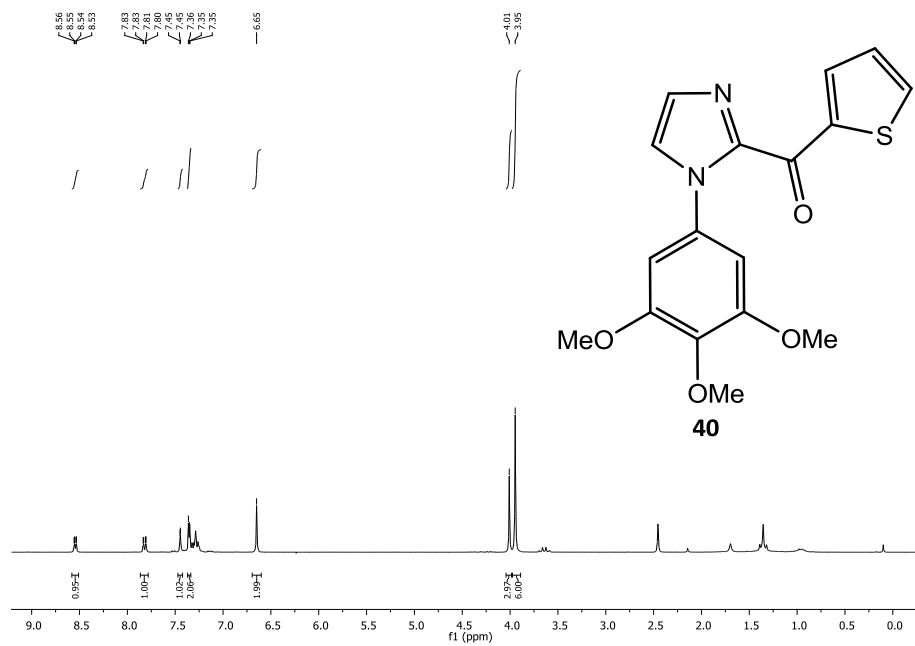
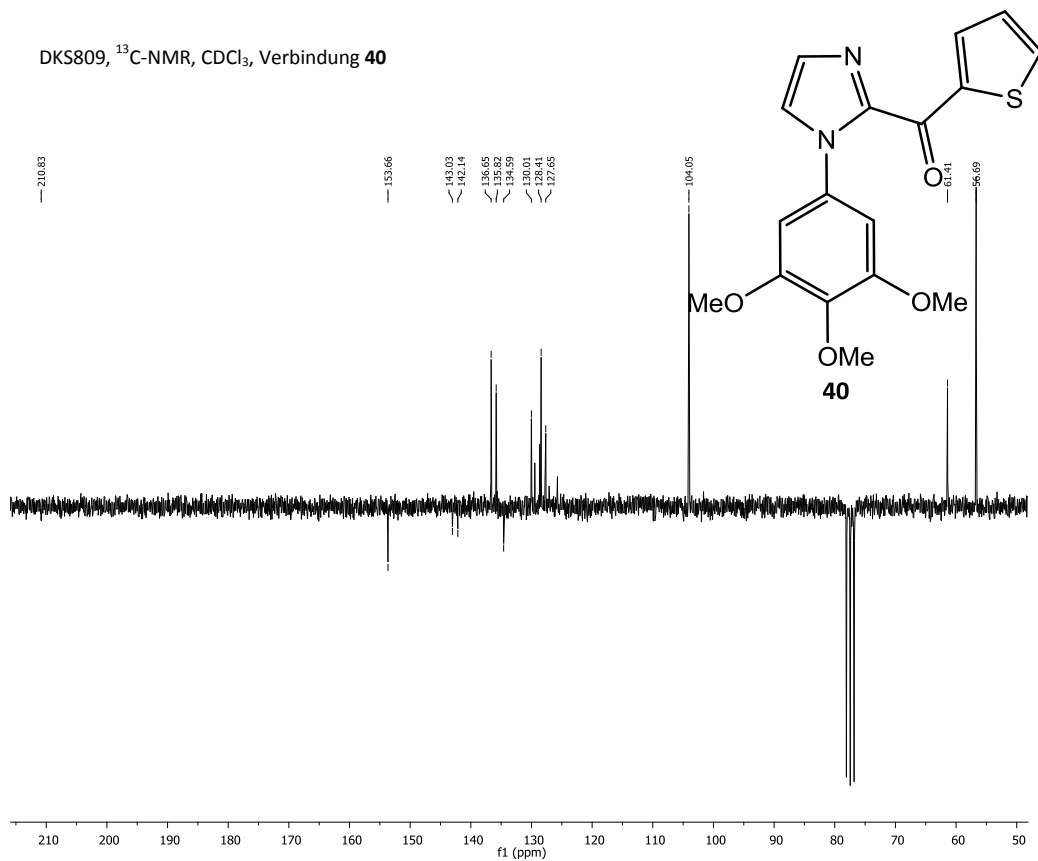
Massenspektrum Verbindung 39



Spectrum

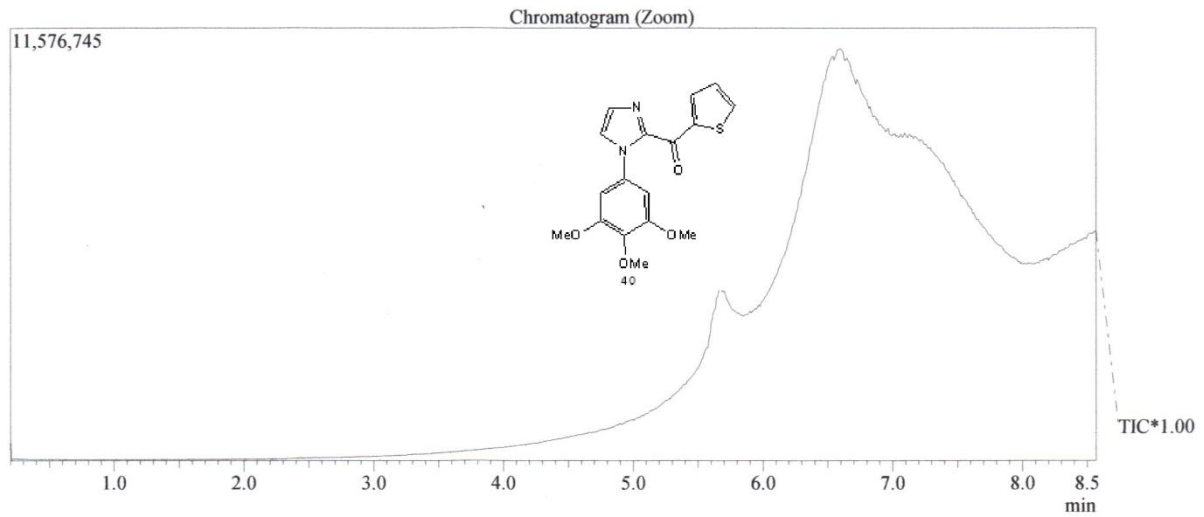
Line#:1 R.Time:8.025(Scan#:940)
MassPeaks:213 BasePeak:123.00(976954)
RawMode:Single 8.025(940)
BG Mode:None



DKS809, $^1\text{H-NMR}$, CDCl_3 , Verbindung **40**DKS809, $^{13}\text{C-NMR}$, CDCl_3 , Verbindung **40**

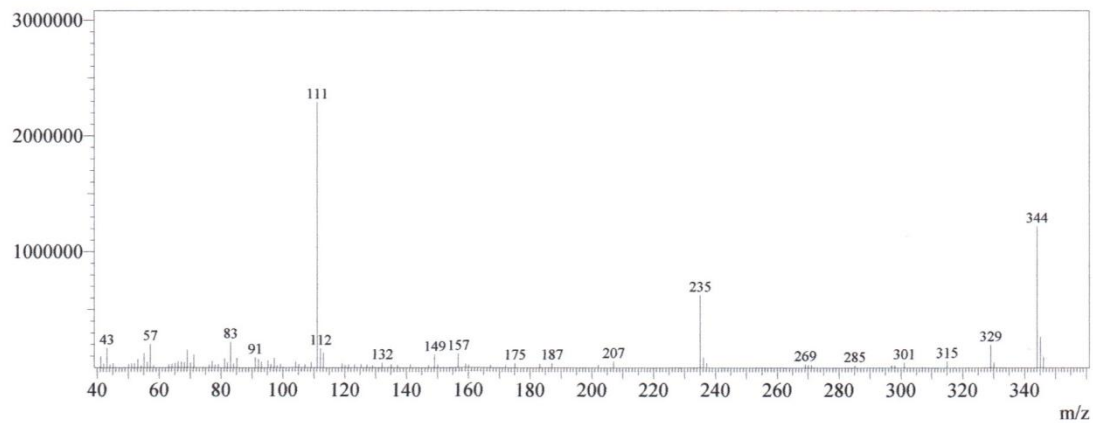
Massenspektrum Verbindung 40

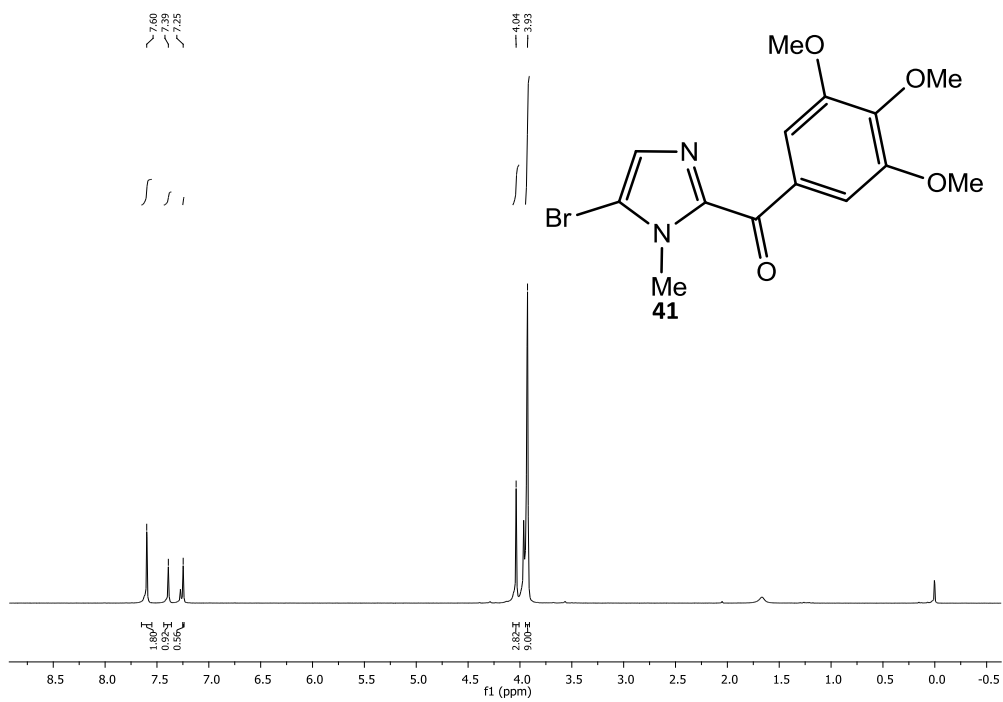
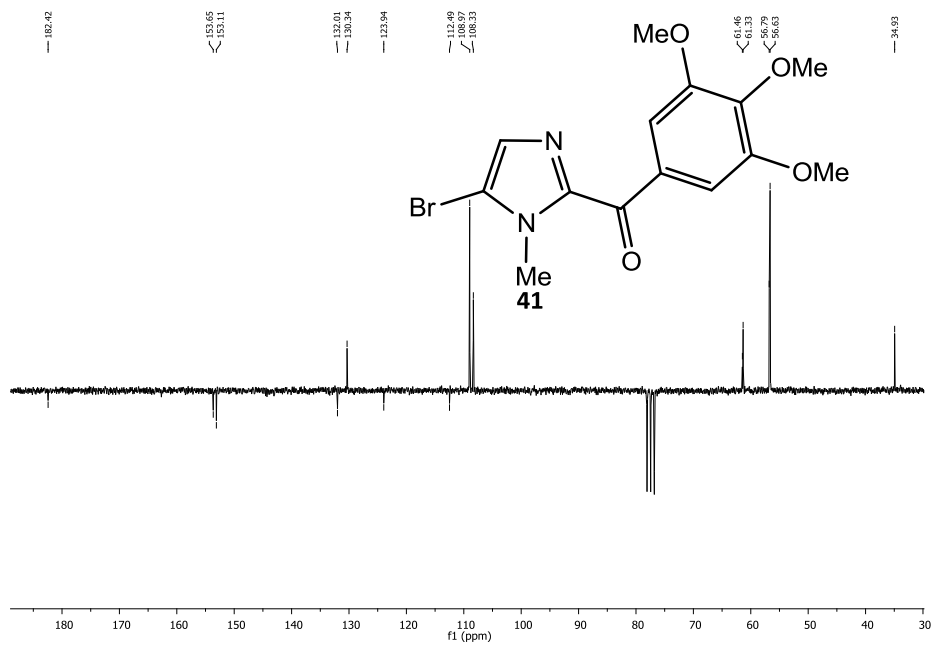
C:\GCMSsolution\Sample\dks809.QGD



Spectrum

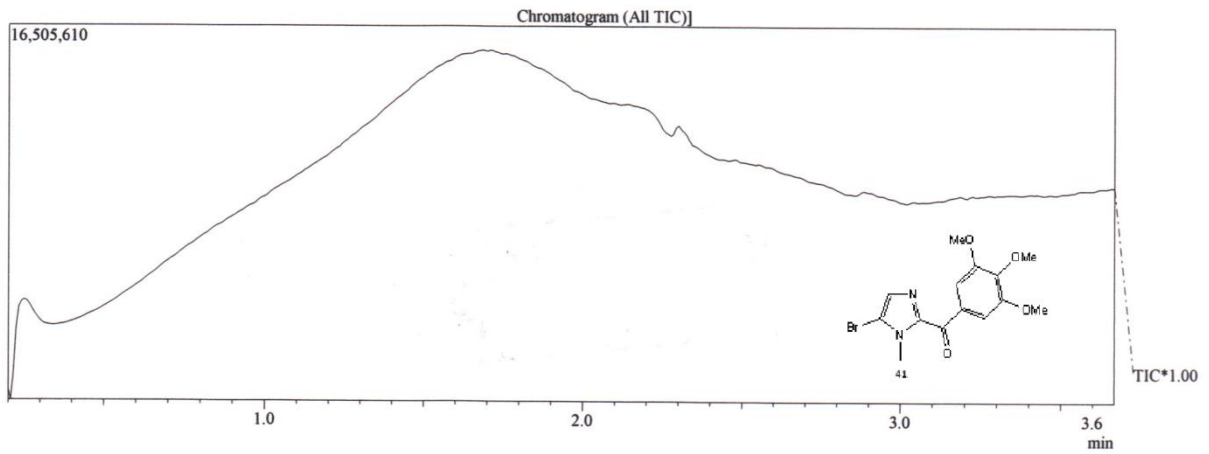
Line#:1 R.Time:6.642(Scan#:774)
MassPeaks:87
RawMode:Single 6.642(774) BasePeak:111.05(2291114)
BG Mode:None



DKS816, $^1\text{H-NMR}$, CDCl_3 , Verbindung **41**DKS816, $^{13}\text{C-NMR}$, CDCl_3 , Verbindung **41**

