



universität
wien

DIPLOMARBEIT

Titel der Diplomarbeit

„Synthese von heteroarylsubstituierten
Thiophenderivaten“

Verfasserin

Julia Ladenbauer

angestrebter akademischer Grad

Magistra der Pharmazie (Mag.pharm.)

Wien, 2014

Studienkennzahl lt. Studienblatt: A 449

Studienrichtung lt. Studienblatt: Pharmazie

Betreuer: A.o. Univ.- Prof. Mag. Dr. Thomas Erker

Danksagung

Mein Dank gilt allen, die mich während meiner Arbeit im Labor als auch beim Verfassen der Diplomarbeit unterstützt haben.

Bei Herrn a.o. Univ.-Prof. Dr. Thomas Erker möchte ich mich bedanken, dass er mir die Möglichkeit gab, in seinem Team am Department für Medizinische/Pharmazeutische Chemie mitzuarbeiten. Es war eine spannende und sehr lehrreiche Zeit.

Frau Mag. pharm. Dr. Gerda Brunhofer-Bolzer möchte ich danken für ihre tatkräftige Unterstützung im Labor und bei der Verfassung der Diplomarbeit. Sie stand mir immer mit Rat und Tat zur Seite und durch sie wurde mein Interesse an der Forschung geweckt.

Auch allen übrigen Mitarbeitern möchte ich danke sagen. Sie gaben mir von Anfang an das Gefühl Teil ihrer Arbeitsgruppe zu sein und auch sie standen mir zu jeder Zeit mit ihrer Erfahrung und ihrem Wissen zur Seite.

Vielen Dank auch meiner Familie, die mir dieses Studium ermöglichte und die in schwierigeren Zeiten immer hinter mir stand.

Nicht zu vergessen meine Freunde und Kollegen, die großes Interesse an meiner Arbeit zeigten und mir während meines Studiums immer zur Seite standen.

Herzlichen Dank euch allen.

Kurzfassung/Abstract

Kurzfassung

Die persistierende Form des Bakteriums *Chlamydomphila pneumoniae* wird immer wieder mit der Entstehung schwerer Krankheiten wie Morbus Alzheimer, Asthma, Arteriosklerose, Lungencarcinome usw. in Zusammenhang gebracht. Eine effektive Behandlung der persistierenden Form ist bis heute unbekannt und Gegenstand aktueller Forschungen. In einem Screening mehrerer Verbindungen, welche im Rahmen einer Diplomarbeit am Department für Pharmazeutische Chemie (Sabrina Karl, 2013) synthetisiert wurden, konnten Imidazolderivate mit einem Phenoxy- Rest identifiziert werden, die eine sehr gute wachstumshemmende Wirkung auf *Chlamydomphila pneumoniae* zeigten. Basierend auf diesen Ergebnissen war das Ziel der vorliegenden Arbeit der Austausch des Imidazolrings gegen einen Thiophenkern mit unterschiedlichen Heteroaromaten in Position 2 um so in weiterer Folge durch Struktur-Wirkungsbeziehungen Aufschluss über notwendige strukturelle Eigenschaften biologisch wirksamer Substanzen zu erlangen. Auch die Wirkung des vielversprechenden Phenoxy- Restes am Thiophenkern wurde untersucht.

Die Testung der Verbindungen wird am Department of Biosciences an der Åbo Akademi University in Turku, Finnland, durchgeführt sowie an der University of Helsinki, Finland, Division of Pharmaceutical Biosciences, Centre for Drug Research, Faculty of Pharmacy, wo die wachstumshemmende Wirkung der Substanzen auf *Chlamydomphila pneumoniae* untersucht wird. Die Ergebnisse sind noch ausständig.

Abstract

The persistent form of the bacterium *Chlamydomphila pneumonia* is often associated with serious diseases such as Morbus Alzheimer, asthma, arteriosclerosis, lung cancer, etc. An effective treatment of the persistent form has not been found yet and is subject of current research.

In a screening of different compounds, which have been synthesized during a preceding diploma thesis (Sabrina Karl, 2013) substances have been identified that showed high activity against multi-resistant strains.

Imidazole derivatives with a phenoxy-group demonstrated a very high antiproliferative effect on *Chlamydomonas pneumonia*. Therefore, the purpose of the presented thesis has been the substitution of the imidazole ring with different heteroaromatic cycles in position 2 to get information about important structural properties in relation to *Chlamydomonas pneumonia* growth inhibition. Moreover, the effect of the phenoxy-group has been analyzed as well.

All newly synthesized derivatives have been tested for their inhibitory effect on *Chlamydomonas pneumonia* at the Department of Bioscience of the Abo Akademi University Turku in Finland and at the Division of Pharmaceutical Biosciences, Centre for Drug Research, Faculty of Pharmacy, University of Helsinki, Finland.

So far, the biological studies are still in progress.

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung.....	9
1.1	Chlamydien	9
1.2	Chlamydomphila pneumoniae	10
1.2.1	Entwicklungszyklus von <i>Chlamydomphila pneumoniae</i> bei einer akuten Infektion.....	10
1.2.2	Entwicklungszyklus von <i>Chlamydomphila pneumoniae</i> bei einer persistierenden Infektion	11
1.2.3	Behandlungsmethoden	13
2	Zielsetzung	14
3	Synthese der Testsubstanzen	16
3.1	Herstellung von 5-Acetyl-3-nitrothiophenderivaten	16
3.1.1	Diskussion der Synthese von Verbindung 1-7	18
3.2	Herstellung von 5-Benzoyl-3-nitrothiophenderivaten	19
3.2.1	Diskussion der Synthesen von Verbindung 8-14	21
3.3	Herstellung von 5-Ethyl-3-nitrothiophenderivaten.....	23
3.3.1	Diskussion der Synthesen von Verbindung 15-19	24
3.4	Herstellungsversuch von 5-Benzyl-3-nitrothiophenderivaten.....	25
3.4.1	Diskussion der Synthesen von Verbindung 20 und 21	26
4	Experimenteller Teil.....	27
4.1	Allgemeine experimentelle Methoden.....	27
4.2	Allgemeine Synthesemethoden	28
4.2.1	Darstellung der 5-Acetyl-2-chlor-3-nitrothiophenderivate und 5-Benzoyl-2-chlor-3-nitrothiophenderivate.....	28
4.2.2	Darstellung der 2-Chlor-5-ethyl-3-nitrothiophenderivate und 5-Benzyl-2-chlor-3-nitrothiophenderivate	28
4.3	Substanzcharakterisierung	29

4.3.1	Verbindung 1.....	29
4.3.2	Verbindung 2.....	31
4.3.3	Verbindung 3.....	33
4.3.4	Verbindung 4.....	35
4.3.5	Verbindung 5.....	37
4.3.6	Verbindung 6.....	39
4.3.7	Verbindung 7.....	41
4.3.8	Verbindung 8.....	43
4.3.9	Verbindung 9.....	45
4.3.10	Verbindung 10.....	48
4.3.11	Verbindung 11.....	50
4.3.12	Verbindung 12.....	52
4.3.13	Verbindung 13.....	55
4.3.14	Verbindung 14.....	57
4.3.15	Verbindung 15.....	59
4.3.16	Verbindung 16.....	61
4.3.17	Verbindung 17.....	63
4.3.18	Verbindung 18.....	65
4.3.19	Verbindung 19.....	67
5	Zusammenfassung/ Diskussion.....	69
6	Spektren	70
7	Literaturverzeichnis	108
8	Abbildungsverzeichnis.....	109
9	Curriculum vitae.....	110

1 Einleitung

1.1 Chlamydien

Chlamydien sind gramnegative Bakterien und obligate Zellparasiten. Das bedeutet, dass Chlamydien sogenannte Wirtszellen zur Vermehrung benötigen. Der Grund dafür liegt in einem Defekt in ihrem Energiestoffwechsel. Chlamydien können selbst kein Adenosintriphosphat produzieren und sind somit auf andere Zellen angewiesen.

Man unterscheidet zwischen drei humanpathogenen Arten (Kayser et al., 2010):

1. ***Chlamydophila psittaci***: Verursacht die Psittakose (Papageienkrankheit), eine Ornithose. Diese Erreger rufen oft atypisch verlaufende Pneumonien hervor.
2. ***Chlamydia trachomatis***: Diese Spezies verursacht folgende Krankheiten: Trachom, Einschlusskonjunktivitis, Infektion des Urogenitaltraktes und Lymphogranuloma venereum. *Chlamydia trachomatis* ist außerdem der weltweit häufigste Auslöser für sexuell übertragbare Erkrankungen.
3. ***Chlamydophila pneumoniae***: Das klinische Bild dieser Spezies kann in zwei Gruppen eingeteilt werden: Symptome, die durch eine akute Infektion hervorgerufen werden, und Symptome, die aufgrund einer persistierenden Infektion auftreten. Während bei einer akuten Infektion respiratorische Symptome typisch sind oder diese sogar asymptomatisch verläuft, wird die persistierende Form mit schweren Erkrankungen wie Morbus Alzheimer, Asthma, Arteriosklerose, Lungencarcinom usw. in Zusammenhang gebracht. Mögliche Symptome und Erkrankungen stehen immer wieder in Diskussion (Salin, 2011).

Laut dem WHO Bericht, "The global burden of disease: 2004 update", zählen zu den fünf häufigsten Todesursachen kardiovaskuläre Erkrankungen, infektiöse und parasitäre Erkrankungen, Tumorerkrankungen und respiratorische Erkrankungen (WHO, 2008). Interessant ist, dass *Chlamydomphila pneumoniae* mit allen fünf Ursachen in Verbindung gebracht wird. Daraus zeigt sich warum gerade diese Spezies von großem Interesse ist.

1.2 Chlamydomphila pneumoniae

Wie bereits erwähnt wurde, kann das klinische Bild einer Infektion mit *Chlamydomphila pneumoniae* in zwei Gruppen eingeteilt werden: Symptome, die durch eine akute Infektion hervorgerufen werden, und Symptome, die durch die persistierende Form entstehen.

Der Grund dafür liegt in einem Unterschied in ihrem Entwicklungszyklus.

1.2.1 Entwicklungszyklus von *Chlamydomphila pneumoniae* bei einer akuten Infektion

Bei einer akuten Infektion mit *Chlamydomphila pneumoniae* ist charakteristisch, dass das Bakterium bei der Vermehrung einen Entwicklungszyklus durchläuft, bei dem zwei Erscheinungsformen auftreten, die sogenannten Elementarkörperchen (EB: *elementary body*) und die Initialkörperchen (RB: *reticulate body*) (s. Abbildung 1):

Die Elementarkörperchen (EB), welche die infektiöse Form darstellen und auf die Existenz außerhalb der Wirtszelle spezialisiert sind, heften sich an die Zellmembran der Wirtszelle an (*Attachment*). Diese werden durch Endozytose (*Entry*) in die Zelle aufgenommen wo sie in die Initialkörperchen (RB) umgewandelt werden. Die Initialkörperchen sind selbst nicht infektiös. Ihre Vermehrung erfolgt durch Querteilung (*Multiplication*). Einige dieser Initialkörperchen bilden sich zu Elementarkörperchen zurück. Zur Freisetzung der Elementarkörperchen kommt es entweder durch Lyse der Zelle oder durch die sogenannte „*Extrusion*“ (*Exit by extrusion*) (Salin, 2011). Somit können die freigewordenen Elementarkörperchen wieder neue Zellen befallen. Die pathologische Bedeutung dieser zwei

Einleitung

Freisetzungsmechanismen ist noch nicht geklärt jedoch ist es möglich, dass die Freisetzung durch „*Extrusion*“ zur Entstehung von persistierenden Infektionen beiträgt (Hybiske and Stephens, 2008).

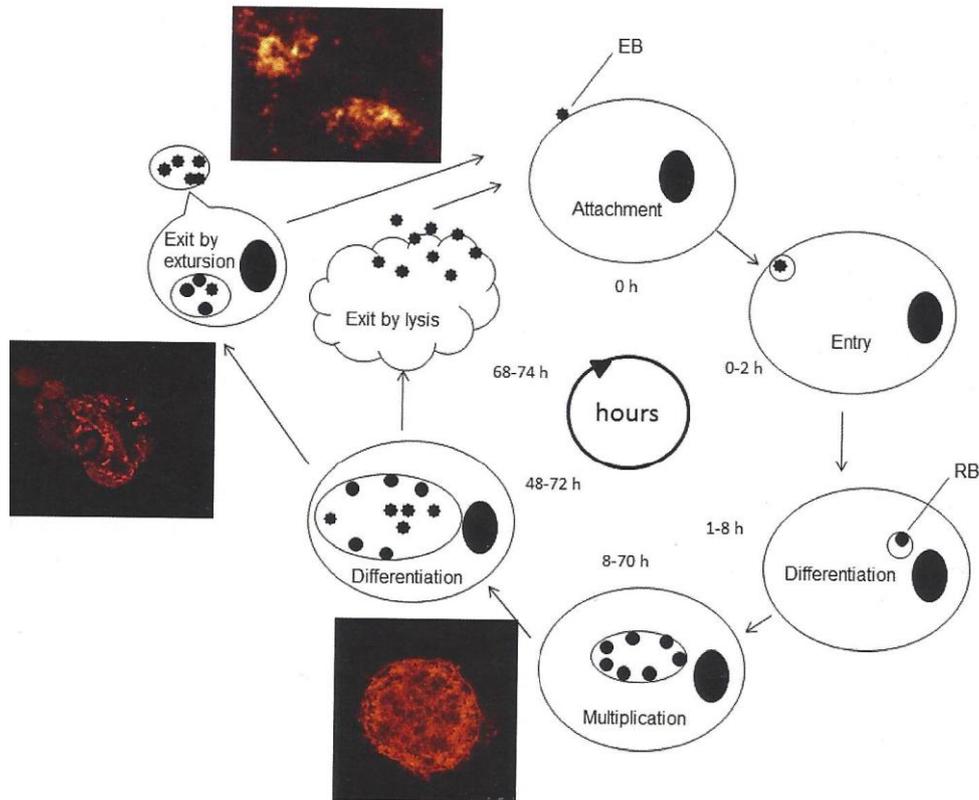


Abbildung 1: Entwicklungszyklus von *Chlamydia pneumoniae* während einer akuten Infektion (Salin, 2011)

1.2.2 Entwicklungszyklus von *Chlamydia pneumoniae* bei einer persistierenden Infektion

Der Unterschied zur akuten Infektion ist, dass bei der persistierenden Infektion eine dritte Erscheinungsform im Entwicklungszyklus auftritt (s. Abbildung 2).

Es werden sogenannte abnorme Körperchen (AB: *aberrant body*) ausgebildet, welche sich nicht durch Querteilung vermehren sondern durch Abknospung von größeren abnormen Körperchen (Salin, 2011). Persistierende Infektionen können beschrieben werden als ein Stadium, in dem lebensfähige aber nicht kultivierbare Organismen in den Zellen verweilen.

Einleitung

Dieses Stadium sollte eigentlich ein Verteidigungsmechanismus von Chlamydien gegen ungünstige Bedingungen sein um ihr Überleben zu sichern. Dadurch kommt es zu einem verlängerten Vermehrungszyklus und das Bakterium kann so im Menschen Monate bis Jahre verweilen bis das Immunsystem das Bakterium erfolgreich abgewehrt hat.

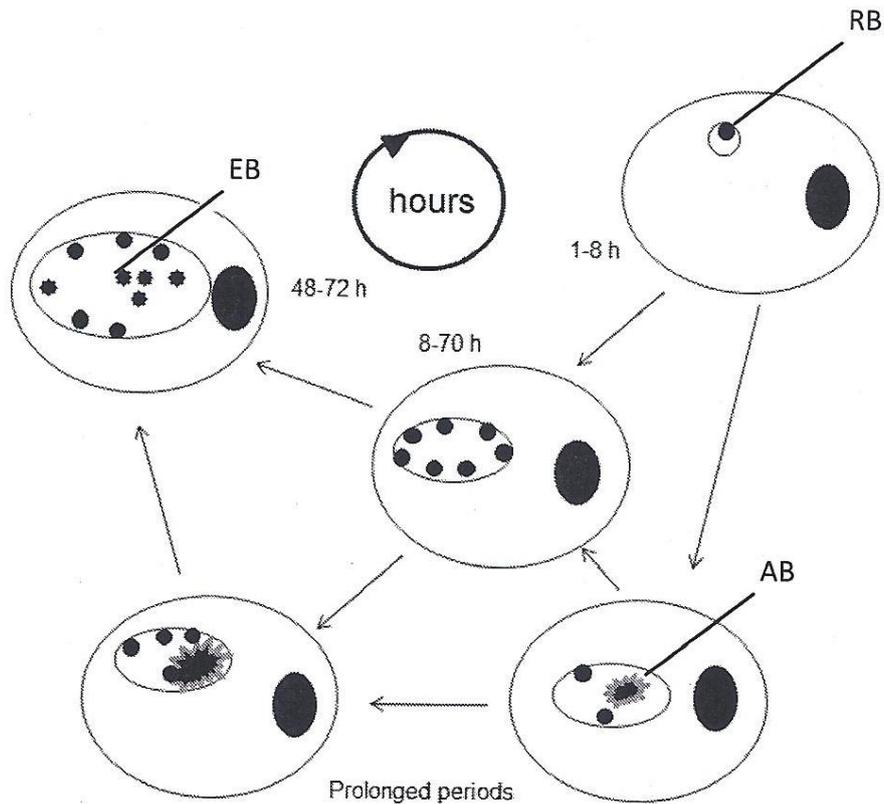


Abbildung 2: Entwicklungszyklus von *Chlamydia pneumoniae* während einer persistierenden Infektion (Salin, 2011)

Die persistierende Form von *Chlamydia pneumoniae* soll einen Risikofaktor zur Entstehung von Erkrankungen wie z.B. Arteriosklerose, Asthma, Morbus Alzheimer, andere neurodegenerative Erkrankungen, Lungencarcinom usw. darstellen. Diese Hypothese wird seit einigen Jahrzehnten untersucht (Zhu et al., 2000).

Unbestritten ist jedoch, dass eine akute Infektion entweder asymptomatisch verläuft oder typische respiratorische Symptome hervorruft. Es wird angenommen dass bei einer Durchseuchungsrate von 50-70 % im Erwachsenenalter sich nahezu jeder im Laufe seines Lebens zumindest einmal mit *Chlamydia pneumoniae* infiziert (Golamreza et al., 2012).

Normalerweise verläuft eine akute Infektion unbemerkt oder die Symptome sind eher harmlos. Bei älteren Menschen sowie bei immunsupprimierten Personen kann jedoch eine Infektion zu ernsthaften Komplikationen führen, zum Teil mit tödlichem Ausgang.

1.2.3 Behandlungsmethoden

Die Behandlung einer akuten *Chlamydomphila pneumoniae* Infektion ist relativ unkompliziert sofern das Pathogen in kürzester Zeit erkannt wird. Dies ist jedoch selten der Fall, da es schwierig ist dieses Bakterium in möglichst kurzer Zeit zu identifizieren. Die beste Behandlungsmethode einer akuten Infektion ist eine lange Einnahme von Antibiotika, die die Proteinsynthese oder die DNA-Replikation beeinflussen. Mögliche Antibiotika sind Erythromycin, Clarythromycin, Azithromycin und Doxycycline. Jedoch wird immer wieder berichtet, dass die Wirkung der Antibiotika unzureichend ist und es zu keiner kompletten Eradikation des Bakteriums im Patienten kommt. Einen Grund dafür könnte die ansteigende Antibiotika-Resistenz in der Bevölkerung darstellen (Salin, 2011). Auch zeigt eine an der Universität Lübeck durchgeführte Studie, dass subinhibitorische Konzentrationen von Antibiotika, welche z.B. durch unzureichende Compliance auftreten, die Entstehung der persistierenden Form fördern können (Gieffers et al., 2004).

Wird also eine akute Infektion nicht oder nur unzureichend behandelt, erhöht sich die Wahrscheinlichkeit für die Entstehung der persistierenden Form und somit auch das Risiko der Entwicklung von Krankheiten, die mit *Chlamydomphila pneumoniae* in Zusammenhang gebracht werden. Eine effektive Behandlung der persistierenden Form ist bis heute unbekannt.

Darum wird es immer wichtiger, wirkungsvolle Alternativen zur Therapie von *Chlamydomphila pneumoniae* zu finden.

2 Zielsetzung

Wie in Kapitel 1.2.3. beschrieben wurde, bringt eine Behandlung mit Antibiotika bei einer *Chlamydomphila pneumoniae* Infektion oft nicht den gewünschten Effekt und eine persistierende Infektion kann die Folge sein woraus sich zahlreiche schwere Erkrankungen entwickeln können. Darum war die Intention dieser Arbeit neue „small molecules“ mit wachstumshemmender Wirkung auf *Chlamydomphila pneumoniae* darzustellen.

Die Entwicklung dieser neuen Verbindungen wird in Kooperation mit Prof. Pia Vuorela am Department of Biosciences an der Åbo Akademi University in Turku, Finnland, durchgeführt, wo die wachstumshemmende Wirkung der Substanzen auf *Chlamydomphila pneumoniae* mittels TR-FIA Test (time-resolved fluorometric immunoassay) untersucht wird. Es wurden bereits Screenings von Verbindungen aus vorrangegangenen Diplomarbeiten gegen Chlamydien durchgeführt, welche entsprechende Hits lieferten. Besonders mehrfach substituierte Imidazolderivate zeigten eine gute biologische Aktivität gegen diesen Keim. Bei der Testung auf die wachstumshemmende Wirkung konnte man eine Hemmung von ca. 90-100% bei einer Konzentration von 10 µM beobachten.

Im Rahmen der Diplomarbeit von Sabrina Karl (2013) wurde bereits der Einfluss verschiedener Substituenten am Imidazolkern auf die wachstumshemmende Wirkung untersucht, wobei Derivate mit einem Phenoxy-Rest am Imidazolkern eine sehr gute wachstumshemmende Wirkung zeigten. Der Fokus meiner Arbeit richtet sich auf den zentralen Ring. Der Austausch des Imidazolringes gegen einen Thiophenkern mit unterschiedlichen Heteroaromaten in Position 2 (s. Abbildung 3) soll mit Hilfe von Struktur-Wirkungsbeziehungen Aufschluss über notwendige strukturelle Eigenschaften biologisch wirksamer Substanzen geben. Auch die Wirkung des vielversprechenden Phenoxy- Restes am Thiophenkern soll untersucht werden. Ziel der vorliegenden Arbeit war daher die Darstellung unterschiedlich substituierter Thiophenderivate.

Zielsetzung

Hemmung ~ 90-100% bei 10 μ M

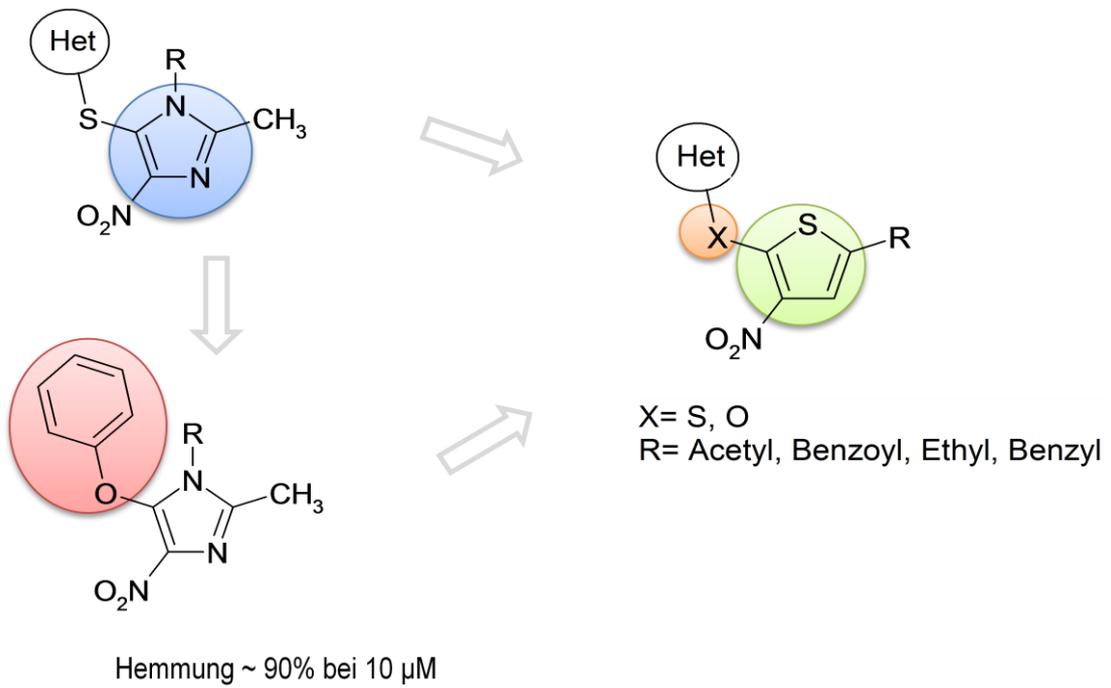


Abbildung 3: Zielsetzung: Darstellung unterschiedlich substituierter Thiophenderivate

3 Synthese der Testsubstanzen

Im folgenden Kapitel werden die Synthesen der neuen Verbindungen dargestellt und diskutiert.

Um einen besseren Überblick zu bekommen wurden die jeweiligen Verbindungen anhand ihres Grundgerüsts in vier Hauptgruppen eingeteilt:

- 5-Acetyl-3-nitrothiophenderivate
- 5-Benzoyl-3-nitrothiophenderivate
- 5-Ethyl-3-nitrothiophenderivate
- 5-Benzyl-3-nitrothiophenderivate

3.1 Herstellung von 5-Acetyl-3-nitrothiophenderivaten

Für die Darstellung dieser Verbindungen wurde 5-Acetyl-2-chlor-3-nitrothiophen als Ausgangskörper herangezogen. Die Synthese der einzelnen Verbindungen erfolgte durch eine nukleophile Substitution mit der jeweils entsprechenden Mercaptoverbindung oder mit Phenol in Anwesenheit von KHCO_3 in Acetonitril bei 70°C .

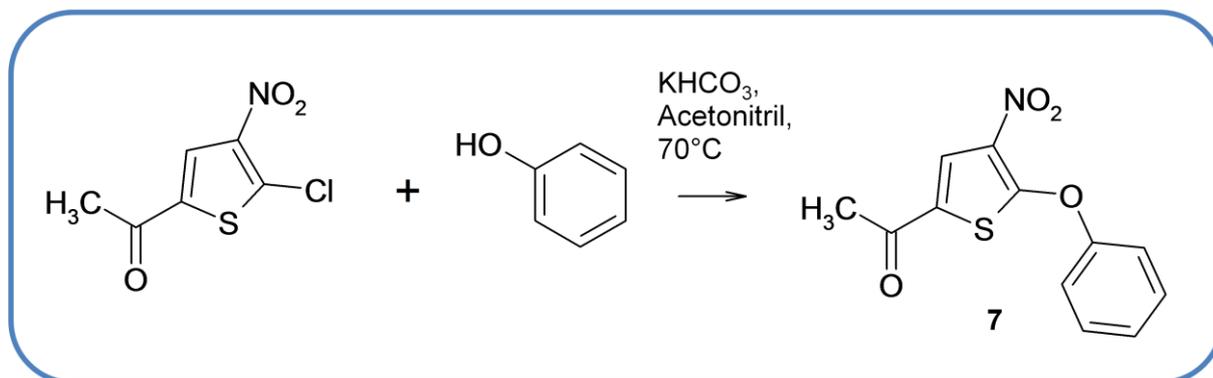
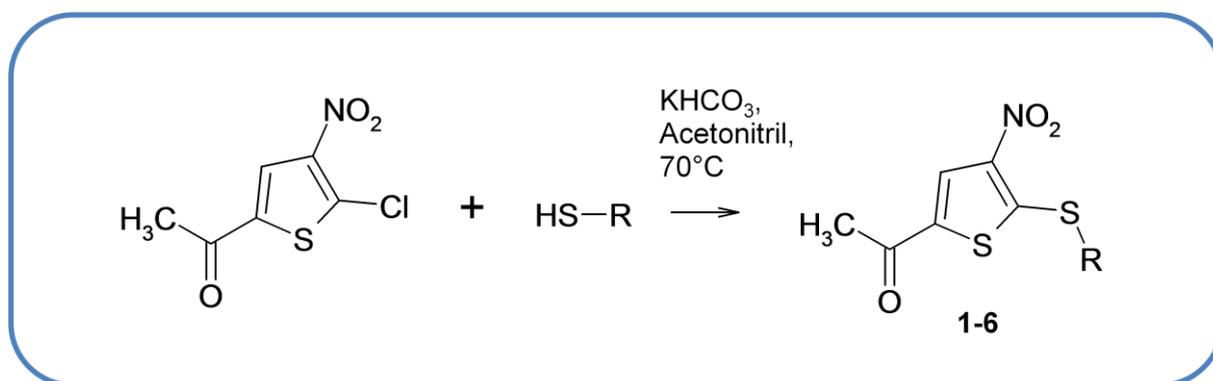
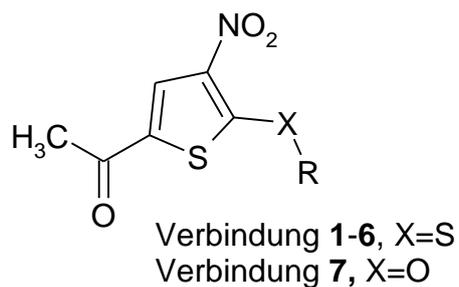


Abbildung 4: Darstellung der Synthese von 5-Acetyl-3-nitrothiophenderivaten

Synthese der Testsubstanzen

Folgender Tabelle sind die neu synthetisierten Derivate des 5-Acetyl-3-nitrothiophens zu entnehmen:



Verbindung	Rest R	2,2 mmol Ausgangsverbindung in mg	Reaktionsdauer in Stunden	Umkristallisation in	Ausbeute in %
1		220,3 2-Mercaptoimidazol	2	EtOH 70%	54,2
2		244,6 2-Mercaptopyridin	2	EtOH	17,1
3		246,7 2-Mercaptopyrimidin	48	EtOH	4,1
4		262,3 2-Mercapto-2-thiazolin	2	EtOH	57,2
5		330,4 2-Mercaptobenzimidazol	2	EtOH	53,2
6		251,2 2-Mercaptomethylimidazol	2	EtOH	63,4
7		207,0 Phenol	24	EtOH 50%	23,9

3.1.1 Diskussion der Synthese von Verbindung 1-7

Die Herstellung der Verbindungen 1-7 erfolgte nach Methode A (siehe Kapitel 4.2.1) aus 2 mmol (411,2 mg) 5-Acetyl-2-chlor-3-nitrothiophen unter Zugabe von 2,2 mmol der entsprechenden Mercaptoverbindung oder Phenol.

Die einzelnen Synthesen verliefen problemlos, sodass die gewünschten Zielverbindungen in geforderter Reinheit erhalten wurden.

3.1.1.1 Anmerkung zu Verbindung 3

Die Verbindung **3** konnte trotz mehrerer Versuche nur in geringer Ausbeute erhalten werden. Im ^1H - NMR Spektrum sind alle erwünschten Signale vorhanden obwohl diese nur schwach sichtbar sind. Daher kann man auf eine vollständige Umsetzung schließen auch wenn kein zufriedenstellendes ^{13}C -NMR gewonnen werden konnte. Auch die CHN- Analyse sowie das Massenspektrum lassen auf das Vorliegen der gewünschten Verbindung schließen.

3.2 Herstellung von 5-Benzoyl-3-nitrothiophenderivaten

Für die Darstellung dieser Verbindungen wurde 5-Benzoyl-2-chlor-3-nitrothiophen als Ausgangskörper herangezogen. Die Synthese der einzelnen Verbindungen erfolgte durch eine nukleophile Substitution mit der jeweils entsprechenden Mercaptoverbindung oder mit Phenol. Die Reaktion lief in Anwesenheit von KHCO_3 in Acetonitril bei 70°C ab.

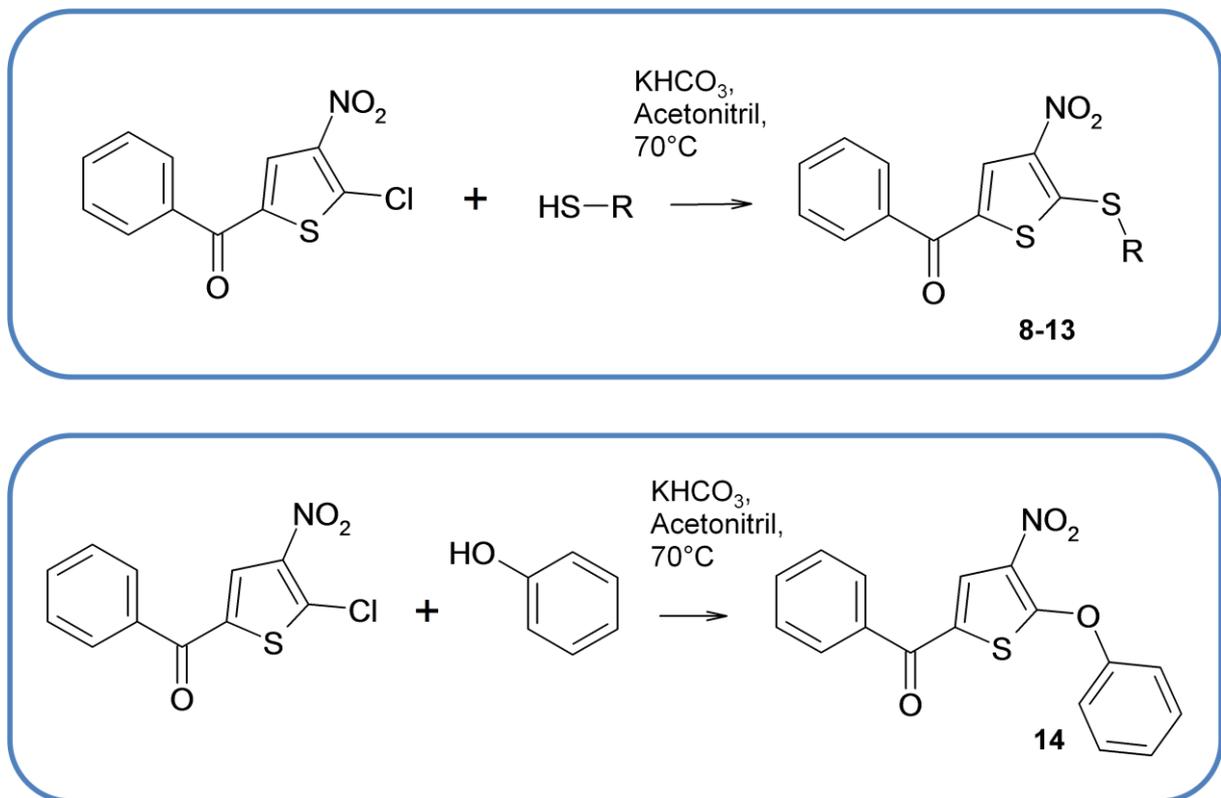
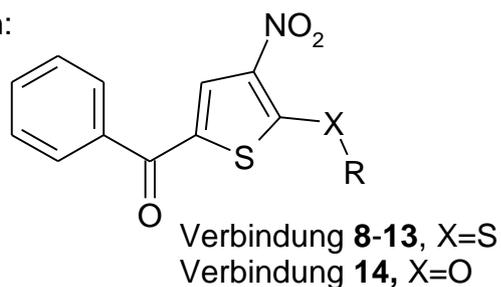


Abbildung 5: Darstellung der Synthese von 5-Benzoyl-3-nitrothiophenderivaten

Synthese der Testsubstanzen

Folgender Tabelle sind die neu synthetisierten Derivate des 5-Benzoyl-3-nitrothiophens zu entnehmen:



Verbindung	Rest R	2,2 mmol Ausgangsverbindung in mg	Reaktionsdauer in Stunden	Umkristallisation in	Ausbeute in %
8		220,3 2-Mercaptoimidazol	2	EtOH	82,8
9		244,6 2-Mercaptopyridin	2	EtOH	62,8
10		246,7 2-Mercaptopyrimidin	2	EtOH	54,3
11		262,3 2-Mercapto-2-thiazolin	2	EtOH	27,2
12		330,4 2-Mercaptobenzimidazol	2	EtOH	48,2
13		251,2 2-Mercaptomethylimidazol	2	EtOH 70%	59,2
14		103,5 Phenol	48	EtOH 70%	29,8

3.2.1 Diskussion der Synthesen von Verbindung 8-14

Die Herstellung der Verbindung **8-14** erfolgte nach Methode A (siehe Kapitel 4.2.1) aus 2 mmol (535,4 mg) 5-Benzoyl-2-chlor-3-nitrothiophen unter Zugabe von 2,2 mmol der entsprechenden Mercaptoverbindung oder Phenol.

Die einzelnen Synthesen verliefen problemlos, sodass die gewünschten Zielverbindungen in geforderter Reinheit erhalten wurden.

3.2.1.1 Anmerkung zu Verbindung 8

Die Synthese der Verbindung **8** verlief ohne Schwierigkeiten. Anhand des ^1H - NMR Spektrums, des ^{13}C - NMR Spektrums sowie der CHN- Analyse konnte die Struktur bestätigt werden.

Das ^{13}C - NMR (s. Abbildung 6) weist alle erwünschten Signale auf wobei die beiden -CH- des Imidazolylsubstituenten nur ein einziges schwaches Signal liefern. Laut Literatur findet in Lösungsmitteln wie CDCl_3 (ein im Sinne der Zeitskala) schneller Protonen- Transfer zwischen den N- Atomen statt, der die Symmetrie der Systeme erhöht. (Hesse et al., 2012). Daher kann man davon ausgehen, dass sich die beiden -CH- des Imidazols in einem Signal zeigen.

