



universität
wien

DISSERTATION

Titel der Dissertation

„Synthese und biologische Aktivität von Curcumin-
und Chalkonderivaten“

angestrebter akademischer Grad

Doktorin der Naturwissenschaften (Dr. rer. nat.)

Verfasserin:	Mag. pharm. Gerda Brunhofer
Matrikel-Nummer:	0001585
Dissertationsgebiet (lt. Studienblatt):	Pharmazie
Betreuer:	Ao. Univ.-Prof. Dr. Thomas Erker

Wien, im Juli 2009

*Frage und forsche, suche und finde!
Alles ist zu seiner Zeit von Wert,
und für seinen besonderen Zweck bestimmt.*
Sirach

Mein Dank gilt:

Univ.-Prof. Dr. Thomas Erker für die engagierte Betreuung der Dissertation und vor allem für die sehr lehrreiche und intensive Einbindung bei wissenschaftlichen Meetings und Diskussionen mit Kooperationspartnern.

Univ.-Prof. Dr. Heinz Berner für seine umfangreiche Unterstützung sowie weitläufigen Diskussionen auf dem Gebiet der Struktur-Wirkungsbeziehung.

Meinen Kollegen und der gesamten Arbeitsgruppe Prof. Erker für ein sehr angenehmes und freundliches Arbeitsklima. Vor allem danke ich Mag.^a Denise Schellmann und meinem Laborkollegen Mag. Walter Granig für die überaus gute Zusammenarbeit bei den biologischen Untersuchungen und im Labor.

Weiters danke ich meiner Familie und meinem Partner, die alle stets großes Interesse für meine Arbeit und meine Anliegen gezeigt haben.

ABSTRACT (DEUTSCH/ENGLISCH)

Das Ziel der vorliegenden Doktorarbeit war u.a. die Synthese sowie die Testung von Chalkonderivaten.

Durch leitstrukturoptimierte Synthese ist es gelungen eine Reihe neuer und stark zytotoxischer Naturstoffderivate (hauptsächlich Chalkonderivate) zu finden. Der Vergleich der erhaltenen Aktivitäten mit den bereits am Markt befindlichen und u.a. zur Therapie des Kolonkarzinoms eingesetzten Substanzen Oxaliplatin und 5-Fluorouracil zeigt das Potenzial der dargestellten Chalkonderivate auf. Für Oxaliplatin beschreibt die Literatur einen IC_{50} -Wert im Bereich von 1,9 μM , für 5-Fluorouracil von 6,7 μM an Kolonkarzinomzelllinien. Die während dieser Arbeit entwickelten Substanzen erzielten Wirkungen im zwei- bis dreistelligen nanomolaren Bereich. Dabei zeigt das stärkste Chalkonderivat, die Naphthylverbindung **19**, einen IC_{50} -Wert von 0,034 μM , was einer Wirkungssteigerung im Vergleich zu Oxaliplatin um mehr als das 50-fache entspricht. Untersuchungen des Zellzyklus der behandelten Zellen deuten auf eine Hemmung der Zellteilung und apoptosevermittelte Zytotoxizität der neuen Substanzen hin. Im Laufe der strukturoptimierten Synthese stieß man auf ein neues und vermutlich für die beachtliche zytotoxische Wirkung verantwortliches Strukturelement. Dieses könnte sowohl eine Alternative als auch Weiterentwicklung zum bereits für die antikanzerogene Eigenschaft bekannten 3,4,5-Trimethoxyphenylteil darstellen. Bis zum jetzigen Zeitpunkt scheint es so als ob diese Strukturvariation in der Literatur noch nicht beschrieben wurde. Die Synthese und Testung neuer Derivate mit dem vielversprechenden 2-Ethoxyphenylelement ist daher ein zukünftiges Ziel um diese erste Hypothese weiter zu untermauern.

Durch gerichtete und leitstrukturgeleitete Synthese gelang die Entwicklung einer stark antikanzerogenen Substanzklasse, welche – zumindest in ersten Untersuchungen – ein um mehr als das 50-fache höheres zytotoxisches Potenzial aufweist als die zurzeit in der Therapie eingesetzten Wirkstoffe.

Ein weiterer Teil der vorliegenden Arbeit beschäftigt sich mit der statistischen Betrachtung der Aktivität von Chalkonderivaten auf die Effluxpumpe ABCB1 im Sinne einer quantitativen Struktur-Wirkungsbeziehung (QSAR). 20 Chalkonderivate wurden auf eine mögliche ABCB1-inhibierende Wirkung untersucht. Dabei streute die Aktivität der Verbindungen (IC_{50}) von 0,027 μM bis 108 μM . Basierend auf diesen Datensatz konnten mittels QSAR zwei physikalisch-chemische Eigenschaften der Verbindungen gefunden werden, die für eine inhibierende Wirkung von ABCB1 notwendig zu sein schienen. Somit bietet sich nun die Möglichkeit

entweder mit Hilfe der erstellten Regressionsgleichung oder der Diskriminantenfunktion die Aktivität neuer Substanzideen auf ABCB1 abzuschätzen.

Die dargestellten Benzanilid- und Thiobenzanilidderivate wurden bezüglich ihrer Wirkung auf die glatte Muskulatur des Meerschweinchens untersucht. Benzanilide zeigten dabei eine selektive spasmolytische Wirkung. Durch eine kleine Strukturmodifikation – Austausch des Amidsauerstoffes gegen ein Schwefelatom – wurde eine Substanzklasse mit stark vasodilatierenden Eigenschaften entdeckt. Die gefäßerweiternde Wirkung der Thiobenzanilide liegt im ein- bis zweistelligen mikromolaren Bereich, welche mit jener Aktivität des am Markt befindlichen Diltiazems vergleichbar ist. Daher bieten diese Substanzen eine ideale Basis für die Suche weiterer und noch stärker gefäßerweiternder Verbindungen im Sinne einer leitstrukturoptimierten Synthese.

Aim of the present doctor thesis was the synthesis and pharmacological testing of chalcone derivatives.

A set of new cytotoxic compounds which structures were derived from the natural occurring chalcone scaffold was synthesized. Lead structure optimization was used to find highly active anticancer compounds which showed activity in the middle to lower nanomolar range. Compared to the standard of care for patients with colon carcinoma, oxaliplatin (about 1,9 μM) and 5-fluorouracil (about 6,7 μM), the most active chalcone derivative **19** showed a more than 50 fold higher cytotoxic potential (0,034 μM). We assumed that the cytotoxicity of these new compounds was mainly mediated through inhibition of cell division and induction of apoptosis because cell cycle analysis showed an accumulation of cells in G2/M-phase which is a well-known mechanism of action of chalcone derivatives. Furthermore, it is shown that the 2-ethoxy group on the acetophenone part of the chalcone scaffold played a crucial role in the cytotoxic potential of these compounds. Therefore, we suggested that this substituent could be regarded as alternative or as further development of the as cytotoxic well-known 3,4,5-trimethoxyphenyl unit. Till now, these findings are not described in the literature. In future, the synthesis of further compounds bearing this 2-ethoxygroup is undertaken to substantiate this hypothesis.

The next part of the thesis describes the effect of 20 chalcone derivatives on the efflux pump ABCB1 (P-glycoprotein). The IC_{50} -values of ABCB1 inhibition of the tested derivatives ranged from 0,027 to 108 μM . Based on this data set a quantitative structure activity relationship

study was performed which showed that the activity of these chalcones was mainly dependent on two physico-chemical properties. The so created two models (regression equation and discriminant analysis) represented a good tool for predicting the inhibitory activity of new ideas of compounds on ABCB1.

The synthesized benzanilide and thiobenzanilide derivatives were tested on smooth muscle preparations of the guinea pig. The benzanilide compounds showed a selective spasmolytic activity. Due to exchange of the amide oxygen against a sulfur atom a highly active vasodilating class of compounds was suddenly found. The so-obtained thiobenzanilides revealed vasodilating potency in the lower micromolar range which is comparable to that of diltiazem, a potent vasodilator often used as standard. Therefore, the thiobenzanilides may represent a new lead in the search of more active vasodilating agents in terms of lead structure optimisation.

INHALT

1. Einleitung	1
2. Zielsetzung	5
3. Synthese der Testsubstanzen	7
3.1. Darstellung von Verbindungen mit ungesättigter Kohlenstoffkette und einer Carbonylgruppe als Spacer.....	8
3.1.1. Verbindungen mit klassischem Chalkongrundgerüst	8
3.1.2. Verbindungen mit vinylogem Chalkongrundgerüst.....	15
3.1.3. Darstellung einer Verbindung mit reduzierter Carbonylgruppe.....	26
3.1.4. Darstellung von Verbindungen mit partiell überbrücktem Spacer.....	27
3.1.5. Darstellung von Verbindungen mit doppeltem Chalkongrundgerüst.....	30
3.2. Darstellung von Verbindungen mit ungesättigter Kohlenstoffkette und zwei Carbonylgruppen als Spacer	33
3.2.1. Darstellung einer Substanz mit klassischem Curcumin-Grundgerüst.....	33
3.2.2. Darstellung einer Substanz mit Hexadien-(1,5)-diketon-(3,4) Spacer	35
3.3. Darstellung von Verbindungen mit Amidfunktion als Spacer.....	36
3.3.1. Darstellung einer Substanz mit zwei Amidfunktionen als Spacer.....	36
3.3.2. Darstellung von Substanzen mit einer Amidfunktion als Spacer	38
3.3.3. Darstellung von Substanzen mit einer Thioamidfunktion als Spacer	39
4. Testung der biologischen Aktivität.....	41
4.1. Untersuchung der Zytotoxizität von Chalkonen	43
4.1.1. Leitstrukturoptimierung.....	49
4.1.2. Zellzyklusanalyse.....	53
4.1.3. Diskussion.....	59
4.2. Wirkung von Chalkonderivaten auf ABCB1 (P-glykoprotein).....	62
5. Quantitative Struktur-Wirkungsbeziehung (QSAR)	67
5.1. Chi-Quadrat-Test (χ^2 -Test)	68
5.2. Regressionsanalyse	68
5.3. Diskriminantenanalyse.....	72
5.4. Faktorenanalyse	75
5.5. Clusteranalyse	77
5.6. Beispiel für die Anwendung des erstellten QSAR-Modells	78

6. Experimenteller Teil	82
6.1. Chemie - allgemeine experimentelle Methoden.....	82
6.2. Allgemeine Synthesemethoden.....	82
6.2.1. Darstellung der Chalkonderivate – Methode A.....	82
6.2.2. Darstellung der Zimtaldehydderivate – Methode B.....	82
6.2.3. Darstellung der Benzanilidderivate – Methode C.....	83
6.2.4. Darstellung der Thiobenzanilidderivate – Methode D.....	83
6.3. Chemie – Substanzcharakterisierung.....	84
6.4. Zellbiologie – allgemeine experimentelle Methoden.....	157
6.4.1. Geräte.....	157
6.4.2. Puffer und Lösungen.....	157
6.4.3. SW480 Zelllinie.....	158
6.4.4. Auftauen der Zellen.....	158
6.4.5. Kultivierung und Passagieren der Zelllinie.....	158
6.4.6. Proliferationsassay.....	159
6.4.7. Zellzyklusanalyse unter Verwendung des Durchflusszytometers.....	159
6.4.8. Untersuchung an ABCB1 (P-glykoprotein).....	160
7. Referenzen	161
8. Spektren	166
9. Curriculum vitae	284
10. Publikationsliste inkl. Patentanmeldung, Grants und Preis	285

1. EINLEITUNG

Curcumin und natürlich vorkommende Curcuminoide (Desmethoxycurcumin, Didesmethoxycurcumin) sind die Hauptinhaltsstoffe des Rhizoms der Gelbwurz, *Curcuma longae rhizoma*, Stammpflanze *Curcuma longa* L., bzw. *Curcuma xanthorrhizae rhizoma*, Stammpflanze *Curcuma xanthorrhiza* Roxb.. Beide Stammpflanzen gehören systematisch zu den Ingwergewächsen (Zingiberaceae) (Wichtel et al 2002). *Curcuma* wird schon seit Jahrhunderten in der asiatischen Volksmedizin als Heil- und Färbemittel eingesetzt. Chemisch gesehen handelt es sich bei Curcumin um Diferuloylmethan beziehungsweise 1,7-Bis-(4-hydroxy-3-methoxyphenyl)-1,6-heptadien-3,5-dion. Diese chemische Nomenklatur impliziert, dass Curcumin als β -Diketon vorliegt. Durch Röntgenstrukturanalyse konnte jedoch gezeigt werden, dass in fester Form Curcumin als Keto-Enol-Tautomer kristallisiert (Mague et al 2004). 2007 lieferten Payton et al den Beweis, dass auch im gelösten Zustand in den unterschiedlichsten Lösungsmitteln und bei unterschiedlichen pH-Werten stets die Keto-Enol-Form zu finden ist. Sie nehmen daher an, dass diese Form aufgrund der Möglichkeit Wasserstoffbrückenbindungen auszubilden für die biologischen Wirkungen verantwortlich ist. In Abb. 1-1 ist die Struktur des Curcumins in der β -Diketon-Form als auch in den beiden Keto-Enol-Tautomerieformen dargestellt.

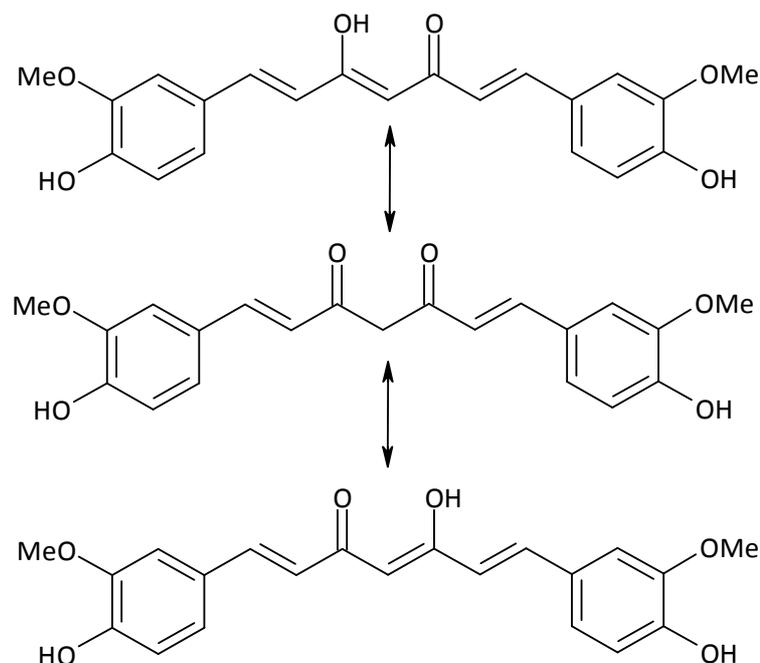


Abb. 1-1 Keto-Enol-Tautomere (oben, unten) sowie β -Diketon-Tautomer (Mitte) des Curcumins.

Eine zweite Gruppe von sehr interessanten Naturstoffen ist jene der Chalkone (Abb. 1-2). Chalkone kommen im Pflanzenreich ubiquitär vor. Chemisch gesehen handelt es sich dabei um 1,3-Diphenyl-2-propen-1-one. Chalkonhaltige Zubereitungen kamen oft in der Volksmedizin zur Anwendung und trotzdem sahen sie die Wissenschaftler¹ lange Zeit nur als Bioprecursor der Flavonoide, einer bereits länger bekannten sehr wirksamen Naturstoffgruppe. Erst seit der Entdeckung ihres biologischen Potenzials rückten die Chalkone in das Blickfeld der Wissenschaft.

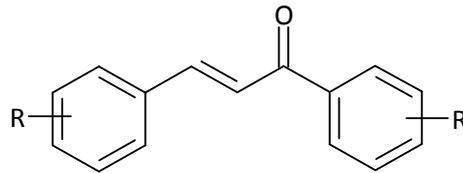


Abb. 1-2 Chalkongrundgerüst.

Zur Untersuchung der biologischen Aktivität sowohl des Curcumins als auch der Chalkone wurden bereits zahlreiche Studien durchgeführt und eine Vielzahl an Wirkungen entdeckt. Abb. 1-3 gibt einen schematischen Überblick über die wichtigsten bis jetzt gefundenen biologischen Wirkungen dieser beiden Naturstoffgruppen. Es wurden sowohl für Curcumin als auch für natürlich vorkommende Chalkonderivate ähnliche Wirkungen beschrieben (Chearwea et al 2004; Maheshwari et al 2006; Nowakowska 2007; Han et al 2008).

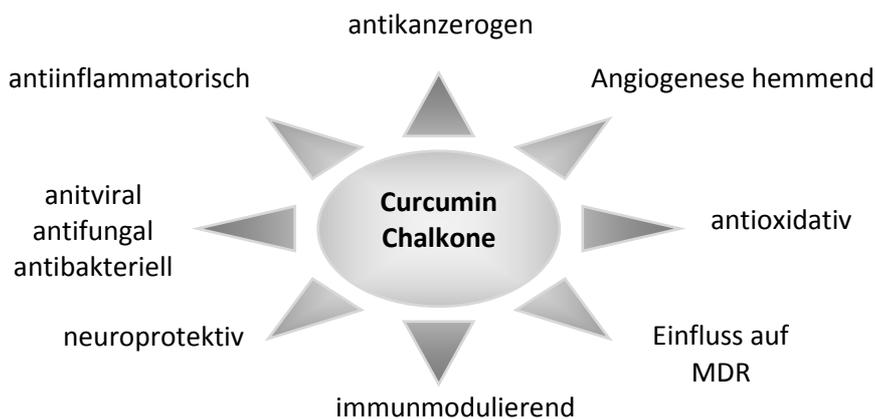


Abb. 1-3 Schematischer Überblick über die wichtigsten biologischen Aktivitäten von Curcumin und Chalkonen.

¹ Die gleichberechtigte Nennung von weiblicher und männlicher Form wird aus Gründen der Lesbarkeit in der gesamten Arbeit nicht verwendet. Sofern im Text nichts explizit erwähnt wurde sind im Folgenden mit einer männlichen Form immer beide Geschlechter angesprochen.

Die aus Abb. 1-3 ersichtliche hohe Diversität lässt darauf schließen, dass beide Substanzklassen ein sehr potentes und vom Organismus gut erkanntes Strukturmotiv darstellen. Diese für Naturstoffe in ihrem Aufbau einfache Grundstruktur – zwei aromatische Ringe sind über einen Spacer miteinander verknüpft – stellt einen interessanten Ausgangspunkt für die Suche nach neuen Wirkstoffen dar. Die Literatur kennt bereits zahlreiche synthetische Derivate mit unterschiedlichen Wirkungen, welche sich vor allem durch Änderung des Substitutionsmusters der beiden aromatischen Ringe ergeben.

Durch ihren einfachen synthetischen Zugang über die Claisen-Schmidt-Kondensation oder Aldolkondensation und der daraus resultierenden großen Variationsmöglichkeiten bieten Chalkone besonders viel Spielraum beim Designen neuer Wirkstoffe. Die Synthese von Curcuminderivaten gestaltet sich etwas aufwändiger im Vergleich zu den Chalkonen (Pabon 1964).

Ein sehr wichtiger Effekt dieser Substanzen ist die bereits gut untersuchte antikanzerogene Wirkung. Sowohl in *in vitro* als auch in *in vivo* Untersuchungen konnten Wissenschaftler zeigen, dass Curcumin in die Karzinogenese, den mehrstufigen Prozess der Tumorentstehung, eingreift. Zahlreiche Publikationen beschreiben die Beteiligung molekularer Wirkmechanismen, wie die Beeinflussung von Transkriptionsfaktoren (z.B. NFκB, PPARγ) (Weber et al 2006, Xu et al 2003), Inhibierung bestimmter Enzyme (z.B. COX-2) (Plummer et al 1999) und Proteinkinasen (z.B. AKT) (Chaudhary et al 2003). Ebenso wurde ein Effekt auf P-glykoprotein durch Curcuminoide (Chearwae et al 2004 und 2006) sowie den Zellzyklus durch Curcumin beschrieben (Aggarwal et al 2007).

Studien, die die Untersuchung der antikanzerogenen Aktivität unterschiedlicher Chalkonderivate zum Ziel hatten, machten deutlich, dass die Chalkon-vermittelte antikanzerogene Aktivität durch höchst unterschiedliche Wirkmechanismen ausgelöst wurde. So veränderten manche Chalkone das mitochondriale Membranpotenzial bestimmter Tumorzelllinien und bewirken auf diese Weise eine Zytotoxizität (Sabzevari et al 2004). Ein sehr häufig angetroffener Mechanismus war der Eingriff von Chalkonen in die Mitose-Phase des Zellzyklus (Echeverria et al 2009). Durch Interaktion der Chalkone mit der β-Untereinheit des Tubulins kam es zur Destabilisierung des Mikrotubulisystems was wiederum zur Hemmung der Zellteilung und somit zu einer Hemmung des Zellwachstums führt (Jordan et al 1998, LeBlanc et al 2005, Kim et al 2006). Edwards und Kollegen berichteten von methoxylierten Chalkonen, welche eine antimittotische Aktivität gegenüber HeLa-Zellen zeigten. Eine sehr neue

Studie brachte Beweise, dass 2'-Hydroxychalkone mit unterschiedlicher Methoxysubstitution an der Aldehydseite die Proliferation von Leberzellen (HepG2) über eine Caspase-9 vermittelte Apoptoseinduktion hemmten (Echeverria et al 2009). Han et al beschrieben 2008 Chalkone als „BCRP-reversing agents“ (**b**reast **c**ancer **r**esistance **p**rotein). Häufig erlangen Tumorzellen eine Resistenz gegenüber medikamentöser Behandlung, was auf die Überexprimierung von sogenannten Effluxpumpen zurückzuführen ist. Dieses Phänomen wird als **Multidrug resistance (MDR)** bezeichnet. Das und Kollegen (2009) zeigten erst kürzlich in einer Studie, dass chalkonähnliche Substanzen als Zytotoxine mit der Fähigkeit MDR zu reversieren fungieren. Dabei bezeichnen sie Substanzen mit Chalkonteilstruktur als „dual agents“, die zum einen eine antineoplastische Wirkung aufweisen und zum anderen nicht sofort wieder durch Effluxpumpen aus malignen Zellen ausgespeist werden. Beispiele von Pumpen, die Substanzen mit bestimmter Struktur und/oder bestimmtem Wirkmechanismus sofort wieder aus der Zelle ausschleusen noch bevor sie ihre Wirkung entfalten können, sind die sogenannten ABC-Transporter (**A**T**P**-**b**inding **c**ass**e**t**e**). Bekannte Vertreter dieser Transporter sind der ABCB1, der auch als **P-glykoprotein (Pgp)** bezeichnet wird, der ABCC1 (**m**ultidrug **r**esistance **p**rotein 1 - MRP1) und der ABCG2, der unter anderem als BCRP bekannt ist (Gottesmann et Ambudkar 2001). Es besteht daher das Bestreben nach neuen Substanzen, die diese Effluxpumpen hemmen und so den Tumor wieder einer medikamentösen Behandlung zugänglich machen beziehungsweise selbst als antikanzerogene Substanz wirken.

Die antikanzerogene Aktivität der unterschiedlichen Chalkonderivate wird über zahlreiche Wirkmechanismen vermittelt, welche in ihrer Vollständigkeit bis heute noch nicht aufgeklärt und erforscht sind. Ebenso besteht bei der Erforschung des Einsatzes von Chalkonen als Effluxpumpenhemmer noch großes Forschungspotenzial, da es sich dabei um ein erst vor kurzem entdecktes Target für Chalkone und chalkonähnliche Substanzen handelt. Dies ist ein weiterer Grund, weshalb diese Substanzklasse als außergewöhnlich interessant und vielversprechend in der Wirkstoffentwicklung angesehen wird.

2. ZIELSETZUNG

Wie in der Einleitung beschrieben, stellen Diarylverbindungen, deren aromatische Ringe über eine ungesättigte Kohlenstoffkette miteinander verbunden sind, ein wichtiges biologisch potentes Strukturmotiv dar. Aus diesem Grund war man im Rahmen dieser Dissertation an Substanzen interessiert, bei welchen zwei Ringsysteme durch unterschiedliche chemische Strukturen, die in weiterer Folge als Spacer bezeichnet werden, verbunden sind. Die neu dargestellten Verbindungen sollten in Bezug auf die Länge ihres Spacers eine Brücke zwischen der Grundstruktur des Curcumins und der Chalkone bilden. In der Wahl des Substitutionsmusters und des Hybridzustandes der beiden verknüpften Ringe war man frei. Folgendes Schema eines allgemeinen Gerüsts der neuen Substanzen konnte daher abgeleitet werden:



Abb. 2-1 Grundstruktur der neu zu synthetisierenden Derivate.

Da von den neu dargestellten Naturstoffderivaten auch eine biologische Aktivität gefordert wurde, musste auf strukturelle Verschiedenheit der synthetisierten Verbindungen Wert gelegt werden um so besser Aussagen darüber treffen zu können, welche Substituenten und Teilstrukturen für eine gewünschte pharmakologische Wirkung notwendig waren. Aufgrund dieses Modells waren Modifikationen in folgenden Bereichen möglich:

1. *Ring A und B*: Zum einen bestand hier die Möglichkeit der Veränderung des Substitutionsmusters bei aromatischen Systemen und zum anderen des Austausches eines Aromaten gegen eine aliphatische Teilstruktur.
2. *Spacer*: Variationen am Spacer betrafen hauptsächlich seine Länge sowie die Anzahl und Art der Carbonylgruppe.
3. Verdoppelung des Grundgerüsts so dass die allgemeine Form

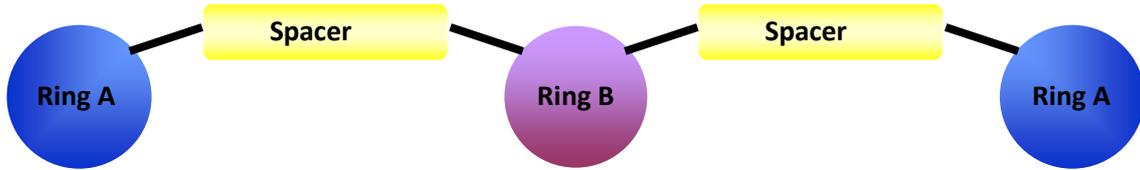


Abb. 2-2 Doppeltes Grundgerüst.

erhalten wurde.

Als zweites Ziel definierte sich die pharmakologische Untersuchung der unter diesem Aspekt synthetisierten Substanzen auf einer Kolonkarzinomzelllinie. Dabei wurde ihr zytotoxisches Potenzial mit Hilfe eines Proliferationsassays und anschließender Färbung mit Kristallviolett bestimmt. Weiters war von Interesse, ob die aus diesem Assay als wirksam eingestuften Substanzen in den Zellzyklus eingriffen. Diese Zellzyklusanalysen wurden mit Hilfe eines Durchflusszytometers durchgeführt.

Einige Chalkonderivate sollten auf ihre ABCB1-hemmende Wirkung untersucht werden. Diese Untersuchungen wurden von Zahida Parveen, Mitarbeiterin von Univ.-Prof. Dr. Peter Chiba, Institut für Medizinische Chemie, Zentrum für Physiologie und Pathophysiologie, Medizinische Universität Wien, durchgeführt.

Drittes Ziel war es auf Basis der aus den ABCB1-Untersuchungen erhaltenen Daten eine quantitative Struktur-Wirkungsbeziehung durchzuführen und darauf basierend ein Modell zur Berechnung der Aktivität neuer Chalkonderivate zu erstellen.

Es war nicht Ziel der vorliegenden Arbeit die Synthesen der Verbindungen zu optimieren und die Ausbeuten zu erhöhen. Stellte sich heraus, dass eine Verbindungsklasse keine pharmakologische Wirkung zeigte oder sich bei den pharmakologischen Testungen als ungeeignet erwies (z.B. schlechte Löslichkeit), wurde die Synthese weiterer Derivate eingestellt und das Augenmerk auf eine neue Klasse von Verbindungen gerichtet.

3. SYNTHESE DER TESTSUBSTANZEN

Das folgende Kapitel widmet sich den neu synthetisierten Verbindungen und ihrer Darstellung. Basierend auf den in Kap. 2 definierten Zielen wurde eine Vielzahl unterschiedlicher Verbindungen hergestellt, die sich sowohl in der Art der beiden Ringe als auch in deren Verlinkung unterschieden. Um eine bessere Übersicht über die Substanzen zu bekommen wurde die Art ihres Spacers als Einteilungskriterium herangezogen. Es ergaben sich dadurch drei Hauptgruppen:

- 3.1. Verbindungen mit ungesättigter Kohlenstoffkette und *einer* Carbonylgruppe als Spacer
- 3.2. Verbindungen mit ungesättigter Kohlenstoffkette und *zwei* Carbonylgruppen als Spacer
- 3.3. Verbindungen mit *Amidfunktion* als Spacer

Primäres Ziel war es Substanzen mit zytotoxischer Wirkung auf eine Kolonkarzinomzelllinie darzustellen. Unsere Arbeitsgruppe kooperiert stark mit anderen Arbeitsgruppen, die unterschiedliche pharmakologische Schwerpunkte besitzen (vgl. Kap. 4). Diese sind aufgrund des breiten Wirkungsspektrums natürlich vorkommender Chalkone sehr an neuen Substanzen mit dieser Grundstruktur interessiert. Aus diesem Grund wurden unter anderem Verbindungen mit anderen pharmakologischen Schwerpunkten dargestellt. Dazu zählen zum Beispiel die Chalkonderivate **14**, **15** und **17**, welche hauptsächlich eine lebensverlängernde Wirkung auf Hefezellen ausüben sollen oder das reduzierte Chalkon **54**, das als Stiripentol-Analogon mit potenzieller Aktivität am GABA-Kanal synthetisiert wurde.

3.1. Darstellung von Verbindungen mit ungesättigter Kohlenstoffkette und einer Carbonylgruppe als Spacer

3.1.1. Verbindungen mit klassischem Chalkongrundgerüst

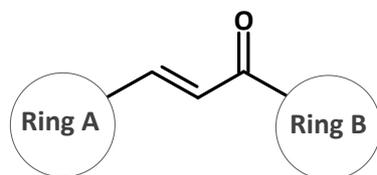


Abb. 3-1 Klassisches Chalkongrundgerüst.

Für die Darstellung dieser Verbindungen bietet sich die Claisen-Schmidt Kondensation an. Es handelt sich dabei um eine Aldolkondensation eines aliphatischen bzw. eines Arylalkylketons mit einem aromatischen Aldehyd im wässrig basischen Milieu zu einem α,β -ungesättigten Keton (Vogel 1986). Befinden sich basenlabile Gruppen bzw. Teilstrukturen in den Ausgangsverbindungen, so ist es möglich eine säurekatalysierte Aldolkondensation durchzuführen. Dazu werden die Edukte in Methanol gelöst und mit einer katalytischen Menge an Schwefelsäure über Nacht refluxiert (Seo et al 2005).

Die durch diese Synthese neu gebildete Doppelbindung lässt sich meist sehr gut im $^1\text{H-NMR}$ erkennen. Es finden sich zwei Dublettes in Form eines AB-Systems im Bereich von 6 bis 8 ppm. Bei den meisten Verbindungen ist zumindest ein Teil des AB-Systems mit einer Kopplungskonstante von ca. 16 Hz zu erkennen, was auf eine *E*-Konfiguration der beiden α,β -ständigen Wasserstoffatome schließen lässt.

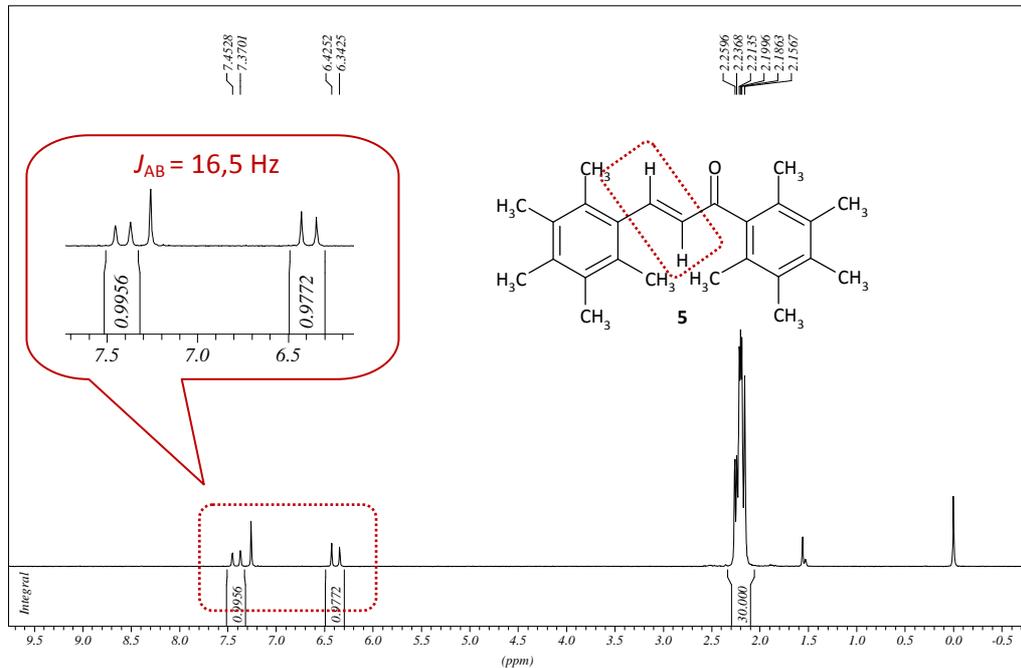
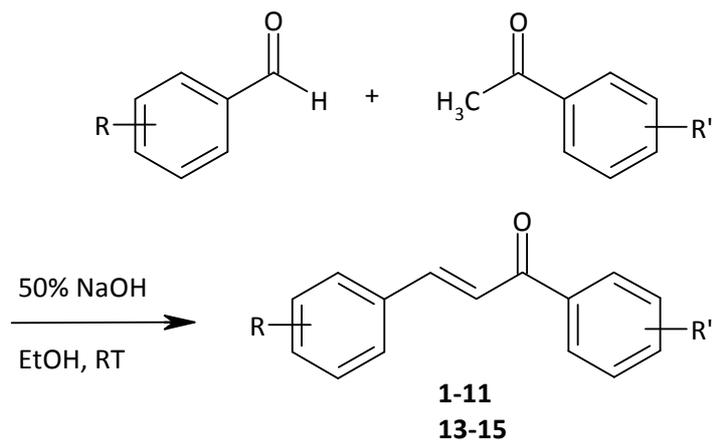


Abb. 3-2 AB-System der α,β -ständigen Wasserstoffatome im $^1\text{H-NMR}$ des permethylierten Chalkonderivates **5**.

Brückner (2007) beschreibt, dass es im Allgemeinen bei einer Reaktion dieses Typs zu einer *E*-Selektivität kommt. Als Gründe dafür führt er zum einen eine kinetische und zum anderen eine thermodynamische Kontrolle der Reaktion an.

Es wurde eine Reihe unterschiedlicher Chalkonderivate synthetisiert, von denen der Großteil zum Zeitpunkt der Synthese unbekannt war.



Verbindung	R	R'
1	3,4-OCH ₃	2,4-Cl
2	2,3,4,5,6-CH ₃	3,4-OCH ₃

3	2,3,4,5,6-CH ₃	3,4,5-OCH ₃
4	2,3,4,5,6-CH ₃	4-OCH ₃
5	2,3,4,5,6-CH ₃	2,3,4,5,6-CH ₃
6	3,4-OCH ₃	2,3,4,5,6-CH ₃
7	2,4,6-CH ₃	2-OCH ₃
8	2,4,6-CH ₃	2-OH
9	2-SCH ₃	3,4,5-OCH ₃
10	3-NO ₂	2-OCH ₂ CH ₃
11	2,4,6-CH ₃	2-OCH ₂ CH ₃
13	2,4,6-CH ₃	2-OCH ₂ C ₆ H ₅
14	4-COOH	2,3,4-OCH ₃
15	4-COOH	2,4,6-OCH ₃

Tab. 3-1 Übersicht über synthetisierte Verbindungen mit klassischem Chalkongrundgerüst.

Durch die Claisen-Schmidt-Kondensation konnten die Chalkone **1-11** und **13-15** gewonnen werden (Tab. 3-1). Ein Versuch, Chalkon **8** aus dem Methoxyderivat **7** durch Etherspaltung mit LiCl in DMF in der Synthesemikrowelle herzustellen, gelang nur bedingt (Brückner 2007). Nach 3,5 Stunden Reaktionszeit bei 200°C konnte eine Umsetzung detektiert werden, jedoch nur mit sehr geringer Ausbeute (< 5 %). Deshalb und aufgrund der für eine mikrowellenunterstützten Synthese sehr langen Reaktionszeit wurde dieser Syntheseweg nicht weiter verfolgt. Eine basenkatalysierte Aldolkondensation zur Darstellung des 2-Hydroxychalkons **8** konnte mit weit besserer Ausbeute durchgeführt werden (34 %).

Zur Darstellung des 2-Benzyloxychalkons **13** wurde zuerst das 2-Hydroxyacetophenon mit Benzylchlorid in absolutem DMF, K₂CO₃ und bei 50°C umgesetzt und lieferte so das 2-Benzyloxyacetophenon (**12**), welches im nächsten Schritt über eine Claisen-Schmidt-Kondensation mit 2,4,5-Trimethylbenzaldehyd zur Reaktion gebracht wurde. Das gewünschte Chalkon **13** wurde dabei in mäßiger Ausbeute (31 %) erhalten:

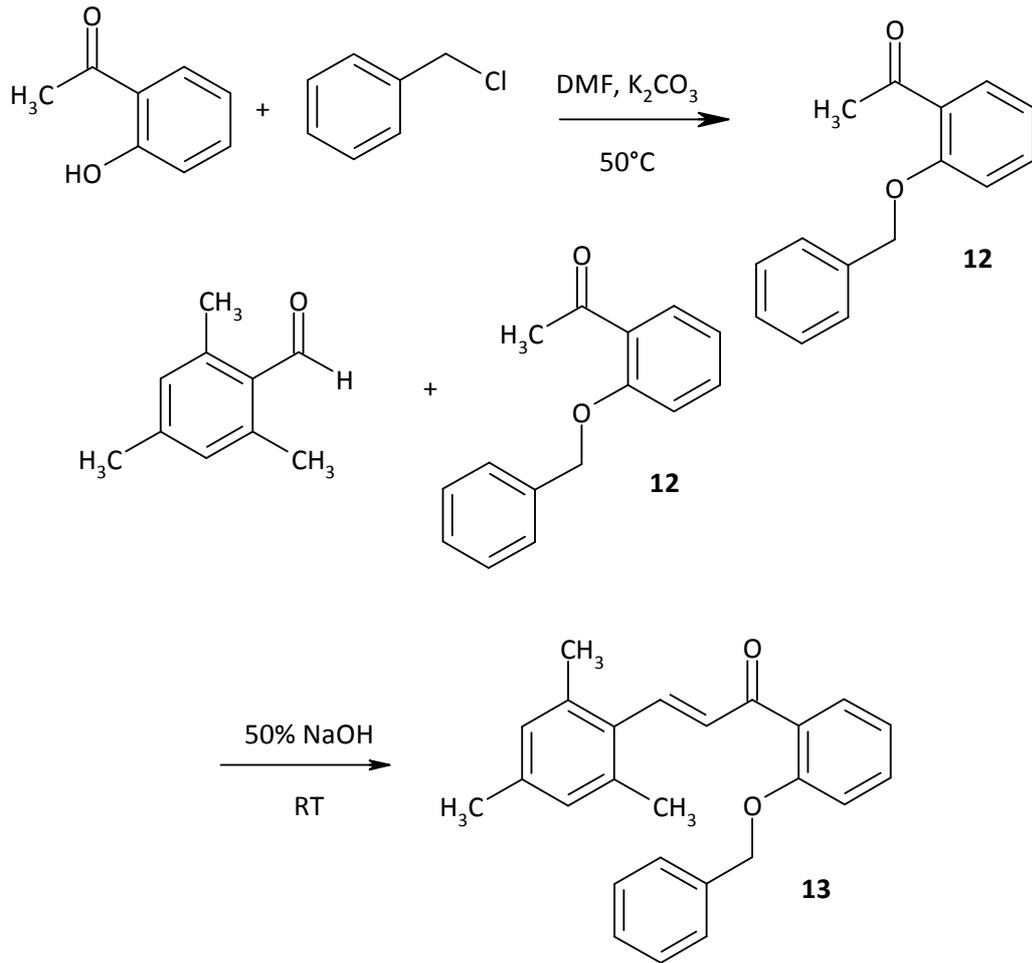
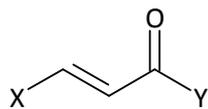


Abb. 3-3 Darstellung des synthetischen Zugangs von Verbindung 12 und 13.

Mit Hilfe der Aldolkondensation im wässrigen alkalischen Milieu gelang die Darstellung von Substanzen, die anstelle eines Phenylrings einen substituierten Thiophenring, ein Ferrocenyl, einen (substituierten) Naphthylrest oder eine aliphatische Teilstruktur aufwiesen.



Verbindung	X	Y
17		
18		
19		
20		
21		
22		

Tab. 3-2 Übersicht über synthetisierte klassische Chalkonderivate mit unterschiedlichen Ringsystemen.

Wie bereits zu Beginn erwähnt wurden die Chalkone **14**, **15** und **17** als Analoga zu Verbindung **23** (Abb. 3-4) synthetisiert (Kiss 2004). Verbindung **23** wurde am Department für Medizinische/Pharmazeutische Chemie dargestellt und zeigte bei Untersuchungen an Hefezellen eine stark lebensverlängernde Wirkung im Vergleich zu Resveratrol (unpublizierte Daten)². Resveratrol ist ein Naturstoff, dem unter anderem eine lebensverlängernde Wirkung auf Hefezellen, aber auch auf höhere Organismen wie *Drosophila*, *Caenorhabditis elegans* (Wurm) und *Nothobranchius furzeri* (Fisch) zugesprochen wird (Baur et Sinclair 2006). Zurzeit wird das Chalkonderivat **23** auf genetischer Ebene bzgl. seines Wirkmechanismus untersucht³. Die Chalkonderivate **14**, **15** und **17** befinden sich ebenfalls bereits in Testung wodurch momentan noch keine Aussagen über ihre Wirkung getätigt werden kann.

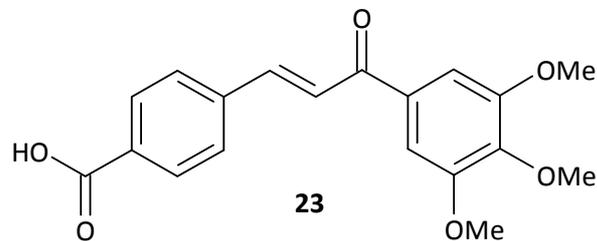


Abb. 3-4 Strukturformel der Verbindung **23**

Um die Derivate **14**, **15** und **17** herzustellen wurde vom 4-Formylbenzoesäuremethylester anstelle von der freien Säure ausgegangen. Beispielhaft für diesen Syntheseweg ist die Darstellung des Ferrocenylchalkons **17** in Abb. 3-5 gezeigt. Nach vollständiger Umsetzung der beiden Edukte zum Esterderivat **16** wurde der Reaktionsansatz auf Eiswasser gegossen und mit 10 % HCl angesäuert.

² Wir danken Univ.-Prof. Dr. Michael Breitenbach, Department für Zellbiologie, Universität Salzburg für die Durchführung dieser Untersuchungen.

³ Wir danken Dr. Markus Ralser, Molecular Biology of Metabolism Group, Department of Vertebrate Genomics, Max Planck Institut für Molekulare Genetik, Berlin für die Durchführung dieser Untersuchungen.

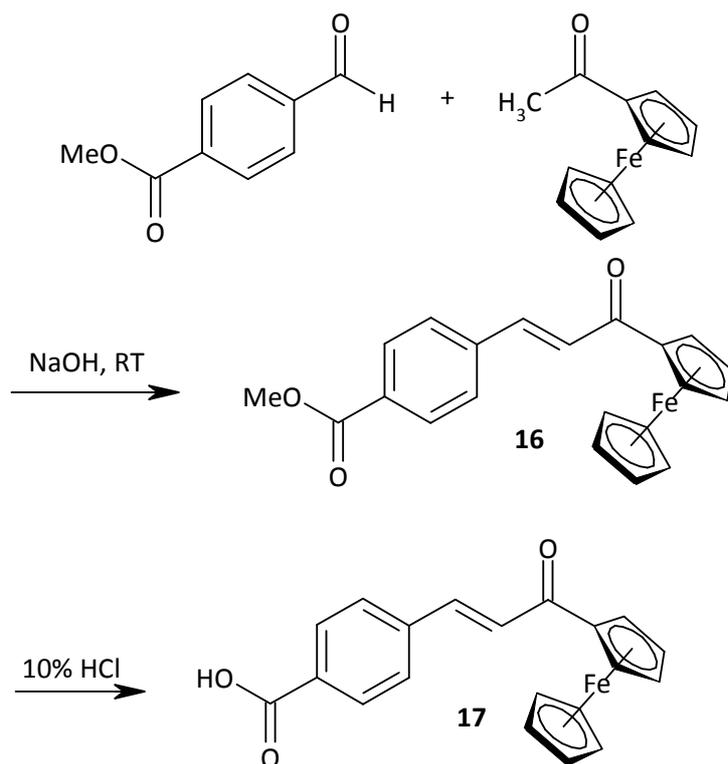


Abb. 3-5 Darstellung des synthetischen Zugangs zu Verbindung 17.

Das Chalkonderivat **22** diente als Vorstufe für Verbindung **54**, die eine reduzierte Carbonylgruppe im Spacer aufweist.

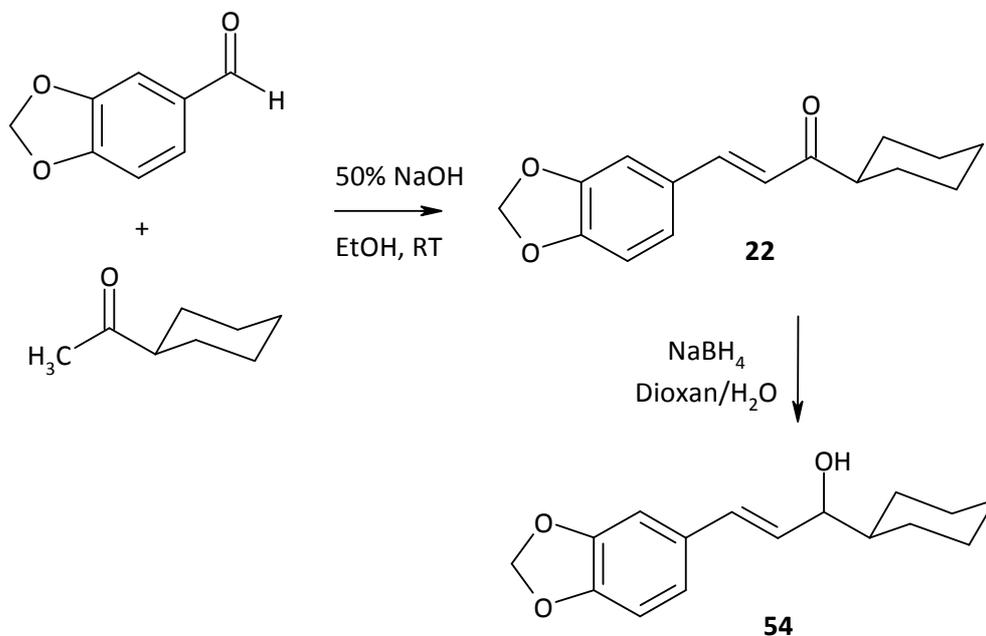


Abb. 3-6 Syntheschema zur Darstellung von Verbindung 22, welche direkt zum reduzierten Derivat 54 umgesetzt wurde.

Das Derivat **22** wurde direkt weiter umgesetzt und es erfolgte keine Aufreinigung. Die Synthesevorschrift ist daher im experimentellen Teil bei Verbindung **54** zu finden.

3.1.2. Verbindungen mit vinylogem Chalkongrundgerüst

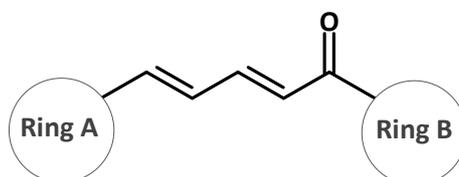
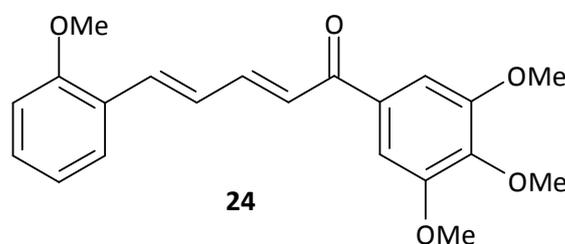


Abb. 3-7 Vinyloges Chalkongrundgerüst.

Das vinyloge Chalkonderivat **24** wurde im Rahmen einer Diplomarbeit am Department für Medizinische/Pharmazeutische Chemie unter der Anleitung von Prof. Dr. Thomas Erker synthetisiert (Kiss 2004). Im Zytotoxizitätsassay an zwei Tumorzelllinien (Kolonkarzinomzelllinie HCT116 und Brustkrebszelllinie MDA MB231) sowie an einer humanen Endothelzell- (HUVECs) und glatten Muskelzelllinie (VSMC) konnte eine beachtliche wachstumshemmende Wirkung dieser Substanz festgestellt werden (Tab. 3-3) (Altrichter 2007, Bauer 2007, Digles 2007, Füssl 2007). Bezogen auf die zytotoxische Wirkung der Chalkonderivate konnte somit dieses Chalkon mit verlängertem Spacer als Leitstruktur für weitere Derivate definiert werden (vgl. Kap. 4.1.1).



Zelllinie	IC ₅₀ (µM)
HCT116	0,310
MDA MB231	0,630
HUVECs	0,282
VSMC	>100

Tab. 3-3 Strukturformel des vinylogem Chalkons **24** und IC₅₀-Werte an einer Kolonkarzinom- (HCT116) und Brustkrebszelllinie (MDA MB231) sowie an humanen Endothelzellen (HUVECs) und glatten Muskelzellen (VSMC).

Zuerst wurde mit nur kleinen Modifikationen an der Leitstruktur **24** begonnen. Verbindung **25** und **26** stellten zum einen ein Desmethoxyderivat und zum anderen das Methyloximderivat

dieser Leitstruktur dar. Die Synthese der para Hydroxyverbindung **25** erfolgte über eine säurekatalysierte Aldolkondensation des 2-Methoxyzimtaldehyds mit dem 4-Hydroxy-3,5-dimethoxyacetophenon. Dazu wurden beide Ausgangsverbindungen in Methanol mit einer katalytischen Menge an konzentrierter Schwefelsäure refluxiert.

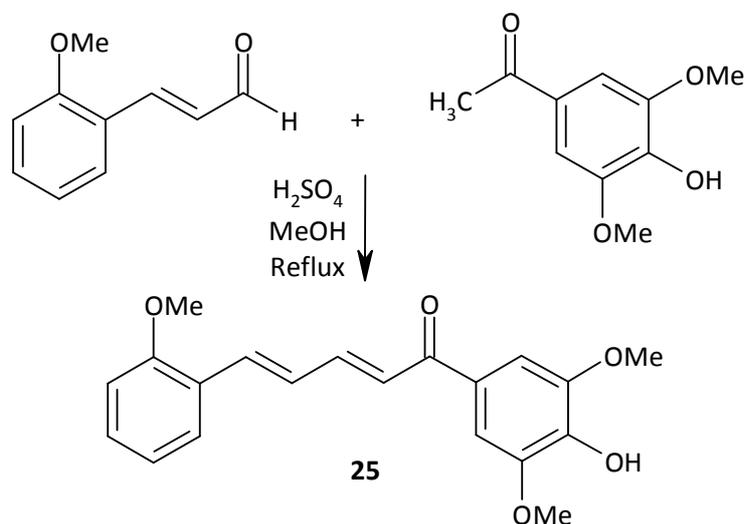


Abb. 3-8 Synthese von Verbindung **25**.

Modifikationen der Leitstruktur bei Derivat **26** bezogen sich auf den Spacer. Die Carbonylgruppe wurde durch eine Methyloximgruppe ersetzt. Die Synthese ging von Verbindung **24** aus, welche mit Methyloxim Hydrochlorid und Pyridin unter wasserfreien Bedingungen in Ethanol erhitzt wurde (Edwards et al 1990). Nach fünf Tagen schied sich das gewünschte Produkt **26** als weißer Niederschlag ab. Um eine genaue Aussage über die Konfiguration der Methylgruppe am Stickstoff treffen zu können, wurde ein HSQC (Heteronuclear Single Quantum Coherence)- und HMBC (Heteronuclear Multiple Bond Correlation)-Experiment durchgeführt. Mit Hilfe eines NOESY (Nuclear Overhauser Enhancement Spectroscopy)-Experiment wurde versucht, eine endgültige Aussage über die Stellung der Methylgruppe am Stickstoff zu treffen. Leider konnte die genaue Lage nicht bestimmt werden.

Ein erstes Screening des Chalkonderivates **25** deutete zunächst auf eine gute Wirksamkeit hin. Sein IC_{50} -Wert lag jedoch nur bei 2,68 μM (SW480) bzw. 5,79 μM (HT29) was keiner Verstärkung gegenüber der Leitverbindung **24** (0,52 und 0,54 μM) darstellte (Kap. 4.1). Es wurde kein IC_{50} -Wert vom Methyloximderivat **26** bestimmt, da diese Substanz im Nährmedium der Zellen schlecht löslich war und während der Inkubation auskristallisierte.

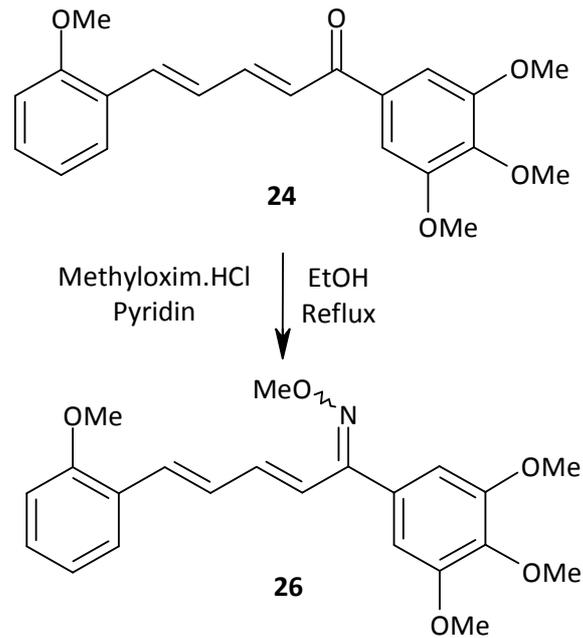
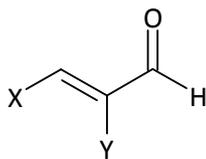
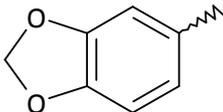


Abb. 3-9 Synthese des Methyloximderivates **26**.

Unter Anwendung der unter 3.1.1 beschriebenen Claisen-Schmidt Kondensation gelang die Synthese weiterer Derivate der Leitstruktur **24**, also von Chalkonen, bei denen der Spacer um eine Doppelbindung erweitert war. Dies ist eine in der Literatur nicht sehr verbreitete Substanzklasse, welche jedoch ein enormes pharmakologisches Potenzial besitzt.

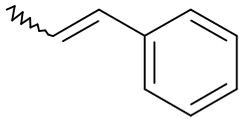
Um eine formal zusätzliche Doppelbindung in den Spacer einführen zu können, ging man bei der Synthese von einem Zimtaldehydderivat und dem entsprechenden Acetophenonderivat aus. Folgende Zimtaldehydderivate wurden verwendet:

**29-33, 36-39**

Aldehydderivat	X	Y
29	(3-Cl) C_6H_4	H
30	Ferrocenyl	H
31	(2-SCH ₃) C_6H_4	H
32		H
33	C_6H_5	(4-OCH ₃) C_6H_5
36	(4-OCH ₃) C_6H_4	H
37	(2-OCH ₃) C_6H_4	H
38	(2-NO ₂) C_6H_4	H
39	(4-N(CH ₃) ₂) C_6H_4	H

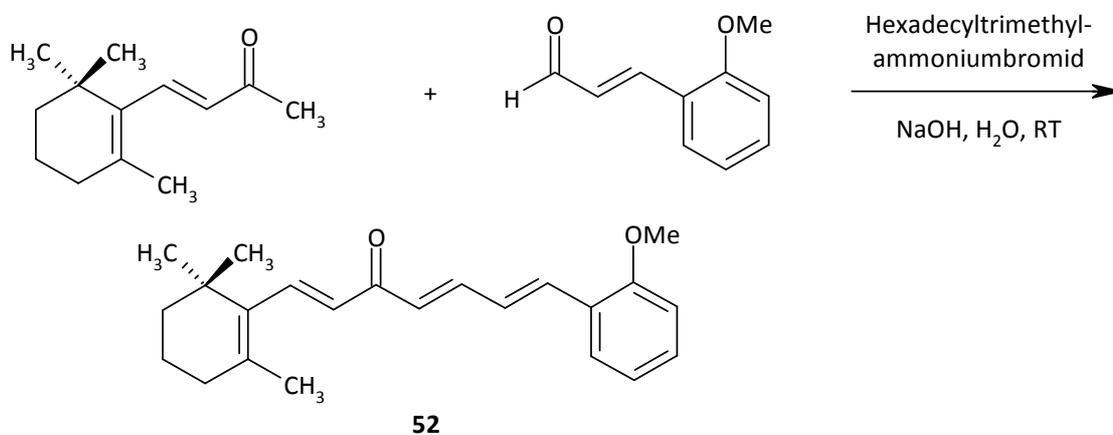
Tab. 3-4 Übersicht der verwendeten Zimtaldehydderivate.

Aus den in Tab. 3-4 angeführten Zimtaldehydderivaten wurden die im Folgenden angeführten vinylogenen Chalkonderivate dargestellt.

50	$(2\text{-NO}_2)\text{C}_6\text{H}_4$	H	$(3,4,5\text{-OCH}_3)\text{C}_6\text{H}_2$
51	$(4\text{-N(CH}_3)_2)\text{C}_6\text{H}_4$	H	

Tab. 3-5 Übersicht über die dargestellten vinylogenen Chalkonderivate.

Eine weitere Idee war die Synthese einer Verbindung bei der ein aromatischer Ring gegen einen partiell ungesättigten Cyclohexanring ausgetauscht war. Dabei wurde einerseits vom Zimtaldehydderivat und andererseits vom β -Ionon ausgegangen.

Abb. 3-10 Syntheschema von Verbindung **52**.

Die Synthese von Verbindung **52** erfolgte in Anlehnung an Chandra et al 2006, die jedoch als Edukte das α -Ionon und Benzaldehydderivate verwendeten. Da sich nach dem ersten Syntheseversuch zeigte, dass das Produkt instabil war wurde unter Argonatmosphäre und Lichtausschluss die „phase-transfer“ katalysierte Reaktion durchgeführt. Zu einer Lösung aus 3 mmol β -Ionon, 0,3 mmol Hexadecyltrimethylammoniumbromid und 10 mmol NaOH in Wasser wurden 3,3 mmol 2-Methoxyzimtaldehyd zugegeben. Die Aufreinigung der Substanz stellte sich als sehr schwierig heraus. Eine schnelle Säulenchromatographie mittels Al_2O_3 führte zwar zu keiner so raschen Zersetzung des Produkts als die Verwendung von Kieselgel, jedoch gelang es nicht, Hexadecyltrimethylammoniumbromid abzutrennen. Aus diesen Gründen wurde der Synthese weiterer Derivate nicht nachgegangen.

Da nur die Zimtaldehyde **36** bis **39** käuflich erhältlich waren, mussten die Zimtaldehyde **29** - **32** selbst hergestellt werden. Dabei kamen zwei Methoden zur Anwendung.

3.1.2.1. Methode 1 zur Darstellung von Zimtaldehydderivaten

Die erste Methode wurde zur Darstellung von 3-Chlorzimtaldehyd (**29**) angewendet und wurde in Anlehnung an Doherty und Kollegen durchgeführt (Doherty et al 2005). Weitere Derivate wurden nach dieser Methode im Rahmen zweier Diplomarbeiten hergestellt (Bauer 2007, Digles 2007). Es handelte sich dabei um eine dreistufige Synthese. Ausgangssubstanz war die 3-Chlorzimsäure, die zunächst unter Säurekatalyse mit Methanol zu Verbindung **27** verestert wurde. Dieser Ester wurde anschließend mit Diisobutylaluminiumhydrid (DIBAL-H) zum Alkohol **28** reduziert. Nach vollständiger Reduktion des Esters zum Alkohol wurde vorsichtig mit 10 %iger NH_4Cl -Lösung gequenchet um überschüssiges DIBAL-H abzufangen. Im letzten Schritt wurde der Alkohol mit MnO_2 zum 3-Chlorzimtaldehyd (**29**) aufoxidiert:

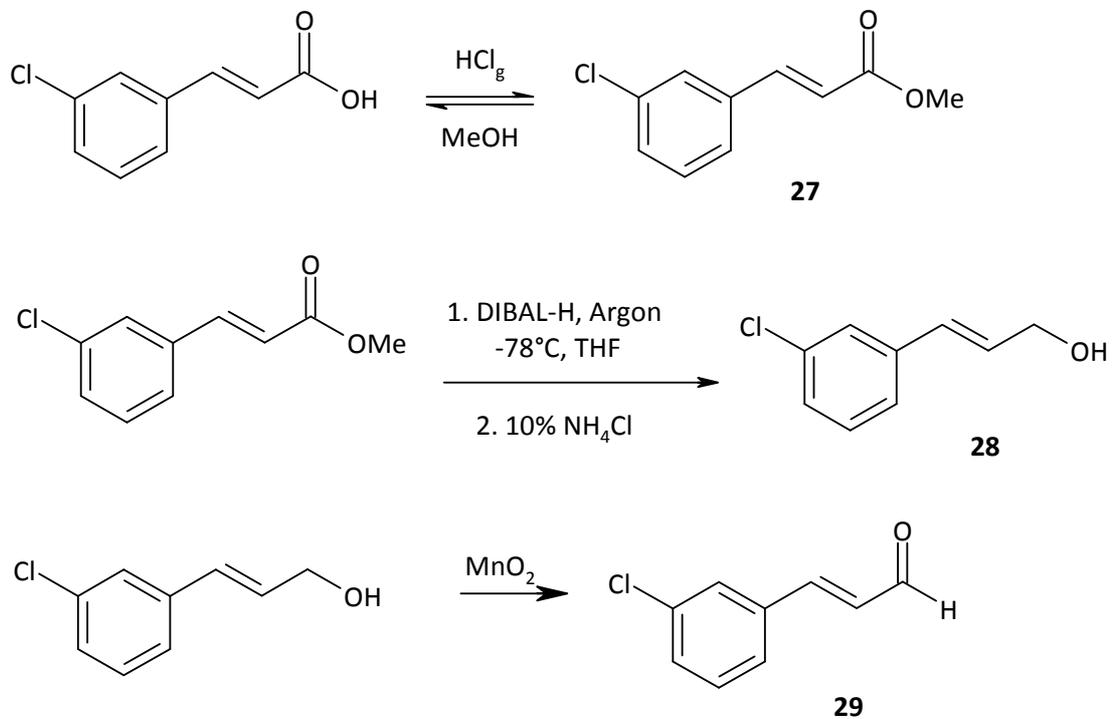


Abb. 3-11 Dreistufige Synthese des 3-Chlorzimtaldehyds (**29**).

Da diese Methode aufgrund von drei Stufen mit Substanzverlust und hohem Zeitaufwand verbunden war, wurden die Zimtaldehydderivate **30-32** unter Verwendung von Methode 2 hergestellt.

3.1.2.2. Methode 2 zur Darstellung von Zimtaldehydderivaten

Die Zimtaldehyde **30-32** wurden unter Anwendung einer modifizierten Wittig-Reaktion dargestellt (Plazuk et al 2003). Als Ausgangssubstanz diente hier das entsprechende Benzaldehydderivat, das mit (1,3-Dioxolan-2-yl-methyl)triphenylphosphonium Bromid (**53**) zur Reaktion gebracht wurde. Um gute Ausbeuten zu erzielen war ein Überschuss an Natriumhydrid (NaH) sowie eine katalytische Menge eines 18-Krone-6 Ethers notwendig. Nachdem die Reaktion fertig war, wurde das gebildete Vollacetal durch Ansäuern mit 10 % HCl geöffnet.

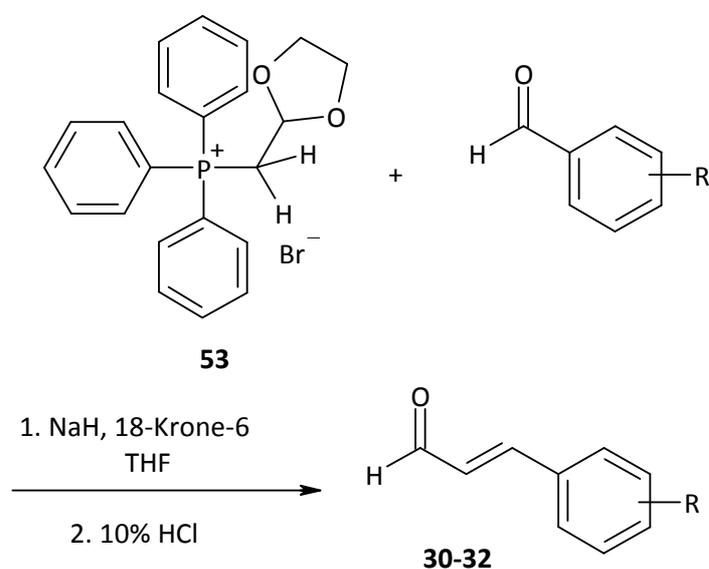


Abb. 3-12 Wittig-Reaktion zur Darstellung der Zimtaldehydderivate **30-32**.

Die Konfiguration der neu gebildeten Doppelbindung kann sehr gut anhand der $^1\text{H-NMR}$ Spektren erfolgen. Das AB-System der beiden α,β -ständigen Wasserstoffatome ist gut zu erkennen und die Kopplungskonstante liegt bei ca. 16 Hz, was auf eine Bildung der *E*-Konfiguration hindeutet. Dies ist sowohl bei Methode 1 als auch bei Methode 2 festzustellen. Der B-Teils des AB-Systems bildet durch Kopplung mit dem Aldehyd-H ein weiteres AB-System. Zur Veranschaulichung ist das $^1\text{H-NMR}$ des 2-Methylthiozimtaldehyds (**31**) dargestellt (Abb. 3-13).

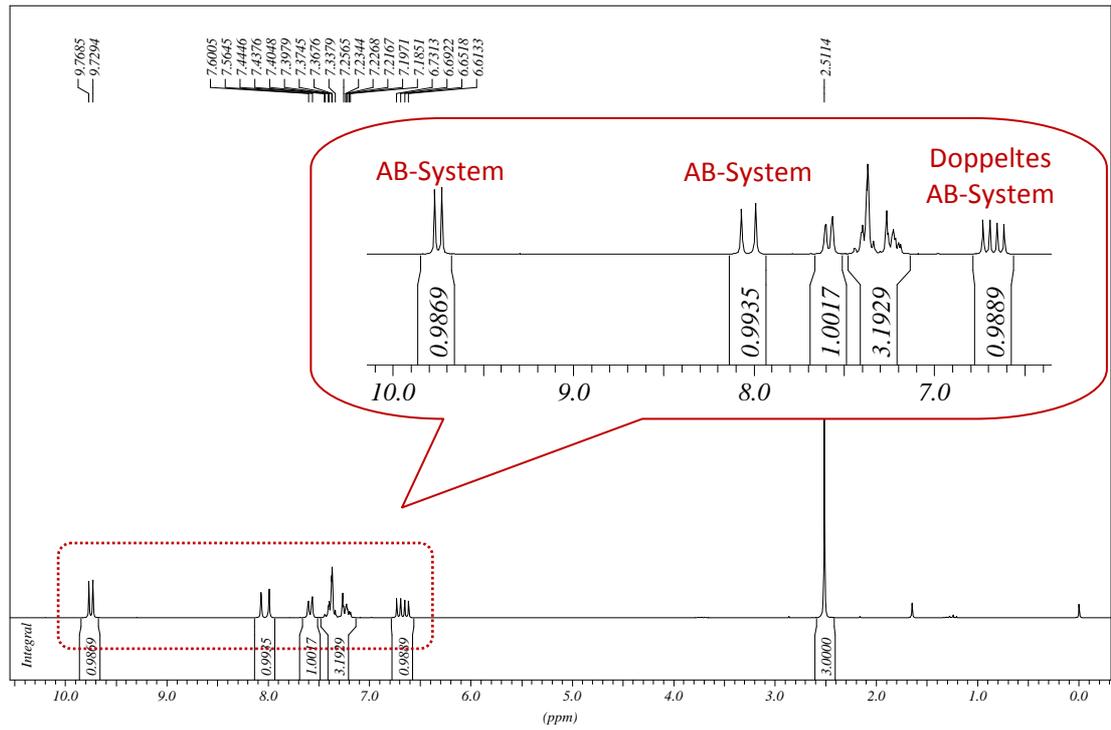
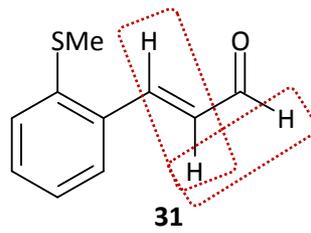


Abb. 3-13 $^1\text{H-NMR}$ des Zimtaldehydderivates **31**.

3.1.2.3. Darstellung von Verbindung **44**

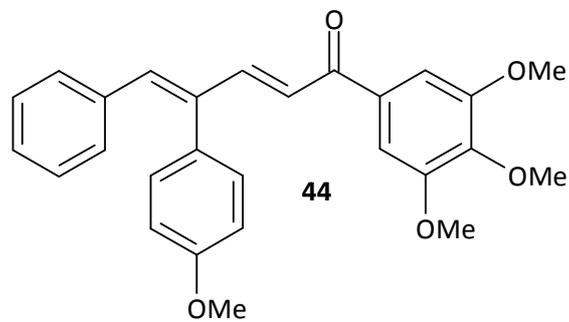


Abb. 3-14 Vinylloges Chalkonderivat **44** mit verzweigtem Spacer.

Verbindung **44** stellt ein vinyloges Chalkon mit verzweigtem Spacer dar. Die Darstellung dieser Substanz erfolgte in zwei Stufen. Die erste Stufe stellte die Synthese des für die Aldolkondensation nötigen α -substituierten Zimtaldehyds **33** dar. Dabei wurde eine Suzuki-Kupplung von α -Bromzimtaldehyd mit 4-Methoxyphenylboronsäure durchgeführt.

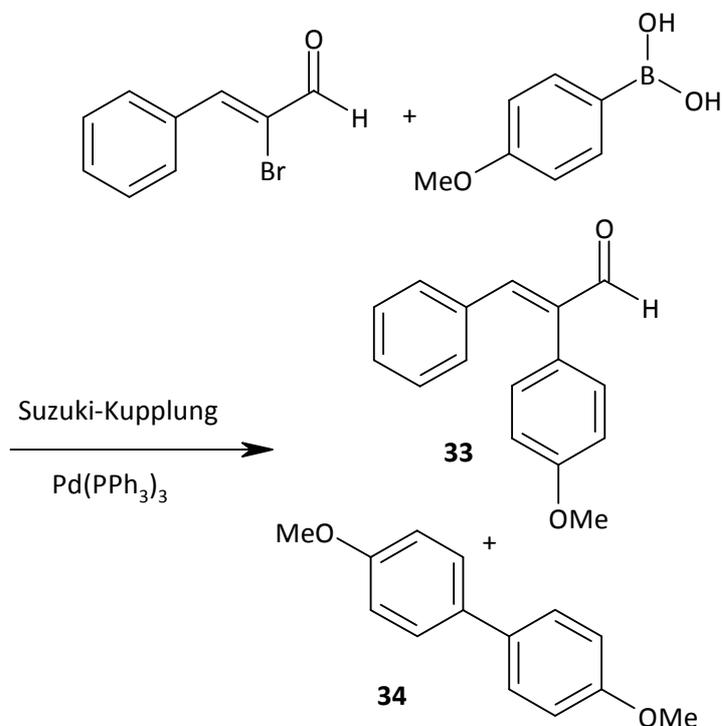
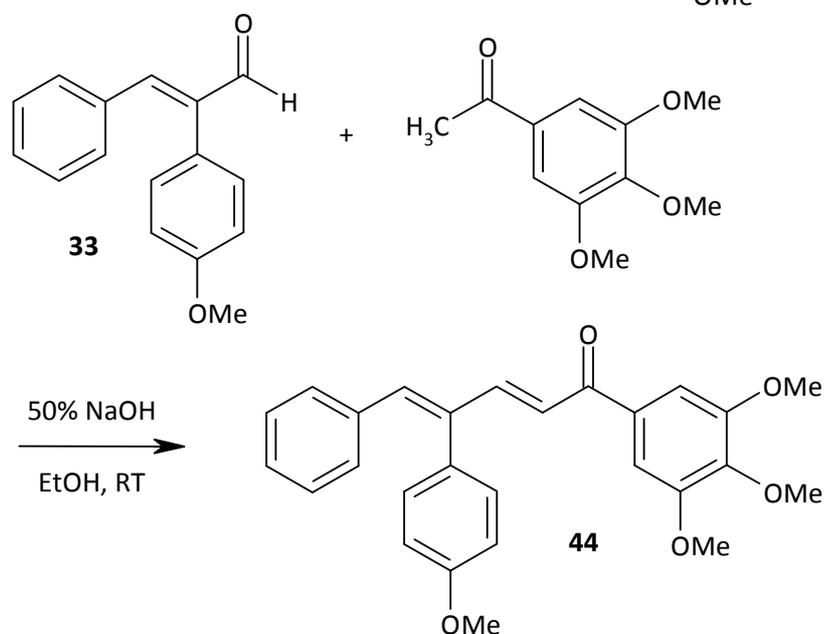
1. Schritt:**2. Schritt:**

Abb. 3-15 Darstellung des α -substituierten Zimtaldehyds **33** (1. Schritt) und darauffolgende Claisen-Schmidt-Kondensation zum Chalkonderivat **44** (2. Schritt).

Bei der Aufarbeitung des Reaktionsansatzes wurde das Biphenylderivat **34** der 4-Methoxyphenylboronsäure isoliert. Nach Umkristallisation und Abtrennung dieser Verbindung kristallisierte das eigentlich gewünschte Aldehydderivat **33** aus der Mutterlauge von Verbindung **34** aus. Da sowohl das Biphenylderivat **34** als auch der Aldehyd **33** literaturbekannt sind, erfolgte ihre Identifizierung anhand des Vergleichs der NMR-Daten sowie der Schmelzpunkte (Kap. 6.3).

Die Bildung des dimeren Produktes der Phenylboronsäure ist eine bekannte Nebenreaktion der Suzuki-Kupplung. Moreno-Manas et al. stellten fest, dass diese Reaktion bei Phenylboronsäuren mit elektronenschiebenden Gruppen (z.B. $-\text{OCH}_3$) ausgeprägter ist als bei Derivaten mit elektronenziehenden Substituenten.

Im zweiten Schritt der Synthese wurde das erhaltene Zimtaldehydderivat **33** über eine basenkatalysierte Aldolkondensation mit 3,4,5-Trimethoxyacetophenon zum Endprodukt **44** umgesetzt.

Eine Veränderung der Reihenfolge der Reaktionsschritte 1 und 2, also zuerst eine basenkatalysierte Aldolkondensation von α -Bromzimtaldehyd und 3,4,5-Trimethoxyacetophenon durchzuführen um zuerst das bromsubstituierte Chalkon **35** zu erhalten erwies sich als nicht zielführend, da der Aldehyd zu instabil war (Abb. 3-16).

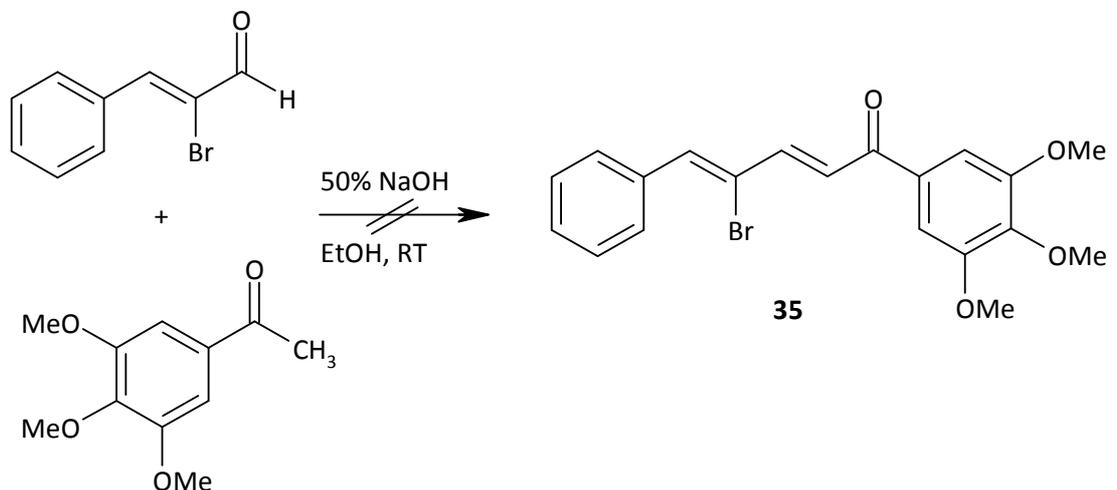


Abb. 3-16 Claisen-Schmidt-Kondensation von α -Bromzimtaldehyd und 3,4,5-Trimethoxyacetophenon führte zu keiner Umsetzung.

3.1.3. Darstellung einer Verbindung mit reduzierter Carbonylgruppe

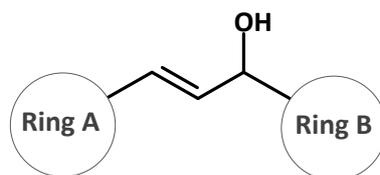


Abb. 3-17 Grundgerüst mit alkoholischer Funktion im Spacer.

Stiripentol (DIACOMIT®) wurde 2008 in Österreich zur Behandlung des DRAVET-Syndroms, einer seltenen schweren myoklonischen Epilepsie des Kindesalters, in Kombination mit Valproat und Clobazam zugelassen. Stiripentol ist zentral wirkend und verstärkt dort die Aktivität der GABA (γ -Aminobuttersäure) (Fisher 2009).

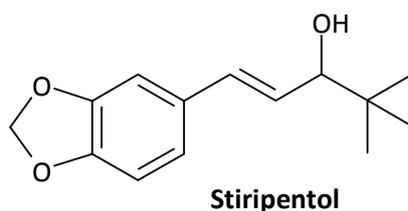


Abb. 3-18 Strukturformel des Antiepileptikums Stiripentol.

Die Arbeitsgruppe von Univ.-Prof. Dr. Steffen Hering, Department für Pharmakologie und Toxikologie, Universität Wien, befasst sich unter anderem mit der Wirkung neuer Substanzen am GABA-Rezeptor. Aus diesem Grund wurde das Chalkonderivat **54** synthetisiert. Es folgt dem allgemeinen Aufbauprinzip – zwei endständige Ringe verbunden über einen Spacer. Der Spacer besitzt, wie beim Stiripentol, eine alkoholische Funktion. Die tert.-Butylseitenkette der Ausgangsverbindung wurde somit durch einen Cyclohexanring ersetzt (Abb. 3-19).

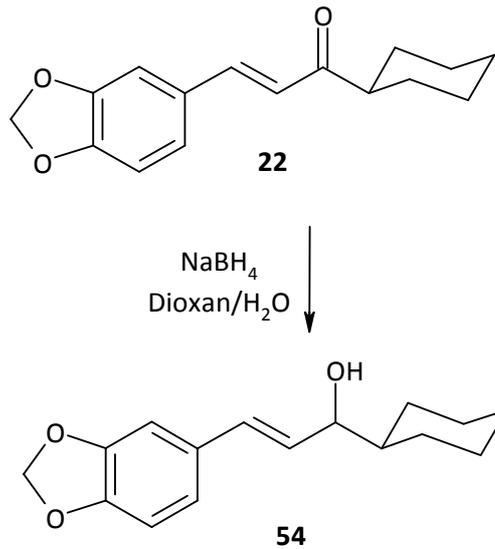


Abb. 3-19 Reduktion von Verbindung **22** zum Stiripentolderivat **54**.

Der synthetische Zugang zu Verbindung **54** gelang durch Reduktion mit NaBH_4 in Dioxan/ H_2O des entsprechenden Chalkonderivates **22**. NaBH_4 stellte dabei das Mittel der Wahl dar, da es selektiv die Carbonylgruppe reduzierte und nicht die α,β -ständige Doppelbindung angreift.

3.1.4. Darstellung von Verbindungen mit partiell überbrücktem Spacer

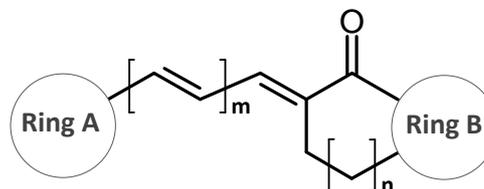
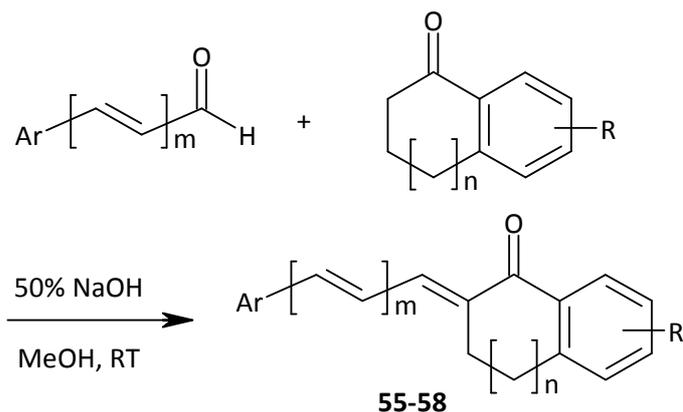


Abb. 3-20 Grundgerüst mit partiell überbrücktem Spacer.

Eine weitere Strukturvariation des Chalkongrundgerüsts bat die basenkatalysierte Aldolkondensation von Zimt- bzw. Benzaldehyden mit substituierten Indanon- oder Tetralonderivaten. Diese Synthesen wurden im methanolischen Milieu durchgeführt, da die Löslichkeit der Ausgangsverbindungen dadurch verbessert wurde.



Verbindung	Ar	m	R	n
55		0	6-OCH ₃	1
56		0	5,6-OCH ₃	0
57		1	5,6-OCH ₃	0
58		1	5,6-OCH ₃	0

Abb. 3-21 Übersicht über die synthetisierten Verbindungen mit überbrücktem Spacer.

Eine Sonderform dieser Verbindungsklasse stellt der Ester **59** dar. Bei Verbindung **59** wurde ein aromatischer Ring durch eine Carbocyclohexenolteilstruktur ausgetauscht. Die Synthese wurde in Anlehnung an die Arbeitsvorschrift von Charonnet et al 2001 durchgeführt. Dabei handelte es sich um eine Aldolreaktion des Ethyl 2-cyclohexanoncarboxylats, eines β -Ketoesters, mit 2-Methoxyzimtaldehyd. Das Produkt **59** ist ein stereochemisch eindeutig beschreibbares

Carboxycyclohexenol-Derivat, das zum größten Teil in der Enolform vorliegt. Weiters ist zu beobachten, dass es während der Synthese zu einer Umesterung kommt und das entstehende Produkt somit ein Methylester anstelle des in der Ausgangsverbindung vorhandenen Ethylesters darstellt. Eine basenkatalysierte Aldolkondensation ist hier nicht zielführend, da es zum Austausch des Esters gegen ein zweites Molekül Aldehyd kommt.

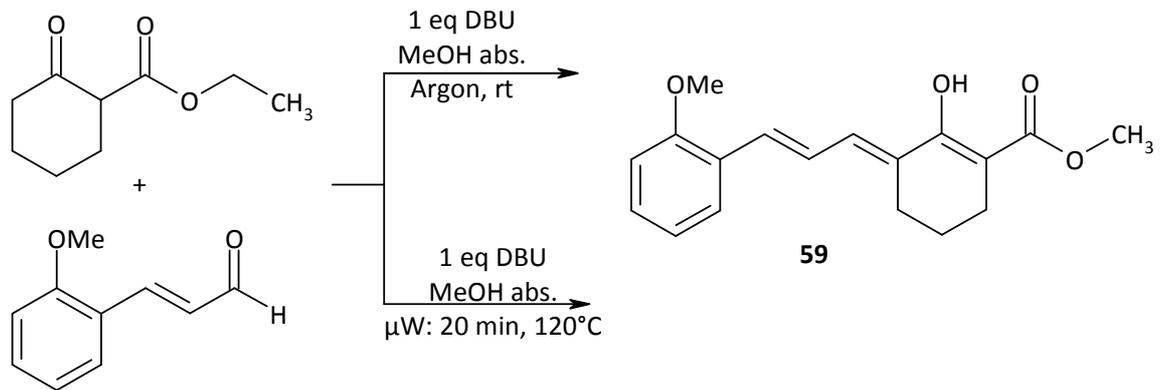


Abb. 3-22 Herkömmliche sowie mikrowellenunterstützte Synthese des Carbocyclohexenolderivates **59**.

Eine zweite Methode zur Darstellung dieses Carbocyclohexenolderivates war die Synthese in einer Synthesemikrowelle (μ W). Vorteile der mikrowellenunterstützten organischen Synthese sind unter anderem die Verkürzung von Reaktionszeiten und die Bildung weniger Neben- bzw. Zersetzungsprodukte im Vergleich zur herkömmlichen Synthese unter Verwendung eines Heizbades. Dies geht häufig mit einer Steigerung der Ausbeute einher (Kappe et Stadler 2005). Der Ester **59** konnte nach herkömmlicher Synthesemethode mit einer Ausbeute von 19,9 % erhalten werden. Durch mikrowellenunterstützte Synthese erhöhte sich die Ausbeute auf 27,6 %. Ein weiterer Vorteil der Mikrowellensynthese dieses Carbocyclohexenols ist die drastische Verkürzung der Reaktionszeit von 2400 Minuten (40 Stunden) auf 20 Minuten. Während der mikrowellenunterstützten Synthese wurde ein Temperaturanstieg auf 120°C beobachtet. Die Aufarbeitung der Synthese gestaltete sich sehr einfach, da das gewünschte Produkt bereits nach leichtem Ankratzen mit dem Glasstab im Reaktionskolben der Mikrowelle auskristallisierte.

3.1.5. Darstellung von Verbindungen mit doppeltem Chalkongrundgerüst

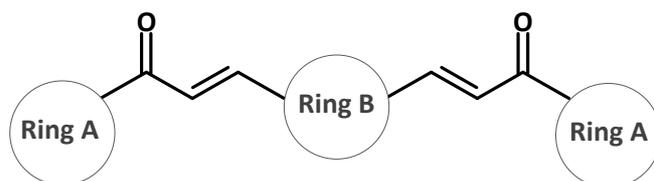
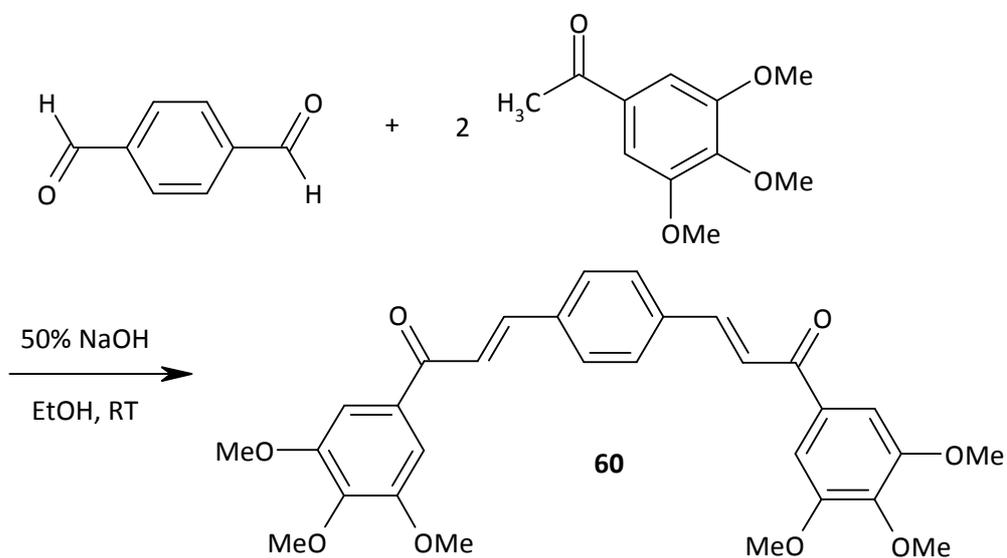


Abb. 3-23 Doppeltes Chalkongrundgerüst.

Für die Synthese der „Dichalkone“ **60** und **61** wurde Terephthalaldehyd mit der zweifachen Menge an 3,4,5-Trimethoxyacetophenon bzw. 5,6-Dimethoxyindanon im stark basischen Milieu umgesetzt.

Abb. 3-24 Syntheschema zur Darstellung von Verbindung **60**.

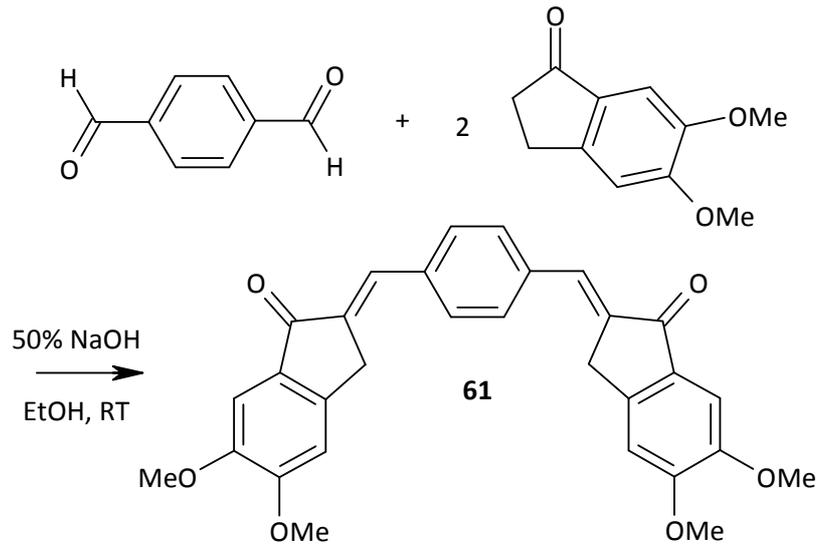


Abb. 3-25 Syntheschema zur Darstellung von Verbindung **61** (vermutete Struktur).

Beide dimeren Chalkonderivate schieden sich bereits im Reaktionskolben fest ab. Die Synthese von Verbindung **61** wurde nach zwei Stunden beendet. Leider waren die abgetrennten Kristalle praktisch unlöslich. Umkristallisationsversuche in Ethanol, Methanol, Ethylacetat, Toluol, Petrolether, THF und Dioxan blieben aufgrund der schlechten Löslichkeit ohne Erfolg. Daher konnte auch kein NMR-Spektrum aufgenommen werden. Es wird die in Abb. 3-25 dargestellte Struktur der Verbindung vermutet. Bei der pharmakologischen Testung von Verbindung **60** trat ebenfalls das Problem der zu geringen Löslichkeit im Nährmedium auf. Aus diesem Grund wurden keine weiteren para-substituierten Derivate synthetisiert.

Im Rahmen zweier Diplomarbeiten wurden unter anderem meta-substituierte Derivate dargestellt. Die Löslichkeit der meta-substituierten Verbindungen war im Vergleich zur para-Substitution verbessert. Pharmakologische Untersuchungen zeigten ein stark zytotoxisches Potenzial dieser Verbindungsklasse (Bauer 2007, Digles 2007) sowie eine Beeinflussung des ABCB1-Transporters (Kap. 4.2).

Als Ausgangsverbindung für die Darstellung des ortho-Derivates **62** dienten Phthalaldehyd und 3,4,5-Trimethoxyacetophenon. Die Synthese dieser Verbindung blieb jedoch auf der Stufe des monosubstituierten Aldehydderivates **63** stehen. Dieser Aldehyd und das gewünschte „Dichalkon“ **62** konnten nicht eindeutig anhand der NMR-Daten und den Ergebnissen der CHN-Analyse von einander unterschieden werden. Aufschluss über die tatsächliche Struktur der gewonnenen Verbindung gab das Massenspektrum ($M^+ = 326$ m/z).

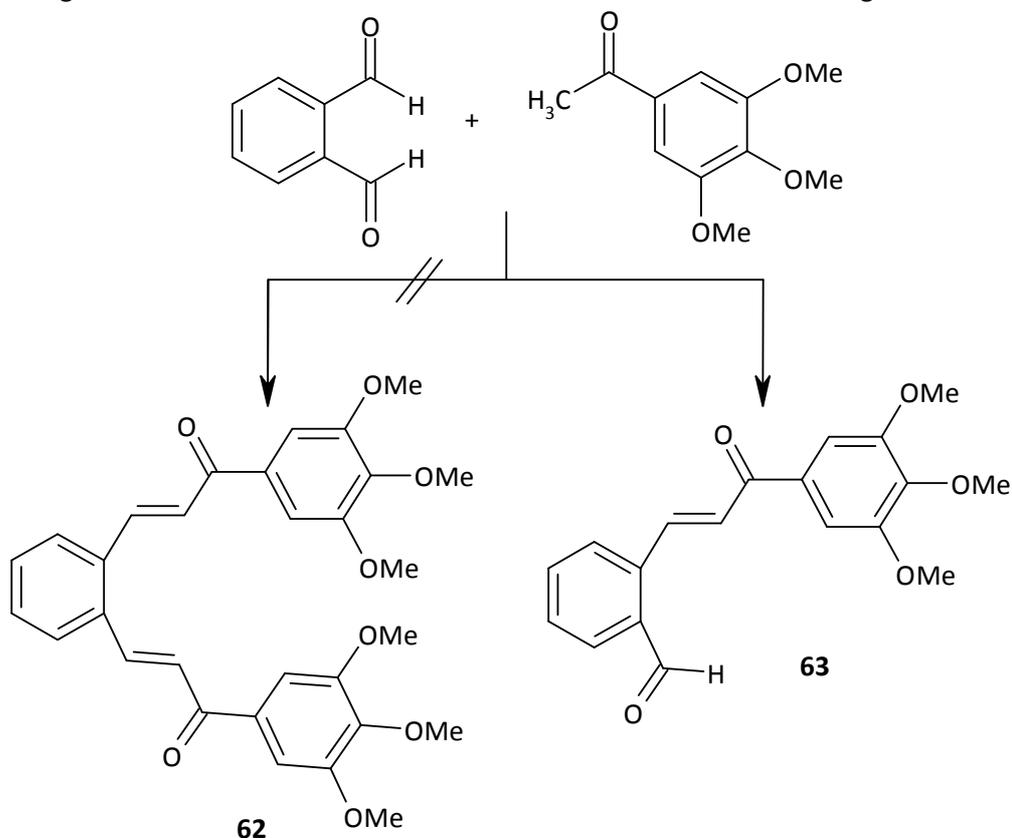
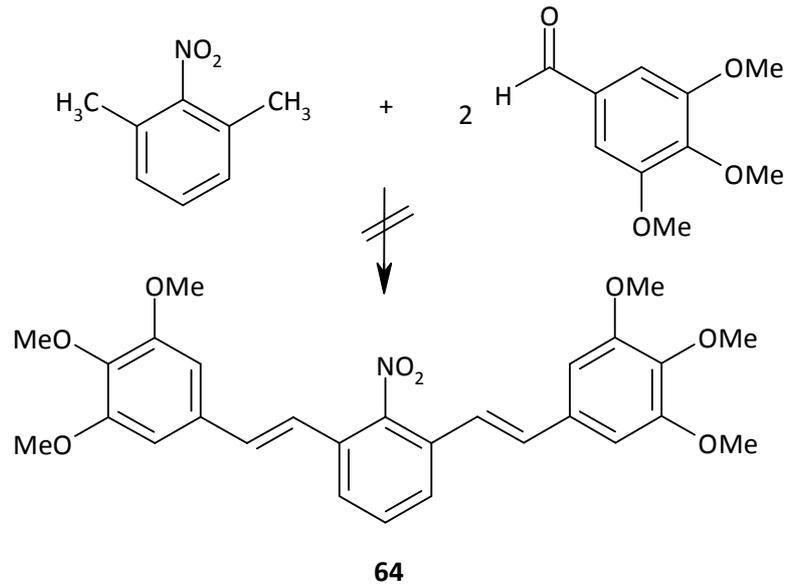
Molekulargewicht **62**: 518Molekulargewicht **63**: 326

Abb. 3-26 Claisen-Schmidt-Kondensation des Phthalaldehyds mit 3,4,5-Trimethoxyacetophenon lieferte nicht das gewünscht doppelte Chalkon **62** sondern den monosubstituierte Aldehyd **63**.

Um Verbindungen darzustellen, die am mittleren Phenylring noch andere Substituenten tragen, wurde versucht, aus 2-Nitro-m-xylol und 3,4,5-Trimethoxybenzaldehyd die Nitroverbindung **64** herzustellen. Bei Durchführung der Aldolkupplung konnte jedoch nur die Säure des eingesetzten Aldehyds isoliert werden. Bei weiteren Versuchen in absolutem DMF und K_2CO_3 als Base konnte keine Umsetzung der Edukte beobachtet werden ebenso nicht bei Verwendung von Pyridin als Lösungsmittel und Piperidin als Base. Bei Umsetzung von 2-Nitro-m-xylol und 3,4,5-Trimethoxybenzaldehyd mit NaH in THF kam es zur Reduktion des Aldehyds zum 3,4,5-Trimethoxybenzylalkohol (Cannizzaro-Reaktion).

Abb. 3-27 Syntheschema zur Darstellung der dimeren Nitroverbindung **64**.

3.2. Darstellung von Verbindungen mit ungesättigter Kohlenstoffkette und zwei Carbonylgruppen als Spacer

3.2.1. Darstellung einer Substanz mit klassischem Curcumin-Grundgerüst

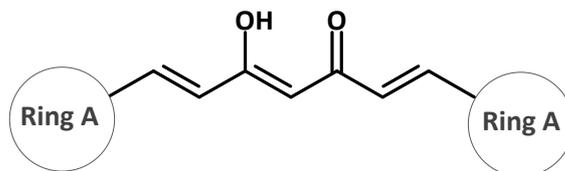


Abb. 3-28 Klassisches Curcumin-Grundgerüst.

Die Darstellung des Curcuminderivates **65** erfolgte in Anlehnung an die Arbeitsvorschrift, die von Pabon 1964 publiziert wurde. Als Ausgangsverbindung wurde Acetylaceton eingesetzt, das im ersten Schritt mit frisch getrocknetem Borsäureanhydrid komplexiert wurde. Dieser Schritt diente zum Schutz der Methylengruppe, da diese beiden Wasserstoffatome acider waren als jene der beiden endständigen Methylgruppen des Acetylacetons. Für die Darstellung des gewünschten Curcumins musste der nukleophile Angriff von den beiden endständigen Methylgruppen ausgehen. Bereits im ersten Schritt der Synthese war wichtig, dass wasserfrei gearbeitet wurde. Aus diesem Grund zeigte es sich von Vorteil, Molekularsieb 4 Å in den

Reaktionsansatz zuzugeben. Nach Zugabe des Benzaldehyds wurde vorsichtig eine 5 %ige Lösung n-Butylamin zugetropft. Zum Abfangen des bei der Kondensation des Benzaldehyds mit dem Borkomplex des Acetylacetons entstandenen Reaktionswassers diente n-Tributylborat. Nach erfolgter Umsetzung des Benzaldehyds mit dem Borkomplex konnte dieser im leicht sauren Milieu in 2 Äquivalente der gewünschten Verbindung gespalten werden.

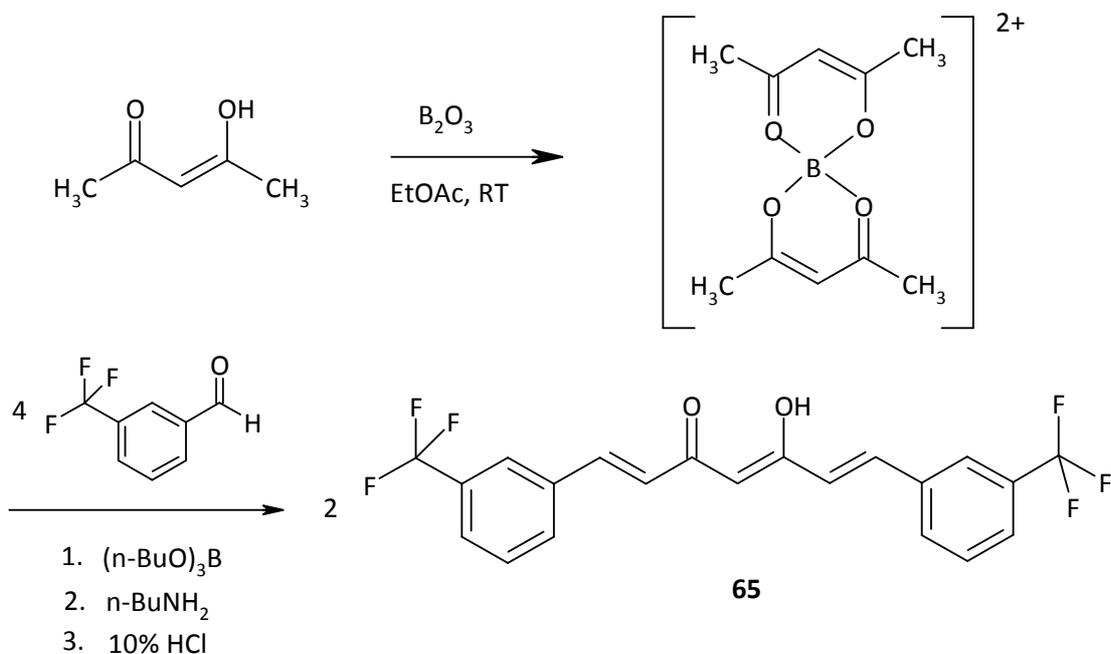


Abb. 3-29 Syntheschema zur Darstellung des Curcuminderivates **65**.

Im $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum von Verbindung **65** wird ersichtlich, dass dieses Derivat im gelösten Zustand ebenso wie das Curcumin selbst (Kap. 1) in der Keto-Enol-Form vorliegt. Das H-Atom des Enols ist bei 15,73 ppm detektierbar (Abb. 3-30).

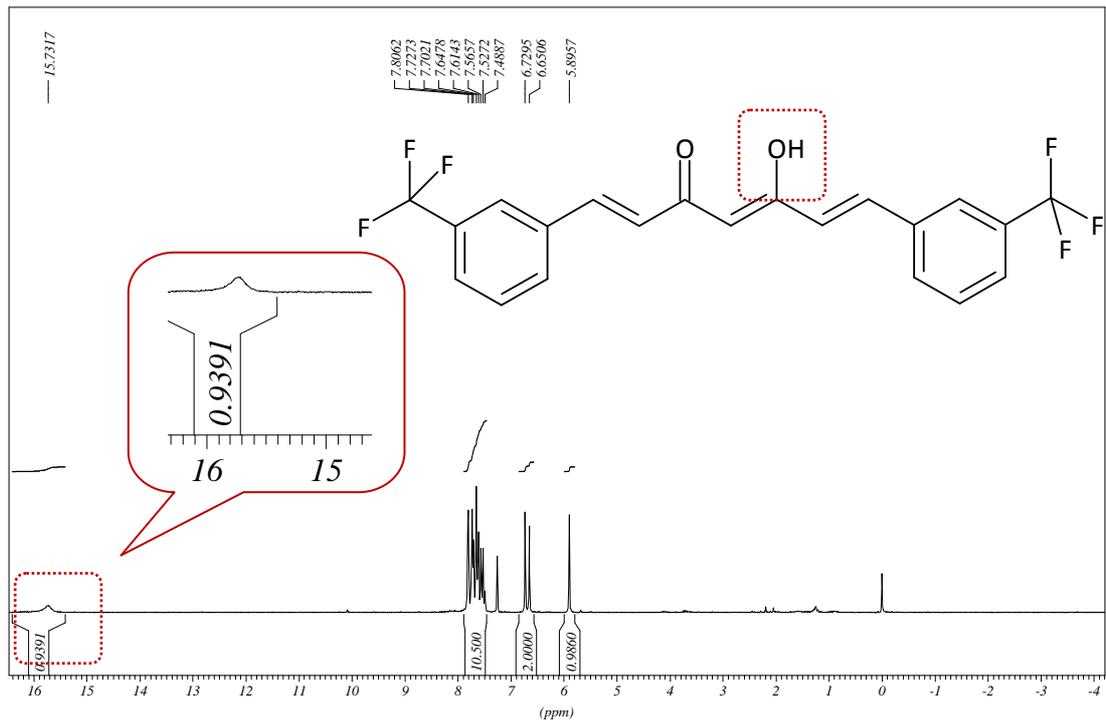


Abb. 3-30 $^1\text{H-NMR}$ des Curcuminderivates **65**. Das H-Signal bei 15,73 ppm stammte vom Enol.

3.2.2. Darstellung einer Substanz mit Hexadien-(1,5)-diketon-(3,4) Spacer

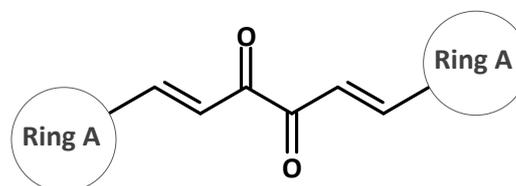
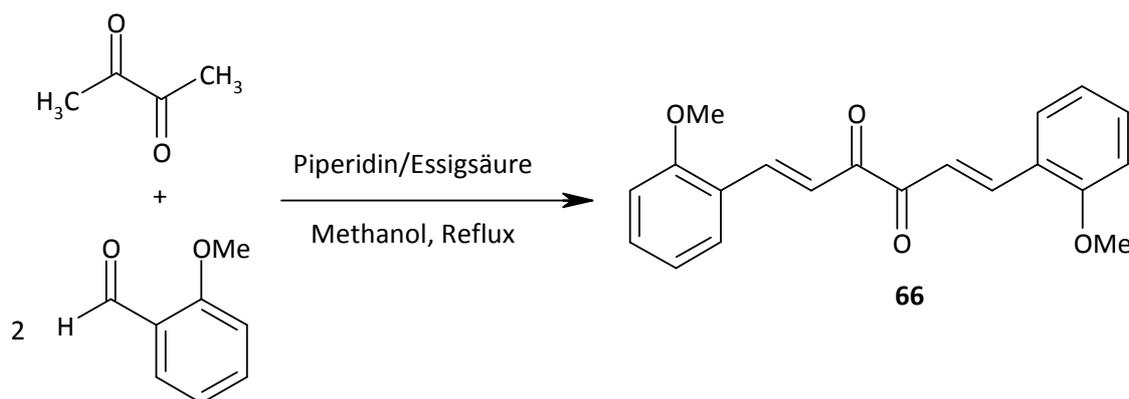


Abb. 3-31 Hexadien-(1,5)-diketon-(3,4) Spacer.

Um Aussagen über den Einfluss der Anordnung der beiden Carbonylgruppen auf die biologische Aktivität der Naturstoffderivate treffen zu können, wurden Substanzen mit zwei vicinal angeordneten Carbonylgruppen synthetisiert. Prototyp dieser Substanzklasse stellte Verbindung **66** dar. Als Ausgangsverbindungen für die Darstellung diente Diacetyl und 2-Methoxybenzaldehyd. Beide Komponenten wurden in Methanol mit Piperidinacetat versetzt und bis zum Sieden erhitzt. Das gebildete Produkt schied sich im Reaktionskolben ab (Schlenk 1952, Renouard et Grätzel 2001).

Abb. 3-32 Darstellung der Verbindung **66**.

Bei der pharmakologischen Untersuchung dieser Substanzklasse stellte sich leider heraus, dass Verbindungen dieses Typs in der für die Testung höchst möglichen Konzentration an DMSO nicht löslich waren (Bauer 2007, Digles 2007). Aus diesem Grund wurden keine weiteren Vertreter dieser Klasse synthetisiert.

3.3. Darstellung von Verbindungen mit Amidfunktion als Spacer

3.3.1. Darstellung einer Substanz mit zwei Amidfunktionen als Spacer

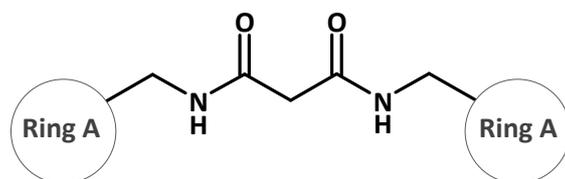


Abb. 3-33 Zwei Amidfunktionen als Spacer.

Die Synthese des Diamids **67** erfolgte nicht über eine klassische Amidsynthese (in Dioxan und mit Triethylamin (TEA) als Base) oder über eine Synthese nach Schotten-Baumann (Becker et al 1981).

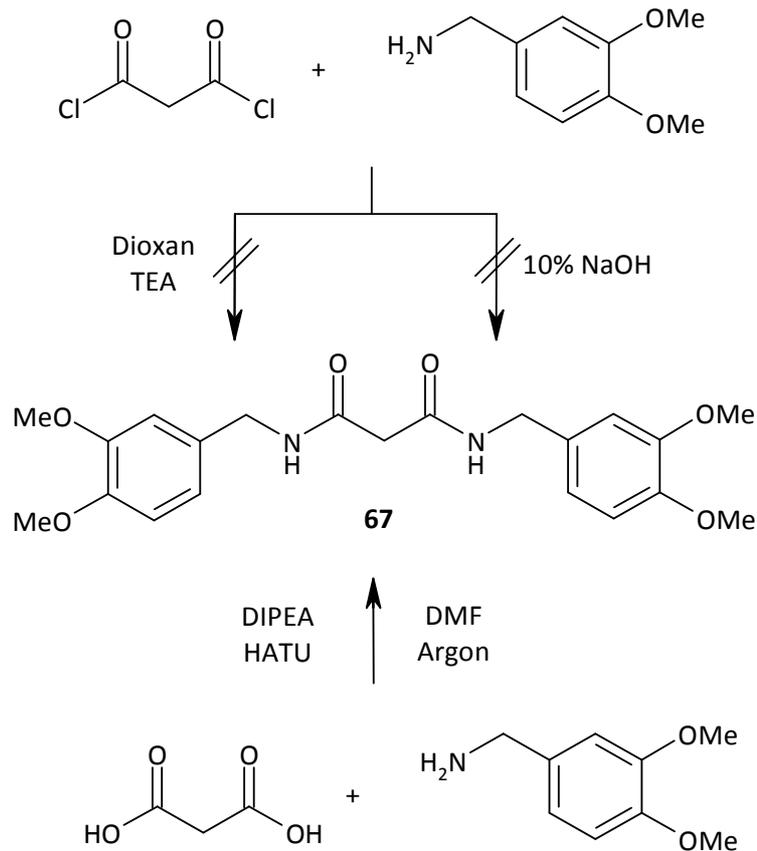


Abb. 3-34 Darstellung von Verbindung **67**. Ausgehend vom Säurechlorid erfolgte keine Umsetzung. Erst mit dem Kupplungsreagenz HATU konnte das gewünschte Diamid erfolgreich synthetisiert werden.

Mit Hilfe des Kupplungsreagenzes HATU (*O*-(7-Azabenzotriazol-1-yl)-*N,N,N',N'*-tetramethyluroniumhexafluorophosphat), das aus der Peptidchemie stammt und über einen Aktivester die Amidbildung ermöglicht, konnte das Diamid **67** erfolgreich dargestellt werden. Als Ausgangsverbindungen wurden die Malonsäure anstelle des Säurechlorids und das 3,4-Dimethoxybenzylamin eingesetzt. Als Base diente das tertiäre Amin DIPEA (*N,N*-Diisopropylethylamin) (Carpino et al 1995).

Da das Diamid **67** keine Wirkung im Zytotoxizitätsassay zeigte und die Synthese nur mäßig erfolgreich ablief, wurde von der Darstellung weiterer Derivate Abstand genommen.

3.3.2. Darstellung von Substanzen mit einer Amidfunktion als Spacer

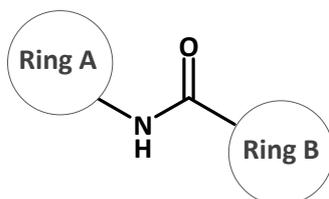


Abb. 3-35 Amidfunktion als Spacer.

In diesem Kapitel werden Substanzen vorgestellt, bei denen die bei Chalkonen vorzufindende ungesättigte Kohlenstoffkette mit einer Carbonylgruppe gegen eine Amidbindung ausgetauscht wurde. Dabei entstanden Verbindungen, deren Spacer kürzer war als jener der Chalkonderivate. Somit entstand eine Substanzklasse, bei der der Abstand der beiden Phenylringe annähernd vergleichbar war mit jenem des Naturstoffes Resveratrol. Resveratrol (Abb. 3-36) ist ein Phytoalexin und wird von Pflanzen als Abwehrstoff synthetisiert. Große Beachtung erlangte Resveratrol als es in größerer Menge in den Schalen von Weintrauben und im Rotwein entdeckt wurde und somit für die positiven kardiovaskulären Eigenschaften des Rotweins verantwortlich gemacht wurde (Chen und Pace-Asciak 1996, Soleas et al 1997, Kopp 1998, Handler et al 2007).

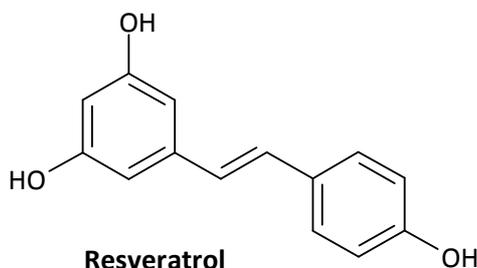


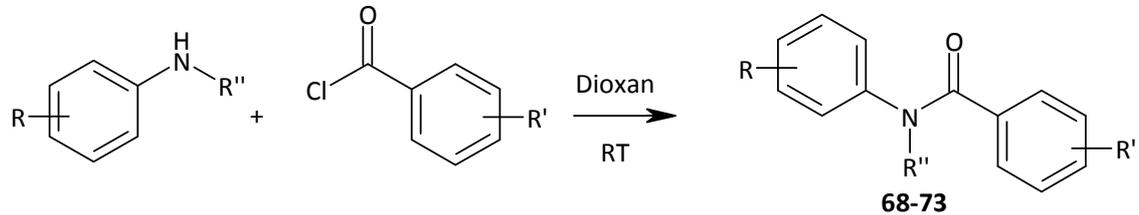
Abb. 3-36 Strukturformel des Naturstoffes Resveratrol.

Da Resveratrol bekannt für seine gefäßerweiternde Wirkung ist, wurde die Wirkung der Benzanilidderivate ebenso auf die glatte Muskulatur untersucht⁴ (Erker et al 2007, Brunhofer et al 2008).

Die Darstellung der Amide **62-67** erfolgte nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift der Amidsynthese. In einem Scheidetrichter wurden das entsprechende Säurechlorid und das

⁴ Wir danken Univ.-Prof. Dr. Christian Studenik, Department für Pharmakologie und Toxikologie, Universität Wien, für die Untersuchungen der Substanzen an glatten Muskelpräparaten des Meerschweinchens.

Anilinderivat, gelöst in trockenem Dioxan, 10 Minuten kräftig geschüttelt. Dabei entstand das gewünschte Anilidderivat, das anschließend durch Umkristallisation beziehungsweise Säulenchromatographie gereinigt wurde.



Verbindung	R	R''	R'
68	4-F	CH ₃	3,5-F
69	2,4-F	H	3,5-F
70	2,4,6-F	H	3,5-F
71	3,4,5-OCH ₃	H	3,5-NO ₂
72	3,5-OCH ₃	H	4-OCF ₃
73	2,3-CH ₃	H	4-OCH ₃

Abb. 3-37 Syntheschema und Übersicht über die synthetisierten Benzanilidderivate.

Alle Verbindungen konnten in zufriedenstellenden Ausbeuten synthetisiert werden (47,8 – 79,1 %).

Bei Untersuchungen an isolierten glatten Muskelpräparaten des Meerschweinchens (Aorta, Arteria pulmonalis, terminales Ileum, rechter Vorhof und Papillarmuskel) stellte sich heraus, dass Benzanilidderivate eine selektiv spasmolytische Aktivität besitzen (Brunhofer et al 2008).

3.3.3. Darstellung von Substanzen mit einer Thioamidfunktion als Spacer

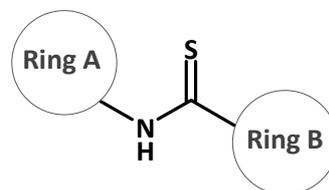
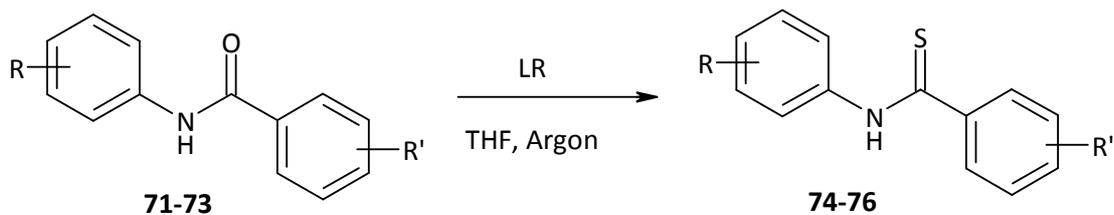


Abb. 3-38 Thioamidfunktion als Spacer.

Der Austausch des Amidsauerstoffes der Benzanilide gegen ein Schwefelatom, so dass eine Thioamidfunktion erhalten wurde, führte überraschenderweise zu einer starken Steigerung der vasodilatierenden Wirkung der Substanzen (Erker et al 2007).

Die Synthese der Thiobenzanilide ging von den entsprechenden Benzanilidderivaten aus. Durch Umsetzung mit Lawesson's Reagenz (LR) in trockenem THF wurden die gewünschten Thiobenzanilide in guten Ausbeuten erhalten.



Verbindung	R	R'	R''
74	3,4,5-OCH ₃	H	3,5-NO ₂
75	3,5-OCH ₃	H	4-OCF ₃
76	2,3-CH ₃	H	4-OCH ₃

Abb. 3-39 Syntheschema und Übersicht über die synthetisierten Thiobenzanilidderivate.

4. TESTUNG DER BIOLOGISCHEN AKTIVITÄT

Da der Titel der vorliegenden Arbeit „Synthese und biologische Aktivität von Curcumin und Chalkonderivaten“ lautet, sollten die vorgestellten Substanzen auf ihre pharmakologischen Effekte untersucht werden. Während der Dissertation ergaben sich viele Zusammenarbeiten des Departments für Medizinische/Pharmazeutische Chemie, Arbeitsgruppe Univ.-Prof. Dr. Thomas Erker, mit anderen sowohl nationalen als auch internationalen Forschungsgruppen, die an der pharmakologischen Testung der u.a. in dieser Dissertation vorgestellten Substanzen interessiert waren und sind und auf den unterschiedlichsten pharmakologischen Gebieten ihren Schwerpunkt besitzen.

Zu diesen Kooperationen zählen:

- Univ.-Prof. Dr. Verena Dirsch, Department für Pharmakognosie, Universität Wien: In Zusammenarbeit mit der Arbeitsgruppe von Univ.-Prof. Dr. Dirsch wurde ein Screening von ca. 100 Substanzen, zu denen auch Chalkone zählten, an unterschiedlichen Zelllinien durchgeführt. Die daraus resultierenden Ergebnisse beeinflussten den Verlauf dieser Arbeit sehr stark. Die zellbasierten Untersuchungen an der Zelllinie SW480 und teilweise HT29 wurden an diesem Department erlernt und eigenhändig durchgeführt.
- Univ.-Prof. Dr. Peter Chiba, Institut für Medizinische Chemie, Zentrum für Physiologie und Pathophysiologie, Medizinische Universität Wien: Die Arbeitsgruppe von Univ.-Prof. Dr. Chiba untersuchte Chalkone auf eine mögliche ABCB1-hemmende Wirkung. 20 Chalkonderivate zeigten eine mäßige bis sehr gute Wirkung mit IC_{50} -Werten zwischen 27 nM und 108 mM. Basierend auf diesem Datensatz wurde versucht eine quantitative Struktur-Wirkungsbeziehung (QSAR) durchzuführen. Es sollten jene physikalisch-chemischen Parameter selektiert werden, welche für die Wirkung nötig waren. Damit sollte anschließend ein Modell erstellt werden, anhand dessen die Wirkungsstärke neuer, sinnvoller Verbindungen vorausgesagt werden kann.
- Univ.-Prof. Dr. Christian Studenik, Department für Pharmakologie und Toxikologie, Universität Wien: Im Labor von Univ.-Prof. Dr. Christian Studenik wurden die in Kap. 3.3 beschriebenen Verbindungen auf ihre spasmolytische und gefäßerweiternde Wirkung untersucht. Diese Substanzklasse, zwei Phenylringe verknüpft über eine Amidbindung, zeigte eine selektiv spasmolytische Wirkung (Brunhofer et al 2008).