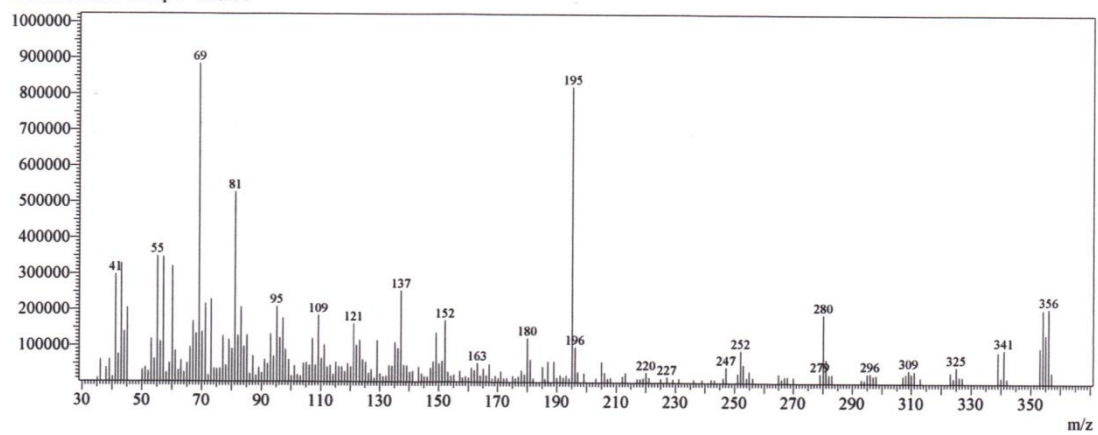
Massenspektrum Verbindung 41

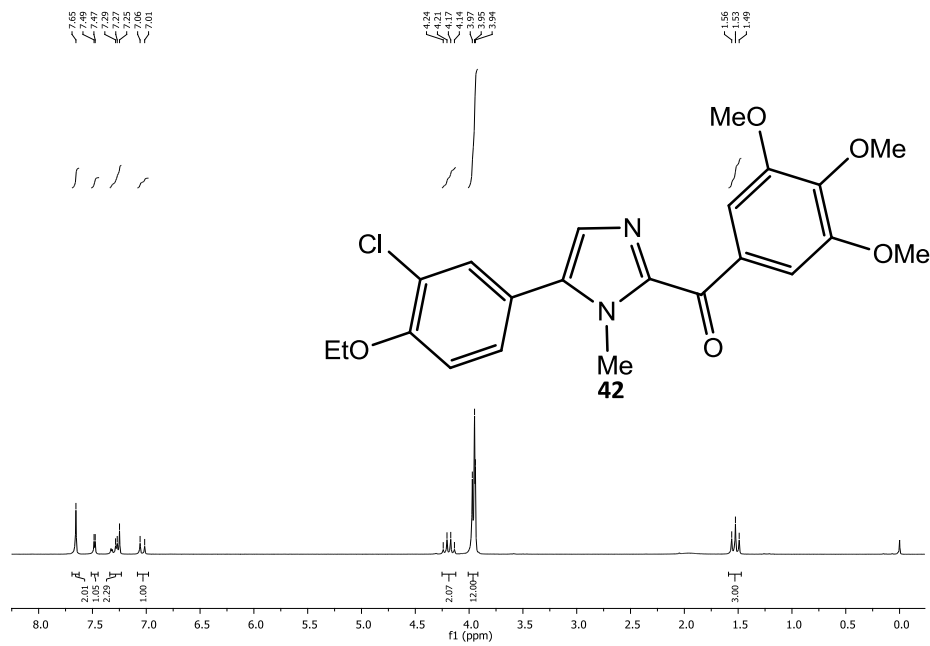
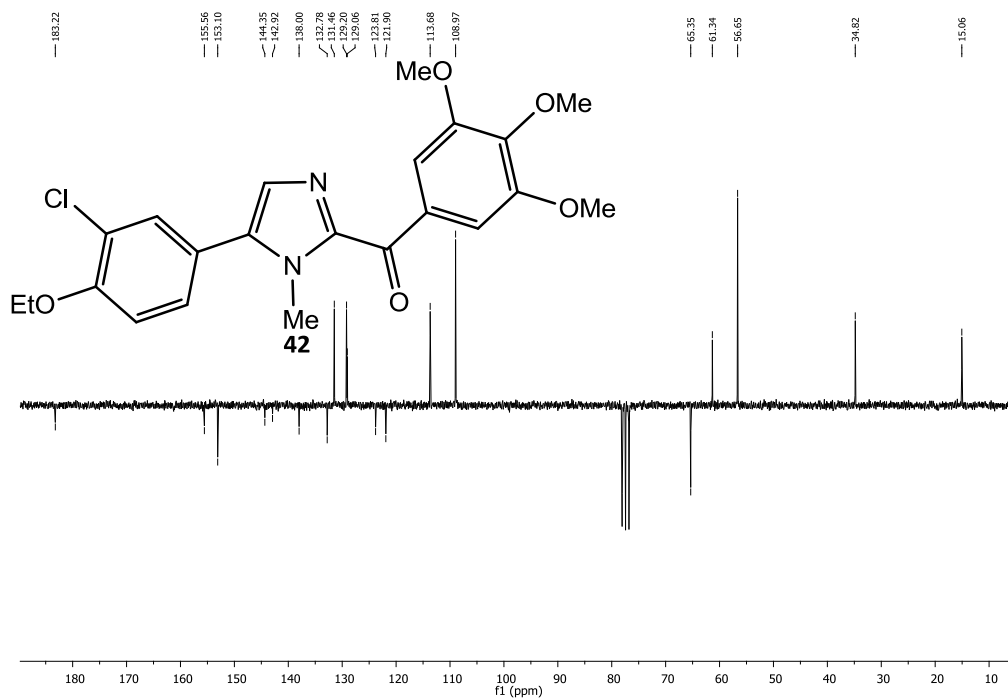
C:\GCMSolution\Data\dks816.QGD



Spectrum

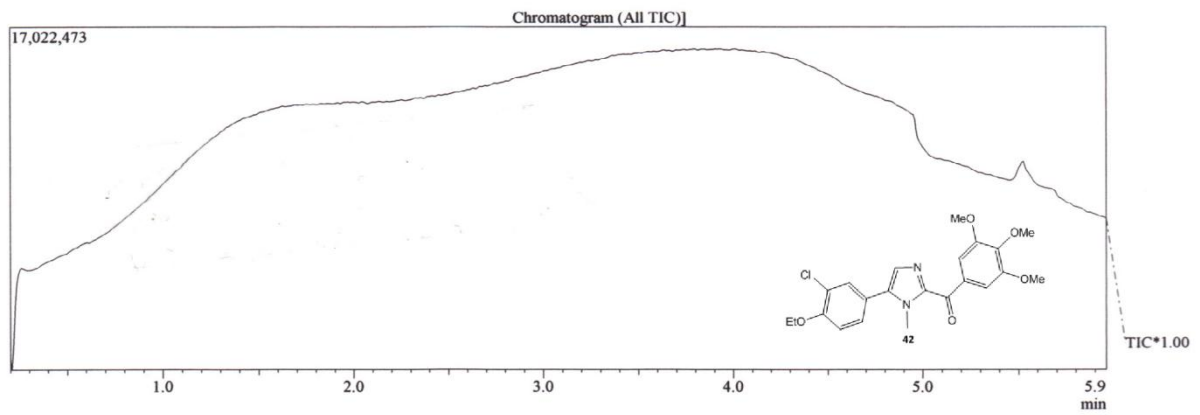
Line#:1 R.Time:1.733(Scan#:185)
MassPeaks:217
RawMode:Single 1.733(185) BasePeak:69.10(884465)
BG Mode:None Group 1 - Event 1



DKSsu27, $^1\text{H-NMR}$, CDCl_3 , Verbindung 42DKSsu27, $^{13}\text{C-NMR}$, CDCl_3 , Verbindung 42

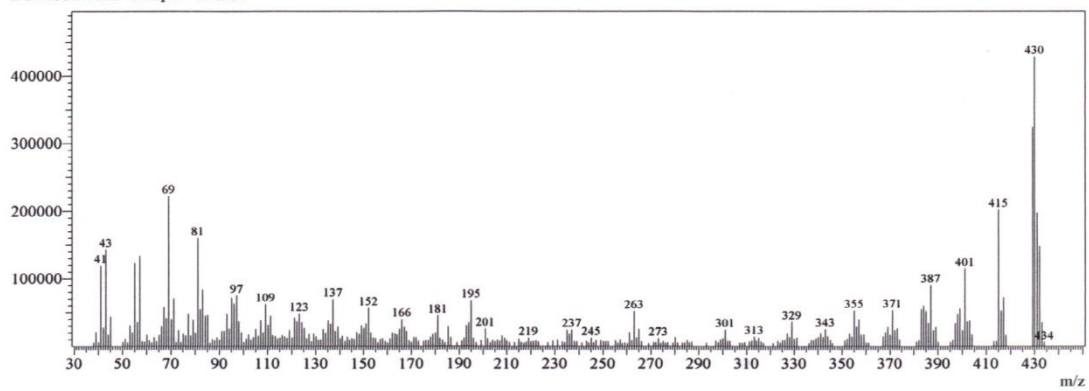
Massenspektrum Verbindung 42

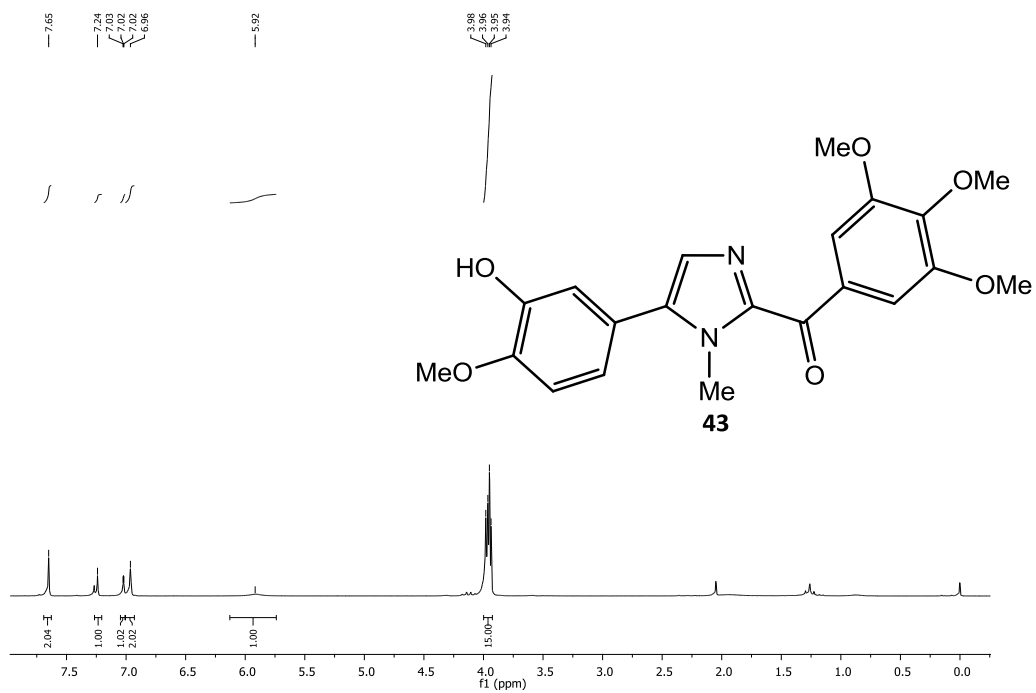
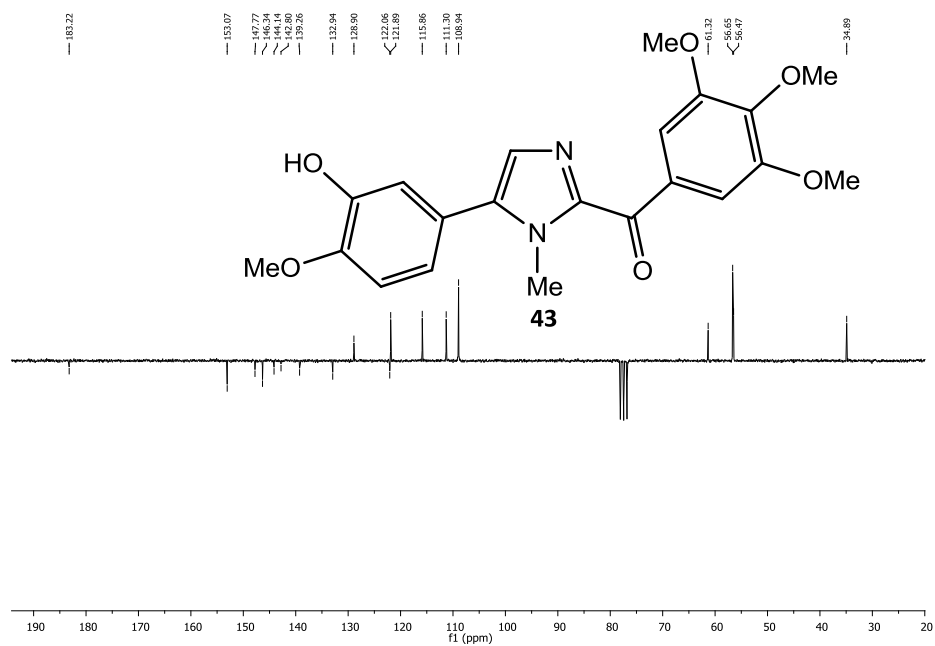
C:\GCMSolution\Data\dkssu27.QGD



Spectrum

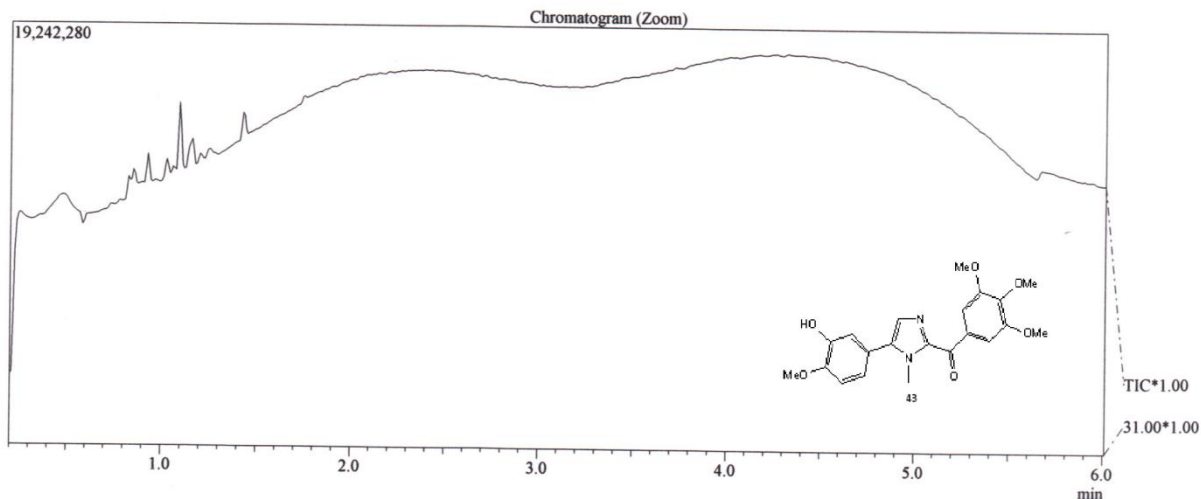
Line#:1 R.Time:5.950(Scan#:691)
 MassPeaks:312
 RawMode:Single 5.950(691) BasePeak:430.05(428544)
 BG Mode:None Group 1 - Event 1



DKSsu28, $^1\text{H-NMR}$, CDCl_3 , Verbindung 43DKSsu28, $^{13}\text{C-NMR}$, CDCl_3 , Verbindung 43

Massenspektrum Verbindung 43

C:\GCMSsolution\Data\dksu28.QGD



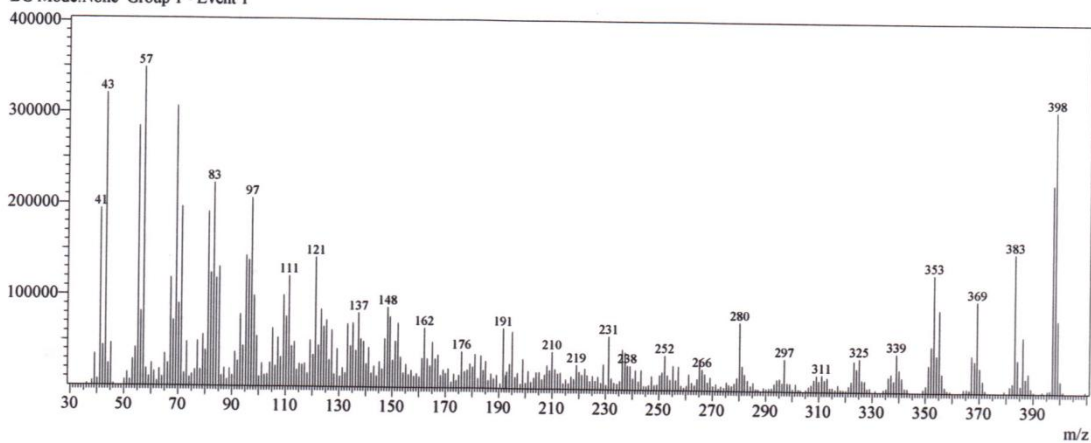
Spectrum

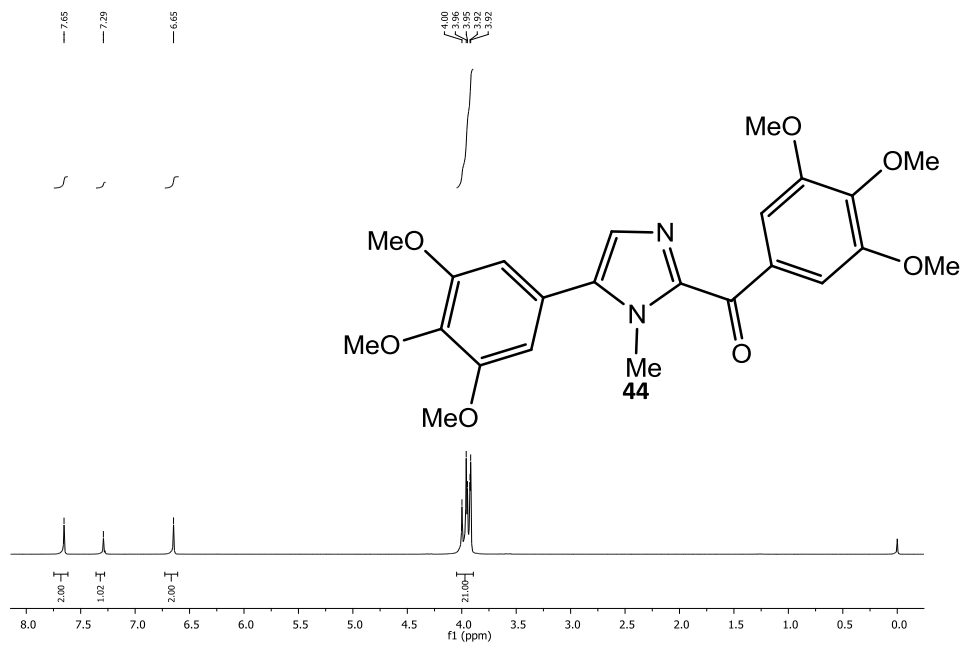
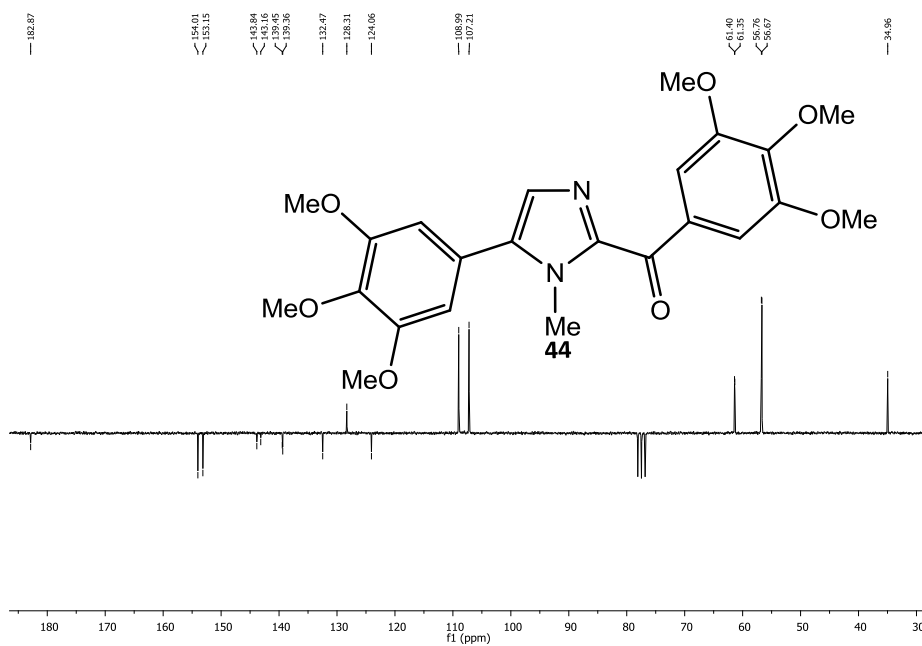
Line#:1 R.Time:6.000(Scan#:697)