Synthese der Testsubstanzen

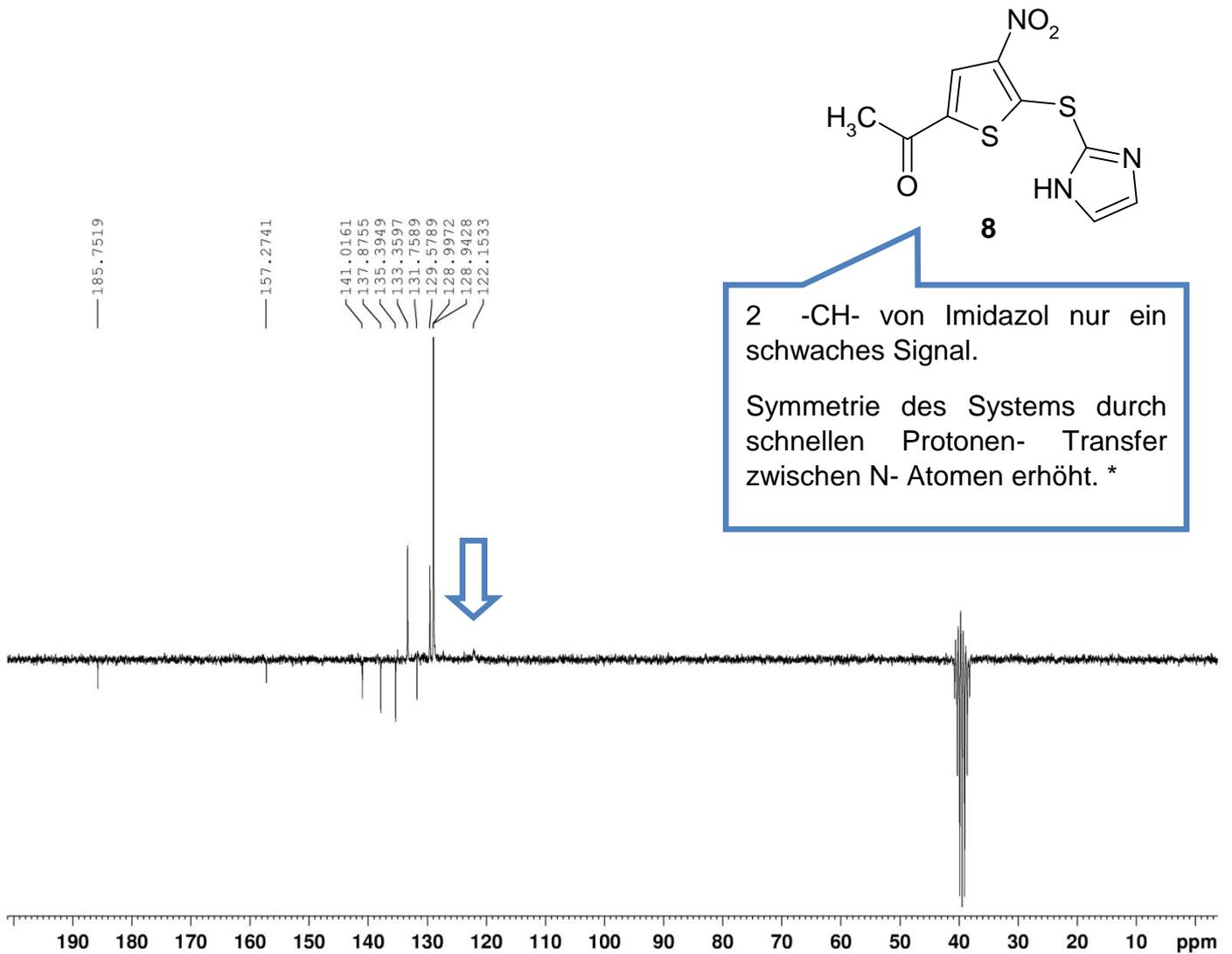


Abbildung 6: $^{13}\text{C-NMR}$ Spektrum von Verbindung **8** in CDCl_3

*Hesse et al, 2012, *Spektroskopische Methoden in der organischen Chemie*. 8. Aufl. Stuttgart: Thieme, 236

3.3 Herstellung von 5-Ethyl-3-nitrothiophenderivaten

Für die Darstellung dieser Verbindungen dienten die zuvor synthetisierten Derivate **1-6** als Ausgangskörper. Die Synthese der einzelnen Verbindungen erfolgte durch eine Reduktion der Carbonylgruppe in Position 5 des Thiophenrings.

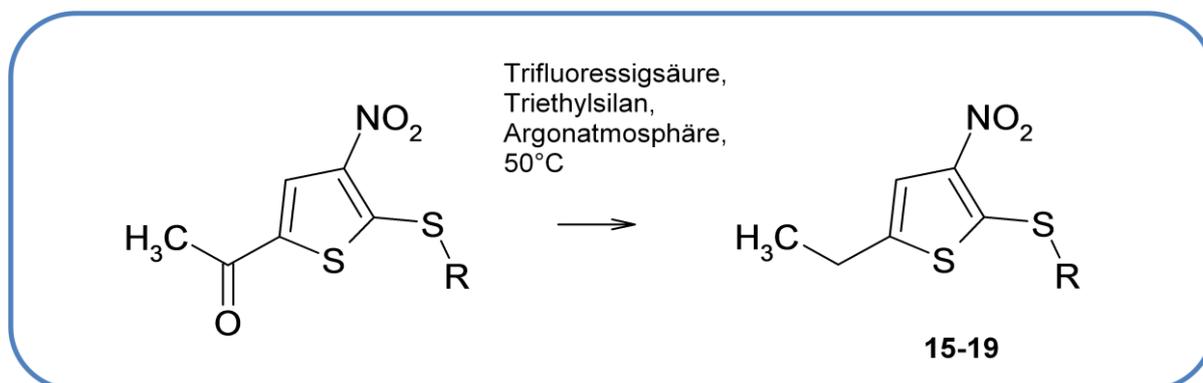
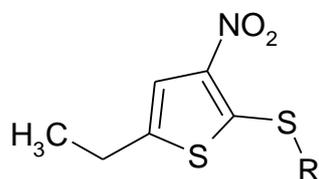
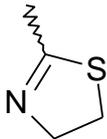
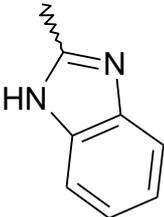
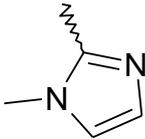


Abbildung 7: Darstellung der Synthese von 5-Ethyl-3-nitrothiophenderivaten

Folgender Tabelle sind die neu synthetisierten Derivate des 5-Ethyl-3-nitrothiophens zu entnehmen:



Verbindung	Rest R	Ausgangs- verbindung in mmol und (mg)	Reaktions- dauer in Stunden	Umkristallisation in	Ausbeute in %
15		0,7 (188,5) Verbindung 1	48	EtOH 70%	36,4
16		2 (560,6) Verbindung 2	24	EtOH 70%	11,5

17		2 (576,8) Verbindung 4	48	EtOH 70%	2,5
18		1 (319,4) Verbindung 5	48	EtOH 70%	81,8
19		1 (283,3) Verbindung 6	48	EtOH 80%	31,6

3.3.1 Diskussion der Synthesen von Verbindung 15-19

Die Herstellung der Verbindungen **15-19** erfolgte nach Methode B aus der jeweils entsprechenden Verbindung **1-6** (s. Kapitel 3.1).

Die Synthesen verliefen wie erwartet und es konnte das Vorliegen der jeweiligen Verbindung mittels $^1\text{H-NMR}$ und $^{13}\text{C-NMR}$ sowie mit Hilfe der CHN-Analyse und des Massenspektrums bestätigt werden.

3.3.1.1 Anmerkung zu Verbindung 15

Alle Produkte konnten mit Ausnahme von Verbindung **15** in gewünschter Reinheit erhalten werden. Trotz mehrmaliger Umkristallisation in EtOH 70% befanden sich die gefundenen Werte der Elementaranalyse nicht innerhalb von $\pm 0,4\%$ der berechneten Werte. Jedoch kann mittels der $^1\text{H-NMR}$ - und $^{13}\text{C-NMR}$ -Spektren das Vorliegen der Verbindung bestätigt werden.

3.4 Herstellungsversuch von 5-Benzyl-3-nitrothiophenderivaten

Für die Darstellung dieser Verbindungen dienten die zuvor synthetisierten Derivate **8** und **9** als Ausgangskörper. Die Synthese der einzelnen Verbindungen sollte durch eine Reduktion der Benzoylgruppe zur Benzylgruppe erfolgen. Jedoch blieben die Synthesen erfolglos.

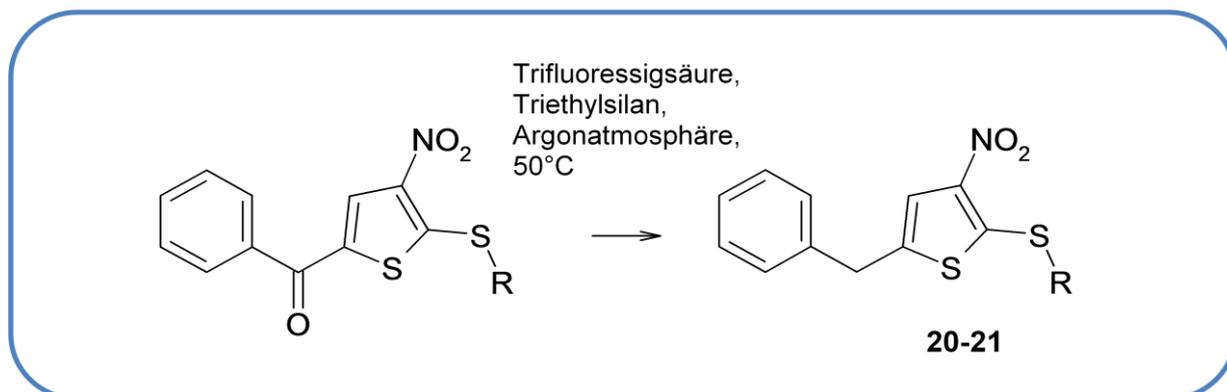
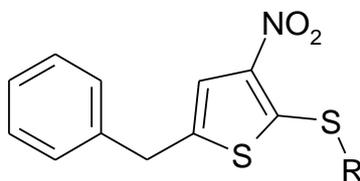


Abbildung 8: Darstellung der Synthese von 5-Benzyl-3-nitrothiophenderivaten

Folgender Tabelle sind die geplanten Derivate des 5-Benzyl-3-nitrothiophens zu entnehmen deren Synthese jedoch erfolglos war:



Verbindung	Rest R	Ausgangs- verbindung in mmol und (mg)	Reaktions- dauer in Stunden	Umkristallisation in	Ausbeute in %
20		1 (331,4) Verbindung 8	>72	-	Keine Umsetzung
21		1 (342,4) Verbindung 9	>72	-	Keine Umsetzung

3.4.1 Diskussion der Synthesen von Verbindung 20 und 21

Die Synthesen der Verbindungen **20** und **21** sind trotz mehrmaligen Ansetzens fehlgeschlagen. Auch nach einer Synthesedauer von bis zu 72 Stunden kam es zu keiner Reduktion der Ausgangsverbindungen.

4 Experimenteller Teil

4.1 Allgemeine experimentelle Methoden

Alle verwendeten Lösungsmittel und Chemikalien wurden kommerziell erworben und waren von entsprechender Reinheit.

Während der Synthesen wurden Reaktionskontrollen mittels Dünnschichtchromatographie durchgeführt. Dafür wurden DC-Alufolien (Kieselgel 60, F₂₅₄, Fa. Merck) verwendet.

Die Schmelzpunkte wurden mit einem Kofler Heizmikroskop bestimmt und sind nicht korrigiert.

Zur Aufnahme der ¹H- und ¹³C-NMR Spektren diente das Bruker Avance DPx200 (200 und 50 MHz) sowie das Bruker Avance III DPx400 (400 und 100 MHz). Die chemische Verschiebung wurde in δ Einheiten (ppm) angegeben und in Relation zu dem internen Standard Tetramethylsilan gesetzt. Kopplungskonstanten (J) wurden in Hertz angegeben.

Die Aufnahmen der Massenspektren wurden mit einem QP5050A Massenspektrometer durchgeführt.

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

Die organischen Lösungsmittel wurden mit Hilfe eines Rotavapors unter vermindertem Druck abdestilliert.

4.2 Allgemeine Synthesemethoden

4.2.1 Darstellung der 5-Acetyl-2-chlor-3-nitrothiophenderivate und 5-Benzoyl-2-chlor-3-nitrothiophenderivate

Herstellung nach Methode A

2 mmol (411,2 mg) 5-Acetyl-2-chlor-3-nitrothiophen bzw. 2 mmol (535,4 mg) 5-Benzoyl-2-chlor-3-nitrothiophen werden mit 2,2 mmol der entsprechenden Mercaptoverbindung und 3 mmol (300,4 mg) KHCO_3 in getrocknetem Acetonitril (5 ml) suspendiert. Anschließend wird die Reaktionsmischung bis zur vollständigen Umsetzung unter Rückfluss erhitzt. (Reaktionskontrolle mittels DC). Nach dem Erkalten werden die festen Bestandteile der Mischung abfiltriert. Das Filtrat wird im Vakuum eingeeengt und der Rückstand in Ethylacetat aufgenommen und gegen Wasser ausgeschüttelt. Das nach dem Entfernen des organischen Lösungsmittels erhaltene Rohprodukt wird aus dem entsprechen Lösungsmittel umkristallisiert.

4.2.2 Darstellung der 2-Chlor-5-ethyl-3-nitrothiophenderivate und 5-Benzyl-2-chlor-3-nitrothiophenderivate

Herstellung nach Methode B

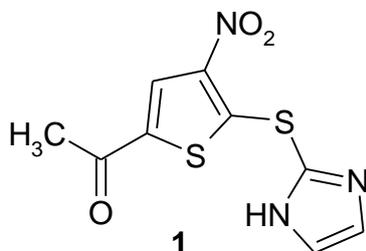
Zu 2 mmol der entsprechenden Verbindung werden unter Argonatmosphäre bei Raumtemperatur 2,4 ml Trifluoressigsäure und anschließend 1,6 ml Triethylsilan langsam zugespritzt. Unter Feuchtigkeitsausschluss lässt man bei 50 °C bis zur vollständigen Umsetzung weiterühren (Reaktionskontrolle mittels DC). Nach etwa vier Stunden Reaktionszeit werden nochmals 1,2 ml Trifluoressigsäure und 0,8 ml Triethylsilan zugesetzt. Nach beendeter Reaktion wird die auf 0 °C gekühlte Reaktionslösung mit gesättigter NaHCO_3 -Lösung neutralisiert und anschließend auf 125 ml Eiswasser gegossen. Der entstandene Niederschlag wird abfiltriert und in Ethanol umkristallisiert.

4.3 Substanzcharakterisierung

4.3.1 Verbindung 1

1-[(5-(1*H*-Imidazol-2-yl)sulfanyl)-4-nitro-2-thienyl]ethanon

Strukturformel



Molekulargewicht	269,3 g/mol
Summenformel	C ₉ H ₇ N ₃ O ₃ S ₂
Schmelzpunkt	234-237 °C
Physikalische Form	kristallin
Farbe	goldbraun
Ausbeute	0,292 g; 54,2%

Synthese

Die Herstellung erfolgte nach Methode A aus 2,2 mmol (220,3 mg) 2-Mercaptoimidazol. Die Reaktionsdauer betrug zwei Stunden. Nach dem Entfernen des organischen Lösungsmittels wurde das Rohprodukt aus 70% Ethanol umkristallisiert.

¹H-NMR (d₆-DMSO)

N-H	s	δ= 13,35 ppm	1 H
CH	s	δ= 8,47 ppm	1 H
CH	m	δ= 7,10-7,80 ppm	2 H
CH ₃	s	δ= 2,52 ppm	3 H

Experimenteller Teil

¹³ C-NMR (d ₆ -DMSO)		
C=O	δ= 190,2 ppm	1 C
C_q	δ= 157,0 ppm	1 C
C_q	δ= 141,1 ppm	1 C
C_q	δ= 139,2 ppm	1 C
C_q	δ= 131,9 ppm	1 C
CH	δ= 128,6 ppm	1 C
CH₃	δ= 25,7 ppm	1 C
CH	nicht detektierbar	1 C
CH	nicht detektierbar	1 C

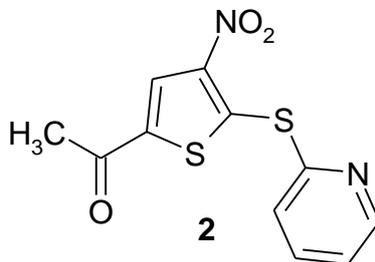
MS	
m/z	269 (20%, M ⁺)
	223 (100%)
	186 (50%)
	83 (22%)
	69 (37%)
	43 (58%)

CHN-Analyse			
C ₉ H ₇ N ₃ O ₃ S ₂			
	C %	H %	N %
Berechnet	40,14	2,62	15,60
Gefunden	40,01	2,41	15,23

4.3.2 Verbindung 2

1-[(5-(Pyridin-2-yl)sulfanyl)-4-nitro-2-thienyl]ethanon

Strukturformel



Molekulargewicht

280,3 g/mol

Summenformel

C₁₁H₈N₂O₃S₂

Schmelzpunkt

212 °C

Physikalische Form

kristallin

Farbe

gelb

Ausbeute

0,096 g; 17,1%

Synthese

Die Herstellung erfolgte nach Methode A aus 2,2 mmol (244,57 mg) 2-Mercaptopyridin. Die Reaktionsdauer betrug zwei Stunden. Das Rohprodukt wurde aus Ethanol umkristallisiert.

¹H-NMR (CDCl₃)

CH	m	δ= 8,80-8,69 ppm	1 H
CH	s	δ= 8,15 ppm	1 H
CH	m	δ= 7,90-7,75 ppm	1 H
CH	m	δ= 7,69-7,58 ppm	1 H
CH	m	δ= 7,46-7,32 ppm	1 H
CH ₃	s	δ= 2,55 ppm	3 H

Experimenteller Teil

¹³ C-NMR (CDCl ₃)		
C=O	δ= 189,9 ppm	1 C
C_q	δ= 172,9 ppm	1 C
C_q	δ= 152,7 ppm	1 C
CH	δ= 150,3 ppm	1 C
C_q	δ= 148,6 ppm	1 C
C_q	δ= 140,1 ppm	1 C
CH	δ= 138,1 ppm	1 C
CH	δ= 127,0 ppm	1 C
CH	δ= 126,6 ppm	1 C
CH	δ= 124,1 ppm	1 C
CH₃	δ= 26,0 ppm	1 C

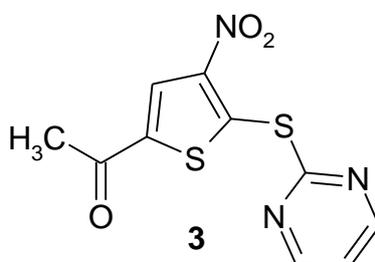
MS	
m/z	280 (4%, M ⁺)
	234 (100%)
	192 (31%)
	78 (21%)
	69 (12%)
	43 (16%)

CHN-Analyse			
C ₁₁ H ₈ N ₂ O ₃ S ₂			
	C %	H %	N %
Berechnet	47,13	2,88	9,99
Gefunden	46,96	2,60	9,81

4.3.3 Verbindung 3

1-[(5-(Pyrimidin-2-yl)sulfanyl)-4-nitro-2-thienyl]ethanon

Strukturformel



Molekulargewicht	281,3 g/mol
Summenformel	C ₁₀ H ₇ N ₃ O ₃ S ₂
Schmelzpunkt	262 °C
Physikalische Form	kristallin
Farbe	gelb
Ausbeute	0,023 g; 4,1%

Synthese

Die Herstellung erfolgte nach Methode A aus 2,2 mmol (246,7 mg) 2-Mercaptopyrimidin. Die Reaktionsdauer betrug zwei Stunden. Die Umkristallisation erfolgte aus Ethanol. Auf Grund der schlechten Ausbeute und der dadurch zu geringen eingewogenen Menge an Substanz, konnte nur ein ¹H-NMR mit schwachen Signalen erhalten werden.

¹H-NMR (d₆-DMSO)

CH	d	δ= 8,96 ppm, J= 5,0 Hz	2 H
CH	s	δ= 8,60 ppm	1 H
CH	t	δ= 7,58 ppm, J= 5,0 Hz	1 H
CH ₃	s	δ= 2,62 ppm	3 H

Experimenteller Teil

¹³C-NMR (*d*₆-DMSO)

Es konnte kein vollwertiges Spektrum gewonnen werden. Siehe Spektrenteil

MS

m/z	281 (8%, M ⁺)
	235 (100%)
	193 (29%)
	79 (17%)
	69 (38%)
	43 (43%)

CHN-Analyse

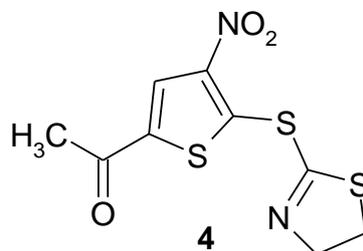


	C %	H %	N %
Berechnet	42,70	2,51	14,94
Gefunden	42,63	2,31	14,67

4.3.4 Verbindung 4

1-[(5-(4,5-Dihydro-1,3-thiazol-2-yl)sulfanyl)-4-nitro-2-thienyl]ethanon

Strukturformel



Molekulargewicht

288,4 g/mol

Summenformel

C₉H₈N₂O₃S₃

Schmelzpunkt

198 °C

Physikalische Form

kristallin

Farbe

gelb

Ausbeute

0,330g; 57,2%

Synthese

Die Herstellung erfolgte nach Methode A aus 2,2 mmol (262,2 mg) 2-Mercaptothiazolin. Die Reaktionsdauer betrug zwei Stunden. Die Umkristallisation erfolgte aus Ethanol.

¹H-NMR (CDCl₃)

CH	s	δ= 8,13 ppm	1 H
CH ₂	t	δ= 4,46 ppm , J= 8,2 Hz	2 H
CH ₂	t	δ= 3,55 ppm, J= 8,2 Hz	2 H
CH ₃	s	δ= 2,57 ppm	3 H

Experimenteller Teil

¹³ C-NMR (CDCl ₃) siehe Spektrenteil		
C=O	nicht detektierbar	1 C
C _q	nicht detektierbar	1 C
C _q	nicht detektierbar	1 C
C _q	nicht detektierbar	1 C
C _q	nicht detektierbar	1 C
CH	δ= 126,3 ppm	1 C
CH ₂	δ= 64,7 ppm	1 C
CH ₂	δ= 36,3 ppm	1 C
CH ₃	δ= 26,3 ppm	1 C

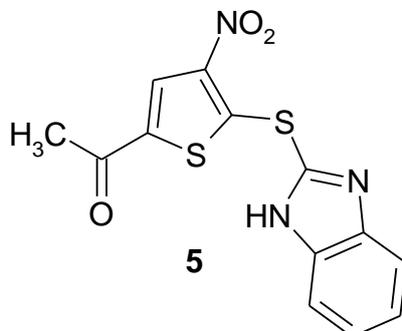
MS	
m/z	288 (2%, M ⁺)
	242 (100%)
	214 (20%)
	186 (6%)
	60 (43%)
	43 (48%)

CHN-Analyse			
C ₉ H ₈ N ₂ O ₃ S ₃			
	C %	H %	N %
Berechnet	37,49	2,80	9,71
Gefunden	37,50	2,53	9,57

4.3.5 Verbindung 5

1-[(5-(1*H*-1,3-Benzimidazol-2-yl)sulfanyl)-4-nitro-2-thienyl]ethanon

Strukturformel



Molekulargewicht	319,4 g/mol
Summenformel	C ₁₃ H ₉ N ₃ O ₃ S ₂
Schmelzpunkt	233-235 °C
Physikalische Form	kristallin
Farbe	goldbraun
Ausbeute	0,340 g; 53,2%

Synthese

Die Herstellung erfolgte nach Methode A aus 2,2 mmol (330,4 mg) 2-Mercaptobenzimidazol. Die Reaktionsdauer betrug zwei Stunden. Nach dem Entfernen des organischen Lösungsmittels wurde das Rohprodukt aus Ethanol umkristallisiert.

¹H-NMR (d₆-DMSO)

NH	s, br	δ= 13,6 ppm	1 H
CH	s	δ= 8,56 ppm	1 H
CH	m	δ= 7,92-7,67 ppm	2 H
CH	m	δ= 7,55-7,30 ppm	2 H
CH ₃	s	δ= 2,57 ppm	3 H

Experimenteller Teil

$^{13}\text{C-NMR}$ ($d_6\text{-DMSO}$)		
C=O	$\delta = 190,4 \text{ ppm}$	1 C
C_q	$\delta = 152,0 \text{ ppm}$	1 C
C_q	$\delta = 142,1 \text{ ppm}$	1 C
C_q	$\delta = 141,6 \text{ ppm}$	1 C
C_q	$\delta = 139,8 \text{ ppm}$	2 C
CH	$\delta = 128,4 \text{ ppm}$	1 C
CH	$\delta = 123,5 \text{ ppm}$	2 C
CH	$\delta = 115,8 \text{ ppm}$	2 C
CH₃	$\delta = 25,8 \text{ ppm}$	1 C
C_q	nicht detektierbar	1 C

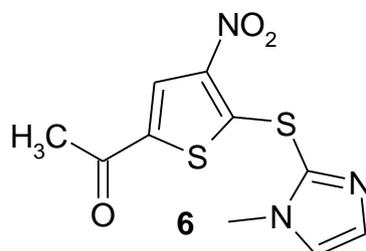
MS	
m/z	319 (24%, M ⁺)
	273 (87%)
	186 (56%)
	133 (100%)
	69 (67%)
	43 (81%)

CHN-Analyse			
C₁₃H₉N₃O₃S₂			
	C %	H %	N %
Berechnet	48,89	2,84	13,16
Gefunden	48,73	2,64	12,84

4.3.6 Verbindung 6

1-{5-[(1-Methyl-1*H*-imidazol-2-yl)sulfanyl]-4-nitro-2-thienyl}ethanon

Strukturformel



Molekulargewicht	283,3 g/mol
Summenformel	C ₁₀ H ₉ N ₃ O ₃ S ₂
Schmelzpunkt	174 °C
Physikalische Form	kristallin
Farbe	gelb
Ausbeute	0,359 g; 63,4%

Synthese

Die Herstellung erfolgte nach Methode A aus 2,2 mmol (251,2 mg) 2-Mercapto-1-methylimidazol. Die Reaktionsdauer betrug zwei Stunden. Die Umkristallisation erfolgte aus Ethanol.

¹H-NMR (CDCl₃)

CH	s	δ= 8,06 ppm	1 H
CH	m	δ= 7,45-7,31 ppm	1 H
CH	s	δ= 7,23 ppm	1 H
N-CH ₃	s	δ= 3,79 ppm	3 H
CH ₃	s	δ= 2,51 ppm	3 H

Experimenteller Teil

¹³ C-NMR (CDCl ₃)		
C=O	δ= 189,3 ppm	1 C
C_q	δ= 157,0 ppm	1 C
C_q	δ= 139,9 ppm	1 C
C_q	δ= 134,6 ppm	1 C
CH	δ= 132,1 ppm	1 C
CH	δ= 127,7 ppm	1 C
CH	δ= 125,6 ppm	1 C
N-CH₃	δ= 34,2 ppm	1 C
CH₃	δ= 25,8 ppm	1 C
C_q	nicht detektierbar	1 C

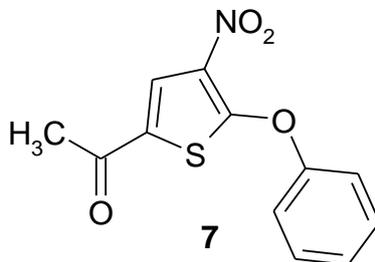
MS	
m/z	283 (7%, M ⁺)
	237 (59%)
	186 (55%)
	97 (99%)
	69 (88%)
	43 (100%)

CHN-Analyse			
C ₁₀ H ₉ N ₃ O ₃ S ₂			
	C %	H %	N %
Berechnet	42,39	3,20	14,83
Gefunden	42,49	2,97	14,64

4.3.7 Verbindung 7

1-(4-Nitro-5-phenoxythiophen-2-yl)ethanon

Strukturformel



Molekulargewicht

263,3 g/mol

Summenformel

C₁₂H₉NO₄S

Schmelzpunkt

116-120 °C

Physikalische Form

kristallin

Farbe

braun

Ausbeute

0,126 g; 23,9%

Synthese

Die Herstellung erfolgte nach Methode A aus 2,2 mmol (207,0 mg) Phenol. Die Reaktionsdauer betrug 24 Stunden. Nach dem Entfernen des organischen Lösungsmittels wurde das Rohprodukt aus 50% Ethanol umkristallisiert.

¹H-NMR (CDCl₃)

CH	s	δ= 8,02 ppm	1 H
CH	m	δ= 7,56-7,21 ppm	5 H
CH ₃	s	δ= 2,51 ppm	3 H

Experimenteller Teil

¹³ C-NMR (CDCl ₃)		
C=O	δ= 190,0 ppm	1 C
C_q	δ= 156,6 ppm	1 C
CH	δ= 130,9 ppm	2 C
CH	δ= 128,1 ppm	1 C
C_q	δ= 127,9 ppm	1 C
CH	δ= 127,4 ppm	1 C
CH	δ= 120,2 ppm	2 C
CH₃	δ= 25,3 ppm	1 C
C_q	nicht detektierbar	1 C
C_q	nicht detektierbar	1 C

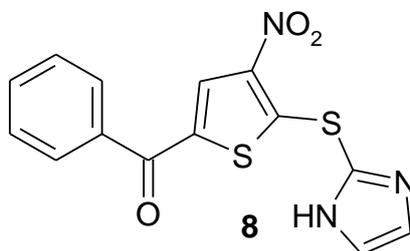
MS	
m/z	263 (2%, M ⁺)
	170 (77%)
	93 (38%)
	77 (100%)
	65 (62%)
	43 (92%)

CHN-Analyse			
C ₁₂ H ₉ NO ₄ S			
	C %	H %	N %
Berechnet	54,75	3,45	5,32
Gefunden	54,77	3,24	5,25

4.3.8 Verbindung 8

2-[(5-Benzoyl-3-nitrothiophen-2-yl)sulfanyl]-1*H*-imidazol

Strukturformel



Molekulargewicht

331,4 g/mol

Summenformel

C₁₄H₉N₃O₃S₂

Schmelzpunkt

205 °C

Physikalische Form

kristallin

Farbe

beige

Ausbeute

0,549 g; 82,8%

Synthese

Die Herstellung erfolgte nach Methode A aus 2,2 mmol (220,3 mg) 2-Mercaptoimidazol. Die Reaktionsdauer betrug zwei Stunden. Die Umkristallisation erfolgte aus Ethanol.

¹H-NMR (d₆-DMSO)

N-H	s, br	δ= 13,43 ppm	1 H
C-H	s	δ= 8,03 ppm	1 H
C-H	m	δ= 8,00-7,85 ppm	2 H
C-H	m	δ= 7,82-7,20 ppm	5 H

Experimenteller Teil

¹³ C-NMR (d ₆ -DMSO)		
C=O	δ= 185,8 ppm	1 C
C_q	δ= 157,3 ppm	1 C
C_q	δ= 141,0 ppm	1 C
C_q	δ= 137,9 ppm	1 C
C_q	δ= 135,4 ppm	1 C
CH	δ= 133,4 ppm	1 C
C_q	δ= 131,8 ppm	1 C
CH	δ= 129,6 ppm	1 C
CH	δ= 129,0 ppm	2 C
CH	δ= 128,9 ppm	2 C
CH	δ= 122,2 ppm	2 C

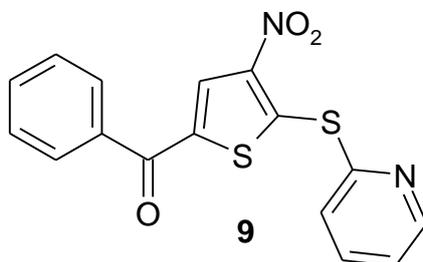
MS	
m/z	331 (20%, M ⁺)
	285 (94%)
	248 (38%)
	105 (82%)
	77 (100%)
	69 (16%)

CHN-Analyse			
C ₁₄ H ₉ N ₃ O ₃ S ₂ x 0,1 mol H ₂ O			
	C %	H %	N %
Berechnet	50,47	2,78	12,61
Gefunden	50,22	2,51	12,56

4.3.9 Verbindung 9

2-[(5-Benzoyl-3-nitrothiophen-2-yl)sulfanyl]pyridin

Strukturformel



Molekulargewicht

342,4 g/mol

Summenformel

C₁₆H₁₀N₂O₃S₂

Schmelzpunkt

146-150 °C

Physikalische Form

kristallin

Farbe

gelb

Ausbeute

0,430 g; 62,8%

Synthese

Die Herstellung erfolgte nach Methode A aus 2,2 mmol (244,6 mg) 2-Mercaptopyridin. Die Reaktionsdauer betrug zwei Stunden. Die Umkristallisation erfolgte aus Ethanol.

¹H-NMR (CDCl₃)

CH	m	δ= 8,86-8,70 ppm	1 H
CH	s	δ= 8,06 ppm	1 H
CH	m	δ= 7,98-7,32 ppm	8 H

Experimenteller Teil

¹³C-NMR (CDCl₃)		
C=O	δ= 187,1 ppm	1 C
C_q	δ= 156,0 ppm	1 C
C_q	δ= 152,9 ppm	1 C
CH	δ= 150,4 ppm	1 C
C_q	δ= 139,6 ppm	1 C
CH	δ= 138,2 ppm	1 C
C_q	δ= 136,5 ppm	1 C
CH	δ= 133,2 ppm	1 C
CH	δ= 129,2 ppm	2 C
CH	δ= 129,0 ppm	1 C
CH	δ= 129,0 ppm	2 C
CH	δ= 126,6 ppm	1 C
CH	δ= 124,1 ppm	1 C
C_q	nicht detektierbar	1 C

MS	
m/z	342 (2%, M ⁺)
	296 (100%)
	105 (45%)
	77 (82%)
	69 (15%)
	51 (23%)

Experimenteller Teil

CHN-Analyse

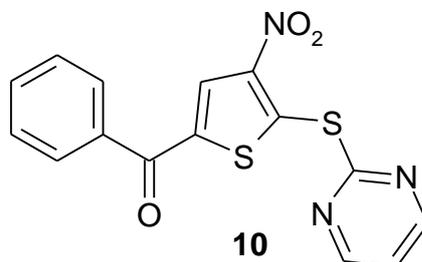


	C %	H %	N %
Berechnet	55,44	3,04	8,08
Gefunden	55,04	2,69	8,51

4.3.10 Verbindung 10

2-[(5-Benzoyl-3-nitrothiophen-2-yl)sulfanyl]pyrimidin

Strukturformel



Molekulargewicht	343,4 g/mol
Summenformel	C ₁₅ H ₉ N ₃ O ₃ S ₂
Schmelzpunkt	168-170 °C
Physikalische Form	kristallin
Farbe	gelb
Ausbeute	0,373g; 54,3%

Synthese

Die Herstellung erfolgte nach Methode A aus 2,2 mmol (246,7 mg) 2-Mercaptopyrimidin. Die Reaktionsdauer betrug zwei Stunden. Die Umkristallisation erfolgte in Ethanol.

¹H-NMR (CDCl₃)

CH	m	δ= 8,99-8,67 ppm	2 H
CH	s	δ= 8,15 ppm	1 H
CH	m	δ= 8,03-7,48 ppm	4 H
CH	m	δ= 7,43-7,20 ppm	1 H
CH		nicht detektierbar	1 H

Experimenteller Teil

¹³ C-NMR (CDCl ₃)		
C=O	δ= 187,5 ppm	1 C
CH	δ= 157,7 ppm	2 C
C_q	δ= 141,2 ppm	1 C
C_q	δ= 136,6 ppm	1 C
CH	δ= 133,4 ppm	1 C
CH	δ= 129,3 ppm	2 C
CH	δ= 129,0 ppm	2 C
CH	δ= 128,8 ppm	1 C
CH	δ= 119,3 ppm	1 C
C_q	nicht detektierbar	2 C
C_q	nicht detektierbar	1 C

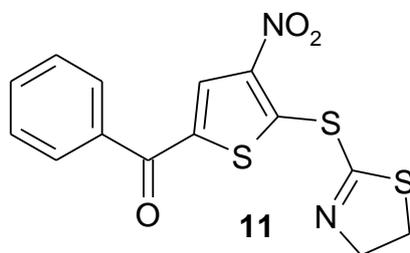
MS	
m/z	343 (4%, M ⁺)
	297 (100%)
	193 (5%)
	105 (29%)
	77 (53%)
	69 (9%)

CHN-Analyse			
C ₁₅ H ₉ N ₃ O ₃ S ₂ x 0,2 mol H ₂ O			
	C %	H %	N %
Berechnet	51,92	2,73	12,11
Gefunden	51,87	2,34	12,36

4.3.11 Verbindung 11

2-[(5-Benzoyl-3-nitrothiophen-2-yl)sulfanyl]-4,5-dihydro-1,3-thiazol

Strukturformel



Molekulargewicht	350,4 g/mol
Summenformel	C ₁₄ H ₁₀ N ₂ O ₃ S ₃
Schmelzpunkt	186 °C
Physikalische Form	kristallin
Farbe	gelb
Ausbeute	0,190 g; 27,2%

Synthese

Die Herstellung erfolgt nach Methode A aus 2,2 mmol (262,3 mg) 2-Mercaptothiazolin. Die Reaktionsdauer betrug zwei Stunden. Die Umkristallisation erfolgte aus Ethanol.