Weiters wurden Thioamidderivate dieser Substanzklasse auf ihre gefäßerweiternde Wirkung hin untersucht und zeigten eine signifikante Erhöhung des vasodilatierenden Effekts (Erker et al 2007). Im Moment sind Studien zum Wirkmechanismus im Gange. Aufbauend auf diesen Ergebnissen entwickelte sich ein weiteres sehr interessantes Projekt. Dabei handelt es sich um eine neue Substanzklasse mit positiver Wirkung auf das Herz bei Ischämie/Reperfusionsschaden. Der Prototyp dieser Verbindungsklasse befindet sich bereits im Tierversuchsmodell und wird zurzeit in der Arbeitsgruppe von Univ.-Prof. Dr. Bruno Podesser, Ludwig Boltzmann Cluster für Kardiovaskuläre Forschung, Besondere Einrichtung für Biomedizinische Forschung, am isolierten Maus-Herzmodell untersucht. Leider kann in dieser Dissertation nicht näher darauf eingegangen werden, da dieses Projekt außerhalb dieser Doktorarbeit liegt.

- Dr. Sascha Sauer, Nutrigenomics and Gene Regulation Group, Max Planck Institut, Berlin: Dr. Sascha Sauer ist interessiert am Zusammenspiel kleiner Moleküle und zellulärer Prozesse. Chalkone aus dieser Dissertation zeigten bereits in ersten Untersuchungen an PPAR γ sehr gute und interessante Ergebnisse. Auf genetischer Ebene zeigte Verbindung **18**, welche eine der wirksamsten Verbindungen bei diesen Untersuchungen darstellte, in Präadipozyten ein sehr ähnliches Profil wie die beiden am Markt befindlichen Wirkstoffe Rosiglitazol und Pioglitazol (unpublizierte Daten). Beide werden zur Behandlung von Diabetes eingesetzt und wirken über eine Aktivierung von PPAR γ . Weitere Untersuchungen sind im Gange.
- Dr. Markus Ralser, Molecular Biology of Metabolism Group, Department of Vertebrate Genomics, Max Planck Institut für Molekulare Genetik, Berlin: Chalkone unseres Departments zeigten in Untersuchungen an Hefezellen bei Univ.-Prof. Dr. Michael Breitenbach, Department für Zellbiologie, Universität Salzburg, eine signifikant lebensverlängernde Wirkung im Vergleich zu Resveratrol, dessen lebensverlängernder Effekt literaturbekannt ist (vgl. 3.1.1). Aufgrund dieser Ergebnisse wurden Substanzen nach Berlin zu Dr. Ralser gesandt, der mit Hilfe dieser Substanzen aufklären möchte, wie Zellen ihre metabolische Homöostase ändern um zelluläre Signale zu übermitteln. Da diese Untersuchungen erst im Laufen sind können, zurzeit noch keine Ergebnisse präsentiert werden (unpublizierte Daten).
- Univ.-Prof. Dr. Ulrich Jäger, Klinische Abteilung für Hämatologie und Hämostaseologie der Medizinischen Universität Wien: Die Wirkung dreier Chalkonderivate - der

Referenzsubstanzen **24**, des Naphthylchalkonderivats **19** sowie des Carboxychalkons **23** - auf Zellen unterschiedlichster Leukämieformen wird zurzeit untersucht. Bei guten Ergebnissen soll im Anschluss daran der Einfluss der wirksamsten Verbindungen auf primäre Zellen von Patienten mit chronischer lymphatischer Leukämie untersucht werden. Auch hier können zum jetzigen Zeitpunkt noch keine Ergebnisse präsentiert werden.

- Univ.-Prof. Dr. Pia Vuorela, Åbo Akademi University, Finland: In Zusammenarbeit mit Univ.-Prof. Vuorela wurde ein Pool an Substanzen (ca. 680) zunächst auf eine mögliche Aktivität gegen *Staphylococcus aureus* im Biofilm getestet. Bei diesen Untersuchungen zeigten Chalkone keine Wirkung (Sandberg et al 2009). Weitere Untersuchungen beschäftigen sich mit Morbus Alzheimer und sind zum jetzigen Zeitpunkt noch im Gange (unpublizierte Daten).

In den folgenden Kapiteln wird zunächst näher auf die zytotoxische Wirkung der Substanzen eingegangen. Weiters wird der Effekt einiger synthetisierter Derivate auf die Effluxpumpe ABCB1 präsentiert sowie die daraus abgeleitete Struktur-Wirkungsbeziehung.

4.1. Untersuchung der Zytotoxizität von Chalkonen

Wie bereits erwähnt wurden in Zusammenarbeit mit dem Department für Pharmakognosie Zytotoxizitätsuntersuchungen der synthetisierten Verbindungen durchgeführt⁵. Dabei wurde zuerst der in Abb. 4-1 dargestellte Optimierungsprozess aufgestellt um ein effektives Vorgehen bei der Suche nach zytotoxischen Substanzen zu erreichen.

⁵ Ich danke Dr. Elke Heiß, Department für Pharmakognosie, Universität Wien, für die Unterstützung beim Erlernen der praktischen Methoden.

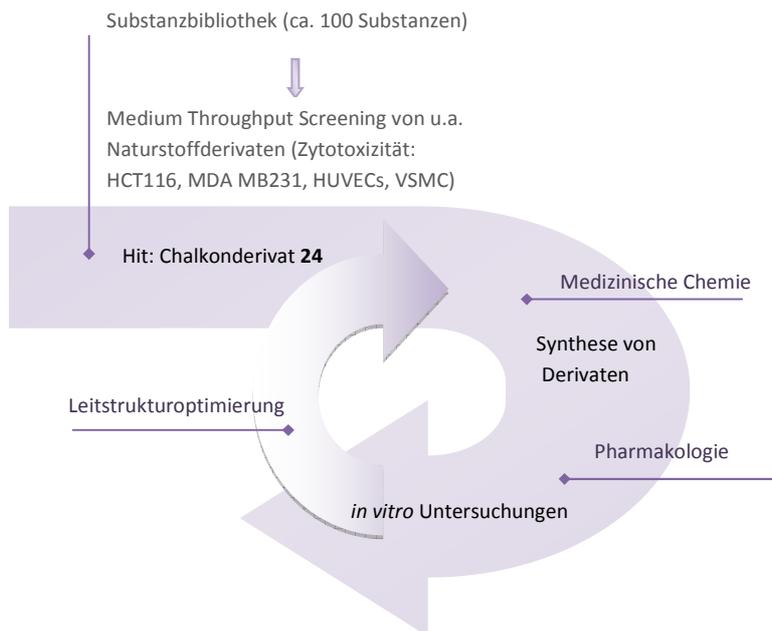
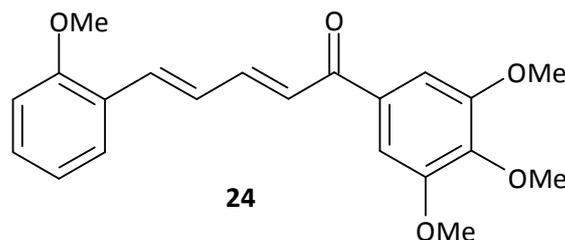


Abb. 4-1 Schematische Darstellung des Leitstrukturoptimierungsprozesses in Bezug auf die Zytotoxizität.

Ausgangspunkt für diese Untersuchungen war ein Screening von circa 100 Substanzen an vier unterschiedlichen Zelltypen (zwei Krebszelllinien (HCT116 (Darm) und MDA MB231 (Brust)) sowie zwei Primärzelltypen (HUVECs (Endothelzellen) und VSMC (glatte Gefäßmuskelzellen)). Dabei konnte unter anderem Verbindung **24** (Tab. 4-1) als Hit identifiziert werden (Altrichter 2007, Bauer 2007, Digles 2007, Füssl 2007). Basierend auf diesen Ergebnissen wurde das vinyloge Chalkon **24** als Lead herangezogen und darauf aufbauend weitere Chalkonderivate hergestellt. Der Prozess sah vor, dass neu synthetisierte Verbindungen parallel zur Synthese getestet wurden um die aus dem Zytotoxizitätsassay erhaltenen Informationen in die Entwicklung und Synthese neuer Verbindungen einfließen zu lassen. Auf diese Weise sollte zielgerichtet eine Verstärkung der Wirkung verglichen mit Verbindung **24** erzielt werden. Im Laufe der pharmakologischen Testung ergab sich die Möglichkeit, einen Teil der Verbindungen nicht nur an Kolonkarzinomzelllinien (HCT116, HT29 bzw. SW480) sondern auch an humanen Endothelzellen (HUVECs) und an einer metastasierenden Melanomzelllinie (518A2) zu untersuchen.



Zelllinie	IC ₅₀ (µM)
HCT116	0,310
MDA MB231	0,630
HUVECs	0,282
VSMC	>100

Tab. 4-1 Leitstruktur **24** und ihre Wirkungen an unterschiedlichen Zelllinien (Kolonkarzinom- (HCT116), Brustkrebs- (MDA MB231), Endothel- (HUVECs) und glatte Muskelzelllinie (VSMC)).

Zu Beginn der Dissertation bestand die Möglichkeit zwölf neue Substanzen sofort nach ihrer Synthese in einem schnellen Screening an Kolonkarzinomzellen (HCT116) und teilweise an humanen Nabelschnurendothelzellen (HUVECs) zu testen. Verbindung **24** stellte dabei die Referenzsubstanz dar (Abb. 4-2). Als erste Testkonzentration wurde 10 µM eingesetzt. Jene Substanzen, die bei dieser Konzentration keine maßgebliche zytotoxische Wirkung zeigten (relativer Zuwachs > 50 %), wurden im Hinblick auf ihre zytotoxische Aktivität als „unwirksam“ deklariert und ihre Testung nicht mehr weiterverfolgt. Die Testbedingungen dieses ersten Screenings waren gleich den nachfolgenden Untersuchungen an SW480 bzw. HT29 Kolonkarzinomzellen. Die Substanzen wurden in DMSO gelöst, wobei die Endkonzentration an DMSO im Zellversuch 0,5 % nicht überschritt. Bei dieser Konzentration des Lösungsmittels konnte kein Effekt auf die Zellproliferation beobachtet werden. Die Inkubationszeit betrug bei Kolonkarzinomzellen 24 Stunden, bei Melanom- und Endothelzellen 48 Stunden.

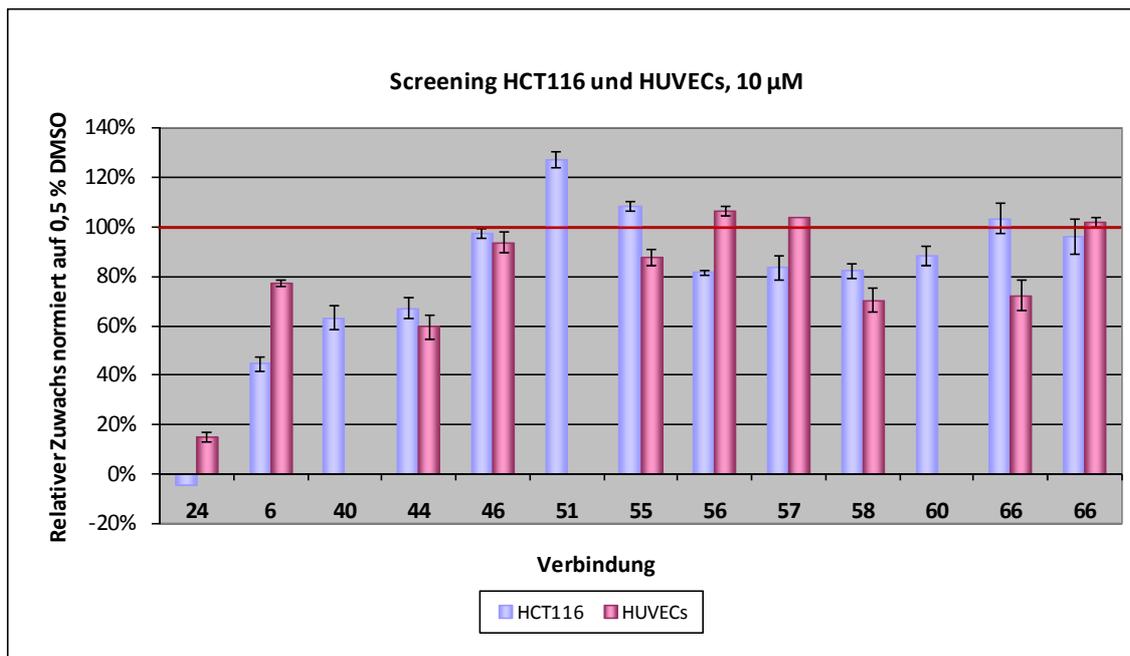
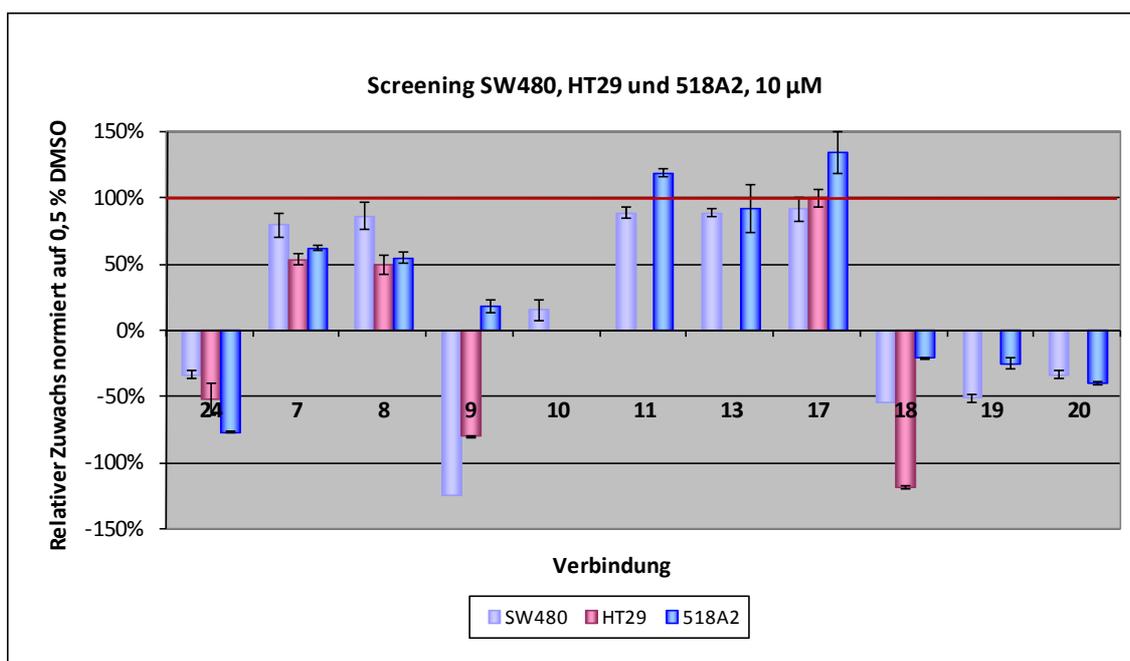


Abb. 4-2 Ergebnis des ersten Screenings an einer Kolonkarzinomzelllinie (HCT116) und an humanen Endothelzellen (HUVECs). Verbindung **24** diente als Referenzsubstanz, Verbindung **40**, **51** und **60** wurden nicht an HUVECs getestet. Testkonzentration 10 μ M, n=3. Werte sind auf 0,5 % DMSO (100 %, rote Linie) normiert.

Alle weiteren neu synthetisierten Substanzen wurden an einer bzw. zwei Kolonkarzinomzelllinien (SW480, HT29) sowie teilweise an einer Melanomzelllinie (518A2) in Triplikaten untersucht. Eine Zusammenfassung der Ergebnisse dieser Untersuchungen ist in Abb. 4-3 ersichtlich.



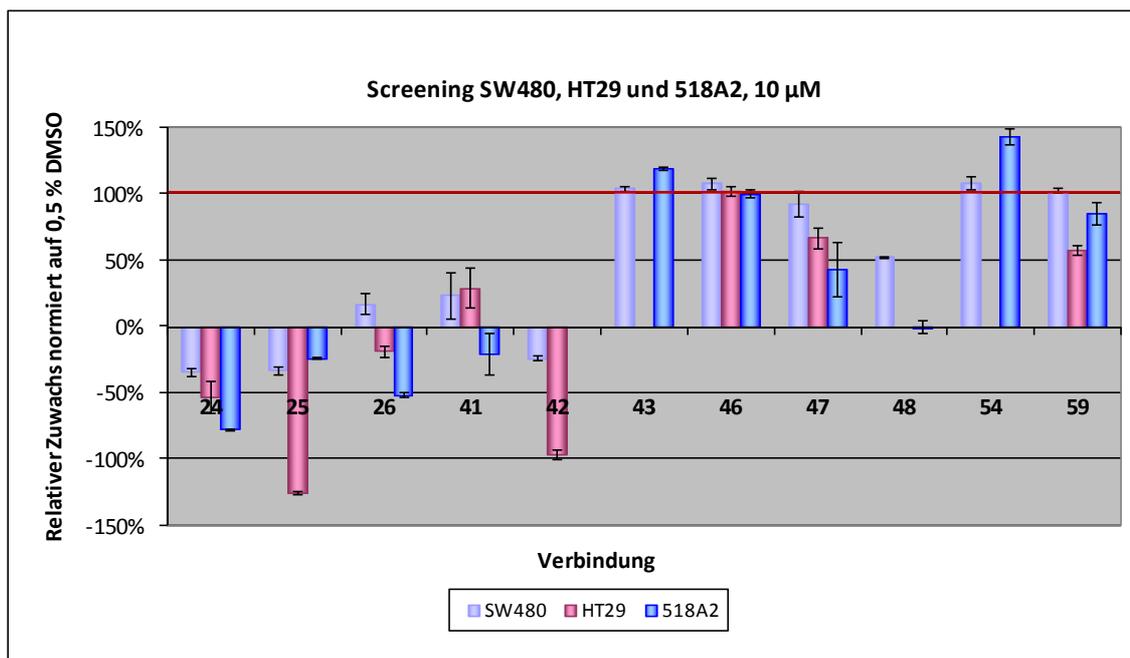
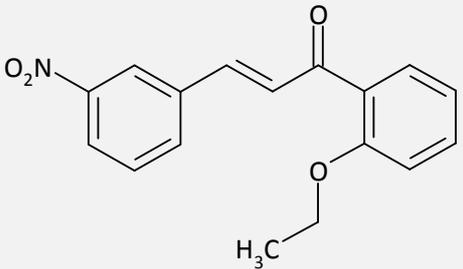
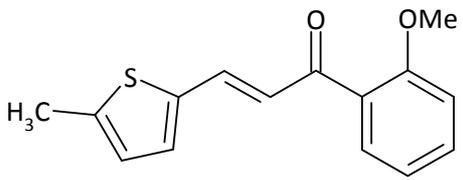
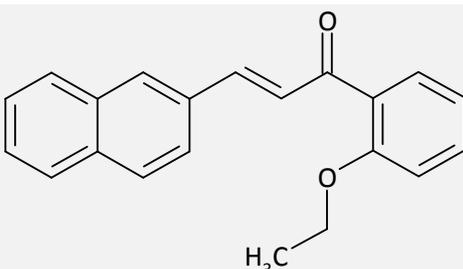
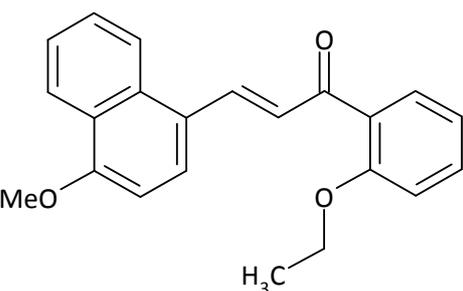
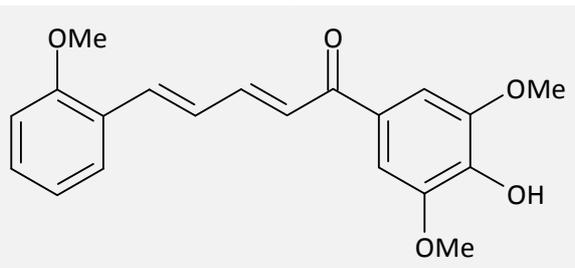
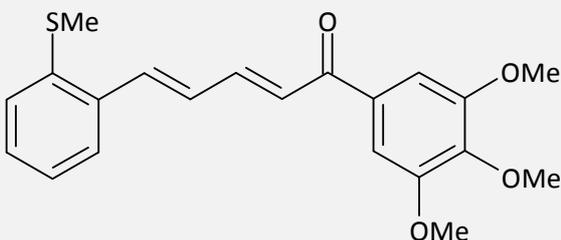
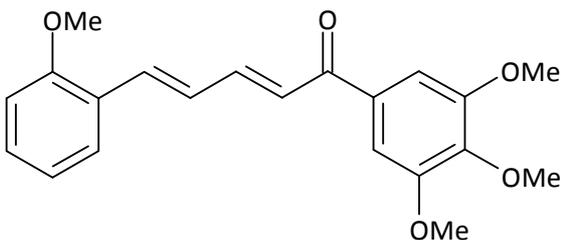


Abb. 4-3 Ergebnis des Screenings an SW480 und teilweise HT29 und 518A2 Zelllinie. Testkonzentration 10 μ M, n=3. Werte sind auf 0,5 % DMSO (100 %, rote Linie) normiert. Das Chalkonderivat **24** diente als Referenz.

Die durch diese Methode erhaltenen Daten beeinflussten sehr stark die Darstellung neuer Derivate im Sinne einer leitstrukturoptimierten Synthese (vgl. Abb. 4-1). Von den wirksamsten Verbindungen (relativer Zuwachs < 50 % bei 10 μ M) wurde die IC_{50} bestimmt. Darunter versteht man jene Konzentration einer Verbindung, bei der die relative Wachstumsrate einer Zellpopulation um 50 % verringert ist. Dazu wurden in einer Verdünnungsreihe jeweils drei bis fünf Konzentrationen der Testsubstanzen hergestellt. Die in Tab. 4-2 angeführten Werte sind die Mittelwerte aus drei unabhängigen Experimenten. Pro Experiment und Substanz wurden drei Messreihen durchgeführt.

Verbindung	SW480	HT29	518A2
	IC_{50} (μ M)		
<p style="text-align: center;">9</p>	1,583 $\pm 0,273$	1,832 $\pm 0,369$	1,098 $\pm 0,276$

Verbindung	SW480	HT29	518A2
	IC ₅₀ (μM)		
 <p>10</p>	5,120 ± 1,58	n.b.	2,232 ± 1,32
 <p>18</p>	3,432 ± 0,20	3,024 ± 1,03	1,349 ± 0,26
 <p>19</p>	0,034 ± 0,01	n.b.	0,042 ± 0,02
 <p>20</p>	1,383 ± 0,25	n.b.	0,891 ± 0,14
 <p>25</p>	2,675 ± 0,08	5,789 ± 1,33	2,753 ± 1,76

Verbindung	SW480	HT29	518A2
	IC ₅₀ (µM)		
 <p style="text-align: center;">42</p>	0,256 ± 0,05	0,244 ± 0,12	0,162 ± 0,01
 <p style="text-align: center;">24</p>	0,522 ± 0,22	0,540 ± 0,16	0,152 ± 0,04

Tab. 4-2 IC₅₀-Werte in µM und Strukturformeln der durch das Screening als wirksam eingestuft Verbindungen. Verbindung **24** diente als Bezugssubstanz. Die wirksamsten Chalkonderivate sind in rot hervorgehoben. n=3; n.b.: nicht bestimmt.

Im nächsten Kapitel soll das Prinzip der Leitstrukturoptimierung am Beispiel des am stärksten wirkenden Chalkonderivates **19** näher erläutert werden.

4.1.1. Leitstrukturoptimierung

Wie bereits erwähnt wurde zum Auffinden zytotoxischer Chalkonderivate das Prinzip der Leitstrukturoptimierung angewandt. Dies war dadurch möglich, dass sich das Chalkonderivat **24** in einem Screening bereits zu Beginn dieser Dissertation als sehr zytotoxisch gegenüber unterschiedlichen Zelltypen zeigte (Tab. 4-1). Somit konnte diese Verbindung als Leitstruktur herangezogen werden. Verbindung **24** wurde bei den nachfolgenden Untersuchungen an SW480 und teilweise an HT29 und 518A2 Zelllinien als Referenzverbindung verwendet. Deshalb wurde zuerst die IC₅₀ dieser Verbindung ermittelt (IC₅₀ = 0,522 µM ± 0,22 an SW480). Es war somit das Ziel, eine stärker zytotoxische chalconähnliche Substanz zu synthetisieren. In Abb. 4-5 ist der Ablauf der Leitstrukturoptimierung formelhaft dargestellt.

Die Daten des ersten Screenings an HCT116 Kolonkarzinomzellen (Abb. 4-2) zeigten unter anderem, dass eine aliphatische Überbrückung am Acetophenonteil, eine Hydroxylgruppe bzw.

ein Chloratom am Aromaten oder eine γ -Phenylsubstitution am Spacer zu keiner Wirkungssteigerung führten (Abb. 4-4).

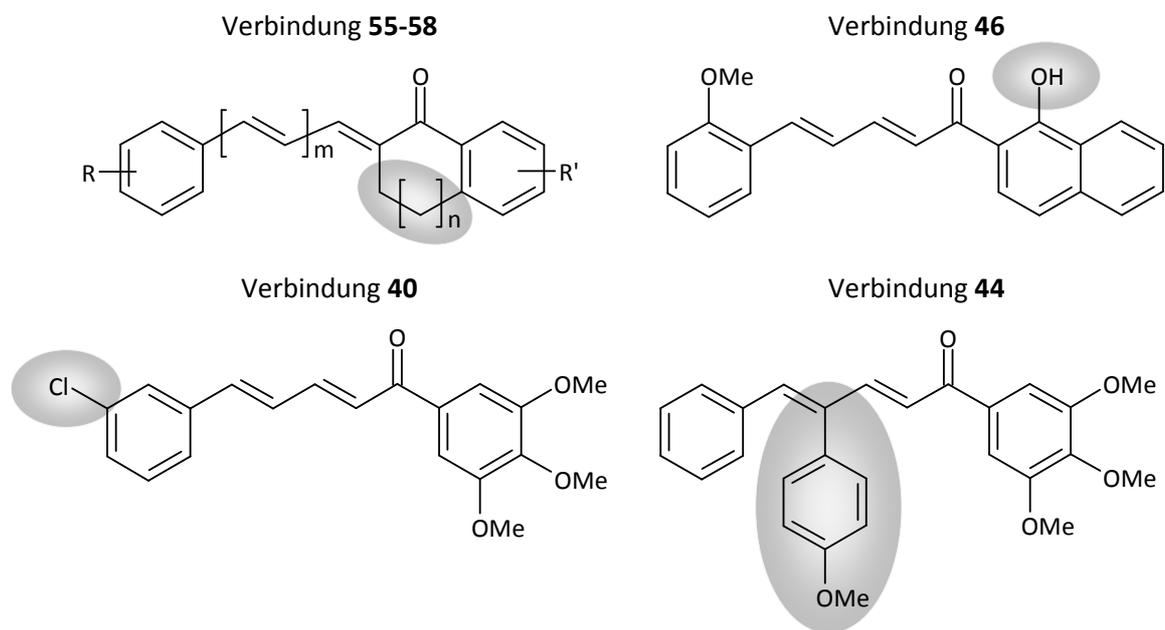


Abb. 4-4 Strukturen von Chalkonderivaten, welche bei einer Konzentration von 10 μ M keine deutliche Hemmung der Zellproliferation (< 50 %) zeigten.

Im nächsten Schritt wurde versucht, die orthoständige Methoxygruppe der Verbindung **24** gegen einen etwas größeren Rest auszutauschen. Es wurde das ortho-Methylthioderivat **42** synthetisiert, welches bereits eine deutliche Proliferationshemmung zeigte. Mit einer orthoständigen Methylthiogruppe auf der Aldehydseite des Chalkons zeigte auch Verbindung **9**, welche ein klassisches Chalkongrundgerüst aufweist, eine gute zytotoxische Wirkung, wenn auch nicht so stark wie sein vinyloges Derivat **42**. Die Wirkung des letzteren war mit jener der Leitstruktur vergleichbar (Abb. 4-5).

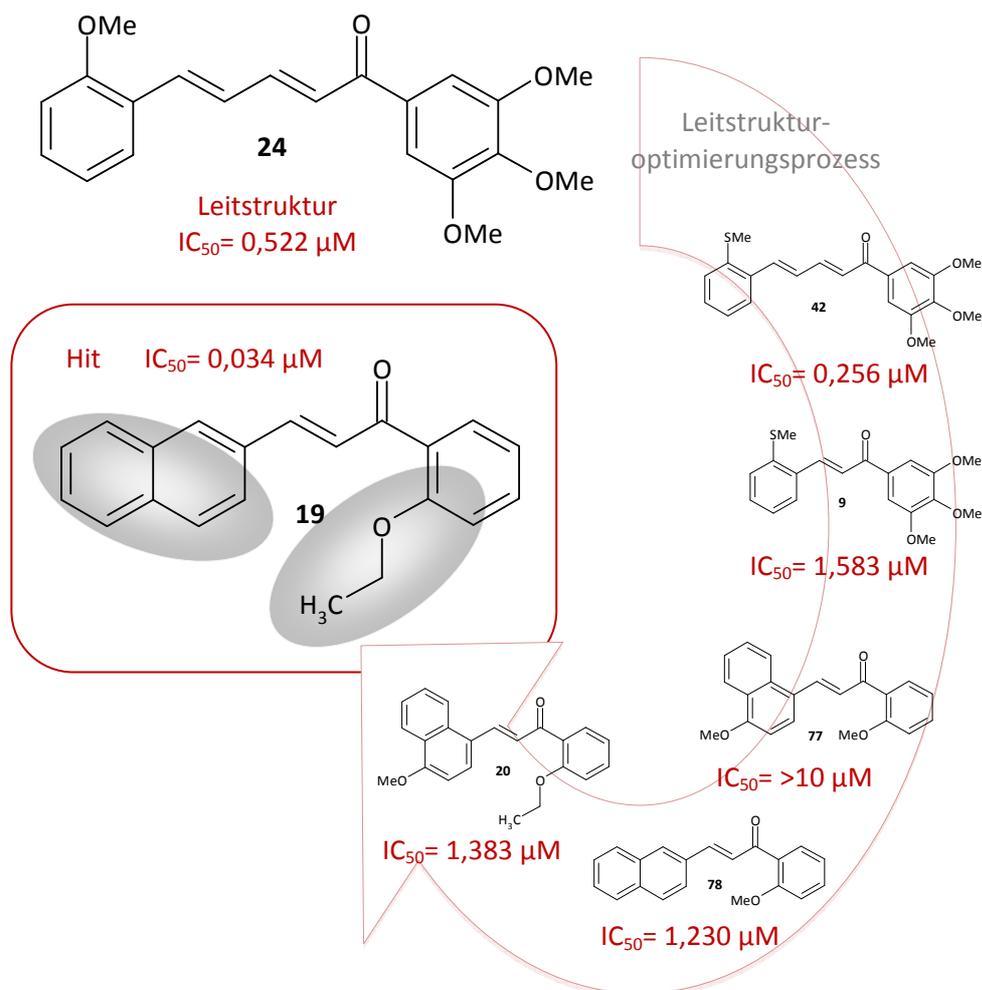


Abb. 4-5 Schematische Darstellung des Leitstrukturoptimierungsprozesses ausgehend von Verbindung **24**, der zum hoch zytotoxischen Chalkonderivat **19** führte. IC_{50} -Werte beziehen sich auf die Kolonkarzinomzelllinie SW480. Die grauen Ellipsen kennzeichnen jene Bereiche, die sich von Verbindung **24** unterscheiden.

Diese Ergebnisse ließen schließen, dass die Größe des Restes auf der Aldehydseite sowie die Länge des Spacers ausschlaggebend für die Wirkung sind. Aus diesem Grund wurden die beiden Naphthylderivate **77** und **78** im Rahmen einer Diplomarbeit synthetisiert (Abb. 4-5) (Digles 2007). Durch Testung dieser beiden Verbindungen an der SW480 Zelllinie wurde ersichtlich, dass das 1-Naphthylderivat **77** kein zytotoxisches Potenzial bei einer Konzentration von $10 \mu M$ besitzt. Im Gegensatz zu dem 2-Naphthylderivat, das eine IC_{50} von $1,23 \pm 0,11 \mu M$ aufwies. Diese Verbindung kann ebenfalls als „überbrücktes Chalkon“ aufgefasst werden. Der Abstand der aromatischen Ringe (Aldehydring – Acetophenonring) ist ähnlich jenem der Leitstruktur **24**. Weitere Änderungen betrafen nun den Acetophenonteil. Bereits bei den beiden Naphthylderivaten **77** und **78** wurde die Trimethoxyteilstruktur gegen einen ortho-Methoxysubstituenten ausgetauscht. Offensichtlich sind auch auf dieser Seite Modifikationen sinnvoll. Ebenso versuchte man, ähnlich dem Vorgehen auf der Aldehydseite, einen größeren

ortho-Substituenten einzuführen. Es wurde nicht der Methylthioether verwendet, sondern ersetzte die ursprüngliche ortho-Methoxygruppe der Verbindung **77** und **78** durch eine Ethoxy-Gruppe. Daraus resultierten die beiden 2-Ethoxynaphthylderivate **19** und **20**. Durch Austausch der Alkoxygruppe an Position 2 des Acetophenonteils erreichte man eine Wirkungssteigerung von $> 10 \mu\text{M}$ (**77**) auf $1,38 \mu\text{M}$ (**20**). Viel eindeutiger ist jedoch die Wirkungssteigerung bei Verbindung **78** und **20** ersichtlich. Das Methoxynaphthylderivat **78** zeigte eine IC_{50} von $1,23 \mu\text{M}$, für das entsprechende Ethoxyderivat konnte allerdings eine IC_{50} von $0,034 \mu\text{M}$ erzielt werden. Eine Energieminimierung des Naphthylderivates **19** mit MOE 2008.10 lieferte eine der Carbonylgruppe abgewandte Anordnung des 2-Ethoxysubstituenten (Abb. 4-6).

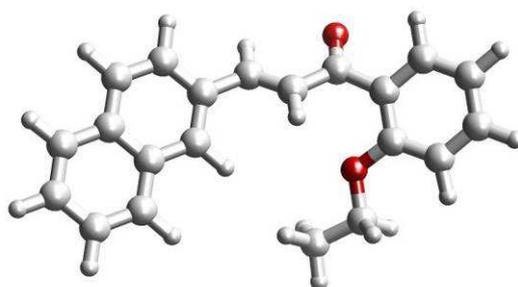


Abb. 4-6 Energieminimierte Struktur des 2-Naphthylchalkons **19**. Die 2-Ethoxygruppe ist der Carbonylgruppe abgewandt (MOE 2008.10).

Durch Auffinden dieses hoch zytotoxischen Chalkonderivates **19** wurde das Ziel, eine Substanz mit höherem zytotoxischen Potenzial als die Leitstruktur **24** zu finden, erreicht.

Im Proliferationsassay wurde das Chalkonderivat **19** in fünf Konzentrationsstufen ($0,0125 \mu\text{M}$; $0,025 \mu\text{M}$; $0,05 \mu\text{M}$; $0,1 \mu\text{M}$ und $0,2 \mu\text{M}$) untersucht und so die in Abb. 4-7 dargestellte Dosis-Wirkungskurve erhalten.

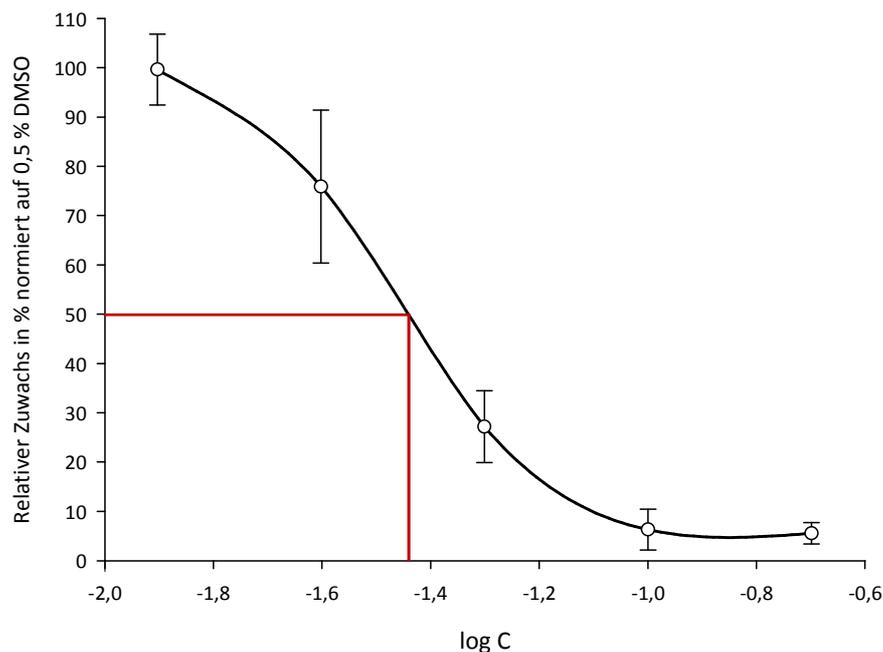


Abb. 4-7 Dosis-Wirkungskurve der Verbindung **19** an der Kolonkarzinomzelllinie SW480. Die rote Linie gibt den IC_{50} -Wert wieder ($0,034 \mu M$)

Nach Testung der Substanzen im Proliferationsassay und Ermittlung der IC_{50} -Werte der wirksamsten Verbindungen wurde der Einfluss der Chalkonderivate **9**, **19** und **42** sowie der Leitstruktur **24** auf den Zellzyklus der SW480 Kolonkarzinomzellen untersucht.

4.1.2. Zellzyklusanalyse

Um mögliche erste Aussagen über den Wirkmechanismus treffen zu können wurde der Einfluss der wirksamsten Substanzen auf den Zellzyklus mittels Durchflusszytometrie durchgeführt. Dazu werden die mit der jeweiligen Testverbindung behandelten Zellen mit Propidiumiodid (PI) einige Stunden inkubiert. PI bindet an die DNA, wodurch diese fluoreszenzmarkiert wird. Die Intensität der Fluoreszenz gibt Aufschluss über den DNA-Gehalt in den Zellen.

Die Ergebnisse aus diesem Versuch wurden in einem Histogramm (Verteilung der Zellen auf die verschiedenen Zellzyklusphasen) dargestellt. Die Verteilung der Zellen, welche mit 0,5 % DMSO behandelt wurden, wurde als normales Verteilungsmuster angenommen. Dabei liegt der Hauptpeak im Histogramm bei 200 und repräsentiert Zellen mit einfachem DNA-Gehalt (2N), welche sich in der G0/G1-Phase des Zellzyklus befinden. Zellen mit doppeltem DNA-Gehalt (4N) werden bei 400 detektiert und befinden sich in der G2/M-Phase. Die Schulter zwischen diesen beiden Peaks wird von Zellen gebildet, welche zurzeit in der S-Phase ihre DNA

verdoppeln. Der SubG1-Bereich stellt Zellen in der Apoptose oder Nekrose dar, die bereits eine fragmentierte DNA beinhalten oder einen geringeren DNA-Anteil aufweisen. Der Bereich nach dem G2/M-Peak ($> 4N$) wird von polyploiden Zellen, also Zellen mit drei- bis vierfachem DNA-Gehalt, oder Zellklumpen gebildet. Normalerweise ist dieser Bereich uninteressant, da sich hier nur ein sehr geringer Anteil der Zellen befindet. Bei einigen Verbindungen wurde dieser Bereich aber in die statistische Auswertung einbezogen, da bemerkt wurde, dass sich ein signifikant höherer Anteil im Vergleich zum normalen Verteilungsmuster in diesem Bereich befindet.

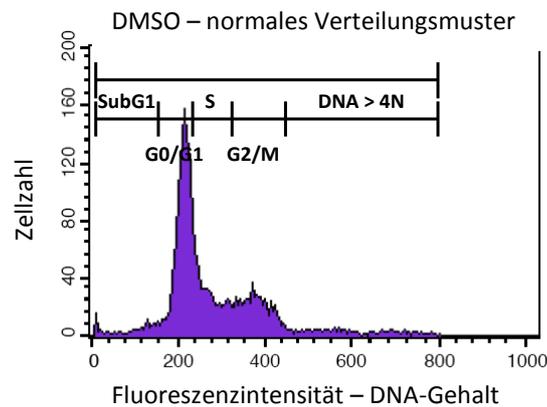


Abb. 4-8 Histogramm eines normalen Verteilungsmusters (0,5 % DMSO) von SW480 Zellen.

Die Peakflächen im Histogramm sind direkt proportional zur Anzahl an Signalen. Dadurch kann der Anteil an Zellen in den jeweiligen Phasen des Zellzyklus bestimmt werden. Durch Vergleich dieser Anteile bei verschiedenen Konzentrationen einer Testsubstanz lässt sich der Einfluss auf den Zellzyklus feststellen.

Im Laufe dieser Arbeit wurde der Einfluss der Chalkonderivate **9**, **19** und **42** sowie der Referenzsubstanz **24** bestimmt. Verbindung **24** bewirkte einen Arrest der Zellen in der G2/M-Phase des Zellzyklus. Dieses Phänomen war ab einer Konzentration von $1 \mu\text{M}$ beobachtbar. Die Zellen akkumulierten im Bereich des G2/M-Peaks. Weiters war beobachtbar, dass der Bereich jenseits des G2/M-Peaks ebenfalls ab einer Konzentration von $1 \mu\text{M}$ stärker ausgeprägt war als bei einem normalen Verteilungsmuster. Dies deutete darauf hin, dass Zellen mit einem DNA-Satz $> 4N$ vorhanden waren. Die Änderungen der G0/G1- und S-Phase ließen sich auf die massive Umverteilung der Zellen in die beiden letzten Phasen erklären. Die erhöhte Akkumulation im G2/M- und im nachfolgenden Bereich deutete auf eine mögliche Hemmung der Zellteilung nach DNA-Replikation hin (Abb. 4-9).

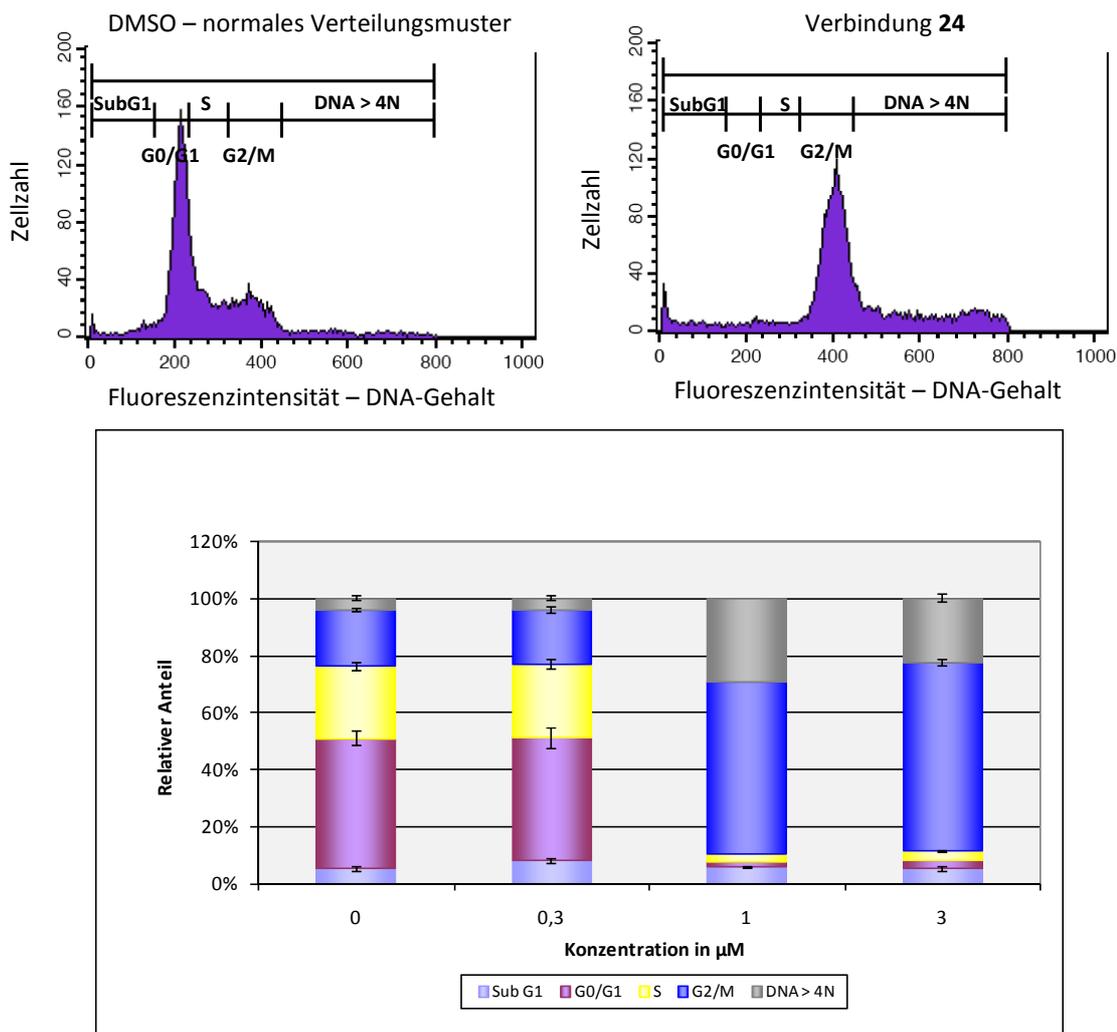


Abb. 4-9 Histogramme der Zellzyklusanalyse DMSO-behandelter Zellen (links) und mit 1 μM der Verbindung **24** (rechts). Ergebnis der Zellzyklusanalyse an SW480 Zellen behandelt mit 0 μM (DMSO-Kontrolle), 0,3 μM , 1 μM und 3 μM Verbindung **24**.

Die beiden Chalkonderivate **9** und **42** unterscheiden sich nur einzig und allein in der Länge des Spacers. Verbindung **42** weist eine Doppelbindung mehr auf. Ihr Einfluss auf den Zellzyklus ist ebenfalls vergleichbar. Das Derivat **42** wurde in den Konzentrationen 0,1 μM , 0,3 μM und 1 μM untersucht, Substanz **9** in 0,4 μM , 1,3 μM und 4 μM . Die Konzentrationsschritte ergaben sich aus den unterschiedlichen IC_{50} -Werten. Das Propenonderivat **9** zeigte einen Einfluss auf den Zellzyklus ab einer Konzentration von 4 μM , das Pentdienonderivat **42** bereits bei 1 μM . Bei Verbindung **9** ging der Bereich jenseits der G2/M-Phase nicht in die Auswertung ein, da keine Veränderung in diesem Bereich beobachtbar war. Aus Abb. 4-10 wird deutlich, dass es bei Verbindung **9** zu einer Akkumulation der Zellen in der G2/M-Phase kommt, ähnlich der Referenzsubstanz **24**.

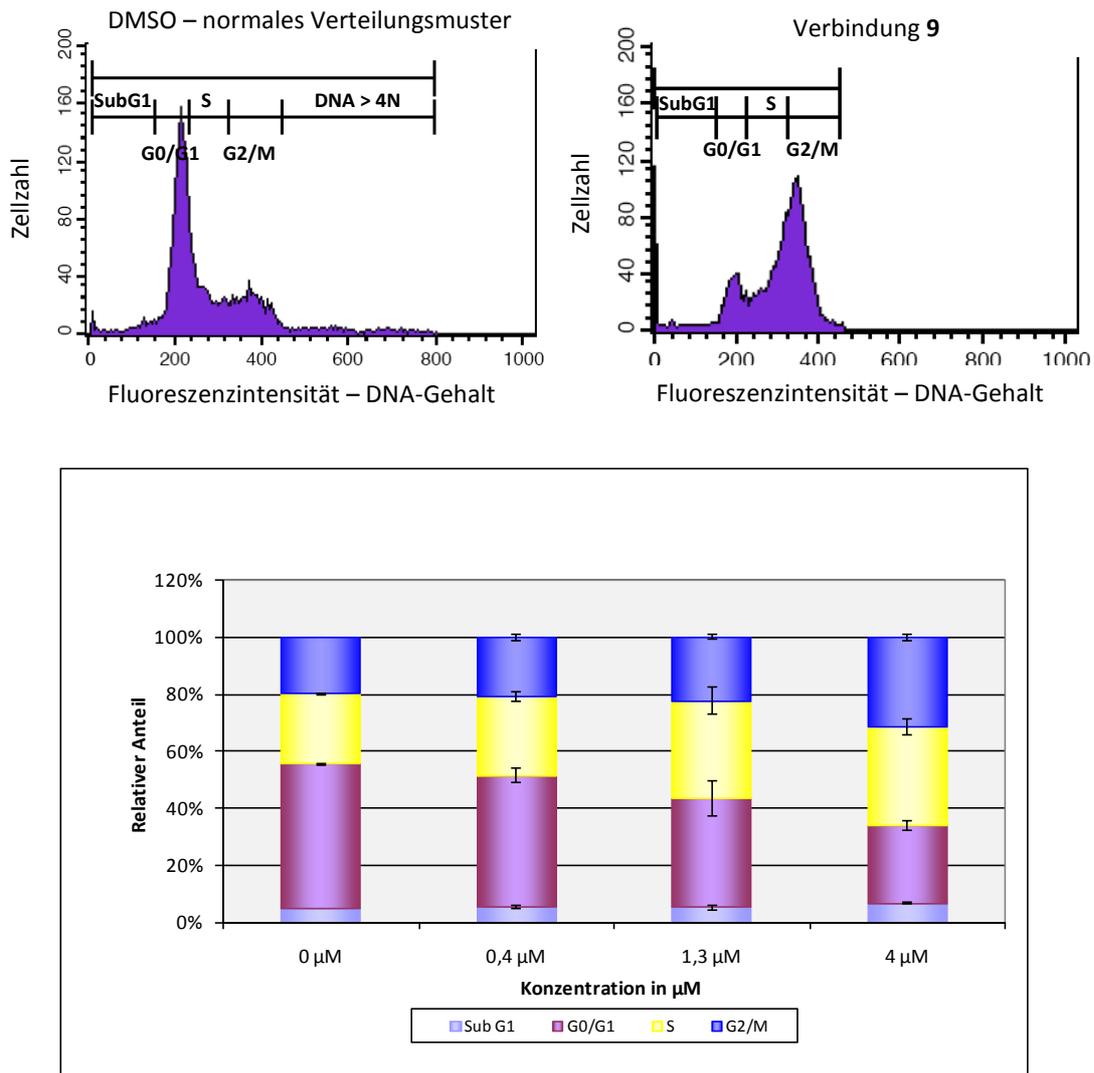


Abb. 4-10 Histogramme der Zellzyklusanalyse DMSO-behandelter Zellen (links) und mit 4 μM der Verbindung **9** (rechts). Ergebnis der Zellzyklusanalyse an SW480 Zellen behandelt mit 0 μM (DMSO-Kontrolle), 0,4 μM , 1,3 μM und 4 μM Verbindung **9**.

Das vinyloge Chalkonderivat **42** zeigte bereits bei 1 μM eine signifikante Veränderung des Anteils an Zellen in der SubG1- und post G2/M-Phase (Erhöhung) sowie dem G0/G1-Bereich (Erniedrigung) (Abb. 4-11).

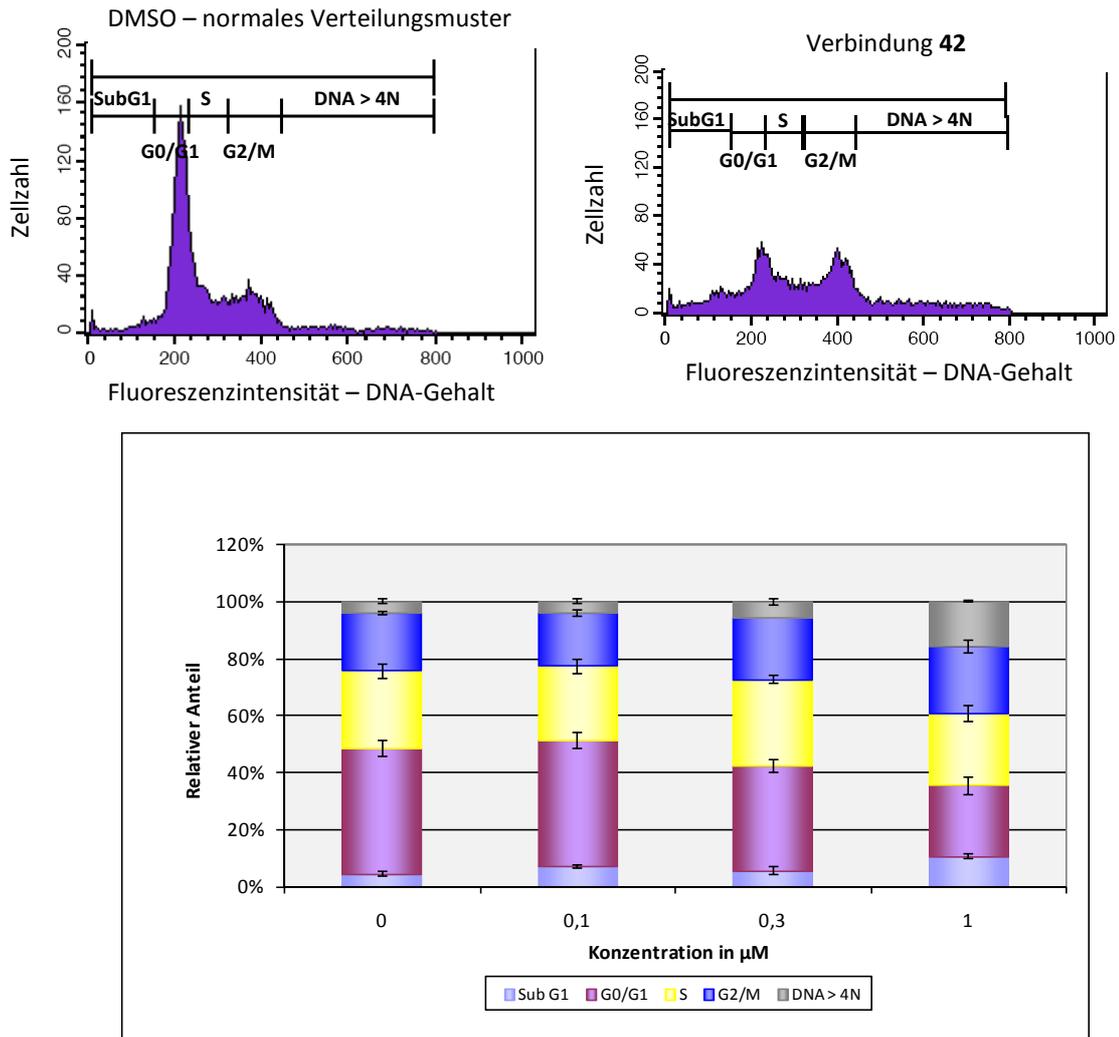


Abb. 4-11 Histogramme der Zellzyklusanalyse DMSO-behandelter Zellen (links) und mit 1 µM der Verbindung **42** (rechts). Ergebnis der Zellzyklusanalyse an SW480 Zellen behandelt mit 0 µM (DMSO-Kontrolle), 0,1 µM, 0,3 µM und 1 µM Verbindung **42**.

Das Naphthylderivat **19** zeigte bereits ab einer Konzentration von 0,1 µM eine Beeinflussung des Zellzyklus. Es wurde der Anteil der Zellen mit einem DNA-Gehalt > 4N sowie jener der Zellen in der G2/M-Phase signifikant erhöht. Die erhöhte Anzahl an Zellen im SubG1-Bereich ist ein Hinweis, dass die Substanz einen apoptoseinduzierenden Effekt auf die Zellen ausübt und auf diese Weise ihre stark zytotoxische Wirkung vermittelt (Abb. 4-12). Aufgrund des sehr niedrigen IC₅₀-Wertes (0,034 µM) sowie der interessanten Auswirkungen auf den Zellzyklus wird diese Substanz noch weiter auf ihren Wirkmechanismus hin untersucht. Es besteht bereits eine Kooperation mit Univ.-Prof. Dr. Ulrich Jäger, Klinische Abteilung für Hämatologie und Hämostaseologie der Medizinischen Universität Wien. Dabei wird zunächst die zytotoxische Wirkung der Substanz auf Zellen der unterschiedlichsten Leukämieformen untersucht und im Anschluss der Einfluss des Naphthylchalkons u.a. auf primäre Zellen von Patienten mit

chronischer lymphatischer Leukämie. Leider reichen diese weiterführenden Untersuchungen über den Rahmen dieser Dissertation hinaus.

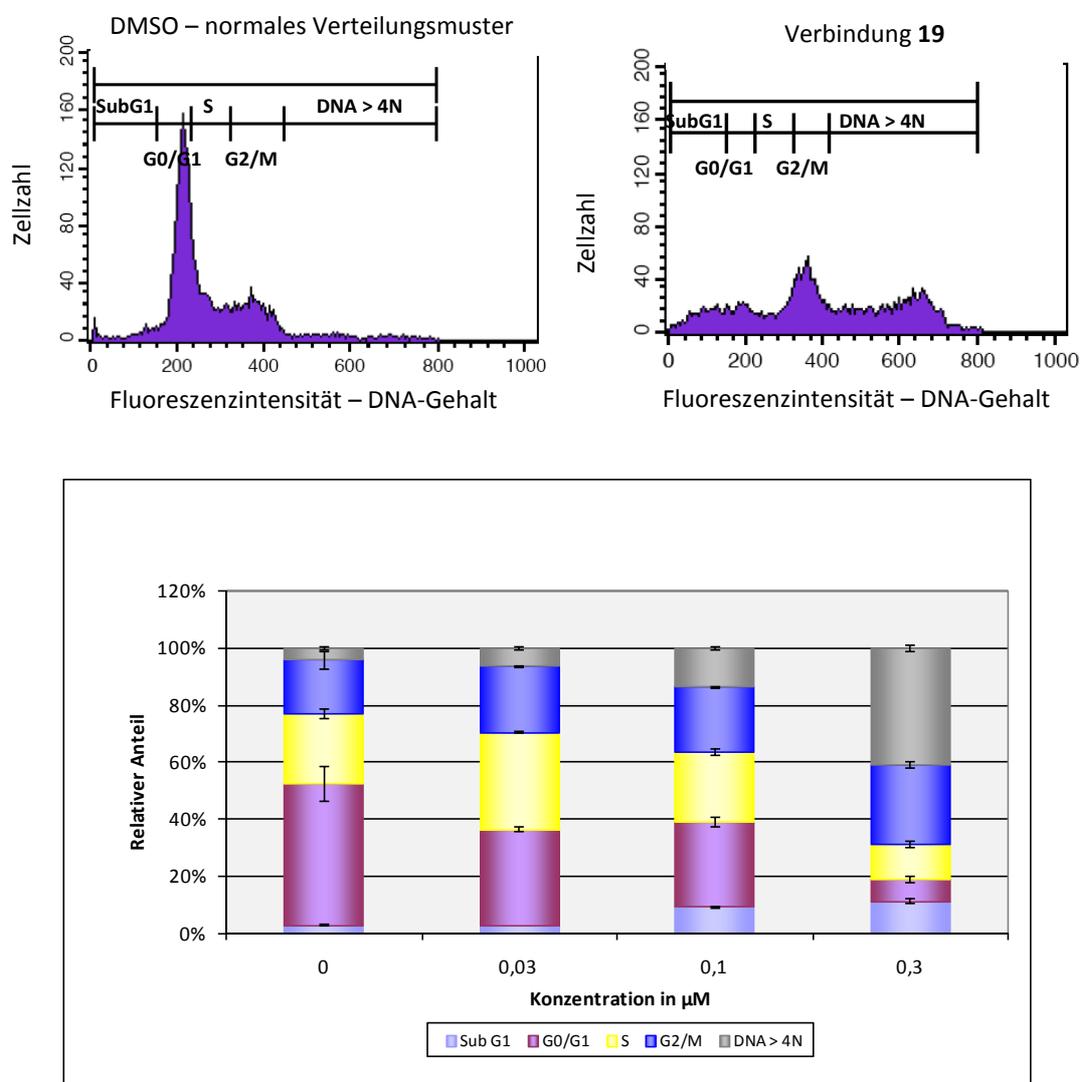


Abb. 4-12 Histogramme der Zellzyklusanalyse DMSO-behandelter Zellen (links) und mit 0,3 µM der Verbindung **19** (rechts). Ergebnis der Zellzyklusanalyse an SW480 Zellen behandelt mit 0 µM (DMSO-Kontrolle), 0,03 µM, 0,1 µM und 0,3 µM Verbindung **19**.

Ziel der vorliegenden Arbeit war es eine Diarylverbindung vom Typ der Chalkone zu finden, welche eine stärker zytotoxische Wirkung zeigte als die Ausgangsverbindung **24**. Zellzyklusanalysen sollten danach erste Hinweise auf den Wirkmechanismus geben. Das Naphthylchalkonderivat mit o-Ethoxygruppe zeigte eine um das 16-fache erhöhte Zytotoxizität auf die Kolonkarzinomzelllinie SW480 im Vergleich zur Leitstruktur. Eine Zellzyklusanalyse weist darauf hin, dass die zytotoxische Eigenschaft von Verbindung **19** über eine Hemmung der Zellteilung und Apoptoseinduktion vermittelt werden könnte.

4.1.3. Diskussion

Ein Großteil der im Rahmen der vorliegenden Dissertation synthetisierten konjugierten Diarylketonverbindungen wurde hinsichtlich ihrer zytotoxischen Aktivität *in vitro* auf Kolonkarzinomzellen getestet. Dabei wurde eine Reihe von Verbindungen mit hohem zytotoxischen Potenzial synthetisiert. Für die bereits am Markt befindlichen und u.a. zur Therapie des Kolonkarzinoms eingesetzten Substanzen Oxaliplatin und 5-Fluorouracil beschreibt die Literatur IC_{50} -Werte im Bereich von 1,9 bzw. 6,7 μM (Fujie et al 2005, Guichard et al 2008). Die hier beschriebenen Verbindungen weisen IC_{50} -Werte im zwei- bis dreistelligen nanomolaren Bereich auf. Den stärksten Vertreter dieser Serie stellt das 2-Naphthylderivat **19** mit einem IC_{50} -Wert von 0,034 μM dar. Diese Wirkung entspricht einer um mehr als das 50-fachen Steigerung des zytotoxischen Potenzials im Vergleich zu Oxaliplatin.

Die Länge der Spacer der als Zytotoxine dargestellten Verbindungen variierte zwischen jener des Curcumins und der Chalkone. Dabei zeigte sich, dass eine ungesättigte C-5 Kette mit Carbonylgruppe in 1 einen idealen Abstand der beiden Arylringe darstellte:

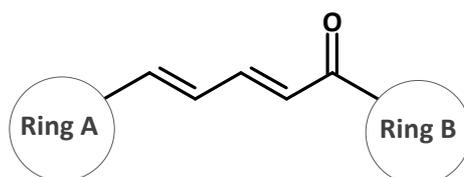


Abb. 4-13 Eine ungesättigte C-5 Kette mit Carbonylgruppe in Position 1 stellt einen idealen Abstand der beiden Ringe bezogen auf die zytotoxische Aktivität der Verbindungen dar.

Änderungen am Spacer wie zum Beispiel Epoxidierung, Bromierung oder Hydrierung der Doppelbindung klassischer Chalkone führten zu einer drastischen Verschlechterung der Chalkonaktivität mit IC_{50} -Werten $> 60 \mu\text{M}$. Wird hingegen ein Pyrazolkern zwischen den beiden aromatischen Ringen eingefügt, steigt das zytotoxische Potenzial der Verbindungen wieder an (ca. 1 μM) (Bhat et al 2005).

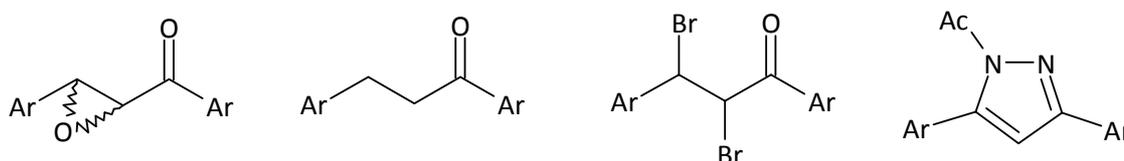


Abb. 4-14 Beispiele für Änderungen am Spacer von Chalkonderivaten (Bhat et al 2005).

Eine Überbrückung der α,β -ständigen Doppelbindung im Spacer durch einen Thiophenring wurde hingegen sehr gut toleriert mit zytotoxischer Wirkung dieser Derivate im dreistelligen Nanomolbereich (Romagnoli et al 2008). Durch Inkorporierung des Thiophens in den Spacer wurde wiederum ein Abstand von fünf C-Atomen erhalten.

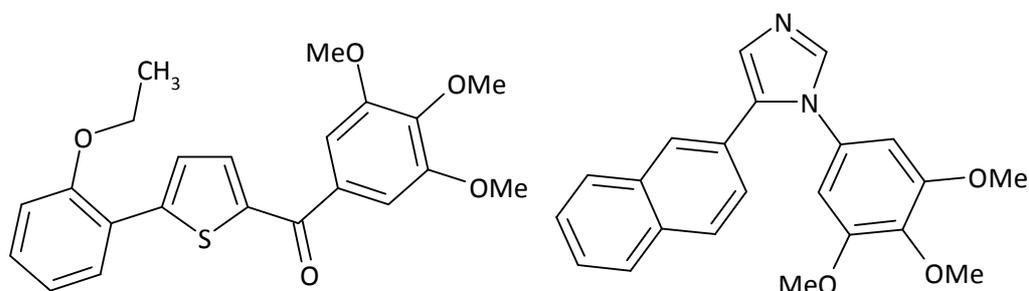


Abb. 4-15 Beispiel eines zytotoxisch aktiven Chalkonderivates mit Thiophenbrücke im Spacer (Romagnoli et al 2008) und eines 1,5-disubstituierten Imidazols mit 2-Naphthylrest (Bellina et al 2006).

Dieser Abstand fand sich auch bei der hochaktiven Verbindung **19** mit Hilfe des Naphthylrestes. Der erste Ring dieser Teilstruktur stellt dabei eine zusätzliche Stabilisierung des Spacers dar. Bellina und Kollegen beschrieben 2006 1,5-Diarylimidazole mit 2-Naphthylteilstruktur als äußerst potente antikanzerogene Verbindungen.

Es ist bekannt, dass Chalkone ihre zytotoxische Wirkung über eine Hemmung der Tubulinpolymerisation ausüben, wodurch es zu Hindernissen in der Mitose und in weiterer Folge zu einem G2/M-Arrest kommt (Lawrence et McGown 2005). Bei den in dieser Arbeit untersuchten Chalkonderivaten konnte ebenfalls ein G2/M-Arrest festgestellt werden, was möglicherweise auf eine Beeinträchtigung des Zytoskeletts zurückzuführen ist. Ob die beobachtete Ausbildung von Zellen mit einem DNA-Satz $> 4N$ ebenfalls auf diese Wirkung zurückzuführen ist, kann zurzeit noch nicht ausreichend beurteilt werden. Der Wirkmechanismus der Chalkone ist sehr ähnlich jenem des Combretastatins A-4, eines in der afrikanischen Buschweide vorkommenden Z-Stilbens, mit sehr hohem zytotoxischen Potenzial (Pettit et al 1987, Bellina et al 2006).

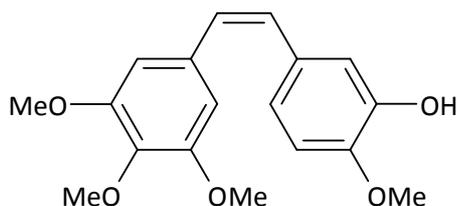


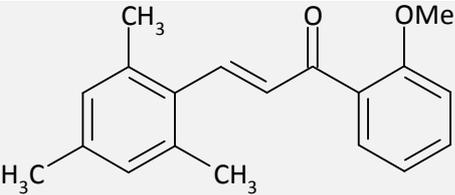
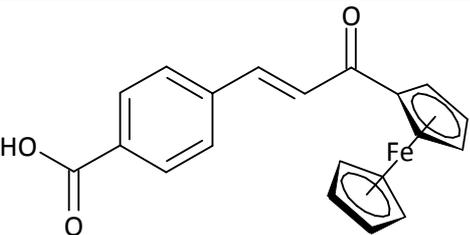
Abb. 4-16 Combretastatin A-4

Die 3,4,5-Trimethoxyphenyleinheit des Combretastatins A-4 erwies sich auch bei Chalkonen als sehr potentes Strukturmerkmal. Nicht nur in der vorliegenden Arbeit, sondern auch in der Literatur finden sich sehr häufig Trimethoxyphenylchalkone unter den wirksamsten Verbindungen in Bezug auf eine zytotoxische Wirkung (Dimmock et al 2005, Romagnoli et al 2008, Das et al 2009, Schobert et al 2009). Dieses Strukturmotiv gilt als erforderlich für eine zytotoxische Wirkung. So zeigen zum Beispiel auch 1,5-diarylierte Imidazole mit einem in 3,4,5-Position methoxylierten Phenylring einen starken zytotoxischen Effekt auf unterschiedliche humane Krebszelllinien (Bellina et al 2006). Der in dieser Arbeit vorgestellte Leitstrukturoptimierungsprozess ging ebenfalls von einer Trimethoxyphenylverbindung (Leitstruktur **24**) aus. Es konnte aber gezeigt werden, dass ein 2-Ethoxyphenylrest anstelle eines 3,4,5-trimethoxysubstituierten Aromaten stark verbesserte zytotoxische Ergebnisse lieferte. Lorenzo und Kollegen beschrieben 2008 die Synthese von Adamantylchalkonen mit unterschiedlichen Alkoxygruppen in der 2-Position des Acetophenonteiils. Jene Derivate mit Butoxy- bzw. Benzyloxyresten waren am stärksten wirksam und zeigten antikanzerogene Aktivität im dreistelligen nanomolaren Bereich. Es wird daher vermutet, dass ein in 2-Position mit einer Alkoxygruppe substituierter Acetophenonteil eines Chalkons eine mögliche und eventuell wirksamere Alternative zum 3,4,5-Trimethoxyphenylmuster darstellt. Um diese Hypothese zu überprüfen bieten sich daher weitere Untersuchungen von Chalkonen mit unterschiedlichen 2-alkoxylierten Phenylringen an. Da Derivate dieses Typs zum jetzigen Zeitpunkt noch nicht sehr weit in der Literatur verbreitet sind, eröffnet sich hier erneut eine sehr interessante Herausforderung im Bereich der medizinisch-pharmazeutischen Chemie auf der Suche nach antikanzerogen wirkenden Verbindungen. In näherer Zukunft steht daher die Patentierung dieser Substanzklasse an.

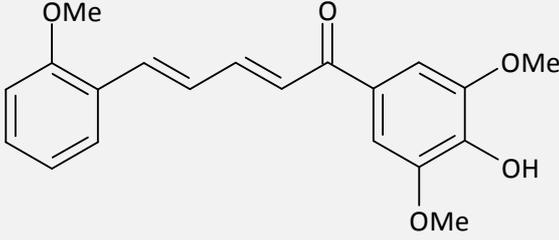
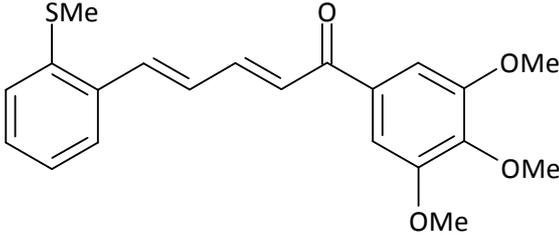
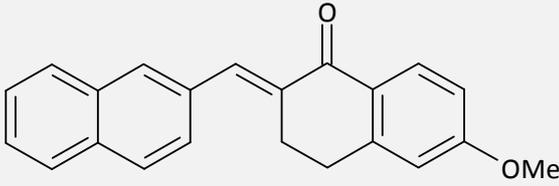
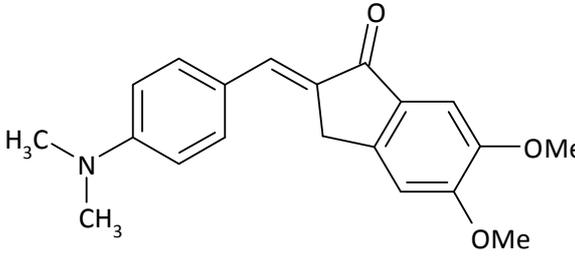
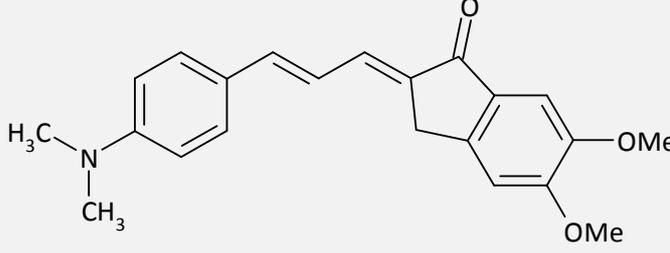
4.2. Wirkung von Chalkonderivaten auf ABCB1 (P-glykoprotein)

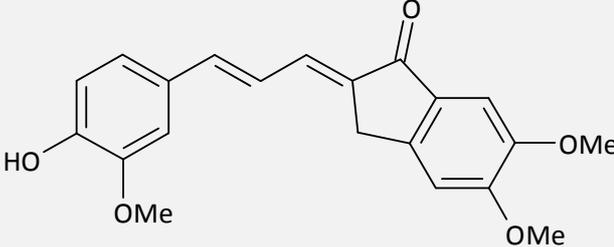
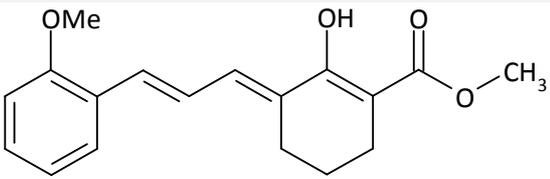
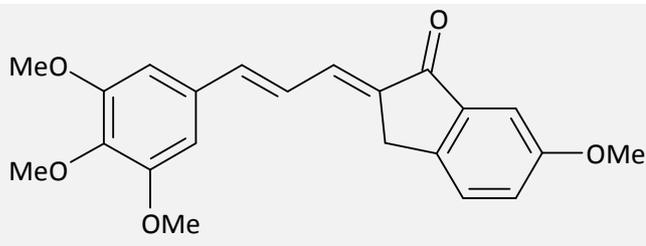
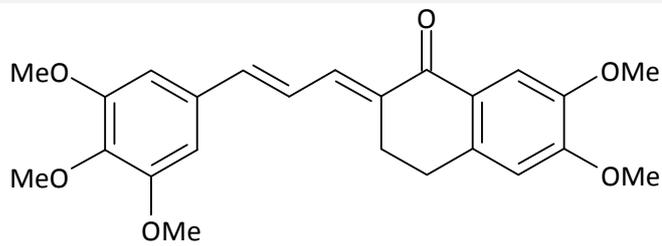
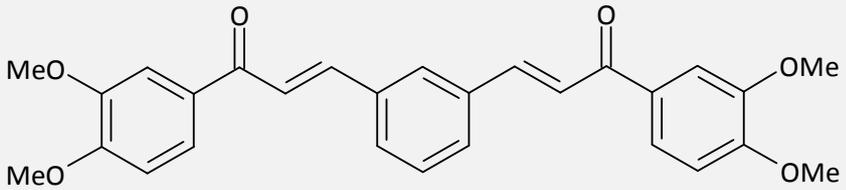
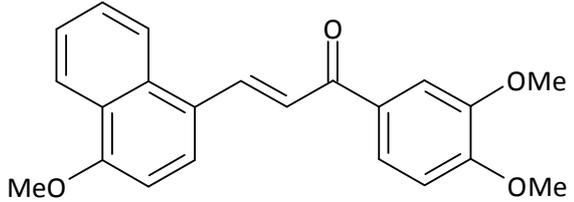
Wie bereits eingangs erwähnt, wurde 2008 die Wirkung von Chalkonen als „BCRP-reversing agents“ (breast cancer resistance protein) (Han et al 2008) erkannt. Chalkone haben Einfluss auf sogenannte Effluxpumpen, zu denen u.a. auch der ABC-Transporter ABCB1 (P-glykoprotein, Pgp) zählt. Durch Ausbildung und Überexprimierung dieser Pumpen an der Zelloberfläche von z.B. Tumorzellen erlangen diese eine Resistenz gegenüber einer medikamentösen Behandlung. Daher hat die Suche nach Substanzen, die einen hemmenden Einfluss auf diese Effluxpumpen zeigen, große Bedeutung. Mit Hilfe derartiger Substanzen wäre es möglich, eine Tumorzelle wieder einer medikamentösen Behandlung zugänglich zu machen.

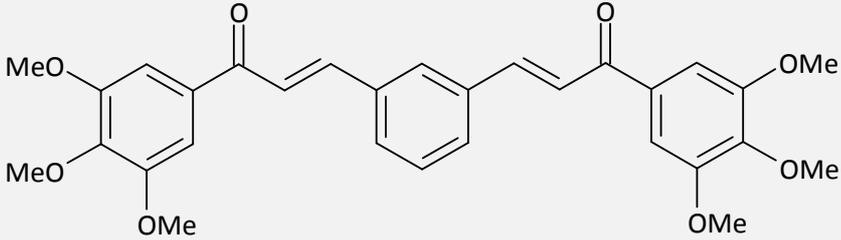
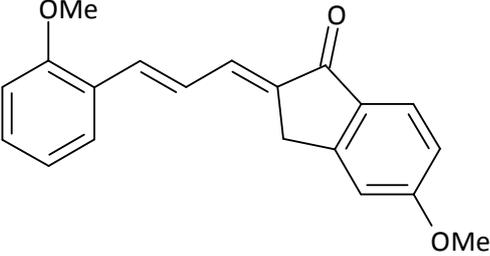
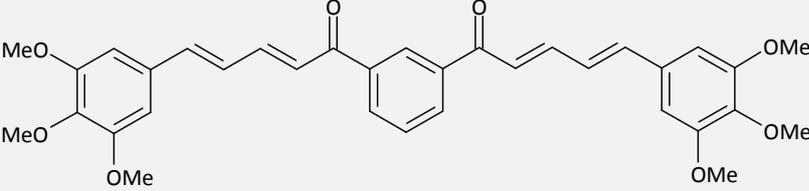
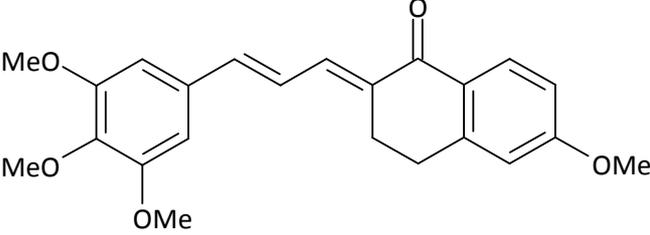
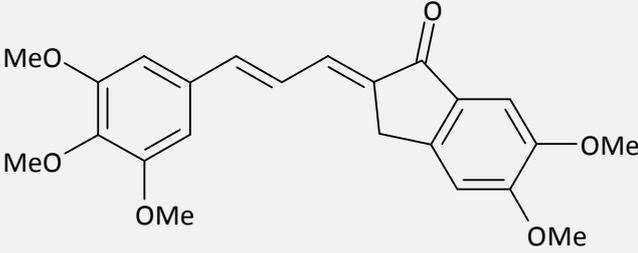
Aus diesem Grund wurden 20 unterschiedliche Chalkonderivate auf ihre Wirkung an ABCB1 (Pgp) untersucht⁶. Dabei wurden nicht nur Chalkonderivate, welche im Rahmen dieser Dissertation dargestellt wurden, getestet, sondern auch Derivate, welche während zweier Diplomarbeiten synthetisiert wurden (Bauer 2007, Digles 2007). Eine Übersicht der getesteten Verbindungen samt ihrer IC₅₀-Werte in µM sowie den logarithmischen IC₅₀-Werten, die für die nachfolgende QSAR-Studie benötigt wurden, liefert Tab. 4-3.

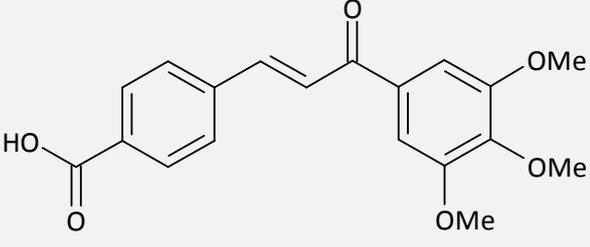
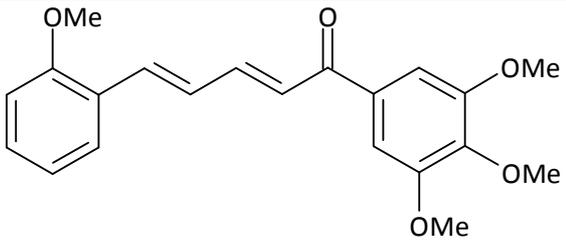
Verbindung	IC ₅₀ (µM)	log(1/IC ₅₀)
 <p style="text-align: center;">7</p>	8,45 ± 1,51	5,07
 <p style="text-align: center;">17</p>	108 ± 8,38	3,97

⁶ Ich danke Univ.-Prof. Dr. Peter Chiba und seiner Mitarbeiterin Zahida Parveen, Institut für Medizinische Chemie, Zentrum für Physiologie und Pathophysiologie, Medizinische Universität Wien, für die Untersuchung der Substanzen auf ihre Pgp-Wirkung.

Verbindung	IC ₅₀ (μM)	log(1/IC ₅₀)
 25	12,0 ± 0,72	4,92
 42	0,862 ± 0,03	6,06
 55	3,57 ± 0,33	5,45
 56	0,134 ± 0,07	6,87
 57	0,043 ± 0,01	7,37

Verbindung	IC ₅₀ (μM)	log(1/IC ₅₀)
 58	1,360 ± 1,14	5,87
 59	20,3 ± 17,90	4,69
 79	0,027 ± 1,14	7,57
 80	0,042 ± 0,15	7,38
 81	0,137 ± 0,06	6,86
 82	2,76 ± 0,10	5,56

Verbindung	IC ₅₀ (μM)	log(1/IC ₅₀)
 83	0,066 ± 0,12	7,18
 84	3,92 ± 0,40	5,41
 85	0,058 ± 0,01	7,24
 86	1,760 ± 0,38	5,75
 87	2,25 ± 2,66	5,68

Verbindung	IC ₅₀ (μM)	log(1/IC ₅₀)
 23	140 ± 5,60	3,85
 24	1,530 ± 2,65	5,82

Tab. 4-3 Übersicht der auf ihre ABCB1-hemmende Wirkung getesteten Chalkonderivate. Die wirksamsten Verbindungen sind rot markiert.

Mit diesem Datensatz wurde nun versucht mit Hilfe verschiedener statistischer Verfahren eine Korrelation zwischen den physikalisch-chemischen Eigenschaften dieser Strukturen und ihren biologischen Aktivitäten aufzustellen.

5. QUANTITATIVE STRUKTUR-WIRKUNGSBEZIEHUNG (QSAR)

Die pharmakologische Wirkung der in Kap. 4.2 vorgestellten Chalkonderivate auf ABCB1 überspannt 3 bis 4 Zehnerpotenzen, sie zeigen einen vergleichbaren Wirkmechanismus und sind strukturell verwandt. Dies sind nötige Voraussetzungen für die Erstellung einer quantitativen Struktur-Wirkungsbeziehung. Dazu wurde zuerst eine Energieminimierung der 20 Strukturen mit Hilfe des Programms MOE (MOE 2008.10) und dem darin implementierten MMFF94x Kraftfeld sowie einem „stochastic search algorithm“ durchgeführt. Im Anschluss daran erfolgte die Berechnung zehn verschiedener physikalisch-chemischer Deskriptoren⁷. Tab. 5-1 gibt einen Überblick über die eingesetzten Deskriptoren und ihre Bezeichnung.

Code	Beschreibung
b_rotN	Anzahl der rotierbaren Bindungen
vsa_hyd	Summe der van der Waals Oberflächen der hydrophoben Atome
logP(o/w)	Logarithmus des Oktanol/Wasser Verteilungskoeffizienten
weight	Molekulargewicht
mr	Molrefraktion
a_acc	Anzahl der Wasserstoffbrückenbindungsakzeptoren
a_don	Anzahl der Wasserstoffbrückenbindungsdonoren
TPSA	Polare Oberfläche
peoe_vsa_hyd	Gesamte hydrophobe van der Waals Oberfläche
vsa_acc	Van der Waals Oberfläche der Wasserstoffbrückenbindungsakzeptoren

Tab. 5-1 Übersicht über die verwendeten Deskriptoren inklusive Beschreibung (nach MOE 2008.10).

Die statistischen Berechnungen wurden mit Hilfe des Statistikprogramms SYSTAT® 9 durchgeführt⁸. Es muss ausdrücklich darauf hingewiesen werden, dass durch die geringe Datenmenge (20 Verbindungen) und die teilweise hohen Standardabweichungen der biologischen Daten (Tab. 4-3) diese Überlegungen mit einem gewissen Vorbehalt getroffen wurden.

⁷ Ich danke Univ.-Prof. Dr. Gerhard Ecker und seiner Mitarbeiterin Ishrat Jabeen für die Unterstützung bei der Auswahl der Deskriptoren sowie für die Einführung in das MOE-Programm.

⁸ Ich danke Univ.-Prof. Dr. Heinz Berner für die Einführung in das SYSTAT®-Programm sowie für die Diskussion der Ergebnisse der Rechnungen.

5.1. Chi-Quadrat-Test (χ^2 -Test)

Zunächst war von Interesse, inwieweit mit Hilfe eines ganz groben Verfahrens die hohe, mittlere und niedrige Aktivität der Verbindungen mit den drei strukturellen Eigenschaften „Wasserstoffbrückenbindungsdonor“ (Donor), „Wasserstoffbrückenbindungsakzeptor“ (Akzeptor) und „dimere Verbindungen“ (Dimer) charakterisiert werden können. Dabei wurde die biologische Aktivität ($\log(1/IC_{50})$) der Verbindungen im Bereich von 6 – 7,6 als „hoch“, von 5 – 6 als „mittel“ und von 3 – 5 als „niedrig“ definiert. Daraus ergab sich folgende Kontingenztabelle, die zur Berechnung der Signifikanz dieser Überlegung herangezogen wurde (Tab. 5-2). Obwohl die theoretische Anforderung, dass die Erwartungswerte fünf nicht unterschreiten sollten, nicht ganz erfüllt ist, führt die χ^2 -Überlegung durchaus zu interessanten Folgerungen.

Eigenschaft	hohe Aktivität	mittlere Aktivität	niedrige Aktivität	Summe
Donor	0	2	3	5
Akzeptor	5	7	0	12
Dimer	3	0	0	3
Summe	8	9	3	20

Tab. 5-2 Anzahl der Verbindungen, welche als Wasserstoffbrückenbindungsdonoren, -akzeptoren und dimere Verbindungen beschrieben werden, eingeteilt nach ihrer biologischen Aktivität.

Die Errechnung des χ^2 -Wertes ergibt einen Wert von 15,56. Durch Vergleich dieses Wertes mit jenem aus der Tabelle, welche die Überschreitungswahrscheinlichkeiten der Chi-Quadrat-Verteilung angibt, und mit vier Freiheitsgraden wird ersichtlich, dass man mit einer Wahrscheinlichkeit von 99,5 % die Null-Hypothese zurückweisen kann (Daniel 1985). Das bedeutet, dass ich bei Annahme dieser Überlegung in nur 0,5 % der Fälle einen Fehler mache. Positiv definiert heißt das, dass obige Überlegung zur Charakterisierung hoher, mittlerer und niedriger Aktivität als hoch signifikant anzusehen ist.

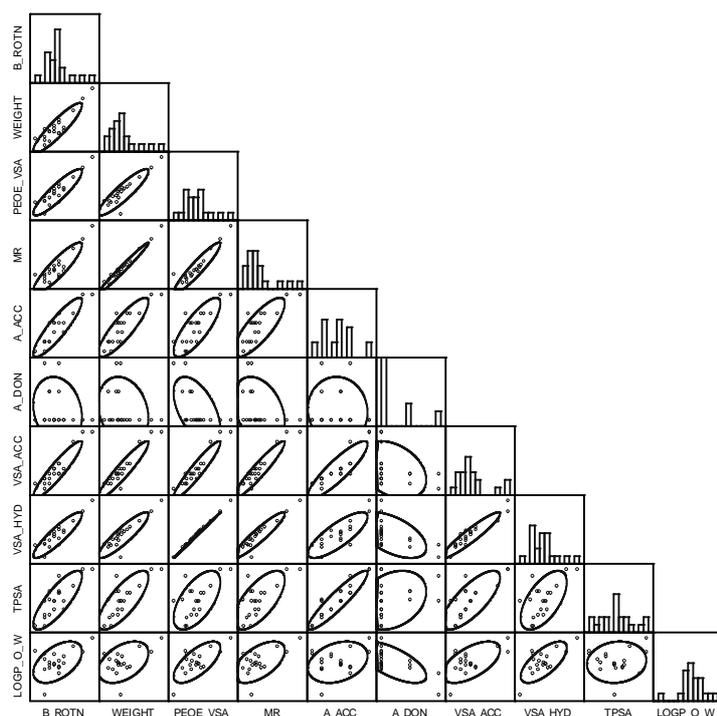
5.2. Regressionsanalyse

Es wurde versucht mit Hilfe einer Regressionsanalyse die biologische Aktivität ($\log(1/IC_{50}$, Tab. 4-3) dieser Verbindungsklasse mit den aus dem MOE-System errechneten physikalisch-

chemischen Parametern (Tab. 5-1) zu korrelieren. Die Korrelationsmatrix und die graphische Darstellung im Scatterplot zeigen hohe Korrelation der Deskriptoren und lassen somit redundante Information in der Datenmatrix erkennen.

Pearson correlation matrix:

	B_ROTIN	WEIGHT	PEOE_VSA_HYD	MR	A_ACC
B_ROTIN	1.000				
WEIGHT	0.905	1.000			
PEOE_VSA_HYD	0.897	0.904	1.000		
MR	0.891	0.987	0.939	1.000	
A_ACC	0.889	0.861	0.802	0.804	1.000
A_DON	-0.187	-0.221	-0.538	-0.342	-0.054
VSA_ACC	0.925	0.940	0.942	0.946	0.885
VSA_HYD	0.896	0.898	1.000	0.932	0.802
TPSA	0.814	0.773	0.608	0.684	0.924
LOGP_O_W	0.507	0.440	0.688	0.562	0.300
	A_DON	VSA_ACC	VSA_HYD	TPSA	LOGP_O_W
A_DON	1.000				
VSA_ACC	-0.347	1.000			
VSA_HYD	-0.543	0.937	1.000		
TPSA	0.289	0.760	0.606	1.000	
LOGP_O_W	-0.668	0.596	0.689	0.103	1.000



Tab. 5-3 Korrelationsmatrix und ihre Darstellung im Scatterplot.

Zur Eliminierung der redundanten Information werden mit Hilfe der F-Statistik im auf- und absteigenden Verfahren aus den zehn Deskriptoren die für die Korrelation relevanten Deskriptoren, welche in der Folge als „Variablen“ bezeichnet werden, ausgewählt. Eine erste orientierende Berechnung zeigt Chalkonderivat **79** als „Outlier“ an, da sein „Studentized

Residual“ den Grenzwert von 2 überschreitet. Bei Überschreiten dieses Wertes handelt es sich um Verbindungen, die weit außerhalb des Datenraumes liegen. Wird diese Verbindung aus dem Datensatz entfernt, so gelangt man nach Berechnung der reduzierten Datenmatrix zum prinzipiell gleichen Ergebnis, jedoch verbessert sich das R^2 von 0,78 auf 0,80.

Effect	Coefficient	Std Error	Std Coef	Tolerance	t	P(2 Tail)
CONSTANT	5.854	0.118	0.000	0.000	49.701	0.000
B_ROTIN	-1.131	0.267	-1.067	0.196	-4.243	0.001
VSA_HYD	1.820	0.266	1.718	0.196	6.834	0.000

Source	Sum-of-Squares	df	Mean-Square	F-ratio	P
Regression	17.097	2	8.548	32.453	0.000
Residual	4.215	16	0.263		

Tab. 5-4 Übersicht über das Ergebnis der Berechnung der reduzierten Datenmatrix.

Die in Abb. 5-1 dargestellte Regressionsanalyse zeigt, dass mit nur zwei Deskriptoren, b_{rotN} (Anzahl der rotierbaren Bindungen) und vsa_{hyd} (hydrophobe van der Waals Oberfläche) bereits 80 % ($R^2 = 0,80$) der Varianz erklärt werden können. Ebenso zeigen die beiden Variablen höchste Signifikanz wie aus den jeweiligen P-Werten abzulesen ist. Aus der Korrelationsmatrix ist ersichtlich, dass die Variablen vsa_{hyd} und $peoe_{vsa_{hyd}}$ hoch korreliert sind. Ein Austausch dieser Variable gegen die andere liefert daher dasselbe Ergebnis ($R^2 = 0,80$, Daten nicht dargestellt). Aus der Berechnung ergibt sich nun folgende Regressionsgleichung:

$$\text{Log}(1/IC_{50}) = 1,820 \text{ vsa}_{hyd} - 1,131 \text{ b}_{rotN} + 5,854$$

Abb. 5-1 Regressionsgleichung errechnet aus 19 Verbindungen.

Daraus lässt sich ableiten, dass zum einen starre Moleküle (negativer Einfluss der rotierbaren Bindungen) und zum anderen eine hohe hydrophobe van der Waals Oberfläche (vsa_{hyd}) für die Wirkung einer Verbindung nötig sind. Dies bedeutet, dass Verbindungen, die eine hemmende Wirkung auf ABCB1 ausüben sollen, eine möglichst hohe hydrophobe Oberfläche aufweisen müssen. Um diesen Parameter etwas genauer zu definieren, wurden die partiellen Verteilungskoeffizienten sowie die partielle Molrefraktion angesehen. Dazu wurden im MOE 2008.10 die partiellen Deskriptoren $slogP$ und $slogP_{vsa0}$ bis $slogP_{vsa9}$ sowie die partielle Molrefraktion smr und smr_{vsa0} bis smr_{vsa7} für den Datensatz von 19 Verbindungen

berechnet. Diese Deskriptoren geben den Beitrag der jeweiligen Atome zum Verteilungskoeffizienten bzw. der Molrefraktion innerhalb definierter Bereiche an. Diese definierten Bereiche gehen in 10 bzw. 8 Abständen von $< -0,4 \text{ bis } +0,4$ bzw. von $< 0 \text{ bis } > 0,56$ (Wildman et Crippen 1999, Labute 2000). Nach erfolgter Regressionsanalyse wird ersichtlich, dass die Variablen slogP_vsa3 und smr_vsa1 einen negativen Einfluss, die Variablen slogP_vsa5 und smr_vsa6 hingegen einen positiven Einfluss auf die Aktivität haben (Tab. 5-5). Das heißt, aktive Verbindung sollten möglichst viele Atome besitzen, welche in dem Bereich von 0 bis 0,1 zur Verteilung beitragen.

Dep Var: LOG₁_EC N: 19 Multiple R: 0.926 **Squared multiple R: 0.857**

Adjusted squared multiple R: 0.816 Standard error of estimate: 0.467

Effect	Coefficient	Std Error	Std Coef	Tolerance	t	P(2 Tail)
CONSTANT	4.089	0.411	0.000	0.000	9.948	0.000
SLOGP_VSA3	-0.062	0.014	-0.542	0.668	-4.380	0.001
SLOGP_VSA5	0.016	0.003	0.863	0.339	4.972	0.000
SMR_VSA1	-0.030	0.009	-0.568	0.328	-3.217	0.006
SMR_VSA6	0.038	0.014	0.300	0.772	2.607	0.021

Analysis of Variance

Source	Sum-of-Squares	df	Mean-Square	F-ratio	P
Regression	18.264	4	4.566	20.974	0.000
Residual	3.048	14	0.218		

Tab. 5-5 Übersicht über das Ergebnis der Berechnung der reduzierten Datenmatrix mit partiellen Deskriptoren (19 Verbindungen).

Wenn noch weitere als „Outlier“ bezeichnete Verbindungen entfernt werden, kann eine R^2 von nahezu 100 % erreicht werden:

Dep Var: LOGEC N: 17 Multiple R: 0.988 **Squared multiple R: 0.977**

Adjusted squared multiple R: 0.967 Standard error of estimate: 0.194

Effect	Coefficient	Std Error	Std Coef	Tolerance	t	P(2 Tail)
CONSTANT	5.794	0.048	0.000	0.000	120.570	0.000
SLOGP_VSA3	-4.588	0.470	-4.630	0.009	-9.755	0.000
SLOGP_VSA4	-0.342	0.077	-0.347	0.341	-4.439	0.001
SLOGP_VSA5	0.219	0.064	0.212	0.542	3.425	0.006
SMR_VSA2	3.899	0.461	3.919	0.010	8.459	0.000
SMR_VSA6	0.705	0.083	0.704	0.305	8.527	0.000

Analysis of Variance

Source	Sum-of-Squares	df	Mean-Square	F-ratio	P
Regression	17.660	5	3.532	93.848	0.000
Residual	0.414	11	0.038		

Tab. 5-6 Übersicht über das Ergebnis der Berechnung mit 17 Verbindungen.

Der Vergleich der experimentell gefundenen $\log(1/IC_{50})$ -Werte und der mit Hilfe dieser Regressionsgleichung errechneten Werte ergibt ein R^2 von 0,80, was dieses Modell zuverlässig einstuft.

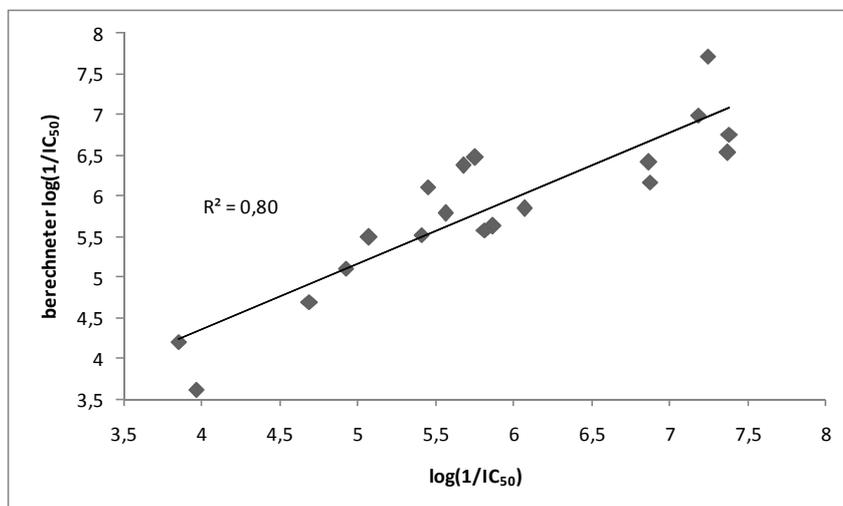


Abb. 5-2 Vergleich der experimentell gefundenen $\log(1/IC_{50})$ -Werte der 19 Verbindungen mit ihren aus der Regressionsgleichung errechneten Werten.

5.3. Diskriminantenanalyse

Die Diskriminantenanalyse ist eine Methode, die es ermöglicht, zwischen zwei oder mehreren Gruppen – im vorliegenden Fall Aktivitätsbereiche - anhand verschiedener Variablen zu unterscheiden. Man erhält Informationen welche Variablen für die Zuordnung besonders geeignet sind und zu welcher Gruppe in der Folge ein neues Objekt (in diesem Fall eine neue Verbindung) zugeordnet werden kann.

Vor der Analyse werden die biologischen Werte der Verbindungen drei Gruppen zugeordnet. Die mit den Indikatorvariablen 1, 2 und 3 bezeichneten Gruppen repräsentieren folgende Aktivitäten:

Indikatorvariable	Bereich $\log(1/IC_{50})$	Aktivität
1	6 - 7,6	hoch
2	5 - 6	mittel
3	3 - 5	niedrig

Tab. 5-7 Übersicht über die eingesetzten Indikatorvariablen und ihre Definition.

Das Ziel der Diskriminantenanalyse ist es nun, eine Linearkombination der zehn Variablen zu finden, die

- am besten zwischen den Gruppen unterscheidet (Diskriminantenfunktion) und
- am besten die jeweilige Gruppe charakterisiert (Klassifizierungsfunktion).

Die Variablen für die beiden Diskriminantenfunktionen werden mit Hilfe der F-Statistik im bereits bekannten absteigenden Verfahren („backward“) ausgewählt und damit die Diskriminantenfunktion generiert.

Canonical discriminant functions -- standardized by within variances

	1	2
B_ROT		
WEIGHT		
PEOE_VSA	0.702	2.627
MR		
A_ACC	3.434	-3.905
A_DON		
VSA_ACC		
VSA_HYD		
TPSA	-4.089	2.297
LOGP_O_W	0.269	-1.155

$$D_1 = 0,702 \text{ peoe_vsa} + 3,434 \text{ a_acc} - 4,089 \text{ TPSA} + 0,269 \text{ logP_o_w}$$

$$D_2 = 2,627 \text{ peoe_vsa} - 3,905 \text{ a_acc} + 2,297 \text{ TPSA} - 1,155 \text{ logP_o_w}$$

Tab. 5-8 Ergebnis der Diskriminantenanalyse und die daraus resultierenden Funktionen D_1 und D_2 .

Die erste Funktion D_1 unterscheidet zwischen der Gruppe 1 und der Kombination von Gruppe 2 und 3. Die zweite Funktion D_2 unterscheidet zwischen Gruppe 2 und 3. Je größer die sogenannten Diskriminanzkoeffizienten sind, desto größer ist der Beitrag dieser Variablen zur Unterscheidung der Gruppen.

Eine quantitative Aussage über die Trennkraft einer Diskriminanzfunktion lässt sich anhand einer sogenannten Klassifizierungsmatrix treffen:

Classification matrix (cases in row categories classified into columns)

	1	2	3	%correct
1	7	1	0	88
2	1	8	0	89
3	0	0	3	100
Total	8	9	3	90

Jackknifed classification matrix

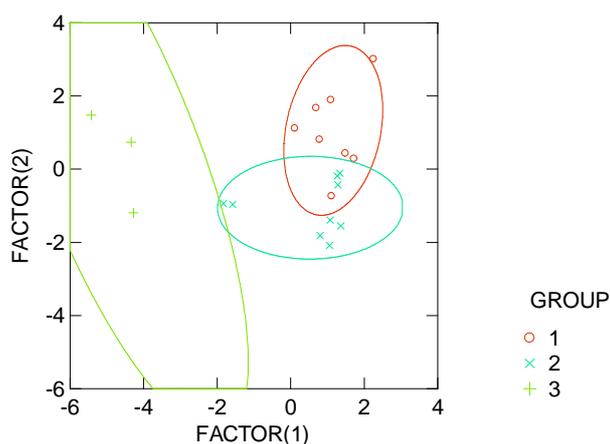
	1	2	3	%correct
1	7	1	0	88
2	2	7	0	78
3	0	0	3	100
Total	9	8	3	85

Tab. 5-9 Klassifizierungsmatrix und „Jackknifed“ Klassifizierungsmatrix.

Aus der Analyse (Tab. 5-9) wird ersichtlich, dass 88 % der definierten Gruppe 1, 89 % der definierten Gruppe 2 und 100 % der definierten Gruppe 3 richtig zugeordnet werden. Der kritischere Wert aus der „Jackknifed“-Klassifizierungsmatrix⁹ zeigt lediglich für Gruppe 2 einen etwas niedrigeren Wert (78 %). Ideen neuer Strukturen, deren physikalisch-chemische Daten zuvor im MOE berechnet wurden, können in diese Funktion eingegeben werden. So erhält man Information über ihre Zugehörigkeit zur definierten Gruppe 1, 2 oder 3. Ein Beispiel dafür wird in Kap. 5.6 gezeigt.

Die Lage der Verbindungen hinsichtlich ihrer Zugehörigkeit zu Gruppen erkennt man am besten im kanonischen „Scores Plot“. Dabei befinden sich die Koordinaten der Zentroide der Gruppen schön innerhalb der Vertrauensellipsen.

Group 1	Canonical scores		Group 2	Canonical scores			
79	-->	1.111	-0.736	56	-1.827	-0.938	
55		0.693	1.672	24	1.285	-0.429	
81		0.787	0.807	84	0.805	-1.817	
54		0.113	1.112	82	1.362	-1.552	
40		1.721	0.284	23	-1.576	-0.964	
80		1.489	0.430	7	1.075	-1.395	
83		1.092	1.891	53	1.055	-2.086	
85		2.253	3.011	86	-->	1.337	-0.112
				87		1.263	-0.194
Group 3	Canonical scores		Canonical scores of group means				
17		-5.422	1.472	1	2		
57		-4.338	0.738	1	1.157	1.059	
23		-4.278	-1.192	2	0.531	-1.054	
				3	-4.679	0.339	



Tab. 5-10 Koordinatenwerte der einzelnen Verbindungen sowie der Zentroide der Vertrauensellipsen. Die Pfeile markieren die falsch zugeordneten Verbindungen. Darstellung der Vertrauensellipsen und der einzelnen Verbindungen im Koordinatensystem (Canonical Scores Plot).

⁹ Für einen „Jackknifed“-charakterisierten Wert wird jeweils die Verbindung, deren Gruppenzugehörigkeit vorausgesagt werden soll, bei der Erstellung der Diskriminantenfunktion nicht einbezogen.

5.4. Faktorenanalyse

Die Korrelationsmatrix der gemessenen Deskriptoren (Tab. 5-3) zeigt, dass im 10-dimensionalen Datenraum ein hoher Anteil an redundanter Information enthalten ist. Die Methode der Faktorenanalyse transformiert nun die ursprünglichen zehn Variablen in zwei oder drei sogenannte Faktoren oder „Latente Variablen“, die ihrerseits jeweils eine Linearkombination der alten Variablen darstellen. Der Anteil der alten Variablen, der in den verschiedenen Faktoren enthalten ist, wird als Gewichtung oder „Loading“ bezeichnet. Man spricht deswegen von latenten Variablen, da sie ja eine Kombination verschiedener physikalisch-chemischer Eigenschaften darstellen und somit in den meisten Fällen keinen physikalisch-chemischen Sinn ergeben. Da aufgrund der Methodik Faktoren orthogonal zueinander stehen, gibt es deswegen auch keine Korrelation untereinander, womit auch jegliche redundante Information eliminiert wurde. Weiters ergibt sich die Möglichkeit, die Verbindungen in einem 2- oder 3-dimensionalen Koordinatensystem darzustellen.

<i>Component loadings</i>				<i>Variance Explained by Components</i>		
	1	2	3	1	2	3
B_ROTN	0.951	0.157	0.088	7.476	1.838	0.327
WEIGHT	0.956	0.142	-0.136			
PEOE_VSA	0.974	-0.193	-0.062			
MR	0.964	-0.009	-0.095			
A_ACC	0.891	0.360	-0.028			
A_DON	-0.363	0.882	0.248			
VSA_ACC	0.984	0.017	0.012	74.763	18.384	3.274
VSA_HYD	0.972	-0.197	-0.061			
TPSA	0.754	0.632	0.106			
LOGP_O_W	0.611	-0.641	0.460			

<i>Rotated Loading Matrix (VARIMAX, Gamma = 1.0000)</i>				<i>"Variance" Explained by Rotated Components</i>		
	1	2	3	1	2	3
B_ROTN	0.921	0.048	0.294	6.598	1.705	1.339
WEIGHT	0.952	0.182	0.116			
PEOE_VSA	0.837	0.418	0.340			
MR	0.898	0.284	0.224			
A_ACC	0.956	-0.067	0.085			
A_DON	-0.051	-0.931	-0.317			
VSA_ACC	0.911	0.210	0.306	65.980	17.051	13.391
VSA_HYD	0.833	0.419	0.342			
TPSA	0.908	-0.391	0.027			
LOGP_O_W	0.267	0.412	0.868			

Tab. 5-11 "Component Loadings" der einzelnen Variablen und die durch die ersten 3 Eigenwerte erklärte Varianz.

Aus den "Component Loadings" ist ersichtlich, zu welchem Anteil die alten Variablen in die drei neuen Faktoren eingegangen sind. Eine Rotation des Koordinatensystems, die üblicherweise zu einer gewissen Zentrierung physikalisch-chemischer Eigenschaften in den einzelnen Faktoren

führt, belässt in diesem Fall den Großteil in Faktor 1, lediglich a_don und die Verteilung (logP_o_w) werden den Faktoren 2 und 3 zugeordnet (vgl. Tab. 5-11).

Die durch die ersten drei Eigenwerte erklärte Varianz beläuft sich auf 96 % der Gesamtvarianz. Das heißt, dass diese drei neuen Faktoren praktisch die gesamte Information der ursprünglichen zehn Variablen enthalten. Dies kann im Screeplot (Abb. 5-3) graphisch dargestellt werden. Hier sind die Eigenwerte mit den Faktoren korreliert, wodurch ersichtlich wird, dass beinahe die gesamte Information in drei Faktoren enthalten ist.

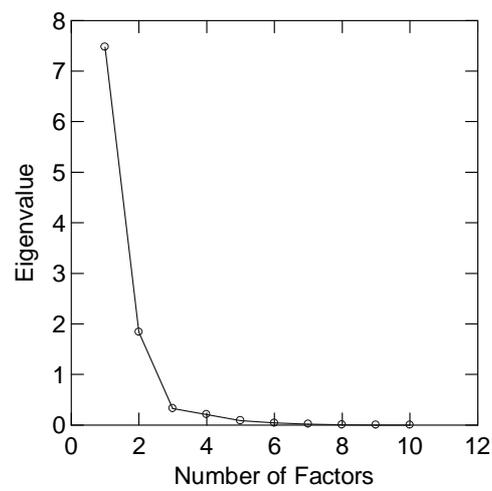


Abb. 5-3 Screeplot. Korrelation der Eigenwerte mit den Faktoren.

Die graphische Darstellung der Rotated Loading Matrix erfolgt im Factor Loadings Plot. Daraus wird ersichtlich, inwieweit die alten Variablen zum Aufbau der drei Faktoren beitragen (Abb. 5-4).

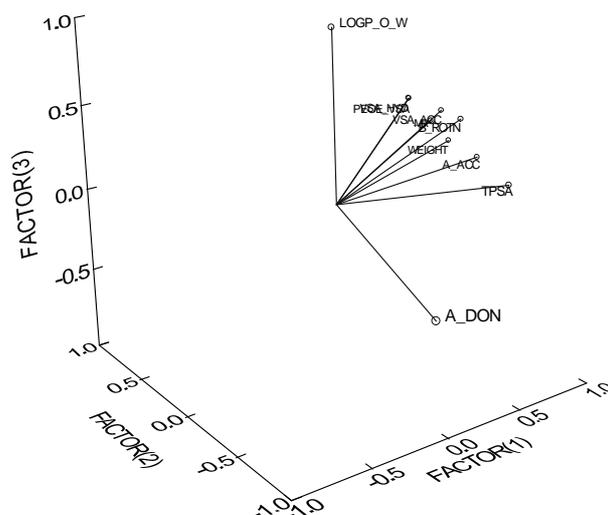


Abb. 5-4 Factor Loadings Plot.

Eine 2-dimensionale Konturdarstellung bietet die Möglichkeit die dritte Dimension an den Höhenlinien ablesen zu können. In der Wahl der Koordinatenanordnung ist man hier ganz flexibel (Abb. 5-5).

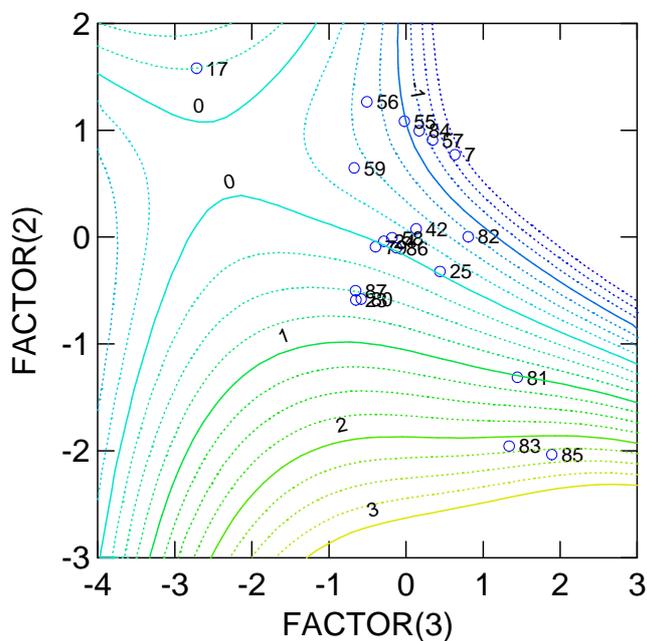


Abb. 5-5 2-dimensionale Konturdarstellung der 20 Chalkonderivate.

Bei genauer Betrachtung dieser Darstellung sieht man, dass aktivere Verbindungen im großen und ganzen eher im linken unteren (FAKTOR eins und drei im Bereich zwischen 1 und 3) sowie im mittleren oberen Feld (FAKTOR zwei und drei um 1 bzw. 0) zentriert sind.

5.5. Clusteranalyse

Die Ähnlichkeiten der Verbindungen hinsichtlich ihrer physikalisch-chemischen Eigenschaften lassen sich gemäß ihrer Lage im 10-dimensionalen euklidischen Raum ermitteln. In analoger Weise lassen sich auch Ähnlichkeiten von Variablen durch Drehung der Matrix um 90° darstellen.

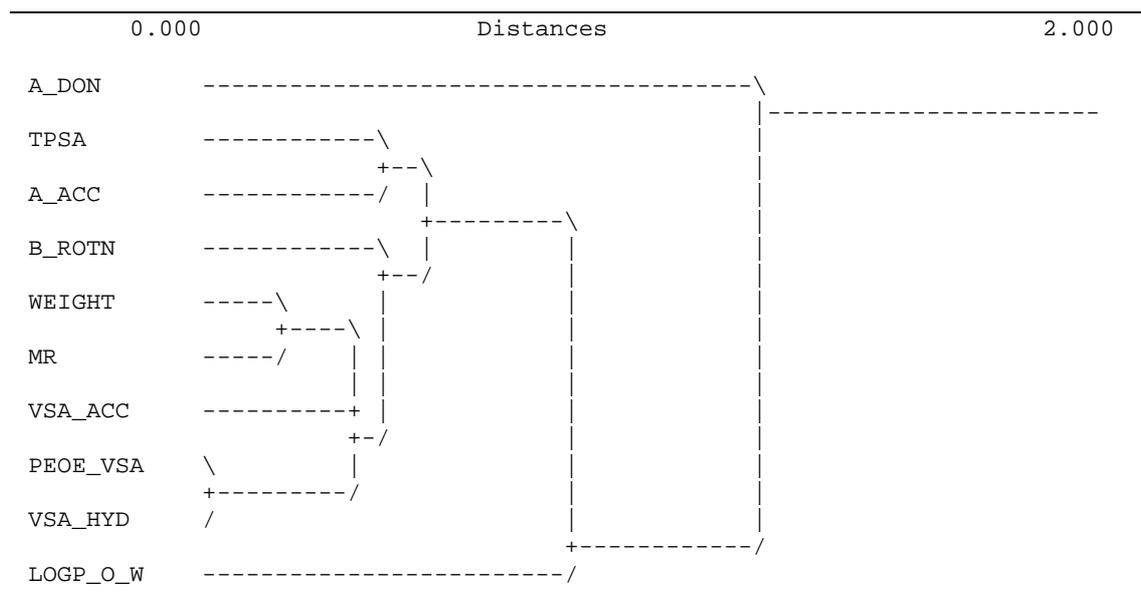


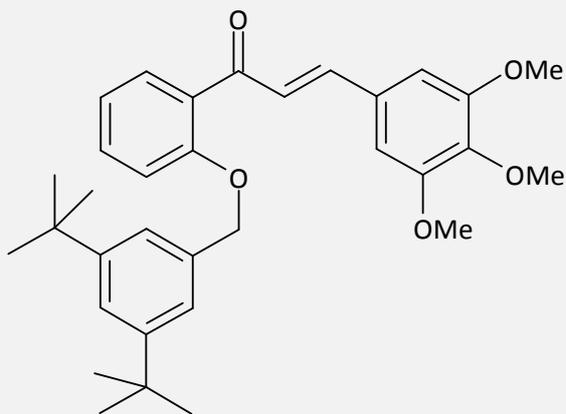
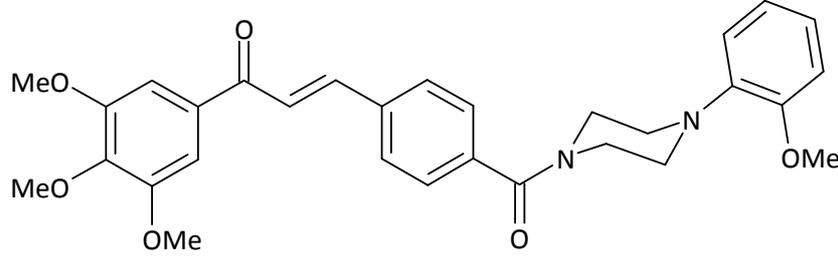
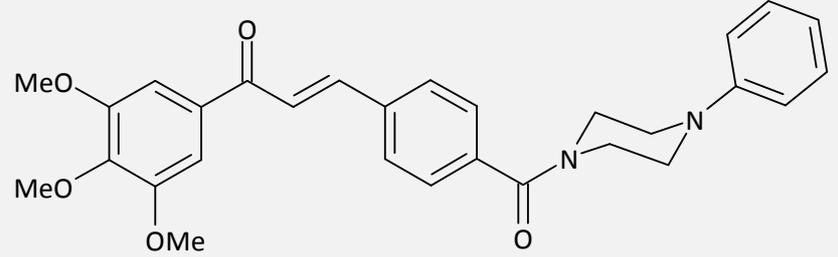
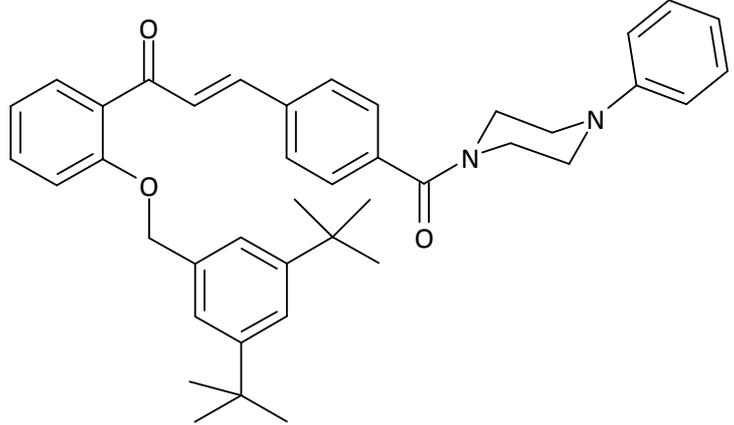
Abb. 5-6 Cluster Tree nach Spalten.