MassPeaks:339

RawMode:Single 6.000(697) BasePeak:57.15(348863)

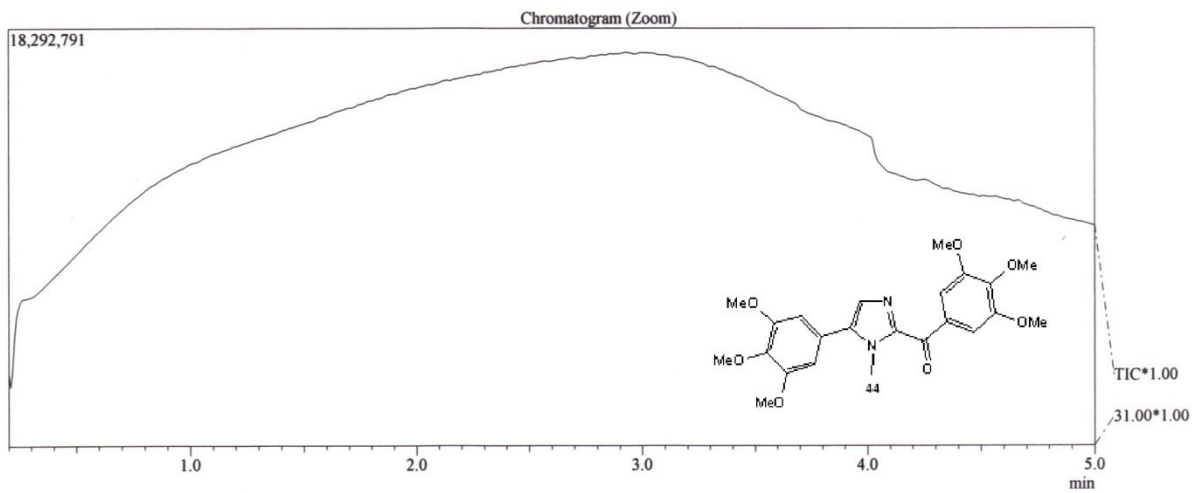
BG Mode:None Group 1 - Event 1



DKSsu29, $^1\text{H-NMR}$, CDCl_3 , Verbindung 44DKSsu29, $^{13}\text{C-NMR}$, CDCl_3 , Verbindung 44

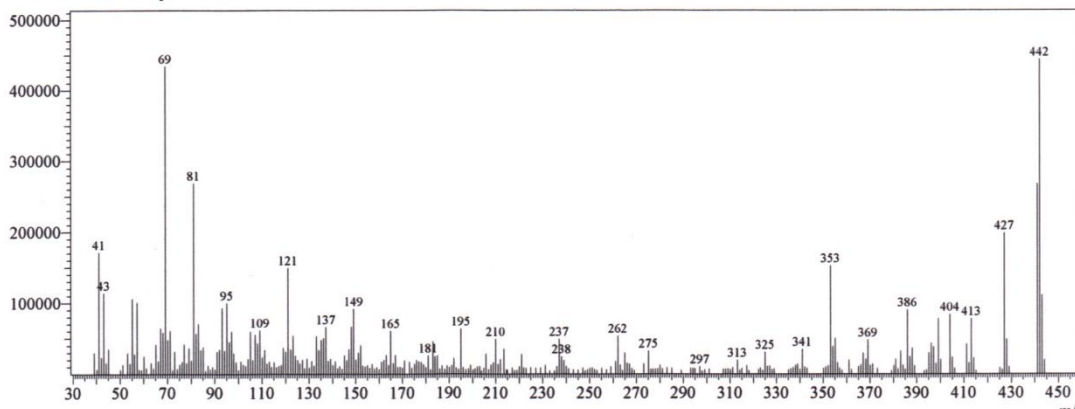
Massenspektrum Verbindung 44

C:\GCMSsolution\Data\dkssu29.QGD

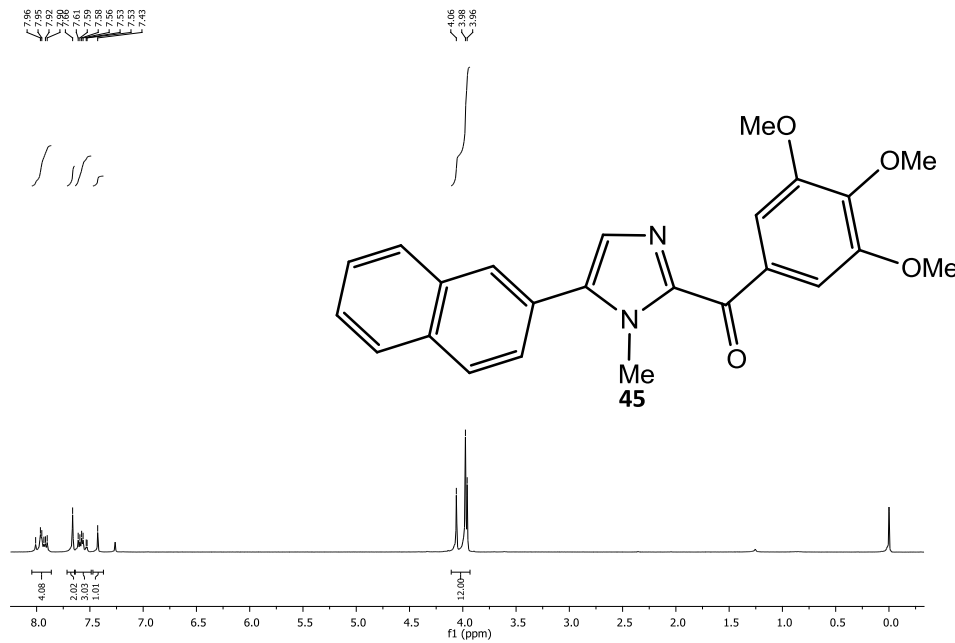


Spectrum

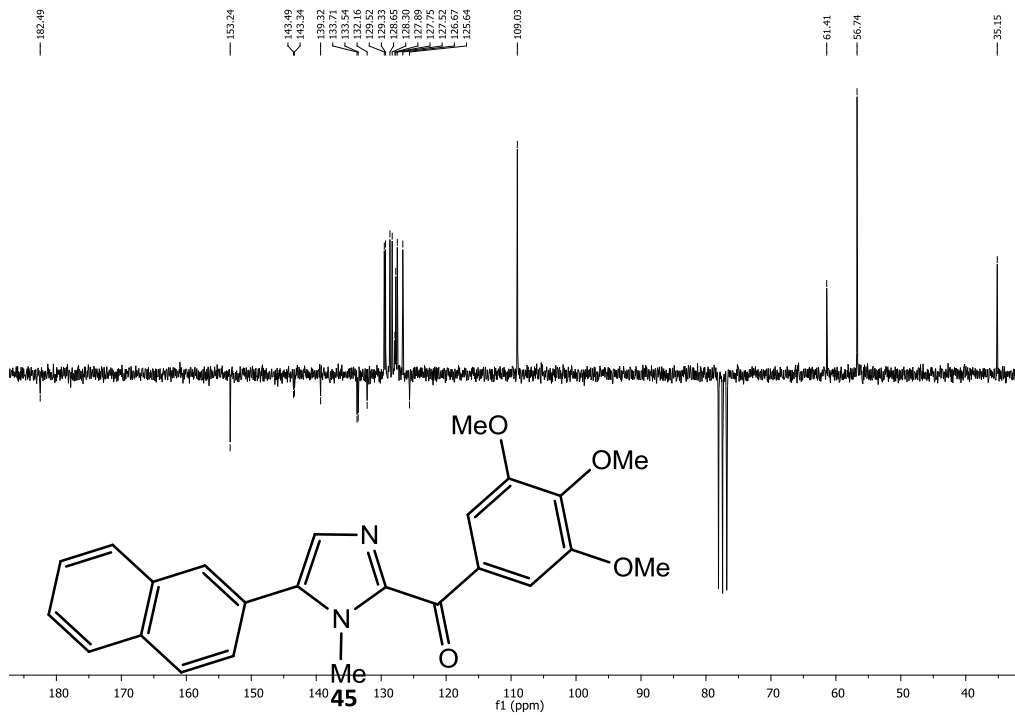
Line#:1 R.Time:4.992(Scan#:576)
MassPeaks:310
RawMode:Single 4.992(576) BasePeak:442.10(443666)
BG Mode:None Group 1 - Event 1



DKSsu30, ¹H-NMR, CDCl₃, Verbindung 45

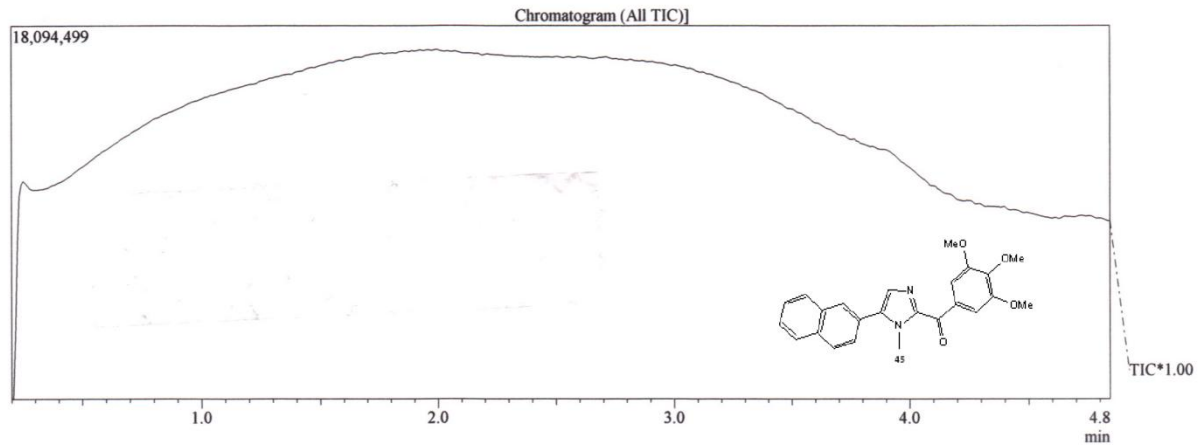


DKSsu30, ¹³C-NMR, CDCl₃, Verbindung 45



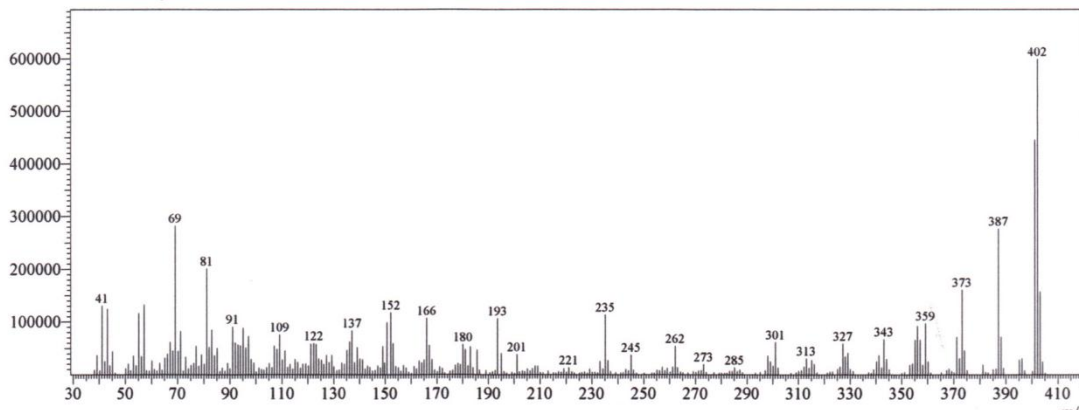
Massenspektrum Verbindung 45

C:\GCMSolution\Data\dkssu30.QGD

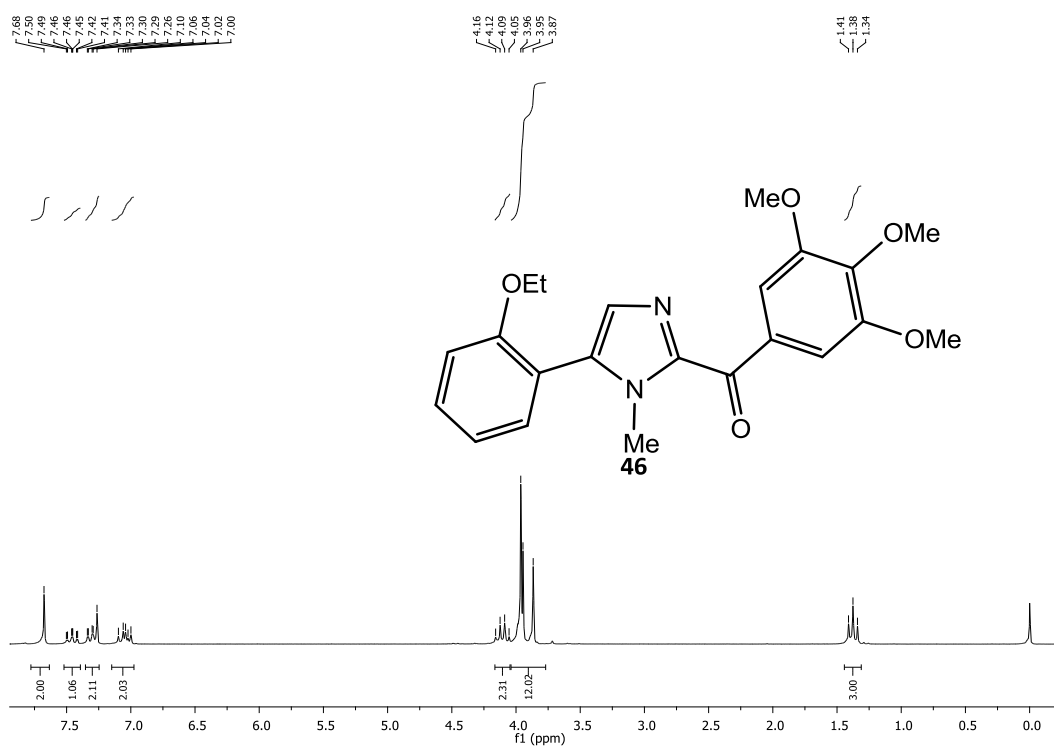


Spectrum

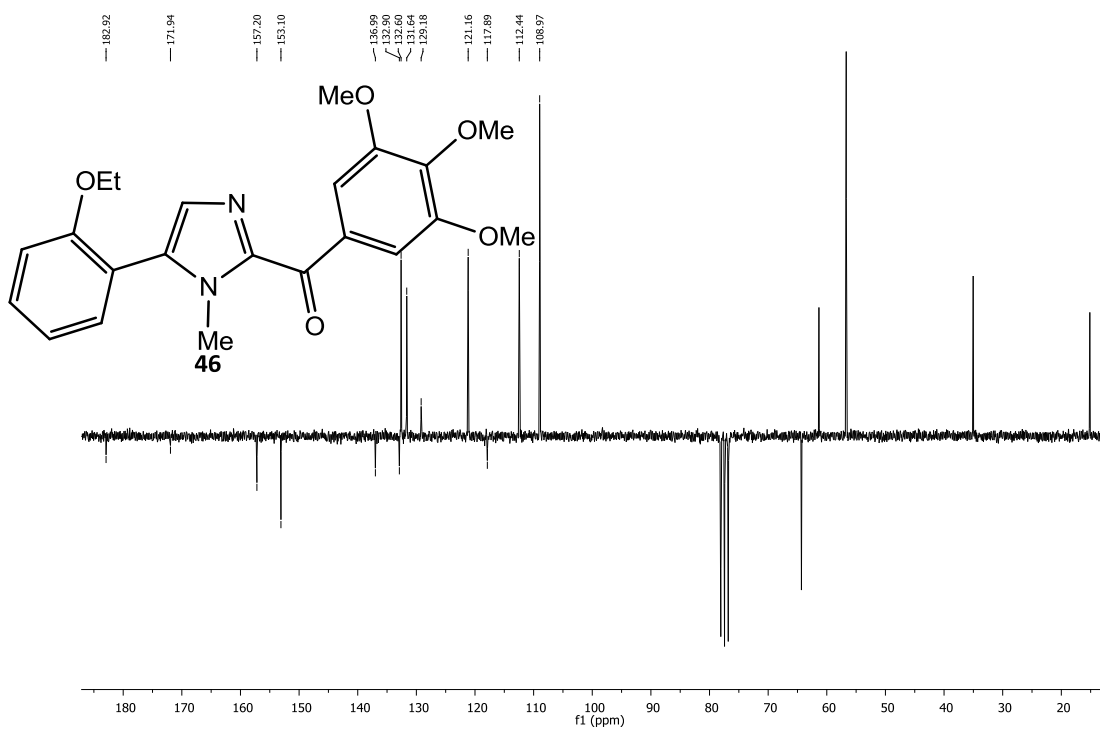
Line#:1 R.Time:4.833(Scan#:557)
MassPeaks:304
RawMode:Single 4.833(557) BasePeak:402.15(599395)
BG Mode:None Group 1 - Event 1