¹H-NMR (CDCl₃)

CH	s	δ= 8,06 ppm	1 H
CH	m	δ= 7,98-7,80 ppm	2 H
CH	m	δ= 7,77-7,46 ppm	3 H
CH ₂	t	δ= 4,48 ppm, J= 8,2 Hz	2 H
CH ₂	t	δ= 3,75 ppm, J= 8,2 Hz	2 H

Experimenteller Teil

¹³ C-NMR (CDCl ₃)		
C=O	δ= 187,3 ppm	1 C
C_q	δ= 182,2 ppm	1 C
C_q	δ= 141,1 ppm	1 C
C_q	δ= 136,5 ppm	1 C
CH	δ= 133,4 ppm	1 C
CH	δ= 129,3 ppm	2 C
CH	δ= 129,0 ppm	2 C
CH	δ= 128,2 ppm	1 C
CH₂	δ= 64,8 ppm	1 C
CH₂	δ= 36,3 ppm	1 C
C_q	nicht detektierbar	1 C
C_q	nicht detektierbar	1 C

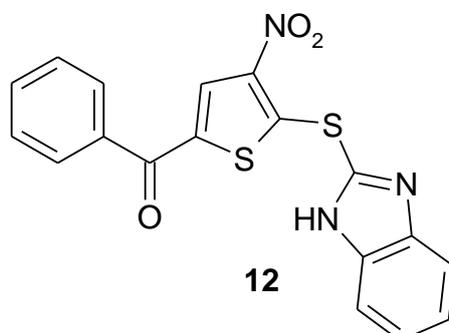
MS	
m/z	350 (1%, M ⁺)
	304 (69%)
	105 (72%)
	77 (100 %)
	69 (22%)
	60 (44%)

CHN-Analyse			
C ₁₄ H ₁₀ N ₂ O ₃ S ₃			
	C %	H %	N %
Berechnet	47,98	2,88	7,99
Gefunden	47,89	2,85	7,72

4.3.12 Verbindung 12

2-[(5-Benzoyl-3-nitrothiophen-2-yl)sulfanyl]-1H-1,3-benzodiazol

Strukturformel



Molekulargewicht

381,4 g/mol

Summenformel

C₁₈H₁₁N₃O₃S₂

Schmelzpunkt

228 °C

Physikalische Form

kristallin

Farbe

gelb

Ausbeute

0,368 g; 48,2%

Synthese

Die Herstellung erfolgt nach Methode A aus 2,2 mmol (330,4 mg) 2-Mercaptobenzimidazol. Die Reaktionsdauer betrug zwei Stunden. Die Umkristallisation erfolgte aus Ethanol.

¹H-NMR (d₆-DMSO)

N-H	s, br	δ= 13,67 ppm	1 H
CH	s	δ= 8,10 ppm	1 H
CH	m	δ= 8,00-7,56 ppm	7 H
CH	m	δ= 7,48-7,35 ppm	2 H

Experimenteller Teil

$^{13}\text{C-NMR}$ (d_6-DMSO)		
C=O	$\delta = 186,0$ ppm	1 C
C_q	nicht detektierbar	1 C
C_q	$\delta = 142,0$ ppm	1 C
C_q	$\delta = 141,5$ ppm	1 C
C_q	$\delta = 138,5$ ppm	1 C
C_q	$\delta = 135,5$ ppm	1 C
CH	$\delta = 133,4$ ppm	2 C
CH	$\delta = 129,3$ ppm	1 C
CH	$\delta = 129,0$ ppm	2 C
CH	$\delta = 129,0$ ppm	2 C
CH	$\delta = 123,5$ ppm	2 C
C_q	nicht detektierbar	1 C
C_q	nicht detektierbar	1 C
CH	nicht detektierbar	1 C

MS	
m/z	381 (11%, M ⁺)
	335 (76%)
	248 (25%)
	133 (36%)
	105 (51%)
	77 (100 %)

Experimenteller Teil

CHN-Analyse

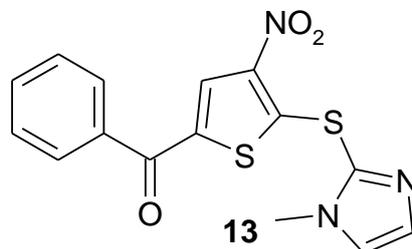


	C %	H %	N %
Berechnet	56,08	2,99	10,90
Gefunden	56,08	2,75	11,01

4.3.13 Verbindung 13

2-[(5-Benzoyl-3-nitrothiophen-2-yl)sulfanyl]-1-methyl-1H-imidazol

Strukturformel



Molekulargewicht

345,4 g/mol

Summenformel

C₁₅H₁₁N₃O₃S₂

Schmelzpunkt

148-150 °C

Physikalische Form

kristallin

Farbe

gelb

Ausbeute

0,409 g; 59,2%

Synthese

Die Herstellung erfolgte nach Methode A aus 2,2 mmol (251,2 mg) 2-Mercapto-1-methylimidazol. Die Reaktionsdauer betrug zwei Stunden. Nach dem Entfernen des organischen Lösungsmittels wurde das Rohprodukt aus 70% Ethanol umkristallisiert.

¹H-NMR (CDCl₃)

CH	s	δ= 8,00 ppm	1 H
CH	m	δ= 7,90-7,21 ppm	7 H
CH	s	δ= 3,83 ppm	3 H

Experimenteller Teil

¹³ C-NMR (CDCl ₃)		
C=O	δ= 186,4 ppm	1 C
C _q	δ= 157,0 ppm	1 C
C _q	δ= 141,7 ppm	1 C
C _q	δ= 139,3 ppm	1 C
C _q	δ= 136,0 ppm	1 C
CH	δ= 134,6 ppm	1 C
CH	δ= 133,4 ppm	1 C
CH	δ= 132,1 ppm	1 C
CH	δ= 129,6 ppm	1 C
CH	δ= 129,2 ppm	2 C
CH	δ= 129,0 ppm	2 C
CH	δ= 125,6 ppm	1 C
CH	δ= 34,3 ppm	1 C

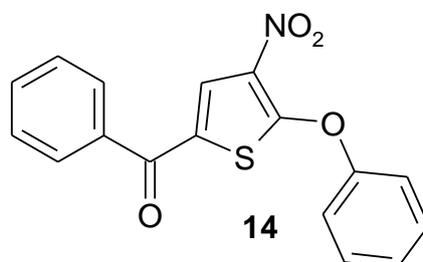
MS	
m/z	345 (8%, M ⁺)
	299 (61%)
	248 (45%)
	105 (60%)
	97 (47%)
	77 (100%)

CHN-Analyse			
C ₁₅ H ₁₁ N ₃ O ₃ S ₂ x 0,287 mol H ₂ O			
	C %	H %	N %
Berechnet	51,39	3,33	11,99
Gefunden	51,39	2,93	12,33

4.3.14 Verbindung 14

(4-Nitro-5-phenoxythiophen-2-yl)(phenyl)methanon

Strukturformel



Molekulargewicht	325,4 g/mol
Summenformel	C ₁₇ H ₁₁ NO ₄ S
Schmelzpunkt	104-108°C
Physikalische Form	kristallin
Farbe	goldbraun
Ausbeute	0,097 g; 29,8%

Synthese

Die Herstellung erfolgte nach Methode A aus 1,1 mmol (103,5 mg) Phenol. Die Reaktionsdauer betrug 48 Stunden. Nach dem Entfernen des organischen Lösungsmittels wurde das Rohprodukt aus 70% Ethanol umkristallisiert.

¹H-NMR (CDCl₃)

CH	s	δ= 7,83 ppm	1 H
CH	m	δ= 7,90-7,72 ppm	2 H
CH	m	δ= 7,71-7,29 ppm	8 H

Experimenteller Teil

¹³ C-NMR (CDCl ₃)		
C=O	δ= 187,2 ppm	1 C
C_q	δ= 156,7 ppm	1 C
C_q	δ= 136,1 ppm	1 C
CH	δ= 133,2 ppm	1 C
CH	δ= 131,0 ppm	2 C
CH	δ= 129,7 ppm	1 C
CH	δ= 129,1 ppm	2 C
CH	δ= 129,0 ppm	2 C
CH	δ= 128,1 ppm	1 C
C_q	δ= 127,3 ppm	1 C
CH	δ= 120,3 ppm	2 C
C_q	nicht detektierbar	1 C
C_q	nicht detektierbar	1 C

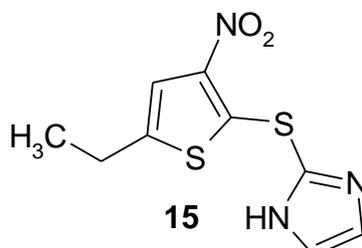
MS	
m/z	325 (1%, M ⁺)
	105 (100 %)
	93 (12%)
	77 (68%)
	65 (10%)
	51 (16%)

CHN-Analyse			
C ₁₇ H ₁₁ NO ₄ S x 0,2 mol H ₂ O			
	C %	H %	N %
Berechnet	62,07	3,49	4,26
Gefunden	61,67	3,12	4,70

4.3.15 Verbindung 15

2-[(5-Ethyl-3-nitrothiophen-2-yl)sulfanyl]-1*H*-imidazol

Strukturformel



Molekulargewicht	255,3 g/mol
Summenformel	C ₉ H ₉ N ₃ O ₂ S ₂
Schmelzpunkt	166 °C
Physikalische Form	kristallin
Farbe	gelb
Ausbeute	0,065 g; 36,4%

Synthese

Die Herstellung erfolgte nach Methode B aus 0,7 mmol (188,5 mg) Verbindung **1**. Die Reaktionsdauer betrug 48 Stunden. Die Umkristallisation erfolgte aus 70% Ethanol.

¹H-NMR (d₆-DMSO)

N-H	s, br	δ= 9,22 ppm	1 H
CH	m	δ= 7,67-7,44 ppm	3 H
CH ₂	m	δ= 2,83-2,67 ppm	2 H
CH ₃	m	δ= 1,30-1,12 ppm	3 H

Experimenteller Teil

¹³C-NMR (d₆-DMSO)

siehe Spektrenteil

C_q	δ= 145,4 ppm	1 C
C_q	δ= 141,0 ppm	1 C
C_q	δ= 136,9 ppm	1 C
C_q	δ= 132,8 ppm	1 C
CH	δ= 126,2 ppm	1 C
CH₂	δ= 22,7 ppm	1 C
CH₃	δ= 14,9 ppm	1 C
CH	nicht detektierbar	1 C

MS

m/z	255 (16%, M ⁺)
	209 (100 %)
	194 (35%)
	172 (32%)
	69 (95%)
	45 (61%)

CHN-Analyse

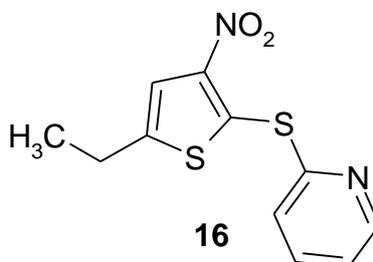


	C %	H %	N %
Berechnet	42,34	3,55	16,46
Gefunden	38,17	2,74	13,19

4.3.16 Verbindung 16

2-[(5-Ethyl-3-nitrothiophen-2-yl)sulfanyl]pyridin

Strukturformel



Molekulargewicht	266,3 g/mol
Summenformel	C ₁₁ H ₁₀ N ₂ O ₂ S ₂
Schmelzpunkt	73 °C
Physikalische Form	kristallin
Farbe	gelb
Ausbeute	0,061 g; 11,5%

Synthese

Die Herstellung erfolgte nach Methode B aus 2 mmol (560,60 mg) Verbindung **2**. Die Reaktionsdauer betrug 24 Stunden. Die Umkristallisation erfolgte aus 70% Ethanol.

¹H-NMR (CDCl₃)

CH	m	δ= 8,76-8,56 ppm	1 H
CH	m	δ= 7,82-7,67 ppm	1 H
CH	m	δ= 7,58-7,46 ppm	1 H
CH	m	δ= 7,41-7,22 ppm	2 H
CH ₂	m	δ= 2,75 ppm	2 H
CH ₃	t	δ= 1,29 ppm, J=7,5 Hz	3 H

Experimenteller Teil

¹³ C-NMR (CDCl ₃)		
C_q	δ= 171,4 ppm	1 C
C_q	δ= 154,9 ppm	1 C
CH	δ= 150,1 ppm	1 C
C_q	δ= 146,4 ppm	1 C
CH	δ= 137,7 ppm	1 C
CH	δ= 125,9 ppm	1 C
CH	δ= 123,2 ppm	1 C
CH	δ= 119,4 ppm	1 C
CH₂	δ= 23,7 ppm	1 C
CH	δ= 15,1 ppm	1 C
C_q	nicht detektierbar	1 C

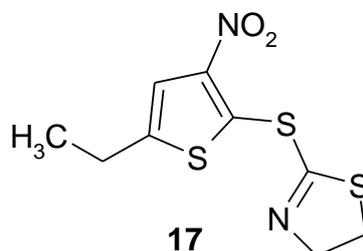
MS	
m/z	266 (4%, M ⁺)
	220 (100 %)
	205 (50%)
	78 (39%)
	69 (24%)
	51 (19%)

CHN-Analyse			
C ₁₁ H ₁₀ N ₂ O ₂ S ₂			
	C %	H %	N %
Berechnet	49,61	3,78	10,52
Gefunden	49,86	3,46	10,49

4.3.17 Verbindung 17

2-[(5-Ethyl-3-nitrothiophen-2-yl)sulfanyl]-4,5-dihydro-1,3-thiazol

Strukturformel



Molekulargewicht

274,4 g/mol

Summenformel

C₉H₁₀N₂O₂S₃

Schmelzpunkt

74-77 °C

Physikalische Form

kristallin

Farbe

gelb

Ausbeute

0,014 g; 2,5%

Synthese

Die Herstellung erfolgte nach Methode B aus 2 mmol (576,8 mg) Verbindung 4. Die Reaktionsdauer betrug 48 Stunden. Die Umkristallisation erfolgte aus 70% Ethanol.

¹H-NMR (CDCl₃)

CH	m	δ= 7,40-7,31 ppm	1 H
CH ₂	t	δ= 4,38 ppm, J= 8,1 Hz	2 H
CH ₂	t	δ= 3,48 ppm, J= 8,1 Hz	2 H
CH ₂	m	δ= 2,93-2,68 ppm	2 H
CH ₃	t	δ= 1,18 ppm, J= 7,5 Hz	3 H

Experimenteller Teil

¹³ C-NMR (CDCl ₃)		
C_q	δ= 148,6 ppm	1 C
CH	δ= 119,3 ppm	1 C
CH₂	δ= 64,9 ppm	1 C
CH₂	δ= 36,0 ppm	1 C
CH₂	δ= 23,8 ppm	1 C
CH₃	δ= 15,1 ppm	1 C
C_q	nicht detektierbar	1 C
C_q	nicht detektierbar	1 C
C_q	nicht detektierbar	1 C

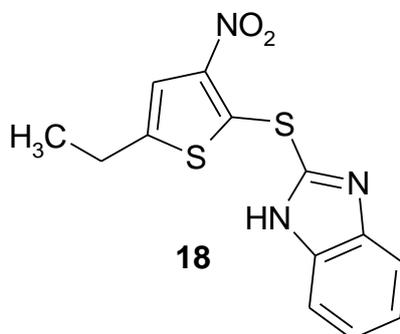
MS	
m/z	274 (2%, M ⁺)
	228 (100 %)
	200 (28%)
	73 (29%)
	69 (28%)
	45 (20%)

CHN-Analyse			
C ₉ H ₁₀ N ₂ O ₂ S ₃			
	C %	H %	N %
Berechnet	39,40	3,67	10,21
Gefunden	39,46	3,34	9,87

4.3.18 Verbindung 18

2-[(5-Ethyl-3-nitrothiophen-2-yl)sulfanyl]-1H-1,3-benzodiazol

Strukturformel



Molekulargewicht	305,4 g/mol
Summenformel	C ₁₃ H ₁₁ N ₃ O ₂ S ₂
Schmelzpunkt	200-204 °C
Physikalische Form	kristallin
Farbe	gelb
Ausbeute	0,250 g; 81,8%

Synthese

Die Herstellung erfolgte nach Methode B aus 1 mmol (319,4 mg) Verbindung **5**. Die Reaktionsdauer betrug 48 Stunden. Die Umkristallisation erfolgte aus 70% Ethanol.

¹H-NMR (d₆-DMSO)

N-H	s,br	δ= 13,50 ppm	1 H
CH	m	δ= 7,79-7,61 ppm	2 H
CH	m	δ= 7,51-7,46 ppm	1 H
CH	m	δ= 7,40-7,29 ppm	2 H
CH ₂	m	δ= 2,82-2,67 ppm	2 H
CH ₃	t	δ= 1,18 ppm, J= 7,5 Hz	3 H

Experimenteller Teil

¹³ C-NMR (d ₆ -DMSO)		
C_q	δ= 146,1 ppm	1 C
C_q	δ= 142,3 ppm	1 C
C_q	δ= 141,9 ppm	1 C
C_q	δ= 140,8 ppm	1 C
CH	δ= 123,2 ppm	1 C
CH	δ= 119,4 ppm	2 C
C_q	δ= 116,9 ppm	1 C
CH₂	δ= 22,7 ppm	1 C
CH₃	δ= 14,9 ppm	1 C
CH	nicht detektierbar	1 C
CH	nicht detektierbar	1 C

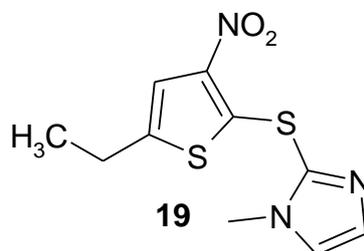
MS	
m/z	305 (14%, M ⁺)
	259 (100 %)
	244 (29%)
	172 (44%)
	133 (27%)
	69 (29%)

CHN-Analyse			
C ₁₃ H ₁₁ N ₃ O ₂ S ₂			
	C %	H %	N %
Berechnet	51,13	3,63	13,76
Gefunden	50,82	3,28	13,48

4.3.19 Verbindung 19

2-[(5-Ethyl-3-nitrothiophen-2-yl)sulfanyl]-1-methyl-1H-imidazol

Strukturformel



Molekulargewicht

269,4 g/mol

Summenformel

C₁₀H₁₁N₃O₂S₂

Schmelzpunkt

98°C

Physikalische Form

kristallin

Farbe

gelb

Ausbeute

0,085 g; 31,6%

Synthese

Die Herstellung erfolgte nach Methode B aus 1 mmol (283,3 mg) Verbindung **6**. Die Reaktionsdauer betrug 48 Stunden. Die Umkristallisation erfolgte aus 80% Ethanol.

¹H-NMR (CDCl₃)

CH	m	δ= 7,34-7,28 ppm	1 H
CH	t	δ= 7,24 ppm, J= 1,1 Hz	1 H
CH	m	δ= 7,21-7,16 ppm	1 H
CH ₃	s	δ= 3,78 ppm	3 H
CH ₂	m	δ= 2,77-2,57 ppm	2 H
CH ₃	t	δ= 1,22 ppm, J= 7,5 Hz	3 H

¹³ C-NMR (CDCl ₃)		
C_q	δ= 145,0 ppm	1 C
C_q	δ= 136,3 ppm	1 C
CH	δ= 131,4 ppm	1 C
CH	δ= 124,9 ppm	1 C
CH	δ= 119,9 ppm	1 C
CH₃	δ= 34,3 ppm	1 C
CH₂	δ= 23,8 ppm	1 C
CH₃	δ= 15,0 ppm	1 C
C_q	nicht detektierbar	1 C
C_q	nicht detektierbar	1 C

MS	
m/z	269 (24%, M ⁺)
	223 (100 %)
	172 (63%)
	72 (50%)
	69 (71%)
	45 (61%)

CHN-Analyse			
C ₁₀ H ₁₁ N ₃ O ₂ S ₂			
	C %	H %	N %
Berechnet	44,59	4,12	15,60
Gefunden	44,35	3,80	15,36

5 Zusammenfassung/ Diskussion

Im Allgemeinen waren die gewünschten Verbindungen unter den gewählten Reaktionsbedingungen synthetisch gut zugänglich.

Als etwas problematisch erwies sich die Analytik der Verbindung **3**. Die Verbindung konnte trotz mehrmaligen Ansetzens der Reaktion nur in einer geringen Menge gewonnen werden. Da das ^{13}C - NMR nicht zufriedenstellend war, konnte es zur Analyse nicht verwendet werden. Doch anhand des ^1H - NMR Spektrums das zwar nur schwache Signale zeigt aber alle gewünschten Signale liefert und anhand der CHN- Analyse und des Massenspektrums lässt sich erkennen, dass es zu einer Umsetzung zum gewünschten Produkt kam.

Bei Verbindung **8** findet sich eine Besonderheit im ^{13}C - NMR (s. Abbildung 6). Die beiden $-\text{CH}-$ des Imidazolylsubstituenten liefern nur ein einziges schwaches Signal. Laut Literatur findet in Lösungsmitteln wie CDCl_3 , ein schneller Protonen- Transfer zwischen den N- Atomen statt, der die Symmetrie der Systeme erhöht. (Hesse et al., 2012)

Alle Zielverbindungen konnten mit Ausnahme von Verbindung **15** in gewünschter Reinheit erhalten werden. Trotz mehrmaliger Umkristallisation aus EtOH 70% befanden sich die gefundenen Werte der Elementaranalyse nicht innerhalb von $\pm 0,4$ % der berechneten Werte. Jedoch kann mittels der ^1H -NMR- und ^{13}C -NMR- Spektren das Vorliegen der Verbindung bestätigt werden.

Die Synthesen der Verbindungen **20** und **21** sind trotz mehrmaligen Ansetzens fehlgeschlagen. Auch nach einer Synthesedauer von bis zu 72 Stunden kam es zu keiner Reduktion der Ausgangsverbindungen.

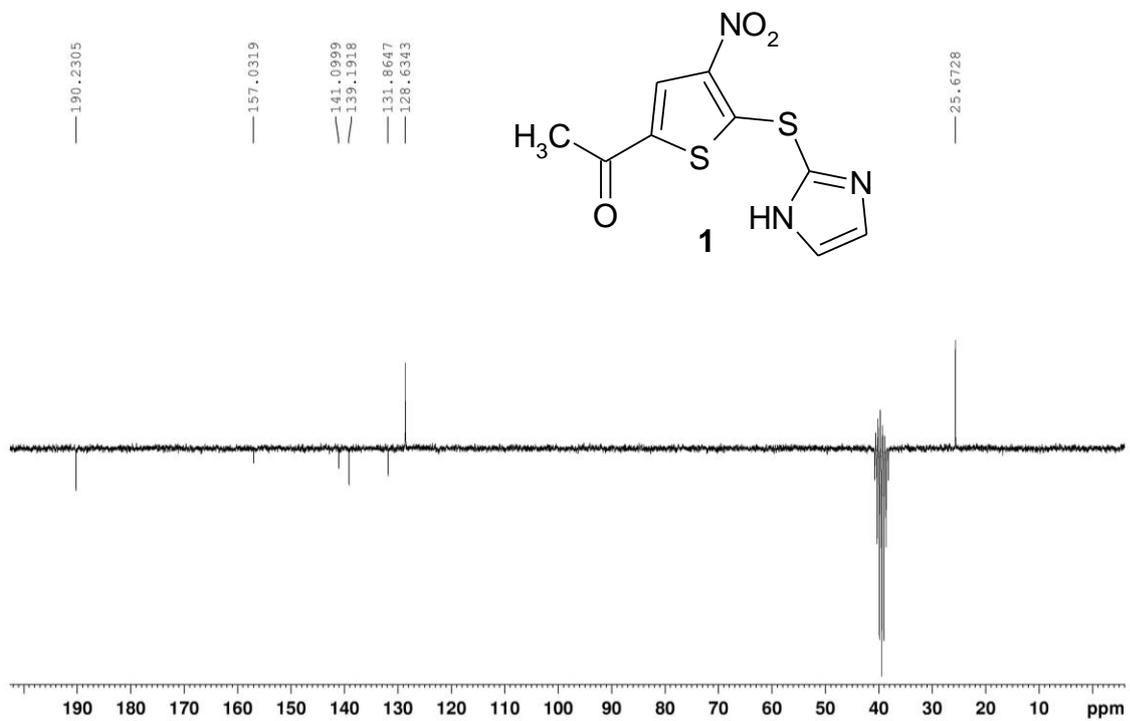
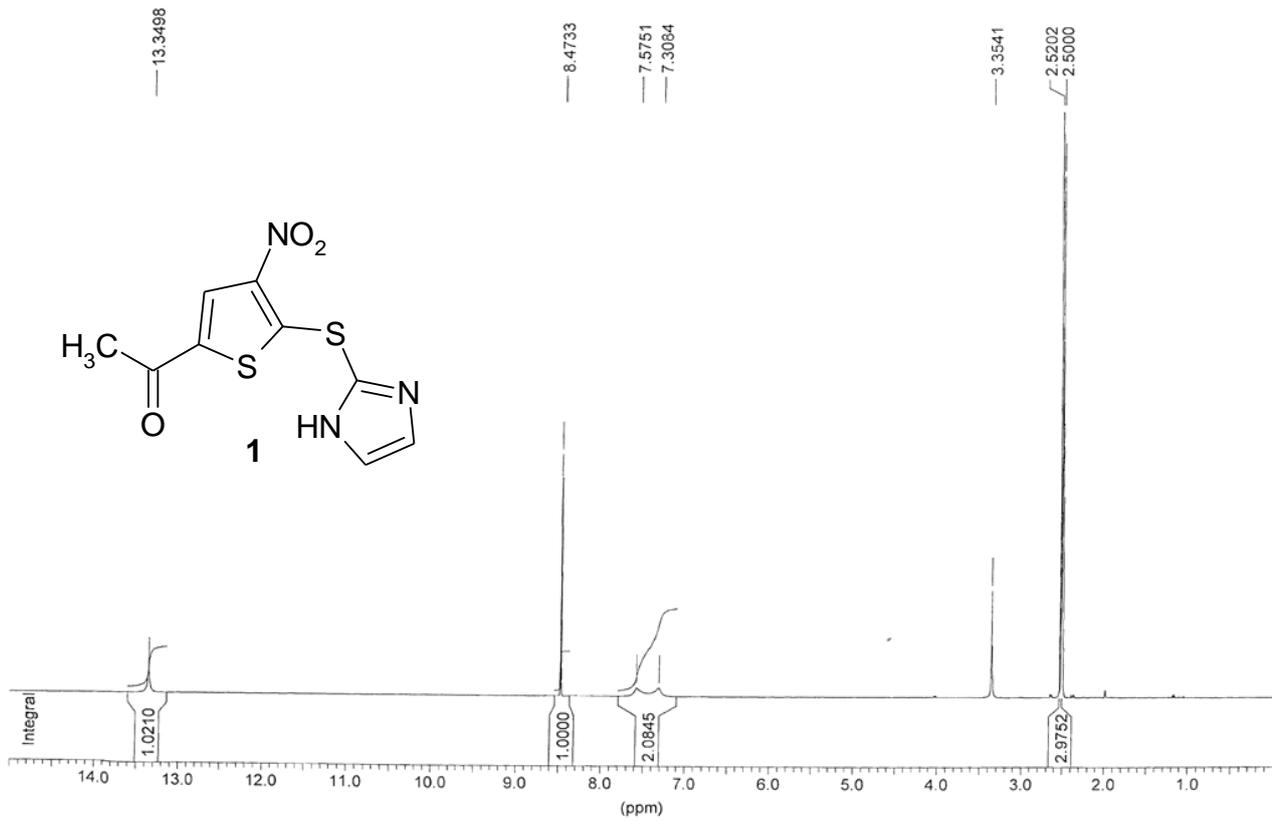
Alle hergestellten Verbindungen wurden am Department of Biosciences der Abo Akademi University Turku in Finnland auf ihre Zytotoxizität und inhibitorische Wirkung auf multiresistente Chlamydienstämmen getestet.

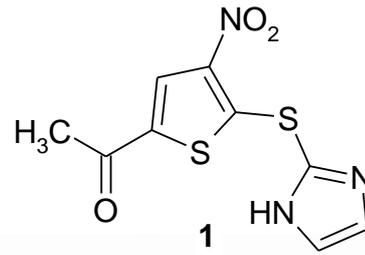
Verbindung **18** wurde auch gegenüber *Trypanosoma brucei*, *Trypanosoma cruzi*, *Leishmania donovani*, *Plasmodium falciparum* und Ratten-L6-Myoblasten getestet. Erste Ergebnisse waren sehr zufriedenstellend.

Weitere Ergebnisse sind noch ausständig.

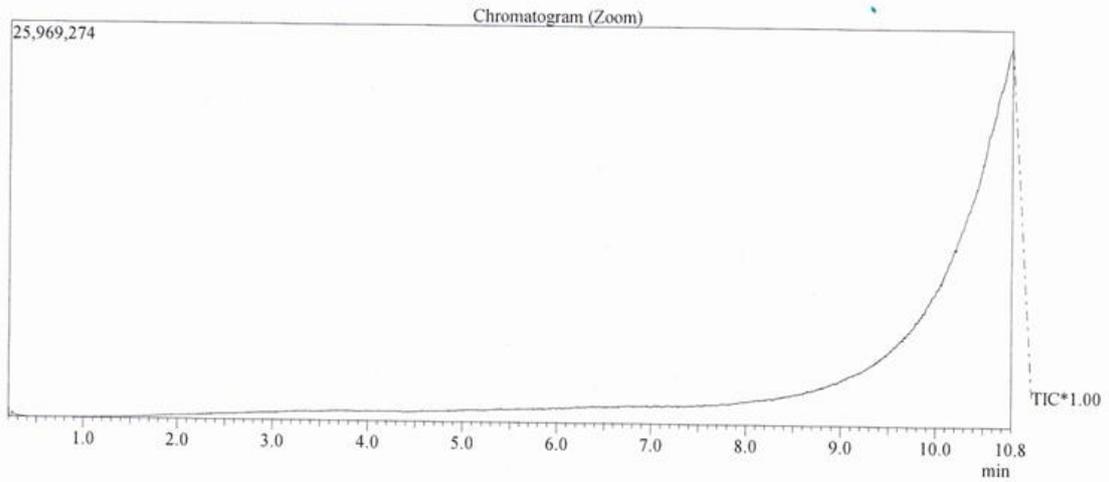
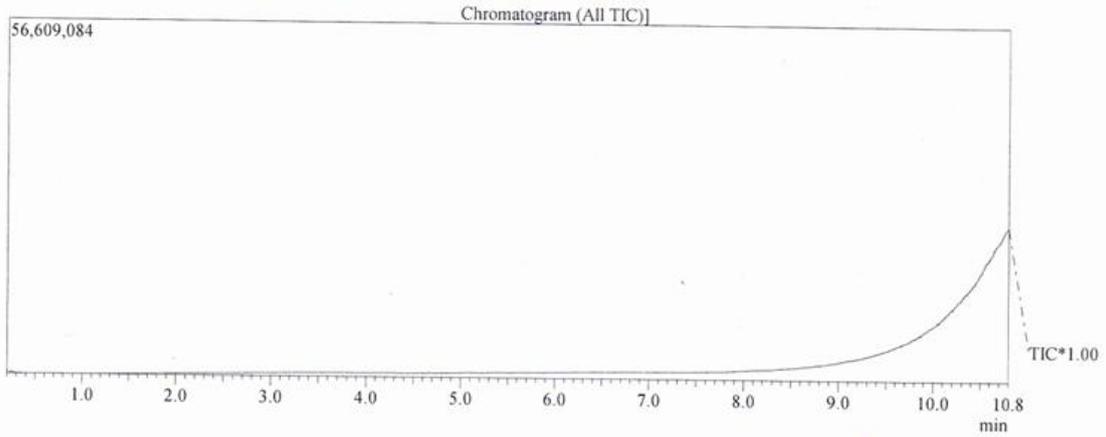
6 Spektren

Verbindung 1



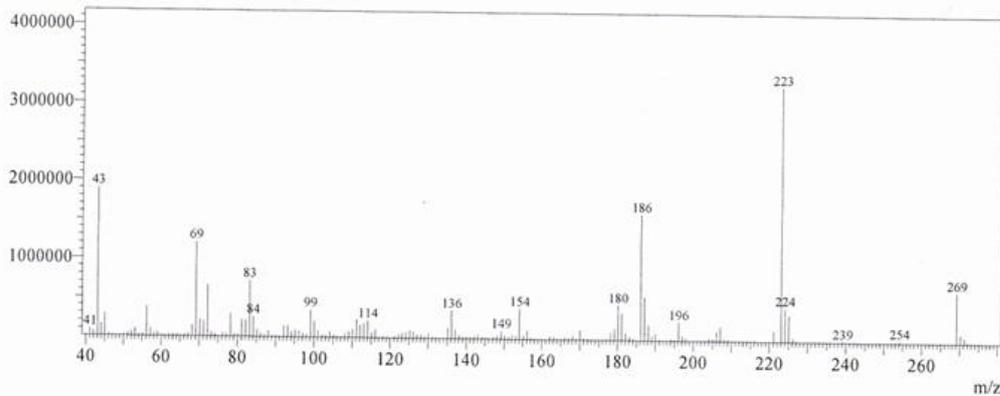


C:\GCMSsolution\Data\Project 1\lad1.QGD



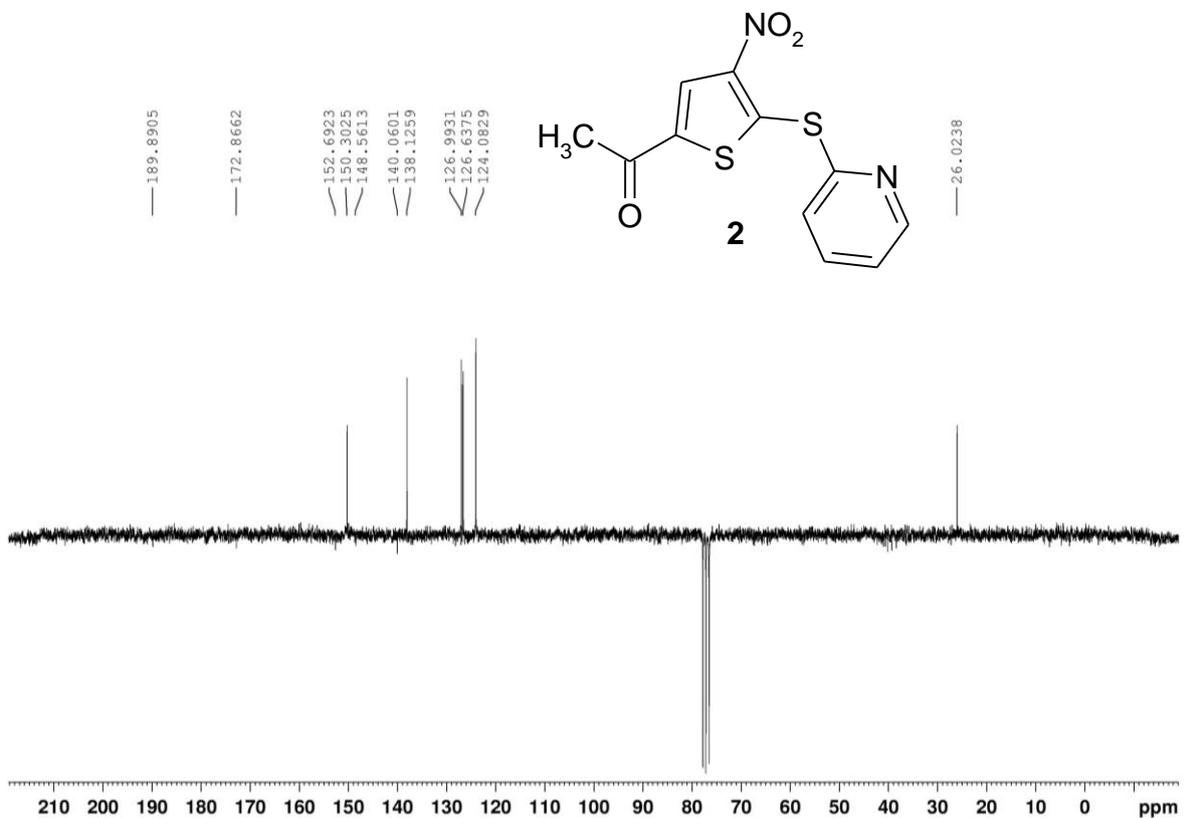
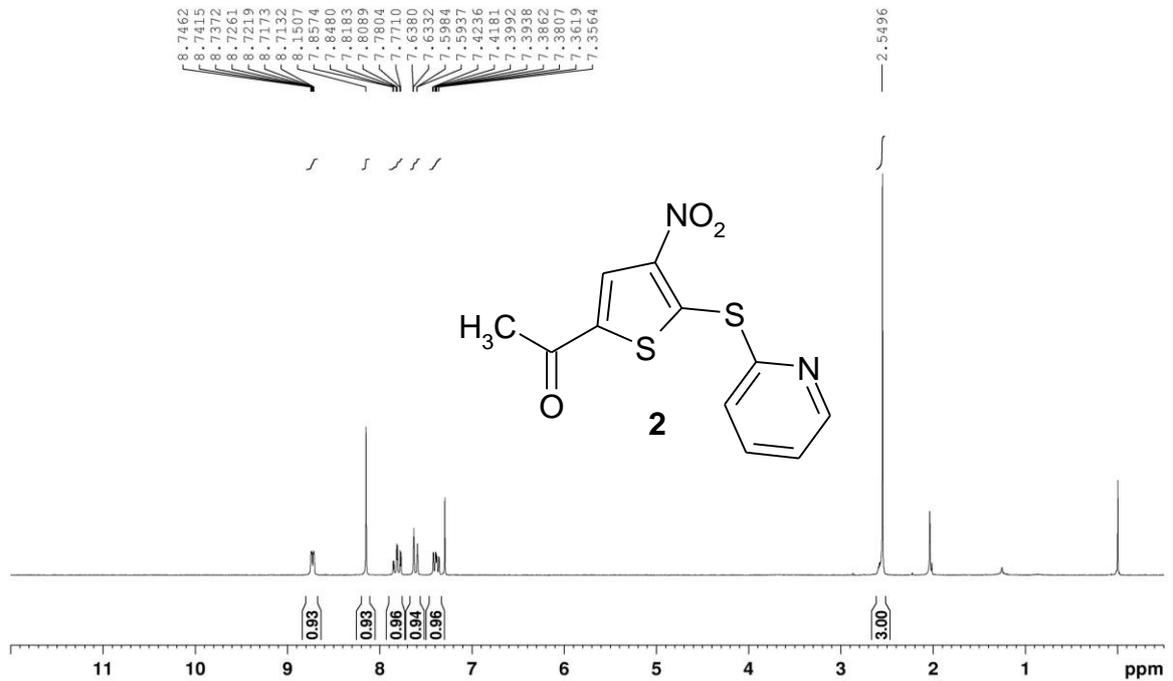
Spectrum

Line#: 1 R.Time: 10.792(Scan#: 1272)
MassPeaks: 159
RawMode: Single 10.792(1272) BasePeak: 223.10(3259144)
BG Mode: None