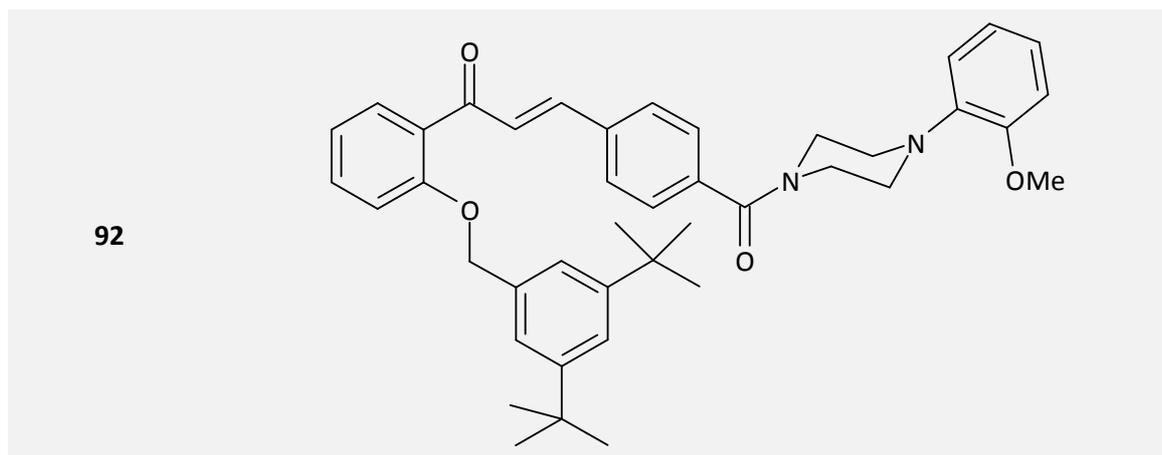
Diese aus dem Dendrogramm ersichtlichen Ähnlichkeiten entsprechen den bereits in der Korrelationsmatrix errechneten. Diejenigen Variablen, die gemäß der Pearson-Korrelationsmatrix hoch korrelieren, sind in der Spalten-Clusteranalyse ebenso aufgrund ihrer Ähnlichkeit gut zu erkennen.

Wie eingangs bereits erwähnt, bringt die geringe Datenmenge, die für die statistischen Berechnungen zur Verfügung stand, eine gewisse Unsicherheit in die daraus resultierenden Überlegungen. Mit allen hier vorgestellten Methoden ist aber ein eindeutiger Zusammenhang zwischen biologischer Aktivität und physikalisch-chemischen Parametern zu erkennen.

5.6. Beispiel für die Anwendung des erstellten QSAR-Modells

In diesem Kapitel soll auf die Anwendung des erstellten Modells zur Berechnung der Aktivitäten neuer Verbindungen an ABCB1 eingegangen werden. Zuerst werden mögliche Strukturen neuer Chalkonderivate erstellt, welche mit kommerziell verfügbaren Bausteinen synthetisch leicht zugänglich sind und als ABCB1-Inhibitoren wirksam sein könnten (Zamora et al 1988, Seelig 1998):

Bezeichnung	Strukturformel
88	
89	
90	
91	



Tab. 5-12 Bezeichnung und Strukturformeln der berechneten Chalkonderivate.

Anschließend werden die nötigen Parameter im MOE berechnet, z-transformiert und die Ergebnisse in die erhaltene Gleichung (Abb. 5-1) eingesetzt.

Verbindung	vsa_hyd	b_rotN	Berechnete Aktivität ($\log(1/IC_{50})$)	Berechnete Gruppe
88	1,422	1,182	7,11	1
89	0,848	0,857	6,43	1
90	0,593	0,532	6,33	1
91	2,039	1,182	8,23	1
92	2,295	1,506	8,33	1

Tab. 5-13 Z-transformierte Werte der Deskriptoren neuer Chalkonderivate berechnet mit MOE 2008.10 sowie ihre errechnete Aktivität (Regressionsgleichung) und die mit Hilfe der Diskriminantenanalyse berechnete Gruppenzugehörigkeit.

Wie bereits im Kapitel 5.3 erwähnt stellt die Diskriminantenanalyse eine weitere Möglichkeit dar, die Wirksamkeit der Idee eines neuen Chalkonderivates vorherzusagen. Dazu werden die physikalisch-chemischen Eigenschaften neuer Verbindungen zuerst im MOE berechnet und anschließend in die Diskriminantenfunktion eingegeben. Auf diese Weise erhält man Informationen über die Gruppenzugehörigkeit (Gruppe 1 = hoch, Gruppe 2 = mittel, Gruppe 3 = schwach aktiv, vgl. Tab. 5-7).

Classification matrix (cases in row categories classified into columns)

	1	2	3	%correct
1	7	1	0	88
2	1	8	0	89
3	0	0	3	100
Total	8	9	3	90
Not Grouped	5	0	0	

Tab. 5-14 Ergebnis der Diskriminantenfunktion mit 5 neuen, nicht gruppierten Verbindungen. Es werden alle fünf der Gruppe 1 zugeordnet (hoch aktiv).

Wie aus dem Ergebnis der Diskriminantenfunktion entnommen werden kann, werden alle fünf neuen Verbindungen als hoch aktiv, also in die Gruppe 1, eingestuft. Diese Ergebnisse stimmen mit jenen Ergebnissen, die mittels Regressionsgleichung erhalten wurden, überein.

Im nächsten Schritt, der nicht mehr Gegenstand dieser Dissertation ist, sollen nun die wirkungsstärksten Substanzen, also vorrangig die Chalkonderivate **91** und **92**, synthetisiert und im biologischen Assay die berechnete Aktivität überprüft werden.

6. EXPERIMENTELLER TEIL

6.1. *Chemie - allgemeine experimentelle Methoden*

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

Reaktionskontrollen während den Synthesen wurden mittels Dünnschichtchromatographie (KG 60F₂₅₄ Fa. Merck) durchgeführt.

Zur Durchführung einer Säulenchromatographie wurde Kieselgel 60 70-230 mesh ASTM der Fa. Merck bzw. aktiviertes Aluminiumoxid neutral Typ 507C, Brockmann I (Stand.), Korngröße ca. 150 mesh der Fa. Aldrich verwendet.

Mikrowellenunterstützte organische Synthesen wurden in einer Synthesemikrowelle der Fa. Anton Paar durchgeführt.

Schmelzpunkte wurden mit einem Kofler Heitztischmikroskop bestimmt und sind nicht korrigiert.

¹H- und ¹³C-NMR Spektren wurden mit einem Bruker Avance DPx200 (200 und 50 MHz) aufgenommen. Die chemischen Verschiebungen wurden in δ Einheiten (ppm) angegeben und bezogen sich auf den internen Standard Tetramethylsilan (Me₄Si). Die Werte der Kopplungskonstanten *J* wurden in Hertz angegeben.

Massenspektren wurden mittels einem QP5050A Massenspektrometer aufgenommen.

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

Die gefundenen Werte der hochauflösenden Massen befanden sich innerhalb ± 5 ppm des berechneten Wertes.

6.2. *Allgemeine Synthesemethoden*

6.2.1. *Darstellung der Chalkonderivate – Methode A*

In einem Dreihalskolben werden 2,5 mmol Acetophenonderivat und 2 ml 50 %ige NaOH in 10 ml Ethanol 30 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend werden 2,5 mmol Benzaldehyd- bzw. Zimtaldehydderivat, gelöst in 1 ml Ethanol, der Reaktionsmischung zugesetzt und so lange gerührt bis mittels DC der Endpunkt der Reaktion festgestellt wird. Danach wird der Reaktionsansatz auf Eiswasser gegossen, mit 10 % HCl angesäuert und der entstandene Niederschlag abgenutscht. Das so erhaltene Rohprodukt wird anschließend in Ethanol umkristallisiert.

6.2.2. *Darstellung der Zimtaldehydderivate – Methode B*

In einem trockenen Dreihalskolben werden unter Inertgas 5 mmol des entsprechenden Benzaldehyds, 7,5 mmol (3,220 g) (1,3-Dioxolan-2-yl-methyl)triphenylphosphonium Bromid

(53) und 5 mg 18-Krone-6 Ether in 15 ml trockenem THF suspendiert. Anschließend werden 20,8 mmol (0,499 g) NaH vorsichtig zugegeben und der Reaktionsansatz bis zur vollständigen Umsetzung bei Raumtemperatur gerührt. Dann wird auf 0°C gekühlt. Anschließend wird zuerst vorsichtig Wasser und danach 10 % HCl zugetropft bis die Reaktionsmischung leicht sauer ist. Nach 60 Minuten wird mit EtOAc und 10 % HCl ausgeschüttelt, die organische Phase neutral gewaschen, mit Na₂SO₄ getrocknet und das organische Lösungsmittel entfernt. Das so erhaltene Rohprodukt wird anschließend mittels Flashchromatographie gereinigt.

6.2.3. *Darstellung der Benzanilidderivate – Methode C*

10 mmol Benzoylchloridderivat werden in 20 ml Dioxan gelöst und mit 10 mmol des entsprechenden Anilinderivates, ebenfalls gelöst in absolutem Dioxan, versetzt und in einem Scheidetrichter kräftig geschüttelt. Anschließend lässt man die Reaktionsmischung 10 Minuten stehen und gießt dann auf Eiswasser. Der entstandene Niederschlag wird abgenutscht und in Ethanol umkristallisiert. Handelt es sich um ein öliges Rohprodukt, so wird der Reaktionsansatz mit Ethylacetat ausgeschüttelt, die organische Phase mit Na₂SO₄ getrocknet, das Lösungsmittel entfernt und mittels Säulenchromatographie gereinigt.

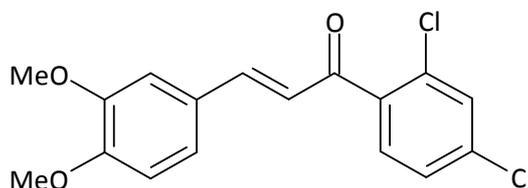
6.2.4. *Darstellung der Thiobenzanilidderivate – Methode D*

In einem trockenen Dreihalskolben werden 5 mmol des entsprechenden Benzanilidderivates, gelöst in absolutem THF, mit 4 mmol (1,610 g) Lawesson's Reagenz versetzt und bis zur vollständigen Umsetzung refluxiert. Anschließend wird das THF entfernt und das Rohprodukt mittels Säulenchromatographie gereinigt.

6.3. Chemie – Substanzcharakterisierung

(E)-3-(3,4-Dimethoxyphenyl)-1-(2',4'-dichlorphenyl)propenon (1) (Narender et Reddy 2007)

Strukturformel



Molekulargewicht	337,21 g/mol
Summenformel	C ₁₇ H ₁₄ Cl ₂ O ₃
Schmelzpunkt	137°C (Lit. 134-136°C)
Physikalische Form	kristallin
Farbe	gelb
Ausbeute	0,965 g; 57,2 %

Synthese

Darstellung erfolgt nach Methode A aus 5 mmol (0,945 g) 2',4'-Dichloracetophenon und 5 mmol (0,831 g) 3,4-Dimethoxybenzaldehyd. Umkristallisation in 80 % Ethanol.

¹H-NMR (CDCl₃)

CH	d	δ = 7,48 ppm; ⁴ J = 1,8 Hz	1 H
CH	m	δ = 7,48 – 7,31 ppm	3 H
CH	m	δ = 7,21 – 7,05 ppm	2 H
CH	AB-System	δ = 6,97 ppm; B-Teil, J _{AB} = 15,9 Hz	1 H
CH	d	δ = 6,88 ppm; ³ J = 8,2 Hz	1 H
O-CH ₃	s	δ = 3,93 ppm	3 H
O-CH ₃	s	δ = 3,92 ppm	3 H

¹³C-NMR (CDCl₃)

C=O	δ = 192,7 ppm	1 C
C _q (aromatisch, C-OCH ₃)	δ = 151,9 ppm	1 C
C _q (aromatisch)	δ = 149,3 ppm	1 C
CH (aromatisch/olefinisch)	δ = 147,0 ppm	1 C
C _q (aromatisch)	δ = 137,7 ppm	1 C
C _q (aromatisch)	δ = 136,6 ppm	1 C
C _q (aromatisch)	δ = 132,2 ppm	1 C
CH(aromatisch/olefinisch)	δ = 130,2 ppm	1 C
CH(aromatisch/olefinisch)	δ = 130,1 ppm	1 C
CH(aromatisch/olefinisch)	δ = 127,2 ppm	1 C
C _q (aromatisch)	δ = 127,1 ppm	1 C
CH(aromatisch/olefinisch)	δ = 124,0 ppm	1 C
CH(aromatisch/olefinisch)	δ = 123,6 ppm	1 C
CH(aromatisch/olefinisch)	δ = 111,1 ppm	1 C
CH(aromatisch/olefinisch)	δ = 110,0 ppm	1 C
O-CH ₃	δ = 56,0 ppm	1 C
O-CH ₃	δ = 55,9 ppm	1 C

MS

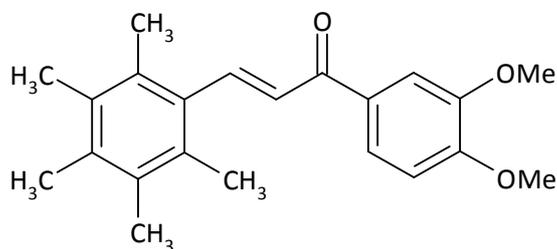
m/z	336, 338, 340 (100 %, 59 %, 12 %, M ⁺)
	191 (40 %)
	173 (29 %)
	163 (21 %)
	147 (19 %)
	119 (20 %)
	77 (18 %)

CHN-Analyse

Berechnet (x 0,1 Mol H ₂ O)	C 60,23 %; H 4,22 %
Gefunden	C 60,12 %; H 4,11 %

(E)-3-(2,3,4,5,6-Pentamethylphenyl)-1-(3',4'-dimethoxyphenyl)propenon (2)

Strukturformel



Molekulargewicht	338,45 g/mol
Summenformel	C ₂₂ H ₂₆ O ₃
Schmelzpunkt	148-149°C
Physikalische Form	krystallin
Farbe	hellgelb
Ausbeute	0,548 g; 64,8 %

Synthese

Darstellung erfolgt nach Methode A aus 2,5 mmol (0,451 g) 3,4- Dimethoxyacetophenon und 2,5 mmol (0,441 g) Permethybenzaldehyd. Umkristallisation in Ethanol.

¹H-NMR (CDCl₃)

CH	AB-System	δ = 8,01 ppm; A-Teil, J _{AB} = 15,9 Hz	1 H
CH	m	δ = 7,73 – 7,55 ppm	2 H
CH	AB-System	δ = 7,02 ppm; B-Teil, J _{AB} = 15,9 Hz	1 H
CH	d	δ = 6,92 ppm	1 H
O-CH ₃	m	δ = 4,19 – 3,81 ppm	6 H
CH ₃	m	δ = 2,49 – 2,16 ppm	15 H

¹³C-NMR (CDCl₃)

C=O	δ = 188,3 ppm	1 C
C _q (aromatisch, C-OCH ₃)	δ = 153,2 ppm	1 C
C _q (aromatisch)	δ = 149,2 ppm	1 C
CH (aromatisch/olefinisch)	δ = 145,5 ppm	1 C
C _q (aromatisch)	δ = 135,2 ppm	1 C
C _q (aromatisch)	δ = 133,6 ppm	1 C
C _q (aromatisch)	δ = 132,9 ppm	2 C
C _q (aromatisch)	δ = 131,4 ppm	2 C

C _q (aromatisch)	δ = 131,1 ppm	1 C
CH (aromatisch/olefinisch)	δ = 128,4 ppm	1 C
CH (aromatisch/olefinisch)	δ = 123,0 ppm	1 C
CH (aromatisch/olefinisch)	δ = 110,7 ppm	1 C
CH (aromatisch/olefinisch)	δ = 110,0 ppm	1 C
O-CH ₃	δ = 56,0 ppm	1 C
O-CH ₃	δ = 56,0 ppm	1 C
CH ₃	δ = 18,0 ppm	2 C
CH ₃	δ = 16,9 ppm	1 C
CH ₃	δ = 16,5 ppm	2 C

MS

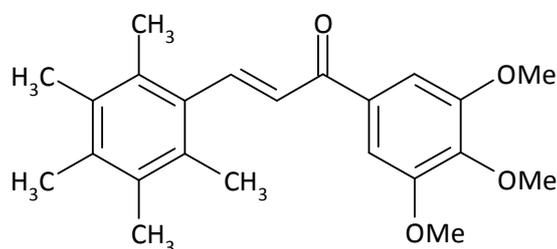
m/z	338 (18 %, M ⁺)
	323 (100 %)
	307 (2 %)
	165 (28 %)
	151 (57 %)
	128 (12 %)
	91 (6 %)

CHN-Analyse

Berechnet	C 78,08 %; H 7,74 %
Gefunden	C 77,79 %; H 7,76 %

(E)-3-(2,3,4,5,6-Pentamethylphenyl)-1-(3',4',5'-trimethoxyphenyl)-propenon (3)

Strukturformel



Molekulargewicht	368,48 g/mol
Summenformel	C ₂₃ H ₂₈ O ₄
Schmelzpunkt	152-156°C
Physikalische Form	kristallin
Farbe	gelb
Ausbeute	0,734 g; 79,7 %

Synthese

Darstellung erfolgt nach Methode A aus 2,5 mmol (0,536 g) 3,4,5-Trimethoxyacetophenon und 2,5 mmol (0,441 g) Permethybenzaldehyd. Umkristallisation in Ethanol.

¹H-NMR (CDCl₃)

CH	AB-System	δ = 8,02 ppm, A-Teil, J _{AB} = 15,9 Hz	1 H
CH	s	δ = 7,26 ppm	2 H
CH	AB-System	δ = 6,98 ppm, B-Teil, J _{AB} = 15,9 Hz	1 H
O-CH ₃	s	δ = 3,93 ppm	3 H

O-CH ₃	s	δ = 3,92 ppm	6 H
CH ₃	s	δ = 2,29 ppm	12 H
CH ₃	s	δ = 2,26 ppm	3 H
¹³C-NMR (CDCl₃)			
C=O		δ = 188,7 ppm	1 C
C _q (aromatisch, C-OCH ₃)		δ = 153,1 ppm	2 C
CH (olefinisch)		δ = 146,2 ppm	1 C
C _q (aromatisch)		δ = 142,4 ppm	1 C
C _q (aromatisch)		δ = 135,4 ppm	1 C
C _q (aromatisch)		δ = 133,6 ppm	1 C
C _q (aromatisch)		δ = 133,2 ppm	1 C
C _q (aromatisch)		δ = 133,0 ppm	2 C
C _q (aromatisch)		δ = 131,4 ppm	2 C
CH (olefinisch)		δ = 128,5 ppm	1 C
CH (aromatisch)		δ = 105,9 ppm	2 C
O-CH ₃		δ = 61,0 ppm	1 C
O-CH ₃		δ = 56,2 ppm	2 C
CH ₃		δ = 18,1 ppm	2 C
CH ₃		δ = 16,9 ppm	1 C
CH ₃		δ = 16,5 ppm	2 C

MS

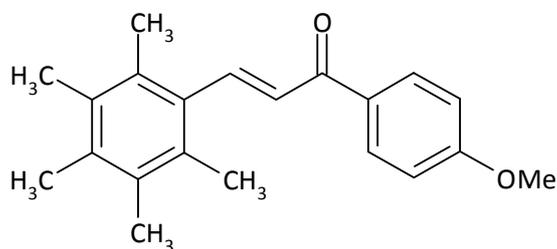
m/z	368 (23 %, M ⁺)
	353 (100 %)
	293 (25 %)
	195 (18 %)
	181 (67 %)
	157 (12 %)
	121 (12 %)

CHN-Analyse

Berechnet	C 74,97 %; H 7,66 %
Gefunden	C 74,92 %; H 7,71 %

3-(2,3,4,5,6-Pentamethylphenyl)-1-(4'-methoxyphenyl)propenon (4)

Strukturformel



Molekulargewicht	308,42 g/mol
Summenformel	C ₂₁ H ₂₄ O ₂
Schmelzpunkt	144-148 °C
Physikalische Form	kristallin
Farbe	hellgelb

Ausbeute 0,479 g; 62,1 %

Synthese

Darstellung erfolgt nach Methode A aus 2,5 mmol (0,376 g) 4-Methoxyacetophenon 2,5 mmol (0,441 g) Permethylbenzaldehyd. Umkristallisation in Ethanol.

¹H-NMR (CDCl₃)

CH	m	δ = 8,17 – 7,89 ppm	3 H
CH	m	δ = 7,15 – 6,85 ppm	3 H
O-CH ₃	s	δ = 3,88 ppm	3 H
CH ₃	m	δ = 2,48 – 2,10 ppm	15 H

¹³C-NMR (CDCl₃)

C=O	δ = 188,4 ppm	1 C
C _q (aromatisch, C-OCH ₃)	δ = 163,4 ppm	1 C
CH (olefinisch)	δ = 145,5 ppm	1 C
C _q (aromatisch)	δ = 135,1 ppm	1 C
C _q (aromatisch)	δ = 133,6 ppm	1 C
C _q (aromatisch)	δ = 132,8 ppm	2 C
C _q (aromatisch)	δ = 131,4 ppm	2 C
C _q (aromatisch)	δ = 130,9 ppm	1 C
CH (aromatisch)	δ = 130,8 ppm	2 C
CH(olefinisch)	δ = 128,5 ppm	1 C
CH (aromatisch)	δ = 113,8 ppm	2 C
O-CH ₃	δ = 55,5 ppm	1 C
CH ₃	δ = 18,0 ppm	2 C
CH ₃	δ = 16,9 ppm	1 C
CH ₃	δ = 16,5 ppm	2 C

MS

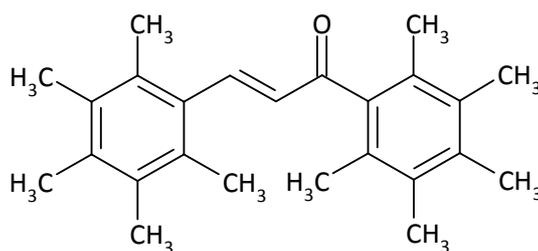
m/z	308 (8 %, M ⁺)
	293 (100%)
	250 (9%)
	172 (7 %)
	157 (11 %)
	135 (27%)
	121 (36 %)

CHN-Analyse

Berechnet	C 81,78 %; H 7,84 %
Gefunden	C 81,50 %; H 7,92 %

***(E)*-3-(2,3,4,5,6-Pentamethylphenyl)-1-pentamethylphenylpropenon (5)**

Strukturformel



Molekulargewicht	348,53 g/mol
Summenformel	C ₂₅ H ₃₂ O
Schmelzpunkt	175-177°C
Physikalische Form	kristallin
Farbe	gelb
Ausbeute	0,070 g; 8,0 %

Synthese

Darstellung erfolgt nach Methode A aus 2,5 mmol (0,476 g) Pentamethylacetophenon 2,5 mmol (0,441 g) Permethybenzaldehyd. Umkristallisation in Ethanol.

¹H-NMR (CDCl₃)

CH	AB-System	δ = 7,41 ppm, A-Teil, J _{AB} = 16,5 Hz	1 H
CH	AB-System	δ = 6,38 ppm, B-Teil, J _{AB} = 16,5 Hz	1 H
CH ₃	s	δ = 2,26 ppm	3 H
CH ₃	s	δ = 2,24 ppm	3 H
CH ₃	s	δ = 2,21 ppm	6 H
CH ₃	s	δ = 2,20 ppm	6 H
CH ₃	s	δ = 2,19 ppm	6 H
CH ₃	s	δ = 2,16 ppm	6 H

¹³C-NMR (CDCl₃)

C=O	δ = 203,1 ppm	1 C
CH (olefinisch)	δ = 149,7 ppm	1 C
C _q (aromatisch)	δ = 137,7 ppm	1 C
CH (olefinisch)	δ = 135,9 ppm	1 C
C _q (aromatisch)	δ = 135,4 ppm	2 C
C _q (aromatisch)	δ = 132,9 ppm	2 C
C _q (aromatisch)	δ = 132,8 ppm	2 C
C _q (aromatisch)	δ = 132,6 ppm	1 C
C _q (aromatisch)	δ = 130,8 ppm	2 C
C _q (aromatisch)	δ = 128,9 ppm	2 C
CH ₃	δ = 17,8 ppm	2 C
CH ₃	δ = 17,5 ppm	2 C
CH ₃	δ = 16,9 ppm	1 C
CH ₃	δ = 16,7 ppm	1 C
CH ₃	δ = 16,4 ppm	2 C
CH ₃	δ = 16,0 ppm	2 C

MS

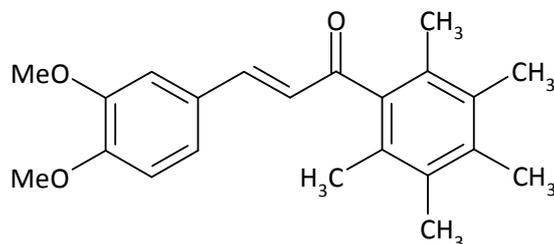
m/z	348 (10 %, M ⁺)
	333 (100 %)
	187 (17 %)
	175 (37 %)
	161 (48 %)
	147 (25 %)
	91 (15 %)

CHN-Analyse

Berechnet	C 86,16 %; H 9,26 %
Gefunden	C 85,96 %; H 9,13 %

(E)-3-(3,4-Dimethoxyphenyl)-1-pentamethylphenyl-propenon (6)

Strukturformel



Molekulargewicht	338,45 g/mol
Summenformel	C ₂₂ H ₂₆ O ₃
Schmelzpunkt	169-171°C
Physikalische Form	kristallin
Farbe	weiß
Ausbeute	0,314 g; 37,2 %

Synthese

Darstellung erfolgt nach Methode A aus 2,5 mmol (0,476 g) Pentamethylacetophenon und 2,5 mmol (0,415 g) 3,4-Dimethoxybenzaldehyd. Umkristallisation in Ethanol.

¹H-NMR (CDCl₃)

CH	AB-System	δ = 7,14 ppm, A-Teil, J _{AB} = 16,0 Hz	1 H
CH	m	δ = 7,12 – 6,99 ppm	2 H
CH	AB-System	δ = 6,85 ppm; B-Teil, J _{AB} = 8,1 Hz	1 H
CH	AB-System	δ = 6,85 ppm, B-Teil, J _{AB} = 16,0 Hz	1 H
O-CH ₃	s	δ = 3,91 ppm	3 H
O-CH ₃	s	δ = 3,90 ppm	3 H
CH ₃	s	δ = 2,28 ppm	3 H
CH ₃	s	δ = 2,22 ppm	6 H
CH ₃	s	δ = 2,12 ppm	6 H

¹³C-NMR (CDCl₃)

C=O	δ = 202,6 ppm	1 C
C _q (aromatisch, C-OCH ₃)	δ = 151,4 ppm	1 C
C _q (aromatisch)	δ = 149,2 ppm	1 C
CH (olefinisch)	δ = 146,6 ppm	1 C
C _q (aromatisch)	δ = 138,1 ppm	1 C
C _q (aromatisch)	δ = 135,3 ppm	1 C
C _q (aromatisch)	δ = 132,8 ppm	2 C
C _q (aromatisch)	δ = 129,0 ppm	2 C
C _q (aromatisch)	δ = 127,4 ppm	1 C
CH (aromatisch/olefinisch)	δ = 127,0 ppm	1 C
CH (aromatisch/olefinisch)	δ = 123,2 ppm	1 C
CH (aromatisch/olefinisch)	δ = 110,9 ppm	1 C
CH (aromatisch/olefinisch)	δ = 109,8 ppm	1 C
O-CH ₃	δ = 56,0 ppm	1 C
O-CH ₃	δ = 55,9 ppm	1 C
CH ₃	δ = 17,4 ppm	2 C
CH ₃	δ = 16,7 ppm	1 C

CH₃ δ = 16,0 ppm 2 C

MS

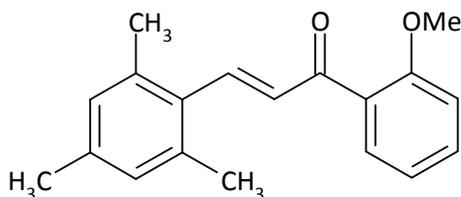
m/z	338 (13 %, M ⁺)
	187 (62 %)
	175 (18 %)
	151 (100 %)
	131 (16 %)
	91 (25 %)
	77 (14 %)

CHN-Analyse

Berechnet (x 0,1 Mol H ₂ O)	C 77,66 %; H 7,76 %
Gefunden	C 77,41 %; H 7,74 %

(E)-3-(2,4,6-Trimethylphenyl)-1-(2'-methoxyphenyl)-2-propen-1-on (7) (Barnes et Cochrane 1942)

Strukturformel



Molekulargewicht	280,37 g/mol
Summenformel	C ₁₉ H ₂₀ O ₂
Schmelzpunkt	116-117°C
Physikalische Form	kristallin
Farbe	weiß
Ausbeute	4,687g; 98,3 %

Synthese

Darstellung erfolgt nach Methode A aus 15 mmol (2,253 g; 2,10 ml) 2-Methoxyacetophenon und 15 mmol (2,223 g; 2,3 ml) 2,4,6-Trimethylbenzaldehyd. Umkristallisation in Ethanol.

¹H-NMR (CDCl₃)

CH	AB-System	δ = 7,80 ppm, A-Teil, J _{AB} = 16,3 Hz	1 H
CH	m	δ = 7,71 – 7,60 ppm	1 H
CH	m	δ = 7,53 – 7,40 ppm	1 H
CH	m	δ = 7,12 – 6,88 ppm	5 H
O-CH ₃	s	δ = 3,87 ppm	3 H
CH ₃	s	δ = 2,37 ppm	6 H
CH ₃	s	δ = 2,29 ppm	3 H

¹³C-NMR (CDCl₃)

C=O	δ = 192,9 ppm	1 C
C _q (aromatisch, C-OCH ₃)	δ = 158,1 ppm	1 C
CH (aromatisch/olefinisch)	δ = 141,5 ppm	1 C
C _q (aromatisch)	δ = 138,2 ppm	1 C
C _q (aromatisch; C-CH ₃)	δ = 137,1 ppm	2 C

CH (aromatisch/olefinisch)	$\delta = 132,9$ ppm	1 C
CH (aromatisch/olefinisch)	$\delta = 132,0$ ppm	1 C
C _q (aromatisch)	$\delta = 131,7$ ppm	1 C
CH (aromatisch/olefinisch)	$\delta = 130,5$ ppm	1 C
CH (aromatisch)	$\delta = 129,1$ ppm	2 C
CH (aromatisch/olefinisch)	$\delta = 120,7$ ppm	1 C
CH (aromatisch/olefinisch)	$\delta = 111,4$ ppm	1 C
O-CH ₃	$\delta = 55,6$ ppm	1 C
CH ₃	$\delta = 21,1$ ppm	2 C
CH ₃	$\delta = 21,0$ ppm	1 C

MS

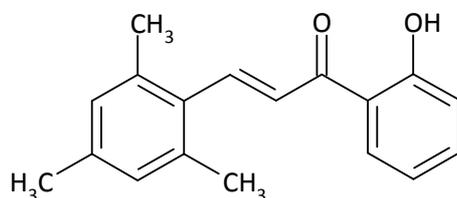
m/z	280 (21 %, M ⁺)
	265 (100 %)
	249 (14 %)
	172 (8 %)
	135 (64 %)
	129 (30 %)
	77 (52 %)

CHN-Analyse

Berechnet (x 0,1 Mol H ₂ O)	C 80,88 %; H 7,22 %
Gefunden	C 80,82 %; H 7,11 %

(E)-3-(2,4,6-Trimethylphenyl)-1-(2'-hydroxyphenyl)-2-propen-1-on (8) (Silva et al 1997)

Strukturformel



Molekulargewicht	266,34 g/mol
Summenformel	C ₁₈ H ₁₈ O ₂
Schmelzpunkt	68°C
Physikalische Form	kristallin
Farbe	gelb
Ausbeute	0,181 g; 34,1 %

Synthese

In einem Dreihalskolben werden 2 mmol (0,272 g; 0,2 ml) 2-Hydroxyacetophenon und 2 mmol (0,296 g; 0,3 ml) 2,4,6-Trimethylbenzaldehyd in 2 ml Ethanol gelöst und auf 0°C gekühlt. Anschließend werden 2 ml 50 %ige NaOH zugesetzt und über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Dann wird der Reaktionsansatz auf Eiswasser gegossen, mit Ethylacetat und 10 % HCl einmal ausgeschüttelt und mit Wasser gewaschen. Die vereinigte organische Phase wird mit Na₂SO₄ getrocknet und das Lösungsmittel entfernt. Das so erhaltene Rohprodukt wird in Ethanol umkristallisiert und liefert 0,181 g (34,1 %) gelbe Kristalle.

0,8 mmol (0,224 g) Verbindung **7** werden in 10 ml trockenem DMF gelöst und anschließend mit 4,8 mmol (0,204 g) LiCl versetzt. Die Reaktionsmischung wird eine Stunde bei 180°C mit Mikrowellen bestrahlt. Danach werden weitere 2,4 mmol (0,102 g) LiCl zugesetzt und wiederum für drei Stunden in den Mikrowellenreaktor gegeben. Der Reaktionsansatz wird auf Eiswasser gegossen und in Ethanol umkristallisiert. Die Synthese liefert 0,010 g (4,7 %) gelbe Kristalle.

¹H-NMR (CDCl₃)

OH	s	$\delta = 12,83$ ppm	1 H
CH	AB-System	$\delta = 8,09$ ppm, A-Teil, $J_{AB} = 15,9$ Hz	1 H
CH	m	$\delta = 7,90 - 7,75$ ppm	1 H
CH	m	$\delta = 7,09 - 7,40$ ppm	1 H
CH	m	$\delta = 7,39 - 7,19$ ppm	1 H
CH	m	$\delta = 7,13 - 6,85$ ppm	4 H
CH ₃	s	$\delta = 2,41$ ppm	6 H
CH ₃	s	$\delta = 2,31$ ppm	3 H

¹³C-NMR (CDCl₃)

C=O	$\delta = 193,8$ ppm	1 C
C _q (aromatisch; C-OH)	$\delta = 163,6$ ppm	1 C
CH (aromatisch/olefinisch)	$\delta = 143,9$ ppm	1 C
C _q (aromatisch)	$\delta = 139,0$ ppm	1 C
C _q (aromatisch; C-CH ₃)	$\delta = 137,4$ ppm	2 C
CH (aromatisch/olefinisch)	$\delta = 136,3$ ppm	1 C
C _q (aromatisch)	$\delta = 131,2$ ppm	1 C
CH (aromatisch/olefinisch)	$\delta = 129,6$ ppm	1 C
CH (aromatisch)	$\delta = 129,4$ ppm	2 C
CH (aromatisch/olefinisch)	$\delta = 125,3$ ppm	1 C
C _q (aromatisch)	$\delta = 120,0$ ppm	1 C
CH (aromatisch/olefinisch)	$\delta = 118,9$ ppm	1 C
CH (aromatisch/olefinisch)	$\delta = 118,6$ ppm	1 C
C-CH ₃	$\delta = 21,3$ ppm	2 C
C-CH ₃	$\delta = 21,1$ ppm	1 C

MS

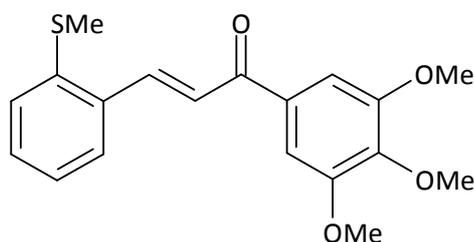
m/z	266 (13 %, M ⁺)
	251 (100 %)
	248 (98 %)
	233 (33 %)
	129 (27 %)
	121 (52 %)
	65 (51 %)

CHN-Analyse

Berechnet	C 81,17 %; H 6,81 %
Gefunden	C 81,04 %; H 6,79 %

(E)-3-(2-Methylthiophenyl)-1-(3',4',5'-trimethoxyphenyl)-2-propen-1-on (9)

Strukturformel



Molekulargewicht	344,43 g/mol
Summenformel	C ₁₉ H ₂₀ O ₄ S
Schmelzpunkt	83-86 °C
Physikalische Form	kristallin
Farbe	gelb
Ausbeute	0,496 g; 63,6 %

Synthese

Darstellung erfolgt nach Methode A aus 2,5 mmol (0,525 g) 3,4,5-Trimethoxyacetophenon und 2,5 mmol (0,381 g) 2-Thiomethylbenzaldehyd. Umkristallisation in 60 % Ethanol.

¹H-NMR (CDCl₃)

CH	AB-System	δ = 8,22 ppm, A-Teil, J _{AB} = 15,6 Hz	1 H
CH	m	δ = 7,71 - 7,59 ppm	1 H
CH	m	δ = 7,48 - 7,27 ppm	6 H
O-CH ₃	s	δ = 3,95 ppm	6 H
O-CH ₃	s	δ = 3,94 ppm	3 H
S-CH ₃	s	δ = 2,50 ppm	3 H

¹³C-NMR (CDCl₃)

C=O	δ = 189,8 ppm	1 C
C _q (aromatisch, C-OCH ₃)	δ = 153,1 ppm	2 C
C _q (aromatisch)	δ = 142,3 ppm	1 C
CH (aromatisch/olefinisch)	δ = 141,7 ppm	1 C
C _q (aromatisch)	δ = 139,9 ppm	1 C
C _q (aromatisch)	δ = 134,1 ppm	1 C
C _q (aromatisch)	δ = 133,3 ppm	1 C
CH (aromatisch/olefinisch)	δ = 130,4 ppm	1 C
CH (aromatisch/olefinisch)	δ = 127,3 ppm	1 C
CH (aromatisch/olefinisch)	δ = 127,0 ppm	1 C
CH (aromatisch/olefinisch)	δ = 125,5 ppm	1 C
CH (aromatisch/olefinisch)	δ = 124,3 ppm	1 C
CH (aromatisch)	δ = 106,2 ppm	2 C
O-CH ₃	δ = 60,9 ppm	1 C
O-CH ₃	δ = 56,3 ppm	2 C
S-CH ₃	δ = 16,5 ppm	1 C

MS

m/z	344 (1 %, M ⁺)
	297 (100 %)
	236 (5 %)

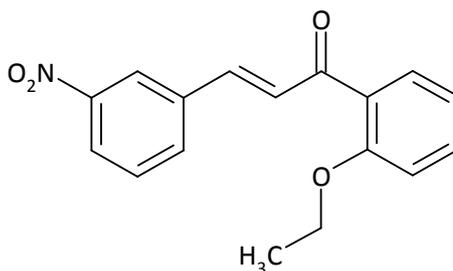
195	(13 %)
149	(88 %)
134	(42 %)
116	(6 %)

CHN-Analyse

Berechnet	C 66,26 %; H 5,85 %
Gefunden	C 66,22 %; H 5,91 %

3-(3-Nitrophenyl)-1-(2'-ethoxyphenyl)-2-propen-1-on (10)

Strukturformel



Molekulargewicht	297,31 g/mol
Summenformel	C ₁₇ H ₁₅ NO ₄
Schmelzpunkt	113-114 °C
Physikalische Form	kristallin
Farbe	braun
Ausbeute	0,334 g; 22,5 %

Synthese

Darstellung erfolgt nach Methode A aus 5 mmol (0,821 g) 2-Ethoxyacetophenon und 5 mmol (0,756 g) 3-Nitrobenzaldehyd. Umkristallisation in Ethanol.

¹H-NMR (CDCl₃)

CH	m	δ = 8,59 – 8,41 ppm	1 H
CH	m	δ = 8,38 – 8,25 ppm	1 H
CH	m	δ = 7,98 – 7,40 ppm	6 H
CH	m	δ = 7,19 – 6,95 ppm	2 H
CH ₂	q	δ = 4,18 ppm, J = 6,9 Hz	2 H
CH ₃	t	δ = 1,48 ppm, J = 6,9 Hz	3 H

¹³C-NMR (CDCl₃)

C=O	δ = 191,4 ppm	1 C
C _q (aromatisch)	δ = 158,1 ppm	1 C
C _q (aromatisch)	δ = 148,7 ppm	1 C
CH (aromatisch/olefinisch)	δ = 138,7 ppm	1 C
C _q (aromatisch)	δ = 137,2 ppm	1 C
CH (aromatisch/olefinisch)	δ = 134,1 ppm	1 C
CH (aromatisch/olefinisch)	δ = 133,8 ppm	1 C
CH (aromatisch/olefinisch)	δ = 130,9 ppm	1 C
CH (aromatisch/olefinisch)	δ = 129,9 ppm	1 C
CH (aromatisch/olefinisch)	δ = 129,9 ppm	1 C

C _q (aromatisch)	δ = 128,4 ppm	1 C
CH (aromatisch/olefinisch)	δ = 124,2 ppm	1 C
CH (aromatisch/olefinisch)	δ = 122,0 ppm	1 C
CH (aromatisch/olefinisch)	δ = 120,8 ppm	1 C
CH (aromatisch/olefinisch)	δ = 112,5 ppm	1 C
CH ₂	δ = 64,2 ppm	1 C
CH ₃	δ = 14,9 ppm	1 C

MS

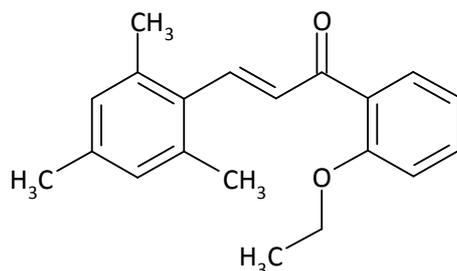
m/z	297 (1 %, M ⁺)
	282 (3 %)
	268 (3 %)
	221 (6 %)
	147 (18 %)
	120 (100 %)
	92 (27 %)

CHN-Analyse

Berechnet (x 0,1 mol H ₂ O)	C 68,26 %; H 5,12 %; N 4,68 %
Gefunden	C 68,13 %; H 4,74 %; N 4,61 %

(E)-3-(2,4,6-Trimethylphenyl)-1-(2'-ethoxyphenyl)-2-propen-1-on (11)

Strukturformel



Molekulargewicht	294,40 g/mol
Summenformel	C ₂₀ H ₂₂ O ₂
Schmelzpunkt	81-82 °C
Physikalische Form	kristallin
Farbe	weiß
Ausbeute	1,048 g; 71,2 %

Synthese

Darstellung erfolgt nach Methode A aus 5 mmol (0,821 g) 2-Ethoxyacetophenon und 5 mmol (0,741 g; 0,74 ml) 2,4,6-Trimethylbenzaldehyd. Umkristallisation in 70 % Ethanol.

¹H-NMR (CDCl₃)

CH	AB-System	δ = 7,80 ppm, A-Teil, J _{AB} = 16,3 Hz	1 H
CH	m	δ = 7,72 – 7,58 ppm	1 H
CH	m	δ = 7,55 – 7,35 ppm	1 H
CH	m	δ = 7,20 – 6,81 ppm	5 H
CH ₂	q	δ = 4,11 ppm, J = 6,9 Hz	2 H
CH ₃	s	δ = 2,36 ppm	6 H

CH ₃	s	δ = 2,28 ppm	3 H
CH ₃	t	δ = 1,38 ppm, J = 6,9 Hz	3 H
¹³C-NMR (CDCl₃)			
C=O		δ = 193,2 ppm	1 C
C _q (aromatisch)		δ = 157,4 ppm	1 C
CH (aromatisch/olefinisch)		δ = 141,5 ppm	1 C
C _q (aromatisch)		δ = 138,2 ppm	1 C
C _q (aromatisch)		δ = 137,1 ppm	2 C
CH (aromatisch/olefinisch)		δ = 132,7 ppm	1 C
CH (aromatisch/olefinisch)		δ = 131,9 ppm	1 C
C _q (aromatisch)		δ = 131,6 ppm	1 C
CH (aromatisch/olefinisch)		δ = 130,4 ppm	1 C
C _q (aromatisch)		δ = 129,5 ppm	1 C
CH (aromatisch)		δ = 129,1 ppm	2 C
CH (aromatisch/olefinisch)		δ = 120,6 ppm	1 C
CH (aromatisch/olefinisch)		δ = 121,4 ppm	1 C
CH ₂		δ = 64,2 ppm	1 C
CH ₃		δ = 21,2 ppm	2 C
CH ₃		δ = 21,0 ppm	1 C
CH ₃		δ = 14,7 ppm	1 C

MS

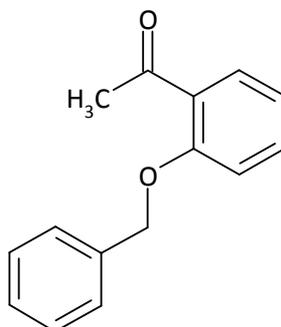
m/z	294 (33 %, M ⁺)
	279 (100 %)
	265 (12 %)
	144 (14 %)
	129 (25 %)
	121 (47 %)
	77 (10 %)

CHN-Analyse

Berechnet (x 0,3 mol H ₂ O)	C 80,13 %; H 7,60 %
Gefunden	C 79,83 %; H 7,57 %

2'-Benzyloxyacetophenon (12) (Wagner et al 1990)

Strukturformel



Molekulargewicht	226,28 g/mol
Summenformel	C ₁₅ H ₁₄ O ₂
Schmelzpunkt	38-40°C (39-41°C)
Physikalische Form	kristallin

Farbe	weiß
Ausbeute	2,990 g; 66,1 %

Synthese

In einem trockenen Dreihalskolben werden 20 mmol (2,723 g; 2,41 ml) 2-Hydroxyacetophenon, 50 mmol (6,330 g; 5,75 ml) Benzylchlorid und 100 mmol (13,820 g) K_2CO_3 in 20 ml trockenem Aceton und unter Inertgas bei Raumtemperatur suspendiert. Nach 15 Minuten wird auf 50°C erhitzt und anschließend für drei Tage gerührt. Dann werden weitere 50 mmol (6,910 g) K_2CO_3 und 20 mmol (2,30 ml) Benzylchlorid zugesetzt. Danach rührt die Reaktionsmischung für weitere zwei Tage. Der Reaktionsverlauf wird mittels DC verfolgt. Nach vollständiger Umsetzung der Edukte wird der Reaktionsansatz auf Eiswasser gegossen, mit Ethylacetat ausgeschüttelt, die organische Phase mit Na_2SO_4 getrocknet und das Lösungsmittel entfernt. Die weitere Aufreinigung des Rohprodukts erfolgt über eine Säulenchromatographie (T/EtOAc 20+1). Die Reaktion liefert 2,990 g (66,1 %) weiße Kristalle.

1H -NMR ($CDCl_3$)

CH	m	$\delta = 7,82 - 7,69$ ppm	1 H
CH	m	$\delta = 7,52 - 7,29$ ppm	6 H
CH	m	$\delta = 7,10 - 6,93$ ppm	2 H
CH ₂	s	$\delta = 5,16$ ppm	2 H
CH ₃	s	$\delta = 2,60$ ppm	3 H

^{13}C -NMR ($CDCl_3$)

C=O	$\delta = 199,9$ ppm	1 C
C _q (aromatisch)	$\delta = 158,0$ ppm	1 C
C _q (aromatisch)	$\delta = 136,2$ ppm	1 C
CH (aromatisch/olefinisch)	$\delta = 133,6$ ppm	1 C
CH (aromatisch/olefinisch)	$\delta = 130,4$ ppm	1 C
CH (aromatisch)	$\delta = 128,7$ ppm	2 C
CH (aromatisch/olefinisch)	$\delta = 128,2$ ppm	1 C
CH (aromatisch)	$\delta = 127,5$ ppm	2 C
CH (aromatisch/olefinisch)	$\delta = 120,9$ ppm	1 C
CH (aromatisch/olefinisch)	$\delta = 112,8$ ppm	1 C
CH ₂	$\delta = 70,6$ ppm	1 C
CH ₃	$\delta = 32,1$ ppm	1 C

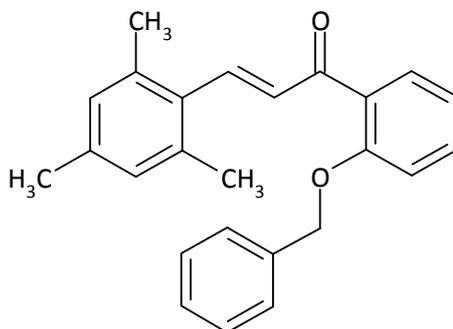
MS

m/z	226 (5 %, M ⁺)
	208 (5 %)
	183 (4 %)
	161 (1 %)
	120 (10 %)
	91 (100 %)
	65 (19 %)

Da die Substanz bereits bekannt war, wurde keine CHN-Analyse durchgeführt.

(E)-3-(2,4,6-Trimethylphenyl)-1-(2-benzyloxyphenyl)-2-propen-1-on (13)

Strukturformel



Molekulargewicht	356,47 g/mol
Summenformel	C ₂₅ H ₂₄ O ₂
Schmelzpunkt	54-60°C
Physikalische Form	kristallin
Farbe	bräunlich-weiß
Ausbeute	0,221 g; 31,0 %

Synthese

Darstellung erfolgt nach Methode A aus 2 mmol (0,453 g) 2-Benzyloxyacetophenon und 2 mmol (0,296 g; 0,25 ml) 2,4,6-Trimethylbenzaldehyd. Umkristallisation in Ethanol.

¹H-NMR (CDCl₃)

CH	AB-System	δ = 7,79 ppm, A-Teil, J _{AB} = 16,2 Hz	1 H
CH	m	δ = 7,20 – 7,58 ppm	1 H
CH	m	δ = 7,52 – 7,19 ppm	6 H
CH	m	δ = 7,15 – 6,94 ppm	3 H
CH	s	δ = 6,85 ppm	2 H
CH ₂	s	δ = 5,14 ppm	2 H
CH ₃	s	δ = 2,27 ppm	3 H
CH ₃	s	δ = 2,22 ppm	6 H

¹³C-NMR (CDCl₃)

C=O	δ = 193,0 ppm	1 C
C _q (aromatisch)	δ = 157,2 ppm	1 C
CH	δ = 141,6 ppm	1 C
C _q (aromatisch)	δ = 138,2 ppm	1 C
C _q (aromatisch)	δ = 137,2 ppm	2 C
C _q (aromatisch)	δ = 136,2 ppm	1 C
CH (aromatisch/olefinisch)	δ = 132,8 ppm	1 C
CH (aromatisch/olefinisch)	δ = 132,1 ppm	1 C
C _q (aromatisch)	δ = 131,5 ppm	1 C
CH (aromatisch/olefinisch)	δ = 130,6 ppm	1 C
C _q (aromatisch)	δ = 129,8 ppm	1 C
CH (aromatisch)	δ = 129,1 ppm	2 C
CH (aromatisch)	δ = 128,5 ppm	2 C
CH (aromatisch/olefinisch)	δ = 127,9 ppm	1 C
CH (aromatisch)	δ = 127,2 ppm	2 C
CH (aromatisch/olefinisch)	δ = 121,1 ppm	1 C

CH (aromatisch/olefinisch)	$\delta = 112,9$ ppm	1 C
CH ₂	$\delta = 70,6$ ppm	1 C
CH ₃	$\delta = 21,0$ ppm	3 C

MS

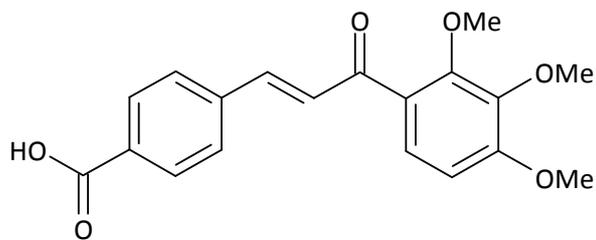
m/z	356 (2 %, M ⁺)
	341 (5 %)
	265 (8 %)
	250 (6 %)
	237 (1 %)
	121 (22 %)
	91 (100 %)

CHN-Analyse

Berechnet (x 0,1 mol H ₂ O)	C 83,81 %; H 6,81 %
Gefunden	C 83,80 %; H 6,58 %

4-[3-(2,3,4-Trimethoxyphenyl)-3-oxo-1-propenyl]benzoesäure (14)

Strukturformel



Molekulargewicht	342,35 g/mol
Summenformel	C ₁₉ H ₁₈ O ₆
Schmelzpunkt	188-210°C
Physikalische Form	kristallin
Farbe	hellgelb
Ausbeute	1,740 g; 72,6 %

Synthese

Darstellung erfolgt nach Methode A aus 7 mmol (1,472 g; 1,27 ml) 2,3,4-Trimethoxyacetophenon und 7 mmol (1,149 g) 4-Formylbenzoesäuremethylester. Umkristallisation in 70 % Ethanol.

¹H-NMR (d₆-DMSO)

COOH	s, breit	$\delta = 13,15$ ppm	1 H
CH	AB-System	$\delta = 7,99$ ppm, A-Teil, $J_{AB} = 8,2$ Hz	2 H
CH	AB-System	$\delta = 7,87$ ppm, B-Teil, $J_{AB} = 8,2$ Hz	2 H
CH	s	$\delta = 7,59$ ppm	2 H
CH	AB-System	$\delta = 7,43$ ppm, A-Teil, $J_{AB} = 8,7$ Hz	1 H
CH	AB-System	$\delta = 6,96$ ppm, B-Teil, $J_{AB} = 8,7$ Hz	1 H
OCH ₃	s	$\delta = 3,89$ ppm	3 H
OCH ₃	s	$\delta = 3,87$ ppm	3 H
OCH ₃	s	$\delta = 3,80$ ppm	3 H

¹³C-NMR (d₆-DMSO)

C=O	$\delta = 190,0$ ppm	1 C
-----	----------------------	-----

C _q	δ = 167,0 ppm	1 C
C _q	δ = 157,2 ppm	1 C
C _q	δ = 153,3 ppm	1 C
C _q	δ = 141,9 ppm	1 C
CH (aromatisch/olefinisch)	δ = 141,0 ppm	1 C
C _q	δ = 139,0 ppm	2 C
C _q	δ = 132,1 ppm	1 C
CH (aromatisch)	δ = 130,1 ppm	2 C
CH (aromatisch/olefinisch)	δ = 128,8 ppm	1 C
CH (aromatisch)	δ = 128,7 ppm	2 C
C _q	δ = 126,1 ppm	1 C
CH (aromatisch/olefinisch)	δ = 125,5 ppm	1 C
CH (aromatisch/olefinisch)	δ = 108,2 ppm	1 C
O-CH ₃	δ = 62,0 ppm	1 C
O-CH ₃	δ = 60,7 ppm	1 C
O-CH ₃	δ = 56,3 ppm	1 C

MS

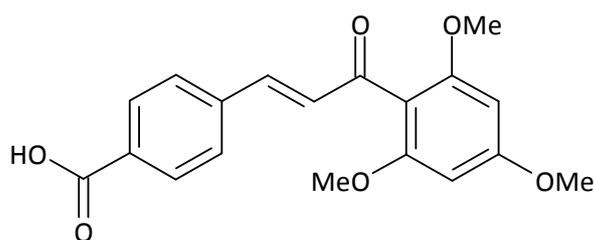
m/z	342 (71 %, M ⁺)
	325 (16 %)
	314 (19 %)
	300 (21 %)
	195 (73 %)
	181 (100 %)
	77 (97 %)

CHN-Analyse

Berechnet	C 66,66 %; H 5,30 %
Gefunden	C 66,69 %; H 5,14 %

4-[3-(2,4,6-Trimethoxyphenyl)-3-oxo-1-propenyl]benzoesäure (15) (Batt et al 1993)

Strukturformel



Molekulargewicht	342,35 g/mol
Summenformel	C ₁₉ H ₁₈ O ₆
Schmelzpunkt	223-227 °C (224-226°C)
Physikalische Form	kristallin
Farbe	gelb
Ausbeute	2,051 g; 85,6 %

Synthese

Darstellung erfolgte nach Methode A aus 7 mmol (1,472 g; 1,27 ml) 2,4,6-Trimethoxyacetophenon und 7 mmol (1,149 g) 4-Formylbenzoesäuremethylester. Umkristallisation in 30 % Ethanol.

¹H-NMR (d₆-DMSO)

COOH	s	nicht detektierbar	1 H
CH	AB-System	$\delta = 8,11$ ppm, A-Teil, $J_{AB} = 8,2$ Hz	2 H
CH	AB-System	$\delta = 7,62$ ppm, B-Teil, $J_{AB} = 8,2$ Hz	2 H
CH	AB-System	$\delta = 7,43$ ppm, A-Teil, $J_{AB} = 16,0$ Hz	1 H
CH	AB-System	$\delta = 7,06$ ppm, B-Teil, $J_{AB} = 16,0$ Hz	1 H
CH	s	$\delta = 6,17$ ppm	2 H
OCH ₃	s	$\delta = 3,87$ ppm	3 H
OCH ₃	s	$\delta = 3,79$ ppm	6 H

¹³C-NMR (d₆-DMSO)

C=O	$\delta = 193,5$ ppm	1 C
C _q	$\delta = 171,2$ ppm	1 C
C _q	$\delta = 162,7$ ppm	1 C
C _q	$\delta = 159,1$ ppm	2 C
CH (olefinisch)	$\delta = 141,7$ ppm	1 C
C _q	$\delta = 140,3$ ppm	1 C
CH (olefinisch)	$\delta = 131,3$ ppm	1 C
CH (aromatisch)	$\delta = 130,6$ ppm	2 C
C _q	$\delta = 130,2$ ppm	1 C
CH (aromatisch)	$\delta = 128,2$ ppm	2 C
C _q	$\delta = 111,5$ ppm	1 C
CH (aromatisch)	$\delta = 90,7$ ppm	2 C
OCH ₃	$\delta = 55,9$ ppm	2 C
OCH ₃	$\delta = 55,5$ ppm	1 C

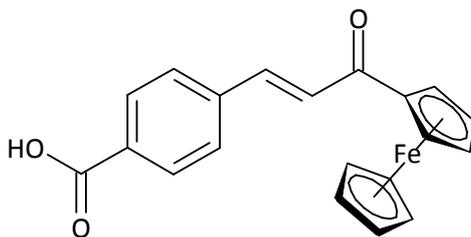
MS

m/z	342 (15 %, M ⁺)
	314 (100%)
	195 (9 %)
	178 (29 %)
	151 (48 %)
	102 (38 %)
	69 (19 %)

Da die Verbindung bereits bekannt war, wurde keine CHN-Analyse durchgeführt.

4-[(E)-3-Ferrocenyl-3-oxo-1-propenyl]benzoesäure (17)

Strukturformel



Molekulargewicht	360,19 g/mol
Summenformel	C ₂₀ H ₁₆ O ₃ Fe
Schmelzpunkt	> 350°C
Physikalische Form	feinkristallin
Farbe	rot
Ausbeute	0,810 g; 45,0 %

Synthese

Darstellung erfolgt nach Methode A aus 5 mmol (1,140 g) Acetylferrocen und 5 mmol (0,820 g) 4-Formylbenzoesäuremethylester. Umkristallisation in 50 % Ethanol.

¹H-NMR (d₆-DMSO)

COOH	s breit	δ = 13,12 ppm	1 H
CH	m	δ = 8,30 – 7,82 ppm	4 H
CH	AB-System	δ = 7,67 ppm, A-Teil, J _{AB} = 15,6 Hz	1 H
CH	AB-System	δ = 7,53 ppm, B-Teil, J _{AB} = 15,6 Hz	1 H
CH (ferrocenyl)	s	δ = 5,07 ppm	2 H
CH (ferrocenyl)	s	δ = 4,68 ppm	2 H
CH (ferrocenyl)	s	δ = 4,22 ppm	5 H

¹³C-NMR (d₆-DMSO)

C=O	δ = 192,1 ppm	1 C
C _q	δ = 158,4 ppm	1 C
C _q	δ = 139,3 ppm	1 C
CH (aromatisch/olefinisch)	δ = 138,6 ppm	2 C
C _q	δ = 131,9 ppm	1 C
CH	δ = 128,9 ppm	1 C
CH (aromatisch/olefinisch)	δ = 126,0 ppm	2 C
C _q (ferrocenyl)	δ = 80,7 ppm	1 C
CH (ferrocenyl)	δ = 73,2 ppm	2 C
CH (ferrocenyl)	δ = 70,0 ppm	5 C
CH (ferrocenyl)	δ = 69,9 ppm	2 C

MS

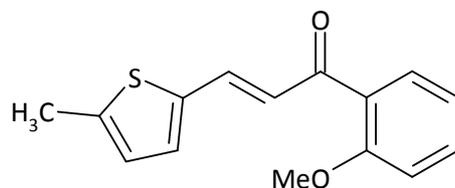
m/z	360 (100 %, M ⁺)
	295 (13 %)
	165 (76 %)
	121 (33 %)
	102 (15 %)
	77 (10 %)
	56 (28 %)

CHN-Analyse

Berechnet	C 66,69 %; H 4,48 %
Gefunden	C 66,43 %; H 4,23 %

(E)-3-[2-(5-Methylthiophenyl)]-1-(2'-methoxyphenyl)-2-propen-1-on (18)

Strukturformel



Molekulargewicht	258,34 g/mol
Summenformel	C ₁₅ H ₁₄ O ₂ S
Schmelzpunkt	74,5-75°C
Physikalische Form	kristallin
Farbe	bräunlich gelb
Ausbeute	0,264 g; 51,1 %

Synthese

Darstellung erfolgt nach Methode A aus 2 mmol (0,300 g; 0,3 ml) 2- Methoxyacetophenon und 2 mmol (0,252 g; 0,2 ml) 5-Methyl-2-thiophencarbaldehyd. Umkristallisation in Ethanol.

¹H-NMR (CDCl₃)

CH	AB-System	δ = 7,66 ppm, A-Teil, J _{AB} = 15,4 Hz	1 H
CH	m	δ = 7,61 – 7,38 ppm	2 H
CH	AB-System	δ = 7,05 ppm, B-Teil, J _{AB} = 15,4 Hz	1 H
CH	m	δ = 7,20 – 6,90 ppm	3 H
CH	m	δ = 6,88 – 6,50 ppm	1 H
O-CH ₃	s	δ = 3,89 ppm	3 H
CH ₃	s	δ = 2,50 ppm	3 H

¹³C-NMR (CDCl₃)

C=O	δ = 192,4 ppm	1 C
C _q (aromatisch, C-OCH ₃)	δ = 158,0 ppm	1 C
C _q (aromatisch)	δ = 144,2 ppm	1 C
C _q (aromatisch)	δ = 138,6 ppm	1 C
CH (aromatisch/olefinisch)	δ = 136,3 ppm	1 C
CH (aromatisch/olefinisch)	δ = 132,6 ppm	1 C
CH (aromatisch/olefinisch)	δ = 132,4 ppm	1 C
CH (aromatisch/olefinisch)	δ = 130,2 ppm	1 C
C _q (aromatisch)	δ = 129,2 ppm	1 C
CH (aromatisch/olefinisch)	δ = 126,7 ppm	1 C
CH (aromatisch/olefinisch)	δ = 124,8 ppm	1 C
CH (aromatisch/olefinisch)	δ = 120,7 ppm	1 C
CH (aromatisch/olefinisch)	δ = 111,6 ppm	1 C
O-CH ₃	δ = 55,7 ppm	1 C
CH ₃	δ = 15,9 ppm	1 C

MS

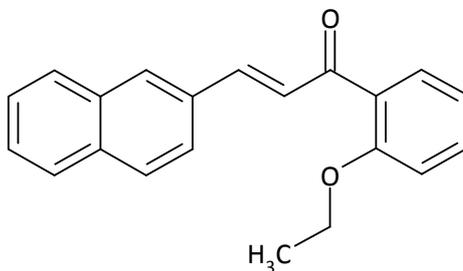
m/z	258 (42 %, M ⁺)
	243 (20 %)
	199 (13 %)
	151 (34 %)
	123 (29 %)
	111 (100 %)
	77 (80 %)

CHN-Analyse

Berechnet	C 69,74 %; H 5,46 %
Gefunden	C 69,50 %; H 5,35 %

3-(2-Naphthyl)-1-(2'-ethoxyphenyl)-2-propen-1-on (19)

Strukturformel



Molekulargewicht	302,38 g/mol
Summenformel	C ₂₁ H ₁₈ O ₂
Schmelzpunkt	96-97°C
Physikalische Form	kristallin
Farbe	gelb
Ausbeute	0,410 g; 27,1 %

Synthese

Darstellung erfolgt nach Methode A aus wurden 5 mmol (0,821 g) 2-Ethoxyacetophenon und 5 mmol (0,781 g) 2-Naphthaldehyd. Umkristallisation in Ethanol.

¹H-NMR (CDCl₃)

CH	m	δ = 8,14 – 7,39 ppm	11 H
CH	m	δ = 7,21 – 6,85 ppm	2 H
CH ₂	q	δ = 4,14 ppm, J = 6,9 Hz	2 H
CH ₃	t	δ = 1,43 ppm, J = 6,9 Hz	3 H

¹³C-NMR (CDCl₃)

C=O	δ = 192,7 ppm	1 C
C _q (aromatisch)	δ = 157,7 ppm	1 C
CH (aromatisch/olefinisch)	δ = 142,6 ppm	1 C
C _q (aromatisch)	δ = 134,2 ppm	1 C
C _q (aromatisch)	δ = 133,4 ppm	1 C
CH (aromatisch/olefinisch)	δ = 133,0 ppm	1 C
C _q (aromatisch)	δ = 132,8 ppm	1 C
CH (aromatisch/olefinisch)	δ = 130,6 ppm	1 C
CH (aromatisch/olefinisch)	δ = 130,3 ppm	1 C

C _q (aromatisch)	δ = 129,3 ppm	1 C
CH (aromatisch/olefinisch)	δ = 128,6 ppm	1 C
CH (aromatisch/olefinisch)	δ = 128,5 ppm	1 C
CH (aromatisch/olefinisch)	δ = 127,7 ppm	1 C
CH (aromatisch/olefinisch)	δ = 127,4 ppm	1 C
CH (aromatisch/olefinisch)	δ = 127,1 ppm	1 C
CH (aromatisch/olefinisch)	δ = 126,6 ppm	1 C
CH (aromatisch/olefinisch)	δ = 123,6 ppm	1 C
CH (aromatisch/olefinisch)	δ = 120,7 ppm	1 C
CH (aromatisch/olefinisch)	δ = 112,6 ppm	1 C
CH ₂	δ = 64,2 ppm	1 C
CH ₃	δ = 14,8 ppm	1 C

MS

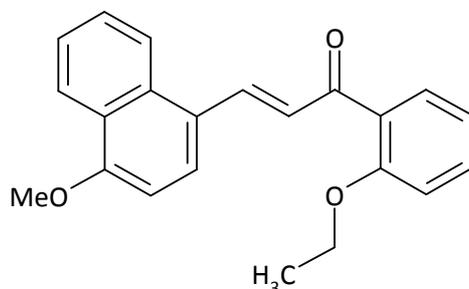
m/z	302 (13 %, M ⁺)
	287 (2 %)
	273 (3 %)
	257 (5 %)
	229 (7 %)
	151 (77 %)
	68 (100 %)

CHN-Analyse

Berechnet (x 0,2 mol H ₂ O)	C 82,44 %; H 6,06 %
Gefunden	C 82,07 %; H 5,62 %

(E)-3-(1-(4-Methoxynaphthyl)-1-(2'-ethoxyphenyl)-2-propen-1-on (20)

Strukturformel



Molekulargewicht	332,40 g/mol
Summenformel	C ₂₂ H ₂₀ O ₃
Schmelzpunkt	138-140°C
Physikalische Form	kristallin
Farbe	gelb
Ausbeute	0,945 g; 56,9 %

Synthese

Darstellung erfolgt nach Methode A aus 5 mmol (0,821 g) 2-Ethoxyacetophenon und 5 mmol (0,931 g) 4-Methoxy-1-naphthaldehyd. Umkristallisation in 70 % Ethanol.

¹H-NMR (CDCl₃)

CH	AB-System	δ = 8,44 ppm, A-Teil, J _{AB} = 15,6 Hz	1 H
CH	m	δ = 8,39 – 8,12 ppm	2 H

CH	m	$\delta = 7,91 - 7,33$ ppm	6 H
CH	m	$\delta = 7,15 - 6,90$ ppm	2 H
CH	m	$\delta = 6,90 - 6,79$ ppm	1 H
CH ₂	q	$\delta = 4,14$ ppm, $J = 6,9$ Hz	2 H
OCH ₃	s	$\delta = 4,03$ ppm	3 H
CH ₃	t	$\delta = 1,43$ ppm, $J = 6,9$ Hz	3 H

¹³C-NMR (CDCl₃)

C=O		$\delta = 192,8$ ppm	1 C
C _q (aromatisch)		$\delta = 157,6$ ppm	1 C
C _q (aromatisch)		$\delta = 157,4$ ppm	1 C
CH (aromatisch/olefinisch)		$\delta = 139,7$ ppm	1 C
CH (aromatisch/olefinisch)		$\delta = 132,7$ ppm	1 C
CH (aromatisch/olefinisch)		$\delta = 130,5$ ppm	1 C
C _q (aromatisch)		$\delta = 129,7$ ppm	1 C
CH (aromatisch/olefinisch)		$\delta = 127,3$ ppm	1 C
CH (aromatisch/olefinisch)		$\delta = 127,3$ ppm	1 C
CH (aromatisch/olefinisch)		$\delta = 125,9$ ppm	1 C
C _q (aromatisch)		$\delta = 125,5$ ppm	1 C
CH (aromatisch/olefinisch)		$\delta = 125,5$ ppm	1 C
C _q (aromatisch)		$\delta = 124,8$ ppm	2 C
CH (aromatisch/olefinisch)		$\delta = 123,2$ ppm	1 C
CH (aromatisch/olefinisch)		$\delta = 122,6$ ppm	1 C
CH (aromatisch/olefinisch)		$\delta = 120,7$ ppm	1 C
CH (aromatisch/olefinisch)		$\delta = 112,6$ ppm	1 C
CH (aromatisch/olefinisch)		$\delta = 103,8$ ppm	1 C
CH ₂		$\delta = 64,2$ ppm	1 C
OCH ₃		$\delta = 55,6$ ppm	1 C
CH ₃		$\delta = 14,9$ ppm	1 C

MS

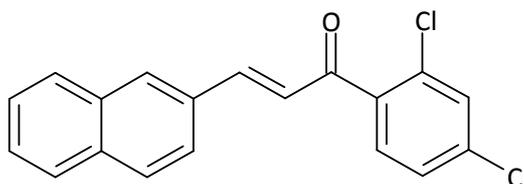
m/z	332 (7 %, M ⁺)
	294 (28 %)
	279 (100 %)
	251 (10 %)
	171 (16 %)
	121 (57 %)
	77 (11 %)

CHN-Analyse

Berechnet (x 0,1 mol H ₂ O)	C 79,09 %; H 6,09 %
Gefunden	C 78,89 %; H 6,30 %

3-(2-Naphthyl)-1-(2,4-dichlorphenyl)-2-propen-1-on (21)

Strukturformel



Molekulargewicht	327,21 g/mol
Summenformel	C ₁₉ H ₁₂ Cl ₂ O
Schmelzpunkt	90-91°C
Physikalische Form	kristallin
Farbe	weiß
Ausbeute	0,395 g; 60,4 %

Synthese

Darstellung erfolgt nach Methode A aus 2 mmol (0,378 g) 2,4-Dichloracetophenon und 2 mmol (0,312 g) 2-Naphthaldehyd. Umkristallisation in Ethanol.

¹H-NMR (CDCl₃)

CH	m	δ = 8,08 – 7,10 ppm	12 H
----	---	---------------------	------

¹³C-NMR (CDCl₃)

C=O	δ = 192,6 ppm	1 C
CH (aromatisch/olefinisch)	δ = 146,7 ppm	1 C
C _q (aromatisch)	δ = 137,5 ppm	1 C
C _q (aromatisch)	δ = 136,9 ppm	1 C
C _q (aromatisch)	δ = 134,5 ppm	1 C
C _q (aromatisch)	δ = 133,2 ppm	1 C
C _q (aromatisch)	δ = 132,4 ppm	1 C
C _q (aromatisch)	δ = 131,7 ppm	1 C
CH (aromatisch/olefinisch)	δ = 131,1 ppm	1 C
CH (aromatisch/olefinisch)	δ = 130,4 ppm	1 C
CH (aromatisch/olefinisch)	δ = 130,2 ppm	1 C
CH (aromatisch/olefinisch)	δ = 128,9 ppm	1 C
CH (aromatisch/olefinisch)	δ = 128,7 ppm	1 C
CH (aromatisch/olefinisch)	δ = 127,8 ppm	1 C
CH (aromatisch/olefinisch)	δ = 127,7 ppm	1 C
CH (aromatisch/olefinisch)	δ = 127,3 ppm	1 C
CH (aromatisch/olefinisch)	δ = 126,9 ppm	1 C
CH (aromatisch/olefinisch)	δ = 126,0 ppm	1 C
CH (aromatisch/olefinisch)	δ = 123,5 ppm	1 C

MS

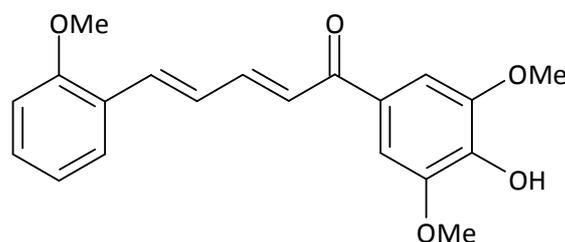
m/z	325, 327, 329 (100 %, 81 %, 20 %, M ⁺)
	291 (18 %)
	228 (24 %)
	181 (37 %)
	152 (92 %)
	136 (69 %)
	113 (34 %)

CHN-Analyse

Berechnet (x 0,4 mol H ₂ O)	C 68,24 %; H 3,86 %
Gefunden	C 67,96 %; H 3,62 %

5-(2-Methoxyphenyl)-1-(4-hydroxy-3',5'-dimethoxyphenyl)-2,4-pentadien-1-on (25)

Strukturformel



Molekulargewicht	340,38 g/mol
Summenformel	C ₂₀ H ₂₀ O ₅
Schmelzpunkt	44-51°C
Physikalische Form	amorph
Farbe	gelb
Ausbeute	0,240 g; 28,2 %

Synthese

In einem Dreihalskolben werden 2,5 mmol (0,506 g) 2-Methoxyzimaldehyd und 2,5 mmol 4-Hydroxy-3,5-dimethoxyacetophenon in 10 ml Ethanol gelöst. Anschließend werden 7 Tropfen Schwefelsäure zugesetzt und drei Tage bei 50°C gerührt. Der Reaktionsansatz wird auf Eiswasser gegossen und der Niederschlag abgenutscht. Die Mutterlauge wird dreimal mit Ethylacetat ausgeschüttelt, die vereinte organische Phase mit Na₂SO₄ getrocknet und das Lösungsmittel entfernt. Der so erhaltene Rückstand wird anschließend mittels Säulenchromatographie (T/EtOAc 6+4) aufgereinigt. Das Rohprodukt wird in 10 % NaOH gelöst und anschließend mit 10 % HCl ausgefällt. Die Reaktion liefert 0,240 g (28,2 %) eines gelben Feststoffes.

¹H-NMR (CDCl₃)

CH	m	δ = 7,78 – 6,87 ppm	10 H
OH	s, breit	δ = 5,99 ppm	1 H
O-CH ₃	s	δ = 3,98 ppm	6 H
O-CH ₃	s	δ = 3,90 ppm	3 H

¹³C-NMR (CDCl₃)

C=O	δ = 188,6 ppm	1 C
C _q (aromatisch)	δ = 157,5 ppm	1 C
C _q (aromatisch, C-OCH ₃)	δ = 146,8 ppm	2 C
CH (aromatisch/olefinisch)	δ = 145,4 ppm	1 C
C _q (aromatisch)	δ = 139,3 ppm	1 C
CH (aromatisch/olefinisch)	δ = 137,0 ppm	1 C
CH (aromatisch/olefinisch)	δ = 130,3 ppm	1 C
C _q (aromatisch)	δ = 129,9 ppm	1 C
CH (aromatisch/olefinisch)	δ = 127,5 ppm	1 C
CH (aromatisch/olefinisch)	δ = 127,4 ppm	1 C
C _q (aromatisch)	δ = 125,1 ppm	1 C
CH (aromatisch/olefinisch)	δ = 124,2 ppm	1 C
CH (aromatisch/olefinisch)	δ = 120,7 ppm	1 C
CH (aromatisch/olefinisch)	δ = 111,1 ppm	1 C
CH (aromatisch)	δ = 105,7 ppm	2 C

O-CH ₃	$\delta = 56,5$ ppm	2 C
O-CH ₃	$\delta = 55,5$ ppm	1 C

MS

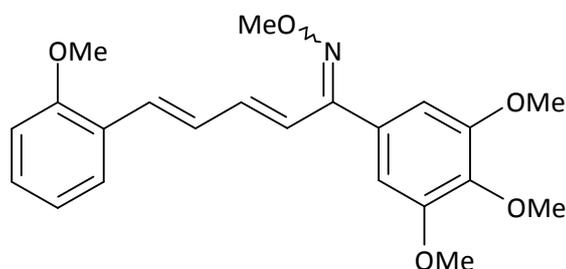
m/z	340 (100 %, M ⁺)
	309 (8 %)
	249 (6 %)
	181 (35 %)
	144 (19 %)
	115 (63 %)
	91 (28 %)

CHN-Analyse

Berechnet (x 0,1 Mol H ₂ O)	C 70,20 %; H 5,95 %
Gefunden	C 70,13 %; H 5,71 %

5-(2-Methoxyphenyl)-1-(3',4',5'-trimethoxyphenyl)-2,4-pentadien-1-on methyloxim (26)

Strukturformel



Molekulargewicht	383,45 g/mol
Summenformel	C ₂₂ H ₂₅ O ₅ N
Schmelzpunkt	156,5-157,5°C
Physikalische Form	kristallin
Farbe	weiß
Ausbeute	0,095 g; 12,4 %

Synthese

In einem trockenen Dreihalskolben werden 2 mmol (0,709 g) der Verbindung **24** und 2,2 mmol (0,184 g) Methyloxim Hydrochlorid in 20 ml absolutem Ethanol gelöst. Anschließend werden 3,6 mmol (0,285 g; 0,3 ml) Pyridin zugesetzt und über Nacht auf 80°C erhitzt. Dann wird erneut 1 mmol (0,084 g) Methyloxim Hydrochlorid zugesetzt. Nachdem die Reaktionslösung drei Tage bei Raumtemperatur gerührt hat, fällt das Produkt als weißer Niederschlag aus. Das Rohprodukt wird abgenutscht und zweimal in Ethanol umkristallisiert. Die Synthese ergibt 0,095 g (12,4 %) weiße Kristalle.

¹H-NMR (CDCl₃)

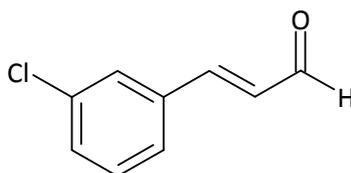
CH	m	$\delta = 7,58 - 7,42$ ppm	1 H
CH	m	$\delta = 7,34 - 7,25$ ppm	1 H
CH	m	$\delta = 7,05 - 6,80$ ppm	4 H
CH	AB-System	$\delta = 6,55$ ppm, A-Teil, $J_{AB} = 15,4$ Hz	1 H
CH	s	$\delta = 6,46$ ppm	2 H
CH	tAB-System	$\delta = 6,35$ ppm, $J = 4,9$ Hz, B-Teil, $J_{AB} = 15,4$ Hz	1 H
O-CH ₃	s	$\delta = 3,92$ ppm	6 H

O-CH ₃	m	δ = 3,90 – 3,45 ppm	6 H
O-CH ₃	s	δ = 3,83 ppm	3 H
¹³C-NMR (CDCl₃)			
C _q		δ = 158,3 ppm	1 C
C _q		δ = 156,9 ppm	1 C
C _q (aromatisch, C-OCH ₃)		δ = 153,1 ppm	2 C
CH (aromatisch/olefinisch)		δ = 137,9 ppm	1 C
CH (aromatisch/olefinisch)		δ = 130,3 ppm	1 C
CH (aromatisch/olefinisch)		δ = 129,2 ppm	1 C
CH (aromatisch/olefinisch)		δ = 128,8 ppm	1 C
CH (aromatisch/olefinisch)		δ = 128,7 ppm	1 C
C _q		δ = 127,7 ppm	1 C
CH (aromatisch/olefinisch)		δ = 126,5 ppm	1 C
C _q		δ = 125,7 ppm	1 C
CH (aromatisch/olefinisch)		δ = 120,7 ppm	1 C
CH (aromatisch/olefinisch)		δ = 110,9 ppm	1 C
CH (aromatisch)		δ = 105,6 ppm	2 C
O-CH ₃		δ = 62,4 ppm	1 C
O-CH ₃		δ = 60,8 ppm	1 C
O-CH ₃		δ = 56,1 ppm	2 C
O-CH ₃		δ = 55,4 ppm	1 C
C _q		nicht detektierbar	1 C
MS			
m/z	383	(44 %, M ⁺)	
	352	(100 %)	
	276	(58 %)	
	245	(44 %)	
	230	(23 %)	
	115	(24 %)	
	91	(20 %)	
CHN-Analyse			
Berechnet		C 68,91 %; H 6,57 %; N 3,48 %	
Gefunden		C 67,76 %; H 5,79 %; N 3,48 %	
		C 68,72 %; H 6,47 %; N 2,45 %	

Trotz mehrmaligen Umkristallisierens in Ethanol liegen die gefundenen Werte der CHN-Analyse außerhalb der vorgegebenen Grenzen.

(E)-3-Chlorzimtaldehyd (29) (Bicking et al 1965)

Strukturformel



Molekulargewicht

166,61 g/mol

Summenformel	C ₉ H ₇ OCl
Schmelzpunkt	35-37°C (38,5-39,5°C)
Physikalische Form	kristallin
Farbe	weiß
Ausbeute	0,352g; 70,7 %

Synthese

Darstellung des 3-Chlorzimtsäuremethylester (27) (Lee et al 1986). 54,8 mmol (10,0 g) m-Chlorzimtsäure werden in 220 ml Methanol gelöst, 15 Minuten mit HCl-Gas begast und über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Nach Entfernen des Methanols wird der Rückstand in Ethylacetat aufgenommen und dreimal mit 5 % K₂CO₃-Lösung und dreimal mit gesättigter NaCl-Lösung gewaschen. Die organische Phase wird mit Na₂SO₄ getrocknet und das Lösungsmittel entfernt wobei sich weiße Kristalle bilden (9,981 g; 92,6 %). Schmelzpunkt 45-47,5 °C (46-47,5°C).

Reduktion zum 3-Chlorzimtalkohol (28). 5 mmol (0,983 g) des Esters **27** werden unter Argon bei -78°C in THF gelöst. Anschließend werden 15 mmol (15 ml einer 1 M Lösung in Toluol) Diisobutylaluminiumhydrid (DIBAL-H) vorsichtig über eine Dauer von 25 Minuten zur Reaktionslösung zugetropft. Mittels DC wird das Ende der Reaktion nach zwei Stunden festgestellt. Es werden vorsichtig 50 ml 10 %ige NH₄Cl-Lösung und danach Wasser zum Reaktionsansatz zugetropft, wobei sich eine gallertartige Masse bildet, die abgenutscht wird. Der Niederschlag wird mit 10 % HCl nachgewaschen. Das Rohprodukt wird durch Säulenchromatographie (T/EtOAc 8+2) gereinigt und man erhält 0,519 g (61,8 %) eines Öls.

Oxidation zum 3-Chlorzimtaldehyd (29). 3 mmol des Alkohols **28** werden in 4,5 ml Toluol gelöst, mit 14,5 mmol (1,262 g) MnO₂ versetzt und vier Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Danach werden weitere 0,5 mmol (0,044 g) MnO₂ zugegeben und über Nacht gerührt. Der Reaktionsansatz wird zweimal filtriert und anschließend das Lösungsmittel entfernt. Es werden 0,352 g (70,7 %) weiße Kristalle erhalten.

¹H-NMR (CDCl₃)

COH	AB-System	δ = 9,72 ppm; A-Teil, J _{AB} = 7,7 Hz	1 H
CH	m	δ = 7,61 – 7,30 ppm	5 H
CH	2xAB-System	δ = 6,71 ppm, B-Teil, J _{AB} = 16,0 Hz, J _{AB} = 7,7 Hz	1 H

¹³C-NMR (CDCl₃)

C=O	δ = 193,7 ppm	1 C
C _q (aromatisch)	δ = 163,1 ppm	1 C
CH (aromatisch/olefinisch)	δ = 151,2 ppm	1 C
CH (aromatisch/olefinisch)	δ = 131,5 ppm	1 C
CH (aromatisch/olefinisch)	δ = 130,8 ppm	1 C
CH (aromatisch/olefinisch)	δ = 130,1 ppm	1 C
CH (aromatisch/olefinisch)	δ = 128,7 ppm	1 C
CH (aromatisch/olefinisch)	δ = 126,9 ppm	1 C

MS

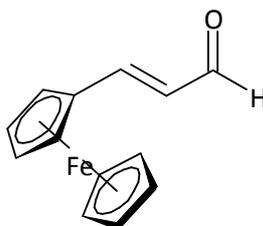
m/z	166; 168 (19 %; 6 %, M ⁺)
	131 (100 %)
	103 (50 %)
	85 (3 %)
	75 (34 %)
	63 (7 %)

51 (31 %)

Da diese Verbindung bereits bekannt war, wurde keine CHN-Analyse durchgeführt.

(E)-2-Ferrocenylpropenal (30) (Ramirez-Lopez et al 2003)

Strukturformel



Molekulargewicht	240,08 g/mol
Summenformel	C ₁₃ H ₁₂ OFe
Schmelzpunkt	89-92°C (90-92°C)
Physikalische Form	kristallin
Farbe	rot
Ausbeute	0,340 g; 94,4 %

Synthese

Darstellung erfolgt nach Methode B aus 1,5 mmol (0,321 g) Ferrocencarbaldehyd; Laufmittel T/EtOAc 8+2.

¹H-NMR (CDCl₃)

COH	AB-System	δ = 9,56 ppm; A-Teil, J _{AB} = 8,0 Hz	1 H
CH	AB-System	δ = 7,43 ppm, A-Teil, J _{AB} = 15,5 Hz	1 H
CH	2xAB-System	δ = 6,35 ppm, B-Teil, J _{AB} = 15,5 Hz, J _{AB} = 8,0 Hz	1 H
CH (ferrocenyl)	m	δ = 4,68 – 4,46 ppm	4 H
CH (ferrocenyl)	s	δ = 4,12 ppm	5 H

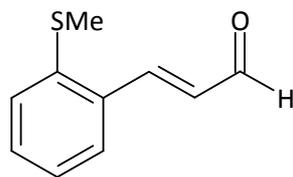
¹³C-NMR (CDCl₃)

C=O	δ = 193,2 ppm	1 C
CH (olefinisch)	δ = 155,1 ppm	1 C
CH (olefinisch)	δ = 126,4 ppm	1 C
C _q (aromatisch)	δ = 77,8 ppm	1 C
CH (ferrocenyl)	δ = 71,9 ppm	2 C
CH (ferrocenyl)	δ = 70,0 ppm	5 C
CH (ferrocenyl)	δ = 69,2 ppm	2 C

Da die Verbindung bereits bekannt war, wurden kein Massenspektrum und keine CHN-Analyse durchgeführt. Die Identifizierung erfolgte anhand der NMR-Spektren und des Schmelzpunktes.

(E)-2-Methylthiozimtaldehyd (31)

Strukturformel



Molekulargewicht	178,25 g/mol
Summenformel	C ₁₀ H ₁₀ OS
Schmelzpunkt	74-76°C
Physikalische Form	kristallin
Farbe	hellgelb
Ausbeute	0,660 g; 90,4 %

Synthese

Darstellung erfolgt nach Methode B aus 5 mmol (0,761 g; 0,64 ml) 2-Methylthiobenzaldehyd; Laufmittel T/EtOAc 10+1.

¹H-NMR (CDCl₃)

COH	AB-System	δ = 9,75 ppm; A-Teil, J _{AB} = 7,8 Hz	1 H
CH	AB-System	δ = 8,03 ppm, A-Teil, J _{AB} = 15,8 Hz	1 H
CH	m	δ = 7,69 – 7,51 ppm	1 H
CH	m	δ = 7,49 – 7,15 ppm	3 H
CH	2xAB-System	δ = 6,67 ppm, B-Teil, J _{AB} = 15,8 Hz, J _{AB} = 7,8 Hz	1 H
S-CH ₃	s	δ = 2,51 ppm	3 H

¹³C-NMR (CDCl₃)

C=O	δ = 193,9 ppm	1 C
CH (aromatisch/olefinisch)	δ = 149,2 ppm	1 C
C _q (aromatisch)	δ = 139,8 ppm	1 C
C _q (aromatisch)	δ = 133,0 ppm	1 C
CH (aromatisch/olefinisch)	δ = 131,2 ppm	1 C
CH (aromatisch/olefinisch)	δ = 129,9 ppm	1 C
CH (aromatisch/olefinisch)	δ = 127,6 ppm	1 C
CH (aromatisch/olefinisch)	δ = 127,3 ppm	1 C
CH (aromatisch/olefinisch)	δ = 125,8 ppm	1 C
S-CH ₃	δ = 16,7 ppm	1 C

MS

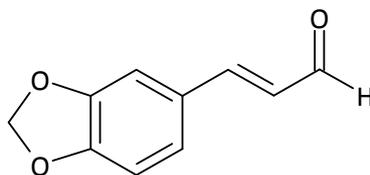
m/z	178 (9 %, M ⁺)
	149 (75 %)
	134 (100 %)
	131 (95 %)
	116 (12 %)
	91 (53 %)
	77 (19 %)

CHN-Analyse

Berechnet	C 67,38 %; H 5,66 %
Gefunden	C 67,60 %; H 5,45 %

(E)-3-Benzo[1,3]dioxol-5-yl-propenal (32) (Mahata et al 2000)

Strukturformel



Molekulargewicht	176,17 g/mol
Summenformel	C ₁₀ H ₈ O ₃
Schmelzpunkt	83-84°C (84-85°C)
Physikalische Form	kristallin
Farbe	hellgelb
Ausbeute	2,108 g; 82,6 %

Synthese

Darstellung erfolgt nach Methode B aus 15 mmol (2,250 g) Piperonal; Laufmittel T/EtOAc 6+4; Umkristallisation in 60 % Ethanol.

¹H-NMR (CDCl₃)

COH	AB-System	δ = 9,65 ppm, A-Teil, J _{AB} = 7,7 Hz	1 H
CH	AB-System	δ = 7,38 ppm, A-Teil, J _{AB} = 15,9 Hz	1 H
CH	m	δ = 7,18 – 6,99 ppm	2 H
CH	m	δ = 6,94 – 6,80 ppm	1 H
CH	2xAB-System	δ = 6,55 ppm, B-Teil, J _{AB} = 15,9 Hz, J _{AB} = 7,7 Hz	1 H
CH	s	δ = 6,04 ppm	2 H

¹³C-NMR (CDCl₃)

C=O	δ = 193,5 ppm	1 C
CH (aromatisch/olefinisch)	δ = 152,6 ppm	1 C
C _q (aromatisch)	δ = 150,5 ppm	1 C
C _q (aromatisch)	δ = 148,5 ppm	1 C
C _q (aromatisch)	δ = 128,4 ppm	1 C
CH (aromatisch/olefinisch)	δ = 126,8 ppm	1 C
CH (aromatisch/olefinisch)	δ = 125,3 ppm	1 C
CH (aromatisch/olefinisch)	δ = 108,7 ppm	1 C
CH (aromatisch/olefinisch)	δ = 106,7 ppm	1 C
CH ₂	δ = 101,8 ppm	1 C

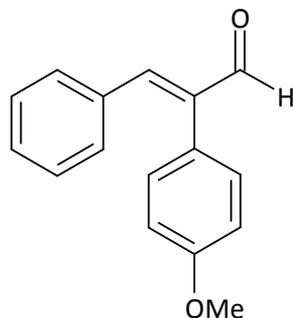
MS

m/z	176 (44 %, M ⁺)
	147 (47 %)
	118 (44 %)
	89 (100 %)
	77 (15 %)
	63 (93 %)
	50 (30 %)

Aufgrund des Vergleichs der Analysendaten mit Literaturwerten wurde keine CHN-Analyse durchgeführt.

2-(4-Methoxyphenyl)-3-phenyl-propenal (**33**) (Cacchi et al 1996)

Strukturformel



Molekulargewicht	238,29 g/mol
Summenformel	C ₁₆ H ₁₄ O ₂
Schmelzpunkt	109 - 111°C (114 - 115°C)
Physikalische Form	kristallin
Farbe	beige
Ausbeute	0,179 g; 25,0 %

Synthese

3 mmol (0,646 g) α -Bromzimaldehyd werden in 7 ml Toluol gelöst. Dann werden 3 mmol (0,456 g) 4-Methoxyboronsäure, 5 mmol (0,530 g) Na₂CO₃ und 5 mol% (0,022 g) Tetrakis(triphenylphosphin)palladium(0) und 2,6 ml Wasser zugesetzt. Nachdem zwei Minuten mit Argon gespült wird, lässt man die Reaktionslösung für zwei Tage refluxieren. Anschließend wird mit Ethylacetat ausgeschüttelt, mit Na₂SO₄ getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der erhaltene Feststoff wird in Ethanol umkristallisiert und liefert 0,247 g (45,2 %) des Biphenylderivates **34**. Aus der Mutterlauge von Verbindung **34** kristallisieren über Nacht im Kühlschrank 0,179 g (25,0 %) des gewünschten Aldehyds **33** aus.

¹H-NMR (CDCl₃)

COH	s	$\delta = 9,76$ ppm	1 H
CH	s	$\delta = 7,34$ ppm	1 H
CH	m	$\delta = 7,31 - 7,20$ ppm	5 H
CH	AB-System	$\delta = 7,13$ ppm, A-Teil, $J_{AB} = 8,8$ Hz	2 H
CH	AB-System	$\delta = 6,94$ ppm, B-Teil, $J_{AB} = 8,8$ Hz	2 H
O-CH ₃	s	$\delta = 3,84$ ppm	3 H

¹³C-NMR (CDCl₃)

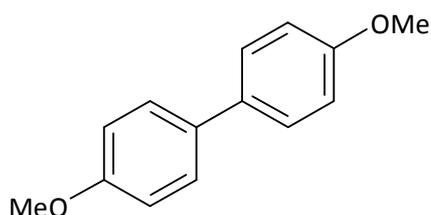
HC=O	$\delta = 194,3$ ppm	1 C
C _q (aromatisch, C-OCH ₃)	$\delta = 159,6$ ppm	1 C
CH (aromatisch/olefinisch)	$\delta = 149,9$ ppm	1 C
C _q	$\delta = 141,3$ ppm	1 C
C _q (aromatisch)	$\delta = 134,2$ ppm	1 C
CH (aromatisch/olefinisch)	$\delta = 130,6$ ppm	4 C
CH (aromatisch/olefinisch)	$\delta = 130,1$ ppm	1 C
CH (aromatisch/olefinisch)	$\delta = 128,5$ ppm	2 C

C_q (aromatisch)	$\delta = 125,2$ ppm	1 C
CH (aromatisch/olefinisch)	$\delta = 114,3$ ppm	2 C
O-CH ₃	$\delta = 55,2$ ppm	1 C

Aufgrund des Vergleichs der NMR-Daten mit Literaturwerten wurden keine weiteren Analysen durchgeführt.

4,4'-Dimethoxybiphenyl (34) (Williamson et Rodebush 1941)

Strukturformel



Molekulargewicht	214,26 g/mol
Summenformel	C ₁₄ H ₁₄ O ₂
Schmelzpunkt	175-178°C (176,5-177°C)
Physikalische Form	kristallin
Farbe	weiß
Ausbeute	0,247 g; 38,4 %

Synthese

Diese Verbindung entsteht als Nebenprodukt bei der Synthese des Aldehyds **33**. Aus diesem Grund und weil diese Verbindung bereits bekannt ist wurde auf ein Massenspektrum und eine CHN-Analyse verzichtet.

¹H-NMR (CDCl₃)

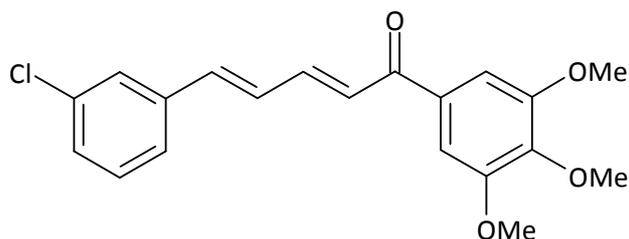
CH	m	$\delta = 7,55 - 7,39$ ppm	4 H
CH	m	$\delta = 7,02 - 6,86$ ppm	4 H
O-CH ₃	s	$\delta = 3,83$ ppm	6 H

¹³C-NMR (CDCl₃)

C_q (aromatisch, C-OCH ₃)	$\delta = 158,7$ ppm	2 C
C_q (aromatisch)	$\delta = 133,4$ ppm	2 C
CH (aromatisch)	$\delta = 127,7$ ppm	4 C
CH (aromatisch)	$\delta = 114,1$ ppm	4 C
O-CH ₃	$\delta = 55,3$ ppm	2 C

5-(3-Chlorphenyl)-1-(3',4',5'-trimethoxyphenyl)-2,4-pentadien-1-on (40)

Strukturformel



Molekulargewicht	358,83 g/mol
Summenformel	C ₂₀ H ₁₉ ClO ₄
Schmelzpunkt	113-114°C
Physikalische Form	kristallin
Farbe	hellgelb
Ausbeute	0,042 g; 12,3 %

Synthese

Darstellung erfolgt nach Methode A aus 1 mmol (0,215 g) 3,4,5-Trimethoxyacetophenon und 1,1 mmol (0,183 g) 3-Chlorzimaldehyd. Reinigung mittels Säulenchromatographie (T/EtOAc 6+4) und Umkristallisation in Ethanol.

¹H-NMR (CDCl₃)

CH	m	δ = 7,70 – 7,48 ppm	2 H
CH	m	δ = 7,45 – 7,20 ppm	5 H
CH	m	δ = 7,19 – 6,89 ppm	3 H
O-CH ₃	s	δ = 3,95 ppm	6 H
O-CH ₃	s	δ = 3,94 ppm	3 H

¹³C-NMR (CDCl₃)

C=O	δ = 188,8 ppm	1 C
C _q (aromatisch, C-OCH ₃)	δ = 153,1 ppm	2 C
CH (aromatisch/olefinisch)	δ = 143,9 ppm	1 C
C _q (aromatisch)	nicht detektierbar	1 C
CH (aromatisch/olefinisch)	δ = 139,9 ppm	1 C
C _q (aromatisch)	δ = 137,9 ppm	1 C
C _q (aromatisch)	δ = 134,8 ppm	1 C
C _q (aromatisch)	δ = 133,3 ppm	1 C
CH (aromatisch/olefinisch)	δ = 130,0 ppm	1 C
CH (aromatisch/olefinisch)	δ = 129,0 ppm	1 C
CH (aromatisch/olefinisch)	δ = 128,2 ppm	1 C
CH (aromatisch/olefinisch)	δ = 126,8 ppm	1 C
CH (aromatisch/olefinisch)	δ = 125,8 ppm	1 C
CH (aromatisch/olefinisch)	δ = 125,5 ppm	1 C
CH (aromatisch)	δ = 105,9 ppm	2 C
O-CH ₃	δ = 61,0 ppm	1 C
O-CH ₃	δ = 56,3 ppm	2 C

MS

m/z	358, 360 (100 %, 37 %, M ⁺)
	343 (39 %)

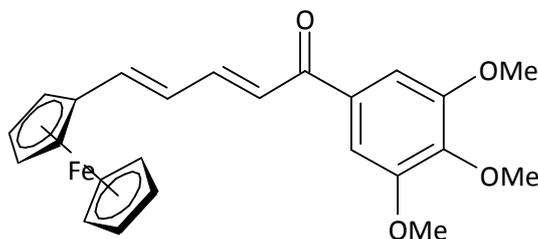
299	(32 %)
195	(45 %)
162	(53 %)
128	(63 %)
77	(29 %)

CHN-Analyse

Berechnet (x 0,1 Mol H ₂ O)	C 66,61 %; H 5,37 %
Gefunden	C 66,53 %; H 5,35 %

Ferrocenyl-1-(3',4',5'-trimethoxyphenyl)-2,4-pentadien-1-on (41)

Strukturformel



Molekulargewicht	432,29 g/mol
Summenformel	C ₂₄ H ₂₄ O ₄ Fe
Schmelzpunkt	134°C
Physikalische Form	kristallin
Farbe	rot
Ausbeute	0,064 g; 11,4 %

Synthese

Darstellung erfolgt nach Methode A aus 1,3 mmol (0,273 g) 3,4,5-Trimethoxyacetophenon und 1,3 mmol (0,312 g) (*E*)-2-Ferrocenylpropenal (**30**). Reinigung mittels Säulenchromatographie (PE/EtOAc 1+1) und Umkristallisation in Ethanol.

¹H-NMR (CDCl₃)

CH	m	δ = 7,62 – 7,44 ppm	1 H
CH	s	δ = 7,25 ppm	2 H
CH	m	δ = 7,02 – 6,82 ppm	2 H
CH	m	δ = 6,73 – 6,56 ppm	1 H
CH (ferrocenyl)	m	δ = 4,55 – 4,39 ppm	4 H
CH (ferrocenyl)	s	δ = 4,16 ppm	5 H
O-CH ₃	s	δ = 3,95 ppm	6 H
O-CH ₃	s	δ = 3,93 ppm	3 H

¹³C-NMR (CDCl₃)

C=O	δ = 189,2 ppm	1 C
C _q (aromatisch, C-OCH ₃)	δ = 153,1 ppm	2 C
CH (olefinisch)	δ = 145,5 ppm	1 C
CH (olefinisch)	δ = 143,0 ppm	1 C
C _q (aromatisch)	δ = 133,9 ppm	1 C
CH (olefinisch)	δ = 124,4 ppm	1 C
CH (olefinisch)	δ = 121,8 ppm	1 C

CH (aromatisch)	$\delta = 105,7$ ppm	2 C
C _q (ferrocenyl)	$\delta = 81,0$ ppm	1 C
CH (ferrocenyl)	$\delta = 70,5$ ppm	2 C
CH (ferrocenyl)	$\delta = 69,6$ ppm	5 C
CH (ferrocenyl)	$\delta = 67,9$ ppm	2 C
O-CH ₃	$\delta = 60,9$ ppm	1 C
O-CH ₃	$\delta = 56,3$ ppm	2 C
C _q (aromatisch)	nicht detektierbar	1 C

MS

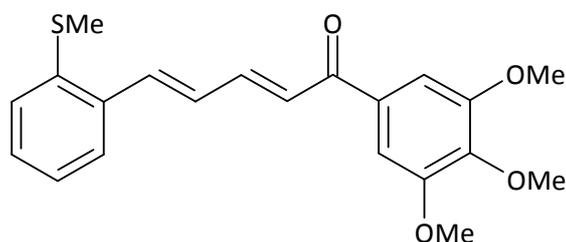
m/z	432 (100 %, M ⁺)
	367 (24 %)
	288 (5 %)
	237 (19 %)
	165 (26 %)
	121 (85 %)
	56 (33 %)

CHN-Analyse

Berechnet	C 66,68 %; H 5,59 %
Gefunden	C 66,42 %; H 5,18 %

5-(2-Methylthiophenyl)-1-(3',4',5'-trimethoxyphenyl)-2,4-pentadien-1-on (42)

Strukturformel



Molekulargewicht	370,47 g/mol
Summenformel	C ₂₁ H ₂₂ O ₄ S
Schmelzpunkt	114,5-115,5°C
Physikalische Form	kristallin
Farbe	gelb
Ausbeute	0,405 g; 54,7 %

Synthese

Darstellung erfolgt nach Methode A aus 2 mmol (0,420 g) 3,4,5-Trimethoxyacetophenon und 2 mmol (0,365 g) 2-Methylthiozimtaldehyd. Umkristallisation in Ethanol.

¹H-NMR (CDCl₃)

CH	m	$\delta = 7,76 - 7,42$ ppm	3 H
CH	m	$\delta = 7,40 - 6,86$ ppm	7 H
O-CH ₃	s	$\delta = 3,95$ ppm	6 H
O-CH ₃	s	$\delta = 3,94$ ppm	3 H
S-CH ₃	s	$\delta = 2,48$ ppm	3 H

¹³C-NMR (CDCl₃)

C=O	δ = 189,0 ppm	1 C
C _q (aromatisch, C-OCH ₃)	δ = 153,1 ppm	2 C
CH (aromatisch/olefinisch)	δ = 144,8 ppm	1 C
C _q (aromatisch)	δ = 142,3 ppm	1 C
CH (aromatisch/olefinisch)	δ = 138,6 ppm	1 C
C _q (aromatisch)	δ = 138,3 ppm	1 C
C _q (aromatisch)	δ = 135,1 ppm	1 C
C _q (aromatisch)	δ = 133,4 ppm	1 C
CH (aromatisch/olefinisch)	δ = 129,4 ppm	1 C
CH (aromatisch/olefinisch)	δ = 128,4 ppm	1 C
CH (aromatisch/olefinisch)	δ = 127,3 ppm	1 C
CH (aromatisch/olefinisch)	δ = 126,2 ppm	1 C
CH (aromatisch/olefinisch)	δ = 125,6 ppm	1 C
CH (aromatisch/olefinisch)	δ = 125,2 ppm	1 C
CH (aromatisch)	δ = 105,8 ppm	2 C
O-CH ₃	δ = 60,9 ppm	1 C
O-CH ₃	δ = 56,3 ppm	2 C
S-CH ₃	δ = 16,5 ppm	1 C

MS

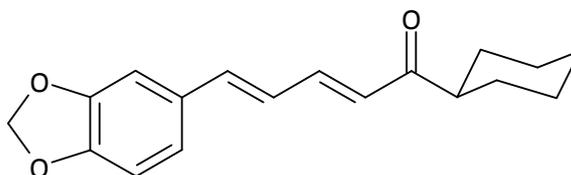
m/z	370 (65 %, M ⁺)
	355 (46 %)
	297 (60 %)
	187 (100 %)
	149 (90 %)
	134 (84 %)
	115 (51 %)

CHN-Analyse

Berechnet	C 68,08 %; H 5,99 %
Gefunden	C 67,74 %; H 6,01 %

5-Benzo[1,3]dioxol-5-yl-1-cyclohexylpenta-2,4-dien-1-on (43)

Strukturformel



Molekulargewicht	284,36 g/mol
Summenformel	C ₁₈ H ₂₀ O ₃
Schmelzpunkt	78-82°C
Physikalische Form	kristallin
Farbe	hellgelb
Ausbeute	0,045 g; 15,8 %

Synthese

Darstellung erfolgt nach Methode A aus 1 mmol (0,126 g; 0,14 ml) Cyclohexylmethylketon und 1 mmol (0,176 g) (*E*)-3-Benzo[1,3]dioxol-5-yl-propenal (**32**). Reinigung mittels Säulenchromatographie (T/EtOAc 30+1) und Umkristallisation in 80 % Ethanol

¹H-NMR (CDCl₃)

CH	m	δ = 7,49 – 7,23 ppm	1 H
CH	m	δ = 7,10 – 6,60 ppm	5 H
CH	AB-System	δ = 6,31 ppm, B-Teil, $J_{AB} = 15,2$ Hz	1 H
CH	m	δ = 6,09 – 5,90 ppm	2 H
CH	m	δ = 2,73 – 2,46 ppm	1 H
CH ₂	m	δ = 2,00 – 1,10 ppm	10 H

¹³C-NMR (CDCl₃)

C=O	δ = 203,3 ppm	1 C
C _q	δ = 148,6 ppm	1 C
C _q	δ = 148,3 ppm	1 C
CH (aromatisch/olefinisch)	δ = 142,4 ppm	1 C
CH (aromatisch/olefinisch)	δ = 140,8 ppm	1 C
C _q	δ = 130,7 ppm	1 C
CH (aromatisch/olefinisch)	δ = 127,4 ppm	1 C
CH (aromatisch/olefinisch)	δ = 125,1 ppm	1 C
CH (aromatisch/olefinisch)	δ = 123,0 ppm	1 C
CH (aromatisch/olefinisch)	δ = 108,5 ppm	1 C
CH (aromatisch/olefinisch)	δ = 105,8 ppm	1 C
O-CH ₂ -O	δ = 101,4 ppm	2 C
CH	δ = 49,2 ppm	1 C
CH ₂	δ = 28,8 ppm	2 C
CH ₂	δ = 25,9 ppm	1 C
CH ₂	δ = 25,8 ppm	2 C

MS

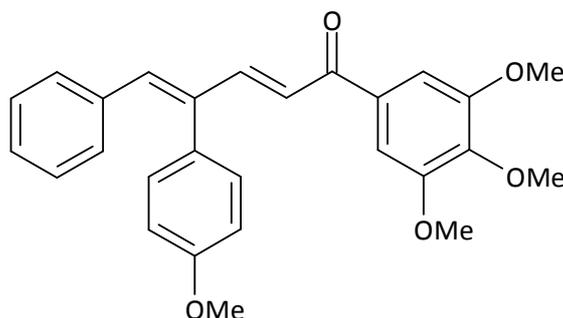
m/z	284 (31 %, M ⁺)
	201 (100 %)
	171 (17 %)
	143 (24 %)
	115 (64 %)
	89 (9 %)
	55 (26 %)

CHN-Analyse

Berechnet (x 0,1 Mol H ₂ O)	C 75,55 %; H 7,12 %
Gefunden	C 75,41 %; H 6,86 %

(2E,4E/Z)-4-(4-Methoxyphenyl)-5-phenyl-1-(3,4,5-trimethoxyphenyl)-penta-2,4-dien-1-on (44)

Strukturformel



Molekulargewicht	430,51 g/mol
Summenformel	C ₂₇ H ₂₆ O ₅
Schmelzpunkt	82-85°C
Physikalische Form	kristallin
Farbe	hellgelb
Ausbeute	0,060 g; 23,6 %

Synthese

Darstellung erfolgt nach Methode A aus 0,6 mmol (0,126 g) 3,4,5-Trimethoxyacetophenon und 0,6 mmol (0,140 g) des Aldehyds **33**. Reinigung mittels Säulenchromatographie (T/EtOAc 8+2) und Umkristallisation in Ethanol.

¹H-NMR (CDCl₃)

CH	AB-System	δ = 7,80 ppm, A-Teil, J _{AB} = 15,0 Hz	1 H
CH	m	δ = 7,50 – 6,90 ppm	12 H
CH	AB-System	δ = 6,57 ppm, B-Teil, J _{AB} = 15,0 Hz	1 H
O-CH ₃	s	δ = 3,90 ppm	3 H
O-CH ₃	s	δ = 3,88 ppm	3 H
O-CH ₃	s	δ = 3,87 ppm	6 H

¹³C-NMR (CDCl₃)

C=O	δ = 189,6 ppm	1 C
C _q (aromatisch)	δ = 159,3 ppm	1 C
C _q (aromatisch, C-OCH ₃)	δ = 153,0 ppm	2 C
CH (aromatisch/olefinisch)	δ = 150,0 ppm	1 C
CH (aromatisch/olefinisch)	δ = 140,0 ppm	1 C
C _q (aromatisch, C-OCH ₃)	δ = 139,8 ppm	2 C
C _q (aromatisch)	δ = 135,9 ppm	1 C
C _q (aromatisch)	δ = 133,7 ppm	1 C
CH (aromatisch)	δ = 130,5 ppm	2 C
CH (aromatisch)	δ = 130,1 ppm	2 C
C _q (aromatisch)	δ = 129,2 ppm	1 C
CH (aromatisch/olefinisch)	δ = 128,3 ppm	1 C
CH (aromatisch)	δ = 128,2 ppm	2 C
CH (aromatisch/olefinisch)	δ = 124,1 ppm	1 C
CH (aromatisch)	δ = 114,6 ppm	2 C
CH (aromatisch)	δ = 106,0 ppm	2 C
O-CH ₃	δ = 60,9 ppm	1 C

O-CH ₃	$\delta = 56,3$ ppm	2 C
O-CH ₃	$\delta = 55,3$ ppm	1 C

MS

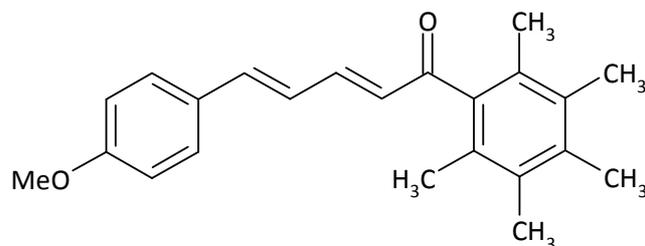
m/z	430 (22 %, M ⁺)
	353 (10 %)
	235 (18 %)
	220 (9 %)
	195 (100 %)
	135 (32 %)
	77 (20 %)

CHN-Analyse

Berechnet	C 75,33 %; H 6,09 %
Gefunden	C 75,02 %; H 6,11 %

5-(4-Methoxyphenyl)-1-pentamethylphenylpenta-2,4-dien-1-on (45)

Strukturformel



Molekulargewicht	334,46 g/mol
Summenformel	C ₂₃ H ₂₆ O ₂
Schmelzpunkt	112-116°C
Physikalische Form	fein kristallin
Farbe	gelb
Ausbeute	0,278 g; 33,3 %

Synthese

Darstellung erfolgte nach Methode A aus 2,5 mmol (0,475 g) Pentamethylacetophenon und 2,5 mmol (0,406 g) *E*-4-Methoxyzimtaldehyd. Wiederholtes Umkristallisieren in Ethanol und Toluol.

¹H-NMR (CDCl₃)

CH	m	$\delta = 7,49 - 7,30$ ppm	2 H
CH	m	$\delta = 6,94 - 6,75$ ppm	4 H
CH	m	$\delta = 6,72 - 6,31$ ppm	2 H
O-CH ₃	s	$\delta = 3,82$ ppm	3 H
CH ₃	s	$\delta = 2,27$ ppm	3 H
CH ₃	s	$\delta = 2,21$ ppm	6 H
CH ₃	s	$\delta = 2,10$ ppm	6 H

¹³C-NMR (CDCl₃)

C=O	$\delta = 202,9$ ppm	1 C
C _q (aromatisch, C-OCH ₃)	$\delta = 160,6$ ppm	1 C
CH (aromatisch/olefinisch)	$\delta = 147,4$ ppm	1 C

CH (aromatisch/olefinisch)	$\delta = 141,4$ ppm	1 C
C _q (aromatisch)	$\delta = 138,1$ ppm	1 C
C _q (aromatisch)	$\delta = 135,2$ ppm	1 C
C _q (aromatisch)	$\delta = 132,8$ ppm	2 C
CH (aromatisch/olefinisch)	$\delta = 131,3$ ppm	1 C
C _q (aromatisch)	$\delta = 128,9$ ppm	2 C
CH (aromatisch)	$\delta = 128,8$ ppm	2 C
C _q (aromatisch)	$\delta = 128,7$ ppm	1 C
CH (aromatisch/olefinisch)	$\delta = 124,7$ ppm	1 C
CH (aromatisch)	$\delta = 114,3$ ppm	2 C
O-CH ₃	$\delta = 55,3$ ppm	1 C
CH ₃	$\delta = 17,4$ ppm	2 C
CH ₃	$\delta = 16,7$ ppm	1 C
CH ₃	$\delta = 16,0$ ppm	2 C

MS

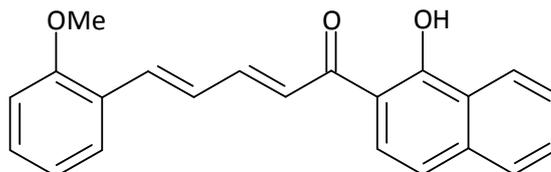
m/z	334 (42 %, M ⁺)
	291 (8%)
	187 (47%)
	147 (100%)
	134 (39 %)
	121 (60 %)
	91 (35 %)

CHN-Analyse

Berechnet (x 0,5 Mol Toluol)	C 83,64 %; H 7,95 %
Gefunden	C 84,00 %; H 8,00 %

1-(1-Hydroxynaphthalen-2-yl)-5-(2-methoxyphenyl)penta-2,4-dien-1-on (46)

Strukturformel



Molekulargewicht	330,39 g/mol
Summenformel	C ₂₂ H ₁₈ O ₃
Schmelzpunkt	175-176°C
Physikalische Form	kristallin
Farbe	orange
Ausbeute	0,037 g; 4,5 %

Synthese

Darstellung erfolgt nach Methode A aus 2,5 mmol (0,466 g) 1'-Hydroxy-2'-acetonaphton und 2,5 mmol (0,406 g) 2-Methoxyzimtaldehyd. Umkristallisation in Ethanol.

¹H-NMR (CDCl₃)

OH	s	$\delta = 14,99$ ppm	1 H
CH	d	$\delta = 8,49$ ppm, $^3J = 8,1$ Hz	1 H

CH	m	$\delta = 7,93 - 6,89$ ppm	13 H
O-CH ₃	s	$\delta = 3,91$ ppm	3 H

¹³C-NMR (CDCl₃, 500 MHz)

C=O		$\delta = 193,3$ ppm	1 C
C _q (aromatisch, C-OH)		$\delta = 164,3$ ppm	1 C
C _q (aromatisch, C-OCH ₃)		$\delta = 157,8$ ppm	1 C
CH (aromatisch/olefinisch)		$\delta = 146,4$ ppm	1 C
CH (aromatisch/olefinisch)		$\delta = 138,2$ ppm	1 C
C _q (aromatisch)		$\delta = 137,3$ ppm	1 C
CH (aromatisch/olefinisch)		$\delta = 130,6$ ppm	1 C
CH (aromatisch/olefinisch)		$\delta = 130,0$ ppm	1 C
CH (aromatisch/olefinisch)		$\delta = 127,8$ ppm	1 C
CH (aromatisch/olefinisch)		$\delta = 127,5$ ppm	1 C
CH (aromatisch/olefinisch)		$\delta = 127,4$ ppm	1 C
CH (aromatisch/olefinisch)		$\delta = 125,8$ ppm	1 C
C _q (aromatisch)		$\delta = 125,6$ ppm	1 C
C _q (aromatisch)		$\delta = 125,1$ ppm	1 C
CH (aromatisch/olefinisch)		$\delta = 124,5$ ppm	1 C
CH (aromatisch/olefinisch)		$\delta = 124,0$ ppm	1 C
CH (aromatisch/olefinisch)		$\delta = 123,2$ ppm	1 C
CH (aromatisch/olefinisch)		$\delta = 120,8$ ppm	1 C
CH (aromatisch/olefinisch)		$\delta = 118,0$ ppm	1 C
C _q (aromatisch)		$\delta = 113,5$ ppm	1 C
CH (aromatisch/olefinisch)		$\delta = 111,2$ ppm	1 C
O-CH ₃		$\delta = 55,6$ ppm	1 C

MS

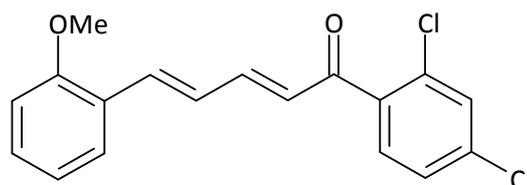
m/z	330 (59 %, M ⁺)
	301 (3 %)
	287 (3 %)
	231 (7 %)
	171 (34 %)
	159 (66 %)
	115 (100 %)

CHN-Analyse

Berechnet (x 0,1 Mol H ₂ O)	C 79,55 %; H 5,52 %
Gefunden	C 79,25 %; H 5,58 %

5-(2-Methoxyphenyl)-1-(2,4'-dichlorphenyl)-2,4-pentadien-1-on (47)

Strukturformel



Molekulargewicht
 Summenformel
 Schmelzpunkt

333,22 g/mol
 C₁₈H₁₄Cl₂O₂
 74-75°C

Physikalische Form	kristallin
Farbe	hellgelb
Ausbeute	0,396 g; 47,5 %

Synthese

Darstellung erfolgt nach Methode A aus 2,5 mmol (0,473 g) 2,4-Dichloracetophenon und 2,5 mmol (0,406 g) 2-Methoxyzimtaldehyd. Reinigung mittels Säulenchromatographie (PE/EtOAc 8+2) und Umkristallisation in Ethanol.