DKSsu31, ¹H-NMR, CDCl₃, Verbindung 46

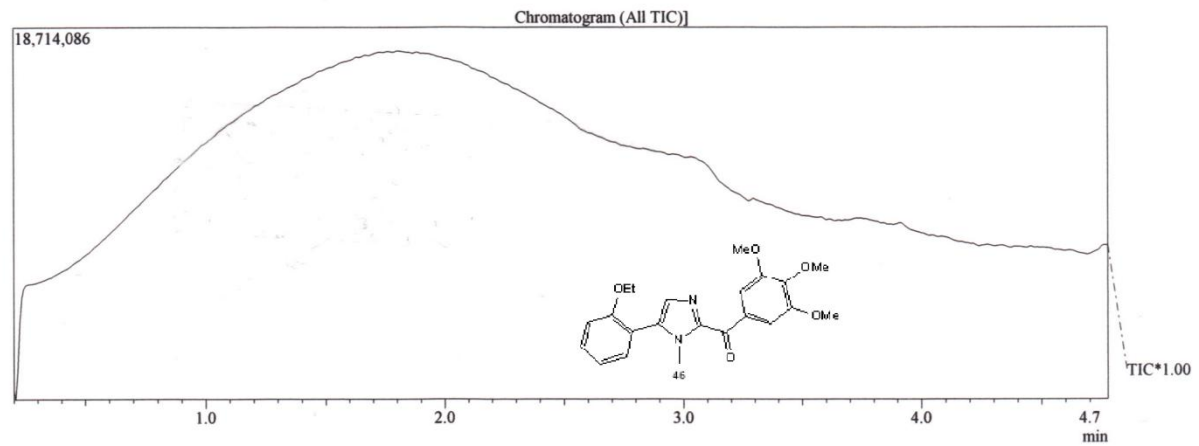


DKSsu31, ¹³C-NMR, CDCl₃, Verbindung 46



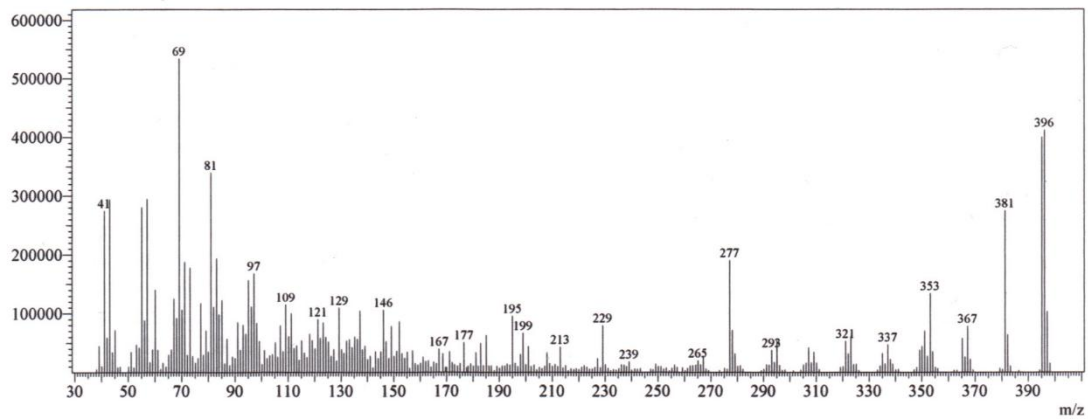
Massenspektrum Verbindung 46

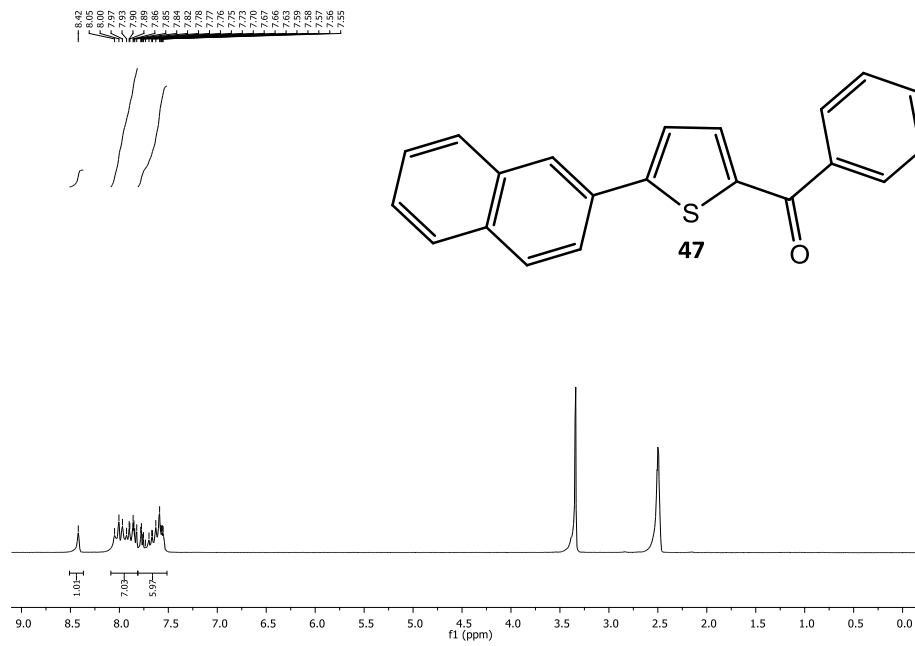
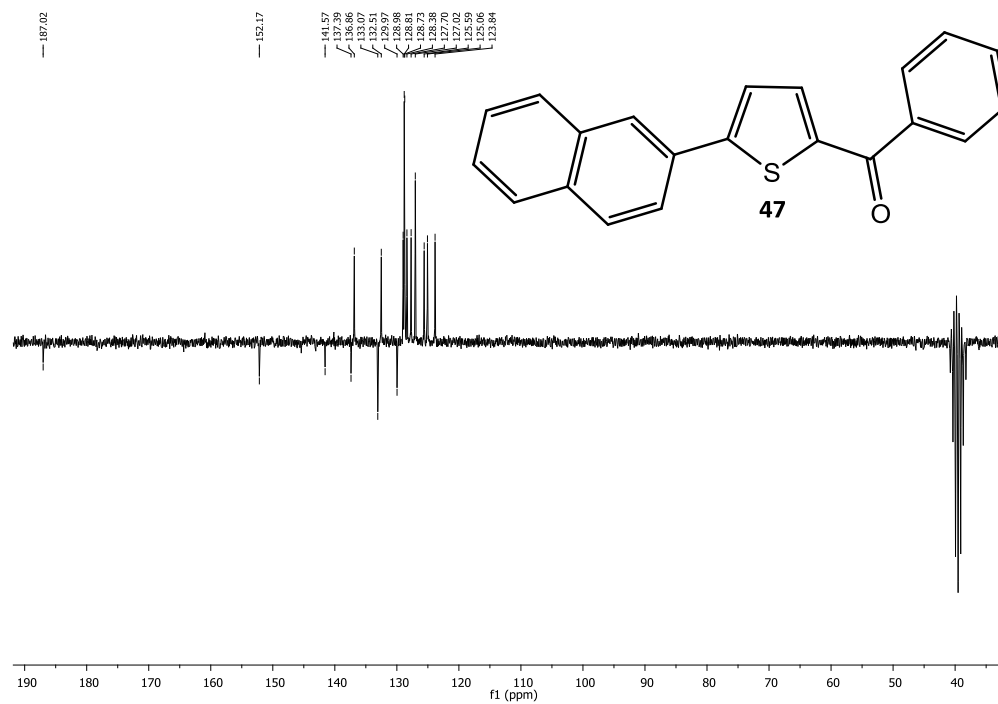
C:\GCMSsolution\Data\dkssu31.QGD

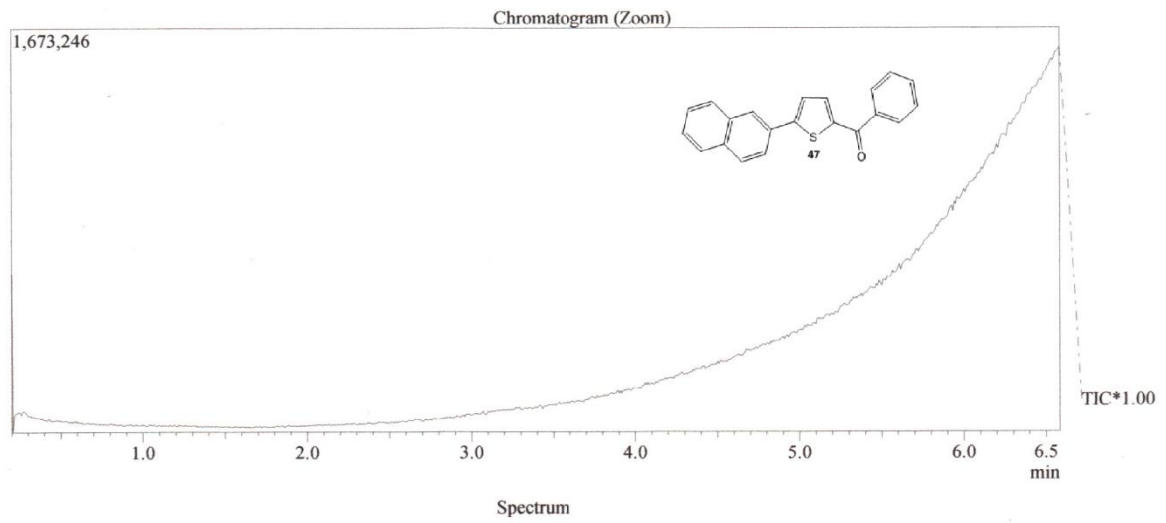


Spectrum

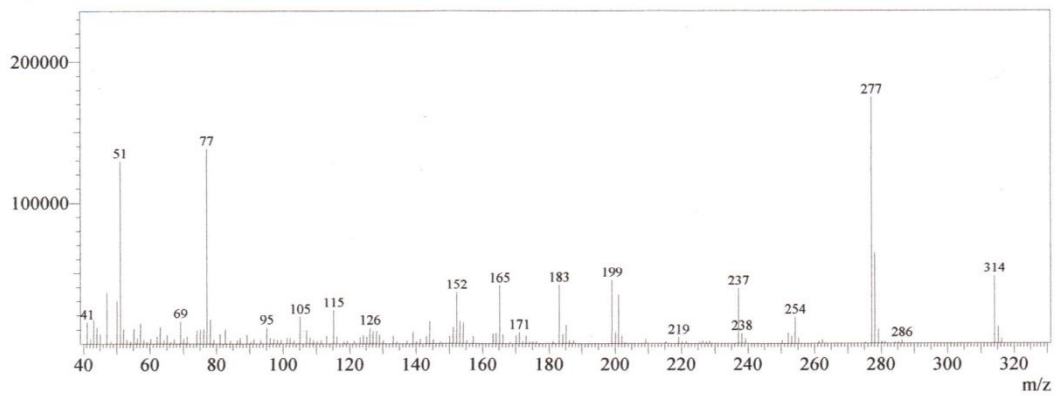
Line#:1 R.Time:2.958(Scan#:332)
MassPeaks:299
RawMode:Single 2.958(332) BasePeak:69.10(534132)
BG Mode:None Group 1 - Event 1

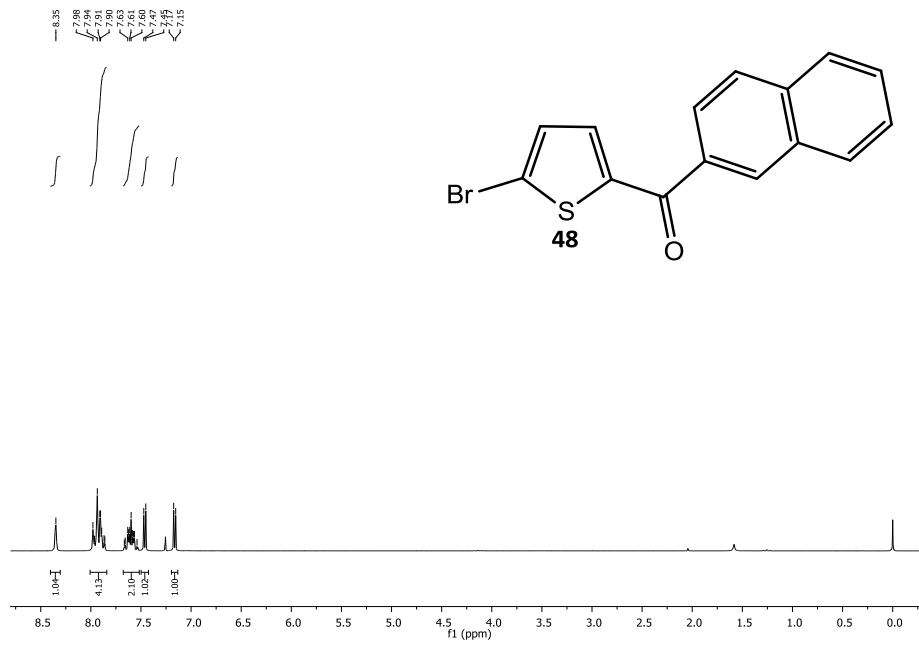
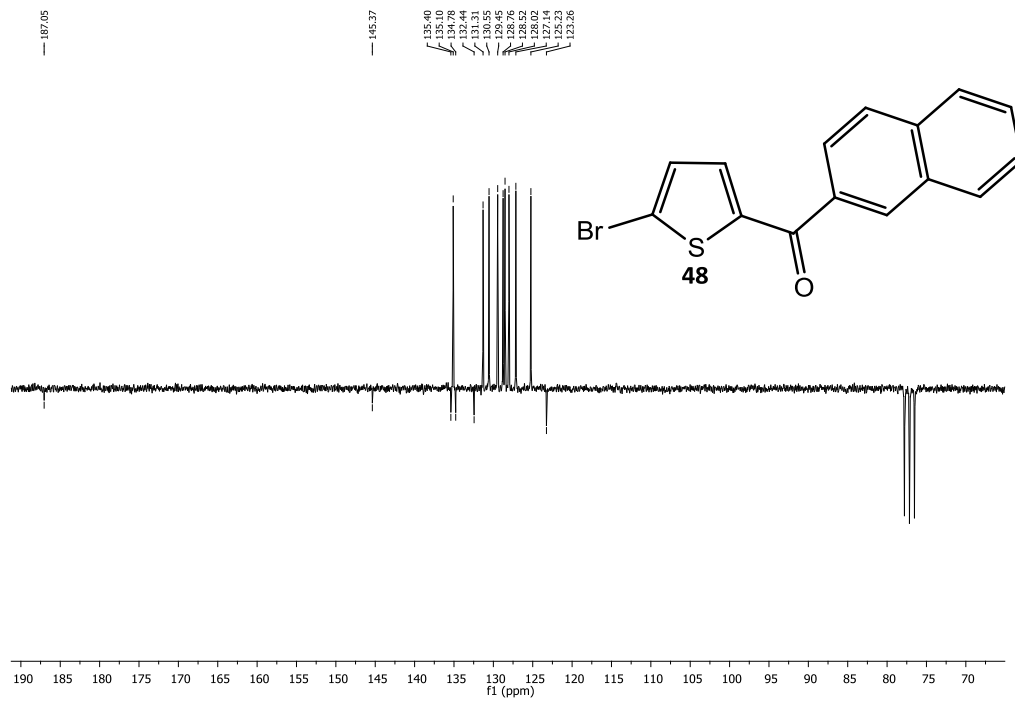


DKSsu10, $^1\text{H-NMR}$, $d_6\text{-DMSO}$, Verbindung **47**DKSsu10, $^{13}\text{C-NMR}$, $d_6\text{-DMSO}$, Verbindung **47**



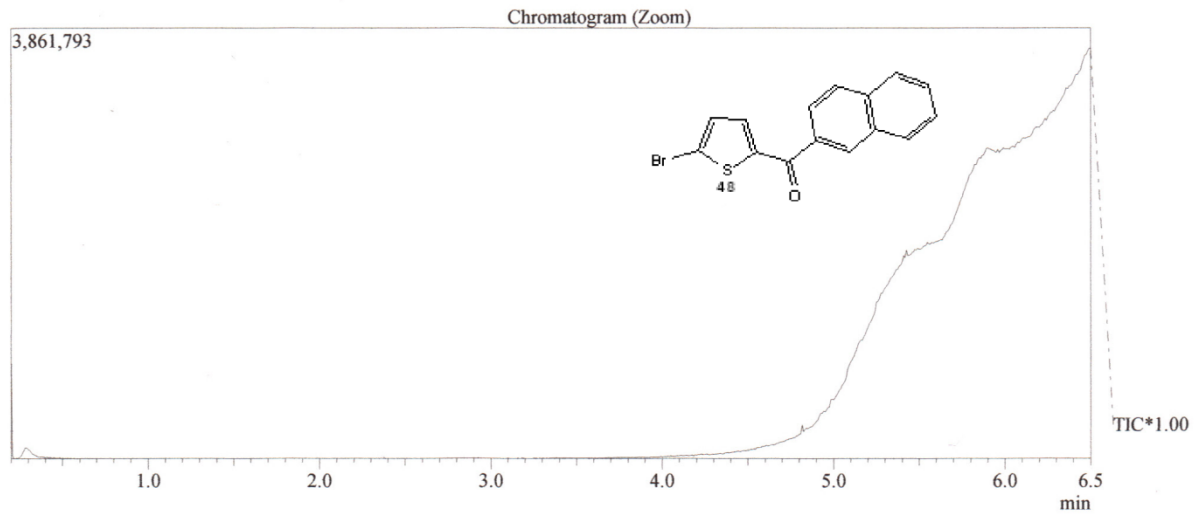
Line#:1 R.Time:6.575(Scan#:766)
MassPeaks:141
RawMode:Single 6.575(766) BasePeak:277.10(174783)
BG Mode:None



DKStio1, $^1\text{H-NMR}$, CDCl_3 , Verbindung 48DKStio1, $^{13}\text{C-NMR}$, CDCl_3 , Verbindung 48