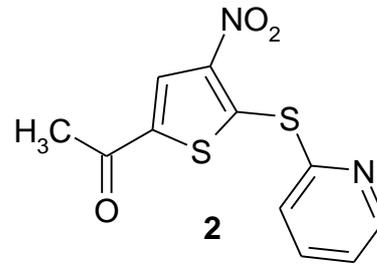


Verbindung 2

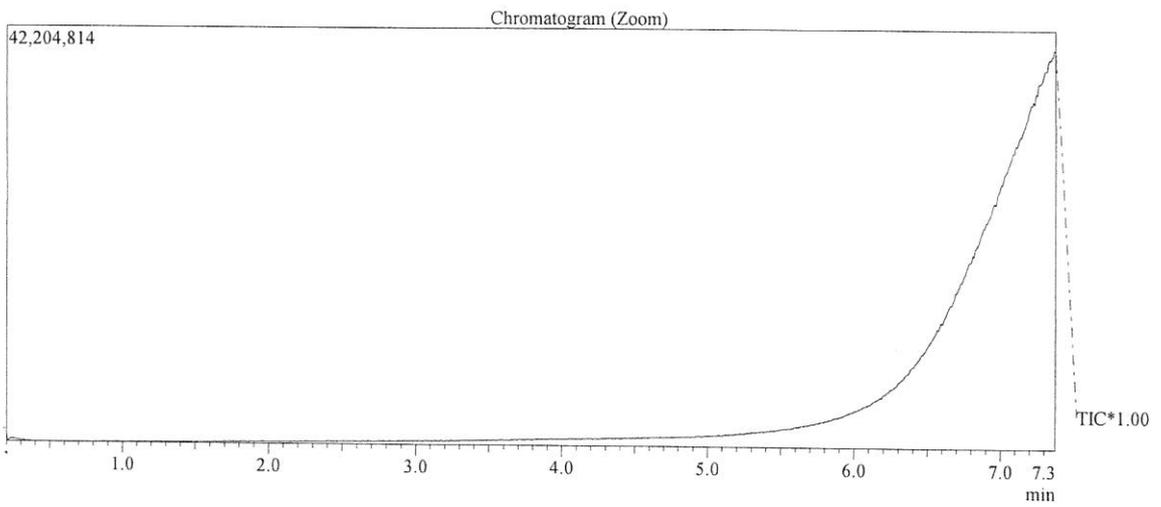
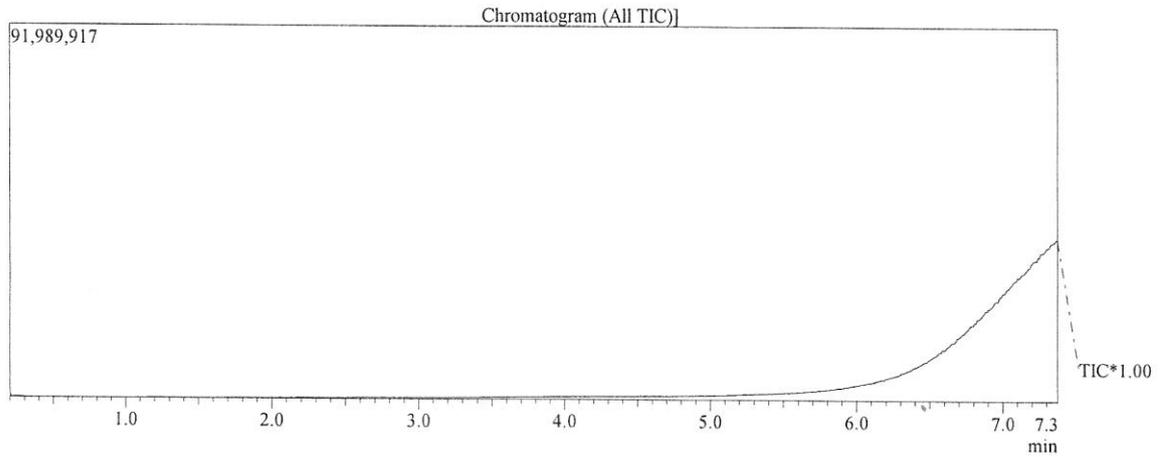
LAD2, umkristallisiert in EtOH
 9.10.12
 PROTON CDCl3 opt/xwinnmr brunhofer 34



/Spektren

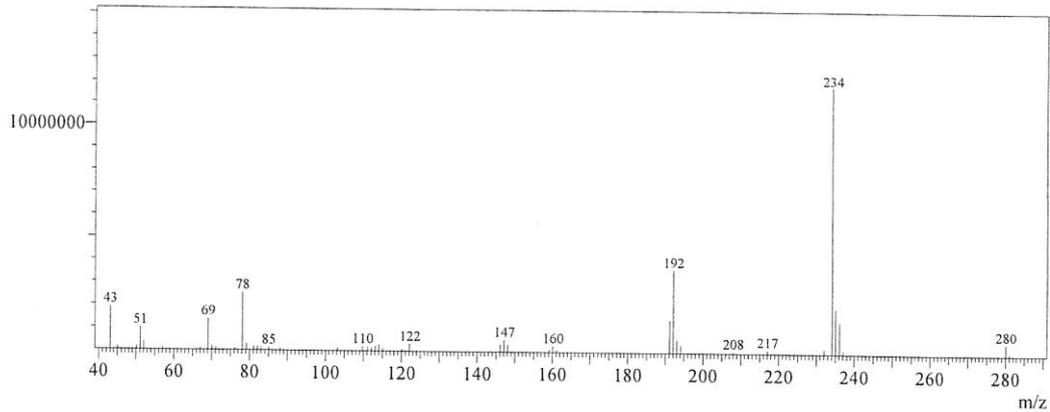


C:\GCMSsolution\Data\Project1\lad2.QGD



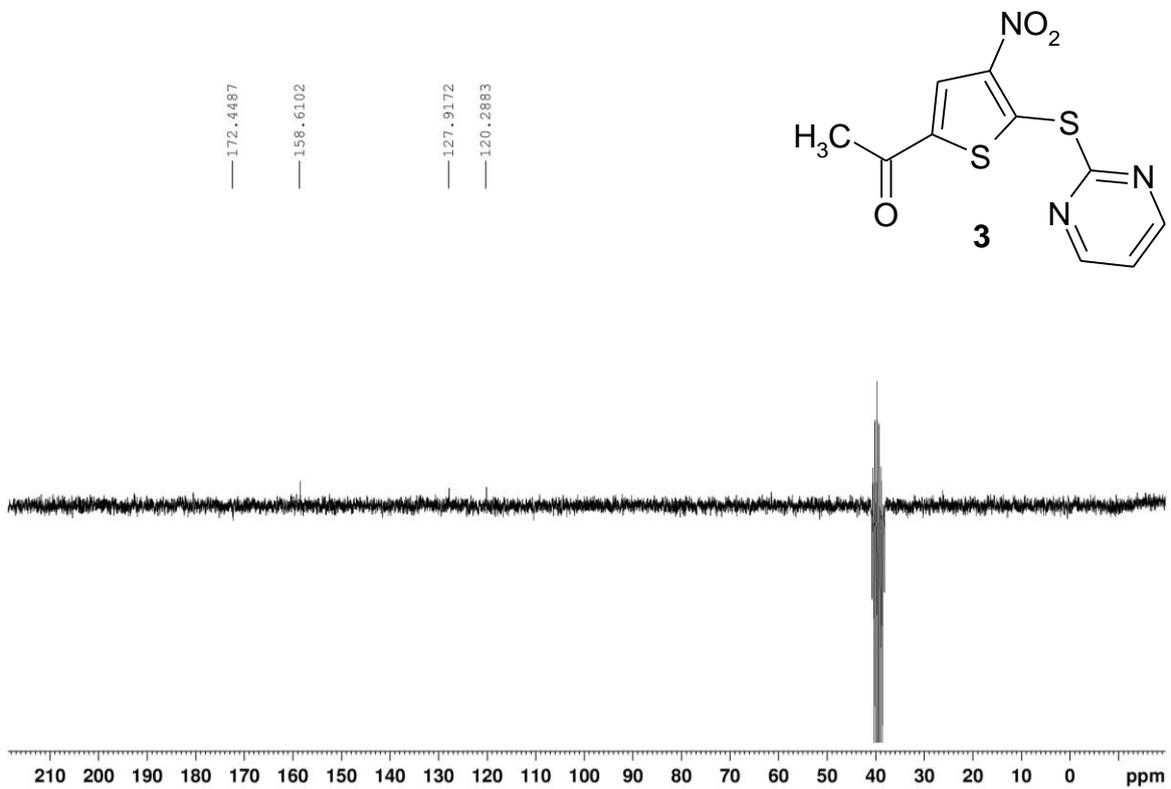
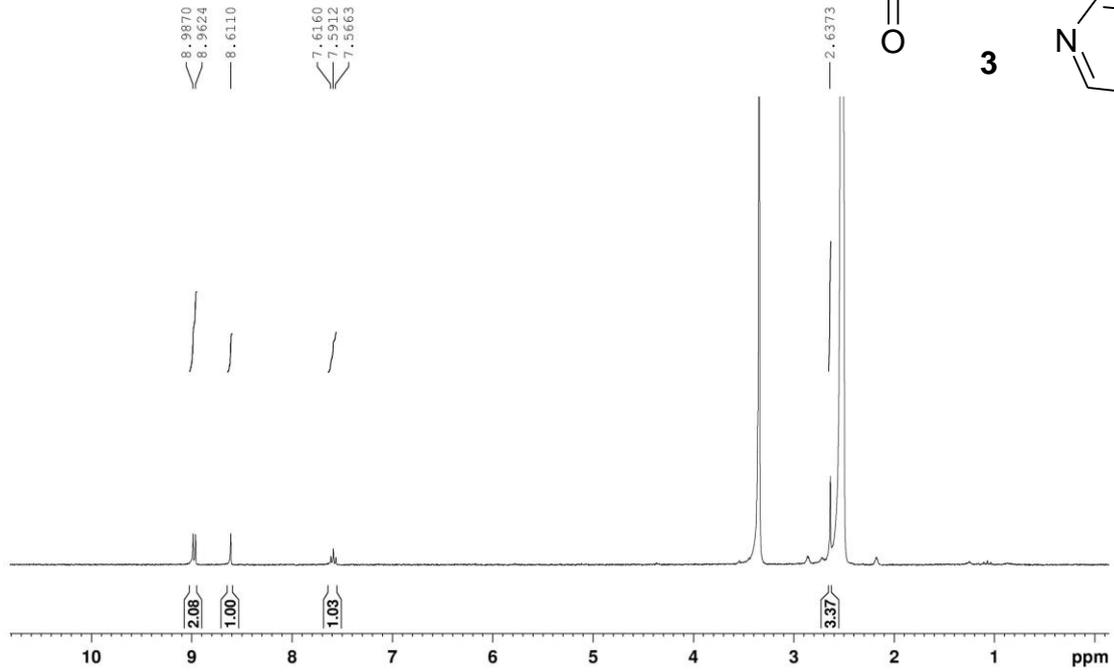
Spectrum

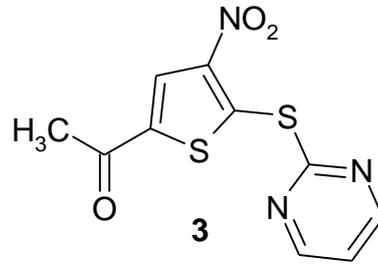
Line#:1 R.Time:7.367(Scan#:861)
MassPeaks:46
RawMode:Single 7.367(861) BasePeak:234.15(11858926)
BG Mode:None



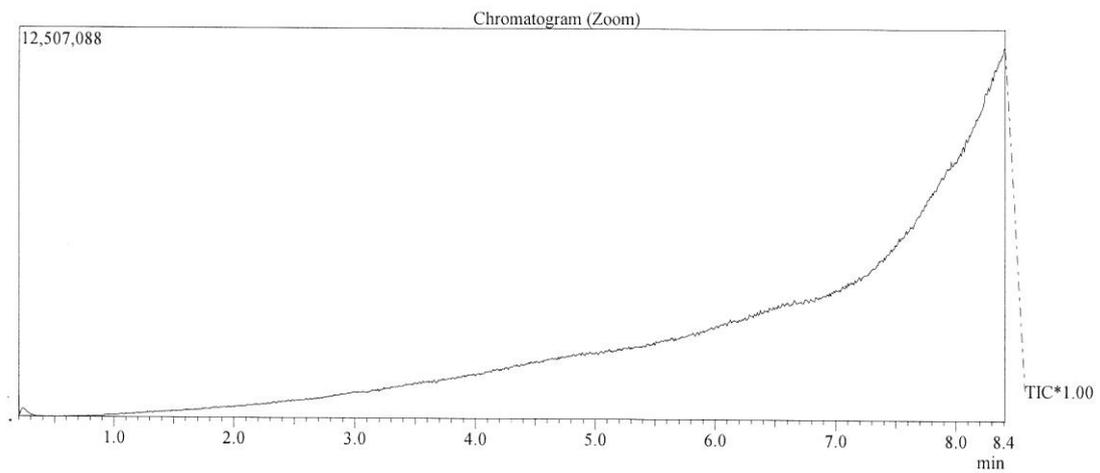
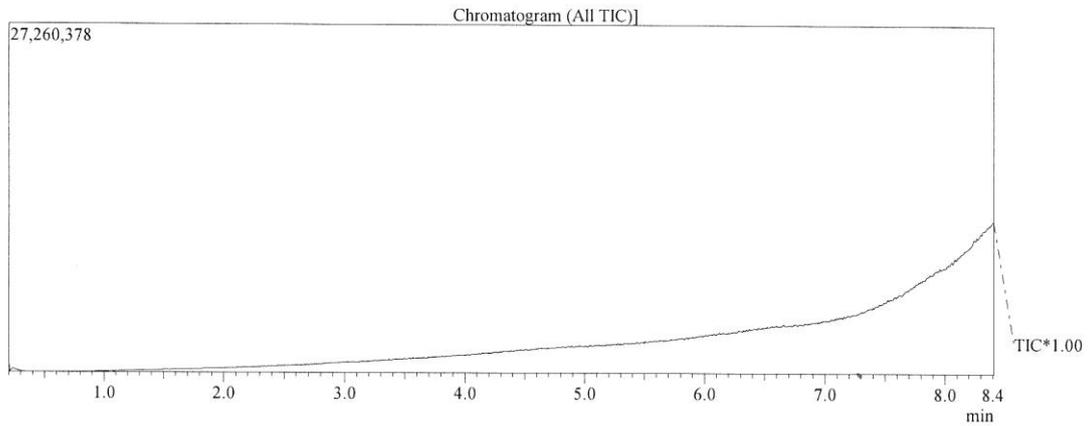
Verbindung 3

LAD3, 2. Ansatz, Langzeit, 29.10.12
PROTON DMSO opt/xwinnmr brunhofer 17



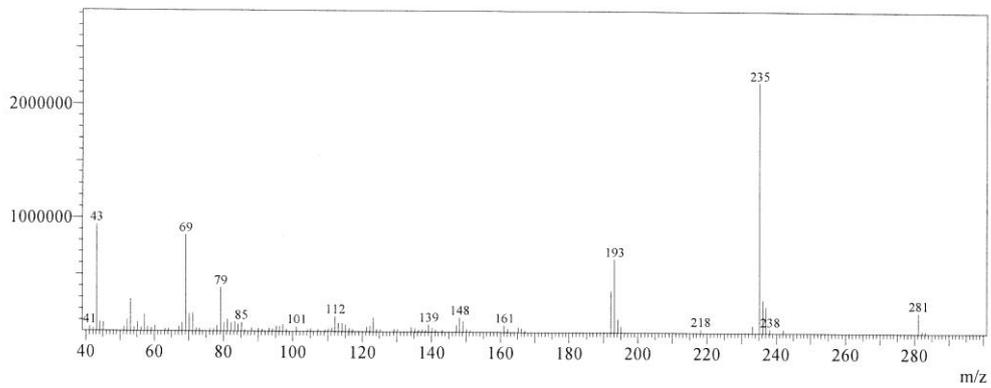


C:\GCMSolution\Data\Project1\LAD3.QGD



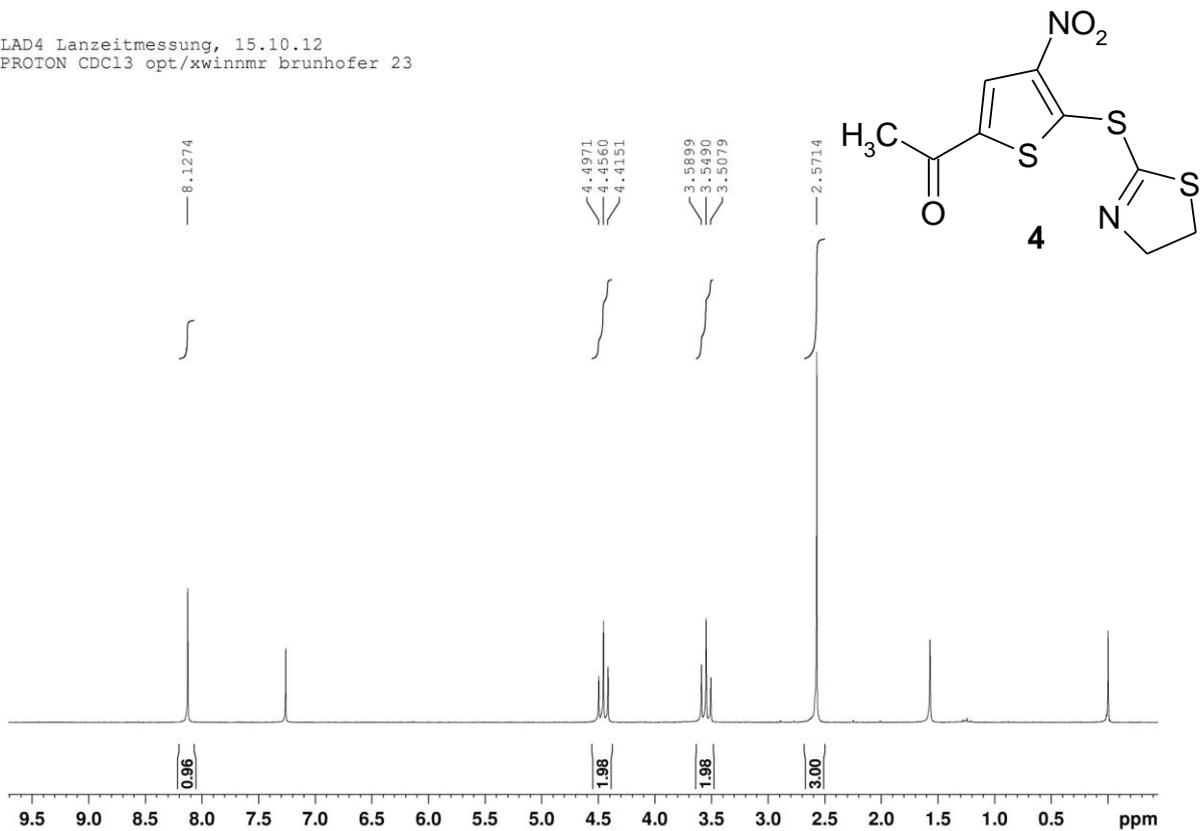
Spectrum

Line#:1 R.Time:8.408(Scan#:986)
MassPeaks:97
RawMode:Single 8.408(986) BasePeak:235.15(2206574)
BG Mode:None



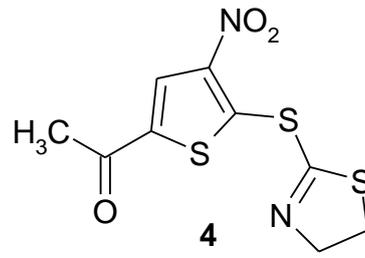
Verbindung 4

LAD4 Lanzeitmessung, 15.10.12
 PROTON CDC13 opt/xwinmr brunhofer 23

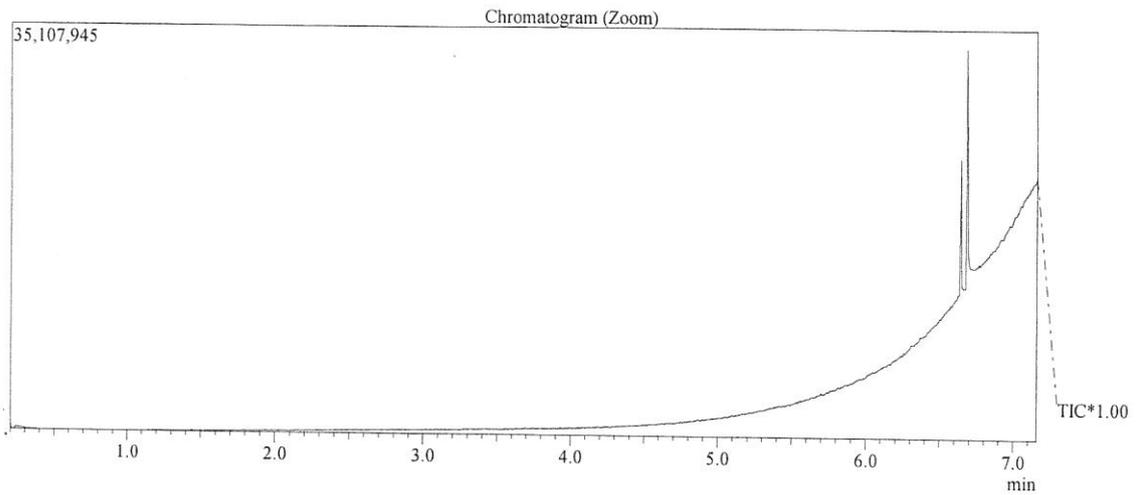
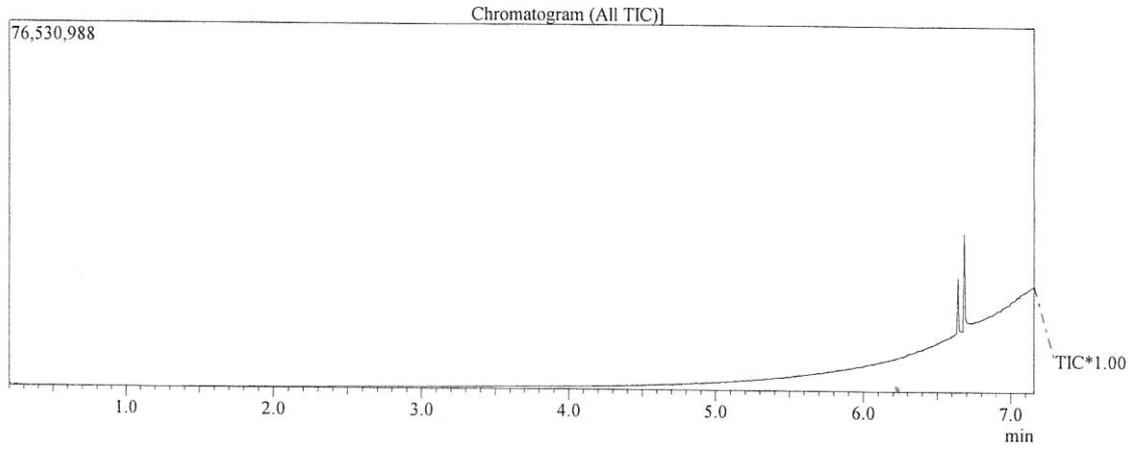


LAD4 Lanzeitmessung, 15.10.12
 C13APT CDC13 opt/xwinmr brunhofer 23



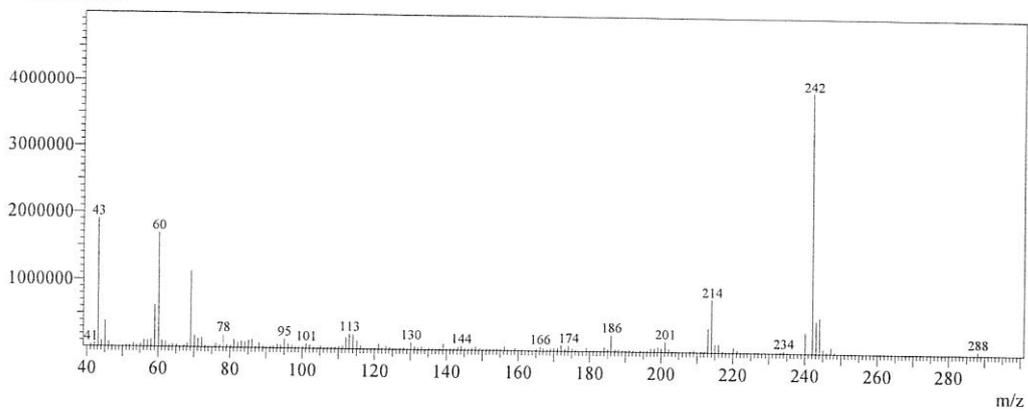


C:\GCMSsolution\Data\Project 1\LAD4.QGD



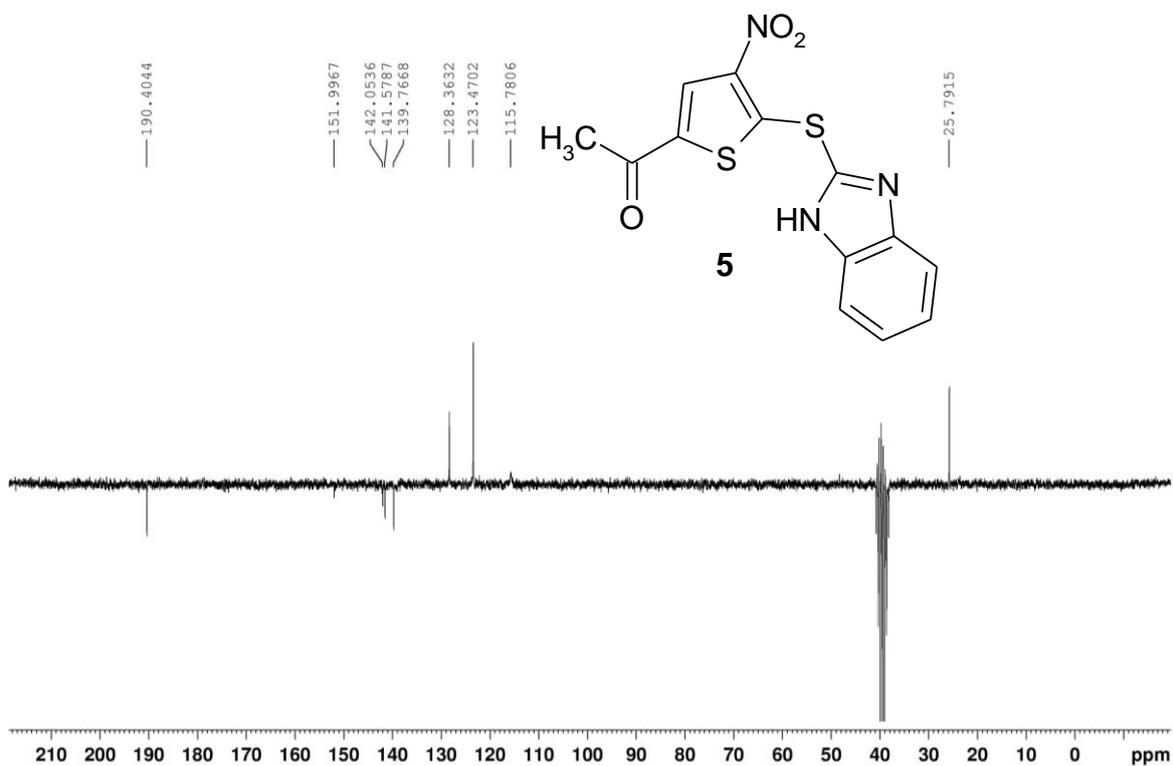
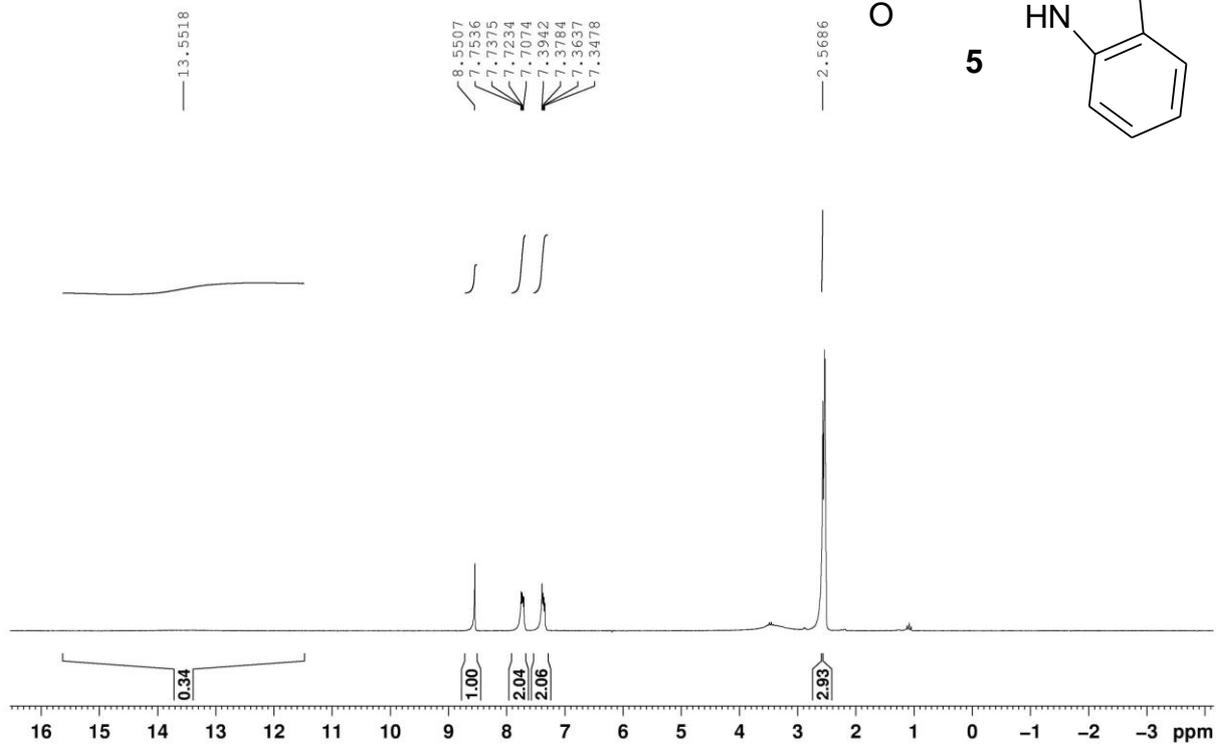
Spectrum

Line#:1 R.Time:7.150(Scan#:835)
 MassPeaks:179
 RawMode:Single 7.150(835) BasePeak:242.10(3900452)
 BG Mode:None

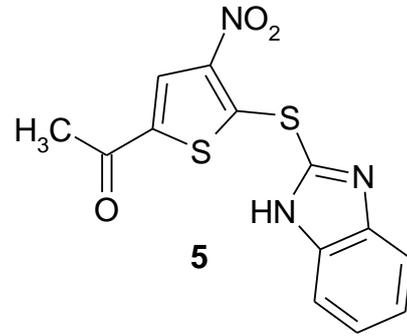


Verbindung 5

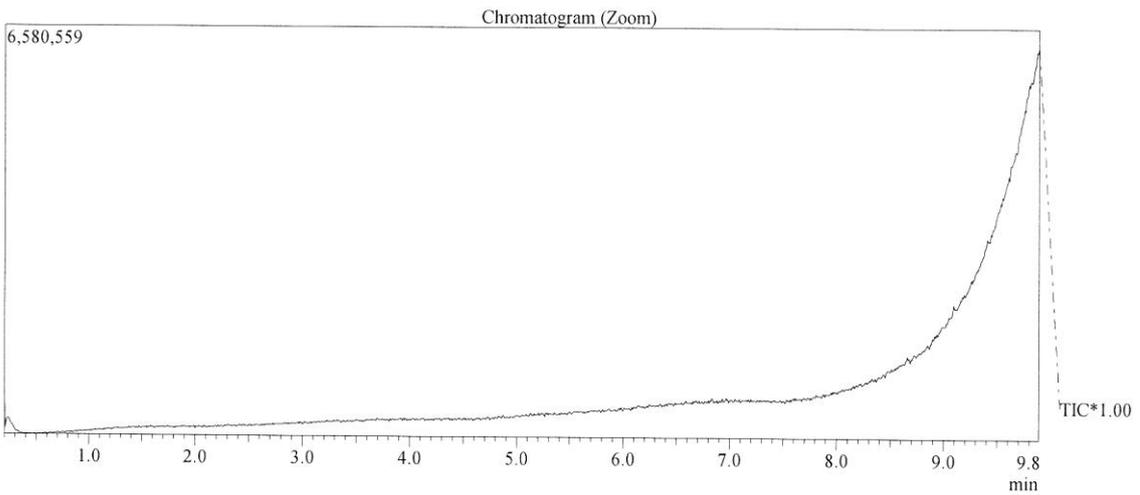
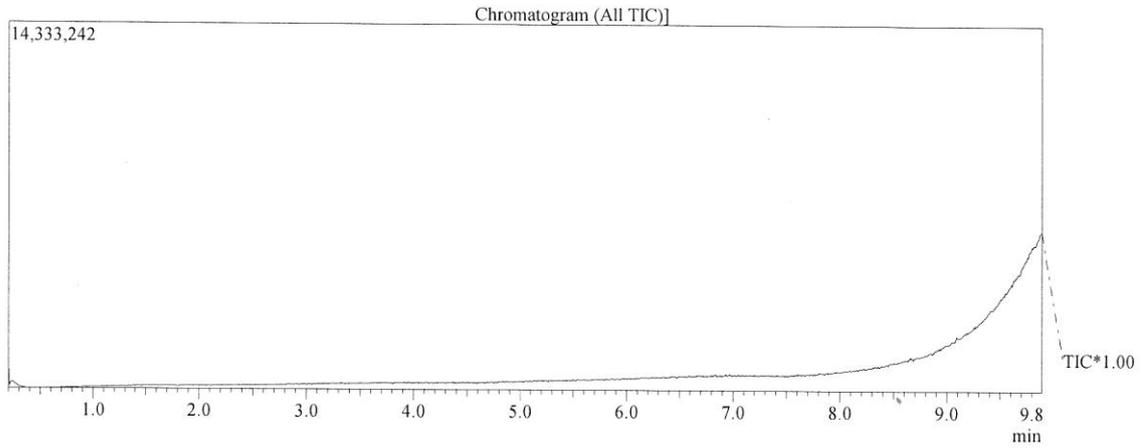
LAD5 umkrist. in ETOH, 18.10.12
 PROTON DMSO opt/xwinnmr brunhofer 25



/Spektren

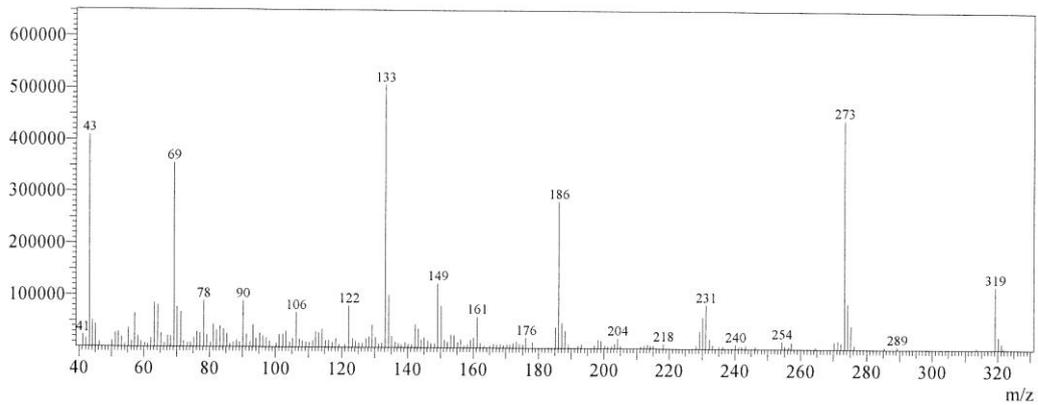


C:\GCMSsolution\Data\Project1\LAD5.QGD



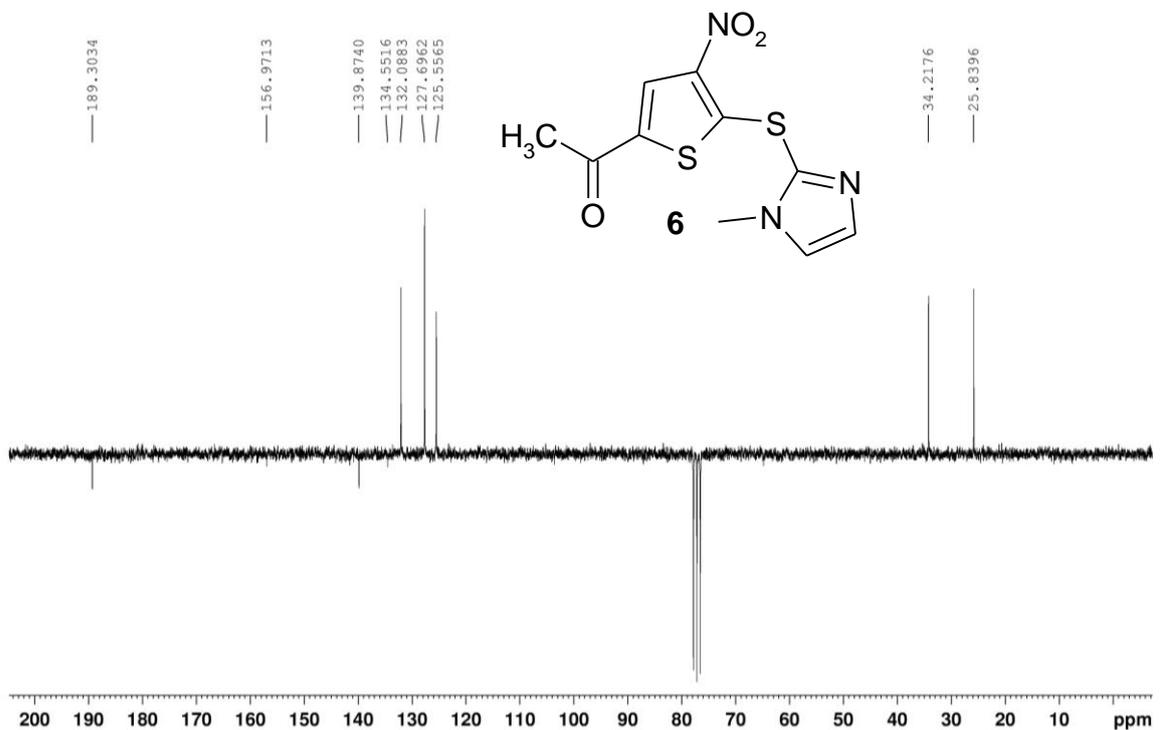
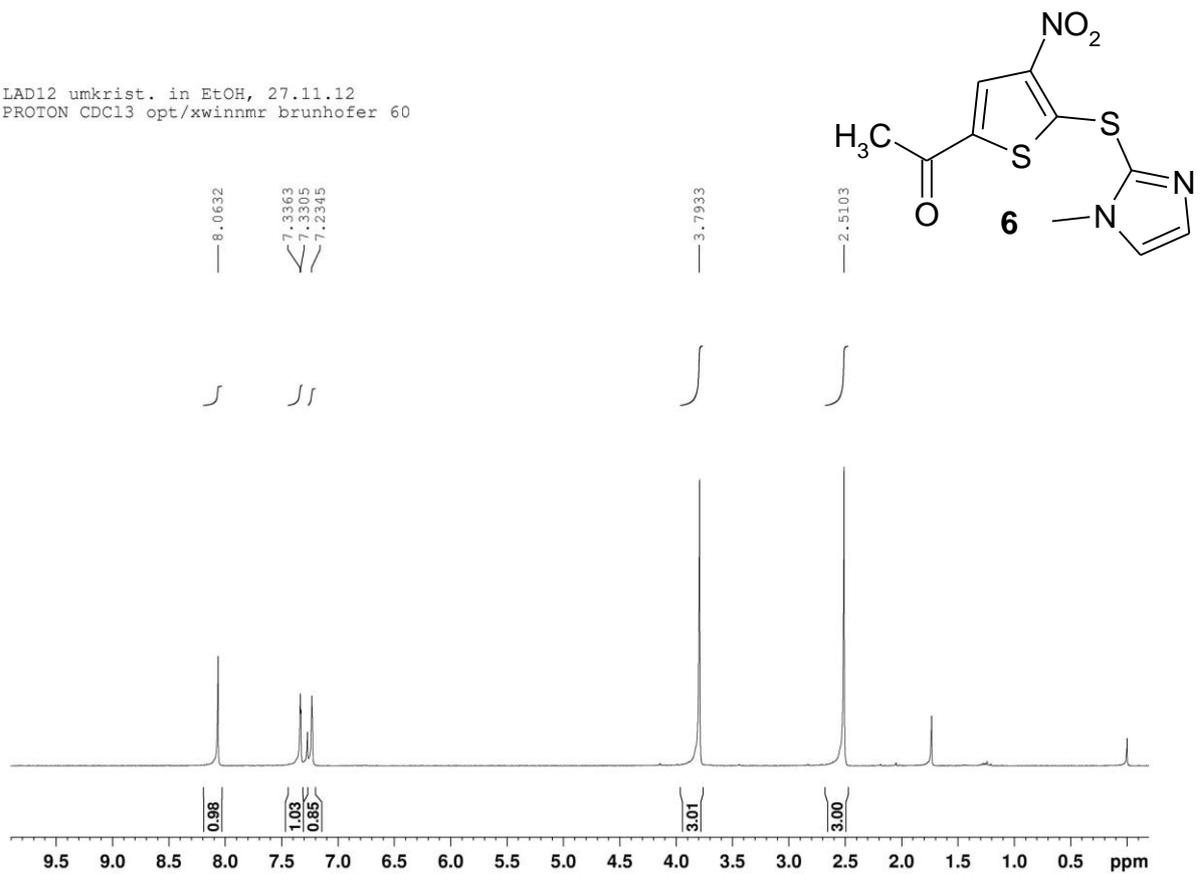
Spectrum