¹H-NMR (CDCl₃)

CH	m	$\delta = 7,50 - 6,79$ ppm	10 H
CH	AB-System	$\delta = 6,59$ ppm, B-Teil, $J_{AB} = 14,9$ Hz	1 H
O-CH ₃	s	$\delta = 3,86$ ppm	3 H

¹³C-NMR (CDCl₃)

C=O	$\delta = 192,9$ ppm	1 C
C _q (aromatisch)	$\delta = 157,6$ ppm	1 C
CH (aromatisch/olefinisch)	$\delta = 148,2$ ppm	1 C
CH (aromatisch/olefinisch)	$\delta = 138,2$ ppm	1 C
C _q (aromatisch)	$\delta = 137,6$ ppm	1 C
C _q (aromatisch)	$\delta = 136,5$ ppm	1 C
C _q (aromatisch)	$\delta = 132,2$ ppm	1 C
CH (aromatisch/olefinisch)	$\delta = 130,8$ ppm	1 C
CH (aromatisch/olefinisch)	$\delta = 130,2$ ppm	1 C
CH (aromatisch/olefinisch)	$\delta = 130,0$ ppm	1 C
CH (aromatisch/olefinisch)	$\delta = 128,6$ ppm	1 C
CH (aromatisch/olefinisch)	$\delta = 127,6$ ppm	1 C
CH (aromatisch/olefinisch)	$\delta = 127,1$ ppm	1 C
CH (aromatisch/olefinisch)	$\delta = 127,0$ ppm	1 C
C _q (aromatisch)	$\delta = 124,7$ ppm	1 C
CH (aromatisch/olefinisch)	$\delta = 120,8$ ppm	1 C
CH (aromatisch/olefinisch)	$\delta = 111,1$ ppm	1 C
O-CH ₃	$\delta = 55,5$ ppm	1 C

MS

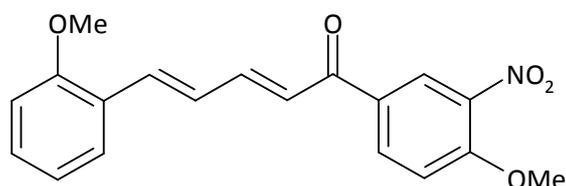
m/z	332; 334; 336 (100 %; 90 %; 10 %, M ⁺)
	317 (20 %)
	303 (25 %)
	225 (17 %)
	173 (48 %)
	145 (59 %)
	115 (79 %)

CHN-Analyse

Berechnet	C 64,88 %; H 4,24 %
Gefunden	C 64,91 %; H 4,07 %

5-(2-Methoxyphenyl)-1-(4'-methoxy-3'-nitrophenyl)-2,4-pentadien-1-on (48)

Strukturformel



Molekulargewicht	339,35 g/mol
Summenformel	C ₁₉ H ₁₇ NO ₅
Schmelzpunkt	175-178°C
Physikalische Form	kristallin
Farbe	gelb
Ausbeute	1,255 g; 74,0 %

Synthese

Darstellung erfolgt nach Methode A aus 5 mmol (0,976 g) 4-Methoxy-3-nitroacetophenon und 5 mmol (0,811 g) 2-Methoxyzimtaldehyd. Umkristallisation in Ethanol.

¹H-NMR (CDCl₃)

CH	AB-System	δ = 8,49 ppm, A-Teil, J _{AB} = 2,1 Hz	1 H
CH	2xAB-System	δ = 8,22 ppm, A-Teil, J _{AB} = 8,7 Hz, B-Teil, J _{AB} = 2,1 Hz	1 H
CH	m	δ = 7,88 – 6,82 ppm	9 H
O-CH ₃	s	δ = 4,04 ppm	3 H
O-CH ₃	s	δ = 3,90 ppm	3 H

¹³C-NMR (CDCl₃)

C=O	δ = 186,7 ppm	1 C
C _q	δ = 157,7 ppm	1 C
C _q	δ = 155,9 ppm	1 C
CH (aromatisch/olefinisch)	δ = 146,9 ppm	1 C
C _q (aromatisch)	δ = 139,2 ppm	1 C
CH (aromatisch/olefinisch)	δ = 138,3 ppm	1 C
CH (aromatisch/olefinisch)	δ = 134,2 ppm	2 C
CH (aromatisch/olefinisch)	δ = 130,6 ppm	2 C
CH (aromatisch/olefinisch)	δ = 127,7 ppm	1 C
CH (aromatisch/olefinisch)	δ = 127,2 ppm	1 C
CH (aromatisch/olefinisch)	δ = 126,1 ppm	1 C
C _q (aromatisch)	δ = 124,8 ppm	1 C
CH (aromatisch/olefinisch)	δ = 123,0 ppm	1 C
CH (aromatisch/olefinisch)	δ = 120,8 ppm	1 C
CH (aromatisch/olefinisch)	δ = 113,3 ppm	1 C
CH (aromatisch/olefinisch)	δ = 111,1 ppm	1 C
O-CH ₃	δ = 56,8 ppm	1 C
O-CH ₃	δ = 55,5 ppm	1 C
C _q	nicht detektierbar	1 C

MS

m/z 339 (100 %, M⁺)

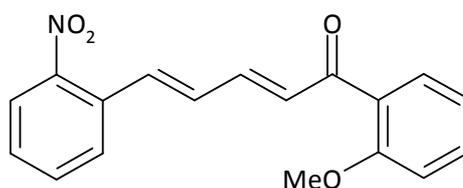
322	(63 %)
291	(25 %)
263	(24 %)
159	(25 %)
144	(37 %)
115	(38 %)

CHN-Analyse

Berechnet	C 67,25 %; H 5,05 %; N 4,13 %
Gefunden	C 66,94 %; H 5,04 %; N 4,12 %

5-(2-Nitrophenyl)-1-(2'-methoxyphenyl)-2,4-pentadien-1-on (49)

Strukturformel



Molekulargewicht	309,32 g/mol
Summenformel	C ₁₈ H ₁₅ NO ₄
Schmelzpunkt	nicht bestimmbar, da Substanz instabil
Physikalische Form	kristallin
Farbe	hellgelb
Ausbeute	0,405 g; 26,2 %

Synthese

Darstellung erfolgt nach Methode A aus 5 mmol (0,751 g; 0,7 ml) 2-Methoxyacetophenon und 5 mmol (0,886 g) 2-Nitrozimtaldehyd. Umkristallisation in Ethanol.

¹H-NMR (CDCl₃)

CH	m	δ = 8,08 – 7,90 ppm	1 H
CH	m	δ = 7,80 – 7,30 ppm	7 H
CH	m	δ = 7,12 – 6,85 ppm	4 H
O-CH ₃	s	δ = 3,89 ppm	3 H

¹³C-NMR (CDCl₃)

C=O	δ = 192,8 ppm	1 C
C _q (aromatisch)	δ = 158,0 ppm	1 C
C _q (aromatisch)	δ = 148,0 ppm	1 C
CH (aromatisch/olefinisch)	δ = 142,2 ppm	1 C
CH (aromatisch/olefinisch)	δ = 134,9 ppm	1 C
CH (aromatisch/olefinisch)	δ = 133,1 ppm	1 C
CH (aromatisch/olefinisch)	δ = 133,0 ppm	1 C
CH (aromatisch/olefinisch)	δ = 132,6 ppm	1 C
CH (aromatisch/olefinisch)	δ = 132,0 ppm	1 C
C _q (aromatisch)	δ = 131,8 ppm	1 C
CH (aromatisch/olefinisch)	δ = 130,3 ppm	1 C
CH (aromatisch/olefinisch)	δ = 129,1 ppm	1 C
C _q (aromatisch)	δ = 128,8 ppm	1 C

CH (aromatisch/olefinisch)	$\delta = 128,3$ ppm	1 C
CH (aromatisch/olefinisch)	$\delta = 124,9$ ppm	1 C
CH (aromatisch/olefinisch)	$\delta = 120,8$ ppm	1 C
CH (aromatisch/olefinisch)	$\delta = 111,6$ ppm	1 C
O-CH ₃	$\delta = 55,7$ ppm	1 C

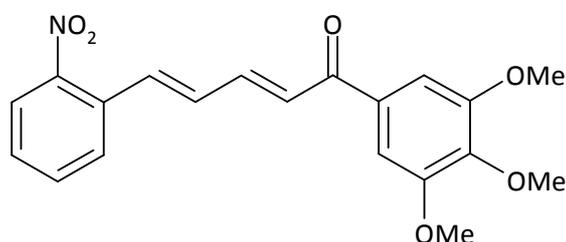
Hochauflösende MasseBerechnet für C₁₈H₁₅NO₄Na 332,0899

Gefunden 332,0892

Abweichung innerhalb +/- 5 ppm.

5-(2-Nitrophenyl)-1-(3',4',5'-trimethoxyphenyl)-2,4-pentadien-1-on (50)

Strukturformel



Molekulargewicht	369,38 g/mol
Summenformel	C ₂₀ H ₁₉ NO ₆
Schmelzpunkt	nicht bestimmbar, da Substanz instabil
Physikalische Form	kristallin
Farbe	hellgelb
Ausbeute	0,720 g; 39,0 %

Synthese

Darstellung erfolgt nach Methode A aus 5 mmol (1,051 g) 3,4,5-Trimethoxyacetophenon und 5 mmol (0,886 g) 2-Nitrozimtaldehyd. Umkristallisation in Ethanol.

¹H-NMR (CDCl₃)

CH	m	$\delta = 8,08 - 7,92$ ppm	1 H
CH	m	$\delta = 7,28 - 7,40$ ppm	5 H
CH	m	$\delta = 7,29 - 6,90$ ppm	4 H
O-CH ₃	m	$\delta = 4,05 - 3,88$ ppm	9 H

¹³C-NMR (CDCl₃)

C=O	$\delta = 188,8$ ppm	1 C
C _q (aromatisch, C-OCH ₃)	$\delta = 153,1$ ppm	2 C
C _q (aromatisch)	$\delta = 148,0$ ppm	1 C
CH (aromatisch/olefinisch)	$\delta = 143,4$ ppm	1 C
C _q (aromatisch)	$\delta = 142,5$ ppm	1 C
CH (aromatisch/olefinisch)	$\delta = 135,7$ ppm	1 C
CH (aromatisch/olefinisch)	$\delta = 133,2$ ppm	1 C
C _q (aromatisch)	$\delta = 133,1$ ppm	1 C
C _q (aromatisch)	$\delta = 131,7$ ppm	1 C

CH (aromatisch/olefinisch)	$\delta = 131,6$ ppm	1 C
CH (aromatisch/olefinisch)	$\delta = 129,3$ ppm	1 C
CH (aromatisch/olefinisch)	$\delta = 128,3$ ppm	1 C
CH (aromatisch/olefinisch)	$\delta = 127,2$ ppm	1 C
CH (aromatisch/olefinisch)	$\delta = 124,9$ ppm	1 C
CH (aromatisch)	$\delta = 105,9$ ppm	2 C
O-CH ₃	$\delta = 61,0$ ppm	1 C
O-CH ₃	$\delta = 56,3$ ppm	2 C

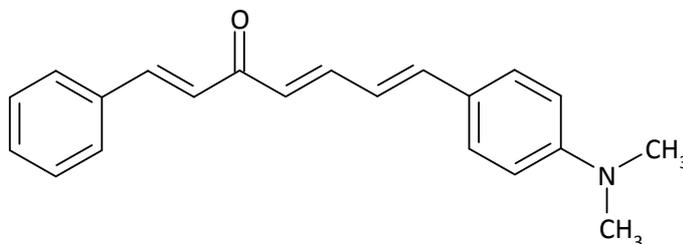
Hochauflösende MasseBerechnet für C₂₀H₁₉NO₆Na 392,1110

Gefunden 392,1107

Abweichung innerhalb +/- 5 ppm.

7-(4-Dimethylamino-phenyl)-1-phenylhepta-1,4,6-trien-3-on (51)

Strukturformel



Molekulargewicht	303,41 g/mol
Summenformel	C ₂₁ H ₂₁ NO
Schmelzpunkt	162–164°C
Physikalische Form	kristallin
Farbe	purpurrot
Ausbeute	0,052 g; 6,9 %

Synthese

Darstellung erfolgt nach Methode A aus 2,5 mmol (0,366 g) Benzalacetone und 2,5 mmol (0,438 g) 4-Dimethylaminocinnamaldehyd. Umkristallisation in Ethanol.

¹H-NMR (CDCl₃)

CH	m	$\delta = 7,84 - 7,29$ ppm	9 H
CH	m	$\delta = 7,12 - 6,95$ ppm	6 H
N-(CH ₃) ₂	s	$\delta = 3,01$ ppm	6 H

¹³C-NMR (CDCl₃)

C=O	$\delta = 188,9$ ppm	1 C
C _q (aromatisch, C-N(CH ₃) ₂)	$\delta = 151,1$ ppm	1 C
CH (aromatisch/olefinisch)	$\delta = 144,9$ ppm	1 C
CH (aromatisch/olefinisch)	$\delta = 142,8$ ppm	1 C
CH (aromatisch/olefinisch)	$\delta = 142,1$ ppm	1 C
C _q (aromatisch)	$\delta = 135,1$ ppm	1 C
CH (aromatisch/olefinisch)	$\delta = 130,1$ ppm	1 C
CH (aromatisch)	$\delta = 128,9$ ppm	2 C

CH (aromatisch)	$\delta = 128,9$ ppm	2 C
CH (aromatisch/olefinisch)	$\delta = 128,2$ ppm	2 C
CH (aromatisch/olefinisch)	$\delta = 126,4$ ppm	1 C
CH (aromatisch/olefinisch)	$\delta = 125,7$ ppm	1 C
C _q (aromatisch)	$\delta = 124,2$ ppm	1 C
CH (aromatisch/olefinisch)	$\delta = 122,4$ ppm	1 C
CH (aromatisch)	$\delta = 112,0$ ppm	2 C
N-(CH ₃) ₂	$\delta = 40,2$ ppm	2 C

MS

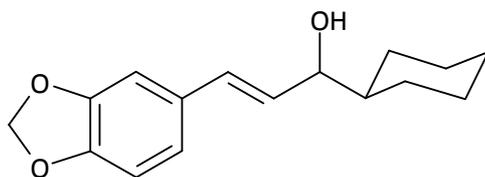
m/z	303 (13 %, M ⁺)
	223 (100 %)
	184 (6 %)
	157 (17 %)
	128 (28 %)
	91 (9 %)
	77 (32 %)

CHN-Analyse

Berechnet (x 0,2 Mol H ₂ O)	C 82,16 %; H 7,03 %, N 4,56 %
Gefunden	C 82,00 %; H 6,98 %, N 4,49 %

5-Benzo[1,3]dioxol-5-yl-1-cyclohexyl-2-propen-1-ol (54) (Astoin et al 1978)

Strukturformel



Molekulargewicht	260,34 g/mol
Summenformel	C ₁₆ H ₂₀ O ₃
Physikalische Form	ölig
Farbe	hellgelb
Ausbeute	0,408 g; 68,1 %

Synthese

Darstellung des Chalkonderivates 22 (Vallet 1978) erfolgt nach Methode A aus 5 mmol (0,631 g; 0,70 ml) Cyclohexylmethylketon und 5 mmol (0,750 g) Piperonal. Es erfolgte keine Aufreinigung, sondern wurde direkt im nächsten Schritt eingesetzt.

Darstellung von Verbindung 54. Zu einer Suspension aus 11,5 mmol (0,437 g) NaBH₄ in einer Dioxan/Wasser Mischung (1+1) werden 2,3 mmol (0,594 g) des ungereinigten Chalkons **22**, gelöst in 2 ml Dioxan, zugesetzt und lässt die Reaktion bei Raumtemperatur rühren. Nach 3,5 Stunden werden weitere 2 mmol (0,076 g) NaBH₄ zur Reaktionsmischung zugegeben und nach zwei weiteren Stunden erneut 4 mmol (0,152 g) NaBH₄. Danach lässt man die Reaktionsmischung zwei Tage bei Raumtemperatur rühren. Anschließend wird der Reaktionsansatz mit Ethylacetat ausgeschüttelt, die vereinigte organische Phase mit Na₂SO₄ getrocknet und das Lösungsmittel entfernt. Das so erhaltene Rohprodukt wird mittels

Säulenchromatographie (T/EtOAc 8+2) aufgereinigt. Die Reaktion liefert 0,408 g (68,1 %) eines gelben Öls.

¹H-NMR (CDCl₃)

CH	m	δ = 8,00 – 5,69 ppm	7 H
CH	t	δ = 3,98 ppm, ³ J = 6,6 Hz	1 H
CH, CH ₂	m	δ = 2,50 – 0,71 ppm	12 H

¹³C-NMR (CDCl₃)

C _q	δ = 148,0 ppm	1 C
C _q	δ = 148,0 ppm	1 C
C _q	δ = 131,2 ppm	1 C
CH (aromatisch/olefinisch)	δ = 130,7 ppm	1 C
CH (aromatisch/olefinisch)	δ = 129,4 ppm	1 C
CH (aromatisch/olefinisch)	δ = 121,0 ppm	1 C
CH (aromatisch/olefinisch)	δ = 108,2 ppm	1 C
CH (aromatisch/olefinisch)	δ = 105,7 ppm	1 C
O-CH ₂ -O	δ = 101,0 ppm	1 C
C-OH	δ = 77,6 ppm	1 C
CH	δ = 43,9 ppm	1 C
CH ₂	δ = 28,9 ppm	1 C
CH ₂	δ = 28,7 ppm	1 C
CH ₂	δ = 26,5 ppm	1 C
CH ₂	δ = 26,1 ppm	1 C
CH ₂	δ = 26,0 ppm	1 C

MS

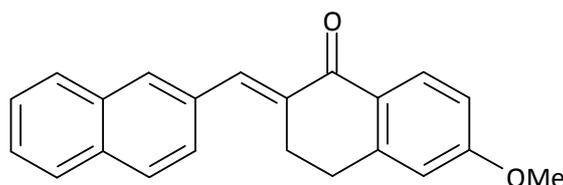
m/z	260 (14 %, M ⁺)
	242 (10 %)
	213 (2 %)
	207 (2 %)
	177 (61 %)
	135 (73 %)
	91 (100 %)

CHN-Analyse

Berechnet	C 73,82 %; H 7,74 %
Gefunden	C 74,08 %; H 7,22 %

6-Methoxy-2-[1-naphthalen-2-yl-methyliden]-3,4-dihydro-2H-naphthalen-1-on (55) (Xu et al 2008)

Strukturformel



Molekulargewicht	314,39 g/mol
Summenformel	C ₂₂ H ₁₈ O ₂
Schmelzpunkt	145-148°C (142-144°C)

Physikalische Form	kristallin
Farbe	hellbraun
Ausbeute	0,130 g; 16,5 %

Synthese

Darstellung erfolgt nach Methode A aus 2,5 mmol (0,441 g) 6-Methoxy-1-tetralon und 2,5 mmol (0,391 g) 2-Naphthaldehyd in Methanol. Umkristallisation in Ethanol.

¹H-NMR (CDCl₃)

CH	d	δ = 8,15 ppm, ³ J = 8,7 Hz	1 H
CH	m	δ = 8,06 – 7,79 ppm	5 H
CH	m	δ = 7,63 – 7,42 ppm	3 H
CH	dd	δ = 6,90 ppm, ³ J = 8,7 Hz, ⁴ J = 2,4 Hz	1 H
CH	d	δ = 6,72 ppm, ⁴ J = 2,4 Hz	1 H
O-CH ₃	s	δ = 3,88 ppm	3 H
CH ₂	m	δ = 3,30 – 3,11 ppm	2 H
CH ₂	m	δ = 3,03 – 2,85 ppm	2 H

¹³C-NMR (CDCl₃)

C=O	δ = 190,4 ppm	1 C
C _q (aromatisch)	δ = 163,6 ppm	1 C
C _q (aromatisch)	δ = 149,2 ppm	1 C
C _q (aromatisch)	δ = 145,7 ppm	1 C
CH (aromatisch/olefinisch)	δ = 136,1 ppm	1 C
C _q	δ = 135,9 ppm	1 C
C _q	δ = 133,6 ppm	1 C
C _q	δ = 133,1 ppm	1 C
C _q	δ = 133,0 ppm	1 C
CH (aromatisch/olefinisch)	δ = 130,8 ppm	1 C
CH (aromatisch/olefinisch)	δ = 129,4 ppm	1 C
CH (aromatisch/olefinisch)	δ = 128,3 ppm	1 C
CH (aromatisch/olefinisch)	δ = 128,0 ppm	1 C
CH (aromatisch/olefinisch)	δ = 127,7 ppm	1 C
CH (aromatisch/olefinisch)	δ = 127,3 ppm	1 C
CH (aromatisch/olefinisch)	δ = 126,7 ppm	1 C
CH (aromatisch/olefinisch)	δ = 126,4 ppm	1 C
CH (aromatisch/olefinisch)	δ = 113,4 ppm	1 C
CH (aromatisch/olefinisch)	δ = 112,3 ppm	1 C
O-CH ₃	δ = 55,5 ppm	1 C
CH ₂	δ = 29,3 ppm	1 C
CH ₂	δ = 27,4 ppm	1 C

MS

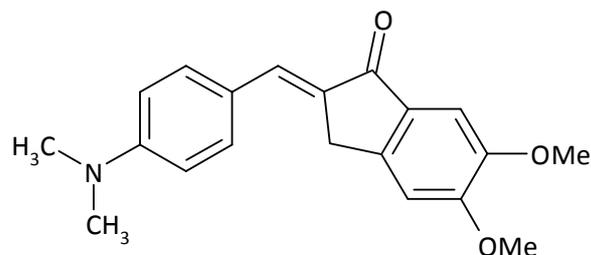
m/z	314 (58 %, M ⁺)
	313 (100 %)
	298 (4 %)
	269 (8 %)
	165 (25 %)
	141 (16 %)
	120 (18 %)

CHN-Analyse

Berechnet	C 84,05 %; H 5,77 %
Gefunden	C 83,77 %; H 5,90 %

2-[1-(4-Dimethylaminophenyl)-methyliden]-5,6-dimethoxyindan-1-on (56)

Strukturformel



Molekulargewicht	323,40 g/mol
Summenformel	C ₂₀ H ₂₁ NO ₃
Schmelzpunkt	196-203°C
Physikalische Form	kristallin
Farbe	gelb
Ausbeute	0,548 g; 56,5 %

Synthese

Darstellung erfolgt nach Methode A aus 3 mmol (0,577 g) 5,6-Dimethoxy-1-indanon und 3 mmol (0,448 g) 4-(*N,N*-Dimethylamino)benzaldehyd in Methanol. Umkristallisation in 70 % Ethanol.

¹H-NMR (CDCl₃)

CH	m	δ = 7,68 – 7,49 ppm	3 H
CH	s	δ = 7,34 ppm	1 H
CH	s	δ = 6,97 ppm	1 H
CH	d	δ = 6,73 ppm; ³ J = 9,0 Hz	2 H
O-CH ₃	s	δ = 3,99 ppm	3 H
O-CH ₃	s	δ = 3,95 ppm	3 H
CH ₂	s	δ = 3,90 ppm	2 H
N-(CH ₃) ₂	s	δ = 3,04 ppm	6 H

¹³C-NMR (CDCl₃)

C=O	δ = 193,3 ppm	1 C
C _q (aromatisch)	δ = 154,7 ppm	1 C
C _q (aromatisch)	δ = 150,9 ppm	1 C
C _q (aromatisch)	δ = 149,4 ppm	1 C
C _q (aromatisch)	δ = 144,3 ppm	1 C
CH (aromatisch/olefinisch)	δ = 133,3 ppm	1 C
CH (aromatisch)	δ = 132,4 ppm	2 C
C _q	δ = 131,7 ppm	1 C
C _q	δ = 130,6 ppm	1 C
C _q	δ = 123,4 ppm	1 C
CH (aromatisch)	δ = 111,9 ppm	2 C
CH (aromatisch/olefinisch)	δ = 107,2 ppm	1 C

CH (aromatisch/olefinisch)	$\delta = 104,9$ ppm	1 C
O-CH ₃	$\delta = 56,2$ ppm	1 C
O-CH ₃	$\delta = 56,1$ ppm	1 C
N-(CH ₃) ₂	$\delta = 40,7$ ppm	2 C
CH ₂	$\delta = 32,4$ ppm	1 C

MS

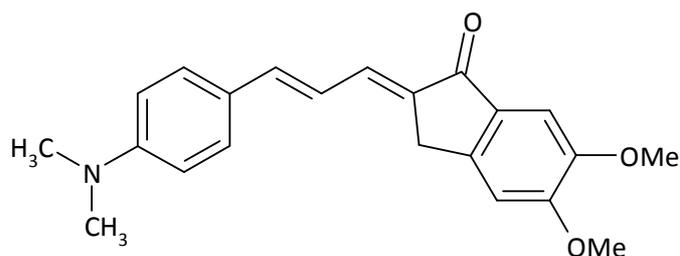
m/z	323 (100 %, M ⁺)
	308 (5 %)
	280 (13 %)
	237 (14 %)
	161 (15 %)
	121 (20 %)
	103 (18 %)

CHN-Analyse

Berechnet	C 74,28 %; H 6,55 %; N 4,33 %
Gefunden	C 74,07 %; H 6,50 %; N 4,25 %

2-[3-(4-Dimethylaminophenyl)-prop-2-en-yliden]-5,6-dimethoxyindan-1-on (57)

Strukturformel



Molekulargewicht	349,43 g/mol
Summenformel	C ₂₂ H ₂₃ NO ₃
Schmelzpunkt	210-213°C
Physikalische Form	kristallin
Farbe	orange
Ausbeute	0,506 g; 48,3 %

Synthese

Darstellung erfolgt nach Methode A aus 3 mmol (0,577 g) 5,6-Dimethoxy-1-indanon und 3 mmol (0,526 g) 4-(*N,N*-Dimethylaminocinnamaldehyd in Methanol. Umkristallisation in 80 % Ethanol.

¹H-NMR (CDCl₃)

CH	m	$\delta = 7,50 - 7,29$ ppm	4 H
CH	m	$\delta = 7,02 - 6,61$ ppm	5 H
O-CH ₃	s	$\delta = 3,99$ ppm	3 H
O-CH ₃	s	$\delta = 3,93$ ppm	3 H
CH ₂	s	$\delta = 3,72$ ppm	2 H
N-(CH ₃) ₂	s	$\delta = 3,01$ ppm	6 H

¹³C-NMR (CDCl₃)

C=O	$\delta = 192,5$ ppm	1 C
-----	----------------------	-----

C _q (aromatisch)	δ = 154,8 ppm	1 C
C _q (aromatisch)	δ = 150,9 ppm	1 C
C _q (aromatisch)	δ = 149,4 ppm	1 C
C _q (aromatisch)	δ = 143,8 ppm	1 C
CH (aromatisch/olefinisch)	δ = 142,2 ppm	1 C
C _q (aromatisch)	δ = 134,1 ppm	1 C
CH (aromatisch/olefinisch)	δ = 133,3 ppm	1 C
C _q	δ = 132,7 ppm	1 C
CH (aromatisch)	δ = 128,7 ppm	2 C
C _q (aromatisch)	δ = 124,6 ppm	1 C
CH (aromatisch/olefinisch)	δ = 119,9 ppm	1 C
CH (aromatisch)	δ = 112,0 ppm	2 C
CH (aromatisch/olefinisch)	δ = 107,2 ppm	1 C
CH (aromatisch/olefinisch)	δ = 104,8 ppm	1 C
O-CH ₃	δ = 56,2 ppm	1 C
O-CH ₃	δ = 56,1 ppm	1 C
N-(CH ₃) ₂	δ = 40,2 ppm	2 C
CH ₂	δ = 30,2 ppm	1 C

MS

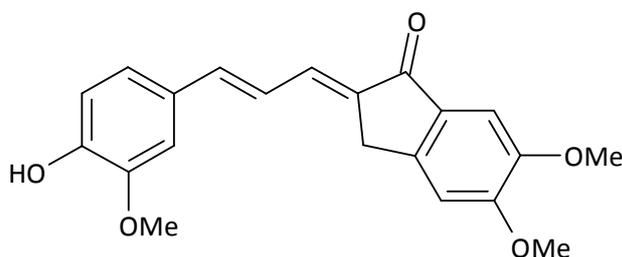
m/z	349 (100 %, M ⁺)
	334 (17 %)
	290 (7 %)
	175 (19 %)
	144 (25 %)
	129 (20 %)
	117 (27 %)

CHN-Analyse

Berechnet	C 75,62 %; H 6,64 %; N 4,01 %
Gefunden	C 75,35 %; H 6,60 %; N 3,96 %

2-[3-(4-Hydroxy-3-methoxyphenyl)-prop-2-en-yliden]-5,6-dimethoxyindan-1-on (58)

Strukturformel



Molekulargewicht	352,39 g/mol
Summenformel	C ₂₁ H ₂₀ O ₅
Schmelzpunkt	114-120°C
Physikalische Form	kristallin
Farbe	gelb
Ausbeute	0,671 g; 63,5 %

Synthese

In einem Dreihalskolben werden 3 mmol (0,577 g) 5,6-Dimethoxy-1-indanon und 3 mmol (0,535 g) 4-Hydroxy-3-methoxycinnamaldehyd in 10 ml Methanol gelöst. Anschließend werden 2 Tropfen Schwefelsäure zugesetzt, auf 50°C erwärmt und über Nacht rühren gelassen. Der gebildete Niederschlag wird abgenutscht und in 70 % Ethanol umkristallisiert. Die Synthese ergibt 0,671 g (63,5 %) gelbe Kristalle.

¹H-NMR (CDCl₃)

CH	m	δ = 7,41 – 7,28 ppm	2 H
CH	m	δ = 7,19 – 7,05 ppm	1 H
CH	m	δ = 7,03 – 6,69 ppm	5 H
CH	s	δ = 5,87 ppm	1 H
O-CH ₃	s	δ = 3,99 ppm	3 H
O-CH ₃	s	δ = 3,96 ppm	3 H
O-CH ₃	s	δ = 3,94 ppm	3 H
CH ₂	s	δ = 3,76 ppm	2 H

¹³C-NMR (CDCl₃)

C=O	δ = 192,5 ppm	1 C
C _q (aromatisch, C-OCH ₃)	δ = 155,1 ppm	1 C
C _q (aromatisch)	δ = 149,5 ppm	1 C
C _q (aromatisch)	δ = 146,9 ppm	1 C
C _q (aromatisch)	δ = 146,7 ppm	1 C
C _q (aromatisch)	δ = 144,0 ppm	1 C
CH (aromatisch/olefinisch)	δ = 141,4 ppm	1 C
C _q (aromatisch)	δ = 135,6 ppm	1 C
C _q (aromatisch)	δ = 132,4 ppm	1 C
CH (aromatisch/olefinisch)	δ = 132,4 ppm	1 C
C _q (aromatisch)	δ = 129,1 ppm	1 C
CH (aromatisch/olefinisch)	δ = 122,2 ppm	1 C
CH (aromatisch/olefinisch)	δ = 121,3 ppm	1 C
CH (aromatisch/olefinisch)	δ = 114,8 ppm	1 C
CH (aromatisch/olefinisch)	δ = 109,1 ppm	1 C
CH (aromatisch/olefinisch)	δ = 107,2 ppm	1 C
CH (aromatisch/olefinisch)	δ = 104,9 ppm	1 C
O-CH ₃	δ = 56,2 ppm	1 C
O-CH ₃	δ = 56,1 ppm	1 C
O-CH ₃	δ = 55,9 ppm	1 C
CH ₂	δ = 30,1 ppm	1 C

MS

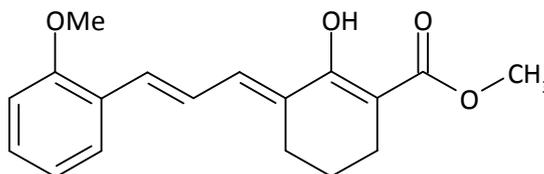
m/z	352 (100 %, M ⁺)
	337 (34 %)
	335 (25 %)
	322 (5 %)
	229 (8 %)
	176 (16 %)
	101 (21 %)

CHN-Analyse

Berechnet (x 0,2 Mol H ₂ O)	C 70,85 %; H 5,78 %
Gefunden	C 70,67 %; H 5,71 %

Methyl 2-Hydroxy-3-[3-(2-methoxyphenyl)-prop-2-enyliden]cyclohexen-1-carboxylat (59)

Strukturformel



Molekulargewicht	300,36 g/mol
Summenformel	C ₁₈ H ₂₀ O ₄
Schmelzpunkt	125-128°C
Physikalische Form	kristallin
Farbe	gelb
Ausbeute	0,599 g; 19,9 %

Synthese

In einem trockenen Dreihalskolben mit Molekularsieb 4 Å und Argonatmosphäre werden 10 mmol (1,702 g; 1,6 ml) Ethyl 2-cyclohexanoncarboxylat und 10 mmol (1,522 g, 1,5 ml) Diazabicycloundecen (DBU) in 20 ml trockenem Methanol gelöst. 10 mmol (1,622 g) 2-Methoxyzimtaldehyd werden in 10 ml trockenem Methanol gelöst und über ein Septum zur Reaktionslösung zugetropft. Anschließend lässt man den Reaktionsansatz 40 Stunden bei Raumtemperatur rühren. Dann kühlt man auf 0°C und nutscht den ausgefallenen Niederschlag ab, welcher anschließend in Ethanol umkristallisiert wird. Die Reaktion liefert 0,599 g (19,9 %) gelbe Kristalle.

Die Synthese unter Verwendung eines Mikrowellenreaktors gestaltet sich in ähnlicher Weise. 1,5 mmol (0,243 g) 2-Methoxyzimtaldehyd werden in 8 ml trockenem Methanol gelöst. Anschließend werden 1,5 mmol (0,255 g; 0,24 ml) Ethyl 2-cyclohexanoncarboxylat und 1,5 mmol (0,228 g; 0,23 ml) DBU zugegeben und für 7 Minuten bei 80-120°C mit Mikrowellen bestrahlt. Danach werden noch weiter 0,75 mmol (0,128 g; 0,12 ml) Ethyl 2-cyclohexanoncarboxylat zugesetzt. Anschließend irritiert man den Reaktionsansatz nochmals für weitere 14 Minuten. Danach wird das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und der Reaktionsansatz mittels Säulenchromatographie (Toluol/Ethylacetat 10+1) aufgereinigt. Es können 0,135 g (27,6 %) gelbe Kristalle erhalten werden.

¹H-NMR (CDCl₃)

OH	s	δ = 12,22 ppm	1 H
CH	dd	δ = 7,52 ppm; J = 7,7 Hz; J = 1,52 Hz	1 H
CH	m	δ = 7,36 – 7,09 ppm	4 H
CH	m	δ = 7,05 – 6,81 ppm	2 H
O-CH ₃	s	δ = 3,87 ppm	3 H
COOCH ₃	s	δ = 3,79 ppm	3 H
CH ₂	m	δ = 2,70 – 2,52 ppm	2 H
CH ₂	m	δ = 2,50 – 2,35 ppm	2 H
CH ₂	m	δ = 1,88 – 1,67 ppm	2 H

¹³C-NMR (CDCl₃)

C=O	δ = 173,2 ppm	1 C
C _q	δ = 165,1 ppm	1 C

C _q (aromatisch, C-OCH ₃)	δ = 157,1 ppm	1 C
CH (aromatisch/olefinisch)	δ = 132,1 ppm	1 C
CH (aromatisch/olefinisch)	δ = 130,4 ppm	1 C
C _q	δ = 130,0 ppm	1 C
CH (aromatisch/olefinisch)	δ = 129,2 ppm	1 C
CH (aromatisch/olefinisch)	δ = 126,9 ppm	1 C
C _q	δ = 126,2 ppm	1 C
CH (aromatisch/olefinisch)	δ = 124,7 ppm	1 C
CH (aromatisch/olefinisch)	δ = 120,7 ppm	1 C
CH (aromatisch/olefinisch)	δ = 111,0 ppm	1 C
C _q	δ = 99,6 ppm	1 C
O-CH ₃	δ = 55,5 ppm	1 C
COOCH ₃	δ = 51,6 ppm	1 C
CH ₂	δ = 25,7 ppm	1 C
CH ₂	δ = 23,2 ppm	1 C
CH ₂	δ = 22,1 ppm	1 C

MS

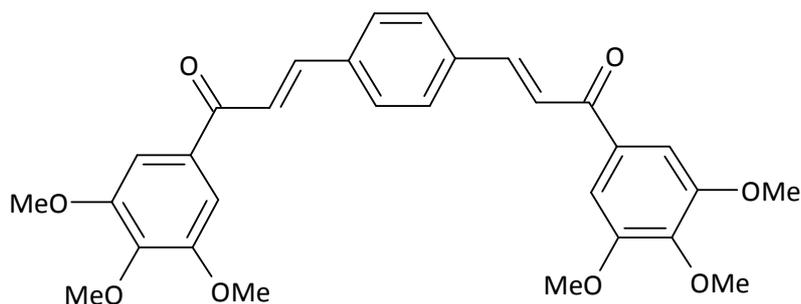
m/z	300 (57 %, M ⁺)
	268 (100 %)
	209 (13 %)
	161 (17 %)
	134 (60 %)
	91 (47 %)
	77 (21 %)

CHN-Analyse

Berechnet	C 71,98 %; H 6,71 %
Gefunden	C 71,96 %; H 6,72 %

***(E)*-3-{4-[(*E*)-3-Oxo-3-(3,4,5-trimethoxyphenyl)-propenyl]-phenyl}-1-(3,4,5-trimethoxyphenyl)-propenon (60)**

Strukturformel



Molekulargewicht	518,57 g/mol
Summenformel	C ₃₀ H ₃₀ O ₈
Schmelzpunkt	199 - 200°C
Physikalische Form	kristallin
Farbe	gelb
Ausbeute	0,704 g; 67,9 %

Synthese

Darstellung erfolgt nach Methode A aus 4 mmol (0,841 g) 3,4,5-Trimethoxyacetophenon und 2 mmol (0,268 g) Terephthalaldehyd. Umkristallisation in Ethanol.

¹H-NMR (CDCl₃)

CH	AB-System	$\delta = 7,83$ ppm, A-Teil, $J_{AB} = 15,7$ Hz	2 H
CH	m	$\delta = 7,77 - 7,54$ ppm	4 H
CH	AB-System	$\delta = 7,54$ ppm, B-Teil, $J_{AB} = 15,7$ Hz	2 H
CH	m	$\delta = 7,38 - 7,29$ ppm	4 H
O-CH ₃	s	$\delta = 3,96$ ppm	12 H
O-CH ₃	s	$\delta = 3,95$ ppm	6 H

¹³C-NMR (CDCl₃)

C=O	$\delta = 188,9$ ppm	2 C
C _q (aromatisch, C-OCH ₃)	$\delta = 153,2$ ppm	4 C
CH (olefinisch)	$\delta = 143,4$ ppm	2 C
C _q (aromatisch)	$\delta = 142,7$ ppm	2 C
C _q (aromatisch)	$\delta = 136,9$ ppm	2 C
C _q (aromatisch)	$\delta = 133,3$ ppm	2 C
CH (aromatisch)	$\delta = 128,9$ ppm	4 C
CH (olefinisch)	$\delta = 122,7$ ppm	2 C
CH (aromatisch)	$\delta = 106,1$ ppm	4 C
O-CH ₃	$\delta = 61,0$ ppm	2 C
O-CH ₃	$\delta = 56,4$ ppm	4 C

MS

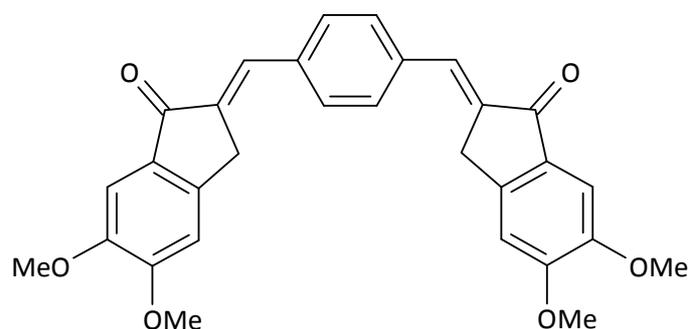
m/z	518 (44 %, M ⁺)
	503 (9 %)
	323 (35 %)
	195 (78 %)
	81 (50 %)
	57 (92 %)
	43 (100 %)

CHN-Analyse

Berechnet	C 69,49 %; H 5,83 %
Gefunden	C 69,39 %; H 5,73 %

2,2'-(1,4-Phenylendimethyliden)-bis-(2,3-dihydro-5,6-dimethoxy-1H-inden-1on) (61)

Strukturformel



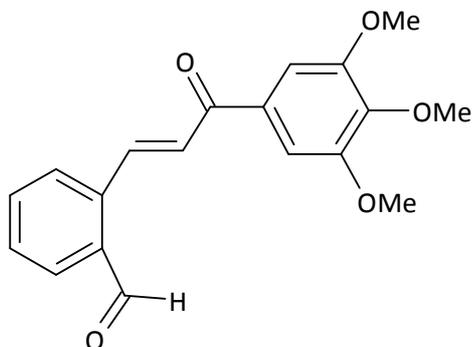
Molekulargewicht	482,54 g/mol
Summenformel	C ₃₀ H ₂₆ O ₆
Farbe	gelb
Ausbeute (Rohprodukt)	0,879 g; 91,1 %

Synthese

Darstellung erfolgt nach Methode A aus 3,8 mmol (0,730 g) 5,6-Dimethoxyindanon und 2 mmol (0,268 g) Terephthalaldehyd. Umkristallisation aufgrund der sehr schlechten Löslichkeit nicht durchführbar. Aufgrund der Unlöslichkeit der hergestellten Verbindung konnte kein NMR-Spektrum aufgenommen werden.

2-[(E)-3-Oxo-3-(3,4,5-trimethoxyphenyl)-1-propenyl]benzaldehyd (63)

Strukturformel



Molekulargewicht	326,35 g/mol
Summenformel	C ₁₉ H ₁₈ O ₅
Schmelzpunkt	122-123°C
Physikalische Form	kristallin
Farbe	hellgelb
Ausbeute	0,479 g; 73,4 %

Synthese

Darstellung erfolgt aus 3,8 mmol (0,799 g) 3,4,5-Trimethoxyacetophenon und 2 mmol (0,268 g) Terephthalaldehyd. Umkristallisation in Ethanol. Anhand der NMR-Daten der erhaltenen

Verbindung wird ersichtlich, dass es sich bei dem gebildeten Produkt nicht um das Chalkonderivat **62** handelt. Eine Aufklärung der Struktur der vorhandenen Verbindung kann erst mit Hilfe des Massenspektrums erfolgen, denn sowohl die NMR-Spektren als auch die CHN-Analyse lassen keinen eindeutigen Schluss zu.

MS

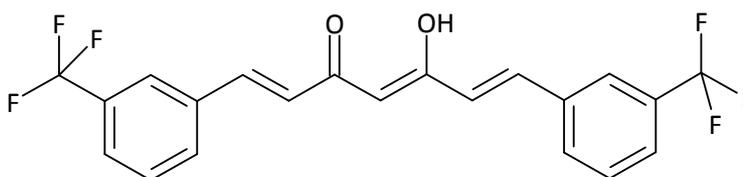
m/z	326 (34 %, M ⁺)
	295 (2 %)
	279 (1 %)
	195 (100 %)
	168 (15 %)
	152 (9 %)
	77 (21 %)

CHN-Analyse

Berechnet	C 69,93 %; H 5,56 %
Gefunden	C 69,81 %; H 5,83 %

(1E,4Z,6E)-5-Hydroxy-1,7-bis-(3-trifluoromethylphenyl)-hepta-1,4,6-trien-3-on (65)

Strukturformel



Molekulargewicht	412,33 g/mol
Summenformel	C ₂₁ H ₁₄ F ₆ O ₂
Schmelzpunkt	158°C
Physikalische Form	kristallin
Farbe	bräunlich-gelb
Ausbeute	0,281 g; 13,6 %

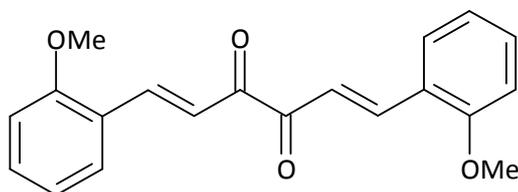
Synthese

In einem trockenen Dreihalskolben mit Molekularsieb 4 Å werden 5 mmol (0,501 g, 0,5 ml) Acetylaceton und 3,5 mmol (0,244 g) frisch getrocknetes Borsäureanhydrid in 5 ml Ethylacetat gelöst und 60 Minuten bei 75°C gerührt. Anschließend werden 10 mmol (1,741 g, 1,3 ml) 3-(Trifluormethyl)benzaldehyd und 10 mmol (2,302 mg, 2,7 ml) Tributylborat, gelöst in 5 ml Ethylacetat, zur Reaktionsmischung zugegeben und weitere 60 Minuten bei 100°C gerührt. Danach werden 5 ml einer 5 %igen Lösung von n-Butylamin in Ethylacetat über 15 Minuten der Reaktionslösung zugesetzt. Man lässt den Reaktionsansatz weitere 18 Stunden bei 85°C rühren. Es werden 5 ml einer 10 %igen, auf 50°C angewärmten, HCl dazugegeben und für eine Stunde bei 60°C gerührt. Nach Abtrennen der organischen Phase wird die Wasserphase noch dreimal mit Ethylacetat gewaschen, die vereinte organische Phase mit Na₂SO₄ getrocknet und das Lösungsmittel entfernt. Anschließend wird das Rohprodukt mittels Säulenchromatographie (T/EtOAc 8+2) gereinigt.

¹H-NMR (CDCl₃)			
OH	s	δ = 15,74 ppm	1 H
CH	AB-System	δ = 7,77 ppm, A-Teil, $J_{AB} = 15,8$ Hz	2 H
CH	m	δ = 7,70 – 7,49 ppm	8 H
CH	AB-System	δ = 6,69 ppm, B-Teil, $J_{AB} = 15,8$ Hz	2 H
CH	s	δ = 5,89 ppm	1 H
¹³C-NMR (CDCl₃)			
C=O		δ = 182,9 ppm	1 C
CH		δ = 139,0 ppm	2 C
C-OH		δ = 135,7 ppm	1 C
C _q (aromatisch)	q	δ = 131,5 ppm, $^2J = 32,6$ ppm	2 C
CH (aromatisch/olefinisch)		δ = 131,3 ppm	1 C
CH (aromatisch/olefinisch)		δ = 131,2 ppm	1 C
CH (aromatisch/olefinisch)		δ = 129,5 ppm	2 C
CH (aromatisch)	q	δ = 126,5 ppm, $^3J = 3,7$ ppm	2 C
CH (aromatisch/olefinisch)		δ = 125,6 ppm	2 C
CH (aromatisch)	q	δ = 124,4 ppm, $^3J = 3,7$ ppm	2 C
C _q (aromatisch)		δ = 121,1 ppm	2 C
CH (aromatisch/olefinisch)		δ = 102,4 ppm	1 C
MS			
m/z	412	(84 %, M ⁺)	
	393	(21 %)	
	267	(32 %)	
	199	(100 %)	
	151	(71 %)	
	115	(22 %)	
	69	(46 %)	
CHN-Analyse			
Berechnet		C 61,17 %; H 3,42 %	
Gefunden		C 60,94 %; H 3,23 %	

(1E,5E)-1,6-Bis-(2-methoxy-phenyl)-hexa-1,5-dien-3,4-dion (66) (Schlenk 1952)

Strukturformel



Molekulargewicht	322,36 g/mol
Summenformel	C ₂₀ H ₁₈ O ₄
Schmelzpunkt	176-179°C (177°C)
Physikalische Form	kristallin
Farbe	orange
Ausbeute	0,021 g; 2,2 %

Synthese

In einem Dreihalskolben werden 3 mmol (0,258 g) Diacetyl und 6 mmol (0,817 g) 2-Methoxybenzaldehyd in 10 ml Methanol gelöst. Anschließend wird eine Mischung aus 3,33 mmol (0,33 ml) Piperidin und 3,33 mmol (0,2 ml) Essigsäure zugesetzt und man lässt die Reaktionsmischung über Nacht refluxieren. Danach kühlt man auf 0°C, nutsch den entstandenen Niederschlag ab und kristallisiert in Ethanol um. Die Synthese liefert 0,021 g (2,2 %) orange Kristalle.

¹H-NMR (CDCl₃)

CH	AB-System	δ = 8,20 ppm, A-Teil, J _{AB} = 16,4 Hz	2 H
CH	m	δ = 7,78 – 7,58 ppm	2 H
CH	m	δ = 7,55 – 7,32 ppm	4 H
CH	m	δ = 7,08 – 6,87 ppm	4 H
O-CH ₃	s	δ = 3,91 ppm	6 H

¹³C-NMR (CDCl₃)

C=O	δ = 190,6 ppm	2 C
C _q (aromatisch, C-OCH ₃)	δ = 159,1 ppm	2 C
CH (aromatisch/olefinisch)	δ = 143,1 ppm	2 C
CH (aromatisch/olefinisch)	δ = 132,7 ppm	2 C
CH (aromatisch/olefinisch)	δ = 129,3 ppm	2 C
C _q (aromatisch)	δ = 123,5 ppm	2 C
CH (aromatisch/olefinisch)	δ = 120,8 ppm	2 C
CH (aromatisch/olefinisch)	δ = 120,6 ppm	2 C
CH (aromatisch/olefinisch)	δ = 111,2 ppm	2 C
O-CH ₃	δ = 55,5 ppm	2 C

Hochauflösende Masse

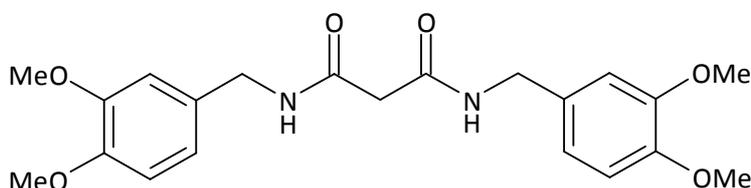
Berechnet für C₂₀H₁₈O₄Na 345,1103

Gefunden 345,1107

Abweichung innerhalb +/- 5 ppm.

***N,N'*-Bis-(3,4-dimethoxy-benzyl)-malonamide (67)**

Strukturformel



Molekulargewicht	402,45 g/mol
Summenformel	C ₂₁ H ₂₆ N ₂ O ₆
Schmelzpunkt	131-135°C
Physikalische Form	kristallin
Farbe	weiß
Ausbeute	0,112 g; 26,6 %

Synthese

In einem trockenen Dreihalskolben werden 1 mmol (0,104 g) Malonsäure und 2 mmol (0,259 g, 0,4 ml) *N,N*-Diisopropylethylamin (DIPEA) in 10 ml trockenem Dimethylformamid (DMF) unter Argon bei 0°C 5 Minuten gerührt. Anschließend werden 2 mmol (0,761 g) *O*-(7-Azabenzotriazol-1-yl)-*N,N,N',N'*-tetramethyluroniumhexafluorphosphat (HATU), gelöst in 4 ml DMF, und 2,4 mmol (0,402 g) 3,4-Dimethoxybenzylamin zugesetzt und bei Raumtemperatur gerührt. Nach 4 Stunden ist die Reaktion fertig. Der Reaktionsansatz wird zuerst mit Dichlormethan und 5 %iger NaHCO₃-Lösung und dann mit 10 % HCl ausgeschüttelt, mit Na₂SO₄ getrocknet und das Lösungsmittel entfernt. Der so erhaltene Rückstand wird über Nacht bei 4°C fest. Das gewünschte Produkt wird in Ethanol umkristallisiert. Die Reaktion liefert 0,112 g (26,6 %) weiße Kristalle.

¹H-NMR (CDCl₃)

NH	m, breit	δ = 7,50 – 7,25 ppm	2 H
CH	m	δ = 6,96 – 6,50 ppm	6 H
CH ₂	d	δ = 4,35 ppm, <i>J</i> = 5,7 Hz	4 H
O-CH ₃	s	δ = 3,85 ppm	6 H
O-CH ₃	s	δ = 3,84 ppm	6 H
CH ₂	s	δ = 3,21 ppm	2 H

¹³C-NMR (CDCl₃)

C=O	δ = 167,0 ppm	2 C
C _q (aromatisch)	δ = 149,0 ppm	2 C
C _q (aromatisch)	δ = 148,4 ppm	2 C
C _q (aromatisch)	δ = 130,2 ppm	2 C
CH (aromatisch)	δ = 120,0 ppm	2 C
CH (aromatisch)	δ = 111,1 ppm	2 C
CH (aromatisch)	δ = 111,1 ppm	2 C
O-CH ₃	δ = 55,9 ppm	2 C
O-CH ₃	δ = 55,8 ppm	2 C
CH ₂	δ = 43,4 ppm	2 C
CH ₂	δ = 42,9 ppm	1 C

MS

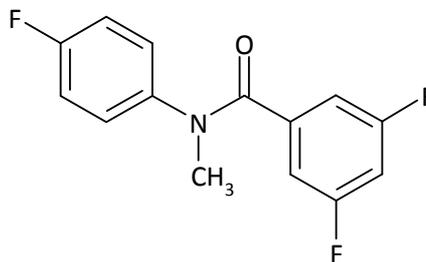
m/z	402 (13 %, M ⁺)
	360 (9 %)
	251 (40 %)
	209 (23 %)
	192 (19 %)
	166 (100 %)
	151 (57 %)

CHN-Analyse

Berechnet (x 0,1 Mol H ₂ O)	C 62,39 %; H 6,53 %; N 6,93 %
Gefunden	C 62,10 %; H 6,55 %; N 6,91 %

***N*-(4-Fluorphenyl)-*N*-methyl-3,5-difluorbenzamid (68)**

Strukturformel



Molekulargewicht	265,24 g/mol
Summenformel	C ₁₄ H ₁₀ F ₃ NO
Physikalische Form	ölig
Farbe	gelb
Ausbeute	1,635 g; 61,7 %

Synthese

Darstellung erfolgt nach Methode C aus 10 mmol (1,760 g) 3,5-Difluorbenzoylchlorid und 10 mmol (1,250 g) 3-Fluor-*N*-methylanilin. Reinigung mittels Säulenchromatographie (T/EtOAc 20+1).

¹H-NMR (CDCl₃)

CH	m	δ = 7,34 – 7,14 ppm	1 H
CH	m	δ = 7,03 – 6,60 ppm	6 H
CH ₃	s	δ = 3,47 ppm	3 H

¹³C-NMR (CDCl₃)

C=O		δ = 167,8 ppm	1 C
C _q (aromatisch)	d	δ = 162,8 ppm, ¹ J _{C,F} = 248 Hz	1 C
C _q (aromatisch)	dd	δ = 162,2 ppm, ¹ J _{C,F} = 249 Hz, ³ J _{C,F} = 12 Hz	2 C
C _q (aromatisch)		δ = 145,5 ppm	1 C
C _q (aromatisch)		δ = 138,6 ppm	1 C
CH (aromatisch)	d	δ = 130,6 ppm, J _{C,F} = 9 Hz	1 C
CH (aromatisch)	d	δ = 122,6 ppm, J _{C,F} = 3 Hz	1 C
CH (aromatisch)	m	δ = 114,5 – 113,7 ppm	1 C
CH (aromatisch)	dd	δ = 111,7 ppm, ² J _{C,F} = 16 Hz, ⁴ J _{C,F} = 10 Hz	1 C
CH (aromatisch)	t	δ = 105,5 ppm, ² J _{C,F} = 25 Hz	1 C
CH ₃		δ = 38,4 ppm	1 C

MS

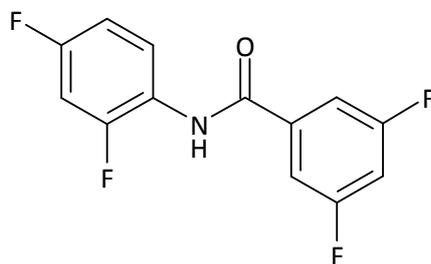
m/z	265 (25 %, M ⁺)
	154 (6 %)
	141 (100 %)
	113 (44 %)
	95 (12 %)
	75 (8 %)
	63 (13 %)

CHN-Analyse

Berechnet	C 63,40 %; H 3,80 %; N 5,28 %
Gefunden	C 63,22 %; H 4,07 %; N 5,31 %

***N*-(2,4-Difluorphenyl)-3,5-difluorbenzamid (69)** (Brunhofer et al 2008)

Strukturformel



Molekulargewicht	269,20 g/mol
Summenformel	C ₁₃ H ₇ F ₄ NO
Schmelzpunkt	143°C
Physikalische Form	kristallin
Farbe	weiß
Ausbeute	2,050 g; 76,2 %

Synthese

Darstellung erfolgt nach Methode C aus 10 mmol (1,760 g) 3,5-Difluorbenzoylchlorid und 10 mmol (1,291 g; 1,02 ml) 2,4-Difluoranilin. Umkristallisation in Ethanol.

¹H-NMR (CDCl₃)

NH	s	δ = 8,71 ppm	1 H
CH	m	δ = 8,19 – 7,90 ppm	1 H
CH	m	δ = 7,66 – 7,39 ppm	2 H
CH ₃	m	δ = 7,10 – 6,80 ppm	3 H

¹³C-NMR (CDCl₃)

C _q (aromatisch)	m	δ = 165,4 – 151,5 ppm	4 C
C=O		δ = 163,4 ppm	1 C
C _q (aromatisch)	t	δ = 137,3 ppm, J _{C,F} = 8 Hz	1 C
CH (aromatisch)	m	δ = 125,1 – 124,9 ppm	1 C
C _q (aromatisch)	dd	δ = 121,8 ppm, J _{C,F} = 11 Hz, J _{C,F} = 4 Hz	1 C
CH (aromatisch)	m	δ = 111,4 – 107,7 ppm	2 C
CH (aromatisch)	d	δ = 122,6 ppm, J _{C,F} = 3 Hz	1 C
CH (aromatisch)	t	δ = 107,2 ppm, ² J _{C,F} = 25 Hz	1 C
CH (aromatisch)	m	δ = 104,3 – 103,3 ppm	1 C

MS

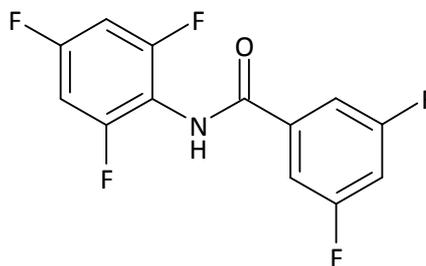
m/z	269 (16 %, M ⁺)
	237 (1 %)
	195 (1 %)
	165 (1 %)
	141 (100 %)
	113 (82 %)
	101 (14 %)

CHN-Analyse

Berechnet	C 58,00 %; H 2,62 %; N 5,20 %
Gefunden	C 57,88 %; H 2,87 %; N 5,10 %

***N*-(2,4-Difluorphenyl)-3,5-difluorbenzamid (70)** (Brunhofer et al 2008)

Strukturformel



Molekulargewicht	287,19 g/mol
Summenformel	C ₁₃ H ₆ F ₅ NO
Schmelzpunkt	171°C
Physikalische Form	kristallin
Farbe	weiß
Ausbeute	2,100 g; 73,1 %

Synthese

Darstellung erfolgt nach Methode C aus 10 mmol (1,760 g) 3,5-Difluorbenzoylchlorid und 10 mmol (1,470 g) 2,4,6-Trifluoranilin. Umkristallisation in Ethanol.

¹H-NMR (CDCl₃)

NH	s	δ = 9,47 ppm	1 H
CH	m	δ = 7,99 – 7,50 ppm	2 H
CH	m	δ = 7,29 – 6,60 ppm	3 H

¹³C-NMR (CDCl₃)

C _q	m	δ = 165,2 – 155,6 ppm	7 C
C _q (aromatisch)	m	δ = 136,6 – 136,2 ppm	1 C
C _q (aromatisch)	dd	δ = 111,2 ppm, $J_{C,F} = 16$ Hz; $J_{C,F} = 10$ Hz	2 C
CH (aromatisch)	t	δ = 107,1 ppm, $^2J_{C,F} = 25$ Hz	1 C
CH (aromatisch)	m	δ = 101,0 – 99,9 ppm	2 C

MS

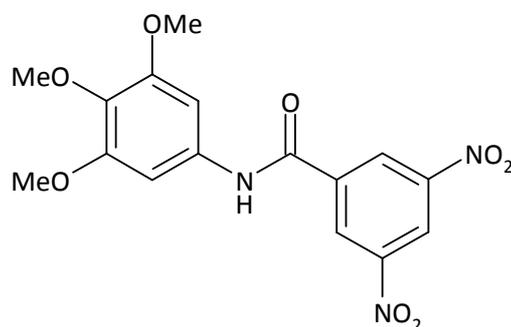
m/z	287 (8 %, M ⁺)
	269 (10 %)
	238 (14 %)
	165 (6 %)
	141 (100 %)
	113 (59 %)
	63 (28 %)

CHN-Analyse

Berechnet	C 54,37 %; H 2,11 %; N 4,88 %
Gefunden	C 54,26 %; H 2,15 %; N 4,79 %

***N*-(3,4,5-Trimethoxyphenyl)-3,5-dinitrobenzamid (71)** (Erker et al 2008)

Strukturformel



Molekulargewicht	377,31 g/mol
Summenformel	C ₁₆ H ₁₅ N ₃ O ₈
Schmelzpunkt	215-217°C
Physikalische Form	kristallin
Farbe	weiß
Ausbeute	2,980 g; 79,1 %

Synthese

Darstellung erfolgt nach Methode C aus 10 mmol (2,300 g) 3,5-Dinitrobenzoylchlorid und 10 mmol (1,830 g) 3,4,5-Trimethoxyanilin. Umkristallisation in Ethanol.

¹H-NMR (CDCl₃)

NH	s	δ = 10,29 ppm	1 H
CH	m	δ = 9,48 – 9,28 ppm	2 H
CH	s	δ = 9,15 ppm	1 H
CH	s	δ = 7,15 ppm	2 H
O-CH ₃	s	δ = 3,89 ppm	6 H
O-CH ₃	s	δ = 3,84 ppm	3 H

¹³C-NMR (CDCl₃)

C=O	δ = 160,9 ppm	1 C
C _q	δ = 153,0 ppm	2 C
C _q (aromatisch)	δ = 148,3 ppm	1 C
C _q (aromatisch)	δ = 138,4 ppm	2 C
C _q (aromatisch)	δ = 138,4 ppm	1 C
C _q (aromatisch)	δ = 133,9 ppm	2 C
CH (aromatisch)	δ = 128,0 ppm	2 C
CH (aromatisch)	δ = 120,7 ppm	2 C
CH (aromatisch)	δ = 98,6 ppm	2 C
O-CH ₃	δ = 60,8 ppm	1 C
O-CH ₃	δ = 55,9 ppm	2 C

MS

m/z	377 (66 %, M ⁺)
	362 (66 %)
	334 (3 %)
	316 (2 %)
	195 (100 %)
	169 (29 %)

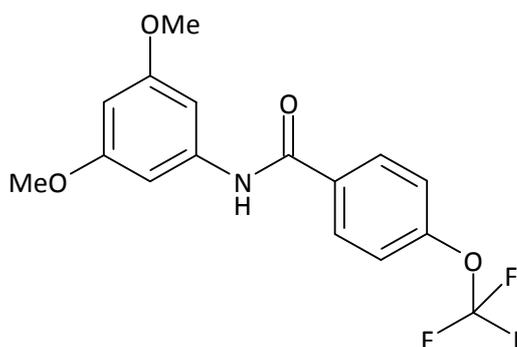
149 (55 %)

CHN-Analyse

Berechnet	C 50,91 %; H 4,00 %; N 11,14 %
Gefunden	C 50,86 %; H 4,02 %; N 11,11 %

***N*-(3,5-Dimethoxyphenyl)-4-trifluormethoxybenzamid (72)** (Brunhofer et al 2008)

Strukturformel



Molekulargewicht	341,29 g/mol
Summenformel	C ₁₆ H ₁₄ F ₃ NO ₄
Schmelzpunkt	111-113°C
Physikalische Form	kristallin
Farbe	weiß
Ausbeute	0,585 g; 68,6 %

Synthese

Darstellung erfolgt nach Methode C aus 2,5 mmol (0,560 g) 4-(Trifluormethoxy)benzoylchlorid und 3 mmol (0,459 g) 3,5-Dimethoxyanilin. Umkristallisation in 70 % Ethanol.

¹H-NMR (CDCl₃)

CH, NH	m	δ = 7,95 – 7,82 ppm	3 H
CH	AB-System	δ = 7,29 ppm, B-Teil, J _{AB} = 8,1 Hz	2 H
CH	d	δ = 6,87 ppm, J = 2,3 Hz	1 H
O-CH ₃	s	δ = 3,79 ppm	6 H

¹³C-NMR (CDCl₃)

C=O		δ = 164,5 ppm	1 C
C _q		δ = 161,1 ppm	2 C
C _q (aromatisch)		δ = 139,4 ppm	1 C
C _q (aromatisch)		δ = 133,3 ppm	2 C
CH (aromatisch)		δ = 128,9 ppm	2 C
CH (aromatisch)	d	δ = 120,8 ppm, J _{C,F} = 1 Hz	2 C
CH (aromatisch)		δ = 98,4 ppm	2 C
CH (aromatisch)		δ = 97,2 ppm	1 C
O-CH ₃		δ = 55,4 ppm	2 C
C _q	q	nicht detektierbar	1 C

MS

m/z	341 (29 %, M ⁺)
	313 (4 %)
	282 (1 %)

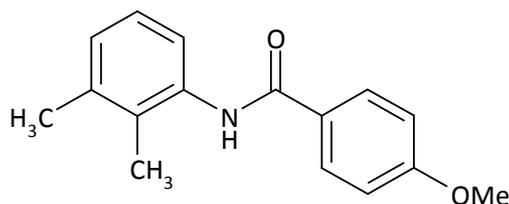
189	(100 %)
161	(11 %)
125	(6 %)
95	(33 %)

CHN-Analyse

Berechnet	C 56,29 %; H 4,13 %; N 4,10 %
Gefunden	C 56,06 %; H 4,00 %; N 3,96 %

***N*-(2,3-Dimethylphenyl)-4-methoxybenzamid (73)** (Clark et McMillian 1989, Erker et al 2008)

Strukturformel



Molekulargewicht	255,32 g/mol
Summenformel	C ₁₆ H ₁₇ NO ₂
Schmelzpunkt	172°C
Physikalische Form	kristallin
Farbe	weiß
Ausbeute	1,220 g; 47,8 %

Synthese

Darstellung erfolgt nach Methode C aus 10 mmol (1,700 g) 4-Methoxybenzoylchlorid und 10 mmol (1,211 g; 1,22 ml) 2,3-Dimethylanilin. Umkristallisation in Ethanol

¹H-NMR (CDCl₃)

CH	AB-System	δ = 7,84 ppm, A-Teil, J _{AB} = 8,8 Hz	2 H
NH	s	δ = 7,67 ppm	2 H
CH	m	δ = 7,57 – 7,48 ppm	1 H
CH	m	δ = 7,18 – 7,00 ppm	2 H
CH	AB-System	δ = 6,95 ppm, B-Teil, J _{AB} = 8,8 Hz	2 H
O-CH ₃	s	δ = 3,87 ppm	3 H
CH ₃	s	δ = 2,31 ppm	3 H
CH ₃	s	δ = 2,18 ppm	3 H

¹³C-NMR (CDCl₃)

C=O	δ = 165,4 ppm	1 C
C _q (aromatisch)	δ = 162,3 ppm	1 C
C _q (aromatisch)	δ = 137,4 ppm	1 C
C _q (aromatisch)	δ = 135,5 ppm	1 C
C _q (aromatisch)	δ = 129,6 ppm	1 C
CH (aromatisch)	δ = 128,9 ppm	2 C
CH (aromatisch)	δ = 127,4 ppm	1 C
C _q (aromatisch)	δ = 127,1 ppm	1 C
CH (aromatisch)	δ = 125,9 ppm	1 C
CH (aromatisch)	δ = 122,2 ppm	1 C
CH (aromatisch)	δ = 113,8 ppm	2 C

O-CH ₃	δ = 55,4 ppm	1 C
CH ₃	δ = 20,6 ppm	1 C
CH ₃	δ = 13,9 ppm	1 C

MS

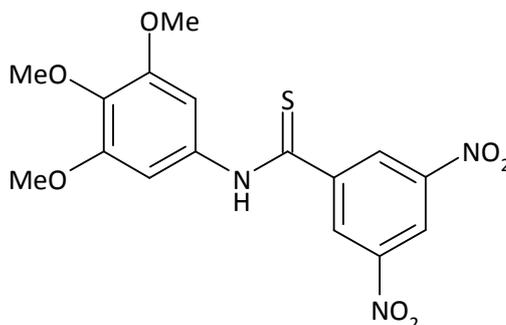
m/z	255 (15 %, M ⁺)
	145 (6 %)
	135 (100 %)
	120 (2 %)
	107 (8 %)
	92 (12 %)
	77 (18 %)

CHN-Analyse

Berechnet	C 75,25 %; H 6,71 %; N 5,48 %
Gefunden	C 75,18 %; H 6,69 %; N 5,38 %

***N*-(3,4,5-Trimethoxyphenyl)-3,5-dinitrobenzothioamid (74)** (Erker et al 2008)

Strukturformel



Molekulargewicht	393,38 g/mol
Summenformel	C ₁₆ H ₁₅ N ₃ O ₇ S
Schmelzpunkt	202-210°C
Physikalische Form	kristallin
Farbe	gelb
Ausbeute	1,700 g; 86,4 %

Synthese

Darstellung erfolgt nach Methode D aus 5 mmol (1,887 g) Verbindung **71**. Reinigung mittels Säulenchromatographie (T/EtOAc 8+2).

¹H-NMR (CDCl₃)

NH	s	δ = 11,58 ppm	1 H
CH	s	δ = 9,05 ppm	3 H
CH	s	δ = 7,25 ppm	2 H
O-CH ₃	s	δ = 3,88 ppm	6 H
O-CH ₃	s	δ = 3,87 ppm	3 H

¹³C-NMR (CDCl₃)

C=S	δ = 190,8 ppm	1 C
C _q	δ = 152,9 ppm	2 C
C _q (aromatisch)	δ = 147,6 ppm	1 C

C _q (aromatisch)	δ = 145,3 ppm	1 C
C _q (aromatisch)	δ = 135,0 ppm	2 C
CH (aromatisch)	δ = 127,6 ppm	2 C
CH (aromatisch)	δ = 119,4 ppm	1 C
CH (aromatisch)	δ = 101,1 ppm	2 C
O-CH ₃	δ = 60,8 ppm	1 C
O-CH ₃	δ = 56,1 ppm	2 C
C _q	nicht detektierbar	1 C

MS

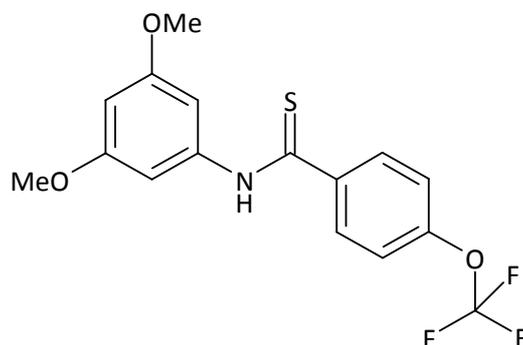
m/z	393 (54 %, M ⁺)
	377 (8 %)
	360 (27 %)
	211 (23 %)
	200 (64 %)
	185 (100 %)
	119 (33 %)

CHN-Analyse

Berechnet	C 48,84 %; H 3,84 %; N 10,68 %
Gefunden	C 49,03 %; H 3,90 %; N 10,54 %

***N*-(3,5-Dimethoxyphenyl)-4-trifluormethoxybenzothioamid (75)** (Erker et al 2008)

Strukturformel



Molekulargewicht	357,35 g/mol
Summenformel	C ₁₆ H ₁₄ F ₃ NO ₃ S
Schmelzpunkt	100°C
Physikalische Form	kristallin
Farbe	gelb
Ausbeute	1,500 g; 84,0 %

Synthese

Darstellung erfolgt nach Methode D aus 5 mmol (1,706 g) Verbindung **72**. Reinigung mittels Säulenchromatographie (T/EtOAc 20+1).

¹H-NMR (CDCl₃)

NH	s	δ = 8,93 ppm	1 H
CH	m	δ = 7,91 – 7,64 ppm	2 H
CH	s	δ = 7,22 ppm	2 H
CH	m	δ = 7,11 – 6,78 ppm	2 H

CH	s	$\delta = 6,38$ ppm	1 H
O-CH ₃	s	$\delta = 3,78$ ppm	6 H
¹³C-NMR (CDCl₃)			
C=S		$\delta = 193,4$ ppm	1 C
C _q		$\delta = 161,0$ ppm	2 C
C _q (aromatisch)		$\delta = 140,3$ ppm	1 C
CH (aromatisch)		$\delta = 128,5$ ppm	2 C
CH (aromatisch)		$\delta = 120,6$ ppm	2 C
CH (aromatisch)		$\delta = 101,5$ ppm	2 C
CH (aromatisch)		$\delta = 99,2$ ppm	2 C
O-CH ₃		$\delta = 55,5$ ppm	2 C
C _q		nicht detektierbar	2 C

MS

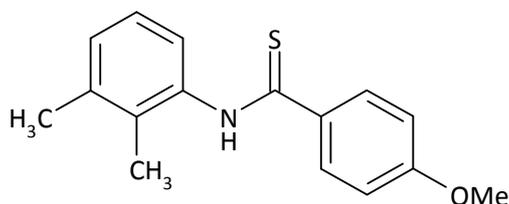
m/z	357 (57 %, M ⁺)
	356 (100 %)
	324 (18 %)
	205 (74 %)
	188 (10 %)
	170 (23 %)
	136 (12 %)

CHN-Analyse

Berechnet	C 53,77 %; H 3,95 %; N 3,92 %
Gefunden	C 53,67 %; H 4,02 %; N 3,82 %

***N*-(2,3-Dimethylphenyl)-4-methoxybenzothioamid (76)** (Erker et al 2008)

Strukturformel



Molekulargewicht	271,38 g/mol
Summenformel	C ₁₆ H ₁₇ NOS
Schmelzpunkt	150 °C
Physikalische Form	kristallin
Farbe	gelb
Ausbeute	0,920 g; 67,8 %

Synthese

Darstellung erfolgt nach Methode D aus 5 mmol (1,277 g) Verbindung **73**. Reinigung mittels Säulenchromatographie (T/EtOAc 20+1).

¹H-NMR (CDCl₃)

NH	s	$\delta = 8,76$ ppm	1 H
CH	m	$\delta = 8,12 - 7,70$ ppm	2 H
CH	m	$\delta = 7,40 - 7,08$ ppm	3 H
CH	m	$\delta = 7,00 - 6,80$ ppm	2 H

O-CH ₃	s	δ = 3,86 ppm	3 H
CH ₃	s	δ = 2,33 ppm	3 H
CH ₃	s	δ = 2,19 ppm	3 H

¹³C-NMR (CDCl₃)

C=S		δ = 193,1 ppm	1 C
C _q (aromatisch)		δ = 138,2 ppm	1 C
CH (aromatisch)		δ = 129,6 ppm	1 C
CH (aromatisch)		δ = 128,7 ppm	1 C
CH (aromatisch)		δ = 126,1 ppm	2 C
CH (aromatisch)		δ = 124,7 ppm	2 C
CH (aromatisch)		δ = 113,7 ppm	1 C
O-CH ₃		δ = 55,5 ppm	1 C
CH ₃		δ = 20,4 ppm	1 C
CH ₃		δ = 14,3 ppm	1 C
C _q		nicht detektierbar	4 C

MS

m/z	271 (11 %, M ⁺)
	256 (100 %)
	238 (10 %)
	213 (7 %)
	151 (34 %)
	135 (48 %)
	72 (58 %)

CHN-Analyse

Berechnet (x 0,3 Mol H ₂ O)	C 69,43 %; H 6,41 %; N 5,06 %
Gefunden	C 69,33 %; H 6,24 %; N 4,89 %

6.4. Zellbiologie – allgemeine experimentelle Methoden

6.4.1. Geräte

Zum Betrachten der Zellen unter dem Mikroskop kam ein Olympus CKX31 Mikroskop zum Einsatz.

Die Zellzahl wurde mit einem ViCell™ XR Cell Viability Analyzer (Beckman Coulter) bestimmt.

Die bei den Proliferationsassays erhaltenen gefärbten Platten wurden mittels eines Tecan Sunrise™ Plate Reader ausgewertet.

Die Auswertung der Zellzyklusanalysen wurde mit Hilfe eines FACScalibur™ (BD Bioscience) sowie der Software Cell Quest Pro (BD Bioscience) durchgeführt.

Verbrauchsartikel wurden von kommerziellen Lieferanten (v.a. VWR Sarstedt, Greiner BioOne, Sigma Aldrich, Fluka) bezogen.

6.4.2. Puffer und Lösungen

Wachstumsmedium

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

Glutamin

200 mM Stocklösung (physiologische Kochsalzlösung), sterilfiltriert

Penicillin/Streptomycin-Lösung

10 000 U/ml Natriumpenicillin

10 000 µg/ml Streptomycinsulfat

PBS (Phosphat Buffered Saline)

NaCl 36,0 g

Na₂HPO₄ 7,4 g

KH₂PO₄ 2,15 g

in 5 l Wasser gelöst, autoklaviert, pH 7,4

Trypsin/EDTA

Trypsin 0,5 g

Na₂EDTA 0,2 g

in 1 l PBS gelöst, sterilfiltriert

Kristallviolett-Lösung

0,5 % Kristallviolett gelöst in 20 % Methanol

Natriumcitratlösung

50 % (V/V) Ethanol 96 %

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

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

Unmittelbar vor Gebrauch wurde die PI Stocklösung mit HFS auf 50 µg/ml verdünnt.

6.4.3. SW480 Zelllinie

Zur Bestimmung der Zytotoxizität der synthetisierten Substanzen wurde im Rahmen dieser Dissertation hauptsächlich die Zelllinie SW480, eine p53 mutierte humane Kolonadenokarzinomzelllinie, Duke's type B, verwendet. Die Zelllinie wurde freundlicherweise von Univ.-Prof. Dr. Brigitte Marian, Institut für Krebsforschung, Medizinische Universität Wien, zur Verfügung gestellt. Die Untersuchungen an SW480 wurden in Zusammenarbeit mit dem Department für Pharmakognosie, Universität Wien, durchgeführt.

6.4.4. Auftauen der Zellen

Die Lagerung von SW480 Zellen über einen längeren Zeitraum erfolgt in flüssigem Stickstoff. Dabei werden bei 0°C 10 000 Zellen pro Kryoröhrchen im Einfriermedium (90 % FBS und 10 % DMSO) suspendiert. Anschließend werden die Zellen einen Tag bei -20°C, zwei Tage bei -80°C und danach für einen längeren Zeitraum bei -170°C gelagert. Beim Auftauen der Zellen muss darauf geachtet werden, dass sie sich nicht zu lange im aufgetauten Einfriermedium befinden, da die darin enthaltene DMSO-Konzentration bei Raumtemperatur einen toxischen Einfluss auf die Zellen hat. Sobald das Medium im Kryoröhrchen leicht angetaut ist, wird der Inhalt in 10 ml DMEM übergeführt und anschließend zentrifugiert (1200 Umdrehungen pro Minute, 4 Minuten, Raumtemperatur). Im Überstand befinden sich FBS, DMSO und DMEM. Dieser wird verworfen, das Zellpellet in 10 ml frischem Medium suspendiert und in eine Kultivierflasche mit Belüftungskappe übergeführt.

6.4.5. Kultivierung und Passagieren der Zelllinie

SW480 Zellen werden in 25 cm² Zellkulturflaschen in dem unter 6.4.2 beschriebenen Medium in einem Inkubator bei 37°C und 5 % CO₂ kultiviert. Da diese Tumorzellen sehr rasch wachsen, müssen sie zweimal pro Woche passagiert werden. Unter Passagieren versteht man das Umsetzen der Zellen in eine neue Kulturflasche, damit ihnen wieder mehr Platz zum Wachsen zur Verfügung steht. Zuerst muss das alte Medium der Zellen abgesaugt werden und anschließend wird mit 5 ml PBS gewaschen um Serumreste zu entfernen, da diese die nachfolgende Trypsinierung stören würden. Danach werden die Zellen in 1 ml Trypsin/EDTA für 5-10 Minuten inkubiert. Dadurch wird ein Ablösen der Zellen vom Boden der Kulturflasche bewirkt. Der Zusatz von 5 ml DMEM stoppt diesen Vorgang und die so erhaltene Zellsuspension wird 4 Minuten bei 1200 Umdrehungen pro Minute zentrifugiert. Der Überstand wird verworfen und das Zellenpellet in 10 ml frischem Medium aufgenommen. Ausgehend von dieser Zellsuspension wird eine neue Kulturflasche im Verhältnis 1:5 angesetzt.

6.4.6. Proliferationsassay

Zur Durchführung des Proliferationsassays muss die genaue Zellzahl bestimmt werden. Dazu wird 1 ml der Zellsuspension in ein Vi-Cell-Probenröhrchen übergeführt und ausgezählt. Die für diesen Assay notwendige Anzahl an Zellen pro well in einer 96-well Mikrotiterplatte und die Dauer der Inkubation wird in Vorversuchen ermittelt. SW480 Zellen werden in einer Dichte von 15 000 Zellen in 200 μ l pro well ausgesät. Es werden zwei 96-well Platten mit derselben Zellenzahl pro well hergestellt und man lässt die Zellen über Nacht am Boden anhaften. Um eine Verfälschung der Ergebnisse durch Verdunstungseffekte zu vermeiden werden nur die inneren 60 wells der Lochplatte mit Zellen befüllt. In die äußere Reihe wird nur Medium pipettiert. Nachdem sich die Zellen am Boden angehaftet haben, kann mit der Substanzzugabe begonnen werden. Dazu wird das alte Medium gegen 190 μ l neues ersetzt. Danach werden 10 μ l einer vorbereiteten Stammlösung der Testsubstanzen zugesetzt. Da die Substanzen in DMSO gelöst sind, ist es nötig, bei jedem Versuch eine Lösungsmittelkontrolle (DMSO) zu inkludieren. Dieser Wert wird bei der Auswertung der Ergebnisse auf 1 (100 % Wachstum) gesetzt. Zuerst wird ein Screening der Testsubstanzen mit einer Konzentration von 10 μ M durchgeführt (in Triplikaten). Zeigen sich Substanzen als sehr wirksam wird ein IC_{50} -Wert bestimmt. Dazu werden die Substanzen in unterschiedlichen Konzentrationen (10, 3 und 1 μ M; 1, 0,3 und 0,1 μ M; 0,2, 0,1, 0,05, 0,025 und 0,0125 μ M) auf die Zellen aufgetragen. Mit Hilfe der so generierten Dosis-Wirkungskurve kann im Anschluss mit der Software GraphPad Prism® (Version 4.03) ein IC_{50} -Wert abgeleitet werden. Um statistisch korrekte Werte zu erhalten wird jeder Test in Duplikaten bzw. Triplikaten und jedes Experiment mindestens dreimal unabhängig von einander durchgeführt. Jene Mikrotiterplatte, die die Testsubstanzen enthält, wird als T1 bezeichnet. Die Zellen werden nun 24 Stunden mit den Substanzen inkubiert. Die zweite Platte (T0) wird zum Zeitpunkt der Substanzzugabe gestoppt. Unter „Stoppen“ versteht man das Anfärben der Zellen mit Kristallviolett. Das Medium wird abgekippt und die Zellen mit 50 μ l Kristallviolettlösung versetzt. Nach 5-10 Minuten wird die Platte gut mit Wasser ausgewaschen. Nachdem die Platte vollständig getrocknet ist, wird das an die Zellen gebundene Kristallviolett mit einer ethanolischen Natriumcitratlösung gelöst und anschließend photometrisch bei 595 nm vermessen. Dieser T0-Wert gibt die Anzahl der Zellen zum Zeitpunkt der Substanzzugabe wieder. Nach diesem Schema wird die T1-Platte gestoppt und vermessen. Wirkt eine Substanz zytotoxisch so war die Anzahl der am Boden abgesetzten Zellen und in weiterer Folge die Menge an aufgenommenen Kristallviolett vermindert.

6.4.7. Zellzyklusanalyse unter Verwendung des Durchflusszytometers

Da zytotoxisch wirkende Chalkone häufig in das Zellzyklusgeschehen einer Zelle eingreifen, wurde im nächsten Schritt der Einfluss der wirksamsten Testsubstanzen auf den Zellzyklus untersucht. Dabei richtete sich das Augenmerk auf eine Arretierung der Zellen in einer Phase des Zellzyklus oder auf eine mögliche Apoptoseinduktion. Für diese Untersuchungen werden die Zellen mit Propidiumjodid (PI), einem fluoreszierenden Farbstoff, der sich in die DNA einlagert, angefärbt. Mit Hilfe der Höhe der Fluoreszenzsignale innerhalb einer Zellpopulation kann so der Anteil an Zellen in der G0/G1, S oder G2/M Phase des Zellzyklus bestimmt werden. Das Auftreten von Zellen im subG1 – Bereich (DNA-Gehalt < 2N) weist auf eine mögliche DNA-Fragmentierung und Apoptoseinduktion hin, Zellen im Bereich nach G2/M (DNA-Gehalt > 4N) können ein Indiz für eine gehemmte Mitose sein. Die Durchführung dieses Tests erfolgt in 12-Well Platten mit einer Zellzahl von 150 000 Zellen pro Well in 990 μ l Medium. Man lässt die Zellen über Nacht ansetzen und gibt dann 10 μ l der entsprechenden Substanzverdünnung

dazu. Jede Konzentrationsstufe wird in Triplikaten getestet. Nach einer Inkubationsdauer von 24 Stunden wird das Medium abgenommen, die Zellen mit 1 ml PBS gewaschen und mit 0,5 ml Trypsin versetzt. Um die Trypsinierung nach 5-10 Minuten zu stoppen wird mit 1 ml Medium versetzt und die Zellsuspension in beschrifteten Röhrchen 4 Minuten bei 1200 Umdrehungen pro Minuten zentrifugiert. Der Überstand wird verworfen und das Pellet in 250 µl einer Lösung aus PI und HFS aufgenommen. Damit PI in die Zellen eindringen kann, enthält diese Lösung einen Zusatz – Triton-X – was zur Permeabilisierung der Zellmembran beiträgt. Die Proben werden zwei Stunden bis max. fünf Tage bei 4 °C mit dem Farbstoff inkubiert. Das Vermessen der Fluoreszenz erfolgt im FL-2 Kanal eines Durchflusszytometers (FACScalibur™ BD Bioscience). Die Intensität der Fluoreszenz korreliert mit dem Gehalt an DNA in einer Zelle. Da PI lichtempfindlich ist, ist während des gesamten Versuches ein rasches Arbeiten unter vermindertem Licht nötig.

6.4.8. *Untersuchung an ABCB1 (P-glykoprotein)*

Diese Untersuchungen wurden von Univ.-Prof. Dr. Peter Chiba und seiner Mitarbeiterin Zahida Parveen am Institut für Medizinische Chemie, Zentrum für Physiologie und Pathophysiologie, Medizinische Universität Wien, in einem Daunomycin Efflux Assay an der P-gp exprimierenden T-Lymphoblasten-Zelllinie CCRF vcr1000 nach folgendem allgemeinen Protokoll durchgeführt. Zellen werden für 30 Minuten mit 3,2 µM Daunomycin aufgeladen. Nach dieser Zeit ist ein dynamisches Gleichgewicht der Daunomycinaufnahme erreicht. Die Zellen werden abzentrifugiert, der Überstand abgesaugt und das Zellpellet wird in Medium, das unterschiedliche Konzentrationen der Testverbindungen enthält (3 nM bis 800 µM, abhängig von Löslichkeit und vorausgesagter Aktivität) resuspendiert. Nach 60, 120, 180 und 240 Sekunden wird jeweils ein aliquoter Teil der Zellsuspension entnommen und in eiskalte Stopplösung, die einen P-gp Hemmer in 100-facher Konzentration der IC50 enthält pipettiert, um den weiteren Transport zu unterbinden. Die Proben werden in einem Durchflusszytometer (FACScalibur der Fa. Becton Dickinson) vermessen. Eine genaue Arbeitsvorschrift dieser Methode findet sich bei Chiba et al 1996.

7. REFERENZEN

- Aggarwal, BB; Banerjee, S; Bharadwaj, U; Sung, B; Shishodia, S; Sethi, G: Curcumin induces the degradation of cyclin E expression through ubiquitin-dependent pathway and up-regulates cyclin-dependent kinase inhibitors p21 and p27 in multiple human tumor cell lines. *Biochem. Pharmacol.*, **2007**, 73, 1024-1032.
- Altrichter, M: Strukturoptimierung von Diarylverbindungen in Bezug auf die wachstumshemmende Wirkung von glatten aktivierten Gefäßmuskelzellen. Diplomarbeit FH Campus Wien Diplomstudiengang Biotechnologie, **2007**.
- Astoin, J; Marivain, A; Riveron, A; Crucifix, M; Lapotre, M; Torrens, Y: Action of new ethylenic alcohols on the central nervous system. *Europ. J. of Med. Chem.* **1978**, 13, 41-47.
- Barnes, RP; Cochrane, CC: The properties of o-methoxybenzoylmesitylmethane. *J. Am. Chem. Soc.* **1942**, 64, 2262.
- Batt, DG; Goodman, R; Jones, DG; Kerr, JS; Mantegna, LR; McAllister, C; Newton, RC; Nurnber, S; Welch, PK; Covington, MB: 2'-Substituted chalcone derivatives as inhibitors of interleukin-1 biosynthesis. *J. Med. Chem.* **1993**, 36, 1434-1442.
- Bauer, F: Strukturoptimierung von Diarylverbindungen in Bezug auf Wachstumshemmung und Apoptoseinduktion in Kolonkarzinomzellen. Diplomarbeit FH Campus Wien Diplomstudiengang Biotechnologie, **2007**.
- Becker, HGO; Berger, W; Domschke, G; Fanghänel, E; Faust, J; Fischer, m; Gentz, F; Gewalt, K; Gluch, R; Mayer, R; Müller, K; Pavel, D; Schmidt, H; Schollberg, K; Schwetlick, K; Seiler, E; Zeppenfeld, G: *Organikum*. VEB Deutscher Verlag der Wissenschaften. Berlin **1981**, 15. überarbeitete Auflage, 512, 505.
- Bellina, F; Cauteruccio, S; Monti, S; Rossi, R: Novel imidazole-based combretastatin A-4 analogues: Evaluation of their in vitro antitumor activity and molecular modeling study of their binding to the colchicine site of tubulin. *Bioorg. Med. Chem.* **2006**, 16, 5757-5762.
- Bhat, BA; Dhar, KL; Puri, SC; Saxena, AK; Shanmugavelb, Qazi, GN: Synthesis and biological evaluation of chalcones and their derived pyrazoles as potential cytotoxic agents. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2005**, 15, 3177-3180.
- Bicking, JB; Kwong, SF; Fisher, MH; Nicholson, WH: Behavioral Stimulants 4-Oxazolidinones. *J. Med. Chem.* **1965**, 8, 95-100.
- Brückner; R: *Reaktionsmechanismen*. Spektrum Akademischer Verlag, **2007**, 3. Auflage aktualisiert und überarbeitet, 561 f., 59 f.
- Brunhofer, G; Handler, N; Leisser, K; Studenik, CR; Erker, T: Benzanilides with spasmolytic activity: Chemistry, pharmacology, and SAR. *Bioorg. Med. Chem.* **2008**, 16, 5974-5981.
- Baur, JA; Sinclair, DA: Therapeutic potential of resveratrol: the in vivo evidence. *Nat. Rev. Drug Discov.* **2006**, 5, 493-506.
- Cacchi, S; Fabrizi, G; Marinelli, F; Moro, L; Pace, P: Palladium-catalysed hydroarylation and hydrovinylation of 3,3-dialkoxy-1-aryl-1-propynes. An approach to 3-aryl- and 3-vinylquinolines. *Tetrahedron*, **1996**, 52, 10225-10240.
- Carpino, LA; El-Faham, A: Efficiency in peptide coupling: 1-hydroxy-7-azabenzotriazole vs 3,4-dihydro-3-hydroxy-4-oxo-1,2,3-benzotriazine. *J. Org. Chem.* **1995**, 60, 3561-3564.

Chandra, N; Pandey, S; Ramesh; Suryawanshi, SN; Gupta, S: Chemotherapy of leishmaniasis part III: synthesis and bioevaluation of novel aryl substituted terpenyl pyrimidines as antileishmanial agents. *Eur. J. Med. Chem.* **2006**, 41, 779-785.

Charonnet, E; Filippini, MH; Rodriguez, J: Novel DBU-MeOH-promoted one-pot stereoselective γ -functionalization of 1,3-dicarbonyls: an easy access to γ -arylidene, γ -alkylidene and γ -allylidene α -ketoesters and -amides. *Synthesis*, **2001**, 5, 788-804.

Chaudhary, LR; Hruska, KA: Inhibition of cell survival signal protein kinase B/AKT by curcumin in human prostate cancer cells. *J. Cell. Biochem.* **2003**, 89, 1-5.

Chearwae, W; Anuchapreeda, S; Nandigama, K; Ambudkar, SV; Limtrakul, P: Biochemical mechanism of human P-glycoprotein (ABCB1) by curcumin I, II, and III purified from Tumeric powder. *Biochem. Pharmacol.* **2004**, 68, 2043-2052.

Chearwae, W; Wu, CP; Chu, HY; Lee, TR; Ambudkar, SV; Limtrakul, P: Curcuminoids purified from tumeric powder modulate the function of human multidrug resistance protein 1 (ABCC1). *Cancer Chemother. Pharmacol.* **2006**, 57, 376-388.

Chen, CK; Pace-Asciak, CR: Vasorelaxant activity of resveratrol and quercetin in isolated rat aorta. *Gen. Pharmacol.* **1996**, 27, 363-366.

Chiba, P; Ecker, G; Schmid, D; Drach, J; Tell, B; Goldenberg, S; Gekeler, V: Structural requirements for activity of propafenone-type modulators in p-glycoprotein-mediated multidrug resistance. *Mol. Pharm.* **1996**, 49, 1122-1130.

Clark, CR; McMillian, CL: Anticonvulsant activity of some 4-methoxy- and 4-chlorobenzanilides. *J. Pharm. Sci-US*, **1990**, 79, 220-222.

Daniel, WW: Biostatistics: a foundation for analysis in health sciences. John Wiley & Sons, **1985**, 495, 368 ff.

Das, U; Pati, HN; Panda, AK; De Clercq, E; Balzarini, J; Molnar, J; Barath, Z; Ocsovszki, I; Kawase, M; Zhou, L; Sakagami, H; Dimmock, JR: 2-(3-Aryl-2-propenoyl)-3-methylquinoxaline-1,4-dioxides: A novel cluster of tumor-specific cytotoxins which reverse multidrug resistance. *Bioorg. Med. Chem.* **2009**, 17, 3909-3915.

Digles, D: Structural optimization of biaryl compounds regarding the growth inhibition of human endothelial cells. Diplomarbeit FH Campus Wien Diplomstudiengang Biotechnologie, **2007**.

Dimmock, JR; Das, U; Gul, HI; Kawase, M; Sakagami, H; Barath, Z; Ocsovsky, I; Molnar, J: 3-Arylidene-1-(4-nitrophenylmethylene)-3,4-dihydro-1H-naphthalen-2-ones and related compounds displaying selective toxicity and reversal of multidrug resistance in neoplastic cells. *Bioorg. Med. Chem.* **2005**, 15, 1633-1636.

Doherty, EM; Fotsch, C; Bo, Y; Chakrabarti, PP; Chen, N; Gavva, N; Han, N; Kelly, MG; Kincaid, J; Klionsky, L; Liu, Q; Ognyanov, VI; Tamir, R; Wang, X; Zhu, J; Norman, MH; Treanor, JJS: Discovery of potent, orally available vanilloid receptor-1 antagonists. Structure-activity relationship of N-aryl cinnamides. *J. Med. Chem.* **2005**, 48, 71-90.

Echeverria, C; Santibanez, JF; Donoso-Tauda, O; Escobar, CA; Ramirez-Tagle, R: Structural antitumoral activity relationships of synthetic chalcones. *Int. J. Mol. Sci.* **2009**, 10, 221-231.

Edwards, M; Stemerick, D; Sunkara, P: Chalcones: a new class of antimitotic agents. *J. Med. Chem.* **1990**, 33, 1948-1954.

- Erker, T; Handler, N; Brunhofer, G; Rawnduzi, P; Studenik, C: Benzothioamide und deren Verwendung. Patentschrift PCT/AT2007/000582, **2007**.
- Fisher, J: The anti-convulsant stiripentol acts directly on the GABAA receptor as a positive allosteric receptor. *Neuropharmacology*, **2009**, 56, 190-197.
- Fujie, Y; Yamamoto, H; Ngan, CY; Takagi, A; Hayashi, T; Suzuki, R; Ezumi, K; Takemasa, I; Ikeda, M; Sekimoto, M; Matsuura, N; Monden, M: Oxaliplatin, a potent inhibitor of survivin, enhances paclitaxel-induced apoptosis and mitotic catastrophe in colon cancer cells. *Jpn. J. Clin. Oncol.* **2005**, 35, 453-463.
- Füssl, E: Strukturoptimierung von Diarylverbindungen in Bezug auf Wachstumshemmung und Apoptoseinduktion in Brustkrebszellen. Diplomarbeit FH Campus Wien Diplomstudiengang Biotechnologie, **2007**.
- Gottesmann, MM; Ambudkar, SV: Overview: ABC transporters and human disease. *J. Bioenerg. Biomembr.* **2001**, 33, 453-458.
- GraphPad Prism®, GraphPad Software, Inc., Version 4.02, **2004**.
- Guichard, MS; Macpherson, JS; Mayer, I; Reid, E; Muir, M; Dodds, M; Alexander, S; Jodrell, DI: Gene expression predicts differential capecitabine metabolism, impacting on both pharmacokinetics and antitumor activity. *Eur. J. Cancer*, **2008**, 44, 310-317.
- Han, Y; Riwanto, M; Go, ML; Ee, PLR: Modulation of breast cancer resistance protein (BCRP/ABCG2) by non-basic analogues. *Eur. J. Pharm. Sci.* **2008**, 35, 30-41.
- Handler, N; Brunhofer, G; Studenik, C; Leisser, K; Jaeger, W; Parth, S; Erker, T: Bridged stilbene derivatives as selective cyclooxygenase-1 inhibitors. *Bioorg. Med. Chem.* **2007**, 15, 6109-6118.
- Jordan, A; Hadfield, JA; Lawrence, NJ; McGown, AT: Tubulin as a target for anticancer drugs: agents which interact with the mitotic spindle. *Med. Res. Rev.* **1998**, 18, 259-296.
- Kappe, CO; Stadler, A: Microwaves in organic and medicinal chemistry. Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, Weinheim, **2005**, Volume 25, 15 f.
- Kim, DY; Kim, KH; Kim, ND; Lee, KY; Han, CK; Yoon, JH; Moon, SK; Lee, SS; Seong, BL: Design and biological evaluation of novel tubulin inhibitors as antimetabolic agents using a pharmacophore binding model with tubulin. *J. Med. Chem.* **2006**, 49, 5664-5670.
- Kiss, A: Synthese von Chalkonen mit potenzieller COX-II-Selektivität. Diplomarbeit Universität Wien, **2004**.
- Kopp, P: Resveratrol a phytoestrogen found in red wine - a possible explanation for the conundrum of the "French paradox". *Eur. J. Endocrinol.* **1998**, 138, 619-620.
- Labute, P: A widely applicable set of descriptors. *J. Mol. Graphics Mod.* **2000**, 18, 464-477.
- Lawrence, NJ; McGown, AT: The chemistry and biology of antimetabolic chalcones and related enone systems. *Curr. Pharm. Des.* **2005**, 11, 1679-1693.
- LeBlanc, R; Dickson, J; Brown, T; Stewart, M; Pati, HN; VanDerveer, D; Arman, H; Harris, J; Pennington, W; Holt, HL Jr; Lee, M: Synthesis and cytotoxicity of epoxide and pyrazole analogs of the combretastatins. *Bioorg. Med. Chem.* **2005**, 13, 6025-6034.
- Lee, DG; Brown, KC; Karaman, H: Oxidation of hydrocarbons. 17. Solvent and substituent effects on the oxidation of styrene derivatives by quaternary ammonium permanganates. *Can. J. Chem.* **1986**, 64, 1054-1059.

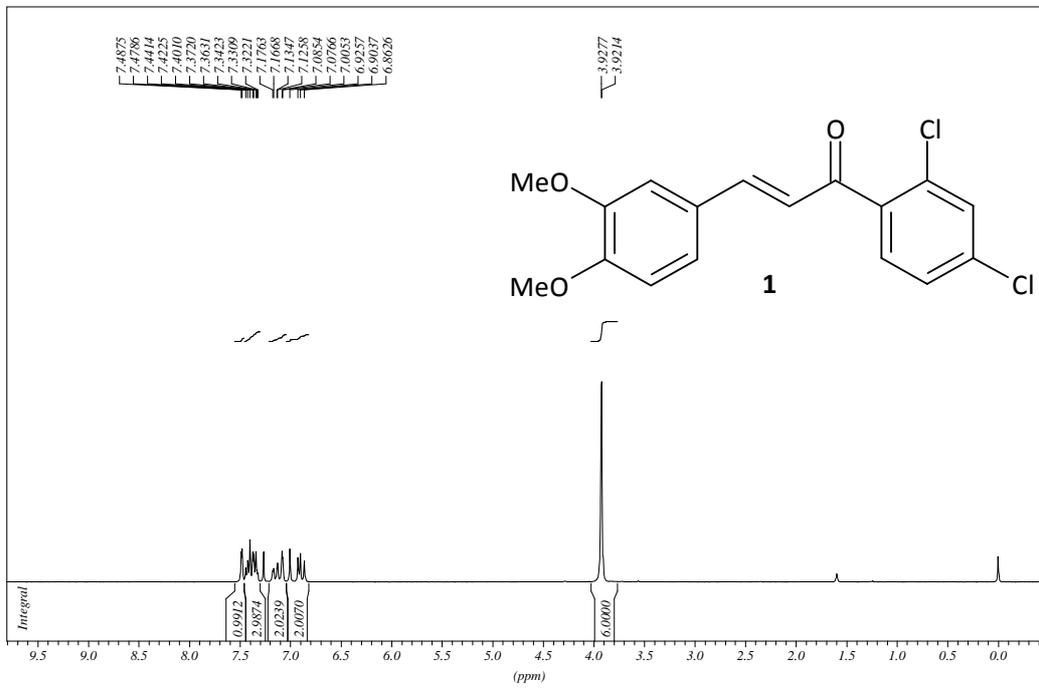
- Lorenzo, P; Alvarez, R; Ortiz, MA; Alvarez, S; Piedrafita, FJ; de Lera, AR: Inhibition of I κ B kinase- β and anticancer activities of novel chalcone adamantyl arotinoids. *J. Med. Chem.* **2008**, 51, 5431-5440.
- Mague, JT; Alworth, WT; Payton, FL: Curcumin and derivatives. *Acta Cryst.* **2004**, C60, 608-610.
- Mahata, PK; Barun, O; Ila, H; Junjappa, H: Formation of acetaldehyde enolate from vinyl acetate and its reaction with aromatic heterocyclic aldehydes: an efficient synthesis of enals and polyenals. *Synlett* **2000**, 9, 1345-1347.
- Maheshwari, RK; Singh, AK; Gaddipati, J; Srimal, RC: Multiple biological activities of curcumin: A short review. *Life Sciences*, **2006**, 78, 2081-2087.
- MOE 2008.10 (Molecular Operating Environment). **2008**, Chemical Computing Group: 1010 Sherbrooke Street West, Suite 910, Montreal Que., Canada H3A 2R7.
- Moreno-Manas, M; Perez, M; Pleixats, R: Palladium-catalyzed Suzuki-type self-coupling of arylboronic acids. A mechanistic study. *J. Org. Chem.* **1996**, 61, 2346-2351.
- Narender, T; Reddy, KP: A simple and highly efficient method for the synthesis of chalcones by using borontrifluoride-etherate. *Tetrahedron Lett.* **2007**, 48, 3177-3180.
- Nowakowska, Z: A review of anti-infective and anti-inflammatory chalcones. *Europ. J. Med. Chem.* **2007**, 42, 125-137.
- Pabon, HJJ: Synthesis of curcumin and related compounds. *Rec. Trav. Chim. Pays-Bas*, **1964**, 83, 379-386.
- Payton, F; Sandusky, P und Alworth, WL: NMR Study of the Solution Structure of Curcumin. *J. Nat. Prod.* **2007**, 70, 143-146.
- Pettit, GR; Cragg, GM; Singh, SB: Antineoplastic agents, 122. constituents of *Combretum caffrum*. *J. Nat. Prod.* **1987**, 50, 386-391.
- Plazuk, D; Janowska, I; Klys, A; Hameed, A; Zakrzewski, J: A convenient synthesis of conjugated ω -aryl polyenals via Wittig reaction with (1,3-dioxan-2-yl-methyl)triphenylphosphonium bromide/sodium hydride. *Synthetic Commun.* **2003**, 33, 381-385.
- Plummer, SM; Holloway, KA; Manson, MM; Munks, RJL; Kaptein, A; Farrow, S; Howells, L: Inhibition of cyclooxygenase 2 expression in colon cells by the chemopreventive agent curcumin involves inhibition of NF- κ B activation via the NIK/IKK signalling complex. *Oncogene*, **1999**, 18, 6013-6020.
- Ramirez-Lopez, P; Sierra, MA; Gomez-Gallego, M; Mancheno, MJ; Gornitzka, H: New reactivity modes of chromium(0) Fischer carbene complexes: unprecedented insertion of a carbene ligand into an active B-H bond. *Organometallics*, **2003**, 22, 5092-5099.
- Renouard, T; Grätzel, M: Functionalized tetradentate ligands for Ru-sensitized solar cells. *Tetrahedron*, **2001**, 57, 8145-8150.
- Romagnoli, R; Baraldi, PG; Carrion, MD; Cara, CL; Cruz-Lopez, O; Preti, D; Tolomeo, M; Grimaudo, S; Di Cristina, A; Zonta, N; Balzarini, J; Brancale, A; Sarkar, T; Hamel, E: Design, synthesis, and biological evaluation of thiophene analogues of chalcones. *Bioorg. Med. Chem.* **2008**, 5367-5376.
- Sabzevari, O; Galati, G; Moridani, MY; Siraki, A; O'Brian, PJ: Molecular cytotoxic mechanisms of anticancer hydroxychalcones. *Chem. Biol. Interact.* **2004**, 148, 57-67.

- 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. Microbiol. Methods.* **2009**, 78, 104-106.
- Schlenk, H: Notiz über die Kondensation von Diacetyl mit substituierten Benzaldehyden und mit Chloral. *Chemische Berichte*, **1952**, 85, 901-904.
- Schobert, R; Biersack, B; Dietrich, A; Knauer, S; Zoldakova, M; Fruehauf, A; Mueller, T: Pt(II) complexes of a combretastatin A-4 analogous chalcone: Effect of conjugation on cytotoxicity, tumor specificity, and long-term tumor growth suppression. *J. Med. Chem.* **2009**, 52, 241-246.
- Seelig, A: A general pattern for substrate recognition by P-glycoprotein. *Eur. J. Biochem.* **1998**, 251: 252-261.
- Seo, WD; Kim, JH; Kang, JE; Ryu, HW; Curtis-Long, MJ; Lee, HS; Yang, MS; Park, KH: Sulfonamide chalcones as a new class of α -glucosidase inhibitors. *Bioorg Med Chem Lett.* **2005**, 15, 5514-5516.
- Silva, AMS; Tavares, HR; Barros, AINRA, Cavaleiro, JAS: NMR and structural and conformational features of 2'-hydroxychalcones and flavones. *Spectroscopy Letters*, **1997**, 30, 1655-1667.
- Soleas, GJ; Diamandis, EP; Goldberg, DM: Wine as a biological fluid - history, production and role in disease prevention. *J. Clin. Lab. Analysis.* **1997**, 11, 287-313.
- Systat® Version 9. SPSS Inc., **1998**, Standard Version.
- Vallet, FMJ: α -äthylenische Alkohole und Ketone, Verfahren zu ihrer Herstellung und sie enthaltende Arzneimittel. Patent **1978**, DE 28 07 640 A1.
- Vogel, A: Vogel's textbook of organic chemistry. Longman London and New York, **1986**, 4. Auflage, 793.
- Wagner, PJ; Meador, MA; Park, BS: The photocyclization of o-Alkoxy phenyl ketons. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, 112, 5199-5211.
- Weber, WM; Hunsaker, LA; Roybal, CN; Bobrovnikova-Marjon, EV; Abcouwer, SF; Royer, RE; Deck, LM; Jagt, DL: Activation of NF κ B is inhibited by curcumin and related enones. *Biorg. Med. Chem.* **2006**, 14, 2450-2461.
- Wichtel, M; Czygan, FC: Teedrogen und Phytopharmaka. 4. Auflage WVG Stuttgart, **2002**, 166-172.
- Wildmann, SA; Crippen, GM: Prediction of physicochemical parameters by atomic contributions. *J. Chem. Inf. Comput. Sci.* **1999**, 39, 868-873.
- Williamson, B; Rodebush, WH: Ultraviolet absorption spectra of organic molecules. II. The effect of substituent groups upon the absorption of biphenyl. *J. Am. Chem. Soc.* **1941**, 63, 3018-3025.
- Xu, J; Fu, Y; Chen, A: Activation of peroxisome proliferator-activated receptor- γ contributes to the inhibitory effects of curcumin on rat hepatic stellate cell growth. *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.* **2003**, 285, G20-G30.
- Xu, WZ; Huang, ZT; Zheng, QY: Synthesis of benzo[c]xanthenes from 2-benzylidene-1-tetralones by the ultraviolet radiation-mediated tandem reaction. *J. Org. Chem.* **2008**, 73, 5606-5608.
- Zamora, JM; Pearce, HL; Beck, WT: Physical-chemical properties shared by compounds that modulate multidrug resistance in human leukemic cells. *Mol. Pharmacol.* **1988**, 33, 454-462.