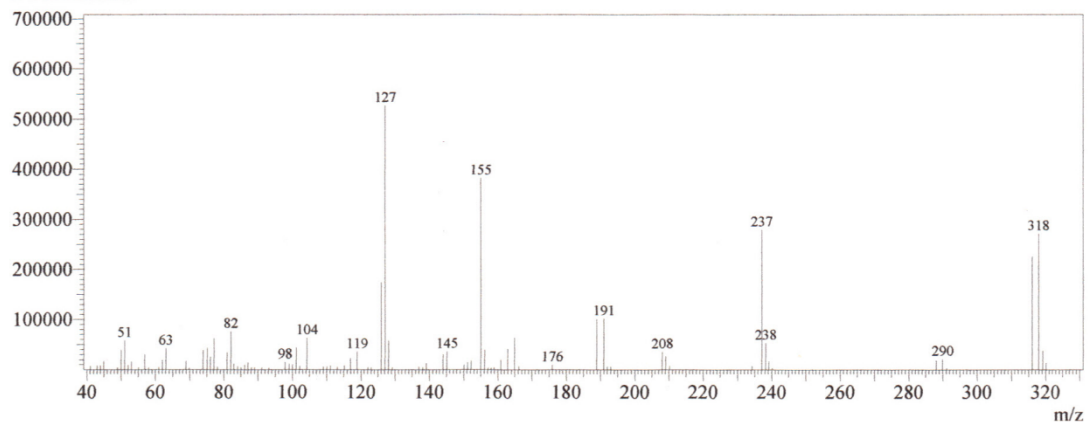
Massenspektrum Verbindung 48

C:\GCMSsolution\Sample\dksthi1.QGD

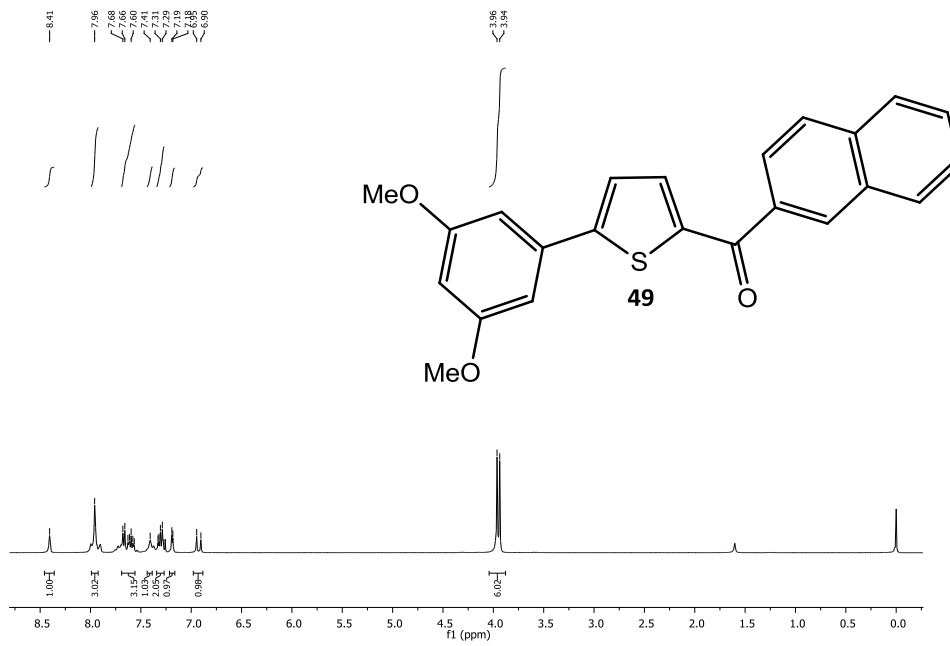


Spectrum

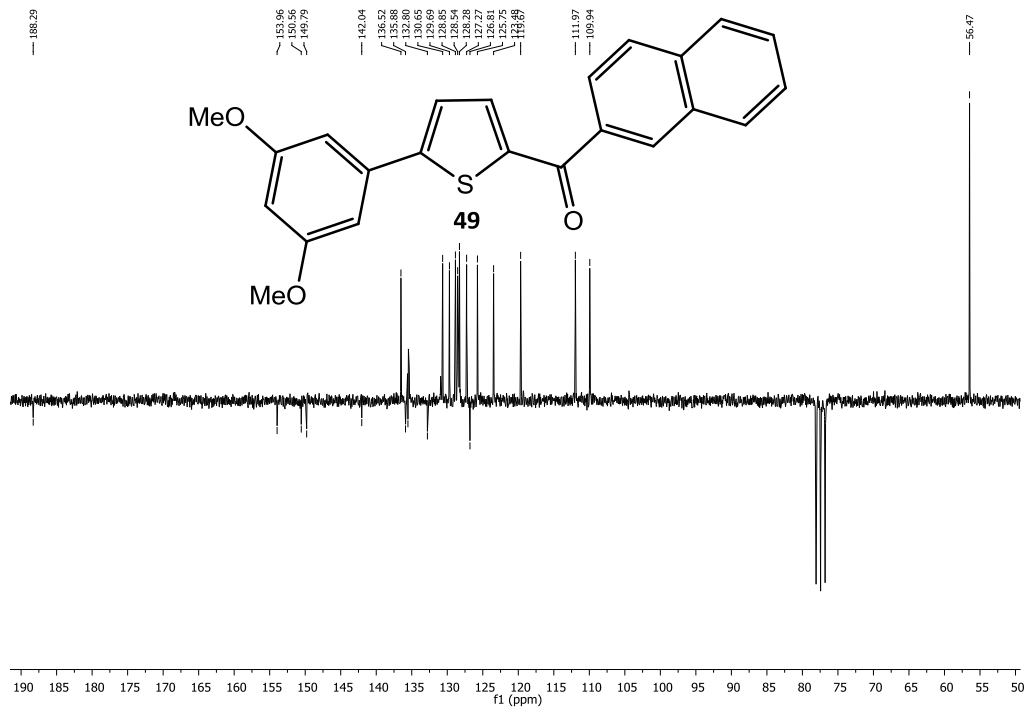
Line#:1 R.Time:6.492(Scan#:756)
MassPeaks:89
RawMode:Single 6.492(756) BasePeak:127.10(526807)
BG Mode:None



DKSsu11, ¹H-NMR, CDCl₃, Verbindung 49

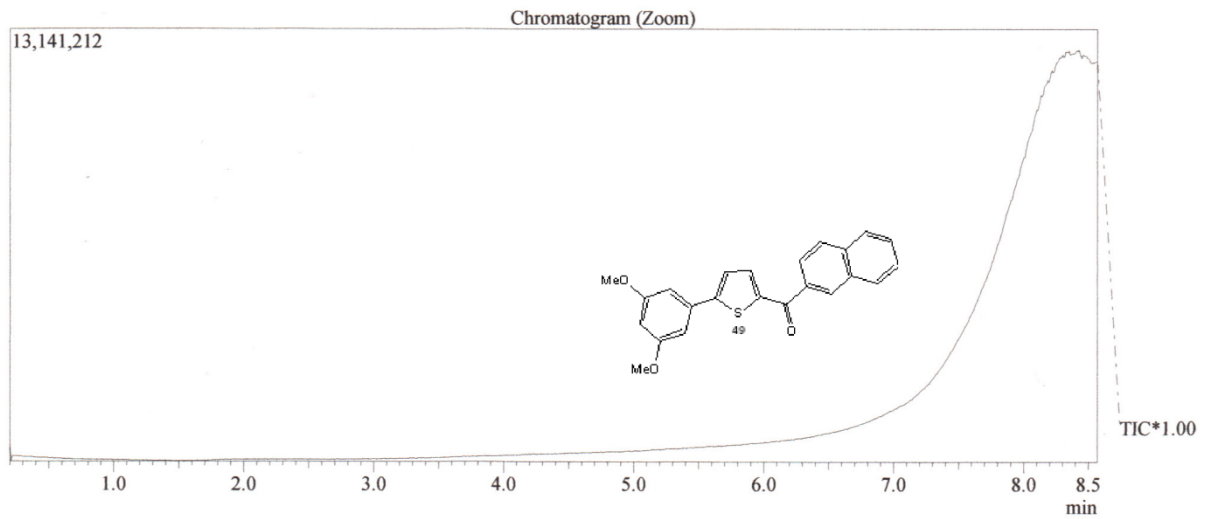


DKSsu11, ¹³C-NMR, CDCl₃, Verbindung 49



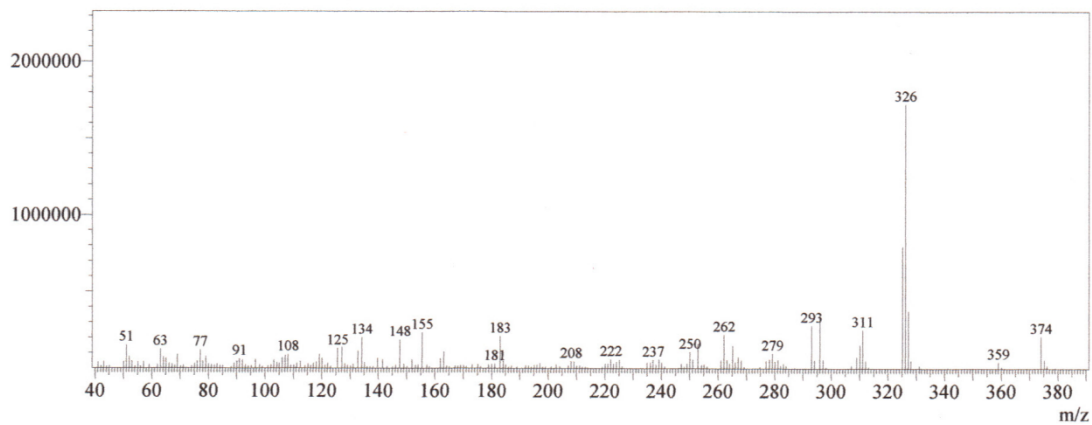
Massenspektrum Verbindung 49

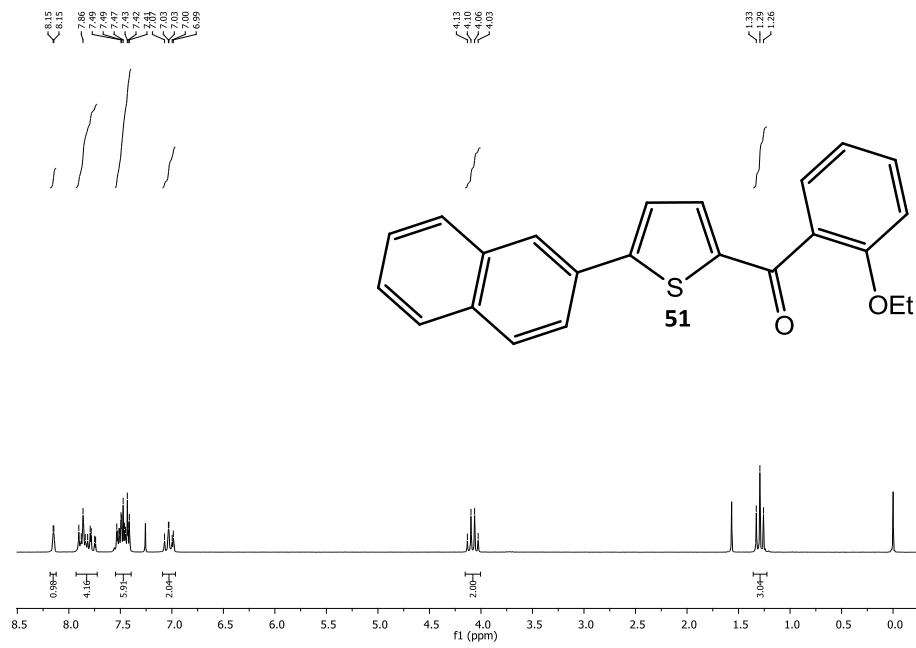
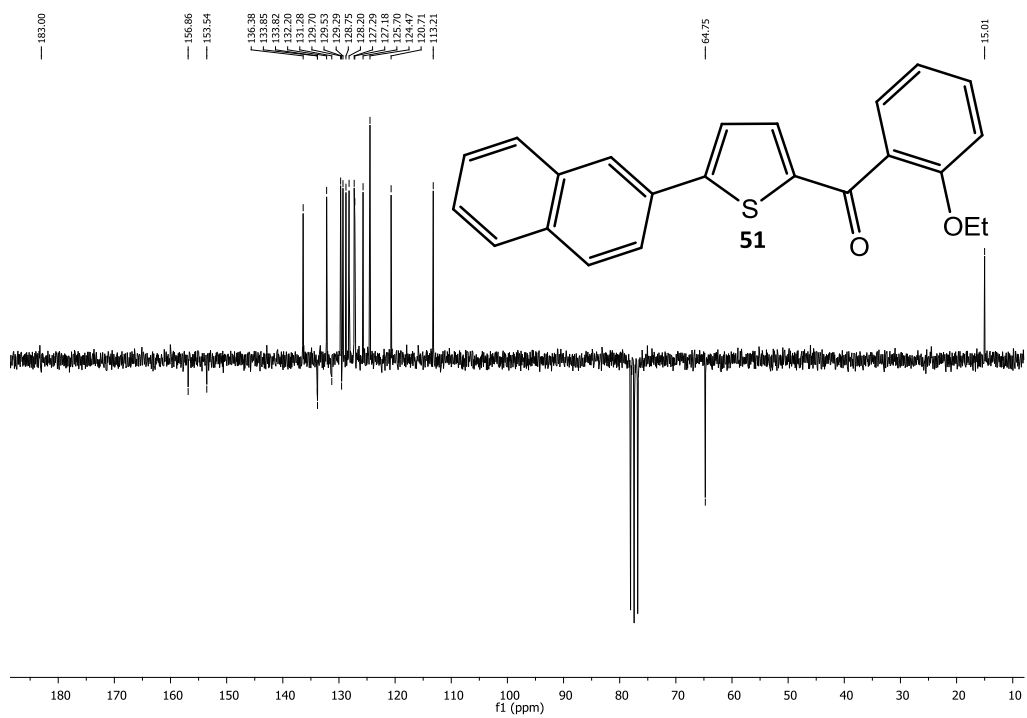
C:\GCMSsolution\Sample\dkssu11.QGD



Spectrum

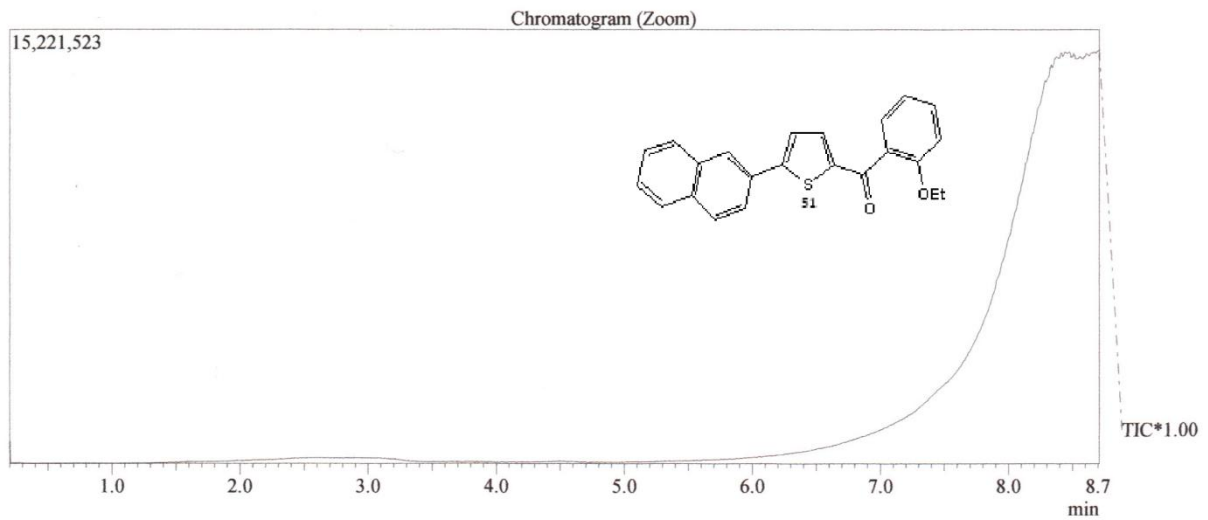
Line#:1 R.Time:8.375(Scan#:982)
MassPeaks:197
RawMode:Single 8.375(982) BasePeak:326.10(1724198)
BG Mode:None



DKSsu13, $^1\text{H-NMR}$, CDCl_3 , Verbindung 51DKSsu13, $^{13}\text{C-NMR}$, CDCl_3 , Verbindung 51

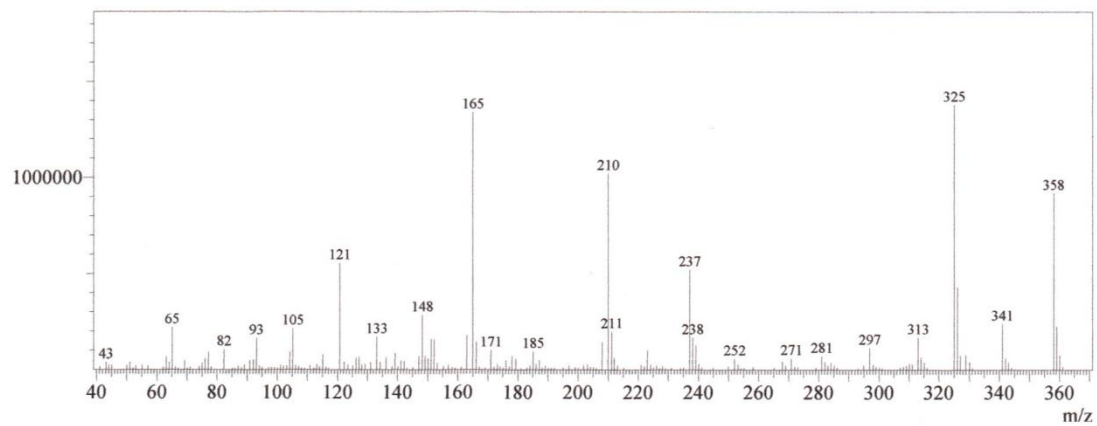
Massenspektrum Verbindung 51

C:\GCMSsolution\Sample\dkssu13.QGD



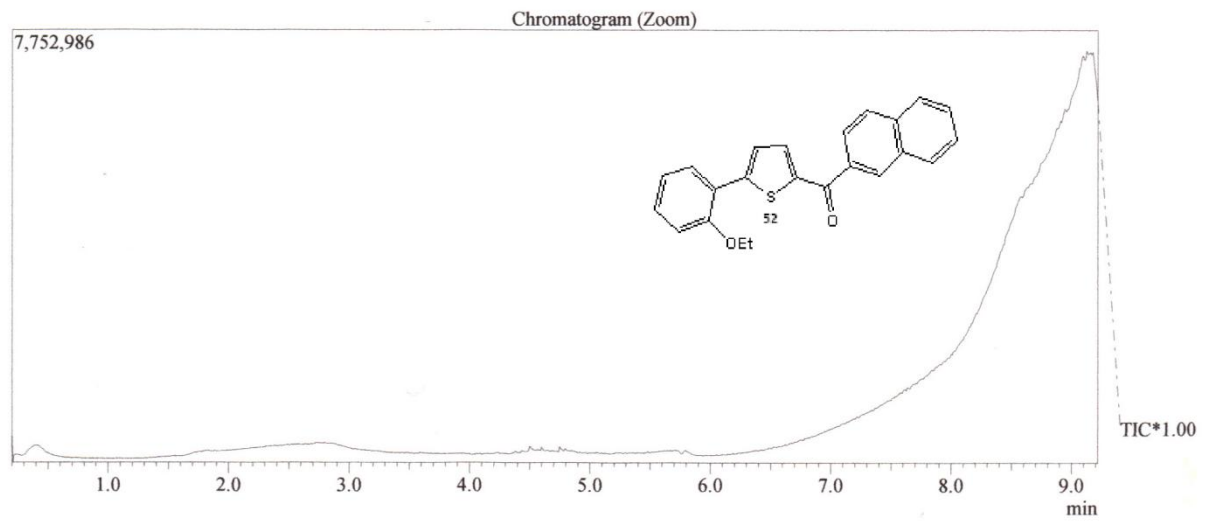
Spectrum

Line#:1 R.Time:8.442(Scan#:990)
MassPeaks:193
RawMode:Single 8.442(990) BasePeak:325.05(1380138)
BG Mode:None