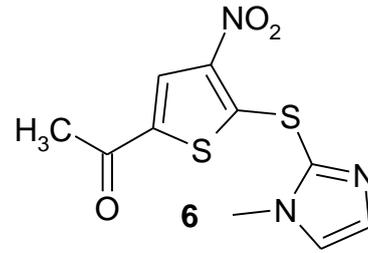
Line#:1 R.Time:9.883(Scan#:1163)
MassPeaks:185
RawMode:Single 9.883(1163) BasePeak:133.20(508276)
BG Mode:None



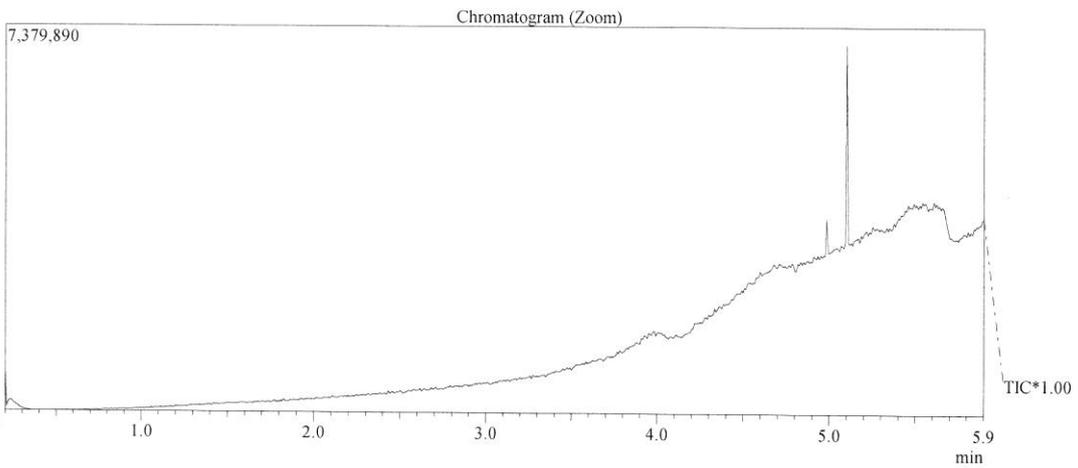
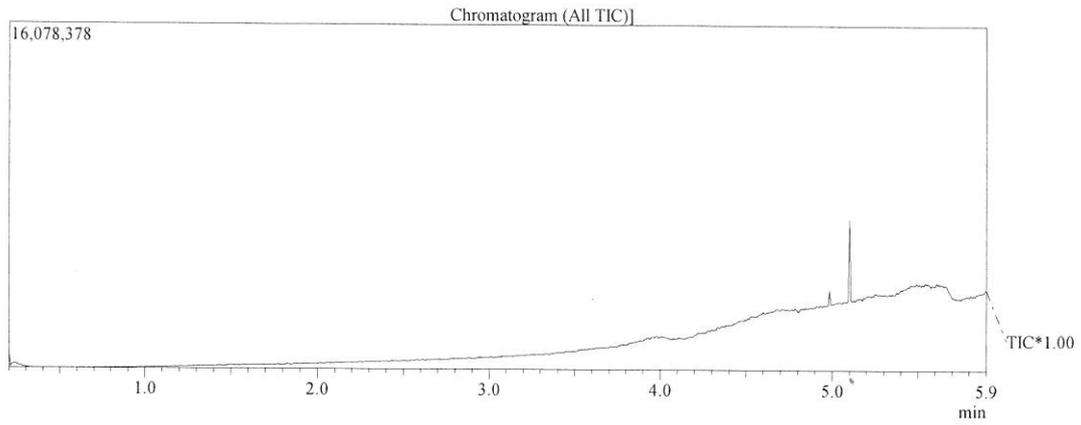
Verbindung 6

LAD12 umkrist. in EtOH, 27.11.12
PROTON CDCl3 opt/xwinmr brunhofer 60



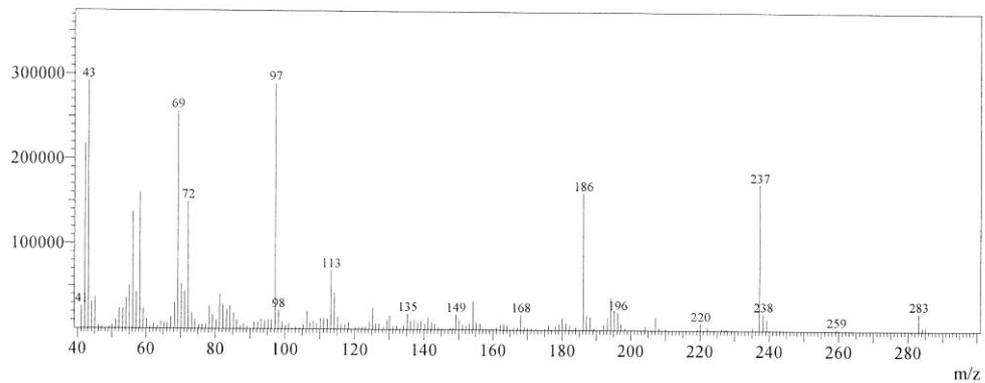


C:\GCMSolution\Data\Project1\lad12.QGD



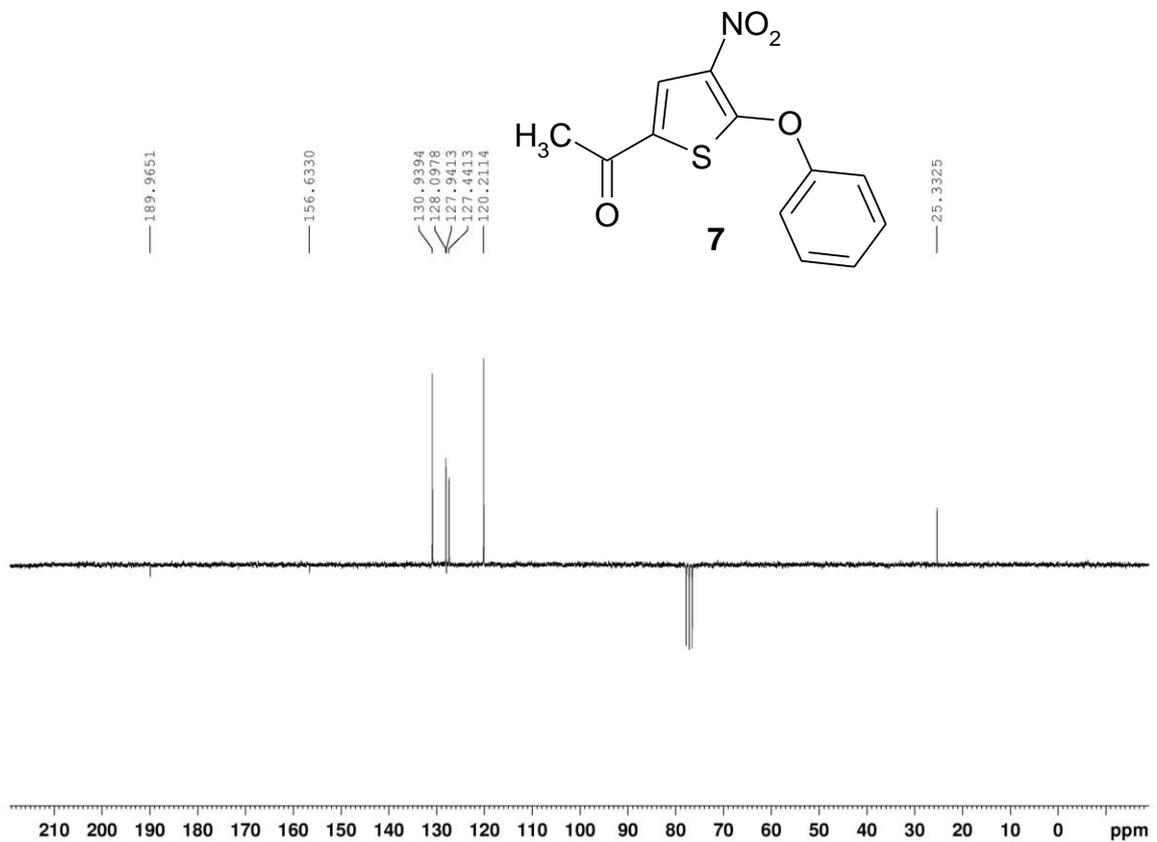
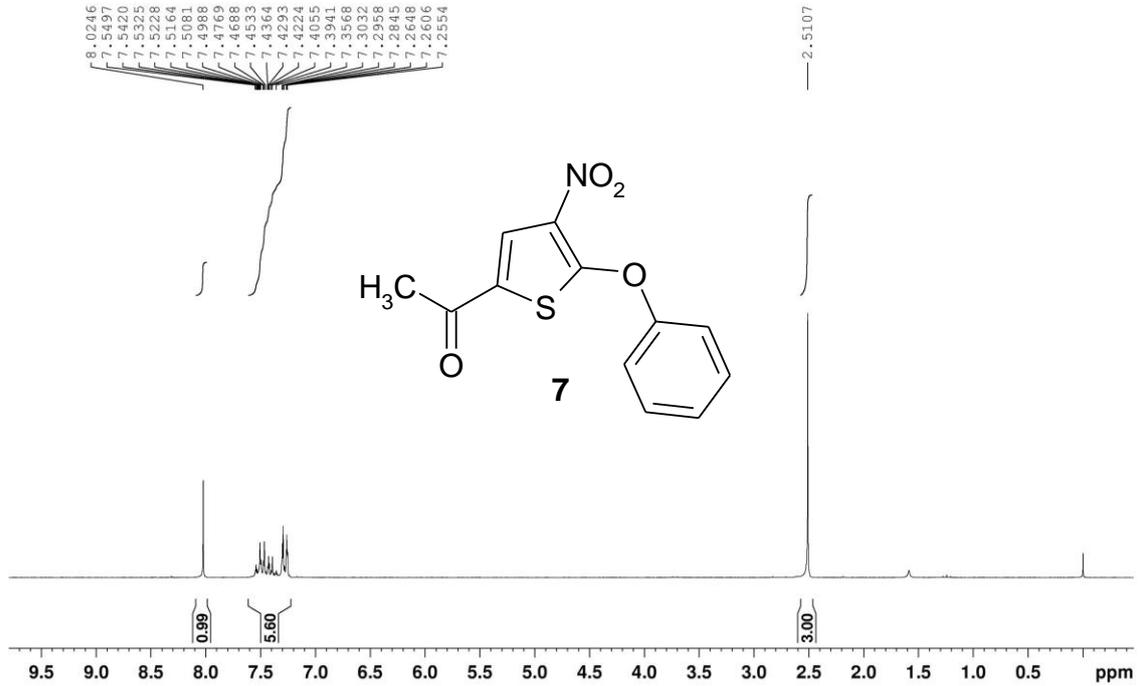
Spectrum

Line#:1 R.Time:5.892(Scan#:684)
 MassPeaks:159
 RawMode:Single 5.892(684) BasePeak:43.10(292230)
 BG Mode:None

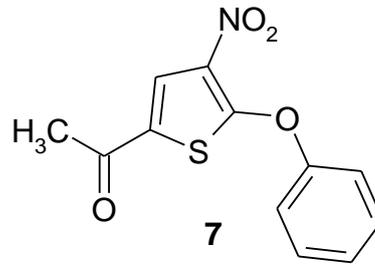


Verbindung 7

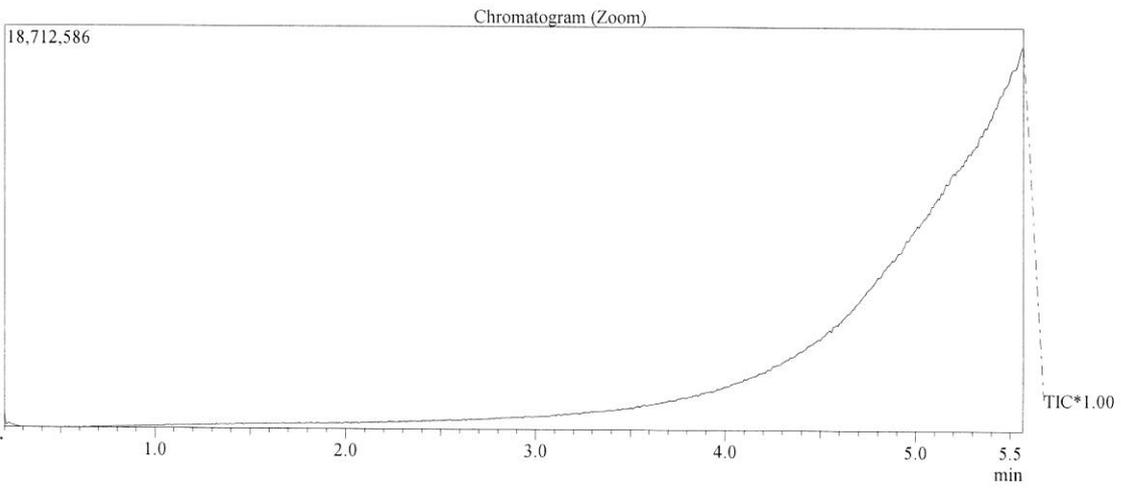
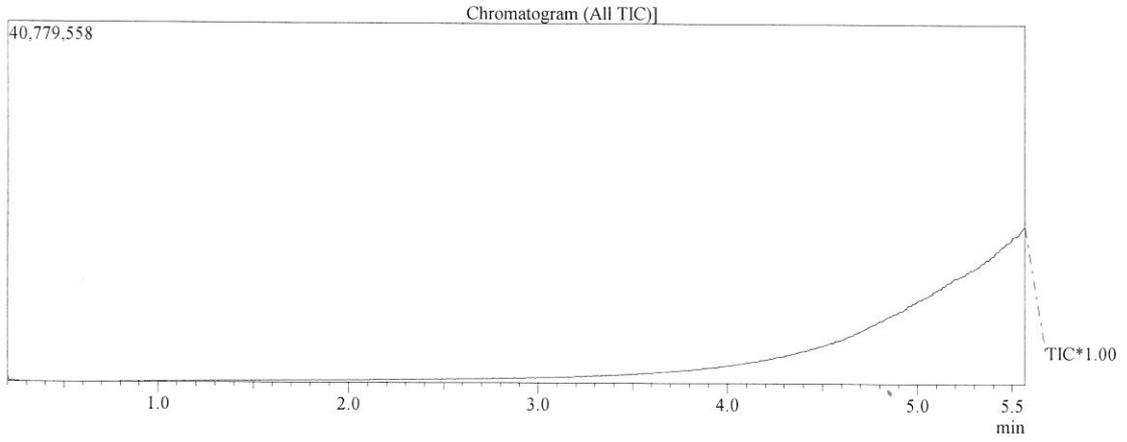
LAD24, Lnaqzeit, 17.1.2013
 PROTON CDCl3 opt/xwinmr brunhofer 26



/Spektren

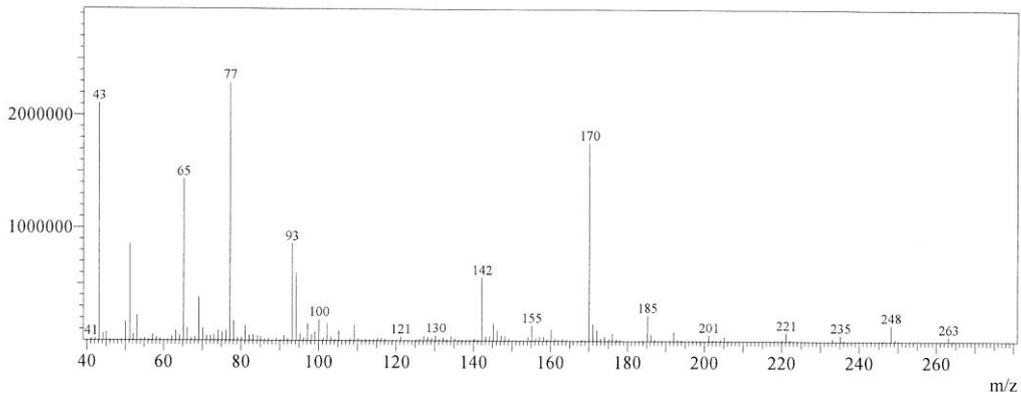


C:\GCMSsolution\Data\Project1\lad24.QGD



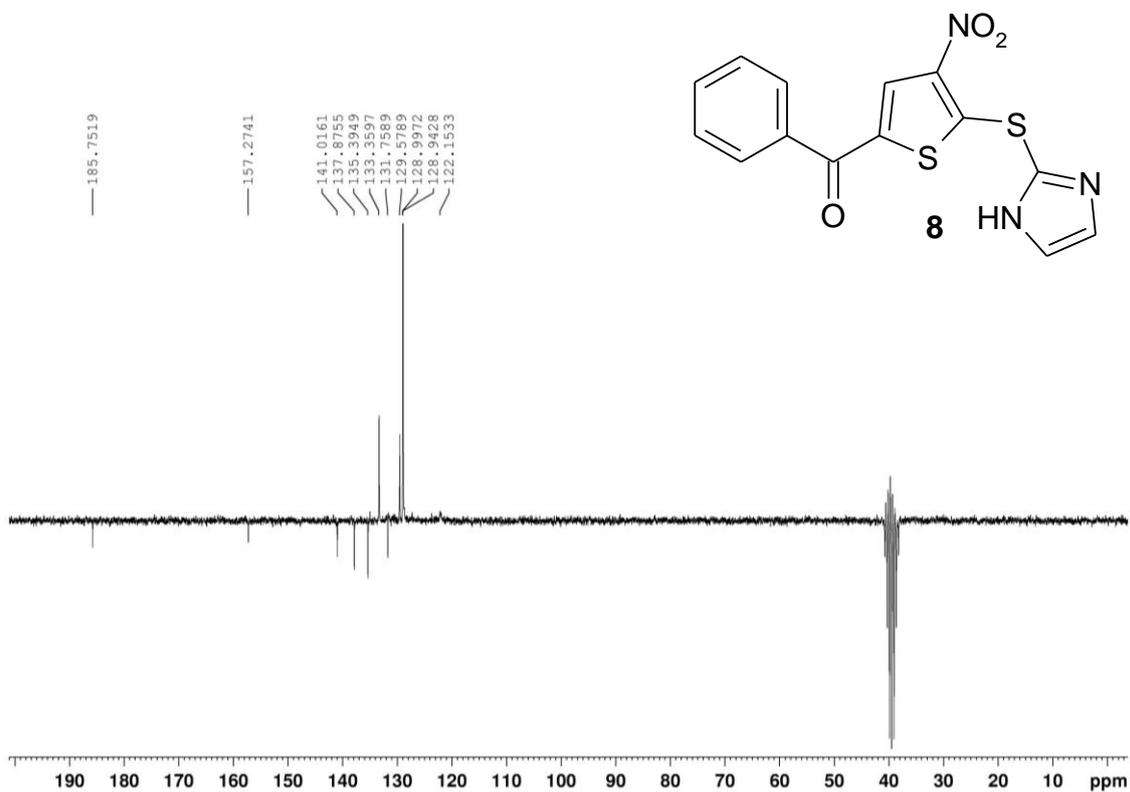
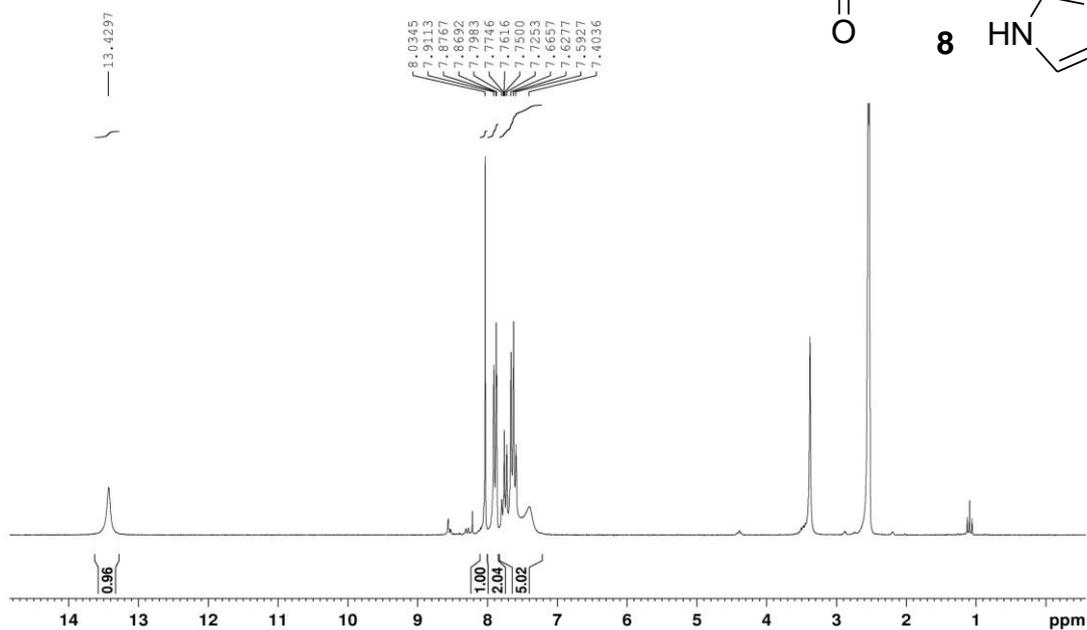
Spectrum

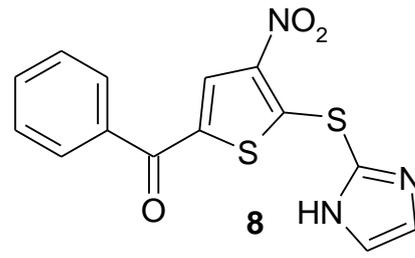
Line#:1 R.Time:5.567(Scan#:645)
MassPeaks:170
RawMode:Single 5.567(645) BasePeak:77.15(2298594)
BG Mode:None



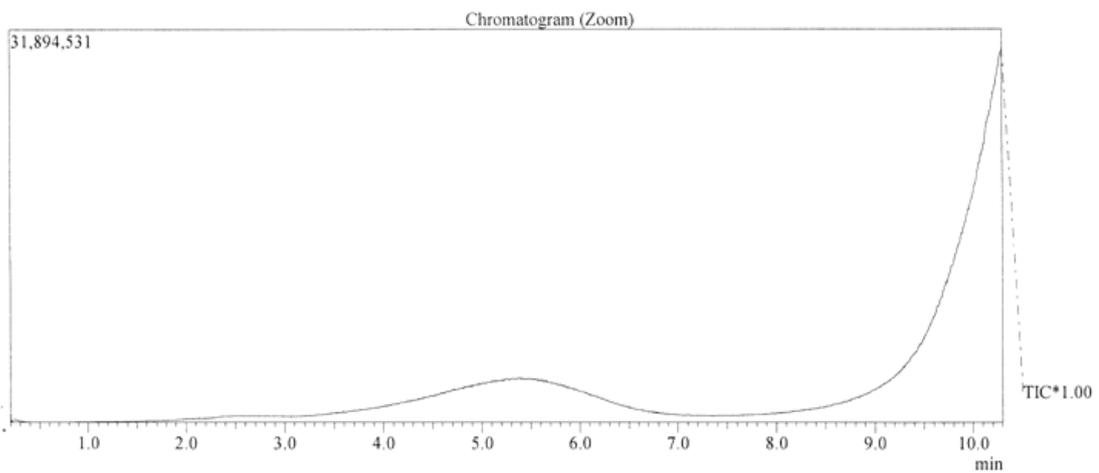
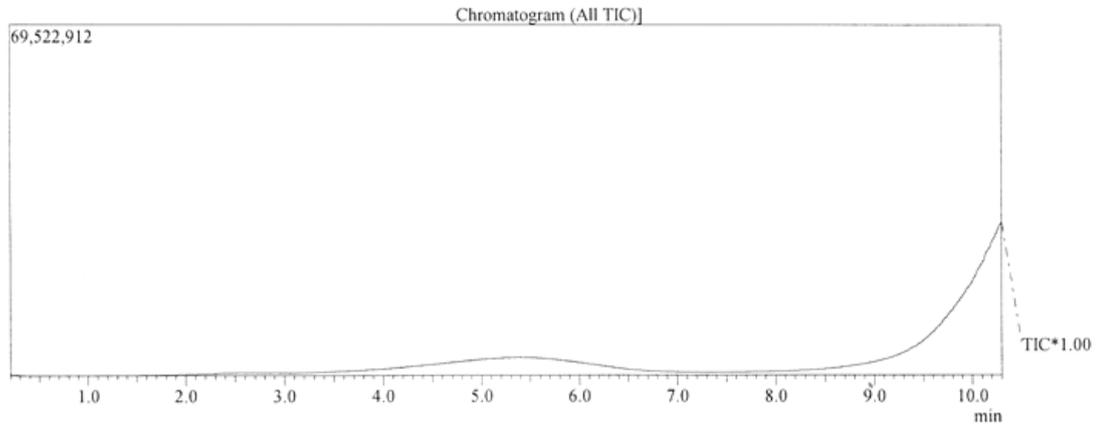
Verbindung 8

LAD6 umkrist. in EtOH
 PROTON DMSO opt/xwinnmr brunhofer 26



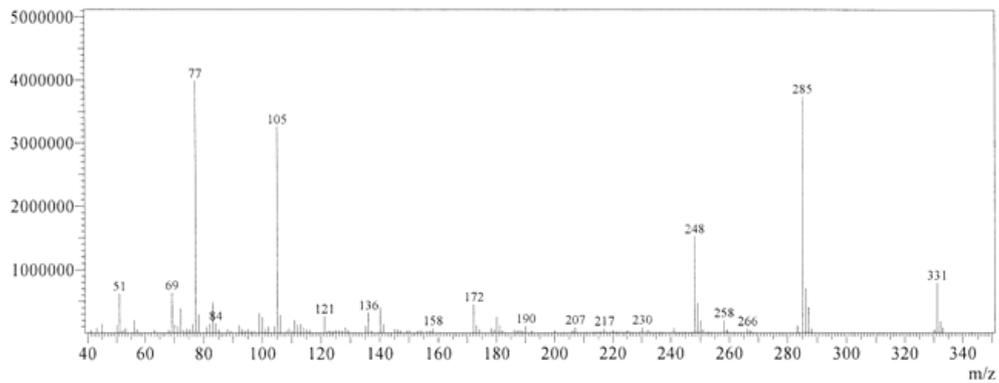


C:\GCMSolution\Data\Project1\lad6.QGD



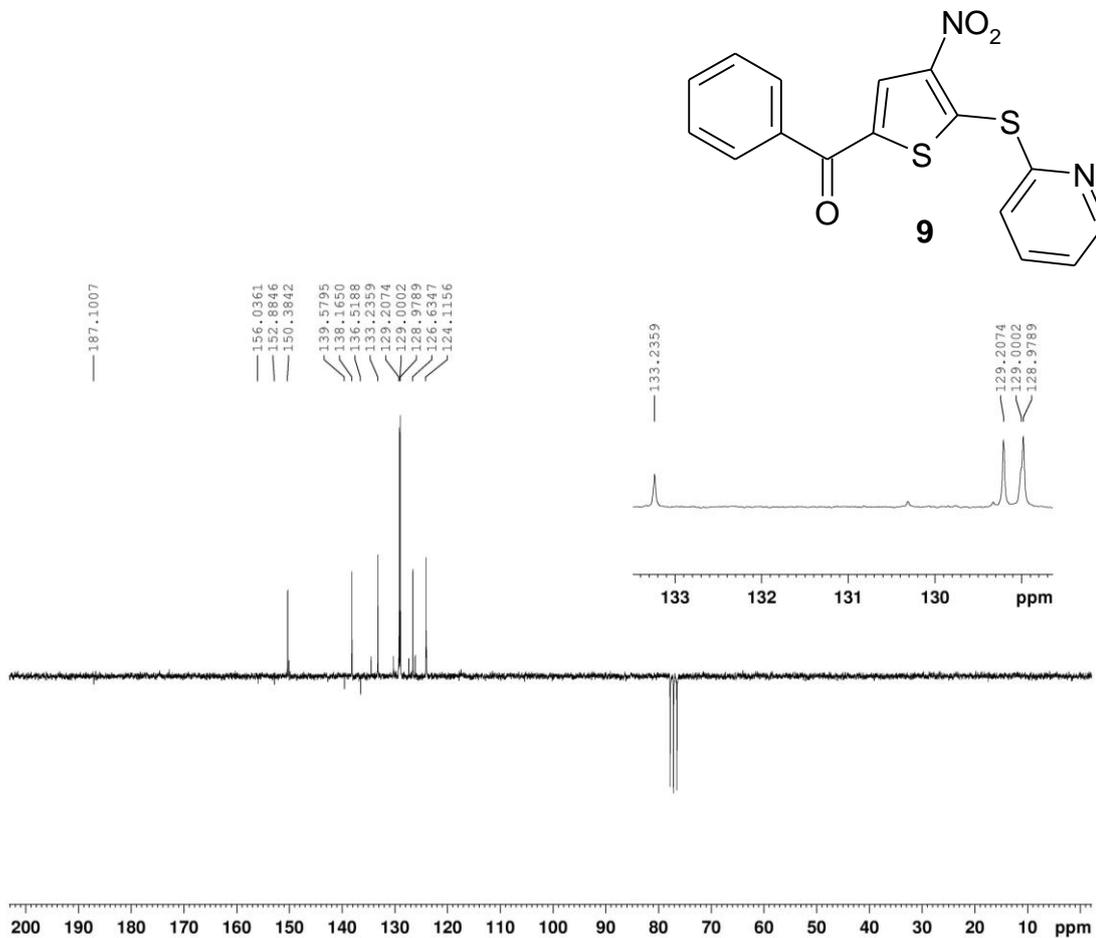
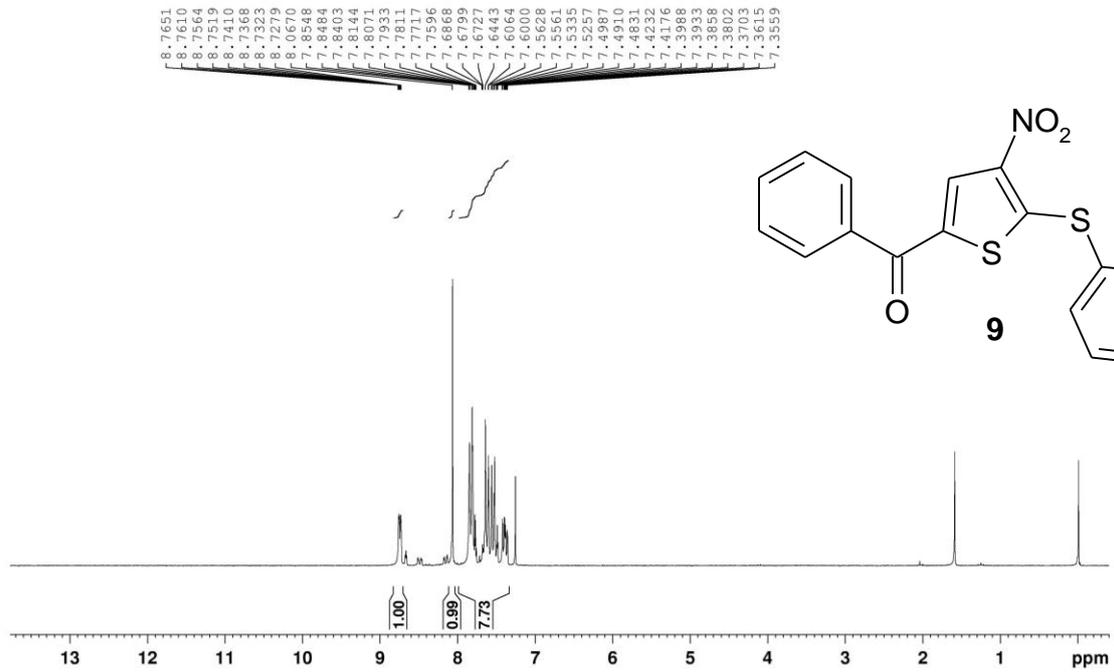
Spectrum

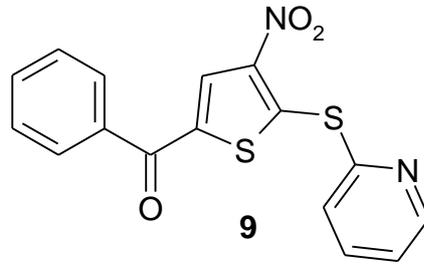
Line#:1 R.Time:10.275(Scan#:1210)
 MassPeaks:114
 RawMode:Single 10.275(1210) BasePeak:77.20(3992596)
 BG Mode:None



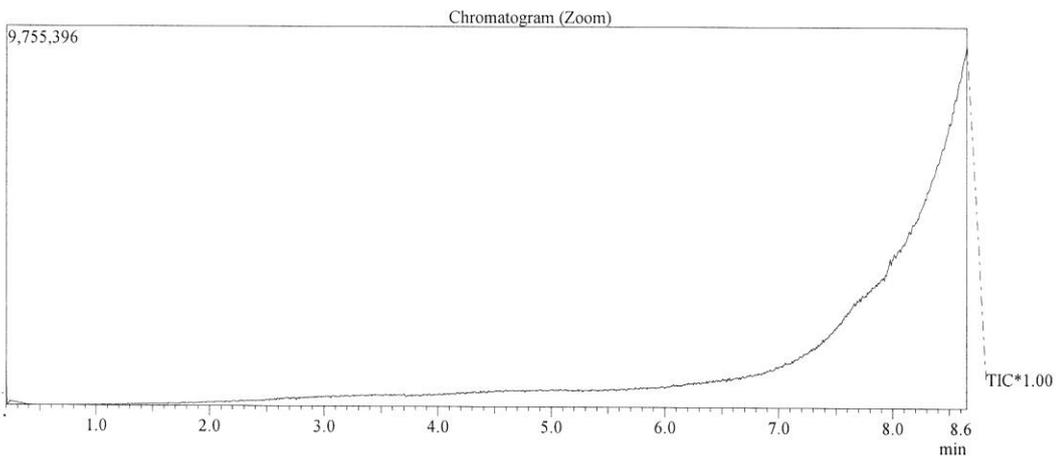
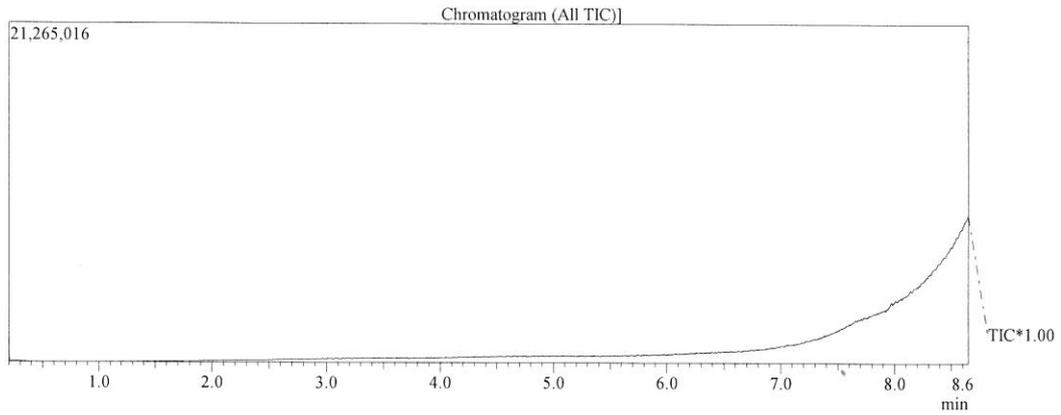
Verbindung 9