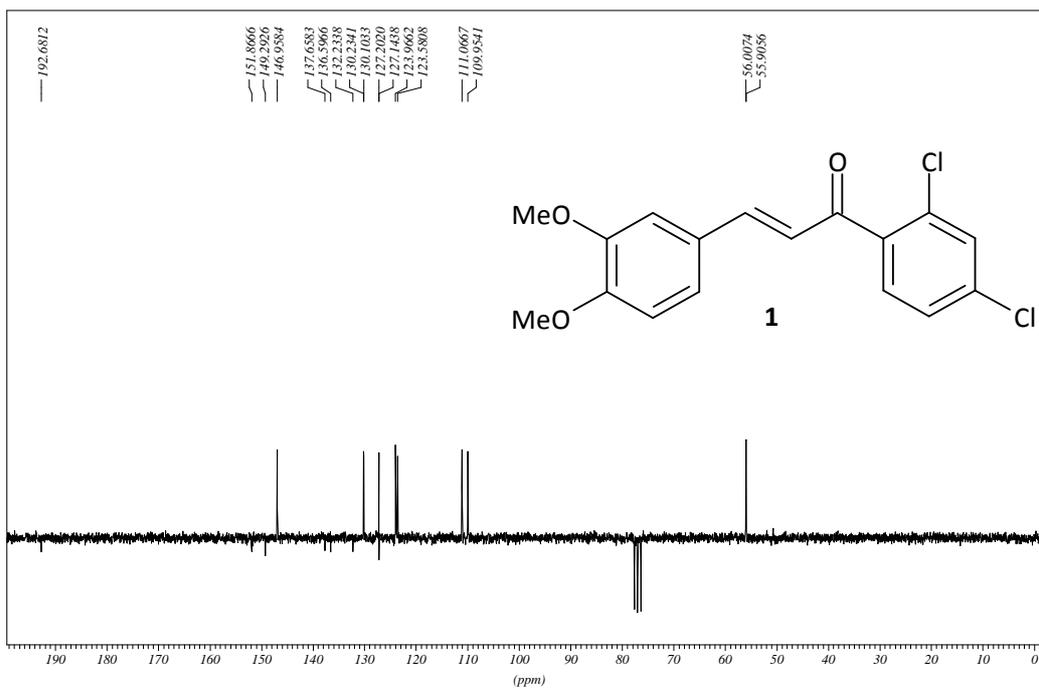
8. SPEKTREN

¹H-NMR, CDCl₃, Verbindung 1

GB1 Mutterlage PROTON CDCl3 opt/swinnmr brunhofer 29

¹³C-NMR, CDCl₃, Verbindung 1

GB1 Mutterlage C13APT CDCl3 opt/swinnmr brunhofer 29

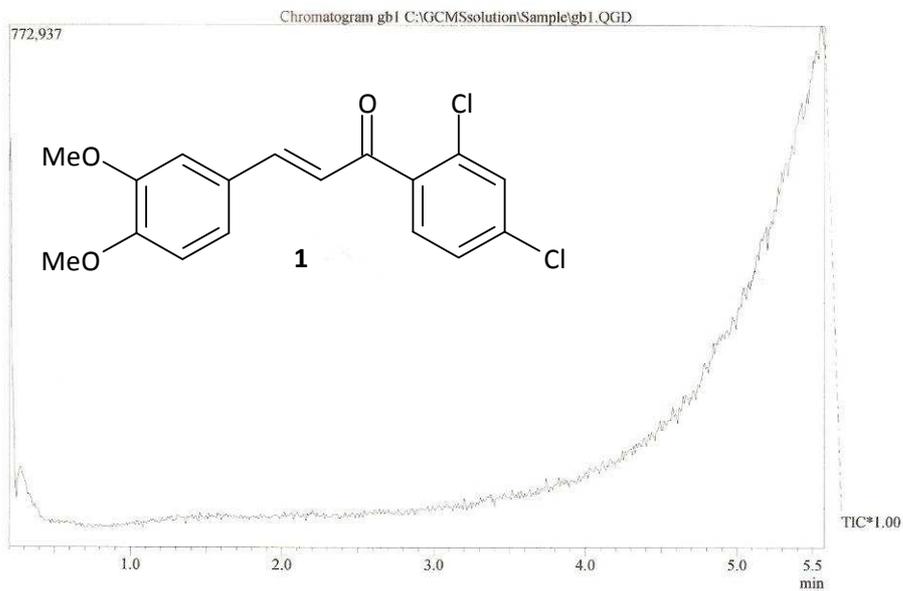


Massenspektrum Verbindung 1

GB1

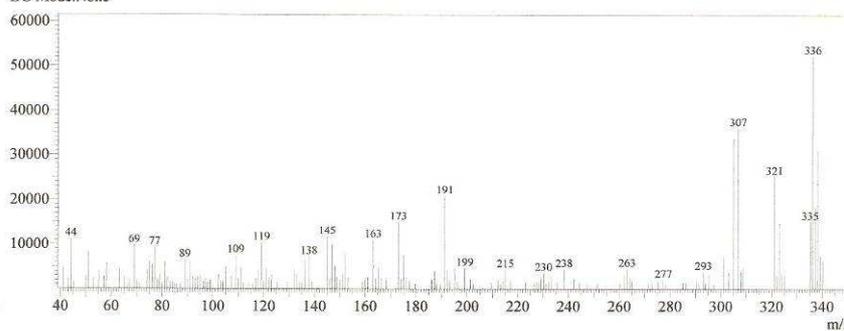
12.1. 2006

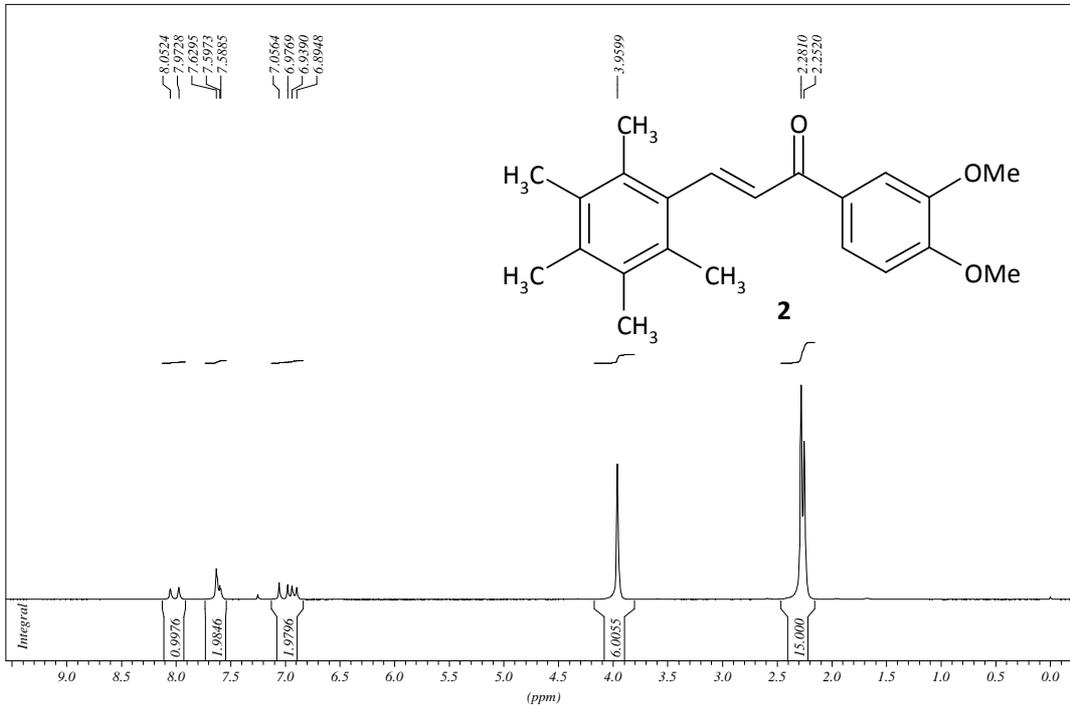
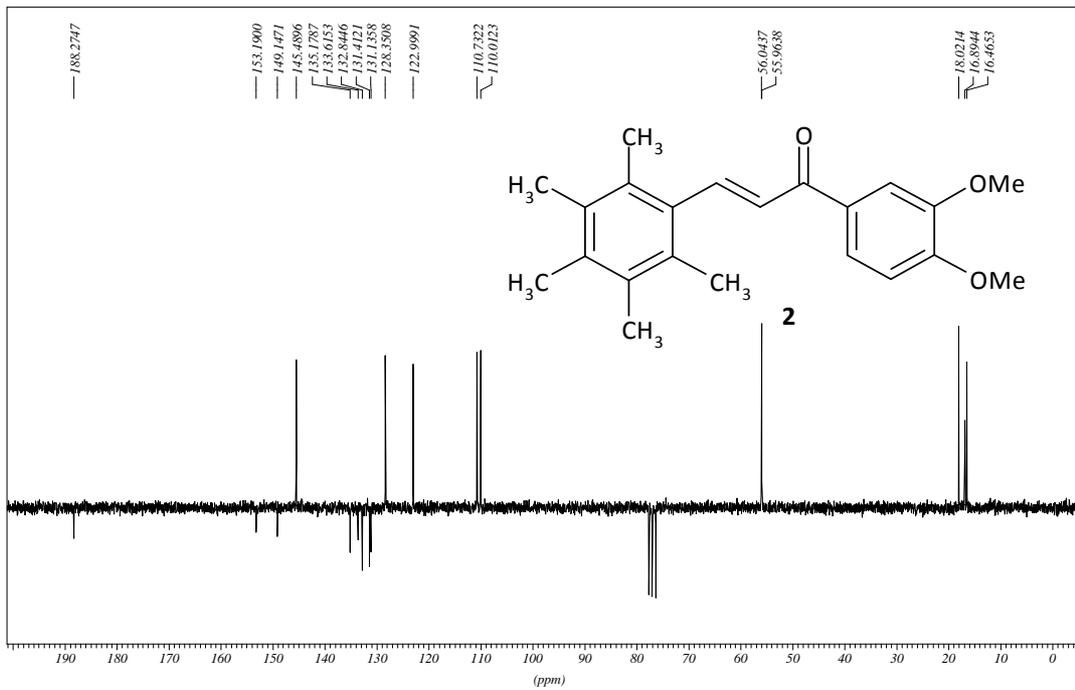
Leo, 120°C



Spectrum

Line#:1 R.Time:5.575(Scan#:646)
MassPeaks:160 BasePeak:336.15(52324)
RawMode:Single 5.575(646)
BG Mode:None



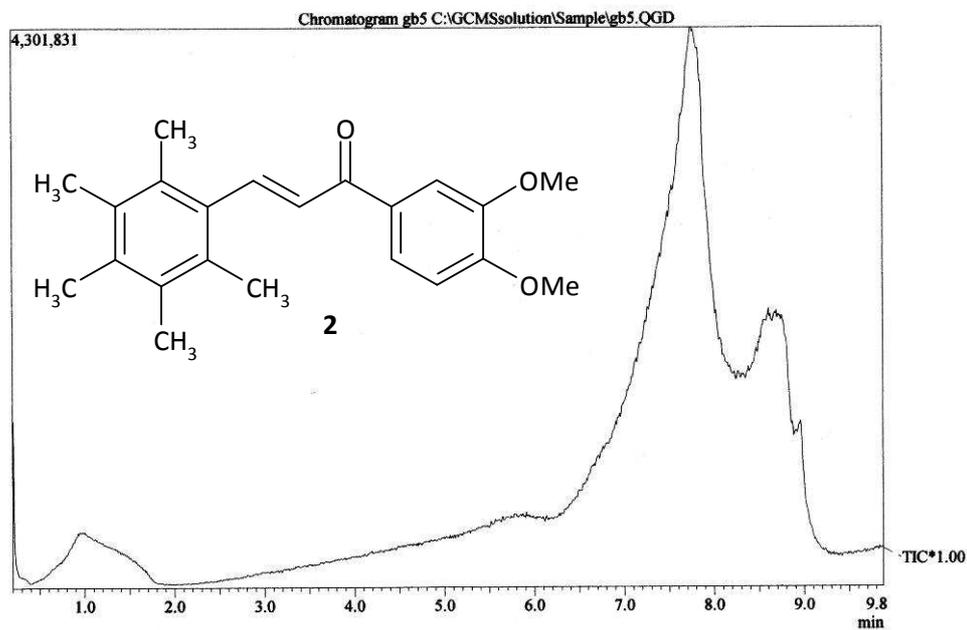
$^1\text{H-NMR}$, CDCl_3 , Verbindung **2**GB5 PROTON CDCl_3 opt/xwinnmr branhofer 10 $^{13}\text{C-NMR}$, CDCl_3 , Verbindung **2**GB5 unkrist. aus EtOH C13APT CDCl_3 opt/xwinnmr branhofer 57

Massenspektrum Verbindung 2

GB5

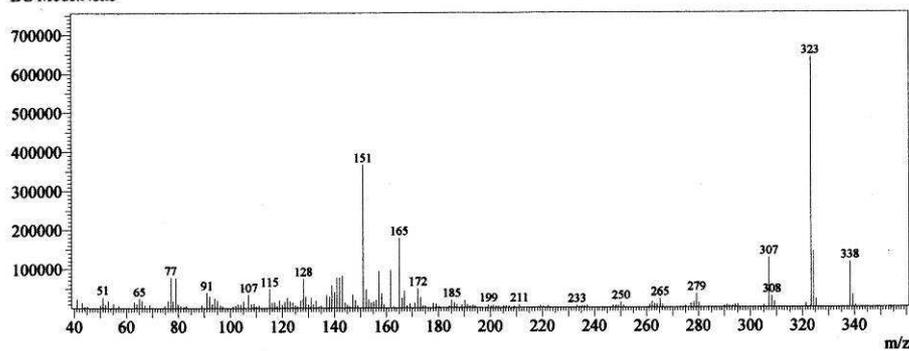
19.9. 2006

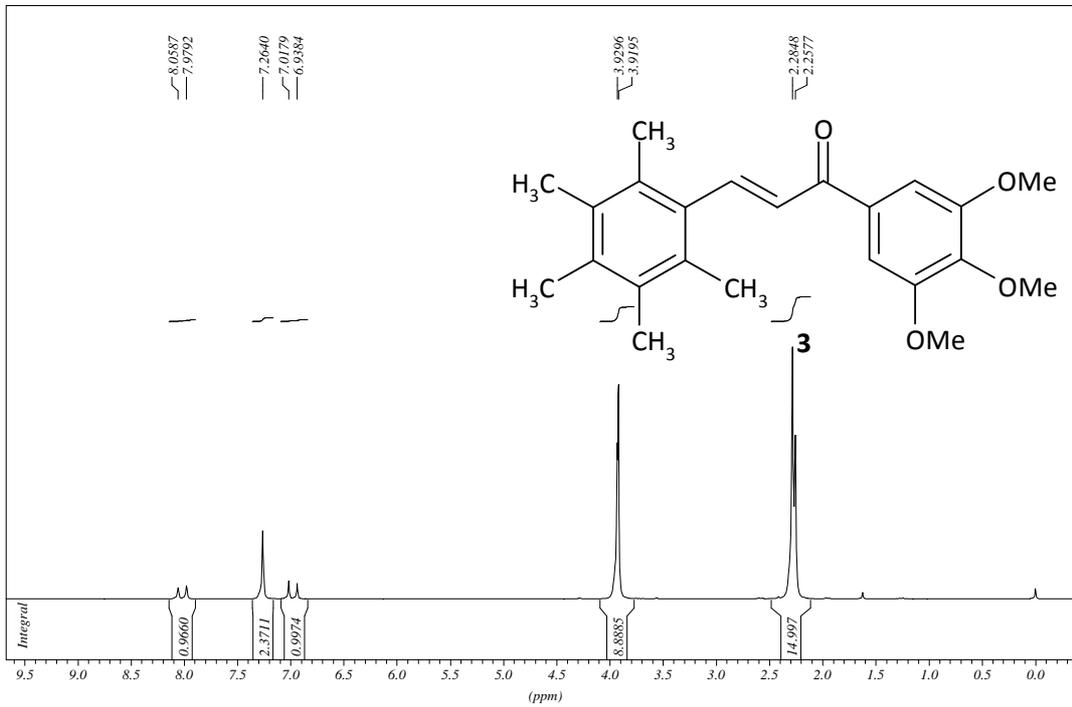
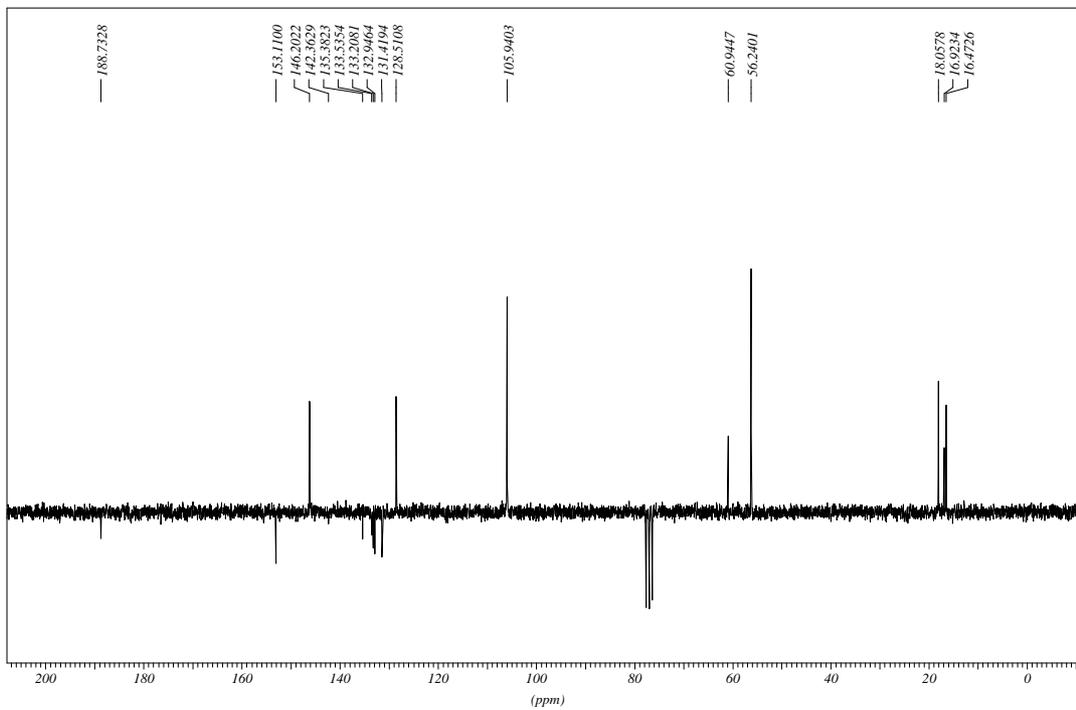
Leo, 155°C



Spectrum

Line#:1 R.Time:7.758(Scan#:908)
MassPeaks:162 BasePeak:323.20(640571)
RawMode:Single 7.758(908)
BG Mode:None



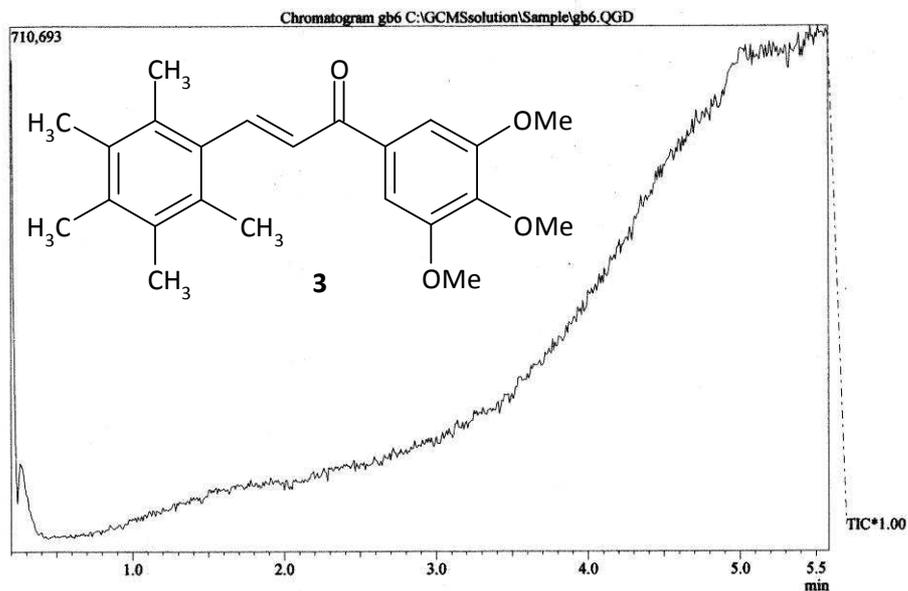
¹H-NMR, CDCl₃, Verbindung **3**GB6 umkrist. aus EtOH PROTON CDCl₃ opt/xwinnmr brunhofer 31¹³C-NMR, CDCl₃, Verbindung **3**GB6 umkrist. aus EtOH C13APT CDCl₃ opt/xwinnmr brunhofer 31

Massenspektrum Verbindung 3

GB6

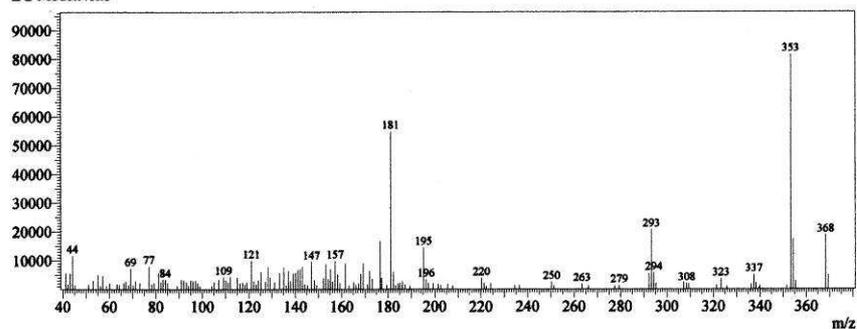
25.9.2006

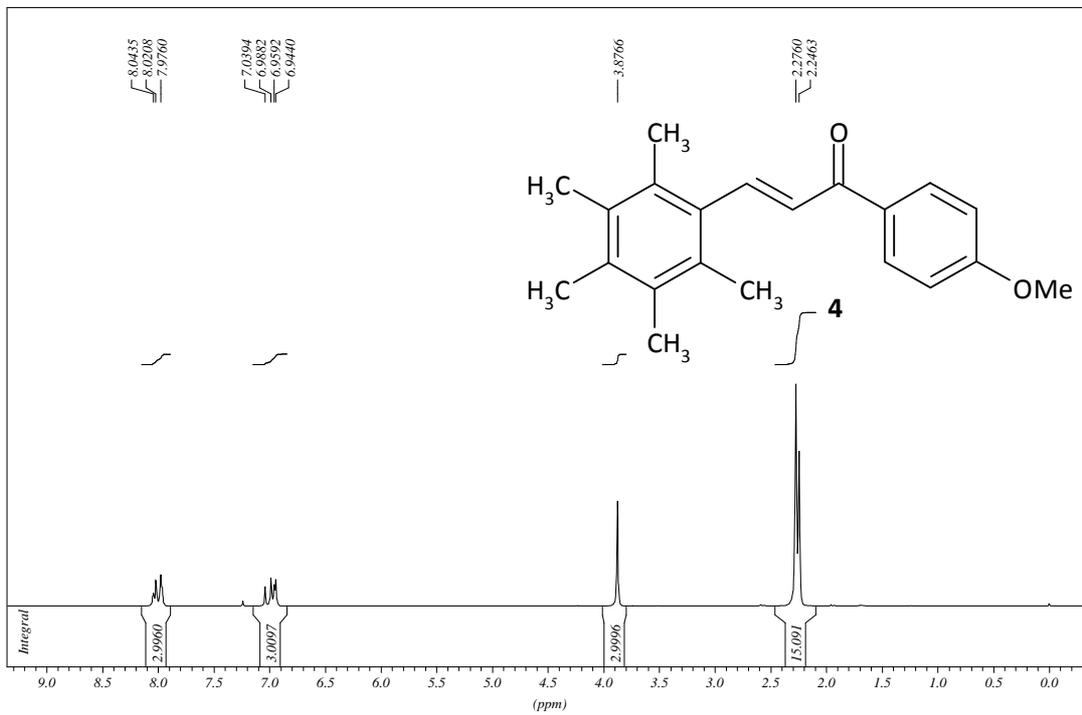
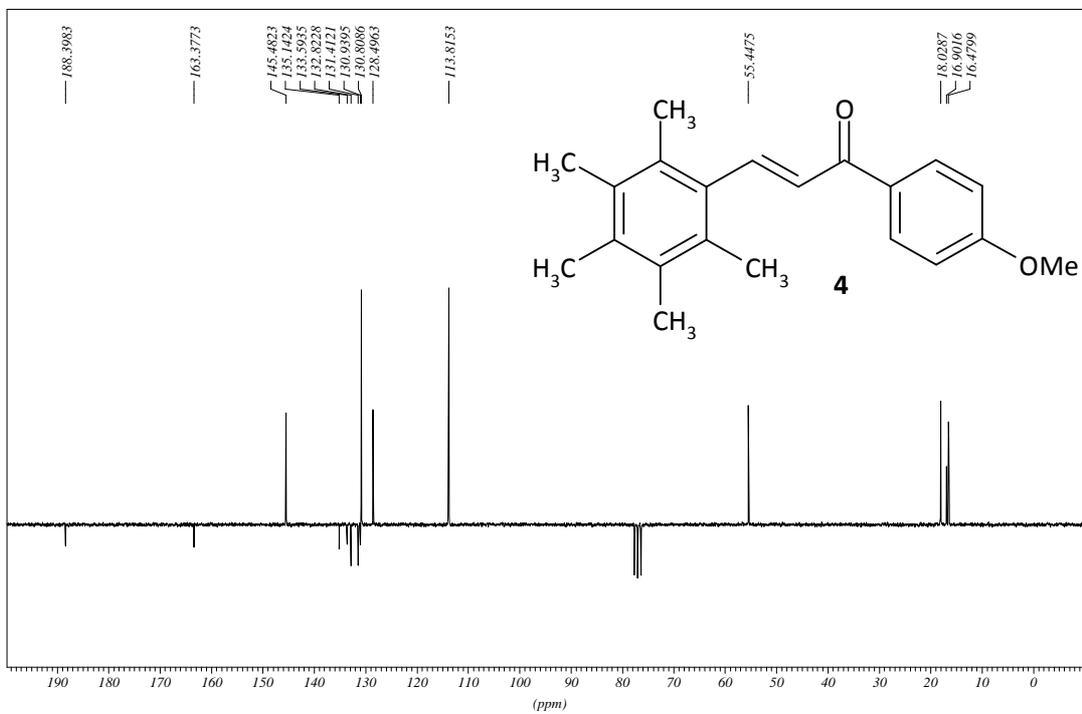
Leo, 120°C



Spectrum

Line#:1 R.Time:5.575(Scan#:646)
MassPeaks:144 BasePeak:353.30(81595)
RawMode:Single 5.575(646)
BG Mode:None



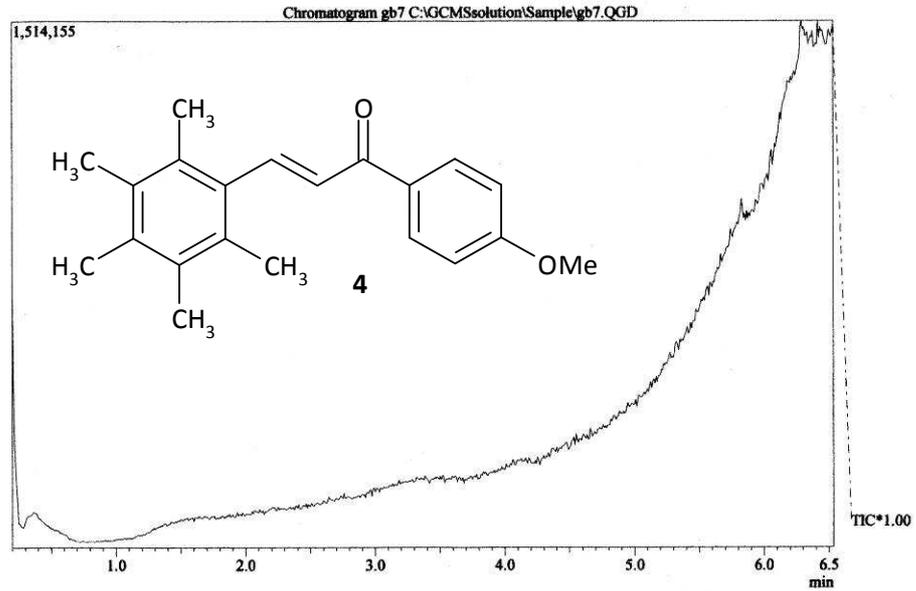
¹H-NMR, CDCl₃, Verbindung 4GB7 PROTON CDCl₃ opt/xwimmr brunhofer 13¹³C-NMR, CDCl₃, Verbindung 4GB7 C13APT CDCl₃ opt/xwimmr brunhofer 13

Massenspektrum Verbindung 4

GB7

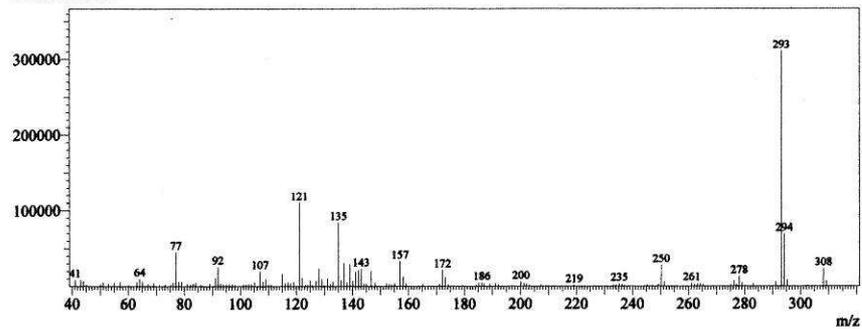
25.9. 2006

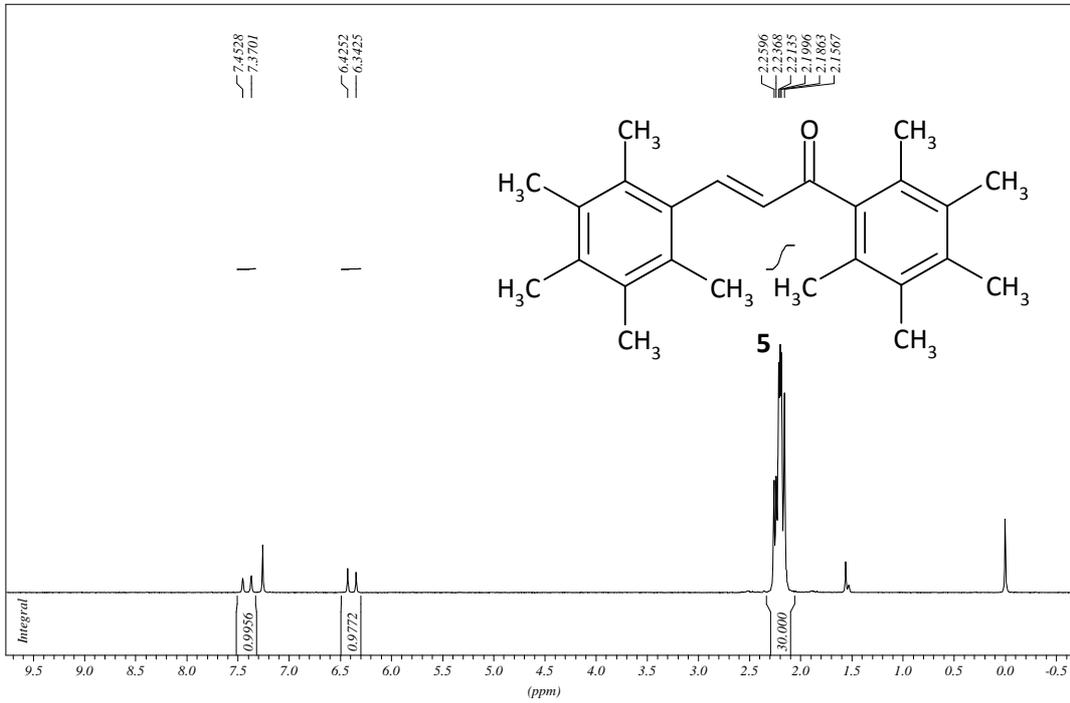
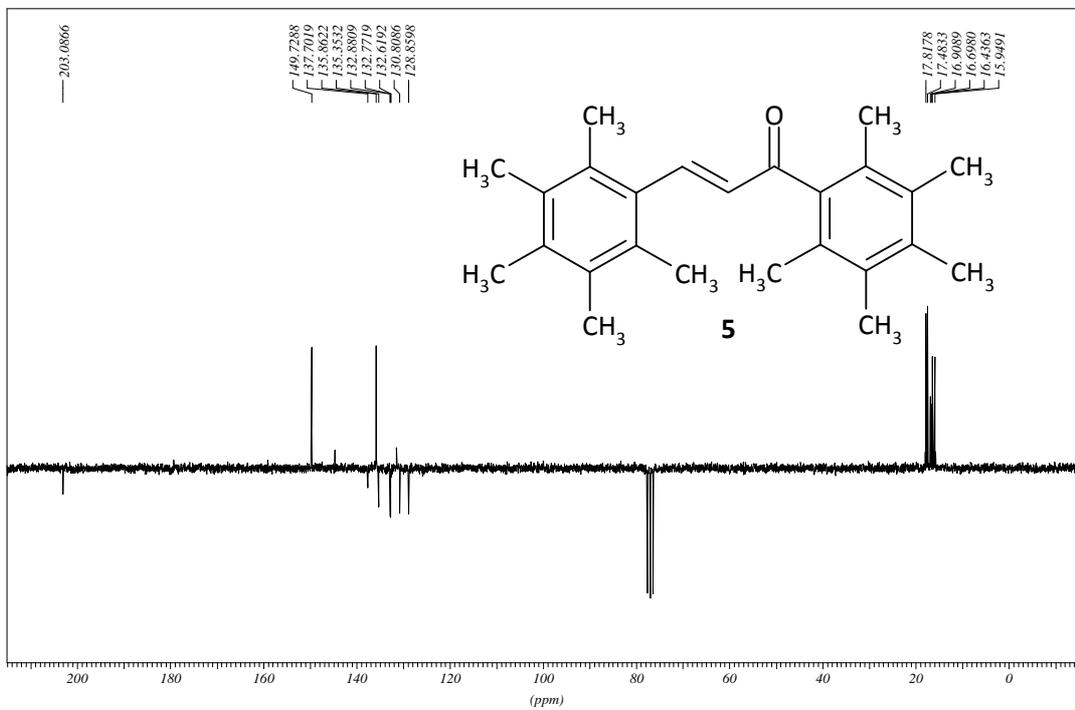
Leo, 135°C



Spectrum

Line#:1 R.Time:6.525(Scan#:760)
MassPeaks:131 BasePeak:293.20(310433)
RawMode:Single 6.525(760)
BG Mode:None



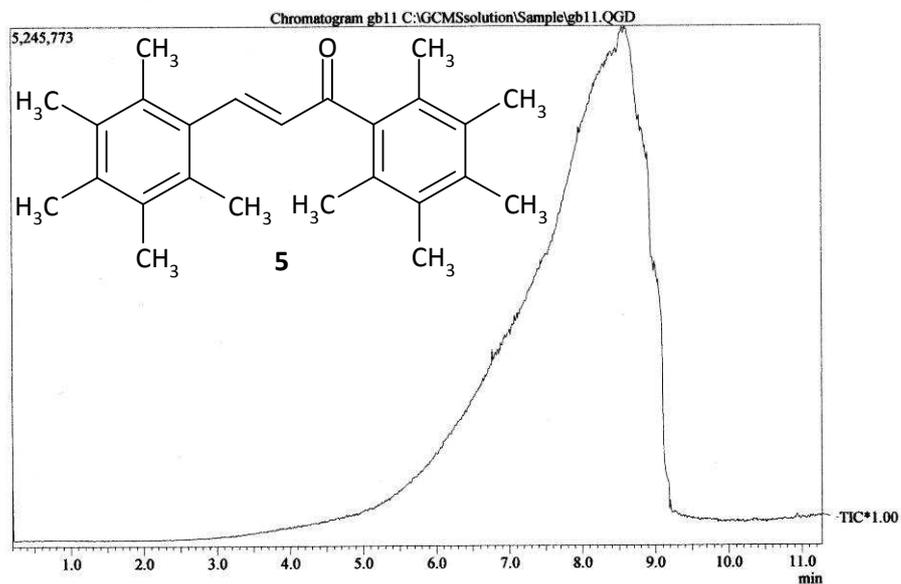
$^1\text{H-NMR}$, CDCl_3 , Verbindung 5GB11 nach Umkristallisation aus Toluol PROTON CDCl_3 opt/xwinmr brunhofer 18 $^{13}\text{C-NMR}$, CDCl_3 , Verbindung 5GB11 C13APT CDCl_3 opt/xwinmr brunhofer 48

Massenspektrum Verbindung 5

GB11

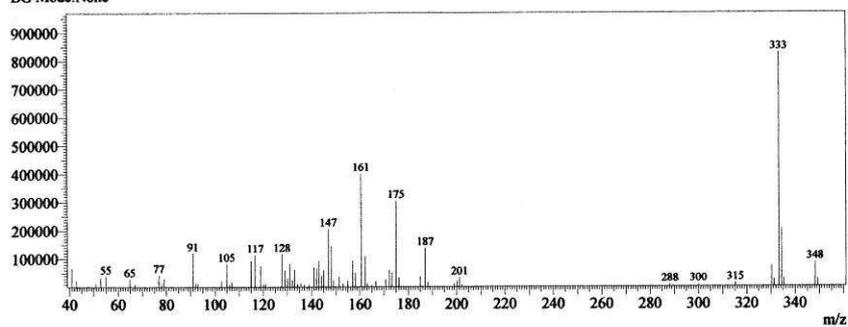
18.1. 2007

Leo, 155°C



Spectrum

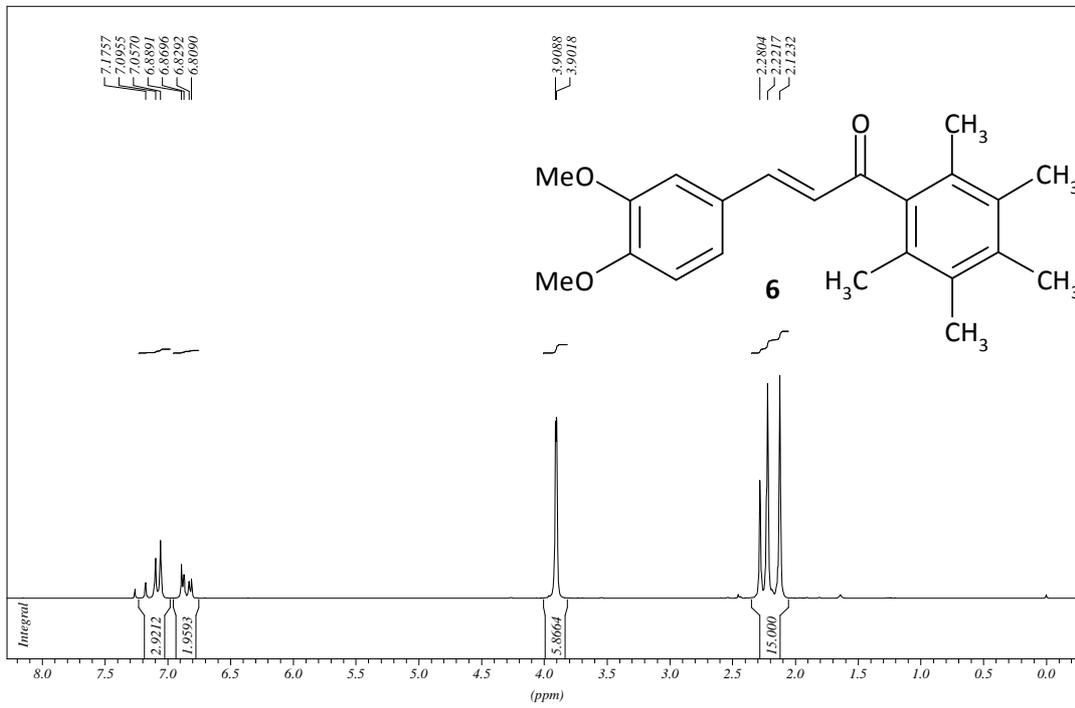
Line#:1 R. Time:8.508(Scan#:998)
MassPeaks:72 BasePeak:333.30(828329)
RawMode:Single 8.508(998)
BG Mode:None



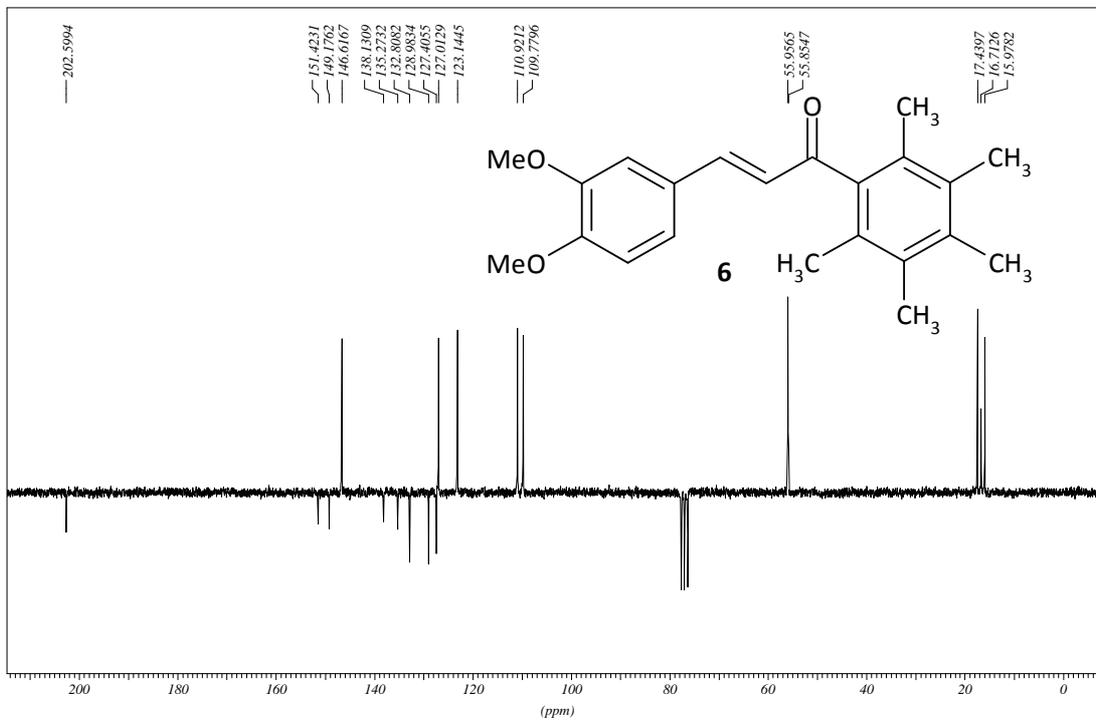
1 / 1

$^1\text{H-NMR}$, CDCl_3 , Verbindung 6

GB13 PROTON CDCl3 opt/xwinnmr brunhofer 35

 $^{13}\text{C-NMR}$, CDCl_3 , Verbindung 6

GB13 umkrist. C13APT CDCl3 opt/xwinnmr brunhofer 28

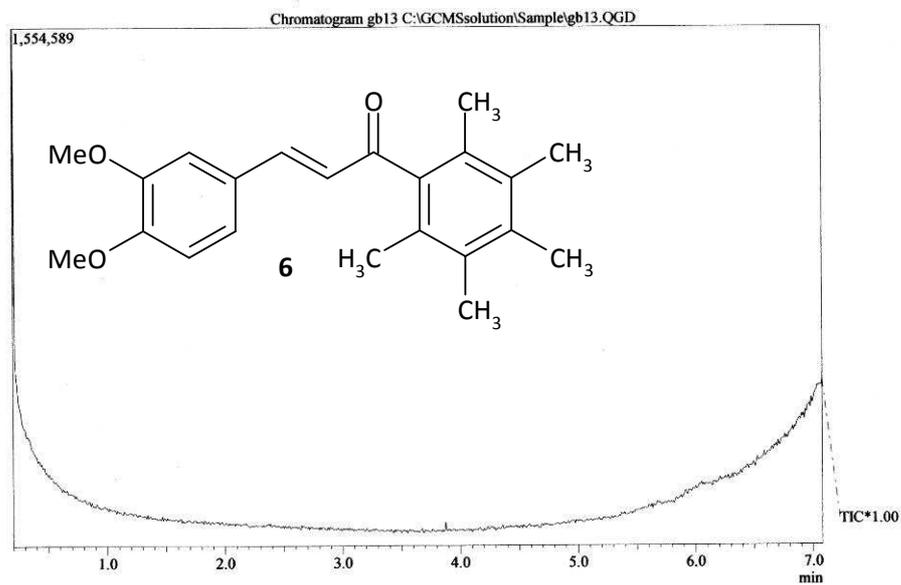


Massenspektrum Verbindung 6

GB13

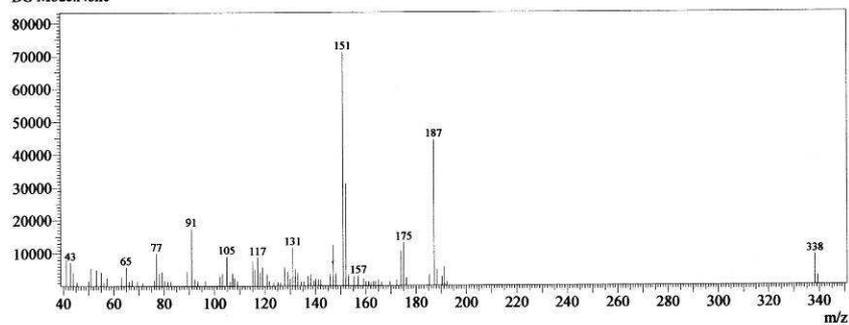
6.2.2007

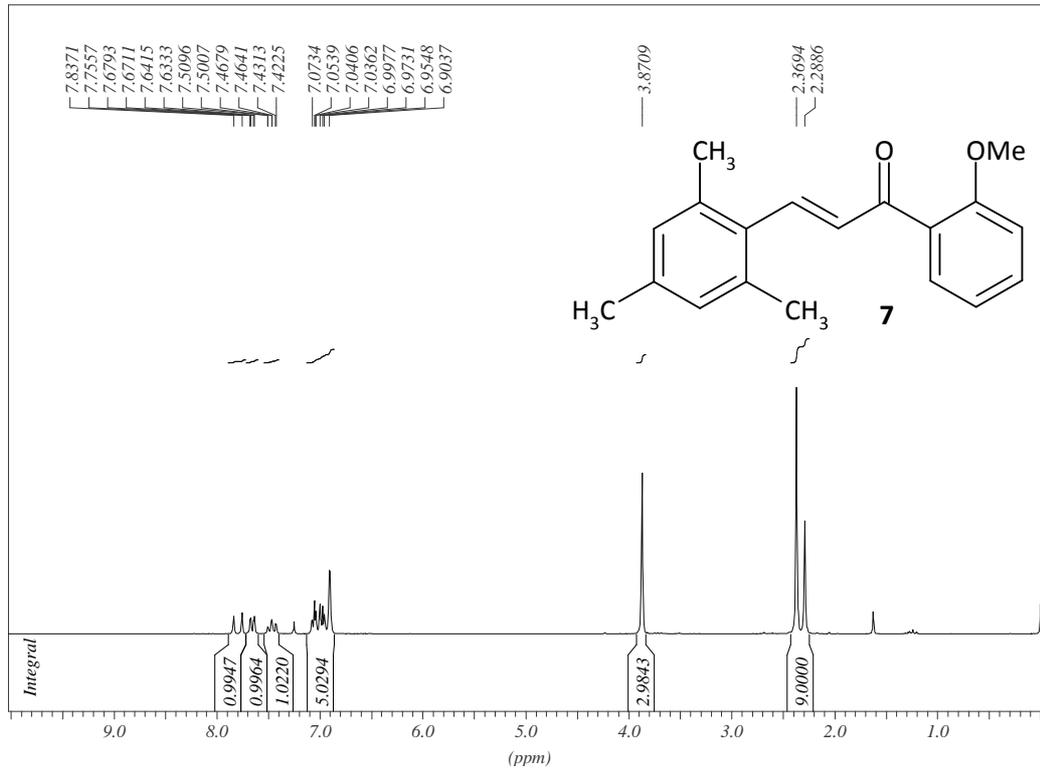
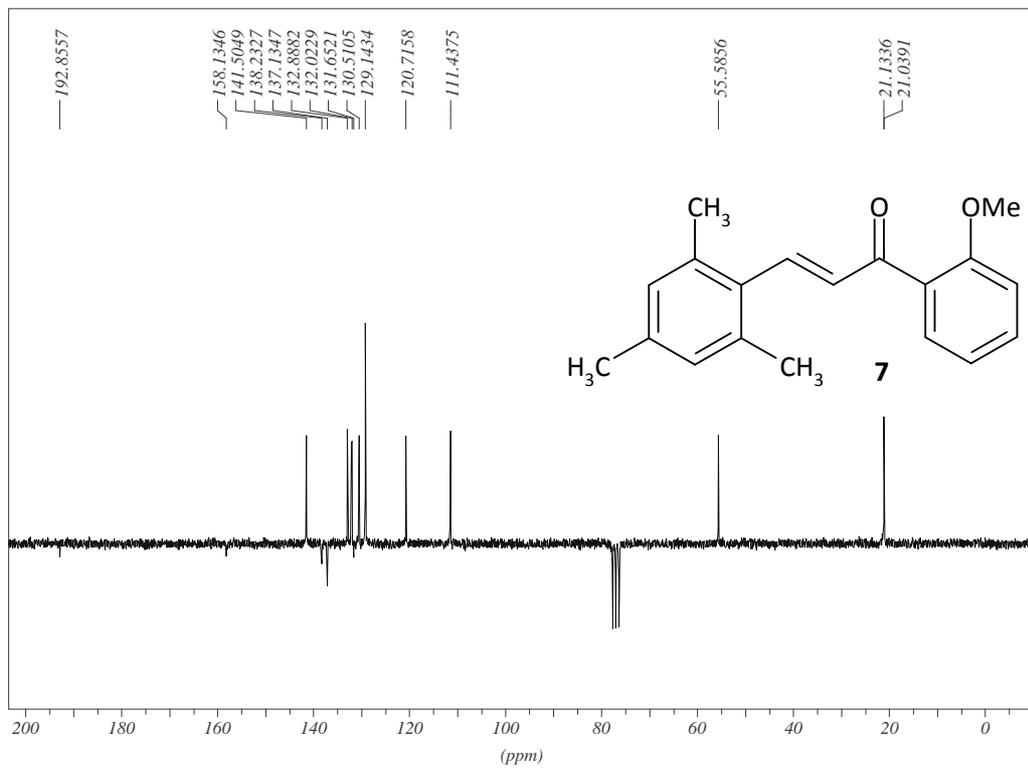
Leo, 150°C



Spectrum

Line#:1 R.Time:7.058(Scan#:824)
MassPeaks:88 BasePeak:151.00(71077)
RawMode:Single 7.058(824)
BG Mode:None



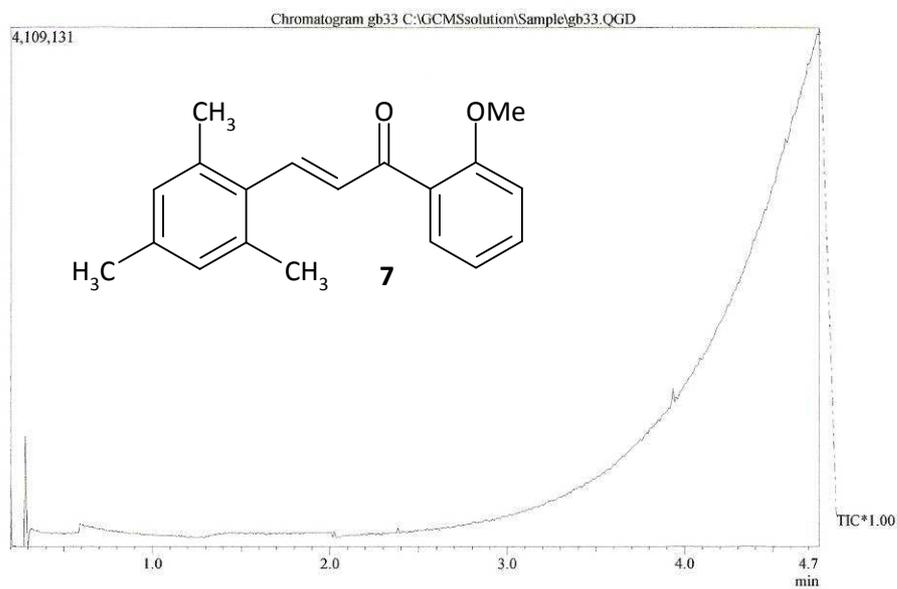
¹H-NMR, CDCl₃, Verbindung 7¹³C-NMR, CDCl₃, Verbindung 7

Massenspektrum Verbindung 7

GB33

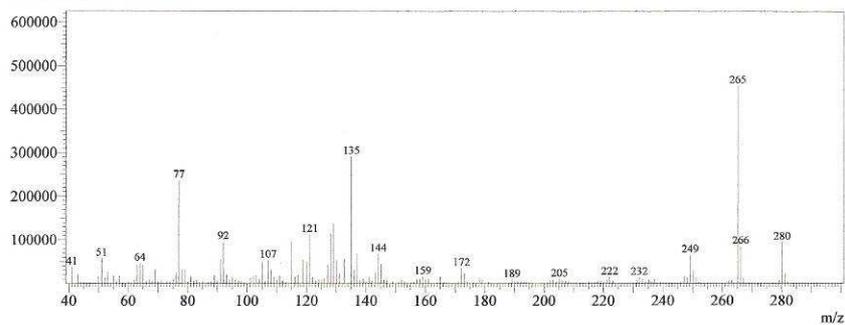
12.2. 2009

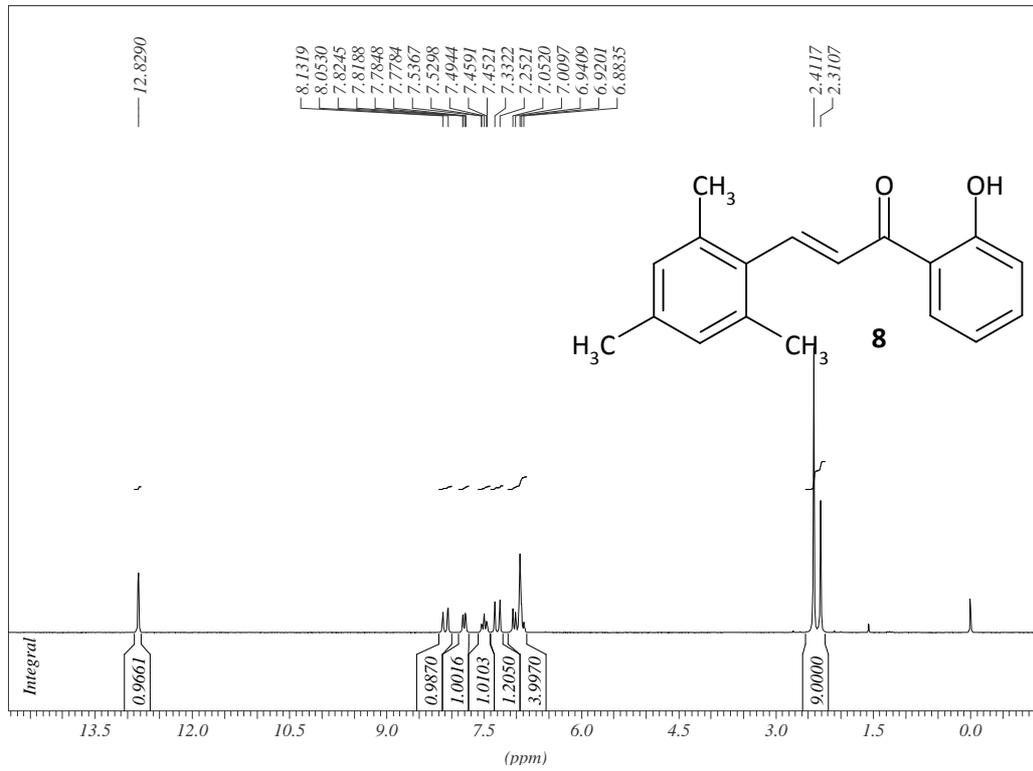
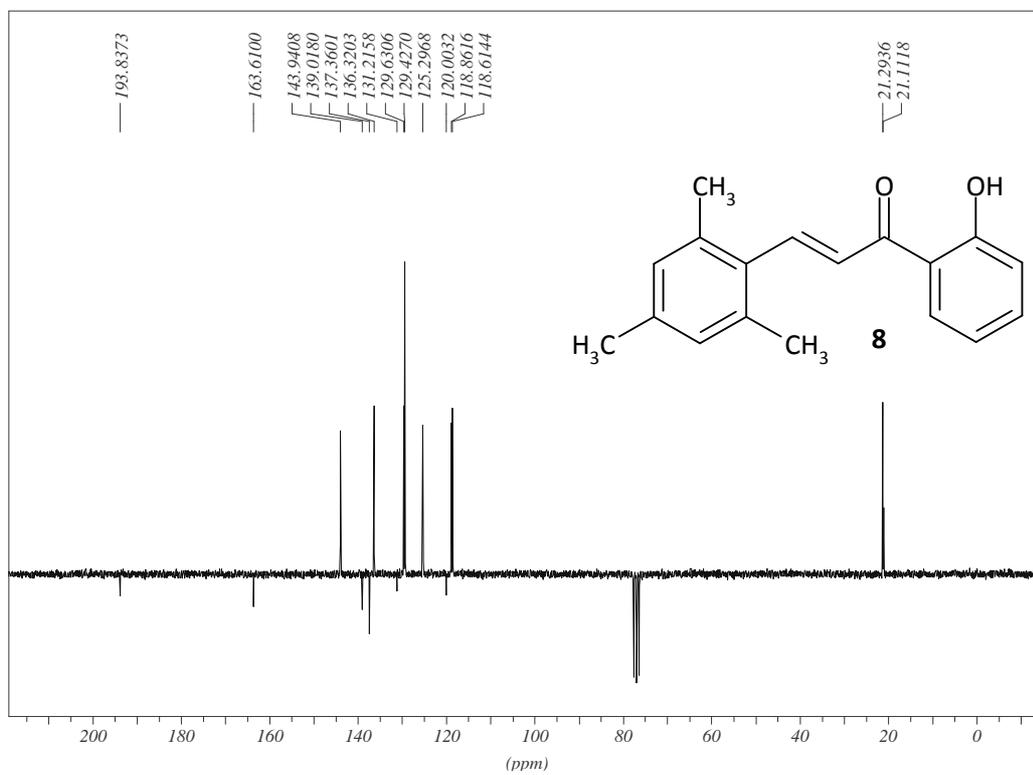
Leo, 105°C



Spectrum

Line#:1 R.Time:4.750(Scan#:547)
MassPeaks:162 BasePeak:265.20(454157)
RawMode:Single 4.750(547)
BG Mode:None

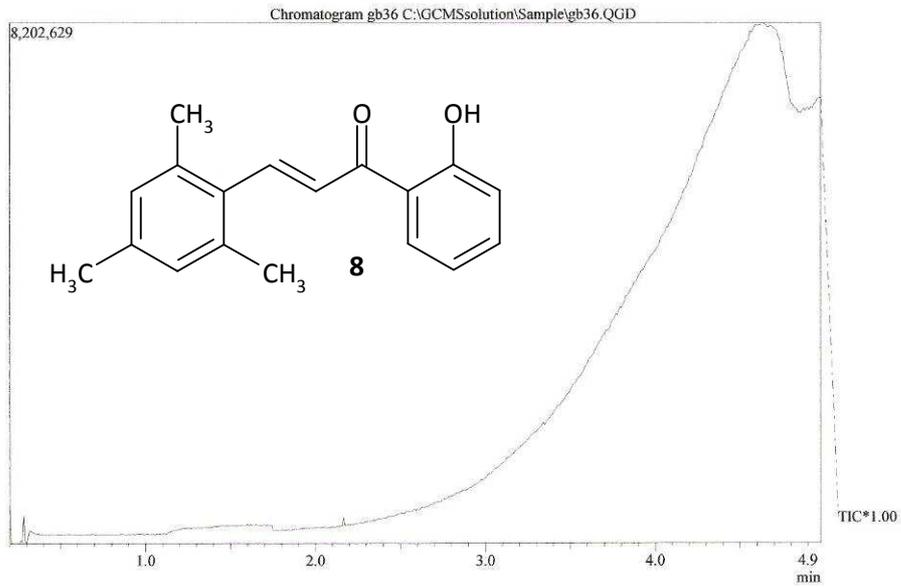


¹H-NMR, CDCl₃, Verbindung **8**¹³C-NMR, CDCl₃, Verbindung **8**Massenspektrum Verbindung **8**

GB36

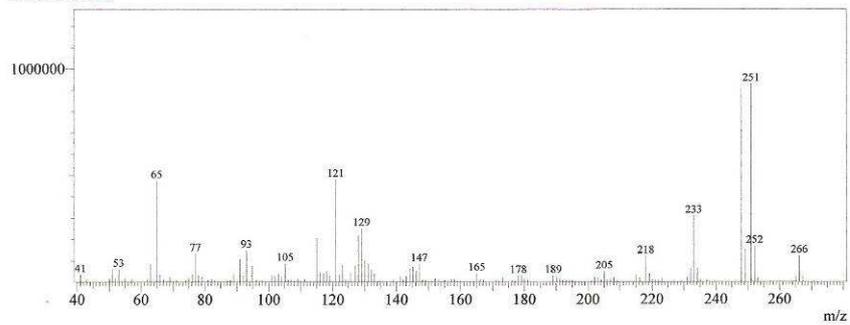
12.2. 2009

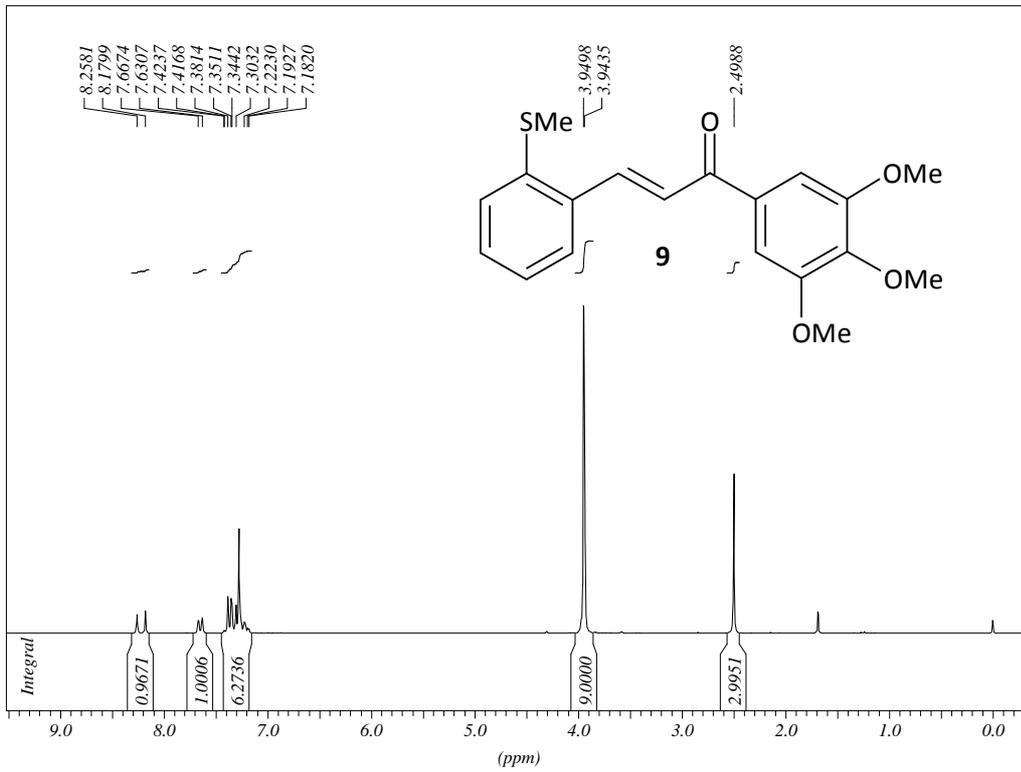
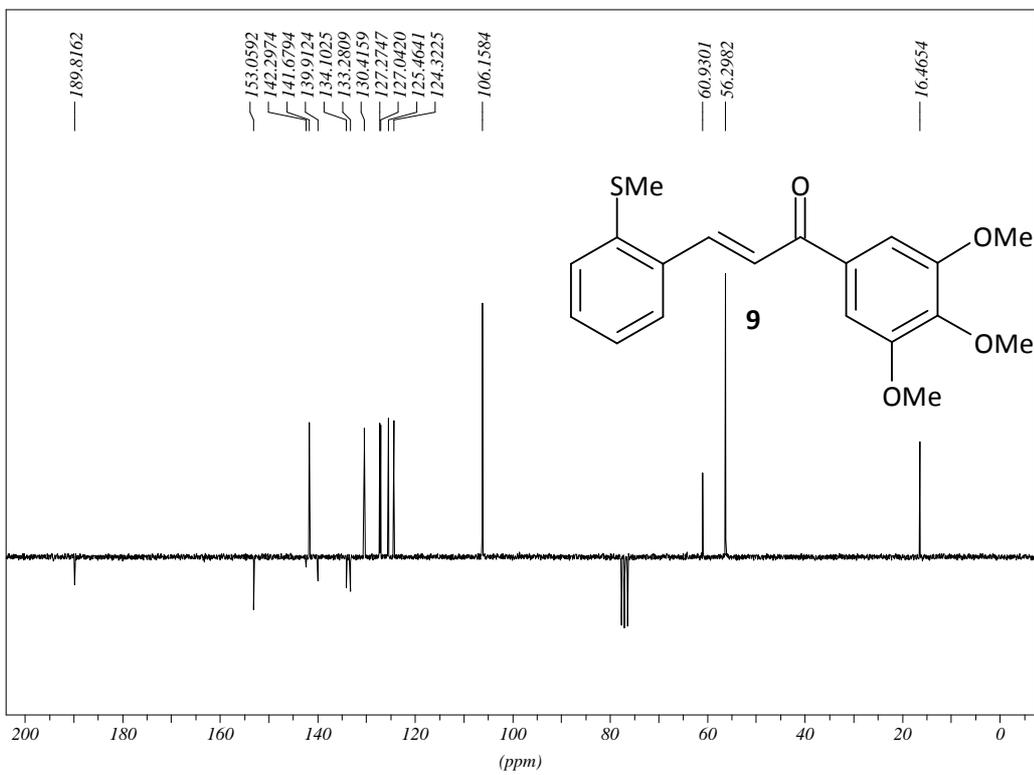
Leo, 100°C



Spectrum

Line#:1 R.Time:4.633(Scan#:533)
MassPeaks:139 BasePeak:251.10(929211)
RawMode:Single 4.633(533)
BG Mode:None



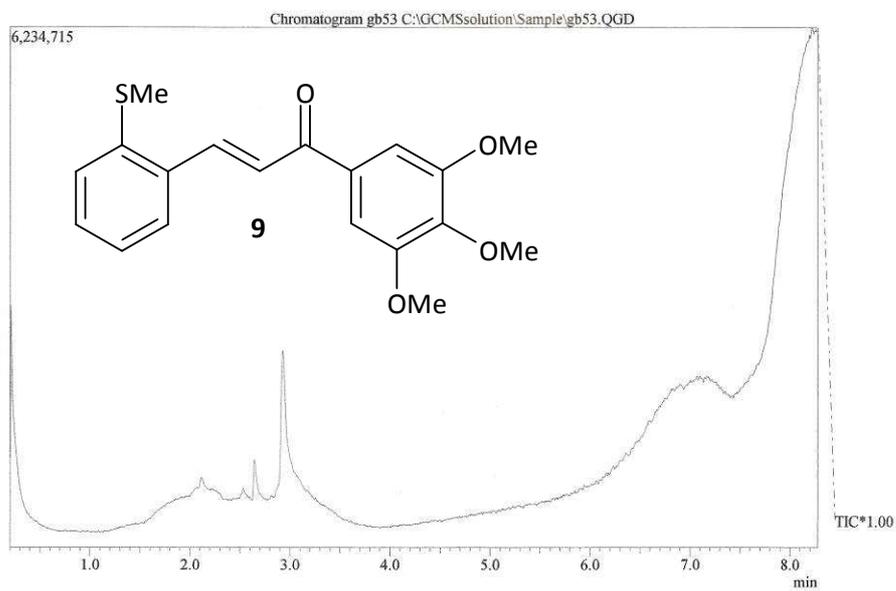
¹H-NMR, CDCl₃, Verbindung 9¹³C-NMR, CDCl₃, Verbindung 9

Massenspektrum Verbindung 9

GB53

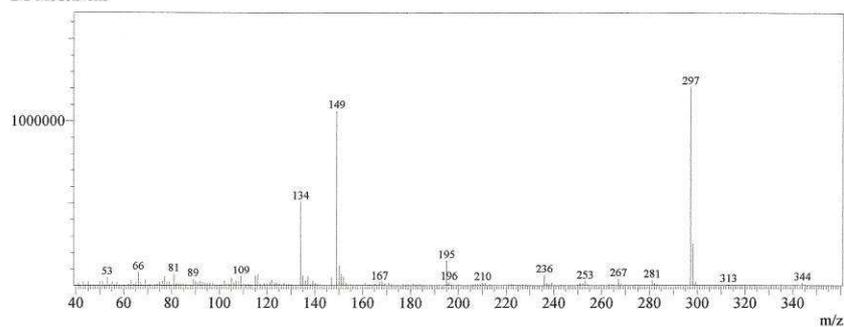
14.7. 2008

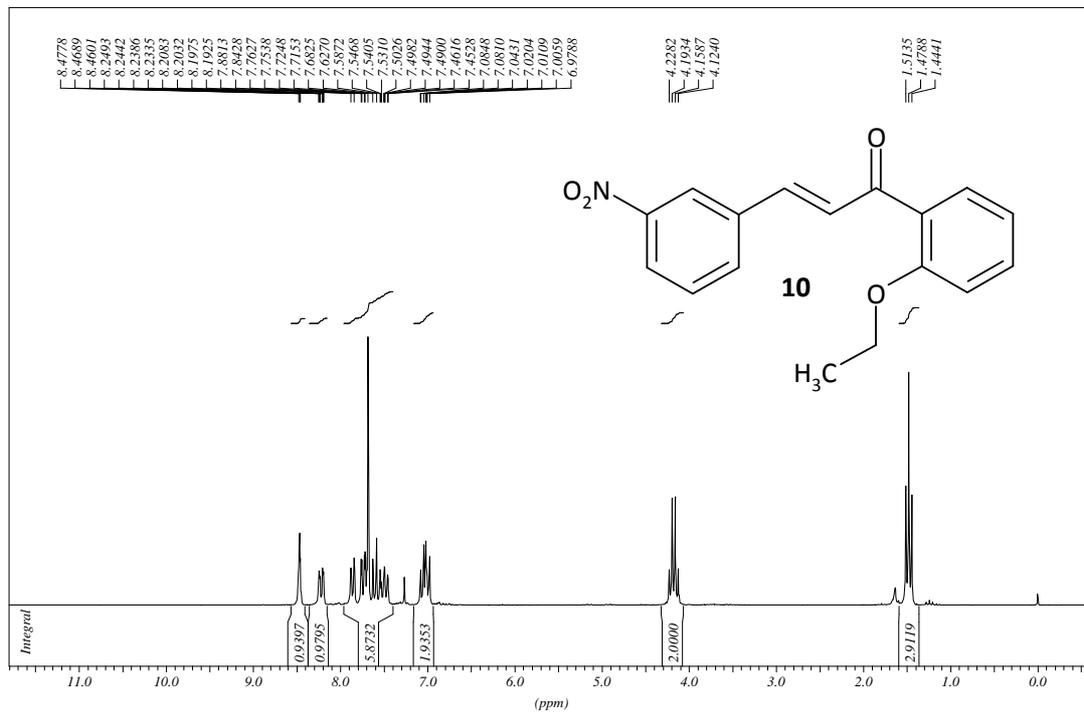
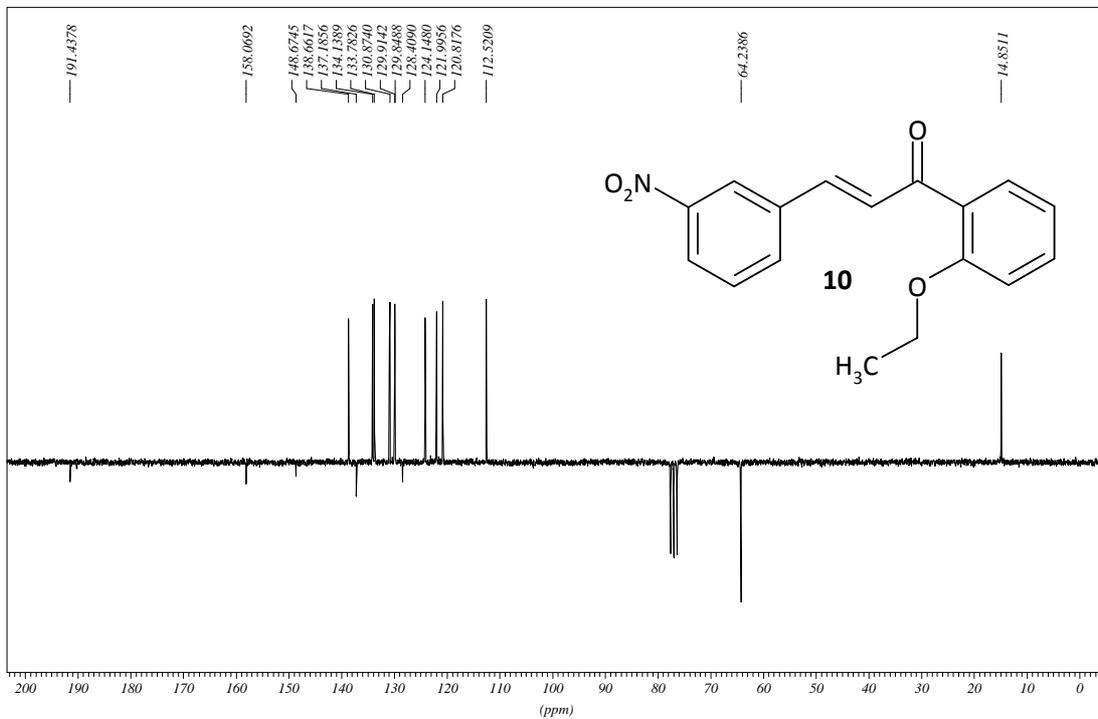
Leo, 165°C



Spectrum

Line#:1 R.Time:8.233(Scan#:965)
MassPeaks:160 BasePeak:297.15(1209890)
RawMode:Single 8.233(965)
BG Mode:None



¹H-NMR, CDCl₃, Verbindung 10GEB3 PROTON CDCl₃ opt/xwinmr brunhofer 29¹³C-NMR, CDCl₃, Verbindung 10GEB3 C13APT CDCl₃ opt/xwinmr brunhofer 29

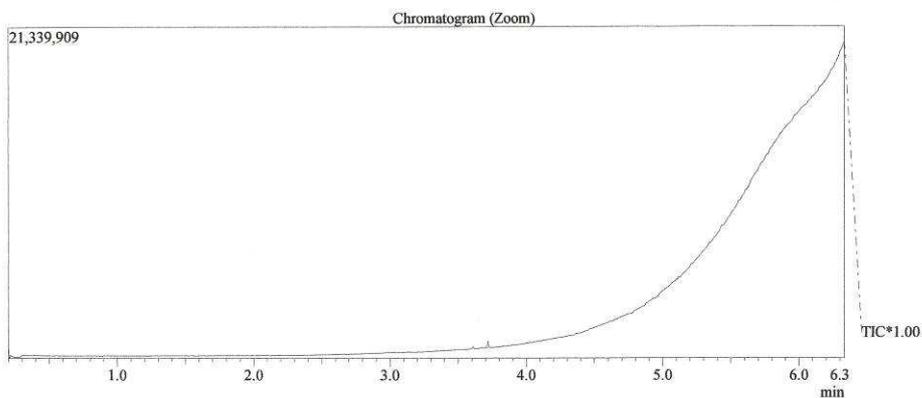
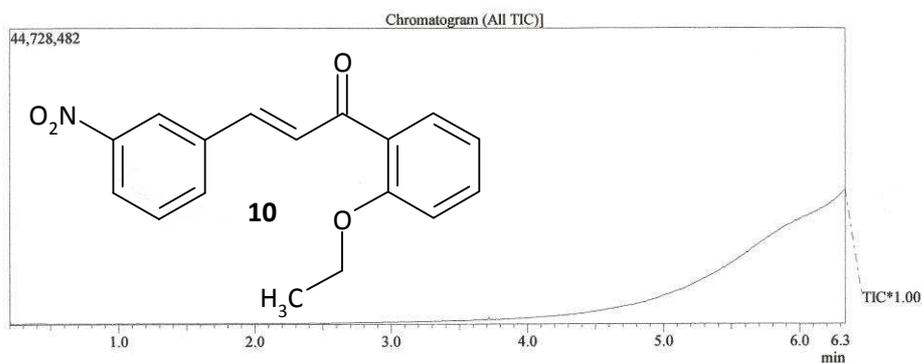
Massenspektrum Verbindung 10

GEB3

125°C

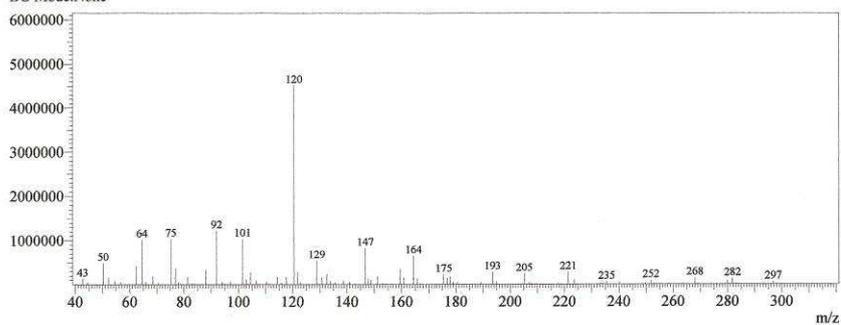
29.04.2009 13:40:03

C:\GCMSsolution\Data\Project1\geb3.QGD



Spectrum

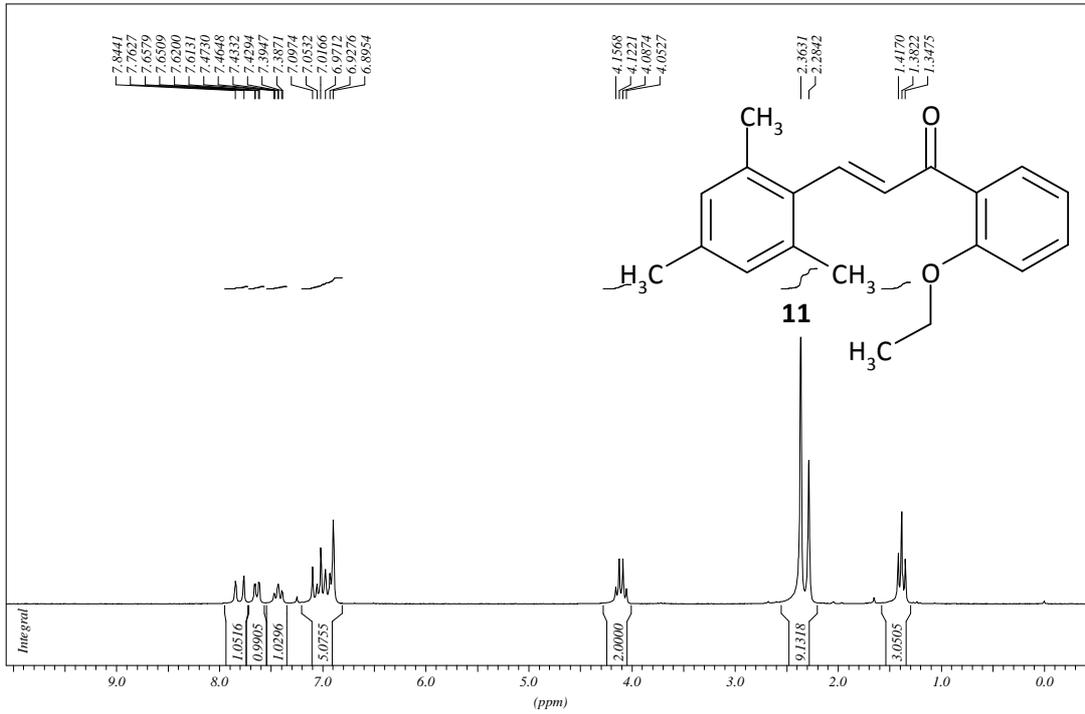
Line#:1 R.Time:6.325(Scan#:736)
MassPeaks:89
RawMode:Single 6.325(736) BasePeak:120.50(4511376)
BG Mode:None



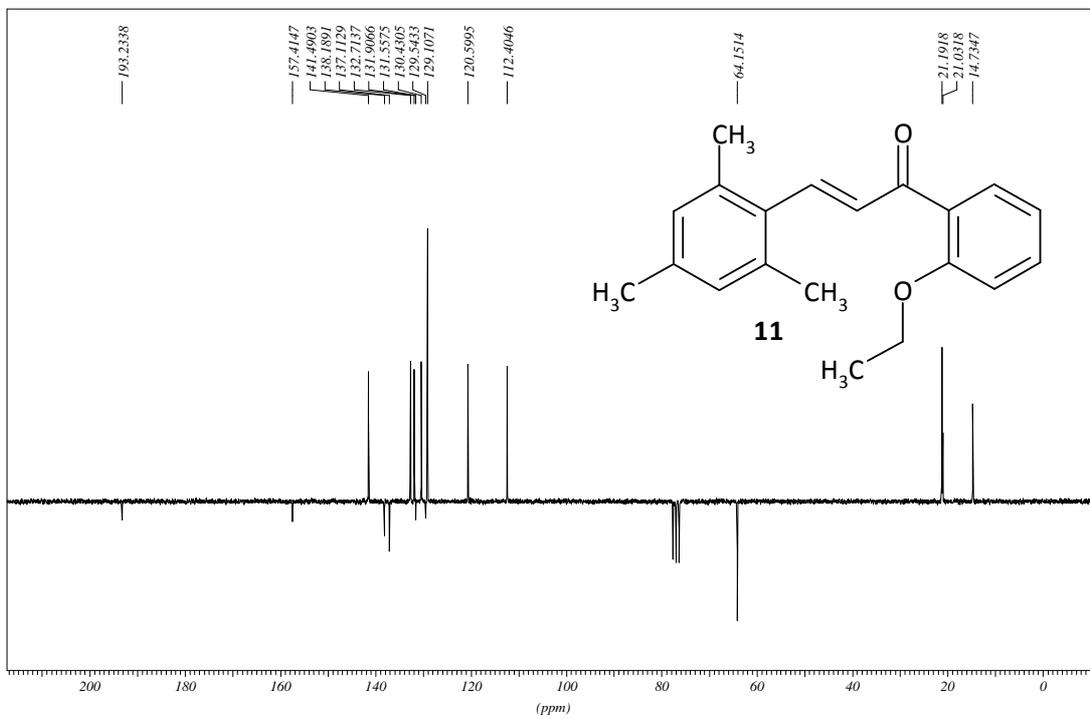
1 / 1

¹H-NMR, CDCl₃, Verbindung **11**

GEBS unkrist. in 70 % EtOH 19.2.09 PROTON CDCl3 opt/xwinnmr brunhofer 17

¹³C-NMR, CDCl₃, Verbindung **11**

GEBS unkrist. in 70 % EtOH 19.2.09 C13APT CDCl3 opt/xwinnmr brunhofer 17

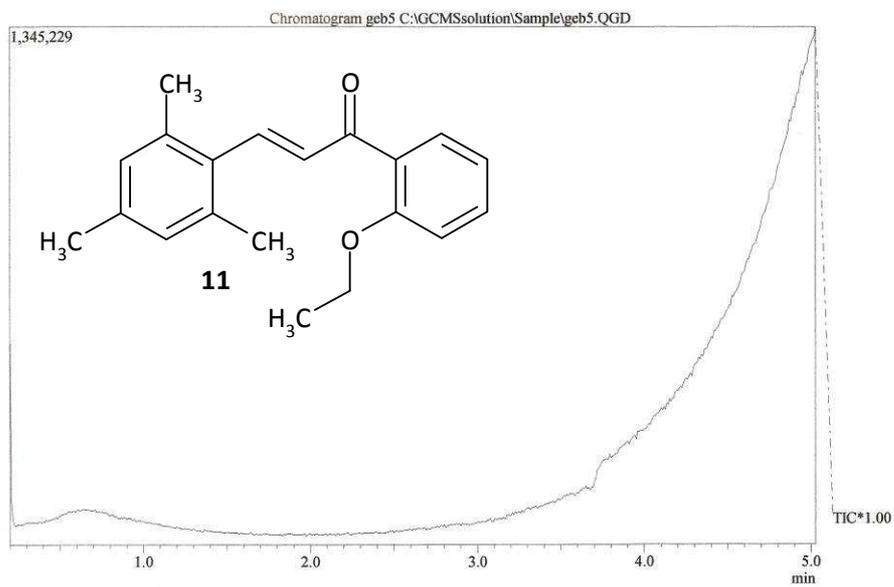


Massenspektrum Verbindung **11**

GEB5

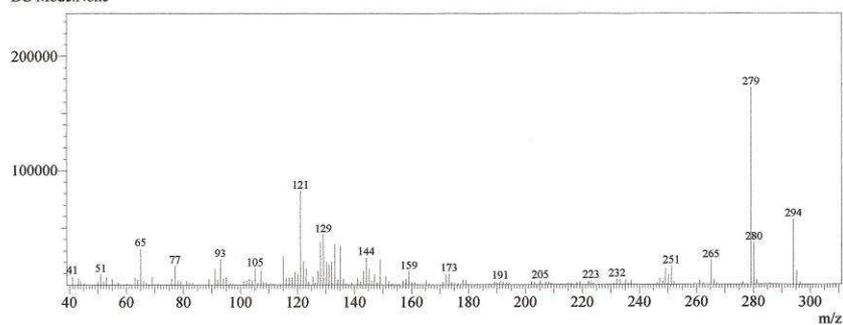
23.3. 2009

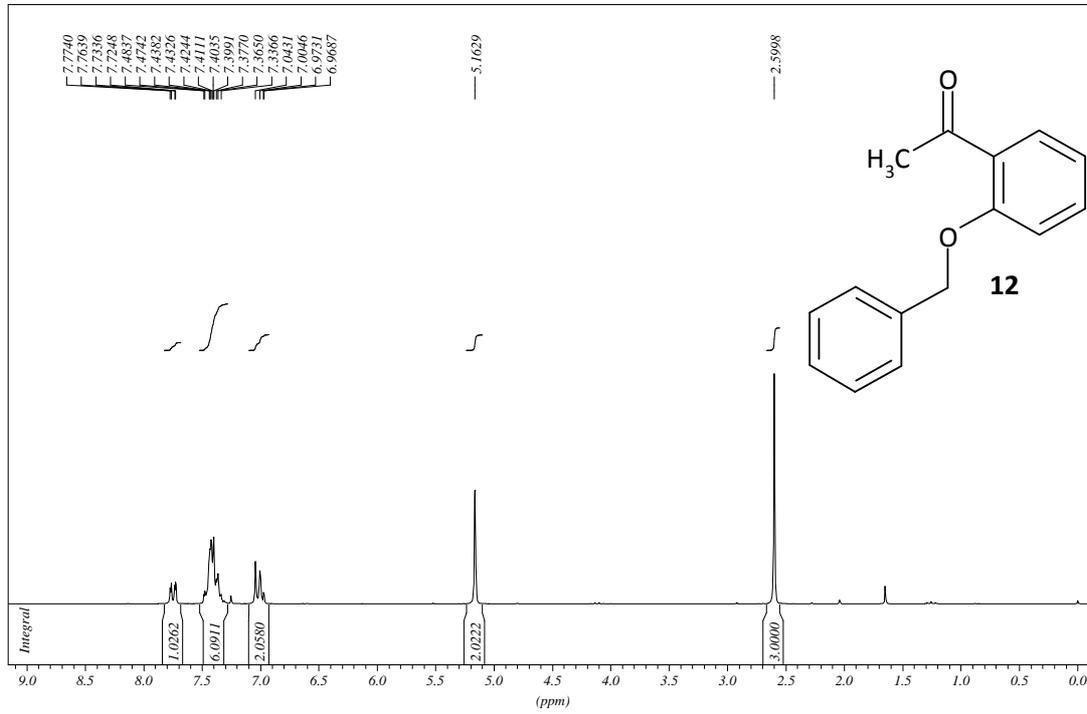
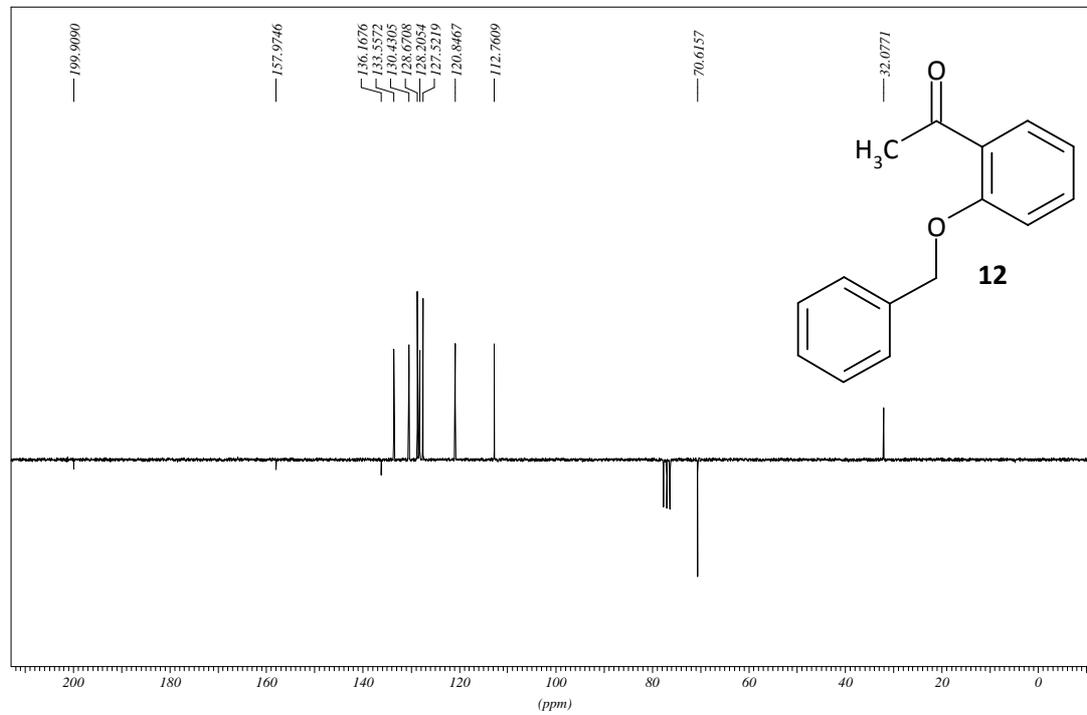
Leo, 110°C



Spectrum

Line#:1 R.Time:5.017(Scan#:579)
MassPeaks:140 BasePeak:279.20(172342)
RawMode:Single 5.017(579)
BG Mode:None



¹H-NMR, CDCl₃, Verbindung **12**GB69 PROTON CDCl₃ opt/xwinnmr brunhofer 17¹³C-NMR, CDCl₃, Verbindung **12a**GB69 C13APT CDCl₃ opt/xwinnmr brunhofer 17

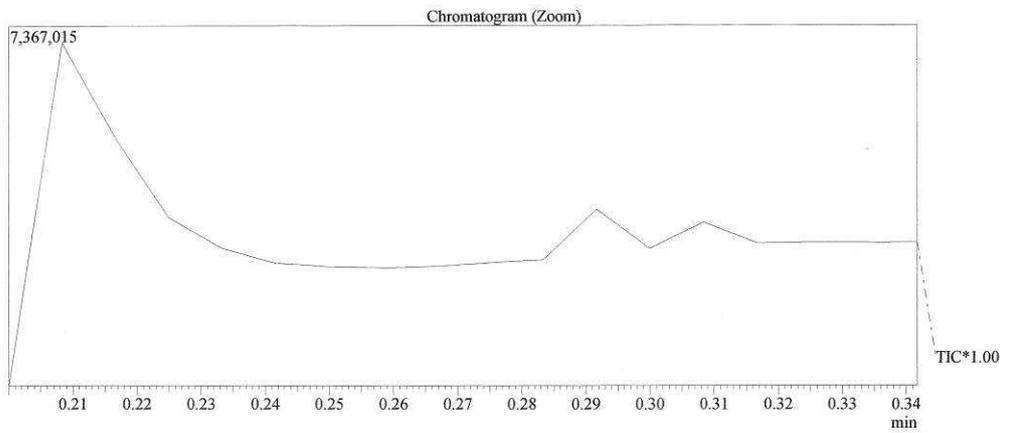
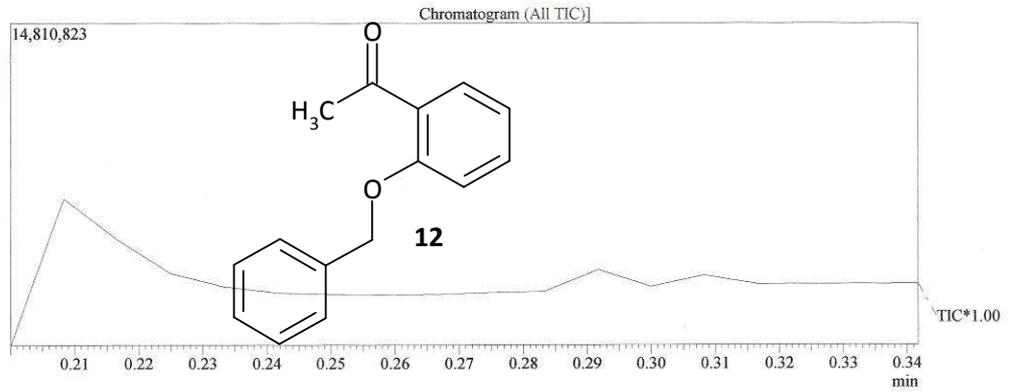
Massenspektrum Verbindung 12

GB69

30°C

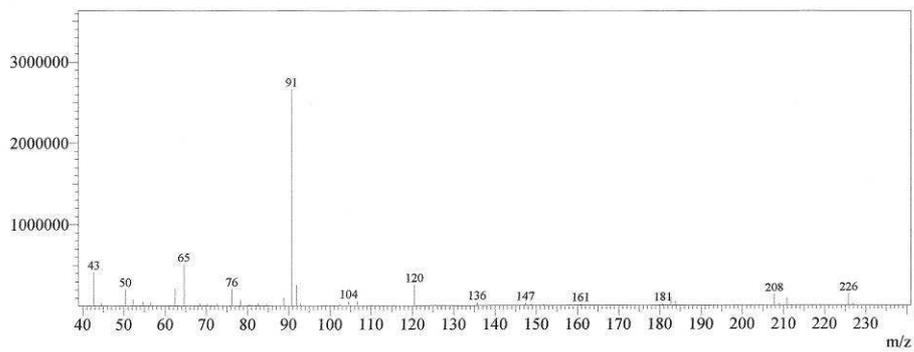
08.05.2009 1

C:\GCMSolution\Data\Project1\gb69.QGD



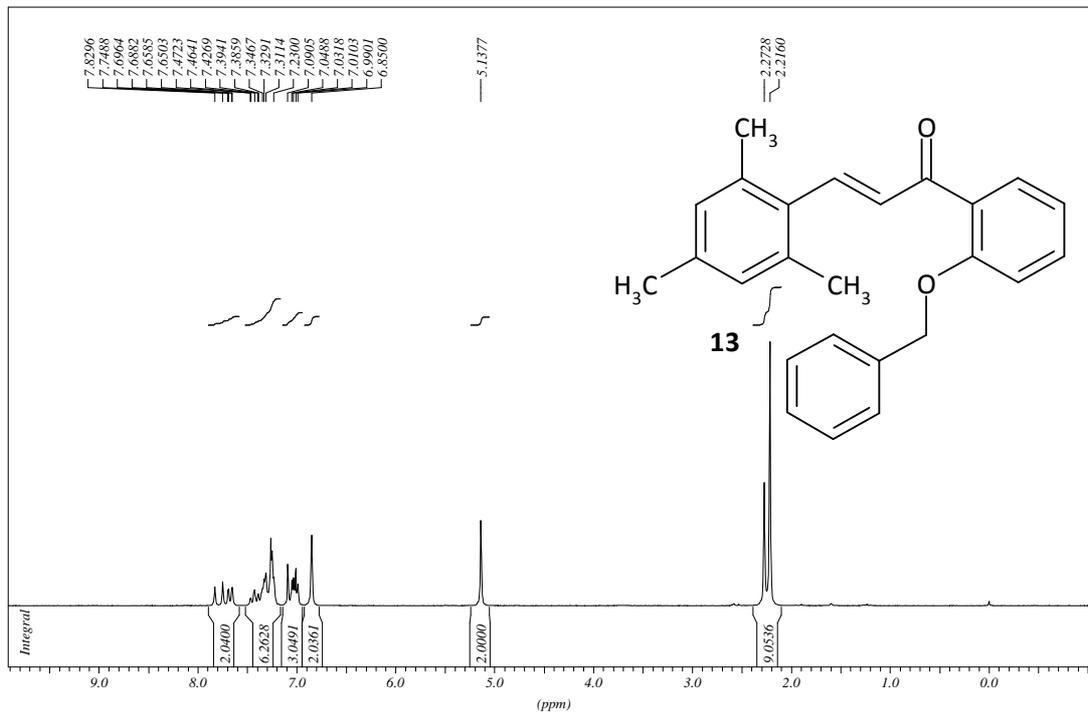
Spectrum

Line#:1 R.Time:0.208(Scan#:2)
MassPeaks:37
RawMode:Single 0.208(2) BasePeak:90.75(2661837)
BG Mode:None

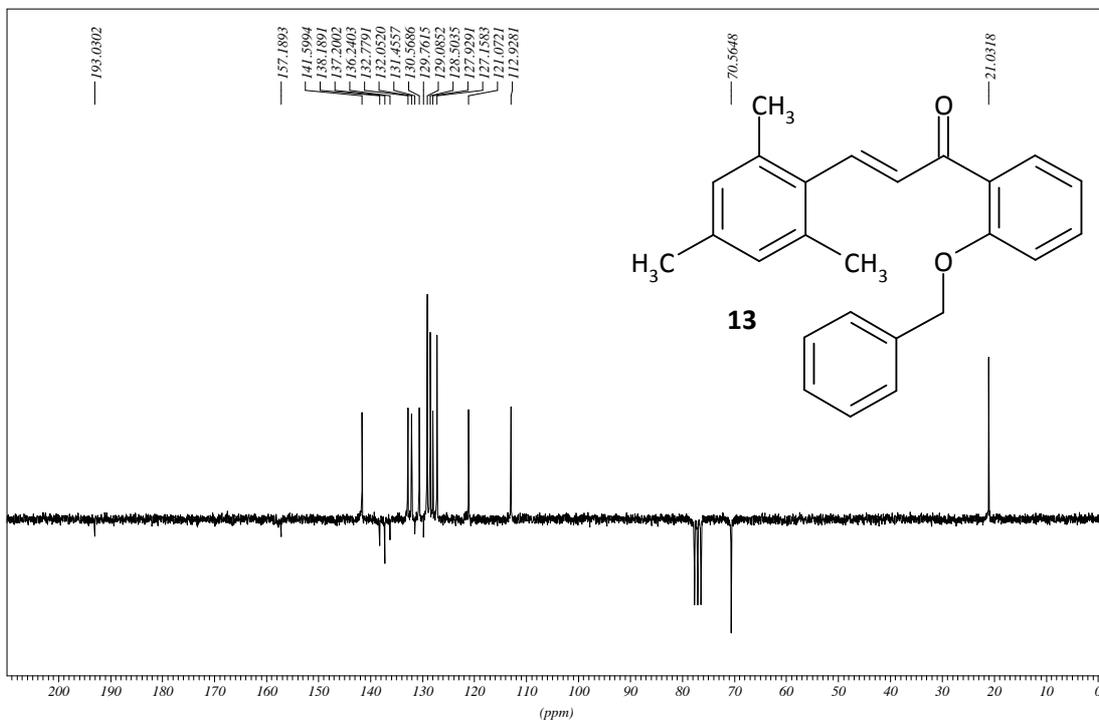


$^1\text{H-NMR}$, CDCl_3 , Verbindung **13**

GB71 umkrist. in EtOH PROTON CDC13 opt/zwinnmr brunhofer 30

 $^{13}\text{C-NMR}$, CDCl_3 , Verbindung **13**

GB71 umkrist. in EtOH C13APT CDC13 opt/zwinnmr brunhofer 38



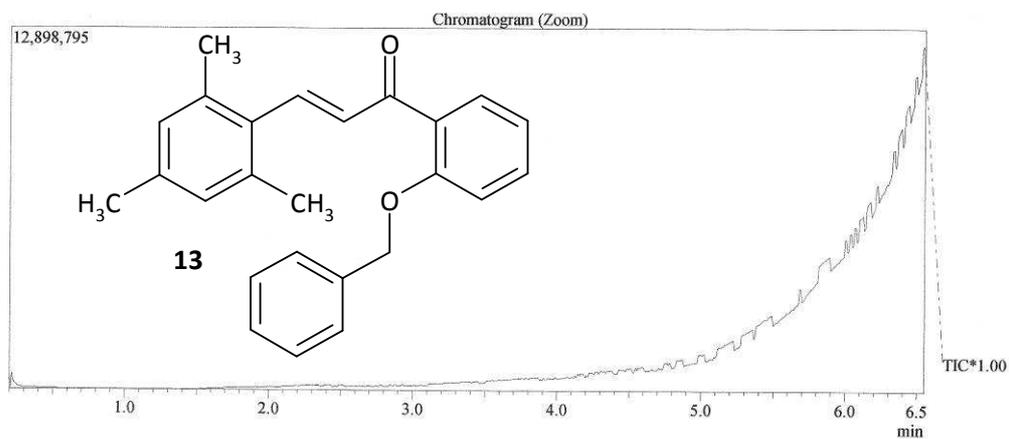
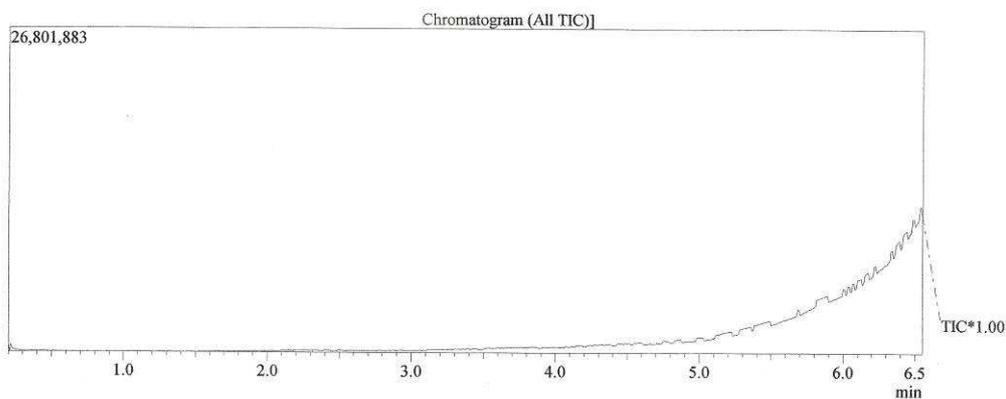
Massenspektrum Verbindung 13

GB71

140°C

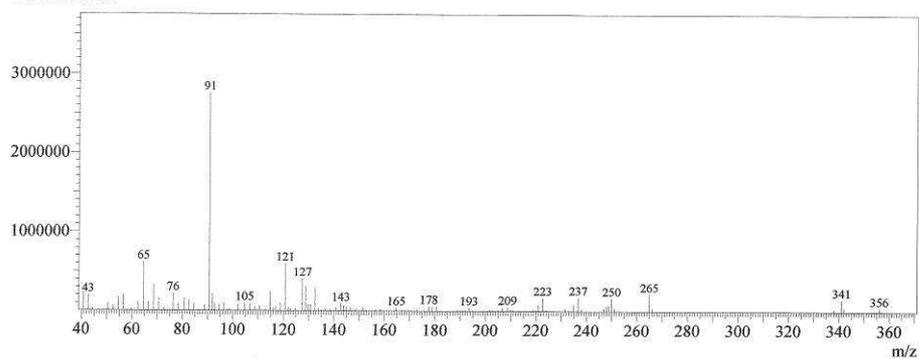
08.05.2009

C:\GCMSolution\Data\Project1\gb71.QGD



Spectrum

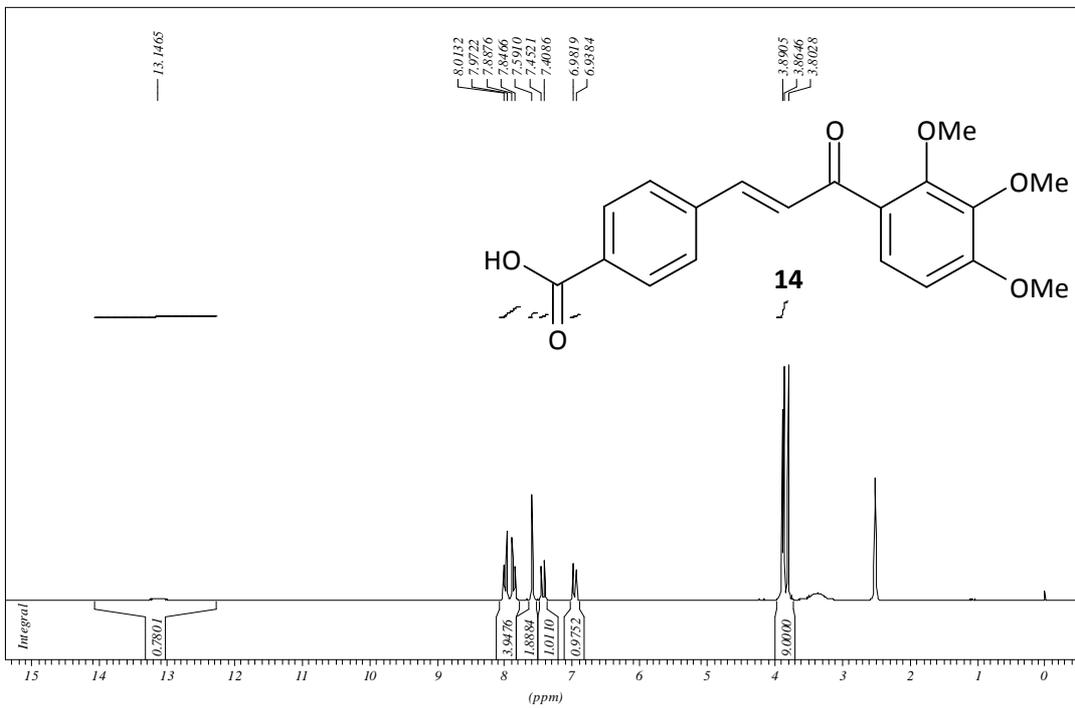
Line#:1 R.Time:6.533(Scan#:761)
MassPeaks:104
RawMode:Single 6.533(761) BasePeak:90.75(2758603)
BG Mode:None



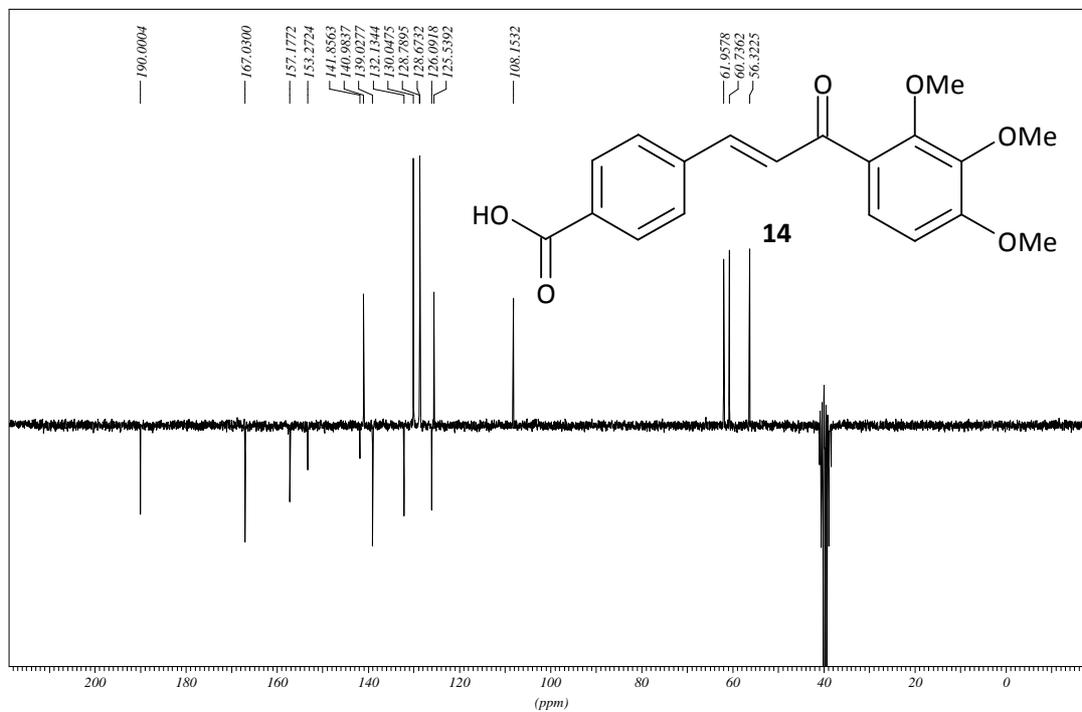
1 / 1

$^1\text{H-NMR}$, CDCl_3 , Verbindung **14**

GEB29, PROTON DMSO opt/swinnmr brunhofer

 $^{13}\text{C-NMR}$, CDCl_3 , Verbindung **14**

GEB29, 06.04.09 C13APT DMSO opt/swinnmr brunhofer

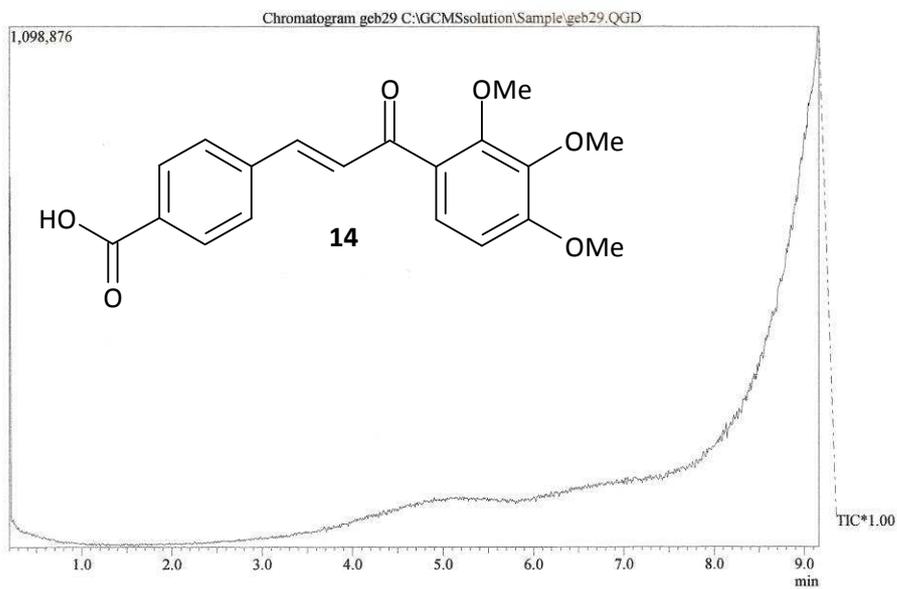


Massenspektrum Verbindung **14**

GEB29

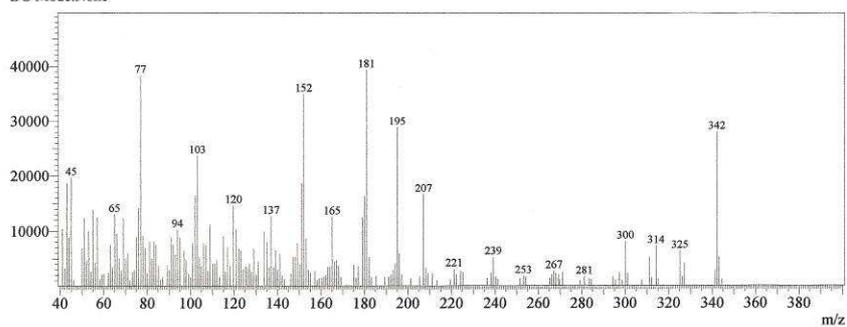
16.4. 2009

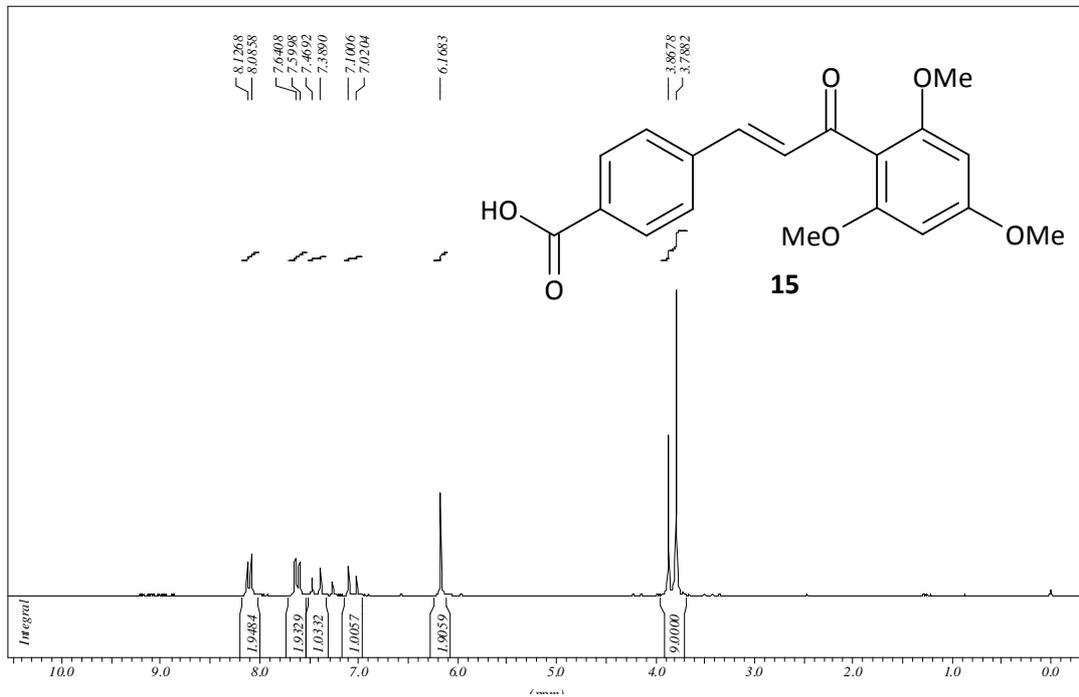
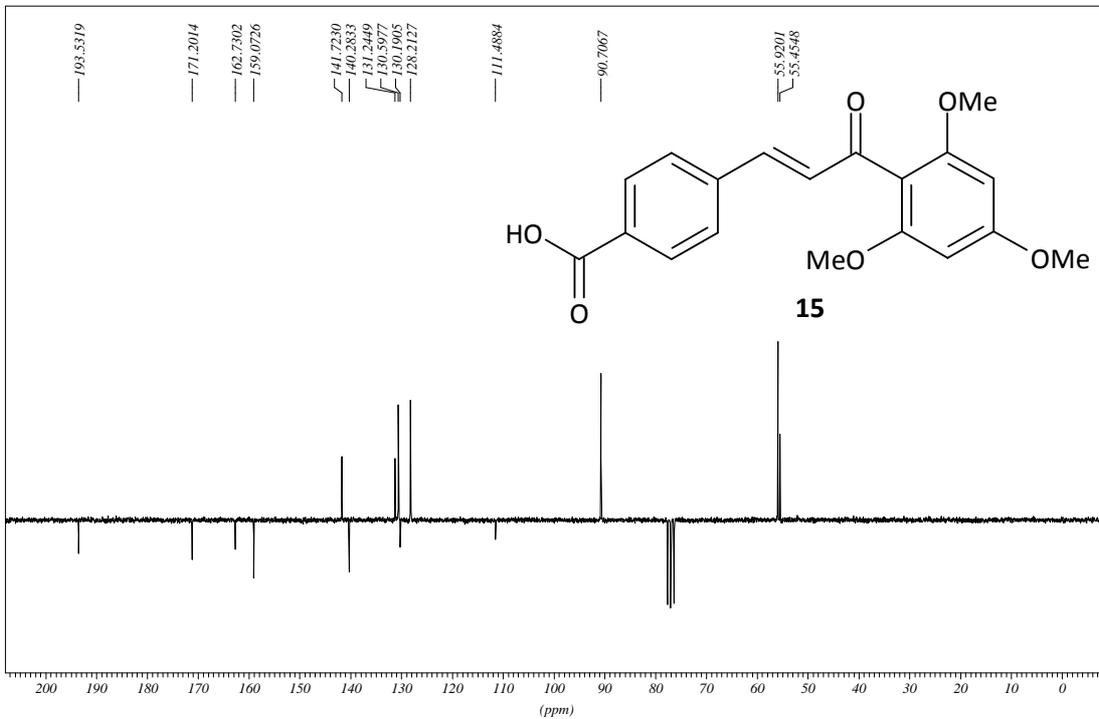
Leo, 180°C



Spectrum

Line#:1 R.Time:9.142(Scan#:1074)
MassPeaks:182 BasePeak:181.10(39370)
RawMode:Single 9.142(1074)
BG Mode:None



¹H-NMR, CDCl₃, Verbindung 15GEB30 PROTON CDCl₃ opt/xwinmr rb runhofer 18¹³C-NMR, CDCl₃, Verbindung 15GEB30 C13APT CDCl₃ opt/xwinmr brunhofer 18

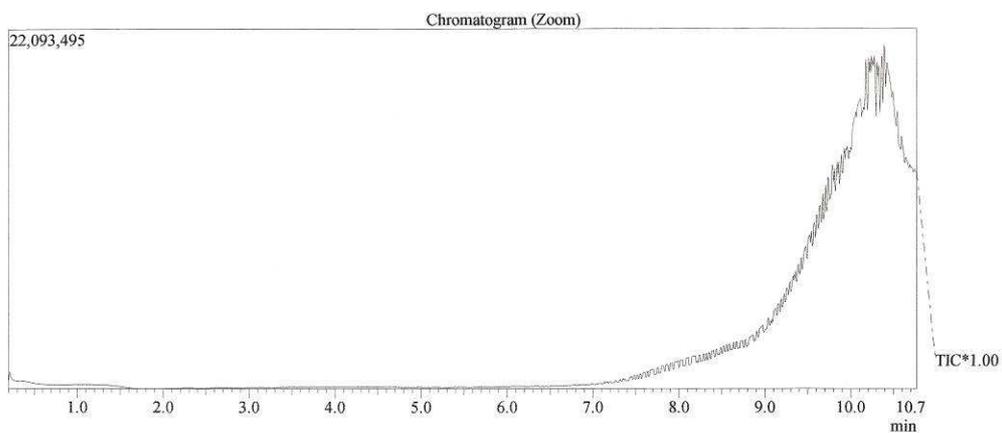
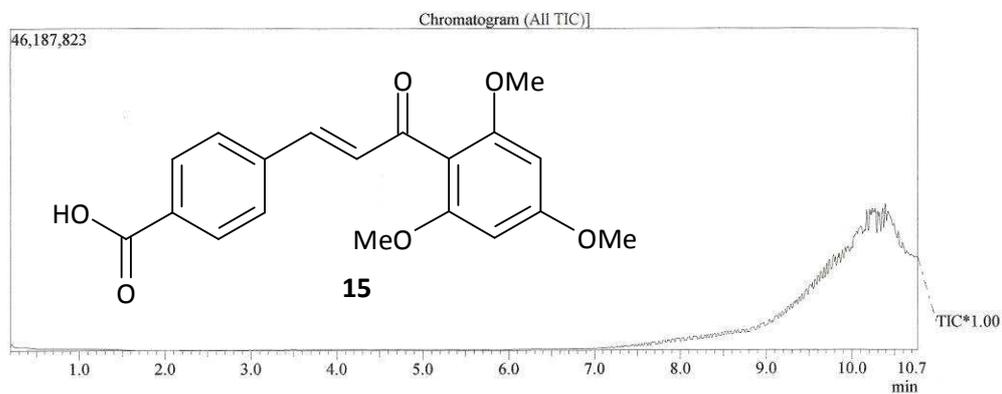
Massenspektrum Verbindung 15

GEB30

215°C

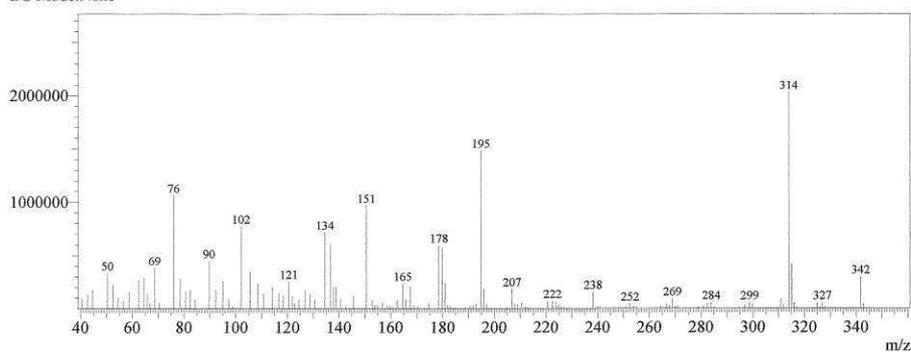
08.05.2009

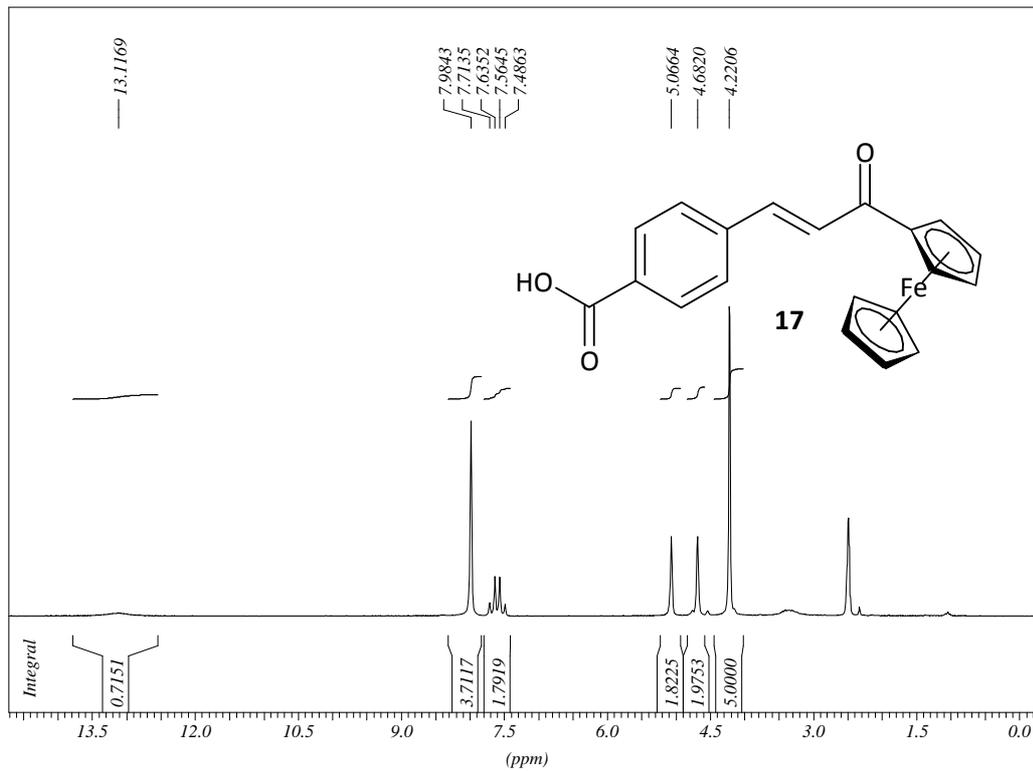
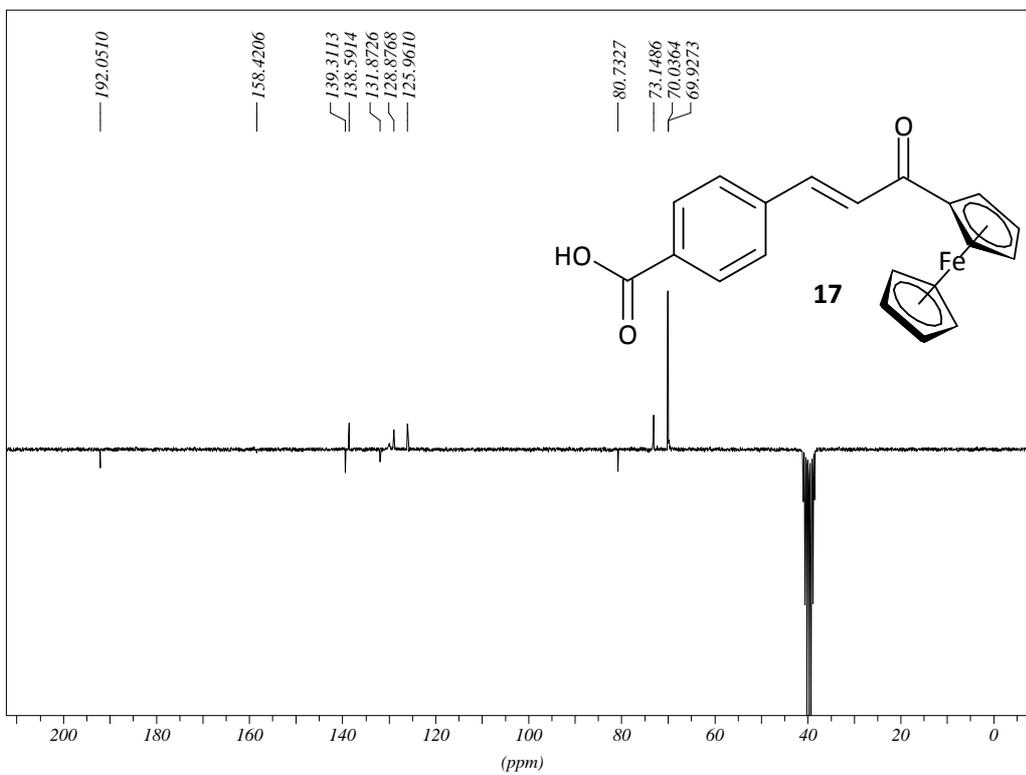
C:\GCMSolution\Data\Project1\gb30.QGD



Spectrum

Line#:1 R.Time:10.242(Scan#:1206)
MassPeaks:121
RawMode:Single 10.242(1206) BasePeak:313.95(2029933)
BG Mode:None



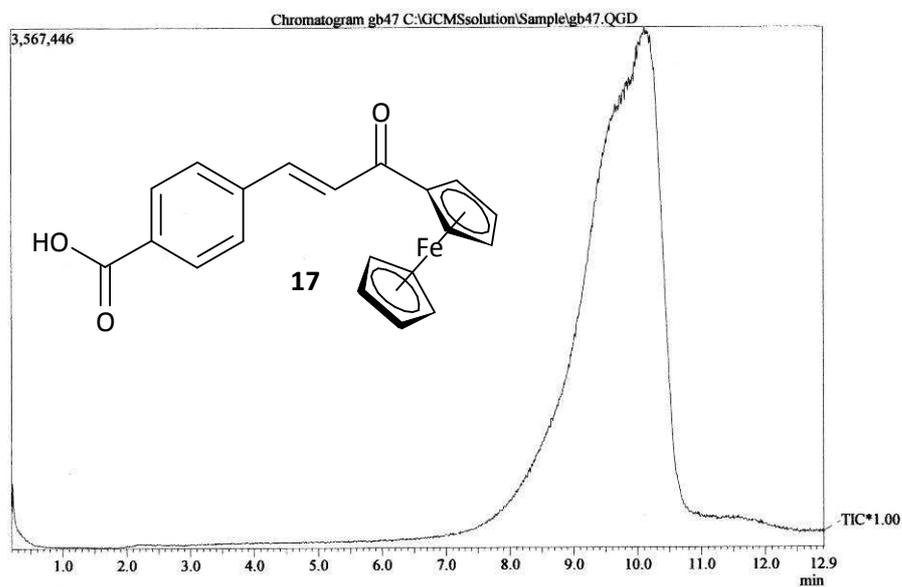
¹H-NMR, CDCl₃, Verbindung 17¹³C-NMR, CDCl₃, Verbindung 17

Massenspektrum Verbindung 17

GB47

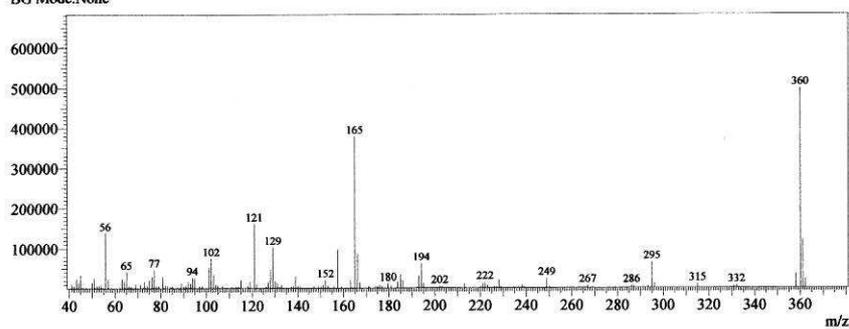
13.3. 2008

Leo, 205°C



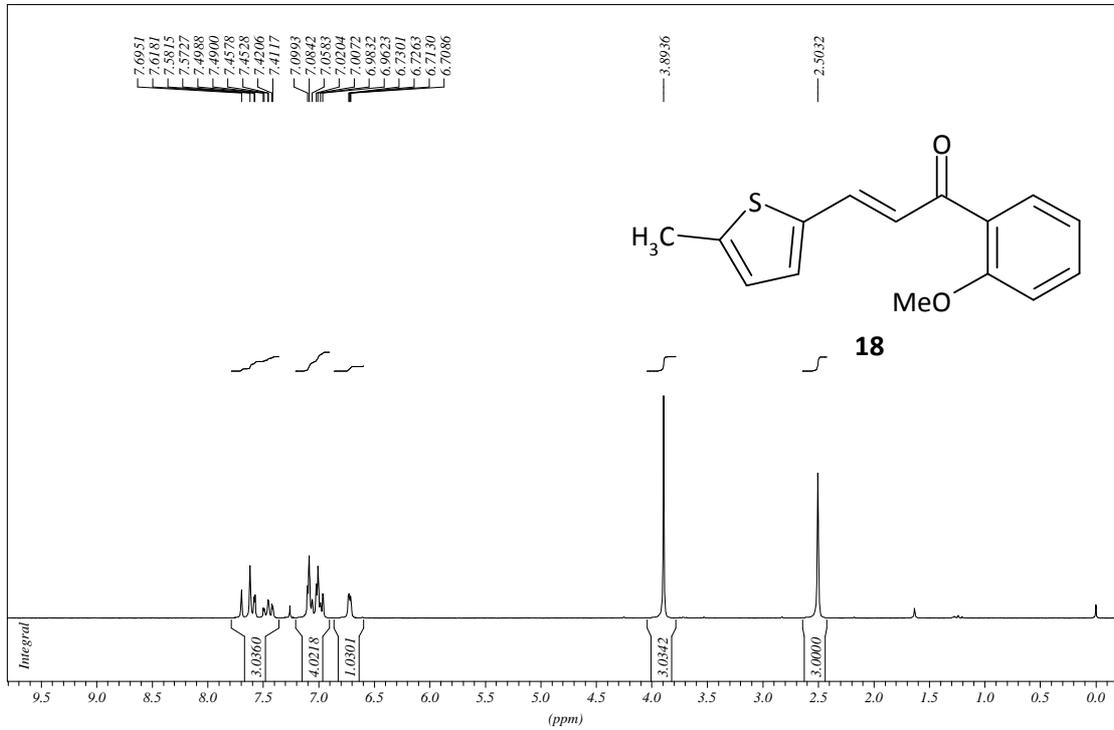
Spectrum

Line#:1 R.Time:10.150(Scan#:1195)
MassPeaks:122 BasePeak:360.05(498298)
RawMode:Single 10.150(1195)
BG Mode:None