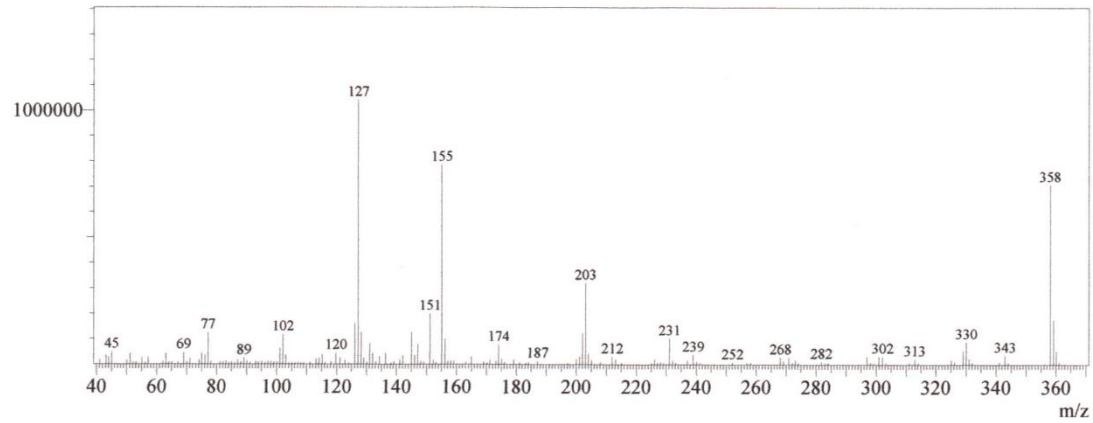
Massenspektrum Verbindung 52

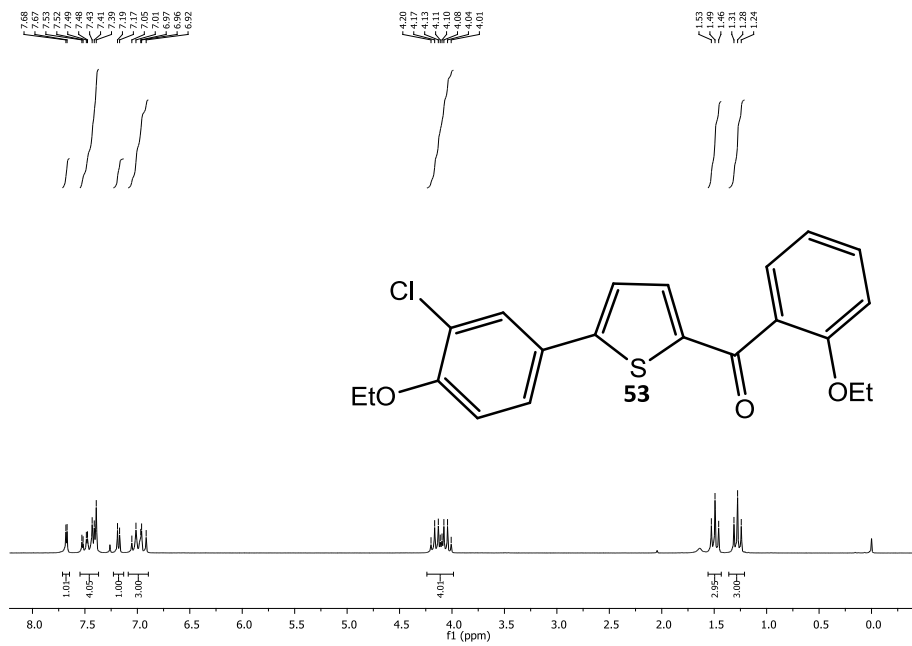
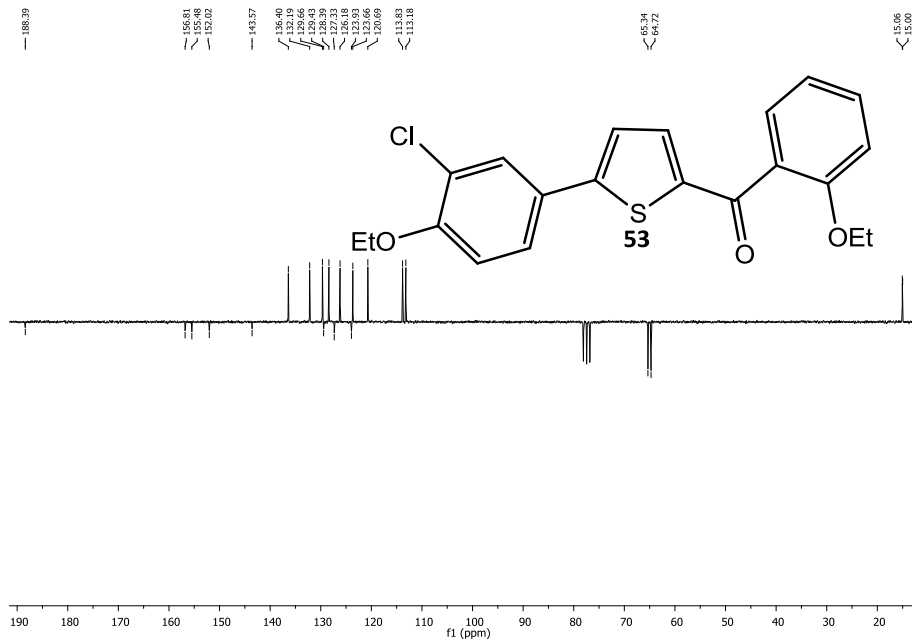
C:\GCMSsolution\Sample\dkssu15.QGD



Spectrum

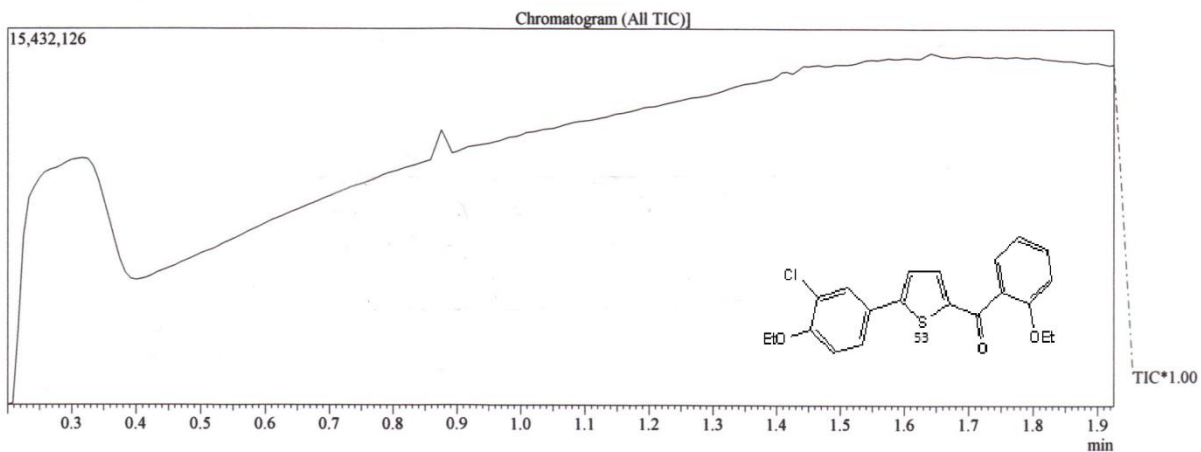
Line#:1 R.Time:9.100(Scan#:1069)
MassPeaks:160
RawMode:Single 9.100(1069) BasePeak:127.15(1041731)
BG Mode:None



DKSsu20, $^1\text{H-NMR}$, CDCl_3 , Verbindung 53DKSsu20, $^{13}\text{C-NMR}$, CDCl_3 , Verbindung 53

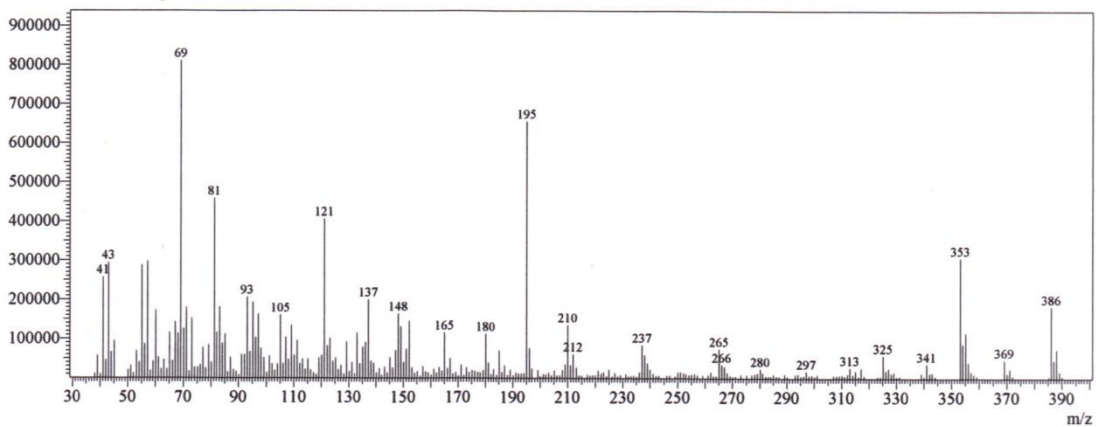
Massenspektrum Verbindung 53

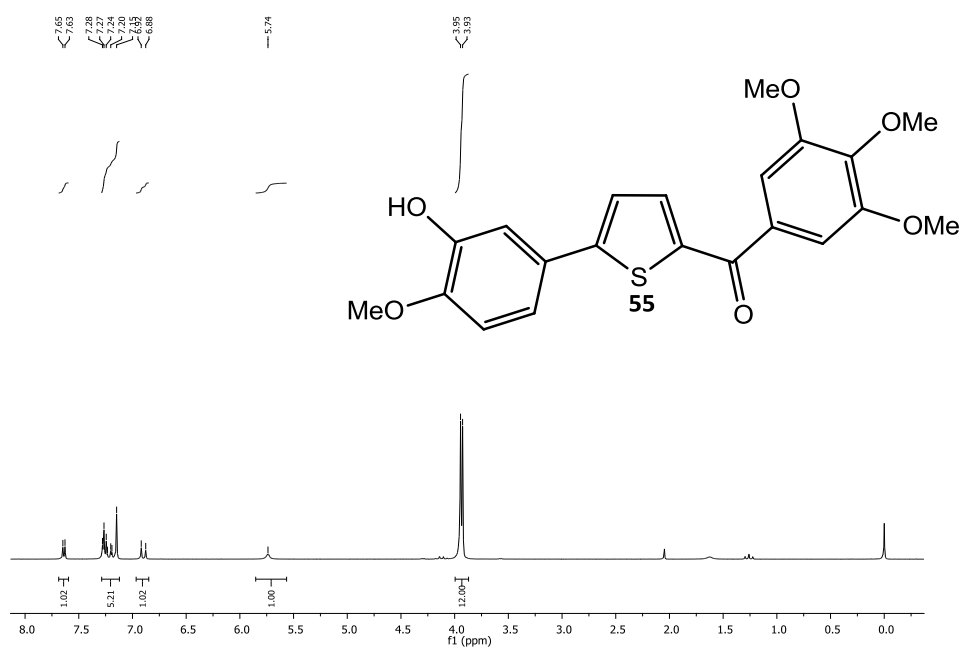
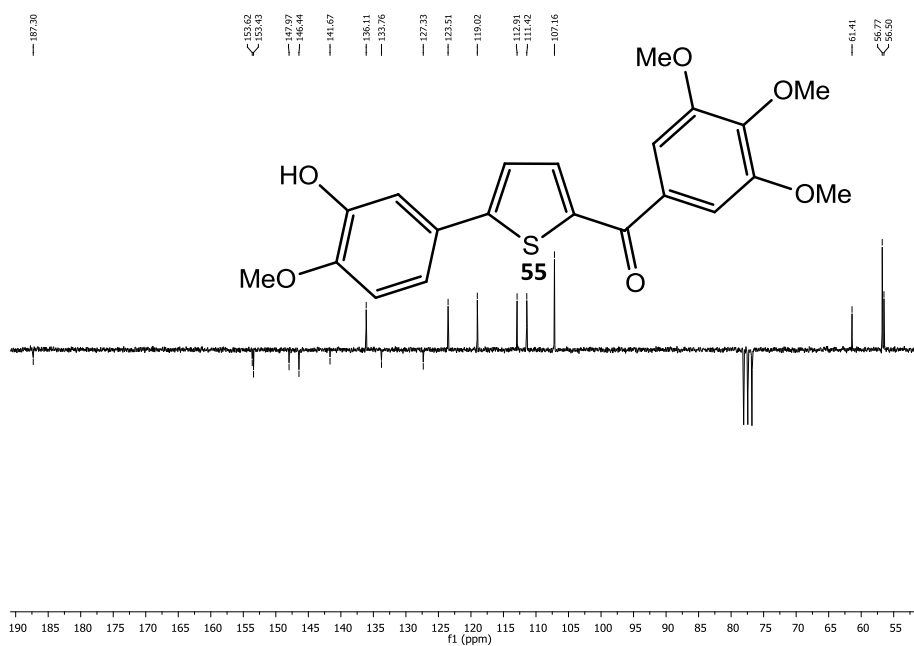
C:\GCMSolution\Data\dkssu20.QGD



Spectrum

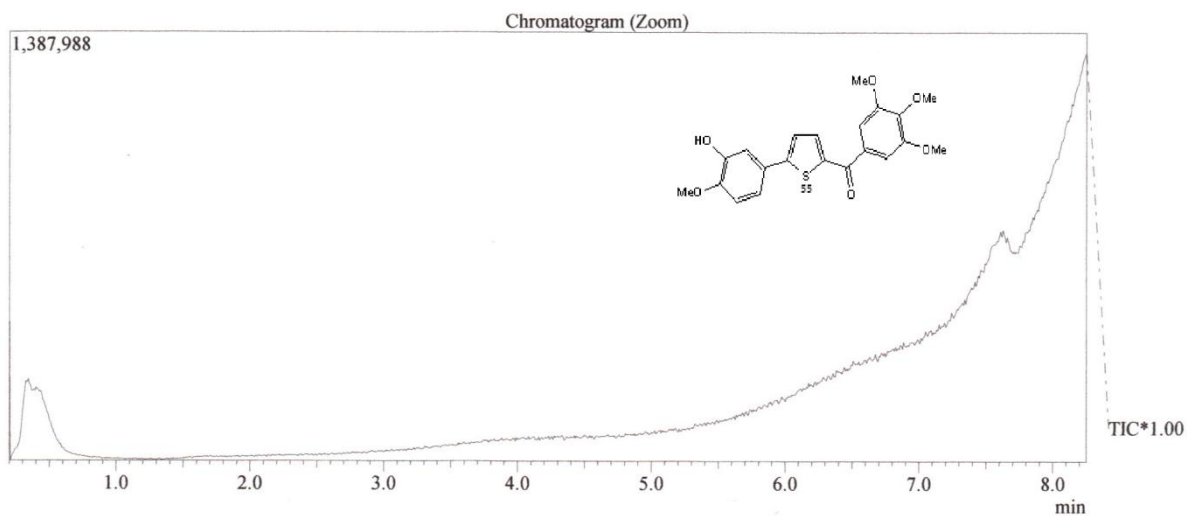
Line#:1 R.Time:1.917(Scan#:207)
 MassPeaks:290
 RawMode:Single 1.917(207) BasePeak:69.10(810636)
 BG Mode:None Group 1 - Event 1



DKSsu14, $^1\text{H-NMR}$, CDCl_3 , Verbindung 55DKSsu14, $^{13}\text{C-NMR}$, CDCl_3 , Verbindung 55