LAD7, umkrist. in EtOH, 30.10.12
 PROTON CDCl3 opt/xwinmr brunhofer 24



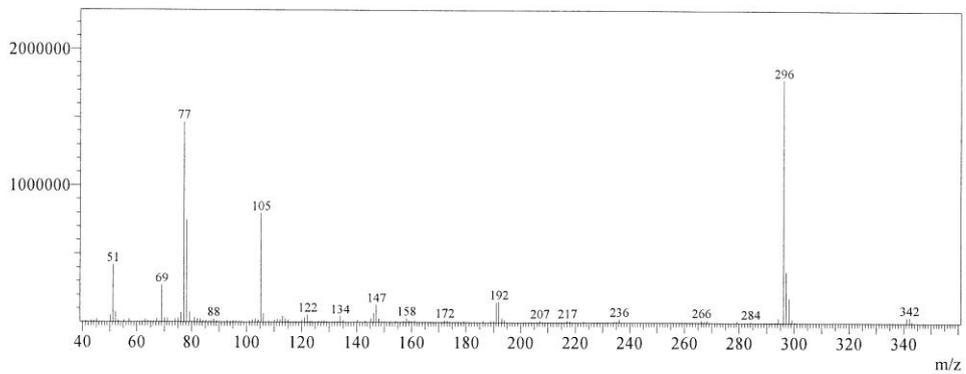


C:\GCMSsolution\Data\Project1\lad7.QGD



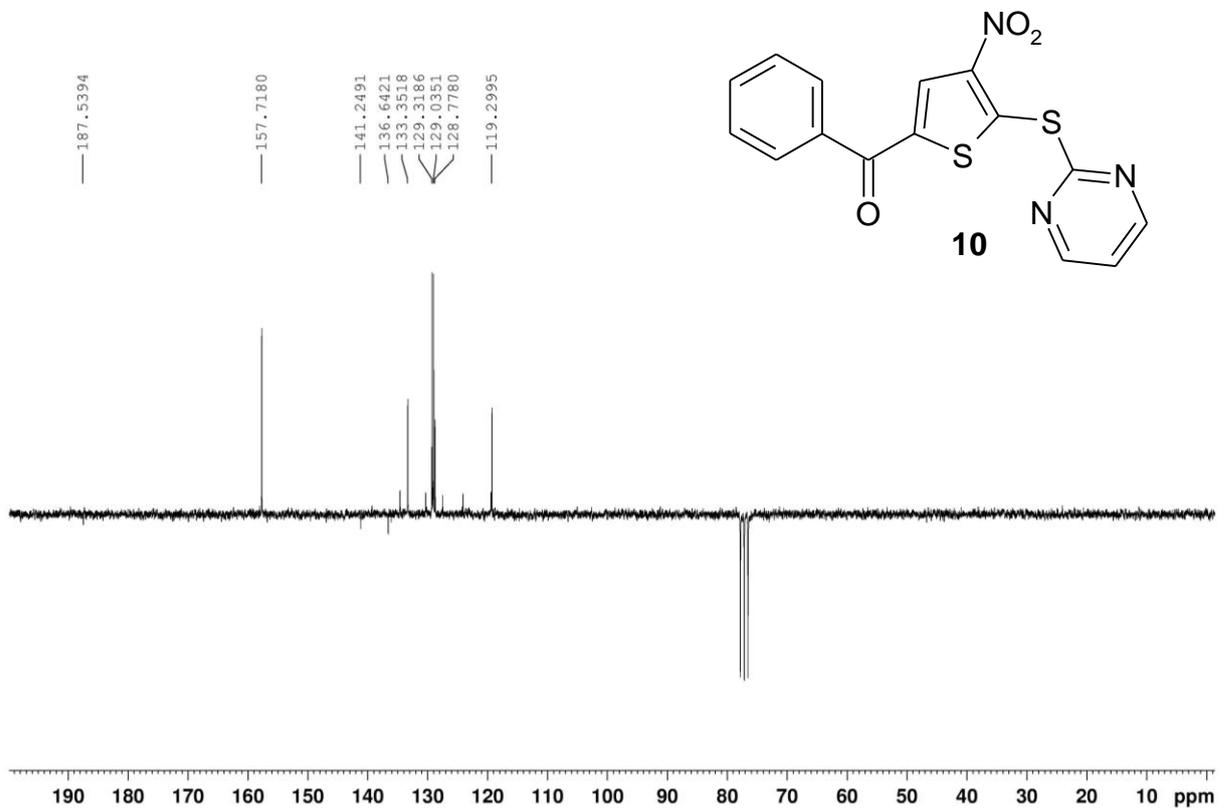
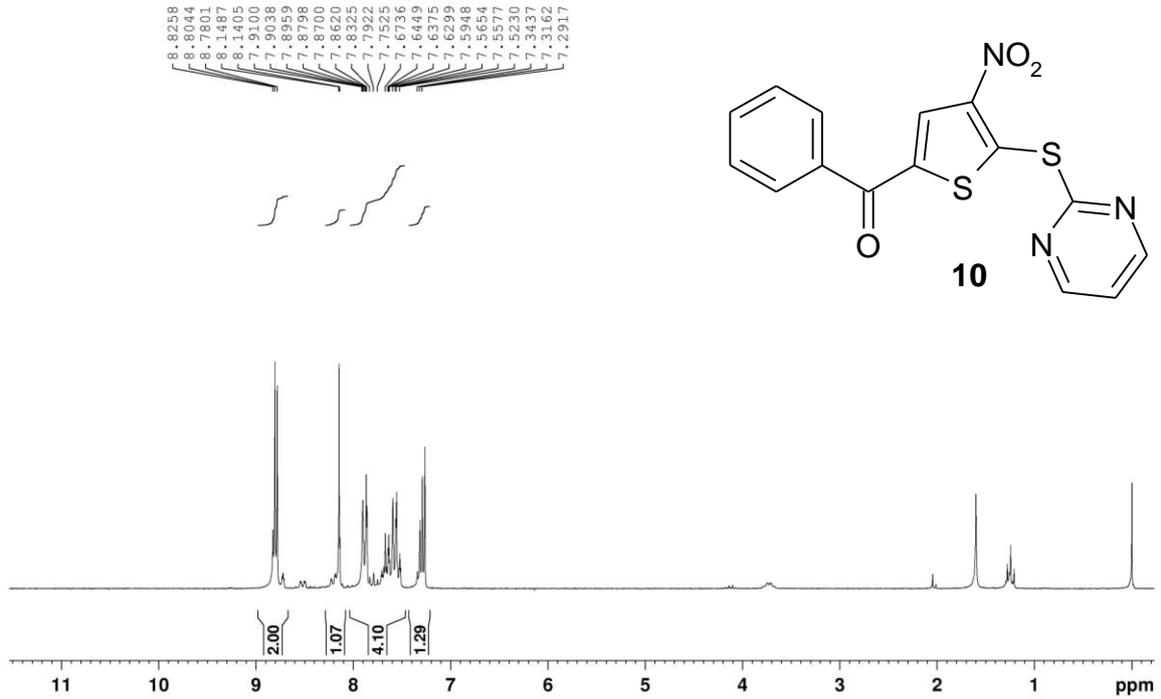
Spectrum

Line#:1 R.Time:8.642(Scan#:1014)
MassPeaks:115
RawMode:Single 8.642(1014) BasePeak:296.20(1786765)
BG Mode:None

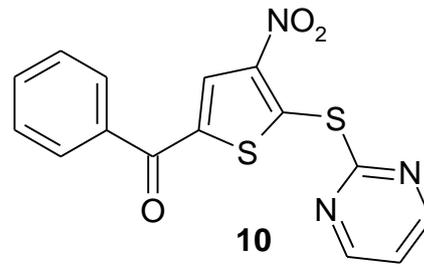


Verbindung 10

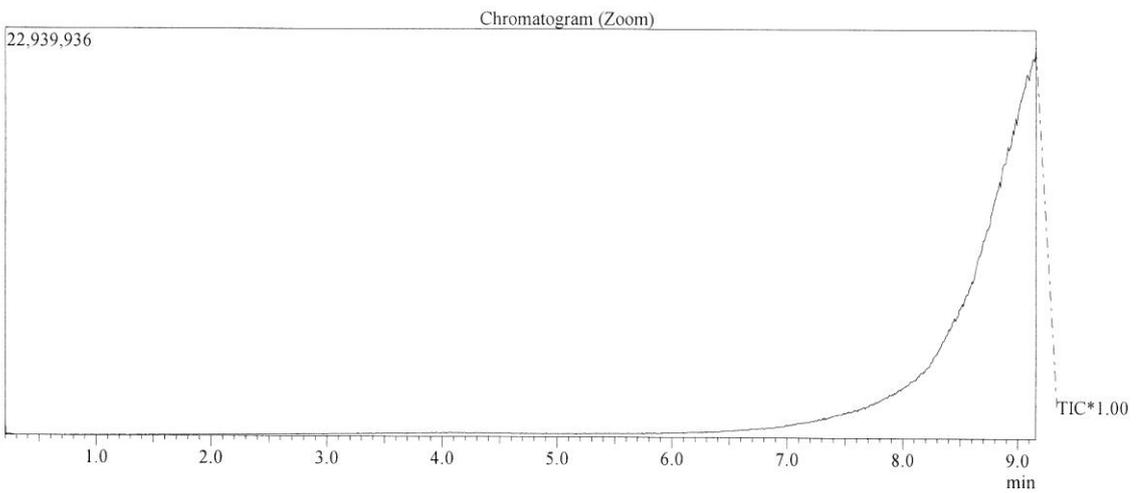
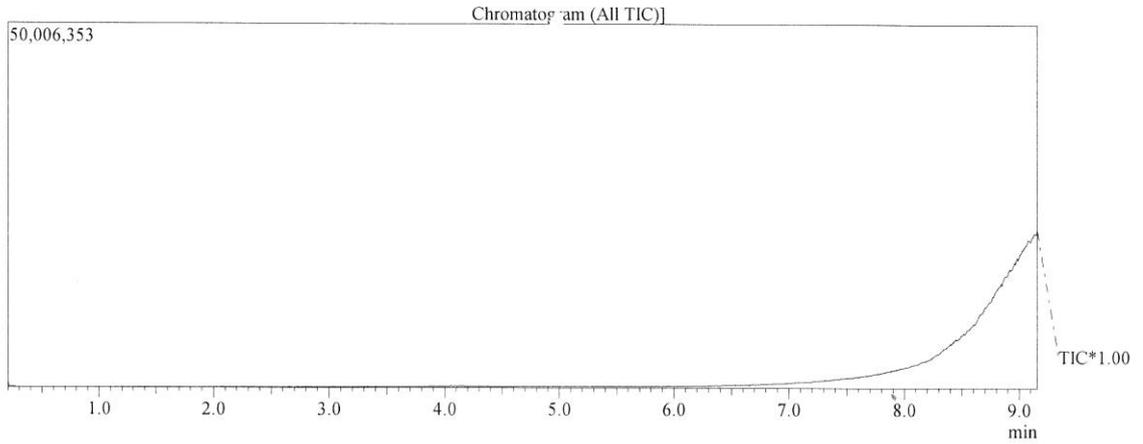
LAD8 umkrist. in EtOH, 27.11.12
 PROTON CDCl₃ opt/xwinnmr brunhofer 59



/Spektren

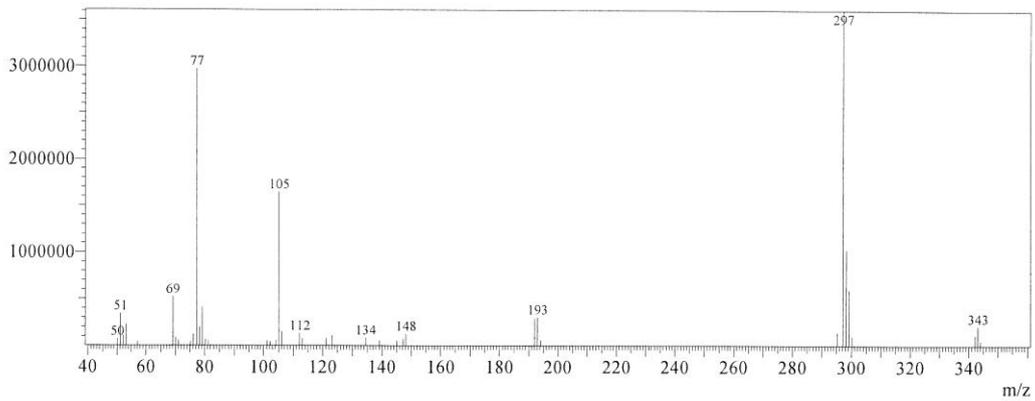


C:\GCMSsolution\Data\Project1\lad8b.QGD



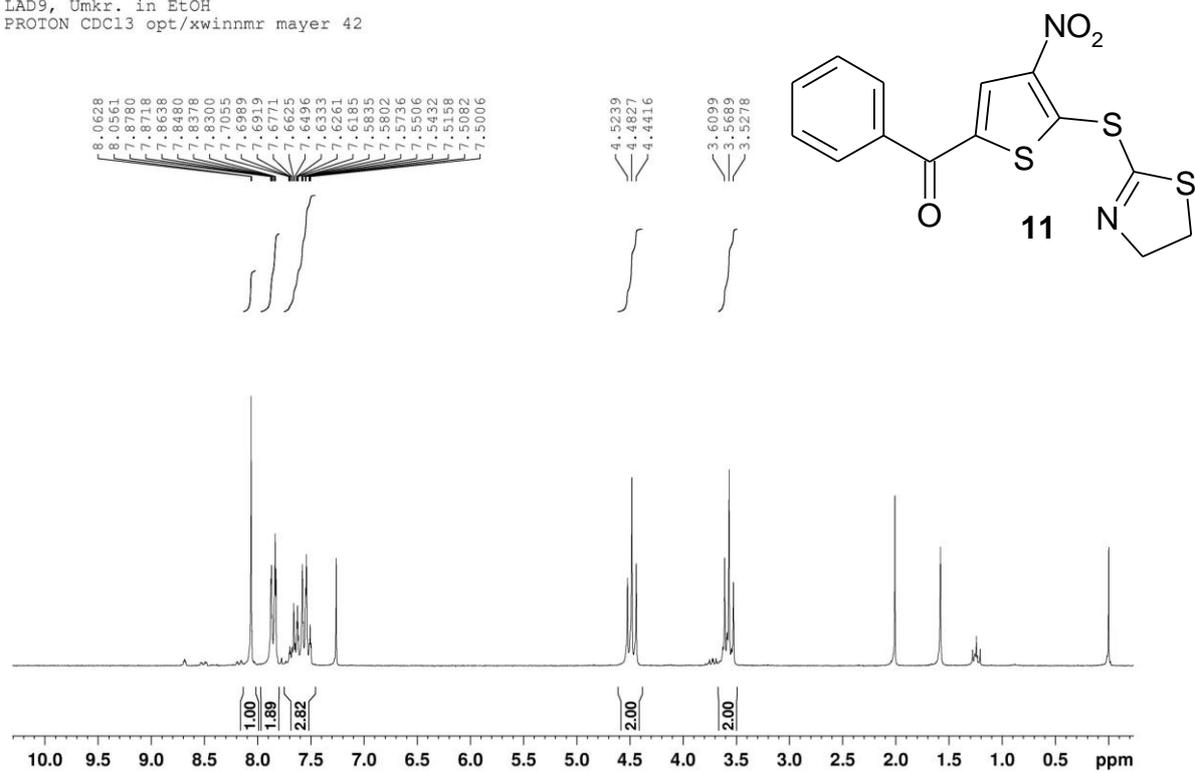
Spectrum

Line#:1 R.Time:9.067(Scan#:1065)
MassPeaks:40
RawMode:Single 9.067(1065) BasePeak:297.20(5635203)
BG Mode:None

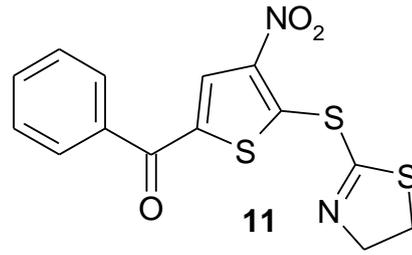


Verbindung 11

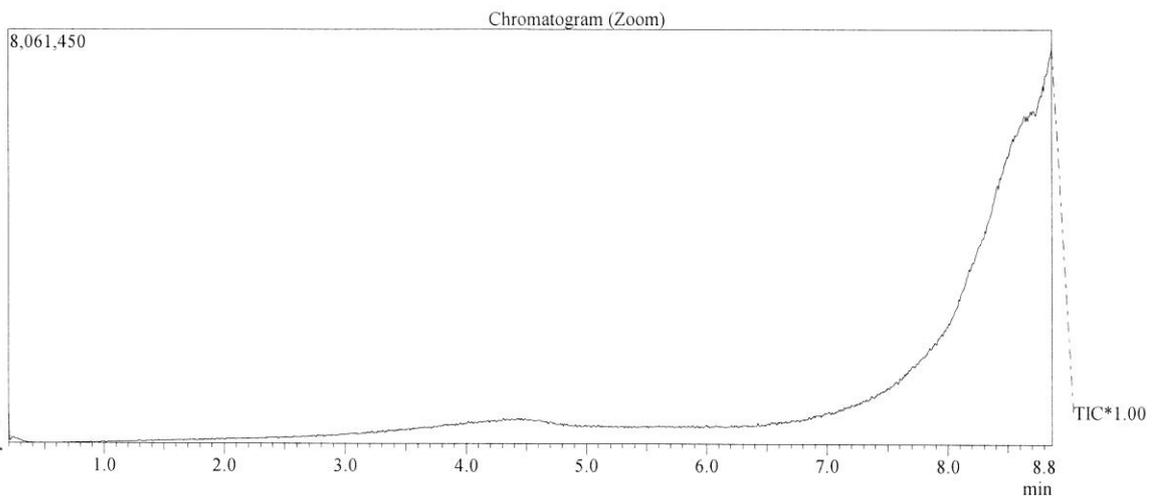
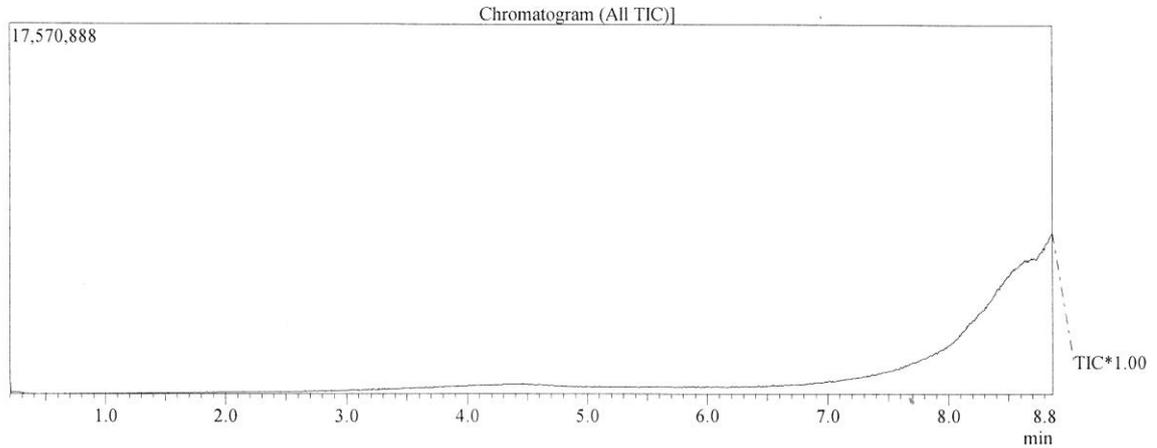
LAD9, Umrk. in EtOH
 PROTON CDC13 opt/xwinnmr mayer 42



/Spektren

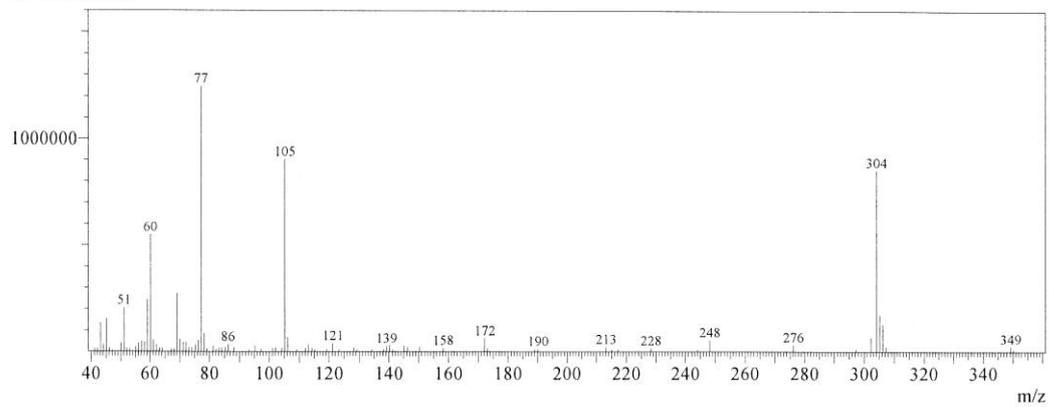


C:\GCMSsolution\Data\Project1\lad9.QGD



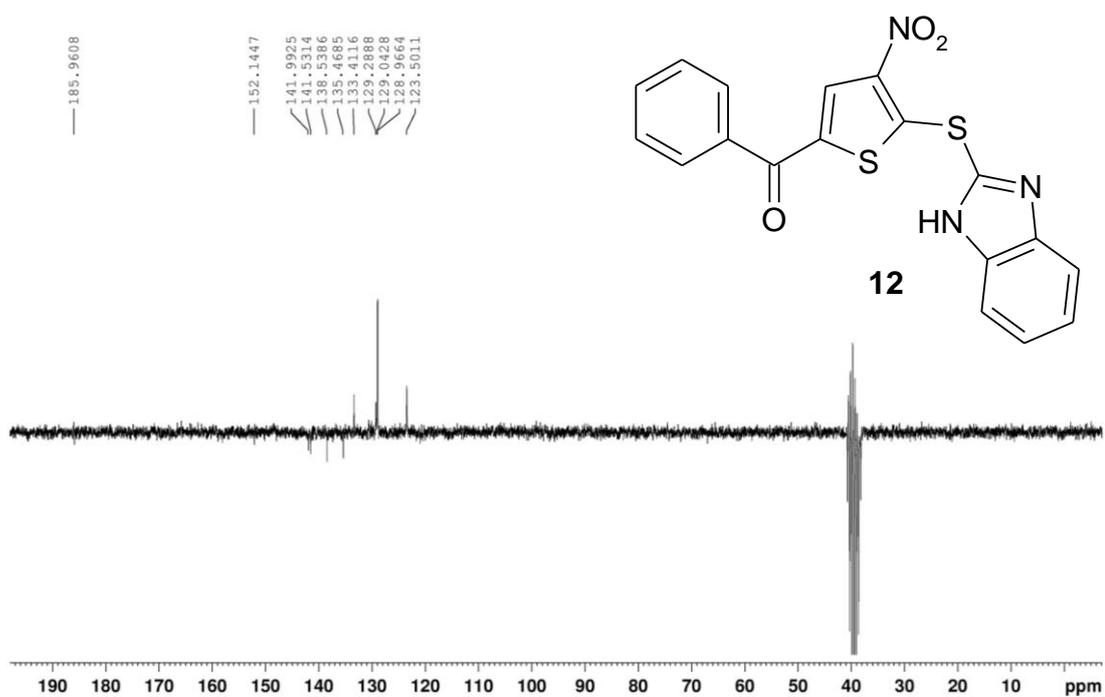
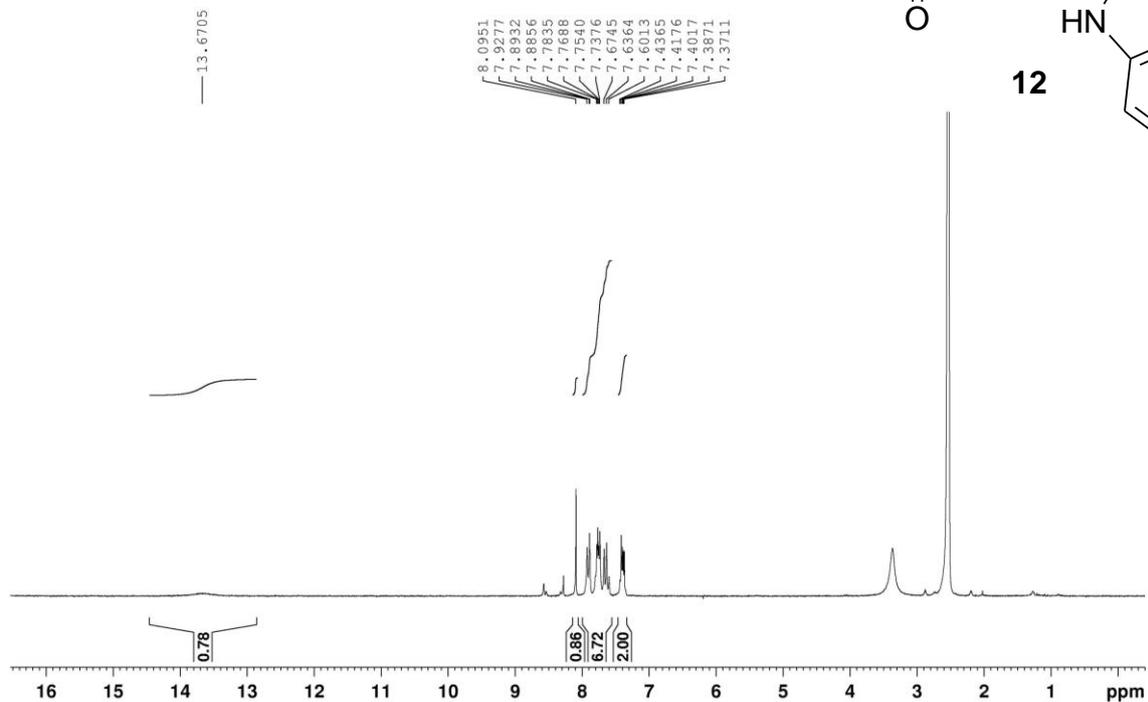
Spectrum

Line#:1 R.Time:8.858(Scan#:1040)
MassPeaks:88
RawMode:Single 8.858(1040) BasePeak:77.20(1248431)
BG Mode:None

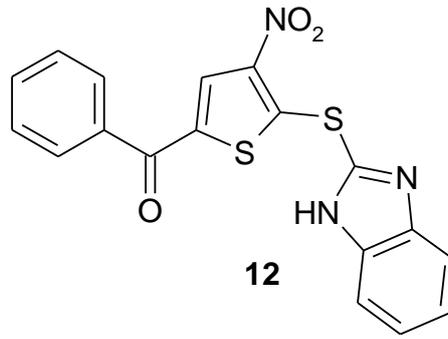


Verbindung 12

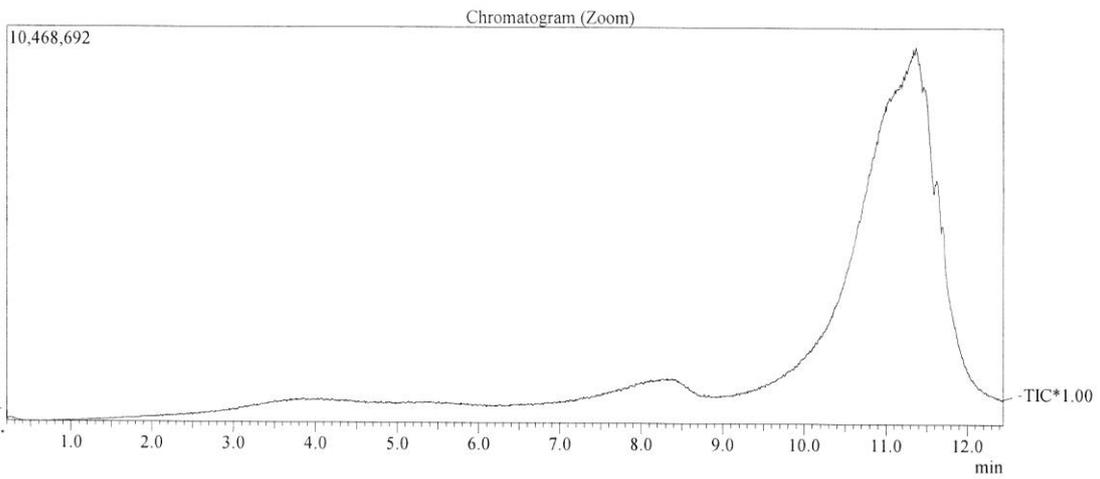
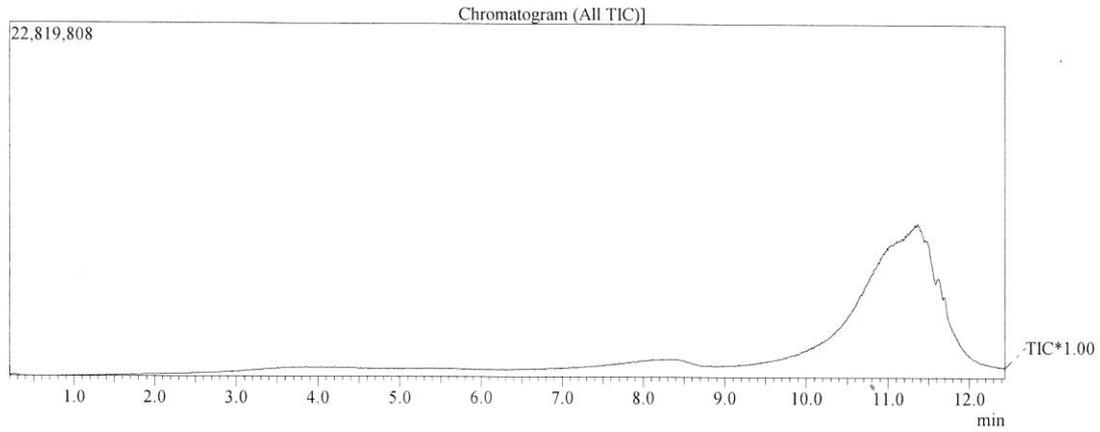
LAD10 umkrist. in EtOH
 PROTON DMSO opt/xwinnmr brunhofer 27



/Spektren

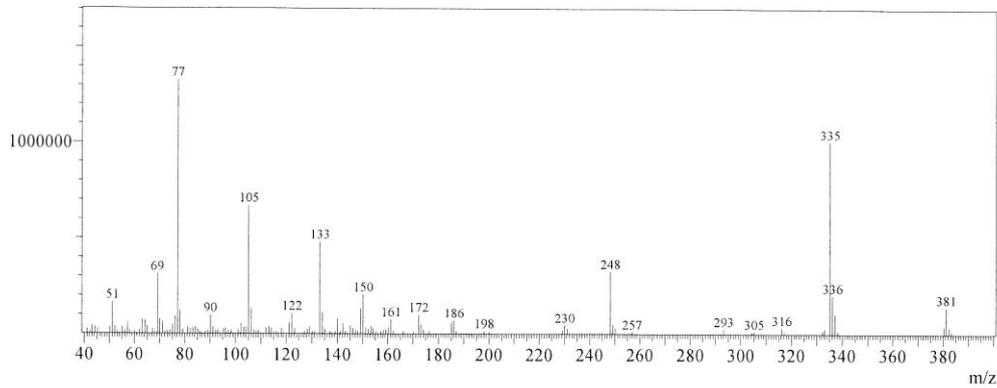


C:\GCMSsolution\Data\Project1\lad10.QGD



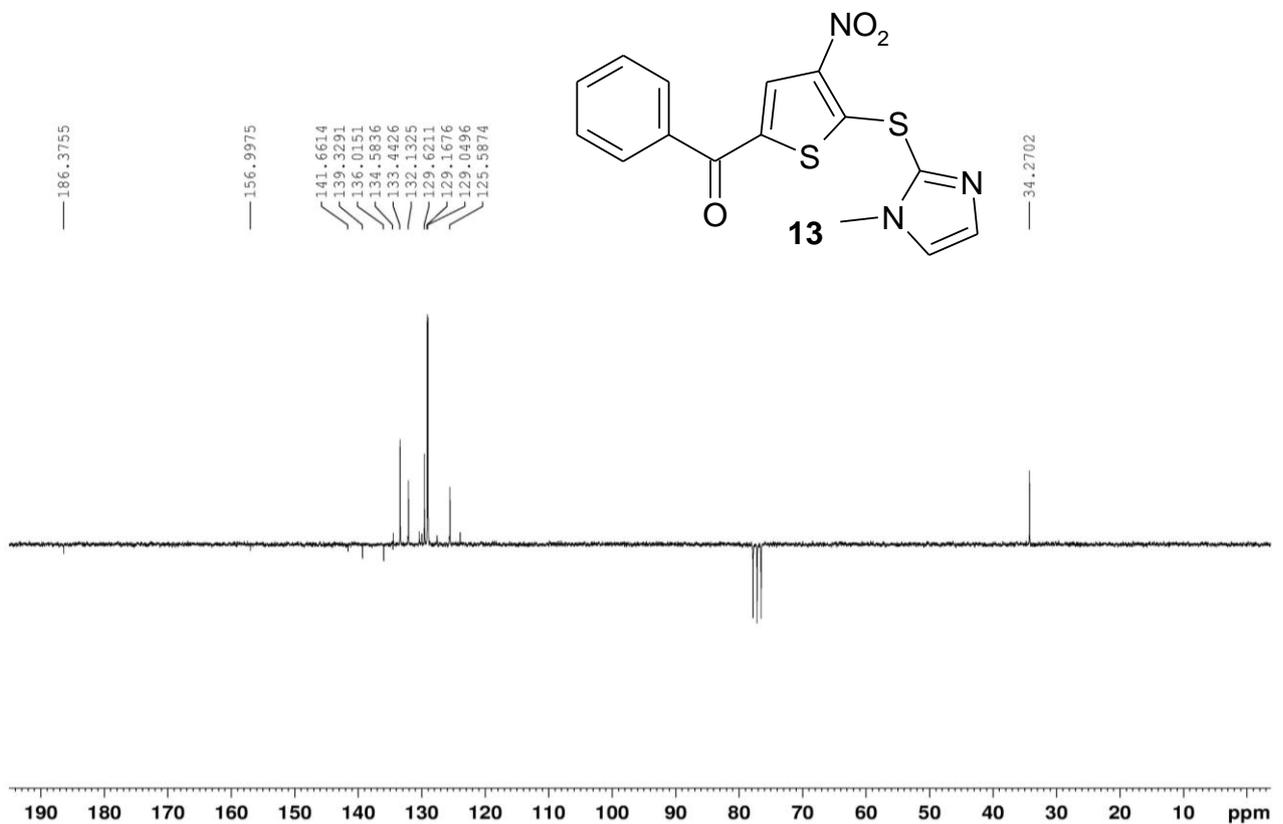
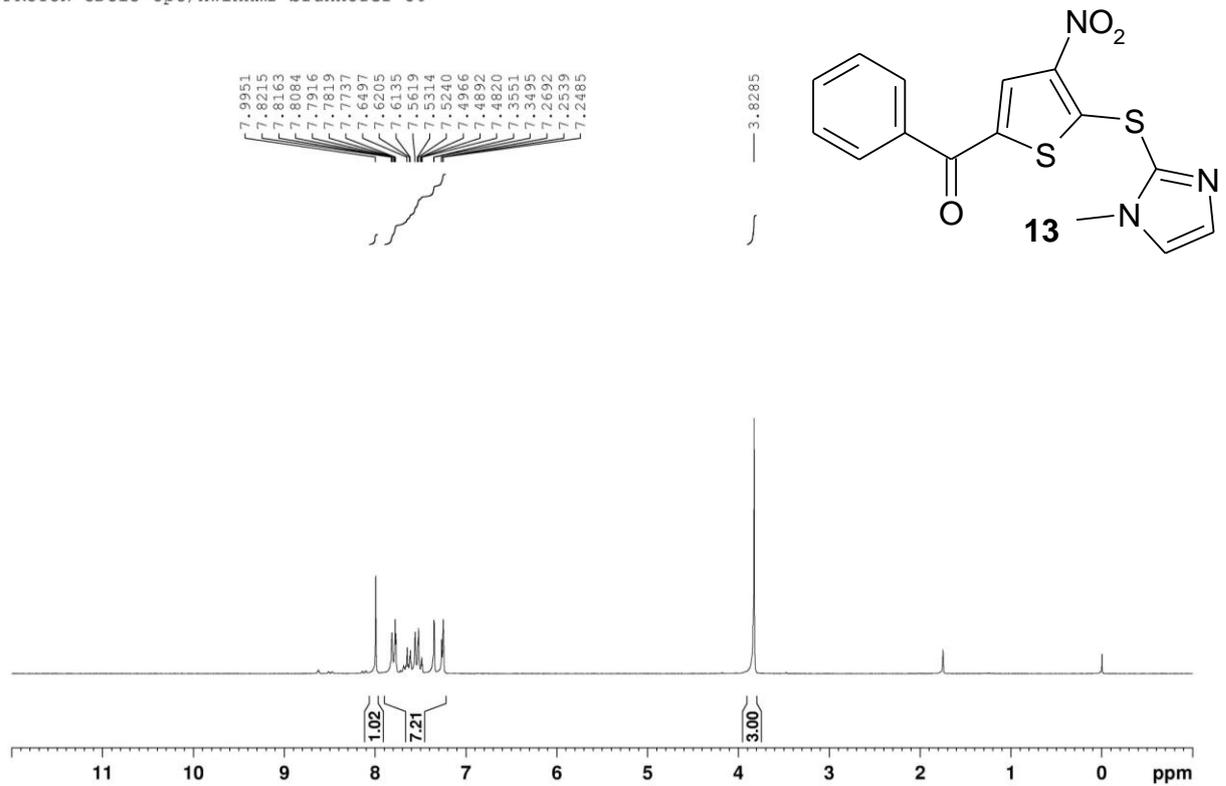
Spectrum