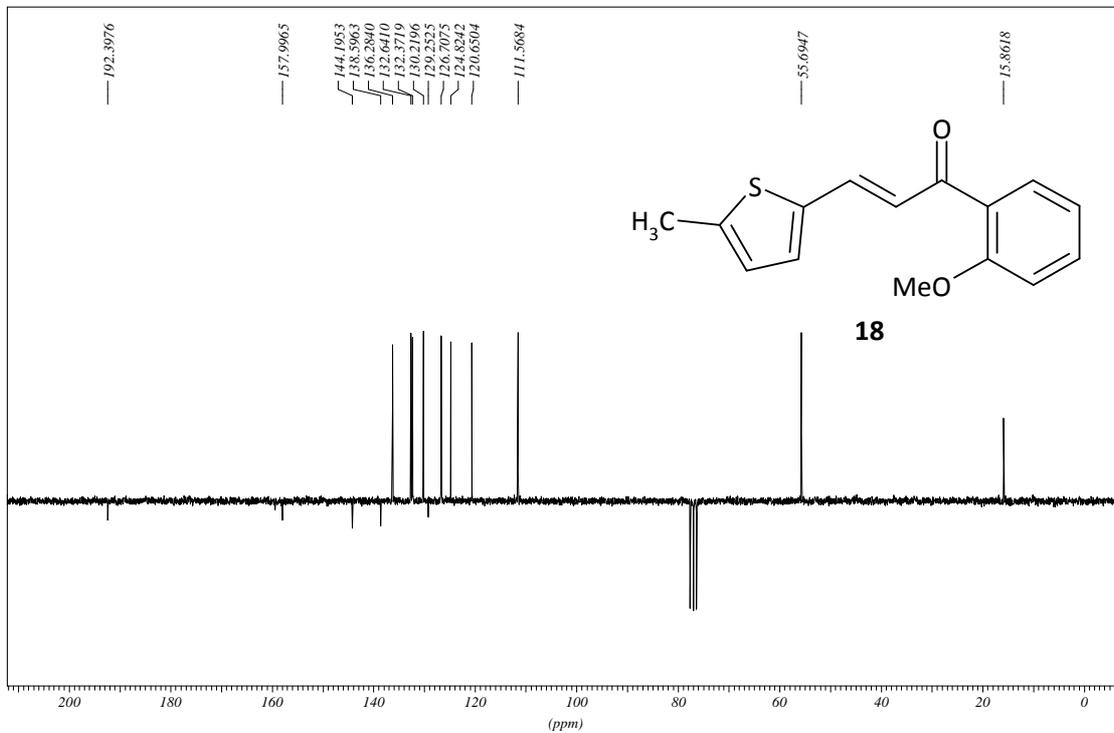


¹H-NMR, CDCl₃, Verbindung **18**

Gb35 PROTON CDCl3 opt/xwinmr brunhofer 13

¹³C-NMR, CDCl₃, Verbindung **18**

Gb35 unkrist. in EtOH C13APT CDCl3 opt/xwinmr brunhofer 29

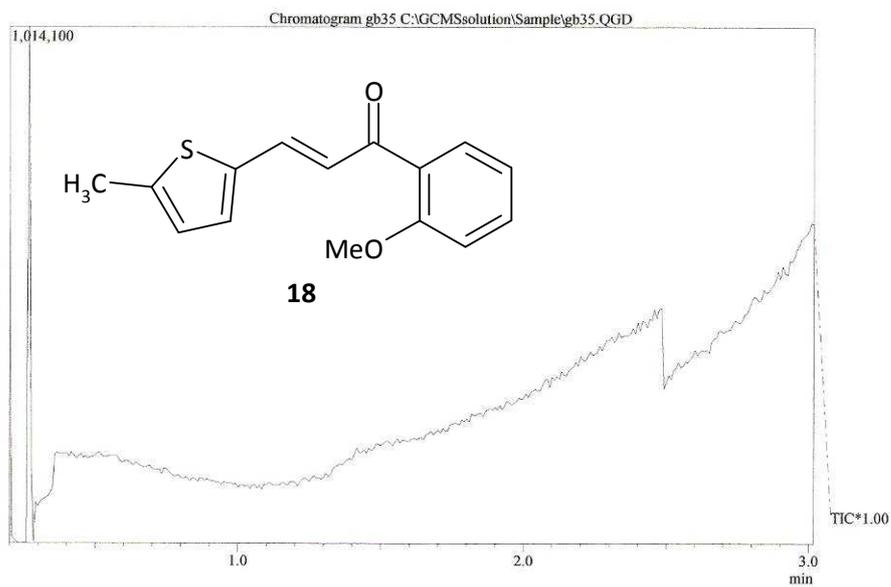


Massenspektrum Verbindung **18**

GB35

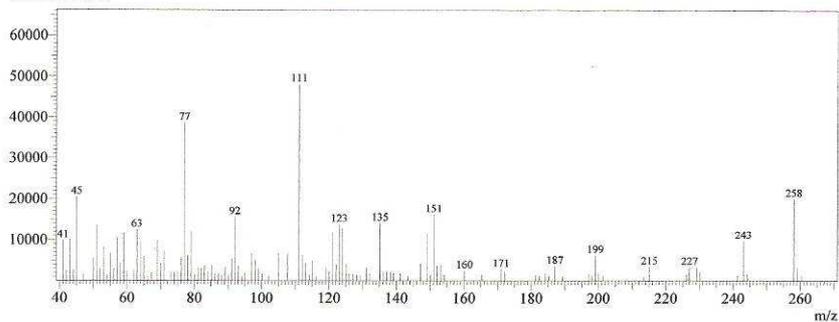
12.2. 2009

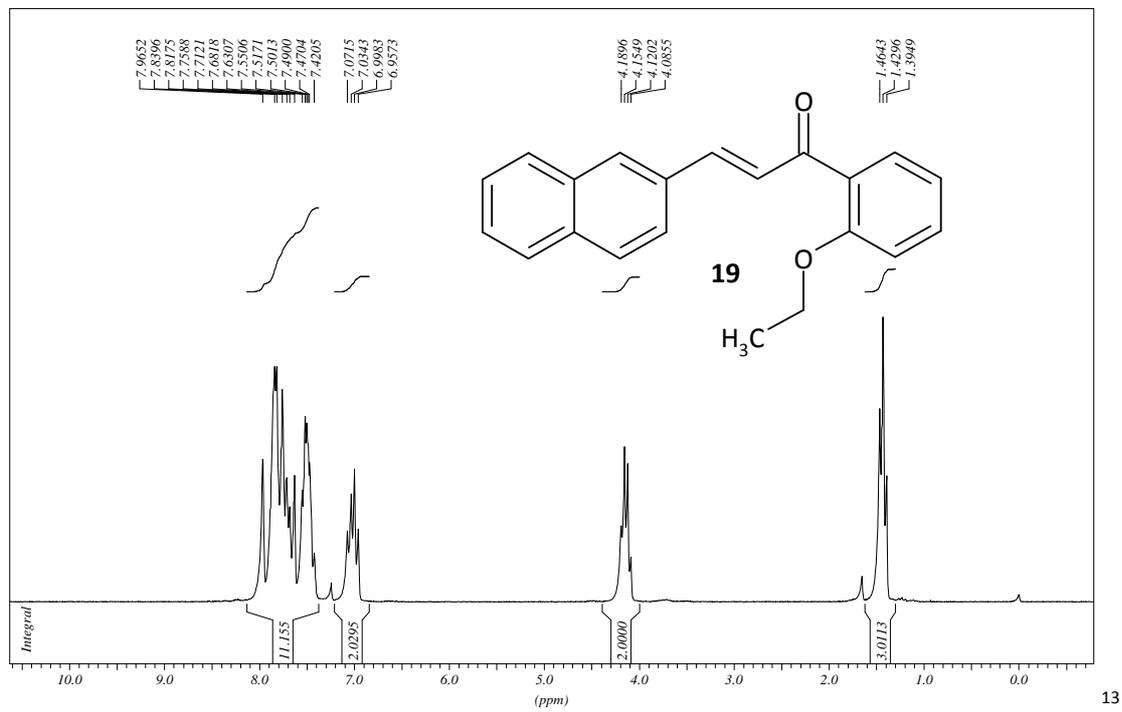
Leo, 70°C



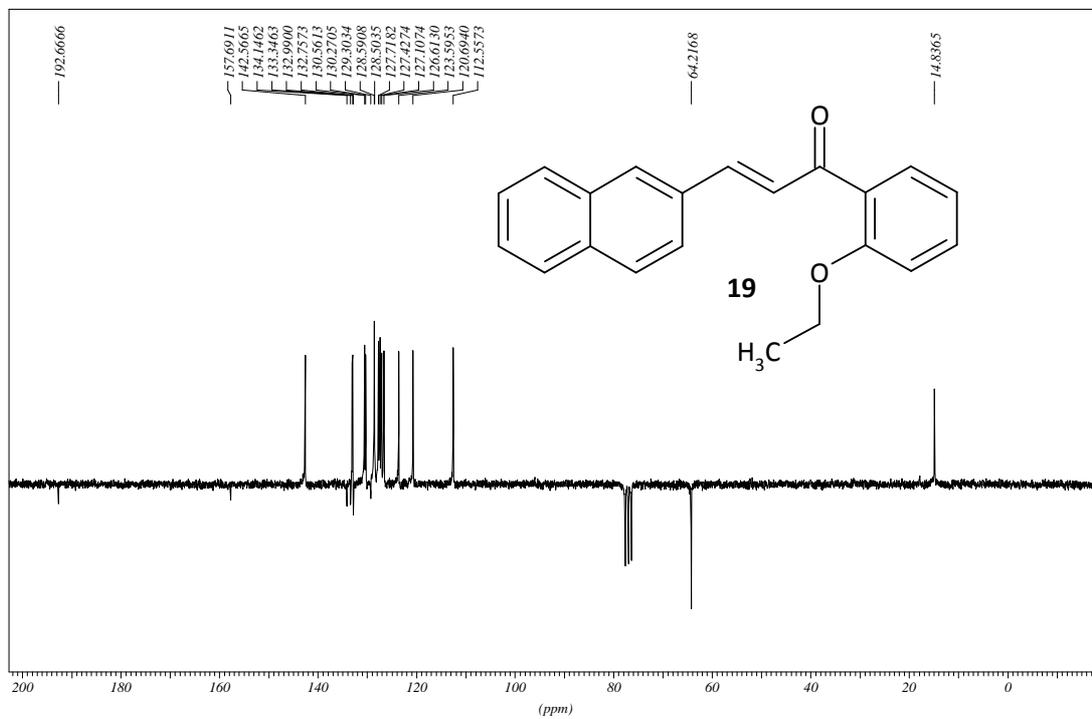
Spectrum

Line#:1 R.Time:3.008(Scan#:338)
MassPeaks:116 BasePeak:111.05(48112)
RawMode:Single 3.008(338)
BG Mode:None



$^1\text{H-NMR}$, CDCl_3 , Verbindung **19**GEB4 PROTON CDCl_3 opt/xwinmr brunhofer 18

13

 $^{13}\text{C-NMR}$, CDCl_3 , Verbindung **19**GEB04; uk in EtOH; 18.02.2009 C13APT CDCl_3 opt/xwinmr brunhofer 37

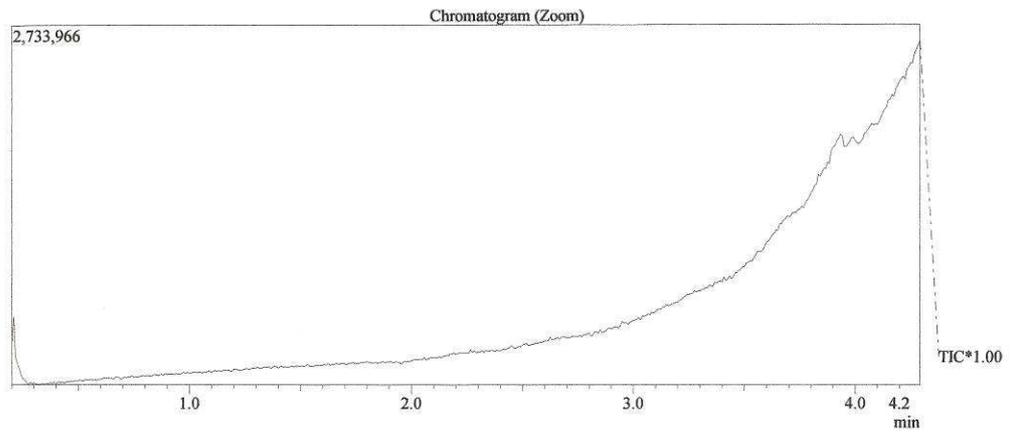
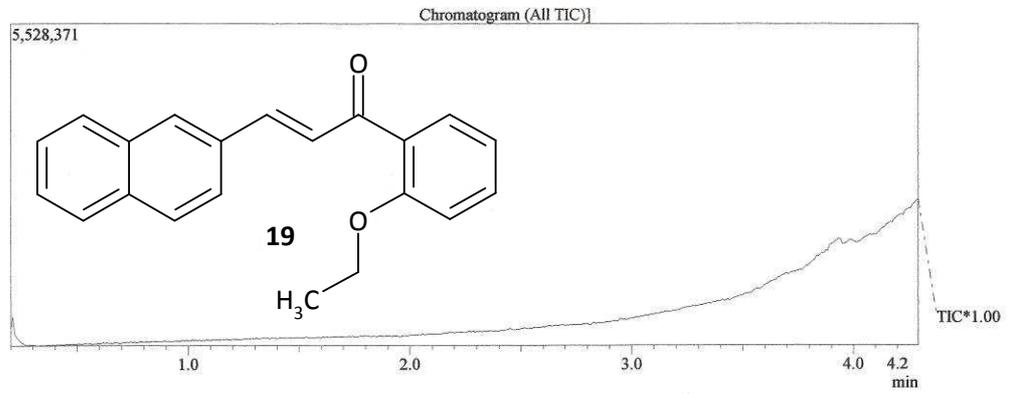
Massenspektrum Verbindung 19

GEB4

95°C

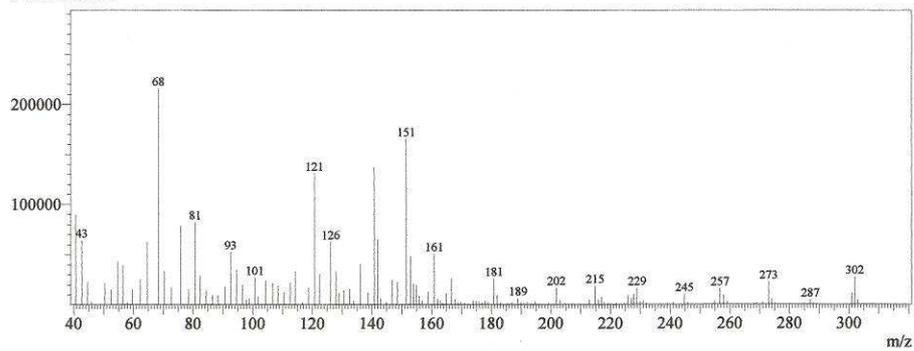
29.04.2009

C:\GCMSsolution\Data\Project1\geb4.QGD



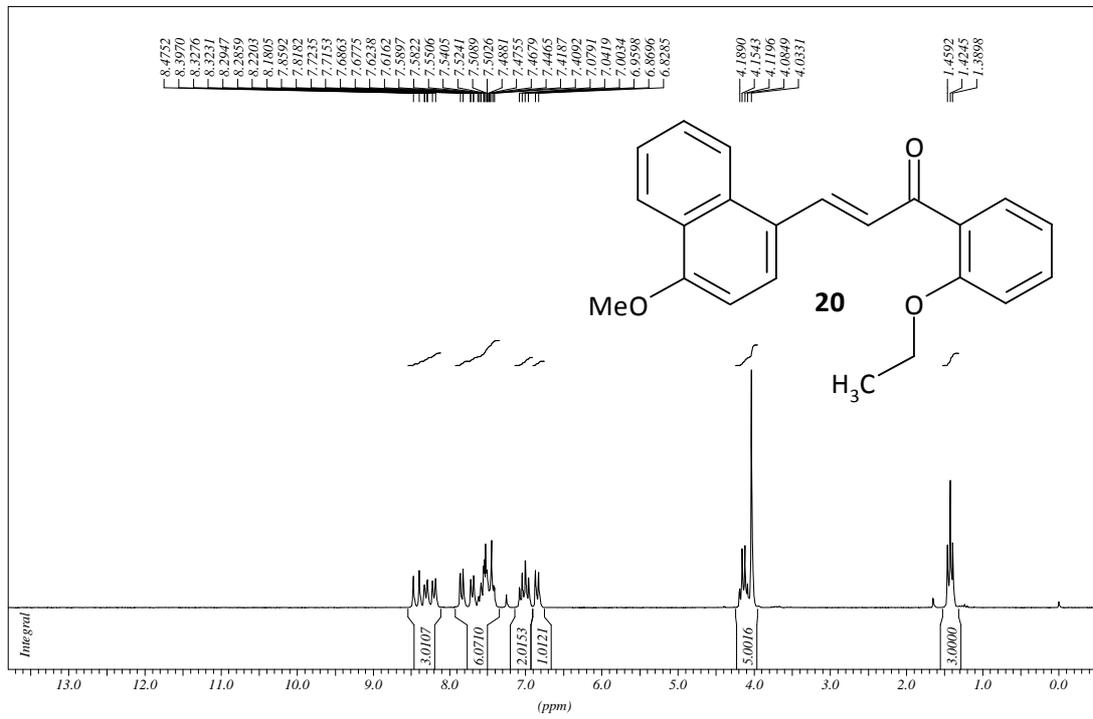
Spectrum

Line#:1 R.Time:4.292(Scan#:492)
MassPeaks:129
RawMode:Single 4.292(492) BasePeak:68.40(215749)
BG Mode:None

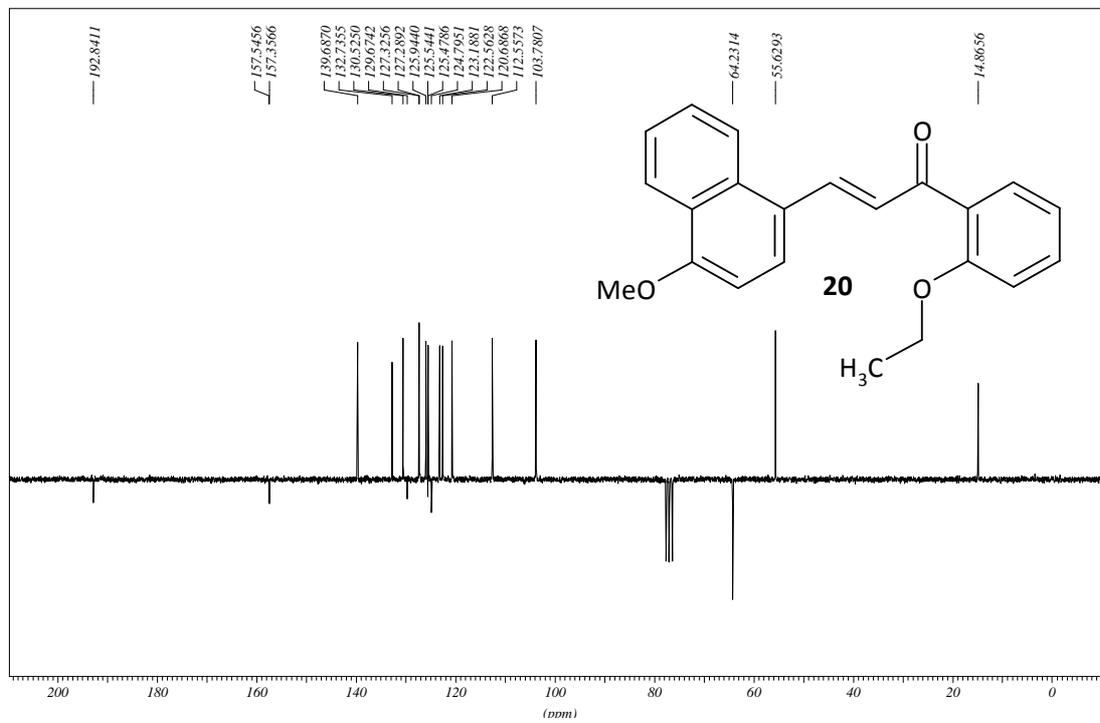


¹H-NMR, CDCl₃, Verbindung 20

GEB6 unkrist. in 70% EtOH 19.2.09 PROTON CDCl3 opt/xwinmr brunhofer 18

¹³C-NMR, CDCl₃, Verbindung 20

GEB6 unkrist. in 70% EtOH 19.2.09 C13APT CDCl3 opt/xwinmr brunhofer 18

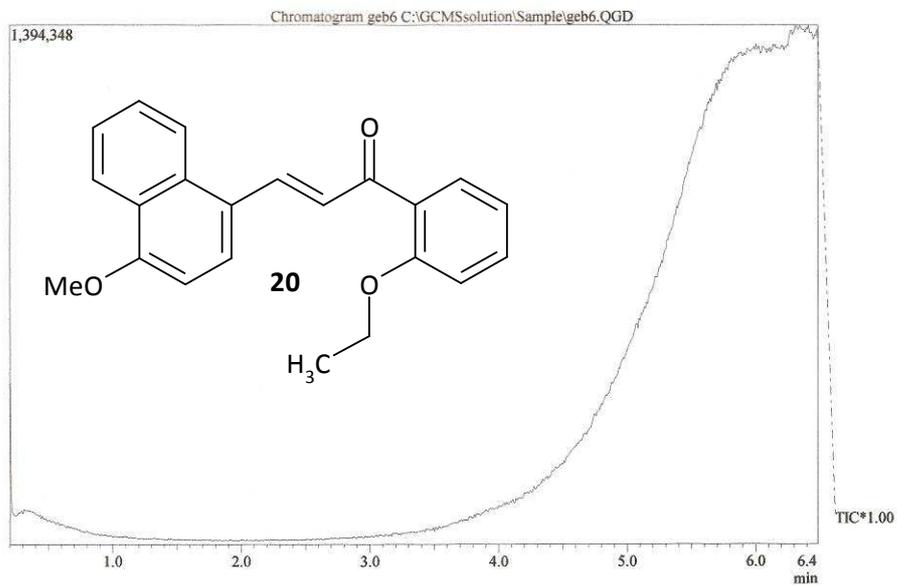


Massenspektrum Verbindung 20

GEB6

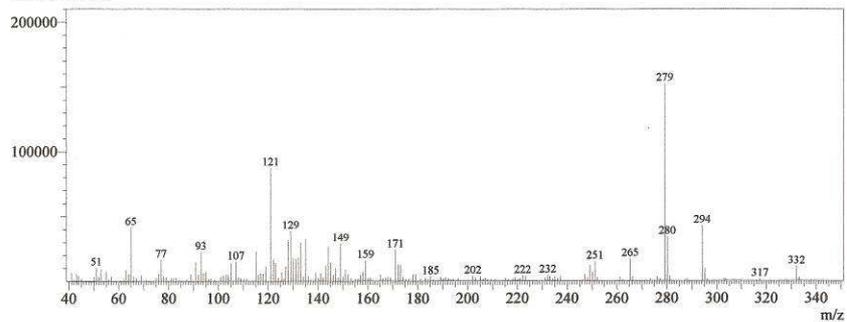
23.3. 2009

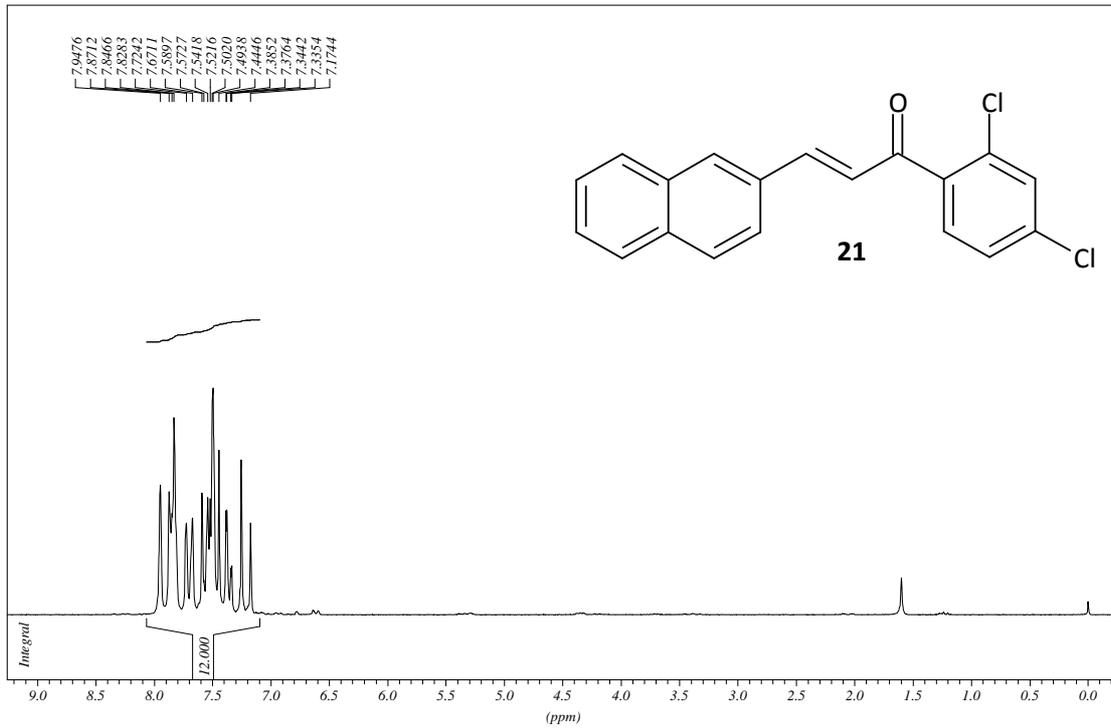
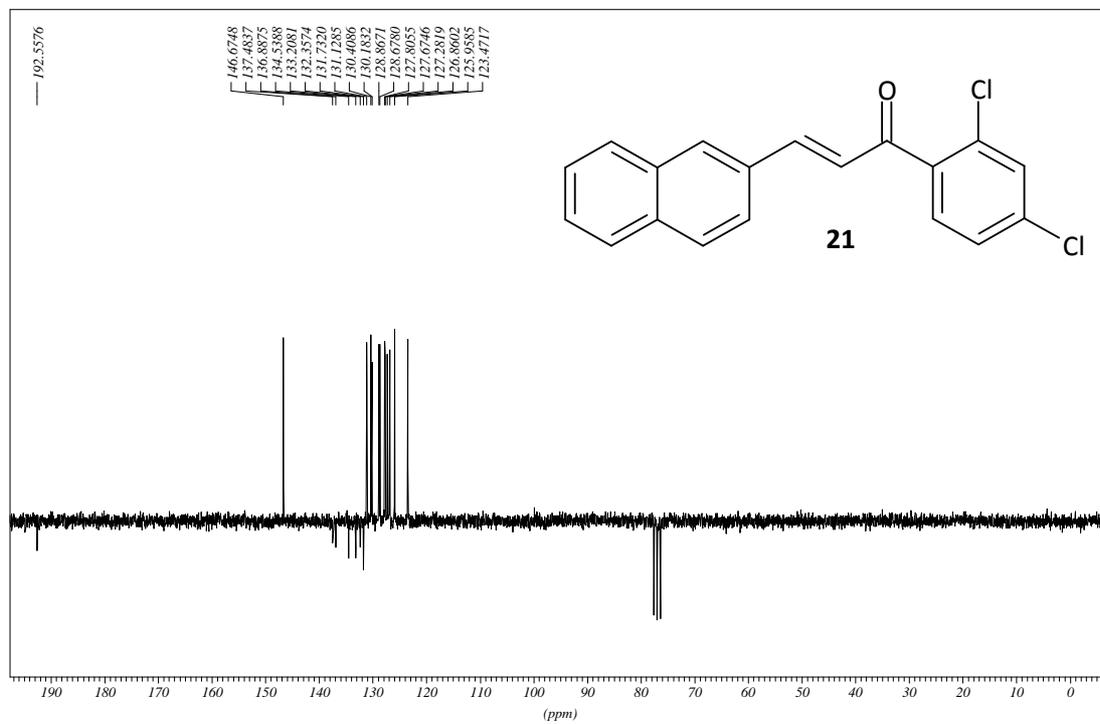
Leo, 135°C



Spectrum

Line#:1 R.Time:6.475(Scan#:754)
MassPeaks:168 BasePeak:279.20(152629)
RawMode:Single 6.475(754)
BG Mode:None



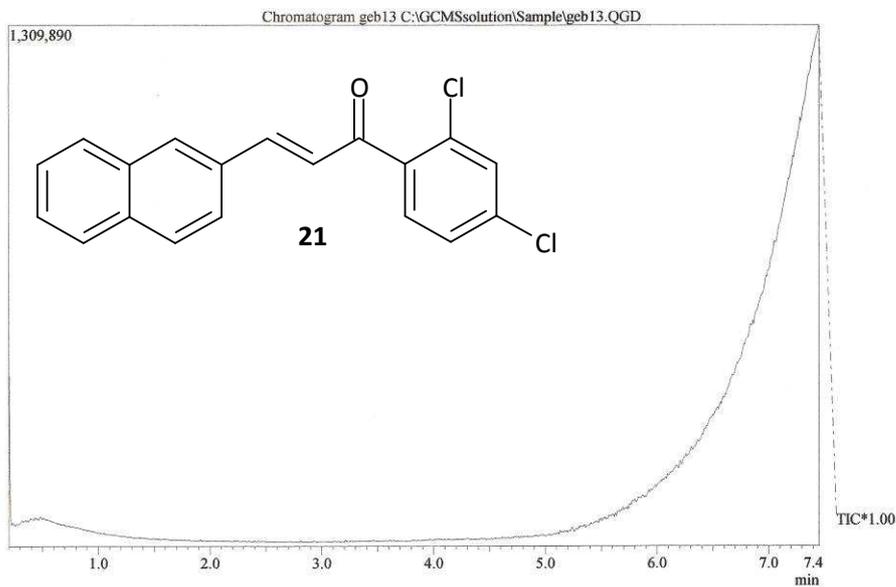
¹H-NMR, CDCl₃, Verbindung **21**GEB13 PROTON CDCl₃ opt/xwinnmr brunhofer 32¹³C-NMR, CDCl₃, Verbindung **21**GEB13 C13APT CDCl₃ opt/xwinnmr brunhofer 32

Massenspektrum Verbindung **21**

GEB13

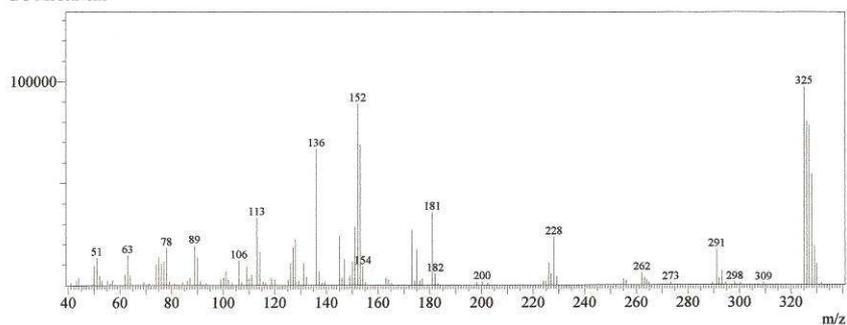
23.3. 2009

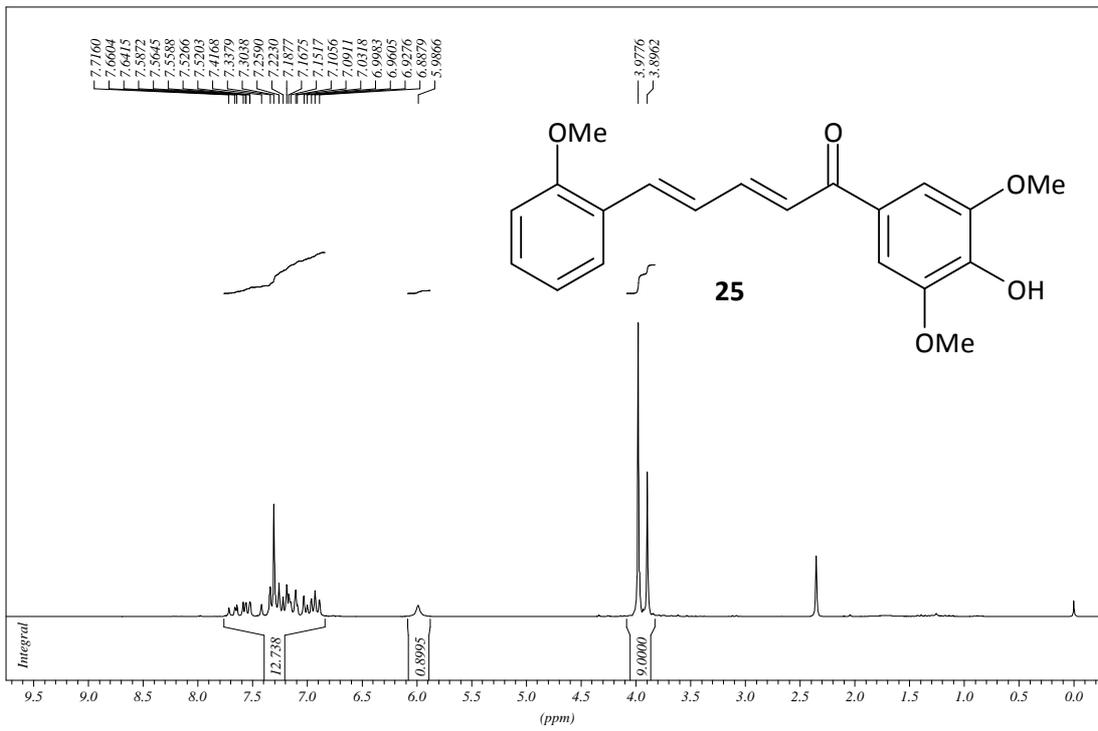
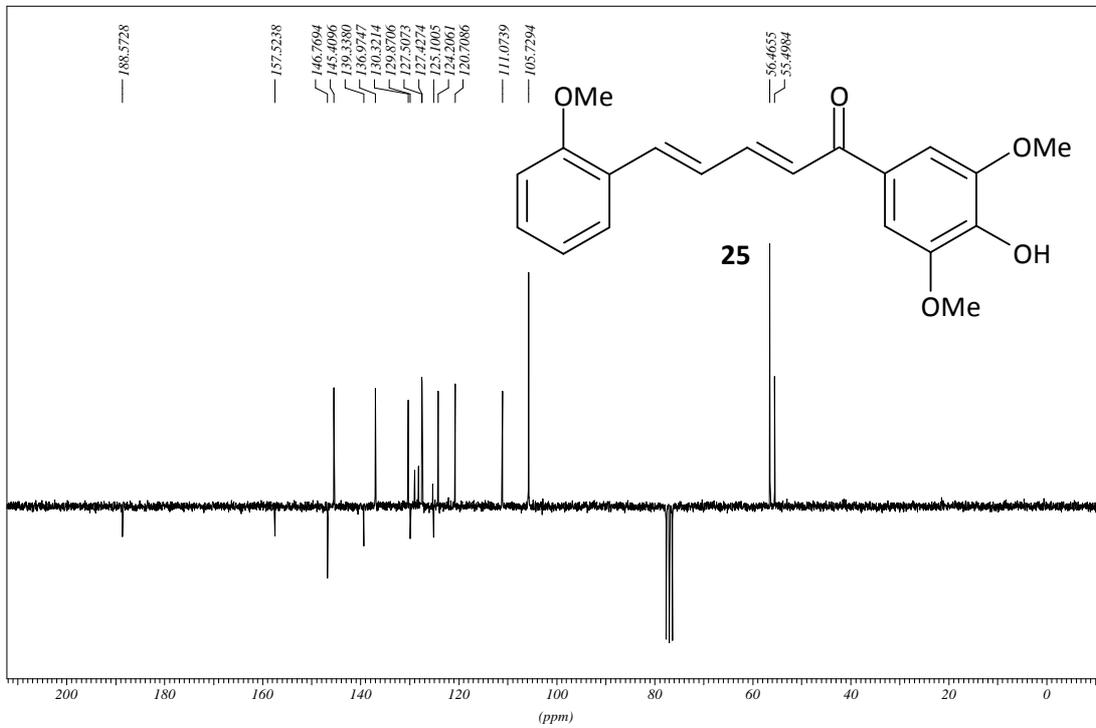
Leo, 155°C



Spectrum

Line#:1 R.Time:7.425(Scan#:868)
MassPeaks:108 BasePeak:325.05(97283)
RawMode:Single 7.425(868)
BG Mode:None



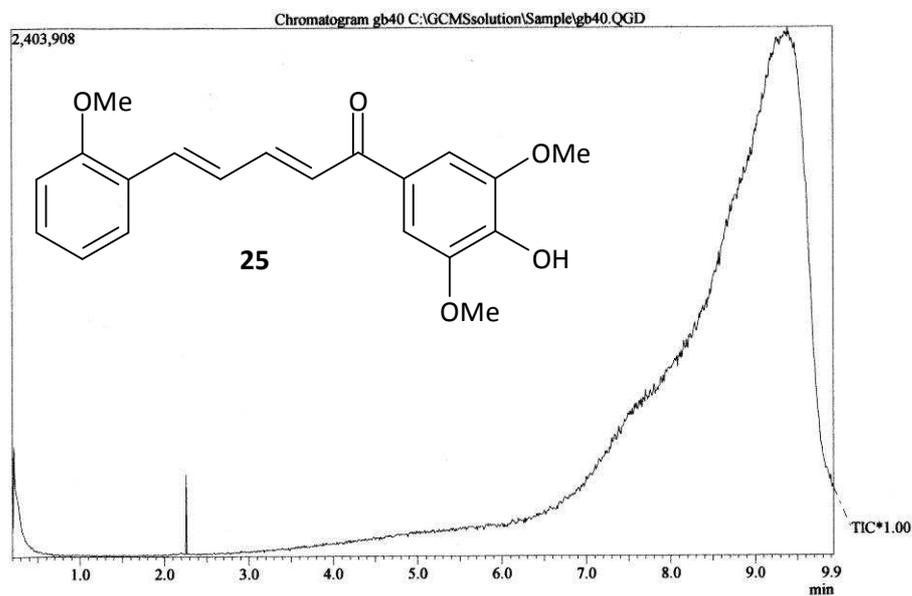
$^1\text{H-NMR}$, CDCl_3 , Verbindung **25**GB40 nach SC PROTON CDCl_3 opt/xwinmr brunhofer 56 $^{13}\text{C-NMR}$, CDCl_3 , Verbindung **25**GB40 nach SC C13APT CDCl_3 opt/xwinmr brunhofer 8

Massenspektrum Verbindung 25

GB40

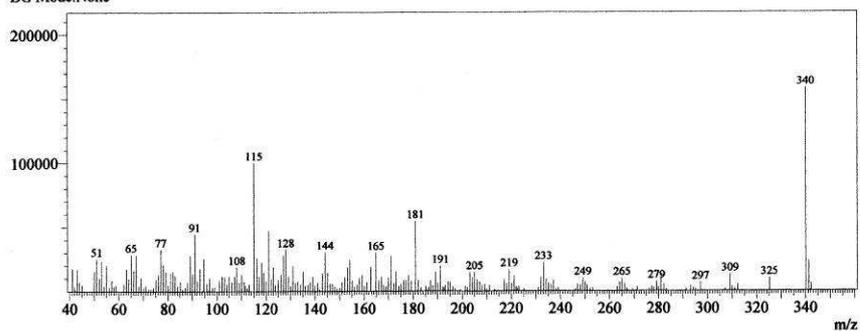
26.11. 2007

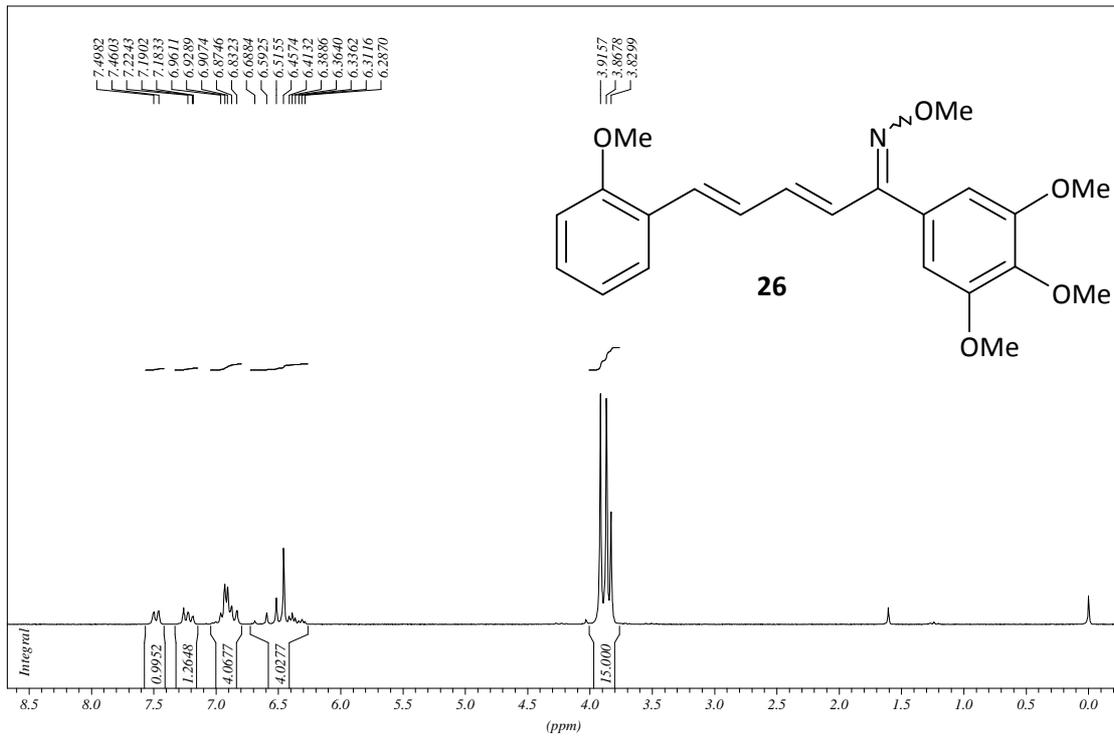
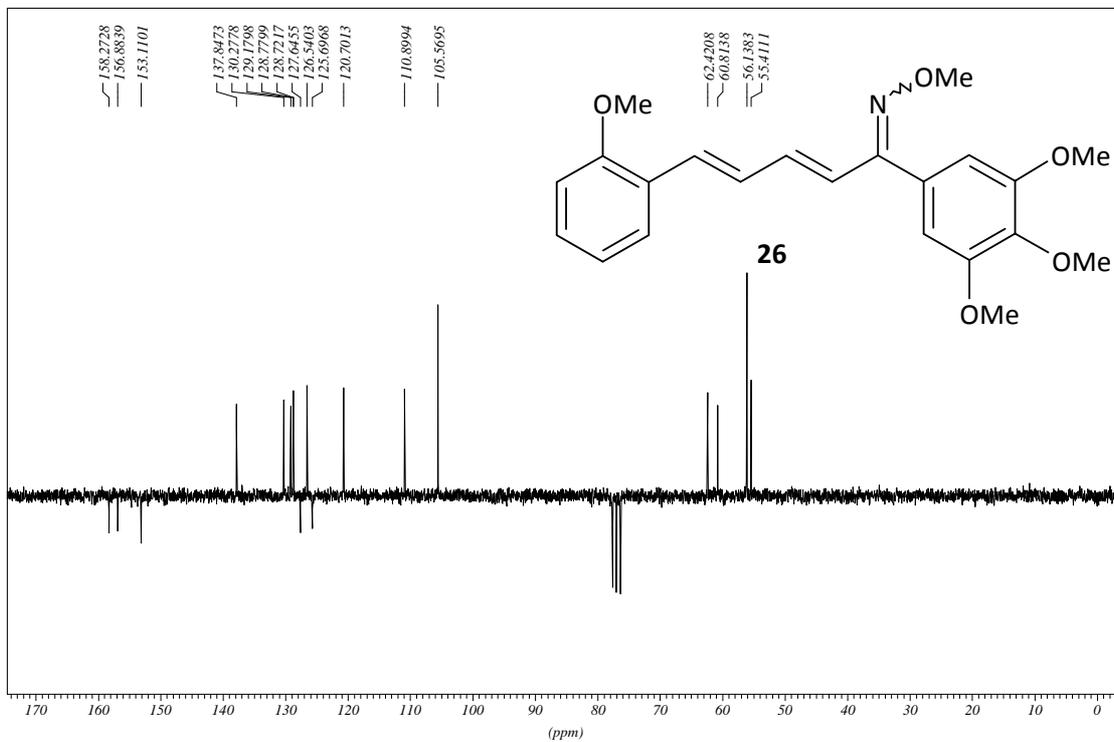
Leo, 195°C



Spectrum

Line#:1 R.Time:9.367(Scan#:1101)
MassPeaks:214 BasePeak:340.10(158433)
RawMode:Single 9.367(1101)
BG Mode:None



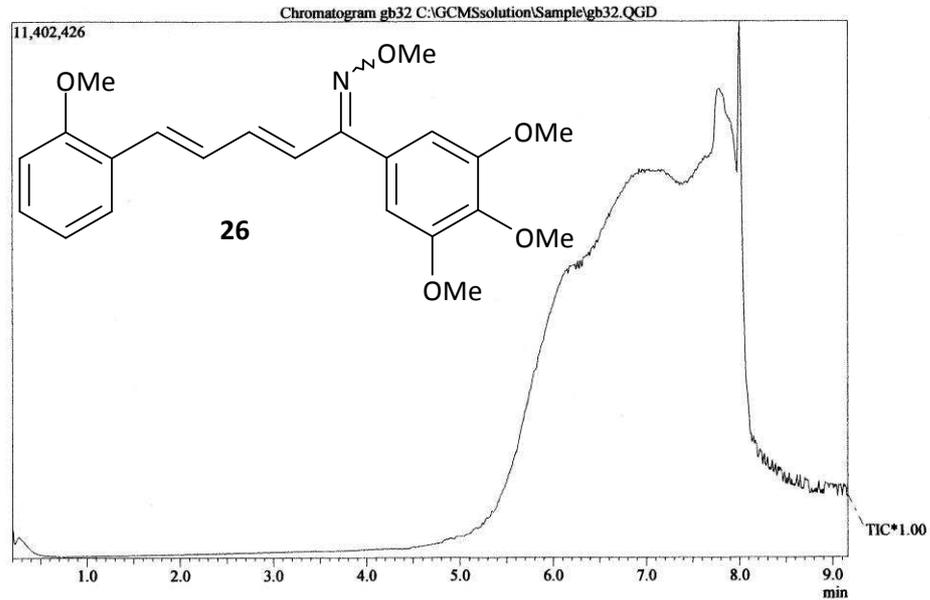
¹H-NMR, CDCl₃, Verbindung 26GB32 nach Umkrist. aus EtOH PROTON CDCl₃ opt/xwinnmr brunhofer 36¹³C-NMR, CDCl₃, Verbindung 26GB32 nach Umkrist. aus EtOH C13APT CDCl₃ opt/xwinnmr brunhofer 36

Massenspektrum Verbindung 26

3B32

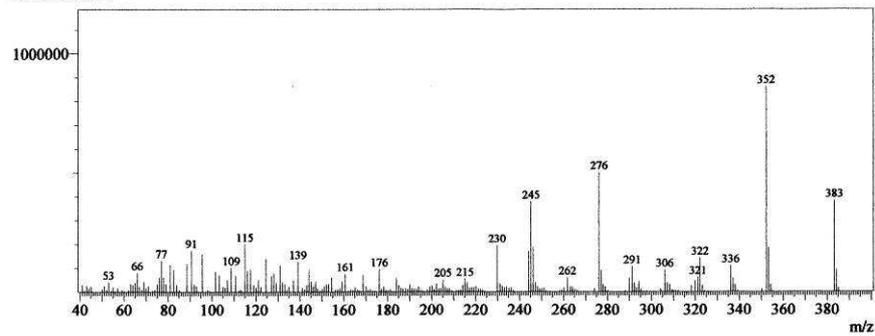
2.2. 2009

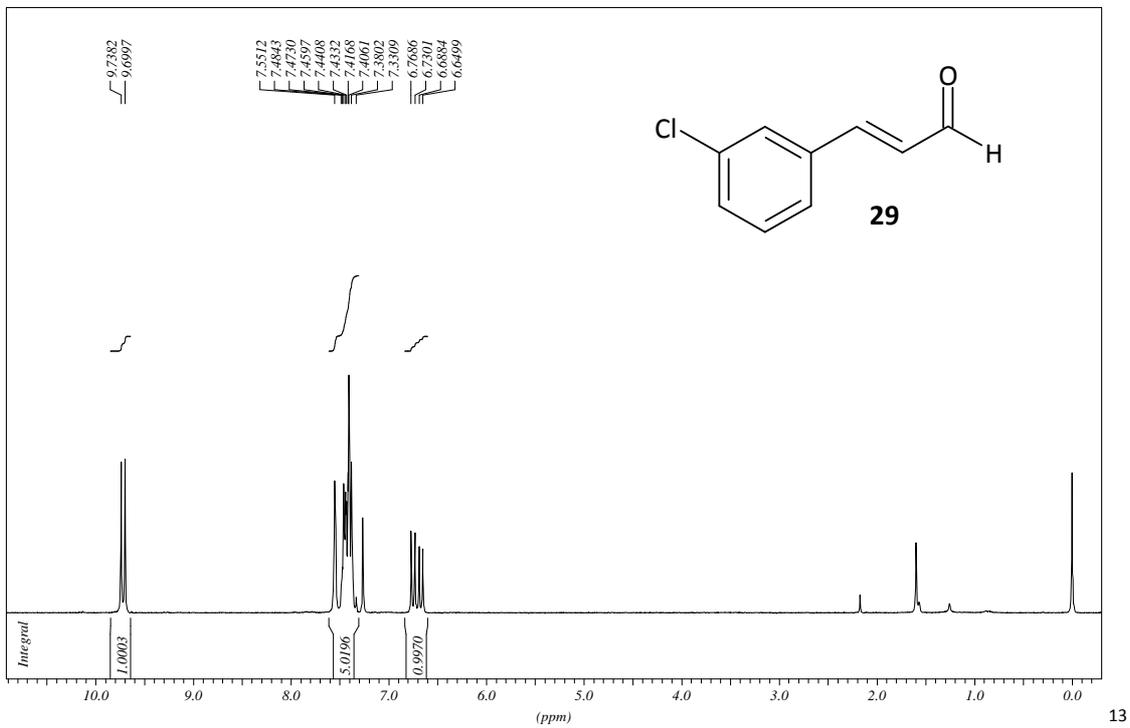
Leo, 180°C



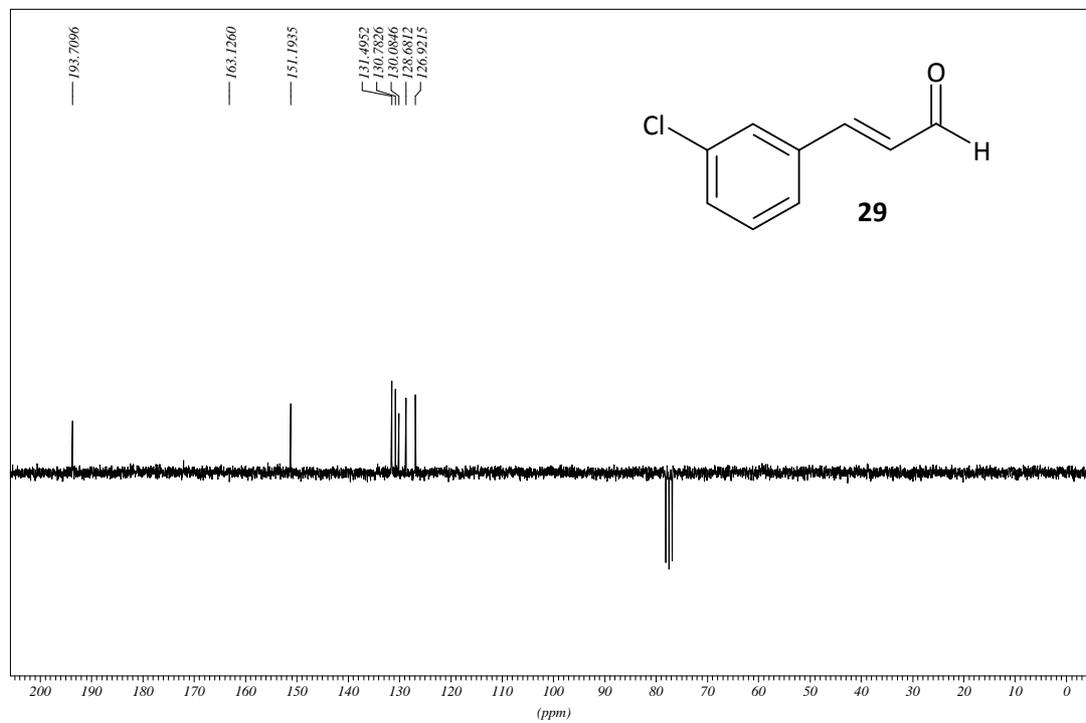
Spectrum

Line#:1 R.Time:7.800(Scan#:913)
MassPeaks:212 BasePeak:352.20(861249)
RawMode:Single 7.800(913)
BG Mode:None



$^1\text{H-NMR}$, CDCl_3 , Verbindung **29**3-Chlorzimaldehyd PROTON CDCl_3 opt/xwimmr brunhofer 25

13

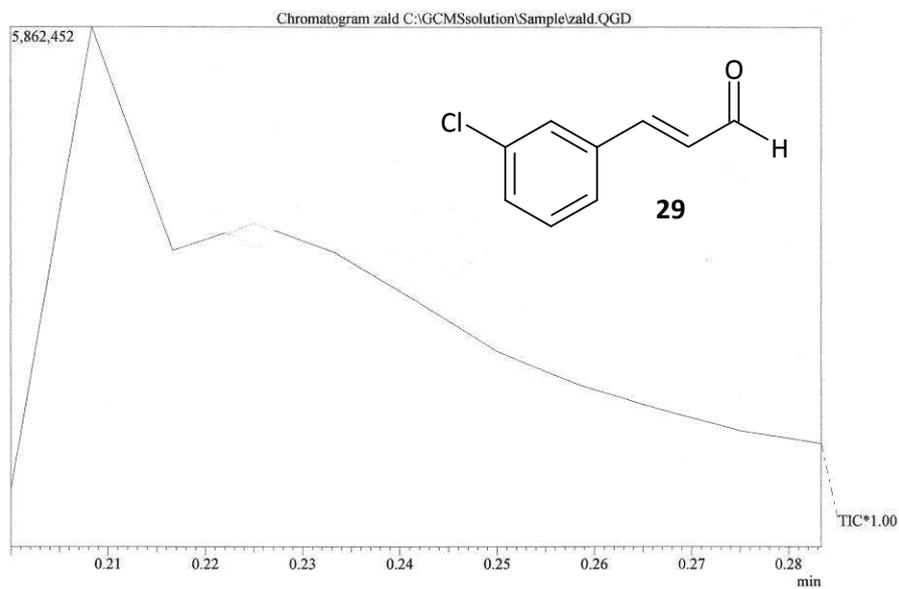
 $^{13}\text{C-NMR}$, CDCl_3 , Verbindung **29**3-Chlorzimaldehyd $^{13}\text{C-NMR}$ CDCl_3 opt/xwimmr brunhofer 25

Massenspektrum Verbindung **29**

ZALD

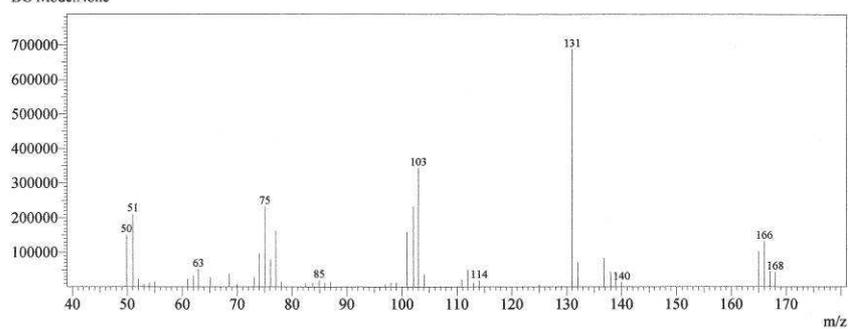
11.12. 2006

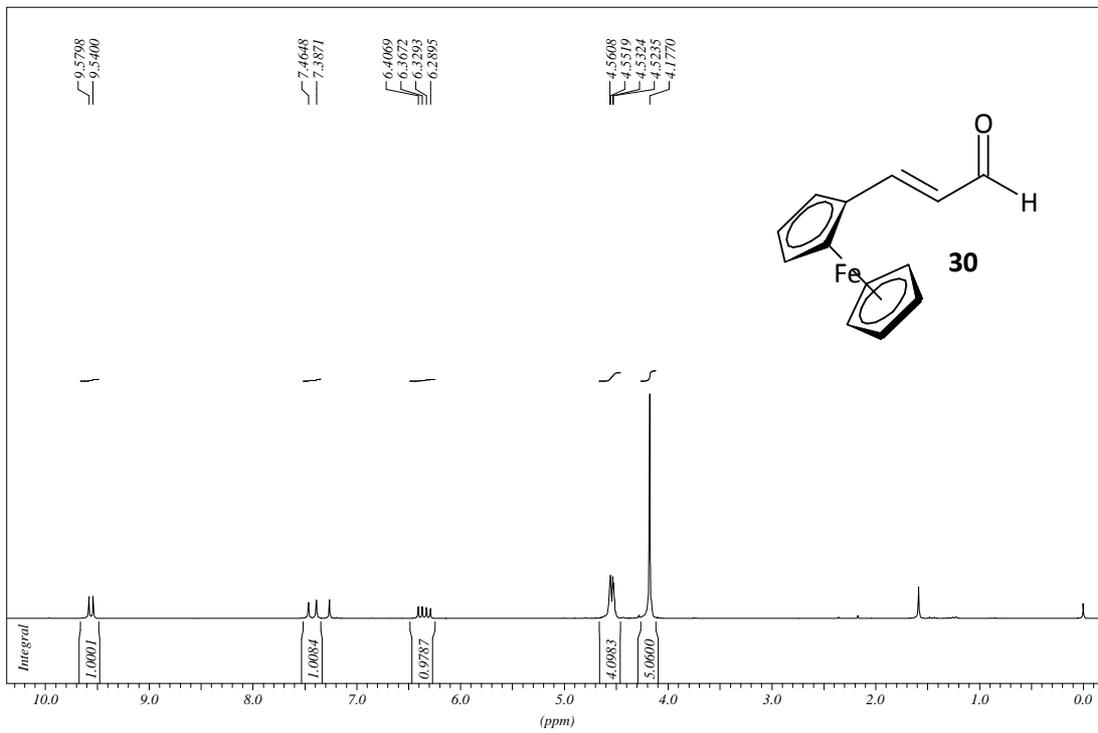
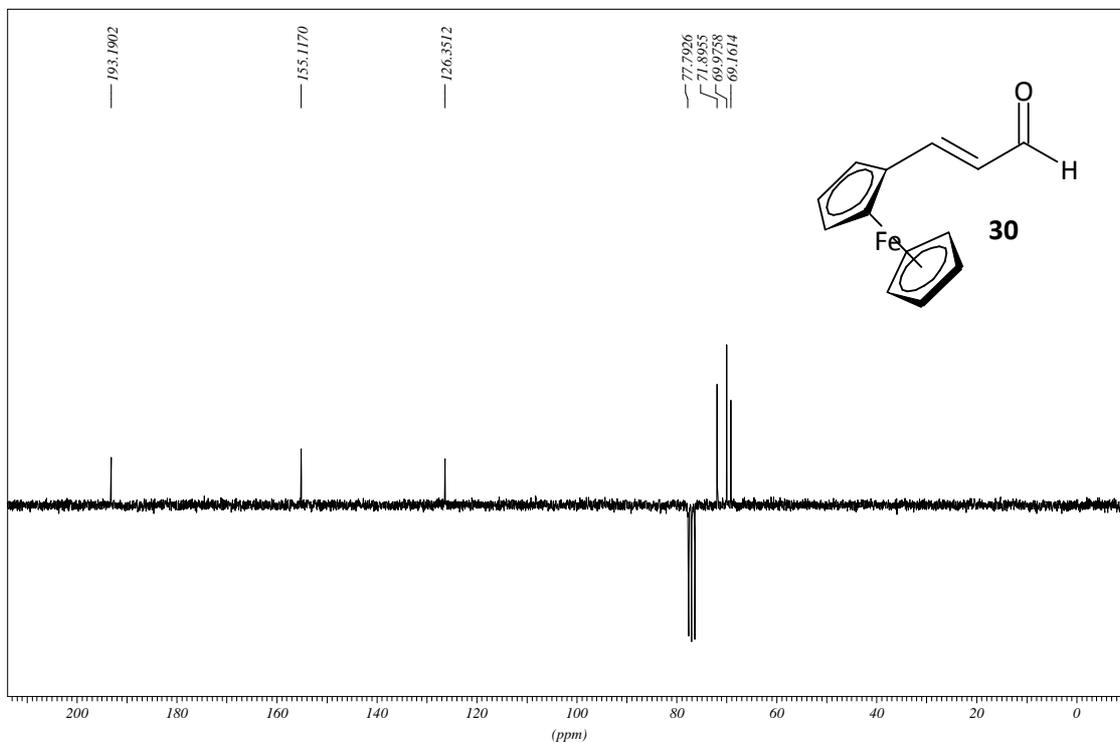
Leo, 30°C

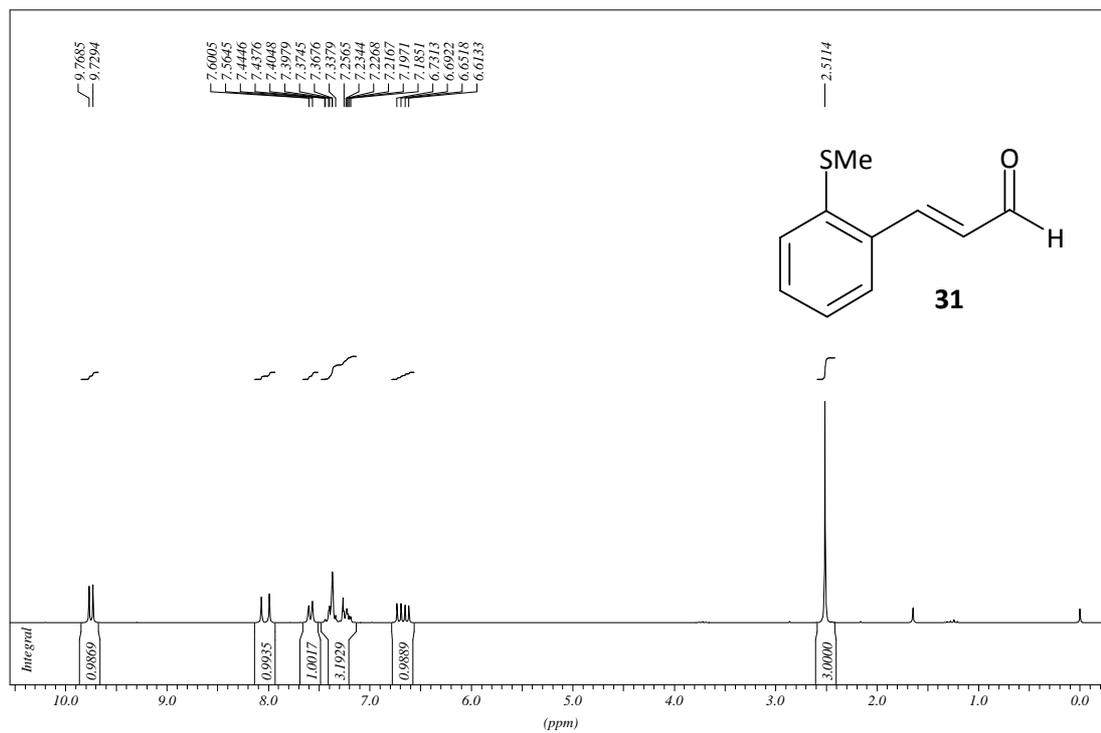
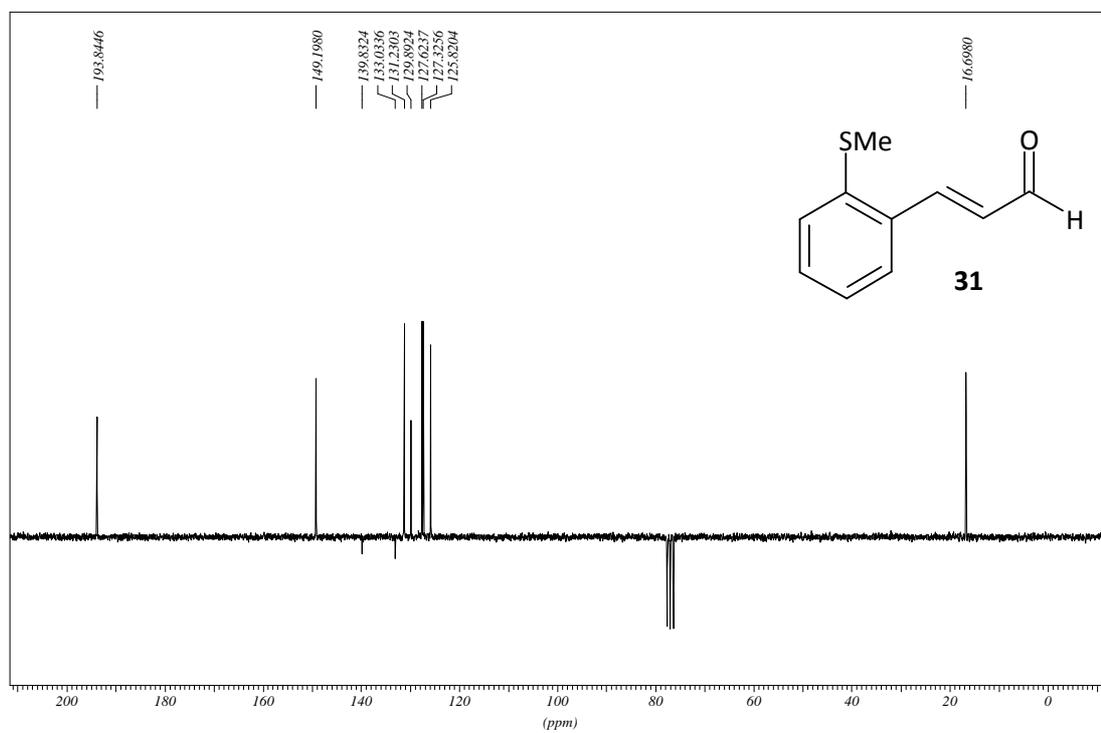


Spectrum

Line#:1 R.Time:0.225(Scan#:4)
MassPeaks:45 BasePeak:131.00(689176)
RawMode:Single 0.225(4)
BG Mode:None



$^1\text{H-NMR}$, CDCl_3 , Verbindung **30**Ferrocenzimtaldehyd PROTON CDCl_3 opt/xwinnmr brunhofer 40 $^{13}\text{C-NMR}$, CDCl_3 , Verbindung **30**Ferrocenzimtaldehyd C13APT CDCl_3 opt/xwinnmr brunhofer 42

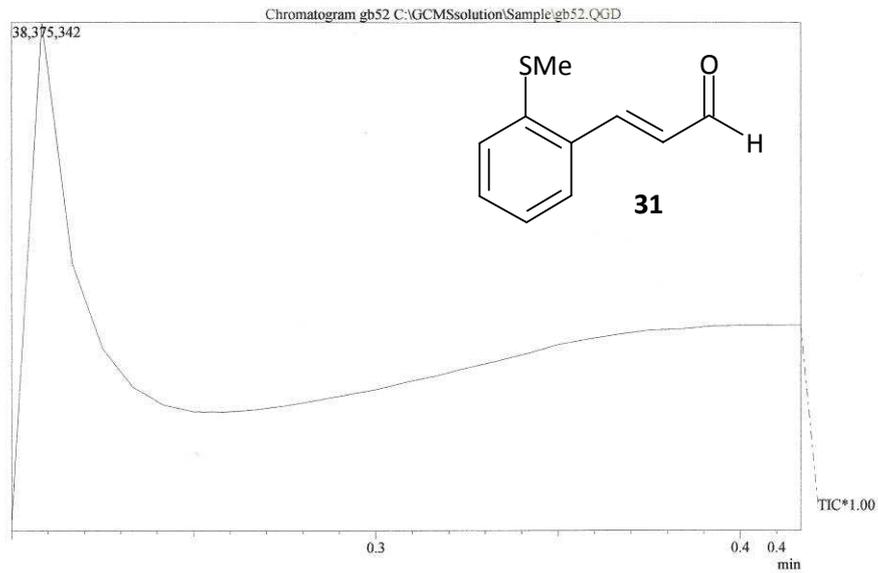
¹H-NMR, CDCl₃, Verbindung **31**GB52 umkrist. PROTON CDCl₃ opt/xwinnmr brunhofer 7¹³C-NMR, CDCl₃, Verbindung **31**GB52 Langzeit C13APT CDCl₃ opt/xwinnmr brunhofer 16

Massenspektrum Verbindung **31**

GB52

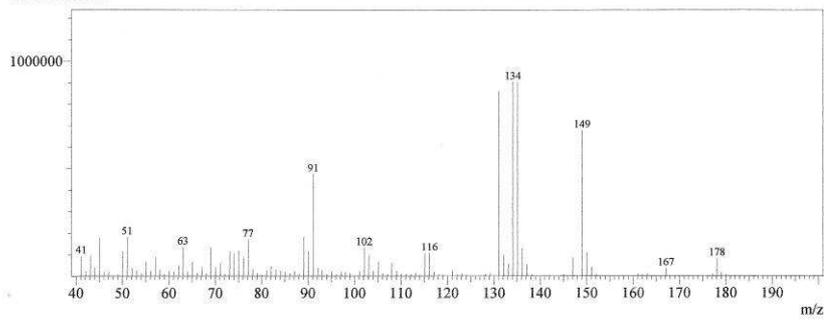
14.7. 2008

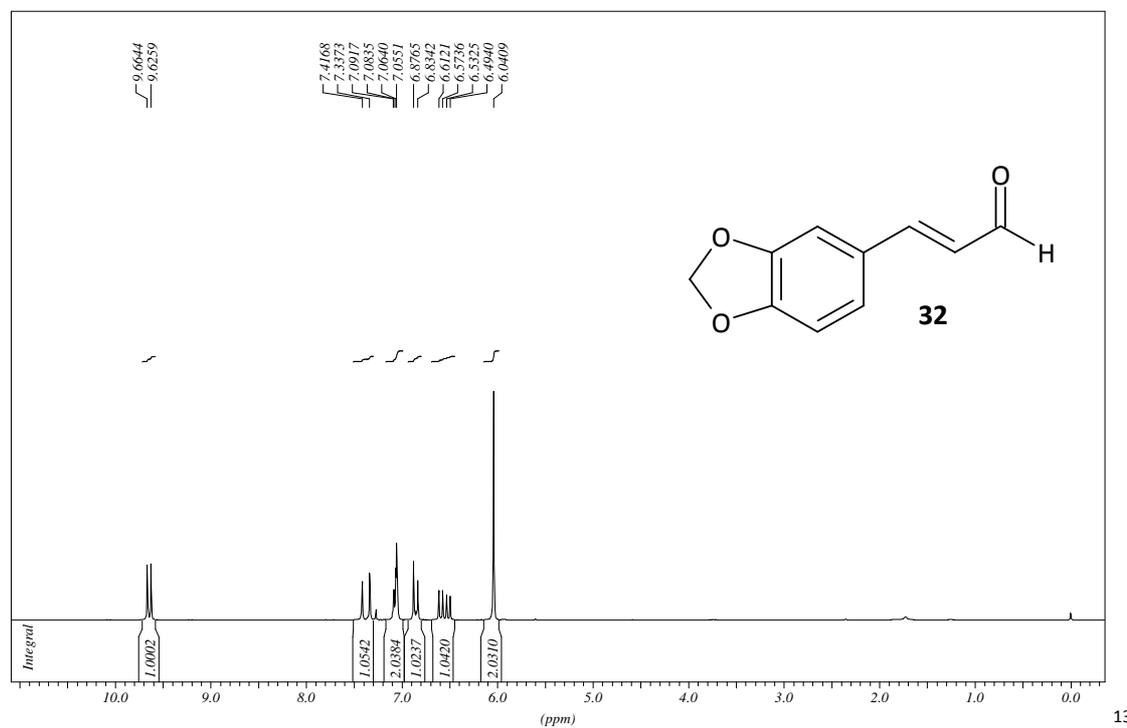
Leo, 30°C



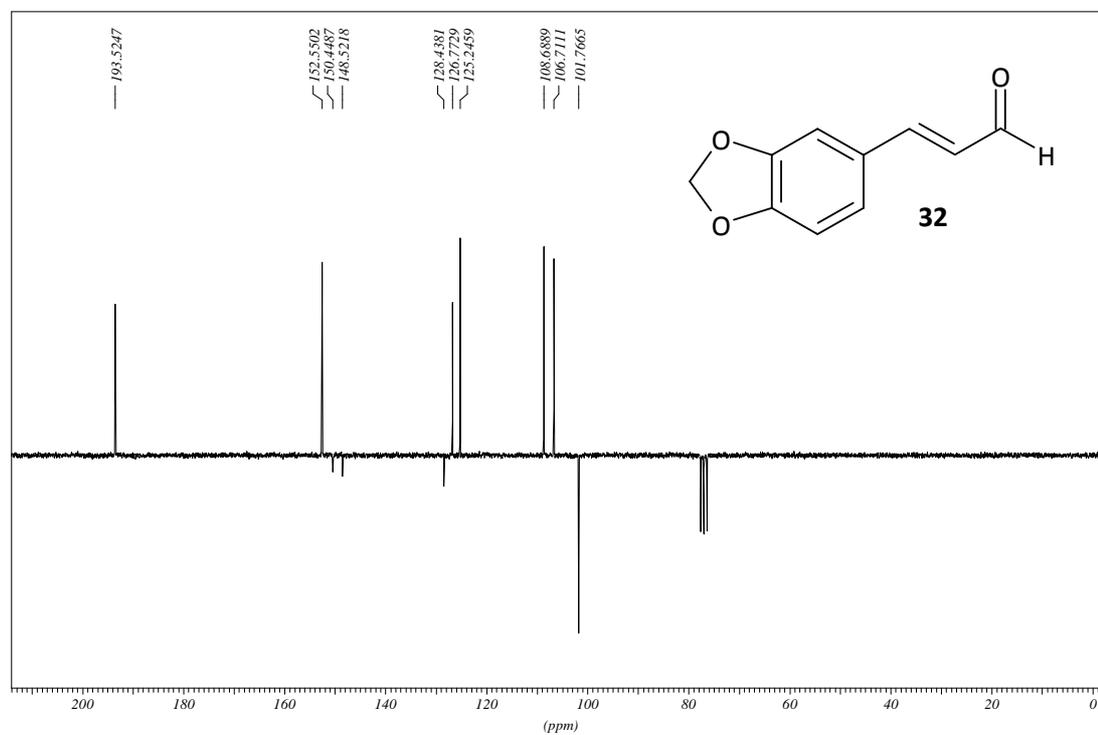
Spectrum

Line#:1 R.Time:0.258(Scan#:8)
MassPeaks:105 BasePeak:134.10(904948)
RawMode:Single 0.258(8)
BG Mode:None



¹H-NMR, CDCl₃, Verbindung **32**GB58 nach SC PROTON CDCl₃ opt/xwinmr brunhofer 21

13

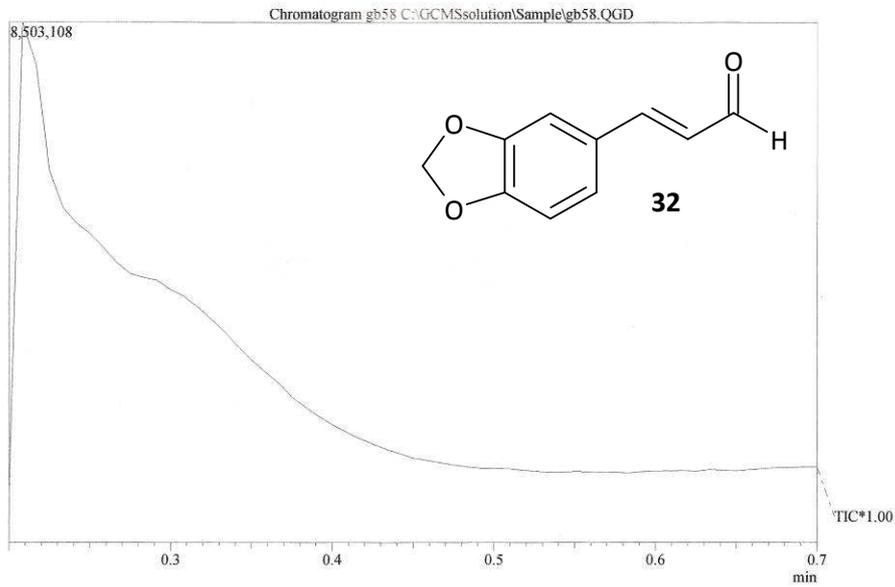
¹³C-NMR, CDCl₃, Verbindung **32**GB58 nach SC C13APT CDCl₃ opt/xwinmr brunhofer 44 3.10.08

Massenspektrum der Verbindung **32**

GB58

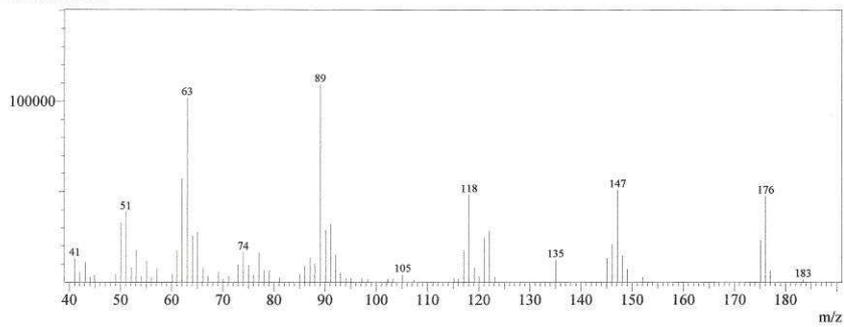
13.10. 2008

Leo, 35°C



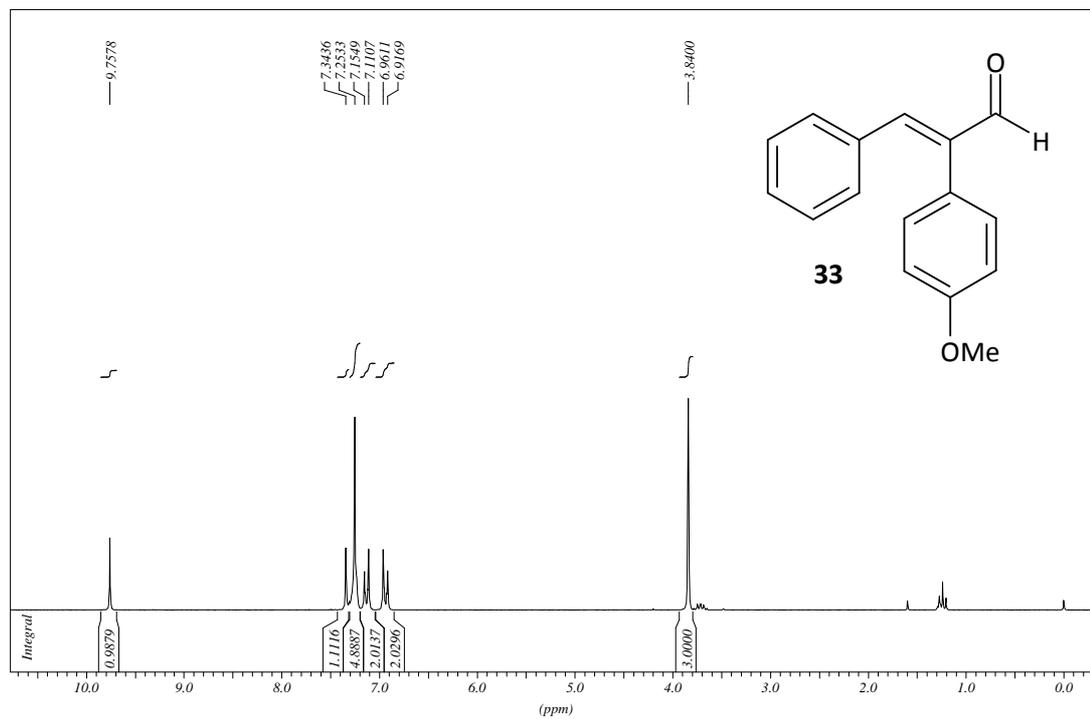
Spectrum

Line#:1 R.Time:0.517(Scan#:39)
MassPeaks:70 BasePeak:89.05(109337)
RawMode:Single 0.517(39)
BG Mode:None

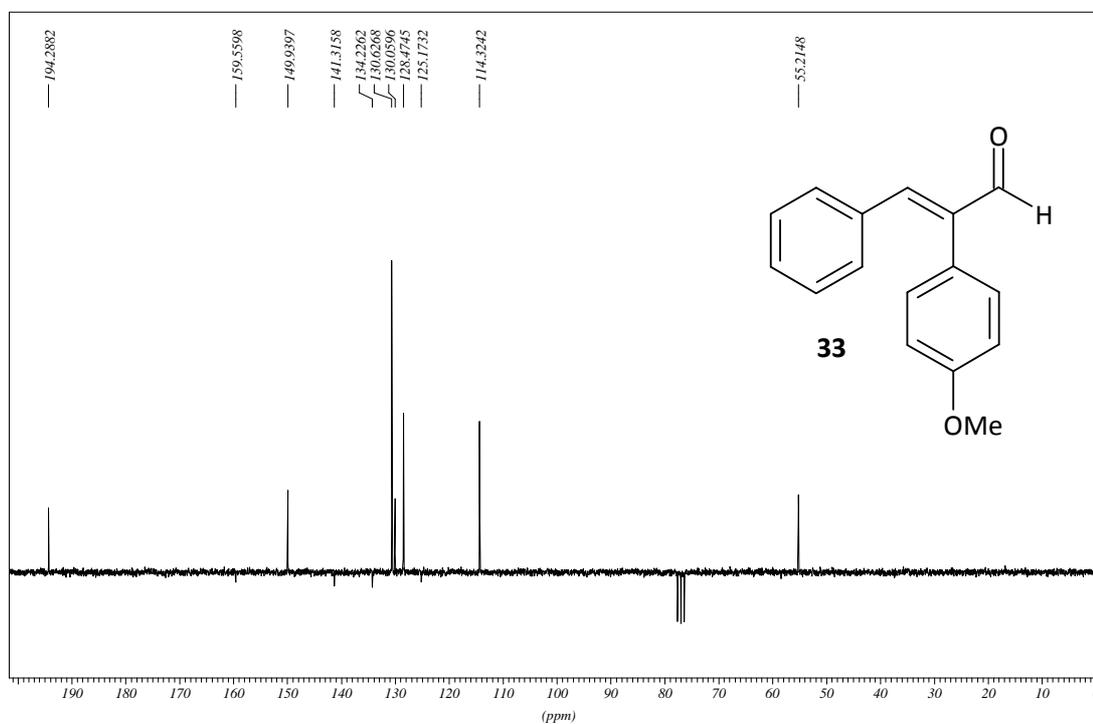


¹H-NMR, CDCl₃, Verbindung 33

GB14b1 aus ML (EtOH) PROTON CDCl3 opt/xwinnmr brunhofer 5

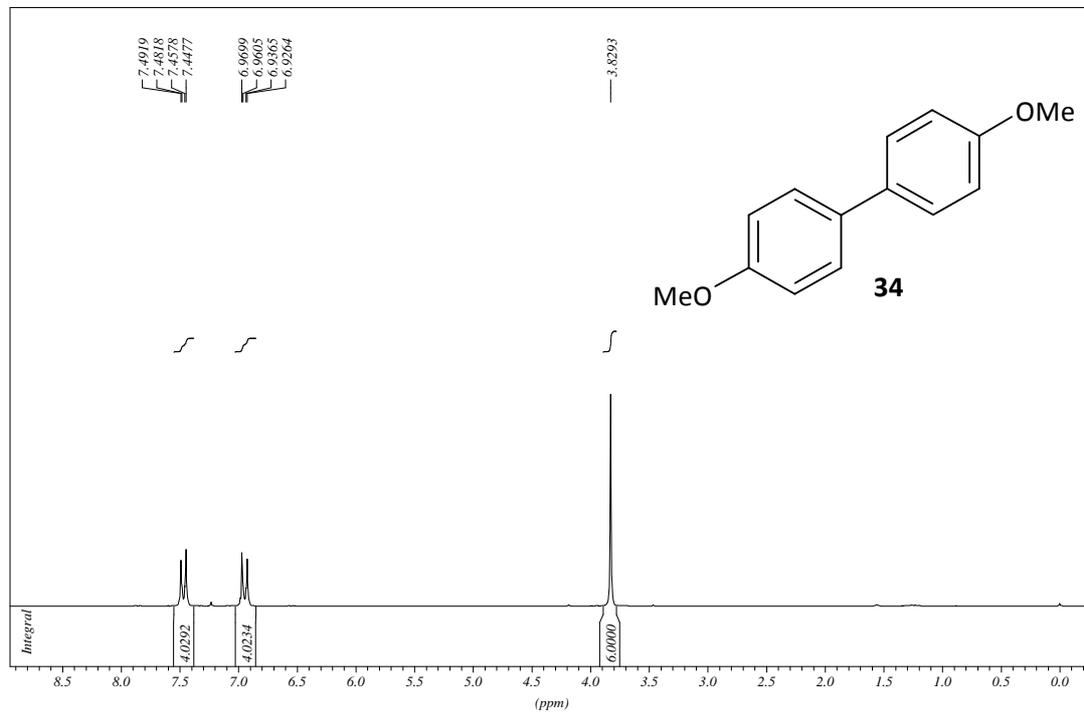
¹³C-NMR, CDCl₃, Verbindung 33

GB14b1 aus ML (EtOH) C13APT CDCl3 opt/xwinnmr brunhofer 5

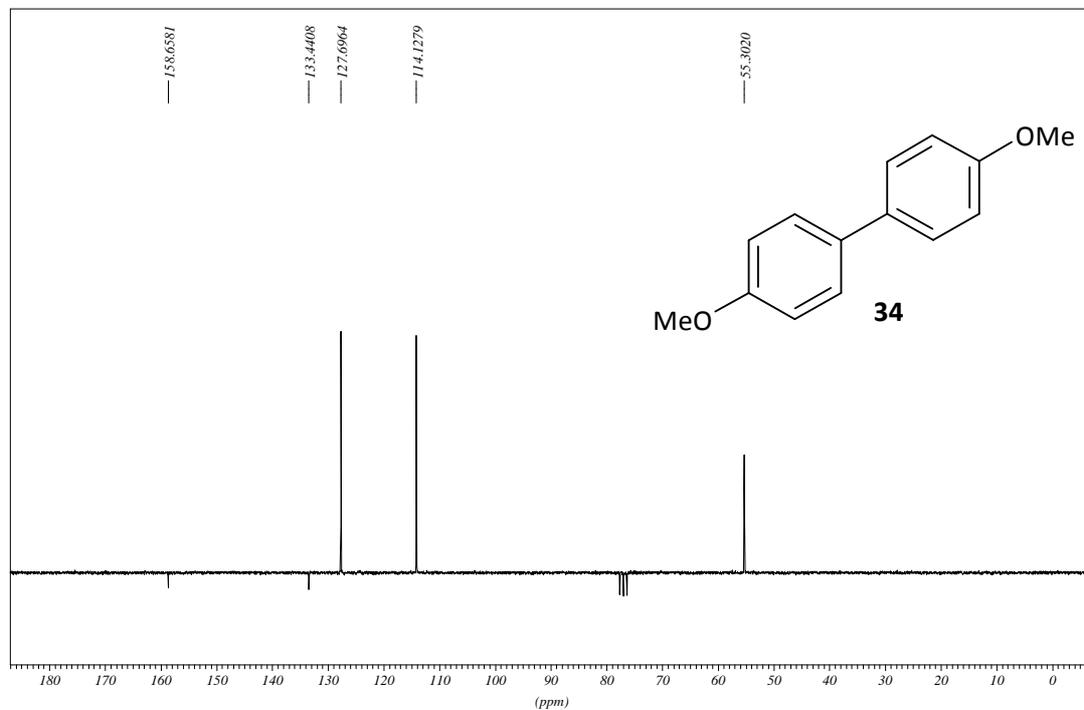


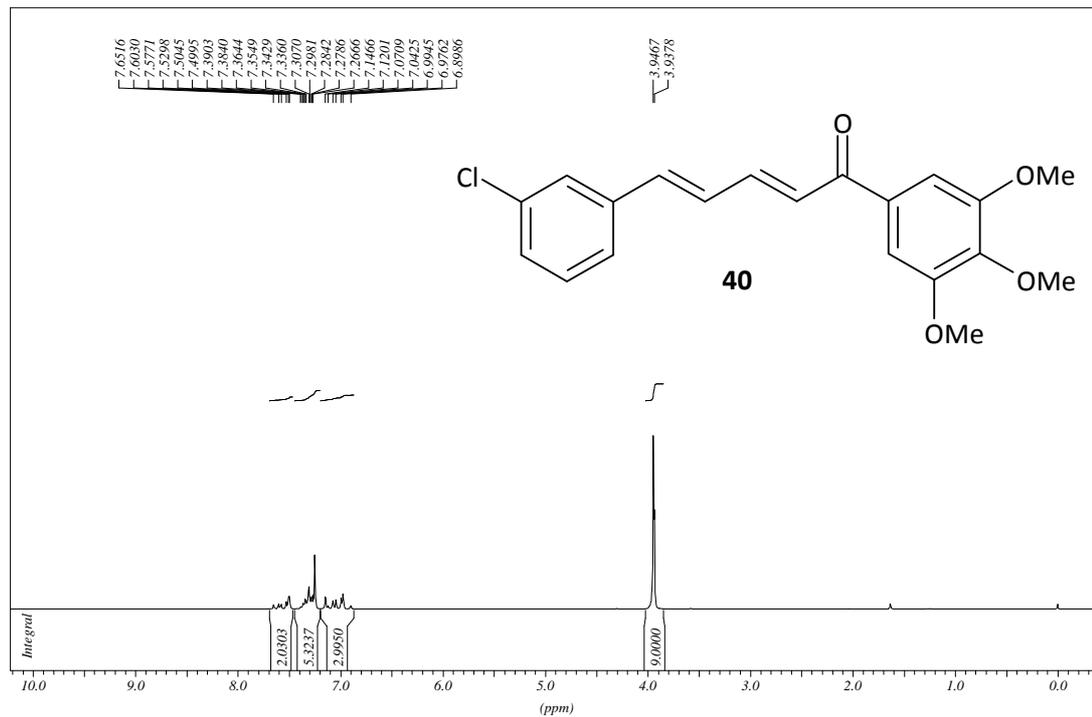
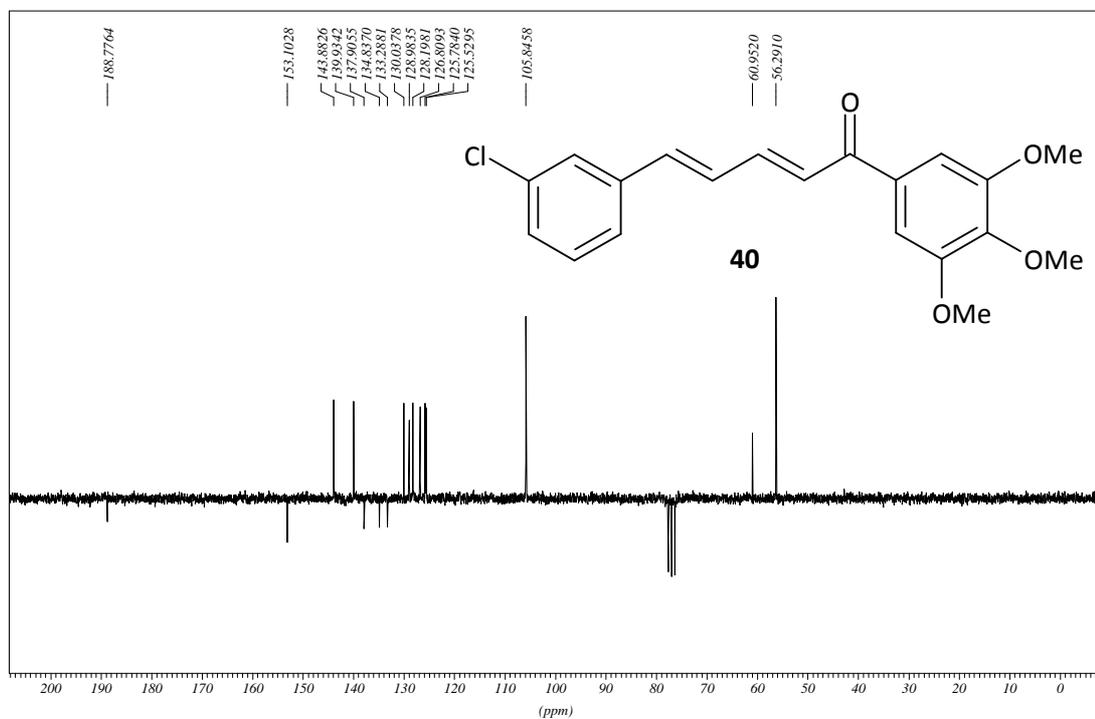
$^1\text{H-NMR}$, CDCl_3 , Verbindung **34**

GB14b unkristallisiert in EtOH PROTON CDCl3 opt/xwinmr brunhofer 5

 $^{13}\text{C-NMR}$, CDCl_3 , Verbindung **34**

GB14b unkristallisiert in EtOH C13APT CDCl3 opt/xwinmr brunhofer 5



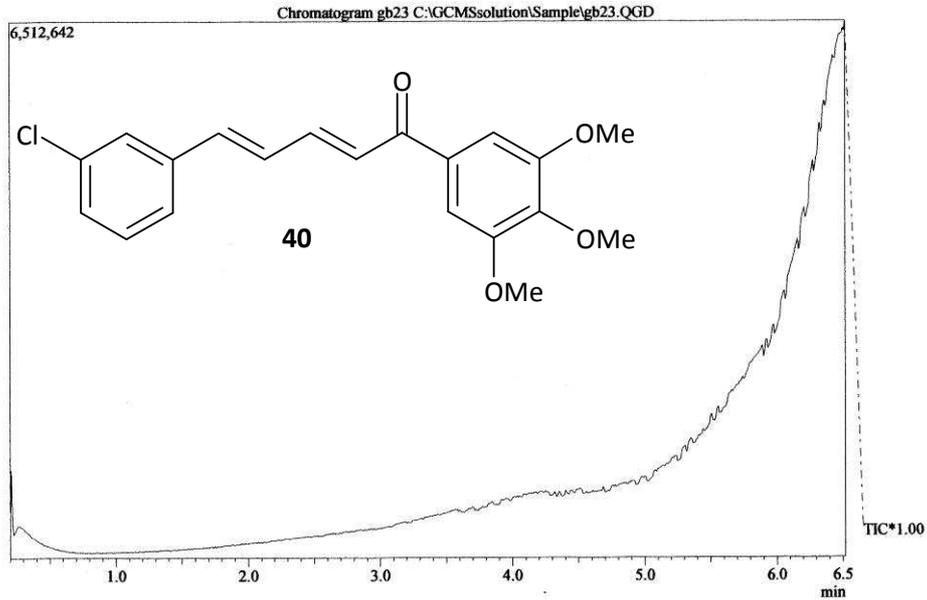
¹H-NMR, CDCl₃, Verbindung 40GB23 nach SC und Umkrist. aus EtOH PROTON CDCl₃ opt/xwinnmr brunhofer 51¹³C-NMR, CDCl₃, Verbindung 40GB23 nach SC und Umkrist. aus EtOH C13APT CDCl₃ opt/xwinnmr brunhofer 51

Massenspektrum Verbindung 40

3B23

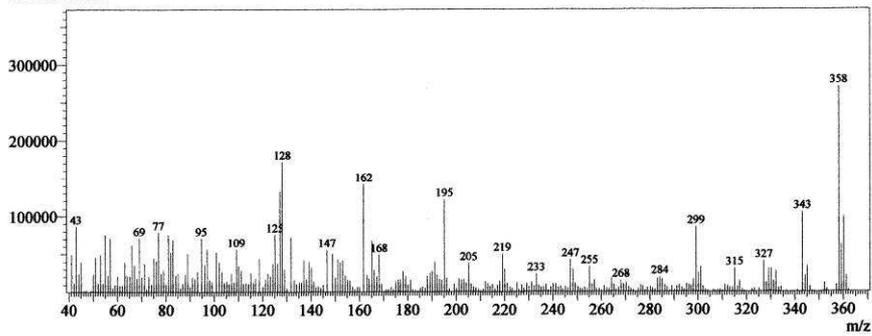
2.2. 2009

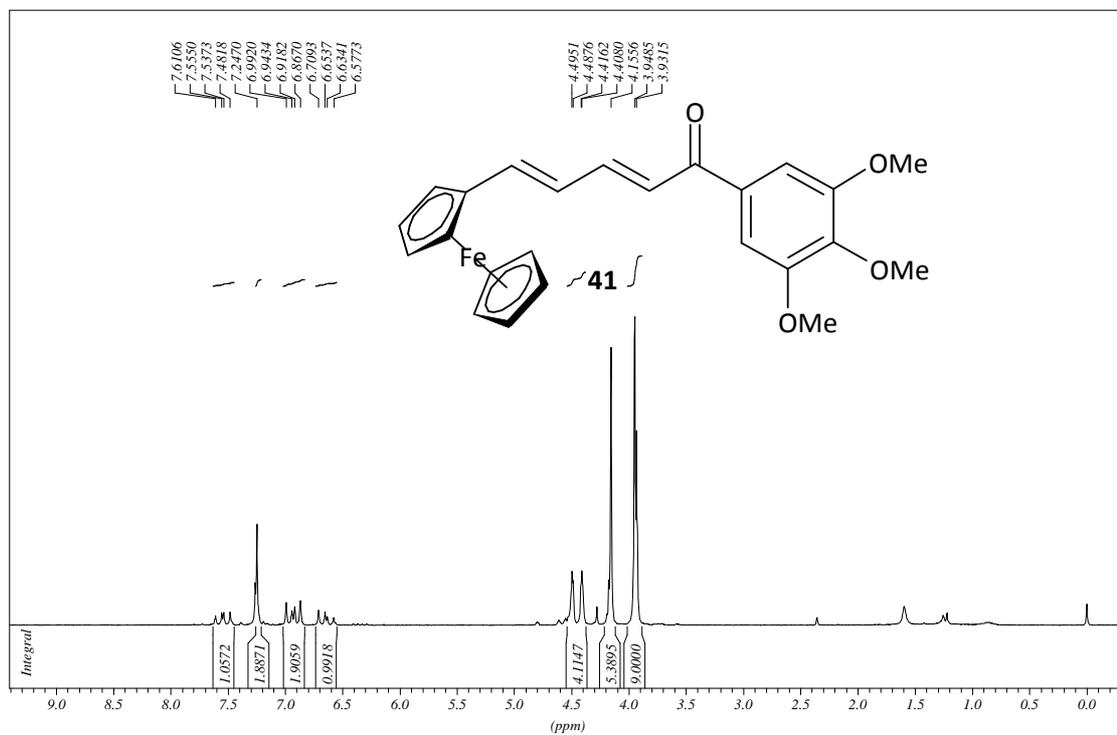
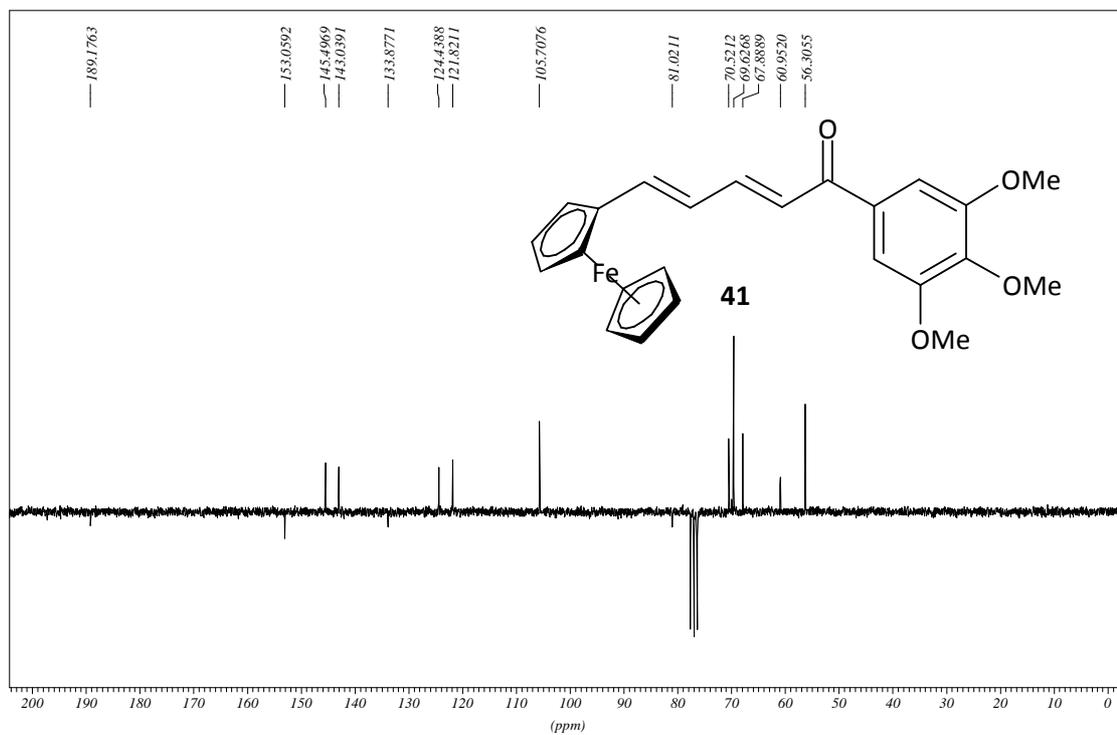
Leo, 135°C



Spectrum

Line#:1 R.Time:6.500(Scan#:757)
MassPeaks:294 BasePeak:358.20(270717)
RawMode:Single 6.500(757)
BG Mode:None



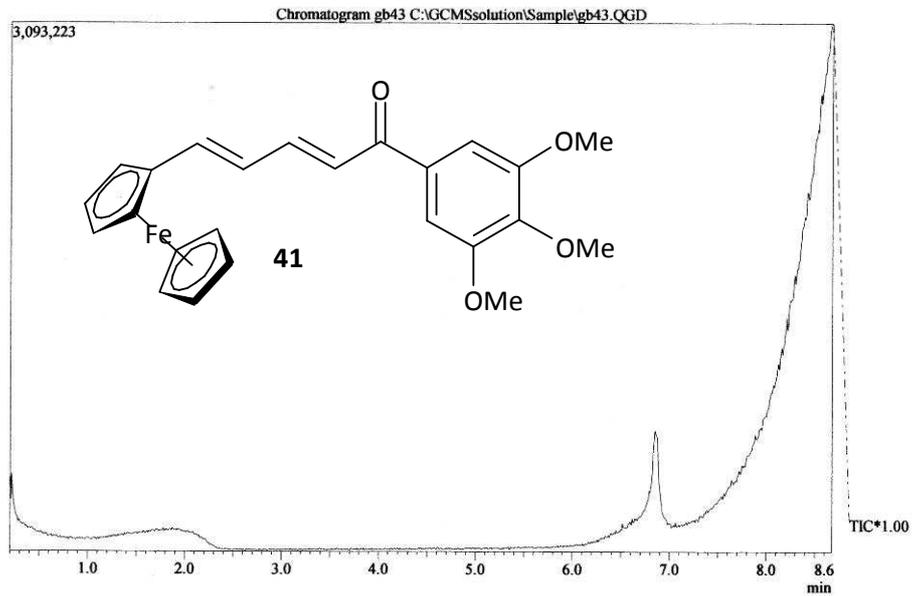
¹H-NMR, CDCl₃, Verbindung **41**GB43 nach SC PROTON CDCl₃ opt/zwinmr brunhofer 33¹³C-NMR, CDCl₃, Verbindung **41**GB43 nach SC C13APT CDCl₃ opt/zwinmr brunhofer 33

Massenspektrum Verbindung **41**

GB43

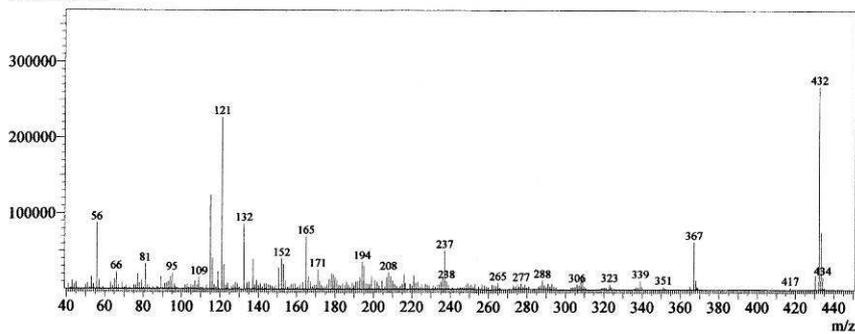
13.3. 2008

Leo, 180°C



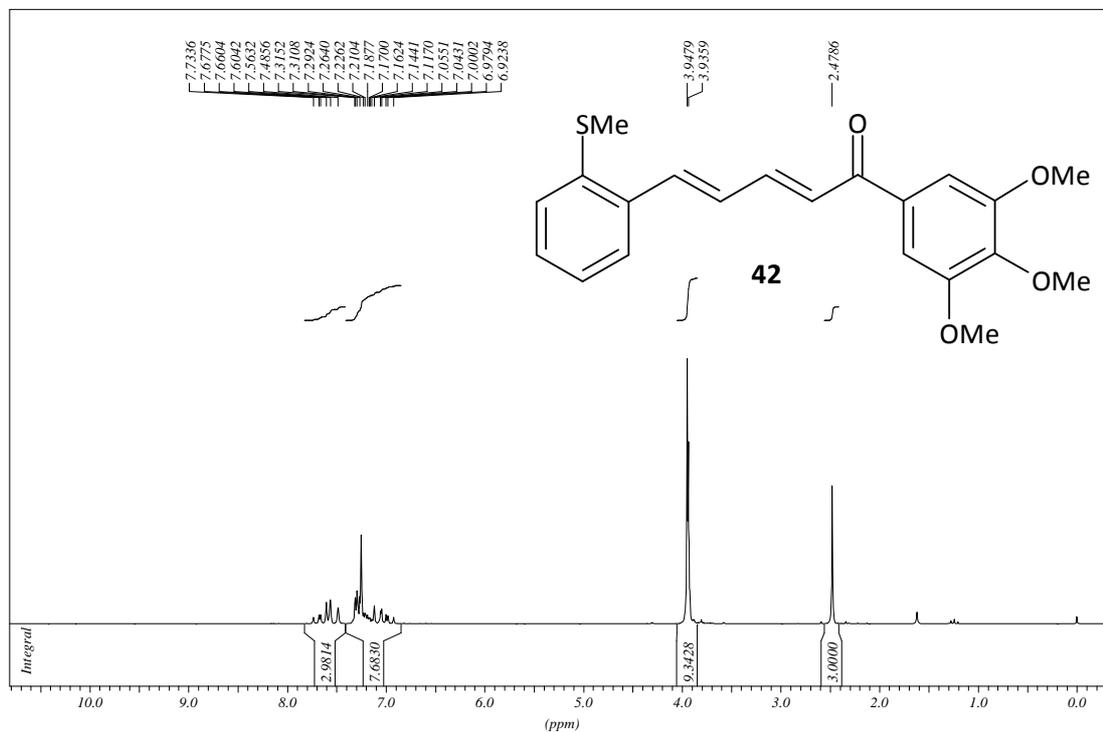
Spectrum

Line#:1 R.Time:8.658(Scan#:1016)
MassPeaks:241 BasePeak:432.20(268686)
RawMode:Single 8.658(1016)
BG Mode:None

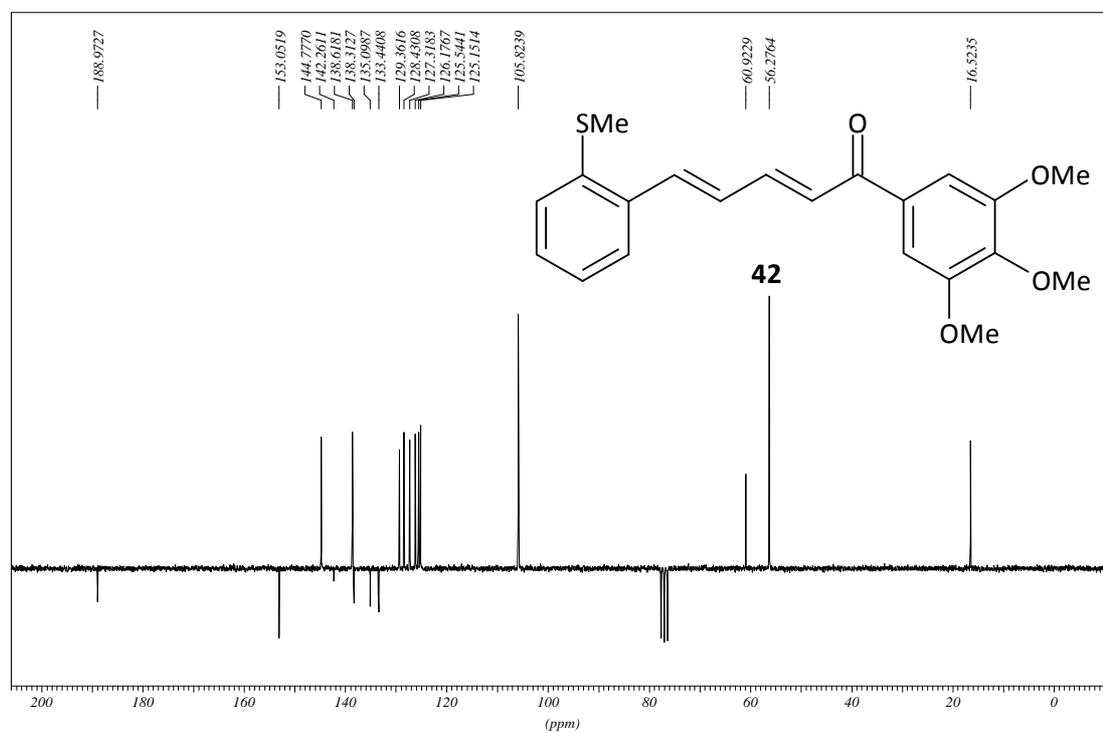


¹H-NMR, CDCl₃, Verbindung 42

GB55 PROTON CDC13 opt/xwinnmr brunhofer 33

¹³C-NMR, CDCl₃, Verbindung 42

GB55 umkrist. C13APT CDC13 opt/xwinnmr brunhofer 21

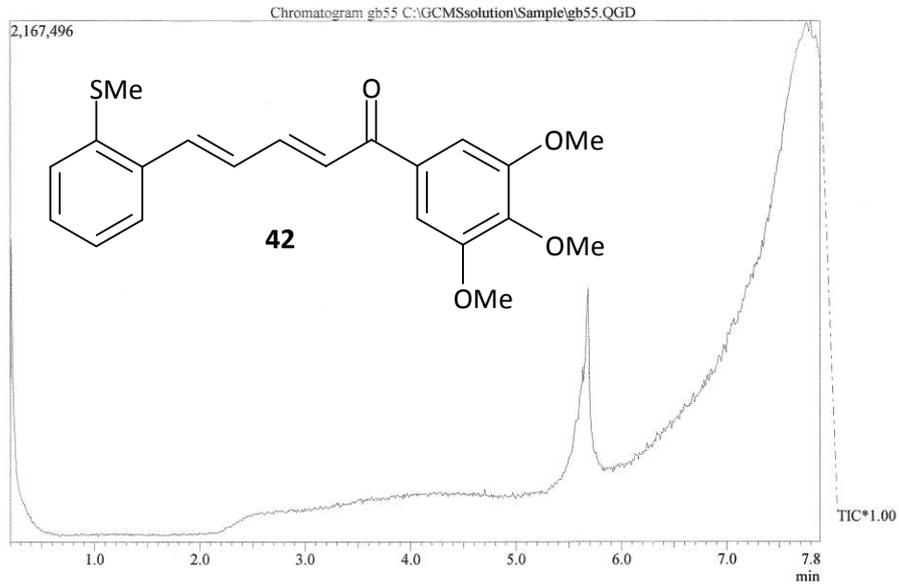


Massenspektrum Verbindung **42**

GB55

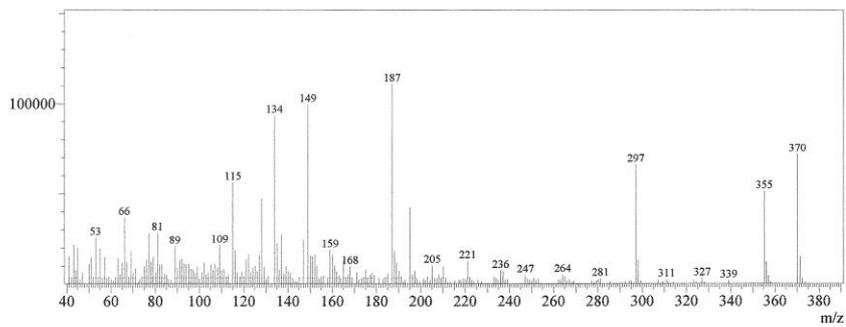
14.7. 2008

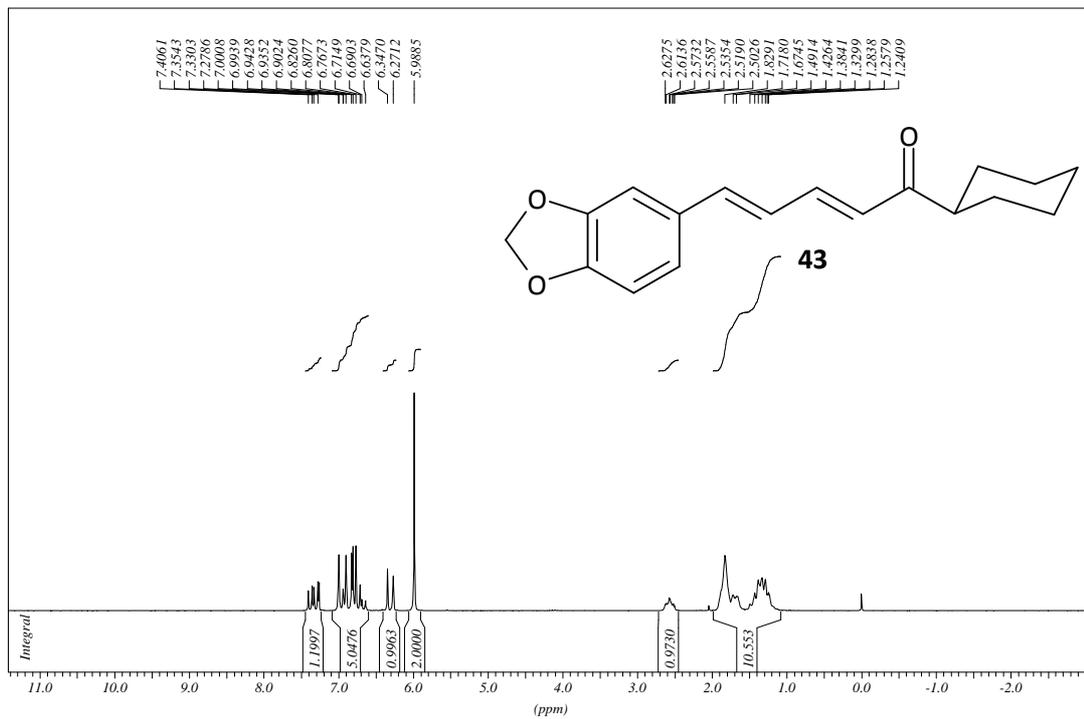
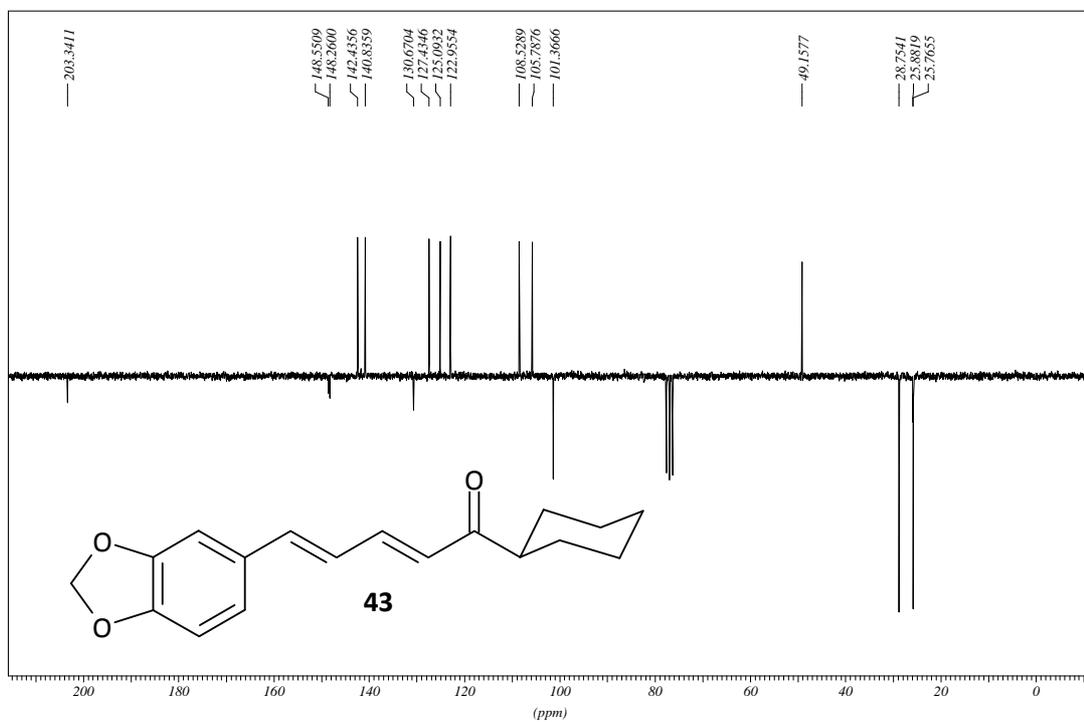
Leo, 165°C



Spectrum

Line#:1 R.Time:7.758(Scan#:908)
MassPeaks:221 BasePeak:187.00(111019)
RawMode:Single 7.758(908)
BG Mode:None