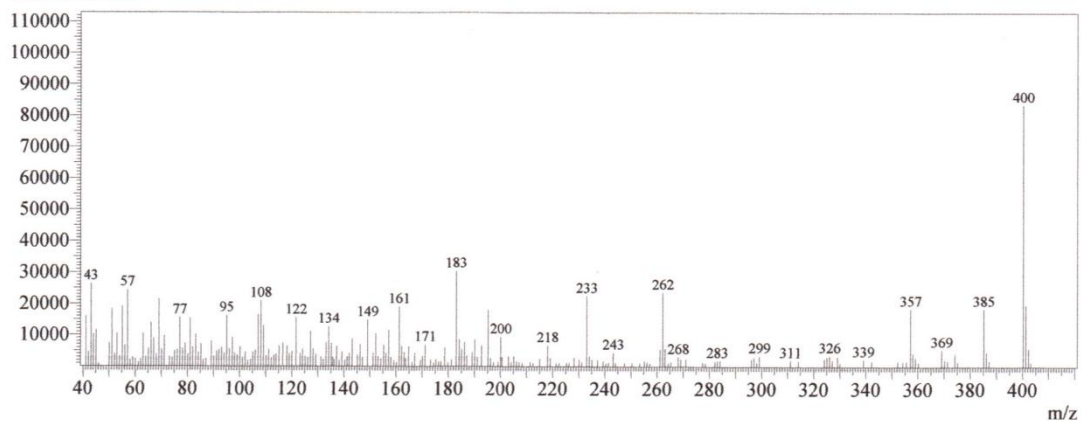
Massenspektrum Verbindung 55

C:\GCMSsolution\Sample\dkssu14.QGD

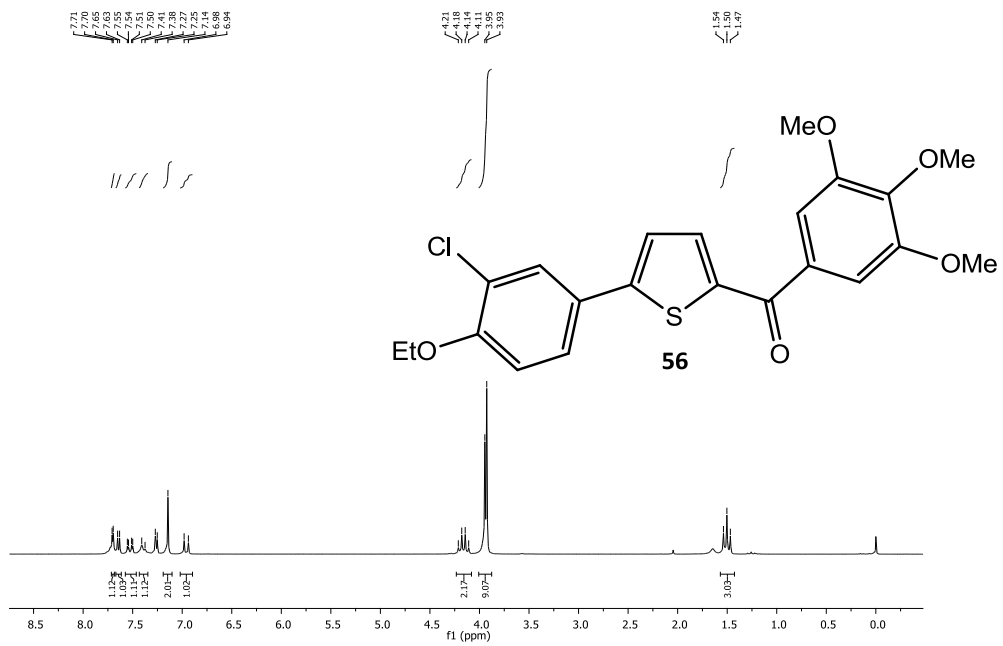


Spectrum

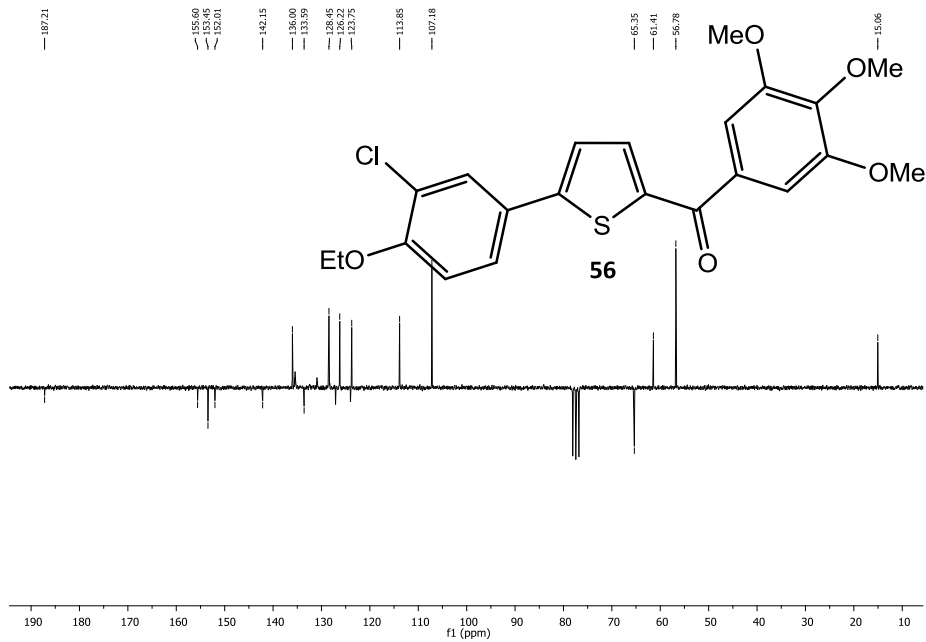
Line#:1 R.Time:8.233(Scan#:965)
MassPeaks:222
RawMode:Single 8.233(965) BasePeak:400.15(83578)
BG Mode:None



DKSsu23, ¹H-NMR, CDCl₃, Verbindung 56

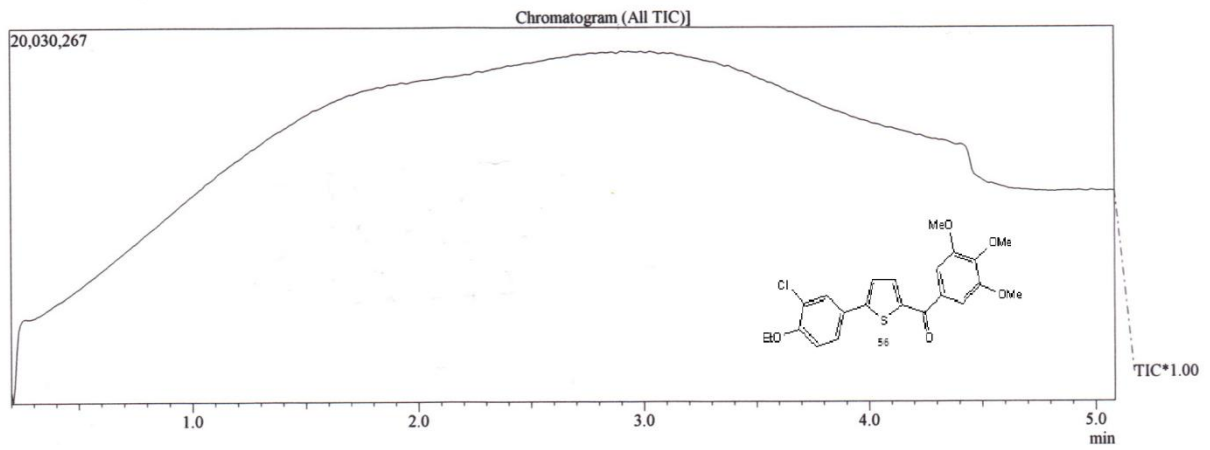


DKSsu23, ¹³C-NMR, CDCl₃, Verbindung 56



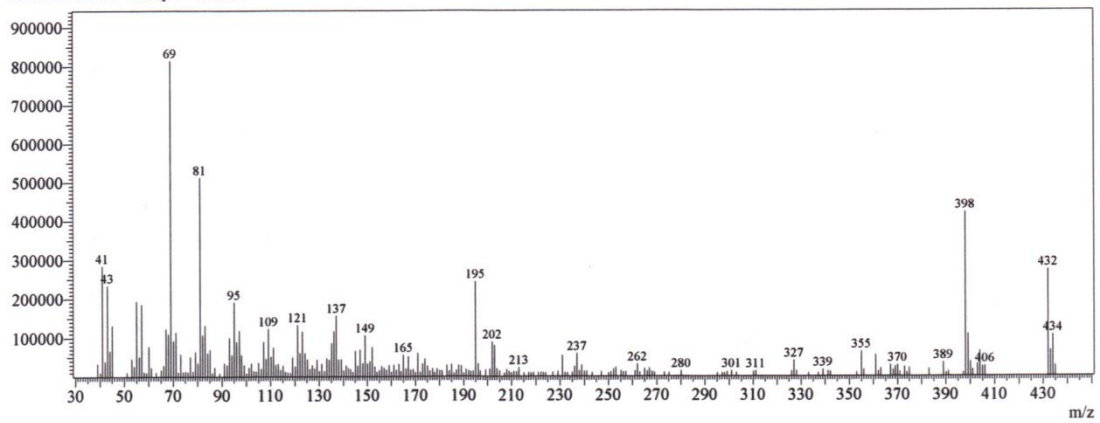
Massenspektrum Verbindung 56

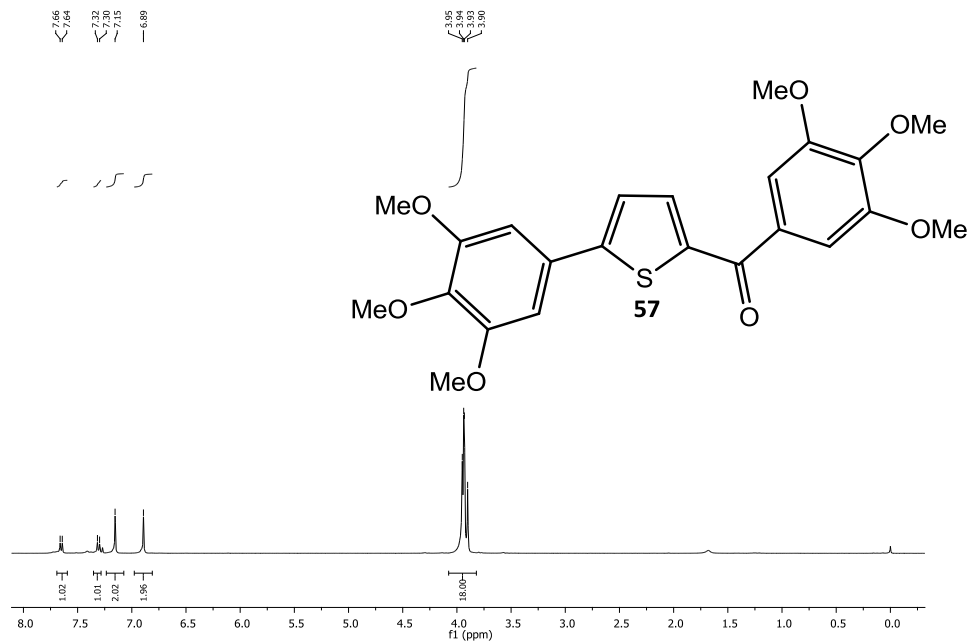
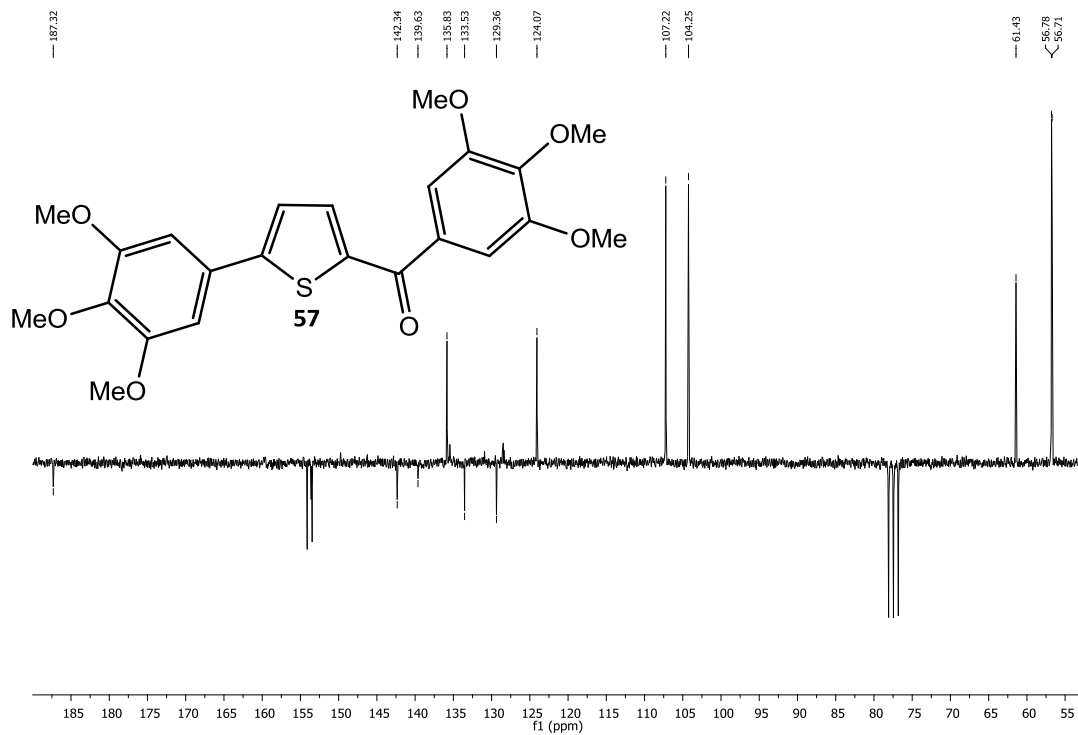
C:\GCMSsolution\Data\dkssu23.QGD



Spectrum

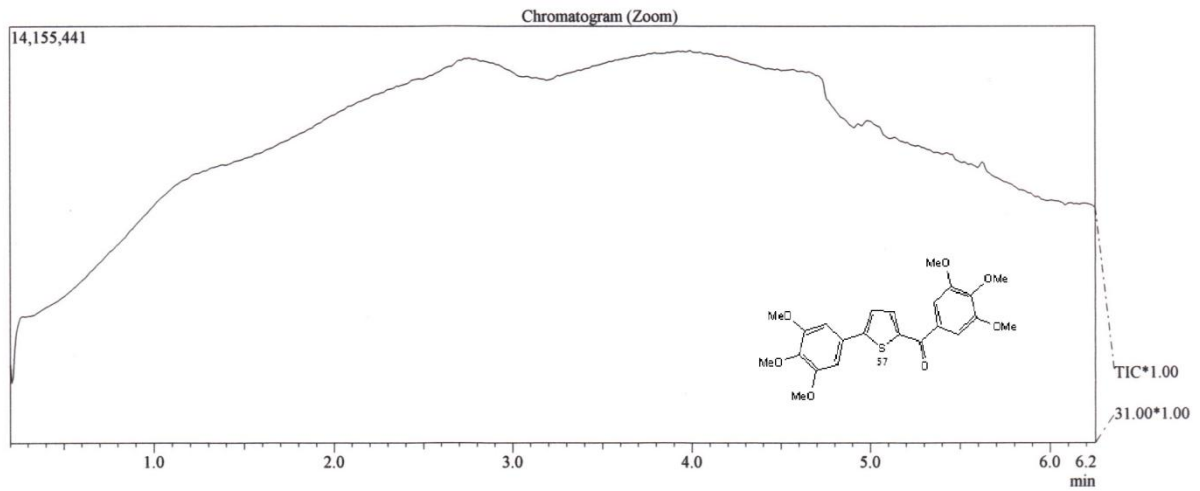
Line#:1 R.Time:5.075(Scan#:586)
 MassPeaks:248
 RawMode:Single 5.075(586) BasePeak:69.10(814262)
 BG Mode:None Group 1 - Event 1



DKSsu24, $^1\text{H-NMR}$, CDCl_3 , Verbindung 57DKSsu24, $^{13}\text{C-NMR}$, CDCl_3 , Verbindung 57