Line#:1 R.Time:11.367(Scan#:1341)
MassPeaks:129
RawMode:Single 11.367(1341) BasePeak:77.20(1329217)
BG Mode:None

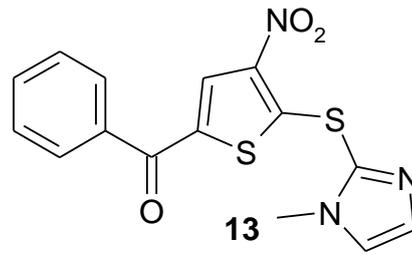


Verbindung 13

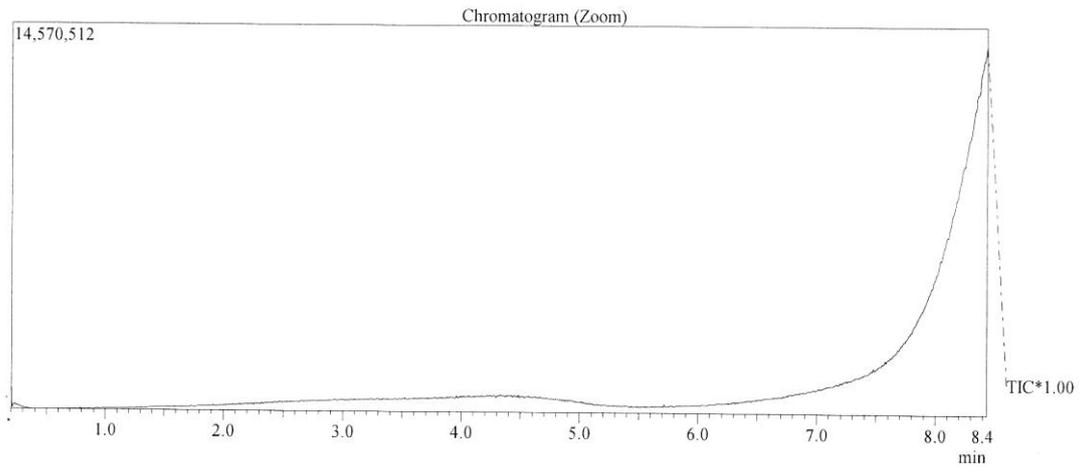
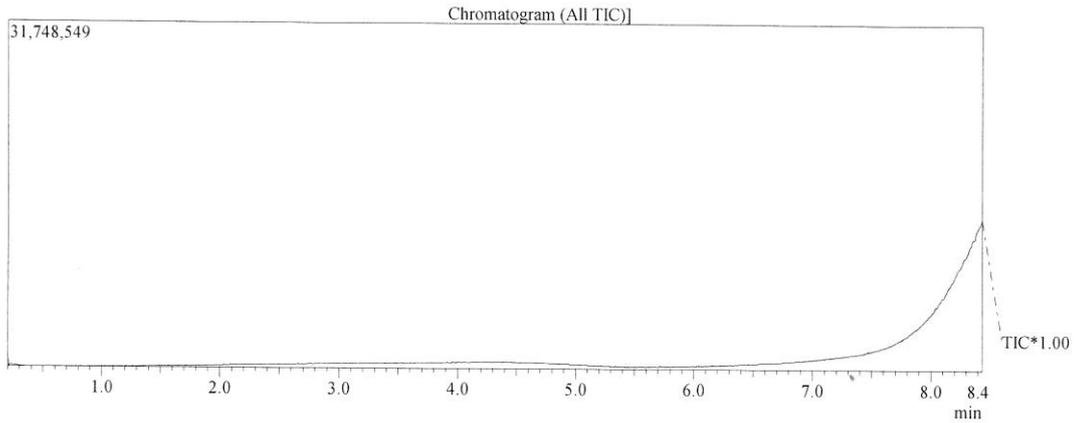
LAD14, Langzeitmessung, 7.1.13
 PROTON CDC13 opt/xwinmr brunhofer 50



/Spektren

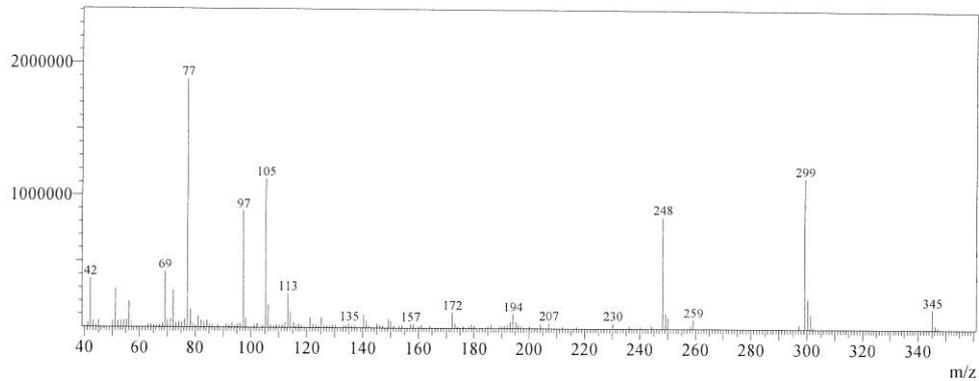


C:\GCMSsolution\Data\Project1\lad14.QGD



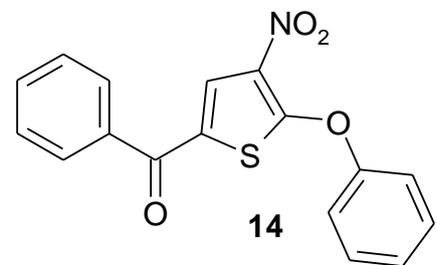
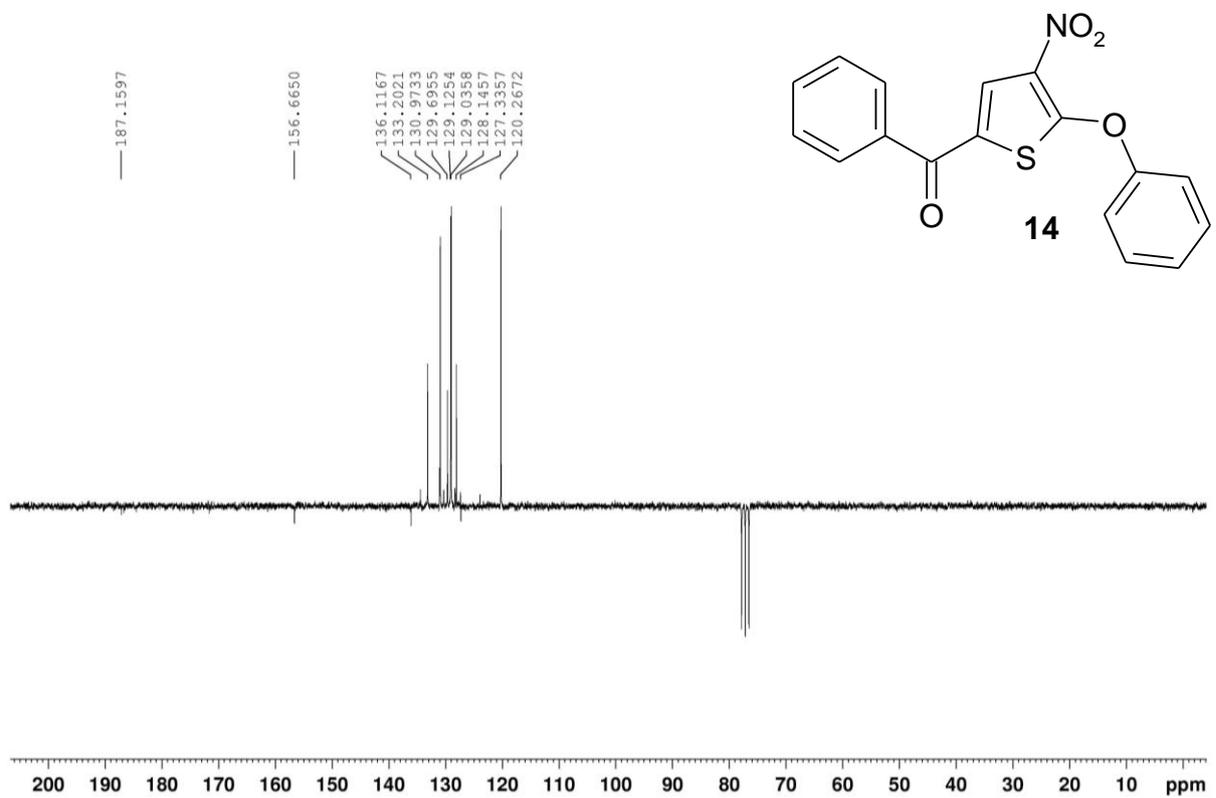
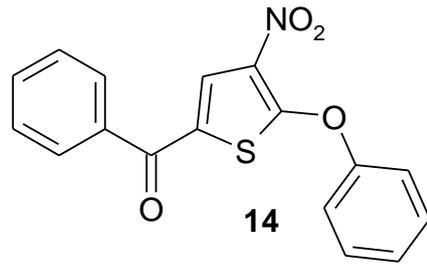
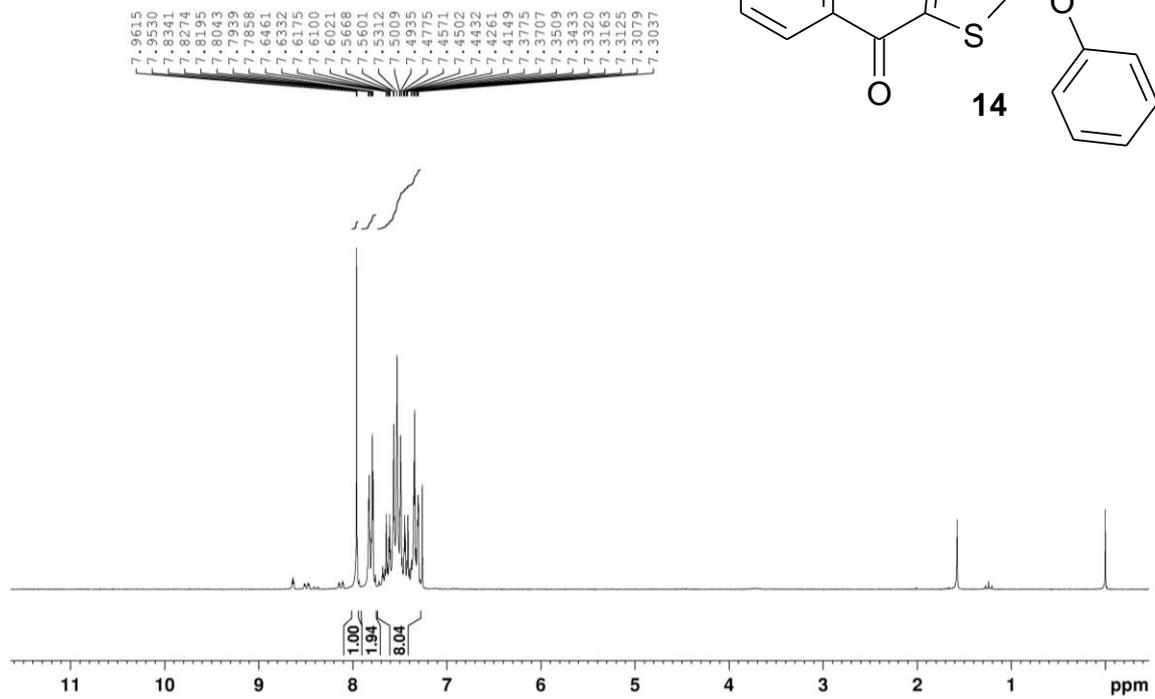
Spectrum

Line#:1 R.Time:8.433(Scan#:989)
MassPeaks:134
RawMode:Single 8.433(989) BasePeak:77.20(1882581)
BG Mode:None

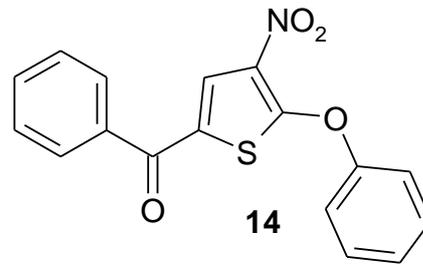


Verbindung 14

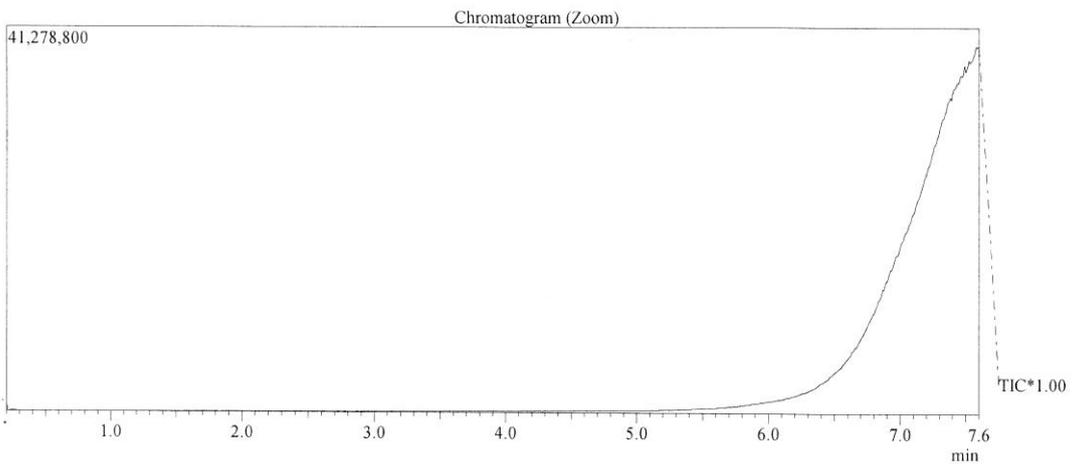
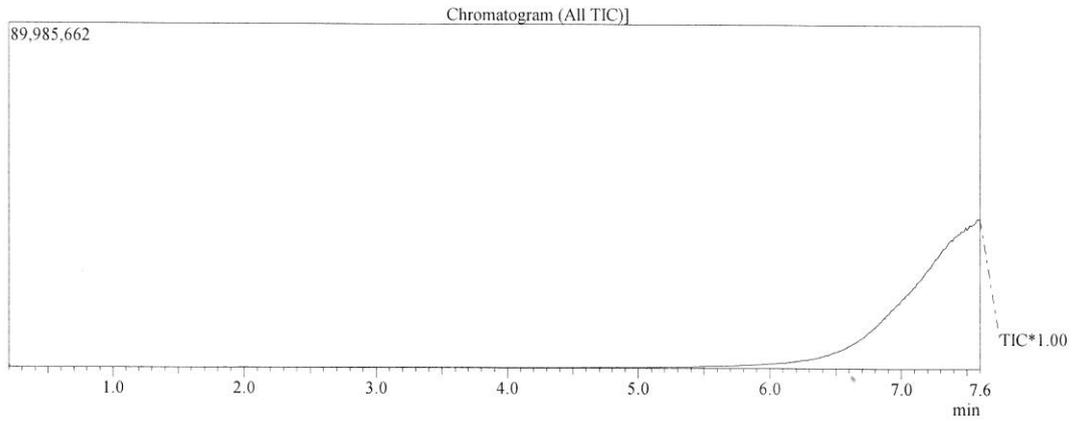
LAD25, umkrist. in EtOH, 25.1.13, Langzeit
 PROTON CDC13 opt/xwinmr brunhofer 50



/Spektren

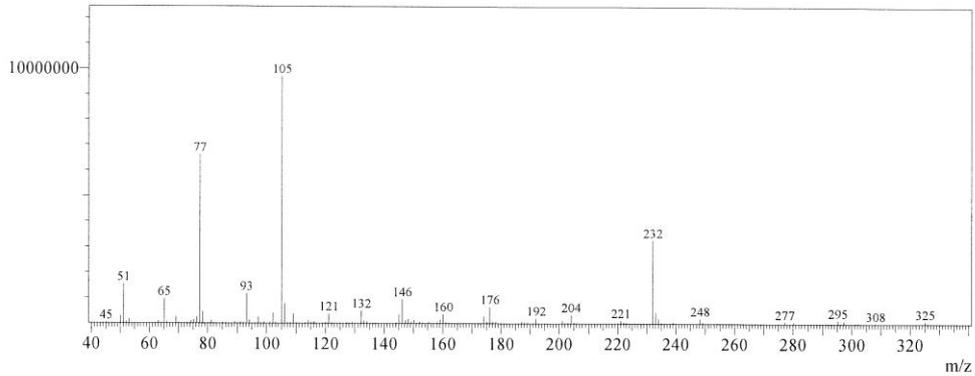


C:\GCMSsolution\Data\Project1\lad25 QGD



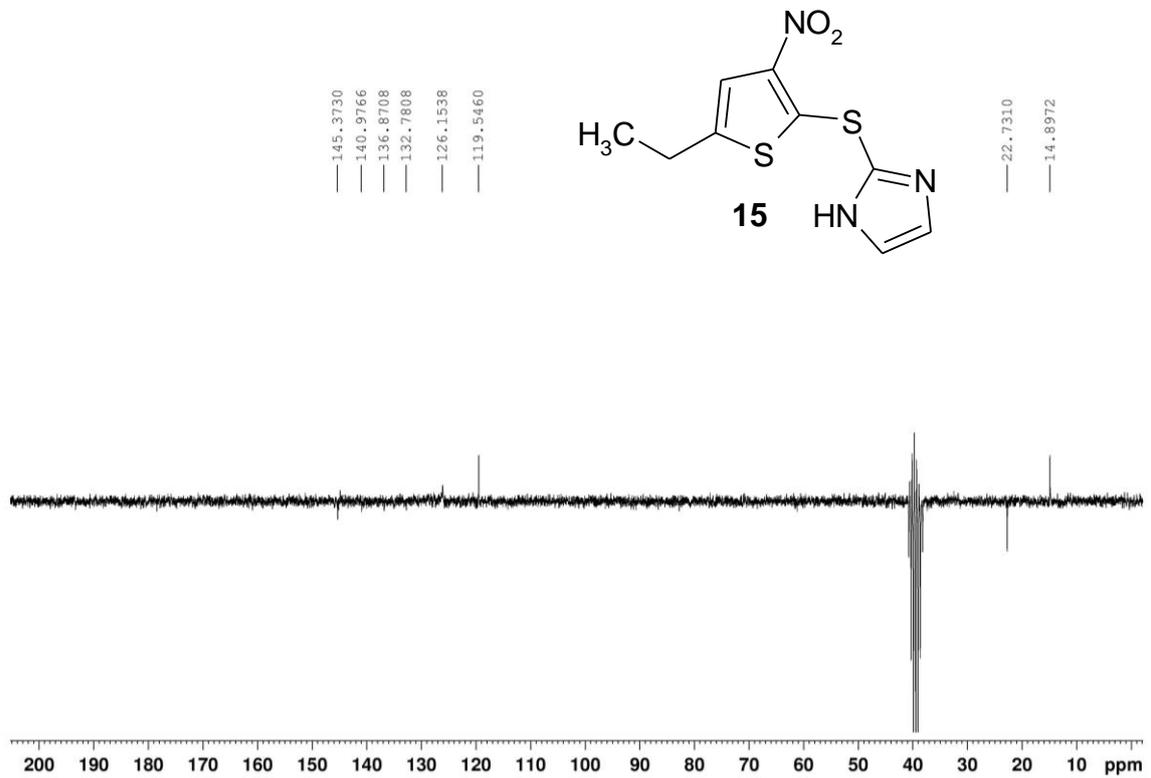
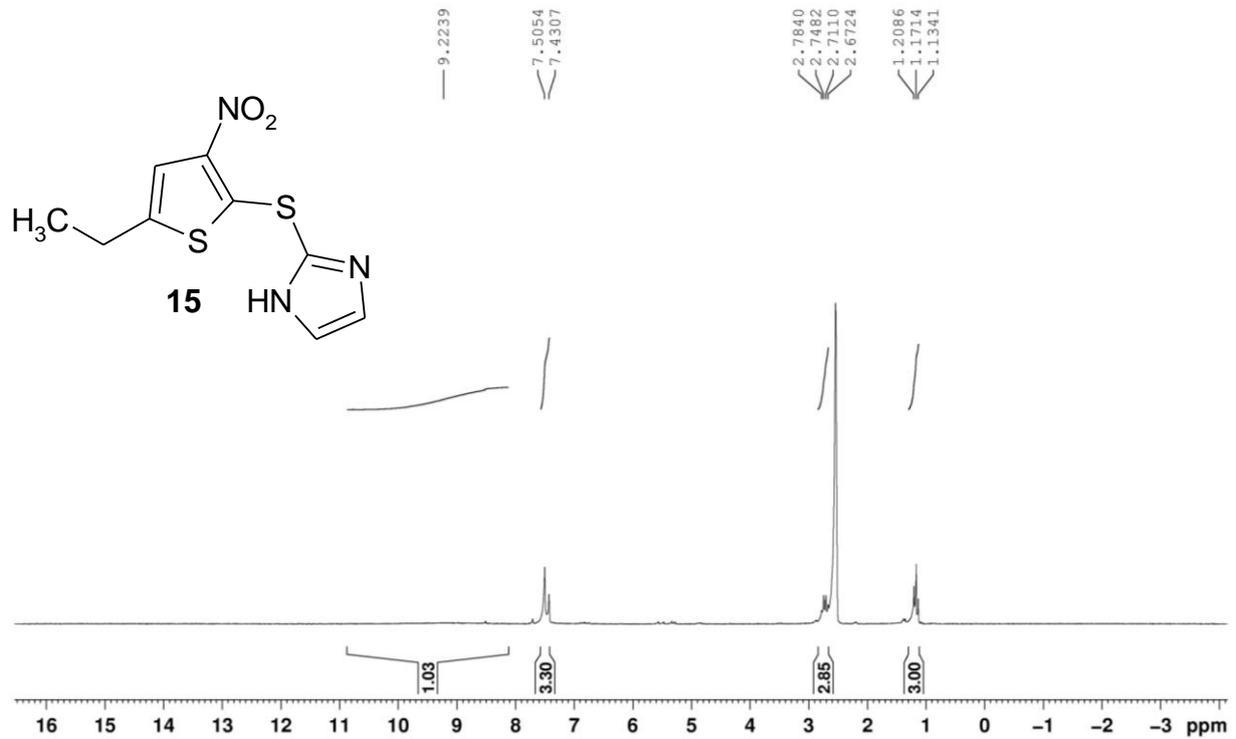
Spectrum

Line#:1 R.Time:7.583(Scan#:887)
MassPeaks:108
RawMode:Single 7.583(887) BasePeak:105.10(9723316)
BG Mode:None

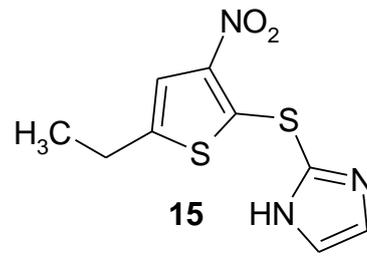


Verbindung 15

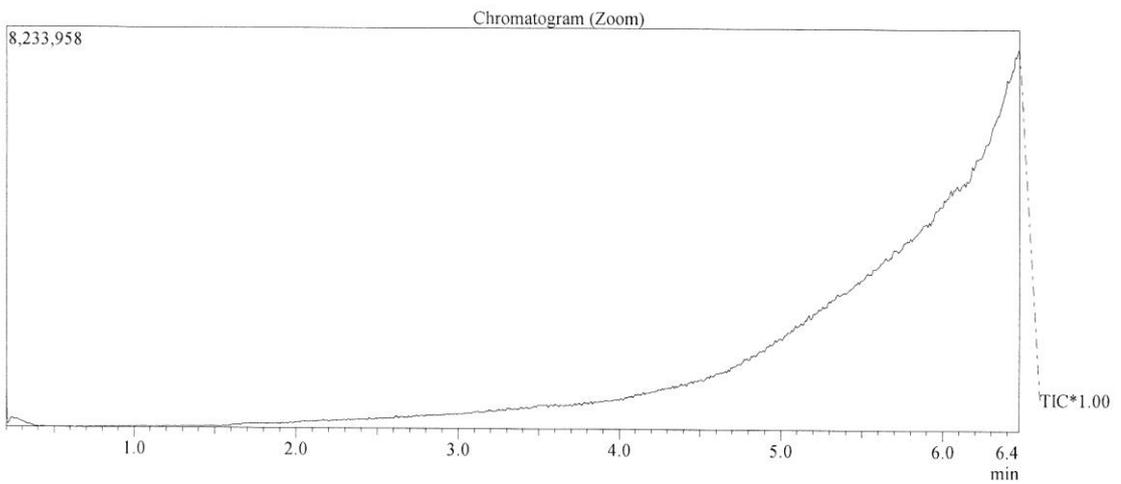
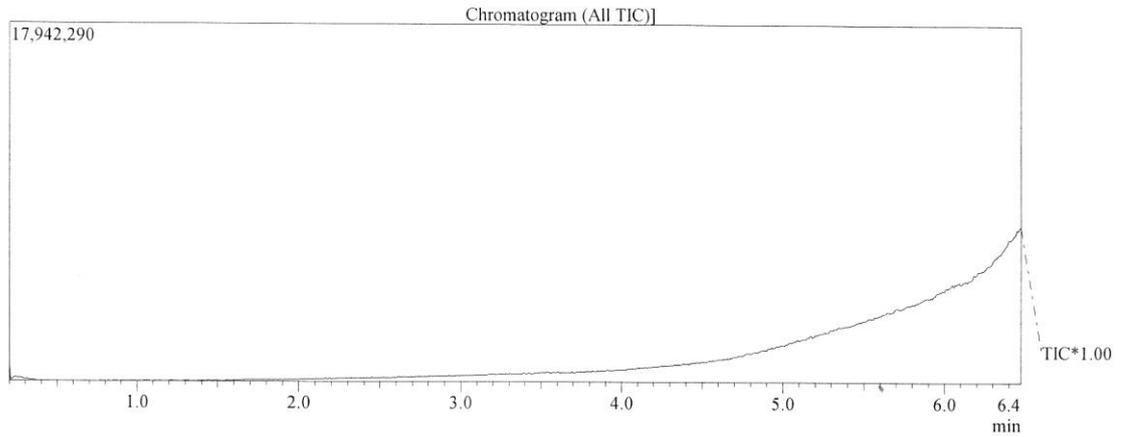
LAD15, umkrist. in 70% EtOH, 6.12.12
PROTON DMSO opt/xwinnmr brunhofer 56



/Spektren

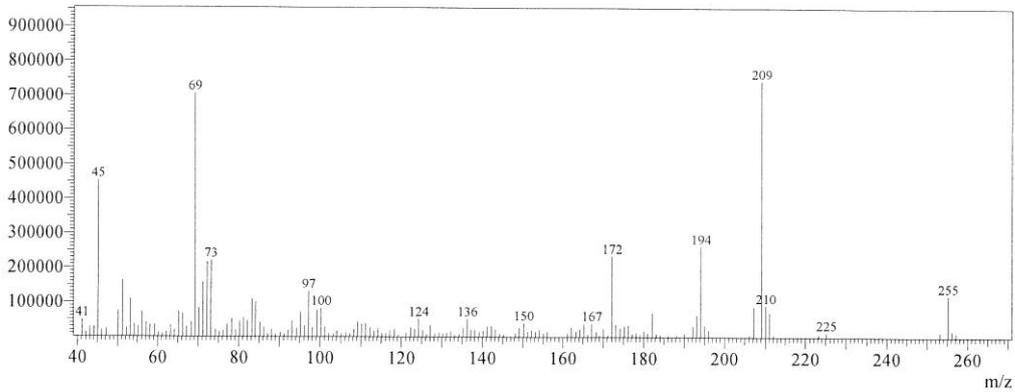


C:\GCMSsolution\Data\Project1\lad15.QGD



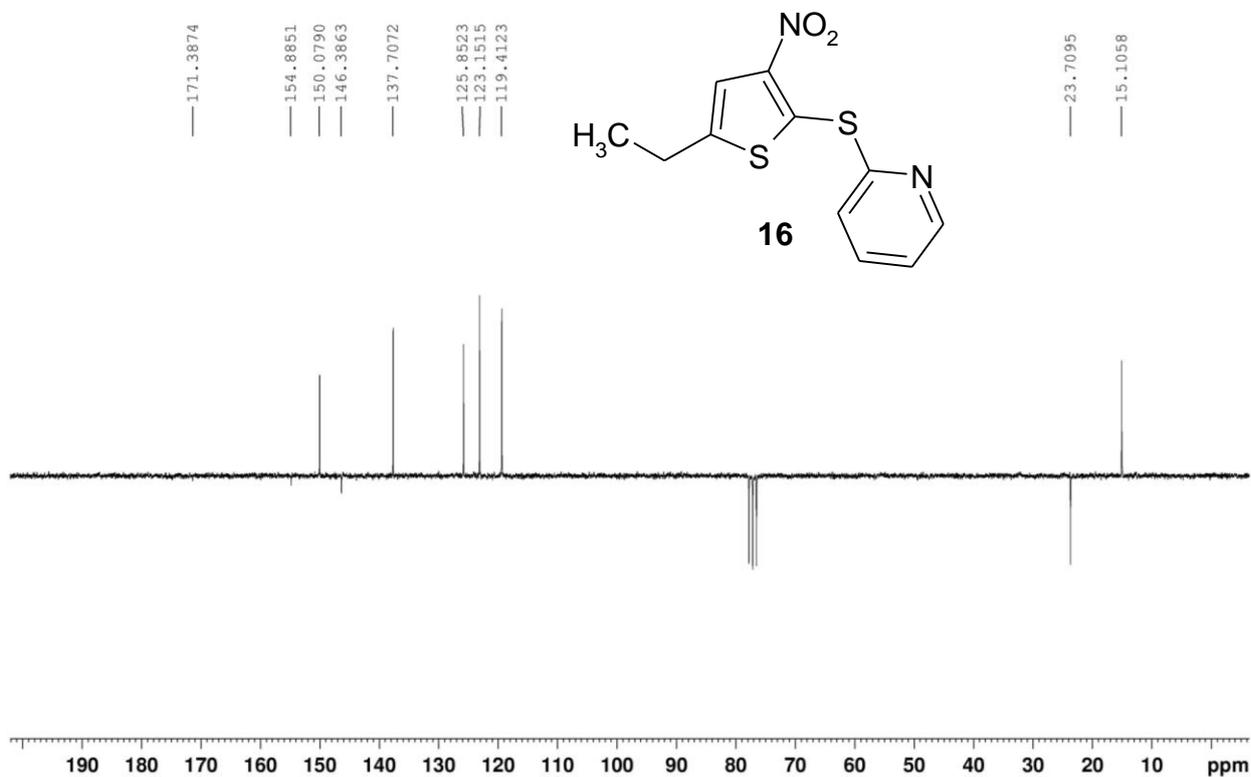
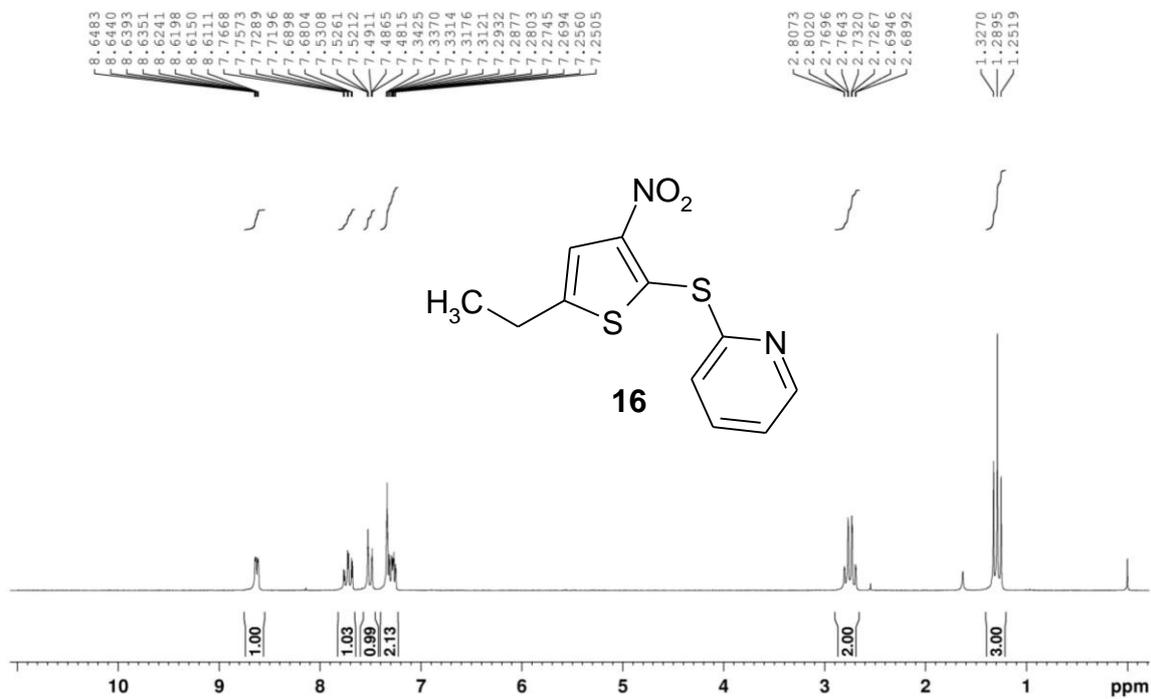
Spectrum

Line#:1 R.Time:6.475(Scan#:754)
MassPeaks:155
RawMode:Single 6.475(754) BasePeak:209.10(745658)
BG Mode:None

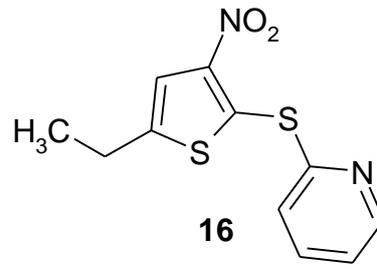


Verbindung 16

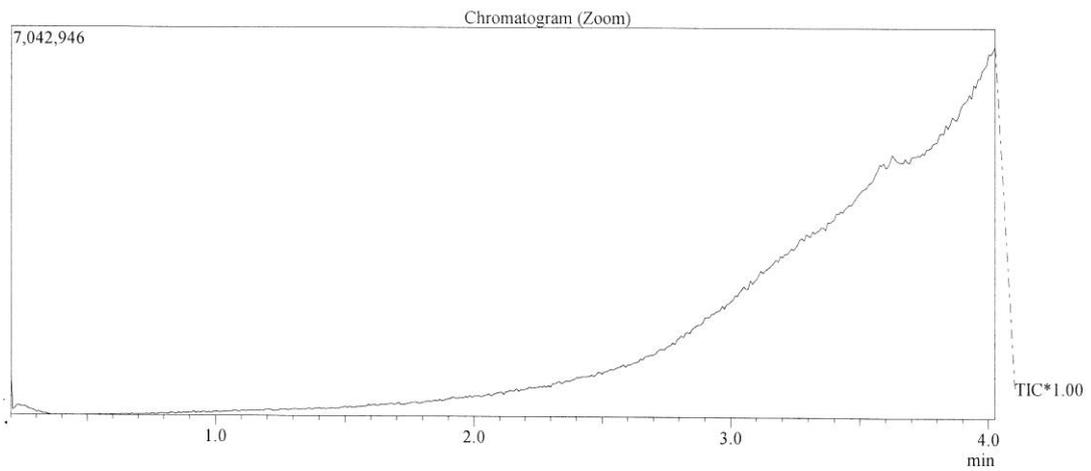
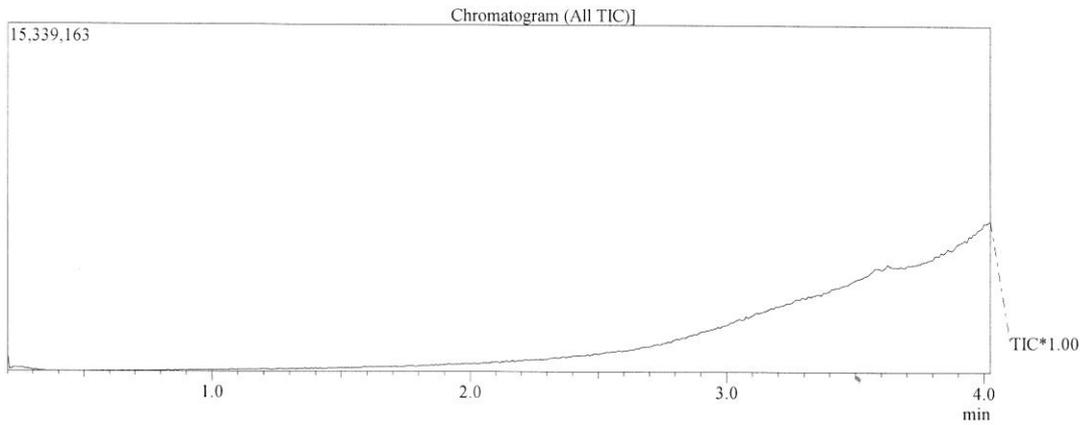
LAD16 umkrist. in EtOH, 10.12.12
 PROTON CDCl3 opt/xwinnmr brunhofer 19



/Spektren

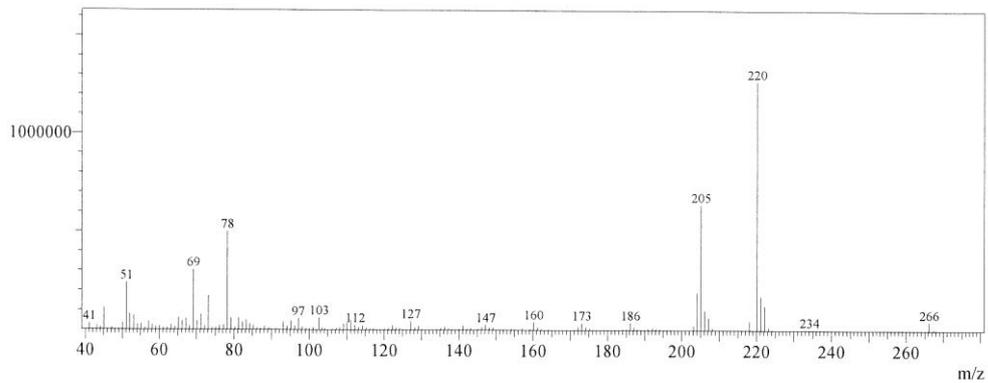


C:\GCMSsolution\Data\Project1\lad16.QGD



Spectrum

Line#:1 R.Time:4.025(Scan#:460)
MassPeaks:138
RawMode:Single 4.025(460) BasePeak:220.15(1272395)
BG Mode:None