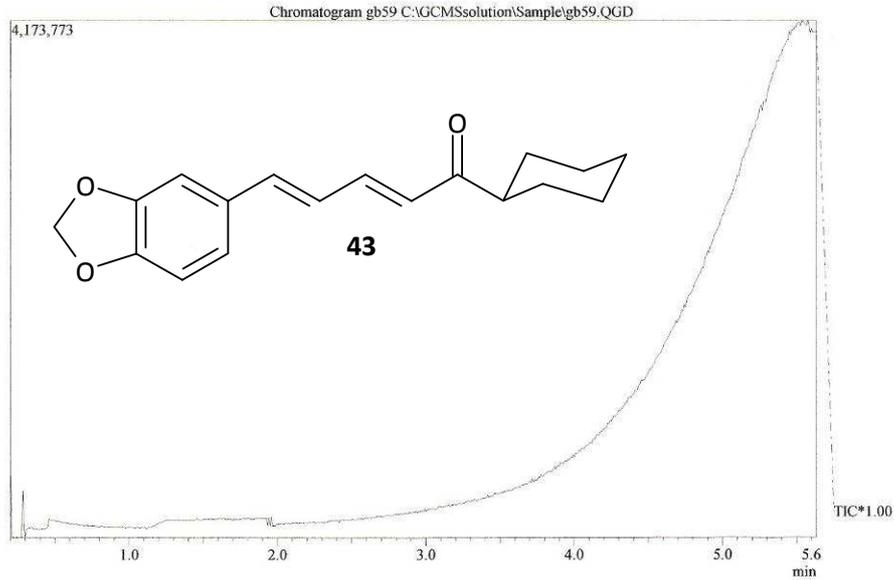
$^1\text{H-NMR}$, CDCl_3 , Verbindung **43**GB59 umkrist. in 80% EtOH PROTON CDCl_3 opt./swinnmr brunhofer 8 28.10.08 $^{13}\text{C-NMR}$, CDCl_3 , Verbindung **43**GB59 umkrist. in 80% EtOH ^{13}C APT CDCl_3 opt./swinnmr brunhofer 8 28.10.08

Massenspektrum Verbindung **43**

GB59

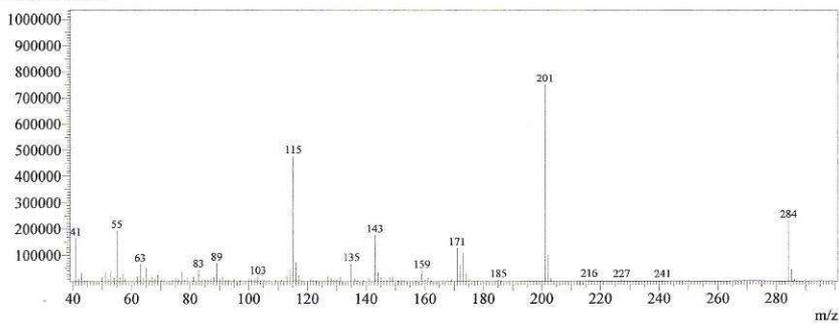
12.2. 2009

Leo, 115°C



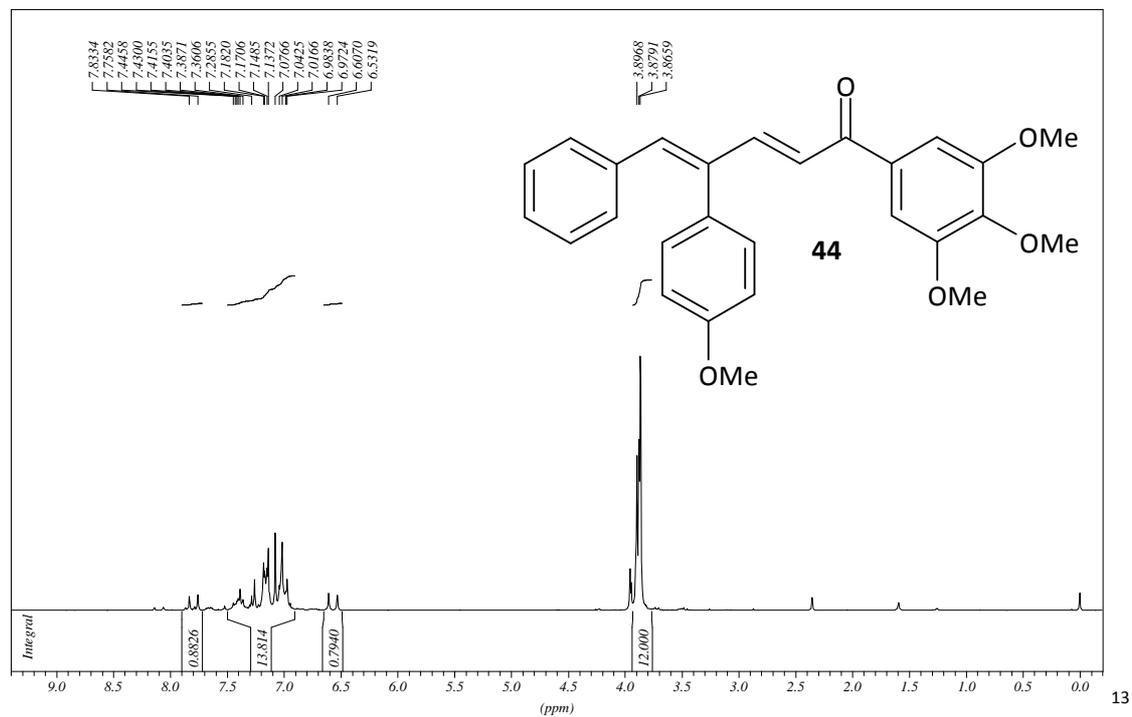
Spectrum

Line#:1 R.Time:5.508(Scan#:638)
MassPeaks:106 BasePeak:201.05(752410)
RawMode:Single 5.508(638)
BG Mode:None



$^1\text{H-NMR}$, CDCl_3 , Verbindung **44**

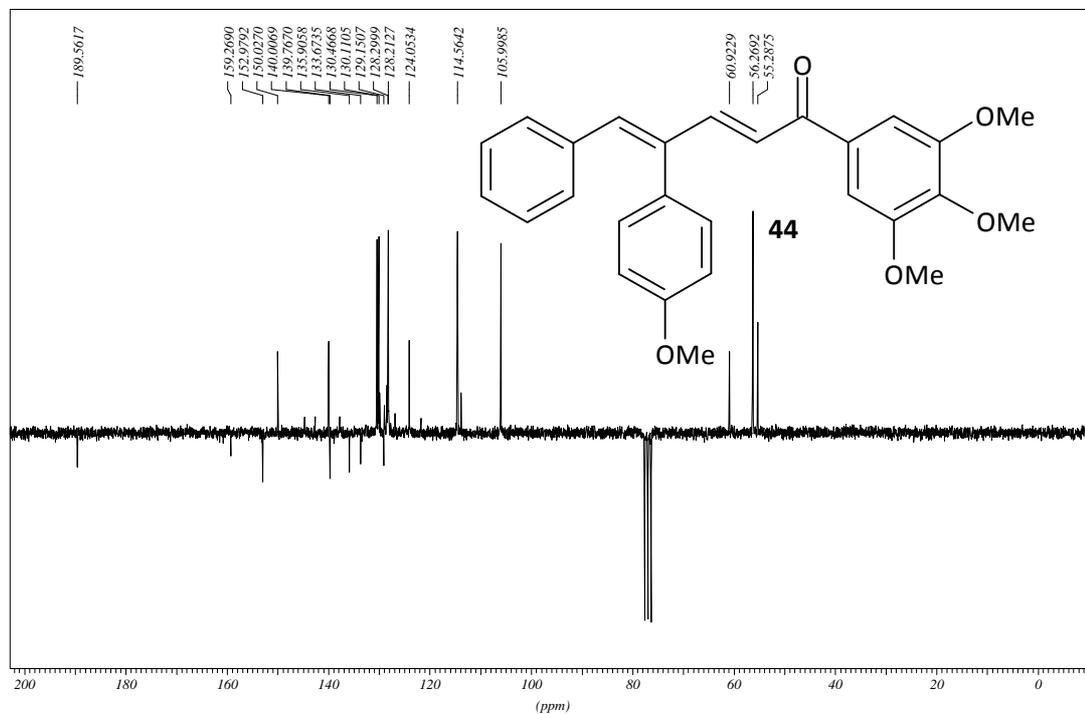
GB14 nach SC, Langzeitmessung PROTON CDCl3 opt/xwimmr brunhofer 11



13

 C-NMR , CDCl_3 , Verbindung **44**

GB14 nach SC, Langzeitmessung C13APT CDCl3 opt/xwimmr brunhofer 11

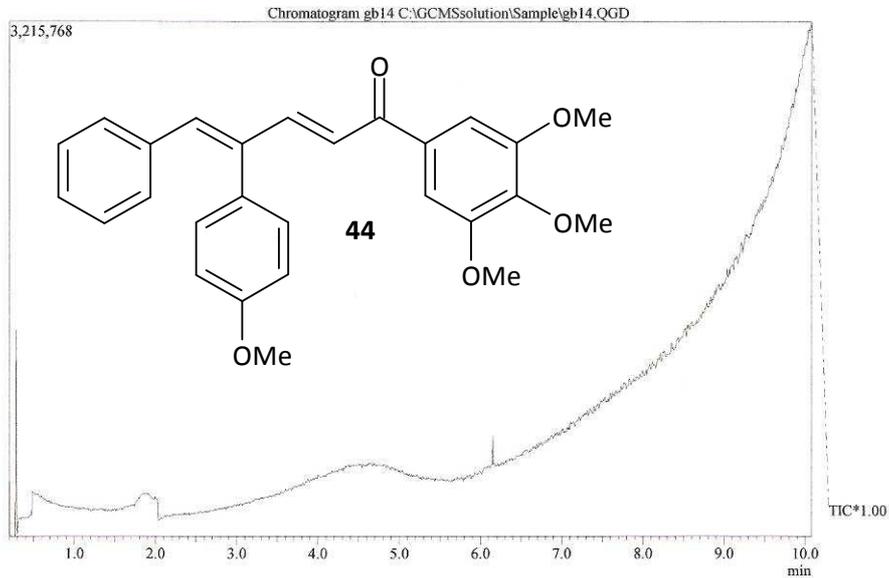


Massenspektrum Verbindung **44**

GB14

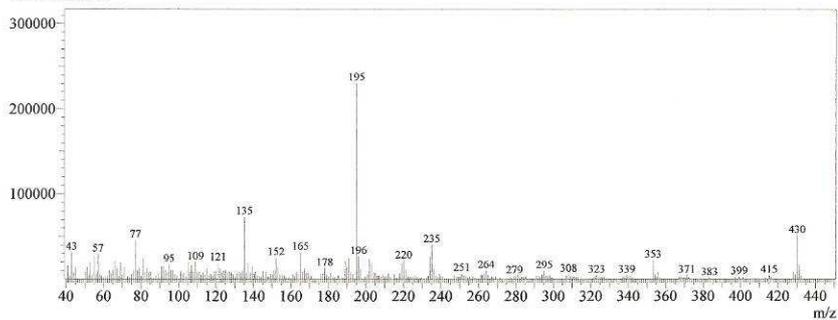
12.2. 2009

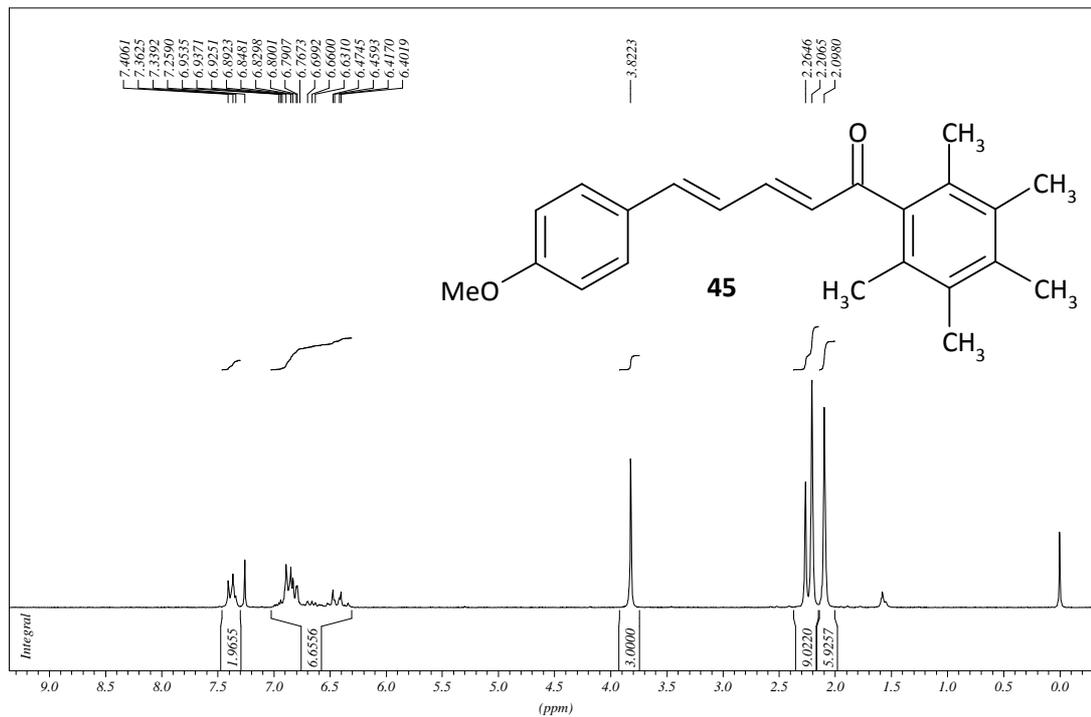
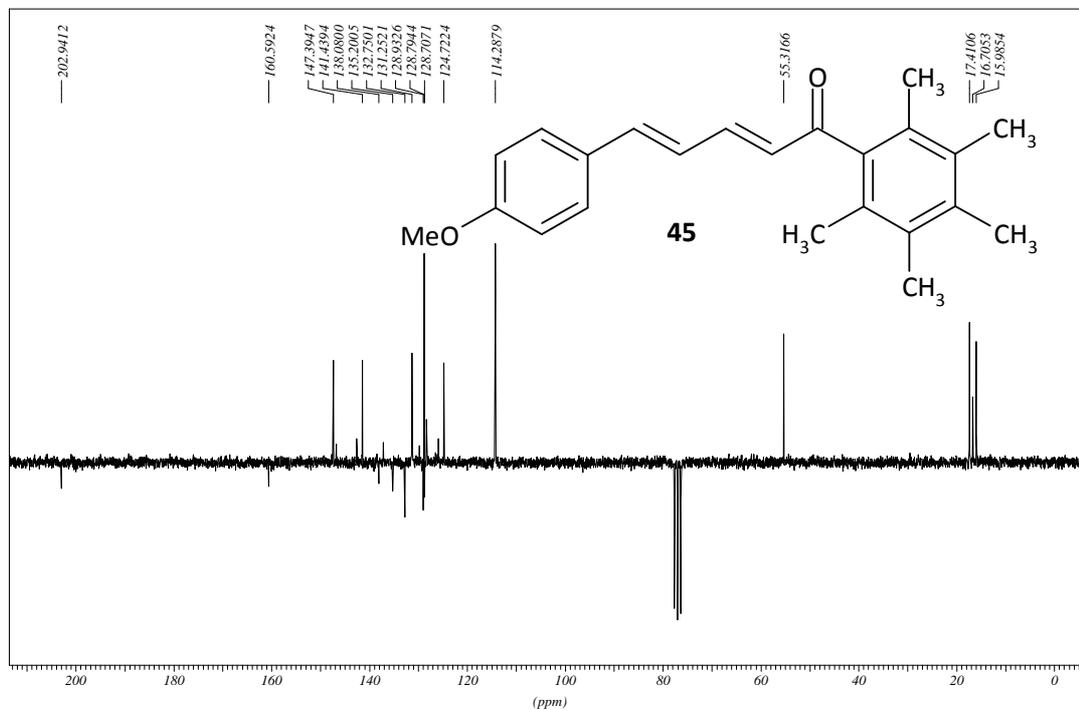
Leo, 205°C



Spectrum

Line#:1 R.Time:9.650(Scan#:1135)
MassPeaks:266 BasePeak:195.05(230419)
RawMode:Single 9.650(1135)
BG Mode:None



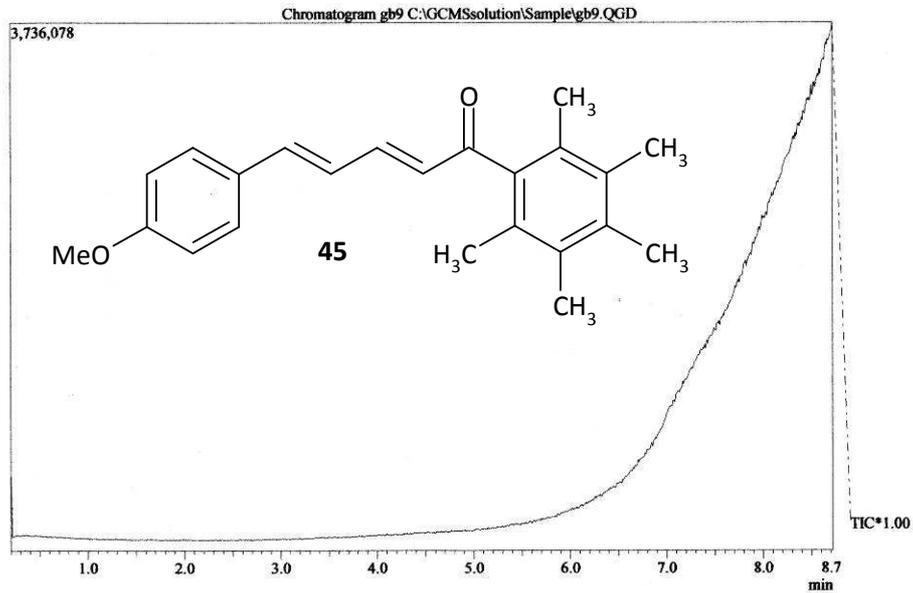
¹H-NMR, CDCl₃, Verbindung 45GB9 2.x umkrist. aus EtOH PROTON CDCl₃ opt/xwinnmr brunhofer 14¹³C-NMR, CDCl₃, Verbindung 45GB9 C13APT CDCl₃ opt/xwinnmr brunhofer 47

Massenspektrum Verbindung 45

GB9

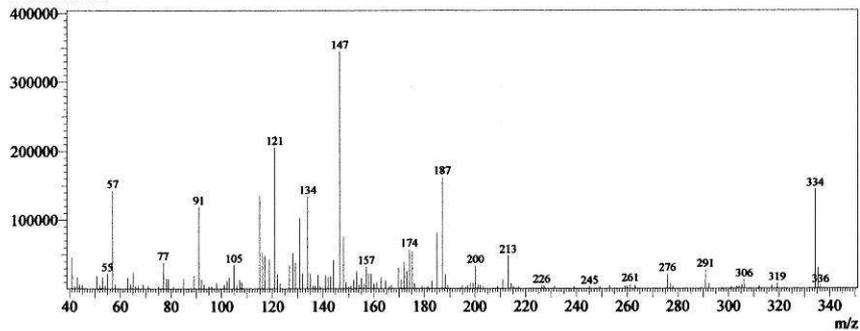
18.1. 2007

Leo, 160°C

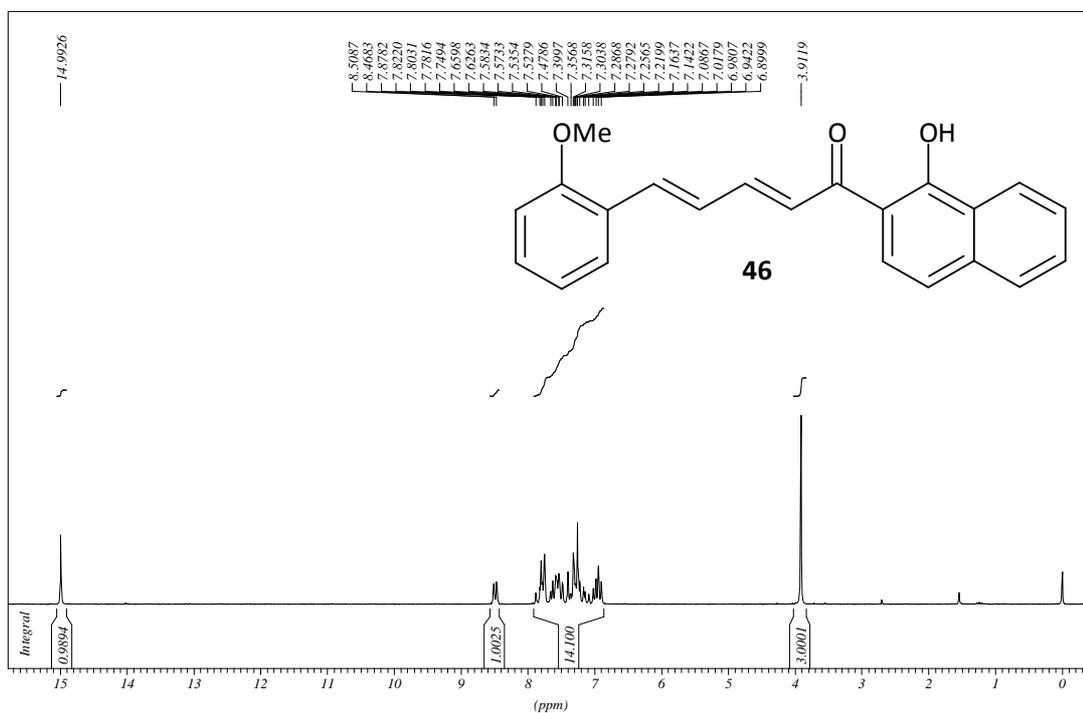


Spectrum

Line#:1 R.Time:8.683(Scan#:1019)
MassPeaks:136 BasePeak:146.65(345053)
RawMode:Single 8.683(1019)
BG Mode:None



1/1

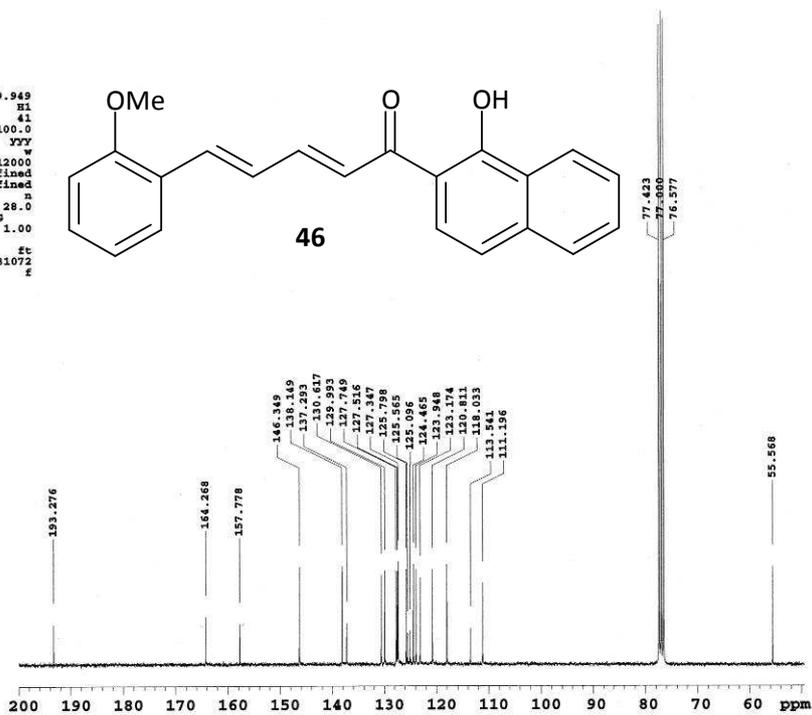
¹H-NMR, CDCl₃, Verbindung 46GB20 umkrist. in EtOH PROTON CDCl₃ opt/xviummr brunhofer 32¹³C-NMR, CDCl₃, 500MHz, Verbindung 46Brunhofer GB20 CDCl₃

exp7 std13c

```

SAMPLE          DEC. & VT
date    Mar 26 07   dfrq    299.949
solvent  CDCl3     dn      H1
file     exp       dpwr    41
ACQUISITION     dof     1100.0
sfrq    75.429    dm      YYY
cn       C13      dnm      w
at       2.001    dsf      undefined
np       70912    dsq      undefined
sw       17722.6  dres   undefined
fb       9800    homo    s
hs        8      temp    28.0
ss        4      PROCESSING
tpwr     53     lb      1.00
pw       7.0    wfile
dl       3.000  proc      ft
tof      152.7  fn      131072
nt       16384  math     f
ct        56
clock    n      warr
gain     not used wexp
FLAGS    n      wbs
il        n      wnt
in        n
dp        y
hs        nm
DISPLAY
sp       3730.6
wp       11354.6
vs       151
sc        6
wc       180
hnm      63.08
is       500.00
zfl      7082.3
zfp      5808.1
th        7
ins      1.000
nm       ph

```

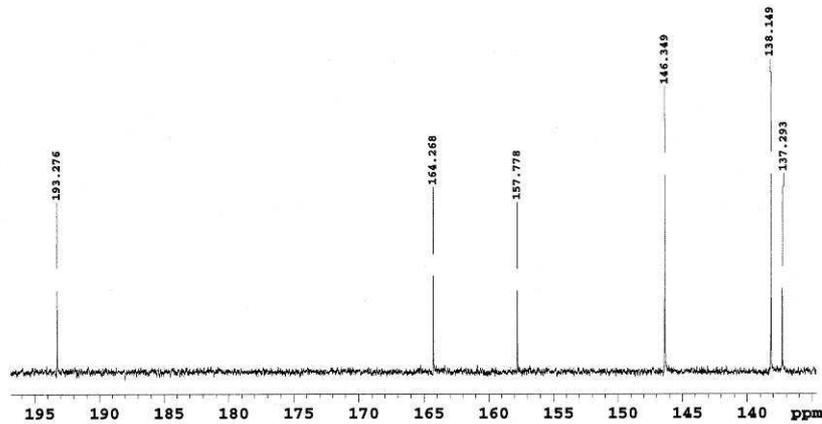
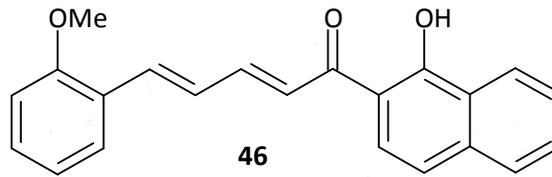


Brunhofer GB20 CDCl3
exp7 std13c

```

SAMPLE          DEC. & VT
date Mar 26 07 dfrq 299.949
solvent CDCl3 dn HI
file exp dpwr 41
ACQUISITION    dof 1100.0
sfrq 75.429 dm YYY
tn C13 dnm w
at 2.001 Gmf 12000
np 70912 dseq undefined
sw 17722.5 dres undefined
fb 9800 homo n
hs 8 temp 28.0
ss 4 PROCESSING
tpwr 53 lb 1.00
pw 7.0 wtFile
dl 3.000 proc ft
tof 152.7 fn 131072
nt 16384 math f
ct 56
alock n werr
gain not used wepp
        n wbs
        n wnt
il n
in n
dp y
hs nn
DISPLAY
sp 10159.5
wp 4687.9
vs 297
sc 6
wc 180
hzmm 26.04
is 500.00
rfl 7082.3
rfp 5808.1
th 10
ins 1.000
nm ph

```

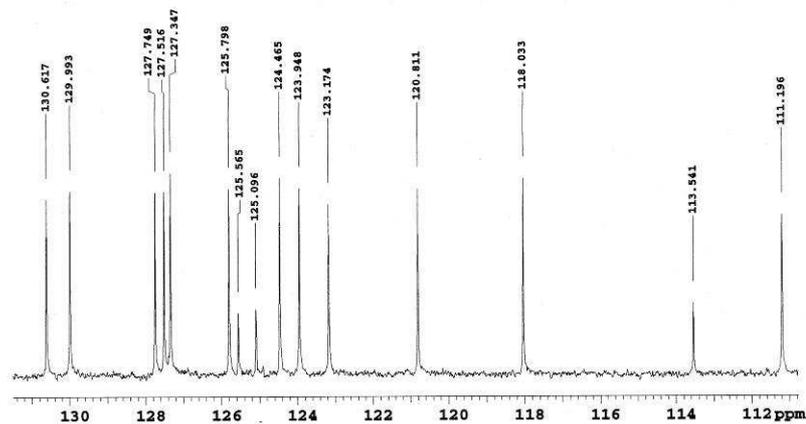
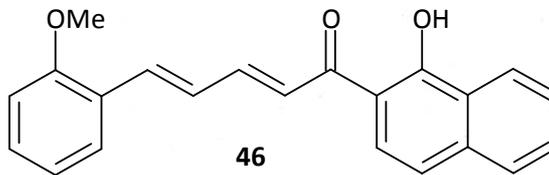


Brunhofer GB20 CDCl3
exp7 std13c

```

SAMPLE          DEC. & VT
date Mar 26 07 dfrq 299.949
solvent CDCl3 dn HI
file exp dpwr 41
ACQUISITION    dof 1100.0
sfrq 75.429 dm YYY
tn C13 dnm w
at 2.001 Gmf 12000
np 70912 dseq undefined
sw 17722.5 dres undefined
fb 9800 homo n
hs 8 temp 28.0
ss 4 PROCESSING
tpwr 53 lb 1.00
pw 7.0 wtFile
dl 3.000 proc ft
tof 152.7 fn 131072
nt 16384 math f
ct 56
alock n werr
gain not used wepp
        n wbs
        n wnt
il n
in n
dp y
hs nn
DISPLAY
sp 8354.7
wp 1565.0
vs 297
sc 6
wc 180
hzmm 8.69
is 500.00
rfl 7082.3
rfp 5808.1
th 10
ins 1.000
nm ph

```

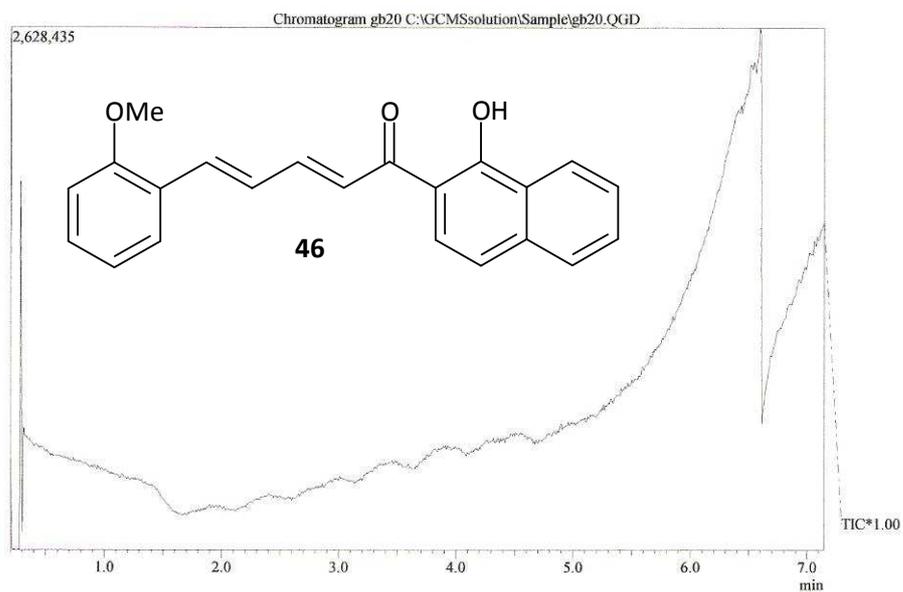


Massenspektrum Verbindung 46

GB20

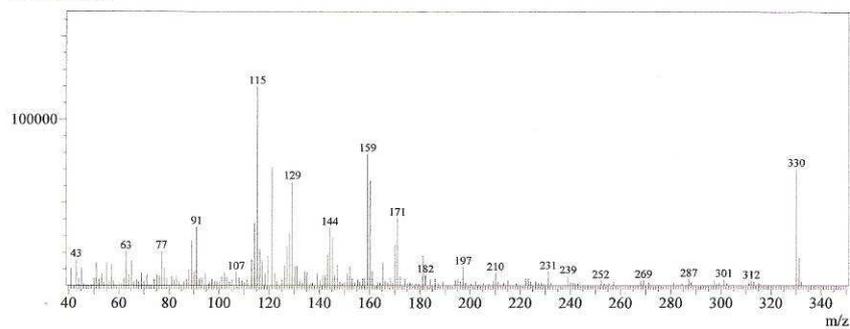
13.2. 2009

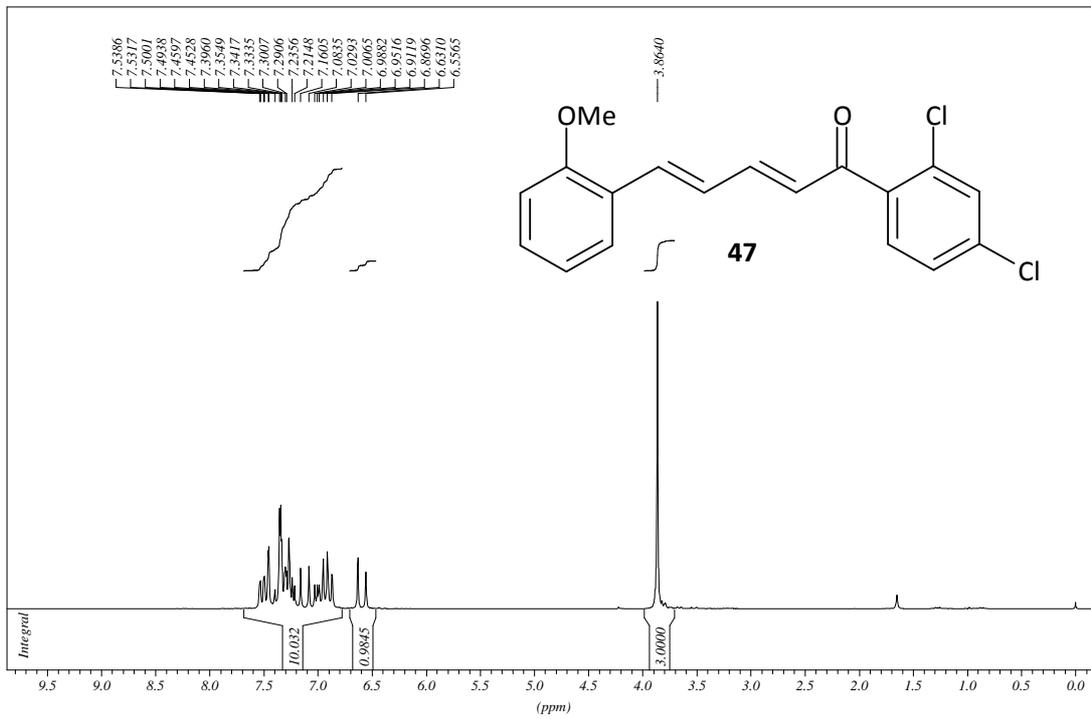
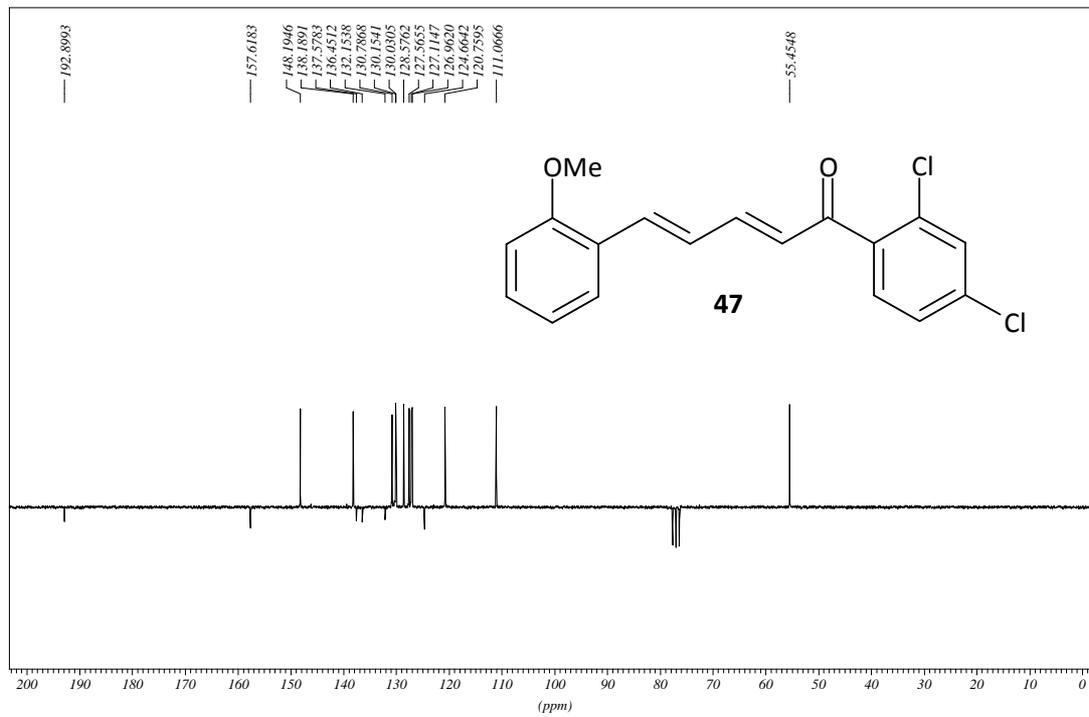
Leo, 150°C



Spectrum

Line#:1 R.Time:7.125(Scan#:832)
MassPeaks:181 BasePeak:115.10(119879)
RawMode:Single 7.125(832)
BG Mode:None



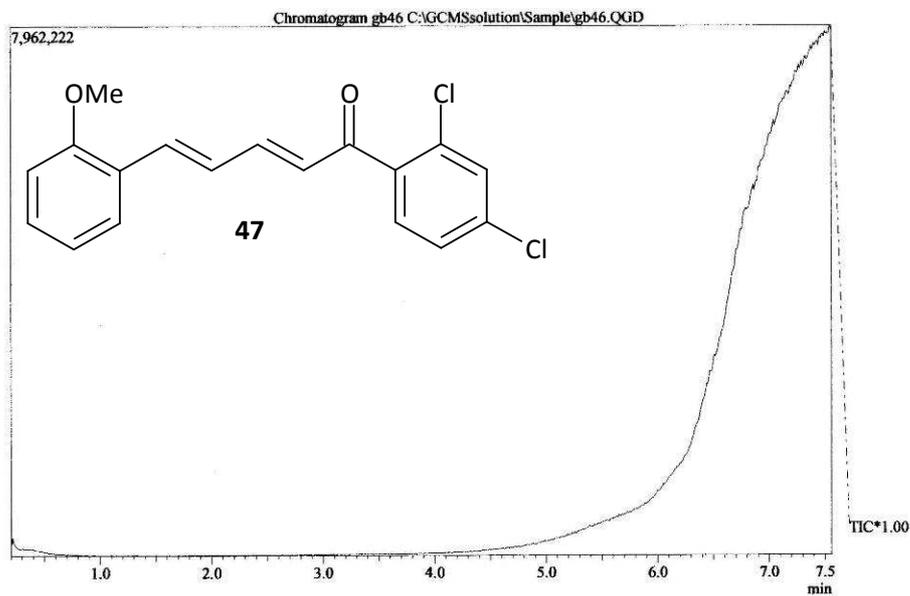
¹H-NMR, CDCl₃, Verbindung **47**GB46 nach SC PROTON CDCl₃ opt/xwimmr brunhofer 3¹³C-NMR, CDCl₃, Verbindung **47**GB46 nach SC C13APT CDCl₃ opt/xwimmr brunhofer 7

Massenspektrum Verbindung 47

GB46

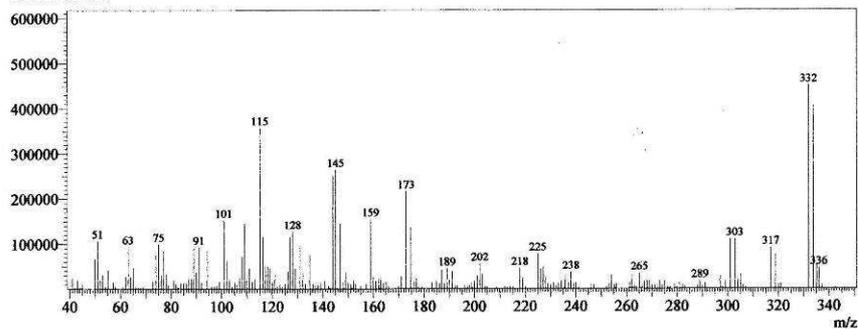
13.3.2008

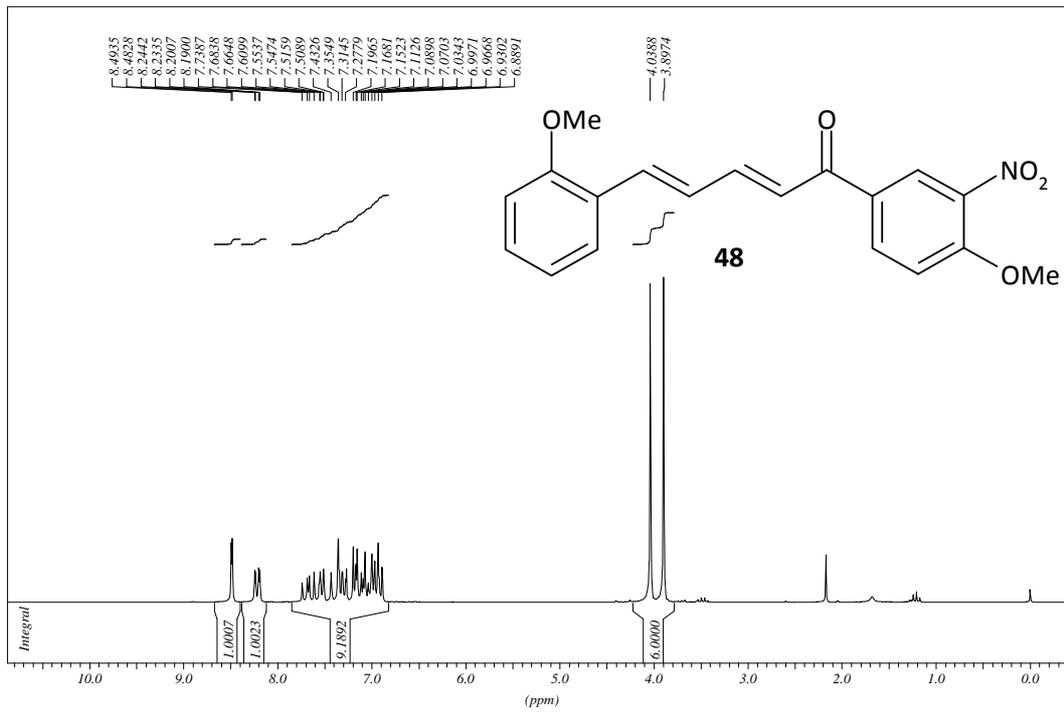
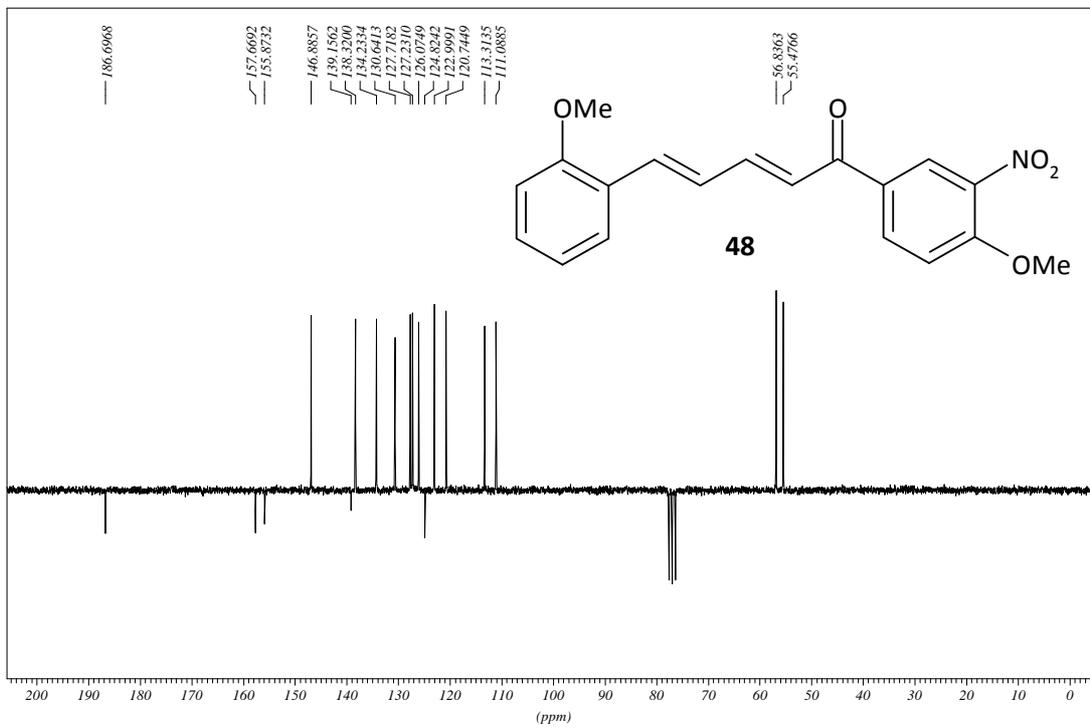
Leo, 150°C



Spectrum

Line#:1 R.Time:7.533(Scan#:881)
MassPeaks:207 BasePeak:331.95(450694)
RawMode:Single 7.533(881)
BG Mode:None



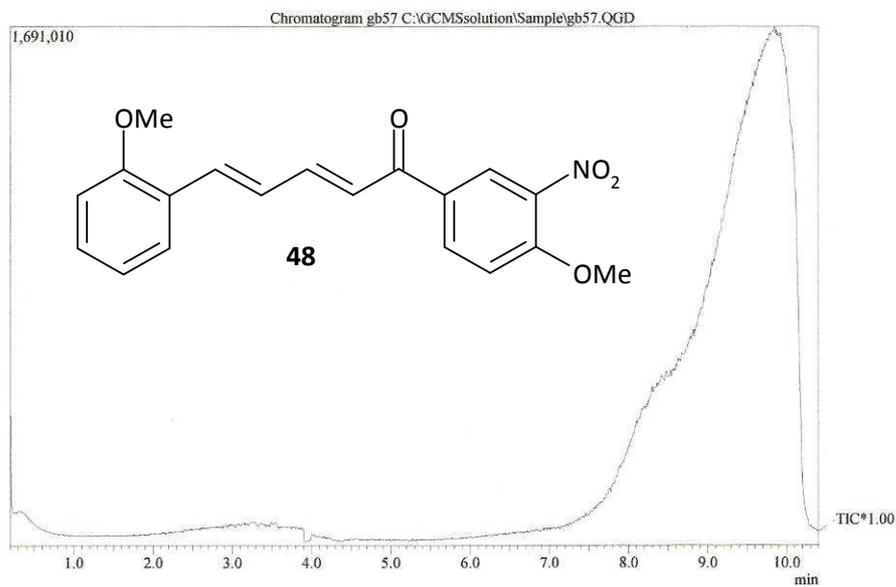
$^1\text{H-NMR}$, CDCl_3 , Verbindung **48**GB57-2 umkrist. in EtOH PROTON CDCl_3 opt/xwinnmr brunhofer 4 $^{13}\text{C-NMR}$, CDCl_3 , Verbindung **48**GB57-2 umkrist. in EtOH C13APT CDCl_3 opt/xwinnmr brunhofer 4 7.10.08

Massenspektrum Verbindung **48**

GB57

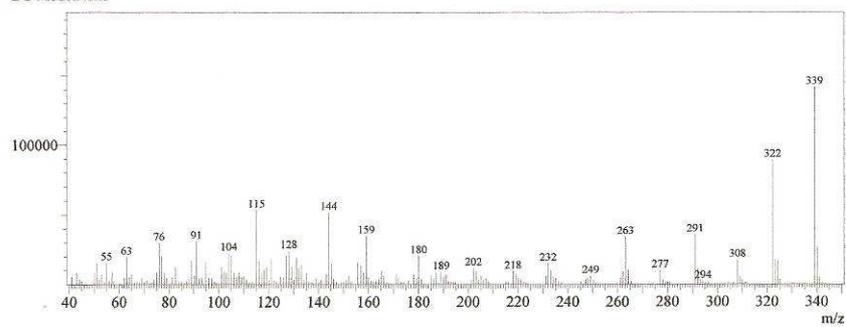
23.3.2009

Leo, 205°C



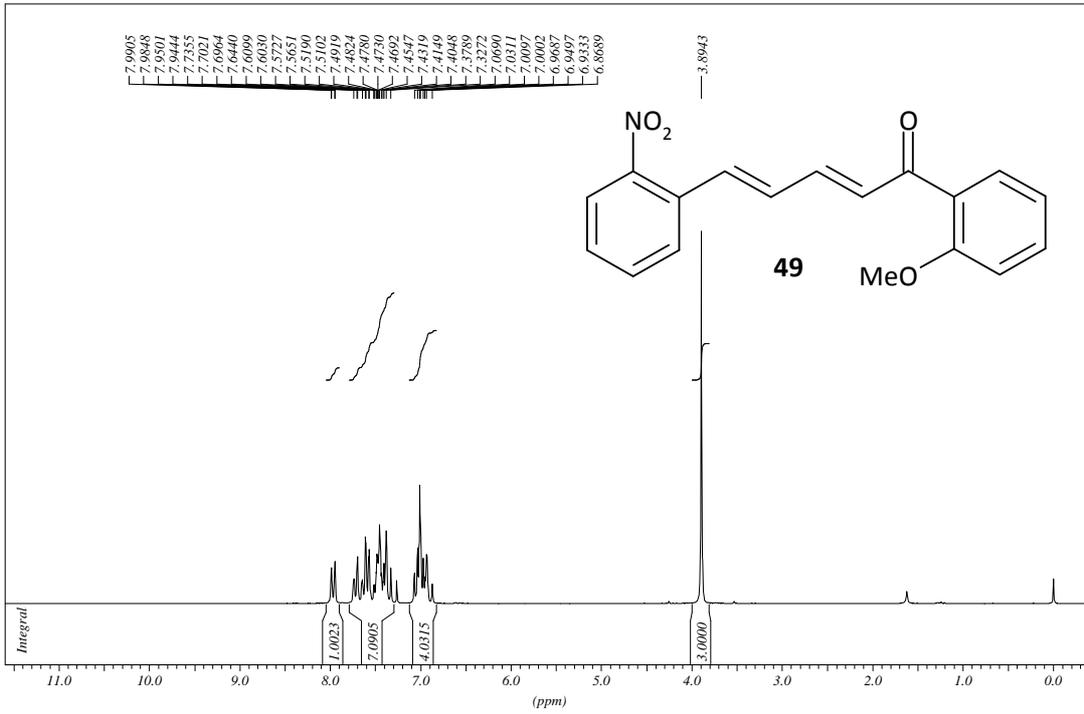
Spectrum

Line#:1 R.Time:9.825(Scan#:1156)
MassPeaks:191 BasePeak:339.10(141848)
RawMode:Single 9.825(1156)
BG Mode:None

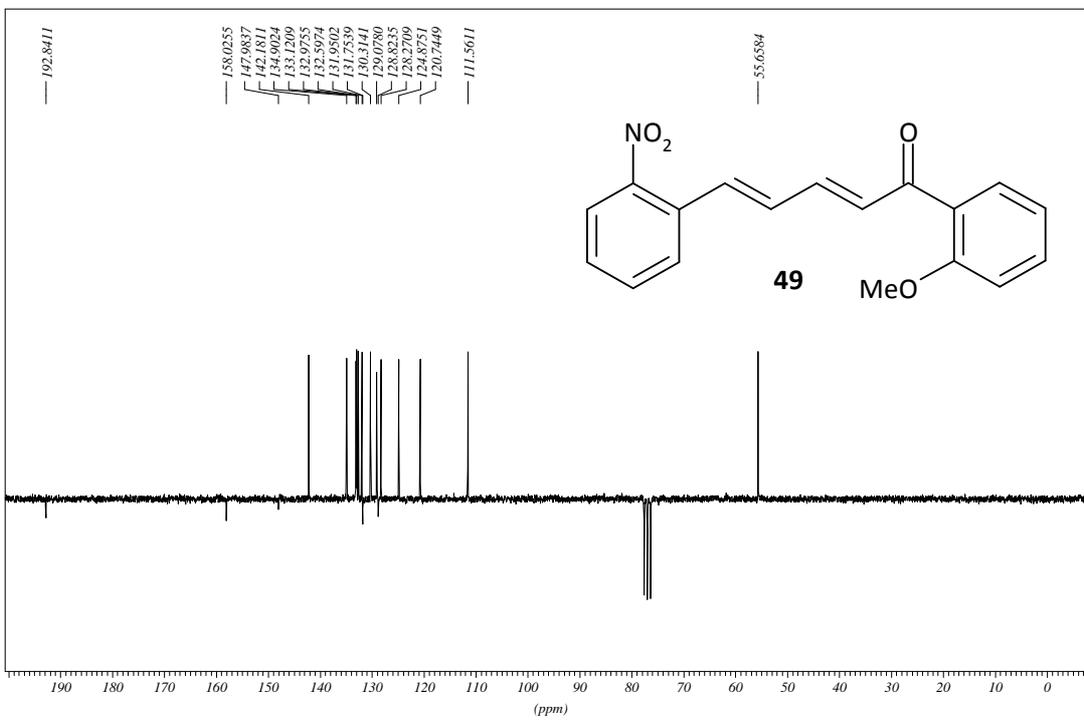


$^1\text{H-NMR}$, CDCl_3 , Verbindung **49**

GB42 PROTON CDCl3 opt/xwinnmr bruinhofer 18

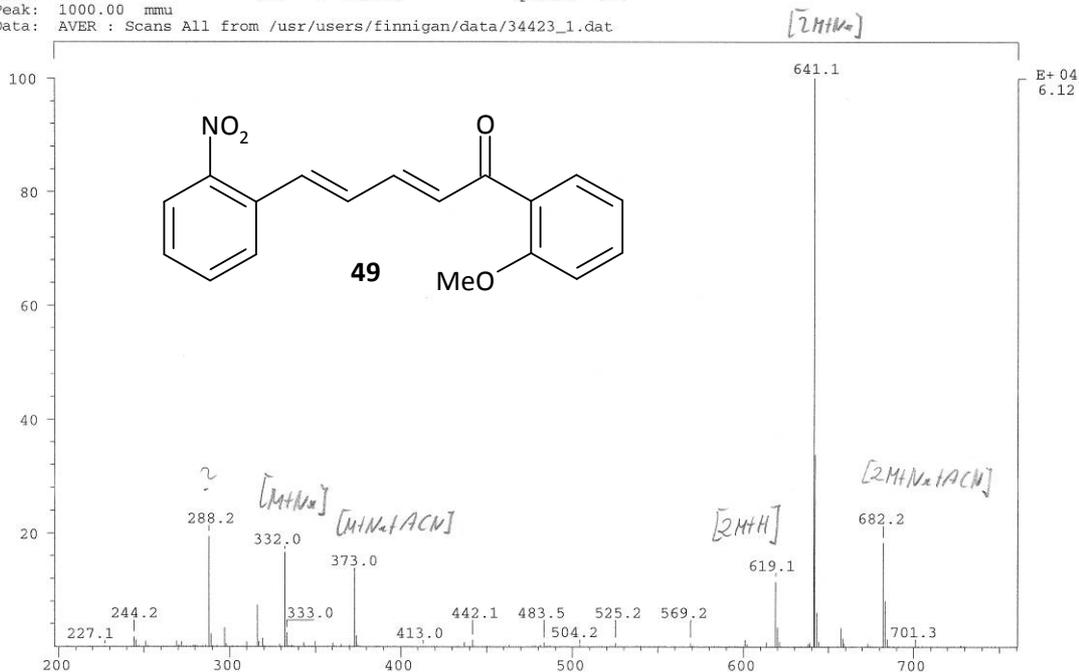
 $^{13}\text{C-NMR}$, CDCl_3 , Verbindung **49**

GB42 C13APT CDCl3 opt/xwinnmr bruinhofer 12



Hochauflösende Masse Verbindung 49

SPEC: 00000000av 18-Mar-95 Elapse: 00:21.3 1
 Samp: GB42 Start : 15:29:39 1
 Comm: 4kV 3uA MeOH/ACN
 Mode: ESI +VE +LMR BSCAN (EXP) UP LR NRM Study : ESI
 Oper: phu Client: Brunhofer/Erker/Pha Inlet :
 Base: 641.1 Inten : 61247 Masses: 101 > 899
 Norm: 641.1 RIC : 195955 #peaks: 643
 Peak: 1000.00 mmu
 Data: AVER : Scans All from /usr/users/finnigan/data/34423_1.dat



Spektren_Nummer: 34423

Tiegel: / C

Hochauflösung:

Berechnet fuer: C₁₈H₁₄NO₄Na Exakte Masse: 332,0899

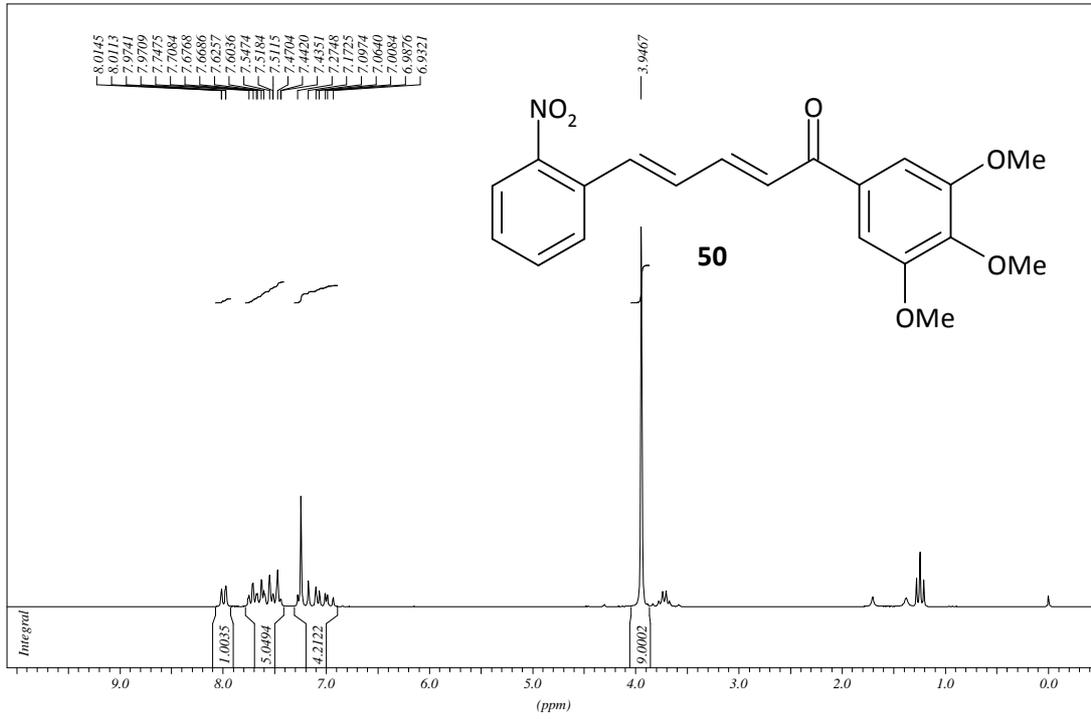
Gefunden: 332,0892 +/- 5ppm

Datum: 18.03.09

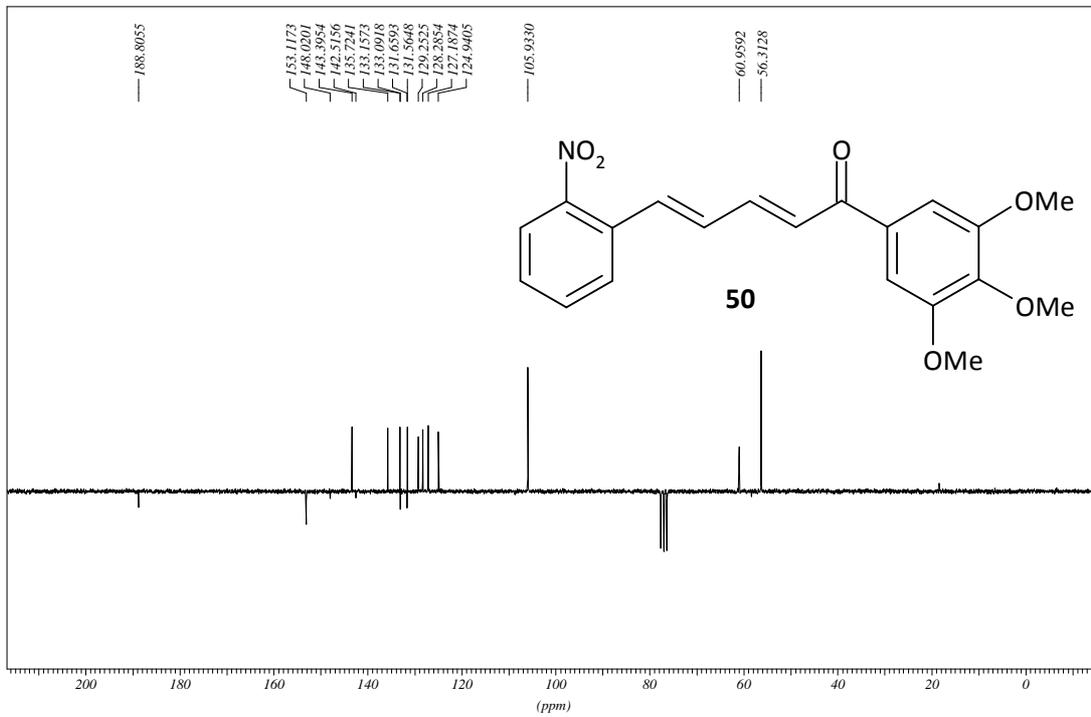
Unterschrift: y

¹H-NMR, CDCl₃, Verbindung 50

GB44 unkrist. in EtOH PROTON CDCl3 opt/xwinmr brunhofer 31

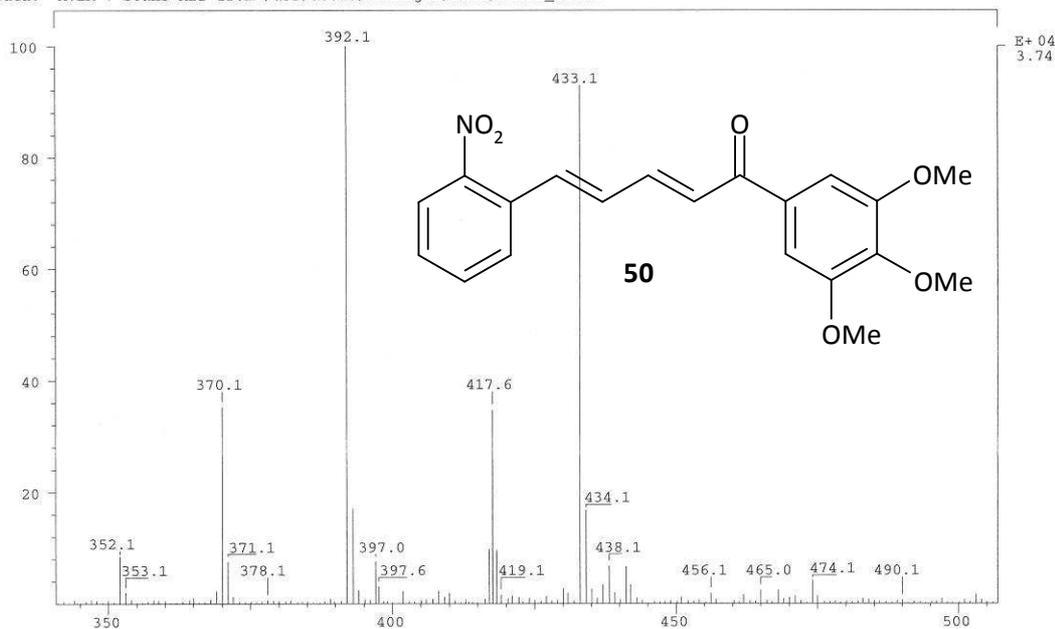
¹³C-NMR, CDCl₃, Verbindung 50

GB44 unkrist. in EtOH C13APT CDCl3 opt/xwinmr brunhofer 4



Hochauflösende Masse Verbindung 50

SPEC: 00000000av 18-Mar-95 Elapse: 00:28.6 1
 Samp: GB44 Start: 14:21:51 1
 Comm: 4kV 3uA MeOH/ACN
 Mode: ESI +VE +LMR BSCAN (EXP) UP LR NRM Study: ESI
 Oper: phu Client: Brunhofer/Erker/Pha Inlet:
 Base: 761.3 Inten: 37590 Masses: 101 > 899
 Norm: 392.1 RIC: 365933 #peaks: 796
 Peak: 1000.00 mmu
 Data: AVER: Scans All from /usr/users/finnigan/data/34421_1.dat



Spektren_Nummer: 34421

Tiegel: / C

Hochauflösung:

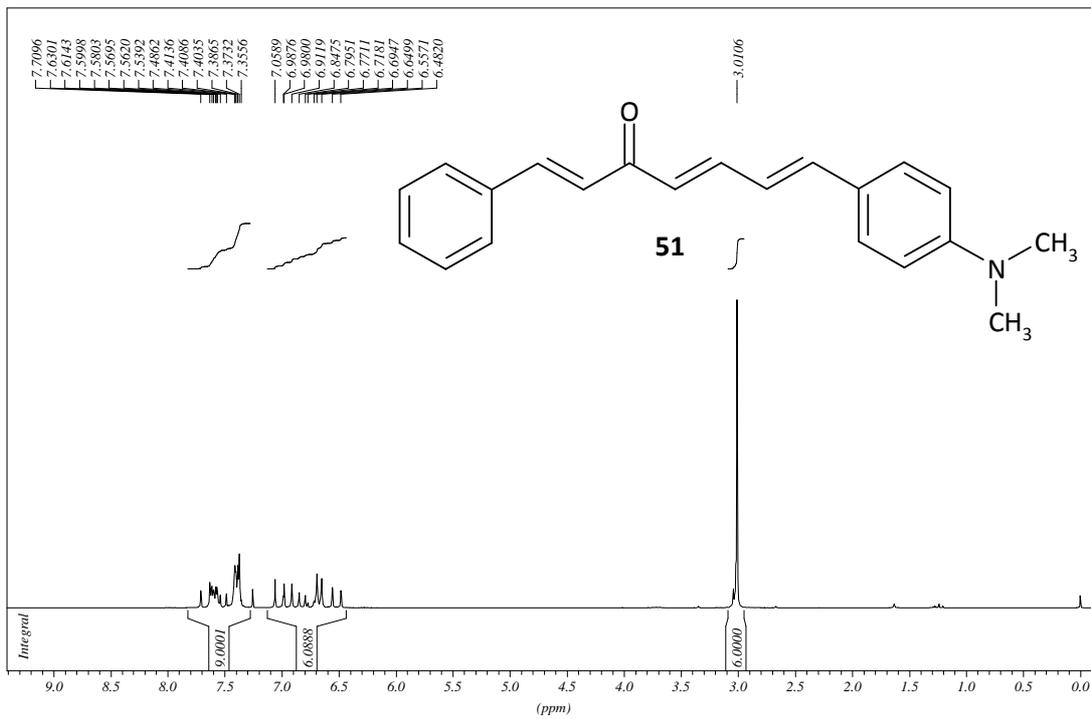
Berechnet fuer: C₂₀H₁₈NO₆Na Exakte Masse: 392,1110

Gefunden: 392,1107 +/- 5ppm

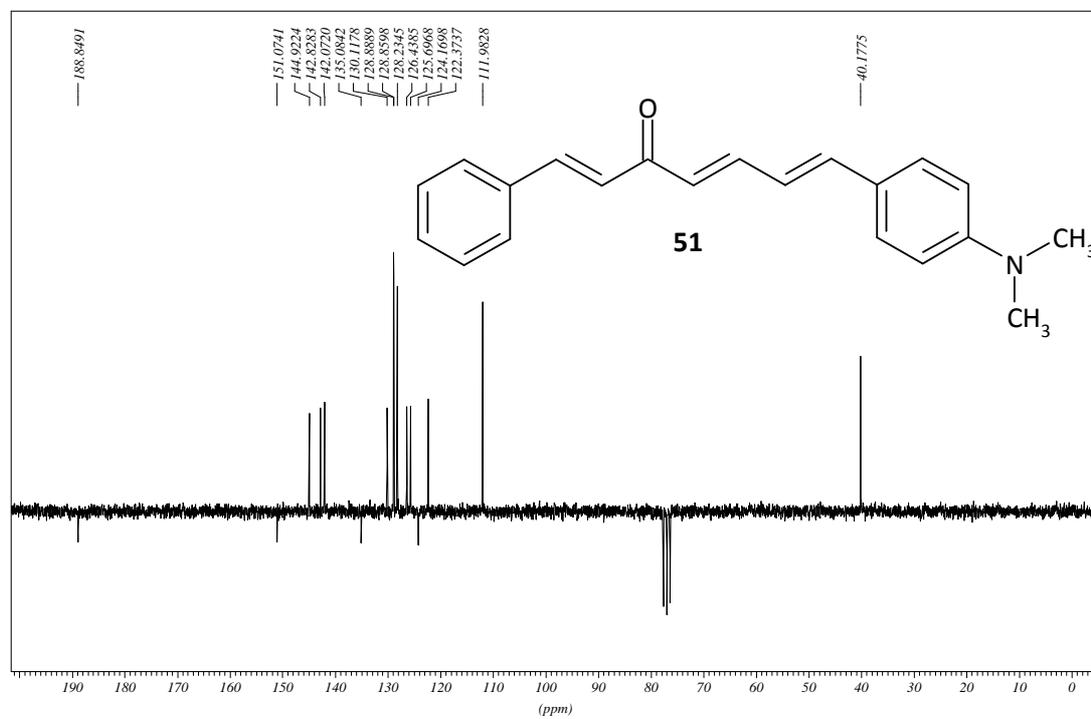
Datum: 18.03.08 Unterschrift: /

$^1\text{H-NMR}$, CDCl_3 , Verbindung **51**

GB19 nach Umkrist. aus EtOH PROTON CDCl3 opt/swimmr brunhofer 52

 $^{13}\text{C-NMR}$, CDCl_3 , Verbindung **51**

GB19 nach Umkrist. aus EtOH C13APT CDCl3 opt/swimmr brunhofer 52

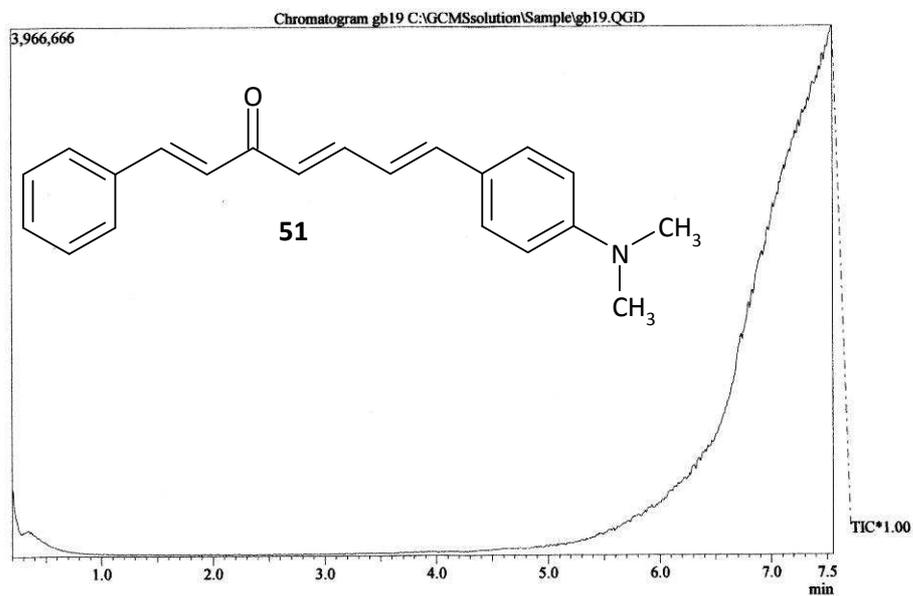


Massenspektrum Verbindung 51

3B19

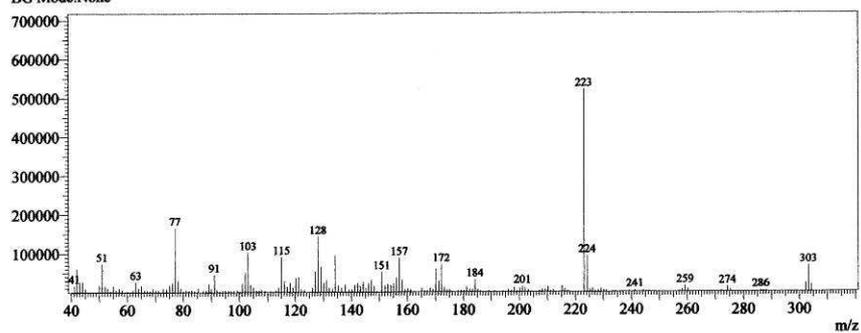
16.1.2009

Leo, 160°C

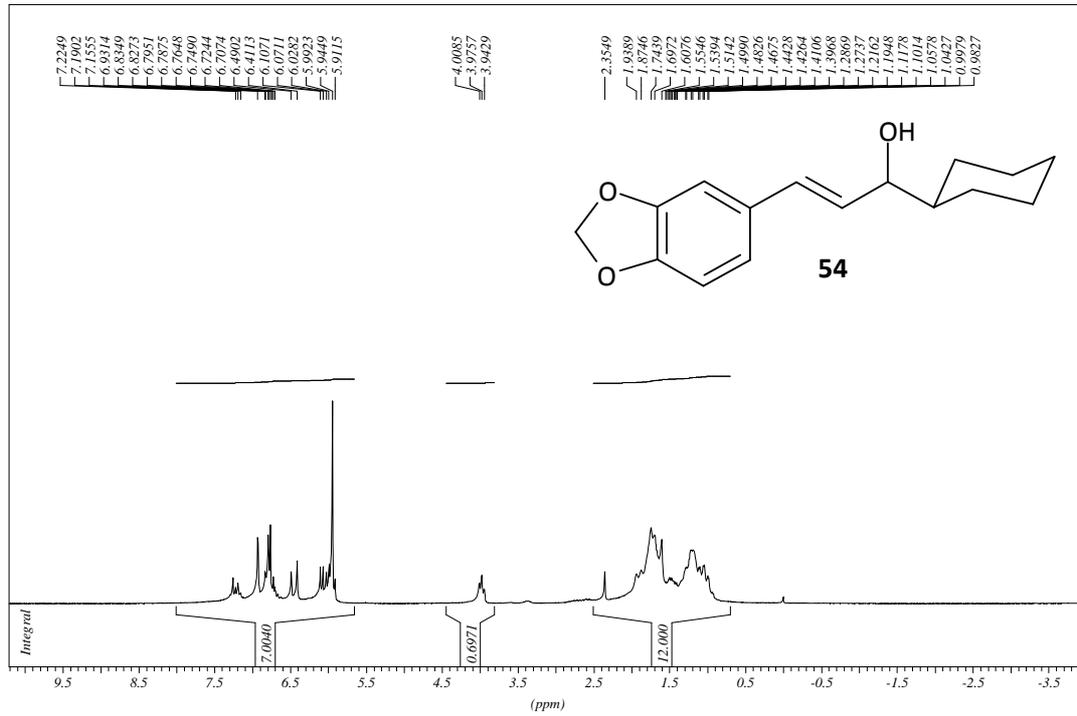
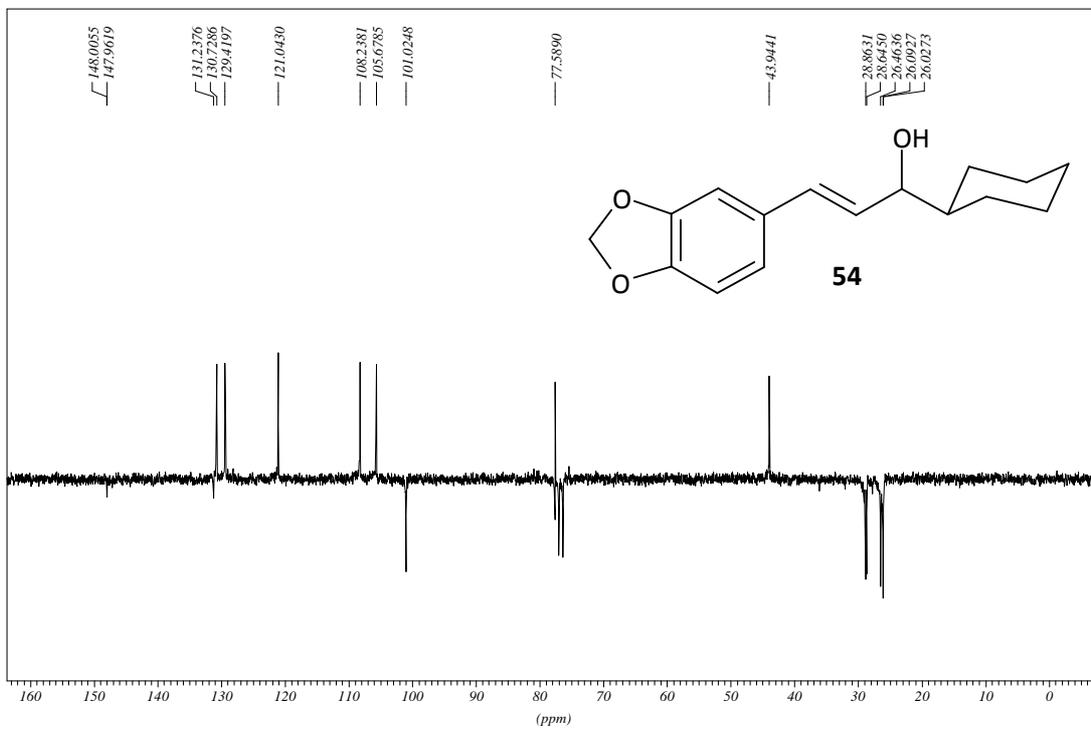


Spectrum

Line#:1 R.Time:7.508(Scan#:878)
MassPeaks:179 BasePeak:223.15(520734)
RawMode:Single 7.508(878)
BG Mode:None



1 / 1

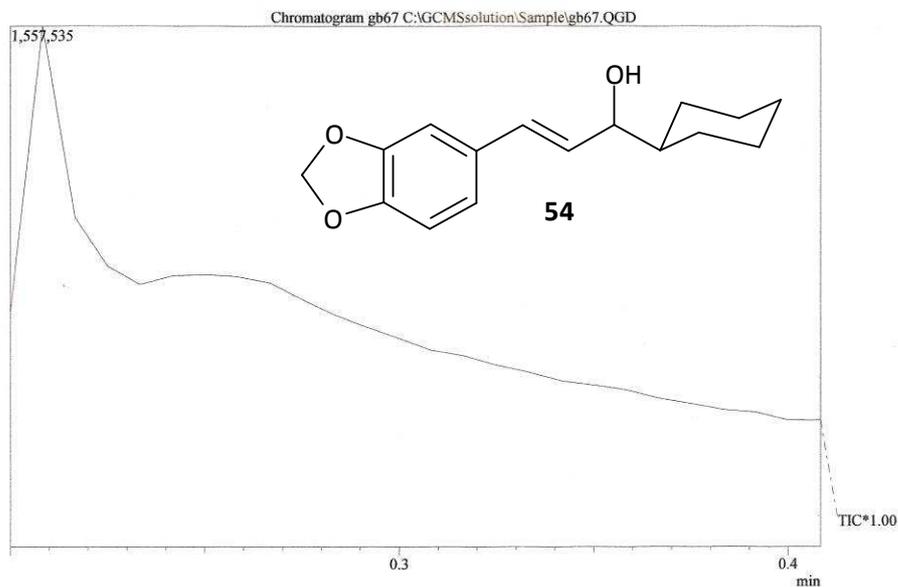
$^1\text{H-NMR}$, CDCl_3 , Verbindung **54**GB67 nach SC PROTON CDCl_3 opt/xwimmr brunhofer 53 $^{13}\text{C-NMR}$, CDCl_3 , Verbindung **54**GB67 nach SC C13APT CDCl_3 opt/xwimmr brunhofer 53

Massenspektrum Verbindung 54

GB67

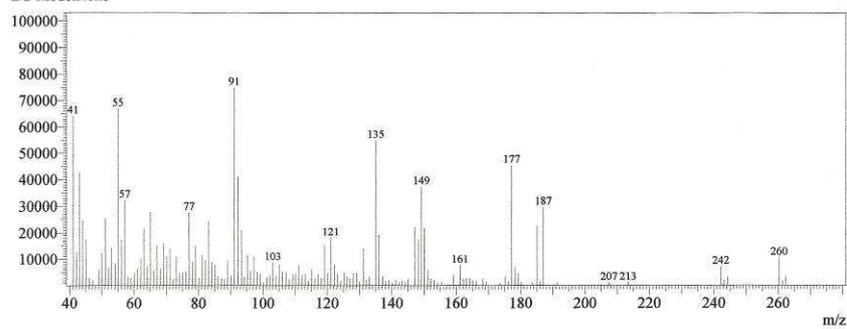
2.2. 2009

Leo, 30°C



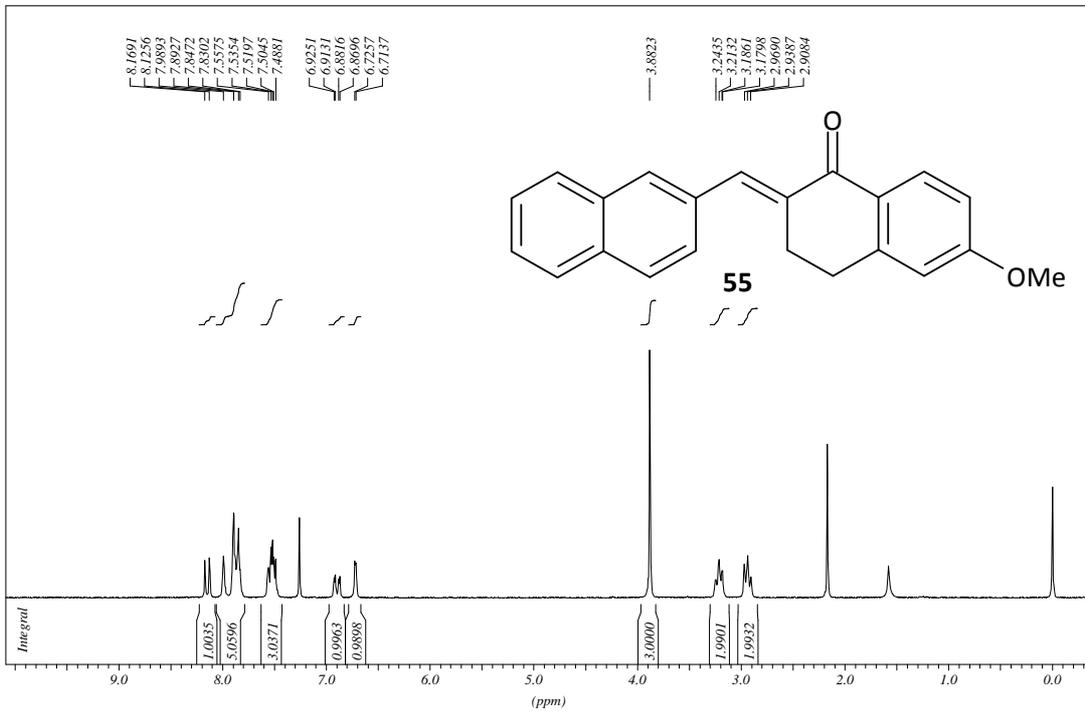
Spectrum

Line#:1 R.Time:0.208(Scan#:2)
MassPeaks:141 BasePeak:91.10(74957)
RawMode:Single 0.208(2)
BG Mode:None

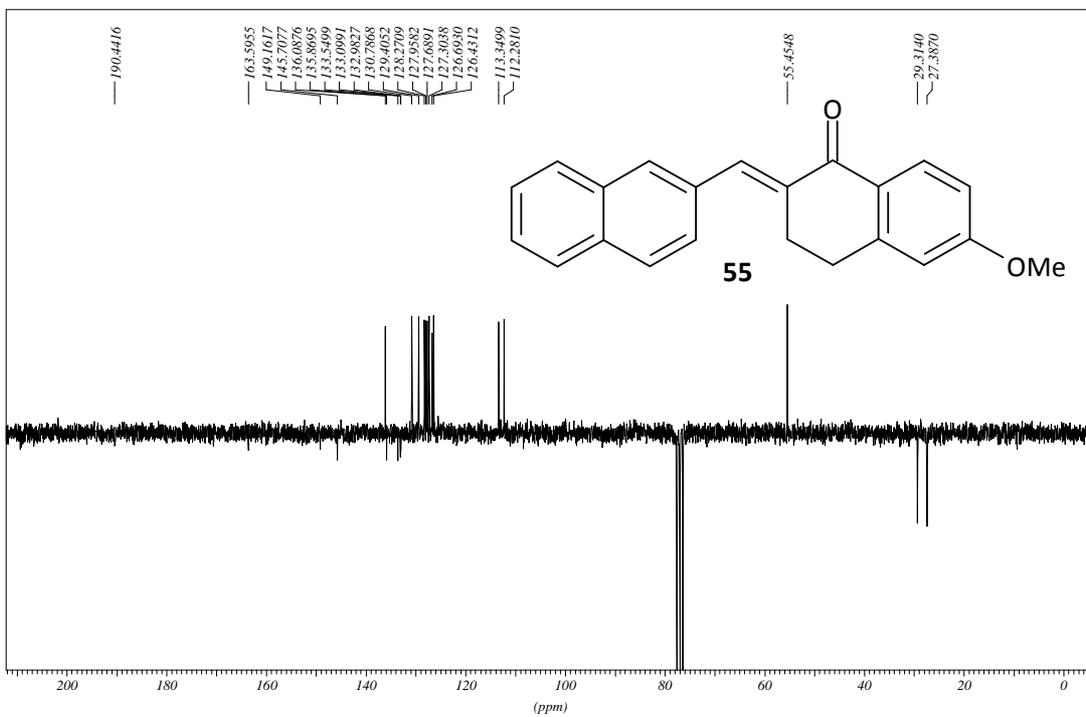


$^1\text{H-NMR}$, CDCl_3 , Verbindung 55

GB15 nach Umkrist. aus EtOH PROTON CDCl3 opt/xwinnmr brunhofer 46

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

GB15 umkrist. aus EtOH C13APT CDCl3 opt/xwinnmr brunhofer 52

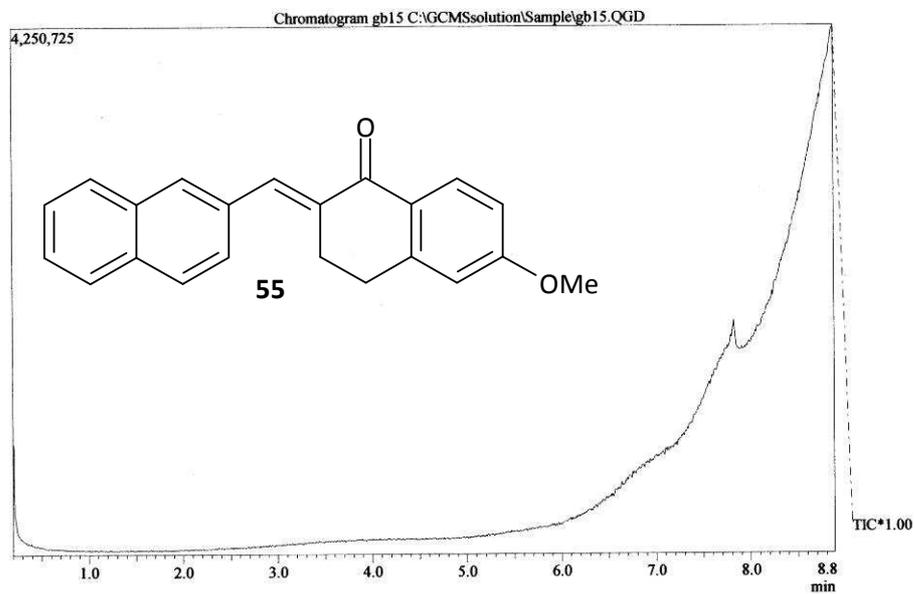


Massenspektrum Verbindung 55

3B15

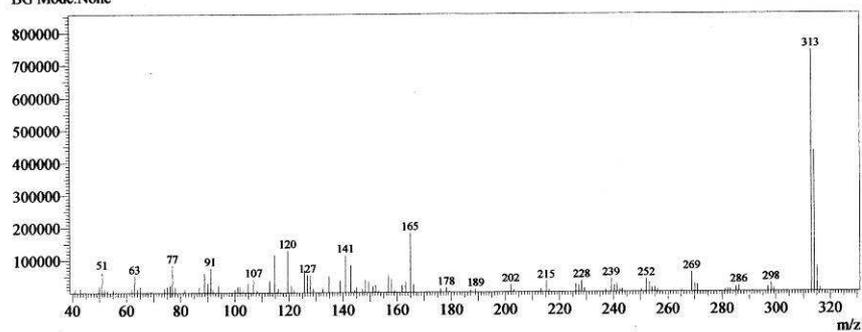
22.2. 2007

Leo, 185°C



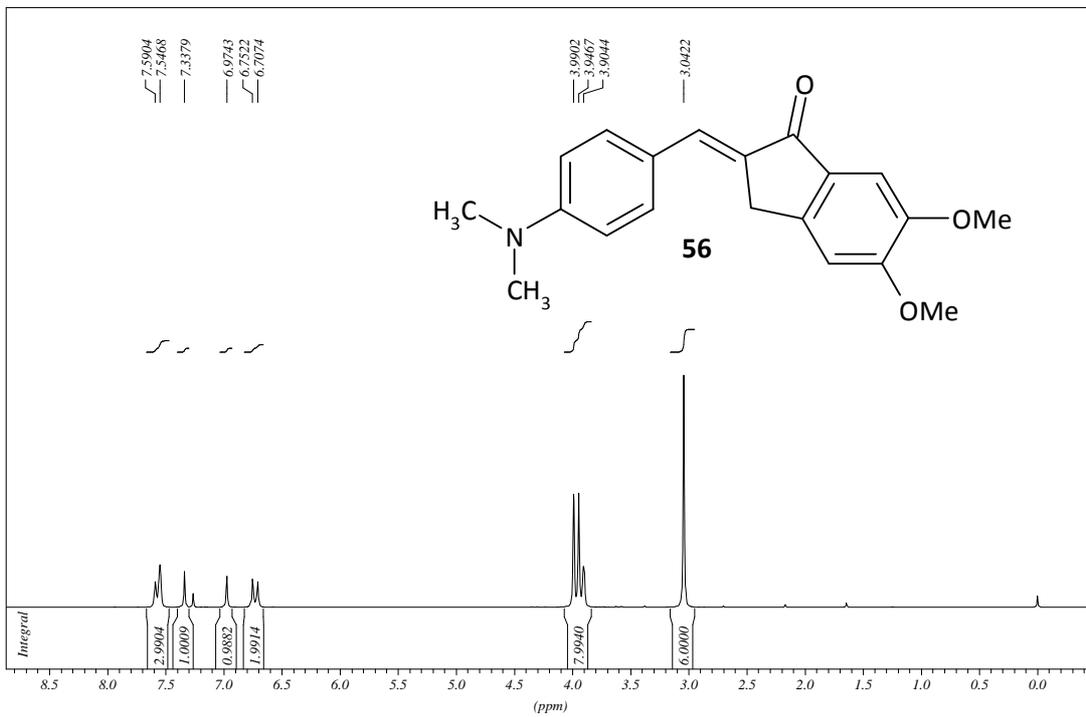
Spectrum

Line#:1 R.Time:8.867(Scan#:1041)
MassPeaks:102 BasePeak:313.10(743704)
RawMode:Single 8.867(1041)
BG Mode:None

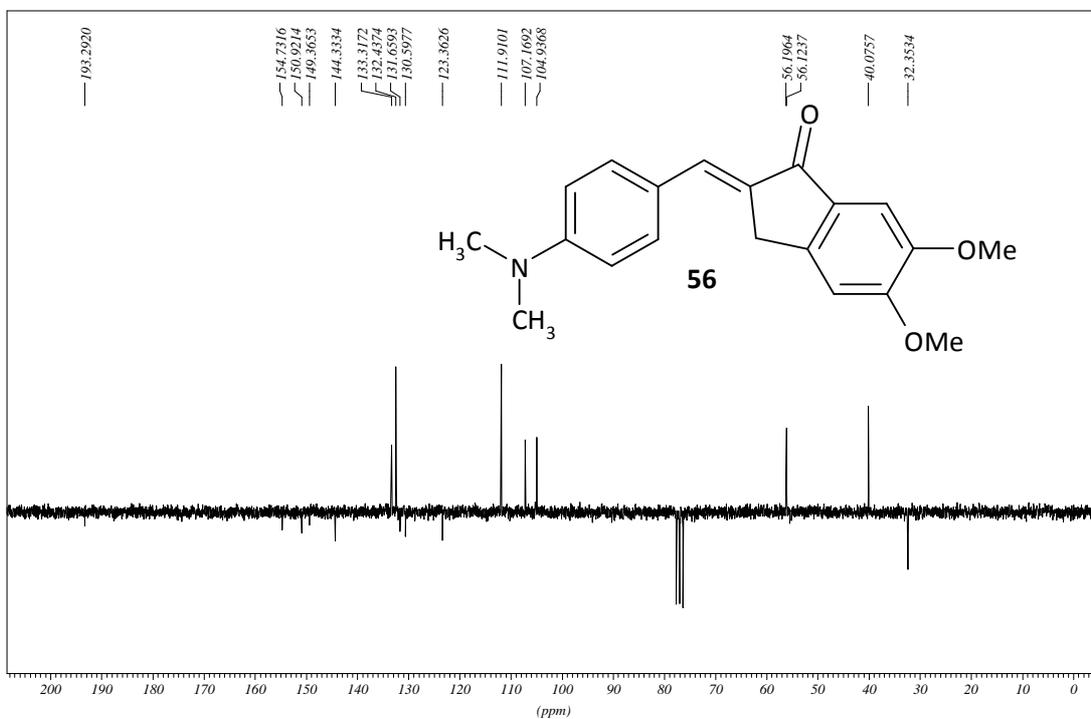


$^1\text{H-NMR}$, CDCl_3 , Verbindung **56**

GB16 umkrist. aus 70% EtOH 12.2.07 PROTON CDCl3 opt/xvinnmr brunhofer 6

 $^{13}\text{C-NMR}$, CDCl_3 , Verbindung **56**

GB16 umkrist. aus 70% EtOH 12.2.07 C13APT CDCl3 opt/xvinnmr brunhofer 6

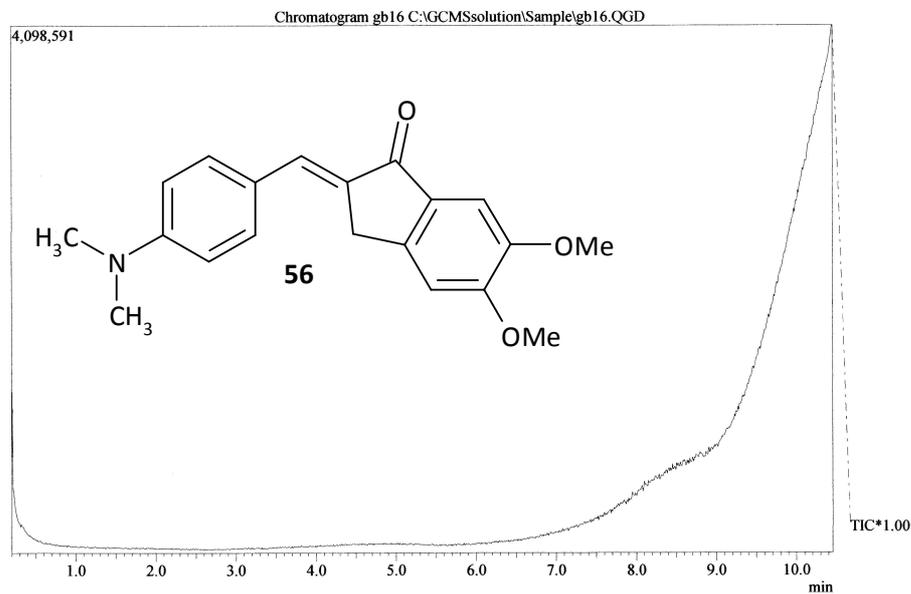


Massenspektrum Verbindung 56

3B16

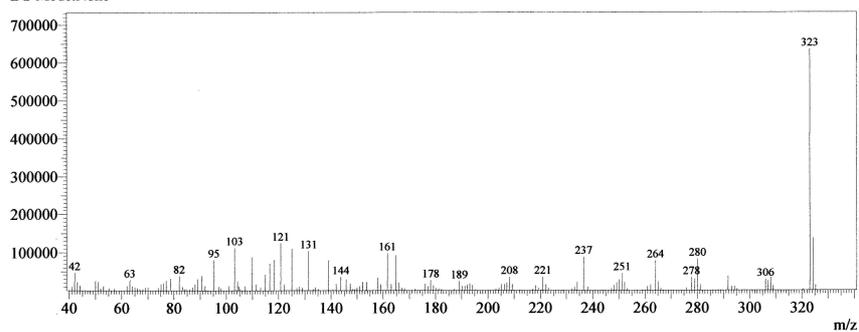
22.2. 2007

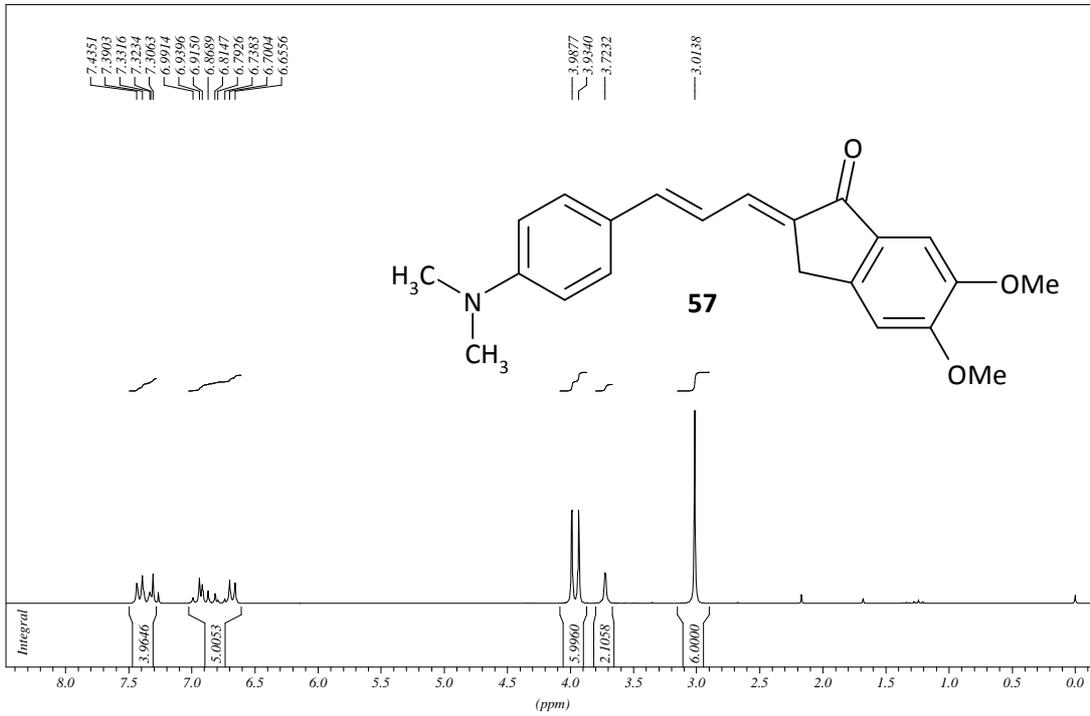
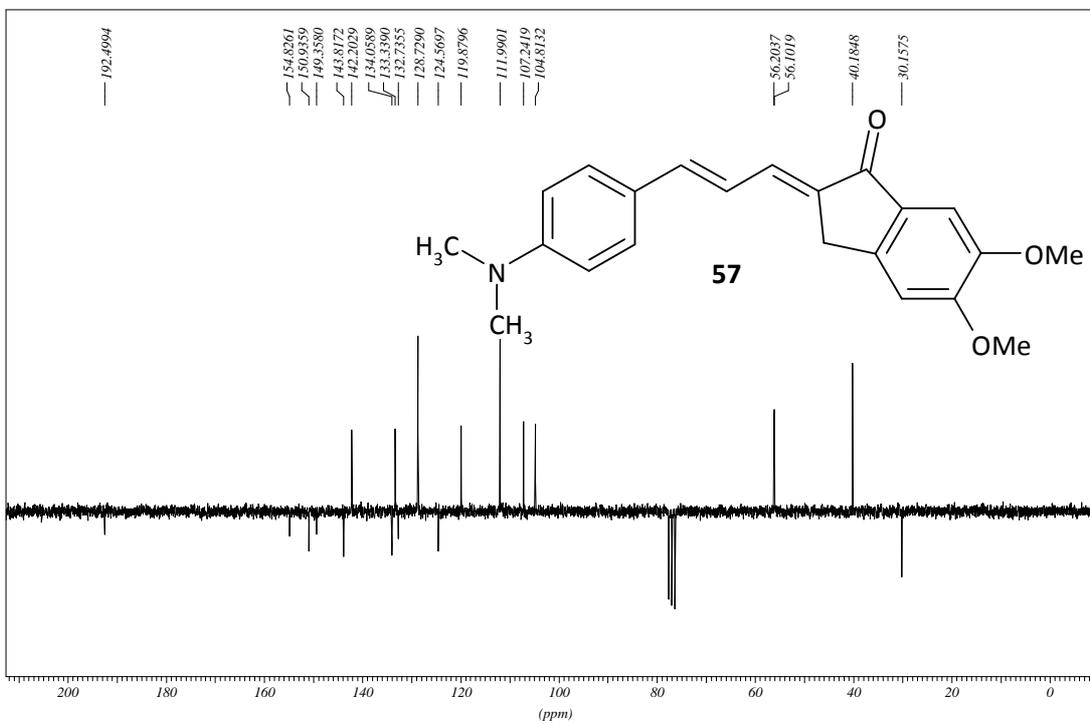
Leo, 215°C



Spectrum

Line#:1 R.Time:10.433(Scan#:1229)
MassPeaks:142 BasePeak:323.05(636254)
RawMode:Single 10.433(1229)
BG Mode:None



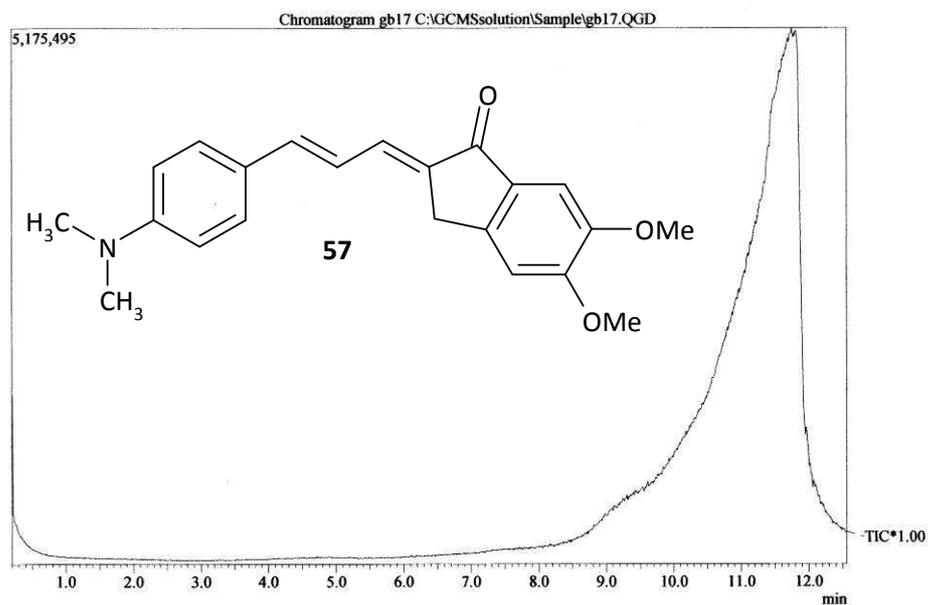
¹H-NMR, CDCl₃, Verbindung 57GB17 unkrist. aus 80% EtOH 14.2.07 PROTON CDCl₃ opt/xwinmr brunhofer 40¹³C-NMR, CDCl₃, Verbindung 57GB17 unkrist. aus 80% EtOH 14.2.07 C13APT CDCl₃ opt/xwinmr brunhofer 40

Massenspektrum Verbindung 57

GB17

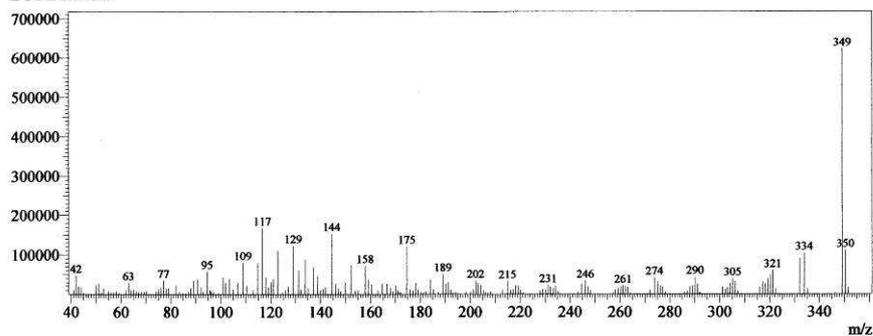
22.2. 2007

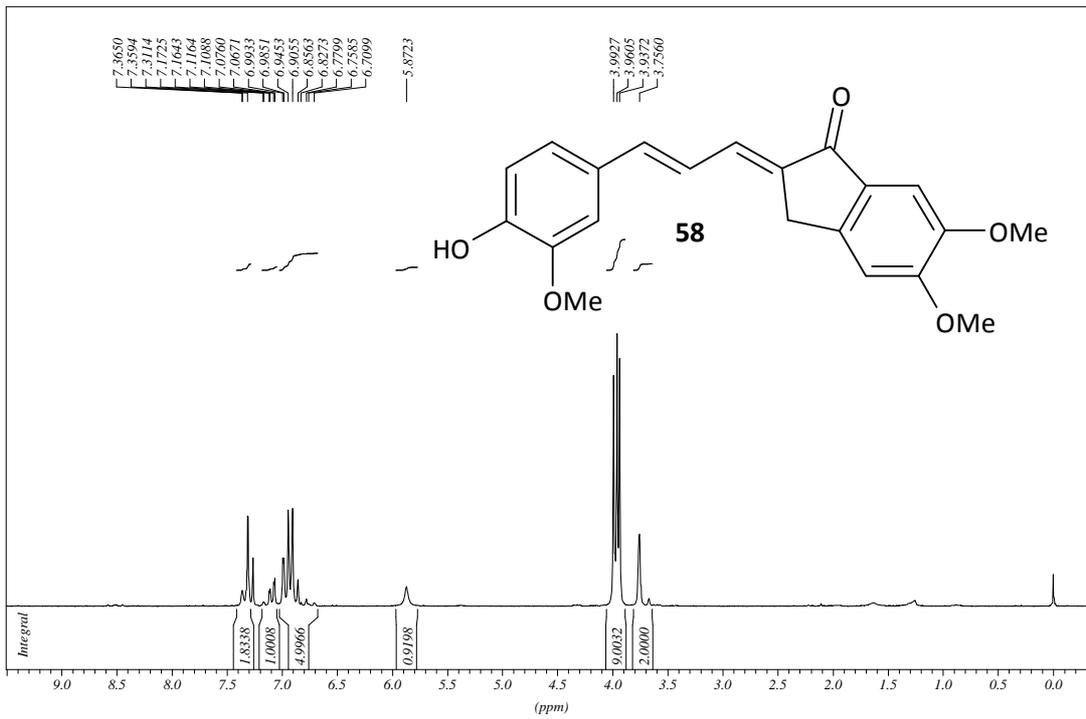
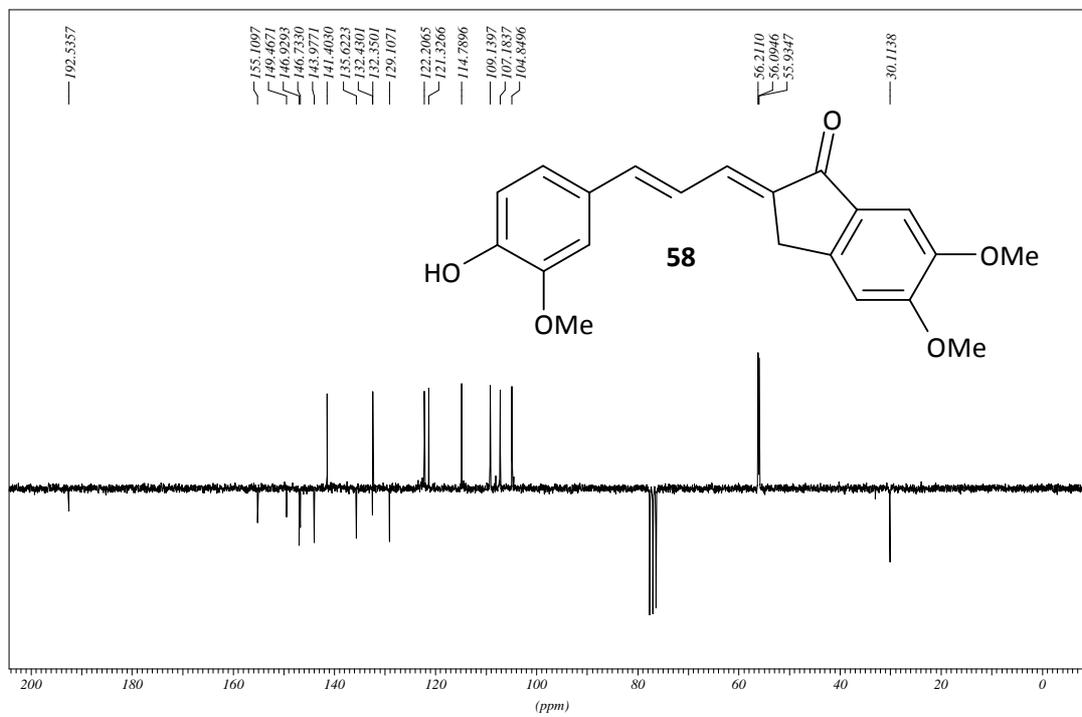
Leo, 235°C



Spectrum

Line#:1 R. Time:11.733(Scan#:1385)
MassPeaks:183 BasePeak:349.05(622549)
RawMode:Single 11.733(1385)
BG Mode:None



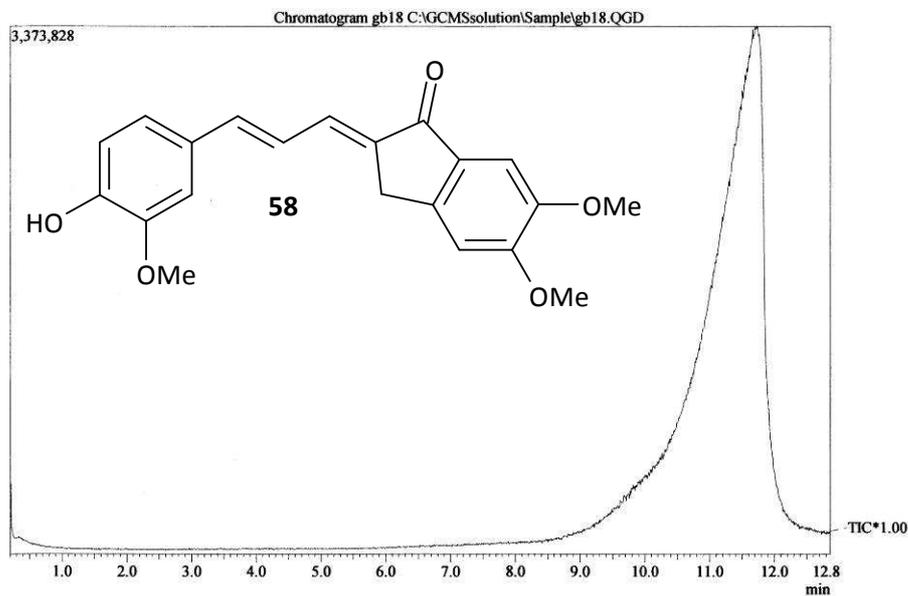
¹H-NMR, CDCl₃, Verbindung 58GB18 nach Umkrist. in 70 % EtOH PROTON CDCl₃ opt/swinnmr brunhofer 14¹³C-NMR, CDCl₃, Verbindung 58GB18 C13APT CDCl₃ opt/swinnmr brunhofer 50

Massenspektrum Verbindung 58

GB18

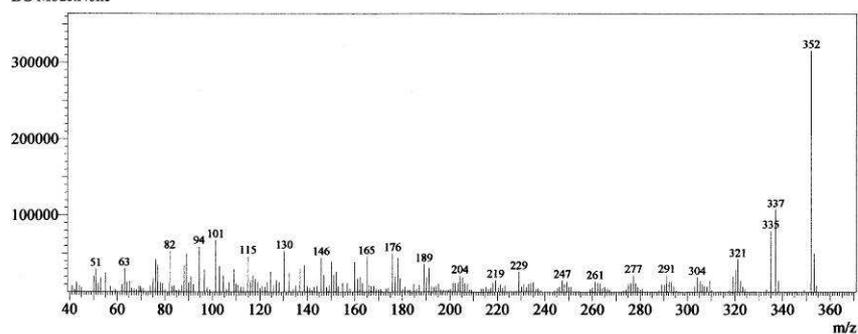
22.2. 2007

Leo, 220°C



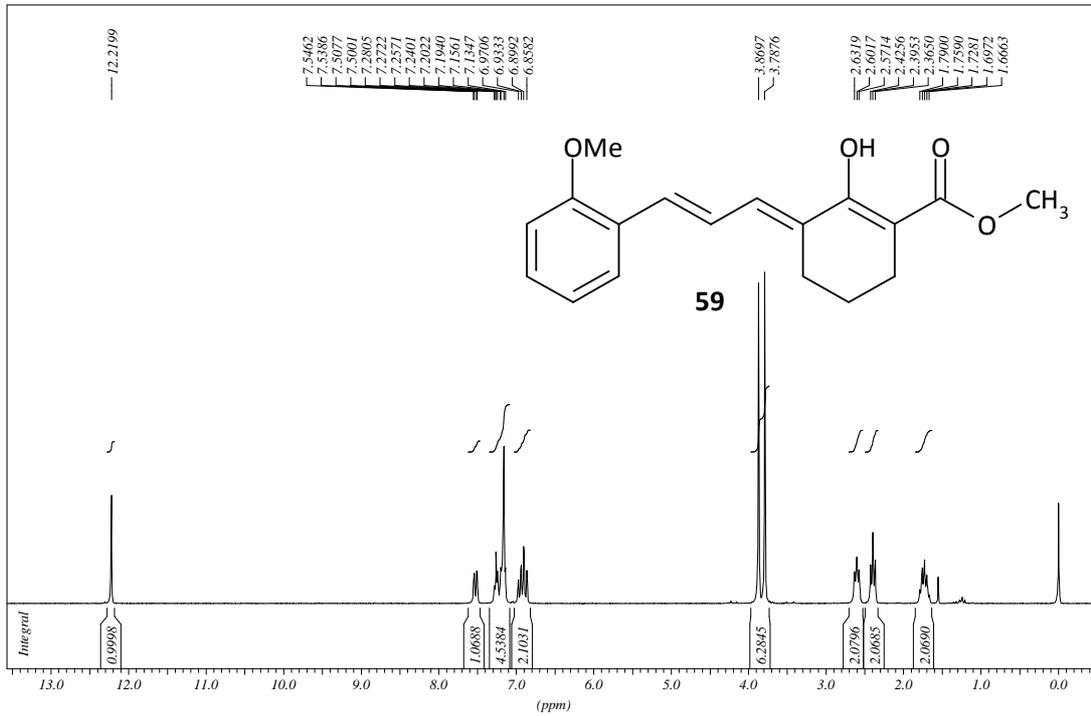
Spectrum

Line#:1 R.Time:11.700(Scan#:1381)
MassPeaks:214 BasePeak:351.95(315715)
RawMode:Single 11.700(1381)
BG Mode:None

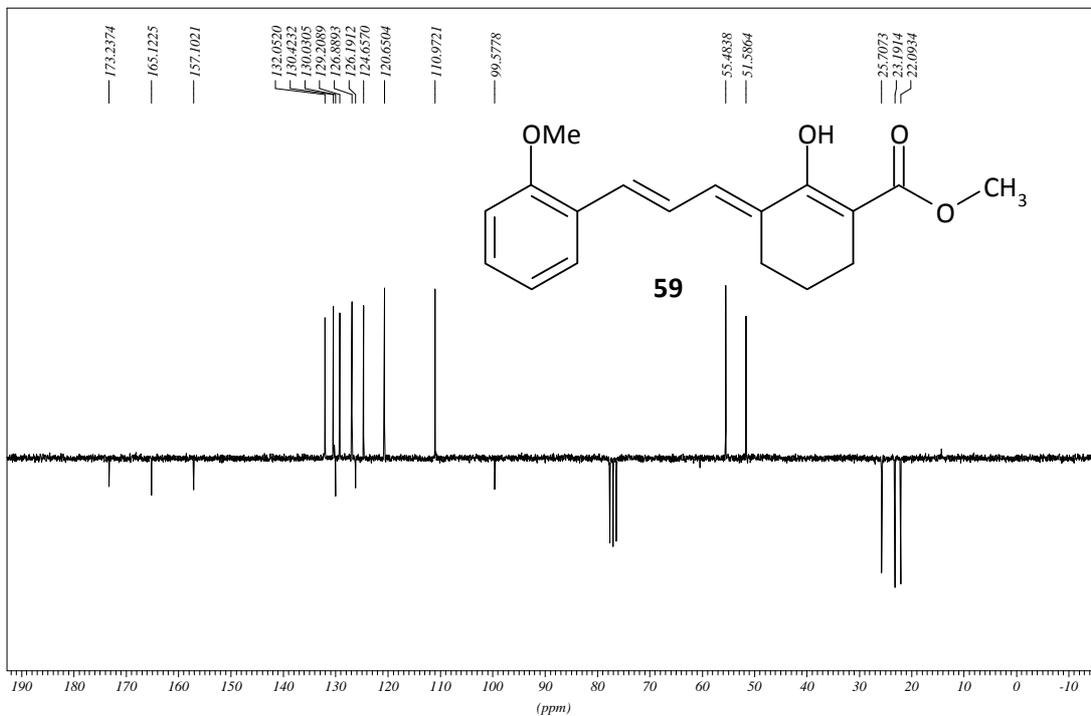


$^1\text{H-NMR}$, CDCl_3 , Verbindung 59

GB38 unkrist. in EtOH 11.9.07 PROTON CDCl3 opt/swinnmr brunhofer 48

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

GB38 unkrist. in EtOH C13APT CDCl3 opt/swinnmr brunhofer 3

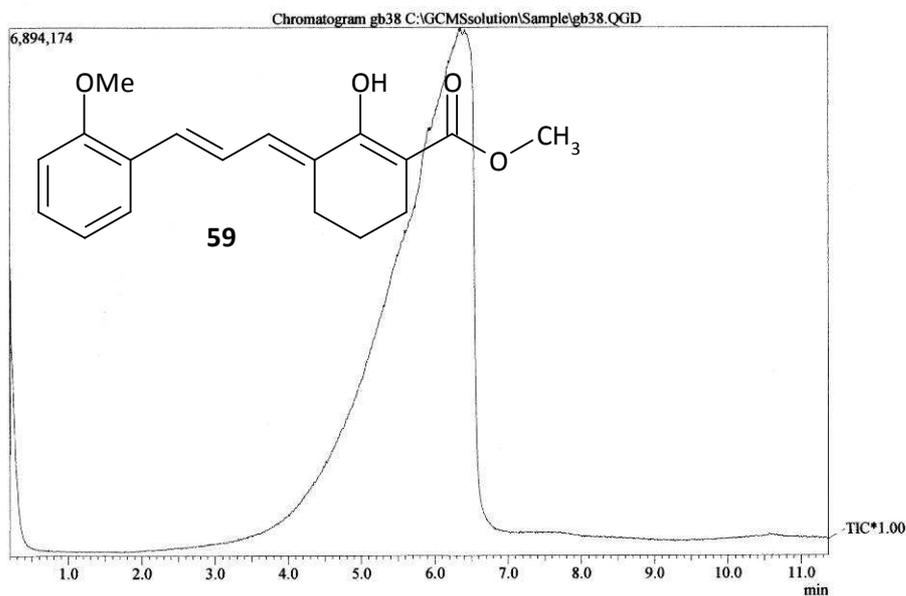


Massenspektrum Verbindung 59

GB38

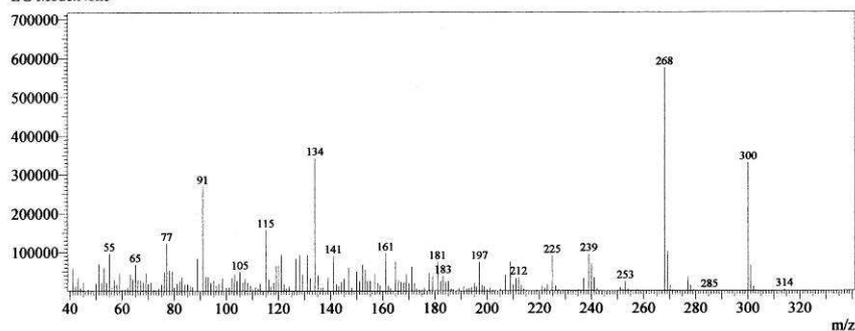
18.9. 2007

Leo, 135°C



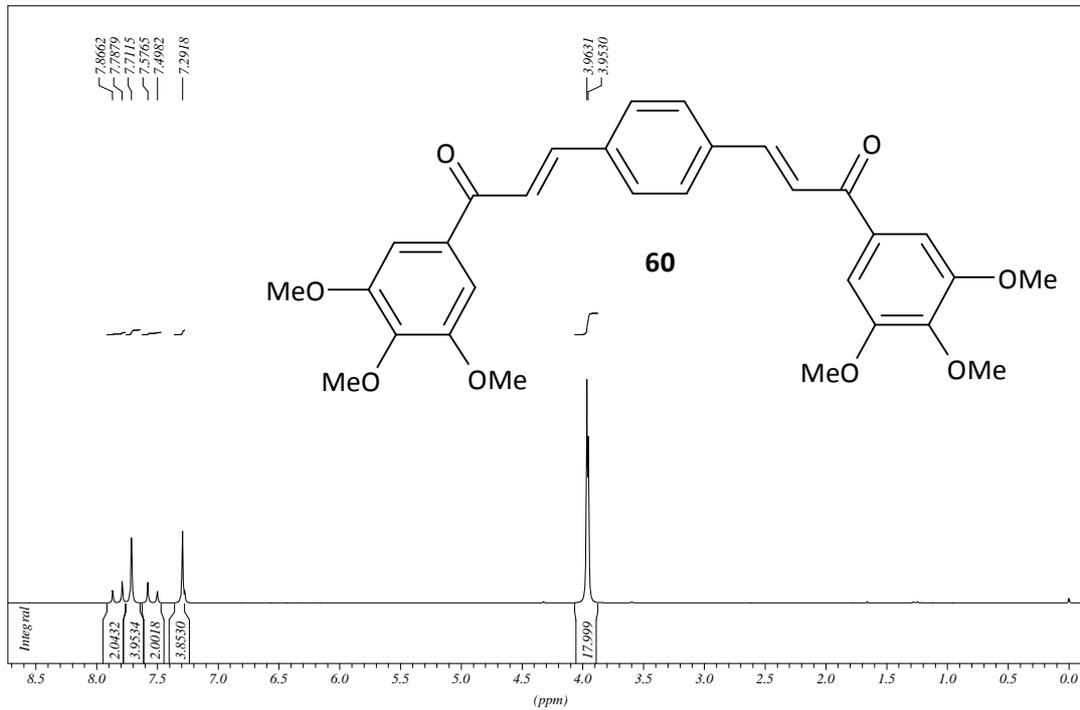
Spectrum

Line#: 1 R.Time:6.425(Scan#:748)
MassPeaks:188 BasePeak:268.00(574844)
RawMode:Single 6.425(748)
BG Mode:None