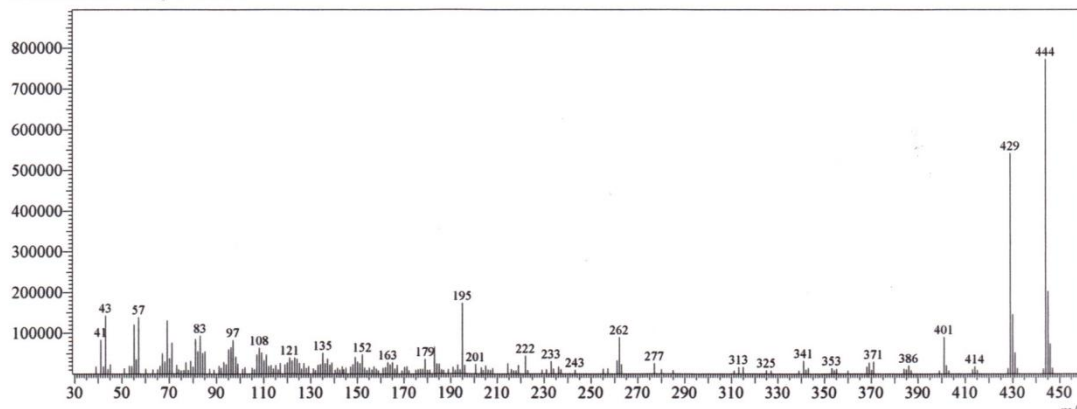
Massenspektrum Verbindung 57

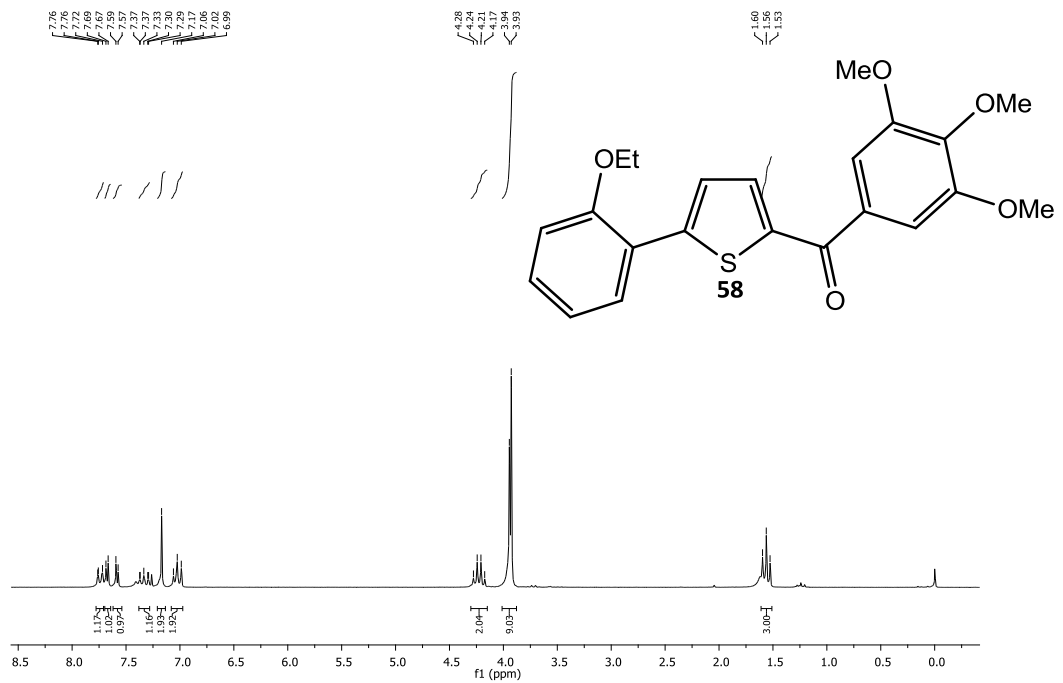
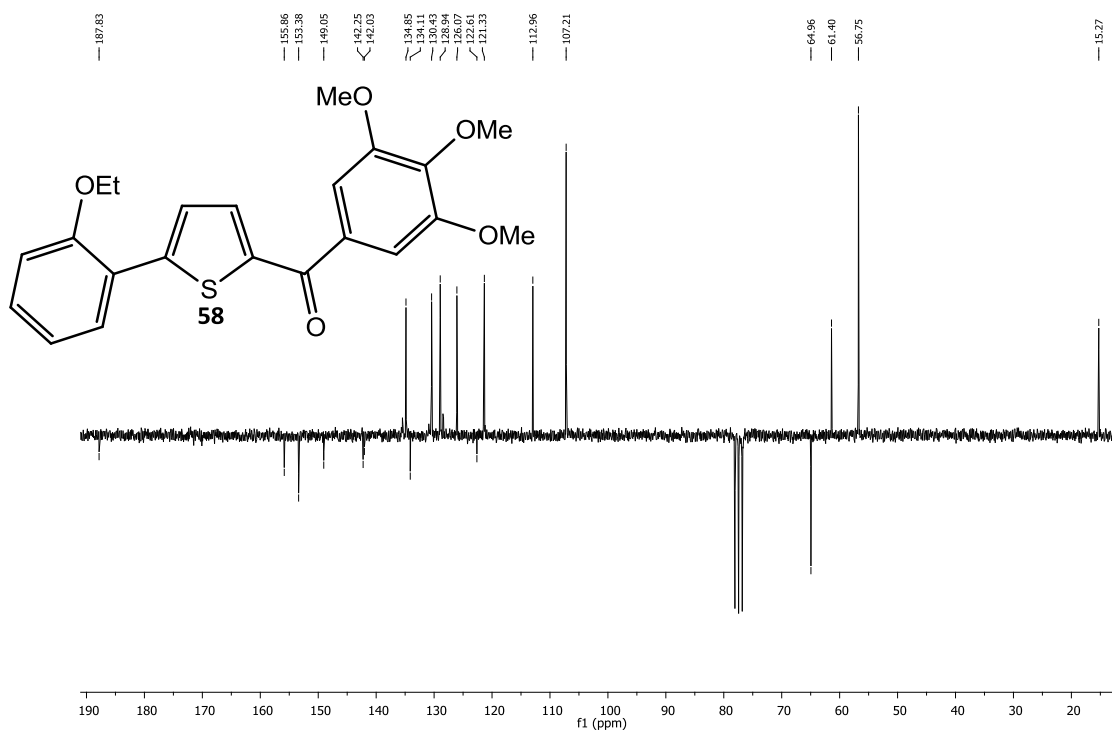
C:\GCMSolution\Data\dkssu24.QGD



Spectrum

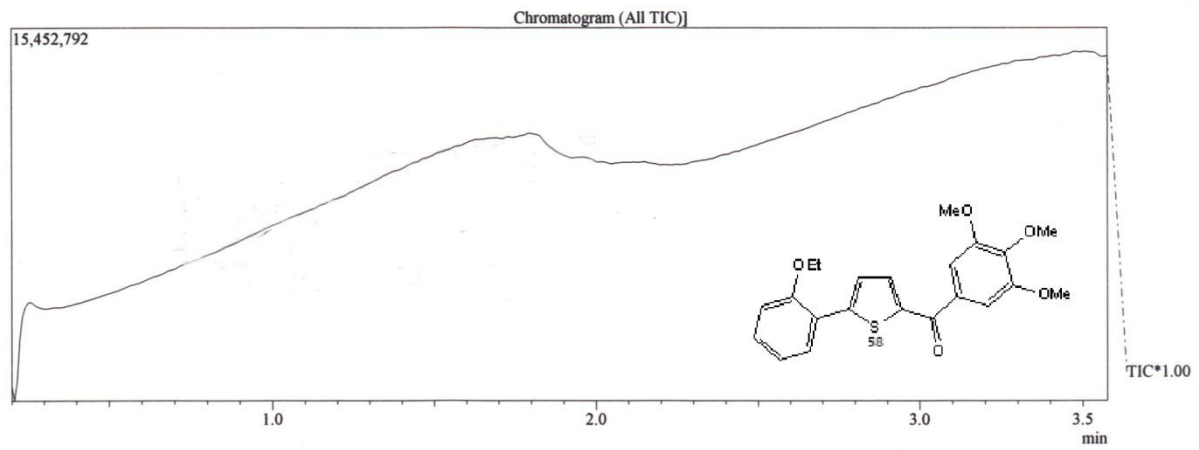
Line#:1 R.Time:6.233(Scan#:725)
 MassPeaks:196
 RawMode:Single 6.233(725) BasePeak:444.10(772567)
 BG Mode:None Group 1 - Event 1



DKSsu25, $^1\text{H-NMR}$, CDCl_3 , Verbindung 58DKSsu25, $^{13}\text{C-NMR}$, CDCl_3 , Verbindung 58

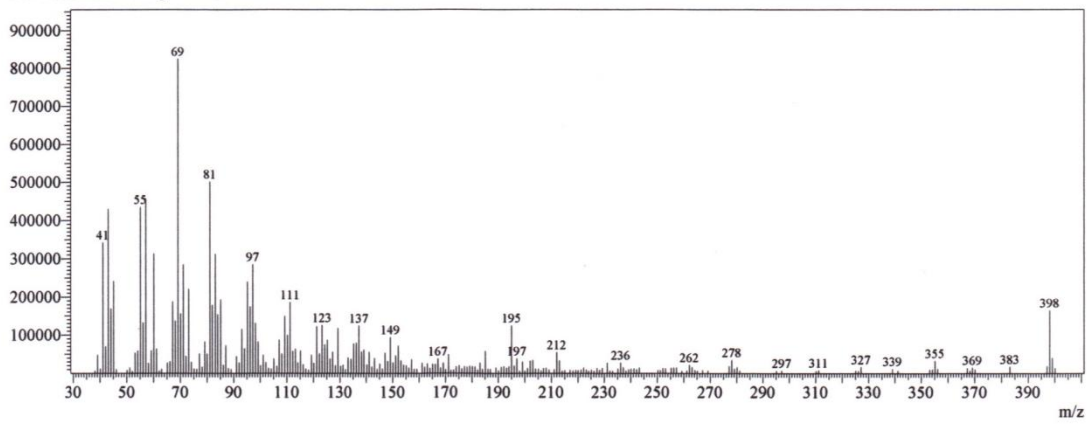
Massenspektrum Verbindung 58

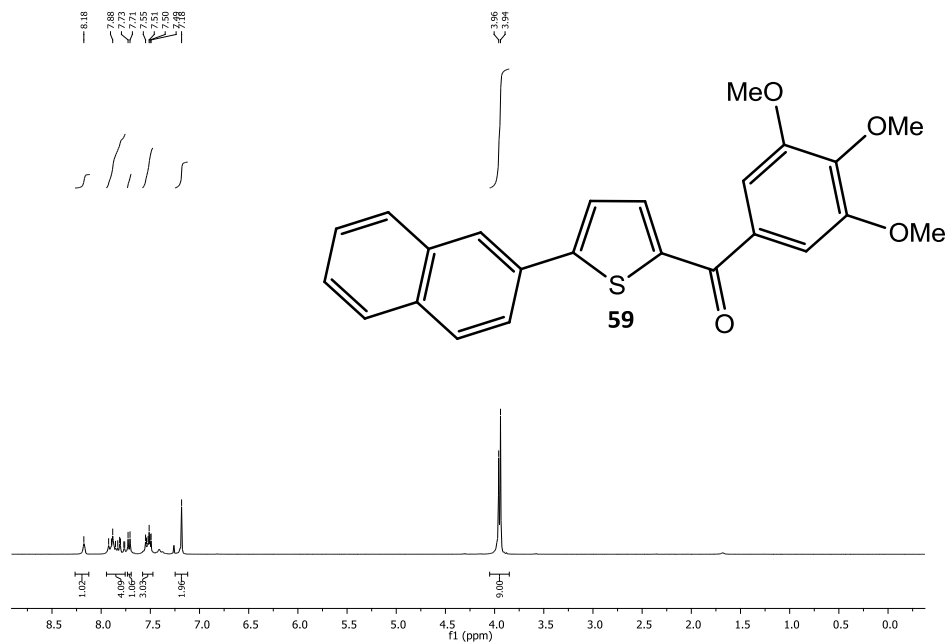
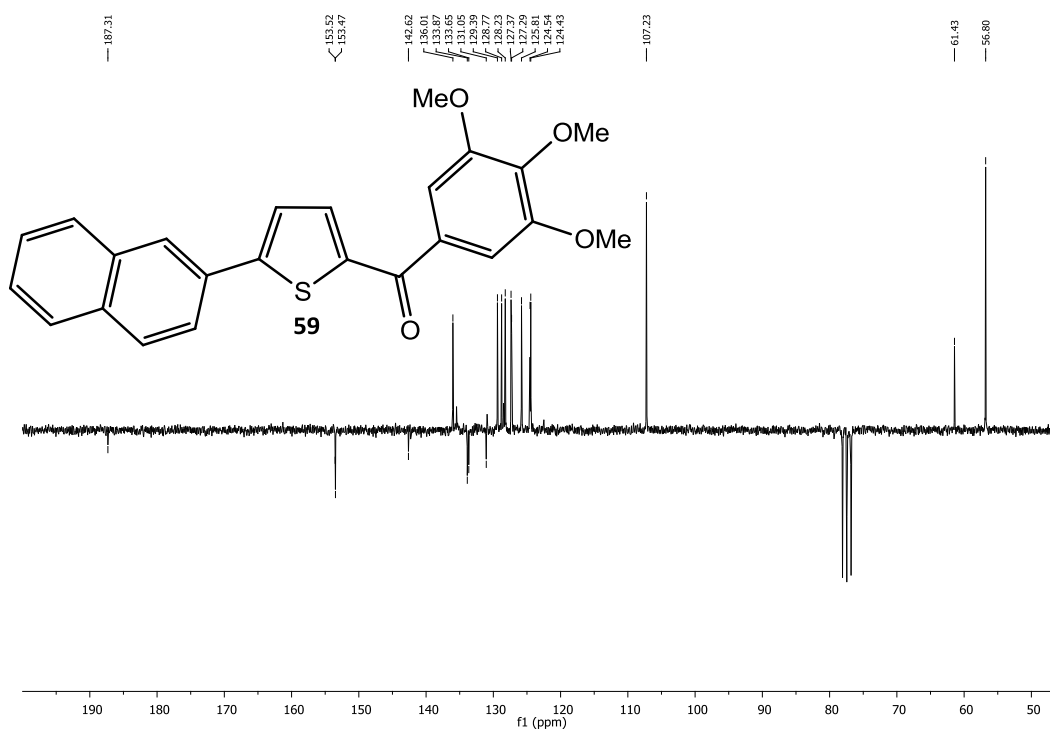
C:\GCMSolution\Data\dkssu25.QGD



Spectrum

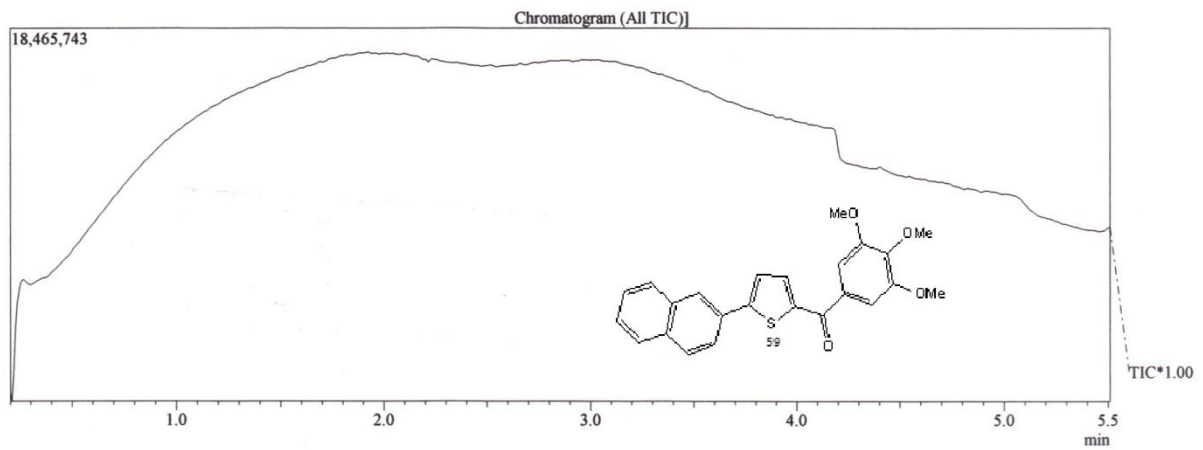
Line#:1 R.Time:2.992(Scan#:336)
MassPeaks:237
RawMode:Single 2.992(336) BasePeak:69.15(824944)
BG Mode:None Group 1 - Event 1



DKSsu26, $^1\text{H-NMR}$, CDCl_3 , Verbindung 59DKSsu26, $^{13}\text{C-NMR}$, CDCl_3 , Verbindung 59

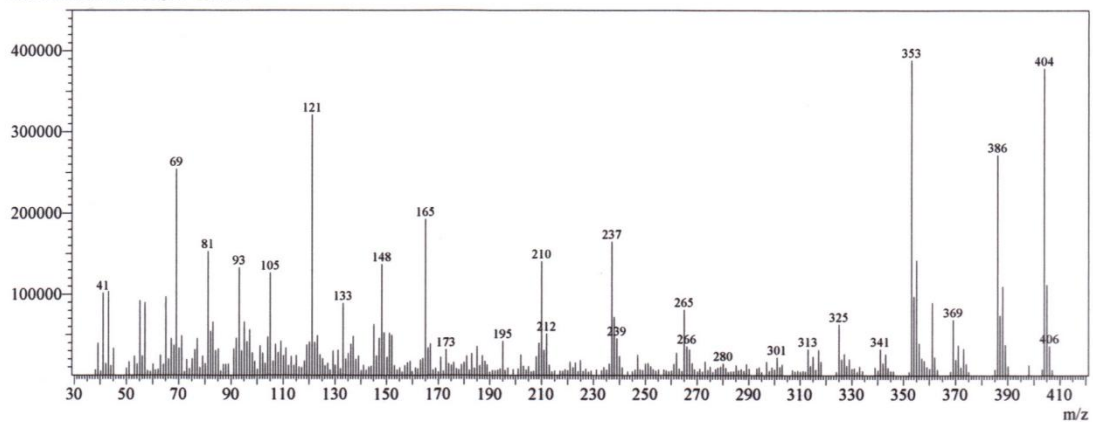
Massenspektrum Verbindung 59

C:\GCMSsolution\Data\dkssu26.QGD



Spectrum

Line#:1 R. Time:5.508(Scan#:638)
MassPeaks:312
RawMode:Single 5.508(638) BasePeak:353.05(388779)
BG Mode:None Group 1 - Event 1



10 Curriculum vitae

Persönliche Daten

Name: Mag. Denise Kathrin Schellmann

Geburtsdatum: 16.03.1980

Geburtsort: Wien

Staatsangehörigkeit: Österreich

Religionsbekenntnis: römisch-katholisch

Ausbildung

1986 – 1990: Volksschule St. Ursula, Wien 23

1990 – 1998: AHS St. Ursula, Wien 23

1999 – 2006: Diplomstudium der Pharmazie an der Universität Wien

WS 2004/2005: Diplomarbeit am Department der Pharmakognosie

seit Nov. 2006: Doktoratstudium am Department für medizinisch/pharmazeutische Chemie

Weitere Aktivitäten

Juli 1996: Feriapraxis Apotheke zum hl. Jakob, Guntramsdorf

September 1998 – Mai 1999: Rechtswissenschaften an der Universität Wien

Mai – September 1999: Ferialarbeit Gastronomiebetrieb (Summerstage, Wien 9)

Juni – September 2000: Ferialarbeit Gastronomiebetrieb (Summerstage, Wien 9)

August – September 2001: Feriapraxis Biochemie Kundl (Abteilung Biotechnische Produktion)

1999 – 2003: Studentenjob Gastronomiebetrieb (Heurigen Perchtoldsdorf)

SS 2003: Tutorin, Botanische Übungen und Exkursionen

August 2003: Ferialpraxis Berolina Drug Development GmbH in Berlin

SS 2005: Tutorin, Pharmakognostische Übungen II

WS 2005/06, SS 2006: Tutorin, Gewinnung und instrumentelle Analytik biogener Arzneimittel

Nov. 2006 – Nov. 2010: Univ. Ass. am Department für medizinische/pharmazeutische Chemie

SS 2007, SS 2008: Tutorin, Analytisches Praktikum II, FH Campus Wien

SS 2009, SS2010: Lektorin, Analytisches Praktikum II, FH Campus Wien

11 Publikationsliste

Shabbir, W; Beyl, S; Timin, EN; Schellmann, D; Erker, T; Hohaus, A; Hockerman, GH; Hering, S: Interaction of diltiazem with an intracellularly accessible binding site on Ca_v 1.2. British J. of Pharmacology. **2011**, 162(5), 1074-1082.

Shabbir, W; Beyl, S; Schellmann, D; Erker, T; Hockermann, G; Hering, S; Hohaus, A. Interaction of diltiazem with an intracellularly accessible binding site on Ca_v 1.2. Posterpresentation at the Ion Channel Symposium **2010**, 117871.

Sandberg, ME; Schellmann, D; Brunhofer, G; Erker, T; Busygin, I; Leino, R; Vuorela, PM; Fallarero, A: Pros and cons of using resazurin staining for quantification of viable Staphylococcus aureus biofilms in a screening assay. J. Microbiolog. Methods. **2009**, 78, 104-106.

Granig, W; Schellmann, D; Brunhofer, G; Studenik, C; Erker, T; Pharmacological Profile of Novel Dithiodibenzamides. Posterpresentation at the 21st ÖPhG-Tagung (Vienna), **2009**.

Handler, N; Schellmann, D; Erker, T; Studenik, C; Synthesis and Evaluation of 3-Arylonidole Derivatives as Potential Spasmolytics. Posterpresentation at the DPhG-Jahrestagung (Erlangen), **2007**.