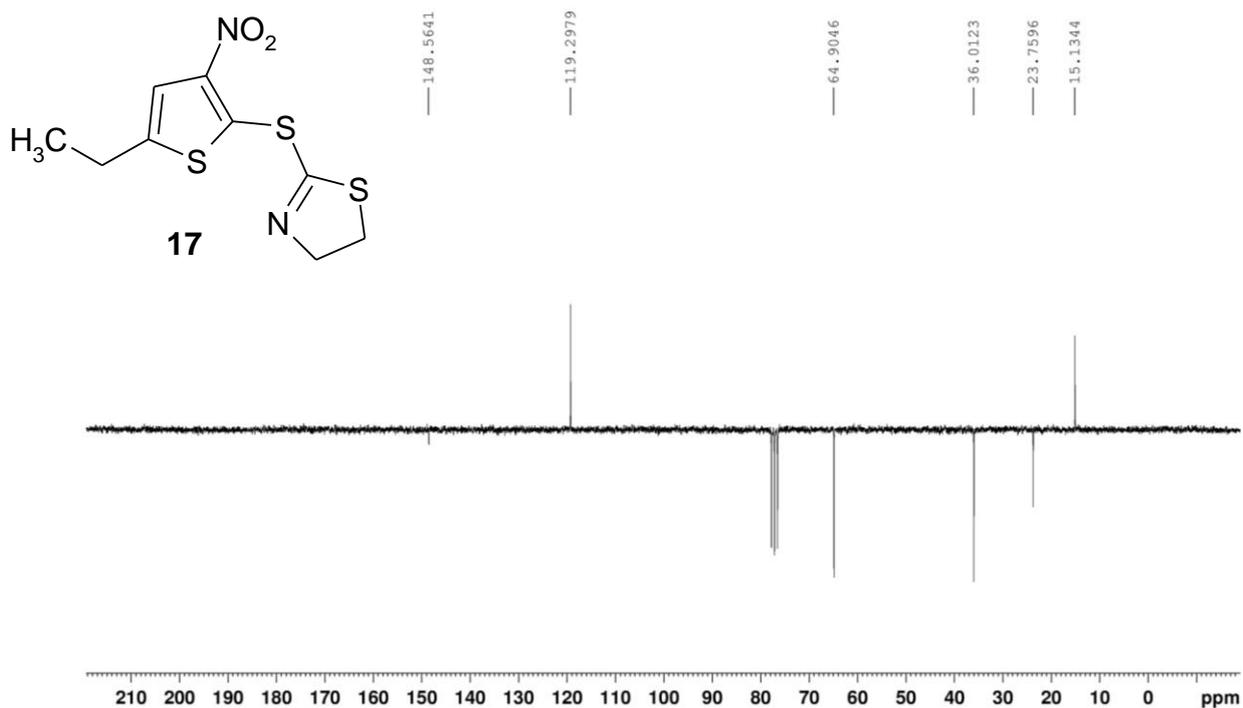
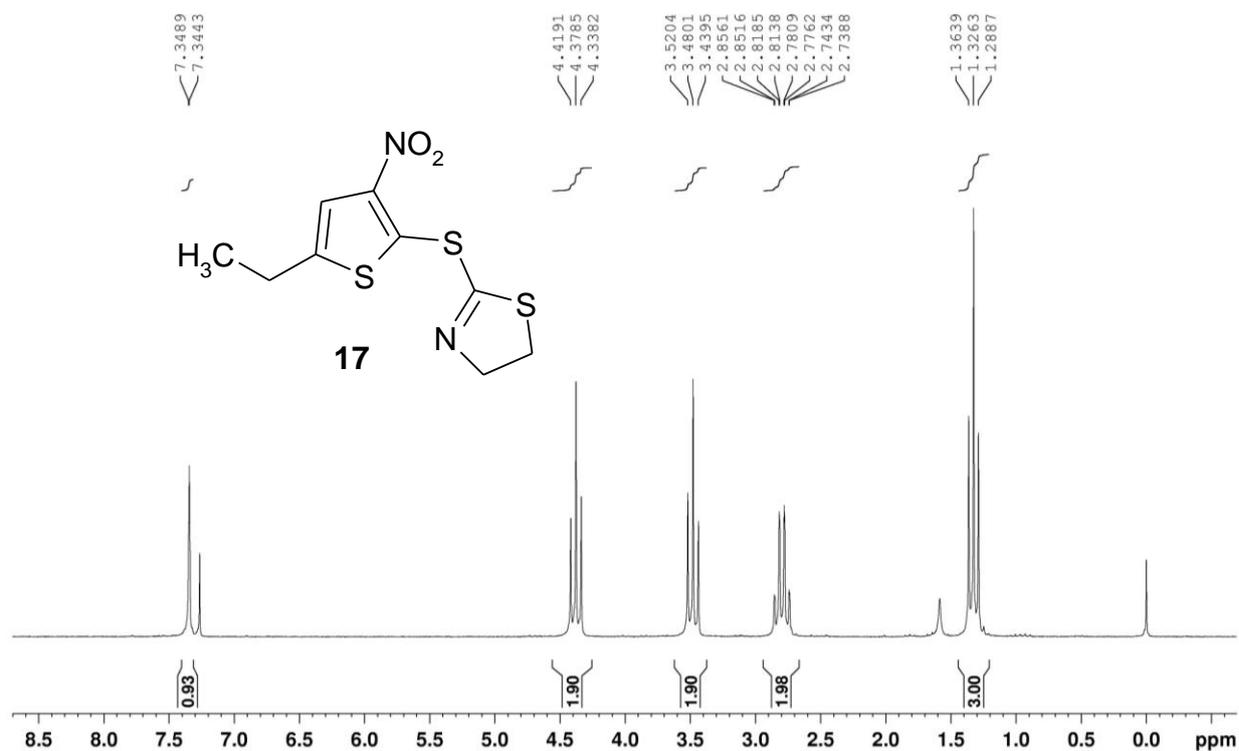


Verbindung 17

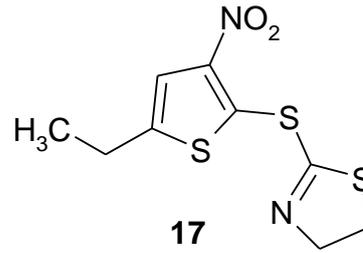
LAD18 umkrist. in EtOH, 18.12.12

Langzeit

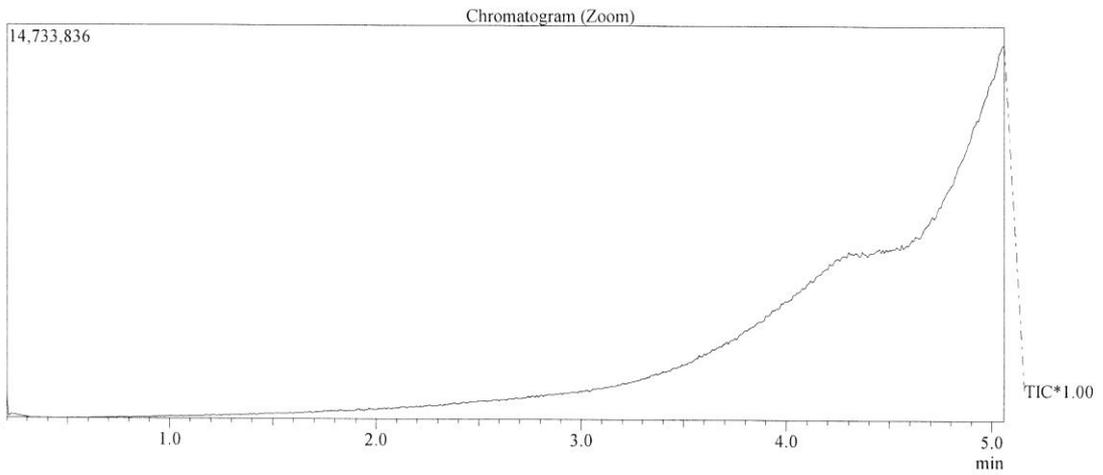
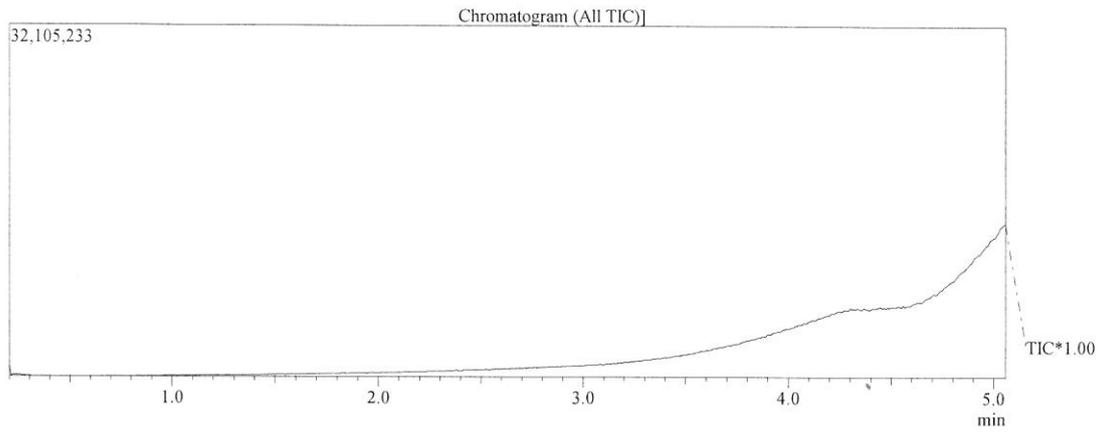
PROTON CDC13 opt/xwinmr brunhofer 10



/Spektren

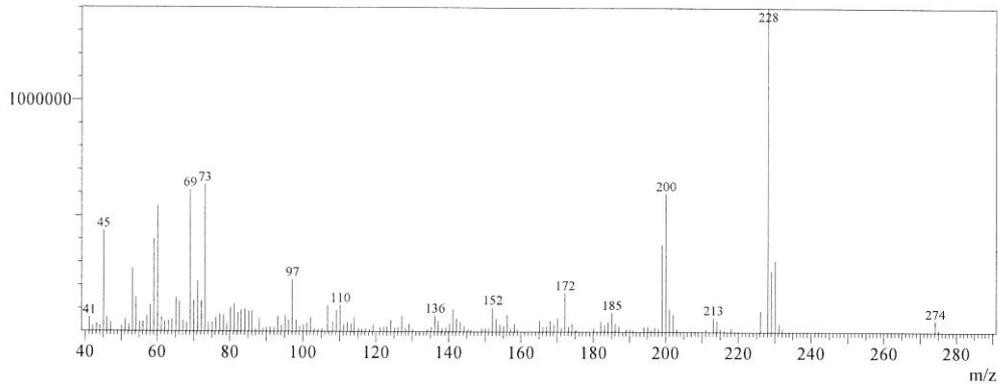


C:\GCMSsolution\Data\Project1\lad18db.QGD



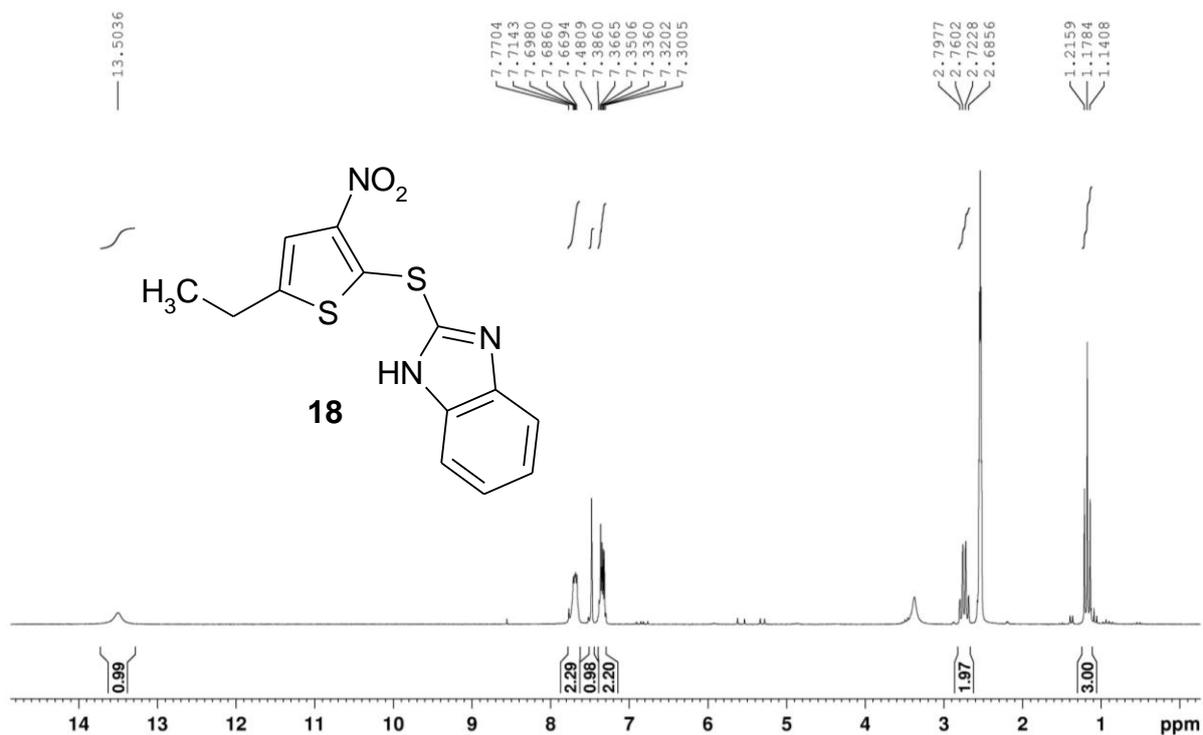
Spectrum

Line#:1 R.Time:5.058(Scan#:584)
MassPeaks:155
RawMode:Single 5.058(584) BasePeak:228.15(2187352)
BG Mode:None

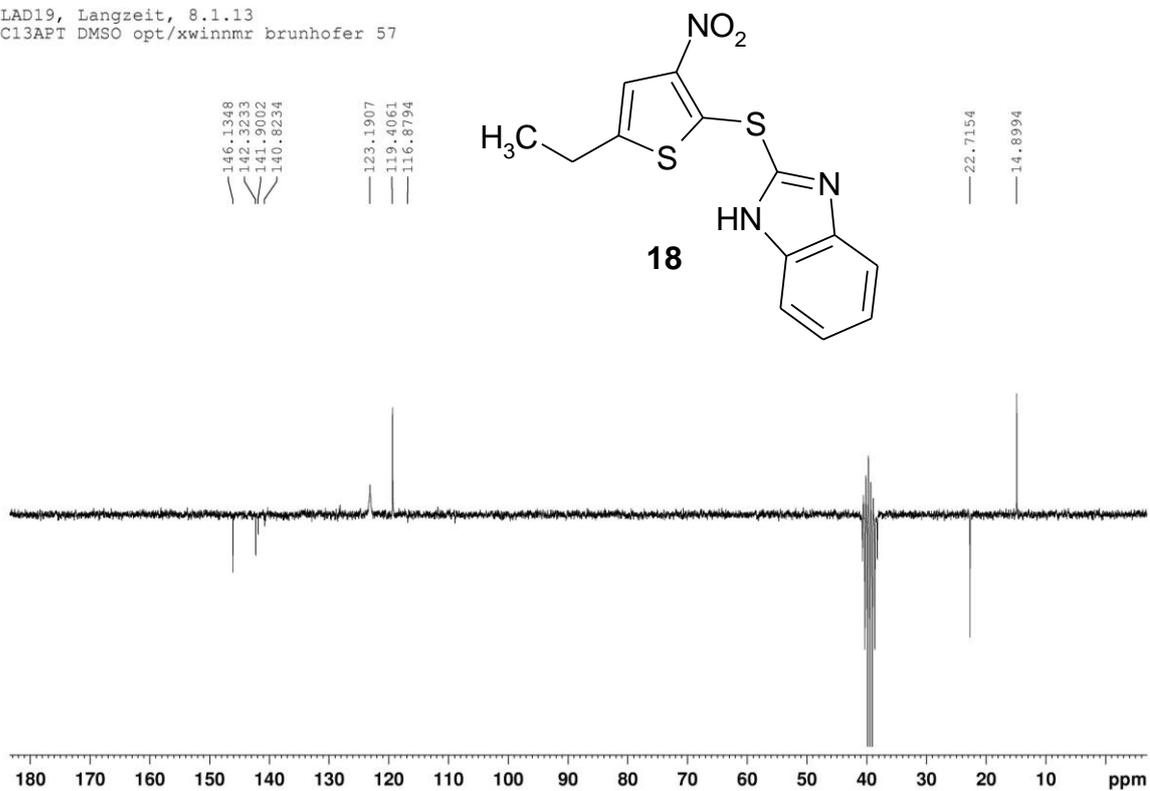


Verbindung 18

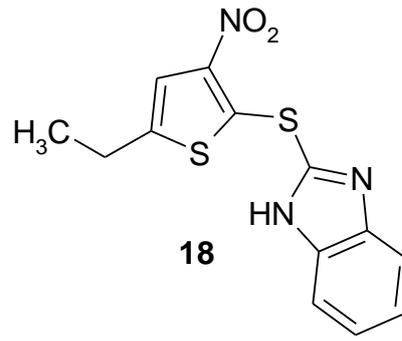
LAD19, Langzeit, 8.1.13
 PROTON DMSO opt/xwinnmr brunhofer 57



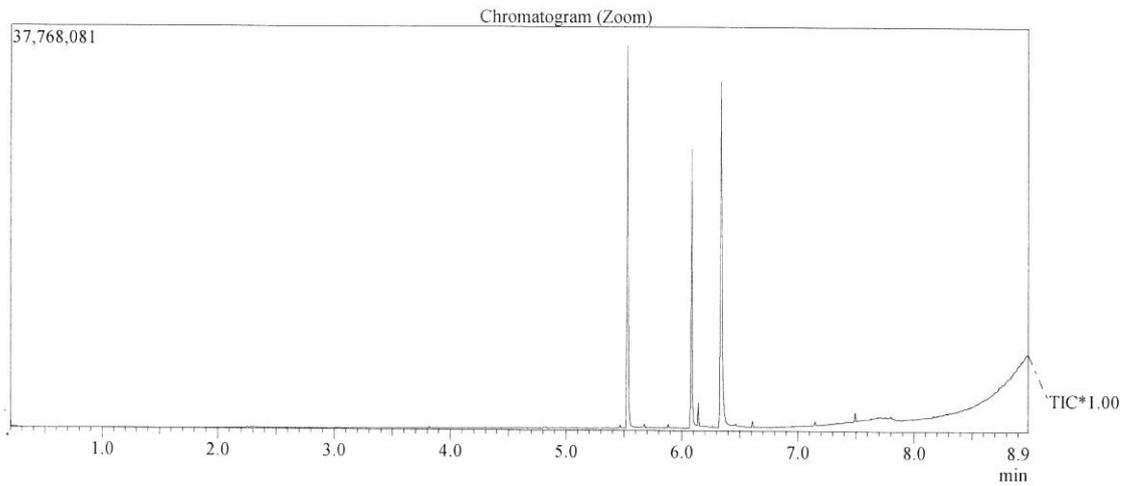
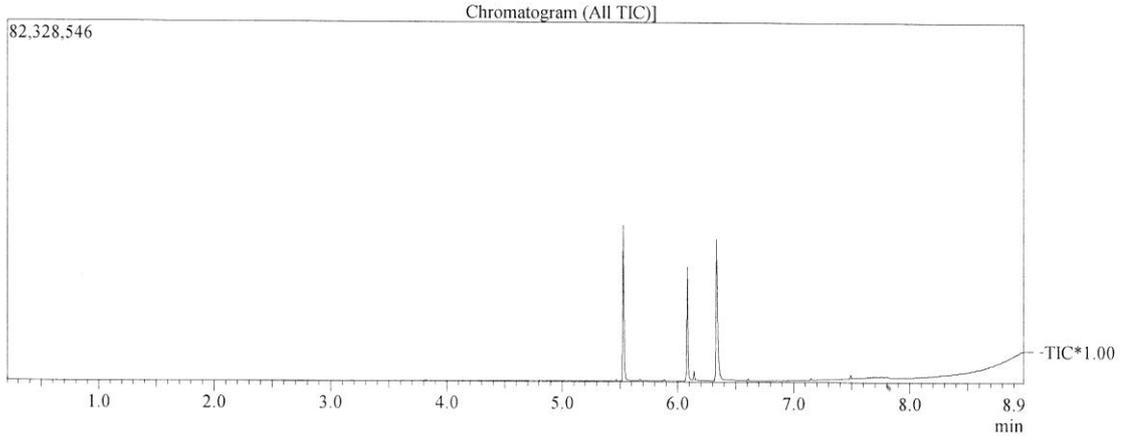
LAD19, Langzeit, 8.1.13
 C13APT DMSO opt/xwinnmr brunhofer 57



/Spektren

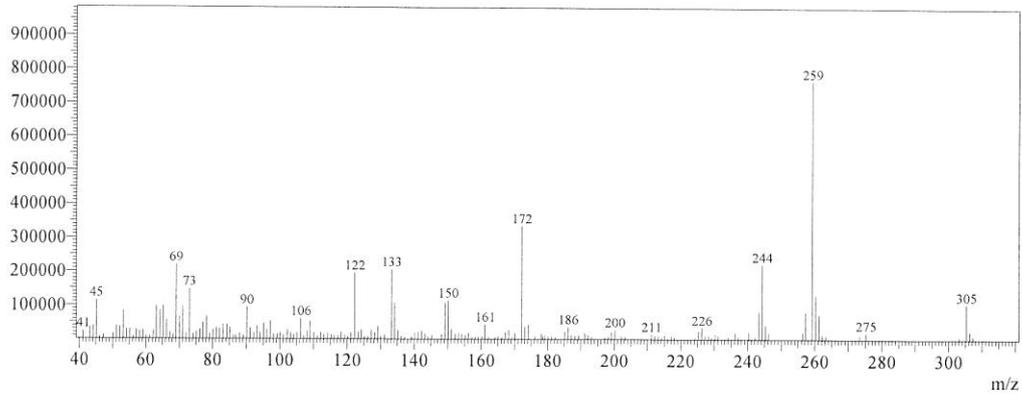


C:\GCMSsolution\Data\Project1\lad19.QGD

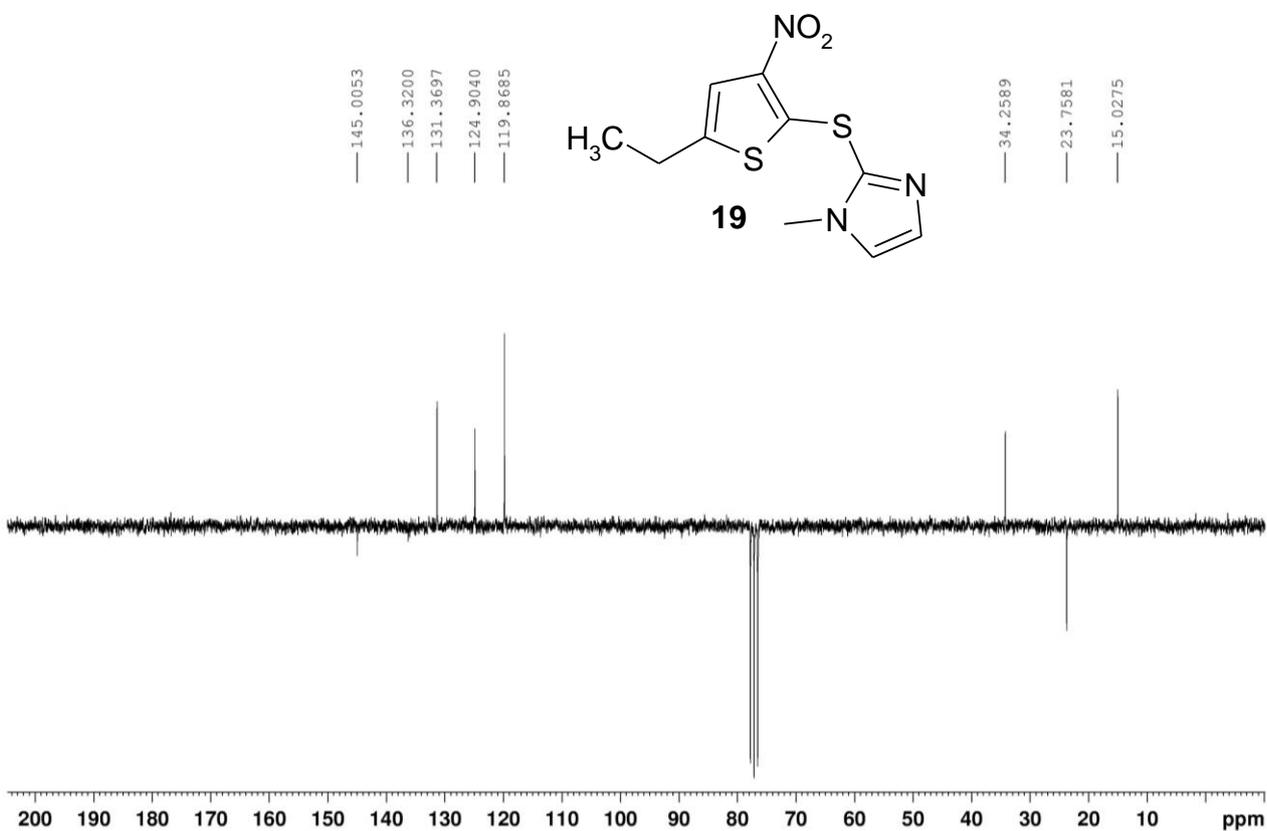
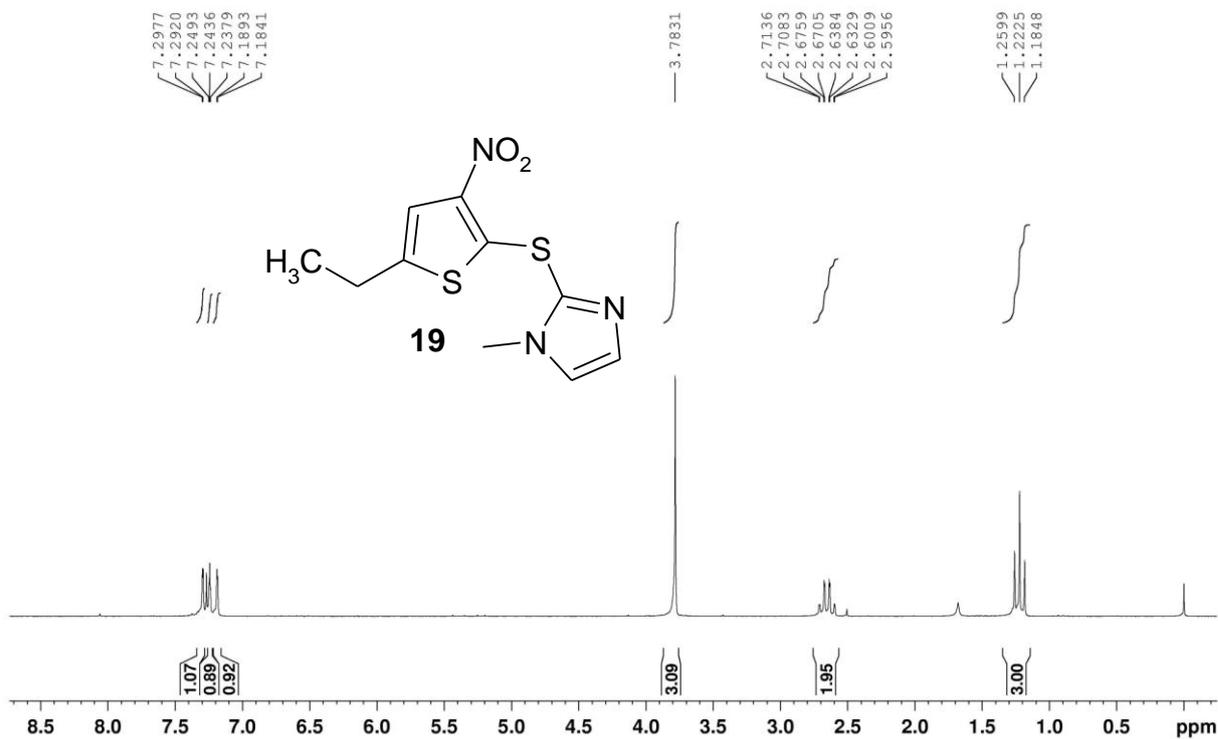


Spectrum

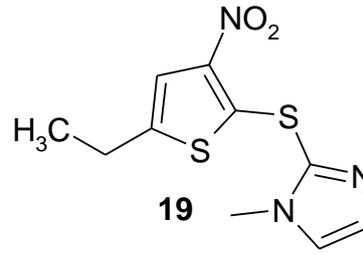
Line#:1 R. Time:8.975(Scan#:1054)
MassPeaks:183
RawMode:Single 8.975(1054) BasePeak:259.20(767593)
BG Mode:None



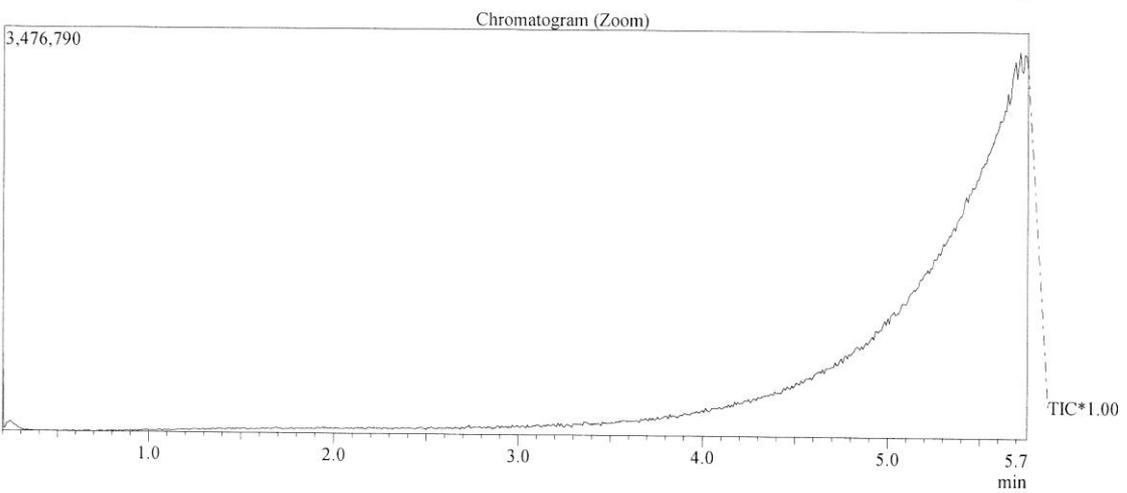
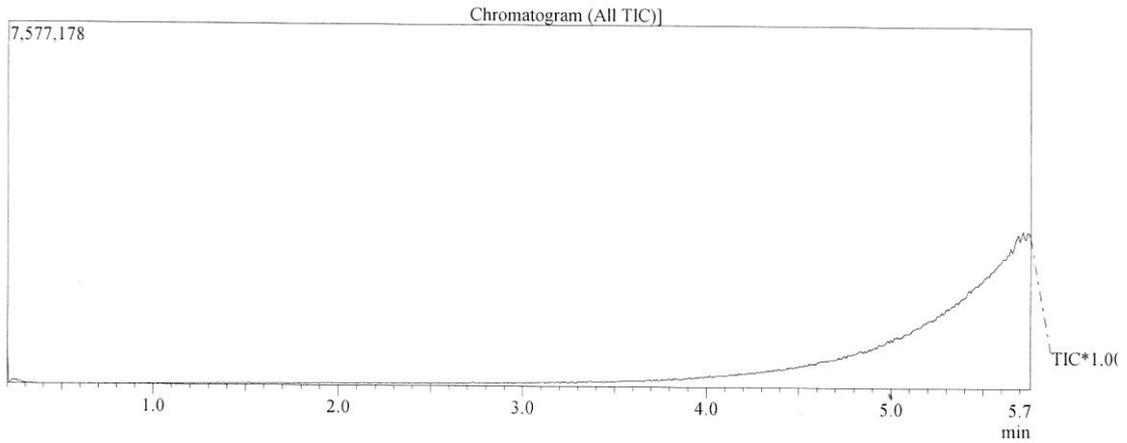
Verbindung 19



/Spektren

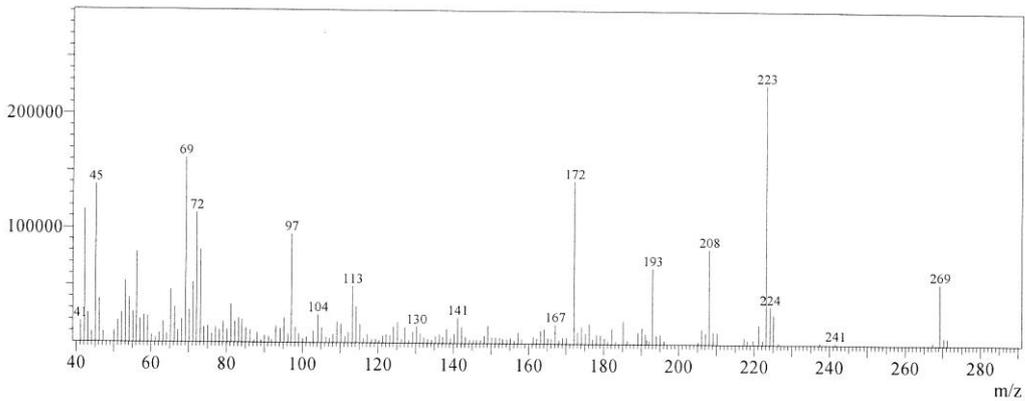


C:\GCMSsolution\Data\Project1\lad20.QGD



Spectrum

Line#:1 R.Time:5.750(Scan#:667)
MassPeaks:169
RawMode:Single 5.750(667) BasePeak:223.15(227382)
BG Mode:None



7 Literaturverzeichnis

Gholamreza, D., Handermann, M., Sonntag, H.-G., & Zöller, L. (2012). *Lekixon der Infektionskrankheiten des Menschen*. 4. Aufl. Berlin: Springer, 175

Kayser, F., Böttger, E., Zinkernagel, R., Haller, O., Eckert, J., & Deplazes, P. (2010). *Medizinische Mikrobiologie*. 12. Aufl. München: Thieme, 351-357

Zhu, J., Quyyumi, A.A., Norman, J., Csako, G., Waclawiw, M., Shearer, G.M., Epstein S.E. (2000). *Effects of total pathogen burden on coronary artery disease risk and C-reactive protein levels*.

Sallin, O. (2011). *Early drug discovery approaches to identify compounds affecting Chlamydia pneumonia growth and evaluation of their suitability for further drug development*. PhD thesis, Pharmaceutical Sciences Department of Biosciences Åbo Akademi University Åbo Finland

WHO. (2008). *The global burden of disease: 2004 update*. 1. Aufl. Schweiz: World Health Organization

Hybiske, K., Stephens, R. (2008). *Exit strategies of intracellular pathogens*. *Nat Rev Microbiol*, 6:99-110

Gieffers, J., Rupp, J., Gebert, A., Solbach, W., Klinger, M. (2004). *First-choice antibiotics at subinhibitory concentrations induce persistence of Chlamydia pneumoniae*. *Antimicrob. Agents Chemother*, 48:1402-1405

Hesse, M., Meier, H., Zeeh B. (2012). *Spektroskopische Methoden in der organischen Chemie*. 8. Aufl. Stuttgart: Thieme, 236

Karl, S. (2013). *Synthese mehrfach substituierter Imidazolderivate mit biologischer Aktivität*

8 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Entwicklungszyklus von <i>Chlamydophila pneumoniae</i> während einer akuten Infektion (Salin, 2011)	11
Abbildung 2: Entwicklungszyklus von <i>Chlamydophila pneumoniae</i> während einer persistierenden Infektion (Salin, 2011)	12
Abbildung 3: Zielsetzung: Darstellung unterschiedlich substituierter Thiophenderivate	15
Abbildung 4: Darstellung der Synthese von 5-Acetyl-3-nitrothiophenderivaten	16
Abbildung 5: Darstellung der Synthese von 5-Benzoyl-3-nitrothiophenderivaten	19
Abbildung 6: ¹³ C-NMR Spektrum von Verbindung 8 in CDCl ₃	22
Abbildung 7: Darstellung der Synthese von 5-Ethyl-3-nitrothiophenderivaten	23
Abbildung 8: Darstellung der Synthese von 5-Benzyl-3-nitrothiophenderivaten	25

9 Curriculum vitae

Name: Julia Elsa Ladenbauer

Geburtsdatum: 19. August 1986

Geburtsort: Linz

Staatsbürgerschaft: Österreich

Ausbildung

Seit 09/2004	Pharmazeutische Universität, Wien, Österreich Studium der Pharmazie
09/2000- 06/2004	Bundesoberstufenrealgymnasium, Perg Schwerpunkt: Kunst und Medien
09/1996--07/2000	Europagymnasium vom guten Hirten, Baumgartenberg
09/1992 - 07/1996	Volksschule, Perg

Bei der Absolvierung der Wahlfächer im Zuge des Studiums der Pharmazie habe ich mein Hauptaugenmerk auf die Phytopharmazie gelegt, da hier mein besonderes Interesse liegt. Ich konnte auch einen Einblick in die TCM gewinnen durch die Teilnahme an der Summerschool in Chengdu 2009.

Während der vorlesungsfreien Zeiten konnte ich einige Praktika in Apotheken absolvieren, welche es mir erlaubten, mein Wissen praktisch umzusetzen.