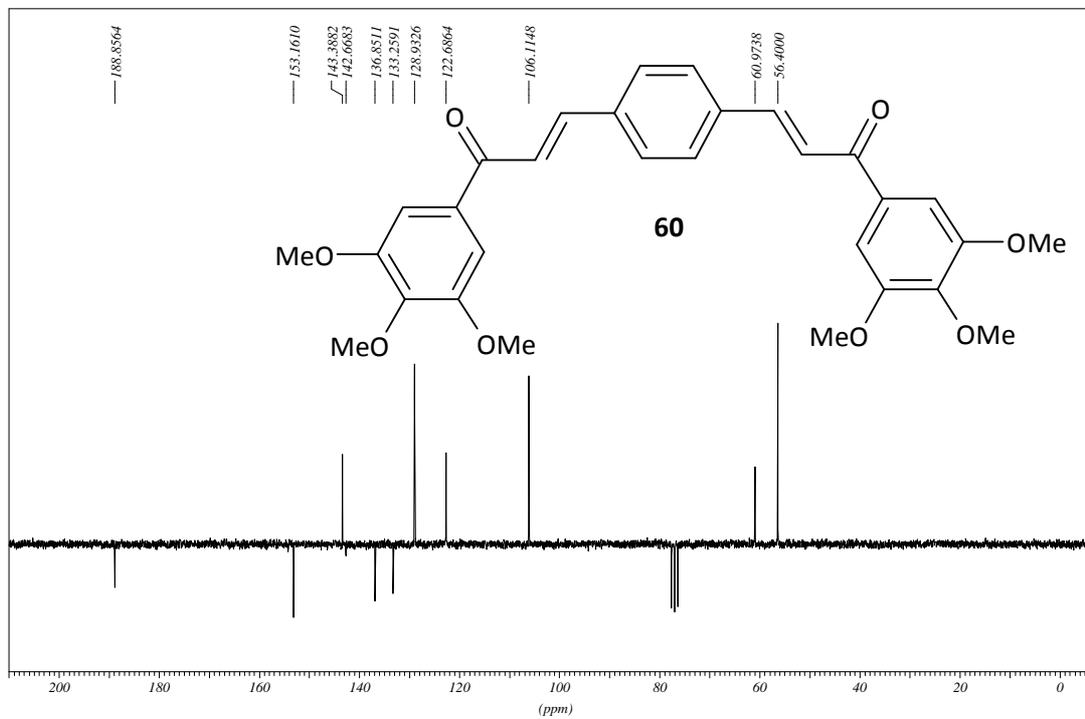


¹H-NMR, CDCl₃, Verbindung 60

GB25 unkrist. aus EtOH PROTON CDC13 opt/swinnmr bruhofer 18

¹³C-NMR, CDCl₃, Verbindung 60

GB25 unkrist. aus EtOH C13APT CDC13 opt/swinnmr bruhofer 18

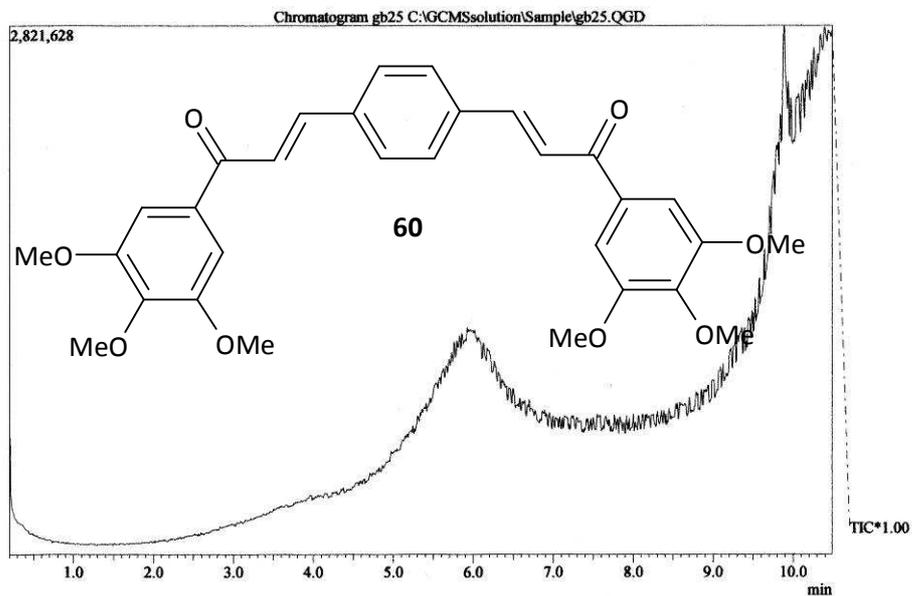


Massenspektrum Verbindung 60

3B25

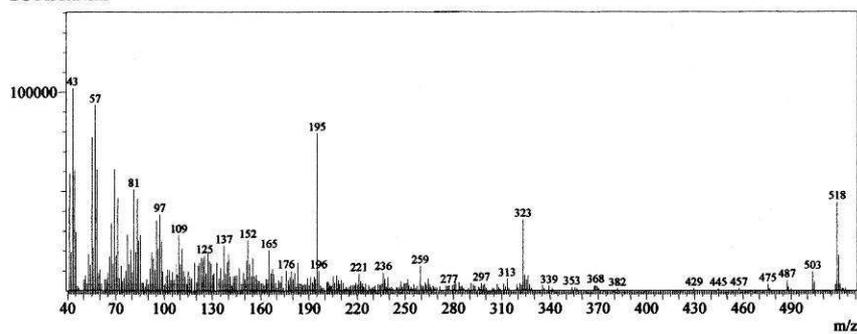
16.1. 2009

Leo, 215°C



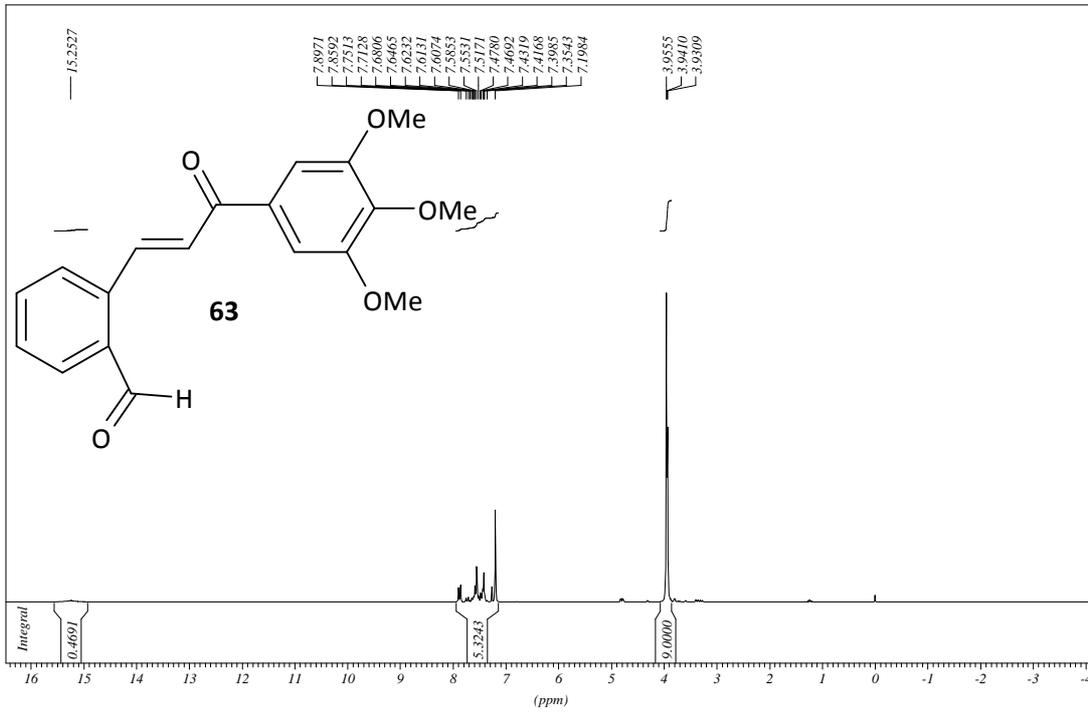
Spectrum

Line#:1 R.Time:10.450(Scan#:1231)
MassPeaks:289 BasePeak:43.05(101981)
RawMode:Single 10.450(1231)
BG Mode:None

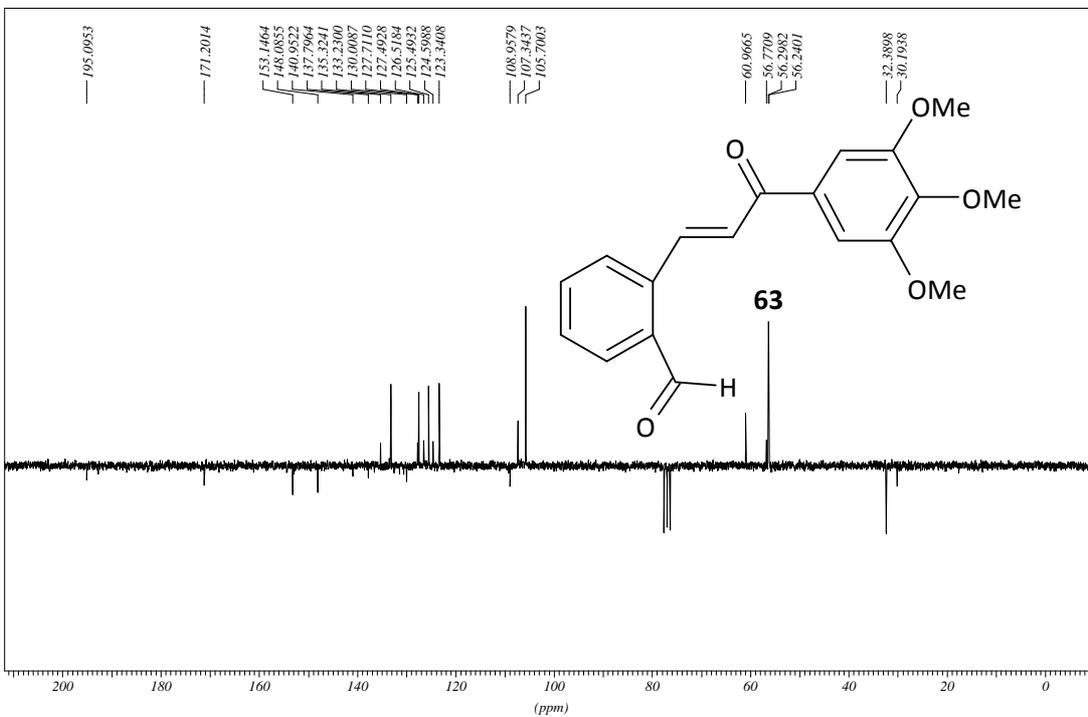


$^1\text{H-NMR}$, CDCl_3 , Verbindung **63**

GB27 umkrist. aus EtOH PROTON CDCl3 opt/swimmr brunhofer 8

 $^{13}\text{C-NMR}$, CDCl_3 , Verbindung **63**

GB27 umkrist. aus EtOH C13APT CDCl3 opt/swimmr brunhofer 8

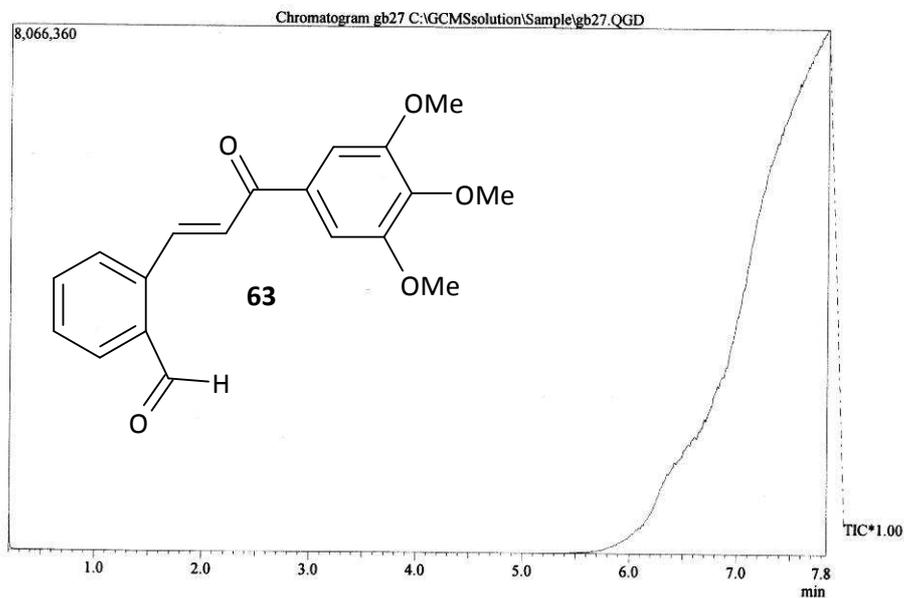


Massenspektrum Verbindung 63

GB27

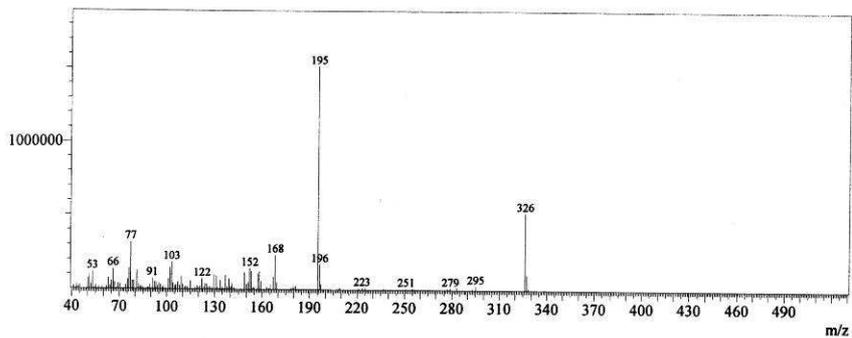
15.5.2007

Leo, 165°C



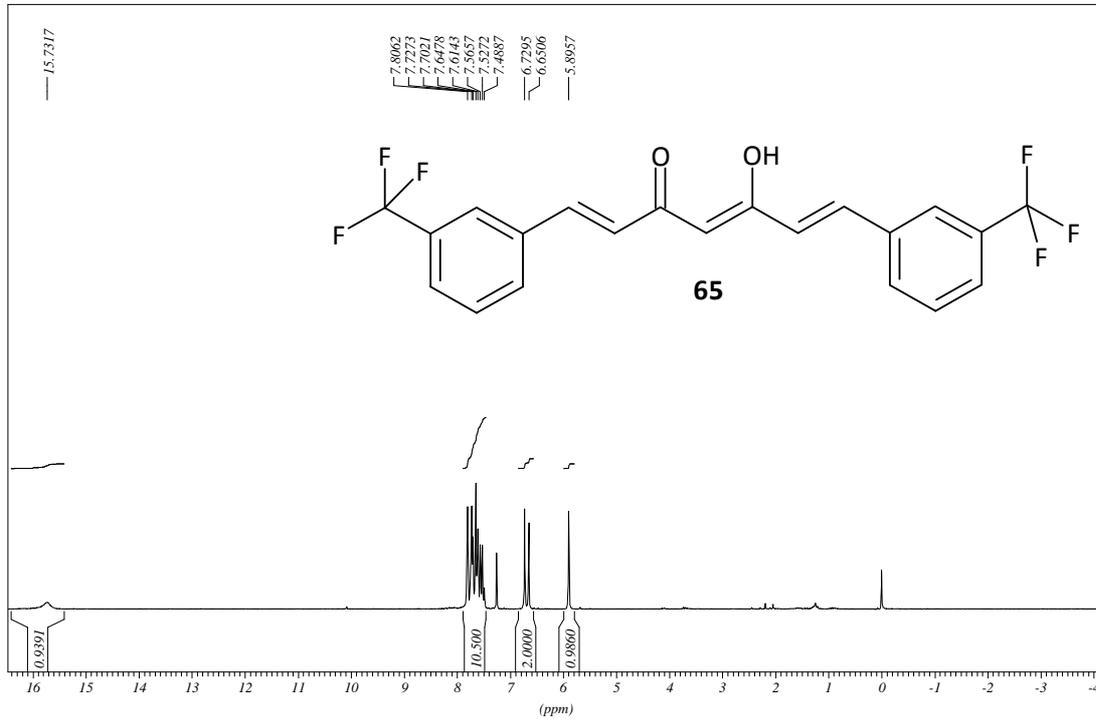
Spectrum

Line#:1 R. Time:7.817(Scan#:915)
MassPeaks:120 BasePeak:195.10(1512663)
RawMode:Single 7.817(915)
BG Mode:None

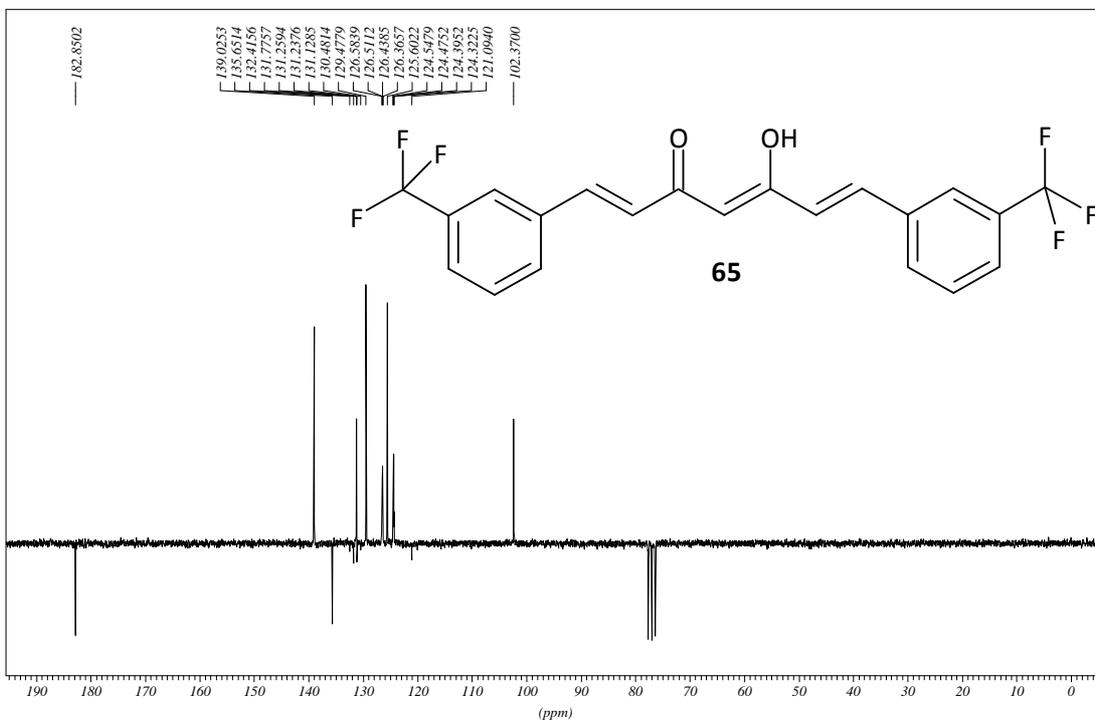


$^1\text{H-NMR}$, CDCl_3 , Verbindung **65**

GB01/05 gewaschen mit EtOH PROTON CDCl3 opt/xwinnmr brunhofer 44

 $^{13}\text{C-NMR}$, CDCl_3 , Verbindung **65**

GB0105 C13APT CDCl3 opt/xwinnmr brunhofer 40

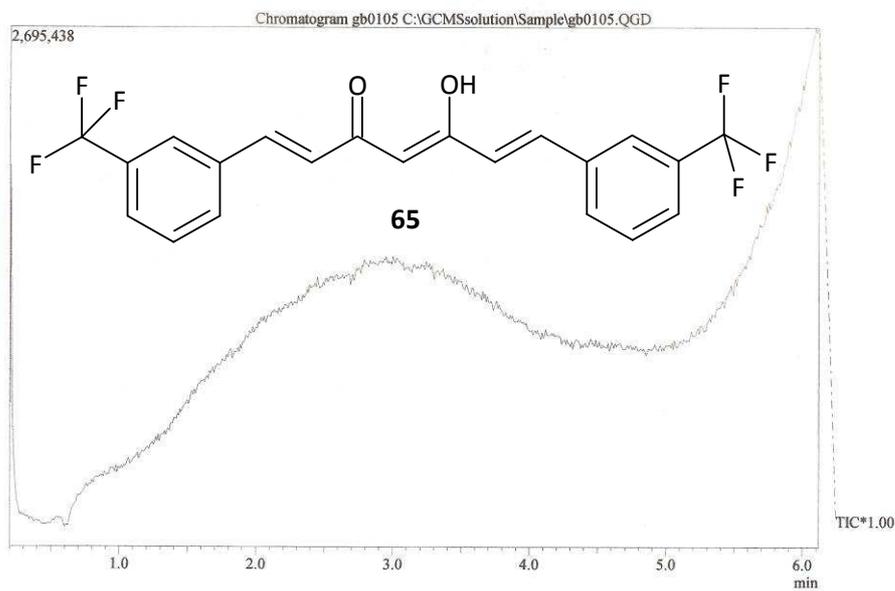


Massenspektrum Verbindung 65

GB01/05

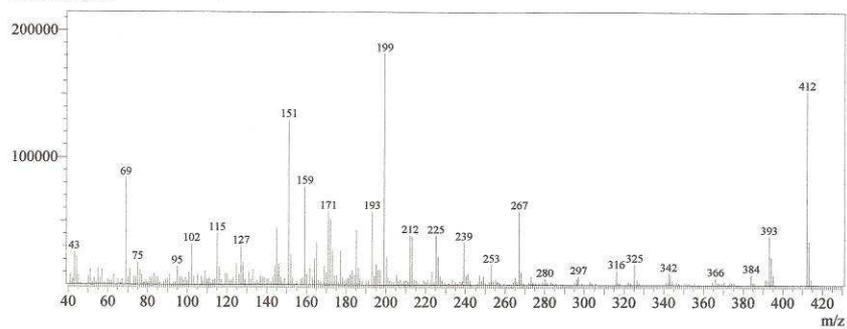
27.10. 2005

Leo, 130°C



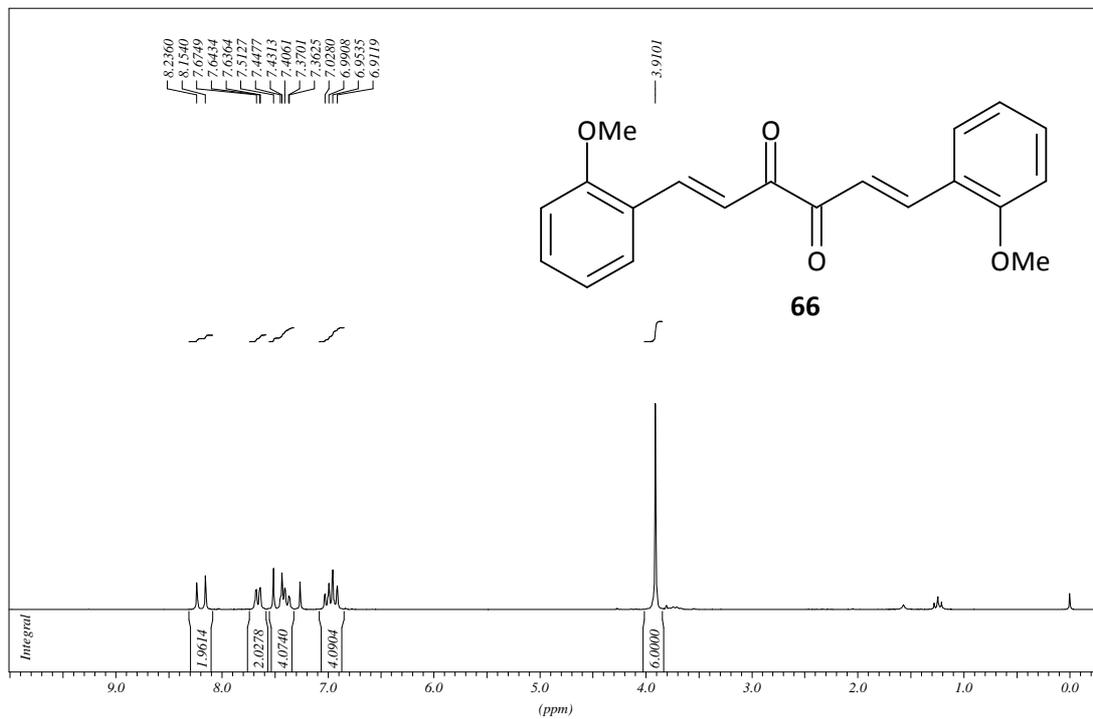
Spectrum

Line#:1 R.Time:6.083(Scan#:707)
MassPeaks:252 BasePeak:199.15(182118)
RawMode:Single 6.083(707)
BG Mode:None

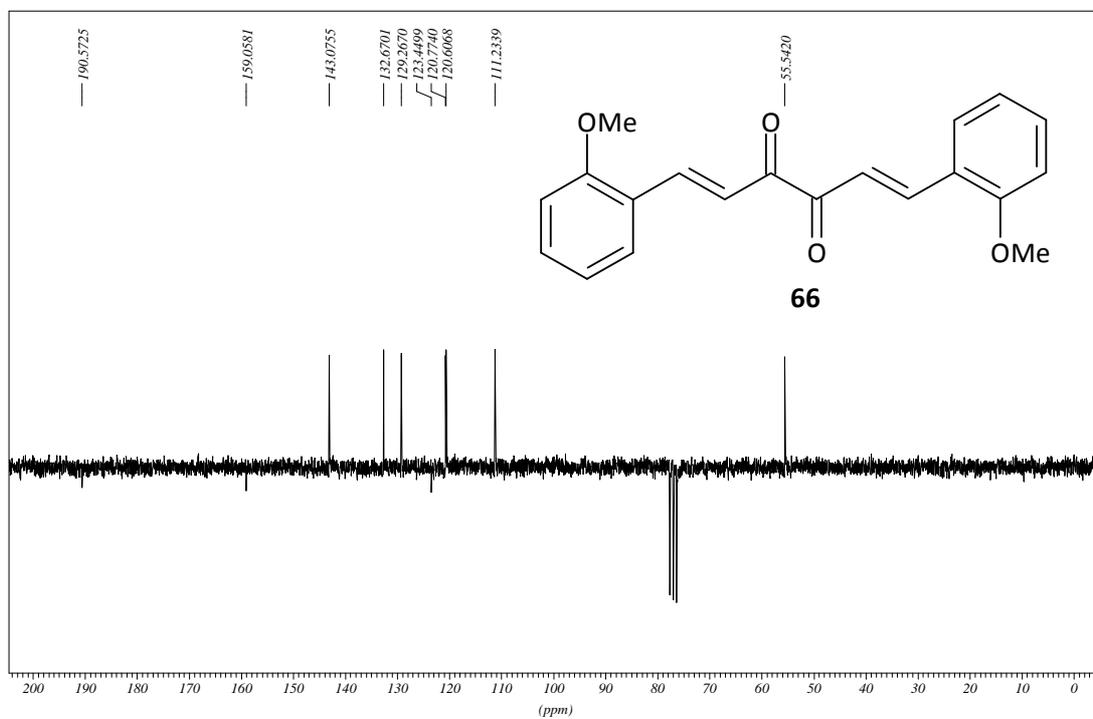


$^1\text{H-NMR}$, CDCl_3 , Verbindung **66**

GB21 unkrist. aus EtOH PROTON CDC13 opt/xwinmmr brunhofer 48

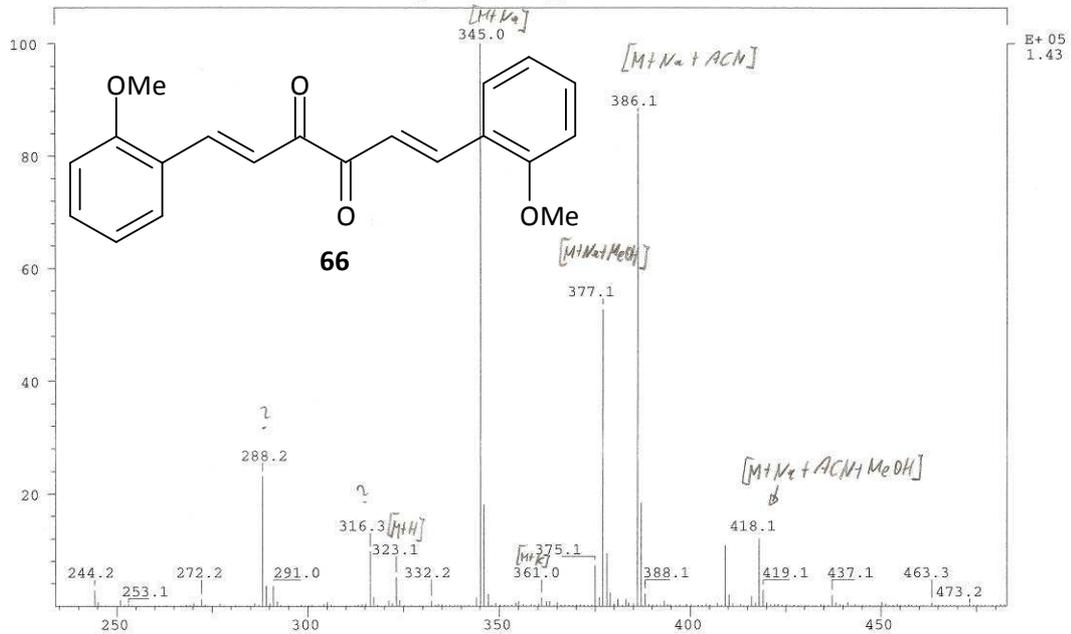
 $^{13}\text{C-NMR}$, CDCl_3 , Verbindung **66**

GB21 unkrist. aus EtOH C13APT CDC13 opt/xwinmmr brunhofer 48



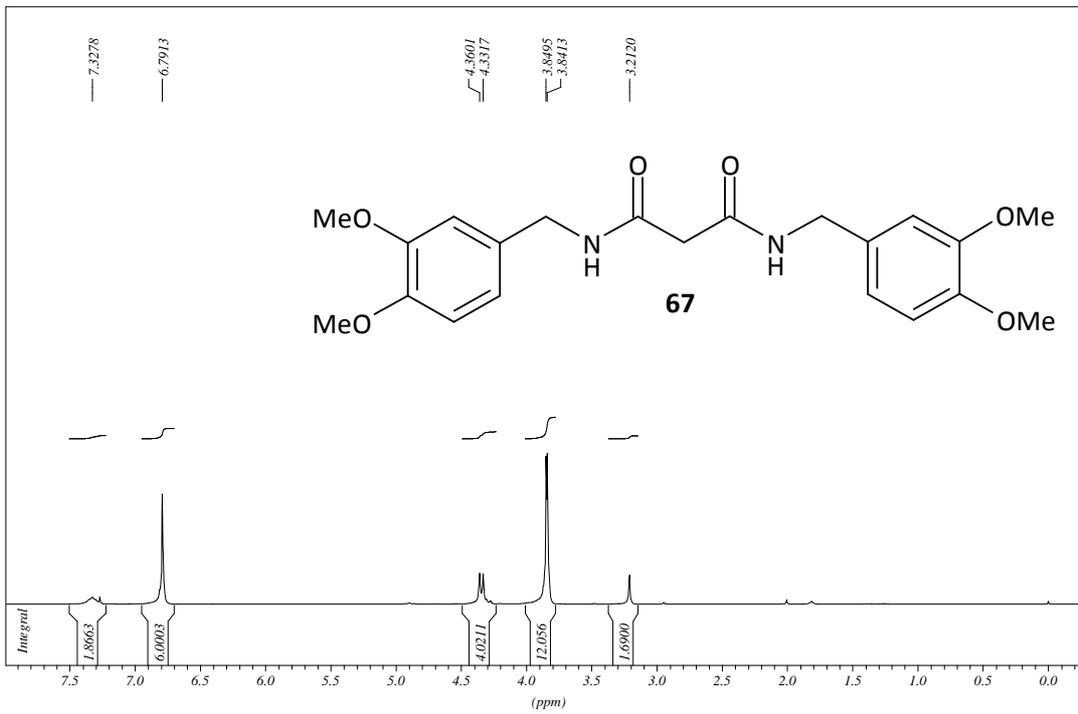
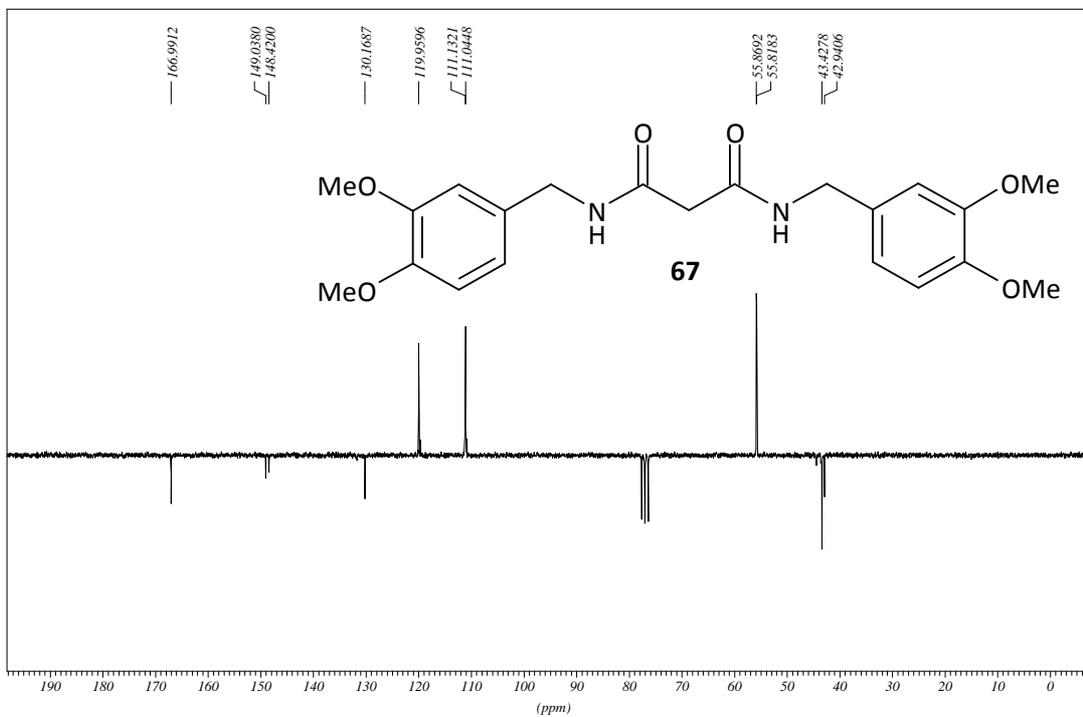
Hochauflösende Masse Verbindung 66

SPEC: 00000000000av 18-Mar-95 Elapse: 00:23.5 1
 Samp: GB21 Start: 16:39:49 1
 Comm: 4kV 3uA MeOH/ACN
 Mode: ESI +VE +LMR BSCAN (EXP) UP LR NRM Study: ESI
 Oper: phu Client: Brunhofer/Erker/Pha Inlet:
 Base: 345.0 Inten: 143340 Masses: 100 > 899
 Norm: 345.0 RIC: 788517 #peaks: 829
 Peak: 1000.00 mmu
 Data: AVER: Scans All from /usr/users/finnigan/data/34425_1.dat

Spektren_Nummer: 34425Tiegel: / C

Hochauflösung:

Berechnet fuer: C₂₀H₁₈O₄Na Exakte Masse: 345,1103Gefunden: 345,1107 +/- 5ppm ✓Datum: 18.03.08 Unterschrift: /

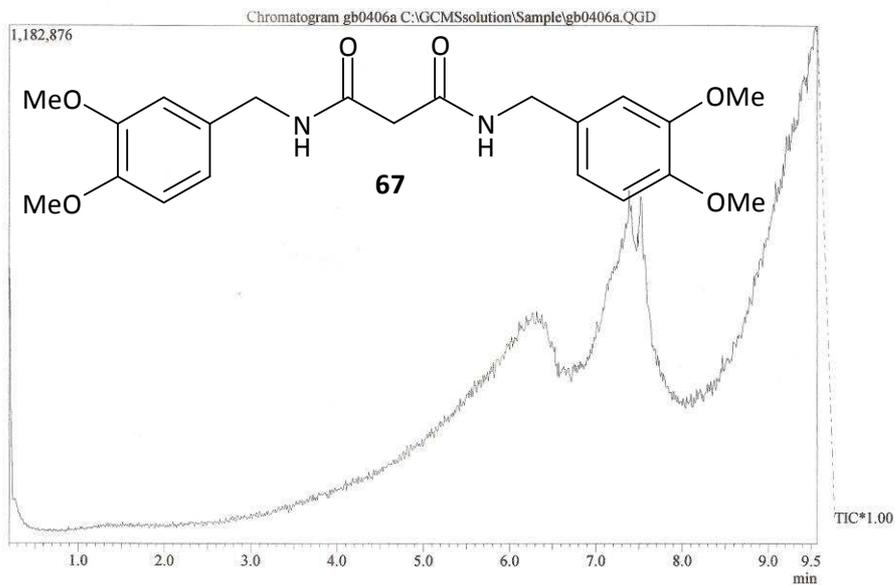
$^1\text{H-NMR}$, CDCl_3 , Verbindung **67**GB04/06 PROTON CDCl_3 opt/swimmr brunhofer 60 $^{13}\text{C-NMR}$, CDCl_3 , Verbindung **67**GB04/06 C13APT CDCl_3 opt/swimmr brunhofer 60

Massenspektrum Verbindung 67

GB04/06a

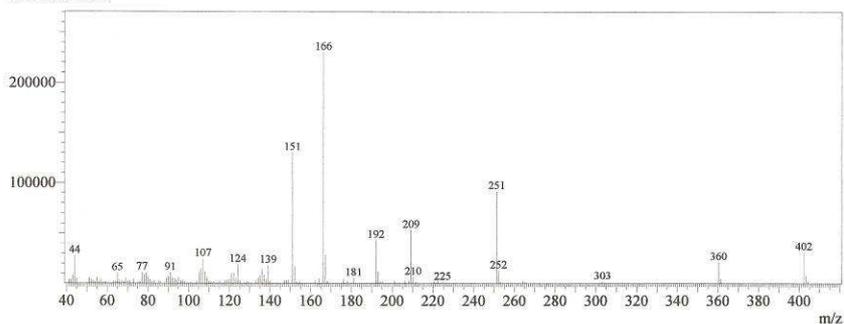
21.3. 2006

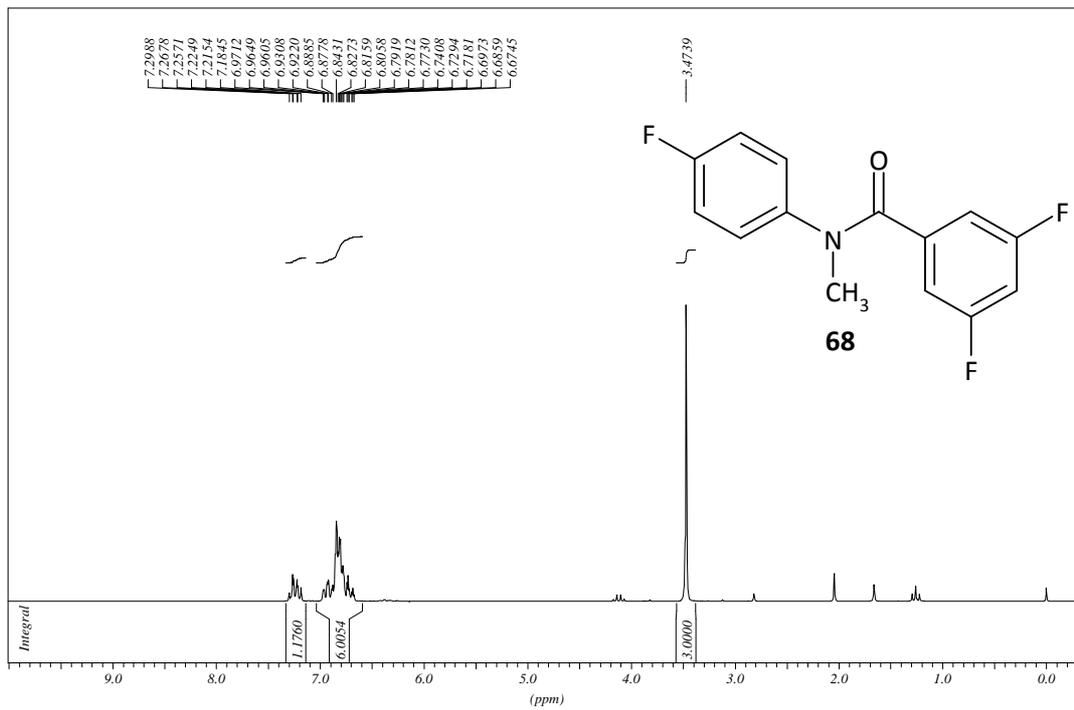
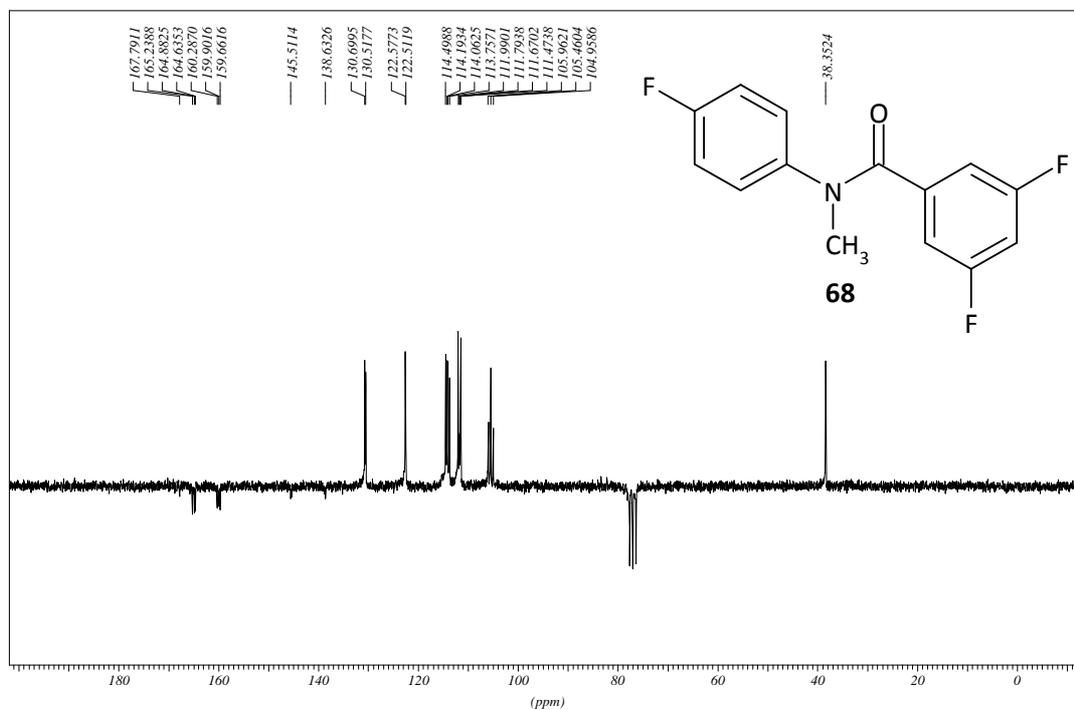
Leo, 195°C



Spectrum

Line#:1 R.Time:9.542(Scan#:1122)
MassPeaks:112 BasePeak:166.10(230253)
RawMode:Single 9.542(1122)
BG Mode:None



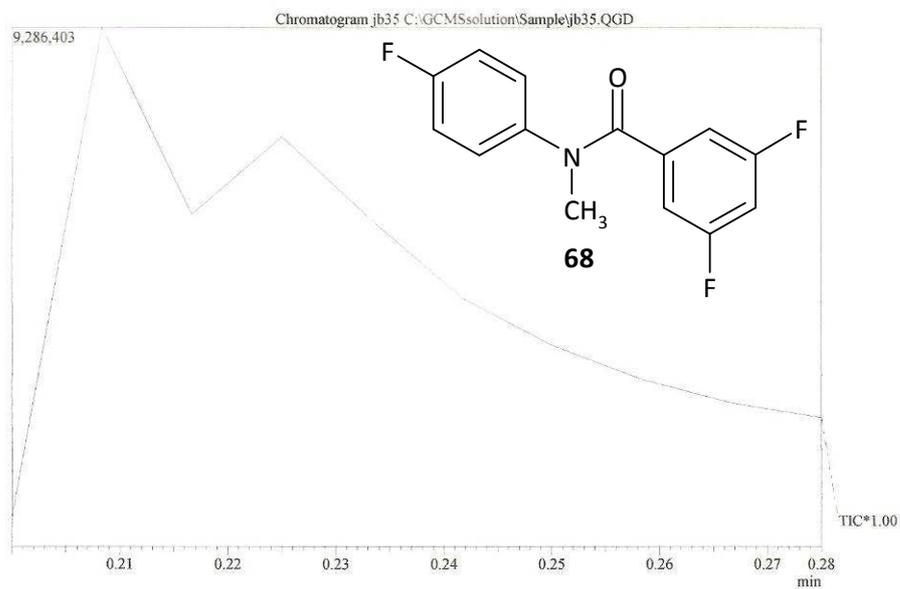
¹H-NMR, CDCl₃, Verbindung **68**jb35 oel PROTON CDCl₃ opt/xwinnmr handler 54¹³C-NMR, CDCl₃, Verbindung **68**JB35 C13APT CDCl₃ opt/xwinnmr brunhofer 7

Massenspektrum Verbindung **68**

JB35

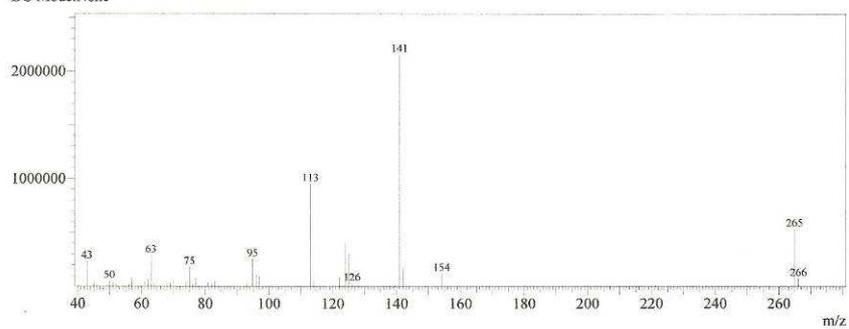
29.3. 2006

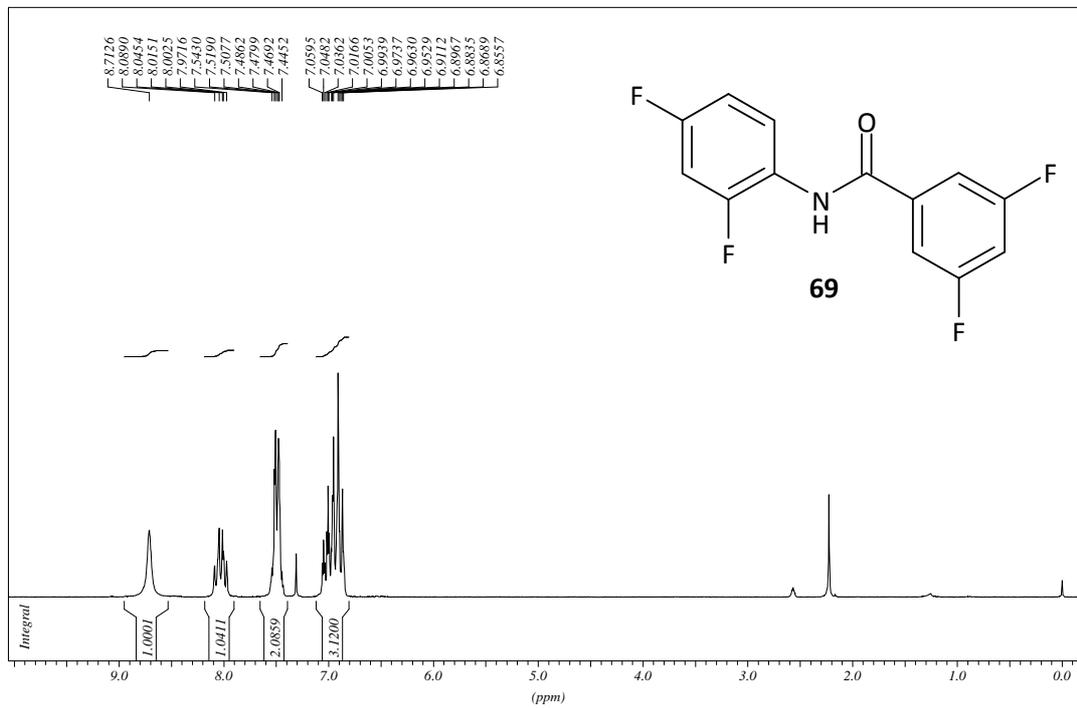
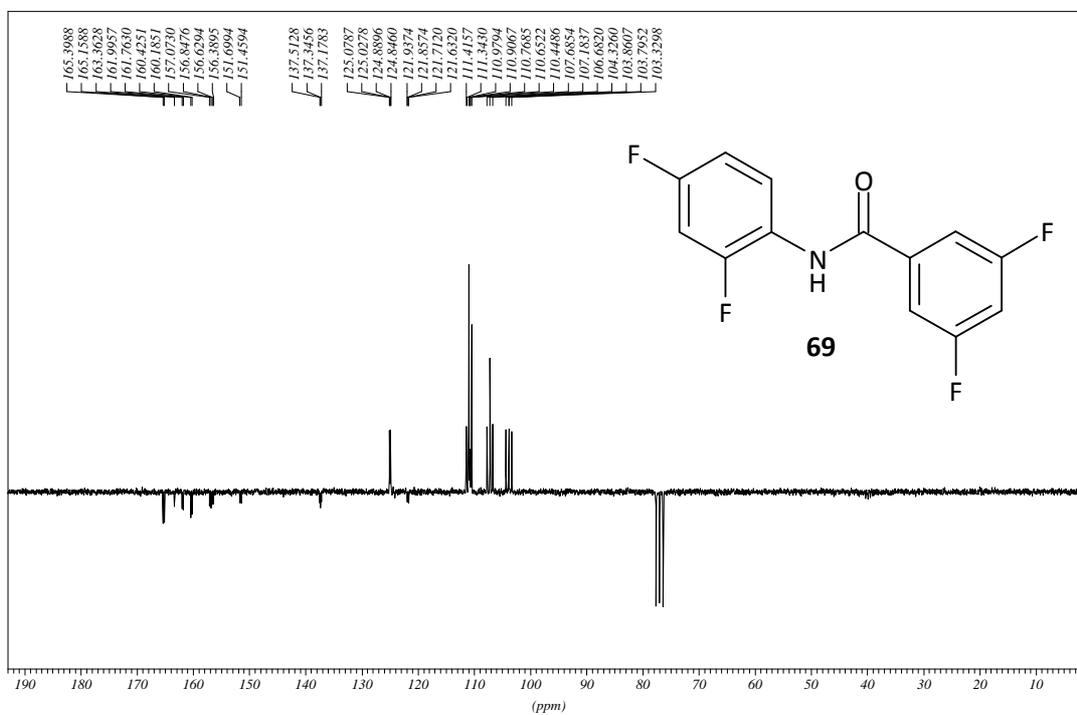
Leo, 30°C



Spectrum

Line#:1 R. Time:0.225(Scan#:4)
MassPeaks:36 BasePeak:140.90(2157437)
RawMode:Single 0.225(4)
BG Mode:None



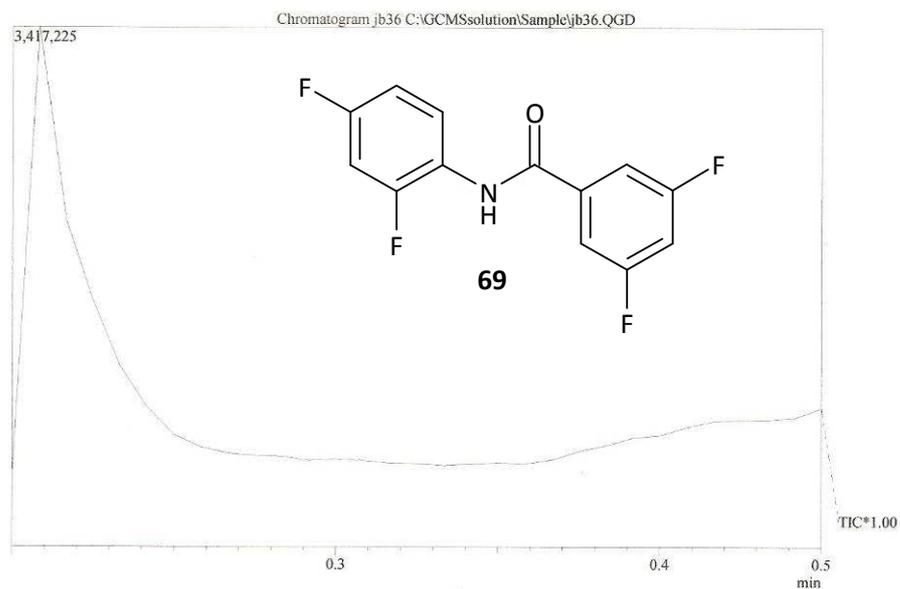
$^1\text{H-NMR}$, CDCl_3 , Verbindung **69**JB36 PROTON CDCl_3 opt/xwinnmr bruhofer 6 $^{13}\text{C-NMR}$, CDCl_3 , Verbindung **69**JB36 C13APT CDCl_3 opt/xwinnmr bruhofer 6

Massenspektrum Verbindung 69

JB36

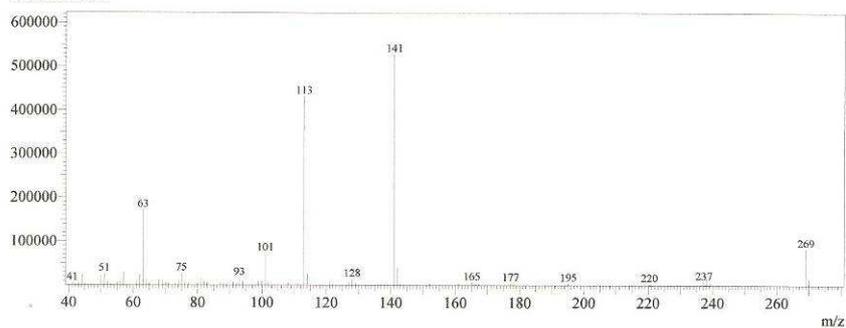
19.9. 2005

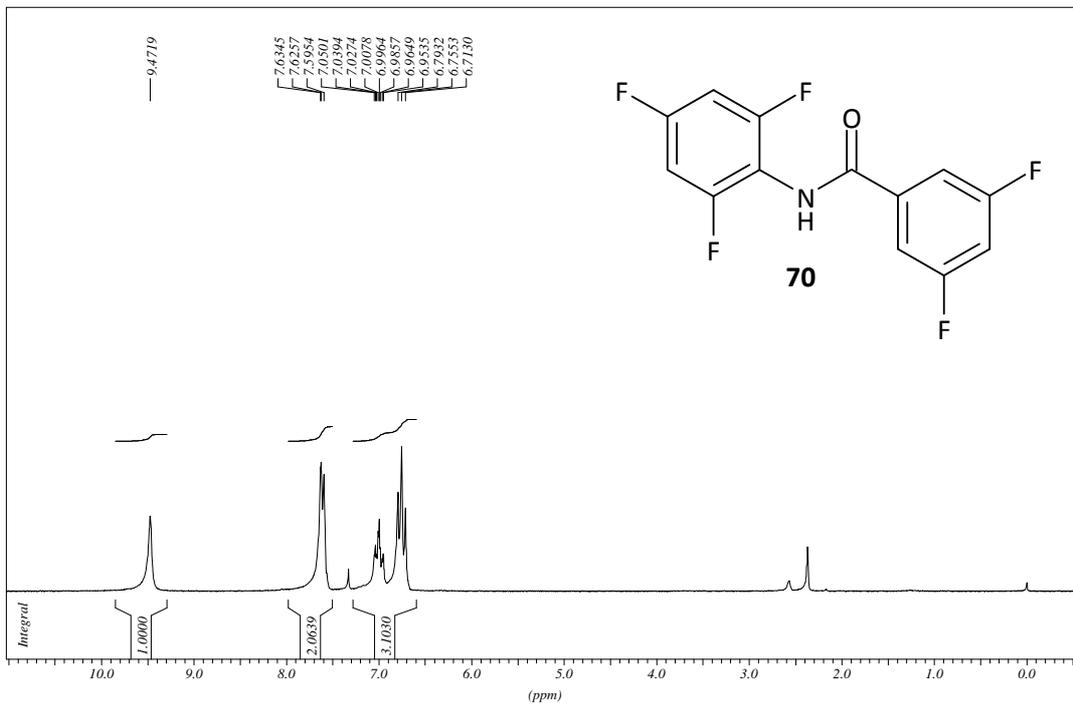
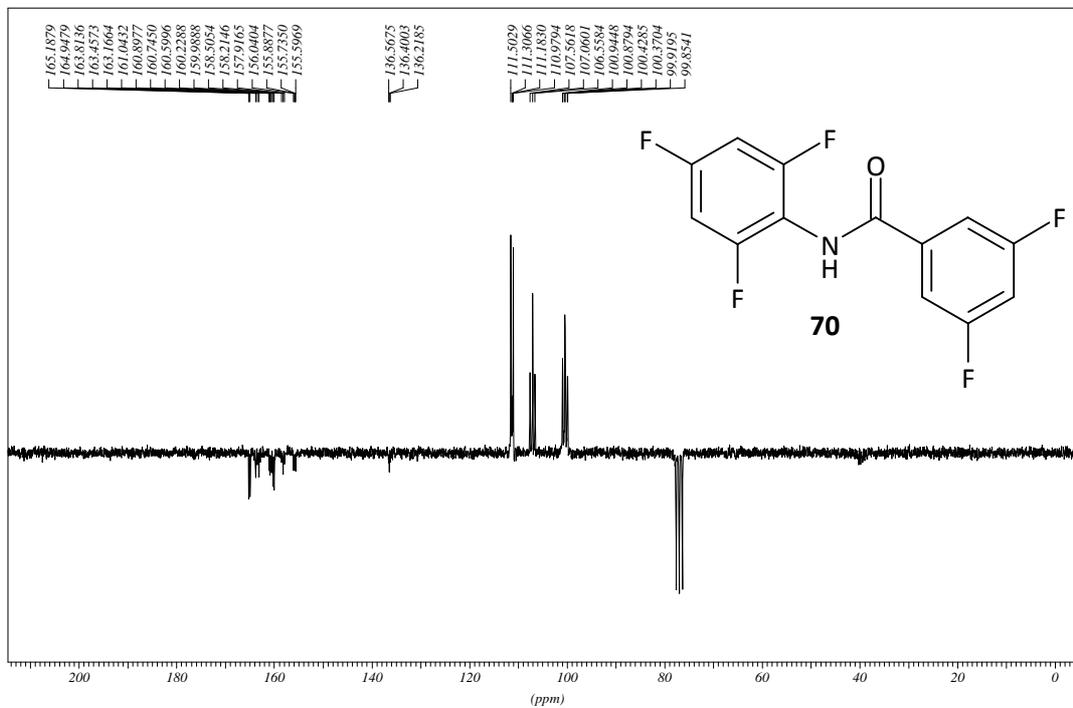
Leo, 30°C



Spectrum

Line#:1 R.Time:0.217(Scan#:3)
MassPeaks:68 BasePeak:141.00(528759)
RawMode:Single 0.217(3)
BG Mode:None



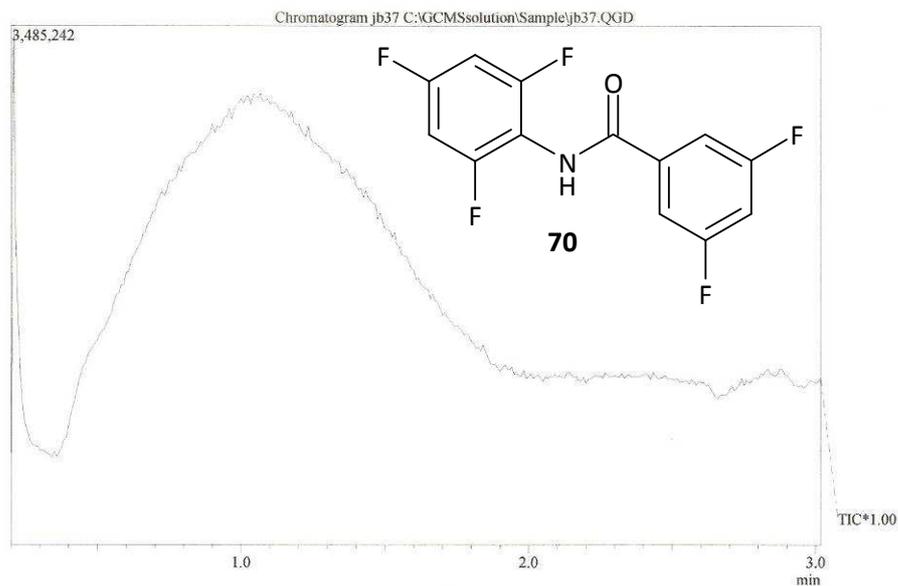
¹H-NMR, CDCl₃, Verbindung 70JB37 PROTON CDCl₃ opt/xwinmmr brunhofer 5¹³C-NMR, CDCl₃, Verbindung 70JB37 C13APT CDCl₃ opt/xwinmmr brunhofer 5

Massenspektrum Verbindung 70

JB37

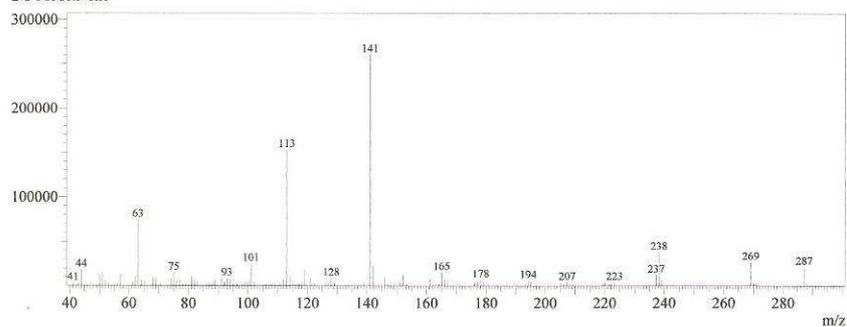
19.9. 2005

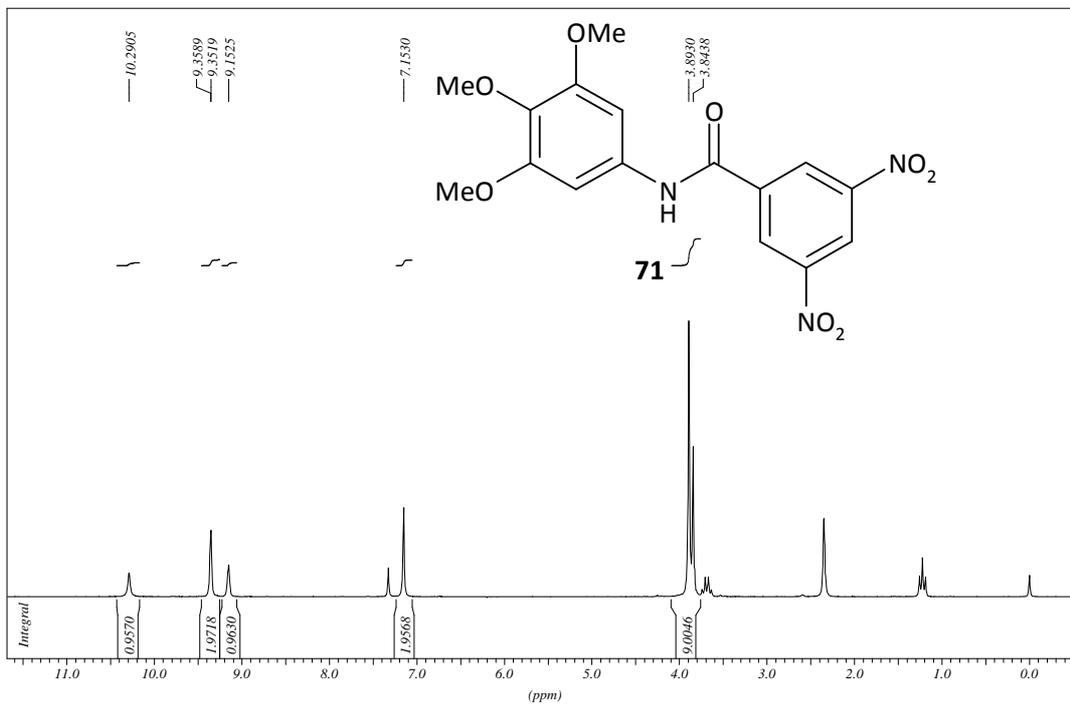
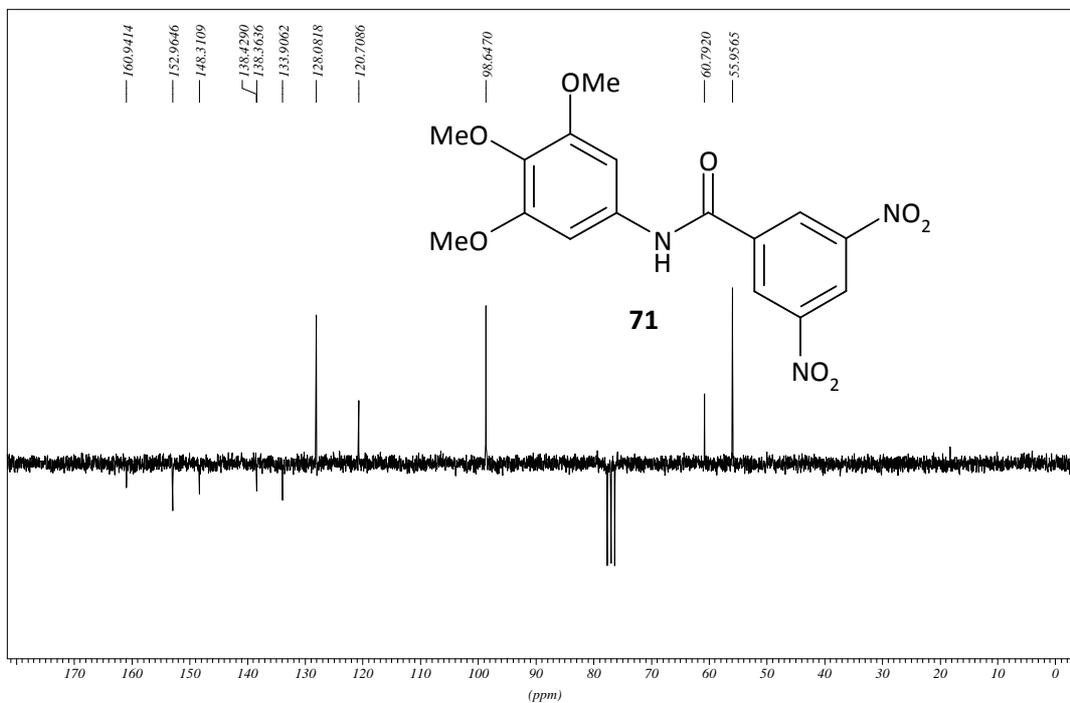
Leo, 55°C



Spectrum

Line#:1 R.Time:2.833(Scan#:317)
MassPeaks:104 BasePeak:141.00(260850)
RawMode:Single 2.833(317)
BG Mode:None



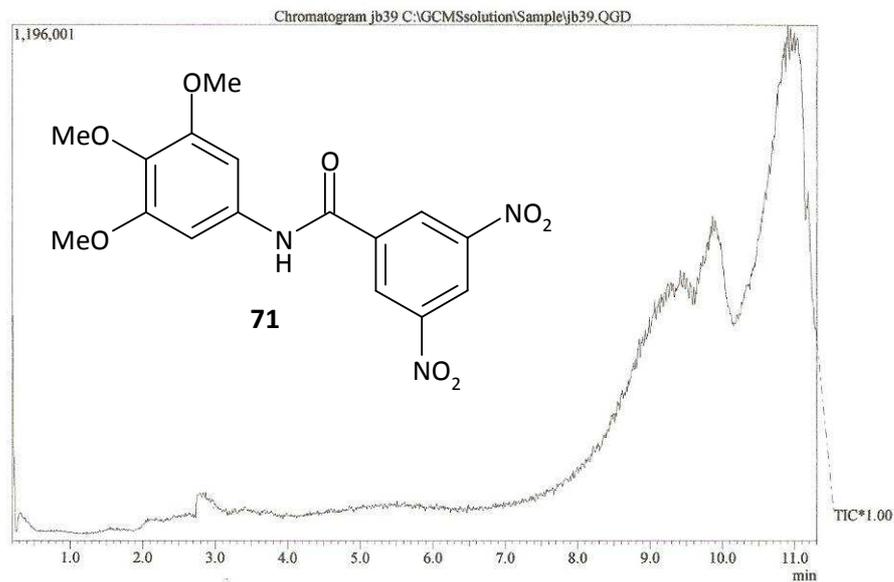
¹H-NMR, CDCl₃, Verbindung 71jb39 PROTON CDCl₃ opt/swimmr handler 55¹³C-NMR, CDCl₃, Verbindung 71jb39 C13APT CDCl₃ opt/swimmr handler 55

Massenspektrum Verbindung 71

JB39

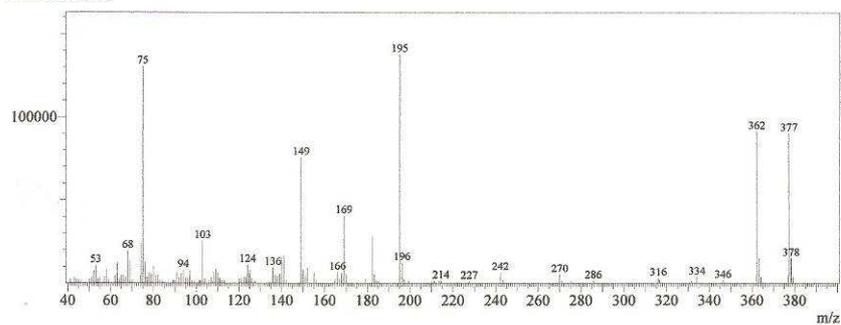
9.10.2008

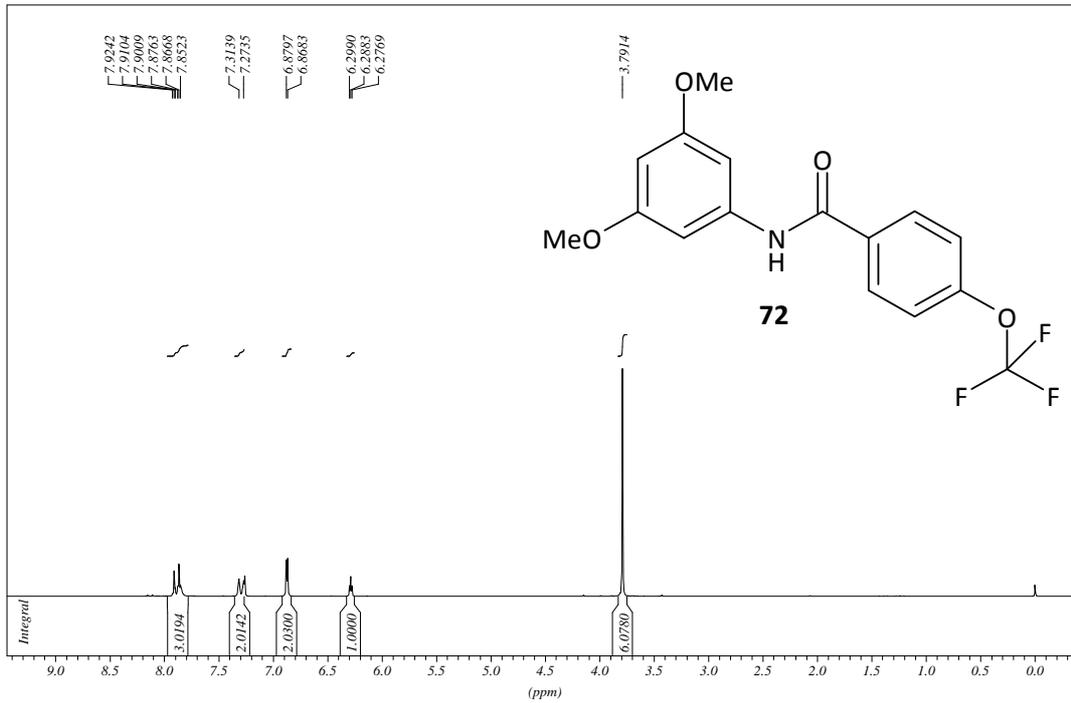
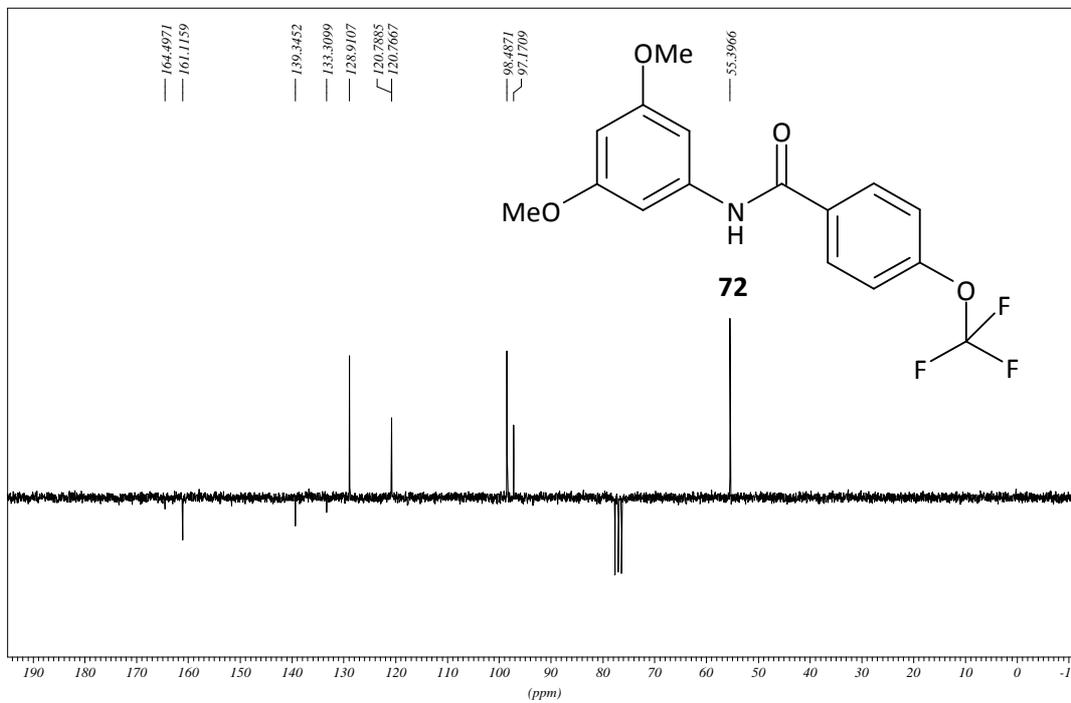
Leo, 230°C



Spectrum

Line#:1 R.Time:10.975(Scan#:1294)
MassPeaks:116 BasePeak:195.10(137956)
RawMode:Single 10.975(1294)
BG Mode:None



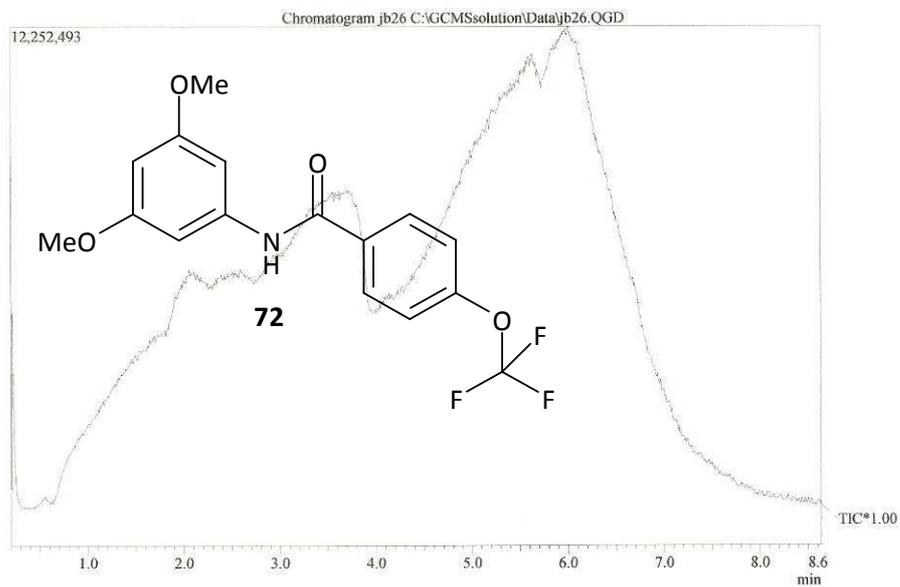
¹H-NMR, CDCl₃, Verbindung 72jb26 PROTON CDCl₃ opt/swinnmr handler 45¹³C-NMR, CDCl₃, Verbindung 72jb26 C13APT CDCl₃ opt/swinnmr handler 45

Massenspektrum Verbindung 72

JB 26

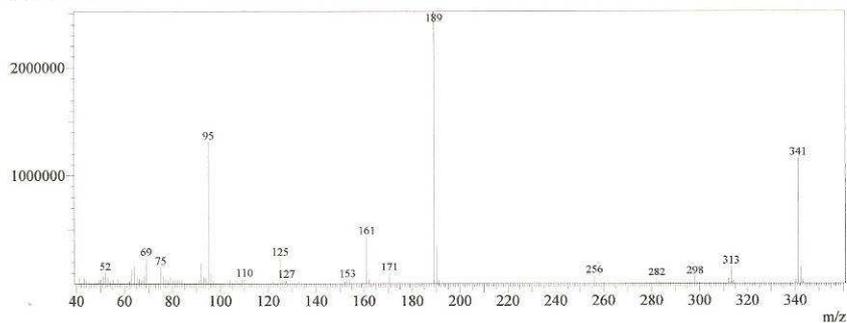
28.4. 2005

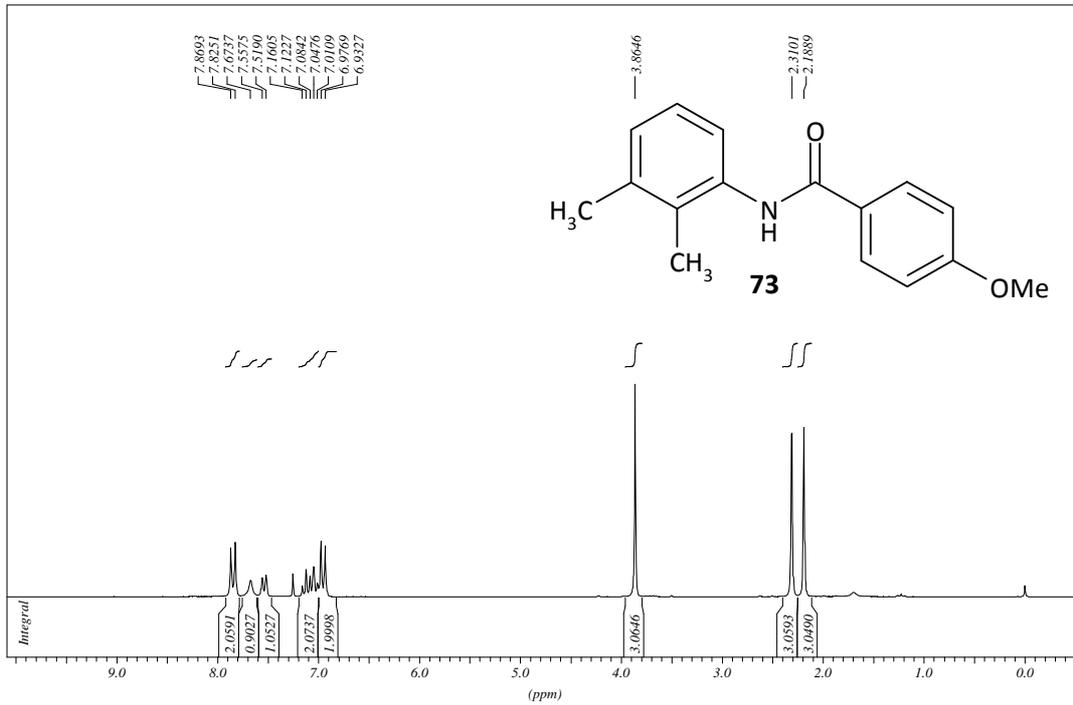
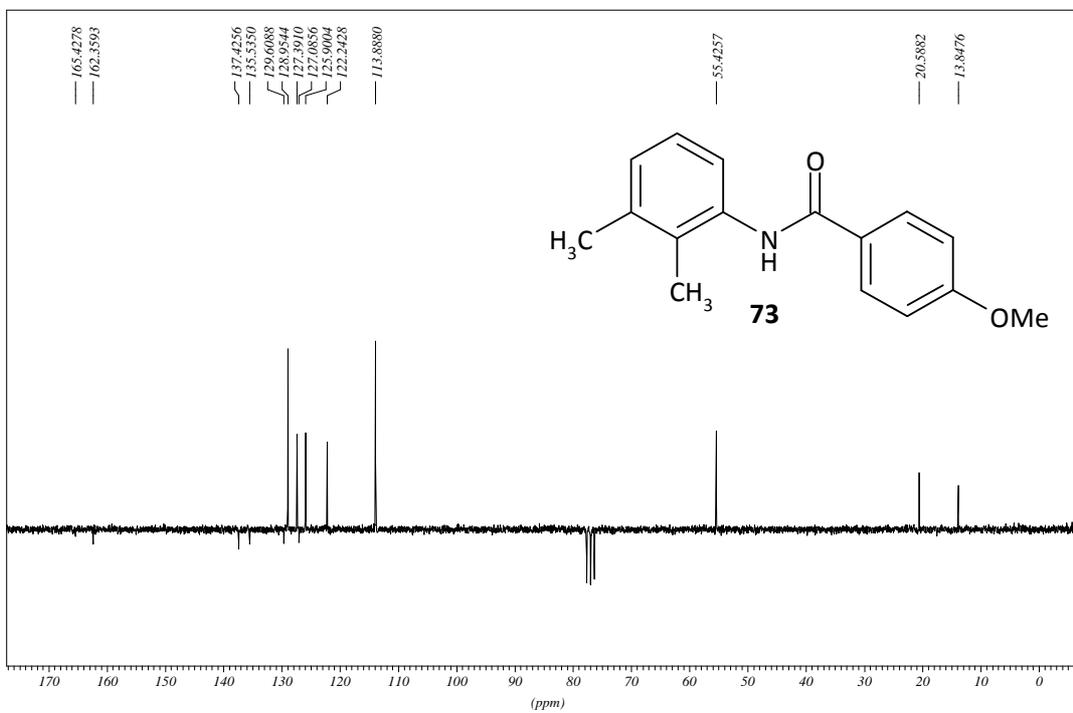
Leo, 180°C



Spectrum

Line#:1 R.Time:5.975(Scan#:694)
MassPeaks:65 BasePeak:189.15(3937233)
RawMode:Single 5.975(694)
BG Mode:None



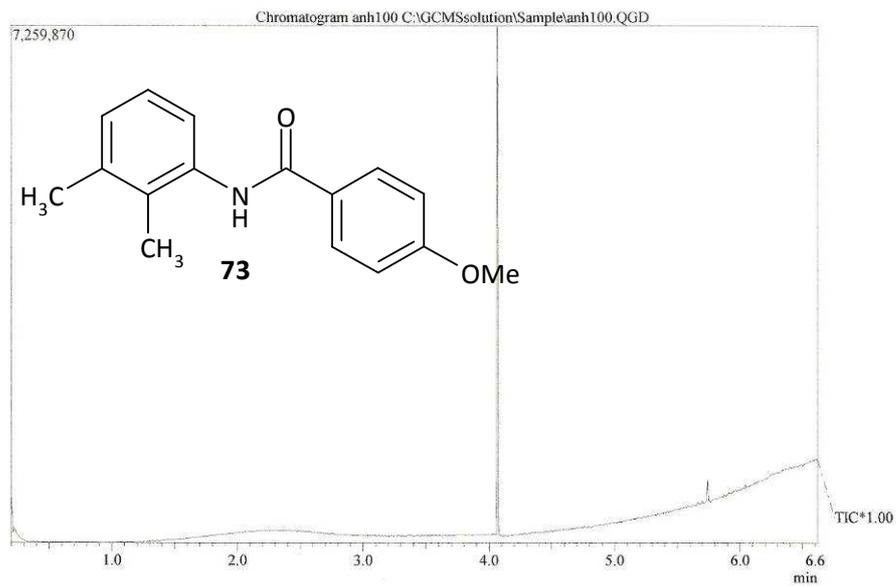
¹H-NMR, CDCl₃, Verbindung 73anh100 PROTON CDCl₃ opt/xwimmr handler 35¹³C-NMR, CDCl₃, Verbindung 73anh100 C13APT CDCl₃ opt/xwimmr handler 35

Massenspektrum Verbindung 73

ANH100

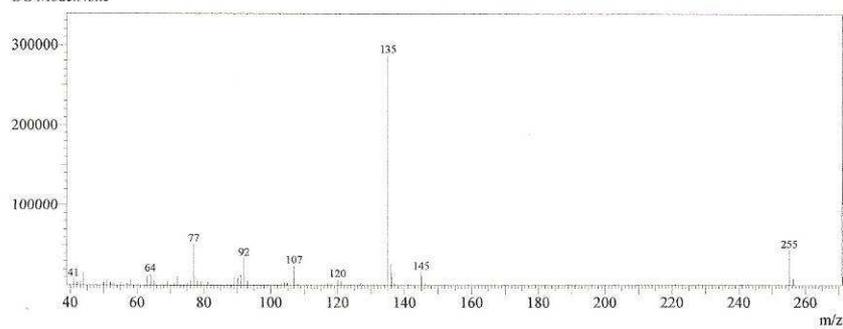
25.10.2006

Leo, 130°C



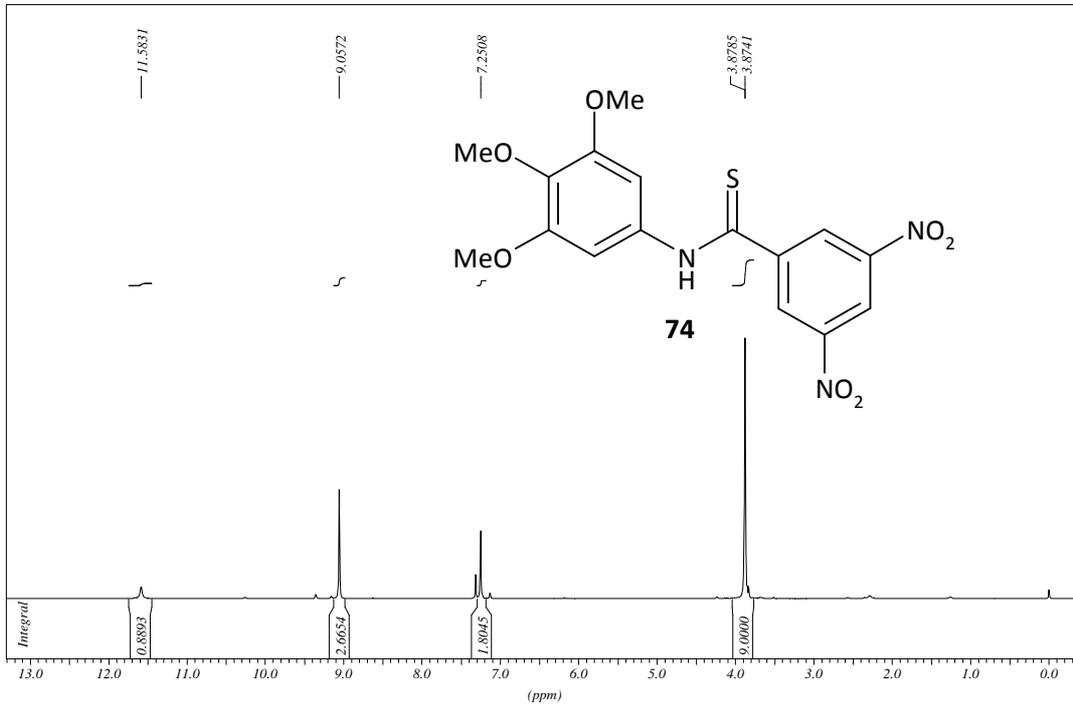
Spectrum

Line#:1 R.Time:6.033(Scan#:701)
MassPeaks:45 BasePeak:135.00(286632)
RawMode:Single 6.033(701)
BG Mode:None

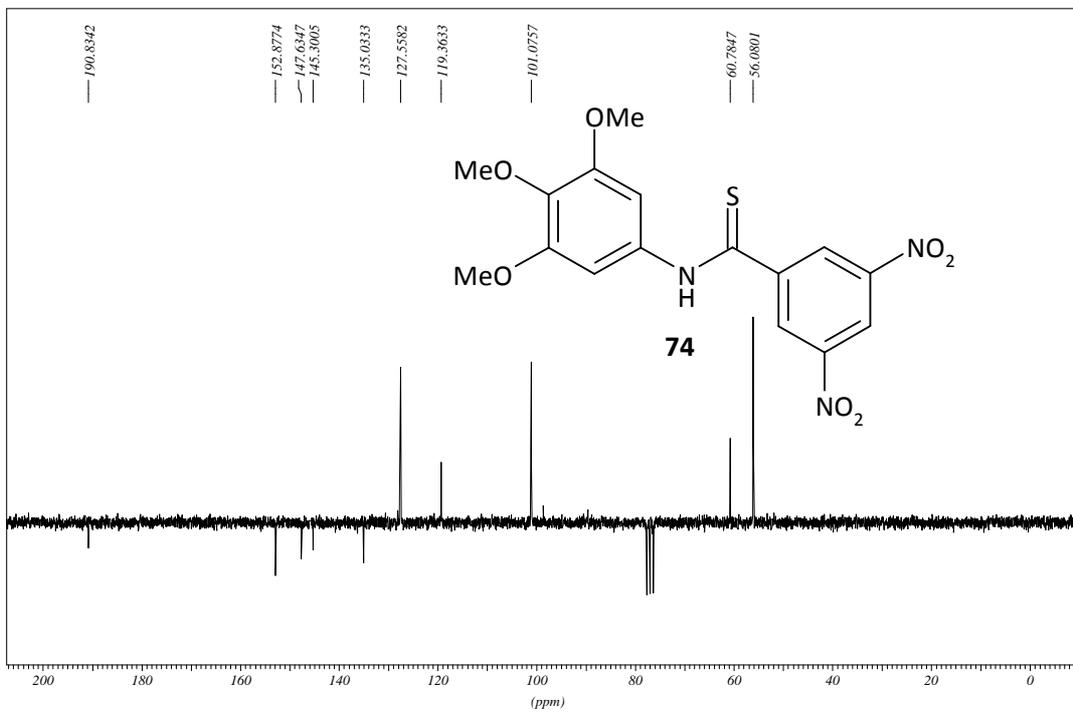


¹H-NMR, CDCl₃, Verbindung **74**

j339s PROTON CDCl3 opt/swinnmr handler 6

¹³C-NMR, CDCl₃, Verbindung **74**

j339s C13APT CDCl3 opt/swinnmr handler 6

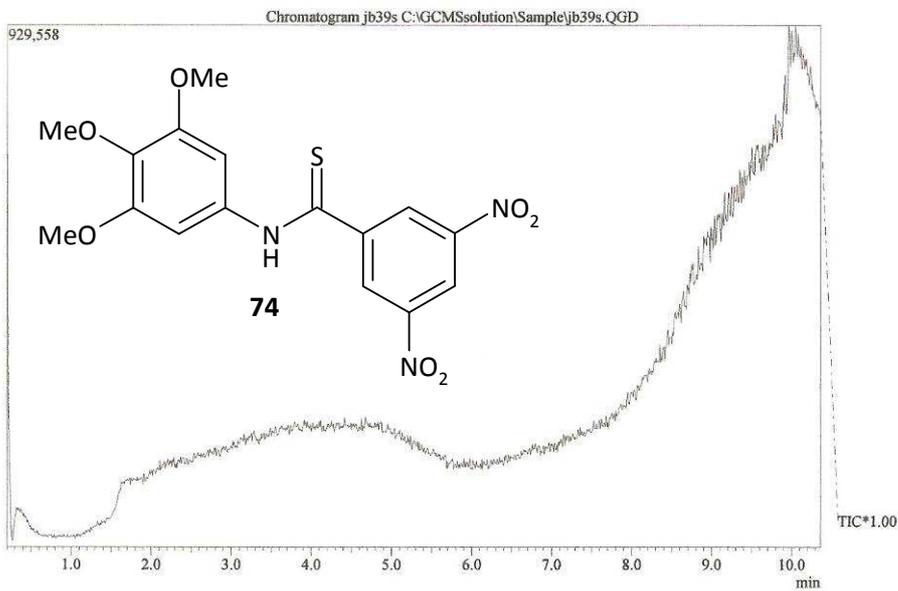


Massenspektrum Verbindung 74

JB39S

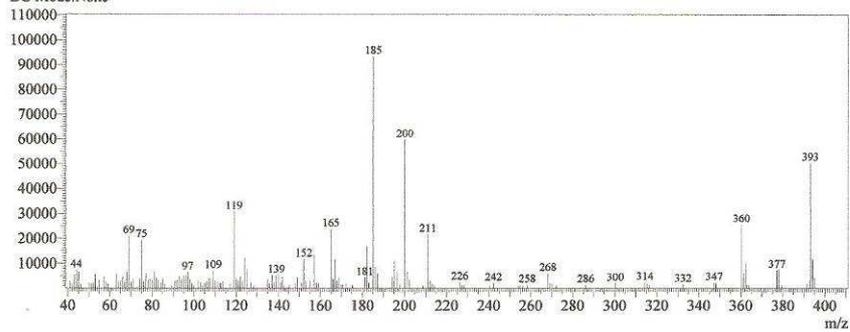
9.10. 2006

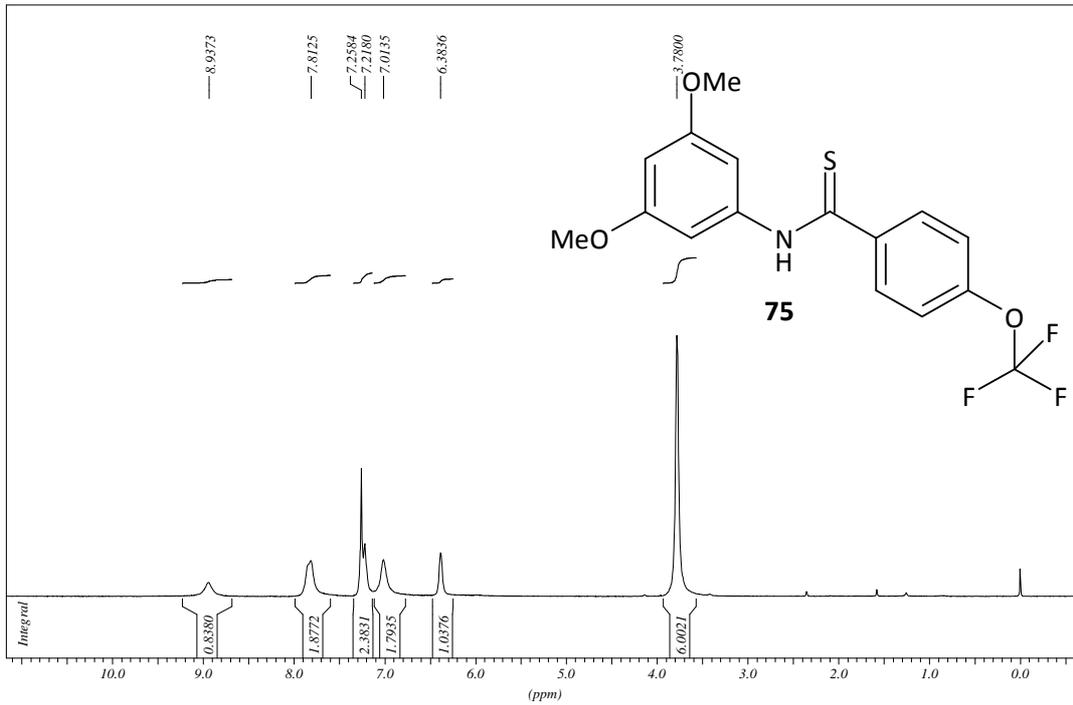
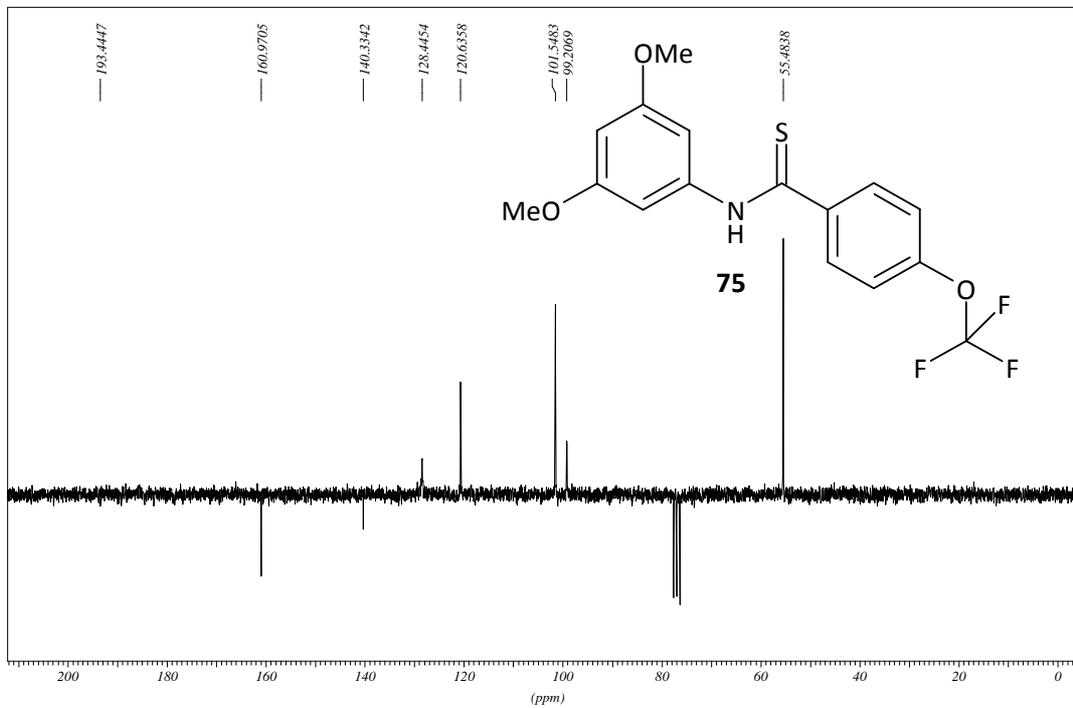
Leo, 210°C



Spectrum

Line#:1 R.Time:10.092(Scan#:1188)
MassPeaks:149 BasePeak:185.10(93428)
RawMode:Single 10.092(1188)
BG Mode:None



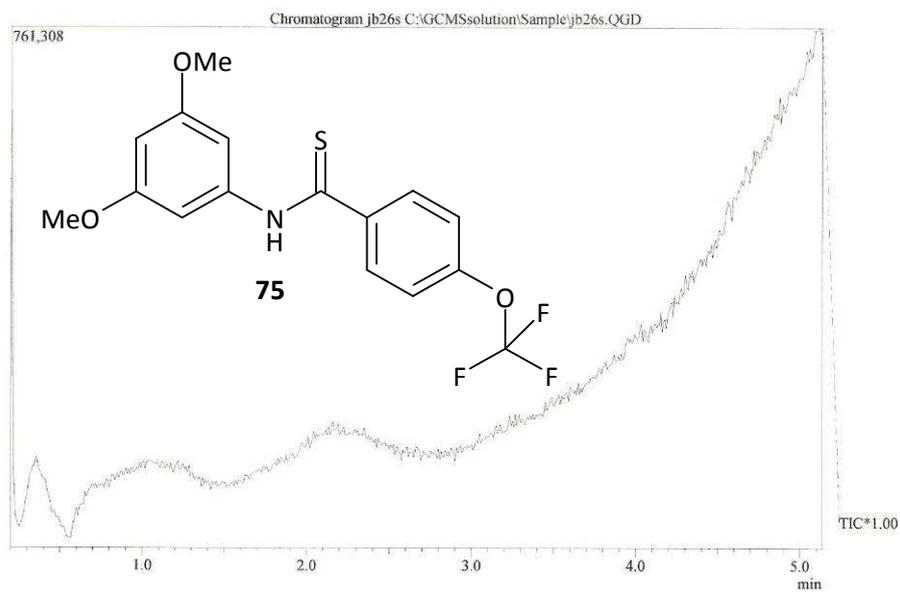
¹H-NMR, CDCl₃, Verbindung 75jb26s PROTON CDCl₃ opt/swimmr handler 31¹³C-NMR, CDCl₃, Verbindung 75jb26s C13APT CDCl₃ opt/swimmr handler 31

Massenspektrum Verbindung 75

JB26S

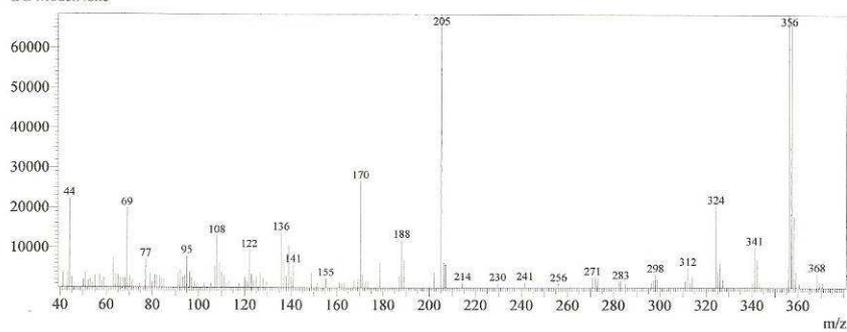
29.3. 2006

Leo, 100°C



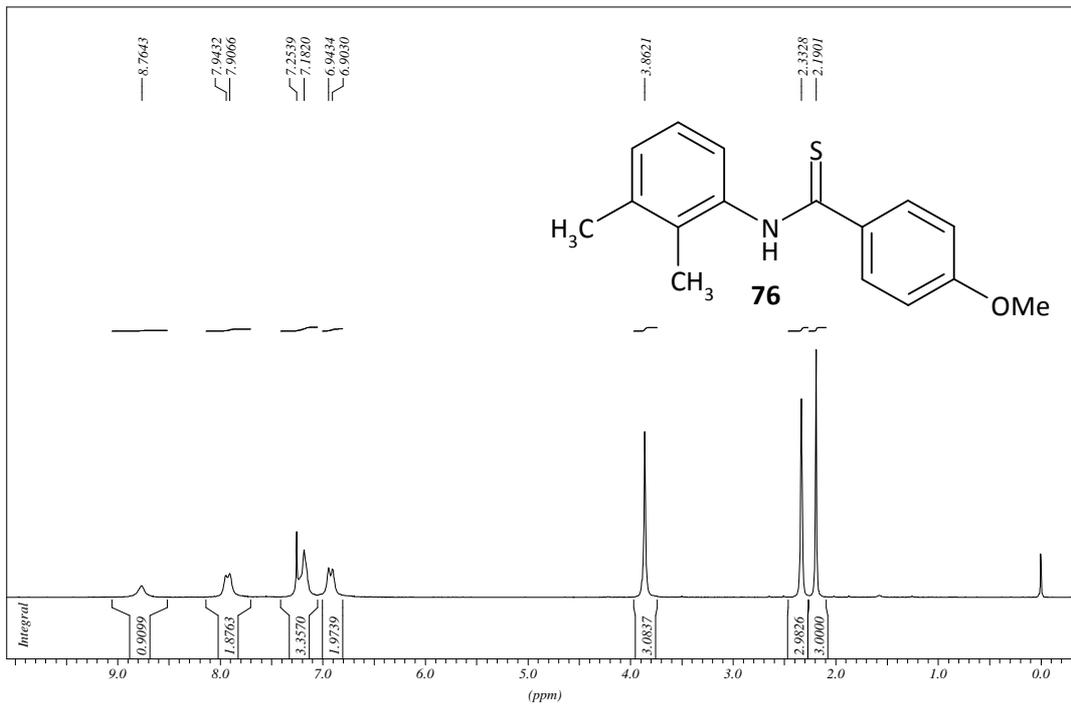
Spectrum

Line#:1 R. Time:5.117(Scan#:591)
MassPeaks:119 BasePeak:356.10(116524)
RawMode:Single 5.117(591)
BG Mode:None

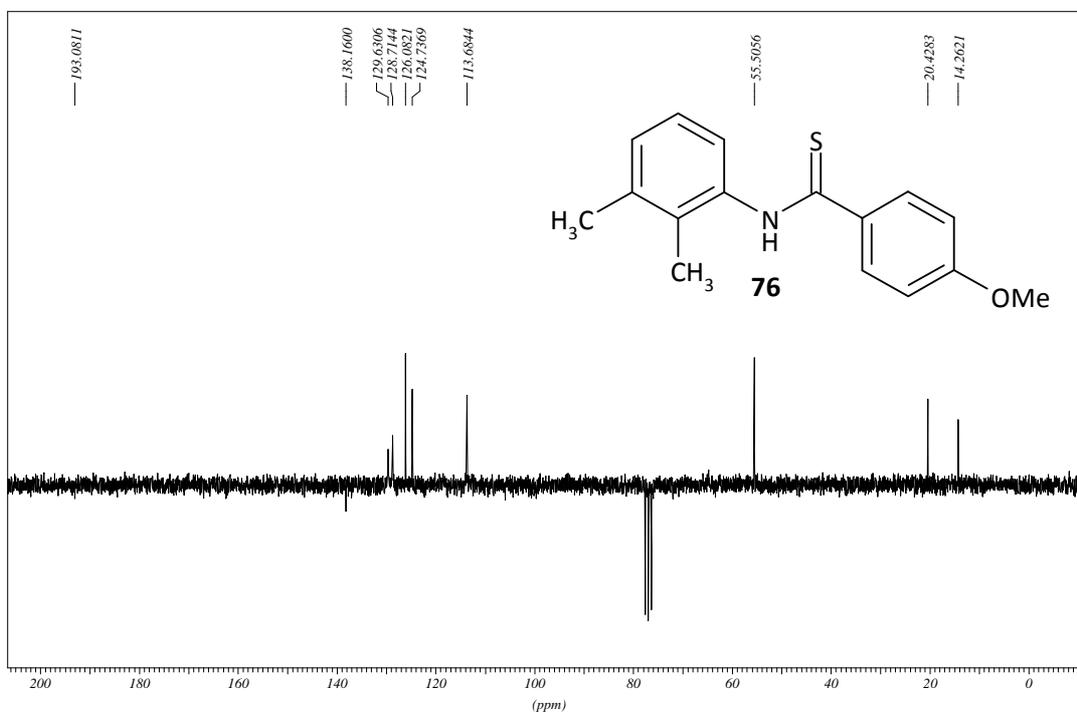


$^1\text{H-NMR}$, CDCl_3 , Verbindung **76**

anh101 PROTON CDCl3 opt/xvinnmr handler 18

 $^{13}\text{C-NMR}$, CDCl_3 , Verbindung **76**

anh101 C13APT CDCl3 opt/xvinnmr handler 18

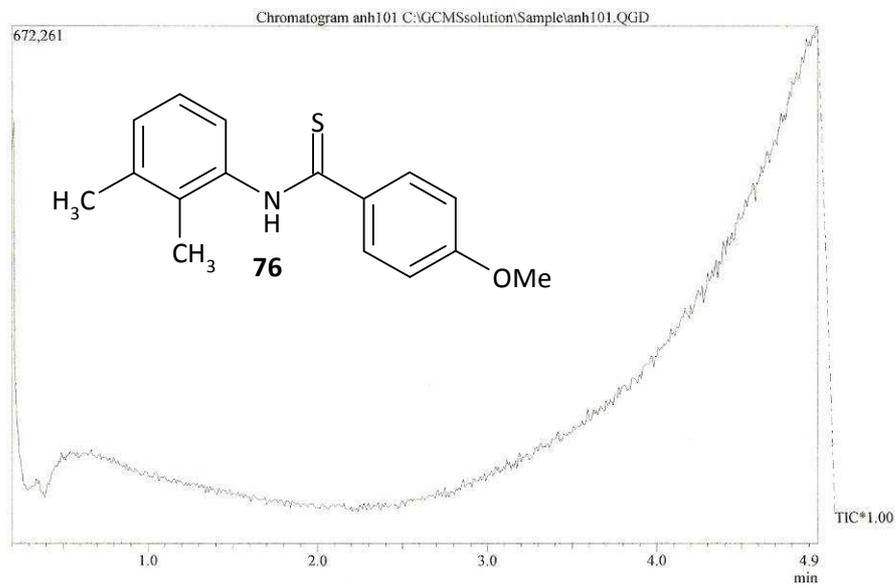


Massenspektrum Verbindung 76

ANH101

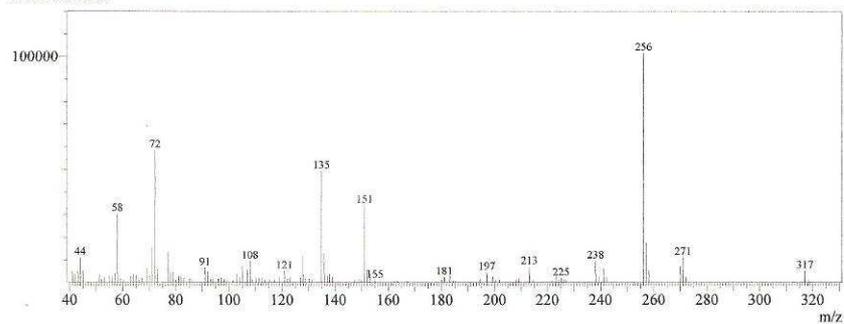
24.10. 2006

Leo, 110°C



Spectrum

Line#:1 R.Time:4.950(Scan#:571)
MassPeaks:110 BasePeak:256.05(101706)
RawMode:Single 4.950(571)
BG Mode:None



9. CURRICULUM VITAE

Name	Gerda Brunhofer, Mag. ^a
Staatsbürgerschaft	Österreich
Geburtsort und -datum	Amstetten, Österreich 28. Mai 1982
Akademische Position	Universitätsassistentin in Ausbildung und Doktorandin am Department für Medizinische/Pharmazeutische Chemie, Universität Wien, Österreich
Ausbildung	<i>Juli 2005 – September 2009:</i> Doktoratsstudium am Department für Medizinische/ Pharmazeutische Chemie, Universität Wien, Österreich <i>2000-2005:</i> Studium der Pharmazie, Universität Wien, Österreich <i>Juni 2000:</i> Matura am Ostarrichi Bundesgymnasium Amstetten, Österreich
Aktuelle wissenschaftliche Forschungsinteressen	Synthese, biologische Wirkung und Leitstrukturoptimierung von <ul style="list-style-type: none">▪ H₂S/COS-freisetzenden Verbindungen mit gefäßerweiternder Wirkung▪ Chalkonähnlichen antikanzerogenen Verbindungen▪ ABCB1-Inhibitoren▪ PPARγ-aktiven Substanzen

10. PUBLIKATIONSLISTE INKL. PATENTANMELDUNG, GRANTS UND PREIS

1. Brunhofer Gerda, Studenik Christian, Ecker Gerhard F, and Erker Thomas: **Synthesis, Spasmolytic Activity and Structure-Activity-Relationship Studies of a Series of Thiobenzanilides**. Posterpresentation at the 238th ACS National Meeting & Exposition, August 16-20, 2009, Washington, DC, USA. Accepted.
2. Brunhofer Gerda, Jabeen Ishrat, Parveen Zahida, Chiba Peter, Erker Thomas, and Ecker Gerhard: **QSAR-guided Synthesis of Chalcone-like P-Glycoprotein Inhibitors**. Posterpresentation at the 238th ACS National Meeting & Exposition, August 16-20, 2009, Washington, DC, USA. Accepted.
3. Parveen Zahida, Bentele Caterina, Spork Matthias, Brunhofer Gerda, Erker Thomas, Ecker Gerhard F, and Chiba Peter: **Charge Interaction as a Tool for studying binding sites of the multi-drug efflux transporter: P-glycoprotein**. Posterpresentation at the 5th Annual PhD-Symposium, Medical University Vienna, June 17-19, 2009, Vienna.
4. Sandberg Malena E, Schellmann Denise, Brunhofer Gerda, Erker Thomas, Busygin Igor, Leino Reko, Vuorela Pia M, and Fallarero Adyary: **Pros and cons of using resazurin staining for quantification of viable Staphylococcus aureus biofilms in a screening assay**. *J Microbiol Meth.* (2009), 78(1), 104-106.
5. Granig Walter H, Schellmann Denise, Brunhofer Gerda, Studenik Christian R, and Erker Thomas: **Pharmacological Profile of Novel Dithiodibenzamides**. *Scientia Pharmaceutica* (2009), 77(1), PO-22: 21th ÖPhG-Tagung (April 16-18, Vienna) 2009.
6. Brunhofer Gerda, Rieger Daniela, Kerbler Georg, Studenik Christian, Wurst Klaus, Leisser Klaus, and Erker Thomas: **X-Ray Crystal Structure and Mechanism of Action of a Potent Vasodilating Compound**. *Drugs Fut* (2008), 33 (Suppl. A, P207) : XXth Int Symp Med Chem (Aug 31-Sept 4, Vienna) 2008.
7. Kerbler Georg, Brunhofer Gerda, Erker Thomas, Studenik Christian: **Pharmacological Profiles of new Carbothioamides**. *Drugs Fut* (2008), 33 (Suppl. A, P244): XXth Int Symp Med Chem (Aug 31-Sept 4, Vienna) 2008.
8. Brunhofer Gerda, Handler Norbert, Leisser Klaus, Studenik Christian R., and Erker Thomas: **Benzanilides with Spasmolytic Activity: Chemistry, Pharmacology and SAR**. *Bioorg Med Chem.* (2008), 16, 5974-5981.

9. Brunhofer Gerda, Handler Norbert, Leisser Klaus, Studenik Christian, and Erker Thomas: **Hypertension – a novel generation of vasodilating agents (Thiobenzamide – Eine neue Generation von Vasodilantien)**. Vortrag bei der DPhG – Jahrestagung, Erlangen, 10.-13.10.2007.
10. Handler Norbert, Brunhofer Gerda, Studenik Christian, Leisser Klaus, Jäger Walter, Parth Stephanie, and Erker Thomas: **“Bridged” stilbene derivatives as selective cyclooxygenase-1 inhibitors**. *Bioorg Med Chem* (2007), 15, 6109-6118.
11. Brunhofer Gerda, Handler Norbert, Studenik Christian, Erker Thomas: **Synthesis and pharmacological profile of benzanilide derivatives**. *Drugs Fut* (2006), 31 (Suppl. A, P127): XIXth Int Symp Med Chem (Aug 29-Sept 2, Istanbul) 2006.
12. Handler Norbert, Brunhofer Gerda, Erker Thomas, Studenik Christian: **“Bridged” Resveratrol-Analogues Show Potent and Selective COX-1 Inhibition**. *Drugs Fut* (2006), 31 (Suppl. A, P343): XIXth Int Symp Med Chem (Aug 29-Sept 2, Istanbul) 2006
13. Brunhofer Gerda, Erker Thomas, Handler Norbert, Kamyar Majid-Reza, and Studenik Christian: **Direct measurement of nitric oxide in vascular smooth muscles induced by resveratrol and two derivatives using amperometric electrodes**. *Biophysical Journal* 2006, Salt Lake City, Annual Meeting, 2025-Pos/B373.

Patentanmeldung:

Erker Thomas, Handler Norbert, Brunhofer Gerda, Rawnduzi Pakiza, Studenik Christian: **Benzothioamide und deren Verwendung**. Patentschrift PCT/AT2007/000582.

Grants:

2008: Hochschuljubiläumsstiftung der Stadt Wien zur Förderung der Wissenschaft. Projekt „*Entwicklung und Synthese einer neuen Generation von selektiv gefäßerweiternden Substanzen unter Verwendung von computergestützter Struktur-Wirkungsbeziehung*“ (H-1975-2008).

2002, 2003, 2004, 2005: Leistungsstipendium nach StudFG der Universität Wien.

Preis:

Prämierung der Diplomarbeit auf der 19. Wissenschaftlichen Tagung der Österreichischen Pharmazeutischen Gesellschaft, Innsbruck, April 2006.